(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7685735号
(P7685735)

(45)発行日　令和7年5月30日(2025.5.30)

(24)登録日　令和7年5月22日(2025.5.22)

(51)国際特許分類		FI		
C12N 15/62 (2006.01)		C12N	15/62	Z
A61K 35/17 (2025.01)		A61K	35/17	
A61K 35/545 (2015.01)		A61K	35/545	
A61K 38/16 (2006.01)		A61K	38/16	
A61K 38/19 (2006.01)		A61K	38/19	

請求項の数　18　（全365頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-529518(P2019-529518)
(86)(22)出願日　平成29年12月2日(2017.12.2)
(65)公表番号　特表2020-500530(P2020-500530A)
(43)公表日　令和2年1月16日(2020.1.16)
(86)国際出願番号　PCT/US2017/064379
(87)国際公開番号　WO2018/102795
(87)国際公開日　平成30年6月7日(2018.6.7)
審査請求日　令和2年12月2日(2020.12.2)
審判番号　不服2023-5550(P2023-5550/J1)
審判請求日　令和5年4月6日(2023.4.6)
(31)優先権主張番号　62/429,619
(32)優先日　平成28年12月2日(2016.12.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
最終頁に続く

(73)特許権者　524099175
アンヘレス 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 ９１６０２ カリフォルニア州、トルーカ レイク、アーコラ アベニュー ４６０６
(74)代理人　110002572
弁理士法人平木国際特許事務所
(72)発明者　チャウダリ，プリート，エム．
アメリカ合衆国 ９１６０２ カリフォルニア州，トルカ レイク，アーコラ アベニュー ４６０６
合議体
審判長　加々美 一恵
審判官　小暮 道明
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　合成免疫受容体およびその使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

Ｔ細胞受容体定常鎖のヘテロ二量体を含む少なくとも１つの合成免疫受容体（ＳＩＲ）をコードする少なくとも１つの組換えポリヌクレオチドであって、

前記少なくとも１つのＳＩＲは、

（ａ）Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）定常鎖であって、

（ｉ）任意選択のアクセサリーモジュールを含んでもよい、Ｔ細胞受容体α定常鎖（Ｃα）またはその変異体、および

（ｉｉ）任意選択のアクセサリーモジュールを含んでもよい、Ｔ細胞受容体β１またはβ２定常鎖（Ｃβ１またはＣβ２）またはその変異体

から成る群から選択されるアミノ酸配列を有するＴ細胞受容体定常鎖と、

（ｂ）任意選択のリンカーと、

（ｃ）（ａ）の１つまたは両方のＴ細胞受容体定常鎖に連結された１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインであって、

（１）抗体、

（２）抗体断片（例えば、Ｆｖ、Ｆａｂ、（Ｆａｂ’）２）、

（３）所定の標的抗原に対して特異的な抗体の重鎖可変ドメイン（ｖＨドメイン）またはその断片および軽鎖可変ドメイン（ｖＬドメイン）またはその断片であって、前記ｖＨおよびｖＬドメインまたはその断片の一方が、（ａ）のＴＣＲ定常鎖の一方に付いており、前記ｖＨおよびｖＬドメインまたはその断片の他方が、（ａ）のＴＣＲ定常鎖の他方

に付いている、ｖＨドメインまたはその断片およびｖＬドメインまたはその断片、
（４）単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）またはその断片、
（５）単一ドメイン抗体（ＳＤＡＢ）またはその断片、
（６）ラクダ科動物由来ＶＨＨドメインまたはその断片、
（７）抗体の単量体可変領域、
（８）ＤＡＲＰＩＮ、アフィボディ、アフィリン、アドネクチン、アフィチン、オーボディ、リピボディ、フィノマー、アルファボディ、アビマー、アトリマー、センチリン、プロネクチン、アンチカリン、クニッツドメイン、アルマジロリピートタンパク質またはそれらの断片から選択される、非免疫グロブリン抗原結合スカフォールド、
（９）受容体またはその断片、
（１０）リガンドまたはその断片、
（１１）二重特異性の抗体、二重特異性の抗体断片、二重特異性のｓｃＦＶ、二重特異性のｖＨＨ、二重特異性のＳＤＡＢ、二重特異性の非免疫グロブリン抗原結合スカフォールド、二重特異性の受容体、または二重特異性のリガンド、および
（１２）自己抗原またはその断片、
から成る群から選択される１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインと、
を含み、
前記合成免疫受容体は、ヒトリンパ球で発現した場合に、リンパ球の表面上の２つの鎖で、前記抗原結合ドメインおよび前記Ｔ細胞受容体定常鎖の両方を発現し、その結果、前記発現した抗原結合ドメインがその抗原に結合した際に、リンパ球が、活性化、増殖、サイトカインを分泌および／または標的細胞の死滅を調整（誘発または抑制）するようにトリガーされ且つＭＨＣ拘束性またはＭＨＣ非拘束性の抗体タイプ特異性を有し、
前記少なくとも１つのＳＩＲは、
以下の（ｉ）および（ｉｉ）、または以下の（ｉ）および（ｉｉｉ）の二量体の組み合わせであって、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）定常鎖は、
（ｉ）配列番号３０１０と少なくとも８０％同一であり且つ任意選択で４８、６１、９１、９２、９３および／または９４の位置に１つ以上の変異を有するアミノ酸配列であって、任意選択のアクセサリーモジュールを含んでもよいアミノ酸配列、および
（ｉｉ）配列番号３０２４と少なくとも８０％同一であり且つ任意選択で１８、２２、５７、７９、１３３、１３６および／または１３９の位置に１つ以上の変異を有するアミノ酸配列であって、任意選択のアクセサリーモジュールを含んでもよいアミノ酸配列、または
（ｉｉｉ）配列番号３０２５と少なくとも８０％同一であり且つ任意選択で１８、２２、５７、７９、１３３、１３６および／または１３９の位置に１つ以上の変異を有するアミノ酸配列であって、任意選択のアクセサリーモジュールを含んでもよいアミノ酸配列から成る群から選択されるアミノ酸配列を有する、（ｉ）および（ｉｉ）、または（ｉ）および（ｉｉｉ）の二量体の組み合わせ
を含む、組換えポリヌクレオチド。
【請求項２】
（ａ）のＴＣＲ定常鎖をコードするポリヌクレオチドは、ＴＣＲ定常鎖の発現および／または対形成を向上させる変異であって内因性Ｔ細胞受容体鎖との対形成を減少させる変異を含む、請求項１に記載の組換えポリヌクレオチドであって、
前記変異は、
（ｉ）コドン最適化、
（ｉｉ）配列番号７３０～７４３の核酸配列に対して１～４０のアミノ酸置換または変異を有する核酸配列または配列番号７３０～７４３の核酸配列に少なくとも７０％同一の配列であって、ＴＣＲβ１またはＴＣＲβ２鎖と二量体化可能な配列、
（ｉｉｉ）配列番号７４４～７６５の核酸配列に対して１～４０のアミノ酸置換または変異を有する核酸配列または配列番号７４４～７６５の核酸配列に少なくとも７０％同一の配列であって、ＴＣＲα鎖と二量体化可能な配列

からなる群から選択される、組換えポリヌクレオチド。
【請求項３】
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ＣＤ１９；ＣＤ５；ＣＤ１２３；ＣＤ２２；ＣＤ３０；ＣＤ１７１；ＭＰＬ（ＴＰＯ－Ｒまたはトロンボポエチン受容体）；ＣＳ－１（ＣＤ２サブセット１、ＣＲＡＣＣ、ＳＬＡＭＦ７、ＣＤ３１９、および１９Ａ２４とも呼ばれる）；Ｃ型レクチン様分子１（ＣＬＬ－１またはＣＬＥＣＬ１）；ＣＤ３３；上皮増殖因子受容体バリアントＩＩＩ（ＥＧＦＲｖｉｉｉ）；ガングリオシドＧ２（ＧＤ２）；ガングリオシドＧＤ３；ＴＮＦ受容体ファミリーメンバーＢ細胞成熟（ＢＣＭＡ）；Ｔｎ抗原（（Ｔｎ　Ａｇ）または（ＧａｌＮＡｃα－Ｓｅｒ／Ｔｈｒ））；前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）；受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体１（ＲＯＲ１）；ＦＭＳ様チロシンキナーゼ３（ＦＬＴ３）；腫瘍関連糖タンパク質７２（ＴＡＧ７２）；ＣＤ３８；ＣＤ４４ｖ６；急性白血病またはリンパ腫で発現するが造血前駆細胞では発現しないグリコシル化ＣＤ４３エピトープ；非造血器癌で発現するグリコシル化ＣＤ４３エピトープ；癌胎児性抗原（ＣＥＡ）；上皮細胞接着分子（ＥＰＣＡＭ）；Ｂ７Ｈ３（ＣＤ２７６）；ＫＩＴ（ＣＤ１１７）；インターロイキン１３受容体サブユニットアルファ２（ＩＬ－１３Ｒａ２またはＣＤ２１３Ａ２）；メソテリン；インターロイキン１１受容体α（ＩＬ－１１Ｒａ）；前立腺幹細胞抗原（ＰＳＣＡ）；血管内皮増殖因子受容体２（ＶＥＧＦＲ２）；ルイス（Ｙ）抗原；ＣＤ２４；血小板由来増殖因子受容体ベータ（ＰＤＧＦＲ－β）；ステージ特異的胎児抗原４（ＳＳＥＡ－４）；ＣＤ２０；葉酸受容体α；受容体チロシンプロテインキナーゼＥＲＢＢ２（Ｈｅｒ２／ｎｅｕ）；ムチン１、細胞表面関連（ＭＵＣ１）；上皮細胞増殖因子受容体（ＥＧＦＲ）；神経細胞接着分子（ＮＣＡＭ）；炭酸脱水酵素ＩＸ（ＣＡＩＸ）；チロシナーゼ；フコシルＧＭ１；シアリルルイス接着分子（ｓＬｅ）；ガングリオシドＧＭ３；トランスグルタミナーゼ５（ＴＧＳ５）；高分子量黒色腫関連抗原（ＨＭＷＭＡＡ）；クローディン６（ＣＬＤＮ６）；甲状腺刺激ホルモン受容体（ＴＳＨＲ）；Ｇタンパク質共役受容体クラスＣグループ５メンバーＤ（ＧＰＲＣ５Ｄ）；染色体Ｘオープンリーディングフレーム６１（ＣＸＯＲＦ６１）；ＣＤ９７；ＣＤ１７９ａ；未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）；乳腺分化抗原（ＮＹ－ＢＲ－１）；ウィルムス腫瘍タンパク質（ＷＴ１）；癌／精巣抗原１（ＮＹ－ＥＳ０－１）；黒色腫関連抗原１（ＭＡＧＥ－Ａ１）；Ｔ細胞によって認識される黒色腫抗原１（ＭｅｌａｎＡまたはＭＡＲＴＩ）；ラット肉腫（Ｒａｓ）変異体；ヒトテロメラーゼ逆転写酵素（ｈＴＥＲＴ）；ヒト乳頭腫ウイルスＥ６（ＨＰＶ　Ｅ６）；ヒト乳頭腫ウイルスＥ７（ＨＰＶ　Ｅ７）；ＣＤ７９ａ；ＣＤ７９ｂ；ＣＤ７２；白血球関連免疫グロブリン様受容体１（ＬＡＩＲ１）；Ｃ型レクチンドメインファミリー１２メンバーＡ（ＣＬＥＣ１２Ａ）；ＥＧＦ様モジュール含有ムチン様ホルモン受容体様２（ＥＭＲ２）；リンパ球抗原７５（ＬＹ７５）；グリピカン３（ＧＰＣ３）；Ｆｃ受容体様５（ＦＣＲＬ５）；免疫グロブリンλ様ポリペプチド１（ＩＧＬＬ１）；ＭＰＬ；ビオチン；ｃ－ＭＹＣエピトープタグ；ＣＤ３４；ＬＡＭＰ１　ＴＲＯＰ２；ＧＦＲａｌｐｈａ４；ＣＤＨ１７；ＣＤＨ６；ＣＤＨ１９；ＣＤ２００Ｒ；Ｓｌｅａ（ＣＡ１９．９；シアリルルイス抗原）フコシルＧＭ１；ＰＴＫ７；ＣＤＨ１－ＣＤ３２４；ＤＬＬ３；ＣＤ２７６／Ｂ７Ｈ３；ＩＬ１１Ｒａ；ＩＬ１３Ｒａ２；ＣＤ１７９ｂ－ＩＧＬｌ１；ＡＬＫ　ＴＣＲγ－δ；ＮＫＧ２Ｄ；ＣＤ３２（ＦＣＧＲ２Ａ）；ＣＳＰＧ４－ＨＭＷ－ＭＡＡ；Ｔｉｍｌ－／ＨＶＣＲ１；ＣＳＦ２ＲＡ（ＧＭ－ＣＳＦＲα）；ＴＧＦβＲ２；ＶＥＧＦＲ２／ＫＤＲ；ルイスＡｇ；ＴＣＲβ１鎖；ＴＣＲβ２鎖；ＴＣＲγ鎖；ＴＣＲδ鎖；ＦＩＴＣ；黄体化ホルモン受容体（ＬＨＲ）；卵胞刺激ホルモン受容体（ＦＳＨＲ）；絨毛性性腺刺激ホルモン受容体（ＣＧＨＲ）；ＣＣＲ４；ＧＤ３；ＳＬＡＭＦ６；ＳＬＡＭＦ４；ＨＩＶ１エンベロープ糖タンパク質；ＨＴＬＶ１－Ｔａｘ；ＣＭＶｐｐ６５；ＥＢＶ－ＥＢＮＡ３ｃ；インフルエンザＡヘマグルチニン（ＨＡ）；ＧＡＤ；ＰＤＬ１；グアニリルシクラーゼＣ（ＧＣＣ）；ＫＳＨＶ－Ｋ８．１タンパク質；ＫＳＨＶ－ｇＨタンパク質；デスモグレイン３（Ｄｓｇ３）に対する自己抗体；デスモグレイン１（Ｄｓｇ１）に対する自己抗体；ＨＬＡ－Ａ２；ＨＬＡ－Ｂ；ＨＬＡ－Ｃ；ＨＬＡ－ＤＰ；ＨＬＡ－ＤＭ；ＨＬＡ－ＤＯＡ；ＨＬＡ－Ｄ

ＯＢ；ＨＬＡ－ＤＱ；ＨＬＡ－ＤＲ；ＨＬＡ－Ｇ；ＩＧＥ；ＣＤ９９；Ｌｙｍ１；Ｌｙｍ２；ＲＡＳ　Ｇ１２Ｖ；組織因子１（ＴＦ１）；ＡＦＰ；ＧＰＲＣ５Ｄ；クローディン１８．２（ＣＬＤ１８Ａ２またはＣＬＤＮ１８Ａ．２）；ＳＴＥＡＰ１；ＬＩＶ１；ＮＥＣＴＩＮ－４；ＣＲＩＰＴＯ；ＧＰＡ３３；ＢＳＴ１／ＣＤ１５７；低コンダクタンス塩素イオンチャネル；およびＴＮＴ、から成る群から選択される疾患関連抗原のうちの１つ以上に結合する、請求項１に記載の組み換えポリヌクレオチド。

【請求項４】

前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、

（ｉ）配列番号２２６～４００または１０２０３～１０３２１のうちのいずれか１つの配列またはそれと少なくとも９８％同一の配列を有するポリヌクレオチドであってその抗原に結合しかつ前記のＣＤＲを含むポリペプチドをコードするポリヌクレオチドによりコードされる重鎖可変領域（ｖＨ）、および

配列番号１６～１９１または１００８５～１０２０２のうちのいずれか１つの配列またはそれと少なくとも９８％同一の配列を有するポリヌクレオチドであってその抗原に結合しかつ前記のＣＤＲを含むポリペプチドをコードするポリヌクレオチドによりコードされる軽鎖可変領域（ｖＬ）、

（ｉｉ）配列番号４８８～６５７、１０３４６～１０４００または１８０９８～１８１６０のうちのいずれか１つの配列またはそれと少なくとも９８％同一の配列を有するポリヌクレオチドであってその抗原に結合しかつ前記のＣＤＲを含むポリペプチドをコードするポリヌクレオチドによりコードされる単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、

（ｉｉｉ）配列番号４２１～４４５または１０３２２～１０３３７のうちのいずれか１つの配列またはそれと少なくとも９８％同一の配列を有するポリヌクレオチドであってその抗原に結合しかつ前記のＣＤＲを含むポリペプチドをコードするポリヌクレオチドによりコードされるラクダ科動物由来ＶＨＨドメイン、

（ｉｖ）配列番号４４８～４５２または１０３３９～１０３４４のうちのいずれか１つの配列またはそれと少なくとも９８％同一の配列を有するポリヌクレオチドであってその抗原に結合するポリペプチドをコードするポリヌクレオチドによりコードされる非免疫グロブリンスカフォールド、

（ｖ）配列番号４５６～４６８のうちのいずれか１つの配列またはそれと少なくとも９８～１００％同一の配列を有するポリヌクレオチドによりコードされる受容体、および

（ｖｉ）配列番号４７６～４８６または１０４０２～１０４０４のうちのいずれか１つの配列またはそれと少なくとも９８～１００％同一の配列を有するポリヌクレオチドによりコードされるリガンド、

から成る群から選択される、請求項３に記載の組換えポリヌクレオチド。

【請求項５】

前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、

（ｉ）９までの保存的アミノ酸置換を有する配列番号２３０７～２４８２または１２０４２～１２１５９のいずれか１つの配列、または配列番号２３０７～２４８２または１２０４２～１２１５９のアミノ酸配列と９８～１００％同一の配列を含み、かつ配列番号２３０７～２４８２または１２０４２～１２１５９の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む可変軽鎖（ｖＬ）ドメイン、および９までの保存的アミノ酸置換を有する配列番号２５０６～２６８０または１２１６０～１２２７８のいずれか１つの配列、または配列番号２５０６～２６８０または１２１６０～１２２７８のアミノ酸配列と９８～１００％同一の配列を含み、かつ配列番号２５０６～２６８０および１２０６０～１２２７８の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む可変重鎖（ｖＨ）ドメインであって、標的抗原、ｖＬおよびｖＨドメインの配列番号およびそのＣＤＲは表５に記載のものであり、かつ非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインはその抗原に結合する、ｖＬドメインおよびｖＨドメイン、

（ｉｉ）９までの保存的アミノ酸置換を有する配列番号２７０１～２７２５または１２２７９～１２２９４のいずれか記載のものであるか、または配列番号２７０１～２７２５および１２２７９～１２２９４のアミノ酸配列と９８～１００％同一の配列を有し、かつ

配列番号２７０１～２７２５および１２２７９～１２２９４の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含み、かつその抗原に結合する、選択抗原のための１つ以上のラクダ科動物由来ｖＨＨ、
（ｉｉｉ）９までの保存的アミノ酸置換を有する配列番号２７２８～２７３２または１２２９６～１２３０１のいずれかに記載の配列、または配列番号２７２８～２７３２および１２２９６～１２３０１のアミノ酸配列と９８～１００％同一の配列を有し、かつその抗原に結合する非免疫グロブリン抗原結合ドメイン、
（ｉｖ）配列番号２３０７～２４８２または１２０４２～１２１５９のいずれか１つの配列を含む可変軽鎖（ｖＬ）ドメインの軽鎖相補性決定領域と、配列番号２５０６～２６８０または１２１６０～１２２７８のいずれか１つの配列を含む可変重鎖（ｖＨ）ドメインの重鎖相補性決定領域とを含むｓｃＦｖドメイン、
（ｖ）配列番号２７７０～２９３９、１２３０３～１２３５７、または１８１６２～１８２２４から成る群であって、各々１８までの保存的アミノ酸置換を有する群から選択される配列、または配列番号２７７０～２９３９、１２３０３～１２３５７、および１８１６２～１８２２４のアミノ酸配列と９８～１００％同一の配列を有し、かつ配列番号２７７０～２９３９、１２３０３～１２３５７、および１８１６２～１８２２４の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含み、かつその抗原に結合するｓｃＦｖ断片、
（ｖｉ）１９までの保存的アミノ酸置換を有する配列番号２７３６～２７４７のうちいずれかのアミノ酸配列、または配列番号２７３６～２７４７のアミノ酸配列と９８～１００％同一の配列を含む１つ以上の受容体、
（ｖｉｉ）１９までの保存的アミノ酸置換を有する配列番号２７５８～２７６８、１２３５９～１２３６１、および１８９１８、または配列番号２７５８～２７６８、１２３５９～１２３６１、および１８９１８のアミノ酸配列と９８～１００％同一の配列のいずれかの配列を含む１つ以上のリガンド、
（ｖｉｉｉ）ＣＤ１６Ａ、ＮＫＧ２Ｄ、ＣＤ４、ＰＤ１、デスモグレイン３（Ｄｓｇ３）、またはＣＤ４－ＤＣ－ＳＩＧＮの細胞外ドメイン、またはその変異体、
（ｉｘ）ｈＴＰＯ、ｍＴＰＯ、ＣＧＨα鎖、ＣＧＨβ鎖、ＦＨβ鎖、ＬＨβ鎖、ＴＳＨβ鎖、ＡＰＲＩＬ、またはそれらの変異体もしくは組み合わせのうち１つ以上の細胞外ドメイン、および
（ｘ）（ｉ）～（ｉｘ）の任意の組合せ
から成る群から選択される、請求項１に記載の組換えポリヌクレオチド。
【請求項６】
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ＣＤ１９と結合し、かつ
（ｉ）配列番号２３１８～２３２４、１２０６０～１２０６８、１２１０８、１２１２７、または１２１５６のいずれか１つと少なくとも９８％同一であり、かつ前記ポリペプチドのいずれかに含まれる相補性決定領域（ＣＤＲ）を含み、かつその抗原に結合するｖＬポリペプチド、および
配列番号２５１７～２５２３、１２１７８～１２１８６、１２２７、１２２４６、または１２２７５のいずれか１つと少なくとも９８％同一であり、かつ前記ポリペプチドのいずれかに含まれる相補性決定領域（ＣＤＲ）を含み、かつその抗原に結合するｖＨポリペプチド、
（ｉｉ）配列番号１２２８８と少なくとも９８％同一であり、前記の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含み、かつその抗原に結合するポリペプチド、および
（ｉｉｉ）配列番号２７７０～２７７４、１２３２５、１２３０８、１８１６２～１８１７０、または１２３５４のいずれか１つと少なくとも９８％同一であり、かつ前記ポリペプチドのいずれかに含まれる相補性決定領域（ＣＤＲ）を含み、、かつその抗原に結合するポリペプチド
から成る群から選択されるポリペプチド配列を含む、請求項３に記載の組換えポリヌクレオチド。
【請求項７】
配列番号３１３５～３２３５、３２５０～３３４６、３３９６、３４０１～３４０３、

３４０６、３４２９～３４３２、３４３５～３４３９、３５４０、３８５５～３８５９、１２４３１～１２４８９、１２４９１～１２４９３、１２４９５～１２５３０、１２５３４、１３１９５～１３２０３、１３２５０、１３２６７、１３２８９、１３４２９～１３４３７、１３４８３、１３５０１、および１３５２３から成る群から選択される配列を含むポリペプチドをコードする、請求項６に記載の組換えポリヌクレオチド。

【請求項８】

アクセサリーモジュールと共に共発現する請求項１記載の組換えポリヌクレオチドであって、

前記アクセサリーモジュールは、４１ＢＢＬ、ＣＤ４０Ｌ、Ｋ１３、ＭＣ１５９、ｃＦＬＩＰ－Ｌ／ＭＲＩＴα、ｃＦＬＩＰ－ｐ２２、ＨＴＬＶ１　Ｔａｘ、ＨＴＬＶ２　Ｔａｘ、ＨＴＬＶ２　Ｔａｘ２－ＲＳ変異体、ＦＫＢＰｘ２－Ｋ１３、ＦＫＢＰｘ２－ＨＴＬＶ２－Ｔａｘ、ＦＫＢＰｘ２－ＨＴＬＶ２－Ｔａｘ－ＲＳ、ＩＬ６Ｒ－３０４－ｖＨＨ－Ａｌｂ８－ｖＨＨ、ＩＬ１２ｆ、ＰＤ１－４Ｈ１　ｓｃＦＶ、ＰＤ１－５Ｃ４　ｓｃＦＶ、ＰＤ１－４Ｈ１－Ａｌｂ８－ｖＨＨ、ＰＤ１－５Ｃ４－Ａｌｂ８－ｖＨＨ、ＣＴＬＡ４イピリムマブｓｃＦＶ、ＣＴＬＡ４イピリムマブＡｌｂ８－ｖＨＨ、ＩＬ６－１９Ａ－ｓｃＦＶ、ＩＬ６－１９Ａ－ｓｃＦＶ－Ａｌｂ８－ｖＨＨ、ｓＨＶＥＭ、ｓＨＶＥＭ－Ａｌｂ８－ｖＨＨ、ｈＴＥＲＴ、Ｆｘ０６、ＣＤ３ｚ、ＣＤ３ｚ－ＧＧＧＳ－４１ＢＢ、ＣＤ３－ＢＢｚ、ＣＤ３－ＣＤ２８ｚ、ＣＤ３－ＣＤ２８－Ｌｃｋ融合タンパク質、ｓｈＲＮＡ標的Ｂｒｄ４、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）、ｈＴＥＲＴ、ヘパリナーゼ、阻害ＣＡＲ、サイトカイン、ケモカイン、ＩＬ２、ＩＬ－７、ＩＬ－１５、ＩＬ１２ｆ、ＩＬ－２１、共刺激物質、溶解性の受容体、およびそれらの組み合わせから成る群から選択される、

組換えポリヌクレオチド。

【請求項９】

請求項１の組換えポリヌクレオチドを含む少なくとも１つのベクターであって、

ＤＮＡベクター、ＲＮＡベクター、プラスミド、レンチウイルスベクター、アデノウイルスベクター、レトロウイルスベクター、バキュロウイルスベクター、ｓｌｅｅｐｉｎｇｂｅａｕｔｙトランスポゾンベクター、およびｐｉｇｇｙｂａｃトランスポゾンベクターから成る群から選択される、

ベクター。

【請求項１０】

単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドであって、

（ａ）Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）定常鎖であって、

（ｉ）配列番号３０１０と少なくとも８０％同一であり、任意選択で４８、６１、９１、９２、９３、および／または９４の位置に１つ以上の変異を有し、任意のアクセサリーモジュールを含んでもよいアミノ酸配列を有するＴ細胞受容体α定常鎖（Ｃα）、および

（ｉｉ）配列番号３０２４または３０２５と少なくとも８０％同一であり、任意選択で１８、２２、５７、７９、１３３、１３６、および／または１３９の位置に１つ以上の変異を有し、任意のアクセサリーモジュールを含んでもよいアミノ酸配列を有するＴ細胞受容体β１またはβ２定常鎖（Ｃβ１またはＣβ２）、

から成る群から選択されたアミノ酸配列を有するＴ細胞受容体定常鎖と、

（ｂ）任意のリンカーと、

（ｃ）（ａ）に連結された１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインであって、

（１）抗体、

（２）抗体断片（例えば、Ｆｖ、Ｆａｂ、（Ｆａｂ’）２）、

（３）所定の標的抗原に対して特異的な抗体の重鎖可変ドメイン（ｖＨドメイン）またはその断片および軽鎖可変ドメイン（ｖＬドメイン）またはその断片であって、前記ｖＨおよびｖＬドメインまたはその断片の一方が、（ａ）の前記２つのＴＣＲ定常鎖の一方に付いており、前記ｖＨおよびｖＬドメインまたはその断片の他方が、（ａ）の前記２つのＴＣＲ定常鎖の他方に付いている、ｖＨドメインまたはその断片およびｖＬドメインまたはその断片、

（４）単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）またはその断片、
（５）単一ドメイン抗体（ＳＤＡＢ）またはその断片、
（６）ラクダ科動物由来ＶＨＨドメインまたはその断片、
（７）抗体の単量体可変領域、
（８）ＤＡＲＰＩＮ、アフィボディ、アフィリン、アドネクチン、アフィチン、オボディーズ、リピボディ、フィノマー、アルファボディ、アビマー、アトリマー、センチリン、プロネクチン、アンチカリン、クニッツドメイン、アルマジロリピートタンパク質、またはそれらの断片から選択される、非免疫グロブリン抗原結合スカフォールド、
（９）受容体またはその断片、
（１０）リガンドまたはその断片、
（１１）二重特異性の抗体、二重特異性の抗体断片、二重特異性のｓｃＦＶ、二重特異性のｖＨＨ、二重特異性のＳＤＡＢ、二重特異性の非免疫グロブリン抗原結合スカフォールド、二重特異性の受容体、または二重特異性のリガンド、および
（１２）自己抗原またはその断片、
から成る群から選択される非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインと
のヘテロ二量体を含み、
前記合成免疫受容体は、ヒトリンパ球で発現した場合に、リンパ球の表面上の２つの鎖で、前記抗原結合ドメインおよび前記Ｔ細胞受容体定常鎖の両方を発現し、前記発現した抗原結合ドメインがその抗原に結合した際に、活性化、増殖、サイトカインを分泌するようにトリガーされ、および／または前記標的細胞の死滅を調整（誘発または抑制）し、ＭＨＣ拘束性またはＭＨＣ非拘束性の抗体タイプ特異性を有する、
単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチド。
【請求項１１】
（ｉ）、および（ｉｉ）のＴＣＲ定常ドメインを含み、前記非天然ＴＣＲ結合ドメインは、
－所定の標的抗原に特異的な抗体の重鎖（ｖＨ）の可変領域、および
所定の標的抗原に特異的な抗体の軽鎖（ｖＬ）の可変領域、
－所定の標的抗原に特異的な単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、
－所定の標的抗原に特異的な抗体断片（例えば、Ｆｖ、Ｆａｂ、（Ｆａｂ’）２）、
－所定の標的抗原に特異的な単一ドメイン抗体（ＳＤＡＢ）断片、
－所定の標的抗原に特異的なラクダ科動物由来ｖＨＨドメイン、
－所定の標的抗原に特異的な非免疫グロブリン抗原結合スカフォールド、
－所定の標的抗原に特異的な受容体またはその断片、
－所定の標的抗原に特異的なリガンドまたはその断片、
－１つ以上の所定の標的抗原に特異的な、二重特異性の抗体、二重特異性の抗体断片、二重特異性のｓｃＦＶ、二重特異性のｖＨＨ、二重特異性のＳＤＡＢ、二重特異性の非免疫グロブリン抗原結合スカフォールド、二重特異性の受容体、または二重特異性のリガンド、および
－自己抗原またはその断片、
から成る群から選択される、請求項１０に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチド。
【請求項１２】
前記ＴＣＲ定常鎖は、ＴＣＲ定常鎖の発現および／または対形成を促進する変異であって、内因性Ｔ細胞受容体鎖との対形成を減少させる変異を含み、前記ＴＣＲが、
（ｉ）配列番号３０１０～３０２３から成る群から選択される配列に対して１～４０のアミノ酸置換または変異を有するアミノ酸配列、または配列番号３０１０～３０２３から成る群から選択されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の配列を含むＴＣＲ受容体α鎖（Ｃα）、および
（ｉｉ）配列番号３０２４～３０４４から成る群から選択される配列に対して１～４０のアミノ酸置換または変異を有するアミノ酸配列、または配列番号３０２４～３０４４

から成る群から選択されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の配列を含むＴＣＲ受容体β鎖（Ｃβ）
から成る群から選択される、請求項１０に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチド。
【請求項１３】
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ＣＤ１９；ＣＤ５；ＣＤ１２３；ＣＤ２２；ＣＤ３０；ＣＤ１７１；ＭＰＬ（ＴＰＯ－Ｒまたはトロンボポエチン受容体）；ＣＳ－１（ＣＤ２サブセット１、ＣＲＡＣＣ、ＳＬＡＭＦ７、ＣＤ３１９、および１９Ａ２４とも呼ばれる）；Ｃ型レクチン様分子１（ＣＬＬ－１またはＣＬＥＣＬ１）；ＣＤ３３；上皮増殖因子受容体バリアントＩＩＩ（ＥＧＦＲｖｉｉｉ）；ガングリオシドＧ２（ＧＤ２）；ガングリオシドＧＤ３；ＴＮＦ受容体ファミリーメンバーＢ細胞成熟（ＢＣＭＡ）；Ｔｎ抗原（（Ｔｎ　Ａｇ）または（ＧａｌＮＡｃα－Ｓｅｒ／Ｔｈｒ））；前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）；受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体１（ＲＯＲ１）；Ｆｍｓ様チロシンキナーゼ３（ＦＬＴ３）；腫瘍関連糖タンパク質７２（ＴＡＧ７２）；ＣＤ３８；ＣＤ４４ｖ６；急性白血病またはリンパ腫で発現するが造血前駆細胞では発現しないグリコシル化ＣＤ４３エピトープ；非造血器癌で発現するグリコシル化ＣＤ４３エピトープ；癌胎児性抗原（ＣＥＡ）；上皮細胞接着分子（ＥＰＣＡＭ）；Ｂ７Ｈ３（ＣＤ２７６）；ＫＩＴ（ＣＤ１１７）；インターロイキン１３受容体サブユニットアルファ２（ＩＬ－１３Ｒａ２またはＣＤ２１３Ａ２）；メソテリン；インターロイキン１１受容体α（ＩＬ－１１Ｒａ）；前立腺幹細胞抗原（ＰＳＣＡ）；血管内皮増殖因子受容体２（ＶＥＧＦＲ２）；ルイス（Ｙ）抗原；ＣＤ２４；血小板由来増殖因子受容体ベータ（ＰＤＧＦＲ－β）；ステージ特異的胎児抗原４（ＳＳＥＡ－４）；ＣＤ２０；葉酸受容体α；受容体チロシンプロテインキナーゼＥＲＢＢ２（Ｈｅｒ２／ｎｅｕ）；ムチン１、細胞表面関連（ＭＵＣ１）；上皮細胞増殖因子受容体（ＥＧＦＲ）；神経細胞接着分子（ＮＣＡＭ）；炭酸脱水酵素ＩＸ（ＣＡＩＸ）；チロシナーゼ；フコシルＧＭ１；シアリルルイス接着分子（ｓＬｅ）；ガングリオシドＧＭ３；トランスグルタミナーゼ５（ＴＧＳ５）；高分子量黒色腫関連抗原（ＨＭＷＭＡＡ）；クローディン６（ＣＬＤＮ６）；甲状腺刺激ホルモン受容体（ＴＳＨＲ）；Ｇタンパク質共役受容体クラスＣグループ５メンバーＤ（ＧＰＲＣ５Ｄ）；染色体Ｘオープンリーディングフレーム６１（ＣＸＯＲＦ６１）；ＣＤ９７；ＣＤ１７９ａ；未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）；乳腺分化抗原（ＮＹ－ＢＲ－１）；ウィルムス腫瘍タンパク質（ＷＴ１）；癌／精巣抗原１（ＮＹ－ＥＳ０－１）；黒色腫関連抗原１（ＭＡＧＥ－Ａ１）；テロメラーゼ；Ｔ細胞によって認識される黒色腫抗原１（ＭｅｌａｎＡまたはＭＡＲＴＩ）；ラット肉腫（Ｒａｓ）変異体；ヒトテロメラーゼ逆転写酵素（ｈＴＥＲＴ）；ヒト乳頭腫ウイルスＥ６（ＨＰＶ　Ｅ６）；ヒト乳頭腫ウイルスＥ７（ＨＰＶ　Ｅ７）；ＣＤ７９ａ；ＣＤ７９ｂ；ＣＤ７２；白血球関連免疫グロブリン様受容体１（ＬＡＩＲ１）；Ｃ型レクチンドメインファミリー１２メンバーＡ（ＣＬＥＣ１２Ａ）；ＥＧＦ様モジュール含有ムチン様ホルモン受容体様２（ＥＭＲ２）；リンパ球抗原７５（ＬＹ７５）；グリピカン３（ＧＰＣ３）；Ｆｃ受容体様５（ＦＣＲＬ５）；免疫グロブリンλ様ポリペプチド１（ＩＧＬＬ１）；ＭＰＬ；ビオチン；ｃ－ＭＹＣエピトープタグ；ＣＤ３４；ＬＡＭＰ１　ＴＲＯＰ２；ＧＦＲａｌｐｈａ４；ＣＤＨ１７；ＣＤＨ６；ＣＤＨ１９；ＣＤ２００Ｒ；Ｓｌｅａ（ＣＡ１９．９；シアリルルイス抗原）フコシルＧＭ１；ＰＴＫ７；ＣＤＨ１－ＣＤ３２４；ＤＬＬ３；ＣＤ２７６／Ｂ７Ｈ３；ＩＬ１１Ｒａ；ＩＬ１３Ｒａ２；ＣＤ１７９ｂ－ＩＧＬ１１；ＡＬＫ　ＴＣＲγ－δ；ＮＫＧ２Ｄ；ＣＤ３２（ＦＣＧＲ２Ａ）；ＣＳＰＧ４－ＨＭＷ－ＭＡＡ；Ｔｉｍｌ－／ＨＶＣＲ１；ＣＳＦ２ＲＡ（ＧＭ－ＣＳＦＲα）；ＴＧＦβＲ２；ＶＥＧＦＲ２／ＫＤＲ；ルイスＡｇ；ＴＣＲβ１鎖；ＴＣＲβ２鎖；ＴＣＲγ鎖；ＴＣＲδ鎖；ＦＩＴＣ；黄体化ホルモン受容体（ＬＨＲ）；卵胞刺激ホルモン受容体（ＦＳＨＲ）；絨毛性性腺刺激ホルモン受容体（ＣＧＨＲ）；ＣＣＲ４；ＧＤ３；ＳＬＡＭＦ６；ＳＬＡＭＦ４；ＨＩＶ１エンベロープ糖タンパク質；ＨＴＬＶ１－Ｔａｘ；ＣＭＶｐｐ６５；ＥＢＶ－ＥＢＮＡ３ｃ；インフルエンザＡヘマグルチニン（ＨＡ）；ＧＡＤ；ＰＤＬ１；グアニリルシクラーゼ

Ｃ（ＧＣＣ）；ＫＳＨＶ－Ｋ８．１タンパク質；ＫＳＨＶ－ｇＨタンパク質；デスモグレイン３（Ｄｓｇ３）に対する自己抗体；デスモグレイン１（Ｄｓｇ１）に対する自己抗体；ＨＬＡ－Ａ２；ＨＬＡ－Ｂ；ＨＬＡ－Ｃ；ＨＬＡ－ＤＰ；ＨＬＡ－ＤＭ；ＨＬＡ－ＤＯＡ；ＨＬＡ－ＤＯＢ；ＨＬＡ－ＤＱ；ＨＬＡ－ＤＲ；ＨＬＡ－Ｇ；ＩＧＥ；ＣＤ９９；Ｌｙｍ１；Ｌｙｍ２；ＲＡＳ　Ｇ１２Ｖ；組織因子１（ＴＦ１）；ＡＦＰ；ＧＰＲＣ５Ｄ；クローディン１８．２（ＣＬＤ１８Ａ２またはＣＬＤＮ１８Ａ．２）；ＳＴＥＡＰ１；ＬＩＶ１；ＮＥＣＴＩＮ－４；ＣＲＩＰＴＯ；ＧＰＡ３３；ＢＳＴ１／ＣＤ１５７；低コンダクタンス塩素イオンチャネル；およびＴＮＴから成る群から選択される１つ以上の疾患関連抗原に結合する、請求項１０に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチド。

【請求項１４】

前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、

（ｉ）配列番号２５０６～２６８０または１２１６０～１２２７８のいずれかに記載の配列、または配列番号２５０６～２６８０または１２１６０～１２２７８のいずれかに記載の配列において９までの保存的アミノ酸置換を有する配列、または配列番号２５０６～２６８０または１２１６０～１２２７８のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも９８～１００％同一の配列であって、配列番号２５０６～２６８０または１２１６０～１２２７８の相補性決定領域（ＣＤＲ)を含み、その抗原に結合するポリペプチドをコードする配列を含む重鎖可変領域（ｖＨ）、および

配列番号２３０７～２４８２または１２０４２～１２１５９のうちいずれか１つに記載の配列、または配列番号２３０７～２４８２または１２０４２～１２１５９のいずれかに記載の配列において９までの保存的アミノ酸置換を有する配列、または配列番号２３０７～２４８２および１２０４２～１２１５９のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも９８～１００％同一の配列であって、配列番号２３０７～２４８２または１２０４２～１２１５９の相補性決定領域（ＣＤＲ)を含み、かつその抗原に結合するポリペプチドをコードする配列を含む軽鎖可変領域（ｖＬ）、

（ｉｉ）配列番号２７７０～２９３９、１２３０３～１２３５７、または１８１６２～１８２２４のうちいずれか１つに記載の配列、または配列番号２７７０～２９３９、１２３０３～１２３５７、または１８１６２～１８２２４のいずれかに記載の配列において１８までの保存的アミノ酸置換を有する配列、または配列番号２７７０～２９３９、１２３０３～１２３５７、および１８１６２～１８２２４のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも９８～１００％同一の配列であって、配列番号２７７０～２９３９、１２３０３～１２３５７、および１８１６２～１８２２４の相補性決定領域（ＣＤＲ)を含み、かつその抗原に結合するポリペプチドをコードする配列を含む単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、

（ｉｉｉ）配列番号２７０１～２７２５または１２２７９～１２２９４のうちいずれか１つに記載の配列、または配列番号２７０１～２７２５または１２２７９～１２２９４のいずれかに記載の配列において９までの保存的アミノ酸置換を有する配列、またはそれと少なくとも９８～１００％同一の配列であって、配列番号２７０１～２７２５または１２２７９～１２２９４の相補性決定領域（ＣＤＲ)を含み、かつその抗原に結合するポリペプチドをコードする配列を含むラクダ科動物由来ＶＨＨドメイン、

（ｉｖ）配列番号４４８～４５２、または配列番号１０３３９～１０３４４のいずれか、または配列番号４４８～４５２、または配列番号１０３３９～１０３４４のいずれかに記載の配列において９までの保存的アミノ酸置換を有する配列、またはそれと少なくとも９８～１００％同一の配列であってその抗原に結合するポリペプチドをコードする配列のいずれか１つに記載のポリヌクレオチドによってコードされる、非免疫グロブリンスカフォールド、

（ｖ）１９までの保存的アミノ酸置換を有する配列番号２７３６～２７４８のうちいずれか１つに記載の配列またはそれに少なくとも９８～１００％同一の配列を含む受容体、

（ｖｉ）１９までの保存的アミノ酸置換を有する配列番号２７５８～２７６８または１２３５９～１２３６１のうちのいずれか１つに記載の配列またはそれに少なくとも９８～

１００％同一の配列を含むリガンド、
（ｖｉｉ）ＣＤ１６Ａ、ＮＫＧ２Ｄ、ＣＤ４、ＰＤ１、デスモグレイン３（Ｄｓｇ３）、またはＣＤ４－ＤＣ－ＳＩＧＮの細胞外ドメイン、またはその変異体、
（ｖｉｉｉ）ｈＴＰＯ、ｍＴＰＯ、ＣＧＨα鎖、ＣＧＨβ鎖、ＦＨβ鎖、ＬＨβ鎖、ＴＳＨβ鎖、ＡＰＲＩＬ、またはそれらの変異体もしくは組み合わせのうち１つ以上の細胞外ドメイン、および
（ｉｘ）（ｉ）～（ｖｉｉｉ）の任意の組合せ
から成る群から選択される、請求項１０に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチド。
【請求項１５】
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、
（ｉ）１０までの保存的アミノ酸置換を有する配列番号２３０７～２４８２または１２０４２～１２１５９のうちいずれか１つの配列を含み、配列番号２３０７～２４８２および１２０４２～１２１５９の相補性決定領域（ＣＤＲ)を含む可変軽鎖（ｖＬ）ドメイン、および１０までの保存的アミノ酸置換を有する配列番号２５０６～２６８０または１２１６０～１２２７８のうちいずれか１つの配列を含み、配列番号２５０６～２６８０または１２１６０～１２２７８の相補性決定領域（ＣＤＲ)を含む可変重鎖（ｖＨ）ドメインであって、標的抗原、ｖＬおよびｖＨドメインの配列番号およびその相補性決定領域は表５に記載のものであり、かつその抗原に結合する、ｖＬドメインおよびｖＨドメイン、
（ｉｉ）１０までの保存的アミノ酸置換を有する配列番号２７０１～２７２５または１２２７９～１２２９４のいずれか記載のものであり、配列番号２７０１～２７２５または１２２７９～１２２９４の相補性決定領域（ＣＤＲ)を含み、かつその抗原に結合する、選択抗原のための１つ以上のラクダ科動物由来ｖＨＨ、
（ｉｉｉ）配列番号２７２８～２７３２または１２２９６～１２３０１のいずれかに記載の配列を有し、１０までの保存的アミノ酸置換を有し、かつその抗原に結合する非免疫グロブリン抗原結合ドメイン、
（ｉｖ）配列番号２３０７～２４８２または１２０４２～１２１５９のうちのいずれか１つの配列を含む可変軽鎖（ｖＬ）ドメインの軽鎖相補性決定領域と、配列番号２５０６～２６８０または１２１６０～１２２７８のうちのいずれか１つの配列を含む可変重鎖（ｖＨ）ドメインの重鎖相補性決定領域とを含むｓｃＦｖドメイン、
（ｖ）各々１０までの保存アミノ酸置換を有する、配列番号２７７０～２９３９、１２３０３～１２３５７、または１８１６２～１８２２４から成る群から選択される配列を有し、配列番号２７７０～２９３９、１２３０３～１２３５７、または１８１６２～１８２２４の相補性決定領域（ＣＤＲ)を含み、かつその抗原に結合するｓｃＦｖ断片、
（ｖｉ）１０までの保存アミノ酸置換を有する配列番号２７３６～２７４８のうちいずれかのアミノ酸配列を含む１つ以上の受容体、
（ｖｉｉ）１０までの保存アミノ酸置換を有する配列番号２７５８～２７６８、１２３５９～１２３６１、および１８９１８のいずれかの配列を含む１つ以上のリガンド、
（ｖｉｉｉ）ＣＤ１６Ａ、ＮＫＧ２Ｄ、ＣＤ４、ＰＤ１、デスモグレイン３（Ｄｓｇ３）、またはＣＤ４－ＤＣ－ＳＩＧＮの細胞外ドメインまたはその変異体、
（ｉｘ）ｈＴＰＯ、ｍＴＰＯ、ＣＧＨα鎖、ＣＧＨβ鎖、ＦＨβ鎖、ＬＨβ鎖、ＴＳＨβ鎖、ＡＰＲＩＬ、またはその変異体またはその組み合わせのうち１つ以上の細胞外ドメイン、および
（ｘ）（ｉ）～（ｉｘ）の任意の組合せ
から成る群から選択される、請求項１０に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。
【請求項１６】
請求項１０記載の少なくとも１つのポリペプチド、請求項１に記載の少なくとも１つの組換えポリヌクレオチド、及び／又は請求項９に記載の少なくとも１つのベクターを含む免疫エフェクター細胞または幹細胞。

【請求項１７】
前記免疫細胞は、少なくとも１つのキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）ポリペプチドを更に含む、請求項１６に記載の免疫細胞または幹細胞。
【請求項１８】
被験者に抗病性免疫を提供するための医薬組成物であって、
請求項１６記載の免疫エフェクター細胞を発生可能な有効量の免疫エフェクター細胞または幹細胞を含み、前記細胞は、免疫エフェクター細胞を発生可能な自己Ｔ細胞、同種Ｔ細胞、自己ＮＫＴ細胞、同種ＮＫＴ細胞、自己または同種造血器幹細胞、または自己または同種ｉＰＳＣである
医薬組成物。
【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１２月２日出願の米国仮出願第６２／４２９，６１９号および２０１６年１２月２日出願の米国仮出願第６２／４２９，５９７号の合衆国法典第３５編第１１９条に基づく優先権を主張し、これらの仮出願の開示は、参照により本出願に組み込まれる。
【０００２】
本発明は、合成免疫受容体（synthetic immune receptor）（ＳＩＲ）のポリペプチド、ポリヌクレオチド、発現コンストラクト、ならびに合成免疫受容体（ＳＩＲ）を発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫＴ細胞）および幹細胞の使用に関する。本開示はまた、癌、感染症、アレルギー疾患、自己免疫疾患、変性性疾患またはそれらの組み合わせを包含するがこれらに限定されない疾患および障害を治療するためにそのようなポリペプチド、ポリヌクレオチド、発現コンストラクトおよび組換え細胞を使用する方法も提供する。
【０００３】
参照による配列表の組み込み
本出願には、２０１７年１２月２日に作製され、ＩＢＭ－ＰＣ、ＭＳ Ｗｉｎｄｏｗｓ ＯＳでマシンフォーマットされた、７７，０８５，２４２バイトのデータを有する「Ｓｅｑｕｅｎｃｅ＿ＳＴ２５．ｔｘｔ」と言う題の配列表が添付されている。当該配列表は、あらゆる目的のためにその全体が参照により本出願に組み込まれる。
【背景技術】
【０００４】
腫瘍を選択的に認識し破壊するために免疫細胞を活性化する戦略、すなわち、癌免疫療法は、癌治療にとって強力なアプローチを提供する。腫瘍特異的Ｔ細胞およびキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）修飾Ｔ細胞（ＣＡＲ－Ｔ細胞）の養子移入を用いる免疫療法は、転移性癌患者の一部において疾患の永続的かつ完全な退縮を媒介する。
【０００５】
ＣＡＲ－Ｔ細胞での成功にもかかわらず、このアプローチにはいくつかの制限が存在する。操作されたＣＡＲ－Ｔ細胞に応答する患者の大半において、炎症促進性サイトカインの過剰な放出が、発熱、低血圧、低酸素血症、心機能障害、腎不全および電解質異常を含む症状（総称的に「サイトカイン放出症候群」（ＣＲＳ）と呼ばれる）を引き起こす。いくつかの症例では、ＣＡＲ療法は、振戦、発作を含む、神経症状をもたらす可能性があり、致命的になり得る。ＣＲＳを相殺するための戦略には、サイトカイン放出を阻止するための、免疫抑制剤、およびサイトカインに対する抗体、での治療が含まれる。
【０００６】
加えて、癌免疫療法の成功についての最も重要な課題の一つは、移入後数か月以上、斯かる遺伝子改変Ｔ細胞が存続しなければならないことである。これは、ＣＡＲ遺伝子で修飾されたＴ細胞に関しては、より大きな課題であることが分かっている。

【０００７】
共刺激ドメインＣＤ２８または４１ＢＢを含ませるＣＡＲコンストラクトの最近の分子設計は、持続性の改善を達成している。しかし、ＣＡＲコンストラクトに共刺激ドメインを含ませると、受容体を介した非生理学的シグナル伝達が発生する。いくつかのＣＡＲは、抗原に依存しない持続的なシグナル伝達を示し、その結果、最終的にはアポトーシスが起こる無制限の細胞活性化、コグネイト抗原に依存しない過剰なサイトカイン放出、および免疫の疲弊が生じる。ＣＤ２８およびＬＣＤ３ｚタンデムシグナルドメインを含むいくつかのＣＡＲの発現により、形質導入初代ヒトＴ細胞の構成的活性化および増殖（これはインビボでの劣った効力に関連付けられている）が生じる（Ｆｒｉｇａｕｌｔら、２０１５）。Ｔ細胞の継続増殖を伴うＣＡＲの表現型をもたらすことが分かっているメカニズムの一つは、細胞表面におけるＣＡＲの密度が高いことであった（Ｆｒｉｇａｕｌｔら、２０１５）。
【０００８】
Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）は、Ｔ細胞表面に発現する。ヒトにおいては、斯かる受容体は、ヒト白血球抗原（ＨＬＡ）分子と抗原性ペプチドとの間で形成される複合体を認識する。斯かるペプチドの認識は、Ｔ細胞の免疫機能の活性化につながる。
【０００９】
ほとんどのＴ細胞において、ＴＣＲは、アルファ（α）鎖とベータ（β）鎖のヘテロ二量体である。β鎖は、２つのアイソフォーム、Ｃβ２（ヒトＴ細胞の８０％）およびＣβ１（ヒトＴ細胞の２０％）、を有する。ＴＣＲの各鎖は、Ｎ末端免疫グロブリン（Ｉｇ）様可変（Ｖ）ドメインおよびＩｇ様定常（Ｃ）ドメインを含み、それらはＣ末端に膜貫通領域および短い細胞質尾部を含む。
【発明の概要】
【００１０】
本開示は、少なくとも１つの合成免疫受容体（ＳＩＲ）をコードする少なくとも１つの組換えポリヌクレオチドを提供し、上記少なくとも１つのＳＩＲは、（ａ）Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）定常鎖であって、（ｉ）配列番号３０１０と少なくとも９８％同一であり、４８、６１、９１、９２、９３、および／または９４の位置に１つ以上の変異を有し、任意選択のアクセサリーモジュールを含んでもよいアミノ酸配列、（ｉｉ）配列番号３０２４と少なくとも９８％同一であり、１８、２２、５７、７９、１３３、１３６、および／または１３９の位置に１つ以上の変異を有し、任意選択のアクセサリーモジュールを含んでもよいアミノ酸配列、（ｉｉｉ）配列番号３０２５と少なくとも９８％同一であり、１８、２２、５７、７９、１３３、１３６、および／または１３９の位置に１つ以上の変異を有し、任意選択のアクセサリーモジュールを含んでもよいアミノ酸配列、（ｉｖ）配列番号３０４６、３０４７、または３０４８と少なくとも９８％同一であり、任意選択のアクセサリーモジュールを含んでもよいアミノ酸配列、（ｖ）配列番号３０４９と少なくとも９８％同一であり、任意選択のアクセサリーモジュールを含んでもよいアミノ酸配列、（ｖｉ）配列番号３０５１または３０５２と少なくとも９８％同一であり、任意選択のアクセサリーモジュールを含んでもよいアミノ酸配列、ならびに（ｖｉｉ）（ｉ）と（ｉｉ）、（ｉ）と（ｉｉｉ）、（ｉｖ）と（ｉｉ）、（ｉｖ）と（ｉｉｉ）、および（ｖ）と（ｖｉ）、から選択される２つのＴＣＲ定常鎖の二量体の組み合わせ、から成る群から選択されたアミノ酸配列を有するＴ細胞受容体定常鎖と、（ｂ）任意選択のリンカーと、（ｃ）（ａ）に連結された１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインであって、（１）抗体、（２）抗体断片（例えば、Ｆｖ、Ｆａｂ、（Ｆａｂ’）２）、（３）抗体の重鎖可変領域（ｖＨドメイン）またはその断片、（４）抗体の軽鎖可変領域（ｖＬドメイン）またはその断片、（５）単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）またはその断片、（６）単一ドメイン抗体（ＳＤＡＢ）またはその断片、（７）ラクダ科動物由来ＶＨＨドメインまたはその断片、（８）抗体の単量体可変領域、（９）ＤＡＲＰＩＮ、アフィボディ、アフィリン、アドネクチン、アフィチン、オーボディ（obody）、リピボディ、フィノマー、アルファボディ、アビマー、アトリマー、センチリン、プロネクチン、アンチカリン、クニッツドメイン、アル

マジロリピートタンパク質、またはそれらの断片等の、非免疫グロブリン抗原結合スカフォールド、（１０）受容体またはその断片、（１１）リガンドまたはその断片、（１２）二重特異性の抗体、二重特異性の抗体断片、二重特異性のｓｃＦＶ、二重特異性のｖＨＨ、二重特異性のＳＤＡＢ、二重特異性の非免疫グロブリン抗原結合スカフォールド、二重特異性の受容体、または二重特異性のリガンド、および（１３）自己抗原またはその断片、から成る群から選択される１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインと、を含み、（ａ）（ｉ）～（ａ）（ｉｉｉ）の変異体および（ａ）（ｖｉｉ）の二量体は、抗原結合ドメインの標的抗原に対する多様な結合親和性をもたらし、上記親和性は、同じ結合ドメインを有するｃＴＣＲの結合親和性よりも少なくとも５％大きく、合成免疫受容体は、リンパ球で発現した場合に、リンパ球の表面上の１つ以上の連続鎖で、上記抗原結合ドメインおよびＴ細胞受容体定常鎖の両方を発現し、その結果、発現した抗原結合ドメインがその抗原に結合した際に、リンパ球が、活性化、増殖、サイトカインを分泌および／または標的細胞の死滅を調整（誘発または抑制）するようにトリガーされ且つＭＨＣ拘束性およびＭＨＣ非拘束性の抗体タイプ特異性を有する。１つの実施形態において、（ａ）（ｖｉｉ）のＴＣＲ定常鎖を有しており、非天然ＴＣＲ結合ドメインは、所定の標的抗原に特異的な抗体の重鎖および軽鎖またはその断片の可変領域であって、発現した場合に、抗体の重鎖および軽鎖またはその断片の１つは、Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の２つの鎖のうちの一つに付いており、抗体の重鎖および軽鎖またはその断片のもう１つは、Ｔ細胞定常領域の２つの鎖のうちのもう一つに付いている、可変領域と、１つ以上の所定の標的抗原に特異的な２つの単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）であって、発現した場合に、ｓｃＦｖの１つは、Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の２つの鎖のうちの一つに付いており、ｓｃＦｖのもう１つは、Ｔ細胞定常領域の２つの鎖のうちのもう一つに付いている、単鎖可変断片と、１つ以上の所定の標的抗原に特異的な２つの抗体断片であって、発現した場合に、抗体断片の１つは、Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の２つの鎖のうちの一つに付いており、抗体断片のもう１つは、Ｔ細胞定常領域の２つの鎖のうちのもう一つに付いている、抗体断片と、１つ以上の所定の標的抗原に特異的な２つの単一ドメイン抗体（ＳＤＡＢ）断片であって、発現した場合に、ＳＤＡＢ断片の１つは、Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の２つの鎖のうちの一つに付いており、ＳＤＡＢ断片のもう１つは、Ｔ細胞定常領域の２つの鎖のうちのもう一つに付いている、単一ドメイン抗体断片と、１つ以上の所定の標的抗原に特異的な２つのラクダ科動物由来ｖＨＨドメインであって、発現した場合に、ｖＨＨドメインの１つは、Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の２つの鎖のうちの一つに付いており、ｖＨＨドメインのもう１つは、Ｔ細胞定常領域の２つの鎖のうちのもう一つに付いている、ｖＨＨドメインと、１つ以上の所定の標的抗原に特異的な２つの非免疫グロブリン抗原結合スカフォールドであって、発現した場合に、非免疫グロブリン抗原結合スカフォールドの１つは、Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の２つの鎖のうちの一つに付いており、非免疫グロブリン抗原結合スカフォールドドメインのもう１つは、Ｔ細胞定常領域の２つの鎖のうちのもう一つに付いている、非免疫グロブリン抗原結合スカフォールドと、１つ以上の所定の標的抗原に特異的な２つの受容体またはその断片であって、発現した場合に、受容体またはその断片の１つは、Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の２つの鎖のうちの一つに付いており、受容体またはその断片のもう１つは、Ｔ細胞定常領域の２つの鎖のうちのもう一つに付いている、受容体またはその断片と、１つ以上の所定の標的抗原に特異的な２つのリガンドまたはその断片であって、発現した場合に、リガンドまたはその断片の１つは、Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の２つの鎖のうちの一つに付いており、リガンドまたはその断片のもう１つは、Ｔ細胞定常領域の２つの鎖のうちのもう一つに付いている、受容体またはその断片と、１つ以上の所定の標的抗原に特異的な２つの構造的に異なる抗原結合断片であって、発現した場合に、抗原結合断片の１つは、Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の２つの鎖のうちの一つに付いており、抗原結合断片のもう１つは、Ｔ細胞定常領域の２つの鎖のうちのもう一つに付いている、構造的に異なる抗原結合断片と、２つの結合断片であって、そのいずれかまたは両方が二重特異性または多重特異性であり、発現した場合に、抗原結合断片の１つは、Ｔ細胞定常領域の（ａ）

（ｖｉｉ）の２つの鎖のうちの一つに付いており、抗原結合断片のもう１つは、Ｔ細胞定常領域の２つの鎖のうちのもう一つに付いている、結合断片と、２つの自己抗原またはその断片であって、発現した場合に、自己抗原またはその断片の１つは、Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の２つの鎖のうちの一つに付いており、自己抗原またはその断片のもう１つは、Ｔ細胞定常領域の２つの鎖のうちのもう一つに付いている、受容体またはその断片と、２つのｖＬまたはその断片であって、発現した場合に、ｖＬまたはその断片の１つは、Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の２つの鎖のうちの一つに付いており、ｖＬまたはその断片のもう１つは、Ｔ細胞定常領域の２つの鎖のうちのもう一つに付いている、受容体またはその断片と、２つのｖＨまたはその断片であって、発現した場合に、ｖＨまたはその断片の１つは、Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の２つの鎖のうちの一つに付いており、ｖＨまたはその断片のもう１つは、Ｔ細胞定常領域の２つの鎖のうちのもう一つに付いている、受容体またはその断片と、から成る群から選択される。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、（ａ）（ｉｖ）のＴＣＲ定常鎖は、所定の標的抗原に特異的な抗体の重鎖（ｖＨ）の可変領域またはその断片と、所定の標的抗原に特異的な抗体の軽鎖（ｖＬ）の可変領域またはその断片と、所定の標的抗原に特異的な単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）またはその断片と、所定の標的抗原に特異的な抗体断片（例えば、Ｆｖ、Ｆａｂ、（Ｆａｂ’）２）と、所定の標的抗原に特異的な単一ドメイン（ＳＤＡＢ）断片と、所定の標的抗原に特異的なラクダ科動物由来ｖＨＨドメインと、所定の標的抗原に特異的な非免疫グロブリン抗原結合スカフォールドと、所定の標的抗原に特異的な受容体またはその断片と、所定の標的抗原に特異的なリガンドまたはその断片と、１つ以上の所定の標的抗原に特異的な、二重特異性の抗体、二重特異性の抗体断片、二重特異性のｓｃＦＶ、二重特異性のｖＨＨ、二重特異性のＳＤＡＢ、二重特異性の非免疫グロブリン抗原結合スカフォールド、二重特異性の受容体、または二重特異性のリガンドと、自己抗原またはその断片と、から成る群から選択される、非天然ＴＣＲ結合ドメインを有する。更に別の実施形態において、（ｉ）、（ｉｉ）、（ｉｉｉ）、（ｉｖ）、（ｖ）、または（ｖｉ）をコードするポリヌクレオチドを有し、非天然ＴＣＲ結合ドメインは、所定の標的抗原に特異的な抗体の重鎖（ｖＨ）の可変領域と、所定の標的抗原に特異的な抗体の軽鎖（ｖＬ）の可変領域と、所定の標的抗原に特異的な単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）と、所定の標的抗原に特異的な抗体断片（例えば、Ｆｖ、Ｆａｂ、（Ｆａｂ’）２）と、所定の標的抗原に特異的な単一ドメイン（ＳＤＡＢ）断片と、所定の標的抗原に特異的なラクダ科動物由来ｖＨＨドメインと、所定の標的抗原に特異的な非免疫グロブリン抗原結合スカフォールドと、所定の標的抗原に特異的な受容体またはその断片と、所定の標的抗原に特異的なリガンドまたはその断片と、１つ以上の所定の標的抗原に特異的な、二重特異性の抗体、二重特異性の抗体断片、二重特異性のｓｃＦＶ、二重特異性のｖＨＨ、二重特異性のＳＤＡＢ、二重特異性の非免疫グロブリン抗原結合スカフォールド、二重特異性の受容体、または二重特異性のリガンドと、自己抗原またはその断片と、から成る群から選択される。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、ＴＣＲ定常鎖をコードするポリヌクレオチドはコドン最適化配列である。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、（ａ）のＴＣＲ定常鎖をコードするポリヌクレオチドは、ＴＣＲ定常鎖の発現および／または対形成を向上させる変異であって、内因性Ｔ細胞受容体鎖との対形成を減少させる変異を有するＴＣＲ定常鎖をコードする。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、（ａ）のＴＣＲ定常鎖をコードするポリヌクレオチドは、配列番号７３０～７４３の核酸配列の１～４０修飾の核酸配列または配列番号７３０～７４３の核酸配列に少なくとも７０％同一の配列であって、ＴＣＲβ１またはＴＣＲβ２鎖と二量体化可能な配列を有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、（ｂ）または（ｃ）のＴＣＲ定常鎖をコードするポリヌクレオチドは、配列番号７４４～７６５の核酸配列の１～４０修飾の核酸配列または配列番号７４４～７６５の核酸配列に少なくとも７０％同一の配列であって、ＴＣＲα鎖と二量体化可能な配列を有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、（ｖ）のＴＣＲ定常鎖をコードするポリヌクレオチドは、配列番号７６９～

７７０の核酸配列の１～４０修飾の核酸配列または配列番号７６９～７７０の核酸配列に少なくとも７０％同一の配列であって、ＴＣＲδ鎖と二量体化可能な配列を有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、（ｖｉ）のＴＣＲ定常鎖をコードするポリヌクレオチドは、配列番号７７１～７７２の核酸配列の１～４０修飾の核酸配列または配列番号７７１～７７２の核酸配列に少なくとも７０％同一の配列であって、ＴＣＲγ鎖と二量体化可能な配列を有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、（ｉｖ）のＴＣＲ定常鎖をコードするポリヌクレオチドは、配列番号７６６～７６８の核酸配列の１～４０修飾の核酸配列または配列番号７６６～７６８の核酸配列に少なくとも７０％同一の配列であって、ＴＣＲβ１またはＴＣＲβ２鎖と二量体化可能な配列を有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、１つ以上の疾患関連抗原に結合する上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ＣＤ１９；ＣＤ１２３；ＣＤ２２；ＣＤ３０；ＣＤ１７１；ＣＳ－１（ＣＤ２サブセット１、ＣＲＡＣＣ、ＳＬＡＭＦ７、ＣＤ３１９、および１９Ａ２４とも呼ばれる）；Ｃ型レクチン様分子１（ＣＬＬ－１またはＣＬＥＣＬ１）；ＣＤ３３；上皮増殖因子受容体バリアントＩＩＩ（ＥＧＦＲｖｉｉｉ）；ガングリオシドＧ２（ＧＤ２）；ガングリオシドＧＤ３（ａＮｅｕ５Ａｃ（２－８）ａＮｅｕ５Ａｃ（２－３）ｂＤＧａｌｐ（１－４）ｂＤＧｌｃｐ（１－１）Ｃｅｒ）；ＴＮＦ受容体ファミリーメンバーＢ細胞成熟（ＢＣＭＡ）；Ｔｎ抗原（（Ｔｎ　Ａｇ）または（ＧａｌＮＡｃα－Ｓｅｒ／Ｔｈｒ）；前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）；受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体１（ＲＯＲ１）；ＦＭＳ様チロシンキナーゼ３（ＦＬＴ３）；腫瘍関連糖タンパク質７２（ＴＡＧ７２）；ＣＤ３８；ＣＤ４４ｖ６；急性白血病またはリンパ腫で発現するが造血前駆細胞では発現しないグリコシル化ＣＤ４３エピトープ、非造血器癌で発現するグリコシル化ＣＤ４３エピトープ；癌胎児性抗原（ＣＥＡ）；上皮細胞接着分子（ＥＰＣＡＭ）；Ｂ７Ｈ３（ＣＤ２７６）；ＫＩＴ（ＣＤ１１７）；インターロイキン１３受容体サブユニットアルファ２（ＩＬ－１３Ｒａ２またはＣＤ２１３Ａ２）；メソテリン；インターロイキン１１受容体α（ＩＬ－１１Ｒａ）；前立腺幹細胞抗原（ＰＳＣＡ）；プロテアーゼセリン２１（テスティシンまたはＰＲＳＳ２１）；血管内皮増殖因子受容体２（ＶＥＧＦＲ２）；ルイス（Ｙ）抗原；ＣＤ２４；血小板由来増殖因子受容体ベータ（ＰＤＧＦＲ－β）；ステージ特異的胎児抗原４（ＳＳＥＡ－４）；ＣＤ２０；葉酸受容体α；受容体チロシンプロテインキナーゼＥＲＢＢ２（Ｈｅｒ２／ｎｅｕ）；ムチン１、細胞表面関連（ＭＵＣ１）；上皮細胞増殖因子受容体（ＥＧＦＲ）；神経細胞接着分子（ＮＣＡＭ）；プロスターゼ；前立腺酸性フォスファターゼ（ＰＡＰ）；伸長因子２変異（ＥＬＦ２Ｍ）；エフリンＢ２；線維芽細胞活性化タンパク質α（ＦＡＰ）；インスリン様増殖因子１受容体（ＩＧＦ－１受容体）、炭酸脱水酵素ＩＸ（ＣＡＩＸ）；プロテアソーム（プロソーム、マクロパイン）サブユニット、β型９（ＬＭＰ２）；糖タンパク質１００（ｇｐ１００）；易切断領域（ＢＣＲ）およびアベルソンマウス白血病ウイルス癌遺伝子ホモログ１（Ａｂｌ）から成る癌遺伝子融合タンパク質（ｂｃｒ－ａｂｌ）；チロシナーゼ；エフリンＡ型受容体２（ＥｐｈＡ２）；フコシルＧＭ１；シアリルルイス接着分子（ｓＬｅ）；ガングリオシドＧＭ３（ａＮｅｕ５Ａｃ（２－３）ｂＣｌａｌｐ（１－４）ｂＤＧｌｃｐ（１－１）Ｃｅｒ）；トランスグルタミナーゼ５（ＴＧＳ５）；高分子量黒色腫関連抗原（ＨＭＷＭＡＡ）；Ｏ－アセチル－ＧＤ２ガングリオシド（ＯＡｃＧＤ２）；葉酸受容体β；腫瘍内皮マーカー１（ＴＥＭ１／ＣＤ２４８）；腫瘍内皮マーカー７関連（ＴＥＭ７Ｒ）；クローディン６（ＣＬＤＮ６）；甲状腺刺激ホルモン受容体（ＴＳＨＲ）；Ｇタンパク質共役受容体クラスＣグループ５メンバーＤ（ＧＰＲＣ５Ｄ）；染色体Ｘオープンリーディングフレーム６１（ＣＸＯＲＦ６１）；ＣＤ９７；ＣＤ１７９ａ；未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）；ポリシアル酸；胎盤特異的１（ＰＬＡＣ１）；グロボＨグリコセラミドの六糖部分（ＧｌｏｂｏＨ）；乳腺分化抗原（ＮＹ－ＢＲ－１）；ウロプラキン２（ＵＰＫ２）；Ａ型肝炎ウイルス細胞受容体１（ＨＡＶＣＲ１）；アドレナリン受容体β３（ＡＤＲＢ３）、パネキシン３（ＰＡＮＸ３）；Ｇタンパク質共役受容体２０（ＧＰＲ２０）、リンパ球抗原６コンプレックス遺伝子座Ｋ９（ＬＹ６Ｋ）、嗅覚受容体５１Ｅ２（ＯＲ５１Ｅ２）；ＴＣＲγ代替リ

ーディングフレームタンパク質（ＴＡＲＰ）；ウィルムス腫瘍タンパク質（ＷＴ１）；癌／精巣抗原１（ＮＹ－ＥＳ０－１）；癌／精巣抗原２（ＬＡＧＥ－１ａ）；黒色腫関連抗原１（ＭＡＧＥ－Ａ１）；染色体１２ｐに位置するＥＴＳ転座バリアント遺伝子６（ＥＴＶ６－ＡＭＬ）；精子タンパク質１７（ＳＰＡ１７）；Ｘ抗原ファミリーメンバー１Ａ（ＸＡＧＥ１）；アンジオポエチン結合細胞表面受容体２（Ｔｉｅ２）；黒色腫癌精巣抗原１（ＭＡＤ－ＣＴ－１）；黒色腫癌精巣抗原２（ＭＡＤ－ＣＴ－２）；Ｆｏｓ関連抗原１；腫瘍タンパク質ｐ５３（ｐ５３）；ｐ５３変異体；プロステイン；サバイビン（survivin）；テロメラーゼ；前立腺癌腫抗原１（ＰＣＴ　Ａ－１またはガレクチン８）、Ｔ細胞によって認識される黒色腫抗原１（ＭｅｌａｎＡまたはＭＡＲＴＩ）；ラット肉腫（Ｒａｓ）変異体；ヒトテロメラーゼ逆転写酵素（ｈＴＥＲＴ）；肉腫転座切断点；アポトーシスの黒色腫阻害物質（ＭＬ－ＩＡＰ）；ＥＲＧ（膜貫通型プロテアーゼ、セリン２（ＴＭＰＲＳＳ２）ＥＴＳ融合遺伝子）；ＮアセチルグルコサミニルトランスフェラーゼＶ（ＮＡ１７）；ペアードボックスタンパク質Ｐａｘ－３（ＰＡＸ３）；アンドロゲン受容体；サイクリンＢ１；ｖ－ｍｙｃ鳥類骨髄球腫症ウイルス性癌遺伝子の神経芽細胞腫由来のホモログ（ＭＹＣＮ）；Ｒａｓホモログファミリーメンバー Ｃ（ＲｈｏＣ）；チロシナーゼ関連タンパク質２（ＴＲＰ－２）；チトクロームＰ４５０１Ｂ１（ＣＹＰ１Ｂ１）；ＣＣＣＴＣ結合因子（ジンクフィンガータンパク質）様（ＢＯＲＩＳすなわちＢｒｏｔｈｅｒ ｏｆ ｔｈｅ Ｒｅｇｕｌａｔｏｒ ｏｆ Ｉｍｐｒｉｎｔｅｄ Ｓｉｔｅｓ）、Ｔ細胞によって認識される扁平上皮癌抗原３（ＳＡＲＴ３）；ペアードボックスタンパク質Ｐａｘ－５（ＰＡＸ５）；プロアクロシン結合タンパク質ｓｐ３２（ＯＹ－ＴＥＳ１）；リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ（ＬＣＫ）；Ａキナーゼアンカータンパク質４（ＡＫＡＰ－４）；滑膜肉腫、Ｘ切断点２（ＳＳＸ２）；糖化最終産物の受容体（ＲＡＧＥ－１）；腎臓ユビキタス１（ＲＵ１）；腎臓ユビキタス２（ＲＵ２）；レグマイン；ヒト乳頭腫ウイルスＥ６（ＨＰＶ　Ｅ６）；ヒト乳頭腫ウイルスＥ７（ＨＰＶ　Ｅ７）；腸由来カルボキシルエステラーゼ；熱ショックタンパク質７０－２変異体（ｍｕｔ　ｈｓｐ　７０－２）；ＣＤ７９ａ；ＣＤ７９ｂ；ＣＤ７２；白血球関連免疫グロブリン様受容体１（ＬＡＩＲ１）：ＩｇＡ受容体のＦｃ断片（ＦＣＡＲまたはＣＤ８９）；白血球免疫グロブリン様受容体サブファミリーＡメンバー２（ＬＩＬＲＡ２）；ＣＤ３００分子様ファミリーメンバーｆ（ＣＤ３００ＬＦ）；Ｃ型レクチンドメインファミリー１２メンバーＡ（ＣＬＥＣ１２Ａ）；骨髄間質細胞抗原２（ＢＳＴ２）；ＥＧＦ様モジュール含有ムチン様ホルモン受容体様２（ＥＭＲ２）；リンパ球抗原７５（ＬＹ７５）；グリピカン３（ＧＰＣ３）；Ｆｃ受容体様５（ＦＣＲＬ５）；および免疫グロブリンλ様ポリペプチド１（ＩＧＬＬ１）、ＭＰＬ、ビオチン、ｃ－ＭＹＣエピトープタグ、ＣＤ３４、ＬＡＭＰ１　ＴＲＯＰ２、ＧＦＲα４、ＣＤＨ１７、ＣＤＨ６、ＮＹＢＲ１、ＣＤＨ１９、ＣＤ２００Ｒ、Ｓｌｅａ（ＣＡ１９．９；シアリルルイス抗原）フコシルＧＭ１、ＰＴＫ７、ｇｐＮＭＢ、ＣＤＨ１－ＣＤ３２４、ＤＬＬ３、ＣＤ２７６／Ｂ７Ｈ３、ＩＬ１１Ｒａ、ＩＬ１３Ｒａ２、ＣＤ１７９ｂ－ＩＧＬ１１、ＡＬＫ　ＴＣＲγδ、ＮＫＧ２Ｄ、ＣＤ３２（ＦＣＧＲ２Ａ）、Ｔｎ　ａｇ、ＣＳＰＧ４－ＨＭＷ－ＭＡＡ、Ｔｉｍｌ－／ＨＶＣＲ１、ＣＳＦ２ＲＡ（ＧＭ－ＣＳＦＲα）、ＴＧＦβＲ２、ＶＥＧＦＲ２／ＫＤＲ、ルイスＡｇ、ＴＣＲβ鎖、ＴＣＲβ２鎖、ＴＣＲγ鎖、ＴＣＲδ鎖、ＦＩＴＣ、黄体化ホルモン受容体（ＬＨＲ）、卵胞刺激ホルモン受容体（ＦＳＨＲ）、絨毛性性腺刺激ホルモン受容体（ＣＧＨＲ）、ＣＣＲ４、ＧＤ３、ＳＬＡＭＦ６、ＳＬＡＭＦ４、ＨＩＶ１エンベロープ糖タンパク質、ＨＴＬＶ１－Ｔａｘ、ＣＭＶｐｐ６５、ＥＢＶ－ＥＢＮＡ３ｃ、インフルエンザＡヘマグルチニン（ＨＡ）、ＧＡＤ、ＰＤＬ１、グアニリルシクラーゼＣ（ＧＣＣ）、ＫＳＨＶ－Ｋ８．１タンパク質、ＫＳＨＶ－ｇＨタンパク質、デスモグレイン３（Ｄｓｇ３）に対する自己抗体、デスモグレイン１（Ｄｓｇ１）に対する自己抗体デスモグレイン１（Ｄｓｇ１）に対する自己抗体、ＨＬＡ、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ａ２、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｃ、ＨＬＡ－ＤＰ、ＨＬＡ－ＤＭ、ＨＬＡ－ＤＯＡ、ＨＬＡ－ＤＯＢ，ＨＬＡ－ＤＱ、ＨＬＡ－ＤＲ、ＨＬＡ－Ｇ、ＩＧＥ、ＣＤ９９、ＲＡＳ　Ｇ１２Ｖ、組織因子１（ＴＦ１）、ＡＦＰ、ＧＰＲＣ５Ｄ、クローディン１８．２（ＣＬＤ１８Ａ２またはＣＬＤＮ１８Ａ．

２）、Ｐ糖タンパク質、ＳＴＥＡＰ１、ＬＩＶ１、ＮＥＣＴＩＮ－４、ＣＲＩＰＴＯ、ＧＰＡ３３、ＢＳＴ１／ＣＤ１５７、低コンダクタンス塩素イオンチャネル、およびＴＮＴ抗体によって認識される抗原から成る群から選択される。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、抗体、抗体断片、ｓｃＦｖ、Ｆｖ、Ｆａｂ、（Ｆａｂ’）２、単一ドメイン抗体（ＳＤＡＢ）、ｖＨまたはｖＬドメイン、ラクダ科動物由来ｖＨＨドメイン、非免疫グロブリン抗原結合スカフォールド、例えば、ＤＡＲＰＩＮ、アフィボディ、アフィリン、アドネクチン、アフィチン、オボディーズ、リピボディ、フィノマー、アルファボディ、アビマー、アトリマー、センチリン、プロネクチン、アンチカリン、クニッツドメイン、アルマジロリピートタンパク質、受容体、またはリガンドを有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、（ｉ）配列番号２２６～４００または１０２０３～１０３２１のいずれかの配列またはそれに少なくとも９８％同一の配列を有するポリヌクレオチドであって、抗原に結合するポリペプチドをコードするポリヌクレオチドによりコードされる重鎖可変領域（ｖＨ）と、（ｉｉ）配列番号１６～１９１または１００８５～１０２０２のいずれかの配列またはそれに少なくとも９８％同一の配列を有するポリヌクレオチドであって、抗原に結合するポリペプチドをコードするポリヌクレオチドによりコードされる軽鎖可変領域（ｖＬ）と、（ｉｉｉ）配列番号４８８～６５７、１０３４６～１０４００、または１８０９８～１８１６０のいずれかの配列またはそれに少なくとも９８％同一の配列を有するポリヌクレオチドであって、抗原に結合するポリペプチドをコードするポリヌクレオチドによりコードされる単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）と、（ｉｖ）配列番号４２１～４４５または１０３２２～１０３３７のいずれかの配列またはそれに少なくとも９８％同一の配列を有するポリヌクレオチドであって、抗原に結合するポリペプチドをコードするポリヌクレオチドによりコードされるラクダ科動物ＶＨＨドメインと、（ｖ）配列番号４３９～４４３のいずれかの配列またはそれに少なくとも９８％同一の配列を有するポリヌクレオチドであって、抗原に結合するポリペプチドをコードするポリヌクレオチドによりコードされる非免疫グロブリンスカフォールドと、（ｖｉ）配列番号４５６～４６８のいずれかの配列またはそれに少なくとも９８％同一の配列を有するポリヌクレオチドであって、抗原に結合するポリペプチドをコードするポリヌクレオチドによりコードされる受容体と、（ｖｉｉ）配列番号４７６～４８６または１０４０２～１０４０４のいずれかの配列またはそれに少なくとも９８％同一の配列を有するポリヌクレオチドであって、抗原に結合するポリペプチドをコードするポリヌクレオチドによりコードされるリガンドと、から成る群から選択される。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、配列番号１３９９９～１４８７９または１４８８０のいずれか１つに記載の選択標的抗原のための１つ以上の軽鎖相補性決定領域、および／または配列番号１４８８１～１５７６１または１５７６２のいずれか１つに記載の選択標的抗原のための１つ以上の軽鎖相補性決定領域を有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、１０までの保存的アミノ酸置換体を有する配列番号２３０７～２４８２または１２０４２～１２１５９のいずれか１つに記載の配列を有する可変軽鎖（ｖＬ）ドメイン、および／または１０までの保存的アミノ酸置換体を有する配列番号２５０６～２６８０または１２１６０～１２２７８のいずれか１つに記載の配列を有する可変重鎖（ｖＨ）ドメインを有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、１０までの保存的アミノ酸置換体を有する配列番号２７０１～２７２５または１２２７９～１２２９４のいずれか１つに記載の選択抗原のための１つ以上のラクダ科動物ｖＨＨ相補性決定領域を有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、配列番号２７２８～２７３２または１２２９６～１２３０１のいずれか１つに記載のアミノ酸を有し、１０までの保存的アミノ酸置換体を含む非免疫グロブリン抗原結合ドメインを有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態に

おいて、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、配列番号２３０７～２４８２または１２０４２～１２１５９のいずれか１つの配列を有する可変軽鎖（ｖＬ）ドメインの１つ以上の軽鎖相補性決定領域と、配列番号２５０６～２６８０または１２１６０～１２２７８のいずれか１つの配列を有する可変重鎖（ｖＨ）ドメインの１つ以上の重鎖相補性決定領域とを含むｓｃＦｖドメインを有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、配列番号２７７０～２９３９、１２３０３～１２３５７、および１８１６２～１８２２４から成る群であって、各々１０までの保存的アミノ酸置換体を有する群から選択された配列を含むｓｃＦｖ断片を有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、１０までの保存的アミノ酸置換体を有する配列番号２７３６～２７４８のうちいずれかのアミノ酸配列から成る１つ以上の受容体を有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、１０までの保存的アミノ酸置換体を有する配列番号２７５８～２７６８または１２３５９～１２３６１のうちいずれかの配列から成る１つ以上のリガンドを有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ＣＤ１６Ａ、ＮＫＧ２Ｄ、ＣＤ４、ＰＤ１、デスモグレイン３（Ｄｓｇ３）、またはＣＤ４－ＤＣ－ＳＩＧＮの細胞外ドメインを有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ｈＴＰＯ、ｍＴＰＯ、ＣＧＨα鎖、ＣＧＨβ鎖、ＦＨβ鎖、ＬＨβ鎖、ＴＳＨβ鎖、ＡＰＲＩＬ、またはそれらの組み合わせのうち１つ以上の細胞外ドメインを有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、配列番号２７７０～２９３９、１２３０３～１２３５７、または１８１６２～１８２２４のうちいずれか１つの配列を含み、１０までの保存的アミノ酸置換体を有する任意の単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）と、ａ）１０までの保存的アミノ酸置換体を有し、配列番号２７０１～２７２５または１２２７９～１２２９４のうちいずれかに記載されている任意のラクダ科動物ｖＨＨ、またはｂ）配列番号２７２８～２７３２または１２２９６～１２３０１のうちいずれか記載の配列を有し、１０までの保存的アミノ酸置換体を有している任意の非免疫グロブリン抗原結合ドメイン、またはｃ）１０までの保存的アミノ酸置換体を有し、配列番号２７３６～２７４８のうちいずれかのアミノ酸配列から成る受容体の任意の細胞外ドメイン、またはｄ）１０までの保存的アミノ酸置換体を有し、配列番号２７５８～２７６８または１２３５９～１２３６１の任意の配列を有するリガンドの任意の細胞外ドメインとを有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、１０までの保存的アミノ酸置換体を有し、配列番号２７０１～２７２５または１２２７９～１２２９４のうちいずれか記載のラクダ科動物ｖＨＨと、ａ）配列番号２７７０～２９３９、１２３０３～１２３５７、または１８１６２～１８２２４のうちいずれかの配列を有し、１０までの保存的アミノ酸置換体を有する任意の単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、またはｂ）配列番号２７２８～２７３２または１２２９６～１２３０１のうちいずれか記載の配列を有し、１０までの保存的アミノ酸置換体を有している任意の非免疫グロブリン抗原結合ドメイン、またはｃ）１０までの保存的アミノ酸置換体を有し、配列番号２７３６～２７４８のうちいずれかのアミノ酸配列から成る受容体の任意の細胞外ドメイン、またはｄ）１０までの保存的アミノ酸置換体を有し、配列番号２７５８～２７６８または１２３５９～１２３６１の任意の配列を有するリガンドの任意の細胞外ドメインと、を有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、リンカー領域によりＴＣＲ定常領域の各々に任意に接続されており、前記リンカー領域の核酸は、配列番号２９８１～２９９２およびそれらの任意の組み合わせから成る群から選択されるアミノ酸配列またはそれと少なくとも９８％同一である配列をコードするか、あるいはリンカーは、配列番号７０１～７１４から成る群から選択される核酸配列またはそれと少なくとも９８％同一である配列によってコードされている。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ

抗原結合ドメインは、それを取得した抗体よりも少なくとも５倍少ない標的抗原への結合親和性を有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、ＳＩＲをコードするポリヌクレオチドは、各鎖のＮ末端に存在し配列番号１～９および１０から成る群から選択される配列を有するリーダー配列またはシグナルペプチドを更に有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、少なくとも１つのポリヌクレオチドは２つのＳＩＲをコードする。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記ポリヌクレオチドは、切断可能リンカーをコードするヌクレオチド配列によって結合された２つのＳＩＲをコードする。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記切断可能リンカーは、自己切断による切断可能リンカーである。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、切断可能リンカーは、２Ａリンカー、２Ａ様リンカー、またはそれらの機能的等価物のうち任意の１つ以上である。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記切断可能リンカーは、Ｔ２Ａリンカー、Ｐ２Ａ、Ｆ２Ａ、Ｅ２Ａリンカー、またはそれらの機能的等価物のうち任意の１つ以上である。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記切断可能リンカーは、配列番号７８０～７８５のうち任意の１つ以上の配列を有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記切断可能リンカーをコードするポリヌクレオチド配列の前には、任意に、フーリン切断部位、フーリン様切断部位、またはそれらの機能的等価物をコードするヌクレオチド配列が位置する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記切断可能リンカーに先行するフーリン切断部位は、配列番号７８８～７９０のうち任意の１つ以上の配列を有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記切断可能リンカーをコードするポリヌクレオチド配列の前には、可撓性リンカーをコードするヌクレオチド配列が位置する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記切断可能リンカーに先行する可撓性リンカーは、Ｓｅｒ－Ｇｌｙリンカー、Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙリンカー、またはそれらの機能的等価物のうち１つ以上をコードする。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記切断可能リンカーに先行する可撓性リンカーは、配列番号７８６～７８７の配列を有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、順番が、フーリン切断部位、可撓性リンカー、切断可能リンカーとなるよう、上記フーリン切断部位をコードするポリヌクレオチド配列の後ろに可撓性リンカーをコードするポリヌクレオチドが位置し、その後ろに切断可能リンカーをコードするポリヌクレオチドが位置する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記切断可能リンカーをコードするポリヌクレオチドは、第二ＳＩＲをコードしたリーダー配列（シグナルペプチド）をコードする配列の前に存在する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記ＳＩＲは、選択抗原のために、多様な結合親和性を有するように設計可能である。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記ＳＩＲはアクセサリーモジュールを有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記アクセサリーモジュールはＣＤ３ｚドメインを有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記ＴＣＲ定常鎖は、（ｖｉｉｉ）配列番号１２４０１、１２４０２、１２４０３、１２４０８、または１２４０９と少なくとも９８％同一であるアミノ酸配列と、（ｉｘ）配列番号１２４２１、１２４２２、１２４２３、１２４２７、または１２４２８と少なくとも９８％同一であるアミノ酸配列と、（ｘ）（ｖｉｉｉ）および（ｉｘ）の２つのＴＣＲ定常鎖の二量体組み合わせと、から成る群から選択される。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインはＣＤ１９と結合する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、配列番号２３１８～２３２４、１２０６０～１２０６８、１２１０８、１２１２７、および１２１５６のうちのいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、またはポリペプチドのいずれかに含まれる相補性決定領域（ＣＤＲ）と、配列番号２５１７～２５２３、１２１７８～１２１８６、１２２７、１２２４６、および１２２７５のうちのいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有

するポリペプチド、またはポリペプチドのいずれかに含まれる相補性決定領域（ＣＤＲ）と、配列番号１２２８８に少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、配列番号２７７０～２７７４、１２３２５、１２３０８、１８１６２～１８１７０、および１２３５４のうちいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、から成る群から選択される。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記組換えポリヌクレオチドは、配列番号３１３５～３２３５、３２５０～３３４６、３３９６、３４０１～３４０３、３４０６、３４２９～３４３２、３４３５～３４３９、３５４０、３８５５～３８５９、１２４３１～１２４８９、１２４９１～１２４９３、１２４９５～１２５３０、１２５３４、１３１９５～１３２０３、１３２５０、１３２６７、１３２８９、１３４２９～１３４３７、１３４８３、１３５０１、および１３５２３から成る群から選択される配列を有するポリペプチドをコードする。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ＣＤ２０と結合する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、配列番号２３２５～２３２６、１２０６９～１２０７７、および１２０７８のうちのいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、またはポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、配列番号２５２４～２５２５、１２１８７～１２１９５、および１２１９６のうちのいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、またはポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、配列番号１２２８９または１２２９０に少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、配列番号２７８７～２７８８、１８１７７～１８１８６、および１８１８７のうちいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、から成る群から選択される。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記組換えポリヌクレオチドは、配列番号３２６３、３３４８、３４５６～３４５７、３８７６～３８７７、１２４６４～１２４６５、１２４７７～１２４８２、１２４９２、１２５３４、１３２０４～１３２１３、１３４３８～１３４４６、および１３４４７から成る群から選択される配列を有するポリペプチドをコードする。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ＣＤ２２と結合する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、配列番号２３２７～２３２９、１２１２２～１２１２６、および１２１３２のうちのいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、またはポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、配列番号２５２６～２５２８、１２２４１～１２２４５、および１２２５１のうちのいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、またはポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、配列番号２７８９～２７９１、１２３２０～１２３３０、および１８１８８のうちいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、から成る群から選択される。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記組換えポリヌクレオチドにおいて、配列番号３３３２，３４３３、３４５８～３４６０、３８７８～３８８０、１２４８３、１２４８５、１２４８８～１２４９０、１３２４１～１３２４５、１３２６８、１３４７５～１３４７９、および１３５０２から成る群から選択される配列を有するポリペプチドをコードする。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ＢＣＭＡと結合する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、配列番号２３１０～２３１３、１２０４６～１２０４８、１２１１８～１２１１９、１２１３９～１２１４５、および１２１４６のうちのいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、またはポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、配列番号２５０９～２５１２、１２１６４～１２１６６、１２２３７～１２２３８、１２２５８～１２２６４、および１２２６５のうちのいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、またはポリペプ

チドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、配列番号１２２７９～１２２８１、１２２８３～１２２８５、１２２８７、１２２９１～１２２９２、１２２９３、または１２２９４に少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、配列番号２７８０～２７８３、１２２３７～１２３４４、１８１７４～１８１７５、および１８１７６のうちいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、から成る群から選択される。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記組換えポリヌクレオチドは、配列番号３４４５～３４４９、３８６６～３８６９、１２４６３、１２５３３、１２５３５～１２５３６、１３１８１～１３１８３、１３２６１～１３２６２、１３２７７～１３２８４、１３４１５～１３４１７、１３４９５～１３４９６、１３５１１～１３５１７、および１３５１８から成る群から選択される配列を有するポリペプチドをコードする。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ＭＰＬと結合する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、配列番号２４１４～２４２１、１２１２０、１２１２８、および１２１２９のうちのいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、またはポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、配列番号２６１１～２６１８、１２２３９、１２２４７、および１２２４８のうちのいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、またはポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、配列番号２８７１～２８７８、１２３２６～１２３２７、および１２３１８のうちいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、から成る群から選択される。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記配列番号３３４７、３３７３、３４２７～３４２８、３４９５、３５５６～３５６２、３９７９～３９８５、４０２５、１２４５４、１２４５６、１２４５８、１２４６２、１２５３２、１３２５９、１３２６５～１３２６６、１３４９３、１３４９９、および１３５００から成る群から選択される配列を有するポリペプチドをコードする。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ＣＳ１と結合する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、配列番号２３５５～２３５８、１２０９０～１２０９４、および１２０９５のうちのいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、またはポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、配列番号２５５３～２５５５、１２２０９～１２２１３、および１２２１４のうちのいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、またはポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、配列番号２８１７～２８１９、１８２１１～１８２１５、および１８２１６のうちいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、から成る群から選択される。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記組換えポリヌクレオチドにおいて、配列番号３３７６、３４８７、３４８９、３９０７～３９０９、１２４５５、１２４５７、１２４５９、１２４６１、１２４７６、１３２２６～１３２３１、１３４６０～１３４６４、および１３４６５から成る群から選択される配列を有するポリペプチドをコードする。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ＣＤ３３と結合する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、配列番号２３３６～２３３７、１２０７９～１２０８４、および１２０８５のうちのいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、またはポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、配列番号２５３５～２５３６、１２１９７～１２２０２、および１２２０３のうちのいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、またはポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、配列番号２７９５～２７９６、１８１８９～１８１９３、および１８１９４のうちいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、から成る群から選択される。前述のいずれ

かに関する別のまたは更なる実施形態において、上記組換えポリヌクレオチドは、配列番号３４６４～３４６５、３８８４～３８８５、１２４６０、１２４７３、１２４７９、１３２１４～１３２２０、１３４４８～１３４５３、および１３４５４から成る群から選択される配列を有するポリペプチドをコードする。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ＣＤ１２３と結合する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、配列番号２３１５、２４７２、１２０４９～１２０５８、および１２０５９のうちのいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、またはポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、配列番号２５１４、２６７０、１２１６７～１２１７６、および１２１７７のうちのいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、またはポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、配列番号２７１６または２７１７に少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、配列番号２８０１、２９２９、１８１９６～１８２０５、および１８２０６のうちいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、から成る群から選択される。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記組換えポリヌクレオチドは、配列番号３２６６～３２６７、３３６６～３３６８、３３７５、３３７８、３４０５、３４０９、３４３４、３４７０、３４９２～３４９７、３６１７、３８９０、３９１２～３９１３、４０４１、１２４８０、１３１８４～１３１９４、１３４１８～１３４２７、および１３４２８から成る群から選択される配列を有するポリペプチドをコードする。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、葉酸受容体１と結合する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、配列番号２３７３に少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、またはポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、配列番号２５７０に少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、またはポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、配列番号２８３３に少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、から成る群から選択される。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記組換えポリヌクレオチドは、配列番号３５１１および３９２８から成る群から選択される配列を有するポリペプチドをコードする。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、メソテリンと結合する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、配列番号２４１３、１２１５４、および１２１５５のうちのいずれか１つに少なくとも
９８％同一である配列を有するポリペプチド、またはポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、配列番号２６０９～２６１０、１２２７３、および１２２７４のうちのいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、またはポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、配列番号２７１３～２７１４または２７２５に少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、配列番号２８７０、２８９９、１２３５２、および１２３５３のうちいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、から成る群から選択される。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記組換えポリヌクレオチドにおいて、配列番号３４１４、３４１９、３５５４、３５８５、３９７６、４００８、１３２８７～１３２８８、１３５２１、および１３５２２から成る群から選択される配列を有するポリペプチドをコードする。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ＩＬ１３Ｒａ２と結合する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、配列番号２３９９および２４００のうちいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、またはポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、配列番号２５９５および２５９６のう

ちいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、またはポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、配列番号２８５８および２８５９のうちいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、から成る群から選択される。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記組換えポリヌクレオチドにおいて、配列番号３５４１～３５４２、３５４２、３９６３、および３９６４から成る群から選択される配列を有するポリペプチドをコードする。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ＣＤ１３８と結合する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、配列番号２３１６に少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、またはポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、配列番号２５１５に少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、またはポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、配列番号２８０２に少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、から成る群から選択される。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記組換えポリヌクレオチドにおいて、配列番号３２６８、３３７４、３４０４、３４７１、および３８９１から成る群から選択される配列を有するポリペプチドをコードする。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ＴＣＲｇｄと結合する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、配列番号２４４９に少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、またはポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、配列番号２６４６に少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、またはポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、配列番号２９０７に少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、から成る群から選択される。上記組換えポリヌクレオチドは、配列番号３５９４および４０１７から成る群から選択される配列を有するポリペプチドをコードする。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ＴＣＲＢ１と結合する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、配列番号２４４５および２４４６のうちいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、またはポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、配列番号２６４２および２６４３のうちいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、またはポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、配列番号２９０３および２９０４のうちいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、から成る群から選択される。上記組換えポリヌクレオチドは、配列番号３５９０～３５９１、４０１３、および４０１４から成る群から選択される配列を有するポリペプチドをコードする。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ＴＣＲＢ２と結合する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、配列番号２４４７および２４４８のうちいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、またはポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、配列番号２６４４および２６４５のうちいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、またはポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、配列番号２９０５および２９０６のうちいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、から成る群から選択される。上記組換えポリヌクレオチドは、配列番号３３５３～３３６４、３５９２～３５９３、４０１５、および４０１６から成る群から選択される配列を有するポリペプチドをコードする。

【００１１】

治療コントロールと共発現する本明細書記載の組換えポリヌクレオチドを有する組換え発現システムであって、上記治療コントロールは、切断型上皮増殖因子受容体（ｔＥＧＦ

Ｒ）、切断型切断型上皮増殖因子受容体ｖｉｉｉ（ｔＥＧＦＲｖｉｉｉ）、切断型ＣＤ３０（ｔＣＤ３０）、切断型ＢＣＭＡ（ｔＢＣＭＡ）、切断型ＣＤ１９（ｔＣＤ１９），ＣＤ３４、チミジンキナーゼ、シトシンデアミナーゼ、ニトロレダクターゼ、キサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ、ヒトカスパーゼ８、ヒトカスパーゼ９、誘導型カスパーゼ９（ｉｃａｓｐａｓｅ９）、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ、リナマラーゼ／リナマリングルコースオキシダーゼ、デオキシヌクレオシドキナーゼ、ホースラディッシュペルオキシダーゼ（ＨＲＰ）／インドール－３－酢酸（ＩＡＡ）、γグルタミルシステインシンターゼ、ＣＤ２０／αＣＤ２０、ＣＤ３４／チミジンキナーゼキメラ、ｄｏｘ依存カスパーゼ２、変異チミジンキナーゼ（ＨＳＶ－ＴＫＳＲ３９）、ＡＰ１９０３／Ｆａｓシステム、キメラサイトカイン受容体（ＣＣＲ）、選択マーカー、およびそれらの組み合わせから成る群から選択される。１つの実施形態において、上記ｔＥＧＦＲおよびｔＥＧＦＲｖｉｉｉは、ＥＧＦＲ特異的ｓｉＲＮＡ、低分子化合物、抗ＥＧＦＲ抗体またはその断片、またはそれらの組み合わせのうち任意の１つ以上に結合する。別の実施形態において、上記ｔＣＤ３０は、ＣＤ３０特異的ｓｉＲＮＡ、低分子化合物、抗ＣＤ３０抗体またはその断片、およびそれらの組み合わせのうち任意の１つ以上に結合する。別の実施形態において、上記ｔＣＤ１９は、ＣＤ１９特異的ｓｉＲＮＡ、低分子化合物、抗ＣＤ１９抗体またはその断片、およびそれらの組み合わせのうち任意の１つ以上に結合する。別の実施形態において、上記ＣＤ３４は、ＣＤ３４特異的ｓｉＲＮＡ、低分子化合物、抗ＣＤ３４抗体またはその断片、およびそれらの組み合わせのうち任意の１つ以上に結合する。 別の実施形態において、上記選択マーカーは、ジヒドロキシ葉酸受容体、変異ＤＨＦＲ、メチル化ＤＮＡタンパク質システインメチルトランスフェラーゼ、イノシン一リン酸デヒドロゲナーゼＩＩ（ＩＭＤＨＰ２）、ピューロマイシンアセチルトランスフェラーゼ（ＰＡＣ）、ブラスティシジン耐性遺伝子、変異カルシニューリンａ／ｂ（Ｃａｎ／ｂ）、ＣＮａ１２、ＣＮｂ３０、およびそれらの組み合わせのうち任意の１つ以上に結合する。更に別の実施形態において、上記ＣＣＲは、（ｉ）ＩＬ－７サイトカインリンカーＩＬ７Ｒａ、（ｉｉ）ＩＬ２Ｒβの細胞質ドメインのうち、ＩＬ－７Ｒａ膜貫通ドメインのＩＬ－ＲａＩＬ－７サイトカインリンカー細胞外ドメイン、（ｉｉｉ）ＩＬ－７サイトカインリンカーＩＬ２Ｒβ、および（ｉｖ）それらの組み合わせのうち任意の１つ以上を有する。別の実施形態において、上記組換え発現システムは、アクセサリーモジュールと共に共発現する本開示の組換えポリヌクレオチドを有し、上記アクセサリーモジュールは、４１ＢＢＬ、ＣＤ４０Ｌ、Ｋ１３、ＭＣ１５９、ｃＦＬＩＰ－Ｌ／ＭＲＩＴα、ｃＦＬＩＰ－ｐ２２、ＨＴＬＶ１　Ｔａｘ、ＨＴＬＶ２　Ｔａｘ、ＨＴＬＶ２　Ｔａｘ２－ＲＳ変異体、ＦＫＢＰｘ－Ｋ１３、ＦＫＢＰｘ－ＨＴＬＶ２－Ｔａｘ、ＦＫＢＰｘ－ＨＴＬＶ２－Ｔａｘ－ＲＳ、ＩＬ６Ｒ－３０４－ｖＨＨ－Ａｌｂ８－ｖＨＨ、ＩＬ１２ｆ、ＰＤ１－４Ｈ１　ｓｃＦＶ、ＰＤ１－５Ｃ４　ｓｃＦＶ、ＰＤ１－４Ｈ１－Ａｌｂ８－ｖＨＨ、ＰＤ１－５Ｃ４－Ａｌｂ８－ｖＨＨ、ＣＴＬＡ４イピリムマブｓｃＦＶ、ＣＴＬＡ４イピリムマブＡｌｂ８－ｖＨＨ、ＩＬ６－１９Ａ－ｓｃＦＶ、ＩＬ６－１９Ａ－ｓｃＦＶ－Ａｌｂ８－ｖＨＨ、ｓＨＶＥＭ、ｓＨＶＥＭ－Ａｌｂ８－ｖＨＨ、ｈＴＥＲＴ、Ｆｘ０６、ＣＤ３ｚ、ＣＤ３ｚ－ＧＧＧＳ－４１ＢＢ、ＣＤ３－ＢＢｚ、ＣＤ３－ＣＤ２８ｚ、ＣＤ３－ＣＤ２８－Ｌｃｋ融合タンパク質、ｓｈＲＮＡ標的Ｂｒｄ４、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）、ｈＴＥＲＴ、ヘパリナーゼ、ＣＡＲ、阻害ＣＡＲ、およびそれらの組み合わせから成る群から選択される。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記ＳＩＲをコードする組換えポリヌクレオチド、１つ以上の治療コントロール、および／または１つ以上のアクセサリーモジュールは、切断可能リンカーをコードするヌクレオチド配列によって結合される。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記切断可能リンカーは自己切断による切断可能リンカーである。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記切断可能リンカーをコードするポリヌクレオチド配列の前には、フーリン切断部位、フーリン様切断部位、またはそれらの機能的等価物をコードするヌクレオチド配列が位置する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記切断可能リンカーをコードするポリヌクレオチド配列の前には、任

意に、可撓性リンカーをコードするヌクレオチド配列が位置する。
【００１２】
更に、本開示は本明細書記載の組換えポリヌクレオチドを有する少なくとも１つのベクターを提供し、該ベクターは、ＤＮＡベクター、ＲＮＡベクター、プラスミド、レンチウイルスベクター、アデノウイルスベクター、レトロウイルスベクター、バキュロウイルスベクター、ｓｌｅｅｐｉｎｇ　ｂｅａｕｔｙトランスポゾンベクター、およびｐｉｇｇｙｂａｃトランスポゾンベクターから成る群から選択される。１つの実施形態において、ベクターのバックボーンは、配列番号８７０～８７５および８７６から成る群から選択される配列を有する。別の実施形態において、上記ベクターは、ＥＦ－１プロモーター、ＣＭＶ　ＩＥ遺伝子プロモーター、ＥＦ－１ａプロモーター、ユビキチンＣプロモーター、ＭＳＣＶ　ＬＴＲプロモーター、およびホスホグリセレートキナーゼ（ＰＧＫ）プロモーターから選択されるプロモーターを有する。更なる実施形態において、上記ＥＦ－１プロモーターは、配列番号８７７の配列またはそれと８０～９９％同一である配列を有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記ベクターはインビトロ転写ベクターである、あるいは上記ベクターはポリ（Ａ）テールまたは３’ＵＴＲを更に有する。
【００１３】
本開示は、本開示の少なくとも１つの組換えポリヌクレオチドによってコードされている少なくとも１つのポリペプチドを提供する。
【００１４】
更に、本開示は、本明細書記載の少なくとも１つの組換えポリヌクレオチドを発現する組換え細胞も提供する。
【００１５】
更に、本開示は、単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体も提供し、当該単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体は、（ａ）Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）定常鎖であって、（ｉ）配列番号３０１０と少なくとも９８％同一であり、４８、６１、９１、９２、９３、および／または９４の位置に１つ以上の変異を有し、任意のアクセサリーモジュールを有していてもよいアミノ酸配列と、（ｉｉ）配列番号３０２４と少なくとも９８％同一であり、１８、２２、５７、７９、１３３、１３６、および／または１３９の位置に１つ以上の変異を有し、任意のアクセサリーモジュールを有していてもよいアミノ酸配列と、（ｉｉｉ）配列番号３０２５と少なくとも９８％同一であり、１８、２２、５７、７９、１３３、１３６、および／または１３９の位置に１つ以上の変異を有し、任意のアクセサリーモジュールを有していてもよいアミノ酸配列と、（ｉｖ）配列番号３０４６、３０４７、または３０４８と少なくとも９８％同一であり、任意のアクセサリーモジュールを有していてもよいアミノ酸配列と、（ｖ）配列番号３０４９と少なくとも９８％同一であり、任意のアクセサリーモジュールを有していてもよいアミノ酸配列と、（ｖｉ）配列番号３０５１または３０５２と少なくとも９８％同一であり、任意のアクセサリーモジュールを有していてもよいアミノ酸配列と、（ｖｉｉ）（ｉ）および（ｉｉ）、（ｉ）および（ｉｉｉ）、（ｉｖ）および（ｉｉ）、（ｉｖ）および（ｉｉｉ）、（ｖ）および（ｖｉ）から選択される２つのＴＣＲ定常鎖の二量体組み合わせと、から成る群から選択されたアミノ酸配列を有するＴ細胞受容体定常鎖と、（ｂ）任意のリンカーと、（ｃ）（ａ）に結合された１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインであって、（１）抗体と、　（２）抗体断片（例えば、Ｆｖ、Ｆａｂ、（Ｆａｂ’）２）と、（３）抗体の重鎖可変領域（ｖＨドメイン）またはその断片と、（４）抗体の軽鎖可変領域（ｖＬドメイン）またはその断片と、（５）単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）またはその断片と、（６）単一ドメイン抗体（ＳＤＡＢ）またはその断片と、（７）ラクダ科動物由来ＶＨＨドメインまたはその断片と、（８）抗体の単量体可変領域と、（９）ＤＡＲＰＩＮ、アフィボディ、アフィリン、アドネクチン、アフィチン、オボディーズ、リピボディ、フィノマー、アルファボディ、アビマー、アトリマー、センチリン、プロネクチン、アンチカリン、クニッツドメイン、アルマジロリピー

トタンパク質、またはそれらの断片等の、非免疫グロブリン抗原結合スカフォールドと、（１０）受容体またはその断片と、（１１）リガンドまたはその断片と、（１２）二重特異性の抗体、二重特異性の抗体断片、二重特異性のｓｃＦＶ、二重特異性のｖＨＨ、二重特異性のＳＤＡＢ、二重特異性の非免疫グロブリン抗原結合スカフォールド、二重特異性の受容体、または二重特異性のリガンドと、（１３）自己抗原またはその断片と、から成る群から選択される非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインとを含み、（ａ）（ｉ）～（ａ）（ｉｉｉ）の変異体は、抗原結合ドメインの標的抗原に多様な結合親和性を有し、合成免疫受容体は、リンパ球で発現した場合に、リンパ球の表面上の１つ以上の連続鎖で、抗原結合ドメインおよびＴ細胞受容体定常鎖の両方を発現し、発現した抗原結合ドメインがその抗原に結合した際に、サイトカインを活性化、増殖、および分泌するようにトリガーされ、および／または標的細胞の死滅を調整（誘発または抑制）し、ＭＨＣ拘束性およびＭＨＣ非拘束性の抗体タイプ特異性を有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記（ａ）（ｖｉｉ）のＴＣＲ定常鎖は非天然ＴＣＲ結合ドメインを有し、該非天然ＴＣＲ結合ドメインは、所定の標的抗原に特異的な抗体の重鎖および軽鎖またはその断片の可変領域であって、発現した場合に、抗体の重鎖および軽鎖またはその断片の１つは、前記Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の２つの鎖のうちの一つに付いており、前記抗体の重鎖および軽鎖またはその断片のもう１つは、Ｔ細胞定常領域の２つの鎖のうちのもう一つに付いている、可変領域と、１つ以上の所定の標的抗原に特異的な２つの単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）であって、発現した場合に、ｓｃＦｖの１つは、Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の２つの鎖のうちの一つに付いており、ｓｃＦｖのもう１つは、Ｔ細胞定常領域の２つの鎖のうちのもう一つに付いている、単鎖可変断片と、１つ以上の所定の標的抗原に特異的な２つの抗体断片であって、発現した場合に、抗体断片の１つは、前記Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の２つの鎖のうちの一つに付いており、抗体断片のもう１つは、Ｔ細胞定常領域の２つの鎖のうちのもう一つに付いている、抗体断片と、１つ以上の所定の標的抗原に特異的な２つの単一ドメイン抗体（ＳＤＡＢ）断片であって、発現した場合に、ＳＤＡＢ断片の１つは、Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の２つの鎖のうちの一つに付いており、ＳＤＡＢ断片のもう１つは、Ｔ細胞定常領域の２つの鎖のうちのもう一つに付いている、単一ドメイン抗体断片と、１つ以上の所定の標的抗原に特異的な２つのラクダ科動物由来ｖＨＨドメインであって、発現した場合に、ｖＨＨドメインの１つは、Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の２つの鎖のうちの一つに付いており、ｖＨＨドメインのもう１つは、Ｔ細胞定常領域の２つの鎖のうちのもう一つに付いている、ｖＨＨドメインと、１つ以上の所定の標的抗原に特異的な２つの非免疫グロブリン抗原結合スカフォールドであって、発現した場合に、非免疫グロブリン抗原結合スカフォールドの１つは、Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の２つの鎖のうちの一つに付いており、非免疫グロブリン抗原結合スカフォールドドメインのもう１つは、Ｔ細胞定常領域の２つの鎖のうちのもう一つに付いている、非免疫グロブリン抗原結合スカフォールドと、１つ以上の所定の標的抗原に特異的な２つの受容体またはその断片であって、発現した場合に、受容体またはその断片の１つは、Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の２つの鎖のうちの一つに付いており、受容体またはその断片のもう１つは、Ｔ細胞定常領域の２つの鎖のうちのもう一つに付いている、受容体またはその断片と、１つ以上の所定の標的抗原に特異的な２つのリガンドまたはその断片であって、発現した場合に、リガンドまたはその断片の１つは、Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の２つの鎖のうちの一つに付いており、リガンドまたはその断片のもう１つは、Ｔ細胞定常領域の２つの鎖のうちのもう一つに付いている、受容体またはその断片と、１つ以上の所定の標的抗原に特異的な２つの構造的に異なる抗原結合断片であって、発現した場合に、前記抗原結合断片の１つは、Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の２つの鎖のうちの一つに付いており、抗原結合断片のもう１つは、Ｔ細胞定常領域の２つの鎖のうちのもう一つに付いている、構造的に異なる抗原結合断片と、２つの結合断片であって、そのいずれかまたは両方が二重特異性または多重特異性であり、発現した場合に、抗原結合断片の１つは、Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の２つの鎖のうちの一つに付いており、抗原結合断片のもう１つは、Ｔ細胞定常領域の２

つの鎖のうちのもう一つに付いている、結合断片と、２つの自己抗原またはその断片であって、発現した場合に、自己抗原またはその断片の１つは、Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の２つの鎖のうちの一つに付いており、自己抗原またはその断片のもう１つは、Ｔ細胞定常領域の２つの鎖のうちのもう一つに付いている、受容体またはその断片と、２つのｖＬまたはその断片であって、発現した場合に、ｖＬまたはその断片の１つは、Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の２つの鎖のうちの一つに付いており、ｖＬまたはその断片のもう１つは、Ｔ細胞定常領域の２つの鎖のうちのもう一つに付いている、受容体またはその断片と、２つのｖＨまたはその断片であって、発現した場合に、ｖＨまたはその断片の１つは、Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の２つの鎖のうちの一つに付いており、ｖＨまたはその断片のもう１つは、Ｔ細胞定常領域の２つの鎖のうちのもう一つに付いている、受容体またはその断片と、から成る群から選択される。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、（ａ）（ｉｖ）のＴＣＲ定常鎖は非天然ＴＣＲ結合ドメインを有しており、該非天然ＴＣＲ結合ドメインは、所定の標的抗原に特異的な抗体の重鎖（ｖＨ）の可変領域またはその断片と、所定の標的抗原に特異的な抗体の軽鎖（ｖＬ）の可変領域またはその断片と、所定の標的抗原に特異的な単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）またはその断片と、所定の標的抗原に特異的な抗体断片（例えば、Ｆｖ、Ｆａｂ、（Ｆａｂ’）２）と、所定の標的抗原に特異的な単一ドメイン（ＳＤＡＢ）断片と、所定の標的抗原に特異的なラクダ科動物由来ｖＨＨドメインと、所定の標的抗原に特異的な非免疫グロブリン抗原結合スカフォールドと、所定の標的抗原に特異的な受容体またはその断片と、所定の標的抗原に特異的なリガンドまたはその断片と、１つ以上の所定の標的抗原に特異的な、二重特異性の抗体、二重特異性の抗体断片、二重特異性のｓｃＦＶ、二重特異性のｖＨＨ、二重特異性のＳＤＡＢ、二重特異性の非免疫グロブリン抗原結合スカフォールド、二重特異性の受容体、または二重特異性のリガンドと、自己抗原またはその断片と、から成る群から選択される。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記（ｉ）、（ｉｉ）、（ｉｉｉ）、（ｉｖ）、（ｖ）、または（ｖｉ）のＴＣＲ定常ドメインを有しており、非天然ＴＣＲ結合ドメインは、所定の標的抗原に特異的な抗体の重鎖（ｖＨ）の可変領域と、所定の標的抗原に特異的な抗体の軽鎖（ｖＬ）の可変領域と、所定の標的抗原に特異的な単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）と、所定の標的抗原に特異的な抗体断片（例えば、Ｆｖ、Ｆａｂ、（Ｆａｂ’）２）と、所定の標的抗原に特異的な単一ドメイン（ＳＤＡＢ）断片と、所定の標的抗原に特異的なラクダ科動物由来ｖＨＨドメインと、所定の標的抗原に特異的な非免疫グロブリン抗原結合スカフォールドと、所定の標的抗原に特異的な受容体またはその断片と、所定の標的抗原に特異的なリガンドまたはその断片と、１つ以上の所定の標的抗原に特異的な、二重特異性の抗体、二重特異性の抗体断片、二重特異性のｓｃＦＶ、二重特異性のｖＨＨ、二重特異性のＳＤＡＢ、二重特異性の非免疫グロブリン抗原結合スカフォールド、二重特異性の受容体、または二重特異性のリガンドと、自己抗原またはその断片と、から成る群から選択される。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記ＴＣＲ定常鎖（複数も可）は、ＴＣＲ定常鎖の発現および／または対形成を向上させる変異であって、内因性Ｔ細胞受容体鎖との対形成を減少させる変異を有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記ＴＣＲの定常領域は、配列番号３０１０～３０２３から成る群から選択される配列、または配列番号３０１０～
３０２３から成る群から選択されるアミノ酸配列に少なくとも９８％同一の配列に対して１～４０のアミノ酸置換体または変異体を含むアミノ酸配列を有するＴＣＲ受容体α鎖（Ｃα）である。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記ＴＣＲの定常領域は、配列番号３０２４～３０４４から成る群から選択される配列、または配列番号３０２４～３０４４から成る群から選択されるアミノ酸配列に少なくとも９８％同一の配列に対して１～４０のアミノ酸置換体または変異体を含むアミノ酸配列を有するＴＣＲ受容体β鎖（Ｃβ）である。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記ＴＣＲの定常領域は、配列番号３０４９～３０５０から成る群から選択される配列、または配列番号３０４９～３０５０から成る群から選択されるアミノ酸配列に少なく

とも９８％同一の配列に対して１～４０のアミノ酸置換体または変異体を含むアミノ酸配列を有するＴＣＲ受容体γ鎖（Ｃγ）である。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記ＴＣＲの定常領域は、配列番号３０５１～３０５２から成る群から選択される配列、または配列番号３０５１～３０５２から成る群から選択されるアミノ酸配列に少なくとも９８％同一の配列に対して１～４０のアミノ酸置換体または変異体を含むアミノ酸配列を有するＴＣＲ受容体δ鎖（Ｃδ）である。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記ＴＣＲの定常領域は、配列番号３０４６～３０４８から成る群から選択される配列、または配列番号３０４６～３０４８から成る群から選択されるアミノ酸配列に少なくとも９８％同一の配列に対して１～４０のアミノ酸置換体または変異体を含むアミノ酸配列を有するプレＴＣＲ受容体α鎖（前Ｃα）である。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の疾患関連抗原に結合する１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ＣＤ１９；ＣＤ１２３；ＣＤ２２；ＣＤ３０；ＣＤ１７１；ＣＳ－１（ＣＤ２サブセット１、ＣＲＡＣＣ、ＳＬＡＭＦ７、ＣＤ３１９、および１９Ａ２４とも呼ばれる）；Ｃ型レクチン様分子１（ＣＬＬ－１またはＣＬＥＣＬ１）；ＣＤ３３；上皮増殖因子受容体バリアントＩＩＩ（ＥＧＦＲｖｉｉｉ）；ガングリオシドＧ２（ＧＤ２）；ガングリオシドＧＤ３（ａＮｅｕ５Ａｃ（２－８）ａＮｅｕ５Ａｃ（２－３）ｂＤＧａｌｐ（１－４）ｂＤＧｌｃｐ（１－１）Ｃｅｒ）；ＴＮＦ受容体ファミリーメンバーＢ細胞成熟（ＢＣＭＡ）；Ｔｎ抗原（（Ｔｎ　Ａｇ）または（ＧａｌＮＡｃα－Ｓｅｒ／Ｔｈｒ）；前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）；受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体１（ＲＯＲ１）；ＦＭＳ様チロシンキナーゼ３（ＦＬＴ３）；腫瘍関連糖タンパク質７２（ＴＡＧ７２）；ＣＤ３８；ＣＤ４４ｖ６；急性白血病またはリンパ腫で発現するが造血前駆細胞では発現しないグリコシル化ＣＤ４３エピトープ、非造血器癌で発現するグリコシル化ＣＤ４３エピトープ；癌胎児性抗原（ＣＥＡ）；上皮細胞接着分子（ＥＰＣＡＭ）；Ｂ７Ｈ３（ＣＤ２７６）；ＫＩＴ（ＣＤ１１７）；インターロイキン１３受容体サブユニットアルファ２（ＩＬ－１３Ｒａ２またはＣＤ２１３Ａ２）；メソテリン；インターロイキン１１受容体α（ＩＬ－１１Ｒａ）；前立腺幹細胞抗原（ＰＳＣＡ）；プロテアーゼセリン２１（テスティシンまたはＰＲＳＳ２１）；血管内皮増殖因子受容体２（ＶＥＧＦＲ２）；ルイス（Ｙ）抗原；ＣＤ２４；血小板由来増殖因子受容体ベータ（ＰＤＧＦＲ－β）；ステージ特異的胎児抗原４（ＳＳＥＡ－４）；ＣＤ２０；葉酸受容体α；受容体チロシンプロテインキナーゼＥＲＢＢ２（Ｈｅｒ２／ｎｅｕ）；ムチン１、細胞表面関連（ＭＵＣ１）；上皮細胞増殖因子受容体（ＥＧＦＲ）；神経細胞接着分子（ＮＣＡＭ）；プロスターゼ；前立腺酸性フォスファターゼ（ＰＡＰ）；伸長因子２変異（ＥＬＦ２Ｍ）；エフリンＢ２；線維芽細胞活性化タンパク質α（ＦＡＰ）；インスリン様増殖因子１受容体（ＩＧＦ－１受容体）、炭酸脱水酵素ＩＸ（ＣＡＩＸ）；プロテアソーム（プロソーム、マクロパイン）サブユニット、β型９（ＬＭＰ２）；糖タンパク質１００（ｇｐ１００）；易切断領域（ＢＣＲ）およびアベルソンマウス白血病ウイルス癌遺伝子ホモログ１（Ａｂｌ）から成る癌遺伝子融合タンパク質（ｂｃｒ－ａｂｌ）；チロシナーゼ；エフリンＡ型受容体２（ＥｐｈＡ２）；フコシルＧＭ１；シアリルルイス接着分子（ｓＬｅ）；ガングリオシドＧＭ３（ａＮｅｕ５Ａｃ（２－３）ｂＣｌａｌｐ（１－４）ｂＤＧｌｃｐ（１－１）Ｃｅｒ）；トランスグルタミナーゼ５（ＴＧＳ５）；高分子量黒色腫関連抗原（ＨＭＷＭＡＡ）；Ｏ－アセチル－ＧＤ２ガングリオシド（ＯＡｃＧＤ２）；葉酸受容体β；腫瘍内皮マーカー１（ＴＥＭ１／ＣＤ２４８）；腫瘍内皮マーカー７関連（ＴＥＭ７Ｒ）；クローディン６（ＣＬＤＮ６）；甲状腺刺激ホルモン受容体（ＴＳＨＲ）；Ｇタンパク質共役受容体クラスＣグループ５メンバーＤ（ＧＰＲＣ５Ｄ）；染色体Ｘオープンリーディングフレーム６１（ＣＸＯＲＦ６１）；ＣＤ９７；ＣＤ１７９ａ；未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）；ポリシアル酸；胎盤特異的１（ＰＬＡＣ１）；グロボＨグリコセラミドの六糖部分（ＧｌｏｂｏＨ）；乳腺分化抗原（ＮＹ－ＢＲ－１）；ウロプラキン２（ＵＰＫ２）；Ａ型肝炎ウイルス細胞受容体１（ＨＡＶＣＲ１）；アドレナリン受容体β３（ＡＤＲＢ３）、パネキシン３（ＰＡＮＸ３）；Ｇタンパク質共役受容体２０（ＧＰＲ２０）、リンパ球抗原６コンプレックス遺伝子座Ｋ９（ＬＹ

６Ｋ）、嗅覚受容体５１Ｅ２（ＯＲ５１Ｅ２）；ＴＣＲγ代替リーディングフレームタンパク質（ＴＡＲＰ）；ウィルムス腫瘍タンパク質（ＷＴ１）；癌／精巣抗原１（ＮＹ－ＥＳ０－１）；癌／精巣抗原２（ＬＡＧＥ－１ａ）；黒色腫関連抗原１（ＭＡＧＥ－Ａ１）；染色体１２ｐに位置するＥＴＳ転座バリアント遺伝子６（ＥＴＶ６－ＡＭＬ）；精子タンパク質１７（ＳＰＡ１７）；Ｘ抗原ファミリーメンバー１Ａ（ＸＡＧＥ１）；アンジオポエチン結合細胞表面受容体２（Ｔｉｅ２）；黒色腫癌精巣抗原１（ＭＡＤ－ＣＴ－１）；黒色腫癌精巣抗原２（ＭＡＤ－ＣＴ－２）；Ｆｏｓ関連抗原１；腫瘍タンパク質ｐ５３（ｐ５３）；ｐ５３変異体；プロステイン；サバイビン；テロメラーゼ；前立腺癌腫抗原１（ＰＣＴ　Ａ－１またはガレクチン８）、Ｔ細胞によって認識される黒色腫抗原１（ＭｅｌａｎＡまたはＭＡＲＴＩ）；ラット肉腫（Ｒａｓ）変異体；ヒトテロメラーゼ逆転写酵素（ｈＴＥＲＴ）；肉腫転座切断点；アポトーシスの黒色腫阻害物質（ＭＬ－ＩＡＰ）；ＥＲＧ（膜貫通型プロテアーゼ、セリン２（ＴＭＰＲＳＳ２）ＥＴＳ融合遺伝子）；ＮアセチルグルコサミニルトランスフェラーゼＶ（ＮＡ１７）；ペアードボックスタンパク質Ｐａｘ－３（ＰＡＸ３）；アンドロゲン受容体；サイクリンＢ１；ｖ－ｍｙｃ鳥類骨髄球腫症ウイルス性癌遺伝子の神経芽細胞腫由来のホモログ（ＭＹＣＮ）；Ｒａｓホモログファミリーメンバー Ｃ（ＲｈｏＣ）；チロシナーゼ関連タンパク質２（ＴＲＰ－２）；チトクロームＰ４５０１Ｂ１（ＣＹＰ１Ｂ１）；ＣＣＣＴＣ結合因子（ジンクフィンガータンパク質）様（ＢＯＲＩＳすなわちＢｒｏｔｈｅｒ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｒｅｇｕｌａｔｏｒ　ｏｆ　Ｉｍｐｒｉｎｔｅｄ　Ｓｉｔｅｓ）、Ｔ細胞によって認識される扁平上皮癌抗原３（ＳＡＲＴ３）；ペアードボックスタンパク質Ｐａｘ－５（ＰＡＸ５）；プロアクロシン結合タンパク質ｓｐ３２（ＯＹ－ＴＥＳ１）；リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ（ＬＣＫ）；Ａキナーゼアンカータンパク質４（ＡＫＡＰ－４）；滑膜肉腫、Ｘ切断点２（ＳＳＸ２）；糖化最終産物の受容体（ＲＡＧＥ－１）；腎臓ユビキタス１（ＲＵ１）；腎臓ユビキタス２（ＲＵ２）；レグマイン；ヒト乳頭腫ウイルスＥ６（ＨＰＶ　Ｅ６）；ヒト乳頭腫ウイルスＥ７（ＨＰＶ　Ｅ７）；腸由来カルボキシルエステラーゼ；熱ショックタンパク質７０－２変異体（ｍｕｔ　ｈｓｐ　７０－２）；ＣＤ７９ａ；ＣＤ７９ｂ；ＣＤ７２；白血球関連免疫グロブリン様受容体１（ＬＡＩＲ１）：ＩｇＡ受容体のＦｃ断片（ＦＣＡＲまたはＣＤ８９）；白血球免疫グロブリン様受容体サブファミリーＡメンバー２（ＬＩＬＲＡ２）；ＣＤ３００分子様ファミリーメンバーｆ（ＣＤ３００ＬＦ）；Ｃ型レクチンドメインファミリー１２メンバーＡ（ＣＬＥＣ１２Ａ）；骨髄間質細胞抗原２（ＢＳＴ２）；ＥＧＦ様モジュール含有ムチン様ホルモン受容体様２（ＥＭＲ２）；リンパ球抗原７５（ＬＹ７５）；グリピカン３（ＧＰＣ３）；Ｆｃ受容体様５（ＦＣＲＬ５）；および免疫グロブリンλ様ポリペプチド１（ＩＧＬＬ１）、ＭＰＬ、ビオチン、ｃ－ＭＹＣエピトープタグ、ＣＤ３４、ＬＡＭＰ１　ＴＲＯＰ２、ＧＦＲａｌｐｈａ４、ＣＤＨ１７、ＣＤＨ６、ＮＹＢＲ１、ＣＤＨ１９、ＣＤ２００Ｒ、Ｓｌｅａ（ＣＡ１９．９；シアリルルイス抗原）フコシルＧＭ１、ＰＴＫ７、ｇｐＮＭＢ、ＣＤＨ１－ＣＤ３２４、ＤＬＬ３、ＣＤ２７６／Ｂ７Ｈ３、ＩＬ１１Ｒａ、ＩＬ１３Ｒａ２、ＣＤ１７９ｂ－ＩＧＬ１１、ＡＬＫ　ＴＣＲγδ、ＮＫＧ２Ｄ、ＣＤ３２（ＦＣＧＲ２Ａ）、Ｔｎ　ａｇ、ＣＳＰＧ４－ＨＭＷ－ＭＡＡ、Ｔｉｍｌ－／ＨＶＣＲ１、ＣＳＦ２ＲＡ（ＧＭ－ＣＳＦＲα）、ＴＧＦβＲ２、ＶＥＧＦＲ２／ＫＤＲ、ルイスＡｇ、ＴＣＲβ鎖、ＴＣＲβ２鎖、ＴＣＲγ鎖、ＴＣＲδ鎖、ＦＩＴＣ、黄体化ホルモン受容体（ＬＨＲ）、卵胞刺激ホルモン受容体（ＦＳＨＲ）、絨毛性性腺刺激ホルモン受容体（ＣＧＨＲ）、ＣＣＲ４、ＧＤ３、ＳＬＡＭＦ６、ＳＬＡＭＦ４、ＨＩＶ１エンベロープ糖タンパク質、ＨＴＬＶ１－Ｔａｘ、ＣＭＶｐｐ６５、ＥＢＶ－ＥＢＮＡ３ｃ、インフルエンザＡヘマグルチニン（ＨＡ）、ＧＡＤ、ＰＤＬ１、グアニリルシクラーゼＣ（ＧＣＣ）、ＫＳＨＶ－Ｋ８．１タンパク質、ＫＳＨＶ－ｇＨタンパク質、デスモグレイン３（Ｄｓｇ３）に対する自己抗体、デスモグレイン１（Ｄｓｇ１）に対する自己抗体、ＨＬＡ、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ａ２、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｃ、ＨＬＡ－ＤＰ、ＨＬＡ－ＤＭ、ＨＬＡ－ＤＯＡ、ＨＬＡ－ＤＯＢ，ＨＬＡ－ＤＱ、ＨＬＡ－ＤＲ、ＨＬＡ－Ｇ、ＩＧＥ、ＣＤ９９、ＲＡＳ　Ｇ１２Ｖ、組織因子１（ＴＦ１）、ＡＦＰ、ＧＰＲＣ５Ｄ、クローディン１８．２（ＣＬＤ１８Ａ２またはＣＬＤＮ

１８Ａ．２）、Ｐ糖タンパク質、ＳＴＥＡＰ１、ＬＩＶ１、ＮＥＣＴＩＮ－４、ＣＲＩＰＴＯ、ＧＰＡ３３、ＢＳＴ１／ＣＤ１５７、低コンダクタンス塩素イオンチャネル、およびＴＮＴ抗体によって認識される抗原から成る群から選択される。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、抗体、抗体断片、ｓｃＦｖ、Ｆｖ、Ｆａｂ、（Ｆａｂ’）２、単一ドメイン抗体（ＳＤＡＢ）、ｖＨまたはｖＬドメイン、ラクダ科動物由来ｖＨＨドメイン、非免疫グロブリン抗原結合スカフォールド、例えば、ＤＡＲＰＩＮ、アフィボディ、アフィリン、アドネクチン、アフィチン、オボディーズ、リピボディ、フィノマー、アルファボディ、アビマー、アトリマー、センチリン、プロネクチン、アンチカリン、クニッツドメイン、アルマジロリピートタンパク質、受容体、またはリガンドを有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、（ｉ）配列番号２５０６～２６８０または１２１６０～１２２７８のいずれかに記載の配列またはそれに少なくとも９８％同一の配列を有し、抗原に結合するポリペプチドをコードする重鎖可変領域（ｖＨ）と、（ｉｉ）配列番号２３０７～２４８２または１２０４２～１２１５９のうちいずれか１つに記載の配列またはそれに少なくとも９８％同一の配列を有し、抗原に結合するポリペプチドをコードする軽鎖可変領域（ｖＬ）と、（ｉｉｉ）配列番号２７７０～２９３９、１２３０３～１２３５７、または１８１６２～１８２２４のうちいずれか１つに記載の配列またはそれに少なくとも９８％同一の配列を有し、抗原に結合するポリペプチドをコードする単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）と、（ｉｖ）配列番号２７０１～２７２５または１２２７９～１２２９４のうちいずれか１つに記載の配列またはそれに少なくとも
９８％同一の配列を有し、抗原に結合するポリペプチドをコードするラクダ科動物ＶＨＨと、（ｖ）配列番号４３９～４４３のうちいずれか１つに記載の配列またはそれに少なくとも９８％同一の配列によりコードされ、同種に結合するポリペプチドをコードする非免疫グロブリンスカフォールドと、（ｖｉ）配列番号２７３６～２７４８のうちいずれか１つに記載の配列またはそれに少なくとも９８％同一の配列を有し、抗原に結合するポリペプチドをコードする受容体と、（ｖｉｉ）配列番号２７５８～２７６８または１２３５９～１２３６１のうちのいずれか１つに記載の配列またはそれに少なくとも９８％同一の配列を有し、同種に結合するポリペプチドをコードするリガンドと、から成る群から選択される。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、配列番号１３９９９～１４８７９または１４８８０のいずれかに記載の、選択標的抗原のための１つ以上の軽鎖相補性決定領域、および／または配列番号１４８８１～１５７６１または１５７６２のいずれかに記載の、選択標的抗原のための１つ以上の重鎖相補性決定領域を有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、１０までの保存的アミノ酸置換体を有し、配列番号２３０７～２４８２または１２０４２～１２１５９のうちいずれか１つの配列を含む可変軽鎖（ｖＬ）ドメイン、および／または１０までの保存的アミノ酸置換体を有し、配列番号２５０６～２６８０または１２１６０～１２２７８のうちいずれか１つの配列を含む可変重鎖（ｖＨ）ドメインを有する。上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、１０までの保存的アミノ酸置換体を有し、配列番号２７０１～２７２５または１２２７９～１２２９４のいずれかに記載の、選択された抗原のための１つ以上のラクダ科動物ｖＨＨ相補性決定領域を有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、配列番号２７２８～２７３２または１２２９６～１２３０１のいずれかに記載の配列を有し、１０までの保存的アミノ酸置換体を含む非免疫グロブリン抗原結合ドメインを有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、配列番号２３０７～２４８２または１２０４２～１２１５９のうちのいずれか１つの配列を有する可変軽鎖（ｖＬ）ドメインのうち１つ以上の軽鎖相補性決定領域と、配列番号２５０６～２６８０または１２１６０～１２２７８のうちのいずれか１つの配列を有する可変重鎖（ｖＨ）ドメインのうち１つ以上の重鎖相補性決定領域とを

含むｓｃＦｖドメインを有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、各々１０までの保存アミノ酸置換体を有する、配列番号２７７０～２９３９、１２３０３～１２３５７、または１８１６２～１８２２４から成る群から選択される配列を含むｓｃＦｖ断片を有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、１０までの保存アミノ酸置換体を有し、配列番号２７３６～２７４８のうちいずれかのアミノ酸配列から成る１つ以上の受容体を有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、１０までの保存アミノ酸置換体を有し、配列番号２７５８～２７６８または１２３５９～１２３６１のうちいずれかの配列を含む１つ以上のリガンドを有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ＣＤ１６Ａ、ＮＫＧ２Ｄ、ＣＤ４、ＰＤ１、デスモグレイン３（Ｄｓｇ３）、またはＣＤ４－ＤＣ－ＳＩＧＮの細胞外ドメインを有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ｈＴＰＯ、ｍＴＰＯ、ＣＧＨα鎖、ＣＧＨβ鎖、ＦＨβ鎖、ＴＳＨβ鎖、ＡＰＲＩＬ、またはそれらの組み合わせのうち１つ以上の細胞外ドメインを有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、配列番号２７７０～２９３９、１２３０３～１２３５７、または１８１６２～１８２２４のうちいずれかの配列を有し、１０までの保存的アミノ酸置換体を有する任意の単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）と、ａ）１０までの保存的アミノ酸置換体を有し、配列番号２７０１～２７２５または１２２７９～１２２９４のうちいずれか記載のラクダ科動物ｖＨＨ、またはｂ）配列番号２７２８～２７３２または１２２９６～１２３０１のうちいずれか記載の配列を有し、１０までの保存的アミノ酸置換体を有している任意の非免疫グロブリン抗原結合ドメイン、またはｃ）１０までの保存的アミノ酸置換体を有し、配列番号２７３６～２７４８のうちいずれかのアミノ酸配列から成る受容体の任意の細胞外ドメイン、またはｄ）１０までの保存的アミノ酸置換体を有し、配列番号２７５８～２７６８または１２３５９～１２３６１の任意の配列を有するリガンドの任意の細胞外ドメインとを有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、１０までの保存的アミノ酸置換体を有し、配列番号２７０１～２７２５または１２２７９～１２２９４のうちいずれか記載のラクダ科動物ｖＨＨと、ａ）配列番号２７７０～２９３９、１２３０３～１２３５７、または１８１６２～１８２２４のうちいずれかの配列を有し、１０までの保存的アミノ酸置換体を有する任意の単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、またはｂ）配列番号２７２８～２７３２または１２２９６～１２３０１のうちいずれか記載の配列を有し、１０までの保存的アミノ酸置換体を有している任意の非免疫グロブリン抗原結合ドメイン、またはｃ）１０までの保存的アミノ酸置換体を有し、配列番号２７３６～２７４８のうちいずれかのアミノ酸配列から成る受容体の任意の細胞外ドメイン、またはｄ）１０までの保存的アミノ酸置換体を有し、配列番号２７５８～２７６８または１２３５９～１２３６１の任意の配列を有するリガンドの任意の細胞外ドメインとを有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、リンカー領域により前記ＴＣＲ定常領域の各々に任意に接続されており、前記リンカー領域の核酸は、配列番号２９８１～３００３およびそれらの任意の組み合わせから成る群から選択されるアミノ酸配列またはそれと少なくとも９８％同一である配列をコードするか、あるいは前記リンカーは、配列番号７０１～７２５から成る群から選択される核酸配列またはそれと少なくとも９８％同一である配列によってコードされている。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、それを取得した抗体よりも少なくとも５倍少ない標的抗原への結合親和性を有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記ＳＩＲをコードするポリヌクレオチドは、各鎖のＮ末端に存在し配列番号１～９および１０から成る群から選択される配列を有するリーダー配列またはシグナルペプチドを更に有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において

、上記ＳＩＲはＳＩＲヘテロ二量体を有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記ポリペプチドは、切断可能リンカーによって結合される２つのＳＩＲを有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記切断可能リンカーは、自己切断による切断可能リンカーである。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記切断可能リンカーは、２Ａリンカー、２Ａ様リンカー、またはそれらの機能的等価物のうち任意の１つ以上である。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記切断可能リンカーは、Ｔ２Ａリンカー、Ｐ２Ａ、Ｆ２Ａ、Ｅ２Ａリンカー、またはそれらの機能的等価物のうち任意の１つ以上である。更なる実施形態において、上記切断可能リンカーは、配列番号７８０～７８５のうち任意の１つ以上の配列を有する。前述のいずれかの実施形態において、上記切断可能リンカーの前には、任意に、フーリン切断部位、フーリン様切断部位、またはそれらの機能的等価物が位置する。更なる実施形態において、上記切断可能リンカーに先行する前記フーリン切断部位は、配列番号７８８～７９０のうち任意の１つ以上の配列を有する。更なる実施形態において、上記切断可能リンカーの前には可撓性リンカーが位置する。更なる実施形態において、上記切断可能リンカーに先行する前記可撓性リンカーは、Ｓｅｒ－Ｇｌｙリンカー、Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙリンカー、またはそれらの機能的等価物のうち１つ以上をコードする。上記切断可能リンカーに先行する前記可撓性リンカーは、配列番号７８６～７８７の配列を有する。更なる実施形態において、順番が、フーリン切断部位、可撓性リンカー、切断可能リンカーとなるよう、上記フーリン切断部位の後ろに可撓性リンカーが位置し、その後ろに切断可能リンカーが位置する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記ＳＩＲは、選択抗原のために、多様な結合親和性を有するように設計される。

【００１６】

本開示は、本明細書記載の少なくとも１つのポリペプチドまたはヘテロ二量体を有する免疫エフェクター細胞または幹細胞も提供する。

【００１７】

本開示は、本明細書記載の少なくとも１つの組換えポリヌクレオチドを有する免疫エフェクター細胞または幹細胞も提供する。

【００１８】

本開示は、本明細書記載の、本開示の少なくとも１つのベクターを有する免疫エフェクター細胞または幹細胞も提供する。

【００１９】

前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、免疫エフェクター細胞または幹細胞は複数のＳＩＲポリペプチドを有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記複数のＳＩＲポリペプチドのうち少なくとも１つのＳＩＲポリペプチドは、少なくとも１つの他のＳＩＲポリペプチドとは異なる抗原を標的にする。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記複数のＳＩＲポリペプチドのうち少なくとも１つのＳＩＲポリペプチドは、同じ抗原を標的にする。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記複数のＳＩＲポリペプチドのうち少なくとも１つのＳＩＲポリペプチドは、少なくとも１つの他のＳＩＲポリペプチドとは異なる抗原への結合親和性を有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記免疫細胞は、少なくとも１つのキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）ポリペプチドを更に有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記ＳＩＲポリペプチドの抗原結合ドメインは、ＣＡＲポリペプチドの抗原結合ドメインとは異なる抗原を標的にする。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、ＣＡＲポリペプチドは、共刺激シグナル伝達ドメインを含むが第一シグナル伝達ドメインは含まない細胞内シグナル伝達ドメインを有するか、あるいは第一シグナル伝達ドメインは含むが共刺激シグナル伝達ドメインは含まない細胞内シグナル伝達ドメインを有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記ＣＡＲポリペプチドは、４－１ＢＢ、ＣＤ２８、ＣＤ２７、またはＯＸ－４０から成る群から選択されたタンパク質の

機能性シグナル伝達ドメインを含む共刺激シグナル伝達ドメインを有するか、あるいはＣＡＲポリペプチドは、ＣＤ３ζの機能性シグナル伝達ドメインを含む第一シグナル伝達ドメインを有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記ＣＡＲポリペプチドは抑制ＣＡＲポリペプチドであり、該抑制ＣＡＲポリペプチドは、抑制分子の抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを有し、抑制分子は、ＰＤ１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＭ３、ＬＡＧ３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＴＧＦＲβ、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、およびＣＥＡＣＡＭ－５から成る群から選択される。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記ＣＡＲポリペプチドは、第一シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインおよび／または細胞内シグナル伝達ドメインを更に有し、当該細胞内シグナル伝達ドメインは、ＣＤ３ζの機能ドメインを含む第一シグナル伝達ドメインと、４－１ＢＢおよび／またはＣＤ２８の機能ドメインを含む共刺激シグナル伝達ドメインを有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記ＣＡＲポリペプチドは、配列番号３０７７～配列番号３０８３のアミノ酸配列を有する。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記免疫エフェクター細胞は、任意に、免疫エフェクター細胞を発生可能なヒトＴ細胞、ヒトＮＫＴ細胞、または合成Ｔ細胞、あるいは幹細胞であり、Ｔ細胞は、ジアシルグリセロールキナーゼ（ＤＧＫ）および／またはイカロス欠乏および／またはＢｒｄ４欠損である。

【００２０】

本開示は、ＳＩＲ発現免疫エフェクター細胞を作製する方法を提供し、当該方法は、上記ＳＩＲポリペプチドが発現する条件下で、免疫エフェクター細胞、あるいは免疫エフェクター細胞を発生可能な造血幹細胞または前駆細胞へ、本開示の少なくとも１つのベクターまたは本開示の少なくとも１つの組換えポリヌクレオチドを導入する工程を含む。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記方法は、ａ）免疫エフェクター細胞の母集団を提供する工程と、ｂ）前記母集団から制限Ｔ細胞を除去する工程であって、それにより制限Ｔ枯渇細胞を提供する工程とを更に有し、工程ａ）およびｂ）は、ベクターまたは上記ＳＩＲをコードする組み換えポリヌクレオチドを母集団に導入する前に実行される。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記制限Ｔ細胞は、抗ＣＤ２５抗体または抗ＧＩＴＲ抗体を用いて、前記細胞母集団から除去される。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記方法は、ａ）免疫エフェクター細胞の母集団を提供する工程と、ｂ）母集団からＰ－糖タンパク質（Ｐ－ｇｐまたはＰｇｐ、ＭＤＲ１、ＡＢＣＢ１、ＣＤ２４３）陽性細胞を濃縮する工程であって、それによりＰ－糖タンパク質（Ｐ－ｇｐまたはＰｇｐ、ＭＤＲ１、ＡＢＣＢ１、ＣＤ２４３）濃縮細胞の母集団を提供する工程とを更に有し、工程ａ）およびｂ）は、ベクターまたは上記ＳＩＲをコードする組み換えポリヌクレオチドを導入する前または後に実行される。前述のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記Ｐ－糖タンパク質陽性細胞は、ｉ）Ｐ－糖タンパク質に特異的な工程のカクテルの１つ以上を用いる免疫選別と、ｉｉ）Ｐ－糖タンパク質がポンプとして活性であると言う条件下で、Ｐ－糖タンパク質の基質である蛍光染料の１つ以上、テトラメチルローダミンメチルエステル（ＴＭＲＭ）、アドリアマイシン、およびアクチノマイシンＤを用いて染色し、前記染料で染色されにくい細胞を濃縮することと、ｉｉｉ）Ｐ－糖タンパク質の基質である光毒性化合物、例えば、ＴＨ９４０２、２－（４，５－ジブロモ－６－アミノ－３－イミノ－３Ｈ－キサンテン－９－イル）安息香酸メチルエステル塩酸塩、２－（４，５－ジブロモ－６－アミノ－３－イミノ－３Ｈ－キサンテン－９－イル）安息香酸エチルエステル塩酸塩、２－（４，５－ジブロモ－６－アミノ－３－イミノ－３Ｈ－キサンテン－９－イル）安息香酸オクチルエステル塩酸塩、２－（４，５－ジブロモ－６－アミノ－３－イミノ－３Ｈ－キサンテン－９－イル）安息香酸ｎ－ブチルエステル塩酸塩、２－（６－エチルアミノ－３－エチルイミノ－３Ｈ－キサンテン－９－イル）安息香酸ｎ－ブチルエステル塩酸塩、またはその誘導体、またはそれらの組み合わせの任意の１つ以上に耐性な細胞の選別と、ｉｖ）Ｐ－糖タンパク質の基質である細胞毒性化合物、例えば、ビンクリスチン、ビンブラス

チン、タキソール、パクリタキセル、ミトキサントロン、エトポシド、アドリアマイシン、ダウノルビシン、およびアクチノマイシンＤに対する耐性の細胞の選別と、から成る群から選択される方法の任意の１つ以上を用いて濃縮される。

【００２１】

本開示は、ＲＮＡ組換え細胞の母集団を発生させる方法を提供し、該方法は、インビトロ転写ＲＮＡ（複数も可）または合成ＲＮＡ（複数も可）を細胞または細胞の母集団に導入する工程を有し、その場合、上記ＲＮＡ（複数も可）は本明細書記載の組換えポリヌクレオチド（複数も可）を有する。

【００２２】

本開示は、被験者に抗病性免疫を提供する方法を提供し、該方法は、本開示の免疫エフェクター細胞を発生可能な有効量の免疫エフェクター細胞または幹細胞を前記被験者に投与する工程を有しており、その場合、上記細胞は、免疫エフェクター細胞を発生可能な自己Ｔ細胞、同種Ｔ細胞、自己ＮＫＴ細胞、同種ＮＫＴ細胞、自己または同種造血幹細胞、または自己または同種ｉＰＳＣである。１つの実施形態において、同種Ｔ細胞または同種ＮＫ細胞は、機能性ＴＣＲまたは機能性ＨＬＡの発現を欠如している、あるいは斯かる発現が少ない。

【００２３】

本開示は、病気関連抗原の発現に関連した病気を有する被験者の治療において、あるいは病気関連抗原の発現に関連した病気のリスクが増大している被験者の病気の予防において、免疫エフェクター細胞の効果を増大させる作用物質と併用して使用されるための、１つ以上の合成免疫受容体（ＳＩＲ）を有する免疫エフェクター細胞を発生可能な免疫エフェクター細胞または幹細胞を有する組成物を提供し、（ｉ）前記ＳＩＲ分子は、病気関連抗原に結合する１つ以上の抗原結合ドメインに任意のリンカーを通して結合する１つ以上のＴ細胞受容体定常鎖を有しており、前記病気関連抗原は、ＣＤ５、ＣＤ１９；ＣＤ１２３；ＣＤ２２；ＣＤ３０；ＣＤ１７１；ＣＳ－１（ＣＤ２サブセット１、ＣＲＡＣＣ、ＳＬＡＭＦ７、ＣＤ３１９、および１９Ａ２４とも呼ばれる）；Ｃ型レクチン様分子１（ＣＬＬ－１またはＣＬＥＣＬ１）；ＣＤ３３；上皮増殖因子受容体バリアントＩＩＩ（ＥＧＦＲｖｉｉｉ）；ガングリオシドＧ２（ＧＤ２）；ガングリオシドＧＤ３（ａＮｅｕ５Ａｃ（２－８）ａＮｅｕ５Ａｃ（２－３）ｂＤＧａｌｐ（１－４）ｂＤＧｌｃｐ（１－１）Ｃｅｒ）；ＴＮＦ受容体ファミリーメンバーＢ細胞成熟（ＢＣＭＡ）；Ｔｎ抗原（（ＴｎＡｇ）または（ＧａｌＮＡｃα－Ｓｅｒ／Ｔｈｒ）；前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）；受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体１（ＲＯＲ１）；ＦＭＳ様チロシンキナーゼ３（ＦＬＴ３）；腫瘍関連糖タンパク質７２（ＴＡＧ７２）；ＣＤ３８；ＣＤ４４ｖ６；急性白血病またはリンパ腫で発現するが造血前駆細胞では発現しないグリコシル化ＣＤ４３エピトープ、非造血器癌で発現するグリコシル化ＣＤ４３エピトープ；癌胎児性抗原（ＣＥＡ）；上皮細胞接着分子（ＥＰＣＡＭ）；Ｂ７Ｈ３（ＣＤ２７６）；ＫＩＴ（ＣＤ１１７）；インターロイキン１３受容体サブユニットアルファ２（ＩＬ－１３Ｒａ２またはＣＤ２１３Ａ２）；メソテリン；インターロイキン１１受容体α（ＩＬ－１１Ｒａ）；前立腺幹細胞抗原（ＰＳＣＡ）；プロテアーゼセリン２１（テスティシンまたはＰＲＳＳ２１）；血管内皮増殖因子受容体２（ＶＥＧＦＲ２）；ルイス（Ｙ）抗原；ＣＤ２４；血小板由来増殖因子受容体ベータ（ＰＤＧＦＲ－β）；ステージ特異的胎児抗原４（ＳＳＥＡ－４）；ＣＤ２０；葉酸受容体α；受容体チロシンプロテインキナーゼＥＲＢＢ２（Ｈｅｒ２／ｎｅｕ）；ムチン１、細胞表面関連（ＭＵＣ１）；上皮細胞増殖因子受容体（ＥＧＦＲ）；神経細胞接着分子（ＮＣＡＭ）；プロスターゼ；前立腺酸性フォスファターゼ（ＰＡＰ）；伸長因子２変異（ＥＬＦ２Ｍ）；エフリンＢ２；線維芽細胞活性化タンパク質α（ＦＡＰ）；インスリン様増殖因子１受容体（ＩＧＦ－１受容体）、炭酸脱水酵素ＩＸ（ＣＡＩＸ）；プロテアソーム（プロソーム、マクロパイン）サブユニット、β型９（ＬＭＰ２）；糖タンパク質１００（ｇｐ１００）；易切断領域（ＢＣＲ）およびアベルソンマウス白血病ウイルス癌遺伝子ホモログ１（Ａｂｌ）から成る癌遺伝子融合タンパク質（ｂｃｒ－ａｂｌ）；チロシナーゼ；エフリンＡ型受容体２（ＥｐｈＡ２）；フコシルＧＭ

１；シアリルルイス接着分子（ｓＬｅ）；ガングリオシドＧＭ３（ａＮｅｕ５Ａｃ（２－３）ｂＣｌａｌｐ（１－４）ｂＤＧｌｃｐ（１－１）Ｃｅｒ）；トランスグルタミナーゼ５（ＴＧＳ５）；高分子量黒色腫関連抗原（ＨＭＷＭＡＡ）；Ｏ－アセチル－ＧＤ２ガングリオシド（ＯＡｃＧＤ２）；腫瘍内皮マーカー１（ＴＥＭ１／ＣＤ２４８）；腫瘍内皮マーカー７関連（ＴＥＭ７Ｒ）；クローディン６（ＣＬＤＮ６）；甲状腺刺激ホルモン受容体（ＴＳＨＲ）；Ｇタンパク質共役受容体クラスＣグループ５メンバーＤ（ＧＰＲＣ５Ｄ）；染色体Ｘオープンリーディングフレーム６１（ＣＸＯＲＦ６１）；ＣＤ９７；ＣＤ１７９ａ；未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）；ポリシアル酸；胎盤特異的１（ＰＬＡＣ１）；グロボＨグリコセラミドの六糖部分（ＧｌｏｂｏＨ）；乳腺分化抗原（ＮＹ－ＢＲ－１）；ウロプラキン２（ＵＰＫ２）；Ａ型肝炎ウイルス細胞受容体１（ＨＡＶＣＲ１）；アドレナリン受容体β３（ＡＤＲＢ３）、パネキシン３（ＰＡＮＸ３）；Ｇタンパク質共役受容体２０（ＧＰＲ２０）、リンパ球抗原６コンプレックス遺伝子座Ｋ９（ＬＹ６Ｋ）、嗅覚受容体５１Ｅ２（ＯＲ５１Ｅ２）；ＴＣＲγ代替リーディングフレームタンパク質（ＴＡＲＰ）；ウィルムス腫瘍タンパク質（ＷＴ１）；癌／精巣抗原１（ＮＹ－ＥＳ０－１）；癌／精巣抗原２（ＬＡＧＥ－１ａ）；黒色腫関連抗原１（ＭＡＧＥ－Ａ１）；染色体１２ｐに位置するＥＴＳ転座バリアント遺伝子６（ＥＴＶ６－ＡＭＬ）；精子タンパク質１７（ＳＰＡ１７）；Ｘ抗原ファミリーメンバー１Ａ（ＸＡＧＥ１）；アンジオポエチン結合細胞表面受容体２（Ｔｉｅ２）；黒色腫癌精巣抗原１（ＭＡＤ－ＣＴ－１）；黒色腫癌精巣抗原２（ＭＡＤ－ＣＴ－２）；Ｆｏｓ関連抗原１；腫瘍タンパク質ｐ５３（ｐ５３）；ｐ５３変異体；プロステイン；サバイビン；テロメラーゼ；前立腺癌腫抗原１（ＰＣＴ　Ａ－１またはガレクチン８）、Ｔ細胞によって認識される黒色腫抗原１（ＭｅｌａｎＡまたはＭＡＲＴＩ）；ラット肉腫（Ｒａｓ）変異体；ヒトテロメラーゼ逆転写酵素（ｈＴＥＲＴ）；肉腫転座切断点；アポトーシスの黒色腫阻害物質（ＭＬ－ＩＡＰ）；ＥＲＧ（膜貫通型プロテアーゼ、セリン２（ＴＭＰＲＳＳ２）ＥＴＳ融合遺伝子）；ＮアセチルグルコサミニルトランスフェラーゼＶ（ＮＡ１７）；ペアードボックスタンパク質Ｐａｘ－３（ＰＡＸ３）；アンドロゲン受容体；サイクリンＢ１；ｖ－ｍｙｃ鳥類骨髄球腫症ウイルス性癌遺伝子の神経芽細胞腫由来のホモログ（ＭＹＣＮ）；Ｒａｓホモログファミリーメンバー Ｃ（ＲｈｏＣ）；チロシナーゼ関連タンパク質２（ＴＲＰ－２）；チトクロームＰ４５０１Ｂ１（ＣＹＰ１Ｂ１）；ＣＣＣＴＣ結合因子（ジンクフィンガータンパク質）様（ＢＯＲＩＳすなわちＢｒｏｔｈｅｒ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｒｅｇｕｌａｔｏｒ　ｏｆ　Ｉｍｐｒｉｎｔｅｄ　Ｓｉｔｅｓ）、Ｔ細胞によって認識される扁平上皮癌抗原３（ＳＡＲＴ３）；ペアードボックスタンパク質Ｐａｘ－５（ＰＡＸ５）；プロアクロシン結合タンパク質ｓｐ３２（ＯＹ－ＴＥＳ１）；リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ（ＬＣＫ）；Ａキナーゼアンカータンパク質４（ＡＫＡＰ－４）；滑膜肉腫、Ｘ切断点２（ＳＳＸ２）；糖化最終産物の受容体（ＲＡＧＥ－１）；腎臓ユビキタス１（ＲＵ１）；腎臓ユビキタス２（ＲＵ２）；レグマイン；ヒト乳頭腫ウイルスＥ６（ＨＰＶ　Ｅ６）；ヒト乳頭腫ウイルスＥ７（ＨＰＶ　Ｅ７）；腸由来カルボキシルエステラーゼ；熱ショックタンパク質７０－２変異体（ｍｕｔ　ｈｓｐ　７０－２）；ＣＤ７９ａ；ＣＤ７９ｂ；ＣＤ７２；白血球関連免疫グロブリン様受容体１（ＬＡＩＲ１）：ＩｇＡ受容体のＦｃ断片（ＦＣＡＲまたはＣＤ８９）；白血球免疫グロブリン様受容体サブファミリーＡメンバー２（ＬＩＬＲＡ２）；ＣＤ３００分子様ファミリーメンバーｆ（ＣＤ３００ＬＦ）；Ｃ型レクチンドメインファミリー１２メンバーＡ（ＣＬＥＣ１２Ａ）；骨髄間質細胞抗原２（ＢＳＴ２）；ＥＧＦ様モジュール含有ムチン様ホルモン受容体様２（ＥＭＲ２）；リンパ球抗原７５（ＬＹ７５）；グリピカン３（ＧＰＣ３）；Ｆｃ受容体様５（ＦＣＲＬ５）；および免疫グロブリンλ様ポリペプチド１（ＩＧＬＬ１）、ＭＰＬ、ビオチン、ｃ－ＭＹＣエピトープタグ、ＣＤ３４、ＬＡＭＰ１　ＴＲＯＰ２、ＧＦＲａｌｐｈａ４、ＣＤＨ１７、ＣＤＨ６、ＮＹＢＲ１、ＣＤＨ１９、ＣＤ２００Ｒ、Ｓｌｅａ（ＣＡ１９．９；シアリルルイス抗原）フコシルＧＭ１、ＰＴＫ７、ｇｐＮＭＢ、ＣＤＨ１－ＣＤ３２４、ＤＬＬ３、ＣＤ２７６／Ｂ７Ｈ３、ＩＬ１１Ｒａ、ＩＬ１３Ｒａ２、ＣＤ１７９ｂ－ＩＧＬ１１、ＡＬＫ　ＴＣＲγδ、ＮＫＧ２Ｄ、ＣＤ３２（ＦＣＧＲ２Ａ）、ＣＳＰＧ４－ＨＭＷ－Ｍ

ＡＡ、Ｔｉｍｌ－／ＨＶＣＲ１、ＣＳＦ２ＲＡ（ＧＭ－ＣＳＦＲα）、ＴＧＦβＲ２、ＶＥＧＦＲ２／ＫＤＲ、ルイスＡｇ、ＴＣＲβ鎖、ＴＣＲβ２鎖、ＴＣＲγ鎖、ＴＣＲδ鎖、ＦＩＴＣ、黄体化ホルモン受容体（ＬＨＲ）、卵胞刺激ホルモン受容体（ＦＳＨＲ）、絨毛性性腺刺激ホルモン受容体（ＣＧＨＲ）、ＣＣＲ４、ＳＬＡＭＦ６、ＳＬＡＭＦ４、ＨＩＶ１エンベロープ糖タンパク質、ＨＴＬＶ１－Ｔａｘ、ＣＭＶｐｐ６５、ＥＢＶ－ＥＢＮＡ３ｃ、インフルエンザＡヘマグルチニン（ＨＡ）、ＧＡＤ、ＰＤＬ１、グアニリルシクラーゼＣ（ＧＣＣ）、ＫＳＨＶ－Ｋ８．１タンパク質、ＫＳＨＶ－ｇＨタンパク質、デスモグレイン３（Ｄｓｇ３）に対する自己抗体、デスモグレイン１（Ｄｓｇ１）に対する自己抗体、ＨＬＡ、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ａ２、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｃ、ＨＬＡ－ＤＰ、ＨＬＡ－ＤＭ、ＨＬＡ－ＤＯＡ、ＨＬＡ－ＤＯＢ，ＨＬＡ－ＤＱ、ＨＬＡ－ＤＲ、ＨＬＡ－Ｇ、ＩＧＥ、ＣＤ９９、ＲＡＳ　Ｇ１２Ｖ、組織因子１（ＴＦ１）、ＡＦＰ、ＧＰＲＣ５Ｄ、クローディン１８．２（ＣＬＤ１８Ａ２またはＣＬＤＮ１８Ａ．２）、Ｐ糖タンパク質、ＳＴＥＡＰ１、ＬＩＶ１、ＮＥＣＴＩＮ－４、ＣＲＩＰＴＯ、ＧＰＡ３３、ＢＳＴ１／ＣＤ１５７、低コンダクタンス塩素イオンチャネル、およびＴＮＴ抗体によって認識される抗原から成る群から選択され、その場合、（ｉｉ）前記免疫細胞の効果を増大させるための作用物質が、プロテインホスファターゼ阻害剤と、キナーゼ阻害剤（例えば、Ｐ１３Ｋ／ＡＫＴ阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、ＬＣＫ阻害剤、またはＢＴＫ阻害剤）と、サイトカインと、免疫抑制分子の阻害剤と、T_{REG}細胞のレベルまたは活性を減少させる作用物質と、ＳＩＲ修飾細胞の増殖および維持を増大させる作用物質と、ケモカインと、ＳＩＲの発現を増大させる作用物質と、ＳＩＲの発現または活性の調整を可能にする作用物質と、ＳＩＲ修飾細胞の生存および／または維持の制御を可能にする作用物質と、ＳＩＲ修飾細胞の副作用を制御する作用物質と、Ｂｒｄ４阻害剤と、病気の部位へ治療薬（例えばｓＨＶＥＭ）または予防薬を送達する作用物質と、ＳＩＲが標的とする抗原の発現を増大させる作用物質と、アデノシンＡ２ａ受容体アンタゴニストと、のうちの１つ以上から選択される。

【００２４】

本開示は、被験者における病気関連抗原の発現に関連する病気を治療または予防する方法を提供し、該方法は、免疫細胞の効果を増大させる作用物質との併用で、合成免疫受容体（ＳＩＲ）分子を有する有効量の免疫エフェクター細胞を前記被験者へ投与する工程を有し、（ｉ）前記ＳＩＲ分子は、病気関連抗原に結合する１つ以上の抗原結合ドメインに任意のリンカーを通して結合する１つ以上のＴ細胞受容体定常鎖を有しており、前記病気関連抗原は、ＣＤ５、ＣＤ１９；ＣＤ１２３；ＣＤ２２；ＣＤ３０；ＣＤ１７１；ＣＳ－１（ＣＤ２サブセット１、ＣＲＡＣＣ、ＳＬＡＭＦ７、ＣＤ３１９、および１９Ａ２４とも呼ばれる）；Ｃ型レクチン様分子１（ＣＬＬ－１またはＣＬＥＣＬ１）；ＣＤ３３；上皮増殖因子受容体バリアントＩＩＩ（ＥＧＦＲｖｉｉｉ）；ガングリオシドＧ２（ＧＤ２）；ガングリオシドＧＤ３（ａＮｅｕ５Ａｃ（２－８）ａＮｅｕ５Ａｃ（２－３）ｂＤＧａｌｐ（１－４）ｂＤＧｌｃｐ（１－１）Ｃｅｒ）；ＴＮＦ受容体ファミリーメンバーＢ細胞成熟（ＢＣＭＡ）；Ｔｎ抗原（（Ｔｎ　Ａｇ）または（ＧａｌＮＡｃα－Ｓｅｒ／Ｔｈｒ）；前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）；受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体１（ＲＯＲ１）；ＦＭＳ様チロシンキナーゼ３（ＦＬＴ３）；腫瘍関連糖タンパク質７２（ＴＡＧ７２）；ＣＤ３８；ＣＤ４４ｖ６；急性白血病またはリンパ腫で発現するが造血前駆細胞では発現しないグリコシル化ＣＤ４３エピトープ、非造血器癌で発現するグリコシル化ＣＤ４３エピトープ；癌胎児性抗原（ＣＥＡ）；上皮細胞接着分子（ＥＰＣＡＭ）；Ｂ７Ｈ３（ＣＤ２７６）；ＫＩＴ（ＣＤ１１７）；インターロイキン１３受容体サブユニットアルファ２（ＩＬ－１３Ｒａ２またはＣＤ２１３Ａ２）；メソテリン；インターロイキン１１受容体α（ＩＬ－１１Ｒａ）；前立腺幹細胞抗原（ＰＳＣＡ）；プロテアーゼセリン２１（テスティシンまたはＰＲＳＳ２１）；血管内皮増殖因子受容体２（ＶＥＧＦＲ２）；ルイス（Ｙ）抗原；ＣＤ２４；血小板由来増殖因子受容体ベータ（ＰＤＧＦＲ－β）；ステージ特異的胎児抗原４（ＳＳＥＡ－４）；ＣＤ２０；葉酸受容体α；受容体チロシンプロテインキナーゼＥＲＢＢ２（Ｈｅｒ２／ｎｅｕ）；ムチン１、細胞表面関連（

ＭＵＣ１）；上皮細胞増殖因子受容体（ＥＧＦＲ）；神経細胞接着分子（ＮＣＡＭ）；プロスターゼ；前立腺酸性フォスファターゼ（ＰＡＰ）；伸長因子２変異（ＥＬＦ２Ｍ）；エフリンＢ２；線維芽細胞活性化タンパク質α（ＦＡＰ）；インスリン様増殖因子１受容体（ＩＧＦ－１受容体）、炭酸脱水酵素ＩＸ（ＣＡＩＸ）；プロテアソーム（プロソーム、マクロパイン）サブユニット、β型９（ＬＭＰ２）；糖タンパク質１００（ｇｐ１００）；易切断領域（ＢＣＲ）およびアベルソンマウス白血病ウイルス癌遺伝子ホモログ１（Ａｂｌ）から成る癌遺伝子融合タンパク質（ｂｃｒ－ａｂｌ）；チロシナーゼ；エフリンＡ型受容体２（ＥｐｈＡ２）；フコシルＧＭ１；シアリルルイス接着分子（ｓＬｅ）；ガングリオシドＧＭ３（ａＮｅｕ５Ａｃ（２－３）ｂＣｌａｌｐ（１－４）ｂＤＧｌｃｐ（１－１）Ｃｅｒ）；トランスグルタミナーゼ５（ＴＧＳ５）；高分子量黒色腫関連抗原（ＨＭＷＭＡＡ）；Ｏ－アセチル－ＧＤ２ガングリオシド（ＯＡｃＧＤ２）；葉酸受容体β；腫瘍内皮マーカー１（ＴＥＭ１／ＣＤ２４８）；腫瘍内皮マーカー７関連（ＴＥＭ７Ｒ）；クローディン６（ＣＬＤＮ６）；甲状腺刺激ホルモン受容体（ＴＳＨＲ）；Ｇタンパク質共役受容体クラスＣグループ５メンバーＤ（ＧＰＲＣ５Ｄ）；染色体Ｘオープンリーディングフレーム６１（ＣＸＯＲＦ６１）；ＣＤ９７；ＣＤ１７９ａ；未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）；ポリシアル酸；胎盤特異的１（ＰＬＡＣ１）；グロボＨグリコセラミドの六糖部分（ＧｌｏｂｏＨ）；乳腺分化抗原（ＮＹ－ＢＲ－１）；ウロプラキン２（ＵＰＫ２）；Ａ型肝炎ウイルス細胞受容体１（ＨＡＶＣＲ１）；アドレナリン受容体β３（ＡＤＲＢ３）、パネキシン３（ＰＡＮＸ３）；Ｇタンパク質共役受容体２０（ＧＰＲ２０）、リンパ球抗原６コンプレックス遺伝子座Ｋ９（ＬＹ６Ｋ）、嗅覚受容体５１Ｅ２（ＯＲ５１Ｅ２）；ＴＣＲγ代替リーディングフレームタンパク質（ＴＡＲＰ）；ウィルムス腫瘍タンパク質（ＷＴ１）；癌／精巣抗原１（ＮＹ－ＥＳ０－１）；癌／精巣抗原２（ＬＡＧＥ－１ａ）；黒色腫関連抗原１（ＭＡＧＥ－Ａ１）；染色体１２ｐに位置するＥＴＳ転座バリアント遺伝子６（ＥＴＶ６－ＡＭＬ）；精子タンパク質１７（ＳＰＡ１７）；Ｘ抗原ファミリーメンバー１Ａ（ＸＡＧＥ１）；アンジオポエチン結合細胞表面受容体２（Ｔｉｅ２）；黒色腫癌精巣抗原１（ＭＡＤ－ＣＴ－１）；黒色腫癌精巣抗原２（ＭＡＤ－ＣＴ－２）；Ｆｏｓ関連抗原１；腫瘍タンパク質ｐ５３（ｐ５３）；ｐ５３変異体；プロステイン；サバイビン；テロメラーゼ；前立腺癌腫抗原１（ＰＣＴ　Ａ－１またはガレクチン８）、Ｔ細胞によって認識される黒色腫抗原１（ＭｅｌａｎＡまたはＭＡＲＴＩ）；ラット肉腫（Ｒａｓ）変異体；ヒトテロメラーゼ逆転写酵素（ｈＴＥＲＴ）；肉腫転座切断点；アポトーシスの黒色腫阻害物質（ＭＬ－ＩＡＰ）；ＥＲＧ（膜貫通型プロテアーゼ、セリン２（ＴＭＰＲＳＳ２）ＥＴＳ融合遺伝子）；ＮアセチルグルコサミニルトランスフェラーゼＶ（ＮＡ１７）；ペアードボックスタンパク質Ｐａｘ－３（ＰＡＸ３）；アンドロゲン受容体；サイクリンＢ１；ｖ－ｍｙｃ鳥類骨髄球腫症ウイルス性癌遺伝子の神経芽細胞腫由来のホモログ（ＭＹＣＮ）；Ｒａｓホモログファミリーメンバー Ｃ（ＲｈｏＣ）；チロシナーゼ関連タンパク質２（ＴＲＰ－２）；チトクロームＰ４５０１Ｂ１（ＣＹＰ１Ｂ１）；ＣＣＣＴＣ結合因子（ジンクフィンガータンパク質）様（ＢＯＲＩＳすなわちＢｒｏｔｈｅｒ ｏｆ ｔｈｅ Ｒｅｇｕｌａｔｏｒ ｏｆ Ｉｍｐｒｉｎｔｅｄ Ｓｉｔｅｓ）、Ｔ細胞によって認識される扁平上皮癌抗原３（ＳＡＲＴ３）；ペアードボックスタンパク質Ｐａｘ－５（ＰＡＸ５）；プロアクロシン結合タンパク質ｓｐ３２（ＯＹ－ＴＥＳ１）；リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ（ＬＣＫ）；Ａキナーゼアンカータンパク質４（ＡＫＡＰ－４）；滑膜肉腫、Ｘ切断点２（ＳＳＸ２）；糖化最終産物の受容体（ＲＡＧＥ－１）；腎臓ユビキタス１（ＲＵ１）；腎臓ユビキタス２（ＲＵ２）；レグマイン；ヒト乳頭腫ウイルスＥ６（ＨＰＶ　Ｅ６）；ヒト乳頭腫ウイルスＥ７（ＨＰＶ　Ｅ７）；腸由来カルボキシルエステラーゼ；熱ショックタンパク質７０－２変異体（ｍｕｔｈｓｐ　７０－２）；ＣＤ７９ａ；ＣＤ７９ｂ；ＣＤ７２；白血球関連免疫グロブリン様受容体１（ＬＡＩＲ１）：ＩｇＡ受容体のＦｃ断片（ＦＣＡＲまたはＣＤ８９）；白血球免疫グロブリン様受容体サブファミリーＡメンバー２（ＬＩＬＲＡ２）；ＣＤ３００分子様ファミリーメンバーｆ（ＣＤ３００ＬＦ）；Ｃ型レクチンドメインファミリー１２メンバーＡ（ＣＬＥＣ１２Ａ）；骨髄間質細胞抗原２（ＢＳＴ２）；ＥＧＦ様モジュール含有

ムチン様ホルモン受容体様２（ＥＭＲ２）；リンパ球抗原７５（ＬＹ７５）；グリピカン３（ＧＰＣ３）；Ｆｃ受容体様５（ＦＣＲＬ５）；および免疫グロブリンλ様ポリペプチド１（ＩＧＬＬ１）、ＭＰＬ、ビオチン、ｃ－ＭＹＣエピトープタグ、ＣＤ３４、ＬＡＭＰ１　ＴＲＯＰ２、ＧＦＲａｌｐｈａ４、ＣＤＨ１７、ＣＤＨ６、ＮＹＢＲ１、ＣＤＨ１９、ＣＤ２００Ｒ、Ｓｌｅａ（ＣＡ１９．９；シアリルルイス抗原）フコシルＧＭ１、ＰＴＫ７、ｇｐＮＭＢ、ＣＤＨ１－ＣＤ３２４、ＤＬＬ３、ＣＤ２７６／Ｂ７Ｈ３、ＩＬ１１Ｒａ、ＩＬ１３Ｒａ２、ＣＤ１７９ｂ－ＩＧＬ１１、ＡＬＫ　ＴＣＲγδ、ＮＫＧ２Ｄ、ＣＤ３２（ＦＣＧＲ２Ａ）、ＣＳＰＧ４－ＨＭＷ－ＭＡＡ、Ｔｉｍｌ－／ＨＶＣＲ１、ＣＳＦ２ＲＡ（ＧＭ－ＣＳＦＲα）、ＴＧＦβＲ２、ＶＥＧＦＲ２／ＫＤＲ、ルイスＡｇ、ＴＣＲβ鎖、ＴＣＲβ２鎖、ＴＣＲγ鎖、ＴＣＲδ鎖、ＦＩＴＣ、黄体化ホルモン受容体（ＬＨＲ）、卵胞刺激ホルモン受容体（ＦＳＨＲ）、絨毛性性腺刺激ホルモン受容体（ＣＧＨＲ）、ＣＣＲ４、ＳＬＡＭＦ６、ＳＬＡＭＦ４、ＨＩＶ１エンベロープ糖タンパク質、ＨＴＬＶ１－Ｔａｘ、ＣＭＶｐｐ６５、ＥＢＶ－ＥＢＮＡ３ｃ、インフルエンザＡヘマグルチニン（ＨＡ）、ＧＡＤ、ＰＤＬ１、グアニリルシクラーゼＣ（ＧＣＣ）、ＫＳＨＶ－Ｋ８．１タンパク質、ＫＳＨＶ－ｇＨタンパク質、デスモグレイン３（Ｄｓｇ３）に対する自己抗体、デスモグレイン１（Ｄｓｇ１）に対する自己抗体、ＨＬＡ、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ａ２、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｃ、ＨＬＡ－ＤＰ、ＨＬＡ－ＤＭ、ＨＬＡ－ＤＯＡ、ＨＬＡ－ＤＯＢ，ＨＬＡ－ＤＱ、ＨＬＡ－ＤＲ、ＨＬＡ－Ｇ、ＩＧＥ、ＣＤ９９、ＲＡＳ　Ｇ１２Ｖ、組織因子１（ＴＦ１）、ＡＦＰ、ＧＰＲＣ５Ｄ、クローディン１８．２（ＣＬＤ１８Ａ２またはＣＬＤＮ１８Ａ．２）、Ｐ糖タンパク質、ＳＴＥＡＰ１、ＬＩＶ１、ＮＥＣＴＩＮ－４、ＣＲＩＰＴＯ、ＧＰＡ３３、ＢＳＴ１／ＣＤ１５７、低コンダクタンス塩素イオンチャネル、およびＴＮＴ抗体によって認識される抗原から成る群から選択され、（ｉｉ）前記免疫細胞の効果を増大させるための作用物質が、プロテインホスファターゼ阻害剤と、キナーゼ阻害剤（例えば、Ｐ１３Ｋ／ＡＫＴ阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、ＬＣＫ阻害剤、またはＢＴＫ阻害剤）と、サイトカインと、免疫抑制分子の阻害剤と、T_{REG}細胞のレベルまたは活性を減少させる作用物質と、ＳＩＲ修飾細胞の増殖および維持を増大させる作用物質と、ケモカインと、ＳＩＲの発現を増大させる作用物質と、ＳＩＲの発現または活性の調整を可能にする作用物質と、ＳＩＲ修飾細胞の生存および／または維持の制御を可能にする作用物質と、ＳＩＲ修飾細胞の副作用を制御する作用物質と、Ｂｒｄ４阻害剤と、病気の部位へ治療薬（例えばｓＨＶＥＭ）または予防薬を送達する作用物質と、ＳＩＲが標的とする抗原の発現を増大させる作用物質と、アデノシンＡ２ａ受容体アンタゴニストとの１つ以上から選択され、それにより前記被験者を治療する、あるいは前記被験者の病気を予防する。

【００２５】

本開示は、被験者における病気関連抗原の発現に関連する病気を治療または予防する方法を提供し、当該方法は、合成免疫受容体（ＳＩＲ）分子を含む有効量の免疫エフェクター細胞を前記被験者へ投与する工程を有し、（ｉ）前記ＳＩＲ分子は、病気関連抗原に結合する１つ以上の抗原結合ドメインに任意のリンカーを通して結合する１つ以上のＴ細胞受容体定常鎖を有しており、前記病気関連抗原は、ＣＤ５、ＣＤ１９；ＣＤ１２３；ＣＤ２２；ＣＤ２３；ＣＤ３０；ＣＤ１７１；ＣＳ－１（ＣＤ２サブセット１、ＣＲＡＣＣ、ＳＬＡＭＦ７、ＣＤ３１９、および１９Ａ２４とも呼ばれる）；Ｃ型レクチン様分子１（ＣＬＬ－１またはＣＬＥＣＬ１）；ＣＤ３３；上皮増殖因子受容体バリアントＩＩＩ（ＥＧＦＲｖｉｉｉ）；ガングリオシドＧ２（ＧＤ２）；ガングリオシドＧＤ３（ａＮｅｕ５Ａｃ（２－８）ａＮｅｕ５Ａｃ（２－３）ｂＤＧａｌｐ（１－４）ｂＤＧｌｃｐ（１－１）Ｃｅｒ）；ＴＮＦ受容体ファミリーメンバーＢ細胞成熟（ＢＣＭＡ）；Ｔｎ抗原（（Ｔｎ　Ａｇ）または（ＧａｌＮＡｃα－Ｓｅｒ／Ｔｈｒ）；前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）；受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体１（ＲＯＲ１）；ＦＭＳ様チロシンキナーゼ３（ＦＬＴ３）；腫瘍関連糖タンパク質７２（ＴＡＧ７２）；ＣＤ３８；ＣＤ４４ｖ６；急性白血病またはリンパ腫で発現するが造血前駆細胞では発現しないグリコシル化ＣＤ４３エピトープ、非造血器癌で発現するグリコシル化ＣＤ４３エピトープ；癌胎児性抗

原（ＣＥＡ）；上皮細胞接着分子（ＥＰＣＡＭ）；Ｂ７Ｈ３（ＣＤ２７６）；ＫＩＴ（ＣＤ１１７）；インターロイキン１３受容体サブユニットアルファ２（ＩＬ－１３Ｒａ２またはＣＤ２１３Ａ２）；メソテリン；インターロイキン１１受容体α（ＩＬ－１１Ｒａ）；前立腺幹細胞抗原（ＰＳＣＡ）；プロテアーゼセリン２１（テスティシンまたはＰＲＳＳ２１）；血管内皮増殖因子受容体２（ＶＥＧＦＲ２）；ルイス（Ｙ）抗原；ＣＤ２４；血小板由来増殖因子受容体ベータ（ＰＤＧＦＲ－β）；ステージ特異的胎児抗原４（ＳＳＥＡ－４）；ＣＤ２０；葉酸受容体α（ＦＲａまたはＦＲ１）；葉酸受容体β（ＦＲｂ）；受容体チロシンプロテインキナーゼＥＲＢＢ２（Ｈｅｒ２／ｎｅｕ）；ムチン１、細胞表面関連（ＭＵＣ１）；上皮細胞増殖因子受容体（ＥＧＦＲ）；神経細胞接着分子（ＮＣＡＭ）；プロスターゼ；前立腺酸性フォスファターゼ（ＰＡＰ）；伸長因子２変異（ＥＬＦ２Ｍ）；エフリンＢ２；線維芽細胞活性化タンパク質α（ＦＡＰ）；インスリン様増殖因子１受容体（ＩＧＦ－１受容体）、炭酸脱水酵素ＩＸ（ＣＡＩＸ）；プロテアソーム（プロソーム、マクロパイン）サブユニット、β型９（ＬＭＰ２）；糖タンパク質１００（ｇｐ１００）；易切断領域（ＢＣＲ）およびアベルソンマウス白血病ウイルス癌遺伝子ホモログ１（Ａｂｌ）から成る癌遺伝子融合タンパク質（ｂｃｒ－ａｂｌ）；チロシナーゼ；エフリンＡ型受容体２（ＥｐｈＡ２）；フコシルＧＭ１；シアリルルイス接着分子（ｓＬｅ）；ガングリオシドＧＭ３（ａＮｅｕ５Ａｃ（２－３）ｂＣｌａｌｐ（１－４）ｂＤＧｌｃｐ（１－１）Ｃｅｒ）；トランスグルタミナーゼ５（ＴＧＳ５）；高分子量黒色腫関連抗原（ＨＭＷＭＡＡ）；Ｏ－アセチル－ＧＤ２ガングリオシド（ＯＡｃＧＤ２）；腫瘍内皮マーカー１（ＴＥＭ１／ＣＤ２４８）；腫瘍内皮マーカー７関連（ＴＥＭ７Ｒ）；クローディン６（ＣＬＤＮ６）；甲状腺刺激ホルモン受容体（ＴＳＨＲ）；Ｇタンパク質共役受容体クラスＣグループ５メンバーＤ（ＧＰＲＣ５Ｄ）；染色体Ｘオープンリーディングフレーム６１（ＣＸＯＲＦ６１）；ＣＤ９７；ＣＤ１７９ａ；未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）；ポリシアル酸；胎盤特異的１（ＰＬＡＣ１）；グロボＨグリコセラミドの六糖部分（ＧｌｏｂｏＨ）；乳腺分化抗原（ＮＹ－ＢＲ－１）；ウロプラキン２（ＵＰＫ２）；Ａ型肝炎ウイルス細胞受容体１（ＨＡＶＣＲ１）；アドレナリン受容体β３（ＡＤＲＢ３）、パネキシン３（ＰＡＮＸ３）；Ｇタンパク質共役受容体２０（ＧＰＲ２０）、リンパ球抗原６コンプレックス遺伝子座Ｋ９（ＬＹ６Ｋ）、嗅覚受容体５１Ｅ２（ＯＲ５１Ｅ２）；ＴＣＲγ代替リーディングフレームタンパク質（ＴＡＲＰ）；ウィルムス腫瘍タンパク質（ＷＴ１）；癌／精巣抗原１（ＮＹ－ＥＳ０－１）；癌／精巣抗原２（ＬＡＧＥ－１ａ）；黒色腫関連抗原１（ＭＡＧＥ－Ａ１）；染色体１２ｐに位置するＥＴＳ転座バリアント遺伝子６（ＥＴＶ６－ＡＭＬ）；精子タンパク質１７（ＳＰＡ１７）；Ｘ抗原ファミリーメンバー１Ａ（ＸＡＧＥ１）；アンジオポエチン結合細胞表面受容体２（Ｔｉｅ２）；黒色腫癌精巣抗原１（ＭＡＤ－ＣＴ－１）；黒色腫癌精巣抗原２（ＭＡＤ－ＣＴ－２）；Ｆｏｓ関連抗原１；腫瘍タンパク質ｐ５３（ｐ５３）；ｐ５３変異体；プロステイン；サバイビン；テロメラーゼ；前立腺癌腫抗原１（ＰＣＴ　Ａ－１またはガレクチン８）、Ｔ細胞によって認識される黒色腫抗原１（ＭｅｌａｎＡまたはＭＡＲＴＩ）；ラット肉腫（Ｒａｓ）変異体；ヒトテロメラーゼ逆転写酵素（ｈＴＥＲＴ）；肉腫転座切断点；アポトーシスの黒色腫阻害物質（ＭＬ－ＩＡＰ）；ＥＲＧ（膜貫通型プロテアーゼ、セリン２（ＴＭＰＲＳＳ２）ＥＴＳ融合遺伝子）；ＮアセチルグルコサミニルトランスフェラーゼＶ（ＮＡ１７）；ペアードボックスタンパク質Ｐａｘ－３（ＰＡＸ３）；アンドロゲン受容体；サイクリンＢ１；ｖ－ｍｙｃ鳥類骨髄球腫症ウイルス性癌遺伝子の神経芽細胞腫由来のホモログ（ＭＹＣＮ）；Ｒａｓホモログファミリーメンバー Ｃ（ＲｈｏＣ）；チロシナーゼ関連タンパク質２（ＴＲＰ－２）；チトクロームＰ４５０１Ｂ１（ＣＹＰ１Ｂ１）；ＣＣＣＴＣ結合因子（ジンクフィンガータンパク質）様（ＢＯＲＩＳすなわちＢｒｏｔｈｅｒ ｏｆ ｔｈｅ Ｒｅｇｕｌａｔｏｒ ｏｆ Ｉｍｐｒｉｎｔｅｄ Ｓｉｔｅｓ）、Ｔ細胞によって認識される扁平上皮癌抗原３（ＳＡＲＴ３）；ペアードボックスタンパク質Ｐａｘ－５（ＰＡＸ５）；プロアクロシン結合タンパク質ｓｐ３２（ＯＹ－ＴＥＳ１）；リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ（ＬＣＫ）；Ａキナーゼアンカータンパク質４（ＡＫＡＰ－４）；滑膜肉腫、Ｘ切断点２（ＳＳＸ２）；糖化最終産物の受容体（

ＲＡＧＥ－１）；腎臓ユビキタス１（ＲＵ１）；腎臓ユビキタス２（ＲＵ２）；レグマイン；ヒト乳頭腫ウイルスＥ６（ＨＰＶ　Ｅ６）；ヒト乳頭腫ウイルスＥ７（ＨＰＶ　Ｅ７）；腸由来カルボキシルエステラーゼ；熱ショックタンパク質７０－２変異体（ｍｕｔ　ｈｓｐ　７０－２）；ＣＤ７９ａ；ＣＤ７９ｂ；ＣＤ７２；白血球関連免疫グロブリン様受容体１（ＬＡＩＲ１）：ＩｇＡ受容体のＦｃ断片（ＦＣＡＲまたはＣＤ８９）；白血球免疫グロブリン様受容体サブファミリーＡメンバー２（ＬＩＬＲＡ２）；ＣＤ３００分子様ファミリーメンバーｆ（ＣＤ３００ＬＦ）；Ｃ型レクチンドメインファミリー１２メンバーＡ（ＣＬＥＣ１２Ａ）；骨髄間質細胞抗原２（ＢＳＴ２）；ＥＧＦ様モジュール含有ムチン様ホルモン受容体様２（ＥＭＲ２）；リンパ球抗原７５（ＬＹ７５）；グリピカン３（ＧＰＣ３）；Ｆｃ受容体様５（ＦＣＲＬ５）；および免疫グロブリンλ様ポリペプチド１（ＩＧＬＬ１）、ＭＰＬ、ビオチン、ｃ－ＭＹＣエピトープタグ、ＣＤ３４、ＬＡＭＰ１　ＴＲＯＰ２、ＧＦＲａｌｐｈａ４、ＣＤＨ１７、ＣＤＨ６、ＮＹＢＲ１、ＣＤＨ１９、ＣＤ２００Ｒ、Ｓｌｅａ（ＣＡ１９．９；シアリルルイス抗原）フコシルＧＭ１、ＰＴＫ７、ｇｐＮＭＢ、ＣＤＨ１－ＣＤ３２４、ＤＬＬ３、ＣＤ２７６／Ｂ７Ｈ３、ＩＬ１１Ｒａ、ＩＬ１３Ｒａ２、ＣＤ１７９ｂ－ＩＧＬ１１、ＴＣＲγδ、ＮＫＧ２Ｄ、ＣＤ３２（ＦＣＧＲ２Ａ）、Ｔｉｍｌ－／ＨＶＣＲ１、ＣＳＦ２ＲＡ（ＧＭ－ＣＳＦＲα）、ＴＧＦβＲ２、ルイスＡｇ、ＴＣＲβ鎖、ＴＣＲβ２鎖、ＴＣＲγ鎖、ＴＣＲδ鎖、ＦＩＴＣ、黄体化ホルモン受容体（ＬＨＲ）、卵胞刺激ホルモン受容体（ＦＳＨＲ）、絨毛性性腺刺激ホルモン受容体（ＣＧＨＲ）、ＣＣＲ４、ＳＬＡＭＦ６、ＳＬＡＭＦ４、ＨＩＶ１エンベロープ糖タンパク質、ＨＴＬＶ１－Ｔａｘ、ＣＭＶｐｐ６５、ＥＢＶ－ＥＢＮＡ３ｃ、ＫＳＨＶ　Ｋ８．１、ＫＳＨＶ－ｇＨ、インフルエンザＡヘマグルチニン（ＨＡ）、ＧＡＤ、ＰＤＬ１、グアニリルシクラーゼＣ（ＧＣＣ）、ＫＳＨＶ－Ｋ８．１タンパク質、ＫＳＨＶ－ｇＨタンパク質、デスモグレイン３（Ｄｓｇ３）に対する自己抗体、デスモグレイン１（Ｄｓｇ１）に対する自己抗体、ＨＬＡ、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ａ２、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｃ、ＨＬＡ－ＤＰ、ＨＬＡ－ＤＭ、ＨＬＡ－ＤＯＡ、ＨＬＡ－ＤＯＢ，ＨＬＡ－ＤＱ、ＨＬＡ－ＤＲ、ＨＬＡ－Ｇ、ＩＧＥ、ＣＤ９９、ＲＡＳ　Ｇ１２Ｖ、組織因子１（ＴＦ１）、ＡＦＰ、ＧＰＲＣ５Ｄ、クローディン１８．２（ＣＬＤ１８Ａ２またはＣＬＤＮ１８Ａ．２）、Ｐ糖タンパク質、ＳＴＥＡＰ１、ＬＩＶ１、ＮＥＣＴＩＮ－４、ＣＲＩＰＴＯ、ＧＰＡ３３、ＢＳＴ１／ＣＤ１５７、低コンダクタンス塩素イオンチャネル、およびＴＮＴ抗体によって認識される抗原から成る群から選択され、（ｉｉ）前記ＳＩＲ分子の抗原結合ドメインは、前記抗原結合ドメインを誘導した抗体よりも少なくとも５倍少ない結合親和性を有する。

【００２６】

前述の方法または使用のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、病気関連抗原の発現に関連する病気は、増殖症、前癌状態、癌、および前記病気関連の発現に関連する非癌関連適応症から成る群から選択される。前述の方法または使用のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、癌は、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、急性白血病、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、Ｂ細胞急性リンパ性白血病（Ｂ－ＡＬＬ）、Ｔ細胞急性リンパ性白血病（Ｔ－ＡＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ヘアリーセルリンパ腫、小細胞型または大細胞型濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性症状、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成および骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、形質芽球性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞腫瘍、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、および前白血病の１つ以上から選択される血液癌である。前述の方法または使用のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、癌は、結腸癌、直腸癌、腎細胞癌、肝臓癌、肺非小細胞癌、小腸癌、食道癌、黒色腫、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭または首の癌、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門領域の癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰部の癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌

、副腎癌、軟部肉腫、尿道癌、陰茎癌、小児の充実性腫瘍、膀胱癌、腎臓または尿管の癌、腎盂癌、中枢神経（ＣＮＳ）の腫瘍、原発性ＣＮＳリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹グリオーマ、垂体腺腫、カポジ肉腫、メルケル細胞癌、類表皮癌、扁平上皮癌、Ｔ細胞リンパ腫、環境誘発癌、上記癌の組み合わせ、および上記癌の転移巣から成る群から選択される。前述の方法または使用のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記病気は、ウイルス感染に関連しており、限定されないが、ＨＩＶ１、ＨＩＶ２、ＨＴＬＶ１、エプスタインバーウイルス（ＥＢＶ）、サイトメガロウイルス、アデノウイルス、アデノ関連ウイルス、ＢＫウイルス、ヒトヘルペスウイルス６型、ヒトヘルペスウイルス８型インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、鳥インフルエンザウイルス、ＭＥＲＳおよびＳＡＲＳコロナウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルス、ライノウイルス、エンテロウイルス、デング熱ウイルス、ウェストナイルウイルス、エボラウイルス、マールブルグウイルス、ラッサ熱ウイルス、ジカウイルス、ＲＳＶ、麻疹ウイルス、ムンプスウイルス、ライノウイルス、水痘ウイルス１型および２型、水痘帯状疱疹ウイルス、ＨＩＶ－１、ＨＴＬＶ１、肝炎ウイルス、エンテロウイルス、Ｂ型肝炎ウイルス、Ｃ型肝炎ウイルス、ニパおよびリフトバレー熱ウイルス、日本脳炎ウイルス、メルケル細胞ポリオーマウイルスあるいは結核菌感染に関連したウイルス、不定型マイコバクテリア種、ニューモシスチスジロベシ、トキソプラズマ症、リケッチャー、ノカルディア、アスペルギルス、ムコール、およびカンジダを含む。前述の方法または使用のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記病気は免疫病または変性疾患であり、限定されないが、真正糖尿病、多発性硬化症、関節リウマチ炎、尋常性天疱瘡、強直性脊椎炎、橋本甲状腺炎、ＳＬＥ、サルコイドーシス、強皮症、混合性結合組織症、移植片対宿主病、およびアルツハイマー病を含む。前述の方法または使用のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、（ｉ）前記プロテインホスファターゼ阻害剤はＳＨＰ－１阻害剤および／またはＳＨＰ－２阻害剤であり、（ｉｉ）前記キナーゼ阻害剤は、ＣＤＫ４阻害剤、ＣＤＫ４／６阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、ＭＮＫ阻害剤、およびデュアルＰＩ３Ｋ／ｍＴＯＲ阻害剤のうち１つ以上から選択され、（ｉｉｉ）前記免疫抑制因子を阻害する作用物質は、前記抑制分子の発現を阻害する、抗体または抗体断片、阻害性核酸、クラスター化された、等間隔にスペーサーが入った、短い回文型のリピート（ＣＲＩＳＰＲ）、ＴＡＬエフェクターヌクレアーゼ（ＴＡＬＥＮ）、またはジンクフィンガーエンドヌクレアーゼ（ＺＦＮ）を含み、（ｉｖ）前記ＴＲＥＧ細胞のレベルまたは活性を減少させる作用物質は、シクロホスファミド、抗ＧＩＴＲ抗体、ＣＤ２５枯渇、またはそれらの組み合わせから選択され、および／または、（ｖ）前記Ｂｒｄ４阻害剤は、米国特許第２０１４０２５６７０６Ａ１号記載のＪＱ１、ＭＳ４１７、ＯＴＸＯ１５、ＬＹ３０３５１１、およびＢｒｄ４阻害剤、あるいはそれらの誘導体から選択される。前述の方法または使用のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記免疫抑制剤は、ＰＤ１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＬＡＧ－３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＴＧＦＲβ、ＣＥＡＣＡＭ－１、 ＣＥＡＣＡＭ－３、およびＣＥＡＣＡＭ－５から成る群から選択される。前述の方法または使用のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記抑制分子を阻害する作用物質は、抑制分子またはその断片を含む第一ポリペプチドと、細胞へ陽性シグナルを提供する第二ポリペプチドとを有し、上記第一および第二ポリペプチドは、上記ＳＩＲ含有免疫細胞上で発現し、（ｉ）上記第一ポリペプチドは、ＰＤ１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＬＡＧ－３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＴＧＦＲβ、ＣＥＡＣＡＭ－１、 ＣＥＡＣＡＭ－３、およびＣＥＡＣＡＭ－５、またはその断片、および／または上記第二ポリペプチドは、第一シグナル伝達ドメインおよび／または共刺激シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインを有する。前述の方法または使用のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記第一シグナル伝達ドメインはＣＤ３ζの機能性ドメインを有し、および／または上記共刺激シグナル伝達ドメインは、４１ＢＢ、ＣＤ２７、およびＣＤ２８から選択されるタンパク質の機能性ドメインを有する。前述の方法または使用のいずれかに関する別のまたは更なる実

施形態において、上記サイトカインは、ＩＬ－１５および／またはＩＬ－２１から選択される。前述の方法または使用のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記ＳＩＲ分子（複数も可）を含む免疫エフェクター細胞と、免疫エフェクター細胞の効果を増大させる作用物質とは、実質的に同時に、または連続的に投与される。前述の方法または使用のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記ＳＩＲ分子は、ＧＩＴＲを標的とする分子、および／またはＧＩＴＲ機能を調節する分子と併用して投与される。前述の方法または使用のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記ＧＩＴＲを標的とする分子および／またはＧＩＴＲ機能を調節する分子は、ＳＩＲ発現細胞または細胞母集団の前に、あるいはアフェレシスの前に投与される。前述の方法または使用のいずれかに関する別のまたは更なる実施形態において、上記被験者はヒトである。

【００２７】

本開示は、本開示の少なくとも１つのポリヌクレオチドと、本開示のＳＩＲポリペプチド分子と、本開示のベクターまたは本開示の細胞と、薬学的に許容される賦形剤とを有する組成物も提供する。

【００２８】

本開示は、本開示の少なくとも１つのポリヌクレオチドと、本開示のＳＩＲポリペプチド分子と、本開示のベクターまたは本開示の細胞と、および／または本開示の組成物とを有するキットも提供する。

【００２９】

本開示は、配列番号９００～２２６４、配列番号４５３１～６０１３、配列番号７５１９～８１６０、配列番号８８０３～９２３０、配列番号９６５９～９８５６、配列番号１０４７４～１２０４１、配列番号１５７８６～１６０１１、配列番号１６２４０～１６４６５、配列番号１６６９４～１６９２６、配列番号１７１６２～配列番号１７３９４、配列番号１７８６４～１７９７９、配列番号１８３２１～１８３２２、配列番号１８２４２～１８２５９、配列番号１８２８０～１８５８８、配列番号１８８９９、配列番号１８９１５～１８９１６から成る群から選択される配列を有するか、あるいは配列番号９００～２２６４、配列番号４５３１～６０１３、配列番号７５１９～８１６０、配列番号８８０３～９２３０、配列番号９６５９～９８５６、配列番号１０４７４～１２０４１、配列番号１５７８６～１６０１１、配列番号１６２４０～１６４６５、配列番号１６６９４～１６９２６、配列番号１７１６２～配列番号１７３９４、配列番号１７８６４～１７９７９、配列番号１８３２１～１８３２２、配列番号１８２４２～１８２５９、配列番号１８２８０～１８５８８、配列番号１８８９９、配列番号１８９１５～１８９１６のうちいずれか１つに記載の合成免疫受容体をコードするヌクレオチド配列に少なくとも７５％同一の配列を有する、合成免疫受容体をコードする組換えポリヌクレオチドも提供する。

【００３０】

本開示は、配列番号３１３５～４４９８、配列番号６０４４～７５１８、配列番号８１６１～８８０２、配列番号９２３１～９６５８、配列番号９８７３～１００７０、配列番号１２４３１～１３９９８、配列番号１６０１３～１６２３８、配列番号１６４６７～１６６９２、配列番号１６９２８～１７１６０、配列番号１７３９６～１７６２８、配列番号１７９８１～１８０９６、配列番号１８２３９～１８２４０、配列番号１８２６１～１８２７８、配列番号１８５９０～１８８９８、配列番号１８９００、および配列番号１８９１９～１８９２０から成る群から選択される合成免疫受容体ポリペプチドをコードするアミノ酸配列、あるいは配列番号３１３５～４４９８、配列番号６０４４～７５１８、配列番号８１６１～８８０２、配列番号９２３１～９６５８、配列番号９８７３～１００７０、配列番号１２４３１～１３９９８、配列番号１６０１３～１６２３８、配列番号１６４６７～１６６９２、配列番号１６９２８～１７１６０、配列番号１７３９６～１７６２８、配列番号１７９８１～１８０９６、配列番号１８２３９～１８２４０、配列番号１８２６１～１８２７８、配列番号１８５９０～１８８９８、配列番号１８９００、および配列番号１８９１９～１８９２０のいずれか１つに記載の前記合成免疫受容体ポリペプチドをコードするアミノ酸配列に少なくとも７５％同一の配列も提供する。

本発明はまた、以下に関する。
［項目１］
少なくとも１つの合成免疫受容体（ＳＩＲ）をコードする少なくとも１つの組換えポリヌクレオチドであって、
前記少なくとも１つのＳＩＲは、
（ａ）Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）定常鎖であって、
（ｉ）配列番号３０１０と少なくとも９８％同一であり且つ４８、６１、９１、９２、９３および／または９４の位置に１つ以上の変異を有するアミノ酸配列であって、任意選択のアクセサリーモジュールを含んでもよいアミノ酸配列、
（ｉｉ）配列番号３０２４と少なくとも９８％同一であり且つ１８、２２、５７、７９、１３３、１３６および／または１３９の位置に１つ以上の変異を有するアミノ酸配列であって、任意選択のアクセサリーモジュールを含んでもよいアミノ酸配列、
（ｉｉｉ）配列番号３０２５と少なくとも９８％同一であり且つ１８、２２、５７、７９、１３３、１３６および／または１３９の位置に１つ以上の変異を有するアミノ酸配列であって、任意選択のアクセサリーモジュールを含んでもよいアミノ酸配列、
（ｉｖ）配列番号３０４６、３０４７または３０４８と少なくとも９８％同一であるアミノ酸配列であって、任意選択のアクセサリーモジュールを含んでもよいアミノ酸配列、
（ｖ）配列番号３０４９と少なくとも９８％同一であるアミノ酸配列であって、任意選択のアクセサリーモジュールを含んでもよいアミノ酸配列、
（ｖｉ）配列番号３０５１または３０５２と少なくとも９８％同一であるアミノ酸配列であって、任意選択のアクセサリーモジュールを含んでもよいアミノ酸配列、ならびに
（ｖｉｉ）（ｉ）と（ｉｉ）、（ｉ）と（ｉｉｉ）、（ｉｖ）と（ｉｉ）、（ｉｖ）と（ｉｉｉ）、および（ｖ）と（ｖｉ）、から選択される２つのＴＣＲ定常鎖の二量体の組み合わせ、
から成る群から選択されるアミノ酸配列を有するＴ細胞受容体定常鎖と、
（ｂ）任意選択のリンカーと、
（ｃ）（ａ）に連結された１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインであって、
（１）抗体、
（２）抗体断片（例えば、Ｆｖ、Ｆａｂ、（Ｆａｂ’）２）、
（３）抗体の重鎖可変領域（ｖＨドメイン）またはその断片、
（４）抗体の軽鎖可変領域（ｖＬドメイン）またはその断片、
（５）単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）またはその断片、
（６）単一ドメイン抗体（ＳＤＡＢ）またはその断片、
（７）ラクダ科動物由来ＶＨＨドメインまたはその断片、
（８）抗体の単量体可変領域、
（９）ＤＡＲＰＩＮ、アフィボディ、アフィリン、アドネクチン、アフィチン、オーボディ、リピボディ、フィノマー、アルファボディ、アビマー、アトリマー、センチリン、プロネクチン、アンチカリン、クニッツドメイン、アルマジロリピートタンパク質またはそれらの断片等の、非免疫グロブリン抗原結合スカフォールド、
（１０）受容体またはその断片、
（１１）リガンドまたはその断片、
（１２）二重特異性の抗体、二重特異性の抗体断片、二重特異性のｓｃＦＶ、二重特異性のｖＨＨ、二重特異性のＳＤＡＢ、二重特異性の非免疫グロブリン抗原結合スカフォールド、二重特異性の受容体、または二重特異性のリガンド、および
（１３）自己抗原またはその断片、
から成る群から選択される１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインと、
を含み、
（ａ）（ｉ）～（ａ）（ｉｉｉ）の変異体および（ａ）（ｖｉｉ）の二量体は、前記抗原結合ドメインの標的抗原に対する多様な結合親和性をもたらし、前記親和性は、同じ結合ドメインを有するｃＴＣＲの結合親和性よりも少なくとも５％大きく、前記合成免疫受

容体は、リンパ球で発現した場合に、リンパ球の表面上の１つ以上の連続鎖で、前記抗原結合ドメインおよび前記Ｔ細胞受容体定常鎖の両方を発現し、その結果、前記発現した抗原結合ドメインがその抗原に結合した際に、リンパ球が、活性化、増殖、サイトカインを分泌および／または標的細胞の死滅を調整（誘発または抑制）するようにトリガーされ且つＭＨＣ拘束性およびＭＨＣ非拘束性の抗体タイプ特異性を有する、
組換えポリヌクレオチド。
［項目２］
（ａ）（ｖｉｉ）のＴＣＲ定常鎖を含む、項目１に記載の組換えポリヌクレオチドであって、前記非天然ＴＣＲ結合ドメインは、
－所定の標的抗原に特異的な抗体の重鎖および軽鎖またはそれらの断片の可変領域であって、発現した場合に、前記抗体の重鎖および軽鎖またはそれらの断片の１つは、前記Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の前記２つの鎖のうちの一つに付いており、前記抗体の重鎖および軽鎖またはそれらの断片のもう１つは、前記Ｔ細胞定常領域の前記２つの鎖のうちのもう一つに付いている、可変領域と、
－１つ以上の所定の標的抗原に特異的な２つの単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）であって、発現した場合に、前記ｓｃＦｖの１つは、前記Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の前記２つの鎖のうちの一つに付いており、前記ｓｃＦｖのもう１つは、前記Ｔ細胞定常領域の前記２つの鎖のうちのもう一つに付いている、２つの単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）と、
－１つ以上の所定の標的抗原に特異的な２つの抗体断片であって、発現した場合に、前記抗体断片の１つは、前記Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の前記２つの鎖のうちの一つに付いており、前記抗体断片のもう１つは、前記Ｔ細胞定常領域の前記２つの鎖のうちのもう一つに付いている、２つの抗体断片と、
－１つ以上の所定の標的抗原に特異的な２つの単一ドメイン抗体（ＳＤＡＢ）断片であって、発現した場合に、前記ＳＤＡＢ断片の１つは、前記Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の前記２つの鎖のうちの一つに付いており、前記ＳＤＡＢ断片のもう１つは、前記Ｔ細胞定常領域の前記２つの鎖のうちのもう一つに付いている、２つの単一ドメイン抗体（ＳＤＡＢ）断片と、
－１つ以上の所定の標的抗原に特異的な２つのラクダ科動物由来ｖＨＨドメインであって、発現した場合に、前記ｖＨＨドメインの１つは、前記Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の前記２つの鎖のうちの一つに付いており、前記ｖＨＨドメインのもう１つは、前記Ｔ細胞定常領域の前記２つの鎖のうちのもう一つに付いている、２つのラクダ科動物由来ｖＨＨドメインと、
－１つ以上の所定の標的抗原に特異的な２つの非免疫グロブリン抗原結合スカフォールドであって、発現した場合に、前記非免疫グロブリン抗原結合スカフォールドの１つは、前記Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の前記２つの鎖のうちの一つに付いており、前記非免疫グロブリン抗原結合スカフォールドドメインのもう１つは、前記Ｔ細胞定常領域の前記２つの鎖のうちのもう一つに付いている、２つの非免疫グロブリン抗原結合スカフォールドと、
－１つ以上の所定の標的抗原に特異的な２つの受容体またはその断片であって、発現した場合に、前記受容体またはその断片の１つは、前記Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の前記２つの鎖のうちの一つに付いており、前記受容体またはその断片のもう１つは、前記Ｔ細胞定常領域の前記２つの鎖のうちのもう一つに付いている、２つの受容体またはその断片と、
－１つ以上の所定の標的抗原に特異的な２つのリガンドまたはその断片であって、発現した場合に、前記リガンドまたはその断片の１つは、前記Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の前記２つの鎖のうちの一つに付いており、前記リガンドまたはその断片のもう１つは、前記Ｔ細胞定常領域の前記２つの鎖のうちのもう一つに付いている、２つのリガンドまたはその断片と、
－１つ以上の所定の標的抗原に特異的な２つの構造的に異なる抗原結合断片であって、発現した場合に、前記抗原結合断片の１つは、前記Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の

前記２つの鎖のうちの一つに付いており、前記抗原結合断片のもう１つは、前記Ｔ細胞定常領域の前記２つの鎖のうちのもう一つに付いている、２つの構造的に異なる抗原結合断片と、

－２つの結合断片であって、そのいずれかまたは両方が二重特異性または多重特異性であり、発現した場合に、前記抗原結合断片の１つは、前記Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の前記２つの鎖のうちの一つに付いており、前記抗原結合断片のもう１つは、前記Ｔ細胞定常領域の前記２つの鎖のうちのもう一つに付いている、２つの結合断片と、

－２つの自己抗原またはその断片であって、発現した場合に、前記自己抗原またはその断片の１つは、前記Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の前記２つの鎖のうちの一つに付いており、前記自己抗原またはその断片のもう１つは、前記Ｔ細胞定常領域の前記２つの鎖のうちのもう一つに付いている、２つの自己抗原またはその断片と、

－２つのｖＬまたはその断片であって、発現した場合に、前記ｖＬまたはその断片の１つは、前記Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の前記２つの鎖のうちの一つに付いており、前記ｖＬまたはその断片のもう１つは、前記Ｔ細胞定常領域の前記２つの鎖のうちのもう一つに付いている、２つのｖＬまたはその断片と、

－２つのｖＨまたはその断片であって、発現した場合に、前記ｖＨまたはその断片の１つは、前記Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の前記２つの鎖のうちの一つに付いており、前記ｖＨまたはその断片のもう１つは、前記Ｔ細胞定常領域の前記２つの鎖のうちのもう一つに付いている、２つのｖＨまたはその断片と、

から成る群から選択される、組換えポリヌクレオチド。

［項目３］

（ａ）（ｉｖ）のＴＣＲ定常鎖を含む、項目１に記載の組換えポリヌクレオチドであって、前記非天然ＴＣＲ結合ドメインは、

－所定の標的抗原に特異的な抗体の重鎖（ｖＨ）の可変領域またはその断片と、

－所定の標的抗原に特異的な抗体の軽鎖（ｖＬ）の可変領域またはその断片と、

－所定の標的抗原に特異的な単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）またはその断片と、

－所定の標的抗原に特異的な抗体断片（例えば、Ｆｖ、Ｆａｂ、（Ｆａｂ’）２）と、

－所定の標的抗原に特異的な単一ドメイン（ＳＤＡＢ）断片と、

－所定の標的抗原に特異的なラクダ科動物由来ｖＨＨドメインと、

－所定の標的抗原に特異的な非免疫グロブリン抗原結合スカフォールドと、

－所定の標的抗原に特異的な受容体またはその断片と、

－所定の標的抗原に特異的なリガンドまたはその断片と、

－１つ以上の所定の標的抗原に特異的な、二重特異性の抗体、二重特異性の抗体断片、二重特異性のｓｃＦＶ、二重特異性のｖＨＨ、二重特異性のＳＤＡＢ、二重特異性の非免疫グロブリン抗原結合スカフォールド、二重特異性の受容体、または二重特異性のリガンドと、

－自己抗原またはその断片と、

から成る群から選択される、組換えポリヌクレオチド。

［項目４］

（ｉ）、（ｉｉ）、（ｉｉｉ）、（ｉｖ）、（ｖ）または（ｖｉ）をコードするポリヌクレオチドを含む、項目１に記載の組換えポリヌクレオチドであって、前記非天然ＴＣＲ結合ドメインは、

－所定の標的抗原に特異的な抗体の重鎖（ｖＨ）の可変領域と、

－所定の標的抗原に特異的な抗体の軽鎖（ｖＬ）の可変領域と、

－所定の標的抗原に特異的な単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）と、

－所定の標的抗原に特異的な抗体断片（例えば、Ｆｖ、Ｆａｂ、（Ｆａｂ’）２）と、

－所定の標的抗原に特異的な単一ドメイン（ＳＤＡＢ）断片と、

－所定の標的抗原に特異的なラクダ科動物由来ｖＨＨドメインと、

－所定の標的抗原に特異的な非免疫グロブリン抗原結合スカフォールドと、

－所定の標的抗原に特異的な受容体またはその断片と、

－所定の標的抗原に特異的なリガンドまたはその断片と、
－１つ以上の所定の標的抗原に特異的な、二重特異性の抗体、二重特異性の抗体断片、二重特異性のｓｃＦＶ、二重特異性のｖＨＨ、二重特異性のＳＤＡＢ、二重特異性の非免疫グロブリン抗原結合スカフォールド、二重特異性の受容体、または二重特異性のリガンドと、
－自己抗原またはその断片と、
から成る群から選択される、組換えポリヌクレオチド。
［項目５］
前記ＴＣＲ定常鎖をコードするポリヌクレオチドがコドン最適化配列である、項目１に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目６］
（ａ）のＴＣＲ定常鎖をコードするポリヌクレオチドは、ＴＣＲ定常鎖の発現および／または対形成を向上させる変異であって内因性Ｔ細胞受容体鎖との対形成を減少させる変異を含むＴＣＲ定常鎖（複数可）をコードする、項目１に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目７］
（ａ）のＴＣＲ定常鎖をコードするポリヌクレオチドは、配列番号７３０～７４３の核酸配列の１～４０修飾の核酸配列または配列番号７３０～７４３の核酸配列と少なくとも７０％同一の配列であって、ＴＣＲβ１鎖またはＴＣＲβ２鎖と二量体化可能な配列を含む、項目１に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目８］
（ｂ）または（ｃ）のＴＣＲ定常鎖をコードするポリヌクレオチドは、配列番号７４４～７６５の核酸配列の１～４０修飾の核酸配列または配列番号７４４～７６５の核酸配列と少なくとも７０％同一の配列であって、ＴＣＲα鎖と二量体化可能な配列を含む、項目１に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目９］
（ｖ）のＴＣＲ定常鎖をコードするポリヌクレオチドは、配列番号７６９～７７０の核酸配列の１～４０修飾の核酸配列または配列番号７６９～７７０の核酸配列と少なくとも７０％同一の配列であって、ＴＣＲδ鎖と対形成可能な配列を含む、項目１に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目１０］
（ｖｉ）のＴＣＲ定常鎖をコードするポリヌクレオチドは、配列番号７７１～７７２の核酸配列の１～４０修飾の核酸配列または配列番号７７１～７７２の核酸配列と少なくとも７０％同一の配列であって、ＴＣＲγ鎖と二量体化可能な配列を含む、項目１に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目１１］
（ｉｖ）のＴＣＲ定常鎖をコードするポリヌクレオチドは、配列番号７６６～７６８の核酸配列の１～４０修飾の核酸配列または配列番号７６６～７６８の核酸配列と少なくとも７０％同一の配列であって、ＴＣＲβ１鎖またはＴＣＲβ２鎖と二量体化可能な配列を含む、項目１に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目１２］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ＣＤ１９；ＣＤ１２３；ＣＤ２２；ＣＤ３０；ＣＤ１７１；ＣＳ－１（ＣＤ２サブセット１、ＣＲＡＣＣ、ＳＬＡＭＦ７、ＣＤ３１９、および１９Ａ２４とも呼ばれる）；Ｃ型レクチン様分子１（ＣＬＬ－１またはＣＬＥＣＬ１）；ＣＤ３３；上皮増殖因子受容体バリアントＩＩＩ（ＥＧＦＲｖｉｉｉ）；ガングリオシドＧ２（ＧＤ２）；ガングリオシドＧＤ３（ａＮｅｕ５Ａｃ（２－８）ａＮｅｕ５Ａｃ（２－３）ｂＤＧａｌｐ（１－４）ｂＤＧｌｃｐ（１－１）Ｃｅｒ）；ＴＮＦ受容体ファミリーメンバーＢ細胞成熟（ＢＣＭＡ）；Ｔｎ抗原（（Ｔｎ　Ａｇ）または（ＧａｌＮＡｃα－Ｓｅｒ／Ｔｈｒ）；前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）；受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体１（ＲＯＲ１）；ＦＭＳ様チロシンキナーゼ３（ＦＬＴ３）；腫瘍関連糖タンパク質７２（ＴＡＧ７２）；ＣＤ３８；ＣＤ４４ｖ６；急性白血病ま

たはリンパ腫で発現するが造血前駆細胞では発現しないグリコシル化ＣＤ４３エピトープ、非造血器癌で発現するグリコシル化ＣＤ４３エピトープ；癌胎児性抗原（ＣＥＡ）；上皮細胞接着分子（ＥＰＣＡＭ）；Ｂ７Ｈ３（ＣＤ２７６）；ＫＩＴ（ＣＤ１１７）；インターロイキン１３受容体サブユニットアルファ２（ＩＬ－１３Ｒａ２またはＣＤ２１３Ａ２）；メソテリン；インターロイキン１１受容体α（ＩＬ－１１Ｒａ）；前立腺幹細胞抗原（ＰＳＣＡ）；プロテアーゼセリン２１（テスティシンまたはＰＲＳＳ２１）；血管内皮増殖因子受容体２（ＶＥＧＦＲ２）；ルイス（Ｙ）抗原；ＣＤ２４；血小板由来増殖因子受容体ベータ（ＰＤＧＦＲ－β）；ステージ特異的胎児抗原４（ＳＳＥＡ－４）；ＣＤ２０；葉酸受容体α；受容体チロシンプロテインキナーゼＥＲＢＢ２（Ｈｅｒ２／ｎｅｕ）；ムチン１、細胞表面関連（ＭＵＣ１）；上皮細胞増殖因子受容体（ＥＧＦＲ）；神経細胞接着分子（ＮＣＡＭ）；プロスターゼ；前立腺酸性フォスファターゼ（ＰＡＰ）；伸長因子２変異（ＥＬＦ２Ｍ）；エフリンＢ２；線維芽細胞活性化タンパク質α（ＦＡＰ）；インスリン様増殖因子１受容体（ＩＧＦ－１受容体）、炭酸脱水酵素ＩＸ（ＣＡＩＸ）；プロテアソーム（プロソーム、マクロパイン）サブユニット、β型９（ＬＭＰ２）；糖タンパク質１００（ｇｐ１００）；易切断領域（ＢＣＲ）およびアベルソンマウス白血病ウイルス癌遺伝子ホモログ１（Ａｂｌ）から成る癌遺伝子融合タンパク質（ｂｃｒ－ａｂｌ）；チロシナーゼ；エフリンＡ型受容体２（ＥｐｈＡ２）；フコシルＧＭ１；シアリルルイス接着分子（ｓＬｅ）；ガングリオシドＧＭ３（ａＮｅｕ５Ａｃ（２－３）ｂＣｌａｐ（１－４）ｂＤＧｌｃｐ（１－１）Ｃｅｒ）；トランスグルタミナーゼ５（ＴＧＳ５）；高分子量黒色腫関連抗原（ＨＭＷＭＡＡ）；Ｏ－アセチル－ＧＤ２ガングリオシド（ＯＡｃＧＤ２）；葉酸受容体β；腫瘍内皮マーカー１（ＴＥＭ１／ＣＤ２４８）；腫瘍内皮マーカー７関連（ＴＥＭ７Ｒ）；クローディン６（ＣＬＤＮ６）；甲状腺刺激ホルモン受容体（ＴＳＨＲ）；Ｇタンパク質共役受容体クラスＣグループ５メンバーＤ（ＧＰＲＣ５Ｄ）；染色体Ｘオープンリーディングフレーム６１（ＣＸＯＲＦ６１）；ＣＤ９７；ＣＤ１７９ａ；未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）；ポリシアル酸；胎盤特異的１（ＰＬＡＣ１）；グロボＨグリコセラミドの六糖部分（ＧｌｏｂｏＨ）；乳腺分化抗原（ＮＹ－ＢＲ－１）；ウロプラキン２（ＵＰＫ２）；Ａ型肝炎ウイルス細胞受容体１（ＨＡＶＣＲ１）；アドレナリン受容体β３（ＡＤＲＢ３）、パネキシン３（ＰＡＮＸ３）；Ｇタンパク質共役受容体２０（ＧＰＲ２０）、リンパ球抗原６コンプレックス遺伝子座Ｋ９（ＬＹ６Ｋ）、嗅覚受容体５１Ｅ２（ＯＲ５１Ｅ２）；ＴＣＲγ代替リーディングフレームタンパク質（ＴＡＲＰ）；ウィルムス腫瘍タンパク質（ＷＴ１）；癌／精巣抗原１（ＮＹ－ＥＳＯ－１）；癌／精巣抗原２（ＬＡＧＥ－１ａ）；黒色腫関連抗原１（ＭＡＧＥ－Ａ１）；染色体１２ｐに位置するＥＴＳ転座バリアント遺伝子６（ＥＴＶ６－ＡＭＬ）；精子タンパク質１７（ＳＰＡ１７）；Ｘ抗原ファミリーメンバー１Ａ（ＸＡＧＥ１）；アンジオポエチン結合細胞表面受容体２（Ｔｉｅ２）；黒色腫癌精巣抗原１（ＭＡＤ－ＣＴ－１）；黒色腫癌精巣抗原２（ＭＡＤ－ＣＴ－２）；Ｆｏｓ関連抗原１；腫瘍タンパク質ｐ５３（ｐ５３）；ｐ５３変異体；プロステイン；サバイビン；テロメラーゼ；前立腺癌腫抗原１（ＰＣＴ　Ａ－１またはガレクチン８）、Ｔ細胞によって認識される黒色腫抗原１（ＭｅｌａｎＡまたはＭＡＲＴＩ）；ラット肉腫（Ｒａｓ）変異体；ヒトテロメラーゼ逆転写酵素（ｈＴＥＲＴ）；肉腫転座切断点；アポトーシスの黒色腫阻害物質（ＭＬ－ＩＡＰ）；ＥＲＧ（膜貫通型プロテアーゼ、セリン２（ＴＭＰＲＳＳ２）ＥＴＳ融合遺伝子）；ＮアセチルグルコサミニルトランスフェラーゼＶ（ＮＡ１７）；ペアードボックスタンパク質Ｐａｘ－３（ＰＡＸ３）；アンドロゲン受容体；サイクリンＢ１；ｖ－ｍｙｃ鳥類骨髄球腫症ウイルス性癌遺伝子の神経芽細胞腫由来のホモログ（ＭＹＣＮ）；Ｒａｓホモログファミリーメンバー Ｃ（ＲｈｏＣ）；チロシナーゼ関連タンパク質２（ＴＲＰ－２）；チトクロームＰ４５０　１Ｂ１（ＣＹＰ１Ｂ１）；ＣＣＣＴＣ結合因子（ジンクフィンガータンパク質）様（ＢＯＲＩＳすなわちＢｒｏｔｈｅｒ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｒｅｇｕｌａｔｏｒ　ｏｆ　Ｉｍｐｒｉｎｔｅｄ　Ｓｉｔｅｓ）、Ｔ細胞によって認識される扁平上皮癌抗原３抗原３（ＳＡＲＴ３）；ペアードボックスタンパク質Ｐａｘ－５（ＰＡＸ５）；プロアクロシン結合タンパク質ｓｐ３２（ＯＹ－ＴＥＳ１）；リンパ球特異的タンパク質チロシンキ

ナーゼ（ＬＣＫ）；Ａキナーゼアンカータンパク質４（ＡＫＡＰ－４）；滑膜肉腫、Ｘ切断点２（ＳＳＸ２）；糖化最終産物の受容体（ＲＡＧＥ－１）；腎臓ユビキタス１（ＲＵ１）；腎臓ユビキタス２（ＲＵ２）；レグマイン；ヒト乳頭腫ウイルスＥ６（ＨＰＶ　Ｅ６）；ヒト乳頭腫ウイルスＥ７（ＨＰＶ　Ｅ７）；腸由来カルボキシルエステラーゼ；熱ショックタンパク質７０－２変異体（ｍｕｔ　ｈｓｐ　７０－２）；ＣＤ７９ａ；ＣＤ７９ｂ；ＣＤ７２；白血球関連免疫グロブリン様受容体１（ＬＡＩＲ１）：ＩｇＡ受容体のＦｃ断片（ＦＣＡＲまたはＣＤ８９）；白血球免疫グロブリン様受容体サブファミリーＡメンバー２（ＬＩＬＲＡ２）；ＣＤ３００分子様ファミリーメンバーｆ（ＣＤ３００ＬＦ）；Ｃ型レクチンドメインファミリー１２メンバーＡ（ＣＬＥＣ１２Ａ）；骨髄間質細胞抗原２（ＢＳＴ２）；ＥＧＦ様モジュール含有ムチン様ホルモン受容体様２（ＥＭＲ２）；リンパ球抗原７５（ＬＹ７５）；グリピカン３（ＧＰＣ３）；Ｆｃ受容体様５（ＦＣＲＬ５）；および免疫グロブリンλ様ポリペプチド１（ＩＧＬＬ１）、ＭＰＬ、ビオチン、ｃ－ＭＹＣエピトープタグ、ＣＤ３４、ＬＡＭＰ１　ＴＲＯＰ２、ＧＦＲａｌｐｈａ４、ＣＤＨ１７、ＣＤＨ６、ＮＹＢＲ１、ＣＤＨ１９、ＣＤ２００Ｒ、Ｓｌｅａ（ＣＡ１９．９；シアリルルイス抗原）フコシルＧＭ１、ＰＴＫ７、ｇｐＮＭＢ、ＣＤＨ１－ＣＤ３２４、ＤＬＬ３、ＣＤ２７６／Ｂ７Ｈ３、ＩＬ１１Ｒａ、ＩＬ１３Ｒａ２、ＣＤ１７９ｂ－ＩＧＬ１１、ＡＬＫ　ＴＣＲγ－δ、ＮＫＧ２Ｄ、ＣＤ３２（ＦＣＧＲ２Ａ）、Ｔｎ　ａｇ、ＣＳＰＧ４－ＨＭＷ－ＭＡＡ、Ｔｉｍｌ－／ＨＶＣＲ１、ＣＳＦ２ＲＡ（ＧＭ－ＣＳＦＲα）、ＴＧＦβＲ２、ＶＥＧＦＲ２／ＫＤＲ、ルイスＡｇ、ＴＣＲβ鎖、ＴＣＲβ２鎖、ＴＣＲγ鎖、ＴＣＲδ鎖、ＦＩＴＣ、黄体化ホルモン受容体（ＬＨＲ）、卵胞刺激ホルモン受容体（ＦＳＨＲ）、絨毛性性腺刺激ホルモン受容体（ＣＧＨＲ）、ＣＣＲ４、ＧＤ３、ＳＬＡＭＦ６、ＳＬＡＭＦ４、ＨＩＶ１エンベロープ糖タンパク質、ＨＴＬＶ１－Ｔａｘ、ＣＭＶｐｐ６５、ＥＢＶ－ＥＢＮＡ３ｃ、インフルエンザＡヘマグルチニン（ＨＡ）、ＧＡＤ、ＰＤＬ１、グアニリルシクラーゼＣ（ＧＣＣ）、ＫＳＨＶ－Ｋ８．１タンパク質、ＫＳＨＶ－ｇＨタンパク質、デスモグレイン３（Ｄｓｇ３）に対する自己抗体、デスモグレイン１（Ｄｓｇ１）に対する自己抗体、ＨＬＡ、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ａ２、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｃ、ＨＬＡ－ＤＰ、ＨＬＡ－ＤＭ、ＨＬＡ－ＤＯＡ、ＨＬＡ－ＤＯＢ，ＨＬＡ－ＤＱ、ＨＬＡ－ＤＲ、ＨＬＡ－Ｇ、ＩＧＥ、ＣＤ９９、ＲＡＳ　Ｇ１２Ｖ、組織因子１（ＴＦ１）、ＡＦＰ、ＧＰＲＣ５Ｄ、クローディン１８．２（ＣＬＤ１８Ａ２またはＣＬＤＮ１８Ａ．２）、Ｐ－糖タンパク質、ＳＴＥＡＰ１、ＬＩＶ１、ＮＥＣＴＩＮ－４、ＣＲＩＰＴＯ、ＧＰＡ３３、ＢＳＴ１／ＣＤ１５７、低コンダクタンス塩素イオンチャネル、およびＴＮＴ抗体によって認識される抗原、から成る群から選択される疾患関連抗原のうちの１つ以上に結合する、項目１に記載の組み換えポリヌクレオチド。

［項目１３］

前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、抗体；抗体断片；ｓｃＦｖ：；Ｆｖ；Ｆａｂ；（Ｆａｂ’）２；単一ドメイン抗体（ＳＤＡＢ）；ｖＨドメインもしくはｖＬドメイン；ラクダ科動物由来ｖＨＨドメイン；ＤＡＲＰＩＮ、アフィボディ、アフィリン、アドネクチン、アフィチン、オーボディ、リピボディ、フィノマー、アルファボディ、アビマー、アトリマー、センチリン、プロネクチン、アンチカリン、クニッツドメイン、アルマジロリピートタンパク質のような非免疫グロブリン抗原結合スカフォールド；受容体；またはリガンドを含む、項目１２に記載の組換えポリヌクレオチド。

［項目１４］

前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、

（ｉ）配列番号２２６～４００または１０２０３～１０３２１のうちのいずれか１つの配列またはそれと少なくとも９８％同一の配列を有するポリヌクレオチドであってその抗原に結合するポリペプチドをコードするポリヌクレオチドによりコードされる重鎖可変領域（ｖＨ）と、

（ｉｉ）配列番号１６～１９１または１００８５～１０２０２のうちのいずれか１つの配列またはそれと少なくとも９８％同一の配列を有するポリヌクレオチドであってその抗原に結合するポリペプチドをコードするポリヌクレオチドによりコードされる軽鎖可変領

域（ｖＬ）と、
（ｉｉｉ）配列番号４８８～６５７、１０３４６～１０４００または１８０９８～１８１６０のうちのいずれか１つの配列またはそれと少なくとも９８％同一の配列を有するポリヌクレオチドであってその抗原に結合するポリペプチドをコードするポリヌクレオチドによりコードされる単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）と、
（ｉｖ）配列番号４２１～４４５または１０３２２～１０３３７のうちのいずれか１つの配列またはそれと少なくとも９８％同一の配列を有するポリヌクレオチドであってその抗原に結合するポリペプチドをコードするポリヌクレオチドによりコードされるラクダ科動物ＶＨＨドメインと、
（ｖ）配列番号４３９～４４３のうちのいずれか１つの配列またはそれと少なくとも９８％同一の配列を有するポリヌクレオチドであってその抗原に結合するポリペプチドをコードするポリヌクレオチドによりコードされる非免疫グロブリンスカフォールドと、
（ｖｉ）配列番号４５６～４６８のうちのいずれか１つの配列またはそれと少なくとも９８％同一の配列を有するポリヌクレオチドであってそのコグネイトに結合するポリペプチドをコードするポリヌクレオチドによりコードされる受容体と、
（ｖｉｉ）配列番号４７６～４８６または１０４０２～１０４０４のうちのいずれか１つの配列またはそれと少なくとも９８％同一の配列を有するポリヌクレオチドであってそのコグネイトに結合するポリペプチドをコードするポリヌクレオチドによりコードされるリガンドと、
から成る群から選択される、項目１２に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目１５］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、配列番号１３９９９～１４８７９または１４８８０のいずれかに記載される、選択された標的抗原のための軽鎖相補性決定領域のうちの１つ以上、および／または配列番号１４８８１～１５７６１または１５７６２のいずれかに記載される、選択された標的抗原のための重鎖相補性決定領域のうちの１つ以上、を含む、項目１に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目１６］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、１０までの保存的アミノ酸置換体を有する配列番号２３０７～２４８２または１２０４２～１２１５９のいずれか１つに記載の配列を有する可変軽鎖（ｖＬ）ドメイン、および／または１０までの保存的アミノ酸置換体を有する配列番号２５０６～２６８０または１２１６０～１２２７８のいずれか１つに記載の配列を有する可変重鎖（ｖＨ）ドメインを有する、項目１に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目１７］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、１０までの保存的アミノ酸置換体を有する配列番号２７０１～２７２５または１２２７９～１２２９４のいずれか１つに記載の選択抗原のための１つ以上のラクダ科動物ｖＨＨ相補性決定領域を有する、項目１に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目１８］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、配列番号２７２８～２７３２または１２２９６～１２３０１のいずれか１つに記載のアミノ酸を有し、１０までの保存的アミノ酸置換体を含む非免疫グロブリン抗原結合ドメインを有する、項目１に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目１９］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、配列番号２３０７～２４８２または１２０４２～１２１５９のいずれか１つの配列を有する可変軽鎖（ｖＬ）ドメインの１つ以上の軽鎖相補性決定領域と、配列番号２５０６～２６８０または１２１６０～１２２７８のいずれか１つの配列を有する可変重鎖（ｖＨ）ドメインの１つ以上の重鎖相補性決定領域とを含むｓｃＦｖドメインを有する、項目１に記載のポリヌクレオチド。
［項目２０］

前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、配列番号２７７０～２９３９、１２３０３～１２３５７、および１８１６２～１８２２４から成る群であって、各々１０までの保存的アミノ酸置換体を有する群から選択された配列を含むｓｃＦｖ断片を有する、項目１に記載の組換えポリヌクレオチド。

［項目２１］

前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、１０までの保存的アミノ酸置換体を有する配列番号２７３６～２７４８のうちいずれかのアミノ酸配列から成る１つ以上の受容体を有する、項目１に記載の組換えポリヌクレオチド。

［項目２２］

前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、１０までの保存的アミノ酸置換体を有する配列番号２７５８～２７６８または１２３５９～１２３６１のうちいずれかの配列から成る１つ以上のリガンドを有する、項目１に記載の組換えポリヌクレオチド。

［項目２３］

前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ＣＤ１６Ａ、ＮＫＧ２Ｄ、ＣＤ４、ＰＤ１、デスモグレイン３（Ｄｓｇ３）、またはＣＤ４－ＤＣ－ＳＩＧＮの細胞外ドメインを有する、項目１に記載の組換えポリヌクレオチド。

［項目２４］

前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ｈＴＰＯ、ｍＴＰＯ、ＣＧＨα鎖、ＣＧＨβ鎖、ＦＨβ鎖、ＬＨβ鎖、ＴＳＨβ鎖、ＡＰＲＩＬ、またはそれらの組み合わせのうち１つ以上の細胞外ドメインを有する、項目１に記載の組換えポリヌクレオチド。

［項目２５］

前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、配列番号２７７０～２９３９、１２３０３～１２３５７、または１８１６２～１８２２４のうちいずれか１つの配列を含み、１０までの保存的アミノ酸置換体を有する任意の単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）と、

ａ）１０までの保存的アミノ酸置換体を有し、配列番号２７０１～２７２５または１２２７９～１２２９４のうちいずれかに記載されている任意のラクダ科動物ｖＨＨ、または

ｂ）配列番号２７２８～２７３２または１２２９６～１２３０１のうちいずれか記載の配列を有し、１０までの保存的アミノ酸置換体を有している任意の非免疫グロブリン抗原結合ドメイン、または

ｃ）１０までの保存的アミノ酸置換体を有し、配列番号２７３６～２７４８のうちいずれかのアミノ酸配列から成る受容体の任意の細胞外ドメイン、または

ｄ）１０までの保存的アミノ酸置換体を有し、配列番号２７５８～２７６８または１２３５９～１２３６１の任意の配列を有するリガンドの任意の細胞外ドメインと、

を有する、項目１に記載の組換えポリヌクレオチド。

［項目２６］

前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、１０までの保存的アミノ酸置換体を有し、配列番号２７０１～２７２５または１２２７９～１２２９４のうちいずれか記載のラクダ科動物ｖＨＨと、

ａ）配列番号２７７０～２９３９、１２３０３～１２３５７、または１８１６２～１８２２４のうちいずれかの配列を有し、１０までの保存的アミノ酸置換体を有する任意の単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、または

ｂ）配列番号２７２８～２７３２または１２２９６～１２３０１のうちいずれか記載の配列を有し、１０までの保存的アミノ酸置換体を有している任意の非免疫グロブリン抗原結合ドメイン、または

ｃ）１０までの保存的アミノ酸置換体を有し、配列番号２７３６～２７４８のうちいずれかのアミノ酸配列から成る受容体の任意の細胞外ドメイン、または

ｄ）１０までの保存的アミノ酸置換体を有し、配列番号２７５８～２７６８または１２３５９～１２３６１の任意の配列を有するリガンドの任意の細胞外ドメインと、

を有する、項目１に記載の組換えポリヌクレオチド。

［項目２７］

前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、リンカー領域により前記ＴＣＲ定常領域の各々に任意に接続されており、前記リンカー領域の核酸は、配列番号２９８１～３００３およびそれらの任意の組み合わせから成る群から選択されるアミノ酸配列またはそれと少なくとも９８％同一である配列をコードする、あるいは前記リンカーは、配列番号７０１～７２５から成る群から選択される核酸配列またはそれと少なくとも９８％同一である配列によってコードされている、項目１に記載の組換えポリヌクレオチド。

［項目２８］

前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、それを取得した抗体よりも少なくとも５倍少ない標的抗原への結合親和性を有する、項目１に記載の組換えポリヌクレオチド。

［項目２９］

前記ＳＩＲをコードする前記ポリヌクレオチドは、各鎖のＮ末端に存在し配列番号１～９および１０から成る群から選択される配列を有するリーダー配列またはシグナルペプチドを更に有する、項目１に記載の組換えポリヌクレオチド。

［項目３０］

少なくとも１つのポリヌクレオチドは２つのＳＩＲをコードする、項目１に記載の組換えポリヌクレオチド。

［項目３１］

前記ポリヌクレオチドは、切断可能リンカーをコードするヌクレオチド配列によって結合された２つのＳＩＲをコードする、項目３０に記載の組換えポリヌクレオチド。

［項目３２］

前記切断可能リンカーは、自己切断による切断可能リンカーである、項目３１に記載の組換えポリヌクレオチド。

［項目３３］

前記切断可能リンカーは、２Ａリンカー、２Ａ様リンカー、またはそれらの機能的等価物のうち任意の１つ以上である、項目３１に記載の組換えポリヌクレオチド。

［項目３４］

前記切断可能リンカーは、Ｔ２Ａリンカー、Ｐ２Ａ、Ｆ２Ａ、Ｅ２Ａリンカー、またはそれらの機能的等価物のうち任意の１つ以上である、項目３１に記載の組換えポリヌクレオチド。

［項目３５］

前記切断可能リンカーは、配列番号７８０～７８５のうち任意の１つ以上の配列を有する、項目３１に記載の組換えポリヌクレオチド。

［項目３６］

前記切断可能リンカーをコードするポリヌクレオチド配列の前には、任意に、フーリン切断部位、フーリン様切断部位、またはそれらの機能的等価物をコードするヌクレオチド配列が位置する、項目３１に記載の組換えポリヌクレオチド。

［項目３７］

前記切断可能リンカーに先行する前記フーリン切断部位は、配列番号７８８～７９０のうち任意の１つ以上の配列を有する、項目３６に記載の組換えポリヌクレオチド。

［項目３８］

前記切断可能リンカーをコードする前記ポリヌクレオチド配列の前には、可撓性リンカーをコードするヌクレオチド配列が位置する、項目３１～３７のいずれか一項に記載の組換えポリヌクレオチド。

［項目３９］

前記切断可能リンカーに先行する前記可撓性リンカーは、Ｓｅｒ－Ｇｌｙリンカー、Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙリンカー、またはそれらの機能的等価物のうち１つ以上をコードする、項目３８に記載の組換えポリヌクレオチド。

［項目４０］

前記切断可能リンカーに先行する前記可撓性リンカーは、配列番号７８６～７８７の配列を有する、項目３９に記載の組換えポリヌクレオチド。

［項目４１］
順番が、フーリン切断部位、可撓性リンカー、切断可能リンカーとなるよう、前記フーリン切断部位をコードする前記ポリヌクレオチド配列の後ろに前記可撓性リンカーをコードするポリヌクレオチドが位置し、その後ろに前記切断可能リンカーをコードするポリヌクレオチドが位置する、項目３８に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目４２］
前記切断可能リンカーをコードするポリヌクレオチドは、第二ＳＩＲをコードしたリーダー配列（シグナルペプチド）をコードする配列の前に存在する、項目３１に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目４３］
前記ＳＩＲは、選択抗原のために、多様な結合親和性を有するように設計可能である、項目１に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目４４］
前記ＳＩＲはアクセサリーモジュールを有する、組換えポリヌクレオチド。
［項目４５］
項目４４記載の組換えポリヌクレオチドにおいて、前記アクセサリーモジュールはＣＤ３ｚドメインを有する、項目１に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目４６］
前記ＴＣＲ定常鎖は、
（ｖｉｉｉ）配列番号１２４０１、１２４０２、１２４０３、１２４０８、または１２４０９と少なくとも９８％同一であるアミノ酸配列と、
（ｉｘ）配列番号１２４２１、１２４２２、１２４２３、１２４２７、または１２４２８と少なくとも９８％同一であるアミノ酸配列と、
（ｘ）（ｖｉｉｉ）および（ｉｘ）の２つのＴＣＲ定常鎖の二量体組み合わせと、
から成る群から選択される、項目４５に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目４７］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ＣＤ１９と結合する、項目１２に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目４８］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、
－配列番号２３１８～２３２４、１２０６０～１２０６８、１２１０８、１２１２７、および１２１５６のうちのいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、または前記ポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、
－配列番号２５１７～２５２３、１２１７８～１２１８６、１２２７、１２２４６、および１２２７５のうちのいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、または前記ポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、
－配列番号１２２８８に少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、
－配列番号２７７０～２７７４、１２３２５、１２３０８、１８１６２～１８１７０、および１２３５４のうちいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、
から成る群から選択される、項目４７に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目４９］
配列番号３１３５～３２３５、３２５０～３３４６、３３９６、３４０１～３４０３、３４０６、３４２９～３４３２、３４３５～３４３９、３５４０、３８５５～３８５９、１２４３１～１２４８９、１２４９１～１２４９３、１２４９５～１２５３０、１２５３４、１３１９５～１３２０３、１３２５０、１３２６７、１３２８９、１３４２９～１３４３７、１３４８３、１３５０１、および１３５２３から成る群から選択される配列を有するポリペプチドをコードする、項目４７に記載の組換えポリヌクレオチド。

［項目５０］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ＣＤ２０と結合する、項目１２に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目５１］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、
－配列番号２３２５～２３２６、１２０６９～１２０７７、および１２０７８のうちのいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、または前記ポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、
－配列番号２５２４～２５２５、１２１８７～１２１９５、および１２１９６のうちのいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、または前記ポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、
－配列番号１２２８９または１２２９０に少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、
－配列番号２７８７～２７８８、１８１７７～１８１８６、および１８１８７のうちいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、
から成る群から選択される、項目５０に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目５２］
配列番号３２６３、３３４８、３４５６～３４５７、３８７６～３８７７、１２４６４～１２４６５、１２４７７～１２４８２、１２４９２、１２５３４、１３２０４～１３２１３、１３４３８～１３４４６、および１３４４７から成る群から選択される配列を有するポリペプチドをコードする、項目５０に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目５３］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ＣＤ２２と結合する、項目１２に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目５４］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、
－配列番号２３２７～２３２９、１２１２２～１２１２６、および１２１３２のうちのいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、または前記ポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、
－配列番号２５２６～２５２８、１２２４１～１２２４５、および１２２５１のうちのいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、または前記ポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、
－配列番号２７８９～２７９１、１２３２０～１２３３０、および１８１８８のうちいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、
から成る群から選択される、項目５３に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目５５］
配列番号３３３２，３４３３、３４５８～３４６０、３８７８～３８８０、１２４８３、１２４８５、１２４８８～１２４９０、１３２４１～１３２４５、１３２６８、１３４７５～１３４７９、および１３５０２から成る群から選択される配列を有するポリペプチドをコードする、項目５３に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目５６］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ＢＣＭＡと結合する、項目１２に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目５７］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、
－配列番号２３１０～２３１３、１２０４６～１２０４８、１２１１８～１２１１９、１２１３９～１２１４５、および１２１４６のうちのいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、または前記ポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、
－配列番号２５０９～２５１２、１２１６４～１２１６６、１２２３７～１２２３８、

１２２５８～１２２６４、および１２２６５のうちのいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、または前記ポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、
－配列番号１２２７９～１２２８１、１２２８３～１２２８５、１２２８７、１２２９１～１２２９２、１２２９３、または１２２９４に少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、
－配列番号２７８０～２７８３、１２２３７～１２３４４、１８１７４～１８１７５、および１８１７６のうちいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、
から成る群から選択される、項目５６に記載の組換えポリヌクレオチド。

［項目５８］
配列番号３４４５～３４４９、３８６６～３８６９、１２４６３、１２５３３、１２５３５～１２５３６、１３１８１～１３１８３、１３２６１～１３２６２、１３２７７～１３２８４、１３４１５～１３４１７、１３４９５～１３４９６、１３５１１～１３５１７、および１３５１８から成る群から選択される配列を有するポリペプチドをコードする、項目５６に記載の組換えポリヌクレオチド。

［項目５９］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ＭＰＬと結合する、項目１２に記載の組換えポリヌクレオチド。

［項目６０］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、
－配列番号２４１４～２４２１、１２１２０、１２１２８、および１２１２９のうちのいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、または前記ポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、
－配列番号２６１１～２６１８、１２２３９、１２２４７、および１２２４８のうちのいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、または前記ポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、
－配列番号２８７１～２８７８、１２３２６～１２３２７、および１２３１８のうちいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、
から成る群から選択される、項目５９に記載の組換えポリヌクレオチド。

［項目６１］
配列番号３３４７、３３７３、３４２７～３４２８、３４９５、３５５６～３５６２、３９７９～３９８５、４０２５、１２４５４、１２４５６、１２４５８、１２４６２、１２５３２、１３２５９、１３２６５～１３２６６、１３４９３、１３４９９、および１３５００から成る群から選択される配列を有するポリペプチドをコードする、項目５９に記載の組換えポリヌクレオチド。

［項目６２］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ＣＳ１と結合する、項目１２に記載の組換えポリヌクレオチド。

［項目６３］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、
－配列番号２３５５～２３５８、１２０９０～１２０９４、および１２０９５のうちのいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、または前記ポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、
－配列番号２５５３～２５５５、１２２０９～１２２１３、および１２２１４のうちのいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、または前記ポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、
－配列番号２８１７～２８１９、１８２１１～１８２１５、および１８２１６のうちいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、
から成る群から選択される、項目６２に記載の組換えポリヌクレオチド。

［項目６４］
配列番号３３７６、３４８７、３４８９、３９０７～３９０９、１２４５５、１２４５７、１２４５９、１２４６１、１２４７６、１３２２６～１３２３１、１３４６０～１３４６４、および１３４６５から成る群から選択される配列を有するポリペプチドをコードする、項目６２に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目６５］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ＣＤ３３と結合する、項目１２に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目６６］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、
－配列番号２３３６～２３３７、１２０７９～１２０８４、および１２０８５のうちのいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、または前記ポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、
－配列番号２５３５～２５３６、１２１９７～１２２０２、および１２２０３のうちのいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、または前記ポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、
－配列番号２７９５～２７９６、１８１８９～１８１９３、および１８１９４のうちいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、
から成る群から選択される、項目６５に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目６７］
配列番号３４６４～３４６５、３８８４～３８８５、１２４６０、１２４７３、１２４７９、１３２１４～１３２２０、１３４４８～１３４５３、および１３４５４から成る群から選択される配列を有するポリペプチドをコードする、項目６５に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目６８］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ＣＤ１２３と結合する、項目１２に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目６９］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、
－配列番号２３１５、２４７２、１２０４９～１２０５８、および１２０５９のうちのいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、または前記ポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、
－配列番号２５１４、２６７０、１２１６７～１２１７６、および１２１７７のうちのいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、または前記ポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、
－配列番号２７１６または２７１７に少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、
－配列番号２８０１、２９２９、１８１９６～１８２０５、および１８２０６のうちいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、
から成る群から選択される、項目６８に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目７０］
配列番号３２６６～３２６７、３３６６～３３６８、３３７５、３３７８、３４０５、３４０９、３４３４、３４７０、３４９２～３４９７、３６１７、３８９０、３９１２～３９１３、４０４１、１２４８０、１３１８４～１３１９４、１３４１８～１３４２７、および１３４２８から成る群から選択される配列を有するポリペプチドをコードする、項目６８に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目７１］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、葉酸受容体１と結合する、項目１２に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目７２］

前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、
－配列番号２３７３に少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、または前記ポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、
－配列番号２５７０に少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、または前記ポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、
－配列番号２８３３に少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、
から成る群から選択される、項目７１に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目７３］
配列番号３５１１および３９２８から成る群から選択される配列を有するポリペプチドをコードする、項目７１に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目７４］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、メソテリンと結合する、項目１２に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目７５］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、
－配列番号２４１３、１２１５４、および１２１５５のうちのいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、または前記ポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、
－配列番号２６０９～２６１０、１２２７３、および１２２７４のうちのいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、または前記ポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、
－配列番号２７１３～２７１４または２７２５に少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、
－配列番号２８７０、２８９９、１２３５２、および１２３５３のうちいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、
から成る群から選択される、項目７４に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目７６］
配列番号３４１４、３４１９、３５５４、３５８５、３９７６、４００８、１３２８７～１３２８８、１３５２１、および１３５２２から成る群から選択される配列を有するポリペプチドをコードする、項目７４に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目７７］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ＩＬ１３Ｒａ２と結合する、項目１２に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目７８］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、
－配列番号２３９９および２４００のうちいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、または前記ポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、
－配列番号２５９５および２５９６のうちいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、または前記ポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、
－配列番号２８５８および２８５９のうちいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、
から成る群から選択される、項目７７に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目７９］
配列番号３５４１～３５４２、３９６３、および３９６４から成る群から選択される配列を有するポリペプチドをコードする、項目７７に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目８０］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ＣＤ１３８と結合する、項目１２に記載の組換えポリヌクレオチド。

［項目８１］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、
－配列番号２３１６に少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、または前記ポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、
－配列番号２５１５に少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、または前記ポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、
－配列番号２８０２に少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、
から成る群から選択される、項目８０に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目８２］
配列番号３２６８、３３７４、３４０４、３４７１、および３８９１から成る群から選択される配列を有するポリペプチドをコードする、項目８０に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目８３］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ＴＣＲｇｄと結合する、項目１２に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目８４］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、
－配列番号２４４９に少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、または前記ポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、
－配列番号２６４６に少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、または前記ポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、
－配列番号２９０７に少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、
から成る群から選択される、項目８３に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目８５］
配列番号３５９４および４０１７から成る群から選択される配列を有するポリペプチドをコードする、項目８３に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目８６］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ＴＣＲＢ１と結合する、項目１２に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目８７］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、
－配列番号２４４５および２４４６のうちいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、または前記ポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、
－配列番号２６４２および２６４３のうちいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、または前記ポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、
－配列番号２９０３および２９０４のうちいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、
から成る群から選択される、項目８６に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目８８］
配列番号３５９０～３５９１、４０１３、および４０１４から成る群から選択される配列を有するポリペプチドをコードする、項目８６に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目８９］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ＴＣＲＢ２と結合する、項目１２に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目９０］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、
－配列番号２４４７および２４４８のうちいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、または前記ポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性

決定領域（ＣＤＲ）と、
－配列番号２６４４および２６４５のうちいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチド、または前記ポリペプチドのいずれかに含まれる任意の相補性決定領域（ＣＤＲ）と、
－配列番号２９０５および２９０６のうちいずれか１つに少なくとも９８％同一である配列を有するポリペプチドと、
から成る群から選択される、項目８９に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目９１］
配列番号３３５３～３３６４、３５９２～３５９３、４０１５、および４０１６から成る群から選択される配列を有するポリペプチドをコードする、項目８９に記載の組換えポリヌクレオチド。
［項目９２］
治療コントロールと共発現する項目１記載の組換えポリヌクレオチドを有する組換え発現システムであって、
前記治療コントロールは、切断型上皮増殖因子受容体（ｔＥＧＦＲ）、切断型切断型上皮増殖因子受容体ｖｉｉｉ（ｔＥＧＦＲｖｉｉｉ）、切断型ＣＤ３０（ｔＣＤ３０）、切断型ＢＣＭＡ（ｔＢＣＭＡ）、切断型ＣＤ１９（ｔＣＤ１９），ＣＤ３４、チミジンキナーゼ、シトシンデアミナーゼ、ニトロレダクターゼ、キサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ、ヒトカスパーゼ８、ヒトカスパーゼ９、誘導型カスパーゼ９（ｉｃａｓｐａｓｅ９）、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ、リナマラーゼ／リナマリングルコースオキシダーゼ、デオキシヌクレオシドキナーゼ、ホースラディッシュペルオキシダーゼ（ＨＲＰ）／インドール－３－酢酸（ＩＡＡ）、γグルタミルシステインシンターゼ、ＣＤ２０／αＣＤ２０、ＣＤ３４／チミジンキナーゼキメラ、ｄｏｘ依存カスパーゼ２、変異チミジンキナーゼ（ＨＳＶ－ＴＫＳＲ３９）、ＡＰ１９０３／Ｆａｓシステム、キメラサイトカイン受容体（ＣＣＲ）、選択マーカー、およびそれらの組み合わせから成る群から選択される、
組換え発現システム。
［項目９３］
前記ｔＥＧＦＲおよびｔＥＧＦＲｖｉｉｉは、ＥＧＦＲ特異的ｓｉＲＮＡ、低分子化合物、抗ＥＧＦＲ抗体またはその断片、およびそれらの組み合わせのうち任意の１つ以上に結合する、項目９２に記載の組換え発現システム。
［項目９４］
前記ｔＣＤ３０は、ＣＤ３０特異的ｓｉＲＮＡ、低分子化合物、抗ＣＤ３０抗体またはその断片、およびそれらの組み合わせのうち任意の１つ以上に結合する、項目９２に記載の組換え発現システム。
［項目９５］
前記ｔＣＤ１９は、ＣＤ１９特異的ｓｉＲＮＡ、低分子化合物、抗ＣＤ１９抗体またはその断片、およびそれらの組み合わせのうち任意の１つ以上に結合する、項目９２に記載の組換え発現システム。
［項目９６］
前記ＣＤ３４は、ＣＤ３４特異的ｓｉＲＮＡ、低分子化合物、抗ＣＤ３４抗体またはその断片、およびそれらの組み合わせのうち任意の１つ以上に結合する、項目９２に記載の組換え発現システム。
［項目９７］
前記選択マーカーは、ジヒドロキシ葉酸受容体、変異ＤＨＦＲ、メチル化ＤＮＡタンパク質システインメチルトランスフェラーゼ、イノシン一リン酸デヒドロゲナーゼＩＩ（ＩＭＤＨＰ２）、ピューロマイシンアセチルトランスフェラーゼ（ＰＡＣ）、ブラスティシジン耐性遺伝子、変異カルシニューリンａ／ｂ（Ｃａｎ／ｂ）、ＣＮａ１２、ＣＮｂ３０、およびそれらの組み合わせのうち任意の１つ以上に結合する、項目９２に記載の組換え発現システム。

［項目９８］
前記ＣＣＲは、（ｉ）ＩＬ－７サイトカインリンカーＩＬ７Ｒａ、（ｉｉ）ＩＬ２Ｒβの細胞質ドメインのうち、ＩＬ－７Ｒａ膜貫通ドメインのＩＬ－ＲａＩＬ－７サイトカインリンカー細胞外ドメイン、（ｉｉｉ）ＩＬ－７サイトカインリンカーＩＬ２Ｒβ、および（ｉｖ）それらの組み合わせのうち任意の１つ以上を有する、項目９２に記載の組換え発現システム。
［項目９９］
アクセサリーモジュールと共に共発現する項目１記載の組換えポリヌクレオチドを有する組換え発現システムであって、
前記アクセサリーモジュールは、４１ＢＢＬ、ＣＤ４０Ｌ、Ｋ１３、ＭＣ１５９、ｃＦＬＩＰ－Ｌ／ＭＲＩＴα、ｃＦＬＩＰ－ｐ２２、ＨＴＬＶ１　Ｔａｘ、ＨＴＬＶ２　Ｔａｘ、ＨＴＬＶ２　Ｔａｘ２－ＲＳ変異体、ＦＫＢＰｘ－Ｋ１３、ＦＫＢＰｘ－ＨＴＬＶ２－Ｔａｘ、ＦＫＢＰｘ－ＨＴＬＶ２－Ｔａｘ－ＲＳ、ＩＬ６Ｒ－３０４－ｖＨＨ－Ａｌｂ８－ｖＨＨ、ＩＬ１２ｆ、ＰＤ１－４Ｈ１　ｓｃＦＶ、ＰＤ１－５Ｃ４　ｓｃＦＶ、ＰＤ１－４Ｈ１－Ａｌｂ８－ｖＨＨ、ＰＤ１－５Ｃ４－Ａｌｂ８－ｖＨＨ、ＣＴＬＡ４イピリムマブｓｃＦＶ、ＣＴＬＡ４イピリムマブＡｌｂ８－ｖＨＨ、ＩＬ６－１９Ａ－ｓｃＦＶ、ＩＬ６－１９Ａ－ｓｃＦＶ－Ａｌｂ８－ｖＨＨ、ｓＨＶＥＭ、ｓＨＶＥＭ－Ａｌｂ８－ｖＨＨ、ｈＴＥＲＴ、Ｆｘ０６、ＣＤ３ｚ、ＣＤ３ｚ－ＧＧＧＳ－４１ＢＢ、ＣＤ３－ＢＢｚ、ＣＤ３－ＣＤ２８ｚ、ＣＤ３－ＣＤ２８－Ｌｃｋ融合タンパク質、ｓｈＲＮＡ標的Ｂｒｄ４、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）、ｈＴＥＲＴ、ヘパリナーゼ、ＣＡＲ、阻害ＣＡＲ、およびそれらの組み合わせから成る群から選択される、
組換え発現システム。
［項目１００］
前記ＳＩＲをコードする前記組換えポリヌクレオチド、１つ以上の治療コントロール、および／または１つ以上のアクセサリーモジュールは、切断可能リンカーをコードするヌクレオチド配列によって結合される、項目９２または９９に記載の組換え発現システム。
［項目１０１］
前記切断可能リンカーは、自己切断による切断可能リンカーである、項目１００に記載の組換え発現システム。
［項目１０２］
前記切断可能リンカーをコードするポリヌクレオチド配列の前には、フーリン切断部位、フーリン様切断部位、またはそれらの機能的等価物をコードするヌクレオチド配列が位置する、項目１０１に記載の組換え発現システム。
［項目１０３］
前記切断可能リンカーをコードする前記ポリヌクレオチド配列の前には、任意に、可撓性リンカーをコードするヌクレオチド配列が位置する、項目１００に記載の組換え発現システム。
［項目１０４］
項目１の組換えポリヌクレオチドを有する少なくとも１つのベクターであって、
ＤＮＡベクター、ＲＮＡベクター、プラスミド、レンチウイルスベクター、アデノウイルスベクター、レトロウイルスベクター、バキュロウイルスベクター、ｓｌｅｅｐｉｎｇｂｅａｕｔｙトランスポゾンベクター、およびｐｉｇｇｙｂａｃトランスポゾンベクターから成る群から選択される、
ベクター。
［項目１０５］
前記ベクターのバックボーンは、配列番号８７０～８７５および８７６から成る群から選択される配列を有する、項目１０４に記載のベクター。
［項目１０６］
ＥＦ－１プロモーター、ＣＭＶ　ＩＥ遺伝子プロモーター、ＥＦ－１ａプロモーター、ユビキチンＣプロモーター、ＭＳＣＶ　ＬＴＲプロモーター、およびホスホグリセレートキ

ナーゼ（ＰＧＫ）プロモーターから選択されるプロモーターを有する、項目１０４に記載のベクター。
［項目１０７］
前記ＥＦ－１プロモーターは、配列番号８７７の配列またはそれと８０～９９％同一である配列を有する、項目１０６に記載のベクター。
［項目１０８］
前記ベクターは、インビトロ転写ベクターであるか、またはポリ（Ａ）テールまたは３’ＵＴＲを更に有するベクターである、項目１０４に記載のベクター。
［項目１０９］
項目１の少なくとも１つの組換えポリヌクレオチドによってコードされている少なくとも１つのポリペプチド。
［項目１１０］
項目１記載の少なくとも１つの組換えポリヌクレオチドを発現する組換え細胞。
［項目１１１］
単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体であって、
（ａ）Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）定常鎖であって、
（ｉ）配列番号３０１０と少なくとも９８％同一であり、４８、６１、９１、９２、９３、および／または９４の位置に１つ以上の変異を有し、任意のアクセサリーモジュールを有していてもよいアミノ酸配列と、
（ｉｉ）配列番号３０２４と少なくとも９８％同一であり、１８、２２、５７、７９、１３３、１３６、および／または１３９の位置に１つ以上の変異を有し、任意のアクセサリーモジュールを有していてもよいアミノ酸配列と、
（ｉｉｉ）配列番号３０２５と少なくとも９８％同一であり、１８、２２、５７、７９、１３３、１３６、および／または１３９の位置に１つ以上の変異を有し、任意のアクセサリーモジュールを有していてもよいアミノ酸配列と、
（ｉｖ）配列番号３０４６、３０４７、または３０４８と少なくとも９８％同一であり、任意のアクセサリーモジュールを有していてもよいアミノ酸配列と、
（ｖ）配列番号３０４９と少なくとも９８％同一であり、任意のアクセサリーモジュールを有していてもよいアミノ酸配列と、
（ｖｉ）配列番号３０５１または３０５２と少なくとも９８％同一であり、任意のアクセサリーモジュールを有していてもよいアミノ酸配列と、
（ｖｉｉ）（ｉ）および（ｉｉ）、（ｉ）および（ｉｉｉ）、（ｉｖ）および（ｉｉ）、（ｉｖ）および（ｉｉｉ）、（ｖ）および（ｖｉ）から選択される２つのＴＣＲ定常鎖の二量体組み合わせと、
から成る群から選択されたアミノ酸配列を有するＴ細胞受容体定常鎖と、
（ｂ）任意のリンカーと、
（ｃ）（ａ）に結合された１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインであって、
（１）抗体と、
（２）抗体断片（例えば、Ｆｖ、Ｆａｂ、（Ｆａｂ’）２）と、
（３）抗体の重鎖可変領域（ｖＨドメイン）またはその断片と、
（４）抗体の軽鎖可変領域（ｖＬドメイン）またはその断片と、
（５）単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）またはその断片と、
（６）単一ドメイン抗体（ＳＤＡＢ）またはその断片と、
（７）ラクダ科動物由来ＶＨＨドメインまたはその断片と、
（８）抗体の単量体可変領域と、
（９）ＤＡＲＰＩＮ、アフィボディ、アフィリン、アドネクチン、アフィチン、オボディーズ、リピボディ、フィノマー、アルファボディ、アビマー、アトリマー、センチリン、プロネクチン、アンチカリン、クニッツドメイン、アルマジロリピートタンパク質、またはそれらの断片等の、非免疫グロブリン抗原結合スカフォールドと、

（１０）受容体またはその断片と、
（１１）リガンドまたはその断片と、
（１２）二重特異性の抗体、二重特異性の抗体断片、二重特異性のｓｃＦＶ、二重特異性のｖＨＨ、二重特異性のＳＤＡＢ、二重特異性の非免疫グロブリン抗原結合スカフォールド、二重特異性の受容体、または二重特異性のリガンドと、
（１３）自己抗原またはその断片と、
から成る群から選択される非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインとを含み、
（ａ）（ｉ）～（ａ）（ｉｉｉ）の変異体は、抗原結合ドメインの標的抗原に多様な結合親和性を有し、前記合成免疫受容体は、リンパ球で発現した場合に、リンパ球の表面上の１つ以上の連続鎖で、前記抗原結合ドメインおよび前記Ｔ細胞受容体定常鎖の両方を発現し、前記発現した抗原結合ドメインがその抗原に結合した際に、サイトカインを活性化、増殖、および分泌するようにトリガーされ、および／または前記標的細胞の死滅を調整（誘発または抑制）し、ＭＨＣ拘束性およびＭＨＣ非拘束性の抗体タイプ特異性を有する、
単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。
［項目１１２］
（ａ）（ｖｉｉ）のＴＣＲ定常鎖を有し、前記非天然ＴＣＲ結合ドメインは、
－所定の標的抗原に特異的な抗体の重鎖および軽鎖またはその断片の可変領域であって、発現した場合に、前記抗体の重鎖および軽鎖またはその断片の１つは、前記Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の前記２つの鎖のうちの一つに付いており、前記抗体の重鎖および軽鎖またはその断片のもう１つは、前記Ｔ細胞定常領域の前記２つの鎖のうちのもう一つに付いている、可変領域と、
－１つ以上の所定の標的抗原に特異的な２つの単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）であって、発現した場合に、前記ｓｃＦｖの１つは、前記Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の前記２つの鎖のうちの一つに付いており、前記ｓｃＦｖのもう１つは、前記Ｔ細胞定常領域の前記２つの鎖のうちのもう一つに付いている、単鎖可変断片と、
－１つ以上の所定の標的抗原に特異的な２つの抗体断片であって、発現した場合に、前記抗体断片の１つは、前記Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の前記２つの鎖のうちの一つに付いており、前記抗体断片のもう１つは、前記Ｔ細胞定常領域の前記２つの鎖のうちのもう一つに付いている、抗体断片と、
－１つ以上の所定の標的抗原に特異的な２つの単一ドメイン抗体（ＳＤＡＢ）断片であって、発現した場合に、前記ＳＤＡＢ断片の１つは、前記Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の前記２つの鎖のうちの一つに付いており、前記ＳＤＡＢ断片のもう１つは、前記Ｔ細胞定常領域の前記２つの鎖のうちのもう一つに付いている、単一ドメイン抗体断片と、
－１つ以上の所定の標的抗原に特異的な２つのラクダ科動物由来ｖＨＨドメインであって、発現した場合に、前記ｖＨＨドメインの１つは、前記Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の前記２つの鎖のうちの一つに付いており、前記ｖＨＨドメインのもう１つは、前記Ｔ細胞定常領域の前記２つの鎖のうちのもう一つに付いている、ｖＨＨドメインと、
－１つ以上の所定の標的抗原に特異的な２つの非免疫グロブリン抗原結合スカフォールドであって、発現した場合に、前記非免疫グロブリン抗原結合スカフォールドの１つは、前記Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の前記２つの鎖のうちの一つに付いており、前記非免疫グロブリン抗原結合スカフォールドドメインのもう１つは、前記Ｔ細胞定常領域の前記２つの鎖のうちのもう一つに付いている、非免疫グロブリン抗原結合スカフォールドと、
－１つ以上の所定の標的抗原に特異的な２つの受容体またはその断片であって、発現した場合に、前記受容体またはその断片の１つは、前記Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の前記２つの鎖のうちの一つに付いており、前記受容体またはその断片のもう１つは、前記Ｔ細胞定常領域の前記２つの鎖のうちのもう一つに付いている、受容体またはその断片と、
－１つ以上の所定の標的抗原に特異的な２つのリガンドまたはその断片であって、発現した場合に、前記リガンドまたはその断片の１つは、前記Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉ

ｉ）の前記２つの鎖のうちの一つに付いており、前記リガンドまたはその断片のもう１つは、前記Ｔ細胞定常領域の前記２つの鎖のうちのもう一つに付いている、受容体またはその断片と、
－１つ以上の所定の標的抗原に特異的な２つの構造的に異なる抗原結合断片であって、発現した場合に、前記抗原結合断片の１つは、前記Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の前記２つの鎖のうちの一つに付いており、前記抗原結合断片のもう１つは、前記Ｔ細胞定常領域の前記２つの鎖のうちのもう一つに付いている、構造的に異なる抗原結合断片と、
－２つの結合断片であって、そのいずれかまたは両方が二重特異性または多重特異性であり、発現した場合に、前記抗原結合断片の１つは、前記Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の前記２つの鎖のうちの一つに付いており、前記抗原結合断片のもう１つは、前記Ｔ細胞定常領域の前記２つの鎖のうちのもう一つに付いている、結合断片と、
－２つの自己抗原またはその断片であって、発現した場合に、前記自己抗原またはその断片の１つは、前記Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の前記２つの鎖のうちの一つに付いており、前記自己抗原またはその断片のもう１つは、前記Ｔ細胞定常領域の前記２つの鎖のうちのもう一つに付いている、受容体またはその断片と、
－２つのｖＬまたはその断片であって、発現した場合に、前記ｖＬまたはその断片の１つは、前記Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の前記２つの鎖のうちの一つに付いており、前記ｖＬまたはその断片のもう１つは、前記Ｔ細胞定常領域の前記２つの鎖のうちのもう一つに付いている、受容体またはその断片と、
－２つのｖＨまたはその断片であって、発現した場合に、前記ｖＨまたはその断片の１つは、前記Ｔ細胞定常領域の（ａ）（ｖｉｉ）の前記２つの鎖のうちの一つに付いており、前記ｖＨまたはその断片のもう１つは、前記Ｔ細胞定常領域の前記２つの鎖のうちのもう一つに付いている、受容体またはその断片と、
から成る群から選択される、項目１１１に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。
［項目１１３］
（ａ）（ｉｖ）のＴＣＲ定常鎖を有しており、前記非天然ＴＣＲ結合ドメインは、
－所定の標的抗原に特異的な抗体の重鎖（ｖＨ）の可変領域またはその断片と、
－所定の標的抗原に特異的な抗体の軽鎖（ｖＬ）の可変領域またはその断片と、
－所定の標的抗原に特異的な単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）またはその断片と、
－所定の標的抗原に特異的な抗体断片（例えば、Ｆｖ、Ｆａｂ、（Ｆａｂ’）２）と、
－所定の標的抗原に特異的な単一ドメイン（ＳＤＡＢ）断片と、
－所定の標的抗原に特異的なラクダ科動物由来ｖＨＨドメインと、
－所定の標的抗原に特異的な非免疫グロブリン抗原結合スカフォールドと、
－所定の標的抗原に特異的な受容体またはその断片と、
－所定の標的抗原に特異的なリガンドまたはその断片と、
－１つ以上の所定の標的抗原に特異的な、二重特異性の抗体、二重特異性の抗体断片、二重特異性のｓｃＦＶ、二重特異性のｖＨＨ、二重特異性のＳＤＡＢ、二重特異性の非免疫グロブリン抗原結合スカフォールド、二重特異性の受容体、または二重特異性のリガンドと、
－自己抗原またはその断片と、
から成る群から選択される、項目１１１に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。
［項目１１４］
（ｉ）、（ｉｉ）、（ｉｉｉ）、（ｉｖ）、（ｖ）、または（ｖｉ）のＴＣＲ定常ドメインを有しており、前記非天然ＴＣＲ結合ドメインは、
－所定の標的抗原に特異的な抗体の重鎖（ｖＨ）の可変領域と、
－所定の標的抗原に特異的な抗体の軽鎖（ｖＬ）の可変領域と、
－所定の標的抗原に特異的な単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）と、
－所定の標的抗原に特異的な抗体断片（例えば、Ｆｖ、Ｆａｂ、（Ｆａｂ’）２）と、

－所定の標的抗原に特異的な単一ドメイン（ＳＤＡＢ）断片と、
－所定の標的抗原に特異的なラクダ科動物由来ｖＨＨドメインと、
－所定の標的抗原に特異的な非免疫グロブリン抗原結合スカフォールドと、
－所定の標的抗原に特異的な受容体またはその断片と、
－所定の標的抗原に特異的なリガンドまたはその断片と、
－１つ以上の所定の標的抗原に特異的な、二重特異性の抗体、二重特異性の抗体断片、二重特異性のｓｃＦＶ、二重特異性のｖＨＨ、二重特異性のＳＤＡＢ、二重特異性の非免疫グロブリン抗原結合スカフォールド、二重特異性の受容体、または二重特異性のリガンドと、
－自己抗原またはその断片と、
から成る群から選択される、項目１１１に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。

［項目１１５］
前記ＴＣＲ定常鎖（複数も可）は、ＴＣＲ定常鎖の発現および／または対形成を促進する変異であって、内因性Ｔ細胞受容体鎖との対形成を減少させる変異を有する、項目１１１に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。

［項目１１６］
前記ＴＣＲの定常領域は、配列番号３０１０～３０２３から成る群から選択される配列、または配列番号３０１０～３０２３から成る群から選択されるアミノ酸配列に少なくとも９８％同一の配列に対して１～４０のアミノ酸置換体または変異体を含むアミノ酸配列を有するＴＣＲ受容体α鎖（Ｃα）である、項目１１１に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。

［項目１１７］
前記ＴＣＲの定常領域は、配列番号３０２４～３０４４から成る群から選択される配列、または配列番号３０２４～３０４４から成る群から選択されるアミノ酸配列に少なくとも９８％同一の配列に対して１～４０のアミノ酸置換体または変異体を含むアミノ酸配列を有するＴＣＲ受容体β鎖（Ｃβ）である、項目１１１に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。

［項目１１８］
前記ＴＣＲの定常領域は、配列番号３０４９～３０５０から成る群から選択される配列、または配列番号３０４９～３０５０から成る群から選択されるアミノ酸配列に少なくとも９８％同一の配列に対して１～４０のアミノ酸置換体または変異体を含むアミノ酸配列を有するＴＣＲ受容体γ鎖（Ｃγ）である、項目１１１に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。

［項目１１９］
前記ＴＣＲの定常領域は、配列番号３０５１～３０５２から成る群から選択される配列、または配列番号３０５１～３０５２から成る群から選択されるアミノ酸配列に少なくとも９８％同一の配列に対して１～４０のアミノ酸置換体または変異体を含むアミノ酸配列を有するＴＣＲ受容体δ鎖（Ｃδ）である、項目１１１に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。

［項目１２０］
前記ＴＣＲの定常領域は、配列番号３０４６～３０４８から成る群から選択される配列、または配列番号３０４６～３０４８から成る群から選択されるアミノ酸配列に少なくとも９８％同一の配列に対して１～４０のアミノ酸置換体または変異体を含むアミノ酸配列を有するプレＴＣＲ受容体α鎖（前Ｃα）である、項目１１１に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。

［項目１２１］
１つ以上の疾患関連抗原に結合する前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ＣＤ１９；ＣＤ１２３；ＣＤ２２；ＣＤ３０；ＣＤ１７１；ＣＳ－１（ＣＤ２サブセット

１、ＣＲＡＣＣ、ＳＬＡＭＦ７、ＣＤ３１９、および１９Ａ２４とも呼ばれる）；Ｃ型レクチン様分子１（ＣＬＬ－１またはＣＬＥＣＬ１）；ＣＤ３３；上皮増殖因子受容体バリアントＩＩＩ（ＥＧＦＲｖｉｉｉ）；ガングリオシドＧ２（ＧＤ２）；ガングリオシドＧＤ３（ａＮｅｕ５Ａｃ（２－８）ａＮｅｕ５Ａｃ（２－３）ｂＤＧａｌｐ（１－４）ｂＤＧｌｃｐ（１－１）Ｃｅｒ）；ＴＮＦ受容体ファミリーメンバーＢ細胞成熟（ＢＣＭＡ）；Ｔｎ抗原（（Ｔｎ　Ａｇ）または（ＧａｌＮＡｃα－Ｓｅｒ／Ｔｈｒ）；前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）；受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体１（ＲＯＲ１）；ＦＭＳ様チロシンキナーゼ３（ＦＬＴ３）；腫瘍関連糖タンパク質７２（ＴＡＧ７２）；ＣＤ３８；ＣＤ４４ｖ６；急性白血病またはリンパ腫で発現するが造血前駆細胞では発現しないグリコシル化ＣＤ４３エピトープ、非造血器癌で発現するグリコシル化ＣＤ４３エピトープ；癌胎児性抗原（ＣＥＡ）；上皮細胞接着分子（ＥＰＣＡＭ）；Ｂ７Ｈ３（ＣＤ２７６）；ＫＩＴ（ＣＤ１１７）；インターロイキン１３受容体サブユニットアルファ２（ＩＬ－１３Ｒａ２またはＣＤ２１３Ａ２）；メソテリン；インターロイキン１１受容体α（ＩＬ－１１Ｒａ）；前立腺幹細胞抗原（ＰＳＣＡ）；プロテアーゼセリン２１（テスティシンまたはＰＲＳＳ２１）；血管内皮増殖因子受容体２（ＶＥＧＦＲ２）；ルイス（Ｙ）抗原；ＣＤ２４；血小板由来増殖因子受容体ベータ（ＰＤＧＦＲ－β）；ステージ特異的胎児抗原４（ＳＳＥＡ－４）；ＣＤ２０；葉酸受容体α；受容体チロシンプロテインキナーゼＥＲＢＢ２（Ｈｅｒ２／ｎｅｕ）；ムチン１、細胞表面関連（ＭＵＣ１）；上皮細胞増殖因子受容体（ＥＧＦＲ）；神経細胞接着分子（ＮＣＡＭ）；プロスターゼ；前立腺酸性フォスファターゼ（ＰＡＰ）；伸長因子２変異（ＥＬＦ２Ｍ）；エフリンＢ２；線維芽細胞活性化タンパク質α（ＦＡＰ）；インスリン様増殖因子１受容体（ＩＧＦ－１受容体）、炭酸脱水酵素ＩＸ（ＣＡＩＸ）；プロテアソーム（プロソーム、マクロパイン）サブユニット、β型９（ＬＭＰ２）；糖タンパク質１００（ｇｐ１００）；易切断領域（ＢＣＲ）およびアベルソンマウス白血病ウイルス癌遺伝子ホモログ１（Ａｂ１）（ｂｃｒ－ａｂ１）から成る癌遺伝子融合タンパク質；チロシナーゼ；エフリン型Ａ受容体２（ＥｐｈＡ２）；フコシルＧＭ１；シアリルルイス接着分子（ｓＬｅ）；ガングリオシドＧＭ３（ａＮｅｕ５Ａｃ（２－３）ｂＣｌａｌｐ（１－４）ｂＤＧｌｃｐ（１－１）Ｃｅｒ）；トランスグルタミナーゼ５（ＴＧＳ５）；高分子量黒色腫関連抗原（ＨＭＷＭＡＡ）；Ｏ－アセチル－ＧＤ２ガングリオシド（ＯＡｃＧＤ２）；葉酸受容体β；腫瘍内皮マーカー１（ＴＥＭ１／ＣＤ２４８）；腫瘍内皮マーカー７関連（ＴＥＭ７Ｒ）；クローディン６（ＣＬＤＮ６）；甲状腺刺激ホルモン受容体（ＴＳＨＲ）；Ｇタンパク質共役受容体クラスＣグループ５メンバーＤ（ＧＰＲＣ５Ｄ）；染色体Ｘオープンリーディングフレーム６１（ＣＸＯＲＦ６１）；ＣＤ９７；ＣＤ１７９ａ；未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）；ポリシアル酸；胎盤特異的１（ＰＬＡＣ１）；グロボＨグリコセラミドの六糖部分（ＧｌｏｂｏＨ）；乳腺分化抗原（ＮＹ－ＢＲ－１）；ウロプラキン２（ＵＰＫ２）；Ａ型肝炎ウイルス細胞受容体１（ＨＡＶＣＲ１）；アドレナリン受容体β３（ＡＤＲＢ３）、パネキシン３（ＰＡＮＸ３）；Ｇタンパク質共役受容体２０（ＧＰＲ２０）、リンパ球抗原６コンプレックス遺伝子座Ｋ９（ＬＹ６Ｋ）、嗅覚受容体５１Ｅ２（ＯＲ５１Ｅ２）；ＴＣＲγ代替リーディングフレームタンパク質（ＴＡＲＰ）；ウィルムス腫瘍タンパク質（ＷＴ１）；癌／精巣抗原１（ＮＹ－ＥＳ０－１）；癌／精巣抗原２（ＬＡＧＥ－１ａ）；黒色腫関連抗原１（ＭＡＧＥ－Ａ１）；染色体１２ｐに位置するＥＴＳ転座バリアント遺伝子６（ＥＴＶ６－ＡＭＬ）；精子タンパク質１７（ＳＰＡ１７）；Ｘ抗原ファミリーメンバー１Ａ（ＸＡＧＥ１）；アンジオポエチン結合細胞表面受容体２（Ｔｉｅ２）；黒色腫癌精巣抗原１（ＭＡＤ－ＣＴ－１）；黒色腫癌精巣抗原２（ＭＡＤ－ＣＴ－２）；Ｆｏｓ関連抗原１；腫瘍タンパク質ｐ５３（ｐ５３）；ｐ５３変異体；プロステイン；サバイビン；テロメラーゼ；前立腺癌腫抗原１（ＰＣＴ　Ａ－１またはガレクチン８）、Ｔ細胞によって認識される黒色腫抗原１（ＭｅｌａｎＡまたはＭＡＲＴＩ）；ラット肉腫（Ｒａｓ）変異体；ヒトテロメラーゼ逆転写酵素（ｈＴＥＲＴ）；肉腫転座切断点；アポトーシスの黒色腫阻害物質（ＭＬ－ＩＡＰ）；ＥＲＧ（膜貫通型プロテアーゼ、セリン２（ＴＭＰＲＳＳ２）ＥＴＳ融合遺伝子）；ＮアセチルグルコサミニルトランスフェラーゼＶ（ＮＡ１７

）；ペアードボックスタンパク質Ｐａｘ－３（ＰＡＸ３）；アンドロゲン受容体；サイクリンＢ１；ｖ－ｍｙｃ鳥類骨髄球腫症ウイルス性癌遺伝子の神経芽細胞腫由来のホモログ（ＭＹＣＮ）；Ｒａｓホモログファミリーメンバー Ｃ（ＲｈｏＣ）；チロシナーゼ関連タンパク質２（ＴＲＰ－２）；チトクロームＰ４５０１Ｂ１（ＣＹＰ１Ｂ１）；ＣＣＣＴＣ結合因子（ジンクフィンガータンパク質）様（ＢＯＲＩＳすなわちＢｒｏｔｈｅｒ ｏｆ ｔｈｅ Ｒｅｇｕｌａｔｏｒ ｏｆ Ｉｍｐｒｉｎｔｅｄ Ｓｉｔｅｓ）、Ｔ細胞によって認識される扁平上皮癌抗原３（ＳＡＲＴ３）；ペアードボックスタンパク質Ｐａｘ－５（ＰＡＸ５）；プロアクロシン結合タンパク質ｓｐ３２（ＯＹ－ＴＥＳ１）；リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ（ＬＣＫ）；Ａキナーゼアンカータンパク質４（ＡＫＡＰ－４）；滑膜肉腫、Ｘ切断点２（ＳＳＸ２）；糖化最終産物の受容体（ＲＡＧＥ－１）；腎臓ユビキタス１（ＲＵ１）；腎臓ユビキタス２（ＲＵ２）；レグマイン；ヒト乳頭腫ウイルスＥ６（ＨＰＶ Ｅ６）；ヒト乳頭腫ウイルスＥ７（ＨＰＶ Ｅ７）；腸由来カルボキシルエステラーゼ；熱ショックタンパク質７０－２変異体（ｍｕｔ ｈｓｐ ７０－２）；ＣＤ７９ａ；ＣＤ７９ｂ；ＣＤ７２；白血球関連免疫グロブリン様受容体１（ＬＡＩＲ１）：ＩｇＡ受容体のＦｃ断片（ＦＣＡＲまたはＣＤ８９）；白血球免疫グロブリン様受容体サブファミリーＡメンバー２（ＬＩＬＲＡ２）；ＣＤ３００分子様ファミリーメンバーｆ（ＣＤ３００ＬＦ）；Ｃ型レクチンドメインファミリー１２メンバーＡ（ＣＬＥＣ１２Ａ）；骨髄間質細胞抗原２（ＢＳＴ２）；ＥＧＦ様モジュール含有ムチン様ホルモン受容体様２（ＥＭＲ２）；リンパ球抗原７５（ＬＹ７５）；グリピカン３（ＧＰＣ３）；Ｆｃ受容体様５（ＦＣＲＬ５）；および免疫グロブリンλ様ポリペプチド１（ＩＧＬＬ１）、ＭＰＬ、ビオチン、ｃ－ＭＹＣエピトープタグ、ＣＤ３４、ＬＡＭＰ１ ＴＲＯＰ２、ＧＦＲａｌｐｈａ４、ＣＤＨ１７、ＣＤＨ６、ＮＹＢＲ１、ＣＤＨ１９、ＣＤ２００Ｒ、Ｓｌｅａ（ＣＡ１９．９；シアリルルイス抗原）フコシルＧＭ１、ＰＴＫ７、ｇｐＮＭＢ、ＣＤＨ１－ＣＤ３２４、ＤＬＬ３、ＣＤ２７６／Ｂ７Ｈ３、ＩＬ１１Ｒａ、ＩＬ１３Ｒａ２、ＣＤ１７９ｂ－ＩＧＬ１１、ＡＬＫ ＴＣＲγδ、ＮＫＧ２Ｄ、ＣＤ３２（ＦＣＧＲ２Ａ）、Ｔｎ ａｇ、ＣＳＰＧ４－ＨＭＷ－ＭＡＡ、Ｔｉｍｌ－／ＨＶＣＲ１、ＣＳＦ２ＲＡ（ＧＭ－ＣＳＦＲα）、ＴＧＦβＲ２、ＶＥＧＦＲ２／ＫＤＲ、ルイスＡｇ、ＴＣＲβ鎖、ＴＣＲβ２鎖、ＴＣＲγ鎖、ＴＣＲδ鎖、ＦＩＴＣ、黄体化ホルモン受容体（ＬＨＲ）、卵胞刺激ホルモン受容体（ＦＳＨＲ）、絨毛性性腺刺激ホルモン受容体（ＣＧＨＲ）、ＣＣＲ４、ＧＤ３、ＳＬＡＭＦ６、ＳＬＡＭＦ４、ＨＩＶ１エンベロープ糖タンパク質、ＨＴＬＶ１－Ｔａｘ、ＣＭＶｐｐ６５、ＥＢＶ－ＥＢＮＡ３ｃ、インフルエンザＡヘマグルチニン（ＨＡ）、ＧＡＤ、ＰＤＬ１、グアニリルシクラーゼＣ（ＧＣＣ）、ＫＳＨＶ－Ｋ８．１タンパク質、ＫＳＨＶ－ｇＨタンパク質、デスモグレイン３（Ｄｓｇ３）に対する自己抗体、デスモグレイン１（Ｄｓｇ１）に対する自己抗体、ＨＬＡ、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ａ２、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｃ、ＨＬＡ－ＤＰ、ＨＬＡ－ＤＭ、ＨＬＡ－ＤＯＡ、ＨＬＡ－ＤＯＢ，ＨＬＡ－ＤＱ、ＨＬＡ－ＤＲ、ＨＬＡ－Ｇ、ＩＧＥ、ＣＤ９９、ＲＡＳ Ｇ１２Ｖ、組織因子１（ＴＦ１）、ＡＦＰ、ＧＰＲＣ５Ｄ、クローディン１８．２（ＣＬＤ１８Ａ２またはＣＬＤＮ１８Ａ．２）、Ｐ糖タンパク質、ＳＴＥＡＰ１、ＬＩＶ１、ＮＥＣＴＩＮ－４、ＣＲＩＰＴＯ、ＧＰＡ３３、ＢＳＴ１／ＣＤ１５７、低コンダクタンス塩素イオンチャネル、およびＴＮＴ抗体によって認識される抗原から成る群から選択される、項目１１１に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。

［項目１２２］

前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、抗体、抗体断片、ｓｃＦｖ、Ｆｖ、Ｆａｂ、（Ｆａｂ’）２、単一ドメイン抗体（ＳＤＡＢ）、ｖＨまたはｖＬドメイン、ラクダ科動物由来ｖＨＨドメイン、非免疫グロブリン抗原結合スカフォールド、例えば、ＤＡＲＰＩＮ、アフィボディ、アフィリン、アドネクチン、アフィチン、オボディーズ、リピボディ、フィノマー、アルファボディ、アビマー、アトリマー、センチリン、プロネクチン、アンチカリン、クニッツドメイン、アルマジロリピートタンパク質、受容体、またはリガンドを有する、項目１２１に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチ

ドまたはポリペプチドヘテロ二量体。
［項目１２３］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、
（ｉ）配列番号２５０６～２６８０または１２１６０～１２２７８のいずれかに記載の配列またはそれに少なくとも９８％同一の配列を有し、抗原に結合するポリペプチドをコードする重鎖可変領域（ｖＨ）と、
（ｉｉ）配列番号２３０７～２４８２または１２０４２～１２１５９のうちいずれか１つに記載の配列またはそれに少なくとも９８％同一の配列を有し、抗原に結合するポリペプチドをコードする軽鎖可変領域（ｖＬ）と、
（ｉｉｉ）配列番号２７７０～２９３９、１２３０３～１２３５７、または１８１６２～１８２２４のうちいずれか１つに記載の配列またはそれに少なくとも９８％同一の配列を有し、抗原に結合するポリペプチドをコードする単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）と、
（ｉｖ）配列番号２７０１～２７２５または１２２７９～１２２９４のうちいずれか１つに記載の配列またはそれに少なくとも９８％同一の配列を有し、抗原に結合するポリペプチドをコードするラクダ科動物ＶＨＨと、
（ｖ）配列番号４３９～４４３のうちいずれか１つに記載の配列またはそれに少なくとも９８％同一の配列によりコードされ、同種に結合するポリペプチドをコードする非免疫グロブリンスカフォールドと、
（ｖｉ）配列番号２７３６～２７４８のうちいずれか１つに記載の配列またはそれに少なくとも９８％同一の配列を有し、抗原に結合するポリペプチドをコードする受容体と、
（ｖｉｉ）配列番号２７５８～２７６８または１２３５９～１２３６１のうちのいずれか１つに記載の配列またはそれに少なくとも９８％同一の配列を有し、同種に結合するポリペプチドをコードするリガンドと、
から成る群から選択される、項目１２１に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。
［項目１２４］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、配列番号１３９９９～１４８７９または１４８８０のいずれかに記載の、選択標的抗原のための１つ以上の軽鎖相補性決定領域、および／または配列番号１４８８１～１５７６１または１５７６２のいずれかに記載の、選択標的抗原のための１つ以上の重鎖相補性決定領域を有する、項目１１１に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。
［項目１２５］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、１０までの保存的アミノ酸置換体を有し、配列番号２３０７～２４８２または１２０４２～１２１５９のうちいずれか１つの配列を含む可変軽鎖（ｖＬ）ドメイン、および／または１０までの保存的アミノ酸置換体を有し、配列番号２５０６～２６８０または１２１６０～１２２７８のうちいずれか１つの配列を含む可変重鎖（ｖＨ）ドメインを有する、項目１１１に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。
［項目１２６］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、１０までの保存的アミノ酸置換体を有し、配列番号２７０１～２７２５または１２２７９～１２２９４のいずれかに記載の、選択された抗原のための１つ以上のラクダ科動物ｖＨＨ相補性決定領域を有する、項目１１１に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。
［項目１２７］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、配列番号２７２８～２７３２または１２２９６～１２３０１のいずれかに記載の配列を有し、１０までの保存的アミノ酸置換体を含む非免疫グロブリン抗原結合ドメインを有する、項目１１１に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。
［項目１２８］

前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、配列番号２３０７～２４８２または１２０４２～１２１５９のうちのいずれか１つの配列を有する可変軽鎖（ｖＬ）ドメインのうち１つ以上の軽鎖相補性決定領域と、配列番号２５０６～２６８０または１２１６０～１２２７８のうちのいずれか１つの配列を有する可変重鎖（ｖＨ）ドメインのうち１つ以上の重鎖相補性決定領域とを含むｓｃＦｖドメインを有する、項目１１１に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。

［項目１２９］

前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、各々１０までの保存アミノ酸置換体を有する、配列番号２７７０～２９３９、１２３０３～１２３５７、または１８１６２～１８２２４から成る群から選択される配列を含むｓｃＦｖ断片を有する、項目１１１に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。

［項目１３０］

前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、１０までの保存アミノ酸置換体を有し、配列番号２７３６～２７４８のうちいずれかのアミノ酸配列から成る１つ以上の受容体を有する、項目１１１に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。

［項目１３１］

前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、１０までの保存アミノ酸置換体を有し、配列番号２７５８～２７６８または１２３５９～１２３６１のうちいずれかの配列を含む１つ以上のリガンドを有する、項目１１１に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。

［項目１３２］

前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ＣＤ１６Ａ、ＮＫＧ２Ｄ、ＣＤ４、ＰＤ１、デスモグレイン３（Ｄｓｇ３）、またはＣＤ４－ＤＣ－ＳＩＧＮの細胞外ドメインを有する、項目１１１に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。

［項目１３３］

前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、ｈＴＰＯ、ｍＴＰＯ、ＣＧＨα鎖、ＣＧＨβ鎖、ＦＨβ鎖、ＴＳＨβ鎖、ＡＰＲＩＬ、またはそれらの組み合わせのうち１つ以上の細胞外ドメインを有する、項目１１１に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。

［項目１３４］

前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、

配列番号２７７０～２９３９、１２３０３～１２３５７、または１８１６２～１８２２４のうちいずれかの配列を有し、１０までの保存的アミノ酸置換体を有する任意の単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）と、

ａ）１０までの保存的アミノ酸置換体を有し、配列番号２７０１～２７２５または１２２７９～１２２９４のうちいずれか記載のラクダ科動物ｖＨＨ、または

ｂ）配列番号２７２８～２７３２または１２２９６～１２３０１のうちいずれか記載の配列を有し、１０までの保存的アミノ酸置換体を有している任意の非免疫グロブリン抗原結合ドメイン、または

ｃ）１０までの保存的アミノ酸置換体を有し、配列番号２７３６～２７４８のうちいずれかのアミノ酸配列から成る受容体の任意の細胞外ドメイン、または

ｄ）１０までの保存的アミノ酸置換体を有し、配列番号２７５８～２７６８または１２３５９～１２３６１の任意の配列を有するリガンドの任意の細胞外ドメインと、

を有する、項目１１１に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。

［項目１３５］

前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、

１０までの保存的アミノ酸置換体を有し、配列番号２７０１～２７２５または１２２７

９～１２２９４のうちいずれか記載のラクダ科動物ｖＨＨと、
ａ）配列番号２７７０～２９３９、１２３０３～１２３５７、または１８１６２～１８２２４のうちいずれかの配列を有し、１０までの保存的アミノ酸置換体を有する任意の単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、または
ｂ）配列番号２７２８～２７３２または１２２９６～１２３０１のうちいずれか記載の配列を有し、１０までの保存的アミノ酸置換体を有している任意の非免疫グロブリン抗原結合ドメイン、または
ｃ）１０までの保存的アミノ酸置換体を有し、配列番号２７３６～２７４８のうちいずれかのアミノ酸配列から成る受容体の任意の細胞外ドメイン、または
ｄ）１０までの保存的アミノ酸置換体を有し、配列番号２７５８～２７６８または１２３５９～１２３６１の任意の配列を有するリガンドの任意の細胞外ドメインと、
を有する、項目１１１に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。

［項目１３６］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、リンカー領域により前記ＴＣＲ定常領域の各々に任意に接続されており、前記リンカー領域の核酸は、配列番号２９８１～３００３およびそれらの任意の組み合わせから成る群から選択されるアミノ酸配列またはそれと少なくとも９８％同一である配列をコードするか、あるいは前記リンカーは、配列番号７０１～７２５から成る群から選択される核酸配列またはそれと少なくとも９８％同一である配列によってコードされている、項目１１１に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。

［項目１３７］
前記１つ以上の非天然ＴＣＲ抗原結合ドメインは、それを取得した抗体よりも少なくとも５倍少ない標的抗原への結合親和性を有する、項目１１１に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。

［項目１３８］
前記ＳＩＲをコードするポリヌクレオチドは、各鎖のＮ末端に存在し配列番号１～９および１０から成る群から選択される配列を有するリーダー配列またはシグナルペプチドを更に有する、項目１１１に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。

［項目１３９］
前記ＳＩＲはＳＩＲヘテロ二量体を有する、項目１１１に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。

［項目１４０］
前記ポリペプチドは、切断可能リンカーによって結合される２つのＳＩＲを有する、項目１１１に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。

［項目１４１］
前記切断可能リンカーは、自己切断による切断可能リンカーである、項目１４０に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。

［項目１４２］
前記切断可能リンカーは、２Ａリンカー、２Ａ様リンカー、またはそれらの機能的等価物のうち任意の１つ以上である、項目１４０に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。

［項目１４３］
前記切断可能リンカーは、Ｔ２Ａリンカー、Ｐ２Ａ、Ｆ２Ａ、Ｅ２Ａリンカー、またはそれらの機能的等価物のうち任意の１つ以上である、項目１４０に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。

［項目１４４］
前記切断可能リンカーは、配列番号７８０～７８５のうち任意の１つ以上の配列を有す

る、項目１４０に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。

［項目１４５］

前記切断可能リンカーの前には、任意に、フーリン切断部位、フーリン様切断部位、またはそれらの機能的等価物が位置する、項目１４０に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。

［項目１４６］

前記切断可能リンカーに先行する前記フーリン切断部位は、配列番号７８８～７９０のうち任意の１つ以上の配列を有する、項目１４５に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。

［項目１４７］

前記切断可能リンカーの前には可撓性リンカーが位置する、項目１４０～１４６のいずれか一項に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。

［項目１４８］

前記切断可能リンカーに先行する前記可撓性リンカーは、Ｓｅｒ－Ｇｌｙリンカー、Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙリンカー、またはそれらの機能的等価物のうち１つ以上をコードする、項目１４７に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。

［項目１４９］

前記切断可能リンカーに先行する前記可撓性リンカーは、配列番号７８６～７８７の配列を有する、項目１４７に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。

［項目１５０］

順番が、フーリン切断部位、可撓性リンカー、切断可能リンカーとなるよう、前記フーリン切断部位の後ろに前記可撓性リンカーが位置し、その後ろに前記切断可能リンカーが位置する、項目１４７に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。

［項目１５１］

前記ＳＩＲは、選択抗原のために、多様な結合親和性を有するように設計される、項目１１１に記載の単離された合成免疫受容体（ＳＩＲ）ポリペプチドまたはポリペプチドヘテロ二量体。

［項目１５２］

項目１１１記載の少なくとも１つのポリペプチドまたはヘテロ二量体を有する免疫エフェクター細胞または幹細胞。

［項目１５３］

項目１記載の少なくとも１つの組換えポリヌクレオチドを有する免疫エフェクター細胞または幹細胞。

［項目１５４］

項目１０４記載の少なくとも１つのベクターを有する免疫エフェクター細胞または幹細胞。

［項目１５５］

複数のＳＩＲポリペプチドを有する、項目１５２～１５４のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞または幹細胞。

［項目１５６］

前記複数のＳＩＲポリペプチドのうち少なくとも１つのＳＩＲポリペプチドは、少なくとも１つの他のＳＩＲポリペプチドとは異なる抗原を標的にする、項目１５５に記載の免疫細胞または幹細胞。

［項目１５７］

前記複数のＳＩＲポリペプチドのうち少なくとも１つのＳＩＲポリペプチドは、同じ抗

原を標的にする、項目１５５に記載の免疫細胞または幹細胞。
［項目１５８］
前記複数のＳＩＲポリペプチドのうち少なくとも１つのＳＩＲポリペプチドは、少なくとも１つの他のＳＩＲポリペプチドとは異なる抗原への結合親和性を有する、項目１５７に記載の免疫細胞または幹細胞。
［項目１５９］
前記免疫細胞は、少なくとも１つのキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）ポリペプチドを更に有する、項目１５２～１５４のいずれか一項に記載の免疫細胞または幹細胞。
［項目１６０］
前記ＳＩＲポリペプチドの抗原結合ドメインは、前記ＣＡＲポリペプチドの抗原結合ドメインとは異なる抗原を標的にする、項目１５９に記載の免疫細胞または幹細胞。
［項目１６１］
前記ＣＡＲポリペプチドは、共刺激シグナル伝達ドメインを含むが第一シグナル伝達ドメインは含まない細胞内シグナル伝達ドメインを有するか、あるいは第一シグナル伝達ドメインは含むが共刺激シグナル伝達ドメインは含まない細胞内シグナル伝達ドメインを有する、項目１５９に記載の免疫細胞または幹細胞。
［項目１６２］
前記ＣＡＲポリペプチドは、４－１ＢＢ、ＣＤ２８、ＣＤ２７、またはＯＸ－４０から成る群から選択されたタンパク質の機能性シグナル伝達ドメインを含む共刺激シグナル伝達ドメインを有するか、あるいは前記ＣＡＲポリペプチドは、ＣＤ３ζの機能性シグナル伝達ドメインを含む第一シグナル伝達ドメインを有する、項目１６１に記載の免疫細胞または幹細胞。
［項目１６３］
前記ＣＡＲポリペプチドは抑制ＣＡＲポリペプチドであり、前記抑制ＣＡＲポリペプチドは、抑制分子の抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを有し、前記抑制分子は、ＰＤ１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＭ３、ＬＡＧ３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＴＧＦＲβ、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、およびＣＥＡＣＡＭ－５から成る群から選択される、項目１５９に記載の免疫細胞または幹細胞。
［項目１６４］
前記ＣＡＲポリペプチドは、第一シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインおよび／または細胞内シグナル伝達ドメインを更に有し、前記細胞内シグナル伝達ドメインは、ＣＤ３ζの機能ドメインを含む第一シグナル伝達ドメインと、４－１ＢＢおよび／またはＣＤ２８の機能ドメインを含む共刺激シグナル伝達ドメインを有する、項目１５９に記載の免疫細胞または幹細胞。
［項目１６５］
前記ＣＡＲポリペプチドは、配列番号３０７７～配列番号３０８３のアミノ酸配列を有する、項目１５９に記載の免疫細胞または幹細胞。
［項目１６６］
前記免疫エフェクター細胞は、任意に、免疫エフェクター細胞を発生可能なヒトＴ細胞、ヒトＮＫＴ細胞、または合成Ｔ細胞、あるいは幹細胞であり、前記Ｔ細胞は、ジアシルグリセロールキナーゼ（ＤＧＫ）および／またはイカロス欠損および／またはＢｒｄ４欠損である、項目１５２～１５４のいずれか一項に記載の免疫細胞または幹細胞。
［項目１６７］
項目１５２記載の免疫細胞またはエフェクター細胞の母集団であって、複数の異なるＳＩＲポリペプチドを有する、免疫細胞またはエフェクター細胞の母集団。
［項目１６８］
前記複数の異なるＳＩＲポリペプチドは、異なる配列を有するが同じ標的抗原に結合する、項目１６７に記載の免疫細胞またはエフェクター細胞の母集団。
［項目１６９］

前記細胞の母集団は、特定の病型に存在する異なる抗原を標的とするＳＩＲポリペプチドを有する、項目１６７に記載の免疫細胞またはエフェクター細胞の母集団。
［項目１７０］
ＳＩＲ発現免疫エフェクター細胞を作製する方法であって、前記ＳＩＲポリペプチドが発現する条件下で、免疫エフェクター細胞、あるいは免疫エフェクター細胞を発生可能な造血器幹細胞または前駆細胞へ、項目１０４記載の少なくとも１つのベクターまたは項目１記載の少なくとも１つの組換えポリヌクレオチドを導入する工程を含む、方法。
［項目１７１］
ａ）免疫エフェクター細胞の母集団を提供する工程と、
ｂ）前記母集団から制限Ｔ細胞を除去する工程であって、それにより制限Ｔ枯渇細胞を提供する工程と、
を更に有し、
工程ａ）およびｂ）は、前記ベクターまたは前記ＳＩＲをコードする組み換えポリヌクレオチドを前記母集団に導入する前に実行される、
項目１７０に記載の方法。
［項目１７２］
前記制限Ｔ細胞は、抗ＣＤ２５抗体または抗ＧＩＴＲ抗体を用いて、前記細胞母集団から除去される、項目１７１に記載の方法。
［項目１７３］
ａ）免疫エフェクター細胞の母集団を提供する工程と、
ｂ）前記母集団からＰ－糖タンパク質（Ｐ－ｇｐまたはＰｇｐ、ＭＤＲ１、ＡＢＣＢ１、ＣＤ２４３）陽性細胞を濃縮する工程であって、それによりＰ－糖タンパク質（Ｐ－ｇｐまたはＰｇｐ、ＭＤＲ１、ＡＢＣＢ１、ＣＤ２４３）濃縮細胞の母集団を提供する工程と、
を更に有し、
工程ａ）およびｂ）は、前記ベクターまたは前記ＳＩＲをコードする組み換えポリヌクレオチドを導入する前または後に実行される、項目１７０に記載の方法。
［項目１７４］
Ｐ－糖タンパク質陽性細胞は、
ｉ）Ｐ－糖タンパク質に特異的な工程のカクテルの１つ以上を用いる免疫選別と、
ｉｉ）Ｐ－糖タンパク質がポンプとして活性であると言う条件下で、Ｐ－糖タンパク質の基質である蛍光染料の１つ以上、テトラメチルローダミンメチルエステル（ＴＭＲＭ）、アドリアマイシン、およびアクチノマイシンＤを用いて染色し、前記染料で染色されにくい細胞を濃縮することと、
ｉｉｉ）Ｐ－糖タンパク質の基質である光毒性化合物、例えば、ＴＨ９４０２、２－（４，５－ジブロモ－６－アミノ－３－イミノ－３Ｈ－キサンテン－９－イル）安息香酸メチルエステル塩酸塩、２－（４，５－ジブロモ－６－アミノ－３－イミノ－３Ｈ－キサンテン－９－イル）安息香酸エチルエステル塩酸塩、２－（４，５－ジブロモ－６－アミノ－３－イミノ－３Ｈ－キサンテン－９－イル）安息香酸オクチルエステル塩酸塩、２－（４，５－ジブロモ－６－アミノ－３－イミノ－３Ｈ－キサンテン－９－イル）安息香酸ｎ－ブチルエステル塩酸塩、２－（６－エチルアミノ－３－エチルイミノ－３Ｈ－キサンテン－９－イル）安息香酸ｎ－ブチルエステル塩酸塩、またはその誘導体、またはそれらの組み合わせの任意の１つ以上に耐性な細胞の選別と、
ｉｖ）Ｐ－糖タンパク質の基質である細胞毒性化合物、例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、タキソール、パクリタキセル、ミトキサントロン、エトポシド、アドリアマイシン、ダウノルビシン、およびアクチノマイシンＤに対する耐性の細胞の選別と、
から成る群から選択される方法の任意の１つ以上を用いて濃縮される、項目１７３に記載の方法。
［項目１７５］
ＲＮＡ組換え細胞の母集団を発生させる方法であって、

インビトロ転写ＲＮＡ（複数も可）または合成ＲＮＡ（複数も可）を細胞または細胞の母集団に導入する工程を有し、前記ＲＮＡ（複数も可）は項目１記載の組換えポリヌクレオチド（複数も可）を有する、
方法。
［項目１７６］
被験者に抗病性免疫を提供する方法であって、
項目１５２～１５４のいずれか一項記載の免疫エフェクター細胞を発生可能な有効量の免疫エフェクター細胞または幹細胞を前記被験者に投与する工程を有し、前記細胞は、免疫エフェクター細胞を発生可能な自己Ｔ細胞、同種Ｔ細胞、自己ＮＫＴ細胞、同種ＮＫＴ細胞、自己または同種造血器幹細胞、または自己または同種ｉＰＳＣである
方法。
［項目１７７］
前記同種Ｔ細胞、あるいは同種ＮＫＴ細胞または造血器幹細胞またはｉＰＳＣは、機能性ＴＣＲまたは機能性ＨＬＡの発現を欠如している、あるいは斯かる発現が少ない、項目１７６に記載の方法。
［項目１７８］
病気関連抗原の発現に関連した病気を有する被験者の治療において、あるいは病気関連抗原の発現に関連した病気のリスクが増大している被験者の病気の予防において、免疫エフェクター細胞の効果を増大させる作用物質と併用して使用されるための、１つ以上の合成免疫受容体（ＳＩＲ）を有する免疫エフェクター細胞を発生可能な免疫エフェクター細胞または幹細胞を有する組成物であって、
（ｉ）前記ＳＩＲ分子は、病気関連抗原に結合する１つ以上の抗原結合ドメインに任意のリンカーを通して結合する１つ以上のＴ細胞受容体定常鎖を有しており、前記病気関連抗原は、ＣＤ５、ＣＤ１９；ＣＤ１２３；ＣＤ２２；ＣＤ３０；ＣＤ１７１；ＣＳ－１（ＣＤ２サブセット１、ＣＲＡＣＣ、ＳＬＡＭＦ７、ＣＤ３１９、および１９Ａ２４とも呼ばれる）；Ｃ型レクチン様分子１（ＣＬＬ－１またはＣＬＥＣＬ１）；ＣＤ３３；上皮増殖因子受容体バリアントＩＩＩ（ＥＧＦＲｖｉｉｉ）；ガングリオシドＧ２（ＧＤ２）；ガングリオシドＧＤ３（ａＮｅｕ５Ａｃ（２－８）ａＮｅｕ５Ａｃ（２－３）ｂＤＧａｌｐ（１－４）ｂＤＧｌｃｐ（１－１）Ｃｅｒ）；ＴＮＦ受容体ファミリーメンバーＢ細胞成熟（ＢＣＭＡ）；Ｔｎ抗原（（Ｔｎ　Ａｇ）または（ＧａｌＮＡｃα－Ｓｅｒ／Ｔｈｒ）；前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）；受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体１（ＲＯＲ１）；ＦＭＳ様チロシンキナーゼ３（ＦＬＴ３）；腫瘍関連糖タンパク質７２（ＴＡＧ７２）；ＣＤ３８；ＣＤ４４ｖ６；急性白血病またはリンパ腫で発現するが造血前駆細胞では発現しないグリコシル化ＣＤ４３エピトープ、非造血器癌で発現するグリコシル化ＣＤ４３エピトープ；癌胎児性抗原（ＣＥＡ）；上皮細胞接着分子（ＥＰＣＡＭ）；Ｂ７Ｈ３（ＣＤ２７６）；ＫＩＴ（ＣＤ１１７）；インターロイキン１３受容体サブユニットアルファ２（ＩＬ－１３Ｒａ２またはＣＤ２１３Ａ２）；メソテリン；インターロイキン１１受容体α（ＩＬ－１１Ｒａ）；前立腺幹細胞抗原（ＰＳＣＡ）；プロテアーゼセリン２１（テスティシンまたはＰＲＳＳ２１）；血管内皮増殖因子受容体２（ＶＥＧＦＲ２）；ルイス（Ｙ）抗原；ＣＤ２４；血小板由来増殖因子受容体ベータ（ＰＤＧＦＲ－β）；ステージ特異的胎児抗原４（ＳＳＥＡ－４）；ＣＤ２０；葉酸受容体α；受容体チロシンプロテインキナーゼＥＲＢＢ２（Ｈｅｒ２／ｎｅｕ）；ムチン１、細胞表面関連（ＭＵＣ１）；上皮細胞増殖因子受容体（ＥＧＦＲ）；神経細胞接着分子（ＮＣＡＭ）；プロスターゼ；前立腺酸性フォスファターゼ（ＰＡＰ）；伸長因子２変異（ＥＬＦ２Ｍ）；エフリンＢ２；線維芽細胞活性化タンパク質α（ＦＡＰ）；インスリン様増殖因子１受容体（ＩＧＦ－１受容体）、炭酸脱水酵素ＩＸ（ＣＡＩＸ）；プロテアソーム（プロソーム、マクロパイン）サブユニット、β型９（ＬＭＰ２）；糖タンパク質１００（ｇｐ１００）；易切断領域（ＢＣＲ）およびアベルソンマウス白血病ウイルス癌遺伝子ホモログ１（Ａｂ１）（ｂｃｒ－ａｂ１）から成る癌遺伝子融合タンパク質；チロシナーゼ；エフリン型Ａ受容体２（ＥｐｈＡ２）；フコシルＧＭ１；シアリルルイス接着分子（ｓＬｅ）；ガング

リオシドＧＭ３（ａＮｅｕ５Ａｃ（２－３）ｂＣｌａｌｐ（１－４）ｂＤＧｌｃｐ（１－１）Ｃｅｒ）；トランスグルタミナーゼ５（ＴＧＳ５）；高分子量黒色腫関連抗原（ＨＭＷＭＡＡ）；Ｏ－アセチル－ＧＤ２ガングリオシド（ＯＡｃＧＤ２）；腫瘍内皮マーカー１（ＴＥＭ１／ＣＤ２４８）；腫瘍内皮マーカー７関連（ＴＥＭ７Ｒ）；クローディン６（ＣＬＤＮ６）；甲状腺刺激ホルモン受容体（ＴＳＨＲ）；Ｇタンパク質共役受容体クラスＣグループ５メンバーＤ（ＧＰＲＣ５Ｄ）；染色体Ｘオープンリーディングフレーム６１（ＣＸＯＲＦ６１）；ＣＤ９７；ＣＤ１７９ａ；未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）；ポリシアル酸；胎盤特異的１（ＰＬＡＣ１）；グロボＨグリコセラミドの六糖部分（ＧｌｏｂｏＨ）；乳腺分化抗原（ＮＹ－ＢＲ－１）；ウロプラキン２（ＵＰＫ２）；Ａ型肝炎ウイルス細胞受容体１（ＨＡＶＣＲ１）；アドレナリン受容体β３（ＡＤＲＢ３）、パネキシン３（ＰＡＮＸ３）；Ｇタンパク質共役受容体２０（ＧＰＲ２０）、リンパ球抗原６コンプレックス遺伝子座Ｋ９（ＬＹ６Ｋ）、嗅覚受容体５１Ｅ２（ＯＲ５１Ｅ２）；ＴＣＲγ代替リーディングフレームタンパク質（ＴＡＲＰ）；ウィルムス腫瘍タンパク質（ＷＴ１）；癌／精巣抗原１（ＮＹ－ＥＳ０－１）；癌／精巣抗原２（ＬＡＧＥ－１ａ）；黒色腫関連抗原１（ＭＡＧＥ－Ａ１）；染色体１２ｐに位置するＥＴＳ転座バリアント遺伝子６（ＥＴＶ６－ＡＭＬ）；精子タンパク質１７（ＳＰＡ１７）；Ｘ抗原ファミリーメンバー１Ａ（ＸＡＧＥ１）；アンジオポエチン結合細胞表面受容体２（Ｔｉｅ２）；黒色腫癌精巣抗原１（ＭＡＤ－ＣＴ－１）；黒色腫癌精巣抗原２（ＭＡＤ－ＣＴ－２）；Ｆｏｓ関連抗原１；腫瘍タンパク質ｐ５３（ｐ５３）；ｐ５３変異体；プロステイン；サバイビン；テロメラーゼ；前立腺癌腫抗原１（ＰＣＴ　Ａ－１またはガレクチン８）、Ｔ細胞によって認識される黒色腫抗原１（ＭｅｌａｎＡまたはＭＡＲＴＩ）；ラット肉腫（Ｒａｓ）変異体；ヒトテロメラーゼ逆転写酵素（ｈＴＥＲＴ）；肉腫転座切断点；アポトーシスの黒色腫阻害物質（ＭＬ－ＩＡＰ）；ＥＲＧ（膜貫通型プロテアーゼ、セリン２（ＴＭＰＲＳＳ２）ＥＴＳ融合遺伝子）；ＮアセチルグルコサミニルトランスフェラーゼⅤ（ＮＡ１７）；ペアードボックスタンパク質Ｐａｘ－３（ＰＡＸ３）；アンドロゲン受容体；サイクリンＢ１；ｖ－ｍｙｃ鳥類骨髄球腫症ウイルス性癌遺伝子の神経芽細胞腫由来のホモログ（ＭＹＣＮ）；Ｒａｓホモログファミリーメンバー Ｃ（ＲｈｏＣ）；チロシナーゼ関連タンパク質２（ＴＲＰ－２）；チトクロームＰ４５０１Ｂ１（ＣＹＰ１Ｂ１）；ＣＣＣＴＣ結合因子（ジンクフィンガータンパク質）様（ＢＯＲＩＳすなわちＢｒｏｔｈｅｒ ｏｆ ｔｈｅ Ｒｅｇｕｌａｔｏｒ ｏｆ Ｉｍｐｒｉｎｔｅｄ Ｓｉｔｅｓ）、Ｔ細胞によって認識される扁平上皮癌抗原３（ＳＡＲＴ３）；ペアードボックスタンパク質Ｐａｘ－５（ＰＡＸ５）；プロアクロシン結合タンパク質ｓｐ３２（ＯＹ－ＴＥＳ１）；リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ（ＬＣＫ）；Ａキナーゼアンカータンパク質４（ＡＫＡＰ－４）；滑膜肉腫、Ｘ切断点２（ＳＳＸ２）；糖化最終産物の受容体（ＲＡＧＥ－１）；腎臓ユビキタス１（ＲＵ１）；腎臓ユビキタス２（ＲＵ２）；レグマイン；ヒト乳頭腫ウイルスＥ６（ＨＰＶ　Ｅ６）；ヒト乳頭腫ウイルスＥ７（ＨＰＶ　Ｅ７）；腸由来カルボキシルエステラーゼ；熱ショックタンパク質７０－２変異体（ｍｕｔ　ｈｓｐ　７０－２）；ＣＤ７９ａ；ＣＤ７９ｂ；ＣＤ７２；白血球関連免疫グロブリン様受容体１（ＬＡＩＲ１）：ＩｇＡ受容体のＦｃ断片（ＦＣＡＲまたはＣＤ８９）；白血球免疫グロブリン様受容体サブファミリーＡメンバー２（ＬＩＬＲＡ２）；ＣＤ３００分子様ファミリーメンバーｆ（ＣＤ３００ＬＦ）；Ｃ型レクチンドメインファミリー１２メンバーＡ（ＣＬＥＣ１２Ａ）；骨髄間質細胞抗原２（ＢＳＴ２）；ＥＧＦ様モジュール含有ムチン様ホルモン受容体様２（ＥＭＲ２）；リンパ球抗原７５（ＬＹ７５）；グリピカン３（ＧＰＣ３）；Ｆｃ受容体様５（ＦＣＲＬ５）；および免疫グロブリンλ様ポリペプチド１（ＩＧＬＬ１）、ＭＰＬ、ビオチン、ｃ－ＭＹＣエピトープタグ、ＣＤ３４、ＬＡＭＰ１　ＴＲＯＰ２、ＧＦＲａｌｐｈａ４、ＣＤＨ１７、ＣＤＨ６、ＮＹＢＲ１、ＣＤＨ１９、ＣＤ２００Ｒ、Ｓｌｅａ（ＣＡ１９．９；シアリルルイス抗原）フコシルＧＭ１、ＰＴＫ７、ｇｐＮＭＢ、ＣＤＨ１－ＣＤ３２４、ＤＬＬ３、ＣＤ２７６／Ｂ７Ｈ３、ＩＬ１１Ｒａ、ＩＬ１３Ｒａ２、ＣＤ１７９ｂ－ＩＧＬ１１、ＡＬＫ　ＴＣＲγδ、ＮＫＧ２Ｄ、ＣＤ３２（ＦＣＧＲ２Ａ）、ＣＳＰＧ４－ＨＭＷ－ＭＡＡ、Ｔｉｍｌ－／ＨＶＣＲ１、ＣＳＦ２ＲＡ（ＧＭ－

ＣＳＦＲα）、ＴＧＦβＲ２、ＶＥＧＦＲ２／ＫＤＲ、ルイスＡｇ、ＴＣＲβ鎖、ＴＣＲβ２鎖、ＴＣＲγ鎖、ＴＣＲδ鎖、ＦＩＴＣ、黄体化ホルモン受容体（ＬＨＲ）、卵胞刺激ホルモン受容体（ＦＳＨＲ）、絨毛性性腺刺激ホルモン受容体（ＣＧＨＲ）、ＣＣＲ４、ＳＬＡＭＦ６、ＳＬＡＭＦ４、ＨＩＶ１エンベロープ糖タンパク質、ＨＴＬＶ１－Ｔａｘ、ＣＭＶｐｐ６５、ＥＢＶ－ＥＢＮＡ３ｃ、インフルエンザＡヘマグルチニン（ＨＡ）、ＧＡＤ、ＰＤＬ１、グアニリルシクラーゼＣ（ＧＣＣ）、ＫＳＨＶ－Ｋ８．１タンパク質、ＫＳＨＶ－ｇＨタンパク質、デスモグレイン３（Ｄｓｇ３）に対する自己抗体、デスモグレイン１（Ｄｓｇ１）に対する自己抗体、ＨＬＡ、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ａ２、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｃ、ＨＬＡ－ＤＰ、
ＨＬＡ－ＤＭ、ＨＬＡ－ＤＯＡ、ＨＬＡ－ＤＯＢ，ＨＬＡ－ＤＱ、ＨＬＡ－ＤＲ、ＨＬＡ－Ｇ、ＩＧＥ、ＣＤ９９、ＲＡＳ　Ｇ１２Ｖ、組織因子１（ＴＦ１）、ＡＦＰ、ＧＰＲＣ５Ｄ、クローディン１８．２（ＣＬＤ１８Ａ２またはＣＬＤＮ１８Ａ．２）、Ｐ糖タンパク質、ＳＴＥＡＰ１、ＬＩＶ１、ＮＥＣＴＩＮ－４、ＣＲＩＰＴＯ、ＧＰＡ３３、ＢＳＴ１／ＣＤ１５７、低コンダクタンス塩素イオンチャネル、およびＴＮＴ抗体によって認識される抗原から成る群から選択され、
（ｉｉ）前記免疫細胞の効果を増大させるための作用物質が、
－プロテインホスファターゼ阻害剤と、
－キナーゼ阻害剤（例えば、Ｐ１３Ｋ／ＡＫＴ阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、ＬＣＫ阻害剤、またはＢＴＫ阻害剤）と、
－サイトカインと、
－免疫抑制分子の阻害剤と、
－T_{REG}細胞のレベルまたは活性を減少させる作用物質と、
－ＳＩＲ修飾細胞の増殖および維持を増大させる作用物質と、
－ケモカインと、
－ＳＩＲの発現を増大させる作用物質と、
－ＳＩＲの発現または活性の調整を可能にする作用物質と、
－ＳＩＲ修飾細胞の生存および／または維持の制御を可能にする作用物質と、
－ＳＩＲ修飾細胞の副作用を制御する作用物質と、
－Ｂｒｄ４阻害剤と、
－病気の部位へ治療薬（例えばｓＨＶＥＭ）または予防薬を送達する作用物質と、
－ＳＩＲが標的とする抗原の発現を増大させる作用物質と、
－アデノシンＡ２ａ受容体アンタゴニストと、
の１つ以上から選択される
組成物。
［項目１７９］
被験者における病気関連抗原の発現に関連する病気を治療または予防する方法であって、
免疫細胞の効果を増大させる作用物質との併用で、合成免疫受容体（ＳＩＲ）分子を有する有効量の免疫エフェクター細胞を前記被験者へ投与する工程を有し、
（ｉ）前記ＳＩＲ分子は、病気関連抗原に結合する１つ以上の抗原結合ドメインに任意のリンカーを通して結合する１つ以上のＴ細胞受容体定常鎖を有しており、前記病気関連抗原は、ＣＤ５、ＣＤ１９；ＣＤ１２３；ＣＤ２２；ＣＤ３０；ＣＤ１７１；ＣＳ－１（ＣＤ２サブセット１、ＣＲＡＣＣ、ＳＬＡＭＦ７、ＣＤ３１９、および１９Ａ２４とも呼ばれる）；Ｃ型レクチン様分子１（ＣＬＬ－１またはＣＬＥＣＬ１）；ＣＤ３３；上皮増殖因子受容体バリアントＩＩＩ（ＥＧＦＲｖｉｉｉ）；ガングリオシドＧ２（ＧＤ２）；ガングリオシドＧＤ３（ａＮｅｕ５Ａｃ（２－８）ａＮｅｕ５Ａｃ（２－３）ｂＤＧａｌｐ（１－４）ｂＤＧｌｃｐ（１－１）Ｃｅｒ）；ＴＮＦ受容体ファミリーメンバーＢ細胞成熟（ＢＣＭＡ）；Ｔｎ抗原（（Ｔｎ　Ａｇ）または（ＧａｌＮＡｃα－Ｓｅｒ／Ｔｈｒ）；前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）；受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体１（ＲＯＲ１）；ＦＭＳ様チロシンキナーゼ３（ＦＬＴ３）；腫瘍関連糖タンパク質７２（ＴＡＧ７２）；ＣＤ３８；ＣＤ４４ｖ６；急性白血病またはリンパ腫で発現するが造血前駆

細胞では発現しないグリコシル化ＣＤ４３エピトープ、非造血器癌で発現するグリコシル化ＣＤ４３エピトープ；癌胎児性抗原（ＣＥＡ）；上皮細胞接着分子（ＥＰＣＡＭ）；Ｂ７Ｈ３（ＣＤ２７６）；ＫＩＴ（ＣＤ１１７）；インターロイキン１３受容体サブユニットアルファ２（ＩＬ－１３Ｒａ２またはＣＤ２１３Ａ２）；メソテリン；インターロイキン１１受容体α（ＩＬ－１１Ｒａ）；前立腺幹細胞抗原（ＰＳＣＡ）；プロテアーゼセリン２１（テスティシンまたはＰＲＳＳ２１）；血管内皮増殖因子受容体２（ＶＥＧＦＲ２）；ルイス（Ｙ）抗原；ＣＤ２４；血小板由来増殖因子受容体ベータ（ＰＤＧＦＲ－β）；ステージ特異的胎児抗原４（ＳＳＥＡ－４）；ＣＤ２０；葉酸受容体α；受容体チロシンプロテインキナーゼＥＲＢＢ２（Ｈｅｒ２／ｎｅｕ）；ムチン１、細胞表面関連（ＭＵＣ１）；上皮細胞増殖因子受容体（ＥＧＦＲ）；神経細胞接着分子（ＮＣＡＭ）；プロスターゼ；前立腺酸性フォスファターゼ（ＰＡＰ）；伸長因子２変異（ＥＬＦ２Ｍ）；エフリンＢ２；線維芽細胞活性化タンパク質α（ＦＡＰ）；インスリン様増殖因子１受容体（ＩＧＦ－１受容体）、炭酸脱水酵素ＩＸ（ＣＡＩＸ）；プロテアソーム（プロソーム、マクロパイン）サブユニット、β型９（ＬＭＰ２）；糖タンパク質１００（ｇｐ１００）；易切断領域（ＢＣＲ）およびアベルソンマウス白血病ウイルス癌遺伝子ホモログ１（Ａｂ１）（ｂｃｒ－ａｂ１）から成る癌遺伝子融合タンパク質；チロシナーゼ；エフリン型Ａ受容体２（ＥｐｈＡ２）；フコシルＧＭ１；シアリルルイス接着分子（ｓＬｅ）；ガングリオシドＧＭ３（ａＮｅｕ５Ａｃ（２－３）ｂＣｌａｌｐ（１－４）ｂＤＧｌｃｐ（１－１）Ｃｅｒ）；トランスグルタミナーゼ５（ＴＧＳ５）；高分子量黒色腫関連抗原（ＨＭＷＭＡＡ）；Ｏ－アセチル－ＧＤ２ガングリオシド（ＯＡｃＧＤ２）；葉酸受容体β；腫瘍内皮マーカー１（ＴＥＭ１／ＣＤ２４８）；腫瘍内皮マーカー７関連（ＴＥＭ７Ｒ）；クローディン６（ＣＬＤＮ６）；甲状腺刺激ホルモン受容体（ＴＳＨＲ）；Ｇタンパク質共役受容体クラスＣグループ５メンバーＤ（ＧＰＲＣ５Ｄ）；染色体Ｘオープンリーディングフレーム６１（ＣＸＯＲＦ６１）；ＣＤ９７；ＣＤ１７９ａ；未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）；ポリシアル酸；胎盤特異的１（ＰＬＡＣ１）；グロボＨグリコセラミドの六糖部分（ＧｌｏｂｏＨ）；乳腺分化抗原（ＮＹ－ＢＲ－１）；ウロプラキン２（ＵＰＫ２）；Ａ型肝炎ウイルス細胞受容体１（ＨＡＶＣＲ１）；アドレナリン受容体β３（ＡＤＲＢ３）、パネキシン３（ＰＡＮＸ３）；Ｇタンパク質共役受容体２０（ＧＰＲ２０）、リンパ球抗原６コンプレックス遺伝子座Ｋ９（ＬＹ６Ｋ）、嗅覚受容体５１Ｅ２（ＯＲ５１Ｅ２）；ＴＣＲγ代替リーディングフレームタンパク質（ＴＡＲＰ）；ウィルムス腫瘍タンパク質（ＷＴ１）；癌／精巣抗原１（ＮＹ－ＥＳ０－１）；癌／精巣抗原２（ＬＡＧＥ－１ａ）；黒色腫関連抗原１（ＭＡＧＥ－Ａ１）；染色体１２ｐに位置するＥＴＳ転座バリアント遺伝子６（ＥＴＶ６－ＡＭＬ）；精子タンパク質１７（ＳＰＡ１７）；Ｘ抗原ファミリーメンバー１Ａ（ＸＡＧＥ１）；アンジオポエチン結合細胞表面受容体２（Ｔｉｅ２）；黒色腫癌精巣抗原１（ＭＡＤ－ＣＴ－１）；黒色腫癌精巣抗原２（ＭＡＤ－ＣＴ－２）；Ｆｏｓ関連抗原１；腫瘍タンパク質ｐ５３（ｐ５３）；ｐ５３変異体；プロステイン；サバイビン；テロメラーゼ；前立腺癌腫抗原１（ＰＣＴ　Ａ－１またはガレクチン８）、Ｔ細胞によって認識される黒色腫抗原１（ＭｅｌａｎＡまたはＭＡＲＴＩ）；ラット肉腫（Ｒａｓ）変異体；ヒトテロメラーゼ逆転写酵素（ｈＴＥＲＴ）；肉腫転座切断点；アポトーシスの黒色腫阻害物質（ＭＬ－ＩＡＰ）；ＥＲＧ（膜貫通型プロテアーゼ、セリン２（ＴＭＰＲＳＳ２）ＥＴＳ融合遺伝子）；ＮアセチルグルコサミニルトランスフェラーゼＶ（ＮＡ１７）；ペアードボックスタンパク質Ｐａｘ－３（ＰＡＸ３）；アンドロゲン受容体；サイクリンＢ１；ｖ－ｍｙｃ鳥類骨髄球腫症ウイルス性癌遺伝子の神経芽細胞腫由来のホモログ（ＭＹＣＮ）；Ｒａｓホモログファミリーメンバー Ｃ（ＲｈｏＣ）；チロシナーゼ関連タンパク質２（ＴＲＰ－２）；チトクロームＰ４５０１Ｂ１（ＣＹＰ１Ｂ１）；ＣＣＣＴＣ結合因子（ジンクフィンガータンパク質）様（ＢＯＲＩＳすなわちＢｒｏｔｈｅｒ ｏｆ ｔｈｅ Ｒｅｇｕｌａｔｏｒ ｏｆ Ｉｍｐｒｉｎｔｅｄ Ｓｉｔｅｓ）、Ｔ細胞によって認識される扁平上皮癌抗原３（ＳＡＲＴ３）；ペアードボックスタンパク質Ｐａｘ－５（ＰＡＸ５）；プロアクロシン結合タンパク質ｓｐ３２（ＯＹ－ＴＥＳ１）；リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ（ＬＣＫ）；Ａキナーゼアンカータンパ

ク質４（ＡＫＡＰ－４）；滑膜肉腫、Ｘ切断点２（ＳＳＸ２）；糖化最終産物の受容体（ＲＡＧＥ－１）；腎臓ユビキタス１（ＲＵ１）；腎臓ユビキタス２（ＲＵ２）；レグマイン；ヒト乳頭腫ウイルスＥ６（ＨＰＶ　Ｅ６）；ヒト乳頭腫ウイルスＥ７（ＨＰＶ　Ｅ７）；腸由来カルボキシルエステラーゼ；熱ショックタンパク質７０－２変異体（ｍｕｔ　ｈｓｐ　７０－２）；ＣＤ７９ａ；ＣＤ７９ｂ；ＣＤ７２；白血球関連免疫グロブリン様受容体１（ＬＡＩＲ１）：ＩｇＡ受容体のＦｃ断片（ＦＣＡＲまたはＣＤ８９）；白血球免疫グロブリン様受容体サブファミリーＡメンバー２（ＬＩＬＲＡ２）；ＣＤ３００分子様ファミリーメンバーｆ（ＣＤ３００ＬＦ）；Ｃ型レクチンドメインファミリー１２メンバーＡ（ＣＬＥＣ１２Ａ）；骨髄間質細胞抗原２（ＢＳＴ２）；ＥＧＦ様モジュール含有ムチン様ホルモン受容体様２（ＥＭＲ２）；リンパ球抗原７５（ＬＹ７５）；グリピカン３（ＧＰＣ３）；Ｆｃ受容体様５（ＦＣＲＬ５）；および免疫グロブリンλ様ポリペプチド１（ＩＧＬＬ１）、ＭＰＬ、ビオチン、ｃ－ＭＹＣエピトープタグ、ＣＤ３４、ＬＡＭＰ１　ＴＲＯＰ２、ＧＦＲａｌｐｈａ４、ＣＤＨ１７、ＣＤＨ６、ＮＹＢＲ１、ＣＤＨ１９、ＣＤ２００Ｒ、Ｓｌｅａ（ＣＡ１９．９；シアリルルイス抗原）フコシルＧＭ１、ＰＴＫ７、ｇｐＮＭＢ、ＣＤＨ１－ＣＤ３２４、ＤＬＬ３、ＣＤ２７６／Ｂ７Ｈ３、ＩＬ１１Ｒａ、ＩＬ１３Ｒａ２、ＣＤ１７９ｂ－ＩＧＬ１１、ＡＬＫ　ＴＣＲγδ、ＮＫＧ２Ｄ、ＣＤ３２（ＦＣＧＲ２Ａ）、ＣＳＰＧ４－ＨＭＷ－ＭＡＡ、Ｔｉｍｌ－／ＨＶＣＲ１、ＣＳＦ２ＲＡ（ＧＭ－ＣＳＦＲα）、ＴＧＦβＲ２、ＶＥＧＦＲ２／ＫＤＲ、ルイスＡｇ、ＴＣＲβ鎖、ＴＣＲβ２鎖、ＴＣＲγ鎖、ＴＣＲδ鎖、ＦＩＴＣ、黄体化ホルモン受容体（ＬＨＲ）、卵胞刺激ホルモン受容体（ＦＳＨＲ）、絨毛性性腺刺激ホルモン受容体（ＣＧＨＲ）、ＣＣＲ４、ＳＬＡＭＦ６、ＳＬＡＭＦ４、ＨＩＶ１エンベロープ糖タンパク質、ＨＴＬＶ１－Ｔａｘ、ＣＭＶｐｐ６５、ＥＢＶ－ＥＢＮＡ３ｃ、インフルエンザＡヘマグルチニン（ＨＡ）、ＧＡＤ、ＰＤＬ１、グアニリルシクラーゼＣ（ＧＣＣ）、ＫＳＨＶ－Ｋ８．１タンパク質、ＫＳＨＶ－ｇＨタンパク質、デスモグレイン３（Ｄｓｇ３）に対する自己抗体、デスモグレイン１（Ｄｓｇ１）に対する自己抗体、ＨＬＡ、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ａ２、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｃ、ＨＬＡ－ＤＰ、ＨＬＡ－ＤＭ、ＨＬＡ－ＤＯＡ、ＨＬＡ－ＤＯＢ，ＨＬＡ－ＤＱ、ＨＬＡ－ＤＲ、ＨＬＡ－Ｇ、ＩＧＥ、ＣＤ９９、ＲＡＳ　Ｇ１２Ｖ、組織因子１（ＴＦ１）、ＡＦＰ、ＧＰＲＣ５Ｄ、クローディン１８．２（ＣＬＤ１８Ａ２またはＣＬＤＮ１８Ａ．２）、Ｐ糖タンパク質、ＳＴＥＡＰ１、ＬＩＶ１、ＮＥＣＴＩＮ－４、ＣＲＩＰＴＯ、ＧＰＡ３３、ＢＳＴ１／ＣＤ１５７、低コンダクタンス塩素イオンチャネル、およびＴＮＴ抗体によって認識される抗原から成る群から選択され、

（ｉｉ）前記免疫細胞の効果を増大させるための作用物質が、

－プロテインホスファターゼ阻害剤と、

－キナーゼ阻害剤（例えば、Ｐ１３Ｋ／ＡＫＴ阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、ＬＣＫ阻害剤、またはＢＴＫ阻害剤）と、

－サイトカインと、

－免疫抑制分子の阻害剤と、

－T_{REG}細胞のレベルまたは活性を減少させる作用物質と、

－ＳＩＲ修飾細胞の増殖および維持を増大させる作用物質と、

－ケモカインと、

－ＳＩＲの発現を増大させる作用物質と、

－ＳＩＲの発現または活性の調整を可能にする作用物質と、

－ＳＩＲ修飾細胞の生存および／または維持の制御を可能にする作用物質と、

－ＳＩＲ修飾細胞の副作用を制御する作用物質と、

－Ｂｒｄ４阻害剤と、

－病気の部位へ治療薬（例えばｓＨＶＥＭ）または予防薬を送達する作用物質と、

－ＳＩＲが標的とする抗原の発現を増大させる作用物質と、

－アデノシンＡ２ａ受容体アンタゴニストと、

の１つ以上から選択され、それにより前記被験者を治療する、あるいは前記被験者の病気

を予防する、
方法。
［項目１８０］
被験者における病気関連抗原の発現に関連する病気を治療または予防する方法であって、
合成免疫受容体（ＳＩＲ）分子を含む有効量の免疫エフェクター細胞を前記被験者へ投与する工程を有し、
（ｉ）前記ＳＩＲ分子は、病気関連抗原に結合する１つ以上の抗原結合ドメインに任意のリンカーを通して結合する１つ以上のＴ細胞受容体定常鎖を有しており、前記病気関連抗原は、ＣＤ５、ＣＤ１９；ＣＤ１２３；ＣＤ２２；ＣＤ２３；ＣＤ３０；ＣＤ１７１；ＣＳ－１（ＣＤ２サブセット１、ＣＲＡＣＣ、ＳＬＡＭＦ７、ＣＤ３１９、および１９Ａ２４とも呼ばれる）；Ｃ型レクチン様分子１（ＣＬＬ－１またはＣＬＥＣＬ１）；ＣＤ３３；上皮増殖因子受容体バリアントＩＩＩ（ＥＧＦＲｖｉｉｉ）；ガングリオシドＧ２（ＧＤ２）；ガングリオシドＧＤ３（ａＮｅｕ５Ａｃ（２－８）ａＮｅｕ５Ａｃ（２－３）ｂＤＧａｌｐ（１－４）ｂＤＧｌｃｐ（１－１）Ｃｅｒ）；ＴＮＦ受容体ファミリーメンバーＢ細胞成熟（ＢＣＭＡ）；Ｔｎ抗原（（Ｔｎ　Ａｇ）または（ＧａｌＮＡｃα－Ｓｅｒ／Ｔｈｒ）；前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）；受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体１（ＲＯＲ１）；ＦＭＳ様チロシンキナーゼ３（ＦＬＴ３）；腫瘍関連糖タンパク質７２（ＴＡＧ７２）；ＣＤ３８；ＣＤ４４ｖ６；急性白血病またはリンパ腫で発現するが造血前駆細胞では発現しないグリコシル化ＣＤ４３エピトープ、非造血器癌で発現するグリコシル化ＣＤ４３エピトープ；癌胎児性抗原（ＣＥＡ）；上皮細胞接着分子（ＥＰＣＡＭ）；Ｂ７Ｈ３（ＣＤ２７６）；ＫＩＴ（ＣＤ１１７）；インターロイキン１３受容体サブユニットアルファ２（ＩＬ－１３Ｒａ２またはＣＤ２１３Ａ２）；メソテリン；インターロイキン１１受容体α（ＩＬ－１１Ｒａ）；前立腺幹細胞抗原（ＰＳＣＡ）；プロテアーゼセリン２１（テスティシンまたはＰＲＳＳ２１）；血管内皮増殖因子受容体２（ＶＥＧＦＲ２）；ルイス（Ｙ）抗原；ＣＤ２４；血小板由来増殖因子受容体ベータ（ＰＤＧＦＲ－β）；ステージ特異的胎児抗原４（ＳＳＥＡ－４）；ＣＤ２０；葉酸受容体α（ＦＲａまたはＦＲ１）；葉酸受容体β（ＦＲｂ）；受容体チロシンプロテインキナーゼＥＲＢＢ２（Ｈｅｒ２／ｎｅｕ）；ムチン１、細胞表面関連（ＭＵＣ１）；上皮細胞増殖因子受容体（ＥＧＦＲ）；神経細胞接着分子（ＮＣＡＭ）；プロスターゼ；前立腺酸性フォスファターゼ（ＰＡＰ）；伸長因子２変異（ＥＬＦ２Ｍ）；エフリンＢ２；線維芽細胞活性化タンパク質α（ＦＡＰ）；インスリン様増殖因子１受容体（ＩＧＦ－１受容体）、炭酸脱水酵素ＩＸ（ＣＡＩＸ）；プロテアソーム（プロソーム、マクロパイン）サブユニット、β型９（ＬＭＰ２）；糖タンパク質１００（ｇｐ１００）；易切断領域（ＢＣＲ）およびアベルソンマウス白血病ウイルス癌遺伝子ホモログ１（Ａｂ１）（ｂｃｒ－ａｂ１）から成る癌遺伝子融合タンパク質；チロシナーゼ；エフリン型Ａ受容体２（ＥｐｈＡ２）；フコシルＧＭ１；シアリルルイス接着分子（ｓＬｅ）；ガングリオシドＧＭ３（ａＮｅｕ５Ａｃ（２－３）ｂＣｌａｌｐ（１－４）ｂＤＧｌｃｐ（１－１）Ｃｅｒ）；トランスグルタミナーゼ５（ＴＧＳ５）；高分子量黒色腫関連抗原（ＨＭＷＭＡＡ）；Ｏ－アセチル－ＧＤ２ガングリオシド（ＯＡｃＧＤ２）；腫瘍内皮マーカー１（ＴＥＭ１／ＣＤ２４８）；腫瘍内皮マーカー７関連（ＴＥＭ７Ｒ）；クローディン６（ＣＬＤＮ６）；甲状腺刺激ホルモン受容体（ＴＳＨＲ）；Ｇタンパク質共役受容体クラスＣグループ５メンバーＤ（ＧＰＲＣ５Ｄ）；染色体Ｘオープンリーディングフレーム６１（ＣＸＯＲＦ６１）；ＣＤ９７；ＣＤ１７９ａ；未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）；ポリシアル酸；胎盤特異的１（ＰＬＡＣ１）；グロボＨグリコセラミドの六糖部分（ＧｌｏｂｏＨ）；乳腺分化抗原（ＮＹ－ＢＲ－１）；ウロプラキン２（ＵＰＫ２）；Ａ型肝炎ウイルス細胞受容体１（ＨＡＶＣＲ１）；アドレナリン受容体β３（ＡＤＲＢ３）、パネキシン３（ＰＡＮＸ３）；Ｇタンパク質共役受容体２０（ＧＰＲ２０）、リンパ球抗原６コンプレックス遺伝子座Ｋ９（ＬＹ６Ｋ）、嗅覚受容体５１Ｅ２（ＯＲ５１Ｅ２）；ＴＣＲγ代替リーディングフレームタンパク質（ＴＡＲＰ）；ウィルムス腫瘍タンパク質（ＷＴ１）；癌／精巣抗原１（ＮＹ－ＥＳＯ－１）；癌／精巣抗原２（ＬＡＧＥ－１ａ）；黒色腫関連抗原１（ＭＡＧＥ

－Ａ１）；染色体１２ｐに位置するＥＴＳ転座バリアント遺伝子６（ＥＴＶ６－ＡＭＬ）；精子タンパク質１７（ＳＰＡ１７）；Ｘ抗原ファミリーメンバー１Ａ（ＸＡＧＥ１）；アンジオポエチン結合細胞表面受容体２（Ｔｉｅ２）；黒色腫癌精巣抗原１（ＭＡＤ－ＣＴ－１）；黒色腫癌精巣抗原２（ＭＡＤ－ＣＴ－２）；Ｆｏｓ関連抗原１；腫瘍タンパク質ｐ５３（ｐ５３）；ｐ５３変異体；プロステイン；サバイビン；テロメラーゼ；前立腺癌腫抗原１（ＰＣＴ　Ａ－１またはガレクチン８）、Ｔ細胞によって認識される黒色腫抗原１（ＭｅｌａｎＡまたはＭＡＲＴＩ）；ラット肉腫（Ｒａｓ）変異体；ヒトテロメラーゼ逆転写酵素（ｈＴＥＲＴ）；肉腫転座切断点；アポトーシスの黒色腫阻害物質（ＭＬ－ＩＡＰ）；ＥＲＧ（膜貫通型プロテアーゼ、セリン２（ＴＭＰＲＳＳ２）ＥＴＳ融合遺伝子）；ＮアセチルグルコサミニルトランスフェラーゼＶ（ＮＡ１７）；ペアードボックスタンパク質Ｐａｘ－３（ＰＡＸ３）；アンドロゲン受容体；サイクリンＢ１；ｖ－ｍｙｃ鳥類骨髄球腫症ウイルス性癌遺伝子の神経芽細胞腫由来のホモログ（ＭＹＣＮ）；Ｒａｓホモログファミリーメンバー Ｃ（ＲｈｏＣ）；チロシナーゼ関連タンパク質２（ＴＲＰ－２）；チトクロームＰ４５０１Ｂ１（ＣＹＰ１Ｂ１）；ＣＣＣＴＣ結合因子（ジンクフィンガータンパク質）様（ＢＯＲＩＳすなわちＢｒｏｔｈｅｒ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｒｅｇｕｌａｔｏｒ　ｏｆ　Ｉｍｐｒｉｎｔｅｄ　Ｓｉｔｅｓ）、Ｔ細胞によって認識される扁平上皮癌抗原３（ＳＡＲＴ３）；ペアードボックスタンパク質Ｐａｘ－５（ＰＡＸ５）；プロアクロシン結合タンパク質ｓｐ３２（ＯＹ－ＴＥＳ１）；リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ（ＬＣＫ）；Ａキナーゼアンカータンパク質４（ＡＫＡＰ－４）；滑膜肉腫、Ｘ切断点２（ＳＳＸ２）；糖化最終産物の受容体（ＲＡＧＥ－１）；腎臓ユビキタス１（ＲＵ１）；腎臓ユビキタス２（ＲＵ２）；レグマイン；ヒト乳頭腫ウイルスＥ６（ＨＰＶ　Ｅ６）；ヒト乳頭腫ウイルスＥ７（ＨＰＶ　Ｅ７）；腸由来カルボキシルエステラーゼ；熱ショックタンパク質７０－２変異体（ｍｕｔ　ｈｓｐ　７０－２）；ＣＤ７９ａ；ＣＤ７９ｂ；ＣＤ７２；白血球関連免疫グロブリン様受容体１（ＬＡＩＲ１）：ＩｇＡ受容体のＦｃ断片（ＦＣＡＲまたはＣＤ８９）；白血球免疫グロブリン様受容体サブファミリーＡメンバー２（ＬＩＬＲＡ２）；ＣＤ３００分子様ファミリーメンバーｆ（ＣＤ３００ＬＦ）；Ｃ型レクチンドメインファミリー１２メンバーＡ（ＣＬＥＣ１２Ａ）；骨髄間質細胞抗原２（ＢＳＴ２）；ＥＧＦ様モジュール含有ムチン様ホルモン受容体様２（ＥＭＲ２）；リンパ球抗原７５（ＬＹ７５）；グリピカン３（ＧＰＣ３）；Ｆｃ受容体様５（ＦＣＲＬ５）；および免疫グロブリンλ様ポリペプチド１（ＩＧＬＬ１）、ＭＰＬ、ビオチン、ｃ－ＭＹＣエピトープタグ、ＣＤ３４、ＬＡＭＰ１　ＴＲＯＰ２、ＧＦＲａｌｐｈａ４、ＣＤＨ１７、ＣＤＨ６、ＮＹＢＲ１、ＣＤＨ１９、ＣＤ２００Ｒ、Ｓｌｅａ（ＣＡ１９．９；シアリルルイス抗原）フコシルＧＭ１、ＰＴＫ７、ｇｐＮＭＢ、ＣＤＨ１－ＣＤ３２４、ＤＬＬ３、ＣＤ２７６／Ｂ７Ｈ３、ＩＬ１１Ｒａ、ＩＬ１３Ｒａ２、ＣＤ１７９ｂ－ＩＧＬ１１、ＴＣＲγδ、ＮＫＧ２Ｄ、ＣＤ３２（ＦＣＧＲ２Ａ）、Ｔｉｍｌ－／ＨＶＣＲ１、ＣＳＦ２ＲＡ（ＧＭ－ＣＳＦＲα）、ＴＧＦβＲ２、ルイスＡｇ、ＴＣＲβ鎖、ＴＣＲβ２鎖、ＴＣＲγ鎖、ＴＣＲδ鎖、ＦＩＴＣ、黄体化ホルモン受容体（ＬＨＲ）、卵胞刺激ホルモン受容体（ＦＳＨＲ）、絨毛性性腺刺激ホルモン受容体（ＣＧＨＲ）、ＣＣＲ４、ＳＬＡＭＦ６、ＳＬＡＭＦ４、ＨＩＶ１エンベロープ糖タンパク質、ＨＴＬＶ１－Ｔａｘ、ＣＭＶｐｐ６５、ＥＢＶ－ＥＢＮＡ３ｃ、ＫＳＨＶ　Ｋ８．１、ＫＳＨＶ－ｇＨ、インフルエンザＡヘマグルチニン（ＨＡ）、ＧＡＤ、ＰＤＬ１、グアニリルシクラーゼＣ（ＧＣＣ）、ＫＳＨＶ－Ｋ８．１タンパク質、ＫＳＨＶ－ｇＨタンパク質、デスモグレイン３（Ｄｓｇ３）に対する自己抗体、デスモグレイン１（Ｄｓｇ１）に対する自己抗体、ＨＬＡ、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ａ２、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｃ、ＨＬＡ－ＤＰ、ＨＬＡ－ＤＭ、ＨＬＡ－ＤＯＡ、ＨＬＡ－ＤＯＢ，ＨＬＡ－ＤＱ、ＨＬＡ－ＤＲ、ＨＬＡ－Ｇ、ＩＧＥ、ＣＤ９９、ＲＡＳ　Ｇ１２Ｖ、組織因子１（ＴＦ１）、ＡＦＰ、ＧＰＲＣ５Ｄ、クローディン１８．２（ＣＬＤ１８Ａ２またはＣＬＤＮ１８Ａ．２）、Ｐ糖タンパク質、ＳＴＥＡＰ１、ＬＩＶ１、ＮＥＣＴＩＮ－４、ＣＲＩＰＴＯ、ＧＰＡ３３、ＢＳＴ１／ＣＤ１５７、低コンダクタンス塩素イオンチャネル、およびＴＮＴ抗体によって認識される抗原から成る群から選択され、

（ｉｉ）前記ＳＩＲ分子の抗原結合ドメインは、前記抗原結合ドメインを誘導した抗体よりも少なくとも５倍少ない結合親和性を有する、
方法。
［項目１８１］
前記病気関連抗原の発現に関連する病気は、増殖症、前癌状態、癌、および前記病気関連の発現に関連する非癌関連適応症から成る群から選択される、項目１７８～１８０のいずれか一項に記載の使用または方法。
［項目１８２］
前記癌は、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、急性白血病、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、Ｂ細胞急性リンパ性白血病（Ｂ－ＡＬＬ）、Ｔ細胞急性リンパ性白血病（Ｔ－ＡＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ヘアリーセルリンパ腫、小細胞型または大細胞型濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性症状、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成および骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、形質芽球性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞腫瘍、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、および前白血病の１つ以上から選択される血液癌である、項目１８３に記載の使用または方法。
［項目１８３］
前記癌は、結腸癌、直腸癌、腎細胞癌、肝臓癌、肺非小細胞癌、小腸癌、食道癌、黒色腫、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭または首の癌、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門領域の癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰部の癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟部肉腫、尿道癌、陰茎癌、小児の充実性腫瘍、膀胱癌、腎臓または尿管の癌、腎盂癌、中枢神経（ＣＮＳ）の腫瘍、原発性ＣＮＳリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹グリオーマ、垂体腺腫、カポジ肉腫、メルケル細胞癌、類表皮癌、扁平上皮癌、Ｔ細胞リンパ腫、環境誘発癌、前記癌の組み合わせ、および前記癌の転移巣から成る群から選択される、項目１８３に記載の使用または方法。
［項目１８４］
前記病気は、ウイルス感染に関連しており、限定されないが、ＨＩＶ１、ＨＩＶ２、ＨＴＬＶ１、エプスタインバーウイルス（ＥＢＶ）、サイトメガロウイルス、アデノウイルス、アデノ関連ウイルス、ＢＫウイルス、ヒトヘルペスウイルス６型、ヒトヘルペスウイルス８型、インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、鳥インフルエンザウイルス、ＭＥＲＳおよびＳＡＲＳコロナウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルス、ライノウイルス、エンテロウイルス、デング熱ウイルス、ウェストナイルウイルス、エボラウイルス、マールブルグウイルス、ラッサ熱ウイルス、ジカウイルス、ＲＳＶ、麻疹ウイルス、ムンプスウイルス、ライノウイルス、水痘ウイルス１型および２型、水痘帯状疱疹ウイルス、ＨＩＶ－１、ＨＴＬＶ１、肝炎ウイルス、エンテロウイルス、Ｂ型肝炎ウイルス、Ｃ型肝炎ウイルス、ニパおよびリフトバレー熱ウイルス、日本脳炎ウイルス、メルケル細胞ポリオーマウイルスあるいは結核菌感染に関連したウイルス、異型マイコバクテリア種、ニューモシスチスジロベシ、トキソプラズマ症、リケッチャー、ノカルディア、アスペルギルス、ムコール、およびカンジダを含む、項目１８３に記載の使用または方法。
［項目１８５］
前記病気は免疫病または変性疾患であり、限定されないが、真正糖尿病、多発性硬化症、関節リウマチ炎、尋常性天疱瘡、強直性脊椎炎、橋本甲状腺炎、ＳＬＥ、サルコイドーシス、強皮症、混合性結合組織症、移植片対宿主病、およびアルツハイマー病を含む、項目１８３に記載の使用または方法。
［項目１８６］
（ｉ）前記プロテインホスファターゼ阻害剤はＳＨＰ－１阻害剤および／またはＳＨＰ－２阻害剤であり、

（ｉｉ）前記キナーゼ阻害剤は、ＣＤＫ４阻害剤、ＣＤＫ４／６阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、ＭＮＫ阻害剤、および重複Ｐ１３Ｋ／ｍＴＯＲ阻害剤のうち１つ以上から選択され、
（ｉｉｉ）前記免疫抑制因子を阻害する作用物質は、前記抑制分子の発現を阻害する、抗体または抗体断片、阻害性核酸、クラスター化された、等間隔にスペーサーが入った、短い回文型のリピート（ＣＲＩＳＰＲ）、ＴＡＬエフェクターヌクレアーゼ（ＴＡＬＥＮ）、またはジンクフィンガーエンドヌクレアーゼ（ＺＦＮ）を含み、
（ｉｖ）前記ＴＲＥＧ細胞のレベルまたは活性を減少させる作用物質は、シクロホスファミド、抗ＧＩＴＲ抗体、ＣＤ２５枯渇、またはそれらの組み合わせから選択され、および／または、
（ｖ）前記Ｂｒｄ４阻害剤は、米国特許第２０１４０２５６７０６Ａ１号記載のＪＱ１、ＭＳ４１７、ＯＴＸＯ１５、ＬＹ３０３５１１、およびＢｒｄ４阻害剤、あるいはそれらの誘導体から選択される、
項目１７８～１８０または１８２～１８４のいずれかに記載の使用または方法。
［項目１８７］
前記免疫抑制剤は、ＰＤ１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＬＡＧ－３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＴＧＦＲβ、ＣＥＡＣＡＭ－１、 ＣＥＡＣＡＭ－３、およびＣＥＡＣＡＭ－５から成る群から選択される、項目１７８～１８０または１８２～１８４のいずれかに記載の使用または方法。
［項目１８８］
前記抑制分子を阻害する作用物質は、抑制分子またはその断片を含む第一ポリペプチドと、細胞へ陽性シグナルを提供する第二ポリペプチドとを有し、前記第一および第二ポリペプチドは、前記ＳＩＲ含有免疫細胞上で発現し、（ｉ）前記第一ポリペプチドは、ＰＤ１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＬＡＧ－３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＴＧＦＲβ、ＣＥＡＣＡＭ－１、 ＣＥＡＣＡＭ－３、およびＣＥＡＣＡＭ－５、またはその断片、および／または前記第二ポリペプチドは、第一シグナル伝達ドメインおよび／または共刺激シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインを有する、項目１７８～１８０または１８２～１８４のいずれかに記載の使用または方法。
［項目１８９］
前記第一シグナル伝達ドメインはＣＤ３ζの機能性ドメインを有し、および／または前記共刺激シグナル伝達ドメインは、４１ＢＢ、ＣＤ２７、およびＣＤ２８から選択されるタンパク質の機能性ドメインを有する、項目１８８に記載の使用または方法。
［項目１９０］
前記サイトカインは、ＩＬ－１５および／またはＩＬ－２１から選択される、項目１７８～１８０または１８２～１８４のいずれかに記載の使用または方法。
［項目１９１］
前記ＳＩＲ分子（複数も可）を含む前記免疫エフェクター細胞と、前記免疫エフェクター細胞の効果を増大させる作用物質とは、実質的に同時に、または連続的に投与される、項目１７８～１８０または１８２～１８４のいずれかに記載の使用または方法。
［項目１９２］
前記ＳＩＲ分子は、ＧＩＴＲを標的とする分子、および／またはＧＩＴＲ機能を調節する分子と併用して投与される、項目１９１に記載の使用または方法。
［項目１９３］
前記ＧＩＴＲを標的とする分子および／またはＧＩＴＲ機能を調節する分子は、前記ＳＩＲ発現細胞または細胞母集団の前に、あるいはアフェレシスの前に投与される、項目１９２に記載の使用または方法。
［項目１９４］
前記被験者はヒトである、項目１７８～１８０または１８２～１８４のいずれかの使用または方法。
［項目１９５］

組成物であって、
項目１記載の少なくとも１つのポリヌクレオチドと、項目１１１記載のＳＩＲポリペプチド分子と、項目１０４記載のベクターまたは項目１５２～１５３のいずれか一項記載の細胞と、薬学的に許容される賦形剤とを有する、
組成物。
［項目１９６］
キットであって、
項目１記載の少なくとも１つのポリヌクレオチド、項目１１１記載のＳＩＲポリペプチド分子、項目１０４記載のベクターまたは項目１５２～１５３のいずれか一項記載の細胞、および／または項目１４４記載の組成物を有する、
キット。
［項目１９７］
組換えポリヌクレオチドであって、
配列番号９００～２２６４、配列番号４５３１～６０１３、配列番号７５１９～８１６０、配列番号８８０３～９２３０、配列番号９６５９～９８５６、配列番号１０４７４～１２０４１、配列番号１５７８６～１６０１１、配列番号１６２４０～１６４６５、配列番号１６６９４～１６９２６、配列番号１７１６２～配列番号１７３９４、配列番号１７８６４～１７９７９、配列番号１８３２１～１８３２２、配列番号１８２４２～１８２５９、配列番号１８２８０～１８５８８、配列番号１８８９９、および配列番号１８９１５～１８９１６、および配列番号１９２４８～１９２４６から成る群から選択される配列を有するか、あるいは配列番号９００～２２６４、配列番号４５３１～６０１３、配列番号７５１９～８１６０、配列番号８８０３～９２３０、配列番号９６５９～９８５６、配列番号１０４７４～１２０４１、配列番号１５７８６～１６０１１、配列番号１６２４０～１６４６５、配列番号１６６９４～１６９２６、配列番号１７１６２～配列番号１７３９４、配列番号１７８６４～１７９７９、配列番号１８３２１～１８３２２、配列番号１８２４２～１８２５９、配列番号１８２８０～１８５８８、配列番号１８８９９、および配列番号１８９１５～１８９１６、および配列番号１９２４８～１９２４６のうちいずれか１つに記載の合成免疫受容体をコードするヌクレオチド配列に少なくとも７５％同一の配列を有する、合成免疫受容体をコードする、
組換えポリヌクレオチド。
［項目１９８］
アミノ酸配列であって、
配列番号３１３５～４４９８、配列番号６０４４～７５１８、配列番号８１６１～８８０２、配列番号９２３１～９６５８、配列番号９８７３～１００７０、配列番号１２４３１～１３９９８、配列番号１６０１３～１６２３８、配列番号１６４６７～１６６９２、配列番号１６９２８～１７１６０、配列番号１７３９６～１７６２８、配列番号１７９８１～１８０９６、配列番号１８２３９～１８２４０、配列番号１８２６１～１８２７８、配列番号１８５９０～１８８９８、配列番号１８９００、および配列番号１８９１９～１８９２０、および配列番号１９２４８～１９２４６から成る群から選択される合成免疫受容体ポリペプチドをコードするアミノ酸配列、あるいは配列番号３１３５～４４９８、配列番号６０４４～７５１８、配列番号８１６１～８８０２、配列番号９２３１～９６５８、配列番号９８７３～１００７０、配列番号１２４３１～１３９９８、配列番号１６０１３～１６２３８、配列番号１６４６７～１６６９２、配列番号１６９２８～１７１６０、配列番号１７３９６～１７６２８、配列番号１７９８１～１８０９６、配列番号１８２３９～１８２４０、配列番号１８２６１～１８２７８、配列番号１８５９０～１８８９８、配列番号１８９００、および配列番号１８９１９～１８９２０、および配列番号１９２４８～１９２４６のいずれか１つに記載の前記合成免疫受容体ポリペプチドをコードするアミノ酸配列に少なくとも７５％同一の配列である
アミノ酸配列。
【図面の簡単な説明】

【００３１】
本発明の１つ以上の実施形態の詳細が以下に添付の図面および本明細書記載によって説明される。本発明の他の特徴、目的、および利点は、本明細書の記載、図面、および特許請求項から明白であろう。
【００３２】
【図１】図１は、抗体、ＴＣＲ、二重鎖キメラ受容体、およびＣＡＲの異なる世代の概略図を示す。
【図２】図２は、本開示の例示的ベクターコンストラクトを示す。
【図３】図３Ａ－図３Ｑ。図３Ａ－図３Ｑは、発現時に、本開示のＳＩＲが取り得る種々のフォーマットの図を示す。斯かる図においては、ＴＣＲペアの各ＴＣＲはｖＨまたはｖＬ結合ドメインにリンクされている。他の実施形態では、各ＴＣＲは、ｖＨやｖＬではなくｖＨＨドメインと結合している。
【図４】図４Ａ－図４Ｑ。図４Ａ－図４Ｑは、発現時に、本開示のＳＩＲが取り得る種々のフォーマットの図を示す。斯かる図においては、ＴＣＲペアのうち１つのＴＣＲはｖＨまたはｖＬにリンクしており、斯かるｖＨまたはｖＬは次に反対側のｖＨまたはｖＬにリンクしている。（Ａ）において、ｖＬはＴＣＲｂ鎖にリンクしているのが示してあるが、（Ａ）～（Ｑ）の全図において、方向が変換可能なこと（例えば、（Ａ）において、ｖＬはＴＣＲａにリンクされる）は認識されるであろう。
【図５】図５Ａ－図５Ｑ。図５Ａ－Ｑは、本開示のＳＩＲが取り得る種々のフォーマットの図を示す。斯かるコンストラクトにおいては、ＳＩＲは２つのＴＣＲ定常鎖のうちの１つだけに結合した単一ドメイン抗体（ｖＨＨ）に基づいており、もう一つの鎖は空き状態である。例示的な斯かるコンストラクトは、ＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ－Ｈｅｒ３－１７Ｂ０５Ｓｏ－ｖＨＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ［配列番号１７１５］である。ｖＨＨドメインの代わりに他の非免疫グロブリン結合ドメインに基づいて、類似のコンストラクトを作製することも可能である。例えば、斯かる非免疫グロブリン結合ドメインは、アフィボディ、ＤＡＲＰＩＮ、自己抗原（例えばＤｓｇ３）、リガンド（例えばＭＰＬまたはＴＲＡＩＬ）、または受容体（例えばＣＤ１６）に基づいていてもよい。
【図６】図６Ａ－図６Ｑ。図６Ａ－Ｑは、本開示のＳＩＲが取り得る種々のフォーマットの図を示す。斯かるコンストラクトにおいては、ＳＩＲは構造的に異なる２つのタイプの抗原結合ドメインを含んでいる。１つの例において、１つの抗原結合ドメインは単一ドメイン抗体から成り、もう１つの抗原結合ドメインは、ｖＬ／リンカー／ｖＨの方向またはｖＨ／リンカー／ｖＬの方向のｓｃＦＶ断片から成る。別の例では、１つの抗原結合ドメインは単一ドメイン抗体から成り、もう１つの抗原結合ドメインは受容体（例えばＣＤ１６）から成る。別の例では、１つの抗原結合ドメインは単一ドメイン抗体から成り、もう１つの抗原結合ドメインはアフィボディから成る。２つの異なるタイプの抗原結合ドメインを用いる利点は、相互に干渉し合う可能性が小さくなることである。第一抗原結合ドメイン（例えばｖＨＨ）は１つの抗原に向かうことができ、第二の抗原結合ドメイン（例えばｓｃＦＶ断片）は別の抗原に向かうことが可能である。あるいは、親和力を増大させるため、両方が同じ抗原に向かっていてもよい。
【図７】図７Ａ－図７Ｑ。図７Ａ－Ｑは、本開示のＳＩＲが取り得る種々のフォーマットの図を示す。斯かるコンストラクトにおいては、ＳＩＲは２つのｄｃＦＶ断片に基づいている。２つのｓｃＦｖ断片は２つの異なる抗原に向けられていてもよい（例えば、ＣＤ８ＳＰ－ＣＤ１９Ｂｕ１２－ｓｃＦｖ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＣＤ２０－２Ｆ２－ｓｃＦｖ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０４０７１６－Ｂ０４）（配列番号１０２８）。あるいは、親和力を増大させるため、両方が同じ抗原に向かっていてもよい（例えば、ＣＤ８ＳＰ－ＣＤ１９Ｂｕ１２－ｓｃＦｖ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｓｃＦｖ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０２０２１６－Ｂ０７）（配列番号１０２６）。ｓｃＦＶのフォーマットはｖＨ／リンカー／ｖＬであっ

てもよいし、ｖＬ／リンカー／ｖＨであってもよい。
【図８】図８Ａ－図８Ｔ。図８Ａ－Ｔは、本開示のＳＩＲが取り得る種々のフォーマットの図を示す。いくつかのＳＩＲコンストラクトにおいては、シグナルペプチド（例えば、ヒトＣＤ８シグナルペプチドから誘導される）から成るｓｃＦｖ断片が、Ｇｌｙ－Ｓｅｒリンカー（ＧＧＧＧＳｘ３）を通してフレーム単位でｖＬ領域と融合しており、ｖＨ領域はＣα、Ｃβ、前Ｃα、Ｃδ、またはＣγ鎖と融合し、相補性鎖は存在しない。
【図９Ａ】図９Ａ－図９Ｂ。図９Ａ－Ｂは、２９３ＦＴ細胞におけるＣＡＲの発現を測定するＮＬｕｃアッセイを示す。非形質導入２９３ＦＴ細胞、並びにＣＤ１９（ＦＭＣ６３－ＢＢＺ－ＰＡＣ）および１６１－ＢＢＺ－ＰＡＣ　ＣＡＲで形質導入した細胞をＣＤ１９－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５およびＭＰＬ－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５上澄みと共に培養し、ＰＢＳで洗浄し、ＰＢＳで希釈したセレンテラジン（ＣＴＺ：Ｎａｎｏｌｉｇｈｔ）によりＮＬｕｃ活性を測定した。発光はＢｉｏ　Ｔｅｋプレートリーダーを用いて定量した。データは、三つのウェルの平均値＋／－標準偏差（ＳＤ）を示す。
【図９Ｂ】図９Ａのつづき。
【図１０Ａ】図１０は、ＭＰＬ－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ　ＡｃＶ５上澄み液に対する、１６１（ｖＬ＋ｖＨ）－Ｍｙｃ－ＢＢｚ－ＰＡＣ　Ｒ０７、１７５（ｖＬ＋ｖＨ）－Ｍｙｃ－２８ｚ－ＰＡＣ　Ｑ０４、ＶＢ２２（ｖＬ＋ｖＨ）－Ｍｙｃ－２８ｚ－ＰＡＣ　Ｂ０６　ＣＡＲを発現しているＴ細胞の強力な結合、並びに１６１（ｖＬ＋ｖＨ）－Ｍｙｃ－２８ｚ－ＰＡＣ　Ｚ０７、ＡＢ３１７（ｖＬ＋ｖＨ）－Ｍｙｃ－２８ｚ－ＰＡＣ　Ｔ０４、および１２Ｅ１０（ｖＬ＋ｖＨ）－Ｍｙｃ－２８ｚ－ＰＡＣ　Ｂ０６を発現しているＴ細胞の穏やかな結合を示しており、非形質導入Ｔ細胞または４Ｃ３（ｖＬ＋ｖＨ）－Ｍｙｃ－２８ｚ－ＰＡＣ対照ＣＡＲを発現する細胞では重要な結合は観察されなかった。同様に、ＣＤ１９－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５上澄みを有するＭＰＬ　ＣＡＲ－Ｔ細胞では特異的な結合は観察されなかったので、アッセイの特異性が証明された。
【図１０Ｂ】図１０は、ＭＰＬ－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ　ＡｃＶ５上澄み液に対する、１６１（ｖＬ＋ｖＨ）－Ｍｙｃ－ＢＢｚ－ＰＡＣ　Ｒ０７、１７５（ｖＬ＋ｖＨ）－Ｍｙｃ－２８ｚ－ＰＡＣ　Ｑ０４、ＶＢ２２（ｖＬ＋ｖＨ）－Ｍｙｃ－２８ｚ－ＰＡＣ　Ｂ０６　ＣＡＲを発現しているＴ細胞の強力な結合、並びに１６１（ｖＬ＋ｖＨ）－Ｍｙｃ－２８ｚ－ＰＡＣ　Ｚ０７、ＡＢ３１７（ｖＬ＋ｖＨ）－Ｍｙｃ－２８ｚ－ＰＡＣ　Ｔ０４、および１２Ｅ１０（ｖＬ＋ｖＨ）－Ｍｙｃ－２８ｚ－ＰＡＣ　Ｂ０６を発現しているＴ細胞の穏やかな結合を示しており、非形質導入Ｔ細胞または４Ｃ３（ｖＬ＋ｖＨ）－Ｍｙｃ－２８ｚ－ＰＡＣ対照ＣＡＲを発現する細胞では重要な結合は観察されなかった。同様に、ＣＤ１９－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５上澄みを有するＭＰＬ　ＣＡＲ－Ｔ細胞では特異的な結合は観察されなかったので、アッセイの特異性が証明された。
【図１０Ｃ】図１０は、ＭＰＬ－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ　ＡｃＶ５上澄み液に対する、１６１（ｖＬ＋ｖＨ）－Ｍｙｃ－ＢＢｚ－ＰＡＣ　Ｒ０７、１７５（ｖＬ＋ｖＨ）－Ｍｙｃ－２８ｚ－ＰＡＣ　Ｑ０４、ＶＢ２２（ｖＬ＋ｖＨ）－Ｍｙｃ－２８ｚ－ＰＡＣ　Ｂ０６　ＣＡＲを発現しているＴ細胞の強力な結合、並びに１６１（ｖＬ＋ｖＨ）－Ｍｙｃ－２８ｚ－ＰＡＣ　Ｚ０７、ＡＢ３１７（ｖＬ＋ｖＨ）－Ｍｙｃ－２８ｚ－ＰＡＣ　Ｔ０４、および１２Ｅ１０（ｖＬ＋ｖＨ）－Ｍｙｃ－２８ｚ－ＰＡＣ　Ｂ０６を発現しているＴ細胞の穏やかな結合を示しており、非形質導入Ｔ細胞または４Ｃ３（ｖＬ＋ｖＨ）－Ｍｙｃ－２８ｚ－ＰＡＣ対照ＣＡＲを発現する細胞では重要な結合は観察されなかった。同様に、ＣＤ１９－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５上澄みを有するＭＰＬ　ＣＡＲ－Ｔ細胞では特異的な結合は観察されなかったので、アッセイの特異性が証明された。
【図１１Ａ】図１１は、野生型ヌクレオチド配列によりコードされたＴＣＲαおよびＴＣＲβ定常領域を含むＳＩＲが、ヒト初代Ｔ細胞において効果的には発現しないことを示す図である。対照的に、追加のシステイン基を有するコドン最適化ヒトＴＣＲａ／ｂを含めて、鎖間ジスルフィド結合を促進させたＳＩＲは、効果的に発現した。（０８１４１５－Ｄ０６）（配列番号９９２）ＳＩＲに見られるように、ヒトＴＣＲα／β定常鎖のマウス化は、ＳＩＲの発現を更に増大させた。更に、（０８２８１５－Ｇ０７）（配列番号１６

２０）および（０８２８１５－Ｅ０５）（配列番号１６２２）コンストラクトに見られるように、ｓｃＦｖ断片は、ＴＣＲｂ定常鎖と共発現させた場合、たとえＴＣＲｂが抗原結合部分を全く有しなくても、ＴＣＲａ定常領域と融合することにより発現できる。
【図１１Ｂ】図１１は、野生型ヌクレオチド配列によりコードされたＴＣＲαおよびＴＣＲβ定常領域を含むＳＩＲが、ヒト初代Ｔ細胞において効果的には発現しないことを示す図である。対照的に、追加のシステイン基を有するコドン最適化ヒトＴＣＲａ／ｂを含めて、鎖間ジスルフィド結合を促進させたＳＩＲは、効果的に発現した。（０８１４１５－Ｄ０６）（配列番号９９２）ＳＩＲに見られるように、ヒトＴＣＲα／β定常鎖のマウス化は、ＳＩＲの発現を更に増大させた。更に、（０８２８１５－Ｇ０７）（配列番号１６２０）および（０８２８１５－Ｅ０５）（配列番号１６２２）コンストラクトに見られるように、ｓｃＦｖ断片は、ＴＣＲｂ定常鎖と共発現させた場合、たとえＴＣＲｂが抗原結合部分を全く有しなくても、ＴＣＲａ定常領域と融合することにより発現できる。
【図１２】図１２は、望ましいまたは多様な結合親和性を有するＳＩＲプールの生成方法を示す。
【図１３Ａ－１】図１３Ａ－図１３Ｂ。図１３Ａ－Ｂは、代表的なＦＡＣＳ分析を示す。（Ａ）Ｊｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞またはＣＤ１９（クローンＩＤ：０５１７１６－１０８）、ＭＰＬ（クローンＩＤ：０４０７１６－Ａ０７）、およびＢＣＭＡ（クローンＩＤ：０１１１１６－Ａ０７）を標的にするＳＩＲを発現する細胞を、それぞれＲＡＪＩ細胞（上）、ＨＥＬ細胞（中）、およびＵ２６６細胞（下）と共に培養した。ＳＩＲ発現Ｊｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞とそれぞれの標的細胞との共培養により、ＧＦＰ発現の誘発は明白である。（Ｂ）ＣＤＨ６（クローンＩＤ：０５１７１６－Ｊ０５）、ＣＤ２７６（クローンＩＤ：０５０５１６－Ｑ０６）、およびＨｅｒ２／ｎｅｕ（クローンＩＤ：０５０５１６－Ｉ０３）を標的にするＳＩＲを発現するＪｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞を、それぞれＳＫＯＶ３細胞（上）、ＭＣ７細胞（中および下）と共に培養した。ＳＩＲ発現Ｊｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞とそれぞれの標的細胞との共培養により、ＧＦＰ発現の誘発は明白である。
【図１３Ａ－２】図１３Ａ－１のつづきである。
【図１３Ｂ－１】図１３Ａ－２のつづきである。
【図１３Ｂ－２】図１３Ｂ－１のつづきである。
【図１４】図１４は、本開示のＳＩＲを発現するのに使用されたレトロウイルスベクターの例示的結果を示す。
【図１５】図１５は、Ｓｌｅｅｐｉｎｇ　Ｂｅａｕｔｙトランスポゾンベクターを使用した結果を示す。コンストラクトｐＳＢｂｉ－ｐｕｒｏ－ＦＭＣ６３ｖＬ－Ｖ５－［ＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＦＭＣ６３ｖＨ－ＭＹＣ－［ＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ（０１０６１６－Ｂ０１）（配列番号８７５）を形質導入されたＪｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞が、対応するＲＡＪＩ標的細胞株との共培養により、ＧＦＰが誘発されることを示している。
【図１６】図１６は、Ｔ細胞上での、Ｂｕ１２　ＳＩＲ（ＣＤ８ＳＰ－ＣＤ１９Ｂｕ１２－ｖＬ－Ｖ５－［ＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＣＤ１９Ｂｕ１２－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０７０２１５－Ｍ０３）（配列番号１０２１））の細胞表面発現が、Ｂｕ１２　ＣＡＲ　ＣＤ８ＳＰ－ＣＤ１９Ｂｕ１２－（ｖＬ－ｖＨ）－Ｍｙｃ－ＢＢｚ－Ｔ２Ａ－ＰＡＣ（０８２８１５－Ｐ０８）（配列番号４５０３）と比較して少ないことを示しており、これはそれぞれＡＰＣ－ＭＹＣ－ＡＰＣおよびビオチンタンパク質ＬプラスＡＰＣストレプトアビジンで染色することにより決定された。
【図１７】図１７は、ＲＡＪＩ細胞を注射され、ＣＤ１９介在性のＳＩＲ（ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０５０５１５－Ｌ０５）（配列番号９００））を発現するＴ細胞を投与されたＮＳＧマウス、およびＳＩＲ（ＣＤ８ＳＰ－ＣＤ１９Ｂｕ１２－ｖＬ－Ｖ５－「ＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏ

ｐｔ１」－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＣＤ１９Ｂｕ１２－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０７０２１５－Ｍ０３）（配列番号１０２１））を発現するＴ細胞を投与されたＮＳＧマウスの生存率を示しており、これは、ＭＰＬ介在性の対照であるＳＩＲ（ＣＤ８ＳＰ－ＭＰＬ－１６１－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＭＰＬ－１６１－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０４０３１５－Ｕ０２）（配列番号１１１２））と比較された。

【図１８】図１８は、本開示のコンストラクトを発現するＪｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞とＰｒｏｔｅｉｎＬビーズとの共培養による、ＧＦＰ誘発を示している。

【図１９Ａ】図１９Ａ－図１９Ｄ。図１９Ａ－Ｄは、２３９ＰｒｏｔｅｉｎＬ－ＩＩ細胞との共培養により、（Ｂ）ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３（ｖＬ－ｖＨ）－Ｍｙｃ－ＢＢｚ－Ｔ２Ａ－ＰＡＣ（１１２０１４－Ａ１３）（配列番号４５０１）ＣＡＲ、（Ｃ）ＣＤ８ＳＰ－ＨｕＬｕｃ６４－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－Ｈｕｌｕｃ６４－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０９２９１６－Ｅ０７）（配列番号１２５３）、および（Ｄ）ＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２－ＣＤ８ＳＰ－ＣＤ１９Ｂｕ１２－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＣＤ１９Ｂｕ１２－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０８２８１５－Ｅ０５）（配列番号１６２２）ＳＩＲコンストラクトを発現するＪｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞において、ＧＦＰ発現の強力な誘発が生じたことを示している。

【図１９Ｂ】図１９Ａのつづきである。

【図１９Ｃ】図１９Ｂのつづきである。

【図１９Ｄ】図１９Ｃのつづきである。

【発明を実施するための形態】

【００３３】

本明細書並びに添付の特許請求項に記載される場合、文脈により明白に異ならない限り、単数の「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」は複数を含む。従って、例えば、「細胞」と言う用語は複数の斯かる細胞を含み、「ポリペプチド」と言う用語は１つ以上のポリヌクレオチドを含む。

【００３４】

更に、特に断らない限り、「または」と言う用語は「および／または」を意味している。同様に、「有する」、「有して」「含む」、および「含んで」と言う用語は相互に同意語であり、何ら制限的な意味は持たない。

【００３５】

種々の実施形態の記述に「有して」と言う用語が使用されている場合、ある特定の場合には、ある実施形態は代わりに「実質的にから成る」または「から成る」と言う用語を用いて記述し得ることも当業者は理解しており、この点も更に了解されるべきである。

【００３６】

別に特別な規定がない限り、本明細書に使用されている技術的および科学的用語は全て、本発明が属する当業者によって一般的に理解されている内容と同じ意味を有している。Ａｌｌｅｎら、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ ２２ｎｄ ｅｄ．，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ（２０１２年９月１５日）、Ｈｏｍｙａｋら、Ｉｎｔｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｔｏ Ｎａｎｏｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｎａｎｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ（２００８）、Ｓｉｎｇｌｅｔｏｎ ａｎｄ Ｓａｉｎｓｂｕｒｙ，Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ｏｆ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ ３ｒｄ ｅｄ．、改訂版、Ｊ．Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ（Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ ２００６）、Ｓｍｉｔｈ，Ｍａｒｃｈ‘ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，Ｍｅｃｈａｎｉｓｍ ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ７ｔｈ ｅｄ．，Ｊ．Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ（Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ ２０１３

）、Ｓｉｎｇｌｅｔｏｎ，Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ｏｆ ＤＮＡ ａｎｄ Ｇｅｎｏｍｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ３ｒｄ ｅｄ．，Ｗｉｌｅｙ－Ｂｌａｃｋｗｅｌｌ（２０１２年１１月２８日）、およびＧｒｅｅｎ ａｎｄ Ｓａｍｂｒｏｏｋ，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ ４ｔｈ ｅｄ．，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ ２０１２）は、本出願に使用される用語の多くに関する一般的な指針を当業者に提供する。抗体の調製方法に関する参考文献としては、Ｇｒｅｅｎｆｉｅｌｄ，Ａｎｔｉｂｏｉｄｅｓ Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ ２ｎｄ ｅｄ．，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｒｅｓｓ（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ ２０１３）、Ｋｏｅｈｌｅｒ ａｎｄ Ｍｉｌｓｔｅｉｎ，Ｄｅｒｉｖａｔｉｏｎ ｏｆ Ｓｐｅｃｉｆｉｃ ａｎｔｉｂｏｄｙ－ｐｒｏｄｕｃｉｎｇ ｔｉｓｓｕｅ ｃｕｌｔｕｒｅ ａｎｄ ｔｕｍｏｒ ｌｉｎｅｓ ｂｙ ｃｅｌｌ ｆｕｓｉｏｎ，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１９７６ Ｊｕｌ，６（７）：５１１－９、Ｑｕｅｅｎ ａｎｄ Ｓｅｌｉｃｋ，Ｈｕｍａｎｉｚｅｄ Ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎｓ，米国特許第５，５８５，０８９号、およびＲｉｅｃｈｍａｎｎら、Ｒｅｓｈａｐｉｎｇ ｈｕｍａｎ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ｆｏｒ ｔｈｅｒａｐｙ，Ｎａｔｕｒｅ １９８８ Ｍａｒ ２４，３３２（６１６２）：３２３－７を参照の事。本明細書に提供される表題および副題は全て読み易さを目的としているに過ぎず、本発明を限定するように解釈されるべきではない。本明細書記載の方法および材料と類似または等価の方法および材料も本発明の実践および試験において使用できるが、適切な方法および材料は以下に記載される通りである。本明細書記載の出版物、特許出願、特許、および他の参照文献は全て、参照としてその全体が本明細書に援用される。相互に矛盾が生じる場合は、本明細書が、定義を含めて優先される。加えて、材料、方法、および特定の実施例は例示目的のためだけであり、何ら限定的な意味を持たない。

【００３７】

本開示の合成免疫受容体（ＳＩＲ）は、例えば、ＭＨＣ依存的またはＭＨＣ独立的に抗原に結合可能な抗原結合ドメイン（例えば、抗体または抗体断片）を有する。通常、内因性タンパク質から誘導されるペプチドは、主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）クラスＩ分子のポケットを満たし、ＣＤ８＋Ｔリンパ球上のＴ細胞受容体（ＴＣＲ）によって認識される。ＭＨＣクラスＩ複合体は、全ての有核細胞により構成的に発現される。癌においては、ウイルス特異的および／腫瘍特異的なペプチド／ＭＨＣ複合体は、免疫療法において、ユニークなクラスの細胞表面標的を表す。ヒト白血球抗原（ＨＬＡ）－Ａ１またはＨＬＡ－Ａ２との関連において、ウイルス抗原または腫瘍抗原から誘導されるＴＣＲ様抗体標的ペプチドが記述されている（例えば、Ｓａｓｔｒｙら、Ｊ．Ｖｉｒａｌ．２０１１ ８５（５）：１９３５－１９４２、Ｓｅｒｇｅｅｖａら、Ｂｌｏｏｄ，２０１１，１１７（６）：４２６２－４２７２、Ｖｅｒｍａら、ＪＩｍｍｕｎｏｌ，２０１０，１８４（４）：２１５６－２１６５、Ｗｉｌｌｅｍｓｅｎら、Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ．，２００１，８（２１）：１６０１－１６０８、Ｄａｏら、Ｓｃｉ Ｔｒａｎｓｌ Ｍｅｄ．，２０１３，５（１７６）：１７６ｒａ３３、Ｔａｓｓｅｖら、Ｃａｎｃｅｒ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ．，２０１２，１９（２）：８４－１００を参照）。例えば、ＴＣＲ様抗体は、ヒトｓｃＦｖファージ提示ライブラリなどのライブラリをスクリーニングすることにより特定できる。

【００３８】

本開示は、一般的に、Ｔ細胞受容体ドメインに作動可能に結合する抗原結合部位を含む合成免疫受容体（ＳＩＲ）を提供する。更に、本開示は、ＳＩＲをコードする配列を含む１つ以上の組換え核酸コンストラクトも提供し、該ＳＩＲは、抗原または標的分子（本明細書で以下に更に記載される）に結合する１つ以上の抗原結合ドメイン（例えば、抗体、抗体断片、非免疫グロブリン抗原結合ドメイン、自己抗原、リガンド、または受容体）を有しており、１つ以上のＴ細胞受容体定常鎖（その変異体または変形を含む）に結合する。ＳＩＲの抗原結合ドメイン（複数も可）は、本明細書記載の１つ以上の病気関連抗原ま

たは同種に特異的に結合するが、その場合、抗原結合ドメインの各々のコードシーケンスは、それが結合するＴ細胞受容体定常鎖の各々をコードする核酸配列に作動可能にリンクされているので、当該抗原結合ドメインはＴ細胞定常鎖と共に作動可能に発現する。いくつかの実施形態において、ＳＩＲは、単一のＴ細胞受容体定常鎖と結合する単一の抗原結合ドメインを有していてもよい。いくつかの実施形態において、ＳＩＲは、各々別々のＴ細胞受容体定常鎖に結合する２つの抗原結合ドメインを有している。例えば、抗原結合ドメイン１はＴ細胞受容体α（ＴＣＲα）の定常鎖に結合して「機能単位１」を構成し、抗原結合ドメイン２はＴ細胞受容体β（ＴＣＲβ）の定常鎖に結合して「機能単位２」を構成する。斯かるＳＩＲの２つの機能単位は同じ細胞で共発現し、機能的に活性化（例えば、ヘテロ二量体化）される。いくつかの実施形態において、ＳＩＲはフレーム単位で１つのＴ細胞受容体定常鎖に結合する抗原結合ドメイン（機能単位１）を有しているが、それは第二Ｔ細胞受容体定常鎖と共に共発現する。斯かるＳＩＲにおける第二Ｔ細胞受容体定常鎖の目的は、機能単位１（例えば、Ｔ細胞受容体定常鎖に結合する抗原結合ドメイン１）の細胞表面発現を簡便化するためである。従って、第二Ｔ細胞受容体定常鎖は、それ自体で発現してもよいし、エピトープタグ（例えば、ＭＹＣ、Ｖ５、ＡｃＶ５、Ｇ４Ｓｘ２、ＳｔｒｅｐＴａｇＩＩなど）を有する融合タンパク質として発現してもよいし、機能単位１のアセンブリおよび機能に干渉しない任意の無関係のタンパク質断片（例えば、ｖＬまたはｖＨ断片）を有する融合タンパク質として発現してもよい。例えば、ＳＩＲはＴ細胞受容体α（ＴＣＲα）の定常鎖にフレーム単位で作動可能にリンクする抗原結合ドメイン１と、Ｔ細胞受容体β（ＴＣＲβ）の空の（すなわち抗原結合ドメインの欠如した）定常鎖とを有していてもよい。斯かるＳＩＲの２つの機能単位は同じ細胞で共発現し、機能的に活性化される。いくつかの実施形態において、ＳＩＲの２つの機能単位は、両方の機能単位をコードする単一のポリヌクレオチドの形質導入により共発現し、他の実施形態では、各々１つの機能単位をコードする２つの異なるポリヌクレオチドの形質導入により共発現する。いくつかの実施形態では、ＳＩＲの２つの機能単位は単一の遺伝子座に挿入され、他の実施形態では、２つの機能単位は２つの遺伝子座に挿入される。例えば、いくつかの実施形態では、両方の機能単位がＴＣＲα定常鎖（ＴＲＡＣ）に挿入され、単一のポリヌクレオチドとして発現されてもよい。他の実施形態では、機能単位１がＴＣＲα定常鎖（ＴＲＡＣ）に挿入され、機能単位２がＴＣＲ定常鎖β１（ＴＲＢＣ１）に挿入されてもよい。いくつかの実施形態では、ＳＩＲの２つの機能単位は、両方の機能単位をコードする単一のポリヌクレオチドの形質導入により共発現し、他の実施形態では、各々１つの機能単位をコードする２つの異なるポリヌクレオチドの形質導入により共発現する。いくつかの実施形態において、ＳＩＲはフレーム単位で１つのＴ細胞受容体定常鎖に結合する抗原結合ドメイン（機能単位１）を有しているが、それは第二Ｔ細胞受容体定常鎖と共に共発現する。斯かるＳＩＲにおける第二Ｔ細胞受容体定常鎖の目的は、機能単位１（例えば、Ｔ細胞受容体定常鎖に結合する抗原結合ドメイン１）の細胞表面発現を簡便化するためである。従って、第二Ｔ細胞受容体定常鎖は、それ自体で発現してもよいし、エピトープタグ（例えば、ＭＹＣ、Ｖ５、ＡｃＶ５、Ｇ４Ｓｘ２、ＳｔｒｅｐＴａｇＩＩなど）を有する融合タンパク質として発現してもよいし、機能単位１のアセンブリおよび機能に干渉しない任意の無関係のタンパク質断片（例えば、ｖＬまたはｖＨ断片）を有する融合タンパク質としては発現してもよい。例えば、ＳＩＲはＴ細胞受容体α（ＴＣＲα）の定常鎖にフレーム単位で作動可能にリンクする抗原結合ドメイン１と、Ｔ細胞受容体β（ＴＣＲβ）の空の（すなわち抗原結合ドメインの欠如した）定常鎖とを有していてもよい。斯かるＳＩＲの２つの機能単位は同じ細胞で共発現し、機能的に活性化される。いくつかの実施形態では、ＳＩＲの２つの機能単位は単一のベクターを用いて共発現され、他の実施形態では、ＳＩＲの２つの機能単位は異なるベクターを用いて同じ細胞で共発現される。いくつかの実施形態において、ＳＩＲの２つの機能単位は、両方の機能単位をコードする単一のポリヌクレオチドの形質導入により共発現し、他の実施形態では、各々１つの機能単位をコードする２つの異なるポリヌクレオチドの形質導入により共発現する。本開示のＳＩＲの種々の構成が図３～８に提供される。

【００３９】
本開示は、癌、感染症、自己免疫疾患、および変性疾患の治療用の養子細胞療法に使用可能な、あるクラスのキメラＴ細胞受容体（合成免疫受容体（ＳＩＲ））を提供する。キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）とは対照的に、本開示のＳＩＲは、生理学的Ｔ細胞受容体シグナル伝達経路を完全に有効に利用し、従って、ＣＡＲに関連した合併症、例えばサイトカイン放出症候群、神経毒、およびインビボ持続の欠如などを生じる可能性が小さい。ＣＡＲとは対照的に、本開示のＳＩＲは、抗原結合ドメインの自己凝集の傾向の低下、持続性シグナル伝達の可能性の減少、およびＴ細胞の早期枯渇の可能性の減少を示す。本開示のＳＩＲは、ＴＣＲα（Ｃα）、ＴＣＲβ（Ｃβ）、ＴＣＲδ（Ｃδ）、ＴＣＲγ（Ｃγ）、または前ＴＣＲα（Ｃα）（前述の変異体および変形を含む）の定常鎖に融合した１つ以上の抗原結合ドメインを含む。抗原結合ドメインは、抗体または抗体断片、抗体のｖＬおよび／またはｖＨ断片、抗体から誘導されたｓｃＦｖ断片、単一ドメイン抗体、アフィボディ、ＤＡＲＰＩＮ、任意の抗原結合リガンドまたは受容体、自己抗原、または任意の他の非免疫グロブリン抗原結合断片を有していてもよい。抗原結合ドメインは単一の抗原を標的にしてもよいし、複数の抗原を標的にしてもよい（二重特異性または多重特異性ＳＩＲ）。ＳＩＲのＴＣＲ定常ドメインは単独で発現してもよいが、最適な細胞表面発現を促進するため、通常はペア（例えば、ＣαおよびＣβ、前ＣαおよびＣβ、ＣδおよびＣγなど）で発現される。ＴＣＲ定常鎖断片は、最適な細胞表面発現を可能にするため、通常はコドン最適化される。ＴＣＲ定常断片は、最適発現および相補性鎖との対形成の促進、および／または内因性ＴＣＲ鎖との対形成の減少、および／または抗体結合ドメイン間の相互作用の安定化のため、追加の変異体または置換体を有していてもよい。ＳＩＲは、融合タンパク質として、１つ以上の追加のドメイン（例えば、Ｍｙｃ，　ｓｔｒｅｐｔａｇ、Ｖ５、ＦＬＡＧ、Ｒｉｔｘタグなど）を発現してもよい。本開示のＳＩＲは、限定されないが、レンチウイルスベクター、レトロウイルスベクター、アデノ関連ウイルスベクター、バキュロウイルスベクター、ｓｌｅａｐｉｎｇ　ｂｅａｕｔｙトランスポゾン、ｐｉｇｇｙｂａｃトランスポゾン、ｍＲＮＡトランスフェクション、または上記方法の組み合わせを含む任意の数の技術を用いて細胞に導入できる。ＳＩＲ送達用の最適化ベクターも開示されている。本開示のＳＩＲは、内因性プロモーター（例えば、ＴＣＲαまたはＴＣＲβプロモーター）の管理下にあるように発現されてもよい。いくつかの実施形態において、本開示のＳＩＲは外来性のプロモーター（例えば、ＣＭＶプロモーター）を用いて発現される。更に、本開示のＳＩＲは追加のモジュール、例えば、ＳＩＲの発現または機能を促進する分子（例えば、ＣＤ３ｚ、ＣＤ３ε、ＣＤ３δ、ＣＤ３ｚ－４１ＢＢ融合タンパク質など）、Ｔ細胞の増殖、維持、拡大、および活性化を促進する分子（例えば、４１ＢＢＬ、ＣＤ４０Ｌ、ＩＬ１２ｆ、Ｋ１３、Ｔａｘ、Ｔａｘ２、ＭＣ１５９Ｌ、ｃＦＬＩＰ、ＰＤ１を標的にするｓｃＦＶ、ＢＲＤ４を標的にするｓｈＲＮＡなど）、毒性を減少させる分子（例えば、ｖＨＨまたはＩＬ６Ｒを標的にするｓｃＦＶ、ＩＬ６、ＴＮＦαなど）などをコードするｃＤＮＡ、選別マーカー（例えば、ｔＥＧＦＲ、ｔＥＧＦＲｖＩＩＩ、ｔＢＣＭＡ、ｔＣＤ１９など）、および／または自殺遺伝子（例えば、ｉｃａｓｐａｓｅ９、ＨＳＶチミジンキナーゼ）を共発現させてもよい。本開示のＳＩＲは、免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）または幹細胞で発現させてもよく、それには免疫エフェクター細胞を発生させる人工多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）を含む。本開示は、ＳＩＲ発現のための免疫エフェクター細胞のサブセット、およびＳＩＲを発現する免疫エフェクター細胞の活性化および拡張方法も提供する。更に、本開示は、ＳＩＲを発現する免疫エフェクター細胞の活性化および維持を向上させたり、その毒性を減少させたりする作用物質も記載する。本開示は、種々のアプリケーションに適したＳＩＲを特定するのに使用可能な一組のインビトロおよびインビボアッセイも記載する。

【００４０】
量、時間などの測定可能な値に言及する場合の「約」と言う用語は、本開示の方法を実施したり、本明細書の組成物を記載したりするのに適している場合は、特定の値から＋／－２０％の変動、ある場合には＋／－１０％の変動、ある場合には＋／－５％の変動、あ

る場合には＋／－１％の変動、ある場合には＋／－０．１％の変動を含む。更に、任意の値または範囲（例えば、２０未満、または類似の用語）は、斯かる値間またはその値までのあらゆる整数を明示的に含む。従って、例えば、「１～５変異体」は、明示的に、１、２、３、４、および／または５の変異体を含む。

【００４１】

「アクセサリーモジュール」と言う用語は、４１ＢＢＬ、ＣＤ４０Ｌ、Ｋ１３、ＭＣ１５９、ｃＦＬＩＰ－Ｌ／ＭＲＩＴα、ｃＦＬＩＰ－ｐ２２、ＨＴＬＶ１　Ｔａｘ、ＨＴＬＶ２　Ｔａｘ、ＨＴＬＶ２　Ｔａｘ－ＲＳ変異体、ＦＫＢＰｘ２－Ｋ１３、ＦＫＢＰｘ２－ＨＴＬＶ２－Ｔａｘ、ＦＫＢＰｘ２－ＨＴＬＶ２－Ｔａｘ－ＲＳ、ＩＬ６Ｒ－３０４－ｖＨＨ－Ａｌｂ８－ｖＨＨ、ＩＬ１２ｆ、ＰＤ１－４Ｈ１　ｓｃＦＶ、ＰＤ１－５Ｃ４　ｓｃＦＶ、ＰＤ１－４Ｈ１－Ａｌｂ８－ｖＨＨ、ＰＤ１－５Ｃ４－Ａｌｂ８－ｖＨＨ、ＣＴＬＡ４イピリムマブｓｃＦＶ、ＣＴＬＡ４イピリムマブＡｌｂ８－ｖＨＨ、ＩＬ６－１９Ａ－ｓｃＦＶ、ＩＬ６－１９Ａ－ｓｃＦＶ－Ａｌｂ８－ｖＨＨ、ｓＨＶＥＭ、ｓＨＶＥＭ－Ａｌｂ８－ｖＨＨ、ｈＴＥＲＴ、Ｆｘ０６、ＣＤ３ｚ、ＣＤ３ｚ－ＧＧＧＳ－４１ＢＢ、ＣＤ３－ＢＢｚ、ＣＤ３－ＣＤ２８ｚ、ＣＤ３－ＣＤ２８－Ｌｃｋ融合タンパク質、ｓＢｒｄ４を標的にするｈＲＮＡ、およびＳＩＲと共発現可能なそれらの組み合わせのうちの１つ以上を意味する。アクセサリーモジュールは、単一のベクターを用いて、または２つ以上の異なるベクターを用いて、ＳＩＲと共発現できる。１つの実施形態において、アクセサリーモジュールは、配列番号３０８７～３１１７のアミノ酸配列（ＤＮＡコード配列：配列番号８１２～８４２）、またはそれに８０～９９％同一の配列を有する。他の実施形態では、アクセサリーモジュールをコードする核酸配列は、配列番号８１２～配列番号８４２の配列、またはそれに８０～９９％同一の配列を有する。

【００４２】

「自己抗体」は、自己抗原に特異的なＢ細胞が作り出す抗体を意味する。

【００４３】

本明細書で使用される場合、「抗体」と言う用語は、抗原と特異的に結合する免疫グロブリン由来のタンパク質またはポリペプチド配列を意味する。抗体は、モノクローナル抗体またはポリクローナル抗体、複数鎖または単一鎖、あるいはインタクト型免疫グロブリンであってもよく、天然源由来であってもよいし、組換え源由来であってもよい。抗体は免疫グロブリン分子の四量体であってもよい。抗体は「ヒト化」、「キメラ」、または非ヒトであってもよい。

【００４４】

「抗体断片」と言う用語は、抗原のエピトープと（例えば、結合、立体障害、安定化／非安定化、空間分布などにより）特異的に相互作用する能力を保持している抗体の少なくとも一部を意味する。抗体断片の例としては、限定されないが、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’ｈ、Ｆｖ断片、ｓｃＦｖ抗体断片、ジスルフィド結合Ｆｖｓ（ｓｄＦｖ）、ＶＨおよびＣＨ１ドメインから成るＦｄ断片、線形抗体、ｓｄＡｂ（ｖＬまたはｖＨ）などの単一ドメイン抗体、ラクダ科動物ｖＨＨドメイン、ヒンジ領域においてジスルフィド架橋でリンクされた２つのＦａｂ断片を有する二価断片などの抗体断片から形成される多重特異性抗体、単離ＣＤＲ、または抗体の他のエピトープ結合断片が挙げられる。抗原結合断片は、単一ドメイン抗体、マキシボディ、ミニボディ、ナノボディ、イントラボディ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ｖ－ＮＡＲ、およびビスｓｃＦｖに組み込まれてもよい（例えば、Ｈｏｌｌｉｎｇｅｒ　ａｎｄ　Ｈｕｄｓｏｎ，　Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　２３：１１２６～１１３６、２００５を参照）。抗原結合断片は、フィブロネクチンＩＩＩ型（Ｆｎ３）などのポリペプチドに基づいて、スカフォールドに移植されてもよい（フィブロネクチンポリペプチドミニボディを記載する米国特許第６，７０３，１９９を参照）。

【００４５】

「抗体重鎖」と言う用語は、天然配列の抗体分子に存在する２つのタイプのポリペプチド鎖のうち大きい方を意味し、これは通常その抗体が属するクラスを決定する。

【００４６】
「抗体軽鎖」と言う用語は、天然配列の抗体分子に存在する２つのタイプのポリペプチド鎖のうち小さい方を意味する。カッパ（κ）およびラムダ（λ）軽鎖は２つの主要抗体軽鎖アイソタイプを意味する。
【００４７】
「抗癌効果」と言う用語は、限定されないが、腫瘍体積の減少、癌細胞の数の減少、転移の数の減少、寿命の延長、癌細胞の増殖低下、癌細胞生存率の低下、癌症状に関連する種々の生理学的症状の改善などを含む種々の手段によって証明し得る、生物学的効果を意味する。「抗癌効果」は、癌の発生を予防するＳＩＲの能力によっても証明できる。
【００４８】
「抗癌剤」は、異常な細胞分裂および成長を阻害する作用物質、腫瘍細胞の移動を阻害する作用物質、浸潤を阻害する作用物質、または癌の成長および転移を防止する作用物質を意味する。この用語には、化学療法剤、生物剤（例えば、ｓｉＲＮＡ、細胞毒遺伝子を送達する、改変ＭＬＶ、アデノウイルス、ヘルペスウイルスなどのウイルスベクトル）、抗体なども含まれ得る。
【００４９】
「抗原」または「Ａｇ」と言う用語は、免疫応答を引き起こす分子である。斯かる免疫応答とは、抗体生産、または特定の免疫学的適格細胞の活性化、あるいはその両方である。ほとんど全てのタンパク質またはペプチドを含むあらゆる高分子が抗原として機能し得ることを当業者は理解するであろう。更に、抗原は、組換えＤＮＡ由来であってもゲノムＤＮＡ由来であってもよい。従って、免疫応答を引き出すタンパク質をコードするヌクレオチド配列または部分的ヌクレオチド配列を有する任意のＤＮＡが、本明細書記載の「抗原」をコードすることを当業者は理解するであろう。更に、抗原は、遺伝子の全長ヌクレオチド配列によってのみコードされる必要のないことも、当業者は理解するであろう。本開示は、限定されないが、２つ以上の遺伝子の部分的ヌクレオチド配列の使用を含み、斯かるヌクレオチド配列は、望ましい免疫応答を引き出すポリペプチドをコードするため、種々の組み合わせで配置されることは明白である。更に、抗原は「遺伝子」でコードされる必要のないことを当業者は理解するであろう。抗原は、合成されてもよいし、生物試料由来であってもよいし、ポリペプチド以外の高分子であってよいことは明白である。斯かる生物試料には、限定されないが、組織試料、腫瘍試料、細胞、または他の生物学的要素を有する液体を含む。
【００５０】
標的抗原の例には、限定されないが、ＣＤ５、ＣＤ１９；ＣＤ１２３；ＣＤ２２；ＣＤ３０；ＣＤ１７１；ＣＳ－１（ＣＤ２サブセット１、ＣＲＡＣＣ、ＳＬＡＭＦ７、ＣＤ３１９、および１９Ａ２４とも呼ばれる）；Ｃ型レクチン様分子１（ＣＬＬ－１またはＣＬＥＣＬ１）；ＣＤ３３；上皮増殖因子受容体バリアントＩＩＩ（ＥＧＦＲｖｉｉｉ）；ガングリオシドＧ２（ＧＤ２）；ガングリオシドＧＤ３（ａＮｅｕ５Ａｃ（２－８）ａＮｅｕ５Ａｃ（２－３）ｂＤＧａｌｐ（１－４）ｂＤＧｌｃｐ（１－１）Ｃｅｒ）；ＴＮＦ受容体ファミリーメンバーＢ細胞成熟（ＢＣＭＡ）；Ｔｎ抗原（（Ｔｎ　Ａｇ）または（ＧａｌＮＡｃα－Ｓｅｒ／Ｔｈｒ）；前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）；受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体１（ＲＯＲ１）；ＦＭＳ様チロシンキナーゼ３（ＦＬＴ３）；腫瘍関連糖タンパク質７２（ＴＡＧ７２）；ＣＤ３８；ＣＤ４４ｖ６；急性白血病またはリンパ腫で発現するが造血前駆細胞では発現しないグリコシル化ＣＤ４３エピトープ、非造血器癌で発現するグリコシル化ＣＤ４３エピトープ；癌胎児性抗原（ＣＥＡ）；上皮細胞接着分子（ＥＰＣＡＭ）；Ｂ７Ｈ３（ＣＤ２７６）；ＫＩＴ（ＣＤ１１７）；インターロイキン１３受容体サブユニットアルファ２（ＩＬ－１３Ｒａ２またはＣＤ２１３Ａ２）；メソテリン；インターロイキン１１受容体α（ＩＬ－１１Ｒａ）；前立腺幹細胞抗原（ＰＳＣＡ）；プロテアーゼセリン２１（テスティシンまたはＰＲＳＳ２１）；血管内皮増殖因子受容体２（ＶＥＧＦＲ２）；ルイス（Ｙ）抗原；ＣＤ２４；血小板由来増殖因子受容体ベータ（ＰＤＧＦＲ－β）；ステージ特異的胎児抗原４（ＳＳＥＡ－４）；ＣＤ２０

；葉酸受容体α（ＦＲａまたはＦＲ１）；葉酸受容体β（ＦＲｂ）；受容体チロシンプロテインキナーゼＥＲＢＢ２（Ｈｅｒ２／ｎｅｕ）；ムチン１、細胞表面関連（ＭＵＣ１）；上皮細胞増殖因子受容体（ＥＧＦＲ）；神経細胞接着分子（ＮＣＡＭ）；プロスターゼ；前立腺酸性フォスファターゼ（ＰＡＰ）；伸長因子２変異（ＥＬＦ２Ｍ）；エフリンＢ２；線維芽細胞活性化タンパク質α（ＦＡＰ）；インスリン様増殖因子１受容体（ＩＧＦ－１受容体）、炭酸脱水酵素ＩＸ（ＣＡＩＸ）；プロテアソーム（プロソーム、マクロパイン）サブユニット、β型９（ＬＭＰ２）；糖タンパク質１００（ｇｐ１００）；易切断領域（ＢＣＲ）およびアベルソンマウス白血病ウイルス癌遺伝子ホモログ１（Ａｂｌ）から成る癌遺伝子融合タンパク質（ｂｃｒ－ａｂｌ）；チロシナーゼ；エフリンＡ型受容体２（ＥｐｈＡ２）；シアリルルイス接着分子（ｓＬｅ）；ガングリオシドＧＭ３（ａＮｅｕ５Ａｃ（２－３）ｂＣｌａｌｐ（１－４）ｂＤＧｌｃｐ（１－１）Ｃｅｒ）；トランスグルタミナーゼ５（ＴＧＳ５）；高分子量黒色腫関連抗原（ＨＭＷＭＡＡ）；Ｏ－アセチル－ＧＤ２ガングリオシド（ＯＡｃＧＤ２）；腫瘍内皮マーカー１（ＴＥＭ１／ＣＤ２４８）；腫瘍内皮マーカー７関連（ＴＥＭ７Ｒ）；クローディン６（ＣＬＤＮ６）；甲状腺刺激ホルモン受容体（ＴＳＨＲ）；Ｇタンパク質共役受容体クラスＣグループ５メンバーＤ（ＧＰＲＣ５Ｄ）；染色体Ｘオープンリーディングフレーム６１（ＣＸＯＲＦ６１）；ＣＤ９７；ＣＤ１７９ａ；未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）；ポリシアル酸；胎盤特異的１（ＰＬＡＣ１）；グロボＨグリコセラミドの六糖部分（ＧｌｏｂｏＨ）；乳腺分化抗原（ＮＹ－ＢＲ－１）；ウロプラキン２（ＵＰＫ２）；Ａ型肝炎ウイルス細胞受容体１（ＨＡＶＣＲ１）；アドレナリン受容体β３（ＡＤＲＢ３）、パネキシン３（ＰＡＮＸ３）；Ｇタンパク質共役受容体２０（ＧＰＲ２０）、リンパ球抗原６コンプレックス遺伝子座Ｋ９（ＬＹ６Ｋ）、嗅覚受容体５１Ｅ２（ＯＲ５１Ｅ２）；ＴＣＲγ代替リーディングフレームタンパク質（ＴＡＲＰ）；ウィルムス腫瘍タンパク質（ＷＴ１）；癌／精巣抗原１（ＮＹ－ＥＳ０－１）；癌／精巣抗原２（ＬＡＧＥ－１ａ）；黒色腫関連抗原１（ＭＡＧＥ－Ａ１）；染色体１２ｐに位置するＥＴＳ転座バリアント遺伝子６（ＥＴＶ６－ＡＭＬ）；精子タンパク質１７（ＳＰＡ１７）；Ｘ抗原ファミリーメンバー１Ａ（ＸＡＧＥ１）；アンジオポエチン結合細胞表面受容体２（Ｔｉｅ２）；黒色腫癌精巣抗原１（ＭＡＤ－ＣＴ－１）；黒色腫癌精巣抗原２（ＭＡＤ－ＣＴ－２）；Ｆｏｓ関連抗原１；腫瘍タンパク質ｐ５３（ｐ５３）；ｐ５３変異体；プロステイン；サバイビン；テロメラーゼ；前立腺癌腫抗原１（ＰＣＴ　Ａ－１またはガレクチン８）、Ｔ細胞によって認識される黒色腫抗原１（ＭｅｌａｎＡまたはＭＡＲＴＩ）；ラット肉腫（Ｒａｓ）変異体；ヒトテロメラーゼ逆転写酵素（ｈＴＥＲＴ）；肉腫転座切断点；アポトーシスの黒色腫阻害物質（ＭＬ－ＩＡＰ）；ＥＲＧ（膜貫通型プロテアーゼ、セリン２（ＴＭＰＲＳＳ２）ＥＴＳ融合遺伝子）；ＮアセチルグルコサミニルトランスフェラーゼＶ（ＮＡ１７）；ペアードボックスタンパク質Ｐａｘ－３（ＰＡＸ３）；アンドロゲン受容体；サイクリンＢ１；ｖ－ｍｙｃ鳥類骨髄球腫症ウイルス性癌遺伝子の神経芽細胞腫由来のホモログ（ＭＹＣＮ）；Ｒａｓホモログファミリーメンバー Ｃ（ＲｈｏＣ）；チロシナーゼ関連タンパク質２（ＴＲＰ－２）；チトクロームＰ４５０１Ｂ１（ＣＹＰ１Ｂ１）；ＣＣＣＴＣ結合因子（ジンクフィンガータンパク質）様（ＢＯＲＩＳすなわちＢｒｏｔｈｅｒ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｒｅｇｕｌａｔｏｒ　ｏｆ　Ｉｍｐｒｉｎｔｅｄ　Ｓｉｔｅｓ）、Ｔ細胞によって認識される扁平上皮癌抗原３（ＳＡＲＴ３）；ペアードボックスタンパク質Ｐａｘ－５（ＰＡＸ５）；プロアクロシン結合タンパク質ｓｐ３２（ＯＹ－ＴＥＳ１）；リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ（ＬＣＫ）；Ａキナーゼアンカータンパク質４（ＡＫＡＰ－４）；滑膜肉腫、Ｘ切断点２（ＳＳＸ２）；糖化最終産物の受容体（ＲＡＧＥ－１）；腎臓ユビキタス１（ＲＵ１）；腎臓ユビキタス２（ＲＵ２）；レグマイン；ヒト乳頭腫ウイルスＥ６（ＨＰＶ　Ｅ６）；ヒト乳頭腫ウイルスＥ７（ＨＰＶ　Ｅ７）；腸由来カルボキシルエステラーゼ；熱ショックタンパク質７０－２変異体（ｍｕｔ　ｈｓｐ　７０－２）；ＣＤ７９ａ；ＣＤ７９ｂ；ＣＤ７２；白血球関連免疫グロブリン様受容体１（ＬＡＩＲ１）：ＩｇＡ受容体のＦｃ断片（ＦＣＡＲまたはＣＤ８９）；白血球免疫グロブリン様受容体サブファミリーＡメンバー２（ＬＩＬＲＡ２）；ＣＤ３００分子様ファミリーメンバーｆ（ＣＤ３００ＬＦ）

；Ｃ型レクチンドメインファミリー１２メンバーＡ（ＣＬＥＣ１２Ａ）；骨髄間質細胞抗原２（ＢＳＴ２）；ＥＧＦ様モジュール含有ムチン様ホルモン受容体様２（ＥＭＲ２）；リンパ球抗原７５（ＬＹ７５）；グリピカン３（ＧＰＣ３）；Ｆｃ受容体様５（ＦＣＲＬ５）；および免疫グロブリンλ様ポリペプチド１（ＩＧＬＬ１）、ＭＰＬ、ビオチン、ｃ－ＭＹＣエピトープタグ、ＣＤ３４、ＬＡＭＰ１　ＴＲＯＰ２、ＧＦＲａｌｐｈａ４、ＣＤＨ１７、ＣＤＨ６、ＮＹＢＲ１、ＣＤＨ１９、ＣＤ２００Ｒ、Ｓｌｅａ（ＣＡ１９．９；シアリルルイス抗原）フコシルＧＭ１、ＰＴＫ７、ｇｐＮＭＢ、ＣＤＨ１－ＣＤ３２４、ＤＬＬ３、ＣＤ２７６／Ｂ７Ｈ３、ＩＬ１１Ｒａ、ＩＬ１３Ｒａ２、ＣＤ１７９ｂ－ＩＧＬ１１、ＡＬＫ　ＴＣＲγδ、ＮＫＧ２Ｄ、ＣＤ３２（ＦＣＧＲ２Ａ）、Ｔｎ　ａｇ、Ｔｉｍｌ－／ＨＶＣＲ１、ＣＳＦ２ＲＡ（ＧＭ－ＣＳＦＲα）、ＴＧＦβＲ２、ルイスＡｇ、ＴＣＲβ鎖、ＴＣＲβ２鎖、ＴＣＲγ鎖、ＴＣＲδ鎖、ＦＩＴＣ、黄体化ホルモン受容体（ＬＨＲ）、卵胞刺激ホルモン受容体（ＦＳＨＲ）、絨毛性性腺刺激ホルモン受容体（ＣＧＨＲまたはＧＲ）、ＣＣＲ４、ＧＤ３、ＳＬＡＭＦ６、ＳＬＡＭＦ４、ＨＩＶ１エンベロープ糖タンパク質、ＨＴＬＶ１－Ｔａｘ、ＣＭＶｐｐ６５、ＥＢＶ－ＥＢＮＡ３ｃ、ＫＳＨＶ－Ｋ８．１、ＫＳＨＶ－ｇＨ、インフルエンザＡヘマグルチニン（ＨＡ）、ＧＡＤ、ＰＤＬ１、グアニリルシクラーゼＣ（ＧＣＣ）、デスモグレイン３（Ｄｓｇ３）に対する自己抗体、デスモグレイン１（Ｄｓｇ１）に対する自己抗体、ＨＬＡ、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ａ２、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｃ、ＨＬＡ－ＤＰ、ＨＬＡ－ＤＭ、ＨＬＡ－ＤＯＡ、ＨＬＡ－ＤＯＢ，ＨＬＡ－ＤＱ、ＨＬＡ－ＤＲ、ＨＬＡ－Ｇ、ＩｇＥ、ＣＤ９９、Ｒａｓ　Ｇ１２Ｖ、組織因子１（ＴＦ１）、ＡＦＰ、ＧＰＲＣ５Ｄ、クローディン１８．２（ＣＬＤ１８Ａ２またはＣＬＤＮ１８Ａ．２）、Ｐ糖タンパク質、ＳＴＥＡＰ１、Ｌｉｖ１、ＮＥＣＴＩＮ－４、Ｃｒｉｐｔｏ、ｇｐＡ３３、ＢＳＴ１／ＣＤ１５７、低コンダクタンス塩素イオンチャネル、およびＴＮＴ抗体が含まれる。

【００５１】

「抗原提示細胞」または「ＡＰＣ」と言う用語は、表面に主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）と複合体を形成した外来抗原を提示するアクセサリー細胞（例えば、Ｂ細胞、樹状細胞など）などの免疫系細胞を意味する。Ｔ細胞は、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）を用いて、斯かる複合体を認識する。ＡＰＣは抗原を処理し、それをＴ細胞に提示する。

【００５２】

「抗炎症効果」と言う用語は、限定されないが、例えば、感染因子の力価の減少、感染因子のコロニー数の減少、感染症状関連の種々の生理学的症状の改善などを含む種々の手段で証明し得る生物学的効果を意味する。「抗炎症効果」は、ペプチド、ポリヌクレオチド、細胞、および抗体による、感染発生を予防する能力によっても証明できる。

【００５３】

「抗腫瘍効果」または「抗癌効果」と言う用語は、限定されないが、例えば、腫瘍体積の減少、腫瘍細胞数の減少、腫瘍細胞増殖の減少、主要細胞生存率の減少などを含む種々の手段で証明し得る生物学的効果を意味する。

【００５４】

本明細書で使用される場合、「親和性」は、結合力の程度を意味する。いくつかの例において、親和性は、結合剤とその標的間（例えば、抗体と、結合ドメインに特異的なエピトープを含む抗原との間）の立体化学的フィット性の近さ、接触面積の大きさ、荷電基と疎水基の分配などに依存する。一般的に、親和性は、標的に結合する結合剤の「能力」を意味する。当業界には、「親和性」を測定する方法が数多く存在する。例えば、抗体による抗原への親和性を計算する方法は、親和性を計算するための結合実験の使用を含めて、当業界では知られている。結合親和性は、当業界で既知の種々の技術、例えば、表面プラズモン共鳴、バイオレイヤー干渉法、二重偏波干渉法、静的光散乱、動的光散乱、等温滴定カロリメトリー、ＥＬＩＳＡ、超遠心分析法、およびフローサイトメトリーを用いて決定してもよい。結合親和性を決定する例示的方法は、表面プラズモン共鳴の利用である。表面プラズモン共鳴は、例えば、ＢＩＡｃｏｒｅシステム（Ｐｈａｒｍａｃｉａ　Ｂｉｏｓｅｎｓｏｒ　ＡＢ，　Ｕｐｐｓａｌａ，　Ｓｗｅｄｅｎ　ａｎｄ　Ｐａｓｃａｔａｗａｙ，

Ｎ．Ｊ．）を用いて、バイオセンサーマトリックス内のタンパク質濃度の変化を検出することにより、リアルタイムで生物特異的な相互作用の分析を可能にする光学現象である。

【００５５】

「抗原結合ドメイン」、「抗原結合モジュール」、または「抗原結合セグメント」は、一次配列、二次配列、または三次配列、および／または翻訳後修飾、および／または荷電の故に、高度な特異性により抗原に結合するポリペプチドまたはペプチドを意味する。抗原結合ドメインは、例えば、抗体、非免疫グロブリン結合タンパク質、リガンド、または受容体など、異なる材料源由来であってよい。本開示は、１つ以上の標的抗原に結合する抗原結合ドメインを有するＳＩＲを提供する。本開示は、抗体由来ではない抗原結合ドメインを有するＳＩＲも提供する。

【００５６】

「親和力」は、結合剤とその標的との間の相互作用の力（例えば、抗体と、その抗原標的、受容体、およびその同種などとの間の相互作用の力）を意味する。親和力は弱い場合もあれば、強い場合もある。抗体による抗原への親和性を計算する方法は、親和性を計算するための結合実験の使用を含め、当業界では知られている。機能アッセイ（例えば、フローサイトメトリーアッセイ）における抗体活性も、抗体親和性を反映する。抗体および親和性は、機能アッセイ（例えば、フローサイトメトリーアッセイ）を用いて、表現型的に特徴付けたり、比較したりできる。

【００５７】

「会合定数（Ｋａ）」と言う用語は、受容体とリガンドと会合の平衡定数として定義される。

【００５８】

「自己抗原」と言う用語は、自己免疫応答の発生（例えば、自己抗体の生産）を刺激する内因性抗原を意味する。自己抗原は、自らの抗原、あるいは細胞媒介または抗体媒介免疫応答の標的であり、自己免疫疾患を引き起こす可能性のある通常組織からの抗原を含む。自己抗原の例には、限定されないが、デスモグレイン１、デスモグレイン３、およびその断片が含まれる。

【００５９】

本明細書で使用される場合、「有益な結果」には、もちろん限定されないが、病状の重篤性の低下または緩和、病状の悪化の防止、病状の治癒、病状の進展の防止、患者の病状の進展の可能性の低下、患者の延命または寿命の延びを含み得る。

【００６０】

本明細書で使用される場合、「結合ドメイン」または「抗体分子」と言う用語は、少なくとも１つのドメイン（例えば、非特異的なドメインよりも高い親和性で標的に結合できる免疫グロブリン可変ドメイン配列）を含むタンパク質（例えば、免疫グロブリン鎖またはその断片）を意味する。この用語には、抗体および抗体断片が包含される。別の実施形態においては、抗体分子は、多重特異性の抗体分子であり、例えば、複数の免疫グロブリン可変ドメイン配列を有しており、当該複数のうち第一免疫グロブリン可変ドメイン配列は第一エピトープに結合特異性を有し、当該複数のうち第二免疫グロブリン可変ドメイン配列は第二エピトープに結合特異性を有する。別の実施形態いおいては、多重特異性の抗体分子は二重特異性の抗体分子である。二重特異性の抗体は２つの抗原に特異性を有する。二重特異性の抗体分子は、第一エピトープに結合特異性を有する第一免疫グロブリン可変ドメイン配列と、第二エピトープに結合特異性を有する第二免疫グロブリン可変ドメイン配列とで特徴付けられる。

【００６１】

「～と同じエピトープに結合する」と言う用語は、例示的な抗体、ｓｃＦｖ、または他の抗原結合ドメインと同じエピトープを有する標的抗原に結合する、抗体、ｓｃＦｖ、または他の抗原結合ドメインの能力を意味する。例えば、例示的な抗体、ｓｃＦｖ、または他の結合剤および他の抗体のエピトープは、標準のエピトープマッピング技術を用いて決定できる。当業界で周知のエピトープマッピング技術には、Ｅｐｉｔｏｐｅ　Ｍａｐｐｉ

ｎｇ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．６６（Ｇｌｅｎｎ Ｅ．Ｍｏｒｒｉｓ，Ｅｄ．１９９６），Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，Ｎｅｗ Ｊｅｒｓｅｙが含まれる。例えば、直線状エピトープは、大規模なペプチドを同時に合成し（ペプチドはタンパク質分子の部分に対応する）、ペプチドが支持体に結合したままの状態でそのペプチドを抗体と反応させる。斯かる技術は当業界では周知であり、例えば、米国特許第４，７０８，８７１号、Ｇｅｙｓｅｎら、（１９８４）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８：３９９８－４００２、Ｇｅｙｓｅｎら、（１９８５）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８２：７８－１８２，Ｇｅｙｓｅｎら、（１９８６）Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２３：７０９－７１５に記載されている。ＳＩＲの抗原結合ドメインが結合するエピトープは、エピトープビニングアッセイによって決定してもよい。エピトープビニングは、標的タンパク質に対するモノクローナル抗体のライブラリを特徴付け、分類するのに使用される競合的免疫測定法である。抗体が抗原のエピトープへの結合を相互に阻害するか否かを知るため、類似の標的への抗体が、ライブラリにある他の全ての抗体に対してペア間で試験される。ライブラリにある他の全ての抗体に対して作成されたプロフィルを各抗体が得たら、ライブラリ内の他の抗体に対する競合的阻害プロフィルが各抗体について作成される。密接に関係したビニングプロフィルは、抗体が同じまたは密接に関係したエピトープを有していることを示しており、一緒に「ビンに入れ」られる。同様に、立体配座的エピトープが、例えば、水素／重水素交換、Ｘ線結晶学、二次元核磁気共鳴などによりアミノ酸の空間的構造を決定することにより容易に特定される。例えば、前述のエピトープマッピングプロトコルを参照の事。タンパク質の抗原領域も、例えば、Ｏｘｆｏｒｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｇｒｏｕｐから入手可能なＯｍｉｇａバージョン１．０ソフトウェアプログラムを用いて計算される標準の抗原性／疎水性プロットを使用して特定できる。上記コンピュータプログラムは、抗原性プロフィルを決定するのに、Ｈｏｐｐ／Ｗｏｏｄｓ方法（Ｈｏｐｅら、（１９８１）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ７８：３８２４－３８２８）を用い、疎水性プロットには、Ｋｙｔｅ－Ｄｏｏｌｉｔｔｌｅ技術（Ｋｙｔｅら、（１９８２）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｉ．１５７：１０５－１３２）を用いる。標的（例えば、ＣＤ１９）に対する選別されたモノクローナル抗体がユニークなエピトープに結合するか否かを決定するため、商業的に入手可能な試薬を用いて各抗体をビオチニル化してもよい。未標識のモノクローナル抗体およびビオチニル化モノクローナル抗体を用いた競合試験が、ＣＤ１９－細胞外ドメインコーティングＥＬＩＳＡプレートを用いて実行できる。ビオチニル化ｍＡｂ結合は、ストレプトアビジン／アルカリホスファターゼプローブで検出できる。

【００６２】

本明細書で使用される場合、「ＣＤＲ」または「相補性決定領域」と言う用語は、重鎖および軽鎖ポリペプチドの可変領域内に存在する非隣接した抗原結合部位を意味する。斯かる特定の領域は、Ｋａｂａｔら、Ｊ．Ｂｉｏｉ．Ｃｈｅｍ．２５２：６６０９－６６１６（１９７７）、Ｋａｂａｔら、Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐｔ．ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，“Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ ｉｍｍｎｏｌｏｇｉｃａｌ ｉｎｔｅｒｅｓｔｓ”（１９９１）、Ｃｈｏｔｈｉａら、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｉ．１９６：９０１－９１７（１９８７）、およびＭａｃＣａｌｌｕｍら、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｉ．２５ ２６２：７３２－７４５（１９９６）によって記述されており、定義は、相互に比較すると、アミノ酸残基の部分的重複またはサブセットを含んでいる。しかし、抗体または移植抗体またはそれらの変異体のＣＤＲに言及する場合、いずれかの定義が、本明細書で定義および使用される用語の範囲内にある。本明細書で使用される場合、抗体の異なるＣＤＲが、異なる定義の組み合わせによって定義されてもよい。例えば、ＶＨＣＤＲ１をＫａｂａｔに基づいて定義し、ＶＨＣＤＲ２をＣｈｏｔｈｉａに基づいて定義してもよい。上述の各参考文献によって定義されるＣＤＲを包含するアミノ酸残基は以下の通りである。

【００６３】

【表１】

CDR 定義

	Kabat	Chothia	MacCallum
VHCDR1	31-35	26-32	30-35
VHCDR2	50-65	53-55	47-58
VHCDR3	95-102	96-10	193-101
VLCDR1	24-34	26-32	30-36
VLCDR2	50-56	50-52	46-55
VLCDR3	89-97	91-96	89-96

（残基数は特定された参考文献に対応する）

【００６４】

本開示のＳＩＲの抗原結合ドメインを構成し、異なる抗原を標的にする、様々なｖＬおよびｖＨセグメントのＣＤＲの配列番号が表５に提供される。

【００６５】

いくつかの実施形態において、標的抗原に特異的に結合する抗原結合モジュール（Ｆａｂ様またはＦｖ様抗原結合モジュール）とは、（ａ）抗原結合モジュールが他の分子への結合親和性の少なくとも約１０倍（例えば、約１０倍、２０倍、３０倍、４０倍、５０倍、７５倍、１００倍、２００倍、３００倍、４００倍、５００倍、７５０倍、１０００倍またはそれ以上）の親和性で標的抗原に結合すること、または（ｂ）他の分子への結合のＫｄのせいぜい約１／１０（例えば、１／１０、１／２０、１／３０、１／４０、１／５０、１／７５、１／１００、１／２００、１／３００、１／４００、１／５００、１／７５０、１／１０００またはそれ未満）のＫｄで標的抗原に結合することを意味する。結合親和性は、ＥＬＩＳＡ、蛍光活性化細胞選別（ＦＡＣＳ）分析または放射線免疫沈降法（ＲＩＡ）など、当業界で周知の方法で決定できる。Ｋｄは、例えばＢｉａｃｏｒｅ装置を用いた表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）アッセイ、例えばＳａｐｉｄｙｎｅ装置を用いた結合平衡除外法（ＫｉｎＥｘＡ）など、当業界で周知の方法で決定できる。

【００６６】

「癌」および「癌性の」と言う用語は、通常無制限な細胞増殖によって特徴付けられる哺乳動物の生理学的症状を意味する。癌の例には、限定されないが、Ｂ細胞リンパ腫（ホジキンリンパ腫および／または非ホジキンリンパ腫）、Ｔ細胞リンパ腫、骨髄腫、骨髄異形成症候群、皮膚癌、脳腫瘍、乳癌、結腸癌、直腸癌、食道癌、肛門癌、原発性部位不明の癌、内分泌癌、精巣癌、肺癌、肝細胞癌、胃癌、膵臓癌、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、尿路系の癌、生殖器官の癌、甲状腺癌、腎臓癌、癌腫、黒色腫、頭および首の癌、脳腫瘍（例えば、多形成膠芽腫）、前立腺癌（限定されないが、アンドロゲン依存前立腺癌およびアンドロゲン独立前立腺癌を含む）、および白血病が含まれる。他の癌および細胞増殖性疾患は、当業界で容易に認識されるであろう。本明細書で使用される場合、「腫瘍」および「癌」と言う用語は同意語として使用されており、例えば、どちらの用語も固形腫瘍および液体腫瘍、びまん性腫瘍および循環性腫瘍を含む。本明細書で使用される場合、「癌」または「腫瘍」と言う用語は、前悪性並びに悪性の癌および腫瘍を含む。

【００６７】

「化学療法剤」は、癌の化学療法に使用されることが知られている化合物である。化学療法剤の例には、限定されないが、チオテパ、ＣＹＴＯＸＡＮ（登録）シクロホスファミドなどのアルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファン、ピポスルファンなどのアルキルスルホネート；ベンゾドーパ、カルボクオン、ムツレドーパ、ウレドーパなどのアジリジン、エチレンイミンおよびアルト；レタミンを含むメチラメラミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド、およびトリメチロールメラミン；アセトゲニン（特にブラタシンおよびブラタシノン）；カンプトテシン（合成類似体のトポテカンを含む）；ブリオスタチン；カリスタチン；ＣＣ－１０６５（そのアドゼレシン、カルゼレシン、ビゼレシン合成類似体を含む）；クリプトフィシン（特にクリプトフィシン１およびクリプトフィシン８）；ドラスタチン；デュオカルマイシン

（合成類似体ＫＷ－２１８９およびＣＢ１－ＴＭ１を含む）；エレウテロビン；パンクラチスタチン；サルコディクチン；スポンジスタチン；クロランブシル、クロルナファジン、エストラムスチン、イフォスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベンビシン、フェネステリン、プレドニムスチン、ウラシルマスタードなどの窒素マスタード；カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチンなどのニトロソウレア；エネジイン抗生物質（例えば、カリケアマイシン、特にカリケアマイシンγＩＩおよびカリケアマイシンωＩＩ（例えば、Ａｇｎｅｗ，Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔｌ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．，３３：１８３－１８６（１９９４）を参照）；ダイネマイシンＡを含むダイネマイシン；クロドロネートなどのビホスホネート；エスペラマイシン；並びにネオカルジノスタチンクロモフォアおよび関連クロモプロテインエネジイン抗生物質クロモフォア）、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オースラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシニス、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、６－ジアゾー５－オキソ－Ｌ－ノルロイシン、ＡＤＲＩＡＭＹＣＩＮ（登録）ドキソルビシン（モルホリノドキソルビシン、シアノモルホリノドキソルビシン、２－ピロリノ－ドキソルビシン、およびデオキシドキソルビシンを含む）、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、ミトマイシンＣなどのミトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピュロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシンなどの抗生物質；メトトレキサート、５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）などの代謝抵抗物質；デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキサートなどの葉酸類似体；フルダラビン、６－メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなどのプリン類似体；アンシタビン、アザシチジン、６－アザウリジン、カルモフール、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロキシウリジンなどのピリミジン類似体；カルステロン、ドロモスタノロンプロピオネート、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンなどのアンドロゲン；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなどの抗副腎剤；フォリン酸などの葉酸補充剤；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；ムサクリン；ベストラブシル；ビサントレン；エダトラキサート；デフォファミン；デメコルシン；ディアジクオン；エルフォルミチン；エリプチニウムアセテート；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロニダイニン；メイタンシン、アンサミトシンなどのメイタンシノイド；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダンモール；ニトラエリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；２－エチルヒドラジン；プロカルバジン；ＰＳＫ（登録）多糖類複合体（ＪＨＳ Ｎａｔｕｒａｌ Ｐｒｏｄｕｃｔｓ，Ｅｕｇｅｎｅ Ｏｒｅｇ．）；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；２，２’２”－トリクロロトリエチラミン；トリコテセン（特に、Ｔ－２トキシン、ベラキュリンＡ、ロリジンＡ、およびアングイジン）；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクト－ル；ピポブロマン；ガシトシン；アラビノシド（Ａｒａ－Ｃ）；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド、例えば、ＴＡＸＯＬ（登録）パクリタキセル（Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，Ｐｒｉｎｃｅｔｅｏｎ，Ｎ．Ｊ．）、ＡＢＲＡＸＡＮＥ（登録）（パクリタキセルのクレモフォールフリーアルブミン改変ナノ粒子製剤）（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐａｒｔｎｅｒｓ，Ｓｃｈａｕｍｂｅｒｇ，Ｉｌｌ）、およびＴＡＸＯＴＥＲＥ（登録）ドキセタキセル（Ｒｈｏｎｅ－Ｐｏｕｌｅｎｉｃ Ｒｏｒｅｒ，Ａｎｔｏｎｙ，Ｆｒａｎｃｅ）；クロランブシル；ＧＥＭＺＡＲ（登録）ゲムシタビン；６－チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキセート；シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチンなどの白金類似体；ビンブラスチン；白金；エトポシド（ＶＰ－１６）；イフォスファミド；ミトキサントロン；ビンクリスチン；ＮＡＶＥＬＢＩＮＥ；ビノレルビン；ノバントロン

；テニポシド；エダトレキセート；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼローダ；イバンドロネート；イリノテカン（カンプトサル、ＣＰＴ－ＩＩ）（５－ＦＵおよびロイコボリン併用によるイリノテカンの治療レジメンを含む）；トポイソメラーゼ阻害剤ＲＦＳ２０００；ジフルオロメチルオルニチン（ＤＭＦＯ）；レチノイン酸などのレチノイド；カペシタビン；コンブレタスタチン；ロイコボリン（ＬＶ）；オキサリプラチン治療レジメンを含むオキサリプラチン（ＦＯＬＦＯＸ）；ラパチニブ（Ｔｙｋｅｒｂ）；ＰＫＣα、Ｒａｆ、Ｈ－Ｒａｓ、ＥＧＦＲの阻害剤（例えば、エルロチニブ（Ｔａｒｃｅｖａ（登録））；細胞増殖を制限するＶＥＧＦ－Ａ；および上記いずれかの薬学的に容認される塩、酸、または誘導体、あるいはそれらの組み合わせが含まれる。

【００６８】

「キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）」は、養子細胞移入と呼ばれる技術を用いて、癌治療に使用されるための人工的なＴ細胞受容体である。複合体の実質的抗原結合、シグナル伝達、および刺激機能は、遺伝子組換え法により、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）と呼ばれる単一のポリペプチド鎖へ縮小される。例えば、Ｅｓｈａｈａｒ，米国特許第７，７４１，４６５号、Ｅｓｈａｈａｒ，米国特許出願第２０１２／００９３８４２を参照。ＣＡＲは、ＣＡＲが結合する特定の抗原に応答して、特にＴ細胞の活性化および増殖を刺激するように構築される。「キメラ抗原受容体」あるいは「（ＣＡＲ）」と言う用語は、一組のポリペプチド、最も簡単な実施形態では通常２つのポリペプチドを意味し、免疫エフェクター細胞で発現した場合、当該細胞に、標的細胞（通常、癌細胞）への特異性並びに細胞内シグナルの発生を提供する。いくつかの実施形態において、ＣＡＲは、少なくとも、細胞外抗原結合ドメインと、膜貫通ドメインと、刺激細胞および／または共刺激細胞由来の機能性シグナル伝達ドメインを含む細胞質シグナル伝達ドメイン（本明細書では「細胞内シグナル伝達ドメイン」とも呼ばれる）とを有する。いくつかの態様において、上記一組のポリペプチドは互いに隣接している。１つの態様において、刺激細胞はＴ細胞受容体複合体に関連したζ鎖である。１つの態様において、細胞質シグナル伝達ドメインは、以下に定義される少なくとも１つの共刺激分子由来の１つ以上の機能性シグナル伝達ドメインを更に有している。１つの態様において、共刺激分子は、本明細書記載の共刺激分子、例えば、４－ＩＢＢ（すなわちＣＤ１３７）、ＣＤ２７、および／またはＣＤ２８から選別される。１つの態様において、ＣＡＲは、ＣＡＲ融合タンパク質のアミノ末端（Ｎ末端）において、任意のリーダー配列を有している。１つの態様において、ＣＡＲは、細胞外抗原結合ドメインのＮ末端において更にリーダー配列を有しており、該リーダー配列は、細胞プロセシングおよび細胞膜へのＣＡＲの局在化中に、抗原結合ドメイン（例えば、ｓｃＦｖ）から任意に切断される。通常、「ＣＡＲ－Ｔ細胞」が使用されるが、これは、キメラ抗原受容体を含むように改変されたＴ細胞を意味する。従って、斯かるＣＡＲを有するリンパ球は、一般的に、ＣＡＲ－Ｔリンパ球と呼ばれる。

【００６９】

「コドン最適化」または「種コドンバイアスの制御」は、特定の宿主細胞による好ましいコドン使用を意味する。当業者には理解されるように、コード配列は、特定の宿主において発現を向上させるように修飾するのが有利であろう。遺伝子コードは６４の可能なコドンを重複しているが、ほとんどの有機体は斯かるコドンのサブセットを利用する。種において最も頻繁に利用されるコドンは最適コドンと呼ばれ、余り頻繁に利用されないコドンは、まれにしか利用されないコドン、または使用頻度の低いコドンとして分類される。

【００７０】

例えば、翻訳速度を向上させるため、または最適化されていない配列から得られるＲＮＡ転写産物と比較して、望ましい特性（例えば、より長い活性半減期）を有するＲＮＡ転写産物を得るため、特定の原核生物宿主または原核生物宿主に好まれるコドンを含む最適化コドン配列（Ｍｕｒｒａｙら、（１９８９）Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１７：４７７－５０８も参照）が調製されてもよい。翻訳停止コドンも、宿主の好みを反映するように修飾されてよい。遺伝子コードは変性し易いので、本開示の所定のポリペプチドをコードするのに、ヌクレオチド配列を異にする種々のＤＮＡ化合物が使用できることは、

当業者には認識されるであろう。

【００７１】

本明細書で使用される場合、「共発現」は２つ以上の遺伝子の発現を意味する。遺伝子は、例えば、単一のタンパク質をコードする、あるいは単一のポリペプチド鎖のキメラタンパク質をコードする核酸であってもよい。本明細書記載のＳＩＲは、単一のポリヌクレオチド鎖としてコードされ、単一のポリペプチド鎖として合成されてもよく、該ポリペプチド鎖は、その後、各々異なる機能単位を示す種々のポリペプチドへ切断されてもよい。いくつかの実施形態において、ＳＩＲが２つ以上の機能性ポリペプチド単位から成る場合、当該異なる機能単位は、１つ以上のポリヌクレオチド鎖を用いて共発現される。別の実施形態では、異なるポリヌクレオチド鎖が、切断可能リンカー（例えば、Ｔ２Ａ、Ｆ２Ａ、Ｐ２Ａ、Ｅ２Ａなど）をコードする核酸配列でリンクされる。別の実施形態では、切断の効率を向上させるため、Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－ＳＥｒ－Ｇｌｙ（ＳＧＳＧ）モチーフ（配列番号３０６５）も切断可能リンカーの上流に追加される。切断可能リンカーの潜在的欠点は、Ｎ末端タンパク質の端に残された小さい２Ａタグがタンパク質の機能に影響を及ぼしたり、タンパク質の抗原性に寄与したりする可能性である。この問題を解決するため、いくつかの実施形態においては、翻訳後に残基２Ａペプチドの切断を促進するため、フーリン切断部位（ＲＡＫＲ）（配列番号３０６６）が、ＳＧＳＧモチーフの上流に追加される。ＳＩＲの異なる単位をコードするポリヌクレオチドを、ＩＲＥＳ（リボゾーム内部侵入部位）によってリンクしてもよい。あるいは、ＳＩＲの異なる機能単位は、リンカーによってリンクされてはいないが、例えば２つの異なるベクターによってコードされる２つの異なるポリヌクレオチドによってコードされる。切断可能リンカーおよびフーリン切断部位の核酸配列は、配列番号７８０～配列番号７９０に提供される。

【００７２】

「保存的置換」または「保存的配列修飾」は、コードタンパク質の結合特性や機能に重要な影響を及ぼしたり、それらを変化させたりしないアミノ酸修飾を意味する。例えば、「保存的配列修飾」は、ＴＣＲ定常鎖、抗体、抗体断片、または非免疫グロブリン結合ドメインの結合特性または機能に重要な影響を及ぼしたり、それらを変化させたりしないアミノ酸修飾を意味する。斯かる保存的修飾は、アミノ酸の置換、追加、削除を含む。修飾は、部位特異的変異、ＰＣＲ仲介変異などの当業界で周知の標準技術によって、ＴＣＲ定常ドメイン、抗体または抗体断片、非免疫グロブリン結合ドメイン、または本開示の他のタンパク質またはポリペプチドに導入されてもよい。保存的アミノ酸置換は、アミノ酸残基を類似の側鎖を有するアミノ酸残基で置き換える。類似の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当業界で定義されている。斯かるファミリーには、塩基性側鎖（例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、極性無荷電側鎖（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン、トリプトファン）、非極性側鎖（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン）、および芳香性側鎖（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）が含まれる。従って、本開示のＳＩＲ内の１つ以上のアミノ酸残基を同じ側鎖ファミリーの他のアミノ酸残基で置き換えてもよく、変化したＳＩＲは、本明細書記載の結合アッセイおよび／または機能アッセイを用いて試験してもよい。

【００７３】

「Ｔ細胞受容体αの定常領域」、「Ｔ細胞受容体αの定常鎖」、「ＴＣＲα」または「Ｃα」と言う用語は、配列番号３０１０または非ヒト種、例えばマウス、げっ歯類、サル、類人猿などからの同等の残基（すなわちホモログ）として提供されるタンパク質と定義される。本開示は、ＴＣＲαポリペプチドの特定の変異体も提供する。例えば、発現の向上および本開示の合成免疫受容体（ＳＩＲ）の誤対合の減少を示すＣαの変異部位は、配列番号３０１０の９１，９２、９３、および９４の位置に存在する。Ｃαにおける４８Ｃｙｓ（Ｔ４８Ｃ）変異およびＣβ１またはＣβ２鎖（本明細書の他の場所でより詳細に記載される）のＳｅｒ－５７－Ｃｙｓ（Ｓ５７Ｃ）変異を有するＳＩＲでは、２つのＴＣＲ

定常鎖（αおよびβ）間に追加のジスルフィド結合が生じる。その結果、免疫細胞における内因性ＴＣＲ鎖との誤対合が減少し、機能性が向上する。同様に、ＣαにおけるＳｅｒ６１Ａｒｇ（Ｓ６１Ｒ）変異およびβ１またはＣβ２鎖（本明細書の他の場所でより詳細に記載される）のＡｒｇ７９Ｇｌｙ（Ｒ７９Ｇ）変異を有するＳＩＲでは、対形成のための「凸凹構造」設計の故に、免疫細胞における内因性ＴＣＲ鎖との誤対合が減少し、機能性を向上する。本開示は、以下の表１による変異の１つ以上または全てを有するＣαポリペプチドを提供する。

【００７４】

【表２】

表１：ＳＩＲのヒトＴＣＲα定常領域（Cα）における本開示の変異体

位置（配列番号3010）	野生型アミノ酸	変異	タイプ
10	Y	C	ジスルフィド結合
15	S	C	ジスルフィド結合
45	T	C	ジスルフィド結合
48	T	C	ジスルフィド結合
61	S	R	凸凹構造
91	P	S	マウス化
92	E	D	マウス化
93	S	V	マウス化
94	S	P	マウス化

【００７５】

ヒトゲノムは２つの極めて相同のＴＣＲβ定常鎖、すなわちＴＣＲベータ１（ＴＣＲβ１、ＴＣＲｂ１、またはｃβ１）およびＴＣＲベータ２（ＴＣＲβ２、ＴＣＲｂ２、またはｃβ２）をコードする。本開示のＳＩＲは、これら２つの鎖のいずれかを有していてもよい。同様に、他の哺乳動物の種のＴＣＲベータ１またはＴＣＲベータ２鎖を用いて、本開示の方法によりＳＩＲを作製してもよい。

【００７６】

「Ｔ細胞受容体ベータ１の定常領域」または「Ｔ細胞受容体ベータ１の定常鎖」（ＴＣＲベータ１、ＴＣＲβ１、ＴＣＲｂ１、ｈＴＣＲベータ１、またはＣβ１）と言う用語は、配列番号３０２４または非ヒト種、例えばマウス、げっ歯類、サル、類人猿などからの同等の残基（すなわちホモログ）として提供されるタンパク質と定義される。

【００７７】

「Ｔ細胞受容体ベータ２の定常領域」または「Ｔ細胞受容体ベータ２の定常鎖」（ＴＣＲベータ２、ＴＣＲβ２、ＴＣＲｂ２、ｈＴＣＲベータ２、またはＣβ２）と言う用語は、配列番号３０２５または非ヒト種、例えばマウス、げっ歯類、サル、類人猿などからの同等の残基（すなわちホモログ）として提供されるタンパク質と定義される。

【００７８】

「Ｔ細胞受容体ベータの定常領域」または「Ｔ細胞受容体ベータの定常鎖」（ＴＣＲベータ、ＴＣＲβ、ＴＣＲｂ、ｈＴＣＲベータ、またはＣβ）と言う用語は、配列番号３０２４または配列番号３０２５または非ヒト種、例えばマウス、げっ歯類、サル、類人猿などからの同等の残基（すなわちホモログ）として提供されるタンパク質と定義される。

【００７９】

Ｃβ２（配列番号３０２５）およびＣβ１（配列番号３０２４）のタンパク質配列は既知である。Ｃβ２とＣβ１との間の違いは、当業界の通常の技術を用いて配列アラインメントを行うことにより容易に特定される。本開示は、ＴＣＲβに特定の変異も提供する。例えば、発現の向上、および内因性ＴＣＲα鎖と合成受容体（ＳＩＲ）との誤対合の減少を示すＣβの変異部位が、本明細書に提供される。Ｃβ１およびＣβ２における変異部位は、配列番号３０２５および３０２４の１８、２２、５７、７９、１３３、１３６、および１３９の位置に存在しており、以下の表２および３に要約されている。Ｃβ１およびＣβ２における変異部位の位置は同一である。２つの配列における唯一の違いは、位置１３

６の変異である。この位置で、Ｃβ２にはグルタミン酸（Ｅ）が、Ｃβ１にはバリンが存在する。

【００８０】

【表３】

表２：ＳＩＲのヒトＴＣＲβ定常領域１（Ｃβ１）における本開示の変異

位置（配列番号３０２４）	野生型アミノ酸	変異	タイプ
15	E	C	ジスルフィド結合
17	S	C	ジスルフィド結合
18	E	KまたはR	マウス化
22	S	A	マウス化
57	S	C	ジスルフィド結合
59	D	C	ジスルフィド結合
77	S	C	ジスルフィド結合
79	R	G	凸凹構造
133	F	I	マウス化
136	V	A	マウス化
139	Q	H	マウス化

【００８１】

【表４】

表３：ＳＩＲのヒトＴＣＲβ定常領域２（Ｃβ２）における本開示の変異

位置（配列番号３０２５）	野生型アミノ酸	変異	タイプ
15	E	C	ジスルフィド結合
17	S	C	ジスルフィド結合
18	E	KまたはR	マウス化
22	S	A	マウス化
57	S	C	ジスルフィド結合
59	D	C	ジスルフィド結合
77	S	C	ジスルフィド結合
79	R	G	凸凹構造
133	F	I	マウス化
136	E	A	マウス化
139	Q	H	マウス化

【００８２】

「前ＴＣＲａの定常鎖」（前ＴＣＲアルファ、前ＴＣＲα、前ＴＣＲａ、または前Ｃα）または「前ＴＣＲａの定常領域」と言う用語は、配列番号３０４６、または配列番号３０４７、または非ヒト種、例えばマウス、げっ歯類、サル、類人猿などからの同等の残基（すなわちホモログ）として提供されるタンパク質と定義される。

【００８３】

「前ＴＣＲａ－Ｄｅｌ４８の定常鎖」（前ＴＣＲアルファ－Ｄｅｌ４８、前ＴＣＲα－Ｄｅｌ４８、前ＴＣＲａ－Ｄｅｌ４８、または前Ｃα－Ｄｅｌ４８）または「前ＴＣＲａ－Ｄｅｌ４８の定常領域」と言う用語は、配列番号３０４８または非ヒト種、例えばマウス、げっ歯類、サル、類人猿などからの同等の残基（すなわちホモログ）として提供されるタンパク質と定義される。

【００８４】

「ＴＣＲガンマの定常鎖」または「ＴＣＲガンマの定常領域」（ＴＣＲガンマ、ＴＣＲγ、ＴＣＲｇ、またはＣγ）と言う用語は、配列番号３０４９または非ヒト種、例えばマウス、げっ歯類、サル、類人猿などからの同等の残基（すなわちホモログ）として提供されるタンパク質と定義される。

【００８５】

「ＴＣＲデルタの定常鎖」または「ＴＣＲデルタの定常領域」（ＴＣＲデルタ、ＴＣＲδ、ＴＣＲｄ、またはＣδ）と言う用語は、配列番号３０５１または配列番号３０５２または非ヒト種、例えばマウス、げっ歯類、サル、類人猿などからの同等の残基（すなわち

ホモログ）として提供されるタンパク質と定義される。

【００８６】

タンパク質は相互に同一または相同であり、類似または同一の機能を維持し得ることが認識されるであろう。本開示は、生物活性を維持しつつ、本明細書記載の配列のいずれかに８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９８．５％、９９％、または９９．９％同一であるＴＣＲ定常領域を含む。

【００８７】

従って、本開示は、（ａ）配列番号３０１０に少なくとも９８％同一で、６１、９１、９２、９３、および／または９４の位置に１つ以上の変異を有し得るアミノ酸配列、（ｂ）配列番号３０２４に少なくとも９８％同一で、１８、２２、５７、７９、１３３、１３６、および／または１３９の位置に１つ以上の変異を有し得るアミノ酸配列、（ｃ）配列番号３０２５に少なくとも９８％同一で、１８、２２、５７、７９、１３３、１３６、および／または１３９の位置に１つ以上の変異を有し得るアミノ酸配列、（ｄ）配列番号３０４６または３０４７に少なくとも９８％同一なアミノ酸配列、（ｅ）配列番号３０４８に少なくとも９８％同一なアミノ酸配列、（ｆ）配列番号３０４９に少なくとも９８％同一なアミノ酸配列、および（ｇ）配列番号３０５１または３０５２に少なくとも９８％同一なアミノ酸配列から成る群から選択される配列を有するＴ細胞受容体定常鎖を提供する。（ａ）～（ｇ）のいずれかのＴ細胞受容体定常鎖は、それと同一性または相同性を有する野生型Ｔ細胞受容体定常鎖の生物学的活性を少なくとも１つ保持する。

【００８８】

「共刺激分子」と言う用語は、共刺激リガンドと特異的に結合するＴ細胞上の同種結合パートナーを意味し、Ｔ細胞による共刺激応答（例えば、限定されないが、増殖）を仲介する。共刺激分子は、抗原受容体またはそのリガンド以外の、効果的な免疫応答に寄与する細胞表面分子である。共刺激分子には、限定されないが、ＭＨＣクラスＩ分子、ＢＴＬＡおよびトールリガンド受容体、並びにＯＸ４０、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤ８、ＩＣＡＭ－１、ＬＦＡ－１（ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８）、ＩＣＯＳ（ＣＤ２７８）、および４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）が含まれる。斯かる共刺激分子の更なる例には、ＣＤ８、ＩＣＡＭ－１、ＧＩＴＲ、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ（ＬＩＧＨＴＲ）、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０（ＫＬＲＦ１）、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４６、ＣＤ１６０、ＣＤ１９、ＣＤ４、ＣＤ８α、ＣＤ８β、ＩＬ２Ｒβ、ＩＬ２Ｒγ、ＩＬ７Ｒα、ＩＴＧＡ４、ＶＬＡ１、ＣＤ４９ａ、ＩＴＧＡ４、ＩＡ４、ＣＤ４９Ｄ、ＩＴＧＡ６、ＶＬＡ－６、ＣＤ４９ｆ、ＩＴＧＡＤ、ＣＤ１１ｄ、ＩＴＧＡＥ、ＣＤ１０３、ＩＴＧＡＬ、ＣＤ１１ａ、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＡＭ、ＣＤ１１ｂ、ＩＴＧＡＸ、ＣＤ１１ｃ、ＩＴＧＢ１、ＣＤ２９、ＩＴＧＢ２、ＣＤ１８、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＢ７、ＮＫｇ２Ｄ、ＮＫＧ２Ｃ、ＴＮＦＲ２、ＴＲＡＮＣＥ／ＲＡＮＫＬ、ＤＮＡＭ１（ＣＤ２２６）、ＳＬＡＭＦ４（ＣＤ２４４、２Ｂ４）、ＣＤ８４、ＣＤ９６（Ｔａｃｔｉｌｅ）、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＲＴ　ＡＭ、Ｌｙ９（ＣＤ２２９）、ＣＤ１６０（ＢＹ５５）、ＰＳＧＬ１、ＣＤ１ＯＯ（ＳＥＭＡ４Ｄ）、ＣＤ６９、ＳＬＡＭＦ６（ＮＴＢ－Ａ、Ｌｙ１０８）、ＳＬＡＭ（ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰ０－３）、ＢＬＡＭＥ（ＳＬＡＭＦ８）、ＳＥＬＰＬＧ（ＣＤ１６２）、ＬＴＢＲ、ＬＡＴ、ＧＡＤＳ、ＳＬＰ－７６、ＰＡＧ／Ｃｂｐ、ＣＤ１９ａ、およびＣＤ８３に特異的に結合するリガンドが含まれる。共刺激細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激分子の細胞内部分であってもよい。共刺激分子は、以下のタンパク質ファミリー、すなわち、ＴＮＦ受容体タンパク質、免疫グロブリン様タンパク質、サイトカイン受容体、インテグリン、シグナル伝達リンパ球活性化分子（ＳＬＡＭタンパク質）、および活性化ＮＫ細胞受容体に示されてもよい。斯かる分子の例には、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、ＯＸ４０、ＧＩＴＲ、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＩＣＯＳ、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ、ＩＣＡＭ－１、リンパ球機能関連抗原１（ＬＦＡ－１）、ＣＤ２、ＣＤ８、ＣＤ７、ＣＤ２８７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、ＮＫＧ２８、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ４６、ＣＤ１６０、Ｂ７－Ｈ３、およびＣＤ８３に特異的に結合するリガンドなどが含まれる。細胞内シグナル伝達ドメイには、誘導源の分子の全細胞内部

分、天然の細胞内シグナル伝達ドメイン全体、あるいはそれらの機能断片または誘導体が含まれてもよい。

【００８９】

「ｃＴＣＲ」と言う用語は、野生型のＴＣＲ核酸コード配列、および抗原結合ドメインにリンクした対応する野生型ＴＣＲタンパク質を意味する。ｃＴＣＲは、いくつかの実施形態および参照用対照で使用される。例えば、ＣＤ１９結合ドメインを有するｃＴＣＲおよびＣＤ１９－ＳＩＲ（変異ＴＣＲ鎖およびＣＤ１９結合ドメインを有する）は、標的抗原に対して異なる発現および／または異なる結合親和性を有するであろう。

【００９０】

「変性疾患」と言う用語は、変性的な細胞変化に基づく継続プロセスの結果生じる病気を意味し、組織または器官に影響を及ぼし、通常の身体的疲労あるいは運動または食習慣などの生活様式によって、時間と共に次第に悪化していく病気である。例示的な変性疾患には、アルツハイマー病、シャルコー・マリー・トゥース病、クロイツフェルト・ヤコブ病、フリードライヒ失調症、真正糖尿病（ＩＩ型）、アテローム性動脈硬化症などが含まれる。

【００９１】

本明細書で使用される場合、「由来の」と言う用語は、第一分子と第二分子の関係を示す。一般的に、第一分子と第二分子との間の構造的な類似性を意味し、第二分子由来の第一分子に関して、プロセスやソースの制限を暗に示したり含んだりしない。例えば、抗体分子由来の抗原結合ドメインの場合、該抗原結合ドメインは抗体の構造を十分に維持しているので、要求されている機能、すなわち抗原への結合能力を有している。抗体を作製する特定のプロセスについて制限を暗に示したり含んだりしない（例えば、抗体結合ドメインを提供するのに、抗体配列から開始し、望ましくない配列を削除したり、変異を起こしたりする必要はない）。

【００９２】

「標的抗原の発現に関する病気」または「本明細書記載の抗原に関連した病気」と言う句は、限定されないが、本明細書記載の標的抗原の発現に関連する病気、または本明細書記載の標的抗原を発現する細胞に関連した症状を含み、その中には、例えば、癌のような増殖性の病気、または骨髄異形成、骨髄異形成症候群、または白血病の前段階のような前癌症状、あるいは本明細書記載の標的抗原を発現する細胞に関連した非癌系疾患が含まれる。１つの態様において、本明細書記載の腫瘍抗原の発現に関連する癌は血液学的癌である。１つの態様において、本明細書記載の腫瘍抗原の発現に関連する癌は固形癌である。本明細書記載の腫瘍抗原の発現に関連する更なる疾患には、限定されないが、本明細書記載の腫瘍抗原の発現に関連する非定型的および／または非典型的癌、悪性腫瘍、前癌症状または増殖性疾患が含まれる。本明細書記載の腫瘍抗原の発現に関連する非癌系疾患には、限定されないが、例えば、自己免疫疾患（例えば、狼瘡）、炎症性疾患（アレルギーおよび喘息）、および移植が含まれる。いくつかの実施形態において、標的抗原発現細胞は、標的抗原をコードするｍＲＮＡを発現する、または随時発現した。別の実施形態において、標的抗原発現細胞は、標的抗原タンパク質（例えば、野生型または変異体）を生成するが、その場合、該標的抗原タンパク質は通常レベルまたは減少レベルで存在していてもよい。別の実施形態においては、標的抗原タンパク質は、ある時点で検出可能なレベルの標的抗原タンパク質を生成し、その後、検出可能な標的抗原タンパク質を実質的に全く生成しなかった。

【００９３】

本明細書で使用される場合、「遺伝子組換え細胞により標的とされる病気」には、細胞治療的に有効な結果を達成するため、遺伝子組換えされた細胞が病気の細胞を標的にするか健康な細胞を標的にするかに関係なく、病気、標的組織、または細胞タイプに向けられた遺伝子組換え細胞により、任意の方法で、任意の病気において、関係する任意の細胞を標的にすることが包含される。

【００９４】

「解離定数（Ｋｄ）」と言う用語は、受容体／リガンド相互作用の解離の平衡定数として定義される。

【００９５】

本明細書で使用される場合、「種々のセットのＳＩＲ」または「種々のセットの合成免疫受容体」とは、種々のセットのＴ細胞受容体定常鎖にリンクする同じ結合ドメインを有する複数のＳＩＲを意味しており、結合ドメインおよび異なるＴ細胞定常鎖を有する各コンストラクトは、標的抗原および／または種々の発現レベルに対して、様々な範囲の結合を提供する。例えば、標的への結合ドメインの結合親和性は、定常ドメインの変異組成物（例えば、変異ＴＣＲａ＋ＴＣＲｂ）次第で様々である。いくつかの実施形態において、本開示のＳＩＲ（一本鎖または二量体）は、同じ結合ドメインを有する野生型ＴＣＲ（例えば、ｃＴＣＲ）よりも高い結合親和性を有する。１つの実施形態において、ＳＩＲは、少なくとも１．２５倍から約１０，０００倍（その間の任意の数）大きい発現レベルを有しており、その場合、ＳＩＲとｃＴＣＲは、ＴＣＲドメインの変異が異なっているだけである。別の実施形態においては、抗原への結合ドメインを有するｃＴＣＲよりも少なくとも１．５倍から約１０，０００倍高い結合親和性を同じ抗原に対して有している。更に別の実施形態では、ＳＩＲは同じ抗原に対してｃＴＣＲよりも高い結合親和性を有しているが、それは同じ結合親和性を有するキメラ抗原受容体よりも小さい。いくつかの実施形態においては、標的抗原に対してエフェクター細胞を発現するＳＩＲの結合は、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞の結合よりも少なくとも１．２５倍大きいが、対応するｃＴＣＲと比較して１０，０００倍未満である。いくつかの実施形態において、抗原結合ドメインは、約10^{-4}Ｍと10^{-8}Ｍとの間の解離定数（結合親和性を反映するK_D）を有している。いくつかの実施形態において、抗原結合ドメインは、上述の抗原の１つ以上に結合する。いくつかの実施形態においては、抗原結合ドメインは、標的抗原に対して約10^{-4}Ｍと10^{-8}Ｍとの間（例えば、約10^{-5}Ｍと10^{-7}Ｍとの間、例えば、約10^{-5}Ｍと10^{-6}Ｍとの間）のK_Dを有している。１つの実施形態において、抗原結合ドメインの結合親和性は、参照抗体よりも少なくとも５倍、１０倍、２０倍、３０倍、５０倍、１００倍、または１，０００倍低い。１つの実施形態において、コードされた抗原結合ドメインは、参照抗体よりも少なくとも５倍低い結合親和性を有している。いくつかの実施形態においては、参照抗体は、抗原結合ドメインの元となった抗体である。

【００９６】

本明細書で使用される場合、「エピトープ」とは、免疫反応を誘発し得る抗原の一部、あるいは抗体または抗体断片に結合する抗原の一部であると定義される。エピトープはタンパク質配列またはサブ配列であってよい。

【００９７】

「発現ベクター」と言う用語は、発現対象のヌクレオチド配列に作動可能にリンクされた発現制御配列を含む組換えポリヌクレオチドを有するベクターを意味している。発現ベクターは発現のための十分なシス作用性要素を有しており、発現のための他の要素は宿主細胞またはインビトロ発現システムで供給されてもよい。発現ベクターは、当業界で周知の全てのベクターを含み、例えば、組換えヌクレオチドを組み込んでいる、コスミド、プラスミド（例えば、むき出し状態またはリポソームに含まれた状態）、およびウイルス（例えば、レンチウイルス、レトロウイルス、アデノウイルス、およびアデノ関連ウイルス）などを含む。

【００９８】

ＳＩＲの「機能性ポリペプチド単位（ＦＰＵ）」と言う用語は、ＴＣＲ定常鎖に機能的にリンクされたアミノ末端シグナル配列を有するポリペプチドを意味する。いくつかの実施形態においては、ＦＰＵは、シグナル配列とＴＣＲ定常鎖との間に位置する抗原結合ドメインを含んでいる。別の実施形態においては、ＦＰＵには、シグナル配列とＴＣＲ定常鎖との間に位置する抗原結合ドメインが欠如している。ＦＰＵは、リンカーなどの追加の配列を含んでいてもよい。例えば、ＦＰＵは、抗原結合ドメインとＴＣＲ定常鎖との間に、ＭＹＣ２－ＴＡＧ（ＥＱＫＬＩＳＥＥＤＬＧＳＧ）リンカーを含んでいてもよい。ＦＰ

Ｕは、切断可能リンカー（例えば、Ｐ２Ａ、Ｆ２Ａ）、Ｓｅｒ－Ｇｌｙ（ＳＧＳＧ）リンカー、およびフーリン切断部位（ＲＡＫＲ）を含んでいてもよい。

【００９９】

ＳＩＲとの関連で使用される場合、「機能部分」と言う用語は、ＳＩＲ（親ＳＩＲ）の生物活性を維持しているＳＩＲの任意の一部または断片を意味する。機能部分には、例えば、標的細胞を認識したり、病気を検出、治療、または予防したりする能力を、親ＳＩＲに類似した範囲、または同じ範囲、またはそれよりも大きい範囲で維持するＳＩＲの一部も包含する。親ＳＩＲとの関連で、機能部分は、例えば、親ＳＩＲの約１０％、２５％、３０％、５０％、６８％、８０％、９０％、９５％、あるいはそれ以上を有していてもよい。

【０１００】

本明細書で使用される場合、「遺伝子組換え細胞」、「改変細胞」、「遺伝子改変細胞」、または「組換え細胞」とは、合成免疫受容体（ＳＩＲ）を発現するように修飾され、任意にキメラ抗原受容体を含んでいてもよい細胞を意味する。例えば、ＳＩＲを発現する遺伝子組換えＴリンパ球は、遺伝子組換え細胞である。

【０１０１】

「免疫疾患」と言う用語は、免疫系の機能不全によって特徴付けられる病気を意味する。自己免疫疾患は、正常な体の部分に対する異常な免疫応答によって生じる症状である。少なくとも８０タイプの自己免疫疾患が存在する。

【０１０２】

本明細書で使用される場合、「免疫エフェクター細胞」と言う用語は、免疫反応（例えば、免疫エフェクター応答の促進）に関係した細胞を意味する。免疫エフェクター細胞の例には、Ｔ細胞（例えば、α／βＴ細胞、γ／δＴ細胞）、Ｂ細胞、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、ナチュラルキラーＴ（ＮＫＴ）細胞、マスト細胞、骨髄由来ファゴサイトなどが含まれる。

【０１０３】

本明細書で使用される場合、「免疫エフェクター機能または免疫エフェクター応答」と言う用語は、標的細胞の免疫攻撃を向上または促進させる免疫エフェクター細胞などの機能または応答を意味する。例えば、免疫エフェクター機能または応答は、標的細胞の死滅、またはその成長または増殖を阻害するＴ細胞またはＮＫ細胞の特性を意味する。Ｔ細胞の場合、一次刺激および共刺激が、免疫エフェクター機能および応答の例である。

【０１０４】

本明細書で使用される場合、「細胞内シグナル伝達ドメイン」と言う用語は、分子の細胞内シグナル伝達部分を意味する。細胞内シグナル伝達ドメインは、ＴＣＲを含む細胞の免疫エフェクター機能を促進するシグナルを発生する。免疫エフェクター機能の例は、サイトカインの分泌を含む、細胞溶解活性およびヘルパー活性を含む。ＴＣＲα／β／γ／δ鎖は、自らの細胞内シグナル伝達ドメインは持たないが、シグナル伝達ドメインを有する他のＴＣＲ信号伝達複合体（例えば、ＣＤ３ｚ、ＣＤ３ｅ、ＣＤ３ｄ、およびＣＤ３ｇ）の鎖と関係することによりシグナルを伝達する。

【０１０５】

別の実施形態において、細胞内シグナル伝達ドメインは、主要細胞内シグナル伝達ドメインを有していてもよい。例示的な主要細胞内シグナル伝達ドメインは、一次刺激または抗原依存性刺激に責任を有する分子由来のドメインを含む。別の実施形態においては、細胞内シグナル伝達ドメインは共刺激細胞内ドメインを有していてもよい。例示的な共刺激細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激シグナルまたは抗原独立性刺激に責任を有する分子由来のドメインを含む。例えば、主要細胞内シグナル伝達ドメインはＣＤ３ｚの細胞質配列を有し、共刺激細胞内シグナル伝達ドメインは共受容体または共刺激分子（例えば、ＣＤ２８または４１ＢＢ）からの細胞質配列を有していてもよい。

【０１０６】

主要細胞内シグナル伝達ドメインは、免疫受容活性化チロシンモチーフ（ＩＴＡＭ）と

して知られるシグナル伝達モチーフを有していてもよい。主要細胞質シグナル伝達配列を有するＩＴＡＭの例には、限定されないが、ＣＤ３ζ、コモンＦｅＲγ（ＦＣＥＲＩＧ）、ＦｅγＲＩＩａ、ＦｅＲβ（ＦｅεＲ１ｂ）、ＣＤ３γ、ＣＤ３δ、ＣＤ３ε、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＤＡＰ１０、およびＤＡＰ１２由来の配列が含まれる。

【０１０７】

本明細書で使用される場合、「リンカー」（または「リンカードメイン」または「リンカー領域」）と言う用語は、本明細書記載のＳＩＲの２つ以上のドメインまたは領域を結合するオリゴペプチドまたはポリペプチドを意味する。リンカーの長さは１アミノ酸から５００アミノ酸の間の任意の数である。いくつかの実施形態おいて、「リンカー」は、切断可能または非切断可能である。他の特別な規定がない限り、本明細書で使用される「リンカー」と言う用語は非切断可能リンカーである。ＳＩＲの作製に使用できる例示的な非切断可能リンカーは、表６Ｄに提供される。上記非切断可能リンカーは、隣接したタンパク質の自由な相互動作を可能にする可撓性の残基から成っている。斯かる残基の例は、限定されないが、グリシンおよびセリンである。いくつかの実施形態においては、リンカーは非可撓性の残基を含む。非可撓性リンカーの例示的な実施形態には、ＥＡＡＡＫ（配列番号１８９３３）、Ｅ－ｃｏｉｌ（配列番号１８９３１）、Ｋ－ｃｏｉｌ（配列番号１８９３２）、またはＰＧ４ＳＰ（１８９２９）が含まれる。ＣＤ１９を標的としＦＭＣ６３抗体由来の抗原結合ドメインを含むＳＩＲは、抗原結合ドメインとＴＣＲ定常鎖との間に非可撓性リンカー（例えば、ＥＡＡＡＫ（配列番号１８９３３）、Ｅ－ｃｏｉｌ（配列番号１８９３１）、Ｋ－ｃｏｉｌ（配列番号１８９３２）、またはＰＧ４ＳＰ（１８９２９））を用いて構築した場合に、リンカーを含まないＳＩＲと比較して、標的抗原の結合親和性よりも約１．５倍以上高い親和性を示す。従って、いくつかの実施形態においては、非可撓性リンカー（例えば、ＥＡＡＡＫ（配列番号１８９３３）、Ｅ－ｃｏｉｌ（配列番号１８９３１）、Ｋ－ｃｏｉｌ（配列番号１８９３２）、またはＰＧ４ＳＰ（１８９２９））は、ＳＩＲを構築するための好ましいリンカーを示す。他の実施形態では、二重鎖ＳＩＲの抗原結合ドメインとＴＣＲ定常鎖を結合する２つのリンカーは、同じような長さを共有する。他の実施形態では、二重鎖ＳＩＲの抗原結合ドメインとＴＣＲ定常鎖を結合する２つのリンカーの長さは、せいぜい２０アミノ酸の違い、通常せいぜい１０アミノ酸の違い、好ましくはせいぜい５アミノ酸の違い、より好ましくはせいぜい２つのアミノ酸の違いである。いくつかの実施形態においては、二重鎖ＳＩＲの抗原結合ドメインとＴＣＲ定常鎖を結合する２つのリンカーは、同一または類似のアミノ酸組成を有する。同一組成の例示的リンカーは、ＰＧ４ＳＰ（配列番号１８９２２）およびＰＧ４ＳＰ－ｖ２（配列番号１８９２３）である。いくつかの実施形態においては、二重鎖ＳＩＲの抗原結合ドメインとＴＣＲ定常鎖を結合する２つのリンカーは、ＰＧ４ＳＰ（ＤＮＡ配列番号１８９２２、ＰＲＴ配列番号１８９２９）およびＰＧ４ＳＰ－ｖ２（ＤＮＡ配列番号１８９２３、ＰＲＴ配列番号１８９２９または１８９３０）である。いくつかの実施形態では、二重鎖ＳＩＲの抗原結合ドメインとＴＣＲ定常鎖を結合する２つのリンカーは、ＥＡＡＡＫ（配列番号１８９２６、ＰＲＴ配列番号１８９３３および１８９３４）およびＥＡＡＡＫ－ｖ２（ＤＮＡ配列番号１８９２７）である。いくつかの実施形態では、二重鎖ＳＩＲの抗原結合ドメインとＴＣＲ定常鎖を結合する２つのリンカーは、Ｅ－ｃｏｉｌ（ＤＮＡ配列番号１８９２４）およびＫ－ｃｏｉｌ（ＤＮＡ配列番号１８９２５）である。いくつかの実施形態では、リンカーはエピトープタグを有していてもよい。いくつかの実施形態では、エピトープタグは、ＭＹＣタグ、Ｖ５タグ、ＡｃＶ５タグ、ＳｔｒｅｐｔａｇＩＩ、ＦＬＡＧタグ、またはＨＡの群から選択される。いくつかの実施形態では、非切断可能リンカーの長さは、２つの隣接したドメインが立体的に互いに干渉し合わないようにするのに十分な長さである。本開示の１つの実施形態では、ＳＩＲの抗原結合ドメインとＴＣＲ定常鎖との間に位置するリンカー（例えば、ＭｙｃタグまたはＶ５タグ）のカルボキシ末端に、３つのアミノ酸残基（Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ）が加えられている。特定の実施形態では、リンカーは、制限酵素部位などの追加の配列を有していてもよい。いくつかの例示的リンカーの核酸配列は配列番号７０１から配列番号７２５に提供され、いくつかの例示的

リンカーのアミノ酸配列は配列番号２９８１から配列番号３００３に提供される。
【０１０８】
本明細書で使用される場合、「可撓性ポリペプチドリンカー」と言う用語は、ポリペプチド鎖（例えば、可変重鎖および可変軽鎖領域）をリンクするのに、単独使用または併用されるアミノ酸（グリシンおよび／またはセリン残基）から成るペプチドを意味する。１つの実施形態では、可撓性ポリペプチドリンカーはＧｌｙ／Ｓｅｒリンカーであり、アミノ酸配列（Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ）$_{n}$（この場合、ｎは１以上の正の整数である）を有す。例えば、ｎ＝１、ｎ＝２、ｎ＝３、ｎ＝４、ｎ＝５、ｎ＝６、ｎ＝７、ｎ＝８、ｎ＝９、およびｎ＝１０である。１つの実施形態では、可撓性ポリペプチドリンカーは、限定されないが、（Ｇｌｙ$_{4}$Ｓｅｒ）$_{4}$または（Ｇｌｙ$_{4}$Ｓｅｒ）$_{3}$（配列番号２５００）である。別の実施形態では、リンカーは（Ｇｌｙ$_{2}$Ｓｅｒ）、（ＧｌｙＳｅｒ）、または（Ｇｌｙ$_{3}$Ｓｅｒ）（配列番号２５０１および２５０２）の複数の反復配列を含む。本開示の範囲には、ＷＯ２０１２／１３８４７５記載のリンカー（参照として本明細書に援用される）も含まれる。
【０１０９】
切断可能リンカーの例には、限定されないが、２Ａリンカー（例えばＴ２Ａ）、ピコルナウイルス２Ａ様リンカー、ブタのテスコウイルスのＣＨＹＳＥＬ配列（Ｐ２Ａ）、Ｔｈｏｓｅａ　ａｓｉｇｎａウイルス（Ｔ２Ａ）、２Ａ様リンカーまたはその機能的等価物、およびそれらの組み合わせが含まれる。いくつかの実施形態では、リンカー配列は、２Ａグリシンと２Ｂプロリンとの間の切断をもたらすモチーフを有していてもよい（例えば、Ｔ２Ａ配列、配列番号３０６１、Ｃ末端Ｇｌｙ－Ｐｒｏを参照）。いくつかの例示的切断可能リンカーの核酸配列は、配列番号７８０から配列番号７８５に提供され、いくつかの例示的リンカーのアミノ酸配列は配列番号３０６０から配列番号３０６４に提供される。本明細書で使用可能な他の切断可能リンカーは当業者が容易に想到し得る。
【０１１０】
「レンチウイルス」と言う用語は、レトロウイルス科の属を意味する。レンチウイルスは、非分裂細胞を感染させることができ、大量の遺伝情報を宿主細胞のＤＮＡに送達できるので、レトロウイルスの中でもユニークであり、遺伝子運搬ベクターとして最も有効な方法の１つである。ＨＩＶ、ＳＩＶ、およびＦＩＶは全てレンチウイルスの例である。
【０１１１】
「レンチウイルスベクター」と言う用語は、特にＭｉｌｏｎｅら、Ｍｏｌ．　Ｔｈｅｒ．１７（８）：１４５３－１４６４（２００９）に提供されるような自殺メカニズムレンチウイルスベクターを含む、レンチウイルスゲノムの少なくとも一部由来のベクターを意味する。臨床で使用可能なレンチウイルスベクターの他の例には、限定されないが、例えば、Ｏｘｆｏｒｄ　ＢｉｏＭｅｄｉｃａのＬＥＮＴＩＶＥＣＴＯＲ（登録）遺伝子運搬技術、ＬｅｎｔｉｇｅｎのＬＥＮＴＩＭＡＸ（登録商標）ベクターシステムなどがある。レンチウイルスベクターの非臨床タイプも利用可能であり、当業者には周知であろう。レンチウイルスベクターの他の例は、ｐＬＥＮＴＩ－ＥＦ１α（配列番号８７０）およびｐＬＥＮＴＩ－ＥＦ１α－ＤＷＰＲＥ（配列番号８７１）である。
【０１１２】
本明細書で使用される場合、「哺乳動物」とは、哺乳綱の任意のメンバー、例えば、限定されないが、ヒト、およびチンパンジー、他の類人猿、サル種；牛、羊、豚、山羊、馬などの農場動物；犬や猫などの家畜；マウスやラットなどのげっ歯類、モルモットなどを含む実験用動物などである。この用語は特定の年齢や性別を意味しない。従って、大人の被験者、新生児、並びに胎児は、男性女性の区別なく、この用語の範囲に含まれる。
【０１１３】
本明細書で使用される場合、「非天然のＴＣＲ抗原結合ドメイン」とは、自然に存在するＴＣＲに対して、キメラおよび非天然のＴＣＲ定常鎖に作動可能にリンクされた結合ドメインを意味する。言い換えると、非天然のＴＣＲ抗原結合ドメインは、ＴＣＲに作動可能にリンクさせるため、組換え分子生物学技術を用いて「改変」されており、抗原結合ド

メインは、自然に存在するＴＣＲとは異なる分子から得られるか、または誘導される。自然のＴＣＲとは異なる抗原結合ドメインには、抗原ｖＨおよびｖＬ断片、ヒト化抗体断片、キメラ抗体断片、受容体リガンドなどが含まれる。

【０１１４】

「作動可能なリンク」と言う用語は、第一構成要素と第二構成要素との間の機能的な結合または関連を意味し、その場合、各構成要素は機能的である。例えば、作動可能にリンクには、調節配列と異種核酸配列との間の関連が含まれ、後者が発現する。例えば、第一核酸配列が第二核酸配列と機能的な関係に置かれた場合、第一核酸配列は第二核酸配列と作動可能にリンクされている。作動可能にリンクされた２つのポリペプチドにおいて、第一ポリペプチドは任意のリンクから独立したやり方で機能し、第二のポリペプチドはまるで両者にリンクが無いように機能する。

【０１１５】

２つ以上の核酸またはポリペプチド配列における「％同一」とは、同じ２つ以上の配列について言及する。以下の配列比較アルゴリズムの１つを用いて、または手動アラインメント、および目視検査によって測定される比較ウインドまたは指定領域に関して、最大対応が比較および調整された際に、２つの配列が同じアミノ酸残基およびヌクレオチドの特定の百分率を有する場合は、２つの配列は「実質的に同一」である（例えば、特定の領域、不特定の領域、配列全体に関して、６０％同一、任意に、７０％、７１％、７２％、７３％、７４％、７５％、７６％、７７％、７８％、７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％同一）。任意に、少なくとも約５０のヌクレオチド（または１０アミノ酸）の長さの領域に関して、好ましくは１００～５００または１０００以上のヌクレオチド（または２０、５０、２００またはそれ以上のアミノ酸）の長さに関して同一性が存在する。

【０１１６】

配列比較の場合、一般的に、１つの配列は参照配列として機能し、それに対して試験配列が比較される。配列比較アルゴリズムを使用する場合、試験配列および参照配列がコンピューターに入力され、必要ならばその後の座標が指定され、配列アルゴリズムプログラムパラメーターが指定される。デフォルトプログラムパラメーターが使用されてもよいし、あるいは代替パラメーターが指定されてもよい。次に、配列比較アルゴリズムは、プログラムパラメーターに基づいて、参照配列に対する試験配列の配列同一％を計算する。比較のための配列アラインメントの方法は、当業界では周知である。比較のための最適配列アラインメントは、例えば、Ｓｍｉｔｈ ａｎｄ Ｗａｔｅｒｍａｎ，（１９７０）Ａｄｖ．Ａｐｐｌ．Ｍａｔｈ．２：４８２ｃのローカルホモロジーアルゴリズム、Ｎｅｅｄｌｅｍａｎ ａｎｄ Ｗｕｎｓｃｈ，（１９７０）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｉ．４８：４４３のホモロジーアラインメントアルゴリズム、Ｐｅａｒｓｏｎ ａｎｄ Ｌｉｐｍａｎ，（１９８８）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８５：２４４４の類似探索手法、斯かるアルゴリズムのコンピューター実施（Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｓｏｆｔｗａｒｅ ＰａｃｋａｇｅのＧＡＰ，ＢＥＳＴＦＩＴ，ＦＡＳＴＡ，ａｎｄ ＴＦＡＳＴＡ，Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｃｏｍｐｕｔｅｒ Ｇｒｏｕｐ，５７５ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｄｒ．，Ｍａｄｉｓｏｎ，ＷＩ）、または手動アラインメント、および目視（例えば、Ｂｒｅｎｔら、（２００３）Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙを参照）によって実施し得る。

【０１１７】

配列同一％を決定するのに使用できるアルゴリズムの２つの例は、ＢＬＡＳＴおよびＢＬＡＳＴ２．０アルゴリズムであり、それぞれＡｔｓｃｈｕｌら、（１９７７）Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２５：３３８９－３４０２、およびＡｔｓｃｈｕｌら、（１９９０）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｉ．２１５：４０３－４１０に記載されている。ＢＬＡＳＴ解析を実行するソフトウェアは、米国国立バイオテクノロジー情報センター（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｅｎｅｒ ｆｏｒ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ）

を通して公的に入手可能である。
【０１１８】
２つのアミノ酸配列間の同一％は、ＡＬＩＧＮプログラム（バージョン２．０）に組み込まれているＥ．Ｍｅｙｅｒｓ ａｎｄ Ｗ．Ｍｉｌｌｅｒ，（１９８８）Ｃｏｍｐｕｔ．Ａｐｐｌ．Ｂｉｏｓｃｉ．４：１１－１７のアルゴリズムを用いて、ＰＡＭ１２０ ｗｅｉｇｈｔ ｒｅｓｉｄｕｅ ｔａｂｌｅ、１２のギャップ長ペナルティ、および４のギャップペナルティを用いることにより決定されてもよい。加えて、２つのアミノ酸配列間の同一％は、ＧＣＧソフトウェアパッケージ（ｗｗｗ.ｇｃｇ．ｃｏｍで入手可能）のＧＡＰプログラムに組み込まれているＮｅｅｄｌｅｍａｎ ａｎｄ Ｗｕｎｓｃｈ（１９７０）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｉ．４８：４４４－４５３を用いて、Ｂｌｏｓｓｏｍ６２マトリックスまたはＰ ＡＭ２５０マトリックス、１６、１４、１２、１０、８、６、または４のギャップウェイト、および１、２、３、４、５、または６のレングスウェイトを用いることにより決定されてもよい。
【０１１９】
「ポリヌクレオチド」、「核酸」、または「組換え核酸」と言う用語は、デオキシリボ核酸（ＤＮＡ）および、適切な場合、リボ核酸（ＲＮＡ）などのヌクレオチドの重合体を意味する。
【０１２０】
本明細書で使用される場合、「タンパク質」または「ポリペプチド」は同意語であるが、ペプチド結合と呼ばれる化学結合によってリンクされたアミノ酸と呼ばれる化学構造ブロックの１つ以上の鎖を有する。
【０１２１】
「レトロウイルスベクター」と言う用語は、レトロウイルスゲノムの少なくとも一部由来のベクターを意味する。レトロウイルスベクターの例には、ＡｄｄｇｅｎｅまたはＣｌｏｎｔｅｃｈから入手可能なＭＳＣＶｎｅｏ、ＭＳＣＶ－ｐａｃ（またはＭＳＣＶ－ｐｕｒｏ）、ＭＳＣＶ－ｈｙｇｒｏが挙げられる。レトロウイルスベクターの他の例は、ＭＳＣＶ－Ｂｇｌ２－ＡｖｒＩＩ－Ｂａｍ－ＥｃｏＲ１－Ｘｈｏ－ＢｓｔＢ１－Ｍｌｕ－Ｓａｌ－ＣｌａＩ．Ｉ０３（配列番号８７２）である。
【０１２２】
「Ｓｌｅｅｐｉｎｇ Ｂｅａｕｔｙトランスポゾン」または「Ｓｌｅｅｐｉｎｇ Ｂｅａｕｔｙトランスポゾンベクター」は、Ｓｌｅｅｐｉｎｇ Ｂｅａｕｔｙトランスポゾンゲノムの少なくとも一部由来のベクターを意味する。Ｓｌｅｅｐｉｎｇ Ｂｅａｕｔｙトランスポゾンベクターの一例は、ｐＳＢｂｉ－Ｐｕｒ（配列番号８７４）である。ＳＩＲをコードするＳｌｅｅｐｉｎｇ Ｂｅａｕｔｙトランスポゾンベクターの他の例は、配列番号８７５および配列番号８７６に提供される。
【０１２３】
「ｓｃＦｖ」と言う用語は、軽鎖の可変領域を含む少なくとも１つの抗体断片と、重鎖の可変領域を含む少なくとも１つの抗体断片とを有する融合タンパク質を意味し、軽鎖および重鎖可変領域は、例えば合成リンカー（例えば、短い可撓性ポリペプチドリンカー）によって隣接してリンクされており、単鎖のポリペプチドとして発現可能である（この場合、ｓｃＦｖは元の無処理抗体の特異性を保持している）。本明細書で使用される場合、特別な規定がない限り、ｓｃＦｖは、例えばポリペプチドのＮ末端およびＣ末端に対してｖＬおよびｖＨ可変領域をいずれの順番で有していてもよい。ｓｃＦｖはｖＬ－Ｌｉｎｋｅｒ－ｖＨを有していてもよいし、ｖＨ－Ｌｉｎｋｅｒ－ｖＬを有していてもよい。本発明においては、ｓｃＦｖは、ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ｖＨとして記載されてもよい。例えば、ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＦＭＣ６３－ｖＨは、ＧｌｙおよびＳｅｒ残基から成るリンカーを通してリンクされたＦＭＣ６３モノクローナル抗体のｖＬおよびｖＨ断片を含むｓｃＦｖを意味する。例示的Ｇｌｙ－Ｓｅｒリンカーのアミノ酸配列は配列番号２５００に提供される。あるいは、ｓｃＦｖは（ｖＬ＋ｖＨ）とも記載される。例えば、ＦＭＣ６－（ｖＬ＋ｖＨ）は、リンカーを通してリンク

されたＦＭＣ６３抗体のｖＬおよびｖＨ断片を含むｓｃＦｖを意味し、この場合、ｖＬ断片はＮ末端に位置している。

【０１２４】

「信号伝達ドメイン」と言う用語は、細胞内で情報を伝達するタンパク質の機能領域を意味しており、第二メッセンジャーを発生させることにより、あるいは斯かるメッセンジャーへ応答してエフェクターとして機能することにより、画定されたシグナル伝達経路を通して細胞活動を調整する。

【０１２５】

「合成免疫受容体」または「ＳＩＲ」とは、一組のポリペプチド（いくつかの実施形態では通常２つ）を意味しており、エフェクター細胞で発現した場合、当該細胞に、標的細胞（通常、癌細胞）への特異性並びに細胞内シグナルの発生を提供する。典型的な実施形態において、ＳＩＲは、本明細書記載のような抗原に結合する１つ以上の抗原結合ドメイン（例えば、抗体または抗体断片、リガンド、または受容体）を有しており、任意のリンカーを通して１つ以上のＴ細胞受容体定常鎖に結合している。いくつかの実施形態では、その一組のポリペプチドが互いに隣接して存在する。いくつかの実施形態では、ＳＩＲは、２つ以上のポリペプチドの２つ以上の組を有する。ＳＩＲの各組のポリペプチドは互いに隣接している（機能性ポリペプチド単位１）が、もう一つの組（機能性ポリペプチド単位２）のポリペプチドとは隣接していない。いくつかの態様においては、ＳＩＲ　Ｔ細胞受容体定常鎖（または領域）は、ヒトＴ細胞受容体α（ＴＣＲアルファ、ＴＣＲα、ｈＴＣＲアルファ、ｈＴＣＲα、またはＣα）、ヒトＴ細胞受容体β１（ＴＣＲベータ１、ＴＣＲβ１、ＴＣＲｂ１、ｈＴＣＲベータ１、ｈＴＣＲβ１、ｈＴＣＲｂ１、またはＣβ１）、ヒトＴ細胞受容体β２（ＴＣＲベータ２、ＴＣＲβ２、ＴＣＲｂ２、ｈＴＣＲベータ２、ｈＴＣＲβ２、ｈＴＣＲｂ２、またはＣβ２；ＴＣＲベータ、ＴＣＲβ、ＴＣＲｂ、またはＣβとも呼ばれる）、ヒト前Ｔ細胞受容体アルファ（前ＴＣＲアルファ、前ＴＣＲα、前ＴＣＲａ、または前Ｃα）、ヒトＴ細胞受容体ガンマ（ＴＣＲガンマ、ＴＣＲγ、ＴＣＲｇ、ｈＴＣＲガンマ、ｈＴＣＲγ、ｈＴＣＲｇ、ｈＴＣＲγ１、ｈＴＣＲガンマ、またはＣγ）、およびヒトＴ細胞受容体デルタ（ＴＣＲデルタ、ＴＣＲｄ、ＴＣＲδ、ｈＴＣＲデルタ、ｈＴＣＲｄ、ｈＴＣＲδ、またはＣδ）の定常鎖から選択される。いくつかの実施形態では、ＳＩＲのＴＣＲ定常鎖は、野生型ヌクレオチド配列でコードされるが、他の態様では、ＳＩＲのＴＣＲ定常鎖は、野生型ではないヌクレオチド配列でコードされる。いくつかの実施形態では、ＳＩＲのＴＣＲ定常鎖はコドン最適化配列でコードされている。いくつかの実施形態では、ＳＩＲのＴＣＲ定常鎖は、野生型ポリペプチド配列をコードするが、他の実施形態では、ＳＩＲのＴＣＲ定常鎖は、１つ以上の変異を有するポリペプチドでコードされる。いくつかの実施形態では、ＳＩＲのＴＣＲ定常鎖は、１つ以上の変異を有するコドン最適化配列でコードされる。本明細書に記載されるような特定の腫瘍マーカー「Ｘ」を標的にする抗原結合ドメイン（例えば、ｓｃＦｖまたはｖＨＨ）を有するＳＩＲは、Ｘ－ＳＩＲまたはＸＳＩＲとも呼ばれる。例えば、ＣＤ１９を標的にする抗原結合領域を有するＳＩＲは、ＣＤ１９－ＳＩＲまたはＣＤ１９ＳＩＲと呼ばれる。ＳＩＲのＴＣＲ定常鎖／ドメインは、ＳＩＲが最終的に使用される種と同じ種由来であってもよい。例えば、ヒトに使用される場合、ＳＩＲのＴＣＲ定常鎖は、ヒトＴＣＲ定常鎖由来、またはヒトＴＣＲ定常鎖から構成されるのが有利である。しかし、いくつかの例では、ＴＣＲ定常鎖は、ＳＩＲが最終的に使用される種と同じ種由来であるが、ＴＣＲ定常鎖の発現を向上させるアミノ酸置換体を有するように修飾されるのが有利である。例えば、ヒトに使用される場合、ＳＩＲのＴＣＲ定常鎖は、ヒトＴＣＲ定常鎖由来、またはヒトＴＣＲ定常鎖から構成されているが、特定のアミノ酸がマウスのＴＣＲ定常鎖の対応するアミノ酸によって置き換えられているのが有利である。斯かるマウス化ＴＣＲ定常鎖は、ＳＩＲの発現を増大させる。例示的なマウス化ＴＣＲ定常鎖のアミノ酸配列は、配列番号３０１７、配列番号３０３３～３０３９である（表１～３も参照）。ＳＩＲまたはその機能部分は、アミノ末端および／またはカルボキシ末端に追加のアミノ酸を含んでもよく、斯かる追加のアミノ酸は、ＴＣＲまたはＳＩＲを構成する抗原結合ドメインのアミノ酸配

列には見出されない。追加のアミノ酸は、ＳＩＲまたは機能部分の生物学的機能（例えば、標的細胞の認識、癌の検出、癌の治療または防止など）に干渉しないのが望ましい。追加のアミノ酸が、親ＳＩＲの生物活性と比較して、生物活性を向上させるのが更に望ましい。

【０１２６】

「刺激」と言う用語は、刺激分子（例えば、ＴＣＲ／ＣＤ３複合体またはＳＩＲ）をその同種リガンド（またはＳＩＲの場合、標的抗原）と結合させることにより誘発される一次応答を意味しており、それにより、限定されないが、ＴＣＲ／ＣＤ３を通してシグナル伝達などのシグナル伝達事象を仲介する。刺激は、特定の分子の改変された発現を仲介してもよい。

【０１２７】

「刺激分子」と言う用語は、免疫細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞、Ｂ細胞）によって発現される分子であり、免疫細胞シグナル伝達経路の少なくとも特定の面において、免疫細胞の活性化を刺激的方法で調整する細胞質シグナル伝達配列を提供する。１つの態様において、シグナルは、例えば、ＴＣＲ／ＣＤ３複合体とペプチド満載のＭＨＣ分子との結合により開始される一次シグナルであり、それを通して、限定されないが、増殖、活性化、分化などのＴ細胞応答を仲介する。刺激的に行われる細胞質シグナル伝達配列（「主要シグナル伝達ドメイン」とも呼ばれる）は、免疫受容活性化チロシンモチーフ（ＩＴＡＭ）として知られるシグナル伝達モチーフを有していてもよい。細胞質シグナル伝達配列を有するＩＴＡＭの例には、限定されないが、ＣＤ３ζ、コモンＦｅＲγ（ＦＣＥＲＩＧ）、ＦｅγＲＩＩａ、ＦｅＲβ（ＦｅεＲｉｂ）、ＣＤγ、ＣＤ３δ、ＣＤ３ε、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＤＡＰ１０、およびＤＡＰ１２由来の配列が含まれる。

【０１２８】

「被験者」と言う用語には、免疫応答を引き出すことのできる有機体（例えば、家畜またはヒト）が含まれる。

【０１２９】

本明細書で使用される場合、「Ｔ細胞」および「Ｔリンパ球」と言う用語は同意語である。その例としては、限定されないが、ナイーブＴ細胞（「リンパ球前駆体」）、セントラルメモリーＴ細胞、エフェクターメモリーＴ細胞、ステムメモリーＴ細胞（Ｔｓｃｍ）、ｉＰＳＣ由来Ｔ細胞、合成Ｔ細胞、またはそれらの組み合わせが含まれる。

【０１３０】

「治療効果」と言う用語は、種々の手段、例えば、限定されないが、腫瘍体積の減少、癌細胞の数の減少、転移の数の減少、寿命の延長、癌細胞の増殖低下、癌細胞生存率の低下、感染病原体の力価の減少、感染病原体のコロニー数の減少、癌症状に関連する種々の生理学的症状の改善などによって証明される生物学的効果を意味する。「治療効果」は、病気の発生の予防、または病気の再発予防における、ペプチド、ポリヌクレオチド、細胞、および抗体の能力によっても証明できる。

【０１３１】

「トランスファーベクター」と言う用語は、単離された核酸を含み、単離された核酸を細胞の内部へ運搬するのに使用可能な物質の組成物を意味する。直線状ポリヌクレオチド、イオン性化合物または両親媒性化合物、プラスミド、ウイルスなどを含む種々のベクターが当業界で知られている。従って、「トランスファーベクター」と言う用語は、自動的に複製するプラスミドまたはウイルスを含む。この用語には、更に、ポリリジン化合物、リポソームなど、細胞への核酸の移入を促進する非プラスミドおよび非ウイルス化合物も含まれる。ウイルス移入ベクターの例には、限定されないが、アデノウイルスベクター、アデノ関連ウイルスベクター、レトロウイルスベクター、レンチウイルスベクターなどが含まれる。

【０１３２】

本明細書で使用される場合、「治療」および「治療する」とは、治療および予防的手段の両方を意味し、その目的は、標的病気の症状を予防または減少させること、病気の症状

を予防すること、有益な結果を追求または取得すること、あるいは例え治療が結果的に成功しなくても症状が悪化する可能性を低くすることである。治療を必要とする対象は、既に症状を訴えている対象、その症状が出る傾向にある対象、または症状を予防したい対象である。

【０１３３】

本明細書で使用される場合、「腫瘍」は、悪性または良性に関係なく、全ての新生細胞の成長および増殖、全ての前癌細胞および組織、並びに癌細胞および組織を意味する。

【０１３４】

「ゼータ」、あるいは「ゼータ鎖」、「ＣＤ３ゼータ」、または「ＴＣＲゼータ」と言う用語は、ＧｅｎＢａｎｋ　Ａｃｃ番号ＢＡＧ３６６６４．１、または非ヒト種、例えばマウス、げっ歯類、サル、類人猿などからの同等の残基として提供されるタンパク質と定義される。「ゼータ刺激ドメイン」、あるいは「ＣＤ３ゼータ刺激ドメイン」、または「ＴＣＲゼータ刺激ドメイン」は、Ｔ細胞活性化に必要な最初のシグナルを機能的に伝達するの十分な、ゼータ鎖の細胞質ドメインからのアミノ酸残基、またはその機能的誘導体として定義される。１つの態様において、ゼータの細胞質ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ　Ａｃｃ番号ＢＡＧ３６６６４．１の残基５２～１６４、または機能的オルソログである非ヒト種、例えばマウス、げっ歯類、サル、類人猿などからの同等の残基を有する。１つの態様において、「ゼータ刺激ドメイン」または「ＣＤ３ゼータ刺激ドメイン」は、配列番号１８として提供される配列である。１つの態様において、「ゼータ刺激ドメイン」または「ＣＤ３ゼータ刺激ドメイン」は、配列番号２０として提供される配列である。

【０１３５】

本明細書で使用される場合、本開示のＳＩＲの各鎖は、一般的な構造として、シグナルペプチド－（結合ドメイン）－（任意のリンカー）－（Ｔ細胞受容体定常領域）－（任意のアクセサリーモジュール）を有する。ＳＩＲ　Ｔ細胞受容体定常領域は、Ｔ細胞受容体定常鎖とＣＤ３シグナル伝達鎖（任意の共刺激ドメインを有する）との融合から構成されてもよい。例示的なＴＣＲβ定常鎖とＣＤ３ｚの融合タンパク質は、配列番号１２４０１～１２４０７に提供される。例示的なＴＣＲβ定常鎖とＣＤ３ｚの融合タンパク質（追加の共刺激ドメインを有する）は、配列番号１２４０８～１２４０９に提供される。例示的なＴＣＲα定常鎖とＣＤ３ｚの融合タンパク質は、配列番号１２４２２～１２４２６に提供される。例示的なＴＣＲα定常鎖とＣＤ３ｚの融合タンパク質（追加の共刺激ドメインを有する）は、配列番号１２４２７～１２４２８に提供される。以下は、本開示のＳＩＲの各「ドメイン」または「セクション」を記述する。種々のＴＣＲを組み替えたり、他の結合ドメインと組み合わせたりできることは、当業者には理解されるであろう。

【０１３６】

本開示は、本開示のＳＩＲ、ＳＩＲポリペプチド、発現コンストラクト、ＳＩＲまたは本開示のコンストラクトを含む遺伝子組換え細胞、並びに斯かるポリペプチド、ポリヌクレオチド、および細胞の作製および使用方法を提供する。

【０１３７】

本開示は、合成抗原受容体（ＳＩＲ）をコードする単離核酸分子を提供する。ＳＩＲは、本明細書記載の抗原に結合する１つ以上の抗原結合ドメイン（例えば、抗体または抗体断片、自己抗原、リガンド、または受容体）を有し、１つ以上のＴ細胞受容体定常鎖に結合されている。

【０１３８】

いくつかの実施形態において、ＳＩＲは、単一のＴ細胞受容体定常鎖に結合した単一の抗原結合ドメインを有していてもよい、または斯かるドメインで構成されていてもよい。いくつかの実施形態において、ＳＩＲは、リンカーを通して結合され、引いては単一のＴ細胞受容体定常鎖（例えば、配列番号１１６９、配列番号１１８２、配列番号１０４９７～１０５０８および１０５２４～１０５３８）に結合されている、２つ以上の抗原結合断片（例えば、ｖＬおよびｖＨ断片または２つのｖＨＨ断片）を有していてもよい、または斯かる断片で構成されていてもよい。別の実施形態では、ＳＩＲは、各々フレーム単位で

別々のＴ細胞受容体定常鎖（配列番号１２００）に結合する２つの抗原結合ドメインを有していてもよい、または斯かるドメインで構成されていてもよい。例えば、抗原結合ドメイン１はＴＣＲα（Ｃα）の定常鎖に結合して機能単位１を構成し、抗原結合ドメイン２はＴ細胞受容体βＴＣＲβ（Ｃβ）の定常鎖に結合して「機能単位２」を構成する。斯かるＳＩＲの２つの機能単位は同じ細胞で共発現し、機能的に活性化される。いくつかの実施形態において、ＳＩＲの２つの機能単位は単一のベクターを用いて共発現され、他の実施形態においては、２つの機能単位は異なるベクターを用いて同じ細胞内で共発現される。いくつかの実施形態において、ＳＩＲの２つの機能単位は、両方の機能単位をコードする単一のｍＲＮＡ配列のトランスフェクションにより共発現され、他の実施形態では、それぞれ１つの機能単位をコードする２つの異なるｍＲＮＡ配列のトランスフェクションにより共発現される。

【０１３９】

更に別の実施形態において、ＳＩＲは、１つのＴ細胞受容体定常鎖（機能単位１）に結合した抗原結合ドメインを有する、またはそのドメインで構成されるが、第二のＴ細胞受容体定常鎖（例えば、配列番号１６２０）と共発現される。斯かるＳＩＲにおける第二のＴ細胞受容体定常鎖の目的は、機能単位１（例えば、Ｔ細胞受容体定常鎖に結合した抗原結合ドメイン１）の細胞表面発現を促進することである。第二Ｔ細胞受容体定常鎖は、それ自体で発現してもよいし、エピトープタグ（例えば、ＭＹＣ、Ｖ５、ＡｃＶ５、Ｇ４Ｓｘ２、ＳｔｒｅｐＴａｇＩＩなど）を有する融合タンパク質として発現されてもよいし、あるいは機能単位１のアセンブリおよび機能に干渉しない任意の無関係なタンパク質断片（例えば、ｖＬまたはｖＨ断片）を有する融合タンパク質として発現されてもよい。例えば、ＳＩＲは、Ｃαに結合した抗体結合ドメイン１と、空の（すなわち抗原結合ドメインの欠如した）Ｃβ（例えば配列番号１６２０）とを有していてもよいし、それらから構成されていてもよい。斯かるＳＩＲの２つの機能単位は同じ細胞で共発現され、機能的に活性化される。いくつかの実施形態では、ＳＩＲの２つの機能単位は、単一のベクターを用いて共発現され、他の実施形態では、２つの機能単位は異なるベクターを用いて同じ細胞内で共発現される。いくつかの実施形態では、ＳＩＲの２つの機能単位は、両方の機能単位をコードする単一のｍＲＮＡ配列のトランスフェクションにより共発現され、他の実施形態では、それぞれ１つの機能単位をコードする２つの異なるｍＲＮＡ配列のトランスフェクションにより共発現される。

【０１４０】

本明細書記載のＳＩＲは、単一のポリヌクレオチド鎖でコードされ、単一のポリペプチド鎖に翻訳され、その後異なるタンパク質に切断される。ＳＩＲをコードする核酸は、１つ以上のリーダー配列（シグナルペプチドとしても知られる）を有していてもよい。１つの実施形態では、ＳＩＲの各機能単位（例えば、Ｔ細胞受容体定常鎖に結合した抗原結合ドメイン＋フーリンＳＧＳＧ切断可能リンカー、またはＴ細胞受容体定常鎖＋フーリンＳＧＳＧ切断可能リンカー）の前には、Ｉ型膜貫通タンパク質として細胞表面へＳＩＲを導くリーダー配列が置かれてもよい。１つの実施形態では、ＳＩＲの抗体結合ドメインは細胞外に面している。いくつかの実施形態では、リーダー配列は、配列番号１～９の任意の核酸配列と、配列番号２３００から配列番号２３０２のアミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、制限酵素部位を含む短い核酸配列（３～９核酸）が、ＳＩＲの異なるサブユニット（例えば、ＳＩＲのシグナル配列と抗原結合ドメインとの間、または抗原結合（ドメイン）とＴＣＲ鎖との間）に置かれる。

【０１４１】

合成免疫受容体（ＳＩＲ）は、異なるＴＣＲ定常鎖と共に作製されてもよい。ＴＣＲ定常鎖はその野生型配列でコードしてもよいし、非野生型配列でコードしてもよいし、コドン最適化配列でコードしてもよい。加えて、ＴＣＲ定常鎖は、細胞表面発現および／または相互の対形成を向上させるため、並びに内因性ＴＣＲ鎖との対形成を減少させるため、特定の変異（例えば、表２または３記載の１つ以上の変異、および表１の１つ以上の変異を有するＴＣＲα定常鎖）を有していてもよい。ＳＩＲのＴＣＲドメインの変異は、結合

親和性および／または標的または細胞へのＳＩＲの発現をそれぞれ修飾する。例えば、本開示は、特定の抗原標的に対する種々のＳＩＲ母集団を想定しており、斯かる母集団は、対形成または発現および／または結合ドメインとＴＣＲドメインとの間のリンカーの使用を促進させるため、核酸配列コドン最適化および／またはＴＣＲ鎖の変異に基づいて、設計およびスクリーニングできる。いくつかの実施形態において、プールのＳＩＲを発現させる免疫エフェクター細胞は、抗原結合親和性、細胞表面発現、細胞シグナル伝達、ＮＦＡＴレポーター活性、細胞毒性、サイトカイン分泌、増殖、インビボ持続性、枯渇マーカーの発現、およびインビボ活性の群から選択される特性の１つ以上に関して、同じ結合ドメイン（例えば、試験ＳＩＲの場合と同じｓｃＦｖ由来の結合ドメイン）を含むプールの別のＳＩＲを発現する同等の免疫エフェクター細胞と比較すると、同様な条件下でアッセイを行った場合、２倍超、５倍超、１０倍超、更には１００倍超の違いを示している。本開示は、Ｘ－ＳＩＲ分子（Ｘは抗原結合ドメイン）のライブラリを想定しているので、ライブラリまたは「プール」は、多様な結合親和性、発現レベル、および機能的特徴（例えば、細胞毒性、サイトカイン生産、および長期的持続性）をＳＩＲに提供する。いくつかの実施形態において、プールのＳＩＲは、抗原結合親和性、細胞表面発現、細胞毒性、サイトカイン分泌、Ｔ細胞増殖、Ｔ細胞の持続性、Ｔ細胞の枯渇、および免疫エフェクター細胞で発現させた場合のインビボ活性の群から選択された特性の１つ以上に関して、同じ結合ドメイン（例えば、試験ＳＩＲの場合と同じｓｃＦｖ由来の結合ドメイン）を含むプールの別のＳＩＲと比較すると、同様な条件下でアッセイを行った場合、２倍超、好ましくは５倍超、更に好ましくは１０倍超、更に好ましくは１００倍超の違いを示している。次世代シーケンシングまたは当業界で周知の他の技術による識別が可能となるように、プールの異なるＳＩＲには異なるバーコードを付してもよい。例示的なバーコードは、配列番号８６４～８６９によって提供される。バーコードは、ＳＩＲの発現に干渉しないように、ＳＩＲをコードするベクターの便利な場所に挿入してもよい。例示的実施形態において、バーコードは、ＳＩＲの停止コドンのすぐ下流に挿入される。当業者は、本明細書記載のアッセイの任意の１つ以上を用いて、望ましい結合親和性、発現レベル、または機能特性を有するＸ－ＳＩＲを、斯かるプールをスクリーニングすることにより特定できる。異なるＳＩＲまたは異なるＳＩＲのプールが、異なる病気および病状に適しているかも知れないし、それらを組み合わせて、多様な免疫応答およびポリクローナルな免疫応答を提供することもできる。従って、標的への親和性の高いＳＩＲを発現するＴ細胞は、短期的には腫瘍を死滅させるにはより効果的であるかもしれないが、斯かる細胞は迅速に枯渇し、および／またはインビボでの持続性が短いかもしれない。高親和性のＳＩＲを発現する斯かるＴ細胞は、（腫瘍細胞を短期間に死滅させるには効果的ではないかもしれないが、迅速に枯渇することはない、および／またはインビボでより長期間持続できる）低親和性のＳＩＲを発現するＴ細胞と組み合わせてもよい。本開示のＳＩＲは、ＳＩＲの異なるプールを含めて、他の遺伝子組換えＴ細胞（ＣＡＲ－Ｔ細胞など）と組み合わせることにより、多様な免疫応答を生成してもよい。従って、本開示はＸ－ＳＩＲのライブラリを提供する。

【０１４２】

本明細書に記載されるように、ＳＩＲは、１つ以上のＴ細胞受容体（ＴＣＲ）定常鎖領域に作動可能にリンクする１つ以上の抗原結合ドメインを有している。本開示のＳＩＲは、ヒトβ１鎖定常領域（Ｃβ１）またはヒトβ２鎖定常領域（Ｃβ２）を有し得る。１つの実施形態では、ＳＩＲのヒト定常β領域（１または２）は、１８の位置に塩基性アミノ酸を有している。この塩基性アミノ酸は、アルギニン（Ｒ）とリシン（Ｋ）から成る群から選択される。「位置１８」と言う用語は、配列番号３０２５（Ｃβ２）または配列番号３０２４（Ｃβ１）の配列の１８番目のアミノ酸残基を意味する。ＳＩＲの生物機能に影響がない限り、ＳＩＲのＣβ１またはＣβ２は、位置１８の変異の外にも、更なる変異を有してもよい。同一でなくても類似の場合（例えば、改良または悪化）、生物活性は影響を受けていない。「ＳＩＲの機能」と言う用語は、例えば、特定の親和性を持って特定の抗原に特異的に結合し、および／または細胞のシグナル伝達を活性化することによりそれ

に応答し、その結果、Ｔ細胞の機能を活性化（例えば、活性化、増殖、サイトカイン分泌、および／または細胞毒性）させるＳＩＲの能力を意味している。

【０１４３】

１つの実施形態において、ＳＩＲは、位置１８に塩基アミノ酸を有することに加え、Ｃβ１またはＣβ２鎖に少なくとも１つの変異を有する。この変異は、位置２２のアラニン（Ａ）、位置１３３のイソロイシン（Ｉ）、位置１３６のアラニン（Ａ）、および位置１３９のヒスチジン（Ｈ）から成る群から選択されるが、上述の位置は、配列番号３０２５（Ｃβ２）または配列番号３０２４（Ｃβ１）の位置である。別の実施形態では、ＳＩＲは、Ｃβ１またはＣβ２鎖の位置１８に塩基アミノ酸を有し、位置２２のアラニン（Ａ）、位置１３３のイソロイシン（Ｉ）、位置１３６のアラニン（Ａ）、および位置１３９のヒスチジン（Ｈ）から成る群から選択される１つ以上の追加の変異を有するが、上述の位置は、配列番号３０２５（Ｃβ２）または配列番号３０２４（Ｃβ１）の位置である。。

【０１４４】

本開示は、αおよびβ鎖の定常領域に追加のシステインを含むＳＩＲは、相互に好ましい対形成を促進し、導入されたＳＩＲの全表面発現を増大させ、標的抗原の結合親和性を改善し、機能性を向上させることを証明している。例えば、ＣαにＴｈｒ４８Ｃｙｓ（Ｔ４８Ｃ）の変異を有し、Ｃβ１またはＣβ２にＳｅｒ－５７－Ｃｙｓ（Ｓ５７Ｃ）の変異を有するＳＩＲは、２つの鎖の間に追加のジスルフィド結合を有し、その結果、内因性ＴＣＲ鎖との誤対合が減少し、機能性が向上する。他のジスルフィド結合の位置（またはその組み合わせ）は、Ｃα－Ｔ４８ＣおよびＣβ１またはＣβ２－Ｓ５７Ｃ、Ｃα－Ｓ１５ＣおよびＣβ１またはＣβ２－Ｅ１５Ｃ、Ｃα－Ｔ４５ＣおよびＣβ１またはＣβ２－Ｄ５９Ｃ、Ｃα－Ｔ４５ＣおよびＣβ１またはＣβ２－Ｓ７７Ｃ、Ｃα－Ｙ１０ＣおよびＣβ１またはＣβ２－Ｓ１７Ｃである。

【０１４５】

導入されたＴＣＲαおよびＴＣＲβ鎖と内因性ＴＣＲ鎖との間の望ましくない対形成の問題を解決する別の方法は、「凸凹」または「凹凸」構成および静電気環境の使用を含む。本開示は、ＣαにおけるＳｅｒ６１Ａｒｇ（Ｓ６１Ｒ）変異と、Ｃβ１またはＣβ２鎖におけるＡｒｇ７９Ｇｌｙ（Ｒ７９Ｇ）変異とを有するＳＩＲも、内因性ＴＣＲ鎖との誤対合を減少させ、機能性を向上させることを証明している。導入されたＴＣＲ鎖の発現を向上させるための他の方法、例えばＮグリコシル化部位の除去なども、表面発現および機能性の向上したＳＩＲを得るため、本開示の方法で使用可能である。

【０１４６】

導入されたＴＣＲαおよびＴＣＲβ鎖と内因性ＴＣＲ鎖との間の望ましくない対形成の問題を解決する別の方法は、内因性ＴＣＲαまたは／およびＴＣＲβ鎖の発現をノックアウトするための遺伝子ターゲティングの使用を含む。内因性ＴＣＲαまたは／およびＴＣＲβ鎖のノックアウトは、当業界で周知の数多くの方法、例えば、ＣＲＩＳＰ／Ｃａｓ９およびジンクフィンガーヌクレアーゼ使用方法を用いて達成できる。斯かるＴＣＲα／βノックアウト細胞は本開示のＳＩＲの導入に使用できる。代替実施形態において、同じ方法が、ｃＴＣＲ（表７Ａに列挙された本開示のｃＴＣＲを含む）の発現および鎖対形成の向上に使用できる。ｃＴＣＲは、内因性ＴＣＲ鎖の発現が減少または排除されたＴ細胞で発現されると、ＳＩＲの機能特性のいくつかを獲得する。本開示の代替実施形態において、まずＳＩＲまたはｃＴＣＲをＴ細胞、ｉＰＳＣ、または幹細胞に導入し、次に、ＴＣＲαおよびＴＣＲβ鎖のノックアウトを行ってもよい。ＴＣＲγδ細胞でＳＩＲまたはｃＴＣＲを発現させたい場合、内因性ＴＣＲγおよび／またはＴＣＲδの発現を減少または排除するのに、実質的に同じ方法を使用してもよい。

【０１４７】

表１～３はＣα、Ｃβ１、およびＣβ２の適切な置換の非制限的例を提供する。更なる置換も可能である。例えば、同等のアミノ酸を同じ「変異」位置に使用してもよい（すなわち保存的置換）。

【０１４８】

本開示のＳＩＲの設計において、導入されたＳＩＲ鎖の発現向上および内因性ＴＣＲ鎖との誤対合の減少をもたらす追加の変異を、ＴＣＲα、ＴＣＲβ１、およびＴＣＲβ２定常領域に組み込んでもよい。更に、マウスのＴＣＲの方が、ヒトＴＣＲと比較して、発現面で優れていることが文献により知られている。マウス化ヒトＴＣＲαおよびβ（すなわち、ヒトＴＣＲαおよびβの特定のアミノ酸残基をマウスのＴＣＲαおよびβの対応するアミノ酸により置き換えられている）を含むＳＩＲの方が、ヒトＴＣＲαおよびβ定常鎖の野生型アミノ酸配列を含むＳＩＲと比較して発現面で優れていることを本開示は証明している。同様に、マウスＴＣＲαおよびＴＣＲβ鎖の配列に基づいて、ヒトＴＣＲαおよびβの追加の変異を行ってもよい。斯かるマウス化ＴＣＲαおよびＴＣＲβ鎖を含むＳＩＲは、本明細書記載のアッセイ（例えば、ＮＬｕｃ結合アッセイ、サイトカイン分泌、細胞死滅、Ｊｕｒｋａｔ　ＮＦＡＴ－ＧＦＰアッセイなどを用いた標的抗原への結合）で簡単に試験し、当該ＳＩＲの発現および／または機能活性を向上させる変異体を特定してもよい。

【０１４９】

本開示のＳＩＲをコードする核酸は、１つ以上のＴ細胞受容体定常鎖または領域をコードする。ＳＩＲを作製するのに使用可能な例示的Ｔ細胞受容体定常鎖または領域の核酸配列が、配列番号７３０～７７５、１０４２７～１０４５２、および１０４６４～１０４７１に提供される。対応するアミノ酸配列は、配列番号３０１０～３０５５、１２３８４～１２４０９、および１２４２１～１２４２８（表４）に提供される。いくつかの実施形態において、コードされたＳＩＲ分子のＴ細胞受容体定常鎖をコードする核酸配列は、ヒトＴ細胞受容体アルファ（ＴＣＲアルファ、ＴＣＲα、ＴＣＲａ、またはＣα；配列番号７３０および７３１）、ヒトＴ細胞受容体ベータ１（ＴＣＲベータ１、ＴＣＲβ１、ＴＣＲｂ１、またはＣβ１；配列番号７４４）、ヒトＴ細胞受容体ベータ１（ＴＣＲベータ２、ＴＣＲβ２、ＴＣＲｂ２、またはＣβ２；ＴＣＲベータ、ＴＣＲβ、ＴＣＲｂ、またはＣβとも呼ばれる；配列番号７４５および７４６）、ヒト前Ｔ細胞受容体アルファ（前ＴＣＲアルファ、前ＴＣＲα、前ＴＣＲａ、または前Ｃα）、ヒトＴ細胞受容体ガンマ（ＴＣＲガンマ、ＴＣＲγ、ＴＣＲｇ、またはＣγ；配列番号７６９）、またはヒトＴ細胞受容体デルタ（ＴＣＲデルタ、ＴＣＲｄ、ＴＣＲδ、またはＣδ）の定常鎖の野生型配列を含む。

【０１５０】

【表５】

表４

配列番号 DNA	配列番号 PRT	名前	配列番号 DNA	配列番号 PRT	名前
730	3010	hTCR-alpha-constant-region X02883.1	752	3032	hTCRb1-opt4
731	3011	hTCRa-WT	753	3033	hTCRb-KAIAH

732	3012	hTCRa-CSDVP	764	3034	hTCRb-K18A22
733	3013	hTCRa-opt2	755	3035	hTCRb-K18I133
734	3014	hTCRa-opt3	756	3036	hTCRb-K18A136
735	3015	hTCRa-T48C-opt	757	3037	hTCRb-K18H139
736	3016	hTCRa-T48C-opt1	758	3038	hTCRb-R18A22
737	3017	hTCRa-SDVP	759	3039	hTCRb-R18
738	3018	hTCRa-S61R	760	3040	hTCRb-KAIAHG
739	3019	hTCRa-SDVPR	761	3041	hTCRb-KAG
740	3020	hTCRa-SD	762	3042	hTCRb-R79G
741	3021	hTCRaECD-CD3zECDTMCP-opt2	763	3043	mTCRb-opt
742	3022	mTCRa-opt	764	3044	cTCRb-opt
743	3023	cTCRa-opt	765	3045	hTCRbECD-CD3zECDTMCP-opt
744	3024	hTCR-b1-constant-region_X00437.1	766	3046	preTCRa-U38996.1
745	3025	hTCR-b2-constant region L34740	767	3047	preTCRa
746	3026	hTCRb-WT	768	3048	preTCRa-del48
747	3027	hTCRb-S57C-opt (also hTCRb-C57C-opt1)	769	3049	hTCR-gamma_M27331.1
748	3028	hTCRb-KACIAH	770	3050	hTCR-Gamma-Opt
749	3029	hTCRb-opt2	771	3051	hTCR-Delta
750	3030	hTCRb-opt2-deltaE	772	3052	hTCR-Delta-Opt
751	3031	hTCRb-opt3	773	3053	hTCRa-opt2-Del
10427	12384	TCRa-Y10C	774	3054	hTCRb-RC
10428	12385	TCRa-S15C	775	3055	hTCRb-RAC
10429	12386	TCRa-T45C	10444	12401	hTCRbECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt
10430	12387	TCRb-E15C	10445	12402	hTCRb-KAC-ECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt
10431	12388	TCRb-S17C	10464	12421	hTCRaECD-Kpn-CD3zECDTMCP-opt2
10432	12389	TCRb-D59C	10465	12422	hTCRa-CSDVP-ECD-Kpn-CD3zECDTMCP-opt2
10433	12390	TCRb-S77C	18228	18236	hTCRb-E15C-KAIAH
18226	18234	hTCRa-S15C-SDVP	18229	18237	hTCRb-E15C-KACIAH
18227	18235	hTCRa-S15C-CSDVP	10453	12410	TCRbECD-Bam-CD3zECDTM-BB-CD3e-CP-opt
10446	12403	hTCRb-S57C-ECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt	10466	12423	hTCRa-T48C-ECD-Kpn-CD3zECDTMCP-opt2
10447	12404	hTCRb-E15C-ECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt	10467	12424	hTCRa-Y10C-ECD-Kpn-CD3zECDTMCP-opt2

10448	12405	hTCRb-S17C-ECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt	10468	12425	hTCRa-S15C-ECD-Kpn-CD3zECDTMCP-opt2
10449	12406	hTCRb-D59C-ECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt	10469	12426	hTCRa-T45C-ECD-Kpn-CD3zECDTMCP-opt2
10450	12407	hTCRb-S77C-ECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt	10470	12427	hTCRaECD-Kpn-CD3zECDTM-28z-opt2
10451	12408	hTCRbECD-Bam-CD3zECDTM-28z-opt	10471	12428	hTCRaECD-Kpn-CD3zECDTM-BBz-opt2
10452	12409	hTCRbECD-Bam-CD3zECDTM-BBz-opt	10472	12429	hTCRaECD-Kpn-CD3zECDTM-BB-CD3e-CP-opt2

【０１５１】

いくつかの実施形態において、コードされたＳＩＲ分子のＴ細胞受容体定常鎖をコードする核酸配列は、ヒトＴ細胞受容体アルファ（ＴＣＲアルファ、ＴＣＲα、ＴＣＲａ、またはＣα）、ヒトＴ細胞受容体ベータ１（ＴＣＲベータ１、ＴＣＲβ１、ＴＣＲｂ１、またはＣβ１）、ヒトＴ細胞受容体ベータ２（ＴＣＲベータ２、ＴＣＲβ２、ＴＣＲｂ２、またはＣβ２；ＴＣＲベータ、ＴＣＲβ、ＴＣＲｂ、またはＣβとも呼ばれる）、ヒト前Ｔ細胞受容体アルファ（前ＴＣＲアルファ、前ＴＣＲα、前ＴＣＲａ、または前Ｃα）、ヒトＴ細胞受容体ガンマ（ＴＣＲガンマ、ＴＣＲγ、ＴＣＲｇ、またはＣγ）、またはヒトＴ細胞受容体デルタ（ＴＣＲデルタ、ＴＣＲｄ、ＴＣＲδ、またはＣδ）の非野生型核酸配列を含む。例えば、非野生型配列は、コドン最適化配列、および／またはコードされたポリペプチドの変異をもたらす１つ以上の変異体を含む配列であってよい。

【０１５２】

いくつかの実施形態において、コードされたＳＩＲ分子のＴ細胞受容体定常鎖をコードする核酸配列は、ヒトＴ細胞受容体アルファ（ＴＣＲアルファ、ＴＣＲα、ＴＣＲａ、またはＣα）、ヒトＴ細胞受容体ベータ１（ＴＣＲベータ１、ＴＣＲβ１、ＴＣＲｂ１、またはＣβ１）、ヒトＴ細胞受容体ベータ２（ＴＣＲベータ２、ＴＣＲβ２、ＴＣＲｂ２、またはＣβ２；ＴＣＲベータ、ＴＣＲβ、ＴＣＲｂ、またはＣβとも呼ばれる）、ヒト前Ｔ細胞受容体アルファ（前ＴＣＲアルファ、前ＴＣＲα、前ＴＣＲａ、または前Ｃα）、ヒトＴ細胞受容体ガンマ（ＴＣＲガンマ、ＴＣＲγ、ＴＣＲｇ、またはＣγ）、またはヒトＴ細胞受容体デルタ（ＴＣＲデルタ、ＴＣＲｄ、ＴＣＲδ、またはＣδ）のコドン最適化配列を含む。例示的なコドン最適化ヒトＴＣＲβ１定常領域核酸配列は、配列番号７５２に提供される。例示的なコドン最適化ヒトＴＣＲβ２定常領域核酸配列は、配列番号７４９および７５０に提供される。

【０１５３】

いくつかの実施形態において、コードされたＳＩＲ分子のＴ細胞受容体定常鎖をコードする核酸配列は、ＳＩＲの鎖の発現および対形成を向上させ、内因性Ｔ細胞受容体鎖との対形成を減少させる特定の変異（点変異および／または削除）を有する、ヒトＴ細胞受容体アルファ（ＴＣＲアルファ、ＴＣＲα、ＴＣＲａ、またはＣα）、ヒトＴ細胞受容体ベータ１（ＴＣＲベータ１、ＴＣＲβ１、ＴＣＲｂ１、またはＣβ１）、ヒトＴ細胞受容体ベータ２（ＴＣＲベータ２、ＴＣＲβ２、ＴＣＲｂ２、またはＣβ２；ＴＣＲベータ、ＴＣＲβ、ＴＣＲｂ、またはＣβとも呼ばれる）、ヒト前Ｔ細胞受容体アルファ（前ＴＣＲアルファ、前ＴＣＲα、前ＴＣＲａ、または前Ｃα）、ヒトＴ細胞受容体ガンマ（ＴＣＲガンマ、ＴＣＲγ、ＴＣＲｇ、またはＣγ）、またはヒトＴ細胞受容体デルタ（ＴＣＲデルタ、ＴＣＲｄ、ＴＣＲδ、またはＣδ）の定常鎖を含む。

【０１５４】

いくつかの実施形態において、コードされたＳＩＲ分子のＴ細胞受容体定常鎖をコードする核酸配列は、ＳＩＲの鎖の発現および対形成を向上させ、内因性Ｔ細胞受容体鎖との

対形成を減少させる特定の変異（点変異および／または削除）を有する、コドン最適化された、ヒトＴ細胞受容体アルファ（ＴＣＲアルファ、ＴＣＲα、ＴＣＲａ、またはＣα）、ヒトＴ細胞受容体ベータ１（ＴＣＲベータ１、ＴＣＲβ１、ＴＣＲｂ１、またはＣβ１）、ヒトＴ細胞受容体ベータ２（ＴＣＲベータ２、ＴＣＲβ２、ＴＣＲｂ２、またはＣβ２；ＴＣＲベータ、ＴＣＲβ、ＴＣＲｂ、またはＣβとも呼ばれる）、ヒト前Ｔ細胞受容体アルファ（前ＴＣＲアルファ、前ＴＣＲα、前ＴＣＲａ、または前Ｃα）、ヒトＴ細胞受容体ガンマ（ＴＣＲガンマ、ＴＣＲγ、ＴＣＲｇ、またはＣγ）、またはヒトＴ細胞受容体デルタ（ＴＣＲデルタ、ＴＣＲｄ、ＴＣＲδ、またはＣδ）の定常鎖を含む。

【０１５５】

いくつかの実施形態において、コードされたＳＩＲ分子のＴ細胞受容体定常鎖をコードする核酸配列は、イヌＴ細胞受容体アルファ（ＴＣＲアルファ、ＴＣＲα、ＴＣＲａ、またはＣα）、イヌＴ細胞受容体ベータ（ＴＣＲベータ、ＴＣＲβ、ＴＣＲｂ、またはＣβ）、イヌ前Ｔ細胞受容体アルファ（前ＴＣＲアルファ、前ＴＣＲα、前ＴＣＲａ、または前Ｃα）、イヌＴ細胞受容体ガンマ（ＴＣＲガンマ、ＴＣＲγ、ＴＣＲｇ、またはＣγ）、またはイヌＴ細胞受容体デルタ（ＴＣＲデルタ、ＴＣＲｄ、ＴＣＲδ、またはＣδ）の野生型、非野生型、またはコドン最適化定常鎖を含む。

【０１５６】

いくつかの実施形態において、コードされたＳＩＲ分子のＴ細胞受容体定常鎖をコードする核酸配列は、ＳＩＲの鎖の発現および対形成を向上させ、内因性Ｔ細胞受容体鎖との対形成を減少させる特定の変異（点変異および／または削除）を有する、コドン最適化された、イヌＴ細胞受容体アルファ（ＴＣＲアルファ、ＴＣＲα、ＴＣＲａ、またはＣα）、イヌＴ細胞受容体ベータ（ＴＣＲベータ、ＴＣＲβ、ＴＣＲｂ、またはＣβ）、イヌ前Ｔ細胞受容体アルファ（前ＴＣＲアルファ、前ＴＣＲα、前ＴＣＲａ、または前Ｃα）、イヌＴ細胞受容体ガンマ（ＴＣＲガンマ、ＴＣＲγ、ＴＣＲｇ、またはＣγ）、またはイヌＴ細胞受容体デルタ（ＴＣＲデルタ、ＴＣＲｄ、ＴＣＲδ、またはＣδ）の定常鎖を含む。

【０１５７】

いくつかの実施形態において、コードされたＳＩＲ分子のＴ細胞受容体定常鎖をコードする核酸配列は、ＳＩＲの鎖の発現および対形成を向上させ、内因性Ｔ細胞受容体鎖との対形成を減少させる特定の変異（点変異および／または削除）を有するか、あるいは斯かる変異を有さない、ネズミＴ細胞受容体アルファ（ＴＣＲアルファ、ＴＣＲα、ＴＣＲａ、またはＣα）、ネズミＴ細胞受容体ベータ（ＴＣＲベータ、ＴＣＲβ、ＴＣＲｂ、またはＣβ）、マウス前Ｔ細胞受容体アルファ（前ＴＣＲアルファ、前ＴＣＲα、前ＴＣＲａ、または前Ｃα）、ネズミＴ細胞受容体ガンマ（ＴＣＲガンマ、ＴＣＲγ、ＴＣＲｇ、またはＣγ）、またはネズミＴ細胞受容体デルタ（ＴＣＲデルタ、ＴＣＲｄ、ＴＣＲδ、またはＣδ）の野生型、非野生型、またはコドン最適化定常鎖を含む。

【０１５８】

特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、配列番号７３０、配列番号７３１、または配列番号７３３に示されるヒトＴ細胞受容体アルファ（ＴＣＲアルファ、ＴＣＲα、ＴＣＲａ、ｈＴＣＲａ、ｈＴＣＲα、またはＣα）の定常鎖の核酸配列を含む。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、配列番号３０１０または配列番号３０１１のアミノ酸配列のうち少なくとも１つ、５つ、または９つの改変を有する（しかし、斯かる改変は２０以下である）ヒトＴ細胞受容体アルファの定常鎖のアミノ酸配列か、あるいは配列番号３０１０または配列番号３０１１のアミノ酸配列に８０～９９％同一の配列をコードする。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、配列番号３０１０または配列番号３０１１の配列を含むヒトＴＣＲａの定常鎖をコードする。

【０１５９】

特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、配列番号３０１１のアミノ酸配列をコードするが、１つ以上の変異（位置９１のセリン（Ｓ）、位置９２の（Ｄ）、位置９３のバリン（Ｖ）、位置９４のプロリン（Ｐ）、位置４８のシステイン（Ｃ）、および位

置６１のアルギニン（Ｒ）（例えば、配列番号７３２、７３５、７３６、７３７、７３８、７３９、または７４０）を含む）を有する、ヒトＴ細胞受容体アルファの定常領域（鎖）の核酸配列を含む。

【０１６０】

特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、配列番号３０１１のアミノ酸配列をコードするが、１つ以上のアミノ酸配列がマウスＴＣＲα定常鎖（配列番号３０２２）の対応するアミノ酸で置換されている、ヒトＴ細胞受容体アルファの定常領域（鎖）の核酸配列を含む。

【０１６１】

特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、配列番号７３２で示されるヒトＴ細胞受容体アルファ（ＴＣＲアルファ、ＴＣＲα、ＴＣＲａ、ｈＴＣＲａ、ｈＴＣＲα、またはＣα）定常鎖の核酸配列を含む。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、コードされたポリペプチドとＳＩＲの相補性ＴＣＲｂ定常鎖との発現または鎖対形成を向上させ、内因性ＴＣＲβ鎖との鎖対形成を減少させるアミノ酸置換（ＣＳＤＶＰ）を有する、ヒトＴＣＲａ定常鎖をコードする。特定の実施形態において、ＳＩＲの核酸配列は、配列番号３０１２のアミノ酸配列のうち少なくとも１つ、５つ、または１０の改変を有する（しかし、斯かる改変は２０以下である）か、あるいは配列番号３０１２のアミノ酸配列に８０～９９％同一の配列を有する、ヒトＴ細胞受容体アルファの定常鎖のアミノ酸配列をコードする配列を有する。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子によってコードされたヒトＴＣＲａの定常鎖は、配列番号３０１２のアミノ酸配列を有する。

【０１６２】

特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、配列番号７３７で示されるヒトＴ細胞受容体アルファ（ＴＣＲアルファ、ＴＣＲα、ＴＣＲａ、ｈＴＣＲａ、ｈＴＣＲα、またはＣα）定常鎖の核酸配列を含む。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、コードされたポリペプチドの発現を向上させるアミノ酸置換（ＳＤＶＰ）を有する、ヒトＴＣＲａ定常鎖をコードする。特定の実施形態において、ＳＩＲの核酸配列は、配列番号３０１７のアミノ酸配列のうち少なくとも１つ、５つ、または１０の改変を有する（しかし、斯かる改変は２０以下である）か、あるいは配列番号３０１７のアミノ酸配列に８０～９９％同一の配列を有する、ヒトＴ細胞受容体アルファ（ＴＣＲアルファ、ＴＣＲα、ＴＣＲａ、またはＣα）の定常鎖のアミノ酸配列をコードする配列を有する。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子によってコードされたヒトＴＣＲａの定常鎖は、配列番号３０１７のアミノ酸配列を有する。

【０１６３】

特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、配列番号７４０で示されるヒトＴ細胞受容体アルファ（ＴＣＲアルファ、ＴＣＲα、ＴＣＲａ、ｈＴＣＲａ、ｈＴＣＲα、またはＣα）定常鎖の核酸配列を含む。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、コードされたポリペプチドの発現を向上させるアミノ酸置換（ＳＤ）を有する、ヒトＴＣＲａの定常鎖をコードする。特定の実施形態において、ＳＩＲの核酸配列は、配列番号３０２０のアミノ酸配列のうち少なくとも１つ、５つ、または１０の改変を有する（しかし、斯かる改変は２０以下である）か、あるいは配列番号３０２０のアミノ酸配列に８０～９９％同一の配列を有する、ヒトＴ細胞受容体アルファ（ＴＣＲアルファ、ＴＣＲα、ＴＣＲａ、またはＣα）の定常鎖のアミノ酸配列をコードする配列を有する。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子によってコードされたヒトＴＣＲａの定常鎖は、配列番号３０２０のアミノ酸配列を有する。

【０１６４】

特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、配列番号７３６で示されるヒトＴ細胞受容体アルファ（ＴＣＲアルファ、ＴＣＲα、ＴＣＲａ、ｈＴＣＲａ、ｈＴＣＲα、またはＣα）定常鎖の核酸配列を含む。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、Ｓ５７Ｃ（Ｓｅｒ５７ｃｙｓ）置換を有する導入された変異ヒトＴＣＲβ定常鎖と共発現させた場合に、追加の鎖間ジスルフィド結合形成を促進し、内因性ＴＣＲβ鎖との鎖

対形成を減少させるＴｈｒ４８Ｃｙｓ（Ｔ４８Ｃ）置換を有するヒトＴＣＲａの定常鎖をコードする。特定の実施形態において、ＳＩＲの核酸配列は、配列番号３０１６のアミノ酸配列のうち少なくとも１つ、５つ、または９つの改変を有する（しかし、斯かる改変は２０以下である）か、あるいは配列番号３０１６のアミノ酸配列に８０～９９％同一の配列を有する、ヒトＴ細胞受容体アルファ（ＴＣＲアルファ、ＴＣＲα、ＴＣＲａ、またはＣα）の定常鎖のアミノ酸配列をコードする配列を有する。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子によってコードされたヒトＴＣＲａの定常鎖は、配列番号３０１６のアミノ酸配列を有する。

【０１６５】

特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、配列番号７３８で示されるヒトＴ細胞受容体アルファ（ＴＣＲアルファ、ＴＣＲα、ＴＣＲａ、ｈＴＣＲａ、ｈＴＣＲα、またはＣα）定常鎖の核酸配列を含む。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、Ｒ７９Ｇ（Ａｒｇ７９Ｇｌｙ）置換を有する導入された変異ヒトＴＣＲβ定常鎖と共発現させた場合に、追加の鎖間ジスルフィド結合形成を促進し、内因性ＴＣＲβ鎖との鎖対形成を減少させるＳｅｒ６１Ａｒｇ（Ｓ６１Ｒ）置換を有するヒトＴＣＲａの定常鎖をコードする。特定の実施形態において、ＳＩＲの核酸配列は、配列番号３０１８のアミノ酸配列のうち少なくとも１つ、５つ、または９つの改変を有する（しかし、斯かる改変は２０以下である）か、あるいは配列番号３０１８のアミノ酸配列に８０～９９％同一の配列を有する、ヒトＴ細胞受容体アルファ（ＴＣＲアルファ、ＴＣＲα、ＴＣＲａ、またはＣα）の定常鎖のアミノ酸配列をコードする配列を有する。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子によってコードされたヒトＴＣＲａの定常鎖は、配列番号３０１８のアミノ酸配列を有する。

【０１６６】

特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、配列番号７３９で示されるヒトＴ細胞受容体アルファ（ＴＣＲアルファ、ＴＣＲα、ＴＣＲａ、ｈＴＣＲａ、ｈＴＣＲα、またはＣα）定常鎖の核酸配列を含む。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、コードされたポリペプチドの発現および相補性ＴＣＲβ定常鎖との対形成を向上させ、内因性ＴＣＲβ鎖との鎖対形成を減少させるアミノ酸置換（ＳＤＶＰＲ）を有するヒトＴＣＲａの定常鎖をコードする。特定の実施形態において、ＳＩＲのヌクレオチド配列は、配列番号３０１９のアミノ酸配列のうち少なくとも１つ、５つ、または１０の改変を有する（しかし、斯かる改変は２０以下である）か、あるいは配列番号３０１９のアミノ酸配列に８０～９９％同一の配列を有する、ヒトＴ細胞受容体アルファ（ＴＣＲアルファ、ＴＣＲα、ＴＣＲａ、またはＣα）の定常鎖のアミノ酸配列をコードする配列を有する。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子によってコードされたヒトＴＣＲａの定常鎖は、配列番号３０１９のアミノ酸配列を有する。

【０１６７】

特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、配列番号７４４または配列番号７４５で示されるヒトＴ細胞受容体ベータ（ＴＣＲベータ、ＴＣＲｂ、ＴＣＲβ、ｈＴＣＲベータ、ｈＴＣＲｂ、ｈＴＣＲβ、またはＣβ）定常鎖の核酸配列を含む。特定の実施形態において、ＳＩＲのヌクレオチド配列は、配列番号３０２４または配列番号３０２５のアミノ酸配列のうち少なくとも１つ、５つ、または９つの改変を有する（しかし、斯かる改変は２０以下である）か、あるいは配列番号３０２４または配列番号３０２５のアミノ酸配列に８０～９９％同一の配列を有する、ヒトＴ細胞受容体ベータの定常鎖のアミノ酸配列をコードする。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子によってコードされたヒトＴＣＲｂの定常鎖は、配列番号３０２４または配列番号３０２５のアミノ酸配列を有する。

【０１６８】

特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、配列番号３０２４または配列番号３０２５のアミノ酸配列をコードするが、１つ以上の変異（位置１８における塩基アミノ酸（ＡｒｇまたはＬｙｓ）、位置２２のアラニン（Ａ）、位置１３３のイソロイシン（Ｉ）、位置１３６のアラニン（Ａ）、位置１３９のヒスチジン（Ｈ）、位置５７のシステイ

ン（Ｃ）、および／または位置７９のグリシン（Ｇ）を含む）を有する、ヒトＴ細胞受容体ベータ（ＴＣＲベータ、ＴＣＲｂ、ＴＣＲβ、ｈＴＣＲベータ、ｈＴＣＲｂ、ｈＴＣＲβ、またはＣβ）定常鎖の核酸配列を含む。

【０１６９】

特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、ヒトＴＣＲβ１（配列番号３０２４またはＴＣＲβ２（配列番号３０２５）の定常鎖のアミノ酸配列をコードするが、１つ以上のアミノ酸が、マウスＴＣＲβ定常鎖（配列番号３０４７）の対応するアミノ酸によって置換されている、ヒトＴ細胞受容体ベータ（ＴＣＲベータ、ＴＣＲｂ、ＴＣＲβ、ｈＴＣＲベータ、ｈＴＣＲｂ、ｈＴＣＲβ、またはＣβ）定常鎖の核酸配列を含む。

【０１７０】

特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、配列番号７４８で示されるヒトＴ細胞受容体ベータ（ＴＣＲベータ、ＴＣＲｂ、ＴＣＲβ、ｈＴＣＲベータ、ｈＴＣＲｂ、ｈＴＣＲβ、またはＣβ）定常鎖の核酸配列を含む。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、コードされたポリペプチドの発現およびＳＩＲの相補性ＴＣＲａ定常鎖との対形成を向上させ、内因性ＴＣＲａ鎖との鎖対形成を減少させる、配列番号３０２８に示されるアミノ酸置換（ＫＡＣＩＡＨ）を有するヒトＴＣＲｂの定常鎖をコードする。特定の実施形態において、ＳＩＲの核酸配列は、配列番号３０２８のアミノ酸配列のうち少なくとも１つ、５つ、または１０の改変を有する（しかし、斯かる改変は２０以下である）ヒトＴＣＲｂの定常鎖のアミノ酸配列か、あるいは配列番号３０２８のアミノ酸配列に８０～９９％同一の配列をコードする配列を有する。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子によってコードされたヒトＴＣＲｂの定常鎖は、配列番号３０２８のアミノ酸配列を有する。

【０１７１】

特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、配列番号７４７で示されるヒトＴ細胞受容体ベータ（ＴＣＲベータ、ＴＣＲｂ、ＴＣＲβ、ｈＴＣＲベータ、ｈＴＣＲｂ、ｈＴＣＲβ、またはＣβ）定常鎖の核酸配列を含む。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、Ｔ４８Ｃ（Ｔｈｒ４８Ｃｙｓ）置換を有する変異ヒトＴＣＲα定常鎖と共発現させた場合に、追加の鎖間ジスルフィド結合形成を促進し、内因性ＴＣＲα鎖との鎖対形成を減少させる、配列番号３０２７に示されるＳｅｒ５７ｃｙｓ（Ｓ５７Ｃ）置換を有するヒトＴＣＲｂの定常鎖をコードする。特定の実施形態において、ＳＩＲの核酸配列は、配列番号３０２７のアミノ酸配列のうち少なくとも１つ、５つ、または１０の改変を有する（しかし、斯かる改変は２０以下である）ヒトＴＣＲｂの定常鎖のアミノ酸配列か、あるいは配列番号３０２７のアミノ酸配列に８０～９９％同一の配列をコードする配列を有する。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子によってコードされたヒトＴＣＲｂ２の定常鎖は、配列番号３０２７のアミノ酸配列を有する。

【０１７２】

特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、配列番号７６２で示されるヒトＴ細胞受容体ベータ（ＴＣＲベータ、ＴＣＲｂ、ＴＣＲβ、ｈＴＣＲベータ、ｈＴＣＲｂ、ｈＴＣＲβ、またはＣβ）定常鎖の核酸配列を含む。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、配列番号３０４２に示されるＡｒｇ７９ＧＬｙ（Ｒ７９Ｇ）置換（この置換は、Ｓｅｒ６１Ａｒｇ（Ｓ６１Ｒ）置換を有する導入された変異ヒトＴＣＲα定常鎖との鎖対形成を促進し、ＴＣＲα鎖との鎖対形成を減少させる）を有するヒトＴＣＲｂの定常鎖をコードする。特定の実施形態において、ＳＩＲの核酸配列は、配列番号３０４２のアミノ酸配列のうち少なくとも１つ、５つ、または１０の改変を有する（しかし、斯かる改変は２０以下である）ヒトＴ細胞受容体βの定常鎖のアミノ酸配列か、あるいは配列番号３０４２のアミノ酸配列に８０～９９％同一の配列をコードする配列を有する。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子によってコードされたヒトＴＣＲｂの定常鎖は、配列番号３０４２のアミノ酸配列を有する。

【０１７３】

特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、配列番号７５３～７５９で示され

るヒトＴ細胞受容体ベータ（ＴＣＲベータ、ＴＣＲｂ、ＴＣＲβ、ｈＴＣＲベータ、ｈＴＣＲｂ、ｈＴＣＲβ、またはＣβ）定常鎖の核酸配列を含む。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、配列番号３０３４、３０３５、３０３６、３０３７、３０３８、または３０３９に示される、発現を向上させるアミノ酸置換を有するヒトＴＣＲｂの定常鎖をコードする。特定の実施形態において、ＳＩＲの核酸配列は、配列番号３０３４～３０３８または３０３９のアミノ酸配列のうち少なくとも１つ、５つ、または１０の改変を有する（しかし、斯かる改変は２０以下である）ヒトＴ細胞受容体βの定常鎖のアミノ酸配列か、あるいは配列番号３０３４、３０３５、３０３６、３０３７、３０３８、または３０３９のアミノ酸配列に８０～９９％同一の配列をコードする配列を有する。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子によってコードされたヒトＴＣＲｂの定常鎖は、配列番号３０３４、３０３５、３０３６、３０３７、３０３８、または３０３９のアミノ酸配列を有する。

【０１７４】

特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、配列番号７５３で示されるヒトＴ細胞受容体ベータ（ＴＣＲベータ、ＴＣＲｂ、ＴＣＲβ、ｈＴＣＲベータ、ｈＴＣＲｂ、ｈＴＣＲβ、またはＣβ）定常鎖の核酸配列を含む。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、配列番号３０３３で示される、発現を向上させるアミノ酸置換（ＫＡＩＡＨ）を有するヒトＴＣＲｂの定常鎖をコードする。特定の実施形態において、ＳＩＲの核酸配列は、配列番号３０３３のアミノ酸配列のうち少なくとも１つ、５つ、または１０の改変を有する（しかし、斯かる改変は２０以下である）ヒトＴ細胞受容体βの定常鎖のアミノ酸配列か、あるいは配列番号３０３３のアミノ酸配列に８０～９９％同一の配列をコードする配列を有する。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子によってコードされたヒトＴＣＲｂの定常鎖は、配列番号３０３３のアミノ酸配列を有する。

【０１７５】

特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、配列番号７６１で示されるヒトＴ細胞受容体ベータ（ＴＣＲベータ、ＴＣＲｂ、ＴＣＲβ、ｈＴＣＲベータ、ｈＴＣＲｂ、ｈＴＣＲβ、またはＣβ）定常鎖の核酸配列を含む。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、配列番号３０４１で示される、発現および導入されたＴＣＲａ定常鎖との対形成を向上させるアミノ酸置換（ＫＡＧ）を有するヒトＴＣＲｂの定常鎖をコードする。特定の実施形態において、ＳＩＲのヌクレオチド配列は、配列番号３０４１のアミノ酸配列のうち少なくとも１つ、５つ、または１０の改変を有する（しかし、斯かる改変は２０以下である）ヒトＴ細胞受容体βの定常鎖のアミノ酸配列か、あるいは配列番号３０４１のアミノ酸配列に８０～９９％同一の配列をコードする配列を有する。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子によってコードされたヒトＴＣＲｂの定常鎖は、配列番号３０４１のアミノ酸配列を有する。

【０１７６】

特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、配列番号７６０で示されるヒトＴ細胞受容体ベータ（ＴＣＲベータ、ＴＣＲｂ、ＴＣＲβ、ｈＴＣＲベータ、ｈＴＣＲｂ、ｈＴＣＲβ、またはＣβ）定常鎖の核酸配列を含む。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、配列番号３０４０で示される、発現および導入されたＴＣＲａ定常鎖との対形成を向上させるアミノ酸置換（ＫＡＩＨＡＧ）を有するヒトＴＣＲｂの定常鎖をコードする。特定の実施形態において、ＳＩＲのヌクレオチド配列は、配列番号３０４０のアミノ酸配列のうち少なくとも１つ、５つ、または１０の改変を有する（しかし、斯かる改変は２０以下である）ヒトＴ細胞受容体βの定常鎖のアミノ酸配列か、あるいは配列番号３０４０のアミノ酸配列に８０～９９％同一の配列をコードする配列を有する。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子によってコードされたヒトＴＣＲｂの定常鎖は、配列番号３０４０のアミノ酸配列を有する。

【０１７７】

特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、配列番号７５５、７５６、７５７、７５８、または７５９の配列を有し、上記配列は、発現を向上させ、導入されたＴＣＲ

ａ定常鎖との対形成を向上させるアミノ酸置換（Ｋ１８１１３３、Ｋ１８Ａ１３６、Ｋ１８Ａ１３６、Ｋ１８Ｈ１３９、Ｒ１８Ａ２２、またはＲ１８）を含むヒトＴＣＲｂ２の定常鎖をコードする。特定の実施形態において、ＳＩＲのヌクレオチド配列は、配列番号３０３４、３０３５、３０３６、３０３７、３０３８、または３０３９のアミノ酸配列のうち少なくとも１つ、５つ、または１０の改変を有する（しかし、斯かる改変は２０以下である）ヒトＴ細胞受容体β２（ＴＣＲベータ２、ＴＣＲβ２、ＴＣＲｂ２、またはＣβ２；ＴＣＲベータ、ＴＣＲβ、ＴＣＲｂ、またはＣβとも呼ばれる）の定常鎖のアミノ酸配列か、あるいは配列番号３０３４、３０３５、３０３６、３０３７、３０３８、または３０３９のアミノ酸配列に８０～９９％同一の配列をコードする配列を有する。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子によってコードされたヒトＴＣＲｂ２の定常鎖は、配列番号３０３４、３０３５、３０３６、３０３７、３０３８、または３０３９のアミノ酸配列を有する。

【０１７８】

特定の実施形態において、ＳＩＲの核酸配列は、Ｃ末端４８アミノ酸（前ＴＣＲアルファＤｅｌ４８、前ＴＣＲαＤｅｌ４８、前ＴＣＲａＤｅｌ４８、または前ＣαＤｅｌ４８）を欠損し、配列番号７６８に示される核酸配列を有する、ヒト前Ｔ細胞受容体アルファの定常鎖のアミノ酸配列をコードする。特定の実施形態において、ＳＩＲのヌクレオチド配列は、配列番号３０４８のアミノ酸配列のうち少なくとも１つ、５つ、または９つの改変を有する（しかし、斯かる改変は２０以下である）前ＣαＤｅｌ４８の定常鎖のアミノ酸配列か、あるいは配列番号３０４８のアミノ酸配列に８０～９９％同一の配列をコードする。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子によってコードされたヒト前ＴＣＲａＤｅｌ４８の定常鎖は、配列番号３０４８のアミノ酸配列を有する。

【０１７９】

特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、配列番号７６６または７６７に示されるヒト前Ｔ細胞受容体アルファ（前ＴＣＲアルファ、前ＴＣＲα、前ＴＣＲａ、または前Ｃα）の定常鎖の核酸配列を有する。特定の実施形態において、ＳＩＲのヌクレオチド配列は、配列番号３０４６または３０４７に示されるヒト前Ｔ細胞受容体αであって、配列番号３０４６または３０４７のアミノ酸配列のうち少なくとも１つ、５つ、または９つの改変を有する（しかし、斯かる改変は２０以下である）ヒト前Ｔ細胞受容体αの定常鎖のアミノ酸配列か、あるいは配列番号３０４６または３０４７のアミノ酸配列に８０～９９％同一の配列をコードする。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子によってコードされたヒト前ＴＣＲａの定常鎖は、配列番号３０４６または３０４７のアミノ酸配列を有する。

【０１８０】

特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、配列番号７６９または７７０に示されるヒトＴ細胞受容体ガンマ（ＴＣＲガンマ、ＴＣＲγ、ＴＣＲｇ、ｈＴＣＲガンマ、ｈＴＣＲγ、ｈＴＣＲｇ、またはＣγ）の定常鎖の核酸配列を有する。特定の実施形態において、ＳＩＲのヌクレオチド配列は、配列番号３０４９または３０５０のアミノ酸配列のうち少なくとも１つ、５つ、または９つの改変を有する（しかし、斯かる改変は２０以下である）ヒトＴ細胞受容体γの定常鎖のアミノ酸配列か、あるいは配列番号３０４９または３０５０のアミノ酸配列に８０～９９％同一の配列をコードする。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子によってコードされたヒトＴＣＲｇの定常鎖は、配列番号３０４９または３０５０のアミノ酸配列を有する。

【０１８１】

特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、配列番号７７１または７７２に示されるヒトＴ細胞受容体デルタ（ＴＣＲデルタ、ＴＣＲδ、ＴＣＲｄ、ｈＴＣＲデルタ、ｈＴＣＲδ、ｈＴＣＲｄ、またはＣδ）の定常鎖の核酸配列を有する。特定の実施形態において、ＳＩＲのヌクレオチド配列は、配列番号３０５２に示されたヒトＴ細胞受容体δであって、配列番号３０５２のアミノ酸配列のうち少なくとも１つ、５つ、または９つの改変を有する（しかし、斯かる改変は２０以下である）ヒトＴ細胞受容体δの定常鎖のア

ミノ酸配列か、あるいは配列番号３０５２のアミノ酸配列に８０～９９％同一の配列をコードする。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子によってコードされたヒトＴＣＲδの定常鎖は、配列番号３０５２のアミノ酸配列を有する。

【０１８２】

特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、配列番号７４３に示されるイヌＴ細胞受容体アルファ（イヌＴＣＲアルファ、イヌＴＣＲα、イヌＴＣＲａ、イヌまたはｃＴＣＲアルファ、ｃＴＣＲα、ｃＴＣＲａ、またはｃＣα）の定常鎖の核酸配列を含む。特定の実施形態において、ＳＩＲの核酸配列は、配列番号３０２３に示されるイヌＴ細胞受容体αであって、配列番号３０２３のアミノ酸配列のうち少なくとも１つ、５つ、または９つの改変を有する（しかし、斯かる改変は２０以下である）イヌＴ細胞受容体αの定常鎖のアミノ酸配列か、あるいは配列番号３０２３のアミノ酸配列に８０～９９％同一の配列をコードする。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子によってコードされるイヌＴＣＲαは、配列番号３０２３のアミノ酸配列を含む。

【０１８３】

特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、配列番号７６４に示されるイヌＴ細胞受容体ベータ（イヌＴＣＲベータ、イヌＴＣＲβ、イヌＴＣＲｂ、イヌＣβ、ｃＴＣＲベータ、ｃＴＣＲβ、ｃＴＣＲｂ、またはｃＣβ）の定常鎖の核酸配列を含む。特定の実施形態において、ＳＩＲの核酸配列は、配列番号３０４４に示されるイヌＴ細胞受容体βであって、配列番号３０４４のアミノ酸配列のうち少なくとも１つ、５つ、または９つの改変を有する（しかし、斯かる改変は２０以下である）イヌＴ細胞受容体βの定常鎖のアミノ酸配列か、あるいは配列番号３０４４のアミノ酸配列に８０～９９％同一の配列をコードする。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子によってコードされるイヌＴＣＲβは、配列番号３０４４のアミノ酸配列を含む。

【０１８４】

特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、配列番号７４２に示されるネズミＴ細胞受容体アルファ（ネズミＴＣＲアルファ、ネズミＴＣＲα、ネズミＴＣＲａ、ネズミＣα、ｍＴＣＲアルファ、ｍＴＣＲα、ｍＴＣＲａ、またはｍＣα）の定常鎖の核酸配列を含む。特定の実施形態において、ＳＩＲの核酸配列は、配列番号３０２２に示されるネズミＴ細胞受容体αであって、配列番号３０２２のアミノ酸配列のうち少なくとも１つ、５つ、または９つの改変を有する（しかし、斯かる改変は２０以下である）ネズミＴ細胞受容体αの定常鎖のアミノ酸配列か、あるいは配列番号３０２２のアミノ酸配列に８０～９９％同一の配列をコードする。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子によってコードされるネズミＴＣＲαは、配列番号３０２２のアミノ酸配列を含む。

【０１８５】

特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、配列番号７６３に示されるネズミＴ細胞受容体ベータ（ネズミＴＣＲベータ、ネズミＴＣＲβ、ネズミＴＣＲβ、ネズミＣβ、ｍＴＣＲベータ、ｍＴＣＲβ、ｍＴＣＲｂ、またはｍＣβ）の定常鎖の核酸配列を含む。特定の実施形態において、ＳＩＲの核酸配列は、配列番号３０４３に示されるネズミＴ細胞受容体βであって、配列番号３０４３のアミノ酸配列のうち少なくとも１つ、５つ、または９つの改変を有する（しかし、斯かる改変は２０以下である）ネズミＴ細胞受容体βの定常鎖のアミノ酸配列か、あるいは配列番号３０４３のアミノ酸配列に８０～９９％同一の配列をコードする。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子によってコードされるネズミＴＣＲβは、配列番号３０４３のアミノ酸配列を含む。

【０１８６】

特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および配列番号７４１に示されるヒトＴＣＤ３ゼータ（ＣＤ３ζ）鎖の細胞質ゾルと融合したヒトＴＣＲａ定常鎖細胞外ドメインの核酸配列を含む。特定の実施形態において、ＳＩＲの核酸配列は、配列番号３０２１に示されるアミノ酸配列であって、配列番号３０２１のアミノ酸配列のうち少なくとも１つ、５つ、または９つの改変を有する（しかし、斯かる改変は２０以下である）アミノ酸配列か、あるいは配列番号３０２１のアミノ酸配

列に８０～９９％同一の配列をコードする。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子によってコードされる細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、およびヒトＴＣＤ３ゼータ（ＣＤ３ζ）鎖の細胞質ゾルと融合したヒトＴＣＲａ定常鎖細胞外ドメインの定常鎖は、配列番号３０４３のアミノ酸配列を含む。

【０１８７】

特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の核酸配列は、細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および配列番号７６５に示されるヒトＴＣＤ３ゼータ（ＣＤ３ζ）鎖の細胞質ゾルと融合したヒトＴＣＲｂ定常鎖細胞外ドメインの定常鎖の核酸配列を含む。特定の実施形態において、ＳＩＲの核酸配列は、配列番号３０４５に示されるアミノ酸配列であって、配列番号３０４５のアミノ酸配列のうち少なくとも１つ、５つ、または９つの改変を有する（しかし、斯かる改変は２０以下である）アミノ酸配列か、あるいは配列番号３０４５のアミノ酸配列に８０～９９％同一の配列をコードする。特定の実施形態において、ＳＩＲ分子によってコードされる細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、およびヒトＴＣＤ３ゼータ（ＣＤ３ζ）鎖の細胞質ゾルと融合したヒトＴＣＲａ定常鎖細胞外ドメインの定常鎖は、配列番号３０４５のアミノ酸配列を含む。

【０１８８】

特定の実施形態において、本開示のＳＩＲをコードする核酸は、ヒト、マウス、またはイヌ由来のＴＣＲａ、ＴＣＲｂ、前ＴＣＲａ、ＴＣＲγ、またはＴＣＲδの定常鎖を有する、またはそれ由来の単一Ｔ細胞受容体定常鎖をコードする。単一ＴＣＲ定常鎖を有する例示的ＳＩＲは、クローンＩＤ：０５１２１６－Ｆ０４によって示される（その核酸配列およびアミノ酸配列はそれぞれ配列番号１０２３および３２５８に示される）。

【０１８９】

特定の実施形態において、本開示のＳＩＲをコードする核酸は、ヒト、マウス、またはイヌ由来のＴＣＲａ、ＴＣＲｂ、前ＴＣＲａ、ＴＣＲγ、またはＴＣＲδを有する、またはそれ由来の２つのＴ細胞受容体定常鎖をコードする。２つのＴＣＲ定常鎖を有する例示的ＳＩＲは、クローンＩＤ：１０２６１５－Ｃ０８に示される（その核酸配列およびアミノ酸配列は、それぞれ配列番号１２００および３４３５に示される）。

【０１９０】

特定の実施形態において、ＳＩＲの２つのＴ細胞受容体定常鎖は同タイプであってよい（例えば、ＴＣＲａ／ＴＣＲａ、ＴＣＲｂ／ＴＣＲｂ、前ＴＣＲａ／前ＴＣＲａ、ＴＣＲγ／ＴＣＲγ、ＴＣＲδ／ＴＣＲδなど）。同じタイプの２つのＴ細胞受容体定常鎖を有するＳＩＲは、例えば、クローンＩＤ：０２１１１６－Ｅ０８（配列番号９０５）、クローンＩＤ：０１２２１６－Ｐ０８（配列番号９０６）、クローンＩＤ：０１２２１６－Ｑ０５（配列番号９０７）、クローンＩＤ：０１２２１６－Ｒ０４（配列番号９０８）、およびクローンＩＤ：０１２２１６－Ｓ０２（配列番号９０９）である。別の実施形態では、ＳＩＲの２つのＴ細胞受容体定常鎖は異なるタイプである（例えば、ＴＣＲａ／ＴＣＲｂ、前ＴＣＲａ／ＴＣＲｂ、ＴＣＲγ／ＴＣＲδなど）。異なるタイプの２つのＴ細胞受容体定常鎖を有するＳＩＲは、例えば、クローンＩＤ：１０２６１５－Ｃ０８に示される（その核酸配列およびアミノ酸配列は、それぞれ配列番号１２００および３４３５に示される）。

【０１９１】

上述の通り、本開示のＳＩＲは、抗原結合ドメインにリンクしたＴＣＲドメインを含む。従って、本開示のＳＩＲは、１つ以上の抗原結合ドメイン（例えば、抗体または抗体断片、自己抗原、リガンド、または受容体）と、（本明細書記載の）１つ以上のＴ細胞受容体定常鎖とを含むが、その場合、抗原結合ドメイン（複数も可）は標的抗原に結合する。非制限的な例示的標的抗原には、ＣＤ１９；ＣＤ１２３；ＣＤ２２；ＣＤ３０；ＣＤ１７１；ＣＳ－１（ＣＤ２サブセット１、ＣＲＡＣＣ、ＳＬＡＭＦ７、ＣＤ３１９、および１９Ａ２４とも呼ばれる）；Ｃ型レクチン様分子１（ＣＬＬ－１またはＣＬＥＣＬ１）；ＣＤ３３；上皮増殖因子受容体バリアントＩＩＩ（ＥＧＦＲｖｉｉｉ）；ガングリオシドＧ２（ＧＤ２）；ガングリオシドＧＤ３（ａＮｅｕ５Ａｃ（２－８）ａＮｅｕ５Ａｃ（２－

３）ｂＤＧａｌｐ（１－４）ｂＤＧｌｃｐ（１－１）Ｃｅｒ）；ＴＮＦ受容体ファミリーメンバーＢ細胞成熟（ＢＣＭＡ）；Ｔｎ抗原（（Ｔｎ　Ａｇ）または（ＧａｌＮＡｃα－Ｓｅｒ／Ｔｈｒ）；前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）；受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体１（ＲＯＲ１）；ＦＭＳ様チロシンキナーゼ３（ＦＬＴ３）；腫瘍関連糖タンパク質７２（ＴＡＧ７２）；ＣＤ３８；ＣＤ４４ｖ６；急性白血病またはリンパ腫で発現するが造血前駆細胞では発現しないグリコシル化ＣＤ４３エピトープ、非造血器癌で発現するグリコシル化ＣＤ４３エピトープ；癌胎児性抗原（ＣＥＡ）；上皮細胞接着分子（ＥＰＣＡＭ）；Ｂ７Ｈ３（ＣＤ２７６）；ＫＩＴ（ＣＤ１１７）；インターロイキン１３受容体サブユニットアルファ２（ＩＬ－１３Ｒａ２またはＣＤ２１３Ａ２）；メソテリン；インターロイキン１１受容体α（ＩＬ－１１Ｒａ）；前立腺幹細胞抗原（ＰＳＣＡ）；プロテアーゼセリン２１（テスティシンまたはＰＲＳＳ２１）；血管内皮増殖因子受容体２（ＶＥＧＦＲ２）；ルイス（Ｙ）抗原；ＣＤ２４；血小板由来増殖因子受容体ベータ（ＰＤＧＦＲ－β）；ステージ特異的胎児抗原４（ＳＳＥＡ－４）；ＣＤ２０；葉酸受容体α（ＦＲａまたはＦＲ１）；葉酸受容体β（ＦＲｂ）；受容体チロシンプロテインキナーゼＥＲＢＢ２（Ｈｅｒ２／ｎｅｕ）；ムチン１、細胞表面関連（ＭＵＣ１）；上皮細胞増殖因子受容体（ＥＧＦＲ）；神経細胞接着分子（ＮＣＡＭ）；プロスターゼ；前立腺酸性フォスファターゼ（ＰＡＰ）；伸長因子２変異（ＥＬＦ２Ｍ）；エフリンＢ２；線維芽細胞活性化タンパク質α（ＦＡＰ）；インスリン様増殖因子１受容体（ＩＧＦ－１受容体）、炭酸脱水酵素ＩＸ（ＣＡＩＸ）；プロテアソーム（プロソーム、マクロパイン）サブユニット、β型９（ＬＭＰ２）；糖タンパク質１００（ｇｐ１００）；易切断領域（ＢＣＲ）およびアベルソンマウス白血病ウイルス癌遺伝子ホモログ１（Ａｂｌ）から成る癌遺伝子融合タンパク質（ｂｃｒ－ａｂｌ）；チロシナーゼ；エフリンＡ型受容体２（ＥｐｈＡ２）；シアリルルイス接着分子（ｓＬｅ）；ガングリオシドＧＭ３（ａＮｅｕ５Ａｃ（２－３）ｂＣｌａｌｐ（１－４）ｂＤＧｌｃｐ（１－１）Ｃｅｒ）；トランスグルタミナーゼ５（ＴＧＳ５）；高分子量黒色腫関連抗原（ＨＭＷＭＡＡ）；Ｏ－アセチル－ＧＤ２ガングリオシド（ＯＡｃＧＤ２）；葉酸受容体β；腫瘍内皮マーカー１（ＴＥＭ１／ＣＤ２４８）；腫瘍内皮マーカー７関連（ＴＥＭ７Ｒ）；クローディン６（ＣＬＤＮ６）；甲状腺刺激ホルモン受容体（ＴＳＨＲ）；Ｇタンパク質共役受容体クラスＣグループ５メンバーＤ（ＧＰＲＣ５Ｄ）；染色体Ｘオープンリーディングフレーム６１（ＣＸＯＲＦ６１）；ＣＤ９７；ＣＤ１７９ａ；未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）；ポリシアル酸；胎盤特異的１（ＰＬＡＣ１）；グロボＨグリコセラミドの六糖部分（ＧｌｏｂｏＨ）；乳腺分化抗原（ＮＹ－ＢＲ－１）；ウロプラキン２（ＵＰＫ２）；Ａ型肝炎ウイルス細胞受容体１（ＨＡＶＣＲ１）；アドレナリン受容体β３（ＡＤＲＢ３）、パネキシン３（ＰＡＮＸ３）；Ｇタンパク質共役受容体２０（ＧＰＲ２０）、リンパ球抗原６コンプレックス遺伝子座Ｋ９（ＬＹ６Ｋ）、嗅覚受容体５１Ｅ２（ＯＲ５１Ｅ２）；ＴＣＲγ代替リーディングフレームタンパク質（ＴＡＲＰ）；ウィルムス腫瘍タンパク質（ＷＴ１）；癌／精巣抗原１（ＮＹ－ＥＳ０－１）；癌／精巣抗原２（ＬＡＧＥ－１ａ）；黒色腫関連抗原１（ＭＡＧＥ－Ａ１）；染色体１２ｐに位置するＥＴＳ転座バリアント遺伝子６（ＥＴＶ６－ＡＭＬ）；精子タンパク質１７（ＳＰＡ１７）；Ｘ抗原ファミリーメンバー１Ａ（ＸＡＧＥ１）；アンジオポエチン結合細胞表面受容体２（Ｔｉｅ２）；黒色腫癌精巣抗原１（ＭＡＤ－ＣＴ－１）；黒色腫癌精巣抗原２（ＭＡＤ－ＣＴ－２）；Ｆｏｓ関連抗原１；腫瘍タンパク質ｐ５３（ｐ５３）；ｐ５３変異体；プロステイン；サバイビン；テロメラーゼ；前立腺癌腫抗原１（ＰＣＴ　Ａ－１またはガレクチン８）、Ｔ細胞によって認識される黒色腫抗原１（ＭｅｌａｎＡまたはＭＡＲＴＩ）；ラット肉腫（Ｒａｓ）変異体；ヒトテロメラーゼ逆転写酵素（ｈＴＥＲＴ）；肉腫転座切断点；アポトーシスの黒色腫阻害物質（ＭＬ－ＩＡＰ）；ＥＲＧ（膜貫通型プロテアーゼ、セリン２（ＴＭＰＲＳＳ２）ＥＴＳ融合遺伝子）；ＮアセチルグルコサミニルトランスフェラーゼＶ（ＮＡ１７）；ペアードボックスタンパク質Ｐａｘ－３（ＰＡＸ３）；アンドロゲン受容体；サイクリンＢ１；ｖ－ｍｙｃ鳥類骨髄球腫症ウイルス性癌遺伝子の神経芽細胞腫由来のホモログ（ＭＹＣＮ）；Ｒａｓホモログファミリーメンバー Ｃ（ＲｈｏＣ）；チロシナーゼ関連タンパク質２（ＴＲＰ－

２）；チトクロームＰ４５０１Ｂ１（ＣＹＰ１Ｂ１）；ＣＣＣＴＣ結合因子（ジンクフィンガータンパク質）様（ＢＯＲＩＳすなわちＢｒｏｔｈｅｒ ｏｆ ｔｈｅ Ｒｅｇｕｌａｔｏｒ ｏｆ Ｉｍｐｒｉｎｔｅｄ Ｓｉｔｅｓ）、Ｔ細胞によって認識される扁平上皮癌抗原３（ＳＡＲＴ３）；ペアードボックスタンパク質Ｐａｘ－５（ＰＡＸ５）；プロアクロシン結合タンパク質ｓｐ３２（ＯＹ－ＴＥＳ１）；リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ（ＬＣＫ）；Ａキナーゼアンカータンパク質４（ＡＫＡＰ－４）；滑膜肉腫、Ｘ切断点２（ＳＳＸ２）；糖化最終産物の受容体（ＲＡＧＥ－１）；腎臓ユビキタス１（ＲＵ１）；腎臓ユビキタス２（ＲＵ２）；レグマイン；ヒト乳頭腫ウイルスＥ６（ＨＰＶ Ｅ６）；ヒト乳頭腫ウイルスＥ７（ＨＰＶ Ｅ７）；腸由来カルボキシルエステラーゼ；熱ショックタンパク質７０－２変異体（ｍｕｔ ｈｓｐ ７０－２）；ＣＤ７９ａ；ＣＤ７９ｂ；ＣＤ７２；白血球関連免疫グロブリン様受容体１（ＬＡＩＲ１）：ＩｇＡ受容体のＦｃ断片（ＦＣＡＲまたはＣＤ８９）；白血球免疫グロブリン様受容体サブファミリーＡメンバー２（ＬＩＬＲＡ２）；ＣＤ３００分子様ファミリーメンバーｆ（ＣＤ３００ＬＦ）；Ｃ型レクチンドメインファミリー１２メンバーＡ（ＣＬＥＣ１２Ａ）；骨髄間質細胞抗原２（ＢＳＴ２）；ＥＧＦ様モジュール含有ムチン様ホルモン受容体様２（ＥＭＲ２）；リンパ球抗原７５（ＬＹ７５）；グリピカン３（ＧＰＣ３）；Ｆｃ受容体様５（ＦＣＲＬ５）；および免疫グロブリンλ様ポリペプチド１（ＩＧＬＬ１）、ＭＰＬ、ビオチン、ｃ－ＭＹＣエピトープタグ、ＣＤ３４、ＬＡＭＰ１ ＴＲＯＰ２、ＧＦＲａｌｐｈａ４、ＣＤＨ１７、ＣＤＨ６、ＮＹＢＲ１、ＣＤＨ１９、ＣＤ２００Ｒ、Ｓｌｅａ（ＣＡ１９．９；シアリルルイス抗原）フコシルＧＭ１、ＰＴＫ７、ｇｐＮＭＢ、ＣＤＨ１－ＣＤ３２４、ＤＬＬ３、ＣＤ２７６／Ｂ７Ｈ３、ＩＬ１１Ｒａ、ＩＬ１３Ｒａ２、ＣＤ１７９ｂ－ＩＧＬ１１、ＴＣＲγδ、ＮＫＧ２Ｄ、ＣＤ３２（ＦＣＧＲ２Ａ）、Ｔｎ ａｇ、Ｔｉｍｌ－／ＨＶＣＲ１、ＣＳＦ２ＲＡ（ＧＭ－ＣＳＦＲα）、ＴＧＦβＲ２、ルイスＡｇ、ＴＣＲβ鎖、ＴＣＲβ２鎖、ＴＣＲγ鎖、ＴＣＲδ鎖、ＦＩＴＣ、黄体化ホルモン受容体（ＬＨＲ）、卵胞刺激ホルモン受容体（ＦＳＨＲ）、絨毛性性腺刺激ホルモン受容体（ＣＧＨＲ）、ＣＣＲ４、ＧＤ３、ＳＬＡＭＦ６、ＳＬＡＭＦ４、ＨＩＶ１エンベロープ糖タンパク質、ＨＴＬＶ１－Ｔａｘ、ＣＭＶｐｐ６５、ＥＢＶ－ＥＢＮＡ３ｃ、ＫＳＨＶ－Ｋ８．１、ＫＳＨＶ－ｇＨ、インフルエンザＡヘマグルチニン（ＨＡ）、ＧＡＤ、ＰＤＬ１、グアニリルシクラーゼＣ（ＧＣＣ）、デスモグレイン３（Ｄｓｇ３）に対する自己抗体、デスモグレイン１（Ｄｓｇ１）に対する自己抗体、ＨＬＡ、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ａ２、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｃ、ＨＬＡ－ＤＰ、ＨＬＡ－ＤＭ、ＨＬＡ－ＤＯＡ、ＨＬＡ－ＤＯＢ，ＨＬＡ－ＤＱ、ＨＬＡ－ＤＲ、ＨＬＡ－Ｇ、ＩＧＥ、ＣＤ９９、ＲＡＳ Ｇ１２Ｖ、組織因子１（ＴＦ１）、ＡＦＰ、ＧＰＲＣ５Ｄ、クローディン１８．２（ＣＬＤ１８Ａ２またはＣＬＤＮ１８Ａ．２）、Ｐ糖タンパク質、ＳＴＥＡＰ１、ＬＩＶ１、ＮＥＣＴＩＮ－４、ＣＲＩＰＴＯ、ＧＰＡ３３、ＢＳＴ１／ＣＤ１５７、低コンダクタンス塩素イオンチャネル、およびＴＮＴ抗体が含まれる。

【０１９２】

いくつかの実施形態において、ＳＩＲポリペプチド分子の抗原結合ドメインは腫瘍抗原に結合する。ＳＩＲポリペプチドが標的とし得る腫瘍抗原の例としては、限定されないが、ＴＳＨＲ、ＣＤ１７１、ＣＳ－１、ＣＬＬ－１、ＧＤ３、Ｔｎ Ａｇ、ＦＬＴ３、ＣＤ３８、ＣＤ４４ｖ６、Ｂ７Ｈ３、ＫＩＴ、ＩＬ－１３Ｒａ２、ＩＬ－ＩＩＲａ、ＰＳＣＡ、ＰＲＳＳ２１、ＶＥＧＦＲ２、ルイスＹ、ＣＤ２４、ＰＤＧＦＲβ、ＳＳＥＡ－４、ＭＵＣ１、ＥＧＦＲ、ＮＣＡＭ、ＣＡＩＸ、ＬＭＰ２、ＥｐｈＡ２、フコシルＧＭ１、ｓＬｅ、ＧＭ３、ＴＧＳ５、ＨＭＷＭＡＡ、Ｏ－アセチル－ＧＤ２、葉酸受容体β、ＴＥＭ１／ＣＤ２４８、ＴＥＭ７Ｒ、ＣＬＤＮ６、ＧＰＲＣ５Ｄ、ＣＸＯＲＦ６１、ＣＤ９７、ＣＤ１７９ａ、ＡＬＫ、ポリシアル酸、ＰＬＡＣ１、ＧｌｏｂｏＨ、ＮＹ－ＢＲ－１、ＵＰＫ２、ＨＡＶＣＲ１、ＡＤＲＢ３、ＰＡＮＸ３、ＧＰＲ２０、ＬＹ６Ｋ、ＯＲ５１Ｅ２、ＴＡＲＰ、ＷＴ１、ＥＴＶ６－ＡＭＬ、精子タンパク質１７、ＸＡＧＥ１、Ｔｉｅ２、ＭＡＤ－ＣＴ－１、ＭＡＤ－ＣＴ－２、Ｆｏｓ関連抗原１、ｐ５３変異体、ｈＴＥＲＴ、肉腫転座切断点、ＭＬ－ＩＡＰ、ＥＲＧ（ＴＭＰＲＳＳ２ ＥＴＳ融合遺伝子）、ＮＡ１７

、ＰＡＸ３、アンドロゲン受容体、サイクリンＢ１、ＭＹＣＮ、ＲｈｏＣ、ＣＹＰ１Ｂ１、ＢＯＲＩＳ、ＳＡＲＴ３、ＰＡＸ５、ＯＹ－ＴＥＳ１、ＬＣＫ、ＡＫＡＰ－４、ＳＳＸ２、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ７２、ＬＡＩＲ１、ＦＣＡＲ、ＬＩＬＲＡ２、ＣＤ３００ＬＦ、ＣＬＥＣ１２Ａ、ＢＳＴ２、ＥＭＲ２、ＬＹ７５、ＧＰＣ３、ＦＣＲＬ５、ＩＧＬＬ１などが挙げられる。

【０１９３】

いくつかの実施形態において、ＳＩＲポリペプチド分子の抗原結合ドメインは、ＨＬＡ－Ａ２に関連した抗原に結合する。ＨＬＡ－Ａ２に関連して認識される抗原の例としては、限定されないが、ＴＡＲＰ、ＷＴ１、ｈＴＥＲＴ、ｇｐ１００、チロシナーゼ、ＭＡＲＴ１、ＮＹ－ＥＳＯ１、ＣＭＶ　ｐｐ６５、ＥＢＶ　ＥＢＮＡ３ｃ、ＨＩＶ１　ｇａｇ、ＨＴＬＶ１－Ｔａｘ、ＰＲ１、ＣＭＶ　ｐｐ６５、ＥＢＶ－ＥＢＮＡ３ｃ、Ｒａｓ　Ｇ１２Ｖ変異体、ＧＡＤなどが挙げられる。

【０１９４】

いくつかの実施形態において、ＳＩＲポリペプチド分子の抗原結合ドメインは、自己抗体に結合する自己抗原またはその断片から成る。自己抗原の例としては、限定されないが、Ｄｓｇ１およびＤｓｇ３が挙げられる。

【０１９５】

いくつかの実施形態において、ＳＩＲポリペプチド分子の抗原結合ドメインは、抗体、抗体断片、ｓｃＦｖ、Ｆｖ、Ｆａｂ、（Ｆａｂ’）２、単一ドメイン抗体（ＳＤＡＢ）、ｖＨまたはｖＬドメイン、ラクダ科動物由来ｖＨＨドメイン、非免疫グロブリン抗原結合スカフォールド、例えば、ＤＡＲＰＩＮ、アフィボディ、アフィリン、アドネクチン、アフィチン、オボディーズ、リピボディ、フィノマー、アルファボディ、アビマー、アトリマー、センチリン、プロネクチン、アンチカリン、クニッツドメイン、アルマジロリピートタンパク質、自己抗原、受容体、またはリガンドの野生型または非野生型配列由来である、またはそれらを有する。いくつかの実施形態において、コードされているＳＩＲポリペプチドは、２つ以上の抗原結合ドメインを含む。種々の実施形態において、抗原結合ドメインは、ＴＣＲドメイン（すなわち、ＴＣＲα、ＴＣＲβ、ＴＣＲβ２、前ＴＣＲα、前ＴＣＲαＤｅｌ４８、ＴＣＲγ、またはＴＣＲδの定常鎖）のＮＨ２末端へ、直接または任意のリンカーを通して、作動可能にリンクされている。いくつかの例示的リンカーの核酸配列およびアミノ酸配列は、配列番号７０１～７２５、１８９２２～１８９２７、２９８１～３００３、および１８９２９～１８９３４に提供される。斯かる例示的なＳＩＲをコードするコンストラクトは、クローンＩＤ：０８２８１５－Ｇ０７に提供される。コードされたＳＩＲポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号３８５５に対応する。

【０１９６】

いくつかの実施形態において、ＳＩＲポリペプチド分子の抗原結合ドメインは、Ｔ細胞受容体の２つの定常鎖（すなわち、ＴＣＲα、ＴＣＲβ、ＴＣＲβ２、前ＴＣＲα、前ＴＣＲαＤｅｌ４８、ＴＣＲγ、またはＴＣＲδの定常鎖、または本明細書記載のその変形または変異体）のＮＨ２末端に別々に結合している抗体のｖＬおよびｖＨドメインから誘導され、またはそれらを含み、共同で単一の抗原結合ドメインを構成する。ＣＤ１９を標的にする斯かる例示的なＳＩＲは、クローンＩＤ：１０２６１５－Ｃ０８に提供される。このＳＩＲのアミノ酸配列は、配列番号３４３５に対応する。このＳＩＲにおいて、ＦＭＣ６３（ＣＤ１９モノクローナル抗体）由来のｖＬ断片は、リンカーを通して変異（ＫＡＣＩＡＨ）ヒトＴＣＲｂの定常領域に結合し、ＦＭＣ６３モノクローナル抗体由来のｖＨ断片は、リンカーを通して変異（ＣＳＤＶＰ）ヒトＴＣＲα鎖に結合している。

【０１９７】

いくつかの実施形態において、ＳＩＲポリペプチドは２つ以上の抗原結合ドメインを有しており、それらは、単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）として発現している抗体から誘導され、またはそれから構成されており、Ｔ細胞受容体（すなわち、ＴＣＲα、ＴＣＲβ、ＴＣＲβ２、前ＴＣＲα、前ＴＣＲαＤｅｌ４８、ＴＣＲγ、またはＴＣＲδの定常鎖、またはその変形または変異体）の２つの定常鎖のＮＨ２末端に別々に結合している。いくつかの

実施形態において、コードされたＳＩＲ分子の２つ（またはそれ以上）の抗原結合ドメインは、Ｔ細胞受容体（すなわち、ＴＣＲα、ＴＣＲβ、ＴＣＲβ２、前ＴＣＲα、前ＴＣＲαＤｅｌ４８、ＴＣＲγ、またはＴＣＲδの定常鎖）由来の２つの定常鎖とフレーム単位で融合した２つの単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）をコードするヌクレオチド配列によってコードされている。コードされた２つのｓｃＦｖ断片は、同じ抗原（単一特異性ＳＩＲ）または異なる抗原（すなわち二重特異性または多重特異性ＳＩＲ）を標的としてもよい。単一特異性ＳＩＲの場合、２つのｓｃＦｖが、同一のアミノ酸配列または異なるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコードしてもよい。更に、単一特異性ＳＩＲの場合であって、ｓｃＦｖが同一のアミノ酸配列を有するポリペプチドでコードされている場合、その２つのｓｃＦｖは同一であってもよいし、異なっていてもよい。２つのｓｃＦｖを有する例示的な単一特異性ＳＩＲは、配列番号１０２６に示される。このＳＩＲの２つの抗原結合ドメインは、２つの異なるモノクローナル抗体、ＣＤ１９Ｂｕ１２およびＦＭＣ６３由来のｓｃＦｖで構成されており、ヒトＣＤ１９抗原を標的としている。２つのｓｃＦｖを有する例示的な多重特異性ＳＩＲは、配列番号１０２８に示される。このＳＩＲの２つの抗原結合ドメインは、それぞれヒトＣＤ１９およびＣＤ２０抗原を標的とする２つの異なるモノクローナル抗体（Ｄ１９Ｂｕ１２およびＣＤ２０－２Ｆ２）由来のｓｃＦｖで構成されている。斯かるＳＩＲの例は、ＣＤ１９およびＣＤ２０を標的とする０４０７１６－Ｂ０４（ＣＤ８ＳＰ－ＣＤ１９Ｂｕ１２－ｓｃＦｖ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＣＤ２０－２Ｆ２－ｓｃＦｖ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ）によって示され、対応するアミノ酸配列は配列番号１０２８に示される。

【０１９８】

２つの結合ドメインを有する例示的なＳＩＲは、０４０７１６－Ｂ０４（ＣＤ８ＳＰ－ＣＤ１９Ｂｕ１２－ｓｃＦｖ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＣＤ２０－２Ｆ２－ｓｃＦｖ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ）によって示されるが、これは、配列番号１０２８によって示される対応するアミノ酸配列を有するＣＤ１９およびＣＤ２０を標的とする。コードされた２つのｓｃＦｖ断片は、同じ抗原（単一特異性ＳＩＲ）または異なる抗原（すなわち二重特異性または多重特異性ＳＩＲ）を標的としてもよい。単一特異性ＳＩＲの場合、２つのｓｃＦｖは、同一のアミノ酸配列を有してもよいし、異なるアミノ酸配列を有してもよい。２つの異なる抗原を標的とする例示的ＳＩＲは、配列番号１０２８および１１６３に示される。 特定の実施形態において、２つのＳＩＲポリペプチドの抗原結合ドメインは構造が類似している（例えば、両方の抗原結合ドメイン共、ｓｃＦｖ、ラクダ科動物ＶＨＨドメイン、アフィボディ、ｖＬ、またはｖＨ）。例えば、第一のＳＩＲポリペプチドの抗原結合ドメインは、Ｈｅｒ２を標的とするラクダ科動物ＶＨＨドメインを有し、第二のＳＩＲポリペプチドの抗原結合ドメインは、Ｈｅｒ３を標的とするラクダ科動物ＶＨＨドメインを有する。両方の抗原結合ドメインがｖＬ鎖から成るＳＩＲはＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－１１－ｖＬ－Ｖ５－［ＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＦＭＣ６３ｖＬ－Ｍｙｃ－［ＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣであり、配列番号１０４７４に示される。１つの実施形態においては、２つのＳＩＲポリペプチドの抗原結合ドメインは構造が類似していない（例えば、第一の抗原結合ドメインはｓｃＦｖであり、第二の抗原結合ドメインはラクダ科動物ＶＨＨである）。斯かる例示的なＳＩＲは、ＣＤ８ＳＰ－ＩＬ６Ｒ－３０４－ｖＨＨ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－ｌｉｎｋｅｒ－ｖＨ－ＭＹＣ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（配列番号１１６６）である。特定の実施形態においては、第一ＳＩＲポリペプチド（機能ポリペプチド単位１）の抗原結合ドメインは、ＣＤ１２３を標的とするラクダ科動物ＶＨＨを有しており、第二ＳＩＲポリペプチド（機能ポリペプチド単位２）の抗原結合ドメインは、ＭＰＬを標的とするｓｃＦｖを有する。

【０１９９】

いくつかの実施形態において、コードされたＳＩＲポリペプチドの抗原結合ドメインは

、対応する野生型配列または非野生型配列の抗体、単一ドメイン抗体（ＳＤＡＢ）、ＶＨドメイン、ＶＬドメイン、ラクダ科動物ＶＨＨドメイン、または非免疫グロブリンスカフォールド、例えば、ＤＡＲＰＩＮ、アフィボディ、アフィリン、アドネクチン、アフィチン、オボディーズ、リピボディ、フィノマー、アルファボディ、アビマー、アトリマー、センチリン、プロネクチン、アンチカリン、クニッツドメイン、アルマジロリピートタンパク質、自己抗原、受容体、またはリガンドのコドン最適化ヌクレオチド配列によってコードされている。

【０２００】

いくつかの実施形態において、ＳＩＲポリペプチドのコードされた１つ以上の抗原結合ドメインは、配列番号２３０７～２４８２および１２０４２～１２１５９の軽鎖可変ドメイン（ｖＬまたはＶＬ）アミノ酸配列を任意に１つ以上有しており、その場合、９つまでのアミノ酸残基（せいぜい１０）は任意の他のアミノ酸で置換されている、あるいは配列番号２３０７～２４８２および１２０４２～１２１５９のアミノ酸配列に８０～１００％同一の配列を有している、あるいは配列番号２３０７～２４８２および１２０４２～１２１５９の相補性決定領域（ＣＤＲ）に９８～１００％同一の配列を有している。表５は、本明細書で使用される例示的ｖＬドメインのＣＤＲ１～３の標的抗原、名前、配列番号（ＤＮＡ）、配列番号（ＰＲＴ）を示す。

【０２０１】

いくつかの実施形態において、ＳＩＲポリペプチドのコードされた１つ以上の抗原結合ドメインは、配列番号２５０６～２６８０および１２１６０～１２２７８の重鎖可変ドメイン（ｖＨまたはＶＨ）アミノ酸配列を任意に１つ以上有しており、その場合、９つまでのアミノ酸残基（せいぜい１０）は任意の他のアミノ酸で置換されている、あるいは配列番号２５０６～２６８０および１２１６０～１２２７８のアミノ酸配列に８０～１００％同一の配列を有している、あるいは配列番号２５０６～２６８０および１２１６０～１２２７８の相補性決定領域（ＣＤＲ）に９８～１００％同一の配列を有している。表５は、本明細書で使用される例示的ｖＨドメインのＣＤＲ１～３の標的抗原、名前、配列番号（ＤＮＡ）、配列番号（ＰＲＴ）を示す。ｖＨ断片の名前は、対応するｖＬ断片の名前に基づいて、その断片を特定するのに使用できる。例えば、ｖＨ断片Ａｌｋ－４８－ｖＨ（配列番号２２６）は、ｖＬ断片Ａｌｋ－４８－ｖＬ（配列番号１６）と同じ抗体またはｓｃＦｖから誘導され、２つの構成要素は、ｓｃＦｖまたはＡＬＫを標的にするＳＩＲを作製するのに併用できる。特定の場合において、表５は、ＦＭＣ６３（配列番号３０）、ＦＭＣ６３－〔２〕－ｖＬ（配列番号３１）、ＦＭＣ６３－〔３〕－ｖＬ（配列番号３２）のように、同一の名前でその後に数字を付した２つ以上のｖＬまたはｖＨを挙げている。このような場合、ＦＭＣ６３ベースの結合ドメインに基づいて対応するＳＩＲを開発するため、上記ＦＭＣ６３ｖＬのいずれか１つをＦＭＣ６３－ｖＨ鎖（配列番号２４１およびｌｌ２４２）いずれか１つと結合できる。

【０２０２】

いくつかの実施形態において、ＳＩＲポリペプチドのコードされた１つ以上の抗原結合ドメインは、配列番号２７０１～２７２５および１２２７９～１２２９４のラクダ科動物単一ドメイン抗体（ｖＨＨまたはＶＨＨ）アミノ酸配列を任意に１つ以上有しており、その場合、９つまでのアミノ酸残基（せいぜい１０）は任意の他のアミノ酸で置換されている、あるいは配列番号２７０１～２７２５および１２２７９～１２２９４のアミノ酸配列に８０～１００％同一の配列を有している、あるいは配列番号２７０１～２７２５および１２２７９～１２２９４の相補性決定領域（ＣＤＲ）に９８～１００％同一の配列を有している。表５は、本明細書で使用される例示的ｖＨＨドメインの標的抗原、名前、配列番号（ＤＮＡ）、配列番号（ＰＲＴ）を示す。

【０２０３】

いくつかの実施形態において、ＳＩＲポリペプチドのコードされた１つ以上の抗原結合ドメインは、配列番号２７２８～２７３２および１２２９６～１２３０１の非免疫グロブリン抗原結合スカフォールドアミノ酸配列を任意に１つ以上有しており、その場合、９つ

までのアミノ酸残基（せいぜい１０）は任意の他のアミノ酸で置換されている、あるいは配列番号２７２８～２７３２および１２２９６～１２３０１のアミノ酸配列に８０～１００％同一の配列を有している。表６Ａは、本明細書で使用される例示的非免疫グロブリン抗原結合スカフォールドの標的抗原、名前、配列番号（ＤＮＡ）、配列番号（ＰＲＴ）を示す。

【０２０４】

いくつかの実施形態において、ＳＩＲポリペプチドのコードされた１つ以上の抗原結合ドメインは、配列番号２７３６～２７４７の受容体アミノ酸配列を任意に１つ以上有しており、その場合、１９までのアミノ酸残基（せいぜい２０）は任意の他のアミノ酸で置換されている、あるいは配列番号２７３６～２７４７のアミノ酸配列に８０～１００％同一の配列を有している。表６Ａは、標的抗原、配列番号（ＤＮＡ）、配列番号（ＰＲＴ）、および名前を示す。

【０２０５】

いくつかの実施形態において、ＳＩＲポリペプチドのコードされた１つ以上の抗原結合ドメインは、配列番号２７４８の自己抗原アミノ酸配列を任意に１つ以上有しており、その場合、１９までのアミノ酸残基（せいぜい２０）は任意の他のアミノ酸で置換されている、あるいは配列番号２７４８のアミノ酸配列に８０～１００％同一の配列を有している。表６Ａは、標的抗原、配列番号（ＤＮＡ）、配列番号（ＰＲＴ）、および名前を示す。

【０２０６】

いくつかの実施形態において、コードされたＳＩＲ分子の１つ以上の抗原結合ドメインは、配列番号２７５８～２７６８、１２３５９～１２３６１、および１８９１８のリガンドアミノ酸配列を任意に１つ以上有しており、その場合、１９までのアミノ酸残基（せいぜい２０）は任意の他のアミノ酸で置換されている、あるいは配列番号２７５８～２７６８、１２３５９～１２３６１、および１８９１８のアミノ酸配列に８０～１００％同一の配列を有している。表６Ａは、標的抗原、配列番号（ＤＮＡ）、配列番号（ＰＲＴ）、および名前を示す。

【０２０７】

いくつかの実施形態において、ＳＩＲポリペプチドのコードされた１つ以上の抗原結合ドメインは、配列番号２７７０～２９３９，１２３０３～１２３５７、および１８１６２～１８２２４のｓｃＦｖアミノ酸配列を任意に１つ以上有しており、その場合、１８までのアミノ酸残基（せいぜい２０）は任意の他のアミノ酸で置換されている、あるいは配列番号２７７０～２９３９、１２３０３～１２３５７、および１８１６２～１８２２４のアミノ酸配列に８０～１００％同一の配列を有している、あるいは配列番号２７７０～２９３９，１２３０３～１２３５７、および１８１６２～１８２２４の相補性決定領域（ＣＤＲ）に９８～１００％同一の配列を有している。表６Ｂは、本明細書で使用される例示的ｓｃＦｖの標的抗原、配列番号（ＤＮＡ）、配列番号（ＰＲＴ）、名前、およびアミノ酸配列を示す。

【０２０８】

いくつかの実施形態において、ＳＩＲポリペプチドのコードされた１つ以上の抗原結合ドメインは、抗原結合ドメイン、例えば、斯かる抗原を標的とするｖＬおよびｖＨ断片のＣＤＲを任意に１つ以上有している。異なる標的を標的にするｖＬおよびｖＨのＣＤＲ１～３の配列番号は表５に掲載されている。

【０２０９】

いくつかの実施形態において、ＳＩＲポリペプチドのコードされた１つ以上の抗原結合ドメインは、抗原結合部分、例えば、ＳＩＲポリペプチド有するｓｃＦｖのｖＬおよびｖＨ断片のＣＤＲを任意に１つ以上有している。異なる抗原を標的とするｓｃＦｖ断片を含むｖＬおよびｖＨ断片のＣＤＲ１～３が表５に掲載されている。異なる抗原を標的とするｓｃＦｖ断片の配列番号（ＤＮＡ）および配列番号（ＰＲＴ）は表６Ａに掲載されており、対応するＣＤＲ１～３の配列は当業界で周知の方法により決定できる、あるいは表５に掲載された構成要素ｖＬおよびｖＨのＣＤＲ１～３の配列番号から決定できる。

【０２１０】
いくつかの実施形態において、ＳＩＲポリペプチドのコードされた１つ以上の抗原結合ドメインは、抗原結合部分、例えば、斯かる抗原を標的とするｖＨＨ断片のＣＤＲを任意に１つ以上有している。異なる抗原を標的とするｖＨＨ断片の配列番号が表５に掲載されており、対応するＣＤＲ１～３の配列は当業界で周知の方法により決定できる。
【０２１１】
１つの実施形態において、ＳＩＲの抗原結合ドメインは、斯かる標的抗原に結合することが知られている受容体の抗原結合部分である。
【０２１２】
いくつかの実施形態において、ＳＩＲポリペプチドのコードされた１つ以上の抗原結合ドメインは、ＳＩＲポリペプチドを有する受容体の抗原結合部分を任意に１つ以上有している。
【０２１３】
いくつかの実施形態において、ＳＩＲポリペプチドのコードされた１つ以上の抗原結合ドメインは、ＳＩＲポリペプチドを有するリガンドの抗原結合部分を任意に１つ以上有している。
【０２１４】
いくつかの実施形態において、ＳＩＲポリペプチドのコードされた１つ以上の抗原結合ドメインは、ＳＩＲポリペプチドを有する非免疫グロブリンスカフォールドの抗原結合部分を任意に１つ以上有している。
【０２１５】
別の実施形態において、本開示は、異なる標的のエピトープに関して、本開示の任意のＳＩＲと同じエピトープに結合するＳＩＲ（すなわち、異なる標的への結合に関して、本開示の任意のＳＩＲと競合する能力のあるＳＩＲ）を提供する（表７Ａ～７Ｈに記載される）。いくつかの実施形態において、斯かるＳＩＲの抗原特異的ドメインは、ＳＩＲの構成要素として使用される抗体のｖＬ断片、ｖＨ断片、および／またはｓｃＦｖ断片から決定できる。いくつかの実施形態において、表７Ａ～７Ｈ記載の本開示のＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照抗体は、配列番号２７７０～２９３９、１２３０３～１２３５７、および１８１６２～１８２２４（表６Ｂ）に示される配列を有するｓｃＦｖである。例示的実施形態において、配列番号２７７０に表示される参照ｓｃＦｖ　ＦＭＣ６３が、表７Ａ～７Ｈ記載の本開示のＦＭＣ６３ベースＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験に使用できる。いくつかの実施形態において、表７Ａ～７Ｈ記載の本開示のＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ｖＨＨ断片は、配列番号２７０１～２７２５および１２２７９～１２２９４（表５）に示される配列を有するｖＨＨ断片である。いくつかの実施形態において、表７Ａ～７Ｈ記載の本開示のＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照非免疫グロブリン抗原結合スカフォールドは、配列番号２７２８～２７３２および１２２９６～１２３０１（表６Ａ）に示される配列を有する非免疫グロブリン抗原結合スカフォールドである。いくつかの実施形態において、表７Ａ～７Ｈ記載の本開示のＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照リガンドは、配列番号２７５８～２７６８および１２３５９～１２３６１および１８９１８（表６Ａ）に示される配列を有するリガンドである。いくつかの実施形態において、異なる標的を標的にするＳＩＲに対する競合試験用の参照ＳＩＲは、配列番号３４３５～３６３４、１３１８４～１３２９２（表７Ｄ）および配列番号３８５５～４０５１および１３４１１～１３５２６（表７Ｅ）に示される配列を有するＳＩＲである。
【０２１６】
別の実施形態において、本開示のＭＰＬ標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ｓｃＦｖ（例えば、配列番号３５６６～３５６２、１３２５９、および１３２６５～１３２６６）は、表６Ｂに掲載される対応するｓｃＦｖである（例えば、配列番号２８７１～２８７８、１２３１８、１２３２６～１２３２７）。１つの実

施形態において、本開示のＭＰＬ標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ｓｃＦｖは、配列番号２８７１～２８７４に示される。

【０２１７】

別の実施形態において、本開示のＭＰＬ標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照リガンドは、表６Ａに掲載される対応するリガンドである（例えば、配列番号２７５８～２７５９）。

【０２１８】

別の実施形態において、本開示のＭＰＬ標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ＳＩＲは、表７Ｄおよび７Ｅに掲載されるＭＰＬ－ＳＩＲである（例えば、配列番号３５６６～３５６２、１３２５９、および１３２６５～１３２６６）。

【０２１９】

１つの実施形態において、本開示のＭＰＬ標的ＳＩＲは、ペプチド配列ＰＷＱＤＧＰＫに対応する、またはそれと重なり合うＭＰＬエピトープに結合する（配列番号１５７８４）。

【０２２０】

別の実施形態において、本開示のＣＤ１９標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ｓｃＦｖ（例えば、配列番号３６４５～３６４９、１３１９５～１３２０３、１３２４９、および１３２６７）は、表６Ｂに掲載される対応するｓｃＦｖである（例えば、配列番号２７７０～２７７４、１２３０８、１２３２５、および１８１６２～１８１７０）。１つの実施形態において、本開示のＣＤ１９標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ｓｃＦｖは、配列番号２７７１、２７７２、１２３０８、および１８１６９に示される。

【０２２１】

別の実施形態において、本開示のＣＤ１９標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ＳＩＲは、表７Ａ～７Ｈに掲載されるＣＤ１９標的ＳＩＲである（例えば、配列番号３６４５～３６４９、１３１９５～１３２０３、１３２４９、および１３２６７）。

【０２２２】

別の実施形態において、本開示のＣＤ２０標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ｓｃＦｖ（例えば、配列番号３４５６～３４５７、１３２０４～１３２１３）は、表６Ｂに掲載される対応するｓｃＦｖである（例えば、配列番号２７８７～２７８８および１８１７７～１８１８７）。１つの実施形態において、本開示のＣＤ２０標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ｓｃＦｖは、配列番号１８１８２、１８１８５、および２７８７に示される。

【０２２３】

別の実施形態において、本開示のＣＤ２０標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ＳＩＲは、表７Ａ～７Ｈに掲載されるＣＤ２０－ＳＩＲである（例えば、配列番号３４５６～３４５７、１３２０４～１３２１３）。

【０２２４】

好ましい実施形態において、本開示のＣＤ２０標的ＳＩＲは、配列ＰＡＧＩＹＡＰＩ（配列番号１８９０２）、ＦＬＫＭＥＳＬＮＦＩＲＡＨＴＰ（配列番号１８９０３）、ＨＦＬＫＭＥＳＬＮＦＩＲＡＨＴＰＹ（配列番号１８９０４）、ＹＮＡＥＰＡＮＰＳＥＫＮＳＰＳＴＱＹ（配列番号１８９０５）、ＹＮＡＥＰＡＮＰＳＥＫＮＳＰＳＴ（配列番号１８９０６）、およびＹＮＣＥＰＡＮＰＳＥＫＮＳＰ（配列番号１８９０７）のうちの１つ以上の対応するエピトープに結合する。

【０２２５】

別の実施形態において、本開示のＢＣＭＡ標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ｓｃＦｖ（例えば、配列番号３４４６～３４４９、３６３２～３６３４、１３２７７～１３２８４）は、表６Ｂに掲載される対応するｓｃＦｖである

（例えば、配列番号２７８０～２７８３、１２３３７～１２３４４、および１８１７４～１８１８６）。１つの実施形態において、本開示のＢＣＭＡ標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ｓｃＦｖは、配列番号２７８０～２７８１、１８１７５～１８１７６に示される。

【０２２６】

別の実施形態において、本開示のＢＣＭＡ標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ＳＩＲは、表７Ａ～７Ｈに掲載されるＢＣＭＡ－ＳＩＲである（例えば、配列番号３４４６～３４４９、３６３２～３６３４、１３２７７～１３２８４）。

【０２２７】

好ましい実施形態において、本開示のＢＣＭＡ標的ＳＩＲは、配列番号１８９０８～１８９１２掲載の配列の１つ以上に対応するエピトープに結合する。

【０２２８】

別の実施形態において、本開示のＣＤ２２標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ｓｃＦｖ（例えば、配列番号３４５８～３４６０、１３２４１～１３２４５、１３２６８）は、表６Ｂに掲載される対応するｓｃＦｖである（例えば、配列番号２７８９～２７９１、１２３２０～１２３２４、１２３３０、１８１８８）。１つの実施形態において、本開示のＣＤ２２標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ｓｃＦｖは、配列番号１８１８８、１２３３０、および１２３２０に示される。

【０２２９】

別の実施形態において、本開示のＣＤ２２標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ＳＩＲは、表７Ａ～７Ｈに掲載されるＣＤ２２－ＳＩＲである（例えば、配列番号３４５８～３４６０、１３２４１～１３２４５、１３２６８）。

【０２３０】

別の実施形態において、本開示のＣＤ１２３標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ｓｃＦｖ（例えば、配列番号２９２９、３４７０、１３１８４～１３１９４）は、表６Ｂに掲載される対応するｓｃＦｖである（例えば、配列番号２８０１、１８１９６～１８２０６）。１つの実施形態において、本開示のＣＤ１２３標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ｓｃＦｖは、配列番号２９２９、１８１９６、１８１９７、１８２００、１８２０２、および１８２０５に示される。

【０２３１】

別の実施形態において、本開示のＣＤ１２３標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ＳＩＲは、表７Ａ～７Ｈに掲載されるＣＤ１２３－ＳＩＲである（例えば、配列番号３４７０、１３１８４～１３１９４）。

【０２３２】

別の実施形態において、本開示のＣＤ３３標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ｓｃＦｖ（例えば、配列番号３４６４～３４６５、１３２１４～１３２２０）は、表６Ｂに掲載される対応するｓｃＦｖである（例えば、配列番号２７９５～２７９６、１８１８９～１８１９４）。１つの実施形態において、本開示のＣＤ３３標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ｓｃＦｖは、配列番号２７９５、２７９６、および１８１２７に示される。

【０２３３】

別の実施形態において、本開示のＣＤ３３標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ＳＩＲは、表７Ａ～７Ｈに掲載されるＣＤ３３－ＳＩＲである（例えば、配列番号３４６４～３４６５、１３２１４～１３２２０）。

【０２３４】

別の実施形態において、本開示のＣＳ１標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ｓｃＦｖ（例えば、配列番号３４８７～３４８９、１３２２６

～１３２３）は、表６Ｂに掲載される対応するｓｃＦｖである（例えば、配列番号２８１７～２８１９および１８２１１～１８２１６）。１つの実施形態において、本開示のＣＳ１標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ｓｃＦｖは、配列番号２８１８、１８２１２，１８２１３、１８２１５、および１８２１６に示される。

【０２３５】

別の実施形態において、本開示のＣＳ１標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ＳＩＲは、表７Ａ～７Ｈに掲載されるＣＳ１－ＳＩＲである（例えば、配列番号３４８７～３４８９、１３２２６～１３２３）。

【０２３６】

別の実施形態において、本開示のＣＬＬ１標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ｓｃＦｖ（例えば、配列番号３４８４～３４８５、１３２２２～１３２２５）は、表６Ｂに掲載される対応するｓｃＦｖである（例えば、配列番号２８１４～２８１５、１８２０７～１８２１０、１２３４５～１２３４６）。

【０２３７】

別の実施形態において、本開示のＣＬＬ１標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ＳＩＲは、表７Ａ～７Ｈに掲載されるＣＬＬ１－ＳＩＲである（例えば、配列番号３４８４～３４８５、１３２２２～１３２２５）。

【０２３８】

別の実施形態において、本開示のメソテリン標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ｓｃＦｖ（例えば、配列番号３５５４、１３２８７～１３２８８）は、表６Ｂに掲載される対応するｓｃＦｖである（例えば、配列番号２８７０、１２３５２～１２３５３）。

【０２３９】

別の実施形態において、本開示のメソテリン標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ＳＩＲは、表７Ａ～７Ｈに掲載されるメソテリン－ＳＩＲである（例えば、配列番号３５５４、１３２８７～１３２８８）。

【０２４０】

別の実施形態において、本開示のＢＳＴ１／ＣＤ１５７標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ｓｃＦｖは、表６Ｂに掲載される対応するｓｃＦｖである。

【０２４１】

別の実施形態において、本開示のＢＳＴ１／ＣＤ１５７標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ＳＩＲは、表７Ａ～７Ｈに掲載されるＢＳＴ１／ＣＤ１５７－ＳＩＲである。

【０２４２】

別の実施形態において、本開示のＤＬＬ３標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ｓｃＦｖは、表６Ｂに掲載される対応するｓｃＦｖである。

【０２４３】

別の実施形態において、本開示のＤＬＬ３標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ＳＩＲは、表７Ａ～７Ｈに掲載されるＤＬＬ３－ＳＩＲである。

【０２４４】

別の実施形態において、本開示のＰＴＫ７標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ｓｃＦｖは、表６Ｂに掲載される対応するｓｃＦｖである。

【０２４５】

別の実施形態において、本開示のＰＴＫ７標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ＳＩＲは、表７Ａ～７Ｈに掲載されるＰＴＫ７－ＳＩＲである。

【０２４６】

別の実施形態において、本開示のＩＬ１３Ｒａ２標的ＳＩＲが認識する標的エピトープ

を決定するための競合試験用の参照ｓｃＦｖは、表６Ｂに掲載される対応するｓｃＦｖである。

【０２４７】

別の実施形態において、本開示のＩＬ１３Ｒａ２標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ＳＩＲは、表７Ａ～７Ｈに掲載されるＩＬ１３Ｒａ２－ＳＩＲである。

【０２４８】

別の実施形態において、本開示のＲＯＲ１標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ｓｃＦｖは、表６Ｂに掲載される対応するｓｃＦｖである。

【０２４９】

別の実施形態において、本開示のＲＯＲ１標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ＳＩＲは、表７Ａ～７Ｈに掲載されるＲＯＲ１－ＳＩＲである。

【０２５０】

別の実施形態において、本開示のＴＣＲｇｄ標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ｓｃＦｖは、表６Ｂに掲載される対応するｓｃＦｖである。

【０２５１】

別の実施形態において、本開示のＴＣＲｇｄ標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ＳＩＲは、表７Ａ～７Ｈに掲載されるＴＣＲｇｄ－ＳＩＲである。

【０２５２】

別の実施形態において、本開示のＴＣＲＢ１標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ｓｃＦｖは、表６Ｂに掲載される対応するｓｃＦｖである。

【０２５３】

別の実施形態において、本開示のＴＣＲＢ１標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ＳＩＲは、表７Ａ～７Ｈに掲載されるＴＣＲＢ１－ＳＩＲである。

【０２５４】

別の実施形態において、本開示のＴＣＲＢ２標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ｓｃＦｖは、表６Ｂに掲載される対応するｓｃＦｖである。

【０２５５】

別の実施形態において、本開示のＴＣＲＢ２標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ＳＩＲは、表７Ａ～７Ｈに掲載されるＴＣＲＢ２－ＳＩＲである。

【０２５６】

いくつかの実施形態において、ｇｐ１００、ＭＡＲＴ、チロシナーゼ、ｈＴＥＲＴ、ＭＵＣ１、ＣＭＶ－ｐｐ６５、ＨＴＬＶ１－Ｔａｘ、ＨＩＶ１－ｇａｇ、ＮＹ－ＥＳＯ、ＷＴ１、ＡＦＰ、ＨＰＶ－１６－Ｅ７、ＰＲ１、およびＲａｓ　Ｇ１２Ｖを標的とするＳＩＲは、ＭＨＣクラスＩ複合体（例えば、ＨＬＡ－Ａ２０１）において、表７Ｉに示される標的ペプチドに結合する。

【０２５７】

別の実施形態において、本開示のＡＦＰ／ＭＨＣＩ標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ｓｃＦｖは、配列番号１８１７１および１８１７３に示される。

【０２５８】

別の実施形態において、本開示のＷＴ１／ＭＨＣＩ標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ｓｃＦｖは、配列番号２９２６～２９２８に示される。

【０２５９】

別の実施形態において、本開示のＡＬＫ標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定す

るための競合試験用の参照ｓｃＦｖは、配列番号２７７７に示される。
【０２６０】
別の実施形態において、本開示のＣＤ３０標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ｓｃＦｖは、配列番号２９３４～２９３５に示される。
【０２６１】
別の実施形態において、本開示のＣＤ３０標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ｓｃＦｖは、配列番号２７９２～２７９３に示される。
【０２６２】
別の実施形態において、本開示のＣＤ１３８標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ｓｃＦｖは、配列番号２８０２に示される。
【０２６３】
別の実施形態において、本開示のＥＧＦＲｖｉｉｉ標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ｓｃＦｖは、配列番号２８２６に示される。
【０２６４】
別の実施形態において、本開示のＦＲ１（葉酸受容体１）標的ＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ｓｃＦｖは、配列番号２８３３に示される。
【０２６５】
別の実施形態において、本開示のＴＲＯＰ２、ＬＡＭＰ１、ＣＤＨ１９、ＣＤＨ１７、ＣＤ７０、ＣＤ７９ｂ、ＣＤＨ６、ＴＳＨＲ、ＡＬＫ、ＷＴ１／ＭＨＣ１、ＮＹ－ＥＳＯ－１／ＭＨＣ１、ＨＩＶ１　ｅｎｖ　ｇｐ、ＮＹＢＲ１、Ｌｙｍ１、Ｌｙｍ２、ＴＳＬＲＰ、葉酸受容体α、Ｂ７Ｈ４、ＣＤ２００Ｒ、Ｉｇｋ軽鎖、ＣＤ１７９ａ、ＣＤ１７９ｂ、Ｃｒｉｐｔｏ，ＳＴＥＡＰ１、ｈＬｉｖ１、ＩＬＲＡＰ、Ｎｅｃｔｉｎ－４、ｇｐＡ３３、ＰＳＣＡ、ＰＳＭＡ、Ｍｕｃｌ／ＭＨＣＩ、ＧＦＲａ４、ＥＧＦＲｖｉｉｉ、ＥＧＦＲ、Ｈｅｒ２、ＣＳＦ２ＲＡ、ＣＬＥＣ５Ａ、ＧＰＲＣ５Ｄ、Ｔｎ－Ｍｕｃ１、ＦＬＴ３、ＦＲ１／ＭＨＣＩ、ＡＦＰ／ＭＨＣＩ、およびＨＰＶ１６－Ｅ７／ＭＨＣＩを標的にするＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ｓｃＦｖは、表６Ｂに掲載される対応するｓｃＦｖである。
【０２６６】
別の実施形態において、本開示のＴＲＯＰ２、ＬＡＭＰ１、ＣＤＨ１９、ＣＤＨ１７、ＣＤ７０、ＣＤ７９ｂ、ＣＤＨ６、ＴＳＨＲ、ＡＬＫ、ＷＴ１／ＭＨＣ１、ＮＹ－ＥＳＯ－１／ＭＨＣ１、ＨＩＶ１　エンベロープ糖タンパク質、ＮＹＢＲ１、Ｌｙｍ１、Ｌｙｍ２、ＴＳＬＲＰ、葉酸受容体α、Ｂ７Ｈ４、ＣＤ２００Ｒ、Ｉｇｋ軽鎖、ＣＤ１７９ａ、ＣＤ１７９ｂ、Ｃｒｉｐｔｏ，ＳＴＥＡＰ１、ｈＬｉｖ１、ＩＬＲＡＰ、Ｎｅｃｔｉｎ－４、ｇｐＡ３３、ＰＳＣＡ、ＰＳＭＡ、Ｍｕｃｌ／ＭＨＣＩ、ＧＦＲａ４、ＥＧＦＲｖｉｉ、ＥＧＦＲ、Ｈｅｒ２、ＣＳＦ２ＲＡ、ＣＬＥＣ５Ａ、ＧＰＲＣ５Ｄ、Ｔｎ－Ｍｕｃ１、ＦＬＴ３、ＦＲ１／ＭＨＣＩ、ＡＦＰ／ＭＨＣＩ、およびＨＰＶ１６－Ｅ７／ＭＨＣＩを標的にするＳＩＲが認識する標的エピトープを決定するための競合試験用の参照ＳＩＲは、表７Ａ～７Ｈに掲載される対応するＳＩＲである。
【０２６７】

【表６】

表５

標的	ＶＬ名	配列番号 VL (DNA)	配列番号 VL (PRT)	配列番号 VL CDR1	配列番号 VL CDR2	配列番号 VL CDR3
ALK	Alk-48-vL	16	2307	13999	14293	14587
ALK	Alk-58-vL	17	2308	14000	14294	14588
Amyloid	Amyloid-158-vL	19	2309	14001	14295	14589
BCMA	BCMA-ET-40-vL	19	2310	14002	14296	14590
BCMA	BCMA-ET-54-vL	20	2311	14003	14297	14591
BCMA	BCMA-huC12A3-vL	21	2312	14004	14298	14592
BCMA	BCMA-J6M0-vL	22	2313	14005	14299	14593
CCR4	CCR4-humAb1567-vL	23	2314	14006	14300	14594
CD123	CD123-CSL362-vL	24	2315	14007	14301	14595
CD138	CD138-vL	25	2316	14008	14302	14596
CD179b	CD179b-vL	26	2317	14009	14303	14597
CD19	CD19-4G7-vL	27	2318	14010	14304	14598
CD19	CD19Bu12-vL	28	2319	14011	14305	14599
CD19	CD19MM-vL	29	2320	14012	14306	14600
CD19	FMC63-vL	30	2321	14013	14307	14601
CD19	FMC63-[2]-vL	31	2322	14014	14308	14602
CD19	FMC63-[3]-vL	32	2323	14015	14309	14603
CD19	huFMC63-11-vL	33	2324	14016	14310	14604
CD20	CD20-2F2-vL	34	2325	14017	14311	14605
CD20	CD20-GA101-vL	35	2326	14018	14312	14606
CD22	CD22-h10F4-vL	36	2327	14019	14313	14607
CD22	CD22-H22Rhov2ACDRKA-vL	37	2328	14020	14314	14608
CD22	CD22m971-vL	38	2329	14021	14315	14609
CD276	CD276-17-vL	39	2330	14022	14316	14610
CD30	CD30-5F11-vL	40	2331	14023	14317	14611
CD30	CD30-Ac10-vL	41	2332	14024	14318	14612
CD32	CD32-Med9-vL	42	2333	14025	14319	14613
CD324	CD324-hSC10-17-vL	43	2334	14026	14320	14614
CD324	CD324-SC10-6-vL	44	2335	14027	14321	14615
CD33	CD33-huMyc9-vL	45	2336	14028	14322	14616

CD33	CD33-AF5-vL	46	2337	14029	14323	14617
CD34	CD34-hu4C7-[2]-vL	47	2338	14030	14324	14618
CD34	CD34-hu4C7-vL	48	2339	14031	14325	14619
CD44v6	CD44v6-B1wa8-vL	49	2340	14032	14326	14620
CD5	CD5-18-vL	50	2341	14033	14327	14621
CD5	CD5-9-vL	51	2342	14034	14328	14622
CD70	CD70-h1F6-vL	52	2343	14035	14329	14623
CD79b	CD79b-2F2-vL	53	2344	14036	14330	14624
CD79b	huMA79bv28-vL	54	2345	14037	14331	14625
CDH17	CDH17-PTA001A4-vL	55	2346	14038	14332	14626
CDH19	CDH19-16A4-vL	56	2347	14039	14333	14627
CDH6	CDH6-NOV710-vL	57	2348	14040	14334	14628
CDH6	CDH6-NOV712-vL	58	2349	14041	14335	14629
CLEC5A	CLEC5A-3E12A2-vL	59	2350	14042	14336	14630
CLEC5A	CLEC5A-8H8F5-vL	60	2351	14043	14337	14631
CLL1	CLL1-M26-vL	61	2352	14044	14338	14632
CLL1	CLL1-M32-vL	62	2353	14045	14339	14633
CMVpp65/MHC I	CMVpp65-E5-vL	63	2354	14046	14340	14634
CS1	huLuc63-vL	64	2355	14047	14341	14635
CS1	HuLuc64-[2]-vL	65	2356	14048	14342	14636
CS1	HuLuc64-vL	66	2357	14049	14343	14637
CS1	huLuc90-vL	67	2358	14050	14344	14638
CSF2RA	CSF2RA-Ab1-vL	68	2359	14051	14345	14639
CSF2RA	CSF2RA-Ab6-vL	69	2360	14052	14346	14640
DLL3	DLL3-hSC16-13-vL	70	2361	14053	14347	14641
DLL3	DLL3-hSC16-56-vL	71	2362	14054	14348	14642
EBNA3c/MHC I	EBNA3c-315-vL	72	2363	14055	14349	14643
EGFR	Cetuximab-vL	73	2364	14056	14350	14644
EGFR	Nimotuzumab-vL	74	2365	14057	14351	14645
EGFRviii	EGFRviii-139-vL	75	2366	14058	14352	14646
EGFRviii	EGFRviii-2173-vL	76	2367	14059	14353	14647
EpCam1	EpCam1-D5K5-vL	77	2368	14060	14354	14648
EpCam1	Epcam1-MM1-vL	78	2369	14061	14355	14649
FITC	FITC-vL	79	2370	14062	14356	14650
FLT3	FLT3-NC7-vL	80	2371	14063	14357	14651
HIV1-envelop glyco-protein	HIV1-N6-vL	81	2372	14064	14358	14652

Folate Receptor 1	FR1-huMov19-vL	82	2373	14065	14359	14653
GAD	GAD-G3H8-vL	83	2374	14066	14360	14654
GD2	GD2-hu14-10-vL	84	2375	14067	14361	14655
GD2	GD2-hu3F8-vL	85	2376	14068	14362	14656
GD3	GD3-KM-641-vL	86	2377	14069	14363	14657
GFRa4	GFRa4-P4-10-2-vL	87	2378	14070	14364	14658
GFRa4	GFRa4-P4-10-vL	88	2379	14071	14365	14659
GFRa4	GFRAlpha4-P4-6-vL	89	2380	14072	14366	14660
FUCOSYL-GM1	GM1-5B2-vL	90	2381	14073	14367	14661
FUCOSYL-GM1	GM1-7E5-vL	91	2382	14074	14368	14662
gp100/MHC I	gp100-G2D12-vL	92	2383	14075	14369	14663
gp100/MHC I	gp100-vL	93	2384	14076	14370	14664
GPC3	GPC3-4E5-vL	94	2385	14077	14371	14665
gpNMB	gpNMB-115-vL	95	2386	14078	14372	14666
GPRC5D	GPRC5D-ET150-10-vL	96	2387	14079	14373	14667
GPRC5D	GPRC5D-ET150-5-vL	97	2388	14080	14374	14668
Her2	Her2-Hu4D5-vL	98	2389	14081	14375	14669
HIV1-gag (77-85)/MHC I	HIV1-E5-vL	99	2390	14082	14376	14670
HIV1-envelop glycoprotein	HIV1-3BNC117-vL	100	2391	14083	14377	14671
HIV1-envelop glycoprotein	HIV1-PGT-128-vL	101	2392	14084	14378	14672
HIV1-envelop glycoprotein	HIV1-VR-C01-vL	102	2393	14085	14379	14673
HIV1-envelop glycoprotein	HIV1-X5-vL	103	2394	14086	14380	14674
HMW-MAA	HMW-MAA-hIND-vL	104	2395	14087	14381	14675
HTLV1-TAX/MHC I	TAX-T3E3-vL	105	2396	14088	14382	14676
HTLV1-TAX/MHC I	TAX-T3F2-vL	106	2397	14089	14383	14677
IL11Ra	IL11Ra-8E2-vL	107	2398	14090	14384	14678

IL13Ra2	IL13Ra2-hu107-vL	108	2399	14091	14385	14679
IL13Ra2	IL13Ra2-Hu108-vL	109	2400	14092	14386	14680
IL6R	IL6R-M83-vL	110	2401	14093	14387	14681
Influenza A HA	FLU-MEDI-8852-vL	111	2402	14094	14388	14682
KSHV-gH	YC15-vL	112	2403	14095	14389	14683
KSHV-K8.1	4C3-vL	113	2404	14096	14390	14684
L1CAM	L1CAM-9-3-HU3-vL	114	2405	14097	14391	14685
LAMP1	LAMP1-humab1-2-vL	115	2406	14098	14392	14686
LAMP1	LAMP1-Mb4-vL	116	2407	14099	14393	14687
LewisY	LewisY-hu3193-vL	117	2408	14100	14394	14688
Lym1	Lym1-vL	118	2409	14101	14395	14689
Lym2	Lym2-vL	119	2410	14102	14396	14690
MART1/MHC I	MART1-CAG10-vL	120	2411	14103	14397	14691
MART1/MHC I	MART1-CLA12-vL	121	2412	14104	14398	14692
Mesothelin	Mesothelin-m912-vL	122	2413	14105	14399	14693
MPL (TPO-R)	MPL-111-vL	123	2414	14106	14400	14694
MPL (TPO-R)	MPL-161-HL-vL	124	2415	14107	14401	14695
MPL (TPO-R)	MPL-161-vL	125	2416	14108	14402	14696
MPL (TPO-R)	MPL-175-vL	126	2417	14109	14403	14697
MPL (TPO-R)	MPL-178-vL	127	2418	14110	14404	14698
MPL (TPO-R)	MPL-huVB22Bw5-vL	128	2419	14111	14405	14699
MPL (TPO-R)	MPL-12E10-vL	129	2420	14112	14406	14700
MPL (TPO-R)	MPL-AB317-vL	130	2421	14113	14407	14701
Muc1/MHC I	MUC1-D6-M3A1-vL	131	2422	14114	14408	14702
Muc1/MHC I	Muc1-D6-M3B8-vL	132	2423	14115	14409	14703
Muc16	Muc16-4H11-vL	133	2424	14116	14410	14704
NKG2D	NKG2D-MS-vL	134	2425	14117	14411	14705
NYBR1	NYBR1-vL	135	2426	14118	14412	14706
NY-ESO-1/MHC I	NY-ESO-T1-vL	136	2427	14119	14413	14707
PD1	PD1-4H1-vL	137	2428	14120	14414	14708
PD1	PD1-5C4-vL	138	2429	14121	14415	14709
PDL1	PDL1-10A8-vL	139	2430	14122	14416	14710
PDL1	PDL1-Atezo11-vL	140	2431	14123	14417	14711
PDL1	PDL1-SP142-vL	141	2432	14124	14418	14712
PR1/MHC I	PR1-vL	142	2433	14125	14419	14713

PSCA	PSCA-Ha14-117-vL	143	2434	14126	14420	14714
PSCA	PSCA-Ha14-121-vL	144	2435	14127	14421	14715
PSMA	PSMA-006-vL	145	2436	14128	14422	14716
PSMA	PSMA-J591-vL	146	2437	14129	14423	14717
PTK7	PTK7-hSC6-23-vL	147	2438	14130	14424	14718
PTK7	PTK7-SC6-10-2-vL	148	2439	14131	14425	14719
ROR1	ROR1-4A5-vL	149	2440	14132	14426	14720
ROR1	ROR1-4C10-vL	150	2441	14133	14427	14721
SLea	SLea-5B1-vL	151	2442	14134	14428	14722
SLea	SLea-7E3-vL	152	2443	14135	14429	14723
SSEA4	SSEA4-vL	153	2444	14136	14430	14724
TCRB1	TCRB1-E09-vL	154	2445	14137	14431	14725
TCRB1	TCRB1-Jcv11-vL	155	2446	14138	14432	14726
TCRB2	TCRB2-CP01-D05-vL	156	2447	14139	14433	14727
TCRB2	TCRB2-CP01-E05-vL	157	2448	14140	14434	14728
TCRgd	TCRgd-G5-4-vL	158	2449	14141	14435	14729
TERT/MHC I	TERT-3G3-T965-vL	159	2450	14142	14436	14730
TERT/MHC I	TERT-4A9-T540-vL	160	2451	14143	14437	14731
TGFBR2	TGFBR2-Ab1-vL	161	2452	14144	14438	14732
TIM1	TIM1-HVCR1-270-2-vL	162	2453	14145	14439	14733
TIM1	Tim1HVCR1-ARD5-vL	163	2454	14146	14440	14734
TnAg	TnAg-vL	164	2455	14147	14441	14735
Tn-Muc1	Tn-Muc1-hu5E5-vL	165	2456	14148	14442	14736
TROP2	TROP2-ARA47-HV3KV3-vL	166	2457	14149	14443	14737
TROP2	TROP2-h7E6-5VG-vL	167	2458	14150	14444	14738
TSHR	TSHR-5C9-vL	168	2459	14151	14445	14739
TSHR	TSHR-K1-70-vL	169	2460	14152	14446	14740
TSHR	TSHR-KB1-vL	170	2461	14153	14447	14741
TSLRP	TSLRP-vL	171	2462	14154	14448	14742
Tyrosinase/MHC I	Tyro-B2-vL	172	2463	14155	14449	14743
Tyrosinase/MHC I	Tyro-Mc1-vL	173	2464	14156	14450	14744
Tyrosinase/MHC I	TA2-vL	174	2465	14157	14451	14745
VEGFR3	VEGFR3-Ab1-vL	175	2466	14158	14452	14746
WT1/MHC I	WT1-Ab13-vL	176	2467	14159	14453	14747
WT1/MHC I	WT1-Ab15-vL	177	2468	14160	14454	14748
WT1/MHC I	WT1-Ab1-vL	178	2469	14161	14455	14749
WT1/MHC I	WT1-Ab5-vL	179	2470	14162	14456	14750
EBV-gp350	EBV-gp350-vL	180	2471	14163	14457	14751

CD123	CD123-1172-vL	181	2472	14164	14458	14752
CDH19	CDH19-4B10-vL	182	2473	14165	14459	14753
Folate Receptor Beta	FRbeta-m923-vL	183	2474	14166	14460	14754
LHR	LHR-8B7-vL	184	2475	14167	14461	14755
LHR	LHR-5F4-2l-vL	185	2476	14168	14462	14756
B7H4	B7H4-hu22C10-vL	186	2477	14169	14463	14757
B7H4	B7H4-hu1D11-vL	187	2478	14170	14464	14758
IgE	IgE-omalizumab-vL	188	2479	14171	14465	14759
CD23	CD23-p5E8-vL	189	2480	14172	14466	14760
GCC	GCC-5F9-vL	190	2481	14173	14467	14761
GCC	GCC-Ab229-vL	191	2482	14174	14468	14762
CD200R	CD200R-huDx182-vL	10085	12042	14175	14469	14763
AFP/MHC I	AFP-61-vL	10086	12043	14176	14470	14764
AFP/MHC I	AFP-76-vL	10087	12044	14177	14471	14765
AFP/MHC I	AFP-79-vL	10088	12045	14178	14472	14766
BCMA	BCMA-ET-03-vL	10089	12046	14179	14473	14767
BCMA	BCMA-huC11.D5.3L1H3-vL	10090	12047	14180	14474	14768
BCMA	BCMA-huC13-F12-vL	10091	12048	14181	14475	14769
CD123	CD123-DART-1-vL	10092	12049	14182	14476	14770
CD123	CD123-DART-2-vL	10093	12050	14183	14477	14771
CD123	CD123-I3RB18-vL	10094	12051	14184	14478	14772
CD123	CD123-hu3E3-vL	10095	12052	14185	14479	14773
CD123	CD123-9F6-vL	10096	12053	14186	14480	14774
CD123	CD123-I3RB2-vL	10097	12054	14187	14481	14775
CD123	CD123-1176-vL	10098	12055	14188	14482	14776
CD123	CD123-8B11-vL	10099	12056	14189	14483	14777
CD123	CD123-2B8-vL	10100	12057	14190	14484	14778
CD123	CD123-9D7-vL	10101	12058	14191	14485	14779
CD123	CD123-3B10-vL	10102	12059	14192	14486	14780
CD19	CD19-MEDI-3649-vL	10103	12060	14193	14487	14781
CD19	CD19-Medrex-24D1-vL	10104	12061	14194	14488	14782
CD19	CD19-MOR0028-vL	10105	12062	14195	14489	14783
CD19	CD19-HD37-H2L1-vL	10106	12063	14196	14490	14784
CD19	CD19-huB1y3-vL	10107	12064	14197	14491	14785
CD19	CD19-huSJ25C1-vL	10108	12065	14198	14492	14786
CD19	CD19-hB4-vL	10109	12066	14199	14493	14787

CD19	CD19-hu-mRO05-1-vL	10110	12067	14200	14494	14788
CD19	CD19-hA19-vL	10111	12068	14201	14495	14789
CD20	CD20-Leu16-vL	10112	12069	14202	14496	14790
CD20	CD20-1IB8-vL	10113	12070	14203	14497	14791
CD20	CD20-2C6-vL	10114	12071	14204	14498	14792
CD20	CD20-2H7-vL	10115	12072	14205	14499	14793
CD20	CD20-hA20-vL	10116	12073	14206	14500	14794
CD20	CD20-BM-CA-1925-v4-vL	10117	12074	14207	14501	14795
CD20	CD20-Ubl1-v4-vL	10118	12075	14208	14502	14796
CD20	CD20-hIFS-vL	10119	12076	14209	14503	14797
CD20	CD20-7D8-vL	10120	12077	14210	14504	14798
CD20	CD20-AME-33-vL	10121	12078	14211	14505	14799
CD33	CD33-Boehr2800308-vL	10122	12079	14212	14506	14800
CD33	CD33-Him3-4-vL	10123	12080	14213	14507	14801
CD33	CD33-SGNh2H12-vL	10124	12081	14214	14508	14802
CD33	CD33-15G15-33-vL	10125	12082	14215	14509	14803
CD33	CD33-33H4-vL	10126	12083	14216	14510	14804
CD33	CD33-9C3-2-vL	10127	12084	14217	14511	14805
CD99	CD99-hu12E7-vL	10128	12085	14218	14512	14806
CLL1	CLL1-21C9-L2H3-vL	10129	12086	14219	14513	14807
CLL1	CLL1-6E7L4H1e-vL	10130	12087	14220	14514	14808
CLL1	CLL1-hu1075-v1-vL	10131	12088	14221	14515	14809
CLL1	CLL1-hu1075-v2-vL	10132	12089	14222	14516	14810
CS1	CS1-PDL241-vL	10133	12090	14223	14517	14811
CS1	CS1-Hu27A-vL	10134	12091	14224	14518	14812
CS1	CS1-ScHu34C3-vL	10135	12092	14225	14519	14813
CS1	CS1-Hu31-D2-vL	10136	12093	14226	14520	14814
CS1	CS1-Luc34-vL	10137	12094	14227	14521	14815
CS1	CS1-LucX2-vL	10138	12095	14228	14522	14816
FITC	FITC-4M-53-vL	10139	12096	14229	14523	14817
FITC	FITC-E2-vL	10140	12097	14230	14524	14818
GPRC5D	GPRC5D-ET150-1-vL	10141	12098	14231	14525	14819
GPRC5D	GPRC5D-ET150-2-vL	10142	12099	14232	14526	14820
HLA-A2	HLA-A2-3PB2-vL	10143	12100	14233	14527	14821
HPV16-E7/MHC I	HPV16-7-8-vL	10144	12101	14234	14528	14822

HPV16-E7/MHC I	HPV16-2-vL	10145	12102	14235	14529	14823
Tissue Factor 1 (TF1)	TF1-98-vL	10146	12103	14236	14530	14824
Tn-Muc1	Tn-Muc1-5E5-vL	10147	12104	14237	14531	14825
Igk-Light Chain	Kappa-LC1-vL	10148	12105	14238	14532	14826
PTK7	PTK7-7C8-vL	10149	12106	14239	14533	14827
PTK7	PTK7-12C6a-vL	10150	12107	14240	14534	14828
CD19	hCD19-BUK5-13-vL	10151	12108	14241	14535	14829
Ras G12V/MHC I	Ras-Ab2-vL	10152	12109	14242	14536	14830
Ras G12V/MHC I	Ras-Ab4-vL	10153	12110	14243	14537	14831
CLD18A2	CLD18A2-43A11-vL	10154	12111	14244	14538	14832
CLD18A2	CLD18A2-175D10-vL	10155	12112	14245	14539	14833
CD43	CD43-huJL-1-257-10-vL	10156	12113	14246	14540	14834
CD69L	CD69L-DREG200-vL	10157	12114	14247	14541	14835
NY-ESO-1/MHC I	NYESO-35-15-vL	10158	12115	14248	14542	14836
P-gp	Pgp-9F11-vL	10159	12116	14249	14543	14837
Streptag	Streptag-vL	10160	12117	14250	14544	14838
BCMA	BCMA-huC13-F12-L1H2-vL	10161	12118	14251	14545	14839
BCMA	BCMA-huC12A3-L3H3-vL	10162	12119	14252	14546	14840
MPL/TPO-R	Hu-161-2-vL	10163	12120	14253	14547	14841
P-gp	Pgp-MRK16-vL	10164	12121	14254	14548	14842
CD22	CD22-5-vL	10165	12122	14255	14549	14843
CD22	CD22-10-vL	10166	12123	14256	14550	14844
CD22	CD22-31-vL	10167	12124	14257	14551	14845
CD22	CD22-53-vL	10168	12125	14258	14552	14846
CD22	CD22-65-vL	10169	12126	14259	14553	14847
CD19	hu-FMC65-1-vL	10170	12127	14260	14554	14848
MPL/TPO-R	MPL-hu-175-2-vL	10171	12128	14261	14555	14849
MPL/TPO-R	MPL-hu-111-2-vL	10172	12129	14262	14556	14850
CD179a	CD179a-2460-B04-vL	10173	12130	14263	14557	14851
CD179a	CD179a-2462-E07-vL	10174	12131	14264	14558	14852
CD22	CD22-HA22-vL	10175	12132	14265	14559	14853
STEAP1	STEAP1-hu120-vL	10176	12133	14266	14560	14854
Liv1	hLiv1-mAb2-vL	10177	12134	14267	14561	14855

Nectin-4	hu-Nectin4-mAb1-vL	10178	12135	14268	14562	14856
Cripto	hu-Cripto-L1H2-vL	10179	12136	14269	14563	14857
gpA33	hu-gpA33-vL	10180	12137	14270	14564	14858
ROR1	ROR1-DART4-vL	10181	12138	14271	14565	14859
BCMA	BCMA-FS-vL	10182	12139	14272	14566	14860
BCMA	BCMA-PC-vL	10183	12140	14273	14567	14861
BCMA	BCMA-AJ-vL	10184	12141	14274	14568	14862
BCMA	BCMA-NM-vL	10185	12142	14275	14569	14863
BCMA	BCMA-TS-vL	10186	12143	14276	14570	14864
BCMA	BCMA-PP-vL	10187	12144	14277	14571	14865
BCMA	BCMA-RD-vL	10188	12145	14278	14572	14866
BCMA	BCMA-BB-CAR02-vL	10189	12146	14279	14573	14867
CLL1	CLL1-24C8-vL	10190	12147	14280	14574	14868
CLL1	CLL1-24C1-vL	10191	12148	14281	14575	14869
FLT3	FLT3-10E3-vL	10192	12149	14282	14576	14870
FLT3	FLT3-8B5-vL	10193	12150	14283	14577	14871
IL1RAP	IL1RAP-IAPB57-vL	10194	12151	14284	14578	14872
IL1RAP	IL1RAP-IAPB63-vL	10195	12152	14285	14579	14873
IL1RAP	hu-IL1RAP-CANO4-vL	10196	12153	14286	14580	14874
Mesothelin	MSLN-7D9-v3-vL	10197	12154	14287	14581	14875
Mesothelin	MSLN-hu2ZA10-vL	10198	12155	14288	14582	14876
CD19	hu-Bu13-vL	10199	12156	14289	14583	14877
BST1/CD157	hu-BST1-A1-vL	10200	12157	14290	14584	14878
BST1/CD157	hu-BST1-A2-vL	10201	12158	14291	14585	14879
BST1/CD157	hu-BST1-A3-vL	10202	12159	14292	14586	14880
CD20	CD20-BM-CA-1925-v4-vL	10117	12074	14207	14501	14795
CD20	CD20-Ubl1-v4-vL	10118	12075	14208	14502	14796
CD20	CD20-h1F5-vL	10119	12076	14209	14503	14797
CD20	CD20-7D8-vL	10120	12077	14210	14504	14798
CD20	CD20-AME-33-vL	10121	12078	14211	14505	14799
CD33	CD33-Boehr2800308-vL	10122	12079	14212	14506	14800
CD33	CD33-Him3-4-vL	10123	12080	14213	14507	14801
CD33	CD33-SGNh2H12-vL	10124	12081	14214	14508	14802
CD33	CD33-15G15-33-vL	10125	12082	14215	14509	14803
CD33	CD33-33H4-vL	10126	12083	14216	14510	14804
CD33	CD33-9C3-2-vL	10127	12084	14217	14511	14805

CD99	CD99-hu12E7-vL	10128	12085	14218	14512	14806
CLL1	CLL1-21C9-L2H3-vL	10129	12086	14219	14513	14807
CLL1	CLL1-6E7L4H1e-vL	10130	12087	14220	14514	14808
CLL1	CLL1-hu1075-v1-vL	10131	12088	14221	14515	14809
CLL1	CLL1-hu1075-v2-vL	10132	12089	14222	14516	14810
CS1	CS1-PDL241-vL	10133	12090	14223	14517	14811
CS1	CS1-Hu27A-vL	10134	12091	14224	14518	14812
CS1	CS1-ScHu34C3-vL	10135	12092	14225	14519	14813
CS1	CS1-Hu31-D2-vL	10136	12093	14226	14520	14814
CS1	CS1-Luc34-vL	10137	12094	14227	14521	14815
CS1	CS1-LucX2-vL	10138	12095	14228	14522	14816
FITC	FITC-4M-53-vL	10139	12096	14229	14523	14817
FITC	FITC-E2-vL	10140	12097	14230	14524	14818
GPRC5D	GPRC5D-ET150-1-vL	10141	12098	14231	14525	14819
GPRC5D	GPRC5D-ET150-2-vL	10142	12099	14232	14526	14820
HLA-A2	HLA-A2-3PB2-vL	10143	12100	14233	14527	14821
HPV16-E7/MHC I	HPV16-7-8-vL	10144	12101	14234	14528	14822
HPV16-E7/MHC I	HPV16-2-vL	10145	12102	14235	14529	14823
Tissue Factor 1 (TF1)	TF1-90-vL	10146	12103	14236	14530	14824
Tn-Mucl	Tn-Mucl-SE5-vL	10147	12104	14237	14531	14825
Igk-Light Chain	Kappa-LC1-vL	10148	12105	14238	14532	14826
PTK7	PTK7-7C8-vL	10149	12106	14239	14533	14827
PTK7	PTK7-12C6a-vL	10150	12107	14240	14534	14828
CD19	hCD19-EUK5-13-vL	10151	12108	14241	14535	14829
Ras G12V/MHC I	Ras-Ab2-vL	10152	12109	14242	14536	14830
Ras G12V/MHC I	Ras-Ab4-vL	10153	12110	14243	14537	14831
CLD18A2	CLD18A2-43A11-vL	10154	12111	14244	14538	14832
CLD18A2	CLD18A2-175D10-vL	10155	12112	14245	14539	14833
CD43	CD43-huJL-1-257-10-vL	10156	12113	14246	14540	14834
CD69L	CD69L-DREG200-vL	10157	12114	14247	14541	14835

NY-ESO-1/MHC I	NYESO-35-15-vL	10158	12115	14240	14542	14836
P-gp	Pgp-9F11-vL	10159	12116	14249	14543	14837
Streptag	Streptag-vL	10160	12117	14250	14544	14838
BCMA	BCMA-huC13-F12-L1H2-vL	10161	12118	14251	14545	14839
BCMA	BCMA-huC12A3-L3H3-vL	10162	12119	14252	14546	14840
MPL/TPO-R	Hu-161-2-vL	10163	12120	14253	14547	14841
P-gp	Pgp-MRK16-vL	10164	12121	14254	14548	14842
CD22	CD22-5-vL	10165	12122	14255	14549	14843
CD22	CD22-10-vL	10166	12123	14256	14550	14844
CD22	CD22-31-vL	10167	12124	14257	14551	14845
CD22	CD22-53-vL	10168	12125	14258	14552	14846
CD22	CD22-65-vL	10169	12126	14259	14553	14847
CD19	hu-FMC65-1-vL	10170	12127	14260	14554	14848
MPL/TPO-R	MPL-hu-175-2-vL	10171	12128	14261	14555	14849
MPL/TPO-R	MPL-hu-111-2-vL	10172	12129	14262	14556	14850
CD179a	CD179a-2460-B04-vL	10173	12130	14263	14557	14851
CD179a	CD179a-2462-E07-vL	10174	12131	14264	14558	14852
CD22	CD22-HA22-vL	10175	12132	14265	14559	14853
STEAP1	STEAP1-hu120-vL	10176	12133	14266	14560	14854
Livi	hLivi-mAb2-vL	10177	12134	14267	14561	14855
Nectin-4	hu-Nectin4-mAb1-vL	10178	12135	14268	14562	14856
Cripto	hu-Cripto-L1H2-vL	10179	12136	14269	14563	14857
gpA33	hu-gpA33-vL	10180	12137	14270	14564	14858
ROR1	ROR1-DART4-vL	10181	12138	14271	14565	14859
BCMA	BCMA-FS-vL	10182	12139	14272	14566	14860
BCMA	BCMA-PC-vL	10183	12140	14273	14567	14861
BCMA	BCMA-AJ-vL	10184	12141	14274	14568	14862
BCMA	BCMA-NM-vL	10185	12142	14275	14569	14863
BCMA	BCMA-TS-vL	10186	12143	14276	14570	14864
BCMA	BCMA-PP-vL	10187	12144	14277	14571	14865
BCMA	BCMA-RD-vL	10188	12145	14278	14572	14866
BCMA	BCMA-BB-CAR02-vL	10189	12146	14279	14573	14867
CLL1	CLL1-24C8-vL	10190	12147	14280	14574	14868
CLL1	CLL1-24C1-vL	10191	12148	14281	14575	14869
FLT3	FLT3-10E3-vL	10192	12149	14282	14576	14870
FLT3	FLT3-8B5-vL	10193	12150	14293	14577	14871
IL1RAP	IL1RAP-IAPB57-vL	10194	12151	14294	14578	14872
IL1RAP	IL1RAP-IAPB63-vL	10195	12152	14295	14579	14873
IL1RAP	hu-IL1RAP-CANO4-vL	10196	12153	14286	14580	14874
Mesothelin	MSLN-7D9-v3-vL	10197	12154	14297	14581	14875

Mesothelin	MSLN-hu22A10-vL	10198	12155	14288	14582	14876
CD19	hu-Bu13-vL	10199	12156	14289	14583	14877
BST1/CD157	hu-BST1-A1-vL	10200	12157	14290	14584	14878
BST1/CD157	hu-BST1-A2-vL	10201	12158	14291	14585	14879
BST1/CD157	hu-BST1-A3-vL	10202	12159	14292	14586	14880
標的	vH名	配列番号 vH (DNA)	配列番号 vH (PRT)	配列番号 vH CDR1	配列番号 vH CDR2	配列番号 vH CDR3
ALK	Alk-48-vH	226	2506	14881	15175	15469
ALK	Alk-58-vH	227	2507	14882	15176	15470
Amyloid	Amyloid-158-vH	228	2508	14883	15177	15471
BCMA	BCMA-ET-40-vH	229	2509	14884	15178	15472
BCMA	BCMA-ET-54-vH	230	2510	14885	15179	15473
BCMA	BCMA-huC12A3-vH	231	2511	14886	15180	15474
BCMA	BCMA-J6M0-vH	232	2512	14887	15181	15475
CCR4	CCR4-humAb1567-vH	233	2513	14888	15182	15476
CD123	CD123-CSL362-vH	234	2514	14889	15183	15477
CD138	CD138-vH	235	2515	14890	15184	15478
CD179b	CD179b-vH	236	2516	14891	15185	15479
CD19	CD19-4G7-vH	237	2517	14892	15186	15480
CD19	CD19Bu12-vH	238	2518	14893	15187	15481
CD19	CD19Bu12-[2]-vH	239	2519	14894	15188	15482
CD19	CD19MM-vH	240	2520	14895	15189	15483
CD19	FMC63-vH	241	2521	14896	15190	15484
CD19	FMC-63-vH	242	2522	14897	15191	15485
CD19	huFMC63-11-vH	243	2523	14898	15192	15486
CD20	CD20-2F2-vH	244	2524	14899	15193	15487
CD20	CD20-GA101-vH	245	2525	14900	15194	15488
CD22	CD22-h10F4-vH	246	2526	14901	15195	15489
CD22	CD22-H22Rhov2ACDRKA-vH	247	2527	14902	15196	15490
CD22	CD22m971-vH	248	2528	14903	15197	15491
CD276	CD276-17-vH	249	2529	14904	15198	15492
CD30	CD30-5F11-vH	250	2530	14905	15199	15493
CD30	CD30-Ac10-vH	251	2531	14906	15200	15494
CD32	CD32-Med9-vH	252	2532	14907	15201	15495
CD324	CD324-hSC10-17-vH	253	2533	14908	15202	15496
CD324	CD324-SC10-6-vH	254	2534	14909	15203	15497
CD33	CD33-huMyc9-vH	255	2535	14910	15204	15498
CD33	CD33-AF5-vH	256	2536	14911	15205	15499
CD34	CD34-hu4C7-vH	257	2537	14912	15206	15500

CD44v6	CD44v6-Biwa8-vH	258	2538	14913	15207	15501
CD5	CD5-1B-vH	259	2539	14914	15208	15502
CD5	CD5-9-vH	260	2540	14915	15209	15503
CD70	CD70-h1F6-vH	261	2541	14916	15210	15504
CD79b	CD79b-2F2-vH	262	2542	14917	15211	15505
CD79b	huMA79bv28-vH	263	2543	14918	15212	15506
CDH17	CDH17-PTA001A4-vH	264	2544	14919	15213	15507
CDH19	CDH19-16A4-vH	265	2545	14920	15214	15508
CDH6	CDH6-NOV710-vH	266	2546	14921	15215	15509
CDH6	CDH6-NOV712-vH	267	2547	14922	15216	15510
CLEC5A	CLEC5A-3E12A2-vH	268	2548	14923	15217	15511
CLEC5A	CLEC5A-8H8F5-vH	269	2549	14924	15218	15512
CLL1	CLL1-M26-vH	270	2550	14925	15219	15513
CLL1	CLL1-M32-vH	271	2551	14926	15220	15514
CMVpp65/MHC I	CMVpp65-F5-vH	272	2552	14927	15221	15515
CS1	huLuc63-vH	273	2553	14928	15222	15516
CS1	HuLuc64-vH	274	2554	14929	15223	15517
CS1	huLuc90-vH	275	2555	14930	15224	15518
CSF2RA	CSF2RA-Ab1-vH	276	2556	14931	15225	15519
CSF2RA	CSF2RA-Ab6-vH	277	2557	14932	15226	15520
DLL3	DLL3-hSC16-13-vH	278	2558	14933	15227	15521
DLL3	DLL3-hSC16-56-vH	279	2559	14934	15228	15522
EBNA3c/MHC I	EBNA3c-315-vH	280	2560	14935	15229	15523
EGFR	Cetuximab-vH	281	2561	14936	15230	15524
EGFR	Nimotuzumab-vH	282	2562	14937	15231	15525
EGFRvIII	EGFRvIII-139-vH	283	2563	14938	15232	15526
EGFRvIII	EGFRvIII-2173-vH	284	2564	14939	15233	15527
EpCaml	EpCaml-D5K5-vH	285	2565	14940	15234	15528
EpCaml	Epcaml-MM1-vH	286	2566	14941	15235	15529
FITC	FITC-vH	287	2567	14942	15236	15530
FLT3	FLT3-NC7-vH	288	2568	14943	15237	15531
HIV1-envelop glycoprotein	HIV1-N6-vH	289	2569	14944	15238	15532
Folate Receptor 1 (FR1)	FR1-huMov19-vH	290	2570	14945	15239	15533
GAD	GAD-G3H8-vH	291	2571	14946	15240	15534
GD2	GD2-hu14-18-vH	292	2572	14947	15241	15535
GD2	GD2-hu3F8-vH	293	2573	14948	15242	15536

GD3	GD3-KM-641-vH	294	2574	14949	15243	15537
GFRa4	GFRa4-P4-10-vH	295	2575	14950	15244	15538
GFRa4	GFRAlpha4-P4-6-vH	296	2576	14951	15245	15539
FUCOSYL-GM1	GM1-5B2-vH	297	2577	14952	15246	15540
FUCOSYL-GM1	GM1-7E5-vH	298	2578	14953	15247	15541
gp100/MHC I	gp100-G2D12-vH	299	2579	14954	15248	15542
gp100/MHC I	gp100-vH	300	2580	14955	15249	15543
GPC3	GPC3-4E5-vH	301	2581	14956	15250	15544
gpNMB	gpNMB-115-vH	302	2582	14957	15251	15545
GPRC5D	GPRC5D-ET150-10-vH	303	2583	14958	15252	15546
GPRC5D	GPRC5D-ET150-5-vH	304	2584	14959	15253	15547
Her2	Her2-Hu4D5-vH	305	2585	14960	15254	15548
HIV1-gag (77-05)/MHC	HIV1-E5-vH	306	2586	14961	15255	15549
HIV1-envelop glycoprotein	HIV1-3BNC117-vH	307	2587	14962	15256	15550
HIV1-envelop glycoprotein	HIV1-PGT-128-vH	308	2588	14963	15257	15551
HIV1-envelop glycoprotein	HIV1-VR-C01-vH	309	2589	14964	15258	15552
HIV1-envelop glycoprotein	HIV1-X5-vH	310	2590	14965	15259	15553
HMW-MAA	HMW-MAA-hIND-vH	311	2591	14966	15260	15554
HTLV1-TAX/MHC I	TAX-T3E3-vH	312	2592	14967	15261	15555
HTLV1-TAX/MHC I	TAX-T3F2-vH	313	2593	14968	15262	15556
IL11Ra	IL11Ra-8E2-vH	314	2594	14969	15263	15557
IL13Ra2	IL13Ra2-hu107-vH	315	2595	14970	15264	15558
IL13Ra2	IL13Ra2-Hu108-vH	316	2596	14971	15265	15559
IL6R	IL6R-M83-vH	317	2597	14972	15266	15560
Influenza A HA	FLU-MEDI-8852-vH	318	2598	14973	15267	15561
KSHV-gH	YC15-vH	319	2599	14974	15268	15562
KSHV-K8.1	4C3-vH	320	2600	14975	15269	15563

L1CAM	L1CAM-9-3-HU3-vH	321	2601	14976	15270	15564
LAMP1	LAMP1-humab1-2-vH	322	2602	14977	15271	15565
LAMP1	LAMP1-Mb4-vH	323	2603	14978	15272	15566
LewisY	LewisY-hu3193-vH	324	2604	14979	15273	15567
Lym1	Lym1-vH	325	2605	14980	15274	15568
Lym2	Lym2-vH	326	2606	14981	15275	15569
MART1/MHC I	MART1-CAG10-vH	327	2607	14982	15276	15570
MART1/MHC I	MART1-CLA12-vH	328	2608	14983	15277	15571
Mesothelin	Mesothelin-m912-(2)-vH	329	2609	14984	15278	15572
Mesothelin	Mesothelin-m912-vH	330	2610	14985	15279	15573
MPL (TPO-R)	MPL-111-vH	331	2611	14986	15280	15574
MPL (TPO-R)	MPL-161-HL-vH	332	2612	14987	15281	15575
MPL (TPO-R)	MPL-161-vH	333	2613	14988	15282	15576
MPL (TPO-R)	MPL-175-vH	334	2614	14989	15283	15577
MPL (TPO-R)	MPL-178-vH	335	2615	14990	15284	15578
MPL (TPO-R)	MPL-huVB22Bw5-vH	336	2616	14991	15285	15579
MPL (TPO-R)	MPL-12E10-vH	337	2617	14992	15286	15580
MPL (TPO-R)	MPL-AB317-VH	338	2618	14993	15287	15581
Muc1/MHC I	MUC1-D6-M3A1-vH	339	2619	14994	15288	15582
Muc1/MHC I	Muc1-D6-M3B8-vH	340	2620	14995	15289	15583
Muc16	Muc16-4H11-vH	341	2621	14996	15290	15584
NKG2D	NKG2D-MS-vH	342	2622	14997	15291	15585
NYBR1	NYBR1-vH	343	2623	14998	15292	15586
NY-ESO-1/MHC I	NY-ESO-T1-vH	344	2624	14999	15293	15587
NY-ESO-1/MHC I	NY-ESO-T2-vH	345	2625	15000	15294	15588
PD1	PD1-4H1-vH	346	2626	15001	15295	15589
PD1	PD1-5C4-vH	347	2627	15002	15296	15590
PDL1	PDL1-Atezoli-vH	348	2628	15003	15297	15591
PDL1	PDL1-SP142-vH	349	2629	15004	15298	15592
PR1/MHC I	PR1-vH	350	2630	15005	15299	15593
PSCA	PSCA-Ha14-117-vH	351	2631	15006	15300	15594
PSCA	PSCA-Ha14-121-vH	352	2632	15007	15301	15595
PSMA	PSMA-006-vH	353	2633	15008	15302	15596
PSMA	PSMA-J591-vH	354	2634	15009	15303	15597

PTK7	PTK7-hSC6-23-vH	355	2635	15010	15304	15598
PTK7	PTK7-SC6-10-2-vH	356	2636	15011	15305	15599
ROR1	ROR1-4A5-vH	357	2637	15012	15306	15600
ROR1	ROR1-4C10-vH	358	2638	15013	15307	15601
SLea	SLea-5B1-vH	359	2639	15014	15308	15602
SLea	SLea-7E3-vH	360	2640	15015	15309	15603
SSEA4	SSEA4-vH	361	2641	15016	15310	15604
TCRB1	TCRB1-E09-vH	362	2642	15017	15311	15605
TCRB1	TCRB1-Jovi1-vH	363	2643	15018	15312	15606
TCRB2	TCRB2-CP01-D05-vH	364	2644	15019	15313	15607
TCRB2	TCRB2-CP01-E05-vH	365	2645	15020	15314	15608
TCRgd	TCRgd-G5-4-vH	366	2646	15021	15315	15609
TERT/MHC I	TERT-3G3-T865-vH	367	2647	15022	15316	15610
TERT/MHC I	TERT-4A9-T540-vH	368	2648	15023	15317	15611
TGFBR2	TGFBR2-Ab1-vH	369	2649	15024	15318	15612
TIM1	TIM1-HVCR1-270-2-vH	370	2650	15025	15319	15613
TIM1	Tim1HVCR1-ARD5-vH	371	2651	15026	15320	15614
TnAg	TnAg-vH	372	2652	15027	15321	15615
Tn-Muc1	Tn-Muc1-hu5E5-vH	373	2653	15028	15322	15616
TROP2	TROP2-ARA47-HV3KV3-vH	374	2654	15029	15323	15617
TROP2	TROP2-h7E6-SVG-vH	375	2655	15030	15324	15618
TSHR	TSHR-5C9-vH	376	2656	15031	15325	15619
TSHR	TSHR-K1-70-vH	377	2657	15032	15326	15620
TSHR	TSHR-KB1-vH	378	2658	15033	15327	15621
TSLRP	TSLRP-vH	379	2659	15034	15328	15622
Tyrosinase/MHC I	Tyro-B2-vH	380	2660	15035	15329	15623
Tyrosinase/MHC I	Tyro-Mc1-vH	381	2661	15036	15330	15624
Tyrosinase/MHC I	TA2-vH	382	2662	15037	15331	15625
VEGFR3	VEGFR3-Ab1-vH	383	2663	15038	15332	15626
WT1/MHC I	WT1-Ab13-vH	384	2664	15039	15333	15627
WT1/MHC I	WT1-Ab15-vH	385	2665	15040	15334	15628
WT1/MHC I	WT1-Ab1-vH	386	2666	15041	15335	15629
WT1/MHC I	WT1-Ab5-[2]-vH	387	2667	15042	15336	15630
WT1/MHC I	WT1-Ab5-vH	388	2668	15043	15337	15631
EBV-gp350	EBV-gp350-vH	389	2669	15044	15338	15632
CD123	CD123-1172-vH	390	2670	15045	15339	15633
CDH19	CDH19-4B10-vH	391	2671	15046	15340	15634

Folate Receptor Beta	FRbeta-m923-vH	392	2672	15047	15341	15635
LHR	LHR-8B7-vH	393	2673	15048	15342	15636
LHR	LHR-5F4-21-vH	394	2674	15049	15343	15637
B7H4	B7H4-hu22C10-vH	395	2675	15050	15344	15638
B7H4	B7H4-hu1D11-vH	396	2676	15051	15345	15639
IgE	IgE-omalizumab-vH	397	2677	15052	15346	15640
CD23	CD23-p5E8-vH	398	2678	15053	15347	15641
GCC	GCC-5F9-vH	399	2679	15054	15348	15642
GCC	GCC-Ab229-vH	400	2680	15055	15349	15643
CD200R	CD200R-huDx182-vH	10203	12160	15056	15350	15644
AFP/MHC I	AFP-61-vH	10204	12161	15057	15351	15645
AFP/MHC I	AFP-76-vH	10205	12162	15058	15352	15646
AFP/MHC I	AFP-79-vH	10206	12163	15059	15353	15647
BCMA	BCMA-ET-03-vH	10207	12164	15060	15354	15648
BCMA	BCMA-huC11.D5.3L1H3-vH	10208	12165	15061	15355	15649
BCMA	BCMA-huC13-F12-vH	10209	12166	15062	15356	15650
CD123	CD123-DART-1-vH	10210	12167	15063	15357	15651
CD123	CD123-DART-2-vH	10211	12168	15064	15358	15652
CD123	CD123-13RB18-vH	10212	12169	15065	15359	15653
CD123	CD123-hu3E3-vH	10213	12170	15066	15360	15654
CD123	CD123-9F6-vH	10214	12171	15067	15361	15655
CD123	CD123-I3RB2-vH	10215	12172	15068	15362	15656
CD123	CD123-1176-vH	10216	12173	15069	15363	15657
CD123	CD123-8B11-vH	10217	12174	15070	15364	15658
CD123	CD123-2B8-vH	10218	12175	15071	15365	15659
CD123	CD123-9D7-vH	10219	12176	15072	15366	15660
CD123	CD123-3B10-vH	10220	12177	15073	15367	15661
CD19	CD19-MEDI-3649-vH	10221	12178	15074	15368	15662
CD19	CD19-Medrex-24D1-vH	10222	12179	15075	15369	15663
CD19	CD19-MOR0028-vH	10223	12180	15076	15370	15664
CD19	CD19-HD37-H2L1-vH	10224	12181	15077	15371	15665
CD19	CD19-huBly3-vH	10225	12182	15078	15372	15666
CD19	CD19-huSJ25C1-vH	10226	12183	15079	15373	15667
CD19	CD19-hB4-vH	10227	12184	15080	15374	15668
CD19	CD19-hu-mROO5-1-vH	10228	12185	15081	15375	15669

CD19	CD19-hA19-vH	10229	12186	15082	15376	15670
CD20	CD20-Leu16-vH	10230	12187	15083	15377	15671
CD20	CD20-1188-vH	10231	12188	15084	15378	15672
CD20	CD20-2C6-vH	10232	12189	15085	15379	15673
CD20	CD20-2H7-vH	10233	12190	15086	15380	15674
CD20	CD20-hA20-vH	10234	12191	15087	15381	15675
CD20	CD20-BM-CA-1925-v4-vH	10235	12192	15088	15382	15676
CD20	CD20-Ubi1-v4-vH	10236	12193	15089	15383	15677
CD20	CD20-hIF5-vH	10237	12194	15090	15384	15678
CD20	CD20-7D8-vH	10238	12195	15091	15385	15679
CD20	CD20-AME-33-vH	10239	12196	15092	15386	15680
CD33	CD33-Boehr2000308-vH	10240	12197	15093	15387	15681
CD33	CD33-Him3-4-vH	10241	12198	15094	15388	15682
CD33	CD33-SGNh2H12-vH	10242	12199	15095	15389	15683
CD33	CD33-15G15-33-vH	10243	12200	15096	15390	15684
CD33	CD33-33H4-vH	10244	12201	15097	15391	15685
CD33	CD33-33H4-2-vH	10245	12202	15098	15392	15686
CD33	CD33-9C3-2-vH	10246	12203	15099	15393	15687
CD99	CD99-hu12E7-vH	10247	12204	15100	15394	15688
CLL1	CLL1-21C9-L2H3-vH	10248	12205	15101	15395	15689
CLL1	CLL1-6E7L4Hle-vH	10249	12206	15102	15396	15690
CLL1	CLL1-hu1075-v1-vH	10250	12207	15103	15397	15691
CLL1	CLL1-hu1075-v2-vH	10251	12208	15104	15398	15692
CS1	CS1-PDL241-vH	10252	12209	15105	15399	15693
CS1	CS1-Hu27A-vH	10253	12210	15106	15400	15694
CS1	CS1-ScHu34C3-vH	10254	12211	15107	15401	15695
CS1	CS1-Hu31-D2-vH	10255	12212	15108	15402	15696
CS1	CS1-Luc34-vH	10256	12213	15109	15403	15697
CS1	CS1-LucX2-vH	10257	12214	15110	15404	15698
FITC	FITC-4M-53-vH	10258	12215	15111	15405	15699
FITC	FITC-E2-vH	10259	12216	15112	15406	15700
GPRC5D	GPRC5D-ET150-1-vH	10260	12217	15113	15407	15701
GPRC5D	GPRC5D-ET150-2-vH	10261	12218	15114	15408	15702
HLA-A2	HLA-A2-3PB2-vH	10262	12219	15115	15409	15703
HPV16-E7/MHC I	HPV16-7-8-vH	10263	12220	15116	15410	15704

HPV16-E7/MHC I	HPV16-2-vH	10264	12221	15117	15411	15705
Tissue Factor 1 (TF1)	TF1-98-vH	10265	12222	15118	15412	15706
Tn-Muc1	Tn-Muc1-5E5-vH	10266	12223	15119	15413	15707
Igκ-Light Chain	Kappa-LC1-vH	10267	12224	15120	15414	15708
PTK7	PTK7-7C8-vH	10268	12225	15121	15415	15709
PTK7	PTK7-12C6a-vH	10269	12226	15122	15416	15710
CD19	hCD19-EUK5-13-vH	10270	12227	15123	15417	15711
Ras-G12V/MHC I	Ras-Ab2-vH	10271	12228	15124	15418	15712
Ras-G12V/MHC I	Ras-Ab4-vH	10272	12229	15125	15419	15713
CLD18A2	CLD18A2-43A11-vH	10273	12230	15126	15420	15714
CLD18A2	CLD18A2-175D10-vH	10274	12231	15127	15421	15715
CD43	CD43-huJL-1-257-10-vH	10275	12232	15128	15422	15716
CD69L	CD69L-DREG200-vH	10276	12233	15129	15423	15717
NY-ESO-1/MHC I	NYESO-35-15-vH	10277	12234	15130	15424	15718
P-gp	Pgp-9F11-vH	10278	12235	15131	15425	15719
Streptag	Streptag-vH	10279	12236	15132	15426	15720
BCMA	BCMA-huC13-F12-L1H2-v2-vH	10280	12237	15133	15427	15721
BCMA	BCMA-huC12A3-L3H3-v2-vH	10281	12238	15134	15428	15722
MPL/TPO-R	Hu-161-2-vH	10282	12239	15135	15429	15723
P-gp	Pgp-MRK16-vH	10283	12240	15136	15430	15724
CD22	CD22-5-vH	10284	12241	15137	15431	15725
CD22	CD22-10-vH	10285	12242	15138	15432	15726
CD22	CD22-31-vH	10286	12243	15139	15433	15727
CD22	CD22-53-vH	10287	12244	15140	15434	15728
CD22	CD22-65-vH	10288	12245	15141	15435	15729
CD19	hu-FMC65-1-vH	10289	12246	15142	15436	15730
MPL/TPO-R	MPL-hu-175-2-vH	10290	12247	15143	15437	15731
MPL/TPO-R	MPL-hu-111-2-vH	10291	12248	15144	15438	15732
CD179a	CD179a-2460-B04-vH	10292	12249	15145	15439	15733
CD179a	CD179a-2462-E07-vH	10293	12250	15146	15440	15734
CD22	CD22-HA22-vH	10294	12251	15147	15441	15735
STEAP1	STEAP1-hu120-vH	10295	12252	15148	15442	15736
Liv1	hLiv1-mAb2-vH	10296	12253	15149	15443	15737

Nectin-4	hu-Nectin4-mAb1-vH	10297	12254	15150	15444	15738
Cripto	hu-Cripto-L1H2-vH	10298	12255	15151	15445	15739
gpA33	hu-gpA33-vH	10299	12256	15152	15446	15740
ROR1	ROR1-DART4-vH	10300	12257	15153	15447	15741
BCMA	BCMA-FS-vH	10301	12258	15154	15448	15742
BCMA	BCMA-PC-vH	10302	12259	15155	15449	15743
BCMA	BCMA-AJ-vH	10303	12260	15156	15450	15744
BCMA	BCMA-NM-vH	10304	12261	15157	15451	15745
BCMA	BCMA-TS-vH	10305	12262	15158	15452	15746
BCMA	BCMA-PP-vH	10306	12263	15159	15453	15747
BCMA	BCMA-RD-vH	10307	12264	15160	15454	15748
BCMA	BCMA-BB-CAR02-vH	10308	12265	15161	15455	15749
CLL1	CLL1-24C8-vH	10309	12266	15162	15456	15750
CLL1	CLL1-24C1-vH	10310	12267	15163	15457	15751
FLT3	FLT3-10E3-vH	10311	12268	15164	15458	15752
FLT3	FLT3-8B5-vH	10312	12269	15165	15459	15753
IL1RAP	IL1RAP-IAPB57-vH	10313	12270	15166	15460	15754
IL1RAP	IL1RAP-IAPB63-vH	10314	12271	15167	15461	15755
IL1RAP	hu-IL1RAP-CANO4-vH	10315	12272	15168	15462	15756
Mesothelin	MSLN-7D9-v3-vH	10316	12273	15169	15463	15757
Mesothelin	MSLN-hu22A10-vH	10317	12274	15170	15464	15758
CD19	hu-Bu13-vH	10318	12275	15171	15465	15759
BST1/CD157	hu-BST1-A1-vH	10319	12276	15172	15466	15760
BST1/CD157	hu-BST1-A2-vH	10320	12277	15173	15467	15761
BST1/CD157	hu-BST1-A3-vH	10321	12278	15174	15468	15762

以下の略語、MSLN(メソテリン),Alb(アルブミン),GS(Gly-Ser-リンカー)

標的	配列番号(DNA)	配列番号(PRT)	名前
Her2	421	2701	Her2-2D3-vHH
Her2	422	2702	Her2-5F7-vHH
Her2	423	2703	Her2-47D5-vHH
Her3	424	2704	Her3-17B05So-vHH
Her3	425	2705	Her3-21F06-vHH
CEA	426	2706	CEA1-vHH
CEA	427	2707	CEA5-vHH
EGFR	428	2708	EGFR1-vHH
EGFR	429	2709	EGFR33-vHH
cMet	430	2710	cMET-171-vHH
CXCR4	431	2711	CXCR4-2-vHH
CXCR4	432	2712	CXCR4-1-vHH
MSLN	433	2713	SD1-vHH
MSLN	434	2714	SD2-vHH
Albumin	435	2715	Alb8-vHH

CD123	436	2716	CD123-1-vHH
CD123	437	2717	CD123-2-vHH
IL6R	438	2718	IL6R-304-vHH
EGFR&CEA	439	2719	EGFR1-vHH-Gly-Ser-Linker-CEA1-vHH
EGFR&CEA	440	2720	EGFR33-vHH-Gly-Ser-Linker-CEA5-vHH
Her2	441	2721	Her2-5F7-vHH-Gly-Ser-Linker-Her2-47D5-vHH
Her2	442	2722	Her2-Hu4D5-vL-Gly-Ser-Linker-Her2-Hu4D5-vH
Her3&Her2	443	2723	Her3-17B05So-vHH-Gly-Ser-Linker-Her2-2D3-vHH
cMet&Her3	444	2724	cMET-171-vHH-Gly-Ser-Linker-Her3-21F06-vHH
MSLN	445	2725	SD1-vHH-Gly-Ser-Linker-SD2-vHH
BCMA	10322	12279	BCMA353-vHH
BCMA	10323	12280	BCMA917-vHH
CD38	10325	12282	CD38-717-vHH
BCMA	10326	12283	BCMA-346-vHH
BCMA	10328	12285	BCMA348-vHH
CD38	10329	12286	CD38-331-vHH
CD19	10331	12289	CD19-vHH
CD20	10332	12289	CD20-vHH
BCMA	10334	12291	BCMA948-vHH
BCMA	10335	12292	BCMA972-vHH
BCMA	10324	12281	BCMA353-vHH-GS-BCMA917-vHH
BCMA & CD38	10327	12284	CD38-717-vHH-Ecoil-BCMA-346-vHH
BCMA&CD38	10330	12287	BCMA-348-vHH-Ecoil-CD38-331-vHH
CD19&CD20	10333	12290	CD19-vHH-GS-CD20-vHH
BCMA	10336	12293	BCMA-948-vHH-PG4SP-BCMA-972-vHH
BCMA	10337	12294	BCMA-948-vHH-PG4SP-BCMA972-vHH-Ecoilx4

【０２６８】
【表７】

表６A

標的	配列番号 DNA	配列番号 PRT	名前
Her2	448	2728	Her2-DARPIN-1
Her2	449	2729	Her2-DARPIN-2
Her3	450	2730	Her3-affi
Her2	451	2731	Her2-affi
EGFR	452	2732	EGFR-affi
PSMA	10339	12296	PSMA-centyrin1
PSMA	10340	12297	PSMA-centyrin2
PSMA	10341	12298	PSMA-centyrin3
EGFR	10342	12299	EGFR-centyrin
cMET	10343	12300	cMET-centyrin
EGFR & cMET	10344	12301	EGFR-centyrin-Linker-cMET centyrin
CD19 antibody; CD19-CAR	456	2736	hCD19-Extracellular-Domain-minus-signal-peptide(61-867)
Thrombopoeitin (TPO); MPL-CAR	457	2737	HMPL-Extracellular-Domain with signal ptepide
PDL1	458	2738	CD8-SP-PD1-cpt-ECD
PDL1	459	2739	PD1-cpt-ECD minus signal peptide
PDL1	460	2740	PD1-ECD-with-native-Signal-Peptide

CD80 & CD86	461	2741	CTLA4-opt-ECD with signal peptide
NKG2D Ligand	462	2742	NKG2D-ECD-minus-signal-peptide
HIV1 envelop	463	2743	CD4-ECD with signal peptide
HIV1 envelop	464	2744	DC-SIGN-minus-signal-peptide
Immunoglobulin	465	2745	CD16A-V158-ECD-v1-minus-signal-peptide
Immunoglobulin	466	2746	CD16A-V158-ECD-v2-minus-signal-peptide
Bitoin	467	2747	dc-Avidin-minus signal peptide
Dsg3 Autoantibody	468	2748	Desmoglein-3 (Dsg3)-ECD
MPL	476	2758	hTPO (1-187)
MPL	477	2759	mTPO(1-187)
GR/LHR	478	2760	CGH-alpha-minus-Signal-Peptide
GR/LHR	479	2761	CGH-beta-with-Signal-Peptide
FSHR	480	2762	FSH-beta-minus-Signal-Peptide
LHR	481	2763	LH-beta-with-Signal-Peptide
TSHR	482	2764	TSH-beta-with-Signal-Peptide
GR/LHR	483	2765	SP-CGHb-Gly-Ser-Linker-CGHa
FSHR	484	2766	CD8SP-FSHb-Gly-Ser-Linker-CGHa
GR/LHR	485	2767	SP-LHb-Gly-Ser-Linker-CGHa
TSHR	486	2768	SP-TSHb-Gly-Ser-Linker-CGHa
Cl channel	10402	12359	CLTX
Cl channel	10403	12360	CLTX23
Cl channel	10404	12361	CLTX-Gly-Ser-Linker-CLTX23
BCMA	18914	18918	APRIL-CD8-stalk

【０２６９】
【表８】

表６Ｂ

標的	名前	配列番号 DNA	配列番号 PRT	標的	名前	配列番号 DNA	配列番号 PRT
CD19	FMC63	488	2770	CDH17	CDH17-PTA001A4	527	2809
CD19	huFMC63-11	489	2771	CDH19	CDH19-16A4	528	2810
CD19	CD19Bu12	490	2772	EGFR	Cetuximab	529	2811
CD19	CD19MM	491	2773	CLEC5A	CLEC5A-8H8F5	530	2812
CD19	CD19-4G7	492	2774	CLEC5A	CLEC5A-3E12A2	531	2813
HIV1-env	HIV1-N6	493	2775	CLL1	CLL1-M26	532	2814
ALK	Alk-48	494	2776	CLL1	CLL1-M32	533	2815
ALK	Alk-58	495	2777	CMVpp65	CMVpp65-F5	534	2816
Amyloid	Amyloid-258	496	2778	CS1	CS1-huLuc63	535	2817
CD45	BC8-CD45	497	2779	CS1	CS1-HuLuc64	536	2818
BCMA	BCMA-J6M0	498	2780	CS1	CS1-huLuc90	537	2819
BCMA	BCMA-huC12A3-L3H3	499	2781	CSF2RA	CSF2RA-Ab6	538	2820

標的	名前	配列番号 DNA	配列番号 PRT	標的	名前	配列番号 DNA	配列番号 PRT
BCMA	BCMA-ET-40	500	2782	CSF2RA	CSF2RA-Ab1	539	2821
BCMA	BCMA-ET-54	501	2783	DLL3	DLL3-hSC16-13	540	2822
CCR4	CCR4-humAb1567	502	2784	DLL3	DLL3-hSC16-56	541	2823
CD5	CD5-9	503	2785	EBNA3c	EBNA3c-315	542	2824
CD5	CD5-18	504	2786	Ebv-gp350	EBV-gp350	543	2825
CD20	CD20-2F2	505	2787	EGFRviii	EGFRvIII-139	544	2826
CD20	CD20-GA101	506	2788	EGFRviii	EGFRvIII-2173	545	2827
CD22	CD22-h10F4v2	507	2789	EpCam1	Epcam1-MM1	546	2828
CD22	CD22-H22Rhov2ACDRKA	508	2790	EpCam1	Epcam1-D5K5	547	2829
CD22	CD22-m971	509	2791	FLT3	FLT3-NC7	548	2830
CD30	CD30-5F11	510	2792	FITC	FITC	549	2831
CD30	CD30-Ac10	511	2793	Influenza A HA	FLU-MEDI-8852	550	2832
CD32	CD32-Med9	512	2794	FR1	FR1-huMov19	551	2833
CD33	CD33-AF5	513	2795	GAD	GAD-G3H8	552	2834
CD33	CD33-huMyc9	514	2796	GD2	GD2-hu14-18	553	2835
CD34	CD34-hu4C7	515	2797	GD2	GD2-hu3F8	554	2836
CD44v6	CD44v6-Biwa8	516	2798	GD3	GD3-KM-641	555	2837
CD70	CD70-h1F6	517	2799	GFRa4	GFRAlpha4-P4-6	556	2838
CD79b	CD79b-2F2	518	2800	GFRa4	GFRa4-P4-10	557	2839
CD123	CD123-CSL362	519	2801	FUCOSYL-GM1	GM1-5B2	558	2840
CD138	CD138	520	2802	FUCOSYL-GM1	GM1-7E5	559	2841
CD179b	CD179b	521	2803	GPRC5D	GPRC5D-ET150-5	560	2842
CD276	CD276-17	522	2804	GPRC5D	GPRC5D-ET150-18	561	2843
CD324	CD324-SC10-6	523	2805	gp100	gp100	562	2844
CD324	CD324-hSC10-17	524	2806	gp100	gp100-G2D12	563	2845

標的	名前	配列番号 DNA	配列番号 PRT	標的	名前	配列番号 DNA	配列番号 PRT
CDH6	CDH6-NOV710	525	2807	GPC3	GPC3-4E5	564	2846
CDH6	CDH6-NOV712	526	2808	gpNMB	gpNMB-115	565	2847
GRP78	GRP78-GC18	566	2848	PDL1	PDL1-SP142	606	2888
HIV1-gag(77-85)	HIV1-E5	567	2849	PDL1	PDL1-10A5	607	2889
HIV1-env	HIV1-3BNC117	568	2850	PSCA	PSCA-Ha14-121	608	2890
HIV1-env	HIV1-PGT-128	569	2851	PSCA	PSCA-Ha14-117	609	2891
HIV1-env	HIV1-VR-C01	570	2852	PR1	PR1	610	2892
HIV1-env	HIV1-X5	571	2853	PSMA	PSMA-006	611	2893
HMW-MAA	HMW-MAA-hIND	572	2854	PSMA	PSMA-J591	612	2894
HTLV1-TAX	HTLV-TAX-T3F2	573	2855	PTK7	PTK7-hSC6-23	613	2895
HTLV1-TAX	HTLV-TAX-T3E3	574	2856	PTK7	PTK7-SC6-10-2	614	2896
IL11Ra	IL11Ra-8E2-Ts107	575	2857	ROR1	ROR1-4A5	615	2897
IL13Ra2	IL13Ra2-hu107	576	2858	ROR1	ROR1-4C10	616	2898
IL13Ra2	IL13Ra2-Hu108	577	2859	Mesothelin	SD1-vHH-Linker-SD2-vHH	617	2899
KSHV-K8.1	KSHV-4C3	578	2860	SLea	SLea-7E3	618	2900
LAMP1	LAMP1-humab1-2	579	2861	SLea	SLea-5B1	619	2901
LAMP1	LAMP1-Mb4	580	2862	SSEA4	SSEA4	620	2902
LewisY	LewisY-huS193	581	2863	TCRB1	TCRB1-CP01-E09	621	2903
L1CAM	L1CAM-9-3-HU3	582	2864	TCRB1	TCRB1-Jovi1	622	2904
Lym1	Lym1	583	2865	TCRB2	TCRB2-CP01-D05	623	2905
Lym2	Lym2	584	2866	TCRB2	TCRB2-CP01-E05	624	2906
CD79b	huMA79bv28	585	2867	TCRgd	TCRgd-G5-4	625	2907
MART1	MART1-CAG10	586	2868	TERT	TERT-4A9-T540	626	2908
MART1	MART1-CLA12	587	2869	TERT	TERT-3G3-T865	627	2909
Mesothelin	Mesothelin-m912	588	2870	TGFBR2	TGFBR2-Ab1	628	2910

標的	名前	配列番号 DNA	配列番号 PRT	標的	名前	配列番号 DNA	配列番号 PRT
MPL	MPL-175	589	2871	TIM1	TIM1-HVCR1-270-2	629	2911
MPL	MPL-161	590	2872	TIM1	TIM1-HVCR1-ARD5	630	2912
MPL	MPL-161-HL	591	2873	TnAg	TnAg	631	2913
MPL	MPL-111	592	2874	Tn-Muc1	TnMuc1-hu5E5-RHA8-RKA-2	632	2914
MPL	MPL-178	593	2875	TROP2	TROP2-ARA47-HV3KV3	633	2915
MPL	MPL-AB317	594	2876	TROP2	TROP2-h7E6-SVG	634	2916
MPL	MPL-12E10	595	2877	TSHR	TSHR-K1-70	635	2917
MPL	MPL-huVB22Bw5	596	2878	TSHR	TSHR-KB1	636	2918
Muc1	Muc1-D6-M3B8	597	2879	TSHR	TSHR-5C9	637	2919
Muc1	MUC1-D6-M3A1	598	2880	TSLRP	TSLRP	638	2920
Muc16	Muc16-4H11	599	2881	Tyrosinase	Tyros-B2	639	2921
EGFR	Nimotuzumab	600	2882	Tyrosinase	Tyros-MC1	640	2922
NKG2D	NKG2D-MS	601	2883	Tyrosinase	Tyros-TA2	641	2923
NYBR1	NYBR1	602	2884	VEGFR3	VEGFR3-Ab1	642	2924
NYESO1	NYESO-T1	603	2885	WT1	WT1-Ab1	643	2925
NYESO1	NYESO-T1	604	2886	WT1	WT1-Ab5	644	2926
PDL1	PDL1-Atezoli	605	2887	WT1	WT1-Ab13	645	2927
WT1	WT1-Ab15	646	2928	CD22	CD22-65	10367	12324
CD123	CD123-1172	647	2929	CD19	hu-FMC65	10368	12325
CDH19	CDH19-4B10	648	2930	MPL	MPL-hu-175-2	10369	12326
FRbeta	FRbeta-m923	649	2931	MPL	MPL-hu-111-2	10370	12327
LHR-8B7	LHR-8B7	650	2932	CD179a	CD179a-2460-B04	10371	12328
LHR	LHR-5F4-21	651	2933	CD179a	CD179a-2462-E07	10372	12329
B7H4	B7H4-hu22C10	652	2934	CD22	CD22-HA22	10373	12330
B7H4	B7H4-hu1D11	653	2935	STEAP1	STEAP1-hu120	10374	12331

標的	名前	配列番号 DNA	配列番号 PRT	標的	名前	配列番号 DNA	配列番号 PRT
IgE	IgE-omalizumab	654	2936	hLiv1	hLiv1-mAb2	10375	12332
CD23	CD23-p5E8	655	2937	Nectin-4	hu-Nectin4-mAb1	10376	12333
GCC	GCC-5F9	656	2938	Cripto	hu-Cripto-L1H2	10377	12334
GCC	GCC-Ab229	657	2939	gpA33	hu-gpA33	10378	12335
CD200R	CD200R-huDx182	10346	12303	ROR1	ROR1-DART4	10379	12336
Tn-Muc1-5E5	Tn-Muc1-5E5	10347	12304	BCMA	BCMA-FS-HL	10380	12337
Igk-Light Chain	Kappa-LC1	10348	12305	BCMA	BCMA-PS-HL	10381	12338
PTK7	PTK7-7C8	10349	12306	BCMA	BCMA-AJ-HL	10382	12339
PTK7	PTK7-12C6a	10350	12307	BCMA	BCMA-NM-HL	10383	12340
CD19	hCD19-EUK5-13	10351	12308	BCMA	BCMA-TS-HL	10384	12341
Ras-G12V	Ras-Ab2	10352	12309	BCMA	BCMA-PP-HL	10385	12342
Ras-G12V	Ras-Ab4	10353	12310	BCMA	BCMA-RD-HL	10386	12343
CLD18A2	CLD18A2-43A11	10354	12311	BCMA	BCMA-BB-CAR02-HL	10387	12344
CLD18A2	CLD18A2-175D10	10355	12312	CLL1	CLL1-24C8-HL	10388	12345
CD43	CD43-huJL-1-257-10	10356	12313	CLL1	CLL1-24C1-HL	10389	12346
CD69L	CD69L-DREG200	10357	12314	FLT3	FLT3-10E3-HL	10390	12347
NYESO1	NYESO-35-15	10358	12315	FLT3	FLT3-8B5-HL	10391	12348
Pgp	Pgp-9F11	10359	12316	IL1RAP	IL1RAP-IAPB57	10392	12349
Streptag	Streptag	10360	12317	IL1RAP	IL1RAP-IAPB63	10393	12350
MPL	Hu-161-2	10361	12318	IL1RAP	hu-IL1RAP-CANO4	10394	12351
Pgp	Pgp-MRK16	10362	12319	Mesothelin	MSLN-7D9-v3-HL	10395	12352
CD22	CD22-5	10363	12320	Mesothelin	MSLN-hu22A10	10396	12353
CD22	CD22-10	10364	12321	CD19	hu-Bu13	10397	12354

標的	名前	配列番号 DNA	配列番号 PRT	標的	名前	配列番号 DNA	配列番号 PRT
CD22	CD22-31	10365	12322	BST1CD 157	hu-BST1-A1	10398	12355
CD22	CD22-53	10366	12323	BST1CD 157	hu-BST1-A2	10399	12356
BST1CD 157	hu-BST1-A3	10400	12357	CD33	CD33-33H4	18129	18193
CD19	CD19-MEDI-3649	18098	18162	CD33	CD33-9C3-2	18130	18194
CD19	CD19-Medrex-24D1	18099	18163	CD99	CD99-hu12E7	18131	18195
CD19	CD8SP-Ritx-CD19-MOR0028	18100	18164	CD123	CD123-DART1-1	18132	18196
CD19	CD19-HD37-H2L1	18101	18165	CD123	CD123-DART1-2	18133	18197
CD19	CD19-huBly3	18102	18166	CD123	CD123-I3RB18	18134	18198
CD19	CD19-huSJ25C1	18103	18167	CD123	CD123-hu3E3	18135	18199
CD19	CD8SP-Ritx-CD19-hB4	18104	18168	CD123	CD123-9F6	18136	18200
CD19	CD19-hu-mROO5-1	18105	18169	CD123	CD123-I3RB2	18137	18201
CD19	CD19-hA19	18106	18170	CD123	CD123-1176	18138	18202
AFP	AFP-61	18107	18171	CD123	CD8SP-Ritx2-CD123-8B11	18139	18203
AFP	AFP-76	18108	18172	CD123	CD123-2B8	18140	18204
AFP	AFP-79	18109	18173	CD123	CD123-9D7	18141	18205
BCMA	BCMA-ET-03	18110	18174	CD123	CD123-3B10	18142	18206
BCMA	BCMA-huC11.D5.3L1H3	18111	18175	CLL1	CLL1-21C9-L2H3	18143	18207
BCMA	BCMA-huC13-F12	18112	18176	CLL1	CLL1-6E7L4H1e	18144	18208
CD20	CD20-11B8	18113	18177	CLL1	CLL1-hu1075-v1	18145	18209
CD20	CD20-2C6	18114	18178	CLL1	CLL1-hu1075-v2	18146	18210

標的	名前	配列番号 DNA	配列番号 PRT	標的	名前'	配列番号 DNA	配列番号 PRT
CD20	CD20-2H7	18115	18179	CS1	CS1-PDL241	18147	18211
CD20	CD20-hA20	18116	18180	CS1	CS1-Hu27A	18148	18212
CD20	CD20-BM-CA-1925-v4	18117	18181	CS1	CS1-ScHu34C3	18149	18213
CD20	CD20-Ubli-v4	18118	18182	CS1	CS1-Hu31-B2	18150	18214
CD20	CD20-2H7	18119	18183	CS1	CS1-Luc34	18151	18215
CD20	CD20-hIF5	18120	18184	CS1	CS1-LucX2	18152	18216
CD20	CD20-7D8	18121	18185	FITC	FITC-4M-53	18153	18217
CD20	CD20-7D8-GA-tag	18122	18186	FITC	FITC-E2-HL	18154	18218
CD20	CD20-AME-33	18123	18187	GPRC5D	GPRC5D-BT150-1	18155	18219
CD22	CD22-m971-HL	18124	18188	GPRC5D	GPRC5D-BT150-2	18156	18220
CD33	CD8SP-Ritx2-BC33-Boehr2800308	18125	18189	HLA-A2	HLA-A2-3P82	18157	18221
CD33	CD8SP-Ritx2-CD33-Him3-4	18126	18190	HPV16-E7	HPV16-7-8	18158	18222
CD33	CD33-SGNh2H12	18127	18191	HPV16-E7	HPV16-2	18159	18223
CD33	CD33-15G15-33	18128	18192	TF1	TF1-98	18160	18224

【０２７０】
【表９】

表６C:SIR作製用のMHC I(HLA-A2)制限ペプチド

タンパク質	断片名	ペプチド配列	配列番号
gp100	G9-209	IMDQVPFSV	15764
gp100	G9-280	YLEPGPVTV	15765
gp100	G9-154	KTWGQYWQV	15766
MUC1-A7 (130-138)	A7	NLTISDVSV	15767
MUC1-D6 (13-21)	D6	LLLTVLTVV	15768
TAX (11-19)		LLFGYPVYV	15769
hTERT(540-548)	T540	ILAKFLHWL	15770
hTERT (865-873)	T865	RLVDDFLLV	15771
HIV1 gag (77-85)	SL9	SLYNTVATL	15772
CMV-pp65(495-503)		NLVPMVATV	15773
MART (26-35)		EAAGIGILTV	15774
EBNA-3A (596-604)		SVRDRLARL	15775

EBNA-3c		LLDFVRFMGV	15776
WT1		RMFPNAPYL	15777
PR1		VLQELNVTV	15778
Ras	Ras9-G12V	LVWGAVGV	15779
HPV	HPV16-E7	YMLDLQPET	15780
NY-ESO-1	NY-ESO-1-(155-163)	QLSLLMWIT	15781
NY-ESO-1	NY-ESO-1-(157-165)	SLLMWITQC	15782
NY-ESO-1	NY-ESO-1-(157-167)	SLLMWITQCFL	15783

【０２７１】
【表１０】

表６D:SIR作製に使用される例示的リンカー

名前	配列番号DNA	配列番号 PRT	名前	配列番号 DNA	配列番号 PRT
Myc-(E)-TAG	701	2981	IgCL	715	2993
MYC-TAG	702	2982	IgG1-CH1	716	2994
MYC-TAG	703	2983	IgG2-0C CH1	717	2995
MYC2-TAG	704	2984	IgG2-IC CH1	718	2996
MYC4-TAG	705	2985	IgG3 CH1	719	2997
V5-TAG	706	2986	IgG4 CH1	720	2998
HA-TAG	707	2987	IgA1 CH1	721	2999
HIS-TAG	708	2988	IgA2 CH1	722	3000
AVI-TAG	709	2989	IgD CH1	723	3001
G4Sx2-TAG	710 & 711	2990	IgE CH1	724	3002
StrepTagII	712 & 713	2991	IgM CH1	725	3003
FLAG-TAG	714	2992	K-coil	18925	18932
PG4SP	18922	18929	EAAAK	18926	18933
PG4SP-v2	18923	18930	EAAAK-v2	18927	18934
E-coil	18924	18931			

【０２７２】
本開示の１つの実施形態において、ＳＩＲコンストラクトはｓｃＦｖドメインを含み、ｓｃＦｖドメインの前には、配列番号２３００、２３０１、または２３０２に提供されるような任意のリーダー配列が存在し、その後には配列番号２９８１～２９８６のいずれか１つに提供されるような任意のリンカー配列と、配列番号３０１０～３０２０、配列番号３０２２～３０４４、配列番号３０４５～３０５２（本明細書記載の変形および変異体を含む）に提供されるようなＴ細胞受容体定常鎖とが存在していてもよく、その場合、ドメインは互いに隣接し、同じリーディングフレーム内にあり、単一の融合タンパク質を形成する。リンカー配列は、ＳＩＲコンストラクトに存在していても、存在していなくてもよい。１つの実施形態では、ＳＩＲは２つの機能ポリペプチド単位を含んでおり、その場合、該２つの単位は、配列番号３０６０～３０６４に提供されるような切断可能リンカーによって分けられている。切断可能リンカーの前には、配列番号３０６５などの短い可撓性リンカー（例えば、ＳＧＳＧ）および配列番号３０６６などのフーリン切断部位（例えば、ＲＡＫＲ）が存在していてもよい。ＳＩＲの２つの機能ポリペプチド単位は、ＩＲＥＳ配列によって分けられる２つの異なるポリヌクレオチドによってコードされていてもよい。あるいは、ＳＩＲの２つの機能ポリペプチド単位をコードする２つの異なるポリヌクレオチドは、２つの異なるベクターでコードされていてもよい。
【０２７３】
１つの実施形態において、ＳＩＲコンストラクトは、リーダー配列（例えば、本明細書

記載のリーダー配列）と、細胞外抗原結合ドメイン（例えば、本明細書記載の抗原結合ドメイン）と、任意のリンカー（例えば、本明細書記載のリンカー領域）と、Ｔ細胞受容体定常鎖（例えば、本明細書記載のＴ細胞受容体定常鎖で、変異体や変形を含む）とを有している。

【０２７４】

例えば、本開示のＳＩＲは、表５および６Ａ～Ｂに特定されている抗原結合配列などの抗原結合ドメインにリンクされた、配列番号２３００、２３０１、および配列番号２３０２から選択される例示的リーダー配列と、配列番号３０１０～３０２０、３０２２～３０４４、３０４５～３０５１、および３０５２（本明細書記載の変形および変異体を含む）から成る群から選択される配列を含むＴ細胞受容体定常鎖ドメインにリンクされた、配列番号２９８１～２９８５および２９８６（表６Ｄも参照）から選択される任意のリンカー配列とを有していてもよい。更に、ＳＩＲは、Ｔ細胞受容体定常鎖の細胞外ドメインと、配列番号３０２１および配列番号３０４５に提供されるようなＣＤ３ｚの細胞外、膜貫通、および細胞質ゾルドメイン並びに変形および変異との融合を有していてもよい。

【０２７５】

本明細書記載の任意の実施形態において、ＳＩＲ発現エフェクター細胞は、同様な条件下で比較した場合に、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞（例えば、ＳＩＲの抗原結合ドメインを含むｃＴＣＲ、例えば、ＳＩＲの抗原結合ドメインを含むｓｃＦｖ、ｖＬ、および／またはｖＨ断片を有するｃＴＣＲを表面に提示しているエフェクター細胞）と比べて、標的抗原への結合力が大きい。ＣＤ１９を標的にする例示的ＳＩＲは、ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（配列番号１２００）で示される。ＣＤ１９を標的にする対応するｃＴＣＲは、ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－［ｈＴＣＲｂ－ＷＴ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－［ｈＴＣＲａ－ＷＴ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（配列番号１８２８０）で示される。本開示のいくつかの例示的ｃＴＣＲヌクレオチド配列およびアミノ酸配列が表７Ａ～７Ｂに提供される。例えば、いくつかの実施形態において、ＣＤ１９を標的にするＳＩＲ発現エフェクター細胞は、同様な条件下で、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞と比較すると、４℃で６０分培養後、ＣＤ１９－ＥＣＤ－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５融合タンパク質への結合力が大きい。いくつかの実施形態において、ＳＩＲ発現エフェクター細胞は、同様な条件下で、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞と比較した場合、標的抗原への特異的結合力が大きい。ＳＩＲ発現エフェクター細胞への標的抗原の特異的結合は、ＳＩＲ発現エフェクター細胞で得られる値から対照エフェクター細胞で得られる結合値を差し引くことにより測定される。いくつかの実施形態において、対照のエフェクター細胞は、ＳＩＲをいずれも発現していない親エフェクター細胞（例えば、形質導入されていないＴ細胞）である。代替実施形態において、対照エフェクター細胞は、試験ＳＩＲが標的とする抗原以外の抗原を標的とする対照ＳＩＲを発現するエフェクター細胞である。ＣＤ１９－ＳＩＲの結合活性を比較するための例示的な対照ＳＩＲは、ＣＤ８ＳＰ－ＭＰＬ－１６１－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－１６１－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（配列番号１３２２）である。いくつかの実施形態では、標的抗原へのＳＩＲ発現エフェクター細胞の結合力は、４℃で６０分培養後、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞の結合力よりも、少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、または１００％大きい。いくつかの実施形態では、標的抗原へのＳＩＲ発現エフェクター細胞の結合力は、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞の結合力よりも、少なくとも１．２５倍（例えば、１．５倍、２倍、５倍、または１０倍）大きい。いくつかの実施形態では、標的抗原へのＳＩＲ発現エフェクター細胞の結合力は、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞の結合力よりも、１００，０００倍以下（例えば、５０００倍、１０，０００倍、または５０，０００倍）大きい。いくつかの実施形態では、標的抗原へのＳＩＲ発現エフェクター細胞の結合力は、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞の結合力よりも、約１．２５倍から約１００，０００倍（例えば、約５倍か

ら約５０，０００倍、約１０倍から約１０，０００倍、約１００倍から約１０００倍、および前述の範囲の任意の値）大きい。いくつかの実施形態では、標的抗原へのＳＩＲ発現エフェクター細胞の結合力は、４℃で６０分培養後、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞の結合力よりも、少なくとも１．２５倍から約１００，０００倍未満大きい。いくつかの実施形態では、ＳＩＲ発現エフェクター細胞はＳＩＲ　Ｔ細胞である。いくつかの実施形態では、ＳＩＲ発現エフェクター細胞は、ＳＩＲ発現ＪｕｒｋａｔＴ細胞である。

【０２７６】

本明細書記載の他の実施形態において、ＳＩＲ発現エフェクター細胞は、同様な条件下で比較した場合、対応するＣＡＲ発現エフェクター細胞（例えば、ＳＩＲの抗原結合ドメインを含むＣＡＲ、例えば、ＳＩＲの抗原結合ドメインを含むｓｃＦｖを有するＣＡＲを、表面に提示しているエフェクター細胞）と比べると、標的抗原への結合力が小さい。ＣＤ１９を標的とする例示的ＳＩＲは、ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（配列番号１２００）で示される。ＣＤ１９を標的とする対応するＣＡＲは、ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３（ｖＬ－ｖＨ）－Ｍｙｃ－ＢＢｚ－Ｔ２Ａ－ＰＡＣ（配列番号４５０１）で示される。例示的ないくつかのＣＡＲのヌクレオチド配列およびアミノ酸配列が、本明細書に提供される。例えば、いくつかの実施形態において、ＣＤ１９を標的とするＳＩＲ発現エフェクター細胞は、同様な条件下で、対応するＣＡＲ発現エフェクター細胞と比較して、ＣＤ１９－ＥＣＤ－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５への結合力が小さい。いくつかの実施形態では、４℃で６０分培養後、標的抗原へのＳＩＲ発現エフェクター細胞の結合力は、同様な条件下で、対応するＣＡＲ発現エフェクター細胞の結合力よりも、少なくとも５％（例えば、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、または上記整数間の任意の値）小さい。いくつかの実施形態では、標的抗原へのＳＩＲ発現エフェクター細胞の結合力は、対応するＣＡＲ発現エフェクター細胞の結合力よりも、少なくとも約１．５倍（例えば、２倍、５倍、１０倍、２０～１００倍、１００～５００倍５００～１０００倍、１００～１０，０００倍、１０，０００～５０，０００倍、５０，０００～１００，０００倍、またはそれらの間の任意の整数）小さい。いくつかの実施形態では、標的抗原へのＳＩＲ発現エフェクター細胞の結合力は、４℃で６０分培養後、対応するＣＡＲ発現エフェクター細胞の結合力よりも、少なくとも１．２５倍から１００，０００倍未満（またはそれらの間の任意の値）小さい。いくつかの実施形態では、ＳＩＲ発現エフェクター細胞はＳＩＲ　Ｔ細胞である。いくつかの実施形態では、ＳＩＲ発現エフェクター細胞は、ＳＩＲ発現ＪｕｒｋａｔＴ細胞である。

【０２７７】

本明細書記載の他の実施形態において、ＳＩＲ発現エフェクター細胞は、同様な条件下で比較した場合、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞との比較では標的抗原への結合力が大きいが、対応するＣＡＲ発現エフェクター細胞との比較では標的抗原への結合力が小さい。例えば、いくつかの実施形態では、ＣＤ１９を標的とするＳＩＲ発現エフェクター細胞は、同様な条件下で、ＣＤ１９－ＥＣＤ－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５との結合において、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞との比較では結合力が大きいが、対応するＣＡＲ発現エフェクター細胞との比較では結合力が小さい。いくつかの実施形態では、４℃で６０分培養後、標的抗原へのＳＩＲ発現エフェクター細胞の結合力は、同様な条件下で、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞の結合力よりも、少なくとも５％（例えば、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、１００％、またはそれらの間の任意の値）大きいが、対応するＣＡＲ発現エフェクター細胞の結合力よりも、少なくとも５％（例えば、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、またはそれらの間の任意の値）小さい。いくつかの実施形態では、標的抗原へのＳＩＲ発現エフェクター細胞の結合力は、４℃で６０分培養後、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞の結合力よりも、同じ条件下で、少なくとも約１．２５倍（例えば、２倍、５倍、１０倍、またはそれらの間の任意の整数）大きいが、対応するＣＡＲ発現エフェクター細胞の結合力よりも、少なくとも約１．５倍（例えば、２倍、５倍、１０倍、またはそれらの

間の任意の整数）小さい。いくつかの実施形態では、ＳＩＲ発現エフェクター細胞はＳＩＲ　Ｔ細胞である。いくつかの実施形態では、ＳＩＲ発現エフェクター細胞は、ＳＩＲ発現ＪｕｒｋａｔＴ細胞である。

【０２７８】

本明細書記載の他の実施形態において、ＳＩＲは、エフェクター細胞で発現させ、同様な条件下で比較すると、対応するｃＴＣＲよりも細胞表面の発現が多い。ＣＤ１９を標的にする例示的ＳＩＲは、ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（配列番号１２００）で示される。ＣＤ１９を標的にする対応するｃＴＣＲは、ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－［ｈＴＣＲｂ－ＷＴ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－［ｈＴＣＲａ－ＷＴ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（配列番号１８２８０）で示される。例えば、いくつかの実施形態では、ＳＩＲの細胞表面発現は、ＡＰＣ共役タンパク質との結合力によって測定し、同様な条件下で検査した場合、対応するｃＴＣＲの結合力よりも大きい。いくつかの実施形態では、ＳＩＲ発現エフェクター細胞は、６０分の培養後、ＡＰＣ共役タンパク質との結合力に関して、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞よりも約５％超（例えば、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、または５０％の任意の概数で、それらの値間の任意の範囲を含む）である。いくつかの実施形態では、エフェクター細胞表面でのＳＩＲおよび対応するｃＴＣＲの発現は、代替方法、例えば、ＣＤ８ＳＰ－ＰｒｏｔｅｉｎＬ－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－４ｘＦＬＡＧ－ｘ２ＳＴＲＥＰ－８ｘＨｉｓ融合タンパク質との結合、あるいはＳＩＲおよびｃＴＣＲの細胞外ドメインに挿入されるエピトープタグ（例えば、ＭＹＣタグ）を用いた染色法で測定してもよい。

【０２７９】

本明細書記載の更に他の実施形態において、ＳＩＲは、エフェクター細胞で発現させ、同様な条件下で比較すると、対応するＣＡＲよりも細胞表面の発現が少ない。ＣＤ１９を標的にする例示的ＳＩＲは、ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（配列番号１２００）で示される。ＣＤ１９を標的とする対応するＣＡＲは、ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３（ｖＬ－ｖＨ）－Ｍｙｃ－ＢＢｚ－Ｔ２Ａ－ＰＡＣ（配列番号４５０１）で示される。例えば、いくつかの実施形態では、ＳＩＲの細胞表面発現は、ＡＰＣ共役タンパク質との結合力によって測定し、同様な条件下で検査した場合、対応するＣＡＲの結合力よりも小さい。いくつかの実施形態では、ＳＩＲ発現エフェクター細胞のＡＰＣ共役タンパク質Ｌとの結合は、同様な条件下で、対応するＣＡＲ発現エフェクター細胞の結合力よりも少なくとも５％（例えば、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、またはそれらの間の任意の値）小さい。いくつかの実施形態では、ＳＩＲ発現エフェクター細胞のＡＰＣ共役タンパク質Ｌとの結合は、対応するＣＡＲ発現エフェクター細胞の結合力よりも少なくとも１．５倍から約１，０００倍（またはその間の任意の数）小さい。１つの実施形態では、ＳＩＲ発現エフェクター細胞のＡＰＣ共役タンパク質Ｌとの結合は、対応するＣＡＲ発現エフェクター細胞の結合力よりも少なくとも２倍から約１００倍（またはその間の任意の数）小さい。いくつかの実施形態では、ＳＩＲ発現エフェクター細胞はＳＩＲ　Ｔ細胞である。いくつかの実施形態では、ＳＩＲ発現エフェクター細胞は、ＳＩＲ発現ＪｕｒｋａｔＴ細胞である。エフェクター細胞表面でのＳＩＲおよび対応するＣＡＲの発現は、代替方法、例えば、ＣＤ８ＳＰ－タンパク質Ｌ－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－４ｘＦＬＡＧ－ｘ２ＳＴＲＥＰ－８ｘＨｉｓ融合タンパク質との結合、あるいはＳＩＲおよびＣＡＲの細胞外ドメインに挿入されるエピトープタグ（例えば、ＭＹＣタグ）を用いた染色法で測定してもよい。

【０２８０】

本明細書記載のいくつかの斯かる実施方法のいずれかにおいて、ＳＩＲは、エフェクター細胞で発現され、同様の条件下で比較されると、対応するｃＴＣＲとの比較では細胞表面発現は多いが、対応するＣＡＲとの比較では発現は少ない。例えば、いくつかの実施形

態では、ＳＩＲの細胞表面発現は、ＡＰＣ共役タンパク質との結合力によって測定し、同様な条件下で検査した場合、対応するｃＴＣＲの結合力よりも大きいが、対応するＣＡＲの結合力よりも小さい。いくつかの実施形態では、ＳＩＲ発現エフェクター細胞は、６０分の培養後、ＡＰＣ共役タンパク質との結合力に関して、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞よりも約５％超（例えば、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％超、それらの値間の任意の範囲を含む）大きいが、対応するＣＡＲ発現エフェクター細胞と比較すると、６０分の培養後、ＡＰＣ共役タンパク質との結合力に関して、約５０％（例えば、約４５％、４０％、３５％、３０％、２５％、２０％、１５％、１０％、５％、４％、３％、２％、１％未満、それらの値間の任意の範囲を含む）小さい。いくつかの実施形態では、ＳＩＲ発現エフェクター細胞はＳＩＲ　Ｔ細胞である。

【０２８１】

本明細書記載の他の実施形態において、ＳＩＲ発現エフェクター細胞は、同様な条件下で比較した場合に、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞（例えば、ＳＩＲの抗原結合ドメインを含むｃＴＣＲ、例えば、ＳＩＲの抗原結合ドメインを含むｓｃＦｖ、ｖＬ、および／またはｖＨ断片を有するｃＴＣＲを、表面に提示しているエフェクター細胞）と比べて、標的抗原発現細胞への細胞毒性が大きい。ＣＤ１９を標的にする例示的ＳＩＲは、ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（配列番号１２００）で示される。ＣＤ１９を標的にする対応するｃＴＣＲは、ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－［ｈＴＣＲｂ－ＷＴ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－［ｈＴＣＲａ－ＷＴ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（配列番号１８２８０）で示される。本開示のいくつかの例示的ＳＩＲおよびｃＴＣＲヌクレオチド配列およびアミノ酸配列が表７ＡおよびＤに提供される。例えば、いくつかの実施形態において、ＣＤ１９を標的にするＳＩＲ発現エフェクター細胞は、同様な条件下で、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞と比較すると、３７℃で４時間から９６時間共培養後、ＲＡＪＩ－ＧＬｕｃ細胞に高い細胞毒性を示す。いくつかの実施形態において、ＳＩＲ発現エフェクター細胞は、同様な条件下で、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞と比較した場合、標的抗原を発現する細胞への特異的細胞毒性が大きい。ＳＩＲ発現エフェクター細胞の特異的細胞毒性は、ＳＩＲ発現エフェクター細胞で得られる値から対照エフェクター細胞で得られる細胞毒性値を差し引くことにより測定される。いくつかの実施形態において、対照のエフェクター細胞は、ＳＩＲをいずれも発現していない親エフェクター細胞（例えば、形質導入されていないＴ細胞）である。代替実施形態において、対照エフェクター細胞は、試験ＳＩＲが標的とする抗原以外の抗原を標的とする対照ＳＩＲを発現するエフェクター細胞である。例えば、ＣＤ１９－ＳＩＲの細胞毒性活性を比較するための例示的な対照ＳＩＲは、ＣＤ８ＳＰ－ＭＰＬ－１６１－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－１６１－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（配列番号１３２２）である。いくつかの実施形態では、標的抗原発現細胞（すなわち標的細胞）へのＳＩＲ発現エフェクター細胞の細胞毒性は、３７℃で４時間から９６時間共培養後、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞の細胞毒性よりも、少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、または１００％大きい。いくつかの実施形態では、標的抗原へのＳＩＲ発現エフェクター細胞の細胞毒性は、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞の細胞毒性よりも、少なくとも１．２５倍、１．５倍、２倍、５倍、または１０倍大きい。いくつかの実施形態では、ＳＩＲ発現エフェクター細胞はＳＩＲ　Ｔ細胞である。

【０２８２】

本明細書記載の前述の実施形態の別のまたは更なる実施形態において、ＳＩＲ発現エフェクター細胞は、同様な条件下で比較した場合に、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞（例えば、ＳＩＲの抗原結合ドメインを含むｃＴＣＲ、例えば、ＳＩＲの抗原結合ドメインを含むｓｃＦｖ、ｖＬ、および／またはｖＨ断片を有するｃＴＣＲを、表面に提示しているエフェクター細胞）と比べて、標的抗原発現細胞へのインビボ活性が高い。ＣＤ１９を標的にする例示的ＳＩＲは、ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－

ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（配列番号１２００）で示される。ＣＤ１９を標的にする対応するｃＴＣＲは、ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－［ｈＴＣＲｂ－ＷＴ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－［ｈＴＣＲａ－ＷＴ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（配列番号１８２８０）で示される。本開示のいくつかの例示的ＳＩＲおよびｃＴＣＲヌクレオチド配列およびアミノ酸配列が表７Ａおよび７Ｄに提供される。例えば、いくつかの実施形態において、ＣＤ１９を標的にするＳＩＲ発現エフェクター細胞は、同様な条件下で、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞と比較すると、ＮＳＧマウス異種移植片モデルにおいて、ＲＡＪＩ－ＧＬｕｃ細胞に高いインビボ活性を示す。いくつかの実施形態において、ＳＩＲ発現エフェクター細胞は、同様な条件下で、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞と比較した場合、標的抗原を発現する細胞へのインビボ活性が高い。ＳＩＲ発現エフェクター細胞の特異的インビボ活性は、ＳＩＲ発現エフェクター細胞で得られる値から対照エフェクター細胞で得られるインビボ活性（例えば、腫瘍減少、または腫瘍を発現するＦｌｕｃから得られた生物発光の減少）を差し引くことにより測定される。いくつかの実施形態において、対照のエフェクター細胞は、ＳＩＲをいずれも発現していない親エフェクター細胞（例えば、形質導入されていないＴ細胞）である。代替実施形態において、対照エフェクター細胞は、試験ＳＩＲが標的とする抗原以外の抗原を標的とする対照ＳＩＲを発現するエフェクター細胞である。例えば、ＣＤ１９－ＳＩＲのインビボ活性を比較するための例示的な対照ＳＩＲは、ＣＤ８ＳＰ－ＭＰＬ－１６１－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－１６１－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（配列番号１３２２）である。いくつかの実施形態では、ＮＳＧマウス異種移植片モデルにおいて、標的抗原発現細胞（すなわち標的細胞）へのＳＩＲ発現エフェクター細胞のインビボ活性は、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞のインビボ活性よりも、少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、または１００％高い。いくつかの実施形態では、標的抗原へのＳＩＲ発現エフェクター細胞のインビボ活性は、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞のインビボ活性よりも、少なくとも１．２５倍、１．５倍、２倍、５倍、または１０倍高い。いくつかの実施形態では、ＳＩＲ発現エフェクター細胞はＳＩＲ　Ｔ細胞である。いくつかの実施形態では、ＳＩＲ発現エフェクター細胞のインビボ活性は、他の方法、例えば、生存率の増大、キャリパで測定された腫瘍体積の減少などで測定される。

【０２８３】

本明細書記載の前述の実施形態の別のまたは更なる実施形態において、ＳＩＲ発現エフェクター細胞は、同様な条件下で比較した場合に、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞（例えば、ＳＩＲの抗原結合ドメインを含むｃＴＣＲ、例えば、ＳＩＲの抗原結合ドメインを含むｓｃＦｖ、ｖＬ、および／またはｖＨ断片を有するｃＴＣＲを、表面に提示しているエフェクター細胞）と比べて、標的細胞（例えば標的抗原を発現する細胞）と共培養した場合のＴＮＦα生産力が高い。ＣＤ１９を標的にする例示的ＳＩＲは、ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（配列番号１２００）で示される。ＣＤ１９を標的にする対応するｃＴＣＲは、ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－［ｈＴＣＲｂ－ＷＴ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－［ｈＴＣＲａ－ＷＴ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（配列番号１８２８０）で示される。本開示のいくつかの例示的ＳＩＲおよびｃＴＣＲヌクレオチド配列およびアミノ酸配列が表７Ａおよび７Ｄに提供される。例えば、いくつかの実施形態において、ＣＤ１９を標的にするＳＩＲ発現エフェクター細胞は、同様な条件下で、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞と比較すると、３７℃で４時間から９６時間Ｎａｌｍ６標的細胞と一緒に共培養した場合、ＥＬＩＳＡで測定したＴＮＦα生産力が高い。いくつかの実施形態では、ＳＩＲ発現エフェクター細胞は、同様な条件下で、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞と比較すると、倍率誘導ＴＮＦα生産力が高い。ＳＩＲ発現エフェクター細胞の特異的ＴＮＦα生産力は、ＳＩＲ発現エフェクター細胞を標的細胞と共培養した場合に得られるＴＮＦαレベルを、ＳＩＲ

発現エフェクター細胞だけを培養した場合に得られるＴＮＦα値で割ることにより測定される。いくつかの実施形態では、ＳＩＲ発現エフェクター細胞は、同様な条件下で、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞と比較すると、標的細胞と共培養した場合の特異的ＴＮＦα生産力が高い。標的細胞と接触させた場合のＳＩＲ発現エフェクター細胞の特異的ＴＮＦα生産力は、３７℃で４時間から９６時間、同じ条件下で標的細胞と共培養した場合のＳＩＲ発現エフェクター細胞で得られる値から、対照エフェクター細胞で得られるＴＮＦαを差し引くことにより測定される。いくつかの実施形態において、対照のエフェクター細胞は、ＳＩＲをいずれも発現していない親エフェクター細胞（例えば、形質導入されていないＴ細胞）である。代替実施形態において、対照エフェクター細胞は、試験ＳＩＲが標的とする抗原以外の抗原を標的とする対照ＳＩＲを発現するエフェクター細胞である。例えば、ＣＤ１９－ＳＩＲの結合活性を比較するための例示的な対照ＳＩＲは、ＣＤ８ＳＰ－ＭＰＬ－１６１－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－１６１－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（配列番号１３２２）である。いくつかの実施形態では、３７℃で２４時間培養後の標的細胞に対するＳＩＲ発現エフェクター細胞の特異的ＴＮＦα生産力は、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞の特異的ＴＮＦα生産力よりも、少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、または１００％高い。いくつかの実施形態では、ＳＩＲ発現エフェクター細胞の特異的ＴＮＦα生産力は、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞の特異的ＴＮＦα生産力よりも、少なくとも１．２５倍、１．５倍、２倍、５倍、または１０倍高い。いくつかの実施形態では、ＳＩＲ発現エフェクター細胞の特異的ＴＮＦα生産力は、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞の特異的ＴＮＦα生産力よりも、１００，０００倍未満高い。いくつかの実施形態では、ＳＩＲ発現エフェクター細胞の特異的ＴＮＦα生産力は、同様な条件下で、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞の特異的ＴＮＦα生産力よりも、少なくとも１．２５倍、１．５倍、２倍、５倍、または１０倍高いが、１００，０００倍未満（例えば、５０，０００倍、１０，０００倍、または１０００倍未満）である。いくつかの実施形態では、ＳＩＲ発現エフェクター細胞はＳＩＲ　Ｔ細胞である。

【０２８４】

本明細書記載の前述の実施形態の別のまたは更なる実施形態において、ＳＩＲ発現エフェクター細胞は、同様な条件下で比較した場合に、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞（例えば、ＳＩＲの抗原結合ドメインを含むｃＴＣＲ、例えば、ＳＩＲの抗原結合ドメインを含むｓｃＦｖ、ｖＬ、および／またはｖＨ断片を有するｃＴＣＲを、表面に提示しているエフェクター細胞）と比べて、標的細胞（例えば標的抗原を発現する細胞）と共培養した場合のＩＬ２生産力が高い。ＣＤ１９を標的にする例示的ＳＩＲは、ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（配列番号１２００）で示される。ＣＤ１９を標的にする対応するｃＴＣＲは、ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－［ｈＴＣＲｂ－ＷＴ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－［ｈＴＣＲａ－ＷＴ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（配列番号１８２８０）で示される。本開示のいくつかの例示的ＳＩＲおよびｃＴＣＲヌクレオチド配列およびアミノ酸配列が表７Ａおよび７Ｄに提供される。例えば、いくつかの実施形態において、ＣＤ１９を標的にするＳＩＲ発現エフェクター細胞は、同様な条件下で、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞と比較すると、３７℃で４時間から９６時間Ｎａｌｍ６標的細胞と一緒に共培養した場合、ＥＬＩＳＡで測定したＩＬ２生産力が高い。いくつかの実施形態では、ＳＩＲ発現エフェクター細胞は、同様な条件下で、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞と比較すると、倍率誘導ＩＬ２生産力が高い。ＳＩＲ発現エフェクター細胞の特異的ＩＬ２生産力は、ＳＩＲ発現エフェクター細胞を標的細胞と共培養した場合に得られるＩＬ２レベルを、ＳＩＲ発現エフェクター細胞だけを培養した場合に得られるＩＬ２値で割ることにより測定される。いくつかの実施形態では、ＳＩＲ発現エフェクター細胞は、同様な条件下で、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞と比較すると、標的細胞と共培養した場合の特異的ＩＬ２生産力が高い。標的細胞と接触させた場合のＳＩＲ発現エフェクター細胞の特異的ＩＬ２生産力は

、３７℃で４時間から９６時間、同じ条件下で標的細胞と共培養した場合のＳＩＲ発現エフェクター細胞で得られる値から、対照エフェクター細胞で得られるＩＬ２を差し引くことにより測定される。いくつかの実施形態において、対照のエフェクター細胞は、ＳＩＲをいずれも発現していない親エフェクター細胞（例えば、形質導入されていないＴ細胞）である。代替実施形態において、対照エフェクター細胞は、試験ＳＩＲが標的とする抗原以外の抗原を標的とする対照ＳＩＲを発現するエフェクター細胞である。例えば、ＣＤ１９－ＳＩＲの結合活性を比較するための例示的な対照ＳＩＲは、ＣＤ８ＳＰ－ＭＰＬ－１６１－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－１６１－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（配列番号１３２２）である。いくつかの実施形態では、３７℃で２４時間培養後の標的細胞に対するＳＩＲ発現エフェクター細胞の特異的ＩＬ２生産力は、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞の特異的ＩＬ２生産力よりも、少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、または１００％高い。いくつかの実施形態では、ＳＩＲ発現エフェクター細胞の特異的ＩＬ２生産力は、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞の特異的ＩＬ２生産力よりも、少なくとも１．２５倍、１．５倍、２倍、５倍、または１０倍高い。いくつかの実施形態では、ＳＩＲ発現エフェクター細胞の特異的ＩＬ２生産力は、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞の特異的ＩＬ２生産力よりも、１００，０００倍未満高い。いくつかの実施形態では、ＳＩＲ発現エフェクター細胞の特異的ＩＬ２生産力は、同様な条件下で、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞の特異的ＩＬ２生産力よりも、少なくとも１．２５倍、１．５倍、２倍、５倍、または１０倍高いが、１００，０００倍未満（例えば、５０，０００倍、１０，０００倍、または１０００倍未満）である。いくつかの実施形態では、ＳＩＲ発現エフェクター細胞はＳＩＲ　Ｔ細胞である。いくつかの実施形態では、ＳＩＲ発現エフェクター細胞は、ＳＩＲ発現ＪｕｒｋａｔＴ細胞である。

【０２８５】

本明細書記載の前述の実施形態の別のまたは更なる実施形態において、ＳＩＲ発現エフェクター細胞は、同様な条件下で比較した場合に、対応するＣＡＲ発現エフェクター細胞（例えば、ＳＩＲの抗原結合ドメインを含むＣＡＲ、例えば、ＳＩＲの抗原結合ドメインを含むｓｃＦｖ、ｖＬ、および／またはｖＨ断片を有するＣＡＲを、表面に提示しているエフェクター細胞）と比べて、標的細胞（例えば標的抗原を発現する細胞）と共培養した場合のＴＮＦαおよび／またはＩＬ２生産力が低い。ＣＤ１９を標的にする例示的ＳＩＲは、ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（配列番号１２００）で示される。例えば、いくつかの実施形態において、ＣＤ１９を標的にするＳＩＲ発現エフェクター細胞は、同様な条件下で、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞と比較すると、３７℃で４時間から９６時間Ｎａｌｍ６標的細胞と一緒に共培養した場合、ＥＬＩＳＡで測定したＴＮＦαおよび／またはＩＬ２生産力が高いが、同様な条件下で、対応するＣＡＲ発現エフェクター細胞と比較すると、ＴＮＦαおよび／またはＩＬ２生産力が低い。いくつかの実施形態では、ＳＩＲ発現エフェクター細胞は、同様な条件下で、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞と比較すると、倍率誘導ＴＮＦαおよび／またはＩＬ２生産力が高いが、対応するＣＡＲ発現エフェクター細胞と比較すると、倍率誘導ＴＮＦαおよび／またはＩＬ２生産力が低い。いくつかの実施形態では、ＳＩＲ発現エフェクター細胞は、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞と比較すると、標的細胞と共培養した場合の特異的ＴＮＦαおよび／またはＩＬ２生産力が高いが、同様な条件下で、対応するＣＡＲ発現エフェクター細胞と比較すると、特異的ＴＮＦαおよび／またはＩＬ２生産力が低い。いくつかの実施形態では、３７℃で２４時間培養後の標的細胞に対するＳＩＲ発現エフェクター細胞の特異的ＴＮＦαおよび／またはＩＬ２生産力は、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞の特異的ＴＮＦαおよび／またはＩＬ２生産力よりも、少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、または１００％高いが、対応するＣＡＲ発現エフェクター細胞の特異的ＴＮＦαおよび／またはＩＬ２生産力よりも、少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、または１００％低

い。いくつかの実施形態では、ＳＩＲ発現エフェクター細胞の特異的ＴＮＦαおよび／またはＩＬ２生産力は、対応するｃＴＣＲ発現エフェクター細胞の特異的ＴＮＦαおよび／またはＩＬ２生産力よりも、少なくとも１．２５倍、１．５倍、２倍、５倍、または１０倍高いが、同様な条件下で、対応するＣＡＲ発現エフェクター細胞の特異的ＴＮＦαおよび／またはＩＬ２生産力よりも、少なくとも１．２５倍、１．５倍、２倍、５倍、または１０倍低い。いくつかの実施形態では、ＳＩＲ発現エフェクター細胞はＳＩＲ　Ｔ細胞である。いくつかの実施形態では、ＳＩＲ発現エフェクター細胞は、ＳＩＲ発現ＪｕｒｋａｔＴ細胞である。

【０２８６】

本明細書記載の実施形態のいずれかにおいて、１つのタイプのＳＩＲを発現するエフェクター細胞は、異なるタイプのＳＩＲを発現するエフェクター細胞（例えば、第一ＳＩＲの抗原結合ドメインを有するが異なるＴＣＲ鎖を有するＳＩＲ、例えば、第一ＳＩＲの抗原結合ドメインを有するｓｃＦｖ、ｖＬ断片、および／またはｖＨ断片を含むＳＩＲを表面に提示しているエフェクター細胞）と比較すると、同様な条件下で種々の特性を示す。表７Ａ～Ｃは、異なるタイプの例示的ＳＩＲの配列番号を提供する。ＳＩＲはモジュール形式の設計なので、１つのモジュールを他のモジュールで置き換えることにより、追加のＳＩＲタイプが当業者により作製できる。免疫エフェクター細胞で発現させた場合に異なるタイプのＳＩＲが多様性を示す例示的な特性には、限定されないが、結合親和性、細胞表面発現、細胞毒性、サイトカイン生産、細胞増殖、最終分化、枯渇、およびインビボ生物活性などが挙げられる。例示的実施形態において、同様な条件下で検査し、異なるＳＩＲコンストラクト組み込みのランダム位置による発現の変動を除外するために、両方のＳＩＲタイプともＴＲＡＣ（ＴＣＲアルファ定常鎖）ゲノム座を標的にした場合、ＦＭＣ６３ベースＣＤ１９標的ドメインを含むＳＩＲ１（配列番号１２００）を発現するエフェクター細胞は、ＣＤ１９を標的にするＳＩＲ２（配列番号１４１０）またはＳＩＲ３（配列番号４５３１）を発現する対応するエフェクター細胞と比較すると、４℃で６０分の培養後のＣＤ１９－ＥＣＤ－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５融合タンパク質との結合力が高い。いくつかの実施形態では、同様な条件下で検査し、両方のＳＩＲタイプともＴＲＡＣ（ＴＣＲアルファ定常鎖）ゲノム座を標的にした場合、４℃で６０分の培養後、１つのタイプのＳＩＲ（例えばＳＩＲ１）を発現するエフェクター細胞の標的抗原結合力は、同じ結合ドメインを有する異なるタイプのＳＩＲ（例えばＳＩＲ２）を発現するエフェクター細胞の標的抗原結合力と比較し、少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、または１００％高い。いくつかの実施形態では、同様な条件下で検査し、両方のＳＩＲタイプともＴＲＡＣ（ＴＣＲアルファ定常鎖）ゲノム座を標的にした場合、４℃で６０分の培養後、同じ結合ドメインを有する異なるタイプのＳＩＲ（例えばＳＩＲ１、ＳＩＲ２、ＳＩＲ３など）を発現するエフェクター細胞の標的抗原結合力は、５倍、１０倍、２０倍、５０倍、または１００倍異なる。特定の遺伝子座にゲノムを挿入する技術は当業界で周知である。いくつかの実施形態では、同様な条件下で検査し、両方のＳＩＲタイプともＴＲＡＣ（ＴＣＲアルファ定常鎖）ゲノム座を標的にした場合、４℃で６０分の培養後、同じ結合ドメインを有する異なるタイプのＳＩＲ（例えばＳＩＲ１、ＳＩＲ２、ＳＩＲ３など）を発現するエフェクター細胞の標的抗原結合力は、５倍、１０倍、２０倍、５０倍、または１００倍異なる。特定の遺伝子座にゲノムを挿入する技術は当業界で周知である。いくつかの実施形態では、同様な条件下で検査し、両方のＳＩＲタイプともＴＲＡＣ（ＴＣＲアルファ定常鎖）ゲノム座を標的にした場合、４℃で６０分の培養後、同じ結合ドメインを有する異なるタイプのＳＩＲ（例えばＳＩＲ１、ＳＩＲ２、ＳＩＲ３など）を発現するエフェクター細胞の標的抗原結合力の標準偏差は、対応するｃＴＣＲを発現するエフェクター細胞を独立に単離した母集団の標的抗原結合力の標準偏差と比較すると、５倍、１０倍、２０倍、５０倍、または１００倍高い。本開示の他の実施形態では、標的細胞と共に３７℃で４時間培養後、同じ結合ドメインを有する異なるタイプのＳＩＲ（例えばＳＩＲ１、ＳＩＲ２、ＳＩＲ３など）を発現するエフェクター細胞の細胞毒性の標準偏差は、ＳＩＲタイプおよびｃＴＣＲの各々をＴＲＡＣ座に挿入した場合、対応するｃＴＣ

Ｒを発現するエフェクター細胞を独立に単離した母集団の標的抗原結合力の標準偏差と比較すると、５倍、１０倍、２０倍、５０倍、または１００倍高い。標準偏差は分散の平方根であり、業界周知の方法で測定できる。いくつかの実施形態では、ＳＩＲ発現エフェクター細胞はＳＩＲ　Ｔ細胞である。いくつかの実施形態では、ＳＩＲ発現エフェクター細胞は、ＳＩＲ発現ＪｕｒｋａｔＴ細胞である。

【０２８７】

本明細書記載の実施形態のいずれかにおいて、ＳＩＲは、ヒトコドン最適化ポリヌクレオチドでコードされた野生型および変異ＴＣＲａ（例えば、配列番号７３２～７４０）およびＴＣＲｂ（例えば、配列番号７４７～７６２）定常鎖で構成され、対応するｃＴＣＲは、その野生型ポリヌクレオチド配列でコードされた野生型ＴＣＲａ（例えば、配列番号７３０～７３１）およびＴＣＲｂ（例えば、配列番号７４４～７４６）定常鎖で構成される。いくつかの実施形態では、ＳＩＲは、１つ以上の抗原結合ドメインをＴＣＲａおよびＴＣＲｂ定常鎖と結合させる任意のリンカーも含んでいる。いくつかの実施形態では、ＳＩＲは、ヒトコドン最適化ポリヌクレオチドでコードされた野生型および変異ＴＣＲａ（例えば、配列番号７６７～７６８）およびＴＣＲｂ（例えば、配列番号７４７～７６２）定常鎖で構成され、対応するｃＴＣＲは、その野生型ポリヌクレオチド配列でコードされた野生型ＴＣＲａおよびＴＣＲｂ定常鎖で構成される。いくつかの実施形態では、ＳＩＲは、１つ以上の抗原結合ドメインを前ＴＣＲａおよびＴＣＲｂ鎖と結合させる任意のリンカーを含んでいる。本明細書記載の実施形態のいずれかにおいて、ＳＩＲは、ヒトコドン最適化ポリヌクレオチドでコードされた野生型および変異ＴＣＲｇ（例えば、配列番号７７０）およびＴＣＲｄ（例えば、配列番号７７２）定常鎖で構成され、対応するｃＴＣＲは、その野生型ポリヌクレオチド配列でコードされた野生型ＴＣＲｇ（例えば、配列番号７６９）およびＴＣＲｄ（例えば、配列番号７７１）定常鎖で構成される。いくつかの実施形態では、ＳＩＲは、１つ以上の抗原結合ドメインをＴＣＲａおよびＴＣＲｂ定常鎖と結合させる任意のリンカーも含んでいる。いくつかの実施形態では、ＳＩＲは、ヒトコドン最適化ポリヌクレオチドでコードされた野生型および変異ｈＴＣＲｂＥＣＤ－Ｂａｍ－ＣＤ３ｚＥＣＤＴＭＣＰ（例えば、配列番号１０４４４～１０４５２）およびｈＴＣＲａＥＣＤ－Ｋｐｎ－ＣＤ３ｚＥＣＤＴＭＣＰ－ｏｐｔ２（例えば、配列番号１０４６４～１０４７１）定常鎖で構成され、対応するｃＴＣＲは、その野生型ポリヌクレオチド配列でコードされた野生型ＴＣＲａおよびＴＣＲｂ定常鎖で構成される。いくつかの実施形態では、ＳＩＲは、１つ以上の抗原結合ドメインをｈＴＣＲｂＥＣＤ－Ｂａｍ－ＣＤ３ｚＥＣＤＴＭＣＰ（例えば、配列番号１０４４４～１０４５２）およびｈＴＣＲａＥＣＤ－Ｋｐｎ－ＣＤ３ｚＥＣＤＴＭＣＰ－ｏｐｔ２（例えば、配列番号１０４６４～１０４７１）定常鎖と結合させる任意のリンカーも含んでいる。（ＣＤ１９－ＥＣＤ－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５）　いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、約10^{-4}Ｍと10^{-8}Ｍとの間の解離定数（結合親和性を反映するK_D）を有している。いくつかの実施形態において、抗原結合ドメインは、上述の抗原の１つ以上に結合する。いくつかの実施形態においては、抗原結合ドメインは、標的抗原に対して約10^{-4}Ｍと10^{-8}Ｍとの間（例えば、約10^{-5}Ｍと10^{-7}Ｍとの間、例えば、約10^{-5}Ｍと10^{-6}Ｍとの間）のK_Dを有している。１つの実施形態において、抗原結合ドメインの結合親和性は、参照抗体よりも少なくとも５倍、１０倍、２０倍、３０倍、５０倍、１００倍、または１，０００倍低い。１つの実施形態において、コードされた抗原結合ドメインは、参照抗体よりも少なくとも５倍低い結合親和性を有している。いくつかの実施形態においては、参照抗体は、抗原結合ドメインの元となった抗体である。

【０２８８】

いくつかの実施形態では、二重鎖ＳＩＲの上記第一鎖の抗原結合ドメインによるコグネイト抗原への結合力は、それが細胞表面に存在する場合、ＳＩＲの上記第二鎖の存在またはＣＡＲの存在によって実質的な減少を生じない。いくつかの実施形態では、ＳＩＲの上記第一鎖の抗原結合ドメインによるコグネイト抗原への結合力は、ＳＩＲ（またはＣＡＲ）の上記第二鎖が存在する場合、コグネイト抗原へのＳＩＲ（またはＣＡＲ）の上記第二

鎖が存在しない場合と比べ、ＳＩＲ（またはＣＡＲ）の上記第一鎖の抗原結合ドメインによるコグネイト抗原（すなわちＣＤ１９）への結合力の７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％である。例えば、細胞が二重鎖ＳＩＲを発現し、第一鎖がＴＣＲαに結合したＣＤ１９を標的にするｓｃＦｖで構成されており、第二鎖がＴＣＲβ２に結合したＣＤ１２３を標的にするラクダ科動物ｖＨＨ断片で構成されている場合、ＳＩＲの上記第一鎖の抗原結合ドメインによるコグネイト抗原（すなわちＣＤ１９）への結合力は、ＳＩＲの上記第二鎖が存在する場合、コグネイト抗原（すなわちＣＤ１２３）へのＳＩＲの上記第二鎖が存在しない場合と比較し、ＳＩＲの上記第一鎖の抗原結合ドメインによるコグネイト抗原（すなわちＣＤ１９）への結合力の７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％である。別の例では、細胞が二重鎖ＳＩＲを発現し、ＣＤ１２３を標的にするｖＨＨ断片を含むＣＡＲと共に、第一鎖がＴＣＲαに結合したＣＤ１９を標的にするＦＭＣ６３抗体のｖＬ断片で構成されており、第二鎖がＴＣＲβ２に結合したＣＤ１９３を標的にするＦＭＣ６３抗体のｖＨ断片で構成されている場合、二重鎖ＳＩＲの上記第一および第二鎖の抗原結合ドメインによるコグネイト抗原（すなわちＣＤ１９）への結合力は、ＣＡＲが存在する場合、コグネイト抗原（すなわちＣＤ１２３）へのＣＡＲが存在しない場合と比べ、ＳＩＲの二重鎖の上記第一鎖および第二鎖の抗原結合ドメインによるコグネイト抗原（すなわちＣＤ１９）への結合力の７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％である。

【０２８９】

いくつかの実施形態において、二重鎖ＳＩＲの上記第一および第二鎖の抗原結合ドメインは、それが細胞表面に存在する場合、両方共ｓｃＦｖ抗原結合ドメインである場合と比べ、相互の関連性が少ない。いくつかの実施形態では、二重鎖ＳＩＲの上記第一および第二鎖の抗原結合ドメインは、両方共ｓｃＦｖ抗原結合ドメインである場合と比べ、相互の関連性は、５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、または９９％少ない。

【０２９０】

本明細書記載のＳＩＲ機能ポリペプチド単位は、単一のポリヌクレオチド鎖でコードされ、単一のポリペプチド鎖として合成し、その後、異なるポリペプチドへ切断してもよい。ＳＩＲポリペプチドは、初めに、１つ以上のリーダー配列（シグナルペプチドとしても知られる）を含むように合成され、その後、成熟したポリペプチドから除去されてもよい。好ましい実施形態では、ＳＩＲポリペプチドの各機能ポリペプチド単位（すなわち、フレーム単位でＴ細胞受容体に結合した抗原結合ドメイン＋フーリンＳＧＳＧ切断可能リンカー、またはＴ細胞受容体定常鎖＋フーリンＳＧＳＧ切断可能リンカー）の前に、ＳＩＲの機能ポリペプチド単位をＩ型膜貫通タンパク質として細胞表面へ導くリーダー配列が置かれる。好ましい実施形態では、ＳＩＲの抗原結合ドメインは細胞外に向いている。いくつかの実施形態では、ＳＩＲポリペプチドのリーダー配列は、配列番号２３００～配列番号２３０２の配列を有する。

【０２９１】

特定の実施形態において、ＳＩＲの２つのＴ細胞受容体定常鎖は同タイプであってもよい（すなわち、ＴＣＲａおよびＴＣＲａ、ＴＣＲｂおよびＴＣＲｂ、前ＴＣＲａおよび前ＴＣＲａ、ＴＣＲγおよびＴＣＲγ、およびＴＣＲδおよびＴＣＲδ）。同タイプの２つのＴＣＲ定常鎖を有する例示的ないくつかのＳＩＲは、クローンＩＤ：０２１１１６－Ｅ０８（配列番号９０５）、クローンＩＤ：０１２２１６－Ｐ０８（配列番号９０６）、クローンＩＤ：０１２２１６－Ｑ０５（配列番号９０７）、クローンＩＤ：０１２２１６－Ｒ０４（配列番号９０８）、およびクローンＩＤ：０１２２１６－Ｓ０２（配列番号９０９）である。好ましい実施形態では、ＳＩＲの２つのＴ細胞受容体定常鎖は異なるタイプである（例えば、ＴＣＲａおよびＴＣＲｂ、前ＴＣＲａおよびＴＣＲｂ、ＴＣＲγおよびＴＣＲδなど）。異なるタイプの２つのＴ細胞受容体定常鎖を有する例示的ＳＩＲは、例えば、クローンＩＤ：１０２６１５－Ｃ０８に示される（その核酸配列およびアミノ酸配

列は、それぞれ配列番号１２００および３４３５に示される）。
【０２９２】
特定の実施形態では、ＳＩＲポリペプチドは、ヒト、マウス、またはイヌのＴＣＲａ、ＴＣＲｂ、前ＴＣＲａ、ＴＣＲγ、またはＴＣＲγ鎖から成る、またはそれ由来のＴ細胞受容体定常鎖で構成される。単一のＴＣＲ定常鎖を有する例示的ＳＩＲはクローンＩＤ：０５１２１６－Ｆ０４で表され、そのアミノ酸配列は配列番号３２５８である。
【０２９３】
特定の実施形態では、本開示のＳＩＲポリペプチドは、ヒト、マウス、またはイヌのＴＣＲａ、ＴＣＲｂ、前ＴＣＲａ、ＴＣＲγ、またはＴＣＲγ鎖から成る、またはそれ由来の２つのＴ細胞受容体定常鎖をコードする。２つのＴ定常鎖をを有する例示的ＳＩＲはクローンＩＤ：１０２６１５－Ｃ０８で表され、その核酸配列およびアミノ酸配列は、それぞれ配列番号１２００および配列番号３４３５で与えられる。
【０２９４】
特定の実施形態において、ＳＩＲの２つのＴ細胞受容体定常鎖は同タイプであってもよい（すなわち、ＴＣＲａおよびＴＣＲａ、ＴＣＲｂおよびＴＣＲｂ、前ＴＣＲａおよび前ＴＣＲａ、ＴＣＲγおよびＴＣＲγ、およびＴＣＲδおよびＴＣＲδ）。同タイプの２つのＴＣＲ定常鎖を有する例示的ＳＩＲは、クローンＩＤ：０１２２１６－Ｅ０８で、そのアミノ酸配列は配列番号３１４０で与えられる。好ましい実施形態では、ＳＩＲの２つのＴ細胞受容体定常鎖は異なるタイプである（例えば、ＴＣＲａおよびＴＣＲｂ、前ＴＣＲａおよびＴＣＲｂ、ＴＣＲγおよびＴＣＲδなど）。異なるタイプの２つのＴ細胞受容体定常鎖を有する例示的ＳＩＲは、例えば、クローンＩＤ：１０２６１５－Ｃ０８に示される（その核酸配列およびアミノ酸配列は、それぞれ配列番号１２００および３４３５に示される）。
【０２９５】
いくつかの実施形態では、ＳＩＲの２つのＴ細胞受容体定常鎖は、いずれも、野生型ＴＣＲａ、野生型ＴＣＲｂ、野生型ＴＣＲｇ、野生型ＴＣＲｄ、または野生型前ＴＣＲａではない。
【０２９６】
以下の表は、本開示記載の例示的いくつかのＳＩＲの標的抗原、クローンＩＤ、配列番号（ＤＮＡ）、配列番号（ＰＲＴ）、および名前を要約している。斯かるコンストラクトは、一般的に、表５～６記載の抗原結合断片と、本明細書記載のＴＣＲの定常鎖の例示的変異体（表１～３に提供される変異体を含む）とを組み合わせることにより作製された。ＳＩＲは、その骨格構造（すなわち、ＴＣＲ定常鎖のタイプ）に基づいて異なるタイプ（例えば、ＳＩＲ１～ＳＩＲ１８）に分割される。しかし、ＳＩＲはモジュール設計なので、本開示の範囲は以下の表に記載されるＳＩＲに限定されず、異なるモジュールに変換することにより異なるＳＩＲを作製することも可能であり、この点は了解されるべきである。従って、以下の表７に記載されるＳＩＲに含まれていないＴＣＲ定常鎖の他の変異体と抗原結合ドメインとを組み合わせることも可能である。更に、表５～６に掲載されていない抗原結合ドメインを用いてＳＩＲを設計するのも可能である。更に、ＳＩＲとの関係で、異なる治療的モジュールおよびアクセサリーモジュールを追加、置換、または除去するのも可能である。従って、以下の表は抗生物質耐性の遺伝子（例えば、ＰＡＣ）を有するＳＩＲをいくつか含んでいるが、斯かるモジュールを除去することも可能である。本開示のＳＩＲに加えて、表７は、ＣＤ３ｚ一次シグナル伝達ドメインおよび４１ＢＢ共刺激ドメインを含むいくつかのキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）も記載する。他の一次ドメインおよび共刺激ドメインを用いて（例えば、ＣＤ２８から）類似のＣＡＲを作製してもよいことは理解されるべきである。斯かるＣＡＲは、本明細書記載のＣＡＲと併用して発現させてもよい。
【０２９７】
表７Ａ～Ｃにおいて、ＳＩＲタイプは「例示的ＳＩＲ」の下に掲載されたコンストラクトの骨格構造を意味しており、各配列は同じ「骨格構造」を有しているが、抗原結合ドメ

インは異なっている。表７Ａ～Ｃは、特定の結合ドメインを含み、特定のＳＩＲタイプ、ｃＴＣＲ、またはＣＡＲに属するコンストラクトのＤＮＡおよびＰＲＴの配列番号を決定するのに使用できる。従って、配列番号１２００はＦＭＣ６３結合ドメインを有しており、配列番号１２０１は同じＳＩＲ骨格構造であるがｈｕＦＭＣ６３結合ドメインを有している。ＳＩＲ１タイプのいくつかの例示的コンストラクトの標的抗原、ＤＮＡおよびＰＲＴ配列番号、および名前（結合ドメインを含む）が表７Ｄに掲載される。ＳＩＲ１タイプのＤＮＡおよびＰＲＴ配列番号を参照して、骨格構造ＳＩＲ２～９およびｃＴＣＲの異なる結合ドメインのＤＮＡおよびＰＲＴ配列番号の順番が、表７Ａ～Ｂに掲載される。従って、表７Ａおよび７Ｄを利用することにより、ＳＩＲ１～ＳＩＲ６タイプ骨格構造およびｃＴＣＲの任意の抗原結合ドメインのＤＮＡおよびＰＲＴ配列番号が決定できる。同様に、表７Ｂおよび７Ｄを利用することにより、ＳＩＲ７～ＳＩＲ９タイプ骨格構造の任意の抗原結合ドメインのＤＮＡおよびＰＲＴ配列番号が決定できる。ＳＩＲ１０タイプのいくつかの例示的コンストラクトの標的抗原、ＤＮＡおよびＰＲＴ配列番号、および名前（結合ドメインを含む）が表７Ｅに掲載される。ＳＩＲ１０タイプのＤＮＡおよびＰＲＴ配列番号を参照して、骨格構造ＳＩＲ１０～１８およびＣＡＲの異なる結合ドメインのＤＮＡおよびＰＲＴ配列番号の順番が、表７Ｃに掲載される。従って、表７Ｅおよび７Ｃを利用することにより、ＳＩＲ１０～ＳＩＲ１８タイプ骨格構造およびＣＡＲの任意の抗原結合ドメインのＤＮＡおよびＰＲＴ配列番号が決定できる。あるいは、本開示の特定の抗原結合ドメインを含むＳＩＲの配列が、本開示添付のＳＥＱリストファイルの相同性検索によって決定できる。最後に、ＳＩＲはモジュール設計なので、特定のモジュールを含むＳＩＲのＤＮＡおよびアミノ酸配列が、ＳＩＲ１およびＳＩＲ１０タイプにおけるモジュール（複数も可）を新しいモジュールで単純に置き換えることにより作製できる。

【０２９８】

【表１１】

表７Ａ－ＳＩＲ１を参照したＳＩＲ１～ＳＩＲ６およびｃＴＣＲの配列同定ガイド

SIR タイプ	例示的 SIR	配列番号 DNA		配列番号 PRT	
SIR1	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC	1200-1399	11227-11335	3435-3634	13184-13292
SIR2	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[preTCRa-Del48]-F-F2A-PAC	1410-1609	11344-11452	3645-3844	13301-13409
SIR3	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC	4531-4730	11814-11922	6044-6243	13771-13879
SIR4	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-opt2]-F-F2A-PAC	4741-4940	11933-12041	6254-6453	13890-13998
SIR5	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[preTCRa-Del48]-F-F2A-PAC	4951-5150	15786-15894	6464-6663	16013-16121
SIR6	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRg1-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRd-opt]-F-F2A-PAC	5375-5574	16240-16348	6884-7083	16467-16575
cTCR/SIR	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-WT]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC	18280-18479	18480-18588	18590-18789	18790-18898

【０２９９】

【表１２】

表７Ｂ－ＳＩＲ１を参照として用いたＳＩＲ１およびＳＩＲ７～９の配列同定ガイド

SIR タイプ	例示的 SIR	配列番号 DNA			配列番号 PRT		
SIR1	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC	1200-1208	1210-1397	11227-11335	3435-3443	3445-3632	13184-13292
SIR7	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-FMC63-vH-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-Xba-PAC	10596-10604	10605-10792	10797-10905	12553-12561	12562-12749	12754-12862
SIR8	CD8SP-FMC63-vL-PG4SP-v2-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-FMC63-vH-PG4SP-[hTCRb-KACIAH]	18936-18944	18945-19132	19137-19245	19248-19256	19257-19444	19449-19557
SIR9	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRbECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRaECD-Kpn-CD3zECDTMCP-opt2]	10908-10916	10917-11104	11109-11217	12865-12873	12874-13061	13066-13174

【０３００】

【表１３】

表７Ｃ－ＳＩＲ１０を参照として用いたＳＩＲ１０～ＳＩＲ１８タイプおよびＣＡＲの配列同定ガイド

SIR タイプ	例示的 SIR	配列番号 DNA		配列番号 PRT	
SIR10	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-FMC63-vL-Gly-Ser-Linker-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC	1620-1816	11454-11569	3855-4051	13411-13526
SIR11	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-FMC63-vL-Gly-Ser-Linker-FMC63-vH-Myc4-[preTCRa-Del48]-F-F2A-PAC	1835-2031	11571-11686	4069-4265	13528-13643
SIR12	CD8SP-MYC-[hTCRa-T48C-opt1]-F-F2A-SP-FMC63-vL-Gly-Ser-Linker-FMC63-vH-V5-[hTCRb-S57C-opt1]-F-P2A-PAC	2050-2246	11688-11692, 11695, 11694, 11697-11805	4284-4480	13645-13649, 13652, 13651, 13654-13762
SIR13	CD8SP-[hTCRb-opt2]-F-P2A-CD8SP-FMC63-vL-Gly-Ser-Linker-FMC63-vH-Myc4-[preTCRa-Del48]-F-F2A-PAC	5161-5357	15896-16011	6674-6870	16123-16238
SIR14	CD8SP-V5-[hTCRg1-opt]-F-P2A-CD8SP-FMC63-vL-Gly-Ser-Linker-FMC63-vH-Myc-[hTCRd-opt]-F-F2A-PAC	5585-5781	16350-16465	7094-7290	16577-16692
SIR15	CD8SP-G4Sx2-[hTCRa-S61R-opt]-F-F2A-SP-FMC63-vL-Gly-Ser-Linker-FMC63-vH-G4Sx2-[hTCRb-R79G-opt]-F-P2A-PAC	5799-5995	17864-17979	7304-7500	17981-18096
SIR16	CD8SP-FMC63-vL-Gly-Ser-Linker-FMC63-vH-[hTCRa-SDVP]-F-F2A-PAC	7519-7715	16694-16809	8161-8357	16928-17043
SIR17	CD8SP-FMC63-vL-Gly-Ser-Linker-FMC63-vH-[hTCRb-KAIAH]-F-P2A-PAC	7733-7929	16811-16926	8375-8571	17045-17160
SIR18	CD8SP-FMC63-vL-Gly-Ser-Linker-FMC63-vH-Myc4-[preTCRa-Del48]-F-F2A-PAC	7947-8143		8589-8785	
CAR	CD8SP-FMC63-vL-Gly-Ser-Linker-FMC63-vH-Myc-CD8TM-BBz	9659-9855	17630-17745	9873-10069	17747-17862

【０３０１】

【表１４】

表７Ｄ－ＳＩＲ1タイプ骨格構造の異なる抗原を標的にするＳＩＲ

標的	クローンID	配列番号DNA	配列番号PRT	名前
CD19	102615-C08 & 010616-C01	1200	3435	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	072516-B05	1201	3436	CD8SP-huFMC63-11-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-huFMC63-11-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	041216 I04	1202	3437	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	042516 B03	1203	3438	CD8SP2-CD19MM-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD19MM-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19		1204	3439	CD8SP-CD19-4G7-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD19-4G7-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
HIV1-env		1205	3440	CD8SP-HIV1-N6-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-HIV1-N6-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
ALK	102616-D06	1206	3441	CD8SP-Alk-48-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Alk-48-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
ALK	051816-Z01	1207	3442	CD8SP-Alk-58-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Alk-58-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Amyloid	102116-A05	1208	3443	SP-Amyloid-158-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Amyloid-158-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Biotin		1209	3444	CD8SP-dc-Avidin-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-dc-Avidin-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD45		1210	3445	CD8SP-BC8-CD45-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BC8-CD45-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA	102015-K02	1211	3446	CD8SP-BCMA-J6M0-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BCMA-J6M0-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA	011116-A07	1212	3447	CD8SP-BCMA-huC12A3-L3H3-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BCMA-huC12A3-L3H3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA	101416-A05	1213	3448	CD8SP-BCMA-ET-40-vL-Myc2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BCMA-ET-40-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA	103116-H02	1214	3449	CD8SP-BCMA-ET-54-vL-Myc2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BCMA-ET-54-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CCR4	091616-Z01	1215	3450	CD8SP-CCR4-humAb1567-vL-Myc2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CCR4-humAb1567-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

HIV1-env		1216	3451	CD8SP-CD4-ECD-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-DC-SIGN-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD5	03241 6-A05	1217	3452	CD8SP-CD5-9-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD5-9-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD5		1218	3453	CD8SP-CD5-10-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD5-10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Ig Fc	09161 6-A01	1219	3454	CD8SP-V5-CD16A-V158-ECD-v1-V5-[hTCRb-KACIAH]-P2A-CD8SP2-CD16A-V158-ECD-v2-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Ig Fc		1220	3455	CD8SP-V5-CD16A-V158-ECD-v1-V5-[hTCRb-KACIAH]-P2A-SP-CD123-1-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20	10061 5-D05	1221	3456	CD8SP-CD20-2F2-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD20-2F2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20		1222	3457	CD8SP-CD20-GA101-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD20-GA101-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD22	04121 6 P04	1223	3458	CD8SP-CD22-h10F4v2-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD22-h10F4v2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD22	05051 6-V06	1224	3459	CD8SP-CD22-H22Rhov2ACDRKA-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD22-H22Rhov2ACDRKA-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD22	10271 5-E07	1225	3460	CD8SP-CD22-m971-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD22-m971-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD30	12181 5-H03	1226	3461	CD8SP-CD30-5F11-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD30-5F11-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD30	06301 6-K02	1227	3462	CD8SP-CD30-Ac10-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD30-Ac10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD32	10191 6-O03	1228	3463	CD8SP-CD32-Med9-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD32-Med9-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD33	05241 6-K05	1229	3464	CD8SP-CD33-AF5-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD33-AF5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD33	01111 6-C06	1230	3465	CD8SP-CD33-huMyc9-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD33-huMyc9-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD34		1231	3466	CD8SP-CD34-hu4C7-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD34-hu4C7-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD44v6		1232	3467	CD8SP-CD44v6-Biwa8-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD44v6-Biwa8-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD70		1233	3468	CD8SP-CD70-h1F6-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD70-h1F6-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

CD79b	041216_K02	1234	3469	CD8SP-CD79b-2F2-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD79b-2F2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123	100615-A02	1235	3470	CD8SP-CD123-CSL362-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-CSL362-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD138	100815-A05	1236	3471	CD8SP-CD138-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD138-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD179b	063016-Y06	1237	3472	CD8SP-CD179b-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD179b-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD276	050516-Q06	1238	3473	CD8SP-CD276-17-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD276-17-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD324	071516-L04	1239	3474	CD8SP-CD324-SC10-6-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD324-SC10-6-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-P2A-PAC
CD324	071516-F03	1240	3475	CD8SP-CD324-hSC10-17-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD324-hSC10-17-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-P2A-PAC
CDH6	063016-T05	1241	3476	CD8SP-CDH6-NOV710-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CDH6-NOV710-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CDH6	062816-U01	1242	3477	CD8SP-CDH6-NOV712-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CDH6-NOV712-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CDH17	062816-X02	1243	3478	CD8SP-CDH17-PTA001A4-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CDH17-PTA001A4-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CDH19	101216-B04	1244	3479	CD8SP-CDH19-16A4-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CDH19-16A4-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
EGFR	071516-H04	1245	3480	CD8SP-Cetuximab-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Cetuximab-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLEC5A	050516-S08	1246	3481	CD8SP-CLEC5A-8H8F5-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CLEC5A-8H8F5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLEC5A	050516-U06	1247	3482	CD8SP-CLEC5A-3E12A2-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CLEC5A-3E12A2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GR/LHR	090116-H03	1248	3483	SP-CGHb-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CGHa-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLL1		1249	3484	CD8SP-CLL1-M26-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CLL1-M26-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLL1	021216-I03	1250	3485	CD8SP-CLL1-M32-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CLL1-M32-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CMVpp65	121815-I03	1251	3486	CD8SP-CMVpp65-F5-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CMVpp65-F5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CS1		1252	3487	CD8SP-CS1-huLuc63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-huLuc63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

CS1	092916-E07	1253	3488	CD8SP-HuLuc64-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-HuLuc64-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CS1	012716-A02	1254	3489	CD8SP-CS1-huLuc90-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-huLuc90-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CSF2RA		1255	3490	CD8SP-CSF2RA-Ab6-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CSF2RA-Ab6-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CSF2RA	051816-C01	1256	3491	CD8SP-CSF2RA-Ab1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CSF2RA-Ab1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123	111215-K06	1257	3492	IgHSP-CD123-2-vHH-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-1-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123 and Ig Fc		1258	3493	IgHSP-CD123-2-vHH-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP1-CD16A-V158-ECD-v1-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123 and Ig Fc	042516 F05	1259	3494	IgHSP-CD123-2-vHH-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP2-CD16A-V158-ECD-v2-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123 and MPL		1260	3495	IgHSP-CD123-2-vHH-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-MPL-161-HL-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CXCR4 and CD123	102615-B05 & 012216-V07	1261	3496	CD8SP-CXCR4-1-vHH-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-1-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CXCR4 and CD123		1262	3497	CD8SP-CXCR4-2-VHH-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-2-VHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
DLL3	071516-N04	1263	3498	CD8SP-DLL3-hSC16-13-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-DLL3-hSC16-13-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
DLL3	072116-C01	1264	3499	CD8SP-DLL3-hSC16-56-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-DLL3-hSC16-56-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
EBNA3c	020416-S01	1265	3500	CD8SP-EBNA3c-315-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-EBNA3c-315-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
EBV-gp350		1266	3501	CD8SP-EBV-gp350-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-EBV-gp350-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
EGFR	032516-J08 and 042516 G01	1267	3502	CD8SP-EGFR1-vHH-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CEA1-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
EGFR		1268	3503	CD8SP-EGFR33-vHH-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CEA5-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
EGFRvIII	100615-C06	1269	3504	CD8SP-EGFRvIII-139-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-EGFRvIII-139-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

EGFRvIII	101415-C03	1270	3505	CD8SP-EGFRvIII-2173-vH-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-EGFRvIII-2173-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
EpCam1	121815-B07	1271	3506	CD8SP-Epcam1-MM1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Epcam1-MM1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
EpCam1	121815-C05	1272	3507	CD8SP-Epcam1-D5K5-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Epcam1-D5K5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
FLT3	050316-C01	1273	3508	CD8SP-FLT3-NC7-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FLT3-NC7-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
FITC	050516-P08	1274	3509	CD8SP-FITC-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FITC-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Influenza A HA	101016-B06	1275	3510	CD8SP-FLU-MEDI-8852-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FLU-MEDI-8852-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Folate Receptor a (FR1)	102915-P07	1276	3511	CD8SP-FR1-huMov19-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FR1-huMov19-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
FSHR	090116-E05	1277	3512	CD8SP-FSHb-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CGHa-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GD2	111615-W05	1278	3513	CD8SP-GD2-hu14-18-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-GD2-hu14-18-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GD2	011416-E08	1279	3514	CD8SP-GD2-hu3F8-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-GD2-hu3F8-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GD3	050516-O06	1280	3515	CD8SP-GD3-KM-641-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-GD3-KM-641-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GFRa4	062816-V02	1281	3516	CD8SP-GFRAlpha4-P4-6-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-GFRAlpha4-P4-6-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GFRa4	062816-W05	1282	3517	CD8SP-GFRa4-P4-10-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-GFRa4-P4-10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
FUCOSYL-GM1	101216-Y07	1283	3518	CD8SP-GM1-5B2-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-GM1-5B2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
FUCOSYL-GM1	101916-K03	1284	3519	CD8SP-GM1-7E5-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-GM1-7E5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GPRC5D	100616-C03	1285	3520	CD8SP-GPRC5D-ET150-5-vL-Myc2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-GPRC5D-ET150-5-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GPRC5D	102016-C04	1286	3521	CD8SP-GPRC5D-ET150-18-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-GPRC5D-ET150-18-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
gp100		1287	3522	CD8SP-gp100-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-gp100-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

gp100		1288	3523	CD8SP-gp100-G2D12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-gp100-G2D12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GPC3	103116-A04	1289	3524	CD8SP-GPC3-4E5-vL-Myc2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-GPC3-4E5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
gpNMB		1290	3525	CD8SP-gpNMB-115-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-gpNMB-115-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GRP78		1291	3526	CD8SP-GRP78-GC18-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-GRP78-GC18-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Her2		1292	3527	CD8SP-Her2-1-Darpin-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Her2-2-Darpin-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Her2		1293	3528	CD8SP-Her2-5F7-vHH-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Her2-47D5-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Her2	050516-W01	1294	3529	CD8SP-Her2-Hu4D5-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Her2-Hu4D5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Her2 and Her3		1295	3530	CD8SP-Her3-17B05So-vHH-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Her2-2D3-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
HIV1-gag		1296	3531	CD8SP-HIV1-E5-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-HIV1-E5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
HIV1-env	091616-Y01	1297	3532	CD8SP-HIV1-3BNC117-vL-MYC2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-HIV1-3BNC117-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
HIV1-env		1298	3533	CD8SP-HIV1-PGT-128-vL-MYC2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
HIV1-env		1299	3534	CD8SP-HIV1-VR-C01-vL-MYC2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-HIV1-VR-C01-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
HIV1-env	091616-X01	1300	3535	CD8SP-HIV1-X5-vL-MYC2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-HIV1-X5-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
HMW-MAA	051816-B07	1301	3536	CD8SP-HMW-MAA-hIND-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-HMW-MAA-hIND-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
HTLV1-TAX		1302	3537	CD8SP-HTLV-TAX-T3F2-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TAX-T3F2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
HTLV1-TAX		1303	3538	CD8SP-HTLV-TAX-T3E3-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TAX-T3E3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
IL11Ra	050516-R06	1304	3539	CD8SP-IL11Ra-8E2-Ts107-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-IL11Ra-8E2-Ts107-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
IL6Ra and CD19		1305	3540	IgHSP-IL6R-304-vHH-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-scFV-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
IL13Ra2	051816-Y03	1306	3541	CD8SP-IL13Ra2-hu107-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-IL13Ra2-hu107vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

IL13Ra2	05051 6-T06	1307	3542	CD8SP-IL13Ra2-Hu108-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-IL13Ra2-Hu108-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
KSHV-K8.1	11061 5-G08	1308	3543	CD8SP-KSHV-4C3-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-4C3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
LAMP1	10121 6-X03	1309	3544	CD8SP-LAMP1-humab1-2-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-LAMP1-humab1-2vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
LAMP1	05181 6-D07	1310	3545	CD8SP-LAMP1-Mb4-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-LAMP1-Mb4-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
LewisY		1311	3546	CD8SP-LewisY-huS193-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-LewisY-huS193-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
L1CAM	01071 6-G03	1312	3547	CD8SP-L1CAM-9-3-HU3-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-L1CAM-9-3-HU3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
LHR	09011 6-G01	1313	3548	SP-LHb-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CGHa-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Lym1	02121 6-H02	1314	3549	CD8SP-Lym1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Lym1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Lym2	10061 5-B07	1315	3550	CD8SP-Lym2-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Lym2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD79b		1316	3551	CD8SP-huMA79bv28-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-huMA79bv28-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MART1		1317	3552	CD8SP-MART1-CAG10-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-MART1-CAG10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MART1		1318	3553	CD8SP-MART1-CLA12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-MART1-CLA12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Mesothelin	04251 6 E05	1319	3554	CD8SP-Mesothelin-m912-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-m912-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
cMet and Her3		1320	3555	CD8SP-cMET-171-vHH-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Her3-21F06-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL		1321	3556	CD8SP-MPL-175-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-175-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL		1322	3557	CD8SP-MPL-161-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-161-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL		1323	3558	CD8SP2-MPL-111-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-MPL-111-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL		1324	3559	CD8SP-MPL-178-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-178-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL		1325	3560	CD8SP-MPL-AB317-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-AB317-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

MPL		1326	3561	CD8SP-MPL-12E10-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-12E10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL		1327	3562	CD8SP-MPL-huVB22Bw5-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-MPL-huVB22Bw5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Muc1		1328	3563	CD8SP-Muc1-D6-M3B8-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Muc1-D6-M3B8-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Muc1		1329	3564	CD8SP-MUC1-D6-M3A1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-MUC1-D6-M3A1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Muc16	12181 5-A02	1330	3565	CD8SP-Muc16-4H11-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Muc16-4H11-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
EGFR	07211 6-A04	1331	3566	CD8SP-Nimotuzumab-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Nimotuzumab-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
NKG2D Ligand		1332	3567	CD8SP-NKG2D-(G4SG4D)-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-NKG2D-(G4SG4D)-v2-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
NKG2D		1333	3568	CD8SP-NKG2D-MS-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-NKG2D-MS-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
NYBR1		1334	3569	CD8SP-NYBR1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-NYBR1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
NY-ESO		1335	3570	CD8SP-NYESO-T1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-NYESO-T1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
NY-ESO		1336	3571	CD8SP-NYESO-T1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-NYESO-T2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PD1 ligand (e.g., PDL1)		1337	3572	SP-PD1-ECD-V5-[hTCRb-KACIAH]-P2A-SP-PD1-opt-ECD-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PDL1	10191 6-M03	1338	3573	CD8SP-PDL1-Atezoli-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-PDL1-Atezoli-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PDL1	10191 6-N07	1339	3574	CD8SP-PDL1-SP142-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-PDL1-SP142-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PDL1	10211 6-L01	1340	3575	CD8SP-PDL1-10A5-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-PDL1-10A5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PSCA		1341	3576	CD8SP-PSCA-Ha14-121-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-PSCA-Ha14-121-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PSCA		1342	3577	CD8SP-PSCA-Ha14-117-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-PSCA-Ha14-117-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PR1	01221 6-A06	1343	3578	CD8SP-PR1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-PR1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PSMA	01141 6-D01	1344	3579	CD8SP-PSMA-006-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-PSMA-006-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

PSMA	01121 6-A04	1345	3580	CD8SP-PSMA-J591-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-PSMA-J591-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PTK7	07151 6-I03	1346	3581	CD8SP-PTK7-hSC6-23-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-PTK7-hSC6-23-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PTK7	07151 6-G03	1347	3582	CD8SP-PTK7-SC6-10-2-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-PTK7-SC6-10-2-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
ROR1	10061 5-E04	1348	3583	CD8SP-ROR1-4A5-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-ROR1-4A5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
ROR1	01221 6-G07	1349	3584	CD8SP-ROR1-4C10-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-ROR1-4C10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Mesothelin		1350	3585	CD8SP-SD1-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-SD2-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
SLea		1351	3586	CD8SP-SLea-7E3-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-SLea-7E3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
SLea		1352	3587	CD8SP-SLea-5B1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-SLea-5B1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
SSEA4		1353	3588	CD8SP-SSEA4-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-SSEA4-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Tyrosinase	02171 6-C04	1354	3589	CD8SP-TA2-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TA2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TCRB1	05171 6 C04	1355	3590	CD8SP-TCRB1-CP01-E09-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TCRB1-CP01-E09-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TCRB1	05191 6-A08	1356	3591	CD8SP-TCRB1-Jovi1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TCRB1-Jovi1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TCRB2	05171 6 D06	1357	3592	CD8SP-TCRB2-CP01-D05-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TCRB2-CP01-D05-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TCRB2		1358	3593	CD8SP-TCRB2-CP01-E05-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TCRB2-CP01-E05-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TCRgd		1359	3594	CD8SP-TCRgd-G5-4-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TCRgd-G5-4-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
hTERT		1360	3595	CD8SP-TERT-4A9-T540-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TERT-4A9-T540-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
hTERT		1361	3596	CD8SP-TERT-3G3-T865-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TERT-3G3-T865-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TGFBR2	06301 6-B04	1362	3597	CD8SP-TGFBR2-Ab1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TGFBR2-Ab1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TIM1		1363	3598	CD8SP-TIM1-HVCR1-270-2-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TIM1-HVCR1-270-2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

TIM1		1364	3599	CD8SP-TIM1-HVCR1-ARD5-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TIM1-HVCR1-ARD5vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TnAg	10311 6-E04	1365	3600	CD8SP-TnAg-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TnAg-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Tn-Muc1		1366	3601	CD8SP-TnMuc1-hu5E5-RHA8-RKA-2-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TnMuc1-hu5E5-RHA8-RKA-2vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TROP2	06281 6-S01	1367	3602	CD8SP-TROP2-ARA47-HV3KV3-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TROP2-ARA47-HV3KV3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TROP2	06281 6-R05	1368	3603	CD8SP-TROP2-h7E6-SVG-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TROP2-h7E6-SVG-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TSHR	09011 6-E02	1369	3604	SP-TSHb-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CGHa-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TSHR	07151 6-M03	1370	3605	CD8SP-TSHR-K1-70-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TSHR-K1-70-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TSHR	05181 6-A07	1371	3606	CD8SP-TSHR-KB1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TSHR-KB1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TSHR		1372	3607	CD8SP-TSHR-5C9-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TSHR-5C9-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TSLPR	01071 6-H05	1373	3608	CD8SP-TSLPR-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TSLPR-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Tyrosinase		1374	3609	CD8SP-Tyros-B2-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Tyros-B2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Tyrosinase		1375	3610	CD8SP-Tyros-MC1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Tyros-MC1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Tyrosinase		1376	3611	CD8SP-Tyrosinase-B2-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Tyrosinase-B2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
VEGFR3		1377	3612	CD8SP-VEGFR3-Ab1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-VEGFR3-Ab1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
WT1	04251 6-C03	1378	3613	CD8SP-WT1-Ab1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-WT1-Ab1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
WT1	04251 6-D03	1379	3614	CD8SP-WT1-Ab5-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-WT1-Ab5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
WT1	07151 6-J04	1380	3615	CD8SP-MYC3-WT1-Ab13-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-WT1-Ab13-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
WT1	07151 6-K04	1381	3616	CD8SP-MYC3-WT1-Ab15-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-WT1-Ab15-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

CD123	12151 6-I05	1382	3617	CD8SP-CD123-1172-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-1172-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CDH19	09291 6-A05	1383	3618	CD8SP-CDH19-4B10-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CDH19-4B10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Folate Receptor beta		12151 6-H04	3619	CD8SP-FRbeta-m923-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FRbeta-m923-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
LHR	12151 6-M08	1385	3620	CD8SP-LHR-8B7-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-LHR-8B7-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
LHR	12151 6-L06	1386	3621	CD8SP-LHR-5F4-21-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-LHR-5F4-21-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
B7H4	12151 6-O07	1387	3622	CD8SP-B7H4-hu22C10-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-B7H4-hu22C10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
B7H4	12151 6-N07	1388	3623	CD8SP-B7H4-hu1D11-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-B7H4-hu1D11-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
IgE	12151 6-P03	1389	3624	CD8SP-IgE-omalizumab-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-IgE-omalizumab-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD23	01181 7-D05	1389	3625	CD8SP-CD23-p5E8-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD23-p5E8-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GCC		1389	3626	CD8SP-GCC-5F9-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-GCC-5F9-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GCC	01181 7-B07	1389	3627	CD8SP-GCC-Ab229-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-GCC-Ab229-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD200R	11111 6-B07	11220	13177	CD8SP-CD200R-huDx182-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD200R-huDx182-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
AFP/MHC class I	02021 7-B05	11221	13178	CD8SP-AFP-61-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-AFP-61-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
AFP/MHC class I	02021 7-C08	11222	13179	CD8SP-AFP-76-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-AFP-76-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
AFP/MHC class I	02071 7-R04	11223	13180	CD8SP-AFP-79-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-AFP-79-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA	03081 7-C02	11224	13181	CD8SP-BCMA-ET-03-vL-Myc2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BCMA-ET-03-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA	03081 7-A05	11225	13182	CD8SP-BCMA-huC11.D5.3L1H3-vL-Myc2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BCMA-huC11.D5.3L1H3-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA	03081 7-B04	11226	13183	CD8SP-BCMA-huC13-F12-vL-Myc2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BCMA-huC13-F12-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

CD123		11227	13184	CD8SP-CD123-DART-1-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-DART-1-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123		11228	13185	CD8SP-CD123-DART-2-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-DART-2-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123		11229	13186	CD8SP-CD123-13RB18-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-13RB18-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123		11230	13187	CD8SP-CD123-hu3E3-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-hu3E3-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123		11231	13188	CD8SP-CD123-9F6-vL-Myc2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-9F6-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123		11232	13189	CD8SP-CD123-13RB2-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-13RB2-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123		11233	13190	CD8SP-CD123-1176-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-1176-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123		11234	13191	CD8SP-CD123-8B11-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-8B11-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123		11235	13192	CD8SP-CD123-2B8-vL-E-Coil-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-2B8-vH-K-Coil-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123		11236	13193	CD8SP-CD123-9D7-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-9D7-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123		11237	13194	CD8SP-CD123-3B10-vL-EAAAK-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-3B10-vH-EAAAK-v2-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	01181 7-E01	11238	13195	CD8SP-CD19-MEDI-3649-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD19-MEDI-3649-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	02281 7-J08	11239	13196	CD8SP-CD19-Medrex-24D1-vL-Myc2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD19-Medrex-24D1-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	02281 7-L08	11240	13197	CD8SP-CD19-MOR0028-vL-Myc2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD19-MOR0028-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	02281 7-M08	11241	13198	CD8SP-CD19-HD37-H2L1-vL-Myc2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD19-HD37-H2L1-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	02021 7-W01	11242	13199	CD8SP-CD19-huBly3-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD19-huBly3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	02071 7-Q05	11243	13200	CD8SP-CD19-huSJ25C1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD19-huSJ25C1-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	02281 7-K08	11244	13201	CD8SP-CD19-hB4-vL-Myc2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD19-hB4-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	03081 7-V07	11245	13202	CD8SP-CD19-hu-mROO5-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD19-hu-mROO5-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

CD19		11246	13203	CD8SP-CD19-hA19-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD19-hA19-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20		11247	13204	CD8SP-CD20-Leu16-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD20-Leu16-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20		11248	13205	CD8SP-CD20-11B8-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD20-11B8-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20		11249	13206	CD8SP-CD20-2C6-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD20-2C6-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20	030817-X05	11250	13207	CD8SP-CD20-2H7-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD20-2H7-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20		11251	13208	CD8SP-CD20-hA20-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD20-hA20-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20	030817-W07	11252	13209	CD8SP-CD20-BM-CA-1925-v4-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD20-BM-CA-1925-v4-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20	031417-L06	11253	13210	CD8SP-CD20-Ubli-v4-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD20-Ubli-v4-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20	030817-Y07	11254	13211	CD8SP-CD20-hIF5-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD20-hIF5-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20	022817-T04	11255	13212	CD8SP-CD20-7D8-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD20-7D8-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20	030917-Z01	11256	13213	CD8SP-CD20-AME-33-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD20-AME-33-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD33		11257	13214	CD8SP-CD33-Boehr2800308-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD33-Boehr2800308-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD33		11258	13215	CD8SP-CD33-Him3-4-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD33-Him3-4-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD33		11259	13216	CD8SP-CD33-SGNh2H12-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD33-SGNh2H12-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD33		11260	13217	CD8SP-CD33-15G15-33-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD33-15G15-33-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD33		11261	13218	CD8SP-CD33-33H4-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD33-33H4-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD33		11262	13219	CD8SP-CD33-33H4-2-vL-EAAAK-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD33-33H4-2-vH-EAAAK-v2-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD33		11263	13220	CD8SP-CD33-9C3-2-vL-EAAAK-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD33-9C3-2-vH-EAAAK-v2-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

CD99		11264	13221	CD8SP-CD99-hu12E7-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD99-hu12E7-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLL1		11265	13222	CD8SP-CLL1-21C9-L2H3-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CLL1-21C9-L2H3-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLL1		11266	13223	CD8SP-CLL1-6E7L4H1e-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CLL1-6E7L4H1e-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLL1		11267	13224	CD8SP-CLL1-hu1075-v1-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CLL1-hu1075-v1-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLL1		11268	13225	CD8SP-CLL1-hu1075-v2-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CLL1-hu1075-v2-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CS1		11269	13226	CD8SP-CS1-PDL241-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CS1-PDL241-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CS1	022817-N08	11270	13227	CD8SP-CS1-Hu27A-vL-Myc2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CS1-Hu27A-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CS1	022817-O05	11271	13228	CD8SP-CS1-ScHu34C3-vL-Myc2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CS1-ScHu34C3-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CS1	020217-Y07	11272	13229	CD8SP-CS1-Hu27A-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CS1-Hu27A-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CS1	042117-C01	11273	13230	CD8SP-CS1-Luc34-vL-Myc2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CS1-Luc34-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CS1		11274	13231	CD8SP-CS1-LucX2-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CS1-LucX2-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
FITC	020217-Z08	11275	13232	CD8SP-FITC-4M-53-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FITC-4M-53-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
FITC	020217-A01	11276	13233	CD8SP-FITC-E2-vH-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FITC-E2-vL-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GPRC5D		11277	13234	CD8SP-GPRC5D-ET150-1-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-GPRC5D-ET150-1-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GPRC5D		11278	13235	CD8SP-GPRC5D-ET150-2-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-GPRC5D-ET150-2-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
HLA-A2		11279	13236	CD8SP-HLA-A2-3PB2-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-HLA-A2-3PB2-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
HPV16-E7/MHC class I		11280	13237	CD8SP-HPV16-7-8-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-HPV16-7-8-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
HPV16-E7/MHC I		11281	13238	CD8SP-HPV16-2-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-HPV16-2-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

Tissue Factor 1 (TF1)		11282	13239	CD8SP-TF1-98-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TF1-98-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Tn-Muc1		11283	13240	CD8SP-Tn-Muc1-5E5-vH-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Tn-Muc1-5E5-vL-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD22	040417-R02	11284	13241	CD8SP-CD22-5-vH-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD22-5-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD22	041117-S01	11285	13242	CD8SP-CD22-10-vH-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD22-10-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD22	042117-O01	11286	13243	CD8SP-CD22-31-vH-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD22-31-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD22	042517-Y05	11287	13244	CD8SP-CD22-53-vH-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD22-53-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD22	042517-B02	11288	13245	CD8SP-CD22-65-vH-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD22-65-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Ig Kappa-Light Chain		11289	13246	CD8SP-Kappa-LC1-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Kappa-LC1-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PTK7	080217-L08	11290	13247	CD8SP-PTK7-7C8-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-PTK7-7C8-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PTK7		11291	13248	CD8SP-PTK7-12C6a-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-PTK7-12C6a-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19		11292	13249	CD8SP-hCD19-EUK5-13-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-hCD19-EUK5-13-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Ras/MHC class I		11293	13250	CD8SP-Ras-Ab2-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Ras-Ab2-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Ras/MHC class I		11294	13251	CD8SP-Ras-Ab4-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Ras-Ab4-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLD18A2	091417-A02	11295	13252	CD8SP-CLD18A2-43A11-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CLD18A2-43A11-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLD18A2		11296	13253	CD8SP-CLD18A2-175D10-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CLD18A2-175D10-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD43	091417-B05	11297	13254	CD8SP-CD43-huJL-1-257-10-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD43-huJL-1-257-10-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD69L		11298	13255	CD8SP-CD69L-DREG200-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD69L-DREG200-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
NY-ESO		11299	13256	CD8SP-NYESO-35-15-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-NYESO-35-15-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

P-glycoprotein (MDR1)		11300	13257	CD8SP-Pgp-9F11-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Pgp-9F11-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Streptag		11301	13258	CD8SP-Streptag-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Streptag-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL/TPO-R	080317-G07	11302	13259	CD8SP-MPL-hu-161-2-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-MPL-hu-161-2-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
P-glycoprotein (MDR1)		11303	13260	CD8SP-Pgp-MRK16-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Pgp-MRK16-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		11304	13261	CD8SP-BCMA-huC12A3-L3H3-vL2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BCMA-huC12A3-L3H3-vH2-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		11305	13262	CD8SP-BCMA-huC13-F12-L1H2-vL2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BCMA-huC13-F12-L1H2-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD179a		11306	13263	CD8SP-CD179a-2460-B04-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD179a-2460-B04-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD179a		11307	13264	CD8SP-CD179a-2462-E07-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD179a-2462-E07-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL/TPO-R		11308	13265	CD8SP-MPL-hu-175-2-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-MPL-hu-175-2-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL/TPO-R		11309	13266	CD8SP-MPL-hu-111-2-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-MPL-hu-111-2-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19		11310	13267	CD8SP-hu-FMC65-1-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-hu-FMC65-1-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD22	031417-A06	11311	13268	CD8SP-CD22-HA22-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD22-HA22-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
STEAP1		11312	13269	CD8SP-STEAP1-hu120-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-STEAP1-hu120-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Liv1		11313	13270	CD8SP-hLiv1-mAb2-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-hLiv1-mAb2-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Nectin-4		11314	13271	CD8SP-hu-Nectin4-mAb1-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-hu-Nectin4-mAb1-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Cripto		11315	13272	CD8SP-hu-Cripto-L1H2-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-hu-Cripto-L1H2-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
gpA33		11316	13273	CD8SP-hu-gpA33-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-hu-gpA33-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
ROR1		11317	13274	CD8SP-ROR1-DART4-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-ROR1-DART4-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
FLT3		11318	13275	CD8SP-FLT3-8B5-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FLT3-8B5-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

FLT3		11319	13276	CD8SP-FLT3-10E3-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FLT3-10E3-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		11320	13277	CD8SP-BCMA-AJ-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BCMA-AJ-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		11321	13278	CD8SP-BCMA-FS-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BCMA-FS-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		11322	13279	CD8SP-BCMA-NM-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BCMA-NM-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		11323	13280	CD8SP-BCMA-PC-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BCMA-PC-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		11324	13281	CD8SP-BCMA-PP-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BCMA-PP-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		11325	13282	CD8SP-BCMA-RD-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BCMA-RD-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		11326	13283	CD8SP-BCMA-TS-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BCMA-TS-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		11327	13284	CD8SP-BCMA-BB-CAR02-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BCMA-BB-CAR02-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLL1		11328	13285	CD8SP-CLL1-24C1-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CLL1-24C1-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLL1		11329	13286	CD8SP-CLL1-24C8-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CLL1-24C8-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Mesothelin		11330	13287	CD8SP-MSLN-7D9-v3-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-MSLN-7D9-v3-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Mesothelin		11331	13288	CD8SP-MSLN-hu22A10-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-MSLN-hu22A10-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19		11332	13289	CD8SP-hu-Bu13-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-hu-Bu13-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BST1/CD157		11333	13290	CD8SP-hu-BST1-A1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-hu-BST1-A1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BST1/CD157		11334	13291	CD8SP-hu-BST1-A2-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-hu-BST1-A2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BST1/CD157		11335	13292	CD8SP-hu-BST1-A3-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-hu-BST1-A3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

【０３０２】
【表１５】

表７Ｅ－ＳＩＲ１０タイプ骨格構造の異なる抗原を標的とするＳＩＲ

標的	クローンID	配列番号 DNA	配列番号 PRT	名前

CD19	082815-G07, 010616-Y05	1620	3855	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-FMC63-vL-Gly-Ser-Linker-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	091216-K03	1621	3856	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-huFMC63-11-vL-Gly-Ser-Linker-huFMC63-11-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	082815-E05, 010616-W07	1622	3857	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD19Bu12-vL-Gly-Ser-Linker-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	082815-F06, 031616-A05	1623	3858	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-2-CD19MM-vL-Gly-Ser-Linker-CD19MM-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19		1624	3859	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD19-4G7-vL-Gly-Ser-Linker-CD19-4G7-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
HIV1-env		1625	3860	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-HIV1-N6-vL-Gly-Ser-Linker-HIV1-N6-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
ALK	042916-C05	1626	3861	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Alk-48-vL-Gly-Ser-Linker-Alk-49-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
ALK	042916-D02	1627	3862	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Alk-58-vL-Gly-Ser-Linker-Alk-58-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Amyloid	102116-G03	1628	3863	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Amyloid-158-vL-Gly-Ser-Linker-Amyloid-158-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Biotin		1629	3864	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-dc-Avidin-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD45		1630	3865	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-BC8-CD45-vL-Gly-Ser-Linker-BC8-CD45-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		1631	3866	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-BCMA-J6M0-vL-Gly-Ser-Linker-BCMA-J6M0-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		1632	3867	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-BCMA-huC12A3-L3H3-vL-Gly-Ser-Linker-BCMA-huC12A3-L3H3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA	102116-C06	1633	3868	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-BCMA-ET-40-vL-Gly-Ser-Linker-BCMA-ET-40-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA	102116-D01	1634	3869	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-BCMA-ET-54-vL-Gly-Ser-Linker-BCMA-ET-54-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CCR4		1635	3870	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CCR4-humAb1567-vL-Gly-Ser-Linker-CCR4-humAb1567-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

HIV1-env		1636	3871	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD4-ECD-Gly-Ser-Linker-DC-SIGN-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD5	03161 6-B04	1637	3872	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD5-9-vL-Gly-Ser-Linker-CD5-9-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD5	03161 6-A02	1638	3873	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD5-18-vL-Gly-Ser-Linker-CD5-18-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Ig Fc		1639	3874	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD16A-v158-v2-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Ig Fc		1640	3875	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD16A-V158-v1-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20		1641	3876	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD20-2F2-vL-Gly-Ser-Linker-CD20-2F2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20	09011 6-B02	1642	3877	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD20-GA101-vL-Gly-Ser-Linker-CD20-GA101-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD22	09121 6-A03	1643	3878	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD22-h10F4v2-vL-Gly-Ser-Linker-CD22-h10F4v2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD22	04281 6-H07	1644	3879	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD22-H22Rhov2ACDRKA-vL-Gly-Ser-Linker-CD22-H22Rhov2ACDRKA-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD22	09221 6-C04	1645	3880	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD22-m971-vL-Gly-Ser-Linker-CD22-m971-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD30	09131 6-D03	1646	3881	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD30-5F11-vL-Gly-Ser-Linker-CD30-5F11-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD30		1647	3882	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD30-Ac10-vL-Gly-Ser-Linker-CD30-Ac10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD32		1648	3883	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD32-Med9-vL-Gly-Ser-Linker-CD32-Med9-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD33	09011 6-F02	1649	3884	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD33-AF5-vL-Gly-Ser-Linker-CD33-AF5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD33	09011 6-C02	1650	3885	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD33-huMyc9-vL-Gly-Ser-Linker-CD33-huMyc9-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD34	05101 6-B05	1651	3886	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD34-hu4C7-vL-Gly-Ser-Linker-CD34-hu4C7-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD44v6	02161 6-I03	1652	3887	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD44v6-Biwa8-vL-Gly-Ser-Linker-CD44v6-Biwa8-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD70	03021 6-B02	1653	3888	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD70-h1F6-vL-Gly-Ser-Linker-CD70-h1F6-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

CD79b	090116-G02	1654	3889	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD79b-2F2-vL-Gly-Ser-Linker-CD79b-2F2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123	090116-I01	1655	3890	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD123-CSL362-vL-Gly-Ser-Linker-CD123-CSL362-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD138	090116-H02	1656	3891	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD138-vL-Gly-Ser-Linker-CD138-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD179b		1657	3892	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD179b-vL-Gly-Ser-Linker-CD179b-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD276	042816-C03	1658	3893	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD276-17-vL-Gly-Ser-Linker-CD276-17-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD324		1659	3894	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD324-SC10-6-vL-Gly-Ser-Linker-CD324-SC10-6-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD324		1660	3895	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD324-hSC10-17-vL-Gly-Ser-Linker-CD324-hSC10-17-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CDH6		1661	3896	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CDH6-NOV710-vL-Gly-Ser-Linker-CDH6-NOV710-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CDH6		1662	3897	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CDH6-NOV712-vL-Gly-Ser-Linker-CDH6-NOV712-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CDH17		1663	3898	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CDH17-PTA001A4-vL-Gly-Ser-Linker-CDH17-PTA001A4-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CDH19		1664	3899	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CDH19-16A4-vL-Gly-Ser-Linker-CDH19-16A4-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
EGFR		1665	3900	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Cetuximab-vL-Gly-Ser-Linker-Cetuximab-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLEC5A	042816-E05	1666	3901	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CLEC5A-8H8F5-vL-Gly-Ser-Linker-CLEC5A-8H8F5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLEC5A	042816-G04	1667	3902	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CLEC5A-3E12A2-vL-Gly-Ser-Linker-CLEC5A-3E12A2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GR/LHR	091616-U01	1668	3903	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CGHb-Gly-Ser-Linker-CGHa-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLL1	092216-G01	1669	3904	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CLL1-M26-vL-Gly-Ser-Linker-CLL1-M26-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLL1	092216-H05	1670	3905	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CLL1-M32-vL-Gly-Ser-Linker-CLL1-M32-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

CMVpp65		1671	3906	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CMVpp65-F5-vL-Gly-Ser-Linker-CMVpp65-F5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CS1		1672	3907	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CS1-huLuc63-vL-Gly-Ser-Linker-CS1-huLuc63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CS1	091216-L03	1673	3908	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CS1-HuLuc64-vL-Gly-Ser-Linker-CS1-HuLuc64-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CS1	090116-L01	1674	3909	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CS1-huLuc90-vL-Gly-Ser-Linker-CS1-huLuc90-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CSF2RA	051016-A08	1675	3910	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CSF2RA-Ab6-vL-Gly-Ser-Linker-CSF2RA-Ab6-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CSF2RA	050216-B02	1676	3911	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CSF2RA-Ab1-vL-Gly-Ser-Linker-CSF2RA-Ab1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CXCR4 and CD123		1677	3912	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CXCR4-1-vHH-Gly-Ser-Linker-CD123-1-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CXCR4 and CD123		1678	3913	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CXCR4-2-VHH-Gly-Ser-Linker-CD123-2-VHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
DLL3		1679	3914	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-DLL3-hSC16-13-vL-Gly-Ser-Linker-DLL3-hSC16-13-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
DLL3		1680	3915	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-DLL3-hSC16-56-vL-Gly-Ser-Linker-DLL3-hSC16-56-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
EBNA3c		1681	3916	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-EBNA3c-315-vL-Gly-Ser-Linker-EBNA3c-315-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
EBV-gp350		1682	3917	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-EBV-gp350-vL-Gly-Ser-Linker-EBV-gp350-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
EGFR		1683	3918	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-EGFR1-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
EGFR	040716-C05	1684	3919	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-EGFR1-vHH-Gly-Ser-Linker-CEA1-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
EGFR	040716-D06	1685	3920	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-EGFR33-vHH-Gly-Ser-Linker-CEA5-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
EGFRvIII	092216-I06	1686	3921	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-EGFRvIII-139-vL-Gly-Ser-Linker-EGFRvIII-139-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
EGFRvIII	092216-J01	1687	3922	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-EGFRvIII-2173-vH-Gly-Ser-Linker-

				EGFRvIII-2173-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
EpCam1		1688	3923	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Epcam1-MM1-vL-Gly-Ser-Linker-Epcam1-MM1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
EpCam1		1689	3924	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Epcam1-D5K5-vL-Gly-Ser-Linker-Epcam1-D5K5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
FLT3		1690	3925	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-FLT3-NC7-vL-Gly-Ser-Linker-FLT3-NC7-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
FITC	042816-B02	1691	3926	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-FITC-vL-Gly-Ser-Linker-FITC-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Influenza A HA	102116-B04	1692	3927	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-FLU-MEDI-8852-vL-Gly-Ser-Linker-FLU-MEDI-8852-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
FR1 (Folate Receptor a)		1693	3928	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-FR1-huMov19-vL-Gly-Ser-Linker-FR1-huMov19-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
FSHR	091516-L06	1694	3929	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-FSHb-Gly-Ser-Linker-CGHa-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GD2		1695	3930	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-GD2-hu14-18-vL-Gly-Ser-Linker-GD2-hu14-18-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GD2		1696	3931	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-GD2-hu3F8-vL-Gly-Ser-Linker-GD2-hu3F8-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GD3	042816-A04	1697	3932	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-GD3-KM-641-vL-Gly-Ser-Linker-GD3-KM-641-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GFRa4		1698	3933	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-GFRAlpha4-P4-6-vL-Gly-Ser-Linker-GFRAlpha4-P4-6-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GFRa4		1699	3934	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-GFRa4-P4-10-vL-Gly-Ser-Linker-GFRa4-P4-10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
FUCOSYL-GM1		1700	3935	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-GM1-5B2-vL-Gly-Ser-Linker-GM1-5B2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
FUCOSYL-GM1		1701	3936	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-GM1-7E5-vL-Gly-Ser-Linker-GM1-7E5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GPRC5D	102116-E03	1702	3937	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-GPRC5D-ET150-5-vL-Gly-Ser-Linker-GPRC5D-ET150-5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GPRC5D	102116-F07	1703	3938	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-GPRC5D-ET150-18-vL-Gly-Ser-Linker-GPRC5D-ET150-18-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

gp100	02161 6-F03	1704	3939	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-gp100-vL-Gly-Ser-Linker-gp100-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
gp100		1705	3940	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-gp100-G2D12-vL-Gly-Ser-Linker-gp100-G2D12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GPC3		1706	3941	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-GPC3-4E5-vL-Gly-Ser-Linker-GPC3-4E5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
gpNMB		1707	3942	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-gpNMB-115-vL-Gly-Ser-Linker-gpNMB-115-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GRP78		1708	3943	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-GRP78-GC18-vL-Gly-Ser-Linker-GRP78-GC18-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Her2		1709	3944	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Her2-5F7-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Her2		1710	3945	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-IgHSP-Her2-Affi-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Her2		1711	3946	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Her2-1-Darpin-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Her2		1712	3947	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-IgHSP-Her2-2-Darpin-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Her2	04071 6-E02	1713	3948	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Her2-5F7-vHH-Gly-Ser-Linker-Her2-47D5-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Her2	04281 6-I05	1714	3949	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Her2-Hu4D5-vL-Gly-Ser-Linker-Her2-Hu4D5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Her3		1715	3950	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Her3-17B05So-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Her3		1716	3951	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Her3-Affi-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Her2 and Her3	04071 6-B03	1717	3952	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Her3-17B05So-vHH-Gly-Ser-Linker-Her2-2D3-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
HIV1-gag	02161 6-U03	1718	3953	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-HIV1-E5-vL-Gly-Ser-Linker-HIV1-E5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
HIV1-env		1719	3954	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-HIV1-3BNC117-vL-Gly-Ser-Linker-HIV1-3BNC117-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
HIV1-env		1720	3955	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-HIV1-PGT-128-vL-Gly-Ser-Linker-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
HIV1-env		1721	3956	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-HIV1-VR-C01-vL-Gly-Ser-Linker-HIV1-VR-C01-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
HIV1-env		1722	3957	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-HIV1-X5-vL-Gly-Ser-Linker-HIV1-X5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

HMW-MAA	051016-C02	1723	3958	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-HMW-MAA-hIND-vL-Gly-Ser-Linker-HMW-MAA-hIND-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
HTLV1-TAX		1724	3959	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-HTLV-TAX-T3F2-vL-Gly-Ser-Linker-TAX-T3F2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
HTLV1-TAX	021716-D07	1725	3960	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-HTLV-TAX-T3E3-vL-Gly-Ser-Linker-TAX-T3E3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
IL11Ra	042816-D05	1726	3961	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-IL11Ra-8E2-Ts107-vL-Gly-Ser-Linker-IL11Ra-8E2-Ts107-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
IL6Ra		1727	3962	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-IgHSP-IL6R-304-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
IL13Ra2	042916-B04	1728	3963	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-IL13Ra2-hu107-vL-Gly-Ser-Linker-IL13Ra2-hu107vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
IL13Ra2	042816-F01	1729	3964	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-IL13Ra2-Hu108-vL-Gly-Ser-Linker-IL13Ra2-Hu108-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
KSHV-K8.1	100615-G08	1730	3965	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-KSHV-4C3-vL-Gly-Ser-Linker-4C3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
LAMP1		1731	3966	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-LAMP1-humab1-2-vL-Gly-Ser-Linker-LAMP1-humab1-2vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
LAMP1	050216-F05	1732	3967	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-LAMP1-Mb4-vL-Gly-Ser-Linker-LAMP1-Mb4-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
LewisY		1733	3968	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-LewisY-huS193-vL-Gly-Ser-Linker-LewisY-huS193-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
L1CAM		1734	3969	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-L1CAM-9-3-HU3-vL-Gly-Ser-Linker-L1CAM-9-3-HU3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
LHR	091616-R03	1735	3970	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-LHb-Gly-Ser-Linker-CGHa-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Lym1	090116-J01	1736	3971	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Lym1-vL-Gly-Ser-Linker-Lym1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Lym2	090116-K02	1737	3972	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Lym2-vL-Gly-Ser-Linker-Lym2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD79b		1738	3973	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-huMA79bv28-vL-Gly-Ser-Linker-huMA79bv28-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

MART1/MHC	021216-N03	1739	3974	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-MART1-CAG10-vL-Gly-Ser-Linker-MART1-CAG10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MART1/MHC	021616-O06	1740	3975	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-MART1-CLA12-vL-Gly-Ser-Linker-MART1-CLA12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Mesothelin	091216-G03	1741	3976	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Mesothelin-m912-vL-Gly-Ser-Linker-m912-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
cMet		1742	3977	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-cMet-171-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
cMet and Her3	040716-F04	1743	3978	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-cMET-171-vHH-Gly-Ser-Linker-Her3-21F06-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL	092216-B03	1744	3979	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-MPL-175-vL-Gly-Ser-Linker-175-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL	092816-B01	1745	3980	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-MPL-161-vL-Gly-Ser-Linker-161-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL	040716-A07	1746	3981	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-2-MPL-111-vL-Gly-Ser-Linker-MPL-111-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL	091316-A01	1747	3982	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-MPL-178-vL-Gly-Ser-Linker-178-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL		1748	3983	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-MPL-AB317-vL-Gly-Ser-Linker-AB317-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL		1749	3984	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-MPL-12E10-vL-Gly-Ser-Linker-12E10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL		1750	3985	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-MPL-huVB22Bw5-vL-Gly-Ser-Linker-huVB22Bw5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Muc1	021616-B05	1751	3986	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Muc1-D6-M3B8-vL-Gly-Ser-Linker-Muc1-D6-M3B8-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Muc1	021616-T03	1752	3987	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-MUC1-D6-M3A1-vL-Gly-Ser-Linker-MUC1-D6-M3A1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-P2A-PAC
Muc16		1753	3988	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Muc16-4H11-vL-Gly-Ser-Linker-Muc16-4H11-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
EGFR		1754	3989	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Nimotuzumab-vL-Gly-Ser-Linker-Nimotuzumab-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
NKG2D Ligand	042916-A06	1755	3990	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-NKG2D-(GGGGS-GGGGD)-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

NKG2D		1756	3991	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-NKG2D-MS-vL-Gly-Ser-Linker-NKG2D-MS-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
NYBR1		1757	3992	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-NYBR1-vL-Gly-Ser-Linker-NYBR1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
NY-ESO/MHC	02161 6-V01	1758	3993	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-NYESO-T1-vL-Gly-Ser-Linker-NYESO-T1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
NY-ESO/MHC		1759	3994	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-NYESO-T1-vL-Gly-Ser-Linker-NYESO-T2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PD1 ligand (e.g., PDL1)		1760	3995	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-PD1-ECD-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PDL1	10051 6-M03	1761	3996	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-PDL1-Atezoli-vL-Gly-Ser-Linker-PDL1-Atezoli-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PDL1	10051 6-N03	1762	3997	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-PDL1-SP142-vL-Gly-Ser-Linker-PDL1-SP142-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PDL1	10051 6-L03	1763	3998	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-PDL1-10A5-vL-Gly-Ser-Linker-PDL1-10A5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PSCA	02161 6-M05	1764	3999	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-PSCA-Hal4-121-vL-Gly-Ser-Linker-PSCA-Hal4-121-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PSCA	02161 6-S03	1765	4000	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-PSCA-Hal4-117-vL-Gly-Ser-Linker-PSCA-Hal4-117-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PR1/MHC	09121 6-B03	1766	4001	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-PR1-vL-Gly-Ser-Linker-PR1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PSMA	09121 6-E03	1767	4002	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-PSMA-006-vL-Gly-Ser-Linker-PSMA-006-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PSMA		1768	4003	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-PSMA-J591-vL-Gly-Ser-Linker-PSMA-J591-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PTK7		1769	4004	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-PTK7-hSC6-23-vL-Gly-Ser-Linker-PTK7-hSC6-23-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PTK7		1770	4005	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-PTK7-SC6-10-2-vL-Gly-Ser-Linker-PTK7-SC6-10-2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
ROR1	09221 6-E08	1771	4006	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-ROR1-4A5-vL-Gly-Ser-Linker-ROR1-4A5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

ROR1	092216-F05	1772	4007	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-ROR1-4C10-vL-Gly-Ser-Linker-ROR1-4C10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Mesothelin		1773	4008	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-SD1-vHH-Gly-Ser-Linker-SD2-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
SLea		1774	4009	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-SLea-7E3-vL-Gly-Ser-Linker-SLea-7E3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
SLea		1775	4010	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-SLea-5B1-vL-Gly-Ser-Linker-SLea-5B1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
SSEA4	091516-I06	1776	4011	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-SSEA4-vL-Gly-Ser-Linker-SSEA4-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Tyrosinase/MHC		1777	4012	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TA2-vL-Gly-Ser-Linker-TA2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TCRB1	030816-D04	1778	4013	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TCRB1-CP01-E09-vL-Gly-Ser-Linker-TCRB1-CP01-E09-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TCRB1	030816-B07	1779	4014	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TCRB1-Jovi1-vL-Gly-Ser-Linker-TCRB1-Jovi1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TCRB2		1780	4015	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TCRB2-CP01-D05-vL-Gly-Ser-Linker-TCRB2-CP01-D05-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TCRB2	030816-C05	1781	4016	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TCRB2-CP01-E05-vL-Gly-Ser-Linker-TCRB2-CP01-E05-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TCRgd		1782	4017	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TCRgd-G5-4-vL-Gly-Ser-Linker-TCRgd-G5-4-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
hTERT/MHC	021616-K01	1783	4018	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TERT-4A9-T540-vL-Gly-Ser-Linker-TERT-4A9-T540-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
hTERT/MHC	021216-L07	1784	4019	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TERT-3G3-T865-vL-Gly-Ser-Linker-TERT-3G3-T865-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TGFBR2		1785	4020	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TGFBR2-Ab1-vL-Gly-Ser-Linker-TGFBR2-Ab1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TIM1		1786	4021	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TIM1-HVCR1-270-2-vL-Gly-Ser-Linker-TIM1-HVCR1-270-2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TIM1		1787	4022	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TIM1-HVCR1-ARD5-vL-Gly-Ser-Linker-TIM1-HVCR1-ARD5vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

TnAg	05021 6-A04	1788	4023	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TnAg-vL-Gly-Ser-Linker-TnAg-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Tn-Muc1	09281 6-C01	1789	4024	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TnMuc1-hu5E5-RHA8-RKA-2-vL-Gly-Ser-Linker-TnMuc1-hu5E5-RHA8-RKA-2vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL	09281 6-F01	1790	4025	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-hTPO-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TROP2		1791	4026	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TROP2-ARA47-HV3KV3-vL-Gly-Ser-Linker-TROP2-ARA47-HV3KV3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TROP2		1792	4027	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TROP2-h7E6-SVG-vL-Gly-Ser-Linker-TROP2-h7E6-SVG-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TSHR	09151 6-O06	1793	4028	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TSHb-Gly-Ser-Linker-CGHa-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TSHR		1794	4029	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TSHR-K1-70-vL-Gly-Ser-Linker-TSHR-K1-70-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TSHR	04291 6-E03	1795	4030	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TSHR-KB1-vL-Gly-Ser-Linker-TSHR-KB1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TSHR		1796	4031	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TSHR-5C9-vL-Gly-Ser-Linker-TSHR-5C9-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TSLPR	09121 6-C03	1797	4032	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TSLPR-vL-Gly-Ser-Linker-TSLPR-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Tyrosinase/MHC	02171 6-F03	1798	4033	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Tyros-B2-vL-Gly-Ser-Linker-Tyros-B2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Tyrosinase/MHC	02161 6-R07	1799	4034	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Tyros-MC1-vL-Gly-Ser-Linker-Tyros-MC1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Tyrosinase/MHC		1800	4035	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Tyrosinase-B2-vL-Gly-Ser-Linker-Tyrosinase-B2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
VEGFR3		1801	4036	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-VEGFR3-Ab1-vL-Gly-Ser-Linker-VEGFR3-Ab1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
WT1/MHC		1802	4037	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-WT1-Ab1-vL-Gly-Ser-Linker-WT1-Ab1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
WT1/MHC	09121 6-D03	1803	4038	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-WT1-Ab5-vL-Gly-Ser-Linker-WT1-Ab5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
WT1/MHC	09121 6-I03	1804	4039	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-MYC3-WT1-Ab13-vL-Gly-Ser-Linker-WT1-Ab13-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

WT1/MHC	091216-J03	1805	4040	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-MYC3-WT1-Ab15-vL-Gly-Ser-Linker-WT1-Ab15-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123		1806	4041	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD123-1172-vL-Gly-Ser-Linker-CD123-1172-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CDH19		1807	4042	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CDH19-4B10-vL-Gly-Ser-Linker-CDH19-4B10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Folate Receptor beta		1808	4043	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-FRbeta-m923-vL-Gly-Ser-Linker-FRbeta-m923-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
LHR		1809	4044	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-LHR-8B7-vL-Gly-Ser-Linker-LHR-8B7-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
LHR		1810	4045	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-LHR-5F4-21-vL-Gly-Ser-Linker-LHR-5F4-21-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
B7H4		1811	4046	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-B7H4-hu22C10-vL-Gly-Ser-Linker-B7H4-hu22C10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
B7H4		1812	4047	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-B7H4-hu1D11-vL-Gly-Ser-Linker-B7H4-hu1D11-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
IgE		1813	4048	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-IgE-omalizumab-vL-Gly-Ser-Linker-IgE-omalizumab-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD23	121416-E04	1814	4049	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD23-p5E8-vL-Gly-Ser-Linker-CD23-p5E8-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GCC	121516-F01	1815	4050	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-GCC-5F9-vL-Gly-Ser-Linker-GCC-5F9-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GCC	121416-F01	1816	4051	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-GCC-Ab229-vL-Gly-Ser-Linker-GCC-Ab229-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD200R		11454	13411	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD200R-huDx182-vL-Gly-Ser-Linker-CD200R-huDx182-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
AFP/MHC I	012617-M05	11455	13412	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-AFP-61-vL-Gly-Ser-Linker-AFP-61-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
AFP/MHC I	012617-N02	11456	13413	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-AFP-76-vL-Gly-Ser-Linker-AFP-76-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
AFP/MHC I	021317-E02	11457	13414	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-AFP-79-vL-Gly-Ser-Linker-AFP-79-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA	031517-U01	11458	13415	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-BCMA-ET-03-vL-Gly-Ser-Linker-BCMA-ET-03-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

BCMA	03151 7-S02	11459	13416	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-BCMA-huC11.D5.3L1H3-vL-Gly-Ser-Linker-BCMA-huC11.D5.3L1H3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA	03151 7-T06	11460	13417	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-BCMA-huC13-F12-vL-Gly-Ser-Linker-BCMA-huC13-F12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123	01251 7-C12	11461	13418	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD123-DART-1-vL-Gly-Ser-Linker-CD123-DART-1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123	01251 7-G12	11462	13419	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD123-DART-2-vL-Gly-Ser-Linker-CD123-DART-2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123		11463	13420	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD123-13RB18-vL-Gly-Ser-Linker-CD123-13RB18-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123		11464	13421	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD123-hu3E3-vL-Gly-Ser-Linker-CD123-hu3E3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123	01251 7-F12	11465	13422	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD123-9F6-vL-Gly-Ser-Linker-CD123-9F6-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123		11466	13423	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD123-I3RB2-vL-Gly-Ser-Linker-CD123-I3RB2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123	01251 7-H12	11467	13424	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD123-1176-vL-Gly-Ser-Linker-CD123-1176-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123	01251 7-J12	11468	13425	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD123-8B11-vL-Gly-Ser-Linker-CD123-8B11-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123	01251 7-K12	11469	13426	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD123-2B8-vL-Gly-Ser-Linker-CD123-2B8-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123	01251 7-L12	11470	13427	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD123-9D7-vL-Gly-Ser-Linker-CD123-9D7-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123	01251 7-M12	11471	13428	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD123-3B10-vL-Gly-Ser-Linker-CD123-3B10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	01041 7-H05	11472	13429	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD19-MEDI-3649-vL-Gly-Ser-Linker-CD19-MEDI-3649-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	03151 7-P03	11473	13430	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD19-Medrex-24D1-vL-Gly-Ser-Linker-CD19-Medrex-24D1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	01241 7-H04	11474	13431	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD19-MOR0028-vL-Gly-Ser-Linker-CD19-MOR0028-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	01241 7-I04	11475	13432	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD19-HD37-H2L1-vL-Gly-Ser-Linker-CD19-HD37-H2L1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

CD19	02D81 7-U02	11476	13433	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD19-huBly3-vL-Gly-Ser-Linker-CD19-huBly3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	01261 7-O05	11477	13434	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD19-huSJ25C1-vL-Gly-Ser-Linker-CD19-huSJ25C1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	02281 7-J01, 03151 7-X04	11478	13435	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD19-hB4-vL-Gly-Ser-Linker-CD19-hB4-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	07051 7-H02	11479	13436	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD19-hu-mRO05-vL-Gly-Ser-Linker-CD19-hu-mRO05-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19		11480	13437	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD19-hA19-vL-Gly-Ser-Linker-CD19-hA19-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20		11481	13438	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD20-Leu16-vL-Gly-Ser-Linker-CD20-Leu16-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20		11482	13439	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD20-11B8-vL-Gly-Ser-Linker-CD20-11B8-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20		11483	13440	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD20-2C6-vL-Gly-Ser-Linker-CD20-2C6-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20	01261 7-S04	11484	13441	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD20-2H7-vL-Gly-Ser-Linker-CD20-2H7-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20		11485	13442	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD20-hA20-vL-Gly-Ser-Linker-CD20-hA20-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20	01241 7-J04	11486	13443	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD20-BM-CA-1925-v4-vL-Gly-Ser-Linker-CD20-BM-CA-1925-v4-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20		11487	13444	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD20-Ubli-v4-vL-Gly-Ser-Linker-CD20-Ubli-v4-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20	03151 7-W03	11488	13445	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD20-h1F5-vL-Gly-Ser-Linker-CD20-h1F5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20		11489	13446	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD20-7D8-vL-Gly-Ser-Linker-CD20-7D8-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20	01251 7-Q12	11490	13447	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD20-AME-33-vL-Gly-Ser-Linker-CD20-AME-33-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD33	01251 7-I12	11491	13448	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD33-Boehr2800308-vL-Gly-Ser-Linker-CD33-Boehr2800308-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

CD33	01231 7-A01	11492	13449	CD8SP-V5-{hTCRb-KACIAH}-F-P2A-CD8SP-CD33-Him3-4-vL-Gly-Ser-Linker-CD33-Him3-4-vH-Myc-{hTCRa-CSDVP}-F-F2A-PAC
CD33	02221 7-X03	11493	13450	CD8SP-V5-{hTCRb-KACIAH}-F-P2A-CD8SP-CD33-SGNh2H12-vL-Gly-Ser-Linker-CD33-SGNh2H12-vH-Myc-{hTCRa-CSDVP}-F-F2A-PAC
CD33	01231 7-C02	11494	13451	CD8SP-V5-{hTCRb-KACIAH}-F-P2A-CD8SP-CD33-15G15-33-vL-Gly-Ser-Linker-CD33-15G15-33-vH-Myc-{hTCRa-CSDVP}-F-F2A-PAC
CD33	03031 7-T04	11495	13452	CD8SP-V5-{hTCRb-KACIAH}-F-P2A-CD8SP-CD33-33H4-vL-Gly-Ser-Linker-CD33-33H4-vH-Myc-{hTCRa-CSDVP}-F-F2A-PAC
CD33		11496	13453	CD8SP-V5-{hTCRb-KACIAH}-F-P2A-CD8SP-CD33-33H4-2-vL-Gly-Ser-Linker-CD33-33H4-2-vH-Myc-{hTCRa-CSDVP}-F-F2A-PAC
CD33		11497	13454	CD8SP-V5-{hTCRb-KACIAH}-F-P2A-CD8SP-CD33-9C3-2-vL-Gly-Ser-Linker-CD33-9C3-2-vH-Myc-{hTCRa-CSDVP}-F-F2A-PAC
CD99	03151 7-R05	11498	13455	CD8SP-V5-{hTCRb-KACIAH}-F-P2A-CD8SP-CD99-hu12E7-vL-Gly-Ser-Linker-CD99-hu12E7-vH-Myc-{hTCRa-CSDVP}-F-F2A-PAC
CLL1	01231 7-F02	11499	13456	CD8SP-V5-{hTCRb-KACIAH}-F-P2A-CD8SP-CLL1-21C9-L2H3-vL-Gly-Ser-Linker-CLL1-21C9-L2H3-vH-Myc-{hTCRa-CSDVP}-F-F2A-PAC
CLL1	01231 7-G05	11500	13457	CD8SP-V5-{hTCRb-KACIAH}-F-P2A-CD8SP-CLL1-6E7L4Hle-vL-Gly-Ser-Linker-CLL1-6E7L4Hle-vH-Myc-{hTCRa-CSDVP}-F-F2A-PAC
CLL1	01231 7-H02	11501	13458	CD8SP-V5-{hTCRb-KACIAH}-F-P2A-CD8SP-CLL1-hu1075-v1-vL-Gly-Ser-Linker-CLL1-hu1075-v1-vH-Myc-{hTCRa-CSDVP}-F-F2A-PAC
CLL1	01231 6-I03	11502	13459	CD8SP-V5-{hTCRb-KACIAH}-F-P2A-CD8SP-CLL1-hu1075-v2-vL-Gly-Ser-Linker-CLL1-hu1075-v2-vH-Myc-{hTCRa-CSDVP}-F-F2A-PAC
CS1	01251 7-A12	11503	13460	CD8SP-V5-{hTCRb-KACIAH}-F-P2A-CD8SP-CS1-PDL241-vL-Gly-Ser-Linker-CS1-PDL241-vH-Myc-{hTCRa-CSDVP}-F-F2A-PAC
CS1	01251 7-B12	11504	13461	CD8SP-V5-{hTCRb-KACIAH}-F-P2A-CD8SP-CS1-Hu27A-vL-Gly-Ser-Linker-CS1-Hu27A-vH-Myc-{hTCRa-CSDVP}-F-F2A-PAC
CS1	01251 7-D12	11505	13462	CD8SP-V5-{hTCRb-KACIAH}-F-P2A-CD8SP-CS1-ScHu34C3-vL-Gly-Ser-Linker-CS1-ScHu34C3-vH-Myc-{hTCRa-CSDVP}-F-F2A-PAC
CS1	01251 7-N12	11506	13463	CD8SP-V5-{hTCRb-KACIAH}-F-P2A-CD8SP-CS1-Hu31-D2-vL-Gly-Ser-Linker-CS1-Hu31-D2-vH-Myc-{hTCRa-CSDVP}-F-F2A-PAC
CS1	01251 7-O12	11507	13464	CD8SP-V5-{hTCRb-KACIAH}-F-P2A-CD8SP-CS1-Luc34-vL-Gly-Ser-Linker-CS1-Luc34-vH-Myc-{hTCRa-CSDVP}-F-F2A-PAC

CS1	012517-P12	11508	13465	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CS1-LucX2-vL-Gly-Ser-Linker-CS1-LucX2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
FITC	021517-K03	11509	13466	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-FITC-4M-53-vL-DDAKK-linker-FITC-4M-53-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
FITC	012317-L03	11510	13467	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-FITC-E2-vH-Gly-Ser-Linker-FITC-E2-vL-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GPRC5D	021517-I01	11511	13468	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-GPRC5D-ET150-1-vL-Gly-Ser-Linker-GPRC5D-ET150-1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GPRC5D	031517-Q04	11512	13469	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-GPRC5D-ET150-2-vL-Gly-Ser-Linker-GPRC5D-ET150-2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
HLA-A2	021517-H04	11513	13470	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-HLA-A2-3PB2-vL-Gly-Ser-Linker-HLA-A2-3PB2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
HPV16-E7/MHC I	012617-Q05	11514	13471	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-HPV16-7-8-vL-Gly-Ser-Linker-HPV16-7-8-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
HPV16-E7/MHC I	012617-R05	11515	13472	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-HPV16-2-vL-Gly-Ser-Linker-HPV16-2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Tissue Factor 1 (TF1)	021317-F07	11516	13473	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TF1-98-vL-Gly-Ser-Linker-TF1-98-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Tn-Mucl	041917-I03	11517	13474	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Tn-Mucl-5E5-vH-Gly-Ser-Linker-Tn-Mucl-5E5-vL-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD22	041917-J02	11518	13475	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD22-5-vH-Gly-Ser-Linker-CD22-5-vL-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD22	062717-O02	11519	13476	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD22-10-vH-Gly-Ser-Linker-CD22-10-vL-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD22	041917-L04	11520	13477	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD22-31-vH-Gly-Ser-Linker-CD22-31-vL-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD22	062717-P06	11521	13478	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD22-53-vH-Gly-Ser-Linker-CD22-53-vL-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD22	062717-Q04	11522	13479	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD22-65-vH-Gly-Ser-Linker-CD22-65-vL-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Igk-Light Chain	071417-W08	11523	13480	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Kappa-LC1-vL-Gly-Ser-Linker-Kappa-LC1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PTK7	071417-Z03	11524	13481	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-PTK7-7C8-vL-Gly-Ser-Linker-PTK7-7C8-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

PTK7	07121 7-C03	11525	13482	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-PTK7-12C6a-vL-Gly-Ser-Linker-PTK7-12C6a-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	08101 7-H01	11526	13483	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-hCD19-EUK5-13-vL-Gly-Ser-Linker-hCD19-EUK5-13-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Ras/MHC I	09281 7-K09	11527	13484	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Ras-Ab2-vL-Gly-Ser-Linker-Ras-Ab2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Ras/MHC I	09261 7-M09	11528	13485	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Ras-Ab4-vL-Gly-Ser-Linker-Ras-Ab4-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLD18A2	08231 7-G04	11529	13486	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CLD18A2-43A11-vL-Gly-Ser-Linker-CLD18A2-43A11-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLD18A2	08231 7-F08	11530	13487	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CLD18A2-175D10-vL-Gly-Ser-Linker-CLD18A2-175D10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD43	09011 7-A04	11531	13488	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD43-huJL-1-257-10-vL-Gly-Ser-Linker-CD43-huJL-1-257-10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD69L		11532	13489	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD69L-DREG200-vL-Gly-Ser-Linker-CD69L-DREG200-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
NY-ESO	09281 7-L09, 07271 7-H02	11533	13490	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-NYESO-35-15-vL-Gly-Ser-Linker-NYESO-35-15-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
P-glycoprotein		11534	13491	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Pgp-9F11-vL-Gly-Ser-Linker-Pgp-9F11-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Streptag		11535	13492	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Streptag-vL-Gly-Ser-Linker-Streptag-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL/TPO-R		11536	13493	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-MPL-hu-161-2-vL-Gly-Ser-Linker-MPL-hu-161-2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
P-glycoprotein		11537	13494	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Pgp-MRK16-vL-Gly-Ser-Linker-Pgp-MRK16-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		11538	13495	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-BCMA-huC12A3-L3H3-vL2-Gly-Ser-Linker-BCMA-huC12A3-L3H3-vH2-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		11539	13496	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-BCMA-huC13-F12-L1H2-vL2-Gly-Ser-Linker-BCMA-huC13-F12-L1H2-vH2-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

CD179a	092517-I01	11540	13497	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD179a-2460-B04-vL-Gly-Ser-Linker-CD179a-2460-B04-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD179a	092517-J02	11541	13498	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD179a-2462-E07-vL-Gly-Ser-Linker-CD179a-2462-E07-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL/TPO-R	092817-G09	11542	13499	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-MPL-hu-175-2-vL-Gly-Ser-Linker-MPL-hu-175-2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL/TPO-R	092517-H02	11543	13500	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-MPL-hu-111-2-vL-Gly-Ser-Linker-MPL-hu-111-2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-P2A-PAC
CD19	092517-F01	11544	13501	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-hu-FMC65-1-vL-Gly-Ser-Linker-hu-FMC65-1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD22	012517-E12	11545	13502	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD22-HA22-vL-Gly-Ser-Linker-CD22-HA22-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
STEAP1	112017-M06	11546	13503	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-STEAP1-hu120-vL-Gly-Ser-Linker-STEAP1-hu120-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Liv1		11547	13504	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-hLiv1-mAb2-vL-Gly-Ser-Linker-hLiv1-mAb2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Nectin-4		11548	13505	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-hu-Nectin4-mAb1-vL-Gly-Ser-Linker-hu-Nectin4-mAb1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Cripto	110617-C02	11549	13506	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-hu-Cripto-L1H2-vL-Gly-Ser-Linker-hu-Cripto-L1H2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
gpA33	110617-B02	11550	13507	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-hu-gpA33-vL-Gly-Ser-Linker-hu-gpA33-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
ROR1	110817-I02	11551	13508	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-ROR1-DART4-vL-Gly-Ser-Linker-ROR1-DART4-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
FLT3		11552	13509	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-FLT3-8B5-vL-Gly-Ser-Linker-FLT3-8B5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
FLT3		11553	13510	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-FLT3-10E3-vL-Gly-Ser-Linker-FLT3-10E3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		11554	13511	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-BCMA-AJ-vL-Gly-Ser-Linker-BCMA-AJ-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		11555	13512	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-BCMA-FS-vL-Gly-Ser-Linker-BCMA-FS-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

BCMA		11556	13513	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-BCMA-NM-vL-Gly-Ser-Linker-BCMA-NM-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-P2A-PAC
BCMA		11557	13514	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-BCMA-PC-vL-Gly-Ser-Linker-BCMA-PC-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-P2A-PAC
BCMA		11558	13515	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-BCMA-PP-vL-Gly-Ser-Linker-BCMA-PP-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-P2A-PAC
BCMA		11559	13516	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-BCMA-RD-vL-Gly-Ser-Linker-BCMA-RD-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-P2A-PAC
BCMA		11560	13517	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-BCMA-TS-vL-Gly-Ser-Linker-BCMA-TS-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-P2A-PAC
BCMA		11561	13518	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-BCMA-BB-CAR02-vL-Gly-Ser-Linker-BCMA-BB-CAR02-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-P2A-PAC
CLL1		11562	13519	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CLL1-24C1-vL-Gly-Ser-Linker-CLL1-24C1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-P2A-PAC
CLL1		11563	13520	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CLL1-24C8-vL-Gly-Ser-Linker-CLL1-24C8-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-P2A-PAC
Mesothelin		11564	13521	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-MSLN-7D9-v3-vL-Gly-Ser-Linker-MSLN-7D9-v3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-P2A-PAC
Mesothelin		11565	13522	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-MSLN-hu22A10-vL-Gly-Ser-Linker-MSLN-hu22A10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-P2A-PAC
CD19		11566	13523	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-hu-Bu13-vL-Gly-Ser-Linker-hu-Bu13-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-P2A-PAC
BST1/CD157		11567	13524	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-hu-BST1-A1-vL-Gly-Ser-Linker-hu-BST1-A1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-P2A-PAC
BST1/CD157		11568	13525	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-hu-BST1-A2-vL-Gly-Ser-Linker-hu-BST1-A2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-P2A-PAC
BST1/CD157		11569	13526	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-hu-BST1-A3-vL-Gly-Ser-Linker-hu-BST1-A3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-P2A-PAC

【０３０３】
【表１６】

表７Ｆ－ＦＭＣ６３ベースの結合ドメインを有するＣＤ１９を標的とする例示的ＳＩＲ構成体

クローン ID	配列番号 DNA	配列番号 PRT	名前
050515-L05	900	3135	CD8SP-FMC63-vL-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-P2A-PAC
101415-M05	901	3136	IgHSP-FMC63-vH-[hTCRb-C57C-opt]-F-P2A-CD8SP-FMC63-vL-MYC-[hTCRa-T48C-opt]-F-P2A-Pac
100515-E03	902	3137	CD8SP-FMC63-vL-Myc-[hTCRa-T48C-opt1]-F-P2A-FMC63-vH-V5-[hTCRb-C57C-opt1]-F-P2A-PAC

021816-P07	903	3138	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRd-opt]-F-F2A-FMC63-vH-[hTCRg-opt]-F-P2A-PAC
092515-Q03	904	3139	CD8SP-FMC63-vL-MYC-[TCRa-T48C-opt1]-F-P2A-SP-FMC63-vH-MYC-[TCRd-opt]-F-F2A-Pac
021116-E08 & 020416-C03	905	3140	CD8SP-FMC63-vL-[huTCRa-opt2]-F-F2A-FMC63-vH-[hTCRa-opt2]-F-F2A-PAC
012216-P08	906	3141	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRb-opt2-deltaE]-F-P2A-PAC
012216-Q05	907	3142	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRg-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRg-opt]-F-P2A-PAC
012216-R04	908	3143	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRd-opt]-F-F2A-FMC63-vH-Myc-[hTCRd-opt]-F-F2A-PAC
012216-S02	909	3144	CD8SP-FMC63-vL-[preTCRa-Del48]-F-F2A-FMC63-vH-Myc-[preTCRa-Del48]-F-F2A-PAC
010616-S06	910	3145	CD8SP-FMC63-scFv-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-SP-FMC63-scFv-MYC-[TCRa-T48C-opt1]-T2A-Pac
051216-E05	911	3146	CD8SP-FMC63-vL-Gly-Ser-Linker-FMC63-vH-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-PAC
051216-G01	912	3147	CD8SP-FMC63-vL-Gly-Ser-Linker-FMC63-vH-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-PAC
050216-S08 & 050216-T02	913	3148	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-PAC
060816-J02	914	3149	CD8SP-FMC63-vL-Gly-Ser-Linker-FMC63-vH-Myc-[preTCRa-Del48]-F-F2A-PAC
062416-Z07	915	3150	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD3z-F-T2A-PAC
052616-X07	916	3151	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD3-BBz-F-T2A-PAC
061616-A01	917	3152	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-41BBL-F-T2A-PAC
051216-K04	918	3153	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-K13-FLAG-F-T2A-PAC
051716 I09	919	3154	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD3z-GGGS-41BB-F-T2A-PAC
022216-A04	920	3155	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-K13-FLAG-F-T2A-CNB30
060116 E02	921	3156	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CXCR4-1-vHH-LAILR1
080815-F02	922	3157	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC
	923	3158	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC
	924	3159	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-opt2]-F-F2A-PAC

	925	3160	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
091015-Y08	926	3161	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[preTCRa-Del48]-F-F2A-PAC
081714-H13	927	3162	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC
	928	3163	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC
	929	3164	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-opt2]-F-F2A-PAC
102615-C08 & 010616-C01	930	3165	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
063016-B03	931	3166	CD8SP-FMC63-vL-MYC2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
	932	3167	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-KAIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-SDVP]-F-F2A-PAC
	933	3168	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-KA]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-SDVP]-F-F2A-PAC
	934	3169	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-KAIAHG]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-SDVPR]-F-F2A-PAC
	935	3170	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-KAG]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-SDVPR]-F-F2A-PAC
052316-F01	936	3171	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
060816-K08	937	3172	CD8SP-FMC63-vL-Myc2-[hTCRb-R79G-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc4-[hTCRa-S61R-opt]-F-F2A-PAC
053116-G03	938	3173	CD8SP-FMC63-vL-Streptag-[hTCRb-R79G]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc4-[hTCRa-S61R]-F-F2A-PAC
031516-J07	939	3174	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-opt3]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-opt3]-F-F2A-PAC
031516-K04	940	3175	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-opt4]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-opt3]-F-F2A-PAC
	941	3176	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[preTCRa]-F-F2A-PAC
082815-Q08	942	3177	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[preTCRa-Del48]-F-F2A-PAC
	943	3178	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC
	944	3179	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC
020116-W03 & 020416-C03	945	3180	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-opt2]-F-F2A-PAC
	946	3181	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
	947	3182	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[preTCRa]-F-F2A-PAC
	948	3183	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[preTCRa-Del48]-F-F2A-PAC
091015-A06 & 010616-B04	949	3184	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRg-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRd-opt]-F-F2A-PAC

111915-R05	950	3185	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRd-opt]-F-F2A-PAC
100815-B04	951	3186	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC
111915-S05 & 040416-E02	952	3187	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRg-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC
080815-B06	953	3188	CD8SP-FMC63-vL-V5-[mTCRb-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[mTCRa-opt]-F-F2A-PAC
	954	3189	CD8SP-FMC63-vL-[canine-TCRb-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[canine-TCRa-opt]-F-F2A-PAC
053116-E04 & 060116-C01	955	3190	CD8SP-FMC63-vL-G4Sx2-[hTCRa-S61R-opt]-F-F2A-FMC63-vH-G4Sx2-[hTCRb-R79G-opt]-F-P2A-PAC
060116 F04	956	3191	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-K13-FLAG
071316-A06	957	3192	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-41BB-L
052616-E03	958	3193	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD3-BBz
051216-A01	959	3194	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD3z-GGGS-41BB
071316-B06	960	3195	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD3z
	961	3196	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD40L-
	962	3197	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-cFLIP-p22-FLAG
	963	3198	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-FKBP-K13-FLAG
	964	3199	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-FKBPX2-K13-FLAG
	965	3200	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-HTLV2-TAX
	966	3201	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-HTLV2-TAX-RS
	967	3202	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-icasapase9
	968	3203	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-IGHSP2-IL6R-304-VHH-ALB8-VHH
	969	3204	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-IL12F
	970	3205	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-MC159L-FLAG
	971	3206	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD8SP2-PD1-4H1-scFv
	972	3207	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRg-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRd-opt]-F-F2A-CD8SP2-PD1-4H1-scFv

	973	3208	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD8SP2-PD1-5C4-scFv
	974	3209	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-tEGFRviii
	975	3210	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-GMCSF-SP-tEGFR
	976	3211	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-tCD19
	977	3212	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-tBCMA
	978	3213	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD8SP2-PD1-4H1-Alb8-vHH
	979	3214	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Myr-MYD88-CD40-FV'-FV
	980	3215	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD8SP2-Ipilimumab-scFv
	981	3216	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD8SP2-Ipilimumab-Alb8-vHH
	982	3217	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-PD1-ECD-opt-CD8TM-BB
	983	3218	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-PD1-ECD-opt-CD8TM-BBZ
	984	3219	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-PD1-ECD-CD8TM-BBZ
	985	3220	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-CD123-2-vHH-LAILR1-TM-CP
	986	3221	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-CTLA4-ECD-opt-CD8TM-BB
	987	3222	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-CTLA4-ECD-opt-CD8TM-BBZ
060716-H02	988	3223	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-scFv-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
082815-J02 & 010616-X02	989	3224	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-scFv-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC
061416-U04	990	3225	CD8SP-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-FMC63-scFv-vH-Myc-[preTCRa-Del48]-F-F2A-PAC
021816-O05	991	3226	CD8SP-FMC63-vL-Gly-Ser-Linker-FMC63-vH-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC
081415-D06	992	3227	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

	993	3228	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD8SP2-sHVEM
	994	3229	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD8SP2-sHVEM-Alb8-vHH
092515-R04	995	3230	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRg1-opt]-F-P2A-SP-FMC63vH-V5-[hTCRb-S57C-Opt1]-PAC
031516-K07	996	3231	
041916-B03 & 041916-A02	997	3232	IgHSP-FMC63-vH-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-BlastR
031416-A18	998	3233	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63vH-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD3z-41BB-T2A-CNB30
063016-D01	999	3234	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-FMC63-vH-StreptagII-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
111915-T04	1000	3235	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[preTCRa-Del48]-F-F2A-PAC

【０３０４】
【表１７】

表７Ｇ：Bu12結合ドメインに基づいてCD19を標的とする例示的SIR

標的	クローンID	配列番号DNA	配列番号PRT	名前
CD19	042616-C01	1015	3250	CD8SP-CD19Bu12-scFv-V5-[hTCRg-opt]-F-P2A-SP-Myc-[hTCRd-opt]-F-F2A-PAC
CD19	021816-N02	1016	3251	CD8SP-CD19Bu12-scFv-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC
CD19	052316-D03	1017	3252	CD8SP-CD19Bu12-scFv-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC
CD19	121515-X07	1018	3253	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD19Bu12-scFv-Myc-[preTCRa-Del48]-F-F2A-PAC
CD19	031616-B05	1019	3254	CD8SP-CD19Bu12-scFv-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC
CD19	031616-C05	1020	3255	CD8SP-CD19Bu12-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	070215-M03	1021	3256	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-SP-CD19Bu12-vH-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC
CD19	051216-D08	1022	3257	CD8SP-CD19Bu12-scFv-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-PAC
CD19	051216-F04	1023	3258	CD8SP-CD19Bu12-scFv-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-PAC
CD19	052316-J03	1024	3259	CD8SP-CD19Bu12-scFv-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC
CD19	060816-H05	1025	3260	CD8SP-CD19Bu12-scFv-Myc-[preTCRa-Del48]-F-F2A-PAC
CD19	020216-B07	1026	3261	CD8SP-CD19Bu12-scFv-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

CD19	021916-W03	1027	3262	CD8SP-CD19Bu12-scFv-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD19MM-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19 & CD20	040716-B04	1028	3263	CD8SP-CD19Bu12-scFv-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD20-2F2-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19 & CD30	041216C02	1029	3264	CD8SP-CD19Bu12-scFv-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD30-5F11-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19 & CD79b	040716-I04	1030	3265	CD8SP-CD19Bu12-scFv-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD79b-2F2-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19 & CD123	040716-E01	1031	3266	CD8SP-CD19Bu12-scFv-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD123-CSL362-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19 & CD123	041216G04	1032	3267	CD8SP-CD19Bu12-scFv-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-IgKSP-CD123-1-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19 & CD138	041216D05	1033	3268	CD8SP-CD19Bu12-scFv-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD138-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19 & Lym1	041216F04	1034	3269	CD8SP-CD19Bu12-scFv-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Lym1-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19 & CLL1	040716-F05	1035	3270	CD8SP-CD19Bu12-scFv-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CLL1-M26-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19 & CLL1	040716-G02	1036	3271	CD8SP-CD19Bu12-scFv-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CLL1-M32-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	041816-F02	1037	3272	CD8SP-CD19Bu12-scFv-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD19MM-scFv-Myc-[preTCRa-De148]-F-F2A-PAC
CD19	021916-Q03	1038	3273	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC
CD19		1039	3274	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC
CD19		1040	3275	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC
CD19		1041	3276	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-[hTCRa-opt2]-F-F2A-PAC
CD19		1042	3277	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19		1043	3278	CD8SP-CD19Bu12-vL-MYC2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19		1044	3279	CD8SP-CD19Bu12-vL-[hTCRb-KAIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-SDVP]-F-F2A-PAC
CD19		1045	3280	CD8SP-CD19Bu12-vL-[hTCRb-KA]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-SDVP]-F-F2A-PAC
CD19		1046	3281	CD8SP-CD19Bu12-vL-[hTCRb-KAIAHG]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-SDVPR]-F-F2A-PAC

CD19		1047	3282	CD8SP-CD19Bu12-vL-[hTCRb-KAG]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-SDVPR]-F-F2A-PAC
CD19		1048	3283	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19		1049	3284	CD8SP-CD19Bu12-vL-Myc2-[hTCRb-R79G-opt]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc4-[hTCRa-S61R-opt]-F-F2A-PAC
CD19		1050	3285	CD8SP-CD19Bu12-vL-Streptag-[hTCRb-R79G]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc4-[hTCRa-S61R]-F-F2A-PAC
CD19		1051	3286	CD8SP-CD19Bu12-vL-[hTCRb-opt3]-F-P2A-CD19Bu12-vH-[hTCRa-opt3]-F-F2A-PAC
CD19		1052	3287	CD8SP-CD19Bu12-vL-[hTCRb-opt4]-F-P2A-CD19Bu12-vH-[hTCRa-opt3]-F-F2A-PAC
CD19		1053	3288	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[preTCRa]-F-F2A-PAC
CD19		1054	3289	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[preTCRa-Del48]-F-F2A-PAC
CD19		1055	3290	CD8SP-CD19Bu12-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC
CD19	020416-A02	1056	3291	CD8SP-CD19Bu12-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-CD19Bu12-vH-[hTCRa-opt2]-F-F2A-PAC
CD19		1057	3292	CD8SP-CD19Bu12-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19		1058	3293	CD8SP-CD19Bu12-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[preTCRa]-F-F2A-PAC
CD19		1059	3294	CD8SP-CD19Bu12-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[preTCRa-Del48]-F-F2A-PAC
CD19		1060	3295	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRg-opt]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRd-opt]-F-F2A-PAC
CD19		1061	3296	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRd-opt]-F-F2A-PAC
CD19		1062	3297	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC
CD19		1063	3298	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRg-opt]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC
CD19		1064	3299	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[mTCRb-opt]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[mTCRa-opt]-F-F2A-PAC
CD19		1065	3300	CD8SP-CD19Bu12-vL-[canine-TCRb-opt]-F-P2A-CD19Bu12-vH-[canine-TCRa-opt]-F-F2A-PAC
CD19		1066	3301	CD8SP-CD19Bu12-vL-G4Sx2-[hTCRa-S61R-opt]-F-F2A-CD19Bu12-vH-G4Sx2-[hTCRb-R79G-opt]-F-P2A-PAC
CD19		1067	3302	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-K13-FLAG

CD19		1068	3303	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-41BB-L
CD19		1069	3304	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD3-BBz
CD19		1070	3305	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD3z-GGGS-41BB
CD19		1071	3306	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD3z
CD19		1072	3307	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD40L-
CD19		1073	3308	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]--F-F2A-cFLIP-L/MRIT-alpha-FLAG
CD19		1074	3309	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-cFLIP-p22-FLAG
CD19		1075	3310	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-FKBP-K13-FLAG
CD19		1076	3311	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-FKBPX2-K13-FLAG
CD19		1077	3312	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-HTLV1-TAX
CD19		1078	3313	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-HTLV2-TAX
CD19		1079	3314	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-HTLV2-TAX-RS
CD19		1080	3315	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-icasapase9
CD19		1081	3316	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-IGHSP2-IL6R-304-VHH-ALB8-VHH
CD19		1082	3317	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-IL12F
CD19		1083	3318	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-MC159L-FLAG
CD19		1084	3319	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD8SP2-PD1-4H1-scFv
CD19		1085	3320	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD8SP2-PD1-5C4-scFv
CD19		1086	3321	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-tEGFRvIII

CD19		1087	3322	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-GMCSF-SP-tEGFR
CD19		1088	3323	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-tBCMA
CD19		1089	3324	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD8SP2-PD1-4H1-Alb8-vHH
CD19		1090	3325	CD8SP-CD19Bu12-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[preTCRa-Del48]-F-F2A-CD8SP2-PD1-9C4-Alb8-vHH
CD19		1091	3326	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Myr-MYD88-CD40-FV'-FV
CD19		1092	3327	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRbECD-CD3zECDTMCP-opt]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc4-[hTCRaECD-CD3zECDTMCP-opt2]-F-F2A-PAC
CD19		1093	3328	CD8SP-V5-[hTCRbECD-CD3zECDTMCP-opt]-F-P2A-SP-CD19Bu12-scFv-Myc4-[hTCRaECD-CD3zECDTMCP-opt2]-F-F2A-PAC
CD19		1094	3329	CD8SP-CD19Bu12-scFv-V5-[hTCRbECD-CD3zECDTMCP-opt]]-F-P2A-SP-Myc4-[hTCRaECD-CD3zECDTMCP]-F-F2A-PAC
CD19	040416-D03	1095	3330	CD8SP-CD19Bu12-scFv-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-Myc-[preTCRa-Del48]-F-F2A-PAC
CD19	040416-C01	1096	3331	CD8SP-CD19Bu12-scFv-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Myc-[preTCRa-Del48]-F-F2A-PAC
CD19 & CD22	040716-D01	1097	3332	CD8SP-CD19Bu12-scFv-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD22-m971-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	092515-Y08	1098	3333	CD8SP-CD19-Bu12-scFv-AcV5-[hTCRb-3Cs]-F-P2A-FMC63-vL-MYC-[hTCRa-3Cs]-PAC
CD19	082815-H08	1099	3334	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD19Bu12-scFv-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC

【０３０５】
【表１８】

表７Ｈ：異なる抗原を標的にする異なるタイプのＳＩＲ

標的	クローンID	配列番号・DNA	配列番号・PRT	名前
CD19	071715-C06	1110	3345	CD8SP-CD19MM-vL-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-SP-CD19MM-vH-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC
CD19	060816-I02	1111	3346	CD8SP-2-CD19MM-scFv-Myc-[preTCRa-Del48]-F-F2A-PAC
MPL	040315-U02	1112	3347	CD8SP-MPL-161-vL-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-MPL-161-vH-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC
CD20	051716-E02	1113	3348	CD8SP-CD20-2F2-vL-[canine-TCRb-opt]-F-P2A-CD20-2F2-vH-[canine-TCRa-opt]-F-F2A-PAC

Dsg3 autoantibody		1114	3349	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Dsg3-ECD-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
WT1	032516-E05	1115	3350	CD8SP-WT1-Ab1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-WT1-Ab1-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-Pac
WT1	041816-Z02	1116	3351	CD8SP-WT1-Ab5-vL-V5-[TCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-WT1-Ab5-vH-MYC-[preTCRα-del48]-F-F2A-PAC
WT1	032516-F05	1117	3352	CD8SP-WT1-Ab5-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-WT1-Ab5-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-Pac
TCRB2		1118	3353	CD8SP-[hTCRb-opt4]-F-P2A-CD8SP-TCRB2-CP01-E05-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TCRB2		1119	3354	CD8SP-[hTCRb-opt4]-F-P2A-CD8SP-TCRB2-CP01-D05-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TCRB2	092116-E02	1120	3355	CD8SP-[hTCRb-opt4]-F-P2A-CD8SP-TCRB2-CP01-E05-scFv-Myc4-[preTCRa-Del48]-F-F2A-PAC
TCRB2	090716-A07	1121	3356	CD8SP-[hTCRb-opt4]-F-P2A-CD8SP-TCRB2-CP01-D05-vL-Gly-Ser-Linker-TCRB2-CP01-D05-vH-Myc4-[preTCRa-Del48]-F-F2A-PAC
TCRB2	090216-W03	1122	3357	CD8SP-TCRB2-CP01-E05-scFv-Xho-[TCRb-opt4]-F-P2A-SP-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
TCRB2	090216-Z04	1123	3358	CD8SP-TCRB2-CP01-D05-scFv-Xho-[TCRb-opt4]-F-P2A-SP-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
TCRB2	090216-V06	1124	3359	CD8SP-TCRB2-CP01-E05-scFv-Xho-[TCRb-opt4]-F-P2A-SP-MYC-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-Pac
TCRB2	090216-Y02	1125	3360	CD8SP-TCRB2-CP01-D05-scFv-Xho-[TCRb-opt4]-F-P2A-SP-MYC-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-Pac
TCRB2	090216-U07	1126	3361	CD8SP-TCRB2-CP01-E05-scFv-Xho-[TCRb-opt4]-F-P2A-SP-MYC4-[preTCRa-Del48-F-F2A-Pac
TCRB2		1127	3362	CD8SP-TCRB2-CP01-D05-scFv-Xho-[TCRb-opt4]-F-P2A-SP-MYC4-[preTCRa-Del48-F-F2A-Pac
TCRB12	072816-L06	1128	3363	CD8SP-TCRB2-CP01-E05-vL-[hTCRb-opt4]-F-P2A-SP-TCRB2-CP01-E05-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TCRB2	072816-K06	1129	3364	CD8SP-TCRB2-CP01-D05-vL-[TCRb-opt4]-F-P2A-IgHSP-TCRB2-CP01-D05-vH-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CD79b	041216-H05	1130	3365	CD8SP-CD79b-2F2-vL-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-CD79b-2F2-vH-Myc-[preTCRa-Del48]-F-F2A-PAC
CD123	041416-V03	1131	3366	IgHSP-CD123-2-vHH-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-CD123-1-vHH-Myc-[preTCRa-Del48]-F-F2A-PAC

CD123 and Ig Fc	041916-S02	1132	3367	IgHSP-CD123-2-vHH-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-CD8SP1-CD16A-V158-ECD-v1-Myc-[preTCRa-Del48]-F-F2A-PAC
CD123 and Ig Fc	041916-R03	1133	3368	IgHSP-CD123-2-vHH-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-CD8SP2-CD16A-V158-ECD-v2-Myc-[preTCRa-Del48]-F-F2A-PAC
CD30	080316-D04	1134	3369	CD8SP-MYC-[hTCRa-T48C-opt1]-F-F2A-CD8SP-CD30-5F1-V5-[hTCRb-T57C-opt1]-F-P2A-Pac
Lym2	080316-K07	1135	3370	CD8SP-MYC-[hTCRa-T48C-opt1]-F-F2A-CD8SP-Lym2-V5-[hTCRb-T57C-opt1]-F-P2A-Pac
L1CAM	080316-T02	1136	3371	CD8SP-MYC-[hTCRa-T48C-opt1]-F-F2A-CD8SP-L1CAM-9-3-Hu3-V5-[hTCRb-T57C-opt1]-F-P2A-Pac
GAD	021716-H06	1137	3372	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-GAD-G3H8-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
MPL	063016-E01	1138	3373	CD8SP-CD19-Bu12-V5-[TCRb-opt]-F-P2A-SP-161HL-MYC-[TCRa-opt]-F-F2A-Pac
CD138	021916-R04	1139	3374	CD8SP-CD138-vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-SP-CD138-vH-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC
CD123	021916-S06	1140	3375	CD8SP-CD123-CSL-vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-SP-CD123-CSL-vH-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC
CS1	060616-K04	1141	3376	CD8SP-huLuc63vL-V5-huTCRβ-KACIAH-F-P2A-SP-HuLuc64vH-Mlu-MYC-huTCRα-CSDVP-F-F2A-Pac
CXCR4 and CD4	111915-U05	1142	3377	CD8SP-CXCR4-1-vHH-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-CD4-0-03F1-vHH-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC
CD123 and CXCR4		1143	3378	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-1-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-CXCR4-1-vHH-LAILR-TM-CP
Dsg3 autoantibody		1144	3379	CD8SP-MYC-[hTCRa-T48C-opt1]-F-F2A-SP-Dsg3-ECD-V5-[hTCRb-S57C-opt1]-F-P2A-PAC
WT1	062416-H05	1145	3380	CD8SP-MYC3-WT1-Ab13-vL-Gly-Ser-Linker-WT1-Ab13-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Dsg3 autoantibody		1146	3381	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Dsg3-ECD-Myc-[preTCRa-Del48]-F-F2A-PAC
WT1	062716-Q02	1156	3391	CD8SP-MYC3-WT1-Ab15-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	111815-O05	1161	3396	CD8SP-4C3-vL-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-SP-4C3-vH-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC
TnMuc1	80916-D03	1164	3399	CD8SP-TnMuc1-hu5E5-RHA8-RKA-2-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TnMuc1-hu5E5-RHA8-RKA-2vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC
Lym1	041416-M03	1165	3400	CD8SP-Lym1-vL-V5-[TCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-Lym1-vH-MYC-[preTCRα-del48]-F-F2A-Pac

IL6Ra and CD19	010416-L04	1166	3401	CD8SP-IL6R-304-vHH-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-scFv-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	082815-I01	1167	3402	CD8SP-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19MM-scFv-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC
CD19	041316-H02	1168	3403	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCR-Gamma1]-F-P2A-CD8SP2-CD19MM-scFv-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CD138	030316-G03	1169	3404	CD8SP-CD138-vL-Gly-Ser-Linker-CD138-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CXCR4 and CD123	111815-E04	1170	3405	CD8SP-CXCR4-1-vHH-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-CD123-2-vHH-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC
CXCR4 and CD19	101415-V01	1171	3406	CD8SP-CXCR4-1-vHH-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-MYC-[hTCRa-CSDV]-F-F2A-Pac
EGFR	012216-Z07	1172	3407	CD8SP-EGFR1-vHH-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-IgHSP-MYC-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-Pac
EGFR and CEA	040716-I05	1173	3408	CD8SP-EGFR1-vHH-Gly-Ser-Linker-CEA1-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
EGFR and CD123	102915-J02	1174	3409	CD8SP-EGFR1-vHH-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-CD123-2-vHH-MYC-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-Pac
EGFR and CEA	102915-B02	1175	3410	CD8SP-EGFR33-vHH-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-CEA1-vHH-MYC-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-Pac
EGFR and Her2	102915-K03	1176	3411	CD8SP-EGFR1-vHH-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-Her2-47D5-vHH-MYC-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-Pac
EGFR and Her2	102915-F01	1177	3412	CD8SP-EGFR1-vHH-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-Her2-affi-MYC-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-Pac
EGFR and Her2	102915-L03	1178	3413	CD8SP-EGFR33-vHH-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-Her2-47D5-vHH-MYC-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-Pac
EGFR and Mesothelin	102915-G07	1179	3414	CD8SP-EGFR1-vHH-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-SD1-vHH-MYC-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-Pac
Her2	040716-K06	1180	3415	CD8SP-Her2-5F7-vHH-Gly-Ser-Linker-Her2-47D5-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Her3 and Her2	111815-B05	1181	3416	CD8SP-Her3-affi-V5-[hTRCb-S57C-opt]-F-P2A-SP-Her2-affi-MYC-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC
Her3 and Her2	040716-H06	1182	3417	CD8SP-Her3-17B05So-vHH-Gly-Ser-Linker-Her2-2D3-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD79b	030316-N06	1183	3418	CD8SP-huMA79bv28-vL-Gly-Ser-Linker-huMA79bv28-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Mesothelin	041816-H02	1184	3419	CD8SP-Mesothelin-m912-vL-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-m912-vH-Myc-[preTCRa-Del48]-F-F2A-PAC
Lym1	012716-B01	1185	3420	CD8SP-Lym1-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-Lym1-vH-[hTCRa-opt2-Del]-F-F2A-PAC

Ig Fc	020416-A08	1186	3421	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP2-CD16A-v158-v2-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC
MPL	040915-X03	1192	3427	CD8SP-MPL-161-vL-scFv-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-T2A-PAC
MPL	032415-E07	1193	3428	CD8SP-MPL-161-scFv-V5-[TCRb-S57C-opt1]-T2A-PAC
CD19	030515-A03	1194	3429	CD8SP-FMC63-vL-scFv-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-T2A-PAC
CD19	040915-Y05	1195	3430	CD8SP-FMC63-scFv-V5-[TCRb-S57C-opt1]-T2A-PAC
CD19		1196	3431	pSBbi-puro-CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-T48C-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-MYC-[hTCRa-S57C-opt]-F-F2A
CD19		1197	3432	pSBbi-puro-CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-MYC-[TCRa-CSDVP]-F-F2A
CD22		1198	3433	pSBbi-GP-CD8SP-CD22-m271-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD22-m271-vH-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A
CD123		1199	3434	pSBbi-GP-CD8SP-CD123-CSL362-vL-V5-[hTRCb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-CSL362-vH-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A

標的	クローンID	配列番号(DNA)	配列番号(PRT)	名前
CD19	101216-H03	10474	12431	CD8SP-FMC63-11-vL-V5-[TCRb-KACIAH]-F-P2A-FMC63vL-Myc-[TCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	022217-F01	10475	12432	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-FMC63-vH-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-PAC
CD19	040617-A09	10476	12433	CD8SP-FMC63-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	040617-B09	10477	12434	CD8SP-FMC63-vL-E-Coil-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-K-coil-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	040617-C09	10478	12435	CD8SP-FMC63-vL-EAAAK-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-EAAAK-v2-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	110916-M04	10479	12436	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[GSG-hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC
CD19	110916-N08	10480	12437	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC
CD19	110916-P02	10481	12438	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	112116-R08	10482	12439	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-R18A22]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc4-[hTCRa-SD]-F-F2A-PAC
CD19	112116-S08	10483	12440	CD8SP-FMC63-vL-Myc2-[hTCRb-R18A22]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc4-[hTCRa-SD]-F-F2A-PAC

CD19	112116-T08	10484	12441	CD8SP-FMC63-vL-StreptagII-[hTCRb-R18A22]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc4-[hTCRa-SD]-F-F2A-PAC
CD19	112116-U08	10485	12442	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-R18]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc4-[hTCRa-SD]-F-F2A-PAC
CD19	112116-W08	10486	12443	CD8SP-FMC63-vL-StreptagII-[hTCRb-R18]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc4-[hTCRa-SD]-F-F2A-PAC
CD19	120916-R01	10487	12444	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc4-[hTCRα-SD]-F-F2A-PAC
CD19	121516-U07	10488	12445	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-RC]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	121516-V07	10489	12446	CD8SP-FMC63-vL-hTCRb-RC-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	121516-W05	10490	12447	CD8SP-FMC63-vL-GSG-hTCRb-RAC-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	121516-J07	10491	12448	CD8SP-FMC63-vL-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-SP-GAtag-FMC63-vH-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC
CD19	110217-A03	10492	12449	CD8SP-hu-FMC65-1-vL-[hTCRb-E15C]-F-P2A-SP-hu-FMC65-1-vH-[hTCRa-S15C]
CD19	110217-B04	10493	12450	CD8SP-hu-FMC65-1-vL-[hTCRb-D59C]-F-P2A-SP-hu-FMC65-1-vH-[hTCRa-T45C]
CD19	110217-C03	10494	12451	CD8SP-hu-FMC65-1-vL-[hTCRb-S77C]-F-P2A-SP-hu-FMC65-1-vH-[hTCRa-T45C]
CD19	110217-D01	10495	12452	CD8SP-hu-FMC65-1-vL-[hTCRb-S17C]-F-P2A-SP-hu-FMC65-1-vH-[hTCRa-Y10C]
CD19		10496	12453	CD8SP-hu-FMC65-1-vL-[hTCRb-S17C]-F-P2A-SP-hu-FMC65-1-vH-[hTCRa-Y10C]-F-F2A-PAC
MPL and CD19	010417-U02	10497	12454	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-MPL-175-scFv-EAAAK-hCD19-Bu12-scFv-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CS1 and CD19	010417-V07	10498	12455	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-HuLuc64-EAAAK-hCD19-Bu12-scFv-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
MPL and CD19	010417-W08	10499	12456	CD8sp-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-MPL-175-scFv-EAAAK-FMC64-scFv-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CS1 and CD19	010417-X02	10500	12457	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-HuLuc64-EAAAK-FMC64-scFv-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
MPL and CD19	010417-Y05	10501	12458	CD8sp-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-MPL-175-scFv-EAAAK-huFMC63-11-scFv-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CS1 and CD19	010417-Z03	10502	12459	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-HuLuc64-EAAAK-huFMC63-11-scFv-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CD19 and CD33	010417-B04	10503	12460	CD8sp-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-hCD19-Bu12-EAAAK-CD33-AF5-scFv-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac

CD19 and CS1	010417-C03	10504	12461	CD8sp-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-hCD19-Bu12-EAAAK-huLuc64-scFv-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CD19 and MPL	010417-E08	10505	12462	CD8sp-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-hCD19-Bu12-EAAAK-MPL-175-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CD19 and BCMA	010417-F05	10506	12463	CD8sp-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-hCD19-Bu12-EAAAK-BCMA-ET-40-scFv-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CD19 and CD20	010417-G08	10507	12464	CD8sp-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-hCD19-Bu12-EAAAK-CD20-2F2-scFv-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CD19 and CD20	010417-H01	10508	12465	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-huFMC63-11-EAAAK-CD20-2F2-scFv-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CD19	012417A01	10509	12466	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	012417-O06	10510	12467	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[preTCRa-del48]-F-F2A-PAC
CD19	022217-E01	10511	12468	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	022217-F01	10512	12469	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-FMC63-vH-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-PAC
CD19	013117-K04	10513	12470	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-CSDVP]-ter-sal-DWPRE-K04
CD19	020717-P08	10514	12471	CD19-huSJ25C1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19-huSJ25C1-vH-IgG1-stalk2-MYC4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	010417-F05	10515	12472	CD8SP-CD19-Medi-3649-scFv-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CD19 and CD33	030217-E05	10516	12473	CD8SP-hCD19-Bu12-scFv-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD33-huMy9-6-scFV-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CD19 and Lym1	030217-J05	10517	12474	CD8SP-hCD19-Bu12-scFv-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Lym1-scFV-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CD19 and Lym2	030217-K05	10518	12475	CD8SP-hCD19-Bu12-scFv-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Lym2-scFV-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CD19 and CS1	030217-A05	10519	12476	CD8SP-hCD19-Bu12-scFv-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-huLuc64-scFV-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CD19 and CD20	030217-D02	10520	12477	CD8SP-hCD19-Bu12-scFv-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD20-2F2-scFV-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CD19 and CD38	030217-G04	10521	12478	CD8SP-hCD19-Bu12-scFv-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD38-scFV-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CD19 and CD33	030217-H02	10522	12479	CD8SP-hCD19-Bu12-scFv-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD33-AF5-scFV-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac

CD19 and CD123	030217-I05	10523	12480	CD8SP-hCD19-Bu12-scFv-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-CSL-scFV-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CD19	071417-G01	10524	12481	CD8SP-FMC63-vL-Ecoil-HuFMC63-11-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19 and CD20	071417-H01	10525	12482	CD8SP-FMC63-vL-Ecoil-CD20-2F2-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19 and CD22	071417-I05	10526	12483	CD8SP-FMC63-vL-Ecoil-CD22-5-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	071417-J01	10527	12484	CD8SP-FMC63-vL-Ecoil-MOR0028-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19 and CD22	071417-N04	10528	12485	CD8SP-Bu12-vL-Ecoil-CD22-5-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	071417-O08	10529	12486	CD8SP-FMC63-vL-Ecoil-HuFMC63-11-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-FMC63-vH-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-PAC
CD19	071417-Q05	10530	12487	CD8SP-FMC63-vL-Ecoil-CD22-5-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-FMC63-vH-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-PAC
CD19 and CD22	071417-S05	10531	12488	CD8SP-HA22-vL-Ecoil-CD20-2F2-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-FMC63-vH-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-PAC
CD19 and CD22	071417-T06	10532	12489	CD8SP-HA22-vL-Ecoil-CD22-5-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-FMC63-vH-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-PAC
CD22	080217-N07	10533	12490	CD8SP-HA22-vL-Ecoil-CD20-2F2-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-IgH-SP-HA22-vH-Kcoil-CD20-2F2-vH-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-PAC
CD19	080217-G04	10534	12491	CD8SP-FMC63-vL-Ecoil-HuFMC63-11-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-IgH-SP-FMC63-vH-Kcoil-HuFMC63-11-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19 and CD20	080217-H02	10535	12492	CD8SP-FMC63-vL-Ecoil-CD20-2F2-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-IgH-SP-FMC63-vH-Kcoil-CD20-2F2-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	080217-M02	10536	12493	CD8SP-FMC63-vL-Ecoil-MOR0028-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-IgH-SP-FMC63-vH-Kcoil-MOR0028-vH-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-PAC
CD22	080217-O08	10537	12494	CD8SP-HA22-vL-Ecoil-CD22-5-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-IgH-SP-HA22-vH-Kcoil-CD22-5-vH-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-PAC
CD19 and CD22	080217-L08	10538	12495	CD8SP-FMC63-vL-Ecoil-CD22-5-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-IgH-SP-FMC63-vH-Kcoil-CD22-5-vH-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-PAC
CD19		10539	12496	CD8SP-EUK5-13-vL-IgCL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-EUK5-13-vH-IgG1-CH1-[hTCRa-CSDVP]

CD19		10540	12497	CD8SP-EUK5-13-vL-IgCL-[hTCRg]-F-P2A-SP-EUK5-13-vH-IgG1-CH1-[hTCRd]
CD19		10541	12498	CD8SP-EUK5-13-vL-IgCL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-EUK5-13-vH-IgG1-CH1-[pre-TCRa-Del48]
CD19		10542	12499	CD8SP-EUK5-13-vL-IgCL-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-EUK5-13-vH-IgG1-CH1-[hTCRa-T48C-opt]
CD19		10543	12500	CD8SP-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-EUK5-13-vL-Gly-Ser-Linker-EUK5-13-vH-IgG1-CH1-[hTCRa-CSDVP]
CD19		10544	12501	CD8SP-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-EUK5-13-vL-Gly-Ser-Linker-EUK5-13-vH-IgG1-CH1-[pre-TCRa-Del48]
CD19		10545	12502	CD8SP-hu-FMC65-1-vL-IgCL-[hTCRa-CSDVP]-F-P2A-SP-hu-FMC65-1-vH-IgG1-CH1-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-PAC
CD19		10546	12503	CD8SP-hu-FMC65-1-vL-IgCL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-hu-FMC65-1-vH-IgG1-CH1-[hTCRa-CSDVP]
CD19		10547	12504	CD8SP-hu-FMC65-1-vL-IgCL-[hTCRg]-F-P2A-SP-hu-FMC65-1-vH-IgG1-CH1-[hTCRd]
CD19		10548	12505	CD8SP-hu-FMC65-1-vL-IgCL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-hu-FMC65-1-vH-IgG1-CH1-[pre-TCRa-Del48]
CD19		10549	12506	CD8SP-hu-FMC65-1-vL-IgCL-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-hu-FMC65-1-vH-IgG1-CH1-[hTCRa-T48C-opt]
CD19		10550	12507	CD8SP-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-hu-FMC65-1-vL-Gly-Ser-Linker-hu-FMC65-1-vH-IgG1-CH1-[hTCRa-CSDVP]
CD19		10551	12508	CD8SP-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-hu-FMC65-1-vL-Gly-Ser-Linker-hu-FMC65-1-vH-IgG1-CH1-[pre-TCRa-Del48]
CD19	042117-M04	10552	12509	CD8SP-FMC63-vL-TCRbECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-hTCRa-CSDVP-ECDn-CD3zECDTMCP-opt2-F-P2A-PAC. M04
CD19	042117-N06	10553	12510	CD8SP-FMC63-vL-TCRbECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-hTCRa-T48C-ECDn-CD3zECDTMCP-opt2-F-P2A-PAC. N06
CD19	042117-A05	10554	12511	CD8SP-FMC63-vL-TCRb-KAC-ECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-hTCRa-CSDVP-ECDn-CD3zECDTMCP-opt2-F-P2A-PAC.A05
CD19	042117-B01	10555	12512	CD8SP-FMC63-vL-TCRb-S57C-ECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-hTCRa-T48C-ECDn-CD3zECDTMCP-opt2-F-P2A-PAC.B01
CD19	042117-D01	10556	12513	CD8SP-FMC63-vL-TCRbECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-hTCRaECDn-CD3zECDTMCP-opt2-F2A-PAC.D01

CD19	042517-X04	10557	12514	CD8SP-FMC63-vL-V5-TCRbECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-hTCRaECDn-CD3zECDTM-28z-opt2-F-P2A-PAC
CD19	050417-F08	10558	12515	CD8SP-FMC63-vL-TCRbECD-Bam-CD3zECDTM-BB-CD3e-CP-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-hTCRaECDn-CD3zECDTMCP-opt2-F-P2A-PAC
CD19	050417-H08	10559	12516	CD8SP-FMC63-vL-V5-TCRbECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-hTCRaECDn-CD3zECDTM-BB-CD3e-CP-opt2-F2A-PAC
CD19	051217-O01	10560	12517	CD8SP-FMC63-vL-TCRbECD-Bam-CD3zECDTM-BB-CD3e-CP-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-hTCRaECDn-CD3zECDTM-BB-CD3e-CP-opt2-F2A-PAC
CD19	050517-C07	10561	12518	CD8SP-FMC63-vL-TCRb-KAC-ECD-Bam-CD3zECDTM-BBz-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-hTCRa-CSDVP-ECDn-CD3zECDTMCP-opt2-F-P2A-PAC
CD19	050517-D07	10562	12519	CD8SP-FMC63-vL-TCRb-S57C-ECD-Bam-CD3zECDTM-BBz-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-hTCRa-T48C-ECDn-CD3zECDTMCP-opt2-F-P2A-PAC.D07
CD19	050517-E07	10563	12520	CD8SP-FMC63-vL-TCRbECD-Bam-CD3zECDTN-BBz-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-hTCRaECDn-CD3zECDTMCP-opt2-F2A-PAC
CD19	051217-S02	10564	12521	CD8SP-FMC63-vL-hTCRaECDn-CD3zECDTMCP-opt2-F-F2A-SP-FMC63-vH-TCRbECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt-F-P2A-PAC
CD19	053117-A01	10565	12522	CD8SP-FMC63-vL-TCRbECD-Bam-CD3zECDTMCP-3Bz-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc4-hTCRaECDn-CD3zECDTMCP-BBz-opt2-F-F2A-PAC
CD19	053117-F01	10566	12523	CD8SP-FMC63-vL-TCRbECD-Bam-CD3zECDTMCP-3Bz-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-hTCRaECDn-CD3zECDTMCP-BBz-opt2-F-F2A-PAC
CD19	053117-G01	10567	12524	CD8SP-FMC63-vL-TCRb-KAC-ECD-Bam-CD3zECDTN-BBz-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-hTCRa-CSDVP-ECDn-CD3zECDTMCP-BBz-opt2-F-F2A-PAC.G01
CD19	053117-H06	10568	12525	CD8SP-FMC63-vL-TCRb-S57C-ECD-Bam-CD3zECDTN-BBz-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-hTCRa-T48C-ECDn-CD3zECDTMCP-3Bz-opt2-F-F2A-PAC
CD19	050917-K01	10569	12526	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRbECD-Bam-CD3zECDTN-28z-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRaECDn-CD3zECDTM-28z-opt2]
CD19	062017-I03	10570	12527	CD8SP-FMC63-vL-PG4SP-[hTCRaECD-CSDVPn-CD3zECDTMCP-opt2]-F-P2A-SP-FMC63-vH-PG4SP-v2-[hTCRbECD-KAC-Bam-CD3zECDTMCP-opt]-F-P2A-PAC

CD19	010717-A06	10571	12528	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRbECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc4-[hTCRaECD-CD3zECDTMCP-opt2]-F-F2A-PAC
CD19	010717-B06	10572	12529	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRbECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRaECDn-CD3zECDTMCP-opt2]-F-F2A-PAC
CD19	070517-G02	10573	12530	CD8SP-pre-TCRa-del48-F-F2A-CD8SP-CD19-hu-mRO05-1-scFv-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-Pac
PTK7	071217-D03	10574	12531	CD8SP-pre-TCRa-del48-F-F2A-CD8SP--PTK7-12C6a-scFv-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-Pac
MPL	071217-I06	10575	12532	CD8SP-pre-TCRa-del48-F-F2A-CD8SP-Hu161-2-scFv-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-Pac
CD38 and BCMA	080817-B09	10576	12533	CD8SP-CD38-717-vHH-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BCMA-346-vHH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19 and CD20	080817-C09	10577	12534	CD8SP-CD19-vHH-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD20-vHH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA and CD38	080817-D09	10578	12535	CD8SP-BCMA348vHH-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD38-331-vHH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA	072717-G01	10579	12536	CD8sp-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-R1-BCMA948-PG4SP-BCMA972-Ecoilx4-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Chloride Channel		10580	12537	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CLTX23-Myc-[hTCRa-CSDVP]
Chloride Channel		10581	12538	CD8SP-MYC-[hTCRa-T48C-opt1]-F-F2A-SP-CLTX-V5-[hTCRb-S57C-opt1]
Chloride Channel		10582	12539	CD8SP-CLTX-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-CLTX23-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-PAC
PSMA		10583	12540	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-IgHSP-PSMA-centyrin-1-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PSMA		10584	12541	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-IgHSP-PSMA-centyrin-1-Myc4-[preTCRa-Del48]-F-F2A-PAC
PSMA		10585	12542	CD8SP-MYC-[hTCRa-T48C-opt1]-F-F2A-IgHSP-PSMA-centyrin-1-V5-[hTCRb-S57C-opt1]-F-P2A-PAC
PSMA		10586	12543	CD8SP-V5-[hTCRg1-opt]-F-P2A-IgHSP-PSMA-centyrin-1-Myc-[hTCRd-opt]-F-F2A-PAC
PSMA		10587	12544	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-IgHSP-PSMA-centyrin-2-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PSMA		10588	12545	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-IgHSP-PSMA-centyrin-2-Myc4-[preTCRa-Del48]-F-F2A-PAC

PSMA		10589	L2546	CD8SP-MYC-[hTCRa-T48C-opt1]-F-P2A-IgHSP-PSMA-centyrin-2-V5-[hTCRb-S57C-opt1]-F-P2A-PAC
PSMA		10590	L2547	CD8SP-V5-[hTCRg1-opt]-F-P2A-IgHSP-PSMA-centyrin-2-Myc-[hTCRd-opt]-F-F2A-PAC
PSMA		10591	L2548	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-IgHSP-PSMA-centyrin-3-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PSMA		10592	L2549	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-IgHSP-PSMA-centyrin-3-Myc4-[preTCRa-Del48]-F-F2A-PAC
PSMA		10593	L2550	CD8SP-MYC-[hTCRa-T48C-opt1]-F-P2A-IgHSP-PSMA-centyrin-3-V5-[hTCRb-S57C-opt1]-F-P2A-PAC
PSMA		10594	L2551	CD8SP-V5-[hTCRg1-opt]-F-P2A-IgHSP-PSMA-centyrin-3-Myc-[hTCRd-opt]-F-F2A-PAC
EGFR and cMET		10595	L2552	CD8SP-EGFR-CENTRYN-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-cMET-CENTRYN-Myc-[hTCRa-CSDVP]
CD19		18231	L8239	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRa-S15C-SDVP]-F-F2A-SP-FMC63-vH-hTCRb-E15C-KAIAH]
CD19		18232	L8240	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRa-S15C-CSDVP]-F-F2A-SP-FMC63-vH-hTCRb-E15C-KACIAH]
IL1RAP		18242	L8261	CD8SP-hu-IL1RAP-CANO4-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-P2A-SP-hu-IL1RAP-CANO4-vH-Mlu-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-Xba-PAC
IL1RAP		18243	L8262	CD8SP-hu-IL1RAP-CANO4-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-hu-IL1RAP-CANO4-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-P2A-PAC
IL1RAP		18244	L8263	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-hu-IL1RAP-CANO4-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-P2A-PAC
IL1RAP		18245	L8264	CD8SP-hu-IL1RAP-CANO4-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-hu-IL1RAP-CANO4-vH-[hTCRa-opt2]-F-P2A-PAC
IL1RAP		18246	L8265	CD8SP-hu-IL1RAP-CANO4-vL-V5-[hTCRg1-opt]-F-P2A-SP-hu-IL1RAP-CANO4-vH-Myc-[hTCRd-opt]-F-F2A-PAC
IL1RAP		18247	L8266	CD8SP-hu-IL1RAP-CANO4-scFv-Myc-CD8TM-BBz
IL1RAP		18248	L8267	CD8SP-IL1RAP-IAPB57-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-P2A-SP-IL1RAP-IAPB57-vH-Mlu-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-PAC
IL1RAP		18249	L8268	CD8SP-IL1RAP-IAPB57-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-IL1RAP-IAPB57-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-P2A-PAC
IL1RAP	112017-L02	18250	L8269	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-IL1RAP-IAPB57-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-P2A-PAC
IL1RAP		18251	L8270	CD8SP-IL1RAP-IAPB57-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-IL1RAP-IAPB57-vH-[hTCRa-opt2]-F-P2A-PAC

IL1RAP		18252	18271	CD8SP-IL1RAP-IAPB57-vL-V5-[hTCRg1-opt]-F-P2A-SP-IL1RAP-IAPB57-vH-Myc-[hTCRd-opt]-F-F2A-PAC
IL1RAP		18253	18272	CD8SP-IL1RAP-IAPB57-scFv-Myc-CD8TM-BBz
IL1RAP		18254	18273	CD8SP-IL1RAP-IAPB63-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-P2A-SP-IL1RAP-IAPB63-vH-M1u-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-PAC-
IL1RAP		18255	18274	CD8SP-IL1RAP-IAPB63-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-IL1RAP-IAPB63-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
IL1RAP	111517-E06	18256	18275	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-IL1RAP-IAPB63-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
IL1RAP		18257	18276	CD8SP-IL1RAP-IAPB63-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-IL1RAP-IAPB63-vH-[hTCRa-opt2]-F-F2A-PAC
IL1RAP		18258	18277	CD8SP-IL1RAP-IAPB63-vL-V5-[hTCRg1-opt]-F-P2A-SP-IL1RAP-IAPB63-vH-Myc-[hTCRd-opt]-F-F2A-PAC
IL1RAP		18259	18278	CD8SP-IL1RAP-IAPB63-scFv-Myc-CD8TM-BBz
Ig Fc		18899	18900	CD16-V158-v1-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
BCMA		18900	18901	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-APRIL-CD8-Stalk-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		18901	18902	CD8SP-APRIL-CD8-stalk-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC

【０３０６】
【表１９】

表７Ｉ：抗原ＬＵＣ融合構成体

クローン ID	配列番号 DNA	配列番号 PRT	名前
082214-Z01	10405	12362	MPL-ECD-GGSG-Nluc-AcV5
062615-C04	10406	12363	CD19-ECD-GGSG-NLuc-AcV5
	10407	12364	CD19-ECD-GGSG-NLuc-4xFlag-2xStreptag-8xHis-T2A-Pac
060816-A02	10408	12365	CD33-ECD-GGSG-NLuc-4xFlag-2xStreptag-8xHis-T2A-Pac
060816-C02	10409	12366	CD138-ECD-GGSG-NLuc-4xFlag-2xStreptag-8xHis-T2A-Pac
060816-D02	10410	12367	Synth-CD123-ECD-GGSG-NLuc-4xFlag-2xStreptag-8xHis-T2A-Pac
062816-G02	10411	12368	CDH1-ECD-GGSG-NLuc-4xFlag-2xStreptag-8xHis-T2A-Pac
082616-C07	10412	12369	CD200R-ECD-GGSG-NLuc-4xFlag-2xStreptag-8xHis-T2A-Pac
081716-R07	10413	12370	GPNMB-ECD-GGSG-NLuc-4xFlag-2xStreptag-8xHis-T2A-Pac
082216-S02	10414	12371	PTK7-ECD-GGSG-NLuc-4xFlag-2xStreptag-8xHis-T2A-Pac

062816-B06	10415	12372	CD34-ECD-GGSG-NLuc-4xFlag-2xStreptag-8xHis-T2A-Pac
060816-F08	10416	12373	EpCAM-ECD-GGSG-NLuc-4xFlag-2xStreptag-8xHis-T2A-Pac
060816-I04	10417	12374	CD20-ECx2-ECD-GGSG-TurboLuc16-4xFlag-2xStreptag-8xHis-T2A-Pac
060816-J14	10418	12375	CD20-ECx1-ECD-GGSG-TurboLuc16-4xFlag-2xStreptag-8xHis-T2A-Pac
082616-B03	10419	12376	hCD22v5-ECD-GGSG-NLuc-4xFlag-2xStreptag-8xHis-T2A-Pac
062816-C06	10420	12377	TSHR-ECD-GGSG-NLuc-4xFlag-2xStreptag-8xHis-T2A-Pac
060816-E01	10421	12378	EGFRviii-ECD-GGSG-NLuc-4xFlag-2xStreptag-8xHis-T2A-Pac
103116-Q07	10422	12379	BCMA-ECD-GGSG-NLuc-4xFlag-2xStreptag-8xHis-T2A-Pac
062816-A01	10423	12380	CS1-ECD-GGSG-NLuc-4xFlag-2xStreptag-8xHis-T2A-Pac
112316-Q02	10424	12381	CD8SP-ProteinL-GGSG-NLuc-4xFLAG-x2STREP-8xHis-T2A-PAC
101916-P03	10425	12382	CD8SP-ProteinL-GGSG-NLuc-4xFLAG-x2STREP-8xHis-T2A-PAC

【０３０７】

別の態様において、本開示は、本明細書記載の抗原に結合し１つ以上のＴ細胞受容体定常鎖に結合する１つ以上の抗原結合ドメイン（例えば、抗体、抗体断片、リガンド、または受容体）を有する、単離されたＳＩＲポリペプチド分子を提供する。

【０３０８】

いくつかの実施形態において、ＳＩＲは、単一のＴ細胞受容体定常鎖（クラス１）のＮＨ２末端に結合する単一の抗原結合ドメインを含む単一のポリペプチドを有していてもよい、またはそれから構成されていてもよい。例示的クラス１ＳＩＲをコードするコンストラクトが、クローンＩＤ：０５１２１６－Ｆ０４に提供される。コードされたＳＩＲの核酸配列が配列番号１０２３に提供され、コードされたＳＩＲのアミノ酸配列が配列番号３２５８に対応する。

【０３０９】

いくつかの実施形態において、ＳＩＲは、機能性ＳＩＲを形成するようにアセンブルされる２つのポリペプチドを有している、あるいはそれらから構成されている。斯かる二重鎖クラス２ＳＩＲのポリペプチドの各々は、Ｔ細胞受容体定常鎖と、（クラス２Ａとして）抗原結合ドメインとを含んでいる、あるいは前者は含んでいるが、（クラス２Ｂとして）抗原結合ドメインは含んでいない。クラス２のＡＳＩＲにおいて、抗原結合ドメインの各々は、別々のＴ細胞受容体定常鎖のＮ末端に結合している。例えば、抗原結合ドメイン１（例えば、抗体のｖＬ断片）はＴ細胞受容体ベータ（ＴＣＲβ）の定常鎖に結合して機能ポリペプチド単位１を構成し、抗原結合ドメイン２（抗体のｖＨ断片）は、Ｔ細胞受容体α（ＴＣＲα）の定常鎖に結合して機能ポリペプチド単位２を構成する。斯かるＳＩＲの２つの機能ポリペプチド単位は同じ細胞で共発現し、相互に対を形成することにより機能的に活性化される。抗原結合ドメインの各々は二重特異性であってもよいし、多重特異性であってもよいので、クラス２ＳＩＲは３つ以上の抗原を標的にするのも可能である。ＣＤ１９を標的にする例示的クラス２ＡＳＩＲは、ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（１０２６１５－Ｃ０８）（配列番号１２００）に提供される。このＳＩＲの核酸配列は配列番号１２００に示されており、そのアミノ酸配列は配列番号３４３５に対応する。このＳＩＲにおいて、ＦＭＣ６３（ＣＤ１９モノクローナル抗体）由来のｖＬ断片は、リンカーを通してヒトＴＣＲｂ鎖の変異（ＫＡＣＩＡＨ）形の定常領域に結合し、ＦＭＣ６３モノクローナル抗体由来のｖＨ断片は変異

（ＣＳＤＶＰ）ヒトＴＣＲαの定常領域にリンカーを通して結合している。
【０３１０】
いくつかの実施形態において、二重ポリペプチド鎖ＳＩＲは、１つだけのＴ細胞受容体定常鎖（機能ポリペプチド単位１）のＮＨ２末端に結合した抗原結合ドメインを有するが、あるいはそれで構成されるが、第二のＴ細胞受容体定常鎖と共発現する。斯かるＳＩＲはクラス２Ｂと呼ばれる。斯かるクラス２ＢＳＩＲにおける第二Ｔ細胞受容体定常鎖の目的は、機能ポリペプチド単位１（すなわちＴ細胞受容体の定常鎖に結合した抗原結合ドメイン１）の細胞表面発現を促進することである。従って、クラス２ＢＳＩＲにおける第二Ｔ細胞受容体定常鎖はそれ自体で発現してもよいし、エピトープタグ（例えば、ＭＹＣ、Ｖ５、ＡｃＶ５、Ｇ４Ｓｘ２、ＳｔｒｅｐＴａｇＩＩなど）を有する融合タンパク質として発現されてもよいし、あるいは機能単位１のアセンブリおよび機能に干渉しない限り、任意の無関係なタンパク質断片（例えば、ｖＬまたはｖＨ断片）を有する融合タンパク質として発現されてもよい。例えば、クラス２ＢＳＩＲは、Ｔ細胞受容体α（ＴＣＲα）の定常鎖に結合して機能ポリペプチド単位１を構成する抗原結合ドメインと、機能ポリペプチド単位２を構成するＴ細胞受容体β（ＴＣＲβ）の空の（すなわち抗原結合ドメインを欠如した）定常鎖とを有していてもよい、あるいはそれらから構成されていてもよい。斯かるＳＩＲの２つの機能ポリペプチド単位は、同じ細胞で共発現される。例示的クラス２ＢＳＩＲをコードするコンストラクトは、ＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０８２８１５－Ｇ０７）（配列番号１６２０）である。コードされたＳＩＲの核酸配列およびアミノ酸配列は、それぞれ配列番号１６２０および配列番号３８５５に対応する。
【０３１１】
いくつかの実施形態において、クラス２ＳＩＲの２つの機能ポリペプチド単位は、異なるベクターを用いて細胞で共発現される。いくつかの実施形態において、クラス２ＳＩＲの２つの機能ポリペプチド単位は、単一のベクターを用いて細胞内で共発現されるが、該ベクターは、２つの別々の調節エレメント（例えばプロモーター）を用いてクラス２ＳＩＲの２つの機能ポリペプチド単位をコードするポリヌクレオチドをコードする。いくつかの実施形態において、クラス２ＳＩＲの２つの機能ポリペプチド単位は、単一のベクターを用いて細胞内で共発現されるが、該ベクターは、単一のプロモーターを用いて、ＩＲＥＳ配列（ＳＩＲの２つのポリペプチドをコードするヌクレオチド断片を分離する）を含むポリヌクレオチドを発現する。いくつかの実施形態において、クラス２ＳＩＲの２つの機能ポリペプチド単位は、単一のベクターを用いて細胞内で共発現されるが、該ベクターは、単一のプロモーターを用いて、切断可能リンカー（例えば、Ｆ２Ａ、Ｔ２Ａ、Ｅ２Ａ、Ｐ２Ａ、フーリン－ＳＧＳＧ－Ｆ２Ａ、フーリン－ＳＧＳＧ－Ｔ２Ａ、フーリン－ＳＧＳＧ－Ｅ２Ａ、フーリン－ＳＧＳＧ－Ｐ２Ａなど）を含む単一ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをコードする。その結果得られるｍＲＮＡは単一のポリペプチドをコードしており、その後ＳＩＲの２つの機能ポリペプチド単位が生成される。いくつかの実施形態において、クラス２ＳＩＲの２つの機能ポリペプチド単位は、両方の機能ポリペプチド単位をコードする単一のｍＲＮＡ配列のトランスフェクションを用いて共発現されるが、他の実施形態では、２つの機能ポリペプチド単位は、それぞれ１つの機能ポリペプチド単位をコードする２つの異なるｍＲＮＡ配列のトランスフェクションによって共発現される。いくつかの実施形態において、ＳＩＲをコードするベクターまたはｍＲＮＡは追加の遺伝子／タンパク質（治療コントロール、阻害分子、アクセサリーモジュールなど）をコードしてもよいが、斯かる遺伝子／タンパク質は、ＩＲＥＳ、切断可能リンカー、またはそれらの組み合わせによってＳＩＲコード配列から分離されてもよい。別の実施形態では、治療コントロールおよび／またはアクセサリーモジュールを、別々のベクターまたはｍＲＮＡを用いて、ＳＩＲが発現している細胞内で発現させてもよい。例示的治療コントロールは、表８（配列番号３０７０および３０７６）に提供される。治療コントロールまたはアクセサリーモジュールはＳＩＲの機能にとって本質的ではなく、本実施形態のＳＩＲは

、治療コントロールまたはアクセサリーモジュールなしで使用でき、この点は理解されるべきである。例えば、ＰＡＣ（ピューロマイシン耐性遺伝子）などの抗生物質耐性カセットは、ＳＩＲの機能性を損なうことなく、本開示のＳＩＲをコードするベクターから排除してもよい。

【０３１２】

更に、配列が親ＳＩＲと実質的または本質的に同一である、または類似している、本明細書記載のＳＩＲの機能性変異体も提供されるが、その場合、機能性変異体は元となったＳＩＲの生物活性を維持している。機能性変異体は、例えば、本明細書記載のＳＩＲ（親ＳＩＲ）の変異体を包含し、標的細胞を親ＳＩＲと類似のレベル、または同一レベル、またはそれよりも高いレベルで認識する機能を維持している。機能性変異体は、親ＳＩＲとの関連で、例えば、親ＳＩＲのアミノ酸配列に、少なくとも約３０％、約５０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、あるいはそれ以上同一である。

【０３１３】

機能性変異体は、例えば、親ＳＩＲのアミノ酸配列を有し、少なくとも１つの保存的アミノ酸置換を含んでいてもよい。あるいは、またはそれに加えて、機能性変異体は、親ＳＩＲのアミノ酸配列を有し、少なくとも１つの非保存的アミノ酸置換を含んでいてもよい。この場合、非保存的アミノ酸置換は、機能性変異体の生物活性に干渉しない、またはそれを阻害しないのが好ましい。非保存的アミノ酸置換は、機能性変異体の生物活性を向上させる（例えば、親ＣＡＲと比較して機能性変異体の生物活性が増大する）場合がある

【０３１４】

ＳＩＲ（機能性の部分または機能性変異体を含む）は、任意の長さすなわち任意のアミノ酸数を含んでいてもよいが、その場合、ＳＩＲ（機能性の部分または機能性変異体を含む）は、その生物活性（例えば、抗原へ特異的に結合する機能、哺乳動物内に病気の細胞を検出する機能、哺乳動物内の病気を治療または予防する機能など）を維持するのを条件とする。例えば、ＳＩＲは、約３００から約５０００のアミノ酸長であってもよく、例えば、３００、４００、５００、６００、７００、８００、９００、１０００、またはそれ以上のアミノ酸長であってもよい。

【０３１５】

ＳＩＲ（本開示の機能性の部分および機能性変異体を含む）は、１つ以上の天然アミノ酸の代わりに合成アミノ酸を有してもよい。斯かる合成アミノ酸は当業界では周知であり、例えば、アミノシクロヘキサン、カルボン酸、ノルロイシン、α－アミノ－ｎ－デカン酸、ホモセリン、Ｓ－アセチルアミノメチル－システイン、トランス－３およびトランス－４ヒドロキシプロリン、４－アミノフェニルアラニン、４－ニトロフェニルアラニン、４－クロロフェニルアラニン、４－カルボキシフェニルアラニン、β-フェニルセリン、β－ヒドロキシフェニルアラニン、フェニルグリシン、α－ナフチルアラニン、シクロヘキシルアラニン、シクロヘキシルグリシン、インドリン－２－カルボン酸、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－３－カルボン酸、アミノマロン酸、アミノマロン酸モノアミド、Ｎ’－ベンジル－Ｎ’－メチルリシン、Ｎ’，Ｎ’－ジベンジルリシン、６－ヒドロキシリシン、オルニチン、α－アミノシクロペンタンカルボン酸、α－アミノシクロヘキサンカルボン酸、ｏｃ－アミノシクロヘプタンカルボン酸、（２－アミノ－２－ノルボルナン）カルボン酸、γ－ジアミノブチル酸、α，β－ジアミノプロピオン酸、ホモフェニルアラニン、およびα－ｔ－ブチルグリシンが挙げられる。

【０３１６】

ＳＩＲ（本開示の機能性の部分および機能性変異体を含む）は、グリコシル化、アミド化、カルボン酸化、リン酸化、エステル化、Ｎ－アシル化、例えばジスルフィド架橋による環化、または酸付加塩への変換、および／または任意に二量化、ポリマー化、または共役化してもよい。

【０３１７】

本開示は、ＳＩＲをコードする核酸分子を含む組換え核酸コンストラクトを提供するが

、その場合、該核酸分子は１つ以上の抗原結合ドメインをコードする核酸配列を有し、各抗原結合ドメインをコードするヌクレオチド配列は、Ｔ細胞受容体定常鎖をコードする核酸配列と隣接しており、しかも同じリーディングフレーム内に存在している。ＳＩＲの構築に使用可能な例示的Ｔ細胞受容体定常鎖には、限定されないが、ＴＣＲα、ＴＣＲβ１、ＴＣＲβ２、ＴＣＲγ、ＴＣＲδ、前ＴＣＲα、並びにそれらの変形および変異体の定常鎖が含まれる。いくつかの例では、ＳＩＲは、ＴＣＲα、ＴＣＲβ１、ＴＣＲβ２、ＴＣＲγ、ＴＣＲδ、前ＴＣＲαなどの定常鎖の組み合わせを有していてもよい。本開示は、ＴＣＲαおよびＴＣＲβ１、ＴＣＲαおよびＴＣＲβ２、前ＴＣＲαおよびＴＣＲβ１、前ＴＣＲαおよびＴＣＲβ２、並びにＴＣＲγおよびＴＣＲδから選択されるＴＣＲ定常鎖の対を含むＳＩＲを提供する。本開示は、ＴＣＲ定常鎖とＣＤ３ｚ（ＳＩＲの構築で、ＴＣＲ定常鎖を置換し得る）との融合を提供する。更に、ＳＩＲのヒト前ＴＣＲα定常鎖は、野生型ヒト前ＴＣＲα定常鎖のカルボキシル末端４８アミノ酸を欠如している。カルボキシル末端４８アミノ酸を欠如している前ＴＣＲαのアミノ酸配列は、配列番号３０４８に提供される。

【０３１８】

本開示は、本明細書記載のＳＩＲをコードする核酸配列（複数も可）を含むベクター（複数も可）も提供する。別の実施形態では、ＳＩＲは２つ以上のベクターによりコードされている。更に別の実施形態では、ＳＩＲの２つの機能ポリペプチド単位は、各々別々のベクターまたは別々の核酸でコードされている。1つの実施形態では、ＳＩＲの２つの機能ポリペプチド単位は、単一のベクターまたは単一の核酸でコードされている。１つの実施形態では、ベクター（複数も可）は、ＤＮＡベクター（複数も可）、ＲＮＡベクター（複数も可）、プラスミド（複数も可）、レンチウイルスベクター（複数も可）、アデノウイルスベクター（複数も可）、レトロウイルスベクター（複数も可）、バキュロウイルスベクター（複数も可）、ｓｌｅｅｐｉｎｇ　ｂｅａｕｔｙトランスポゾンベクター（複数も可）、およびｐｉｇｇｙｂａｃｋトランスポゾン（複数も可）から選択される。１つの実施形態では、ベクターは、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である。別の実施形態では、ベクターはｓｌｅｅｐｉｎｇ　ｂｅａｕｔｙトランスポゾンベクターである。例示的いくつかのベクターの核酸配列は、配列番号８７０～８７６に提供される。ｐＬｅｎｔｉ－ＥＦ１α（配列番号８７０）およびｐＬｅｎｔｉ－ＥＦ１α－ＤＷＰＲＥ（配列番号８７１）は空のレンチウイルスベクターであり、ｐＬｅｎｔｉ－ＥＦ１α－ＤＷＰＲＥはＷＰＲＥ領域を欠如していると言う点で両者は異なっている。本開示のＳＩＲコード配列は、斯かるベクターのＮｈｅＩ部位とＳａｌＩ部位の間にクローンし得る。ベクターＭＳＣＶ－Ｂｇ１２－ＡｖｒＩＩ－Ｂａｍ－ＥｃｏＲ１－Ｘｈｏ－ＢｓｔＢ１－Ｍｌｕ－Ｓａｌ－Ｃｌａｌ．１０３（配列番号８７２）はレトロウイルスベクターであり、本開示のＳＩＲコード配列は、このベクターのマルチクローニング部位にクローンできる。ベクターＭＳＣＶ－ＦＭＣ６３ｖＬ－Ｖ５－［ＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－２－ＳＰｅ－ＦＭＣ６３ｖＨ－Ｍｙｃ－［ＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－Ｐａｃ．Ｎ０１（配列番号８７３）も、ＳＩＲコード配列が既に存在しているレトロウイルスベクターである。本開示のＳＩＲコード配列は、既存のＳＩＲを除去し、新規のＳＩＲをコードする核酸を挿入することにより、このベクターにクローンし得る。ベクターｐＳＢｂｉ－Ｐｕｒ（配列番号８７４）は、ｓｌｅｅｐｉｎｇ　ｂｅａｕｔｙトランスポゾンベクターである。ベクターｐＳＢｂｉ－Ｐｕｒ-ＥＦ１－ＦＭＣ６３ｖＬ－Ｖ５－［ＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＦＭＣ６３ｖＨ－ＭＹＣ－［ＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－Ｘｂａ.Ｂ０１（配列番号８７５）およびｐＳＢｂｉ－Ｐｕｒ-ＥＦ１－Ｎｈｅ－ＦＭＣ６３ｖＬ－Ｘｈｏ－Ｖ５－［ＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰｅ－ＦＭＣ６３ｖＨ－Ｍｌｕ－ＭＹＣ－［ＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ］－Ｆ２Ａ－ＭＣＳ－Ｉ０１（配列番号８７６）は、当業界周知の標準の組換えＤＮＡ技術を用いて既存のＳＩＲを排除した後、本開示のＳＩＲをサブクローニングするのに使用可能なＳＩＲ核酸を含むｓｌｅｅｐｉｎｇ　ｂｅａｕｔｙトランスポゾンベクターである。

【０３１９】

本開示は、細胞に直接トランスフェクション可能なＲＮＡコンストラクトも含む。トランスフェクションで使用されるｍＲＮＡの生成方法は、特別設計のプライマーを用いてテンプレートのインビトロ転写（ＩＶＴ）を行い、次にポリアデニル化を行うことにより、３’および５’非翻訳配列（ＵＴＲ）（例えば、本明細書記載の３’および５’ＵＴＲ）、５’キャップ（例えば、本明細書記載の５’キャップ）および／または内部リボソーム侵入部位（ＩＲＥＳ）（例えば、本明細書記載のＩＲＥＳ）、発現対象の核酸、およびポリＡ鎖（（通常、５０～２０００塩基長）（配列番号８６０および８６１））を生成する。このようにして生成されたＲＮＡは、異なる種類の細胞を効果的にトランスフェクションできる。１つの実施形態では、テンプレートはＳＩＲ用の配列を含む。１つの実施形態では、ＲＮＡ／ＳＩＲベクターは、エレクトロポレーションにより、細胞（例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞）へ形質導入される。別の実施形態では、ＲＮＡ／ＳＩＲベクターは、ミクロ流体装置を用いて細胞膜に一時的な摂動を引き起こすことにより、細胞（例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞）へ形質導入される。ＳＩＲの異なる鎖（または機能ポリペプチド単位）も、１つのベクターまたは２つ以上のベクター、異なるベクターまたは技術の組み合わせを用いて細胞へ導入できる。例えば、ベクタークローンＩＤ：０５０２１６－Ｔ０２およびクローンＩＤ：０５０２１６－Ｓ０８は、ＳＩＲの機能ポリペプチド単位１（ＦＭＣ６３－ｖＬ鎖が、Ｖ５リンカーを通して、ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨに結合されている）を含む配列番号９１３（ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＰＡＣ）をコードする。斯かるベクターはピューロマイシン耐性遺伝子（ＰＡＣ）も発現する。ベクタークローンＩＤ：０４１９１６－Ａ０２および０４１９１６－Ｂ０３は、ＳＩＲの機能ポリペプチド単位２（ＦＭＣ６３－ｖＨ鎖が、ＭＹＣリンカーを通して、ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰに結合されている）を含む配列番号９９７（ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－ＭＹＣ－［ＴＣＲα－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＢｌａｓｔＲ）をコードする。斯かるベクターはブラストサイジン耐性遺伝子（ＢｌａｓｔＲ）も発現する。細胞は、配列番号９１３および配列番号９９７をコードするレンチウイルスで同時にまたは連続的に感染させ、次に、その二重感染細胞を強化するため、ピューロマイシンおよびブラストサイジンへの耐性を任意に選択してもよい。両方のウイルスに感染した細胞は両方の機能ポリペプチド単位を発現し、その機能ポリペプチド単位は細胞表面で機能性ＳＩＲを発現するようにアセンブルされるであろう。別の実施形態では、ＳＩＲの１つの鎖または機能ポリペプチドはレトロウイルスベクターを用いて導入し、もう１つの機能ポリペプチドはレンチウイルスベクターを用いて導入されてもよい。別の態様において、１つの機能ポリペプチドはレンチウイルスベクターを用いて導入し、もう１つの機能ポリペプチドはｓｌｅｅｐｉｎｇ　ｂｅａｕｔｙトランスポゾンを用いて導入されてもよい。更に別の態様では、１つの機能ポリペプチドはレンチウイルスベクターを用いて導入し、もう１つの機能ポリペプチドはＲＮＡトランスフェクションを用いて導入されてもよい。更に別の態様では、１つの機能ポリペプチド単位は、業界周知の遺伝子標的技術を用いて内因性ＴＣＲ鎖座における遺伝子組換えにより細胞内で生成され、もう１つの機能ポリペプチドはレンチウイルスまたはレトロウイルス
ベクターを用いて導入される。

【０３２０】

ＲＮＡは、いくつかの異なる方法、例えば、限定されないが、エレクトロポレーション（Ａｍａｘａ　Ｎｕｃｌｅｏｆｅｃｔｏｒ－ＩＩ（Ａｍａｘａ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ，Ｃｏｌｏｇｎｅ，　Ｇｅｒｍａｎｙ）、ＥＣＭ８３０（ＢＴＸ）（Ｈａｒｖｅｒｄ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，　Ｂｏｓｔｏｎ，　Ｍａｓｓ．）またはＧｅｎｅ　Ｐｕｌｓｅｒ　ＩＩ（ＢｉｏＲａｄ，　Ｄｅｎｖｅｒ，　Ｃｏｌｏ．）、Ｍｕｌｔｉｐｏｒａｔｏｒ　（Ｅｐｐｅｎｄｏｒｆ，　Ｈａｍｂｕｒｇ，　Ｇｅｒｍａｎｙ）、リポフェクションを用いたカチオン性リポソーム仲介トランスフェクション、ポリマーカプセル化、ペプチド仲介トランスフェクション、または「遺伝子銃」などの生物分解性パーティクルデリバリーシステム（例えば、Ｎｉｓｈｉｋａｗａら、Ｈｕｍ　Ｇｅｎｅ　Ｔｈｅｒ．，　１２（８）：８６１－７０（２００１）を参照）など商業的に入手可能な方法を用いて、あるいはミクロ流体装

置を用いて細胞膜に一時的な摂動を引き起こすことにより（例えば、特許出願ＷＯ２０１３／０５９３４３Ａ１およびＰＣＴ／ＵＳ２０１２／０６０６４６を参照）、標的細胞へ導入できる。

【０３２１】

いくつかの実施形態において、非ウイルス方法は、トランスポゾン（トランスポゾンエレメントとも呼ばれる）の使用を含む。いくつかの実施形態において、トランスポゾンは、ゲノムの場所に自ら挿入可能なＤＮＡの一部、例えば、自己複製し、そのコピーをゲノムに挿入できるＤＮＡの一部、または長い核酸からスプライシングしてゲノムの別の場所に挿入できるＤＮＡの一部である。例えば、トランスポゾンは、転移用遺伝子に隣接した逆位反復から成るＤＮＡ配列を有する。

【０３２２】

トランスポゾンを用いた核酸輸送の例示的方法は、Ｓｌｅｅｐｉｎｇ Ｂｅａｕｔｙトランスポゾンシステム（ＳＢＴＳ）およびｐｉｇｇｙＢａｃ（ＰＢ）トランスポゾンシステムを含む。例えば、その全体が本明細書に参照として援用される、Ａｒｏｎｏｖｉｃｈら、Ｈｕｍ．Ｍｏｌ．Ｇｅｎｅｔ．２０．Ｒ１（２０１１）：Ｒ１４－２０、Ｓｉｎｇｈら、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．１５（２００８）：２９６１－２９７１、Ｈｕａｎｇら、Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．１６（２００８）：５８０－５８９、Ｇｒａｂｕｎｄｚｉｊａら、Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．１８（２０１０）：１２００－１２０９、Ｋａｂｒｉａｅｉら、Ｂｌｏｏｄ．１２２．２１（２０１３）：１６６、Ｗｉｌｌｉａｍｓ．Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｔｈｅｒａｐｙ １６．９（２００８）：１５１５－１６、Ｂｅｌｌら、Ｎａｔ．Ｐｒｏｔｅｃ．２．１２（２００７）：３１５３－６５、およびＤｉｎｇら、Ｃｅｌｌ．１２２．３（２００５）：４７３－８３を参照。

【０３２３】

ＳＢＴＳは、２つの構成要素、すなわち１）導入遺伝子を含むトランスポゾン、および２）トランスポザーゼ酵素源を含む。トランスポザーゼは、キャリアプラスミド（または他のドナーＤＮＡ）から標的ＤＮＡ（例えば、宿主細胞染色体／ゲノム）へトランスポゾンを転移できる。例えば、トランスポザーゼは、キャリアプラスミド／ドナーＤＮＡへ結合し、トランスポゾン（導入遺伝子を含む）をプラスミドから切断し、それを宿主細胞のゲノムに挿入する。例えば、前出のＡｒｏｎｏｖｉｃｈらを参照。

【０３２４】

例示的トランスポゾンはｐＴ２ベーストランスポゾンを含む。例えば、その全体が本明細書に参照として援用される、Ｇｒａｂｕｎｄｚｉｊａら、Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．４１．３（２０１３）：１８２９－４７およびＳｉｎｇｈら、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．６８．８（２００８）：２９６１－２９７１を参照。例示的トランスポゾンの核酸配列は、配列番号８７４および配列番号８７５に提供される。例示的トランスポザーゼには、Ｔｃ１／マリナータイプトランスポザーゼ、例えば、ＳＢ１０トランスポザーゼまたはＳＢ１１トランスポザーゼ（例えば、サイトメガロウイルスから発現可能な活動過多のトランスポザーゼ）が含まれる。例えば、その全体が本明細書に参照として援用される、Ａｒｏｎｏｖｉｃｈら、Ｋｅｂｒｉａｅｉら、およびＧｒａｂｕｎｄｚｉｊａらを参照。

【０３２５】

ＳＢＴＳの使用は、導入遺伝子（例えば、本明細書記載のＳＩＲをコードする核酸）の効果的な組込みおよび発現を可能にする。本明細書には、例えばＳＢＴＳなどのトランスポゾンシステムを用いて、本明細書記載のＳＩＲを安定的に発現する細胞、例えば、Ｔ細胞、ＮＫＴ細胞、幹細胞、ｉＰＳＣ、または合成Ｔ細胞の作製方法が提供される。

【０３２６】

本明細書記載の方法によれば、いくつかの実施形態において、ＳＢＴＳ構成要素を含む１つ以上の核酸（例えばプラスミド）が、細胞（Ｔ細胞、ＮＫＴ細胞、幹細胞、ｉＰＳＣ、または合成Ｔ細胞）へ運搬される。例えば、核酸（複数も可）は、本明細書記載の標準的な核酸運搬方法、例えば、エレクトロポレーション、トランスフェクション、リポフェクションなどによって運搬される。いくつかの実施形態では、核酸は、導入遺伝子（例え

ば、本明細書記載のＳＩＲをコードする核酸）を有するトランスポゾンを含む。いくつかの実施形態では、核酸は、導入遺伝子（例えば、本明細書記載のＳＩＲをコードする核酸）を有するトランスポゾン、並びにトランスポザーゼ酵素をコードする核酸配列を含む。他の実施形態では、２つの核酸を有するシステムが提供され（例えば、二重プラスミドシステム）、その場合、例えば、第一プラスミドは導入遺伝子を含むトランスポゾンを含み、第二プラスミドはトランスポザーゼ酵素をコードする核酸配列を含む。例えば、第一核酸および第二核酸は宿主細胞に一緒に運搬される。

【０３２７】

いくつかの実施形態では、ＳＢＴＳを用いる遺伝子挿入と、ヌクレアーゼ（例えば、ジンクフィンガーヌクレアーゼ（ＺＦＮ）、転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ（ＴＡＬＥＮ）、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステム、または改変メガヌクレアーゼ再改変ホーミングエンドヌクレアーゼ）を用いる遺伝子編集との組み合わせを利用することにより、本明細書記載のＳＩＲを発現する細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫＴ細胞、幹細胞、ｉＰＳＣ、または合成Ｔ細胞）が作製される。

【０３２８】

いくつかの実施形態では、非ウイルス運搬方法の使用は、細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫＴ細胞、幹細胞、ｉＰＳＣ、または合成Ｔ細胞）の再プログラミングおよび被験者への細胞の直接注入を可能にする。非ウイルス運搬の利点は、限定されないが、患者母集団、安定性、貯蔵期間、および免疫原性の欠如を満足させるのに必要な十分量を製造する際の容易さおよび相対的低価格である。

【０３２９】

いくつかの実施形態において、ＳＩＲをコードする核酸配列を含むベクターは、１つ以上の阻害分子をコードする核酸配列を更に含んでいてもよい。本明細書で想定される阻害分子の非制限的な例には、例えば、ｉｎｈＫＩＲ細胞質ドメイン、膜貫通ドメイン（例えば、ＫＩＲ膜貫通ドメイン）、およびインヒビター細胞質ドメイン、例えばＩＴＩＭドメイン（例えば、ｉｎｈＫＩＲ　ＩＴＩＭドメイン）が含まれる。１つの実施形態では、阻害分子は、野生型ｉｎｈＫＩＲ、または野生型ｉｎｈＫＩＲと少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、または９９％相同性を共有する配列、または野生型ｉｎｈＫＩＲとはせいぜい１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、または２０の残基しか違わない配列、ＳＬＡＭファミリー細胞質ドメイン、膜貫通ドメイン（例えば、ＳＬＡＭファミリー膜貫通ドメイン）、およびインヒビター細胞質ドメイン、例えばＳＬＡＭファミリードメイン（例えば、ＳＬＡＭファミリーＩＴＩＭドメイン）が含まれる。別の実施形態では、阻害分子は野生型ＳＬＡＭファミリーメンバー、または野生型ＳＬＡＭファミリーメンバーと少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、または９９％相同性を共有する配列、または野生型ＳＬＡＭファミリーメンバーとはせいぜい１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、または２０の残基しか違わない配列である。

【０３３０】

いくつかの実施形態において、本明細書のベクターはプロモーターを更に有していてもよい。プロモーターの非制限的な例は、例えば、ＥＦ－１プロモーター、ＣＭＶ　ＩＥ遺伝子プロモーター、ＥＦ－１αプロモーター、ユビキチンＣプロモーター、コアプロモーター、またはホスホグリセレートキナーゼ（ＰＧＫ）プロモーターである。いくつかの実施形態において、プロモーターはＥＦ－１プロモーターである。更なる実施形態において、ＥＦ－１プロモーターは配列番号８７７を有する。いくつかの実施形態において、ベクターはＲＮＡ核酸である。いくつかの実施形態では、ベクターはポリ（Ａ）鎖を含む。例えば、本明細書では、約１５０のアデノシン塩基を含むポリ（Ａ）鎖（配列番号８６０～配列番号８６４）が想定されている。いくつかの実施形態では、ベクターは３’ＵＴＲを有する。

【０３３１】

別の態様では、本開示は細胞（例えば、免疫エフェクター細胞またはその母集団）の作

成方法を提供し、この方法は、ＳＩＲ（例えば、本明細書記載のＳＩＲ）をコードする核酸、またはＳＩＲ分子（例えば、本明細書記載のＳＩＲ）をコードする核酸を、細胞（例えば、本明細書記載のＴ細胞、ＮＫＴ細胞、幹細胞、ｉＰＳＣ、または合成Ｔ細胞）に導入する（例えば、形質導入する）工程をが含む。

【０３３２】

細胞は、免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫＴ細胞、またはそれらの組み合わせ）、または免疫エフェクター細胞を生じ得る幹細胞／前駆細胞、または合成Ｔ細胞である。いくつかの実施形態では、本方法の細胞は、ジアシルグリセロールキナーゼ（ＤＧＫ）および／またはイカロス欠損である。いくつかの実施形態では、本方法の細胞は、内因性Ｔ細胞受容体α、β１、β２、前ＴＣＲα、γ、δ、またはそれらの組み合わせの定常鎖が欠損している。いくつかの実施形態では、本方法の細胞は、ＨＬＡ抗原が欠損している。いくつかの実施形態では、本方法の細胞は、β２ミクログロブリンが欠損している。いくつかの実施形態では、本方法の細胞は、ＳＩＲの標的細胞の発現が欠損している。例えば、ＳＩＲを発現しているＴ細胞は、ＳＩＲがＣＤ５を標的にしている場合、内因性ＣＤ５が欠損しており、ＳＩＲがＴＣＲβ１定常鎖を標的にしている場合、ＴＣＲβ１定常鎖が欠損しており、ＳＩＲがＴＣＲβ２定常鎖を標的にしている場合、ＴＣＲβ２定常鎖が欠損しており、ＳＩＲがＣＳ１を標的にしている場合、ＣＳ１が欠損している。

【０３３３】

いくつかの実施形態では、ＳＩＲをコードする核酸分子を導入する工程は、ＳＩＲをコードする核酸分子を含むベクターの形質導入、あるいはＳＩＲをコードする核酸分子のトランスフェクションであり、その場合、該核酸分子はインビトロ転写ＲＮＡである。いくつかの実施形態では、核酸分子は、ＳＩＲの２つ以上の構成要素をコードし、２つ以上のベクターを細胞に形質導入することにより、またはＳＩＲの異なるサブユニットをコードする２つ以上の核酸分子をトランスフェクションすることにより導入される。例えば、細胞は２つの異なるベクターで形質導入されてもよく、その場合、各々ＳＩＲの２つの機能ポリペプチド単位の１つをコードする。２つの異なるベクターでコードされた例示的ＳＩＲコンストラクトは、ＳＩＲ断片ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＰＡＣをコードする配列番号９１３に対応するＳＩＲ配列を含むＳＩＲレンチウイルスコンストラクト０５０２１６－Ｓ０８によって提供され、その場合、ＣＤ１９モノクロナール抗体ＦＭＣ６３由来のｖＬ断片が、Ｖ５リンカーを通して、ＫＡＣＩＡＨ変異を有するｈＴＣＲｂの定常鎖に結合している。このＳＩＲ　ＦＰＵは、Ｆ－Ｐ２Ａ切断可能リンカーを通して、ＰＡＣ（ピューロマイシン耐性）遺伝子に結合している。０５０２１６－Ｓ０８のベクターはｐＬｅｎｔｉ－ＥＦ１α（配列番号８７０）である。ＳＩＲレンチウイルスコンストラクト０４１９１６－Ａ０２は、ＳＩＲ断片ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－ＭＹＣ－［ＴＣＲα－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＢｌａｓｔＲをコードする配列番号９９７に対応するＳＩＲ配列を含んでおり、その場合、ＣＤ１９モノクロナール抗体ＦＭＣ６３由来のｖＨ断片が、ＭＹＣリンカーを通して、ＣＳＤＶＰ変異を有するｈＴＣＲαの定常鎖に結合している。このＳＩＲ　ＦＰＵは、Ｆ－Ｆ２Ａ切断可能リンカーを通して、ブラストサイジン耐性遺伝子に結合している。０４１９１６－Ａ０２コンストラクトのベクターは、ｐＬｅｎｔｉ－ＥＦ１α－ＤＷＰＲＥ（配列番号８７１）である。例示的な選択マーカーは配列番号７９５～配列番号８０１に示される。同様に、細胞は２つの異なるインビトロ転写ＲＮＡで形質導入されていてもよく、その場合、各々ＳＩＲの２つの機能ポリペプチド単位の１つをコードする。ＳＩＲの機能ポリペプチド単位に加え、ＲＮＡの各々は、両方のＲＮＡで形質導入され、従ってＳＩＲの機能ポリペプチド単位の両方を発現する細胞を選択するのに使用できる、異なる選択マーカーまたはレポーター（例えば、ｔＥＧＦＲ、ＣＤ３４，ＣＮＢ３０、または変異ＤＨＦＲ）を有していてもよい。

【０３３４】

いくつかの実施形態では、該方法は、ａ）免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞）の母集団を提供する工程と、およびｂ）その母集団から制御Ｔ細胞を除去す

ることにより、制御Ｔ枯渇細胞の母集団を提供する工程とを更に有し、その場合、工程ａ）およびｂ）は、ＳＩＲをコードする核酸を母集団に導入する前に行われる。斯かる方法の実施形態において、制御Ｔ細胞はＣＤ２５＋Ｔ細胞を有しており、ＣＤ２５抗体またはその断片を用いて細胞母集団から除去される。ＣＤ２５抗体またはその断片は、基質（例えばビーズ）に結合されていてもよい。他の実施形態では、工程ｂ）で提供される制御Ｔ細胞が枯渇している免疫エフェクター細胞の母集団は、３０％、２５％、２０％、１５％、１０％、５％、４％、３％、２％、１％のＣＤ２５＋細胞を含んでいる。更に他の実施形態では、当該方法は、ＣＤ２５を含まない病気関連抗原を発現する細胞を母集団から排除する工程であって、ＳＩＲをコードする核酸を母集団に導入する前に、制御Ｔ細胞と病気関連抗原とが枯渇した細胞の母集団を提供する工程を更に含む。病気関連抗原は、ＣＤ１９，ＣＤ３０，ＣＤ１２３、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＣＤ３３、ＣＤ１３８、ＢＣＭＡ、Ｌｙｍｌ、Ｌｙｍ２、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ１７０、ＣＤ１７９ｂ、ＣＤ１４、ＣＤ１１ｂ、またはそれらの組み合わせから選択してもよい。

【０３３５】

他の実施形態では、当該方法は、ＳＩＲをコードする核酸を母集団へ導入する前に、制御Ｔ枯渇／阻害細胞の母集団を提供するため、チェックポイント阻害剤を発現する細胞を母集団から枯渇させる工程を更に有する。チェックポイント阻害剤は、ＣＴＬＡ－４、ＰＤ－１、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ３、Ｂ７－Ｈ１、ＣＤ１６０、Ｐ１Ｈ、２Ｂ４、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、および／またはＣＥＡＣＡＭ－５）、ＴＩＧＩＴ、ＢＴＬＡ、およびＬＡＩＲ１から選択できる。

【０３３６】

本開示は、組換え細胞、例えば、免疫エフェクター細胞（例えば、細胞の母集団、例えば、免疫エフェクター細胞の母集団）および／または核酸分子を含む幹細胞（例えば、造血器幹細胞、末梢血幹細胞、骨髄由来幹細胞、免疫幹細胞、人工多能性幹細胞（ｉＰＳＣ））、ＳＩＲポリペプチド分子、または本明細書記載のベクターも提供する。

【０３３７】

いくつかの実施形態において、細胞は免疫細胞である。免疫細胞の非制限的例には、Ｔ細胞およびＮＫ細胞が含まれる。更に、Ｔ細胞の非制限的例には、Ｔｒｅｇ、ＣＤ＋８Ｔ細胞、およびＣＤ＋４Ｔ細胞が含まれる。１つの実施形態において、細胞はヒトＴ細胞である。いくつかの実施形態では、細胞はヒト細胞である。いくつかの実施形態では、細胞はイヌの細胞である。

【０３３８】

１つの実施形態において、Ｔ細胞は、Ｐ糖タンパク質（Ｐ－ｇｐまたはＰｇｐ、ＭＤＲ１、ＡＢＣＢ１、ＣＤ２４３）を発現するＴ細胞である。１つの実施形態では、Ｔ細胞は、Ｐ糖タンパク質伸介流出の基質である染料で鈍く染色されるＴ細胞である。１つの実施形態では、細胞は、その全体が本明細書に参照として援用される、出願番号第ＰＣＴ／ＵＳ２０１７／０４２２４８号記載のＴ細胞である。いくつかの実施形態では、ｐ－ｇｐまたはｐ－ｇｐ活性の発現を欠如する細胞は母集団から排除される。

【０３３９】

いくつかの実施形態では、細胞は、ジアシルグリセロールキナーゼ（ＤＧＫ）および／またはイカロス欠損のＴ細胞である。

【０３４０】

１つの実施形態において、細胞はＴ細胞であり、そのＴ細胞は、内因性Ｔ細胞受容体鎖の１つ以上を欠損している。本開示に従って機能性ＴＣＲの発現を安定的に欠損しているＴ細胞は、ジンクフィンガーヌクレアーゼ（ＺＦＮ）、ＣＲＩＳＰ／Ｃａｓ９、内因性Ｔ細胞受容体を標的にするｓｈＲＮＡの使用など、様々な方法を用いて作製できる。ｓｈＲＮＡに関する非制限的な例示的方法は、その全体が本明細書に参照として援用される、米国２０１２／０３２１６６７Ａ１に記載される。ＴＣＲのαおよびβ鎖の定常領域を標的にするＺＦＮを用いて内因性ＴＣＲ発現を排除する工程に関する別の非制限的な例示的方法は、Ｔｏｒｉｋａｉ　Ｈら（Ｂｌｏｏｄ、１１９（２４）、２０１２年６月１４日）に

記載されている。いくつかの実施形態では、本開示のＳＩＲは、コドン最適化されており、あるいはヌクレオチド配列が内因性ＴＣＲ定常鎖とは異なるように設計されており、従って内因性ＴＣＲ定常鎖を標的とするＣＲＩＳＰ／Ｃａｓ９、ＺＦＮ、および／またはｓｈＲＮＡによる標的化を免れているＴＣＲの定常鎖を有しており、この点は注目されるべきである。

【０３４１】

機能性内因性ＴＣＲを欠如するＴ細胞は、例えば、表面に機能性内因性ＴＣＲを一切発現しないように改変されてもよいし、機能性内因性ＴＣＲを有する１つ以上のサブユニット（例えば、ＴＣＲα、ＴＣＲβ１、ＴＣＲβ２、ＴＣＲγ、ＴＣＲδ、または前ＴＣＲ）を発現しないように改変されてもよいし、表面に機能性内因性ＴＣＲを極めて僅かしか生産しないように改変されてもよい。あるいは、Ｔ細胞は、例えば、ＴＣＲの１つ以上のサブユニット変異型または切断型の発現により、実質的に阻害された内因性ＴＣＲを発現してもよい。「実質的に阻害されたＴＣＲ」と言う用語は、斯かるＴＣＲは宿主で都合の悪い免疫反応を誘発しないことを意味している。非修飾ＴＣＲは、（例えば、レトロウイルスベクターまたはレンチウイルスベクターを用いて）異所的に発現させた場合、一次Ｔ細胞の発現が一般的に乏しく、これは、細胞表面発現において、内因性ＴＣＲ鎖との競合が非効果的であることを暗に示している。しかし、ヒト細胞の効果的翻訳のためにＴＣＲ鎖を最適化すると、導入されたＴＣＲの発現が改善されることが証明された。更に重要な点であるが、斯かる優生ＴＣＲの異所的発現は、ヒト細胞における内因性ＴＣＲレパートリーの大部分の表面発現を抑制する。

【０３４２】

１つの実施形態において、細胞は幹細胞であり、当該幹細胞は、内因性Ｔ細胞受容体鎖の１つ以上を欠損している。別の実施形態では、細胞は幹細胞であり、ＳＩＲの１つ以上の標的抗原（例えば、ＭＰＬ、ＣＤ３３、ＣＤ１２３、ＣＤ１９など）が、ＳＩＲによってもはや認識されない形態にまで欠如または変異している幹細胞である。例えば、ＣＤ１９を標的とするＳＩＲは、ＣＲＩＳＰ／Ｃａｓ９またはジンクフィンガーヌクレアーゼを用いてＣＤ１９を欠損させた幹細胞で発現されるが、それは、斯かる幹細胞によって生産されるＢ細胞が、ＣＤ１９を標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞によって排除されないようにするためである。あるいは、内因性ＣＤ１９が、ＣＲＩＳＰ／Ｃａｓ９またはジンクフィンガーヌクレアーゼを用いてＳＩＲによって標的とされない形態にまで変異している幹細胞で発現されるが、それは、やはり斯かる幹細胞によって生産されるＢ細胞が、ＣＤ１９を標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞によって排除されないようにするためである。別の実施形態では、自己ドナーまたは同種ドナーからの幹細胞および免疫エフェクター細胞で発現されるＳＩＲは、ＳＩＲ標的抗原の発現を欠如するように、あるいはＳＩＲによって認識されないＳＩＲ標的抗原の変異体を発現するように遺伝的に改変されている。例えば、ＣＤ１９を標的にするＳＩＲは、ＣＲＩＳＰ／Ｃａｓ９またはジンクフィンガーヌクレアーゼを用いてＣＤ１９を欠損させた自己または同種造血器幹細胞と一緒に患者へ注入されたＴ細胞で発現されるが、それは、やはり斯かる幹細胞によって生産されるＢ細胞が、ＣＤ１９を標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞によって排除されないようにするためである。あるいは、内因性ＣＤ１９が、ＣＲＩＳＰ／Ｃａｓ９またはジンクフィンガーヌクレアーゼを用いてＳＩＲによって標的とされない形態にまで変異されている自己または同種造血器幹細胞と一緒に患者へ注入されたＴ細胞で発現されるが、それは、やはり斯かる幹細胞によって生産されるＢ細胞が、ＣＤ１９を標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞によって排除されないようにするためである。同様な方法が、特定の病気の治療のために斯かる抗原（病気関連細胞または病気を引き起こす細胞で発現する抗原）を標的とするＳＩＲ－Ｔ細胞を投与される被験者において、ｓｈＲＮＡ、ＣＲＩＳＰ／Ｃａｓ９またはジンクフィンガーヌクレアーゼを用いて幹細胞内の他の内因性抗原（例えば、ＭＰＬ、ＣＤ３３、ＣＤ１２３など）を変異させる、または排除するのに使用できる。

【０３４３】

Ｔ細胞、ナチュラルキラー細胞、または幹細胞は、被験者から取得してもよい。「被験

者」と言う用語には、免疫応答が誘発される有機体（例えば、哺乳類）が含まれる。被験者の例には、ヒト、サル、チンパンジー、イヌ、ネコ、マウス、ラット、およびその形質転換種が含まれる。Ｔ細胞は、末梢血単核細胞、骨髄、リンパ腺組織、臍帯血、胸腺組織、感染部位からの組織、腹水、胸水、脾臓組織、および腫瘍を含む数多くの材料源から入手可能である。Ｔ細胞は、ＳＩＲの発現前にインビトロで培養および増殖可能な組織常在性のγδＴ細胞である。

【０３４４】

ＳＩＲおよび／またはＣＡＲおよび／またはＡｂ－ＴＣＲおよび／またはＴＲＵＣおよび／またはｃＴＣＲ発現エフェクター細胞は、ＰｒｏｔｅｉｎＬとのシミュレーションにより増殖してもよい。１つの態様において、ＰｒｏｔｅｉｎＬはビーズまたは他の表面（例えば、プレート）に固定される。１つの態様では、ＰｒｏｔｅｉｎＬはＣＤ３抗体と同じビーズに固定される。別の態様では、ＰｒｏｔｅｉｎＬはＣＤ３抗体およびＣＤ２８抗体が固定されているビーズに固定される。１つ態様では、ＰｒｏｔｅｉｎＬは人工抗原提示細胞の表面に発現される。１つの態様では、ＰｒｏｔｅｉｎＬは、１つ以上の共刺激分子と一緒に人工抗原提示細胞の表面に発現される。１つの態様では、共刺激分子は、ＣＤ２８、４１ＢＢ、およびＯＸ４０のうちの１つ以上を含む。１つの態様では、表面にＰｒｏｔｅｉｎＬを発現している細胞は哺乳類の細胞である。１つの態様では、細胞はヒト細胞である。１つの態様では、細胞は２９３ＦＴ細胞である。１つの態様では、細胞はＫ５６２細胞である。１つの態様では、ＰｒｏｔｅｉｎＬは安定的に細胞で発現される。１つの態様では、ＰｒｏｔｅｉｎＬは一時的に細胞で発現される。ＰｒｏｔｅｉｎＬは、業界で周知の方法のいずれかによって細胞で発現させてもよい。１つの態様では、ＳＩＲ、ＣＡＲ、Ａｂ－ＴＣＲ、ＴＲＵＣ、またはｃＴＣＲ発現エフェクター細胞は、ＰｒｏｔｅｉｎＬコーティングビーズまたはＡＰＣと一緒に１０分間から数日または数週間（またはその間の任意の期間）共培養することにより増殖される。

【０３４５】

本開示の特定の態様において、免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）は、当業者に周知の任意数の技術（例えば、Ｆｉｃｏｌｌ（登録商標）分離）を用いて被験者から集められた血液単位から取得してもよい。１つの好ましい態様では、個人の循環血からの細胞はアフェレシスによって取得される。アフェレシスは、通常、Ｔ細胞、単球、顆粒球、Ｂ細胞、他の有核白血球、赤血球、および血小板を含むリンパ球を有している。１つの態様では、アフェレシスによって集められた細胞は、洗浄して血漿画分を除去し、その後の処理工程として、任意に、細胞を適切な緩衝液または媒体に配置する。１つの実施形態では、細胞はリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）で洗浄される。代替実施形態において、洗浄液はカルシウムを含んでいないが、マグネシウムを含んでいなくてもよいし、あるいはその他多くを含んでいなくてもよい（二価の陽イオン全てと言う訳ではない）。

【０３４６】

カルシウム欠如状態の最初の活性化工程により、活性化の増大が導かれる。洗浄工程は、当業者に周知の方法、例えば、半自動「流水式」遠心分離（例えば、Ｃｏｂｅ２９９１Ｃｅｌｌプロセッサ、Ｂａｘｔｅｒ ＣｙｔｏＭａｔｅ、またはＨａｅｍｏｎｅｔｉｃｓ Ｃｅｌｌ Ｓｅｒｖｅｒ５）を製造者の指示に従って使用することにより達成できることを当業者は容易に想到するであろう。洗浄後、細胞は、種々の生体適合性の緩衝液、例えば、ＣａフリーＰＢＳ、ＭｇフリーＰＢＳ、ＰｌａｓｍａＬｙｔｅ Ａ、または緩衝液を含む、または含まない他の生理食塩水に再懸濁してもよい。あるいは、アフェレシスの望ましくない構成成分を除去し、その細胞を培養媒体に直接再懸濁してもよい。

【０３４７】

本出願の方法は、５％未満（例えば２％）のヒトＡＢ血清を含む培養媒体条件を利用でき、周知の培養媒体条件および構成成分、例えば、Ｓｍｉｔｈら、「Ｅｘ ｖｉｖｏ ｅｘｐａｎｓｉｏｎ ｏｆ ｈｕｍａｎ Ｔ ｃｅｌｌ ｆｏｒ ａｄｏｐｔｉｖｅ ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ ｕｓｉｎｇ ｔｈｅ ｎｏｖｅｌ Ｘｅｎｏ－ｆｒｅｅ ＣＴＳ Ｉｍｍｕｎｅ Ｃｅｌｌ Ｓｅｒｕｍ Ｒｅｐｌａｃｅｍｅｎｔ」Ｃｌｉｎｉｃａｌ ＆ Ｔｒａ

ｎｓｌａｔｉｏｎａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ （２０１５）４，ｅ３１；ｄｏｉ：１０．１０３８／ｃｔｉ.２０１４．３１に記載の培養媒体条件および構成成分を使用できることは認識されている。

【０３４８】

1つの態様において、Ｔ細胞は、赤血球を溶解し、例えば、向流延伸溶出法、またはＰＥＲＣＯＬＬ（登録商標）勾配による遠心分離を通して、末梢血単球から単離される。

【０３４９】

別の実施形態では、本明細書記載のＳＩＲ発現エフェクター細胞は、ＳＩＲ発現細胞の活性を向上させる物質を更に発現させてもよい。いくつかの実施形態では、その物質は阻害分子を阻害する物質である。阻害剤の非制限的例には、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、および／またはＣＥＡＣＡＭ－５）、ＬＡＧ－３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、およびＴＧＦＲβなどが含まれる。斯かる阻害分子を阻害する物質の非制限的例は、配列番号３１０２～３１０７（コード配列の配列番号８２７～８３２）（表８を参照）に提供される。１つの実施形態では、阻害分子を阻害する物質には、第一ポリペプチド、例えば、阻害分子に結合するｓｃＦｖ、ＶＨＨ、受容体、リガンド断片が含まれ、これは、細胞へ陽性シグナル、例えば、細胞内ｓｉｇｎａｌ伝達ドメイン、例えば、４１ＢＢ、ＣＤ２７、ＯＸ４０、ＣＤ２８、Ｄａｐ１０、ＣＤ２、ＣＤ５、ＩＣＡＭ－１、ＬＦＡ－１、Ｌｃｋ、ＴＮＦＲ－１、ＴＮＦＲ－ＩＩ、Ｆａｓ、ＣＤ３０、ＣＤ４０、またはそれれの組み合わせ、および／または一次シグナル伝達ドメイン（例えば、ＣＤ３ζシグナル伝達ドメイン）を提供する第二ポリペプチドと関連付けられている。斯かるポリペプチドを発現する例示的ＳＩＲは、配列番号３２１７～３２１９および配列番号３２２１～３２２２に示される。１つの実施形態では、阻害分子を阻害する物質には、第一ポリペプチド、例えば、阻害分子に結合するｓｃＦｖ、ＶＨＨ、受容体、リガンド断片が含まれ、これは、本明細書記載のＴ細胞受容体定常鎖（例えば、ＴＣＲａ、ＴＣＲｂ１、ＴＣＲｂ２、前ＴＣＲａ、前ＴＣＲａ-Ｄｅｌ４８、ＴＣＲγ、またはＴＣＲδの定常鎖）と関連付けられている。阻害分子に結合する例示的ＳＩＲは、配列番号３５７２、３５７３、３５７４、および３５７５に示される。

【０３５０】

別の実施形態において、本明細書記載のＳＩＲ発現細胞は、アクセサリーモジュール、例えば、ＳＩＲ発現細胞の活性を向上させる物質を更に発現させてもよい。ＳＩＲ発現細胞の活性を向上させる物質から成るアクセサリーモジュールのいくつかの例が、配列番号３０８７～３１１６（表８）に提供される。例えば、１つの実施形態において、当該物質は、ＳＩＲ鎖（例えば、ＣＤ３ζ、ＣＤ３δ、ＣＤ３ε、ＣＤ３γ、またはそれらの組み合わせ）の発現および／または活性を増大させる物質であってよい。別の実施形態では、当該物質は、ＳＩＲ発現細胞に共刺激シグナルを提供する物質（例えば、ｖＦＬＩＰ Ｋ１３、ｖＦＬＩＰ ＭＣ１５９、ｃＦＬＩＰ－Ｌ、ｃＦＬＩＰ－ｐ２２、ＨＴＬＶ１ Ｔａｘ、ＨＴＬＶ２ Ｔａｘ、４１ＢＢ，またはＣＤ２８）であってもよい。別の例では、当該物質は、誘発可能なやり方でＳＩＲ発現細胞に共刺激シグナルを提供する物質（例えば、ＦＫＢＰｘ２－Ｋ１３、ＦＫＢＰｘ２－ＭＣ１５９、ＦＫＢＰｘ２－ｃＦＬＩＰ、ＦＫＢＰｘ２－ｃＦＬＩＰ－Ｌ、ＦＫＢＰｘ２－ｃＦＬＩＰ－ｐ２２、ＦＫＢＰｘ２－ＨＴＬＶ１ Ｔａｘ、ＦＫＢＰｘ２－ＨＴＬＶ２ Ｔａｘ、ＦＫＢＰｘ２－４１ＢＢまたはＦＫＢＰｘ２－ＣＤ２８、Ｍｙｒ－ＭＹＤ８８－ＣＤ４０－Ｆｖ’－Ｆｖなど）であってもよい。別の実施形態では、当該物質は、ＳＩＲ発現細胞の増殖または維持を促進するサイトカインまたはケモカイン（例えば、ＣＤ４０Ｌ、ＩＬ２、ＩＬ－７、ＩＬ－１５、ＩＬ１２ｆ、またはＩＬ－２１）であってもよい。別の実施形態では、当該物質は、ＳＩＲ発現細胞の活性を促進する、および／またはＳＩＲ発現細胞と相乗作用を引き起こす溶解性の受容体（例えば、ｓＨＶＥＭまたはｓＨＶＥＭ－Ａｌｂ８－ｖＨＨ）である。別の実施形態では、当該物質は阻害分子を阻害する物質である。いくつかの実施形態では、阻害分子（例えば、ＰＤ１）は、免疫エフェクター応答を開始するＳＩＲ発現細胞の機能を減少させ

る。別の実施形態では、当該物質は、ＰＤ１またはＣＴＬＡ４を標的にするｓｃＦｖである。ＰＤ１またはＣＴＬＡ４を標的にする例示的ｓｃＦｖは、配列番号３１０２～３１０７に提供される。１つの実施形態では、当該物質は、例えば、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、および／またはＣＥＡＣＡＭ－５）、ＬＡＧ３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、またはＴＧＦＲβなどの阻害分子の第一ポリペプチドまたはそのいずれかの断片（例えば、少なくともそのいずれかの細胞外ドメインの一部）と、本明細書記載の細胞内信号伝達ドメイン（例えば、共刺激ドメイン（例えば、本明細書記載の４１ＢＢ、ＣＤ２７、またはＣＤ２８）、および／または一次シグナル伝達ドメイン（例えば、本明細書記載のＣＤ３ζ信号伝達ドメイン））である第二ポリペプチドとを含む。１つの実施形態では、当該物質は、ＰＤ１の第一ポリペプチドまたはその断片（例えば、ＰＤ１の細胞外ドメインの少なくとも一部）と、本明細書記載の細胞内信号伝達ドメイン（例えば、本明細書記載のＣＤ２８信号伝達ドメイン、および／または本明細書記載のＣＤ３ζ信号伝達ドメイン）の第二ポリペプチドとを有する。

【０３５１】

【表２０】

表 8

配列番号(DNA)	配列番号(PRT)	名前	配列番号(DNA)	配列番号(PRT)	名前
795	3070	PuroR_Variant(PAC)	819	3094	cFLIP-p22
796	3071	BlastR	820	3095	FKBP-K13
797	3072	CNB30	821	3096	FKBPX2-K13
798	3073	GMCSF-SP-tEGFR	822	3097	HTLV1-TAX
799	3074	tEGFRviii	823	3098	HTLV2-TAX
800	3075	tCD19	824	3099	HTLV2-TAX-RS
801	3076	tBCMA	825	3100	icaspase-9
802	3077	hCD8-Hinge-TM	826	3101	IGHSP2-IL6R-304-VHH-ALB8-VHH
803	3078	hCD8-hinge-TM-BBz	827	3102	CD8SP2-PD1-4H1-scFv
804	3079	hCD8TM-hinge-BB	828	3103	CD8SP2-PD1-5C4-scFv
805	3080	4-1BB-cytosolic-domain	829	3104	CD8SP2-CTLA4-Ipilimumab-scFv
806	3081	CD3z-cytosolic-domain	830	3105	CD8SP2-PD1-4H1-Alb8-vHH
807	3082	CD3z-cytosolic-domain	831	3106	CD8SP2-PD1-5C4-Alb8-vHH
808	3083	CD28-Hinge-TM-cytosolic-domain	832	3107	CD8SP2-CTLA4-Ipilimumab-Alb8-vHH
809	3084	FKBP	833	3108	IgSP-IL6-19A-scFV
810	3085	FKBP	834	3109	IgSP-Fx06
811	3086	MYR	835	3110	CD3z
812	3087	Myr-MYD88-CD40-Fv'-Fv	836	3111	CD3-BBz
813	3088	IL12F	837	3112	CD3z-GGGS-41BB
814	3089	41BB-L	838	3113	LAILR1-TM-CP
815	3090	CD40L	839	3114	CD8SP2-sHVEM
816	3091	K13	840	3115	CD8SP2-sHVEM-Alb8-vHH
817	3092	MC159	841	3116	hTERT
818	3093	cFLIP-L/MRIT-alpha	842	3117	Heparinase

【０３５２】

１つの実施形態において、当該物質は、ＰＤ１の第一ポリペプチドまたはその断片と、本明細書記載の細胞内信号伝達ドメイン（例えば、ＣＤ２８、ＣＤ２７、ＯＸ４０、または４－ＩＢＢ信号伝達ドメイン、および／またはＣＤ３ζ信号伝達ドメイン）の第二ポリペプチドとを有する。別の実施形態では、当該物質は、ＰＤ１の第一ポリペプチドまたはその断片と、本明細書記載のＴ細胞受容体定常鎖（例えば、ＴＣＲａ、ＴＣＲｂ１、ＴＣＲｂ２、前ＴＣＲａ、前ＴＣＲａ-Ｄｅｌ４８、ＴＣＲγ、またはＴＣＲδの定常鎖）である第二ポリペプチドとを有する。

【０３５３】

１つの実施形態において、本明細書記載のＳＩＲ発現エフェクター細胞は、同じまたは異なる標的に対して異なる抗原結合ドメインを有する第二ＳＩＲを更に含んでいてもよい。いくつかの実施形態においては、第二ＳＩＲは、第一ＳＩＲと同じ細胞タイプまたは異

なる細胞タイプを標的にしてもよい。

【０３５４】

１つの実施形態において、本明細書記載のＳＩＲ発現エフェクター細胞は、同じまたは異なる抗原結合ドメインを有するＣＡＲであって、任意に、同じまたは異なる抗原を有するＣＡＲを更に有していてもよい。いくつかの実施形態において、ＣＡＲは第一ＳＩＲと同じまたはそれとは異なる細胞タイプを標的にしてもよい。ＣＡＲのいくつかの例における核酸配列およびアミノ酸配列は、それぞれ配列番号９６５９～９８５４および配列番号９８７３～１００６８に示される。１つの実施形態において、ＣＡＲは、病気関連抗原と同じ病気細胞タイプ（例えば、癌）で発現する標的への抗原結合ドメインを含んでいる。１つの実施形態では、ＳＩＲ発現細胞は第一抗原を標的にするＳＩＲを含み、第二の異なる抗原を標的にするＣＡＲは、一次シグナル伝達ドメインは有さないが共刺激シグナル伝達ドメインは有する細胞内部シグナル伝達ドメインを含む。理論によって拘束されたくはないが、共刺激シグナル伝達ドメイン、例えば、４－１ＢＢ、ＣＤ２８、ＣＤ２７、またはＯＸ－４０をＣＡＲに置くことにより、両方の標的が発現している細胞に対するＳＩＲの活性が調整できるのであろう。１つの実施形態において、ＳＩＲ発現細胞は、ｉ）本明細書記載の標的抗原に結合する１つ以上の抗原結合ドメインと、１つまたは２つのＴＣＲ定常鎖とを含む第一病気関連抗原ＳＩＲと、ｉｉ）異なる標的抗原（例えば、第一標的抗原と同じ病気関連（例えば、癌）で発現する抗原）を標的とし、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、一次シグナル伝達ドメイン、および共刺激ドメインを含むＣＡＲとを有する。斯かる構成を有する例示的コンストラクトの核酸配列およびアミノ酸配列は、それぞれ配列番号９８３および配列番号３２１８に示される。斯かるコンストラクトにおけるＳＩＲの抗原結合ドメインは、ＣＤ１９を標的にするＦＭＣ６３モノクロナール抗体由来のｖＬおよびｖＨ断片で構成され、ＣＡＲの抗原結合ドメインは、ＰＤ１の細胞外ドメインで構成される。斯かるコンストラクトにおけるＣＡＲの一次信号伝達ドメインは、ＣＤ３ｚ細胞質ゾルドメインで構成され、共刺激ドメインは４－１ＢＢ細胞質ゾルドメインで構成される。別の実施形態では、ＳＩＲ発現細胞は、ｉ）本明細書記載の標的抗原に結合する抗原結合ドメインと、１つまたは２つのＴＣＲ定常鎖とを含むＳＩＲと、ｉｉ）第一標的抗原以外の抗原（例えば、第一標的抗原と同じ癌細胞タイプで発現する抗原）を標的とし、抗原への抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および共刺激ドメインを含むＣＡＲとを有する。斯かる構成を有する例示的コンストラクトの核酸配列およびアミノ酸配列は、それぞれ配列番号９８２および配列番号３２１７に示される。このコンストラクトは、ＣＡＲがＣＤ３ｚドメインを欠如している点を除いて、配列番号９８３に示されるコンストラクトと類似している。更に別の実施形態において、ＳＩＲ発現細胞は、ｉ）本明細書記載の標的抗原に結合する１つ以上の抗原結合ドメインと、１つまたは２つのＴＣＲ定常鎖とを含む第一病気関連抗原ＳＩＲと、ｉｉ）異なる標的抗原（例えば、第一標的抗原と同じ病気関連（例えば、癌）で発現する抗原）を標的とし、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および一次シグナル伝達ドメインを含むが、共刺激ドメインは含まないＣＡＲとを有する。

【０３５５】

１つの実施形態において、ＣＡＲは、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、細胞内信号伝達ドメイン（例えば、限定されないが、４１ＢＢ、ＣＤ２７、ＯＸ４０、ＣＤ２８、Ｄａｐ１０、ＣＤ２、ＣＤ５、ＩＣＡＭ－１、ＬＦＡ－１、Ｌｃｋ、ＴＮＦＲ－１、ＴＮＦＲ－ＩＩ、Ｆａｓ、ＣＤ３０、ＣＤ４０、またはそれらの組み合わせからの１つ以上の細胞内シグナル伝達ドメイン）、および／または一次シグナル伝達ドメイン（例えば、限定されないが、ＣＤ３ζシグナル伝達ドメイン）を有する。ＣＡＲを共発現する例示的ＳＩＲは、配列番号３２１７～３２１９および配列番号３２２１～３２２２に示される。

【０３５６】

１つの実施形態において、ＳＩＲ発現エフェクター細胞は、本明細書記載のＳＩＲおよび阻害性ＣＡＲを含む。１つの実施形態において、阻害性ＣＡＲは、通常の細胞には存在するが癌細胞には存在しない抗原に結合する抗原結合ドメインを有する。１つの実施形態

では、阻害性ＣＡＲは、阻害分子の抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを有する。例えば、阻害性ＣＡＲの細胞内ドメインは、ＰＤ１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、および／またはＣＥＡＣＡＭ－５）、ＬＡＧ－３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、またはＴＧＦＲβのいずれか１つの細胞内ドメインであってよい。阻害性ＣＡＲを共発現する例示的ＳＩＲポリペプチドは、配列番号３２２０に示される。このポリププチドの阻害性ＣＡＲは、ＬＡＩＴ１の細胞質ゾルドメインおよび膜貫通ドメインと融合したＣＸＣＲ４を標的とするｖＨＨを発現する。

【０３５７】

特定の実施形態において、ＳＩＲ分子の抗原結合ドメインはｓｃＦｖを有し、ＣＡＲ分子の抗原結合ドメインはｓｃＦｖを有さない。例えば、ＳＩＲ分子の抗原結合ドメインはｓｃＦｖを有し、ＣＡＲ分子の抗原結合ドメインはラクダ科動物のＶＨＨドメインを有する。

【０３５８】

１つの実施形態において、本開示は、本明細書記載の腫瘍抗原に結合する抗原結合ドメインを含むＳＩＲと、ＰＤ１細胞外ドメインまたはその断片を含むＣＡＲを発現する免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を提供する。いくつかの実施形態では、細胞は、ｉｎｈＫＩＲ細胞質ドメイン、膜貫通ドメイン（例えば、ＫＩＲ膜貫通ドメイン）、およびインヒビター細胞質ドメイン、例えばＩＴＩＭドメイン（例えば、ｉｎｈＫＩＲ　ＩＴＩＭドメイン）を含む阻害分子を更に有する。１つの実施形態では、阻害分子は、天然のｉｎｈＫＩＲと少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、または９９％相同性を共有する配列、または天然のｉｎｈＫＩＲとはせいぜい１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、または２０の残基しか違わない配列、ＳＬＡＭファミリー細胞質ドメイン、膜貫通ドメイン（例えば、ＳＬＡＭファミリー膜貫通ドメイン）、およびインヒビター細胞質ドメイン、例えばＳＬＡＭファミリードメイン（例えば、ＳＬＡＭファミリーＩＴＩＭドメイン）である。別の実施形態では、阻害分子は、天然のＳＬＡＭファミリーメンバー、または天然のＳＬＡＭファミリーメンバーと少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、または９９％相同性を共有する配列、または天然のＳＬＡＭファミリーメンバーとはせいぜい１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、または２０の残基しか違わない配列である。

【０３５９】

本開示は、ＳＩＲ分子、ＳＩＲ分子を発現する細胞、またはＳＩＲ分子をコードする核酸を有する細胞を被験者へ投与する工程を含む方法も提供する。１つの実施形態において、被験者は、本明細書記載の疾患を有する（例えば、被験者は、本明細書記載の標的抗原を発現する癌、感染症、アレルギー疾患、変性性疾患、または自己免疫疾患を患っている）。更に１つの実施形態では、被験者は本明細書記載の疾患を患う危険性が増大している（例えば、被験者は、本明細書記載の標的抗原を発現する癌、感染症、アレルギー疾患、変性性疾患、または自己免疫疾患を患う危険性が増大している）。１つの実施形態では、被験者はヒトである。１つの実施形態では、被験者は動物である。更に別の実施形態では、被験者はイヌなどのペット動物である。

【０３６０】

本開示は、本明細書記載の病気関連抗原の発現に関連した病気を治療または予防する方法を提供する。

【０３６１】

１つの実施形態において、本開示は、病気を治療または予防する方法であって、それを必要とする被験者へ、標的のＸ－ＳＩＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）、または免疫エフェクター細胞を発生し得る幹細胞を提供することにより、病気を治療または予防する方法を提供し、この場合、Ｘは本明細書記載の病気関連抗原を示し、病気を引き起こす細胞または病気関連細胞は上記Ｘ抗原を発現する。表９は、斯かる抗原を標的とするＳＩＲを発現する免疫エフェクター細胞を用いて、予防、阻

害、または治療し得る例示的病気の一覧を提供する。

【０３６２】

【表２１】

表９

ＳＩＲ「X」標的	ＳＩＲが標的とする例示的病気
ＣＤ１９	ＡＬＬ、ＣＬＬ、リンパ腫、ＣＭＬのリンパ芽球性急性転化、多発性骨髄腫、免疫疾患
ＡＬＫ	非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、ＡＬＣＬ（未分化大細胞リンパ腫）、ＩＭＴ（炎症性筋線維芽細胞性腫瘍）、または神経芽細胞腫
ＣＤ４５	血液癌
ＢＣＭＡ	骨髄腫、ＰＥＬ、形質細胞白血球、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症
ＣＤ５	血液癌、Ｔ細胞白血病、Ｔ細胞リンパ腫
ＣＤ２０	血液癌、白血病、ＡＬＬ、ＣＬＬ、リンパ腫、免疫疾患
ＣＤ２２	血液癌、白血病、ＡＬＬ、ＣＬＬ、リンパ腫、ＣＭＬのリンパ芽球性急性転化、免疫疾患
ＣＤ２３	血液癌、白血病、ＡＬＬ、ＣＬＬ、リンパ腫、自己免疫疾患
ＣＤ３０	ホジキンリンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫
ＣＤ３２	固形腫瘍
ＣＤ３３	血液癌、ＡＭＬ、ＭＤＳ
ＣＤ３４	血液癌、ＡＭＬ、ＭＤＳ
ＣＤ４４ｖ６	血液癌、ＡＭＬ、ＭＤＳ
ＣＤ７０	血液癌、リンパ腫、骨髄腫、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症
ＣＤ７９ｂ	血液癌、ＡＬＬ、リンパ腫
ＣＤ１２３	血液癌、ＡＭＬ、ＭＤＳ
ＣＤ１３８	血液癌、骨髄腫、ＰＥＬ、形質細胞白血病、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症
ＣＤ１７９ｂ	血液癌、ＡＬＬ、リンパ腫
ＣＤ２７６／Ｂ７－Ｈ３	エーイング肉腫、神経芽細胞腫、横紋筋肉腫、卵巣癌、直腸結腸癌、肺癌
ＣＤ３２４	固形腫瘍、食道癌、前立腺癌、直腸結腸癌、乳癌、肺癌
ＣＤＨ６	固形腫瘍、腎臓癌、卵巣癌、甲状腺癌
ＣＤＨ１７	腺癌、消化器癌、肺癌、卵巣癌、子宮内膜癌
ＣＤＨ１９	固形癌、骨髄腫
ＥＧＦＲ	結腸癌、肺癌
ＣＬＥＣ５Ａ	血液癌、白血病、ＡＭＬ
ＧＲ／ＬＨＲ	前立腺癌、卵巣癌、または乳癌
ＣＬＬ１	血液癌、白血病
ＣＭＶｐｐ６５	ＣＭＶ感染、ＣＭＶ大腸炎、ＣＭＶ肺炎
ＣＳ１	血液癌、骨髄腫、ＰＥＬ、形質細胞白血病
ＣＳＦ２ＲＡ	ＡＭＬ、ＣＭＬ、ＭＤＳ
ＣＤ１２３	血液癌、ＡＭＬ、ＭＤＳ
ＤＬＬ３	黒色腫、肺癌、または卵巣癌
ＥＢＮＡ３ｃ／ＭＨＣＩ	エプスタインバーウイルス感染症および癌を含む関連疾患
ＥＢＶ－ｇｐ３５０	エプスタインバーウイルス感染症および関連疾患
ＥＧＦＲ	固形癌、結腸癌、肺癌
ＥＧＦＲｖＩＩＩ	固形癌、膠芽腫

ＳＩＲ「Ｘ」標的	ＳＩＲが標的とする例示的病気
ＥｐＣａｍ１	消化器癌
ＦＬＴ３	血液癌、ＡＭＬ、ＭＤＳ、ＡＬＬ
葉酸受容体α（ＦＲ１）	卵巣癌、ＮＳＣＬＣ、子宮内膜癌、直腸癌、または他の固形腫瘍
ＦＳＨＲ	前立腺癌、卵巣癌、または乳癌
ＧＤ２	神経芽細胞腫
ＧＤ３	黒色腫
ＧＦＲａ４	癌、甲状腺髄様癌
フコシル－ＧＭ１（GM1）	小細胞肺癌
ＧＰＲＣ５Ｄ	骨髄腫、ＰＥＬ、形質細胞白血病、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症
ｇｐ１００	黒色腫
ＧＰＣ３	固形腫瘍、肺癌
ｇｐＮＭＢ	黒色腫、脳腫瘍、胃癌
ＧＲＰ７８	骨髄腫
Ｈｅｒ２	固形腫瘍、乳癌、胃癌
Ｈｅｒ３	結腸直腸癌、乳癌
ＨＭＷ－ＭＡＡ	黒色腫
ＨＴＬＶ１－ＴＡＸ／ＭＨＣ　Ｉ	ＨＴＬＶ１感染関連疾患、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫
ＩＬ１１Ｒａ	血液癌、ＡＭＬ、ＡＬＬ、ＣＭＬ、ＭＤＳ、肉腫
ＩＬ６Ｒａ	固形腫瘍、肝臓癌
ＩＬ１３Ｒａ２	膠芽腫
ＫＳＨＶ－Ｋ８．１	カポジ肉腫、ＰＥＬ、多中心性キャッスルマン病
ＬＡＭＰ１	血液癌、ＡＭＬ、ＡＬＬ、ＭＤＳ、ＣＬＬ、ＣＭＬ
ＬｅｗｉｓＹ	癌
Ｌ１ＣＡＭ	固形腫瘍、卵巣癌、乳癌、子宮内膜癌、黒色腫
ＬＨＲ	前立腺癌、卵巣癌、または乳癌
Ｌｙｍ１	血液癌、白血病、リンパ腫
Ｌｙｍ２	血液癌、白血病、リンパ腫
ＣＤ７９ｂ	血液癌、リンパ腫
ＭＡＲＴ１／ＭＨＣ Ｉ	黒色腫
メソテリン	中皮腫、卵巣癌、膵臓癌
Ｍｕｃ１／ＭＨＣＩ	乳癌、胃癌、結腸直腸癌、肺癌、または他の固形腫瘍
Ｍｕｃ１６	卵巣癌
ＮＫＧ２Ｄ	白血球、リンパ腫、または骨髄腫
ＮＹＢＲ１	乳癌
ＰＳＣＡ	前立腺癌
ＰＲ１／ＭＨＣＩ	血液癌、白血病
ＰＳＭＡ	前立腺癌
ＰＴＫ７	黒色腫、肺癌、または卵巣癌

ＳＩＲ「Ｘ」標的	ＳＩＲが標的とする例示的病気
ＲＯＲ１	血液癌、Ｂ細胞型悪性腫瘍、リンパ腫、ＣＬＬ
Ｓｌｅａ	膵臓癌、結腸癌
ＳＳＥＡ４	膵臓癌
チロシナーゼ／ＭＨＣ　Ｉ	黒色腫
ＴＣＲＢ１	Ｔ細胞白血病およびリンパ腫、自己免疫疾患
ＴＣＲＢ２	Ｔ細胞白血病およびリンパ腫、自己免疫疾患
ＴＣＲｇｄ	Ｔ細胞白血病およびリンパ腫、自己免疫疾患
ｈＴＥＲＴ	固形腫瘍、血液癌
ＴＧＦＢＲ２	固形腫瘍、ケロイド
ＴＩＭ１／ＨＡＶＣＲ１	腎臓癌、肝臓癌
ＴＲＯＰ２	固形腫瘍、乳癌、前立腺癌
ＴＳＨＲ	甲状腺癌、Ｔ細胞白血病、Ｔ細胞リンパ腫
ＴＳＬＰＲ	血液癌、白血病、ＡＭＬ、ＭＤＳ
チロシナーゼ／ＭＨＣ　Ｉ	黒色腫
ＶＥＧＦＲ３	固形腫瘍
ＷＴ１／ＭＨＣ　Ｉ	血液癌、ＡＭＬ
葉酸受容体β	ＡＭＬ、骨髄腫
Ｂ７Ｈ４	乳癌、または卵巣癌
ＣＤ２３	血液癌、白血球、ＣＬＬ
ＧＣＣ	消化器癌
ＣＤ２００Ｒ	血液癌、ＡＭＬ、ＭＤＳ
ＡＦＰ／ＭＨＣ　Ｉ	固形腫瘍、肝臓癌、
ＣＤ９９	肝臓癌
ＧＰＲＣ５Ｄ	骨髄腫、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症
ＨＰＶ１６－Ｅ７／ＭＨＣ　Ｉ	ＨＰＶ１６関連症、子宮頸癌、頭頸癌
組織要因１（ＴＦ１）	固形腫瘍
Ｔｎ－Ｍｕｃ１	固形腫瘍、および血液癌
Ｉｇｋ－軽鎖	骨髄腫、形質細胞白血球
Ｒａｓ　Ｇ１２Ｖ／ＭＨＣ　Ｉ	固形腫瘍、および血液癌
ＣＬＤ１８Ａ２（クローディン１８．２）	胃癌、膵臓癌、食道癌、卵巣癌、または肺癌
ＣＤ４３	血液癌、ＡＭＬ
ＮＹ－ＥＳＯ－１／ＭＨＣ　Ｉ	骨髄腫
ＭＰＬ／ＴＯＰ－Ｒ	血液癌、ＡＭＬ、ＭＤＳ、ＣＭＬ、ＡＬＬ
Ｐ糖タンパク質（ＭＤＲ１）	腎臓癌、肝臓癌、骨髄腫
ＣＤ１７９ａ	血液癌、急性白血病、ＣＬＬ、ＡＬＬ、リンパ腫

ＳＩＲ「X」標的	ＳＩＲが標的とする例示的病気
ＳＴＥＡＰ１	胃癌、前立腺癌、またはリンパ腫
Ｌｉｖ１（ＳＬＣ３９Ａ６）	乳癌、または前立腺癌
ネクチン４（ＰＶＦＬ４）	膀胱癌、腎臓癌、子宮頸癌、肺癌、頭頸部癌、または乳癌
Ｃｒｉｐｔｏ（ＴＤＧＦ１）	結腸直腸癌、子宮内膜癌、または卵巣癌
ｇｐＡ３３	結腸直腸癌、子宮内膜癌、または卵巣癌
ＦＬＴ３	血液癌、ＡＭＬ、ＡＬＬ、ＭＤＳ
ＢＳＴ１／ＣＤ１５７	血液癌、ＡＭＬ、ＭＤＳ
ＩＬ１ＲＡＰ	肝臓癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、肺癌、または卵巣癌
塩化物チャネル	グリオーマ
ＩｇＥ	アレルギー
ＨＬＡ－Ａ２	移植臓器対個体反応疾患（制御Ｔ細胞で発現されるＳＩＲ）
アミロイド	アミロイドーシス、アルツハイマー病
ＨＩＶ１－ｅｎｖ	ＨＩＶ／ＡＩＤＳおよび関連病状
ＨＩＶ１－ｇａｇ	ＨＩＶ／ＡＩＤＳおよび関連病状
インフルエンザＡＨＡ	インフルエンザA感染

【０３６３】

別の実施形態では、本開示は、病気を治療または予防する方法であって、それを必要とする被験者へ、本明細書記載ののＸＳＩＲ（またはＸ－ＳＩＲ）を発現するように改変された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）を提供することにより、病気を治療または予防する方法を提供し、この場合、癌細胞が抗原標的「Ｘ」を発現する。１つの実施形態において、Ｘは正常細胞でも癌細胞でも発現されるが、正常細胞での発現レベルは低い。１つの実施形態では、当該方法は、本明細書記載のアッセイで測定した場合、ＸＳＩＲがＸを発現する癌細胞に結合しそれを殺すことができる親和性を有してＸに結合するＳＩＲであるが、Ｘを発現する正常細胞はその３０％、２５％、２０％、１５％、１０％、５％未満しか殺されないＳＩＲを選択する工程を更に含む。例えば、癌細胞を標的にするＸＳＩＲを同定するのに、本明細書記載のＧｌｕｃ放出細胞毒性アッセイが使用できる。１つの実施形態では、選択されるＳＩＲは、標的抗原に対して約10^{-4}Ｍから10^{-8}Ｍ、より一般的には10^{-5}Ｍから10^{-7}Ｍ、および典型的には約10^{-6}Ｍから10^{-7}Ｍの結合親和性ＫＤを有する抗原結合ドメインを含む。１つの実施形態では、選択された抗原結合ドメインは、参照抗体（例えば、当該ＳＩＲの元となった本明細書記載の抗体）よりも少なくとも２倍、５倍、１０倍、２０倍、３０倍、５０倍、１００倍、または１，０００倍少ない結合親和性を有する。

【０３６４】

別の実施形態では、本開示は、病気を治療または予防する方法であって、それを必要とする被験者へ、ＴＣＲＢ１－ＳＩＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）、または免疫エフェクター細胞を発生し得る幹細胞を提供することにより、病気を治療または予防する方法を提供し、この場合、病気を引き起こす細胞または病気関連細胞はＴＣＲＢ１（Ｔ細胞受容体β１鎖）を発現する。１つの実施形態では、治療または予防対象の病気は癌または免疫疾患である。１つの実施形態では、治療または予防対象の癌はＴ細胞白血病またはＴ細胞リンパ腫である。１つの実施形態では、治療または予防対象の免疫疾患は多発性硬化症、関節リウマチ、強直性脊椎炎、炎症性腸疾患、真正糖尿病、移植臓器対個体反応疾患、または自己免疫性甲状腺炎である。

【０３６５】

別の実施形態では、本開示は、病気を治療または予防する方法であって、それを必要とする被験者へ、ＴＣＲＢ２－ＳＩＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞（

例えば、Ｔ細胞）、または免疫エフェクター細胞を発生し得る幹細胞を提供することにより、病気を治療または予防する方法を提供し、この場合、病気を引き起こす細胞または病気関連細胞はＴＣＲＢ２（Ｔ細胞受容体β２鎖）を発現する。１つの実施形態では、治療または予防対象の病気は癌または免疫疾患である。１つの実施形態では、治療または予防対象の癌はＴ細胞白血病またはＴ細胞リンパ腫である。１つの実施形態では、治療または予防対象の免疫疾患は多発性硬化症、関節リウマチ、強直性脊椎炎、炎症性腸疾患、真正糖尿病、移植臓器対個体反応疾患、または自己免疫性甲状腺炎である。

【０３６６】

別の実施形態では、本開示は、病気を治療または予防する方法であって、それを必要とする被験者へ、Ｔ細胞受容体γδ－ＳＩＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）、または免疫エフェクター細胞を発生し得る幹細胞を提供することにより、病気を治療または予防する方法を提供し、この場合、病気を引き起こす細胞または病気関連細胞はＴ細胞受容体γδを発現する。１つの実施形態では、治療または予防対象の病気は癌または免疫疾患である。１つの実施形態では、治療または予防対象の癌はＴ細胞白血病またはＴ細胞リンパ腫である。１つの実施形態では、治療または予防対象の免疫疾患は多発性硬化症、関節リウマチ、強直性脊椎炎、炎症性腸疾患、真正糖尿病、移植臓器対個体反応疾患、または自己免疫性甲状腺炎である。

【０３６７】

別の実施形態では、本開示は、病気を治療または予防する方法であって、それを必要とする被験者へ、ＣＤ４－ＤＣ－ＳＩＧＮをコードするＳＩＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）、または免疫エフェクター細胞を発生し得る幹細胞を提供することにより、病気を治療または予防する方法を提供する。１つの実施形態では、治療または予防対象の病気はＨＩＶ１／ＡＩＤＳである。

【０３６８】

別の実施形態では、本開示は、自己免疫疾患を治療または予防する方法であって、それを必要とする被験者へ、自己抗原またはその断片をコードするＳＩＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）、または免疫エフェクター細胞を発生し得る幹細胞を提供することにより、病気を治療または予防する方法を提供する。１つの実施形態では、自己免疫疾患は、真正糖尿病、関節リウマチ、多発性硬化症、尋常性天疱瘡、腫瘍随伴性天疱瘡、糸球体腎炎、強直性脊椎炎、潰瘍性大腸炎、またはクローン病である。１つの態様において、病気は尋常性天疱瘡であり、ＳＩＲの抗原結合ドメインはデスモグレイン３（ＤＳＧ３）の細胞外ドメインで構成される。

【０３６９】

別の実施形態では、本開示は、癌、感染症、自己免疫疾患、またはアレルギー疾患を治療または予防する方法であって、それを必要とする被験者へ、ＣＤ１６またはその欠失変異体または点変異体断片をコードする汎用ＳＩＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）、または免疫エフェクター細胞を発生し得る幹細胞を、ＳＩＲのＣＤ１６ドメインに結合する抗体または抗体断片および病気関連細胞で発現される抗原と一緒に提供することにより、病気を治療または予防する方法を提供する。１つの態様では、病気関連細胞は癌細胞、感染細胞、形質細胞、Ｂ細胞、またはＴ細胞である。

【０３７０】

別の実施形態では、本開示は、癌、感染症、自己免疫疾患、またはアレルギー疾患を治療または予防する方法であって、それを必要とする被験者へ、免疫グロブリン結合受容体またはその欠失変異体または点変異体断片をコードする汎用ＳＩＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）、または免疫エフェクター細胞を発生し得る幹細胞を提供することにより、病気を治療または予防する方法を提供する。ＳＩＲ発現免疫エフェクター細胞は、ＳＩＲの免疫グロブリン結合ドメインに結合する１つ以上の抗体または抗体断片および病気関連細胞で発現される１つ以上の抗原と一緒に患者へ投与される。１つの態様では、病気関連細胞は癌細胞、感染細胞、形質細胞、Ｂ細胞、またはＴ細胞である。

【０３７１】
別の実施形態では、本開示は、癌、感染症、自己免疫疾患、またはアレルギー疾患を治療または予防する方法であって、それを必要とする被験者へ、Ｔ細胞定常鎖（例えば、ＴＣＲαの定常鎖）に結合した免疫グロブリン結合受容体またはその欠失変異体または点変異体断片をコードする汎用ＳＩＲ、およびＴ細胞定常鎖（例えば、ＴＣＲβの定常鎖）に結合した抗原結合ドメイン（例えば、ｓｃＦｖ、ｖＨＨ、ｖＬ、ｖＨ、または非免疫グロブリン抗原結合ドメイン）の両方を発現するように改変された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）、または免疫エフェクター細胞を発生し得る幹細胞を提供することにより、病気を治療または予防する方法を提供する。ＳＩＲ発現免疫エフェクター細胞は、第一ＳＩＲの免疫グロブリン結合ドメインに結合する１つ以上の抗体または抗体断片および病気関連細胞で発現される１つ以上の抗原と一緒に 患者へ投与される。１つの態様では、病気関連細胞は癌細胞、感染細胞、形質細胞、Ｂ細胞、またはＴ細胞である。
【０３７２】
別の実施形態では、本開示は、癌、感染症、自己免疫疾患、またはアレルギー疾患を治療または予防する方法であって、それを必要とする被験者へ、免疫グロブリン受容体またはその欠失変異体または点変異体断片をコードする汎用ＳＩＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）、または免疫エフェクター細胞を発生し得る幹細胞を、上記受容体に結合する１つ以上の抗体または抗体断片および病気関連細胞で発現される１つ以上の抗原と一緒に提供することにより、病気を治療または予防する方法を提供する。
【０３７３】
別の実施形態では、本開示は、癌、感染症、自己免疫疾患、またはアレルギー疾患を治療または予防する方法であって、それを必要とする被験者へ、Ｔ細胞定常鎖に結合したＣＤ１６またはその欠失変異体または点変異体（例えば、Ｖ１５８変異体）断片をコードする汎用ＳＩＲ、およびＴ細胞定常鎖に結合した抗原結合ドメイン（例えば、ｓｃＦｖ、ｖＨＨ、ｖＬ、ｖＨ、または非免疫グロブリン抗原結合ドメイン）をコードするＳＩＲの両方を発現するように改変された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）、または免疫エフェクター細胞を発生し得る幹細胞を提供することにより、病気を治療または予防する方法を提供する。ＳＩＲ発現免疫エフェクター細胞は、ＳＩＲのＣＤ１６ドメインに結合する１つ以上の抗体または抗体断片および病気関連細胞で発現される１つ以上の抗原と一緒に 患者へ投与される。１つの態様では、病気関連細胞は癌細胞、感染細胞、形質細胞、Ｂ細胞、またはＴ細胞である。
【０３７４】
別の実施形態では、本開示は、癌、感染症、自己免疫疾患、またはアレルギー疾患を治療または予防する方法であって、それを必要とする被験者へ、ＣＤ１６またはその欠失変異体または点変異体断片（例えば、Ｖ１５８変異体）をコードする汎用ＳＩＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）、または免疫エフェクター細胞を発生し得る幹細胞を、ＳＩＲのＣＤ１６ドメインに結合する１つ以上の抗体または抗体断片および病気関連細胞で発現される１つ以上の抗原と一緒に提供することにより、病気を治療または予防する方法を提供する。１つの態様では、病気関連細胞は癌細胞、感染細胞、形質細胞、Ｂ細胞、またはＴ細胞である。
【０３７５】
別の実施形態では、本開示は、癌、感染症、自己免疫疾患、またはアレルギー疾患を治療または予防する方法であって、それを必要とする被験者へ、ＮＫＧ２Ｄまたはその欠失変異体または点変異体断片をコードするＳＩＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）を提供することにより、病気を治療または予防する方法を提供する。１つの態様では、病気関連細胞は癌細胞、感染細胞、形質細胞、Ｂ細胞、またはＴ細胞である。
【０３７６】
別の実施形態では、本開示は、病気を治療または予防する方法であって、それを必要と

する被験者へ、ＣＤ１９ＳＩＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）、または免疫エフェクター細胞を発生し得る幹細胞を提供することにより、病気を治療または予防する方法を提供する。１つの態様において、病気は免疫疾患またはアレルギー疾患である。

【０３７７】

別の実施形態では、本開示は、病気を治療または予防する方法であって、それを必要とする被験者へ、ＣＤ２０ＳＩＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）を提供することにより、病気を治療または予防する方法を提供する。１つの態様において、病気は免疫疾患またはアレルギー疾患である。

【０３７８】

別の実施形態では、本開示は、病気を治療または予防する方法であって、それを必要とする被験者へ、ＣＤ２２ＳＩＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）を提供することにより、病気を治療または予防する方法を提供する。１つの態様において、病気は免疫疾患またはアレルギー疾患である。

【０３７９】

別の実施形態では、本開示は、癌、感染症、自己免疫疾患、またはアレルギー疾患を治療または予防する方法であって、それを必要とする被験者へ、ＦＩＴＣ－ＳＩＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）、または免疫エフェクター細胞を発生し得る幹細胞を、病気関連細胞で発現される抗原に結合するＦＩＴＣ標識抗体、抗体断片、受容体、リガンド、または非免疫グロブリンスカフォールドと一緒に提供することにより、病気を治療または予防する方法を提供する。１つの態様では、病気関連細胞は癌細胞、感染細胞、形質細胞、Ｂ細胞、またはＴ細胞である。

【０３８０】

別の実施形態では、本開示は、癌、感染症、自己免疫疾患、またはアレルギー疾患を治療または予防する方法であって、それを必要とする被験者へ、アビジンＳＩＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）、または免疫エフェクター細胞を発生し得る幹細胞を、病気関連細胞で発現される抗原に結合するビオチン標識抗体、抗体断片、受容体、リガンド、または非免疫グロブリンスカフォールドと一緒に提供することにより、病気を治療または予防する方法を提供する。１つの態様では、病気関連細胞は癌細胞、感染細胞、または形質細胞である。

【０３８１】

別の実施形態では、本開示は、癌、感染症、自己免疫疾患、またはアレルギー疾患を治療または予防する方法であって、それを必要とする被験者へ、Ｓｔｒｅｐｔａｇ－ＳＩＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）、または免疫エフェクター細胞を発生し得る幹細胞を、病気関連細胞で発現される抗原に結合するＳｔｒｅｐｔａｇ含有抗体、抗体断片、受容体、リガンド、または非免疫グロブリンスカフォールドと一緒に提供することにより、病気を治療または予防する方法を提供する。１つの態様では、病気関連細胞は癌細胞、感染細胞、または形質細胞である。

【０３８２】

別の実施形態では、本開示は、病気を治療または予防する方法であって、それを必要とする被験者へ、抗原結合ドメインがＩｇＥに結合する抗体または抗体断片で構成されるＩｇＥ－ＳＩＲを発現するように改変された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）を提供することにより、病気を治療または予防する方法を提供する。１つの態様において、病気は免疫疾患またはアレルギー疾患である。

【０３８３】

別の実施形態において、本開示は、ＰＤ１ＳＩＲ（抗原結合ドメインとしてＰＤ１の細胞外ドメインを含むＳＩＲ）を用いてインビボで被験者を治療することにより、癌性腫瘍の増殖を抑制することに関係している。例示的ＰＤ１－ＳＩＲの核酸配列は配列番号１３３７で示される。ＰＤ１ＳＩＲだけを使用して癌性腫瘍の増殖を抑制してもよい。あるいは、ＰＤ１ＳＩＲは、他のＳＩＲ、ＣＡＲ、免疫源、標準の癌治療、または他の抗体と併

用されてもよい。１つの実施形態において、被験者は、本明細書記載のＰＤ１ＳＩＲおよびＸＳＩＲで治療される。別の実施形態では、ＰＤ１ＳＩＲは、別のＳＩＲまたはＣＡＲ（例えば、本明細書記載のＳＩＲまたはＣＡＲ）およびキナーゼ阻害剤（例えば、本明細書記載のキナーゼ阻害剤）と一緒に使用される。

【０３８４】

別の実施形態において、本開示は、ＸＳＩＲおよびＰＤ１－ＣＡＲまたはＣＴＬ４－ＣＡＲを用いてインビボで被験者を治療することにより、癌性腫瘍の増殖を抑制することに関係している。１つの実施形態において、被験者は、本明細書記載のＰＤ１－ＣＡＲまたはＣＴＬＡ４－ＣＡＲおよびＸＳＩＲで治療される。ＰＤ１－ＣＡＲおよびＸＳＩＲ（例えば、ＣＤ１９－ＳＩＲ）をコードする例示的コンストラクトの核酸配列は、配列番号９８２－９８４に示される。ＣＴＬＡ４－ＣＡＲおよびＸＳＩＲ（例えば、ＣＤ１９－ＳＩＲ）をコードする例示的コンストラクトの核酸配列は、配列番号９８６－９８７で提供される。別の実施形態では、ＰＤ１－ＣＡＲは、別のＳＩＲまたはＣＡＲ（例えば、本明細書記載のＳＩＲまたはＣＡＲ）およびキナーゼ阻害剤（例えば、本明細書記載のキナーゼ阻害剤）と一緒に使用される。１つの実施形態では、ＸＳＩＲはＰＤ１－ＣＡＲまたはＣＴＬ４－ＣＡＲと併用される。

【０３８５】

別の態様では、被験者を治療する方法、例えば、被験者の増殖過剰疾患または症状（例えば、癌）、例えば、固形腫瘍、柔組織腫瘍、血液癌、または転移巣を減少させる、または改善する方法が提供される。本明細書で使用される場合、「癌」と言う用語は、組織病理学的タイプまたは侵襲段階とは無関係に、あらゆるタイプの癌性増殖、発癌過程、転移組織、または悪性変質細胞、組織、または器官を包含することを意味する。例示的固形腫瘍には、悪性腫瘍、例えば、種々の器官組織（例えば、罹病している乳房、肝臓、肺、脳、リンパ管、消化器（例えば、結腸）、尿生殖器（例えば、腎臓、尿路上皮細胞）、前立腺、および咽頭）の腺癌、肉腫、および癌腫が含まれる。腺癌には、ほとんどの結腸癌、直腸癌、腎臓細胞癌腫、肝臓癌、肺の非小細胞癌腫、小腸の癌、および食道の癌などの癌が含まれる。１つの実施形態では、癌は黒色腫（例えば、進行段階の黒色腫）である。上記癌の転移巣も、本開示の方法および組成物を用いて治療または予防できる。治療または予防可能な他の癌の例には、膵臓癌、骨癌、皮膚癌、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、頭頸部の癌、肛門領域の癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、卵管の癌腫、子宮内膜の癌腫、子宮頸部の癌腫、膣の癌腫、外陰部の癌腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、食道の癌、小腸の癌、内分泌系の癌、甲状腺の癌、副甲状腺の癌、副腎の癌、柔組織の肉腫、尿道の癌、陰茎の癌、慢性または急性の白血病（急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ芽球性白血病を含む）、小児の固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱の癌、腎臓または尿管の癌、中枢神経系（ＣＮＳ）の新生物、原発性ＣＮＳリンパ腫、腫瘍血管形成、脊髄軸腫瘍、脳幹グリオーマ、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮癌、Ｔ細胞リンパ腫、環境因子による癌（アスベストによって引き起こされる癌を含む）、および上記癌の組み合わせが含まれる。転移性癌（例えば、ＰＤ－Ｌ１を発現する転移性癌（Ｉｗａｉら、（２００５）Ｉｎｔ．　Ｉｍｍｕｎｏｌ．　１７：１３３－１４４））の治療も、本明細書記載の抗体分子を用いることにより効果を上げることができる。

【０３８６】

増殖を抑制可能な例示的癌には、免疫療法に典型的に応答する癌が含まれる。治療対象の癌の非制限的な例には、腎臓癌（例えば、明細胞癌）、黒色腫（例えば、転移性悪性黒色腫）、乳癌、前立腺癌（例えば、ホルモン療法抵抗性前立腺腺腫）、結腸癌、および肺癌（例えば、非小細胞肺癌）などが含まれる。加えて、再発性または抵抗性の悪性腫瘍も、本明細書記載の分子を用いて治療可能である。

【０３８７】

１つの実施形態において、本開示は、哺乳類の免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）、または免疫エフェクター細胞を生じ得る幹細胞の発現用プロモーターに作動可能にリ

ンクされたＳＩＲを有するベクターに関係する。１つの態様では、本開示は、本明細書記載の癌関連抗原を発現する癌の治療または予防に使用される本発明のＳＩＲを発現する、組換え免疫エフェクター細胞を提供する。１つの態様において、本開示のＳＩＲ発現細胞は、表面で発現した少なくとも１つの癌関連抗原を有する腫瘍細胞と接触できるので、ＳＩＲ発現細胞が癌細胞を標的とし、癌の増殖を抑制できるようになる。１つの態様では、本開示は、本明細書記載の病気関連抗原を発現する病気の治療または予防に使用される本発明のＳＩＲを発現する、組換え免疫エフェクター細胞を提供する。１つの態様において、本開示のＳＩＲ発現細胞は、表面で発現した少なくとも１つの癌関連抗原を有する病気を引き起こす細胞または病気関連細胞と接触できるので、ＳＩＲ発現細胞が病気を引き起こす細胞または病気関連細胞を標的とし、その病気の増殖を抑制できるようになる。

【０３８８】

１つの実施形態において、本開示は、病気（例えば、癌、自己免疫疾患、感染症、アレルギー疾患、または変性性疾患）の成長を抑制する方法に関しており、当該方法は、病気を引き起こす細胞または病気関連細胞を本発明のＳＩＲ発現細胞と接触させる工程を含んでいるので、ＳＩＲＴは抗原に応答して活性化され、病気を引き起こす細胞または病気関連細胞を標的とし、病気を引き起こす細胞または病気関連細胞の成長が抑止される。１つの態様では、本開示は、病気を予防する方法に関しており、ＳＩＲ発現細胞または本発明のＳＩＲ発現細胞を生成可能な細胞を病気のリスクを抱えている患者に投与する工程を含んでいるので、ＳＩＲＴは抗原に応答して活性化され、病気を引き起こす細胞または病気関連細胞を標的とし、病気を引き起こす細胞または病気関連細胞の成長が防止される。１つの態様では、当該病気は癌、感染症、免疫疾患、アレルギー疾患、または変性性疾患である。

【０３８９】

別の実施形態では、本開示は、被験者の癌を治療する方法に関する。当該方法は、被験者の癌が治療されるように、本発明のＳＩＲ発現細胞をその被験者に投与する工程を含む。１つの態様では、本明細書記載の癌関連抗原の発現に関連した癌は血液癌である。１つの態様では、血液癌は白血病またはリンパ腫である。１つの態様では、本明細書記載の癌関連抗原の発現に関連した癌には、限定されないが、例えば、Ｂ細胞急性リンパ性白血病（ＢＡＬＬ）、前Ｂ細胞急性リンパ球性白血病、Ｔ細胞急性リンパ性白血病（ＴＡＬＬ）、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、１つ以上の慢性白血病（限定されないが、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）が含まれる）が含まれる。本明細書記載の癌関連抗原の発現に関連した追加の癌または血液症状には、限定されないが、例えば、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、有毛細胞白血病、小細胞または大細胞型濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性症状、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成および骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、形質芽球性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞腫瘍、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症、前白血病（骨髄性血液細胞などの非効果的生成（異形成）によって統合された血液学的症状の種々の集まり）などが含まれる。更に、本明細書記載の癌関連抗原の発現に関連した病気には、限定されないが、例えば、本明細書記載の癌関連抗原の発現に関連した、非定型的および／または非典型的癌、悪性腫瘍、前癌症状、増殖性疾患などが含まれる。

【０３９０】

更に別の実施形態では、本開示は被験者の病気を治療する方法に関する。当該方法は、被験者の病気が治療されるように、本発明のＳＩＲ発現細胞を被験者へ投与する工程を含む。１つの態様では、本明細書記載の癌関連抗原の発現に関連した病気は感染症である。１つの態様では、感染症は、ＨＩＶ１、ＨＩＶ２、ＨＴＬＶ１、エプスタインバーウイルス（ＥＢＶ）、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）、アデノウイルス、アデノ関連ウイルス、ＢＫウイルス、ヒトヘルペスウイルス６型、ヒトヘルペスウイルス８型、インフルエンザＡウイルス、インフルエンザＢウイルス、パラインフルエンザウイルス、鳥インフルエンザウイルス、ＭＥＲＳおよびＳＡＲＳコロナウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイル

ス、ライノウイルス、エンテロウイルス、デング熱ウイルス、ウェストナイルウイルス、エボラウイルス、マールブルグウイルス、ラッサ熱ウイルス、ジカウイルス、ＲＳＶ、麻疹ウイルス、ムンプスウイルス、ライノウイルス、水痘ウイルス、単純ヘルペスウイルス１および２、水痘帯状疱疹ウイルス、ＨＩＶ－１、ＨＴＬＶ１、肝炎ウイルス、エンテロウイルス、Ｂ型肝炎ウイルス、Ｃ型肝炎ウイルス、ニパおよびリフトバレー熱ウイルス、日本脳炎ウイルス、結核菌、異型マイコバクテリア種、ニューモシスチスジロベシ、トキソプラズマ症、リケッチャー、ノカルディア、アスペルギルス、ムコール、およびカンジダなどによる感染に関連した病気である。

【０３９１】

更に別の実施形態では、本開示は被験者の病気を治療する方法に関する。当該方法は、被験者の病気が治療されるように、本発明のＳＩＲ発現細胞を被験者へ投与する工程を含む。１つの態様では、本明細書記載の癌関連抗原の発現に関連した病気は免疫疾患、アレルギー疾患、または変性性疾患である。１つの態様では、免疫疾患または変性性疾患は、真正糖尿病、多発性硬化症、関節リウマチ、尋常性天疱瘡、強直性脊椎炎、橋本甲状腺炎、ＳＬＥ、サルコイドーシス、強皮症、混合性結合組織病、移植臓器対個体反応疾患、ピーナッツアレルギー、ＨＬＨ（食血細胞性リンパ球組織球形成症）、アミロイドーシス、またはアルツハイマー病である。

【０３９２】

いくつかの実施形態では、本発明のＳＩＲ発現細胞で治療または予防可能な癌は多発性骨髄症である。多発性骨髄症は、骨髄に形質細胞クローンが集積する特徴を有する癌である。多発性骨髄症の現在の治療は、限定されないが、サリドマイドの類似体であるレナリドマイドでの治療を含む。レナリドマイドは、抗腫瘍活性、血管新生阻害、および免疫調節の活性を有している。一般的に、骨髄細胞は、フローサイトメトリーによっては、本明細書記載の癌関連抗原ＣＤ１９には陰性であると考えられている。従って、いくつかの実施形態では、例えば本明細書記載のようなＣＤ１９ＳＩＲは、骨髄細胞を標的にするのに使用できる。いくつかの実施形態では、本発明の療法のＳＩＲは、１つ以上の追加の療法、例えば、レナリドマイド治療と併用してもよい。本発明記載の他のＳＩＲ、例えば、ＢＣＭＡ－ＳＩＲ、ＣＤ１３８－ＳＩＲ、ＣＳＩ－ＳＩＲ、ＧＰＲＣ５Ｄ－ＳＩＲなども、多発性骨髄腫の治療または予防に使用できる。

【０３９３】

本開示はある種の細胞療法を含んでおり、免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞またはＴ細胞を生じる幹細胞）が合成抗原受容体（ＳＩＲ）を発現するように遺伝子組換えが行われており、ＳＩＲ発現Ｔ細胞または幹細胞は、それを必要としているレシピエントへ注入される。注入された細胞は、そのレシピエントの病気関連細胞（例えば、腫瘍細胞またはウイルス感染細胞）を殺すことができる。ＳＩＲ修飾免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、幹細胞）は、ＳＩＲ抗体療法と異なりインビボで複製できるので、長期間維持され、長期的な腫瘍管理をもたらす。種々の態様において、患者へ投与された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞またはＴ細胞を生成可能な幹細胞）またはその後代は、Ｔ細胞または幹細胞を患者へ投与後、少なくとも４か月、５か月、６か月、７か月、８か月、９か月、１０か月、１１か月、１２か月、１３か月、１４か月、１５か月、１６か月、１７か月、１８か月、１９か月、２０か月、２１か月、２２か月、２３か月、２年、４年、または５年、患者の中で維持される。

【０３９４】

本開示はある種の細胞療法を含んでおり、免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）が合成抗原受容体（ＳＩＲ）を一時的に発現するようにインビトロ転写ＲＮＡによって修飾されており、ＳＩＲＴ細胞は、それを必要としているレシピエントへ注入される。注入された細胞は、そのレシピエントの病気関連細胞（例えば、腫瘍細胞またはウイルス感染細胞）を殺すことができる。従って、種々の態様において、患者へ投与された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）は、Ｔ細胞を患者へ投与後、１か月未満、例えば、３週間、２週間、１週間存在する。

【０３９５】
本開示はある種の細胞療法を含んでおり、免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）を生じ得る幹細胞（例えば、造血器幹細胞、リンパ球幹細胞、胚性幹細胞、または人工多能性幹細胞）は合成抗原受容体（ＳＩＲ）を発現するように修飾され、それを必要とするレシピエントへ投与される。投与された幹細胞は、レシピエントへの移植後、免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）を生じ、それ（すなわち免疫エフェクター細胞）は、レシピエントの病気関連細胞を殺すことができる。従って、種々の態様において、ＳＩＲ発現幹細胞を投与後に患者内で生成される免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）は、Ｔ細胞または幹細胞を患者へ投与後、少なくとも１週間、２週間、３週間、１か月、２か月、３か月、４か月、５か月、６か月、７か月、８か月、９か月、１０か月、１１か月、１２か月、１３か月、１４か月、１５か月、１６か月、１７か月、１８か月、１９か月、２０か月、２１か月、２２か月、２３か月、２年、３年、４年、５年、１０年、または２０年、患者の中で維持される。更に、本開示はある種の細胞療法を含んでおり、免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞を生じ得る幹細胞が合成抗原受容体（ＳＩＲ）を発現するように修飾され、インビトロで分化されることにより免疫エフェクター細胞が生成され、それが治療を必要とするレシピエントへ注入されるる。注入された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）は、レシピエントへ注入後、レシピエント内の病気関連細胞を殺すことができる。従って、種々の態様において、患者へ投与された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）は、少なくとも１日、２日、３日、４日、５日、６日、１週間、２週間、３週間、１か月、２か月、３か月、４か月、５か月、６か月、７か月、８か月、９か月、１０か月、１１か月、１２か月、１３か月、１４か月、１５か月、１６か月、１７か月、１８か月、１９か月、２０か月、２１か月、２２か月、２３か月、２年、３年、４年、５年、１０年、または２０年、患者の中で維持される。

【０３９６】
更に本開示は、免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）が、自己抗原（例えば、Ｄｓｇ３またはＤｓｇ１）をコードするＳＩＲを発現するように修飾される、ある種の細胞療法も含んでいる。本開示の斯かる自己抗原発現ＳＩＲは、自己抗原に対して自己抗体を発現するＢ細胞および形質細胞を根絶するのに使用できる。斯かる自己抗原ＳＩＲは、尋常性天疱瘡などの自己免疫疾患の治療および予防に使用できる。

【０３９７】
更に本開示は、制御免疫エフェクター細胞（例えば、T_{REG}またはＣＤ２５＋Ｔ細胞）が、特定の抗原を標的にするＳＩＲを発現するように修飾される、ある種の細胞療法も含んでいる。斯かるＳＩＲ－T_{REG}は、特定の抗原に対する免疫応答を抑制するため、患者へ投入される。ＳＩＲ－T_{REG}は、自己免疫疾患を予防および治療し、免疫寛容を向上させるのに使用できる。特定の理論によって拘束されるつもりはないが、ＳＩＲ修飾免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）によって誘発される抗腫瘍免疫応答は、能動免疫応答の場合もあるし、受動免疫応答の場合もあるし、あるいは直接免疫応答の場合もあるし、間接免疫応答の場合もあるからであろう。１つの態様では、ＳＩＲ形質導入された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）は、本明細書記載の病気関連抗原を発現するヒト病気細胞に応答して、特定の炎症誘発性サイトカイン分泌および強力な細胞溶解活性を示し、本明細書記載の可溶性病気関連抗原に抵抗し、バイスタンダー効果を仲介し、癌を含むヒトの既存の病気の緩解を仲介する。例えば、本明細書記載の癌関連抗原の不均一場内において腫瘍を発現する抗原の少ない腫瘍細胞は、隣接する抗原陽性癌細胞に対して以前に反応した、本明細書記載の癌関連抗原／リダイレクトされた免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）によって、間接的な破壊を受けやすくなるのかもしれない。

【０３９８】
１つの態様において、本開示の完全ヒトＳＩＲ修飾免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）は、哺乳動物におけるエクスビボ免疫処置および／またはインビボ療法用のある種のワクチンであってもよい。１つの態様において、哺乳動物はヒトである。１つの態様において、哺乳動物はイヌである。

【０３９９】
エクスビボ免疫処置に関して、細胞を哺乳動物へ投与する前に、以下のうちの少なくとも１つがインビトロで行われる。ｉ）細胞の増殖、ｉｉ）ＳＩＲをコードする核酸を細胞へ導入する工程、およびｉｉｉ）細胞の冷凍保存。
【０４００】
エクスビボ処置は当業界で周知であり、以下に更に詳細に記載される。要約すると、細胞は哺乳動物（例えば、ヒト）から単離され、本明細書開示のＳＩＲを発現するベクターで遺伝子組換えされる（すなわちインビトロで形質導入またはトランスフェクションされる）。ＳＩＲ修飾細胞は、治療効果を提供するため、哺乳類のレシピエントに投与されてもよい。哺乳類のレシピエントはヒトであってもよいし、ＳＩＲ修飾細胞はレシピエントに関して自己由来であってもよい。あるいは、細胞はレシピエントに関して同種であっても、同系であっても、異種であってもよい。
【０４０１】
別の実施形態において、ＳＩＲ修飾細胞は、骨髄または病気関連細胞（例えば、癌細胞）の末梢血造血器幹細胞から不純物を除去するためにエクスビボで使用される。例えば、骨髄または末梢血幹細胞調製物に存在する白血病細胞またはリンパ腫細胞を駆除するため、ＣＤ１９－ＳＩＲを発現するＴ細胞が、急性リンパ球性白血病または非ホジキンリンパ腫の患者から得られた骨髄または末梢血幹細胞と一緒に共培養される。適切なインビトロ（エクスビボ）培養期間（６時間から数日であってよい）後、上記浄化された骨髄および末梢血試料は、患者の自家移植で使用される。
【０４０２】
造血器幹細胞および前駆細胞のエクスビボ増殖方法は、本明細書に参照として援用される米国特許第５，１９９，９４２号に記載されており、本発明の細胞に適用可能である。他の適切な方法は当業界で周知であるので、本発明は、細胞のエクスビボ増殖の特定の方法に限定されない。簡略に述べると、（１）哺乳動物の末梢血採取物または骨髄外植片からＣＤ３４＋造血器幹細胞および前駆細胞を集め、（２）斯かる細胞をエクスビボで増殖させる。米国特許第５，１９９，９４２号記載の細胞増殖因子に加えて、細胞の培養および増殖には、ｆｌｔ－３、ＩＬ－１、ＩＬ－３、およびｃ－Ｋｉｔリガンドなどの他の因子を用いてもよい。
【０４０３】
エクスビボ免疫化のために細胞ベースのワクチンを使用することに加え、患者の抗原に向けられた免疫応答を誘発するため、本発明はインビボ免疫化のための組成物および方法も提供する。
【０４０４】
一般的に、本明細書記載の方法で活性化および増殖された細胞は、易感染性の個人に生じる病気の治療および予防に利用されてもよい。特に、本開示のＳＩＲ修飾免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）は、本明細書記載の病気関連抗原（例えば、癌抗原またはウイルス抗原）の発現に関連する病気、疾患、および症状の治療に使用される。特定の態様において、本開示の細胞は、本明細書記載の病気関連抗原の発現に関連する病気、疾患、および症状を訴える危険性のある患者の治療に使用される。従って、本開示は、本明細書記載の病気関連抗原の発現に関連する病気、疾患、および症状の治療および予防の方法を提供し、その方法は、本開示の免疫エフェクター細胞を生成可能な、治療的に有効量のＳＩＲ修飾免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）または幹細胞を、それを必要とする被験者に投与する工程を含む。
【０４０５】
１つの態様において、本開示のＳＩＲ発現細胞は、癌や悪性腫瘍などの増殖性疾患、または骨髄異形成、骨髄異形成症候群、前白血病などの前癌症状を治療するのに使用されてもよい。更に、本明細書記載の癌関連抗原に関連した病気には、限定されないが、例えば、本明細書記載の癌関連抗原の発現に関連した、非定型的および／または非典型的癌、悪性腫瘍、前癌症状、増殖性疾患などが含まれる。本明細書記載の病気関連細胞の発現に関

連した非癌関連適応症には、限定されないが、例えば、自己免疫疾患（例えば、狼瘡）、炎症性疾患（アレルギーおよび喘息）、感染症状（例えば、ＨＩＶ１、ＣＭＶ、ＥＢＶ、インフルエンザ）、移植などが含まれる。

【０４０６】

本開示のＳＩＲ修飾免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）は、単独で投与されてもよいし、医薬組成物として、希釈液との併用で、および／または他の構成成分（例えば、ＩＬ－２、または他のサイトカインまたは細胞母集団）と一緒に投与されてもよい。

【０４０７】

血液癌の症状は、血液、骨髄、およびリンパ系に影響を及ぼす白血病、リンパ腫、悪性リンパ増殖性症状などのタイプの癌である。

【０４０８】

白血病は、急性白血病と慢性白血病に分類できる。急性白血病は、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）および急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）に更に分類できる。慢性白血病は、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）および慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）を含む。他の関連症状には、骨髄性血液細胞およびＡＭＬへの変化などの非効果的生成（異形成）によって統合された血液学的症状の種々の集まりである、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ、「前白血病」として以前は知られていた）が含まれる。

【０４０９】

リンパ腫は、リンパ球から生じる血液細胞腫瘍の１グループである。例示的リンパ腫には、非ホジキンリンパ腫およびホジキンリンパ腫が含まれる。

【０４１０】

本発明は、癌の治療および予防のための組成物および方法を提供する。１つの態様では、癌は血液癌であり、その中には、限定されないが、白血病およびリンパ腫が含まれる。１つの態様では、本開示のＳＩＲ発現細胞は、癌および悪性腫瘍、例えば、限定されないが、急性白血球、例えば、限定されないが、Ｂ細胞急性リンパ性白血病（ＢＡＬＬ）、Ｔ細胞急性リンパ性白血病（ＴＡＬＬ）、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ））、１つ以上の慢性白血病、例えば、限定されないが、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、追加の血液癌または血液症状、例えば、限定されないが、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、有毛細胞白血病、小細胞または大細胞型濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性症状、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成および骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、形質芽球性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞腫瘍、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症、および「前白血病」（骨髄性血液細胞などの非効果的生成（異形成）によって統合された血液学的症状の種々の集まり）などを治療するのに使用してもよい。更に、本明細書記載の癌関連抗原の発現に関連した病気には、限定されないが、例えば、本明細書記載の癌関連抗原を発現する、非定型的および／または非典型的癌、悪性腫瘍、前癌症状、増殖性疾患などが含まれる。

【０４１１】

本開示は、本明細書記載の癌関連抗原を発現する細胞母集団の増殖を阻害する、または斯かる細胞母集団を減少させる方法も提供し、当該方法は、本明細書記載の病気関連抗原を発現する細胞を含む細胞の母集団を、本明細書記載の病気関連抗原を発現する細胞に結合する本開示のＳＩＲ発現Ｔ細胞と接触させる工程を有している。特定の態様において、本発明は、本明細書記載の病気関連抗原を発現する病気細胞の母集団の増殖を阻害する、または斯かる細胞母集団を減少させる方法も提供し、当該方法は、本明細書記載の病気関連抗原を発現する癌細胞母集団を、本明細書記載の病気関連抗原を発現する細胞に結合する本開示のＳＩＲ発現Ｔ細胞と接触させる工程を有している。１つの態様において、本発明は、本明細書記載の病気関連抗原を発現する病気細胞の母集団の増殖を阻害する、または斯かる細胞母集団を減少させる方法も提供し、当該方法は、本明細書記載の病気関連抗原を発現する病気細胞母集団を、本明細書記載の病気関連抗原を発現する細胞に結合する

本開示のＳＩＲ発現Ｔ細胞と接触させる工程を有している。特定の態様において、本開示のＳＩＲ発現Ｔ細胞は、陰性対照と比較して、骨髄白血病または本明細書記載の病気関連抗原を発現する細胞に関連した別の病気を患う被験者または動物モデルにおける細胞および／または病気細胞の量、数、またはパーセントを、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６５％、少なくとも７５％、少なくとも８５％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％減少させる。１つの態様において、被験者はヒトである。１つの態様において、病気は癌、感染症、免疫疾患、アレルギー、または変性性疾患である。

【０４１２】

本開示は、本明細書記載の病気関連抗原に関連した病気（例えば、本明細書記載の病気関連抗原を発現する、血液癌、非定型的癌、感染症、免疫疾患、アレルギー疾患、または変性性疾患）を予防、治療、および／または管理する方法も提供し、当該方法は、本明細書記載の病気関連抗原を発現する細胞に結合する本開示のＳＩＲ発現Ｔ細胞を、治療を必要とする被験者に投与する工程を含んでいる。１つの態様において、被験者はヒトである。本明細書記載の病気関連抗原を発現する細胞に関連した疾患の非限定的例には、自己免疫疾患（例えば、狼瘡）、炎症性疾患（アレルギーおよび喘息）、感染症（例えば、ＨＩＶ１、ＨＴＬＶ１、インフルエンザ、ＣＭＶ、アデノウイルス、ＥＢＶ、およびＨＨＶ８）、および癌（例えば、本明細書記載の癌関連抗原を発現する血液癌または非定型的癌）が含まれる。

【０４１３】

本開示は、本明細書記載の病気関連抗原に関連した病気を予防、治療、および／または管理する方法も提供し、当該方法は、本明細書記載の病気関連抗原を発現する細胞に結合する本開示のＳＩＲ発現Ｔ細胞を、治療を必要とする被験者に投与する工程を含んでいる。１つの態様において、被験者はヒトである。

【０４１４】

本開示は、本明細書記載の病気関連抗原を発現する細胞に関連した病気の再発を予防する方法も提供し、当該方法は、本明細書記載の病気関連抗原を発現する細胞に結合する本開示のＳＩＲ発現Ｔ細胞を、治療を必要とする被験者に投与する工程を含んでいる。１つの態様において、被験者はヒトである。１つの態様において、当該方法は、本明細書記載の病気関連抗原を発現する細胞に結合する本開示のＳＩＲ発現Ｔ細胞の有効量を、別の療法の有効量と組み合わせて、治療を必要とする被験者に投与する工程を含んでいる。

【０４１５】

本開示は、標的抗原の発現に関連した病気、または斯かる病気のリスクが増大している被験者を治療する方法、または斯かる病気を予防する方法も提供し、当該方法は、ＳＩＲ分子を有する有効量の細胞を被験者へ投与する工程を含む。

【０４１６】

本開示は、標的抗原の発現に関連した病気、または斯かる病気のリスクが増大している被験者を治療する方法、または斯かる病気を予防する方法も提供し、当該方法は、ＳＩＲ分子を有する有効量の細胞（例えば、免疫エフェクター細胞（例えば、免疫エフェクター細胞の母集団））を被験者へ投与する工程を含み、ＳＩＲ分子は１つ以上の抗原結合ドメインと、１つ以上のＴ細胞受容体定常鎖とを有しており、上記抗原結合ドメインは病気関連の標的抗原に結合する。

【０４１７】

本開示は、有効量の細胞、例えば、免疫エフェクター細胞またはその母集団（各細胞がＳＩＲ分子を含んでいる）を、任意に免疫細胞の効果および／または安全性を向上させる物質と併用して被験者へ投与する方法を提供する。種々の実施形態において、免疫細胞の効果および／または安全性を向上させる物質は、（ｉ）プロテインホスファターゼ阻害剤、（ｉｉ）キナーゼ阻害剤、（ｉｉｉ）サイトカイン、（ｉｖ）免疫阻害分子の阻害剤、（ｖ）T_{REG}細胞のレベルまたは活性を減少させる物質、（ｖｉ）ＳＩＲ修飾細胞の増殖および／または維持を増大させる物質、（ｖｉｉ）ケモカイン、（ｖｉｉｉ）ＳＩＲの発

現を増大させる物質、（ｉｘ）ＳＩＲの発現または活性の調整を可能とする物質、（ｘ）ＳＩＲ修飾細胞の生存および／または維持の制御を可能にする物質、（ｘｉ）ＳＩＲ修飾細胞の副作用を制御する物質、（ｘｉｉ）Ｂｒｄ４阻害剤、（ｘｉｉｉ）病気部位に治療薬（例えば、ｓＨＶＥＭ）または予防薬を送達する物質、（ｘｉｖ）ＳＩＲが標的とする標的抗原の発現を増大させる物質、（ｘｖ）アデノシンＡ２ａ受容体アンタゴニスト、（ｘｖｉ）（ｉ）～（ｘｖ）の任意の組み合わせから成る群から選択される。

【０４１８】

いくつかの実施形態において、治療または予防対象の病気は血液癌である。更なる実施形態では、血液癌は白血病である。対象となるのは、急性白血球、例えば、限定されないが、Ｂ細胞急性リンパ性白血病（ＢＡＬＬ）、Ｔ細胞急性リンパ性白血病（ＴＡＬＬ）、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ））、１つ以上の慢性白血病、例えば、限定されないが、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、追加の血液癌または血液症状、例えば、限定されないが、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、有毛細胞白血病、小細胞または大細胞型濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性症状、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成および骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、形質芽球性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞腫瘍、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症、および「前白血病」（骨髄性血液細胞の非効果的生成（異形成）によって統合された血液学的症状の種々の集まり）、本明細書記載の腫瘍抗原の発現に関連する病気、例えば、限定されないが、本明細書記載の腫瘍抗原を発現する、非定型的および／または非典型的癌、悪性腫瘍、前癌症状、または増殖性疾患、および上記の任意の組み合わせである。別の実施形態では、本明細書記載の腫瘍抗原に関連した病気は固形腫瘍である。

【０４１９】

いくつかの実施形態では、病気関連の腫瘍抗原は、ＣＤ５、ＣＤ１９、ＣＤ１２３、ＣＤ２２、ＣＤ２３、ＣＤ３０、ＣＤ１７１、ＣＳ－１、ＣＬＬ－１（ＣＬＥＣＬ１）、ＣＤ３３、ＥＧＦＲｖｉｉｉ、ＧＤ２、ＧＤ３、ＢＣＭＡ、Ｔｎ　Ａｇ、ＰＳＭＡ、ＲＯＲ１、ＦＬＴ３、ＴＡＧ７２、ＣＤ３８、ＣＤ４４ｖ６、ＣＥＡ、ＥＰＣＡＭ、Ｂ７Ｈ３、ＫＩＴ、ＩＬ－１３Ｒａ２、メソテリン、ＩＬ－１１Ｒａ、ＰＳＣＡ、ＰＲＳＳ２１、ＶＥＧＦＲ２、ルイスＹ、ＣＤ２４、ＰＤＧＦＲβ、ＳＳＥＡ－４、ＣＤ２０、葉酸受容体α、ＥＲＢＢ２（Ｈｅｒ２／ｎｅｕ）、ＭＵＣ１、ＥＧＦＲ、ＮＣＡＭ、プロスターゼ、ＰＡＰ、ＥＬＦ２Ｍ、エフリンＢ２、ＦＡＰ、ＩＧＦ－Ｉ受容体、ＣＡ１Ｘ、ＬＭＰ２、ｇｐ１００、ｂｃｒ－ａｂ１、チロシナーゼ、ＥｐｈＡ２、フコシルＧＭ１、ｓＬｅ、ＧＭ３、ＴＧＳ５、ＨＭＷＭＡＡ、ｏ－アセチル－ＧＤ２、葉酸受容体β、ＴＥＭ１／ＣＤ２４８、ＴＥＭ７Ｒ、ＣＬＤＮ６、ＴＳＨＲ、ＧＰＲＣ５Ｄ、ＣＸＯＲＦ６１、ＣＤ９７、ＣＤ１７９ａ、ＡＬＫ、ポリシアル酸、ＰＬＡＣ１、ＧｌｏｂｏＨ、ＮＹ－ＢＲ－１、ＵＰＫ２、ＨＡＶＣＲ１、ＡＤＲＢ３、ＰＡＮＸ３、ＧＰＲ２０、ＬＹ６Ｋ、ＯＲ５１Ｅ２、ＴＡＲＰ、ＷＴ１、ＮＹ－ＥＳ０－１、ＬＡＧＥ－１ａ、ＭＡＧＥ－Ａ１、ＭＡＧＥＡ１、ＥＴＶ６－ＡＭＬ、精子タンパク質１７、ＸＡＧＥ１、Ｔｉｅ２、ＭＡＤ－ＣＴ－１、ＭＡＤ－ＣＴ－２、Ｆｏｓ関連抗原１、ｐ５３、ｐ５３変異体、プロスタイン、サバイビンおよびテロメラーゼ、ＰＣＴＡ－１／ガレクチン８、ＭｅｌａｎＡ／ＭＡＲＴ１、Ｒａｓ変異体、ｈＴＥＲＴ、肉腫転座切断点、ＭＬ－ＩＡＰ、ＥＲＧ（ＴＭＰＲＳＳ２ＥＴＳ融合遺伝子）、ＮＡ１７、ＰＡＸ３、アンドロゲン受容体、サイクリンＢ１、ＭＹＣＮ、ＲｈｏＣ、ＴＲＰ－２、ＣＹＰ１Ｂ１、ＢＯＲＩＳ、ＳＡＲＴ３、ＰＡＸ５、ＯＹ－ＴＥＳ１、ＬＣＫ、ＡＫＡＰ－４、ＳＳＸ２、ＲＡＧＥ－１、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素、ＲＵ１、ＲＵ２、レグマイン、ＨＰＶ　Ｅ６、Ｅ７、腸由来カルボキシルエステラーゼ、ｍｕｔ　ｈｓｐ７０－２、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ７２、ＬＡＩＲ１、ＦＣＡＲ、ＬＩＬＲＡ２、ＣＤ３００ＬＦ、ＣＬＥＣ１２Ａ、ＢＳＴ２、ＥＭＲ２、ＬＹ７５、ＦＣＲＬ５、ＩＧＬＬ１、ＭＰＬ、ＦＩＴＣ、ビオチン、ｃ－ＭＹＣエピトープタグ、ＣＤ３４、ＬＡＭＰ１　ＴＲＯＰ２、ＧＦＲα４、ＣＤＨ１７、ＣＤＨ６、ＮＹＢＲ１、

ＣＤＨ１９、ＣＤ２００Ｒ、Ｓｌｅａ（ＣＡ１９．９；シアリルルイス抗原）、ＰＴＫ７、ｇｐＮＭＢ、ＣＤＨ１－ＣＤ３２４、ＤＬＬ３、ＣＤ２７６／Ｂ７Ｈ３、ＩＬ１１Ｒａ、ＩＬ１３Ｒａ２、ＣＤ１７９ｂ－ＩＧＬ１１、ＡＬＫ　ＴＣＲγδ、ＮＫＧ２Ｄ、ＣＤ３２（ＦＣＧＲ２Ａ）、Ｔｎ　ａｇ、ＣＳＰＧ４－ＨＭＷ－ＭＡＡ、Ｔｉｍｌ－／ＨＶＣＲ１、ＣＳＦ２ＲＡ（ＧＭ－ＣＳＦＲα）、ＴＧＦβＲ２、ＶＥＧＦＲ２／ＫＤＲ、ルイスＡｇ、ＴＣＲβ鎖、ＴＣＲβ２鎖、ＴＣＲγ鎖、ＴＣＲδ鎖、ＦＩＴＣ、黄体化ホルモン受容体（ＬＨＲ）、ＣＣＲ４、ＧＤ３、ＧＬＹＰＩＣＡＮ－３（ＧＰＣ３）、ＳＬＡＭＦ６、ＳＬＡＭＦ４、ＨＴＬＶ１－Ｔａｘ、ＥＢＶ－ＥＢＮＡ３ｃ、ＨＬＡ、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ａ２、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｃ、ＨＬＡ－ＤＰ、ＨＬＡ－ＤＭ、ＨＬＡ－ＤＯＡ、ＨＬＡ－ＤＯＢ，ＨＬＡ－ＤＱ、ＨＬＡ－ＤＲ、ＨＬＡ－Ｇ、ＩＧＥ、ＣＤ９９、ＲＡＳ　Ｇ１２Ｖ、組織因子１（ＴＦ１）、ＡＦＰ、ＧＰＲＣ５Ｄ、クローディン１８．２（ＣＬＤ１８Ａ２またはＣＬＤＮ１８Ａ．２）、Ｐ糖タンパク質、ＳＴＥＡＰ１、ＬＩＶ１、ＮＥＣＴＩＮ－４、ＣＲＩＰＴＯ、ＧＰＡ３３、ＢＳＴ１／ＣＤ１５７、低コンダクタンス塩素イオンチャネル、ＴＮＴ抗体認識抗原、ＴＳＨＲ、ＣＤ１７１、ＣＳ－１、ＣＬＬ－１、ＧＤ３、Ｔｎ　Ａｇ、ＦＬＴ３、ＣＤ３８、ＣＤ４４ｖ６、急性白血病またはリンパ腫で発現するが造血器前駆細胞では発現しない糖タンパク化ＣＤ４３エピトープ、非造血器癌で発現する糖タンパク化ＣＤ４３エピトープ、Ｂ７Ｈ３、ＫＩＴ、ＩＬ－１３Ｒａ２、ＩＬ－ＩＩＲａ、ＰＳＣＡ、ＰＲＳＳ２１、ＶＥＧＦＲ２、ルイスＹ、ＣＤ２４、ＰＤＧＦＲβ、ＳＳＥＡ－４、ＭＵＣ１、ＥＧＦＲ、ＮＣＡＭ、ＣＡＩＸ、ＬＭＰ２、ＥｐｈＡ２、フコシルＧＭ１、ｓＬｅ、ＧＭ３、ＴＧＳ５、ＨＭＷＭＡＡ、Ｏ－アセチル－ＧＤ２、葉酸受容体β、ＴＥＭ１／ＣＤ２４８、ＴＥＭ７Ｒ、ＣＬＤＮ６、ＧＰＲＣ５Ｄ、ＣＸＯＲＦ６１、ＣＤ９７、ＣＤ１７９ａ、ＡＬＫ、ポリシアル酸、ＰＬＡＣ１、ＧｌｏｂｏＨ、ＮＹ－ＢＲ－１、ＵＰＫ２、ＨＡＶＣＲ１、ＡＤＲＢ３、ＰＡＮＸ３、ＧＰＲ２０、ＬＹ６Ｋ、ＯＲ５１Ｅ２、ＴＡＲＰ、ＷＴ１、ＥＴＶ６－ＡＭＬ、精子タンパク質１７、ＸＡＧＥ１、Ｔｉｅ２、ＭＡＤ－ＣＴ－１、ＭＡＤ－ＣＴ－２、Ｆｏｓ関連抗原１、ｐ５３変異体、ｈＴＥＲＴ、肉腫転座切断点、ＭＬ－ＩＡＰ、ＥＲＧ（ＴＭＰＲＳＳ２　ＥＴＳ融合遺伝子）、ＮＡ１７、ＰＡＸ３、アンドロゲン受容体、サイクリンＢ１、ＭＹＣＮ、ＲｈｏＣ、ＣＹＰ１Ｂ１、ＢＯＲＩＳ、ＳＡＲＴ３、ＰＡＸ５、ＯＹ－ＴＥＳ１、ＬＣＫ、ＡＫＡＰ－４、ＳＳＸ－２、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ７２、ＬＡＩＲ１、ＦＣＡＲ、ＬＩＬＲＡ２、ＣＤ３００ＬＦ、ＣＬＥＣ１２Ａ、ＢＳＴ２、ＥＭＲ２、ＬＹ７５、ＧＰＣ３、ＦＣＲＬ５、ＩＧＬＬ１、ＴＳＨＲ、ＣＬＤＮ６、ＧＰＲＣ５Ｄ、ＣＸＯＲＦ６１、ＣＤ９７、ＣＤ１７９ａ、ＡＬＫ、ポリシアル酸、ＰＬＡＣ１、ＧｌｏｂｏＨ、ＮＹ－ＢＲ－１、ＵＰＫ２、ＨＡＶＣＲ１、ＡＤＲＢ３、ＰＡＮＸ３、ＧＰＲ２０、ＬＹ６Ｋ、およびＯＲ５１Ｅ２から選択される。

【０４２０】

いくつかの実施形態において、治療対象の病気は感染症であり、感染症は、例えば、限定されないが、ＨＩＶ１、ＨＩＶ２、ＨＴＬＶ１、エプスタインバーウイルス、ＢＫウイルス、ヒトヘルペスウイルス６型、ヒトヘルペスウイルス８型インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、鳥インフルエンザウイルス、ＭＥＲＳおよびＳＡＲＳコロナウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルス、ライノウイルス、エンテロウイルス、デング熱ウイルス、ウェストナイルウイルス、エボラウイルス、マールブルグウイルス、ラッサ熱ウイルス、ジカウイルス、ＲＳＶ、麻疹ウイルス、ムンプスウイルス、ライノウイルス、水痘ウイルス、単純ヘルペス１型および２型、水痘帯状疱疹ウイルス、ＨＩＶ－１、ＨＴＬＶ１、肝炎ウイルス、エンテロウイルス、Ｂ型肝炎ウイルス、Ｃ型肝炎ウイルス、ニパおよびリフトバレー熱ウイルス、日本脳炎ウイルス、結核菌、不定型マイコバクテリア種、ニューモシスチスジロベシ、トキソプラズマ症、リケッチャー、ノカルディア、アスペルギルス、ムコール、およびカンジダによる感染症である。斯かる病気において、病気関連の標的抗原は、ＨＩＶ１外皮糖タンパク質、ＨＩＶ１－ｇａｇ、ＨＴＬＶ１－Ｔａｘ、ＣＭＶ　ｐｐ６５、ＥＢＶ－ＥＢＮＡ３ｃ、インフルエンザＡヘマグルチニン（ＨＡ）、およびＧＡＤから選択される。

【０４２１】
本開示の方法および組成物で治療または予防される病気は、免疫疾患または変性性疾患、例えば、真正糖尿病、多発性硬化症、関節リウマチ、尋常性天疱瘡、強直性脊椎炎、橋本甲状腺炎、ＳＬＥ、サルコイドーシス、強皮症、混合性結合組織病、移植臓器対個体反応疾患、またはアルツハイマー病であってよい。斯かる実施形態において、病気関連の標的抗原は自己抗体である。ＳＩＲの適切な標的である例示的自己抗体は、Ｄｓｇ３またはＤｓｇ１に対する自己抗体である。
【０４２２】
標的抗原の発現に関連した病気の更なる非制限的な例には、以下の癌またはその関連症状、すなわち、結腸癌、直腸癌、腎臓細胞癌腫、肝臓癌、肺の非小細胞癌腫、小腸の癌、食道の癌、黒色腫、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部の癌、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門領域の癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、卵管の癌腫、子宮内膜の癌腫、子宮頸部の癌腫、膣の癌腫、外陰部の癌腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、内分泌系の癌、甲状腺の癌、副甲状腺の癌、副腎の癌、柔組織の肉腫、尿道の癌、陰茎の癌、小児の固形腫瘍、膀胱の癌、腎臓または尿管の癌、腎盂の癌腫、中枢神経系（ＣＮＳ）の新生物、原発性ＣＮＳリンパ腫、腫瘍血管形成、脊髄軸腫瘍、脳幹グリオーマ、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮癌、Ｔ細胞リンパ腫、環境因子による癌、上記癌の組み合わせ、および上記癌の転移巣のうちのいずれかが含まれる。
【０４２３】
本明細書記載の方法または使用に関する特定の実施形態において、ＳＩＲ分子は、免疫エフェクター細胞の効果を増大させる物質、例えば、プロテインホスファターゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤、サイトカイン、ケモカイン、ｓｃＦｖ断片、二重特異性抗体、免疫阻害分子の阻害剤、細胞シグナル伝達タンパク質、ウイルスシグナル伝達タンパク質、またはT_{REG}細胞のレベルまたは活性を減少させる物質と併用して投与される。プロテインホスファターゼ阻害剤の非制限的な例には、ＳＨＰ－１阻害剤、および／またはＳＨＰ－２阻害剤が含まれる。キナーゼ阻害剤の非制限的な例には、ＣＤＫ４阻害剤、ＣＤＫ４／６阻害剤（例えば、パルボシクリブ）、ＢＴＫ阻害剤（例えば、イブルチニブまたはＲＮ－４８６）、ｍＴＯＲ阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはエベロリムス（ＲＡＤ００１））、ＭＮＫ阻害剤、または重複Ｐ１３Ｋ／ＴＯＲ抑制剤が含まれる。１つの実施形態では、ＢＴＫ阻害剤は、インターロイキン－２－誘導可能キナーゼ（ＩＴＫ）のキナーゼ活性を減少したり、抑制したりしない。Ａ２ａ受容体アンタゴニストの非制限的な例には、Ｖｉｐａｄｅｎａｎｔが含まれる。いくつかの実施形態では、免疫阻害分子を阻害する物質は、阻害分子の発現を阻害する抗体、抗体断片、阻害性核酸、クラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート（ＣＲＩＳＰＲ）、転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ（ＴＡＬＥＮ）、またはジンクフィンガーエンドヌクレアーゼ（ＺＦＮ）のうちの１つ以上であってよい。本明細書記載の方法または使用の他の実施形態において、ＴＲＥＧ細胞のレベルまたは活性を減少させる物質は、シクロホスファミド、抗ＧＩＴＲ抗体、ＣＤ２５枯渇、またはそれらの組み合わせから選択される。本明細書記載の方法または使用の特定の実施形態において、免疫阻害分子は、ＰＤ１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＬＡＧ－３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＴＧＦＲβ、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、およびＣＥＡＣＡＭ－５から成る群から選択される。他の実施形態では、サイトカインは、ＩＬ２、ＩＬ－７、ＩＬ－１５および／またはＩＬ－２１から選択される。他の実施形態では、ＳＩＲ分子を含む免疫エフェクター細胞および第二、例えば、本明細書記載の任意の併用療法（例えば、免疫エフェクター細胞の効果を増大する物質）は、実質的に同時または連続的に投与される。
【０４２４】
他の実施形態において、阻害分子を阻害する物質は、阻害分子またはその断片を含む第一ポリペプチドと、陽性シグナルを細胞へ提供する第二ポリペプチドとを有しており、第一および第二ポリペプチドはＳＩＲ含有免疫細胞で発現されるが、（ｉ）第一ポリペプチドは、ＰＤ１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＬＡＧ３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬ

Ａ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＴＧＦＲβ、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、およびＣＥＡＣＡＭ－５、またはそれらの断片を有し、および／または（ｉｉ）第二ポリペプチドは、一次信号伝達ドメインおよび／または共刺激信号伝達ドメインを含む細胞内信号伝達ドメインを有する。１つの実施形態では、一次信号伝達ドメインはＣＤ３ζの機能ドメインを有し、および／または共刺激信号伝達ドメインは４１ＢＢ、ＣＤ２７、およびＣＤ２８から選択されるタンパク質の機能ドメインを有する。

【０４２５】

１つの実施形態において、リンパ球注入（例えば、同種リンパ球注入）は、癌、感染症、または免疫疾患の治療に使用されるが、その場合、リンパ球注入は、本開示の少なくとも１つのＳＩＲ発現細胞を含む。１つの実施形態において、自家リンパ球注入が癌、感染症、または免疫疾患の治療に使用されるが、その場合、自家リンパ球注入は、本明細書記載の少なくとも１つのＳＩＲ発現細胞を含む。

【０４２６】

１つの実施形態において、当該方法は、ＳＩＲ発現細胞の活性を向上させる物質と併用して、本明細書記載のＳＩＲ分子を発現する細胞を投与する工程を含むが、その場合、上記物質は、サイトカイン、例えば、ＩＬ－２、ＩＬ－７、ＩＬ－１５、ＩＬ－２１、またはそれらの組み合わせである。サイトカインは、ＳＩＲ発現細胞の投与と一緒に、例えば同時に、または投与直後に投与してもよい。あるいは、サイトカインは、ＳＩＲ発現細胞の投与後長時間経ってから、例えば、ＳＩＲ発現細胞への被験者の応答を評価した後に投与してもよい。１つの実施形態では、サイトカインは、特許請求項１４３～１６１のいずれか一項記載の細胞または細胞母集団の投与と同時に（例えば、同じ日の投与）、あるいは投与直後に被験者へ投与される（例えば、投与後１日目、２日目、３日目、４日目、５日目、６日目、または７日目の投与）。他の実施形態では、サイトカインは、細胞または細胞母集団の投与後長時間（例えば、少なくとも２週間、３週間、４週間、６週間、８週間、１０週間、またはそれ以上）経ってから、または被験者による細胞への応答の評価後に投与される。

【０４２７】

他の実施形態では、ＳＩＲ分子を発現する分子は、ＳＩＲ分子を発現する分子の投与に関連した１つ以上の副作用を緩和する物質と併用して投与される。ＳＩＲ発現分子に関連した副作用は、サイトカイン放出症候群（ＣＲＳ）、血球貪食性リンパ組織球症（ＨＬＨ）、または神経系合併症から選択される。斯かる物質の例には、ステロイド（例えば、プレドニゾン、デキサメタゾン）、ＩＬ６Ｒアンタゴニスト（例えば、トシリズマブ）、ｓｒｃキナーゼ阻害剤（例えば、ダサチニブ）、キナーゼ阻害剤（例えば、イブルチニブ）、カルシニューリン阻害剤（例えば、タクロリムスまたはシクロスポリンＡ）、または化学療法剤（例えば、シクロホスファミド、メトトレキサート、またはビンクリスチン）などが含まれる。

【０４２８】

上記方法または使用のいずれかの実施形態において、ＳＩＲ分子を発現する細胞は、標的抗原の発現に関連した病気を治療する物質（例えば、本明細書記載の第二または第三療法のいずれか）と併用して投与される。追加の例示的組み合わせには、以下の内容の１つ以上が含まれる。

【０４２９】

別の実施形態では、ＳＩＲ分子を発現する細胞（例えば、本明細書記載の細胞）は、ＳＩＲが標的とする標的抗原の発現を増大させる別の物質と一緒に投与されてもよい。例えば、古典的なホジキンリンパ腫は、Ｂ細胞に発現される遺伝子の実質的な欠損によって特徴付けられる。プロモーターの過剰メチル化、ヒストンの脱アセチル化、およびＢ細胞委任転写因子の発現の減少を通した、Ｂ細胞特異的な遺伝子のエピジェネティックな抑制が、この病気のＢ細胞表現型の損失に寄与することが報告されている。Ｄｕ，Ｊらは、古典的なホジキンリンパ腫細胞におけるＢ細胞表現型の再発現を促進するいくつかの化合物（化合物２７、４０、４９）を同定した（Ｂｌｏｏｄ； オンラインで事前出版、２０１６

年１０月１２日）。抗白血病薬である三酸化ヒ素およびＡＴＲＡが、単独使用の場合、あるいは同定化合物２７、４０、および４９と併用された場合、古典的なホジキンリンパ腫におけるＢ細胞表現型の再発現を促進することも報告されている。１つの実施形態では、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２などのＢ細胞マーカーを標的とするＳＩＲを発現する細胞は、化合物２７、４０、４９、三酸化ヒ素、およびＡＴＲＡのうちの１つ以上と併用して投与されてもよい。

【０４３０】

別の実施形態では、本発明のＳＩＲ発現免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞、または造血器幹細胞）が、特定の癌において、腫瘍微小環境で免疫抑制経路を破壊する物質と一緒に被験者へ投与される。１つの実施形態では、癌の腫瘍微小環境で免疫抑制経路を破壊する物質はアデノシンＡ２ａ受容体アンタゴニストである。本開示のＳＩＲ発現免疫エフェクター細胞と一緒に投与可能な例示的アデノシンＡ２ａ受容体アンタゴニストは、Ｖｉｐａｄｅｎａｎｔである。

【０４３１】

１つの実施形態において、本発明のＳＩＲ発現免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞、または造血器幹細胞）は、以前に幹細胞移植（例えば、自家幹細胞移植または同種幹細胞移植）を受けた被験者へ投与される。

【０４３２】

１つの実施形態において、本発明のＳＩＲ発現免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞、または造血器幹細胞）は、以前に化学療法の投与（例えば、メルファラン、フルダラビン、またはシクロホスファミド）を受けた被験者へ投与される。

【０４３３】

１つの実施形態において、本発明のＳＩＲ発現免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞、または造血器幹細胞）は、以前にＳＩＲの標的抗原の発現を向上させる医薬品、例えば化合物２７、４０、および４９（Ｄｕ，　Ｊら、Ｂｌｏｏｄ；　オンラインで事前出版、２０１６年１０月１２日）、三酸化ヒ素、またはＡＴＲＡを受けた被験者へ投与される。

【０４３４】

１つの実施形態において、ＳＩＲ分子を発現する細胞（例えば、本明細書記載のＳＩＲ分子）は、ＳＩＲ分子を発現する細胞の効果を増大する物質（例えば、本明細書記載の物質）と併用して投与される。

【０４３５】

１つの実施形態において、ＳＩＲ分子を発現する細胞（例えば、本明細書記載のＳＩＲ分子）は、免疫増強用の低用量のｍＴＯＲ阻害剤と併用して投与される。理論によって拘束されるつもりはないが、免疫増強用の低用量（例えば、免疫系を完全には抑制しないが、免疫機能を改善するのに十分な用量）による治療は、ＰＤ－１陽性Ｔ細胞の減少またはＰＤ－１陰性細胞の増大を伴うと考えられている。ＰＤ－１陽性Ｔ細胞（ＰＤ－１陰性Ｔ細胞ではない）は、ＰＤ－１リガンド（例えば、ＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２）を発現する細胞と接触することにより枯渇し得る。

【０４３６】

ＳＩＲ活性を測定するのに動物モデルを使用してもよい。例えば、本明細書記載のヒト癌関連抗原特異的ＳＩＲ$^{+}$Ｔ細胞を用いる異種移植片モデルが、免疫不全マウスにおける原発性ヒト前Ｂ－ＡＬＬを治療するのに使用できる。例えば、Ｍｉｌｏｎｅら、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｔｈｅｒａｐｙ　１７（Ｓ）：１４５３－１４６４（２００９）を参照。極めて簡単に述べると、ＡＬＬの確立後、マウスは治療群に関してランダム化される。癌関連抗原特異的ＳＩＲ（例えば、ＣＤ１９－ＳＩＲ）改変Ｔ細胞が、１対１の割合で、Ｂ－ＡＬＬを有するＮＯＤ－ＳＣＩＤγマウスに同時注入される。マウスの脾臓ＤＮＡにおける癌関連抗原特異的ＳＩＲベクターのコピー数が、Ｔ細胞注入後、様々な時間間隔で評価される。動物の白血病は週間隔で評価される。Ｂ－ＡＬＬ－ＳＩＲ＋Ｔおよび模擬形質導入されたＴ細胞を注射されたマウスにおいて、末梢血芽球細胞数が測定される。各群の生存

曲線がログランク検定を用いて比較される。加えて、ＮＯＤ－ＳＣＩＤγマウスへのＴ細胞注射の４週間後の末梢血ＣＤ４＋およびＣＤ８＋Ｔ細胞絶対数も分析できる。マウスは白血病細胞を注射され、３週間後、ｅＧＦＰにリンクされたＳＩＲをコードする双シストロン性レンチウイルスベクターによりＳＩＲを発現するように改変されたＴ細胞を注射される。Ｔ細胞は、注射前に模擬形質導入細胞と混合することにより４５～５０％インプットＧＦＴ＋Ｔ細胞へ標準化され、フローサイトメトリーで確認される。動物は週間隔で白血病が評価される。ログランク検定を用いて、ＳＩＲ＋Ｔのための生存曲線が比較される。

【０４３７】

用量依存性のＳＩＲ治療応答が評価できる。例えば、Ｍｉｌｏｎｅら、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｔｈｅｒａｐｙ １７（Ｓ）：１４５３－１４６４（２００９）を参照。例えば、ＳＩＲＴ細胞、同数の模擬形質導入Ｔ細胞、またはＴ細胞なしで２１日目に注射されたマウスにおいて、白血病確立後３５～７０日目に末梢血が採取される。各群のマウスは末梢血Ｂ＋ＡＬＬ芽球数の決定のためランダムに採血され、３５日目と４９日目に　殺される。残りの動物は５７日目と７０日目に評価される。

【０４３８】

サイトカインの増殖および生産の評価は、以前に、例えば、Ｍｉｌｏｎｅら、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｔｈｅｒａｐｙ １７（Ｓ）：１４５３－１４６４（２００９）に記載されている。簡略に述べると、ＳＩＲ仲介増殖の評価は、本明細書記載の病気関連抗原である（Ｋ１９）またはＣＤ３２およびＣＤ１３７（ＫＴ３２－ＢＢＬ）を発現するＫ５６２細胞と一緒に、洗浄したＴ細胞を、最終Ｔ細胞対Ｋ５６２を２対１で混合することにより、マイクロタイター－プレートで行われる。Ｋ５６２細胞は、使用前にガンマ線を照射する。Ｔ細胞増殖を刺激するための陽性対照として、抗ＣＤ３（クローンＯＫＴ３）および抗ＣＤ２８（クローン９．３）モノクロナール抗体が、ＫＴ３２ＢＢＬと一緒に培養物へ追加される（斯かるシグナルはエクスビボで長期ＣＤ８＋Ｔ細胞の増殖を支持するからである）。培養物のＴ細胞は、ＣｏｕｎｔＢｒｉｇｈｔ（登録商標）蛍光ビーズ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ， Ｃａｒｌｓｂａｄ， ＣＡ）およびフローサイトメトリーを製造元の指示に従って使用することにより計数される。ＳＩＲ＋Ｔ細胞は、ｅＧＦＰ－２ＡリンクＳＩＲ発現レンチウイルスベクターで改変されたＴ細胞を用いて、ＧＦＰ発現により同定される。ＧＦＰを発現しないＳＩＲ＋Ｔ細胞は、本明細書記載のビオチニル化組換え癌関連抗原および二次アビジンＰＥ共役体を用いて検出される。Ｔ細胞上のＣＤ４＋およびＣＤ８＋発現も、特異的モノクロナール抗体（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）を用いて同時に検出される。サイトカイン測定は、ヒトＴＨ１／ＴＨ２サイトカインＣｙｔｏｍｅｔｒｉｃ Ｂｅａｄ Ａｒｒａｙキット（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ， ＣＡ）を製造元の指示に従って用いることにより、再刺激の２４時間後に回収される上澄み液で実行される。蛍光はＦＡＣＳｃａｌｉｂｕｒフローサイトメトリーを用いて評価し、データは製造元の指示に従って分析される。

【０４３９】

細胞毒性は、標準^{51}Ｃｒ放出アッセイにより評価できる。例えば、Ｍｉｌｏｎｅら、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｔｈｅｒａｐｙ １７（Ｓ）：１４５３－１４６４（２００９）を参照。簡略に述べると、標的細胞（Ｋ５６２株および原発性前Ｂ－ＡＬＬ細胞）を頻繁に攪拌しながら３７℃で２時間、^{51}Ｃｒ（ＮａＣｒ０４、Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ Ｎｕｃｌｅａｒ， Ｂｏｓｔｏｎ， ＭＡ）で充填し、完全ＲＰＭＩで洗浄し、マイクロタイタプレートで培養する。エフェクターＴ細胞は、ウェル内の完全ＲＰＭＩで標的細胞と一緒に、種々の比率（エフェクター細胞対標的細胞（Ｅ対Ｔ））で混合される。培地だけを含む追加のウェル（自然放出、ＳＲ）またはトリトンＸ１００洗浄剤（全放出、ＴＲ）も調製される。３７℃で４時間培養後、各ウェルの上澄み液を回収する。次に、放出された^{51}Ｃｒは、ガンマ粒子計数器（Ｐａｃｋａｒｄ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔ Ｃｏ．， Ｗａｌｔｈａｍ， ＭＡ）を用いて測定される。各条件が少なくとも３回実行され、溶解率は、溶解％＝（ＥＲ－ＳＲ）／（ＴＲ－ＳＲ）の式を用いて計算される（この場合、ＥＲは各実験条件において放出される平均^{51}Ｃｒを示す）。斯かるアッセイまたは同様なアッセイが

、任意の母集団におけるＳＩＲ細胞の増殖および持続の測定にも使用できる。

【０４４０】

撮像技術が、腫瘍罹患動物モデルで、ＳＩＲの特定の運搬および増殖の評価に使用できる。斯かるアッセイは、例えば、Ｂａｒｒｅｔｔら、Ｈｕｍａｎ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒａｐｙ ２２：１５７５－１５８６（２０１１）に記載されている。簡略に述べると、ＮＯＤ／ＳＣＩＤ／γ－／－（ＮＳＧ）マウスはＮａｌｍ－６細胞を静注され、ＳＩＲコードｍＲＮＡとのエレクトロポレーション４時間後にＴ細胞で静注される。Ｔ細胞は安定的にレンチウイルスコンストラクトでトランスフェクションされて蛍ルシフェラーゼを発現し、マウスの生物発光が撮像される。あるいは、Ｎａｌｍ－６異種移植片におけるＳＩＲ＋Ｔの単回注射の治療効果および特異性は、次のように測定できる。ＮＳＧマウスは蛍ルシフェラーゼを安定的に発現するように形質導入されたＮａｌｍ－６を注射され、７日後に、本開示のＳＩＲ（例えば、ＣＤ１９－ＳＩＲ、配列番号１２００）とエレクトロポレーションされたＴ細胞が、尾静脈単回注射される。動物は、注射後の種々の時間で撮像される。例えば、５日目（治療２日前）および８日目（ＳＩＲ＋ＰＢＬの２４時間後）における代表マウスの蛍ルシフェラーゼ陽性白血病の光子密度ヒートマップが作成できる。同様の方法が、他の癌または他の病気を標的とするＳＩＲの評価に使用できる。

【０４４１】

本明細書の実施例のセクション並びに当業界で周知のアッセイを含む他のアッセイも、本明細書記載のＳＩＲの評価に使用できる。

【０４４２】

本開示の医薬組成物は、本明細書記載のＳＩＲ発現細胞（例えば、複数のＳＩＲ発現細胞）を、１つ以上の医薬的または生理学的に容認できる担体、希釈剤、または賦形剤と一緒に含んでもよい。斯かる組成物には、緩衝液（例えば、中性緩衝生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水など）、炭水化物（例えば、グルコース、マンノース、ショ糖、マンニトールなど）、タンパク質、ポリペプチドまたはアミノ酸（グリシンなど）、および保存剤が含まれてもよい。１つの態様において、本開示の組成物は静脈投与用に調製される。組成物は、二次活性物質（抗がん剤、抗ウイルス剤、抗生物質など）を更に含んでいてもよい。

【０４４３】

本開示の医薬組成物は、治療（または予防）対象の病気に適した方法で投与できる。投与の量及び頻度は、患者の状態並びに患者の病気のタイプおよび重篤度などの要因で決定されるであろう。「免疫学的有効量」、「抗腫瘍有効量」、「腫瘍抑制有効量」、「治療量」、または「抗感染」が示されている場合、投与されるべき本開示の組成物の量は、年齢、体重、腫瘍サイズ、感染または転移の程度、および場合によっては患者（被験者）の症状などの個人的な違いを考慮して医師が決定できる。一般的に言えることであるが、本発明記載の免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を含む医薬組成物は、１０^{4}～１０^{9}細胞／ｋｇ体重、いくつかの例では１０^{5}～１０^{6}細胞／ｋｇ体重（斯かる範囲の全ての整数値が含まれる）で投与される。Ｔ細胞組成物も斯かる用量で複数回投与してよい。細胞は、免疫療法で一般的に知られている注入技術を用いて投与できる（例えば、Ｒｏｓｅｎｂｅｒｇら、Ｎｅｗ Ｅｎｇ． Ｊ． ｏｆ Ｍｅｄ． ３１９：１６７６、１９８８）。

【０４４４】

特定の態様において、活性化された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）が患者に投与され、その後、再び採血され（またはアフェレシスが行われ）、本開示に従って免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）が活性化され、斯かる活性化および増殖が行われた免疫エフェクター細胞が患者に再注入されることが望ましい場合もある。斯かるプロセスは２～３週間毎に複数回実行できる。特定の態様では、免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）は、１０ｃｃから４００ｃｃの採血された血から活性化されてよい。特定の態様では、免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）は、２０ｃｃ、３０ｃｃ、４０ｃｃ、５０ｃｃ、６０ｃｃ、７０ｃｃ、８０ｃｃ、９０ｃｃ、または１００ｃｃの採血された血から活性化されてよい。

【０４４５】
いくつかの実施形態において、被験者には白血球除去法が実施されてもよく、この場合、白血球が集められ、濃縮され、エクスビボで枯渇されることにより、目的の細胞（例えば、Ｔ細胞）が選択および／または単離される。斯かるＴ細胞単離体は当業界周知の方法で増殖され、処理および／または変形されて本開示の１つ以上のコンストラクトが導入され、それにより本開示のＳＩＲＴ細胞が作成される。その後、治療を必要とする被験者は、高用量の化学療法で標準の治療を受け、その後、末梢血幹細胞が移植される。追加の態様において、移植後あるいは移植と同時に、本開示の増殖ＳＩＲＴ細胞が被験者に注入される。追加の態様において、増殖した細胞が手術前または手術後に投与される。
【０４４６】
本開示を実践するためのキットも提供される。例えば、被験者の癌を治療するためのキット、または本明細書開示の１つ以上のＳＩＲを発現するＳＩＲＴ細胞を作製するためのキットが提供される。キットは、核酸を免疫エフェクター細胞に導入する方法と一緒に、ＳＩＲをコードする核酸分子またはポリペプチド分子、あるいはＳＩＲをコードするベクターを含んでもよい。キットは、ＳＩＲをコードする核酸を含むウイルスと、ウイルス形質導入を向上させるための化学物質（例えば、ポリブレン）とを含んでいてもよい。キットは、ＳＩＲを発現させるため、Ｔ細胞単離用の構成成分を含んでいてもよい。あるいは、キットは、ＳＩＲを発現させる免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞）または幹細胞を含んでいてもよい。開示されたＳＩＲが２つ以上、キットに含まれていてもよい。キットには、容器および該容器上またはそれに関連したラベルまたは添付文書が含まれていてもよい。
【０４４７】
適切な容器としては、例えば、ビン、バイアル、注射器などが挙げられる。容器は、ガラスやプラスチックなど、様々な素材で形成されていてよい。容器は、通常、１つ以上の核酸分子、ウイルス、ベクター、ＳＩＲを発現するＴ細胞などの構成成分を保持する。いくつかの実施形態において、容器は、無菌のアクセス口（例えば、容器は皮下注射針により穿刺可能なストッパーを有する静注液袋またはバイアルであってもよい）を有していてもよい。ラベルまたは添付文書は、組成物が特定の症状を治療するのに使用されることを示している。ラベルまたは添付文書は、通常、例えば、腫瘍の治療または予防方法において、またはＳＩＲＴ細胞の作製方法において、開示された核酸分子、ＳＩＲ、またはＳＩＲを発現するＴ細胞を使用するための指示も更に有している。添付書類は、通常、商業用の治療用製品のパッケージに一般的に含まれる指示が含まれており、それには、使用法、用量、投与、禁忌に関する情報、および／または斯かる治療用製品の使用に関する警告が含まれる。指示用の資料は、文書であってもよいし、電子形式（コンピューターディスケットまたはコンパクトディスクなど）であってもよいし、あるいは映像（ビデオファイルなど）であってもよい。キットは、該キット設計の対象となった特定のアプリケーションを簡便化するための追加の構成要素を含んでいてもよい。従って、キットは、Ｔ細胞上のＳＩＲの発現を測定する手段、ＳＩＲを発現するＴ細胞の数または％を決定する手段、あるいはＳＩＲＴ細胞の機能性を決定する手段を更に含んでいてもよい。キットは、特定の方法の実践に日常的に使用されている緩衝液および他の試薬を更に含んでいてもよい。斯かるキットおよびその適切な内容物は当業者には周知である。
【０４４８】
本開示は、以下の実験的実施例を参照して更に記載される。斯かる実施例は、特定の記載がない限り、例示目的のみに提供され、限定的な意図を有しない。従って、本開示は以下の実施例に限定されるように解釈されるべきではなく、本明細書に提供される教示の結果明白となる任意および全ての変形を包含するように解釈されるべきである。
【実施例】
【０４４９】
ＳＩＲの活性は、本明細書記載のいくつかのインビトロおよびインビボアッセイによって試験可能である。適切なＳＩＲの作成、選択、および使用に関する一般スキームが以下

に提供される。
【０４５０】
（ＳＩＲ生成のための標的の同定）
ＳＩＲを設計するための適切な標的が、文献または遺伝子発現データベースの検索に基づいて選択される。一般的に、ＳＩＲの適切な標的は、通常の健康な細胞と比べて、病気を引き起こす細胞または病気関連細胞でより多く発現される。
【０４５１】
（ＳＩＲの作成）
ＳＩＲの候補標的抗原が特定されたら、ＳＩＲの抗原結合ドメインが文献で入手可能な情報に基づいて設計される。一般的に、ＳＩＲの抗原結合ドメインは、通常、抗体、抗体断片、ｓｃＦｖ、またはラクダ科動物のｖＨＨドメインに基づいている。抗体の重鎖（ｖＨ）および軽鎖（ｖＬ）の可変鎖、ラクダ科動物ｖＨＨドメイン、並びに種々の受容体およびリガンドの配列は、配列決定により、あるいは公的に利用可能なデータベースにより入手可能であり、異なる実施例で示されるように、本明細書記載の方法を用いて、ＳＩＲの合成に使用可能である。ＳＩＲの抗原結合ドメインを含む配列は、公的に利用可能なソフトウェア（例えば、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒまたはＩＤＴ）および商用ベンダー（例えば、ＩＤＴ）を用いて、コドン最適化され、人工的に合成される。その結果得られる断片はＰＣＲ増幅され、標準の分子生物学の技術を用いて、異なるＳＩＲ骨格構造を有する異なるベクターでクローン化される。一般的に、ＳＩＲコンストラクトは、通常、レンチウイルスベクターでクローン化される。ＳＩＲコンストラクトの配列は、自動配列決定を用いて確認される。
【０４５２】
例示的なＳＩＲコンストラクトは、Ｐｌｅｎｔｉ－ＥＦ１ａ－ＣＤ８ＳＰ－ＭＹＣ３－ＷＴ１－Ａｂ１３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＷＴ１－Ａｂ１３－ｖＨ－Ｍｙｃ４－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ－ＤＷＰＲＥ（クローンＩＤ：０７１５１６－Ｊ０４）（配列番号１３８０）である。このコンストラクトは多くの便利な制限部位を有しているので、抗原結合ドメイン断片（例えば、ｖＬおよびｖＨドメイン）を切断し、他の抗原を標的とする抗原結合ドメイン断片で置き換えることができる。例えば、ＥｃｏＲＩおよびＸｈｏＩ制限酵素部位を用いてｖＬドメインをベクターから切断し、ＥｃｏＲＩおよびＸｈｏＩ部位を含むｖＬドメインであって、別の抗原を標的にするドメインをコードする新しいＤＮＡ断片で置き換えることができる。ベクターはＣＤ８シグナルペプチド（ＣＤ８ＳＰ）の上流にＮｈｅＩ部位を有しており、この部位もＸｈｏＩ部位と一緒に、５’シグナルペプチドを有する新しいｖＬ断片にクローン化できる。ｖＨ断片を置き換えるのにＢｓｔＢＩおよびＭｌｕＩ部位が使用できる。Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａをコードするモジュールを置き換えるのに、ＸｈｏＩおよびＳｐｅＩ部位が使用できる。同様に、Ｍｙｃ４－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａをコードするモジュールを置き換えるのに、ＭｌｕＩおよびＸｂａが使用できる。ＰＡＣをコードするアクセサリーモジュールは、ＸｂａＩ（またはＮｄｅＩ）およびＳａｌＩ制限部位を用いて置き換えることができる。従って、当業者は、このベクターおよび抗原結合ドメイン（例えば、抗体のｖＬおよびｖＨドメイン）の配列を用いて、他の任意の新しい抗原を標的にするＳＩＲを生成できる。
【０４５３】
抗原結合ドメインがＴＣＲｂコンストラクトに結合されておりＴＣＲａは空のままであるＳＩＲを作製するのに使用可能な別の例示的コンストラクトは、Ｐｌｅｎｔｉ－ＥＦ１ａ－ＣＤ８ＳＰ－ＭＹＣ－［ｈＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｐ２Ａ－Ｐａｃ－ＤＷＰＲＥ（０４２６１６－Ｂ０３）（配列番号８９６）である。抗原結合ドメインは、このベクターのＢｓｔＢＩ制限酵素部位とＭｌｕＩ制限酵素部位との間でクローン化できる。あるいは、自らのシグナル配列を有する抗原結合ドメインが、ＳｐｅＩ制限酵素部位とＭｌｕＩ制限酵素部位との間でクローン化できる。

【０４５４】
抗原結合ドメインがＴＣＲａコンストラクトに結合されておりＴＣＲｂは空のままであるＳＩＲを作製するのに使用可能な別の例示的コンストラクトは、Ｐｌｅｎｔｉ－ＥＦ１ａ－ＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－ＭＹＣ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－Ｐａｃ－ＤＷＰＲＥ（０８１４１５－Ｆ０４）（配列番号８９５）である。抗原結合ドメインは、このベクターのＢｓｔＢＩ制限酵素部位とＭｌｕＩ制限酵素部位との間でクローン化できる。あるいは、自らのシグナル配列を有する抗原結合ドメインが、ＳｐｅＩ制限酵素部位とＭｌｕＩ制限酵素部位との間でクローン化できる。
【０４５５】
（分泌抗原ＮＬｕｃ融合タンパク質の作成（任意工程））
免疫エフェクター細胞でのＳＩＲの発現および結合活性を試験するため、ＳＩＲの抗原標的の細胞外ドメインが、短いＧｌｙ－Ｓｅｒリンカーを通して、ルシフェラーゼ（例えば、ＮＬｕｃ、ＧＬｕｃ、ＭＬｕｃ７、ＴｕｒｂｏＬｕｃ１６、またはＰａＬｕｃ）と融合される。例えば、ＣＤ１９の細胞外ドメインは、Ｇｌｙ－Ｓｅｒリンカーを通して、フレーム単位でＮＬｕｃと融合される。融合タンパク質はＮ末端シグナル配列を有している。その結果得られるコンストラクトは２９３ＦＴ細胞に一時的にトランスフェクションされ、分泌融合タンパク質を含む上澄み液は４８～７２時間後に回収される。
【０４５６】
（分泌抗原結合ドメイン（ＡＢＤ）－ＮＬｕｃ融合タンパク質の作成（任意工程））
ＳＩＲの活性を試験するための適切な細胞株を特定するため、ＳＩＲの抗原結合ドメインは、短いＧｌｙ－Ｓｅｒリンカーを通して、ルシフェラーゼ（例えば、ＮＬｕｃ、ＧＬｕｃ、ＭＬｕｃ７、ＴｕｒｂｏＬｕｃ１６、またはＰａＬｕｃ）とも融合される。例えば、ＳＩＲがＣＤ１９を標的にするＦＭＣ６３モノクロナール抗体に基づいている場合、ＦＭＣ６３のｓｃＦｖ断片（ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ｖＨ）は、Ｇｌｙ－Ｓｅｒリンカーを通して、フレーム単位でＮＬｕｃと融合される。融合タンパク質はＮ末端シグナル配列を有している。その結果得られるコンストラクトは２９３ＦＴ細胞に一時的にトランスフェクションされ、分泌融合タンパク質を含む上澄み液は４８～７２時間後に回収される。高レベルのＳＩＲ標的を発現する（従ってＳＩＲの活性を試験するのに使用可能な）細胞株を特定するため、ＡＢＤ－ＮＬｕｃ融合タンパク質への結合に関して、細胞株のパネルが試験される。表Ａは、本開示のＳＩＲの活性をアッセイするのに使用可能な異なる抗原標的を発現する細胞株の例示的リストを提供する。ＳＩＲの標的を発現する細胞株は、代替方法、例えば、文献検索、商業的に入手可能な抗体による免疫染色、または公的に利用可能な遺伝子発現データベースを用いて特定してもよい。
【０４５７】
ＳＩＲを発現する免疫エフェクター細胞は、機能性ＳＩＲを同定するため、以下のアッセイで試験される。
【０４５８】
（Ａ）ＮＬｕｃ結合アッセイ
対照ベクターおよびＳＩＲ発現Ｊｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰまたはＴ細胞が（上述のような）標的抗原ＮＬｕｃ融合タンパク質で染色され、標的抗原に結合する能力がＮＬｕｃ活性を測定することにより分析される。例えば、ＣＤ１９を標的とするＦＭＣ６３ベースＳＩＲを発現するＪｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞は、Ｊｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞または親Ｊｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞を発現する対照ベクターと比較して、ＣＤ１９－ＮＬｕｃ融合タンパク質への結合が増大している。
【０４５９】
（Ｂ）ＮＦＡＴプロモーター駆動ＧＦＰ発現の誘導
（上述の）標的抗原を発現する細胞株と一緒に４～２４時間共培養された対照ベクターおよびＳＩＲ発現Ｊｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰおよび標的抗原に結合する能力が、フローサイトメトリーを用いてＧＦＰ発現の誘導を測定することにより分析される。細胞の

上澄み液が回収され、サイトカイン（例えば、ＩＬ２）の誘導が分析される。
【０４６０】
（Ｃ）サイトカイン生成のアッセイ
対照ベクターおよびＳＩＲ発現Ｊｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰまたはＴ細胞が、標的細胞株と一緒に４～９６時間共培養され、上澄み液が、ＥＬＩＳＡを用いて、サイトカイン（例えば、ＩＬ２、ＩＦＮγ、ＴＮＦαなど）発現の誘導に関して検査される。
【０４６１】
（Ｄ）インビトロおよびインビボにおける細胞毒活性のアッセイ
非感染Ｔ細胞、または対照ベクターまたはＳＩＲを発現する細胞は、ルシフェラーゼ（ＧＬｕｃ、ＮＬｕｃ、Ｔｕｒｂｏｌｕｃ２６など）の非分泌形態を発現する標的細胞株と４～９６時間共培養され、細胞溶解の誘導が、ＰＣＴ／ＵＳ１７／５２３４４記載の方法でルシフェラーゼ活性を測定することにより検査される。細胞毒活性の代替測定方法（例えば、^{51}Ｃｒ放出アッセイまたはＬＤＨ放出アッセイ）も同様に使用できる。ＳＩＲを発現するＴ細胞の活性も、免疫不全マウスにおける適切な異種移植片を用いてインビボで分析できる。
【０４６２】
上述の方法に基づいて、当業者は、任意の抗原に対して適切に機能するＳＩＲまたはＳＩＲのプールを容易に設計、構築、試験、および選択できる。ＳＩＲまたはＳＩＲのプールは、種々の病状の予防及び治療のため、ヒト臨床試験及び臨床使用に用いることができる。表９は、本開示のＳＩＲを用いて治療可能なヒトの病状の例示的一覧表を提供する。
【０４６３】
限定されないが、病気を引き起こす細胞および病気関連細胞における標的抗原の罹患率および発現レベル、疫病負荷、および病気の進行率を含む種々の要因に基づいて、異なるＳＩＲまたはＳＩＲのサブセットを異なる病状に最適に適合させることが可能である。効用、毒性プロファイル、および患者の病状次第では、異なるＳＩＲを異なる患者の単一の病状に最適に適合させてもよい。本開示は、種々の養子免疫反応生成における重大な技術的障害および物流面での障害への解決策を提供する。
【０４６４】
遺伝子再配列によって通常のＴＣＲ多様性が生じる。胸腺における厳密な陽性および陰性の選択プロセスにより、低親和性範囲内で自己ププチド／ＭＨＣの認識に限定されるαβＴＣＲを発現するＴ細胞だけが、確実に周縁部に存在可能となる。従って、胸腺の環境により、自己規制的であって自己反応性ではないαβＴ細胞のプールの生成が可能となる。
【０４６５】
異なる抗原結合ドメインから広範囲なＳＩＲプールを生成するのは、複数の抗原結合ドメインの生成および試験における技術的障害および財政的障害により制限される。更に重要なことは、抗原結合ドメイン（例えば、抗原のｖＬおよびｖＨ断片）の各々は他の抗原に結合し、標的外の毒性を引き起こす可能性を有しているので、複数の抗原結合ドメインだけに基づくＳＩＲの広範囲なプールは、毒性のリスクを増大させる可能性を秘めている。従って、斯かるプールの潜在的多様性は、標的外の毒性を減少させるように限定されるべきである。本開示は、単一のまたは僅かな数の抗原結合ドメインをＴＣＲ鎖の異なる変異体へ結合することによりＳＩＲの種々のプールを生成しているので、斯かる問題を解決している。ＳＩＲプールの多様性は、異なるリンカーの使用により更に増やすことができる。プールを発現するＴ細胞の多様性は、異なるアクセサリーモジュールおよび本開示記載の治療コントロールの使用により更に増やすことができる。
【０４６６】
ＳＩＲの多様なプールは、上記抗原を発現する病気を引き起こす細胞または病気関連細胞に対する様々な免疫応答を提供するのに使用できる。あるいは、ＳＩＲの多様なプールは、当業界の技術を用いて任意にＤＮＡバーコーディングを行い、後に、それを用いて、最適な生物および臨床特性を有する単一のＳＩＲまたはＳＩＲのサブグループを選択してもよい。斯かる特性には、限定されないが、インビトロ生物アッセイ（例えば、細胞毒性

、サイトカイン分泌、結合親和性、細胞表面発現、標的外効果、Ｔ細胞増殖、枯渇マーカーの発現、および末端分化など）、インビボアッセイのパフォーマンス（例えば、生存率、腫瘍減少、Ｔ細胞持続性、Ｔ細胞増殖など）、および臨床経験（例えば、病気寛解、再発率、毒性など）が含まれる。本開示のＳＩＲは、単独で、または他のＳＩＲ，ＣＡＲ、ｃＴＣＲ、および当業界で周知の他の天然および合成免疫受容体と組み合わせることにより、標的抗原によって引き起こされる、または標的抗原に関連した種々の病状の予防および治療のため、免疫エフェクター細胞の多様なプールを生成できる。

【０４６７】

本開示のＳＩＲは、多様性だけでなく、結合親和性、細胞表面発現、鎖対形成、シグナル伝達、および細胞運搬のために最適化されたキメラＴ細胞受容体の改良型である。臨床アプリケーションに適した二重鎖ＳＩＲを生成するため、いくつかの技術的障害および概念的障害に対する取り組みが行われた。二重鎖ｃＴＣＲプラットフォームの主な限界は、２つの異なる形質コンストラクトを送達する面での技術的困難である。２つの異なるベクター内、または２つの異なるプロモーターを有する単一ベクター内の二重鎖ＳＩＲの２つの鎖をＴ細胞に形質導入するのは可能であるが、斯かるやり方はいずれも、導入されるＳＩＲ鎖の不均一な発現を引き起こす危険性があり、過剰に発現した鎖が内因性ＴＣＲ鎖と誤対合する可能性が増大する。２つのベクターを用いるアプローチの更なる限界性は、単一のベクターを用いるアプローチと比較して、標的細胞の感染効率を下げることである。単一のベクター内の２つの異なるプロモーターの使用は、挿入サイズ（従ってベクターサイズ）をほとんどのレトロウイルスおよびレンチウイルスベクターの最適パッケージング限界を超えるレベルに増大させ、引いてはウイルス力価を減少させるという欠点を有している。加えて、内部プロモーターが、プロモーター干渉によりレトロウイルスベクター内で沈黙する可能性がある。脳心筋ウイルスの内部リボソーム侵入部位（ＩＲＥＳ）配列は双シストロン性ウイルスベクターの構築に広範囲に使用されてはいるが、ＩＲＥＳ仲介の翻訳は相対的に非効果的である。加えて、ＩＲＥＳのサイズは比較的大きく、複数のＩＲＥＳ要素の使用は、翻訳因子および／または相同的組換えに関して競合する結果となり得る。上記の点を考慮して、導入される両方のＳＩＲ鎖の等モル発現を達成するため、２つのＳＩＲ鎖間に組み込むために、ピコマウイルスまたはブタのテシオウイルス由来の「自己切断」２Ａペプチド配列が選択された。斯かる配列は、リボソームスキップ機構により、単一のｍＲＮＡ転写産物から２つの異なるペプチドの翻訳を誘導し、各ペプチドに関して化学量論に近い生産を達成する。切断可能「２Ａ」ペプチドの例が、配列番号３０６０～３０６２および３０６４に提供される。いくつかの実施形態では、切断の効率を向上させるため、$(SG)_2$モチーフも２Ａ配列の上流に加えられた。加えて、残りの任意の２Ａペプチド配列がＳＩＲへ結合するのを回避するため、フーリン切断部位が$(SG)_2$モチーフの上流に加えられ、翻訳後の残りの２Ａペプチドの切断を促進した。

【０４６８】

最初、レンチウイルスおよびレトロウイルスベクターが、臨床アプリケーションに適した二重鎖ＳＩＲシステムを開発するのに選択された。その後、ｓｌｅａｐｉｎｇ ｂｅａｔｙトランスポゾンおよびｍＲＮＡトランスフェクションが実験で使用され、細胞内でのＳＩＲの発現に成功した。

【０４６９】

ｐＬＥＮＴＩ－Ｂｌａｓｔベクターは、ＬａｃＺ遺伝子を除去することにより、ｐＬｅｎｔｉ６ｖ５ｇｗ＿ｌａｃｚベクターから導かれた、ｐＬｅｎｔｉ－ＭＰ２は、Ｐａｎｔｅｌｉｓ Ｔｓｏｕｌｆａｓ（Ａｄｄｇｅｎｅプラスミド＃３６０９７、Ｅｎｏｍｏｔｏら、Ｅｘｐ． Ｎｅｕｒｏｌ． ２４８：１７０－８２、 ２０１３）からのギフトであり、標準の分子生物学技術を用いてＣＭＶプロモーターをヒトＥＦ１αプロモーターで置き換えることにより、ｐＬＥＮＴＩ－ＥＦ１αレンチウイルスベクターを作製するのに使用された。ｐｓＰＡＸ２は、Ｄｉｄｉｅｒ Ｔｒｏｎｏ（Ａｄｄｇｅｎｅプラスミド＃１２２６０）からのギフトであった。ｐＬＰ／ＶＳＶＧエンベローププラスミドおよび２９３ＦＴ細胞は、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ（ＴｈｅｒｍｏＦＩｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ

）から入手された。レトロウイルストランスファーベクターＭＳＣＶｎｅｏ、ＭＳＣＶｈｙｇｒｏ、ＭＳＣＶｐａｃ、およびパッケージングベクターｐＫＡＴは、Ｄｒ．　Ｒｏｂｅｒｔ　Ｉｌｌａｒｉａの実験室から入手された。ｐｈＲＧＴＫ　ＲｅｎｉｌｌａルシフェラーゼプラスミドはＰｒｏｍｅｇａから入手された。

【０４７０】

異なるシグナルペプチド、抗体結合ドメイン、リンカー、ＴＣＲ定常鎖、切断可能リンカー、および選択マーカー（例えば、ＰＡＣ、ＥＧＦＰ、ＣＮＢ２０など）は、商業用のサプライヤ（ＩＤＴ）を用いて単一断片または複数断片で人工的に合成され、適切な制限酵素を含むプライマーとのＰＣＲ反応でテンプレートとして使用された。増幅された断片は適切な制限酵素で消化され、次に、標準の分子生物学技術を用いて、ｐＬＥＮＴＩ－ＥＦ１α（配列番号８７０）、ｐＬＥＮＴＩ－ＥＦ１α－ＤＷＰＲＥ（配列番号８７１）、またはＭＳＣＶ－Ｂｇ１２－ＡｖｒＩＩ－Ｂａｍ－ＥｃｏＲ１－Ｘｈｏ－ＢｓｔＢ１－Ｍｌｕ－Ｓａｌ－Ｃｌａｌ．１０３（配列番号８７２）ベクター内でクローン化された。ｐＬＥＮＴＩ－ＥＦ１α－ＤＷＰＲＥは、ＷＰＲＥ領域を欠損している点でｐＬＥＮＴＩ－ＥＦ１αと異なっている。あるいは、ＳＩＲカセット全体をコードする遺伝子断片（例えば、ＣＤ８－シグナルペプチド－１６１－ｖＬ－ＴＣＲｂ－Ｆ－２Ａ－ＩｇＨ－シグナルペプチド－１６１－ｖＨ－ＴＣＲａ－Ｆ－２Ａ－ＰＡＣ）を人工的に合成することも可能である。その結果得られる断片は、適切な制限酵素を含むプライマーとのＰＣＲ反応でテンプレートとして使用できる。増幅された断片は適切な制限酵素で消化され、次に、標準の分子生物学技術を用いて適切なベクター内でクローン化される。

【０４７１】

ヒトＴＣＲβ（ＴＣＲｂ）およびヒトＴＣＲα（ＴＣＲａ）鎖の定常領域にそれぞれフレーム単位で融合されたＦＭＣ６３モノクロナール抗体由来のｖＬおよびｖＨ断片を含むいくつかの異なるレンチウイルスコンストラクトが、作製された。該コンストラクトのほとんどが、フーリンＳＧＳＧ－２Ａをコードするリンカーを通してＳＩＲ発現カセットに融合された異なる選択マーカー（例えば、ピューロマイシンＮアセチルトランスフェラーゼ（ＰＡＣ）、増強型緑色蛍光タンパク質（ＥＧＦＰ）、および分泌ＮＬｕｃ）を有していた。

【０４７２】

例示的コンストラクトは、ｐＬＥＮＴＩ－ＥＦ１αベクター（配列番号８７０）でクローン化されたＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＷＴ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＷＴ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０８０８１５－Ｆ０２）（配列番号９２２）である。このベクターのＳＩＲ発現カセットは、ヒトＥＦ１α（伸長１α）プロモーターによって駆動される。ＳＩＲ発現カセットは、５’末端から、ヒトＣＤ８シグナルペプチド（ＣＤ８ＳＰ）をコードするヌクレオチド、コドン最適化ＦＭＣ６３ｖＬ断片、Ｃ末端にＧｌｙ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙアミノ酸を含むＶ５リンカー、ヒトＴＣＲ－β２（ＴＣＲｂ）鎖の定常領域（Ｃ領域）、フーリン切断部位（ＲＳＫＲ）、ＳＧＳＧリンカー、Ｐ２Ａリボソームスキップ配列、ヒトＩｇＨシグナルペプチド、コドン最適化ＦＭＣ６３ｖＨ断片、一般的に使用されるＭｙｃエピトープタグ由来でＣ末端にＧｌｙ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙアミノ酸を含むＭｙｃリンカー、ヒトＴＣＲα（ＴＣＲａ）鎖の定常領域（Ｃ領域）、フーリン切断部位（ＲＳＫＲ）、ＳＧＳＧリンカー、Ｆ２Ａリボソームスキップ配列、およびピューロマイシン耐性遺伝子（ＰＡＣ）の変異体を含む。ｖＬ断片とＶ５エピトープタグとの間にはＸｈｏＩ制限酵素部位があり、ヒトＩｇＨシグナルペプチドの前にはＳｐｅＩ制限部位があり、Ｍｙｃタグの前にはＭｌｕＩ部位があり、更にＰＡＣ遺伝子の前にはＸｂａＩおよびＮｄｅＩ部位を含む短いリンカーがある。発現カセット全体が、ｐＬＥＮＴＩ－ＥＦ１αベクター（配列番号８７０）においてＮｈｅＩ部位とＳａｌＩ部位との間でクローン化される。このベクターは、ＮｈｅＩおよびＸｈｏＩ並びにＳｐｅＩおよびＭｌｕＩ酵素で消化することにより、それぞれＦＭＣ６３－ｖＬおよびｖＨ断片を除去し、標準の分子生物学技術を用いて、他の抗原を標的とする抗原結合ドメイン（例えば、ｖＬ、ｖＨ、ｖＨＨ、ｓｃＦｖ、受容体、リガンドなど）を

コードするＤＮＡ断片で置き換えることにより、他の抗原を標的とする抗原結合ドメインをクローン化するのにも使用できる。

【０４７３】

上記コンストラクトの変異体がいくつか以下のように作製された。

１．ｐＬＥＮＴＩ－ＥＦ１－ＦＭＣ６３ｖＬ－Ｖ５－［ｍＴＣＲｂ－ＷＴ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｍＴＣＲａ－ＷＴ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－Ｐａｃ－Ｆ０６。このコンストラクトは、対応するヒト鎖の代わりにマウスＴＣＲβ（ＴＣＲｂ）の定常領域（Ｃ領域）およびマウスＴＣＲαを有している点を除き、ｐＬＥＮＴＩ－ＥＦ１－ＦＭＣ６３ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＷＴ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＷＴ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－Ｐａｃ－Ｆ０２コンストラクトに類似している。

２．ｐＬＥＮＴＩ－ＥＦ１－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ＴＣＲ－ｃａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ－Ｌ０５（０５０５１５－Ｌ０５）。このコンストラクトは、以下の点で、ｐＬｅｎｔｉ－ＥＦ１－ＦＭＣ６３ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＷＴ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＷＴ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－Ｐａｃ－Ｆ０２と異なっている。

ａ．ＴＣＲｂおよびＴＣＲａ鎖の定常領域をコードするヌクレオチド配列は、ＳＩＲの発現を増大させるため、コドン最適化された。

ｂ.導入されたＴＣＲ鎖と内因性ＴＣＲ鎖との誤対合を減少させるため、追加のシステイン残基が各鎖に加えられ、追加の鎖間ジスルフィド結合の形成を促進した。従って、ＴＣＲｂ配列はＳｅｒ５７からシステインへの変異を有しており、ＴＣＲａはトレオニン４８からシステインへの変異を有している。

３．ｐＬＥＮＴＩ－ＥＦ１－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ－Ｄ０６（０８１４１５－Ｄ０６）。このコンストラクトは、以下の点で、ｐＬＥＮＴＩ－ＥＦ１－ＦＭＣ６３ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＷＴ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＷＴ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－Ｐａｃ－Ｆ０２と異なっている。

ａ．ＴＣＲｂおよびＴＣＲａ鎖の定常領域をコードするヌクレオチド配列は、ＳＩＲの発現を増大させるため、コドン最適化された。

ｂ．導入されたＴＣＲ鎖と内因性ＴＣＲ鎖との誤対合を減少させるため、追加のシステイン残基が各鎖に加えられ、追加の鎖間ジスルフィド結合の形成を促進した。従って、ＴＣＲｂ配列はＳｅｒ５７からシステインへの変異を有しており、ＴＣＲａはトレオニン４８からシステインへの変異を有している。

ｃ.マウスＴＣＲはヒトの対応物よりも発現が優れていることが証明されており、ヒトＴＣＲのマウス化は発現を改善することが証明されている。このコンストラクトにおいては、ヒトＴＣＲβ（ＴＣＲｂ）定常領域の５つのアミノ酸が対応するマウスのアミノ酸で置き換えられている。斯かるマウスのアミノ酸は、Ｋ－１８、Ａ－２２、Ｉ－１３３、Ａ－１３６、およびＨ－１３９であった。加えて、ヒトＴＣＲα（ＴＣＲａ）定常鎖が、４つのアミノ酸、すなわちセリン（Ｓ－９１）、アスパラギン酸（Ｄ－９２）、バリン（Ｖ－９３）、およびプロリン（Ｐ－９４）を含むマウスＴＣＲα（ＴＣＲａ）定常鎖の領域で置き換えられている（配列番号３０１０）。

【０４７４】

レンチウイルスベクターに加えて、ＳＩＲ発現カセットがレトロウイルスカセットへクローン化された。斯かる目的のため、ｐＭＳＣＶ－ｐｕｒｏレトロウイルスベクターが、Ｂｇ１ＩＩおよびＣ１ａＩ酵素による消化、およびＡｖｒＩＩ、ＢａｍＨＩ、ＥｃｏＲＩ、ＸｈｏＩ、ＢｓｔＢＩ、Ｍｌｕｌ、およびＳａｌＩ用の制限酵素部位を含むＢｇｌＩＩおよびＣｌａＩ切断二本鎖オリゴヌクレオチドの連結によって修飾された。その結果得られたＭＳＣＶ－Ｂｇｌ２－ＡｖｒＩＩ－Ｂａｍ－ＥｃｏＲＩ－Ｘｈｏ－ＢｓｔＢＩ－Ｍｌｕ－Ｓａｌ－ＣｌａＩ．Ｉ０３と名付けられた配列は、配列番号８７２に示される。異なるＳＩＲコンストラクトの発現カセットが、ＮｈｅＩおよびＳａｌＩ酵素を用いてｐＬＥ

ＮＴＩ－ＥＦ１ベクターから消化され、ＡｖｒＩＩおよびＳａｌＩで消化された上記ベクターにクローン化された。例示的ＳＩＲコンストラクトＭＳＣＶ－ＦＭＣ６３ｖＬ－Ｖ５－［ＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－２－Ｓｐｅ－ＦＭＣ６３ｖＨ－ＭＹＣ－［ＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－Ｐａｃ．Ｎ０１（クローンＩＤ：０３２２１６－Ｎ０１）の配列は、配列番号８７３に示される。ＭＳＣＶベースのレトロウイルスベクターにおける他のＳＩＲコンストラクトも、対応するｐＬＥＮＴＩ－ＥＦ１からＮｈｅＩ－ＳａｌＩ断片をクローン化することにより容易に構築できる。

【０４７５】

ＳＩＲ発現カセットも、ｓｌｅｅｐｉｎｇ　ｂｅａｕｔｙベクターであるｐＳＢｂｉ－ｐｕｒ（配列番号８７４、Ａｄｄｇｅｎｅ、プラスミド＃６０５２３）およびｐＳＢｂｉ－ＧＰ（Ａｄｄｇｅｎｅ、プラスミド＃６０５１１）にクローン化された。斯かる目的のため、異なるＳＩＲコンストラクトの発現カセットが、ＡｇｅＩおよびＸｂａＩ酵素を用いてｐＬＥＮＴＩ－ＥＦ１ベクターから消化され、ＡｇｅＩおよびＸｂａＩで消化されたｐＳＢｂｉ－ｐｕｒおよびｐＳＢｂｉ－ＧＰベクターにクローン化された。ＣＤ１９を標的にするＳＩＲをコードする例示的ベクターの配列が、配列番号８７５に提供される。拡大されたマルチクローニング部位を有する別の例示的ｓｌｅｅｐｉｎｇ　ｂｅａｕｔｙベクターの配列が、配列番号８７６に示される。

【０４７６】

異なる細胞表面および細胞内抗原を標的にする異なるコンストラクトの細胞毒性を測定するためのルシフェラーゼ（例えば、ＧＬｕｃまたはＮＬｕｃ）を発現するように改変された細胞株が表Ａに提供される。この実験で使用された細胞株、細胞株の標的抗原、およびその増殖培地が以下の表Ａに示される。細胞は５％のＣＯ２加湿型培養器で培養された。細胞株はＡＴＣＣ、ＮＩＨ、ＡＩＤＳ試薬プログラムから入手された、または実験室で入手可能であった。

【０４７７】

【表２２】

表Ａ

細胞株	培養条件	発現される例示的SIR標的抗原
BC-1	RPMI, 20% FCS	BCMA, GPRC, CD138
BC-3	RPMI, 20% FCS	BCMA, GPRC, CD138
BCBL-1	RPMI, 20% FCS	GPRC, CD138
JSC-1	RPMI, 20% FCS	GPRC, CD138
MM1S	RPMI, 10% FCS	CD38, GPRC, CD44, CD200R
U266	RPMI, 10% FCS	BCMA, WT1/HLA-A2+, CS1, CLL1, CD138, c-MET, IL6R, CD179b, NY-ESO/HLA-A2, NYBR, LAMP1
L363	RPMI, 10% FCS	BCMA, GPRC, WT1/HLA-A2+, CS1, CLL1, CD138, NY-ESO/HLA-A2, NYBR, LAMP1
K562	RPMI, 10% FCS	CD33, IL1Ra, TnAg
BV173	RPMI, 10% FCS	CD123, CD179b, IL1Ra, WT1/HLA-A2+,CXCR4, FLT3, CD179a
Nalm6	RPMI, 10% FCS	CD19, CD20, CD22, CD179b, CD179a
HL60	RPMI, 10% FCS	CD33, CD34, CLL1, IL6R, CD32, CD179
U937	RPMI, 10% FCS	CD4, CLL1
RS:411	RPMI, 20% FCS	CD19, Folate Receptor beta (FRbeta), TGFbeta, CD179b, NKG2DNKG2D, FLT3, CD179a
MV:411	RPMI, 10% FCS	FLT3,CD123, FRbeta
Raji	RPMI, 10% FCS	CD19, CD20, CD22, BCMA, CD38, CD70, CD79, Folate Receptor beta, CLL1
HEL-92.1.7 (HEL)	RPMI, 10% FCS	MPL, CD33, CD32, CD200R
Jurkat	RPMI, 10% FCS	TnAg, TSLRP, TSHR, CD4, CD38
Daudi	RPMI, 10% FCS	BCMA, FRbeta
REC-1	RPMI, 10% FCS	NKG2DNKG2D, ROR1
KG-1	RPMI, 20% FCS	CD33, CD34, CD123, TSLRP
CEM	RPMI, 10% FCS	CD5, CD43
U937	RPMI, 10% FCS	CD4, CLL1
LAMA5	RPMI, 10% FCS	WT1/HLA-A2
A549	DMEM,10% FCS	ROR1, CD22, TIM1, CDH17
HT29	DMEM,10% FCS	EGFR, SLEA, c-MET

細胞株	培養条件	発現される例示的SIR標的抗原
Molm-13	RPMI, 20% FCS	FLT3, IL6R, LAMP1, TSLRP, CD4, CSF2RA,CXCR4, IL6R, CSF2RA, GPC3
A431	DMEM,10% FCS	EGFR, Folate Receptor Alpha, Her3
P19	DMEM,10% FCS	SSEA
THP-1	RPMI, 10% FCS	CD32, CD33,CXCR4, CD123, CD44, IL6R, Folate Receptor beta, CD70, LAMP1, FLT3, CSF2RA
U87MG	DMEM,10% FCS	CD276, gpNMB, IL13RA2
LoVo	DMEM,10% FCS	Tissue Factor, CDH17, EGFR
SKOV-3	DMEM,10% FCS	Folate Receptor alpha (FR1), FSHR, Her2, Her3, LHR, MSLN, TIM1, EPCAM
NCI-H1993	DMEM,10% FCS	EGFR
Kasumi-1	RPMI, 20% FCS	CLEC5A, PR1/HLA-A2, TGFbeta,
Jeko-1	RPMI, 20% FCS	BCMA, ROR1
PC-3	DMEM,10% FCS	CGH, TROP2, PSCA, PSMA. EPCAM, FSHR, CLD18A2 (CLDN18.2)
HeLa	DMEM,10% FCS	EGFR, FR1, MSLN, TSHR
LnCap	DMEM,10% FCS	EGFR, FSHR, PSCA, PSMA, CD22, Her3, CD22, LHR, CLD18A2 (CLDN18.2)
OVCAR-3	DMEM,10% FCS	B7H4, CDH6, DLL3, FR1, FSH, LHR, MSLN, PTK7, TnAg, TSHR, L1CAM
MEL-624	DMEM,10% FCS	CDH19, GD2, GD3, gp100/HLA-A2, gpNMB, HMWMAA, NYESO/HLA-A2, MART1/HLA-A2
LS174-T	DMEM,10% FCS	CEA
MEL-526	DMEM,10% FCS	GD2
MDA-MB231	DMEM,10% FCS	CD324, Muc1
L1236	RPMI, 20% FCS	CD30, CD23, PDL1
L428	RPMI, 20% FCS	CD30, CD123, CCR4, PDL1
L540	RPMI, 20% FCS	CD30, CCR4, PDL1
Molt-16	RPMI, 20% FCS	IL1ra, NKG2DNKG2D
CEM	RPMI, 10% FCS	CD5
MG-63	DMEM,10% FCS	IL13RA2
Karpass-299	RPMI, 20% FCS	Alk, GPRC, PDL1
MCF7	DMEM,10% FCS	B7D4, CD276, TROP2, Her3, Muc1, LewisY, LHR
AA-2	RPMI, 10% FCS	HIV1 env glycoprotein (gp120)
HL2/3	DMEM,10% FCS	HIV1 env glycoprotein (gp120)
TF228.1.16	DMEM,10% FCS	HIV1 env glycoprotein (gp120), CCR4
TT	DMEM,10% FCS	TGF-Beta, TSHR, GFRalpha4
DMS79	RPMI, 10% FCS	Fucosyl-GM1, Slea (CA19.9; Sialyl Lewis Antigen)
LAN-5	DMEM,10% FCS	ALK, DLL3, GFRalpha4, FUCOSYL-GM1
PEER1	RPMI, 10% FCS	TSHR
SK-MEL-37	DMEM,10% FCS	DLL3, GD2
F9	DMEM,10% FCS	SSEA
HepG2	DMEM,10% FBS	GPC3, AFP/HLA-A2

【０４７８】
ＮＦＡＴ依存ＧＦＰレポーター遺伝子で改変されたＪｕｒｋａｔ細胞株（クローンＥ６－１）は、ＵＣＳＦのＤｒ．　Ａｒｔｈｕｒ　Ｗｅｉｓｓからのギフトである。Ｊｕｒｋａｔ細胞は、１０％ＰＢＳ、ペニシリン、およびストレプトマイシンで補充されたＲＰＭＩ－１６４０培地で維持された。
【０４７９】
（レンチウイルスおよびレトロウイルスの作製）
レンチウイルスは、実質的に前出されたように（Ｍａｔｔａ，　Ｈｏｚａｙｅｖ，　Ｔｏｍａｒ，　Ｃｈｕｇｈ　＆　Ｃｈａｕｄｈａｒｙ，　２００３）、２９３ＦＴ細胞における

リン酸カルシウムベースのトランスフェクションによって作製された。２９３ＦＴ細胞は、１０％ＦＣＳ４ｍＭＬ－グルタミン、０．１ｍＭ　ＭＥＭ非必須アミノ酸、および１ｍＭＭＥＭピルビン酸ナトリウムを含むＤＭＥＭ（ＤＭＥＭ－１０と呼ばれる）で繁殖させた。レンチウイルスを作製するため、トランスフェクションの日に約８０コンフルエントとなるように、１０ｃｍ組織培養プレートのＤＭＥＭ－１０培地１０ｍＬで、抗生物質なしに、２９３ＦＴを培養した。次の日、異なる遺伝子をコードするレンチウイルス発現プラスミド１０μｇ、ＰＳＰＡＸ２プラスミド７．５μｇ、およびＰＬＰ／ＶＳＶＧプラスミド２μｇを用いて、リン酸カルシウムトランスフェクション法により、細胞にトランスフェクションを行った。トランスフェクションの約１５～１６時間後、培地９ｍＬを除去し、新鮮な培地５ｍＬで置き換えた。トランスフェクションの約４８時間後、５ｍＬの上澄み液を回収（第一回収）し、５ｍＬの新鮮な培地で置き換えた。トランスフェクションの約７２時間後、全ての培地を回収した（第二回収、通常約６ｍＬ）。回収された上澄み液はプールされ、細胞残骸物および非接着性細胞を除去するため、１０００ｒｐｍで１分間遠心分離を行った。無細胞上澄み液は、０．４５μｍのシリンジフィルターで濾過した。ある場合には、上澄み液は、４℃で２時間、１８５００ｒｐｍの超遠心で更に濃縮した。ウイルスペレットを最初の容積の１／１０のＸＶＩＶＯ培地に再懸濁した。ウイルスは新鮮なまま標的細胞を感染させるのに使用するか、あるいは－８０℃でアリコート中に冷凍保存された。

【０４８０】

（Ｔ細胞およびＰＢＭＣの感染）

ロサンジェルスの小児病院の血液銀行から、健康な匿名の成人ドナー由来のバッフィーコート細胞を取得し、それを使用して、フィコールハイパック比重遠心法により、末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）を単離した。ＰＢＭＣはそのまま使用された、あるいはＣＤ３磁気マイクロビーズ（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃｈ）を用い、製造元の指示に従ってＴ細胞を単離するのに使用された。ＰＢＭＣまたは単離されたＴ細胞は、１０ｎｇ／ｍＬのＣＤ３抗体、１０ｎｇ／ｍＬのＣＤ２８抗体、および１００ＩＵ組換えヒトＩＬ－２で補充されたＸＶＩＶＯ培地（Ｌｏｎｚａ）に再懸濁された。細胞は、５％のＣＯ２加湿型培養器で、３７℃で培養された。細胞は、レンチウイルスベクターを感染させる前、１日間、上記培地で活性化させた。一般的に、一次細胞（例えば、Ｔ細胞）は、朝、スピン感染（８μｇ／ｍＬのＰｏｌｙｂｒｅｎｅ（登録）（Ｓｉｇｍａ、カタログ番号Ｈ９２６８）の存在下でＸＶＩＶＯ培地に再懸濁させた濃縮ウイルス３００μＬを用いて、３７℃で９０分間、１８００ｒｐｍで行われた）を用いて感染させた。培地は夕方取り替え、感染は更に２日間（合計３感染）繰り返えされた。３度目の感染後、細胞はペレット化され、１０ｎｇ／ｍＬのＣＤ３抗体、１０ｎｇ／ｍＬのＣＤ２８抗体、および１００ＩＵ組換えヒトＩＬ－２を含む新鮮なＸＶＩＶＯ培地に再懸濁され、（指示されている場合は）それぞれの抗生物質で補充され、別の規定がない限り、選択用の細胞培養フラスコに配置された。細胞は、薬剤選択がない場合には上記培地で１０～１５日間、薬剤選択が使用された場合には２０～３０日間、培養された。ＥＧＦＰを発現するレンチウイルスで細胞を感染させる場合、細胞は薬剤選択なしに増殖させるか、あるいは流動選別により、ＥＧＦＰ発現細胞の濃縮が行われた。癌細胞株の感染に関しては、約５００，０００の細胞を２ｍＬの非濃縮ウイルス上澄み液（Ｐｏｌｙｂｒｅｎｅ（登録）（Ｓｉｇｍａ、カタログ番号Ｈ９２６８）を含む合計容積３ｍＬ）で感染させた。翌朝、細胞をペレット化し、それぞれの抗生物質を含む培地に再懸濁し、それを選択用の細胞培養フラスコに配置した。

【０４８１】

レンチウイルスベクター作製に関して上述された内容と実質的に同様な手順を用いて、レトロウイルスベクターの作製が行われたが、但し、この場合、２９３ＦＴ細胞は、一般的に、１０μｇのレトロウイルスコンストラクト、４μｇのｐＫＡＴ、および２μｇのＶＳＶＧプラスミドを用いて、１０ｃｍ組織培養プレートのＤＭＥＭ－１０培地１０ｍＬでトランスフェクションが行われた。ウイルス回収および標的細胞の感染は、レンチウイルスベクターに関する上記内容と実質的に同じ内容で行われた。

【０４８２】
（Ｓｌｅｅｐｉｎｇ　ｂｅａｕｔｙとＪｕｒｋａｔ細胞とのエレクトロポレーション）
エレクトロポレーションのため、５ｘ１０^{6}のＪｕｒｋａｔ細胞を９０ｇで１０分間遠心分離し、１０μＬの緩衝液に再懸濁し、プラスミドをコードするｓｌｅｅｐｉｎｇ　ｂｅａｕｔｙ２０μｇおよびＳＢ１００Ｘトランスポザーゼプラスミドと混合する。エレクトロポレーション緩衝液およびキュベットは、ＬｏｎｚａのＡｍａｘａ　Ｃｅｌｌ　Ｌｉｎｅ　Ｎｕｃｌｅｏｆｅｃｔｏｒ　Ｋｉｔ　Ｖ（ＶＣＡ－１００３）から提供された。再懸濁された細胞はキュベットへ移され、プログラムＸ－００１を用いてエレクトロポレートされた。エレクトロポレーション後、細胞は室温で１０分間、キュベット内で培養され、次に２０％ＦＢＳで補充され予め温められたＲＰＭＩ培地１ｍＬがキュベット内の細胞に添加された。細胞は、予め温められた培地１ｍＬを各ウェルに含む６ウェルプレートへ移され、３７℃で終夜培養された。翌日、細胞は遠心分離され、ｓｌｅｅｐｉｎｇ　ｂｅａｕｔｙ－ＳＩＲ発現Ｊｕｒｋａｔ細胞を選択するため、１０％ＦＢＳおよび２５０ｎｇ／ｍＬピューロマイシンで補充されたＲＰＭＩで培地を置き換えた。
【０４８３】
（抗生物質および医薬品）
ジギトニンはＳｉｇｍａ（カタログ番号Ｄ１４１）から購入され、１００ｍｇ／ｍＬの原液がＤＭＳＯ中で調製された。１ｍｇ／ｍＬの希釈原液がＰＢＳ中で調製された。細胞溶解に使用されたジギトニンの最終濃度は、別の規定がない限り、３０μｇ／ｍＬであった。
【０４８４】
（ＩＬ２　ＥＬＩＳＡ）
ヒトＩＬ２が、Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ（Ｍｉｎｎｅａｐｏｌｉｓ，　ＭＮ）のＩＬ２－ＥＬＩＳＡキットを用いて、製造元の推薦に従い、２４～９６時間特定の標的細胞株と共培養されたＳＩＲ発現Ｊｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰエフェクター細胞またはＴ細胞の細胞培養上澄み液で測定された。
【０４８５】
（ＦＡＣＳ分析）
マウス抗ヒトｃ－ＭｙｃＡＰＣ共役モノクロナール抗体（カタログ番号ＩＣ３６９６Ａ）をＲ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ（Ｍｉｎｎｅａｐｏｌｉｓ，　ＭＮ）から得た。ビオチニル化ＰｒｏｔｅｉｎＬは、ＧｅｎｅＳｃｒｉｐｔ（Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ，　ＮＪ）から購入し、リン酸緩衝生理食塩水中１ｍｇ／ｍＬで再構成され、４℃で保存された。ストレプトアビジンＡＰＣ（ＳＡ１００５）はＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃから購入した。
【０４８６】
Ｍｙｃ染色を用いたＣＡＲおよびＳＩＲの検出のため、１ｘ１０^{6}細胞を回収し、４％ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）洗浄緩衝液を含む氷冷した１ｘＰＢＳ３ｍＬで三回洗浄した。洗浄後、細胞は、ＡＰＣ共役Ｍｙｃ抗体１０μＬを含む氷冷した洗浄緩衝液０．１ｍＬに再懸濁し、暗所で１時間培養し、氷冷した洗浄緩衝液で二回洗浄した。
【０４８７】
ＰｒｏｔｅｉｎＬ染色を用いたＣＡＲおよびＳＩＲの検出のため、１ｘ１０^{6}細胞を回収し、４％ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）洗浄緩衝液を含む氷冷した１ｘＰＢＳ３ｍＬで三回洗浄した。洗浄後、細胞は、１μｇのＰｒｏｔｅｉｎＬを含む氷冷した洗浄緩衝液０．１ｍＬに、４℃で１時間再懸濁した。細胞は氷冷した洗浄緩衝液で三回洗浄し、洗浄緩衝液０．１ｍＬ中のＡＰＣ共役ストレプトアビジン１０μＬと一緒に（暗所で）培養し、洗浄緩衝液で二回洗浄した。ＦＡＣＳは、ＢＤ　ＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓのＦＡＣＳＶｅｒｓｅ分析器を用いて行われた。
【０４８８】
（細胞死アッセイ）
細胞死を測定するため、ＰＣＴ／ＵＳ１７／５２３４４に記載（「Ａ　Ｎｏｎ－Ｒａｄ

ｉｏａｃｔｉｖｅ Ｃｙｔｏｔｏｘｉｔｙ Ａｓｓａｙ」）されている、ＧｌｕｃまたはＮＬｕｃの異所性細胞質ゾル発現に基づく新しいアッセイが用いられた。この方法は、標的細胞内のレポーターの発現に関係しており、該レポーターは健康な細胞内では優先的に維持されるが、死んだ細胞または死にかかっている細胞からは放出される、あるいは死んだ細胞または死にかかっている細胞でその活性が優先的に測定可能である。本アッセイのための好ましいレポーターは、１）カイアシ類（例えば、Ｇａｕｓｓｉａ ｐｒｉｎｃｅｐｓ、Ｐｌｅｕｒｏｍａｍｍａ ａｂｄｏｍｉｎａｌｉｓ、Ｍｅｔｒｉｄｉａ ｐａｃｉｆｉｃａ、Ｍｅｔｒｉｄｉａ ｃｕｒｔｉｃａｕｄａ、Ｍｅｔｒｉｄｉａ ａｓｙｍｍｅｔｒｉｃａ、Ｍｅｔｒｉｄｉａ ｏｋｈｏｔｅｎｓｉｓ、Ｍｅｔｒｉｄｉａ ｌｏｎｇａ、Ｌｕｃｉｃｕｔｉａ ｏｖａｌｉｆｏｒｍｉｓ、Ｈｅｔｅｒｏｒｈａｂｄｕｓ ｔａｎｎｅｒｉ、およびＰｌｅｕｒｏｍａｍｍａ ｓｃｕｔｕｌｌａｔａ）からのルシフェラーゼの非分泌型、２）深海エビ由来の改変ルシフェラーゼレポーター（例えば、ＮａｎｏＬｕｃ）である。斯かるいくつかのレポーターベクターの配列が、配列番号８８１～配列番号８８７に提供される。上記ベクターはレトロウイルスおよびレンチウイルスの作製に使用され、当該ウイルスは、適切な抗生物質で選択後、Ｇｌｕｃ、ＮＬｕｃ，ＴｕｒｂｏＬｕｃ、またはＭＬｕｃ７を安定的に発現するいくつかの標的細胞株のポリクロナール母集団を作製するのに使用された。特別の規定がない限り、異なるルシフェラーゼ（Ｇｌｕｃ、ＮＬｕｃ，ＮＬｕｃ７、またはＴｕｒｂｏＬｕｃ１６）を安定的に発現する標的細胞は、３８４ウェルプレートの標的細胞を増殖させるのに使用される培地で、三つ組で培養された。懸濁液中に繁殖する標的細胞は、一般的に、ウェル当たり２～３ｘ１０^{4}の濃度で培養され、付着単層として増殖する標的細胞は、ウェル当たり１～２ｘ１０^{4}の濃度で培養された。特別の規定がない限り、標的細胞は、遺伝子組換えＴ細胞（すなわち、ＳＩＲまたはＣＡＲを発現する細胞）と一緒に、エフェクター対標的（Ｅ対Ｔ）比が１対１から１０対１の範囲で、４時間から９６時間、共培養された。標的細胞が付着細胞（例えば、ＨｅＬａ細胞）として増殖する場合、Ｔ細胞を加える前に、斯かる細胞がウェルの底に付着するようにした。Ｔ細胞仲介による標的細胞の溶解誘導は、ルシフェラーゼ活性の増大により分析された（天然のセレンテラジン（Ｎａｎａｏｌｉｇｈｔ）を含む０．５ｘＣＴＺアッセイ緩衝液を直接注入することによる、Ｂｉｏ Ｔｅｋ Ｓｙｎｅｒｇｙプレートリーダーでの測定）。

【０４８９】

（ＣＴＺアッセイ）

天然のセレンテラジン（ＣＴＺ、Ｎａｎａｏｌｉｇｈｔ、カタログ番号＃３０３）の１００Ｘ原液を、冷凍ＣＴ粉末１ｍｇを１００％メタノール１．１ｍＬ（時間経過によるＣＴＺの酸化を回避するため、６ＮのＨＣＬ３０μＬで補充）に溶解することにより調製した。ＣＴＺアッセイ緩衝液を調製するため、ＣＴＺの１００Ｘ原液が、ＰＢＳ中で０．５Ｘ濃度に希釈された。特別の規定がない限り、（上記で調製された）ＣＴＺアッセイ緩衝液全量１５μＬが、ルシフェラーゼの非分泌型を発現する細胞を約５０～６０ｍＬ容量の培地に含む３８４ウェルホワイトプレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ、３８４ウェルホワイトプレートカタログ番号７８１０７５）の各ウェルに添加され、Ｂｉｏ Ｔｅｋ Ｓｙｎｅｒｇｙ Ｈ４プレートリーダーを用いて、エンドポイントモードで、プレートの蛍光が読み取られた。９６ウェルプレートに関しては、細胞は２００μＬの培地で培養され、約５０μＬの０．５Ｘ ＣＴＺアッセイ緩衝液が添加された。特別の規定がない限り、Ｇｌｕｃ、ＴｕｒｂｏＬｕｃ１６、およびＭＬｕｃ７の活性のアッセイには、０．５Ｘ ＣＴＺアッセイ緩衝液が用いられた。ＣＴＺアッセイ緩衝液（０．１２５Ｘ濃度へ希釈）は、いくつかの実施形態において（以下を参照）、ＮＬｕｃ活性の測定にも使用された。特別の規定がない限り、一般的に、添加された０．５Ｘ ＣＴＺアッセイ緩衝液の容積は、細胞を含むウェルの液体の容積の約１／４であるが、０．５Ｘ ＣＴＺアッセイ緩衝液が１対１の容量の細胞を含む培地に添加された場合もアッセイは成功した。培地だけ（Ｍｅｄ）を含むウェル、および標的細胞がＳＩＲコンストラクトで感染されていないＴ細胞（Ｔ－ＵＩ）と一緒に培養された場合のウェル内のＧｌｕｃ活性が、（該当する場合）対照として使用さ

れた。

【０４９０】

Ｂｉｏ Ｔｅｋ Ｓｙｎｅｒｇｙ Ｈ４プレートリーダーを用いて、エンドポイントモードで、予め細胞溶解を行うことなく、プレートの蛍光を読み取った。いくつかの実験では、ＣＴＺアッセイ緩衝液を用いてＮＬｕｃ活性を測定したが、この場合、緩衝液は０．１２５Ｘの最終濃度に希釈された。ＣＴＺアッセイ緩衝液がＮＬｕｃ活性の測定に使用される場合、培地容積約５０～６０μＬ中の細胞を含む３８４ウェルホワイトプレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ、３８４ウェルホワイトプレートカタログ番号７８１０７５）の各ウェルに、全容積約１５μＬの０．１２５Ｘ ＣＴＺアッセイ緩衝液が注入器によって添加され、Ｂｉｏ Ｔｅｋ Ｓｙｎｅｒｇｙ Ｈ４プレートリーダーを用いて、エンドポイントモードで、プレートの蛍光が読み取られた。９６ウェルプレートに関しては、細胞は２００μＬの培地で培養され、約５０μＬの０．１２５Ｘ ＣＴＺアッセイ緩衝液が添加された。

【０４９１】

（ＣＤ１９およびＭＰＬ（トロンボポエチン受容体）抗原の発現を検出するためのアッセイの開発）

ＳＩＲおよびその標的抗原の発現を検出するため、ルシフェラーゼベースのレポーターアッセイが、ＰＣＴ／ＵＳ２０１７／０２５６０２（「Ａ Ｈｉｇｈｌｙ Ｓｅｎｓｉｔｉｖｅ Ａｎｄ Ｓｐｅｃｉｆｉｃ Ｌｕｃｉｆｅｒａｓｅ Ｂａｓｅｄ Ｒｅｐｏｒｔｅｒ Ａｓｓａｙ ｆｏｒ Ａｎｔｉｇｅｎ Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ」）に記載されるように用いられた。ＣＤ１９もＭＰＬ（トロンボポエチンまたはＴＰＯ－Ｒとしても知られる）も、造血細胞で発現するが、異なる系統の細胞では異なる発現を示す。ＦＭＣ６３は、ヒトＣＤ１９を特異的に認識する、良く特徴付けられたマウスモノクロナール抗体である。同様に、１６１はヒトＭＰＬを認識するモノクロナール抗体である。我々は、ＦＭＣ６３ｖＬおよびｖＨ断片の既知の配列に基づいて、ＦＭＣ６３短鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）を作製した。ＦＭＣ６３ｓｃＦｖをコードするｃＤＮＡは、５’から３’末端にかけて、ヒトＣＤ８分子由来のシグナルペプチドをコードするヌクレオチド配列、ＦＭＣ６３ｖＬ断片、（Gly_4Ser）ｘ３リンカー、およびＦＭＣ６３－ｖＨ断片から成る。次に、ＦＭＣ６３ｓｃＦｖ断片をコードするｃＤＮＡが、ＧＬｙ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙリンカーを通して、ＡｃＶ５タグＮＬｕｃをコードするｃＤＮＡへ融合されてＦＭＣ６３－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃが生成され、次に、その生成物はヒトＥＦ１αプロモーターの下流のレンチウイルスベクターｐＬｅｎｔｉ－ＥＦ１にクローン化され、コンストラクトＰｌｅｎｔｉ－ＥＦ１ａ－ＦＭＣ６３（ｖＬ－ｖＨ）－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５－Ｕ０９（配列番号８８０）が生成される。挿入断片の配列は、配列番号４５１６である。同様に、１６１－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃをコードするコンストラクトが、ＭＰＬに対する１６１モノクロナール抗体のｖＬおよびｖＨ断片を用いて作製された。挿入断片の核酸配列は、配列番号４５１７に提供される。Ｐｌｅｎｔｉ－ＥＦ１－ＦＭＣ６３－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５およびＰｌｅｎｔｉ－ＥＦ１－１６１－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５プラスミドが、リン酸カルシウム共沈法により、２９３ＦＴ細胞へトランスフェクションされた。トランスフェクションの約２０時間後、細胞培養媒体をＸＶＩＶＯ培地で置き換えた。分泌されたＦＭＣ６３－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５および１６１－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５タンパク質を含む調整培地を４８～７２時間後に回収した。

【０４９２】

ＦＭＣ６３－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５および１６１－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５タンパク質を含む上澄み液が、ヒトｃ－ＭＰＬ ｃＤＮＡを発現するレンチウイルスベクターまたは空のベクターを形質導入することによりｃ－ＭＰＬ ｃＤＮＡを発現するように改変されたＪｕｒｋａｔ、Ｋ５６２、ＲＡＬＩ、ＲＳ－４－１１（ＲＳ４１１）、およびＨＥＬ.９２．１．７（ＨＥＬ）細胞の表面において、ＣＤ１９およびＭＰＬの発現を検出するのに使用された。この細胞は、シグナルペプチドを欠損したヒト化ＧｌｕｃｃＤＮＡも発現した。ベクターおよびＭＰＬ発現Ｊｕｒｋａｔ－Ｇｌｕｃ、Ｋ５６２－ＧＬｕｃ、ＨＥＬ.９２．１．７－ＧＬｕｃ、ＲＡＪＩ－Ｇｌｕｃ、およびＲＳ４１１－Ｇｌ

ｕｃ細胞を、ＦＭＣ６３－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５および１６１－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５上澄み液と共に、４℃で１時間培養し、０．１％ＢＳＡで補充した冷却ＰＢＳで十分洗浄した。細胞は冷却ＰＢＳに再懸濁し、細胞懸濁液３０μＬを平底３８４ウェルプレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ、３８４ウェルホワイトプレートカタログ番号７８１０７５）の各ウェルで三つ組で培養した。ＮＬｕｃ基質として天然のセレンテラジン（ＣＴＺ）を含むＮＬｕｃアッセイ緩衝液（ＰＢＳで希釈したセレンテラジンの３０μＬ／ウェル）が、Ｂｉｏ Ｔｅｋ Ｓｙｎｅｒｇｙ Ｈ４プレートリーダーを用いて、ウェルモードで、自動ディスペンサによって各ウェルに添加され、ＮＬｕｃ活性の測定値として光放射が測定された。１６１－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５との強力な結合がＨＥＬ.９２．１．７－Ｇｌｕｃベクター細胞で観察されたが、これはＭＰＬの有意の内在性発現を示している。ＨＥＬ.９２．１．７－ＧＬｕｃ－ＭＰＬ細胞におけるＭＰＬの異所性発現は、１６１－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５において僅かな上昇を示した。対照的に、Ｊｕｒｋａｔ、ＲＡＪＩ、およびＲＳ４１１細胞を発現するベクターでは、１６１－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５との間で極めて弱い結合が観察され、ＭＰＬの異所性発現の増加も僅かであった。１６１－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５の結合はＫ５６２ベクター細胞で観察され、Ｋ５６２－ＭＰＬ細胞で大幅に増大した。１６１－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５とは対照的に、ＦＭＣ６３－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５上澄み液は、ベクターおよびＭＰＬ発現ＲＡＪＩ細胞に関しては最も強力な結合を示し、ＲＳ４１１細胞に関してはある程度強力な結合を示したが、他の細胞に関しては極めて弱い結合、または無視できるほどの結合しか示さなかった。

【０４９３】

（ＣＤ１９およびＭＰＬ（トロンボポエチン受容体）を標的とするキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）およびキメラＴＣＲ（ＳＩＲ）による受容体への結合親和性を定量測定するためのアッセイの開発）

養子細胞療法分野で頻繁に生じる問題は、キメラ抗原受容体およびＳＩＲを発現する細胞を検出可能な高感度で特異的なアッセイの欠如である。タンパク質Ｔによる染色は、ＣＡＲおよびＳＩＲを含むｓｃＦｖの細胞表面発現の検出には使用できるが、標的抗原とＣＡＲおよびＳＩＲとの相互作用を測定することはできない。Ｃ１９およびＭＰＬを標的とするＣＡＲの結合親和性を検出するため、ＰＣＴ／ＵＳ２０１７／０２５６０２（参照として、その全体が本明細書に援用される）記載の極めて高感度なルシフェラーゼレポーターベースの抗原検出アッセイが使用された。シグナルペプチドを含むヒトＣＤ１９およびヒトＭＰＬの細胞外ドメインが、フレーム単位で、ＧＬｙ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙリンカー、ＮＬｕｃ（分泌シグナルなし）、およびＡｃＶ５エピトープタグをコードするヌクレオチド配列と融合された。ＣＤ１９コンストラクトの場合、シグナルペプチドと細胞外ドメインの最初の部分との間にＦＬＡＧタグが挿入された。カセット全体がヒトＥＦ１αプロモーターの下流のレンチウイルスベクターｐＬｅｎｔｉ－ＥＦ１にクローン化され、コンストラクトｐＬｅｎｔｉ－ＥＦ１－ＣＤ１９－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５およびｐＬｅｎｔｉ－ＥＦ１－ＭＰＬ－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５がそれぞれ作製された。挿入断片の核酸配列は、それぞれ配列番号４５１８および４５１９に提供される。該コンストラクトは、リン酸カルシウム共沈法により２９３ＦＴ細胞にトランスフェクションされた。トランスフェクションの約２０時間後、細胞培養培地を新鮮な培地で置き換えた。４８～７２時間後、分泌されたＦｌａｇ－ＣＤ１９－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５およびＭＰＬ－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５がタンパク質を含む調整培地が回収された。

【０４９４】

２９３Ｆ－Ｔ細胞は、リン酸カルシウム共沈法を用いて、ＣＤ１９（ＦＭＣ６３－ＢＢＺ－ＰＡＣ、配列番号４５０１）、ＭＰＬ（１６１－ＢＢＺ－ＰＡＣ－Ｒ０７、配列番号４５０２、または１６１－２８Ｚ－ＰＡＣ－Ｚ０７）を標的とするキメラ抗原受容体を発現するレンチウイルスコンストラクトで一時的にトランスフェクションされた（２４ウェル中、容積５００μＬ）、あるいはトランスフェクションなしであった。翌朝、トランスフェクションの約１８時間後、ピペットで上下に攪拌して細胞を１．５ｍＬのチューブに

回収した。チューブは５分間１５００ＲＰＭで回転された。次に、細胞は洗浄緩衝液（ＰＢＳ中の１％ＦＢＳ）で１回洗浄され、ＧＧＳ　ＮＬｕｃ上澄み液の表示分泌型１００μＬと一緒に培養された。細胞は４℃で１時間培養した。

【０４９５】

培養後、細胞は洗浄緩衝液（各洗浄につき１ｍＬ）で五回洗浄した。最終的に、ペレットを２００μＬの洗浄緩衝液に再懸濁した。再懸濁された細胞は、三つ組で（各２５μＬ）３８４ウェルプレートに置かれた。ルシフェラーゼ活性が、天然のセレンテラジンを含むＮＬｕｃアッセイ緩衝液（Ｐｒｏｍｅｇａ）を直接ウェルに（一度に一回ずつ）添加（各ウェルに２５μＬ）した後、Ｂｉｏ　Ｔｅｋ　Ｓｙｎｅｒｇｙ　Ｈ４プレートリーダーを用いて測定された。

【０４９６】

図９Ａ～Ｂに示されるように、ＮＬｕｃアッセイで測定される場合、ＣＤ１９（ＦＭＣ６３－ＢＢＺ－ＰＡＣ）－ＣＡＲを発現する２９３ＦＴ細胞は、Ｆｌａｇ－ＣＤ１９－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５への強力な結合を示したが、非感染Ｔ細胞（ＵＩ）または対照の１６１－ＢＢＺ－ＰＡＣ　ＣＡＲを発現する細胞では、極めて僅かな結合しか見られなかった。同様に、１６１－ＢＢＺ－ＰＡＣ　ＣＡＲを発現する２９３ＦＴ細胞は、非感染２９３ＦＴ細胞またはＦＭＣ６３－ＢＢＺ－ＰＡＣ　ＣＡＲでトランスフェクションされた細胞と比較すると、ＭＰＬ－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５との間で強力な結合を示した。斯かる結果は、高感度かつ定量的な方法で、細胞発現キメラ受容体とその抗原との結合を測定するのに、ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃアッセイ（またはＮＬｕｃ結合アッセイ）が有効であることを証明している。ＣＡＲおよびＳＩＲの異なる潜在的標的の細胞外ドメインを含む他の多くのＮＬｕｃ融合タンパク質が、対応するＣＡＲを発現する２９３Ｔまたは Ｔ細胞を用いて構築および確認された。斯かるコンストラクトの名前、ＤＮＡ、およびアミノ酸の配列番号は表７Ｉに提供される。類似のコンストラクトが、他の抗原標的についても、短い可撓性リンカーを通して、ＣＡＲ／ＳＩＲの標的である細胞外ドメインをＮＬｕｃと融合することにより作製できる。ＣＤ２０は２つの細胞外ループを有するタイプＩＩＩ膜タンパク質である。ＣＤ２０－ＥＣｘ２－ＥＣＤ－ＧＧＳＧ－ＴｕｒｂｏＬｕｃ１６－４ｘＦｌａｇ－２ｘＳｔｒｅｐｔａｇ－８ｘＨｉｓ－Ｔ２Ａ－Ｐａｃ（０６０８１６－Ｉ０４）融合コンストラクトが成功裏に作製され、ＣＤ２０　ＣＡＲ発現細胞に対して確認された。このコンストラクトのアミノ酸配列は、配列番号１２３７４に示される。従って、ＣＡＲ／ＳＩＲ発現細胞の発現および結合親和性の検出に使用可能な、ＣＡＲまたはＳＩＲの任意のタンパク質抗原標的を用いて、ＮＬｕｃ（またはＴｕｒｂｏＬｕｃ１６）融合タンパク質を生成することが可能である。

【０４９７】

ＰｒｏｔｅｉｎＬはカッパ軽鎖に結合することが知られている。カッパ軽鎖を含むＣＡＲおよびＳＩＲの発現を検出するため、Ｎ末端ＰｒｏｔｅｉｎＬコード領域を含む２つのＮＬｕｃ融合コンストラクトが、ＣＤ８シグナルペプチドの下流に構築された。２つのコンストラクトは以下の点、すなわち、コンストラクトＣＤ８ＳＰ－ＰｒｏｔｅｉｎＬ－２－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－４ｘＦＬＡＧ－ｘ２ＳＴＲＥＰ－８ｘＨｉｓ－Ｔ２Ａ－ＰＡＣ（１０１９１６－Ｐ０３）（配列番号１２３８２）が、コンストラクトＣＤ８ＳＰ－ＰｒｏｔｅｉｎＬ－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－４ｘＦＬＡＧ－ｘ２ＳＴＲＥＰ－８ｘＨｉｓ－Ｔ２Ａ－ＰＡＣ（１１２３１６－Ｑ０２）（配列番号１２３８１）には存在するＰｒｏｔｅｉｎＬコード領域の単一アミノ酸を欠如していると言う点を除き、同一である。融合タンパク質を含む調整上澄み液が、構成物を２９３ＦＴ細胞にトランスフェクションすることにより作製され、カッパ軽鎖を含むＣＡＲに結合することが示された（この場合、カッパ軽鎖はＰｒｏｔｅｉｎＬに結合する）。抗原ＮＬｕｃ融合タンパク質、例えば、ＣＤ１９－ＥＣＤ－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５は、ＣＡＲまたはＳＩＲの抗原結合ドメインに結合するので、ＣＡＲまたはＳＩＲ発現免疫エフェクター細胞の結合親和性を測定するのに使用できる。対照的に、ＰｒｏｔｅｉｎＬ－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ融合タンパク質は、ＣＡＲまたはＳＩＲのカッパ軽鎖に結合する。従って、斯かる試薬の主な実用性はＣＡＲまたは

ＳＩＲの発現を検出ことであり、この試薬は、ＣＡＲまたはＳＩＲとその標的抗原との結合親和性の測定には使用できない。

【０４９８】

（ＭＰＬ　ＣＡＲを発現するＴ細胞は、ＭＰＬ－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ融合タンパク質に結合できる）

異なるＭＰＬ　ＣＡＲコンストラクトを発現するＪｕｒｋａｔＴ細胞または対照ＣＡＲ（４Ｃ３）が、ＭＰＬ－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５およびＣＤ１９－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５上澄み液と一緒に培養され、十分な洗浄後、実質的に前述の例に記載されたやり方で、ＮＬｕｃ活性が分析された。その結果は図１０に示してあり、異なるＭＰＬＣＡＲコンストラクトを発現するＪｕｒｋａｔ細胞とＭＰＬ－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５融合タンパク質との間の結合レベルが異なっていることを示している。斯かる相違は、異なるコンストラクトの発現レベルの違い、および／またはそれぞれのｓｃＦｖとＭＰＬとの結合親和性の違いを反映している。

【０４９９】

（一次ヒトＴ細胞でのＳＩＲの発現およびＮＬｕｃアッセイによるその検出）

ＣＤ３磁気ビーズを用いて単離されたヒト末梢血Ｔ細胞に、ＣＤ１９を標的にする表示ＳＩＲコンストラクトを発現するレンチウイルスを感染させた。ＭＰＬを標的にするＳＩＲをコードするレンチウイルスベクター（１６１－ＳＩＲ－Ｕ０１）は陰性対照として使用した。感染後、細胞は、別の規定がない限り、１０ｎｇ／ｍＬ可溶性抗ＣＤ３、１０ｎｇ／ｍＬ可溶性抗ＣＤ２８、および１００ＩＵ組換えヒトＩＬ－２を含むＸＶＩＶＯ培地で増殖させ、ピューロマイシンで選択した。異なるＳＩＲコンストラクトを発現するＴ細胞は、ＣＤ１９－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５上澄み液と一緒に培養し、十分な洗浄後、実質的に前述の例に記載されたやり方で、ＮＬｕｃ活性が分析された。データは、ＣＤ１９－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５が異なるＳＩＲを発現するＴ細胞に結合することを示している。野生型ヒトＴＣＲαおよびヒトＴＣＲβ２ヌクレオチド配列によってコードされたＴＣＲαおよびＴＣＲβ定常領域を含む、ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＷＴ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＷＴ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０８０８１５－Ｆ０２）（配列番号９２２）を発現するＴ細胞は、陰性対照ＳＩＲ１６１－ＳＩＲ－Ｕ０１（ＮＬｕｃ平均値＝１５８０）を発現するＴ細胞と比較して、ＣＤ１９－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５との有意の結合は一切示さなかった（ＮＬｕｃ平均値＝１１９０）。対照的に、コドン最適化マウスＴＣＲαおよびマウスＴＣＲβヌクレオチド配列でコードされたＴＣＲαおよびＴＣＲβ定常領域を含む、ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｍＴＣＲｂ－ｏｐｔ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｍＴＣＲａ－ｏｐｔ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０８０８１５－Ｂ０６）（配列番号９５３）は、ＣＤ１９－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５との有意の結合を示した（ＮＬｕｃ平均値＝５３５９）。ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０５０５１５－Ｌ０５）（配列番号９００）を発現するＴ細胞は、ＣＤ１９－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５との強力な結合を示した（ＮＬｕｃ平均値＝１９１７８）。このコンストラクトは、コドン最適化ヒトＴＣＲαおよびヒトＴＣＲβヌクレオチド配列でコードされたＴＣＲαおよびＴＣＲβ定常領域を含んでおり、ＴＣＲβ定常鎖にＳ５７Ｃ変異、ＴＣＲα定常鎖にＴ４８Ｃ変異を有している。ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０５０５１５－Ｌ０５）（配列番号９００）ＳＩＲも、ＦＭＣ６３－ｖＬ領域とＴＣＲβ鎖との間にＶ５エピトープタグを有し、ＦＭＣ６３－ｖＨ領域とＴＣＲα鎖との間にＭｙｃタグを有している。ＣＤ８ＳＰ－ＣＤ１９Ｂｕ１２－ｖＬ－Ｖ５－［ＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＣＤ１９Ｂｕ１２－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０７０２１５－Ｍ０３）（配列番号１０２１）ＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＣＤ１９－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ

－ＡｃＶ５と更に強力な結合を示した（ＮＬｕｃ平均値＝３９５７５）。このコンストラクトは、ヒトＣＤ１９に対するヒト化モノクロナール抗体であるｈＣＤ１９－Ｂｕ１２抗体由来のｖＬおよびｖＨ断片を有すると言う点を除いて、ＦＭＣ６３ベースの０５０５１５－Ｌ０５に類似している。ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０８１４１５－Ｄ０６）（配列番号９９２）を発現するＴ細胞は、ＣＤ１９－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５と最も強力な結合を示した（ＮＬｕｃ平均値＝１０７０７７）。このコンストラクトは、コドン最適化ヒトＴＣＲαおよびヒトＴＣＲβヌクレオチド配列でコードされたＴＣＲα（ＴＣＲａ）およびＴＣＲβ（ＴＣＲｂ）定常領域を含んでおり、ＴＣＲβ定常鎖にＳ５７Ｃ変異、ＴＣＲα定常鎖にＴ４８Ｃ変異を有している。ＦＭＣ６３－ＳＩＲ－Ｄ０６コンストラクトも、ＦＭＣ６３－ｖＬ領域とＴＣＲβ鎖との間にＶ５エピトープタグを有し、ＦＭＣ６３－ｖＨ領域とＴＣＲα鎖との間にＭｙｃタグを有している。最後に、このコンストラクトにおいて、ＴＣＲαおよびＴＣＲβ定常鎖はマウス化されている。従って、ヒトＴＣＲ－ｂ定常領域の５つのアミノ酸が、対応するマウスのアミノ酸で置き換えられている。斯かるアミノ酸は、Ｋ－１８、Ａ－２２、Ｉ－１３３、Ａ－１３６、およびＨ－１３９である。加えて、４つのアミノ酸、すなわち、セリン（Ｓ－９０）、アスパラギン酸（Ｄ－９１）、バリン（Ｖ－９３）、およびプロリン（Ｐ－９４）を含むマウスＴＣＲａ定常鎖の領域が、ヒトＴＣＲａ定常鎖を置き換えていた。

【０５００】

ＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０８２８１５－Ｇ０７）（配列番号１６２０）およびＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ－ＣＤ１９Ｂｕ１２－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＣＤ１９Ｂｕ１２－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０８２８１５－Ｅ０５）（配列番号１６２２）ＳＩＲコンストラクトを発現するＴ細胞も、ＣＤ１９－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５への有意の結合を示した（それぞれ、ＮＬｕｃ平均値＝２９２６２および４６７１．５）。０８２８１５－Ｇ０７コンストラクトにおいて、ＦＭＣ６３－ｓｃＦｖ断片（すなわち、ＦＭＣ６３（ｖＬ＋ｖＨ））は、ＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ断片に融合されており、ＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ定常領域断片は、抗原結合部分なしに発現される。０８２８１５－Ｅ０５コンストラクトは、ＣＤ１９Ｂｕ１２断片が、０８２８１５－Ｇ０７コンストラクトに存在するＦＭＣ６３－ｓｃＦｖに置き換わっていると言う点を除いて、０８２８１５－Ｇ０７に類似している。

【０５０１】

総合的に、野生型ヌクレオチド配列でコードされているＴＣＲαおよびＴＣＲβ定常領域を含むＳＩＲは、ＣＤ１９への有意の結合を有していないことをこの結果は示しているが、これは恐らく、ヒト一次Ｔ細胞における斯かるコンストラクトの発現が乏しい故であろう。対照的に、ジスルフィド結合を促進するために追加のシステイン残基を有するコドン最適化ヒトＴＣＲａ／ｂを含むＳＩＲは、効果的なＣＤ１９結合および機能発現を示す。（０８１４１５－Ｄ０６）（際列番号９９２）ＳＩＲに示されるように、ヒトＴＣＲα／β定常鎖のマウス化は、ＣＤ１９結合を更に増大させる。更に、（０８２９１５－Ｇ０７）（配列番号１６２０）および（０８２８１５－Ｅ０５）（配列番号１６２２）コンストラクトに見られるように、ＴＣＲａ定常領域に融合され、ＴＣＲｂ定常鎖と共発現されるならば、たとえＴＣＲｂが抗原結合部分を全く有していない場合でも、ｓｃＦｖ断片は機能的に発現する（図１１を参照）。あるいは、斯かるコンストラクトにおけるＴＣＲｂ鎖は、ｓｃＦｖ断片に存在するｖＬおよびｖＨ鎖の機能アセンブリに干渉しない限り、無関係なｖＬまたはｖＨ部分を発現できる。

【０５０２】

Ｊｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－Ｌｕｃ細胞は、種々のコンストラクト（配列番号９２２、９

５３、９００、９９２、１１１０、および１０２１）が安定的に形質導入され、ピューロマイシンで選択された。細胞はＣＤ１９－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５上澄み液と一緒に培養され、十分な洗浄後、実質的に前述の例に記載されたやり方で、ＮＬｕｃ活性が分析された。親Ｊｕｒｋａｔおよび上記異なるコンストラクトを発現する細胞のＮＬｕｃ値は、それぞれ９９６、３６０６、１２１２８、３７２１６、５０３０４３、１０１９５８、および１２８９９６であった。野生型ヌクレオチド配列を有するＴＣＲａ／ｂコンストラクト鎖を含む、ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＷＴ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＷＴ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０８０８１５－Ｆ０２）（配列番号９２２）コンストラクトを発現するＪｕｒｋａｔのＣＤ１９－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５上澄み液との結合は全く有意ではないが、コドン最適化されたヌクレオチド配列を有するＴＣＲａ／ｂ定常鎖を含む他のコンストラクト、および／または鎖対形成および／または発現を向上させるために特定のアミノ酸配列を有する他のコンストラクトとの関係では、種々のレベルの結合が行われることを実験が示している。特に、配列番号９００および９９２を有するコンストラクトは、ＣＤ１９－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ結合の点で、それぞれ１０倍および１５倍超の増大を示した。

【０５０３】

Ｊｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－Ｌｕｃ細胞は、異なるＳＩＲコンストラクトが安定的に形質導入され、ピューロマイシンで選択された。細胞はＣＤ１９－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５上澄み液と一緒に培養され、十分な洗浄後、実質的に前述の例に記載されたやり方で、ＮＬｕｃ活性が分析された。異なるＳＩＲコンストラクトが、ＣＤ１９－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５融合タンパク質との関係で、種々のレベルの結合を示している。特に、ＴＣＲγおよびＴＣＲδ由来のＴＣＲ定常鎖を含むコンストラクトＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｇ－ｏｐｔ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲｄ－ｏｐｔ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０９１０１５－Ａ０６）（配列番号９４９）も、ＣＤ１９－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５融合タンパク質への結合を示した。親Ｊｕｒｋａｔおよび配列番号１６２０、１６２３、１６２２、９２６、９４９、１１１２を有するコンストラクトを発現する細胞のＮＬｕｃ値は、それぞれ１５１５、２７５９４、６３５７、１０２５４、６９３、２１７６、および１７９である。従って、この場合も、配列番号９２６を有するコンストラクトが、可溶性ＣＤ１９との結合で最低値を示した。

【０５０４】

Ｊｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－Ｌｕｃ細胞は、表示コンストラクトが安定的に形質導入され、ピューロマイシンで選択された。細胞はＣＤ１９－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５上澄み液と一緒に培養され、十分な洗浄後、実質的に前述の例に記載されたやり方で、ＮＬｕｃ活性が分析された。異なるＳＩＲコンストラクトが、ＣＤ１９－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５融合タンパク質との関係で、種々のレベルの結合を示した。

【０５０５】

（ＣＤ１９ＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＣＤ１９発現ＲＡＪＩリンパ腫細胞で細胞毒性を誘発する）

ＣＤ１９を標的にする表示ＳＩＲコンストラクトを発現するレンチウイルスで、ＣＤ３磁気ビーズを用いて単離されたヒト末梢血Ｔ細胞を感染させた。細胞はピューロマイシンで選択し、増殖させた。細胞内でｈＧＬｕｃを安定的に発現するＲＡＪＩ細胞を、ＳＩＲを発現するＴ細胞と一緒に、エフェクター対標的（Ｅ対Ｔ）比１０対１で４時間共培養した。ＳＩＲ－Ｔ細胞仲介による標的細胞溶解の誘発は、天然のセレンテラジン（Ｎａｎａｏｌｉｇｈｔ）を含む０．５ｘＣＴＺアッセイ緩衝液を直接注入することにより、ＢｉｏＴｅｋ　Ｓｙｎｅｒｇｙプレートリーダーを用いて測定したＧＬｕｃ活性増大により分析した。ＣＤ－１９特異的なＳＩＲ　ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０５０５１５－Ｌ０５）（配列番号９００）およびＣＤ８ＳＰ－ＣＤ１９Ｂｕ１２－ｖＬ－Ｖ５－［ＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ１］

－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＣＤ１９Ｂｕ１２－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０７０２１５－Ｍ０３）（配列番号１０２１）を発現するＴ細胞と共培養した後に、ＭＰＬを標的とする対照ＳＩＲ　ＣＤ８ＳＰ－ＭＰＬ－１６１－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＭＰＬ－１６１－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０４０３１５－Ｕ０２）（配列番号１１１２）を発現するＴ細胞と比較すると、ＧＬｕｃ活性の増大すなわち標的細胞の溶解をデータは示している。ジギトニン処理を使用して、最大細胞死を示した。コンストラクト（０４０３１５－Ｕ０２）（配列番号１１１２）、（０５０５１５－Ｌ０５）（配列番号９００）、（０７０２１５－Ｍ０３）（配列番号１０２１）へ接触させた後ジギトニン処理を行ったＲＡＪＩ細胞の平均ＧＬｕｃ値は、それぞれ１１９、３０４２、２５４７、および３８６９であった。

【０５０６】

（ＣＤ１９ＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＣＤ－１９発現ＲＡＪＩリンパ腫で細胞毒性を誘発する）

ＣＤ１９を標的にする表示ＳＩＲコンストラクトを発現するレンチウイルスで、ＣＤ３磁気ビーズを用いて単離されたヒト末梢血Ｔ細胞を感染させた、あるいは非感染状態（Ｔ－ＵＩ）に放置した。細胞はピューロマイシンで選択し、増殖させた。ｈＧＬｕｃを安定的に発現するＲＡＪＩ細胞を、ＳＩＲを発現するＴ細胞と一緒に、エフェクター対標的（Ｅ対Ｔ）比１０対１で４時間共培養した。ＳＩＲ－Ｔ細胞仲介による標的細胞溶解の誘発は、天然のセレンテラジン（Ｎａｎａｏｌｉｇｈｔ）を含む０．５ｘＣＴＺアッセイ緩衝液を直接注入することにより、Ｂｉｏ　Ｔｅｋ　Ｓｙｎｅｒｇｙプレートリーダーを用いて測定したＧＬｕｃ活性増大により分析した。培地だけ（Ｍｅｄ）を含むウェル、および任意のＳＩＲコンストラクトで感染させていないＴ細胞（Ｔ－ＵＩ）と一緒に標的細胞を培養したウェル内のＧｌｕｃ活性が、この実験および指示された以後の実験で対照として使用された。ＣＤ－１９特異的なＳＩＲ　ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０５０５１５－Ｌ０５）（配列番号９００）、ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ＴＣＲｂ－ＷＴ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［前ＴＣＲａ－Ｄｅｌ４８］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０９１０１５－Ｙ０８）（配列番号９２６）、およびＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０８１４１５－Ｄ０６）（配列番号９９２）を発現するＴ細胞と共培養した後に、ＭＰＬを標的とする対照ＳＩＲ　ＣＤ８ＳＰ－ＭＰＬ－１６１－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＭＰＬ－１６１－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０４０３１５－Ｕ０２）（配列番号１１１２）を発現するＴ細胞、または非感染Ｔ細胞（Ｔ－ＵＩ）と比較すると、ＧＬｕｃ活性の増大すなわち標的細胞の溶解をデータは示している。（０９１０１５－Ｙ０８）（配列番号９２６）コンストラクトの結果は、機能性二重鎖ＳＩＲを作製するにあたりＴＣＲβの定常鎖と共発現させた場合、前ＴＣＲα－ｄｅｌ４８定常鎖断片はＴＣＲα定常鎖領域に置き換えられることを示している。Ｍｅｄは媒体だけを示しており、Ｔ－ＵＩはいずれのＳＩＲコンストラクトでも感染されていないＴ細胞を意味している。

【０５０７】

（ＴＣＲ定常鎖の１つに結合しており相補性ＴＣＲ鎖を欠損しているＣＤ１９単鎖ＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＣＤ－１９発現ＲＡＪＩリンパ腫において有意の細胞毒性は誘発できない）

ＣＤ１９抗原に向けられたＣＤ１９Ｂｕ１２およびＦＭＣ６３モノクロナール抗体由来のｓｃＦｖがＴＣＲｂ定常鎖に融合されており、相補性ＴＣＲａが発現されていないＳＩＲコンストラクトを作製した。コンストラクトＣＤ８ＳＰ－ＣＤ１９Ｂｕ１２－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＣＤ１９Ｂｕ１２－ｖＨ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＷＴ］－

Ｆ－Ｐ２Ａ－ＰＡＣ（０５１２１６－Ｄ０８）（配列番号１０２２）において、（ＣＤ１９Ｂｕ１２－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＣＤ１９Ｂｕ１２－ｖＨとして示される）ＣＤ１９Ｂｕ１２のｓｃＦｖ断片が、Ｖ５リンカーを通して、野生型ヌクレオチド配列を含むＴＣＲｂ定常鎖に結合された。コンストラクトＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＰＡＣ（０５１２１６－Ｇ０１）（配列番号９１２）において、（ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＦＭＣ６３－ｖＨに示される）ＦＭＣ６３のｓｃＦｖ断片が、Ｖ５リンカーを通して、コドン最適化ヌクレオチド配列を含みＳ５７Ｃ変異を有するＴＣＲｂ定常鎖に結合された。コンストラクトＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０８２８１５－Ｇ０７）（配列番号１６２０）において、ＦＭＣ６３のｓｃＦｖ断片が、ＭＹＣリンカーを通して、コドン最適化ヌクレオチド配列を含みＣＳＤＶＰ変異を有するＴＣＲｂ定常鎖に結合されたが、その場合、該ＴＣＲａは、Ｖ５リンカーを通してコドン最適化ヌクレオチド配列を含みＫＡＣＩＡＨ変異を有するＴＣＲｂ定常鎖と共発現された。コンストラクトＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０８１４１５－Ｄ０６）（配列番号９９２）およびＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－Ｋ１３－ＦＬＡＧ－Ｆ－Ｔ２Ａ－ＰＡＣ（０５１２１６－Ｋ０４）（配列番号９１８）は、ＦＭＣ６３由来のｖＬおよびｖＨ断片がそれぞれｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨおよびｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰに結合した二重鎖コンストラクトである。

【０５０８】

異なるコンストラクトがＴ細胞で発現され、前述の通り、ＲＡＪＩ－ＧＬｕｃ細胞を溶解する能力について試験された。相補性ＴＣＲａ定常鎖を欠損する（０５１２１６－Ｄ０８）（配列番号１０２２）および（０５１２１６－Ｇ０１）（配列番号９１２）ＳＩＲを発現するＴ細胞は、非感染細胞（Ｔ－ＵＩ）または培地だけを含むウェルと比較した場合、ＲＡＪＩ細胞の溶解を誘発できないことをデータは示している。（０８２８１５－Ｇ０７）（配列番号１６２０）、（０５１２１６－Ｋ０４）（配列番号９１８）、および（０８１４１５－Ｄ０６）（配列番号９９２）は、Ｔ－ＵＩ細胞に接触したＲＡＪＩ－ＧＬｕｃ細胞と比較して、それぞれ２倍超、２倍超、および４倍超のＧｌｕｃ活性増大を示した。

【０５０９】

（ＴＣＲ定常鎖の１つに結合しており相補性ＴＣＲ鎖を欠損しているＣＤ１９単鎖ＳＩＲ（ＳＣ　ＳＩＲ）を発現するＴ細胞は、ＣＤ－１９発現ＲＡＪＩリンパ腫において細胞毒性は誘発できない）

ＣＤ１９を標的にする表示ＳＩＲコンストラクトを発現するレンチウイルスで、ＣＤ３磁気ビーズを用いて単離されたヒト末梢血Ｔ細胞を感染させた。細胞はピューロマイシンで選択し、増殖させた。ｈＧＬｕｃを安定的に発現するＲＡＪＩ細胞を、ＳＩＲを発現するＴ細胞と一緒に、エフェクター対標的（Ｅ対Ｔ）比１０対１で４時間共培養した。ＳＩＲ－Ｔ細胞仲介による標的細胞溶解の誘発は、天然のセレンテラジン（Ｎａｎａｏｌｉｇｈｔ）を含む０．５ｘＣＴＺアッセイ緩衝液を直接注入することにより、Ｂｉｏ　Ｔｅｋ　Ｓｙｎｅｒｇｙプレートリーダーを用いて測定したＧＬｕｃ活性増大により分析した。抗原結合ドメインがＴＣＲｂ定常鎖に結合し相補性ＴＣＲａ定常鎖を欠損するＳＩＲコンストラクト（０５１２１６－Ｄ０８）（配列番号１０２２）、（０５１２１６－Ｆ０３）（配列番号１０２３）、および（０５１２１６－Ｇ０１）（配列番号９１２）ＳＩＲを発現するＴ細胞は、非感染Ｔ細胞（Ｔ－ＵＩ）または培地だけを含むウェルと比較すると、ＲＡＪＩ細胞の溶解を誘発できないことをデータは示している。

【０５１０】

（ＣＤ１９ＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＣＤ１９発現ＲＡＪＩリンパ腫で細胞毒性を誘発

する）
　ＣＤ１９を標的にする表示ＳＩＲコンストラクトを発現するレンチウイルスで、ＣＤ３磁気ビーズを用いて単離されたヒト末梢血Ｔ細胞を感染させた。ＴＣＲβ２鎖を標的にするコンストラクト（ＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ－ＴＣＲＢ２－ＣＰ０１－Ｅ０５－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＴＣＲＢ２－ＣＰ０１－Ｅ０５－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０３０８１６－Ｃ０５）（配列番号１７８１））が、陰性対照として用いられた。（コンストラクト０２２２１６－Ａ０４および０３１４１６－Ａ１８に関しては）細胞は選択されず、（他のコンストラクトに関しては）ピューロマイシンで選択され、増殖された。細胞は、ＲＡＪＩ－Ｇｌｕｃ細胞の溶解能力について試験された。結果は、非感染Ｔ細胞（Ｔ－ＵＩ）または培地だけを含むウェルと比較すると、全てのコンストラクトを発現するＴ細胞によって標的細胞溶解が効果的に行われることを示している。特に、効果的な抗原細胞溶解は、コンストラクト（０３１６１６－Ｂ０５）（配列番号１０１９）、（０３１６１６－Ｃ０５）（配列番号１０２０）、（０２１８１６－Ｎ０２）（配列番号１０１６）によって観察されるが、その場合、ＣＤ１９Ｂｕ１２ｓｃＦｖ断片はＴＣＲｂ定常鎖に結合しており、空のｈＴＣＲａ定常鎖と共発現する。効果的な抗原細胞溶解は、ＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ－２－ＣＤ１９ＭＭ－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＣＤ１９ＭＭ－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０３１６１６－Ａ０５）（配列番号１６２３）でも観察されるが、この場合、ＣＤ１９ＭＭｓｃＦｖはＭｙｃリンカーを通してｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ定常鎖に結合しており、Ｖ５リンカーを有する空のｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ定常鎖と共発現する。効果的な抗原細胞溶解は、ＣＤ８ＳＰ－ＣＤ１９Ｂｕ１２－ｓｃＦｖ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｓｃＦｖ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０２０２１６－Ｂ０７）（配列番号１０２６）でも観察されるが、この場合、ＣＤ１９Ｂｕ１２ｓｃＦｖはｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ鎖に結合しており、ＦＭＣ６３ｓｃＦｖはｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰに結合しており、従って、２つの異なるｓｃＦｖ断片を含む機能性ＳＩＲが構築できることが証明された。最後に、効果的な抗原細胞溶解は、コンストラクトＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－Ｋ１３－ＦＬＡＧ－Ｆ－Ｔ２Ａ－ＣＮＢ３０（０２２２１６－Ａ０４）（配列番号９２０）およびＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ３ｚ－４１ＢＢ－Ｔ２Ａ－ＣＮＢ３０（０３１４１６－Ａ１８）（配列番号９９８）でも観察されるが、その場合、ＦＭＣ６３由来のｖＬおよびｖＨ断片は、それぞれｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨおよびｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ定常鎖と結合している。しかし、斯かるコンストラクトは、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルスがコードするウイルスＦＬＩＣＥ阻害タンパク質（ｖＦＬＩＰ）Ｋ１３および融合タンパク質ＣＤ３ｚ－４１ＢＢをそれぞれ共発現する。Ｋ１３タンパク質は、細胞タンパク質ＮＥＭＯに結合することにより、ＮＦ－κＢ経路を選択的に活性化することが知られており、ＣＤ３ｚ－４１ＢＢ融合タンパク質は、ＴＣＲ複合体のＣＤ３ｚ鎖に結合する共刺激分子４１ＢＢの細胞質ゾル信号伝達ドメインを含む。共刺激シグナルを提供することにより、ＣＤ３ｚ－４１ＢＢ融合タンパク質はＳＩＲ発現細胞の活性化および増殖を向上させ、機能性を高め、長期的維持を改善する。０２２２１６－Ａ０４および０３１４１６－Ａ１８コンストラクトも、カルシニューリン阻害剤への耐性を与えるカルシニューリンＢ鎖のＣＮＢ３０変異体、例えばＦＫ５０６（タクロリムス）を発現する。

【０５１１】

（ＣＤ１９を標的にする二重鎖（ＤＣ）および１．５鎖（ＯＡＨ）ＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＣＤ１９発現ＲＡＪＩリンパ腫の細胞毒性を誘発する）
　ＣＤ１９を標的にする異なるＳＩＲコンストラクトを発現するレンチウイルスで細胞を

感染させ、ＲＡＪＩ－ＧＬｕｃ細胞に対する細胞毒性を試験した。野生型ヌクレオチド配列でコードされたＴＣＲβおよびＴＣＲα定常鎖（すなわち、それぞれ配列番号７４６および配列番号７３１）を含む、ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＷＴ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＷＴ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０８０８１５－Ｆ０２）（配列番号９２２）ＳＩＲコンストラクトは、ＭＰＬを標的とする陰性対照コンストラクトＣＤ８ＳＰ－ＭＰＬ－１６１－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＭＰＬ－１６１－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０４０３１５－Ｕ０２）（配列番号１１１２）と比較して、有意の標的細胞溶解は誘発しないことをデータは示している。対照的に、全ての他のコンストラクト（例えば、（０５０５１５－Ｌ０５）（配列番号９００）、（０７０２１５－Ｍ０３）（配列番号１０２１）、（０８１４１５）（配列番号９９２）、（０８０８１５－Ｂ０６）（配列番号９５３）、（０８２８１５－Ｇ０７）（配列番号１６２０）、および（０８２８１５－Ｅ０５）（配列番号１６２２））はＧＬｕｃ活動を上昇させ、標的細胞の溶解を示した。（０８２８１５－Ｇ０７）（配列番号１６２０）および（０８２８１５－Ｅ０５）（配列番号１６２２）コンストラクトは、ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ（配列番号７４８）をｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ（配列番号７３２）定常鎖断片と一緒に発現する（その場合、各鎖にＦＭＣ６３およびＣＤ１９Ｂｕ１２ｓｃＦｖがそれぞれ融合している）。抗原結合ドメインがＴＣＲａ定常鎖に融合しているＳＩＲは、空の相補性ＴＣＲｂ定常鎖と共発現させれば、効果的な標的細胞溶解を誘発できる。斯かるＳＩＲにおける空のＴＣＲｂ定常鎖は、抗原結合ドメインを有するＴＣＲａ定常鎖の細胞表面発現を促進するのであろう。

【０５１２】

（ＴＣＲａおよびＴＣＲｂ定常鎖の野生型ヌクレオチド配列を有するＣＤ１９Ｂｕ１２ＳＩＲを発現する細胞は、ＣＤ１９発現ＲＡＪＩリンパ腫において細胞毒性を誘発しない）

ＲＡＪＩ－ＧＬｕｃ細胞を、ＣＤ１９を標的にする異なるＳＩＲを発現するＴ細胞と一緒に、エフェクター対標的（Ｅ対Ｔ）比１０対１で４時間共培養した。上記方法により、ＳＩＲ細胞仲介による標的細胞の溶解誘発を分析した。、野生型ヌクレオチド配列でコードされたＴＣＲｂおよびＴＣＲａ定常鎖を含むＣＤ１９Ｂｕ１２ベースのＣＤ８ＳＰ－ＣＤ１９Ｂｕ１２－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＷＴ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ１９Ｂｕ１２－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＷＴ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０２１９１６－Ｑ０３）（配列番号１０３８）ＳＩＲコンストラクトは、陰性対照コンストラクト１１１８１５－Ｏ０５または非感染Ｔ細胞と比較して、有意の標的細胞溶解を誘発しないことをデータが示していたが、これはヒト一次Ｔ細胞における０２１９１６－Ｑ０３ＳＩＲコンストラクトの発現が乏しかったからであろう。従って、ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＷＴ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＷＴ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０８０８１５－Ｆ０２）（配列番号９２２）コンストラクトの場合同様、ＴＣＲａおよびＴＣＲｂ鎖の野生型ヌクレオチド配列に基づく別のＳＩＲも、標的細胞株に対して有意の細胞毒性を誘発できなかった。

【０５１３】

（ＣＤ１９を標的にする１．５鎖（ＯＡＨＳＩＲ）を発現するＴ細胞は、ＣＤ１９発現ＲＡＪＩリンパ腫において細胞毒性を誘発する）

ＣＤ１９を標的にする異なるＳＩＲをコードするレンチウイルスで、ヒト末梢血Ｔ細胞を感染させ、ＲＡＪＩ－ＧＬｕｃ細胞を用いて、エフェクター対標的（Ｅ対Ｔ）比１対１で９６時間、細胞毒性を試験した。野生型ヌクレオチド配列でコードされたＴＣＲｂおよびＴＣＲａ定常鎖を含むＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＷＴ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＷＴ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０８０８１５－Ｆ０２）（配列番号９２２）ＳＩＲコンストラクトは、陰性対照コンストラクト０４０３１５－Ｕ０２と比較して、有意の標的細胞溶解を誘発しないことをデータは示しているが、これはヒト一次Ｔ細胞における上記（すなわち、０８０８１５－Ｆ０２）の発現が乏しかったからであろう。対照的に、全ての他のコンストラクト（例え

ば、０５０５１５－Ｌ０５、０７０２１５－Ｍ０３、０８１４１５－Ｄ０６、０８０８１５－Ｂ０６、０８２８１５－Ｇ０７、および０８２８１５－Ｅ０５）はＧＬｕｃ活動を上昇させ、標的細胞の溶解を示した。０８２８１５－Ｇ０７および０８２８１５－Ｅ０５コンストラクトは、ＴＣＲｂ定常鎖（ＫＡＣＩＡＨバージョン）をＴＣＲａ（ＣＳＤＶＰ）断片と一緒に発現する（その場合、各鎖にＦＭＣ６３およびＣＤ１９Ｂｕ１２ｓｃＦｖがそれぞれ融合している）。従って、ＴＣＲａ定常鎖に融合した抗原結合ドメインに基づくＳＩＲは、空の相補性ＴＣＲｂ定常鎖と共発現させれば、効果的な標的細胞溶解を誘発できる。従って、ＯＡＨＳＩＲは、単鎖ＳＩＲ（ＳＣＳＩＲ）よりも効果的である。これは、恐らく、Ｔ細胞上の効果的な発現には、ＴＣＲａおよびＴＣＲｂが相補性鎖を必要とするからであろう。

【０５１４】

（ＣＤ１９を標的にする二重鎖（ＤＣＳＩＲ）を発現するＴ細胞は、ＣＤ１９発現ＲＡＪＩリンパ腫において細胞毒性を誘発する）

ＲＡＪＩ－ＧＬｕｃ細胞を、ＣＤ１９を標的にする異なるＳＩＲを発現するＴ細胞と一緒に、エフェクター対標的（Ｅ対Ｔ）比１０対１で４時間共培養し、その後ＧＬｕｃ活性を測定した。ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－Ｔ４８－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－Ｃ５７Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＰＡＣ（１００５１５－Ｅ０３）（配列番号９０２）コンストラクト（ＦＭＣ６３－ｖＬはｈＴＣＲａ－Ｔ４８－ｏｐｔ１定常鎖と結合し、ＦＭＣ６３－ｖＨはｈＴＣＲｂ－Ｃ５７Ｃ－ｏｐｔ１定常鎖と結合している）を発現するＴ細胞は、非感染Ｔ細胞、あるいはＣＤ４またはＫＳＨＶタンパク質を標的にする陰性対照ＣＡＲを発現するＴ細胞と比較して、標的細胞の効果的な溶解を誘発できることをデータが示している。同様に、ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０５０５１５－Ｌ０５）（配列番号９００）およびＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（１００８１５－Ｂ０４）（配列番号９５１）コンストラクトを発現するＴ細胞（ＦＭＣ６３－ｖＬ鎖はＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ１またはｈＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ定常鎖と結合し、ＦＭＣ６３－ｖＨ鎖はＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ１またはｈＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ定常鎖と結合する）は、効果的な標的細胞溶解を誘発した。最後に、ＩｇＨＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－［ｈＴＣＲｂ－Ｃ５７Ｃ－ｏｐｔ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－ＭＹＣ－［ｈＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－Ｐａｃ（１０１４１５－Ｍ０５）（配列番号９０１）コンストラクトを発現するＴ細胞（ＦＭＣ６３－ｖＨ鎖はｈＴＣＲｂ－Ｃ５７Ｃ－ｏｐｔ定常鎖と結合し、ＦＭＣ６３－ｖＬ鎖はｈＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ定常鎖と結合する）も、標的細胞の効果的な溶解を誘発できる。従って、二重鎖ＳＩＲコンストラクトにおいては、抗体のｖＬ断片はＴＣＲａまたはＴＣＲｂ定常鎖と結合し、ｖＨ断片は相補性ＴＣＲｂまたはＴＣＲａ定常鎖と結合できる。加えて、二重鎖ＳＩＲコンストラクトにおいては、両方の機能性ポリペプチド単位（ＦＰＵ）が同じベクターから発現されるが、ＦＰＵを含むＴＣＲｂまたはＴＣＲａ鎖が第一（または５’）ＦＰＵであり得る。

【０５１５】

（ＣＤ２０ＳＩＲを発現する細胞は、ＣＤ２０発現ＲＡＪＩ細胞において細胞毒性を誘発する）

ＲＡＪＩ－ＧＬｕｃ細胞を、ＣＤ１９およびＣＤ２０を標的にする異なるＳＩＲを発現するＴ細胞と一緒に、エフェクター対標的（Ｅ対Ｔ）比１０対１で４時間共培養し、その後ＧＬｕｃ活性を測定した。非感染Ｔ細胞または培地（Ｍｅｄ）だけを含むウェルと比較して、ＣＤ８ＳＰ－ＣＤ２０－２Ｆ２－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＣＤ２０－２Ｆ２－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（１００６１５－Ｄ０５）（配列番号１２２１）ＳＩＲを発現するＴ細胞

によって標的細胞溶解が効果的に誘発されることをデータが示している。ＣＤ１９を標的とするＳＩＲコンストラクトＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０５０５１５－Ｌ０５）（配列番号９００）およびＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（１００８１５－Ｌ０５）（配列番号９５１）においても、僅かな細胞毒性が観察された。

【０５１６】

（イヌＴＣＲａおよびイヌＴＣＲｂ定常鎖を含むＣＤ２０ＳＩＲを発現する細胞は、ＣＤ２０発現ＲＡＪＩ細胞において細胞毒性を誘発する）

ＣＤ２０を標的にするＳＩＲコンストラクトを発現するレンチウイルスで、ＣＤ３磁気ビーズを用いて単離されたヒト末梢血Ｔ細胞を感染させたが、この場合、ヒトＣＤ２０（２Ｆ２）に対するモノクローナル抗体のｖＬおよびｖＨ断片が、コドン最適化イヌＴＣＲａおよびＴＣＲｂ定常鎖に結合されている。Ｅ対Ｔ比１０対１で４時間共培養後、ＲＡＪＩ－ＧＬｕｃ細胞に対する細胞毒性が試験された。非感染Ｔ細胞との比較で、ＴＣＲｂおよびＴＣＲａに基づくＣＤ８ＳＰ－ＣＤ２０－２Ｆ２－ｖＬ－［イヌＴＣＲｂ－ｏｐｔ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ２０－２Ｆ２－ｖＨ［イヌＴＣＲａ－ｏｐｔ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０５１７１６－Ｅ０２）（配列番号１１１３）を発現するＴ細胞によって標的細胞溶解が効果的に誘発されることをデータが示している。

【０５１７】

（Ｌｙｍ１ＳＩＲを発現するＴ細胞は、Ｌｙｍ１発現Ｋａｓｕｍｉ－１細胞において細胞毒性を誘発する）

ＣＤ８ＳＰ－Ｌｙｍ１－ｖＬ［ｈＴＣＲｂ－ｏｐｔ２］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－Ｌｙｍ１－ｖＨ－［ｈＴＣＲａ－ｏｐｔ２－Ｄｅｌ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０１２７１６－Ｂ０１）（配列番号１１８５）ＳＩＲをコードするレンチウイルスで、ヒトＴ細胞を感染させ、ピューロマイシンを用いた選択後、Ｋａｓｕｍｉ－１－ＧＬｕｃ細胞に対して、エフェクター対標的（Ｅ対Ｔ）比１０対１で４時間、細胞毒性の試験を行った（対照は非感染Ｔ細胞（Ｔ－ＵＩ）である）。細胞毒性はＧＬｕｃ活性の増大で求められた。（０１２７１６－Ｂ０１）（配列番号１１８５）ＳＩＲを発現するＴ細胞による標的細胞溶解の効果的な誘発をデータが示しており、Ｇｌｕｃ活性は、非感染Ｔ細胞またが培地だけを含むウェルと比較して、約９倍増大した。

【０５１８】

（Ｌｙｍ１およびＬｙｍ２ＳＩＲを発現する細胞は、Ｌｙｍ１およびＬｙｍ２発現ＲＡＪＩ細胞において細胞毒性を誘発する）

Ｌｙｍ１およびＬｙｍ２を標的とするＳＩＲを発現するＴ細胞が、Ｅ対Ｔ比１０対１で共培養後の４時間目に、ＲＡＪＩ－ＧＬｕｃ細胞に対して試験された。ＣＤ８ＳＰ－Ｌｙｍ１－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－Ｌｙｍ１－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０２１２１６－Ｈ０２）（配列番号１３１４）およびＣＤ８ＳＰ－Ｌｙｍ２－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－Ｌｙｍ２－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（１００６１５－Ｂ０７）（配列番号１３１５）ＳＩＲの両方により、標的細胞溶解が効果的に誘発されることをＧｌｕｃ細胞毒性アッセイのデータが示しており、Ｇｌｕｃ値は、Ｔ細胞を発現する対照ＳＩＲ（配列番号４６３９）、非感染Ｔ細胞、または培地だけと比較して、それぞれ約２０倍超および１０倍超高かった。０８２８１５－Ｐ０８は、ＣＤ１９Ｂｕ１２ｓｃＦｖを発現しＣＤ１９抗原を標的にする従来のＣＡＲである。野生型ヌクレオチド配列でコードされるＴＣＲｂおよびＴＣＲａを含むＣＤ１９Ｂｕ１２ベース（０２１９１６－Ｑ０３）（配列番号１０３８）ＳＩＲコンストラクトを発現するＴ細胞は、この場合も、有意の標的細胞溶解を誘発することができなかった。

【０５１９】

（ＣＳ１（ＳＬＡＭＦ７またはＣＤ３１９）に対してＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＣＳ１発現Ｌ３６３およびＵ２６６細胞において細胞毒性を誘発する）
ＣＳ１（ＳＬＡＭＦ７）を標的にするＳＩＲコンストラクトを発現するレンチウイルスで、ＣＤ３磁気ビーズを用いて単離されたヒト末梢血Ｔ細胞を感染させた。細胞はピューロマイシンで選択され、Ｅ対Ｔ比１０対１で４時間、Ｌ３６３－ＧＬｕｃおよびＵ２６６－ＧＬｕｃ細胞に対して細胞毒性が試験された。Ｇｌｕｃ細胞毒性アッセイにより、非感染Ｔ細胞または培地だけを含むウェルと比較し、ＣＤ８ＳＰ－ＣＳ１－ｈｕＬｕｃ９０－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ｈｕＬｕｃ９０－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０１２７１６－Ａ０２）（配列番号１２５４）ＳＩＲを発現するＴ細胞により、Ｌ３６３－ＧＬｕｃおよびＵ２６６－ＧＬｕｃ溶解の効果的な誘発が示された（Ｇｌｕｃ値で約１５倍超および１０倍の増加）。
【０５２０】
（ＢＣＭＡ（Ｂ細胞成熟抗原、ＴＮＦＲＳＦ１７、またはＣＤ２６９）およびＣＳＩに対してＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＢＣＭＡ発現Ｌ３６３およびＵ２６６細胞において細胞毒性を誘発する）
ＣＳ１（ＳＬＡＭＦ７）およびＢＣＭＡを標的にするＳＩＲコンストラクトを発現するレンチウイルスで、ＣＤ３磁気ビーズを用いて単離されたヒト末梢血Ｔ細胞を感染させた。細胞はピューロマイシンで選択され、Ｅ対Ｔ比１０対１で４時間、Ｌ３６３－ＧＬｕｃおよびＵ２６６－ＧＬｕｃ細胞に対して細胞毒性が試験された。Ｇｌｕｃ細胞毒性アッセイにより、非感染Ｔ細胞、対照ＳＩＲであるＣＤ８ＳＰ－ＫＳＨＶ－４Ｃ３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－４Ｃ３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（１１１８１５－Ｏ０５）（配列番号４６３９）を発現するＴ細胞、または培地だけを含むウェルと比較し、ＣＤ８ＳＰ－ＢＣＭＡ－ｈｕＣ１２Ａ３－Ｌ３Ｈ３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＢＣＭＡ－ｈｕＣ１２Ａ３－Ｌ３Ｈ３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０１１１１６－Ａ０７）（配列番号１２１２）およびＣＤ８ＳＰ－ＣＳ１－ｈｕＬｕｃ９０－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ｈｕＬｕｃ９０－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０１２７１６－Ａ０２）（配列番号１２５４）ＳＩＲを発現するＴ細胞が、標的細胞溶解を効果的に誘発することが示された。ＬＡＭＰ１を標的にするＳＩＲであるＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ－ＬＡＭＰ１－Ｍｂ４－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＬＡＭＰ１－Ｍｂ４－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０５０２１６－Ａ０２）（配列番号１７３２）並びにｃＭｅｔおよびＨｅｒ３を標的にする二重特異的ＣＡＲ０４１３１６－Ｆ０６を発現するＴ細胞によっても、僅かないし中程度の標的細胞溶解が観察された。
【０５２１】
（ＣＤ１３８、ＣＳ１、ＧＰＲＣ５Ｄ、およびＷＴ１に対してＳＩＲを発現するＴ細胞は、Ｕ２６６およびＬ３６３細胞において細胞毒性を誘発する）
ＣＤ１３８、ＣＳ１、ＧＰＲＣ５Ｄ、およびＷＴ１を標的にするＳＩＲコンストラクトを発現するＴ細胞をピューロマイシンで選択し、ＧＬｕｃを安定的に発現するＵ２６６およびＬ３６３細胞に対して、Ｅ対Ｔ比２対１で７２時間試験した。Ｇｌｕｃ細胞毒性アッセイにより、非感染Ｔ細胞または培地（Ｍｅｄ）だけを含むウェルと比較して、ＣＤ８ＳＰ－ＣＤ１３８－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＣＤ１３８－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（１００８１５－Ａ０５）（配列番号１２３６）ＳＩＲを発現するＴ細胞が標的細胞溶解を効果的に誘発することが示された。野生型ＴＣＲａおよびＴＣＲｂを含むＳＩＲであるＣＤ８ＳＰ－ＣＤ１３８－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＷＴ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＣＤ１３８－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＷＴ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０２１９１６－Ｒ０４）（配列番号１１３９）は、Ｕ２６６細胞において最低限しか効果的ではなく、Ｌ３６３細胞においては全く効果的ではなかった。単鎖のＳＩＲであるＣＤ８ＳＰ－ＣＤ１３８－ｖＬ－Ｇ

ｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＣＤ１３８－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０３０３１６－Ｇ０３）（配列番号１１６９）（ＣＤ１３８ｓｃＦｖがｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ定常鎖に結合している）はＵ２６６細胞にだけ効果的であった。ＬＡＭＰ１に対する抗体のｖＬ断片およびＧＰＲＣ５Ｄに対する抗体のｖＨ断片を有する二重特異的コンストラクトＬＡＭＰ１－ｈｕｍａｂ１－２－ｖＬ－Ｖ５－［ＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＧＰＲＣ５Ｄ－ＥＴ１５０－１８－ｖＨ－ＭＹＣ－［ＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－Ｐａｃ－Ｅ０５（０９２９１６－Ｅ０５－ＶＮ）（配列番号１１６３）も、両方の細胞タイプで効果的に細胞毒性を誘発した。最後に、特にＵ２６６細胞において、ＣＳ１およびＷＴ１を標的にするコンストラクトで僅かないし中程度の細胞毒性が観察された。ＣＳ１（配列番号１６７４、１２５３）およびＷＴ１（配列番号１８０４、１８０５）に対するコンストラクトの制限された細胞毒性は、本実験における低いＥ対Ｔ率の使用に起因するのかも知れない。

【０５２２】

（ＣＬＬ１に対するＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＣＬＬ１発現ＨＬ６０細胞において細胞毒性を誘発する）

ＣＬＬ１を標的にするＳＩＲであるＣＤ８ＳＰ－ＣＬＬ１－Ｍ２６－ｖＬ－［ｈＴＣＲｂ－ｏｐｔ２］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＣＬＬ１－Ｍ２６－ｖＨ－［ｈＴＣＲａ－ｏｐｔ２］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０１２６１６－Ａ０５）（配列番号４７９０）コンストラクトを発現するＴ細胞をピューロマイシンで選択し、ＨＬ６０－ＧＬｕｃ細胞に対して、Ｅ対Ｔ比１０対１で４時間試験した。Ｇｌｕｃ細胞毒性アッセイにより、非感染Ｔ細胞または培地だけを含むウェルと比較して、（０１２６１６－Ａ０５）（配列番号４７９０）ＳＩＲを発現するＴ細胞が、標的細胞溶解を効果的に誘発することが示された。

【０５２３】

（ＣＬＥＣ５ＡおよびＣＬＬ１に対するＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＣＬＥＣ５ＡおよびＣＬＬ１を発現するＨＬ６０細胞において細胞毒性を誘発する）

ＣＬＥＣ５ＡおよびＣＬＬ１に対するＳＩＲを発現するＴ細胞について、実験を繰り返した。非感染Ｔ細胞または培地だけを含むウェルと比較して、ＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ－ＣＬＥＣ５Ａ－８Ｈ８Ｆ５－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＣＬＥＣ５Ａ－８Ｈ８Ｆ５－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（４２８１６－Ｅ０５）（配列番号１６６６）、ＣＤ８ＳＰ－ＣＬＬ１－Ｍ２６－ｖＬ－［ｈＴＣＲｂ－ｏｐｔ２］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＣＬＬ１－Ｍ２６－ｖＨ－［ｈＴＣＲａ－ｏｐｔ２］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０１２６１６－Ａ０５）（配列番号４７９０）、およびＣＤ８ＳＰ－ＣＬＬ１－Ｍ３２－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＣＬＬ１－Ｍ３２－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０２１２１６－Ｉ０３）（配列番号１２５０）ＳＩＲを発現するＴ細胞が、ＨＬ６０－ＧＬｕｃ細胞溶解を効果的に誘発するのを結果が示した。Ｇｌｕｃ値は、３つのＳＩＲを発現するＴ細胞で処理された細胞において、それぞれ約９倍、４倍、および７倍高かった。

【０５２４】

（ＣＳＦ２ＲＡ、ＬＡＭＰ１、およびＣＬＬ１を標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＣＳＦ２ＲＡ、ＬＡＭＰ１、およびＣＬＬ１発現するＴＨＰ１細胞において細胞毒性を誘発する）

異なるＳＩＲを発現するＴ細胞をＥ対Ｔ比１０対１でＴＨＰ－ＧＬｕｃ細胞と一緒に４時間培養し、Ｇｌｕｃ細胞毒性アッセイを用いて試験した。非感染Ｔ細胞または培地だけを含むウェルと比較して、それぞれＣＳＦ２ＲＡ、ＬＡＭＰ１、およびＣＬＬ１を標的にするＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ－ＣＳＦ２ＲＡ－Ａｂ１－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＣＳＦ２ＲＡ－Ａｂ１－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０５０２１６－Ｂ０２）（配列番号１６７６）、ＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ－ＬＡＭＰ１－Ｍｂ４－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＬＡＭＰ１

－Ｍｂ４－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０５０２１６－Ｆ０５）（配列番号１７３２）、およびＣＤ８ＳＰ－ＣＬＬ１－Ｍ３２－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＣＬＬ１－Ｍ３２－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０２１２１６－Ｉ０３）（配列番号１２５０）ＳＩＲを発現するＴ細胞が、標的細胞溶解を効果的に誘発するのを結果が示した。

【０５２５】

（ＣＳＦ２ＲＡを標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＣＳＦ２ＲＡを発現するＭｏｌｍ１３細胞において細胞毒性を誘発する）

ＣＳＦ２ＲＡを標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞をＥ対Ｔ比１０対１でＭｏｌｍ１３－ＧＬｕｃ細胞と一緒に４時間培養し、Ｇｌｕｃ細胞毒性アッセイを用いて試験した。非感染Ｔ細胞、ＫＳＨＶタンパク質（１１１８１５－Ｏ０５）を標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞、または培地だけを含むウェルと比較して、ＣＳＦ２ＲＡを標的にするＳＩＲであるＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ－ＣＳＦ２ＲＡ－Ａｂ１－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＣＳＦ２ＲＡ－Ａｂ１－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０５０２１６－Ｂ０２）（配列番号１６７６）を発現するＴ細胞が、標的細胞溶解を効果的に誘発するのを結果が示した。

【０５２６】

（ＴＳＨＲ（甲状腺刺激ホルモン受容体）およびＴｎＡｇを標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＴＳＨＲおよびＴｎＡｇを発現するＪｕｒｋａｔおよびＰＥＥＲ細胞において細胞毒性を誘発する）

ＴＳＨＲおよびＴｎＡｇを標的にする異なるＳＩＲを発現するＴ細胞をＥ対Ｔ比１０対１でＪｕｒｋａｔ－ＧＬｕｃおよびＰＥＥＲ１－Ｇｌｕｃ細胞と一緒に４時間培養し、Ｇｌｕｃ細胞毒性アッセイを用いて試験した。非感染Ｔ細胞、陰性対照ＳＩＲ（１１１８１５－Ｏ０５、０４２８１６－Ｈ０７、０３１５１６－Ｊ０７）を発現するＴ細胞、または培地だけを含むウェルと比較して、ＴＳＨＲおよびＴｎＡｇを標的にするＳＩＲであるＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ－ＴＳＨＲ－ＫＢ１－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＴＳＨＲ－ＫＢ１－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０４２９１６－Ｅ０３）（配列番号１７９５）およびＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ－ＴｎＡｇ－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＴｎＡｇ－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０５０２１６－Ａ０４）（配列番号１７８８）を発現するＴ細胞が、標的細胞溶解を効果的に誘発するのを結果が示した。

【０５２７】

（ＴｎＡｇを標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＴｎＡｇを発現するＪｕｒｋａｔおよびＰＥＥＲ細胞において細胞毒性を誘発する）

ＴｎＡｇを標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞をＥ対Ｔ比１０対１でＪｕｒｋａｔ－ＧＬｕｃおよびＰＥＥＲ１－Ｇｌｕｃ細胞と一緒に４時間培養し、Ｇｌｕｃ細胞毒性アッセイを用いて試験した。非感染Ｔ細胞または培地だけを含むウェルと比較して、ＴｎＡｇを標的にするＳＩＲであるＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ－ＴｎＡｇ－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＴｎＡｇ－ｖＨ－Ｍｙｃ４－［前ＴＣＲａ－Ｄｅｌ４８］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０８０８１６－Ｈ０６）（配列番号２００３）を発現するＴ細胞が、標的細胞溶解を効果的に誘発するのを結果が示した。

【０５２８】

（ＭＰＬ（ＴＰＯ受容体）を標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＭＰＬを発現する細胞において細胞毒性を誘発する）

ＭＰＬを標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞をＥ対Ｔ比１０対１でＨＥＬ－ＧＬｕｃ細胞と一緒に４時間培養し、Ｇｌｕｃ細胞毒性アッセイを用いて試験した。非感染Ｔ細胞ま

たは培地だけを含むウェルと比較して、ＭＰＬを標的にするＳＩＲであるＣＤ８ＳＰ－ＭＰＬ－１７５－ｖＬ－［ｈＴＣＲｂ－ｏｐｔ２］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－１７５－ｖＨ－［ｈＴＣＲａ－ｏｐｔ２］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０４２１１６－Ｇ０１）（配列番号４８６２）を発現するＴ細胞が、標的細胞溶解を効果的に誘発するのを実験が示した。

【０５２９】

（ＦＬＴ３を標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＦＬＴ３を発現するＲＳ：４１１（またはＲＳ４１１）細胞において細胞毒性を誘発する）

ＦＬＴ３を標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞をＥ対Ｔ比１０対１でＲＳ：４１１－ＧＬｕｃ細胞と一緒に４時間培養し、Ｇｌｕｃ細胞毒性アッセイを用いて試験した。非感染Ｔ細胞、陰性対照ＳＩＲ（１１１８１５－Ｏ０５）を発現するＴ細胞、または培地だけを含むウェルと比較して、ＦＬＴ３を標的にするＳＩＲであるＣＤ８ＳＰ－ＦＬＴ３－ＮＣ７－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＦＬＴ３－ＮＣ７－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０５０３１６－Ｃ０１）（配列番号１２７３）を発現するＴ細胞が、標的細胞溶解を効果的に誘発するのをデータが示した。

【０５３０】

（ＮＫＧ２Ｄ細胞外ドメインを発現するＳＩＲ、並びにＦＬＴ３およびＣＳＦ２ＲＡを標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＭＶ４１１標的細胞において細胞毒性を誘発する）

（ＧＧＧＧＳ－ＧＧＧＧＤ－Ｍｙｃリンカーを通してｈＴＣＲ－ＣＳＤＶＰ定常鎖にリンクされている）ＮＫＧ２Ｄの細胞外ドメイン並びにＦＬＴ３およびＣＳＦ２ＲＡを標的にするＳＩＲを発現するヒト末梢血Ｔ細胞をＥ対Ｔ比１０対１でＭＶ４１１－ＧＬｕｃ細胞と一緒に４時間培養した。非感染Ｔ細胞、陰性対照ＳＩＲ（ＣＤ８ＳＰ－ＫＳＨＶ－４Ｃ３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－４Ｃ３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（１１１８１５－Ｏ０５）（配列番号４６３９））を発現するＴ細胞、または培地だけを含むウェルと比較して、ＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ－ＮＫＧ２Ｄ－（ＧＧＧＧＳ－ＧＧＧＧＤ）－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０４２９１６－Ａ０６）（配列番号１７５５）、ＣＤ８ＳＰ－ＦＬＴ３－ＮＣ７－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＬＴ３－ＮＣ７－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０５０３１６－Ｃ０１）（配列番号１２７３）、およびＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ－ＣＳＦ２ＲＡ－Ａｂ１－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＣＳＦ２ＲＡ－Ａｂ１－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０５０２１６－Ｂ０２）（配列番号１６７６）ＳＩＲを発現するＴ細胞が、標的細胞溶解を効果的に誘発するのをＧｌｕｃ細胞毒性アッセイが示した。

【０５３１】

（ＣＤ３０およびＷＴ１ＳＩＲを発現するＴ細胞は、Ｕ２６６およびＬ３６３標的細胞において細胞毒性を誘発する）

ＳＩＲは、特定のＨＬＡ抗原との関係で認識できる細胞内ペプチドに対して作製可能である。ＣＤ３０またはＷＴ１を標的にする表示ＳＩＲコンストラクトを発現するレンチウイルスで、ＣＤ３磁気ビーズを用いて単離されたヒト末梢血Ｔ細胞を感染させた。ＷＴ１ＳＩＲは、ＨＬＡ－Ａ２分子と一緒にＷＴ１由来のペプチド（ＲＭＦＰＮＡＰＹＬ）を認識する。細胞をピューロマイシンで選択し、増殖させた。ｈＧＬｕｃを安定的に発現するＵ２６６（ＷＴ１＋／ＨＬＡ－Ａ２＋）およびＬ－３６３（ＷＴ１＋／ＨＬＡ－Ａ２＋）細胞を、ＳＩＲを発現するＴ細胞と一緒に、エフェクター対標的（Ｅ対Ｔ）比１０対１で４時間共培養した。ＳＩＲであるＣＤ８ＳＰ－ＷＴ１－Ａｂ１－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＷＴ１－Ａｂ１－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０１２８１６－Ｇ０１）（配列番号４７０９）を発現するＴ細胞は最小限の効果しか示さなかったが、ＳＩＲであるＣＤ８ＳＰ－ＷＴ１－Ａｂ５－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ

－ＷＴ１－Ａｂ５－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（１１１８１５－Ｃ０４）（配列番号４７１０）を発現するＴ細胞は、非感染Ｔ細胞（Ｔ－ＵＩ）と比較して、標的細胞を効果的に殺すことをＧｌｕｃ細胞毒性アッセイが示した。加えて、ＣＤ３０を標的にするＳＩＲであるＣＤ８ＳＰ－ＣＤ３０－Ａｃ１０－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＬＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＣＤ３０－Ａｃ１０－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０１０７１６－Ｋ０１）（配列番号１２２７）は、ＣＤ３０発現標的細胞を効果的に殺した。

【０５３２】

（ＣＤ３３およびＣＤ１７９ｂを標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＣＤ３３およびＣＤ１７９ｂを発現するＨＬ６０およびＭｏｌｍ１３細胞において細胞毒性を誘発する）

ＣＤ３３およびＣＤ１７９ｂを標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞を、Ｅ対Ｔ比１０対１でＨＬ６０－ＧｌｕｃおよびＭｏｌｍ１３－Ｇｌｕｃ細胞と一緒に４時間培養し、Ｇｌｕｃ細胞毒性アッセイを用いて試験した。それぞれＣＤ３３およびＣＤ１７９ｂを標的にするＳＩＲであるＣＤ８ＳＰ－ＣＤ３３－ＡＦ５－ｖＬ－Ｖ５－［ＴＣＲβ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＣＤ３３－ＡＦ５ｖＨ－ＭＹＣ－［ＴＣＲα－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－Ｐａｃ（０５２４１６－Ｋ０５）（配列番号１２２９）およびＣＤ１７９ｂ－ｖＬ－Ｖ５－［ＴＣＲβ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＣＤ１７９ｂ－ｖＨ－ＭＹＣ－［ＴＣＲα－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－Ｐａｃ（０６３０１６－Ｙ０６）（配列番号１２３７）を発現するＴ細胞が、標的細胞溶解を効果的に誘発するのをデータが示した。

【０５３３】

（ＣＤ３３を標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＣＤ３３発現ＨＬ６０細胞において細胞毒性を誘発する）

ＣＤ３３を標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞を、ＨＬ６０－Ｇｌｕｃ細胞と一緒にＥ対Ｔ比１０対１で４時間培養し、Ｇｌｕｃ細胞毒性アッセイを用いて試験した。ＣＤ３３を標的にするＳＩＲであるＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ－ＣＤ３３－ｈｕＭｙｃ９－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＣＤ３３－ｈｕＭｙｃ９－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０９０１１６－Ｃ０２）（配列番号１６５０）、ＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ－ＣＤ３３－ＡＦ５－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＣＤ３３－ＡＦ５－ｖＨ－Ｍｙｃ４－［前ＴＣＲａ－Ｄｅｌ４８］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０８３１１６－Ｅ０２）（配列番号１８６４）、およびＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ－ＣＤ３３－ｈｕＭｙｃ９－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＣＤ３３－ｈｕＭｙｃ９－ｖＨ－Ｍｙｃ４－［前ＴＣＲａ－Ｄｅｌ４８］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０８３１１６－Ｃ０６）（配列番号１８６０）を発現するＴ細胞が、標的細胞溶解を効果的に誘発するのを実験が示した。

【０５３４】

（ＣＸＣＲ４を標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＣＸＣＲ４発現ＴＨＰ細胞において細胞毒性を誘発する）

ＣＸＣＲ４を標的にする表示二重特異的ＳＩＲコンストラクトＣＤ８ＳＰ－ＣＸＣＲ４－１－ｖＨＨ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－ＭＹＣ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（１０１４１５－Ｖ０１）（配列番号１１７１）を発現するレンチウイルスで、ＣＤ３磁気ビーズを用いて単離したヒト末梢血Ｔ細胞を感染させた。ＳＩＲコンストラクトは、ＣＤ１９に対するＦＭＣ６３抗体のｖＨ断片も発現した。細胞は、ＨＬ６０－Ｇｌｕｃ細胞と一緒に、Ｅ対Ｔ比５対１で４時間培養し、Ｇｌｕｃアッセイを用いて細胞毒性を測定した。非感染Ｔ細胞または培地だけを含むウェルと比較して、ＣＸＣＲ４を標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞が、標的細胞溶解を効果的に誘発するのを実験が示した。

【０５３５】

（ＩＬ１１Ｒａを標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＩＬ１１Ｒａ発現ＢＶ１７３細

胞において細胞毒性を誘発する）
　ＩＬ１１Ｒａを標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞を、ＴＨＰ－１－Ｇｌｕｃ細胞と一緒にＥ対Ｔ比１０対１で４時間培養し、Ｇｌｕｃ細胞毒性アッセイを用いて試験した。Ｔ－ＵＩ細胞または培地だけと比較して、ＣＤ８ＳＰ－ＩＬ１１Ｒａ－８Ｅ２－Ｔｓ１０７－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＩＬ１１Ｒａ－８Ｅ２－Ｔｓ１０７－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０５０５１６－Ｒ０６）（配列番号１３０４）ＳＩＲを発現するＴ細胞が、Ｂｖ１７３標的細胞溶解を効果的に誘発するのを結果が示した。
【０５３６】
（ＣＤ１６ＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＣＤ２０発現ＲＡＪＩリンパ腫において、ＣＤ２０モノクロナール抗体リツキシマブと一緒に細胞毒性を誘発する）
　ヒトＩｇＧに高い親和性を有するＣＤ１６Ａ変異体ｖ１５８Ａを発現するＳＩＲコンストラクトＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ２－ＣＤ１６Ａ－ｖ１５８－ｖ２－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０２０４１６－Ａ０８）（配列番号１１８６）を発現するレンチウイルスで、ＣＤ３磁気ビーズを用いて単離したヒト末梢血Ｔ細胞を感染させた。陰性対照として、ＫＳＨＶタンパク質に対するＡ４Ｃ３ＳＩＲが使用された。細胞はピューロマイシンで選択し、増殖させた。ｈＧｌｕｃを安定的に発現するＲＡＪＩ細胞を、リツキシマブ（１μｇ／ｍＬ）の不在および存在下で、ＳＩＲを発現するＴ細胞と一緒に、エフェクター対標的（Ｅ対Ｔ）比１０対１で４時間共培養した。ＳＩＲ－Ｔ細胞仲介による標的細胞の溶解誘発を、天然のセレンテラジン（Ｎａｎａｏｌｉｇｈｔ）を含む０．５ｘＣＴＺアッセイ緩衝液を直接注入することにより、Ｂｉｏ　Ｔｅｋ　Ｓｙｎｅｒｇｙプレートリーダーを用いて測定したＧｌｕｃ活性増大により分析した。結果は、ＣＤ１６Ａ－ｖ１５８ＳＩＲコンストラクトにより効果的な標的細胞溶解が生じることを示していたが、それはリツキシマブの存在下のみであった。従って、ＣＤ１６Ａ－ｖ１５８ＳＩＲは、任意のモノクロナール抗体と一緒に使用可能な汎用ＳＩＲとして機能でき、異なる抗原標的に対して個々のＳＩＲを作製する必要がなくなる。
【０５３７】
（ＣＤ１２３－１６１二重特異的ＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＭＰＬ発現Ｂｖ１７３およびＨＥＬ細胞において細胞毒性を誘発する）
　ＣＤ１２３およびＭＰＬ（１６１）の両方を標的とするＳＩＲコンストラクトＩｇＨＳＰ－ＣＤ１２３－２－ｖＨＨ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ－ＭＰＬ－１６１－ＨＬ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０２２５１６－Ｍ０８）（配列番号４５９１）を発現するレンチウイルスで、ＣＤ３磁気ビーズを用いて単離したヒト末梢血Ｔ細胞を感染させた。細胞はピューロマイシンで選択し、増殖させた。ｈＧｌｕｃを安定的に発現するＢｖ１７３およびＨＥＬ標的細胞を、ＳＩＲを発現するＴ細胞と一緒に、エフェクター対標的（Ｅ対Ｔ）比１０対１で４時間培養した。二重特異的ＳＩＲが、標的抗体または抗体を発現する標的細胞溶解を効果的に誘発するのをＧｌｕｃ細胞毒性アッセイが示した。
【０５３８】
（ＣＤ１２３に対してＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＣＤ１２３発現Ｌ４２８細胞において細胞毒性を誘発する）
　ＣＤ１２３を標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞を、Ｌ４２８－Ｇｌｕｃ細胞と一緒にＥ対Ｔ比１０対１で４時間培養し、Ｇｌｕｃ細胞毒性アッセイを用いて試験した。Ｔ－ＵＩ細胞または培地だけと比較して、ＣＤ８ＳＰ－ＣＤ１２３－ＣＳＬ３６２－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＣＤ１２３－ＣＳＬ３６２－ｖＨ－Ｍｙｃ－［前ＴＣＲａ－Ｄｅｌ４８］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０４１４１６－Ｋ０４）（配列番号１４４５）ＳＩＲを発現するＴ細胞が、Ｌ４２８標的細胞溶解を効果的に誘発するのを実験が示した。
【０５３９】

（ＣＤ１２３に対してＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＣＤ１２３発現Ｂｖ１７３細胞において細胞毒性を誘発する）
　ＣＤ１２３を標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞を、Ｂｖ１７３－Ｇｌｕｃ細胞と一緒にＥ対Ｔ比１０対１で４時間培養し、Ｇｌｕｃ細胞毒性アッセイを用いて試験した。Ｔ－ＵＩ細胞または培地だけ（Ｍｅｄ）と比較して、ＩｇＨＳＰ－ＣＤ１２３－２－ｖＨＨ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＣＤ１２３－１－ｖＨＨ－Ｍｙｃ－［前ＴＣＲａ－Ｄｅｌ４８］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０４１４１６－Ｖ０３）（配列番号１４６７）ＳＩＲを発現するＴ細胞が、Ｂｖ１７３標的細胞溶解を効果的に誘発するのを結果が示した。このＳＩＲは、ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨおよび前ＴＣＲａ－Ｄｅｌ４８定常鎖断片にそれぞれ結合した２つの異なるラクダ科動物ｖＨＨ（ＣＤ１３２－２およびＣＤ１３２－１）を含んでいる。２つの異なる抗原結合ドメインを含むＳＩＲが機能的に活性であることを、この結果は示している。
【０５４０】
（ＣＤ７９ｂおよびＣＤ１３８を標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＣＤ７９ｂおよびＣＤ１３８発現ＲＡＪＩおよびＬ３６３細胞において細胞毒性を誘発する）
　ＣＤ７９６およびＣＤ１３８を標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞を、ＲＡＪＩ－ＧｌｕｃおよびＬ３６３－Ｇｌｕｃ細胞と一緒にＥ対Ｔ比１０対１で４時間培養し、Ｇｌｕｃ細胞毒性アッセイを用いて試験した。非感染Ｔ細胞または培地だけを含むウェルと比較して、それぞれＣＤ７９ｂおよびＣＤ１３８を標的にするＣＤ８ＳＰ－ＣＤ７９ｂ－２Ｆ２－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＣＤ７９ｂ－２Ｆ２－ｖＨ－Ｍｙｃ－［前ＴＣＲａ－Ｄｅｌ４８］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０４１２１６－Ｈ０５）（配列番号１１３０）およびＣＤ８ＳＰ－ＣＤ１３８－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＣＤ１３８－ｖＨ－Ｍｙｃ－［前ＴＣＲａ－Ｄｅｌ４８］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０４０４１６－Ｉ０３）（配列番号１４４６）ＳＩＲを発現するＴ細胞が、Ｂｖ１７３標的細胞溶解を効果的に誘発するのを結果が示した。
【０５４１】
（ＴＣＲβ１ＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＴＣＲβ１発現Ｊｕｒｋａｔ細胞において細胞毒性を誘発する）
　ＴＣＲＢ１（ＴＣＲβ１）定常鎖を標的にするＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ－ＴＣＲＢ１－ＣＰ０１－Ｅ０９－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＴＣＲＢ１－ＣＰ０１－Ｅ０９－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０３０８１６－Ｄ０４）（配列番号１７７８）およびＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ－ＴＣＲＢ１－Ｊｏｖｉｌ－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＴＣＲＢ１－Ｊｏｖｉｌ－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０３０８１６－Ｂ０７）（配列番号１７７９）ＳＩＲ、並びにＣＤ３０を標的にするＣＤ８ＳＰ－ＣＤ３０－Ａｃ１０－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＣＤ３０－Ａｃ１０－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０６３０１６－Ｋ０２）（配列番号１２２７）ＳＩＲを発現するレンチウイルスで、ＣＤ３磁気ビーズを用いて単離したヒト末梢血Ｔ細胞を感染させた。細胞をピューロマイシンで選択し、増殖させた。ｈＧＬｕｃを安定的に発現するＪｕｒｋａｔ細胞を、ＳＩＲを発現するＴ細胞と一緒に、エフェクター対標的（Ｅ対Ｔ）比１０対１で４時間共培養した。ＳＩＲ－Ｔ細胞仲介による標的細胞の溶解誘発をＧｌｕｃ活性の増大で分析した。ＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ－ＴＣＲＢ１－Ｊｏｖｉｌ－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＴＣＲＢ１－Ｊｏｖｉｌ－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０３０８１６－Ｂ０７）（配列番号１７７９）およびＣＤ８ＳＰ－ＣＤ３０－Ａｃ１０－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＣＤ３０－Ａｃ１０－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０６３０１６－Ｋ０２）（配列番号１２２７）は効果的な標的細胞溶解を誘発したが、ＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ

－ＣＤ８ＳＰ－ＴＣＲＢ１－ＣＰ０１－Ｅ０９－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＴＣＲＢ１－ＣＰ０１－Ｅ０９－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０３０８１６－Ｄ０４）（配列番号１７７８）は同じほど効果的ではなかったことを結果が示した。

【０５４２】

（ＴＣＲβ２ＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＴＣＲβ２定常鎖含有ＳＩＲを発現するＪｕｒｋａｔ細胞において細胞毒性を誘発する）

最初の実験において、ＴＣＲβ２に向けられたＳＩＲを発現するＴ細胞は、細胞毒性アッセイにおいて機能的に不活性であった。これは、斯かるＳＩＲのＴＣＲβ定常鎖はＴＣＲβ２鎖由来であり、従って、斯かるＳＩＲ発現Ｔ細胞は自殺または兄弟殺し（すなわち、近隣のＳＩＲ発現細胞を殺し）したからであろう。斯かる問題を回避するため、ＴＣＲβ２を標的にするＳＩＲは、ＴＣＲβ１に基づいたＴＣＲβ１－ｏｐ４定常鎖（配列番号７５２およびアミノ酸配列番号３０３２）を用いて作製された。ＴＣＲＢ２（ＴＣＲβ２）定常鎖を標的にする表示ＳＩＲ（ＣＤ８ＳＰ－ＴＣＲＢ２－Ｄ０５－ｖＬ－［ｈＴＣＲｂ－ｏｐｔ４］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＴＣＲＢ２－Ｄ０５－ｖＨ－ＭＹＣ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－Ｐａｃ－Ｋ０６（０７２８１６－Ｋ０６）（配列番号１１２９）およびＣＤ８ＳＰ－ＴＣＲＢ２－ＣＰ０１－Ｅ０５－ｖＬ－［ｈＴＣＲｂ－ｏｐｔ４］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＴＣＲＢ２－ＣＰ０１－Ｅ０５－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０７２８１６－Ｌ０６）（配列番号１１２８））コンストラクトを発現するレンチウイルスで、ＣＤ３磁気ビーズを用いて単離したヒト末梢血Ｔ細胞を感染させた。細胞をピューロマイシンで選択し、増殖させた。標的細胞株に関しては、ＰＳＭＡを標的にするＳＩＲを含むＴＣＲＢ２定常鎖を安定的に発現するＪｕｒｋａｔ細胞を使用した。更に、Ｊｕｒｋａｔ細胞は、ＴｕｒｂｏＬｕｃのシグナルペプチド欠損バージョンをレポーターとして共発現した。Ｊｕｒｋａｔ細胞は、ＳＩＲを発現するＴ細胞と一緒に、エフェクター対標的（Ｅ対Ｔ）比１０対１で４時間共培養した。ＳＩＲ－Ｔ細胞仲介による標的細胞の溶解誘発を、天然のセレンテラジン（Ｎａｎａｏｌｉｇｈｔ）を含む０．５ｘＣＴＺアッセイ緩衝液を直接注入することにより、Ｂｉｏ　ＴｅｋＳｙｎｅｒｇｙプレートリーダーを用いて測定したＴｕｒｂｏＬｕｃ活性増大により分析した。結果は、非感染Ｔ細胞（Ｔ－ＵＩ）または培地だけと比較した場合、ＣＤ８ＳＰ－ＴＣＲＢ２－Ｄ０５－ｖＬ－［ｈＴＣＲｂ－ｏｐｔ４］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＴＣＲＢ２－Ｄ０５－ｖＨ－ＭＹＣ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－Ｐａｃ－Ｋ０６（０７２８１６－Ｋ０６）（配列番号１１２９）およびＣＤ８ＳＰ－ＴＣＲＢ２－ＣＰ０１－Ｅ０５－ｖＬ－［ｈＴＣＲｂ－ｏｐｔ４］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＴＣＲＢ２－ＣＰ０１－Ｅ０５－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０７２８１６－Ｌ０６）（配列番号１１２８）ＳＩＲの両方を発現するＴ細胞が、標的細胞の効果的な溶解を誘発した（ＴｕｒｂｏＬｕｃ活性の増大として示された）。

【０５４３】

（葉酸受容体１（ＦＲ１）ＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＦＲ１発現ＳＫＯＶ３、ＰＣ３、およびＬＮＣＡＰ細胞において細胞毒性を誘発する）

ＦＲ１を標的にする表示ＳＩＲコンストラクト（ＣＤ８ＳＰ－ＦＲ１－ｈｕＭｏｖ１９－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＲ１－ｈｕＭｏｖ１９－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（１０２９１５－Ｐ０７）（配列番号１２７６））を発現するレンチウイルスで、ＣＤ３磁気ビーズを用いて単離したヒト末梢血Ｔ細胞を感染させた。細胞をピューロマイシンで選択し、増殖させた。ｈＧＬｕｃを安定的に発現するＳＫＯＶ３、ＰＣ３、およびＬＮＣＡＰ細胞を、ＳＩＲを発現するＴ細胞と一緒に、エフェクター対標的（Ｅ対Ｔ）比１０対１で４時間共培養した。ＳＩＲ－Ｔ細胞仲介による標的細胞の溶解誘発をＧｌｕｃ活性の増大により分析した。非感染Ｔ細胞（Ｔ－ＵＩ）と比較して、ＣＤ８ＳＰ－ＦＲ１－ｈｕＭｏｖ１９－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＲ１－ｈｕＭｏｖ１９－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（１０２９１５－Ｐ

０７）（配列番号１２７６）を発現するＴ細胞が、ＳＫＯＶ３およびＰＣ３細胞死を効果的に誘発することを結果が示している。Ｅｐｃａｍ１およびＬ１ＣＡＭを標的とするＳＩＲを発現するＴ細胞も、ＳＫＯＶ３およびＰＣ３細胞株において、非感染Ｔ細胞と比較して、細胞死を僅かに誘発した。

【０５４４】

（細胞内抗原ＴＥＲＴ、ＭＡＲＴ１、ＭＵＣ１、ｇｐ１００、チロシナーゼ、およびＮＹＥＳＯに対するＳＩＲを発現するＴ細胞は、標的細胞において細胞毒性を誘発する）

表示ＳＩＲコンストラクト（ＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ－ＴＥＲＴ－３Ｇ３－Ｔ８６５－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＴＥＲＴ－３Ｇ３－Ｔ８６５－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０２１２１６－Ｌ０７）（配列番号１７８４）、ＣＤ８ＳＰ－ＴＥＲＴ－３Ｇ３－Ｔ８６５－ｖＬ－［ｈＴＣＲｂ－ｏｐｔ２］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＴＥＲＴ－３Ｇ３－Ｔ８６５－ｖＨ－［ｈＴＣＲａ－ｏｐｔ２］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０５０３１６－Ａ０１）（配列番号４９０２）、ＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ－ＭＡＲＴ１－ＣＡＧ１０－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＭＡＲＴ１－ＣＡＧ１０－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０２１２１６－Ｎ０３）（配列番号１７３９）、ＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－Ｍｕｃ１－Ｄ６－Ｍ３Ｂ８－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－Ｍｕｃ１－Ｄ６－Ｍ３Ｂ８－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０２１６１６－Ｂ０５）（配列番号１７５１）、ＣＤ８ＳＰ－ＭＵＣ１－Ｄ６－Ｍ３Ａ１－ｖＬ－［ｈＴＣＲｂ－ｏｐｔ２］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＭＵＣ１－Ｄ６－Ｍ３Ａ１－ｖＨ－［ｈＴＣＲａ－ｏｐｔ２］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０５０３１６－Ｂ０１）（配列番号４８７０）、ＣＤ８ＳＰ－ＮＹＥＳＯ－Ｔ１－ｖＬ－［ｈＴＣＲｂ－ｏｐｔ２］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＮＹＥＳＯ－Ｔ２－ｖＨ－［ｈＴＣＲａ－ｏｐｔ２］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０４０４１６－Ｄ０１）（配列番号４８７７）、ＣＤ８ＳＰ－ｇｐ１００－ｖＬ－［ｈＴＣＲｂ－ｏｐｔ２］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ｇｐ１００－ｖＨ－［ｈＴＣＲａ－ｏｐｔ２］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０３１５１６－Ｂ０３）（配列番号４８２８）、およびＣＤ８ＳＰ－Ｔｙｒｏｓ－Ｂ２－ｖＬ－［ｈＴＣＲｂ－ｏｐｔ２］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－Ｔｙｒｏｓ－Ｂ２－ｖＨ－［ｈＴＣＲａ－ｏｐｔ２］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０３２８１６－Ｂ０３）（配列番号４９１５））を発現するレンチウイルスで、ＣＤ３磁気ビーズを用いて単離したヒト末梢血Ｔ細胞を感染させた。ＴＥＲＴ、ＭＡＲＴ１、ＭＵＣ１、ｇｐ１００、チロシナーゼ、およびＮＹＥＳＯを標的にするＳＩＲは、上述のＨＬＡ－Ａ２分子と一緒に、斯かる細胞内タンパク質由来のペプチドを認識する。細胞をピューロマイシンで選択し、増殖させた。ｈＧＬｕｃを安定的に発現する表示標的（ＨＬＡ－Ａ２）細胞を、ＳＩＲを発現するＴ細胞と一緒に、エフェクター対標的（Ｅ対Ｔ）比１０対１で４時間共培養した。ＳＩＲ－Ｔ細胞仲介による標的細胞の溶解誘発はＧｌｕｃ活性の増大により分析した。ＴＥＲＴ、ＭＡＲＴ１、ＭＵＣ１、ｇｐ１００、チロシナーゼ、およびＮＹＥＳＯを標的にするＳＩＲは、斯かる細胞内抗原を発現するＫＬＡ－Ａ２陽性標的細胞株の溶解を示す。加えて、ＧＤ３を標的とするＳＩＲであるＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ－ＧＤ３－ＫＭ－６４１－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＧＤ３－ＫＭ－６４１－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０４２８１６－Ａ０４）（配列番号１６９７）を発現するＴ細胞は、ＧＤ３を発現するＭＥＬ６２４標的細胞の溶解を示す。

【０５４５】

（ＥＧＦＲに対してＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＥＧＦＲ発現ＨｅＬａ細胞において細胞毒性を誘発する）

ＥＧＦＲを標的にするＳＩＲコンストラクトを発現するレンチウイルスで、ＣＤ３磁気ビーズを用いて単離したヒト末梢血Ｔ細胞を感染させた。細胞をピューロマイシンで選択し、増殖させた。ｈＧＬｕｃを安定的に発現するＨｅＬａ細胞を、ＳＩＲを発現するＴ細胞または非感染細胞（Ｔ－ＵＩ）と一緒に、エフェクター対標的（Ｅ対Ｔ）比５対１で２

４時間共培養した。ＳＩＲ－Ｔ細胞仲介による標的細胞の溶解誘発をＧＬｕｃ活性の増大により分析した。Ｔ－ＵＩ細胞または培地だけと比較して、ＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ－セツキシマブ－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－セツキシマブ－ｖＨ－Ｍｙｃ４－［前ＴＣＲａ－Ｄｅｌ４８］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０６２９１６－Ｇ０４）（配列番号１８８０）を発現するＴ細胞が、ＨｅＬａ標的細胞の溶解を効果的に誘発することを結果が示した。

【０５４６】

（ＣＤ３２４に対してＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＣＤ３２４発現ＭＤＡ－ＭＢ－２３１細胞において細胞毒性を誘発する）

ＣＤ３２４を標的にする表示ＳＩＲコンストラクトを発現するレンチウイルスで、ＣＤ３磁気ビーズを用いて単離したヒト末梢血Ｔ細胞を感染させた。細胞をピューロマイシンで選択し、増殖させた。ｈＧＬｕｃを安定的に発現するＭＤＡ－ＭＢ－２３１細胞を、ＳＩＲを発現するＴ細胞または非感染細胞（Ｔ－ＵＩ）と一緒に、エフェクター対標的（Ｅ対Ｔ）比５対１で２４時間共培養した。ＳＩＲ－Ｔ細胞仲介による標的細胞の溶解誘発をＧＬｕｃ活性の増大により分析した。Ｔ－ＵＩ細胞または培地だけと比較して、ＣＤ８ＳＰ－ＣＤ３２４－ＳＣ１０－６－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＣＤ３２４－ＳＣ１０－６－ｖＨ－Ｍｙｃ４－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０７１５１６－Ｌ０４）（配列番号１２３９）ＳＩＲを発現するＴ細胞が、ＣＤ３２４標的細胞の溶解を効果的に誘発することをデータが示した。

【０５４７】

（ＣＤ２７６およびＩＬ１３Ｒａ２を標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞は、斯かる抗原を発現するＵ８７－ＭＧ標的細胞において細胞毒性を誘発する）

ＣＤ２７６およびＩＬ１３Ｒａ２を標的にする表示ＳＩＲコンストラクトを発現するレンチウイルスで、Ｔ細胞を感染させた。細胞をピューロマイシンで選択し、増殖させた。Ｕ８７－ＭＧ－ＧＬｕｃ細胞を、ＳＩＲを発現するＴ細胞または非感染細胞（Ｔ－ＵＩ）と一緒に、エフェクター対標的（Ｅ対Ｔ）比１０対１で４時間共培養した。ＳＩＲ－Ｔ細胞仲介による標的細胞の溶解誘発をＧＬｕｃ活性の増大により分析した。Ｔ－ＵＩ細胞または培地だけと比較して、ＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ－ＣＤ２７６－１７－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＣＤ２７６－１７－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０４２８１６－Ｃ０３）（配列番号１６５８）ＳＩＲを発現するＴ細胞が、標的細胞の溶解を効果的に誘発することをデータが示した。

【０５４８】

（ＧＤ２を標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞は、斯かる抗原を発現するＳＫＭＥＬ－３１およびＳＫＭＥＬ－３７標的細胞において細胞毒性を誘発する）

ＧＤ２を標的にする表示ＳＩＲコンストラクトを発現するレンチウイルスで、Ｔ細胞を感染させた。細胞をピューロマイシンで選択し、増殖させた。Ｇｌｕｃを安定的に発現するＳＫＭＥＬ－３１およびＳＫＭＥＬ－３７細胞を、ＳＩＲを発現するＴ細胞または非感染細胞（Ｔ－ＵＩ）と一緒に、エフェクター対標的（Ｅ対Ｔ）比１０対１で４時間共培養した。ＳＩＲ－Ｔ細胞仲介による標的細胞の溶解誘発をＧＬｕｃ活性の増大により分析した。Ｔ－ＵＩ細胞または培地だけと比較して、ＣＤ８ＳＰ－ＧＤ２－ｈｕ３Ｆ８－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＧＤ２－ｈｕ３Ｆ８－ｖＨ－Ｍｙｃ－［前ＴＣＲａ－Ｄｅｌ４８］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０４１８１６－Ｅ０１）（配列番号１４８９）ＳＩＲを発現するＴ細胞が、標的細胞の溶解を効果的に誘発することをデータが示した。

【０５４９】

（Ｌ１ＣＡＭに対してＳＩＲを発現するＴ細胞は、Ｌ１ＣＡＭ発現ＳＫＯＶ３細胞において細胞毒性を誘発する）

Ｌ１ＣＡＭを標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞を、ＳＫＯＶ３－ＧＬｕｃ細胞と一緒に、Ｅ対Ｔ比１０対１で２４時間培養し、Ｇｌｕｃ細胞毒性アッセイを用いて試験した。

Ｔ－ＵＩ細胞または培地だけと比較して、ＣＤ８ＳＰ－ＭＹＣ－［ｈＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ－Ｌ１ＣＡＭ－９－３－Ｈｕ３－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－Ｔ５７Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＰＡＣ（０８０３１６－Ｔ０２）（配列番号１１３６）ＳＩＲを発現するＴ細胞が、ＳＫＯＶ３標的細胞の溶解を効果的に誘発することをデータが示した。

【０５５０】

（ＣＤＨ６に対してＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＣＤＨ６発現ＳＫＯＶ３細胞において細胞毒性を誘発する）

ＣＤＨ６を標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞を、ＳＫＯＶ３－ＧＬｕｃ細胞と一緒に、Ｅ対Ｔ比１０対１で２４時間培養し、Ｇｌｕｃ細胞毒性アッセイを用いて試験した。Ｔ－ＵＩ細胞または培地だけと比較して、ＣＤ８ＳＰ－ＣＤＨ６－ＮＯＶ７１２－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＣＤＨ６－ＮＯＶ７１２－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０６２８１６－Ｕ０１）（配列番号１２４２）およびＣＤ８ＳＰ－ＣＤＨ６－ＮＯＶ７１０－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＣＤＨ６－ＮＯＶ７１０－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０６３０１６－Ｔ０５）（配列番号１２４１）ＳＩＲを発現するＴ細胞が、ＳＫＯＶ３標的細胞の溶解を効果的に誘発することをデータが示した。

【０５５１】

（ＴＲＯＰ２に対してＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＴＲＯＰ２発現ＰＣ３細胞において細胞毒性を誘発する）

ＴＲＯＰ２を標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞を、ＰＣ３－ＧＬｕｃ細胞と一緒に、Ｅ対Ｔ比１０対１で２４時間培養し、Ｇｌｕｃ細胞毒性アッセイを用いて試験した。Ｔ－ＵＩ細胞または培地だけと比較して、ＣＤ８ＳＰ－ＴＲＯＰ２－ＡＲＡ４７－ＨＶ３ＫＶ３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＴＲＯＰ２－ＡＲＡ４７－ＨＶ３ＫＶ３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０６２８１６－Ｓ０１）（配列番号１３６７）ＳＩＲを発現するＴ細胞が、ＰＣ３標的細胞の溶解を効果的に誘発することをデータが示した。

【０５５２】

（ＧＦＲＡ４（ＧＤＮＦファミリー受容体アルファ４）に対してＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＧＦＲＡ４発現ＴＴ細胞において細胞毒性を誘発する）

ＧＦＲＡ４を標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞を、ＴＴ－ＧＬｕｃ細胞と一緒に、Ｅ対Ｔ比１０対１で２４時間培養し、Ｇｌｕｃ細胞毒性アッセイを用いて試験した。Ｔ－ＵＩ細胞または培地だけと比較して、ＣＤ８ＳＰ－ＧＦＲａ４－Ｐ４－１０－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＧＦＲａ４－Ｐ４－１０－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０６２８１６－Ｗ０５）（配列番号１２８２）ＳＩＲを発現するＴ細胞が、ＰＣ３標的細胞の溶解を効果的に誘発することをデータが示した。

【０５５３】

（ＭＰＬ（トロンボポエチン受容体）に対してＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＭＰＬ発現ＨＥＬ－９２．１．７細胞において細胞毒性を誘発する）

ＭＰＬを標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞を、ＨＥＬ－９２．１．７－ＧＬｕｃ細胞と一緒に、Ｅ対Ｔ比１０対１で４時間培養し、Ｇｌｕｃ細胞毒性アッセイを用いて試験した。Ｔ－ＵＩ細胞、ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０５０５１５－Ｌ０５）（配列番号９００）ＳＩＲを発現するＴ細胞、または培地だけと比較して、ＣＤ８ＳＰ－ＭＰＬ－１６１－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＭＰＬ－１６１－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０４０３１５－Ｕ０２）（配列番号１１１２）ＳＩＲを発現するＴ細胞が、ＨＥＬ－９２．１．７標的細胞の溶解を効果的

に誘発することをデータが示した。
【０５５４】
（ＭＰＬ（トロンボポエチン受容体）に対してＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＭＰＬ発現ＨＥＬ－９２．１．７細胞において細胞毒性を誘発する）
ＭＰＬを標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞を、ＨＥＬ－９２．１．７－ＧＬｕｃ細胞と一緒に、Ｅ対Ｔ比１０対１で４時間培養し、Ｇｌｕｃ細胞毒性アッセイを用いて試験した。Ｔ－ＵＩ細胞、ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３（ｖＬ－ｖＨ）－Ｍｙｃ－ＢＢｚ－Ｔ２Ａ－ＰＡＣ（１１２０１４－Ａ１３）（配列番号４５０１）ＣＡＲを発現するＴ細胞、または培地だけと比較して、ＣＤ８ＳＰ－ＭＰＬ－１６１－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＭＰＬ－１６１－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０４０３１５－Ｕ０２）（配列番号１１１２）ＳＩＲを発現するＴ細胞が、ＨＥＬ－９２．１．７標的細胞の溶解を効果的に誘発することを結果が示した。単鎖ＳＩＲであるＣＤ８ＳＰ－ＭＰＬ－１６１－ｖＬ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＭＰＬ－１６１－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｔ２Ａ－ＰＡＣ（０４０９１５－Ｘ０３）（配列番号１１９２）およびＣＤ８ＳＰ－ＭＰＬ－１６１－ｖＬ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＭＰＬ－１６１－ｖＨ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｔ２Ａ－ＰＡＣ（０３２４１５－Ｅ０７）（配列番号１１９３）を発現するＴ細胞をＨＥＬ－９２．１．７標的細胞と共培養する場合も、標的細胞の溶解誘発が観察された、最後に、単鎖ＳＩＲであるＣＤ８ＳＰ－ＭＰＬ－１６１－ｖＬ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＭＰＬ－１６１－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｔ２Ａ－ＰＡＣ（０４０９１５－Ｘ０３）（配列番号１１９２）は、Ｊｕｒｋａｔ－ＭＰＬ細胞の溶解を誘発した。本開示の異なるｓｃＦｖが変異ＴＣＲα鎖に結合した他の例示的単鎖ＳＩＲは、ＤＮＡ配列番号７５１９～７７１５および１６６９４～１６８０９、並びにＰＲＴ配列番号８１６１～８３５７および１６９２８～１７０４３に示される。斯かる単鎖ＳＩＲは、好ましくは内因性ＴＣＲα鎖が減少している、または排除されている細胞で、相補性外因性ＴＣＲβ鎖なしに発現される。本開示の異なるｓｃＦｖが変異ＴＣＲβ鎖に結合した単鎖ＳＩＲは、ＤＮＡ配列番号７７３３～７９２９および１６８１１～１６９２６、並びにＰＲＴ配列番号８３７５～８５７１および１７０４５～１７１６０に示される。斯かる単鎖ＳＩＲは、好ましくは内因性ＴＣＲβ１およびＴＣＲβ２鎖が減少している、または排除されている細胞で、相補性外因性ＴＣＲα鎖なしに発現される。
【０５５５】
（ＴＳＬＰＲ（胸腺間質性リンパ球新生因子受容体）に対してＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＴＳＬＰＲ発現Ｊｕｒｋａｔ細胞において細胞毒性を誘発する）
ＴＳＬＰＲを標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞を、Ｊｕｒｋａｔ－ＧＬｕｃ細胞と一緒に、Ｅ対Ｔ比１０対１で２４時間培養し、Ｇｌｕｃ細胞毒性アッセイを用いて試験した。Ｔ－ＵＩ細胞または培地だけと比較して、ＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ－ＴＳＬＰＲ－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＴＳＬＰＲ－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０９１２１６－Ｃ０３）（配列番号１７９７）ＳＩＲを発現するＴ細胞が、Ｊｕｒｋａｔ標的細胞の溶解を効果的に誘発することをデータが示した。
【０５５６】
（ＳＳＥＡ４に対してＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＳＳＥＡ４発現Ｐ１９およびＦ９胎生期癌細胞において細胞毒性を誘発する）
ＳＳＥＡ４を標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞を、ＨＥＬ－９２．１．７－ＧＬｕｃ細胞と一緒に、Ｅ対Ｔ比１０対１で２４時間培養し、Ｇｌｕｃ細胞毒性アッセイを用いて試験した。Ｔ－ＵＩ細胞と比較して、ＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ－ＳＳＥＡ４－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＳＳＥＡ４－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０９１５１６－Ｉ０６）（配列番号１７７６）およびＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ

］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ－ＳＳＥＡ４－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＳＳＥＡ４－ｖＨ－Ｍｙｃ４－［前ＴＣＲａ－Ｄｅｌ４８］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０９１５１６－Ｋ０６）（配列番号１９９１）ＳＩＲを発現するＴ細胞が、ＳＳＥＡ４標的細胞の溶解を効果的に誘発することをデータが示した。

【０５５７】

（ＣＤＨ１７に対してＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＣＤＨ１７発現ＬｏＶｏ細胞において細胞毒性を誘発する）

ＣＤＨ７を標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞を、ＬｏＶｏ－ＧＬｕｃ細胞と一緒に、Ｅ対Ｔ比１０対１で２４時間培養し、Ｇｌｕｃ細胞毒性アッセイを用いて試験した。Ｔ－ＵＩ細胞または培地だけと比較して、ＣＤ８ＳＰ－ＣＤＨ１７－ＰＴＡ００１Ａ４－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤＨ１７－ＰＴＡ００１Ａ４－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０６２８１６－Ｘ０２）（配列番号１２４３）ＳＩＲを発現するＴ細胞が、ＬｏＶｏ標的細胞の溶解を効果的に誘発することをデータが示した。

【０５５８】

（メソテリンに対してＳＩＲを発現するＴ細胞は、メソテリン発現ＳＫＯＶ３卵巣癌細胞において細胞毒性を誘発する）

メソテリンを標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞を、ＳＫＯＶ３－ＧＬｕｃ細胞と一緒に、Ｅ対Ｔ比１０対１で２４時間培養し、Ｇｌｕｃ細胞毒性アッセイを用いて試験した。Ｔ－ＵＩ細胞または培地だけと比較して、ＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ－メソテリン－ｍ９１２－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ｍ９１２－ｖＨ－Ｍｙｃ４－［前ＴＣＲａ－Ｄｅｌ４８］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０９０６１６－Ｅ０４）（配列番号１９５６）ＳＩＲを発現するＴ細胞が、ＳＫＯＶ３標的細胞の溶解を効果的に誘発することをデータが示した。

【０５５９】

（ＦＳＨＲ（卵胞刺激ホルモン受容体）に対してＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＦＳＨＲ発現ＭＤＡＭＢ－２３１ヒト乳癌細胞において細胞毒性を誘発する）

ＦＳＨＲを標的にするＳＩＲコンストラクトを発現するレトロウイルスでＴ細胞を感染させた。ＳＩＲの抗原結合ドメインは、Ｇｌｙ－Ｓｅｒリンカーを通してＣＧＨａ（絨毛性ゴナドトロピンホルモンアルファ鎖）に結合するＦＳＨｂ（卵胞刺激ホルモンベータ鎖）を含む。細胞はピューロマイシンで選択し、増殖させた。ｈＧｌｕｃを安定的に発現するＭＤＡＭＢ－２３１細胞を、ＳＩＲを発現するＴ細胞または非感染細胞（Ｔ－ＵＩ）と一緒に、エフェクター対標的（Ｅ対Ｔ）比１０対１で２４時間共培養した。ＳＩＲ－Ｔ細胞仲介による標的細胞の溶解誘発をＧｌｕｃ活性の増大により分析した。Ｔ－ＵＩ細胞または培地だけと比較して、ＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ－ＦＳＨｂ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＣＧＨａ－Ｍｙｃ４－［前ＴＣＲａ－Ｄｅｌ４８］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０９１５１６－Ｎ０６）（配列番号１９０９）ＳＩＲを発現するＴ細胞が、ＭＤＡＭＢ－２３１標的細胞の溶解を効果的に誘発することを結果が示した。更に、結果は、抗原結合ドメインがヘテロ二量体サイトカインを含むＳＩＲが機能的に活性であることも示している。

【０５６０】

（ＬＨＲ（黄体化ホルモン受容体）に対してＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＬＨＲ発現ＭＣＦ７ヒト乳癌細胞において細胞毒性を誘発する）

ＬＨＲを標的にするＳＩＲコンストラクトを発現するレトロウイルスでＴ細胞を感染させた。このＳＩＲの抗原結合ドメインは、Ｇｌｙ－Ｓｅｒリンカーを通してＣＧＨａ（絨毛性ゴナドトロピンホルモンアルファ鎖）に結合するＬＨｂ（黄体化ホルモンベータ鎖）を含む。細胞はピューロマイシンで選択し、増殖させた。ｈＧｌｕｃを安定的に発現するＭＣＦ７細胞を、ＳＩＲを発現するＴ細胞または非感染細胞（Ｔ－ＵＩ）と一緒に、エフェクター対標的（Ｅ対Ｔ）比２対１で２４時間共培養した。ＳＩＲ－Ｔ細胞仲介による標的細胞の溶解誘発をＧｌｕｃ活性の増大により分析した。Ｔ－ＵＩ細胞または培地だけと

比較して、ＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＬＨｂ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＣＧＨａ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０９１６１６－Ｒ０３）（配列番号１７３５）ＳＩＲを発現するＴ細胞が、ＭＤＡＭＢ－２３１標的細胞の溶解を僅かに誘発することを結果が示した。更に、結果は、抗原結合ドメインがヘテロ二量体サイトカインを含むＳＩＲが機能的に活性であることも示している。

【０５６１】

（ＤＬＬ３（デルタ様３）に対してＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＤＬＬ３発現ＳＫＭＥＬ３１およびＳＫＭＥＬ３７黒色腫細胞において細胞毒性を誘発する）

ＤＬＬ３を標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞を、ＳＫＭＥＬ３１－ＧｌｕｃおよびＳＫＭＥＬ３７－Ｇｌｕｃ細胞と一緒に、Ｅ対Ｔ比１０対１で２４時間培養し、Ｇｌｕｃ細胞毒性アッセイを用いて試験した。Ｔ－ＵＩ細胞または培地だけと比較して、ＣＤ８ＳＰ－ＤＬＬ３－ｈＳＣ１６－１３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＤＬＬ３－ｈＳＣ１６－１３－ｖＨ－Ｍｙｃ４－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０７１５１６－Ｎ０４）（配列番号１２６３）ＳＩＲを発現するＴ細胞が、ＳＫＭＥＬ３１およびＳＫＭＥＬ３７標的細胞の溶解を効果的に誘発することをデータが示した。

【０５６２】

（ＥＧＦＲｖＩＩＩ変異体に対してＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＥＧＦＲｖＩＩＩ発現ＨｅＬａ細胞において細胞毒性を誘発する）

ＥＧＦＲｖＩＩＩ細胞を標的にするＳＩＲを発現するレトロウイルスで、ＣＤ３磁気ビーズを用いて単離されたヒト末梢血Ｔ細胞を感染させた。細胞はピューロマイシンで選択し、増殖させた。レトロウイルスベクター（ＭＳＣＶ－ＥＧＦＲｖＩＩＩ）およびｈＧｌｕｃを発現させるレトロウイルスベクターで感染させることにより、ＥＧＦＲｖＩＩＩおよびｈＧｌｕｃを発現するようにＨｅＬａ細胞を改変した。ＨｅＬａ－ＥＧＦＲｖＩＩＩ－ｈＧｌｕｃ細胞を、ＳＩＲを発現するＴ細胞または非感染細胞（Ｔ－ＵＩ）と一緒に、エフェクター対標的（Ｅ対Ｔ）比２対１で２４時間共培養した。ＳＩＲ－Ｔ細胞仲介による標的細胞の溶解誘発をＧｌｕｃ活性の増大により分析した。Ｔ－ＵＩ細胞または培地だけと比較して、ＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ－ＥＧＦＲｖＩＩＩ－２１７３－ｖＨ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＥＧＦＲｖＩＩＩ－２１７３－ｖＨ－Ｍｙｃ４－［前ＴＣＲａ－Ｄｅｌ４８］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０９０６１６－Ｄ０３）（配列番号１９０２）ＳＩＲを発現するＴ細胞が、標的細胞の溶解を誘発することを実験が示した。

【０５６３】

（ＥＧＦＲに対してＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＥＧＦＲ発現ＨｅＬａ細胞において細胞毒性を誘発する）

ＥＧＦＲを標的にするＳＩＲを発現するＴ細胞を、Ｈｅｌａ－Ｇｌｕｃ細胞と一緒に、Ｅ対Ｔ比２対１で２４時間培養し、Ｇｌｕｃ細胞毒性アッセイを用いて試験した。Ｔ－ＵＩ細胞または培地だけと比較して、ＣＤ８ＳＰ－セツキシマブ－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－セツキシマブ－ｖＨ－Ｍｙｃ４－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０７１５１６－Ｈ０４）（配列番号１２４５）ＳＩＲを発現するＴ細胞が、ＥＧＦＲ標的細胞の溶解を誘発することをデータが示した。

【０５６４】

（ＨＩＶ１エンベロープ糖タンパク質に対してＳＩＲを発現するＴ細胞は、ＨＩＶ１エンベロープ糖タンパク質発現ＨＬ２／３細胞において細胞毒性を誘発する）

ＨＩＶ１エンベロープ糖タンパク質を標的にする表示ＳＩＲを発現するレトロウイルスで、ＣＤ３磁気ビーズを用いて単離されたヒト末梢血Ｔ細胞を感染させた。細胞はピューロマイシンで選択し、増殖させた。ＨＩＶ１エンベロープ糖タンパク質を発現し、ｈＧＬｕｃを安定的に発現するように改変されたＨＬ２／３細胞を、ＳＩＲを発現するＴ細胞または非感染細胞（Ｔ－ＵＩ）と一緒に、エフェクター対標的（Ｅ対Ｔ）比２対１で２４時

間共培養した。ＳＩＲ－Ｔ細胞仲介による標的細胞の溶解誘発をＧＬｕｃ活性の増大により分析した。Ｔ－ＵＩ細胞または培地だけと比較して、ＣＤ８ＳＰ－ＨＩＶ１－３ＢＮＣ１１７－ｖＬ－ＭＹＣ２－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＨＩＶ１－３ＢＮＣ１１７－ｖＨ－Ｍｙｃ４－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０９１６１６－Ｙ０１－ＲＰ）（配列番号１２９７）ＳＩＲを発現するＴ細胞が、ＨＩＶ１エンベロープ標的細胞の溶解を誘発することを結果が示した。

【０５６５】

（ＢＳＴ１／ＣＤ１５７を標的にするＳＩＲは、Ｍｏｌｍ１３白血球細胞に対して細胞毒性を発揮する）

ＢＳＴ１を標的にする配列番号１１３３３～１１３３５を有するＳＩＲを発現するようにＴ細胞を改変し、Ｅ対Ｔ比１０対１で２４時間共培養後、Ｍｏｌｍ１３－ＧＬｕｃ細胞に対する細胞毒性を試験した。細胞毒性はＧＬｕｃアッセイで測定した。ＢＳＴ１標的ＳＩＲ細胞は、有意の細胞死（ＧＬｕｃ活性の増大により測定）を示した。

【０５６６】

（ＩＬ１ＲＡＰを標的にするＳＩＲは、Ｍｏｌｍ１３白血球細胞に対して細胞毒性を発揮する）

ＩＬ１ＲＡＰを標的にする配列番号１８２４２、１８２４８、および１８２５４を有するＳＩＲを発現するようにＴ細胞を改変し、Ｅ対Ｔ比１０対１で２４時間共培養後、Ｍｏｌｍ１３－ＧＬｕｃ細胞に対する細胞毒性を試験した。細胞毒性はＧＬｕｃアッセイで測定した。ＩＬ１ＲＡＰ標的ＳＩＲ細胞は、有意の細胞死（ＧＬｕｃ活性の増大により測定）を示した。

【０５６７】

（ＳＩＲ－ＴＲＥＧ細胞は、ＳＩＲ－Ｔ細胞の細胞毒活性を阻害する）

Ｍｉｌｔｅｎｙｉ製のＴ－Ｒｅｇ単離キット（１３０－０９１－３０１）を用い、製造元の推薦に従って、Ｔ－Ｒｅｇ細胞を単離した。Ｔ－Ｒｅｇ細胞は、ラパマイシン１００ｎｇ／ｍＬＴで補充したＴ細胞培養培地で培養した。全Ｔ細胞およびＴ－Ｒｅｇ細胞を表示ＣＡＲおよびＳＩＲレンチウイルスで感染させた。細胞はラパマイシン４００ｎｇ／ｍＬで選択した。ＣＤ１９を標的にするＣＡＲおよびＳＩＲを発現するＴおよびＴ－Ｒｅｇ細胞を、単独で、またはＥ対Ｔ比１０対１の組み合わせで、ＲＡＪＩ－ＧＬｕｃ細胞と一緒に４時間共培養し、天然のセレンテラジン（Ｎａｎａｏｌｉｇｈｔ）を含む０．５ｘＣＴＺアッセイ緩衝液を直接注入することにより細胞毒性を測定した。結果は、ＣＤ１９を標的にするＳＩＲを発現するＴ－Ｒｅｇ細胞が、ＳＩＲを発現するＴ細胞の細胞毒性活性を部分的に阻害できることを示している。

【０５６８】

（合成免疫受容体用のＪｕｒｋａｔ　ＮＦＡＴ－ＧＦＰアッセイ）

ＮＦＡＴ結合部位を有するＩＬ－２プロモーターがＧＦＰ遺伝子の上流にクローン化されるように、Ｊｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞が改変される。斯かる細胞は、ＴＣＲおよびＣＡＲを通した信号伝達を研究するのに使用されている。レンチウイルス仲介の遺伝子導入、その後のピューロマイシンによる選択により、異なるＳＩＲがＪｕｒｋａｔ　ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞で安定的に発現された。ＳＩＲを発現するＪｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞が、Ｅ対Ｔ比約１対２で４時間から１８時間、標的細胞と一緒に共培養された。ＳＩＲとその標的抗原との間の相互作用によりＮＦＡＴ経路の活性化が行われると、ＧＦＰ発現が誘発される。従って、ＳＩＲを発現するＪｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞は、ＳＩＲの受容体を発現する標的細胞株と相互作用する場合に、増加レベルのＧＦＰ発現を示す。

【０５６９】

異なるＳＩＲコンストラクトを発現するＪｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰと異なる標的細胞との共培養によるＧＦＰの誘発が、本質的に前出の記載（Ｗｕ，　Ｒｏｙｂａｌ，　Ｐｕｃｈｎｅｒ，　Ｏｎｕｆｆｅｒ　＆　Ｌｉｍ，　２０１５）に従って研究された。ＧＦＰ発現はＦＡＣＳ分析でモニターされた。このアッセイの代表例が、図１３Ａ～Ｂにいくつ

か示される。パネルＡにおいて、対照Ｊｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞またはＣＤ１９標的ＳＩＲを発現する細胞（クローンＩＤ：０５１７１６－Ｉ０８）、ＭＰＬ（クローンＩＤ：０４０７１６－Ａ０７）、およびＢＣＭＡ（クローンＩＤ：０１１１１６－Ａ０７）が、それぞれＲＡＪＩ（上）、ＨＥＬ（中）、またはＵ２６６（下）細胞と一緒に培養された。ＳＩＲ発現Ｊｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞と各標的細胞との共培養によるＧＦＰ発現の誘発は明白である。パネルＢにおいて、ＣＤＨ６（クローンＩＤ：０５１７１６－Ｊ０５）、ＣＤ２７６（クローンＩＤ：０５０５１６－Ｑ０６）、およびＨｅｒ２／ｎｅｕ（クローンＩＤ：０５０５１６－Ｉ０３）を標的にするＳＩＲを発現するＪｕｒｋａｔ細胞が、それぞれＳＫＯＶ３（上）およびＭＣ７（中および下）と培養された。ＳＩＲ発現Ｊｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞と各標的細胞との共培養によるＧＦＰ発現の誘発は明白である。Ｊｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞は、他の抗原を標的にする異なるＳＩＲを発現するように改変され、各標的抗原を発現する標的細胞との共培養において実験が繰り返された。Ｊｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ（親）細胞は対照として使用された。異なるＳＩＲに関する結果は、以下の表１０Ａに要約されている。異なるＳＩＲの名前、その配列番号、構成要素の抗原結合ドメイン、およびＴＣＲ鎖が、表７Ａ～７Ｈを参照することにより決定できる。ＳＩＲ発現Ｊｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞が、親Ｊｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞と比較して、標的細胞株との培養で高いＧＦＰ陽性細胞％を示した場合、ＳＩＲはアッセイで陽性であると考えられる。従って、配列番号１２０７のＳＩＲを発現するＪｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞は、ＬＡＮ５と共培養された場合、親Ｊｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞と比較して高いＧＦＰ発現誘発を示したが、Ｋａｒｐａｓｓ２９９、ＳＵＤＨＬ－１、またはＨ４６０細胞株と共培養した場合には、高いＧＦＰ発現は示さなかった。細胞株の後ろの＋／－、＋、２＋などの記号は、Ｊｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞を発現するＳＩＲとその細胞株との培養後のＪｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞アッセイ（ＧＦＰ陽性細胞％で測定）における相対的陽性度を示す。同じ抗体（例えば、ＦＭＣ６３）由来の結合ドメインを含む異なるＳＩＲが、同じ細胞株に接触した場合、その構築に使用されたＴＣＲ鎖およびリンカー次第で、本アッセイを使用したＮＦＡＴ信号伝達を活性化する能力に大きな多様性があることを結果が示している。加えて、ＳＩＲが同じＴＣＲ鎖およびリンカーを共有する場合でも、同じ抗原を標的にする異なる抗原結合ドメインを含むＳＩＲ（例えば、異なるＣＤ１９抗体由来の抗原結合ドメインを有するＳＩＲ）を発現するＪｕｒｋａｔ細胞において、同じ標的細胞株への応答で大きな多様性が観察された。最後に、異なる抗原（例えば、ＣＤ１９対ＣＤ２０）を標的にするＳＩＲを発現するＪｕｒｋａｔ細胞は、同じ標的細胞株に接触させた場合、多様な応答を示す。従って、ＳＩＲを異なるＴＣＲ鎖、リンカー、抗原結合ドメイン、および標的特異性と組み合わせることにより、単一の標的細胞に対して、多様な免疫応答を生成できる。表１０Ａは、標的細胞株と接触させた場合に、異なるＳＩＲで観察されるＧＬｕｃベースＴ細胞細胞毒性アッセイの結果も要約している。＋／－、＋、２＋などの記号は、標的細胞株をＳＩＲ発現Ｔ細胞と一緒に４～９６時間共培養した後ＧＬｕｃ毒性アッセイを用いて観察された細胞毒性の程度を示し、アッセイを同様な条件下で行った場合に、対照Ｔ細胞、すなわちＳＩＲを全く発現しないＳＩＲまたは無関係なＳＩＲ（例えば、特定の標的細胞株では発現しない抗原を標的にするＳＩＲ）と比較した。Ｊｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞で観察された結果同様、異なるＳＩＲを発現するＴ細胞が、標的抗原を発現する細胞に接触した場合、ＴＣＲ鎖、リンカー、抗原結合ドメイン、標的特異性、および標的細胞株次第で、細胞毒性を生じる能力に大きな多様性を示す。類似の条件下で標的細胞株に接触させた場合、ＴＣＲ鎖、リンカー、抗原結合ドメイン、標的特異性、および標的細胞株次第で、サイトカイン生産（例えば、ＩＬ２、ＴＮＦα、およびＩＦＮγ）を誘発する能力面で、同様な多様性が異なるＳＩＲを発現するＴ細胞間で観察された。しかし、アッセイが同様な条件下で行われた場合、標的細胞に接触したＳＩＲ－Ｔ細胞によるサイトカイン生産は、同様なＣＡＲ－Ｔ細胞で観察された生産よりも一般的に低かった。同じ抗原結合ドメインおよび異なるＴＣＲ鎖およびリンカーを含む異なるＳＩＲを発現するＴ細胞も、同様な条件下でアッセイが行われた場合、増殖および枯

渇マーカー発現の面で違いを示した。

【０５７０】

表１０Ａは、ＴＣＲαおよびＴＣＲβ鎖の細胞外ドメインとＣＤ３ｚ鎖の細胞外、膜貫通、および細胞質ゾルドメインとの融合（４１ＢＢまたはＣＤ２８由来の任意の共刺激ドメインを含む、または含まない）ＳＩＲの結果も要約する。ＦＭＣ６３結合ドメインに基づくこのタイプの例示的ＳＩＲは、ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－ＴＣＲｂ－ＫＡＣ－ＥＣＤ－Ｂａｍ－ＣＤ３ｚＥＣＤＴＭＣＰ－ｏｐｔ－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ－ＥＣＤｎ－ＣＤ３ｚＥＣＤＴＭＣＰ－ｏｐｔ２－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（配列番号１０５５４）である。このコンストラクトにおいて、ＦＭＣ６３のｖＬ断片はＴＣＲｂ－ＫＡＣ－ＥＣＤ－Ｂａｍ－ＣＤ３ｚＥＣＤＴＭＣＰ－ｏｐｔ鎖（配列番号１２４０２）に結合しており、ＦＭＣ６３のｖＨ断片はｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ－ＥＣＤｎ－ＣＤ３ｚＥＣＤＴＭＣＰ－ｏｐｔ２鎖（配列番号１２４２２）に結合している。このＳＩＲは、Ｊｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰアッセイで強陽性であったが、可溶性ＣＤ１９－ＮＬｕｃ融合タンパク質への結合で測定した抗原結合活性は低かった。類似の設計だがＴＣＲａおよびＴＣＲｂの異なる変異体を有する他のいくつかのコンストラクトが配列番号１０５５２～１０５５７に示してあるが、Ｊｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰアッセイおよびＴ細胞細胞毒性アッセイにおいて、強力であるが異なるレベルの活性を示した。ＳＩＲコンストラクトＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－ｈＴＣＲａＥＣＤｎ－ＣＤ３ｚＥＣＤＴＭＣＰ－ｏｐｔ２－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－ＴＣＲｂＥＣＤ－Ｂａｍ－ＣＤ３ｚＥＣＤＴＭＣＰ－ｏｐｔ－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＰＡＣ（配列番号１０５６４）において、ＦＭＣ６３ｖＬ断片はＴＣＲａＥＣＤｎ－ＣＤ３ｚＥＣＤＴＭＣＰ－ｏｐｔ２鎖（配列番号１２４２１）に結合し、ＦＭＣ６３ｖＨ断片はＴＣＲｂＥＣＤ－Ｂａｍ－ＣＤ３ｚＥＣＤＴＭＣＰ－ｏｐｔに結合している（配列番号１２４０１）。このコンストラクトも、Ｊｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰアッセイにおいて強陽性を示した。２つの鎖の各々のＣＤ３ｚ細胞質ドメインに挿入された４１ＢＢからの共刺激ドメインを含むコンストラクトＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－ＴＣＲｂＥＣＤ－Ｂａｍ－ＣＤ３ｚＥＣＤＴＭＣＰ－ＢＢｚ－ｏｐｔ－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ４－ｈＴＣＲａＥＣＤｎ－ＣＤ３ｚＥＣＤＴＭＣＰ－ＢＢｚ－ｏｐｔ２－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（配列番号１０５６５）も、Ｊｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰアッセイにおいて活性であった。コンストラクト（配列番号１０５６３）は設計が配列番号１０５６５に類似しているが、鎖の１つだけが４１ＢＢ共刺激ドメインを有している。このコンストラクトも、Ｊｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰアッセイにおいて活性であった。最後に、鎖の１つにＣＤ２８共刺激ドメインを含むコンストラクトＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－ＴＣＲｂＥＣＤ－Ｂａｍ－ＣＤ３ｚＥＣＤＴＭＣＰ－ｏｐｔ－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－ｈＴＣＲａＥＣＤｎ－ＣＤ３ｚＥＣＤＴＭ－２８ｚ－ｏｐｔ２－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（配列番号１０５５７）も、Ｊｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰアッセイにおいて活性であった。

【０５７１】

【表２３】

表１０Ａ異なる抗原を標的にするSIRの多種のプールによるNFAT－GFPおよびＴ細胞細胞毒アッセイ

陽性			NFAT-GFPアッセイ	Ｔ細胞細胞毒性アッセイ
標的	クローンID番号	配列番号DNA	陽性細胞株	陽性細胞株
Amyloid	102116-A05	1208	RAJI (+/-), U266 (+/-)	
AFP	012617-N02	11456	HepG2 (+/-)	HepG2 (+)
AFP	020217-B05	1394	HepG2 (+/-)	HepG2 (3+)
AFP	020717-R04	1396	HepG2 (2+)	
AFP	012617-M05	11455	HepG2 (2+)	
AFP	021317-E02	11457	HepG2 (+)	
Alk	051816-Z01	1207	LAN5 (2+)	
Alk	042916-D02	1627	LAN5 (2+)	LAN5 (3+)
Alk	042916-C05	1626	LAN5 (+/-)	
Alk	102616-D06	1206	LAN5 (+)	
B7H4	121516-O07	1387	MCF7 (3+)	
B7H4	121516-N07	1388	MCF7 (3+)	
BCMA	011116-A07	1212	L363 (2+), U266 (4+)	
BCMA	041416-U01	1422	L363 (2+), U266 (2+)	
BCMA	032216-C04	1212	L363 (3+), U266 (3+), RAJI (2+)	L363 (2+), U266 (2+)
BCMA	102116-D01	1634	L363 (2+), U266 (2+)	
BCMA	101416-A05	1213	U266 (+)	
BCMA	030817-A05	1398	L363 (2+), U266 (3+)	
BCMA	030817-C02	1397	L363 (+/-), U266 (+)	
BCMA	030817-B04	1399	L363 (4+), U266 (4+)	
BCMA	031517-S02	11459	L363 (+/-), U266 (+/-)	
BCMA	031517-T06	11460	L363 (+/-), U266 (+/-)	
BCMA	072717-G01	10579	L363 (+/-), U266 (+/-)	U266 (+/-)

陽性			NFAT-GFP アッセイ	T細胞細胞毒性アッセイ
CCR4	091616-201	1215	L428 (+/-)	
IgFc	020416-B06	2069	RAJI+Rituximab(3+)	RAJI+Rituximab (2+)
IgFc	041916-T04	1854	L428 (+/-)	
IgFc	091616-A01	1219	RAJI+Rituximab (+/-)	
CD20	121416-E04	1814	L1236 (+/-)	
CD20	121416-Z04	2029	L1236 (+/-)	
CD19	050515-L06	900	RAJI(2+),NALM6(2+)	RAJI (2+)
CD19	091015-Y08	926	RAJI(2+),NALM6(3+)	RAJI (4+)
CD19	082015-Q09	942	RAJI(2+),NALM6(2+)	
CD19	010616-X06	910	RAJI (+/-)	
CD19	010716-B04	6531	RAJI (4+)	
CD19	081415-D06	992	RAJI(5+),NALM6(3+)	RAJI (3+)
CD19	082015-G07	1020	RAJI(2+),NALM6(2+)	RAJI (+)
CD19	080815-F03	922	RAJI (2+)	RAJI (+/-)
CD19	020116-W03	945	RAJI(+/-),NALM6(+)	
CD19	012216-S02	909	RAJI (+/-)	
CD19	051216-K04	918	RAJI (+)	RAJI (2+)
CD19	051216-Z05	911	RAJI (+)	
CD19	051216-C01	912	RAJI (+/-)	
CD19	051716 I08	919	RAJI (3+)	
CD19	052316-F01	936	RAJI (+)	
CD19	050216-S08	913	RAJI (+/-)	
CD19	050216-S08 & 041916-A02	9134 992	RAJI (2+)	
CD19	050216-S08 & 041916-B03	913 & 997	RAJI (3+)	
CD19	050216-T02	913	RAJI (+/-)	
CD19	052616-X07	916	RAJI (+/-)	
CD19	053116-G03	938	RAJI (+/-)	
CD19	040816-J02	914	RAJI (+)	
CD19	053116-E04	955	RAJI (+/-)	
CD19	031516-K07	996	RAJI (+/-)	
CD19	040816-K08	937	RAJI (+/-)	
CD19	031516-J07	939	RAJI (+)	MV411 (+/-)
CD19	041416-I02	1410	RAJI (+)	
CD19	041916-A02	997	RAJI (+/-)	
CD19	041916-B03	997	RAJI (+/-)	
CD19	121515-Z08	1035	RAJI (+)	
CD19	021816-O05	991	RAJI(+/-),NALM6(+)	
CD19	062416-Z07	915	RAJI (2+)	
CD19	061616-A01	917	RAJI (+/-)	
CD19	063016-B03	931	RAJI (2+)	
CD19	010616-C01	1200	RAJI(3+),NALM6(3+)	

陽性			NFAT-GFP アッセイ	T細胞細胞毒性アッセイ
CD19	032216-Q05	1410	RAJI (+/-)	
CD19	032416-M07	1741	L428 (+/-)	
CD19	032216-N01	992	RAJI (+/-)	
CD19	102416-W03	10487	RAJI(+),NALM6(+)	RAJI (2+), NALM6 (2+)
CD19	102416-Q04		RAJI(+),NALM6(+)	RAJI (4+), NALM6 (2+)
CD19	102416-R03		NALM6 (+/-)	RAJI (+)
CD19	102416-S04		NALM6 (+/-)	
CD19	102416-P06		NALM6 (+/-)	NALM6 (2+)
CD19	120616-C01		RAJI(+),NALM6 (2+)	
CD19	120616-D01		RAJI(+),NALM6 (2+)	
CD19	101415-M05	901	RAJI(2+),NALM6(2+)	RAJI (2+)
CD19	100515-R03	902	RAJI(4+),NALM6(3+)	RAJI (+), NALM6 (3+)
CD19	110916-W09	10479	RAJI(4+),NALM6(3+)	RAJI (3+), NALM6 93+)
CD19	120916-R01	10487	RAJI(+),NALM6 (+)	
CD19	120716-Q04		RAJI(2+),NALM6 (+)	RAJI (2+), NALM6 (2+)
CD19	110916-P02	10481	NALM6(+/-)	NALM6 (+)
CD19	110916-N08	10480	RAJI(2+),NALM6(3+)	
CD19	072516-R05	1201	RAJI(+/-)	RAJI, NALM6 (+/-)
CD19	101216-H03	10474	RAJI(2+),NALM6(2+)	RAJI (4+), NALM6 (2+)
CD19	123016-S04		RAJI (+/-)	
CD19	081216-K03		RAJI (+/-)	
CD19	010417-N01	10508	RAJI(2+),NALM6 (2+)	NALM6 (+)
CD19	123016-R02		RAJI (+/-)	
CD19	012317-N03		RAJI (+), NALM6 (+/-)	
CD19	112116-R08	10482	RAJI(3+),NALM6 (+)	
CD19	112116-T08	10484	RAJI(+),NALM6(+/-)	
CD19	121516-U07	10488	RAJI(+),NALM6 (+)	
CD19	121516-J07	10491	RAJI(+),NALM6 (3+)	
CD19	121516-Y07	10489	RAJI(+/-),NALM6 (+/-)	
CD19	121516-W05	10490	RAJI (+/-), NALM6 (+/-)	
CD19	012417-H04		RAJI (2+), NALM6 (+)	
CD19	010717-B06	10572	RAJI (3+), NALM6 (3+)	RAJI (+), NALM6 (2+)
CD19	010717-A06	10571	RAJI, NALM6	

陽性			NFAT-GFP アッセイ	T細胞細胞毒性アッセイ
CD19	020617-E01	10511	RAJI (2+), NALM6 (+)	
CD19	020617-F01	10512	RAJI (5+), NALM6 (4+)	
CD19	020617-A09	10476	RAJI (5+), NALM6 (3+)	RAJI (+)
CD19	020617-B09	10477	RAJI (4+), NALM6 (1+)	
CD19	020617-C09	10478	RAJI (5+), NALM6 (4+)	RAJI (+)
CD19	041117-H09	10552	RAJI (4+), NALM6 (2+)	
CD19	041117-H06	10553	RAJI (4+), NALM6 (2+)	
CD19	042117-A05	10554	RAJI (5+), NALM6 (4+)	
CD19	042117-B01	10555	RAJI (4+), NALM6 (3+)	
CD19	042117-D01	10556	RAJI (2+), NALM6 (+)	
CD19	042617-X04	10557	RAJI (3+), NALM6 (2+)	
CD19	051017-H04		NALM6 (+/-), Ev173 (+/-)	NALM6 (+)
CD19	051217-B02	10564	RAJI (3+), NALM6 (1+)	
CD19	053117-A01	10565	RAJI (3+), NALM6 (+)	
CD19	053117-B01		RAJI (+), NALM6 (+/-)	
CD19	053117-F01	10566	RAJI (2+), NALM6 (1+)	
CD19	053117-G01	10567	RAJI (+), NALM6 (+/-)	
CD19	060917-D03	10570	RAJI (+), NALM6 (+/-)	
CD19	050917-D07	10562	RAJI (2+), NALM6 (+)	
CD19	050917-E07	10563	RAJI (3+), NALM6 (2+)	
CD19	010616-A03	1196	RAJI (3+)	
CD19	010616-B03	1197	RAJI (3+)	
CD19	071715-C06	1210	RAJI (+/-)	
CD19	082815-F06	1623	RAJI (+), NALM6 (+)	RAJI (2+)
CD19	060916-J02	1731	RAJI (+/-)	
CD19	122315-H06	1838	RAJI (+/-)	
CD19	081316-H02	1960	RAJI (+/-)	
CD19	070215-M03	1021	RAJI (3+), NALM6 (2+)	RAJI (3+)
CD19	121515-X07	1018	RAJI (+)	RAJI (+)
CD19	051216-D08	1022	RAJI (+)	

陽性			NFAT-GFP アッセイ	T細胞細胞毒性アッセイ
CD19	051216-F03	1023	RAJI (+)	
CD19	052316-B03	1017	RAJI (+)	
CD19	052316-C03	1024	RAJI (+)	
CD19	060816-B05	1025	RAJI (+)	
CD19	082815-E05	1022	RAJI (2+)	RAJI (+)
CD19	092515-Y08	1098	RAJI (+), NALM6 (+)	
CD19	020216-B07	1026	RAJI (+)	RAJI (2+)
CD19	041816-F02	1027	RAJI (+)	
CD19	080716-B04	1028	RAJI (+/-)	
CD19 & CD20	010417-G08	10507	RAJI (+), NALM6 (+)	RAJI (+), NALM6 (2+)
CD19 & CD20	030217-B02	10520	RAJI (2+), NALM6 (+)	
CD19 & CD30	041216 C02	1029	L428 (+/-)	
CD19 & CD33	010417-B04	10503	RAJI (+), NALM6 (+), HL60 (+/-)	RAJI (+), NALM6 (2+), HL60 (4+)
CD19 & CD33	030217-E05	10516	RAJI (+)	
CD19 & CD33	030217-H02	10522	RAJI (2+), NALM6 (+)	HL60 (3+)
CD19 & CD38	030217-C04	10521	RAJI (+), NALM6 (+)	
CD19 & CD79	080716-I04	1030	RAJI (+/-), U266 (+/-), L363 (+/-)	
CD19 & CD123	041216 G04	1032	RAJI (+/-)	
CD19 & CD123	030217-I05	10523	RAJI (+/-), NALM6 (+/-), L428 (+/-)	
CD19 & Lym1	030217-J05	10517	RAJI (2+), NALM6 (+/-)	
CD19 & Lym2	030217-K05	10518	RAJI (3+), NALM6 (+)	
CD19 & CLL1	080716-F05	1035	RAJI (+/-)	
CD19 & CLL1	080716-G02	1036	RAJI (+/-)	
CD19 & Mpl	063016-E01	1138	RAJI (2+), HEL (+/-)	
CD19 & Mpl	010417-E08	10505	RAJI (+), NALM6 (+), HEL (+)	
CD19 & BCMA	010417-F05	10506	RAJI (2+), NALM6 (2+)	RAJI (+/-), NALM6 (+), L363 (2+), U266 (2+)

陽性			NFAT-GFP アッセイ	T細胞細胞毒性アッセイ
CD19 & CD1	010417-C03	10504	RAJI (+), NALM6 (+/-)	
CD19 & CD1	030217-A05	10519	RAJI (+), NALM6 (+/-), L363 (+/-), U266 (+/-)	
CD19	010417-H05	11472	RAJI (2+), NALM6 (+)	RAJI (2+), NALM6 (2+)
CD19	010417-E03	11708	RAJI (+), NALM6 (+)	RAJI (+/-), NALM6 (+/-)
CD19	010417-F05	10506	RAJI (+), NALM6 (+)	RAJI (2+), NALM6 (2+)
CD19	010417-G06		RAJI (+)	NALM6 (+)
CD19	011317-A06	11708	RAJI (2+), NALM6 (2+)	
CD19	010417-I04	11589	RAJI (+), NALM6 (+/-)	
CD19	011317-H06	11710	RAJI (3+), NALM6 (2+)	
CD19	012417-H04	11474	RAJI (2+), NALM6 (+)	NALM6 (+)
CD19	022817-L08	11240	RAJI (3+), NALM6 (2+)	RAJI (3+), NALM6 (3+)
CD19	012417-I04	11475	RAJI (+/-)	NALM6 (+/-), L363 (+/-), U266 (+/-)
CD19	012617-C03	11477	RAJI (+/-)	NALM6 (+), L363 (+), U266 (+)
CD19	020713-F08	10514	RAJI (+)	
CD19	020817-C02	11476	RAJI (+), NALM6 (+/-)	
CD19	030617-B07	10815	RAJI (5+), NALM6 (4+)	
CD19	030917-V07	11245	RAJI (6+), NALM6 (5+)	
CD19	070513-G02	10573	RAJI (+), NALM6 (+/-)	RAJI (+), NALM6 (+/-)
CD19	070513-H02	11479	RAJI (2+), NALM6 (+)	RAJI (+), NALM6 (+/-)
CD19	022917-A08	11244	RAJI (+), NALM6 (+/-)	
CD19	022817-J01	11478	RAJI (+), NALM6 (+/-)	
CD19	081917-H01	11526	RAJI (+/-), NALM6 (+/-)	RAJI (-), NALM6 (+/-)
CD19	071417-G01	10524	RAJI (+), NALM6 (+/-)	
CD19	071417-G08	10528	RAJI (2+), NALM6 (+)	

陽性			NFAT-GFP アッセイ	T細胞細胞毒性アッセイ
CD19 & CD20	071417-H01	10525	RAJI (+), NALM6 (+/-)	
CD19 & CD22	071417-I05	10526	RAJI (2+), NALM6 (+)	
CD19 & CD22	071417-C05	10530	RAJI (+), NALM6 (+)	
CD19 & CD22	080217-L08	10538	RAJI (2+), NALM6 (+), BV173 (+)	NALM6 (+)
CD19	110217-A03	10492	RAJI (+/-), NALM6 (+/-)	
CD19	110217-B04	10493	RAJI (+/-), NALM6 (+/-)	
CD19	110217-C03	10494	RAJI (+/-), NALM6 (+/-)	
CD19	110217-D01	10495	RAJI (+/-), NALM6 (+/-)	
CD19	020617-F01		RAJI (3+), NALM6 (3+)	
CD19	082517-F01	11544	RAJI (+), NALM6 (+)	
CD19	101617-A01	10880	RAJI (3+), NALM6 (3+)	
CD20	100615-D05	1221	RAJI (3+), NALM6 (3+)	RAJI (5+)
CD20	051716-B02	1113	RAJI (+/-)	RAJI (2+)
CD20	041216-A04	1031	RAJI (2+), NALM6 (+/-)	
CD20	090116-B02	1042	RAJI (2+)	RAJI (2+)
CD20	083116-B04	1856	RAJI (2+)	RAJI (2+)
CD20	102016-D04	1857	NALM6 (+/-)	NALM6 (3+)
CD20	110116-B05	2072	NALM6 (+/-)	RAJI (+/-), NALM6 (+)
CD20	012417-J04	11486	RAJI (+)	NALM6 (2+)
CD20	012417-K04	11487	RAJI (+)	RAJI (+), NALM6 (+/-)
CD20	012517-Q13	11490	RAJI (+)	RAJI (3+), NALM6 (2+)
CD20	022817-I04	11255	RAJI (3+), NALM6 (2+)	
CD20	030817-F07	10826	RAJI (+/-)	
CD20	030817-H07	11252	RAJI (+/-)	
CD20	030817-K05	11250	RAJI (+/-)	
CD20	030817-E07	10828	U266 (+/-)	
CD20	031417-L06	11253	RAJI (+/-)	
CD20	031417-N06	10823	RAJI (3+), NALM6 (+)	
CD20	031417-O06		RAJI (4+), NALM6 (+/-)	

陽性			NFAT-GFP アッセイ	T細胞細胞毒性アッセイ
CD20	030917-201	11256	RAJI (2+), NALM6 (+/-)	
CD20	031517-B03	11488	RAJI (+/-)	
CD20	031417-B06	10855	RAJI (+/-)	
CD20	012617-B04	11484	RAJI (3+), NALM6 (+/-)	RAJI (+), NALM6 (4+)
CD22 & CD20	080217-M07	10533	RAJI (3+), NALM6 (2+), Bv173 (+)	
CD22&CD20&CD19	071417-B05	10531	RAJI (+), NALM6 (+)	
CD22	102715-B07	1225	RAJI (+)	
CD22	050516-V06	1229	RAJI (+/-)	
CD22	041216-C05	1433	RAJI (+/-), NALM6 (+/-)	NALM6 (+)
CD22	091216-A03	1643	RAJI (+)	
CD22	081516-I03	1859	RAJI (+/-)	
CD22	012517-B12	11545	RAJI (+), NALM6 (+/-)	RAJI (3+), NALM6 (2+)
CD22	031417-A06	11311	RAJI (6+), NALM6 (5+)	
CD22	040417-B02	11284	RAJI (3+), NALM6 (+)	
CD22	040417-M08	10856	RAJI (2+)	
CD22	040417-V03	10854	RAJI (+/-)	
CD22	041117-B01	11285	RAJI (+/-)	
CD22	041917-L04	11520	RAJI (+/-)	
CD22	042517-B02	11288	RAJI (+), NALM6 (+/-)	
CD22	042517-A03	10858	RAJI (+)	
CD22	062717-G02	11519	RAJI (+/-)	
CD22	062717-B06	11521	RAJI (+/-)	
CD22	062717-C04	11522	RAJI (+)	
CD22 & CD19	071417-C06	10532	RAJI (2+), NALM6 (+)	
CD30	010716-B01 or 060316-K02 ?	1227	Jurkat (+), L428 (+), L540 (+), L1236 (+)	L363 (+), U266 (+), Jurkat (+/-)
CD30	083116-D03	1861	L428 (+/-)	
CD33	052416-K05	1229	HL60 (2+), MOLM13 (+/-)	MOLM13 (5+)
CD33	041216-G06	1440	RAJI (+/-), HL60 (+), THP1 (+/-), KG1 (+/-)	
CD33	032216-B04	1230	HL60 (+), MOLM13 (3+)	
CD33	090116-F02	1640	HL60 (+/-)	HL60 (+)
CD33	083116-B02	1864	HL60 (+/-)	HL60 (3+)

陽性			NFAT-GFPアッセイ	T細胞細胞毒性アッセイ
CD33	012817-E12	11491	ML60 (+/-)	ML60 (3+)
CD33	022217-A03	11493	U266 (+/-)	
CD33	060717-F02	10829	ML60 (2+)	
CD38 & BCMA	062717-G01		U266 (+/-)	
CD70	051116-C05	4774	THP1 (+/-)	
CD79b	041216-B05	1230	RAJI (+)	RAJI (4+), L363 (4+)
CD79b	090116-G02	1654	RAJI (+)	
CD79b	110116-G04	2084	RAJI (+/-)	RAJI (+/-)
CD123	111215-J02	4688	MOLM13 (+), Bv173 (+)	
CD123	111215-K06	1257	Bv173 (+), THP1 (+),	
CD123	100815-A02	1235	MOLM13 (+), Bv173 (+), THP1 (+), KG1 (2+)	
CD123 & IgFc	012116-C09	4589	RAJI (2+), MOLM13 (2+), Bv173 (+)	
CD123	041416-K09	1445	RAJI (+/-), L428 (+), Bv173 (+/-)	L428 (2+)
CD123	041416-V03	1467	L428 (+)	Bv173 (5+)
CD123	090116-~ (01)	1655	L428 (+/-)	
CD123	121516-I05	1382	L428 (7+)	
CD123	011317-H01	11601	L428 (4+)	
CD123	012517-F12	11465	L428 (3+)	
CD123	012517-G12	11462	L428 (+/-)	
CD123	012517-H12	11467	L428 (3+)	
CD123	012517-J12	11468	L428 (3+)	
CD123	012517-K12	11469	L428 (3+)	
CD123	012517-L12	11470	L428 (4+)	
CD123	012517-M12	11471	L428 (+)	
CD123	012517-C12	11461	L428 (3+)	
CD123	051617-A03	10797	L428 (6+)	L428 (+/-)
CD123	051617-C07	10801	L428 (4+)	L428 (+)
CD123 and IgFc	041916-B03	1133	L428 (+/-), RAJI (+)	
CD138	041416-I03	1446	RAJI (+/-), U266 (+/-)	L363 (5+), RAJI (+)
CD138	100815-A05	1236	L363 (5+), U266 (5+)	L363 (4+), U266 (4+)
CD138	063116-F05	1871	U266 (+/-)	L363 (+/-)
CD138	090116-H02	1656	L363 (+), U266 (+)	L363 (+), U266 (+)
CD138	030316-C03	1169	L363 (+/-), U266 (+/-)	L363 (+), U266 (+)

陽性			NFAT-GFP アッセイ	T細胞細胞毒性アッセイ
CD138	110116-H02	2086	L363 (+/-), U266 (+)	L363 (+/-), U266 (+)
CD179b	063016-G06	1237	RAJI (+/-), U266 (+/-)	MOLM13 (+)
CD200R	111116-B07	1393	HEL (2+)	HEL (4+)
CD276	050516-Q06	1238	MCF7 (2+)	
CD276	042816-C03	1658	U87-MG (+/-)	
CD46	062816-U01	1242	SKOV3 (5+)	
CD46	063016-F05	1241	SKOV3 (3+), MCF7 (+)	
CD47	062816-A02	1243	LoVo (+)	
CD519	092916-A05	1383	SNU-C1 (3+), SNU-C2B (2+)	MOLM24 (+)
CD519	101216-B04	1244	MOLM24 (+), SNU-C1 (+), SNU-C2B (+)	
CGRP	090116-H03	1240	PC3 (+/-)	
CGRP	091616-U01	1668	HCT116 (+/-), H460 (+/-)	
CLDN6A2 (CLDN(18A.2)	082317-C04	11529	L428 (+/-)	
CLEC5A	042816-E05	1666	Kasumi (+/-)	HL60 (4+)
CLL1	091816-A03	5000	RAJI (+/-), U266 (+/-), L363 (+/-),	
CLL1	091816-C01	1460	RAJI (+/-), U266 (+/-), L363 (+/-)	
CLL1	092216-G01	1669	HL60 (+/-)	L363 (+), U266 (+)
CS1	060616-K04	1141	L363 (2+)	L363 (5+), U266 (4+)
CS1	041416-F02	1464	U266 (+/-), L363 (+/-)	
CS1	090116-L01	1674	U266 (+/-), L363 (+)	
CS1	092916-E07	1293	U266 (3+), L363 (3+)	L363 (+/-), U266 (+/-)
CS1	091216-L03	1673	U266 (+), L363 (+)	L363 (+/-), U266 (+/-)
CS1	110116-L01	2104	U266 (+), L363 (+)	L363 (+), U266 (5+)
CS1	012517-A12	11503	U266 (+/-), L363 (+)	L363 (2+), U266 (2+)
CS1	011217-E04		RAJI (+), NALM6 (+/-), L363 (+/-), U266 (+)	L363 (+), U266 (+)

陽性			NFAT-GFP アッセイ	T細胞細胞毒性アッセイ
CS1	012517-H12	11508	U266 (+/-), L363 (+/-)	L363 (3+), U266 (3+)
CS1	012517-B12	11504	U266 (2+), L363 (+)	L363 (+), U266 (2+)
CS1	012517-H12	11506	U266 (2+), L363 (+)	L363 (+/-), U266 (+/-)
CS1	012517-C12	11507	U266 (+), L363 (+/-)	L363 (+/-), U266 (+/-)
CS1	012517-D12	11505	U266 (+), L363 (+)	L363 (+), U266 (2+)
CS1	020217-E07	11272	U266 (3+), L363 (3+)	L363 (+/-), U266 (+/-)
CS1	022817-H08	11270	U266 (+/-), L363 (+/-)	
CS1	092916-E07	1253	RAJI (3+), NALM6 (+/-)	
CS1	022817-C05	11271	U266 (4+), L363 (5+)	
CS1	042517-C01	11273	U266 (4+), L363 (4+)	
CS1-CD19	010417-X02	10500	RAJI, NALM6, L363, U266	
CS1-CD19	010417-Z03	10502	RAJI, NALM6, L363, U266	RAJI (+/-), NALM6 (+), L363 (2+), U266 (2+)
CS1-CD19	010417-Y07	10498	RAJI (+), NALM6 (+), L363 (+), U266 (+)	RAJI (+/-), NALM6 (+/-), L363 (2+), U266 (2+)
CSF2RA	051016-A08	1675	THP1 (+)	
CSF2RA	051816-C01	1256	THP1 (3+)	
CSF2RA	050216-B02	1676	MOLM13 (+), THP1 (+)	MV411 (4+), MOLM13 (5+), THP1 (5+)
CXCR4 & CD4	111915-D05	1142	MOLM13 (+/-), Bv173 (+/-), THP1 (+/-), KG1 (2+)	
CXCR4 & CD123	111815-E04	1170	U266 (2+), Bv173 (2+)	
DLL3	071516-N04	1263	LAN5 (+/-)	
EGFR	012216-D07	1172	LoVo (+), A431 (2+), SKOV3 (2+), L8174T (+/-)	
EGFR and CD123	102915-B02	1174	LoVo (+), A431 (2+), SKOV3 (2+)	

陽性			NFAT-GFP アッセイ	T細胞細胞毒性アッセイ
EGFR & CEA	L02915-B02	1175	LoVo (+), A431 (+/-)	
EGFR & CEA	L02915-A02	4598	LoVo (+/-), A431 (+/-)	
EGFR & CEA	L02915-D03	4599	HeLa (+)	
EGFR and Her2	L02915-H03	1176	LoVo (+/-), OVCAR3 (+/-), HeLa (+/-)	
EGFR and Her2	L02915-F01	1177	LoVo (+/-), A431 (+/-), SKOV3 (+)	
EGFR and Her2	L02915-L03	1178	LoVo (+), A431 (+), A549 (2+), HeLa (3+), OVCAR3 (+), SKOV3 (+)	
EGFR and Mesothelin	L02915-G07	1179	A431 (2+), SKOV3 (2+)	
EGFRvIII	L00615-C08	1269	LoVo (+/-), HeLa (+/-)	
EpCAM1	L21815-B07	1271	A549 (2+), HeLa (3+), PC3 (2+), LNCAP (3+), SKOV3 (+)	LNCAP (+/-), PC3 (+), SKOV3 (+/-)
EpCAM1	L21815-C05	1272	A549 (2+), HeLa (3+), PC3 (2+), LNCAP (3+), SKOV3 (+)	PC3 (+/-), SKOV3 (+/-)
Folate Receptor 1	L02915-F07	1276	LoVo (W+), A431 (2+), A549 (+), OVCAR3 (S+), SKOV3 (S+)	LNCAP (W+), PC3 (S+), SKOV3 (S+)
Folate Receptor 1	L11516-H03	1693	SKOV3 (+), LoVo (+/-)	
Folate Receptor beta	L21516-H04	1384	RAJI (+/-)	
FSHR	C40116-E05	1277	SKOV3, H460	
GCC	L21416-C06	3245	CACO2 (+/-)	
GCC	L21416-F01	1816	CACO2 (+/-)	
GCC	011613-B07	1389	CACO2 (+/-)	
GAD	021716-H06	1137	RAJI (3+)	
GD2	011416-E08	1279	SKMEL31 (5+)	
GD2	L11615-E05	1278	SKMEL31 (4+)	
GD2	041916-F01	1389	SKMEL31 (4)	
GPRm	062816-B05	1282	3T (+/-)	
Fucosyl-GM1	L01216-Y07	1283	H460 (+/-), HCT116 (+/-)	

陽性			NFAT-GFPアッセイ	T細胞細胞毒性アッセイ
GPRC5D	100616-C03	1285	U266 (+)	
GPRC5D	021517-D01	11511	L363 (+/-)	
GPRC5D	031517-G04	11512	L363 (+/-)	
GPRC5D	060717-L04	10848	L363 (2+), U266 (+)	
HER2	050516-M01	1294	MCF7 (+/-)	
HER2	042816-I05	1714	MCF7 (+), SKBR3 (+)	
Her3 and Her2	111815-B05	1181	LoVo (+), OVCAR3 (+)	
Her3	040716-B03	1717	MCF7 (+/-), SKBR3 (+), A431 (+)	
Her3 and Her2	040716-H06	1182	MCF7 (+), SKBR3 (+)	
HIV1-env gp	091616-Y01	1297	HL2-3 (+/-)	
HIV1-env gp	091616-X01	1300	TF228.1.1.6 (+), HL2-3 (+/-)	
HIV1-env gp	101216-B05	1298	TF228.1.1.6 (+)	HL2-3 (2+)
HIV1-env gp	121416-H05	1625	HL2-3 (+/-), TF228.1.1.6 (+/-)	HL2-3 (4+), TF228.1.1.6 (+/-)
HIV1-env gp	121416-J03	2055	HL2-3 (+/-), TF228.1.1.6 (+)	
HLA-A2	060717-M01	10849	U266 (3+), BV173 (3+)	
IL11Ra	050516-H06	1304	K562 (+)	BV173 (2+)
IL6R	010416-I03	1166	RAJI (5+), U266 (2+), THP1 (4+)	
IL13Ra	050516-F06	1307	U87MG (+/-)	
IL13Ra	042916-B04	1728	U87MG	
LAMP1	101216-H03	1309	U266 (+), L363 (+/-)	
Igκ-Light chain	071417-M08	11523	U266 (+/-)	U266 (+/-)
LHR	091616-T05	1950	LNCAP (+/-)	
L1CAM	010716-B03	1312	LoVo (+), A549 (+), SKOV3 (3+)	LNCAP (+/-), PC3 (+/-), SKOV3 (+/-)
L1CAM	080316-E02	1136	SKOV3 (+), MCF7 (+)	
L1CAM	091216-H07	1730	SKOV3 (3+)	
Lym1	021216-H02	1314	RAJI (3+)	RAJI (5+)
Lym1	041416-M03	1165	RAJI (5+)	
Lym1	080116-J01	1736	RAJI (3+), NALM6 (+)	RAJI (+)
Lym1	110116-J04	2166	RAJI (2+), NALM6 (2+)	RAJI (4+), NALM6 (3+)

陽性			NFAT-GFP アッセイ	T細胞細胞毒性アッセイ
Lyn2	100615-B07	1315	RAJI (+), U266 (-)	RAJI (4+)
Lyn2	091416-B03	1525	RAJI (+/-)	
Lyn2	092216-Y07	1315	RAJI (+)	
Lyn2	090116-H02	1737	RAJI (2+), NALM6 (2+)	
Lyn2	083016-B06	1552	RAJI (+)	RAJI (3+)
cMET-CD19	011917-B05		RAJI (+), NALM6 (+/-)	
cMET-CD19	011917-D05		RAJI (+), NALM6 (+/-)	
cMET-CD28	011917-D05		RAJI (+/-), U266 (+/-)	
MPL-TPO-R	040315-D02	1112	HEL (3+), RAJI-MPL (2+)	
MPL-TPO-R	040716-A07	1746	HEL (4+)	
MPL-TPO-R	042116-G01	4862	HEL (+/-)	HEL (4+)
MPL-TPO-R	091316-A01	1747	HEL (+/-)	
MPL-TPO-R	092216-B03	1744	HEL (+)	
MPL-TPO-R	101817-B02	10878	HEL (+)	
MPL-TPO-R	101817-C03	10879	HEL (3+)	
MPL-TPO-R	080317-G07	11302	HEL (4+)	HEL (+/-)
MPL-TPO-R	092517-H02	11543	HEL(+)	
MPL & CD19	010417-D02	10497	RAJI (+), NALM6 (+), HEL (+/-)	RAJI (+/-), NALM6 (+/-), HEL (3+)
MPL & CD19	010417-F05	10561	RAJI (+), NALM6 (+), HEL (+)	RAJI (+), NALM6 (2+), HEL (2+)
MPL & CD19	010417-H08	10499	RAJI (+), NALM6 (+), HEL (+)	
NYBR1	112916-C01	1334	U266 (+/-), L363 (+)	L363 (+/-), U266 (2+)
NY-ESO1/MHC I	040416-D01	4877	SKMEL37 (+)	MEL624 (2+)
NY-ESO1/MHC I	101817-E05	10869	U266(+/-)	
PDL1	101916-N07	1339	L428 (+)	
PDL1	100516-N03	1762	L428 (+/-)	
PTK7	071217-D03	10574	HepG2 (+/-)	
ROR1	100615-E09	1348	JeKo1 (+), Jurkat (2+), U266 (+)	
TCRgd	022817-D05	1359	Jurkat-TCRgd-SIP	
TERT/MHC I	050316-A01	4902	LNCAP (+/-)	MEL624 (2+), HeLa (3+)

陽性			NFAT-GFPアッセイ	T細胞細胞毒性アッセイ
Tissue Factor 1	021317-F07	11516	LoVo (+/-)	
TGFBetaRA	063016-E04	1362	MT-4 (+/-)	
Tim1	112916-A01	1363	5MOV3 (+)	SKOV3 (2+)
TnAg	080816-H06	2003	L428 (+/-)	Daoi (3+), Jurkat (3+)
TROP2	062816-E01	1367	PC3 (4+)	
TSHR	080816-G03	2010	TT (+/-)	TT (+/-)
TSLRP	010716-H05	1393	RGL (+), MOLM13 (2+)	
TSLRP	032216-D08	1373	RAJI (+/-)	
TSLRP	091216-C09	1797	Jurkat (+/-)	
WT1/MHC I	111815-C04	4710	U266 (+), Bv173 (+), BC1 (+)	L363 (5+), U266 (5+)
WT1/MHC I	041816-E02	1116	U266 (+/-), L363 (+/-)	
WT1/MHC I	091216-I03	1804	U266 (+/-), L363 (+/-)	L363 (+/-), U266 (+/-)
WT1/MHC I	091216-J03	1805	U266 (+/-), L363 (+/-)	L363 (+/-), U266 (+/-)
ALK	080816-F04	1841		LAN5 (3+)
EGFRVIII	090616-E03	1902		HeLa-EGFRVIII (+)
CD2	091216-F08	1903		SKMEL31 (2+)
TCRB2	090716-A07	1121		Jurkat-PSCA-M05 (+)
TCRB2	090216-Y02	1125		Jurkat-PSCA-M05 (+)
CD123	110116-I08	2085		Bv173 (2+)
CGH	091616-B03	1735		MCF7 (2+)
CD138	021916-B04	1139		
LAMP1	092916-E05	10086		L363 (4+), U266 (4+)
CD5	083016-F02	1852		CEM (+)
CD19	090416-C01	1096		NALM6 (+)
CD19	112116-W08	10486		NALM6 (+)
CD19	112116-U08	10485		NALM6
CD22	092216-C04	1645		RAJI (+), NALM6 (2+)
CS1	102016-M01	1646		L363 (3+), U266 (+/-)
NPL	102016-C06	1960		HEL (2+)
NKG2D	110716-B07	1333		RS411 (+)
CLEC5A	050516-E06	1247		Kasumi (2+)
CD33	102016-E04	1865		HL60 (2+)
CD33	110116-C01	2080		HL60 (4+)

陽性			NFAT-GFPアッセイ	T細胞細胞毒性アッセイ
CLL1	192016-H04	1885		HL60 (3+)
CLL1	192016-F05	1884		HL60 (+)
CLL1	012317-F02	11499		HL60 (3+)
CLL1	012317-G05	11500		HL60 (2+)
CLL1	012317-H02	11501		HL60 (3+)
CD324	071516-F03	1240		MCF7 (3+)
CD324	071516-L09	1239		MDAMB231 (5+)
SSEA	112916-B03	1353		
EGFR	062916-C04	1880		HeLa (3+)
CD3	042816-A04	1607		MEL624(+)
gp100/MHC I	031516-B03	4020		MEL624(2+)
Tyrosinase/MHC I	032816 B03	4915		MEL624(2+)
Muc1	050316-B01	4870		MDAMB231 (3+)
Muc1	021816-B05	1781		MDAMB231 (5+)
MART1	021216-H03	1739		MEL624(+)
hTERT	021816-L07	1784		HeLa (2+)
TCRB12	072816-L06	1120		Jurkat-PSCA-MOS (2+)
TCRB13	072816-K06	1129		Jurkat-PSCA-MOS (2+)
TCRB1	030816-B07	1778		Jurkat (5+)
TCRB1	030616-D08	1778		
CD123 and MPL	022516-M08	4591		MEL (4+), Bv173 (4+)
Ig FC	020416-A08	1186		RAJI+Rituximab (4+)
CXCR4 and CD19	101415-F01	1171		THP1 (4+)
CD33	090116-C02	1650		HL60 (5+)
CD33	083116-C06	1865		HL60 (2+)
WT1/MHC I	012816-G01	4709		L363 (+/-), U266 (+/+)
NKG2D Ligand	042916-A06	1755		MV411 (3+)
FLT3	050316-C01	1273		MV411 (3+), RS411 (4+)
CD19	031516-K04	940		MV411 (+)
TSNB	042916-E03	1795		Pearl (+), Jurkat (2+)
TnAg	050216-A04	1788		Pearl (+), Jurkat (+)

陽性			NFAT-GFP アッセイ	T細胞 細胞毒性アッセイ
CD38 and BCMA	080817-B09	10576		L363 (3+), U266 (3+)
LAMP1	050216-FD5	1732		THP1 (4+)
CSL1	021216-I03	1250		THP1 (+), HL60 (2+)
CSL1	012616-A05	4790		HL60 (3+)
CS1	012716-A02	1254		L363 (4+), U266 (4+)
CD19	021916-Q03	1038		
CD19	082815-P08	4503		RAJI (2+)
Lym1	012716-B01	1185		Kasumi (5+)
CD19	100815-B04	951		RAJI (2+)
CD19	080815-B06	953		RAJI (+)
CD19	080815-F02	922		
CD19	031616-B05	1019		RAJI (4+)
CD19	031616-C05	1020		RAJI (2+)
CD19	021816-N02	1016		RAJI (2+)
CD19	020416-A02	1056		RAJI (+)
CD19	022216-A04	920		RAJI (2+)
CD19	031416-A18	998		RAJI (2+)

【０５７２】

同じ抗原結合ドメインを含む多様なＳＩＲのプールを生成するための能力を示すため、ＦＭＣ６３ベースの抗原結合ドメイン並びに異なるＴＣＲ鎖およびリンカーを含むＳＩＲを安定的に発現するＪｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞を、１）ＣＤ１９－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５融合タンパク質に結合する能力（すなわち、抗原結合アッセイ）、２）ＲＡＪＩ細胞との１８時間の共培養においてＧＦＰ発現を誘発する能力（すなわち、細胞シグナル伝達アッセイ）、３）ＲＡＪＩ細胞との１８時間の共培養においてＩＬ２生産を誘発する能力（すなわち、サイトカイン生産アッセイ）、および４）ＡＰＣ共役ＰｒｏｔｅｉｎＬ染色能力（すなわち、細胞表面発現アッセイ）について比較した。結果は表１０Ｂに要約されており、上記アッセイにおいて同じ抗原結合ドメインを有するＳＩＲ間で多様性が大きいことが示されている。野生型ヌクレオチド配列でコードされたＴＣＲαおよびＴＣＲβを含むコンストラクト配列番号９９２は、最低レベルのＣＤ１９－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ結合、ＧＦＰ誘発、およびＰｒｏｔｅｉｎＬ染色を示した。ＩＬ２生産およびＰｒｏｔｅｉｎＬ染色のアッセイにおいて、比較のため、ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３（ｖＬ－ｖＨ）－Ｍｙｃ－ＢＢｚ－Ｔ２Ａ－ＰＡＣ（１１２０１４－Ａ１３）（配列番号４５０１）ＣＡＲを安定的に発現するＪｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞を含めた。驚くべきことに、ＣＡＲは、全てのＳＩＲと比較して、著しく高いＩＬ２生産（１１５９ｐｇ／ｍＬ）およびＰｒｏｔｅｉｎＬ染色（６１％）を示した。

【０５７３】

【表２４】

表１０Ｂ：ＣＤ１９を標的にしＦＭＣ６３結合ドメインを含むＳＩＲの多様性

配列番号	名前	CD19-GGSG-NLuc (RLU)	NFAT-GFP (%)	IL2 (pg/ml)	Prt-L-APC (%)
1200	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAN]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-P2A-PAC	6844	8.85	0	5
922	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-WT]-F-P2A-PAC	768	0		0
4741	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-opt2]-F-P2A-PAC	1317	5.24	0	16
	CD8SP-FMC63-vL-[TCRb-S57C]-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-GSG-[TCRa-T48C]-opt-F-P2A-PAC	6297	6.1	0	4
	CD8SP-FMC63-vL-[TCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[TCRa-T48C]-opt-F-P2A-PAC	6350	6.3		0
10479	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAN]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[GSG-hTCRa-T48C-opt]-F-P2A-PAC	20532	18.8	0	20
10487	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAN]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc4-[hTCRa-SD]-F-P2A-PAC	2663	3.62		0
	CD8SP-FMC63-vL-GSG-[TCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-GSG-[TCRa-T48C-opt]-F-P2A-PAC	10814	11.8		0
10481	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-P2A-PAC	2175	1.73		0
10480	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAN]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-T48C-opt]-F-P2A-PAC	10838	13.5	0	10
10482	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-R18A22]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc4-[hTCRa-SD]-F-P2A-PAC	7570	4.62		0
10483	CD8SP-FMC63-vL-Myc2-[hTCRb-R18A22]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc4-[hTCRa-SD]-F-P2A-PAC	4475	1.78		0
10485	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-R18]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc4-[hTCRa-SD]-F-P2A-PAC	3912	0.96		0
10488	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-RC]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-P2A-PAC	12562	13.2	0	24
10489	CD8SP-FMC63-vL-hTCRb-RC-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-P2A-PAC	43741	19.6	0	23
10490	CD8SP-FMC63-vL-GSG-hTCRb-RAC-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-P2A-PAC	17183	13.9	56	14
10511	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-KACIAN]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-P2A-PAC	9765	5.44		0
10512	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRb-KACIAN]-F-P2A-PAC	21275	21.1	0	3

配列番号	名前	CD19-GGSG-NLuc (RLU)	NFAT-GFP (%)	IL2 (pg/ml)	Prt-L-APC (%)
10476	CD8SP-FMC63-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC	53730	24.1	0	3
10477	CD8SP-FMC63-vL-E-Coil-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-K-coil-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC	35748	15.8	0	4
10478	CD8SP-FMC63-vL-EAAAK-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-EAAAK-v2-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC	69459	18.8	0	4
10554	CD8SP-FMC63-vL-TCRb-KAC-ECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-hTCRa-CSDVP-ECDn-CD3zECDTMCP-opt2-F-F2A-PAC	9008	21.2	0	2
10555	CD8SP-FMC63-vL-TCRb-S57C-ECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-hTCRa-T48C-ECDn-CD3zECDTMCP-opt2-F-F2A-PAC	6564	25.6	114	3
10556	CD8SP-FMC63-vL-TCRbECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-hTCRaECDn-CD3zECDTMCP-opt2-FF2A-PAC	4298	20.2	0	3
10492	CD8SP-hu-FMC65-1-vL-[hTCRb-E15C]-F-P2A-SP-hu-FMC65-1-vH-[hTCRa-S15C]	2040	2.48	0	8
10493	CD8SP-hu-FMC65-1-vL-[hTCRb-D59C]-F-P2A-SP-hu-FMC65-1-vH-[hTCRa-T45C]	3372	1.35	0	9
10494	CD8SP-hu-FMC65-1-vL-[hTCRb-S77C]-F-P2A-SP-hu-FMC65-1-vH-[hTCRa-T45C]	2174	0.9	0	7
10495	CD8SP-hu-FMC65-1-vL-[hTCRb-S17C]-F-P2A-SP-hu-FMC65-1-vH-[hTCRa-Y10C]	2628	1.99		0

【０５７４】

（同じ抗原を標的にし異なる抗原結合ドメインを含むＳＩＲ間の多様性）

特定の抗原に対するＳＩＲであって、更に大きい多様性を有するＳＩＲを生成するため、異なる抗体由来の抗原結合ドメインを用いて、ＣＤ１９を標的にするいくつかのＳＩＲが作製された。斯かるＳＩＲは、ＴＣＲ鎖、リンカー、および抗原結合ドメインのフォーマットが異なっている。対応するＣＡＲ（すなわち、ＳＩＲと同じ抗原結合ドメインを含むＣＡＲ）も作製された。異なるＳＩＲおよびＣＡＲは、安定的にＪｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞に形質導入され、ＲＡＪＩ細胞との終夜の共培養後、ＣＤ１９－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５との結合能力およびＮＦＡＴシグナル伝達の活性化能力が比較された。表９Ｃは、標的細胞へ接触させた後のＣＤ１９結合能力およびＮＦＡＴシグナル伝達の活性化能力に関して、異なるＣＤ１９抗原結合ドメインを含む異なるＳＩＲおよびＣＡＲ間における有意な多様性を示している。ＴＣＲαおよびＴＣＲβ鎖の野生型ヌクレオチド配列を含むＢｕ１２抗体ベースのＳＩＲであるＣＤ８ＳＰ－ＣＤ１９Ｂｕ１２－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＷＴ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ１９Ｂｕ１２－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＷＴ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（配列番号１０３８）は、ＣＤ１９結合も極めて僅かであり、ＮＦＡＴ信号伝達も最低であった。ＣＤ１９結合能力およびＮＦＡＴシグナル伝達の活性化能力の点で、異なるＳＩＲ間で大きな違いがあるが、斯かる２つのパラメーターは、異なる抗原結合ドメインを含むＳＩＲ間で比較した場合、直接の相互関連はなかった。従って、配列番号１１２４０で示されるＳＩＲは、配列番号１０８１５および１１２４５で示されるＳＩＲと比較して、約１０倍高いＣＤ１９－ＮＬｕｃ－ＡｃＶ５結合を示したが、ＮＦＡＴシグナル伝達の活性化能力は低かった。斯かる結果は、多様な特性を有するＳＩＲのプールを発現する免疫エフェクター細胞を作製する能力（多様な養子免疫応

答を生成するための能力）を示している。更に多様な免疫応答を生成するため、ＳＩＲを発現する免疫エフェクター細胞をＣＡＲおよび他のキメラ免疫受容体を発現する免疫細胞と組み合わせてもよい。

【０５７５】

【表２５】

表１０Ｃ：ＣＤ１９を標的にし、異なる抗原結合ドメインを含むＳＩＲおよびＣＡＲ間の多様性

配列番号	名前	CD19-GGSG-NLuc (RLU)	NFAT-GFP (%)
4503	CD8SP-CD19Bu12(vL-vH)-MYC-BBz-PAC	30195	30.16
1038	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC	3272	4.49
10815	CD8SP-CD19-hu-mROO5-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-CD19-hu-mROO5-vH-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-PAC	2974	52.36
11245	CD8SP-CD19-hu-mROO5-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD19-hu-mROO5-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC	4010	71.81
10573	CD8SP-pre-TCRa-del48-F-P2A-CD8SP-CD19-hu-mROO5-l-scFv-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-Pac	624	6.77
11479	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD19-hu-mROO5-vL-Gly-Ser-Linker-CD19-hu-mROO5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC	952	9.55
11240	CD8SP-CD19-MOR0020-vL-Myc2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD19-MOR0020-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC	50034	31.59
17702	CD8SP-hCD19-EUK5-13-MYC-CD8TM-BBZ-XS-T2A-Pac	3093	53.28
11526	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-hCD19-EUK5-13-vL-Gly-Ser-Linker-hCD19-EUK5-13-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC	14564	6.67

【０５７６】

（ＣＡＲと比較すると、ＳＩＲは低い抗原結合を示すが、ＮＦＡＴ信号伝達は同程度である）

ＳＩＲであるＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０１０６１６－Ｃ０１）（配列番号１２００）およびＣＡＲであるＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３（ｖＬ－ｖＨ）－Ｍｙｃ－ＢＢｚ－Ｔ２Ａ－ＰＡＣ（１１２０１４－Ａ１３）（配列番号４５０１）を発現するＪｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞を、ＲＡＪＩ細胞へ終夜接触後、ＮＦＡＴ誘発ＧＦＰ発現を誘発するため、親Ｊｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞と一緒に試験した。ＳＩＲ（配列番号１２００）およびＣＡＲ（配列番号４５０１）を発現するＴ細胞は、親細胞と比較して、同等および有意に高いＧＦＰ生産を誘発することが示された（これは、ＳＩＲおよびＣＡＲの両方によるＮＦＡＴ信号伝達の効果的な誘発を示している）。細胞は、その後、ＣＤ１９－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ結合アッセイを用いた抗原結合に関して、三つ組で試験された。親Ｊｕｒｋａｔ細胞との平均ＮＬｕｃ結合活性は９３であるが、ＳＩＲ（配列番号１２００）およびＣＡＲ（配列番号４５０１）を発現するＪｕｒｋａｔ細胞は、それぞれ平均ＮＬｕｃ値１６４２２および１８５６７を示す。従って、ＳＩＲ（配列番号１２００）を発現するＪｕｒｋａｔ細胞は、対応するＣＡＲ（配列番号４５０１）にほぼ等しいＮＦＡＴ信号伝達活性を有しているが、両者を標的抗原に接触させた場合、約１０倍低い抗原結合親和性を示す。

【０５７７】

（Ｂｕ１２ベースのＳＩＲは、同等なＢＵ１２ＣＡＲと比較すると、有意に低い細胞表面発現を示す）

Ｔ細胞表面におけるＣＡＲの発現増大は、自己凝集、持続的な信号伝達、および細胞の早期枯渇を導くことが知られている。ＣＤ１９を標的にするＢｕ１２ベースのＳＩＲ（ＣＤ８ＳＰ－ＣＤ１９Ｂｕ１２－（ｖＬ－ｖＨ）－Ｍｙｃ－ＢＢｚ－Ｔ２Ａ－ＰＡＣ（配列番号４５０３））および同等のＣＡＲ（ＣＤ８ＳＰ－ＣＤ１９Ｂｕ１２－ｖＬ－Ｖ５－［ＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＣＤ１９Ｂｕ１２－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０７０２１５－Ｍ０３）（配列番号１０２１））をコードするレンチウイルスで、ヒト末梢Ｔ細胞を感染させた。細胞はピューロマイシンで選択し、繁殖させた。ＳＩＲおよびＣＡＲを発現するＴ細胞は、ＲＡＪＩ－ＧＬｕｃ細胞に対して効果的な細胞毒性を示した。Ｔ細胞は、Ｍｙｃタグに対する抗体での染色、並びにビオチニル化ＰｒｏｔｅｉｎＬ、その後のＡＰＣ共役ストレプトアビジンＰｒｏｔｅｉｎＬでの染色を用いて、ＳＩＲおよびＣＡＲの細胞表面発現に関しても調べた。図１６は、いずれかの方法で測定された場合、ＳＩＲ（配列番号１０２１）を発現するＴ細胞が、対応するＣＡＲ（配列番号４５０３）を発現するＴ細胞と比較して、有意に低い細胞表面発現を有することを示している。

【０５７８】

（ＳＩＲ－Ｔ細胞は、対応するＣＡＲ－Ｔ細胞と比較して、低いＴＮＦα生産を示す）

ＣＡＲ（ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－ＣＤ８ＴＭ－ＢＢｚ（配列番号９６５９））および対応するＳＩＲ（ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＰＡＣ（配列番号１０５９６））を発現するように、Ｔ細胞が改変された。細胞はＮａｌｍ６およびＢＶ１７３標的細胞と一緒に３７℃で２４時間共培養され、ＴＮＦα生産の誘発がＥＬＩＳＡで測定された。ＣＡＲ発現Ｔ細胞は、ＳＩＲ－Ｔ細胞と比較して、ＴＮＦα生産が何倍も増大した。ＳＩＲ－ＴおよびＣＡＲ－Ｔ細胞の両方が、標的細胞株に対して有意な細胞毒性を誘発することが示された。

【０５７９】

（ＳＩＲを発現するための２つのベクターの使用）

上記の実験では、ＳＩＲの２つの機能性ポリペプチド単位（ＦＰＵ）が単一のベクターを用いて発現された。次は、ＳＩＲの２つのＦＰＵが２つの異なるベクターを用いて発現できるか否かが試験された。ＳＩＲレンチウイルスコンストラクト０５０２１６－Ｔ０２および０５０２１６－Ｓ０８は、ＳＩＲ断片ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＰＡＣ（ＣＤ１９モノクロナール抗体ＦＭＣ６３由来のｖＬ断片が、Ｖ５リンカーを通して、ＫＡＣＩＡＨ変異を有するｈＴＣＲｂの定常鎖に結合している）をコードする配列番号９１３に対応するＳＩＲ配列を含んでいる。このＳＩＲＦＰＵはＦ－Ｐ２Ａ切断可能リンカーを通してＰＡＣ（ピューロマイシン耐性）遺伝子に結合している。０５０２１６－Ｔ０２用のベクターはｐＬｅｎｔｉ－ＥＦα－ＤＷＰＲＥ（配列番号８７１）であり、０５０２１６－Ｓ０８用のベクターはｐＬｅｎｔｉ－ＥＦα（配列番号８７０）である。ＳＩＲレンチウイルスコンストラクト０４１９１６－Ａ０２および０４１９１６－Ｂ０３は、ＳＩＲ断片ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－ＭＹＣ－［ＴＣＲα－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＢｌａｓｔＲ（ＣＤ１９モノクロナール抗体ＦＭＣ６３由来のｖＨ断片が、ＭＹＣリンカーを通して、ＣＳＤＶＰ変異を有するｈＴＣＲａの定常鎖に結合している）をコードする配列番号９９７に対応するＳＩＲ配列を含んでいる。このＳＩＲＦＰＵはＦ－Ｆ２Ａ切断可能リンカーを通してブラストサイジン耐性遺伝子に結合している。０４１９１６－Ａ０２用のベクターはｐＬｅｎｔｉ－ＥＦα－ＤＷＰＲＥ（配列番号８７１）であり、０４１９１６－Ｂ０３用のベクターはｐＬｅｎｔｉ－ＥＦα（配列番号８７０）である。Ｊｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞を０５０２１６－Ｓ０８で感染させ、ピューロマイシンで選択した。Ｊｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞は、０４１９１６－Ａ０２および０４１９１６－Ｂ０３コンストラクトでも感染させ、ブラストサイジンで選択した。最後に、Ｊｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞を０５０２１６－Ｓ０８で感染させ、ピューロマイシンで選択し、０４１９１６－Ａ０２ま

たは０４１９１６－Ｂ０３コンストラクトで感染させ、ブラストサイジンで選択することにより、ＳＩＲの両方のＦＰＵを発現する細胞を選択した。単一感染または二重感染の細胞を、ＮＬｕｃ結合アッセイを用いて、ＣＤ１９－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃへの結合に関して試験した。その結果、コンストラクト０５０２１６－Ｓ０８（配列番号９１３）、０４１９１６－Ａ０２（配列番号９９７）、または０４１９１６－Ｂ０３（配列番号９９７）コンストラクトだけでは、ＣＤ１９－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃとの有意な結合を示さないことが分かった。対照的に、コンストラクト０５０２１６－Ｓ０８プラス０４１９１６－Ａ０２（配列番号９９７）並びに０５０２１６－Ｓ０８（配列番号９１３）プラス０４１９１６－Ｂ０３（配列番号９９７）で感染させたＪｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞は、ＣＤ１９－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃへの強力な結合を示した。コンストラクト０５０２１６－Ｓ０８（配列番号９１３）プラス０４１９１６－Ａ０２（配列番号９９７）並びに０５０２１６－Ｓ０８（配列番号９１３）プラス０４１９１６－Ｂ０３（配列番号９９７で感染させたＪｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞は、ＲＡＪＩ標的細胞と共培養した場合、ＧＦＰ発現の強力な誘発を示したが、コンストラクトを単独で感染させたＪｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞はそうならなかった。これらの結果は、ＳＩＲの２つのＦＰＵが異なるベクターを用いて発現可能であること、並びに二重に感染した細胞で機能性受容体を作製するようにアセンブル可能であることを示している。Ｖ５リンカーを通して、ＴＣＲｂ鎖（ｈＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ）へ結合している本開示の異なるｖＬ断片を発現する例示的ＳＩＲコンストラクトは、ＤＮＡ配列番号８８０３～８９７８および１７１６２～１７２７７、並びにＰＲＴ配列番号９２３１～９４０６および１７３９６～１７５１１に示してある。Ｍｙｃリンカーを通して、ＴＣＲａ鎖（ｈＴＣＲａ－Ｔ８４Ｃ－ｏｐｔ）へ結合している本開示の異なるｖＨ断片を発現する対応する例示的ＳＩＲコンストラクトは、ＤＮＡ配列番号９０１７～９１９１および１７２７９～１７３９４、並びにＰＲＴ配列番号９４４５～９６１９および１７５１３～１７６２８に示してある。

【０５８０】

（ＳＩＲ発現のためのレトロウイルスベクターの使用）

いくつかのＳＩＲ挿入体をＮｈｅＩおよびＳａｌＩ酵素で消化することによりレンチウイルスベクターから切り出し、ＡｖｒＩＩおよびＳａｌＩで消化したレトロウイルスベクターＭＳＣＶ－Ｂｇｌ２－ＡｖｒＩＩ－Ｂａｍ－ＥｃｏＲ１－Ｘｈｏ－ＢｓｔＢ１－Ｍｌｕ－Ｓａｌ－ＣｌａＩ．Ｉ０３（配列番号８７２）にサブクローン化した。挿入体のクローンＩＤ、配列番号、および名前は、以下の表１１に示される。

【０５８１】

【表２６】

表１１

		表：ＭＳＣＶベースのレトロウイルスベクターにおけるＳＩＲ構成体、
クローンID	配列番号	名前
032216-Q05	1410	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[preTCRa-Del48]-F-F2A-PAC
032416-M07	4741	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-opt2]-F-F2A-PAC
032216-N01	992	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
032216-C04	1212	CD8SP-BCMA-huC12A3-L3H3-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BCMA-huC12A3-L3H3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
032216-W04	1230	CD8SP-CD33-huMyc9-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD33-huMyc9-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
032216-Y07	1315	CD8SP-Lym2-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Lym2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
032216-D08	1373	CD8SP-TSLPR-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TSLPR-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

【０５８２】

上記コンストラクトは対応するレトロウイルスの生成に使用され、該ウイルスはＪｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞を感染させるのに使用された。感染した細胞はピューロマ

イシンで選択され、ＳＩＲ発現および活性を試験するのに種々のアッセイで使用された。上記コンストラクトで感染したＪｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞は、対応する標的細胞株と共培養すると、ＧＦＰ誘発を示した。斯かる結果は、本開示のＳＩＲを発現するのにレトロウイルスベクターが使用可能であることを示している。例示的コンストラクト（配列番号１２１２）の結果が図１４に示してある。

【０５８３】

（ＳＩＲ発現のためのＳｌｅｅｐｉｎｇ　Ｂｅａｕｔｙトランスポゾンの使用）

いくつかのＳＩＲ挿入体をＡｇｅＩおよびＸｂａＩ酵素で消化することによりレンチウイルスベクターから切り出し、ＡｇｅＩおよびＸｂａＩで消化したＳｌｅｅｐｉｎｇ　ＢｅａｕｔｙトランスポゾンベクターｐＳＢｉ－Ｐｕｒ（配列番号８７４）にサブクローン化した。その結果得られたコンストラクトは、トランスポザーゼをコードするベクターｐＣＭＶ／ＳＢ１０（Ａｄｄｇｅｎｅ、プラスミド＃２４５５１）と一緒に、Ｊｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞にトランスフェクションされた。細胞は上記のようにピューロマイシンで選択し、増殖された。以下のに示されるように、コンストラクトｐＳＢｂｉ－Ｐｕｒｏ-ＦＭＣ６３ｖＬ－Ｖ５－［ＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＦＭＣ６３ｖＨ－ＭＹＣ－［ＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ（０１０６１６－Ｂ０１）（配列番号８７５）でトランスフェクションされたＪｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞は、対応するＲＡＪＩ標的細胞株と共培養するとＧＦＰ誘発を示した。斯かる結果は、本開示のＳＩＲを発現するのにＳｌｅｅｐｉｎｇ　Ｂｅａｕｔｙトランスポゾンが使用可能であることを示している。

【０５８４】

（ＳＩＲ発現のためのインビトロ転写（ＩＶＴ）ＲＮＡの使用）

ＳＩＲをコードするＲＮＡを生成するＩＶＴは、本質的に記載通り（Ｚｈａｏ　Ｙら、ＭＯＬＥＣＵＬＡＲ　ＴＨＥＲＡＰＹ　Ｖｏｌ．　１３，Ｎｏ．　１，２００６）に行われる。ＩＶＴＲＮＡを生成するのに、ｍＭＥＳＳＡＧＥ　ｍＭＡＣＨＩＮＥ　Ｈｉｇｈ　Ｙｉｅｌｄ　Ｃａｐｐｅｄ　ＲＮＡ　Ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎ　Ｋｉｔ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）が利用される。ＩＶＴＲＮＡはＲＮｅａｓｙ　Ｍｉｎｉ　Ｋｉｔ（Ｑｉａｇｅｎ，Ｉｎｃ．，　Ｖａｌｅｎｃｉａ，　ＣＡ，　ＵＳＡ）を用いて精製され、精製されたＲＮＡは１～０．５μｇ／ｍＬでＲＮａｓｅフリーの水に溶出される。無刺激ＰＢＭＣのエレクトロポレーションのため、細胞（０．１ｍＬ）は、ＣＤ１９を標的にするＳＩＲ（ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（１０２６１５－Ｃ０８）（配列番号１２００））をコードするＲＮＡ５μｇでエレクトロポレートされた。細胞およびキュベットは、エレクトロポレーション前に５分間氷上に置くことにより予め冷却される。その後、０．０５～０．２ｍＬの細胞がＩＶＴＲＮＡ（または表示に従って）の２μｇ／１ｘ１０^{6}Ｔ細胞と混合され、ＥＣＭ８３０　Ｅｌｅｃｔｒｏ　Ｓｑｕａｒｅ　Ｗａｖｅ　Ｐｏｒａｔｏｒ　（Ｈａｒｖｅｒｄ　Ａｐｐａｒａｔｕｓ　ＢＴＸ）を用いて、２ｍｍのキュベット内でエレクトロポレートされる。エレクトロポレーションの直後、細胞は３００ＩＵ／ｍＬのＩＬ－２と一緒に、新鮮なＣＭに移される。ＳＩＲをコードするＩＶＴＲＮＡに転写された細胞は、４８～７２時間後に分析される。ＳＩＲをトランスフェクションされた細胞は、ＣＤ１９－ＧＧＳ－ＮＬｕｃ融合タンパク質への結合を増大させ、ＲＡＪＩ－ＧＬｕｃ標的細胞の溶解を促進する。

【０５８５】

（ＣＤ１９を標的とするＳＩＲのインビボ効果）

ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＷＴ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＷＴ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０８０８１５－Ｆ０２）（配列番号９２２）、ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｍＴＣＲｂ－ｏｐｔ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｍＴＣＲａ－ｏｐｔ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０８０８１５－Ｂ０６）（配列番号９５３）、およびＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－

ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０８１４１５－Ｄ０６）（配列番号９９２）ＳＩＲコンストラクト、並びにＧｕａｓｓｉａルシフェラーゼの非分泌形態をコードするＧｌｕｃ－ＰＡＣ－Ｇ０７対照コンストラクトを発現するレンチウイルスで、ＣＤ３磁気ビーズを用いて単離されたヒト末梢血Ｔ細胞を感染させた。約半分の細胞をピューロマイシンで選択し、残りの半分をピューロマイシン選択なしに繁殖させた。ＮＳＧマウス（Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｌａｂ）に、用量１７５ｃＧｙで致死量以下の照射を行った。照射の約２４時間後（第２日目）、マウスには、尾静脈を通して２．５ｘ１０^{4}ＲＡＪＩ細胞を注射した。３日目、マウスは（各群につきｎ＝５）、表示ＳＩＲをコードするレンチウイルスまたはＧｌｕｃ－ＰＡＣ－Ｇ０７コンストラクトを感染させた５百万のＴ細胞（５０％ピューロマイシン選択＋５０％非選択）で処理された。対照マウス（ｎ＝５）にはＴ細胞処理は行わなかった（あるいは非感染Ｔ細胞で処理した）。マウスは、対照群の全マウスが死滅するまで１日置きにヒトＩＬ２（４００ＩＵ腹腔内）を投与された。表１２は、各群のマウスの生存を示す。ＴＣＲｂおよびＴＣＲａ定常鎖の両方が野生型ヌクレオチド配列でコードされているＦＭＣベースのＳＩＲ（０８０８１５－Ｆ０２）には、延命効果は見られなかったが、コドン最適化マウスＴＣＲｂおよびＴＣＲａ定常鎖配列を含むＳＩＲコンストラクト（０８０８１５－Ｂ０６）（配列番号９５３）には延命効果が与えられた。同様に、コドン最適化ヒトＴＣＲｂおよびＴＣＲａ定常鎖配列を含むＳＩＲコンストラクト（０８１４１５－Ｄ０６）（配列番号９９２）にも延命効果が与えられた。

【０５８６】

【表２７】

表１２

RAJI 細胞			
NSG マウス			
	構成体	生存中央値 (日)	P 値
	対照（T細胞なし）（n=5）	20	
	非感染T細胞 （n=5）	19	
	Gluc-PAC-G07 （n=5）	20	
	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC (080815-F02)[SEQ ID NO:922] (n=5)	20	
	CD8SP-FMC63-vL-V5-[mTCRb-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[mTCRa-opt]-F-F2A-PAC (080815-B06)[SEQ ID NO:953] (n=5)	24	0.0027
	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (081415-D06)[SEQ ID NO:992] (n=4)	24	0.0047

【０５８７】

表示ＳＩＲコンストラクト（０４０３１５－Ｕ０２）（配列番号１１１２）、（０５０５１５－Ｌ０５）（配列番号９００）、（０８２８１５－Ｇ０７）（配列番号１６２０）、（０８２８１５－Ｅ０５）（配列番号１６２２）、および（０９１０１５－Ｙ０８）（配列番号９２６）を発現するレンチウイルスで、ＣＤ３磁気ビーズを用いて単離されたヒト末梢血Ｔ細胞を感染させた。約半分の細胞をピューロマイシンで選択し、残りの半分をピューロマイシン選択なしに繁殖させた。ＮＳＧマウス（Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｌａｂ）に、用量１７５ｃＧｙで致死量以下の照射を行った。照射の約２４時間後（第２日目）、マウスには、尾静脈を通して２．５ｘ１０^{4}ＲＡＪＩ細胞を注射した。３日目、マウスは（各群につきｎ＝５）、表示ＳＩＲをコードするレンチウイルスを感染させた５百万のＴ細胞

（５０％ピューロマイシン選択＋５０％非選択）で処理された。対照マウス（ｎ＝５）にはＴ細胞処理は行わなかった（あるいは非感染Ｔ細胞で処理した）。マウスは、対照群の全マウスが死滅するまで１日置きにヒトＩＬ２（４００ＩＵ腹腔内）を受けた。表１３は、各群のマウスの生存を示す。ＴＣＲｂおよびＴＣＲａ定常鎖がコドン最適化ヌクレオチド配列でコードされ、鎖対形成を促進するためにアミノ酸置換を有する二重鎖ＦＭＣ６３ベースのＳＩＲ（０５０５１５－Ｌ０５）（配列番号９００）には、延命効果が与えられた。重要な点であるが、野生型ＴＣＲａ定常鎖に融合されたＦＭＣ６３－ｖＬおよびＴＣＲａ－Ｄｅｌ４８鎖に融合されたＦＭＣ６３－ｖＨを含む二重鎖ＳＩＲコンストラクト（０９１０１５－Ｙ０８）（配列番号９２６）には、更に優れた延命効果が与えられた（生存中央値＝３１日）。

【０５８８】

（０８２８１５－Ｇ０７）（配列番号１６２０）コンストラクト（ＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ定常鎖が融合されたｖＬ（またはｖＨ）断片を持たず、ＦＭＣ６３誘導ｓｃＦｖ断片（ｖＬ－リンカーｖＨ）がＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰに融合されている）には、更に優れた延命効果が与えられた（生存中央値＝３４日）。最後に、（０８２８１５－Ｅ０５）（配列番号１６２２）コンストラクト（ＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ定常鎖が融合されたｖＬ（またはｖＨ）断片を持たず、ＣＤ１９－Ｂｕ１２誘導ｓｃＦｖ断片（ｖＬ－リンカーｖＨ）がＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰに融合されている）には、最高の延命効果が与えられた（生存中央値＝３６日）。

【０５８９】

【表２８】

表１３

RAJI 細胞			
NSGマウス			
	構成体	生存中央値（日）	P 値
	対照（T細胞なし） （n＝5）	22	
	非感染T細胞 （n＝5）	22	
	CD8SP-MPL-161-vL-V5-[hTCRb-S57C-opt1]-F-P2A-MPL-161-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC (040315-U02)[SEQ ID NO:1112] (n= 5)	23	Non-significant
	CD8SP-FMC63-vL-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC (050515-L05)[SEQ ID NO:900] (n=5)	27	0.058
	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[preTCRa-Del48]-F-F2A-PAC (091015-Y08)[SEQ ID NO:926] (n=5)	31	0.15
	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-FMC63-vL-Gly-Ser-Linker-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (082815-G07)[SEQ ID NO:1620] (n=5)	34	0.0016
	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD19Bu12-vL-Gly-Ser-Linker-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (082815-E05)[SEQ ID NO:1622] (n=5)	36	0.0074

【０５９０】

ＳＩＲコンストラクト（ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０５０５１５－Ｌ０５）（配列番号９００））を発現するレンチウイルスで、ＣＤ３磁気ビーズを用いて単離されたヒト末梢血Ｔ細胞を感染させた。ＮＳＧマウス（Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｌａｂ）に、用量１７５ｃＧｙで致死量以下の照射を行った。照射の約２４時間後（第２日目）、マウスには、尾静脈を通して２．５ｘ１

０^{4}ＲＡＪＩ細胞を注射した。３日目、マウスは（各群につきｎ＝５）、表示ＳＩＲ（ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０５０５１５－Ｌ０５）（配列番号９００））をコードするレンチウイルスを感染させた５百万のＴ細胞で処理された。対照マウス（ｎ＝５）には５百万の非感染Ｔ細胞が注射された（またはＴ細胞は与えられなかった）。表は各群のマウスの生存を示す。ＲＡＪＩ細胞だけおよび非感染Ｔ細胞が与えられたマウスの生存中央値は２２日であった。対照的に、（０５０５１５－Ｌ０５）（配列番号９００）を与えられたマウスの生存中央値は２７日（有意な増大）であった。従って、Ｔ細胞を与えられなかったマウス、または非感染Ｔ細胞を与えられたマウスと比較して、（０５０５１５－Ｌ０５）（配列番号９００）ＳＩＲを発現するＴ細胞の注入は、リンパ腫のＲＡＪＩ異種移植片モデルにおいてマウスの生存に有意な改善をもたらす。

【０５９１】

ＳＩＲ（ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０５０５１５－Ｌ０５）（配列番号９００）およびＣＤ８ＳＰ－ＣＤ１９Ｂｕ１２－ｖＬ－Ｖ５－［ＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＣＤ１９Ｂｕ１２－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０７０２１５－Ｍ０３）（配列番号１０２１））を発現するレンチウイルスで、ＣＤ３磁気ビーズを用いて単離されたヒト末梢血Ｔ細胞を感染させた。対照ＳＩＲ（ＣＤ８ＳＰ－ＭＰＬ－１６１－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＭＰＬ－１６１－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０４０３１５－Ｕ０２）（配列番号１１１２））を発現するＴ細胞は、対照として含められた。ＮＳＧマウス（ｎ＝５）に、用量１７５ｃＧｙで致死量以下の照射を行った。照射の２４時間後（第２日目）、マウスには、尾静脈を通して２．５ｘ１０^{4}ＲＡＪＩ細胞を注射した。３日目、マウスは（各群につきｎ＝５）、表示ＳＩＲをコードするレンチウイルスを感染させた５百万のＴ細胞で処理された。マウスは、対照群の全マウスが死滅するまで１日置きにヒトＩＬ２（４００ＩＵ腹腔内）を受けた。表１７は、各群のマウスの生存を示す。ＲＡＪＩ細胞および対照ＳＩＲを発現するＴ細胞（配列番号１１１２）を与えられたマウスの生存中央値は１２日であった。対照的に、（０５０５１５－Ｌ０５）（配列番号９００）ＳＩＲ－Ｔおよび（０７０２１５－Ｍ０３）（配列番号１０２１）ＳＩＲ－Ｔ細胞を与えられたマウスの生存中央値は２８．０日および５１日であり、これは有意な増大（ｐ＝０．０００４）を示す。

【０５９２】

葉酸受容体１（ＦＲ１）、Ｌ１ＣＡＭ、およびＥｐｃａｍ１を標的にする表示ＳＩＲコンストラクトを発現するレンチウイルスで、ＣＤ３磁気ビーズを用いて単離されたヒト末梢血Ｔ細胞を感染させた。１日目、ＮＳＧマウスに、用量１７５ｃＧｙで致死量以下の照射を行った。照射の２４時間後（第２日目）、マウスには、１ｘ１０^{6}ＳＫＯＶ－３細胞を腹腔内注射した。３日目、マウスには、５百万の表示ＣＡＲ－Ｔ細胞を静注した。４日目から、マウスは、ＣＡＲ－Ｔ細胞注射後、対照群の全マウスが死滅するまで、１日置きにヒトＩＬ－２を用量４００ＩＵ／マウスで腹腔内注射された。

【０５９３】

【表２９】

SKOV3 細胞		
NSGマウス　(n=3)		
	構成体	生存中央値（日）
	対照（T細胞なし）　（n＝3）	52
	非感染T細胞　（n＝3）	52
	CD8SP-FR1-huMov19-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FR1-huMov19-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC　(102915-P07)[SEQ ID NO:1276]	71
	CD8SP-L1CAM-9-3-HU3-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-L1CAM-9-3-HU3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC　(010716-G03)[SEQ ID NO:1312]	63
	CD8SP-Epcam1-MM1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Epcam1-MM1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC　(121815-B07)[SEQ ID NO:1271]	63
	CD8SP-Epcam1-D5K5-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Epcam1-D5K5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC　(121815-C05)[SEQ ID NO:1272]	63

【０５９４】

ＣＳ１を標的にする表示ＳＩＲコンストラクトを発現するレンチウイルスで、ＣＤ３磁気ビーズを用いて単離されたヒト末梢血Ｔ細胞を感染させた。１日目、ＮＳＧマウスに、用量１７５ｃＧｙで致死量以下の照射を行った。照射の２４時間後（第２日目）、マウスには、０．５ｘ１０^{6}Ｌ３６３細胞を静注した。３日目、マウスには、１千万の表示ＣＡＲ－Ｔ細胞を静注した。４日目から、マウスは、ＣＡＲ－Ｔ細胞注射後、対照群の全マウスが死滅するまで、１日置きにヒトＩＬ－２を用量４００ＩＵ／マウスで腹腔内注射された。

【０５９５】

【表３０】

L363 細胞		
NSGマウス　(n=3)		
	構成体	生存中央値（日）
	対照（T細胞なし）（n＝3）	40
	非感染T細胞（n＝3）	40
	CD8SP-CS1-huLuc90-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-huLuc90-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (012716-A02)[SEQ ID NO:1254]	58

【０５９６】

Ｌｙｍ１およびＬｙｍ２を標的にする表示ＳＩＲコンストラクトを発現するレンチウイルスで、ＣＤ３磁気ビーズを用いて単離されたヒト末梢血Ｔ細胞を感染させた。１日目、ＮＳＧマウスに、用量１７５ｃＧｙで致死量以下の照射を行った。照射の２４時間後（第２日目）、マウスには、２５ｘ１０^{3}Ｒａｊｉ細胞を静注した。３日目、マウスには、１千万の表示ＣＡＲ－Ｔ細胞を静注した。４日目から、マウスは、ＣＡＲ－Ｔ細胞注射後、対照群の全マウスが死滅するまで、１日置きにヒトＩＬ－２を用量４００ＩＵ／マウスで腹腔内注射された。

【０５９７】

【表３１】

RAJI細胞		
NSGマウス （n=3）		
	構成体	生存中央値（日）
	対照（‘T細胞なし）（n＝3）	29
	CD8SP-4C3-vL-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-SP-4C3-vH-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC（111815-005）	29
	CD8SP-Lym1-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-Lym1-vH-[hTCRa-opt2-Del]-F-F2A-PAC（012716-B01）[SEQ ID NO: 1185]	34
	CD8SP-Lym2-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Lym2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC （100615-B07)[SEQ ID NO:1315]	33

【０５９８】

実質的に、上述の実施例に記載されているのと同様な実験計画が、ＮＳＧマウスおよびＳＩＲの標的を発現する適切な細胞株を用いて、本発明記載の他のＳＩＲコンストラクトの効果を試験するのに使用されるであろう。

【０５９９】

（ＳＩＲおよびＣＡＲ発現細胞を刺激するための、ＰｒｏｔｅｉｎＬマイクロビーズおよびＰｒｏｔｅｉｎＬ発現細胞の使用）

癌免疫療法のために、いくつかのヒト細胞ベースの人工抗原提示細胞が記載されている。ＣＡＲ$^{+}$およびＳＩＲ$^{+}$のエクスビボ増殖のための１つのアプローチは、標的腫瘍関連抗原（ＴＡＡ）を発現する照射人工抗原提示細胞（ａＡＰＣ）の使用に関する。しかし、このアプローチでは、ａＡＰＣは、各個別のＴＡＡを発現するように改変されなければならない。この問題を解決するため、汎用抗原提示細胞が開発された。ＰｒｏｔｅｉｎＬは、嫌気性細菌種ペプトストレプトコッカス・マグナス（Ｐｅｐｔｏｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｍａｇｎｕｓ）のいくつかの株が発現する免疫グロブリン（Ｉｇ）軽鎖結合タンパク質である。ＰｒｏｔｅｉｎＬはκ軽鎖ｖＬドメインの枠組構造領域に結合し、抗原結合ドメインには干渉しない。ａＡＰＣ上で個々のＴＡＡを発現させるアプローチの代替として、ＰｒｏｔｅｉｎＬが、特異性とは独立に、ＣＡＲ$^{+}$ＴおよびＳＩＲ$^{+}$Ｔ細胞を活性化できるか否かを決定するための実験を行った。最初の実験において、ＰｒｏｔｅｉｎＬ磁気ビーズがＧＦＰ発現を誘発するか否かを決定するため、異なるＣＡＲおよびＳＩＲコンストラクトを発現するＪｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞の共培養を試験した。Ｐｉｅｒｃｅ ＰｒｏｔｅｉｎＬ磁気ビーズ（カタログ番号８８８４９、濃度１０ｍｇ／ｍＬ）をＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒから購入し、ＰＢＳで１対１０に希釈した。約１０μＬの希釈ビーズをＵ底９６ウェルプレートの各ウェルに添加した。Ｊｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ親細胞、またはＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３（ｖＬ－ｖＨ）－Ｍｙｃ－ＢＢｚ－Ｔ２Ａ－ＰＡＣ（１１２０１４－Ａ１３）（配列番号４５０１）を発現するＪｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞をウェルに添加し、ビーズと一緒に１８時間共培養した。ＧＦＰ発現誘発をフローサイトメトリーで調べた。以下の図１８は、ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３（ｖＬ－ｖＨ）－Ｍｙｃ－ＢＢｚ－Ｔ２Ａ－ＰＡＣ（１１２０１４－Ａ１３）（配列番号４５０１）を発現するＪｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞とＰｒｏｔｅｉｎＬビーズとの共培養により、ＧＦＰ発現が僅かに誘発されることを示している。

【０６００】

（細胞表面でＰｒｏｔｅｉｎＬを発現するヒトａＡＰＣの生成）

ヒトＣＤ８、４１ＢＢ共刺激ドメイン、およびＣＤ３ｚ鎖のヒンジ領域および膜貫通領域と融合してＰｒｏｔｅｉｎＬの異なる領域を発現する、レンチウイルスキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を生成した。ヒト細胞での最適発現のため、ＰｒｏｔｅｉｎＬのヌクレオチド配列をコドン最適化した。本発明目的では、ＰｒｏｔｅｉｎＬの機能にとって、４１Ｂ

Ｂ共刺激ドメインおよびＣＤ３ｚ鎖は本質的ではないので、この点は注意の必要がある。ＰｒｏｔｅｉｎＬの細胞表面輸送を可能にするため、ベクターはヒトＣＤ８またはＩｇＨ由来のＮ末端シグナルペプチドも有していた。ベクターの完全な核酸およびアミノ酸配列が、配列番号８８８および配列番号８８９に提供される。

【０６０１】

異なるＰｒｏｔｅｉｎＬコンストラクトを、２９３ＦＴ細胞に一時的にトランスフェクションした。細胞表面発現ＰｒｏｔｅｉｎＬによる異なるｓｃＦｖ断片への結合能力を、細胞をｓｃＦｖ－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ融合タンパク質上澄み液と一緒に培養することにより調べた。異なるＰｒｏｔｅｉｎＬ領域を発現する２９３ＦＴ細胞が、ｓｃＦｖ－ＧＧＳＧ－ＮＬｕｃ上澄み液への結合を増大させた（これは、ＰｒｏｔｅｉｎＬが、哺乳類の細胞で細胞表面タンパク質として成功裏に発現できることを示している）。

【０６０２】

次に、ＰｒｏｔｅｉｎＬ－ＩＩコンストラクト（０７２７１６－Ｋ０１）をコードするレンチウイルスベクターで２９３細胞を感染させ、７５０ｎｇ／ｍＬのピューロマイシンで選択した後、ＰｒｏｔｅｉｎＬを安定的に発現する細胞のポリクロナール母集団を生成した。斯かる２９３ＰｒｏｔｅｉｎＬ－ＩＩ細胞は抗原提示細胞として使用し、異なるＳＩＲおよびＣＡＲコンストラクトを発現するＪｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞の活性化能力について試験した。斯かる目的のため、２９３ＰｒｏｔｅｉｎＬ－ＩＩ細胞を２４ウェルプレートで培養し、異なるＳＩＲおよびＣＡＲコンストラクトを発現するＪｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞と一緒に１２～２４時間配置した後、約１８時間共培養後、ＧＦＰ発現の誘発をフローサイトメトリーで調べた。図１９Ａ～Ｄに示されるように、ＰｒｏｔｅｉｎＬ－ＩＩ細胞との共培養は、ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３（ｖＬ－ｖＨ）－Ｍｙｃ－ＢＢｚ－Ｔ２Ａ－ＰＡＣ（１１２０１４－Ａ１３）（配列番号４５０１）ＣＡＲ、並びにＣＤ８ＳＰ－ＨｕＬｕｃ６４－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＨｕＬｕｃ６４－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０９２９１６－Ｅ０７）（配列番号１２５３）およびＣＤ８ＳＰ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ８ＳＰ－ＣＤ１９Ｂｕ１２－ｖＬ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｌｉｎｋｅｒ－ＣＤ１９Ｂｕ１２－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０８２８１５－Ｅ０５）（配列番号１６２２）ＳＩＲコンストラクトを発現するＪｕｒｋａｔ－ＮＦＡＴ－ＧＦＰ細胞において、ＧＦＰ発現の強力な誘発をもたらした。斯かる結果は、表面にＰｒｏｔｅｉｎＬを発現する哺乳類の細胞が、免疫エフェクター細胞を発現するＳＩＲおよびＣＡＲの刺激のため、汎用抗原提示細胞として機能し得ることを示している。しかし、ＰｒｏｔｅｉｎＬ発現ａＡＰＣの使用は、上述のタイプの細胞だけに限定されない。斯かる細胞は、ＰｒｏｔｅｉｎＬに結合可能な適切なκ鎖含有抗体由来の抗原結合ドメインを有する任意の免疫エフェクター細胞の汎用ａＡＰＣとして機能し得る。

【０６０３】

（Ｐｇｐ陽性リンパ球におけるＳＩＲの発現）

末梢血単核細胞（１千万細胞）をＦｉｃｏｌｌ－Ｈｙｐａｑｕｅ分離を用いて取得する。細胞は遠心分離し、４℃で１時間、細胞ペレットを２００μＬのヒトＡＢ血清でブロックする。細胞は、１％ＦＣＳを含む冷却ＰＢＳで洗浄し、４℃で１時間、３つの抗体、すなわちＵＩＣ２（２００μｇ／ｍＬ、Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，ＳＣ－７３３５４）、ＭＲＫ１６、およびＰ－糖タンパク質（Ｐｇｐ）に向けられた４Ｅ３で染色する。各抗体は、アッセイの感度を高めるため、０．５μｇ／１００万細胞の濃度で使用される。１％ＦＣＳ含有ＰＢＳで十分に洗浄後、細胞を５μＬ（２．５μｇ）のＦＩＴＣ共役ヤギＦ（ａｂ）２抗マウスＩｇＧ（Ｈ＋Ｌ）ヒト吸収抗体（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、カタログ番号１０３２－０２）で染色する。２回洗浄後、４℃で１時間、細胞をＰＥ共役ヒトＣＤ３抗体で標識する。細胞を洗浄し、フローサイトメトリーで分析する。ＣＤ３陽性Ｔリンパ球をPgp^{+ve}とPgp^{-ve}分画に分ける。各分画の細胞を、ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩ

ＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０８１４１５－Ｄ０６）（配列番号９９２）、または陰性対照ＳＩＲであるＣＤ８ＳＰ－ＫＳＨＶ－４Ｃ３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－４Ｃ３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（１１１８１５－Ｏ０５）（配列番号４６３９）をコードするレンチウイルスベクターで感染させる。ＮＳＧマウス（Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｌａｂ）に、用量１７５ｃＧｙで致死量以下の照射を行う。照射の約２４時間後（第２日目）、マウスには、尾静脈を通して２．５ｘ１０^{4}ＲＡＪＩ細胞を注射される。３日目、マウスは（各群につきｎ＝６）、表示ＳＩＲをコードするレンチウイルスを感染させた５百万のリンパ球で処理される。対照マウス（ｎ＝６）にはＴ細胞を与えない、または非感染Ｔ細胞を与える。マウスには、１日置きにヒトＩＬ２が与えられる。ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０８１４１５－Ｄ０６）（配列番号９９２）ＳＩＲで感染させたＰｇｐ$^{-ｖｅ}$Ｔ細胞を与えられたマウス、あるいは陰性対照ＳであるＣＤ８ＳＰ－ＫＳＨＶ－４Ｃ３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－４Ｃ３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（１１１８１５－Ｏ０５）（配列番号４６３９）で感染させたＰｇｐ$^{+ｖｅ}$またはＰｇｐ$^{-ｖｅ}$Ｔ細胞を与えられたマウスと比較して、ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０８１４１５－Ｄ０６）（配列番号９９２）ＳＩＲで感染させたＰｇｐ$^{+ｖｅ}$Ｔ細胞を与えられたマウスは長く生存した。ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０８１４１５－Ｄ０６）（配列番号９９２）ＳＩＲで感染させたＰｇｐ$^{+ｖｅ}$Ｔ細胞を与えられたマウスの長期生存は、ＳＩＲ－Ｔ細胞の長期インビボ継続と相関する。上記実験は、参照として本明細書に援用される国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１７／０４２２４８号記載の他の方法（ＭＡＣＳ（磁気活性化細胞選別）、およびＴＨ９４０２への露出、その後の露光を含む）を用いて、Ｐｇｐ発現Ｔリンパ球を濃縮することにより反復される。ここでも、ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０８１４１５－Ｄ０６）（配列番号９９２）ＳＩＲで感染させたＰｇｐ$^{+ｖｅ}$Ｔ細胞を与えられたマウスは長く生存し、ＳＩＲ－Ｔ細胞の長期インビボ継続と相関する。

【０６０４】

（ＳＩＲ－Ｔ細胞の活性を阻害するダサチニブの使用）

ＳＩＲであるＣＤ８ＳＰ－ＣＤ１９Ｂｕ１２－ｖＬ－Ｖ５－［ＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＣＤ１９Ｂｕ１２－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０７０２１５－Ｍ０３）（配列番号１０２１））およびＣＤ８ＳＰ－ＣＤ２０－２Ｆ２－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＣＤ２０－２Ｆ２－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（１００６１５－Ｄ０５）（配列番号１２２１）を発現するＴ細胞を、３７℃で約３０分、１００ｎＭのダサチニブと一緒に予備培養した、あるいは無処理状態に置いた。当該薬品処理および無処理Ｔ細胞をホワイト３８４細胞プレートで培養した。ＧＬｕｃを安定的に発現するＲＡＪＩを、３０Ｋ細胞／ウェルの濃度でＴ細胞を含むウェルに加え、Ｅ対Ｔ比を５対１とした。最終濃度を１００ｎＭに維持するため、ダサチニブをウェルに加えた。４～２４時間の共培養後、天然のセレンテラジン（Ｎａｎａｏｌｉｇｈｔ）を含む０．５ｘＣＴＺアッセイ緩衝液を直接注入することにより、ＳＩＲ－Ｔ細胞仲介による標的細胞の溶解誘発をＧＬｕｃ活性の増大で分析した。結果は、１００ｎＭのダサチニブによりＳＩＲ誘発細胞死が有意に阻害されることを示した。ダサチニブ処理は、ＳＩＲ－Ｔ細胞と標的細胞株との共培養後、ＩＦＮγおよびＴＮＦα生産を有意に抑制することが判明した。ＳＩＲ－Ｔ細胞による細胞毒性およびサイトカイン生産を阻害するダサ

チニブの能力を結果が示している。ダサチニブはＦＤＡ承認の薬剤であり、血液脳関門を通過できるので、ＳＩＲ－Ｔ細胞により誘発される毒性（神経毒性を含む）の制御並びに患者へ投与後のＳＩＲ－Ｔ細胞活性の制御に使用可能である。

【０６０５】

（ＳＩＲ－Ｔ細胞を増殖させるためのＰ１３Ｋ阻害剤の使用）

ＣＤ１９を標的にする表示ＳＩＲコンストラクトを発現するレンチウイルスで、ＣＤ３磁気ビーズを用いて単離されたヒト末梢血Ｔ細胞を感染させた。細胞は無選択状態で、またはピューロマイシンで選択し、上述の標準プロトコールにより、ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズを用いて、重複Ｐ１３Ｋ／ｍＴＯＲ阻害剤ＰＦ－０４６９１５０２（０．１０μＭ～０．５μＭ）の存在下または不在下に繁殖させた。ＮＳＧマウス（Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｌａｂ）に、用量１７５ｃＧｙで致死量以下の照射を行った。照射の２４時間後（第２日目）、マウスには、尾静脈を通して、２．５ｘ１０^{4}ＲａＪＩ細胞を注射した。３日目、マウス（各群につき、ｎ＝５）は５百万のＴ細胞で処置されたが、Ｔ細胞は表示ＳＩＲをコードするレンチウイルスで予め感染させ、ＰＦ－０４６９１５０２の存在下または不在下に繁殖させた。対照マウス（ｎ＝５）には、５百万の非感染Ｔ細胞が注射された。マウスには、対照群の全マウスが死滅するまで、１日置きにヒトＩＬ２（４００ＩＵ腹腔内）が与えられた。Ｐ１３Ｋ／ＡＫＴの存在下に繁殖させた（０５０５１５－Ｌ０５）（配列番号９００）ＳＩＲ－Ｔを与えたマウスの生存中央値は、Ｐ１３Ｋ／ＡＫＴの存在下に繁殖させたＳＩＲ－Ｔを与えたマウスよりも高い。

【０６０６】

（抗原結合ドメインとしてＣＤ１６を発現する汎用ＳＩＲ－Ｔ細胞の使用）

ルシフェラーゼを発現するＤａｕｄｉ細胞が、ＮＳＧマウス（Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ）に腹腔内注射される（腹腔内、０．３ｘ１０^{6}細胞／マウス）。マウスの一部には、リツキシマブ（１５０ｍｇ）が腹腔内注射される。ＣＤ８ＳＰ－ＭＹＣ－［ｈＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＳＰ－ＣＤ１６Ａ－Ｖ１５８－ＥＣＤ－ｖ２－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＰＡＣ（配列番号２０６９）ＳＩＲを発現するヒトＴ細胞（１ｘ１０^{7}）が、Ｄａｕｄｉ接種の４日後に注射される。対照マウスには、リツキシマブの代わりに組織培養培地が与えられる。リツキシマブは週１回ずつ４週間与えられるが、Ｔリンパ球の注射はそれ以上ない。全てのマウスに、週２回ずつ４週間、ＩＬ－２が１，０００～２，０００ＩＵ腹腔内注射される。リツキシマブおよびＳＩＲ－Ｔ細胞が与えられるマウスは腫瘍の成長が低減する。

【０６０７】

（望ましい特性を有するＳＩＲを選択するための、インビトロおよびインビボ選択の使用）

表７Ａ～７Ｈに掲載されたＣＤ１９を標的にするＳＩＲのプールが、ＴＲＡＣ　ｇＲＮＡ（配列番号８９６）および業界周知の技術を用いて、Ｔ細胞のＴＲＡＣ座を標的とする。Ｔ細胞は末梢血由来であってよい。代替実施形態では、Ｔ細胞は、業界で周知の技術を用いて、ｉＰＳＣまたは造血器幹細胞由来の単一クローンであってもよい。ＳＩＲのプールを発現するＴ細胞は、１～２１日間、インビトロでＲＡＪＩ細胞と共培養される。ＳＩＲ－Ｔ細胞プールの分取部分が標的細胞との培養前に回収され、更に共培養後、様々な日に回収される。試料は、標的細胞へ接触させた後、異なるＳＩＲの相対頻度を決定するため、次世代シーケンシングへ回される。標的細胞との共培養後、増殖応答の改善されたＳＩＲを決定するのに、バイオインフォ－マティクス分析が使用される。インビボでＴ細胞上の増殖可能性の高いＳＩＲ、および／またはインビボで長期継続するＳＩＲ，および／または腫瘍に負けた動物と比較して生存動物における頻度（初期Ｔ細胞母集団の頻度に対して標準化された頻度）の高いＳＩＲを決定するのに、本質的に同様のアプローチが使用される。本開示の代替実施形態において、ヒトの臨床サンプルにおいても、異なる特性および／または結果（限定されないが、改善された長期生存率、サイトカイン放出症候群の低い発生頻度、低い神経毒性、および／または改善された長期継続性）に関連するＳＩＲを同定するのに、本質的に同様のアプローチが使用される。斯かるＳＩＲは、その後、異なる病状および異なる患者を治療するための多様な特性を有する多様なＳＩＲのサブプー

ル（同じまたは異なる抗原結合ドメインを標的にするＳＩＲを含む）を開発するのに、単独で、または種々の組み合わせで使用できる。別の実施形態では、ＳＩＲ－Ｔ細胞は標的細胞株に接触させ、その後、フローサイトメトリーで決定される細胞内ＩＦＮγの程度に基づいて、異なるセットに分類される。低／高ＩＦＮγ母集団における異なるＳＩＲの頻度は、次世代シーケンシングにより決定され、対照ＳＩＲ－Ｔ細胞母集団（すなわち、標的細胞株に接触していないＳＩＲ－Ｔ細胞、またはＳＩＲの標的を発現しない細胞に接触したＳＩＲ－Ｔ細胞）の頻度に対して標準化される。斯かる分析に基づいて、異なるレベルのＩＮＦα生産に関連しているＳＩＲが決定される。同様なアプローチが、任意の望ましい特性または属性（限定されないが、低いＴＮＦα生産、枯渇マーカーの低い発現、最終分化のマーカーの低い発現、および／または細胞毒性のマーカーの高い発現などが含まれる）、あるいはそれらの組み合わせを有するＳＩＲをスクリーニングまたは選別するのに使用される。

【０６０８】

（ＳＩＲ－Ｔ細胞とＩＬ７との併用）

本研究は前述の実施例の記載同様に行われるが、マウスには、ＳＩＲ－Ｔ細胞の注入後１日目に始まって、用量２００ｎｇ／マウスの外因性組換えヒトＩＬ－７を腹腔内に三回投与され、対照マウスには正常な生理食塩水が投与される点が異なっている。

【０６０９】

（ＢＲＤ４を標的にするｓｈＲＮＡとＳＩＲ－Ｔ細胞との併用）

本研究は前述の実施例の記載同様に行われるが、配列番号８９３（Ｐｌｅｎｔｉ－ＥＦ１α－ＣＤ８ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＭＣ６３－ｖＨ－Ｍｙｃ－［前ＴＣＲａ－Ｄｅｌ４８］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ－ｓｈＲＮＡ－ＢＲＤ４－ＤＷＰＲＥ）（ＢＲＤ４に対するＨ１プロモーター駆動ｓｈＲＮＡを共発現する）に示されるＳＩＲコンストラクトを発現するＴ細胞が使用される点が異なっている。ＢＲＤ４－ｓｈＲＮＡを共発現するｓｈＲＮＡコンストラクト（すなわち配列番号８９３）を与えられるマウスは、ＳＩＲ－Ｔ細胞の継続性が長く、生存期間も長期である。

【０６１０】

配列番号１２００に示されるＳＩＲを発現するＴ細胞を与えられたマウスで実験が繰り返されるが、マウスの半分（ｎ＝６）には、ＢＲＤ４阻害剤ＪＱ１（＋）（５０ｍｇ／ｋｇ）の腹腔内注射が毎日２回与えられ、対照マウスにはビヒクル対照（１０％βシクロデキストリン、Ｓｉｇｍａ）が与えられる点が異なっている。ＪＱ１（＋）を与えられるマウスは、対照マウスと比較して、ＳＩＲ－Ｔ細胞の継続性が長く、生存期間も長期である。

【０６１１】

（養子細胞療法のための、自家ＳＩＲ－Ｔ細胞の使用）

本開示のＳＩＲ－Ｔ細胞は養子細胞療法に使用できる。例えば、再発した急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、または高リスクの中悪性度Ｂ細胞リンパ腫の患者は、ＣＤ１９を標的にする養子免疫伝達される自家ＳＩＲ－Ｔ細胞を用いて免疫療法を受けてもよい。各患者から集められた白血球アフェレシス産物に関しては、Ｍｉｌｔｅｎｙｉ ＢｉｏｔｅｃのＣｌｉｎｉＭＡＣＳ Ｐｒｏｄｉｇｙ（登録）Ｓｙｓｔｅｍを使用し、製造元の推薦に従って、ＣＤ３陽性Ｔリンパ球の選別が行われる。Ｔリンパ球は、Ｐｇｐ抗体で染色後の流動選別、Ｐｇｐ抗体で染色後のＭＡＣＳ、またはＴＨ９４０２への露出プラス露光後の光力学的選別を用いて、Ｐｇｐ陽性Ｔ細胞のための濃縮が任意に行われる。細胞は臨床グレードのＣＤ１９－ＳＩＲウイルス（例えば、ＣＤ８ＳＰ－ＣＤ１９Ｂｕ１２－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ１９Ｂｕ１２－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＧＭＣＳＦ－ＳＰ－ｔＥＧＦＲ（）（配列番号１０８７））を形質導入され、次に、閉鎖系でＳＩＲ－Ｔ細胞の選別および増殖が行われる。その結果得られた細胞産物が品質管理試験（無菌試験、腫瘍特異的な細胞毒性試験を含む）を受けた後、凍結保存される。その間、白血球アフェレシスの後、研究参加者は、リンパ球枯渇化学療法（３０ｍｇ／ｍ^2／日フルダラビン＋

５００ｍｇ／ｍ^2／日シクロホスファミドｘ３日）を開始する。リンパ球枯渇レジメンの完了後１日目に、以前に保存されているＳＩＲ－Ｔ細胞産物が運搬され、解凍され、患者のベッドサイドで注入される。研究参加者には、静注されたＳＩＲ形質導入リンパ球、次に高用量（７２０，０００ＩＵ／ｋｇ）のＩＬ－２（Ａｌｄｅｓｌｅｕｋｉｎ，　Ｐｒｏｍｅｔｈｅｕｓ，　Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，　ＣＡ）が８時間毎に許容量まで投与される。ＳＩＲ－Ｔ産物の用量は、研究プロトコールに従って、１ｘ１０^{4}ＳＩＲ＋ｖｅＣＤ３細胞／ｋｇから５ｘ１０^{9}ＳＩＲｖｅＣＤ３細胞／ｋｇまで様々である。ＳＩＲ－Ｔ産物は、単回注入で投与されてもよいし、分割注入で投与されてもよい。研究参加者は、Ｔ細胞注入の少なくとも３０分前に、１５ｍｇ／ｋｇのアセタミノフェン（経口）（最高６５０ｍｇ）および０．５～１ｍｇ／ｋｇのジフェンヒドラミン（静注）（最高用量５０ｍｇ）で前投薬されてもよい。研究参加者は、ヒトＩＬ－２を毎日任意に注射されてもよい。次に、臨床および実験の相関追跡試験が医師の自由裁量により行われてもよく、その中には、Ｃ１９発現ＡＬＬ／リンパ腫細胞および／または養子免疫伝達Ｔ細胞に関する定量的ＲＴ－ＰＣＲ研究、ＦＤＧ－ＰＥＴおよび／またはＣＴスキャン、病気特異的な病理学的評価のための骨髄検査、リンパ管生検、および／またはＦＤＡのＢｉｏｌｏｇｉｃ　Ｒｅｓｐｏｎｓｅ　Ｍｏｄｉｆｉｅｒｓ　Ａｄｖｉｓｏｒｙ　Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅが設定したガイドラインに基づき遺伝子導入に適用される長期フォローアップなどが含まれてもよい。本開示のＳＩＲを発現するように改変された同種免疫細胞（例えば、Ｔ細胞）を用いて他の病気を治療するのにも、本質的に同様なアプローチ（すなわち、病気を引き起こす細胞または病気関連の細胞で発現する抗原（複数も可）を、ＳＩＲが標的にするアプローチ）が使用できる。

【０６１２】

（養子細胞療法のため、複数の抗原を標的にする自家ＳＩＲ－Ｔ細胞の使用）

多くの異なる病気、例えば、感染症（例えば、ＨＩＶ１、ＥＢＶ、ＣＭＶ、ＨＴＬＶ１など）、変性性疾患（例えば、アルツハイマー病）、自己免疫疾患（例えば、尋常性天疱瘡）、アレルギー疾患（例えば、慢性突発性蕁麻疹）、および複数の癌を罹患する患者が、多様な病気を引き起こす抗原または病気関連抗原を標的にする養子免疫伝達同種ＳＩＲ－Ｔ細胞による免疫療法に関する、ＩＲＢ承認第１相臨床試験に登録される。異なる病気用のＳＩＲが、病気を引き起こす細胞または病気関連細胞における標的抗原の既知の発現に基づいて選択される。可能ならば、病気を引き起こす細胞または病気関連細胞におけるＳＩＲの標的の発現は、ＡＢＤ－ＧＧＳ－ＮＬｕｃ融合タンパク質（ＳＩＲの抗原結合ドメインが、可撓性リンカーを通して、ＮＬｕｃタンパク質の非分泌形態に融合している）との結合により確認される。あるいは、病気を引き起こす細胞または病気関連細胞におけるＳＩＲの標的の発現は、商業的に入手可能な抗体を用いる免疫組織化学またはフローサイトメトリーを用いて確認される。Ｔ細胞は、白血球アフェレシスを用いて回収され、適切なＳＩＲをコードするレンチウイルスベクターで形質導入され、閉鎖系においてＣＤ３／ＣＤ２８ビーズを用いてエクスビボで繁殖させる。その結果得られた細胞産物が品質管理試験（無菌試験、腫瘍特異的な細胞毒性試験を含む）を受けた後、凍結保存される。その間、研究参加者は、リンパ球枯渇化学療法（３０ｍｇ／ｍ^2／日フルダラビン＋５００ｍｇ／ｍ^2／日シクロホスファミドｘ３日）を開始する。リンパ球枯渇レジメンの完了後１日目に、研究参加者には、静注された形質導入リンパ球、次に高用量（７２０，０００ＩＵ／ｋｇ）のＩＬ－２（Ａｌｄｅｓｌｅｕｋｉｎ，　Ｐｒｏｍｅｔｈｅｕｓ，　Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，　ＣＡ）が８時間毎に許容量まで投与される。以前に保存されているＳＩＲ－Ｔ細胞産物が運搬され、解凍され、患者のベッドサイドで注入される。ＳＩＲ－Ｔ産物の用量は、研究プロトコールに従って、１ｘ１０^{4}ＳＩＲ＋ｖｅＣＤ３細胞／ｋｇから５ｘ１０^{9}ＳＩＲｖｅＣＤ３細胞／ｋｇまで様々である。ＳＩＲ－Ｔ産物は、単回注入で投与されてもよいし、分割注入で投与されてもよい。研究参加者は、Ｔ細胞注入の少なくとも３０分前に、１５ｍｇ／ｋｇのアセタミノフェン（経口）（最高６５０ｍｇ）および０．５～１ｍｇ／ｋｇのジフェンヒドラミン（静注）（最高用量５０ｍｇ）で前投薬されてもよい。研究参加者は、ヒトＩＬ－２を毎日任意に注射されてもよい。次に、臨床および

実験の相関追跡試験が医師の自由裁量により行われてもよい。

【０６１３】

（ｍＴＯＲ阻害剤とＳＩＲ－Ｔ細胞との併用）

研究は前述の実施例の記載同様に行われるが、ＳＩＲ－Ｔ細胞の注入後1日目に始まって、研究参加者には、ｍＴＯＲ阻害剤、例えばアロステリック阻害剤（例えば、ＲＡＤ００１）を標的トラフ値が０．１～３ｎｇ／ｍＬを提供する用量で投与する点が異なっている（この場合、トラフ値とは、次の用量直前における血漿中の薬剤濃度、または２つの用量間の最低薬剤濃度を意味する）。

【０６１４】

（イブルチニブとＳＩＲ－Ｔ細胞との併用）

研究は前述の実施例の記載同様に行われるが、ＳＩＲ－Ｔ細胞の注入後1日目に始まって、研究参加者には、１４０ｍｇ／ｄ～４２０ｍｇ／ｄの用量でイブルチニブを経口投与する点が異なっている。イブルチニブを投与される研究参加者は、イブルチニブなしでＳＩＲ－Ｔ細胞を投与される参加者と比較して、重篤なサイトカイン放出症候群の発生数が少ない。

【０６１５】

（養子細胞療法のための、同種ＳＩＲ－Ｔ細胞の使用）

同種骨髄移植を受けた患者で、再発した急性リンパ性白血病または高リスクの中悪性度Ｂ細胞リンパ腫の患者は、養子免疫伝達同種ＳＩＲ－Ｔ細胞の免疫療法を受けてもよい。ドナー（同種移植に使用されるのと同じドナー）から回収された白血球アフェレシス産物に関しては、Ｍｉｌｔｅｎｙｉ ＢｉｏｔｅｃのＣｌｉｎｉＭＡＣＳ Ｐｒｏｄｉｇｙ（登録）Ｓｙｓｔｅｍを使用し、製造元の推薦に従って、ＣＤ３陽性Ｔリンパ球の選別が行われる。Ｔリンパ球は、Ｐｇｐ抗体で染色後の流動選別、Ｐｇｐ抗体で染色後のＭＡＣＳ、またはＴＨ９４０２への露出プラス露光後の光力学的選別を用いて、Ｐｇｐ陽性Ｔ細胞のための濃縮が任意に行われる。細胞は、ＣＤ３およびＣＤ２８磁気ビーズベースの人工抗原提示細胞を用いて活性化され、臨床グレードのＣＤ１９－ＳＩＲウイルス（例えば、ＣＤ８ＳＰ－ＣＤ１９Ｂｕ１２－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＣＤ１９Ｂｕ１２－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ｉｃａｓａｐａｓｅ９（配列番号１０８０））で形質導入される。細胞は、閉鎖系で９～１２日増殖される。その結果得られた細胞産物が品質管理試験（無菌試験、腫瘍特異的な細胞毒性試験を含む）を受けた後、凍結保存される。その間、研究参加者は、リンパ球枯渇化学療法（３０ｍｇ／ｍ^2／日フルダラビン＋５００ｍｇ／ｍ^2／日シクロホスファミドｘ３日）を開始する。リンパ球枯渇レジメンの完了後１日目に、研究参加者には、静注された形質導入リンパ球、次に高用量（７２０，０００ＩＵ／ｋｇ）のＩＬ－２（Ａｌｄｅｓｌｅｕｋｉｎ，Ｐｒｏｍｅｔｈｅｕｓ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）が８時間毎に許容量まで投与される。ＳＩＲ－Ｔ細胞産物が運搬され、解凍され、患者のベッドサイドで注入される。ＳＩＲ－Ｔ産物の用量は、研究プロトコールに従って、１ｘ１０^{4}ＳＩＲ＋ｖｅＣＤ３細胞／ｋｇから５ｘ１０^{9}ＳＩＲｖｅＣＤ３細胞／ｋｇまで様々であってよい。ＳＩＲ産物は、単回注入で投与されてもよいし、分割注入で投与されてもよい。研究参加者は、ＳＩＲ－Ｔ細胞注入の少なくとも３０分前に、１５ｍｇ／ｋｇのアセタミノフェン（経口）（最高６５０ｍｇ）および０．５～１ｍｇ／ｋｇのジフェンヒドラミン（静注）（最高用量５０ｍｇ）で前投薬されてもよい。次に、臨床および実験の相関追跡試験が医師の自由裁量により行われてもよく、その中には、Ｃ１９発現ＡＬＬ／リンパ腫細胞および／または養子免疫伝達Ｔ細胞に関する定量的ＲＴ－ＰＣＲ研究、ＦＤＧ－ＰＥＴおよび／またはＣＴスキャン、病気特異的な病理学的評価のための骨髄検査、リンパ管生検、および／またはＦＤＡのＢｉｏｌｏｇｉｃ Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｍｏｄｉｆｉｅｒｓ Ａｄｖｉｓｏｒｙ Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅが設定したガイドラインに基づき遺伝子導入に適用される長期フォローアップなどが含まれてもよい。免疫抑制剤の使用も医師の自由裁量に任される。本開示のＳＩＲを発現するように改変された同種免疫細胞（例えば、Ｔ細胞）を用いて他の病気を治療するのにも、本質的に同様なアプローチ（すなわち、病気を引き起こ

す細胞または病気関連の細胞で発現する抗原（複数も可））を、ＳＩＲが標的にするアプローチ）が使用できる。

【０６１６】

（ＳＩＲ－Ｔ細胞の肝臓動脈注入）

ＳＩＲ－Ｔ細胞は、静注に加えて、高濃度のＳＩＲ－Ｔ細胞を病気関連の局部または器官に提供するため、動注されてもよい。以下の実施例では、本アプローチは、葉酸受容体アルファ（ＦＲ１）を発現する消化器系癌の肝臓転移を患う患者の場合に使用される。他の腫瘍抗原を標的にするＳＩＲ－Ｔ細胞の動注にも、本質的に同様なアプローチが使用できる。

【０６１７】

治療開始時に、マッピング血管造影図が、右総大腿動脈アプローチで得られる。胃十二指腸動脈および胃動脈が、他の潜在的な肝臓外灌流源に加えて、マイクロコイルで塞栓される。同じ動脈アクセス手法が、ＣＤ８ＳＰ－ＦＲ１－ｈｕＭｏｖ１９－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＲ１－ｈｕＭｏｖ１９－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（１０２９１５－Ｐ０７）（配列番号１２７６）ＳＩＲを発現するＴ細胞の投与に実行される。Ｔ細胞は０日目に回収され、ＳＩＲをコードするレンチウイルスで感染させ、前述の実施例に記載されるように繁殖される。ＳＩＲ―Ｔ細胞は、用量漸増方式で１４日目（10^{8}ＳＩＲ－Ｔ細胞）、２８日目（10^{9}ＳＩＲ－Ｔ細胞）、および４４日目（10^{10}ＳＩＲ－Ｔ細胞）に投与される。ＳＩＲ－Ｔ細胞は、６０ｃｃ注射器を用いて、２ｃｃ／秒未満の速度で、手動で注入される。全注入量は約１００ｃｃである。動脈流の維持を確認するため、調整済み造影剤流量を有する血管造影法が最初の５０ｃｃ注入後、並びにＳＩＲ－Ｔ注入の完了時点で行われる。可能ならば、注入は適切な肝臓動脈に対して行われる。ある患者は異常な肝臓動脈構造を有しており、右か左の肝臓動脈が適切な肝臓動脈から隆起していない。斯かる場合、ＳＩＲ－Ｔ細胞の用量は、肝臓葉体積計算に基づいて分割される。斯かる場合、釣り合いの取れたＳＩＲ－Ｔが両肝臓葉へ確実に運搬されるように、分割用量は右および左の肝臓動脈に別々に送られる。

【０６１８】

臨床評価が、治療開始時、注入日、および注入後の１日目、２日目、４日目、および７日目に行われる。ＭＲＩおよびＰＥＴ検査を用いる計画撮像評価が、最初の注入の１か月前内、並びに最後のＳＩＲ－Ｔ注入後１か月内に計画される。試験放射線技師（ＢＳ）は、調整済みＲＥＣＩＳＴ（ｍＲＥＣＩＳＴ）および、免疫関連応答基準（Ｗｏｌｃｈｏｋら、２００９、Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，１５：７４１２－７４２０）に従って、応答を等級分けする。治療前並びに最後の用量後３週目に、経皮的生検が行われる。盲検の病理学者が、腫瘍壊死および線維化のスコアを付ける。安全性評価がプロトコールに従って行われる。有害事象の重篤性の等級分けには、全米癌研究所の有害事象共通用語基準第３版が使用される。

【０６１９】

（ＳＩＲ－Ｔ細胞の腹腔内投与）

ＳＩＲ－Ｔは、実質的にＫｏｎｅｒｕ Ｍら（Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎａｌ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ； ２０１５； １３：１０２）記載のように、腹腔内投与してもよい。以下の例において、斯かるアプローチが、葉酸受容体アルファ（ＦＲ１）を発現する卵巣癌により腹膜の病変を患っている患者の場合に使用される。他の腫瘍抗原を標的にするＳＩＲ－Ｔ細胞の腹腔内注射にも、本質的に同様なアプローチが使用できる。

【０６２０】

ＦＲ１発現の癌を試験するため、高リスクで重篤な再発卵巣癌を患っている患者にスクリーニングのインフォームドコンセントが提供されるであろう。ＦＲ１の発現が免疫組織化学により確認された場合、患者には、末梢血から得られる白血球アフェレシス産物が与えられるであろう。過剰な血小板および赤血球の混入が白血球アフェレシス産物から除去され、該産物は凍結される。本研究の治療段階において、白血球アフェレシス産物は解凍

および洗浄される。その後、ＣＤ３＋Ｔ細胞は、ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズを用いた磁気分離により、解凍された白血球アフェレシス産物から単離されるであろう。活性化されたＴ細胞は、ＣＤ８ＳＰ－ＦＲ１－ｈｕＭｏｖ１９－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＲ１－ｈｕＭｏｖ１９－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（１０２９１５－Ｐ０７）（配列番号１２７６）ＳＩＲを有するレンチウイルスにより形質導入され、ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズ増殖プロトコールを用いて更に増殖されるであろう。

【０６２１】

これは、再発性ＦＲ１＋卵巣癌、卵管癌、または原発性腹膜癌を患っている患者において、遺伝子組換え自家Ｔ細胞を静注（ＩＶ）または腹腔内注射（ＩＰ）する場合の安全性を試験する第１相臨床試験である。斯かる自家Ｔ細胞は、ＣＤ８ＳＰ－ＦＲ１－ｈｕＭｏｖ１９－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＲ１－ｈｕＭｏｖ１９－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（１０２９１５－Ｐ０７）（配列番号１２７６）ＳＩＲを発現するように遺伝子的に改変されるであろう。層状（パラフィン包埋）腫瘍または新たに生検された腫瘍の免疫組織化学（ＩＨＣ）分析により確認されるＦＲ１抗原を発現する、高リスクで重篤な再発性卵巣癌、原発性腹膜癌、または卵管癌の患者は、潜在的に本研究の対象となる資格を得るであろう。中程度乃至強度な免疫反応性スコア（３～５）だけが陽性と考えられ、スコア３は５１～７５％強度または５１～１００％弱度、４は７６～９９％強度、５は１００％強度の染色である。全患者が再発に対する前化学療法を受けている（最大５回の前化学療法）であろう。計画治療の時点で、他の活動性悪性腫瘍を患う患者、寿命３か月未満の患者、またはカルノフスキーパーフォーマンスステータス（ＫＰＳ）スコア７０％未満の患者は不適格であろう。

【０６２２】

本試験では、第１相用量漸増設計が使用される。最大耐量（ＭＴＤ）を確立するため、３～６人の患者のコホートに、漸増用量の修飾Ｔ細胞が注入されるであろう。４つの計画用量レベル、すなわち3×10^5、1×10^6、3×10^6、および1×10^7のＣＤ８ＳＰ－ＦＲ１－ｈｕＭｏｖ１９－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＲ１－ｈｕＭｏｖ１９－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（１０２９１５－Ｐ０７）（配列番号１２７６）ＳＩＲ－Ｔ細胞／ｋｇが存在する。コホートＩおよびＩＩは、3×10^5ＣＤ８ＳＰ－ＦＲ１－ｈｕＭｏｖ１９－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＲ１－ｈｕＭｏｖ１９－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（１０２９１５－Ｐ０７）（配列番号１２７６）ＳＩＲ－Ｔ細胞／ｋｇで治療されるが、コホートＩＩの患者には、リンパ球枯渇性シクロホスファミドも投与されるであろう。コホートＩＩ～Ｖには、シクロホスファミドで前治療された後、漸増用量の修飾Ｔ細胞が投与されるであろう。用量７５０ｍｇ／m^2のリンパ球枯渇性シクロホスファミドは、最初のＴ細胞注入の２～４日前に投与されるであろう。その後、標準の３＋３用量漸増スキームが行われる。第一用量レベルがＭＴＤを超えたら、その後の３～６人の患者のコホートは、リンパ球枯渇性シクロホスファミドの添加なしに、ＣＤ８ＳＰ－ＦＲ１－ｈｕＭｏｖ１９－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＦＲ１－ｈｕＭｏｖ１９－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（１０２９１５－Ｐ０７）（配列番号１２７６）ＳＩＲ－Ｔ細胞／ｋｇの－１用量レベルで治療されるであろう（コホート－Ｉ）。

【０６２３】

Ｔ細胞注入前に、ＩＰカテーテルが配置されるであろう。カテーテルは、修飾Ｔ細胞の投与準備が整った時点で配置されるであろう。患者は、ＳＩＲ－Ｔ細胞の第一注入前に病院の入院患者ユニットへの入院が許可され、ＳＩＲ－Ｔ細胞の第二注入の少なくとも３日目まで入院を続けるであろう。治療対象の第一コホートの患者およびその後の各コホートで治療される第一患者は、集中治療室（ＩＣＵ）への入院が許可され、その後の患者は、

腫瘍内科入院患者サービスへの入院が許可されるかもしれない（治療医師の臨床判断に任される）。

【０６２４】

患者には、ＳＩＲ修飾Ｔ細胞で治療を開始する２～４日前に、リンパ球枯渇性シクロホスファミド（７５０ｍｇ／ｍ^{2}ＩＶ）化学療法の単一用量が与えられる。形質導入されたＴ細胞は、注入前に、数、純度、生育可能性、および無菌性の品質試験が行われる。増殖したＴ細胞母集団のフローサイトメトリー分析に基づいて、以下のＴ細胞放出基準、すなわち、生育可能性８０％超、ＣＤ３＋９５％以上、および注入されるＴ細胞母集団は２０％超の形質導入分画を有していなければならないという条件が満たされなければならない。更に、注入前に、形質導入Ｔ細胞の平均ベクターコピー数が、実時間ＰＣＲにより決定されるであろうが、それは細胞当たり０．３～５コピーの範囲である必要があり、ＰＣＲは、形質導入Ｔ細胞内に複製可能なレンチウイルスが不在であるのを確認するのに使用されるであろう。全患者が、遺伝子組換えＴ細胞の用量の５０％を静注されるであろう。患者は毒性に関して注意深く監視されるであろう。１～３日後、Ｔ細胞の残りの用量が腹腔内注射として投与されるであろう。少なくとも３人の患者が用量レベル１で治療されるであろう（各用量レベルで、月当たりせいぜい２人の患者の増加）。各登録患者の治療と治療の間に、少なくとも１週間が経過するであろう。前述のコホートで治療される全患者が、最初のＴ細胞注入の日から次のコホートへ移行するまでの間に、最低４週間観察されるであろう。シクロホスファミド療法の後生じ得る好中球減少症（ＡＮＣ１，０００／ｍｍ^{3}以下）の重大なリスクに鑑み、シクロホスファミドで治療された患者は、調査官達の自由裁量により、成長因子サポートで治療を受けてもよい（ペグフィルグラスティムの単一皮下注射、または３連続日の皮下フィルグラスティム）。

【０６２５】

血液試料が処置前後に全患者から回収され、毒性、治療効果、および遺伝子組換えＴ細胞の生存が評価される。治療後の血液試料は、Ｔ細胞注入後約１時間目、１日目、１週間目、２週間目、３週間目、４週間目、５週間目、６週間目、７週間目、８週間目、および１２週間目、その後１年間、毎月１回、それから毎年１回ずつ１５年間回収される。技術的に可能であれば、シクロホスファミドまたはＴ細胞治療（いずれか早い方）前、並びにフォローアップ期間中に、患者の腹水が試料として回収されてもよい。患者は、Ｔ細胞注入後約６週間目、３か月目、６か月目、９か月目、および１２か月目、並びに臨床的に必要であればその後もＣＴスキャンが測定される。

【０６２６】

（腫瘍内注入のための、ＳＩＲ－Ｔ細胞の使用）

更に、ＳＩＲ－Ｔ細胞は、実質的にＢｒｏｗｎ　ＣＥら、Ｃｌｉｎ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ，　２０１５年9月１５日；２１（１８）：４０６２－４０７２に記載される方法で、腫瘍内に投与されてもよい。以下の実施例では、本アプローチは、ＩＬ１３Ｒａ２を発現する再発性膠芽細胞腫（ＧＢＭ）の患者の場合に使用される。他の腫瘍抗原を標的にするＳＩＲ－Ｔ細胞の腫瘍内注射にも、本質的に同様なアプローチが使用できる。

【０６２７】

再発性ＧＢＭにおいて、ＣＤ８ＳＰ－ＩＬ１３Ｒａ２－ｈｕ１０７－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＩＬ１３Ｒａ２－ｈｕ１０７ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０５１８１６－Ｙ０３）（配列番号１３０６）ＳＩＲを発現するＴ細胞を試験するため、パイロット安全性および実行可能性研究が行われるであろう。参加患者は全員、文書によるインフォームドコンセントを提供するように求められるであろう。臨床プロトコールは、南カルフォルニア大学の治験審査委員会によって承認され、新薬治験開始申請の下に実行され、ＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌｓ．ｇｏｖに登録されるであろう。適格患者には、再発性または難治性の単源性グレードＩＩＩまたはＩＶテント上膠芽腫（腫瘍は、心室／ＣＳＦ経路とのコミュニケーションを示しておらず、しかも切除可能である）の患者が含まれる。本試験の参加は、ＩＬ１３Ｒα２（またはＩＬ１３Ｒａ２）腫瘍抗原ステータスからは独立しているであろう。

患者は、高グレード膠芽腫（ＷＨＯグレードＩＩＩまたはＩＶ）の初期診断後に登録され、その時点で末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）回収のために白血球アフェレシスが行われるであろう。斯かる細胞は、上述の実施例に記載されるように対応するレンチウイルスベクターで感染後、ピューロマイシン耐性遺伝子（ＰＡＣ）を含むＣＤ８ＳＰ－ＩＬ１３Ｒａ２－ｈｕ１０７－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＩＬ１３Ｒａ２－ｈｕ１０７ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０５１８１６－Ｙ０３）（配列番号１３０６）ＳＩＲを発現するようにＴ細胞を改変するのに使用されるであろう。あるいは、ＳＩＲ－Ｔ細胞は、レトロウイルスベクターで感染後、またはｓｌｅａｐｉｎｇ　ｂｅａｕｔｙトランスポゾンを用いて、またはＩＶＴ　ｍＲＮＡのトランスフェクションにより作製してもよい。その後、遊離試験済み治療用ＳＩＲ－Ｔ細胞は、冷凍され、後の使用のために保存される。最初の腫瘍再発の時点で、研究参加者は、Ｒｉｃｋｈａｍリザーバ／カテーテルの配置と共に、腫瘍の切除が行われるであろう。同時に、治療用ＳＩＲ－Ｔ細胞は解凍され、ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズベースの急速増殖プロトコールを用いて、インビトロで再増殖されるであろう。手術からの回復およびベースラインＭＲ撮像後、本質的に（Ｂｒｏｗｎ　ＣＥら、Ｃｌｉｎ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ，　２０１５年９月１５日；２１（１８）：４０６２－４０７２）に記載されているように、留置カテーテルを通して、ＣＤ８ＳＰ－ＩＬ１３Ｒａ２－ｈｕ１０７－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＩＬ１３Ｒａ２－ｈｕ１０７ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０５１８１６－Ｙ０３）（配列番号１３０６）ＳＩＲが、切除腔内に直接投与されるであろう。細胞は、２１ゲージバタフライ針を用いて、２ｍＬの容積を５～１０分かけて注入し、その後、保存剤フリーの通常の生理食塩水と一緒に２ｍＬを５分かけてフラッシングすることにより、Ｒｉｃｋｈａｍリザーバに手動で注入されるであろう。プロトコール治療計画は、５週間かけて頭蓋内に投与される１２ＣＡＲ－Ｔ細胞用量の標的に関して、週毎の治療サイクルで構成される患者内用量漸増計画を明記するであろう。サイクル１、２、４、および５中は、Ｔ細胞注入はサイクル週の１日目、３日目、および５日目に行なわれ、３週目はサイクルが休みとなるであろう。安全性のため、サイクル１において、患者内用量漸増戦術を利用するであろう（ＳＩＲ－Ｔ細胞の用量は、１日目、３日目、および５日目に投与される注入当たり、それぞれ10^7、５ｘ10^7、および10^8細胞である）。その後、４週間に亘り、９回の追加注入により10^8のＳＩＲ－Ｔ細胞が投与されるであろう。応答を評価するための撮像が、３週目の休憩サイクルおよび５週目の後に行われるであろう。その後、毒性の監視および有害事象報告のため、ＮＣＩ共通毒性基準第２．０版（ｈｔｔｐｓ：／／ｃｔｅｐ．ｉｆｏ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／ｌ）に提供されるガイドラインが実行されるであろう。

【０６２８】

（移植前に、脊髄または末梢血幹細胞調製物をエクスビボでパージするための、ＳＩＲ－Ｔ細胞の使用）

骨髄または幹細胞移植前の癌細胞の末梢血幹細胞調製物をパージするのに、ＳＩＲ－Ｔ細胞が使用できる。以下の例では、ＳＩＲ－Ｔ細胞を発現するＣＤ８ＳＰ－ＨｕＬｕｃ６４－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＨｕＬｕｃ６４－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０９２９１６－Ｅ０７）（配列番号１２５３）が、多発性骨髄腫の患者から得た骨髄または末梢血幹細胞を、自家幹細胞（または骨髄）移植前にパージするのに使用される。

【０６２９】

患者には、末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）を回収するため、白血球アフェレシスが行われる。Ｔ細胞はＣＤ３ビーズを用いて精製される。斯かる細胞は、前述の実施例に記載されるように、対応するレンチウイルスベクターで感染後、ピューロマイシン耐性遺伝子（ＰＡＣ）を含むＣＤ８ＳＰ－ＨｕＬｕｃ６４－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＨｕＬｕｃ６４－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０９２９１６－Ｅ０７）（配列番号１２５３）ＳＩＲを発現するよう

にＴ細胞を改変するのに使用されるであろう。このＳＩＲは、骨髄腫細胞に発現する抗原であるＣＳ１を標的にする。ＣＤ８ＳＰ－ＣＳ１－ｈｕＬｕｃ９０－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ｈｕＬｕｃ９０－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（０１２７１６－Ａ０２）（配列番号１２５４）、ＣＤ８ＳＰ－ＣＤ１３８－ｖＬ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＣＤ１３８－ｖＨ－Ｍｙｃ－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（１００８１５－Ａ０５）（配列番号１２３６）、およびＣＤ８ＳＰ－ＧＰＲＣ５Ｄ－ＥＴ１５０－５－ｖＬ－Ｍｙｃ２－［ｈＴＣＲｂ－ＫＡＣＩＡＨ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＳＰ－ＧＰＲＣ５Ｄ－ＥＴ１５０－５－ｖＨ－Ｍｙｃ４－［ｈＴＣＲａ－ＣＳＤＶＰ］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＰＡＣ（１００６１６－Ｃ０３）（配列番号１２８５）は、ＣＳ１を標的とする上記ＳＩＲ－Ｔ細胞の代わりに、またはそれと併用して、使用されるであろう。あるいは、ＳＩＲ－Ｔ細胞は、レトロウイルスベクターで感染後、またはｓｌｅａｐｉｎｇ　ｂｅａｕｔｙトランスポゾンを用いて、またはＩＶＴ　ｍＲＮＡのトランスフェクションにより作製してもよい。その後、遊離試験済み治療用ＳＩＲ－Ｔ細胞は、冷凍され、後の使用のため、または新鮮な使用のために保存される。骨髄細胞および末梢血前駆細胞産物は、標準の手法を用いて、多発性骨髄腫の患者から回収される。末梢血幹細胞の動員のため、患者には、シクロホスファミドの２４時間後に始まって、フェレシスが完了するまで、毎日、３ｍｇ／ｍ２のシクロホスファミド、次に１０μｇ／ｋｇのＧ－ＣＳＦを皮下注射される。末梢血幹細胞は、末梢血ＣＤ３４＋の細胞数が１５細胞／マイクロＬになったら回収されるであろう。回収目標は、１日当たり３血液量を処理し、処理後、最低2.0×10^6ＣＤ３４＋細胞／ｋｇに達するまでとなるであろう。骨髄および末梢血幹細胞産物に関しては、任意に赤血球の枯渇が行われるであろう、および／またはＭｉｌｔｅｎｙｉ　ＢｉｏｔｅｃのＣｌｉｎｉＭＡＣＳ　Ｐｒｏｄｉｇｙ（登録）Ｓｙｓｔｅｍを使用し、製造元の推薦に従って、ＣＤ３４発現細胞の濃縮が行われるであろう。該産物は、新鮮なエクスビボパージングに使用されるであろう、あるいは凍結乾燥されるであろう。骨髄および末梢血幹細胞産物は、パージングのため、エフェクター対標的（Ｅ対Ｔ）比５対１から３０対１の範囲で、４～２４時間、１００ＩＵの組換えヒトＩＬ２で補充されたＸＶＩＶＯ培地（Ｌｏｎｚａ）において、解凍されたＳＩＲ－Ｔ細胞と共培養されるであろう。細胞は、５％のＣＯ２加湿型培養器で、３７℃で培養されるであろう。共培養期間の終わりに、細胞のアリコートが、無菌および品質試験（ＣＦＵ－ＧＭの測定、ＣＤ３４およびＣＤ１３８陽性細胞のフローサイトメトリーを含む）のために回収されるであろう。残りの試料は、以前に骨髄破壊的化学療法（例えば、７０ｍｇ／ｍ^{2}の２分割用量、全用量１４０ｍｇ／ｍ^{2}の高用量メルファラン）を受けたことのある患者に静注されるであろう。

【０６３０】

（自己免疫疾患抑制のための自動ＳＩＲの使用）

尋常性天疱瘡の患者が、Ｄｓｇ３細胞外ドメインを含むＳＩＲの安全性および効果を試験する臨床試験に登録されるであろう。患者は、治療抵抗性の尋常性天疱瘡の診断後、登録されるであろうが、その時点で、末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）の回収のため、白血球アフェレシスを受けるであろう。斯かる細胞は、上述の実施例に記載されるように対応するレンチウイルスベクターで感染後、ＳＩＲ（ＣＤ８ＳＰ－ＭＹＣ－［ｈＴＣＲａ－Ｔ４８Ｃ－ｏｐｔ１］－Ｆ－Ｆ２Ａ－ＳＰ－Ｄｓｇ３－ＥＣＤ－Ｖ５－［ｈＴＣＲｂ－Ｓ５７Ｃ］－Ｆ－Ｐ２Ａ－ＰＡＣ（配列番号１１４４））を発現するようにＴ細胞を改変するのに使用されるであろう。あるいは、ＳＩＲ－Ｔ細胞は、レトロウイルスベクターで感染後、またはｓｌｅａｐｉｎｇ　ｂｅａｕｔｙトランスポゾンを用いて、またはＩＶＴ　ｍＲＮＡのトランスフェクションにより作製されるであろう。その後、遊離試験済み治療用ＳＩＲ－Ｔ細胞は、冷凍され、後の使用のために保存される。患者には、ＳＩＲ修飾Ｔ細胞で治療を開始する２～４日前に、リンパ球枯渇性シクロホスファミド（７５０ｍｇ／ｍ^{2}静注）化学療法の単一用量が与えられる。形質導入されたＴ細胞は、注入前に、数、純度、生育可能性、および無菌性の品質試験が行われる。ＳＩＲ－Ｔ産物の用量は、研究プロトコールに従って、1×10^4ＳＩＲ＋ｖｅＣＤ３細胞／ｋｇから5×10^9ＳＩＲｖｅＣＤ

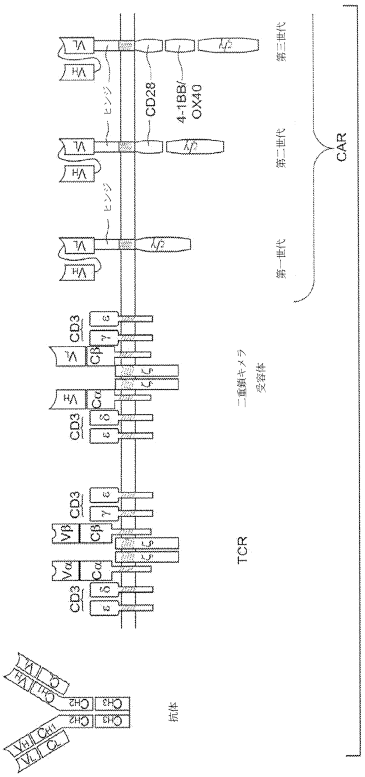
３細胞／ｋｇまで様々であってよい。ＳＩＲ産物は、単回注入で投与されてもよいし、分割注入で投与されてもよい。研究参加者は、ＳＩＲ－Ｔ細胞注入の少なくとも３０分前に、１５ｍｇ／ｋｇのアセタミノフェン（経口）（最高６５０ｍｇ）および０．５～１ｍｇ／ｋｇのジフェンヒドラミン（静注）（最高用量５０ｍｇ）で前投薬されてもよい。次に、臨床および実験の相関追跡試験が医師の自由裁量により行われてもよい。

【０６３１】

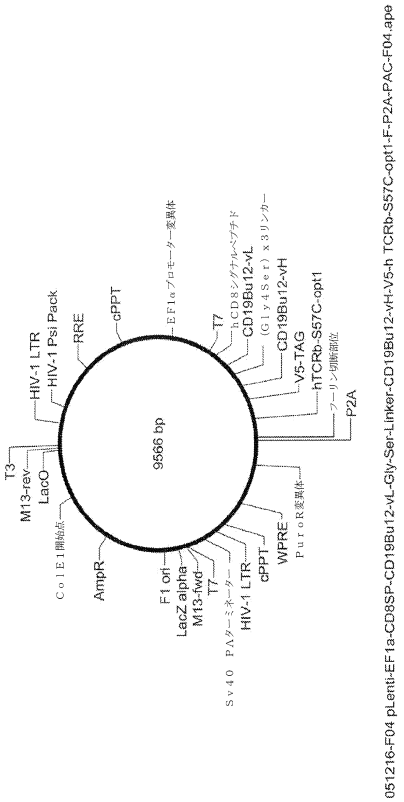
本開示を例示するためいくつかの実施形態が上述された。以下の特許請求の範囲は、本出願が何を発明と見なしているかを更に説明する。

【図面】

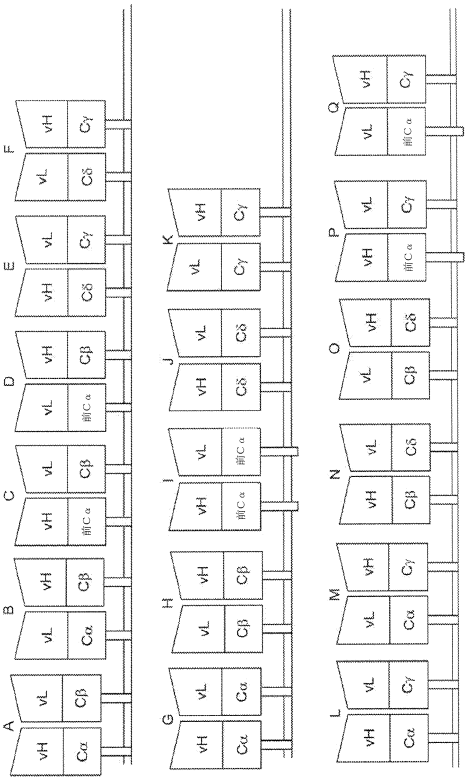
【図１】


抗体
TCR
二重鎖キメラ受容体
CAR
第一世代
第二世代
第三世代
ヒンジ
CD28
4-1BB/OX40
CD3
VH
VL
Cγ
Cδ
Cβ
Cα
CH1
CH2
CH3
VHH
Vα
Vβ

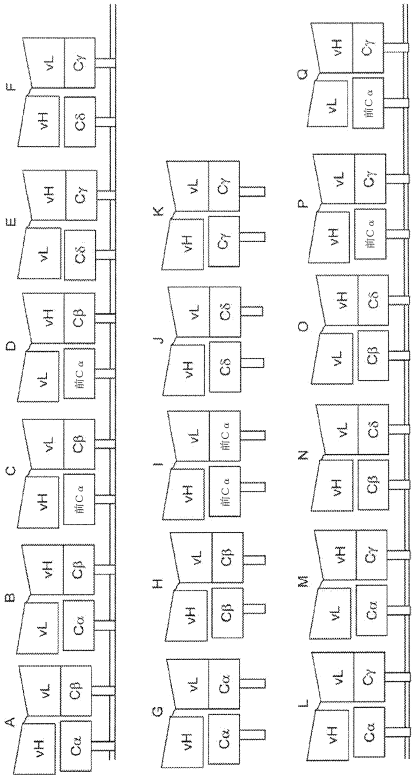
【図２】


051216-F04 pLenti-EF1a-CD8SP-CD19Bu12-vL-Gly-Ser-Linker-CD19Bu12-vH-V5-h TCRb-S57C-opt1-F-P2A-PAC-F04.ape
9566 bp
T3
M13-rev
LacO
ColE1 開始点
AmpR
F1 ori
LacZ alpha
M13-fwd
T7
SV40 PAターミネーター
HIV-1 LTR
cPPT
WPRE
PuroR 変異体
P2A
プーリン切断部位
V5-TAG
CD19Bu12-vH
(Gly4Ser)x3リンカー
CD19Bu12-vL
hCD8シグナルペプチド
T7
EF1α プロモーター変異体
cPPT
RRE
HIV-1 Psi Pack
HIV-1 LTR

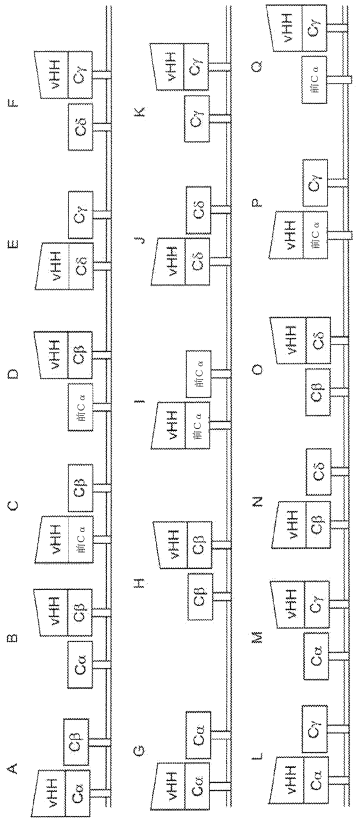
【図３】


A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
vH
vL
Cα
Cβ
Cγ
Cδ
前C α

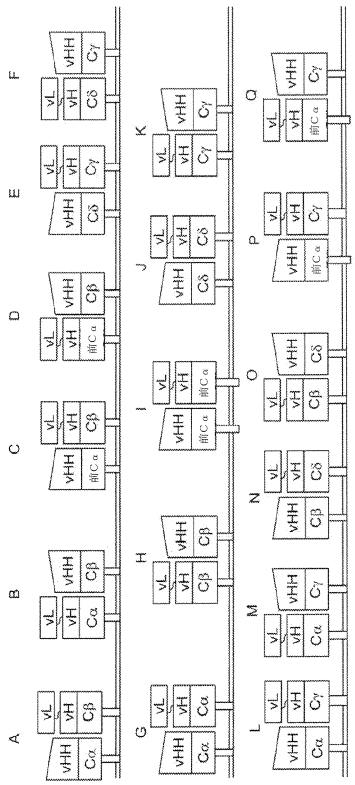
【図４】


A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
vH
vL
Cα
Cβ
Cγ
Cδ
前C α

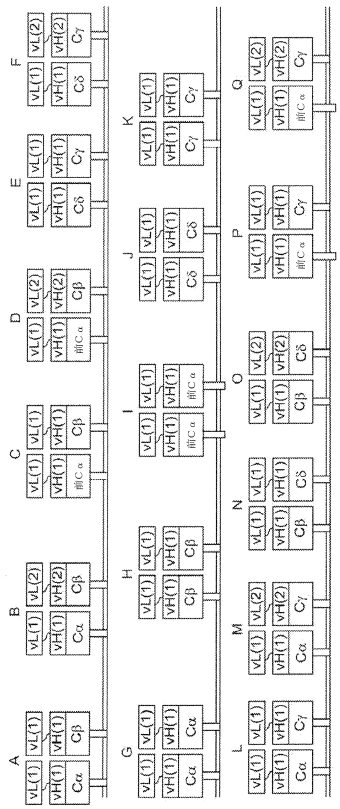
【図５】



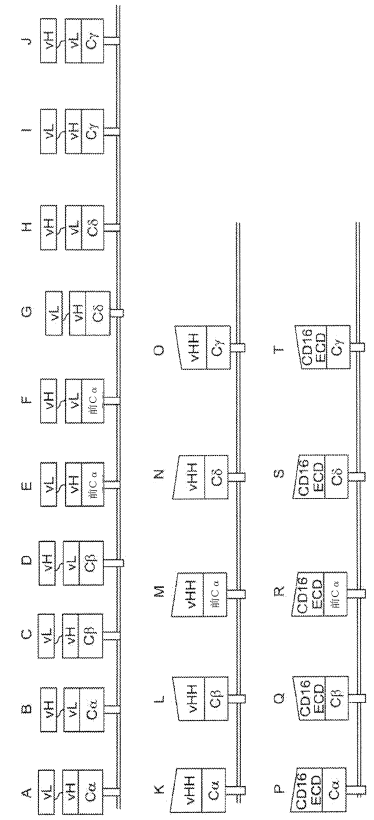
【図６】



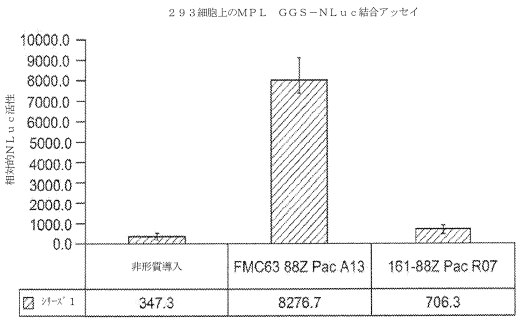
【図７】



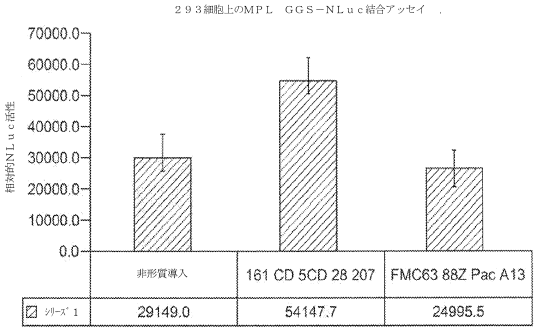
【図８】



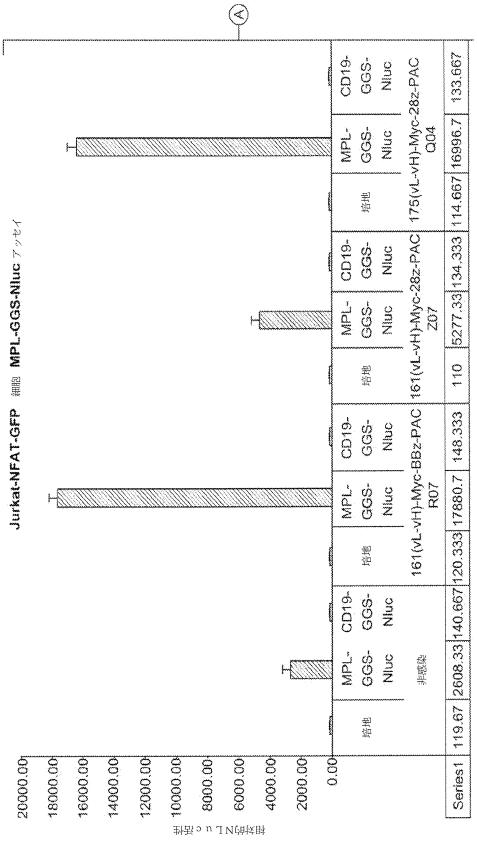
【図９Ａ】



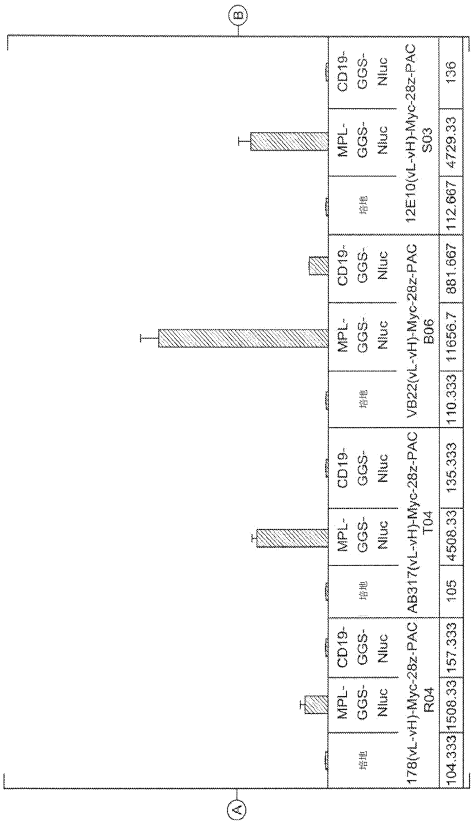
【図９Ｂ】



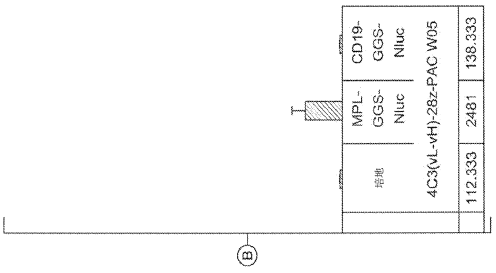
【図１０Ａ】



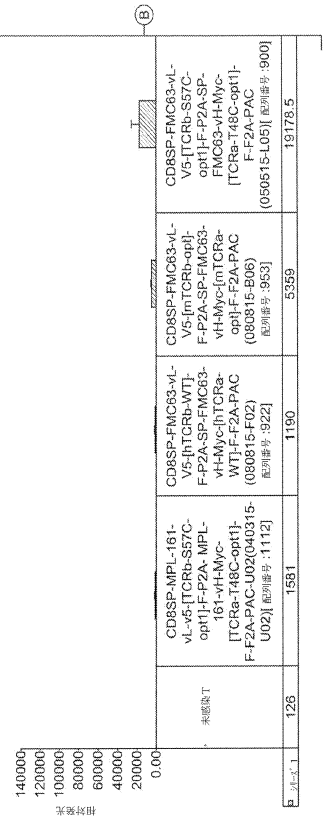
【図１０Ｂ】



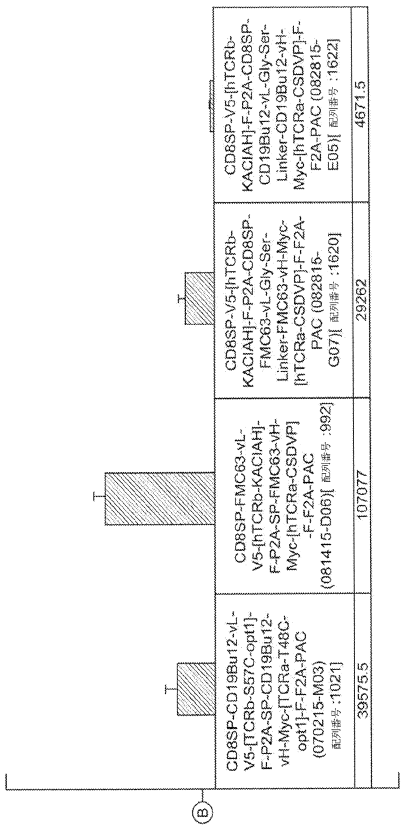
【図１０Ｃ】



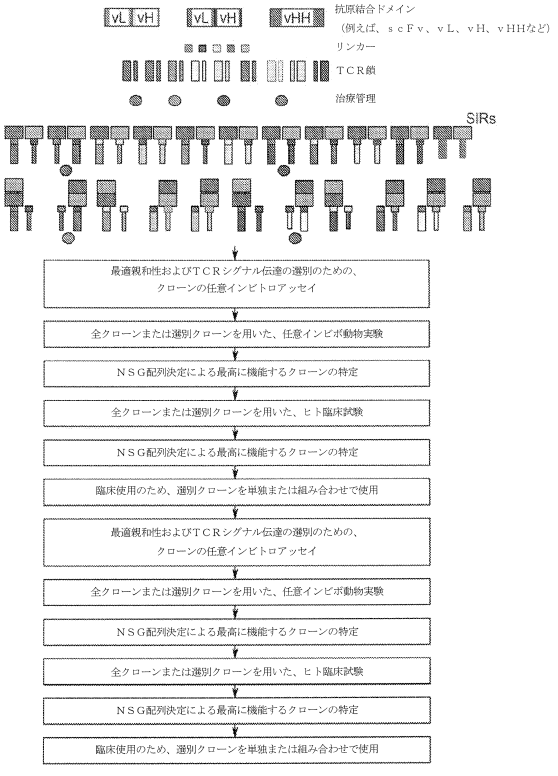
【図１１Ａ】



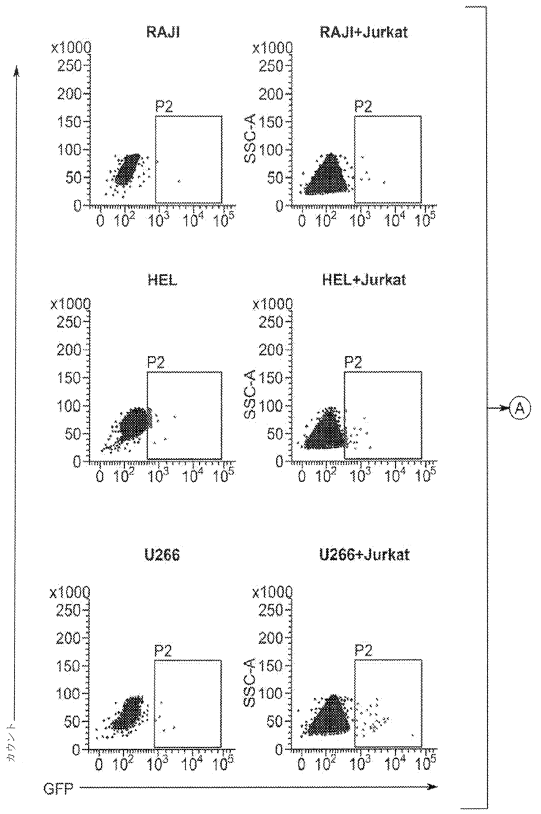
【図１１Ｂ】



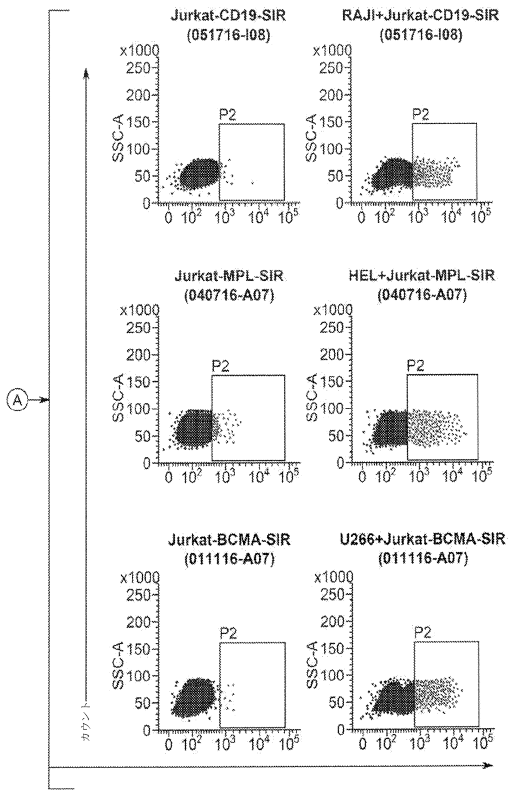
【図１２】



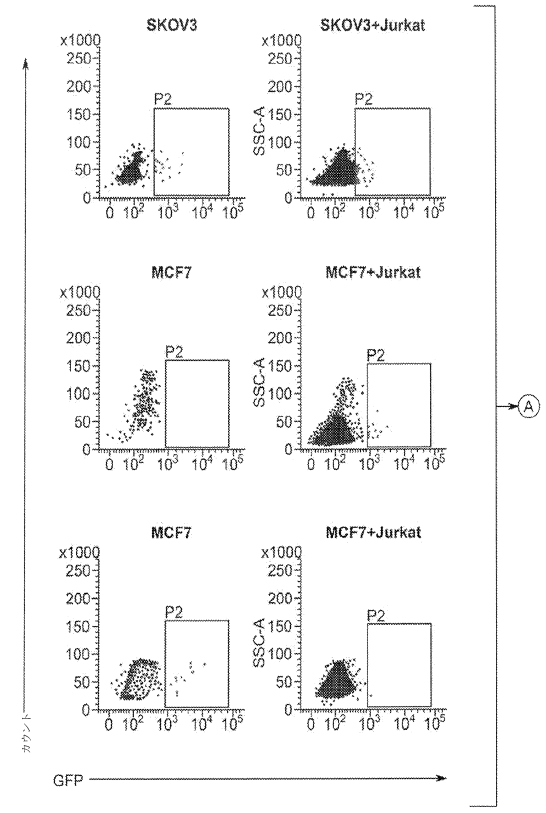
【図１３Ａ－１】



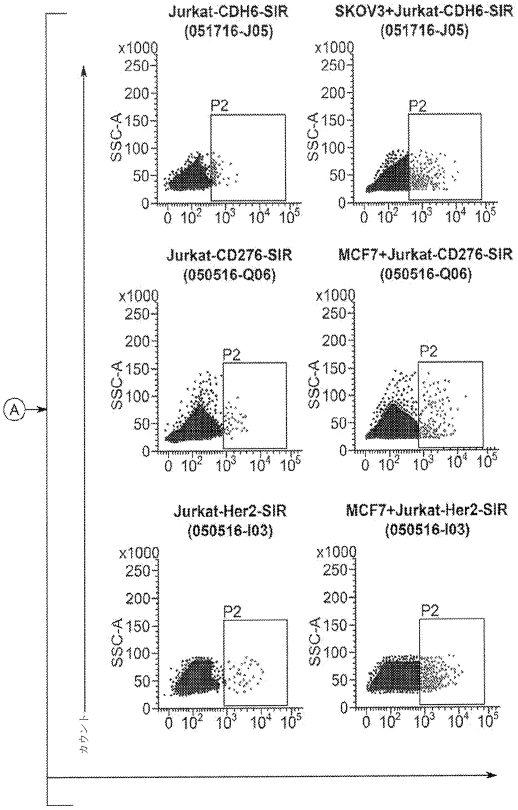
【図１３Ａ－２】



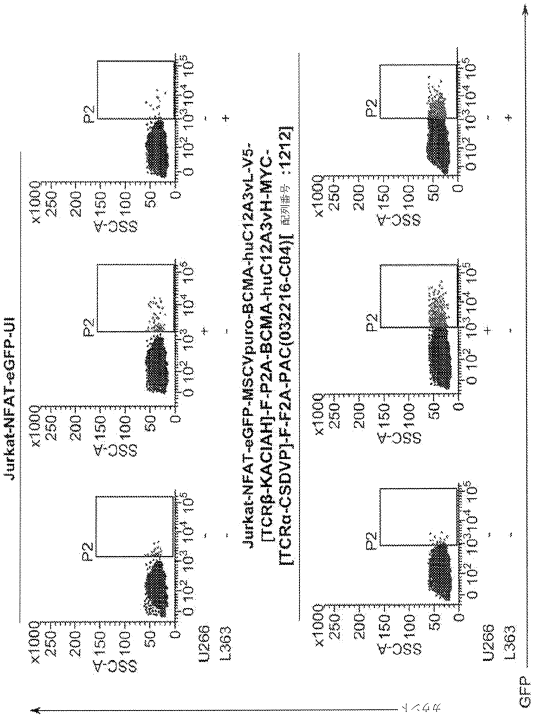
【図１３Ｂ－１】



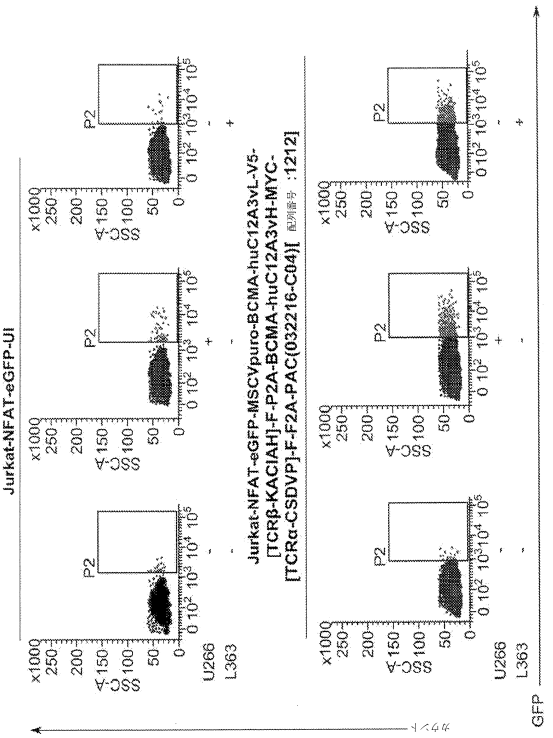
【図１３Ｂ－２】



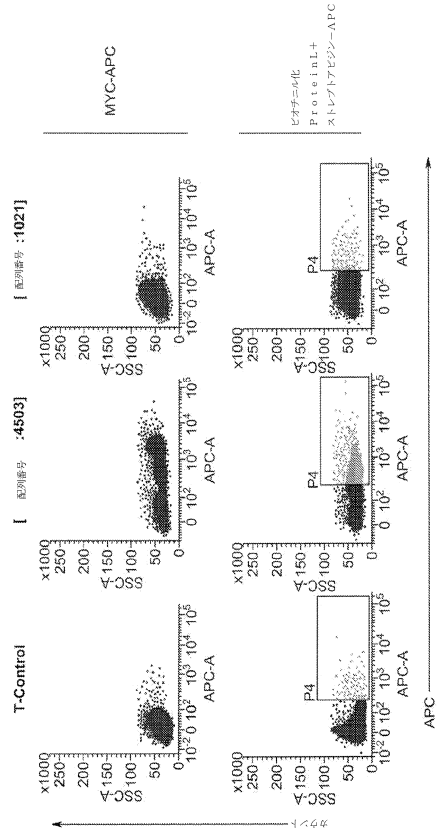
【図１４】



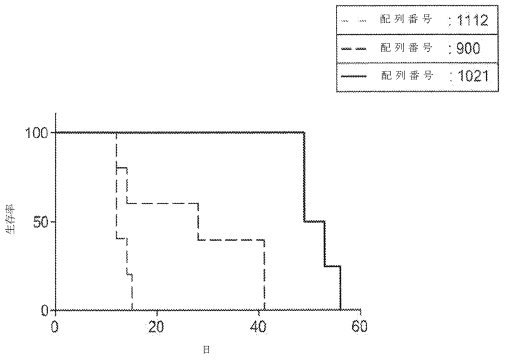
【図１５】



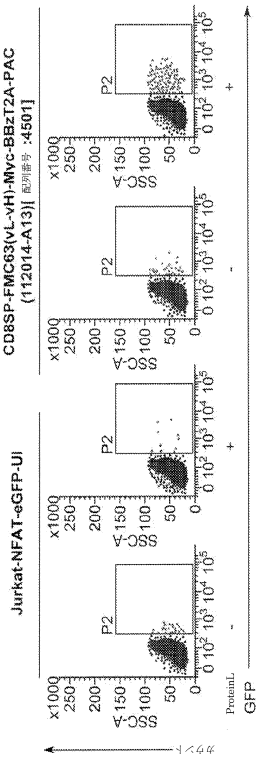
【図１６】



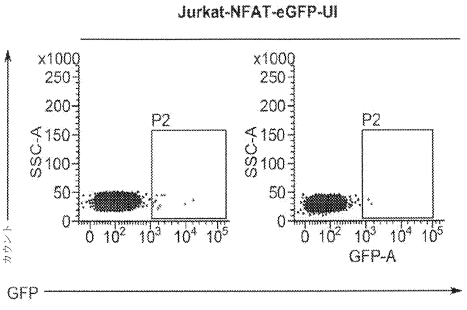
【図１７】



【図１８】

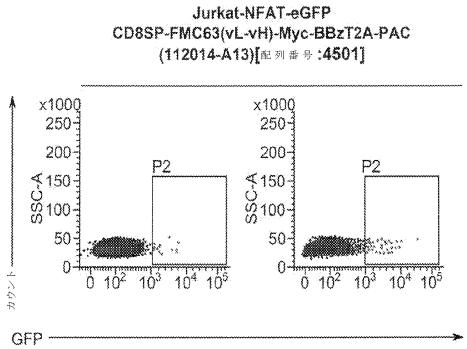


【図１９Ａ】



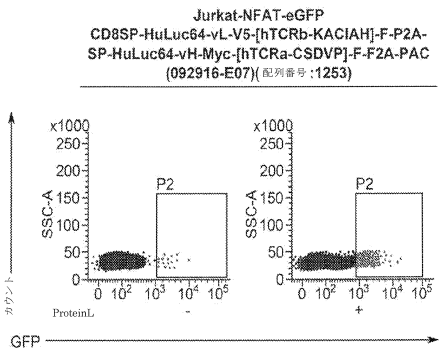
ProteinL: 293-pLenti-EF1-Nhe-IgHSP-ECoR1-ProLII-BstB1-ProLII-Mlu-Myc-CD8-BBz-XS-T2A-PAC-K01(072716-K01)

【図１９Ｂ】



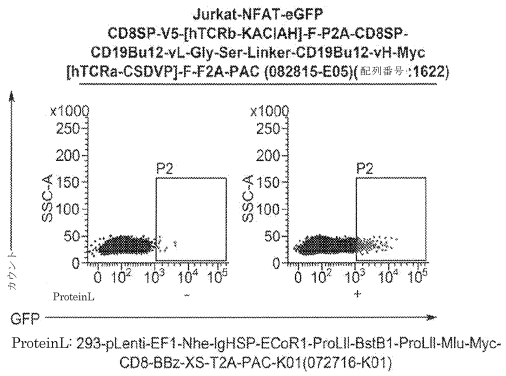
ProteinL: 293-pLenti-EF1-Nhe-IgHSP-ECoR1-ProLII-BstB1-ProLII-Mlu-Myc-CD8-BBz-XS-T2A-PAC-K01(072716-K01)

【図１９Ｃ】



ProteinL: 293-pLenti-EF1-Nhe-IgHSP-ECoR1-ProLII-BstB1-ProLII-Mlu-Myc-CD8-BBz-XS-T2A-PAC-K01(072716-K01)

【図１９Ｄ】



【配列表】

0007685735000001.app

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		
A61K	*39/395*	*(2006.01)*	A61K	39/395	D
A61K	*45/00*	*(2006.01)*	A61K	39/395	N
A61K	*47/68*	*(2017.01)*	A61K	45/00	
A61P	*3/10*	*(2006.01)*	A61K	47/68	
A61P	*5/00*	*(2006.01)*	A61P	3/10	
A61P	*7/00*	*(2006.01)*	A61P	5/00	
A61P	*17/00*	*(2006.01)*	A61P	7/00	
A61P	*19/00*	*(2006.01)*	A61P	17/00	
A61P	*19/02*	*(2006.01)*	A61P	19/00	
A61P	*21/04*	*(2006.01)*	A61P	19/02	
A61P	*25/28*	*(2006.01)*	A61P	21/04	
A61P	*29/00*	*(2006.01)*	A61P	25/28	
A61P	*31/12*	*(2006.01)*	A61P	29/00	
A61P	*31/14*	*(2006.01)*	A61P	29/00	101
A61P	*31/16*	*(2006.01)*	A61P	31/12	
A61P	*31/18*	*(2006.01)*	A61P	31/14	
A61P	*31/20*	*(2006.01)*	A61P	31/16	
A61P	*31/22*	*(2006.01)*	A61P	31/18	
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	31/20	
A61P	*35/02*	*(2006.01)*	A61P	31/22	
A61P	*37/02*	*(2006.01)*	A61P	35/00	
A61P	*37/06*	*(2006.01)*	A61P	35/02	
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	37/02	
C07K	*16/00*	*(2006.01)*	A61P	37/06	
C07K	*19/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	105
C12N	*1/15*	*(2006.01)*	A61P	43/00	111
C12N	*1/19*	*(2006.01)*	A61P	43/00	121
C12N	*1/21*	*(2006.01)*	C07K	16/00	
C12N	*5/10*	*(2006.01)*	C07K	19/00	ZNA
C12N	*15/13*	*(2006.01)*	C12N	1/15	
C12N	*15/63*	*(2006.01)*	C12N	1/19	
			C12N	1/21	
			C12N	5/10	
			C12N	15/13	
			C12N	15/63	Z

(31)優先権主張番号　62/429,597
(32)優先日　平成28年12月2日(2016.12.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

審判官　小金井 悟

(56)参考文献　特表２００７－５３７７４３号公報（ＪＰ，Ａ）
特開平０２－１７４６８１号公報（ＪＰ，Ａ）
特表２００６－５０２７４１号公報（ＪＰ，Ａ）
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, Vol.86, pp.10024-10028

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
C12N15/
C07K
ＣＡＰｌｕｓ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）
ＵｎｉＰｒｏｔ／ＧｅｎｅＳｅｑ