

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-512631

(P2023-512631A)

(43)公表日 令和5年3月28日(2023.3.28)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 1 2 N	15/12 (2006.01)	C 1 2 N	15/12	Z N A	4 B 0 6 5
C 1 2 N	15/62 (2006.01)	C 1 2 N	15/62	Z	4 C 0 8 4
C 1 2 N	15/63 (2006.01)	C 1 2 N	15/63	Z	4 C 0 8 7
C 0 7 K	14/725(2006.01)	C 0 7 K	14/725		4 H 0 4 5
C 0 7 K	19/00 (2006.01)	C 0 7 K	19/00		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全64頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2022-543767(P2022-543767)		(71)出願人	519460948	
(86)(22)出願日	令和3年1月21日(2021.1.21)			ライオン ティーシーアール プライベ	
(85)翻訳文提出日	令和4年9月7日(2022.9.7)			ト リミテッド	
(86)国際出願番号	PCT/EP2021/051356			シンガポール国 6 1 8 3 0 5 シンガポ	
(87)国際公開番号	WO2021/148547			ール トゥカン イノベーション グローブ	
(87)国際公開日	令和3年7月29日(2021.7.29)			2 ナンバー 0 9 - 0 3 ジェイティ	
(31)優先権主張番号	PCT/EP2020/051439			シー メドテック ハブ	
(32)優先日	令和2年1月21日(2020.1.21)		(74)代理人	100083806	
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)			弁理士 三好 秀和	
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		(74)代理人	100095500	
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(			弁理士 伊藤 正和	
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A		(74)代理人	100111235	
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR			弁理士 原 裕子	
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,		(74)代理人	100195257	
	最終頁に続く			弁理士 大淵 一志	
				最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 H B V 特異的 T C R ライブラリーおよび個別化医療としてのその使用

(57)【要約】

本発明はB型肝炎ウイルス（H B V）抗原に結合するT細胞受容体（T C R）を提供する。本発明はまた、T C Rを生産、スクリーニングおよび選択する方法、T C Rの治療的応用、およびT C Rのライブラリーを提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

T細胞受容体（TCR）のライブラリーであって、少なくとも26のTCRを含み、以下のリストの各CDR3a／CDR3bペアにそれぞれ対応するCDR3aおよびCDR3b配列を有するTCRを含み：

CDR3a: AETLDNYGQNFV（配列番号1）
 およびCDR3b: SAVDRDEPFHSNQPQH（配列番号18）；
 CDR3a: ATWLSGSARQLTF（配列番号2）
 およびCDR3b: ASSNRASSYNEQF（配列番号19）；
 CDR3a: AVNLYAGNMLT（配列番号3）
 およびCDR3b: ASSSDFGNQPQH（配列番号20）；
 CDR3a: CGADRGGGKLIF（配列番号4）
 およびCDR3b: CASSLFKGADTQYF（配列番号21）；
 CDR3a: CAYRSGLNNDMRF（配列番号5）
 およびCDR3b: CASSLELAGPWGNEQFF（配列番号22）；
 CDR3a: AVSDNQGGKLI（配列番号6）
 およびCDR3b: ASSLSAAYEQY（配列番号23）；
 CDR3a: CAVRYNNARLMF（配列番号7）
 およびCDR3b: CSAPAGMGYEQYF（配列番号24）；
 CDR3a: CVVNGVDSSYKLIF（配列番号8）
 およびCDR3b: CASEMAGGGDNYGYTF（配列番号25）；
 CDR3a: CLVGDEDTGRRALTF（配列番号9）
 およびCDR3b: CASSFSGKASYEQYF（配列番号26）；
 CDR3a: CAVRDQGTGANNLFF（配列番号10）
 およびCDR3b: CASSPEPTSGSFNEQFF（配列番号27）；
 CDR3a: CAVNMVAGNMLTF（配列番号11）
 およびCDR3b: CASSPDSSGANVLTFF（配列番号28）；
 CDR3a: CAVDGNNRLAF（配列番号12）
 およびCDR3b: CSVDMDWGIGGYTF（配列番号29）；
 CDR3a: CAGAGYGGSQGNLIF（配列番号13）
 およびCDR3b: CASSIAGGAEQYF（配列番号30）；
 CDR3a: CAYIGNAGNMLTF（配列番号14）
 およびCDR3b: CASSLSYRGLGEQFF（配列番号31）；
 CDR3a: CAVYHTGFQKLVF（配列番号15）
 およびCDR3b: CASSSRQGGTYEQYF（配列番号32）；
 CDR3a: CAESMGDFNKFYF（配列番号16）
 およびCDR3b: CASSPGEGNQPQHF（配列番号33）；
 CDR3a: CAVSTNFGNEKLTF（配列番号17）
 およびCDR3b: CASSASLADNTGELFF（配列番号34）；
 CDR3a: CAESTGGSYIPTF（配列番号151）
 およびCDR3b: CASASDSDEKLFF（配列番号160）；
 CDR3a: CAVNAPGGYNKLIF（配列番号152）
 およびCDR3b: CASSISQGGYGYTF（配列番号161）；
 CDR3a: CAVERPTGGYNKLIF（配列番号153）
 およびCDR3b: CASSPGTDYEQYF（配列番号162）；
 CDR3a: CAVEDYGQNFVF（配列番号154）
 およびCDR3b: CSARDLSGRSLDTQYF（配列番号163）；
 CDR3a: CALSDSSGGSYIPTF（配列番号155）
 およびCDR3b: CASSLGRQTNTEAFF（配列番号164）；
 CDR3a: CAACYSGYALNF（配列番号156）

10

20

30

40

50

およびCDR3b: CASSYRPKLDTEAFF (配列番号165) ;

CDR3a: CAVVTNDYKLSF (配列番号157)

およびCDR3b: CASSQDLGGGSDTQYF (配列番号166) ;

CDR3a: CAMRSFAQAGTALIF (配列番号158)

およびCDR3b: CASSQRGKGQGDEETQYF (配列番号167) ; ならびに

CDR3a: CAGWISPQGAQKLVF (配列番号159)

およびCDR3b: CASSLSTNTEAFF (配列番号168) 、

リストされた各CDR3a／CDR3bペアが前記ライブラリー中に存在し、および／または前記TCRのライブラリーが、上記リストに記載されている各ペアにそれぞれ対応するCDR3aおよびCDR3b配列を有するTCRを含み、ここで1つまたは2つのアミノ酸が別のアミノ酸に置換されていて、各CDR3a／CDR3bペアが前記TCRのライブラリー中で1つまたは2つまでのアミノ酸置換を有して存在している、

10

TCRのライブラリー。

【請求項2】

前記ライブラリーのTCRは、下記表に示すCDR3aおよびCDR3b配列とMHC拘束性を有し、

20

30

40

50

TCR	CDR3a / CDR3b	MHC 拘束性
1	AETLDNYGQNFV (配列番号 1) SAVDRDEPFHSNQPQH (配列番号 18)	HLA-C*0801
2	ATWLSGSARQLTF (配列番号 2) ASSNRASSYNEQF (配列番号 9)	HLA-A*0201; HLA-A*0203; HLA-A*0206; HLA-A*0207
3	AVNLYAGNMLT (配列番号 3) ASSSDFGNQPQH (配列番号 20)	HLA-A*0201; HLA-A*0203; HLA-A*0206; HLA-A*0207
4	CGADRGGGKLIF (配列番号 4) CASSLFKGADTQYF (配列番号 21)	HLA-A*0201; HLA-A*0203; HLA-A*0206; HLA-A*0207
5	CAYRSGLNNDMRF (配列番号 5) CASSLELAGPWGNEQFF (配列番号 22)	HLA-A*1101; HLA-A*1102
6	AVSDNQGGKLI (配列番号 6) ASSLSAAIEQY (配列番号 23)	HLA-B*5801 / HLA-C*0302
7	CAVRYNNARLMF (配列番号 7) CSAPAGMGYEQYF (配列番号 24)	HLA-B*5801 / HLA-C*0302
8	CVVNGVDSSYKLIF (配列番号 8) CASEMAGGGDNYGYTF (配列番号 25)	HLA-A*0201; HLA-A*0203; HLA-A*0206; HLA-A*0207
9	CLVGDEDTGRRALTF (配列番号 9) CASSFSGKASYIEQYF (配列番号 26)	HLA-B*0706; HLA-B*3915
10	CAVRDQTGANNLFF (配列番号 10) CASSPEPTSGSFNEQFF (配列番号 27)	HLA-A*0201; HLA-A*0203; HLA-A*0206; HLA-A*0207

10

20

30

40

50

11	CAVNMVAGNMLTF (配列番号 11) CASSPDSSGANVLTF (配列番号 28)	HLA-A*0201; HLA-A*0203; HLA-A*0206; HLA-A*0207
12	CAVDGNNRLAF (配列番号 12) CSVDMDWGIGGYTF (配列番号 29)	HLA-A*1101 ; HLA-A*1102
13	CAGAGYGGSQGNLIF (配列番号 13) CASSIAGGAEQYF (配列番号 30)	HLA-B*4001
14	CAYIGNAGNMLTF (配列番号 14) CASSLSYRGLGEQFF (配列番号 31)	HLA-A*1101; HLA-A*1102
15	CAVYHTGFQKLVF (配列番号 15) CASSSRQGGTYEQYF (配列番号 32)	HLA-B*4040; HLA-C*0822
16	CAESMGDFNKFYF (配列番号 16) CASSPGEGNQPHF (配列番号 33)	HLA-A*6802; HLA-B*1510
17	CAVSTNFGNEKLTF (配列番号 17) CASSASLADNTGELFF (配列番号 34)	HLA-C*0706
18	CAESTGGSYIPTF (配列番号 151) CASASDSDDEKLFF (配列番号 160)	HLA-A*2401; HLA-A*2402; HLA-A*2407
19	CAVNAPGGYNKLIF (配列番号 152) CASSISQGGYGYTF (配列番号 161)	HLA-B*4403
20	CAVERPTGGYNKLIF (配列番号 153) CASSPGTDYEQYF (配列番号 162)	HLA-A*1101; HLA-A*1102
21	CAVEDYGQNFVF (配列番号 154) CSARDLSGRSLDTQYF (配列番号 163)	HLA-B*3501; HLA-B*3503
22	CALSDSSGGSYIPTF (配列番号 155) CASSLGRQTNTAEFF (配列番号 164)	HLA-B*5502

10

20

30

40

50

23	CAACYSGYALNF (配列番号 156) CASSYRPKLDTEAFF (配列番号 165)	HLA-C*1202; HLA-C*1203
24	CAVVTNDYKLSF (配列番号 157) CASSQDLGQGSDTQYF (配列番号 166)	HLA-C*1202; HLA-C*1203
25	CAMRSFAQAGTALIF (配列番号 158) CASSQRGKGQGDEETQYF (配列番号 167)	HLA-B*5801; HLA-C*0302
26	CAGWISPQGAQKLVF (配列番号 159) CASSLSTNTEAFF (配列番号 168)	HLA-A*2401; HLA-A*2402; HLA-A*2407

10

または、前記ライブラリーのTCRは、上記表に示すMHC拘束性とCDR配列を有するが前記CDR配列の1つまたは2つのアミノ酸が別のアミノ酸に置き換えられている、請求項1に記載のTCRのライブラリー。

20

【請求項3】

前記TCRのライブラリーは、サブタイプHLA-A*02、HLA-A*11、HLA-A*68、またはHLA-A*24のHLA-A分子に拘束される14以上のTCRを含み、および／または

前記TCRのライブラリーは、サブタイプHLA-B*07、HLA-B*15、HLA-B*39、HLA-B*40、HLA-B*58、HLA-B*44、HLA-B*35、またはHLA-B*55のHLA-B分子に拘束される11以上のTCRを含み、および／または

前記TCRのライブラリーは、サブタイプHLA-C*03、HLA-C*07、HLA-C*08、またはHLA-C*12のHLA-C分子に拘束される9以上のTCRを含む、

30

請求項1または2に記載のTCRのライブラリー。

【請求項4】

前記TCRのライブラリーは、アミノ酸モチーフDNYG（配列番号117）を含むCDR3a配列を有する3つ以上のTCR、および／または、アミノ酸モチーフKLI（配列番号118）を含むCDR3a配列を有する6つ以上のTCR、および／または、アミノ酸モチーフLTF（配列番号122）を含むCDR3a配列を有する6つ以上のTCR、および／または、アミノ酸モチーフAGNMLT（配列番号123）を含むCDR3a配列を有する4つ以上のTCR、および／または、アミノ酸モチーフGGKLI（配列番号125）を含むCDR3a配列を有する3つ以上のTCR、および／または、アミノ酸モチーフCAV（配列番号126）を含むCDR3a配列を有する11以上のTCR、および／または、アミノ酸モチーフGGG（配列番号193）を含むCDR3a配列を有する4つ以上のTCR、および／または、アミノ酸モチーフNxRLzF（配列番号128）を含むCDR3a配列を有する3つ以上のTCRを含み、ここでNxRLzF（配列番号128）のxはアルギニン（R）またはアラニン（A）であり、NxRLzF（配列番号128）のzはメチオニン（M）またはアラニン（A）であり、

40

および／または、

前記TCRのライブラリーは、アミノ酸モチーフNQPPH（配列番号133）を含むCDR3b配列を有する4つ以上のTCR、および／または、アミノ酸モチーフASS（配列番号134）を含むCDR3b配列を有する21以上のTCR、および／または、アミノ酸モチーフEQFF（配列番号139）を含むCDR3b配列を有する4つ以上のTCR、および／または、アミノ酸モチーフQYF（配列番号141）を含むCDR3b配列を有する9つ以上のTCR、および／

50

または、アミノ酸モチーフEQ（配列番号142）を含むCDR3b配列を有する10以上のTCR、および／または、アミノ酸モチーフGYTF（配列番号150）を含むCDR3b配列を有する4つ以上のTCR、および／または、アミノ酸モチーフTEAFF（配列番号192）を含むCDR3b配列を有する4つ以上のTCRを含む、

請求項1～3のいずれか一項に記載のTCRのライブラリー。

【請求項5】

前記ライブラリーのTCRが下記表に示すCDRを有し：

TCR, a/b 鎖	CDR1	CDR2	CDR3
TCR1, α	DSSSTY (配列番号 58)	IFSNMDM (配列番号 35)	AETLDNYGQNFV (配列番号 1)
TCR1, β	DFQATT (配列番号 72)	SNEGSKA (配列番号 47)	SAVDRDEPFHSNQPQH (配列番号 18)
TCR2, α	TSINN (配 列番号 59)	IRSNERE (配列番号 36)	ATWLSGSARQLTF (配列番号 2)
TCR2, β	SGHDY (配 列番号 73)	FNNNVP (配列番号 48)	ASSNRASSYNEQF (配列番号 19)
TCR3, α	DRGSQS (配列番号 60)	IYSNGD (配 列番号 37)	AVNLYAGNMLT (配列番号 3)
TCR3, β	SGHVS (配 列番号 74)	FQNEAQ (配列番号 49)	ASSSDFGNQPQH (配列番号 20)
TCR4, α	KTLYG (配 列番号 61)	LQKGGEE (配列番号 38)	CGADRGGGKLIF (配列番号 4)
TCR4, β	MDHEN (配 列番号 75)	SYDVKM (配列番号 50)	CASSLFKGADTQYF (配列番号 21)
TCR5, α	TSESDYY (配列番号 62)	QEAYKQQ N (配列番号 39)	CAYRSGLNNDMRF (配列番号 5)
TCR5, β	SGHAT (配 列番号 76)	FQNNGV (配列番号 51)	CASSLELAGPWGNEQFF (配列番号 22)
TCR6, α	SSVSVY (配列番号 63)	YLSGSTLV (配列番号 40)	AVSDNQGGKLI (配列番号 6)
TCR6, β	SGHNS (配 列番号 77)	FNNNVP (配列番号 48)	ASSLSAAYEQY (配列番号 23)

10

20

30

40

50

TCR7, α	TSGFNG (配列番号 64)	NVLDGL (配列番号 41)	CAVRYNNARLMF (配列番号 7)
TCR7, β	DFQATT (配列番号 72)	SNEGSKA (配列番号 47)	CSAPAGMGYEQYF (配列番号 24)
TCR8, α	NSASQS (配列番号 65)	VYSSGN (配列番号 42)	CVVNGVDSSYKLIF (配列番号 8)
TCR8, β	MDHEN (配 列番号 75)	SYDVKM (配列番号 50)	CASEMAGGGDNYGYTF (配列番号 25)
TCR9, α	NIATNDY (配列番号 66)	GYKTK (配 列番号 43)	CLVGDEDTGRRALTF (配列番号 9)
TCR9, β	MNHEY (配 列番号 78)	SMNVEV (配列番号 52)	CASSFSGKASYEQYF (配列番号 26)
TCR10, α	SVFSS (配 列番号 67)	VVTGGEV (配列番号 44)	CAVRDQTGANNLFF (配列番号 10)
TCR10, β	LGHNA (配 列番号 79)	YNFKEQ (配列番号 53)	CASSPEPTSGSFNEQFF (配列番号 27)
TCR11, α	DRGSQS (配列番号 60)	IYSNGD (配 列番号 37)	CAVNMVAGNMLTF (配列番号 11)
TCR11, β	SGHTA (配 列番号 80)	FQGTGA (配列番号 54)	CASSPDSSGANVLTF (配列番号 28)
TCR12, α	DSVNN (配 列番号 68)	IPSGT (配 列番号 45)	CAVDGNNRLAF (配列番号 12)
TCR12, β	SQVTM (配 列番号 81)	ANQGSEA (配列番号 55)	CSVDMDWGIGGYTF (配列番号 29)
TCR13, α	SVFSS (配 列番号 67)	VVTGGEV (配列番号 44)	CAGAGYGGSQGNLIF (配列番号 13)

10

20

30

40

50

TCR13, β	LNHDA (配列番号 82)	SQIVND (配列番号 56)	CASSIAGGAEQYF (配列番号 30)
TCR14, α	TSESDYY (配列番号 62)	QEAYKQQN (配列番号 39)	CAYIGNAGNMLTF (配列番号 14)
TCR14, β	MNHEY (配列番号 78)	SMNVEV (配列番号 52)	CASSLSYRGLGEQFF (配列番号 31)
TCR15, α	VSGLRG (配列番号 69)	LYSAGEE (配列番号 46)	CAVYHTGFQKLVF (配列番号 15)
TCR15, β	MDHEN (配列番号 75)	SYDVKM (配列番号 50)	CASSSRQGGTYEQYF (配列番号 32)
TCR16, α	DSSSTY (配列番号 58)	IFSNMDM (配列番号 35)	CAESMGDFNKFYF (配列番号 16)
TCR16, β	MNHEY (配列番号 78)	SMNVEV (配列番号 52)	CASSPGEGNQPHF (配列番号 33)
TCR17, α	DRVSQS (配列番号 70)	IYSNGD (配列番号 37)	CAVSTNFGNEKLTF (配列番号 17)
TCR17, β	SGDLS (配列番号 83)	YYNGEE (配列番号 57)	CASSASLADNTGELFF (配列番号 34)
TCR18, α	DSSSTY (配列番号 58)	IFSNMDM (配列番号 35)	CAESTGGSYIPTF (配列番号 151)
TCR18, β	SNHLY (配列番号 187)	FYNNEI (配列番号 175)	CASASDSDDEKLFF (配列番号 160)
TCR19, α	YGGTVN (配列番号 181)	YFSGDPLV (配列番号 169)	CAVNAPGGYNKLIF (配列番号 152)
TCR19, β	LNHDA (配列番号)	SQIVND (配列番号)	CASSISQGGYGYTF (配列番号 161)

10

20

30

40

50

	82)	56)	
TCR20, α	DSVNN (配列番号 68)	IPSGT (配列番号 45)	CAVERPTGGYNKLIF (配列番号 153)
TCR20, β	SGHRS (配列番号 188)	YFSETQ (配列番号 176)	CASSPGTDYEQYF (配列番号 162)
TCR21, α	DSAIYN (配列番号 182)	IQSSQRE (配列番号 170)	CAVEDYGQNFVF (配列番号 154)
TCR21, β	DFQATT (配列番号 72)	SNEGSKA (配列番号 47)	CSARDLSGRSLDTQYF (配列番号 163)
TCR22, α	TRDTTYY (配列番号 183)	RNSFDEQ N (配列番号 171)	CALSDSSGGSYIPTF (配列番号 155)
TCR22, β	SEHNR (配列番号 189)	FQNEAQ (配列番号 49)	CASSLGRQTNTEAFF (配列番号 164)
TCR23, α	DSASNY (配列番号 184)	IRSNVGE (配列番号 172)	CAACYSGYALNF (配列番号 156)
TCR23, β	MNHEY (配列番号 78)	SVGAGI (配列番号 177)	CASSYRPKLDTEAFF (配列番号 165)
TCR24, α	DSAIYN (配列番号 182)	IQSSQRE (配列番号 170)	CAVVTNDYKLSF (配列番号 157)
TCR24, β	LGHDT (配列番号)	YNNKEL (配列番号)	CASSQDLGQGSQTQYF (配列番号 166)

10

20

30

40

50

	190)	178)	
TCR25, α	TSDQSYG (配列番号 185)	QGSYDEQ N (配列番号 173)	CAMRSFAQAGTALIF (配列番号 158)
TCR25, β	LGHNA (配列番号 79)	YNFKEQ (配列番号 53)	CASSQRGKGQGDEETQYF (配列番号 167)
TCR26, α	TTLN (配列番号 186)	LVKSGEV (配列番号 174)	CAGWISPQGAQKLVF (配列番号 159)
TCR26, β	SSHAT (配列番号 191)	FNIEAQ (配列番号 180)	CASSLSTNTEAFF (配列番号 168)

10

20

または、前記ライブラリーのTCRが上記表に記載されたCDRに対応するCDR配列を有し、上記表に記載されたTCRのCDRの1つまたは2つのアミノ酸が、前記ライブラリーのTCRにおいて別のアミノ酸に置換されていてもよい、

請求項1～4のいずれか一項に記載のTCRのライブラリー。

【請求項6】

前記TCRのライブラリーが、アミノ酸モチーフDSSSTY（配列番号58）を含むCDR1a配列を有する4つ以上のTCR、および／または、アミノ酸モチーフSQS（配列番号87）を含むCDR1a配列を有する5つ以上のTCR、および／または、アミノ酸モチーフTSESDYY（配列番号62）を含むCDR1a配列を有する3つ以上のTCR、および／または、アミノ酸モチーフSVFSS（配列番号67）を含むCDR1a配列を有する3つ以上のTCR、および／または、アミノ酸モチーフSxNN（配列番号84）を含むCDR1a配列を有する3つ以上のTCRを含み、ここでSxNN（配列番号84）のxはイソロイシン（I）またはバリン（V）であり；

30

および／または、

前記TCRのライブラリーが、アミノ酸モチーフDFQATT（配列番号72）を含むCDR1b配列を有する4つ以上のTCR、および／または、アミノ酸モチーフSG（配列番号95）を含むCDR1b配列を有する8つ以上のTCR、および／または、アミノ酸モチーフGHN（配列番号102）を含むCDR1b配列を有する4つ以上のTCR、および／または、アミノ酸モチーフMxHEz（配列番号97）を含むCDR1b配列を有する7つ以上のTCRを含み、ここでMxHEz（配列番号97）のxはアスパラギン（N）またはアスパラギン酸（D）であり、MxHEz（配列番号97）のzはアスパラギン（N）またはチロシン（Y）であり；

40

および／または、

前記TCRのライブラリーが、アミノ酸SN（配列番号104）を含むCDR2a配列を有する9つ以上のTCR、および／または、アミノ酸モチーフGGE（配列番号107）を含むCDR2a配列を有する3つ以上のTCR、および／または、アミノ酸モチーフYK（配列番号109）を含むCDR2a配列を有する4つ以上のTCR、および／または、アミノ酸モチーフGEE（

50

配列番号111)を含むCDR2a配列を有する3つ以上のTCRを含み；

および／または、

前記TCRのライブラリーが、アミノ酸モチーフSNEGSKA（配列番号47）を含むCDR2b配列を有する4つ以上のTCR、および／または、アミノ酸モチーフFNNNVP（配列番号48）を含むCDR2b配列を有する3つ以上のTCR、および／または、アミノ酸モチーフFQN（配列番号179）を含むCDR2b配列を有する4つ以上のTCR、および／または、アミノ酸モチーフSYDVKM（配列番号50）を含むCDR2b配列を有する4つ以上のTCR、および／または、アミノ酸モチーフSMNVEV（配列番号52）を含むCDR2b配列を有する4つ以上のTCRを含む、

請求項5に記載のTCRのライブラリー。

10

【請求項7】

選択されたTCRが配列番号1または18を含まない、選択されたTCRが配列番号2または19を含まない、および、選択されたTCRが配列番号3または20を含まない、請求項1～6のいずれか一項に記載のTCRのライブラリーから選択されたTCR。

【請求項8】

請求項7に記載のTCRのα鎖および／またはβ鎖をコードする単離された核酸。

【請求項9】

前記核酸がα鎖およびβ鎖の両方をコードする、請求項8に記載の単離された核酸。

【請求項10】

前記核酸が、

20

(a) 可変領域と定常領域を含むTCRα鎖をコードする核酸配列；

(b) 可変領域と定常領域を含むTCRβ鎖をコードする核酸配列；および

(c) 切断可能なリンカーをコードする核酸配列、

を含み、ここで、配列(c)は配列(a)と(b)の間の単離された核酸中に位置し、配列

(a)、(b)および(c)は同じ読み枠内にある、

請求項9に記載の単離された核酸。

【請求項11】

請求項8に記載の単離された核酸の対であって、前記対の第一のメンバーがα鎖をコードし、前記対の第二のメンバーがβ鎖をコードする、核酸の対。

【請求項12】

30

請求項8～11のいずれか一項に記載の核酸を含むベクター。

【請求項13】

請求項8～11に記載の単離された核酸または請求項12に記載のベクターの、ライブラリーであって、前記核酸またはベクターのライブラリーは、請求項1～6のいずれか一項に記載のTCRのライブラリーをコードする、ライブラリー。

【請求項14】

HBV感染細胞、HBV／HDV同時感染細胞、および／またはHBV抗原を発現する形質転換細胞に対する免疫反応に関与できるT細胞を生産する方法であって、請求項8～11のいずれか一項に記載の核酸または請求項12に記載のベクターをレシピエントT細胞またはT細胞前駆体に導入すること、およびその後、前記レシピエントT細胞またはT細胞前駆体を増殖させることを含む、方法。

40

【請求項15】

前記レシピエントT細胞またはT細胞前駆体は、HBV感染、HDV感染、および／または肝細胞癌腫に罹患している、もしくは罹患していた、または罹患するリスクを有する患者から得られたものである、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

前記核酸またはベクターがエレクトロポレーションにより前記レシピエントT細胞またはT細胞前駆体に導入される、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

前記レシピエントT細胞は活性化T細胞である、請求項15または16に記載の方法。

50

【請求項 18】

治療対象の患者を選択する方法であって、患者のHLA-Aハプロタイプ、HLA-Bハプロタイプ、および／またはHLA-Cハプロタイプを決定すること、およびその後、請求項1～6のいずれか一項に記載のTCRのライブラリーからTCRを選択することを含み、前記選択をされたTCRは、前記患者が発現するHLA-A、HLA-B、および／またはHLA-C分子に拘束されるものである、方法。

【請求項 19】

前記患者はHBV感染、HDV感染、および／または肝細胞癌腫に罹患している、もしくは罹患していた、または罹患するリスクを有する患者である、請求項18に記載の方法。

【請求項 20】

前記TCRのライブラリーからTCRを選択することの前に、患者から採取された試料中のHBV抗原および／またはHBV核酸断片を検出することをさらに含む、請求項18または19に記載の方法。

【請求項 21】

前記患者は肝臓移植を受けていない患者である、請求項18～20のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

前記患者は肝臓移植を受けた、または受ける予定の患者である、請求項18～20のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

移植される肝臓のHLA-Aハプロタイプ、HLA-Bハプロタイプ、および／またはHLA-Cハプロタイプを決定することをさらに含む、請求項22に記載の方法。

【請求項 24】

請求項18～23のいずれか一項に記載の方法に従って選択された患者を治療する方法における使用のための、請求項1～6のいずれか一項に記載のTCRのライブラリーから選択されたTCRを含むT細胞。

【請求項 25】

請求項15～20のいずれか一項に記載の方法によって選択された患者を治療する方法であって、請求項1～6のいずれか一項に記載のTCRのライブラリーから選択された、選択されたTCRを発現するT細胞を患者に投与することを含む、方法。

【請求項 26】

前記T細胞が点滴静注により投与される、請求項24に記載のT細胞または請求項25に記載の方法。

【請求項 27】

前記T細胞が腫瘍内注射により投与される、請求項24に記載のT細胞または請求項25に記載の方法。

【請求項 28】

前記T細胞が動脈内注射により投与される、請求項24に記載のT細胞または請求項25に記載の方法。

【請求項 29】

前記ライブラリーから選択されたTCRを発現するT細胞が、請求項8～11のいずれか一項に記載の核酸または請求項12に記載のベクターをT細胞に導入することにより産生されたものであり、前記T細胞は、患者から採取された自己T細胞、またはドナーから採取された同種T細胞である、請求項25～28のいずれか一項に記載のT細胞または方法。

【請求項 30】

前記患者が再発HBV関連HCCと診断された患者である、請求項25～29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 31】

前記患者が、肝臓移植を受けた、または受ける予定の患者である、請求項25～30のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 3 2】

請求項 7 に記載の TCR を発現する T 細胞。

【請求項 3 3】

前記 T 細胞が、前記 TCR のライブラリーに由来しないさらなる内因性 TCR も発現する、請求項 3 2 に記載の T 細胞。

【請求項 3 4】

前記 T 細胞が CD8⁺ T 細胞である、請求項 3 2 または 3 3 に記載の T 細胞。

【請求項 3 5】

医薬における使用のための、請求項 3 2 ～ 3 4 のいずれか一項に記載の T 細胞。

【請求項 3 6】

請求項 1 8 ～ 2 3 のいずれか一項の方法によって選択された患者を治療する方法における使用のための、請求項 3 2 ～ 3 4 のいずれか一項に記載の T 細胞であって、前記方法は前記 T 細胞を患者に投与することを含む、T 細胞。

【請求項 3 7】

前記 T 細胞が静脈内注入によって投与される、請求項 3 6 に記載の T 細胞。

【請求項 3 8】

前記 T 細胞が、請求項 8 ～ 1 1 のいずれか一項に記載の核酸または請求項 1 2 に記載のベクターを T 細胞に導入することにより産生されたものであり、前記 T 細胞は、患者から採取された自己 T 細胞、またはドナーから採取された同種 T 細胞である、請求項 3 6 または 3 7 に記載の T 細胞。

【請求項 3 9】

前記患者が再発 HBV 関連 HCC と診断された患者である、請求項 3 6 ～ 3 8 のいずれか一項に記載の T 細胞。

【請求項 4 0】

前記患者が、肝臓移植を受けた、または受ける予定の患者である、請求項 3 6 ～ 3 9 のいずれか一項に記載の T 細胞。

【請求項 4 1】

請求項 1 8 ～ 2 3 のいずれか一項の方法によって選択された患者を治療するための医薬品の製造における、請求項 3 2 ～ 3 4 のいずれか一項に記載の T 細胞の使用。

【請求項 4 2】

請求項 1 8 ～ 2 3 のいずれか一項の方法によって選択された患者を治療するための医薬品の製造における、請求項 7 に記載の TCR の使用。

【請求項 4 3】

前記 T 細胞が静脈内注入によって患者に投与される、請求項 4 1 に記載の使用。

【請求項 4 4】

前記 T 細胞が、請求項 8 ～ 1 1 のいずれか一項に記載の核酸または請求項 1 2 に記載のベクターを T 細胞に導入することにより産生されたものであり、前記 T 細胞は、患者から採取された自己 T 細胞、またはドナーから採取された同種 T 細胞である、請求項 4 1 または 4 3 に記載の使用。

【請求項 4 5】

前記患者が再発 HBV 関連 HCC と診断された患者である、請求項 4 1 ～ 4 2 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 4 6】

前記患者が、肝臓移植を受けた、または受ける予定の患者である、請求項 4 1 ～ 4 5 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 4 7】

前記 TCR がキメラ TCR である、上記の請求項のいずれか一項に記載の TCR のライブラリー、TCR、T 細胞、使用のための T 細胞、方法、または使用。

【請求項 4 8】

前記 TCR が可溶性 TCR である、請求項 7 に記載の TCR。

【請求項 49】

請求項 7 に記載の TCR を発現するナチュラルキラー細胞（NK 細胞）。

【請求項 50】

請求項 7 に記載の TCR を発現するナチュラルキラー T 細胞（NKT 細胞）。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、B 型肝炎ウイルス（HBV）関連疾患の治療のための可能性を有する T 細胞受容体（TCR）に関する。本発明はまた、TCR を生産、スクリーニング、および選択する方法、TCR の治療的アプリケーション、および TCR のライブラリーに関する。

10

【背景技術】

【0002】

宿主の免疫系は、ウイルス感染と戦い宿主のがん性増殖を抑制するために、T 細胞を介して働く。特に B 型肝炎ウイルス感染では、CD8+ T 細胞は、ウイルス感染を除去または抑制するための免疫系の重要な構成要素である。感染を解消する患者は、慢性感染患者と比較して定量的に強い CD8+ 免疫反応を有する。逆に、ウイルス特異的 T 細胞反応の欠如は、慢性 HBV 感染を抑制できないことと関連している。骨髄移植またはウイルス特異的 T 細胞の養子移植を通じたウイルス特異的免疫の再構築は、持続的な感染を抑制し、致死的な感染を防ぐことができる。

【0003】

20

ウイルスなどの外来病原体は、短いペプチドにプロセスされ、抗原提示細胞（APC）の表面にある「主要組織適合遺伝子複合体」（MHC）の特殊な抗原提示分子（例えばヒトの白血球抗原（HLA）分子）によって提示される。MHC には MHC クラス I と MHC クラス II という 2 つの主要なクラスがある。MHC クラス I 分子（ヒトでは HLA クラス I）はほぼ全ての細胞型で発現され得、典型的には、細胞の細胞質区画に由来するペプチド抗原を提示するように作用する。これには、ウイルス感染細胞におけるウイルスタンパク質由来のペプチドの提示が含まれる。対照的に、MHC クラス II 分子（ヒトでは HLA クラス II）は特殊な APC によって発現され、典型的には、エンドサイトーシスされてエンドソーム／リソソームでプロセスされた細胞外起源の抗原を提示する。

【0004】

30

CD8+ T 細胞上に発現された T 細胞受容体（TCR）は、APC として機能している感染細胞上の特定の HLA クラス I 分子によって提示された抗原に結合することができる。その後、TCR は、感染細胞を溶解する一連の細胞変化を開始させる。ウイルス特異的 TCR を介して T 細胞応答を操作する戦略は、慢性感染症を治療するための、および／または長期感染により引き起こされるさらなる合併症に関連する死亡を防ぐための、臨床療法を提供することができる。特に、肝細胞癌腫（HCC：hepatocellular carcinoma）細胞は HBV DNA が組み込まれていることが多く、HBV 特異的 T 細胞の標的となりうる。

【0005】

ヒトは 3 つの主要な MHC クラス I 遺伝子を有し、それは HLA-A、HLA-B、および HLA-C である。これら 3 つの遺伝子は、実質的に全ての有核ヒト細胞において、それぞれ HLA-A、HLA-B、および HLA-C 分子を発現する（その全体が参照により具体的に本明細書に組み込まれる Wei & Orr, 1998）。

40

【0006】

HLA クラス I 分子は多型性を示すが、これは、異なる個体では HLA-A、B、および C の異なる対立遺伝子型を見出すことができることを意味する。従来、HBV 抗原提示の研究は、西洋人において優勢な HBV 遺伝子型 A、D、および F からのエピトープを提示する HLA-A2 分子に焦点を当ててきた。対照的に、アジア人において優勢な HBV 遺伝子型 B および C の HLA-B または C 媒介抗原提示に関する情報は限られている。このように科学的研究が限定的であることを背景に、HBV 感染症は世界中で蔓延しており、2 億 5000 万人以上が HBV 感染を持って生きていると考えられており（その全体が参照により具体的に本明

50

細書に組み込まれるIan Graber-Stiehl, Nature, 2018)、年間90万人近くがHBV関連のがんまたは肝硬変により死亡している(参照によりその全体が本明細書に具体的に組み込まれるCohen, Science, 2018)。さらなるHBV治療法が必要とされている。

【発明の概要】

【0007】

本発明者らは、TCRのライブラリーを開発した。該ライブラリーは、広範囲のMHCクラスI分子を発現する個体におけるHBV関連疾患を標的とするために使用できる複数のTCRを含んでいる。このライブラリーには、HLA-A、HLA-BおよびHLA-Cという主要なHLAクラスI型の3つ全てからのヒトMHCクラスI分子に結合する新規TCRが含まれている。患者のHLA-A、Bおよび／またはCハプロタイプのいずれかがライブラリーのTCRにより結合されることができれば、そのライブラリーからのTCRを発現するT細胞で患者を治療することができる。したがって、比較的少数のTCRを含むライブラリーについて、比較的広範なヒト患者群(本明細書に記載されたHLA分子の1つ(または複数)を発現する患者を含む)が、本発明のライブラリーから選択されたTCRが関わる治療のために選択され得る。本発明者らは、本開示の26のTCRが、驚くほど高い割合のヒト集団を治療するための道筋を提供すると計算している。例えば、マッチするHLAクラスI分子を有する以下の集団の割合は、以下の通りである：

10

東南アジア90%；北東アジア84%；北米80%；ヨーロッパ78%；東アジア84%。つまり、これらの集団の3/4以上が、本発明のライブラリーから選択されるTCRによる治療を受けることができるはずである。

20

【0008】

ライブラリーから取得されたTCRは、肝炎患者、HCC患者、HBV感染患者、またはHDVなどのHBV関連感染患者の治療に使用することができ、これらの患者は開示された方法に従って選択される。さらに、本発明者らは、HBV特異的CD8 T細胞エピソードの産生および提示が、HBV組み入れを有するが本来的にHBV血清学的陰性のHCC細胞において行われ得ることを示したため(全体が参照により具体的に組み込まれているTan et al, 2019)、開示された方法に従って選択されるHCC患者は、たとえ血清学的にHBV陰性であっても、該ライブラリーから取得されたTCRが関わる治療を受けることができる。

【0009】

したがって、いくつかの態様において、本発明は、T細胞受容体(TCR)のライブラリーを提供し、ここで該ライブラリーは、本明細書に開示されているように、1つ以上のTCRを含む。

30

【0010】

当業者は、ライブラリー中のTCRの数が好ましくは1より多いことを理解するであろう。したがって、いくつかの実施形態において、TCRのライブラリーは、ここに開示された2つ以上のTCRを含む。いくつかの実施形態では、ライブラリーは、ここに開示された3つ以上のTCRを含む。いくつかの実施形態では、ライブラリーは、ここに開示された4つ以上のTCRを含む。いくつかの実施形態では、ライブラリーは、ここに開示された5つ以上のTCRを含む。いくつかの実施形態では、ライブラリーは、ここに開示された6つ以上、7つ以上、8つ以上、または9つ以上のTCRを含む。いくつかの実施形態では、ライブラリーは、ここに開示された10以上のTCRを含む。いくつかの実施形態では、ライブラリーは、ここに開示されている10を超えるTCR、例えば、ここに開示されている11以上、12以上、13以上、14以上、15以上、16以上、17以上、18以上、19以上、20以上、21以上、22以上、23以上、24以上、25のTCR、または26のTCRのすべてを含む。

40

【0011】

このライブラリーは、「ウイルス特異的ライブラリー」または「HBV特異的ライブラリー」と呼ぶことができるが、当業者は、本発明のTCRライブラリーが、HBV感染症を治療すること以外に、共通してHBV感染を基礎原因とするHCC、HDVおよび肝硬変などの他の疾患の治療に使用するなど、関連する臨床アプリケーションにも使用できることを

50

認識するであろう。

【0012】

ライブラリーは、全体としてまたは部分的に、そのライブラリーのTCRのMHC拘束性（restriction）によって定義され得る。いくつかの実施形態では、TCRライブラリーは、特定のHLAクラス、特定のHLAサブクラス、または特定のハプロタイプに拘束される1つ以上のTCRを含むか、除外する。例えば、いくつかの実施形態では、TCRライブラリーは、HLA-A分子に拘束される1つ以上のTCRを含む。このHLA-A分子は、サブクラスHLA-A*11であり得る。いくつかの実施形態では、TCRライブラリーは、HLA-A*1101に拘束される一つ以上のTCRを含む。いくつかの実施形態では、TCRライブラリーは、HLA-A*1102に拘束される一つ以上のTCRを含む。HLA-A分子は、サブクラスHLA-A*68であり得る。いくつかの実施形態では、TCRライブラリーは、HLA-A*6802に拘束される一つ以上のTCRを含む。HLA-A分子は、サブクラスHLA-A*24であり得る。いくつかの実施形態では、TCRライブラリーは、HLA-A*2401に拘束される一つ以上のTCRを含む。いくつかの実施形態では、TCRライブラリーは、HLA-A*2402に拘束される一つ以上のTCRを含む。いくつかの実施形態では、TCRライブラリーは、HLA-A*2407に拘束される一つ以上のTCRを含む。いくつかの実施形態では、TCRライブラリーは特定のHLA-A分子に拘束されるTCRを除外する。たとえば、TCRライブラリーは、HLA-A*0201など、HLA-A*02に拘束されるTCRを除外し得る。いくつかの実施形態では、TCRライブラリーは、サブクラスHLA-A*11のHLA-A分子以外のHLA-A分子に拘束されるTCRを除外することができ、あるいはTCRライブラリーは、サブクラスHLA-A*11、HLA-A*68、および／またはHLA-A*24のHLA-A分子以外のHLA-A分子に拘束されるTCRを除外することができる。

10

20

【0013】

いくつかの実施形態では、TCRライブラリーは、HLA-B分子に拘束される1つ以上のTCRを含む。このHLA-B分子は、サブクラスHLA-B*58であり得る。いくつかの実施形態では、TCRライブラリーは、HLA-B*5801に拘束される一つ以上のTCRを含む。HLA-B分子は、サブクラスHLA-B*07であり得る。いくつかの実施形態では、TCRライブラリーは、HLA-B*0706に拘束される1つ以上のTCRを含む。HLA-B分子は、サブクラスHLA-B*39であり得る。いくつかの実施形態では、TCRライブラリーは、HLA-B*3915に拘束される一つ以上のTCRを含む。HLA-B分子は、サブクラスHLA-B*40であり得る。いくつかの実施形態では、TCRライブラリーは、HLA-B*4001に拘束される一つ以上のTCRを含む。いくつかの実施形態では、TCRライブラリーは、HLA-B*4040に拘束される一つ以上のTCRを含む。HLA-B分子は、サブクラスHLA-B*15であり得る。いくつかの実施形態では、TCRライブラリーは、HLA-B*1510に拘束される一つ以上のTCRを含む。HLA-B分子は、サブクラスHLA-B*44であり得る。いくつかの実施形態では、TCRライブラリーは、HLA-B*4403に拘束される一つ以上のTCRを含む。HLA-B分子は、サブクラスHLA-B*35であり得る。いくつかの実施形態では、TCRライブラリーは、HLA-B*3501に拘束される一つ以上のTCRを含む。いくつかの実施形態では、TCRライブラリーは、HLA-B*3503に拘束される一つ以上のTCRを含む。HLA-B分子は、サブクラスHLA-B*55であり得る。いくつかの実施形態では、TCRライブラリーは、HLA-B*5502に拘束される一つ以上のTCRを含む。いくつかの実施形態では、TCRライブラリーは特定のHLA-B分子に拘束されるTCRを除外する。たとえば、TCRライブラリーは、HLA-B*5801など、HLA-B*58に拘束されるTCRを除外し得る。いくつかの実施形態では、TCRライブラリーは、サブクラスHLA-B*58、HLA-B*07、HLA-B*39、HLA-B*40、HLA-B*15、HLA-B*44、HLA-B*35、および／またはHLA-B*55のHLA-B分子以外のHLA-B分子に拘束されるTCRを除外することができる。

30

40

【0014】

いくつかの実施形態では、TCRライブラリーは、HLA-C分子に拘束される1つ以上のTCRを含む。このHLA-C分子は、サブクラスHLA-C*03であり得る。いくつかの実施形態では、TCRライブラリーは、HLA-C*0302に拘束される1つ以上のTCRを含む。HLA-C

50

分子は、サブクラスHLA-C*08であり得る。いくつかの実施形態では、TCRライブラリーは、HLA-C*0822に拘束される1つ以上のTCRを含む。HLA-C分子は、サブクラスHLA-C*07であり得る。いくつかの実施形態では、TCRライブラリーは、HLA-C*0706に拘束される1つ以上のTCRを含む。HLA-C分子は、サブクラスHLA-C*12であり得る。いくつかの実施形態では、TCRライブラリーは、HLA-C*1202に拘束される一つ以上のTCRを含む。いくつかの実施形態では、TCRライブラリーは、HLA-C*1203に拘束される一つ以上のTCRを含む。いくつかの実施形態では、TCRライブラリーは特定のHLA-C分子に拘束されるTCRを除外する。たとえば、TCRライブラリーは、HLA-C*0801に拘束されるTCRを除外し得る。いくつかの実施形態では、TCRライブラリーは、サブクラスHLA-C*03、C*08、HLA-C*07および／またはHLA-C*12のHLA-C分子以外のHLA-C分子に拘束されるTCRを除外することができる。

10

【0015】

いくつかの実施形態では、TCRライブラリーは、本明細書に定義されるHLA分子に拘束される2つ以上のTCR、3つ以上、4つ以上、5つ以上、または6つ以上のTCRを含む。

【0016】

本発明のTCRは、 $\alpha\beta$ -TCR ($\alpha\beta$ -T細胞由来) である。当業者は、 $\alpha\beta$ -TCRが α 鎖と β 鎖を有することを知っている。 α 鎖は、CDR1a、CDR2a、およびCDR3aと番号付けされる3つの相補性決定領域 (CDR) 配列を有する。 β 鎖は、CDR1b、CDR2b、およびCDR3bと番号付けされる3つのCDRを有する。本発明のTCRおよび機能的フラグメントは、 α 鎖および β 鎖を含む (ただし、いくつかの実施形態では、 α 鎖と β 鎖は、例えば融合体として、一緒にコンジュゲート化されている場合もある)。CDR3配列は、TCRによって結合される標的を決定するために最も重要である (Thakkar and Bailey-Kellogg, BMC Bioinformatics 2019)。

20

【0017】

本発明のいくつかの実施形態において、TCRライブラリーは、それらの相補性決定領域 (CDR) 配列によって本明細書に定義される1つ以上のTCRを含む。例えば、本発明のTCRライブラリーは、以下のリストから選択されるCDR3配列を有する1つ以上のTCRを含むことができる: AETLDNYGQNFV (SEQ ID NO: (配列番号) 1), ASSLSAAEQY (SEQ ID NO:23), ASSNRASSYNEQF (SEQ ID NO:19), ASSSDFGNQPQH (SEQ ID NO:20), ATWLSGSARQLTF (SEQ ID NO:2), AVNLYAGNMLT (SEQ ID NO:3), AVSDNQGKLI (SEQ ID NO:6), CAESMGDFNKFYF (SEQ ID NO:16), CAGAGYGGSQGNLIF (SEQ ID NO:13), CASEMAGGGDNYGYTF (SEQ ID NO:25), CASSASLADNTGELFF (SEQ ID NO:34), CASSFSGKASYEQYF (SEQ ID NO:26), CASSIAGGAEQYF (SEQ ID NO:30), CASSLELAGPWGNEQFF (SEQ ID NO:22), CASSLFKGADTQYF (SEQ ID NO:21), CASSLSYRGLGEQFF (SEQ ID NO:31), CASSPDSSGANVLTF (SEQ ID NO:28), CASSPEPTSGSFNEQFF (SEQ ID NO:27), CASSPGEGNQPHF (SEQ ID NO:33), CASSSRQGGTYEQYF (SEQ ID NO:32), CAVDGNNRLAF (SEQ ID NO:12), CAVNMVAGNMLTF (SEQ ID NO:11), CAVRDQTGANNLFF (SEQ ID NO:10), CAVRYNNARLMF (SEQ ID NO:7), CAVSTNFGNEKLTF (SEQ ID NO:17), CAVYHTGFQKLVF (SEQ ID NO:15), CAYIGNAGNMLTF (SEQ ID NO:14), CAYRSGLNNDMRF (SEQ ID NO:5), CGADRGGGKLIF (SEQ ID NO:4), CLVGDEDTGRRALTF (SEQ ID NO:9), CSAPAGMGYEQYF (SEQ ID NO:24), CSVDMDWGIGGYTF (SEQ ID NO:29), CVVNGVDSSYKLIF (SEQ ID NO:8), SAVDRDEPFHSNQPH (SEQ ID NO:18), CAESTGGSYIPTF (SEQ ID NO:151), CASASDSDDEKLFF (SEQ ID NO:160), CAVNAPGGYNKLIF (SEQ ID NO:152), CASSISQGGYGYTF (SEQ ID NO:161), CAVERPTGGYNKLIF (SEQ ID NO:153), CASSPGTDYEQYF (SEQ ID NO:162), CAVEDYGGQNFVF (SEQ ID NO:154), CSARDLSGRSLDTQYF (SEQ ID NO:163), CALSDSSGGSYIPTF (SEQ ID NO:155), CASSLGRQTNTEAFF (SEQ ID NO:164), CAACYSGYALNF (SEQ ID NO:156), CASSYRPKLDTEAFF (SEQ ID NO:165), CAVVTNDYKLSF (SEQ ID NO

30

40

50

:157), CASSQDLGQGS DTQYF (SEQ ID NO:166), CAMRSFAQAGTALIF (SEQ ID NO:158), CASSQRGKGQGDEETQYF (SEQ ID NO:167), CAGWISPQGAQKLVF (SEQ ID NO:159), CASSLSTNTEAFF (SEQ ID NO:168)。

【0018】

本発明のライブラリーのTCRは、それらのCDR3aとCDR3bの両方の配列によって定義され得る。例えば、いくつかの実施形態では、ライブラリーは表1に示すようなCDR3a/CDR3bペアリングを有する1つ以上のTCRを含む。

【0019】

【表1】

TCR	CDR3a	CDR3b
1	AETLDNYGQNFV (SEQ ID NO:1)	SAVDRDEPFHSNQPQH (SEQ ID NO:18)
2	ATWLSGSARQLTF (SEQ ID NO:2)	ASSNRASSYNEQF (SEQ ID NO:19)
3	AVNLYAGNMLT (SEQ ID NO:3)	ASSSDFGNQPQH (SEQ ID NO:20)
4	CGADRGKKLIF (SEQ ID NO:4)	CASSLFKGADTQYF (SEQ ID NO:21)
5	CAYRSGLNNDMRF (SEQ ID NO:5)	CASSLELAGPWGNEQFF (SEQ ID NO:22)
6	AVSDNQGGKLI (SEQ ID NO:6)	ASSLSAAEQY (SEQ ID NO:23)
7	CAVRYNNARLMF (SEQ ID NO:7)	CSAPAGMGYEQYF (SEQ ID NO:24)
8	CVVNGVDSSYKLIF (SEQ ID NO:8)	CASEMAGGGDNYGYTF (SEQ ID NO:25)
9	CLVGDEDTGRRALTF (SEQ ID NO:9)	CASSFSGKASYEQYF (SEQ ID NO:26)
10	CAVRDQTGANNLFF (SEQ ID NO:10)	CASSPEPTSGSFNEQFF (SEQ ID NO:27)
11	CAVMNVAGNMLTF (SEQ ID NO:11)	CASSPDSSGANVLTF (SEQ ID NO:28)
12	CAVDGNNRLAF (SEQ ID NO:12)	CSVDMDWGIGGYTF (SEQ ID NO:29)
13	CAGAGYGGSQGNLIF (SEQ ID NO:13)	CASSIAGGAEQYF (SEQ ID NO:30)
14	CAYIGNAGNMLTF (SEQ ID NO:14)	CASSLSYRGLGEQFF (SEQ ID NO:31)
15	CAVYHTGFQKLVF (SEQ ID NO:15)	CASSSRQGGTYEQYF (SEQ ID NO:32)
16	CAESMGDFNKFYF (SEQ ID NO:16)	CASSPGEGNQPQHF (SEQ ID NO:33)
17	CAVSTNFGNEKLTF (SEQ ID NO:17)	CASSASLADNTGELFF (SEQ ID NO:34)
18	CAESTGGSYIPTF (SEQ ID NO:151)	CASASDSDDEKLFF (SEQ ID NO:160)

10

20

30

40

50

19	CAVNAPGGYNKLIF (SEQ ID NO:152)	CASSISQGGYGYTF (SEQ ID NO:161)
20	CAVERPTGGYNKLIF (SEQ ID NO:153)	CASSPGTDYEQYF (SEQ ID NO:162)
21	CAVEDYGQNFVF (SEQ ID NO:154)	CSARDLSGRSLDTQYF (SEQ ID NO:163)
22	CALSDSSGGSYIPTF (SEQ ID NO:155)	CASSLGRQTNTEAFF (SEQ ID NO:164)
23	CAACYSGYALNF (SEQ ID NO:156)	CASSYRPKLDTEAFF (SEQ ID NO:165)
24	CAVVTNDYKLSF (SEQ ID NO:157)	CASSQDLGQGSDTQYF (SEQ ID NO:166)
25	CAMRSFAQAGTALIF (SEQ ID NO:158)	CASSQRGKGQGDEETQYF (SEQ ID NO:167)
26	CAGWISPQGAQKLVF (SEQ ID NO:159)	CASSLSTNTEAFF (SEQ ID NO:168)

表 1 : CDR3a / CDR3b ペア

【 0 0 2 0 】

本発明のTCRは、いくつかのCDR配列によって定義することができる。例えば、TCR 1は以下のCDR：

- i) CDR1a: DSSSTY (SEQ ID NO:58);
- ii) CDR2a: IFSNMDM (SEQ ID NO:35); および／または
- iii) CDR3a: AETLDNYGQNFV (SEQ ID NO:1)

を有する α 鎖を含むもの、および／または、

以下のCDR：

- iv) CDR1b: DFQATT (SEQ ID NO:72);
- v) CDR2b: SNEGSKA (SEQ ID NO:47); および／または
- vi) CDR3b: SAVDRDEPFHSNQPQH (SEQ ID NO:18)

を有する β 鎖を含むもの

として定義することができる。

【 0 0 2 1 】

17のTCRについての例示的なCDRのセットを以下の表2に示す。

【 0 0 2 2 】

10

20

30

40

50

【表 2】

TCR, a/b 鎖	CDR1	CDR2	CDR3
TCR1, α	DSSSTY (SEQ ID NO:58)	IFSNMDM (SEQ ID NO:35)	AETLDNYGQNFV (SEQ ID NO:1)
TCR1, β	DFQATT (SEQ ID NO:72)	SNEGSKA (SEQ ID NO:47)	SAVDRDEPFHSNQPQH (SEQ ID NO:18)
TCR2, α	TSINN (SEQ ID NO:59)	IRSNERE (SEQ ID NO:36)	ATWLSGSARQLTF (SEQ ID NO:2)
TCR2, β	SGHDY (SEQ ID NO:73)	FNNNVP (SEQ ID NO:48)	ASSNRASSYNEQF (SEQ ID NO:19)
TCR3, α	DRGSQS (SEQ ID NO:60)	IYSNGD (SEQ ID NO:37)	AVNLYAGNMLT (SEQ ID NO:3)
TCR3, β	SGHVS (SEQ ID NO:74)	FQNEAQ (SEQ ID NO:49)	ASSSDFGNQPQH (SEQ ID NO:20)
TCR4, α	KTLYG (SEQ ID NO:61)	LQKGEE (SEQ ID NO:38)	CGADRGGGKLIF (SEQ ID NO:4)
TCR4, β	MDHEN (SEQ ID NO:75)	SYDVKM (SEQ ID NO:50)	CASSLFKGADTQYF (SEQ ID NO:21)
TCR5, α	TSESDYY (SEQ ID NO:62)	QEAYKQQN (SEQ ID NO:39)	CAYRSGLNNDMRF (SEQ ID NO:5)
TCR5, β	SGHAT (SEQ ID NO:76)	FQNNGV (SEQ ID NO:51)	CASSLELAGPWGNEQFF (SEQ ID NO:22)
TCR6, α	SSVSVY (SEQ ID NO:63)	YLSGSTLV (SEQ ID NO:40)	AVSDNQGGKLI (SEQ ID NO:6)
TCR6, β	SGHNS (SEQ ID NO:77)	FNNNVP (SEQ ID NO:48)	ASSLSAAYEQY (SEQ ID NO:23)
TCR7, α	TSGFNG (SEQ ID NO:64)	NVLDGL (SEQ ID NO:41)	CAVRYNNARLMF (SEQ ID NO:7)
TCR7, β	DFQATT (SEQ ID NO:72)	SNEGSKA (SEQ ID NO:47)	CSAPAGMGYEQYF (SEQ ID NO:24)
TCR8, α	NSASQS (SEQ ID NO:65)	VYSSGN (SEQ ID NO:42)	CVVNGVDSSYKLIF (SEQ ID NO:8)
TCR8, β	MDHEN (SEQ ID NO:75)	SYDVKM (SEQ ID NO:50)	CASEMAGGGDNYGYTF

10

20

30

40

50

	(SEQ ID NO:75)	(SEQ ID NO:50)	(SEQ ID NO:25)
TCR9, α	NIATNDY (SEQ ID NO:66)	GYKTK (SEQ ID NO:43)	CLVGDEDTGRRALTF (SEQ ID NO:9)
TCR9, β	MNHEY (SEQ ID NO:78)	SMNVEV (SEQ ID NO:52)	CASSFSGKASYEQYF (SEQ ID NO:26)
TCR10, α	SVFSS (SEQ ID NO:67)	VVTGGEV (SEQ ID NO:44)	CAVRDQTGANNLFF (SEQ ID NO:10)
TCR10, β	LGHNA (SEQ ID NO:79)	YNFKEQ (SEQ ID NO:53)	CASSPEPTSGSFNEQFF (SEQ ID NO:27)
TCR11, α	DRGSQS (SEQ ID NO:60)	IYSNGD (SEQ ID NO:37)	CAVNMVAGNMLTF (SEQ ID NO:11)
TCR11, β	SGHTA (SEQ ID NO:80)	FQGTGA (SEQ ID NO:54)	CASSPDSSGANVLTF (SEQ ID NO:28)
TCR12, α	DSVNN (SEQ ID NO:68)	IPSGT (SEQ ID NO:45)	CAVDGNNRLAF (SEQ ID NO:12)
TCR12, β	SQVTM (SEQ ID NO:81)	ANQGSEA (SEQ ID NO:55)	CSVDMDWGIGGYTF (SEQ ID NO:29)
TCR13, α	SVFSS (SEQ ID NO:67)	VVTGGEV (SEQ ID NO:44)	CAGAGYGGSQGNLIF (SEQ ID NO:13)
TCR13, β	LNHDA (SEQ ID NO:82)	SQIVND (SEQ ID NO:56)	CASSIAGGAEQYF (SEQ ID NO:30)
TCR14, α	TSEDYY (SEQ ID NO:62)	QEAYKQQN (SEQ ID NO:39)	CAYIGNAGNMLTF (SEQ ID NO:14)
TCR14, β	MNHEY (SEQ ID NO:78)	SMNVEV (SEQ ID NO:52)	CASSLSYRGLGEQFF (SEQ ID NO:31)
TCR15, α	VSGLRG (SEQ ID NO:69)	LYSAGEE (SEQ ID NO:46)	CAVYHTGFQKLVF (SEQ ID NO:15)
TCR15, β	MDHEN (SEQ ID NO:75)	SYDVKM (SEQ ID NO:50)	CASSSRQGGTYEQYF (SEQ ID NO:32)
TCR16, α	DSSSTY (SEQ ID NO:58)	IFSNMDM (SEQ ID NO:35)	CAESMGDFNKFYF (SEQ ID NO:16)
TCR16, β	MNHEY (SEQ ID NO:78)	SMNVEV (SEQ ID NO:52)	CASSPGEGNQPHF (SEQ ID NO:33)

10

20

30

40

50

TCR17, α	DRVSQS (SEQ ID NO:70)	IYSNGD (SEQ ID NO:37)	CAVSTNFGNEKLTF (SEQ ID NO:17)
TCR17, β	SGDLS (SEQ ID NO:83)	YYNGEE (SEQ ID NO:57)	CASSASLADNTGELFF (SEQ ID NO:34)
TCR18, α	DSSSTY (SEQ ID NO:58)	IFSNMDM (SEQ ID NO:35)	CAESTGGSYIPTF (SEQ ID NO:151)
TCR18, β	SNHLY (SEQ ID NO:187)	FYNNEI (SEQ ID NO:175)	CASASDSDDEKLFF (SEQ ID NO:160)
TCR19, α	YGGTVN (SEQ ID NO:181)	YFSGDPLV (SEQ ID NO:169)	CAVNAPGGYKNLIF (SEQ ID NO:152)
TCR19, β	LNHDA (SEQ ID NO:82)	SQIVND (SEQ ID NO:56)	CASSISQGGYGYTF (SEQ ID NO:161)
TCR20, α	DSVNN (SEQ ID NO:68)	IPSGT (SEQ ID NO:45)	CAVERPTGGYKNLIF (SEQ ID NO:153)
TCR20, β	SGHRS (SEQ ID NO:188)	YFSETQ (SEQ ID NO:176)	CASSPGTDYEQYF (SEQ ID NO:162)
TCR21, α	DSAIYN (SEQ ID NO:182)	IQSSQRE (SEQ ID NO:170)	CAVEDYGQNFVF (SEQ ID NO:154)
TCR21, β	DFQATT (SEQ ID NO:72)	SNEGSKA (SEQ ID NO:47)	CSARDLSGRSLDTQYF (SEQ ID NO:163)
TCR22, α	TRDTTY (SEQ ID NO:183)	RNSFDEQN (SEQ ID NO:171)	CALSDSSGGSYIPTF (SEQ ID NO:155)
TCR22, β	SEHNR (SEQ ID NO:189)	FQNEAQ (SEQ ID NO:49)	CASSLGRQTNTEAFF (SEQ ID NO:164)
TCR23, α	DSASNY (SEQ ID NO:184)	IRSNVGE (SEQ ID NO:172)	CAACYSGYALNF (SEQ ID NO:156)
TCR23, β	MNHEY (SEQ ID NO:78)	SVGAGI (SEQ ID NO:177)	CASSYRPKLDTEAFF (SEQ ID NO:165)
TCR24, α	DSAIYN (SEQ ID NO:182)	IQSSQRE (SEQ ID NO:170)	CAVVTNDYKLSF (SEQ ID NO:157)
TCR24, β	LGHDT (SEQ ID NO:190)	YNNKEL (SEQ ID NO:178)	CASSQDLGQGSQTQYF (SEQ ID NO:166)
TCR25, α	TSDQSYG (SEQ ID NO:185)	QGSYDEQN (SEQ ID NO:173)	CAMRSFAQAGTALIF (SEQ ID NO:158)

10

20

30

40

50

TCR25, β	LGHNA (SEQ ID NO:79)	YNFKEQ (SEQ ID NO:53)	CASSQRGKGQGDEETQYF (SEQ ID NO:167)
TCR26, α	TTLN	LVKSGEV (SEQ ID NO:174)	CAGWISPQGAQKLVF (SEQ ID NO:159)
TCR26, β	SSHAT (SEQ ID NO:191)	FNIEAQ (SEQ ID NO:180)	CASSLSTNTEAFF (SEQ ID NO:168)

10

表2：TCR 1～26 についての例示的 CDR セット

【0023】

いくつかの実施形態では、TCRライブラリーはある種の特定のTCRを特に含む。例えば、ライブラリーにはTCR12が含まれ得る。

ライブラリーにはTCR14が含まれ得る。

ライブラリーにはTCR18が含まれ得る。

ライブラリーにはTCR26が含まれ得る。

【0024】

当業者は、本明細書に開示されるMHC分子に結合するTCRまたはその機能的フラグメントが、必ずしもここに記載される6つのCDR全てを有する必要はないことを理解するであろう。さらに、当業者は、記載されたCDR配列のいくつかの改変が、結合活性を損なうことなく許容され得ることを理解するであろう。

20

【0025】

例えば、TCR1は代替CDR1a配列DISSTY (SEQ ID NO: (配列番号) 71) で機能することが示されている。したがって、TCR1は、以下のCDRを有する α 鎖を含むものとして：

i) CDR1a: DISSTY (SEQ ID NO:71);

ii) CDR2a: IFSNMDM (SEQ ID NO:35); および／または

iii) CDR3a: AETLDNYGQNFV (SEQ ID NO:1);

30

および／または以下のCDRを有する β 鎖を含むものとして：

iv) CDR1b: DFQATT (SEQ ID NO:72);

v) CDR2b: SNEGSKA (SEQ ID NO:47); および／または

vi) CDR3b: SAVDRDEPFHSNQPQH (SEQ ID NO:18)

代替的に定義することもできる。

【0026】

したがって、本発明のTCRおよび機能的フラグメントは、CDRの1つまたは2つのアミノ酸残基が別のアミノ酸に置換されたところの、本明細書で定義されるTCRのバリエーションを含む。

【0027】

40

本発明の更なる例示的なTCRは以下のものを含む。

【0028】

以下のCDRを有する α 鎖を含む：

i) CDR1a: TSINN (SEQ ID NO:59);

ii) CDR2a: IRSNERE (SEQ ID NO:36); および／または

iii) CDR3a: ATWLSGSARQLTF (SEQ ID NO:2);

および／または以下のCDRを有する β 鎖を含む：

iv) CDR1b: SGHDY (SEQ ID NO:73);

v) CDR2b: FNNNVP (SEQ ID NO:48); および／または

vi) CDR3b: ASSNRASSYNEQF (SEQ ID NO:19)

50

TCRまたはその機能的フラグメントであって、任意で、該CDRのアミノ酸残基の1つまたは2つが別のアミノ酸に置換されている。

【0029】

以下のCDRを有する α 鎖を含む：

- i) CDR1a: DRGSQS (SEQ ID NO:60);
- ii) CDR2a: IYSNGD (SEQ ID NO:37); および／または
- iii) CDR3a: AVNLYAGNMLT (SEQ ID NO:3);

および／または以下のCDRを有する β 鎖を含む：

- iv) CDR1b: SGHVS (SEQ ID NO:74);
- v) CDR2b: FQNEAQ (SEQ ID NO:49); および／または
- vi) CDR3b: ASSSDFGNQPQH (SEQ ID NO:20)

10

TCRまたはその機能的フラグメントであって、任意で、該CDRのアミノ酸残基の1つまたは2つが別のアミノ酸に置換されている。

【0030】

以下のCDRを有する α 鎖を含む：

- i) CDR1a: KTLYG (SEQ ID NO:61);
- ii) CDR2a: LQKGEE (SEQ ID NO:38); および／または
- iii) CDR3a: CGADRGGGKLIF (SEQ ID NO:4);

および／または以下のCDRを有する β 鎖を含む：

- iv) CDR1b: MDHEN (SEQ ID NO:75);
- v) CDR2b: SYDVKM (SEQ ID NO:50); および／または
- vi) CDR3b: CASSLFKGADTQYF (SEQ ID NO:21)

20

TCRまたはその機能的フラグメントであって、任意で、該CDRのアミノ酸残基の1つまたは2つが別のアミノ酸に置換されている。

【0031】

以下のCDRを有する α 鎖を含む：

- i) CDR1a: TSESDYY (SEQ ID NO:62);
- ii) CDR2a: QEAYKQQN (SEQ ID NO:39); および／または
- iii) CDR3a: CAYRSGLNNDMRF (SEQ ID NO:5);

および／または以下のCDRを有する β 鎖を含む：

- iv) CDR1b: SGHAT (SEQ ID NO:76);
- v) CDR2b: FQNNGV (SEQ ID NO:51); および／または
- vi) CDR3b: CASSLELAGPWGNEQFF (SEQ ID NO:22)

30

TCRまたはその機能的フラグメントであって、任意で、該CDRのアミノ酸残基の1つまたは2つが別のアミノ酸に置換されている。

【0032】

以下のCDRを有する α 鎖を含む：

- i) CDR1a: SSVSVY (SEQ ID NO:63);
- ii) CDR2a: YLSGSTLV (SEQ ID NO:40); および／または
- iii) CDR3a: AVSDNQGGKLI (SEQ ID NO:6);

および／または以下のCDRを有する β 鎖を含む：

- iv) CDR1b: SGHNS (SEQ ID NO:77);
- v) CDR2b: FNNNVP (SEQ ID NO:48); および／または
- vi) CDR3b: ASSLSAAIEQY (SEQ ID NO:23)

40

TCRまたはその機能的フラグメントであって、任意で、該CDRのアミノ酸残基の1つまたは2つが別のアミノ酸に置換されている。

【0033】

以下のCDRを有する α 鎖を含む：

- i) CDR1a: TSGFNG (SEQ ID NO:64);
- ii) CDR2a: NVLDGL (SEQ ID NO:41); および／または

50

iii) CDR3a: CAVRYNNARLMF (SEQ ID NO:7);

および／または以下のCDRを有するβ鎖を含む：

iv) CDR1b: DFQATT (SEQ ID NO:72);

v) CDR2b: SNEGSKA (SEQ ID NO:47); および／または

vi) CDR3b: CSAPAGMGYEYF (SEQ ID NO:24),

TCRまたはその機能的フラグメントであって、任意で、該CDRのアミノ酸残基の1つまたは2つが別のアミノ酸に置換されている。

【0034】

以下のCDRを有するα鎖を含む：

i) CDR1a: NSASQS (SEQ ID NO:65);

ii) CDR2a: VYSSGN (SEQ ID NO:42); および／または

iii) CDR3a: CVVNGVDSSYKLIF (SEQ ID NO:8);

および／または以下のCDRを有するβ鎖を含む：

iv) CDR1b: MDHEN (SEQ ID NO:75);

v) CDR2b: SYDVKM (SEQ ID NO:50); および／または

vi) CDR3b: CASEMAGGGDNYGYTF (SEQ ID NO:25),

TCRまたはその機能的フラグメントであって、任意で、該CDRのアミノ酸残基の1つまたは2つが別のアミノ酸に置換されている。

【0035】

以下のCDRを有するα鎖を含む：

i) CDR1a: NIATNDY (SEQ ID NO:66);

ii) CDR2a: GYKTK (SEQ ID NO:43); および／または

iii) CDR3a: CLVGDEDTGRRALTF (SEQ ID NO:9);

および／または以下のCDRを有するβ鎖を含む：

iv) CDR1b: MNHEY (SEQ ID NO:78);

v) CDR2b: SMNVEV (SEQ ID NO:52); および／または

vi) CDR3b: CASSFSGKASYEYF (SEQ ID NO:26),

TCRまたはその機能的フラグメントであって、任意で、該CDRのアミノ酸残基の1つまたは2つが別のアミノ酸に置換されている。

【0036】

以下のCDRを有するα鎖を含む：

i) CDR1a: SVFSS (SEQ ID NO:67);

ii) CDR2a: VVTGGEV (SEQ ID NO:44); および／または

iii) CDR3a: CAVRDQTGANLFF (SEQ ID NO:10);

および／または以下のCDRを有するβ鎖を含む：

iv) CDR1b: LGHNA (SEQ ID NO:79);

v) CDR2b: YNFKEQ (SEQ ID NO:53); および／または

vi) CDR3b: CASSPEPTSGSFNEQFF (SEQ ID NO:27),

TCRまたはその機能的フラグメントであって、任意で、該CDRのアミノ酸残基の1つまたは2つが別のアミノ酸に置換されている。

【0037】

以下のCDRを有するα鎖を含む：

i) CDR1a: DRGSQS (SEQ ID NO:60);

ii) CDR2a: IYSNGD (SEQ ID NO:37); および／または

iii) CDR3a: CAVNMVAGNMLTF (SEQ ID NO:11);

および／または以下のCDRを有するβ鎖を含む：

iv) CDR1b: SGHTA (SEQ ID NO:80);

v) CDR2b: FQGTGA (SEQ ID NO:54); および／または

vi) CDR3b: CASSPDSSGANVLTFF (SEQ ID NO:28),

TCRまたはその機能的フラグメントであって、任意で、該CDRのアミノ酸残基の1つまた

10

20

30

40

50

は2つが別のアミノ酸に置換されている。

【0038】

以下のCDRを有する α 鎖を含む：

- i) CDR1a: DSVNN (SEQ ID NO:68);
- ii) CDR2a: IPSGT (SEQ ID NO:45); および／または
- iii) CDR3a: CAVDGNRLAF (SEQ ID NO:12);

および／または以下のCDRを有する β 鎖を含む：

- iv) CDR1b: SQVTM (SEQ ID NO:81);
- v) CDR2b: ANQGSEA (SEQ ID NO:55); および／または
- vi) CDR3b: CSVDMDWGIGGYTF (SEQ ID NO:29)

10

TCRまたはその機能的フラグメントであって、任意で、該CDRのアミノ酸残基の1つまたは2つが別のアミノ酸に置換されている。

【0039】

以下のCDRを有する α 鎖を含む：

- i) CDR1a: SVFSS (SEQ ID NO:67);
- ii) CDR2a: VVTGGEV (SEQ ID NO:44); および／または
- iii) CDR3a: CAGAGYGGSQGNLIF (SEQ ID NO:13);

および／または以下のCDRを有する β 鎖を含む：

- iv) CDR1b: LNHDA (SEQ ID NO:82);
- v) CDR2b: SQIVND (SEQ ID NO:56); および／または
- vi) CDR3b: CASSIAGGAEQYF (SEQ ID NO:30)

20

TCRまたはその機能的フラグメントであって、任意で、該CDRのアミノ酸残基の1つまたは2つが別のアミノ酸に置換されている。

【0040】

以下のCDRを有する α 鎖を含む：

- i) CDR1a: TSESDYY (SEQ ID NO:62);
- ii) CDR2a: QEAYKQQN (SEQ ID NO:39); および／または
- iii) CDR3a: CAYIGNAGNMLTF (SEQ ID NO:14);

および／または以下のCDRを有する β 鎖を含む：

- iv) CDR1b: MNHEY (SEQ ID NO:78);
- v) CDR2b: SMNVEV (SEQ ID NO:52); および／または
- vi) CDR3b: CASSLSYRGLGEQFF (SEQ ID NO:31)

30

TCRまたはその機能的フラグメントであって、任意で、該CDRのアミノ酸残基の1つまたは2つが別のアミノ酸に置換されている。

【0041】

以下のCDRを有する α 鎖を含む：

- i) CDR1a: VSGLRG (SEQ ID NO:69);
- ii) CDR2a: LYSAGEE (SEQ ID NO:46); および／または
- iii) CDR3a: CAVYHTGFQKLVF (SEQ ID NO:15);

および／または以下のCDRを有する β 鎖を含む：

- iv) CDR1b: MDHEN (SEQ ID NO:75);
- v) CDR2b: SYDVKM (SEQ ID NO:50); および／または
- vi) CDR3b: CASSSRQGGTYEQYF (SEQ ID NO:32)

40

TCRまたはその機能的フラグメントであって、任意で、該CDRのアミノ酸残基の1つまたは2つが別のアミノ酸に置換されている。

【0042】

以下のCDRを有する α 鎖を含む：

- i) CDR1a: DSSSTY (SEQ ID NO:58);
- ii) CDR2a: IFSNMDM (SEQ ID NO:35); および／または
- iii) CDR3a: CAESMGDFNKFYF (SEQ ID NO:16);

50

および／または以下のCDRを有するβ鎖を含む：

- iv) CDR1b: MNHEY (SEQ ID NO:78);
- v) CDR2b: SMNVEV (SEQ ID NO:52); および／または
- vi) CDR3b: CASSPGEGNQPQHF (SEQ ID NO:33)

TCRまたはその機能的フラグメントであって、任意で、該CDRのアミノ酸残基の1つまたは2つが別のアミノ酸に置換されている。

【0043】

以下のCDRを有するα鎖を含む：

- i) CDR1a: DRVSQS (SEQ ID NO:70);
- ii) CDR2a: IYSNGD (SEQ ID NO:37); および／または
- iii) CDR3a: CAVSTNFGNEKLTF (SEQ ID NO:17);

10

および／または以下のCDRを有するβ鎖を含む：

- iv) CDR1b: SGDLS (SEQ ID NO:83);
- v) CDR2b: YYNGEE (SEQ ID NO:57); および／または
- vi) CDR3b: CASSASLADNTGELFF (SEQ ID NO:34)

TCRまたはその機能的フラグメントであって、任意で、該CDRのアミノ酸残基の1つまたは2つが別のアミノ酸に置換されている。

【0044】

以下のCDRを有するα鎖を含む：

- i) CDR1a: DSSSTY (SEQ ID NO:58);
- ii) CDR2a: IFSNMDM (SEQ ID NO:35); および／または
- iii) CDR3a: CAESTGGSYIPTF (SEQ ID NO:151);

20

および／または以下のCDRを有するβ鎖を含む：

- iv) CDR1b: SNHLY (SEQ ID NO:187);
- v) CDR2b: FYNNEI (SEQ ID NO:175); および／または
- vi) CDR3b: CASASDSDDEKLFF (SEQ ID NO:160)

TCRまたはその機能的フラグメントであって、任意で、該CDRのアミノ酸残基の1つまたは2つが別のアミノ酸に置換されている。

【0045】

以下のCDRを有するα鎖を含む：

- i) CDR1a: YGGTVN (SEQ ID NO:181);
- ii) CDR2a: YFSGDPLV (SEQ ID NO:169); および／または
- iii) CDR3a: CAVNAPGGYNKLIF (SEQ ID NO:152);

30

および／または以下のCDRを有するβ鎖を含む：

- iv) CDR1b: LNHDA (SEQ ID NO:82);
- v) CDR2b: SQIVND (SEQ ID NO:56); および／または
- vi) CDR3b: CASSISQGGYGYTF (SEQ ID NO:161)

TCRまたはその機能的フラグメントであって、任意で、該CDRのアミノ酸残基の1つまたは2つが別のアミノ酸に置換されている。

【0046】

以下のCDRを有するα鎖を含む：

- i) CDR1a: DSVNN (SEQ ID NO:68);
- ii) CDR2a: IPSGT (SEQ ID NO:45); および／または
- iii) CDR3a: CAVERPTGGYNKLIF (SEQ ID NO:153);

40

および／または以下のCDRを有するβ鎖を含む：

- iv) CDR1b: SGHRS (SEQ ID NO:188);
- v) CDR2b: YFSETQ (SEQ ID NO:176); および／または
- vi) CDR3b: CASSPGTDYEQYF (SEQ ID NO:162)

TCRまたはその機能的フラグメントであって、任意で、該CDRのアミノ酸残基の1つまたは2つが別のアミノ酸に置換されている。

50

【0047】

以下のCDRを有する α 鎖を含む：

- i) CDR1a: DSAIYN (SEQ ID NO:182);
- ii) CDR2a: IQSSQRE (SEQ ID NO:170); および／または
- iii) CDR3a: CAVEDYGQNFVF (SEQ ID NO:154);

および／または以下のCDRを有する β 鎖を含む：

- iv) CDR1b: DFQATT (SEQ ID NO:72);
- v) CDR2b: SNEGSKA (SEQ ID NO:47); および／または
- vi) CDR3b: CSARDLSGRSLDTQYF (SEQ ID NO:163)

TCRまたはその機能的フラグメントであって、任意で、該CDRのアミノ酸残基の1つまたは2つが別のアミノ酸に置換されている。 10

【0048】

以下のCDRを有する α 鎖を含む：

- i) CDR1a: TRDTTYY (SEQ ID NO:183);
- ii) CDR2a: RNSFDEQN (SEQ ID NO:171); および／または
- iii) CDR3a: CALSDSSGGSYIPTF (SEQ ID NO:155);

および／または以下のCDRを有する β 鎖を含む：

- iv) CDR1b: SEHNR (SEQ ID NO:189);
- v) CDR2b: FQNEAQ (SEQ ID NO:49); および／または
- vi) CDR3b: CASSLGRQTNTEAFF (SEQ ID NO:164)

TCRまたはその機能的フラグメントであって、任意で、該CDRのアミノ酸残基の1つまたは2つが別のアミノ酸に置換されている。 20

【0049】

以下のCDRを有する α 鎖を含む：

- i) CDR1a: DSASNY (SEQ ID NO:184);
- ii) CDR2a: IRSNVGE (SEQ ID NO:172); および／または
- iii) CDR3a: CAACYSGYALNF (SEQ ID NO:156);

および／または以下のCDRを有する β 鎖を含む：

- iv) CDR1b: MNHEY (SEQ ID NO:78);
- v) CDR2b: SVGAGI (SEQ ID NO:177); および／または
- vi) CDR3b: CASSYRPKLDTEAFF (SEQ ID NO:165)

TCRまたはその機能的フラグメントであって、任意で、該CDRのアミノ酸残基の1つまたは2つが別のアミノ酸に置換されている。 30

【0050】

以下のCDRを有する α 鎖を含む：

- i) CDR1a: DSAIYN (SEQ ID NO:182);
- ii) CDR2a: IQSSQRE (SEQ ID NO:170); および／または
- iii) CDR3a: CAVVTNDYKLSF (SEQ ID NO:157);

および／または以下のCDRを有する β 鎖を含む：

- iv) CDR1b: LGHDT (SEQ ID NO:190);
- v) CDR2b: YNNKEL (SEQ ID NO:178); および／または
- vi) CDR3b: CASSQDLGQGSdTQYF (SEQ ID NO:166)

TCRまたはその機能的フラグメントであって、任意で、該CDRのアミノ酸残基の1つまたは2つが別のアミノ酸に置換されている。 40

【0051】

以下のCDRを有する α 鎖を含む：

- i) CDR1a: TSDQSYG (SEQ ID NO:185);
- ii) CDR2a: QGSYDEQN (SEQ ID NO:173); および／または
- iii) CDR3a: CAMRSFAQAGTALIF (SEQ ID NO:158);

および／または以下のCDRを有する β 鎖を含む：

50

- iv) CDR1b: LGHNA (SEQ ID NO:79);
- v) CDR2b: YNFKEQ (SEQ ID NO:53); および／または
- vi) CDR3b: CASSQRGKGQGDEETQYF (SEQ ID NO:167)

TCRまたはその機能的フラグメントであって、任意で、該CDRのアミノ酸残基の1つまたは2つが別のアミノ酸に置換されている。

【0052】

以下のCDRを有するα鎖を含む：

- i) CDR1a: TTLSN (SEQ ID NO:186);
- ii) CDR2a: LVKSGEV (SEQ ID NO:174); および／または
- iii) CDR3a: CAGWISPQGAQKLVF (SEQ ID NO:159);

10

および／または以下のCDRを有するβ鎖を含む：

- iv) CDR1b: SSHAT (SEQ ID NO:191);
- v) CDR2b: FNYEAQ (SEQ ID NO:180); および／または
- vi) CDR3b: CASSLSTNTEAFF (SEQ ID NO:168)

TCRまたはその機能的フラグメントであって、任意で、該CDRのアミノ酸残基の1つまたは2つが別のアミノ酸に置換されている。

【0053】

いくつかの実施形態では、本発明のTCRまたは機能的断片は、ここに列記された6つ全てのCDR配列によって定義される。

【0054】

20

いくつかの実施形態では、本発明のTCRライブラリーは、特定の構造モチーフを共有するTCRの群を含む。たとえば、TCRライブラリーは、それぞれがCDR1aとして「DSSSTY」モチーフ（配列番号58）を有するTCRの群（2つ以上、3つ以上、または4つ以上のTCR）を含み得る。および／または、TCRライブラリーは、それぞれがCDR1aに「SxNN」モチーフ（配列番号84）を有するTCRの群（2つ以上、3つ以上、または4つ以上のTCR）を含み得る。SxNN（配列番号84）モチーフの「x」は好ましくはイソロイシンまたはバリンを表す（SEQ ID NO:85およびSEQ ID NO:86参照）。および／または、TCRライブラリーは、それぞれがCDR1aに「SQS」モチーフ（配列番号87）を有するTCRの群（2つ以上、3つ以上、4つ以上、または5つ以上のTCR）を含み得る。SQSモチーフは、より長い「DRxSQS」モチーフ（配列番号89）の一部であり得る。DRxSQSモチーフの「x」は好ましくはグリシンまたはバリンを表す。および／または、TCRライブラリーは、それぞれがCDR1aとして「TSESDYY」モチーフ（配列番号62）を有するTCRの群（2つ以上、3つ以上、または4つ以上のTCR）を含み得る。および／または、TCRライブラリーは、それぞれがCDR1aに「SV」モチーフ（配列番号92）を有するTCRの群（2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、または6つ以上のTCR）を含み得る。および／または、TCRライブラリーは、それぞれがCDR1aとして「SVFSS」モチーフ（配列番号93）を有するTCRの群（2つ以上、3つ以上、または4つ以上のTCR）を含み得る。および／または、TCRライブラリーは、それぞれがCDR1bとして「DFQATT」モチーフ（配列番号94）を有するTCRの群（2つ以上、3つ以上、または4つ以上のTCR）を含み得る。および／または、TCRライブラリーは、それぞれがCDR1bに「SG」モチーフ（配列番号95）を有するTCRの群（2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、7つ以上、または8つ以上のTCR）を含み得る。SG（配列番号95）モチーフは、より長いSGHモチーフ（配列番号96）の一部であり得る。および／または、TCRライブラリーは、それぞれがCDR1bに「MxHEz」モチーフ（配列番号97）を有するTCRの群（2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、または7つ以上のTCR）を含み得る。MxHEz（配列番号97）モチーフのxは好ましくはアスパラギンまたはアスパラギン酸である（SEQ ID NO:98およびSEQ ID NO:99参照）。MxHEz（配列番号97）モチーフのzは好ましくはアスパラギンまたはチロシンである（SEQ ID NO:100およびSEQ ID NO:101参照）。および／または、TCRライブラリーは、それぞれがCDR1bに「GHN」モチーフ（配列番号102）を有するTCRの群（2つ以上、3つ以上、または4つ以上のTCR）

30

40

50

を含み得る。ある場合には、SGH（配列番号96）とGHN（配列番号102）のモチーフは、それぞれCDR1bにおける単一の「SGHN」モチーフ（配列番号103）の一部をなす。および／または、TCRライブラリーは、それぞれがCDR2aに「SN」モチーフ（配列番号104）を有するTCRの群（2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、7つ以上、8つ以上、または9つ以上のTCR）を含み得る。ある場合には、SN（配列番号104）モチーフは、CDR2aを形成するより長い「IFSNMDM」モチーフ（配列番号105）の一部である。他の場合では、SN（配列番号104）モチーフは、CDR2aを形成する長い「IYSNGD」モチーフ（配列番号106）の一部である。および／または、TCRライブラリーは、それぞれがCDR2aに「GGE」モチーフ（配列番号107）を有するTCRの群（2つ以上、3つ以上、または4つ以上のTCR）を含み得る。ある場合には、GGEモチーフは、CDR2aを形成するより長い「VVTGGEV」モチーフ（配列番号108）の一部である。および／または、TCRライブラリーは、それぞれがCDR2aに「YK」モチーフ（配列番号109）を有するTCRの群（2つ以上、3つ以上、または4つ以上のTCR）を含み得る。ある場合には、YKは、CDR2aを形成するより長い「QEAYKQQN」モチーフ（配列番号110）の一部である。および／または、TCRライブラリーは、それぞれがCDR2aに「GEE」モチーフ（配列番号111）を有するTCRの群（2つ以上、3つ以上、または4つ以上のTCR）を含み得る。および／または、TCRライブラリーは、それぞれがCDR2bを形成する「SNEGSKA」モチーフ（配列番号112）を有するTCRの群（2つ以上、3つ以上、または4つ以上のTCR）を含み得る。および／または、TCRライブラリーは、それぞれがCDR2bを形成する「FNNNVP」モチーフ（配列番号113）を有するTCRの群（2つ以上、3つ以上、または4つ以上のTCR）を含み得る。および／または、TCRライブラリーは、それぞれがCDR2bに「FQN」モチーフ（配列番号179）を有するTCRの群（2つ以上、3つ以上、または4つ以上のTCR）を含み得る。および／または、TCRライブラリーは、それぞれがCDR2bを形成する「SYDVKM」モチーフ（配列番号114）を有するTCRの群（2つ以上、3つ以上、または4つ以上のTCR）を含み得る。および／または、TCRライブラリーは、それぞれがCDR2bを形成する「SMNVEV」モチーフ（配列番号115）を有するTCRの群（2つ以上、3つ以上、または4つ以上のTCR）を含み得る。および／または、TCRライブラリーは、それぞれがCDR3aに「DNxG」モチーフ（配列番号116）を有するTCRの群（2つ以上、3つ以上、または4つ以上のTCR）を含み得る。DNxG（配列番号116）の「x」は好ましくはチロシンである。および／または、TCRライブラリーは、それぞれがCDR3aに「KLI」モチーフ（配列番号118）および／または「KLxF」モチーフ（配列番号）を有するTCRの群（2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、または6つ以上のTCR）を含み得る。したがって、KLIモチーフは、より長い「KLIF」モチーフ（配列番号121）の一部であり得る。および／または、TCRライブラリーは、それぞれがCDR3aに「LTF」モチーフ（配列番号122）を有するTCRの群（2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、または6つ以上のTCR）を含み得る。および／または、TCRライブラリーは、それぞれがCDR3aに「AGNMLT」モチーフ（配列番号123）を有するTCRの群（2つ以上、3つ以上、または4つ以上のTCR）を含み得る。ある場合には、LTFとAGNMLTはそれぞれ1つの「AGNMLTF」モチーフ（配列番号124）の一部である。および／または、TCRライブラリーは、それぞれがCDR3aに「GGKLI」モチーフ（配列番号125）を有するTCRの群（2つ以上、3つ以上、または4つ以上のTCR）を含み得る。および／または、TCRライブラリーは、それぞれがCDR3aに「CAV」モチーフ（配列番号126）を有するTCRの群（2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、7つ以上、8つ以上、9つ以上、10個以上、または11個以上のTCR）を含み得る。CAVモチーフはCDR3aにおいて、より長い「CAVR」モチーフ（配列番号127）の一部であり得る。および／または、TCRライブラリーは、それぞれがCDR3aに「NxRLzF」モチーフ（配列番号128）を有するTCRの群（2つ以上、3つ以上、または4つ以上のTCR）を含み得る。好ましくは、NxRLzFの「x」はアルギニンまたはアラニンであり（SEQ ID NO:129およびSEQ ID NO:130参照）、NxRLzFの「z」はメチオニンまたはアラニンである（SEQ ID NO:131およびSEQ ID NO:132参照）。および／または、TCRライブラリ

10

20

30

40

50

ーは、それぞれがCDR3aに「GGS」モチーフ（配列番号193）を有するTCRの群（2つ以上、3つ以上、または4つ以上のTCR）を含み得る。および／または、TCRライブラリーは、それぞれがCDR3bに「NQPQH」モチーフ（配列番号133）を有するTCRの群（2つ以上、3つ以上、または4つ以上のTCR）を含み得る。および／または、TCRライブラリーは、それぞれがCDR3bに「ASS」モチーフ（配列番号134）を有するTCRの群（2以上、3以上、4以上、5以上、6以上、7以上、8以上、9以上、10以上、11以上、12以上、13以上、14以上、15以上、16以上、17以上、18以上、19以上、20以上、21以上、または22以上のTCR）を含み得る。ASSモチーフは、CDR3bにおいて、より長い「ASSL」モチーフ（配列番号135）、「ASSS」モチーフ（配列番号136）、および／または「CASS」モチーフ（配列番号137）の一部を形成し得る。したがって、TCRライブラリーは、それぞれがCDR3bに「CASSL」モチーフ（配列番号138）を有するTCRの群を含み得る。および／または、TCRライブラリーは、それぞれがCDR3bに「EQFF」モチーフ（配列番号139）を有するTCRの群（2つ以上、3つ以上、または4つ以上のTCR）を含み得る。NQPQHモチーフは、より長い「GNQPQH」モチーフ（配列番号140）の一部であり得る。および／または、TCRライブラリーは、それぞれがCDR3bに「QYF」モチーフ（配列番号141）を有するTCRの群（2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、7つ以上、8つ以上、または9つ以上のTCR）を含み得る。および／または、TCRライブラリーは、それぞれがCDR3bに「EQ」モチーフ（配列番号142）を有するTCRの群（2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、7つ以上、8つ以上、9つ以上、または10個以上のTCR）を含み得る。QYFモチーフは、CDR3bにおいて、より長い「EQYF」モチーフ（配列番号143）および／または「YEQYF」モチーフ（配列番号144）の一部であり得る。EQモチーフは、より長い「EQF」モチーフ（配列番号145）、「NEQF」モチーフ（配列番号146）、および／または「NEQFF」モチーフ（配列番号147）の一部であり得、あるいは、EQモチーフはCDR3bにおいて、より長い「EQY」モチーフ（配列番号148）および／または「YEQY」モチーフ（配列番号149）の一部であり得る。および／または、TCRライブラリーは、それぞれがCDR3bに「GYTF」モチーフ（配列番号150）を有するTCRの群（2つ以上、3つ以上、または4つ以上のTCR）を含み得る。および／または、TCRライブラリーは、それぞれがCDR3bに「TEAFF」モチーフ（配列番号192）を有するTCRの群（2つ以上、3つ以上、または4つ以上のTCR）を含み得る。

10

20

30

【0055】

本発明のライブラリーは、本明細書に記載された特定の構造モチーフを共有する複数のTCR群を含むことができる。例えば、TCRライブラリーは2つの群のTCRを含むことができ、各群のTCRが本明細書に記載される特定の構造モチーフを共有する。同様に、TCRライブラリーには、3つ、4つ、5つ、または6つのTCR群を含めることができ、各群のTCRが本明細書に記載される特定の構造モチーフを共有する。

【0056】

当業者は、ここに定義されたCDR配列を有する本発明のTCRが、一般的に、本明細書に記載されたMHC分子の1つ以上に結合することも理解するであろう。したがって、本発明のTCRは、配列特性と結合特性の両方によって定義され得る。例えば、本発明のライブラリーのTCRは、(i) CDR配列と、(ii) 特異的に結合することができるMHC分子（複数可）との特定の組み合わせによって定義され得る。したがって、いくつかの実施形態では、ライブラリーは、表3で定義される1つ以上のTCRを含む。（表3は、CDR3配列とMHC拘束性によってTCRを定義している。本明細書に開示されるさらなる配列情報が、これらのTCRを定義するために使用され得る。）

40

【0057】

50

【表 3】

TCR	CDR3a / CDR3b	MHC 拘束性
1	AETLDNYGQNFV (SEQ ID NO: 1) SAVDRDEPFHSNQPQH (SEQ ID NO: 18)	HLA-C*0801
2	ATWLSGSARQLTF (SEQ ID NO: 2) ASSNRASSYNEQF (SEQ ID NO: 19)	HLA-A*0201; HLA-A*0203; HLA-A*0206; HLA-A*0207
3	AVNLYAGNMLT (SEQ ID NO: 3) ASSSDFGNQPQH (SEQ ID NO: 20)	HLA-A*0201; HLA-A*0203; HLA-A*0206; HLA-A*0207
4	CGADRGGGKLIF (SEQ ID NO: 4) CASSLFKGADTQYF (SEQ ID NO: 21)	HLA-A*0201; HLA-A*0203; HLA-A*0206; HLA-A*0207
5	CAYRSGLNNDMRF (SEQ ID NO: 5) CASSLELAGPWGNEQFF (SEQ ID NO: 22)	HLA-A*1101 ; HLA-A*1102
6	AVSDNQGGKLI (SEQ ID NO: 6) ASSLSAAYEQY (SEQ ID NO: 23)	HLA-B*5801 / HLA-C*0302
7	CAVRYNNARLMF (SEQ ID NO: 7) CSAPAGMGYEQYF (SEQ ID NO: 24)	HLA-B*5801 / HLA-C*0302
8	CVVNGVDSSYKLIF (SEQ ID NO: 8) CASEMAGGGDNYGTYF (SEQ ID NO: 25)	HLA-A*0201; HLA-A*0203; HLA-A*0206; HLA-A*0207
9	CLVGDEDTGRRALTF (SEQ ID NO: 9) CASSFSGKASYEQYF (SEQ ID NO: 26)	HLA-B*0706; HLA-B*3915
10	CAVRDQTGANNLFF (SEQ ID NO: 10) CASSPEPTSGSFNEQFF (SEQ ID NO: 27)	HLA-A*0201; HLA-A*0203; HLA-A*0206; HLA-A*0207
11	CAVNMVAGNMLTF (SEQ ID NO: 11) CASSPDSSGANVLT (SEQ ID NO: 28)	HLA-A*0201; HLA-A*0203; HLA-A*0206; HLA-A*0207

10

20

30

40

50

12	CAVDGNNRLAF (SEQ ID NO: 12) CSVDMDWGIGGYTF (SEQ ID NO: 29)	HLA-A*1101 ; HLA-A*1102
13	CAGAGYGGSQGNLIF (SEQ ID NO: 13) CASSIAGGAEQYF (SEQ ID NO: 30)	HLA-B*4001
14	CAYIGNAGNMLTF (SEQ ID NO: 14) CASSLSYRGLGEQFF (SEQ ID NO: 31)	HLA-A*1101; HLA-A*1102
15	CAVYHTGFQKLVF (SEQ ID NO: 15) CASSSRQGGTYEQYF (SEQ ID NO: 32)	HLA-B*4040; HLA-C*0822
16	CAESMGDFNKFYF (SEQ ID NO: 16) CASSPGEGNQPQHF (SEQ ID NO: 33)	HLA-A*6802; HLA-B*1510
17	CAVSTNFGNEKLTF (SEQ ID NO: 17) CASSASLADNTGELFF (SEQ ID NO: 34)	HLA-C*0706
18	CAESTGGSYIPTF (SEQ ID NO:151) CASASDSDDEKLFF (SEQ ID NO:160)	HLA-A*2401; HLA-A*2402; HLA-A*2407
19	CAVNAPGGYNKLIF (SEQ ID NO:152) CASSISQGGYGYTF (SEQ ID NO:161)	HLA-B*4403
20	CAVERPTGGYNKLIF (SEQ ID NO:153) CASSPGTDYEYF (SEQ ID NO:162)	HLA-A*1101; HLA-A*1102
21	CAVEDYGQNFVF (SEQ ID NO:154) CSARDLSGRSLDTQYF (SEQ ID NO:163)	HLA-B*3501; HLA-B*3503
22	CALSDSSGGSYIPTF (SEQ ID NO:155) CASSLGRQTNTEAFF (SEQ ID NO:164)	HLA-B*5502
23	CAACYSGYALNF (SEQ ID NO:156) CASSYRPKLDTEAFF (SEQ ID NO:165)	HLA-C*1202; HLA-C*1203

10

20

30

40

50

24	CAVVTNDYKLSF (SEQ ID NO:157) CASSQDLGQGSDTQYF (SEQ ID NO:166)	HLA-C*1202; HLA-C*1203
25	CAMRSFAQAGTALIF (SEQ ID NO:158) CASSQRGKGQGDEETQYF (SEQ ID NO:167)	HLA-B*5801; HLA-C*0302
26	CAGWISPQGAQKLVF (SEQ ID NO:159) CASSLSTNTEAFF (SEQ ID NO:168)	HLA-A*2401; HLA-A*2402; HLA-A*2407

表3：TCR / MHC-拘束性

10

20

30

40

50

【0058】

当業者は、本発明のTCRのいくつかは複数のMHCハプロタイプ（MHC分子）に特異的に結合することができることに注目するであろう。言い換えれば、本発明のTCRのいくつかは、複数のMHC分子に「拘束」される。例えば、TCR2、TCR3、TCR4、TCR8、TCR10、およびTCR11はそれぞれHLA-A*0201、HLA-A*0203、HLA-A*0206、およびHLA-A*0207に結合することができる。

【0059】

いくつかの実施形態では、本発明のTCRライブラリーは、HLA-A*0201、HLA-A*0203、HLA-A*0206および／またはHLA-A*0207に拘束される2つ以上、3つ以上、または4つ以上のTCRを含む。いくつかの実施形態では、本発明のTCRライブラリーは、HLA-A*0201、HLA-A*0203、HLA-A*0206および／またはHLA-A*0207に拘束される5つ以上のTCRを含む。いくつかの実施形態において、本発明のTCRライブラリーは、HLA-A*0201、HLA-A*0203、HLA-A*0206および／またはHLA-A*0207に拘束される6つ以上のTCRを含む。

【0060】

いくつかの実施形態では、本発明のTCRライブラリーは、HLA-A*1101および／またはHLA-A*1102に拘束される一つ以上のTCRを含む。いくつかの実施形態では、本発明のTCRライブラリーは、HLA-A*1101および／またはHLA-A*1102に拘束される2つ以上のTCRを含む。いくつかの実施形態では、本発明のTCRライブラリーは、HLA-A*1101および／またはHLA-A*1102に拘束される3つ以上のTCRを含む。いくつかの実施形態では、本発明のTCRライブラリーは、HLA-A*1101および／またはHLA-A*1102に拘束される4つ以上のTCRを含む。

【0061】

いくつかの実施形態において、本発明のTCRライブラリーは、HLA-A*2401、HLA-A*2402および／またはHLA-A*2407に拘束される1つ以上のTCRを含む。いくつかの実施形態では、本発明のTCRライブラリーは、HLA-A*2401、HLA-A*2402および／またはHLA-A*2407に拘束される2つ以上のTCRを含む。

【0062】

いくつかの実施形態では、本発明のTCRライブラリーは、HLA-B*5801/HLA-C*0302に拘束される1つ以上のTCRを含む。いくつかの実施形態では、本発明のTCRライブラリーは、HLA-B*5801/HLA-C*0302に拘束される2つ以上のTCRを含む。いくつかの実施形態では、本発明のTCRライブラリーは、HLA-B*5801/HLA-C*0302に拘束される3つ以上のTCRを含む。（HLA-B*5801とHLA-C*0302のハプロタイプは、個体

において常に一緒に見出される。)

【0063】

いくつかの実施形態では、本発明のTCRライブラリーは、HLA-B*0706および／またはHLA-B*3915に拘束される1つ以上のTCRを含む。

【0064】

いくつかの実施形態では、本発明のTCRライブラリーは、HLA-B*3501および／またはHLA-B*3503に拘束される1つ以上のTCRを含む。

【0065】

いくつかの実施形態では、本発明のTCRライブラリーは、HLA-C*1202および／またはHLA-C*1203に拘束される1つ以上のTCRを含む。いくつかの実施形態では、本発明のTCRライブラリーは、HLA-C*1202および／またはHLA-C*1203に拘束される2つ以上のTCRを含む。

10

【0066】

いくつかの実施形態では、本発明のTCRライブラリーは、HLA-B*4001に拘束される1つ以上のTCRを含む。いくつかの実施形態では、本発明のTCRライブラリーは、HLA-B*4040および／またはHLA-C*0822に拘束される1つ以上のTCRを含む。いくつかの実施形態において、本発明のTCRライブラリーは、HLA-A*6802および／またはHLA-B*1510に拘束される1つ以上のTCRを含む。

【0067】

また、当業者は、本発明のライブラリーに存在するCDR配列によって（全体的にまたは部分的に）定義されるTCRの数は好ましくは1よりも多いことも理解するであろう。したがって、TCRのライブラリーには、それぞれが本明細書に記載されているCDR配列を有する2つ以上のTCRが含み得る。いくつかの実施形態では、ライブラリーは、それぞれが本明細書に記載されているCDR配列を有する3つ以上のTCRを含む。いくつかの実施形態では、ライブラリーは、それぞれが本明細書に記載されているCDR配列を有する4つ以上のTCRを含む。いくつかの実施形態では、ライブラリーは、それぞれが本明細書に記載されているCDR配列を有する5つ以上のTCRを含む。いくつかの実施形態では、ライブラリーは、それぞれが本明細書に記載されているCDR配列を有する6つ以上、7つ以上、8つ以上、または9つ以上のTCRを含む。いくつかの実施形態では、ライブラリーは、それぞれが本明細書に記載されているCDR配列を有する10以上のTCRを含む。いくつかの実施形態では、ライブラリーは、それぞれが本明細書に記載されているCDR配列を有する10超のTCRを含み、例えば、それぞれが本明細書に記載されているCDR配列を有する11以上、12以上、13以上、14以上、15以上、または16以上、17以上、18以上、19以上、21以上、22以上、23以上、24以上、25、または26すべてのTCRを含む。

20

30

【0068】

該TCRライブラリーは、本明細書に開示される1つ以上のTCRを含むが、いくつかの実施形態では、ライブラリーは、本明細書に開示される特定のTCRを除外するものとして定義され得る。たとえば、TCRライブラリーは、TCR1、TCR2、TCR3および／またはTCR4（例えば表1および表2におけるように定義される通り）のいずれかまたはすべてを除外し得る。例えば、本発明のTCRライブラリーは、TCR1を除外し得る。本発明のTCRライブラリーは、TCR2を除外してもよい。本発明のTCRライブラリーは、TCR3を除外してもよい。本発明のTCRライブラリーは、TCR4を除外してもよい。本発明のTCRライブラリーは、TCR1および2を除外してもよい。本発明のTCRライブラリーは、TCR1および3を除外してもよい。本発明のTCRライブラリーは、TCR1および4を除外してもよい。本発明のTCRライブラリーは、TCR2および3を除外してもよい。本発明のTCRライブラリーは、TCR2および4を除外してもよい。本発明のTCRライブラリーは、TCR3および4を除外してもよい。本発明のTCRライブラリーは、TCR1、2および3を除外してもよい。本発明のTCRライブラリーは、TCR1、2および4を除外してもよい。本発明のTCRライブラリーは、TCR2、3および4を除外してもよい。本発明のTCRライブラリーは、TCR1、2、3および4を除外してもよい。

40

50

【0069】

別の側面では、本発明は、本明細書に開示されるTCRを提供する。このTCRは、本発明のTCRライブラリーから「選択された」ものと考えることができるが、ライブラリーに関係なく定義することもできる。例えば、この側面のTCRは、そのCDR配列の1つ以上によって（例えば、そのCDR3配列によって、またはその6つのCDR配列の一部または全部によって）、および／またはそれが結合するMHC分子によって、定義され得る。本発明のTCRライブラリーから選択されたTCRは、本明細書に開示されるようにTCRのサブセットから明示的に選択されてもよく、例えば、本発明のTCRライブラリーから選択されたTCRは、特定のTCRを除外してもよい。いくつかの実施形態では、本発明のTCRライブラリーから選択されたTCRは、配列番号1または18を含まない。いくつかの実施形態では、本発明のTCRライブラリーから選択されたTCRは、配列番号2または19を含まない。いくつかの実施形態では、本発明のTCRライブラリーから選択されたTCRは、配列番号3または20を含まない。いくつかの実施形態では、本発明のTCRライブラリーから選択されたTCRは、配列番号4または21を含まない。いくつかの実施形態では、本発明のTCRライブラリーから選択されたTCRは、配列番号5または22を含まない。いくつかの実施形態では、本発明のTCRライブラリーから選択されたTCRは、配列番号6または23を含まない。

10

【0070】

別の側面では、本発明は、本発明のTCRの α 鎖をコードする核酸を提供し、これは任意で単離される。関連する態様は、本発明のTCRの β 鎖をコードする核酸であり、これは任意で単離される。いくつかの実施形態では、任意で単離される核酸は、 α 鎖と β 鎖の両方をコードする。他の実施形態では、 α 鎖と β 鎖は2つの別々の核酸（「核酸の対」と呼ぶことができる）によってコードされ、これらの核酸は、互いに組み合わせて使用されて、例えば細胞などの発現系において本発明のTCRを発現し得る。好ましくは該細胞は真核細胞である。単一の核酸が α 鎖と β 鎖の両方をコードする実施形態では、該核酸は、(a) 可変領域と定常領域を含むTCR α 鎖をコードする核酸配列と；(b) 可変領域と定常領域を含むTCR β 鎖をコードする核酸配列と；(c) 切断可能なリンカーをコードする核酸配列とを含み得、ここで配列(c)は配列(a)と(b)の間における単離された核酸中に位置し、配列(a)、(b)および(c)は同じ読み枠内にある。いくつかの実施形態では、切断可能なリンカーはピコルナウイルス2A (P2A) リンカーである。いくつかの実施形態では、TCR α 鎖の定常領域および／またはTCR β 鎖の定常領域は、TCR α 鎖とTCR β 鎖の間にジスルフィド結合を形成するための少なくとも1つの非天然システイン残基を追加でコードする。

20

30

【0071】

別の側面において、本発明は、本発明による単離された核酸を含むベクターを提供し、該ベクターは、プラスミド、バイナリーベクター、DNAベクター、mRNA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、トランスポゾンベースベクター、および人工染色体からなる群から選択される。

【0072】

別の側面では、本発明は、それぞれが本発明に従ったTCRをコードする単離核酸のライブラリーを提供する。いくつかの実施形態では、単離された核酸のライブラリーは、開示されたTCRの2つ以上をコードする。いくつかの実施形態では、単離された核酸のライブラリーは、開示されたTCRの3つ以上をコードする。いくつかの実施形態では、単離された核酸のライブラリーは、開示されたTCRの4つ以上をコードする。いくつかの実施形態では、単離された核酸のライブラリーは、開示されたTCRの5つ以上をコードする。いくつかの実施形態では、単離された核酸のライブラリーは、開示されたTCRの6つ以上、7つ以上、8つ以上、または9つ以上をコードする。いくつかの実施形態では、単離された核酸のライブラリーは、開示されたTCRの10以上をコードする。いくつかの実施形態では、単離された核酸のライブラリーは、10個超の開示されたTCR、例えば、11個以上、12個以上、13個以上、14個以上、15個以上、16個以上、17個以上、18個以上、1

40

50

9個以上、20個以上、21個以上、22個以上、23個以上、24個以上、25個、または26個すべての単離された核酸をコードする。

【0073】

別の側面では、本発明は、本発明による単離された核酸またはベクターによってコードされる単離されたポリペプチドを提供する。

【0074】

別の側面では、本発明は、本発明による核酸またはベクターを標的細胞に導入することを含む、HBV反応性T細胞を生産するin vitro方法を提供する。該核酸またはベクターは、例えば、エレクトロポレーション、トランスフェクションもしくはトランスダクションおよび／またはCRISPR/Cas9型遺伝子編集技術など、任意の適切な方法によって細胞に導入され得る。核酸またはベクターを受け取る標的細胞は、レシピエント細胞と呼ぶことができる。いくつかの実施形態では、レシピエント細胞はT細胞またはT細胞前駆体である。好ましい実施形態では、レシピエント細胞は活性化T細胞である。あるいは、レシピエント細胞は、例えばW02017/171631で開示されているような非活性化（休止）T細胞であってもよい。レシピエント細胞（例えばT細胞前駆体および／またはT細胞）は、細胞混合物中に、例えば末梢血単核細胞（PBMC）の溶液中などに存在する場合がある。したがって、HBV反応性T細胞を生産するin vitro方法には、例えばトランスフェクションを介して、核酸またはベクターをPBMCに導入することが含まれ得る。レシピエント細胞は、HBV感染症または肝細胞癌腫に罹患しているか、罹患していたか、または罹患するリスクがある患者から採取されたものであり得る。患者は肝炎を有し得る。いくつかの実施形態では、この方法はさらに、細胞による該単離核酸またはベクターの発現に適した条件下で、細胞を増殖および／または培養することを含む。

【0075】

関連する態様では、本発明は、本発明によるHBV反応性T細胞を産生する方法によって取得されるまたは取得することができる、細胞（任意で、単離された細胞）を提供する。したがって、一態様において、本発明は、本明細書に開示されるTCRを発現するT細胞を提供する。いくつかの実施形態では、T細胞は患者試料から分離されたものである。T細胞はまた、該TCRライブラリーに由来しないさらなる内因性TCRも発現し得る。好ましくはT細胞はCD8⁺ T細胞である。当業者は、本発明の細胞を医療に使用できることを理解するであろう。

【0076】

いくつかの態様において、本発明は、治療のための患者を選択する方法を提供し、その方法は、患者のHLA-Aハプロタイプ、HLA-Bハプロタイプ、および／またはHLA-Cハプロタイプを決定すること、およびその後、本発明のTCRライブラリーからTCRを選択することを含み、選択されるTCRは、患者によって発現されるHLA-A、HLA-B、および／またはHLA-C分子に特異的に結合することができる。つまり、患者が該ライブラリー中の1つ以上のTCRと免疫学的に適合していれば、その患者は治療対象として選択される。患者のHLA-Aハプロタイプを決定するステップは、ライブラリーからTCRを選択するステップと同じ時間や場所において、または同じ主体によって行われる必要はない。いくつかの実施形態では、患者は肝炎患者であり、例えばHBV患者またはD型肝炎（HDV）患者である。いくつかの実施形態では、患者は、HBVおよび／またはHDV感染症または肝細胞癌腫に罹患している、罹患していた、または罹患するリスクがある患者である。患者は肝炎を有し得る。患者は再発性HBV関連HCCと診断された患者であり得る。この方法は、患者から採取された試料中のHBV抗原および／またはHBV核酸断片を検出するステップを（TCRライブラリーからTCRを選択することの前に）含むこともできる。いくつかの実施形態では、患者は肝移植を受けていない。他の実施形態では、患者は肝臓移植を受けたか、受ける予定の患者であり、この方法はさらに、移植される肝臓のHLA-Aハプロタイプ、HLA-Bハプロタイプ、および／またはHLA-Cハプロタイプを決定するステップを（TCRライブラリーからTCRを選択することの前に）含むことができる。選択されるTCRは、免疫学的適合性を確保するために、移植される肝臓によって発現されるHLA

には結合せずに患者によって発現されるHLAに結合するべきである。

【0077】

いくつかの態様において、本発明は、本明細書に記載された選択方法によって選択された患者を治療する方法を提供する。関連する態様において、本発明は、本明細書に記載された選択方法によって選択された患者を治療する方法における使用のための、本発明のリンパ球（例えばT細胞）を提供する。患者を選択するステップは、患者を治療するステップと同じ時間や場所において、または同じ主体によって行われる必要はない。他の関連する態様において、本発明は、本明細書に記載された選択方法によって選択された患者を治療するための医薬の製造における、本発明のTCRまたは本発明のリンパ球（例えばT細胞）の使用を提供する。これらの態様において、治療は、本発明のTCRを発現するリンパ球（例えばT細胞）を患者に投与することを含む。リンパ球（例えばT細胞）は点滴静注されてもよい。リンパ球（例えばT細胞）は腫瘍内注入により投与されてもよい。あるいは、リンパ球（例えばT細胞）は、腫瘍に血液を供給する動脈における動脈内注入を介して投与されてもよい。該リンパ球（例えばT細胞）は、患者から採取され本明細書に記載されたTCRを発現するように改変された（例えばTCRをコードする核酸を該自己リンパ球（例えばT細胞）に導入することを介して）自己リンパ球（例えばT細胞）に由来し得る。いくつかの実施形態では、患者はHBV患者である。いくつかの実施形態では、患者はHBV感染症または肝細胞癌腫に罹患している、罹患していた、または罹患するリスクがある患者である。患者は肝炎を有し得る。いくつかの実施形態では、患者は再発性HBV関連HCCと診断された患者であり得る。いくつかの実施形態では、患者は、肝移植を受けたか、または受ける予定である患者である。いくつかの実施形態では、患者はHDV患者であり、場合によってはHBVに同時感染している。

10

20

【0078】

本発明は、記載された態様および好ましい特徴の組み合わせを包含するが、ただしそのような組み合わせが明らかに許容されないかまたは明示的に回避されている場合を除く。

【発明を実施するための形態】

【0079】

ここで、本発明の態様と実施形態について、添付の図面を参照して説明する。さらなる態様と実施形態は当業者には明らかとなるであろう。このテキストに言及されているすべての文献は参照により本明細書に組み入れられる。

30

【0080】

【T細胞受容体】

T細胞受容体（TCR）は、典型的には α 鎖と β 鎖を含むヘテロ二量体の抗原結合分子である。自然界では、 α 鎖と β 鎖は、不変のCD3鎖との複合体としてT細胞（ $\alpha\beta$ T細胞）の細胞表面に発現される。 γ 鎖と δ 鎖を含む代替的TCRがT細胞のサブセット（ $\gamma\delta$ T細胞）に発現している。TCRは主要組織適合遺伝子複合体（MHC）分子によって提示された抗原を認識（結合）する。TCRの構造とMHC提示抗原の認識は、例えばImmunobiology, 5th Edn. Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, et al. New York: Garland Science (2001)の3章および6章に詳細に記述されており、これらはその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0081】

TCRの α 鎖および β 鎖は、定常（C）領域と可変（V）領域とを含む。 α 鎖および β 鎖ポリペプチドの可変領域は、その結合特異性を決定するV領域の領域である3つの相補性決定領域（CDR）を介してMHC分子に結合する。TCRの α 鎖および β 鎖のCDRはそれぞれCDR1a-3aおよびCDR1b-3bと命名される。CDR配列がTCR特異性を決定する能力は、CDRの指向的変異を介してTCR特異性を切り替えることができることを示す研究によって示されている（その全体が参照によりここに組み込まれるSmith et al., Nature Communications 2014）。最近の研究では、TCR特異性の決定のためにCDR3が特に重要であり、CDR3配列が一致するTCRは同じ特異性を有する可能性が高いことが示されている（その全体が参照によりここに組み込まれるThakkar and Bailey-Kellogg, B

50

MC Bioinformatics 2019)。

【0082】

本発明のいくつかの実施形態では、TCR、フラグメント、またはポリペプチドは、CD R1a、CD R2a、CD R3a、CD R1b、CD R2bおよび／またはCD R3bを参照することによって定義され得る。 α 鎖と β 鎖の可変領域はCD R間のフレームワーク領域も含む。

【0083】

本発明によるTCR、フラグメントおよびポリペプチドは、本明細書に記載されたCD Rのバリエーション型CD Rである1つ以上のCD Rを含むことができる。バリエーションは、CD R配列に1つまたは2つのアミノ酸置換を有し得る。いくつかの実施形態では、バリエーションは、CD R配列に3つまたは4つのアミノ酸置換を有し得る。

10

【0084】

本明細書で記述されるCD Rは、多くの異なるフレームワーク領域と組み合わせられて有用となり得る。TCR α 鎖およびTCR β 鎖のフレームワーク領域のアミノ酸配列は当該技術分野でよく知られており、例えば免疫遺伝学 (IMGT) データベース (<http://www.imgt.org>) を参照して同定したりそこから取得したりできる。

【0085】

当業者は、本発明のCD R配列を、そのCD Rが自然には付随していないフレームワーク領域にグラフトして、ドナーTCRの標的特異性 (CD Rによって定義される) および／または標的に対する実質的に同じ結合親和性を保持する、新規の人工的TCRを生成することができることを理解するであろう。

20

【0086】

[可溶性TCR]

いくつかの実施形態では、TCRは、可溶性TCR (sTCR) であり、任意で可溶性TCRは膜貫通ドメインおよび／または細胞質ドメインを含まない。可溶性TCRは細菌、真菌、哺乳類、および昆虫の細胞で発現し得る。例えば、可溶性TCRは、膜貫通ドメインおよび細胞内ドメインを伴わずに、ピコルナウイルスに見出されるリボソームスキッピング配列2Aによって分離されてTCR α 鎖と β 鎖の両方をコードするバイシストロンベクターを用いて、ヒト細胞において発現され得る (Walseng et al. 2015)。さらに、sTCRの鎖間親和性を、システインブリッジまたはロイシンジッパー (LZ) ペアの追加によって増加させることができる。システインブリッジまたはロイシンジッパーの使用は、本来は自然には対にならない α 鎖と β 鎖の対合を促進させ得る (Walseng et al. 2015)。

30

【0087】

sTCRの利点は、同族標的が結合した際に標的細胞に取り込まれ得ることである。MHC複合体は構造的に内在化されてリサイクルされるが、このメカニズムを利用してsTCRを標的細胞内に輸送することができる (Walseng et al. 2015)。理論に縛られることなく、これらのsTCRは積載物を標的細胞中へと輸送することに利用できると予測される。積載物はTCRの α および／または β 鎖のC末端またはN末端に連結され得る。積載物の例としては、放射性核種、生物毒素、サイトカイン、抗体、抗体Fcフラグメント、ウイルス粒子、リボソーム、プロドラッグ、および薬物 (例えば化学療法剤) などがある。

【0088】

40

[キメラTCR]

可溶性TCRをキメラ抗原受容体 (CAR) シグナル伝達テールに融合させてTCR-CARを生じさせることが報告されている。sTCRは、CAR構築物の膜貫通およびシグナル伝達ドメイン、例えばCD28膜貫通ドメインとそれに続くCD28の一部およびCD3 ζ 細胞内ドメインに連結され得る。重要なことに、TCRがCARの膜貫通ドメインおよびシグナル伝達ドメインと組み合わせられた場合に、TCRの特異性は維持される。いくつかの実施形態では、これらのTCR-CARを使用してT細胞以外の細胞 (例えばNK細胞) を再方向付け (re-direct) することができ、これはCD3を有さないNK細胞においてTCR-CARがその特異性を維持したという知見に基づいている (Walseng et al. 2017)。

【0089】

50

[ライブラリー]

本発明のライブラリーは、様々な物理的形態をとることができる。最も広い意味で、ライブラリーはTCR配列のコレクションであり、配列は単純にページ上に書き込まれていたり、および／またはコンピュータ可読媒体にデジタル形式で保存されたりし得、これは好ましくは一時的ではない記憶媒体である。この形態において、TCRを選択するステップの後に、対応する核酸配列を生成するステップ、または第三者製造者から対応する核酸配列を取得するステップが続き得る。それに加えて、またはそれに代えて、ライブラリーのTCR配列は、核酸サンプル、好ましくはDNAサンプルのコレクションとして維持される。各核酸（ライブラリーのTCRをコードする）は、好ましくは、該核酸サンプルによってコードされるTCR配列の識別を可能にするために標識される（または何らかの方法で識別可能な）専用の容器に保存される。したがって、本発明のライブラリーは、一セットの容器中に核酸の形で保存され得る。本発明のTCRをコードする核酸は、例えばウイルス性または非ウイルス性の送達ベクター内で、細胞にいつでも送達できる状態で製剤化することができる。したがって、ライブラリーは、それぞれが個別の容器中にあるベクターのセットの形態であり得る。それに加えて、またはそれに代えて、ライブラリーは、一セットのT細胞の形態をとることができ、そのそれぞれが本発明のTCRを発現する。T細胞は保存のために凍結されていてもよい。

10

【0090】

[特異的結合]

当業者は、この特許出願の文脈において、TCRが特定の標的に「特異的に結合」する能力は、この結合を、一般に非特異的結合とか特異的でない結合と呼ばれる種類の低親和性タンパク質・タンパク質相互作用と区別することを理解するであろう。TCRの特異的結合は、一般に、特異的結合が生じた際にTCR発現T細胞の免疫反応を誘導するために十分な高い親和性を有する。したがって、TCRの特異的結合は、免疫学的に有効な結合であると考えることができる。当業者は、本特許出願の文脈において、TCRが特定の標的に「特異的に結合」する能力は、TCRが他のいかなる標的にも特異的に結合できないことは暗示しないことを理解するであろう。それどころか、本明細書に記述されているように、本発明の多くのTCRは、いくつかの異なるMHC分子に特異的に結合して効果的な免疫反応を引き起こすことができる。複数の標的に特異的に結合するこの能力は、本特許出願では「無差別性（promiscuity）」と呼ばれ得る。

20

30

【0091】

[ペプチド抗原提示]

抗原は抗原提示細胞（APC）の分子機構によってペプチドにプロセスされ、そのペプチドはMHC分子と結合してペプチド-MHC複合体として細胞表面に提示される。抗原のプロセッシング、ローディング、およびMHC上での提示については、例えばImmunobiology, 5th Edn. Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, et al. New York: Garland Science (2001), Chapter 5に詳しく記載されており、これは参照により全体として本明細書に組み込まれる。

【0092】

本発明は、特にHBVに反応するT細胞に関する。したがって、本発明の実施形態において、TCR、フラグメント、ポリペプチドおよび細胞は、本明細書に定義されHBVポリペプチドに由来するペプチドを提示するMHC分子に結合することができる。

40

【0093】

本明細書でいう「HBVポリペプチド」とは、HBVウイルス粒子に由来するポリペプチドまたはHBV由来の核酸によってコードされるポリペプチドを指す。HBV由来の核酸は、HBVに由来するが宿主細胞のゲノムDNAに組み込まれた配列であり得る。組み込まれたHBV配列は、元のHBV感染が消失した後でも患者（例えばHCC患者など）においてHBVペプチドまたはポリペプチドの発現を生じさせ得る。当業者は、宿主細胞（例えばヒト細胞）のゲノムに組み込まれたそのようなウイルス配列を容易に同定することができる。

50

【0094】

ここでいう「HBV」とは、あらゆるHBVを指す。いくつかの実施形態では、HBVはadr、adw、ayrまたはayw血清型のHBVである。いくつかの実施形態では、HBVはA、B、C、D、E、F、G、H、IまたはJ遺伝子型のHBVである（例えばSunbul, World J Gastroenterol (2014) 20(18): 5427-5434参照）。特定の実施形態では、HBV遺伝子型はBまたはCである。

【0095】

本明細書でいう「ペプチド」とは、ペプチド結合によって連結された2つ以上のアミノ酸単量体の鎖を指す。いくつかの実施形態では、ペプチドの長さは50アミノ酸以下であり得る。本明細書でいう「ポリペプチド」とは、ペプチド結合によって連結された2つ以上のペプチドの鎖を指す。

10

【0096】

[TCRと細胞治療（例えばT細胞療法）]

本発明のTCRは、患者の疾患または状態を治療する方法に使用することができる。患者は、本発明のTCRライブラリーからのTCRを発現するリンパ球（例えばT細胞）で、本発明のTCRライブラリーを使用して可溶性TCRで、または本発明のTCRライブラリーを使用して形成されたキメラTCRで治療され得る。また、本発明のTCRを用いて疾患または状態を予防する方法も提供される。

【0097】

免疫療法のリンパ球（例えばT細胞）は、当該技術分野で知られているあらゆる供給源に由来し得る。例えば、T細胞は、造血幹細胞集団からin vitroで分化させることができ、あるいは被験者から取得することができる。T細胞は、例えば、末梢血単核細胞（PBMC）、骨髄、リンパ節組織、臍帯血、胸腺組織、感染部位の組織、腹水、胸水、脾臓組織、腫瘍などから得ることができる。さらに、T細胞は、当該技術分野で利用可能な1つ以上のT細胞株から得ることができる。例えばアフエーシスのような、当業者に知られているいくつかの技術を使用して、被験者から採取された血液のユニットからT細胞を得ることもできる。さらに、NK細胞のような他の細胞株でのTCRの発現が治療に利用され得ると予測される。

20

【0098】

いくつかの実施形態において、養子細胞移植（ACT）による疾患/状態の治療/予防の方法における本発明のTCRの使用が企図される。養子細胞移植とは、一般に、対象から細胞（例えば免疫細胞）が得られるプロセスを指し、これは通常は、細胞が単離される元となる血液サンプルを採取することによって行われる。その後、細胞は典型的には改変および／または拡張され、その後同じ対象（自己/自家細胞の養子移入の場合）または別の対象（同種細胞の養子移入の場合）に投与される。治療は通常、特定の望ましい特性を持つ細胞の集団を対象に提供すること、またはそのような特性を持つそのような細胞の頻度をその対象において増加させることを目的とする。養子移入は、対象に細胞もしくは細胞集団を導入すること、および／または対象の細胞もしくは細胞集団の頻度を増加させることを目的として行われ得る。T細胞は、本発明のTCRライブラリーからT細胞受容体（TCR）を発現するように操作することができる。

30

40

【0099】

免疫細胞の養子移入は、例えば、Kalos and June 2013, Immunity 39 (1): 49-60、およびDavis et al. 2015, Cancer J. 21 (6): 486-491に記載されており、どちらも参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。当業者は、例えばその全体が参照により組み込まれるDai et al., 2016 J Nat Cancer Inst 108 (7): djv 439を参照することにより、本開示に従って細胞の養子移入のための適切な試薬および手順を決定することができる。

【0100】

いくつかの実施形態では、免疫細胞が単離される元となる対象は、細胞が投与される対象と同じである（すなわち、養子移入は自家/自家細胞のものであり得る）。いくつかの

50

実施形態では、免疫細胞が単離される元となる対象は、細胞が投与される対象とは異なる対象である（すなわち、養子移入は同種（allogenic）細胞のものであり得る）。

【0101】

本開示に従って生成された細胞の集団の治療的および予防的有用性は、HBV／HDV負荷の減少および／またはHBV／HDVに感染した細胞の数／活性の減少から治療的または予防的利益を得るであろうあらゆる疾患／状態の治療／予防にまで及ぶことが認識されるであろう。

【0102】

これらの方法は、疾患／状態の発生／進行を減少させたり、疾患／状態の症状を緩和したり、疾患／状態の病理を減少させたりするのに有効となり得る。これらの方法は、疾患／状態の悪化を防止したり、疾患／状態の進行速度を遅らせたりするなど、疾患／状態の進行を防止するために有効となり得る。いくつかの実施形態では、方法は、疾患／状態の改善、例えば、疾患／状態の症状の減少または疾患／状態の重症度／活性の他の関連要素の減少をもたらし得る。いくつかの実施形態では、該方法は、より後の段階（例えば慢性期や転移など）での疾患／状態の発達を防ぎ得る。

【0103】

【その他のリンパ球】

「リンパ球」という用語には、T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）細胞が含まれる。NK細胞は細胞傷害性（細胞毒性）リンパ球の一種であり、固有の免疫系の主要な構成要素である。NK細胞は腫瘍やウイルス感染細胞を拒絶する。それはアポトーシスまたはプログラム細胞死の過程を通じて作用する。それらは細胞を殺すために活性化を必要としないことから、当初「ナチュラルキラー」と命名された。NKT細胞は、T細胞とナチュラルキラー（NK）細胞の両方の性質を共有するT細胞の不均一なグループである。通常のT細胞とは対照的に、NKTは胸腺を出た時点で機能的に成熟しており、迅速なサイトカイン産生の準備が整っている。開示されたTCRライブラリーのTCRは、標準的な分子生物学技術を介してT細胞、もしくはNK細胞、および／またはNK T細胞に容易に発現させることができる。

【0104】

【対象】

本明細書に記載された発明の態様に従った対象は、いかなる動物またはヒトであってもよい。対象は哺乳類であることが好ましく、ヒトであることがより好ましい。対象は非ヒト哺乳類であってもよいが、より好ましいのはヒトである。対象は男性または女性であり得る。対象は患者であり得る。対象は、治療を必要とする疾患もしくは状態（例えばがん、感染症、または自己免疫疾患）と診断された対象、そのような疾患／状態を有すると疑われる対象、またはそのような疾患／状態を発生／発症するリスクがある対象であり得る。

【0105】

本発明による実施形態では、対象はヒト対象であることが好ましい。いくつかの実施形態において、本発明の治療的または予防的方法に従って処置される対象は、疾患／状態を有する、またはそれを発症するリスクのある対象である。本発明による実施形態では、対象は、そのような疾患／状態の特定のマーカーについての特性評価に基づいて、当該方法による処置のために選択され得る。

【0106】

【医薬組成物】

本発明のTCRおよび／または本発明のTCRでトランスフェクトされたT細胞は、薬学的に許容される担体と共に医薬組成物中に提供され得る。いくつかの実施形態では、TCRは可溶性TCRおよび／またはキメラTCRであり得る。「薬学的に許容される担体」という用語は、治療薬の投与において使用される担体を指す。医薬組成物は、（患者への望ましい投与方法に応じて）任意の適切な形態とすることができる。それは単位剤形で提供され得、通常は密封容器中に提供され、キットの一部としても提供され得る。キットは、複

数の当該単位剤形を含むことができる。また、医薬組成物としての、本発明のTCRを含む細胞の単離集団も提供される。

【0107】

上記の説明、または下記の請求項に開示されている特徴であって、特定の形態または開示された機能を実行するための手段もしくは開示された結果を得るための方法もしくはプロセスで表現されたものは、適宜、別個に、またはそのような特徴の組合せで、本発明をその多様な形式で実現するために利用され得る。

【0108】

本発明は、上記の例示的な実施形態と併せて説明されているが、本開示が与えられた場合に多くの同等の修正および変形が当業者には明らかであろう。したがって、上記の発明の例示的な実施形態は例示的なものであって限定的なものではないと考えられる。本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく、記述された実施形態に様々な変更を加えることができる。

【0109】

疑義を避けるために述べると、本明細書で提供される理論的な説明は、読者の理解を深めることを目的として提供されるものである。発明者は、これらの理論的説明のいずれかに縛られることは望まない。

【0110】

本明細書で使用されているセクション見出しは、まとめる目的だけのものであり、記述されている主題を限定するものとは解釈されるべきではない。

【0111】

後続の特許請求の範囲を含め、この明細書全体を通して、文脈が別段の要求をしない限り、「含む (comprise)」および「包含する (include)」という語、並びに「comprises」、「comprising」、および「including」等の変形は、言及されたもの若しくはステップ又はもの若しくはステップの群の包含を意味するが、他のもの若しくはステップ又はもの若しくはステップの群の排除は意味しないと理解される。

【0112】

明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形の「a」、「an」および「the」は、文脈に明確に反しない限り、複数の指示を含むことに注意しなければならない。本明細書において数値範囲は、「約」ある特定値から、および／または「約」別の特定値までとして表され得る。このような範囲が表現される場合、別の実施形態は、その1つの特定値からおよび／またはその別の特定値までを含む。同様に、値が近似値として表される場合、先行する「約」を使用することで、その特定の値が別の実施形態を形成することが理解される。数値に関して「約」という用語は任意であり、例えば+/- 10%を意味する。

【0113】

[発明の番号付き実施形態]

1. T細胞受容体 (TCR) のライブラリーであって、以下のリストから選択されるCDR3a/CDR3bペアを有する1つ以上のTCRを含み：

CDR3a: AETLDNYGQNFV (配列番号1)

およびCDR3b: SAVDRDEPFHSNQPQH (配列番号18) ；

CDR3a: ATWLSGSGARQLTF (配列番号2)

およびCDR3b: ASSNRASSYNEQF (配列番号19) ；

CDR3a: AVNLYAGNMLT (配列番号3)

およびCDR3b: ASSSDFGNQPQH (配列番号20) ；

CDR3a: CGADRGGGKLIF (配列番号4)

およびCDR3b: CASSLFKGADTQYF (配列番号21) ；

CDR3a: CAYRSGLNNDMRF (配列番号5)

およびCDR3b: CASSLELAGPWGNEQFF (配列番号22) ；

CDR3a: AVSDNQGGKLI (配列番号6)
 およびCDR3b: ASSLSAAEYEQY (配列番号23) ;
 CDR3a: CAVRYNNARLMF (配列番号7)
 およびCDR3b: CSAPAGMGYEYF (配列番号24) ;
 CDR3a: CVVNGVDSSYKLIF (配列番号8)
 およびCDR3b: CASEMAGGGDNYGYTF (配列番号25) ;
 CDR3a: CLVGDEDTGRRALTF (配列番号9)
 およびCDR3b: CASSFSGKASYEYEQYF (配列番号26) ;
 CDR3a: CAVRDQTGANLFF (配列番号10)
 およびCDR3b: CASSPEPTSGSFNEQFF (配列番号27) ; 10
 CDR3a: CAVNMVAGNMLTF (配列番号11)
 およびCDR3b: CASSPDSSGANVLTF (配列番号28) ;
 CDR3a: CAVDGNNRLAF (配列番号12)
 およびCDR3b: CSVDMDWGIGGYTF (配列番号29) ;
 CDR3a: CAGAGYGGSQGNLIF (配列番号13)
 およびCDR3b: CASSIAGGAEYEQYF (配列番号30) ;
 CDR3a: CAYIGNAGNMLTF (配列番号14)
 およびCDR3b: CASSLSYRGLGEQFF (配列番号31) ;
 CDR3a: CAVYHTGFQKLVF (配列番号15)
 およびCDR3b: CASSSRQGGTYEQYF (配列番号32) ; 20
 CDR3a: CAESMGDFNKFYF (配列番号16)
 およびCDR3b: CASSPGEGNQPQHF (配列番号33) ;
 CDR3a: CAVSTNFGNEKLTFF (配列番号17)
 およびCDR3b: CASSASLADNTGELFF (配列番号34) ;
 CDR3a: CAESTGGSYIPTF (配列番号151)
 およびCDR3b: CASASDSDDEKLFF (配列番号160) ;
 CDR3a: CAVNAPGGYNKLIF (配列番号152)
 およびCDR3b: CASSISQGGYGYTF (配列番号161) ;
 CDR3a: CAVERPTGGYNKLIF (配列番号153)
 およびCDR3b: CASSPGTDYEYEQYF (配列番号162) ; 30
 CDR3a: CAVEDYGQNFVF (配列番号154)
 およびCDR3b: CSARDLSGRSLDTQYF (配列番号163) ;
 CDR3a: CALSDSSGGSYIPTF (配列番号155)
 およびCDR3b: CASSLGRQTNTEAFF (配列番号164) ;
 CDR3a: CAACYSGYALNF (配列番号156)
 およびCDR3b: CASSYRPKLDTEAFF (配列番号165) ;
 CDR3a: CAVVTNDYKLSF (配列番号157)
 およびCDR3b: CASSQDLGQGSDTQYF (配列番号166) ;
 CDR3a: CAMRSFAQAGTALIF (配列番号158)
 およびCDR3b: CASSQRGKGQGDEETQYF (配列番号167) ; 40
 CDR3a: CAGWISPQGAQKLVF (配列番号159)
 およびCDR3b: CASSLSTNTEAFF (配列番号168) 、
 および／または、

前記TCRのライブラリーが、上記リストに記載されているペアに対応するCDR3aおよびCDR3b配列を有する1つ以上のTCRを含み、ここで1つまたは2つのアミノ酸が別のアミノ酸に置換されている、

TCRのライブラリー。

2. 前記ライブラリーが、表3に記載されたCDR3aおよびCDR3b配列とMHC拘束性を有する1つ以上のTCRを含むか、または、

前記ライブラリーが、表3に記載されたCDRに対応するMHC拘束性とCDR配列を有す

る1つ以上のTCRを含み、ここで前記TCRの1つまたは2つのアミノ酸が別のアミノ酸に置換されている、

実施形態1に記載のTCRのライブラリー。

3. 前記TCRのライブラリーは、サブタイプHLA-A*02、HLA-A*11、HLA-A*68、またはHLA-A*24のHLA-A分子に拘束される1以上のTCRを含み、および／または

前記TCRのライブラリーは、サブタイプHLA-B*07、HLA-B*15、HLA-B*39、HLA-B*40、HLA-B*58、HLA-B*44、HLA-B*35、HLA-B*55のHLA-B分子に拘束される1以上のTCRを含み、および／または

前記TCRのライブラリーは、サブタイプHLA-C*03、HLA-C*07、HLA-C*08、またはHLA-C*12のHLA-C分子に拘束される1以上のTCRを含む、

10

実施形態1または2に記載のTCRのライブラリー。

4. 前記TCRのライブラリーは、DNYG (配列番号117)、KLI (配列番号118)、LTF (配列番号122)、AGNMLT (配列番号123)、GGKLI (配列番号125)、CAV (配列番号126)、GGS (配列番号193)、およびNxRLzF (配列番号128)から選択されるアミノ酸モチーフを含むCDR3a配列を有する1つ以上のTCRを含み、ここでNxRLzF (配列番号128)のxはアルギニン(R)またはアラニン(A)であり、NxRLzF (配列番号128)のzはメチオニン(M)またはアラニン(A)であり、

および／または、

前記TCRのライブラリーは、NQPQH (配列番号133)、ASS (配列番号134)、EQFF (配列番号139)、QYF (配列番号141)、EQ (配列番号142)、GYTF (配列番号150) および TEAFF (配列番号192) から選択されるアミノ酸モチーフを含むCDR3b配列を有する1つ以上のTCRを含む、

20

実施形態1～3のいずれか一項に記載のTCRのライブラリー。

5. 前記ライブラリーが、表2から選択される2つ以上のTCRを含むか、または、

前記ライブラリーが、表2に記載されたTCRのCDRに対応するCDR配列を有する2つ以上のTCRを含み、ここで前記表に記載されたTCRのCDRの1つまたは2つのアミノ酸がライブラリーのTCRにおける別のアミノ酸に置換されていてもよい、

上記実施形態のいずれかに記載のTCRのライブラリー。

6. 前記TCRのライブラリーが、DSSSTY (SEQ ID NO:58), SQS (SEQ ID NO:87), TSESDYY (SEQ ID NO:62), SVFSS (SEQ ID NO:67), および SxNN (SEQ ID NO:84)から選択されるアミノ酸モチーフを含むCDR1a配列を有する1つ以上のTCRを含み、ここでSxNN (SEQ ID NO:84)におけるxはイソロイシン(I)またはバリン(V)であり；

30

および／または前記TCRのライブラリーが、DFQATT (SEQ ID NO:72), SG (SEQ ID NO:95), GHN (SEQ ID NO:102), および MxHEz (SEQ ID NO:97) から選択されるアミノ酸モチーフを含むCDR1b配列を有する1つ以上のTCRを含み、ここでMxHEz (SEQ ID NO:97)におけるxはアスパラギン(N)またはアスパラギン酸(D)であり、MxHEz (配列番号97)におけるzはアスパラギン(N)またはチロシン(Y)であり；

および／または前記TCRのライブラリーが、SN (SEQ ID NO:104), GGE (SEQ ID NO:107), YK (SEQ ID NO:109), および GEE (SEQ ID NO:111) から選択されるアミノ酸モチーフを含むCDR2a配列を有する1つ以上のTCRを含み、

40

および／または前記TCRのライブラリーが、NEGSKA (SEQ ID NO:47), FNNNVP (SEQ ID NO:48), FQN (SEQ ID NO:179), SYDVKM (SEQ ID NO:50), および SMNVEV (SEQ ID NO:52) から選択されるアミノ酸モチーフを含むCDR2b配列を有する1つ以上のTCRを含む、

実施形態5に記載のTCRのライブラリー。

7. 先行実施形態のいずれか一項に記載のTCRのライブラリーから選択されたTCR。

8. 実施形態7に記載のTCRのα鎖および／またはβ鎖をコードする単離された核酸。

9. 前記核酸がα鎖およびβ鎖の両方をコードする、実施形態8に記載の単離された核酸。

10. 前記核酸が、

50

- (a) 可変領域と定常領域を含むTCR α 鎖をコードする核酸配列；
- (b) 可変領域と定常領域を含むTCR β 鎖をコードする核酸配列；および
- (c) 切断可能なリンカーをコードする核酸配列、

を含み、ここで、配列(c)は配列(a)と(b)の間の単離された核酸中に位置し、配列(a)、(b)および(c)は同じ読み枠内にある、

実施形態9に記載の単離された核酸。

11. 実施形態8に記載の単離された核酸の対であって、前記対の第一のメンバーが α 鎖をコードし、前記対の第二のメンバーが β 鎖をコードする、核酸の対。

12. 実施形態8～11のいずれか一項に記載の核酸を含むベクター。

13. 実施形態8～11に記載の単離された核酸または実施形態12に記載のベクターの、ライブラリーであって、前記核酸またはベクターのライブラリーは、実施形態1～6のいずれか一項に記載のTCRのライブラリーをコードする、ライブラリー。

14. HBV感染細胞、HBV/HDV同時感染細胞、および／またはHBV抗原を発現する形質転換細胞に対する免疫反応に関与できるT細胞を生産する方法であって、実施形態8～11のいずれか一項に記載の核酸または実施形態12に記載のベクターをレシピエントT細胞またはT細胞前駆体に導入すること、およびその後、前記レシピエントT細胞またはT細胞前駆体を増殖させることを含む、方法。

15. 前記レシピエントT細胞またはT細胞前駆体は、HBV感染、HDV感染、および／または肝細胞癌腫に罹患している、もしくは罹患していた、または罹患するリスクを有する患者から得られたものである、実施形態14に記載の方法。

16. 前記核酸またはベクターがエレクトロポレーションにより前記レシピエントT細胞またはT細胞前駆体に導入される、実施形態15に記載の方法。

17. 前記レシピエントT細胞は活性化T細胞である、実施形態15または16に記載の方法。

18. 治療対象の患者を選択する方法であって、患者のHLA-Aハプロタイプ、HLA-Bハプロタイプ、および／またはHLA-Cハプロタイプを決定すること、およびその後、実施形態1～6のいずれか一項に記載のTCRのライブラリーからTCRを選択することを含み、前記選択をされたTCRは、前記患者が発現するHLA-A、HLA-B、および／またはHLA-C分子に拘束されるものである、方法。

19. 前記患者はHBV感染、HDV感染、および／または肝細胞癌腫に罹患している、もしくは罹患していた、または罹患するリスクを有する患者である、実施形態18に記載の方法。

20. 前記TCRのライブラリーからTCRを選択することの前に、患者から採取された試料中のHBV抗原および／またはHBV核酸断片を検出することをさらに含む、実施形態18または19に記載の方法。

21. 前記患者は肝臓移植を受けていない患者である、実施形態18～20のいずれか一項に記載の方法。

22. 前記患者は肝臓移植を受けた、または受ける予定の患者である、実施形態18～20のいずれか一項に記載の方法。

23. 移植される肝臓のHLA-Aハプロタイプ、HLA-Bハプロタイプ、および／またはHLA-Cハプロタイプを決定することをさらに含む、実施形態22に記載の方法。

24. 実施形態18～23のいずれか一項に記載の方法に従って選択された患者を治療する方法であって、前記されたTCRを発現するT細胞を前記患者に投与することを含む、方法。

25. 前記T細胞が点滴静注により投与される、実施形態24に記載の方法。

26. 前記T細胞が腫瘍内注射により投与される、実施形態24に記載の方法。

27. 前記T細胞が動脈内注射により投与される、実施形態24に記載の方法。

28. 前記ライブラリーから選択されたTCRを発現するT細胞が、実施形態8～11のいずれか一項に記載の核酸または実施形態12に記載のベクターを、患者から採取された自己T細胞に導入することにより産生されたものである、実施形態24～27のいずれか一

10

20

30

40

50

項に記載の方法。

29. 前記患者が再発HBV関連HCCと診断された患者である、実施形態24～28のいずれか一項に記載の方法。

30. 前記患者が、肝臓移植を受けた、または受ける予定の患者である、実施形態24～29のいずれか一項に記載の方法。

31. 実施形態1～6のいずれか一項に記載のTCRのライブラリー由来のTCRを発現するT細胞。

32. 前記T細胞が、前記TCRのライブラリーに由来しないさらなる内因性TCRも発現する、実施形態31に記載のT細胞。

33. 前記T細胞がCD8+ T細胞である、実施形態31または32に記載のT細胞。

34. 医薬における使用のための、実施形態31～33のいずれか一項に記載のT細胞。

35. 実施形態18～23のいずれか一項の方法によって選択された患者を治療する方法における使用のための、実施形態31～33のいずれか一項に記載のT細胞であって、前記方法は前記T細胞を前記患者に投与することを含む、T細胞。

36. 前記T細胞が静脈内注入によって投与される、実施形態35に記載のT細胞。

37. 前記T細胞が、実施形態8～11のいずれか一項に記載の核酸または実施形態12に記載のベクターを、患者から採取された自己T細胞に導入することにより産生されたものである、実施形態35または36に記載のT細胞。

38. 前記患者が再発HBV関連HCCと診断された患者である、実施形態35～37のいずれか一項に記載のT細胞。

39. 前記患者が、肝臓移植を受けた、または受ける予定の患者である、実施形態35～38のいずれか一項に記載のT細胞。

40. 実施形態18～23のいずれか一項の方法によって選択された患者を治療するための医薬品の製造における、実施形態31～33のいずれか一項に記載のT細胞の使用。

41. 実施形態18～23のいずれか一項の方法によって選択された患者を治療するための医薬品の製造における、実施形態7に記載のTCRの使用。

42. 前記T細胞が静脈内注入によって患者に投与される、実施形態40に記載の使用。

43. 前記T細胞が、実施形態8～11のいずれか一項に記載の核酸または実施形態12に記載のベクターを、患者から採取された自己T細胞に導入することにより産生されたものである、実施形態40または42に記載の使用。

44. 前記患者が再発HBV関連HCCと診断された患者である、実施形態40～43のいずれか一項に記載の使用。

45. 前記患者が、肝臓移植を受けた、または受ける予定の患者である、実施形態40～44のいずれか一項に記載の使用。

【0114】

〔発明の配列〕

本発明は、例えば表4に示されているように、本明細書に記載されている配列の1つ以上を含む1つ以上のTCRを含み得る。

【0115】

10

20

30

40

50

【表 4】

配列識別子 (配列番号)	配列種類	アミノ酸配列
1	TCR CDR3a	AETLDNYGQNFV
2	TCR CDR3a	ATWLSGSARQLTF
3	TCR CDR3a	AVNLYAGNMLT
4	TCR CDR3a	CGADRGGGKLIF
5	TCR CDR3a	CAYRSGLNNDMRF
6	TCR CDR3a	AVSDNQGGKLI
7	TCR CDR3a	CAVRYNNARLMF
8	TCR CDR3a	CVVNGVDSSYKLIF
9	TCR CDR3a	CLVGDEDTGRRALTF
10	TCR CDR3a	CAVRDQTGANNLFF
11	TCR CDR3a	CAVNMVAGNMLTF
12	TCR CDR3a	CAVDGNNRLAF
13	TCR CDR3a	CAGAGYGGSQGNLIF
14	TCR CDR3a	CAYIGNAGNMLTF
15	TCR CDR3a	CAVYHTGFQKLVF
16	TCR CDR3a	CAESMGDFNKFYF
17	TCR CDR3a	CAVSTNFGNEKLTF
18	TCR CDR3b	SAVDRDEPFHSNQPH
19	TCR CDR3b	ASSNRASSYNEQF
20	TCR CDR3b	ASSSDFGNQPH
21	TCR CDR3b	CASSLFKGADTQYF
22	TCR CDR3b	CASSLELAGPWGNEQFF
23	TCR CDR3b	ASSLSAAYEQY
24	TCR CDR3b	CSAPAGMGYEQYF
25	TCR CDR3b	CASEMAGGGDNYGYTF
26	TCR CDR3b	CASSFSGKASYEQYF
27	TCR CDR3b	CASSPEPTSGSFNEQFF
28	TCR CDR3b	CASSPDSSGANVLTF
29	TCR CDR3b	CSVDMDWGIGGYTF
30	TCR CDR3b	CASSIAGGAEQYF
31	TCR CDR3b	CASSLSYRGLGEQFF
32	TCR CDR3b	CASSSRQGGTYEQYF
33	TCR CDR3b	CASSPGEGNQPHF
34	TCR CDR3b	CASSASLADNTGELFF
35	TCR CDR2a	IFSNMDM

10

20

30

40

50

36	TCR CDR2a	IRSNERE
37	TCR CDR2a	IYSNGD
38	TCR CDR2a	LQKGGEE
39	TCR CDR2a	QEAYKQQN
40	TCR CDR2a	YLSGSTLV
41	TCR CDR2a	NVLDGL
42	TCR CDR2a	VYSSGN
43	TCR CDR2a	GYKTK
44	TCR CDR2a	VVTGGEV
45	TCR CDR2a	IPSGT
46	TCR CDR2a	LYSAGEE
47	TCR CDR2b	SNEGSKA
48	TCR CDR2b	FNNNVP
49	TCR CDR2b	FQNEAQ
50	TCR CDR2b	SYDVKM
51	TCR CDR2b	FQNNGV
52	TCR CDR2b	SMNVEV
53	TCR CDR2b	YNFKEQ
54	TCR CDR2b	FQGTGA
55	TCR CDR2b	ANQGSEA
56	TCR CDR2b	SQIVND
57	TCR CDR2b	YYNGEE
58	TCR CDR1a	DSSSTY
59	TCR CDR1a	TSINN
60	TCR CDR1a	DRGSQS
61	TCR CDR1a	KTLYG
62	TCR CDR1a	TSESDYY
63	TCR CDR1a	SSVSVY
64	TCR CDR1a	TSGFNG
65	TCR CDR1a	NSASQS
66	TCR CDR1a	NIATNDY
67	TCR CDR1a	SVFSS
68	TCR CDR1a	DSVNN
69	TCR CDR1a	VSGLRG
70	TCR CDR1a	DRVSQS
71	TCR CDR1a	DISSTY
72	TCR CDR1b	DFQATT
73	TCR CDR1b	SGHDY
74	TCR CDR1b	SGHVS

10

20

30

40

50

75	TCR CDR1b	MDHEN
76	TCR CDR1b	SGHAT
77	TCR CDR1b	SGHNS
78	TCR CDR1b	MNHEY
79	TCR CDR1b	LGHNA
80	TCR CDR1b	SGHTA
81	TCR CDR1b	SQVTM
82	TCR CDR1b	LNHDA
83	TCR CDR1b	SGDLS
84	TCR モチーフ	SxNN (x は任意のアミノ酸残基)
85	TCR モチーフ	SINN
86	TCR モチーフ	SVNN
87	TCR モチーフ	SQS
89	TCR モチーフ	DRxSQS (x は任意のアミノ酸残基)
90	TCR モチーフ	DRGSQS
91	TCR モチーフ	DRVSQS
92	TCR モチーフ	SV
93	TCR モチーフ	SVFSS
94	TCR モチーフ	DFQATT
95	TCR モチーフ	SG
96	TCR モチーフ	SGH
97	TCR モチーフ	MxHEz (x と z は独立に任意のアミノ酸残基)
98	TCR モチーフ	MNHEz (z は任意のアミノ酸残基)
99	TCR モチーフ	MDHEz (z は任意のアミノ酸残基)
100	TCR モチーフ	MxHEN (x は任意のアミノ酸残基)
101	TCR モチーフ	MxHEY (x は任意のアミノ酸残基)
102	TCR モチーフ	GHN
103	TCR モチーフ	SGHN
104	TCR モチーフ	SN
105	TCR モチーフ	IFSNMDM
106	TCR モチーフ	IYSNGD
107	TCR モチーフ	GGE
108	TCR モチーフ	VVTGGEV
109	TCR モチーフ	YK
110	TCR モチーフ	QEAYKQQN

10

20

30

40

50

111	TCR モチーフ	GEE
112	TCR モチーフ	SNEGSKA
113	TCR モチーフ	FNNNVP
114	TCR モチーフ	SYDVKM
115	TCR モチーフ	SMNVEV
116	TCR モチーフ	DNxG (x は任意のアミノ酸残基)
117	TCR モチーフ	DNYG
118	TCR モチーフ	KLI
119	TCR モチーフ	KLxF (x は任意のアミノ酸残基)
120	TCR モチーフ	KLxF
121	TCR モチーフ	KLIF
122	TCR モチーフ	LTF
123	TCR モチーフ	AGNMLT
124	TCR モチーフ	AGNMLTF
125	TCR モチーフ	GGKLI
126	TCR モチーフ	CAV
127	TCR モチーフ	CAVR
128	TCR モチーフ	NxRLzF (x と z は独立に任意のアミノ酸残基)
129	TCR モチーフ	NRRLzF (z は独立に任意のアミノ酸残基)
130	TCR モチーフ	NARLzF (z は独立に任意のアミノ酸残基)
131	TCR モチーフ	NxRLMF (x は独立に任意のアミノ酸残基)
132	TCR モチーフ	NxRLAF (x は独立に任意のアミノ酸残基)
133	TCR モチーフ	NQPQH
134	TCR モチーフ	ASS
135	TCR モチーフ	ASSL
136	TCR モチーフ	ASSS
137	TCR モチーフ	CASS
138	TCR モチーフ	CASSL
139	TCR モチーフ	EQFF
140	TCR モチーフ	GNQPQH
141	TCR モチーフ	QYF
142	TCR モチーフ	EQ
143	TCR モチーフ	EQYF

10

20

30

40

50

144	TCR モチーフ	YEQYF
145	TCR モチーフ	EQF
146	TCR モチーフ	NEQF
147	TCR モチーフ	NEQFF
148	TCR モチーフ	EQY
149	TCR モチーフ	YEQY
150	TCR モチーフ	GYTF
151	TCR CDR3a	CAESTGGSYIPTF
152	TCR CDR3a	CAVNAPGGYNKLIF
153	TCR CDR3a	CAVERPTGGYNKLIF
154	TCR CDR3a	CAVEDYGQNFVF
155	TCR CDR3a	CALSDSSGGSYIPTF
156	TCR CDR3a	CAACYSGYALNF
157	TCR CDR3a	CAVVTNDYKLSF
158	TCR CDR3a	CAMRSFAQAGTALIF
159	TCR CDR3a	CAGWISPPGAQKLVF
160	TCR CDR3b	CASASDSDDEKLFF
161	TCR CDR3b	CASSISQGGYGYTF
162	TCR CDR3b	CASSPGTDYEQYF
163	TCR CDR3b	CSARDLSGRSLDTQYF
164	TCR CDR3b	CASSLGRQTNTEAFF
165	TCR CDR3b	CASSYRPKLDTEAFF
166	TCR CDR3b	CASSQDLGQGSQTQYF
167	TCR CDR3b	CASSQRGKGQGDEETQYF
168	TCR CDR3b	CASSLSTNTEAFF
169	TCR CDR2a	YFSGDPLV
170	TCR CDR2a	IQSSQRE
171	TCR CDR2a	RNSFDEQN
172	TCR CDR2a	IRSNVGE
173	TCR CDR2a	QGSYDEQN
174	TCR CDR2a	LVKSGEV
175	TCR CDR2b	FYNNEI
176	TCR CDR2b	YFSETQ
177	TCR CDR2b	SVGAGI
178	TCR CDR2b	YNNKEL
179	TCR モチーフ	FQN
180	TCR CDR2b	FNYEAQ

10

20

30

40

50

181	TCR CDR1a	YGGTVN
182	TCR CDR1a	DSAIYN
183	TCR CDR1a	TRDTTY
184	TCR CDR1a	DSASNY
185	TCR CDR1a	TSDQSYG
186	TCR CDR1a	TTLSN
187	TCR CDR1b	SNHLY
188	TCR CDR1b	SGHRS
189	TCR CDR1b	SEHNR
190	TCR CDR1b	LGHDT
191	TCR CDR1b	SSHAT
192	TCR モチーフ	TEAFF
193	TCR モチーフ	GGG

表4：本発明の配列

10

20

【実施例】

【0116】

[PBM Cのインビトロ刺激]

参照によりその全体が具体的に組み込まれるTan AT et al 2008 J Virol 82 (22):10986-10997から適応されたプロトコルを介して、HBVに由来する抗原を用いて末梢血単核細胞 (PBM C) を拡張させた。

【0117】

手順の概要は以下のとおりである。PBM CのアリコートにHBV由来抗原で刺激した。その後、刺激されたPBM Cを洗浄し、IL-2の存在下で非刺激PBM Cと共培養して、標的特異的T細胞を拡張させた。フィトヘマグルチニン (PHA)、IL-2、IL-7、およびIL-15で刺激されたさらなるPBM CサンプルからPHA芽球 (抗原提示細胞) を生成させた。PHA芽球をHBV抗原でパルスした後、照射した。次に、刺激されて拡張されたPBM Cを、照射されたPHA芽球と、照射されたバフィーコート由来PBM Cフィーダー細胞の両方とインキュベートした。

30

【0118】

[T細胞レスポンスの同定]

HBV由来抗原を用いて、以前に記述されたように (参照によりその全体が具体的に組み込まれるBoni C 2007 J Virol 81(8):4215-4225) IFN- γ 酵素結合免疫スポット (ELISPOT) 分析を行った。HBV特異的T細胞応答は、上記の拡張PBM Cを使用するか、または10日間拡張された短期HBV特異的ポリクローナルT細胞株を使用して、IFN- γ ELISPOTアッセイで分析された。簡単に説明すると、96ウェルプレート (Multiscreen-HTS; Millipore, Billerica, MA) を4°Cにおいて5 μ g/mlの捕捉マウス抗ヒトIFN- γ mAb (1D1K; Mabtech, Sweden) で一晩コーティングした。プレートをリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) で洗浄し、10%加熱不活化ウシ胎児血清を添加したAIM-Vで室温で30分間ブロッキングした。上述の拡張PBM Cまたは短期HBV特異的ポリクローナルT細胞株を用いてウェルに播種し、その後、HBV由来抗原の存在下または非存在下でインキュベートした。次いで、抗ヒトIFN- γ mAb (7B6-1; Mabtech, Sweden)、ストレプトアビジン結合アルカリホスファターゼ (Mabtech, Sweden)、および5-ブロモ-4-クロロ-3-インドリルホスフェート-ニトロブルーテトラゾリウムクロリド [BCIP-NBT]

40

50

基質 (KPL, Gaithersburg, MD) を用いて、IFN- γ レベルをアッセイした。IFN- γ 産生細胞の数は 1×10^5 細胞当たりのスポット形成単位 (SFU) で表した。特異的な IFN- γ 分泌細胞の数は、刺激された試料から非刺激対照値を差し引くことによって算出した。陽性対照は、ホルボールミリスレートアセテート (10 ng/ml) およびイオノマイシン (100 ng/ml) で刺激した PBMC で構成された。

【0119】

〔特異性の評価〕

全ての陽性 ELISPOT 応答は、IFN- γ 細胞内サイトカイン染色 (ICS) を用いて再確認された。簡単に説明すると、インビトロで拡張された PBMC を、プレフェルディン A の存在下で、HBV 抗原でローディングされた PHA 芽球で一晩刺激した。それから細胞を標識化抗 CD8 で染色し、その後洗浄、固定、透過処理をし、IFN γ 産生についてフローサイトメトリーで分析した。インビトロで拡張された PBMC の細胞傷害性能力を評価するために、CD107a を用いて脱顆粒活性を評価した。簡単に説明すると、インビトロで拡張された PBMC を、プレフェルディン A および CD107a 抗体の存在下で、HBV 抗原で 5 時間刺激した。次に、細胞を洗浄し、抗 CD8 抗体で標識した後、CD8⁺ CD107a⁺ 陽性反応についてフローサイトメトリーで分析した。

【0120】

〔応答性ペプチドの HLA 拘束性の決定〕

試験された PBMC は、BGI (香港、中国) によって HLA 型決定された。短期 HBV 特異的 T 細胞株を、HBV 抗原でパルスされた エプスタイン・バー・ウイルス (EBV) 形質転換 B 細胞 (該 PBMC のものと一致する 1 つ以上の HLA クラス I アリルを有する) のパネルと共培養した。IFN- γ および CD107a 発現 CD8⁺ 細胞をフローサイトメトリーで定量した。CD8⁺ T 細胞の HLA 拘束性は、応答性の EBV 形質転換 B 細胞株 (複数可) によって示される。CD8⁺ T 細胞の TCR α および β 鎖配列は、本質的に Banu et al. 2004 に記述されているようにして決定した。

【0121】

〔HBV 特異的 TCR 再方向付け T 細胞の操作〕

フィコール密度勾配遠心法で患者からの末梢血単核細胞 (PBMC) を単離し、PBMC は凍結保存した。注入のスケジュールに応じて、凍結 PBMC を -9 日目に解凍した後、5% CTS 血清代替物 (Invitrogen) を補充した細胞治療グレード AIM-V (Invitrogen) 中の GMP グレード IL-2 (Miltenyi) 600 IU/mL および GMP グレード OKT-3 (Miltenyi) 50 ng/mL で 8 日間活性化させた。その後、製造業者の推奨プロトコールに従って Agile Pulse Max システム (BTX) を用いて、選択された HBV 特異的 TCR をコードする mRNA で活性化 T 細胞を電気穿孔処理した。エレクトロポレーション後、AIM-V + 5% CTS 血清代替物 + 100 IU/mL IL-2 中 37°C、5% CO₂ で細胞を一晩静置した。その後、品質管理実験を行って、HBV 特異的 TCR 発現レベルおよび遺伝子操作された T 細胞の機能を調べた。エレクトロポレーション効率は、適切な TCR-V β 抗体 (Beckman Coulter) と抗 CD8 抗体で染色することによって定量化された。TCR T 細胞機能を特徴付けするために、適切な HLA 分子を発現する EBV B 細胞をまず 37°C で 1 時間 HBV 抗原でパルスした。次いで、TCR T 細胞を 2 μ g/mL のプレフェルディン A の存在下でパルス化 EBV B 細胞と一晩共培養し、その後抗 CD8 抗体および抗 IFN- γ 抗体で細胞内染色した。TCR T 細胞の細胞傷害性能力を特徴づけるために、上記のように 5h CD107a アッセイを用いて脱顆粒活性を評価した。さらに、TCR T 細胞が HBV 抗原発現肝細胞様細胞株を溶解する能力を評価した。簡単に説明すると、HBV 抗原を発現する肝細胞様細胞株を xCELLigence E-プレートに 16~18 時間播種した後、様々なエフェクター:ターゲット比で TCR T 細胞を添加し、3~5 日間にわたってインピーダンスを継続的にモニタリングすることによって、xCELLigence リアルタイム細胞傷害性アッセイを実施した。

【0122】

10

20

30

40

50

【表 5】

TCR #	試験された MHC 拘束性	IFN γ + 応答
1	HLA-C*0801	++++
2	HLA-A*0201	++
	HLA-A*0203	+
	HLA-A*0206	++
	HLA-A*0207	++
3	HLA-A*0201	++++
	HLA-A*0203	+
	HLA-A*0206	-
	HLA-A*0207	+++
4	HLA-A*0201	++++
	HLA-A*0203	-
	HLA-A*0206	+
	HLA-A*0207	+
5	HLA-A*1101	+++
	HLA-A*1102	+++
6	HLA-B*5801 / HLA-C*0302	+++
7	HLA-B*5801 / HLA-C*0302	++++
8	HLA-A*0201	++
	HLA-A*0203	+
	HLA-A*0206	+
	HLA-A*0207	+
9	HLA-B*0706 / HLA-B*3915	+
10	HLA-A*0201	+++
	HLA-A*0203	-
	HLA-A*0206	-
	HLA-A*0207	+++
11	HLA-A*0201	+++
	HLA-A*0203	-
	HLA-A*0206	-
	HLA-A*0207	++++
12	HLA-A*1101	++
	HLA-A*1102	+
13	HLA-B*4001	+++

10

20

30

40

50

14	HLA-A*1101	+++
	HLA-A*1102	+++
15	HLA-B*4040 / HLA-C*0822	+
16	HLA-A*6802 / HLA-B*1510	+++
17	HLA-C*0706	+++
18	HLA-A*2402	+++
	HLA-A*2407	+++
19	HLA-B*4403	+
20	HLA-A*1101	++++
	HLA-A*1102	++++
21	HLA-B*3503	++++
	HLA-B*3501	+
22	HLA-B*5502	+++
23	HLA-C*1203	+++
	HLA-C*1202	+
24	HLA-C*1203	+
	HLA-C*1202	-
25	HLA-B*5801 / HLA-C*0302	+
26	HLA-A*2402	++++
	HLA-A*2407	++++

10

20

30

表5：本発明のライブラリーの TCR の機能的応答性

【 0 1 2 3 】

【 表 6 】

TCR #	試験された MHC 拘束性	IFNg+ 応答
27	HLA-A*1101	-
	HLA-A*1102	-
28	HLA-A*1101	-
	HLA-A*1102	-
29	HLA-C*0304	-
30	HLA-A*2402	-
31	HLA-A*2402	-

40

表6：他の TCR の機能的応答性

【 0 1 2 4 】

【 HBV 特異的 TCR 再方向付け T 細胞 の 注入 】

50

HBV特異的TCR T細胞は、試験対象の体重、全生存細胞中のCD8⁺ TCR-Vβ⁺細胞の頻度、および臨床プロトコルに基づいて割り当てられた具体的な用量レベルに基づいて算出された。細胞を5%アルブテイン (Grifols, Barcelona, Spain) に再懸濁し、全容量60 mLで単回点滴静注した。

【0125】

〔T細胞免疫療法の成功〕

本発明者らは、肝臓移植患者からのHBV特異的TCR T細胞の効率的な生産を実証し、自己HBV特異的TCR T細胞 (Tan et al., 2019) による免疫療法の安全性および有効性を実証した。特に、可溶性腫瘍マーカーAFPのレベルは、免疫学的適合性に関して選択されたTCRを一時的に発現する自己T細胞を用いたT細胞免疫療法による治療中に低下することが見出された。選択されたTCRのT細胞発現はエレクトロポレーションによって達成された。肺転移の大部分はサイズが縮小し、1つは再発することなく完全に消失した。(より少ない投与数を受けた2人目の患者は、骨転移を伴う進行がんを有していたが、応答せず試験から退出された。)

【0126】

これは、本発明によって提供される「個別化治療」の有用性を実証している。本発明の重要な発明的貢献は、非常に多様なHLAハプロタイプを有する広範な対象集団にこのような個別化治療を利用可能にすることを実現する広範な特徴付けされたTCRの提供である。

【0127】

〔肝移植後の再発性HBV関連HCCのための投与量〕

主な目的は、肝移植後に再発性のHBV関連HCCを有する対象におけるHBV特異的TCR T細胞の安全性と忍容性を評価することである。最初の28日間の治療サイクルの1、8、15、および22日目に細胞を点滴静注し、その後反復的56日サイクルの1、15、29、43日目に2週間ごとの投与をする。各サイクルの間に21日間の治療休みが与えられる。最初のサイクル中に1×10⁴ kg、1×10⁵ kg、1×10⁶ kg、5×10⁶ kg (±25%) のTCR T細胞の漸増用量を週毎にする。最初のサイクルで用量が十分忍容された場合には、対象は、疾患の進行、許容できない毒性、またはその他の治療中止理由が生じるまで、2週間の投与サイクルごとに5×10⁶/kg (±25%) のTCR T細胞の投与を受ける。

【0128】

〔参考文献〕

本発明およびそれが関係する技術の水準をより完全に記述し開示するために、多数の出版物が上記で引用される。これらの参考文献の完全な引用を以下に提供する。これらの各参考文献の全体が本明細書に組み込まれる。

Banu et al, "Building and Optimizing a Virus-specific T Cell Receptor Library for Targeted Immunotherapy in Viral Infections" Scientific Reports, 4:4166, 2014

Tan et al, "Use of Expression Profiles of HBV-DNA Integrated Into Genomes of Hepatocellular Carcinoma Cells to Select T Cells for Immunotherapy" Gastroenterology, 2019

Thakkar and Bailey-Kellogg, "Balancing sensitivity and specificity in distinguishing TCR groups by CDR sequence similarity" BMC Bioinformatics 2019

Smith et al, "Changing the peptide specificity of a human T-cell receptor by directed evolution" Nature Communications 2014

Wei & Orr, "Patterns of HLA class I gene expression" Encyclopedia of Immunology (second edition), 1998

Ian Graber-Stiehl, "The silent epidemic killing more people than HIV, malaria or TB" Nature 564; pp24-27, 2018

Cohen, "Forgotten no more" Science 362; 6418, 2018

Walseng et al, "Soluble T-cell Receptors Produced in Human Cells for Targeted Delivery" PLOS One, e0119559

Walseng et al, "A TCR-based Chimeric Antigen Receptor" Scientific Reports, 7:10713

For standard molecular biology techniques, see Sambrook, J., Russel, D. W. Molecular Cloning, A Laboratory Manual. 3 ed. 2001, Cold Spring Harbor, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press

【配列表】

2023512631000001.app

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/051356

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07K14/725 A61K35/17 C12N15/10 ADD.				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K A61K C12N				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, EMBASE, WPI Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	WO 2018/056897 A1 (LION TCR PTE LTD [SG]) 29 March 2018 (2018-03-29) paragraph bridging page 7-8 page 24, 6th paragraph; page 7; page 6, 2nd paragraph; page 25, 1st paragraph page 2, lines 16-31	7-12, 14-17, 35-50		
Y	WO 2017/120428 A2 (HEALTH RESEARCH INC [US]) 13 July 2017 (2017-07-13) paragraphs [0008], [0241]; table 1 ----- -/--	18-31		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.				
* Special categories of cited documents : <table border="0"> <tr> <td> "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report		
26 April 2021		12/05/2021		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Voigt-Ritzer, Heike		

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/051356

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	NASIRAH BANU ET AL: "Building and Optimizing a Virus-specific T Cell Receptor Library for Targeted Immunotherapy in Viral Infections", SCIENTIFIC REPORTS, vol. 4, no. 1, 25 February 2014 (2014-02-25), XP055533461, DOI: 10.1038/srep04166 table 1 page 2, column 1, paragraph 2 last sentence	18-31
A	WO 2017/171631 A1 (LION TCR PTE LTD [SG]) 5 October 2017 (2017-10-05) page 34 lines 12-17; paragraph bridging page 35 and 36; paragraph bridging page 3-4 abstract	1-50
X	ANTHONY TANOTO TAN ET AL: "Use of Expression Profiles of HBV-DNA Integrated Into Genomes of Hepatocellular Carcinoma Cells to Select T Cells for Immunotherapy", GASTROENTEROLOGY, vol. 156, no. 6, 1 May 2019 (2019-05-01), pages 1862-1876.e9, XP055738219, US ISSN: 0016-5085, DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.251 page 1862, column 1, line 1 - page 1863, column 1, line 8 page 1868, column 2, paragraph 26 - page 1868, column 2, paragraph 33 figure 4 Figure on page 1862	18-31
X	WO 2009/136874 A1 (AGENCY SCIENCE TECH & RES [SG]; BERTOLETTI ANTONIO [SG] ET AL.) 12 November 2009 (2009-11-12) page 34 - page 36 claims 8,9,24,28 sequences 46, 54 page 27, paragraph 4 - page 28	7-12, 14-17, 35-50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2021/051356

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of Item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed:
- ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- ☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
- ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2021/051356

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 2018056897 A1	29-03-2018	CN	110088128 A	02-08-2019	
		EP	3515935 A1	31-07-2019	
		JP	2019533435 A	21-11-2019	
		KR	20190052708 A	16-05-2019	
		SG	11201901634U A	29-04-2019	
		US	2019233497 A1	01-08-2019	
		WO	2018056897 A1	29-03-2018	

WO 2017120428 A2	13-07-2017	AU	2017205637 A1	26-07-2018	
		CA	3010416 A1	13-07-2017	
		CN	108778291 A	09-11-2018	
		EP	3399985 A2	14-11-2018	
		JP	2019506154 A	07-03-2019	
		RU	2018124506 A	07-02-2020	
		US	2019275081 A1	12-09-2019	
		WO	2017120428 A2	13-07-2017	

WO 2017171631 A1	05-10-2017	CN	109477073 A	15-03-2019	
		EP	3436572 A1	06-02-2019	
		JP	2019509753 A	11-04-2019	
		KR	20190006952 A	21-01-2019	
		SG	11201708680P A	29-11-2017	
		US	2019192566 A1	27-06-2019	
		WO	2017171631 A1	05-10-2017	

WO 2009136874 A1	12-11-2009	CN	102083979 A	01-06-2011	
		DK	2288700 T3	22-05-2017	
		EP	2288700 A1	02-03-2011	
		ES	2622505 T3	06-07-2017	
		US	2011070208 A1	24-03-2011	
		US	2014134194 A1	15-05-2014	
		US	2017202953 A1	20-07-2017	
		WO	2009136874 A1	12-11-2009	

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C 4 0 B 40/08 (2006.01)
C 4 0 B 40/10 (2006.01)
C 1 2 N 5/10 (2006.01)
A 6 1 K 35/17 (2015.01)
A 6 1 K 38/02 (2006.01)
A 6 1 P 31/20 (2006.01)

C 4 0 B 40/08
C 4 0 B 40/10
C 1 2 N 5/10
A 6 1 K 35/17 Z
A 6 1 K 38/02
A 6 1 P 31/20

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
 E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
 CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
 E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
 G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
 TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ベルトレッティ、 アントニオ

シンガポール国 6 1 8 3 0 5 シンガポール トウカン イノベーション グローブ 2 ナンバー
 0 9 - 0 3 ジェイティーシー メドテック ハブ ライオン ティーシーアール プライベート リミ
 テッド 気付

(72)発明者 ホ、 ツィ ツォン

シンガポール国 6 1 8 3 0 5 シンガポール トウカン イノベーション グローブ 2 ナンバー
 0 9 - 0 3 ジェイティーシー メドテック ハブ ライオン ティーシーアール プライベート リミ
 テッド 気付

(72)発明者 コー、 セレン

シンガポール国 6 1 8 3 0 5 シンガポール トウカン イノベーション グローブ 2 ナンバー
 0 9 - 0 3 ジェイティーシー メドテック ハブ ライオン ティーシーアール プライベート リミ
 テッド 気付

(72)発明者 タン、 アンソニー、 タノト

シンガポール国 6 1 8 3 0 5 シンガポール トウカン イノベーション グローブ 2 ナンバー
 0 9 - 0 3 ジェイティーシー メドテック ハブ ライオン ティーシーアール プライベート リミ
 テッド 気付

(72)発明者 ワイ、 ルーエン

シンガポール国 6 1 8 3 0 5 シンガポール トウカン イノベーション グローブ 2 ナンバー
 0 9 - 0 3 ジェイティーシー メドテック ハブ ライオン ティーシーアール プライベート リミ
 テッド 気付

F ターム (参考) 4B065 AA94X AB01 AC14 BA02 CA24 CA44

4C084 AA02 CA26 MA66 MA70 NA14 ZA75 ZB33

4C087 AA01 AA02 BB43 BB65 MA66 MA70 NA14 ZA75 ZB33

4H045 AA11 AA30 BA10 BA41 DA76 EA20 EA22 EA28 FA71