

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-511872
(P2025-511872A)

(43)公表日 令和7年4月16日(2025.4.16)

(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	5/10 (2006.01)	C 1 2 N	5/10		4 C 0 8 4
C 1 2 N	5/0783(2010.01)	C 1 2 N	5/0783		4 C 0 8 7
C 1 2 N	15/13 (2006.01)	C 1 2 N	15/13		4 H 0 4 5
C 1 2 N	15/62 (2006.01)	C 1 2 N	15/62	Z	
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求
				(全276頁)	最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-559437(P2024-559437)	(71)出願人	597160510
(86)(22)出願日	令和5年4月7日(2023.4.7)		リジェネロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年12月6日(2024.12.6)		REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.
(86)国際出願番号	PCT/US2023/065553		アメリカ合衆国10591-6707 ニューヨーク州タリータウン、オールド・ソー・ミル・リバー・ロード777番
(87)国際公開番号	WO2023/196997	(74)代理人	100078282
(87)国際公開日	令和5年10月12日(2023.10.12)		弁理士 山本 秀策
(31)優先権主張番号	63/329,003	(74)代理人	100113413
(32)優先日	令和4年4月8日(2022.4.8)		弁理士 森下 夏樹
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100181674
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV	(74)代理人	弁理士 飯田 貴敏
	最終頁に続く	(74)代理人	100181641
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 多部位受容体及びシグナル伝達複合体

(57)【要約】

本発明は、癌、感染性疾患、自己免疫疾患、炎症性疾患、及び免疫不全、又はそれらに関連付けられる状態の少なくとも一つの症状を治療する、予防する、又は寛解させるために、抗原を標的化し、多量体免疫シグナル伝達複合体を動員するための改善された構造を有する養子T細胞療法を提供する。本開示は、一般的に、標的抗原を認識し、天然又はトランスジェニック免疫受容体シグナル伝達複合体、例えば、T細胞受容体（TCR）シグナル伝達複合体を動員及び活性化することができる、操作された免疫受容体複合体、同をコードするポリヌクレオチド及びポリペプチド、それらの組成物、ならびに障害又は疾患（例、癌又は自己免疫）を治療するために同を作製し使用する方法に関する。

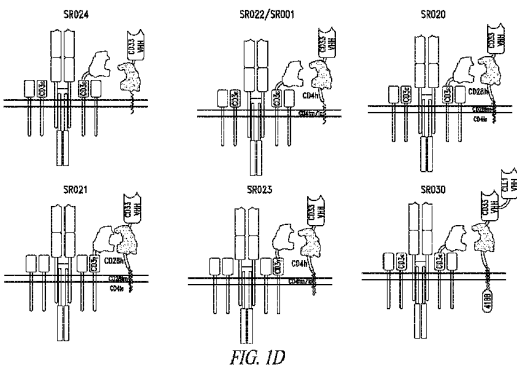


FIG. 1D

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

非天然細胞であって、

(a) 第一の多量体化ドメイン及びアクチュエータドメインを含むシグナル伝達成分；
ならびに

(b) 細胞外ドメイン、第二の多量体化ドメイン、及び膜貫通ドメインを含む標的化成分を含む、非天然細胞。

【請求項 2】

前記第二の多量体化ドメイン及び前記膜貫通ドメインが、ヒンジドメインにより分離されている、請求項 1 に記載の非天然細胞。

10

【請求項 3】

前記ヒンジドメインが、CD4 ヒンジ、CD8 ヒンジ、CD28 ヒンジ、IgG4 ヒンジ、及びそれらの任意の断片又はバリエーション又は組み合わせからなる群から選択される、請求項 2 に記載の非天然細胞。

【請求項 4】

前記ヒンジドメインが CD4 ヒンジである、請求項 2 又は請求項 3 に記載の非天然細胞。

【請求項 5】

前記 CD4 ヒンジが、配列番号 41 と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、又は 99% 同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 4 に記載の非天然細胞。

20

【請求項 6】

前記 CD4 ヒンジが、配列番号 41 において示されるアミノ酸配列を含む、請求項 5 に記載の非天然細胞。

【請求項 7】

前記ヒンジドメインが CD28 ヒンジである、請求項 2 又は請求項 3 に記載の非天然細胞。

【請求項 8】

前記 CD28 ヒンジが、配列番号 42 と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、又は 99% 同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 7 に記載の非天然細胞。

【請求項 9】

前記 CD28 ヒンジが、配列番号 42 において示されるアミノ酸配列を含む、請求項 8 に記載の非天然細胞。

30

【請求項 10】

前記ヒンジドメインが CD8 ヒンジである、請求項 1 又は請求項 2 に記載の非天然細胞。

【請求項 11】

前記 CD8 ヒンジが、配列番号 44 と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、又は 99% 同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 10 に記載の非天然細胞。

【請求項 12】

前記 CD8 ヒンジが、配列番号 44 において示されるアミノ酸配列を含む、請求項 11 に記載の非天然細胞。

40

【請求項 13】

前記ヒンジドメインが IgG4 ヒンジである、請求項 1 又は請求項 2 に記載の非天然細胞。

【請求項 14】

前記 IgG4 ヒンジが、配列番号 43 と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、又は 99% 同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 13 に記載の非天然細胞。

【請求項 15】

前記 IgG4 ヒンジが、配列番号 43 において示されるアミノ酸配列を含む、請求項 1

50

4 に記載の非天然細胞。

【請求項 16】

前記アクチュエータドメインが、CD3 ポリペプチド、FcεR1 γ ポリペプチド、Igα / CD79a ポリペプチド、Igβ / CD79b ポリペプチド、DAP10 ポリペプチド、又は DAP12 ポリペプチドである、請求項 1～15 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 17】

前記 CD3 ポリペプチドが、CD3 イプシロン (CD3 ε) ポリペプチドもしくはそのバリエーション、CD3 ガンマ (CD3 γ) もしくはそのバリエーション、又は CD3 デルタ (CD3 δ) もしくはそのバリエーションである、請求項 1～16 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

10

【請求項 18】

前記アクチュエータドメインが、CD3 ε ポリペプチド又はそのバリエーションである、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 19】

前記アクチュエータドメインが、配列番号 32 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む CD3 ε ポリペプチドである、請求項 1～18 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 20】

前記アクチュエータドメインが、配列番号 32 において示されるアミノ酸配列を含む CD3 ε ポリペプチドである、請求項 1～19 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

20

【請求項 21】

前記アクチュエータドメインが、CD3 γ ポリペプチド又はそのバリエーションである、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 22】

前記アクチュエータドメインが、配列番号 33 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む CD3 γ ポリペプチドである、請求項 1～17 又は 21 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 23】

前記アクチュエータドメインが、配列番号 33 において示されるアミノ酸配列を含む CD3 γ ポリペプチドである、請求項 1～17、21 又は 22 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

30

【請求項 24】

前記アクチュエータドメインが、CD3 δ ポリペプチド又はそのバリエーションである、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 25】

前記アクチュエータドメインが、配列番号 34 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む CD3 δ ポリペプチドである、請求項 1～17 又は 24 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 26】

前記アクチュエータドメインが、配列番号 34 において示されるアミノ酸配列を含む CD3 δ ポリペプチドである、請求項 1～7、24、又は 25 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

40

【請求項 27】

前記アクチュエータドメインが、FcεR1 γ ポリペプチド又はそのバリエーションである、請求項 1～16 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 28】

前記アクチュエータドメインが、配列番号 35 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % を有するアミノ酸配列を含む FcεR1 γ ポリペプチドである、請求項 1～16、又は請求項 27 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

50

【請求項 29】

前記アクチュエータドメインが、配列番号 35 において示されるアミノ酸配列を含む F c ε R 1 γ ポリペプチドである、請求項 1～16、27、又は 28 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 30】

前記アクチュエータドメインが、配列番号 36 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む F c ε R 1 γ ポリペプチドである、請求項 1～16 又は請求項 27 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 31】

前記アクチュエータドメインが、配列番号 36 において示されるアミノ酸配列を含む F c ε R 1 γ ポリペプチドである、請求項 1～16、27、又は 30 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 32】

前記アクチュエータドメインが、I g α / C D 7 9 a ポリペプチド又はそのバリエーションである、請求項 1～16 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 33】

前記アクチュエータドメインが、配列番号 37 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む I g α / C D 7 9 a ポリペプチドである、請求項 1～16 又は 32 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 34】

前記アクチュエータドメインが、配列番号 37 において示されるアミノ酸配列を含む I g α / C D 7 9 a ポリペプチドである、請求項 1～16、32 又は 33 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 35】

前記アクチュエータドメインが、I g β / C D 7 9 b ポリペプチド又はそのバリエーションである、請求項 1～16 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 36】

前記アクチュエータドメインが、配列番号 38 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む I g β / C D 7 9 b ポリペプチドである、請求項 1～16 又は 35 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 37】

前記アクチュエータドメインが、配列番号 38 において示されるアミノ酸配列を含む I g β / C D 7 9 b ポリペプチドである、請求項 1～16、35、又は 36 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 38】

前記アクチュエータドメインが、D A P 1 0 ポリペプチド又はそのバリエーションである、請求項 1～16 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 39】

前記アクチュエータドメインが、配列番号 39 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む D A P 1 0 ポリペプチドである、請求項 1～16 又は 38 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 40】

前記アクチュエータドメインが、配列番号 39 において示されるアミノ酸配列を含む D A P 1 0 ポリペプチドである、請求項 1～16、38、又は 39 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 41】

前記アクチュエータドメインが、D A P 1 2 ポリペプチド又はそのバリエーションである、請求項 1～16 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 42】

前記アクチュエータドメインが、配列番号 40 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、

10

20

30

40

50

97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含むDAP12ポリペプチドである、請求項1～16又は41のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項43】

前記アクチュエータドメインが、配列番号40において示されるアミノ酸配列を含むDAP12ポリペプチドである、請求項1～16、41、又は42のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項44】

前記アクチュエータドメインが、細胞外部分及び細胞内部分の両方を含む、請求項1～43のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項45】

前記第一及び第二の多量体化ドメインが、前記シグナル伝達成分及び標的化成分が発現される場合、細胞外に局在化する、請求項1～44のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項46】

前記第一及び第二の多量体化ドメインが異なっている、請求項1～45のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項47】

前記シグナル伝達成分及び標的化成分の前記多量体化ドメインが、ラパマイシン又はそのラパログ、ジベレリン又はその誘導体、アブシジン酸（ABA）又はその誘導体、メトトレキサート又はその誘導体、シクロスポリンA又はその誘導体、FK506／シクロスポリンA又はその誘導体、FK506結合タンパク質（FKBP）についてのトリメトリム（Tm p）合成リガンド（SLF）又はその誘導体からなる群から選択される架橋因子と会合し、前記架橋因子は、ポリペプチド複合体の形成を促し、前記架橋因子は、前記シグナル伝達成分及び標的化成分の前記多量体化ドメインと会合し、その間に配置されている、請求項1～46のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項48】

前記第一の多量体化ドメイン及び前記第二の多量体化ドメインが、FK506結合タンパク質1A（FKBP12）及びFKBP12－ラパマイシン結合（FRB）、FKBP12及びカルシニューリン、FKBP及びシクロフィリンA又はペプチジルプロリルシストランスイソメラーゼ（PP1ase）ファミリーの任意の他のメンバー、FKBP及びジヒドロ葉酸還元酵素（DHFR）、カルシニューリン及びシクロフィリンA又はペプチジルプロリルシストランスイソメラーゼ（PP1ase）ファミリーの任意の他のメンバー、ならびにPYR1様1（PYL1）及びアブシジン酸非感受性1（ABI1）からなる群から選択される対である、請求項1～47のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項49】

前記第一の多量体化ドメインが、第一のFRBポリペプチド又はそのバリエーションを含み、及び前記第二の多量体化ドメインが、第一のFKBP12ポリペプチド又はそのバリエーションを含む、請求項1～48のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項50】

前記第一の多量体化ドメインが、第一のFKBP12ポリペプチド又はそのバリエーションを含み、及び前記第二の多量体化ドメインが、第一のFRBポリペプチド又はそのバリエーションを含む、請求項1～48のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項51】

前記FRBポリペプチドがFRB T2098Lバリエーションである、請求項48～50のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項52】

前記FRBポリペプチドが、配列番号1又は配列番号2において示される配列と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有する、あるいはその配列を含むアミノ酸配列を含む、請求項48～51のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項53】

10

20

30

40

50

前記 F K B P 1 2 ポリペプチドが、配列番号 3 又は配列番号 4 において示される配列と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有する、あるいはその配列を含むアミノ酸配列を含む、請求項 48 ~ 52 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 54】

前記架橋因子が、A P 1 9 0 3、A P 2 0 1 8 7、A P 2 1 9 6 7（また、C 1 6 -（S）-7-メチルインドールラパマイシンとして公知である）、エベロリムス、ノボリムス、ピメクロリムス、リダフォロリムス、シロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、ウミロリムス、ゾタロリムス、又は B P C 0 1 5 である、請求項 1 ~ 53 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

10

【請求項 55】

前記第一の多量体化ドメイン及び前記第二の多量体化ドメインが、抗体由来のヘテロ二量体化ドメインの対である、請求項 1 ~ 46 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 56】

前記第一の多量体化ドメインが、配列番号 5 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む；及び前記第二の多量体化ドメインが、配列番号 6 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 46 又は 55 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

20

【請求項 57】

前記第一の多量体化ドメインが、配列番号 6 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む；及び前記第二の多量体化ドメインが、配列番号 5 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 46 又は 55 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 58】

前記第一の多量体化ドメインが、配列番号 7 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む；及び前記第二の多量体化ドメインが、配列番号 8 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 46 又は 55 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

30

【請求項 59】

前記第一の多量体化ドメインが、配列番号 8 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む；及び前記第二の多量体化ドメインが、配列番号 7 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 46 又は 55 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

40

【請求項 60】

前記第一の多量体化ドメインが、配列番号 9 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む；及び前記第二の多量体化ドメインが、配列番号 10 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 46 又は 55 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 61】

前記第一の多量体化ドメインが、配列番号 10 において示されるアミノ酸配列と少なく

50

とも 90%、95%、96%、97%、98%、99% 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む；及び前記第二の多量体化ドメインが、配列番号 9 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99% 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む、請求項 1～46 又は 55 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 62】

前記第一の多量体化ドメイン及び前記アクチュエータドメインが、2～40 アミノ酸長の第一のポリペプチドリンカーにより分離される、請求項 1～61 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 63】

前記第一のポリペプチドリンカーが、GG、GS、SG、SS、GSS、SSG、GSG、SGS、SGG、G4S、2xG4S、3xG4S、4xG4S、5xG4S、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、請求項 62 に記載の非天然細胞。

【請求項 64】

前記第一のポリペプチドリンカーが 3xG4S リンカーである、請求項 63 に記載の非天然細胞。

【請求項 65】

前記第一のポリペプチドリンカーが、配列番号 16～31 のいずれか一つとして示されるアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む、請求項 62 に記載の非天然細胞。

【請求項 66】

前記細胞外ドメイン及び前記第二の多量体化ドメインが、2～40 アミノ酸長の第二のポリペプチドリンカーにより分離される、請求項 1～65 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 67】

前記第二のポリペプチドリンカーが、GG、GS、SG、SS、GSS、SSG、GSG、SGS、SGG、G4S、2xG4S、3xG4S、4xG4S、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、請求項 66 に記載の非天然細胞。

【請求項 68】

前記第二のポリペプチドリンカーが G4S リンカーである、請求項 67 に記載の非天然細胞。

【請求項 69】

前記第二のポリペプチドリンカーが、配列番号 16～31 のいずれか一つとして示されるアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む、請求項 66 に記載の非天然細胞。

【請求項 70】

前記膜貫通ドメインが CD4 膜貫通ドメインである、請求項 1～69 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 71】

前記 CD4 膜貫通ドメインが、配列番号 45 と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、又は 99% 同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 70 に記載の非天然細胞。

【請求項 72】

前記 CD4 膜貫通ドメインが、配列番号 45 において示されるアミノ酸配列を含む、請求項 71 に記載の非天然細胞。

【請求項 73】

前記膜貫通ドメインが CD28 膜貫通ドメインである、請求項 1～69 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 74】

前記 CD28 膜貫通ドメインが、配列番号 46 と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、又は 99% 同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 73 に記載の非天然細胞。

10

20

30

40

50

【請求項 75】

前記 CD28 膜貫通ドメインが、配列番号 46 において示されるアミノ酸配列を含む、請求項 74 に記載の非天然細胞。

【請求項 76】

前記膜貫通ドメインが CD8 膜貫通ドメインである、請求項 1～69 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 77】

前記 CD8 膜貫通ドメインが、配列番号 47 と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、又は 99% 同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 76 に記載の非天然細胞。

10

【請求項 78】

前記 CD8 膜貫通ドメインが、配列番号 47 において示されるアミノ酸配列を含む、請求項 77 に記載の非天然細胞。

【請求項 79】

前記標的化成分が、抗原受容体、共刺激受容体、成長受容体、サイトカイン受容体、アダプターシグナル伝達タンパク質、細胞内シグナル伝達タンパク質、又はそれらの任意の断片もしくはバリエーションからなる群から選択されるタンパク質から由来する細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインをさらに含む、請求項 1～78 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 80】

前記標的化成分上の前記細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインが、Toll様受容体 1 (TLR1)、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、カスパーゼ動員ドメインファミリーメンバー 11 (CARD11)、CD2、CD3 ϵ 、CD3 γ 、CD3 δ 、CD4、CD7、CD8、CD27、CD28、CD30、CD40、CD54 (ICAM)、CD83、CD94、CD134 (OX40)、CD137 (4-1BB)、CD278 (ICOS)、共通 γ 鎖サイトカイン、DNA X 活性化タンパク質 10 (DAP10)、T細胞ファミリーメンバー 1 の活性化リンカー (LAT)、インターロイキン 2 受容体 (IL-2R)、IL-4R、IL-7R、IL-9R、IL-12R、IL-13R、IL-15R、IL-21R、SH2ドメイン含有白血球タンパク質 76 kD (SLP76)、T細胞受容体関連膜貫通アダプター 1 (TRAT1)、TNFR2、TNFRS14、TNFRS18、TNFRS25、及び T細胞受容体関連タンパク質キナーゼ 70 のゼータ鎖 (ZAP70) からなる群から選択される、請求項 79 に記載の非天然細胞。

20

【請求項 81】

前記標的化成分上の前記細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインが、4-1BB、CD28、TNFR2、OX40、ICOS、及び DAP10 共刺激ドメインからなる群から選択される、請求項 79 又は請求項 80 に記載の非天然細胞。

【請求項 82】

前記標的化成分上の前記共刺激ドメインが、4-1BB 共刺激ドメインであり、場合により、前記 4-1BB 共刺激ドメインが、配列番号 98 において示されるアミノ酸配列を含む、請求項 79～81 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

30

40

【請求項 83】

前記標的化成分上の前記共刺激ドメインが、CD28 共刺激ドメインであり、場合により、前記 CD28 共刺激ドメインが、配列番号 99 において示されるアミノ酸配列を含む、請求項 79～81 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 84】

前記細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインが、一つ又は複数のサイトカイン受容体細胞内シグナル伝達ドメインである、請求項 79 に記載の非天然細胞。

【請求項 85】

前記一つ又は複数のサイトカイン受容体細胞内シグナル伝達ドメインが、IL7R α 細

50

胞内シグナル伝達ドメイン、IL2R β 細胞内シグナル伝達ドメイン、共通 γ 鎖細胞内シグナル伝達ドメイン、ならびにIL2R β 及び共通 γ 鎖細胞内シグナル伝達ドメインの両方からなる群から選択される、請求項84に記載の非天然細胞。

【請求項86】

前記IL7R α 細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号103と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項85に記載の非天然細胞。

【請求項87】

前記IL7R α 細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号103において示されるアミノ酸配列を含む、請求項86に記載の非天然細胞。

【請求項88】

前記IL2R β 細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号104又は配列番号105と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項85に記載の非天然細胞。

【請求項89】

前記IL2R β 細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号104又は配列番号105において示されるアミノ酸配列を含む、請求項88に記載の非天然細胞。

【請求項90】

前記共通 γ 鎖細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号106と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項85に記載の非天然細胞。

【請求項91】

前記共通 γ 鎖細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号106において示されるアミノ酸配列を含む、請求項90に記載の非天然細胞。

【請求項92】

前記細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインが、LATドメインである、請求項79に記載の非天然細胞。

【請求項93】

前記LATドメインが、配列番号102において示されるアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項92に記載の非天然細胞。

【請求項94】

前記LATドメインが、配列番号102において示されるアミノ酸配列を含む、請求項93に記載の非天然細胞。

【請求項95】

前記細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインが、CD4共受容体ドメインである、請求項79に記載の非天然細胞。

【請求項96】

前記CD4共受容体ドメインが、配列番号100と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項95に記載の非天然細胞。

【請求項97】

前記CD4共受容体ドメインが、配列番号100において示されるアミノ酸配列を含む、請求項96に記載の非天然細胞。

【請求項98】

前記細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインが、CD8共受容体ドメインである、請求項79に記載の非天然細胞。

【請求項99】

前記CD8共受容体ドメインが、配列番号101と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項98に記載の

10

20

30

40

50

非天然細胞。

【請求項 100】

前記 CD8 共受容体ドメインが、配列番号 101 において示されるアミノ酸配列を含む、請求項 99 に記載の非天然細胞。

【請求項 101】

前記標的化成分が、機能的細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインを含まない、請求項 1～78 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 102】

前記標的化成分が、切断細胞内 CD4 ポリペプチドをさらに含む、請求項 1～101 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 103】

前記切断細胞内 CD4 ポリペプチドが、配列番号 48 又は配列番号 49 において示されるアミノ酸配列を含む、請求項 102 に記載の非天然細胞。

【請求項 104】

前記切断細胞内 CD4 ポリペプチドが、配列番号 48 又は配列番号 49 において示されるアミノ酸配列を含む、請求項 103 に記載の非天然細胞。

【請求項 105】

前記細胞外ドメインが、第一の標的化ドメインを含む、請求項 1～104 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 106】

前記第一の標的化ドメインが、単一鎖可変断片 (s c F v) 又は単一ドメイン抗体 (s d A b) を含む、請求項 1～105 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 107】

前記 s d A b がラクダ科 V H H、ナノボディ、又は重鎖のみの抗体 (H c A b) である、請求項 106 に記載の非天然細胞。

【請求項 108】

前記 s d A b がラクダ科 V H H である、請求項 107 に記載の非天然細胞。

【請求項 109】

前記 s c F v 又は s d A b がヒト又はヒト化である、請求項 106～108 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 110】

前記第一の標的化ドメインが、配列番号 50～83 のいずれか一つと少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有する配列を含む、請求項 105～109 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 111】

前記第一の標的化ドメインが、配列番号 50～83 のいずれか一つにおいて示される配列を含む、請求項 110 に記載の非天然細胞。

【請求項 112】

前記第一の標的化ドメインが、PD1 外部ドメイン、ヒト A 増殖誘導リガンド (A P R I L)、三量体化ヒト A P R I L、又は N K G 2 D 膜タンパク質を含む、請求項 105 に記載の非天然細胞。

【請求項 113】

前記 PD1 外部ドメインが、配列番号 84 又は配列番号 85 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有する配列を含む、請求項 112 に記載の非天然細胞。

【請求項 114】

前記 PD1 外部ドメインが、配列番号 85 において示される配列を含む、請求項 113 に記載の非天然細胞。

【請求項 115】

前記 A P R I L が、配列番号 86 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98

10

20

30

40

50

%、又は９９％同一性を有する配列を含む、あるいは前記三量体化ヒトＡＰＲＩＬが、配列番号８７と少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一性を有する配列を含む、請求項１１２に記載の非天然細胞。

【請求項１１６】

前記ＡＰＲＩＬが、配列番号８６において示される配列を含む、又は前記三量体化ヒトＡＰＲＩＬが、配列番号８７において示される配列を含む、請求項１１５に記載の非天然細胞。

【請求項１１７】

前記ＮＫＧ２Ｄ膜タンパク質が、配列番号８８と少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一性を有する配列を含む、請求項１１２に記載の非天然細胞。

【請求項１１８】

前記ＮＫＧ２Ｄ膜タンパク質が、配列番号８８として示される配列を含む、請求項１１７に記載の非天然細胞。

【請求項１１９】

前記細胞外ドメインが、第二の標的化ドメインをさらに含む、請求項１０５～１１８のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項１２０】

前記第二の標的化ドメインが、第二の単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）又は第二の単ドメイン抗体（ｓｄＡｂ）を含む、請求項１１９に記載の非天然細胞。

【請求項１２１】

前記第二のｓｄＡｂがラクダ科ＶＨＨ、ナノボディ、又は重鎖のみの抗体（ＨｃＡｂ）である、請求項１２０に記載の非天然細胞。

【請求項１２２】

前記第二のｓｄＡｂがラクダ科ＶＨＨである、請求項１２１に記載の非天然細胞。

【請求項１２３】

前記第二のｓｃＦｖ又は第二のｓｄＡｂが、ヒト又はヒト化である、請求項１１９～１２２のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項１２４】

前記第二の標的化ドメインが、配列番号５０～８３のいずれか一つと少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一性を有する配列を含む、請求項１１９～１２３のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項１２５】

前記第二の標的化ドメインが、配列番号５０～８３のいずれか一つにおいて示される配列を含む、請求項１２４に記載の非天然細胞。

【請求項１２６】

前記第二の標的化ドメインが、ＰＤ１外部ドメイン、ヒトＡ増殖誘導リガンド（ＡＰＲＩＬ）、三量体化ヒトＡＰＲＩＬ、又はＮＫＧ２Ｄ膜タンパク質を含む、請求項１１９に記載の非天然細胞。

【請求項１２７】

前記ＰＤ１外部ドメインが、配列番号８４又は配列番号８５と少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一性を有する配列を含む、請求項１２６に記載の非天然細胞。

【請求項１２８】

前記ＰＤ１外部ドメインが、配列番号８５において示される配列を含む、請求項１２７に記載の非天然細胞。

【請求項１２９】

前記ＡＰＲＩＬが、配列番号８６と少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一性を有する配列を含む、あるいは前記三量体化ヒトＡＰＲＩＬが、配列番号８７と少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一性を有する配列を含む、請求項１１２に記載の非天然細胞。

10

20

30

40

50

有する配列を含む、請求項 1 2 6 に記載の非天然細胞。

【請求項 1 3 0】

前記 A P R I L が、配列番号 8 6 において示される配列を含む、又は前記三量体化ヒト A P R I L が、配列番号 8 7 において示される配列を含む、請求項 1 2 9 に記載の非天然細胞。

【請求項 1 3 1】

前記 N K G 2 D 膜タンパク質が、配列番号 8 8 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有する配列を含む、請求項 1 2 6 に記載の非天然細胞。

【請求項 1 3 2】

前記 N K G 2 D 膜タンパク質が、配列番号 8 8 として示される配列を含む、請求項 1 3 1 に記載の非天然細胞。

【請求項 1 3 3】

前記標的化ドメイン及び前記第二の標的化ドメインが、同じ抗原又は異なる抗原に結合する、請求項 1 1 9 ~ 1 3 2 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 1 3 4】

前記標的化ドメイン及び前記第二の標的化ドメインが、2 ~ 4 0 アミノ酸長の第三のポリペプチドリンカーにより分離される、請求項 1 1 9 ~ 1 3 2 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 1 3 5】

前記第三のポリペプチドリンカーが、G G、G S、S G、S S、G S S、S S G、G S G、S G S、S G G、G 4 S、2 x G 4 S、3 x G 4 S、4 x G 4 S、5 x G 4 S、配列番号 1 6 ~ 3 1 のいずれか一つ、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 3 4 に記載の非天然細胞。

【請求項 1 3 6】

前記シグナル伝達成分が、配列番号 1 0 7、配列番号 1 0 8、配列番号 1 0 9、配列番号 1 1 0、配列番号 1 1 1、配列番号 1 1 2、配列番号 1 1 3、配列番号 1 1 4、又は配列番号 1 1 5 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有する配列を含む、請求項 1 ~ 1 3 5 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 1 3 7】

前記シグナル伝達成分が、配列番号 1 0 7、配列番号 1 0 8、配列番号 1 0 9、配列番号 1 1 0、配列番号 1 1 1、配列番号 1 1 2、配列番号 1 1 3、配列番号 1 1 4、又は配列番号 1 1 5 として示される配列を含む、請求項 1 3 6 に記載の非天然細胞。

【請求項 1 3 8】

前記標的化成分が、配列番号 1 1 6、配列番号 1 1 7、配列番号 1 1 8、配列番号 1 1 9、配列番号 1 2 0、配列番号 1 2 1、配列番号 1 2 2、配列番号 1 2 3、配列番号 1 2 4、配列番号 1 2 5、配列番号 1 2 6、配列番号 1 2 7、配列番号 1 2 8、配列番号 1 2 9、配列番号 1 3 0、配列番号 1 3 1、配列番号 1 3 2、配列番号 1 3 3、配列番号 1 3 4、配列番号 1 3 5、又は配列番号 1 3 6 として示される配列と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有する配列を含む、請求項 1 ~ 1 3 7 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 1 3 9】

前記標的化成分が、配列番号 1 1 6、配列番号 1 1 7、配列番号 1 1 8、配列番号 1 1 9、配列番号 1 2 0、配列番号 1 2 1、配列番号 1 2 2、配列番号 1 2 3、配列番号 1 2 4、配列番号 1 2 5、配列番号 1 2 6、配列番号 1 2 7、配列番号 1 2 8、配列番号 1 2 9、配列番号 1 3 0、配列番号 1 3 1、配列番号 1 3 2、配列番号 1 3 3、配列番号 1 3 4、配列番号 1 3 5、又は配列番号 1 3 6 として示される配列を含む、請求項 1 3 8 に記載の非天然細胞。

【請求項 1 4 0】

前記標的化成分及び前記シグナル伝達成分を含む融合ポリペプチドを含む、請求項 1 ~

10

20

30

40

50

139のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項141】

前記融合ポリペプチドが、配列番号139、配列番号140、配列番号141、配列番号142、配列番号143、配列番号144、配列番号145、配列番号146、配列番号147、配列番号148、配列番号149、配列番号150、配列番号151、配列番号152、配列番号153、配列番号154、配列番号155、配列番号156、配列番号157、配列番号158、配列番号159、配列番号160、配列番号161、配列番号162、配列番号163、配列番号164、配列番号165、配列番号166、配列番号167、配列番号168、配列番号169、又は配列番号170と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有する配列を含む、請求項140に記載の非天然細胞。

10

【請求項142】

前記融合ポリペプチドが、配列番号139、配列番号140、配列番号141、配列番号142、配列番号143、配列番号144、配列番号145、配列番号146、配列番号147、配列番号148、配列番号149、配列番号150、配列番号151、配列番号152、配列番号153、配列番号154、配列番号155、配列番号156、配列番号157、配列番号158、配列番号159、配列番号160、配列番号161、配列番号162、配列番号163、配列番号164、配列番号165、配列番号166、配列番号167、配列番号168、配列番号169、又は配列番号170として示される配列を含む、請求項141に記載の非天然細胞。

20

【請求項143】

前記細胞が、前記シグナル伝達成分をコードする第一の核酸分子を含む、請求項1～142のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項144】

前記細胞が、前記標的化成分をコードする第二の核酸分子を含む、請求項1～143のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項145】

前記細胞が、前記シグナル伝達成分及び前記標的化成分の両方をコードする核酸分子を含む、請求項1～144のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項146】

前記細胞が、外因性共刺激因子、免疫調節因子、共刺激因子についてのアゴニスト、免疫抑制因子についてのアンタゴニスト、免疫細胞エンゲイジャー、フリップ受容体、又はそれらの任意の組み合わせをさらに発現する、請求項1～145のいずれか一項に記載の非天然細胞。

30

【請求項147】

前記細胞が、外因性リンパ球受容体又は共受容体をさらに発現する、請求項1～146のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項148】

前記外因性リンパ球受容体又は共受容体が、TCRアルファ(TCR α)、TCRベータ(TCR β)、TCRガンマ(TCR γ)、TCRデルタ(TCR δ)、CD4、CD8、プレT細胞受容体 α (pT α)、Fc受容体アルファ(FcR α)、Fc受容体ベータ(FcR β)、Fc受容体ガンマ(FcR γ)、ナチュラルキラーグループ2メンバーD(NKG2D)、CD79A、CD79B、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、請求項147に記載の非天然細胞。

40

【請求項149】

前記細胞が、外因性TCRをさらに発現する、請求項1～148のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項150】

前記外因性TCRが、 α -フェトプロテイン(AFP)、Bメラノーマ抗原(BAGE)ファミリーメンバー、インプリント部位の調節因子の兄弟(BORIS)、癌精巣抗原

50

、癌精巢抗原 83 (CT-83)、炭酸脱水酵素 IX (CA1X)、癌胎児性抗原 (CEA)、サイトメガロウイルス (CMV) 抗原、メラノーマに対する細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 認識抗原 (CAMEL)、エプスタイン・バーウイルス (EBV) 抗原、G 抗原 1 (GAGE-1)、GAGE-2、GAGE-3、GAGE-4、GAGE-5、GAGE-6、GAGE-7B、GAGE-8、糖タンパク質 100 (GP100)、B 型肝炎ウイルス (HBV) 抗原、C 型肝炎ウイルス (HCV) 非構造タンパク質 3 (NS3)、ヒト上皮成長因子受容体 2 (HER-2)、ヒトパピローマウイルス (HPV) -E6、HPV-E7、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素 (hTERT)、IGF2BP3/A3、K-Ras、K-Ras G12C、K-Ras G12D、K-Ras G12V、潜在膜タンパク質 2 (LMP2)、メラノーマ抗原ファミリー A、1 (MAGE-A1)、MAGE-A2、MAGE-A3、MAGE-A4、MAGE-A6、MAGE-A10、MAGE-A12、T 細胞により認識されるメラノーマ抗原 (MART-1)、メソテリン (MSLN)、ムチン 1 (MUC1)、ムチン 16 (MUC16)、ニューヨーク食道扁平上皮癌-1 (NYESO-1)、P53、P 抗原 (PAGE) ファミリーメンバー、胎盤特異的 1 (PLAC1)、メラノーマにおける優先的に発現する抗原 (PRAME)、サバイビン、滑膜肉腫 X1 (SSX1)、滑膜肉腫 X2 (SSX2)、滑膜肉腫 X3 (SSX3)、滑膜肉腫 X4 (SSX4)、滑膜肉腫 X5 (SSX5)、滑膜肉腫 X8 (SSX8)、チログロブリン、チロシナーゼ、チロシナーゼ関連タンパク質 (TRP) 1、TRP2、ウィルムス腫瘍タンパク質 (WT-1)、X 抗原ファミリーメンバー 1 (XAGE1)、及び X 抗原ファミリーメンバー 2 (XAGE2) からなる群から選択される標的抗原に結合する、請求項 149 に記載の非天然細胞。

【請求項 151】

前記外因性 TCR が $\alpha\beta$ -TCR 又は $\gamma\delta$ -TCR である、請求項 149 又は請求項 150 に記載の非天然細胞。

【請求項 152】

前記細胞が、CAR、CCR、又はフリップ受容体をさらに発現する、請求項 1～151 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 153】

前記細胞が、ゼータカイン、免疫細胞エンゲイジャー、又は BiTE をさらに発現する、請求項 1～152 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 154】

前記細胞が造血細胞である、請求項 1～153 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 155】

前記細胞が、T 細胞、 $\alpha\beta$ -T 細胞、又は $\gamma\delta$ -T 細胞である、請求項 1～154 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 156】

前記細胞が、CD3⁺、CD4⁺、及び／又は CD8⁺ 細胞である、請求項 1～155 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 157】

前記細胞が免疫エフェクター細胞である、請求項 1～156 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 158】

前記細胞が、細胞傷害性 T リンパ球 (CTL)、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL)、又はヘルパー T 細胞である、請求項 1～157 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 159】

前記細胞がナチュラルキラー (NK) 細胞又はナチュラルキラー T (NKT) 細胞である、請求項 1～158 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 160】

前記細胞の供給源が、末梢血単核細胞、骨髄、リンパ節組織、臍帯血、胸腺組織、感染の部位からの組織、腹水、胸水、脾臓組織、又は腫瘍である、請求項 1～159 のいずれ

か一項に記載の非天然細胞。

【請求項 1 6 1】

前記非天然細胞が単離非天然細胞である、請求項 1 ～ 1 6 0 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 1 6 2】

前記非天然細胞が、対象から取得される、請求項 1 ～ 1 6 1 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 1 6 3】

前記非天然細胞がヒト細胞である、請求項 1 ～ 1 6 2 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 1 6 4】

融合ポリペプチドであって、

(a) 第一の多量体化ドメイン及びアクチュエータドメインを含むシグナル伝達成分；

(b) ポリペプチド切断シグナル；ならびに

(c) 細胞外ドメイン、第二の多量体化ドメイン、及び膜貫通ドメインを含む標的化成分を含む、融合ポリペプチド。

【請求項 1 6 5】

前記第一及び第二の多量体化ドメインが、前記シグナル伝達成分及び前記標的化成分が発現される場合、細胞外に局在化する、請求項 1 6 4 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 1 6 6】

前記第二の多量体化ドメイン及び前記膜貫通ドメインが、ヒンジドメインにより分離されている、請求項 1 6 4 又は請求項 1 6 5 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 1 6 7】

前記ヒンジドメインが、C D 4 ヒンジ、C D 8 ヒンジ、C D 2 8 ヒンジ、I g G 4 ヒンジ、及びそれらの任意の断片又はバリエーション又は組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 6 6 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 1 6 8】

前記ヒンジドメインが C D 4 ヒンジである、請求項 1 6 6 又は 1 6 7 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 1 6 9】

前記 C D 4 ヒンジが、配列番号 4 1 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 6 8 に記載の融合ポリペプチド細胞。

【請求項 1 7 0】

前記 C D 4 ヒンジが、配列番号 4 1 において示されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 6 9 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 1 7 1】

前記ヒンジドメインが C D 2 8 ヒンジである、請求項 1 6 6 又は請求項 1 6 7 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 1 7 2】

前記 C D 2 8 ヒンジが、配列番号 4 2 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 7 1 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 1 7 3】

前記 C D 2 8 ヒンジが、配列番号 4 2 において示されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 7 2 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 1 7 4】

前記ヒンジドメインが C D 8 ヒンジである、請求項 1 6 6 又は 1 6 7 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 1 7 5】

10

20

30

40

50

前記 C D 8 ヒンジが、配列番号 4 4 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 7 4 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 1 7 6】

前記 C D 8 ヒンジが、配列番号 4 4 において示されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 7 5 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 1 7 7】

前記 ヒンジドメインが I g G 4 ヒンジである、請求項 1 6 6 又は請求項 1 6 7 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 1 7 8】

前記 I g G 4 ヒンジが、配列番号 4 3 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 7 7 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 1 7 9】

前記 I g G 4 ヒンジが、配列番号 4 3 において示されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 7 8 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 1 8 0】

前記 アクチュエータドメインが、C D 3 ポリペプチド、F c ε R 1 γ ポリペプチド、I g α / C D 7 9 a ポリペプチド、I g β / C D 7 9 b ポリペプチド、D A P 1 0 ポリペプチド、又は D A P 1 2 ポリペプチドである、請求項 1 6 4 ~ 1 7 9 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 1 8 1】

前記 C D 3 ポリペプチドが、C D 3 イプシロン (C D 3 ε) 又はその断片もしくはバリエーション、C D 3 ガンマ (C D 3 γ) 又はその断片もしくはバリエーション、あるいは C D 3 デルタ (C D 3 δ) 又はその断片もしくはバリエーションである、請求項 1 6 4 ~ 1 8 0 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 1 8 2】

前記 アクチュエータドメインが、配列番号 3 2 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む C D 3 ε ポリペプチドである、請求項 1 6 4 ~ 1 8 1 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 1 8 3】

前記 アクチュエータドメインが、配列番号 3 2 において示されるアミノ酸配列を含む C D 3 ε ポリペプチドである、請求項 1 6 4 ~ 1 8 2 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 1 8 4】

前記 アクチュエータドメインが C D 3 γ ポリペプチド又はそのバリエーションである、請求項 1 6 4 ~ 1 8 1 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 1 8 5】

前記 アクチュエータドメインが、配列番号 3 3 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む C D 3 γ ポリペプチドである、請求項 1 6 4 ~ 1 8 1 又は 1 8 4 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 1 8 6】

前記 アクチュエータドメインが、配列番号 3 3 において示されるアミノ酸配列を含む C D 3 γ ポリペプチドである、請求項 1 6 4 ~ 1 8 1、1 8 4、又は 1 8 5 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 1 8 7】

前記 アクチュエータドメインが、C D 3 δ ポリペプチド又はそのバリエーションである、請求項 1 6 4 ~ 1 8 1 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 1 8 8】

前記 アクチュエータドメインが、配列番号 3 4 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、

10

20

30

40

50

９７％、９８％、又は９９％同一性を有するアミノ酸配列を含むＣＤ３δポリペプチドである、請求項１６４～１８１又は１８７のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項１８９】

前記アクチュエータドメインが、配列番号３４において示されるアミノ酸配列を含むＣＤ３δポリペプチドである、請求項１６４～１８１、１８７、又は１８８のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項１９０】

前記アクチュエータドメインが、FcεR1γポリペプチド又はそのバリエーションである、請求項１６４～１８１又は１８９のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項１９１】

前記アクチュエータドメインが、配列番号３５と少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％を有するアミノ酸配列を含むFcεR1γポリペプチドである、請求項１６４～１８１又は請求項１９０のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項１９２】

前記アクチュエータドメインが、配列番号３５において示されるアミノ酸配列を含むFcεR1γポリペプチドである、請求項１６４～１８１、１９０、又は１９１のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項１９３】

前記アクチュエータドメインが、配列番号３６と少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一性を有するアミノ酸配列を含むFcεR1γポリペプチドである、請求項１６４～１８１又は１９０のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項１９４】

前記アクチュエータドメインが、配列番号３６において示されるアミノ酸配列を含むFcεR1γポリペプチドである、請求項１６４～１８１、１９０又は１９３のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項１９５】

前記アクチュエータドメインが、Igα／CD79aポリペプチド又はそのバリエーションである、請求項１６４～１８０のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項１９６】

前記アクチュエータドメインが、配列番号３７と少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一性を有するアミノ酸配列を含むIgα／CD79aポリペプチドである、請求項１６４～１８０又は１９５のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項１９７】

前記アクチュエータドメインが、配列番号３７において示されるアミノ酸配列を含むIgα／CD79aポリペプチドである、請求項１６４～１８０、１９５、又は１９６のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項１９８】

前記アクチュエータドメインが、Igβ／CD79bポリペプチド又はそのバリエーションである、請求項１６４～１８０のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項１９９】

前記アクチュエータドメインが、配列番号３８と少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一性を有するアミノ酸配列を含むIgβ／CD79bポリペプチドである、請求項１６４～１８０又は１９８のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項２００】

前記アクチュエータドメインが、配列番号３８において示されるアミノ酸配列を含むIgβ／CD79bポリペプチドである、請求項１６４～１８０、１９８、又は１９９のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項２０１】

10

20

30

40

50

前記アクチュエータドメインが、DAP10ポリペプチド又はそのバリエーションである、請求項164～180のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項202】

前記アクチュエータドメインが、配列番号39と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含むDAP10ポリペプチドである、請求項164～180又は201のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項203】

前記アクチュエータドメインが、配列番号39において示されるアミノ酸配列を含むDAP10ポリペプチドである、請求項164～180、201、又は202のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項204】

前記アクチュエータドメインが、DAP12ポリペプチド又はそのバリエーションである、請求項164～180のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項205】

前記アクチュエータドメインが、配列番号40と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含むDAP12ポリペプチドである、請求項164～180又は204のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項206】

前記アクチュエータドメインが、配列番号40において示されるアミノ酸配列を含むDAP12ポリペプチドである、請求項164～180、204又は205のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項207】

前記アクチュエータドメインが、細胞外部分及び細胞内部分の両方を含む、請求項164～206のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項208】

シグナル配列をさらに含み、場合により、前記シグナル配列が、配列番号95、配列番号96、又は配列番号97と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%同一性を有する、又はそれを含む、請求項164～207のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項209】

前記第一及び第二の多量体化ドメインが異なっている、請求項164～208のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項210】

前記シグナル伝達及び標的化成分の前記多量体化ドメインが、ラパマイシン又はそのラパログ、ジベレリン又はその誘導体、アブシジン酸（ABA）又はその誘導体、メトトレキサート又はその誘導体、シクロスポリンA又はその誘導体、FK506／シクロスポリンA又はその誘導体、FK506結合タンパク質（FKBP）についてのトリメトプリム（Tpm）合成リガンド（SLF）又はその誘導体からなる群から選択される架橋因子と会合し、前記架橋因子は、ポリペプチド複合体の形成を促し、前記架橋因子は、前記シグナル伝達成分及び標的化成分の前記多量体化ドメインと会合し、その間に配置されている、請求項164～209のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項211】

前記第一の多量体化ドメイン及び前記第二の多量体化ドメインが、FK506結合タンパク質1A（FKBP12）及びFKBP12－ラパマイシン結合（FRB）、FKBP12及びカルシニューリン、FKBP及びシクロフィリンA又はペプチジルプロリルシストランスイソメラーゼ（PPiase）ファミリーの任意の他のメンバー、FKBP及びジヒドロ葉酸還元酵素（DHFR）、カルシニューリン及びシクロフィリンA又はペプチジルプロリルシストランスイソメラーゼ（PPiase）ファミリーの任意の他のメンバー、ならびにPYR1様1（PYL1）及びアブシジン酸非感受性1（ABI1）からなる群から選択される対である、請求項164～210のいずれか一項に記載の融合ポリ

10

20

30

40

50

ペプチド。

【請求項 2 1 2】

前記第一の多量体化ドメインが、第一の F R B ポリペプチド又はそのバリエーションを含み、及び前記第二の多量体化ドメインが、第一の F K B P 1 2 ポリペプチド又はそのバリエーションを含む、請求項 1 6 4 ~ 2 1 1 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 2 1 3】

前記第一の多量体化ドメインが、第一の F K B P 1 2 ポリペプチド又はそのバリエーションを含み、及び前記第二の多量体化ドメインが、第一の F R B ポリペプチド又はそのバリエーションを含む、請求項 1 6 4 ~ 2 1 1 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 2 1 4】

前記 F R B ポリペプチドが F R B T 2 0 9 8 L バリエーションである、請求項 2 1 1 ~ 2 1 3 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 2 1 5】

前記 F R B ポリペプチドが、配列番号 1 又は配列番号 2 において示されるアミノ酸配列を含む、請求項 2 1 1 ~ 2 1 4 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 2 1 6】

前記 F K B P 1 2 ポリペプチドが、配列番号 3 又は配列番号 4 において示されるアミノ酸配列を含む、請求項 2 1 1 ~ 2 1 5 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 2 1 7】

前記架橋因子が、A P 1 9 0 3、A P 2 0 1 8 7、A P 2 1 9 6 7（また、C 1 6 - (S) - 7 - メチルインドレパマイシンとして公知である）、エベロリムス、ノボリムス、ピメクロリムス、リダフォロリムス、シロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、ウミロリムス、ゾタロリムス、又は B P C 0 1 5 である、請求項 1 6 4 ~ 2 1 6 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 2 1 8】

前記第一の多量体化ドメイン及び前記第二の多量体化ドメインが、一对の抗体由来ヘテロ二量体化ドメインである、請求項 1 6 4 ~ 2 0 9 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 2 1 9】

前記第一の多量体化ドメインが、配列番号 5 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む；及び前記第二の多量体化ドメインが、配列番号 6 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む、請求項 1 6 4 ~ 2 0 9 又は 2 1 8 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 2 2 0】

前記第一の多量体化ドメインが、配列番号 6 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む；及び前記第二の多量体化ドメインが、配列番号 5 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む、請求項 1 6 4 ~ 2 0 9 又は 2 1 8 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 2 2 1】

前記第一の多量体化ドメインが、配列番号 7 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む；及び前記第二の多量体化ドメインが、配列番号 8 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む、請求項 1 6 4 ~ 2 0 9 又は 2 1 8 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 2 2 2】

前記第一の多量体化ドメインが、配列番号 8 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99% 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む；及び前記第二の多量体化ドメインが、配列番号 7 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99% 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む、請求項 164～209 又は 218 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 223】

前記第一の多量体化ドメインが、配列番号 9 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99% 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む；及び前記第二の多量体化ドメインが、配列番号 10 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99% 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む、請求項 164～209 又は 218 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

10

【請求項 224】

前記第一の多量体化ドメインが、配列番号 10 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99% 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む；及び前記第二の多量体化ドメインが、配列番号 9 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99% 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む、請求項 164～209 又は 218 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

20

【請求項 225】

前記第一の多量体化ドメイン及び前記アクチュエータドメインが、2～40 アミノ酸長の第一のポリペプチドリンカーにより分離される、請求項 164～224 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 226】

前記第一のポリペプチドリンカーが、GG、GS、SG、SS、GSS、SSG、GSG、SGS、SGG、G4S、2 x G4S、3 x G4S、4 x G4S、5 x G4S、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、請求項 225 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 227】

前記第一のポリペプチドリンカーが 3 x G4S リンカーである、請求項 226 に記載の融合ポリペプチド。

30

【請求項 228】

前記第一のポリペプチドリンカーが、配列番号 16～31 のいずれか一つとして記載されるアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む、請求項 226 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 229】

前記細胞外ドメイン及び前記第二の多量体化ドメインが、2～40 アミノ酸長の第二のポリペプチドリンカーにより分離される、請求項 164～228 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 230】

前記第二のポリペプチドリンカーが、GG、GS、SG、SS、GSS、SSG、GSG、SGS、SGG、G4S、2 x G4S、3 x G4S、4 x G4S、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、請求項 229 に記載の融合ポリペプチド。

40

【請求項 231】

前記第二のポリペプチドリンカーが G4S リンカーである、請求項 230 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 232】

前記第二のポリペプチドリンカーが、配列番号 16～31 のいずれか一つとして記載されるアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む、請求項 230 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 233】

50

前記膜貫通ドメインがCD4膜貫通ドメインである、請求項164～232のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

【請求項234】

前記CD4膜貫通ドメインが、配列番号45と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項233に記載の融合ポリペプチド。

【請求項235】

前記CD4膜貫通ドメインが、配列番号45において示されるアミノ酸配列を含む、請求項234に記載の融合ポリペプチド。

【請求項236】

前記膜貫通ドメインがCD28膜貫通ドメインである、請求項164～232のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項237】

前記CD28膜貫通ドメインが、配列番号46と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項236に記載の融合ポリペプチド。

【請求項238】

前記CD28膜貫通ドメインが、配列番号46において示されるアミノ酸配列を含む、請求項237に記載の融合ポリペプチド。

【請求項239】

前記膜貫通ドメインがCD8膜貫通ドメインである、請求項164～232のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項240】

前記CD8膜貫通ドメインが、配列番号47と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項239に記載の融合ポリペプチド。

【請求項241】

前記CD8膜貫通ドメインが、配列番号47において示されるアミノ酸配列を含む、請求項240に記載の融合ポリペプチド。

【請求項242】

前記標的化成分が、抗原受容体、共刺激受容体、成長受容体、サイトカイン受容体、アダプターシグナル伝達タンパク質、細胞内シグナル伝達タンパク質、又はそれらの任意の断片もしくはバリエーションからなる群から選択されるタンパク質から由来する細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインをさらに含む、請求項164～241のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項243】

前記標的化成分上の前記細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインが、Toll様受容体1 (TLR1)、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、カスパーゼ動員ドメインファミリーメンバー11 (CARD11)、CD2、CD3ε、CD3γ、CD3δ、CD4、CD7、CD8、CD27、CD28、CD30、CD40、CD54 (ICAM)、CD83、CD94、CD134 (OX40)、CD137 (4-1BB)、CD278 (ICOS)、共通γ鎖サイトカイン、DNAX活性化タンパク質10 (DAP10)、T細胞ファミリーメンバー1の活性化リンカー (LAT)、インターロイキン2受容体 (IL-2R)、IL-4R、IL-7R、IL-9R、IL-12R、IL-13R、IL-15R、IL-21R、SH2ドメイン含有白血球タンパク質76 kD (SLP76)、T細胞受容体関連膜貫通アダプター1 (TRAT1)、TNFR2、TNFRS14、TNFRS18、TNFRS25、及びT細胞受容体関連タンパク質キナーゼ70のゼータ鎖 (ZAP70) からなる群から選択される、請求項242に記載の融合ポリペプチド。

【請求項244】

前記標的化成分上の前記細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインが、4-1BB、CD28、TNFR2、OX40、ICOS、及びDAP10共刺激ドメインからなる群から選択される、請求項242又は請求項243に記載の融合ポリペプチド。

【請求項245】

前記標的化成分上の前記共刺激ドメインが、4-1BB共刺激ドメインであり、場合により、前記4-1BB共刺激ドメインが、配列番号98において示されるアミノ酸配列を含む、請求項242に記載の融合ポリペプチド。

【請求項246】

前記標的化成分上の前記共刺激ドメインが、CD28共刺激ドメインであり、場合により、前記CD28共刺激ドメインが、配列番号99において示されるアミノ酸配列を含む、請求項242に記載の融合ポリペプチド。

【請求項247】

前記細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインが、一つ又は複数のサイトカイン受容体細胞内シグナル伝達ドメインである、請求項242に記載の融合ポリペプチド。

【請求項248】

前記一つ又は複数のサイトカイン受容体細胞内シグナル伝達ドメインが、IL7R α 細胞内シグナル伝達ドメイン、IL2R β 細胞内シグナル伝達ドメイン、共通 γ 鎖細胞内シグナル伝達ドメイン、ならびにIL2R β 及び共通 γ 鎖細胞内シグナル伝達ドメインの両方からなる群から選択される、請求項247に記載の融合ポリペプチド。

【請求項249】

前記IL7R α 細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号103と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項248に記載の融合ポリペプチド。

【請求項250】

前記IL7R α 細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号103において示されるアミノ酸配列を含む、請求項249に記載の融合ポリペプチド。

【請求項251】

前記IL2R β 細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号104又は配列番号105と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項248に記載の融合ポリペプチド。

【請求項252】

前記IL2R β 細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号104又は配列番号105において示されるアミノ酸配列を含む、請求項251に記載の融合ポリペプチド。

【請求項253】

前記共通 γ 鎖細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号106と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項248に記載の融合ポリペプチド。

【請求項254】

前記共通 γ 鎖細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号106において示されるアミノ酸配列を含む、請求項253に記載の融合ポリペプチド。

【請求項255】

前記細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインが、LATドメインである、請求項242に記載の融合ポリペプチド。

【請求項256】

前記LATドメインが、配列番号102において示されるアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項255に記載の融合ポリペプチド。

【請求項257】

前記LATドメインが、配列番号102において示されるアミノ酸配列を含む、請求項256に記載の融合ポリペプチド。

10

20

30

40

50

【請求項 258】

前記細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインが、CD4 共受容体ドメインである、請求項 242 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 259】

前記 CD4 共受容体ドメインが、配列番号 100 と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、又は 99% 同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 258 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 260】

前記 CD4 共受容体ドメインが、配列番号 100 において示されるアミノ酸配列を含む、請求項 259 に記載の融合ポリペプチド。

10

【請求項 261】

前記細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインが、CD8 共受容体ドメインである、請求項 242 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 262】

前記 CD8 共受容体ドメインが、配列番号 101 と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、又は 99% 同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 261 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 263】

前記 CD8 共受容体ドメインが、配列番号 101 において示されるアミノ酸配列を含む、請求項 262 に記載の融合ポリペプチド。

20

【請求項 264】

前記標的化成分が、機能的細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインを含まない、請求項 164～241 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 265】

前記標的化成分が、切断細胞内 CD4 ポリペプチドをさらに含む、請求項 164～264 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 266】

前記切断細胞内 CD4 ポリペプチドが、配列番号 48 又は配列番号 49 において示されるアミノ酸配列を含む、請求項 265 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 267】

前記切断細胞内 CD4 ポリペプチドが、配列番号 48 又は配列番号 49 において示されるアミノ酸配列を含む、請求項 266 に記載の融合ポリペプチド。

30

【請求項 268】

前記細胞外ドメインが、第一の標的化ドメインを含む、請求項 164～267 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 269】

前記第一の標的化ドメインが、単一鎖可変断片 (s c F v) 又は単一ドメイン抗体 (s d A b) を含む、請求項 164～268 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 270】

前記 s d A b がラクダ科 V H H、ナノボディ、又は重鎖のみの抗体 (H c A b) である、請求項 269 に記載の融合ポリペプチド。

40

【請求項 271】

前記 s d A b がラクダ科 V H H である、請求項 270 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 272】

前記 s c F v 又は s d A b がヒト又はヒト化である、請求項 270 又は 271 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 273】

前記第一の標的化ドメインが、配列番号 50～83 のいずれか一つと少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、又は 99% 同一性を有する配列を含む、請求項 268～272 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

50

【請求項 274】

前記第一の標的化ドメインが、配列番号 50～83 のいずれか一つにおいて示される配列を含む、請求項 273 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 275】

前記第一の標的化ドメインが、PD1 外部ドメイン、ヒト A 増殖誘導リガンド (APRIL)、三量体化ヒト APRIL、又は NKG2D 膜タンパク質を含む、請求項 274 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 276】

前記 PD1 外部ドメインが、配列番号 84 又は配列番号 85 と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、又は 99% 同一性を有する配列を含む、請求項 275 に記載の融合ポリペプチド。

10

【請求項 277】

前記 PD1 外部ドメインが、配列番号 85 において示される配列を含む、請求項 276 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 278】

前記 APRIL が、配列番号 86 と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、又は 99% 同一性を有する配列を含む、あるいは前記三量体化ヒト APRIL が、配列番号 87 と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、又は 99% 同一性を有する配列を含む、請求項 275 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 279】

前記 APRIL が、配列番号 86 において示される配列を含む、又は前記三量体化ヒト APRIL が、配列番号 87 において示される配列を含む、請求項 276 に記載の融合ポリペプチド。

20

【請求項 280】

前記 NKG2D 膜タンパク質が、配列番号 88 と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、又は 99% 同一性を有する配列を含む、請求項 275 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 281】

前記 NKG2D 膜タンパク質が、配列番号 88 として示される配列を含む、請求項 280 に記載の融合ポリペプチド。

30

【請求項 282】

前記細胞外ドメインが、第二の標的化ドメインをさらに含む、請求項 268～281 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 283】

前記第二の標的化ドメインが、第二の単鎖可変断片 (scFv) 又は第二の単ドメイン抗体 (sdAb) を含む、請求項 282 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 284】

前記第二の sdAb が、ラクダ科 VHH、ナノボディ、又は重鎖のみの抗体 (HcAb) である、請求項 283 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 285】

前記第二の sdAb がラクダ科 VHH である、請求項 284 に記載の融合ポリペプチド。

40

【請求項 286】

前記第二の scFv 又は第二の sdAb が、ヒト又はヒト化である、請求項 282～285 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 287】

前記第二の標的化ドメインが、配列番号 50～83 のいずれか一つと少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、又は 99% 同一性を有する配列を含む、請求項 282～286 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 288】

50

前記第二の標的化ドメインが、配列番号 50～83 のいずれか一つにおいて示される配列を含む、請求項 287 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 289】

前記第二の標的化ドメインが、PD1 外部ドメイン、ヒト A 増殖誘導リガンド (APRIL)、三量体化ヒト APRIL、又は NKG2D 膜タンパク質を含む、請求項 282 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 290】

前記 PD1 外部ドメインが、配列番号 84 又は配列番号 85 と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、又は 99% 同一性を有する配列を含む、請求項 289 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 291】

前記 PD1 外部ドメインが、配列番号 85 において示される配列を含む、請求項 290 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 292】

前記 APRIL が、配列番号 86 と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、又は 99% 同一性を有する配列を含む、あるいは前記三量体化ヒト APRIL が、配列番号 87 と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、又は 99% 同一性を有する配列を含む、請求項 289 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 293】

前記 APRIL が、配列番号 86 において示される配列を含む、又は前記三量体化ヒト APRIL が、配列番号 87 において示される配列を含む、請求項 292 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 294】

前記 NKG2D 膜タンパク質が、配列番号 88 と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、又は 99% 同一性を有する配列を含む、請求項 289 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 295】

前記 NKG2D 膜タンパク質が、配列番号 88 として示される配列を含む、請求項 294 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 296】

前記第一の標的化ドメイン及び前記第二の標的化ドメインが、同じ抗原又は異なる抗原に結合する、請求項 268～295 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 297】

前記第一の標的化ドメイン及び前記第二の標的化ドメインが、2～40 アミノ酸長の第三のポリペプチドリンカーにより分離される、請求項 268～296 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 298】

前記第三のポリペプチドリンカーが、GG、GS、SG、SS、GSS、SSG、GSG、SGS、SGG、G4S、2xG4S、3xG4S、4xG4S、5xG4S、配列番号 16～31 のいずれか一つ、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、請求項 297 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 299】

前記ポリペプチド切断シグナルがウイルス自己切断ポリペプチドである、請求項 164～298 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 300】

前記ポリペプチド切断シグナルがウイルス自己切断 2A ポリペプチドである、請求項 164～299 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 301】

前記ポリペプチド切断シグナルが、口蹄疫ウイルス (FMDV) (F2A) ペプチド、ウマ鼻炎 A ウイルス (ERAV) (E2A) ペプチド、トセア・アシグナウイルス (Ta

10

20

30

40

50

V) (T2A) ペプチド、ブタテッショウウイルス-1 (PTV-1) (P2A) ペプチド、タイロウイルス2A ペプチド、及び脳心筋炎ウイルス2A ペプチドからなる群から選択されるウイルス自己切断ポリペプチドである、請求項164～299のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項302】

前記シグナル伝達成分が、配列番号107、配列番号108、配列番号109、配列番号110、配列番号111、配列番号112、配列番号113、配列番号114、又は配列番号115と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有する配列を含む、請求項164～301のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項303】

前記シグナル伝達成分が、配列番号107、配列番号108、配列番号109、配列番号110、配列番号111、配列番号112、配列番号113、配列番号114、又は配列番号115として示される配列を含む、請求項302に記載の融合ポリペプチド。

【請求項304】

前記標的化成分が、配列番号116、配列番号117、配列番号118、配列番号119、配列番号120、配列番号121、配列番号122、配列番号123、配列番号124、配列番号125、配列番号126、配列番号127、配列番号128、配列番号129、配列番号130、配列番号131、配列番号132、配列番号133、配列番号134、配列番号135、又は配列番号136として示される配列と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有する配列を含む、請求項164～303のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項305】

前記標的化成分が、配列番号116、配列番号117、配列番号118、配列番号119、配列番号120、配列番号121、配列番号122、配列番号123、配列番号124、配列番号125、配列番号126、配列番号127、配列番号128、配列番号129、配列番号130、配列番号131、配列番号132、配列番号133、配列番号134、配列番号135、又は配列番号136として示される配列を含む、請求項304に記載の融合ポリペプチド。

【請求項306】

前記標的化成分及び前記シグナル伝達成分を含む融合ポリペプチドを含む、請求項164～305のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド。

【請求項307】

前記融合ポリペプチドが、配列番号139、配列番号140、配列番号141、配列番号142、配列番号143、配列番号144、配列番号145、配列番号146、配列番号147、配列番号148、配列番号149、配列番号150、配列番号151、配列番号152、配列番号153、配列番号154、配列番号155、配列番号156、配列番号157、配列番号158、配列番号159、配列番号160、配列番号161、配列番号162、配列番号163、配列番号164、配列番号165、配列番号166、配列番号167、配列番号168、配列番号169、又は配列番号170と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有する配列を含む、請求項306に記載の融合ポリペプチド。

【請求項308】

前記融合ポリペプチドが、配列番号139、配列番号140、配列番号141、配列番号142、配列番号143、配列番号144、配列番号145、配列番号146、配列番号147、配列番号148、配列番号149、配列番号150、配列番号151、配列番号152、配列番号153、配列番号154、配列番号155、配列番号156、配列番号157、配列番号158、配列番号159、配列番号160、配列番号161、配列番号162、配列番号163、配列番号164、配列番号165、配列番号166、配列番号167、配列番号168、配列番号169、又は配列番号170として示される配列を含む、請求項307に記載の融合ポリペプチド。

10

20

30

40

50

【請求項 3 0 9】

請求項 1 6 4 ～ 3 0 8 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチドをコードする、核酸分子。

【請求項 3 1 0】

請求項 1 6 4 ～ 3 0 8 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチドを含む、細胞。

【請求項 3 1 1】

請求項 3 0 9 に記載の核酸分子を含む、細胞。

【請求項 3 1 2】

外因性共刺激因子、免疫調節因子、共刺激因子についてのアゴニスト、免疫抑制因子についてのアンタゴニスト、免疫細胞エンゲイジャー、フリップ受容体、又はそれらの任意の組み合わせをさらに発現する、請求項 3 1 0 又は請求項 3 1 1 に記載の細胞。

10

【請求項 3 1 3】

前記細胞が、外因性リンパ球受容体又は共受容体をさらに発現する、請求項 3 1 0 ～ 3 1 1 のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項 3 1 4】

前記外因性リンパ球受容体又は共受容体が、TCR アルファ (TCR α)、TCR ベータ (TCR β)、TCR ガンマ (TCR γ)、TCR デルタ (TCR δ)、CD 4、CD 8、プレ T 細胞受容体 α (pT α)、Fc 受容体 アルファ (FcR α)、Fc 受容体 ベータ (FcR β)、Fc 受容体 ガンマ (FcR γ)、ナチュラルキラーグループ 2 メンバー D (NK G 2 D)、CD 7 9 A、CD 7 9 B、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、請求項 3 1 3 に記載の細胞。

20

【請求項 3 1 5】

前記細胞が、外因性 TCR をさらに発現する、請求項 3 1 0 ～ 3 1 4 のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項 3 1 6】

前記外因性 TCR が、 α -フェトプロテイン (AFP)、B メラノーマ抗原 (BAGE) ファミリーメンバー、インプリント部位の調節因子の兄弟 (BORIS)、癌精巣抗原、癌精巣抗原 8 3 (CT-83)、炭酸脱水酵素 IX (CA1X)、癌胎児性抗原 (CEA)、サイトメガロウイルス (CMV) 抗原、メラノーマに対する細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 認識抗原 (CAMEL)、エプスタイン・バーウイルス (EBV) 抗原、G 抗原 1 (GAGE-1)、GAGE-2、GAGE-3、GAGE-4、GAGE-5、GAGE-6、GAGE-7B、GAGE-8、糖タンパク質 100 (GP100)、B 型肝炎ウイルス (HBV) 抗原、C 型肝炎ウイルス (HCV) 非構造タンパク質 3 (NS3)、ヒト上皮成長因子受容体 2 (HER-2)、ヒトパピローマウイルス (HPV)-E6、HPV-E7、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素 (hTERT)、IGF2BP3/A3、K-Ras、K-Ras G12C、K-Ras G12D、K-Ras G12V、潜在膜タンパク質 2 (LMP2)、メラノーマ抗原ファミリー A、1 (MAGE-A1)、MAGE-A2、MAGE-A3、MAGE-A4、MAGE-A6、MAGE-A10、MAGE-A12、T 細胞により認識されるメラノーマ抗原 (MART-1)、メソテリン (MSLN)、ムチン 1 (MUC1)、ムチン 16 (MUC16)、ニューヨーク食道扁平上皮癌-1 (NYESO-1)、P53、P 抗原 (PAGE) ファミリーメンバー、胎盤特異的 1 (PLAC1)、メラノーマにおける優先的に発現する抗原 (PRAME)、サバイビン、滑膜肉腫 X1 (SSX1)、滑膜肉腫 X2 (SSX2)、滑膜肉腫 X3 (SSX3)、滑膜肉腫 X4 (SSX4)、滑膜肉腫 X5 (SSX5)、滑膜肉腫 X8 (SSX8)、チログロブリン、チロシナーゼ、チロシナーゼ関連タンパク質 (TRP) 1、TRP 2、ウィルムス腫瘍タンパク質 (WT-1)、X 抗原ファミリーメンバー 1 (XAGE1)、及び X 抗原ファミリーメンバー 2 (XAGE2) からなる群から選択される標的抗原に結合する、請求項 3 1 5 に記載の細胞。

30

40

【請求項 3 1 7】

前記外因性 TCR が $\alpha\beta$ -TCR 又は $\gamma\delta$ -TCR である、請求項 3 1 5 又は請求項 3

50

16に記載の細胞。

【請求項318】

前記細胞が、CAR、CCR、又はフリップ受容体をさらに発現する、請求項310～317のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項319】

前記細胞が、ゼータカイン、免疫細胞エンゲイジャー、又はBiTEをさらに発現する、請求項310～318のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項320】

前記細胞が造血細胞である、請求項310～319のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項321】

前記細胞が、T細胞、 $\alpha\beta$ -T細胞、又は $\gamma\delta$ -T細胞である、請求項310～320のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項322】

前記細胞が、CD3⁺、CD4⁺、及び／又はCD8⁺細胞である、請求項310～321のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項323】

前記細胞が免疫エフェクター細胞である、請求項310～322のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項324】

前記細胞が、細胞傷害性Tリンパ球(CTL)、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)、又はヘルパーT細胞である、請求項310～323のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項325】

前記細胞がナチュラルキラー(NK)細胞又はナチュラルキラーT(NKT)細胞である、請求項164～324のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項326】

前記細胞の供給源が、末梢血単核細胞、骨髄、リンパ節組織、臍帯血、胸腺組織、感染の部位からの組織、腹水、胸水、脾臓組織、又は腫瘍である、請求項310～325のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項327】

前記細胞が単離細胞である、請求項310～326のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項328】

前記細胞が、対象から得られる、請求項310～327のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項329】

前記細胞がヒト細胞である、請求項310～328のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項330】

ポリペプチド複合体であって、

第一の多量体化ドメイン及びアクチュエータドメインを含むシグナル伝達成分；ならびに

細胞外ドメイン、第二の多量体化ドメイン、及び膜貫通ドメインを含む標的化成分を含む、ポリペプチド複合体。

【請求項331】

前記第一及び第二の多量体化ドメインが、前記シグナル伝達成分及び前記標的化成分が発現される場合に細胞外に局在化する、請求項330に記載のポリペプチド複合体。

【請求項332】

前記第二の多量体化ドメイン及び前記膜貫通ドメインが、ヒンジドメインにより分離される、請求項330又は請求項331に記載のポリペプチド複合体。

【請求項333】

前記ヒンジドメインが、CD4ヒンジ、CD8ヒンジ、CD28ヒンジ、IgG4ヒンジ、及びそれらの任意の断片もしくはバリエーション又は組み合わせからなる群から選択される、請求項332に記載のポリペプチド複合体。

10

20

30

40

50

【請求項 3 3 4】

前記ヒンジドメインが C D 4 ヒンジである、請求項 3 3 2 又は請求項 3 3 3 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 3 3 5】

前記 C D 4 ヒンジが、配列番号 4 1 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 3 3 4 に記載のポリペプチド複合体細胞。

【請求項 3 3 6】

前記 C D 4 ヒンジが、配列番号 4 1 において示されるアミノ酸配列を含む、請求項 3 3 5 に記載のポリペプチド複合体。

10

【請求項 3 3 7】

前記ヒンジドメインが C D 2 8 ヒンジである、請求項 3 3 2 又は請求項 3 3 3 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 3 3 8】

前記 C D 2 8 ヒンジが、配列番号 4 2 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 3 3 7 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 3 3 9】

前記 C D 2 8 ヒンジが、配列番号 4 2 において示されるアミノ酸配列を含む、請求項 3 3 8 に記載のポリペプチド複合体。

20

【請求項 3 4 0】

前記ヒンジドメインが C D 8 ヒンジである、請求項 3 3 2 又は請求項 3 3 3 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 3 4 1】

前記 C D 8 ヒンジが、配列番号 4 4 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 3 4 0 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 3 4 2】

前記 C D 8 ヒンジが、配列番号 4 4 において示されるアミノ酸配列を含む、請求項 3 4 1 に記載のポリペプチド複合体。

30

【請求項 3 4 3】

前記ヒンジドメインが I g G 4 ヒンジである、請求項 3 3 2 又は請求項 3 3 3 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 3 4 4】

前記 I g G 4 ヒンジが、配列番号 4 3 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 3 4 3 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 3 4 5】

前記 I g G 4 ヒンジが、配列番号 4 3 において示されるアミノ酸配列を含む、請求項 3 5 5 に記載のポリペプチド複合体。

40

【請求項 3 4 6】

前記アクチュエータドメインが、C D 3 ポリペプチド、F c ε R 1 γ ポリペプチド、I g α / C D 7 9 a ポリペプチド、I g β / C D 7 9 b ポリペプチド、D A P 1 0 ポリペプチド、又は D A P 1 2 ポリペプチドである、請求項 3 3 0 ~ 3 4 5 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 3 4 7】

前記 C D 3 ポリペプチドが、C D 3 イプシロン (C D 3 ε) 又はその断片もしくはバリエーション、C D 3 ガンマ (C D 3 γ) 又はその断片もしくはバリエーション、あるいは C D 3 デルタ (C D 3 δ) 又はその断片もしくはバリエーションである、請求項 3 3 0 ~ 3 4 6 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

50

【請求項 3 4 8】

前記アクチュエータドメインが、配列番号 3 2 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む C D 3 ε ポリペプチドである、請求項 3 3 0 ~ 3 4 7 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 3 4 9】

前記アクチュエータドメインが、配列番号 3 2 において示されるアミノ酸配列を含む C D 3 ε ポリペプチドである、請求項 3 3 0 ~ 3 4 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 3 5 0】

前記アクチュエータドメインが、C D 3 γ ポリペプチド又はそのバリエーションである、請求項 3 3 0 ~ 3 4 7 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

10

【請求項 3 5 1】

前記アクチュエータドメインが、配列番号 3 3 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む C D 3 γ ポリペプチドである、請求項 3 3 0 ~ 3 4 7 又は 3 5 0 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 3 5 2】

前記アクチュエータドメインが、配列番号 3 3 において示されるアミノ酸配列を含む C D 3 γ ポリペプチドである、請求項 3 3 0 ~ 3 4 7、3 5 0、又は 3 5 1 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 3 5 3】

前記アクチュエータドメインが、C D 3 δ ポリペプチド又はそのバリエーションである、請求項 3 3 0 ~ 3 4 7 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

20

【請求項 3 5 4】

前記アクチュエータドメインが、配列番号 3 4 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む C D 3 δ ポリペプチドである、請求項 3 3 0 ~ 3 4 7 又は 3 5 3 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 3 5 5】

前記アクチュエータドメインが、配列番号 3 4 において示されるアミノ酸配列を含む C D 3 δ ポリペプチドである、請求項 3 3 0 ~ 3 4 7、3 5 3、又は 3 5 4 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

30

【請求項 3 5 6】

前記アクチュエータドメインが、F c ε R 1 γ ポリペプチド又はそのバリエーションである、請求項 3 3 0 ~ 3 4 6 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 3 5 7】

前記アクチュエータドメインが、配列番号 3 5 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % を有するアミノ酸配列を含む F c ε R 1 γ ポリペプチドである、請求項 3 3 0 ~ 3 4 6 又は請求項 3 5 6 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 3 5 8】

前記アクチュエータドメインが、配列番号 3 5 において示されるアミノ酸配列を含む F c ε R 1 γ ポリペプチドである、請求項 3 3 0 ~ 3 4 6、3 5 6、又は 3 5 7 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

40

【請求項 3 5 9】

前記アクチュエータドメインが、配列番号 3 6 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む F c ε R 1 γ ポリペプチドである、請求項 3 3 0 ~ 3 4 6 又は 3 5 6 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 3 6 0】

前記アクチュエータドメインが、配列番号 3 6 において示されるアミノ酸配列を含む F c ε R 1 γ ポリペプチドである、請求項 3 3 0 ~ 3 4 6、3 5 6 又は 3 5 9 のいずれか一

50

項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 3 6 1】

前記アクチュエータドメインが、I g α / C D 7 9 a ポリペプチド又はそのバリエーションである、請求項 3 3 0 ~ 3 4 6 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 3 6 2】

前記アクチュエータドメインが、配列番号 3 7 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む I g α / C D 7 9 a ポリペプチドである、請求項 3 3 0 ~ 3 4 6 又は 3 6 1 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 3 6 3】

前記アクチュエータドメインが、配列番号 3 7 において示されるアミノ酸配列を含む I g α / C D 7 9 a ポリペプチドである、請求項 3 3 0 ~ 3 4 6、3 6 1、又は 3 6 2 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 3 6 4】

前記アクチュエータドメインが、I g β / C D 7 9 b ポリペプチド又はそのバリエーションである、請求項 3 3 0 ~ 3 4 6 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 3 6 5】

前記アクチュエータドメインが、配列番号 3 8 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む I g β / C D 7 9 b ポリペプチドである、請求項 3 3 0 ~ 3 4 6 又は 3 6 4 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 3 6 6】

前記アクチュエータドメインが、配列番号 3 8 において示されるアミノ酸配列を含む I g β / C D 7 9 b ポリペプチドである、請求項 3 3 0 ~ 3 4 6、3 6 4、又は 3 6 5 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 3 6 7】

前記アクチュエータドメインが、D A P 1 0 ポリペプチド又はそのバリエーションである、請求項 3 3 0 ~ 3 4 6 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 3 6 8】

前記アクチュエータドメインが、配列番号 3 9 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む D A P 1 0 ポリペプチドである、請求項 3 3 0 ~ 3 4 6 又は 3 6 7 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 3 6 9】

前記アクチュエータドメインが、配列番号 3 9 において示されるアミノ酸配列を含む D A P 1 0 ポリペプチドである、請求項 3 3 0 ~ 3 4 6、3 6 7、又は 3 6 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 3 7 0】

前記アクチュエータドメインが、D A P 1 2 ポリペプチド又はそのバリエーションである、請求項 3 3 0 ~ 3 4 6 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 3 7 1】

前記アクチュエータドメインが、配列番号 4 0 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む D A P 1 2 ポリペプチドである、請求項 3 3 0 ~ 3 4 6 又は 3 7 0 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 3 7 2】

前記アクチュエータドメインが、配列番号 4 0 において示されるアミノ酸配列を含む D A P 1 2 ポリペプチドである、請求項 3 3 0 ~ 3 4 6、3 7 0 又は 3 7 1 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 3 7 3】

前記アクチュエータドメインが、細胞外部分及び細胞内部分の両方を含む、請求項 3 3 0 ~ 3 7 2 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

10

20

30

40

50

【請求項 374】

シグナル配列をさらに含み、場合により、前記シグナル配列が、配列番号 95、配列番号 96、又は配列番号 97 と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99% 同一性を有する、又はそれを含む、請求項 330～373 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 375】

前記第一及び第二の多量体化ドメインが異なっている、請求項 330～374 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 376】

前記シグナル伝達及び標的化成分の前記多量体化ドメインが、ラパマイシン又はそのラパログ、ジベレリン又はその誘導体、アブシジン酸 (ABA) 又はその誘導体、メトトレキサート又はその誘導体、シクロスポリン A 又はその誘導体、FK506/シクロスポリン A 又はその誘導体、FK506 結合タンパク質 (FKBP) についてのトリメトプリム (Tmp) 合成リガンド (SLF) 又はその誘導体からなる群から選択される架橋因子と会合し、前記架橋因子は、ポリペプチド複合体の形成を促し、前記架橋因子は、前記シグナル伝達成分及び標的化成分の前記多量体化ドメインと会合し、その間に配置されている、請求項 330～375 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 377】

前記第一の多量体化ドメイン及び前記第二の多量体化ドメインが、FK506 結合タンパク質 1A (FKBP12) 及び FKBP12-ラパマイシン結合 (FRB)、FKBP12 及びカルシニューリン、FKBP 及びシクロフィリン A 又はペプチジルプロリルシストランスイソメラーゼ (PPiase) ファミリーの任意の他のメンバー、FKBP 及びジヒドロ葉酸還元酵素 (DHFR)、カルシニューリン及びシクロフィリン A 又はペプチジルプロリルシストランスイソメラーゼ (PPiase) ファミリーの任意の他のメンバー、ならびに PYR1 様 1 (PYL1) 及びアブシジン酸非感受性 1 (ABI1) からなる群から選択される対である、請求項 330～376 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 378】

前記第一の多量体化ドメインが、第一の FRB ポリペプチド又はそのバリエーションを含み、及び前記第二の多量体化ドメインが、第一の FKBP12 ポリペプチド又はそのバリエーションを含む、請求項 330～377 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 379】

前記第一の多量体化ドメインが、第一の FKBP12 ポリペプチド又はそのバリエーションを含み、及び前記第二の多量体化ドメインが、第一の FRB ポリペプチド又はそのバリエーションを含む、請求項 330～377 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 380】

前記 FRB ポリペプチドが FRB T2098L バリエーションである、請求項 377～379 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 381】

前記 FRB ポリペプチドが、配列番号 1 又は配列番号 2 において示されるアミノ酸配列を含む、請求項 377～380 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 382】

前記 FKBP12 ポリペプチドが、配列番号 3 又は配列番号 4 において示されるアミノ酸配列を含む、請求項 377～381 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 383】

前記架橋因子が、AP1903、AP20187、AP21967 (また、C16-(S)-7-メチルインドールラパマイシンとして公知である)、エベロリムス、ノボリムス、ピメクロリムス、リダフォロリムス、シロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、ウミロリムス、ソタロリムス、又は BPC015 である、請求項 376～382 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

10

20

30

40

50

【請求項 384】

前記第一の多量体化ドメイン及び前記第二の多量体化ドメインが、一対の抗体由来ヘテロ二量体化ドメインである、請求項 330～375 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 385】

前記第一の多量体化ドメインが、配列番号 5 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む；及び前記第二の多量体化ドメインが、配列番号 6 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む、請求項 330～375 又は 384 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

10

【請求項 386】

前記第一の多量体化ドメインが、配列番号 6 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む；及び前記第二の多量体化ドメインが、配列番号 5 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む、請求項 330～375 又は 384 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 387】

前記第一の多量体化ドメインが、配列番号 7 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む；及び前記第二の多量体化ドメインが、配列番号 8 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む、請求項 330～375 又は 384 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

20

【請求項 388】

前記第一の多量体化ドメインが、配列番号 8 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む；及び前記第二の多量体化ドメインが、配列番号 7 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む、請求項 330～375 又は 384 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

30

【請求項 389】

前記第一の多量体化ドメインが、配列番号 9 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む；及び前記第二の多量体化ドメインが、配列番号 10 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む、請求項 330～375 又は 384 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 390】

前記第一の多量体化ドメインが、配列番号 10 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む；及び前記第二の多量体化ドメインが、配列番号 9 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む、請求項 330～375 又は 384 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

40

【請求項 391】

前記第一の多量体化ドメイン及び前記アクチュエータドメインが、2～40 アミノ酸長の第一のポリペプチドリンカーにより分離される、請求項 330～390 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

50

【請求項 392】

前記第一のポリペプチドリンカーが、GG、GS、SG、SS、GSS、SSG、SGS、SGS、SGG、G4S、2xG4S、3xG4S、4xG4S、5xG4S、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、請求項391に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 393】

前記第一のポリペプチドリンカーが3xG4Sリンカーである、請求項392に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 394】

前記第一のポリペプチドリンカーが、配列番号16～31のいずれか一つとして示されるアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む、請求項391に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 395】

前記細胞外ドメイン及び前記第二の多量体化ドメインが、2～40アミノ酸長の第二のポリペプチドリンカーにより分離される、請求項330～394のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 396】

前記第二のポリペプチドリンカーが、GG、GS、SG、SS、GSS、SSG、SGS、SGS、SGG、G4S、2xG4S、3xG4S、4xG4S、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、請求項395に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 397】

前記第二のポリペプチドリンカーがG4Sリンカーである、請求項396に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 398】

前記第二のポリペプチドリンカーが、配列番号16～31のいずれか一つとして示されるアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む、請求項395に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 399】

前記膜貫通ドメインがCD4膜貫通ドメインである、請求項330～398のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 400】

前記CD4膜貫通ドメインが、配列番号45と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項399に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 401】

前記CD4膜貫通ドメインが、配列番号45において示されるアミノ酸配列を含む、請求項400に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 402】

前記膜貫通ドメインがCD28膜貫通ドメインである、請求項330～398のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 403】

前記CD28膜貫通ドメインが、配列番号46と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項402に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 404】

前記CD28膜貫通ドメインが、配列番号46において示されるアミノ酸配列を含む、請求項403に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 405】

前記膜貫通ドメインがCD8膜貫通ドメインである、請求項330～398のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 406】

前記CD8膜貫通ドメインが、配列番号47と少なくとも90%、95%、96%、9

10

20

30

40

50

7 %、98 %、又は99 %同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項405に記載のポリペプチド複合体。

【請求項407】

前記CD8膜貫通ドメインが、配列番号47において示されるアミノ酸配列を含む、請求項406に記載のポリペプチド複合体。

【請求項408】

前記標的化成分が、抗原受容体、共刺激受容体、成長受容体、サイトカイン受容体、アダプターシグナル伝達タンパク質、細胞内シグナル伝達タンパク質、又はその任意の断片もしくはバリエーションからなる群から選択されるタンパク質から由来する細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインをさらに含む、請求項330～407のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

10

【請求項409】

前記標的化成分上の前記細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインが、Toll様受容体1 (TLR1)、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、カスパーゼ動員ドメインファミリーメンバー11 (CARD11)、CD2、CD3ε、CD3γ、CD3δ、CD4、CD7、CD8、CD27、CD28、CD30、CD40、CD54 (ICAM)、CD83、CD94、CD134 (OX40)、CD137 (4-1BB)、CD278 (ICOS)、共通γ鎖サイトカイン、DNA X活性化タンパク質10 (DAP10)、T細胞ファミリーメンバー1の活性化リンカー (LAT)、インターロイキン2受容体 (IL-2R)、IL-4R、IL-7R、IL-9R、IL-12R、IL-13R、IL-15R、IL-21R、SH2ドメイン含有白血球タンパク質76 kD (SLP76)、T細胞受容体関連膜貫通アダプター1 (TRAT1)、TNFR2、TNFRS14、TNFRS18、TNFRS25、及びT細胞受容体関連タンパク質キナーゼ70のゼータ鎖 (ZAP70) からなる群から選択される、請求項408に記載のポリペプチド複合体。

20

【請求項410】

前記標的化成分上の前記細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインが、4-1BB、CD28、TNFR2、OX40、ICOS、及びDAP10共刺激ドメインからなる群から選択される、請求項408又は請求項409に記載のポリペプチド複合体。

【請求項411】

前記標的化成分上の前記共刺激ドメインが、4-1BB共刺激ドメインであり、場合により、前記4-1BB共刺激ドメインが、配列番号98において示されるアミノ酸配列を含む、請求項410に記載のポリペプチド複合体。

30

【請求項412】

前記標的化成分上の前記共刺激ドメインが、CD28共刺激ドメインであり、場合により、前記CD28共刺激ドメインが、配列番号99において示されるアミノ酸配列を含む、請求項410に記載のポリペプチド複合体。

【請求項413】

前記細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインが、一つ又は複数のサイトカイン受容体細胞内シグナル伝達ドメインである、請求項408に記載のポリペプチド複合体。

40

【請求項414】

前記一つ又は複数のサイトカイン受容体細胞内シグナル伝達ドメインが、IL7Rα細胞内シグナル伝達ドメイン、IL2Rβ細胞内シグナル伝達ドメイン、共通γ鎖細胞内シグナル伝達ドメイン、ならびにIL2Rβ及び共通γ鎖細胞内シグナル伝達ドメインの両方からなる群から選択される、請求項413に記載のポリペプチド複合体。

【請求項415】

前記IL7Rα細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号103と少なくとも90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は99 %同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項414に記載のポリペプチド複合体。

【請求項416】

50

前記 I L 7 R α 細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号 1 0 3 において示されるアミノ酸配列を含む、請求項 4 1 5 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 4 1 7】

前記 I L 2 R β 細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号 1 0 4 又は配列番号 1 0 5 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 4 1 4 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 4 1 8】

前記 I L 2 R β 細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号 1 0 4 又は配列番号 1 0 5 において示されるアミノ酸配列を含む、請求項 4 1 7 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 4 1 9】

前記共通 γ 鎖細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号 1 0 6 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 4 1 4 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 4 2 0】

前記共通 γ 鎖細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号 1 0 6 において示されるアミノ酸配列を含む、請求項 4 1 9 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 4 2 1】

前記細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインが、L A T ドメインである、請求項 4 0 8 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 4 2 2】

前記 L A T ドメインが、配列番号 1 0 2 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 4 2 1 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 4 2 3】

前記 L A T ドメインが、配列番号 1 0 2 において示されるアミノ酸配列を含む、請求項 4 2 2 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 4 2 4】

前記細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインが、C D 4 共受容体ドメインである、請求項 4 0 8 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 4 2 5】

前記 C D 4 共受容体ドメインが、配列番号 1 0 0 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 4 2 4 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 4 2 6】

前記 C D 4 共受容体ドメインが、配列番号 1 0 0 において示されるアミノ酸配列を含む、請求項 4 2 5 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 4 2 7】

前記細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインが、C D 8 共受容体ドメインである、請求項 4 0 8 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 4 2 8】

前記 C D 8 共受容体ドメインが、配列番号 1 0 1 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 4 2 7 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 4 2 9】

前記 C D 8 共受容体ドメインが、配列番号 1 0 1 において示されるアミノ酸配列を含む、請求項 4 2 8 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 4 3 0】

前記標的化成分が、機能的細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインを含まない、請求項 3 3 0 ~ 4 0 7 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 4 3 1】

10

20

30

40

50

前記標的化成分が、切断細胞内 C D 4 ポリペプチドをさらに含む、請求項 3 3 0 ~ 4 3 0 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 4 3 2】

前記切断細胞内 C D 4 ポリペプチドが、配列番号 4 8 又は配列番号 4 9 において示されるアミノ酸配列を含む、請求項 4 3 1 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 4 3 3】

前記切断細胞内 C D 4 ポリペプチドが、配列番号 4 8 又は配列番号 4 9 において示されるアミノ酸配列を含む、請求項 4 3 2 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 4 3 4】

前記細胞外ドメインが、第一の標的化ドメインを含む、請求項 3 3 0 ~ 4 3 3 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。 10

【請求項 4 3 5】

前記第一の標的化ドメインが、単一鎖可変断片 (s c F v) 又は単一ドメイン抗体 (s d A b) を含む、請求項 3 3 0 ~ 4 3 4 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 4 3 6】

前記 s d A b が、ラクダ科 V H H、ナノボディ、又は重鎖のみの抗体 (H c A b) である、請求項 4 3 5 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 4 3 7】

前記 s d A b がラクダ科 V H H である、請求項 4 3 6 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 4 3 8】

前記 s c F v 又は s d A b が、ヒト又はヒト化である、請求項 4 3 6 又は請求項 4 3 7 に記載のポリペプチド複合体。 20

【請求項 4 3 9】

前記第一の標的化ドメインが、配列番号 5 0 ~ 8 3 のいずれか一つと少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有する配列を含む、請求項 4 3 4 ~ 4 3 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 4 4 0】

前記第一の標的化ドメインが、配列番号 5 0 ~ 8 3 のいずれか一つにおいて示される配列を含む、請求項 4 3 9 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 4 4 1】

前記第一の標的化ドメインが、P D 1 外部ドメイン、ヒト A 増殖誘導リガンド (A P R I L)、三量体化ヒト A P R I L、又は N K G 2 D 膜タンパク質を含む、請求項 4 3 4 ~ 4 3 8 に記載のポリペプチド複合体。 30

【請求項 4 4 2】

前記 P D 1 外部ドメインが、配列番号 8 4 又は配列番号 8 5 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有する配列を含む、請求項 4 4 1 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 4 4 3】

前記 P D 1 外部ドメインが、配列番号 8 5 において示される配列を含む、請求項 4 4 2 に記載のポリペプチド複合体。 40

【請求項 4 4 4】

前記 A P R I L が、配列番号 8 6 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有する配列を含む、あるいは前記三量体化ヒト A P R I L が、配列番号 8 7 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有する配列を含む、請求項 4 4 1 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 4 4 5】

前記 A P R I L が、配列番号 8 6 において示される配列を含む、又は前記三量体化ヒト A P R I L が、配列番号 8 7 において示される配列を含む、請求項 4 4 4 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 4 4 6】

前記 N K G 2 D 膜タンパク質が、配列番号 88 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有する配列を含む、請求項 441 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 447】

前記 N K G 2 D 膜タンパク質が、配列番号 88 として示される配列を含む、請求項 446 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 448】

前記細胞外ドメインが、第二の標的化ドメインをさらに含む、請求項 434 ~ 447 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 449】

前記第二の標的化ドメインが、第二の単鎖可変断片 (s c F v) 又は第二の単ドメイン抗体 (s d A b) を含む、請求項 448 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 450】

前記第二の s d A b が、ラクダ科 V H H、ナノボディ、又は重鎖のみの抗体 (H c A b) である、請求項 449 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 451】

前記第二の s d A b がラクダ科 V H H である、請求項 450 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 452】

前記第二の s c F v 又は第二の s d A b が、ヒト又はヒト化である、請求項 449 ~ 451 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 453】

前記第二の標的化ドメインが、配列番号 50 ~ 83 のいずれか一つと少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有する配列を含む、請求項 448 ~ 453 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 454】

前記第二の標的化ドメインが、配列番号 50 ~ 83 のいずれか一つにおいて示される配列を含む、請求項 454 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 455】

前記第二の標的化ドメインが、P D 1 外部ドメイン、ヒト A 増殖誘導リガンド (A P R I L)、三量体化ヒト A P R I L、又は N K G 2 D 膜タンパク質を含む、請求項 448 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 456】

前記 P D 1 外部ドメインが、配列番号 84 又は配列番号 85 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有する配列を含む、請求項 455 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 457】

前記 P D 1 外部ドメインが、配列番号 85 において示される配列を含む、請求項 456 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 458】

前記 A P R I L が、配列番号 86 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有する配列を含む、あるいは前記三量体化ヒト A P R I L が、配列番号 87 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有する配列を含む、請求項 455 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 459】

前記 A P R I L が、配列番号 86 において示される配列を含む、又は前記三量体化ヒト A P R I L が、配列番号 87 において示される配列を含む、請求項 458 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 460】

前記 N K G 2 D 膜タンパク質が、配列番号 88 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、

10

20

30

40

50

９７％、９８％、又は９９％同一性を有する配列を含む、請求項４５５に記載のポリペプチド複合体。

【請求項４６１】

前記ＮＫＧ２Ｄ膜タンパク質が、配列番号８８として示される配列を含む、請求項４６０に記載のポリペプチド複合体。

【請求項４６２】

前記第一の標的化ドメイン及び前記第二の標的化ドメインが、同じ抗原又は異なる抗原に結合する、請求項４４８～４６１のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項４６３】

前記標的化ドメイン及び前記第二の標的化ドメインが、２～４０アミノ酸長の第三のポリペプチドリンカーにより分離される、請求項４４８～４６２のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項４６４】

前記第三のポリペプチドリンカーが、ＧＧ、ＧＳ、ＳＧ、ＳＳ、ＧＳＳ、ＳＳＧ、ＧＳＧ、ＳＧＳ、ＳＧＧ、Ｇ４Ｓ、２×Ｇ４Ｓ、３×Ｇ４Ｓ、４×Ｇ４Ｓ、５×Ｇ４Ｓ、配列番号１６～３１のいずれか一つ、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、請求項４６３に記載のポリペプチド複合体。

【請求項４６５】

前記シグナル伝達成分が、配列番号１０７、配列番号１０８、配列番号１０９、配列番号１１０、配列番号１１１、配列番号１１２、配列番号１１３、配列番号１１４、又は配列番号１１５と少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一性を有する配列を含む、請求項３３０～４６４のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項４６６】

前記シグナル伝達成分が、配列番号１０７、配列番号１０８、配列番号１０９、配列番号１１０、配列番号１１１、配列番号１１２、配列番号１１３、配列番号１１４、又は配列番号１１５として示される配列を含む、請求項１６５に記載のポリペプチド複合体。

【請求項４６７】

前記標的化成分が、配列番号１１６、配列番号１１７、配列番号１１８、配列番号１１９、配列番号１２０、配列番号１２１、配列番号１２２、配列番号１２３、配列番号１２４、配列番号１２５、配列番号１２６、配列番号１２７、配列番号１２８、配列番号１２９、配列番号１３０、配列番号１３１、配列番号１３２、配列番号１３３、配列番号１３４、配列番号１３５、又は配列番号１３６として示される配列と少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％同一性を有する配列を含む、請求項３３０～４６６のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項４６８】

前記標的化成分が、配列番号１１６、配列番号１１７、配列番号１１８、配列番号１１９、配列番号１２０、配列番号１２１、配列番号１２２、配列番号１２３、配列番号１２４、配列番号１２５、配列番号１２６、配列番号１２７、配列番号１２８、配列番号１２９、配列番号１３０、配列番号１３１、配列番号１３２、配列番号１３３、配列番号１３４、配列番号１３５、又は配列番号１３６として示される配列を含む、請求項４６７に記載のポリペプチド複合体。

【請求項４６９】

前記標的化成分及び前記シグナル伝達成分を含む融合ポリペプチドを含む、請求項３３０～４６８のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体。

【請求項４７０】

前記融合ポリペプチドが、配列番号１３９、配列番号１４０、配列番号１４１、配列番号１４２、配列番号１４３、配列番号１４４、配列番号１４５、配列番号１４６、配列番号１４７、配列番号１４８、配列番号１４９、配列番号１５０、配列番号１５１、配列番号１５２、配列番号１５３、配列番号１５４、配列番号１５５、配列番号１５６、配列番号

10

20

30

40

50

号 1 5 7、配列番号 1 5 8、配列番号 1 5 9、配列番号 1 6 0、配列番号 1 6 1、配列番号 1 6 2、配列番号 1 6 3、配列番号 1 6 4、配列番号 1 6 5、配列番号 1 6 6、配列番号 1 6 7、配列番号 1 6 8、配列番号 1 6 9、又は配列番号 1 7 0 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有する配列を含む、請求項 4 6 9 に記載のポリペプチド複合体。

【請求項 4 7 1】

前記融合ポリペプチドが、配列番号 1 3 9、配列番号 1 4 0、配列番号 1 4 1、配列番号 1 4 2、配列番号 1 4 3、配列番号 1 4 4、配列番号 1 4 5、配列番号 1 4 6、配列番号 1 4 7、配列番号 1 4 8、配列番号 1 4 9、配列番号 1 5 0、配列番号 1 5 1、配列番号 1 5 2、配列番号 1 5 3、配列番号 1 5 4、配列番号 1 5 5、配列番号 1 5 6、配列番号 1 5 7、配列番号 1 5 8、配列番号 1 5 9、配列番号 1 6 0、配列番号 1 6 1、配列番号 1 6 2、配列番号 1 6 3、配列番号 1 6 4、配列番号 1 6 5、配列番号 1 6 6、配列番号 1 6 7、配列番号 1 6 8、配列番号 1 6 9、又は配列番号 1 7 0 として示される配列を含む、請求項 4 7 0 に記載のポリペプチド複合体。

10

【請求項 4 7 2】

請求項 3 3 0 ~ 4 7 1 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体の前記シグナル伝達成分及び前記標的化成分の両方をコードする、核酸分子。

【請求項 4 7 3】

請求項 3 3 0 ~ 4 7 1 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体を含む、細胞。

【請求項 4 7 4】

20

請求項 4 7 2 に記載の核酸分子を含む、細胞。

【請求項 4 7 5】

前記細胞が、外因性共刺激因子、免疫調節因子、共刺激因子についてのアゴニスト、免疫抑制因子についてのアンタゴニスト、免疫細胞エンゲイジャー、フリップ受容体、又はそれらの任意の組み合わせをさらに発現する、請求項 4 7 3 又は 4 7 4 のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項 4 7 6】

前記細胞が、外因性リンパ球受容体又は共受容体をさらに発現する、請求項 4 7 3 ~ 4 7 5 のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項 4 7 7】

30

前記外因性リンパ球受容体又は共受容体が、TCR アルファ (TCR α)、TCR ベータ (TCR β)、TCR ガンマ (TCR γ)、TCR デルタ (TCR δ)、CD 4、CD 8、プレ T 細胞受容体 α (pT α)、Fc 受容体 アルファ (FcR α)、Fc 受容体 ベータ (FcR β)、Fc 受容体 ガンマ (FcR γ)、ナチュラルキラーグループ 2 メンバー D (NK G 2 D)、CD 7 9 A、CD 7 9 B、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、請求項 4 7 6 に記載の細胞。

【請求項 4 7 8】

前記細胞が、外因性 TCR をさらに発現する、請求項 4 7 3 ~ 4 7 7 のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項 4 7 9】

40

前記外因性 TCR が、 α -フェトリプロテイン (AFP)、B メラノーマ抗原 (BAGE) ファミリーメンバー、インプリント部位の調節因子の兄弟 (BORIS)、癌精巣抗原、癌精巣抗原 8 3 (CT-83)、炭酸脱水酵素 IX (CAIX)、癌胎児性抗原 (CEA)、サイトメガロウイルス (CMV) 抗原、メラノーマに対する細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 認識抗原 (CAMEL)、エプスタイン・バーウイルス (EBV) 抗原、G 抗原 1 (GAGE-1)、GAGE-2、GAGE-3、GAGE-4、GAGE-5、GAGE-6、GAGE-7B、GAGE-8、糖タンパク質 100 (GP100)、B 型肝炎ウイルス (HBV) 抗原、C 型肝炎ウイルス (HCV) 非構造タンパク質 3 (NS3)、ヒト上皮成長因子受容体 2 (HER-2)、ヒトパピローマウイルス (HPV) -E6、HPV-E7、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素 (hTERT)、IGF2BP3/A3、K

50

－Ras、K-Ras G12C、K-Ras G12D、K-Ras G12V、潜在膜タンパク質2 (LMP2)、メラノーマ抗原ファミリーA、1 (MAGE-A1)、MAGE-A2、MAGE-A3、MAGE-A4、MAGE-A6、MAGE-A10、MAGE-A12、T細胞により認識されるメラノーマ抗原 (MART-1)、メソテリン (MSLN)、ムチン1 (MUC1)、ムチン16 (MUC16)、ニューヨーク食道扁平上皮癌-1 (NYESO-1)、P53、P抗原 (PAGE) ファミリーメンバー、胎盤特異的1 (PLAC1)、メラノーマにおける優先的に発現する抗原 (PRAME)、サバイビン、滑膜肉腫X1 (SSX1)、滑膜肉腫X2 (SSX2)、滑膜肉腫X3 (SSX3)、滑膜肉腫X4 (SSX4)、滑膜肉腫X5 (SSX5)、滑膜肉腫X8 (SSX8)、チログロブリン、チロシナーゼ、チロシナーゼ関連タンパク質 (TRP) 1、TRP2、ウィルムス腫瘍タンパク質 (WT-1)、X抗原ファミリーメンバー1 (XAGE1)、及びX抗原ファミリーメンバー2 (XAGE2) からなる群から選択される標的抗原に結合する、請求項478に記載の細胞。

10

【請求項480】

前記外因性TCRが $\alpha\beta$ -TCR又は $\gamma\delta$ -TCRである、請求項478又は請求項479に記載の細胞。

【請求項481】

前記細胞が、CAR、CCR、又はフリップ受容体をさらに発現する、請求項473～480のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項482】

前記細胞が、ゼータカイン、免疫細胞エンゲイジャー、又はBiTEをさらに発現する、請求項473～481のいずれか一項に記載の細胞。

20

【請求項483】

前記細胞が造血細胞である、請求項473～482のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項484】

前記細胞が、T細胞、 $\alpha\beta$ -T細胞、又は $\gamma\delta$ -T細胞である、請求項473～483のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項485】

前記細胞が、CD3⁺、CD4⁺、及び／又はCD8⁺細胞である、請求項473～484のいずれか一項に記載の細胞。

30

【請求項486】

前記細胞が免疫エフェクター細胞である、請求項473～485のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項487】

前記細胞が細胞傷害性Tリンパ球 (CTL)、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL)、又はヘルパーT細胞である、請求項473～486のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項488】

前記細胞がナチュラルキラー (NK) 細胞又はナチュラルキラーT (NKT) 細胞である、請求項473～487のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項489】

前記細胞の供給源が、末梢血単核細胞、骨髄、リンパ節組織、臍帯血、胸腺組織、感染の部位からの組織、腹水、胸水、脾臓組織、又は腫瘍である、請求項473～488のいずれか一項に記載の細胞。

40

【請求項490】

前記細胞が単離細胞である、請求項473～489のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項491】

細胞が対象から得られる、請求項473～490のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項492】

前記細胞がヒト細胞である、請求項473～491のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項493】

50

請求項 1 6 4 ～ 3 0 8 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド又は請求項 3 3 0 ～ 4 7 1 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体の前記シグナル伝達及び標的化成分をコードする、ポリヌクレオチド。

【請求項 4 9 4】

請求項 1 6 4 ～ 3 0 8 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド又は請求項 3 3 0 ～ 4 7 1 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体の前記シグナル伝達及び標的化成分をコードする、c D N A。

【請求項 4 9 5】

請求項 1 ～ 8 1 及び 1 4 4 ～ 2 0 3 のいずれか一項に記載のシグナル伝達及び標的化成分、又は請求項 8 2 ～ 1 4 3 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド、請求項 1 6 4 ～ 3 0 8 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド、又は請求項 3 3 0 ～ 4 7 1 のいずれか一項に記載のポリペプチド複合体をコードする、R N A。

10

【請求項 4 9 6】

請求項 4 9 3 に記載のポリヌクレオチドを含む、ベクター。

【請求項 4 9 7】

前記ベクターが発現ベクターである、請求項 4 9 6 に記載のベクター。

【請求項 4 9 8】

前記ベクターがトランスポゾンである、請求項 4 9 6 に記載のベクター。

【請求項 4 9 9】

前記ベクターが p i g g y B A C トランスポゾン又は S l e e p i n g B e a u t y トランスポゾンである、請求項 4 9 3 に記載のベクター。

20

【請求項 5 0 0】

前記ベクターがウイルスベクターである、請求項 4 9 6 に記載のベクター。

【請求項 5 0 1】

前記ベクターが、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルス (A A V) ベクター、ヘルペスウイルスベクター、ワクシニアウイルスベクター、又はレトロウイルスベクターである、請求項 5 0 0 に記載のベクター。

【請求項 5 0 2】

前記レトロウイルスベクターがレンチウイルスベクターである、請求項 5 0 1 に記載のベクター。

30

【請求項 5 0 3】

前記レンチウイルスベクターが、ヒト免疫不全ウイルス 1 (H I V - 1) ; ヒト免疫不全ウイルス 2 (H I V - 2) 、ビスナ・マエディウイルス (V M V) ウイルス ; ヤギ関節炎 - 脳炎ウイルス (C A E V) ; ウマ伝染性貧血ウイルス (E I A V) ; ネコ免疫不全ウイルス (F I V) ; ウシ免疫不全ウイルス (B I V) ; 及びサル免疫不全ウイルス (S I V) からなる群から選択される、請求項 5 0 2 に記載のベクター。

【請求項 5 0 4】

請求項 1 6 4 ～ 3 0 8 のいずれか一項に記載の融合ポリペプチド、請求項 4 9 3 に記載のポリヌクレオチド、又は請求項 4 9 6 ～ 5 0 3 のいずれか一項に記載のベクターを含む、細胞。

40

【請求項 5 0 5】

前記細胞が造血細胞である、請求項 5 0 4 に記載の細胞。

【請求項 5 0 6】

前記細胞が免疫エフェクター細胞である、請求項 5 0 4 又は請求項 5 0 5 に記載の細胞。

【請求項 5 0 7】

前記細胞が、T 細胞、 $\alpha \beta$ T 細胞、又は $\gamma \delta$ T 細胞である、請求項 5 0 4 ～ 5 0 6 のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項 5 0 8】

前記細胞が、C D 3 ⁺、C D 4 ⁺、C D 8 ⁺、又はそれらの組み合わせを発現する、請

50

求項 504～507 のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項 509】

前記細胞が、細胞傷害性 T リンパ球 (CTL)、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL)、又はヘルパー T 細胞である、請求項 504～508 のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項 510】

前記細胞がナチュラルキラー (NK) 細胞又はナチュラルキラー T (NKT) 細胞である、請求項 504～508 のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項 511】

請求項 1～163、310～329、473～492、もしくは 504～510 のいずれか一項に記載の細胞、又は請求項 496～503 のいずれか一項に記載のベクターを含む、組成物。

10

【請求項 512】

生理学的に許容可能な担体、及び請求項 1～163、310～329、473～492、もしくは 504～510 のいずれか一項に記載の細胞、又は請求項 496～503 のいずれか一項に記載のベクターを含む、組成物。

【請求項 513】

対象に、有効量の請求項 511 又は請求項 512 に記載の組成物を投与することを含む、それを必要とする前記対象を治療する方法。

【請求項 514】

前記対象に、請求項 511 又は請求項 512 に記載の組成物の有効量を投与することを含む、癌、感染性疾患、自己免疫疾患、炎症性疾患、及び免疫不全、又はそれと関連付けられる状態の少なくとも一つの症状を治療する、予防する、又は寛解させる方法。

20

【請求項 515】

前記対象に、有効量の請求項 513 又は請求項 514 に記載の組成物を投与することを含む、固形癌を治療する方法。

【請求項 516】

前記固形癌が、肺癌、扁平上皮癌、結腸直腸癌、膵臓癌、乳癌、甲状腺癌、膀胱癌、子宮頸癌、食道癌、卵巣癌、胃癌、子宮内膜癌、又は脳癌からなる群から選択される、請求項 515 に記載の方法。

【請求項 517】

前記固形癌が、非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、結腸直腸癌、膵臓癌、乳癌、甲状腺癌、膀胱癌、子宮頸癌、食道癌、卵巣癌、胃癌、子宮内膜癌、グリオーマ、神経膠芽腫、又は乏突起神経膠腫である、請求項 515 又は請求項 516 に記載の方法。

30

【請求項 518】

前記対象に、有効量の請求項 515 又は請求項 516 に記載の組成物を投与することを含む、血液悪性腫瘍を治療する方法。

【請求項 519】

前記血液悪性腫瘍が白血病、リンパ腫、又は多発性骨髄腫である、請求項 518 に記載の方法。

【請求項 520】

前記血液悪性腫瘍が急性骨髄性白血病 (AML) である、請求項 518 に記載の方法。

40

【請求項 521】

前記細胞が、配列番号 137 と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、又は 99% 同一性を有するポリペプチドをさらに含む、請求項 1～163 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 522】

前記細胞が、配列番号 137 において示されるアミノ酸配列をさらに含む、請求項 1～163 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 523】

前記細胞が、配列番号 138 と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、

50

又は 99% 同一性を有するポリペプチドをさらに含む、請求項 1 ～ 163 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【請求項 524】

前記細胞が、配列番号 138 において示されるアミノ酸配列をさらに含む、請求項 1 ～ 163 のいずれか一項に記載の非天然細胞。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2022 年 4 月 8 日に提出された米国仮出願第 63 / 329, 003 号の 35 U. S. C. § 119 (e) の下での利益を主張し、それは、その全体において参照により本明細書中に組み入れられる。

【0002】

本開示は、養子細胞治療に関する。より具体的には、本開示は、改善された免疫受容体シグナル伝達分子、細胞、ならびに養子免疫療法中での免疫受容体シグナル開始及び下流応答の空間的及び／又は時間的制御を調節するために同を使用する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

関連分野に関する記載

世界中で癌は 1975 年～2000 年の間に倍増した。世界における罹患と死亡の 2 番目の主因は癌であり、2012 年にはおよそ 1410 万人が新たに発症し、820 万人が癌関連で死亡している。新たな癌症例件数は、今後 20 年以内に 2200 万件に上昇すると予想される。

【0004】

化学療法及びその後の生物製剤は、現在、数十年にわたって標準治療となってきたが、養子細胞治療は、癌を治療するための複雑な生物学的シグナルを送達するための強力なパラダイムとして出現している。低分子医薬や生物医薬とは対照的に、養子細胞治療は多種多様な感覚及び応答プログラム、そしてさらに明確化された遺伝子制御メカニズムによって、固有の治療タスクを発揮する可能性を有している。そのような治療的価値を実現するために、細胞は、局所的な生理学的環境と関連する化学的及び／又は生物学的な情報を理解し、統合する機構を備える必要がある。

【0005】

近年では、キメラ抗原受容体 (CAR) 又はトランスジェニック T 細胞受容体 (TCR) を用いて細胞を適合させることは、免疫細胞を特定の抗原 (例、腫瘍抗原) に対して標的化し、T 細胞活性化シグナル伝達を刺激し、及び最終的に抗原会合細胞 (例、癌細胞) を攻撃及び死滅させるための強力な方法であることが証明されている。これらの成功にもかかわらず、i) 感受性 ii) 抗原認識、iii) 抗原非依存的シグナル伝達活性、及び iv) 可読性の欠如を含む、二つの構造間の根本的な差異及び限定が残っている。したがって、標的抗原及び関連細胞をより強力に感知し、それに応答する、改善された標的化及びシグナル伝達機構についてのニーズが残っている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

本開示は、一般的に、標的抗原を認識し、天然又はトランスジェニック免疫受容体シグナル伝達複合体、例えば、T 細胞受容体 (TCR) シグナル伝達複合体を動員及び活性化することができる、操作された免疫受容体複合体、同をコードするポリヌクレオチド及びポリペプチド、それらの組成物、ならびに障害又は疾患 (例、癌又は自己免疫) を治療するために同を作製し使用する方法に関する。

【0007】

一態様では、本明細書中で開示されるのは非天然細胞であって、第一の多量体化ドメイ

10

20

30

40

50

ン及びアクチュエータドメインを含むシグナル伝達成分；ならびに細胞外ドメイン、第二の多量体化ドメイン、及び膜貫通ドメインを含む標的化成分を含む。

【0008】

一実施形態では、第二の多量体化ドメイン及び膜貫通ドメインは、ヒンジドメインにより分離される。一部の実施形態では、ヒンジドメインは、CD4ヒンジ、CD8ヒンジ、CD28ヒンジ、IgG4ヒンジ、及びそれらの任意の断片もしくはバリエーションもしくは組み合わせからなる群から選択される。一部の実施形態では、ヒンジドメインはCD4ヒンジである。一部の実施形態では、CD4ヒンジは、配列番号41と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、CD4ヒンジは、配列番号41において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、ヒンジドメインはCD28ヒンジである。一部の実施形態では、CD28ヒンジは、配列番号42と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、CD28ヒンジは、配列番号42において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、ヒンジドメインはCD8ヒンジである。一部の実施形態では、CD8ヒンジは、配列番号44と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、CD8ヒンジは、配列番号44において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、ヒンジドメインはIgG4ヒンジである。一部の実施形態では、IgG4ヒンジは、配列番号43と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、IgG4ヒンジは、配列番号43において示されるアミノ酸配列を含む。

10

20

【0009】

一部の実施形態では、アクチュエータドメインは、CD3ポリペプチド、FcεR1γポリペプチド、Igα/CD79aポリペプチド、Igβ/CD79bポリペプチド、DAP10ポリペプチド、又はDAP12ポリペプチドである。一部の実施形態では、CD3ポリペプチドは、CD3イプシロン(CD3ε)ポリペプチドもしくはそのバリエーション、CD3ガンマ(CD3γ)もしくはそのバリエーション、又はCD3デルタ(CD3δ)もしくはそのバリエーションである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインはCD3εポリペプチド又はそのバリエーションである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号32と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含むCD3εポリペプチドである。一実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号32において示されるアミノ酸配列を含むCD3εポリペプチドである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは、CD3γポリペプチド又はそのバリエーションである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号33と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含むCD3γポリペプチドである。一実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号33において示されるアミノ酸配列を含むCD3γポリペプチドである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインはCD3δポリペプチド又はそのバリエーションである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号34と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含むCD3δポリペプチドである。一実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号34において示されるアミノ酸配列を含むCD3δポリペプチドである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインはFcεR1γポリペプチド又はそのバリエーションである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号35と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%を有するアミノ酸配列を含むFcεR1γポリペプチドである。一実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号35において示されるアミノ酸配列を含むFcεR1γポリペプチドである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号36と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含むFcεR1γポリペプチドである。一実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号36において示されるアミノ

30

40

50

酸配列を含む F c ε R 1 γ ポリペプチドである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは I g α / C D 7 9 a ポリペプチド又はそのバリエーションである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号 37 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む I g α / C D 7 9 a ポリペプチドである。一実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号 37 において示されるアミノ酸配列を含む I g α / C D 7 9 a ポリペプチドである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは I g β / C D 7 9 b ポリペプチド又はそのバリエーションである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号 38 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む I g β / C D 7 9 b ポリペプチドである。一実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号 38 において示されるアミノ酸配列を含む I g β / C D 7 9 b ポリペプチドである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは D A P 1 0 ポリペプチド又はそのバリエーションである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号 39 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む D A P 1 0 ポリペプチドである。一実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号 39 において示されるアミノ酸配列を含む D A P 1 0 ポリペプチドである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは D A P 1 2 ポリペプチド又はそのバリエーションである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号 40 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む D A P 1 2 ポリペプチドである。一実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号 40 において示されるアミノ酸配列を含む D A P 1 2 ポリペプチドである。一実施形態では、アクチュエータドメインは細胞外部分及び細胞内部分の両方を含む。

10

20

30

40

50

【0010】

一実施形態では、第一及び第二の多量体化ドメインは、シグナル伝達成分及び標的化成分が発現される場合、細胞外に局在化する。一実施形態では、第一及び第二の多量体化ドメインは異なっている。一部の実施形態では、シグナル伝達成分及び標的化成分の多量体化ドメインは、ラパマイシン又はそのラパログ、ジベレリン又はその誘導体、アブシジン酸 (A B A) 又はその誘導体、メトトレキサート又はその誘導体、シクロスポリン A 又はその誘導体、F K 5 0 6 / シクロスポリン A 又はその誘導体、F K 5 0 6 結合タンパク質 (F K B P) についてのトリメトプリム (T m p) 合成リガンド (S L F) 又はその誘導体からなる群から選択される架橋因子と会合し、それにおいて、架橋因子は、ポリペプチド複合体の形成を促し、架橋因子は、シグナル伝達成分及び標的化成分の多量体化ドメインと会合し、その間に配置されている。一部の実施形態では、第一の多量体化ドメイン及び第二の多量体化ドメインは、以下からなる群から選択される対である：F K 5 0 6 結合タンパク質 1 A (F K B P 1 2) 及び F K B P 1 2 - ラパマイシン結合 (F R B)、F K B P 1 2 及びカルシニューリン、F K B P 及びシクロフィリン A 又はペプチジルプロリルシストランスイソメラーゼ (P P I a s e) ファミリーの任意の他のメンバー、F K B P 及びジヒドロ葉酸還元酵素 (D H F R)、カルシニューリン及びシクロフィリン A 又はペプチジルプロリルシストランスイソメラーゼ (P P I a s e) ファミリーの任意の他のメンバー、ならびに P Y R 1 様 1 (P Y L 1) 及びアブシジン酸非感受性 1 (A B I 1)。一実施形態では、第一の多量体化ドメインは第一の F R B ポリペプチド又はそのバリエーションを含み、及び第二の多量体化ドメインは第一の F K B P 1 2 ポリペプチド又はそのバリエーションを含む。一実施形態では、第一の多量体化ドメインは第一の F K B P 1 2 ポリペプチド又はそのバリエーションを含み、及び第二の多量体化ドメインは第一の F R B ポリペプチド又はそのバリエーションを含む。一実施形態では、F R B ポリペプチドは F R B T 2 0 9 8 L バリエーションである。一部の実施形態では、F R B ポリペプチドは、配列番号 1 又は配列番号 2 において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、F K B P 1 2 ポリペプチドは、配列番号 3 又は配列番号 4 において示されるアミノ酸配列を含む。

【0011】

一部の実施形態では、架橋因子は、A P 1 9 0 3、A P 2 0 1 8 7、A P 2 1 9 6 7 (

また、C16-(S)-7-メチルインドールラパマイシンとして公知である)、エベロリムス、ノボリムス、ピメクロリムス、リダフォロリムス、シロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、ウミロリムス、ゾタロリムス、又はBPC015である。一部の実施形態では、第一の多量体化ドメイン及び第二の多量体化ドメインは、一対の抗体由来ヘテロ二量体化ドメインである。

【0012】

一部の実施形態では、第一の多量体化ドメインは、配列番号5において示されるアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む；及び第二の多量体化ドメインは、配列番号6において示されるアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、第一の多量体化ドメインは、配列番号6において示されるアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む；及び第二の多量体化ドメインは、配列番号5において示されるアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、第一の多量体化ドメインは、配列番号7において示されるアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む；及び第二の多量体化ドメインは、配列番号8において示されるアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、第一の多量体化ドメインは、配列番号8において示されるアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む；及び第二の多量体化ドメインは、配列番号7において示されるアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、第一の多量体化ドメインは、配列番号9において示されるアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む；及び第二の多量体化ドメインは、配列番号10において示されるアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、第一の多量体化ドメインは、配列番号10において示されるアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む；及び第二の多量体化ドメインは、配列番号9において示されるアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む。

【0013】

一部の実施形態では、第一の多量体化ドメイン及びアクチュエータドメインは、2~40アミノ酸長の第一のポリペプチドリンカーにより分離される。一部の実施形態では、第一のポリペプチドリンカーは、以下からなる群から選択される：GG、GS、SG、SS、GSS、SSG、GSG、SGS、SGG、G4S、2xG4S、3xG4S、4xG4S、5xG4S、及びそれらの任意の組み合わせ。一実施形態では、第一のポリペプチドリンカーは3xG4Sリンカーである。一部の実施形態では、第一のポリペプチドリンカーは、配列番号16~31のいずれか一つとして示されるアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む。一部の実施形態では、細胞外ドメイン及び第二の多量体化ドメインは、2~40アミノ酸長の第二のポリペプチドリンカーにより分離される。一部の実施形態では、第二のポリペプチドリンカーは、以下からなる群から選択される：GG、GS、SG、SS、GSS、SSG、GSG、SGS、SGG、G4S、2xG4S、3xG4S、4xG4S、及びそれらの任意の組み合わせ。一実施形態では、第二のポリペプチドリンカーはG4Sリンカーである。一部の実施形態では、第二のポリペプチドリンカーは、配列番

号 16～31 のいずれか一つとして示されるアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む。

【0014】

一部の実施形態では、膜貫通ドメインはCD4膜貫通ドメインである。一部の実施形態では、CD4膜貫通ドメインは、配列番号45と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、CD4膜貫通ドメインは、配列番号45において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、膜貫通ドメインはCD28膜貫通ドメインである。一部の実施形態では、CD28膜貫通ドメインは、配列番号46と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、CD28膜貫通ドメインは、配列番号46において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、膜貫通ドメインはCD8膜貫通ドメインである。一部の実施形態では、CD8膜貫通ドメインは、配列番号47と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、CD8膜貫通ドメインは、配列番号47において示されるアミノ酸配列を含む。

10

【0015】

一部の実施形態では、標的化成分は、抗原受容体、共刺激受容体、成長受容体、サイトカイン受容体、アダプターシグナル伝達タンパク質、細胞内シグナル伝達タンパク質、又はその任意の断片もしくはバリエーションからなる群から選択されるタンパク質から由来する細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインをさらに含む。一部の実施形態では、標的化成分上の細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインは、以下からなる群から選択される：Toll様受容体1 (TLR1)、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、カスパーゼ動員ドメインファミリーメンバー1 (CARD11)、CD2、CD3 ϵ 、CD3 γ 、CD3 δ 、CD4、CD7、CD8、CD27、CD28、CD30、CD40、CD54 (ICAM)、CD83、CD94、CD134 (OX40)、CD137 (4-1BB)、CD278 (ICOS)、共通 γ 鎖サイトカイン、DNAX活性化タンパク質10 (DAP10)、T細胞ファミリーメンバー1の活性化リンカー (LAT)、インターロイキン2受容体 (IL-2R)、IL-4R、IL-7R、IL-9R、IL-12R、IL-13R、IL-15R、IL-21R、SH2ドメイン含有白血球タンパク質76 kD (SLP76)、T細胞受容体関連膜貫通アダプター1 (TRAT1)、TNFR2、TNFRS14、TNFRS18、TNFRS25、及びT細胞受容体関連タンパク質キナーゼ70のゼータ鎖 (ZAP70)。一部の実施形態では、標的化成分上の細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインは、以下からなる群から選択される：4-1BB、CD28、TNFR2、OX40、ICOS、及びDAP10共刺激ドメイン。一実施形態では、標的化成分上の共刺激ドメインは、4-1BB共刺激ドメインであり、場合により、4-1BB共刺激ドメインは、配列番号98において示されるアミノ酸配列を含む。一実施形態では、標的化成分上の共刺激ドメインは、CD28共刺激ドメインであり、場合により、CD28共刺激ドメインは、配列番号99において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインは、一つ又は複数のサイトカイン受容体細胞内シグナル伝達ドメインである。一部の実施形態では、一つ又は複数のサイトカイン受容体細胞内シグナル伝達ドメインは、IL7R α 細胞内シグナル伝達ドメイン、IL2R β 細胞内シグナル伝達ドメイン、共通 γ 鎖細胞内シグナル伝達ドメイン、ならびにIL2R β 及び共通 γ 鎖細胞内シグナル伝達ドメインの両方からなる群から選択される。一部の実施形態では、IL7R α 細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号103と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、IL7R α 細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号103において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、IL2R β 細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号104又は配列番号105と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、IL2R β 細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号104又は配列番号105において示されるアミノ酸配列を含む

20

30

40

50

。一部の実施形態では、共通 γ 鎖細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号 106 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、共通 γ 鎖細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号 106 において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインは、LAT ドメインである。一部の実施形態では、LAT ドメインは、配列番号 102 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、LAT ドメインは、配列番号 102 において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインは、CD4 共受容体ドメインである。一部の実施形態では、配列番号 100 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む CD4 共受容体ドメイン。一実施形態では、CD4 共受容体ドメインは、配列番号 100 において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインは、CD8 共受容体ドメインである。一部の実施形態では、CD8 共受容体ドメインは、配列番号 101 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、CD8 共受容体ドメインは、配列番号 101 において示されるアミノ酸配列を含む。

10

20

30

40

50

【0016】

一部の実施形態では、標的化成分は、機能的細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインを含まない。一部の実施形態では、標的化成分は、切断細胞内 CD4 ポリペプチドをさらに含む。一部の実施形態では、切断細胞内 CD4 ポリペプチドは、配列番号 48 又は配列番号 49 において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、切断細胞内 CD4 ポリペプチドは、配列番号 48 又は配列番号 49 において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、細胞外ドメインは、第一の標的化ドメインを含む。一部の実施形態では、第一の標的化ドメインは、単一鎖可変断片 (scFv) 又は単一ドメイン抗体 (sdAb) を含む。一部の実施形態では、sdAb は、ラクダ科 VHH、ナノボディ、又は重鎖のみの抗体 (HcAb) である。一実施形態では、sdAb はラクダ科 VHH である。一部の実施形態では、scFv 又は sdAb は、ヒト又はヒト化である。一部の実施形態では、第一の標的化ドメインは、配列番号 50 ~ 83 のいずれか一つと少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有する配列を含む。一部の実施形態では、第一の標的化ドメインは、配列番号 50 ~ 83 のいずれか一つにおいて示される配列を含む。一部の実施形態では、第一の標的化ドメインは、PD1 外部ドメイン、ヒト A 増殖誘導リガンド (APRIL)、三量体化ヒト APRIL、又は NKG2D 膜タンパク質を含む。一部の実施形態では、PD1 外部ドメインは、配列番号 84 又は配列番号 85 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有する配列を含む。一実施形態では、PD1 外部ドメインは、配列番号 85 において示される配列を含む。一部の実施形態では、APRIL は、配列番号 86 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有する配列を含み、あるいは三量体化ヒト APRIL は、配列番号 87 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有する配列を含む。一実施形態では、APRIL は、配列番号 86 において示される配列を含み、又は三量体化ヒト APRIL は、配列番号 87 において示される配列を含む。一部の実施形態では、NKG2D 膜タンパク質は、配列番号 88 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有する配列を含む。一実施形態では、NKG2D 膜タンパク質は、配列番号 88 として示される配列を含む。

【0017】

一部の実施形態では、細胞外ドメインは、第二の標的化ドメインをさらに含む。一部の実施形態では、第二の標的化ドメインは、第二の単一鎖可変断片 (scFv) 又は第二の単一ドメイン抗体 (sdAb) を含む。一部の実施形態では、第二の sdAb は、ラクダ科 VHH、ナノボディ、又は重鎖のみの抗体 (HcAb) である。一実施形態では、第二

の s d A b はラクダ科 V H H である。一部の実施形態では、第二の s c F v 又は第二の s d A b は、ヒト又はヒト化である。一部の実施形態では、第二の標的化ドメインは、配列番号 50～83 のいずれか一つと少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、又は 99% 同一性を有する配列を含む。一部の実施形態では、第二の標的化ドメインは、配列番号 50～83 のいずれか一つにおいて示される配列を含む。一部の実施形態では、第二の標的化ドメインは、P D 1 外部ドメイン、ヒト A 増殖誘導リガンド (A P R I L)、三量体化ヒト A P R I L、又は N K G 2 D 膜タンパク質を含む。一部の実施形態では、P D 1 外部ドメインは、配列番号 84 又は配列番号 85 と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、又は 99% 同一性を有する配列を含む。一実施形態では、P D 1 外部ドメインは、配列番号 85 において示される配列を含む。一部の実施形態では、A P R I L は、配列番号 86 と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、又は 99% 同一性を有する配列を含み、あるいは三量体化ヒト A P R I L は、配列番号 87 と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、又は 99% 同一性を有する配列を含む。一実施形態では、A P R I L は、配列番号 86 において示される配列を含み、又は三量体化ヒト A P R I L は、配列番号 87 において示される配列を含む。一部の実施形態では、N K G 2 D 膜タンパク質は、配列番号 88 と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、又は 99% 同一性を有する配列を含む。一実施形態では、N K G 2 D 膜タンパク質は、配列番号 88 として示される配列を含む。

10

20

30

40

50

【0018】

一部の実施形態では、標的化ドメイン及び第二の標的化ドメインは、同じ抗原又は異なる抗原に結合する。一部の実施形態では、標的化ドメイン及び第二の標的化ドメインは、2～40 アミノ酸長の第三のポリペプチドリンカーにより分離される。一部の実施形態では、第三のポリペプチドリンカーは、以下からなる群から選択される：G G、G S、S G、S S、G S S、S S G、G S G、S G S、S G G、G 4 S、2 x G 4 S、3 x G 4 S、4 x G 4 S、5 x G 4 S、配列番号 16～31 のいずれか一つ、及びそれらの任意の組み合わせ。一部の実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号 107、配列番号 108、配列番号 109、配列番号 110、配列番号 111、配列番号 112、配列番号 113、配列番号 114、又は配列番号 115 と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、又は 99% 同一性を有する配列を含む。一部の実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号 107、配列番号 108、配列番号 109、配列番号 110、配列番号 111、配列番号 112、配列番号 113、配列番号 114、又は配列番号 115 として示される配列を含む。

【0019】

一部の実施形態では、標的化成分は、配列番号 116、配列番号 117、配列番号 118、配列番号 119、配列番号 120、配列番号 121、配列番号 122、配列番号 123、配列番号 124、配列番号 125、配列番号 126、配列番号 127、配列番号 128、配列番号 129、配列番号 130、配列番号 131、配列番号 132、配列番号 133、配列番号 134、配列番号 135、又は配列番号 136 として示される配列と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、又は 99% 同一性を有する配列を含む。一部の実施形態では、標的化成分は、配列番号 116、配列番号 117、配列番号 118、配列番号 119、配列番号 120、配列番号 121、配列番号 122、配列番号 123、配列番号 124、配列番号 125、配列番号 126、配列番号 127、配列番号 128、配列番号 129、配列番号 130、配列番号 131、配列番号 132、配列番号 133、配列番号 134、配列番号 135、又は配列番号 136 として示される配列を含む。

【0020】

一部の実施形態では、シグナル伝達成分及び標的化成分は、シグナル配列をさらに含み、場合により、シグナル配列は、C D 8、I g K、又は P D 1 シグナル配列である。

【0021】

一部の実施形態では、シグナル伝達成分は、シグナル配列をさらに含み、場合により、シグナル配列は、配列番号 95、配列番号 96、又は配列番号 97 と少なくとも 90%、

95%、96%、97%、98%、99%同一性を有する、又はそれを含む。

【0022】

一部の実施形態では、標的化成分は、シグナル配列をさらに含み、場合により、シグナル配列は、配列番号95、配列番号96、又は配列番号97と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%同一性を有する、又はそれを含む。

【0023】

一実施形態では、シグナル伝達成分は、シグナル配列をさらに含む。一実施形態では、シグナル配列はCD8シグナル配列である。一実施形態では、CD8シグナル配列は、配列番号96と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。別の実施形態では、CD8シグナル配列は、配列番号96として示されるアミノ酸配列を含む。

10

【0024】

別の実施形態では、標的化成分はシグナル配列をさらに含む。一実施形態では、シグナル配列はIgKシグナル配列である。一実施形態では、IgKシグナル配列は、配列番号95と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、IgKシグナル配列は、配列番号95として示されるアミノ酸配列を含む。

【0025】

一実施形態では、非天然細胞は、標的化成分及びシグナル伝達成分を含む融合ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号139、配列番号140、配列番号141、配列番号142、配列番号143、配列番号144、配列番号145、配列番号146、配列番号147、配列番号148、配列番号149、配列番号150、配列番号151、配列番号152、配列番号153、配列番号154、配列番号155、配列番号156、配列番号157、配列番号158、配列番号159、配列番号160、配列番号161、配列番号162、配列番号163、配列番号164、配列番号165、配列番号166、配列番号167、配列番号168、配列番号169、又は配列番号170と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有する配列を含む。一部の実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号139、配列番号140、配列番号141、配列番号142、配列番号143、配列番号144、配列番号145、配列番号146、配列番号147、配列番号148、配列番号149、配列番号150、配列番号151、配列番号152、配列番号153、配列番号154、配列番号155、配列番号156、配列番号157、配列番号158、配列番号159、配列番号160、配列番号161、配列番号162、配列番号163、配列番号164、配列番号165、配列番号166、配列番号167、配列番号168、配列番号169、又は配列番号170として示される配列を含む。

20

30

【0026】

一部の実施形態では、細胞は、シグナル伝達成分をコードする第一の核酸分子を含む。一部の実施形態では、細胞は、標的化成分をコードする第二の核酸分子を含む。一部の実施形態では、細胞は、シグナル伝達成分及び標的化成分の両方をコードする核酸分子を含む。一部の実施形態では、細胞は、外因性共刺激因子、免疫調節因子、共刺激因子についてのアゴニスト、免疫抑制因子についてのアンタゴニスト、免疫細胞エンゲイジャー、フリップ受容体、又はそれらの任意の組み合わせをさらに発現する。

40

【0027】

一部の実施形態では、細胞は、外因性リンパ球受容体又は共受容体をさらに発現する。一部の実施形態では、外因性リンパ球受容体又は共受容体は、以下からなる群から選択される：TCRアルファ（TCR α ）、TCRベータ（TCR β ）、TCRガンマ（TCR γ ）、TCRデルタ（TCR δ ）、CD4、CD8、プレT細胞受容体 α （pT α ）、Fc受容体アルファ（FcR α ）、Fc受容体ベータ（FcR β ）、Fc受容体ガンマ（FcR γ ）、ナチュラルキラーグループ2メンバーD（NKG2D）、CD79A、CD79B、及びそれらの任意の組み合わせ。一実施形態では、細胞は外因性TCRをさらに発

50

現する。一部の実施形態では、外因性TCRは、 α -フェトプロテイン (AFP)、メラノーマ抗原 (BAGE) ファミリーメンバー、インプリント部位の調節因子の兄弟 (BORIS)、癌精巣抗原、癌精巣抗原83 (CT-83)、炭酸脱水酵素IX (CA1X)、癌胎児性抗原 (CEA)、サイトメガロウイルス (CMV) 抗原、メラノーマに対する細胞傷害性T細胞 (CTL) 認識抗原 (CAMEL)、エプスタイン・バーウイルス (EBV) 抗原、G抗原1 (GAGE-1)、GAGE-2、GAGE-3、GAGE-4、GAGE-5、GAGE-6、GAGE-7B、GAGE-8、糖タンパク質100 (GP100)、B型肝炎ウイルス (HBV) 抗原、C型肝炎ウイルス (HCV) 非構造タンパク質3 (NS3)、ヒト上皮成長因子受容体2 (HER-2)、ヒトパピローマウイルス (HPV) -E6、HPV-E7、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素 (hTERT)、IGF2BP3/A3、K-Ras、K-Ras G12C、K-Ras G12D、K-Ras G12V、潜在膜タンパク質2 (LMP2)、メラノーマ抗原ファミリーA、1 (MAGE-A1)、MAGE-A2、MAGE-A3、MAGE-A4、MAGE-A6、MAGE-A10、MAGE-A12、T細胞により認識されるメラノーマ抗原 (MART-1)、メソテリン (MSLN)、ムチン1 (MUC1)、ムチン16 (MUC16)、ニューヨーク食道扁平上皮癌-1 (NYESO-1)、P53、P抗原 (PAGE) ファミリーメンバー、胎盤特異的1 (PLACL1)、メラノーマにおける優先的に発現する抗原 (PRAME)、サバイビン、滑膜肉腫X1 (SSX1)、滑膜肉腫X2 (SSX2)、滑膜肉腫X3 (SSX3)、滑膜肉腫X4 (SSX4)、滑膜肉腫X5 (SSX5)、滑膜肉腫X8 (SSX8)、チログロブリン、チロシナーゼ、チロシナーゼ関連タンパク質 (TRP) 1、TRP2、ウィルムス腫瘍タンパク質 (WT-1)、X抗原ファミリーメンバー1 (XAGE1)、及びX抗原ファミリーメンバー2 (XAGE2) となる群から選択される標的抗原に結合する。一部の実施形態では、外因性TCRは $\alpha\beta$ -TCR又は $\gamma\delta$ -TCRである。

10

20

30

40

【0028】

一部の実施形態では、細胞は、CAR、CCR、又はフリップ受容体をさらに発現する。一部の実施形態では、細胞は、ゼータカイン、免疫細胞エンゲイジャー、又はBiTEをさらに発現する。一実施形態では、細胞は造血細胞である。一部の実施形態では、細胞は、T細胞、 $\alpha\beta$ -T細胞、又は $\gamma\delta$ -T細胞である。一部の実施形態では、細胞は、CD3⁺、CD4⁺、及び/又はCD8⁺細胞である。一実施形態では、細胞は免疫エフェクター細胞である。一部の実施形態では、細胞は、細胞傷害性Tリンパ球 (CTL)、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL)、又はヘルパーT細胞である。一部の実施形態では、細胞は、ナチュラルキラー (NK) 細胞又はナチュラルキラーT (NKT) 細胞である。一部の実施形態では、細胞の供給源は、末梢血単核細胞、骨髄、リンパ節組織、臍帯血、胸腺組織、感染部位由来の組織、腹水、胸水、脾臓組織、又は腫瘍である。一実施形態では、非天然細胞は、単離された非天然細胞である。一実施形態では、非天然細胞は、対象から得られる。一実施形態では、非天然細胞はヒト細胞である。一部の実施形態では、細胞は、配列番号137と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するポリペプチドをさらに含む。一実施形態では、細胞は、配列番号137において示されるアミノ酸配列をさらに含む。一部の実施形態では、細胞は、配列番号138と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するポリペプチドをさらに含む。一実施形態では、細胞は、配列番号138において示されるアミノ酸配列をさらに含む。

【0029】

一態様では、本明細書中に開示されるのは、第一の多量体化ドメイン及びアクチュエータドメインを含むシグナル伝達成分；ポリペプチド切断シグナル；ならびに細胞外ドメイン、第二の多量体化ドメイン、及び膜貫通ドメインを含む標的化成分を含む融合ポリペプチドである。一実施形態では、第一及び第二の多量体化ドメインは、シグナル伝達成分及び標的化成分が発現される場合、細胞外に局在化する。

【0030】

50

一実施形態では、第二の多量体化ドメイン及び膜貫通ドメインは、ヒンジドメインにより分離される。一部の実施形態では、ヒンジドメインは、CD4ヒンジ、CD8ヒンジ、CD28ヒンジ、IgG4ヒンジ、及びそれらの任意の断片もしくはバリエーションもしくは組み合わせからなる群から選択される。一部の実施形態では、ヒンジドメインはCD4ヒンジである。一部の実施形態では、CD4ヒンジは、配列番号41と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、CD4ヒンジは、配列番号41において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、ヒンジドメインはCD28ヒンジである。一部の実施形態では、CD28ヒンジは、配列番号42と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、CD28ヒンジは、配列番号42において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、ヒンジドメインはCD8ヒンジである。一部の実施形態では、CD8ヒンジは、配列番号44と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、CD8ヒンジは、配列番号44において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、ヒンジドメインはIgG4ヒンジである。一部の実施形態では、IgG4ヒンジは、配列番号43と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、IgG4ヒンジは、配列番号43において示されるアミノ酸配列を含む。

10

20

30

40

50

【0031】
 一部の実施形態では、アクチュエータドメインは、CD3ポリペプチド、FcεR1γポリペプチド、Igα/CD79aポリペプチド、Igβ/CD79bポリペプチド、DAP10ポリペプチド、又はDAP12ポリペプチドである。一部の実施形態では、CD3ポリペプチドは、CD3イプシロン(CD3ε)又はその断片もしくはバリエーション、CD3ガンマ(CD3γ)又はその断片もしくはバリエーション、あるいはCD3デルタ(CD3δ)又はその断片もしくはバリエーションである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号32と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含むCD3εポリペプチドである。一実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号32において示されるアミノ酸配列を含むCD3εポリペプチドである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは、CD3γポリペプチド又はそのバリエーションである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号33と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含むCD3γポリペプチドである。一実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号33において示されるアミノ酸配列を含むCD3γポリペプチドである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインはCD3δポリペプチド又はそのバリエーションである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号34と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含むCD3δポリペプチドである。一実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号34において示されるアミノ酸配列を含むCD3δポリペプチドである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインはFcεR1γポリペプチド又はそのバリエーションである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号35と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%を有するアミノ酸配列を含むFcεR1γポリペプチドである。一実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号35において示されるアミノ酸配列を含むFcεR1γポリペプチドである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号36と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含むFcεR1γポリペプチドである。一実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号36において示されるアミノ酸配列を含むFcεR1γポリペプチドである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインはIgα/CD79aポリペプチド又はそのバリエーションである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号37と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含むIgα/CD79a

ポリペプチドである。一実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号 37 において示されるアミノ酸配列を含む Ig α / CD79a ポリペプチドである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは Ig β / CD79b ポリペプチド又はそのバリエーションである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号 38 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む Ig β / CD79b ポリペプチドである。一実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号 38 において示されるアミノ酸配列を含む Ig β / CD79b ポリペプチドである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは DAP10 ポリペプチド又はそのバリエーションである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号 39 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む DAP10 ポリペプチドである。一実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号 39 において示されるアミノ酸配列を含む DAP10 ポリペプチドである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは DAP12 ポリペプチド又はそのバリエーションである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号 40 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む DAP12 ポリペプチドである。一実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号 40 において示されるアミノ酸配列を含む DAP12 ポリペプチドである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは、細胞外部分及び細胞内部分の両方を含む。

10

20

30

40

50

【0032】

一部の実施形態では、融合ポリペプチドは、シグナル配列をさらに含み、場合により、シグナル配列は、配列番号 95、配列番号 96、又は配列番号 97 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % 同一性を有する、又はそれを含む。

【0033】

一部の実施形態では、第一及び第二の多量体化ドメインは異なっている。一部の実施形態では、シグナル伝達及び標的化成分の多量体化ドメインは、ラパマイシン又はそのラパログ、ジベレリン又はその誘導体、アブシジン酸 (ABA) 又はその誘導体、メトトレキサート又はその誘導体、シクロスポリン A 又はその誘導体、FK506 / シクロスポリン A 又はその誘導体、FK506 結合タンパク質 (FKBP) についてのトリメトプリム (Tm p) 合成リガンド (SLF) 又はその誘導体からなる群から選択される架橋因子と会合し、それにおいて、架橋因子は、ポリペプチド複合体の形成を促し、架橋因子は、シグナル伝達成分及び標的化成分の多量体化ドメインと会合し、その間に配置されている。一部の実施形態では、第一の多量体化ドメイン及び第二の多量体化ドメインは、以下からなる群から選択される対である：FK506 結合タンパク質 1A (FKBP12) 及び FKBP12-ラパマイシン結合 (FRB)、FKBP12 及びカルシニューリン、FKBP 及びシクロフィリン A 又はペプチジルプロリルシストランスイソメラーゼ (PP1ase) ファミリーの任意の他のメンバー、FKBP 及びジヒドロ葉酸還元酵素 (DHFR)、カルシニューリン及びシクロフィリン A 又はペプチジルプロリルシストランスイソメラーゼ (PP1ase) ファミリーの任意の他のメンバー、ならびに PYR1 様 1 (PYL1) 及びアブシジン酸非感受性 1 (ABI1)。一部の実施形態では、第一の多量体化ドメインは第一の FRB ポリペプチド又はそのバリエーションを含み、及び第二の多量体化ドメインは第一の FKBP12 ポリペプチド又はそのバリエーションを含む。一部の実施形態では、第一の多量体化ドメインは第一の FKBP12 ポリペプチド又はそのバリエーションを含み、及び第二の多量体化ドメインは第一の FRB ポリペプチド又はそのバリエーションを含む。一実施形態では、FRB ポリペプチドは FRB T2098L バリエーションである。一部の実施形態では、FRB ポリペプチドは、配列番号 1 又は配列番号 2 において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、FKBP12 ポリペプチドは、配列番号 3 又は配列番号 4 において示されるアミノ酸配列を含む。

【0034】

一部の実施形態では、架橋因子は、AP1903、AP20187、AP21967 (また、C16-(S)-7-メチルインドールラパマイシンとして公知である)、エベロ

リムス、ノボリムス、ピメクロリムス、リダフォロリムス、シロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、ウミロリムス、ゾタロリムス、又はBPC015である。一部の実施形態では、第一の多量体化ドメイン及び第二の多量体化ドメインは、一対の抗体由来ヘテロ二量体化ドメインである。一部の実施形態では、第一の多量体化ドメインは、配列番号5において示されるアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む；及び第二の多量体化ドメインは、配列番号6において示されるアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、第一の多量体化ドメインは、配列番号6において示されるアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む；及び第二の多量体化ドメインは、配列番号5において示されるアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、第一の多量体化ドメインは、配列番号7において示されるアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む；及び第二の多量体化ドメインは、配列番号8において示されるアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、第一の多量体化ドメインは、配列番号8において示されるアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む；及び第二の多量体化ドメインは、配列番号7において示されるアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、第一の多量体化ドメインは、配列番号9において示されるアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む；及び第二の多量体化ドメインは、配列番号10において示されるアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、第一の多量体化ドメインは、配列番号10において示されるアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む；及び第二の多量体化ドメインは、配列番号9において示されるアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む。

10

20

30

40

50

【0035】

一部の実施形態では、第一の多量体化ドメイン及びアクチュエータドメインは、2~40アミノ酸長の第一のポリペプチドリンカーにより分離される。一部の実施形態では、第一のポリペプチドリンカーは、以下からなる群から選択される：GG、GS、SG、SS、GSS、SSG、GSG、SGS、SGG、G4S、2xG4S、3xG4S、4xG4S、5xG4S、及びそれらの任意の組み合わせ。一実施形態では、第一のポリペプチドリンカーは3xG4Sリンカーである。一部の実施形態では、第一のポリペプチドリンカーは、配列番号16~31のいずれか一つとして示されるアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む。一部の実施形態では、細胞外ドメイン及び第二の多量体化ドメインは、2~40アミノ酸長の第二のポリペプチドリンカーにより分離される。一部の実施形態では、第二のポリペプチドリンカーは、以下からなる群から選択される：GG、GS、SG、SS、GSS、SSG、GSG、SGS、SGG、G4S、2xG4S、3xG4S、4xG4S、及びそれらの任意の組み合わせ。一実施形態では、第二のポリペプチドリンカーはG4Sリンカーである。一部の実施形態では、第二のポリペプチドリンカーは、配列番号16~31のいずれか一つとして示されるアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む。

【0036】

一部の実施形態では、膜貫通ドメインはCD4膜貫通ドメインである。一部の実施形態

では、CD4膜貫通ドメインは、配列番号45と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、CD4膜貫通ドメインは、配列番号45において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、膜貫通ドメインはCD28膜貫通ドメインである。一部の実施形態では、CD28膜貫通ドメインは、配列番号46と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、CD28膜貫通ドメインは、配列番号46において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、膜貫通ドメインはCD8膜貫通ドメインである。一部の実施形態では、CD8膜貫通ドメインは、配列番号47と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、CD8膜貫通ドメインは、配列番号47において示されるアミノ酸配列を含む。

10

【0037】

一部の実施形態では、標的化成分は、抗原受容体、共刺激受容体、成長受容体、サイトカイン受容体、アダプターシグナル伝達タンパク質、細胞内シグナル伝達タンパク質、又はその任意の断片もしくはバリエーションからなる群から選択されるタンパク質から由来する細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインをさらに含む。一部の実施形態では、標的化成分上の細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインは、以下からなる群から選択される：Toll様受容体1 (TLR1)、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、カスパーゼ動員ドメインファミリーメンバー1 (CARD11)、CD2、CD3 ϵ 、CD3 γ 、CD3 δ 、CD4、CD7、CD8、CD27、CD28、CD30、CD40、CD54 (ICAM)、CD83、CD94、CD134 (OX40)、CD137 (4-1BB)、CD278 (ICOS)、共通 γ 鎖サイトカイン、DNA X活性化タンパク質10 (DAP10)、T細胞ファミリーメンバー1の活性化リンカー (LAT)、インターロイキン2受容体 (IL-2R)、IL-4R、IL-7R、IL-9R、IL-12R、IL-13R、IL-15R、IL-21R、SH2ドメイン含有白血球タンパク質76 kD (SLP76)、T細胞受容体関連膜貫通アダプター1 (TRAT1)、TNFR2、TNFRS14、TNFRS18、TNFRS25、及びT細胞受容体関連タンパク質キナーゼ70のゼータ鎖 (ZAP70)。一部の実施形態では、標的化成分上の細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインは、以下からなる群から選択される：4-1BB、CD28、TNFR2、OX40、ICOS、及びDAP10共刺激ドメイン。一部の実施形態では、標的化成分上の共刺激ドメインは、4-1BB共刺激ドメインであり、場合により、4-1BB共刺激ドメインは、配列番号98において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的化成分上の共刺激ドメインは、CD28共刺激ドメインであり、場合により、CD28共刺激ドメインは、配列番号99において示されるアミノ酸配列を含む。

20

30

【0038】

一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインは、一つ又は複数のサイトカイン受容体細胞内シグナル伝達ドメインである。一部の実施形態では、一つ又は複数のサイトカイン受容体細胞内シグナル伝達ドメインは、IL7R α 細胞内シグナル伝達ドメイン、IL2R β 細胞内シグナル伝達ドメイン、共通 γ 鎖細胞内シグナル伝達ドメイン、ならびにIL2R β 及び共通 γ 鎖細胞内シグナル伝達ドメインの両方からなる群から選択される。一部の実施形態では、IL7R α 細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号103と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、IL7R α 細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号103において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、IL2R β 細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号104又は配列番号105と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、IL2R β 細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号104又は配列番号105において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、共通 γ 鎖細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号106と少なくとも90%、95%、96%、97%、9

40

50

8 %、又は99 %同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、共通 γ 鎖細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号106において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインは、LATドメインである。一部の実施形態では、LATドメインは、配列番号102において示されるアミノ酸配列と少なくとも90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は99 %同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、LATドメインは、配列番号102において示されるアミノ酸配列を含む。

【0039】

一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインは、CD4共受容体ドメインである。一部の実施形態では、CD4共受容体ドメインは、配列番号100と少なくとも90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は99 %同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、CD4共受容体ドメインは、配列番号100において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインは、CD8共受容体ドメインである。一部の実施形態では、CD8共受容体ドメインは、配列番号101と少なくとも90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は99 %同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、CD8共受容体ドメインは、配列番号101において示されるアミノ酸配列を含む。

【0040】

一部の実施形態では、標的化成分は、機能的細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインを含まない。一部の実施形態では、標的化成分は、切断細胞内CD4ポリペプチドをさらに含む。一部の実施形態では、切断細胞内CD4ポリペプチドは、配列番号48又は配列番号49において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、切断細胞内CD4ポリペプチドは、配列番号48又は配列番号49において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、細胞外ドメインは、第一の標的化ドメインを含む。一部の実施形態では、第一の標的化ドメインは、単一鎖可変断片 (s c F v) 又は単一ドメイン抗体 (s d A b) を含む。一部の実施形態では、s d A bは、ラクダ科V H H、ナノボディ、又は重鎖のみの抗体 (H c A b) である。一実施形態では、s d A bはラクダ科V H Hである。一部の実施形態では、s c F v又はs d A bは、ヒト又はヒト化である。一部の実施形態では、第一の標的化ドメインは、配列番号50～83のいずれか一つと少なくとも90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は99 %同一性を有する配列を含む。一部の実施形態では、第一の標的化ドメインは、配列番号50～83のいずれか一つにおいて示される配列を含む。一部の実施形態では、第一の標的化ドメインは、PD1外部ドメイン、ヒトA増殖誘導リガンド (A P R I L)、三量体化ヒトA P R I L、又はN K G 2 D膜タンパク質を含む。一部の実施形態では、PD1外部ドメインは、配列番号84又は配列番号85と少なくとも90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は99 %同一性を有する配列を含む。一実施形態では、PD1外部ドメインは、配列番号85において示される配列を含む。一部の実施形態では、A P R I Lは、配列番号86と少なくとも90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は99 %同一性を有する配列を含み、あるいは三量体化ヒトA P R I Lは、配列番号87と少なくとも90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は99 %同一性を有する配列を含む。一部の実施形態では、A P R I Lは、配列番号86において示される配列を含み、又は三量体化ヒトA P R I Lは、配列番号87において示される配列を含む。一部の実施形態では、N K G 2 D膜タンパク質は、配列番号88と少なくとも90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は99 %同一性を有する配列を含む。一実施形態では、N K G 2 D膜タンパク質は、配列番号88として示される配列を含む。

【0041】

一部の実施形態では、細胞外ドメインは、第二の標的化ドメインをさらに含む。一部の実施形態では、第二の標的化ドメインは、第二の単一鎖可変断片 (s c F v) 又は第二の単一ドメイン抗体 (s d A b) を含む。一部の実施形態では、第二のs d A bは、ラクダ科V H H、ナノボディ、又は重鎖のみの抗体 (H c A b) である。一実施形態では、第二

の s d A b はラクダ科 V H H である。一部の実施形態では、第二の s c F v 又は第二の s d A b は、ヒト又はヒト化である。一部の実施形態では、第二の標的化ドメインは、配列番号 50 ~ 83 のいずれか一つと少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有する配列を含む。一部の実施形態では、第二の標的化ドメインは、配列番号 50 ~ 83 のいずれか一つにおいて示される配列を含む。一部の実施形態では、第二の標的化ドメインは、P D 1 外部ドメイン、ヒト A 増殖誘導リガンド (A P R I L)、三量体化ヒト A P R I L、又は N K G 2 D 膜タンパク質を含む。一部の実施形態では、P D 1 外部ドメインは、配列番号 84 又は配列番号 85 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有する配列を含む。一実施形態では、P D 1 外部ドメインは、配列番号 85 において示される配列を含む。一部の実施形態では、A P R I L は、配列番号 86 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有する配列を含み、あるいは三量体化ヒト A P R I L は、配列番号 87 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有する配列を含む。一部の実施形態では、A P R I L は、配列番号 86 において示される配列を含み、又は三量体化ヒト A P R I L は、配列番号 87 において示される配列を含む。一部の実施形態では、N K G 2 D 膜タンパク質は、配列番号 88 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有する配列を含む。一実施形態では、N K G 2 D 膜タンパク質は、配列番号 88 として示される配列を含む。一部の実施形態では、第一の標的化ドメイン及び第二の標的化ドメインは、同じ抗原又は異なる抗原に結合する。一部の実施形態では、第一の標的化ドメイン及び第二の標的化ドメインは、2 ~ 40 アミノ酸長の第三のポリペプチドリンカーにより分離される。一部の実施形態では、第三のポリペプチドリンカーは、以下からなる群から選択される：G G、G S、S G、S S、G S S、S S G、G S G、S G S、S G G、G 4 S、2 x G 4 S、3 x G 4 S、4 x G 4 S、5 x G 4 S、配列番号 16 ~ 31 のいずれか一つ、及びそれらの任意の組み合わせ。

【0042】

一部の実施形態では、ポリペプチド切断シグナルは、ウイルス自己切断ポリペプチドである。一部の実施形態では、ポリペプチド切断シグナルは、ウイルス自己切断 2 A ポリペプチドである。一部の実施形態では、ポリペプチド切断シグナルは、口蹄疫ウイルス (F M D V) (F 2 A) ペプチド、ウマ鼻炎 A ウイルス (E R A V) (E 2 A) ペプチド、トセア・アシグナ (T h o s e a a s i g n a v i r u s) ウイルス (T a V) (T 2 A) ペプチド、ブタテッショウウイルス-1 (P T V-1) (P 2 A) ペプチド、タイロウイルス 2 A ペプチド、及び脳心筋炎ウイルス 2 A ペプチドからなる群から選択されるウイルス自己切断ポリペプチドである。

【0043】

一実施形態では、シグナル伝達成分は、シグナル配列をさらに含む。一実施形態では、シグナル配列は C D 8 シグナル配列である。一実施形態では、C D 8 シグナル配列は、配列番号 96 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。別の実施形態では、C D 8 シグナル配列は、配列番号 96 として示されるアミノ酸配列を含む。

【0044】

別の実施形態では、標的化成分はシグナル配列をさらに含む。一実施形態では、シグナル配列は I g K シグナル配列である。一実施形態では、I g K シグナル配列は、配列番号 95 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、I g K シグナル配列は、配列番号 95 として示されるアミノ酸配列を含む。

【0045】

一部の実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号 107、配列番号 108、配列番号 109、配列番号 110、配列番号 111、配列番号 112、配列番号 113、配列番号 114、又は配列番号 115 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有する配列を含む。一部の実施形態では、シグナル伝達成分は、配列

番号 107、配列番号 108、配列番号 109、配列番号 110、配列番号 111、配列番号 112、配列番号 113、配列番号 114、又は配列番号 115 として示される配列を含む。

【0046】

一部の実施形態では、標的化成分は、配列番号 116、配列番号 117、配列番号 118、配列番号 119、配列番号 120、配列番号 121、配列番号 122、配列番号 123、配列番号 124、配列番号 125、配列番号 126、配列番号 127、配列番号 128、配列番号 129、配列番号 130、配列番号 131、配列番号 132、配列番号 133、配列番号 134、配列番号 135、又は配列番号 136 として示される配列と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、又は 99% 同一性を有する配列を含む。

10

一部の実施形態では、標的化成分は、配列番号 116、配列番号 117、配列番号 118、配列番号 119、配列番号 120、配列番号 121、配列番号 122、配列番号 123、配列番号 124、配列番号 125、配列番号 126、配列番号 127、配列番号 128、配列番号 129、配列番号 130、配列番号 131、配列番号 132、配列番号 133、配列番号 134、配列番号 135、又は配列番号 136 として示される配列を含む。一部の実施形態では、融合ポリペプチドは、標的化成分及びシグナル伝達成分を含む。

【0047】

一部の実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号 139、配列番号 140、配列番号 141、配列番号 142、配列番号 143、配列番号 144、配列番号 145、配列番号 146、配列番号 147、配列番号 148、配列番号 149、配列番号 150、配列番号 151、配列番号 152、配列番号 153、配列番号 154、配列番号 155、配列番号 156、配列番号 157、配列番号 158、配列番号 159、配列番号 160、配列番号 161、配列番号 162、配列番号 163、配列番号 164、配列番号 165、配列番号 166、配列番号 167、配列番号 168、配列番号 169、又は配列番号 170 と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、又は 99% 同一性を有する配列を含む。一部の実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号 139、配列番号 140、配列番号 141、配列番号 142、配列番号 143、配列番号 144、配列番号 145、配列番号 146、配列番号 147、配列番号 148、配列番号 149、配列番号 150、配列番号 151、配列番号 152、配列番号 153、配列番号 154、配列番号 155、配列番号 156、配列番号 157、配列番号 158、配列番号 159、配列番号 160、配列番号 161、配列番号 162、配列番号 163、配列番号 164、配列番号 165、配列番号 166、配列番号 167、配列番号 168、配列番号 169、又は配列番号 170 として示される配列を含む。

20

30

【0048】

一態様では、本開示は、本明細書中に開示される融合ポリペプチドのいずれか一つをコードする核酸分子を提供する。

【0049】

別の態様では、本開示は、本明細書中に開示される融合ポリペプチドのいずれか一つを含む細胞を提供する。

【0050】

別の態様では、本開示は、本明細書中に開示される核酸分子のいずれか一つを含む細胞を提供する。

40

【0051】

一部の実施形態では、細胞は、外因性共刺激因子、免疫調節因子、共刺激因子についてのアゴニスト、免疫抑制因子についてのアンタゴニスト、免疫細胞エンゲイジャー、フリップ受容体、又はそれらの任意の組み合わせをさらに発現する。一部の実施形態では、細胞は、外因性リンパ球受容体又は共受容体をさらに発現する。一部の実施形態では、外因性リンパ球受容体又は共受容体は、以下からなる群から選択される：TCR アルファ (TCR α)、TCR ベータ (TCR β)、TCR ガンマ (TCR γ)、TCR デルタ (TCR δ)、CD4、CD8、プレT細胞受容体 α (pT α)、Fc 受容体アルファ (FcR

50

α)、Fc受容体ベータ(FcR β)、Fc受容体ガンマ(FcR γ)、ナチュラルキラーグループ2メンバーD(NKG2D)、CD79A、CD79B、及びそれらの任意の組み合わせ。一実施形態では、細胞は外因性TCRをさらに発現する。一部の実施形態では、外因性TCRは、 α -フェトプロテイン(AFP)、メラノーマ抗原(BAGE)ファミリーメンバー、インプリント部位の調節因子の兄弟(BORIS)、癌精巢抗原、癌精巢抗原83(CT-83)、炭酸脱水酵素IX(CA1X)、癌胎児性抗原(CEA)、サイトメガロウイルス(CMV)抗原、メラノーマに対する細胞傷害性T細胞(CTL)認識抗原(CAMEL)、エプスタイン・バーウイルス(EBV)抗原、G抗原1(GAGE-1)、GAGE-2、GAGE-3、GAGE-4、GAGE-5、GAGE-6、GAGE-7B、GAGE-8、糖タンパク質100(GP100)、B型肝炎ウイルス(HBV)抗原、C型肝炎ウイルス(HCV)非構造タンパク質3(NS3)、ヒト上皮成長因子受容体2(HER-2)、ヒトパピローマウイルス(HPV)-E6、HPV-E7、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素(hTERT)、IGF2BP3/A3、K-Ras、K-Ras G12C、K-Ras G12D、K-Ras G12V、潜在膜タンパク質2(LMP2)、メラノーマ抗原ファミリーA、1(MAGE-A1)、MAGE-A2、MAGE-A3、MAGE-A4、MAGE-A6、MAGE-A10、MAGE-A12、T細胞により認識されるメラノーマ抗原(MART-1)、メソテリン(MSLN)、ムチン1(MUC1)、ムチン16(MUC16)、ニューヨーク食道扁平上皮癌-1(NYESO-1)、P53、P抗原(PAGE)ファミリーメンバー、胎盤特異的1(PLAC1)、メラノーマにおける優先的に発現する抗原(PRAME)、サバイビン、滑膜肉腫X1(SSX1)、滑膜肉腫X2(SSX2)、滑膜肉腫X3(SSX3)、滑膜肉腫X4(SSX4)、滑膜肉腫X5(SSX5)、滑膜肉腫X8(SSX8)、チログロブリン、チロシナーゼ、チロシナーゼ関連タンパク質(TRP)1、TRP2、ウィルムス腫瘍タンパク質(WT-1)、X抗原ファミリーメンバー1(XAGE1)、及びX抗原ファミリーメンバー2(XAGE2)からなる群から選択される標的抗原に結合する。一部の実施形態では、外因性TCRは $\alpha\beta$ -TCR又は $\gamma\delta$ -TCRである。一部の実施形態では、細胞は、CAR、CCR、又はフリップ受容体をさらに発現する。一部の実施形態では、細胞は、ゼータカイン、免疫細胞エンゲイジャー、又はBITEをさらに発現する。

10

20

30

40

50

【0052】

一実施形態では、細胞は造血細胞である。一部の実施形態では、細胞は、T細胞、 $\alpha\beta$ -T細胞、又は $\gamma\delta$ -T細胞である。一部の実施形態では、細胞は、CD3⁺、CD4⁺、及び/又はCD8⁺細胞である。一実施形態では、細胞は免疫エフェクター細胞である。一部の実施形態では、細胞は、細胞傷害性Tリンパ球(CTL)、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)、又はヘルパーT細胞である。一部の実施形態では、細胞は、ナチュラルキラー(NK)細胞又はナチュラルキラーT(NKT)細胞である。一部の実施形態では、細胞の供給源は、末梢血単核細胞、骨髄、リンパ節組織、臍帯血、胸腺組織、感染部位由来の組織、腹水、胸水、脾臓組織、又は腫瘍である。一実施形態では、細胞は単離細胞である。一実施形態では、細胞は、対象から得られる。一実施形態では、細胞はヒト細胞である。

【0053】

一態様では、本明細書中で開示されるのは、第一の多量体化ドメイン及びアクチュエータドメインを含むシグナル伝達成分；ならびに細胞外ドメイン、第二の多量体化ドメイン、及び膜貫通ドメインを含む標的化成分を含むポリペプチド複合体である。一部の実施形態では、第一及び第二の多量体化ドメインは、シグナル伝達成分及び標的化成分が発現される場合、細胞外に局在化する。

【0054】

一部の実施形態では、第二の多量体化ドメイン及び膜貫通ドメインは、ヒンジドメインにより分離される。一部の実施形態では、ヒンジドメインは、CD4ヒンジ、CD8ヒンジ、CD28ヒンジ、IgG4ヒンジ、及びそれらの任意の断片もしくはバリエーション

くは組み合わせからなる群から選択される。一部の実施形態では、ヒンジドメインはCD 4 ヒンジである。一部の実施形態では、CD 4 ヒンジは、配列番号 4 1 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、CD 4 ヒンジは、配列番号 4 1 において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、ヒンジドメインはCD 2 8 ヒンジである。一部の実施形態では、CD 2 8 ヒンジは、配列番号 4 2 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、CD 2 8 ヒンジは、配列番号 4 2 において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、ヒンジドメインはCD 8 ヒンジである。一部の実施形態では、CD 8 ヒンジは、配列番号 4 4 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、CD 8 ヒンジは、配列番号 4 4 において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、ヒンジドメインはIg G 4 ヒンジである。一部の実施形態では、Ig G 4 ヒンジは、配列番号 4 3 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、Ig G 4 ヒンジは、配列番号 4 3 において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは、CD 3 ポリペプチド、Fc ε R 1 γ ポリペプチド、Ig α / CD 7 9 a ポリペプチド、Ig β / CD 7 9 b ポリペプチド、DAP 1 0 ポリペプチド、又はDAP 1 2 ポリペプチドである。一部の実施形態では、CD 3 ポリペプチドは、CD 3 イプシロン (CD 3 ε) 又はその断片もしくはバリエーション、CD 3 ガンマ (CD 3 γ) 又はその断片もしくはバリエーション、あるいはCD 3 デルタ (CD 3 δ) 又はその断片もしくはバリエーションである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号 3 2 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含むCD 3 ε ポリペプチドである。一実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号 3 2 において示されるアミノ酸配列を含むCD 3 ε ポリペプチドである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは、CD 3 γ ポリペプチド又はそのバリエーションである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号 3 3 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含むCD 3 γ ポリペプチドである。一実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号 3 3 において示されるアミノ酸配列を含むCD 3 γ ポリペプチドである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインはCD 3 δ ポリペプチド又はそのバリエーションである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号 3 4 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含むCD 3 δ ポリペプチドである。一実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号 3 4 において示されるアミノ酸配列を含むCD 3 δ ポリペプチドである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインはFc ε R 1 γ ポリペプチド又はそのバリエーションである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号 3 5 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % を有するアミノ酸配列を含むFc ε R 1 γ ポリペプチドである。一実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号 3 5 において示されるアミノ酸配列を含むFc ε R 1 γ ポリペプチドである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号 3 6 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含むFc ε R 1 γ ポリペプチドである。一実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号 3 6 において示されるアミノ酸配列を含むFc ε R 1 γ ポリペプチドである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインはIg α / CD 7 9 a ポリペプチド又はそのバリエーションである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号 3 7 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含むIg α / CD 7 9 a ポリペプチドである。一実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号 3 7 において示されるアミノ酸配列を含むIg α / CD 7 9 a ポリペプチドである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインはIg β / CD 7 9 b ポリペプチド又はそのバリエーションである。一実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号 3 8 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %

10

20

30

40

50

、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含むIgβ/CD79bポリペプチドである。一実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号38において示されるアミノ酸配列を含むIgβ/CD79bポリペプチドである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインはDAP10ポリペプチド又はそのバリエーションである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号39と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含むDAP10ポリペプチドである。一実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号39において示されるアミノ酸配列を含むDAP10ポリペプチドである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインはDAP12ポリペプチド又はそのバリエーションである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号40と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含むDAP12ポリペプチドである。一実施形態では、アクチュエータドメインは、配列番号40において示されるアミノ酸配列を含むDAP12ポリペプチドである。一部の実施形態では、アクチュエータドメインは、細胞外部分及び細胞内部分の両方を含む。

10

【0055】

一部の実施形態では、ポリペプチドは、シグナル配列をさらに含み、場合により、シグナル配列は、配列番号97と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%同一性を有する、又はそれを含む。95、配列番号96、又は配列番号

【0056】

一部の実施形態では、第一及び第二の多量体化ドメインは異なっている。一部の実施形態では、シグナル伝達及び標的化成分の多量体化ドメインは、ラパマイシン又はそのラパログ、ジベレリン又はその誘導体、アブシジン酸(ABA)又はその誘導体、メトトレキサート又はその誘導体、シクロスポリンA又はその誘導体、FK506/シクロスポリンA又はその誘導体、FK506結合タンパク質(FKBP)についてのトリメトプリム(Tmp)合成リガンド(SLF)又はその誘導体からなる群から選択される架橋因子と会合し、それにおいて、架橋因子は、ポリペプチド複合体の形成を促し、架橋因子は、シグナル伝達成分及び標的化成分の多量体化ドメインと会合し、その間に配置されている。一部の実施形態では、第一の多量体化ドメイン及び第二の多量体化ドメインは、以下からなる群から選択される対である：FK506結合タンパク質1A(FKBP12)及びFKBP12-ラパマイシン結合(FRB)、FKBP12及びカルシニューリン、FKBP及びシクロフィリンA又はペプチジルプロリルシストランスイソメラーゼ(PP1ase)ファミリーの任意の他のメンバー、FKBP及びジヒドロ葉酸還元酵素(DHFR)、カルシニューリン及びシクロフィリンA又はペプチジルプロリルシストランスイソメラーゼ(PP1ase)ファミリーの任意の他のメンバー、ならびにPYR1様1(PYL1)及びアブシジン酸非感受性1(ABI1)。一部の実施形態では、第一の多量体化ドメインは第一のFRBポリペプチド又はそのバリエーションを含み、及び第二の多量体化ドメインは第一のFKBP12ポリペプチド又はそのバリエーションを含む。一部の実施形態では、第一の多量体化ドメインは第一のFKBP12ポリペプチド又はそのバリエーションを含み、及び第二の多量体化ドメインは第一のFRBポリペプチド又はそのバリエーションを含む。一実施形態では、FRBポリペプチドはFRB T2098Lバリエーションである。一部の実施形態では、FRBポリペプチドは、配列番号1又は配列番号2において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、FKBP12ポリペプチドは、配列番号3又は配列番号4において示されるアミノ酸配列を含む。

20

30

40

【0057】

一部の実施形態では、架橋因子は、AP1903、AP20187、AP21967(また、C16-(S)-7-メチルインドールラパマイシンとして公知である)、エベロリムス、ノボリムス、ピメクロリムス、リダフォロリムス、シロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、ウミロリムス、ゾタロリムス、又はBPC015である。一部の実施形態では、第一の多量体化ドメイン及び第二の多量体化ドメインは、一対の抗体由来ヘテロ二量体化ドメインである。一部の実施形態では、第一の多量体化ドメインは、配列番号5

50

において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99% 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む；及び第二の多量体化ドメインは、配列番号 6 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99% 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、第一の多量体化ドメインは、配列番号 6 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99% 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む；及び第二の多量体化ドメインは、配列番号 5 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99% 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、第一の多量体化ドメインは、配列番号 7 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99% 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む；及び第二の多量体化ドメインは、配列番号 8 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99% 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、第一の多量体化ドメインは、配列番号 8 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99% 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む；及び第二の多量体化ドメインは、配列番号 7 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99% 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、第一の多量体化ドメインは、配列番号 9 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99% 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む；及び第二の多量体化ドメインは、配列番号 10 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99% 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、第一の多量体化ドメインは、配列番号 10 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99% 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む；及び第二の多量体化ドメインは、配列番号 9 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99% 同一性を有するポリペプチドを含む、又はそのアミノ酸配列を含む。

10

20

30

40

50

【0058】

一部の実施形態では、第一の多量体化ドメイン及びアクチュエータドメインは、2～40 アミノ酸長の第一のポリペプチドリンカーにより分離される。一部の実施形態では、第一のポリペプチドリンカーは、以下からなる群から選択される：GG、GS、SG、SS、GSS、SSG、GSG、SGS、SGG、G4S、2xG4S、3xG4S、4xG4S、5xG4S、及びそれらの任意の組み合わせ。一実施形態では、第一のポリペプチドリンカーは 3xG4S リンカーである。一部の実施形態では、第一のポリペプチドリンカーは、配列番号 16～31 のいずれか一つとして示されるアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む。一部の実施形態では、細胞外ドメイン及び第二の多量体化ドメインは、2～40 アミノ酸長の第二のポリペプチドリンカーにより分離される。一部の実施形態では、第二のポリペプチドリンカーは、以下からなる群から選択される：GG、GS、SG、SS、GSS、SSG、GSG、SGS、SGG、G4S、2xG4S、3xG4S、4xG4S、及びそれらの任意の組み合わせ。一実施形態では、第二のポリペプチドリンカーは G4S リンカーである。一部の実施形態では、第二のポリペプチドリンカーは、配列番号 16～31 のいずれか一つとして示されるアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む。

【0059】

一部の実施形態では、膜貫通ドメインは CD4 膜貫通ドメインである。一部の実施形態では、CD4 膜貫通ドメインは、配列番号 45 と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、又は 99% 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、CD4 膜貫通ドメインは、配列番号 45 において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、膜貫通ドメインは CD28 膜貫通ドメインである。一部の実施形態では、CD28

膜貫通ドメインは、配列番号 46 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、CD28 膜貫通ドメインは、配列番号 46 において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、膜貫通ドメインは CD8 膜貫通ドメインである。一部の実施形態では、CD8 膜貫通ドメインは、配列番号 47 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、CD8 膜貫通ドメインは、配列番号 47 において示されるアミノ酸配列を含む。

【0060】

一部の実施形態では、標的化成分は、抗原受容体、共刺激受容体、成長受容体、サイトカイン受容体、アダプターシグナル伝達タンパク質、細胞内シグナル伝達タンパク質、又はその任意の断片もしくはバリエーションからなる群から選択されるタンパク質から由来する細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインをさらに含む。一部の実施形態では、標的化成分上の細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインは、以下からなる群から選択される：Toll様受容体 1 (TLR1)、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、カスパーゼ動員ドメインファミリーメンバー 1 (CARD11)、CD2、CD3 ϵ 、CD3 γ 、CD3 δ 、CD4、CD7、CD8、CD27、CD28、CD30、CD40、CD54 (ICAM)、CD83、CD94、CD134 (OX40)、CD137 (4-1BB)、CD278 (ICOS)、共通 γ 鎖サイトカイン、DNA X 活性化タンパク質 10 (DAP10)、T細胞ファミリーメンバー 1 の活性化リンカー (LAT)、インターロイキン 2 受容体 (IL-2R)、IL-4R、IL-7R、IL-9R、IL-12R、IL-13R、IL-15R、IL-21R、SH2ドメイン含有白血球タンパク質 76 kD (SLP76)、T細胞受容体関連膜貫通アダプター 1 (TRAT1)、TNFR2、TNFRS14、TNFRS18、TNFRS25、及び T細胞受容体関連タンパク質キナーゼ 70 のゼータ鎖 (ZAP70)。一部の実施形態では、標的化成分上の細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインは、以下からなる群から選択される：4-1BB、CD28、TNFR2、OX40、ICOS、及び DAP10 共刺激ドメイン。一部の実施形態では、標的化成分上の共刺激ドメインは、4-1BB 共刺激ドメインであり、場合により、4-1BB 共刺激ドメインは、配列番号 98 において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的化成分上の共刺激ドメインは、CD28 共刺激ドメインであり、場合により、CD28 共刺激ドメインは、配列番号 99 において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインは、一つ又は複数のサイトカイン受容体細胞内シグナル伝達ドメインである。一部の実施形態では、一つ又は複数のサイトカイン受容体細胞内シグナル伝達ドメインは、IL7R α 細胞内シグナル伝達ドメイン、IL2R β 細胞内シグナル伝達ドメイン、共通 γ 鎖細胞内シグナル伝達ドメイン、ならびに IL2R β 及び共通 γ 鎖細胞内シグナル伝達ドメインの両方からなる群から選択される。一部の実施形態では、IL7R α 細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号 103 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、IL7R α 細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号 103 において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、IL2R β 細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号 104 又は配列番号 105 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、IL2R β 細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号 104 又は配列番号 105 において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、共通 γ 鎖細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号 106 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、共通 γ 鎖細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号 106 において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインは、LATドメインである。一部の実施形態では、LATドメインは、配列番号 102 において示されるアミノ酸配列と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、

10

20

30

40

50

L A Tドメインは、配列番号102において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインは、CD4共受容体ドメインである。一部の実施形態では、CD4共受容体ドメインは、配列番号100と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、CD4共受容体ドメインは、配列番号100において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインは、CD8共受容体ドメインである。一部の実施形態では、CD8共受容体ドメインは、配列番号101と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、CD8共受容体ドメインは、配列番号101において示されるアミノ酸配列を含む。

10

【0061】

一部の実施形態では、標的化成分は、機能的細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインを含まない。一部の実施形態では、標的化成分は、切断細胞内CD4ポリペプチドをさらに含む。一部の実施形態では、切断細胞内CD4ポリペプチドは、配列番号48又は配列番号49において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、切断細胞内CD4ポリペプチドは、配列番号48又は配列番号49において示されるアミノ酸配列を含む。

【0062】

一部の実施形態では、細胞外ドメインは、第一の標的化ドメインを含む。一部の実施形態では、第一の標的化ドメインは、単一鎖可変断片(s c F v)又は単一ドメイン抗体(s d A b)を含む。一部の実施形態では、s d A bは、ラクダ科V H H、ナノボディ、又は重鎖のみの抗体(H c A b)である。一実施形態では、s d A bはラクダ科V H Hである。一部の実施形態では、s c F v又はs d A bは、ヒト又はヒト化である。一部の実施形態では、第一の標的化ドメインは、配列番号50~83のいずれか一つと少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有する配列を含む。一部の実施形態では、第一の標的化ドメインは、配列番号50~83のいずれか一つにおいて示される配列を含む。一部の実施形態では、第一の標的化ドメインは、PD1外部ドメイン、ヒトA増殖誘導リガンド(A P R I L)、三量体化ヒトA P R I L、又はN K G 2 D膜タンパク質を含む。一部の実施形態では、PD1外部ドメインは、配列番号84又は配列番号85と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、PD1外部ドメインは、配列番号85において示される配列を含む。一部の実施形態では、A P R I Lは、配列番号86と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有する配列を含み、あるいは三量体化ヒトA P R I Lは、配列番号87と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有する配列を含む。一部の実施形態では、A P R I Lは、配列番号86において示される配列を含み、又は三量体化ヒトA P R I Lは、配列番号87において示される配列を含む。一部の実施形態では、N K G 2 D膜タンパク質は、配列番号88と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有する配列を含む。一部の実施形態では、N K G 2 D膜タンパク質は、配列番号88として示される配列を含む。

20

30

【0063】

一部の実施形態では、細胞外ドメインは、第二の標的化ドメインをさらに含む。一部の実施形態では、第二の標的化ドメインは、第二の単一鎖可変断片(s c F v)又は第二の単一ドメイン抗体(s d A b)を含む。一部の実施形態では、第二のs d A bは、ラクダ科V H H、ナノボディ、又は重鎖のみの抗体(H c A b)である。一実施形態では、第二のs d A bはラクダ科V H Hである。一部の実施形態では、第二のs c F v又は第二のs d A bは、ヒト又はヒト化である。一部の実施形態では、第二の標的化ドメインは、配列番号50~83のいずれか一つと少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有する配列を含む。一部の実施形態では、第二の標的化ドメインは、配列番号50~83のいずれか一つにおいて示される配列を含む。一部の実施形態では、第二の標的化ドメインは、PD1外部ドメイン、ヒトA増殖誘導リガンド(A P R I L)

40

50

、三量体化ヒトA P R I L、又はN K G 2 D膜タンパク質を含む。一部の実施形態では、P D 1外部ドメインは、配列番号84又は配列番号85と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、P D 1外部ドメインは、配列番号85において示される配列を含む。一部の実施形態では、A P R I Lは、配列番号86と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有する配列を含み、あるいは三量体化ヒトA P R I Lは、配列番号87と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有する配列を含む。一部の実施形態では、A P R I Lは、配列番号86において示される配列を含み、又は三量体化ヒトA P R I Lは、配列番号87において示される配列を含む。一部の実施形態では、N K G 2 D膜タンパク質は、配列番号88と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、N K G 2 D膜タンパク質は、配列番号88として示される配列を含む。一部の実施形態では、第一の標的化ドメイン及び第二の標的化ドメインは、同じ抗原又は異なる抗原に結合する。一部の実施形態では、標的化ドメイン及び第二の標的化ドメインは、2〜40アミノ酸長の第三のポリペプチドリンカーにより分離される。一部の実施形態では、第三のポリペプチドリンカーは、以下からなる群から選択される：G G、G S、S G、S S、G S S、S S G、G S G、S G S、S G G、G 4 S、2 x G 4 S、3 x G 4 S、4 x G 4 S、5 x G 4 S、配列番号16〜31のいずれか一つ、及びそれらの任意の組み合わせ。

10

【0064】

一実施形態では、シグナル伝達成分は、シグナル配列をさらに含む。一実施形態では、シグナル配列はC D 8シグナル配列である。一実施形態では、C D 8シグナル配列は、配列番号96と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。別の実施形態では、C D 8シグナル配列は、配列番号96として示されるアミノ酸配列を含む。

20

【0065】

別の実施形態では、標的化成分はシグナル配列をさらに含む。一実施形態では、シグナル配列はI g Kシグナル配列である。一実施形態では、I g Kシグナル配列は、配列番号95と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、I g Kシグナル配列は、配列番号95として示されるアミノ酸配列を含む。

30

【0066】

一部の実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号107、配列番号108、配列番号109、配列番号110、配列番号111、配列番号112、配列番号113、配列番号114、又は配列番号115と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有する配列を含む。一部の実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号107、配列番号108、配列番号109、配列番号110、配列番号111、配列番号112、配列番号113、配列番号114、又は配列番号115として示される配列を含む。一部の実施形態では、標的化成分は、配列番号116、配列番号117、配列番号118、配列番号119、配列番号120、配列番号121、配列番号122、配列番号123、配列番号124、配列番号125、配列番号126、配列番号127、配列番号128、配列番号129、配列番号130、配列番号131、配列番号132、配列番号133、配列番号134、配列番号135、又は配列番号136として示される配列と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有する配列を含む。一部の実施形態では、標的化成分は、配列番号116、配列番号117、配列番号118、配列番号119、配列番号120、配列番号121、配列番号122、配列番号123、配列番号124、配列番号125、配列番号126、配列番号127、配列番号128、配列番号129、配列番号130、配列番号131、配列番号132、配列番号133、配列番号134、配列番号135、又は配列番号136として示される配列を含む。

40

【0067】

50

一部の実施形態では、ポリペプチド複合体は、標的化成分及びシグナル伝達成分を含む融合ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ポリペプチド複合体は、配列番号139、配列番号140、配列番号141、配列番号142、配列番号143、配列番号144、配列番号145、配列番号146、配列番号147、配列番号148、配列番号149、配列番号150、配列番号151、配列番号152、配列番号153、配列番号154、配列番号155、配列番号156、配列番号157、配列番号158、配列番号159、配列番号160、配列番号161、配列番号162、配列番号163、配列番号164、配列番号165、配列番号166、配列番号167、配列番号168、配列番号169、又は配列番号170と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一性を有する配列を含む融合ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ポリペプチド複合体は、配列番号139、配列番号140、配列番号141、配列番号142、配列番号143、配列番号144、配列番号145、配列番号146、配列番号147、配列番号148、配列番号149、配列番号150、配列番号151、配列番号152、配列番号153、配列番号154、配列番号155、配列番号156、配列番号157、配列番号158、配列番号159、配列番号160、配列番号161、配列番号162、配列番号163、配列番号164、配列番号165、配列番号166、配列番号167、配列番号168、配列番号169、又は配列番号170として示される配列を含む融合ポリペプチドを含む。

10

【0068】

一態様では、本開示は、本明細書中に開示されるポリペプチド複合体のいずれか一つのシグナル伝達成分及び標的化成分の両方をコードする核酸分子を提供する。別の態様では、本開示は、本明細書中に開示されるポリペプチド複合体のいずれか一つを含む細胞を提供する。別の態様では、本開示は、本明細書中に開示される核酸分子のいずれか一つを含む細胞を提供する。

20

【0069】

一部の実施形態では、細胞は、外因性共刺激因子、免疫調節因子、共刺激因子についてのアゴニスト、免疫抑制因子についてのアンタゴニスト、免疫細胞エンゲイジャー、フリップ受容体、又はそれらの任意の組み合わせをさらに発現する。一部の実施形態では、細胞は、外因性リンパ球受容体又は共受容体をさらに発現する。一部の実施形態では、外因性リンパ球受容体又は共受容体は、以下からなる群から選択される：TCRアルファ（TCR α ）、TCRベータ（TCR β ）、TCRガンマ（TCR γ ）、TCRデルタ（TCR δ ）、CD4、CD8、プレT細胞受容体 α （pT α ）、Fc受容体アルファ（FcR α ）、Fc受容体ベータ（FcR β ）、Fc受容体ガンマ（FcR γ ）、ナチュラルキラーグループ2メンバーD（NKGD）、CD79A、CD79B、及びそれらの任意の組み合わせ。一部の態様では、細胞は外因性TCRをさらに発現する。一部の態様では、外因性TCRは、 α -フェトプロテイン（AFP）、メラノーマ抗原（BAGE）ファミリーメンバー、インプリント部位の調節因子の兄弟（BORIS）、癌精巣抗原、癌精巣抗原83（CT-83）、炭酸脱水酵素IX（CAIX）、癌胎児性抗原（CEA）、サイトメガロウイルス（CMV）抗原、メラノーマに対する細胞傷害性T細胞（CTL）認識抗原（CAMEL）、エプスタイン・バーウイルス（EBV）抗原、G抗原1（GAGE-1）、GAGE-2、GAGE-3、GAGE-4、GAGE-5、GAGE-6、GAGE-7B、GAGE-8、糖タンパク質100（GP100）、B型肝炎ウイルス（HBV）抗原、C型肝炎ウイルス（HCV）非構造タンパク質3（NS3）、ヒト上皮成長因子受容体2（HER-2）、ヒトパピローマウイルス（HPV）-E6、HPV-E7、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素（hTERT）、IGF2BP3/A3、K-Ras、K-Ras G12C、K-Ras G12D、K-Ras G12V、潜在膜タンパク質2（LMP2）、メラノーマ抗原ファミリーA、1（MAGE-A1）、MAGE-A2、MAGE-A3、MAGE-A4、MAGE-A6、MAGE-A10、MAGE-A12、T細胞により認識されるメラノーマ抗原（MART-1）、メソテリン（MSLN）、ムチン1（MUC1）、ムチン16（MUC16）、ニューヨーク食道扁平上

30

40

50

皮膚癌-1 (NYESO-1)、P53、P抗原 (PAGE) ファミリーメンバー、胎盤特異的1 (PLAC1)、メラノーマにおける優先的に発現する抗原 (PRAME)、サイピン、滑膜肉腫X1 (SSX1)、滑膜肉腫X2 (SSX2)、滑膜肉腫X3 (SSX3)、滑膜肉腫X4 (SSX4)、滑膜肉腫X5 (SSX5)、滑膜肉腫X8 (SSX8)、チログロブリン、チロシナーゼ、チロシナーゼ関連タンパク質 (TRP) 1、TRP 2、ウィルムス腫瘍タンパク質 (WT-1)、X抗原ファミリーメンバー1 (XAGE1)、及びX抗原ファミリーメンバー2 (XAGE2) からなる群から選択される標的抗原に結合する。一部の実施形態では、外因性TCRは $\alpha\beta$ -TCR又は $\gamma\delta$ -TCRである。

【0070】

一部の実施形態では、細胞は、CAR、CCR、又はフリップ受容体をさらに発現する。一部の実施形態では、細胞は、ゼータカイン、免疫細胞エンゲイジャー、又はBiTEをさらに発現する。一実施形態では、細胞は造血細胞である。一部の実施形態では、細胞は、T細胞、 $\alpha\beta$ -T細胞、又は $\gamma\delta$ -T細胞である。一部の実施形態では、細胞は、CD3⁺、CD4⁺、及び／又はCD8⁺細胞である。一部の実施形態では、細胞は、免疫エフェクター細胞である。一部の実施形態では、細胞は、細胞傷害性Tリンパ球 (CTL)、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL)、又はヘルパーT細胞である。一部の実施形態では、細胞は、ナチュラルキラー (NK) 細胞又はナチュラルキラーT (NKT) 細胞である。一部の実施形態では、細胞の供給源は、末梢血単核細胞、骨髄、リンパ節組織、臍帯血、胸腺組織、感染部位由来の組織、腹水、胸水、脾臓組織、又は腫瘍である。一実施形態では、細胞は単離細胞である。一実施形態では、細胞は、対象から得られる。一実施形態では、細胞はヒト細胞である。

【0071】

一態様では、本開示は、本明細書中に開示される融合ポリペプチド又はポリペプチド複合体のいずれか一つのシグナル伝達及び標的化成分をコードするポリヌクレオチドを提供する。別の態様では、本開示は、本明細書中に開示される融合ポリペプチド又はポリペプチド複合体のいずれか一つのシグナル伝達及び標的化成分をコードするcDNAを提供する。別の態様では、本開示は、シグナル伝達成分及び標的化成分、又は融合ポリペプチド、又は本明細書中に開示されるポリペプチド複合体のいずれか一つをコードするRNAを提供する。別の態様では、本開示は、本明細書中に開示されるポリヌクレオチドのいずれか一つを含むベクターを提供する。一実施形態では、ベクターは発現ベクターである。一実施形態では、ベクターはトランスポゾンである。一実施形態では、ベクターは、piggyBACトランスポゾン又はSleeping Beautyトランスポゾンである。一実施形態では、ベクターはウイルスベクターである。一部の実施形態では、ベクターは、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクター、ヘルペスウイルスベクター、ワクシニアウイルスベクター、又はレトロウイルスベクターである。一部の実施形態では、レトロウイルスベクターは、レンチウイルスベクターである。一部の実施形態では、レンチウイルスベクターは、ヒト免疫不全ウイルス1 (HIV-1)、ヒト免疫不全ウイルス2 (HIV-2)、ビスナーマエディウイルス (VMV) ウイルス；ヤギ関節炎-脳炎ウイルス (CAEV)、ウマ伝染性貧血ウイルス (EIAV)、ネコ免疫不全ウイルス (FIV)、ウシ免疫不全ウイルス (BIV)、及びサル免疫不全ウイルス (SIV) からなる群から選択される。

【0072】

一態様では、本開示は、本明細書中に開示される融合ポリペプチド、ポリヌクレオチド、又はベクターのいずれか一つを含む細胞を提供する。一実施形態では、細胞は造血細胞である。一実施形態では、細胞は免疫エフェクター細胞である。一部の実施形態では、細胞は、T細胞、 $\alpha\beta$ -T細胞、又は $\gamma\delta$ -T細胞である。一部の実施形態では、細胞は、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、又はそれらの組み合わせを発現する。一部の実施形態では、細胞は、細胞傷害性Tリンパ球 (CTL)、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL)、又はヘルパーT細胞である。一部の実施形態では、細胞は、ナチュラルキラー (NK) 細胞又はナ

チュラルキラー T (NK T) 細胞である。

【0073】

一態様では、本開示は、本明細書中に開示される細胞又はベクターのいずれか一つを含む組成物を提供する。一態様では、本開示は、生理学的に許容可能な担体及び本明細書中に開示される細胞又はベクターのいずれか一つを含む組成物を提供する。

【0074】

一態様では、本開示は、本明細書中に開示される組成物のいずれか一つの有効量を対象に投与することを含む、それを必要とする対象を治療する方法を提供する。一態様では、本開示は、対象に、本明細書中に開示される組成物のいずれか一つの有効量を投与することを含む、癌、感染性疾患、自己免疫疾患、炎症性疾患、及び免疫不全、又はそれと関連付けられる状態の少なくとも一つの症状を治療する、予防する、又は寛解させる方法を提供する。

【0075】

別の態様では、本開示は、本明細書中に開示される組成物のいずれか一つの有効量を対象に投与することを含む、固形癌を治療する方法を提供する。一部の実施形態では、固形癌は、肺癌、扁平上皮癌、結腸直腸癌、膵臓癌、乳癌、甲状腺癌、膀胱癌、子宮頸癌、食道癌、卵巣癌、胃癌、子宮内膜癌、又は脳癌からなる群から選択される。一部の実施形態では、固形癌は、非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、結腸直腸癌、膵臓癌、乳癌、甲状腺癌、膀胱癌、子宮頸癌、食道癌、卵巣癌、胃癌、子宮内膜癌、グリオーマ、神経膠芽腫、又は乏突起神経膠腫である。

【0076】

一態様では、本開示は、本明細書中に開示される組成物のいずれか一つの有効量を対象に投与することを含む、血液悪性腫瘍を治療する方法を提供する。一部の実施形態では、血液悪性腫瘍は、白血病、リンパ腫、又は多発性骨髄腫である。一実施形態では、血液悪性腫瘍は急性骨髄性白血病 (AML) である。

【図面の簡単な説明】

【0077】

【図1A】図1A～1Hは、代表的な操作された免疫受容体及び融合構築物の構造を示す。特に、図1A～1Cは、本発明のいくつかの例示的な操作された免疫受容体及び融合構築物の発現構築物及び成分を描写する。図1D～1Hは、シグナル伝達成分及び標的化成分を含む代表的な、操作された免疫受容体が、標的抗原を発現する標的細胞が存在する場合、及び、ある実施形態では、架橋因子が存在する場合、どのように免疫受容体（例、TCR）と複合体を形成して受容体シグナル伝達を活性化するかを描写する漫画である。一つの非限定的な例として、図1Dでは、構築物SR022/SR001は、FRB多量体化ドメイン、リンカー、及びCD3εアクチュエータドメインを含むシグナル伝達成分；ならびにCD4膜貫通ドメイン、CD4ヒンジ、FKBP多量体化ドメイン、リンカー、及びCD33 VHH標的化ドメインを含む標的化成分を含む。CD33を発現する細胞が存在している場合、CD33 VHH標的化ドメインは、標的細胞に結合し、操作された免疫受容体を発現する免疫細胞、例えば、T細胞と密接に接触する。架橋因子が存在している場合、多量体化ドメインは次に相互作用し、シグナル伝達成分が免疫受容体（例、TCR）を活性化することを可能にする。

【図1B】同上。

【図1C】同上。

【図1D】同上。

【図1E】同上。

【図1F】同上。

【図1G】同上。

【図1H】同上。

【図2】図2は、フローサイトメトリーにより測定された、T細胞上のSR024成分の陽性パーセント及び中央値蛍光強度を示す。

【図 3】図 3 は、高 CD 3 3 発現癌細胞株と共培養された非形質導入及び SR 0 2 4 - T 細胞からの、ラパマイシンの存在における IFN γ 、IL 2、IL 4、及び TNF 分泌を示す。

【図 4】図 4 は、ラパマイシンを伴う及び伴わない、単独で培養された非形質導入及び SR 0 2 4 - T 細胞からの IFN γ 分泌を示す。

【図 5】図 5 A 及び 5 B は、コントロール T 細胞及び SR 0 2 4 T 細胞の細胞傷害性及び増殖をそれぞれ示し、各々が高 CD 3 3 発現癌細胞株と共培養されている。

【図 6】図 6 は、フローサイトメトリーにより測定された、T 細胞上の SR 0 2 0、SR 0 2 2、及び SR 0 2 4 成分の陽性パーセント及び中央値蛍光強度を示す。

【図 7 A】図 7 A は、非形質導入 SR 0 2 0 - T 細胞、SR 0 2 2 - T 細胞、及び SR 0 2 4 - T 細胞からの IFN γ 、IL 2、IL 4、及び TNF 分泌を示し、各々が高 CD 3 3 発現癌細胞株と共培養され、ラパマイシンの存在における。

【図 7 B】図 7 B は、非形質導入、SR 0 2 0 - T 細胞、SR 0 2 2 - T 細胞、及び SR 0 2 4 - T 細胞からの IFN γ 分泌を示し、各々が高、中、及び低 CD 3 3 発現癌細胞株と共培養され、ラパマイシンの存在における。

【図 7 C】図 7 C は、非形質導入、SR 0 2 0 - T 細胞、SR 0 2 2 - T 細胞、及び SR 0 2 4 - T 細胞からの IL 2 分泌を示し、各々が高、中、及び低 CD 3 3 発現癌細胞株と共培養され、ラパマイシンの存在における。

【図 8】図 8 は、非形質導入、SR 0 2 0 - T 細胞、SR 0 2 2 - T 細胞、及び SR 0 2 4 - T 細胞単独からの IFN γ 分泌を示し、ラパマイシンを伴う及び伴わない。

【図 9】図 9 A 及び 9 B は、コントロール、SR 0 2 0 - T 細胞、SR 0 2 2 - T 細胞、及び SR 0 2 4 - T 細胞の細胞傷害性及び増殖をそれぞれ示し、各々が高 CD 3 3 発現癌細胞株と共培養されている。

【図 10】図 10 は、フローサイトメトリーにより測定された、T 細胞上の SR 0 2 1 成分の陽性パーセント及び中央値蛍光強度を示す。

【図 11】図 11 は、高 CD 3 3 発現癌細胞株と共培養された非形質導入細胞及び SR 0 2 1 - T 細胞からの IFN γ 、IL 2、IL 4、及び TNF 分泌を示し、ラパマイシンの存在における。

【図 12】図 12 は、高 CD 3 3 発現癌細胞株と共培養された非形質導入細胞及び SR 0 2 1 - T 細胞からの IFN γ 分泌を示し、ラパマイシン単独を伴う及び伴わない。

【図 13】図 13 A 及び 13 B は、高 CD 3 3 発現癌細胞株と共培養されたコントロール細胞及び SR 0 2 1 - T 細胞の細胞傷害性及び増殖をそれぞれ示す。

【図 14】図 14 は、フローサイトメトリーにより測定された、T 細胞上の SR 0 2 2 及び SR 0 0 1 成分の陽性パーセント及び中央値蛍光強度を示す。

【図 15】図 15 は、非形質導入細胞、SR 0 2 2 - 及び SR 0 0 1 - T 細胞からの IFN γ 、IL 2、及び TNF 分泌を示し、各々が高 CD 3 3 発現癌細胞株と共培養され、ラパマイシンの存在における。

【図 16】図 16 は、非形質導入細胞、SR 0 2 2 - 及び SR 0 0 1 - T 細胞からの IFN γ 分泌を示し、各々が高 CD 3 3 発現癌細胞株と共培養され、ラパマイシンを伴う及び伴わない。

【図 17】図 17 A 及び 17 B は、コントロール細胞及び SR 0 0 1 - T 細胞の細胞傷害性及び増殖をそれぞれ示し、各々が高 CD 3 3 発現癌細胞株と共培養されている。

【図 18】図 18 は、フローサイトメトリーにより測定された、T 細胞上の SR 0 2 8 成分の陽性パーセント及び中央値蛍光強度を示す。

【図 19】図 19 は、高 CD 3 3 発現癌細胞株と共培養された非形質導入細胞及び SR 0 2 8 - T 細胞からの IFN γ 、IL 2、IL 4、及び TNF 分泌を示し、ラパマイシンの存在における。

【図 20】図 20 は、高 CD 3 3 発現癌細胞株と共培養された非形質導入細胞及び SR 0 2 8 - T 細胞からの IFN γ 分泌を示し、ラパマイシンを伴う及び伴わない。

【図 21】図 21 A 及び 21 B は、コントロール細胞及び SR 0 2 8 - T 細胞の細胞傷害

10

20

30

40

50

性及び増殖をそれぞれ示し、各々が高CD33発現癌細胞株と共培養されている。

【図22】図22は、フローサイトメトリーにより測定された、T細胞上のSR004及びSR006成分の陽性パーセント及び中央値蛍光強度を示す。

【図23】図23は、非形質導入細胞、SR004-及びSR006-T細胞からのIFN γ 、IL2、IL4、及びTNF分泌を示し、各々が高CD33発現癌細胞株と共培養され、ラパマイシンの存在における。

【図24】図24は、非形質導入細胞、SR004-及びSR006-T細胞からのIFN γ 分泌を示し、各々が高CD33発現癌細胞株と共培養され、ラパマイシンを伴う及び伴わない。

【図25】図25A及び25Bは、コントロール細胞、SR004-及びSR006-T細胞の細胞傷害性及び増殖をそれぞれ示し、各々が高CD33発現癌細胞株と共培養されている。

【図26AB】図26A及び26Bは、フローサイトメトリーにより測定された、T細胞上のSR008及びSR030成分の陽性パーセント及び中央値蛍光強度を示す。

【図26CD】図26C及び26Dは、示された構築物をコードするベクターで形質導入されたCD4+及びCD8+ T細胞の表現型を示す。

【図27A】図27A及び27Bは、非形質導入細胞、SR008-T細胞、及びSR030-T細胞からのIFN γ 、IL2、IL4、及びTNF分泌を示し、各々が高CD33発現癌細胞株又は高CLL1発現癌細胞株のいずれかと共培養され、ラパマイシンの存在における。

【図27B】同上。

【図27C】図27Cは、非形質導入細胞、SR008-T細胞、及びSR030-T細胞単独のIFN γ 分泌を示し、ラパマイシンを伴う及び伴わない。

【図28】図28A及び28Bは、非形質導入細胞、SR008-T細胞、及びSR030-T細胞の細胞傷害性を示し、各々が高CD33発現癌細胞株又は高CLL1発現癌細胞株とそれぞれ共培養されている。

【図29】図29は、フローサイトメトリーにより測定された、T細胞上のSR001及びSR001-28成分の陽性パーセント及び中央値蛍光強度を示す。

【図30】図30は、非形質導入細胞、SR001-及びSR001-28-T細胞からのIFN γ 、IL2、IL4、及びTNF分泌を示し、各々が高CD33発現癌細胞株と共培養され、ラパマイシンの存在における。

【図31】図31A及び31Bは、コントロール細胞、SR001-及びSR001-28-T細胞の細胞傷害性及び増殖をそれぞれ示し、各々が高CD33発現癌細胞株と共培養されている。

【図32AB】図32A及び32Bは、10E6 SR001 $\pm$ 41BB又はCD28共刺激ドメインの投与後のNSGマウス異種移植片及びコントロールにおけるインビボ腫瘍成長を示す。全ての腫瘍コントロールは、ラパマイシンにより調節される。

【図32CD】図32C及び32Dは、ラパマイシンが存在する3E6 SR001 $\pm$ 41BB又はCD28共刺激ドメインの投与後のNSGマウス異種移植片及びコントロールにおけるインビボ腫瘍成長を示す。

【図33】図33A及び33Bは、フローサイトメトリーにより測定された、SR022 $\pm$ CD4又はCD8共受容体シグナル伝達ドメインの陽性パーセント及び中央値蛍光強度を示す。

【図34】図34は、非形質導入細胞、SR022-T細胞 $\pm$ CD4又はCD8共受容体シグナル伝達ドメインからのIFN γ 及びIL2分泌を示し、各々が高CD33発現癌細胞株と共培養され、ラパマイシンを伴う及び伴わない。

【図35ABC】図35A $\sim$ 35Cは、フローサイトメトリーにより測定された、非形質導入TCR、トランスジェニックTCR、SR001、又はトランスジェニックTCR及びSR001の組み合わせについての四量体及びTCRベータ鎖染色のベクターコピー数、陽性パーセント、及び幾何平均蛍光強度を示す。

10

20

30

40

50

【図 3 5 D E】図 3 5 D 及び図 3 5 E は、フローサイトメトリーにより測定された、非形質導入 TCR、トランスジェニック TCR、SR001、又はトランスジェニック TCR 及び SR001 の組み合わせについての抗 VHH 染色の陽性パーセント及び幾何平均蛍光強度を示す。

【図 3 6 A】図 3 6 A 及び 3 6 B は、非形質導入、トランスジェニック TCR、SR001、又はトランスジェニック TCR 及び SR001 の組み合わせからの IFN γ 、IL2、及び TNF α 分泌を示し、各々が高 HLA-A2+TCR エピトープ+又は CD33+ 発現癌細胞株と共培養され、ラパマイシンの非存在及び存在における。

【図 3 6 B】同上。

【図 3 6 C】図 3 6 C は、ラパマイシンの非存在又は存在において高 HLA-A2+TCR エピトープ+又は CD33+ 発現癌細胞株と共培養された、非形質導入、トランスジェニック TCR 細胞、SR001-T 細胞、又はトランスジェニック TCR 及び SR001 の組み合わせの細胞傷害性を示す。

【図 3 7】図 3 7 A 及び 3 7 B は、非形質導入又は SR001 からの IL2 分泌を示し、各々が、ラパマイシンの存在において非常に低い CD33 又は CLL1 発現癌細胞株と共培養されている。

【図 3 8】図 3 8 は、10E6 SR007 又は比較調節 CAR T 細胞 (CD33 又は CLL1 のいずれかを標的化する) の投与後の NSG マウス異種移植片及びコントロールにおけるインビボ腫瘍成長を示す。全ての腫瘍コントロールは、ラパマイシンにより調節される。

【図 3 9】図 3 9 A ~ 3 9 C は、ラパマイシンの非存在又は存在における発現についての FRB 及び VHH 染色のベクターコピー数、陽性パーセントを示す。

【図 4 0】図 4 0 A 及び 4 0 B は、調節 CAR コントロールと比較した、SR10167 又は SR10168-T 細胞単独±ラパマイシンの IFN γ 分泌を示す。

【図 4 1】図 4 1 A 及び 4 1 B は、CD19+ 標的細胞株と培養された場合での、調節 CAR コントロールと比較した、SR10167 又は SR10168-T 細胞±ラパマイシンの IFN γ 分泌を示す。

【図 4 2 A B】図 4 2 A ~ 4 2 D は、CD19+ 標的細胞株で培養された場合での、調節 CAR コントロールと比較した、SR10167 又は SR10168-T 細胞±ラパマイシンの IL2 及び TNF α 分泌を示す。

【図 4 2 C D】同上。

【図 4 3】図 4 3 A 及び 4 3 B は、コントロール、SR10167-T 細胞、及び調節 CAR 比較 T 細胞の細胞傷害性を示し、各々が CD19+ Jeko-1 又は Daudi 細胞株のいずれかと共培養されている。全ての腫瘍コントロールは、ラパマイシンにより調節される。

【図 4 4】図 4 4 は、代表的な、構成的に活性な (非調節可能な) 操作された免疫受容体及び融合構築物の模式図を示す。

【図 4 5】図 4 5 A 及び図 4 5 B は、SR292、SR293、SR296、SR001、ならびに非調節 CAR、調節 CAR、及び非調節 TCR ベースの構造比較物を含む関連比較分子の発現についての VHH 染色の陽性パーセント及び蛍光強度の中央値を示す。

【図 4 6】図 4 6 A 及び 4 6 B は、CD33+ 標的細胞株と培養された場合での、SR292、SR293、SR296、SR001 ならびに非調節 CAR、調節 CAR、及び非調節 TCR ベースの構造比較物を含む関連比較分子の IFN γ 及び IL2 分泌を示す。

【図 4 7】図 4 7 は、SR292、SR293、SR296、SR001 ならびに非調節 CAR、調節 CAR、及び非調節 TCR ベースの構造比較物を含む関連する比較分子を発現する T 細胞単独の IFN γ 分泌を示す。

【図 4 8】図 4 8 A 及び 4 8 B は、CD33+ 標的株との共培養後、コントロール、SR292、SR293、SR296、及び一つの非調節 CAR の細胞傷害性及び T 細胞増殖を示す。

【図 4 9】図 4 9 は、SR001 ± IL7 受容体 α 、共通 γ 鎖、IL2 受容体 β 、又は共

10

20

30

40

50

通 γ 鎖、及び I L 2 受容体 β の両方の発現についての F R B 染色の陽性パーセント及び中央値蛍光強度を示す。

【図 5 0 A B】図 5 0 A ~ 5 0 D は、ラパマイシンを伴って及び伴わずに、C D 3 3 + 標的細胞株と培養された場合での、S R 0 0 1 $\pm$ I L 7 受容体 α 、共通 γ 鎖、I L 2 受容体 β 、又は共通 γ 鎖及び I L 2 受容体 β の両方の I F N γ 及び I L 2 分泌を示す。

【図 5 0 C D】同上。

【図 5 1】図 5 1 は、C D 3 3 + 標的株との共培養後の、コントロール又は S R 0 0 1 $\pm$ I L 7 受容体 α 、共通 γ 鎖、I L 2 受容体 β 、又は共通 γ 鎖及び I L 2 受容体 β の両方の T 細胞増殖を示す。

【図 5 2】図 5 2 は、S R 3 0 0 (親和性増強 P D 1) 又は S R 3 0 1 (野生型 P D 1) のいずれかを発現する T 細胞の F R B 又は P D - 1 染色の中央値蛍光強度を示す。

【図 5 3 A B】図 5 3 A ~ 5 3 D は、ラパマイシンを伴って及び伴わずに、P D L 1 + 標的細胞株又はノックアウトされた P D L 1 及び P D L 2 を伴う同じ細胞株と培養された場合での、S R 3 0 0 又は S R 3 0 1 を発現する T 細胞の細胞傷害性を示す。

【図 5 3 C D】同上。

【図 5 4】図 5 4 は、S R 3 5 4 構築物の発現についての V H H 染色の陽性パーセント及び中央値蛍光強度を示す。

【図 5 5 A B】図 5 5 A 及び 5 5 B は、C D 3 3 + 標的細胞株又はノックアウトされた C D 3 3 を伴う同じ細胞株と培養された場合での、S R 3 5 4 を発現する N K 細胞の I F N γ 分泌を示す。

【図 5 5 C D】図 5 5 C 及び 5 5 D は、C D 3 3 + 標的細胞株又はノックアウトされた C D 3 3 を伴う同じ細胞株と培養された場合での、S R 3 5 4 を発現する N K 細胞の細胞傷害性を示す。

【図 5 6】図 5 6 は、フローサイトメトリーにより測定された、T 細胞上の S R 3 0 3 成分の陽性パーセントを示す。

【図 5 7 A B】図 5 7 A 及び 5 7 B は、ラパマイシンを伴って及び伴わずに R O R 1 + 標的細胞株と培養された場合での S R 3 0 3 細胞の I F N γ 分泌を示す。

【図 5 7 C】図 5 7 C は、S R 3 0 3 分子を発現する T 細胞単独の I F N γ 分泌を示す。

【発明を実施するための形態】

【0 0 7 8】

配列識別子の簡単な説明

配列番号 1 ~ 4 は、例示的な F R B 及び F K B P 1 2 ポリペプチドのアミノ酸配列を示す。

配列番号 5 ~ 1 0 は、例示的な抗体由来ヘテロ二量体化ドメインのアミノ酸配列を示す。

配列番号 1 1 ~ 3 1 は、例示的なリンカーのアミノ酸配列を示す。

配列番号 3 2 ~ 4 0 は、例示的なアクチュエータドメインのアミノ酸配列を示す。

配列番号 4 1 ~ 4 4 は、例示的なヒンジドメインのアミノ酸配列を示す。

配列番号 4 5 ~ 4 7 は、例示的な膜貫通ポリペプチドのアミノ酸配列を示す。

配列番号 4 8 及び 4 9 は、例示的な切断細胞内 C D 4 ポリペプチドのアミノ酸配列を示す。配列番号 5 0 ~ 9 4 は、例示的な標的化ドメインのアミノ酸配列を示す。

配列番号 9 5 ~ 9 7 は、例示的なシグナル配列のアミノ酸配列を示す。

配列番号 9 8 ~ 1 0 6 は、例示的な細胞内シグナル伝達ドメインのアミノ酸配列を示す。

配列番号 1 0 7 ~ 1 1 5 は、例示的なシグナル伝達成分のアミノ酸配列を示す。

配列番号 1 1 6 ~ 1 3 6 は、例示的な標的化成分のアミノ酸配列を示す。

配列番号 1 3 7 及び 1 3 8 は、例示的な共シグナル伝達成分のアミノ酸配列を示す。

配列番号 1 3 9 ~ 1 7 0 は、例示的な融合ポリペプチドのアミノ酸配列を示す。

配列番号 1 7 1 ~ 1 9 2 は、プロテアーゼ切断部位及び自己切断ポリペプチド切断部位のアミノ酸配列を示す。

配列番号 193 は、スパーサーアミノ酸配列を示す。

配列番号 194 は、フューリン認識アミノ酸配列を示す。

配列番号 195～197 は、TEV（タバコエッチウイルス）プロテアーゼ切断部位を示す。

配列番号 198 は、コザックアミノ酸配列を示す。

【0079】

前述の配列において、X は、存在する場合には任意のアミノ酸を指し、又はアミノ酸の非存在を指す。

【0080】

A. 概要

癌は、世界の主要な死因の一つである。養子細胞治療は、一部の悪性血液疾患を成功裏に治療するために使用されているが、腫瘍抗原に対する T 細胞受容体（TCR）を発現するキメラ抗原受容体（CAR）T 細胞と T 細胞の両方を用いた固形腫瘍の治療は、依然として大部分が無効である。

【0081】

加えて、TCR は、低レベルの標的抗原に対して精巧に高感受性であることが公知である一方で、それらは、非 MHC 提示抗原を識別する能力を欠く。他方で、CAR が、それらの抗体様結合ドメインを通じてほぼ任意の細胞外抗原を標的化するように操作されることができる一方で、それらは、一般的に、低レベルの標的抗原にあまり感受性ではなく、持続的及び／又は抗原非依存的シグナル伝達の傾向がある。さらに、CAR 又は TCR を発現するように操作された T 細胞は、一般的に、T 細胞活性の空間的及び時間的制御を欠き、ならびに／あるいは T 細胞シグナル伝達経路の不十分な活性化を示す。

【0082】

操作された T 細胞活性に対する制御の欠如は、広範な副作用を誘発する可能性があり、副作用の多くは、静かに始まるが、急速に悪化し得る。特に重篤な合併症は、CAR T 細胞が、大量かつ致死的ですらあるサイトカイン放出を誘導する、サイトカイン放出症候群（CRS）又は「サイトカインストーム」である。CRS は危険な高熱、極度の疲労、呼吸困難及び血圧の急激な低下をもたらし得る。さらに CRS は副作用の第二波も生じさせる場合があり、この第二波には神経毒性、振戦、頭痛、錯乱、平衡感覚の消失、発話困難、発作及び幻覚を含む神経系が含まれる。T 細胞シグナル伝達経路の不十分な活性化は、癌の根絶の失敗を招き、及び／又は治療に対して抵抗性となる癌に導き得る。本明細書中で企図される組成物及び方法は、養子細胞治療を悩ませるこれら及び他の問題に対する解決策を提供する。

【0083】

このように、本開示は、選択された標的抗原に結合し、天然又はトランスジェニック免疫受容体シグナル伝達複合体を動員及び活性化することができる、操作された免疫受容体複合体を使用することにより、養子細胞治療の抗原認識能力、感受性、ならびに／あるいは空間的及び時間的制御を調節するための、改善された組成物及び方法に関する。

【0084】

任意の特定の理論により拘束されることを望まないが、本明細書中で企図される、操作された免疫受容体組成物及び方法は、当技術分野において存在する CAR T 細胞及び TCR T 細胞治療を上回る多数の利点を提供し、限定されないが、免疫エフェクター細胞シグナル伝達にわたる空間的及び時間的制御、結合及びシグナル伝達活性、ならびに MHC 複合体認識を要求することなくシグナル伝達経路を活性化することを含む。一部の実施形態では、時間的制御は、シグナル伝達成分への標的化成分の架橋因子媒介性会合を通じたシグナル伝達のために、操作された免疫受容体機構をプライミングする。他の実施形態では、機構は、架橋因子についての必要を伴わずに、多量体化ドメインの会合によりプライミングされる。空間的制御は、標的化成分の細胞外ドメイン又は標的化ドメインによる標的抗原の認識を通じてシグナル伝達機構を関与させるのに対し、シグナル伝達成分は、リンパ球免疫受容体と複合体を形成するアクチュエータドメインを含む。この様式におい

10

20

30

40

50

て、免疫エフェクター細胞は、標的抗原を発現する標的細胞が存在する場合、及び、ある実施形態では、架橋因子が存在する場合、受容体シグナル伝達を活性化する。

【0085】

様々な実施形態では、本開示は、天然免疫受容体標的抗原の認識を伴わずに、標的抗原を発現する細胞に対して免疫受容体ベースの応答を生成するシグナル伝達成分及び標的化成分を意図する。様々な実施形態では、本開示は、標的抗原及び／又はリンパ球性免疫受容体の天然の、もしくは操作された標的抗原のMHC複合体認識を要求することなく、標的抗原を発現する癌に対する免疫受容体ベースの抗癌応答を生成するシグナル伝達成分及び標的化成分を企図する。

【0086】

特定の実施形態では、操作された免疫受容体複合体は、多量体化ドメインポリペプチド又はそのバリエーション及びアクチュエータドメイン又はそのバリエーション（例、CD3 ϵ 、CD3 δ 、CD3 γ 、Fc ϵ R1 γ 、Ig α /CD79a、Ig β /CD79b、DAP10、又はDAP12ポリペプチド）を含むシグナル伝達成分；及び標的細胞上に発現される標的抗原に結合する標的化ドメイン、多量体化ドメインポリペプチド又はそのバリエーション、膜貫通ドメイン、ならびに、場合により、多量体化ドメインと膜貫通ドメインの間に配置されたヒンジドメインを含む細胞外ドメインを含む標的化成分を含む。一部の実施形態では、架橋因子の存在において、シグナル伝達成分及び結合／標的化成分は、架橋因子を通じて互いに会合し、機能的に活性な免疫受容体を形成する。一部の実施形態では、成分は、架橋因子についての必要を伴わずに会合する。

【0087】

特定の実施形態では、シグナル伝達成分及び標的化成分の多量体化ドメインは、細胞外に位置付けられる。多量体化ドメインの細胞外位置は、細胞内位置を上回る多数の利点を提供するが、限定されないが、標的化ドメインのより効率的な位置付け、架橋因子調節に対するより高い時間的感受性、及び特定の架橋因子の非免疫抑制用量を使用する能力に起因するより低い毒性を含む。

【0088】

操作された免疫受容体、標的化成分、シグナル伝達成分、タンパク質／ポリペプチド複合体、及び融合タンパク質をコードするポリヌクレオチド；操作された免疫受容体、標的化成分、シグナル伝達成分、タンパク質／ポリペプチド複合体、及び融合タンパク質を含むポリペプチド；操作された免疫受容体、標的化成分、及びシグナル伝達成分をコードするポリヌクレオチドを含む、ならびに／あるいは同を発現する細胞；操作された免疫受容体、標的化成分、シグナル伝達成分、タンパク質／ポリペプチド複合体、及び融合タンパク質をコードするベクター；同を使用して疾患又は障害（例、癌又は免疫障害）を治療する方法が、本明細書中で検討される。

【0089】

組み換え（即ち、操作された）DNA、ペプチド及びオリゴヌクレオチド合成、免疫アッセイ、組織培養、形質変換（例、エレクトロポレーション、リポフェクション）、酵素反応、精製ならびに関連する技術及び手法が、本明細書を通じて引用され、考察されるように、微生物学、分子生物学、生化学、分子遺伝学、細胞生物学、ウイルス学及び免疫学における様々な一般的及びより具体的な参考文献において記載されるように一般的に実施されてもよい。例えば、Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; Current Protocols in Molecular Biology (John Wiley and Sons, updated July 2008); Short Protocols in Molecular Biology: A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology, Greene Pub. Associates and Wiley-Interscience;

10

20

30

40

50

Glover, DNA Cloning: A Practical Approach, vol. I & II (IRL Press, Oxford Univ. Press USA, 1985); Current Protocols in Immunology (Edited by: John E. Coligan, Ada M. Kruisbee k, David H. Margulies, Ethan M. Shevach, Warren Strober 2001 John Wiley & Sons, NY, NY); Real-Time PCR: Current Technology and Applications, Edited by Julie Logan, Kirstin Edwards and Nick Saunders, 2009, Caister Academic Press, Norfolk, UK; Anand, Techniques for the Analysis of Complex Genomes, (Academic Press, New York, 1992); Guthrie and Fink, Guide to Yeast Genetics and Molecular Biology (Academic Press, New York, 1991); Oligonucleotide Synthesis (N. Gait, Ed., 1984); Nucleic Acid The Hybridization (B. Hames & S. Higgins, Eds., 1985); Transcription and Translation (B. Hames & S. Higgins, Eds., 1984); Animal Cell Culture (R. Freshney, Ed., 1986); Perbal, A Practical Guide to Molecular Cloning (1984); Next-Generation Genome Sequencing (Janitz, 2008 Wiley-VCH); PCR Protocols (Methods in Molecular Biology) (Park, Ed., 3rd Edition, 2010 Humana Press); Immobilized Cells And Enzymes (IRL Press, 1986); the treatise, Methods In Enzymology (Academic Press, Inc., N. Y.); Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells (J. H. Miller and M. P. Calos eds., 1987, Cold Spring Harbor Laboratory); Harlow and Lane, Antibodies, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y., 1998); Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology (Mayer and Walker, eds., Academic Press, London, 1987); Handbook Of Experimental Immunology, Volumes I-IV (D. M. Weir and CC Blackwell, eds., 1986); Roitt, Essential Immunology, 6th Edition, (Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1988); Current Protocols in Immunology (Q. E. Coligan, A. M. Kruisbee k, D. H. Margulies, E. M. Shevach and W. Strober, eds., 1991); Annual Review of Immunology; ならびに例えば Advances in Immunology などの雑誌の研究論文を参照のこと。

10

20

30

40

【0090】

B. 定義

本開示をより詳細に記載する前に、本明細書中で使用される特定の用語の定義を提供することは、その理解に役立つ。

【0091】

他に定義されない限り、本明細書中で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発

50

明が属する技術分野における当業者により普遍的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書中に記載するものと類似の又は均等の方法及び材料を、特定の実施形態の実施又は検証において使用することができるが、組成物、方法、及び材料の好ましい実施形態が本明細書中に記載されている。本開示の目的に対し、以下の用語を下に定義する。

【0092】

冠詞「a」、「an」及び「the」は、この冠詞の文法上の対象の一つ又は複数（即ち、少なくとも一つ、あるいは一つ又は複数）を指すために本明細書中で使用される。例示として、「エレメント（an element）」は、一つのエレメント、あるいは一つ又は複数のエレメントを意味する。

【0093】

選択肢（例、「又は」）の使用は、いずれか一つ、両方、又はその選択肢の任意の組み合わせを意味すると理解されたい。

【0094】

用語「及び／又は」は、いずれか一つ、又はその選択肢の両方を意味すると理解されたい。

【0095】

本明細書中で使用されるように、用語「約」又は「およそ」は、基準の数量、レベル、値、数、頻度、パーセンテージ、寸法、大きさ、量、重さ、又は長さに対し、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%又は1%までも変化する数量、レベル、値、数、頻度、パーセンテージ、寸法、大きさ、量、重さ、又は長さを指す。一実施形態では、用語「約」又は「およそ」は、基準の数量、レベル、値、数、頻度、パーセンテージ、寸法、大きさ、量、重さ、又は長さに関し、±15%、±10%、±9%、±8%、±7%、±6%、±5%、±4%、±3%、±2%又は±1%の数量、レベル、値、数、頻度、パーセンテージ、寸法、大きさ、量、重さ、又は長さの範囲を指す。

【0096】

一実施形態では、例えば、1～5、約1～5、又は約1～約5といった範囲は、この範囲により包含される各数値を指す。例えば一つの非限定的で、単に例証的な実施形態では、「1～5」という範囲は、1、2、3、4、5；又は1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、もしくは5.0；又は1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、もしくは5.0という表現と同等である。

【0097】

本明細書中で使用するように、用語「実質的に」は、基準の数量、レベル、値、数、頻度、パーセンテージ、寸法、大きさ、量、重さ、又は長さと比較して、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、又はそれ以上である数量、レベル、値、数、頻度、パーセンテージ、寸法、サイズ、量、重量、又は長さを指す。一実施形態では、「実質的に同じ」は、基準の量、レベル、値、数、頻度、パーセンテージ、寸法、サイズ、量、重量又は長さとはほぼ同じである効果、例えば、生理学的効果を産生する量、レベル、値、数、頻度、パーセンテージ、寸法、サイズ、量、重量、又は長さを指す。

【0098】

本明細書全体を通じて、文脈が他に要求しない限り、「含む」及び「含むこと」という文言は、記載される工程、又は要素、又は工程もしくは要素の群の包含を示唆するが、任意の他の工程、又は要素、又は工程もしくは要素の群の除外は示唆しないことを理解されたい。「～からなる」により、語句「からなる」に続くもの全てを含み、それらに限定されることを意味する。このように、語句「～からなる」は、列挙される要素が要求される又は義務であり、他の要素は存在しないであろうことを示す。「本質的に～からなる」に

10

20

30

40

50

より、この語句の後に列挙される任意の要素、及び列挙される要素に関して本開示中に特定される活性もしくは作用に干渉しない、又は寄与しない他の要素に限定される任意の要素を含むことを意味する。このように、語句「本質的に～からなる」は、列挙される要素が必須又は義務であり、しかし、列挙される要素の活性又は作用に実質的に影響を及ぼす他の要素は存在しないことを示す。

【0099】

本明細書全体を通じて「一実施形態」、「実施形態」、「特定の実施形態」、「関連する実施形態」、「ある実施形態」、「追加的な実施形態」、もしくは「さらなる実施形態」、又はそれらの組み合わせへの参照は、この実施形態と関連付けて記載される特定の性質、構造又は特徴が、少なくとも一つの実施形態において含まれることを意味する。このように、本明細書全体の様々な箇所での前述の語句の出現は、必ずしも全てが同じ実施形態を指しているわけではない。さらに、特定の性質、構造、又は特徴は、一つ又は複数の実施形態において任意の適切な様式において組み合わせられ得る。また、一実施形態におけるある性質の肯定的な列挙は、特定の実施形態におけるこの性質の除外の根拠として機能することを理解されたい。

【0100】

本明細書中で使用されるように、用語「TCR複合体」は、CD3のTCRとの会合によって形成される複合体を指す。例えば、TCR複合体は、CD3 γ 鎖、CD3 δ 鎖、二つのCD3 ϵ 鎖、CD3 ζ 鎖のホモダイマー、TCR α 鎖、及びTCR β 鎖から構成され得る。一部の実施形態では、TCR複合体は、CD3 γ 鎖、CD3 δ 鎖、二つのCD3 ϵ 鎖、CD3 ζ 鎖のホモダイマー、TCR γ 鎖、及びTCR δ 鎖から構成され得る。

【0101】

本明細書中で使用されるように、「TCR複体の成分」は、TCR鎖（即ち、TCR α 、TCR β 、TCR γ もしくはTCR δ ）、CD3鎖（即ち、CD3 γ 、CD3 δ 、CD3 ϵ もしくはCD3 ζ ）、あるいは二つ以上のTCR鎖又はCD3鎖（例えば、TCR α とTCR β の複合体、TCR γ とTCR δ の複合体、CD3 ϵ とCD3 δ の複合体、CD3 γ とCD3 ϵ の複合体、もしくはTCR α 、TCR β 、CD3 γ 、CD3 δ 、及び二つのCD3 ϵ 鎖のサブ-TCR複合体）によって形成される複合体を指す。

【0102】

本明細書中で使用される「アクチュエータポリペプチド」、「アクチュエータドメイン」、又は「アクチュエータ」は、シグナル伝達を促すために、直接的又は間接的のいずれかで、多量体免疫受容体複合体と会合、統合、又は複合化し、それ自体は直接的な抗原結合特性を含まないポリペプチドを指す。ある実施形態では、アクチュエータドメインは、標的分子に結合された場合にシグナル伝達するタンパク質又はタンパク質複合体の一部である。アクチュエータドメインは、それが、シグナル伝達ドメイン又はモチーフ、例えば免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ（ITAM）などを含む場合、細胞応答に直接的に寄与し得る。他の実施形態では、アクチュエータドメインは、直接的にシグナル伝達し、このように、細胞応答を促す一つ又は複数の他のタンパク質と会合することにより、細胞応答を間接的に促す。例証的なアクチュエータドメインは、例えば、CD3ポリペプチド、Fc ϵ R1 γ ポリペプチド、Ig α /CD79aポリペプチド、Ig β /CD79bポリペプチド、DAP10ポリペプチド、もしくはDAP12、ポリペプチド、又はそれらの任意の組み合わせを含む。

【0103】

本明細書中で使用されるように、「多量体化ドメイン」または「多量体化ドメインポリペプチド」とは、別の異なるポリペプチドと直接、又は例えば化学誘導性二量体形成剤などの架橋分子を介して優先的に相互作用する、又は会合するポリペプチドを指し、この場合において異なる多量体化ドメインの相互作用は、多量体化に大きく寄与し、又は多量体化を効率的に促す（即ち、二量体、三量体又は多分節複合体の形成であり、それらはホモ二量体、ヘテロ二量体、ホモ三量体、ヘテロ三量体、ホモ多量体、ヘテロ多量体であり得る）。多量体化ドメインは、天然、合成、半合成、又は組み換えのいずれかの供給源から

由来し得る。

【0104】

本明細書中で企図される特定の実施形態における使用のために適切な多量体化ドメインの例証的な例は、FK506結合タンパク質(FKBP)ポリペプチドもしくはそのバリエーション、FKBP-ラパマイシン結合(FRB)ポリペプチドもしくはそのバリエーション、カルシニューリンポリペプチドもしくはそのバリエーション、シクロフィリンポリペプチドもしくはそのバリエーション、細菌ジヒドロ葉酸レダクターゼ(DHFR)ポリペプチドもしくはそのバリエーション、PYR1様1(PYL1)ポリペプチドもしくはそのバリエーション、abscisic acid insensitive 1(ABI1)ポリペプチドもしくはそのバリエーション、GIB1ポリペプチドもしくはそのバリエーション、又はGAIポリペプチドもしくはそのバリエーションを含む。

10

【0105】

本明細書中で使用されるように、用語「FKBP-ラパマイシン結合ポリペプチド」は、FRBポリペプチドを指す。特定の実施形態では、FRBポリペプチドは、FKBP12-ラパマイシン結合ポリペプチドである。本明細書中で企図される特定の実施形態における使用のために適切なFRBポリペプチドは、一般的に、少なくとも約85～約100アミノ酸残基を含む。ある実施形態では、FRBポリペプチドは、GenBank受入番号L34075.1を参照して、Ile-2021からLys-2113までの93アミノ酸配列及びT2098Lの変異(T82Lは、93アミノ酸FRBポリペプチド中の等価の位置である)を含む。本明細書中で使用される用語「FRBスター」、FRBスター、又は「FRB*」は、そのようなFRB T2098L(T82L)変異体を指す。本明細書中で企図されるFRBポリペプチドは、架橋因子を介してFKBPポリペプチドに結合し、それにより三重複合体を形成する。

20

【0106】

本明細書中で使用されるように、用語「FK506結合タンパク質」は、FKBPポリペプチドを指す。特定の実施形態では、FKBPポリペプチドは、FKBP12ポリペプチド、又はF36V変異を含むFKBP12ポリペプチドである。ある実施形態では、FKBPドメインはまた、「ラパマイシン結合ドメイン」として言及され得る。様々なFKBP種のヌクレオチド配列、クローニング、及び他の態様に関する情報は、当技術分野において公知である(例、Staendart et al., Nature 346:671, 1990(human FKBP12); Kay, Biochem. J. 314:361, 1996を参照のこと)。本明細書中で企図されるFKBPポリペプチドは、架橋因子を介してFRBポリペプチドに結合し、それにより三重複合体を形成する。

30

【0107】

「架橋因子」とは、二つ以上の多量体化ドメインと会合し、それらの間に配置される分子を指す。特定の実施形態では、多量体化ドメインは、架橋因子の存在においてのみ、ポリペプチド複合体の形成に大きく寄与し、又は効率的に促す。特定の実施形態では、多量体化ドメインは、架橋因子の非存在において、ポリペプチド複合体の形成に寄与せず、又は効率的に促さない。本明細書中で企図される特定の実施形態における使用のために適切な架橋因子の例証的な例は、限定されないが、AP21967、ラパマイシン(シロリムス)もしくはそのラパログ(rapalog)、クーママイシン(coumermycin)もしくはその誘導体、ジベレリンもしくはその誘導体、アブシジン酸(ABA: abscisic acid)もしくはその誘導体、メトトレキサートもしくはその誘導体、シクロスポリンAもしくはその誘導体、FKCsAもしくはその誘導体、トリメトプリム(Tmp)-FKBPの合成リガンド(SLF: synthetic ligand for FKBP)もしくはその誘導体、又はそれらの任意の組み合わせを含む。

40

【0108】

ラパマイシンアナログ(ラパログ)は、限定されないが、米国特許第6,649,595号において開示されるものを含む。ラパログ構造は、それらの全体において参照により本明細書中に組み入れられる。ある実施形態では、架橋因子は、ラパマイシンと比較して

50

、実質的に低下した免疫抑制性効果を伴うラパログである。好ましい実施形態では、ラパログは、AP21967（また、C-16-(S)-7-メチルインドールラパマイシンとして公知であり、 $IC_{50} = 10 \text{ nM}$ 、化学的に改変された非免疫抑制性ラパマイシンアナログ）である。本明細書中で企図される特定の実施形態における使用のための適切な他の例証的なラパログは、限定されないが、AP1903、AP20187、エベロリムス、ノボリムス、ピメクロリムス、リダフォロリムス、シロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、ウミロリムス、ゾタロリムス、及びBPC015を含む。

【0109】

「免疫抑制性効果が大きく減少した」とは、臨床的に測定される、もしくはインビトロで適切に測定される（例、T細胞増殖の阻害など）、又はヒト免疫抑制活性のインビボサロゲートで測定される、同じ投与量に対して観察される、又は予測される免疫抑制性効果の少なくとも0.1～0.005倍未満を指す。

10

【0110】

「膜貫通ドメイン」又は「TMDドメイン」は、ポリペプチドを細胞膜に固定させるドメインである。TMDドメインは、天然、合成、半合成、又は組み換えのいずれかの供給源から由来し得る。

【0111】

本明細書中で使用されるように、用語「細胞外ドメイン」は、細胞の外側に位置する、又は存在するポリペプチドのドメイン又は部分を指す。標的化成分の細胞外ドメインは、本明細書中に開示されるように、少なくとも一つの標的化ドメインを含み、それは、標的化成分がシグナル伝達成分と会合されている場合、例えば、標的化成分及びシグナル伝達成分の多量体化ドメインを接続する架橋因子により、又は、架橋因子についての必要を伴わない標的化成分及びシグナル伝達成分の多量体化ドメインの会合により、免疫受容体複合体、例えば、TCRの活性化を、例えば、標的細胞、例えば癌細胞などの上の一つ又は複数の選択された標的抗原に向け直す。

20

【0112】

用語「エフェクター機能」又は「エフェクター細胞機能」は、免疫エフェクター細胞の専門的な機能を指す。エフェクター機能は、限定されないが、活性化、サイトカイン産生、増殖、及び細胞傷害性因子の放出を含む細胞障害活性、又は免疫エフェクター細胞上に発現される受容体への抗原結合で惹起される他の細胞応答を含む。「細胞内シグナル伝達ドメイン」又は「エンドドメイン (endodomain)」は、エフェクター機能シグナルを伝達するタンパク質部分を指し、細胞に専門的機能を実行するよう指示を出す。通常は細胞内シグナル伝達ドメイン全体を用いることができる一方で、多くの場合では、ドメイン全体を使用する必要はない。細胞内シグナル伝達ドメインの切断部分が使用される範囲について、エフェクター機能シグナルが伝達される限りにおいて、ドメイン全体に代わり、そのような切断部分が使用されてもよい。用語、細胞内シグナル伝達ドメインは、エフェクター機能シグナルの伝達に必要な、又は十分な細胞内シグナル伝達ドメインの任意の切断部分を含むように意味される。

30

【0113】

TCR単独を通じて生成されたシグナルは、T細胞の完全な活性化のために不十分であり、二次シグナル又は共刺激シグナルがまた、要求されることが公知である。このように、T細胞活性化は、二つの別個のクラスの細胞内シグナル伝達ドメイン、TCR（例えば、TCR/CD3複合体）を通じて抗原依存的な一次活性化を開始する一次シグナル伝達ドメイン、及び二次的又は共刺激シグナルをもたらすために抗原非依存的様式で作用する共刺激シグナル伝達ドメインによって媒介されると言うことができる。

40

【0114】

本明細書中で使用されるように、用語「共刺激性シグナル伝達ドメイン」又は「共刺激ドメイン」は、共刺激性分子の細胞内シグナル伝達ドメインを指す。共刺激性分子は、抗原受容体又はFc受容体以外の細胞表面分子であり、抗原に結合した際にTリンパ球の効率的な活性化及び機能のために要求される二次シグナルを生じさせる。共刺激ドメインが

50

単離され得る共刺激性分子の例証的な例は、限定されないが、以下を含む：T o l l様受容体1 (T L R 1)、T L R 2、T L R 3、T L R 4、T L R 5、T L R 6、T L R 7、T L R 8、T L R 9、T L R 1 0、カスパーゼ動員ドメインファミリーメンバー1 1 (C A R D 1 1)、C D 2、C D 3 ε、C D 3 γ、C D 3 δ、C D 7、C D 2 7、C D 2 8、C D 3 0、C D 4 0、C D 5 4 (I C A M)、C D 8 3、C D 9 4、C D 1 3 4 (O X 4 0)、C D 1 3 7 (4-1 B B)、C D 2 7 8 (I C O S)、D N A X 活性化タンパク質1 0 (D A P 1 0)、F Y N、T細胞ファミリーメンバー1の活性化のためのリンカー (L A T)、7 6 k DのS H 2ドメイン含有白血球タンパク質 (S L P 7 6)、L C K、T細胞受容体関連膜貫通アダプター1 (T R A T 1)、T N F R 2、T N F受容体スーパーファミリーメンバー1 4 (T N F R S 1 4; H V E M)、T N F受容体スーパーファミリーメンバー1 8 (T N F R S 1 8; G I T R)、T N F受容体スーパーファミリーメンバー2 5 (T N F R S 2 5; D R 3)、及びT細胞受容体関連タンパク質キナーゼ7 0のゼータ鎖 (Z A P 7 0)。

10

20

30

40

50

【0115】

「ヒンジドメイン」は、適当な細胞／細胞間接触、抗原結合及び活性化を可能にするために、エフェクター細胞表面から離れてドメインを空間的に位置付ける際に役割を果たすポリペプチドを指す。特定の実施形態では、ポリペプチドは、細胞外ドメインと膜貫通ドメイン (T M) の間、多量体化ドメインと膜貫通ドメインの間、又は多量体化ドメインとアクチュエータドメインの間に、一つ又は複数のヒンジドメインを含み得る。ヒンジドメインは、天然、合成、半合成、又は組み換えのいずれかの供給源から由来し得る。ヒンジドメインは、天然発生型免疫グロブリンヒンジ領域、又は改変免疫グロブリンヒンジ領域のアミノ酸配列を含んでもよい。

【0116】

「リンカー」又は「リンカーポリペプチド」とは、様々なポリペプチドドメイン間の複数のアミノ酸残基を指し、分子の適切な間隔及び立体構造のために付加される。特定の実施形態では、リンカーは、可変領域を結合させる配列である。「可変領域を結合させる配列」は、V_H及びV_Lを繋げるアミノ酸配列であり、二つの下位結合ドメインの相互作用と適合可能なスパーサー機能を提供し、得られたポリペプチドは、同じ軽鎖可変領域及び重鎖可変領域を含む抗体と同じ標的分子に対する特異的結合親和性を保持する。特定の実施形態では、リンカーは、一つ又は複数の重鎖可変ドメインもしくは軽鎖可変ドメイン、ヒンジドメイン、多量体化ドメイン、膜貫通ドメイン、共刺激ドメイン、及び／又は一次シグナル伝達ドメインを分離させる。

【0117】

本明細書中で企図される特定の実施形態における使用のために適切なリンカーの例証的な例は、限定されないが、以下のアミノ酸配列を含む：G G G ; D G G G S (配列番号1 6); T G E K P (配列番号1 7) (例、L i u e t a l . , P N A S 5 5 2 5 - 5 5 3 0 (1 9 9 7)を参照のこと); G G R R (配列番号1 8) (P o m e r a n t z e t a l . 1 9 9 5、上記); (G G G G S)_n、それにおいて、n=1、2、3、4、又は5 (配列番号1 1-1 5) (K i m e t a l . , P N A S 9 3, 1 1 5 6 - 1 1 6 0 (1 9 9 6.)); E G K S S G S G S E S K V D (配列番号1 9) (C h a u d h a r y e t a l . , 1 9 9 0, P r o c. N a t l. A c a d. S c i. U. S. A. 8 7: 1 0 6 6 - 1 0 7 0); K E S G S V S S E Q L A Q F R S L D (配列番号2 0) (B i r d e t a l . , 1 9 8 8, S c i e n c e 2 4 2: 4 2 3 - 4 2 6)、G G R R G G G S (配列番号2 1); L R Q R D G E R P (配列番号2 2); L R Q K D G G G S E R P (配列番号2 3); L R Q K D (G G G S)₂ E R P (配列番号2 4)。あるいは、柔軟なリンカーは、DNA結合部位及びペプチド自体の両方をモデル化することが可能なコンピュータープログラムを使用して合理的に設計することができる (D e s j a r l a i s & B e r g, P N A S 9 0: 2 2 5 6 - 2 2 6 0 (1 9 9 3), P N A S 9 1: 1 1 0 9 9 - 1 1 1 0 3 (1 9 9 4)又はファージディスプレイ方法による。一実施形態では、リンカーは、以下のアミノ酸配列を含む：G S T S G S G K P

GS GEGSTKG (配列番号25) (Cooper et al., Blood, 101(4):1637-1644(2003))。

【0118】

「スパーサードメイン」とは、二つのドメインを分離させるポリペプチドを指す。一実施形態では、スパーサードメインは、エフェクター細胞表面から離れて標的化ドメインを移動させて、適当な細胞／細胞接触、抗原結合及び活性化を可能にする (Patel et al., Gene Therapy, 1999; 6:412-419)。特定の実施形態では、スパーサードメインは、一つ又は複数の重鎖もしくは軽鎖の可変ドメイン、多量体化ドメイン、膜貫通ドメイン、共刺激ドメイン、及び／又は一次シグナル伝達ドメインを分離する。スパーサードメインは、天然、合成、半合成、又は組み換えのいずれかの供給源から由来し得る。ある実施形態では、スパーサードメインは、一つ又は複数の重鎖定常領域、例えば、CH2及びCH3を含む、免疫グロブリンの部分である。スパーサードメインは、天然発生型免疫グロブリンヒンジ領域、又は改変免疫グロブリンヒンジ領域のアミノ酸配列を含んでもよい。

10

【0119】

「抗原 (Ag)」は、動物中へ注射又は吸収される組成物 (例、癌特異的タンパク質を含む組成物など) を含む、動物において抗体産生又はT細胞応答を刺激し得る化合物、組成物、又は物質を指す。抗原の例は、限定されないが、脂質、炭水化物、多糖、糖タンパク質、ペプチド又は核酸を含む。抗原は、異種抗原、例えば開示される抗原などにより誘導される産物を含む、特異的な液性免疫又は細胞性免疫の産物と反応する。

20

【0120】

「標的抗原」又は「目的の標的抗原」は、本明細書中で企図される結合又は標的化ドメインが結合するように設計されている標的細胞の細胞表面上に発現される分子を指す。特定の実施形態では、標的抗原は、癌細胞の表面上で発現したポリペプチドのエピトープである。

【0121】

本明細書中で使用されるように、用語「標的化ドメイン」は、目的の標的抗原に特異的に結合する能力をポリペプチドに提供するドメイン、例えば、標的化成分のドメインを指す。標的化ドメインは、天然、合成、半合成、又は組み換えのいずれかの供給源から由来し得る。標的化ドメインは、例えば、抗体、もしくはその抗原結合断片、又は、例えば、外部ドメインを含んでもよい。

30

【0122】

本明細書中で使用される用語「特異的結合親和性」又は「特異的に結合する」又は「特異的に結合された」又は「特異的結合」又は「特異的に標的化」は、バックグラウンド結合よりも大きな結合親和性での、標的抗原への標的化ドメインの結合を記載する。標的化ドメインは、それが、例えば、約 10^5 M^{-1} より大きな又はそれと等しい親和性又は K_a (即ち、 $1/\text{M}$ の単位を伴う、特定の結合相互作用の平衡結合定数) を伴って抗原に結合する、又はそれと会合する場合、標的抗原に「特異的に結合する」。ある実施形態では、標的化ドメイン (又は同を含む融合タンパク質) は、標的に、約 10^6 M^{-1} 、 10^7 M^{-1} 、 10^8 M^{-1} 、 10^9 M^{-1} 、 10^{10} M^{-1} 、 10^{11} M^{-1} 、 10^{12} M^{-1} 、又は 10^{13} M^{-1} より大きな又はそれと等しい K_a を伴って結合する。「高親和性」標的化ドメイン (又はその単一鎖融合タンパク質) は、少なくとも 10^7 M^{-1} 、少なくとも 10^8 M^{-1} 、少なくとも 10^9 M^{-1} 、少なくとも 10^{10} M^{-1} 、少なくとも 10^{11} M^{-1} 、少なくとも 10^{12} M^{-1} 、少なくとも 10^{13} M^{-1} 又はそれより大きい K_a を伴う標的化ドメインを指す。

40

【0123】

用語「選択的に結合する」又は「選択的に結合した」又は「選択的結合」又は「選択的に標的化する」は、複数のオフターゲット分子の存在において、標的分子に一つの分子が優先的に結合すること (オンターゲット結合) を記載する。

【0124】

50

「抗体」は、抗原のエピトープを特異的に認識し、結合する少なくとも軽鎖又は重鎖の免疫グロブリン可変領域を含むポリペプチドである結合物質を指し、例えば抗原決定基、例えば免疫細胞により認識されるものを含む、脂質、炭水化物、多糖、糖タンパク質、ペプチド又は核酸などである。

【0125】

「エピトープ」又は「抗原性決定基」は、結合剤が結合する抗原の領域を指す。

【0126】

抗体は、ラクダIg、リヤマIg、アルパカIg、Ig NAR、Fab'断片、F(ab')₂断片、二特異性Fab二量体(Fab₂)、三特異性Fab三量体(Fab₃)、Fv、単一鎖Fvタンパク質(「scFv」)、bis-scFv、(scFv)₂、ミニボディ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ジスルフィド安定化Fvタンパク質(「dsFv」)、及びシングルドメイン抗体(sdAb、ラクダ科VHH、ナノボディ)ならびに抗原結合に関与する全長抗体の部分などの抗原結合断片を含む。この用語はまた、遺伝子操作された形態、例えばキメラ抗体(例、ヒト化マウス抗体)、ヘテロ共役抗体(二重特異的抗体など)、及びその抗原結合断片などを含む。Pierce Catalog and Handbook、1994-1995(Pierce Chemical Co.、Rockford、IL)；Kuby、J.、Immunology、3rd Ed.、W. H. Freeman & Co.、New York、1997も参照のこと。

【0127】

本明細書中で使用されるように、用語「癌」は一般的に、異常な細胞が、制御を伴わずに分裂し、近傍組織へと浸潤し得る、ある種の疾患又は状態に関連する。

【0128】

本明細書中で使用されるように、用語「悪性」は、腫瘍細胞群が制御不能な増殖(即ち、正常限界を超える分裂)、浸潤(即ち、隣接組織への侵入と破壊)、及び転移(即ち、リンパ又は血液を介して身体の他の場所へ拡散)の一つ又は複数を呈する癌を指す。本明細書中で使用されるように、用語「転移する」は、身体的一部分から、別の部分へと癌が拡散することを指す。拡散された細胞により形成された腫瘍は、「転移腫瘍」又は「転移癌」と称される。転移腫瘍は、元の(原発)腫瘍中のものと似た細胞を含む。

【0129】

本明細書中で使用されるように、用語「良性」又は「非悪性」は、大きく成長し得るが、身体の他の部分に拡散しない腫瘍を指す。良性腫瘍は自己限定的であり、多くの場合、浸潤しないか、又は転移しない。

【0130】

「癌細胞」とは、癌性増殖又は癌性組織の個々の細胞を指す。癌細胞には、固形癌と液性癌の両方が含まれる。「腫瘍」又は「腫瘍細胞」は、一般的に、細胞の異常な増殖による膨張、又は細胞の異常な増殖により形成された病変を指し、良性、前癌性、又は悪性であり得る。殆どの癌は腫瘍を形成するが、例えば白血病などの液性癌は必ずしも腫瘍を形成するわけではない。腫瘍を形成する癌について、用語、癌(細胞)及び腫瘍(細胞)は、互換的に使用される。個体中の腫瘍の量は、「腫瘍負荷」であり、腫瘍の数、体積、又は重量として測定することができる。

【0131】

用語「再発」は、ある期間の改善又は寛解の後に、癌の復活の診断、又は癌の復活の徴候及び症状の診断がされたことを指す。

【0132】

「寛解」とは、「臨床的寛解」とも呼称され、部分寛解と完全寛解の両方を含む。部分寛解では、全てではなく一部の癌の徴候及び症状が消失する。完全寛解では、癌の全ての徴候及び症状が消失するが、癌は依然として身体中にあり得る。

【0133】

「難治性」は、特定の治療用薬剤を用いた治療に抵抗性である、又は非応答性である癌

10

20

30

40

50

を指す。癌が、治療の開始から（即ち、治療用薬剤の初回暴露に非応答性）、又は最初の治療期間の経過にわたり、もしくはその後の治療期間の間のいずれかに治療用薬剤に対して抵抗性を発生した結果として難治性であり得る。

【0134】

「抗原陰性」とは、抗原を発現しない細胞、又は検出できないごく少量の抗原を発現する細胞を指す。一実施形態では、抗原陰性細胞は、抗原の目的となる受容体に結合しない。一実施形態では、抗原陰性細胞は、抗原の目的となる受容体を実質的に結合しない。

【0135】

本明細書中で使用されるように、用語「個体」及び「対象」は、しばしば互換的に使用され、本明細書中で他に企図される組成物及び方法で治療されることができる癌の症状又は他の免疫性障害の症状を呈する任意の動物を指す。適切な対象（例、患者）は、実験動物（例、マウス、ラット、ウサギ又はモルモット）、家畜（farm animal、domestic animal）、又はペット（例、ネコ又はイヌ）を含む。非ヒト霊長類、好ましくはヒト患者も含まれる。典型的な対象は、癌もしくは別の免疫障害を有する、それと診断された、又はそれを有するリスクのあるヒト患者を含む。

【0136】

本明細書中で使用されるように、用語「患者」は、本明細書中で他に開示される組成物及び方法で治療されることができる癌又は別の免疫障害と診断された対象を指す。

【0137】

本明細書中で使用されるように、「治療（treatment）」又は「治療すること（treating）」は、疾患又は病理学的状態の症状もしくは病理に対する、あらゆる有益な作用又は望ましい作用を含み、治療される疾患又は状態の一つ又は複数の測定可能なマーカーにおける最小の低下さえも含み得る。治療は、場合により、疾患もしくは状態の低下、又は疾患もしくは状態の進行の遅延、例えば、腫瘍成長の遅延を含むことができる。「治療」は必ずしも、疾患もしくは状態、又はその関連症状の完全な排除又は治癒を示すものではない。

【0138】

本明細書中で使用されるように、「予防する」、及び例えば「予防される」、「予防すること」といった類似の文言は、疾患もしくは状態の予防、阻害、又は発生もしくは再発の可能性の低下を目的としたアプローチを示す。また、疾患もしくは状態の発生又は再発の遅延、又は疾患もしくは状態の症状の発生又は再発の遅延も指す。本明細書中で使用されるように、「予防」及びその類似の言葉がまた、疾患もしくは症状の発生又は再発の前の、疾患もしくは状態の強度、作用、症状、及び／又は負荷量の低下を含む。

【0139】

本明細書中で使用されるように、「～の少なくとも一つの症状を寛解させること」は、対象が治療されている疾患もしくは状態の、減少する一つ又は複数の症状を指す。特定の実施形態では、治療される疾患又は状態は、癌であり、それにおいて、寛解される一つ又は複数の症状は、限定されないが、脱力、疲労、息切れ、あざがでやすい、及び出血しやすい、頻発する感染、リンパ節の拡張、腹部膨張又は腹部疼痛（膨張した腹部臓器が原因）、骨又は関節の疼痛、骨折、予期せぬ体重減少、食欲低下、寝汗、持続性の微熱、及び排尿減少（腎機能の障害が原因）を含む。

【0140】

「増強させる」、又は「促す」、又は「増加させる」、又は「増殖させる」は、一般的に、本明細書中で企図される組成物が、溶媒又はコントロール分子／組成物のいずれかにより起こされる応答と比較して、大きな生理学的応答（即ち、下流効果）を産生する、惹起する、又は発生させる能力を指す。測定可能な生理学的応答は、特にT細胞の増殖、活性化、持続性、サイトカイン分泌、及び／又は癌細胞死滅能力の増加を含み、当技術分野及び本明細書中の記載の理解から明白である。「増加された」又は「増強された」量は、典型的には「統計的に有意な」量であり、溶媒又はコントロール組成物により産生される応答の1.1、1.2、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、

10

20

30

40

50

30又はそれ以上（例、500倍、1000倍）（その間及び1を超える全ての整数及び小数点を含む、例えば、1.5、1.6、1.7、1.8など）である増加を含む場合がある。

【0141】

「減少させる」、又は「下げる」、又は「低める」、又は「低下させる」、又は「弱める」により、一般的に、溶媒又はコントロール分子／組成物により起こされる応答と比較して、小さな生理学的応答（即ち、下流効果）を産生する、誘発させる、又は起こす、本明細書中で企図される組成物の能力を指す。「減少」又は「低下した」量は、典型的には「統計的に有意な」量であり、溶媒、コントロール組成物により産生される応答、又は特定の細胞系統における応答の1.1、1.2、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30又はそれ以上（例、500倍、1000倍）（その間及び1を超える全ての整数及び小数点を含む、例えば1.5、1.6、1.7、1.8など）である減少を含む場合がある。

10

【0142】

「維持する」、又は「保存する」、又は「維持」、又は「変化がない」、又は「実質的な変化がない」、又は「実質的な減少が無い」は、一般的に、溶媒、コントロール分子／組成物のいずれかにより起こされた応答、又は特定の細胞系統における応答と比較して、細胞において実質的に類似した、又は同等の生理学的応答（即ち、下流効果）を産生する、惹起する、又は起こす、本明細書中で企図される組成物の能力を指す。同等の応答は、参照応答と有意に変わらない、又は測定可能なほど変わらない応答である。

20

【0143】

追加の定義は、本開示全体を通じて記載されている。

【0144】

C. 操作された免疫受容体構造

特定の実施形態では、標的抗原を発現する癌細胞に対して免疫エフェクター細胞の細胞傷害性を向け直し、免疫受容体複合体を動員する一つ又は複数の操作された免疫受容体が企図される。本明細書中で使用されるように、用語「操作された免疫受容体」、「操作された免疫受容体複合体」、又は「操作された免疫受容体系」は、事前に定義された又は選択された標的抗原への曝露、及び免疫受容体複合体との会合／多量体化時に、免疫エフェクター細胞における免疫刺激シグナルの形質導入を促進する一つ又は複数の非天然ポリペプチドを指す。一部の実施形態では、多量体化薬剤又は架橋因子は、非天然ポリペプチドの多量体化を促し、それにより、免疫受容体複合体の活性化を通じて免疫エフェクター細胞活性及び機能を刺激するために要求される。好ましい実施形態では、操作された免疫受容体又は系は、免疫受容体複合体のメンバーと会合するシグナル伝達成分、及び受容体／複合体の抗原特異性を向け直す又は相補する標的化成分を含む多鎖キメラ受容体である。

30

【0145】

一実施形態では、シグナル伝達成分及び標的化成分は、同じ細胞から発現される。別の実施形態では、シグナル伝達成分及び標的化成分は、異なる細胞から発現される。別の実施形態では、シグナル伝達成分は細胞から発現され、標的化成分はポリペプチドとして外因的に供給される。特定の実施形態では、架橋因子で事前にロードされた標的化成分が、シグナル伝達成分を発現する細胞に外因的に供給される。

40

【0146】

1. シグナル伝達成分

「シグナル伝達成分」は、一つ又は複数の多量体化ドメイン又はそのバリエーション、及び免疫受容体複合体（例、TCR、FcR、BCR、又はNKGD2D複合体）を動員することが可能であるアクチュエータドメインを含むポリペプチドを指す。そのようなアクチュエータドメインは、限定されないが、1) TCR複合体、例えばCD3ε、CD3γ、又はCD3δと会合又は結合するCD3ポリペプチド、ドメイン、又はその断片、2) Fc受容体複合体と会合又は結合するFcεR1γポリペプチド鎖、ドメイン、又はその断片、及び3) Igα／CD79Aポリペプチド、ドメイン、又はその断片、4) Igβ／C

50

D 7 9 B ポリペプチド、ドメイン、又はその断片、5) D A P 1 0 ポリペプチド、ドメイン、又はその断片、及び6) D A P 1 2 ポリペプチド、ドメイン、又はその断片、あるいはそれらの任意の組み合わせを含む。

【0147】

一実施形態では、シグナル伝達成分は、一次シグナル伝達ドメイン（例、C D 3 z）を含まない。

【0148】

様々な実施形態では、アクチュエータドメインは、C D 3 ポリペプチド又はその機能的断片もしくはバリエーションを含む。一部の実施形態では、C D 3 ポリペプチドは、C D 3 イプシロン（C D 3 ε）ポリペプチド、ドメイン、又はその機能的断片もしくはバリエーション；C D 3 ガンマ（C D 3 γ）ポリペプチド、ドメイン、又はその機能的断片もしくはバリエーション；あるいはC D 3 デルタ（C D 3 δ）ポリペプチド、ドメイン、又はその機能的断片もしくはバリエーションである。一部の実施形態では、C D 3 ポリペプチドは、C D 3 ε、C D 3 γ、又はC D 3 δ ポリペプチドの細胞外部分及び細胞内部分を含む。

【0149】

様々な実施形態では、C D 3 ポリペプチドは、配列番号32と少なくとも90%同一性を有するアミノ酸配列を含むC D 3 ε ペプチド又はその機能的断片もしくはバリエーションを含む。一部の実施形態では、C D 3 ポリペプチドは、配列番号32と少なくとも95%同一性を有するアミノ酸配列を含むC D 3 ε ペプチド又はその機能的断片もしくはバリエーションを含む。一部の実施形態では、C D 3 ポリペプチドは、配列番号32と少なくとも96%同一性を有するアミノ酸配列を含むC D 3 ε ペプチド又はその機能的断片もしくはバリエーションを含む。一部の実施形態では、C D 3 ポリペプチドは、配列番号32と少なくとも97%同一性を有するアミノ酸配列を含むC D 3 ε ペプチド又はその機能的断片もしくはバリエーションを含む。一部の実施形態では、C D 3 ポリペプチドは、配列番号32と少なくとも98%同一性を有するアミノ酸配列を含むC D 3 ε ペプチド又はその機能的断片もしくはバリエーションを含む。一部の実施形態では、C D 3 ポリペプチドは、配列番号32と少なくとも99%同一性を有するアミノ酸配列を含むC D 3 ε ペプチド又はその機能的断片もしくはバリエーションを含む。特定の実施形態では、C D 3 ポリペプチドは、配列番号32において示されるアミノ酸配列を含むC D 3 ε ペプチドを含む。

【0150】

様々な実施形態では、C D 3 ポリペプチドは、配列番号33と少なくとも90%同一性を有するアミノ酸配列を含むC D 3 γ ペプチド又はその機能的断片もしくはバリエーションを含む。一部の実施形態では、C D 3 ポリペプチドは、配列番号33と少なくとも95%同一性を有するアミノ酸配列を含むC D 3 γ ペプチド又はその機能的断片もしくはバリエーションを含む。一部の実施形態では、C D 3 ポリペプチドは、配列番号33と少なくとも96%同一性を有するアミノ酸配列を含むC D 3 γ ペプチド又はその機能的断片もしくはバリエーションを含む。一部の実施形態では、C D 3 ポリペプチドは、配列番号33と少なくとも97%同一性を有するアミノ酸配列を含むC D 3 γ ペプチド又はその機能的断片もしくはバリエーションを含む。一部の実施形態では、C D 3 ポリペプチドは、配列番号33と少なくとも98%同一性を有するアミノ酸配列を含むC D 3 γ ペプチド又はその機能的断片もしくはバリエーションを含む。一部の実施形態では、C D 3 ポリペプチドは、配列番号33と少なくとも99%同一性を有するアミノ酸配列を含むC D 3 γ ペプチド又はその機能的断片もしくはバリエーションを含む。特定の実施形態では、C D 3 ポリペプチドは、配列番号33において示されるアミノ酸配列を含むC D 3 γ ペプチドを含む。

【0151】

様々な実施形態では、C D 3 ポリペプチドは、配列番号34と少なくとも90%同一性を有するアミノ酸配列を含むC D 3 δ ペプチド又はその機能的断片もしくはバリエーションを含む。一部の実施形態では、C D 3 ポリペプチドは、配列番号34と少なくとも95%同一性を有するアミノ酸配列を含むC D 3 δ ペプチド又はその機能的断片もしくはバリエーションを含む。一部の実施形態では、C D 3 ポリペプチドは、配列番号34と少なくとも96

%同一性を有するアミノ酸配列を含むCD3 δ ペプチド又はその機能的断片もしくはバリエーションを含む。一部の実施形態では、CD3ポリペプチドは、配列番号34と少なくとも97%同一性を有するアミノ酸配列を含むCD3 δ ペプチド又はその機能的断片もしくはバリエーションを含む。一部の実施形態では、CD3ポリペプチドは、配列番号34と少なくとも98%同一性を有するアミノ酸配列を含むCD3 δ ペプチド又はその機能的断片もしくはバリエーションを含む。一部の実施形態では、CD3ポリペプチドは、配列番号34と少なくとも99%同一性を有するアミノ酸配列を含むCD3 δ ペプチド又はその機能的断片もしくはバリエーションを含む。特定の実施形態では、CD3ポリペプチドは、配列番号34において示されるアミノ酸配列を含むCD3 δ ペプチドを含む。

【0152】

10

様々な実施形態では、CD3ポリペプチドはヒトCD3ポリペプチドである。

【0153】

特定の実施形態では、シグナル伝達成分は、FRB又はFRB T2098L多量体化ドメイン、リンカーポリペプチド、及びCD3 ϵ ポリペプチドを含む。特定の実施形態では、シグナル伝達成分は、抗体由来ヘテロ二量体化ドメイン、リンカーポリペプチド、及びCD3 ϵ ポリペプチドを含む。特定の実施形態では、シグナル伝達成分は、鍵と鍵穴の多量体化ドメイン、リンカーポリペプチド、及びCD3 ϵ ポリペプチドを含む。特定の実施形態では、シグナル伝達成分は、DEKK多量体化ドメイン、リンカーポリペプチド、及びCD3 ϵ ポリペプチドを含む。特定の実施形態では、シグナル伝達成分は、SEED body多量体化ドメイン、リンカーポリペプチド、及びCD3 ϵ ポリペプチドを含む。

20

【0154】

特定の実施形態では、シグナル伝達成分は、FRB又はFRB T2098L多量体化ドメイン、リンカーポリペプチド、及びCD3 δ ポリペプチドを含む。特定の実施形態では、シグナル伝達成分は、抗体由来ヘテロ二量体化ドメイン、リンカーポリペプチド、及びCD3 δ ポリペプチドを含む。特定の実施形態では、シグナル伝達成分は、鍵と鍵穴の多量体化ドメイン、リンカーポリペプチド、及びCD3 δ ポリペプチドを含む。特定の実施形態では、シグナル伝達成分は、DEKK多量体化ドメイン、リンカーポリペプチド、及びCD3 δ ポリペプチドを含む。特定の実施形態では、シグナル伝達成分は、SEED body多量体化ドメイン、リンカーポリペプチド、及びCD3 δ ポリペプチドを含む。

【0155】

30

特定の実施形態では、シグナル伝達成分は、FRB又はFRB T2098L多量体化ドメイン、リンカーポリペプチド、及びCD3 γ ポリペプチドを含む。特定の実施形態では、シグナル伝達成分は、抗体由来ヘテロ二量体化ドメイン、リンカーポリペプチド、及びCD3 γ ポリペプチドを含む。特定の実施形態では、シグナル伝達成分は、鍵と鍵穴の多量体化ドメイン、リンカーポリペプチド、及びCD3 γ ポリペプチドを含む。特定の実施形態では、シグナル伝達成分は、DEKK多量体化ドメイン、リンカーポリペプチド、及びCD3 γ ポリペプチドを含む。特定の実施形態では、シグナル伝達成分は、SEED body多量体化ドメイン、リンカーポリペプチド、及びCD3 γ ポリペプチドを含む。

【0156】

様々な実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号107と少なくとも90%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号107と少なくとも95%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号107と少なくとも96%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号107と少なくとも97%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号107と少なくとも98%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号107と少なくとも99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号107において示されるアミノ酸配列を含む。

40

【0157】

様々な実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号108と少なくとも90%同一性

50

10

20

30

40

50

50

50

50

様々な実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号112と少なくとも90%同一性を有するアミノ酸配列を含む。様々な実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号112と少なくとも95%同一性を有するアミノ酸配列を含む。様々な実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号112と少なくとも96%同一性を有するアミノ酸配列を含む。様々な実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号112と少なくとも97%同一性を有するアミノ酸配列を含む。様々な実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号112と少なくとも98%同一性を有するアミノ酸配列を含む。様々な実施形態では、シグナル

伝達成分は、配列番号 1 1 2 と少なくとも 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号 1 1 2 において示されるアミノ酸配列を含む。

【0 1 6 2】

様々な実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号 1 1 3 と少なくとも 9 0 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。様々な実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号 1 1 3 と少なくとも 9 5 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。様々な実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号 1 1 3 と少なくとも 9 6 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。様々な実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号 1 1 3 と少なくとも 9 7 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。様々な実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号 1 1 3 と少なくとも 9 8 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。様々な実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号 1 1 3 と少なくとも 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号 1 1 3 において示されるアミノ酸配列を含む。

10

【0 1 6 3】

様々な実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号 1 1 4 と少なくとも 9 0 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。様々な実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号 1 1 4 と少なくとも 9 5 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。様々な実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号 1 1 4 と少なくとも 9 6 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。様々な実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号 1 1 4 と少なくとも 9 7 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。様々な実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号 1 1 4 と少なくとも 9 8 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。様々な実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号 1 1 4 と少なくとも 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号 1 1 4 において示されるアミノ酸配列を含む。

20

【0 1 6 4】

様々な実施形態では、アクチュエータドメインは、FcεR1γポリペプチド又はその機能的断片もしくはバリエーションを含む。一部の実施形態では、FcεR1γポリペプチドは、FcεR1γポリペプチドの細胞外部分及び細胞内部分を含む。様々な実施形態では、FcεR1γポリペプチドは、配列番号 3 5 と少なくとも 9 0 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、FcεR1γ鎖ポリペプチドは、配列番号 3 5 と少なくとも 9 5 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、FcεR1γポリペプチドは、配列番号 3 5 と少なくとも 9 6 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、FcεR1γポリペプチドは、配列番号 3 5 と少なくとも 9 7 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、FcεR1γポリペプチドは、配列番号 3 5 と少なくとも 9 8 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、FcεR1γポリペプチドは、配列番号 3 5 と少なくとも 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、FcεR1γポリペプチドは、配列番号 3 5 において示されるアミノ酸配列を含む。

30

【0 1 6 5】

様々な実施形態では、FcεR1γポリペプチドは、配列番号 3 6 と少なくとも 9 0 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、FcεR1γ鎖ポリペプチドは、配列番号 3 6 と少なくとも 9 5 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、FcεR1γポリペプチドは、配列番号 3 6 と少なくとも 9 6 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、FcεR1γポリペプチドは、配列番号 3 6 と少なくとも 9 7 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、FcεR1γポリペプチドは、配列番号 3 6 と少なくとも 9 8 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、FcεR1γ鎖ポリペプチドは、配列番号 3 6 と少なくとも 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、FcεR1γ鎖ポリペプチドは、配列番号 3 6 において示されるアミノ酸配列を含む。

40

50

【0166】

一実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号115と少なくとも90%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号115と少なくとも95%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号115と少なくとも96%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号115と少なくとも97%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号115と少なくとも98%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号115と少なくとも99%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号115として示される配列を含む。

10

【0167】

特定の実施形態では、シグナル伝達成分は、FRB又はFRB T2098L多量体化ドメイン、リンカーポリペプチド、及びFcεR1γポリペプチドを含む。特定の実施形態では、シグナル伝達成分は、抗体由来ヘテロ二量体化ドメイン、リンカーポリペプチド、及びFcεR1γポリペプチドを含む。特定の実施形態では、シグナル伝達成分は、鍵と鍵穴の多量体化ドメイン、リンカーポリペプチド、及びFcεR1γポリペプチドを含む。特定の実施形態では、シグナル伝達成分は、DEKK多量体化ドメイン、リンカーポリペプチド、及びFcεR1γ鎖ポリペプチドを含む。特定の実施形態では、シグナル伝達成分は、SEEDbody多量体化ドメイン、リンカーポリペプチド、及びFcεR1γポリペプチドを含む。

20

【0168】

様々な実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号115と少なくとも90%同一性を有するアミノ酸配列を含む。様々な実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号115と少なくとも95%同一性を有するアミノ酸配列を含む。様々な実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号115と少なくとも96%同一性を有するアミノ酸配列を含む。様々な実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号115と少なくとも97%同一性を有するアミノ酸配列を含む。様々な実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号115と少なくとも98%同一性を有するアミノ酸配列を含む。様々な実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号115と少なくとも99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号115において示されるアミノ酸配列を含む。

30

【0169】

様々な実施形態では、アクチュエータドメインは、Igα/CD79Aポリペプチド、又はその機能的断片もしくはバリエーションを含む。一実施形態では、Igα/CD79Aポリペプチドは、配列番号37と少なくとも90%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、Igα/CD79Aポリペプチドは、配列番号37と少なくとも95%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、Igα/CD79Aポリペプチドは、配列番号37と少なくとも96%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、Igα/CD79Aポリペプチドは、配列番号37と少なくとも97%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、Igα/CD79Aポリペプチドは、配列番号37と少なくとも98%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、Igα/CD79Aポリペプチドは、配列番号37と少なくとも99%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、Igα/CD79Aポリペプチドは、配列番号37として示される配列を含む。

40

【0170】

様々な実施形態では、アクチュエータドメインは、Igβ/CD79Aポリペプチド、又はその機能的断片もしくはバリエーションを含む。一実施形態では、Igβ/CD79Aポリペプチドは、配列番号38と少なくとも90%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、Igβ/CD79Aポリペプチドは、配列番号38と少なくとも95%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、Igβ/CD79Aポリペプチドは、配列番号38と少なくとも96%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、Igβ/CD79Aポリ

50

ペプチドは、配列番号 38 と少なくとも 97% 同一性を有する配列を含む。一実施形態では、I g β / C D 7 9 A ポリペプチドは、配列番号 38 と少なくとも 98% 同一性を有する配列を含む。一実施形態では、I g β / C D 7 9 A ポリペプチドは、配列番号 38 と少なくとも 99% 同一性を有する配列を含む。一実施形態では、I g β / C D 7 9 A ポリペプチドは、配列番号 38 として示される配列を含む。

【0171】

様々な実施形態では、アクチュエータドメインは、D A P 1 0 ポリペプチド又はその機能的断片もしくはバリエーションを含む。一実施形態では、D A P 1 0 ポリペプチドは、配列番号 39 と少なくとも 90% 同一性を有する配列を含む。一実施形態では、D A P 1 0 ポリペプチドは、配列番号 39 と少なくとも 95% 同一性を有する配列を含む。一実施形態では、D A P 1 0 ポリペプチドは、配列番号 39 と少なくとも 96% 同一性を有する配列を含む。一実施形態では、D A P 1 0 ポリペプチドは、配列番号 39 と少なくとも 97% 同一性を有する配列を含む。一実施形態では、D A P 1 0 ポリペプチドは、配列番号 39 と少なくとも 98% 同一性を有する配列を含む。一実施形態では、D A P 1 0 ポリペプチドは、配列番号 39 と少なくとも 99% 同一性を有する配列を含む。一実施形態では、D A P 1 0 ポリペプチドは、配列番号 39 として示される配列を含む。

10

【0172】

様々な実施形態では、アクチュエータドメインは、D A P 1 2 ポリペプチド又はその機能的断片もしくはバリエーションを含む。一実施形態では、D A P 1 2 ポリペプチドは、配列番号 40 と少なくとも 90% 同一性を有する配列を含む。一実施形態では、D A P 1 2 ポリペプチドは、配列番号 40 と少なくとも 95% 同一性を有する配列を含む。一実施形態では、D A P 1 2 ポリペプチドは、配列番号 40 と少なくとも 96% 同一性を有する配列を含む。一実施形態では、D A P 1 2 ポリペプチドは、配列番号 40 と少なくとも 97% 同一性を有する配列を含む。一実施形態では、D A P 1 2 ポリペプチドは、配列番号 40 と少なくとも 98% 同一性を有する配列を含む。一実施形態では、D A P 1 2 ポリペプチドは、配列番号 40 と少なくとも 99% 同一性を有する配列を含む。一実施形態では、D A P 1 2 ポリペプチドは、配列番号 40 として示される配列を含む。

20

【0173】

一実施形態では、シグナル伝達成分は、配列番号 111 のアミノ酸配列を含まない。

【0174】

一実施形態では、シグナル伝達成分は多量体化ドメインを含む。様々な実施形態では、多量体化ドメインは、シグナル伝達成分が発現される場合、細胞外に局在化する。

30

【0175】

本明細書中で企図される特定のシグナル伝達成分における使用のために適切な多量体化ドメインの例証的な例は、限定されないが、F K B P ポリペプチド又はそのバリエーション、F R B ポリペプチド又はそのバリエーション、カルシニューリンポリペプチド又はそのバリエーション、シクロフィリンポリペプチド又はそのバリエーション、D H F R ポリペプチド又はそのバリエーション、P Y L 1 ポリペプチド又はそのバリエーション、及び A B I 1 ポリペプチド又はそのバリエーションを含む。

【0176】

特定の実施形態では、シグナル伝達成分は、F R B ポリペプチド又はそのバリエーションを含む。様々な実施形態では、シグナル伝達成分は、T 2 0 9 8 L (T 8 2 L) 変異、又はそのバリエーションを含む F R B ポリペプチドを含む。特定の実施形態では、F R B ポリペプチドは、配列番号 1 と少なくとも 90% 同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、F R B ポリペプチドは、配列番号 1 と少なくとも 95% 同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、F R B ポリペプチドは、配列番号 1 と少なくとも 96% 同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、F R B ポリペプチドは、配列番号 1 と少なくとも 97% 同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、F R B ポリペプチドは、配列番号 1 と少なくとも 98% 同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、F R B ポリペプチドは、配列番号 1 と少なくとも 99% 同一

40

50

性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、F R Bポリペプチドは、配列番号 1 において示されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、F R Bポリペプチドは、配列番号 2 において示されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、F R Bポリペプチドは、配列番号 2 と少なくとも 90 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、F R Bポリペプチドは、配列番号 2 と少なくとも 95 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、F R Bポリペプチドは、配列番号 2 と少なくとも 96 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、F R Bポリペプチドは、配列番号 2 と少なくとも 97 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、F R Bポリペプチドは、配列番号 2 と少なくとも 98 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、F R Bポリペプチドは、配列番号 2 と少なくとも 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、F R Bポリペプチドは、配列番号 2 において示されるアミノ酸配列を含む。

10

【0177】

特定の実施形態では、シグナル伝達成分は、F K B P 1 2 ポリペプチド又はそのバリエーションを含む。様々な実施形態では、シグナル伝達成分は、F 3 6 V 変異を含む F K B P 1 2 ポリペプチドを含む。一実施形態では、F K B P 1 2 ポリペプチドは、配列番号 3 と少なくとも 90 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、F K B P 1 2 ポリペプチドは、配列番号 3 と少なくとも 95 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、F K B P 1 2 ポリペプチドは、配列番号 3 と少なくとも 96 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、F K B P 1 2 ポリペプチドは、配列番号 3 と少なくとも 97 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、F K B P 1 2 ポリペプチドは、配列番号 3 と少なくとも 98 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、F K B P 1 2 ポリペプチドは、配列番号 3 と少なくとも 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、F K B P 1 2 ポリペプチドは、配列番号 3 において示されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、F K B P 1 2 ポリペプチドは、配列番号 4 において示されるアミノ酸配列を含む。一実施形態では、F K B P 1 2 ポリペプチドは、配列番号 4 と少なくとも 90 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、F K B P 1 2 ポリペプチドは、配列番号 4 と少なくとも 95 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、F K B P 1 2 ポリペプチドは、配列番号 4 と少なくとも 96 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、F K B P 1 2 ポリペプチドは、配列番号 4 と少なくとも 97 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、F K B P 1 2 ポリペプチドは、配列番号 4 と少なくとも 98 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、F K B P 1 2 ポリペプチドは、配列番号 4 と少なくとも 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、F K B P 1 2 ポリペプチドは、配列番号 4 において示されるアミノ酸配列を含む。

20

30

【0178】

本明細書中で企図される特定のシグナル伝達成分における使用のために適切な多量体化ドメインの他の例証的な例は、抗体由来ヘテロ二量体化ドメイン／対を含む。そのような抗体ヘテロ二量体化ドメインは、限定されないが、鍵と鍵穴、D E K K、S E E D b o d y、D u o B o d y、二重可変ドメイン免疫グロブリン (D V D - I g)、及び F a b s - i n - タンデム免疫グロブリン (F I T - I g) 多量体化ドメインを含む (例、M a e t a l., F r o n t I m m u n o l., 2021 May 5; 12: 626616 を参照のこと)。

40

【0179】

様々な実施形態では、シグナル伝達成分は、鍵と鍵穴の多量体化ドメイン／ポリペプチド又はそのバリエーションを含む。一部の実施形態では、鍵と鍵穴の多量体化ドメイン／ポリペプチド又はそのバリエーションは、配列番号 5 において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、鍵と鍵穴の多量体化ドメイン／ポリペプチド又はそのバリエーションは、配列番号 6 において示されるアミノ酸配列を含む。

【0180】

50

様々な実施形態では、シグナル伝達成分は、D E F K多量体化ドメイン／ポリペプチド又はそのバリエーションを含む。一部の実施形態では、D E K K多量体化ドメイン／ポリペプチド又はそのバリエーションは、配列番号7において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、D E K K多量体化ドメイン／ポリペプチド又はそのバリエーションは、配列番号8において示されるアミノ酸配列を含む。

【0181】

様々な実施形態では、シグナル伝達成分は、S E E D b o d y多量体化ドメイン／ポリペプチド又はそのバリエーションを含む。一部の実施形態では、S E E D b o d y多量体化ドメイン／ポリペプチド又はそのバリエーションは、配列番号9において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、S E E D b o d y多量体化ドメイン／ポリペプチド又はそのバリエーションは、配列番号10において示されるアミノ酸配列を含む。

10

【0182】

本明細書中で企図される特定のシグナル伝達成分における使用のための適切な多量体化ドメインの他の例証的な例は、限定されないが、ロイシンジッパー多量体化ドメイン、m F o s : m J u nコイル多量体化ドメイン、p 5 3及びMDM2多量体化ドメイン、V P S 3 6及びV P S 2 8多量体化ドメインを含む。他の適切な多量体化又は二量体化ドメインは、当業者に公知である。

【0183】

様々な実施形態では、第一の多量体化ドメイン及びアクチュエータドメインは、2～40アミノ酸長の第一のポリペプチドリンカーにより分離される。様々な実施形態では、好ましくは1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20アミノ酸長の間の短いオリゴ又はポリペプチドリンカーが、シグナル伝達成分中の一つ又は複数のドメインを連結する。グリシン-セリンベースのリンカーは、特に適切なリンカーを提供する。一部の実施形態では、第一のポリペプチドリンカーは、以下からなる群から選択される：G G、G S、S G、S S、G S S、S S G、G S G、S G S、S G G、G 4 S、2 x G 4 S、3 x G 4 S、4 x G 4 S、及びそれらの組み合わせ。一部の実施形態では、第一のポリペプチドリンカーはG 4 S（G G G G S；配列番号11）リンカーである。一部の実施形態では、第一のポリペプチドリンカーは2 x G 4 S（G G G G S G G G G S；配列番号12）リンカーである。一部の実施形態では、第一のポリペプチドリンカーは3 x G 4 S（G G G G S G G G G S G G G G S；配列番号13）リンカーである。一部の実施形態では、第一のポリペプチドリンカーは4 x G 4 S（G G G G S G G G G S G G G G S G G G G S；配列番号14）リンカーである。一部の実施形態では、第一のポリペプチドリンカーは5 x G 4 S（G G G G S G G G G S G G G G S G G G G S；配列番号15）リンカーである。一実施形態では、リンカーは、配列番号16として示される配列を有する。一実施形態では、リンカーは、配列番号17として示される配列を有する。一実施形態では、リンカーは、配列番号18として示される配列を有する。一実施形態では、リンカーは、配列番号19として示される配列を有する。一実施形態では、リンカーは、配列番号20として示される配列を有する。一実施形態では、リンカーは、配列番号21として示される配列を有する。一実施形態では、リンカーは、配列番号22として示される配列を有する。一実施形態では、リンカーは、配列番号23として示される配列を有する。一実施形態では、リンカーは、配列番号24として示される配列を有する。一実施形態では、リンカーは、配列番号25として示される配列を有する。一実施形態では、リンカーは、配列番号26として示される配列を有する。一実施形態では、リンカーは、配列番号27として示される配列を有する。一実施形態では、リンカーは、配列番号28として示される配列を有する。一実施形態では、リンカーは、配列番号29として示される配列を有する。一実施形態では、リンカーは、配列番号30として示される配列を有する。一実施形態では、リンカーは、配列番号31として示される配列を有する。

20

30

40

【0184】

様々な実施形態では、本明細書中で企図されるシグナル伝達成分は、シグナルペプチド

50

、例えば、分泌シグナルポリペプチド又はシグナル配列を含む。特定のシグナル伝達成分における使用のために適切なシグナルペプチド／配列の例証的な例は、限定されないが、I g G 1 重鎖シグナルポリペプチド、I g κ 軽鎖シグナルポリペプチド、C D 8 α シグナルポリペプチド、又はヒト G M - C S F 受容体アルファシグナルポリペプチドを含む。様々な実施形態では、シグナル伝達成分は I g κ 軽鎖シグナルポリペプチドを含む。一部の実施形態では、I g κ 軽鎖シグナルポリペプチドは、配列番号 95 において示されるアミノ酸配列を含む。様々な実施形態では、シグナル伝達成分は C D 8 α シグナルポリペプチドを含む。一部の実施形態では、C D 8 α 軽鎖シグナルポリペプチドは、配列番号 96 において示されるアミノ酸配列を含む。様々な実施形態では、シグナル伝達成分は P D 1 シグナルポリペプチドを含む。一実施形態では、P D 1 シグナルポリペプチドは、配列番号 97 として示されるアミノ酸配列を含む。

10

【0185】

2. 標的化成分

「標的化成分」は、細胞外ドメイン、一つ又は複数の多量体化ドメイン、及び膜貫通ドメインを含むポリペプチドを指し、シグナル伝達成分と併せて、免疫受容体複合体の活性化を、一つ又は複数の選択された標的抗原に向け直す。一部の実施形態では、細胞外ドメインは、一つ又は複数の標的抗原と会合する、及び／又はそれに結合する一つ又は複数の標的化ドメインを含む。特定の実施形態では、標的化成分は、第一の標的化ドメイン、第二の多量体化ドメイン、ヒンジドメイン、及び膜貫通ドメインを含む。

20

【0186】

特定の実施形態では、標的化成分は、少なくとも一つの標的化ドメインを含む細胞外ドメインを含み、それにおいて、標的化ドメインは、一つ又は複数の標的抗原に対して向けられる抗体又はその抗原結合断片である。本明細書中で企図される特定の実施形態における使用のために適切な一つ又は複数の標的抗原に対して向けられる抗原結合断片は、ラクダ I g、ラマ I g、アルパカ I g、I g N A R、F a b ' 断片、F (a b ') 2 断片、二特異的 F a b 二量体 (F a b 2)、三特異的 F a b 三量体 (F a b 3)、F v、単一鎖 F v タンパク質 (「s c F v」)、b i s - s c F v、(s c F v) 2、ミニボディ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ジスルフィド安定化 F v タンパク質 (「d s F v」)、及び単一ドメイン抗体 (例、s d A b、ラクダ科 V H H、又はナノボディ) からなる群から選択されるものを含む。

30

【0187】

様々な実施形態では、標的化ドメインは、単一鎖可変断片 (s c F v) 又は単一ドメイン抗体 (s d A b) を含む。様々な実施形態では、標的化ドメインは、単一鎖可変断片 (s c F v) を含む。一部の実施形態では、s d A b は、ラクダ科 V H H、ナノボディ、又は重鎖のみの抗体 (H c A b) である。一部の実施形態では、s d A b は、ラクダ科 V H H である。一部の実施形態では、s c F v 又は s d A b は、ヒト又はヒト化である。特定の実施形態では、V H H はヒト化である。

【0188】

本開示は、標的化ドメインの多数のクラス及び断片に適用可能であり、例えば、特定の標的抗原を標的化するための一つの特定の標的化ドメイン、例えば、抗体、抗原結合断片、外部ドメインなどに限定されるべきではないプラットフォーム技術を提供する。

40

【0189】

例えば、一部の実施形態では、標的抗原は、例えば、癌細胞を含む標的細胞上に発現される抗原である。一部の実施形態では、標的化ドメインは、以下からなる群から選択される標的抗原に結合する：アルファ葉酸受容体 (F R α)、α v β 6 インテグリン、B 細胞成熟抗原 (B C M A)、B 7 - H 3 (C D 2 7 6)、B 7 - H 6、炭酸脱水酵素 I X (C A I X)、C D 1 6、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 2、C D 3 0、C D 3 3、C D 3 7、C D 3 8、C D 4 4、C D 4 4 v 6、C D 4 4 v 7 / 8、C D 7 0、C D 7 9 a、C D 7 9 b、C D 1 2 3、C D 1 3 3、C D 1 3 8、C D 1 7 1、癌胎児性抗原 (C E A)、C 型レクチン様分子 1 (C L L - 1)、C D 2 サブセット 1 (C S - 1)、コンドロイチン

50

硫酸プロテオグリカン 4 (CSPG 4)、皮膚 T 細胞リンパ腫関連抗原 1 (CTAGE 1)、上皮成長因子受容体 (EGFR)、上皮成長因子受容体バリエーション III (EGFRvIII)、上皮糖タンパク質 2 (EGP 2)、上皮糖タンパク質 40 (EGP 40)、上皮細胞接着分子 (EPCAM)、エフリン A 型受容体 2 (EPHA 2)、線維芽細胞活性化タンパク質 (FAP)、Fc 受容体様 5 (FCRL 5)、胎児アセチルコリンエステラーゼ受容体 (AChR)、ガングリオシド G 2 (GD 2)、ガングリオシド G 3 (GD 3)、グリピカン 3 (GPC 3)、Erbb 2 (HER 2) を含む EGFR ファミリー、IGF 2 BP 3 / A 3、IL-10R α 、IL-13R α 2、カップ、癌 / 精巣抗原 2 (LAGE-1A)、K-Ras、K-Ras G12C、K-Ras G12D、K-Ras G12V、ラムダ、ルイス Y (LeY)、L1 細胞接着分子 (L1-CAM)、メラノーマ抗原遺伝子 (MAGE) - A 1、MAGE - A 3、MAGE - A 4、MAGE - A 6、MAGE A 10、T 細胞により認識されるメラノーマ抗原 1 (MelanA 又は MART 1)、メソテリン (MSLN)、MUC 1、MUC 16、MHC クラス I 鎖関連タンパク質 A (MICA)、MHC クラス I 鎖関連タンパク質 B (MICB)、神経細胞接着分子 (NCAM)、癌 / 精巣抗原 1 (NY-ESO-1)、ポリシアル酸；胎盤特異的 1 (PLAC 1)、メラノーマにおいて優先的に発現される抗原 (PRAME)、前立腺幹細胞抗原 (PSCA)、前立腺特異的膜抗原 (PSMA)、受容体チロシンキナーゼ様オファン受容体 1 (ROR 1)、滑膜肉腫、X ブレークポイント 2 (SSX 2)、サバイビン、腫瘍関連糖タンパク質 7 2 (TAG 7 2)、膜貫通活性化因子及び CAML 相互作用因子 (TACI)、腫瘍内皮マーカー 1 (TEM 1 / CD 2 4 8)、腫瘍内皮マーカー 7 関連 (TEM 7 R)、栄養膜糖タンパク質 (TPBG)、UL 16 結合タンパク質 (ULBP) 1、ULBP 2、ULBP 3、ULBP 4、ULBP 5、ULBP 6、血管内皮成長因子受容体 2 (VEGFR 2)、及びウィルムス腫瘍 1 (WT-1)。

10

20

【0190】

特定の実施形態では、標的化ドメインは、以下からなる群から選択される標的抗原に結合する：BCMA、B7-H3 (CD 2 7 6)、CD 1 9、CD 2 0、CD 2 2、CD 3 3、CD 7 9 a、CD 7 9 b、CD 1 2 3、CLL-1、EGFR、EGFRvIII、MUC 1 6、及び PRAME。

【0191】

特定の実施形態では、標的化ドメインは、CD 3 3 又は CLL-1 に結合する。

30

【0192】

様々な実施形態では、標的化成分は、第二の標的化ドメインを含む細胞外ドメインを含む。

【0193】

様々な実施形態では、第二の標的化ドメインは、単一鎖可変断片 (scFv) 又は単一ドメイン抗体 (sdAb) を含む。様々な実施形態では、第二の標的化ドメインは、単一鎖可変断片 (scFv) を含む。一部の実施形態では、sdAb は、ラクダ科 VHH、ナノボディ、又は重鎖のみの抗体 (HcAb) である。一部の実施形態では、sdAb は、ラクダ科 VHH である。一部の実施形態では、scFv 又は sdAb は、ヒト又はヒト化である。特定の実施形態では、VHH はヒト化である。

40

【0194】

特定の実施形態において企図される細胞外ドメインは、以下からなる群から選択される標的抗原に結合する第二の標的化ドメインを含む：アルファ葉酸受容体 (FR α)、 α v β 6 インテグリン、B 細胞成熟抗原 (BCMA)、B7-H3 (CD 2 7 6)、B7-H 6、炭酸脱水酵素 IX (CAIX)、CD 1 6、CD 1 9、CD 2 0、CD 2 2、CD 3 0、CD 3 3、CD 3 7、CD 3 8、CD 4 4、CD 4 4 v 6、CD 4 4 v 7 / 8、CD 7 0、CD 7 9 a、CD 7 9 b、CD 1 2 3、CD 1 3 3、CD 1 3 8、CD 1 7 1、癌胎児性抗原 (CEA)、C 型レクチン様分子 1 (CLL-1)、CD 2 サブセット 1 (CS-1)、コンドロイチン硫酸プロテオグリカン 4 (CSPG 4)、皮膚 T 細胞リンパ腫関連抗原 1 (CTAGE 1)、上皮成長因子受容体 (EGFR)、上皮成長因子受容体バ

50

リアントⅡⅡⅡ（EGFRvⅡⅡⅡ）、上皮糖タンパク質2（EGP2）、上皮糖タンパク質40（EGP40）、上皮細胞接着分子（EPCAM）、エフリンA型受容体2（EPHA2）、線維芽細胞活性化タンパク質（FAP）、Fc受容体様5（FCRL5）、胎児アセチルコリンエステラーゼ受容体（AChR）、ガングリオシドG2（GD2）、ガングリオシドG3（GD3）、グリピカン3（GPC3）、ErbbB2（HER2）を含むEGFRファミリー、IGF2BP3／A3、IL-10Rα、IL-13Rα2、カッパ、癌／精巣抗原2（LAGE-1A）、K-Ras、K-Ras G12C、K-Ras G12D、K-Ras G12V、ラムダ、ルイスY（LeY）、L1細胞接着分子（L1-CAM）、メラノーマ抗原遺伝子（MAGE）-A1、MAGE-A3、MAGE-A4、MAGE-A6、MAGEA10、T細胞により認識されるメラノーマ抗原1（MelanA又はMART1）、メソテリン（MSLN）、MUC1、MUC16、MHCクラスⅠ鎖関連タンパク質A（MICA）、MHCクラスⅠ鎖関連タンパク質B（MICB）、神経細胞接着分子（NCAM）、癌／精巣抗原1（NY-ESO-1）、ポリシアル酸；胎盤特異的1（PLAC1）、メラノーマにおいて優先的に発現される抗原（PRAME）、前立腺幹細胞抗原（PSCA）、前立腺特異的膜抗原（PSMA）、受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体1（ROR1）、滑膜肉腫、Xブレークポイント2（SSX2）、サバイビン、腫瘍関連糖タンパク質72（TAG72）、膜貫通活性化因子及びCAML相互作用因子（TACI）、腫瘍内皮マーカー1（TEM1／CD248）、腫瘍内皮マーカー7関連（TEM7R）、栄養膜糖タンパク質（TPBG）、UL16結合タンパク質（ULBP）1、ULBP2、ULBP3、ULBP4、ULBP5、ULBP6、血管内皮成長因子受容体2（VEGFR2）、及びウィルムス腫瘍1（WT-1）。

【0195】

特定の実施形態では、第二の標的化ドメインは、以下からなる群から選択される標的抗原に結合する：BCMA、B7-H3（CD276）、CD19、CD20、CD22、CD33、CD79a、CD79b、CD123、CLL-1、EGFR、EGFRvⅡⅡⅡ、MUC16、及びPRAME。

【0196】

特定の実施形態では、第二の標的化ドメインは、CD33又はCLL-1に結合する。

【0197】

一実施形態では、標的化ドメインは抗BCMA標的化ドメインである。

【0198】

一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号50と少なくとも90%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号50と少なくとも95%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号50と少なくとも96%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号50と少なくとも97%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号50と少なくとも98%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号50と少なくとも99%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号50として示される配列を含む。

【0199】

一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号51と少なくとも90%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号51と少なくとも95%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号51と少なくとも96%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号51と少なくとも97%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号51と少なくとも98%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号51と少なくとも99%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号51として示される配列を含む。

【0200】

10

20

30

40

50

【 0 2 0 1 】

【 0 2 0 2 】

【 0 2 0 3 】

【 0 2 0 4 】

【 0 2 0 5 】

【 0 2 0 6 】

標的化ドメインは、配列番号 57 と少なくとも 90% 同一性を有する配列を含む。一実施

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

一実施形態では、標的化ドメインはB7H3標的化ドメインである。一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号62と少なくとも90%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号62と少なくとも95%同一性を有する配列を含む。

10

20

30

40

50

一実施形態では、標的化ドメインはCLDN18.2標的化ドメインである。一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号67と少なくとも90%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号67と少なくとも95%同一性を有する

0

20

30

40

50

50

50

50

50

50

一実施形態では、標的化ドメインはBCMA標的化ドメインである。一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号81と少なくとも90%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号81と少なくとも95%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号81と少なくとも96%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号81と少なくとも97%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号81と少なくとも98%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号81

と少なくとも 99% 同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号 81 として示される配列を含む。

【0232】

一実施形態では、標的化ドメインは BCMA 標的化ドメインである。一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号 82 と少なくとも 90% 同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号 82 と少なくとも 95% 同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号 82 と少なくとも 96% 同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号 82 と少なくとも 97% 同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号 82 と少なくとも 98% 同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号 82 と少なくとも 99% 同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号 82 として示される配列を含む。

10

【0233】

一実施形態では、標的化ドメインは CD19 標的化ドメインである。一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号 83 と少なくとも 90% 同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号 83 と少なくとも 95% 同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号 83 と少なくとも 96% 同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号 83 と少なくとも 97% 同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号 83 と少なくとも 98% 同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号 83 と少なくとも 99% 同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化ドメインは、配列番号 83 として示される配列を含む。

20

【0234】

一実施形態では、標的化ドメインは CD33 標的化ドメインを含む。一実施形態では、CD33 標的化ドメインは VHH である。一実施形態では、CD33 VHH は、配列番号 89 を含む CDR1、配列番号 90 を含む CDR2、及び配列番号 91 を含む CDR3 を含む。

【0235】

一実施形態では、標的化ドメインは CLL1 標的化ドメインを含む。一実施形態では、CLL1 標的化ドメインは VHH である。一実施形態では、CD33 VHH は、配列番号 92 を含む CDR1、配列番号 93 を含む CDR2、及び配列番号 94 を含む CDR3 を含む。

30

【0236】

一実施形態では、標的化成分は、第一の標的化ドメイン及び第二の標的化ドメインを含む。一実施形態では、第一の標的化ドメインは CD33 標的化ドメインであり、及び第二の標的化ドメインは CLL1 標的化ドメインである。別の実施形態では、第一の標的化ドメインは CLL1 標的化ドメインであり、及び第二の標的化ドメインは CD33 標的化ドメインである。一実施形態では、第一の標的化ドメインは CD33 VHH であり、それにおいて、CD33 VHH は、配列番号 89 を含む CDR1、配列番号 90 を含む CDR2、及び配列番号 91 を含む CDR3 を含む；ならびに、第二の標的化ドメインは CLL1 VHH であり、それにおいて、CLL1 VHH は、配列番号 92 を含む CDR1、配列番号 93 を含む CDR2、及び配列番号 94 を含む CDR3 を含む。

40

【0237】

様々な実施形態では、第一の標的化ドメイン及び／又は第二の標的化ドメインは、受容体外部ドメインを含む。一部の実施形態では、外部ドメインは、PD1 又は高親和性 PD1 からなる群から選択される受容体から由来する。

【0238】

様々な実施形態では、外部ドメインは PD1 外部ドメインである。一部の実施形態では、PD1 外部ドメインは、配列番号 84 と少なくとも 90% 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、PD1 外部ドメインは、配列番号 84 と少なくとも 95%

50

同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、PD1外部ドメインは、配列番号84と少なくとも96%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、PD1外部ドメインは、配列番号84と少なくとも97%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、PD1外部ドメインは、配列番号84と少なくとも98%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、PD1外部ドメインは、配列番号84と少なくとも99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、PD1外部ドメインは、配列番号84において示されるアミノ酸配列を含む。

【0239】

様々な実施形態では、外部ドメインは高親和性PD1外部ドメインである。例えば、US20220378873A1を参照のこと。一部の実施形態では、高親和性PD1外部ドメインは、配列番号85と少なくとも90%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、高親和性PD1外部ドメインは、配列番号85と少なくとも95%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、高親和性PD1外部ドメインは、配列番号85と少なくとも96%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、高親和性PD1外部ドメインは、配列番号85と少なくとも97%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、高親和性PD1外部ドメインは、配列番号85と少なくとも98%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、高親和性PD1外部ドメインは、配列番号85と少なくとも99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、高親和性PD1外部ドメインは、配列番号85において示されるアミノ酸配列を含む。

【0240】

様々な実施形態では、第一の標的化ドメイン及び／又は第二の標的化ドメインは、ヒトA増殖誘導リガンド（APRIL）、三量体化ヒトAPRIL、又はNKG2D膜タンパク質を含む。

【0241】

様々な実施形態では、第一の標的化ドメイン及び／又は第二の標的化ドメインは、APRILを含む。一部の実施形態では、APRILは、配列番号86と少なくとも90%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、APRILは、配列番号86と少なくとも95%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、APRILは、配列番号86と少なくとも96%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、APRILは、配列番号86と少なくとも97%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、APRILは、配列番号86と少なくとも98%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、APRILは、配列番号86と少なくとも99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、APRILは、配列番号86として示されるアミノ酸配列を含む。

【0242】

様々な実施形態では、第一の標的化ドメイン及び／又は第二の標的化ドメインは、三量体化ヒトAPRILを含む。一部の実施形態では、APRILは、配列番号87と少なくとも90%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、APRILは、配列番号87と少なくとも95%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、APRILは、配列番号87と少なくとも96%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、APRILは、配列番号87と少なくとも97%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、APRILは、配列番号87と少なくとも98%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、APRILは、配列番号87と少なくとも99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、APRILは、配列番号87として示されるアミノ酸配列を含む。

【0243】

様々な実施形態では、第一の標的化ドメイン及び／又は第二の標的化ドメインは、NKG2D膜タンパク質を含む。一部の実施形態では、NKG2Dは、配列番号88と少なくとも90%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、NKG2Dは、配

列番号 88 と少なくとも 95 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、NKG2D は、配列番号 88 と少なくとも 96 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、NKG2D は、配列番号 88 と少なくとも 97 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、NKG2D は、配列番号 88 と少なくとも 98 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、NKG2D は、配列番号 88 と少なくとも 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、NKG2D は、配列番号 88 として示されるアミノ酸配列を含む。

【0244】

様々な実施形態では、第一の標的化ドメイン及び第二の標的化ドメインは、同じ又は異なる標的抗原と会合する、又はそれに結合する。

【0245】

様々な実施形態では、第一の標的化ドメイン及び第二の標的化ドメインは、2～40 アミノ酸長の第三のポリペプチドリンカーにより分離される。一部の実施形態では、第三のポリペプチドリンカーは、以下からなる群から選択される：GG、GS、SG、SS、GSS、SSG、GSG、SGS、SGG、G4S、2xG4S、3xG4S、4xG4S、及びそれらの任意の組み合わせ。

【0246】

特定の実施形態では、標的化成分は、一つ又は複数の多量体化ドメインを含む。

【0247】

本明細書中で企図される特定の標的化成分における使用のために適切な多量体化ドメインの例証的な例は、限定されないが、FK506 結合タンパク質 (FKBP) ポリペプチド又はそのバリエーション、FKBP-ラパマイシン結合 (FRB) ポリペプチド又はそのバリエーション、カルシニューリンポリペプチド又はそのバリエーション、シクロフィリンポリペプチド又はそのバリエーション、細菌ジヒドロ葉酸還元酵素 (DHFR) ポリペプチド又はそのバリエーション、PYR1 様 1 (PYL1) ポリペプチド又はそのバリエーション、及びアブジジン酸非感受性 1 (ABI1) ポリペプチド又はそのバリエーションを含む。

【0248】

様々な実施形態では、標的化成分は、FRB ポリペプチドを含む。様々な実施形態では、標的化成分は、T2098L (T82L) 変異、又はそのバリエーションを含む FRB ポリペプチドを含む。特定の実施形態では、FRB ポリペプチドは、配列番号 1 において示されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、FRB ポリペプチドは、配列番号 2 において示されるアミノ酸配列を含む。

【0249】

様々な実施形態では、標的化成分は、FKBP12 ポリペプチド又はそのバリエーションを含む。様々な実施形態では、標的化成分は、F36V 変異を含む FKBP12 ポリペプチドを含む。特定の実施形態では、FKBP12 ポリペプチドは、配列番号 3 において示されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、FKBP12 ポリペプチドは、配列番号 4 において示されるアミノ酸配列を含む。

【0250】

本明細書中で企図される特定の標的化成分における使用のために適切な多量体化ドメインの他の例証的な例は、抗体由来ヘテロ二量体化ドメインを含む。そのような抗体ヘテロ二量体化ドメインは、限定されないが、鍵と鍵穴、DEKK、SEEDbody、Duobody、二重可変ドメイン免疫グロブリン (DVD-Ig)、及び Fab s-in-タンデム免疫グロブリン (FIT-Ig) 多量体化ドメインを含む (例、Ma et al., Front Immunol. 2021 May 5; 12: 626616 を参照のこと)。

【0251】

様々な実施形態では、標的化成分は、鍵と鍵穴の多量体化ドメイン／ポリペプチド又はそのバリエーションを含む。一部の実施形態では、鍵と鍵穴の多量体化ドメイン／ポリペプチド又はそのバリエーションは、配列番号 5 と少なくとも 90 % 同一性を有するアミノ酸配列を

10

20

30

40

50

20

30

40

【0253】

様々な実施形態では、標的化成分は、S E E D b o d y 多量体化ドメイン／ポリペプチド又はそのバリエーションを含む。一部の実施形態では、S E E D b o d y 多量体化ドメイン／ポリペプチド又はそのバリエーションは、配列番号9と少なくとも90%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、S E E D b o d y 多量体化ドメイン／ポリペプチド又はそのバリエーションは、配列番号9と少なくとも95%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、S E E D b o d y 多量体化ドメイン／ポリペプチド又はそのバリエーションは、配列番号9と少なくとも96%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、S E E D b o d y 多量体化ドメイン／ポリペプチド又はそのバリエーションは、配列番号9と少なくとも97%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、S E E D b o d y 多量体化ドメイン／ポリペプチド又はそのバリエーションは、配列番号9と少なくとも98%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、S E E D b o d y 多量体化ドメイン／ポリペプチド又はそのバリエーションは、配列番号9と少なくとも99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、S E E D b o d y 多量体化ドメイン／ポリペプチド又はそのバリエーションは、配列番号9において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、S E E D b o d y 多量体化ドメイン／ポリペプチド又はそのバリエーションは、配列番号10と少なくとも90%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、S E E D b o d y 多量体化ドメイン／ポリペプチド又はそのバリエーションは、配列番号10と少なくとも95%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、S E E D b o d y 多量体化ドメイン／ポリペプチド又はそのバリエーションは、配列番号10と少なくとも96%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、S E E D b o d y 多量体化ドメイン／ポリペプチド又はそのバリエーションは、配列番号10と少なくとも97%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、S E E D b o d y 多量体化ドメイン／ポリペプチド又はそのバリエーションは、配列番号10と少なくとも98%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、S E E D b o d y 多量体化ドメイン／ポリペプチド又はそのバリエーションは、配列番号10と少なくとも99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、S E E D b o d y 多量体化ドメイン／ポリペプチド又はそのバリエーションは、配列番号10において示されるアミノ酸配列を含む。

【0254】

本明細書中で企図される特定の標的化成分における使用のために適切な多量体化ドメインの他の例証的な例は、限定されないが、ロイシンジッパー多量体化ドメイン、m F o s : m J u n コイル多量体化ドメイン、p 5 3 及び M D M 2 多量体化ドメイン、V P S 3 6 及び V P S 2 8 多量体化ドメインを含む。他の適切な多量体化又は二量体化ドメインは、当業者に公知である。

【0255】

様々な実施形態では、細胞外ドメイン又は第一の標的化ドメイン、及び第二の多量体化ドメインは、2～40アミノ酸長の第二のポリペプチドリンカーにより分離される。様々な実施形態では、好ましくは1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20アミノ酸長の間の短いオリゴ又はポリペプチドリンカーが、標的化成分中の一つ又は複数のドメインを連結する。グリシン-セリンベースのリンカーは、特に適切なリンカーを提供する。一部の実施形態では、第二のポリペプチドリンカーは、以下からなる群から選択される：G G、G S、S G、S S、G S S、S S G、G S G、S G S、S G G、G 4 S、2 x G 4 S、3 x G 4 S、4 x G 4 S、及びそれらの組み合わせ。一部の実施形態では、第二のポリペプチドリンカーはG 4 S (G G G G S ; 配列番号11) リンカーである。一部の実施形態では、第二のポリペプチドリンカーは2 x G 4 S (G G G G S G G G S ; 配列番号12) リンカーである。一部の実施形態では、第二のポリペプチドリンカーは3 x G 4 S (G G G G S G G G G S G G G S ; 配列番号13) リンカーである。一部の実施形態では、第二のポリペプチドリンカーは4 x G 4 S (G G G G S G G G G S G G G S G G G G S ; 配列番号14) リンカー

である。一部の実施形態では、第二のポリペプチドリンカーは 5 x G 4 S (G G G G S G G G S G G G S G G G G S ; 配列番号 1 5) リンカーである。一部の実施形態では、第二のポリペプチドリンカーは、配列番号 1 6 ~ 3 1 のいずれか一つ又は複数において示されるアミノ酸配列を含む。

【 0 2 5 6 】

様々な実施形態では、第二の多量体化ドメイン及び膜貫通ドメインは、ヒンジドメインにより分離される。

【 0 2 5 7 】

一部の実施形態では、ヒンジドメインは、以下からなる群から選択される：C D 4 ヒンジ、C D 8 ヒンジ、C D 2 8 ヒンジ、I g G 4 ヒンジ、及びそれらの任意の断片又はバリエーション又は組み合わせ。一部の実施形態では、ヒンジドメインは C D 4 ヒンジである。一部の実施形態では、C D 4 ヒンジは、配列番号 4 1 と少なくとも 9 0 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、C D 4 ヒンジは、配列番号 4 1 と少なくとも 9 5 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、C D 4 ヒンジは、配列番号 4 1 と少なくとも 9 6 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、C D 4 ヒンジは、配列番号 4 1 と少なくとも 9 7 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、C D 4 ヒンジは、配列番号 4 1 と少なくとも 9 8 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、C D 4 ヒンジは、配列番号 4 1 と少なくとも 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、C D 4 ヒンジは、配列番号 4 1 において示されるアミノ酸配列を含む。

【 0 2 5 8 】

一部の実施形態では、ヒンジドメインは C D 2 8 ヒンジである。一部の実施形態では、C D 2 8 ヒンジは、配列番号 4 2 と少なくとも 9 0 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、C D 2 8 ヒンジは、配列番号 4 2 と少なくとも 9 5 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、C D 2 8 ヒンジは、配列番号 4 2 と少なくとも 9 6 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、C D 2 8 ヒンジは、配列番号 1 0 4 2 と少なくとも 9 7 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、C D 2 8 ヒンジは、配列番号 4 2 と少なくとも 9 8 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、C D 2 8 ヒンジは、配列番号 4 2 と少なくとも 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、C D 2 8 ヒンジは、配列番号 4 2 において示されるアミノ酸配列を含む。

【 0 2 5 9 】

一部の実施形態では、ヒンジドメインは I g G 4 ヒンジである。一実施形態では、I g G 4 ヒンジは、配列番号 4 3 と少なくとも 9 0 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、I g G 4 ヒンジは、配列番号 4 3 と少なくとも 9 5 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、I g G 4 ヒンジは、配列番号 4 3 と少なくとも 9 6 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、I g G 4 ヒンジは、配列番号 4 3 と少なくとも 9 7 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、I g G 4 ヒンジは、配列番号 4 3 と少なくとも 9 8 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、I g G 4 ヒンジは、配列番号 4 3 と少なくとも 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、I g G 4 ヒンジは、配列番号 4 3 として示されるアミノ酸配列を含む。

【 0 2 6 0 】

一実施形態では、ヒンジドメインは、C D 8 ヒンジを含む。一実施形態では、C D 8 ヒンジは、配列番号 4 4 と少なくとも 9 0 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、C D 8 ヒンジは、配列番号 4 4 と少なくとも 9 5 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、C D 8 ヒンジは、配列番号 4 4 と少なくとも 9 6 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、C D 8 ヒンジは、配列番号 4 4 と少なくとも 9 7 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、C D 8 ヒンジは、配列番号 4 4 と少なくとも 9 8 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、C D 8 ヒ

ンジは、配列番号 44 と少なくとも 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、CD8 ヒンジは、配列番号 44 として示されるアミノ酸配列を含む。

【0261】

一部の実施形態では、標的化成分は、ヒンジドメインを含まない。一部の実施形態では、標的化成分は、GGR アミノ酸配列を含むリンカーを含む。一部の実施形態では、標的化成分は、配列番号 13 又は 14 において示されるアミノ酸配列を含むリンカーを含む。

【0262】

特定の実施形態では、標的化成分は、膜貫通ドメインを含む。

【0263】

本明細書中で企図される特定の標的化成分における使用のために適切な膜貫通ドメインの例証的な例は、限定されないが、T 細胞受容体のアルファ、ベータ、ガンマ、又はデルタ鎖の膜貫通領域、CD3 ϵ 、CD3 ζ 、CD4、CD5、CD8 α 、CD9、CD16、CD22、CD27、CD28、CD33、CD37、CD45、CD64、CD71、CD80、CD86、CD134、CD137、CD152、CD154、amniolless (AMN)、及びプログラム細胞死 1 (PDCD1) を含む。様々な実施形態では、標的化成分は、CD4 膜貫通ドメイン、CD28 膜貫通ドメイン、又は CD8 α 膜貫通ドメインを含む。

【0264】

特定の実施形態では、標的化成分は、CD4 膜貫通ドメインを含む。一部の実施形態では、CD4 膜貫通ドメインは、配列番号 45 と少なくとも 90 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD4 膜貫通ドメインは、配列番号 45 と少なくとも 95 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD4 膜貫通ドメインは、配列番号 45 と少なくとも 96 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD4 膜貫通ドメインは、配列番号 45 と少なくとも 97 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD4 膜貫通ドメインは、配列番号 45 と少なくとも 98 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD4 膜貫通ドメインは、配列番号 45 と少なくとも 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD4 膜貫通ドメインは、配列番号 45 において示されるアミノ酸配列を含む。

【0265】

特定の実施形態では、標的化成分は、CD28 膜貫通ドメインを含む。一部の実施形態では、CD28 膜貫通ドメインは、配列番号 46 と少なくとも 90 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD28 膜貫通ドメインは、配列番号 46 と少なくとも 95 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD28 膜貫通ドメインは、配列番号 46 と少なくとも 96 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD28 膜貫通ドメインは、配列番号 46 と少なくとも 97 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD28 膜貫通ドメインは、配列番号 46 と少なくとも 98 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD28 膜貫通ドメインは、配列番号 46 と少なくとも 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD28 膜貫通ドメインは、配列番号 46 において示されるアミノ酸配列を含む。

【0266】

特定の実施形態では、標的化成分は、CD8 膜貫通ドメインを含む。一部の実施形態では、CD28 膜貫通ドメインは、配列番号 47 と少なくとも 90 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD8 膜貫通ドメインは、配列番号 47 と少なくとも 95 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD8 膜貫通ドメインは、配列番号 47 と少なくとも 96 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD8 膜貫通ドメインは、配列番号 47 と少なくとも 97 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD8 膜貫通ドメインは、配列番号 47 と少なくとも 98 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD8 膜貫通ド

10

20

30

40

50

メインは、配列番号 47 と少なくとも 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD8 膜貫通ドメインは、配列番号 47 において示されるアミノ酸配列を含む。

【0267】

特定の実施形態では、標的化成分は、切断 CD4 細胞内 (CD4 ic) ドメインを含む。一実施形態では、切断 CD4 ic ドメインは、配列番号 48 と少なくとも 90 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、切断 CD4 ic ドメインは、配列番号 48 と少なくとも 95 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、切断 CD4 ic ドメインは、配列番号 48 と少なくとも 96 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、切断 CD4 ic ドメインは、配列番号 48 と少なくとも 97 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、切断 CD4 ic ドメインは、配列番号 48 と少なくとも 98 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、切断 CD4 ic ドメインは、配列番号 48 と少なくとも 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。様々な実施形態では、切断 CD4 ic ドメインは、配列番号 48 において示されるアミノ酸配列を含む。一実施形態では、切断 CD4 ic ドメインは、配列番号 49 と少なくとも 90 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、切断 CD4 ic ドメインは、配列番号 48 と少なくとも 95 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、切断 CD4 ic ドメインは、配列番号 49 と少なくとも 96 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、切断 CD4 ic ドメインは、配列番号 49 と少なくとも 97 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、切断 CD4 ic ドメインは、配列番号 49 と少なくとも 98 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、切断 CD4 ic ドメインは、配列番号 49 と少なくとも 99 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。様々な実施形態では、切断 CD4 ic ドメインは、配列番号 49 において示されるアミノ酸配列を含む。

10

20

【0268】

本明細書中の特定の実施形態において企図される標的化成分は、一つ又は複数の機能的細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインを含む (即ち、細胞内又は共刺激シグナル伝達能力を有する)。様々な実施形態では、細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインは、抗原受容体、共受容体、共刺激受容体、成長受容体、又はサイトカイン受容体、アダプターシグナル伝達タンパク質、細胞内シグナル伝達タンパク質、又はそれらの任意の断片もしくはバリエーションからなる群から選択されるタンパク質から由来した。

30

【0269】

様々な実施形態では、標的化成分は、一つ又は複数の細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメイン、及び、場合により、CD3 ζ 一次シグナル伝達ドメインを含む。一次シグナル伝達；及び一つ又は複数の細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインは、膜貫通ドメインのカルボキシル末端にタンデムで任意の順序において連結され得る。特定の実施形態では、標的化成分は、一次シグナル伝達ドメイン (例、CD3 z) を含まない。

【0270】

様々な実施形態では、一つ又は複数の細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインは、CD3 ε、CD3 γ、CD3 δ、CD4、又は CD8 から選択される。

40

【0271】

様々な実施形態では、共受容体ドメインは CD4 共受容体ドメインである。一部の実施形態では、CD4 共受容体ドメインは、配列番号 100 と少なくとも 90 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD4 共受容体ドメインは、配列番号 100 と少なくとも 95 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD4 共受容体ドメインは、配列番号 100 と少なくとも 96 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD4 共受容体ドメインは、配列番号 100 と少なくとも 97 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD4 共受容体ドメインは、配列番号 100 と少なくとも 98 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD4 共受容体ドメインは、配列番号 100 と少なくとも 99 % 同一性を有する

50

るアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD 4 共受容体ドメインは、配列番号 1 0 0 において示されるアミノ酸配列を含む。

【0 2 7 2】

様々な実施形態では、共受容体ドメインはCD 8 共受容体ドメインである。一部の実施形態では、CD 8 共受容体ドメインは、配列番号 1 0 1 と少なくとも 9 0 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD 8 共受容体ドメインは、配列番号 1 0 1 と少なくとも 9 5 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD 8 共受容体ドメインは、配列番号 1 0 1 と少なくとも 9 6 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD 8 共受容体ドメインは、配列番号 1 0 1 と少なくとも 9 7 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD 8 共受容体ドメインは、配列番号 1 0 1 と少なくとも 9 8 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD 8 共受容体ドメインは、配列番号 1 0 1 と少なくとも 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD 8 共受容体ドメインは、配列番号 1 0 1 において示されるアミノ酸配列を含む。

10

【0 2 7 3】

様々な実施形態では、一つ又は複数の細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインは、免疫受容体チロシン活性化モチーフ (ITAM) を含む。本明細書中で企図される特定のシグナル伝達成分における使用のために適切である一次シグナル伝達ドメインを含む ITAM の例証的な例は、限定されないが、FcR γ 、FcR β 、CD 3 γ 、CD 3 δ 、CD 3 ϵ 、CD 3 ζ 、CD 2 2、CD 7 9 a、CD 7 9 b、及び CD 6 6 d から由来するものを含む。

20

【0 2 7 4】

本明細書中で企図される特定の標的化成分における使用のために適切な細胞内シグナル伝達ドメイン又は共刺激ドメインの例証的な例は、限定されないが、以下の共刺激分子から単離されたドメインを含む：Toll様受容体 1 (TLR 1)、TLR 2、TLR 3、TLR 4、TLR 5、TLR 6、TLR 7、TLR 8、TLR 9、TLR 1 0、カスパーゼ動員ドメインファミリーメンバー 1 1 (CARD 1 1)、CD 2、CD 3 ϵ 、CD 3 γ 、CD 3 δ 、CD 7、CD 2 7、CD 2 8、CD 3 0、CD 4 0、CD 5 4 (ICAM)、CD 8 3、CD 9 4、CD 1 3 4 (OX 4 0)、CD 1 3 7 (4-1 BB)、CD 2 7 8 (ICOS)、共通 γ 鎖サイトカイン、DNAX 活性化タンパク質 1 0 (DAP 1 0)、FYN、T細胞ファミリーメンバー 1 の活性化リンカー (LAT)、LCK、インターロイキン 2 受容体 (IL-2 R)、IL-4 R、IL-7 R、IL-9 R、IL-1 2 R、IL-1 3 R、IL-1 5 R、IL-2 1 R、SH 2 ドメイン含有白血球タンパク質 7 6 k D (SLP 7 6)、T細胞受容体関連膜貫通アダプター 1 (TRAT 1)、TNFR 2、TNFRS 1 4、TNFRS 1 8、TNFRS 2 5、及びT細胞受容体関連タンパク質キナーゼ 7 0 のゼータ鎖 (ZAP 7 0)。

30

【0 2 7 5】

様々な実施形態では、共刺激ドメインは、以下からなる群から選択される：4-1 BB、CD 2 8、TNFR 2、OX 4 0、ICOS、及びDAP 1 0 共刺激ドメイン。一部の実施形態では、共刺激ドメインは4-1 BB 共刺激ドメインである。

40

【0 2 7 6】

一部の実施形態では、4-1 BB 共刺激ドメインは、配列番号 9 8 と少なくとも 9 0 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、4-1 BB 共刺激ドメインは、配列番号 9 8 と少なくとも 9 5 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、4-1 BB 共刺激ドメインは、配列番号 9 8 と少なくとも 9 6 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、4-1 BB 共刺激ドメインは、配列番号 9 8 と少なくとも 9 7 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、4-1 BB 共刺激ドメインは、配列番号 9 8 と少なくとも 9 8 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、4-1 BB 共刺激ドメインは、配列番号 9 8 と少なくとも 9 9 % 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、4-1 BB 共刺激ドメインは

50

、配列番号 98 において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、共刺激ドメインは CD28 共刺激ドメインである。一部の実施形態では、CD28 共刺激ドメインは、配列番号 99 において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD28 共刺激ドメインは、配列番号 99 と少なくとも 90% 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD28 共刺激ドメインは、配列番号 99 と少なくとも 95% 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD28 共刺激ドメインは、配列番号 99 と少なくとも 96% 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD28 共刺激ドメインは、配列番号 99 と少なくとも 97% 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD28 共刺激ドメインは、配列番号 99 と少なくとも 98% 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD28 共刺激ドメインは、配列番号 99 と少なくとも 99% 同一性を有するアミノ酸配列を含む。

10

【0277】

様々な実施形態では、細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインは、LAT ドメインである。一実施形態では、LAT ドメインは、配列番号 102 と少なくとも 90% 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、LAT ドメインは、配列番号 102 と少なくとも 95% 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、LAT ドメインは、配列番号 102 と少なくとも 96% 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、LAT ドメインは、配列番号 102 と少なくとも 97% 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、LAT ドメインは、配列番号 102 と少なくとも 98% 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、LAT ドメインは、配列番号 102 と少なくとも 99% 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、LAT ドメインは、配列番号 102 として示されるアミノ酸配列を含む。

20

【0278】

様々な実施形態では、細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインは、一つ又は複数のサイトカイン受容体細胞内シグナル伝達ドメインである。一部の実施形態では、一つ又は複数のサイトカイン受容体細胞内シグナル伝達ドメインは、IL7R α 細胞内シグナル伝達ドメイン、IL2R β 細胞内シグナル伝達ドメイン、共通 γ 鎖細胞内シグナル伝達ドメイン、ならびに IL2R β 及び共通 γ 鎖細胞内シグナル伝達ドメインの両方からなる群から選択される。

【0279】

様々な実施形態では、IL7R α 細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号 103 と少なくとも 90% 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、IL7R α 細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号 103 と少なくとも 95% 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、IL7R α 細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号 103 と少なくとも 96% 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、IL7R α 細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号 103 と少なくとも 97% 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、IL7R α 細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号 103 と少なくとも 98% 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、IL7R α 細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号 103 と少なくとも 99% 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、IL7R α 細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号 103 において示されるアミノ酸配列を含む。

30

40

【0280】

様々な実施形態では、IL2R β 細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号 104 と少なくとも 90% 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、IL2R β 細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号 104 と少なくとも 95% 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、IL2R β 細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号 104 と少なくとも 96% 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、IL2R β 細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号 104 と少なくとも 97% 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、IL2R β 細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号 104 と少なくとも 98% 同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実

50

施形態では、IL2Rβ細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号104と少なくとも99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、IL2Rβ細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号104において示されるアミノ酸配列を含む。

【0281】

様々な実施形態では、IL2Rβ細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号105と少なくとも90%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、IL2Rβ細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号105と少なくとも95%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、IL2Rβ細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号105と少なくとも96%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、IL2Rβ細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号105と少なくとも97%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、IL2Rβ細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号105と少なくとも98%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、IL2Rβ細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号105と少なくとも99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、IL2Rβ細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号105において示されるアミノ酸配列を含む。

【0282】

様々な実施形態では、共通γ鎖細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号106と少なくとも90%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、共通γ鎖細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号106と少なくとも95%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、共通γ鎖細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号106と少なくとも96%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、共通γ鎖細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号106と少なくとも97%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、共通γ鎖細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号106と少なくとも98%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、共通γ鎖細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号106と少なくとも99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、共通γ鎖細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号106において示されるアミノ酸配列を含む。

【0283】

様々な実施形態では、標的化成分は、細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインを含まない。

【0284】

様々な実施形態では、標的化成分は、切断細胞内CD4ポリペプチドをさらに含む。一部の実施形態では、切断細胞内CD4ポリペプチドは、配列番号48において示されるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、切断細胞内CD4ポリペプチドは、配列番号49において示されるアミノ酸配列を含む。

【0285】

好ましい実施形態では、標的化成分は、標的抗原に結合するVHH又はscFvを含む第一の標的化ドメイン、リンカーポリペプチド、FRB又はFKBP12多量体化ドメイン、CD4ヒンジ、及びCD4膜貫通ドメインを含む細胞外ドメインを含む。様々な実施形態では、標的化成分は、標的抗原に結合するVHH又はscFvを含む第一の標的化ドメイン、リンカーポリペプチド、FRB又はFKBP12多量体化ドメイン、CD4ヒンジ、CD4膜貫通ドメイン、及び切断CD4icドメインを含む細胞外ドメインを含む。様々な実施形態では、標的化成分は、標的抗原に結合するVHH又はscFvを含む第一の標的化ドメイン、リンカーポリペプチド、FRB又はFKBP12多量体化ドメイン、CD4ヒンジ、CD4膜貫通ドメイン、切断CD4icドメインを含む細胞外ドメインを含み、細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインを含まない。

【0286】

好ましい実施形態では、標的化成分は、標的抗原に結合するVHH又はs c F vを含む第一の標的化ドメイン、リンカーポリペプチド、抗体由来ヘテロ二量体化ドメイン、CD4ヒンジ、及びCD4膜貫通ドメインを含む細胞外ドメインを含む。様々な実施形態では、標的化成分は、標的抗原に結合するVHH又はs c F vを含む第一の標的化ドメイン、リンカーポリペプチド、抗体由来ヘテロ二量体化ドメイン、CD4ヒンジ、CD4膜貫通ドメイン、及び切断CD4 i cドメインを含む細胞外ドメインを含む。様々な実施形態では、標的化成分は、標的抗原に結合するVHH又はs c F vを含む第一の標的化ドメイン、リンカーポリペプチド、抗体由来ヘテロ二量体化ドメイン、CD4ヒンジ、CD4膜貫通ドメイン、切断CD4 i cドメイン、及び4-1BB共刺激ドメインを含む細胞外ドメインを含む。様々な実施形態では、標的化成分は、標的抗原に結合するVHH又はs c F vを含む第一の標的化ドメイン、リンカーポリペプチド、抗体由来ヘテロ二量体化ドメイン、CD4ヒンジ、CD4膜貫通ドメイン、切断CD4 i cドメインを含む細胞外ドメインを含み、細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインを含まない。

10

【0287】

好ましい実施形態では、標的化成分は、標的抗原に結合するVHH又はs c F vを含む第一の標的化ドメイン、リンカーポリペプチド、鍵と鍵穴の多量体化ドメイン、CD4ヒンジ、及びCD4膜貫通ドメインを含む細胞外ドメインを含む。様々な実施形態では、標的化成分は、標的抗原に結合するVHH又はs c F vを含む第一の標的化ドメイン、リンカーポリペプチド、鍵と鍵穴の多量体化ドメイン、CD4ヒンジ、CD4膜貫通ドメイン、及び切断CD4 i cドメインを含む細胞外ドメインを含む。様々な実施形態では、標的化成分は、標的抗原に結合するVHH又はs c F vを含む第一の標的化ドメイン、リンカーポリペプチド、鍵と鍵穴の多量体化ドメイン、CD4ヒンジ、CD4膜貫通ドメイン、切断CD4 i cドメイン、及び4-1BB共刺激ドメインを含む細胞外ドメインを含む。様々な実施形態では、標的化成分は、標的抗原に結合するVHH又はs c F vを含む第一の標的化ドメイン、リンカーポリペプチド、鍵と鍵穴の多量体化ドメイン、CD4ヒンジ、CD4膜貫通ドメイン、切断CD4 i cドメインを含む細胞外ドメインを含み、細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインを含まない。

20

【0288】

好ましい実施形態では、標的化成分は、標的抗原に結合するVHH又はs c F vを含む第一の標的化ドメイン、リンカーポリペプチド、DEVK多量体化ドメイン、CD4ヒンジ、及びCD4膜貫通ドメインを含む細胞外ドメインを含む。様々な実施形態では、標的化成分は、標的抗原に結合するVHH又はs c F vを含む第一の標的化ドメイン、リンカーポリペプチド、DEFK多量体化ドメイン、CD4ヒンジ、CD4膜貫通ドメイン、及び切断CD4 i cドメインを含む細胞外ドメインを含む。様々な実施形態では、標的化成分は、標的抗原に結合するVHH又はs c F vを含む第一の標的化ドメイン、リンカーポリペプチド、DEVK多量体化ドメイン、CD4ヒンジ、CD4膜貫通ドメイン、切断CD4 i cドメイン、及び4-1BB共刺激ドメインを含む細胞外ドメインを含む。様々な実施形態では、標的化成分は、標的抗原に結合するVHH又はs c F vを含む第一の標的化ドメイン、リンカーポリペプチド、DEVK多量体化ドメイン、CD4ヒンジ、CD4膜貫通ドメイン、切断CD4 i cドメインを含む細胞外ドメインを含み、細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインを含まない。

30

40

【0289】

好ましい実施形態では、標的化成分は、標的抗原に結合するVHH又はs c F vを含む第一の標的化ドメイン、リンカーポリペプチド、SEEDbody多量体化ドメイン、CD4ヒンジ、及びCD4膜貫通ドメインを含む細胞外ドメインを含む。様々な実施形態では、標的化成分は、標的抗原に結合するVHH又はs c F vを含む第一の標的化ドメイン、リンカーポリペプチド、SEEDbody多量体化ドメイン、CD4ヒンジ、CD4膜貫通ドメイン、及び切断CD4 i cドメインを含む細胞外ドメインを含む。様々な実施形態では、標的化成分は、標的抗原に結合するVHH又はs c F vを含む第一の標的化ドメ

50

イン、リンカーポリペプチド、S E E D b o d y 多量体化ドメイン、C D 4 ヒンジ、C D 4 膜貫通ドメイン、切断C D 4 i c ドメイン、及び4-1 B B 共刺激ドメインを含む細胞外ドメインを含む。様々な実施形態では、標的化成分は、標的抗原に結合するV H H 又はs c F v を含む第一の標的化ドメイン、リンカーポリペプチド、S E E D b o d y 多量体化ドメイン、C D 4 ヒンジ、C D 4 膜貫通ドメイン、切断C D 4 i c ドメインを含む細胞外ドメインを含み、細胞内シグナル伝達又は共刺激ドメインを含まない。

【0290】

一実施形態では、標的化成分は、配列番号116と少なくとも90%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化成分は、配列番号116と少なくとも95%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化成分は、配列番号116と少なくとも96%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化成分は、配列番号116と少なくとも97%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化成分は、配列番号116と少なくとも98%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化成分は、配列番号116と少なくとも99%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化成分は、配列番号116として示される配列を含む。

10

【0291】

一実施形態では、標的化成分は、配列番号117と少なくとも90%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化成分は、配列番号117と少なくとも95%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化成分は、配列番号117と少なくとも96%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化成分は、配列番号117と少なくとも97%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化成分は、配列番号117と少なくとも98%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化成分は、配列番号117と少なくとも99%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化成分は、配列番号117として示される配列を含む。

20

【0292】

一実施形態では、標的化成分は、配列番号118と少なくとも90%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化成分は、配列番号118と少なくとも95%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化成分は、配列番号118と少なくとも96%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化成分は、配列番号118と少なくとも97%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化成分は、配列番号118と少なくとも98%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化成分は、配列番号118と少なくとも99%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化成分は、配列番号118として示される配列を含む。

30

【0293】

一実施形態では、標的化成分は、配列番号119と少なくとも90%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化成分は、配列番号119と少なくとも95%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化成分は、配列番号119と少なくとも96%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化成分は、配列番号119と少なくとも97%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化成分は、配列番号119と少なくとも98%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化成分は、配列番号119と少なくとも99%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化成分は、配列番号119として示される配列を含む。

40

【0294】

一実施形態では、標的化成分は、配列番号120と少なくとも90%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化成分は、配列番号120と少なくとも95%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化成分は、配列番号120と少なくとも96%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化成分は、配列番号120と少なくとも97%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化成分は、配列番号120と少なくとも98%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化成分は、配列番号120と少なくとも99%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化成分は、

50

【 0 2 9 5 】

10

20

30

40

50

一実施形態では、標的化成分は、配列番号 126 と少なくとも 90% 同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化成分は、配列番号 126 と少なくとも 95% 同一性を有する配列を含む。一実施形態では、標的化成分は、配列番号 126 と少なくとも 96%

【 0 3 0 1 】

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

適切なシグナルポリペプチド／配列の例証的な例は、限定されないが、IgG1重鎖シグナルポリペプチド、Igκ軽鎖シグナルポリペプチド、CD8αシグナルポリペプチド、又はヒトGM-CSF受容体アルファシグナルポリペプチドを含む。様々な好ましい実施形態では、標的化成分は、Igκ軽鎖シグナルポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Igκ軽鎖シグナルポリペプチドは、配列番号95と少なくとも90%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、Igκ軽鎖シグナルポリペプチドは、配列番号95と少なくとも95%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、Igκ軽鎖シグナルポリペプチドは、配列番号95と少なくとも96%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、Igκ軽鎖シグナルポリペプチドは、配列番号95と少なくとも97%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、Igκ軽鎖シグナルポリペプチドは、配列番号95と少なくとも98%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、Igκ軽鎖シグナルポリペプチドは、配列番号95と少なくとも99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、Igκ軽鎖シグナルポリペプチドは、配列番号95において示されるアミノ酸配列を含む。

10

20

30

40

50

【0313】

様々な実施形態では、シグナル伝達成分はCD8αシグナルポリペプチドを含む。一部の実施形態では、CD8α軽鎖シグナルポリペプチドは、配列番号96と少なくとも90%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD8α軽鎖シグナルポリペプチドは、配列番号96と少なくとも95%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD8α軽鎖シグナルポリペプチドは、配列番号96と少なくとも96%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD8α軽鎖シグナルポリペプチドは、配列番号96と少なくとも97%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD8α軽鎖シグナルポリペプチドは、配列番号96と少なくとも98%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD8α軽鎖シグナルポリペプチドは、配列番号96と少なくとも99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、CD8α軽鎖シグナルポリペプチドは、配列番号96において示されるアミノ酸配列を含む。

【0314】

一部の実施形態では、シグナルポリペプチドはPD1シグナルポリペプチドである。一実施形態では、PD1シグナルポリペプチドは、配列番号97と少なくとも90%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、PD1シグナルポリペプチドは、配列番号97と少なくとも95%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、PD1シグナルポリペプチドは、配列番号97と少なくとも96%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、PD1シグナルポリペプチドは、配列番号97と少なくとも97%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、PD1シグナルポリペプチドは、配列番号97と少なくとも98%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、PD1シグナルポリペプチドは、配列番号97と少なくとも99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、PD1シグナルポリペプチドは、配列番号97として示されるアミノ酸配列を含む。

【0315】

3. 架橋因子

本明細書中の特定の実施形態において企図される架橋因子は、それぞれの成分の多量体化ドメインを通じて、一つ又は複数のシグナル伝達成分と一つ又は複数の標的化成分との会合を媒介する又は促す。架橋因子は、多量体化ドメインと会合し、多量体化ドメイン間に配置され、シグナル伝達成分及び標的化成分の会合を促す。架橋因子の存在において、標的化成分及びシグナル伝達成分は、免疫受容体複合体と会合し、標的化成分が、標的細胞上の標的抗原に結合される場合、標的細胞に対する免疫エフェクター細胞活性を開始させる。架橋因子の非存在において、標的化成分はシグナル伝達成分と会合せず、免疫受容体複合体を動員せず、操作された受容体は、標的化成分の標的抗原に対して不活性である。

【0316】

特定の実施形態では、シグナル伝達成分及び標的化成分は、以下からなる群から選択される多量体化ドメインの同族の対を含む：FKBP及びFKBP12ラパマイシン結合(FRB)、FKBP及びカルシニューリン、FKBP及びシクロフィリン、FKBP及び細菌ジヒドロ葉酸還元酵素(DHFR)、カルシニューリン及びシクロフィリン、ならびにPYR1様1(PYL1)及びアブシジン酸非感受性1(ABI1)。

【0317】

ある実施形態では、シグナル伝達成分及び標的化成分の多量体化ドメインは、ラパマイシン又はそのラパログ、クーママイシン又はその誘導体、ジベレリン又はその誘導体、アブシジン酸(ABA)又はその誘導体、メトトレキサート又はその誘導体、シクロスポリンA又はその誘導体、FK506/シクロスポリンA(FKCsA)又はその誘導体、及びFK506結合タンパク質(FKBP)についてのトリメトプリム(Tmp)合成リガンド(SLF)又はその誘導体からなる群から選択される架橋因子と会合する。

【0318】

特定の実施形態では、シグナル伝達成分及び標的化成分は、一つ又は複数のFRB及び/又はFKBP多量体化ドメインあるいはそのバリエーションを含む。ある実施形態では、シグナル伝達成分は、FKBP12多量体化ドメイン又はそのバリエーションを含み、及び標的化成分は、FRB多量体化ドメイン又はそのバリエーションを含む。ある実施形態では、シグナル伝達成分は、FRB多量体化ドメイン又はそのバリエーションを含み、及び標的化成分は、FKBP12多量体化ドメイン又はそのバリエーションを含む。特別な好ましい実施形態では、シグナル伝達成分は、FKBP12もしくはFKBP12 F36V多量体化ドメイン又はそのバリエーションを含み、及び標的化成分は、FRB T2098L多量体化ドメイン又はそのバリエーションを含む。特別の好ましい実施形態では、CD3シグナル伝達成分は、FRB T2098L(T82L)多量体化ドメイン又はそのバリエーションを含み、及び標的化成分は、FKBP12もしくはFKBP12 F36V多量体化ドメイン又はそのバリエーションを含む。

【0319】

本明細書中で企図される特定の実施形態における使用のための適切な架橋因子の例証的な例は、限定されないが、AP1903、AP20187、AP21967(また、C-16-(S)-7-メチルインドールラパマイシンとして公知である)、エベロリムス、ノボリムス、ピメクロリムス、リダフォロリムス、シロリムス、タクロリムス、テムシロリムス、ウミロリムス、ソタロリムス、及びBPC015を含む。特定の好ましい実施形態では、架橋因子は、AP21967である。ある好ましい実施形態では、架橋因子は、非免疫抑制用量のシロリムス(ラパマイシン)である。

【0320】

D. 抗原受容体及び結合分子

特定の実施形態では、本明細書中で企図される免疫エフェクター細胞は、外因性リンパ球受容体又は操作された抗原受容体、及び本明細書中に記載される操作された免疫受容体複合体又は系の一つ又は複数の成分をさらに発現する。一部の実施形態では、外因性リンパ球受容体又は操作された抗原受容体は、キメラ抗原受容体(CAR)、キメラ共刺激受容体(CCR)、T細胞受容体(TCR)、 $\alpha\beta$ T細胞受容体($\alpha\beta$ -TCR)、 $\gamma\delta$ T細胞受容体($\gamma\delta$ -TCR)、ゼータカイン、又はフリップ受容体である。一部の実施形態では、本明細書中で企図される免疫エフェクター細胞は、外因性共刺激因子、免疫調節因子、共刺激因子についてのアゴニスト、免疫抑制因子についてのアンタゴニスト、免疫細胞エンゲイジャー、又はそれらの任意の組み合わせをさらに発現する。一部の実施形態では、本明細書中で企図される免疫エフェクター細胞は、BiTEをさらに発現する。

【0321】

様々な実施形態では、外因性リンパ球受容体又は操作された抗原受容体は、操作された $\alpha\beta$ もしくは $\gamma\delta$ T細胞受容体(TCR)、キメラ抗原受容体(CAR)、又はキメラ共刺激受容体(CCR)である。特定の実施形態では、外因性リンパ球受容体は、操作され

10

20

30

40

50

た $\alpha\beta$ 又は $\gamma\delta$ T細胞受容体である。特定の実施形態では、操作された抗原受容体はキメラ抗原受容体 (CAR) である。特定の実施形態では、操作された抗原受容体はキメラ共刺激受容体 (CCR) である。様々な実施形態では、本明細書中で企図される免疫エフェクター細胞は、本明細書中に記載される操作された／外因性 TCR、及び操作された免疫受容体成分を含む。任意の特定の理論に限定されることを望まないが、本明細書中で企図される操作された免疫受容体成分／系のシグナル伝達成分は、多量体免疫受容体複合体と会合するアクチュエータドメイン (例、CD3 ϵ 、CD3 δ 、CD3 γ 、又はFc γ サブユニット) に融合された多量体化ドメインを含み、このように、架橋因子の存在において、第二の多量体化ドメインを含む標的化成分と多量体化することにより免疫受容体複合体を動員する。

10

【0322】

一実施形態では、T細胞は、操作された抗原受容体 (例、TCR、CAR、又はCCR) をコードするポリヌクレオチド又はベクター及び一つ又は複数のポリペプチド切断シグナルにより分離された、操作された免疫受容体系の一つ又は複数の成分を導入することにより操作される。一実施形態では、T細胞は、操作された抗原受容体をコードするポリヌクレオチド又はベクター及び免疫受容体系の一つ又は複数の成分をコードするポリヌクレオチド又はベクターを導入することにより操作される。一実施形態では、操作された免疫受容体を発現するように操作されたT細胞は、免疫受容体系の一つ又は複数の成分をコードするポリヌクレオチド又はベクターを導入することによりさらに操作される。

【0323】

20

天然T細胞受容体は、二つのサブユニット、アルファ鎖及びベータ鎖サブユニット ($\alpha\beta$ TCR)、又はガンマ鎖及びデルタ鎖サブユニット ($\gamma\delta$ TCR) を含み、その各々が、各T細胞のゲノムにおける組み換え事象により産生される固有タンパク質である。TCRのライブラリは、特定の標的抗原に対する選択性に関してスクリーニングされてもよい。このようにして、標的抗原に対する高いアビディティ及び反応性を有する天然TCRが選択され、クローニングされ、そしてその後、養子免疫療法のために使用されるT細胞群内に導入される。一実施形態では、TCRは $\alpha\beta$ TCRである。一実施形態では、TCRは $\gamma\delta$ TCRである。

【0324】

一実施形態では、T細胞は、標的抗原を発現する細胞についての特異性をT細胞に付与するTCRを形成する能力を有するTCRサブユニットを導入することにより改変される。特定の実施形態では、サブユニットは、サブユニットが、TCRを形成する能力を保持し、遺伝子導入されたT細胞が標的細胞に誘導される能力を付与し、免疫学的に関連するサイトカインシグナル伝達に関与する限り、天然に存在するサブユニットと比較して、一つ又は複数のアミノ酸置換、欠失、挿入、又は修飾を有する。操作されたTCRはまた、好ましくは、関連するペプチド (例、腫瘍関連ペプチド) を呈する標的細胞に高いアビディティを伴って結合し、場合により、関連するペプチドをインビボで提示する標的細胞の効率的な死滅を媒介する。

30

【0325】

操作されたTCRをコードする核酸は、好ましくは、T細胞の (天然で生じる) 染色体におけるそれらの天然の内容物から単離され、本明細書の他の箇所で記載される適当なベクターに取り込まれ得る。核酸とそれを含むベクターの両方が、細胞、好ましくは、特定の実施形態におけるT細胞に導入され得る。その後、改変T細胞は、形質導入された核酸によりコードされるTCRの一つ又は複数の鎖を発現することができる。好ましい実施形態では、TCRは外因性TCRである。なぜなら、それは、特定のTCRを通常発現しないT細胞中に導入されるためである。特定の実施形態では、TCRの本質的態様は、それが、主要組織適合複合体 (MHC) 又は類似の免疫学的成分により提示される抗原について高いアビディティを有することである。TCRとは対照的に、CARは、MHC非依存的な様式において標的抗原に結合するよう操作される。

40

【0326】

50

結合した追加のポリペプチドが、アルファ鎖又はベータ鎖が、機能的T細胞受容体及びMHC依存的抗原認識を形成する能力と干渉しない限り、TCRは、TCRのアルファ鎖もしくはベータ鎖、又はTCRのガンマ鎖もしくはデルタ鎖のアミノ末端又はカルボキシル末端部分に結合した追加のポリペプチドと共に発現され得る。

【0327】

特定の実施形態において企図されるTCRにより認識される抗原は、限定されないが、血液癌及び固形腫瘍の両方の上の抗原を含む癌抗原を含む。例証的な抗原は、限定されないが、 α -フェトプロテイン(AFP)、B型メラノーマ抗原(BAGE)ファミリーメンバー、インプリント部位の調節因子の兄弟(BORIS)、癌精巣抗原、癌精巣抗原83(CT-83)、炭酸脱水酵素IX(CAIX)、癌胎児性抗原(CEA)、サイトメガロウイルス(CMV)抗原、メラノーマに対する細胞傷害性T細胞(CTL)認識抗原(CAMEL)、エプスタイン・バーウイルス(EBV)抗原、G抗原1(GAGE-1)、GAGE-2、GAGE-3、GAGE-4、GAGE-5、GAGE-6、GAGE-7B、GAGE-8、糖タンパク質100(GP100)、B型肝炎ウイルス(HBV)抗原、C型肝炎ウイルス(HCV)非構造タンパク質3(NS3)、ヒト上皮成長因子受容体2(HER-2)、ヒトパピローマウイルス(HPV)-E6、HPV-E7、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素(hTERT)、IGF2BP3/A3、K-Ras、K-Ras G12C、K-Ras G12D、K-Ras G12V、潜在膜タンパク質2(LMP2)、メラノーマ抗原ファミリーA、1(MAGE-A1)、MAGE-A2、MAGE-A3、MAGE-A4、MAGE-A6、MAGE-A10、MAGE-A12、T細胞により認識されるメラノーマ抗原(MART-1)、メソテリン(MSLN)、ムチン1(MUC1)、ムチン16(MUC16)、ニューヨーク食道扁平上皮癌-1(NYESO-1)、P53、P抗原(PAGE)ファミリーメンバー、胎盤特異的1(PLAC1)、メラノーマにおける優先的に発現する抗原(PRAME)、サバイビン、滑膜肉腫X1(SSX1)、滑膜肉腫X2(SSX2)、滑膜肉腫X3(SSX3)、滑膜肉腫X4(SSX4)、滑膜肉腫X5(SSX5)、滑膜肉腫X8(SSX8)、チログロブリン、チロシナーゼ、チロシナーゼ関連タンパク質(TRP)1、TRP2、ウィルムス腫瘍タンパク質(WT-1)、X抗原ファミリーメンバー1(XAGE1)、及びX抗原ファミリーメンバー2(XAGE2)を含む。

【0328】

他の実施形態では、本明細書中で企図される免疫エフェクター細胞は、本明細書中に記載されるCAR及び操作された免疫受容体成分を含む。キメラ抗原受容体(CAR)は、標的抗原(例、腫瘍抗原)に対する抗体ベースの特異性を、T細胞受容体活性化細胞内ドメインと組み合わせて、特異的抗腫瘍細胞性免疫活性を呈するキメラタンパク質を生成する分子である。本明細書中で使用されるように、用語「キメラ」は、異なる起源からの異なるタンパク質又はDNAの部分で構成されていることを記載する。

【0329】

他の実施形態では、本明細書中で企図される免疫エフェクター細胞は、本明細書中に記載されるCCR及び操作された免疫受容体成分を含む。CARとは異なり、キメラ共刺激受容体(CCR)は、所望の抗原についての抗体ベースの特異性を、T細胞受容体共刺激ドメインと組み合わせているが、しかし、一次シグナル伝達ドメインを欠く分子である(例、WO2020/252110及びWO2021/211948を参照のこと)。

【0330】

他の実施形態では、本明細書中で企図される免疫エフェクター細胞は、本明細書中に記載されるように、二特異的T細胞エンゲイジャー(BiTE)及び操作された免疫受容体成分を発現する。BiTEは、小さなリンカーペプチドにより接続された二つの異なる抗体断片(例、単一鎖可変断片(scFv))を含む分子であり、それにおいて、一つの抗体断片は、T細胞受容体(TCR)複合体(例、CD3鎖)の成分に結合し、他の抗体断片は、別の抗原(例、腫瘍関連抗原)に結合する。

【0331】

他の実施形態では、本明細書中で企図される免疫エフェクター細胞は、本明細書中に記載されるフリップ受容体及び操作された免疫受容体成分を含む。フリップ受容体は、受容体の細胞外部分、膜貫通ドメイン、及び異なる受容体の細胞内シグナル伝達部分を含む。このように、フリップ受容体は、一つの受容体タイプの結合特性を、別の受容体タイプの細胞内シグナル伝達事象に「変換」する。例えば、WO 2018/094244、WO 2016/122738、WO 2014/172584、及びWO 2012/138858を参照のこと。

【0332】

ある実施形態では、CAR、CCR、免疫細胞エンゲイジャー、BiTE、又はフリップ受容体は、以下からなる群から選択される標的抗原に結合する：アルファ葉酸受容体（FR α ）、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリン、B細胞成熟抗原（BCMA）、B7-H3（CD276）、B7-H6、炭酸脱水酵素IX（CAIX）、CD16、CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD37、CD38、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD70、CD79a、CD79b、CD123、CD133、CD138、CD171、癌胎児性抗原（CEA）、C型レクチン様分子1（CLL-1）、CD2サブセット1（CS-1）、コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4（CSPG4）、皮膚T細胞リンパ腫関連抗原1（CTAGE1）、上皮成長因子受容体（EGFR）、上皮成長因子受容体バリエーションIIII（EGFRvIIII）、上皮糖タンパク質2（EGP2）、上皮糖タンパク質40（EGP40）、上皮細胞接着分子（EPCAM）、エフリンA型受容体2（EPHA2）、線維芽細胞活性化タンパク質（FAP）、Fc受容体様5（FCRL5）、胎児アセチルコリンエステラーゼ受容体（AChR）、ガングリオシドG2（GD2）、ガングリオシドG3（GD3）、グリピカン3（GPC3）、ErbB2（HER2）を含むEGFRファミリー、IGF2BP3/A3、IL-10R α 、IL-13R α 2、カップ、癌/精巣抗原2（LAGE-1A）、K-Ras、K-Ras G12C、K-Ras G12D、K-Ras G12V、ラムダ、ルイスY（LeY）、L1細胞接着分子（L1-CAM）、メラノーマ抗原遺伝子（MAGE）-A1、MAGE-A3、MAGE-A4、MAGE-A6、MAGEA10、T細胞により認識されるメラノーマ抗原1（MelanA又はMART1）、メソテリン（MSLN）、MUC1、MUC16、MHCクラスI鎖関連タンパク質A（MICA）、MHCクラスI鎖関連タンパク質B（MICB）、神経細胞接着分子（NCAM）、癌/精巣抗原1（NY-ESO-1）、ポリシアル酸；胎盤特異的1（PLAC1）、メラノーマにおいて優先的に発現される抗原（PRAME）、前立腺幹細胞抗原（PSCA）、前立腺特異的膜抗原（PSMA）、受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体1（ROR1）、滑膜肉腫、Xブレークポイント2（SSX2）、サバイビン、腫瘍関連糖タンパク質72（TAG72）、膜貫通活性化因子及びCAML相互作用因子（TACI）、腫瘍内皮マーカー1（TEM1/CD248）、腫瘍内皮マーカー7関連（TEM7R）、栄養膜糖タンパク質（TPBG）、UL16結合タンパク質（ULBP）1、ULBP2、ULBP3、ULBP4、ULBP5、ULBP6、血管内皮成長因子受容体2（VEGFR2）、及びウィルムス腫瘍1（WT-1）。

【0333】

特定の実施形態では、CAR又はCCRは、以下からなる群から選択される標的抗原に結合する：BCMA、CD33、CD20、CD79a、CD79b、CLL-1、IGF2BP3/A3、MUC16、NY-ESO、PRAME、TACI、及びTP53。

【0334】

様々な実施形態では、本明細書中で企図される免疫エフェクター細胞は、本明細書中に記載されるゼータカイン受容体の一つ又は複数の鎖及び操作された免疫受容体成分を含む。ゼータカインは、細胞外ドメインを細胞表面、膜貫通領域及び細胞内シグナル伝達ドメインに繋ぐ能力がある支持領域に連結された可溶性受容体リガンドを含む細胞外ドメインを含むキメラ膜貫通免疫受容体である。ゼータカインが、Tリンパ球表面上で発現するとき、ゼータカインは、T細胞活性を、可溶性受容体リガンドに対して特異的な受容体を発現

する細胞に向ける。ゼータカインキメラ免疫受容体は、特に、ヒト悪性腫瘍により利用されるオートクライン／パラクラインサイトカインシステムを介して、T細胞の抗原特異性を向け直し、様々な癌の治療への適用を伴う。

【0335】

他の実施形態では、免疫エフェクター細胞は、抗体の断片結晶化可能（Fc）部分／領域に結合する能力を有するFc受容体（FcR）サブユニット、及び本明細書中に記載される操作された免疫受容体成分を導入することにより改変される。一部の実施形態では、FcRサブユニットは、Fcガンマ受容体、Fcアルファ受容体、又はFcイプシロン受容体からであることができる。例えば、Mkaddemet al., Front Immunol. 2019 Apr 12; 10: 811を参照のこと。

10

【0336】

他の実施形態では、免疫エフェクター細胞は、NKGD2D受容体、及び本明細書中に記載される操作された免疫受容体成分を導入することにより改変される。

【0337】

E. ポリペプチド

様々なポリペプチドが本明細書中で企図され、限定されないが、操作された免疫受容体系、標的化成分、シグナル伝達成分、免疫受容体及びそれらの関連サブユニット又はアダプター分子、外因性リンパ球受容体、操作された抗原受容体、TCR、FcR、CAR、CCR、BiTE、ゼータカイン、フリップ受容体、外因性共刺激因子、免疫調節因子、共刺激因子についてのアゴニスト、免疫抑制因子についてのアンタゴニスト、免疫細胞エンゲイジャー、又はそれらの任意の組み合わせを含む。また、本明細書中で企図されるのは、前述のポリペプチド、及びその断片を含む融合タンパク質である。好ましい実施形態では、ポリペプチドは、配列番号107～115、116～138、又は139～170のいずれか一つにおいて示されるアミノ酸配列を含む。

20

【0338】

「ポリペプチド」、「ペプチド」及び「タンパク質」は、反対であることが明記されない限り、互換的に使用され、従来の意味、すなわち、アミノ酸配列としての意味に従う。一実施形態では、「ポリペプチド」は、融合ポリペプチド及び他のバリエーションを含む。ポリペプチドは、様々な周知の組み換え技術及び／又は合成技術のいずれかを使用して調製され得る。ポリペプチドは、特定の長さ限定されず、例えば、ポリペプチドは、全長タンパク質配列、全長タンパク質の断片、又は融合タンパク質を含んでもよく、例えば、グリコシル化、アセチル化、リン酸化などのポリペプチドの翻訳後修飾、ならびに当技術分野において公知の天然に存在する他の修飾と天然に存在しない他の修飾の両方を含んでもよい。特に好ましい実施形態では、融合ポリペプチド、ポリペプチド、断片及び他のそのバリエーションは、一つ又は複数のヒトポリペプチドから調製され、得られ、又は単離される。

30

【0339】

「単離ペプチド」又は「単離ポリペプチド」及び同様のものは、本明細書中で使用されるように、細胞環境からの、及び細胞の他の成分との会合からの、ペプチド分子又はポリペプチド分子のインビトロでの単離及び／又は精製を指す。即ち、それは、インビボの物質と有意に関連付けられていない。特定の実施形態では、単離ポリペプチドは、合成ポリペプチド、半合成ポリペプチド、又は組換え供給源から得られた、もしくは誘導されたポリペプチドである。

40

【0340】

ポリペプチドは、「ポリペプチドバリエーション」を含む。ポリペプチドバリエーションは、一つ又は複数の置換、欠失、付加、及び／又は挿入により、天然発生型ポリペプチドとは異なっている場合がある。そのようなバリエーションは、天然であってもよく、又は例えば上のポリペプチド配列の一つ又は複数の改変することにより合成的に生成されてもよい。例えば、特定の実施形態では、一つ又は複数の置換、欠失、付加及び／又は挿入をポリペプチド中に導入することにより、ポリペプチドの結合親和性及び／又は他の生物学的特性を改

50

善することが望ましいことがある。特定の実施形態では、ポリペプチドは、本明細書中で企図される参照配列のいずれかと、少なくとも約 65 %、66 %、67 %、68 %、69 %、70 %、71 %、72 %、73 %、74 %、75 %、76 %、77 %、78 %、79 %、80 %、81 %、82 %、83 %、84 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、86 %、97 %、98 %、又は 99 % アミノ酸同一性を有するポリペプチドを含み、典型的には、バリエーションは、参照配列の少なくとも一つの生物学的活性を維持している。特定の実施形態では、生物学的活性は、結合親和性である。特定の実施形態では、生物学的活性は、酵素活性である。

【0341】

ある実施形態では、(i) 第一の多量体化ドメイン及びアクチュエータドメインを有するシグナル伝達成分、例えば、第一の融合ポリペプチド、ならびに(ii) 第二の多量体化ドメイン、細胞外ドメイン、及び膜貫通ドメインを有する標的化成分、例えば、第二の融合ポリペプチドを含む、多量体免疫受容体複合体を動員する、本明細書中に記載される操作された免疫受容体成分。特定の実施形態では、多量体化ドメインは、同じである；ある実施形態では、第一の多量体化ドメインは、第二の多量体化ドメインと異なる。第一及び第二の多量体化ドメインは、例えば、架橋因子の存在において、ポリペプチド複合体の形成に実質的に寄与する、又はそれを効率的に促す。第一の多量体化ドメイン、第二の多量体化ドメイン又は架橋因子の非存在において、第一の融合ポリペプチドと第二の融合ポリペプチドの間の会合が統計的に有意に低下する場合、第一の多量体化ドメインと第二の多量体化ドメインの間の相互作用は、第一の融合ポリペプチドと第二の融合ポリペプチドの多量体化に大きく寄与し、又は効率的に促す。ある実施形態では、第一の融合ポリペプチドと第二の融合ポリペプチドが共発現される場合、第一及び第二の単一鎖ポリペプチドの少なくとも約 60 %、例えば少なくとも約 60 %～約 70 %、少なくとも約 70 %～約 80 %、少なくとも約 80 %～約 90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、又は 100 %、及び少なくとも約 90 %～約 92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % が、架橋因子の存在において互いに多量体を形成する。

【0342】

ポリペプチドバリエーションには、生物学的に活性な「ポリペプチド断片」が含まれる。生物学的に活性なポリペプチド断片の例証的な例は、結合ドメイン、細胞内シグナル伝達ドメイン、及び同様のものを含む。本明細書中で使用される、用語「生物学的に活性な断片」又は「最小限の生物学的に活性な断片」は、天然に存在するポリペプチド活性の少なくとも 100 %、少なくとも 90 %、少なくとも 80 %、少なくとも 70 %、少なくとも 60 %、少なくとも 50 %、少なくとも 40 %、少なくとも 30 %、少なくとも 20 %、少なくとも 10 %、又は少なくとも 5 % を保持するポリペプチド断片を指す。ある実施形態では、ポリペプチド断片は、少なくとも 5～約 1700 アミノ酸長のアミノ酸鎖を含み得る。ある実施形態では、断片は、少なくとも 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700 又はそれ以上のアミノ酸長であると考えられる。

【0343】

特定の実施形態では、本明細書に記載されるポリペプチドは、「X」と示される一つ又は複数のアミノ酸を含んでもよい。「X」は、アミノ酸配列番号中に存在する場合、いずれか一つ又は複数のアミノ酸を指す。特定の実施形態では、融合タンパク質を示す配列番号は、任意のアミノ酸配列を累積的に表す、連続する X 残基の配列を含む。

【0344】

上述のように、ポリペプチドは、アミノ酸の置換、欠失、切断、及び挿入を含む、様々な方法で改変されてもよい。そのような操作のための方法は、当技術分野において一般的に公知である。例えば、参照ポリペプチドのアミノ酸配列バリエーションは、DNA中の変異により作製され得る。変異誘導及びヌクレオチド配列改変のための方法は、当技術分野に公知である。例えば、Kunkel (1985, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 82:488-492), Kunkel et al., (1987, Methods in Enzymol, 154:367-382)、米国特許第 4,873,192号、Watson、J. D. ら、(Molecular Biology of the Gene, Fourth Edition, Benjamin/Cummings, Menlo Park, Calif., 1987)、及びそれらにおいて引用される参照文献を参照のこと。対象となるタンパク質の生物活性に影響を与えない適切なアミノ酸置換に関するガイダンスは、Dayhoff et al., (1978) Atlas of Protein Sequence and Structure (Natl. Biomed. Res. Found., Washington, D. C.) のモデルに見出され得る。

10

【0345】

ある実施形態では、ポリペプチドバリエーションは、一つ又は複数の保存的置換を含む。「保存的置換」は、アミノ酸が、類似した特性を有する別のアミノ酸について置換される置換であり、ペプチド化学分野の当業者は、ポリペプチドの二次構造及び疎水親水の性質が実質的に不変であると予測するであろう。改変を、特定の実施形態において企図されるポリヌクレオチド及びポリペプチドの構造において作製してもよく、望ましい特徴を伴うバリエーションポリペプチド又は誘導体ポリペプチドをコードする機能的分子が依然として得られる。ポリペプチドのアミノ酸配列を変えて、同等な、又は改善されたバリエーションポリペプチドを生成することが望まれる場合、当業者は、例えば、表1に従い、コードDNA配列のコドンの一つ又は複数を変化させることができる。

20

【表1-1】

表1-アミノ酸コドン

アミノ酸	一文字コード	三文字コード	コドン			
アラニン	A	Ala	GCA	GCC	GCG	GCU
システイン	C	Cys	UGC	UGU		
アスパラギン酸	D	Asp	GAC	GAU		
グルタミン酸	E	Glu	GAA	GAG		
フェニルアラニン	F	Phe	UUC	UUU		

30

40

50

【表 1 - 2】

ン								
グリシン	G	Gly	GGA	GGC	GGG	GGU		
ヒスチジン	H	His	CAC	CAU				
イソロイシン	I	Iso	AUA	AUC	AUU			
リシン	K	Lys	AAA	AAG				
ロイシン	L	Leu	UUA	UUG	CUA	CUC	CUG	CUU
メチオニン	M	Met	AUG					
アスパラギン	N	Asn	AAC	AAU				
プロリン	P	Pro	CCA	CCC	CCG	CCU		
グルタミン	Q	Gln	CAA	CAG				
アルギニン	R	Arg	AGA	AGG	CGA	CGC	CGG	CGU
セリン	S	Ser	AGC	AGU	UCA	UCC	UCG	UCU
スレオニン	T	Thr	ACA	ACC	ACG	ACU		
バリン	V	Val	GUA	GUC	GUG	GUU		
トリプトファン	W	Trp	UGG					
チロシン	Y	Tyr	UAC	UAU				

10

20

【0346】

いずれのアミノ酸残基が、生物学的活性を無効化することなく置換、挿入又は欠失され得るかを決定するガイダンスは、当技術分野において周知のコンピュータープログラム、例えば DNA STAR、DNA Strider、Geneious、Mac Vector、又は Vector NTI ソフトウェアなどを使用して見出すことができる。好ましくは、本明細書中に開示されるタンパク質バリエーション中のアミノ酸の変化は、保存的アミノ酸変化、即ち、類似した荷電アミノ酸、又は非荷電アミノ酸の置換である。保存的アミノ酸変化には、その側鎖に関連付けられているアミノ酸ファミリーの一つの置換を含む。天然発生型アミノ酸は一般的に以下の四つのファミリーに分けられる：酸性アミノ酸（アスパラギン酸、グルタミン酸）、塩基性アミノ酸（リシン、アルギニン、ヒスチジン）、非極性アミノ酸（アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン）、及び非荷電極性アミノ酸（グリシン、アスパラギン、グルタミン、システイン、セリン、スレオニン、チロシン）。フェニルアラニン、トリプトファン及びチロシンは、合わせて芳香族アミノ酸として分類される場合もある。ペプチド又はタンパク質において、アミノ酸の適切な保存的置換は、当業者に公知であり、一般的に、結果として得られる分子の生物学的活性を改変させることなく作製することができる。当業者は、一般的に、ポリペプチドの非必須領域中の単一アミノ酸置換が、生物学的活性を実質的に改変させないことを認識している（例、Watson et al. Molecular Biology of the Gene, 4th Edition, 1987, The Benjamin/Cummings Pub. Co., p. 224 を参照のこと）。

30

40

【0347】

一実施形態では、二つ以上のポリペプチドの発現が望まれる場合、それらをコードするポリヌクレオチド配列は、IRES 配列により分離されることができる。

【0348】

特定の実施形態において企図されるポリペプチドは、融合ポリペプチドを含む。特定の実施形態では、融合ポリペプチド、及び融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドが提供される。融合ポリペプチド及び融合タンパク質は、少なくとも 2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは 10 又はそれ以上のポリペプチドセグメントを有するポリペプチ

50

ドを指す。好ましい実施形態では、融合ポリペプチドは、本明細書中に記載される成分の一つ又は複数を含む。他の好ましい実施形態では、融合ポリペプチドは標的化成分及びシグナル伝達成分を含む。

【0349】

特定の実施形態では、二つ以上の操作された免疫受容体成分及び／又は他のポリペプチドは、本明細書中の他の箇所に開示されているように、ポリペプチド間の一つ又は複数の自己切断ペプチド配列を含む融合タンパク質として発現されることができる。

【0350】

特定の実施形態では、融合ポリペプチドは、標的化成分及び一つ又は複数のシグナル伝達成分を含む。

【0351】

融合ポリペプチドは、非限定的に、シグナルペプチド、細胞透過性ペプチドドメイン（CPP）、結合ドメイン、シグナル伝達ドメインなど、エピトープタグ（例えば、マルトース結合タンパク質（「MBP」）、グルタチオンSトランスフェラーゼ（GST）、HIS6、MYC、FLAG、V5、VSV-G、及びHA）、ポリペプチドリンカー、及びポリペプチド切断シグナルを含む、一つ又は複数のポリペプチドドメイン又はセグメントを含み得る。融合ポリペプチドは、典型的には、C末端からN末端に連結されているが、それらは、C末端からC末端に、N末端からN末端に、又はN末端からC末端に連結されてもよい。特定の実施形態では、融合タンパク質のポリペプチドは、任意の順序であってもよい。融合ポリペプチド又は融合タンパク質は、保存的に改変されたバリエーション、多型バリエーション、アレル、変異体、下位配列、及び種間ホモログを含み得るが、但し、融合ポリペプチドの所望の活性は保存されるものとする。融合ポリペプチドは、化学合成法により、又は二つの部分の間の化学的結合により作製されてもよく、又は他の標準的な方法を使用して一般的に調製されてもよい。融合ポリペプチドを含むライゲーションされたDNA配列は、本明細書中の別の箇所に開示されるように、適切な転写制御因子又は翻訳制御因子に作動可能に連結される。

【0352】

融合ポリペプチドは任意で、一つ又は複数のリンカーを含んでもよく、それらリンカーを使用して、一つ又は複数のポリペプチド、又はポリペプチド内のドメインを連結することができる。ペプチドリンカー配列は、ポリペプチドドメインがそれらの所望の機能を発揮できるように、各ポリペプチドが、その適切な二次構造及び三次構造に折り畳まれるのを確実にするのに十分な距離で、任意の二つ以上のポリペプチド成分を分けるように利用され得る。そのようなペプチドリンカー配列は、当技術分野における標準的な技術を使用して融合ポリペプチド中に組み入れられる。適切なペプチドリンカー配列は、以下の要因に基づいて選ばれ得る：（1）柔軟な拡張立体構造を採用するそれらの能力、（2）シグナル伝達成分及び標的化成分上の機能的エピトープと相互作用することができ得る二次構造を採用することができないこと、及び（3）ポリペプチド機能的エピトープと反応し得る疎水性残基又は荷電残基の欠如。特定の実施形態では、好ましいペプチドリンカー配列は、Gly残基、Asn残基及びSer残基を含む。Thr及びAlaなどの他の中性に近いアミノ酸も、リンカー配列に使用され得る。リンカーとして有用に用いられ得るアミノ酸配列は、Maratea et al., Gene 40:39-46, 1985; Murphy et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83:8258-8262, 1986、米国特許第4,935,233号及び米国特許第4,751,180号において開示されるものを含む。リンカー配列は、特定の融合ポリペプチドセグメントが、機能的ドメインを分離し、立体的な干渉を防止するために使用され得る非必須N末端アミノ酸領域を含む場合、要求されない。特定の実施形態では、好ましいリンカーは、典型的には、柔軟なアミノ酸下位配列であり、この配列は組み換え融合タンパク質の一部として合成される。リンカーポリペプチドは、1~200アミノ酸長、1~100アミノ酸長、又は1~50アミノ酸長であってもよく、この数値の間の全ての整数値が含まれる。

10

20

30

40

50

【0353】

例示的なポリペプチド切断シグナルは、ポリペプチド切断認識部位、例えばプロテアーゼ切断部位、ヌクレアーゼ切断部位（例、稀な制限酵素認識部位、自己切断リボザイム認識部位）、及び自己切断ウイルスオリゴペプチド（de Felipe and Ryan, 2004. Traffic, 5 (8); 616-26を参照のこと）などを含む。

【0354】

適切なプロテアーゼ切断部位及び自己切断ペプチドは、当業者に公知である（例、Ryan et al., 1997. J. Gener. Virol. 78, 699-722; Scymczak et al. (2004) Nature Biotech. 5, 589-594を参照のこと）。例示的なプロテアーゼ切断部位は、限定されないが、ポティウイルスNIAプロテアーゼ（例、タバコエッチ病ウイルスプロテアーゼ）、ポティウイルスHCプロテアーゼ、ポティウイルスP1（P35）プロテアーゼ、ピオウイルス（b y o v i r u s）NIAプロテアーゼ、ピオウイルスRNA-2-コードプロテアーゼ、アフトウイルスLプロテアーゼ、エンテロウイルス2Aプロテアーゼ、ライノウイルス2Aプロテアーゼ、ピコルナ3Cプロテアーゼ、コモウイルス24Kプロテアーゼ、ネポウイルス24Kプロテアーゼ、RTSV（ワイカウイルス）3C様プロテアーゼ、PYVF（パースニップ黄斑ウイルス）3C様プロテアーゼ、ヘパリン、トロンビン、第Xa因子、及びエンテロキナーゼの切断部位を含む。その高い切断ストリンジェンシーに起因して、TEV（タバコエッチウイルス）プロテアーゼ切断部位が、一実施形態では好ましく、例えば、EXXYXQ（G/S）（配列番号195）、例えば、ENLYFQG（配列番号196）及びENLYFQS（配列番号197）であり、それにおいて、Xは任意のアミノ酸を表す（TEVによる切断が、QとG又はQとSの間で生じる）。

【0355】

特定の実施形態では、ポリペプチド切断シグナルは、ウイルス自己切断ペプチド又はリボソームスキッピング配列である。

【0356】

リボソームスキッピング配列の例証的な例は、限定されないが、2Aもしくは2A様部位、配列又はドメインを含む（Donnelly et al., 2001. J. Gen. Virol. 82:1027-1041を参照のこと）。特定の実施形態では、ウイルス2Aペプチドは、アフトウイルス2Aペプチド、ポティウイルス2Aペプチド、又はカルジオウイルス2Aペプチドである。

【0357】

一実施形態では、ウイルス2Aペプチドは、口蹄疫ウイルス（FMDV）2Aペプチド、ウマ鼻炎Aウイルス（ERAV）2Aペプチド、ゾセアアシグナウイルス（TaV）2Aペプチド、ブタテスコウイルス-1（PTV-1）2Aペプチド、タイロウイルス2Aペプチド、及び脳心筋炎ウイルス2Aペプチドからなる群から選択される。

【0358】

2A部位の例証的な例を表2中に提供する。

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2 :

配列番号171	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
配列番号172	ATNFSLLKQAGDVEENPGP
配列番号173	LLKQAGDVEENPGP
配列番号174	GSGEGRSLLTCGDVEENPGP
配列番号175	EGRGSLLTCGDVEENPGP
配列番号176	LLTCGDVEENPGP
配列番号177	GSGQCTNYALLKLAGDVESNPGP
配列番号178	QCTNYALLKLAGDVESNPGP
配列番号179	LLKLAGDVESNPGP
配列番号180	GSGVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP

10

【表 2 - 2】

配列番号181	VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP
配列番号182	LLKLAGDVESNPGP
配列番号183	LLNFDLLKLAGDVESNPGP
配列番号184	TLNFDLLKLAGDVESNPGP
配列番号185	LLKLAGDVESNPGP
配列番号186	NFDLLKLAGDVESNPGP
配列番号187	QLLNFDLLKLAGDVESNPGP
配列番号188	APVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP
配列番号189	VTELLYRMKRAETCYCPRLLAHPTEARHKQKIVAPVKQT
配列番号190	LNFDLLKLAGDVESNPGP
配列番号191	LLAHPTEARHKQKIVAPVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP
配列番号192	EARHKQKIVAPVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP

20

30

【0359】

特定の実施形態では、自己切断ポリペプチド（例、2Aペプチド）は、SGSG（配列番号193）スペーサー配列を含む。特定の実施形態では、自己切断ポリペプチド（例、2Aペプチド）は、フーリン認識部位、例えば、RAKR（配列番号194）スペーサー配列を含む。

【0360】

好ましい実施形態では、ポリペプチド又は融合ポリペプチドは、一つ又は複数の操作された免疫受容体又は成分を含む。好ましい実施形態では、融合ポリペプチドは、一つ又は複数の自己切断ポリペプチドにより分離された一つ又は複数の操作された免疫受容体又は成分を含む。

40

【0361】

特定の実施形態では、融合ポリペプチドは、第一の多量体化ドメイン、及び免疫受容体複合体と複合体を形成して、免疫受容体複合体を動員するアクチュエータドメイン（例、CD3ε、CD3δ又はCD3γドメイン；ウイルス自己切断2Aポリペプチド；及び細胞外ドメインを含む標的化成分（少なくとも第一の標的化ドメイン（例、標的抗原に結合する抗体又はその抗原結合断片）を含む）、第二の多量体化ドメイン、及び膜貫通ドメインを含むシグナル伝達成分を含む。

【0362】

特定の実施形態では、融合ポリペプチドは、第一の多量体化ドメイン、及び免疫受容体

50

複合体と複合体を形成して、免疫受容体複合体を動員するアクチュエータドメイン（例、CD3ε、CD3δ又はCD3γドメイン；ウイルス自己切断2Aポリペプチド；及び細胞外ドメインを含む標的化成分（少なくとも第一の標的化ドメイン（例、標的抗原に結合する抗体又はその抗原結合断片）を含む）、第二の多量体化ドメイン、CD4ヒンジドメイン、及びCD4膜貫通ドメインを含むシグナル伝達成分を含む。

【0363】

特定の実施形態では、融合ポリペプチドは、第一の多量体化ドメイン、及び免疫受容体複合体と複合体を形成して、免疫受容体複合体を動員するアクチュエータドメイン（例、CD3ε、CD3δ又はCD3γドメイン；ウイルス自己切断2Aポリペプチド；及び細胞外ドメインを含む標的化成分（少なくとも第一の標的化ドメイン（例、標的抗原に結合する抗体又はその抗原結合断片）を含む）、第二の多量体化ドメイン、CD4ヒンジドメイン、CD4膜貫通ドメイン、及び切断CD4icドメインを含むシグナル伝達成分を含む。

10

【0364】

特定の実施形態では、融合ポリペプチドは、FRB又はFKBP12多量体化ドメイン、及び免疫受容体複合体と複合体を形成して、免疫受容体複合体を動員するアクチュエータドメイン（例、CD3ε、CD3δ又はCD3γドメイン；ウイルス自己切断2Aポリペプチドを含むシグナル伝達成分；ならびに標的抗原に結合するVHH又はscFvを含む細胞外ドメイン、FRB又はFKBP12多量体化ドメイン、CD4ヒンジ、CD4膜貫通ドメイン、及び切断CD4icドメインを含む標的化成分を含む。

20

【0365】

特定の実施形態では、融合ポリペプチドは、抗体由来ヘテロ二量体化ドメイン多量体化ドメイン、及び免疫受容体複合体（例、CD3ε、CD3δ又はCD3γ、ドメイン；ウイルス自己切断2Aポリペプチドと複合体を形成し、それを動員するアクチュエータドメインを含むシグナル伝達成分；ならびに標的抗原に結合するVHH又はscFv、抗体由来ヘテロ二量体化ドメイン、CD4ヒンジ、CD4膜貫通ドメイン、切断CD4icドメイン、及び、場合により、共刺激性又はサイトカイン受容体細胞内シグナル伝達ドメインを含む標的化成分を含む。

【0366】

特定の実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号139～170のいずれか一つにおいて示されるアミノ酸配列を含む。一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号151において示されるアミノ酸配列を含まない。

30

【0367】

特定の実施形態では、融合ポリペプチドは、第一の多量体化ドメイン、及びFc受容体複合体（例、Fcγドメイン／ポリペプチド）と複合体を形成し、それを動員するアクチュエータドメインを含むシグナル伝達成分；ウイルス自己切断2Aポリペプチド；ならびに細胞外ドメイン（少なくとも第一の標的化ドメイン（例、標的抗原に結合する抗体又はその抗原結合断片）を含む）、第二の多量体化ドメイン、場合により、ヒンジドメイン、及び膜貫通ドメインを含む標的化成分を含む。

【0368】

特定の実施形態では、融合ポリペプチドは、第一の多量体化ドメイン、及びFc受容体複合体（例、Fcγドメイン／ポリペプチド）と複合体を形成し、それを動員するアクチュエータドメインを含むシグナル伝達成分；ウイルス自己切断2Aポリペプチド；ならびに細胞外ドメイン（少なくとも第一の標的化ドメイン（例、標的抗原に結合する抗体又はその抗原結合断片）を含む）、第二の多量体化ドメイン、CD4ヒンジ、及びCD4膜貫通ドメインを含む標的化成分を含む。

40

【0369】

特定の実施形態では、融合ポリペプチドは、第一の多量体化ドメイン、及びFc受容体複合体（例、Fcγドメイン／ポリペプチド）と複合体を形成し、それを動員するアクチュエータドメインを含むシグナル伝達成分；ウイルス自己切断2Aポリペプチド；ならび

50

に細胞外ドメイン（少なくとも第一の標的化ドメイン（例、標的抗原に結合する抗体又はその抗原結合断片）を含む）、第二の多量体化ドメイン、C D 4 ヒンジ、C D 4 膜貫通ドメイン、及び切断C D 4 i cドメインを含む標的化成分を含む。

【0370】

特定の実施形態では、融合ポリペプチドは、F R B又はF K B P 1 2多量体化ドメイン、及びF c受容体複合体（例、F c γドメイン／ポリペプチド）と複合体を形成し、それを動員するアクチュエータドメインを含むシグナル伝達成分；ウイルス自己切断2 Aポリペプチド；ならびに標的抗原に結合するV H H又はs c F vを含む細胞外ドメイン、F R B又はF K B P 1 2多量体化ドメイン、C D 4 ヒンジ、C D 4 膜貫通ドメイン、及び切断C D 4 i cドメインを含む標的化成分を含む。

10

【0371】

特定の実施形態では、融合ポリペプチドは、抗体由来ヘテロ二量体化ドメイン、及びF c受容体複合体（例、F c γドメイン／ポリペプチド）と複合体を形成し、それを動員するアクチュエータドメインを含むシグナル伝達成分；ウイルス自己切断2 Aポリペプチド；ならびに標的抗原に結合するV H H又はs c F vを含む細胞外ドメイン、抗体由来ヘテロ二量体化ドメイン、C D 4 ヒンジ、C D 4 膜貫通ドメイン、切断C D 4 i cドメイン、及び、場合により、共刺激性又はサイトカイン受容体細胞内シグナル伝達ドメインを含む標的化成分を含む。

【0372】

特定の実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号139～170のいずれか一つにおいて示されるアミノ酸配列を含む。

20

【0373】

一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号139と少なくとも90%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号139と少なくとも95%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号139と少なくとも96%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号139と少なくとも97%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号139と少なくとも98%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号139と少なくとも99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号139として示されるアミノ酸配列を含む。

30

【0374】

一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号140と少なくとも90%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号140と少なくとも95%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号140と少なくとも96%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号140と少なくとも97%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号140と少なくとも98%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号140と少なくとも99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号140として示されるアミノ酸配列を含む。

40

【0375】

一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号141と少なくとも90%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号141と少なくとも95%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号141と少なくとも96%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号141と少なくとも97%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号141と少なくとも98%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号141と少なくとも99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、融合ポリペ

50

【 0 3 7 6 】

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号161と少なくとも90%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号161と少なくとも95%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号161と少なくとも96%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号161と少なくとも97%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号161と少なくとも98%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号161と少なくとも99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、融合ポリペ

一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号166と少なくとも90%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号166と少なくとも95%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号166と少なくとも96%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号166と少なくとも97%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号166と少なくとも98%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号166と少なくとも99%同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、融合ポリペ

【 0 4 0 1 】

10

20

30

40

50

。

【0406】

一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号138と少なくとも90%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号138と少なくとも95%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号138と少なくとも96%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号138と少なくとも97%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号138と少なくとも98%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号138と少なくとも99%同一性を有する配列を含む。一実施形態では、融合ポリペプチドは、配列番号138として示される配列を含む

10

。

【0407】

F. ポリヌクレオチド

特定の実施形態では、操作された免疫受容体系をコードするポリヌクレオチド、一つ又は複数の操作された免疫受容体成分、シグナル伝達成分、標的化成分、外因性リンパ球受容体、操作されたTCR、CAR、CCR、BITE、ゼータカイン、フリップ受容体、外因性共刺激因子、免疫調節因子、共刺激因子についてのアゴニスト、免疫抑制因子についてのアンタゴニスト、免疫細胞エンゲイジャー、前述のポリペプチドを含む融合タンパク質、及びそれらの断片。

【0408】

本明細書中で使用されるように、用語「ポリヌクレオチド」又は「核酸」は、デオキシリボ核酸(DNA)、リボ核酸(RNA)、及びDNA/RNAハイブリッドを指す。ポリヌクレオチドは、単一鎖又は二本鎖であってもよく、かつ組換え、合成、又は単離のいずれかであってもよい。ポリヌクレオチドは、限定されないが、以下を含む：プレメッセンジャーRNA(pre-mRNA)、メッセンジャーRNA(mRNA)、RNA、低分子干渉RNA(siRNA)、短ヘアピン型RNA(shRNA)、マイクロRNA(miRNA)、リボザイム、ゲノムRNA(gRNA)、プラス鎖RNA(RNA(+))、マイナス鎖RNA(RNA(-))、tracrRNA、crRNA、シングルガイドRNA(sgRNA)、合成RNA、合成mRNA、ゲノムDNA(gDNA)、PCR増幅DNA、相補的DNA(cDNA)、合成DNA、又は組み換えDNA。ポリヌクレオチドとは、少なくとも5、少なくとも10、少なくとも15、少なくとも20、少なくとも25、少なくとも30、少なくとも40、少なくとも50、少なくとも100、少なくとも200、少なくとも300、少なくとも400、少なくとも500、少なくとも1000、少なくとも5000、少なくとも10000、もしくは少なくとも15000又はそれ以上のヌクレオチドの長さのヌクレオチドの多量体形態を指し、リボヌクレオチドもしくはデオキシリボヌクレオチドのいずれか、又はいずれかの種類のヌクレオチドの改変形態、ならびに全ての中間長を指す。本文脈において、「中間の長さ」とは、例えば6、7、8、9など、101、102、103など、151、152、153など、201、202、203などの引用されている値の間の任意の長さを意味すると容易に理解されるであろう。特定の実施形態では、ポリヌクレオチド又はバリエーションは、参照配列に対して、少なくとももしくは約50%、55%、60%、65%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%配列同一性を有する。

20

30

40

【0409】

本明細書中で使用されるように、「単離ポリヌクレオチド」は、自然状態で隣接する配列から精製されたポリヌクレオチドを指し、例えば、通常ではこの断片と隣接する配列から除去されたDNA断片を指す。特定の実施形態では、「単離されたポリヌクレオチド」はまた、自然界には存在せず、人為的に作製された、相補的DNA(cDNA)、組換え

50

DNA、又は他のポリヌクレオチドも指す。特定の実施形態では、単離ポリヌクレオチドは、合成ポリヌクレオチド、半合成ポリヌクレオチド、又は組み換え供給源から得られた、もしくは由来するポリヌクレオチドである。

【0410】

様々な実施形態では、ポリヌクレオチドは、本明細書中で企図されるポリペプチドをコードするmRNAを含む。ある実施形態では、mRNAは、キャップ、一つ又は複数のヌクレオチド、及びポリ(A)テールを含む。

【0411】

特定の実施形態では、本明細書中に記載されるポリヌクレオチドは、一つ又は複数の操作された免疫受容体成分をコードするポリヌクレオチドを含み、コドン最適化されてもよい。本明細書中で使用されるように、用語「コドン最適化」は、ポリペプチドの発現、安定性、及び／又は活性を増加させるためにポリペプチドをコードするポリヌクレオチド中のコドンを置換することを指す。コドン最適化に影響を及ぼす因子は、限定されないが、以下の一つ又は複数を含む：(i)二つ以上の生物体又は遺伝子又は合成構築されたバイアステーブルの間のコドンバイアスの変動、(ii)生物体、遺伝子又は遺伝子セット内のコドンバイアスの程度の変動、(iii)コンテキストを含むコドンの体系的変動、(iv)その解読tRNAに伴うコドンの変動、(v)三つ組全体又は三つ組の一つの位置のいずれかのGC%に伴うコドンの変動、(vi)参照配列、例えば、天然配列などに対する類似性における変動、(vii)コドン頻度のカットオフにおける変動、(viii)DNA配列から転写されたmRNAの構造的性質、(ix)コドン置換セットの設計のベースとなるDNA配列の機能に関する予備知識、(x)各アミノ酸に対するコドンセットの合成的変動、及び／又は(xi)誤った翻訳開始位置の分離された除去。

【0412】

本明細書中で使用されるように、用語「ヌクレオチド」は、リン酸化糖とN-グリコシド結合した複素環式窒素塩基を指す。ヌクレオチドは、天然塩基、及び当技術分野で認識される広範な修飾塩基を含むと理解される。そのような塩基は一般的に、ヌクレオチド糖部分の1'位で配置される。ヌクレオチドは一般的に、塩基、糖及びリン酸基を含む。リボ核酸(RNA)では、糖はリボースであり、デオキシリボ核酸(DNA)では、糖はデオキシリボースであり、すなわち、デオキシリボースは、リボース中に存在するヒドロキシル基を欠いた糖である。

【0413】

ポリヌクレオチドの例証的な例は、限定されないが、配列番号107~170において示されるポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む。

【0414】

様々な例証的な実施形態では、本明細書中で企図されるポリヌクレオチドは、限定されないが、一つ又は複数の操作された免疫受容体成分、操作された抗原受容体、外因性リンパ球受容体、融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、ならびに本明細書中で企図されるポリヌクレオチドを含む発現ベクター、ウイルスベクター、及び転移プラスミドを含む。

【0415】

本明細書中で使用されるように、用語「ポリヌクレオチドバリエント」及び「バリエント」及び同様のものは、参照ポリヌクレオチド配列と実質的な配列同一性を呈するポリヌクレオチド、又は本明細書中で後に定義されるストリンジェントな条件下で参照配列とハイブリダイズするポリヌクレオチドを指す。これらの用語はまた、少なくとも一つのヌクレオチドの付加、欠失、置換、又は修飾により参照ポリヌクレオチドと区別されるポリヌクレオチドを包含する。したがって、用語「ポリヌクレオチドバリエント」及び「バリエント」には、一つ以上のヌクレオチドが付加もしくは欠失、又は修飾され、又は別のヌクレオチドと置換されたポリヌクレオチドが含まれる。この点に関して、当技術分野において、参照ポリヌクレオチドに対し、変異、付加、欠失、及び置換を包含する特定の改変が作製され、改変ポリヌクレオチドは、参照ポリヌクレオチドの生物学的機能又は生物学的

活性を保持し得ると十分に理解されている。

【0416】

「配列同一性」、又は例えば「～に対して50%同一の配列」を含む、という文章は、本明細書中で使用されるように、比較ウィンドウ上で配列が、ヌクレオチド毎で同一である、又はアミノ酸ごとで同一である程度を指す。このように、「配列同一性のパーセンテージ」は、比較のウィンドウにわたる二つの最適アライメント配列を比較すること、同一核酸塩基（例、A、T、C、G、I）又は同一アミノ酸残基（例、Ala、Pro、Ser、Thr、Gly、Val、Leu、Ile、Phe、Tyr、Trp、Lys、Arg、His、Asp、Glu、Asn、Gln、Cys及びMet）が、両方の配列中に生じる位置の数を決定して、一致する位置の数をもたらし、一致する位置の数を、比較のウィンドウ中の位置の総数（即ち、ウィンドウサイズ）により割ること、及びこの結果に100を掛けて、配列同一性のパーセンテージを算出すること、により算出されてもよい。含まれるのは、本明細書中に記載される参照配列のいずれかと少なくとも約50%、55%、60%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、86%、97%、98%、又は99%配列同一性を有するヌクレオチド及びポリペプチドである。

10

【0417】

本明細書中で使用されるように、用語「核酸カセット」又は「発現カセット」は、RNAを発現し、その後にポリペプチドを発現することができるベクター中の遺伝子配列を指す。一つの実施形態では、核酸カセットは、対象となる遺伝子、例えば対象となるポリヌクレオチドを含む。別の実施形態では、核酸カセットは、一つ又は複数の発現制御配列、例えばプロモーター、エンハンサー、ポリ(A)配列、及び例えば対象となるポリヌクレオチドなどの対象となる遺伝子を含む。ベクターは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10個以上の核酸カセットを含み得る。核酸カセットは、ベクター内で位置的に及び連続的に配向され、それにより、カセット中の核酸はRNAに転写されることができ、必要な場合には、タンパク質又はポリペプチドに翻訳され、形質転換細胞中での活性のために要求される、適した翻訳後修飾を受け、適した細胞内区画に標的化されることにより、生物学的活性のための適した区画へと移行され、又は細胞外区画中に分泌されることができ、カセットは、ベクター内への即時の挿入に適合された3'末端及び5'末端を有することが好ましく、例えば各末端に制限エンドヌクレアーゼ部位を有している。カセットは取り出され、単一ユニットとしてプラスミド又はウイルスベクター中に挿入されることができる。

20

30

【0418】

ポリヌクレオチドは、対象となるポリヌクレオチドを含む。本明細書中で使用されるように、用語「対象となるポリヌクレオチド」は、本明細書中で企図される、ポリペプチドもしくは融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、又は阻害性ポリヌクレオチドの転写用の鋳型としての役割を果たすポリヌクレオチドを指す。

【0419】

本明細書中で企図されるポリヌクレオチドは、コード配列自体の長さにかかわらず、本明細書中の他の箇所で開示されるか当技術分野において公知である、プロモーター及び／又はエンハンサー、非翻訳領域(UTR)、シグナル配列、コザック配列、ポリアデニル化シグナル、付加的な制限酵素部位、多重クローニング部位、内部リボソーム侵入部位(IRES)、リコンビナーゼ認識部位（例、LoxP、FRT、及びAtt位点）、終止コドン、転写終結シグナル、及び自己切断ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、エピトープタグなどの他のDNA配列と組み合わせられてもよく、その結果、それらの全体的な長さが大幅に変動してもよい。従って、ほぼ任意の長さのポリヌクレオチド断片が用いられ得ること、全長は、好ましくは、調製の容易さ、及び意図される組み換えDNAプロトコルにおける使用により限定されることが企図される。

40

50

【0420】

ポリヌクレオチドは、当技術分野において公知であり、利用可能な様々な確立された技術のいずれかを使用して調製され、操作され、発現され、及び／又は送達されてもよい。所望のポリペプチドを発現させるために、このポリペプチドをコードするヌクレオチド配列は、適したベクター中に挿入されてもよい。

【0421】

ベクターの例証的な例は、限定されないが、プラスミド、自己複製配列、及び転移性因子、例えば、Sleeping Beauty、PiggyBacを含む。

【0422】

ベクターの追加的な例証的な例は、限定されないが、プラスミド、ファージミド、コスミド、人工染色体、例えば酵母人工染色体（YAC）、細菌人工染色体（BAC）、又はP1由来人工染色体（PAC）など、バクテリオファージ、例えばラムダファージ又はM13ファージなど、及び動物ウイルスを含む。

【0423】

ベクターとして有用なウイルスの例証的な例は、限定されないが、レトロウイルス（レンチウイルスを含む）、アデノウイルス、アデノ随伴型ウイルス、ヘルペスウイルス（例、単純ヘルペスウイルス）、ポックスウイルス、バキュロウイルス、パピローマウイルス、及びパポバウイルス（例、SV40）を含む。

【0424】

発現ベクターの例証的な例は、限定されないが、哺乳動物細胞での発現用のpClnexベクター（Promega）、哺乳動物細胞でのレンチウイルス介在型遺伝子移送及び発現用のpLenti4/V5-DEST（商標）、pLenti6/V5-DEST（商標）、及びpLenti6.2/V5-GW/lacZ（Invitrogen）を含む。特定の実施形態では、本明細書中に開示されるポリペプチドのコード配列は、哺乳動物細胞におけるポリペプチドの発現のために、そのような発現ベクター中にライゲートされてもよい。

【0425】

特定の実施形態では、ベクターは、エピソーム性ベクター、又は染色体外で維持されるベクターである。本明細書中で使用されるように、用語「エピソーム」は、宿主染色体DNA中への組み込みを伴うことなく複製することができるベクターであり、分裂する宿主細胞からの徐々の喪失を伴わないことはまた、このベクターが染色体外で、又はエピソーム的に複製することを意味している。

【0426】

発現ベクター中に存在する「発現制御配列」、「制御エレメント」、又は「調節配列」は、ベクターの非翻訳領域であり、複製起源、選択カセット、プロモーター、エンハンサー、翻訳開始シグナル（Shine Dalgarno配列又はKozak配列）、イントロン、ポリアデニル化配列、5'及び3'の非翻訳領域を含み、それらの全てが、宿主の細胞タンパク質と相互作用して、転写及び翻訳を行う。そのようなエレメントは、それらの強度及び特異性において変動し得る。利用するベクター系及び宿主に応じて、ユビキタスプロモーター及び誘導性プロモーターをはじめとする任意の数の適切な転写因子及び翻訳因子を使用してよい。

【0427】

特定の実施形態では、ポリヌクレオチドは、ベクター、限定されないが、発現ベクター及びウイルスベクターを含む、を含む。ベクターは、一つ以上の外因性、内因性、又は異種の制御配列、例えば、プロモーター及び／又はエンハンサーを含んでもよい。「内因性制御配列」は、ゲノム中で所与の遺伝子と本来連結される配列である。「外因性制御配列」は、遺伝子操作手段（即ち、分子生物学的技術）により、遺伝子に並置して置かれる配列であり、この遺伝子の転写は、その連結したエンハンサー／プロモーターにより誘導される。「異種制御配列」は、遺伝子操作される細胞とは異なる種に由来する外因性配列である。「合成」制御配列は、特定の療法に対し最適なプロモーター活性及び／又はエンハ

10

20

30

40

50

ンサー活性を提供する、一つ又は複数の内因性及び／又は外因性の配列の因子、ならびに／又はインビトロもしくはインシリコで決定された配列の因子を含んでもよい。

【0428】

本明細書中で使用されるように、用語「プロモーター」は、RNAポリメラーゼが結合するポリヌクレオチド（DNA又はRNA）の認識部位を指す。RNAポリメラーゼは、プロモーターに作動可能に連結されたポリヌクレオチドを開始及び転写する。特定の実施形態では、哺乳動物細胞で動作するプロモーターは、転写が開始される部位からおよそ25～30塩基上流に位置するA T-リッチ領域、及び／又は転写開始部位から70～80塩基上流に存在する別の配列であるC N C A A T領域を含み、ここで、Nは任意のヌクレオチドであり得る。

10

【0429】

用語「エンハンサー」は、増強された転写を提供することが可能な配列を含むDNAセグメントを指し、一部の事例では、別の制御配列に対する方向性に関係なく機能することができる。エンハンサーは、プロモーター及び／又は他のエンハンサーエレメントと協働的に又は相加的に機能することができる。用語「プロモーター／エンハンサー」は、プロモーター機能とエンハンサー機能の両方を提供することができる配列を含むDNAセグメントを指す。

【0430】

用語「操作可能に連結した」は、記載される成分が、それらの意図される様式において機能することを可能にする関係にある並置を指す。一実施形態では、用語は、核酸発現制御配列（プロモーター及び／又はエンハンサーなど）と第二のポリヌクレオチド配列、例えば、目的のポリヌクレオチドの間の機能的結合を指し、ここで、発現制御配列は、第二の配列に対応する核酸の転写を指示する。

20

【0431】

本明細書中で使用されるように、用語「構造的発現制御配列」は、操作可能に連結された配列の継続的な、又は連続的な転写を可能にするプロモーター、エンハンサー、又はプロモーター／エンハンサーを指す。構造的発現制御配列は、様々な細胞型と組織型での発現を可能にする「ユビキタス」なプロモーター、エンハンサー、プロモーター／エンハンサーであってもよく、又は限定的な細胞型及び組織型での発現を可能にする、それぞれ「細胞特異的」、「細胞型特異的」、「細胞株特異的」、又は「組織特異的」なプロモーター、エンハンサー、又はプロモーター／エンハンサーであってもよい。

30

【0432】

特定の実施形態における使用のために適切な、例証的なユビキタス発現制御配列は、限定されないが、サイトメガロウイルス（CMV）前初期プロモーター、ウイルス性シミアンウイルス40（SV40）（例、初期又は後期）、モロニー Maus 白血病ウイルス（MoMLV）LTRプロモーター、ラウス肉腫ウイルス（RSV）LTR、単純ヘルペスウイルス（HSV）（チミジンキナーゼ）プロモーター、ワクシニアウイルス由来のH5、P7.5及びP11プロモーター、伸長因子1アルファ（EF1a）プロモーター、初期増殖応答タンパク質1（EGR1）、フェリチンH（FerH）、フェリチンL（FerL）、グリセルアルデヒド三リン酸脱水素酵素（GAPDH）、真核細胞翻訳開始因子4A1（EIF4A1）、ヒートショック70kDaタンパク質5（HSPA5）、ヒートショックタンパク質90kDaベータ、メンバー1（HSP90B1）、ヒートショックタンパク質70kDa（HSP70）、β-キネシン（β-KIN）、ヒトROSA 26座位（Irions et al., Nature Biotechnology 25, 1477-1482 (2007)）、ユビキチンCプロモーター（UBC）、ホスホグリセリン酸キナーゼ-1（PGK）プロモーター、サイトメガロウイルスエンハンサー／ニワトリβ-アクチン（CAG）プロモーター、β-アクチンプロモーター及び骨髄増殖性肉腫ウイルスエンハンサー、ネガティブ制御領域欠失型、dl587revプライマー結合部位置換（MND）U3プロモーター（Haas et al. Journal of Virology, 2003; 77 (17): 9439-9450）を含む。

40

50

【0433】

一つの実施形態では、ベクターは、MNDU3プロモーターを含む。

【0434】

一つの実施形態では、ベクターは、ヒトEF1a遺伝子の第一イントロンを含むEF1aプロモーターを含む。

【0435】

一つの実施形態では、ベクターは、ヒトEF1a遺伝子の第一イントロンを欠くEF1aプロモーターを含む。

【0436】

特定の実施形態では、細胞、細胞型、細胞系統、又は組織特異的な発現制御配列を使用して、所望のポリヌクレオチド配列の細胞型特異的、細胞系統特異的、又は組織特異的な発現を達成することが望ましいであろう（例、ポリペプチドをコードする特定の核酸を、細胞型、細胞系統、又は組織のサブセットのみで、又は発生の特定のステージの間に発現させる）。

10

【0437】

特定の実施形態では、T細胞特異的プロモーターであるポリヌクレオチドを発現させることが望ましい場合がある。

【0438】

本明細書中で使用されるように、「条件付き発現」とは、限定されないが、誘導性発現、抑制性発現、特定の生理学的状態、生物学的状態もしくは疾患状態にある細胞又は組織での発現をはじめとする条件付き発現の任意の型を指す場合がある。この定義は、細胞型特異的又は組織特異的な発現を除外することを意図しない。ある実施形態は、対象となるポリヌクレオチドの条件付き発現を提供するものであり、例えば発現は、細胞、組織、生物体を、ポリヌクレオチドが発現される処理又は条件、又は対象となるポリヌクレオチドにコードされるポリヌクレオチドの発現が増加もしくは減少する処理又は条件に曝すことにより制御される。

20

【0439】

誘導性プロモーター／系の例証的な例は、限定されないが、ステロイド誘導性プロモーター、例えばグルコルチコイド受容体又はエストロゲン受容体をコードする遺伝子のプロモーター（対応するホルモンの処理で誘導可能）、メタロチオネインプロモーター（様々な重金属の処理で誘導可能）、MX-1プロモーター（インターフェロンで誘導可能）、「Gene Switch」ミフェプリストン調節可能系（Sirin et al., 2003, Gene, 323: 67）、クミン酸塩（cumate）誘導性遺伝子スイッチ（WO2002/088346）、テトラサイクリン依存的な調節系などを含む。誘導薬剤は、限定されないが、グルコルチコイド、エストロゲン、ミフェプリストン（RU486）、金属、インターフェロン、低分子、クミン酸塩、テトラサイクリン、ドキシサイクリン及びそれらのバリエーションを含む。

30

【0440】

本明細書中で使用されるように、「内部リボソーム侵入部位」又は「IRES」は、シストロン（タンパク質コード領域）の開始コドン、例えばATGなどへの内部リボソームの直接的な侵入を促し、遺伝子のキャップ非依存的な翻訳に導くエレメントを指す。例えば、Jackson et al., 1990. Trends Biochem Sci 15 (12): 477-83) 及び Jackson and Kaminski, 1995. RNA 1 (10): 985-1000を参照のこと。当業者により一般的に用いられるIRESの例は、米国特許第6,692,736号において記載されるものを含む。当技術分野において公知の「IRES」のさらなる例は、限定されないが、ピコルナウイルスから取得可能なIRES（Jackson et al., 1990）、及び例えば免疫グロブリン重鎖結合タンパク質（BiP）、血管内皮増殖因子（VEGF）などのウイルスmRNA又は細胞mRNA供給源から取得可能なIRES（Huez et al., 1998. Mol. Cell. Biol. 18 (11): 6178-6190）、線維

40

50

芽細胞増殖因子2 (FGF-2)、及びインスリン様増殖因子 (IGF II)、翻訳開始因子の eIF 4G、ならびに酵母転写因子の TFIID 及び HAP 4、Novagen から商業的に入手可能である脳心筋炎ウイルス (EMCV) (Duke et al., 1992. J. Virol 66 (3) : 1602-9) 及び VEGF IRES (Huez et al., 1998. Mol Cell Biol 18 (11) : 6178-90) を含む。IRES は、ピコルナウイルス科、ジシストロウイルス科、及びフラビウイルス科の種のウイルスゲノム、ならびに HCV、フレンドマウス白血病ウイルス (FrMLV)、及びモロニーマウス白血病ウイルス (MoMLV) においても報告されている。

【0441】

一つの実施形態では、本明細書中で企図されるポリヌクレオチド中で使用される IRES は、EMCV IRES である。

【0442】

特定の実施形態では、ポリヌクレオチドは、コンセンサス Kozak 配列。本明細書中で使用されるように、用語「Kozak 配列」は、リボソーム小サブユニットへの mRNA の初期結合を大きく促進し、翻訳を増加させる短いヌクレオチド配列を指す。コンセンサス Kozak 配列は (GCC) R C C A T G G (配列番号 198) であり、ここで、R はプリン (A 又は G) である (Kozak, 1986. Cell. 44 (2) : 283-92、及び Kozak, 1987. Nucleic Acids Res. 15 (20) : 8125-48)。

【0443】

異種核酸転写物の効率的な終止とポリアデニル化を誘導する因子は、異種遺伝子の発現を増加させる。転写終止シグナルは、一般的に、ポリアデニル化シグナルの下流に見出される。特定の実施形態では、ベクターは、発現されるポリペプチドをコードするポリヌクレオチドのポリアデニル化配列 3' を含む。本明細書中で使用されるように、用語「ポリ A 部位」又は「ポリ A 配列」は、RNA ポリメラーゼ II により、新生 RNA 転写物の終止及びポリアデニル化の両方に向ける DNA 配列を示す。ポリアデニル化配列は、ポリ A テールをコード配列の 3' 末端に付加することにより mRNA 安定性を促すことができ、このように、増加した翻訳効率に寄与する。切断及びポリアデニル化は、RNA 中のポリ (A) 配列により向けられる。哺乳動物 premRNA のコアポリ (A) 配列は、切断ポリアデニル化部位に隣接する二つの認識エレメントを有する。典型的には、ほぼ不変の AAUAAA 六量体が、U 残基又は GU 残基が豊富な、より可変性であるエレメントの上流 20~50 ヌクレオチドに位置する。新生転写物の切断は、これら二つのエレメントの間で生じ、5' 切断産物に 250 までのアデノシンの付加と共役される。特定の実施形態では、コアポリ (A) 配列は、最良のポリ A 配列 (例、AATAAA、ATTAAA、AGTAAA) である。特定の実施形態では、ポリ (A) 配列は、SV40 のポリ A 配列、ウシ成長ホルモンポリ A 配列 (BGHPA)、ウサギ β -グロビンポリ A 配列 (r β gPA)、それらのバリエーション、又は当技術分野に公知の別の適切な異種又は内因性ポリ A 配列である。特定の実施形態では、ポリ (A) 配列は、合成である。

【0444】

特定の実施形態では、一つ又は複数のポリペプチド又は融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドは、例えば T 細胞などの免疫エフェクター細胞に、非ウイルス法及びウイルス法の両方により導入されてもよい。特定の実施形態では、一つ又は複数のポリヌクレオチドの送達は、同じ方法もしくは異なる方法で提供されてもよく、及び／又は同じベクターもしくは異なるベクターで提供されてもよい。

【0445】

用語「ベクター」は、別の核酸分子を転移又は輸送することが可能な核酸分子を指すために本明細書中で使用される。転移された核酸は、一般的に、ベクター核酸分子に連結され、例えば、その中に挿入される。ベクターは、細胞内で自己複製に向ける配列を含んでもよく、又は宿主細胞 DNA 中への組込みを可能にするのに十分な配列を含んでもよい。

10

20

30

40

50

特定の実施形態では、非ウイルスベクターを使用して、本明細書中で企図される一つ又は複数のポリヌクレオチドをT細胞に送達する。

【0446】

非ウイルス性ベクターの例証的な例は、限定されないが、プラスミド（例、DNAプラスミド又はRNAプラスミド）、トランスポゾン、コスミド、及び細菌人工染色体を含む。

【0447】

特定の実施形態において企図されるポリヌクレオチドの非ウイルス性送達の例証的な方法は、限定されないが、エレクトロポレーション法、ソノポレーション法、リポフェクション法、マイクロインジェクション法、バイオリステック法、ウィロゾーム法、リポソーム法、免疫リポソーム法、ナノ粒子法、ポリカチオン又は脂質：核酸複合体、ネイキッドDNA法、人工ビリオン、DEAE-デキストラン介在移送、遺伝子銃、及びヒートショックを含む。

【0448】

特定の実施形態において企図される特定の実施形態における使用のために適切なポリヌクレオチド送達システムの例証的な例は、限定されないが、Amaxa Biosystems, Maxcyte, Inc., BTX Molecular Delivery Systems、及びCopernicus Therapeutics Inc.により提供されるシステムを含む。リポフェクション試薬は、商業的に販売されている（例、Transfectam（商標）及びLipofectin（商標））。ポリヌクレオチドの効率的な受容体－認識リポフェクションに適したカチオン性脂質及び中性脂質は、文献に記載されている。例えば、Liu et al. (2003) Gene Therapy. 10:180-187; 及びBalazs et al. (2011) Journal of Drug Delivery. 2011:1-12を参照のこと。抗体標的化送達、細菌誘導送達、非生物ナノセル系送達も特定の実施形態において企図される。

【0449】

当業者には明白であるように、用語「ウイルスベクター」は、典型的には核酸分子の転移又は細胞のゲノム中への組込みを促進するウイルス由来の核酸エレメントを含む核酸分子（例、転移プラスミド）又は核酸転移を媒介するウイルス粒子のいずれかを指すために広く使用される。ウイルス粒子は、典型的には、核酸に加えて、様々なウイルス成分、及び時折、また、宿主細胞成分を含む。用語「ウイルスベクター」又は「レンチウイルスベクター」は、核酸を細胞中に転移することが可能なウイルスもしくはウイルス粒子、又は転移された核酸自体を指し得る。ウイルスベクター及び転移プラスミドは、主にウイルスから由来する構造的及び／又は機能的遺伝子エレメントを含む。

【0450】

特定の実施形態において企図されるポリヌクレオチドを含むウイルスベクターは、個々の患者への投与により、典型的には、以下に記載されるように、全身投与（例、静脈内、腹腔内、筋肉内、皮下又は頭蓋内点滴）又は局所適用することによりインビボで送達され得る。あるいはベクターは、例えば個々の患者から外植された細胞（例、動員（mobilized）された末梢血、リンパ球、骨髓吸引液、組織生検等）又はユニバーサルドナーの造血幹細胞などの細胞にエクスピボで送達されてもよく、その後、患者にこの細胞を再移植してもよい。

【0451】

一実施形態では、本明細書中で企図されるポリヌクレオチドを含むウイルスベクターは、生物または対象に直接的に投与される、又はインビボで細胞の形質導入のために供される。あるいは、ネイキッドDNAが投与されてもよい。投与は、限定されないが、注射、注入、局所適用、及びエレクトロポレーションを含む、血液又は組織細胞との最終接触に分子を導入するために通常使用される任意の経路による。そのような核酸を投与する適切な方法は、利用可能でかつ当業者に周知であり、一つを上回る経路を使用して特定の組成物を投与することができるが、特定の経路は、しばしば、別の経路よりもより即時的かつ

より有効な反応を提供することができる。

【0452】

特定の実施形態において企図される特定の実施形態における使用のために適切なウイルスベクター系の例証的な例は、限定されないが、アデノ随伴ウイルス（AAV）、レトロウイルス、単純ヘルペスウイルス、アデノウイルス、及びワクシニアウイルスのベクターを含む。

【0453】

様々な実施形態では、本明細書中で企図される一つ又は複数の操作された免疫受容体成分及び／又は他のポリペプチドをコードする一つ又は複数のポリヌクレオチドは、一つ又は複数のポリヌクレオチドを含む組換えアデノ随伴ウイルス（rAAV）で細胞を形質導入することにより、免疫エフェクター細胞、例えば、T細胞中に導入される。

10

【0454】

AAVは、小さな（約26nm）複製欠損、主にエピソームの、非エンベロープ型ウイルスである。AAVは、分裂細胞及び非分裂細胞の両方を感染させることができ、そのゲノムを宿主細胞のゲノム中に組み入れ得る。組み換えAAV（rAAV）は典型的には、最小で導入遺伝子とその制御配列、ならびに5'及び3'のAAV逆位末端反復（ITR）から構成される。ITR配列は約145bp長である。特定の実施形態では、rAAVは、AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9又はAAV10から単離されたITRとカプシド配列を含む。

【0455】

一部の実施形態では、キメラrAAVが使用される。ITR配列は、一つのAAV血清型から単離され、カプシド配列は別のAAV血清型から単離される。例えば、AAV2由来のITR配列及びAAV6由来のカプシド配列を含むrAAVは、AAV2／AAV6として言及される。特定の実施形態では、rAAVベクターは、AAV2由来のITRと、AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9又はAAV10のいずれか一つから由来するカプシドタンパク質とを含み得る。好ましい実施形態では、rAAVは、AAV2由来のITR配列及びAAV6由来のカプシド配列を含む。好ましい実施形態では、rAAVは、AAV2由来のITR配列と、AAV2由来のカプシド配列を含む。

20

【0456】

一部の実施形態では、操作と選択の方法をAAVカプシドに行って、それらが目的の細胞に形質導入される確率を高くしてもよい。

30

【0457】

rAAVベクターの構築、産生、及び精製は、例えば米国特許第9,169,494号、第9,169,492号、第9,012,224号、第8,889,641号、第8,809,058号、及び第8,784,799号に開示されている。それら文献は、その全体において参照により本明細書中に組み入れられる。

【0458】

様々な実施形態では、本明細書中で企図される一つ又は複数の操作された免疫受容体成分及び／又は他のポリペプチドをコードする一つ又は複数のポリヌクレオチドは、一つ又は複数のポリヌクレオチドを含むレトロウイルス、例えば、レンチウイルスで細胞を形質導入することにより、免疫エフェクター細胞、例えば、T細胞中に導入される。

40

【0459】

本明細書中で使用されるように、用語「レトロウイルス」は、そのゲノムRNAを直鎖二本鎖DNAコピーに逆転写し、その後、そのゲノムDNAを宿主ゲノム中に共有的に組み込むRNAウイルスを指す。特定の実施形態における使用のために適切なレトロウイルスの例証的な例は、限定されないが、以下を含む：モロニー Maus 白血病ウイルス（MoMuLV）、モロニー Maus 肉腫ウイルス（MoMSV）、ハーベイ Maus 肉腫ウイルス（HaMuSV）、マウス乳腺腫瘍ウイルス（MuMTV）、テナガザル白血病ウイルス（GaLV）、ネコ白血病ウイルス（FeLV）、スプマウイルス、フレンド Maus 白血病ウ

50

イルス、マウス幹細胞ウイルス（MSCV）、及びラウス肉腫ウイルス（RSV）、及びレンチウイルス。

【0460】

本明細書中で使用されるように、用語「レンチウイルス」は、複合レトロウイルスの群（又は属）を指す。レンチウイルスの例証的な例は、限定されないが、HIV（ヒト免疫不全ウイルス、HIV 1型及びHIV 2型を含む）、ビスナーマエディウイルス（VMV）、ヤギ関節炎－脳炎ウイルス（CAEV）、ウマ感染性貧血ウイルス（EIAV）、ネコ免疫不全ウイルス（FIV）、ウシ免疫不全ウイルス（BIV）、及びサル免疫不全ウイルス（SIV）を含む。一実施形態では、HIVベースのベクター骨格（即ち、HIVシス作用性配列エレメント）が好ましい。

10

【0461】

様々な実施形態では、本明細書に企図されるレンチウイルスベクターは、一つ又は複数のLTR、及び以下のアクセサリー因子の一つ又は複数又は全てを含む：cPPT／FLAP、Psi（Ψ）パッケージシグナル、輸送エレメント、ポリ（A）配列。及び、場合により、本明細書中で他に検討されるように、WPRE又はHPRE、インシュレーター因子、選択マーカー、及び細胞自殺遺伝子を含んでもよい。

【0462】

特定の実施形態では、本明細書中で企図されるレンチウイルスベクターは、統合的、又は非統合的、又は統合能力を欠くレンチウイルスであってもよい。本明細書中で使用されるように、用語「組み込み欠損レンチウイルス」又は「IDLV」は、ウイルスゲノムを宿主細胞のゲノムに組み込む能力を欠いているインテグラーゼを有するレンチウイルスを指す。組み込み－インコンピテントウイルスベクターは、特許出願WO 2006／010834に記載されており、これは参照によりその全体が本明細書中に組み入れられる。

20

【0463】

インテグラーゼ活性を低下させるために適切な、HIV-1 pol遺伝子中の例証的な変異は、限定されないが、以下を含む：H12N、H12C、H16C、H16V、S81R、D41A、K42A、H51A、Q53C、D55V、D64E、D64V、E69A、K71A、E85A、E87A、D116N、D116I、D116A、N120G、N120I、N120E、E152G、E152A、D35E、K156E、K156A、E157A、K159E、K159A、K160A、R166A、D167A、E170A、H171A、K173A、K186Q、K186T、K188T、E198A、R199c、R199T、R199A、D202A、K211A、Q214L、Q216L、Q221L、W235F、W235E、K236S、K236A、K246A、G247W、D253A、R262A、R263A及びK264H。

30

【0464】

用語「長い末端リピート（LTR）」は、レトロウイルスDNAの末端に位置付けられる塩基対のドメインを指し、それらの天然配列の状況においては、ダイレクトリピートであり、U3、R及びU5領域を含む。

【0465】

本明細書中で使用されるように、用語「FLAPエレメント」、又は「cPPT／FLAP」は、それらの配列が、レトロウイルス、例えば、HIV-1又はHIV-2のセントラルポリプリントラクト（central polypurine tract）及びセントラル終結配列（central termination sequences）（cPPT及びCTS）を含む核酸を指す。適切なFLAPエレメントは、米国特許第6,682,907号において、及びZennou, et al., 2000, Cell, 101:173において記載されている。

40

【0466】

本明細書中で使用されるように、用語「パッケージシグナル」又は「パッケージ配列」は、レトロウイルスゲノム内に位置するpsi [Ψ] 配列を指し、ウイルスカプシド又はウイルス粒子内にウイルスRNAを挿入するために必要とされる。例えば、Clever

50

et al., 1995. J. of Virology, Vol. 69, No. 4; pp. 2101-2109を参照のこと。

【0467】

用語「エキスポートエレメント」は、細胞の核から細胞質へのRNA転写物の輸送を調節する、シス作用性の転写後調節エレメントを指す。RNAエキスポートエレメントの例は、限定されないが、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）のrev応答エレメント（RRE）（例、Cullen et al., 1991. J. Virol. 65:1053; 及びCullen et al., 1991. Cell 58:423を参照のこと）及びB型肝炎ウイルスの転写後調節エレメント（HPRE）を含む。

【0468】

特定の実施形態では、ウイルスベクター中の異種配列の発現は、転写後制御因子、効率的ポリアデニル化部位、及び任意で転写終止シグナルをベクターに組み込むことで増加する。様々な転写後調節エレメントが、タンパク質での異種核酸の発現を増加させることができ、例えば、ウッドチャック肝炎ウイルスの転写後制御因子（WPRE; Zufferey et al., 1999, J. Virol., 73:2886）; B型肝炎ウイルス中に存在する転写後調節エレメント（HPRE）（Huang et al., Mol. Cell. Biol., 5:3864）; 及び同様のもの（Liu et al., 1995, Genes Dev., 9:1766）である。

【0469】

レンチウイルスベクターは、好ましくは、LTRを改変することの結果としていくつかの安全性の増強を含む。「自己不活化」（SIN）ベクターは、複製能力を欠いたベクターを指し、例えば、右（3'）LTRエンハンサープロモーター領域は、U3領域として公知であるが、（例、欠失又は置換により）改変されて、ウイルス複製の最初のラウンドを超えたウイルス転写が防止される、レトロウイルスベクター又はレンチウイルスのベクターである。自己不活性化は、好ましくは、ベクターDNA、即ち、ベクターRNAを産生するために使用されるDNAの3'LTRのU3領域中での欠失の導入を通じて達成される。そうすることで、逆転写の間にこの欠失がプロウイルスDNAの5'LTRに移送される。特定の実施形態では、U3配列を充分に除去して、LTRの転写活性を大きく減少させる、又は完全に無効化させることが望ましく、それにより形質導入された細胞において全長ベクターRNAの産生が大きく減少又は無効化される。HIVをベースにしたレンチベクターの場合、そのようなベクターは、LTR TATA boxの除去（例、-418~-18の欠失）を含む大幅なU3欠失に耐用性があり、ベクター力価の大きな低下は伴わないことが発見されている。

【0470】

追加的な安全性の増強は、5'LTRのU3領域を、ウイルス粒子の産生中にウイルスゲノムの転写を誘導する異種プロモーターと置換することにより提供される。使用されることができる異種プロモーターの例は、例えば、サルウイルス40（SV40）（例、初期又は後期）、サイトメガロウイルス（CMV）（例、前初期）、モロニー Maus 白血病ウイルス（MoMLV）、ラウス肉腫ウイルス（RSV）、及び単純ヘルペスウイルス（HSV）（チミジンキナーゼ）のプロモーターを含む。

【0471】

本明細書中で使用されるように、用語「シュードタイプ」又は「シュードタイプ化」は、そのウイルスエンベロープタンパク質が、好ましい特性を有する別のウイルスのエンベロープと置き換えられたウイルスを指す。例えば、HIVエンベロープタンパク質（env遺伝子にコードされる）は通常、CD4⁺提示細胞に対してウイルスを標的化するが、水泡性口炎ウイルスのGタンパク質（VSV-G）エンベロープタンパク質でHIVを偽型化することで、広範な細胞にHIVが感染できるようになる。

【0472】

ある実施形態では、レンチウイルスベクターは、公知の方法により産生される。例えば、Kutner et al., BMC Biotechnol. 2009; 9:10.

doi:10.1186/1472-6750-9-10;Kutner et al. Nat. Protoc. 2009;4(4):495-505. doi:10.1038/nprot.2009.22を参照のこと。

【0473】

本明細書に企図される特定の実施形態によると、大半の、又は全てのウイルスベクターの骨格配列は、レンチウイルス、例えば、HIV-1から由来する。しかし、レトロウイルス配列及び／又はレンチウイルス配列の多くの異なる供給源を使用することができる、又は組み合わせることができ、特定のレンチウイルス配列における多数の置換及び改変が、本明細書中に記載される機能を実施する転移ベクターの能力を損なうことなく適応され得ることが理解されるべきである。さらに、様々なレンチウイルスベクターが当技術分野に公知である。Naldini et al., (1996a, 1996b, 及び1998); Zufferey et al., (1997); Dull et al., 1998、米国特許第6,013,516号及び第5,994,136号を参照のこと。それらの多くが、本明細書に企図されるウイルスベクター又はトランスファープラスミドの産生に適合され得る。

【0474】

様々な実施形態では、本明細書中で企図される一つ又は複数の操作された免疫受容体成分及び／又は他のポリペプチドをコードする一つ又は複数のポリヌクレオチドは、一つ又は複数のポリヌクレオチドを含むアデノウイルスで細胞を形質導入することにより、免疫エフェクター細胞中に導入される。

【0475】

アデノウイルスベクターは、多くの細胞型において非常に高い形質導入効率が可能であり、細胞分裂を要求しない。そのようなベクターを用いて、高力価及び高レベルの発現が得られている。このベクターは、比較的単純な系において大量に産生されることができる。大半のアデノウイルスベクターが、導入遺伝子がAd E1a、E1b、及び／又はE3遺伝子を置換するよう操作されている；その後、複製欠損ベクターは、ヒト293細胞中で増幅され、この細胞が失われた遺伝子機能をトランスで供給する。Adベクターは、例えば肝臓、腎臓及び筋肉中に存在する細胞などの非分裂細胞、分化細胞を含む、複数のタイプの組織にインビボで形質導入することができる。従来のAdベクターは、大きな運搬能力を有している。

【0476】

複製能力を欠く現在のアデノウイルスベクターの作製と増幅は、293と呼ばれるユニークなヘルパー細胞株を利用する場合がある。この細胞株は、ヒト胚腎臓細胞からAd5 DNA断片により形質転換されたものであり、E1タンパク質を構造的に発現している(Graham et al., 1977)。E3領域は、アデノウイルスゲノムには不必要であるため(Jones & Shenk, 1978)、現行のアデノウイルスベクターは、293細胞を利用して、E1、D3、又は両方のいずれかの領域に外来DNAを運搬する(Graham & Prevec, 1991)。アデノウイルスベクターは、真核細胞遺伝子の発現(Levrero et al., 1991; Gomez-Foix et al., 1992)及びワクチン開発(Grunhaus & Horwitz, 1992; Graham & Prevec, 1992)に使用されている。組み換えアデノウイルスを様々な組織に投与する際の試験は、気管滴下(Rosenfeld et al., 1991; Rosenfeld et al., 1992)、筋肉注射(Rago et al., 1993)、末梢静脈注射(Herz & Gerard, 1993)、及び脳内への定位性接種(Le Gal La Salle et al., 1993)を含む。臨床試験におけるAdベクターの使用の例は、筋肉内注射を用いた抗腫瘍免疫化のためのポリヌクレオチド治療を含んだ(Sterman et al., Hum. Gene Ther. 7:1083-9 (1998))。

【0477】

様々な実施形態では、本明細書中で企図される一つ又は複数の操作された免疫受容体成

分及び／又は他のポリペプチドをコードする一つ又は複数のポリヌクレオチドが、一つ又は複数のポリヌクレオチドを含む単純ヘルペスウイルス、例えば、HSV-1、HSV-2で細胞を形質導入することにより、免疫エフェクター細胞中に導入される。

【0478】

成熟HSVビリオンは、152 kbである直鎖二本鎖DNA分子からなるウイルスゲノムを含むエンベロープで覆われた二十面体カプシドからなる。一実施形態では、HSVベースのウイルスベクターは、一つ又は複数の必須又は非必須HSV遺伝子において欠損している。一実施形態では、HSVベースのウイルスベクターは、複製欠損である。大半の複製欠損HSVベクターは、複製を防止するために一つ又は複数の最早期、早期、又は後期HSV遺伝子を除去するための欠失を含む。例えばHSVベクターは、以下からなる群から選択される前初期遺伝子が欠落していてもよい：ICP4、ICP22、ICP27、ICP47、及びそれらの組み合わせ。HSVベクターの利点は、長期間のDNA発現をもたらし得る潜伏期に入る能力、及び25 kbまでの外因性DNAを収容し得るその大きなウイルスDNAゲノムである。HSVベースのベクターは、例えば、米国特許第5,837,532号、第5,846,782号及び第5,804,413号、ならびに国際特許出願WO91/02788、WO96/04394、WO98/15637及びWO99/06583において記載されており、それらは、その全体において参照により本明細書中に組み入れられる。

【0479】

G. 遺伝子改変細胞

様々な実施形態では、細胞は、本明細書中で企図される、操作された免疫受容体系、一つ又は複数の操作された免疫受容体成分、シグナル伝達成分、標的化成分、操作されたTCR、CAR、CCR、BITE、ゼータカイン、フリップ受容体、外因性共刺激因子、免疫調節因子、共刺激因子についてのアゴニスト、免疫抑制因子についてのアンタゴニスト、免疫細胞エンゲイジャー、及び／又は融合タンパク質を発現するように改変される。特定の実施形態では、細胞は、癌の治療における使用のためである。細胞は、本明細書中で企図されるポリペプチドの一つ又は複数を発現するよう非遺伝子改変されてもよく、又は特定の好ましい実施形態では、細胞は、本明細書中で企図されるポリペプチドの一つ又は複数を発現するよう遺伝子改変されてもよい。本明細書中で使用されるように、用語「遺伝子操作された」又は「遺伝子改変された」は、DNA又はRNAの形態の追加的な遺伝物質を、細胞中の総遺伝物質に加えることを指す。用語「遺伝子改変細胞」、「改変細胞」、及び「再指向化細胞」は、特定の実施形態において互換的に使用される。

【0480】

特定の実施形態では、本明細書中で企図される免疫受容体複合体を動員する一つ又は複数の操作された免疫受容体成分が、免疫エフェクター細胞において導入及び発現されて、免疫エフェクター細胞の有効性を改善させる。特定の実施形態では、免疫受容体複合体を動員する一つ又は複数の操作された免疫受容体成分が、細胞において外因性リンパ球受容体又は操作された抗原受容体、例えば、操作されたTCR又はCARを共発現することにより、標的細胞に向け直された免疫エフェクター細胞において導入及び発現される。

【0481】

特定の実施形態では、二重標的化免疫エフェクター細胞が企図され、ここで、標的細胞は、操作された免疫受容体により認識される標的抗原及びTCR、例えば、操作された／外因性のTCRにより認識されるMHC抗原複合体を発現する。

【0482】

特定の実施形態では、二重標的化免疫エフェクター細胞が企図され、ここで、標的細胞は、操作された免疫受容体により認識されるCD33、CD123、CLL1、B7-H3、BCMA、CD19、CD20、CD22、CD79A、CD79B、EGFR、EGFRvIII、又はNKG2Dリガンド、及び外因性リンパ球受容体又は操作された抗原受容体、例えば、操作された／外因性のTCR又はCARにより認識される標的抗原を発現する。

【0483】

「免疫エフェクター細胞」は、一つ又は複数のエフェクター機能（例、細胞傷害性の細胞死滅活性、サイトカイン分泌、ADCC及び／又はCDCの誘導など）を有する免疫系の任意の細胞である。本明細書中で企図される例証的な免疫エフェクター細胞は、Tリンパ球であり、限定されないが、細胞傷害性T細胞（CTL；CD8⁺T細胞）、TIL、及びヘルパーT細胞（HTL；CD4⁺T細胞を含む。特定の実施形態では、細胞はαβ T細胞を含む。特定の実施形態では、細胞はγδ T細胞を含む。一実施形態では、免疫エフェクター細胞はナチュラルキラー（NK）細胞を含む。一実施形態では、免疫エフェクター細胞はナチュラルキラーT（NKT）細胞を含む。

【0484】

免疫エフェクター細胞は、自己（self）又は非自己（non-self、例えば同種、同系又は異種）であってもよい。本明細書中で使用されるように、「自家」は、同じ対象から由来する細胞を指す。本明細書中で使用されるように、「同種」は、比較した細胞と遺伝的に異なる同じ種の細胞を指す。本明細書中で使用されるように、「同系」は、比較した細胞と遺伝的に同一である、異なる対象の細胞を指す。本明細書中で使用されるように、「異種」は、比較した細胞と異なる種の細胞を指す。好ましい実施形態では、細胞は、ヒトの自己免疫エフェクター細胞である。

【0485】

本明細書中で企図される一つ又は複数の操作された免疫受容体受容体又は成分を導入するために適切な例証的な免疫エフェクター細胞は、Tリンパ球を含む。用語「T細胞」又は「Tリンパ球」は、当技術分野において認識されており、胸腺細胞、未成熟Tリンパ球、成熟Tリンパ球、静止Tリンパ球、又は活性化Tリンパ球を含むことが意図される。T細胞は、Tヘルパー（Th）細胞、例えば、Tヘルパー1（Th1）又はTヘルパー2（Th2）細胞であり得る。T細胞は、ヘルパーT細胞（HTL；CD4⁺T細胞）のCD4⁺T細胞、細胞傷害性T細胞（CTL；CD8⁺T細胞）、CD4⁺CD8⁺T細胞、CD4⁻CD8⁻T細胞、又はT細胞の任意の他のサブセットであってもよい。特定の実施形態における使用のために適切な、他の例証的なT細胞群は、ナイーブT細胞及びメモリーT細胞を含む。例えば、特定の実施形態における使用のために適切なT細胞の集団は、ナイーブT細胞（T_N）、Tメモリー幹細胞（T_{SCM}）、セントラルメモリーT細胞（T_{CM}）、エフェクターメモリーT細胞（T_{EM}）、及びエフェクターT細胞（T_{EFF}）を含む。

【0486】

当業者により理解され得るように、他の細胞がまた、免疫エフェクター細胞として使用され得るが、本明細書中で企図される一つ又は複数の操作された免疫受容体成分を含む。特定の実施形態では、免疫エフェクター細胞は、NK細胞、NKT細胞、好中球及びマクロファージも含む。免疫エフェクター細胞は、エフェクター細胞の前駆体も含み、それにおいて、そのような前駆細胞は、インビボ又はインビトロで免疫エフェクター細胞に分化するように誘導されてもよい。したがって特定の実施形態では、免疫エフェクター細胞は、例えば臍帯血、骨髓又は動員末梢血に由来する細胞のCD34⁺集団内に含まれる造血幹細胞（HSC）などの免疫エフェクター細胞の前駆体を含み、それらは対象に投与されたときに成熟免疫エフェクター細胞へと分化し、又はインビトロで誘導されて成熟免疫エフェクター細胞へと分化してもよい。

【0487】

用語「CD34⁺細胞」は、本明細書中で使用されるように、その細胞表面上にCD34タンパク質を発現する細胞を指す。「CD34」は、本明細書中で使用されるように、しばしば、細胞-細胞接着因子として作用し、リンパ節中へのT細胞侵入において含まれる細胞表面糖タンパク質（例、シアロムチンタンパク質）を指す。CD34⁺細胞集団は、造血幹細胞（HSC）を含み、それは、患者への投与時に分化し、T細胞、NK細胞、NKT細胞、好中球、及び単球／マクロファージ系統の細胞を含む、全ての造血系に寄与する。

【0488】

本明細書中で企図される一つ又は複数の操作された免疫受容体成分を発現する免疫エフェクター細胞を作製するための方法が、特定の実施形態において提供される。一実施形態では、この方法は、個体から単離された免疫エフェクター細胞をトランスフェクト又は形質導入することを含み、一つ又は複数の核酸及び／又はベクター、あるいはそれらの組み合わせを伴う免疫エフェクター細胞が、本明細書中で企図される一つ又は複数の操作された免疫受容体成分を含むようにする。一実施形態では、この方法は、個体から単離された免疫エフェクター細胞をトランスフェクト又は形質導入することを含み、免疫エフェクター細胞が、本明細書中で企図される一つ又は複数の操作された免疫受容体成分及び外因性リンパ球受容体又は操作された抗原受容体（例、TCR、CAR、CCR、ゼータカイン、又はフリップ受容体）を発現するようにする。ある実施形態では、免疫エフェクター細胞は、インビトロでのさらなる操作を伴わずに個体から単離され、及び遺伝子改変される。そのような細胞を次に、個体に直接再投与してもよい。さらなる実施形態では、免疫エフェクター細胞は最初にインビトロで活性化され、そして刺激されて増殖し、その後、遺伝子改変される。これに関し、免疫エフェクター細胞は、遺伝子改変される前、及び／又は遺伝子改変された後に培養され得る。

10

【0489】

特定の実施形態では、細胞はヒト細胞である。特定の実施形態では、本明細書に記載される免疫エフェクター細胞のインビトロ操作又は遺伝子改変の前に、細胞の供給源が、対象から得られる。特定の実施形態では、改変免疫エフェクター細胞は、T細胞を含む。

20

【0490】

T細胞は、限定されないが、末梢血単核細胞、骨髓、リンパ節組織、臍帯血、胸腺組織、感染部位の組織、腹水、胸水、脾臓組織及び腫瘍を含む多くの供給源から得られることができる。ある実施形態では、T細胞は、当業者に公知の技術、例えば沈殿作用、例、FICOLL（商標）分離などを任意の回数使用し、対象から収集された血液のユニットから得ることができる。

【0491】

他の実施形態では、単離された、又は精製されたT細胞群が使用される。一部の実施形態では、PBMCの単離後、細胞傷害性Tリンパ球とヘルパーTリンパ球の両方を、活性化、増殖、及び／又は遺伝子改変の前又は後に、ナイーブT細胞亜群、メモリーT細胞亜群及びエフェクターT細胞亜群中にソーティングすることができる。

30

【0492】

一実施形態では、単離又は精製されたT細胞の集団は、限定されないが、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、又はそれらの組み合わせを含む、マーカーの一つ又は複数を発現する。

【0493】

ある実施形態では、T細胞は個体から分離され、最初に活性化され、一つ又は複数の操作された免疫受容体成分を発現するように改変される前に、インビトロで増殖するように刺激される。

【0494】

T細胞組成物の十分な治療用量を達成するために、T細胞は、しばしば、一つ又は複数のラウンドの刺激、活性化、及び／又は増殖に供される。特定の実施形態では、T細胞は一般的に、例えば米国特許第6,352,694号、第6,534,055号、第6,905,680号、第6,692,964号、第5,858,358号、第6,887,466号、第6,905,681号、第7,144,575号、第7,067,318号、第7,172,869号、第7,232,566号、第7,175,843号、第5,883,223号、第6,905,874号、第6,797,514号、及び第6,867,041号において記載される方法を使用して活性化及び増殖されることができ、それらの各々が、その全体において参照により本明細書中に組み入れられる。特定の実施形態では、T細胞は、場合により、本明細書中で企図される外因性リンパ球受容体又は操作

40

50

された抗原受容体との組み合わせにおいて、一つ又は複数の操作された免疫受容体成分をコードするベクター又はポリヌクレオチドの導入前に、約 6 時間、約 12 時間、約 18 時間、又は約 24 時間にわたり活性化及び増殖される。

【0495】

一つの実施形態では、T 細胞は、改変されるときに同時に活性化される。

【0496】

様々な実施形態では、免疫エフェクター細胞を生成する方法は、T 細胞を含む細胞の集団を活性化させること、及びこの T 細胞の集団を増殖させることを含む。T 細胞活性化は、T 細胞の TCR / CD3 複合体を介して一次刺激シグナルを提供し、そして例えば CD28 などのアクセサリ分子を介して二次共刺激シグナルを提供することにより達成され得る。

10

【0497】

TCR / CD3 複合体は、T 細胞と、適切な CD3 結合物質、例えば CD3 リガンドや抗 CD3 モノクローナル抗体を接触させることにより刺激されてもよい。CD3 抗体の例証的な例は、限定されないが、OKT3、G19-4、BC3 及び 64.1 を含む。

【0498】

TCR / CD3 複合体を通じて提供される一次刺激シグナルに加えて、T 細胞応答の誘導は、二次的な共刺激性シグナルを要求する。特定の実施形態では、CD28 結合物質を使用して、共刺激性シグナルを提供してもよい。CD28 結合薬剤の例証的な例は、限定されないが、天然 CD28 リガンド、例えば、CD28 についての天然リガンド（例、タンパク質の B7 ファミリーのメンバー、例えば B7-1 (CD80) 及び B7-2 (CD86) など；ならびに CD28 分子を架橋することが可能な抗 CD28 モノクローナル抗体又はその断片、例えば、モノクローナル抗体 9.3、B-T3、XR-CD28、KOLT-2、15E8、248.23.2、及び EX5.3D10 を含む。

20

【0499】

一実施形態では、一次刺激シグナルを提供する分子、例えば TCR / CD3 複合体を介して刺激を提供する分子、及び共刺激性分子は、同じ表面に連結される。

【0500】

ある実施形態では、刺激シグナル及び共刺激シグナルを提供する結合薬剤は、細胞表面上に局在する。これは、細胞に、結合物質をコードする核酸を、細胞表面上での発現に適した形態でトランスフェクトすることにより、もしくは形質導入することにより、又は結合物質と細胞表面を連結させることにより、実現され得る。

30

【0501】

別の実施形態では、一次刺激シグナルを提供する分子、例えば TCR / CD3 複合体を介して刺激を提供する分子、及び共刺激性分子は、抗原提示細胞上に提示される。

【0502】

一実施形態では、一次刺激シグナルを提供する分子、例えば TCR / CD3 複合体を介して刺激を提供する分子、及び共刺激性分子は、別の表面上に提示される。

【0503】

ある実施形態では、刺激シグナル及び共刺激シグナルを提供する結合物質の一つは、可溶性であり（溶液で提供される）、他方の物質は、一つ又は複数の表面上に提供される。特定の実施形態では、刺激シグナル及び共刺激シグナルを提供する結合物質は両方とも可溶性で提供される（溶液で提供される）。様々な実施形態では、本明細書中で企図される T 細胞を作製するための方法は、可溶性抗 CD3 抗体及び／又は可溶性抗 CD28 抗体、あるいはそれらの断片を用いて T 細胞を活性化することを含む。様々な実施形態では、本明細書中で企図される T 細胞を作製するための方法は、表面結合抗 CD3 抗体及び／又は表面結合抗 CD28 抗体、あるいはそれらの断片を用いて T 細胞を活性化することを含む。様々な実施形態では、本明細書中で企図される T 細胞を作製するための方法は、ビーズ結合抗 CD3 抗体及び／又はビーズ結合抗 CD28 抗体、あるいはそれらの断片を用いて T 細胞を活性化することを含む。

40

50

【0504】

一実施形態では、本明細書中で企図される方法により活性化されたT細胞の増殖は、T細胞を含む細胞の集団を、数時間（約3時間）～約7日～約28日、又はその間の任意の整数の時間数の間、培養することをさらに含む。別の実施形態では、T細胞組成物は、14日間培養されてもよい。特定の実施形態では、T細胞は、約21日間培養される。別の実施形態では、T細胞組成物は、約2～3日間培養される。刺激／活性化／増殖のいくつかのサイクルがまた、望まれ得る。

【0505】

特定の実施形態では、T細胞培養のために適した条件は、適した培地（例、Minimal Essential Media又はRPMI Media 1640又はX-vivo 15 (Lonza)）、及び増殖と活性に必要な一つ又は複数の因子が含まれ、限定されないが、血清（例、ウシ胎児血清又はヒト血清）、インターロイキン-2（IL-2）、インスリン、IFN- γ 、IL-4、IL-7、IL-21、GM-CSF、IL-10、IL-12、IL-15、TGF β 及びTNF- α 又は当業者に公知の、細胞の成長のために適切な任意の他の添加物を含む。

【0506】

細胞培養培地のさらなる例証的な例は、限定されないが、RPMI 1640、Clicks、AIM-V、DMEM、MEM、a-MEM、IMDM、F-12、X-Vivo 15、及びX-Vivo 20、Optimizerを含み、加えられたアミノ酸、ビルビン酸ナトリウム、及びビタミンを伴い、無血清、あるいは適した量の血清（又は血漿）もしくは定義された一連のホルモン、及び／又はT細胞の成長と増殖のために十分な量のサイトカインで添加されている。

【0507】

抗生物質、例えば、ペニシリン及びストレプトマイシンなどは、実験培養物中にのみ含まれ、対象中へ注入される細胞の培養物中には含まれない。標的細胞は、例えば適切な温度（例、37℃）及び大気（例、空気に5%CO₂を加える）など、増殖をサポートするために必要な条件下で維持される。

【0508】

特定の実施形態では、PBMC、又は単離T細胞は、通常はビーズ又は他の表面上に結合された例えば抗CD3抗体及び抗CD28抗体などの刺激物質及び共刺激物質と、例えばIL-2、IL-7及び／又はIL-15などの適切なサイトカインを含む培養培地で、接触する。

【0509】

他の実施形態では、K562細胞、U937細胞、721.221細胞、T2細胞及びC1R細胞を操作して、様々な共刺激性分子及びサイトカインの安定的な発現と分泌を誘導することにより、人工APC（aAPC）が作製される。特定の実施形態では、K32aAPC又はU32aAPCを使用して、APC細胞表面上の一つ又は複数の抗体ベースの刺激分子の呈示に向けられる。T細胞の集団は、限定されないが、CD137L（4-1BBL）、CD134L（OX40L）及び／又はCD80もしくはCD86を含む様々な共刺激性分子を発現するaAPCにより増殖させることができる。最終的に、aAPCは、遺伝子改変されたT細胞を増殖させ、CD8⁺T細胞上のCD28発現を維持するための効率的なプラットフォームを提供する。WO03/057171及びUS2003/0147869中に提示されるaAPCは、それらの全体において参照により本明細書中に組み入れられる。

【0510】

特定の実施形態では、一つ又は複数の操作された免疫受容体成分をコードするポリヌクレオチドが、T細胞集団中に導入される。特定の実施形態では、一つ又は複数の操作された免疫受容体成分をコードするポリヌクレオチドが、外因性リンパ球受容体又は操作された抗原受容体を発現するT細胞集団中に導入される。ポリヌクレオチドは、マイクロインジェクション、トランスフェクション、リポフェクション、ヒートショック、エレクトロ

10

20

30

40

50

ポレーション、形質導入、遺伝子銃、マイクロインジェクション、D E A Eーデキストラノ介在移送などによりT細胞に導入されてもよい。

【0511】

好ましい実施形態では、ポリヌクレオチドは、ウイルス形質導入によりT細胞に導入される。

【0512】

ポリヌクレオチドを免疫エフェクター細胞又はCD34⁺細胞中に導入するために適切なウイルスベクター系の例証的な例は、限定されないが、遺伝子移送用のアデノ随伴ウイルス(AAV)、レトロウイルス、単純ヘルペスウイルス、アデノウイルス、ワクシニアウイルスのベクターを含む。

【0513】

一実施形態では、ポリヌクレオチドは、AAV形質導入によりT細胞に導入される。一実施形態では、ポリヌクレオチドは、レトロウイルス形質導入によりT細胞に導入される。一実施形態では、ポリヌクレオチドは、レンチウイルス形質導入によりT細胞に導入される。一実施形態では、ポリヌクレオチドは、アデノウイルス形質導入によりT細胞に導入される。一実施形態では、ポリヌクレオチドは、単純ヘルペスウイルス形質導入によりT細胞に導入される。一実施形態では、ポリヌクレオチドは、ワクシニアウイルス形質導入によりT細胞に導入される。

【0514】

H. 組成物及び製剤

本明細書中で企図される組成物は、一つ又は複数の操作された免疫受容体ポリペプチド、操作された免疫受容体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、同を含むベクター、遺伝子改変免疫エフェクター細胞、架橋因子などを含み得る。組成物は、限定されないが、医薬組成物を含む。「医薬組成物」は、細胞又は動物への投与のための医薬的に許容可能な又は生理学的に許容可能な溶液中で、単独で、又は一つ又は複数の他の治療のモダリティとの組み合わせにおいて製剤化される組成物を指す。所望の場合には、組成物は、他の薬剤、例えば、例、サイトカイン、成長因子、ホルモン、低分子、化学療法剤、プロドラッグ、薬物、抗体、又は他の様々な医薬的に活性な薬剤などとの組み合わせにおいても投与され得ることも理解されるであろう。実際に、また、組成物中に含まれ得る他の成分に限定はないが、追加の薬剤が、意図される治療を送達する組成物の能力に有害な影響を及ぼさないことを条件とする。

【0515】

語句「医薬的に許容可能な」を本明細書中で用いて、適切な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答、又は他の問題もしくは合併症を伴わずにヒト及び動物の組織と接触した使用のために適切であり、合理的な利益／リスク比に見合った、それら化合物、材料、組成物及び／又は投薬形態を指す。

【0516】

用語「医薬的に許容可能な担体」は、架橋因子、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、それらを含むベクター、又は遺伝子改変された免疫エフェクター細胞と一緒に投与される希釈剤、アジュバント、賦形剤又は溶媒を指す。医薬的担体の例証的な例は、無菌液体、例えば、細胞培養培地、水及び油などであることができ、石油、動物、植物又は合成を起源とするものを含み、例えば、ピーナッツ油、大豆油、鉱物油、ごま油及び同様のものである。生理食塩水及びブドウ糖液及びグリセロール溶液がまた、特に注射用溶液のために、液性担体として用いられることができる。特定の実施形態における適切な医薬的賦形剤は、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、コメ、小麦粉、白墨、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、滑石、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルク、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノール及び同様のものを含む。任意の従来的な培地又は薬剤が、活性成分と不適合である場合を除き、治療用組成物中でのその使用が企図される。補足的な活性成分も、組成物に組み込まれ得る。

10

20

30

40

50

【0517】

一実施形態では、医薬的に許容可能な担体を含む組成物は、対象への投与のために適切である。特定の実施形態では、担体を含む組成物は、例えば血管内（静脈内又は動脈内）投与、腹腔内投与又は筋肉内投与などの非経口投与に適している。特定の実施形態では、医薬的に許容可能な担体を含む組成物は、脳室内投与、髄腔内投与、又はくも膜腔内投与のために適切である。医薬的に許容可能な担体は、滅菌水溶液、細胞培養培地、又は分散液を含む。医薬的に活性な物質についての、そのような培地及び薬剤の使用は、当技術分野において周知である。任意の従来的な媒又は剤が、架橋因子、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、それらを含むベクター、又は遺伝子改変された免疫エフェクター細胞と不適合である場合を除き、医薬組成物におけるそれらの使用が企図される。

10

【0518】

特定の実施形態では、本明細書中で企図される組成物は、遺伝子改変されたT細胞及び医薬的に許容可能な担体を含む。本明細書中で企図される細胞をベースとした組成物を含む組成物は、腸内投与又は非経口投与により別々に投与されてもよく、又は所望の治療目標を果たすための他の適切な化合物との組み合わせにおいて投与されてもよい。

【0519】

特定の実施形態では、本明細書中で企図される組成物は、架橋因子と、医薬的に許容可能な担体を含む。

【0520】

医薬的に許容可能な担体は、十分に高い純度のものでなくてはならず、治療されているヒト対象への投与のために適切となるよう、十分に毒性が低いものでなければならない。さらに組成物の安定性を維持又は増加させなければならない。医薬的に許容可能な担体は、液体又は固体であってもよく、予定される投与様式を踏まえ、組成物の他の成分と混合されたときに、望ましい体積、濃度を提供するよう選択される。例えば医薬的に許容可能な担体は、限定されないが、結合剤（例、前ゼラチン化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン又はヒドロキシプロピルメチルセルロースなど）、充填剤（例、ラクトース及び他の糖類、微結晶セルロース、ペクチン、ゼラチン、硫酸カルシウム、エチルセルロース、ポリアクリレート、リン酸水素カルシウムなど）、潤滑剤（例、ステアリン酸マグネシウム、滑石、シリカ、コロイド状二酸化シリコン、ステアリン酸、ステアリン酸金属塩、水素化植物油、トウモロコシデンプン、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなど）、崩壊剤（例、デンプン、グリコール酸ナトリウムデンプンなど）、又は湿潤剤（例、ラウリル硫酸ナトリウムなど）であってもよい。本明細書中で企図される組成物のための他の適切な医薬的に許容可能な担体は、限定されないが、水、塩溶液、アルコール、ポリエチレングリコール、ゼラチン、アミロース、ステアリン酸マグネシウム、滑石、ケイ酸、粘性パラフィン、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン及び同様のものを含む。

20

30

【0521】

そのような担体溶液はまた、緩衝剤、希釈剤、及び他の適切な添加剤を含み得る。本明細書中で使用されるように、用語「緩衝剤」は、その化学組成が、pHに大きな変化を与えることなく酸又は塩基を中和する溶液又は液体を指す。本明細書中で企図される緩衝剤の例は、限定されないが、ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水（PBS）、リンゲル溶液、5%ブドウ糖溶液（D5W）、正常／生理学的生理食塩水（0.9% NaCl）を含む。

40

【0522】

医薬的に許容可能な担体は、組成物のpHを約7に維持するために十分な量で存在してもよい。あるいは、組成物は、約6.8～約7.4の範囲のpH、例えば6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3及び7.4のpHを有する。さらに別の実施形態では、組成物は、約7.4のpHを有する。

【0523】

本明細書中で企図される組成物は、非毒性の医薬的に許容可能な培地を含み得る。組成物は、懸濁液であってもよい。本明細書中で使用されるように、用語「懸濁液」は、細胞

50

が固形支持体に結合しない非接着性の状態を指す。例えば、懸濁液として維持される細胞は、攪拌されるか又はかき混ぜられてもよく、例えば、培養皿などの支持体に接着しない。

【0524】

特定の実施形態では、本明細書中で企図される組成物は、懸濁液中で製剤化され、ここで、改変T細胞が静脈注射用（IV）袋などの中で、許容可能な液体培地又は溶液、例えば、生理食塩水又は血清不含培地中に分散される。許容可能な希釈剤は、限定されないが、水、PlasmaLyte、リンゲル溶液、等張塩化ナトリウム溶液（生理食塩水）、無血清細胞培養培地、及び極低温保存のために適切な培地、例えばCryostor（登録商標）培地を含む。

10

【0525】

ある実施形態では、医薬的に許容可能な担体は、ヒト又は動物を起源とする天然タンパク質を実質的に含まず、改変T細胞群を含む組成物を保存するために適切である。治療用組成物は、ヒト患者への投与が意図されており、そのため、例えば、ウシ血清アルブミン、ウマ血清、及びウシ胎児血清などの細胞培養成分を実質的に含まない。

【0526】

一部の実施形態では、組成物は、医薬的に許容可能な細胞培養培地中で製剤化される。そのような組成物は、ヒト対象への投与のために適切である。特定の実施形態では、医薬的に許容可能な細胞培養培地は、無血清培地である。

【0527】

無血清培地は、血清含有培地を上回る利点をいくつか有しており、シンプルでより定義された組成、低下した程度の汚染物、感染性病原体の潜在的な供給源の排除、及びより低いコストを含む。様々な実施形態では、無血清培地は、動物質を含まず、場合により、タンパク質を含まなくてもよい。場合により、培地は、バイオ医薬品的に許容可能な組み換えタンパク質を含み得る。「動物質を含まない」培地は、成分が非動物供給源から由来する培地を指す。組み換えタンパク質は、動物質を含まない培地中で天然動物性タンパク質を置き換え、その栄養素は合成、植物又は微生物の供給源から得られる。「タンパク質を含まない」培地は、対照的に、実質的にタンパク質を含まないと定義される。

20

【0528】

特定の組成物において使用される無血清培地の例証的な例は、限定されないが、QBSF-60（Quality Biological, Inc.）、StemPro-34（Life Technologies）、及びX-VIVO 10を含む。

30

【0529】

一つの実施形態では、改変T細胞を含む組成物は、PlasmaLyte中で製剤化される。

【0530】

様々な実施形態では、改変T細胞を含む組成物は、凍結保存培地中で製剤化される。例えば、凍結保存剤を含む凍結保存培地を使用して、融解後の高い細胞活性成績を維持してもよい。特定の組成物において使用される凍結保存培地の例証的な例は、限定されないが、Cryostor CS10、Cryostor CS5、及びCryostor CS2を含む。

40

【0531】

一実施形態では、組成物は、50:50のPlasmaLyte AとCryostor CS10を含む溶液中で製剤化される。

【0532】

特定の実施形態では、組成物は、マイコプラズマ、エンドトキシン、及び微生物汚染を実質的に含まない。エンドトキシンに関して「実質的に含まない」とは、生物製剤に関してFDAにより許可されるよりも低い細胞用量当たりのエンドトキシンであることを意味し、一日当たり、5 EU／体重kgの総エンドトキシンであり、平均70 kgのヒトに対し、細胞総用量当たり350 EUである。特定の実施形態では、本明細書中で企図される

50

組成物は、約 0.5 EU/mL ～ 約 5.0 EU/mL 、又は約 0.5 EU/mL 、 1.0 EU/mL 、 1.5 EU/mL 、 2.0 EU/mL 、 2.5 EU/mL 、 3.0 EU/mL 、 3.5 EU/mL 、 4.0 EU/mL 、 4.5 EU/mL 、もしくは 5.0 EU/mL を含む。

【0533】

特定の実施形態では、医薬的に許容可能な担体溶液の製剤は、当技術分野に公知であり、例えば腸内及び非経口、例えば血管内、静脈内、動脈内、骨内、脳室内、大脳内、頭蓋内、髄腔内、クモ膜下腔内、及び髄内の投与ならびに製剤を含む様々な治療レジメンにおける、本明細書中に記載される特定の組成物の使用に関する適切な投薬レジメン及び治療レジメンの開発も同様である。当業者であれば、本明細書中で企図される特定の実施形態は、例えば薬学分野で公知であり、そして例えば Remington: The Science and Practice of Pharmacy, volume I and volume II, 22nd Edition. Edited by Lloyd V. Allen Jr. Philadelphia, PA: Pharmaceutical Press; 2012 において記載される製剤などの他の製剤を含んでもよいことを理解するであろう。それは、その全体において参照により本明細書中に組み入れられる。

【0534】

特定の実施形態では、組成物は、本明細書中に企図される一つ又は複数の操作された免疫受容体成分を発現する一定量の免疫エフェクター細胞を含む。特定の実施形態では、組成物は、外因性リンパ球受容体又は操作された抗原受容体を発現する一定量の免疫エフェクター細胞、及び本明細書中で企図される一つ又は複数の操作された免疫受容体成分を含む。本明細書中で使用されるように、用語「量」は、架橋因子の存在において、臨床結果を含む、有益な、もしくは所望の予防的結果又は治療的結果を達成するための、本明細書中で企図される一つ又は複数の操作された免疫受容体成分を含む細胞の「有効な量」又は「有効量」を指す。

【0535】

「予防有効量」は、本明細書中で企図される一つ又は複数の操作された免疫受容体成分などを含む細胞の量を指し、架橋因子の存在において所望の予防結果を達成するために有効である。必ずではないが典型的には、予防的投与量は、疾患の早期ステージの前、又は早期ステージの対象において使用されるため、予防的有効量は、治療有効量よりも少ない。

【0536】

「治療有効量」は、本明細書中で企図される一つ又は複数の操作された免疫受容体成分を含む細胞の量を指し、それは、架橋因子の存在において対象（例、患者）を「治療」するために有効である。治療量が示されている場合、投与される組成物、細胞、架橋因子などの正確な量は、年齢、体重、腫瘍の大きさ、感染又は転移の程度、及び患者（対象）の状態における個人差を考慮して、医師により決定されることができる。

【0537】

一般的に、本明細書に記載される免疫エフェクター細胞を含む医薬組成物は、 $10^2 \sim 10^{10}$ 細胞／体重 kg 、好ましくは $10^5 \sim 10^6$ 細胞／体重 kg の投与量で、この範囲内の全ての整数値を含み、投与され得ると言うことができる。細胞の数は、組成物が意図される最終的な使用に依存し、その中に含まれる細胞の種類と同様である。本明細書中で提供される使用のために、細胞は一般的に、リットル以下の量であり、 500 mL 以下、さらには 250 mL 又は 100 mL 以下であり得る。故に、所望の細胞の密度は、典型的には、 10^6 個細胞／ mL を上回り、一般的には、 10^7 個細胞／ mL を上回り、一般的には 10^8 個細胞／ mL 又はそれ以上である。臨床的に関連する免疫細胞数は、累積的には 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 、 10^{10} 、 10^{11} 又は 10^{12} 個細胞と等しい、又はそれを超える複数回の注入に分けられてもよい。一部の実施形態では、具体的には注入される全細胞は、特定の標的抗原に向け直されるため、 10^6 ／キログラム（患者当たり $10^6 - 10^{11}$ ）の範囲の少ない数の細胞が投与され得る。

【0538】

望ましい場合、治療は、本明細書中で記載されるように、マイトジェン（例、PHA）又はリンホカイン、サイトカイン及び／又はケモカイン（例、IFN- γ 、IL-2、IL-12、TNF- α 、IL-18、及びTNF- β 、GM-CSF、IL-4、IL-13、Flt3-L、RANTES、MIP1 α など）の投与も含み、免疫応答の誘導を増強し得る。

【0539】

一般的に、本明細書中に記載されるように活性化及び増殖された細胞を含む組成物は、免疫不全状態の個体で生じる疾患の治療及び予防において利用されてもよい。特に本明細書中で企図される組成物は、癌の治療において使用される。特定の実施形態では、免疫エフェクター細胞は、単独で、あるいは担体、希釈剤、賦形剤との、及び／又は他の成分、例えばIL-2もしくは他のサイトカインもしくは細胞集団などとの組み合わせにおける医薬組成物として投与されてもよい。

10

【0540】

特定の実施形態では、医薬組成物は、遺伝子改変T細胞の量を、一つ又は複数の医薬的もしくは生理学的に許容可能な担体、希釈剤又は賦形剤との組み合わせにおいて含む。

【0541】

特定の実施形態では、医薬組成物は、架橋因子の量を、一つ又は複数の医薬的もしくは生理学的に許容可能な担体、希釈剤又は賦形剤との組み合わせにおいて含む。

【0542】

特定の実施形態では、組成物は、本明細書中で企図される一つ又は複数の操作された免疫受容体成分を含む免疫エフェクター細胞の有効量を、単独で、あるいは架橋因子及び／又は一つ又は複数の治療用薬剤、例えば放射線治療、化学療法、移植、免疫療法、ホルモン治療、光線力学治療などとの組み合わせにおいて含む。組成物は、抗生物質との組み合わせにおいて投与されてもよい。そのような治療用薬剤は、例えば、本明細書中に記載される特定の疾患状態、例えば特定の癌などに対する標準治療として当技術分野において承認され得る。企図される例示的な治療用薬剤は、サイトカイン、成長因子、ステロイド、NSAIDs、DMARDs、抗炎症剤、化学療法剤、放射線療法、治療用抗体、又は他の活性で補助的な薬剤を含む。

20

【0543】

特定の実施形態では、本明細書中で企図される一つ又は複数の操作された免疫受容体成分を含む有効量の免疫エフェクター細胞を含む組成物が対象に投与され、有効量の架橋因子を含む組成物が、細胞組成物の前、中、それとの組み合わせにおいて、又はそれに続いて対象に投与され、場合により、対象に反復的に投与される。

30

【0544】

ある実施形態では、本明細書中で企図される一つ又は複数の操作された免疫受容体成分を含む免疫エフェクター細胞を含む組成物は、任意の数の化学療法剤との併用において投与され得る。

【0545】

様々な他の治療用薬剤が、本明細書中に記載される組成物と併せて使用されてもよい。一実施形態では、本明細書中で企図される一つ又は複数の操作された免疫受容体成分を含む免疫エフェクター細胞を含む組成物が、抗炎症薬剤と投与される。抗炎症剤又は抗炎症薬物は、限定されないが、ステロイド及びグルココルチコイド（ベタメタゾン、ブデソニド、デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、トリアムシノロンを含む）、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、メトトレキサート、スルファサラジン、レフルノミド、抗TNF医薬、シクロホスファミド及びミコフェノール酸塩を含む非ステロイド系抗炎症剤（NSAIDs）を含む。

40

【0546】

本明細書中で企図される一つ又は複数の操作された免疫受容体成分を含む改変T細胞と

50

の組み合わせ治療のために適切な治療用抗体の例証的な例は、限定されないが、アテゾリズマブ、アベルマブ、バビツキシマブ、ベバシズマブ（アバスチン）、ビバツズマブ、ブリナツモマブ、コナツムマブ、ダラツムマブ、デュリゴツマブ、ダセツズマブ、ダロツズマブ、デュルバルマブ、エロツズマブ（HuLuc63）、ゲムツズマブ、イブリツモマブ、インダツキシマブ、イノツズマブ、イピリムマブ、ロルボツズマブ、ルカツムマブ、ミラツズマブ、モキセツモマブ、ニボルマブ、オカラツズマブ、オフアツムマブ、ペンブロリズマブ、リツキシマブ、シルツキシマブ、テプロツムマブ、及びウブリツキシマブを含む。

【0547】

ある実施形態では、本明細書中に記載される組成物は、サイトカインと併せて投与される。本明細書中で使用されるように、「サイトカイン」は、一つの細胞群により放出され、別の細胞に対して細胞間メディエーターとして作用するタンパク質の総称を意味する。そのようなサイトカインの例は、リンホカイン、モノカイン及び従来のポリペプチドホルモンである。

【0548】

I. 治療方法

本明細書中で企図される一つ又は複数の操作された免疫受容体成分及び／又は外因性リンパ球受容体又は操作された抗原受容体を発現するように改変された免疫エフェクター細胞は、免疫関連の疾患又は障害、例えば、癌、自己免疫疾患、免疫不全、炎症性疾患、GVHD、又は感染性疾患に関連付けられる少なくとも一つの症状の予防、治療、及び寛解における使用のための、又はそれを予防する、治療する、又は寛解させるための、改善された養子免疫療法の方法を提供する。

【0549】

操作された免疫受容体系、例えば、標的化成分及びシグナル伝達成分を含む免疫エフェクター細胞は、免疫関連の疾患又は障害、例えば、癌、自己免疫疾患、免疫不全、炎症性疾患、GVHD、又は感染性疾患に関連付けられる少なくとも一つの症状の予防、治療、及び寛解における使用のための、又はそれを予防する、治療する、又は寛解させるための、改善された養子免疫療法の方法を提供する。

【0550】

特定の実施形態では、一つ又は複数の操作された免疫受容体成分を発現するように改変された免疫エフェクター細胞は、標的抗原を発現する標的細胞、例えば、腫瘍細胞に対する細胞傷害性応答の安全性及び有効性を微調整する一方で、オンターゲット抗原、オフターゲット細胞の細胞傷害性（標的抗原を、通常の非標的細胞上で認識する）のリスクを減少させるための、改善された養子免疫療法の方法を提供する。

【0551】

特定の実施形態では、免疫関連疾患又は障害（例、癌、自己免疫疾患、免疫不全、炎症性疾患、GVHD、又は感染性疾患）の少なくとも一つの症状を予防する、治療する、又は寛解させる方法は、改変された免疫エフェクター細胞又はT細胞（操作された免疫受容体系の一つ又は複数の成分及操作変された／外因性のTCR、CAR、又は他の治療用導入遺伝子を含む）の有効量を対象に投与して、細胞を標的細胞に向け直すことを含む。遺伝子改変された細胞は、化学的に調節可能な免疫刺激性シグナルを伝達することにより、より有効で安全な細胞免疫療法である。

【0552】

特定の実施形態では、一つ又は複数の免疫エフェクター細胞、例えば、T細胞は、標的化成分及びシグナル伝達成分の両方を発現するように改変される。この場合、改変された細胞は、その必要のある対象に投与され、免疫エフェクター細胞上に発現されたシグナル伝達成分と、標的細胞上に発現された標的抗原の相互作用を介して、標的細胞に誘導される。架橋因子は、改変細胞の前に、改変細胞とほぼ同じときに、又は改変細胞が対象に投与された後に、対象に投与される。架橋因子の存在において、複合体が、標的抗原に結合された標的化成分、架橋因子、及び免疫受容体複合体に結合されたシグナル伝達成分の間

で形成する。複合体の形成時に、シグナル伝達成分及び標的化成分が、免疫刺激シグナルを免疫エフェクター細胞に伝達し、それは、免疫受容体シグナルと相乗効果を発揮して、次に、免疫エフェクター細胞から標的細胞に対する細胞傷害性応答を誘発する。

【0553】

様々な実施形態では、一つ又は複数の操作された免疫受容体成分及び／又は外因性リンパ球受容体又は操作された抗原受容体を含む免疫エフェクター細胞は、一つ又は複数の標的細胞が、外因性リンパ球受容体又は操作された抗原受容体及び操作された免疫受容体により認識される一つ又は複数の標的抗原を発現する二重標的化戦略を使用して、標的細胞に対する細胞傷害性応答の安全性及び有効性を微調整する。

【0554】

特定の実施形態では、一つ又は複数の免疫エフェクター細胞、例えば、T細胞が改変され、標的化成分及びシグナル伝達成分の両方ならびに外因性リンパ球受容体又は操作された抗原受容体、例、TCR、CAR、CCR、もしくはフリップ受容体を発現する。この場合において、改変された細胞は、それを必要とする対象に投与され、第一の標的抗原に結合する標的化成分及び第二の標的抗原に結合する抗原受容体の相互作用を介して標的細胞にホーミングし、それにおいて、一つ又は両方の標的抗原は、標的細胞又は標的細胞の集団上に発現される。抗原受容体（例、TCR）と、標的細胞上の標的抗原との相互作用によって、免疫エフェクター細胞から標的細胞に対する細胞傷害性応答が誘発され得る。一部の実施形態では、架橋因子は、改変細胞の前に、改変細胞とほぼ同時に、又は改変細胞が対象に投与された後に対象に投与される。架橋因子の存在において、複合体が、第一の標的抗原に結合する標的化成分、架橋因子、及び免疫受容体複合体に結合するシグナル伝達成分の間で形成する。複合体の形成時に、シグナル伝達成分及び標的化成分が、免疫刺激シグナルを免疫エフェクター細胞に伝達し、それは、免疫受容体シグナルと相乗効果を発揮して、次に、免疫エフェクター細胞から標的細胞に対する細胞傷害性応答を誘発する又は増大させる。

【0555】

特定の実施形態では、一つ又は複数の免疫エフェクター細胞、例えば、T細胞は、標的化成分及びシグナル伝達成分の両方を発現するように改変される。この場合、改変された細胞は、その必要のある対象に投与され、免疫エフェクター細胞上に発現されたシグナル伝達成分と、標的細胞上に発現された標的抗原の相互作用を介して、標的細胞に誘導される。一部の実施形態では、架橋因子は、改変細胞の前に、改変細胞とほぼ同時に、又は改変細胞が対象に投与された後に対象に投与される。架橋因子の存在において、複合体が、標的抗原に結合された標的化成分、架橋因子、及び多量体化ドメイン、場合により、リンカーポリペプチド、及びアクチエータドメイン（例、Fcγ、CD3ε、CD3δ、もしくはCD3γ又はその断片）を含むシグナル伝達成分の間で形成する。複合体の形成時に、シグナル伝達成分及び標的化成分が、免疫刺激シグナルを免疫エフェクター細胞に伝達し、それは、免疫受容体シグナルと相乗効果を発揮して、次に、免疫エフェクター細胞から標的細胞に対する細胞傷害性応答を誘発する。

【0556】

特定の実施形態では、一つ又は複数の免疫エフェクター細胞、例えば、T細胞が、標的化成分及びシグナル伝達成分の両方、ならびに外因性リンパ球受容体又は操作された抗原受容体、例えば、操作された／外因性TCRを発現するように改変される。この場合において、改変された細胞は、それを必要とする対象に投与され、第一の標的抗原に結合する標的化成分及び第二の標的抗原に結合する免疫受容体の相互作用を介して標的細胞にホーミングし、それにおいて、一つ又は両方の標的抗原は、標的細胞又は標的細胞の集団上に発現される。TCRと、標的細胞上の標的抗原の相互作用は、標的細胞に対して免疫エフェクター細胞から細胞障害性応答を惹起させ得る。架橋因子は、改変細胞の前に、改変細胞とほぼ同じときに、又は改変細胞が対象に投与された後に、対象に投与される。架橋因子の存在において、複合体が、第一の標的抗原に結合する標的化成分、架橋因子、ならびに多量体化ドメイン、場合により、リンカーポリペプチド、及びFcγ、CD3ε、CD

10

20

30

40

50

3δ、もしくはCD3γ、又はそれらの断片を含むシグナル伝達成分の間に形成する。複合体の形成時に、シグナル伝達成分及び標的化成分が、免疫刺激シグナルを免疫エフェクター細胞に伝達し、それは、免疫受容体シグナルと相乗効果を発揮して、次に、免疫エフェクター細胞から標的細胞に対する細胞傷害性応答を誘発する又は増大させる。

【0557】

特定の実施形態では、本明細書中で企図される改変免疫エフェクター細胞は、固形腫瘍又は癌の治療において使用される。

【0558】

特定の実施形態では、本明細書中で企図される改変免疫エフェクター細胞は、限定されないが、副腎癌、副腎皮質癌、肛門癌、虫垂癌、星状細胞腫、非定型奇形腫様腫瘍／非定型横紋筋様腫瘍、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脳／CNS癌、乳癌、気管支腫瘍、心臓腫瘍、子宮頸癌、胆管癌、軟骨肉腫、脊索腫、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、非浸潤性乳管癌（DCIS）、子宮内膜癌、上位腫、食道癌、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、眼癌、卵管癌、線維性組織肉腫、線維肉腫、胆嚢癌、胃癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（GIST）、胚細胞腫瘍、神経膠腫、グリア芽腫、頭頸部癌、血管芽細胞腫、肝細胞癌、下咽頭癌、眼内メラノーマ、カポジ肉腫、腎癌、喉頭癌、平滑筋肉腫、舌癌、脂肪肉腫、肝癌、肺癌、非小細胞肺癌、胚カルチノイド腫瘍、悪性中皮腫、髄様癌、髄芽腫、髄膜腫、メラノーマ、メルケル細胞癌、正中線癌、口腔癌（mouth cancer）、粘液肉腫、骨髓異形成症候群、骨髓増殖性新生物、鼻腔及び副鼻腔の癌、上咽頭癌、神経芽細胞腫、乏突起神経膠腫、口腔癌（oral cancer、oral cavity cancer）、口腔咽頭癌、骨肉腫、卵巢癌、脾臓癌、脾島細胞腫瘍、乳頭癌、傍神経節腫、副甲状腺癌、陰莖癌、咽頭癌、褐色細胞腫、松果体腫、下垂体腫瘍、胸膜肺芽腫、原発性胸膜腫、前立腺癌、直腸癌、網膜芽腫、腎細胞癌、腎盂及び尿管の癌、横紋筋肉腫、唾液腺癌、皮脂腺癌、皮膚癌、軟部組織肉腫、扁平上皮細胞癌、小細胞肺癌、小腸癌、胃癌、汗腺癌、滑液腫瘍、精巣癌、咽頭癌、胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、子宮癌、子宮肉腫、陰癌、血管癌、外陰癌、及びウィルムス腫瘍を含む固形腫瘍又は癌の治療において使用される

【0559】

特定の実施形態では、本明細書中で企図される改変免疫エフェクター細胞は、限定されないが、非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、結腸直腸癌、脾臓癌、乳癌、甲状腺癌、膀胱癌、子宮頸癌、食道癌、卵巢癌、胃癌、子宮内膜癌、神経膠腫、神経膠芽腫、及び乏突起神経膠腫を含み、固形腫瘍又は癌の治療において使用される。

【0560】

特定の実施形態では、本明細書中で企図される改変免疫エフェクター細胞は、限定されないが、非小細胞肺癌、転移性結腸直腸癌、神経膠芽腫、頭頸部癌、脾臓癌、及び乳癌を含み、固形腫瘍又は癌の治療において使用される。

【0561】

特定の実施形態では、本明細書中で企図される改変免疫エフェクター細胞は、神経膠芽腫の治療において使用される。

【0562】

特定の実施形態では、本明細書中で企図される改変免疫エフェクター細胞は、液状の癌又は血液の癌の治療において使用される。

【0563】

特定の実施形態では、本明細書中で企図される改変免疫エフェクター細胞は、限定されないが、白血病、リンパ腫及び多発性骨髄腫を含むB細胞悪性腫瘍の治療において使用される。

【0564】

特定の実施形態では、本明細書中で企図される改変免疫エフェクター細胞は、限定されないが、白血病、リンパ腫及び多発性骨髄腫：急性リンパ球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、骨髄芽球性白血病、前骨髄球性白血病、骨髄単球性白血病、単球

10

20

30

40

50

性白血病、赤白血病、有毛細胞白血病（HCL）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、及び慢性骨髄性白血病（CML）、慢性骨髄単球性白血病（CMML）、及び真性多血症、ホジキンリンパ腫、結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、菌状息肉症、未分化大細胞リンパ腫、セザリー症候群、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫、多発性骨髄腫、顕性多発性骨髄腫、くすぶり型多発性骨髄腫、形質細胞白血病、非分泌性骨髄腫、IgD骨髄腫、骨硬化性骨髄腫、孤立性骨形質細胞腫、及び髄外形質細胞腫を含む液状の癌の治療において使用される。

【0565】

特定の実施形態では、本明細書中で企図される改変免疫エフェクター細胞は、急性骨髄性白血病（AML）の治療において使用される。

【0566】

本明細書中で企図される方法における使用のための好ましい細胞は、自己（autologous）／自己（autogeneic）（「自己（self）」）、好ましくは造血細胞、より好ましくはT細胞、そしてより好ましくは免疫エフェクター細胞を含む。

【0567】

特定の実施形態では、方法は、一つ又は複数の操作された免疫受容体成分、及び、場合により、外因性リンパ球受容体又は操作された抗原受容体又は別の標的化もしくはシグナル伝達成分、又は同を含む組成物を発現する、改変された免疫エフェクター細胞の治療有効量を、それを必要とする患者に投与すること、ならびに、場合により、また、対象に架橋因子を投与することを含む。ある実施形態では、細胞は、免疫障害を発症するリスクがある患者の治療において使用される。このように、特定の実施形態は、免疫関連疾患又は障害、例えば、癌又は自己免疫疾患の少なくとも一つの症状の治療、予防、又は寛解を含み、それを必要とする対象に、本明細書中で企図される改変された免疫エフェクター細胞の治療有効量、及び、場合により、架橋因子を投与することを含む。

【0568】

改変された免疫エフェクター細胞、標的化成分、及び／又は架橋因子の投与の量及び頻度は、患者の状態、患者の疾患の種類及び重症度などの要因により決定されるが、適した投与量及び用量スケジュールは、臨床試験により決定され得る。

【0569】

一つの例示的な実施形態では、対象に提供される改変免疫エフェクター細胞の有効量は、少なくとも 2×10^6 細胞/kg、少なくとも 3×10^6 細胞/kg、少なくとも 4×10^6 細胞/kg、少なくとも 5×10^6 細胞/kg、少なくとも 6×10^6 細胞/kg、少なくとも 7×10^6 細胞/kg、少なくとも 8×10^6 細胞/kg、少なくとも 9×10^6 細胞/kg、又は少なくとも 10×10^6 細胞/kg、又はそれ以上であり、全てのその間の細胞の用量を含む。

【0570】

別の例示的な実施形態では、対象に提供される改変免疫エフェクター細胞の有効量は、約 2×10^6 細胞/kg、約 3×10^6 細胞/kg、約 4×10^6 細胞/kg、約 5×10^6 細胞/kg、約 6×10^6 細胞/kg、約 7×10^6 細胞/kg、約 8×10^6 細胞/kg、約 9×10^6 細胞/kg、又は約 10×10^6 細胞/kg、又はそれ以上であり、全てのその間の細胞の用量を含む。

【0571】

別の例示的な実施形態では、対象に提供される改変免疫エフェクター細胞の有効量は、約 2×10^6 細胞/kg ～ 約 10×10^6 細胞/kg、約 3×10^6 細胞/kg ～ 約 10×10^6 細胞/kg、約 4×10^6 細胞/kg ～ 約 10×10^6 細胞/kg、約 5×10^6 細胞/kg ～ 約 10×10^6 細胞/kg、 2×10^6 細胞/kg ～ 約 6×10^6 細胞/kg、 2×10^6 細胞/kg ～ 約 7×10^6 細胞/kg、 2×10^6 細胞/kg ～ 約 8×10^6 細胞/kg、 3×10^6 細胞/kg ～ 約 6×10^6 細胞/kg、 3×10^6 細胞/kg

kg ～約 7×10^6 細胞/kg、 3×10^6 細胞/kg ～約 8×10^6 細胞/kg、 4×10^6 細胞/kg ～約 6×10^6 細胞/kg、 4×10^6 細胞/kg ～約 7×10^6 細胞/kg、 4×10^6 細胞/kg ～約 8×10^6 細胞/kg、 5×10^6 細胞/kg ～約 6×10^6 細胞/kg、 5×10^6 細胞/kg ～約 7×10^6 細胞/kg、 5×10^6 細胞/kg ～約 8×10^6 細胞/kg、又は 6×10^6 細胞/kg ～約 8×10^6 細胞/kg であり、全てのその間の細胞の用量を含む。

【0572】

当業者は、特定の実施形態において企図される組成物の複数回の投与が、所望の治療に影響を及ぼすために要求され得ることを認識するであろう。例えば、組成物は、1週、2週、3週、1カ月、2カ月、3カ月、4カ月、5カ月、6カ月、1年、2年、5年、10年、又はそれ以上の期間にわたり、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10回以上投与される場合がある。改変された免疫エフェクター細胞、操作された免疫受容体成分、及び／又は架橋因子は、同じ又は異なる組成物中で；同時に一つ又は複数の組成物中で；あるいは異なる時間で1を上回る組成物中で投与され得る。改変された免疫エフェクター細胞、操作された免疫受容体成分（例、標的化成分）、及び／又は架橋因子は、同じ投与の経路又は異なる経路を通じて投与され得る。

10

【0573】

ある実施形態では、対象に活性化T細胞が投与され、次に対象から採血して（又はアフエーシスを実施し）、それに由来するT細胞を活性化し、そしてこれら活性化及び増殖されたT細胞を患者に再注入することが望ましいことがある。この過程は、数週ごとに複数回実施されてもよい。ある実施形態では、T細胞は、10cc～400ccの採血から活性化されてもよい。ある実施形態では、T細胞は、20cc、30cc、40cc、50cc、60cc、70cc、80cc、90cc、100cc、150cc、200cc、250cc、300cc、350cc、又は400cc以上の採血から活性化される。学説には拘束されないが、複数回の採血／複数回の再注入のプロトコルを使用することで、T細胞のある群の選択に役立つ場合がある。

20

【0574】

一実施形態では、免疫関連疾患又は障害（例、癌又は自己免疫疾患）と診断された対象を治療する方法は、対象から免疫エフェクター細胞を除去し、一つ又は複数の操作された免疫受容体成分をコードする一つ又は複数のベクターを細胞中に導入することにより免疫エフェクター細胞を改変し、改変された免疫エフェクター細胞の集団を産生し、改変された免疫エフェクター細胞の集団を同じ対象に投与することを含む。好ましい実施形態では、免疫エフェクター細胞は、T細胞を含む。

30

【0575】

一実施形態では、癌又は自己免疫疾患と診断された対象を治療する方法は、一つ又は複数の操作された免疫受容体成分をコードする一つ又は複数のベクターを対象に投与することを含む。好ましい実施形態では、免疫エフェクター細胞は、T細胞を含む。

【0576】

一実施形態では、癌と診断された対象を治療する方法は、対象から免疫エフェクター細胞を除去すること、一つ又は複数の操作された免疫受容体成分及び、場合により、外因性リンパ球受容体又は操作された抗原受容体又は別の標的化もしくはシグナル伝達成分をコードする一つ又は複数のベクターを細胞中に導入することにより免疫エフェクター細胞を改変し、改変された免疫エフェクター細胞の集団を産生し、改変された免疫エフェクター細胞の集団を同じ対象に投与することを含む。好ましい実施形態では、免疫エフェクター細胞は、T細胞を含む。

40

【0577】

一実施形態では、癌と診断された対象を治療する方法は、一つ又は複数の操作された免疫受容体成分をコードする一つ又は複数のベクターを対象に投与することを含む。好ましい実施形態では、免疫エフェクター細胞は、T細胞を含む。

【0578】

50

特定の実施形態において企図される細胞組成物を投与する方法は、生体外で改変された免疫エフェクター細胞の再導入を生じさせるために有効である任意の方法、又は対象への導入時に成熟免疫エフェクター細胞へと分化する免疫エフェクター細胞の改変前駆体の再導入を生じさせるために有効である任意の方法を含む。一つの方法は、一つ又は複数の操作された免疫受容体成分及び、場合により、外因性リンパ球受容体又は操作された抗原受容体又は別の標的化もしくはシグナル伝達成分をコードする一つ又は複数のベクターを細胞中に導入し、形質導入された細胞を対象に戻すことにより、エキスピボで末梢血Ｔ細胞を改変することを含む。

【０５７９】

特定の実施形態において企図される細胞組成物を投与する方法は、生体外で改変された免疫エフェクター細胞の再導入を生じさせるために有効である任意の方法、又は対象への導入時に成熟免疫エフェクター細胞へと分化する免疫エフェクター細胞の改変前駆体の再導入を生じさせるために有効である任意の方法を含む。一つの方法は、一つ又は複数の操作された免疫受容体成分及び、場合により、外因性リンパ球受容体又は操作された抗原受容体又は別の標的化もしくはシグナル伝達成分をコードする一つ又は複数のベクターを細胞中に導入し、形質導入された細胞を対象に戻すことにより、エキスピボで末梢血Ｔ細胞を改変することを含む。

【０５８０】

特定の実施形態において企図されるベクター組成物を投与するための方法は、インビボで改変された免疫エフェクター細胞をもたらすために有効である任意の方法を含む。

【０５８１】

【表１２－１】

J. 配列表

配列番号	説明	配列
1	FRB*	ILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMEVLEPLHAMMERGPQTLKE TSFNQAYGRDLMEAEWCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRISK
2	FRB	ILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMEVLEPLHAMMERGPQTLKE TSFNQAYGRDLMEAEWCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYYHVFRISK
3	FKBP12	GVQVETISPGDGRTFPPKRGQTCVVHYTGMLDGKKFDSSRDRNKPFF FMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPH ATLVFDVELLKE
4	FKBP12 F36V	GVQVETISPGDGRTFPPKRGQTCVVHYTGMLDGKKVDSSRDRNKPFF FMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPH ATLVFDVELLKE
5	CH3-Ab (S354C T366W)	GQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 2】

		ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
6	CH3-IA (Y349C T366S L368A Y407V)	GQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
7	CH3-DE (L351D L368E)	GQPREPQVYTDPPSRDELTKNQVSLTCEVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
8	CH3-KK (L351K T366K)	GQPREPQVYTKPPSRDELTKNQVSLKCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
9	CH3-GA (SEED 1)	GQPREPQVYTLPPPSEELALNELVTLTCLVKGFYPSDIAVEWLQGSQ ELPREKYLTWAPVLDSDGSFFLYSILRVAAEDWKKGDTFSCSVMHEA LHNHYTQKSLDR
10	CH3-AG (SEED 2)	GQPFREPVHLLPPSREEMTKNQVSLTCLARGFYPKDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPSRQEPSQGTTFVAVTSKLTVDKSRWQQGNWFSCSVMHEA LHNHYTQKTISL
11	1×G4S リンカー	GGGGS
12	2×G4S リンカー	GGGSGGGGS
13	3×G4S リンカー	GGGSGGGSGGGGS
14	4×G4S リンカー	GGGSGGGSGGGSGGGGS
15	5×G4S リンカー	GGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS
16	リンカー	DGGGS
17	リンカー	TGEKP
18	リンカー	GGRR
19	リンカー	EGKSSGSGSESKVD
20	リンカー	KESGVSSEQLAQFRSLD
21	リンカー	GGRRGGGS
22	リンカー	LRQRDGERP
23	リンカー	LRQKDGGSERP
24	リンカー	LRQKDGGSGGSERP
25	リンカー	GSTSGSGKPGSGEGSTKG
26	リンカー	GSTSGSGKSSEGSSTKG
27	リンカー	GSTSGSGKSSEGGK
28	リンカー	GSTSGSGKPGSGEGS
29	リンカー	GGGS
30	yuTCR リンカー (uLNK)	LEKT
31	uLNK+G4S リンカー	LEKTGGGGS
32	CD3 ε	DGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGD EDDKNIGSDEHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRA RVCENCMEMDVMSVATIVIVDICITGGLLLVYYWSKNRKAKAKPVT RGAGAGGRQRGQNKERPPVPNPDIPIRKGGQDLYSGLNQRRRI
33	CD3 γ	QSIKGNHLVKVYDYQEDGSVLLTCDAAEKNTWFKDGMIGFLTEDK KKWNLGSNAKDPRGMQCKGSQNKSKPLQVYYRMCQNCIELNAATIS GFLFAEIVSIFVLAVGVYFIAGQDGVQRASDKQTLLPNDQLYQPL KDREDDQYSHLQGNQLRRN
34	CD3 δ	EHSTFLSGLVLATLLSQVSPFKIPIEELEDVFNVCNTSITWVEGT GTLLSDITRLDLGKRILDPRGIYRCNGTDIYKDKESTVQVHYRMCQS

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 3】

		CVELDPATVAGIIVTDVIATLLALGVFCFAGHETGRLSGAADTQAL LRNDQVYQPLRDRDDAQYSHLGGNWARNK
35	Fc ε R1 γ -v1	GEPLCYILDAILFLYGIIVLTLLYCRKIQVRKAAITSYEKSDGVYTG LSTRNQETYETLKHEKPPQ
36	Fc ε R1 γ -v2	LGEPQLCYILDAILFLYGIIVLTLLYCRKIQVRKAAITSYEKSDGVY TGLSTRNQETYETLKHEKPPQ
37	Ig α /CD79a (BCR)	LWMHKVPASLMVSLGEDAHFQCPHNSSNNANVTWVRVLHGNYTWPE FLGPGEDPNGTLIIQNVNKSNGIYVCRVQEGNESYQQSCGYLRVR QPPPRPFLDMGEGTKNRIITAEGIILLFCAVVPGLLLFRKRWQNEK LGLDAGDEYEDENLYEGLNLDDCSMYEDISRGLQGTQYQDVGSLNIGD VQLEKP
38	Ig β /CD79b (BCR)	MARLALSPVPSHWMVALLLLSGTEPTTRPVGFALISSCLGPAALPP ACSTLLCLSLFTACLPLMALPGSVGVSTW
39	DAP10	QTPGERSSLPAYFPGTSGSCSGCSLSPLLAGLVAADAVASLLIV GAVFLCARPRRSPAQEDGKVYINMPGRG
40	DAP12	LRPVQAQAQSDCSCSTVSPGVLAGIVMGDLVLTVLIALAVYFLGRLV PRGRGAEEAATRKQRI TETESPYQELQGGQSDVYSLNTQRPYYK
41	最小CD4ヒンジ	SNIKVLPWTSPVQP
42	最小CD28ヒンジ	KGKHLCPSPLPFGPSKP
43	IgG4ヒンジ	ESKYGPPCPSCP
44	CD8ヒンジ	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD
	ヒンジリンカー	GGR
45	CD4膜貫通	MALIVLGGVAGLLFIGLGIFF
46	CD28膜貫通	FWVLVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV
47	CD8膜貫通	AGTGSDIYIWAFLAGTCGVLLSLVIT
48	切断細胞内CD4-v1	CVRC
49	切断細胞内CD4-v2	CVRCRHRRRQ
50	抗BCMA_scFv_1	DIVLTQSPPSLAMSIGKRATISCRASESVTILGSHLIHWYQQKPGQP PTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQ SRTIPRTFGGQTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQIQLVQSGPELK KPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRPGKGLKWMGWINTETREPA YAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLKYEDTATYFCALDYSYAMDY WGQGTSTVTVSS
51	抗BCMA_scFv_2	DIVLTQSPASLAVSLGERATINCRASESVSVIGAHLIHWYQQKPGQP PKLLIYLASNLETGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDAAIYYCLQ SRIFPRTFGGQTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLVQSGSELK KPGASVKVSKASGYTFTDYSINWVRQAPGQGLEWMGWINTETREPA YAYDFRGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARDYSYAMDY WGQGTSLTVTVSS
52	抗BCMA_scFv_3	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRNYLGWYQQKPGKAPKVL IFAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYTY PWTFQAQGTKVEIKGGGSGGGGSGGGGSQLVESGGGVVQGRSLR LSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGRNKNYADSVKG RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGEATYYDILTGPF YWGQGTSLTVTVSS
53	抗CD19_scFv	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLL IYHTSRHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTL PYTFGGGQTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSL VTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGETTYNSALKSR

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 4】

		LTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYGGSYAMDYWGQG TSVTVSS
54	抗CD20_scFv_1	EVQLQQSGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEW IGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSADY YCARSNYYGSSYWFFDVGAGTTVTVSAGGGGSGGGGSGGGSDIVL TQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVNYMDWYQKPGSSPKPWYATS NLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSENPPTFG GGTKLEIK
55	抗CD20_scFv_2	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEW IGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVY YCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDIVLS QSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVYIHWQKPGSSPKPWYATSN LASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGG GTKLEIKR
56	抗CD20_scFv_3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSYSWINWVRQAPGQGLEW MGRIFPGDGDIDYNGKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDATVY YCARNVFDGYLWVWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQT PLSLPVTPEPASISCRSSKSLHSGITLYWYLQKPGQSPQLLIY QMSNLVSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYCAQNLLEPY TFGGGTKEIKRTV
57	抗CD22_scFv	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGL EWLGRYYRSKWNNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDT AVYYCAREVTGDLEDAFDIWGQGTMTVTVSSGGGSDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCRASQTIWSYLNWYQRRPGKAPNLLIYAASSLQSGVP SRFSGRSGSGTDFTLTISSLQAEDFATYYCQQSYVIPQTFGGGTKEI K
58	抗CD33_scFv	EIVLTQSPGSLAVSPGERVTMSCKSSQSVFFSSSQKNYLAWYQQIPG QSPRLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQPEDLAIIYC HQYLSSTRTFGGTKEIKGGGGSGGGGSGGGGSGVQLQQPGAELVKP GASVKMSCKASGYTFTSYIHWIKQTPGQGLEWVGVIYPGNDDISYN QKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAREVRLRYFDVW GQGTITVTSS
59	抗CD79A_scFv	DVLTMTQIPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIHVSNGNTYLEWYLQKPGQ SPKLLIYKVSNRFGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYVCF QGSHVPFTFGSGTKLEIKRGGGGSGGGGSGGGGSGVQLQQSGPELVK PGASVKISCKASGYTFTSWMNWVKRPGQGLEWIGRIYPGDGDTNY NGKFKGKATLTADKSSNTAYMQLSSLTSDSAVYFCERFYFGNTFAM DYWGQGTSTVTVSS
60	抗CD79B_scFv_1	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSMHVVKQAPGEGLEW MGWINTETGEPTYADDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNKNEDTATY FCYYGSYWQGLTVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPASLAVS LGQRATISCKASQSVYDGDGYMDWYQKPGQPPKLLIFAASNLKSG IPARFSGSGSGTDFTLNHPVEEEDAATYYCQQTNEYPWTFGGGTKEI K
61	抗CD79B_scFv_2	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVDEGDSFLNWKQKPGKA PKLLIYAASNLESQVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQ SNEDPLTFGGGTKEIKRGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGYTFSSYIEWVRQAPGKGLEWIGEILPGGGDTNIN EIFKGRATFSADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCTRVRPIRLDYWG

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 5】

		QGT LVT VSS
62	抗B7H3_scFv	DIVMTQSHKFMSTSIGARVSITCKASQDVRTAVAWYQQKPGQSPKLL IYSASYRYTGVDPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDLAVYYCQHYGT PPWTFGGGKLEIKGGGSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVKPGGSL KLSCEASRFTFSSYAMSWVRQTPKRLIEWVAATISGGGRYTYYPDSMK GRFTISRDNANKFLYLQMSSLRSEDAMYYCARHYDGYLDYWGQGT LTVSSTR
63	抗Muc16_scFv	VKLQESGGGFVKPGGSLKVS CAASGFTFSSYAMSWRLSPEMRLIEW ATISSAGYIFYSDSVQGRFTISRDNANKTLHLQMGSLRSGDTAMYY CARQFGNYGDYAMDYWGQGT TTVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIEL TQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQLLSNRTRKNQLAWYQQKPGQSPE LLIYWASTRQSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDLAVYYCQSY NLLTFGGPGTKLEVKR
64	抗HER2_scFv	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLL IYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQHYTT PPTFGQGTKEIKGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVKPGGSL RLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVK GRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDVWGQ GTLTVVSS
65	抗EGFR_scFv	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQRTNGSPRL IKYASESISGIPSRFSGSGTDFTLSINSVEEDIADYYCQNNNW PTTFGAGTKLELKGSGSGGGSGGGGSGVQLKQSGPGLVQPSQSL ITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSR LSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEFAYWGQGT LTVVSS
66	抗FN-EDB_scFv	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFSMSWVRQAPGKLEW VSSISGSGTTYADSVKGRFTISRDNANKTLYLQMNSLR AEDTAVY YCAKPFYFDYWGQGT LVT VSSGDSGGSGGGGSEIVLTQSPGTL SLSPGERATLSCRASQSVSSFLAWYQQKPGQAPRLIYYASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQTGRIPPTFGQGTKEI K
67	抗CLDN18. 2_scFv	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNYGMNWKVQAPGKGLK MGWINTNTGEPTYAEFFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLKNE DTATY FCARLGFGNAMDYWGQGT SVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIVMTQSP SSLTVTAGEKVTMSCKSSQLLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY WASTRESGVDPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDLAVYYCQNDYSYPL TFGAGTKLELK
68	抗DLL3_scFv	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSYYWTWIRQPPGKLEW IGYIYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKQFSLKLSVTAADTAVYY CASIIVRGFFFDYWGQGT LVT VSSGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSP GTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLIYGASTR ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYGTSP LTFGGG TKVEIK
69	抗FLT3_scFv_1	QVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSGFSLINARMGVSWIRQPPGKAL EWLAHIFSNAEKSYRTSLKSRLTISKDTSKSQVLTMTNMDPVDAT YYCARIPGYGGNGDYHYGMDVWGQGT TTVTVSSGGGSGGGGSGGG SDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQGI RNDLGWYQQKPGKAPKR LIYASSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNN FPWTFGQGTKEIK

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 6】

70	抗FLT3_scFv_2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYGMHWVRQAPGKGLEW VAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCANLAPWAAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGSEIVLTQSPLS LPVTPGEPASISCRSSQSLHLSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLG NRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPHTFG QGTKLEIK
71	抗ROR1_scFv	DIQMTQSPSFLSASVGDRTINCKASQNTDRYLNWYQQKLGEPKRL LYNTNKLQTGIPSRFSGSGSATDFTLTISSLQPEDFATYFCLQYNSL PLTFGSGTKLEIKGGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGRSLK LSCAASGFI FSEHNMAWVRQAPKKGLEWVATISDDGRNTYYRDSMRG RFTISR ENARSTLYLQLDSLRS EDTATYYCASHRYNLFDSWGQGMV TVSS
72	抗CD33_VHH_1	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASRSSGIDVMGWYRQAPGKERELV AEISGVGDTNYAASLADRFTVSRD NAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYC NAHSFLDLVGAWGQGLTVTVKP
73	抗CD33_VHH_2	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGRTFSGYIMGWFRQAPGKEREL VARISGNNLSTEYAESVKGRFTISRDN AKNTLYLQMSSLRAEDTAVY YCAA EYDYSSGDFVYWGQGLTVTVKP
74	抗CD33_VHH_3	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGTLNIDHIGWYRQAPGKEREL VGVISSGAGPNYAESVKGRFTISRDN AKNTVYLQMSSLRAEDTAVYY CNAWIDYGSGLPQNYWGQGLTVTVKP
75	抗CLL1_VHH_1	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFLFSIYDMNWYRQAPGKEREW VAGITNNGYSTAYAESVKGRFTISRDN AKNTIYLQMSSLRAEDTAVY YCHADLT KAYDVEYAWGQGLTVTVKP
76	抗CLL1_VHH_2	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGLLFSIYDMNWYRQAPGKEREW VAGITNNGYSTAYAESVKGRFTISRDN AKNTVYLQMSSLRAEDTAVY YCHTDEWGREYWGQGLTVTVKP
77	抗CD123_VHH_1	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCTASGRAINMYAMGWFRQAPGKEREF VAAINWNGAYTQYAESVKGRFTISRDN AKNTLYLQMSSLRAEDTAVY YCSADADYNTYVSPNKRVS YWGQGLTVTVKP
78	抗CD123_VHH_2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAINAYNMGWFRQAPGKREF VSAINWNAARTYYAESVKGRFTISRDN AKNTLYLQMSSLRAEDTAVY YCAASGRWSAAVPSGEDQYNFWGQGLTVTVKP
79	抗CD20_VHH	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSNYMGWFRQAPGKEREF VAAIDWSGGSPYYAASVRGRFTISRDN AENTVYLQMNSLKPEDTAVY YCAAPLSYGSTWLADYWGQGTQVTSS
80	抗EGFR_VHH	QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREF VSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDN AKNTVDLQMNSLKPEDTAIY YCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGTQVTSS
81	抗BCMA_VHH_1	QVKLEESGGGLVQAGRSLRLSCAASEHTFSSHVMGWFRQAPGKERES VAVIGWRDISTSYADSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLKPEDTAVY YCAARRIDAADFDSWGQGTQVTSS
82	抗BCMA_VHH_2	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRFTFMGWFRQAPGKEREFVAA ISLSPTLAYYAESVKGRFTISRDN AKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCA ADRKSVMSIRPDYWGQGTQVTSS
83	抗CD19_VHH	QVKLEESGGELVQPGGPLRLSCAASGNIF SINRMGWYRQAPGKQRAF VASITVRGITNYADSVKGRFTISVDKSKNTIYLQMNA LKPEDTAVYY CNAVSSNRDPDYWGQGTQVTSS
84	PD1外部ドメイン	NPPTFSPALLVVTEDNATFTCSFSNTSESFVLNWYRMSPSNQTDKL

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 7】

		AAFPEDRSQPGQDSRFVRTQLPNGRDFHMSVVRARRNDSGTYLCAI SLAPKAQIKESLRAELRVTE
85	PD1高親和性外部ドメイン	NPPTFSPALLVTEGDNATFTCSFSNTSESVLWYRMSPSNQTDKL AAFPEDRSQPGQDSRFVRTQLPNGRDFHMSVVRARRNDSGTYLCAI SLAPKVQIKESLRAELRVTE
86	ヒトA増殖誘導リガンド (APRIL)	SVLHLVPIINATSKDDSDVTEVMWQPALRRGRGLQAQGYGVRIQDAGV YLLYSQVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQETLFRICIRSMPSHPDRAYN SCYSAGVFHLHQGDILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGFVKL
87	三量体化ヒトAPRIL	SVLHLVPIINATSKDDSDVTEVMWQPALRRGRGLQAQGYGVRIQDAGV YLLYSQVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQETLFRICIRSMPSHPDRAYN SCYSAGVFHLHQGDILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGFVKLGGGSG GGGSGGGSSVLHLVPIINATSKDDSDVTEVMWQPALRRGRGLQAQGY GVRIQDAGVYLLYSQVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQETLFRICIRSM PSHPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGF VKLGGGSGGGSGGGSSVLHLVPIINATSKDDSDVTEVMWQPALRR GRGLQAQGYGVRIQDAGVYLLYSQVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQE TLFRICIRSMPSHPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDILSVIIPRARAKLNL SPHGTFLGFVKL
88	NKG2D膜タンパク質	FNQEVQIPLTESYCGPCPNWICYKNNCYQFFDESKNWEYEQASCMS QNASLLKVYSKEDQDLKLKVSYHWMGLVHIPTNGSWQWEDGSILSP NLLTIIEMQKGDICALYASSFKGYIENCSTPNTYICMQRTV
89	抗CD33_VHH_1 CDR1	RSSGIDVMG
90	抗CD33_VHH_1 CDR2	EISGVGDTN
91	抗CD33_VHH_1 CDR3	HSFLDLVGA
92	抗CLL1_VHH_1 CDR1	GFLFSIYDMN
93	抗CLL1_VHH_1 CDR2	GITNNGYSTA
94	抗CLL1_VHH_1 CDR3	DLTKAYDVEYA
95	IgKシグナル配列	ETPAQLFLLLWLPTTG
96	CD8シグナル配列	ALPVTALLPLALLHAARP
97	PD1シグナル配列	QIPQAPWPVVWAVLQLGWRPGW
98	41BB細胞内シグナル伝達ド メイン	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL
99	CD28細胞内シグナル伝達ド メイン	RSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS
100	CD4共受容体ドメイン	CVRCRHRRRQAERMSQIKRLLEKKTQCQPHRFQKTCSPI
101	CD8共受容体ドメイン	LYCNHRNRRRVCKCPRPVVKS GDKPSLSARYV
102	LATドメイン	HCHRLPGSYDSTSSDSLYPRGIQFKRPHTVAPWPPAYPPVTSYPPLS QPDLLPIPRSPQPLGGSHRTPSSRRDSGANSVASVENEGASGIRGA QAGWGVWGPSWTRLTPVSLPPEPACEDADEDEDYHNPGYLVVLPDS TPATSTAAPSAPALSTPGIRDSAFSMESIDYVNVPEGESAEASLD GSREYVNVSQELHPGAAKTEPAALSSQEAEEVEEGAPDYENLQELN
103	IL7受容体アルファシグナ ル伝達ドメイン	KKRIKPIVWPSLPDHKKTLEHLCKKPRKNLNVSNPESFLDCQIHRV DDIQARDEVEGFLQDTFPQQLEESKQRLGGDVQSPNCPSEDVVTIP ESFGRDSSLTCLAGNVSACDAPILSSSRSLDCRESGKNPHVYQDLL LSLGTNSTLPPPFSLQSGILTLNPVAQQQPILTSLSGNQEEAYVTM SSFYQNNQ
104	IL2受容体ベータシグナル 伝達ドメイン、切断	NCRNTGPWLKKVLCNTPDPSKFFSQLSSEHGGDVQKWLSSPFPSSS FSPGGLAPEISPLEVLERDKVTQLL
105	IL2受容体ベータシグナル	NCRNTGPWLKKVLCNTPDPSKFFSQLSSEHGGDVQKWLSSPFPSSS

10

20

30

40

50

【表 12-8】

	伝達ドメイン	FSPGGLAPEISPLEVLERDKVTQLLLQQDKVPEPASLSSNHSLSCTF TNQGYFFHFLPDALIEACQVYFTYDPYSEEDPDEGVAGAPTGSSPQ PLQLSGEDDAYCTFSPSRDLLLLFSPSLLGGPSPSTAPGGSGAGEE RMPPSLQERVPRDWDPLGPPTPGVPLVDFQPPPELVLEAGEEV PDAGPREGVSFPWSRPPGQGEFRALNARLPLNTDAYLSLQELQGQDP THLV
106	共通ガンマ鎖シグナル伝達 ドメイン	ERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLC LVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSYPWAPCYTLKPET
107	FRB. 3xG4S. CD3e	WHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMEVLEPLHAMMERGPQTLKETS FNQAYGRDLMEAEQEWCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYYHVFRRISKGGG GSGGGGSGGGSDGNEEMGGITQTPYKVISGTTVILTCPQYPGSEI LWQHNDKNIGGEDDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSK PEDANFYLYLRARVCENCMEMDVMSVATIVIVDICTGGLLLLVYYW SKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQGRQNKERPPVPNPDIYEPIRKGQRDL YSGLNQRRRI
108	FRB. 3xG4S. CD3g	WHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMEVLEPLHAMMERGPQTLKETS FNQAYGRDLMEAEQEWCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYYHVFRRISKGGG GSGGGGSGGGGSGSISGNHLVKVYDYQEDGSVLLTCDAEAKNITWFK DGKMITGFLTEDKKKWNLGSNAKDPRGMYCKGSKNKSPLQVYYRMC QNCIELNAATISGFLFAEIVSIFVLAVGVYFIAGQDQVRQSRASDKQ TLLPNDQLYQPLKDREDDQYSHLQGNQLRRN
109	FKBP12. G4S. CD3e	QVETISPGDGRTPKRGQTCVVHYTGMELEDGKKFDSSRDNRNPKFKFM LGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHAT LVFDVELLKLEGGGSDGNEEMGGITQTPYKVISGTTVILTCPQYP GSEILWQHNDKNIGGEDDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYP RGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDVMSVATIVIVDICTGGLLLL VYYWSKNRKAAPVTRGAGAGGRQGRQNKERPPVPNPDIYEPIRKG QRDLYSGLNQRRRI
110	FRB. G4S. CD3e	WHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMEVLEPLHAMMERGPQTLKETS FNQAYGRDLMEAEQEWCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYYHVFRRISKGGG GSDGNEEMGGITQTPYKVISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIG GDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLY LRARVCENCMEMDVMSVATIVIVDICTGGLLLLVYYWSKNRKAAPV TRGAGAGGRQGRQNKERPPVPNPDIYEPIRKGQRDLYSGLNQRRRI
111	FRBstar. 3xG4S. CD3e	WHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMEVLEPLHAMMERGPQTLKETS FNQAYGRDLMEAEQEWCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYYHVFRRISKGGG GSGGGGSGGGSDGNEEMGGITQTPYKVISGTTVILTCPQYPGSEI LWQHNDKNIGGEDDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSK PEDANFYLYLRARVCENCMEMDVMSVATIVIVDICTGGLLLLVYYW SKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQGRQNKERPPVPNPDIYEPIRKGQRDL YSGLNQRRRI
112	IACH3. 3xG4S. CD3e	GQPREPQVCTLPSPRDELTKNVSLSCAVKGFYPSPDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGSGGGGSGGGSDGNEEMGGITQTPYKVIS GTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGEDDDKNIGSDEDHLSLKEFS ELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDVMSVATIVI VDICTGGLLLLVYYWSKNRKAAPVTRGAGAGGRQGRQNKERPPVP NPDIYEPIRKGQRDLYSGLNQRRRI
113	CH3AG. 3xG4S. CD3e	GQPFREPVHLLPSPREEMTKNQWSLTCLARGFYPKDIAVEWESNGQP

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 9】

		ENNYKTTSPSRQEPSQGGTTTFAVTSKLTVDKSRWQQGNWFSCSVMHEA LHNHYTQKTISLGGGSGGGGSGGGSDGNEEMGGITQTPYKVSISG TTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGEDDDKNIGSDEDHLSLKEFSE LEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDVMVSATIVIV DICITGGLLLL VYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQGRQNKERPPP PNPDYEPKRGQRDLVSGLNQRR
114	CH3DE, 3xG4S, CD3e	GQPREPQVYTDPPSRDELTKNQVSLTCEVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGSGGGGSGGGSDGNEEMGGITQTPYKVSIS GTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGEDDDKNIGSDEDHLSLKEFS ELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDVMVSATIVI VDICITGGLLLL VYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQGRQNKERPPP VPNDYEPKRGQRDLVSGLNQRR
115	FRBstar, 2xG4S, FCER1G	WHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETS FNQAYGRDLMEAEQWCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRRI SKGGG GSGGGSGEPLCYILDAILFLYIGVLTLLYCRKIQVRKAAITSYEK SDGVYTGLSTRNQETVETLKHEKPPQ
116	antiCD33, G4S, FKBP, minCD2 8hinge, CD28tm, CD4ic	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSAAASRSSGIDVMGWYRQAPGKERELV AEISGVGDTNYAASLADRFTVSRD NAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYC NAHSFLDLVGAWGQGT LVTVKPGGGSGGVQVETISPGDGRTFPKRGQ TCVVHYTGMLDGGKFDSSRD RNPFPKFMKGQEVIRGWEEGVAQMS VGQRAKL TISPDYAYGATGHPGI IPPHATLVFDVELL KLEGGKHLCP SPLFPGPSKPFVWL VVVGVLACYSLLVTVAFI IFWVCVRCRHRRRQ
117	antiCD33, G4S, FKBP, minCD4 hinge, CD4tm, CD4ic	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSAAASRSSGIDVMGWYRQAPGKERELV AEISGVGDTNYAASLADRFTVSRD NAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYC NAHSFLDLVGAWGQGT LVTVKPGGGSGGVQVETISPGDGRTFPKRGQ TCVVHYTGMLDGGKFDSSRD RNPFPKFMKGQEVIRGWEEGVAQMS VGQRAKL TISPDYAYGATGHPGI IPPHATLVFDVELL KLESNIKVLPT TWSTPVQPMALIVLGGVAGLL LFIGLGIFFCVRCRHRRRQ
118	antiCD33, G4S, FKBP, GGR, CD 4tm, CD4ic	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSAAASRSSGIDVMGWYRQAPGKERELV AEISGVGDTNYAASLADRFTVSRD NAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYC NAHSFLDLVGAWGQGT LVTVKPGGGSGGVQVETISPGDGRTFPKRGQ TCVVHYTGMLDGGKFDSSRD RNPFPKFMKGQEVIRGWEEGVAQMS VGQRAKL TISPDYAYGATGHPGI IPPHATLVFDVELL KLEGGRMAL I VLGGVAGLL LFIGLGIFFCVRCRHRRRQ
119	FRB, 2xG4S, antiCD33, minCD 4hinge, CD4tm, CD4ic	WHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETS FNQAYGRDLMEAEQWCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYYHVFRRI SKGGG GSGGGGSEVQLVESGGGEVQPGGSLRLSAAASRSSGIDVMGWYRQAP GKERELVAEISGVGDTNYAASLADRFTVSRD NAKNTVYLQMSSLRAE DTAVYYCNAHSFLDLVGAWGQGT LVTVKPSNIKVLPTWSTPVQPMAL IVLGGVAGLL LFIGLGIFFCVRCRHRRRQ
120	FKBP, 2xG4S, antiCD33, minC D4hinge, CD4tm, CD4ic	GVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLDGGKFDSSRD RNPFPK FMLKGQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKL TISPDYAYGATGHPGI IPPH ATLVFDVELL KLEGGGSGGGSEVQLVESGGGEVQPGGSLRLSAA SRSSGIDVMGWYRQAPGKERELVAEISGVGDTNYAASLADRFTVSRD NAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNAHSFLDLVGAWGQGT LVTVKPSN IKVLPTWSTPVQPMALIVLGGVAGLL LFIGLGIFFCVRCRHRRRQ
121	antiCLL1, G4S, FKBP, minCD4 hinge, CD4tm, CD4ic	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSAAAGFLFSIYDMNWYRQAPGKEREW VAGITNNGYSTAYAESVKGRFTISRDN AKNTIYLQMSSLRAEDTAVY

10

20

30

40

50

【表 12 - 10】

		YCHADLTkAYDVEYAWGQGTlVTVKPGGGSGVQVETISPGDGRTFP KRGGTCVVHYTGmLEDGKKFDSSRDnKPFKfMLGKQEVIRGWEEGV AQMSVGQRAKLtISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVellKLESNI KVLPTWSTPVQPMALIVLGGVAGLLlFIGLGIFFCVRCHRRRQ
122	antiCLL1. G4S. antiCD33. G4 S. FKBP. minCD4hinge. CD4tm . CD4ic	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFLFSIYDMNWYRQAPGKEREW VAGITNNGYSTAYAESVKGRFTISRDNakNTIYLQmSSLRAEDTAVY YCHADLTkAYDVEYAWGQGTlVTVKPGGGSEVQLVESGGGEVQPGG SLRLSCAASRSSGIDVMGWYRQAPGKERELVAEISGVGDtNYAASLA DRFTVSRDNakNTVYLQmSSLRAEDTAVYYCNAHSFLDLVGAWGQGT LTVKPGGGSGVQVETISPGDGRTFPKRGGTCVVHYTGmLEDGKKF DSSRDnKPFKfMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLtISPDYAYG ATGHPGIIPPHATLVFDVellKLESNIKVLPTWSTPVQPMALIVLGG VAGLLlFIGLGIFFCVRCHRRRQ
123	FRB. 2xG4S. antiCLL1. minCD 4hinge. CD4tm. CD4ic	WHemWHEGLEEASRLYfGERNVKGMfEVLEPLHAMMERGPQTLKETS FNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLtQAWDLYYHVFRRIStKGGG GSGGGSEVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFLFSIYDMNWYRQA PGKEREWVAGITNNGYSTAYAESVKGRFTISRDNakNTIYLQmSSLR AEDTAVYYCHADLTkAYDVEYAWGQGTlVTVKPSNIKVLPTWSTPVQ PMALIVLGGVAGLLlFIGLGIFFCVRCHRRRQ
124	antiCLL1. G4S. FRB. 2xG4S. a ntiCD33. minCD4hinge. CD4t m. CD4ic	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFLFSIYDMNWYRQAPGKEREW VAGITNNGYSTAYAESVKGRFTISRDNakNTIYLQmSSLRAEDTAVY YCHADLTkAYDVEYAWGQGTlVTVKPGGGSLWHemWHEGLEEASRL YfGERNVKGMfEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEW CRKYMKSGNVKDLtQAWDLYYHVFRRIStKGGGSGGGSEVQLVESG GGEVQPGGSLRLSCAASRSSGIDVMGWYRQAPGKERELVAEISGVGD tNYAASLADRFTVSRDNakNTVYLQmSSLRAEDTAVYYCNAHSFLDL VGAWGQGTlVTVKPSNIKVLPTWSTPVQPMALIVLGGVAGLLlFIGL GIFFCVRCHRRRQ
125	antiCD33. G4S. FKBP. minCD4 hinge. CD4tm. CD28	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASRSSGIDVMGWYRQAPGKERELV AEISGVGDtNYAASLADRFTVSRDNakNTVYLQmSSLRAEDTAVYYC NAHSFLDLVGAWGQGTlVTVKPGGGSGVQVETISPGDGRTFPKRGG TCVVHYTGmLEDGKKFDSSRDnKPFKfMLGKQEVIRGWEEGVAQMS VGQRAKLtISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVellKLESNIKVLPT WSTPVQPMALIVLGGVAGLLlFIGLGIFFCVRCHRRRQ
126	antiCD33. G4S. FKBP. minCD4 hinge. CD4tm. 41BB	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASRSSGIDVMGWYRQAPGKERELV AEISGVGDtNYAASLADRFTVSRDNakNTVYLQmSSLRAEDTAVYYC NAHSFLDLVGAWGQGTlVTVKPGGGSGVQVETISPGDGRTFPKRGG TCVVHYTGmLEDGKKFDSSRDnKPFKfMLGKQEVIRGWEEGVAQMS VGQRAKLtISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVellKLESNIKVLPT WSTPVQPMALIVLGGVAGLLlFIGLGIFFCVRCHRRRQ
127	antiCD33. G4S. AbCH3. minCD 4hinge. CD4tm. CD4ic	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASRSSGIDVMGWYRQAPGKERELV AEISGVGDtNYAASLADRFTVSRDNakNTVYLQmSSLRAEDTAVYYC NAHSFLDLVGAWGQGTlVTVKPGGGSGQPREPQVYTLPPCRDELTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKtTPPVLDSGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVfSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKSNIKVLPT WSTPVQPMALIVLGGVAGLLlFIGLGIFFCVRCHRRRQ
128	antiCD33. G4S. CH3GA. minCD	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASRSSGIDVMGWYRQAPGKERELV

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 1 1】

	4hinge. CD4tm. CD4ic	AEISGVGDTNYAASLADRFTVSRDnakNTVYLQMSSLRAEDTAVYYC NAHSFLDLVGAWGQGLTVTKPGGGGSGQPREPQVYTLPPPSEELAL NELVLTCLVKGFYPSDIAVEWLQGSQELPREKYLTPAPVLDSDGSF FLYSILRVAAEDWKKGDTFSCSVMEALHNHYTQKSLDRSNIKVLPT WSTPVQPMALIVLGGVAGLLLFIGLGIFFCVRCHRRRQ
129	antiCD33. G4S. CH3KK. minCD4hinge. CD4tm. CD4ic	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLScaASRSSGIDVMGWYRQAPGKERELV AEISGVGDTNYAASLADRFTVSRDnakNTVYLQMSSLRAEDTAVYYC NAHSFLDLVGAWGQGLTVTKPGGGGSGQPREPQVYTKPPSRDELTK NQVSLKCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKSNIKVLP TWSTPVQPMALIVLGGVAGLLLFIGLGIFFCVRCHRRRQ
130	antiCD33. G4S. FKBP. minCD4hinge. CD4tm. CD4ic-full	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLScaASRSSGIDVMGWYRQAPGKERELV AEISGVGDTNYAASLADRFTVSRDnakNTVYLQMSSLRAEDTAVYYC NAHSFLDLVGAWGQGLTVTKPGGGGSGVQVETISPGDGRTFPKRGQ TCVVHYTGMLEDGKKFDSSRDNRNPFKFMKGQEVIRGWEEGVAQMS VGQRAKLTI SPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLESNIKVLP TWSTPVQPMALIVLGGVAGLLLFIGLGIFFCVRCHRRRQAERMSQI KRLLSEKKTCCPHRFQKTCSP
131	antiCD33. G4S. FKBP. minCD4hinge. CD4tm. CD8ic-full	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLScaASRSSGIDVMGWYRQAPGKERELV AEISGVGDTNYAASLADRFTVSRDnakNTVYLQMSSLRAEDTAVYYC NAHSFLDLVGAWGQGLTVTKPGGGGSGVQVETISPGDGRTFPKRGQ TCVVHYTGMLEDGKKFDSSRDNRNPFKFMKGQEVIRGWEEGVAQMS VGQRAKLTI SPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLESNIKVLP TWSTPVQPMALIVLGGVAGLLLFIGLGIFFLYCNHRRRRVCKCPRP VVKSGDKPSLSARYV
132	CD19scFv. G4S. FKBP. minCD4hinge. CD4tm. CD4ic	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLL IYHTSRLHSGVPSRFSGSGSDYSLTISNLEQEDIAITYFCQQGNTL PYTFGGGTKEITGGGSGGGGSGGGSEVKLQESGPGLVAPSSLS VTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRGLEWLGVWGETTYNSALKSR LTI IKDNSKSQVFLKMNSLQTDATYYCAKHHYYGGSYAMDYWGQG TSVTYSSGGGSGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKK FDSSRDNRNPFKFMKGQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTI SPDYAY GATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLESNIKVLPTWSTPVQPMALIVLG GVAGLLLFIGLGIFFCVRCHRRRQ
133	PD1 (A132V)ex. G4S. FKBP. minCD4hinge. CD4tm. CD4ic	FLDSPDRPWNPTFSPALLVTEGDNATFTCSFSNTSESFVLNWYRM SPSNQTDKLAAPFEDRSQPGQDCRFRTQLPNGRDFHMSVVRARRND SGTYLCCGAI LAPKVQIKESLRAELRVTERRAEVPTAHPSPPRPAG QFQTLVGGGSGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKF DSSRDNRNPFKFMKGQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTI SPDYAYG ATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLESNIKVLPTWSTPVQPMALIVLGG VAGLLLFIGLGIFFCVRCHRRRQ
134	PD1ex. G4S. FKBP. minCD4hinge. CD4tm. CD4ic	FLDSPDRPWNPTFSPALLVTEGDNATFTCSFSNTSESFVLNWYRM SPSNQTDKLAAPFEDRSQPGQDCRFRTQLPNGRDFHMSVVRARRND SGTYLCCGAI LAPKAQIKESLRAELRVTERRAEVPTAHPSPPRPAG QFQTLVGGGSGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKF DSSRDNRNPFKFMKGQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTI SPDYAYG ATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLESNIKVLPTWSTPVQPMALIVLGG VAGLLLFIGLGIFFCVRCHRRRQ
135	antiCD33. G4S. FKBP. CD4htm	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLScaASRSSGIDVMGWYRQAPGKERELV

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 1 2】

	. trIL2Rb	AEISGVGDTNYAASLADRFTVSRDnakNTVYLQMSsSLRAEDTAVYYC NAHSFLDLVGAWGQGTlVTVKPGGGSGVQVETISPGDGRTPPKRGQ TCVVHYTGmLEDGKKFDSSRDnKPFKfMLGKQEVIRGWEEGVAQMS VGQRAKLtISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLESNIKVLp TWSTPVQPMALIVLGGVAGLLlFIGLGIFFNCRNTGPWLKKVLKcNT PDPSKFFSQLSSEHGGDVQKWLSSPFSSSPGGLAPEISPLEVLE RDkVTQLLPLNTDAYLSLQELQGQDPThLV
136	antiROR1. G4S. FKBP. minCD4 hinge. CD4tm. CD4ic	DIQMTQSPSFLSASVGDRTINCKASQNIIDRYLNWYQQKLGEAPKRL LYNTNKLQTGIPSRFSGSGSATDFTLTISSLQPEDFATYFCLQYNSL PLTFGSGTKLEIKGGGSGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGRSLK LSCAASGFISehNMAWVRQAPKKGLEWATISDDGRNTYYRDSMRG RFTISRENARSTLYLQLDSLSEDTATYYCASHRYNLFDSWGQGMV TVSSGGGSGVQVETISPGDGRTPPKRGQTCVVHYTGmLEDGKKFD SRDRNKPfKfMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLtISPDYAYGAT GHPGIIPPHATLVFDVELLKLESNIKVLPTWSTPVQPMALIVLGGVA GLLLFIGLGIFFCVRCHRRRQ
137	FRBstar. CD4htm. IL7Ra	ILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKE TSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKGsNVKDLlQAWDLYYHVFRRIKs NIKVLPTWSTPVQPMALIVLGGVAGLLlFIGLGIFFKKRIKPIVWPS LPDHKKTLHLCKKPRKNLNVsFNPEsFLDCIHRVDDIqARDEVEG FLQDTFPQQLEEsEKQRLGGDVQSPNCPSEDVVITPESFGRDSSLTC LAGNVSACDAPILSSSRSLDCRESGKNPHVYQDLlLSLGTNTSLP PPFSLQSGILTLNPVAQGQPIlTSLGSNQEAYVTMSsFYQnQ
138	FRBstar. CD4htm. IL2Rg	ILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKE TSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKGsNVKDLlQAWDLYYHVFRRIKs NIKVLPTWSTPVQPMALIVLGGVAGLLlFIGLGIFFERTMPRIPTLK NLEDLVTEYHGnFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGA LGEGPGASPCNQHSPIYWAPPCYTLKPET
139	SR020 - CD8ss. FRB. CD3e. P2A. IgKss . antiCD33. FKBP. minCD28hi nge. CD28tm. CD4ic	ALPVTALLPLALLHAARPGSILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVK GMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKG NVKDLTQAWDLYYHVFRRIKSGGGSGGGSGGGSDGNEEMGGITQ TPYKVSISGTTVILTCpQYpGSEILWQHNDKNIGGEDDKNIGSDED HLsLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLARVCENCMEMDV MSVATIVIVDICTGGLLLLVYYWSKNRKAKAPVTRGAGAGGRQRG QNKERPPVPNPDIPIRKGGQDLYSGLNQRRISGSGATNFSLLKQA GDVEENPGPSMETPAQLFLLLlWLPDITTEVQLVESGGGEVQPGGS LRLSCAASRSSGIDVMGWYRQAPGKERELVAEISGVGDTNYAASLAD RFTVSRDnakNTVYLQMSsSLRAEDTAVYYCNAHSFLDLVGAWGQGTl VTVKPGGGSGVQVETISPGDGRTPPKRGQTCVVHYTGmLEDGKKFD SSRDnKPFKfMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLtISPDYAYGA TGHPGIIPPHATLVFDVELLKLEKGHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVV GGVLACYSLLVTVAFIIFWVCVRCHRRRQ
140	SR021 - CD8ss. FRB. CD3g. P2A. IgKss . antiCD33. FKBP. minCD28hi nge. CD28tm. CD4ic	ALPVTALLPLALLHAARPGSILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVK GMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKG NVKDLTQAWDLYYHVFRRIKSGGGSGGGSGGGsQSIKGNHLVKV YDYQEDGSVLLTCDAEAKNITWFKDGKMIGFLTEDKKKWNLGSNAKD PRGMYYQCKGSQNSKPLQVYYRMCQNCIELNAATISGFLFAEIVSIF VLAVGVYFIAGQDGVRSRASDKQTLlPNdQLYQPLKDREDDQYSHL QGNQLRRNSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPSMETPAQLFLLLlWL

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 1 3】

		PDTTGEVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASRSSGIDVMGWYRQAPGKERELVAEISGVGDTNYAASLADRFTVSRDNAKNTVYLQMSSSLRAEDTAVYYCNAHSFLDLVGAWGQGTTLTVKPGGGSGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLDGGKFFDSSDRDNKPFKFMKGQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLEKGKHLCPSPLPFGPSKPFVWLVVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVCVRCRHRRRQ
141	SR022 - CD8ss. FRB. CD3e. P2A. IgKss. . antiCD33. FKBP. minCD4hin ge. CD4tm. CD4ic	ALPVTALLPLALLHAARPGSILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMEFVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAEWCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYYHVFRRIKGGGSGGGSGGGSDGNEEMGGITQTPYKVISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARCENCMEMDVMSVATIVIVDICITGGLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERPPVPNPDIYPIRKQQRDLYSGLNQRRISGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPSMETPAQLLFLLLWLWLPDPTTGEVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASRSSGIDVMGWYRQAPGKERELVAEISGVGDTNYAASLADRFTVSRDNAKNTVYLQMSSSLRAEDTAVYYCNAHSFLDLVGAWGQGTTLTVKPGGGSGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLDGGKFFDSSDRDNKPFKFMKGQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLESNIKVLPTWSTPVQPMALIVLGGVAGLLFIFGLGIFFCVRCRHRRRQ
142	SR023 - CD8ss. FRB. CD3g. P2A. IgKss. . antiCD33. FKBP. minCD4hin ge. CD4tm. CD4ic	ALPVTALLPLALLHAARPGSILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMEFVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAEWCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYYHVFRRIKGGGSGGGSGGGSGSISGNHLVKVYDYQEDGSVLLTCDAEAKNITWFKDGMIGFLTEDKKKWNLSNAKDPGRMYQCKGSQNKSKPLQVYYRMCQNCIELNAATISGFLFAEIVSIFVLAVGVYFIAGQDGVQRASRSDKQTLPLNDQLYQPLKREDDDQYSHLQGNQLRRNSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPSMETPAQLLFLLLWLWLPDPTTGEVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASRSSGIDVMGWYRQAPGKERELVAEISGVGDTNYAASLADRFTVSRDNAKNTVYLQMSSSLRAEDTAVYYCNAHSFLDLVGAWGQGTTLTVKPGGGSGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLDGGKFFDSSDRDNKPFKFMKGQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLESNIKVLPTWSTPVQPMALIVLGGVAGLLFIFGLGIFFCVRCRHRRRQ
143	SR024 - CD8ss. FRB. CD3e. P2A. IgKss. . antiCD33. FKBP. CD4tm. CD4 ic	ALPVTALLPLALLHAARPGSILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMEFVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAEWCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYYHVFRRIKGGGSGGGSGGGSDGNEEMGGITQTPYKVISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARCENCMEMDVMSVATIVIVDICITGGLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERPPVPNPDIYPIRKQQRDLYSGLNQRRISGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPSMETPAQLLFLLLWLWLPDPTTGEVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASRSSGIDVMGWYRQAPGKERELVAEISGVGDTNYAASLADRFTVSRDNAKNTVYLQMSSSLRAEDTAVYYCNAHSFLDLVGAWGQGTTLTVKPGGGSGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLDGGKFFDSSDRDNKPFKFMKGQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLEGGRMALIVLGGVAGLLFIFGLGIFFCVRCRHRRRQ
144	SR026 -	ALPVTALLPLALLHAARPGSGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVH

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 1 4】

	CD8ss. FKB. CD3e. P2A. IgKs s. FRB. antiCD33. minCD4hin ge. CD4tm. CD4ic	YTGMLDGGKFDSSRDNRNPKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRA KLTISPDIYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLEGGGSDGNEEMG GITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGEDDKNIG SDEHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARCENCM EMDVMSVATIVIVDICTGGLLLL VYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGG RQRGQNKERPPVPNPDIYEPYIRKGQRDLYSGLNQRRISGSGATNFSL LKQAGDVEENPGPSMETPAQLLFLLLLWLPDITGLWHEMWHEGLEEA SRLYFGERNVKGMEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEA QEWCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYYHVFRIRISKGGGSGGGGSEVQLV ESGGGEVQPGGSLRLSCAASRSSGIDVMGWYRQAPGKERELVAEISG VGDNYAASLADRFTVSRDANKNTVYLQMSLRAEDTAVYYCNAHSF LDLVGAWGQGTLYTVKPSNIKVLPTWSTPVQPMALIVLGGVAGLLLF IGLGIFFCVRCRHRRRQ
145	SR028 - CD8ss. FRB. CD3e. P2A. IgKss . FKB. antiCD33. minCD4hin ge. CD4tm. CD4ic	ALPVTALLPLALLHAARPGSLWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVK MFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGN VKDLTQAWDLYYHVFRIRISKGGGSDGNEEMGGITQTPYKVSISGTT VILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGEDDKNIGSDEHLSLKEFSELE QSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARCENCMEMDVMSVATIVIVDI CITGGLLLL VYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERPPVPNP PDYEPYIRKGQRDLYSGLNQRRISGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPSM ETPAQLLFLLLLWLPDITGGVQVETISPGDGRTPFKRGQTCVVHYTG MLEDGKKFDSSRDNRNPKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLT ISPDIYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLEGGGSGGGGSEVQLV ESGGGEVQPGGSLRLSCAASRSSGIDVMGWYRQAPGKERELVAEISG VGDNYAASLADRFTVSRDANKNTVYLQMSLRAEDTAVYYCNAHSF LDLVGAWGQGTLYTVKPSNIKVLPTWSTPVQPMALIVLGGVAGLLLF IGLGIFFCVRCRHRRRQ
146	SR001 - CD8ss. FRBstar. CD3e. P2A. I gKss. antiCD33. FKB. minCD 4hinge. CD4tm. CD4ic	ALPVTALLPLALLHAARPGSLWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVK GMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSG NVKDLTQAWDLYYHVFRIRISKGGGSGGGGSGGGGSDGNEEMGGITQ TPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGEDDKNIGSDED HLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARCENCMEMDV MSVATIVIVDICTGGLLLL VYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRG QNKERPPVPNPDIYEPYIRKGQRDLYSGLNQRRISGSGATNFSLLKQA GDVEENPGPSMETPAQLLFLLLLWLPDITGEVQLVESGGGEVQPGGS LRLSCAASRSSGIDVMGWYRQAPGKERELVAEISGVGDNYAASLAD RFTVSRDANKNTVYLQMSLRAEDTAVYYCNAHSFLDLVGAWGQGTLY TVKPGGGSGVQVETISPGDGRTPFKRGQTCVVHYTGMLDGGKFD SSRDNRNPKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDIYAYGA TGHPGIIPPHATLVFDVELLKLESNIKVLPTWSTPVQPMALIVLGGV AGLLFIGLGIFFCVRCRHRRRQ
147	SR003 - CD8ss. FRB. CD3e. P2A. IgKss . antiCLL1. FKB. minCD4hin ge. CD4tm. CD4ic	ALPVTALLPLALLHAARPGSLWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVK GMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSG NVKDLTQAWDLYYHVFRIRISKGGGSGGGGSGGGGSDGNEEMGGITQ TPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGEDDKNIGSDED HLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARCENCMEMDV MSVATIVIVDICTGGLLLL VYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRG QNKERPPVPNPDIYEPYIRKGQRDLYSGLNQRRISGSGATNFSLLKQA GDVEENPGPSMETPAQLLFLLLLWLPDITGEVQLVESGGGEVQPGGS

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 1 5】

		LRLSCAASGFLFSIYDMNWYRQAPGKEREWVAGITNNGYSTAYAESV KGRFTISRDNAKNTIYLMSSSLRAEDTAVYYCHADLTAKAYDVEYAWG QGTLVTVPKPGGGSGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDG KKFDSSDRDNKPFKFMKGQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDY AYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLESNIKVLPTWSTPVQPMALIV LGGVAGLLFIGLGIFFCVRCHRRRQ
148	SR004 - CD8ss, FRB, CD3e, P2A, IgKss, antiCLL1, antiCD33, FKBP, minCD4hinge, CD4tm, CD4ic	ALPVTALLPLALLLHAARPGSILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVK GMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAEWCRKYMKSG NVKDLTQAWDLYYHVFRRIKGGGGSGGGSGGGSDGNEEMGGITQ TPYKVISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGEDDKNIGSDED HLSLKEFSELEQSGYVVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDV MSVATIVIVDICITGGLLLVYYYWKNRKAAPVTRGAGAGGRQRG QNKERPPVPNPDIPIRGQQRDLISGLNQRRIISGSGATNFSLLKQA GDVEENPGPSMETPAQLLFLLLWLPTTGEVQLVESGGGEVQPGGS LRLSCAASGFLFSIYDMNWYRQAPGKEREWVAGITNNGYSTAYAESV KGRFTISRDNAKNTIYLMSSSLRAEDTAVYYCHADLTAKAYDVEYAWG QGTLVTVPKPGGGSEVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASRSSGIDVM GWYRQAPGKERELVAEISGVGDTNYAASLADRFTVSRDNAKNTVYLQ MSSSLRAEDTAVYYCNAHSFLDLVGAWGQGTTLVTVPKPGGGSGVQVET ISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKFDSSDRDNKPFKFMKGQ EVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFD VELLKLESNIKVLPTWSTPVQPMALIVLGGVAGLLFIGLGIFFCVR CHRRRQ
149	SR005 - CD8ss, FKBP, CD3e, P2A, IgKs s, FRB, antiCLL1, minCD4hin ge, CD4tm, CD4ic	ALPVTALLPLALLLHAARPGSGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVH YTGMLEDGKKFDSSDRDNKPFKFMKGQEVIRGWEEGVAQMSVGQRA KLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLEGGGSDGNEEMG GITQTPYKVISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGEDDKNIG SDEDHLSLKEFSELEQSGYVVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCM EMDVMSVATIVIVDICITGGLLLVYYYWKNRKAAPVTRGAGAGG RQRGQNKERPPVPNPDIPIRGQQRDLISGLNQRRIISGSGATNFSL LKQAGDVEENPGPSMETPAQLLFLLLWLPTTGLWHEMWHEGLEEA SRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAE QEWCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYYHVFRRIKGGGGSGGGSEVQLV ESGGGEVQPGGSLRLSCAASGFLFSIYDMNWYRQAPGKEREWVAGIT NNGYSTAYAESVKGRFTISRDNAKNTIYLMSSSLRAEDTAVYYCHAD LTAKAYDVEYAWGQGTTLVTVPKPSNIKVLPTWSTPVQPMALIVLGGVAG LLFIGLGIFFCVRCHRRRQ
150	SR006 - CD8ss, FKBP, CD3e, P2A, IgKs s, antiCLL1, FRB, antiCD33, minCD4hinge, CD4 tm, CD4ic	ALPVTALLPLALLLHAARPGSGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVH YTGMLEDGKKFDSSDRDNKPFKFMKGQEVIRGWEEGVAQMSVGQRA KLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLEGGGSDGNEEMG GITQTPYKVISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGEDDKNIG SDEDHLSLKEFSELEQSGYVVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCM EMDVMSVATIVIVDICITGGLLLVYYYWKNRKAAPVTRGAGAGG RQRGQNKERPPVPNPDIPIRGQQRDLISGLNQRRIISGSGATNFSL LKQAGDVEENPGPSMETPAQLLFLLLWLPTTGEVQLVESGGGEVQ PGGSLRLSCAASGFLFSIYDMNWYRQAPGKEREWVAGITNNGYSTAY AESVKGRFTISRDNAKNTIYLMSSSLRAEDTAVYYCHADLTAKAYDVE YAWGQGTTLVTVPKGGGSLWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEV LEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAEWCRKYMKSGNVKDL

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 1 6】

		TQAWDLYYHVFRISKGGGSGGGGSEVQLVESGGGEVQPGGSLRLS CAASRSSGIDVMGWYRQAPGKERELVAEISGVGDTNYAASLADRFTV SRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNAHSFLDLVGAWGQGTLVTVK PSNIKVLPTWSTPVQPMALIVLGGVAGLLLFIGLGIFFCVRCHRRR Q
151	SR008 - CD8ss. FRBstar. CD3e. P2A. I gKss. antiCLL1. antiCD33. FKBP. minCD4hing e. CD4tm. CD4ic	ALPVTALLPLALLHAARPGSILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVK GMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAEWCRKYMKSG NVKDLLQAWDLYYHVFRISKGGGSGGGGSDGNEEMGGITQ TPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGEDDDKNIGSDED HLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDV MSVATIVIVDICITGGLLLL VYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRG QNKERPPVPNPDYEPKRGQRDLYSGLNQRRISGSGATNFSLLKQA GDVEENPGPSMETPAQLLFLLLLWLPDTTGEVQLVESGGGEVQPGGS LRLSCAASGLFISIYDMNWYRQAPGKEREWVAGITNNGYSTAYAESV KGRFTISRDNAKNTIYLMSSLRAEDTAVYYCHADLTAKAYDVEYAWG QGTLVTVKPGGGGSEVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASRSSGIDVM GWYRQAPGKERELVAEISGVGDTNYAASLADRFTVSRDNAKNTVYLQ MSSLRAEDTAVYYCNAHSFLDLVGAWGQGTLVTVKPGGGSGVQVET ISPGDGRTFPRGQTCVVHYTGMLDGGKFDSSRDRNKPFFMLGKQ EVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDIYAGATGHPGIIPPHATLVFD VELLKLESNIKVLPTWSTPVQPMALIVLGGVAGLLLFIGLGIFFCVR CHRRRRQ
152	SR030 - CD8ss. FRBstar. CD3e. P2A. I gKss. antiCLL1. antiCD33. FKBP. minCD4hing e. CD4tm. 41BB	ALPVTALLPLALLHAARPGSILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVK GMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAEWCRKYMKSG NVKDLLQAWDLYYHVFRISKGGGSGGGGSDGNEEMGGITQ TPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGEDDDKNIGSDED HLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDV MSVATIVIVDICITGGLLLL VYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRG QNKERPPVPNPDYEPKRGQRDLYSGLNQRRISGSGATNFSLLKQA GDVEENPGPSMETPAQLLFLLLLWLPDTTGEVQLVESGGGEVQPGGS LRLSCAASGLFISIYDMNWYRQAPGKEREWVAGITNNGYSTAYAESV KGRFTISRDNAKNTIYLMSSLRAEDTAVYYCHADLTAKAYDVEYAWG QGTLVTVKPGGGGSEVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASRSSGIDVM GWYRQAPGKERELVAEISGVGDTNYAASLADRFTVSRDNAKNTVYLQ MSSLRAEDTAVYYCNAHSFLDLVGAWGQGTLVTVKPGGGSGVQVET ISPGDGRTFPRGQTCVVHYTGMLDGGKFDSSRDRNKPFFMLGKQ EVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDIYAGATGHPGIIPPHATLVFD VELLKLESNIKVLPTWSTPVQPMALIVLGGVAGLLLFIGLGIFFCVR CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCEL
153	SR001-28 - CD8ss. FRBstar. CD3e. P2A. I gKss. antiCD33. FKBP. minCD 4hinge. CD4tm. CD28	ALPVTALLPLALLHAARPGSILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVK GMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAEWCRKYMKSG NVKDLLQAWDLYYHVFRISKGGGSGGGGSDGNEEMGGITQ TPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGEDDDKNIGSDED HLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDV MSVATIVIVDICITGGLLLL VYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRG QNKERPPVPNPDYEPKRGQRDLYSGLNQRRISGSGATNFSLLKQA GDVEENPGPSMETPAQLLFLLLLWLPDTTGEVQLVESGGGEVQPGGS LRLSCAASRSSGIDVMGWYRQAPGKERELVAEISGVGDTNYAASLAD RFTVSRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNAHSFLDLVGAWGQGTL

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 1 7】

		VTVKPGGGSGVQVETISPGDGRTPFKRGQTCVVHYTGMLDGGKFD SSDRNKPFFKMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTPSPDYAYGA TGHPGIIPPHATLVFDVELLKLESNIKVLPTWSTPVQPMALIVLGGV AGLLFIGLGIFFCVRCSRKRRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPY APPRDFAAYRS
154	SR001-41BB - CD8ss. FRBstar. CD3e. P2A. I gKss. antiCD33. FKBP. minCD 4hinge. CD4tm. 41BB	ALPVTALLPLALLLHAARPGSILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVK GMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSG NVKDLLQAWDLYYHVFRRIKGGGGSGGGSGGGSDGNEEMGGITQ TPYKVISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGDEDDKNIGSDED HLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDV MSVATIVIVDICITGGLLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRG QNKERPPVPNPDIYPIRKGQRDLYSGLNQRRISGSGATNFSLLKQA GDVEENPGPSMETPAQLLFLLLWLPDITGEVQLVESGGGEVQLVES GGGEVQPGGSLRLSCAASRSSGIDVMGWYRQAPGKERELVAEISGVG DTNYAASLADRFTVSRDANKNTVYLQMSLRAEDTAVYYCNAHSFLD LVGAWGQGTLVTVKPGGGSGVQVETISPGDGRTPFKRGQTCVVHYT GMLEDGKKFDSSDRNKPFFKMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKL TISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLESNIKVLPTWSTPVQ PMALIVLGGVAGLLFIGLGIFFCVRCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQ TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL
155	SR292 - CD8ss. IACH3. CD3e. P2A. IgK ss. antiCD33. AbCH3. minCD4 hinge. CD4tm. 41BB	ALPVTALLPLALLLHAARPGSGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSL SCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGSGG GGSDGNEEMGGITQPYKVISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIG GDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLY LRARVCENCMEMDVMSVATIVIVDICITGGLLLLVYYWSKNRKAKAK PVTRGAGAGGRQRGQNKERPPVPNPDIYPIRKGQRDLYSGLNQRRIS SGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPSMETPAQLLFLLLWLPDITGEVQ LVESGGGEVQPGGSLRLSCAASRSSGIDVMGWYRQAPGKERELVAEI SGVGDNYAASLADRFTVSRDANKNTVYLQMSLRAEDTAVYYCNAH SFLDLVGAWGQGTLVTVKPGGGSGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQV SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKSNIKVLPTWS TPVQPMALIVLGGVAGLLFIGLGIFFCVRCHRRRRQ
156	SR293 - CD8ss. CH3AG. CD3e. P2A. IgK ss. antiCD33. CH3GA. minCD4 hinge. CD4tm. CD4ic	ALPVTALLPLALLLHAARPGSGQPFREPVHLLPPSREEMTKNQVSL TCLARGFYPKDIAVEWESNGQPENNYKTTPSRQEPSQGTTFVAVTSK LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKTSISLGGGGSGGGSGGG GSDGNEEMGGITQPYKVISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIG GDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYL RARVCENCMEMDVMSVATIVIVDICITGGLLLLVYYWSKNRKAKAKP VTRGAGAGGRQRGQNKERPPVPNPDIYPIRKGQRDLYSGLNQRRIS GSGATNFSLLKQAGDVEENPGPSMETPAQLLFLLLWLPDITGEVQ LVESGGGEVQPGGSLRLSCAASRSSGIDVMGWYRQAPGKERELVAEIS GVGDNYAASLADRFTVSRDANKNTVYLQMSLRAEDTAVYYCNAHS FLDLVGAWGQGTLVTVKPGGGSGQPREPQVYTLPPPSEELALNELV TLTCLVKGFYPSDIAVEWLQGSQELPREKYLTPWAPVLDSDGSFFLYS ILRVAAEDWKKGDTFSCVMHEALHNHYTQKSILDRSNIKVLPTWSTP VQPMALIVLGGVAGLLFIGLGIFFCVRCHRRRRQ
157	SR296 -	ALPVTALLPLALLLHAARPGSGQPREPQVYTDPPSRDELTKNQVSL

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 1 8】

	CD8ss. CH3DE. CD3e. P2A. IgK ss. antiCD33. CH3KK. minCD4 hinge. CD4tm. CD4ic	TCEVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGGGGGGG GGSDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNI GGDEDDKNIGSDEHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLY LRARVCENCMEMDVMSVATIVIVDICITGGLLLL VYYWSKNRKAKAK PVTRGAGAGGRQRGQNKERPPVPNPDIYEP IRKGQRDL YSGLNQRR SGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPSMETPAQLLFLLLWLPDITGEVQ LVESGGGEVQPGGSLRLSCAASRSSGIDVMGWYRQAPGKERELVAEI SGVGDNTYAASLADRFTVSRDNAKNTVYLMSSSLRAEDTAVYYCNAH SFLDLVGAWGQGT LVTVPKGGGGSGQPREPQVYTKPPSRDELTKNQV SLKCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKSNIKVLP TWS TPVQPMALIVLGGVAGLLLF IGLGIFFCVRCRHRRRRQ
158	SR001-CD4 - CD8ss. FRB. CD3e. P2A. huIgK ss. CD33. FKBP. minCD4hinge. CD4tm. CD4ic-full	ALPVTALLPLALLLHAARPGSILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVK GMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAEWCRKYMKSG NVKDLTQAWDLYYHVFRIRISKGGGGGGGGGGGGSDGNEEMGGITQ TPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNI GGDEDDKNIGSDE HLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDV MSVATIVIVDICITGGLLLL VYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRG QNKERPPVPNPDIYEP IRKGQRDL YSGLNQRRISGSGATNFSLLKQA GDVEENPGPSMETPAQLLFLLLWLPDITGEVQLVESGGGEVQPGGS LRLSCAASRSSGIDVMGWYRQAPGKERELVAEISGVGDNTYAASLAD RFTVSRDNAKNTVYLMSSSLRAEDTAVYYCNAHSFLDLVGAWGQGT LVTVPKGGGGSGVQVETISPGDGRTPFKRQQT CVVHYTGMLDGGKFD SSRDRNKPFFKMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKL TISPDYAYGA TGHPGIIPPHATLVFDVELLKLESNIKVLPTWSTPVQPMALIVLGGV AGLLLF IGLGIFFCVRCRHRRRRAERMSQIKRL LSEKKTQCQPHRFQ KTCSPI
159	SR001-CD8 - CD8ss. FRB. CD3e. P2A. huIgK ss. antiCD33. FKBP. minCD4hinge. CD4tm. CD8ic-full	ALPVTALLPLALLLHAARPGSILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVK GMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAEWCRKYMKSG NVKDLTQAWDLYYHVFRIRISKGGGGGGGGGGGGSDGNEEMGGITQ TPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNI GGDEDDKNIGSDE HLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDV MSVATIVIVDICITGGLLLL VYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRG QNKERPPVPNPDIYEP IRKGQRDL YSGLNQRRISGSGATNFSLLKQA GDVEENPGPSMETPAQLLFLLLWLPDITGEVQLVESGGGEVQPGGS LRLSCAASRSSGIDVMGWYRQAPGKERELVAEISGVGDNTYAASLAD RFTVSRDNAKNTVYLMSSSLRAEDTAVYYCNAHSFLDLVGAWGQGT LVTVPKGGGGSGVQVETISPGDGRTPFKRQQT CVVHYTGMLDGGKFD SSRDRNKPFFKMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKL TISPDYAYGA TGHPGIIPPHATLVFDVELLKLESNIKVLPTWSTPVQPMALIVLGGV AGLLLF IGLGIFFLYCNHRNRRRVCKCPRPVVKS GDKPSLSARYV
160	TCR-SR001 - TCR. T2A. SR001	GFRLLCCVAFCLLGAGVPDVGVTQTPKHLITATGQRVTLRCSPRSGD LSVYWYQQSLDQGLQFLIQYYNGEERAKGNILERFSAQQFPDLHSEL NLSSLELGDSALYFCASSGGDGDEQFFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEV AVFEPKAEIAHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVST DPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRQVQFYGLSE NDEWTQDRAKPVTVISAEAWGRADCGITSASYHQGVLSATILYEIL LGKATLYAVLVSAVLMMAMVKRKDSRGRKRGSGATNFSLLKQAGDV

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 1 9】

		EENPGMSLSLLKVVTAASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTL DCTYDTSDPYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDQQNATEGRYSLNF QKARKSANLVISASQLGDSAMYFCAMSGGYTGGFKITFGAGTRLFVK ANIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNASAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSSDV PCDVKLVEKSFETDNLNLFQNLVIVLRILLKLVAGFNLLMTLRLWS SGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMALPVTALLPLALLHAARPGSIL WHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMEVLEPLHAMMERGPQTLKETS FNQAYGRDLMEAEWCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRIRISKGGG GSGGGSGGGGSDGNEEMGGITQTPYKVISGTTVILTCPQYPGSEI LWQHNDKNIGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYVVCYPRGSK PEDANFYLYLRARVCENCMEMDVMSVATIVIVDICITGGLLLL VYVW SKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQGRQNKERPPVPNPDIYEP IRKGQDRL YSGLNQRRISGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPSMETPAQLLFLLLLW LPDITGEVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASRSSGIDVMGWYRQAPG KERELVAEISGVGDTNYAASLADRFTVSRDNAKNTVYLQMSSLRAED TAVYYCNAHSFLDLVGAWGQGLTVTVKPGGGSGVQVETISPGDGRIT FPRGQTCVVHYTGMLDGGKFDSSDRNKPFFKMLGKQEVIRGWEE GVAQMSVGQRAKLTISPDIYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVLLKLES NIKVLPTWSTPVQPMALIVLGGVAGLLFI GLGIFFCVRCRHRRRQ	10
161	SR007 - CD8ss. FRBstar. CD3e. P2A. h uIgKss. antiCLL1. FKBP. min CD4hinge. CD4tm. CD4ic	ALPVTALLPLALLHAARPGSILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVK GMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAEWCRKYMKSG NVKDLLQAWDLYYHVFRIRISKGGGSGGGGSDGNEEMGGITQ TPYKVISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGDEDDKNIGSDED HLSLKEFSELEQSGYVVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDV MSVATIVIVDICITGGLLLL VYVWSKNRKAAPVTRGAGAGGRQGRG QNKERPPVPNPDIYEP IRKGQDRLYSGLNQRRISGSGATNFSLLKQA GDVEENPGPSMETPAQLLFLLLLWLPDITGEVQLVESGGGEVQPGGS LRLSCAASGFLFSIDMNWYRQAPGKEREWVAGITNNGYSTAYAESV KGRFTISRDNKNTIYLQMSSLRAEDTAVYYCHADLTKAYDVEYAWG QGLTVTVKPGGGSGVQVETISPGDGRITFPRGQTCVVHYTGMLDGG KKFDSSDRNKPFFKMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDIY AYGATGHPGIIPPHATLVFDVLLKLESNIKVLPTWSTPVQPMALIV LGGVAGLLFI GLGIFFCVRCRHRRRQ	20
162	SR10168 - CD8ss. FRBstar- CD3e. P2A. IgKss. CD19scFv. FKBP. minCD4hinge. CD4tm. C D4ic	ALPVTALLPLALLHAARPGSILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVK GMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAEWCRKYMKSG NVKDLLQAWDLYYHVFRIRISKGGGSGGGGSDGNEEMGGITQ TPYKVISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGDEDDKNIGSDED HLSLKEFSELEQSGYVVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDV MSVATIVIVDICITGGLLLL VYVWSKNRKAAPVTRGAGAGGRQGRG QNKERPPVPNPDIYEP IRKGQDRLYSGLNQRRISGSGATNFSLLKQA GDVEENPGPSMETPAQLLFLLLLWLPDITGDIQMTQTSSLSASLGD RVTISCRASQDISKYLNNYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSG SGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITGGGG SGGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSW IRQPPRKGLEWLGVWGETTYNSALKSRLTIKDNSKSQVFLKMN SLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSTVYSSGGGGSGVQVE TISPGDGRITFPRGQTCVVHYTGMLDGGKFDSSDRNKPFFKMLGK QEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDIYAYGATGHPGIIPPHATLVF	30
			40

【表 1 2 - 2 0】

		DVELLKLESNIKVLPTWSTPVQPMALIVLGGVAGLLLFIFGLGIFFCV RCRHRRRQ
163	SR001+IL7a - CD8ss. FRBstar. CD3eP2A. hu IgKss. FRBstar. CD4htm. IL7 Ra. P2A. huIgKss. antiCD33. FKBP. minCD4hinge. CD4tm. C D4ic	ALPVTALLPLALLHAARPGSILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVK GMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSG NVKDLLQAWDLYYHVFRRIKGGGGSGGGSGGGSDGNEEMGGITQ TPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDED HLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDV MSVATIVIVDICITGGLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRG QNKERPPVPNPDIYEPYIRKQQRDLYSGLNQRRISGSGATNFSLLKQA GDVEENPGMETPAQLLFLLLWLPTTGSILWHEMWHEGLEEASRL YFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEW CRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRRIKSNIKVLPTWSTPVQPMAL IVLGGVAGLLLFIFGLGIFFKRIKPIVWPSLPDHKKTLEHLCKKPRK NLNVSFNPEFSLDCQIHRVDDIARDEVEGFLQDTPPQQLEESEKQR LGGDVQSPNCPSEDVITPESFGRDSSLTCLAGNVSACDAPILSSSR SLDCRESGKNGPHVYQDLLSLGTTNSTLPPFSLQSGILTLNPVAQ GQPIILTSLGSNQEEAYVTMSSFYQNGSGSGATNFSLLKQAGDVEENP GPSMETPAQLLFLLLWLPTTGEVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAA SRSSGIDVMGWYRQAPGKERELVAEISGVGDTNYAASLADRFTVSRD NAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNAHSFLDLVGAWGQGTLVTVKPGG GGSGVQVETISPGDGRTPFKRGQTCVVHYTGMELEDGKKFDSSDRDNK PFKFMKGQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDIYAGATGHPGII PPHATLVFDVELLKLESNIKVLPTWSTPVQPMALIVLGGVAGLLLFIF GLGIFFCVRCRHRRRQ
164	SR001+gC - CD8ss. FRBstar. CD3e. P2A. h uIgKss. FRBstar. CD4htm. IL 2Rg. P2A. huIgKss. antiCD33 . FKBP. CD4htm. CD4ic	ALPVTALLPLALLHAARPGSILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVK GMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSG NVKDLLQAWDLYYHVFRRIKGGGGSGGGSGGGSDGNEEMGGITQ TPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDED HLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDV MSVATIVIVDICITGGLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRG QNKERPPVPNPDIYEPYIRKQQRDLYSGLNQRRISGSGATNFSLLKQA GDVEENPGMETPAQLLFLLLWLPTTGSILWHEMWHEGLEEASRL YFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEW CRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRRIKSNIKVLPTWSTPVQPMAL IVLGGVAGLLLFIFGLGIFERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWS GVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYW APPCYTLKPETSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPSMETPAQLLFLLL LWLPTTGEVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASRSGIDVMGWYRQA PGKERELVAEISGVGDTNYAASLADRFTVSRD NAKNTVYLQMSSLRA EDTAVYYCNAHSFLDLVGAWGQGTLVTVKPGGGSGVQVETISPGDG RTFPKRGQTCVVHYTGMELEDGKKFDSSDRDNKPFKFMKGQEVIRGW EEGVAQMSVGQRAKLTISPDIYAGATGHPGII PPHATLVFDVELLKL ESNIKVLPTWSTPVQPMALIVLGGVAGLLLFIFGLGIFFCVRCRHRRR Q
165	SR001+IL2Rb - CD8ss. FRBstar. CD3e. P2A. h uIgKss. antiCD33. FKBP. CD4 htm. trIL2Rb	ALPVTALLPLALLHAARPGSILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVK GMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSG NVKDLLQAWDLYYHVFRRIKGGGGSGGGSGGGSDGNEEMGGITQ TPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDED HLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDV

10

20

30

40

【表 1 2 - 2 1】

		MSVATIVIVDICTGGLLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRG QNKERPPVPNPDIYEPTRKGGQDLYSGLNQRRISGSGATNFSLLKQA GDVEENPGPSMETPAQLLFLLLLWLPDITGEVQLVESGGGEVQPGGS LRLSCAASRSSGIDVMGWYRQAPGKERELVAEISGVGDTNYAASLAD RFTVSRDNAKNTVYLMQSSSLRAEDTAVYYCNAHSFLDLVGAWGGQTL VTVPKPGGGSGVQVETISPGDGRITFPKRGQTCVVHYTGMLDGKKFD SSDRNKPFFKMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDIYAYGA TGHPGIIPPHATLVFDVELLKLESNIKVLPTWSTPVQPMALIVLGGV AGLLLFIGLGIFFNCRNTGPWLKKVLCNTDPDSKFFSLSSEHGGD VQKWLSSPFPSSSFSPGGLAPEISPLEVLERDKVTQLLPLNTDAYLS LQELQGQDPHTLV
166	SR001+IL2Rb+gC - CD8ss, FRBstar, CD3e, P2A, h uIgKss, FRBstar, CD4htm, IL 2Rg, P2A, huIgKss, antiCD33 . FKBP, CD4htm, trIL2Rb	ALPVTALLPLALLHAARPGSILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVK GMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAEWCRKYMKS NVKDLLQAWDLYYHVFRIRISGGGGSGGGSGGGSDGNEEMGGITQ TPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGEDDKNIGSDED HLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENMEMDV MSVATIVIVDICTGGLLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRG QNKERPPVPNPDIYEPTRKGGQDLYSGLNQRRISGSGATNFSLLKQA GDVEENPGPSMETPAQLLFLLLLWLPDITGSILWHEMWHEGLEEASRL YFGERNVKGMEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAEW CRKYMKS NVKDLLQAWDLYYHVFRIRISKNIKVLPTWSTPVQPMAL IVLGGVAGLLLFIGLGIFFERTMPRIPTLNLEDLVEYHGNFSAWS GVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGALGEGPGASPCNQHSPIY APPCYTLKPETSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPSMETPAQLLFLLL LWLPDITGEVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASRSSGIDVMGWYRQ APGKERELVAEISGVGDTNYAASLADRTVSRDNAKNTVYLMQSSSLRA EDTAVYYCNAHSFLDLVGAWGGQTLVTVPKPGGGSGVQVETISPGD RTFPKRGQTCVVHYTGMLDGKKFDSSDRNKPFFKMLGKQEVIRGW EEGVAQMSVGQRAKLTISPDIYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLK LESNIKVLPTWSTPVQPMALIVLGGVAGLLLFIGLGIFFNCRNTGPWL KKVLCNTDPDSKFFSLSSEHGGDVQKWLSSPFPSSSFSPGGLAPE ISPLEVLERDKVTQLLPLNTDAYLSLQELQGQDPHTLV
167	SR300 - CD8ss, FRB, CD3e, P2A, PD1ss . PD1 (A132V) ex, FKBP, minCD 4hinge, CD4tm, CD4ic	ALPVTALLPLALLHAARPGSILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVK GMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAEWCRKYMKS NVKDLTQAWDLYYHVFRIRISGGGGSGGGSGGGSDGNEEMGGITQ TPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGEDDKNIGSDED HLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENMEMDV MSVATIVIVDICTGGLLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRG QNKERPPVPNPDIYEPTRKGGQDLYSGLNQRRISGSGATNFSLLKQA GDVEENPGPSMQIPQAPWPVWVAVLQLGWRPGWFLDSPDRWNPPTF SPALLVVTEDGNATFTCSFSNTSESVFLNWRMSPSNQTDKLAAPPE DRSQPGQDCRFRTQLPNGRDFHMSVVRARRNDSGYLCAISLAPK VQIKESLRAELRVTERRAEVPHTAHPSPSPRPAQGFQTLVGGGGSGVQ VETISPGDGRITFPKRGQTCVVHYTGMLDGKKFDSSDRNKPFFKML GKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDIYAYGATGHPGIIPPHATL VFDVELLKLESNIKVLPTWSTPVQPMALIVLGGVAGLLLFIGLGIFF CVRCRHRRRQ
168	SR301 - CD8ss, FRB, CD3e, P2A, PD1ss	ALPVTALLPLALLHAARPGSILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVK GMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAEWCRKYMKS

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 2 2】

	. PD1ex. FKBP. minCD4hinge. CD4tm. CD4ic	NVKDLTQAWDLYYHVFRIRISKGGGSGGGGSGGGGSDGNEEMGGITQ TPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDED HLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENMEMDV MSVATIVIVDICITGGLLLLVEYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRG QNKERPPVPNPDIYEPIRKGQRDLISGLNQRRISGSGATNFSLLKQA GDVEENPGPSMQIPQAPWPVWAVLQLGWRPGWFLDSPDRPWNPPTF SPALLVTEGDNATFTCSFSNTSEFVLNWRMSPSNQTDKLAAPFE DRSQPGQDCRFRVTQLPNGRDFHMSVVRARRNDSGTYLCAISLAPK AQIKESLRAELRVTERRAEVPTAHPSPSPRPAGQFQTLVGGGSGVQ VETISPGDGRTFPPKRGQTCVVHYTGMLDGGKFDSSDRDNKPFKFML GKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDIYAGATGHPGIIPPHATL VFDVELLKLESNIKVLPTWSTPVQPMALIVLGGVAGLLLFIGLGIFF CVRCHRRRRQ	10
169	SR354 - CD8ss. FRBstar. FCER1G. P2A . huIgKss. antiCD33. FKBP. C D4tm. CD4ic	ALPVTALLPLALLHAARPGSILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVK GMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAEWCRKYMKSG NVDLLQAWDLYYHVFRIRISKGGGSGGGGSGEPLCYILDAILFLYG IVLTLLYCRLLKIQRKAAITSYEKSDGVYTGSTRNQETIYETLKHEK PPQSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPSMETPAQLLFLLLWLPDITG EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASRSGIDVMGWYRQAPGKERELV AETSGVGDNTYAASLADRFVSRDNAKNTVYLQMSLRAEDTAVYYC NAHSFLDLVGAWGQGTLTIVTKPGGGSGVQVETISPGDGRTFPPKRGQ TCVVHYTGMLDGGKFDSSDRDNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMS VGQRAKLTISPDIYAGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLESNIKVLPT WSTPVQPMALIVLGGVAGLLLFIGLGIFFCVRCHRRRRQ	20
170	SR303 - CD8ss. FRBstar. CD3e. P2A. h uIgKss. antiROR1. FKBP. min CD4hinge. CD4tm. CD4ic	ALPVTALLPLALLHAARPGSILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVK GMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAEWCRKYMKSG NVDLLQAWDLYYHVFRIRISKGGGSGGGGSGGGGSDGNEEMGGITQ TPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDED HLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENMEMDV MSVATIVIVDICITGGLLLLVEYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRG QNKERPPVPNPDIYEPIRKGQRDLISGLNQRRISGSGATNFSLLKQA GDVEENPGPSMETPAQLLFLLLWLPDITGDIQMTQSPSFLSASVGD RVTINCKASQNTDRYLNWYQQKLGEAPKRLLYNTNKLQTGIPSRFSG SGSATDFTLTISLQPEDFATYFCLQYNSLPLTFGSGTKLEIKGGGG SGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGRLSLKLSAASGFIFSEHNMAW VRQAPKKGLEWVATISDDGRNTYYRDSMRGRFTISRENARSTLYLQL DSLRS EDTATYYCASHRYNLFDSWGQGMVTVSSGGGSGVQVETIS PGDGRTFPPKRGQTCVVHYTGMLDGGKFDSSDRDNKPFKFMLGKQEV IRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDIYAGATGHPGIIPPHATLVFDVE LLKLESNIKVLPTWSTPVQPMALIVLGGVAGLLLFIGLGIFFCVRCH HRRRRQ	30 40

【0582】

本明細書中で引用される全ての刊行物、特許出願及び登録特許が、個々の公表文献、特許出願又は登録特許のそれぞれが、具体的に、及び個々に参照により組み入れられることが示されているように、参照により本明細書中に組み入れられる。

【0583】

前述の実施形態は、明確性及び理解を目的として、図及び実施例により詳細に記載されているが、本明細書中で企図される教示に照らし、特定の変化及び改変が、添付の請求の範囲の主旨又は範囲から逸脱することなく実施されることが当業者には容易に明らかであろう。以下の実施例は、例証のみのために提供され、限定のために提供されない。当業

10

20

30

40

50

者であれば、本質的に類似した結果をもたらすために変化又は改変されうる様々な非臨界パラメータを容易に認識するであろう。

【実施例】

【0584】

実施例 1

ラパマイシン誘導性TCR（T細胞受容体）の構築。

少なくとも多量体化ドメイン（例、ラパマイシン誘導性二量体化ドメイン）、CD3サブユニット、及び細胞外抗原標的化ドメインを含む構築物を含むレンチウイルスベクターを設計、クローニングし、配列検証した。構築物は、以下のユニットの様々な組み合わせを含む：シグナル配列（例、CD8 α 又はIgK由来シグナル配列）、一つ又は複数の多量体化ドメイン（例、FKBP12結合タンパク質（FKBP12又はFKBP）及びFKBP-ラパマイシン結合タンパク質（FRB又はFRB*））、CD3サブユニット、一つ又は複数のウイルス自己切断ペプチド（例、P2A又はT2A自己切断ペプチド）一つ又は複数の細胞外抗原標的化ドメイン（例、抗体由来標的化ドメイン又は天然リガンド由来標的化ドメイン、様々なヒンジ及び膜貫通ドメイン（例、CD4又はCD28から由来するもの）、一つ又は複数の細胞内ドメイン（例、共刺激ドメイン）、及び一つ又は複数の共受容体又はサイトカイン受容体ドメインを含む（図1A～1Hを参照のこと）。トランスジェニックTCRがまた、一部の構築物において上記の成分に沿って発現された。

【0585】

実施例 2

FKBP12を固定するヒンジドメインを伴わないラパマイシン誘導性TCR T細胞の評価。

ラパマイシン誘導性T細胞受容体を発現するT細胞（SR-T細胞）を、10日間の形質導入及び増殖プロセスを使用して生成し、次に、特定の標的抗原に対する発現及び生物学的活性について評価した（Leung et al., JCI Insight. 2019 Apr 30; 5(11)を参照のこと）。簡単には、末梢血単核細胞（PBMC）をIL-2含有培地中で培養し、ヒトCD3及びヒトCD28に対する抗体で活性化した。FKBP12多量体化ドメインと標的化成分（SR024）のCD4膜貫通ドメイン（CD4tm）の間にヒンジドメインを伴わないラパマイシン誘導性TCRをコードするレンチウイルスベクターを使用して、培養開始後一日にPBMCを形質導入し、細胞を次に、48時間後に24ウェルG-REX（登録商標）培養系（Wilson Wolf）に移した。培養中での合計10日間後、SR-T細胞を、ラパマイシン依存的、抗原依存的活性、ならびにラパマイシン非依存的、抗原非依存的バックグラウンド活性について評価した。

【0586】

上に記載されるレンチウイルスベクターで形質導入されたSR-T細胞（SR024-T細胞）を、それぞれ組み換えCD33-Fc融合体、抗FRB抗体及び抗FKBP12抗体を使用して、フローサイトメトリーにより、標的化ドメイン（例、抗CD33 VHH）、FRB多量体化ドメイン、及びFKBP12多量体化ドメインを含む、ラパマイシン誘導システムの主要成分の細胞外発現について分析した。図2中に示すように、FRB成分及びCD33成分が、形質導入されていないコントロール細胞と比較して高度に発現された。

【0587】

SR024-T細胞のラパマイシン依存的な抗原依存的活性を、1 nMラパマイシンの存在において標的抗原陽性腫瘍細胞との共培養において評価した。具体的には、IFN γ 、IL2、IL4、及びTNF α 産生を、SR024-T細胞、及び高レベルのCD33を発現するように操作された細胞株を用いた培養の上清からのMSDを使用して定量化した（図3）。SR024-T細胞は、これら4つのサイトカインの各々を、ベースラインと高度に区別可能であるレベルで放出した（非形質導入コントロール；UTD）。加えて、T細胞を、1 nMのラパマイシンの存在において及びそれを伴わずに、の両方で、抗原

の存在を伴わずに、単独で培養した（図4）。両方の場合において、SR024-T細胞は、それらが、抗原の存在において培養された場合よりも2桁少ないIFN γ を産生した。

【0588】

SR024-T細胞の細胞傷害性を、それらを、標的抗原及び核赤色蛍光分子を発現する細胞とインキュベートすることにより評価した。核蛍光を発現する細胞（抗原陽性標的株）及び核蛍光を発現しない細胞（SR-T細胞）の両方を、Incucyte（登録商標）生細胞撮像システム（Sartorius）を使用して、約200時間にわたって追跡した。SR024-T細胞は、CD33+標的細胞を効果的に死滅させなかったが（図5A）、T細胞コントロールと比較して、これらの培養において有意に増殖した（図5B）。

10

【0589】

実施例3

CD4又はCD28ヒンジドメインに固定されたFKBP12を伴うラパマイシン誘導性TCR T細胞の評価。

ラパマイシン誘導性T細胞受容体を発現するT細胞（SR-T細胞）を、10日間の形質導入及び増殖プロセスを使用して生成し、次に、特定の標的抗原に対する発現及び生物学的活性について評価した。簡単には、PBMCをIL-2含有培地中で培養し、ヒトCD3及びヒトCD28に対する抗体で活性化した。CD4又はCD28ヒンジドメイン（CD4h又はCD28h）に固定された、又はヒンジドメインを伴わない標的化成分を含むFKBP12を伴うラパマイシン誘導性TCRをコードするレンチウイルスベクター（SR022、SR020、及びSR024）を使用して、培養開始後一日目にPBMCを形質導入し、次に細胞を、48時間後に24ウェルG-REX（登録商標）培養系に移した。培養中での合計10日間後、SR-T細胞を、ラパマイシン依存的、抗原依存的活性；ならびにラパマイシン非依存的、抗原非依存的バックグラウンド活性について評価した。

20

【0590】

上に記載されるレンチウイルスベクターで形質導入されたSR-T細胞（SR022-、SR020-、及びSR024-T細胞）を、それぞれ組み換えCD33-Fc融合体、抗FRB抗体及び抗FKBP12抗体を使用して、フローサイトメトリーにより、標的化ドメイン（例、抗CD33 VHH）、FRB多量体化ドメイン及びFKBP12多量体化ドメインを含む、ラパマイシン誘導システムの主要成分の細胞外発現について分析した。FRB成分及びCD33成分が、形質導入されていないコントロール細胞と比較して高度に発現された（図6）。

30

【0591】

SR022-、SR020-、及びSR024-T細胞のラパマイシン依存的、抗原依存的活性を、1nMラパマイシンの存在における標的抗原陽性腫瘍細胞との共培養において評価した。具体的には、IFN γ 、IL2、IL4、及びTNF α 産生を、SR022-、SR020-又はSR024-T細胞；及び高レベルのCD33を発現するように操作された細胞株を用いた培養の上清からのMSDを使用して定量化した（図7A）。SR022-及びSR020-T細胞の両方が、これら4つのサイトカインの各々を、ベースラインと高度に区別可能であるレベルで放出した（非形質導入コントロール；UTD）。SR020は、SR022と比較して、減少したIFN γ 、IL2、及びTNF α を示したが、しかし、IL4は同等であった。SR024-T細胞は、SR022-及びSR020-T細胞と比較して、全ての4つのサイトカインにわたって減少したサイトカイン放出を有した。

40

【0592】

T細胞をまた、高、中、低抗原密度を伴うCD33+細胞株と共培養した。SR022-及びSR020-T細胞は、全ての抗原密度、特に低抗原密度で、SR024-T細胞よりも多くのIFN γ を産生する（図7B）。加えて、SR022-及びSR020-T

50

細胞は、全ての抗原密度での培養においてIL2を生成するのに対し、SR024-Tは、IL2をほとんど又は全く産生しなかった（図7C）。SR022-T細胞は、高、中、及び低CD33+抗原密度標的株にわたってより多くのIFN γ 及びIL2を分泌する。T細胞をまた、1nMのラパマイシンの存在において及びそれを伴わずに、抗原の存在を伴わずに単独で培養した（図8）。抗原が存在しない場合、SR024、SR022、及びSR020-T細胞は、抗原が存在する場合よりも2桁少ないIFN γ を生成した。

【0593】

SR024-、SR022-、及びSR020-T細胞の細胞傷害性を、それらを、標的抗原及び核赤色染色を発現する細胞とインキュベートすることにより評価した。核染色を発現する細胞（抗原陽性標的株）及び核染色を発現しない細胞（SR-T細胞）の両方を、Incucyte（登録商標）生細胞撮像システム（Sartorius）を使用して約200時間にわたって追跡した。SR024-T細胞は、CD33+標的細胞の最小限の死滅を呈した一方で（図9A）、それらは、T細胞コントロールと比較して、これらの培養において有意に増殖した（図9B）。SR022-T細胞は、T細胞コントロールと比較して、CD33+標的細胞を効果的に死滅させ（図9A）、増殖することができた（図9B）。SR020-T細胞は、コントロールと比較して十分に増殖した一方で（図9B）、それらは、細胞傷害性アッセイにおいて中間の性能を示した（図9A）。全体的に、SR022-T細胞は、SR020-又はSR024-T細胞と比較して、細胞傷害性アッセイにおいて有意に良好な性能を示した。

【0594】

図7A～7C、8、及び9A～9Bは、ヒンジドメインを含むSR020及びSR022が、ヒンジドメインを欠くSR024と比較して、改善されたサイトカイン放出プロファイル及びCD33+標的細胞の増加した死滅を示すことを実証する（図1A及び図1Dを参照のこと）。任意の特定の理論により拘束されることを望まないが、シグナル伝達成分へのヒンジドメインの追加は、シグナル伝達成分の第一の多量体化ドメインが、標的化成分の多量体化ドメインと空間的により良好に整列することを可能にすることにより、構造の機能を改善させ、ヒンジドメインを欠く標的化成分と比較して、ヒンジドメインを含む標的化成分の有効性を驚くべきことに増加させることが企図される。

【0595】

実施例 4

CD3 γ に付加されたFRBを伴うラパマイシン誘導性TCR T細胞の評価。

ラパマイシン誘導性T細胞受容体を発現するT細胞（SR-T細胞）を、10日間の形質導入及び増殖プロセスを使用して生成し、次に、特定の標的抗原に対する発現及び生物学的活性について評価した。簡単には、末梢血単核細胞（PBMC）をIL-2含有培地中で培養し、ヒトCD3及びヒトCD28に対する抗体で活性化した。CD3 ϵ （SR021）の代わりにCD3 γ に付加されたFRBを伴うラパマイシン誘導性TCRをコードするレンチウイルスベクターを使用して、培養開始後一日目にPBMCを形質導入し、次に細胞を、48時間後に24ウェルG-REX（登録商標）培養系に移した。培養中での合計10日間後、SR-T細胞を、ラパマイシン依存的、抗原依存的活性、ならびにラパマイシン非依存的、抗原非依存的バックグラウンド活性について評価した。

【0596】

上に記載されるレンチウイルスベクターで形質導入されたSR-T細胞（SR021-T細胞）を、それぞれ組み換えCD33-Fc融合体、抗FRB抗体及び抗FKBP12抗体を使用して、フローサイトメトリーにより、標的化ドメイン（例、抗CD33 VHH）、FRB二量体化ドメイン及びFKBP12二量体化ドメインを含む、ラパマイシン誘導システムの主要成分の細胞外発現について分析した。FRB成分及びCD33成分が、形質導入されていないコントロール細胞と比較して高度に発現された（図10）。

【0597】

SR021-T細胞のラパマイシン依存的な抗原依存的活性を、1nMラパマイシンの存在における標的抗原陽性腫瘍細胞との共培養において評価した。具体的には、IFN γ

、IL2、IL4、及びTNF α 産生を、SR021-T細胞、及び高レベルのCD33を発現するように操作された細胞株を用いた培養の上清からのMSDを使用して、定量化した（図11）。SR021-T細胞は、これら4つのサイトカインの各々を、ベースラインと高度に区別可能であるレベルで放出した（非形質導入コントロール；UTD）。加えて、T細胞を、1nMのラパマイシンを伴わずに及びその存在において、の両方で、抗原の存在を伴わずに、単独で培養した（図12）。抗原が存在しない場合、SR021-T細胞は、抗原が存在する場合よりも2桁少ないIFN γ を生成した。

【0598】

標的抗原を発現する細胞に対するSR021-T細胞の細胞傷害性を、核赤色染色を発現する標的株を使用して評価し、Incucyte（登録商標）生細胞撮像システム（Sartorius）を使用して経時的に追跡した。核染色を発現する細胞（抗原陽性標的株）及び核染色を発現しない細胞（SR-T細胞）の両方を、約200時間にわたって追跡した。SR021-T細胞は、CD33+細胞を死滅させる傾向を呈し（図13A）、T細胞コントロールと比較して、有意に増殖した（図13B）。

【0599】

実施例5

FRB*（T2098L）を伴うラパマイシン誘導性TCR T細胞の評価。

ラパマイシン誘導性T細胞受容体を発現するT細胞（SR-T細胞）を、10日間の形質導入及び増殖プロセスを使用して生成し、次に、特定の標的抗原に対する発現及び生物学的活性について評価した。簡単には、末梢血単核細胞（PBMC）をIL-2含有培地中で培養し、ヒトCD3及びヒトCD28に対する抗体で活性化した。特定のラパマイシン類似体（FRB*と表示）の結合を可能にするFRB又は変異FRB-FRB（T2098L）のいずれかを伴うラパマイシン誘導性TCRをコードするレンチウイルスベクター（それぞれSR022及びSR001）を使用して、培養開始後1日目にPBMCを形質導入し、次に細胞を、48時間後に24ウェルG-REX（登録商標）培養系に移した。培養中での合計10日間後、SR-T細胞を、ラパマイシン依存的、抗原依存的活性、ならびにラパマイシン非依存的、抗原非依存的バックグラウンド活性について評価した。

【0600】

上に記載されるレンチウイルスベクターで形質導入されたSR-T細胞（それぞれFRB及びFRB*についてSR022-T細胞及びSR001-T細胞）を、それぞれ組み換えCD33-Fc融合体及び抗FRB抗体を使用して、フローサイトメトリーにより、標的化ドメイン（例、抗CD33 VHH）及びFRB多量体化ドメインを含む、ラパマイシン誘導システムの主要成分の細胞外発現について分析した。FRB成分及びCD33成分が、形質導入されていないコントロール細胞と比較して高度に発現された（図14）。

【0601】

SR022-T細胞及びSR001-T細胞のラパマイシン依存的な抗原依存的活性を、1nMラパマイシンの存在における標的抗原陽性腫瘍細胞との共培養において評価した。具体的には、IFN γ 、IL2、及びTNF α 産生を、SR022-又はSR001-T細胞、及び高レベルのCD33を発現するように操作された細胞株を用いた培養の上清からのMSDを使用して、定量化した（図15）。SR022-及びSR001-T細胞の両方が、これら3つのサイトカインの各々を、ベースラインと高度に区別可能であるレベルで放出した（非形質導入コントロール；UTD）。加えて、T細胞を、1nMのラパマイシンを伴わずに及びその存在において、の両方で、抗原の存在を伴わずに、単独で培養した（図16）。抗原の存在を伴わずに、SR022-及びSR001-T細胞は、抗原が存在する場合よりも3桁少ないIFN γ を生成した。

【0602】

標的抗原を発現する細胞に対するSR001-T細胞の細胞傷害性を、核赤色染色を発現する標的株を使用して評価し、Incucyte（登録商標）生細胞撮像システム（Sartorius）を使用して経時的に追跡した。核染色を発現する細胞（抗原陽性標的

10

20

30

40

50

株）及び核染色を発現しない細胞（SR-T細胞）の両方を、約160時間にわたって追跡した。SR001-T細胞は、CD33+標的細胞を効果的に死滅させ（図17A）、T細胞コントロールと比較して有意に増殖した（図17B）。

【0603】

実施例 6

抗原標的化ドメインの遠位にFKBP12を伴うラパマイシン誘導性TCR T細胞の評価。

別の実験では、ラパマイシン誘導性T細胞受容体を発現するT細胞（SR-T細胞）を、10日間の形質導入及び増殖プロセスを使用して生成し、次に、特定の標的抗原に対する発現及び生物学的活性について評価した。簡単には、末梢血単核細胞（PBMC）をIL-2含有培地中で培養し、ヒトCD3及びヒトCD28に対する抗体で活性化した。CD4ヒンジ（CD4h）、膜貫通（CD4tm）、及び最小細胞内（CD4ic）ドメインを伴い、抗原標的化ドメインを固定し、FKBP12多量体化ドメイン（SR028）がそれに続くラパマイシン誘導性TCRをコードするレンチウイルスベクターを使用して、培養開始後一日目にPBMCを形質導入し、次に細胞を、48時間後に24ウェルGREX（登録商標）培養系に移した。培養中での合計10日間後、SR-T細胞を、ラパマイシン依存的、抗原依存的活性、ならびにラパマイシン非依存的、抗原非依存的バックグラウンド活性について評価した。

【0604】

上に記載されるレンチウイルスベクターで形質導入されたSR-T細胞（SR028-T細胞）を、それぞれ組み換えCD33-Fc融合体、抗FRB抗体及び抗FKBP12抗体を使用して、フローサイトメトリーにより、標的化ドメイン（例、抗CD33 VHH）、FRB多量体化ドメイン及びFKBP12多量体化ドメインを含む、ラパマイシン誘導システムの主要成分の細胞外発現について分析した。FRB成分、FKBP12成分、及びCD33成分が、形質導入されていないコントロール細胞と比較して高度に発現された（図18）。

【0605】

SR028-T細胞のラパマイシン依存的な抗原依存的活性を、1nMラパマイシンの存在において標的抗原陽性腫瘍細胞との共培養において評価した。具体的には、IFN γ 、IL2、IL4、及びTNF α 産生を、SR028-T細胞、及び高レベルのCD33を発現するように操作された細胞株を用いた培養の上清からのMSDを使用して、定量化した（図19）。SR028-T細胞は、これら4つのサイトカインの各々を、ベースラインと高度に区別可能であるレベルで放出した（非形質導入コントロール；UTD）。加えて、T細胞を、1nMのラパマイシンを伴わずに及びその存在において、の両方で、抗原の存在を伴わずに、単独で培養した。SR028-T細胞は、ラパマイシンが存在しない場合にはIFN γ を産生しなかった一方で、1nMのラパマイシンを、抗原の存在を伴わずにSR028-T細胞に加えた場合、IFN γ が、抗原が存在する場合と同等のレベルで放出された（図20）。SR028-T細胞は、抗原の存在において産生されたものと同等に、抗原の存在を伴わずに有意な量のIFN γ を産生した。

【0606】

標的抗原を発現する細胞に対するSR028-T細胞の細胞傷害性を、核赤色染色を発現する標的株を使用して評価し、Incucyte（登録商標）生細胞撮像システム（Sartorius）を使用して経時的に追跡した。核染色を発現する細胞（抗原陽性標的株）及び核染色を発現しない細胞（SR-T細胞）の両方を、約200時間にわたって追跡した。SR028-T細胞は、CD33+標的細胞を効果的に死滅させ（図21A）、T細胞コントロールと比較して有意に増殖した（図21B）。

【0607】

実施例 7

多抗原標的化を伴うラパマイシン誘導性TCR T細胞の評価。

別の実験では、ラパマイシン誘導性T細胞受容体を発現するT細胞（SR-T細胞）を

10

20

30

40

50

、10日間の形質導入及び増殖プロセスを使用して生成し、次に、特定の標的抗原に対する発現及び生物学的活性について評価した。簡単には、末梢血単核細胞（P B M C）をI L - 2含有培地中で培養し、ヒトC D 3及びヒトC D 2 8に対する抗体で活性化した。C D 4 ヒンジ、膜貫通ドメイン及び細胞内ドメインを伴い、F K B P 1 2又はF R B多量体化ドメイン及び二つの抗原標的化ドメイン（S R 0 0 4及びS R 0 0 6）を固定するラパマイシン誘導性T C Rをコードするレンチウイルスベクターを使用して、培養開始後一日にP B M Cを形質導入し、次に細胞を、48時間後に24ウェルG - R E X（登録商標）培養系（W i l s o n W o l f）に移した。培養中での合計10日間後、S R - T細胞を、ラパマイシン依存的、抗原依存的活性、ならびにラパマイシン非依存的、抗原非依存的バックグラウンド活性について評価した。

10

【0608】

上に記載されるレンチウイルスベクターで形質導入されたS R - T細胞（S R 0 0 4 - T細胞及びS R 0 0 6 - T細胞）を、それぞれ組み換えC D 3 3 - F c融合体、組み換えC L L 1 - F c融合体及び抗F R B抗体を使用して、フローサイトメトリーにより、標的化ドメイン（例、抗C D 3 3及び抗C L L 1 V H H）ならびにF R B多量体化ドメインを含む、ラパマイシン誘導システムの主要成分の細胞外発現について分析した。F R B成分、抗C D 3 3成分、及び抗C L L 1成分が、形質導入されていないコントロール細胞と比較して高度に発現された（図22）。

【0609】

S R 0 0 4及びS R 0 0 6 - T細胞のラパマイシン依存的な抗原依存的活性を、1 n Mラパマイシンの存在において標的抗原陽性腫瘍細胞との共培養において評価した。具体的には、I F N γ 、I L 2、I L 4、及びT N F α 産生を、S R 0 0 4 - 及びS R 0 0 6 - T細胞、ならびに高レベルのC D 3 3及びC L L 1を発現するように操作された細胞株を用いた培養の上清からのM S Dを使用して、定量化した。S R 0 0 4 - 及びS R 0 0 6 - T細胞は、これら4つのサイトカインの各々を、ベースライン（非形質導入コントロール；U T D）と区別可能であるレベルで放出した。S R 0 0 4 - T細胞は、S R 0 0 6 - T細胞を上回って増加したI F N γ 及びI L 2放出を示す傾向があったが、有意により多くのT N F α 放出を呈した（図23）。加えて、T細胞を、1 n Mのラパマイシンを伴わずに及びその存在において、の両方で、抗原の存在を伴わずに、単独で培養した。S R 0 0 4 - T細胞及びS R 0 0 6 - T細胞は、ラパマイシンが存在しない場合、I F N γ を

20

30

【0610】

両方の標的抗原を発現する細胞に対するS R 0 0 4及びS R 0 0 6 - T細胞の細胞傷害性を、核赤色染色を発現する標的株を使用して評価し、I n c u c y t e（登録商標）生細胞撮像システム（S a r t o r i u s）を使用して経時的に追跡した。核染色を発現する細胞（抗原陽性標的株）及び核染色を発現しない細胞（S R - T細胞）の両方を、約250時間にわたって追跡した。S R 0 0 4 - 及びS R 0 0 6 - T細胞は、C D 3 3 + C L L 1 + 標的細胞を効果的に死滅させ（図25A）、非形質導入T細胞コントロールと比較して、これらの培養において有意に増殖した（図25B）。

40

【0611】

実施例8

4 - 1 B B共刺激ドメインを伴うラパマイシン誘導性T C R T細胞の評価。

別の実験では、ラパマイシン誘導性T細胞受容体を発現するT細胞（S R - T細胞）を、10日間の形質導入及び増殖プロセスを使用して生成し、次に、特定の標的抗原に対する発現及び生物学的活性について評価した。簡単には、末梢血単核細胞（P B M C）をI L - 2含有培地中で培養し、ヒトC D 3及びヒトC D 2 8に対する抗体で活性化した。C D 4 ヒンジ及び膜貫通ドメインを伴い、F K B P 1 2多量体化ドメイン及び二つの抗原標的化ドメインを固定するラパマイシン誘導性T C Rをコードするレンチウイルスベクター

50

を、4-1BB共刺激ドメインを伴って及び伴わずに使用して（それぞれSR030及びSR008）、培養開始後一日目にPBM Cを形質導入し、次に細胞を、48時間後に24ウェルG-R E X（登録商標）培養系に移した。培養中での合計10日間後、SR-T細胞を、ラパマイシン依存的、抗原依存的活性、ならびにラパマイシン非依存的、抗原非依存的バックグラウンド活性について評価した。

【0612】

上に記載されるレンチウイルスベクターで形質導入されたSR-T細胞（SR008-T細胞及びSR030-T細胞）を、それぞれ組み換えCD33-Fc融合体、組み換えCLL1-Fc融合体及び抗FRB抗体を使用して、フローサイトメトリーにより、標的化ドメイン（例、抗CD33及び抗CLL1 VHH）ならびにFRB多量体化ドメインを含む、ラパマイシン誘導システムの主要成分の細胞外発現について分析した。加えて、抗原アグノスティック抗VHH抗体を使用して、VHHフォーマットを伴う任意の標的化ドメインを検出した。FRB成分、抗CD33成分、及び抗CLL1成分が、形質導入されていないコントロール細胞と比較して高度に発現された（図26A及び26B）。これを、抗VHHを使用して検証した。

10

【0613】

加えて、SR008-及びSR030-T細胞を、CD62L及びCD45RAに対する抗体を使用して染色し、各分子の発現を、フローサイトメトリーを使用して決定した。細胞を次に、染色細胞をゲーティングするためにFlowjoを使用して、CD62L+CD45RA+（Tナイーブ）、CD62L+CD45RA-（Tセントラルメモリー）、CD62L-CD45RA+（Tエフェクターメモリー）、及びCD62L-CD45RA-（Tエフェクター）集団に区別した。SR008-T細胞は、表現型において非形質導入細胞に似ていた一方で、4-1BB共刺激の追加によって、CD4+（図26C）及びCD8+（図26D）T細胞区画における非形質導入コントロールと比較して、エフェクターメモリー分化に向かって歪むようにT細胞表現型が変化した。

20

【0614】

SR008及びSR030-T細胞のラパマイシン依存的な抗原依存的活性を、1nMラパマイシンの存在において標的抗原陽性腫瘍細胞との共培養において評価した。具体的には、IFN γ 、IL2、IL4、及びTNF α 産生を、SR008-及びSR030-T細胞、ならびに高レベルのCD33及びCLL1を発現するように操作された細胞株を用いた培養の上清からのMSDを使用して、定量化した（それぞれ図27A及び図27B）。SR008-及びSR030-T細胞は、これら4つのサイトカインの各々を、ベースラインと高度に区別可能であるレベルで放出した（非形質導入コントロール；UTD）。さらに、SR030-T細胞は、4-1BB共刺激を欠くSR008-T細胞と比較して、より多くのIFN γ 及びTNF α を産生した。

30

【0615】

SR008-及びSR030-T細胞のラパマイシン依存的な抗原非依存的活性を、1nMラパマイシン単独を用いた培養において評価した。具体的には、IFN γ 産生を、ラパマイシンを伴って及び伴わずに、SR008-及びSR030-T細胞単独を用いた培養の上清からのMSDを使用して、定量化した（図27C）。SR030-T細胞は、ラパマイシンを伴って及び伴わずに、ならびに抗原刺激を伴わずに、SR008-T細胞よりも有意に多くのIFN γ を放出した。

40

【0616】

両方の標的抗原を発現する細胞に対するSR008及びSR030-T細胞の細胞傷害性を、核赤色染色を発現する標的株を使用して評価し、Incucyte（登録商標）生細胞撮像システム（Sartorius）を使用して経時的に追跡した。核染色を発現する細胞（抗原陽性標的株）及び核染色を発現しない細胞（SR-T細胞）の両方を、約250時間にわたって追跡した。SR008及びSR030-T細胞は、CD33+標的細胞を効果的に死滅させ、SR030-T細胞は、より長い期間にわたって腫瘍成長を制御する（図28A）。同様に、CLL1+標的細胞との共培養において、SR030-T細胞

50

胞は、SR008-T細胞と比較して、より長く腫瘍細胞成長を制御した（図28B）。

【0617】

実施例9

CD28共刺激ドメインを伴うラパマイシン誘導性TCR T細胞の評価。

別の実験では、ラパマイシン誘導性T細胞受容体を発現するT細胞（SR-T細胞）を、10日間の形質導入及び増殖プロセスを使用して生成し、次に、特定の標的抗原に対する発現及び生物学的活性について評価した。簡単には、末梢血単核細胞（PBMC）をIL-2含有培地中で培養し、ヒトCD3及びヒトCD28に対する抗体で活性化した。CD4ヒンジ及び膜貫通ドメインを伴い、FKBP12多量体化ドメイン及び一つの抗原標的化ドメインを固定するラパマイシン誘導性TCRをエンコードするレンチウイルスベクターを、CD28共刺激ドメインを伴って及び伴わずに使用して（それぞれSR001-28及びSR001）、培養開始後一日目にPBMCを形質導入し、次に細胞を、48時間後に24ウェルG-REX（登録商標）培養系に移した。培養中での合計10日間後、SR-T細胞を、ラパマイシン依存的、抗原依存的活性、ならびにラパマイシン非依存的、抗原非依存的バックグラウンド活性について評価した。

10

【0618】

上に記載されるレンチウイルスベクターで形質導入されたSR-T細胞（SR001-T細胞及びSR001-28-T細胞）を、それぞれ組み換えCD33-Fc融合体及び抗FRB抗体を使用して、フローサイトメトリーにより、標的化ドメイン（例、抗CD33）及びFRB多量体化ドメインを含む、ラパマイシン誘導システムの主要成分の細胞外発現について分析した。FRB成分及び抗CD33成分が、形質導入されていないコントロール細胞と比較して高度に発現された（図29）。

20

【0619】

SR001-及びSR001-28-T細胞のラパマイシン依存的な抗原依存的活性を、1nMラパマイシンの存在において標的抗原陽性腫瘍細胞との共培養において評価した。具体的には、IFN γ 、IL2、IL4、及びTNF α 産生を、SR001-及びSR001-28-T細胞、ならびに高レベルのCD33を内因的に発現する細胞株を用いた培養の上清からのMSDを使用して、定量化した（図30）。SR001-及びSR001-28-T細胞は、これらの4つのサイトカインの各々を、ベースラインと高度に区別可能であるレベルで放出した（非形質導入コントロール；UTD）。

30

【0620】

両方の標的抗原を発現する細胞に対するSR001及びSR001-28-T細胞の細胞傷害性を、核赤色染色を発現する標的株を使用して評価し、Incucyte（登録商標）生細胞撮像システム（Sartorius）を使用して経時的に追跡した。核染色を発現する細胞（抗原陽性標的株）及び核染色を発現しない細胞（SR-T細胞）の両方を、約150時間にわたって追跡した。SR001及びSR001-28-T細胞は、CD33+標的細胞を効果的に死滅させ（図31A）、非形質導入T細胞コントロールと比較して、これらの培養において有意に増殖した（図31B）。

【0621】

実施例10

インビボでの4-1BB又はCD28共刺激ドメインを伴うラパマイシン誘導性TCR T細胞の評価。

40

別の実験では、ラパマイシン誘導性T細胞受容体を発現するT細胞（SR-T細胞）を、10日間の形質導入及び増殖プロセスを使用して生成し、次に、特定の標的抗原に対する発現及び生物学的活性について評価した。簡単には、末梢血単核細胞（PBMC）をIL-2含有培地中で培養し、ヒトCD3及びヒトCD28に対する抗体で活性化した。CD4ヒンジ及び膜貫通ドメインを伴い、FKBP12多量体化ドメイン及び一つの抗原標的化ドメインを4-1BB又はCD28共刺激ドメインに固定するラパマイシン誘導性TCRをコードするレンチウイルスベクター（SR001、SR001-41BB、SR001-28）を使用して、培養開始後一日目にPBMCを形質導入し、次に細胞を、48

50

時間後に 1 L G-R E X (登録商標) 培養系に移した。培養中での合計 10 日間後、S R-T 細胞を、ラパマイシン依存的、抗原依存的活性、ならびにラパマイシン非依存的、抗原非依存的バックグラウンド活性について評価した。

【0622】

メス NSG マウスに、ホタルルシフェラーゼを発現する C D 3 3 + H L-60 異種移植片腫瘍細胞を静脈内投与した。10 日間の腫瘍成長後、10 E 6 非形質導入、S R 0 0 1、S R 0 0 1-41 B B、又は S R 0 0 1-28 T 細胞を、ラパマイシンを伴わずに静脈内投与した (図 3 2 A)、又はラパマイシンを週三回投与した (図 3 2 B)。あるいは、3 E 6 非形質導入、S R 0 0 1、S R 0 0 1-41 B B、又は S R 0 0 1-28 T 細胞を、ラパマイシンを週三回投与して静脈内投与し (図 3 2 C)、生存を 38 日間にわたりモニタリングした (図 3 2 D)。全ての事例では、S R 0 0 1 は、S R 0 0 1-41 B B 及び S R 0 0 1-28 T 細胞よりも良好な性能又は傾向を示した。

10

【0623】

実施例 1.1

C D 4 又は C D 8 共受容体ドメインを伴うラパマイシン誘導性 T C R T 細胞の評価。

別の実験では、ラパマイシン誘導性 T 細胞受容体を発現する T 細胞 (S R-T 細胞) を、10 日間の形質導入及び増殖プロセスを使用して生成し、次に、特定の標的抗原に対する発現及び生物学的活性について評価した。簡単には、末梢血単核細胞 (P B M C) を I L-2 含有培地中で培養し、ヒト C D 3 及びヒト C D 2 8 に対する抗体で活性化した。C D 4 ヒンジ及び膜貫通ドメインを伴い、F K B P 1 2 多量体化ドメイン及び一つの抗原標的化ドメインを C D 4 又は C D 8 共受容体ドメインに固定するラパマイシン誘導性 T C R をコードするレンチウイルスベクター (S R 0 2 2、S R 0 2 2+C D 4、及び S R 0 2 2+C D 8) を使用して、培養開始後一日目に P B M C を形質導入し、次に細胞を、48 時間後に 24 ウェル G-R E X (登録商標) 培養系に移した。培養中での合計 10 日間後、S R-T 細胞を、ラパマイシン依存的、抗原依存的活性、ならびにラパマイシン非依存的、抗原非依存的バックグラウンド活性について評価した。

20

【0624】

上に記載されるレンチウイルスベクター (S R 0 2 2、S R 0 2 2+C D 4、及び S R 0 2 2+C D 8) で形質導入された S R-T 細胞を、抗 F R B 抗体を使用して、フローサイトメトリーにより、ラパマイシン誘導性系の主要成分、具体的には F R B 多量体化ドメインの細胞外発現について分析した。F R B が、形質導入されていないコントロール細胞と比較して高度に発現された (図 3 3)。

30

【0625】

S R 0 2 2、S R 0 2 2+C D 4、及び S R 0 2 2+C D 8-T 細胞のラパマイシン依存的な抗原依存的活性を、1 n M ラパマイシンの存在において標的抗原陽性腫瘍細胞との共培養において評価した。具体的には、I F N γ 及び I L 2 産生を、S R 0 2 2、S R 0 2 2+C D 4、及び S R 0 2 2+C D 8-T 細胞、ならびに高レベルの C D 3 3 を内因的に発現する細胞株を用いた培養の上清からの M S D を使用して、定量化した (図 3 4)。S R 0 2 2、S R 0 2 2+C D 4、及び S R 0 2 2+C D 8-T 細胞は、これらの 2 つのサイトカインの各々を、ベースラインと高度に区別可能であるレベルで放出した (非形質導入コントロール; U T D)。

40

【0626】

実施例 1.2

トランスジェニック T C R を伴うラパマイシン誘導性 T C R T 細胞の評価。

別の実験では、ラパマイシン誘導性 T 細胞受容体及びトランスジェニック T C R (S R-T 細胞) を発現する T 細胞を、10 日間の形質導入及び増殖プロセスを使用して生成し、次に、特定の標的抗原に対する発現及び生物学的活性について評価した。簡単には、末梢血単核細胞 (P B M C) を I L-2 含有培地中で培養し、ヒト C D 3 及びヒト C D 2 8 に対する抗体で活性化した。C D 4 ヒンジ及び膜貫通ドメインを伴い、F K B P 1 2 多量体化ドメイン及び一つの抗原標的化ドメインを固定するラパマイシン誘導性 T C R をコー

50

ドするレンチウイルスベクター。加えて、同じレンチウイルスベクターが、トランスジェニックTCR（SR001及びTCR+SR001）をコードする。このベクターを使用して、培養開始後一日目にPBMCを形質導入し、次に細胞を、48時間後に24ウェルG-Rex（登録商標）培養系に移した。培養中での合計10日間後、SR-T細胞を、ラパマイシン依存的、抗原依存的活性、ならびにラパマイシン非依存的、抗原非依存的バックグラウンド活性について評価した。

【0627】

上に記載されるレンチウイルスベクター（SR001及びTCR+SR001）で形質導入されたSR-T細胞を、ベクターコピー数（図35A）を決定するためのqPCRベースのアッセイを使用して導入遺伝子組込みについて、及び、フローサイトメトリーにより、β鎖特異的抗体及びエピトープ特異的四量体を使用した、TCRを含む、ラパマイシン誘導性+トランスジェニックTCR系の主要成分の細胞外発現（図35B及び35C）、及び抗VHHを使用した標的化ドメインについて分析した。全ての成分が、形質導入されていないコントロール細胞と比較して高度に発現された（図35D及び図35E）。

10

【0628】

SR001及びTCR+SR001-T細胞のラパマイシン依存的な抗原依存的活性を、1nMラパマイシンの存在において標的抗原陽性腫瘍細胞との共培養において評価した。具体的には、IFNγ、IL2、及びTNFα産生を、ラパマイシンを伴って及び伴わずに、SR001及びTCR+SR001-T細胞、ならびに高レベルのHLA-A2+TCRエピトープを内因的に発現する細胞株を用いた培養の上清からのMSDを使用して、定量化した（図36A）。IFNγ産生をまた、SR001及びTCR+SR001-T細胞、ならびにラパマイシンを伴って及び伴わずに、高レベルのCD33を内因的に発現する細胞株を用いた培養の上清からのMSDを使用して定量化した（図36B）。全ての場合において、SR001及びTCR+SR001-T細胞は、ベースラインと高度に区別可能であるレベルで各サイトカインを放出した（非形質導入コントロール；UTD）。加えて、T細胞におけるトランスジェニックTCRとSR001との組み合わせは、TCR又はSR001のみを発現するT細胞と比較して、抗原特異的サイトカイン放出を減少させなかった。

20

【0629】

いずれかの標的抗原を発現する細胞に対するSR001及びTCR+SR001-T細胞の細胞傷害性を、核赤色染色を発現する二つの標的株を使用して評価し、Incucyte（登録商標）生細胞撮像システム（Sartorius）を使用して経時的に追跡した。核染色を発現する細胞（抗原陽性標的株）及び核染色を発現しない細胞（SR-T細胞）の両方を、約120時間にわたって追跡した。TCR又はTCR+SR001-T細胞は、TCRエピトープ+標的細胞を効果的に死滅させた一方で（図36C、上のパネル）、SR001及びTCR+SR001-T細胞は、CD33+標的細胞を効果的に死滅させた（図36C、下のパネル）。

30

【0630】

実施例13

非常に低い抗原密度でのラパマイシン誘導性TCR T細胞の評価。

40

別の実験では、ラパマイシン誘導性T細胞受容体及びトランスジェニックTCR（SR-T細胞）を発現するT細胞を、10日間の形質導入及び増殖プロセスを使用して生成し、次に、特定の標的抗原に対する発現及び生物学的活性について評価した。簡単には、末梢血単核細胞（PBMC）をIL-2含有培地中で培養し、ヒトCD3及びヒトCD28に対する抗体で活性化した。CD4ヒンジ及び膜貫通ドメインを伴い、FKBP12多量体化ドメイン及び一つの抗原標的化ドメイン（SR001）を固定するラパマイシン誘導性TCRをコードするレンチウイルスベクターを使用して、培養開始後一日目にPBMCを形質導入し、次に細胞を、48時間後に24ウェルG-Rex（登録商標）培養系に移した。培養中での合計10日間後、SR-T細胞を、ラパマイシン依存的、抗原依存的活性、ならびにラパマイシン非依存的、抗原非依存的バックグラウンド活性について評価し

50

た。

【0631】

S R 0 0 1 - T細胞のラパマイシン依存的な抗原依存的活性を、1 n Mラパマイシンの存在において標的抗原陽性腫瘍細胞との共培養において評価した。具体的には、標的細胞を、C D 3 3 又はC L L 1コードmRNAでトランスフェクトして、細胞当たり各1500分子未満を発現する標的細胞を生成した。I L 2産生を、S R 0 0 1を用いた培養の上清からのM S Dを使用して、定量化した（図37A及び図37B）。S R 0 0 1 - T細胞は、ベースラインと高度に区別可能なレベルでI L 2を放出した（非形質導入コントロール；U T D）。

【0632】

実施例14

低抗原腫瘍を制御するためのインビボでのラパマイシン誘導性T C R T細胞の評価。

別の実験では、ラパマイシン誘導性T細胞受容体を発現するT細胞（S R - T細胞）を、10日間の形質導入及び増殖プロセスを使用して生成し、次に、特定の標的抗原に対する発現及び生物学的活性について評価した。簡単には、末梢血単核細胞（P B M C）をI L - 2含有培地中で培養し、ヒトC D 3及びヒトC D 28に対する抗体で活性化した。C D 4ヒンジ及び膜貫通ドメインを伴い、F K B P 1 2多量体化ドメイン及び一つの抗原標的化ドメイン（即ち、C D 3 3 V H H又はC L L 1 V H H）を固定するラパマイシン誘導性T C Rをコードするレンチウイルスベクター（それぞれS R 0 0 1及びS R 0 0 7）を使用して、培養開始後一日目にP B M Cを形質導入し、次に細胞を、48時間後に1 L G - R E X（登録商標）培養系に移した。培養中での合計10日間後、S R - T細胞を、ラパマイシン依存的、抗原依存的活性、ならびにラパマイシン非依存的、抗原非依存的バックグラウンド活性について評価した。

【0633】

メスN S Gマウスに、ホタルルシフェラーゼを発現するC D 3 3 + C L L 1 + O C I - A M L 3異種移植片腫瘍細胞を静脈内投与した。10日間の腫瘍成長後、10E6非形質導入、S R 0 0 7、又は比較調節C A R - T細胞を、週三回投与されたラパマイシンで静脈内投与した（図38）。比較調節C A R（R e g C A R 1）は、S R 0 0 7と同じC L L 1結合剤を使用して、二つのラパマイシン調節ドメイン中に分割された第2世代の41BB - C D 3 ζであった（一般的な調節C A R設計については、例えば、L e u n g e t a l., J C I I n s i g h t, 2019 Apr 30; 5(11)を参照のこと）。S R 0 0 7 - T細胞で処置されたマウスは、比較調節C A R T細胞で処置されたマウスよりも速く、より深くそれらの腫瘍を制御した。

【0634】

実施例15

C D 1 9を標的化するラパマイシン誘導性T C R T細胞の評価。

別の実験では、ラパマイシン誘導性T細胞受容体を発現するT細胞（S R - T細胞）を、10日間の形質導入及び増殖プロセスを使用して生成し、次に、特定の標的抗原に対する発現及び生物学的活性について評価した。簡単には、末梢血単核細胞（P B M C）をI L - 2含有培地中で培養し、ヒトC D 3及びヒトC D 28に対する抗体で活性化した。C D 4ヒンジ、膜貫通ドメイン、及び細胞内ドメインを伴い、F K B P 1 2又はF R Bのいずれかの多量体化ドメイン及び二つの抗原標的化ドメイン（S R 1 0 1 6 7及びS R 1 0 1 6 8；各々が、C D 1 9 V H H又はC D 1 9 s c F vを有する）を固定するラパマイシン誘導性T C Rをコードするレンチウイルスベクターを使用して、培養開始後一日にP B M Cを形質導入し、次に細胞を、48時間後に24ウェルG - R E X（登録商標）培養系（W i l s o n W o l f）に移した。培養中での合計10日間後、S R - T細胞を、ラパマイシン依存的、抗原依存的活性、ならびにラパマイシン非依存的、抗原非依存的バックグラウンド活性について評価した。

【0635】

上に記載されるレンチウイルスベクターで形質導入されたS R - T細胞（S R 1 0 1 6

10

20

30

40

50

7-及びSR10168-T細胞)を、ベクターコピー数を決定するためのqPCRベースのアッセイを使用して導入遺伝子組込みについて(図39A)、また、標的化ドメイン(例、CD19 VHH又はscFv)及びFRB多量体化ドメインを含むラパマイシン誘導システムの主要成分の細胞外発現について、フローサイトメトリーにより、それぞれ組み換えCD19-Fc融合体及び抗FRB抗体を使用して分析した。FRB成分及び抗CD19成分が、形質導入されていないコントロール細胞と比較して高度に発現された(図39B及び図39C)。

【0636】

T細胞を、1nMのラパマイシンを伴わずに及びその存在において、の両方で、抗原の存在を伴わずに単独で培養した。SR10167-及びSR10168-T細胞は、ラパマイシンが存在しない場合にはIFN γ を産生せず、1nMのラパマイシンを培養物に加えた場合には非形質導入と同等の少量のみを産生した。(図40A及び図40B)。比較により、CD19 VHH(Reg CAR1)又はCD19 scFv(Reg CAR2)のいずれかを使用して標的化された比較調節CARは、培養物中に1nMラパマイシンを伴って及び伴わずに、の両方で、ベースラインよりも有意に高いレベルでIFN γ を産生した。

【0637】

SR10167-及びSR10168-T細胞のラパマイシン依存的な抗原依存的活性を、1nMラパマイシンの存在又は非存在において、標的抗原陽性腫瘍細胞との共培養において評価した。具体的には、IFN γ 産生を、SR10167-及びSR10168-T細胞、ならびにCD19を内因的に発現する細胞株を用いた培養の上清からのMSDを使用して、定量化した(図41A及び41B)。加えて、TNF α 及びIL2を定量化した。SR10167-及びSR10168-T細胞は、ベースライン(非形質導入コントロール;UTD)と区別可能であるが、しかし、同等の調節CAR Tよりも低いレベルで、これら3つのサイトカインの各々を放出した。(図42A~42D)。

【0638】

標的抗原を発現する細胞に対するSR10167-T細胞の細胞傷害性を、GFPを発現する二つの標的株を使用して評価し、Incucyte(登録商標)生細胞撮像システム(Sartorius)を使用して経時的に追跡した。GFPを発現する細胞(抗原陽性標的株)及びGFPを発現しない細胞(SR-T細胞)の両方を、約120時間にわたって追跡した。SR10167-T細胞は、CD19+標的細胞を効果的に死滅させる(図43A及び43B)。両方のCD19+標的培養物について、SR10167-T細胞は、比較調節CAR(Reg CAR1)よりも優れた細胞傷害性を有する傾向があった。

【0639】

実施例16

構成的T細胞受容体様構造の構築及び評価。

ラパマイシン非依存的な、構成的TCR様構造を生成するために、FRBドメイン及びFKBP12ドメインを、Fc操作二特異的抗体のCH3領域から由来するヘテロ二量体化ドメインで置換した。構成的ヘテロ二量体化ドメイン対、CD3サブユニット、及び抗原標的化ドメインを含む構築物を含むレンチウイルスベクターを設計し、クローニングし、配列を検証した。構築物は、以下のユニットの組み合わせの発現を駆動するプロモーターを含む:CD8 α 又はIgKaシグナル配列、抗体Fc CH3ヘテロ二量体化ドメイン対、抗体由来標的化ドメイン(例、CD33 VHH)、CD4ヒンジ、膜貫通ドメイン、及び細胞内ドメイン。(図44;構築物SR292、SR293、及びSR296)。具体的には、構築物SR292、SR293、及びSR296について、CH3ヘテロ二量体化ドメイン対は、それぞれ、以前に記載されたノブインホール抗体、キメラIgA/IgG CH3ドメインを使用したSEEDbody、及びDEKK静電対からの変異を使用して誘導された(例、Merchant, A., Zhu, Z., Yuan, J. et al. An efficient route to human bispecific IgG. Nat Biotechnol 16, 677-681 (1998)。

Nardis, C., Hendriks, L., Poirier, E. et al. A new approach for generating bispecific antibodies based on a common light chain format and the stable architecture of human immunoglobulin G1. *J Biol Chem* 292, 14706–14717 (2017). Davis, J., Aperlo, C., Li, Y. et al. SEEDbodies: fusion proteins based on strand-exchange engineered domain (SEED) CH3 heterodimers in an Fc analogue platform for asymmetric binders or immunofusions and bispecific antibodies *Protein Engineering, Design and Selection*, Volume 23, Issue 4, April 2010, Pages 195–202を参照のこと。対を、構築物内の一つの配向においてテストした一方で、反対の配向が、同様に機能し得ることが予想される。

10

【0640】

構成的T細胞受容体様構造を発現するT細胞（SR-T細胞）を、10日間の形質導入及び増殖プロセスを使用して生成し、次に、特定の標的抗原に対する発現及び生物学的活性について評価した。簡単には、末梢血単核細胞（PBMC）をIL-2含有培地中で培養し、ヒトCD3及びヒトCD28に対する抗体で活性化した。構築物をコードするレンチウイルスベクターを使用して、培養開始後一日目にPBMCを形質導入し、次に細胞を、48時間後に24ウェルG-Rex（登録商標）培養系に移した。培養中での合計10日間後、SR-T細胞を、抗原依存的活性ならびに抗原非依存的バックグラウンド活性について評価した。同じ抗原を標的化する標準的なCAR、調節CAR、構造比較物、及びSR001を、機能的コントロール及び比較物として使用した。

20

【0641】

上に記載されるレンチウイルスベクターで形質導入されたSR-T細胞（SR292、SR293、及びSR296 T細胞）を、組換え抗VHH抗体を使用して膜貫通ドメインに連結されたCH3ヘテロ二量体化ドメインの半分に融合された標的化ドメインの細胞外発現について、フローサイトメトリーにより分析した（図45A及び45B）。全ての構築物が発現し、評価可能であった。

30

【0642】

SR292、SR293、及びSR296 T細胞抗原依存的活性を、標的抗原陽性腫瘍細胞との共培養において評価した。誘導された二量体化コントロール構築物、調節CAR及びSR001 T細胞は、活性を促すための二量体化薬剤の添加を含んだ。具体的には、IFN γ 及びIL2産生を、T細胞、及び標的抗原CD33を発現するHL60細胞株との共培養の上清からのMSDを使用して定量化した（図46A及び46B）。SR292、SR293、及びSR296-T細胞は、ベースラインの非形質導入コントロールT細胞から増幅されたレベルでサイトカインを放出し、抗原依存的活性化を示す。SR292、SR293、及びSR296 T細胞は、抗原の存在を伴わずに単独で培養した場合、強固なサイトカイン分泌を示さず、レベルは、非形質導入T細胞と同等であった（図47）。

40

【0643】

SR292、SR293、及びSR296-T細胞の細胞傷害性を、形質導入されたSR-T細胞を、核赤色蛍光タンパク質を発現するように操作された抗原陽性腫瘍細胞と共培養することにより評価した。核蛍光を呈する細胞（抗原陽性標的株）及び核蛍光を発現しない細胞（SR-T細胞）の両方を、Incucyte（登録商標）生細胞撮像システム（Sartorius）を使用して、約140時間にわたって追跡した。SR292、SR293、及びSR296改変T細胞は、赤色標識された抗原陽性腫瘍細胞を効果的に排除し、改変T細胞は、コントロール抗CD33 CAR分子と同等のレベルで増殖した

50

(図 48 A 及び 48 B)。

【0644】

全体として、これらのデータは、T細胞活性を向け直すことが可能な構成的、抗原依存的 TCR 様構造の生成を示している。

【0645】

実施例 17

サイトカイン受容体ドメインを伴うラパマイシン誘導性 TCR T細胞の評価。

別の実験では、ラパマイシン誘導性 T細胞受容体を発現する T細胞 (SR-T細胞) を、10日間の形質導入及び増殖プロセスを使用して生成し、次に、特定の標的抗原に対する発現及び生物学的活性について評価した。簡単には、末梢血単核細胞 (PBMC) を IL-2 含有培地中で培養し、ヒト CD3 及びヒト CD28 に対する抗体で活性化した。CD4 ヒンジ、膜貫通ドメイン、及び細胞内ドメインを伴い、FKBP12 又は FRB 多量体化ドメイン及び抗原標的化ドメインを、サイトカイン受容体細胞内シグナル伝達ドメイン (SR001±IL7Rα、IL2Rβ、共通γ鎖、又は IL2Rβ 及び共通γ鎖の両方) に固定するラパマイシン誘導性 TCR をコードするレンチウイルスベクターを使用して、培養開始後一日に PBMC を形質導入し、次に細胞を、48 時間後に 24 ウェル GREX (登録商標) 培養系 (Wilson Wolf) に移した。培養中での合計 10 日間後、SR-T細胞を、ラパマイシン依存的、抗原依存的活性、ならびにラパマイシン非依存的、抗原非依存的バックグラウンド活性について評価した。

【0646】

上に記載されるレンチウイルスベクターで形質導入された SR-T細胞 (SR001±IL7Rα、IL2Rβ、共通γ鎖、又は IL2Rβ 及び共通γ鎖の両方の T細胞) を、フローサイトメトリーにより、ラパマイシン誘導システムの主要成分、具体的には抗 FRB 抗体を使用した FRB 二量体化ドメインの細胞外発現について分析した。FRB 成分が、形質導入されていないコントロール細胞と比較して高度に発現された (図 49)。

【0647】

SR001±IL7Rα、IL2Rβ、共通γ鎖、又は IL2Rβ 及び共通γ鎖-T細胞のラパマイシン依存的、抗原依存的活性の両方を、1 nM ラパマイシンの存在又は非存在において、標的抗原陽性腫瘍細胞との共培養において評価した。具体的には、IFNγ 及び IL2 産生を、SR001±IL7Rα、IL2Rβ、共通γ鎖、又は IL2Rβ 及び共通γ鎖-T細胞の両方、ならびに CD33 を内因的に発現する細胞株を用いた培養の上清からの MSD を使用して、定量化した。SR001±IL7Rα、IL2Rβ、共通γ鎖、又は IL2Rβ 及び共通γ鎖-T細胞の両方が、これら二つのサイトカインの各々を、ベースライン (非形質導入コントロール) と区別可能であるが、しかし、同等の調節 CAR T よりも低いレベルで放出した。 (図 50 A ~ 50 D)

【0648】

SR001±IL7Rα、IL2Rβ、共通γ鎖、又は IL2Rβ 及び共通γ鎖-T細胞の両方の抗原特異的 T細胞増殖を、赤色核蛍光染色を発現する CD33+ 標的株を培養し、Incucyte (登録商標) 生細胞撮像システム (Sartorius) を使用して T細胞成長を経時的に追跡することにより評価した。核染色を発現する細胞 (抗原陽性標的株) 及び核染色を発現しない細胞 (SR-T細胞) の両方を、約 100 時間にわたって追跡した。SR001±IL7Rα、IL2Rβ、共通γ鎖、又は IL2Rβ 及び共通γ鎖-T細胞の両方が、CD33+ 標的細胞の存在において (図 51)、特に IL7Rα 及び共通γ鎖シグナル伝達を有していた細胞が増殖した。

【0649】

実施例 18

天然リガンドを用いて標的化するラパマイシン誘導性 TCR T細胞の評価。

別の実験では、ラパマイシン誘導性 T細胞受容体を発現する T細胞 (SR-T細胞) を、10日間の形質導入及び増殖プロセスを使用して生成し、次に、特定の標的抗原に対する発現及び生物学的活性について評価した。簡単には、末梢血単核細胞 (PBMC) を I

L-2 含有培地中で培養し、ヒトCD3及びヒトCD28に対する抗体で活性化した。CD4ヒンジ、膜貫通ドメイン及び細胞内ドメインを伴い、FKBP12又はFRB多量体化ドメイン及び天然リガンド抗原標的化ドメイン（例、高親和性PD1（例、US20220378873A1を参照のこと）及びPD1外部ドメイン；それぞれSR300及びSR301）を固定するラパマイシン誘導性TCRをコードするレンチウイルスベクターを使用して、培養開始後一日にPBMCを形質導入し、次に細胞を、48時間後に24ウェルG-REX（登録商標）培養系（Wilson Wolf）に移した。培養中での合計10日間後、SR-T細胞を、ラパマイシン依存的、抗原依存的活性、ならびにラパマイシン非依存的、抗原非依存的バックグラウンド活性について評価した。

【0650】

上に記載されるレンチウイルスベクター（SR300及びSR301）で形質導入されたSR-T細胞を、それぞれ抗FRB抗体及び抗PD1抗体を使用して、フローサイトメトリーにより、FRB多量体化ドメイン及び天然リガンドPD1を含む、ラパマイシン誘導システムの主要成分の細胞外発現について分析した。FRB及びPD1標的化成分が、形質導入されていないコントロール細胞と比較して高度に発現された（図52）。

【0651】

SR300及びSR301-T細胞の抗原特異的細胞傷害性を、赤色核蛍光染色を発現するPDL1+又はPDL1/PDL2ノックアウト標的株を培養し、Incucyte（登録商標）生細胞撮像システム（Sartorius）を使用してT細胞成長を経時的に追跡することにより評価した。核染色を発現する細胞（抗原陽性標的株）及び核染色を発現しない細胞（SR-T細胞）の両方を、約115時間にわたって追跡した。SR300及びSR301-T細胞は、ラパマイシンが存在している場合にのみPDL1+標的細胞を死滅させたが（図53A～53D）、しかし、PDL1/PDL2がノックアウトされている場合には死滅させなかった。高親和性PD1-外部ドメイン（SR300-T細胞）は、天然PD1-外部ドメインと比較して、より効率的にPDL1+標的細胞株を死滅させた。

【0652】

実施例19

ラパマイシン誘導性Fc受容体NK細胞の評価。

別の実験では、ラパマイシン誘導性Fc受容体を発現するNK細胞（SR-NK細胞）を、10日間の形質導入及び増殖プロセスを使用して生成し、次に、特定の標的抗原に対する発現及び生物学的活性について評価した。簡単には、末梢血単核細胞（PBMC）を、抗CD2及び抗NKp46でコーティングされたマイクロビーズで活性化し、次に、ヒト血清、HEPES、グルタミン、ならびにIL2、IL15、IL18、IL21、及びIL12を含むサイトカインのNK特異的カクテルを含む成長培地中で培養した。CD4ヒンジ、膜貫通ドメイン及び細胞内ドメインを伴い、FKBP12又はFRB多量体化ドメイン及び抗原標的化ドメイン（SR354）を固定するラパマイシン誘導性Fcイブシロン受容体ガンマをコードするレンチウイルスベクターを使用して、培養開始後二日にPBMCを形質導入した。細胞を洗浄し、次に、48時間後にIL2、IL15、IL18、IL21、及びIL12を含むNK成長培地中で、24ウェルG-REX（登録商標）培養系（Wilson Wolf）に移した。培養中での合計10日間後、培養物中に残っているCD3+T細胞を、磁気ビーズソーティングを使用して除去し、NK細胞のみの集団をもたらした。SR-NK細胞を、ラパマイシン依存的、抗原依存的活性、ならびにラパマイシン非依存的、抗原非依存的バックグラウンド活性について評価した。

【0653】

上に記載されるレンチウイルスベクター（SR354）で形質導入されたSR-NK細胞を、抗VHH抗体を使用して、フローサイトメトリーにより、VHH標的化ドメインを含む、ラパマイシン誘導システムの主要成分の細胞外発現について分析した。VHH標的化成分が、形質導入されていないコントロール細胞と比較して高度に発現された（図54）。

10

20

30

40

50

【0654】

SR354-NK細胞のラパマイシン依存的、抗原依存的活性を、1 nMラパマイシンの存在又は非存在における標的抗原陽性腫瘍細胞との共培養において評価した。具体的には、IFN γ 産生を、SR354-NK細胞、及びCD33を内因的に発現する、又はCD33がノックアウトされている細胞株を用いた培養の上清からのMSDを使用して定量化した。SR354-NK細胞は、ベースライン（非形質導入コントロール）と区別可能であるレベルでサイトカインを放出し、ラパマイシン及び抗原の両方により完全に調節された。（図55A及び55B）。

【0655】

SR354-NK細胞の抗原特異的細胞傷害性を、赤色核蛍光染色を発現するCD33+又はCD33ノックアウト標的株を培養し、Incucyte（登録商標）生細胞撮像システム（Sartorius）を使用して経時的に細胞傷害性を追跡することにより評価した。核染色を発現する細胞（抗原陽性標的株）及び核染色を発現しない細胞（SR-NK細胞）の両方を、約120時間にわたって追跡した。SR354-NK細胞は、ラパマイシンが存在する場合にのみCD33+標的細胞を死滅させたが（図55C及び55D）、しかし、CD33がノックアウトされた場合には死滅させなかった。

【0656】

実施例20

ROR1を標的化するラパマイシン誘導性TCR T細胞の評価。

別の実験では、ラパマイシン誘導性T細胞受容体を発現するT細胞（SR-T細胞）を、10日間の形質導入及び増殖プロセスを使用して生成し、次に、特定の標的抗原に対する発現及び生物学的活性について評価した。簡単には、末梢血単核細胞（PBMC）をIL-2含有培地中で培養し、ヒトCD3及びヒトCD28に対する抗体で活性化した。CD4ヒンジ及び膜貫通ドメインを伴い、FKBP12多量体化ドメイン及び一つの抗原標的化ドメイン（SR303）を固定化するラパマイシン誘導性TCRをコードするレンチウイルスベクターを使用して、培養開始後一日目にPBMCを形質導入し、次に細胞を、48時間後に24ウェルG-Rex（登録商標）培養系に移した。培養中での合計10日間後、SR-T細胞を、ラパマイシン依存的、抗原依存的活性、ならびにラパマイシン非依存的、抗原非依存的バックグラウンド活性について評価した。

【0657】

上に記載されるレンチウイルスベクター（SR303）で形質導入されたSR-T細胞を、抗ROR1 scFvを使用して、フローサイトメトリーによりラパマイシン誘導システムの主要成分、具体的にはROR1標的化ドメインの細胞外発現について分析した。ROR1 scFvが、形質導入されていないコントロール細胞と比較して高度に発現された（図56）。

【0658】

SR303-T細胞のラパマイシン依存的な抗原依存的活性を、1 nMラパマイシンの存在において標的抗原陽性腫瘍細胞との共培養において評価した。具体的には、IFN γ 及びIL2産生を、SR303-T細胞及び高レベルのヒトROR1を内因的に発現する細胞株を用いた培養の上清からのMSDを使用して、定量化した（図57A及び57B）。SR303-T細胞は、これらの2つのサイトカインの各々を、ベースラインと高度に区別可能であるレベルで放出した（非形質導入コントロール；UTD）。加えて、T細胞を、1 nMのラパマイシンを伴わずに及びその存在において、の両方で、抗原の存在を伴わずに、単独で培養した。SR303-T細胞は、ラパマイシンが存在しない場合、又は1 nMのラパマイシンが、抗原の存在なく、加えられた場合、最小限のIFN γ を産生した（図57C）。

【0659】

実施例21

例証的な、操作された免疫受容体構築物。

本明細書中で企図されるのは、選択された抗原への応答において天然の又は操作された

10

20

30

40

50

／外因性の多量体免疫受容体複合体のシグナル伝達を向け直すことができるシグナル伝達成分及び標的化成分を含む、操作された免疫受容体である。本明細書中で企図されるシグナル伝達成分は、多量体化ドメイン、任意のリンカー、及びアクチュエータドメインを含む。本明細書中で企図される標的化成分は、一つ又は複数の標的化ドメイン（また、本明細書中で「結合剤」又は「抗原結合剤」として言及される）を含む細胞外ドメイン、多量体化ドメイン、任意のヒンジドメイン、膜貫通ドメイン、及び任意の細胞内ドメイン（例、切断細胞内ドメイン、細胞内シグナル伝達ドメイン、又は共刺激ドメイン）を含む。操作された免疫受容体成分及びサブユニット／ドメインを組み合わせることによって、驚くべきことに、従来のCARを上回る増加した感受性、低い持続的又は抗原非依存的シグナル伝達、増加した標的化能力、及び、場合により、調節可能性を産生することができる。言い換えれば、成分は、天然もしくは操作された／外因性の免疫受容体複合体、又は本明細書中に記載される、操作された免疫受容体の標的化成分のいずれかの機能性を破壊することを伴わずに、組み合わせることができる。このように、本明細書中で企図される、操作された免疫受容体はまた、驚くべきことに、（１）多特異性、（２）非MHC提示標的に対する増加した感受性、（３）最小限の持続的又は抗原非依存的シグナル伝達、ならびに（４）細胞内標的及び細胞外標的の両方を同時に標的化する能力を提供する。

10

【0660】

操作された免疫受容体は、複数のフォーマットにおいて構築することができ、公知のサブユニット／ドメイン／ポリペプチド（例、多量体化ドメイン、ポリペプチドリンカー、アクチュエータドメイン、標的化ドメイン、ヒンジドメイン、膜貫通ドメイン、及び細胞内ドメイン）及び技術を使用して設計及び構築することができる。例えば、シグナル伝達成分は、標準的なクローニング技術を使用して、多量体化ドメイン（例、一つ又は複数の「A」サブユニット）をアクチュエータドメイン（例、一つ又は複数の「C」サブユニット）に、一つ又は複数のポリペプチドリンカーを伴って又は伴わずに（例、一つ又は複数の「B」サブユニットを伴って又は伴わずに）、連結することにより構築することができる。

20

【0661】

例証的な一般的なシグナル伝達成分の式を以下に提供する：

A - C

A - B - C

30

【0662】

標的化成分は、標準的なクローニング技術を使用して、細胞外ドメイン（例、一つ又は複数の「D」サブユニット）を、多量体化ドメイン（例、一つ又は複数の「A」サブユニット）、任意のヒンジドメイン（例、一つ又は複数の「E」サブユニット）、膜貫通ドメイン（例、「F」サブユニット）、及び任意の細胞内ドメイン（例、一つ又は複数の「G」サブユニット）に、一つ又は複数のポリペプチドリンカーを伴って又は伴わずに（例、一つ又は複数の「B」サブユニットを伴って又は伴わずに）、連結することにより構築することができる。

【0663】

例証的な一般的な標的化成分の式を以下に提供する：

D - A - E - F

D - B - A - E - F

D - A - E - F - G

D - B - A - E - F - G

D - D - A - E - F

D - D - B - A - E - F

D - D - A - E - F - G

D - D - B - A - E - F - G

D - B - D - A - E - F

D - B - D - B - A - E - F

40

50

D - B - D - A - E - F - G

D - B - D - B - A - E - F - G

【0664】

様々な実施形態では、両方の成分（即ち、シグナル伝達及び標的化）は、細胞により別々に（例、異なるポリヌクレオチド、RNA、又はDNAから）、又は単一のポリヌクレオチド、RNA、もしくはDNAからの融合タンパク質として一緒に発現される。本明細書中で企図される操作された免疫受容体は、公知のサブユニット／ドメイン／ポリペプチド（例、多量体化ドメイン、ポリペプチドリinker、アクチュエータドメイン、標的化ドメイン、ヒンジドメイン、膜貫通ドメイン、及び細胞内ドメイン）及び技術を使用して設計及び構築されることができる。

【0665】

表3は、公知の多量体化ドメインの例証的なリストを提供する。表4は、公知のポリペプチドリinkerの例証的なリストを提供する。表5は、公知のアクチュエータの例証的なリストを提供する。表6は、公知の標的化ドメインの例証的なリストを提供する。表7は、公知のヒンジドメインの例証的なリストを提供する。表8は、公知の膜貫通ドメインの例証的なリストを提供する。表9は、公知の細胞内ドメインの例証的なリストを提供する。しかし、他の公知の多量体化ドメイン、ポリペプチドリinker、アクチュエータドメイン、標的化ドメイン、ヒンジドメイン、膜貫通ドメイン、細胞内ドメイン、及びTCRを文献を通じて見出すことができ、例えば、限定されないが、US20120082661、WO2016014789、WO2022046730、WO2016033570、US8147832B2、WO2014026054、WO2018145649、WO2014065961、WO2020123947、WO2013049254、WO2019241685、WO2019241688、WO2016049214、WO2018236870、WO2020102240、WO2018183888、US6217866B1、WO2008119566、WO2003055917、WO2018073680、WO2014146672、WO2019200007、WO2016016859、WO2018119279、WO2020227072、WO2020227073、WO2020227071、WO2017153402、WO2007042289、WO2018028647、WO2005113595、US20180273602、WO2019067242、WO2020193767、US10538572B2、US11078252B2、WO2019140100、WO2015009606、WO2021195503、WO2007131092、US20190169260、WO2012045085、WO2016115559、及びWO2016187220を含み、それらの各々が、それらの全体において、本明細書中で参照により組み入れられる。他の公知の多量体化ドメイン、ポリペプチドリinker、アクチュエータドメイン、標的化ドメイン、ヒンジドメイン、膜貫通ドメイン、細胞内ドメイン、及びTCRは、文献において周知であるため、本発明は、表3～9中に開示される例証的な成分に限定されることを意図しない。

10

20

30

40

50

【表 3】

表3－例証的な多量体化ドメイン（「A」サブユニット）：

サブユニット参照	サブユニット名	配列番号
A1	FRB*	1
A2	FRB	2
A3	FKBP12	3
A4	FKBP12 F36V	4
A5	CH3_AB (S354C T366W)	5
A6	CH3_IA (Y349C T366S L368A Y407V)	6
A7	CH3_DE (L351D L368E)	7
A8	CH3_KK (L351K T366K)	8
A9	CH3_GA (SEED 1)	9
A10	CH3_AG (SEED 2)	10

10

【表 4－1】

表4－例証的なポリペプチドリンカー（「B」サブユニット）；

サブユニット参照	配列／名称	配列番号
B1	GGGS (G4S; 1xG4S)	11
B2	GGGSGGGGS (2xG4S)	12
B3	GGGSGGGSGGGGS (3xG4S)	13
B4	GGGSGGGSGGGSGGGGS (4xG4S)	14
B5	GGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS (5xG4S)	15
B6	DGGGS	16
B7	TGEKP	17
B8	GGRR	18
B9	EKGSSGSGESKVD	19

20

【表 4－2】

B10	KESGSVSSEQLAQFRSLD	20
B11	GGRRGGGS	21
B12	LRQRDGERP	22
B13	LRQKDGGGSERP	23
B14	LRQKDGGSGGGSERP	24
B15	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	25
B16	GSTSGSGKSSEGSSTKG	26
B17	GSTSGSGKSSEGKG	27
B18	GSTSGSGKPGSGEGS	28
B19	GGGS	29
B20	LEKT (yuTCR リンカー; uLNK)	30
B21	LEKTGGGS (uLNK + G4S リンカー)	31
B22	なし	

30

40

50

【表 5】

表5－例証的なアクチュエータ（「C」サブユニット）：

サブユニット参照	サブユニット名	配列番号
C1	CD3 ϵ	55
C2	CD3 γ	57
C3	CD3 δ	59
C4	Fc ϵ R1 γ v1	61
C5	Fc ϵ R1 γ v2	63
C6	Ig α /CD79a (BCR)	65
C7	Ig β /CD79b (BCR)	67
C8	DAP10	69
C9	DAP12	71

10

【表 6－1】

表6－例証的な標的化ドメイン（「D」サブユニット）：

サブユニット参照	標的／ドメイン	タイプ	配列番号
D1	BCMA	scFv	50、51、又は52
D2	CD19	scFv	53
D3	CD20	scFv	54、55、又は56
D4	CD22	scFv	57
D5	CD33	scFv	58
D6	CD79A	scFv	59
D7	CD79B	scFv	60又は61
D8	B7H3	scFv	62
D9	Muc16	scFv	63
D10	HER2	scFv	64
D11	EGFR	scFv	65
D12	FN-EDB	scFv	66
D13	CLDN18.2	scFv	67
D14	DLL3	scFv	68
D15	FLT3	scFv	69又は70
D16	ROR1	scFv	71
D17	CD33	VHH	72、73、又は74
D18	CLL1	VHH	75又は76

20

30

【表 6－2】

D19	CD123	VHH	77又は78
D20	CD20	VHH	79
D21	EGFR	VHH	80
D22	BCMA	VHH	81又は82
D23	CD19	VHH	83
D24	PD-L1/PD1	ECTO	84又は85
D25	BCMA/APRIL	リガンド	86又は87
D26	NKG2DLs/NKG2D	ECTO	88
D27	CD33	CDR	89、90、及び91
D28	CLL1	CDR	92、93、及び94

40

50

【表 7】

表 7－例証的なヒンジドメイン（「E」サブユニット）：

サブユニット参照	サブユニット名	配列番号
E1	最小CD4ヒンジ	41
E2	最小CD28ヒンジ	42
E3	IgG4ヒンジ	43
E4	CD8ヒンジ	44
E5	ヒンジリンカー；GGR	

10

【表 8】

表 8－例証的な膜貫通ドメイン（「F」サブユニット）：

サブユニット参照	サブユニット名	配列番号
F1	CD4膜貫通	45
F2	CD28膜貫通	46
F3	CD8膜貫通	47

【表 9】

表 9－例証的な細胞内ドメイン（「G」サブユニット）：

サブユニット参照	サブユニット名	配列番号
G1	切断細胞内CD4-v1	48
G2	切断細胞内CD4-v2	49
G3	41BB細胞内シグナル伝達ドメイン	98
G4	CD28細胞内シグナル伝達ドメイン	99
G5	CD4共受容体ドメイン	100
G6	CD8共受容体ドメイン	101
G7	LATドメイン	102
G8	IL7受容体アルファシグナル伝達ドメイン	103
G9	IL2受容体ベータシグナル伝達ドメイン、切断	104
G10	IL2受容体ベータシグナル伝達ドメイン	105
G11	共通ガンマ鎖シグナル伝達ドメイン	106
G12	なし	

20

30

【0666】

シグナル伝達成分の一例として、表 3 からの対応する標的化成分からの多量体化ドメイン（例、A 1 サブユニット）と対合する多量体化ドメインを、表 4 からの一つ又は複数のポリペプチドリンカー（例、B 3 サブユニット）及び表 5 からのアクチュエータドメイン（例、C 1 サブユニット）と組み合わせて、新規のシグナル伝達成分（例、配列番号 1 1 1 において示されるシグナル伝達成分）を産生することができる。他の例証的なシグナル伝達成分が、配列番号 1 0 7 ～ 1 1 0 及び 1 1 2 ～ 1 1 5 において示されている。

40

【0667】

標的化成分の一例として、表 6 からの細胞外ドメインあるいは一つ又は複数の標的化ドメイン（例、D 1 7 サブユニット）を、表 4 からの一つ又は複数の任意のポリペプチドリンカー（例、B 1 サブユニット）、表 3 からの対応するシグナル伝達成分からの多量体化ドメインと対合する多量体化ドメイン（例、A 3 サブユニット）、表 7 からのヒンジドメイン（例、E 1 サブユニット）、表 8 からの膜貫通ドメイン（例、F 1 サブユニット）、及び表 9 からの細胞内ドメイン（例、G 2 サブユニット）と組み合わせて、新規の標的化成分（例、配列番号 1 1 7 において示される標的化成分）を産生することができる。他の例証的な標的化成分が、配列番号 1 1 6 及び 1 1 8 ～ 1 3 6 において示されている。

50

【0668】

加えて、本明細書中でさらに示し、企図するとおり、複数の「A」成分を組み合わせて、多特異的細胞外ドメイン（例、タンデム標的化ドメイン）を産生することができ、複数のポリペプチドリンカーを組み合わせて、機能的リンカーを産生することができる。

【0669】

さらに、当業者は、シグナル配列が、シグナル伝達成分及び／又は標的化成分のN末端に連結されて、細胞膜区画への効率的な輸送を可能にし得ることを理解するであろう。したがって、様々な実施形態では、本明細書中に開示されるシグナル伝達成分及び標的化成分のいずれかは、シグナル伝達配列を含む。一部の実施形態では、シグナル伝達配列は、IgK、CD8、又はPD1シグナル配列である。一部の実施形態では、シグナル伝達配列は、配列番号95～97のいずれか一つにおいて示されるIgK、CD8、又はPD1シグナル配列である。

【0670】

表10及び11はそれぞれ、表3～9中に提供される多量体化ドメイン、ポリペプチドリンカー、アクチュエータドメイン、標的化ドメイン、ヒンジドメイン、膜貫通ドメイン、及び細胞内ドメインに基づく、シグナル伝達成分及び標的化成分の例証的な非限定的リストを提供する。

【表10-1】

表10-例証的なシグナル伝達成分：

シグナル伝達成分#	「A」サブユニット	「B」サブユニット	「C」サブユニット
1	A1	B1	C1
2	A1	B1	C2
3	A1	B1	C3
4	A1	B1	C4
5	A1	B1	C5
6	A1	B1	C6
7	A1	B1	C7
8	A1	B1	C8
9	A1	B1	C9
10	A1	B2	C1
11	A1	B2	C2
12	A1	B2	C3
13	A1	B2	C4
14	A1	B2	C5
15	A1	B2	C6
16	A1	B2	C7
17	A1	B2	C8
18	A1	B2	C9

10

20

30

40

50

【表 10 - 2】

シグナル伝達成分 #	「A」サブユニット	「B」サブユニット	「C」サブユニット
19	A1	B3	C1
20	A1	B3	C2
21	A1	B3	C3
22	A1	B3	C4
23	A1	B3	C5
24	A1	B3	C6
25	A1	B3	C7
26	A1	B3	C8
27	A1	B3	C9
28	A1	B4	C1
29	A1	B4	C2
30	A1	B4	C3
31	A1	B4	C4
32	A1	B4	C5
33	A1	B4	C6
34	A1	B4	C7
35	A1	B4	C8
36	A1	B4	C9
37	A1	B4～B22のいずれか一つ	C1
38	A1	B4～B22のいずれか一つ	C2
39	A1	B4～B22のいずれか一つ	C3
40	A1	B4～B22のいずれか一つ	C4
41	A1	B4～B22のいずれか一つ	C5
42	A1	B4～B22のいずれか一つ	C6
43	A1	B4～B22のいずれか一つ	C7
44	A1	B4～B22のいずれか一つ	C8
45	A1	B4～B22のいずれか一つ	C9
46	A2	B1	C1
47	A2	B1	C2
48	A2	B1	C3
49	A2	B1	C4
50	A2	B1	C5
51	A2	B1	C6
52	A2	B1	C7
53	A2	B1	C8
54	A2	B1	C9
55	A2	B2	C1
56	A2	B2	C2
57	A2	B2	C3
58	A2	B2	C4
59	A2	B2	C5
60	A2	B2	C6
61	A2	B2	C7
62	A2	B2	C8
63	A2	B2	C9
64	A2	B3	C1
65	A2	B3	C2

10

20

30

40

50

【表 10-3】

シグナル伝達成分 #	「A」 サブユニット	「B」 サブユニット	「C」 サブユニット
66	A2	B3	C3
67	A2	B3	C4
68	A2	B3	C5
69	A2	B3	C6
70	A2	B3	C7
71	A2	B3	C8
72	A2	B3	C9
73	A2	B4～B22のいずれか一つ	C1
74	A2	B4～B22のいずれか一つ	C2
75	A2	B4～B22のいずれか一つ	C3
76	A2	B4～B22のいずれか一つ	C4
77	A2	B4～B22のいずれか一つ	C5
78	A2	B4～B22のいずれか一つ	C6
79	A2	B4～B22のいずれか一つ	C7
80	A2	B4～B22のいずれか一つ	C8
81	A2	B4～B22のいずれか一つ	C9
82	A3	B1	C1
83	A3	B1	C2
84	A3	B1	C3
85	A3	B1	C4
86	A3	B1	C5
87	A3	B1	C6
88	A3	B1	C7
89	A3	B1	C8
90	A3	B1	C9
91	A3	B2	C1
92	A3	B2	C2
93	A3	B2	C3
94	A3	B2	C4
95	A3	B2	C5
96	A3	B2	C6
97	A3	B2	C7
98	A3	B2	C8
99	A3	B2	C9
100	A3	B3	C1
101	A3	B3	C2
102	A3	B3	C3
103	A3	B3	C4
104	A3	B3	C5
105	A3	B3	C6
106	A3	B3	C7
107	A3	B3	C8
108	A3	B3	C9
109	A3	B4～B22のいずれか一つ	C1
110	A3	B4～B22のいずれか一つ	C2
111	A3	B4～B22のいずれか一つ	C3
112	A3	B4～B22のいずれか一つ	C4

10

20

30

40

50

【表 10 - 4】

シグナル伝達成分 #	「A」 サブユニット	「B」 サブユニット	「C」 サブユニット
113	A3	B4～B22のいずれか一つ	C5
114	A3	B4～B22のいずれか一つ	C6
115	A3	B4～B22のいずれか一つ	C7
116	A3	B4～B22のいずれか一つ	C8
117	A3	B4～B22のいずれか一つ	C9
118	A4	B1	C1
119	A4	B1	C2
120	A4	B1	C3
121	A4	B1	C4
122	A4	B1	C5
123	A4	B1	C6
124	A4	B1	C7
125	A4	B1	C8
126	A4	B1	C9
127	A4	B2	C1
128	A4	B2	C2
129	A4	B2	C3
130	A4	B2	C4
131	A4	B2	C5
132	A4	B2	C6
133	A4	B2	C7
134	A4	B2	C8
135	A4	B2	C9
136	A4	B3	C1
137	A4	B3	C2
138	A4	B3	C3
139	A4	B3	C4
140	A4	B3	C5
141	A4	B3	C6
142	A4	B3	C7
143	A4	B3	C8
144	A4	B3	C9
145	A4	B4～B22のいずれか一つ	C1
146	A4	B4～B22のいずれか一つ	C2
147	A4	B4～B22のいずれか一つ	C3
148	A4	B4～B22のいずれか一つ	C4
149	A4	B4～B22のいずれか一つ	C5
150	A4	B4～B22のいずれか一つ	C6
151	A4	B4～B22のいずれか一つ	C7
152	A4	B4～B22のいずれか一つ	C8
153	A4	B4～B22のいずれか一つ	C9
154	A5	B1	C1
155	A5	B1	C2
156	A5	B1	C3
157	A5	B1	C4
158	A5	B1	C5
159	A5	B1	C6

10

20

30

40

50

【表 10-5】

シグナル伝達成分 #	「A」 サブユニット	「B」 サブユニット	「C」 サブユニット
160	A5	B1	C7
161	A5	B1	C8
162	A5	B1	C9
163	A5	B2	C1
164	A5	B2	C2
165	A5	B2	C3
166	A5	B2	C4
167	A5	B2	C5
168	A5	B2	C6
169	A5	B2	C7
170	A5	B2	C8
171	A5	B2	C9
172	A5	B3	C1
173	A5	B3	C2
174	A5	B3	C3
175	A5	B3	C4
176	A5	B3	C5
177	A5	B3	C6
178	A5	B3	C7
179	A5	B3	C8
180	A5	B3	C9
181	A5	B4～B22のいずれか一つ	C1
182	A5	B4～B22のいずれか一つ	C2
183	A5	B4～B22のいずれか一つ	C3
184	A5	B4～B22のいずれか一つ	C4
185	A5	B4～B22のいずれか一つ	C5
186	A5	B4～B22のいずれか一つ	C6
187	A5	B4～B22のいずれか一つ	C7
188	A5	B4～B22のいずれか一つ	C8
189	A5	B4～B22のいずれか一つ	C9
190	A6	B1	C1
191	A6	B1	C2
192	A6	B1	C3
193	A6	B1	C4
194	A6	B1	C5
195	A6	B1	C6
196	A6	B1	C7
197	A6	B1	C8
198	A6	B1	C9
199	A6	B2	C1
200	A6	B2	C2
201	A6	B2	C3
202	A6	B2	C4
203	A6	B2	C5
204	A6	B2	C6
205	A6	B2	C7
206	A6	B2	C8

10

20

30

40

50

【表 10 - 6】

シグナル伝達成分 #	「A」サブユニット	「B」サブユニット	「C」サブユニット
207	A6	B2	C9
208	A6	B3	C1
209	A6	B3	C2
210	A6	B3	C3
211	A6	B3	C4
212	A6	B3	C5
213	A6	B3	C6
214	A6	B3	C7
215	A6	B3	C8
216	A6	B3	C9
217	A6	B4～B22のいずれか一つ	C1
218	A6	B4～B22のいずれか一つ	C2
219	A6	B4～B22のいずれか一つ	C3
220	A6	B4～B22のいずれか一つ	C4
221	A6	B4～B22のいずれか一つ	C5
222	A6	B4～B22のいずれか一つ	C6
223	A6	B4～B22のいずれか一つ	C7
224	A6	B4～B22のいずれか一つ	C8
225	A6	B4～B22のいずれか一つ	C9
226	A7	B1	C1
227	A7	B1	C2
228	A7	B1	C3
229	A7	B1	C4
230	A7	B1	C5
231	A7	B1	C6
232	A7	B1	C7
233	A7	B1	C8
234	A7	B1	C9
235	A7	B2	C1
236	A7	B2	C2
237	A7	B2	C3
238	A7	B2	C4
239	A7	B2	C5
240	A7	B2	C6
241	A7	B2	C7
242	A7	B2	C8
243	A7	B2	C9
244	A7	B3	C1
245	A7	B3	C2
246	A7	B3	C3
247	A7	B3	C4
248	A7	B3	C5
249	A7	B3	C6
250	A7	B3	C7
251	A7	B3	C8
252	A7	B3	C9
253	A7	B4～B22のいずれか一つ	C1

10

20

30

40

50

【表 10 - 7】

シグナル伝達成分 #	「A」 サブユニット	「B」 サブユニット	「C」 サブユニット
254	A7	B4～B22のいずれか一つ	C2
255	A7	B4～B22のいずれか一つ	C3
256	A7	B4～B22のいずれか一つ	C4
257	A7	B4～B22のいずれか一つ	C5
258	A7	B4～B22のいずれか一つ	C6
259	A7	B4～B22のいずれか一つ	C7
260	A7	B4～B22のいずれか一つ	C8
261	A7	B4～B22のいずれか一つ	C9
262	A8	B1	C1
263	A8	B1	C2
264	A8	B1	C3
265	A8	B1	C4
266	A8	B1	C5
267	A8	B1	C6
268	A8	B1	C7
269	A8	B1	C8
270	A8	B1	C9
271	A8	B2	C1
272	A8	B2	C2
273	A8	B2	C3
274	A8	B2	C4
275	A8	B2	C5
276	A8	B2	C6
277	A8	B2	C7
278	A8	B2	C8
279	A8	B2	C9
280	A8	B3	C1
281	A8	B3	C2
282	A8	B3	C3
283	A8	B3	C4
284	A8	B3	C5
285	A8	B3	C6
286	A8	B3	C7
287	A8	B3	C8
288	A8	B3	C9
289	A8	B4～B22のいずれか一つ	C1
290	A8	B4～B22のいずれか一つ	C2
291	A8	B4～B22のいずれか一つ	C3
292	A8	B4～B22のいずれか一つ	C4
293	A8	B4～B22のいずれか一つ	C5
294	A8	B4～B22のいずれか一つ	C6
295	A8	B4～B22のいずれか一つ	C7
296	A8	B4～B22のいずれか一つ	C8
297	A8	B4～B22のいずれか一つ	C9
298	A9	B1	C1
299	A9	B1	C2
300	A9	B1	C3

10

20

30

40

50

【表 10-8】

シグナル伝達成分 #	「A」 サブユニット	「B」 サブユニット	「C」 サブユニット
301	A9	B1	C4
302	A9	B1	C5
303	A9	B1	C6
304	A9	B1	C7
305	A9	B1	C8
306	A9	B1	C9
307	A9	B2	C1
308	A9	B2	C2
309	A9	B2	C3
310	A9	B2	C4
311	A9	B2	C5
312	A9	B2	C6
313	A9	B2	C7
314	A9	B2	C8
315	A9	B2	C9
316	A9	B3	C1
317	A9	B3	C2
318	A9	B3	C3
319	A9	B3	C4
320	A9	B3	C5
321	A9	B3	C6
322	A9	B3	C7
323	A9	B3	C8
324	A9	B3	C9
325	A9	B4～B22のいずれか一つ	C1
326	A9	B4～B22のいずれか一つ	C2
327	A9	B4～B22のいずれか一つ	C3
328	A9	B4～B22のいずれか一つ	C4
329	A9	B4～B22のいずれか一つ	C5
330	A9	B4～B22のいずれか一つ	C6
331	A9	B4～B22のいずれか一つ	C7
332	A9	B4～B22のいずれか一つ	C8
333	A9	B4～B22のいずれか一つ	C9
334	A10	B1	C1
335	A10	B1	C2
336	A10	B1	C3
337	A10	B1	C4
338	A10	B1	C5
339	A10	B1	C6
340	A10	B1	C7
341	A10	B1	C8
342	A10	B1	C9
343	A10	B2	C1
344	A10	B2	C2
345	A10	B2	C3
346	A10	B2	C4
347	A10	B2	C5

10

20

30

40

50

【表 10-9】

シグナル伝達成分 #	「A」 サブユニット	「B」 サブユニット	「C」 サブユニット
348	A10	B2	C6
349	A10	B2	C7
350	A10	B2	C8
351	A10	B2	C9
352	A10	B3	C1
353	A10	B3	C2
354	A10	B3	C3
355	A10	B3	C4
356	A10	B3	C5
357	A10	B3	C6
358	A10	B3	C7
359	A10	B3	C8
360	A10	B3	C9
361	A10	B4～B22のいずれか一つ	C1
362	A10	B4～B22のいずれか一つ	C2
363	A10	B4～B22のいずれか一つ	C3
364	A10	B4～B22のいずれか一つ	C4
365	A10	B4～B22のいずれか一つ	C5
366	A10	B4～B22のいずれか一つ	C6
367	A10	B4～B22のいずれか一つ	C7
368	A10	B4～B22のいずれか一つ	C8
369	A10	B4～B22のいずれか一つ	C9

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1】

表 1 1 - 例証的な標的化成分：

標的化成分#	「D」サブユニット	「B」サブユニット	「A」サブユニット	「E」サブユニット	「F」サブユニット	「G」サブユニット
1	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A1	E1	F1	G1
2	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A1	E1	F1	G2
3	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A1	E1	F1	G3～G12のいずれか一つ
4	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A1	E1	F2	G1
5	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A1	E1	F2	G2
6	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A1	E1	F2	G3～G12のいずれか一つ
7	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A1	E1	F3	G1
8	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A1	E1	F3	G2
9	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A1	E1	F3	G3～G12のいずれか一つ
10	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A1	E2～E4のいずれか一つ	F1	G1
11	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A1	E2～E4のいずれか一つ	F1	G2
12	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A1	E2～E4のいずれか一つ	F1	G3～G12のいずれか一つ

10

20

30

40

50

【表 11-2】

標的化成分#	「D」サブユニット	「B」サブユニット	「A」サブユニット	「E」サブユニット	「F」サブユニット	「G」サブユニット
	かーつ又は複数			かーつ		かーつ
13	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A1	E2～E4のいずれかーつ	F2	G1
14	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A1	E2～E4のいずれかーつ	F2	G2
15	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A1	E2～E4のいずれかーつ	F2	G3～G12のいずれかーつ
16	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A1	E2～E4のいずれかーつ	F3	G1
17	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A1	E2～E4のいずれかーつ	F3	G2
18	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A1	E2～E4のいずれかーつ	F3	G3～G12のいずれかーつ
19	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A2	E1	F1	G1
20	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A2	E1	F1	G2
21	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A2	E1	F1	G3～G12のいずれかーつ
22	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A2	E1	F2	G1
23	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A2	E1	F2	G2
24	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A2	E1	F2	G3～G12のいずれかーつ
25	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A2	E1	F3	G1
26	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A2	E1	F3	G2
27	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A2	E1	F3	G3～G12のいずれかーつ
28	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A2	E2～E4のいずれかーつ	F1	G1
29	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A2	E2～E4のいずれかーつ	F1	G2
30	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A2	E2～E4のいずれかーつ	F1	G3～G12のいずれかーつ
31	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A2	E2～E4のいずれかーつ	F2	G1
32	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A2	E2～E4のいずれかーつ	F2	G2
33	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A2	E2～E4のいずれかーつ	F2	G3～G12のいずれかーつ
34	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A2	E2～E4のいずれかーつ	F3	G1
35	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A2	E2～E4のいずれかーつ	F3	G2
36	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A2	E2～E4のいずれかーつ	F3	G3～G12のいずれかーつ
37	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A3	E1	F1	G1

10

20

30

40

50

【表 11-3】

標的化成分#	「D」サブユニット	「B」サブユニット	「A」サブユニット	「E」サブユニット	「F」サブユニット	「G」サブユニット
38	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A3	E1	F1	G2
39	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A3	E1	F1	G3～G12のいずれか一つ
40	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A3	E1	F2	G1
41	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A3	E1	F2	G2
42	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A3	E1	F2	G3～G12のいずれか一つ
43	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A3	E1	F3	G1
44	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A3	E1	F3	G2
45	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A3	E1	F3	G3～G12のいずれか一つ
46	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A3	E2～E4のいずれか一つ	F1	G1
47	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A3	E2～E4のいずれか一つ	F1	G2
48	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A3	E2～E4のいずれか一つ	F1	G3～G12のいずれか一つ
49	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A3	E2～E4のいずれか一つ	F2	G1
50	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A3	E2～E4のいずれか一つ	F2	G2
51	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A3	E2～E4のいずれか一つ	F2	G3～G12のいずれか一つ
52	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A3	E2～E4のいずれか一つ	F3	G1
53	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A3	E2～E4のいずれか一つ	F3	G2
54	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A3	E2～E4のいずれか一つ	F3	G3～G12のいずれか一つ
55	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A4	E1	F1	G1
56	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A4	E1	F1	G2
57	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A4	E1	F1	G3～G12のいずれか一つ
58	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A4	E1	F2	G1
59	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A4	E1	F2	G2
60	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A4	E1	F2	G3～G12のいずれか一つ
61	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A4	E1	F3	G1
62	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A4	E1	F3	G2
63	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A4	E1	F3	G3～G12のいずれか一つ

10

20

30

40

50

【表 11-4】

標的化成分#	「D」サブユニット	「B」サブユニット	「A」サブユニット	「E」サブユニット	「F」サブユニット	「G」サブユニット
	かーつ又は複数					かーつ
64	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A4	E2～E4のいずれかーつ	F1	G1
65	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A4	E2～E4のいずれかーつ	F1	G2
66	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A4	E2～E4のいずれかーつ	F1	G3～G12のいずれかーつ
67	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A4	E2～E4のいずれかーつ	F2	G1
68	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A4	E2～E4のいずれかーつ	F2	G2
69	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A4	E2～E4のいずれかーつ	F2	G3～G12のいずれかーつ
70	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A4	E2～E4のいずれかーつ	F3	G1
71	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A4	E2～E4のいずれかーつ	F3	G2
72	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A4	E2～E4のいずれかーつ	F3	G3～G12のいずれかーつ
73	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A5	E1	F1	G1
74	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A5	E1	F1	G2
75	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A5	E1	F1	G3～G12のいずれかーつ
76	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A5	E1	F2	G1
77	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A5	E1	F2	G2
78	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A5	E1	F2	G3～G12のいずれかーつ
79	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A5	E1	F3	G1
80	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A5	E1	F3	G2
81	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A5	E1	F3	G3～G12のいずれかーつ
82	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A5	E2～E4のいずれかーつ	F1	G1
83	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A5	E2～E4のいずれかーつ	F1	G2
84	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A5	E2～E4のいずれかーつ	F1	G3～G12のいずれかーつ
85	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A5	E2～E4のいずれかーつ	F2	G1
86	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A5	E2～E4のいずれかーつ	F2	G2
87	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A5	E2～E4のいずれかーつ	F2	G3～G12のいずれかーつ
88	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A5	E2～E4のいずれかーつ	F3	G1

10

20

30

40

50

【表 11-5】

標的化成分#	「D」サブユニット	「B」サブユニット	「A」サブユニット	「E」サブユニット	「F」サブユニット	「G」サブユニット
89	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A5	E2～E4のいずれか一つ	F3	G2
90	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A5	E2～E4のいずれか一つ	F3	G3～G12のいずれか一つ
91	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A6	E1	F1	G1
92	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A6	E1	F1	G2
93	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A6	E1	F1	G3～G12のいずれか一つ
94	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A6	E1	F2	G1
95	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A6	E1	F2	G2
96	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A6	E1	F2	G3～G12のいずれか一つ
97	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A6	E1	F3	G1
98	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A6	E1	F3	G2
99	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A6	E1	F3	G3～G12のいずれか一つ
100	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A6	E2～E4のいずれか一つ	F1	G1
101	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A6	E2～E4のいずれか一つ	F1	G2
102	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A6	E2～E4のいずれか一つ	F1	G3～G12のいずれか一つ
103	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A6	E2～E4のいずれか一つ	F2	G1
104	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A6	E2～E4のいずれか一つ	F2	G2
105	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A6	E2～E4のいずれか一つ	F2	G3～G12のいずれか一つ
106	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A6	E2～E4のいずれか一つ	F3	G1
107	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A6	E2～E4のいずれか一つ	F3	G2
108	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A6	E2～E4のいずれか一つ	F3	G3～G12のいずれか一つ
109	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A7	E1	F1	G1
110	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A7	E1	F1	G2
111	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A7	E1	F1	G3～G12のいずれか一つ
112	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A7	E1	F2	G1
113	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A7	E1	F2	G2
114	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A7	E1	F2	G3～G12のいずれか一つ

10

20

30

40

50

【表 11-6】

標的化成分#	「D」サブユニット	「B」サブユニット	「A」サブユニット	「E」サブユニット	「F」サブユニット	「G」サブユニット
	カーフ又は複数					カーフ
115	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B1	A7	E1	F3	G1
116	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B1	A7	E1	F3	G2
117	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B1	A7	E1	F3	G3～G12のいずれ カーフ
118	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B1	A7	E2～E4のいずれ カーフ	F1	G1
119	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B1	A7	E2～E4のいずれ カーフ	F1	G2
120	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B1	A7	E2～E4のいずれ カーフ	F1	G3～G12のいずれ カーフ
121	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B1	A7	E2～E4のいずれ カーフ	F2	G1
122	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B1	A7	E2～E4のいずれ カーフ	F2	G2
123	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B1	A7	E2～E4のいずれ カーフ	F2	G3～G12のいずれ カーフ
124	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B1	A7	E2～E4のいずれ カーフ	F3	G1
125	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B1	A7	E2～E4のいずれ カーフ	F3	G2
126	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B1	A7	E2～E4のいずれ カーフ	F3	G3～G12のいずれ カーフ
127	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B1	A8	E1	F1	G1
128	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B1	A8	E1	F1	G2
129	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B1	A8	E1	F1	G3～G12のいずれ カーフ
130	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B1	A8	E1	F2	G1
131	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B1	A8	E1	F2	G2
132	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B1	A8	E1	F2	G3～G12のいずれ カーフ
133	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B1	A8	E1	F3	G1
134	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B1	A8	E1	F3	G2
135	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B1	A8	E1	F3	G3～G12のいずれ カーフ
136	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B1	A8	E2～E4のいずれ カーフ	F1	G1
137	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B1	A8	E2～E4のいずれ カーフ	F1	G2
138	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B1	A8	E2～E4のいずれ カーフ	F1	G3～G12のいずれ カーフ
139	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B1	A8	E2～E4のいずれ カーフ	F2	G1

10

20

30

40

50

【表 11-7】

標的化成分#	「D」サブユニット	「B」サブユニット	「A」サブユニット	「E」サブユニット	「F」サブユニット	「G」サブユニット
140	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A8	E2～E4のいずれか一つ	F2	G2
141	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A8	E2～E4のいずれか一つ	F2	G3～G12のいずれか一つ
142	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A8	E2～E4のいずれか一つ	F3	G1
143	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A8	E2～E4のいずれか一つ	F3	G2
144	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A8	E2～E4のいずれか一つ	F3	G3～G12のいずれか一つ
145	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A9	E1	F1	G1
146	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A9	E1	F1	G2
147	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A9	E1	F1	G3～G12のいずれか一つ
148	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A9	E1	F2	G1
149	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A9	E1	F2	G2
150	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A9	E1	F2	G3～G12のいずれか一つ
151	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A9	E1	F3	G1
152	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A9	E1	F3	G2
153	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A9	E1	F3	G3～G12のいずれか一つ
154	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A9	E2～E4のいずれか一つ	F1	G1
155	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A9	E2～E4のいずれか一つ	F1	G2
156	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A9	E2～E4のいずれか一つ	F1	G3～G12のいずれか一つ
157	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A9	E2～E4のいずれか一つ	F2	G1
158	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A9	E2～E4のいずれか一つ	F2	G2
159	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A9	E2～E4のいずれか一つ	F2	G3～G12のいずれか一つ
160	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A9	E2～E4のいずれか一つ	F3	G1
161	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A9	E2～E4のいずれか一つ	F3	G2
162	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A9	E2～E4のいずれか一つ	F3	G3～G12のいずれか一つ
163	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A10	E1	F1	G1
164	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A10	E1	F1	G2
165	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B1	A10	E1	F1	G3～G12のいずれか一つ

10

20

30

40

50

【表 11-8】

標的化成分#	「D」サブユニット	「B」サブユニット	「A」サブユニット	「E」サブユニット	「F」サブユニット	「G」サブユニット
	かーつ又は複数					かーつ
166	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A10	E1	F2	G1
167	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A10	E1	F2	G2
168	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A10	E1	F2	G3～G12のいずれかーつ
169	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A10	E1	F3	G1
170	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A10	E1	F3	G2
171	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A10	E1	F3	G3～G12のいずれかーつ
172	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A10	E2～E4のいずれかーつ	F1	G1
173	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A10	E2～E4のいずれかーつ	F1	G2
174	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A10	E2～E4のいずれかーつ	F1	G3～G12のいずれかーつ
175	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A10	E2～E4のいずれかーつ	F2	G1
176	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A10	E2～E4のいずれかーつ	F2	G2
177	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A10	E2～E4のいずれかーつ	F2	G3～G12のいずれかーつ
178	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A10	E2～E4のいずれかーつ	F3	G1
179	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A10	E2～E4のいずれかーつ	F3	G2
180	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B1	A10	E2～E4のいずれかーつ	F3	G3～G12のいずれかーつ
181	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B2	A1	E1	F1	G1
182	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B2	A1	E1	F1	G2
183	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B2	A1	E1	F1	G3～G12のいずれかーつ
184	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B2	A1	E1	F2	G1
185	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B2	A1	E1	F2	G2
186	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B2	A1	E1	F2	G3～G12のいずれかーつ
187	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B2	A1	E1	F3	G1
188	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B2	A1	E1	F3	G2
189	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B2	A1	E1	F3	G3～G12のいずれかーつ
190	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B2	A1	E2～E4のいずれかーつ	F1	G1

10

20

30

40

50

【表 11-9】

標的化成分#	「D」サブユニット	「B」サブユニット	「A」サブユニット	「E」サブユニット	「F」サブユニット	「G」サブユニット
191	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A1	E2～E4のいずれか一つ	F1	G2
192	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A1	E2～E4のいずれか一つ	F1	G3～G12のいずれか一つ
193	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A1	E2～E4のいずれか一つ	F2	G1
194	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A1	E2～E4のいずれか一つ	F2	G2
195	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A1	E2～E4のいずれか一つ	F2	G3～G12のいずれか一つ
196	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A1	E2～E4のいずれか一つ	F3	G1
197	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A1	E2～E4のいずれか一つ	F3	G2
198	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A1	E2～E4のいずれか一つ	F3	G3～G12のいずれか一つ
199	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A2	E1	F1	G1
200	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A2	E1	F1	G2
201	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A2	E1	F1	G3～G12のいずれか一つ
202	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A2	E1	F2	G1
203	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A2	E1	F2	G2
204	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A2	E1	F2	G3～G12のいずれか一つ
205	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A2	E1	F3	G1
206	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A2	E1	F3	G2
207	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A2	E1	F3	G3～G12のいずれか一つ
208	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A2	E2～E4のいずれか一つ	F1	G1
209	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A2	E2～E4のいずれか一つ	F1	G2
210	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A2	E2～E4のいずれか一つ	F1	G3～G12のいずれか一つ
211	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A2	E2～E4のいずれか一つ	F2	G1
212	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A2	E2～E4のいずれか一つ	F2	G2
213	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A2	E2～E4のいずれか一つ	F2	G3～G12のいずれか一つ
214	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A2	E2～E4のいずれか一つ	F3	G1
215	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A2	E2～E4のいずれか一つ	F3	G2
216	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A2	E2～E4のいずれか一つ	F3	G3～G12のいずれか一つ

10

20

30

40

50

【表 11-10】

標的化成分#	「D」サブユニット	「B」サブユニット	「A」サブユニット	「E」サブユニット	「F」サブユニット	「G」サブユニット
	かーつ又は複数			かーつ		かーつ
217	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B2	A3	E1	F1	G1
218	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B2	A3	E1	F1	G2
219	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B2	A3	E1	F1	G3～G12のいずれ かーつ
220	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B2	A3	E1	F2	G1
221	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B2	A3	E1	F2	G2
222	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B2	A3	E1	F2	G3～G12のいずれ かーつ
223	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B2	A3	E1	F3	G1
224	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B2	A3	E1	F3	G2
225	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B2	A3	E1	F3	G3～G12のいずれ かーつ
226	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B2	A3	E2～E4のいずれ かーつ	F1	G1
227	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B2	A3	E2～E4のいずれ かーつ	F1	G2
228	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B2	A3	E2～E4のいずれ かーつ	F1	G3～G12のいずれ かーつ
229	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B2	A3	E2～E4のいずれ かーつ	F2	G1
230	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B2	A3	E2～E4のいずれ かーつ	F2	G2
231	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B2	A3	E2～E4のいずれ かーつ	F2	G3～G12のいずれ かーつ
232	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B2	A3	E2～E4のいずれ かーつ	F3	G1
233	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B2	A3	E2～E4のいずれ かーつ	F3	G2
234	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B2	A3	E2～E4のいずれ かーつ	F3	G3～G12のいずれ かーつ
235	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B2	A4	E1	F1	G1
236	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B2	A4	E1	F1	G2
237	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B2	A4	E1	F1	G3～G12のいずれ かーつ
238	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B2	A4	E1	F2	G1
239	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B2	A4	E1	F2	G2
240	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B2	A4	E1	F2	G3～G12のいずれ かーつ
241	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B2	A4	E1	F3	G1

10

20

30

40

50

【表 11-11】

標的化成分#	「D」サブユニット	「B」サブユニット	「A」サブユニット	「E」サブユニット	「F」サブユニット	「G」サブユニット
242	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A4	E1	F3	G2
243	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A4	E1	F3	G3～G12のいずれ か一つ
244	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A4	E2～E4のいずれ か一つ	F1	G1
245	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A4	E2～E4のいずれ か一つ	F1	G2
246	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A4	E2～E4のいずれ か一つ	F1	G3～G12のいずれ か一つ
247	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A4	E2～E4のいずれ か一つ	F2	G1
248	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A4	E2～E4のいずれ か一つ	F2	G2
249	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A4	E2～E4のいずれ か一つ	F2	G3～G12のいずれ か一つ
250	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A4	E2～E4のいずれ か一つ	F3	G1
251	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A4	E2～E4のいずれ か一つ	F3	G2
252	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A4	E2～E4のいずれ か一つ	F3	G3～G12のいずれ か一つ
253	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A5	E1	F1	G1
254	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A5	E1	F1	G2
255	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A5	E1	F1	G3～G12のいずれ か一つ
256	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A5	E1	F2	G1
257	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A5	E1	F2	G2
258	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A5	E1	F2	G3～G12のいずれ か一つ
259	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A5	E1	F3	G1
260	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A5	E1	F3	G2
261	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A5	E1	F3	G3～G12のいずれ か一つ
262	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A5	E2～E4のいずれ か一つ	F1	G1
263	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A5	E2～E4のいずれ か一つ	F1	G2
264	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A5	E2～E4のいずれ か一つ	F1	G3～G12のいずれ か一つ
265	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A5	E2～E4のいずれ か一つ	F2	G1
266	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A5	E2～E4のいずれ か一つ	F2	G2
267	D1～D28のいずれ	B2	A5	E2～E4のいずれ	F2	G3～G12のいずれ

10

20

30

40

50

【表 11-12】

標的化成分#	「D」サブユニット	「B」サブユニット	「A」サブユニット	「E」サブユニット	「F」サブユニット	「G」サブユニット
	かーつ又は複数			かーつ		かーつ
268	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B2	A5	E2～E4のいずれかーつ	F3	G1
269	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B2	A5	E2～E4のいずれかーつ	F3	G2
270	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B2	A5	E2～E4のいずれかーつ	F3	G3～G12のいずれかーつ
271	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B2	A6	E1	F1	G1
272	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B2	A6	E1	F1	G2
273	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B2	A6	E1	F1	G3～G12のいずれかーつ
274	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B2	A6	E1	F2	G1
275	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B2	A6	E1	F2	G2
276	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B2	A6	E1	F2	G3～G12のいずれかーつ
277	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B2	A6	E1	F3	G1
278	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B2	A6	E1	F3	G2
279	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B2	A6	E1	F3	G3～G12のいずれかーつ
280	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B2	A6	E2～E4のいずれかーつ	F1	G1
281	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B2	A6	E2～E4のいずれかーつ	F1	G2
282	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B2	A6	E2～E4のいずれかーつ	F1	G3～G12のいずれかーつ
283	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B2	A6	E2～E4のいずれかーつ	F2	G1
284	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B2	A6	E2～E4のいずれかーつ	F2	G2
285	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B2	A6	E2～E4のいずれかーつ	F2	G3～G12のいずれかーつ
286	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B2	A6	E2～E4のいずれかーつ	F3	G1
287	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B2	A6	E2～E4のいずれかーつ	F3	G2
288	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B2	A6	E2～E4のいずれかーつ	F3	G3～G12のいずれかーつ
289	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B2	A7	E1	F1	G1
290	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B2	A7	E1	F1	G2
291	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B2	A7	E1	F1	G3～G12のいずれかーつ
292	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B2	A7	E1	F2	G1

10

20

30

40

50

【表 11-13】

標的化成分#	「D」サブユニット	「B」サブユニット	「A」サブユニット	「E」サブユニット	「F」サブユニット	「G」サブユニット
293	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A7	E1	F2	G2
294	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A7	E1	F2	G3～G12のいずれか一つ
295	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A7	E1	F3	G1
296	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A7	E1	F3	G2
297	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A7	E1	F3	G3～G12のいずれか一つ
298	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A7	E2～E4のいずれか一つ	F1	G1
299	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A7	E2～E4のいずれか一つ	F1	G2
300	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A7	E2～E4のいずれか一つ	F1	G3～G12のいずれか一つ
301	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A7	E2～E4のいずれか一つ	F2	G1
302	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A7	E2～E4のいずれか一つ	F2	G2
303	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A7	E2～E4のいずれか一つ	F2	G3～G12のいずれか一つ
304	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A7	E2～E4のいずれか一つ	F3	G1
305	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A7	E2～E4のいずれか一つ	F3	G2
306	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A7	E2～E4のいずれか一つ	F3	G3～G12のいずれか一つ
307	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A8	E1	F1	G1
308	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A8	E1	F1	G2
309	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A8	E1	F1	G3～G12のいずれか一つ
310	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A8	E1	F2	G1
311	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A8	E1	F2	G2
312	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A8	E1	F2	G3～G12のいずれか一つ
313	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A8	E1	F3	G1
314	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A8	E1	F3	G2
315	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A8	E1	F3	G3～G12のいずれか一つ
316	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A8	E2～E4のいずれか一つ	F1	G1
317	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A8	E2～E4のいずれか一つ	F1	G2
318	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A8	E2～E4のいずれか一つ	F1	G3～G12のいずれか一つ

10

20

30

40

50

【表 11-14】

標的化成分#	「D」サブユニット	「B」サブユニット	「A」サブユニット	「E」サブユニット	「F」サブユニット	「G」サブユニット
	か一つ又は複数			か一つ		か一つ
319	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A8	E2～E4のいずれか一つ	F2	G1
320	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A8	E2～E4のいずれか一つ	F2	G2
321	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A8	E2～E4のいずれか一つ	F2	G3～G12のいずれか一つ
322	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A8	E2～E4のいずれか一つ	F3	G1
323	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A8	E2～E4のいずれか一つ	F3	G2
324	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A8	E2～E4のいずれか一つ	F3	G3～G12のいずれか一つ
325	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A9	E1	F1	G1
326	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A9	E1	F1	G2
327	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A9	E1	F1	G3～G12のいずれか一つ
328	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A9	E1	F2	G1
329	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A9	E1	F2	G2
330	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A9	E1	F2	G3～G12のいずれか一つ
331	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A9	E1	F3	G1
332	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A9	E1	F3	G2
333	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A9	E1	F3	G3～G12のいずれか一つ
334	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A9	E2～E4のいずれか一つ	F1	G1
335	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A9	E2～E4のいずれか一つ	F1	G2
336	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A9	E2～E4のいずれか一つ	F1	G3～G12のいずれか一つ
337	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A9	E2～E4のいずれか一つ	F2	G1
338	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A9	E2～E4のいずれか一つ	F2	G2
339	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A9	E2～E4のいずれか一つ	F2	G3～G12のいずれか一つ
340	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A9	E2～E4のいずれか一つ	F3	G1
341	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A9	E2～E4のいずれか一つ	F3	G2
342	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A9	E2～E4のいずれか一つ	F3	G3～G12のいずれか一つ
343	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B2	A10	E1	F1	G1

10

20

30

40

50

【表 11-15】

標的化成分#	「D」サブユニット	「B」サブユニット	「A」サブユニット	「E」サブユニット	「F」サブユニット	「G」サブユニット
344	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A10	E1	F1	G2
345	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A10	E1	F1	G3～G12のいずれ か一つ
346	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A10	E1	F2	G1
347	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A10	E1	F2	G2
348	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A10	E1	F2	G3～G12のいずれ か一つ
349	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A10	E1	F3	G1
350	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A10	E1	F3	G2
351	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A10	E1	F3	G3～G12のいずれ か一つ
352	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A10	E2～E4のいずれ か一つ	F1	G1
353	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A10	E2～E4のいずれ か一つ	F1	G2
354	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A10	E2～E4のいずれ か一つ	F1	G3～G12のいずれ か一つ
355	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A10	E2～E4のいずれ か一つ	F2	G1
356	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A10	E2～E4のいずれ か一つ	F2	G2
357	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A10	E2～E4のいずれ か一つ	F2	G3～G12のいずれ か一つ
358	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A10	E2～E4のいずれ か一つ	F3	G1
359	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A10	E2～E4のいずれ か一つ	F3	G2
360	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B2	A10	E2～E4のいずれ か一つ	F3	G3～G12のいずれ か一つ
361	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B3	A1	E1	F1	G1
362	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B3	A1	E1	F1	G2
363	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B3	A1	E1	F1	G3～G12のいずれ か一つ
364	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B3	A1	E1	F2	G1
365	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B3	A1	E1	F2	G2
366	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B3	A1	E1	F2	G3～G12のいずれ か一つ
367	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B3	A1	E1	F3	G1
368	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B3	A1	E1	F3	G2
369	D1～D28のいずれ	B3	A1	E1	F3	G3～G12のいずれ

10

20

30

40

50

【表 11-16】

標的化成分#	「D」サブユニット	「B」サブユニット	「A」サブユニット	「E」サブユニット	「F」サブユニット	「G」サブユニット
	かーつ又は複数					かーつ
370	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A1	E2～E4のいずれ かーつ	F1	G1
371	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A1	E2～E4のいずれ かーつ	F1	G2
372	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A1	E2～E4のいずれ かーつ	F1	G3～G12のいずれ かーつ
373	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A1	E2～E4のいずれ かーつ	F2	G1
374	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A1	E2～E4のいずれ かーつ	F2	G2
375	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A1	E2～E4のいずれ かーつ	F2	G3～G12のいずれ かーつ
376	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A1	E2～E4のいずれ かーつ	F3	G1
377	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A1	E2～E4のいずれ かーつ	F3	G2
378	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A1	E2～E4のいずれ かーつ	F3	G3～G12のいずれ かーつ
379	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A2	E1	F1	G1
380	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A2	E1	F1	G2
381	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A2	E1	F1	G3～G12のいずれ かーつ
382	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A2	E1	F2	G1
383	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A2	E1	F2	G2
384	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A2	E1	F2	G3～G12のいずれ かーつ
385	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A2	E1	F3	G1
386	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A2	E1	F3	G2
387	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A2	E1	F3	G3～G12のいずれ かーつ
388	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A2	E2～E4のいずれ かーつ	F1	G1
389	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A2	E2～E4のいずれ かーつ	F1	G2
390	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A2	E2～E4のいずれ かーつ	F1	G3～G12のいずれ かーつ
391	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A2	E2～E4のいずれ かーつ	F2	G1
392	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A2	E2～E4のいずれ かーつ	F2	G2
393	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A2	E2～E4のいずれ かーつ	F2	G3～G12のいずれ かーつ
394	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A2	E2～E4のいずれ かーつ	F3	G1

10

20

30

40

50

【表 11-17】

標的化成分#	「D」サブユニット	「B」サブユニット	「A」サブユニット	「E」サブユニット	「F」サブユニット	「G」サブユニット
395	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A2	E2～E4のいずれか一つ	F3	G2
396	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A2	E2～E4のいずれか一つ	F3	G3～G12のいずれか一つ
397	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A3	E1	F1	G1
398	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A3	E1	F1	G2
399	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A3	E1	F1	G3～G12のいずれか一つ
400	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A3	E1	F2	G1
401	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A3	E1	F2	G2
402	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A3	E1	F2	G3～G12のいずれか一つ
403	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A3	E1	F3	G1
404	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A3	E1	F3	G2
405	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A3	E1	F3	G3～G12のいずれか一つ
406	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A3	E2～E4のいずれか一つ	F1	G1
407	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A3	E2～E4のいずれか一つ	F1	G2
408	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A3	E2～E4のいずれか一つ	F1	G3～G12のいずれか一つ
409	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A3	E2～E4のいずれか一つ	F2	G1
410	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A3	E2～E4のいずれか一つ	F2	G2
411	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A3	E2～E4のいずれか一つ	F2	G3～G12のいずれか一つ
412	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A3	E2～E4のいずれか一つ	F3	G1
413	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A3	E2～E4のいずれか一つ	F3	G2
414	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A3	E2～E4のいずれか一つ	F3	G3～G12のいずれか一つ
415	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A4	E1	F1	G1
416	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A4	E1	F1	G2
417	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A4	E1	F1	G3～G12のいずれか一つ
418	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A4	E1	F2	G1
419	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A4	E1	F2	G2
420	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A4	E1	F2	G3～G12のいずれか一つ

10

20

30

40

50

【表 11-18】

標的化成分#	「D」サブユニット	「B」サブユニット	「A」サブユニット	「E」サブユニット	「F」サブユニット	「G」サブユニット
	かーつ又は複数					かーつ
421	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A4	E1	F3	G1
422	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A4	E1	F3	G2
423	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A4	E1	F3	G3～G12のいずれ かーつ
424	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A4	E2～E4のいずれ かーつ	F1	G1
425	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A4	E2～E4のいずれ かーつ	F1	G2
426	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A4	E2～E4のいずれ かーつ	F1	G3～G12のいずれ かーつ
427	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A4	E2～E4のいずれ かーつ	F2	G1
428	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A4	E2～E4のいずれ かーつ	F2	G2
429	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A4	E2～E4のいずれ かーつ	F2	G3～G12のいずれ かーつ
430	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A4	E2～E4のいずれ かーつ	F3	G1
431	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A4	E2～E4のいずれ かーつ	F3	G2
432	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A4	E2～E4のいずれ かーつ	F3	G3～G12のいずれ かーつ
433	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A5	E1	F1	G1
434	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A5	E1	F1	G2
435	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A5	E1	F1	G3～G12のいずれ かーつ
436	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A5	E1	F2	G1
437	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A5	E1	F2	G2
438	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A5	E1	F2	G3～G12のいずれ かーつ
439	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A5	E1	F3	G1
440	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A5	E1	F3	G2
441	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A5	E1	F3	G3～G12のいずれ かーつ
442	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A5	E2～E4のいずれ かーつ	F1	G1
443	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A5	E2～E4のいずれ かーつ	F1	G2
444	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A5	E2～E4のいずれ かーつ	F1	G3～G12のいずれ かーつ
445	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B3	A5	E2～E4のいずれ かーつ	F2	G1

10

20

30

40

50

【表 11-19】

標的化成分#	「D」サブユニット	「B」サブユニット	「A」サブユニット	「E」サブユニット	「F」サブユニット	「G」サブユニット
446	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A5	E2～E4のいずれか一つ	F2	G2
447	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A5	E2～E4のいずれか一つ	F2	G3～G12のいずれか一つ
448	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A5	E2～E4のいずれか一つ	F3	G1
449	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A5	E2～E4のいずれか一つ	F3	G2
450	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A5	E2～E4のいずれか一つ	F3	G3～G12のいずれか一つ
451	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A6	E1	F1	G1
452	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A6	E1	F1	G2
453	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A6	E1	F1	G3～G12のいずれか一つ
454	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A6	E1	F2	G1
455	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A6	E1	F2	G2
456	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A6	E1	F2	G3～G12のいずれか一つ
457	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A6	E1	F3	G1
458	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A6	E1	F3	G2
459	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A6	E1	F3	G3～G12のいずれか一つ
460	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A6	E2～E4のいずれか一つ	F1	G1
461	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A6	E2～E4のいずれか一つ	F1	G2
462	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A6	E2～E4のいずれか一つ	F1	G3～G12のいずれか一つ
463	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A6	E2～E4のいずれか一つ	F2	G1
464	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A6	E2～E4のいずれか一つ	F2	G2
465	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A6	E2～E4のいずれか一つ	F2	G3～G12のいずれか一つ
466	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A6	E2～E4のいずれか一つ	F3	G1
467	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A6	E2～E4のいずれか一つ	F3	G2
468	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A6	E2～E4のいずれか一つ	F3	G3～G12のいずれか一つ
469	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A7	E1	F1	G1
470	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A7	E1	F1	G2
471	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A7	E1	F1	G3～G12のいずれか一つ

10

20

30

40

50

【表 11-20】

標的化成分#	「D」サブユニット	「B」サブユニット	「A」サブユニット	「E」サブユニット	「F」サブユニット	「G」サブユニット
	かーつ又は複数					かーつ
472	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B3	A7	E1	F2	G1
473	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B3	A7	E1	F2	G2
474	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B3	A7	E1	F2	G3～G12のいずれかーつ
475	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B3	A7	E1	F3	G1
476	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B3	A7	E1	F3	G2
477	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B3	A7	E1	F3	G3～G12のいずれかーつ
478	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B3	A7	E2～E4のいずれかーつ	F1	G1
479	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B3	A7	E2～E4のいずれかーつ	F1	G2
480	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B3	A7	E2～E4のいずれかーつ	F1	G3～G12のいずれかーつ
481	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B3	A7	E2～E4のいずれかーつ	F2	G1
482	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B3	A7	E2～E4のいずれかーつ	F2	G2
483	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B3	A7	E2～E4のいずれかーつ	F2	G3～G12のいずれかーつ
484	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B3	A7	E2～E4のいずれかーつ	F3	G1
485	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B3	A7	E2～E4のいずれかーつ	F3	G2
486	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B3	A7	E2～E4のいずれかーつ	F3	G3～G12のいずれかーつ
487	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B3	A8	E1	F1	G1
488	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B3	A8	E1	F1	G2
489	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B3	A8	E1	F1	G3～G12のいずれかーつ
490	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B3	A8	E1	F2	G1
491	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B3	A8	E1	F2	G2
492	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B3	A8	E1	F2	G3～G12のいずれかーつ
493	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B3	A8	E1	F3	G1
494	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B3	A8	E1	F3	G2
495	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B3	A8	E1	F3	G3～G12のいずれかーつ
496	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B3	A8	E2～E4のいずれかーつ	F1	G1

10

20

30

40

50

【表 11-21】

標的化成分#	〔D〕サブユニット	〔B〕サブユニット	〔A〕サブユニット	〔E〕サブユニット	〔F〕サブユニット	〔G〕サブユニット
497	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A8	E2～E4のいずれか一つ	F1	G2
498	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A8	E2～E4のいずれか一つ	F1	G3～G12のいずれか一つ
499	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A8	E2～E4のいずれか一つ	F2	G1
500	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A8	E2～E4のいずれか一つ	F2	G2
501	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A8	E2～E4のいずれか一つ	F2	G3～G12のいずれか一つ
502	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A8	E2～E4のいずれか一つ	F3	G1
503	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A8	E2～E4のいずれか一つ	F3	G2
504	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A8	E2～E4のいずれか一つ	F3	G3～G12のいずれか一つ
505	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A9	E1	F1	G1
506	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A9	E1	F1	G2
507	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A9	E1	F1	G3～G12のいずれか一つ
508	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A9	E1	F2	G1
509	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A9	E1	F2	G2
510	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A9	E1	F2	G3～G12のいずれか一つ
511	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A9	E1	F3	G1
512	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A9	E1	F3	G2
513	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A9	E1	F3	G3～G12のいずれか一つ
514	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A9	E2～E4のいずれか一つ	F1	G1
515	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A9	E2～E4のいずれか一つ	F1	G2
516	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A9	E2～E4のいずれか一つ	F1	G3～G12のいずれか一つ
517	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A9	E2～E4のいずれか一つ	F2	G1
518	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A9	E2～E4のいずれか一つ	F2	G2
519	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A9	E2～E4のいずれか一つ	F2	G3～G12のいずれか一つ
520	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A9	E2～E4のいずれか一つ	F3	G1
521	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A9	E2～E4のいずれか一つ	F3	G2
522	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B3	A9	E2～E4のいずれか一つ	F3	G3～G12のいずれか一つ

10

20

30

40

50

【表 11-22】

標的化成分#	「D」サブユニット	「B」サブユニット	「A」サブユニット	「E」サブユニット	「F」サブユニット	「G」サブユニット
	カーフ又は複数			カーフ		カーフ
523	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B3	A10	E1	F1	G1
524	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B3	A10	E1	F1	G2
525	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B3	A10	E1	F1	G3～G12のいずれ カーフ
526	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B3	A10	E1	F2	G1
527	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B3	A10	E1	F2	G2
528	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B3	A10	E1	F2	G3～G12のいずれ カーフ
529	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B3	A10	E1	F3	G1
530	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B3	A10	E1	F3	G2
531	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B3	A10	E1	F3	G3～G12のいずれ カーフ
532	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B3	A10	E2～E4のいずれ カーフ	F1	G1
533	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B3	A10	E2～E4のいずれ カーフ	F1	G2
534	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B3	A10	E2～E4のいずれ カーフ	F1	G3～G12のいずれ カーフ
535	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B3	A10	E2～E4のいずれ カーフ	F2	G1
536	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B3	A10	E2～E4のいずれ カーフ	F2	G2
537	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B3	A10	E2～E4のいずれ カーフ	F2	G3～G12のいずれ カーフ
538	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B3	A10	E2～E4のいずれ カーフ	F3	G1
539	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B3	A10	E2～E4のいずれ カーフ	F3	G2
540	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B3	A10	E2～E4のいずれ カーフ	F3	G3～G12のいずれ カーフ
541	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B4～B22のいずれ カーフ	A1	E1	F1	G1
542	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B4～B22のいずれ カーフ	A1	E1	F1	G2
543	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B4～B22のいずれ カーフ	A1	E1	F1	G3～G12のいずれ カーフ
544	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B4～B22のいずれ カーフ	A1	E1	F2	G1
545	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B4～B22のいずれ カーフ	A1	E1	F2	G2
546	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B4～B22のいずれ カーフ	A1	E1	F2	G3～G12のいずれ カーフ
547	D1～D28のいずれ カーフ又は複数	B4～B22のいずれ カーフ	A1	E1	F3	G1

10

20

30

40

50

【表 11-23】

標的化成分#	〔D〕サブユニット	〔B〕サブユニット	〔A〕サブユニット	〔E〕サブユニット	〔F〕サブユニット	〔G〕サブユニット
548	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A1	E1	F3	G2
549	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A1	E1	F3	G3～G12のいずれか一つ
550	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A1	E2～E4のいずれか一つ	F1	G1
551	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A1	E2～E4のいずれか一つ	F1	G2
552	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A1	E2～E4のいずれか一つ	F1	G3～G12のいずれか一つ
553	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A1	E2～E4のいずれか一つ	F2	G1
554	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A1	E2～E4のいずれか一つ	F2	G2
555	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A1	E2～E4のいずれか一つ	F2	G3～G12のいずれか一つ
556	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A1	E2～E4のいずれか一つ	F3	G1
557	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A1	E2～E4のいずれか一つ	F3	G2
558	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A1	E2～E4のいずれか一つ	F3	G3～G12のいずれか一つ
559	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A2	E1	F1	G1
560	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A2	E1	F1	G2
561	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A2	E1	F1	G3～G12のいずれか一つ
562	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A2	E1	F2	G1
563	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A2	E1	F2	G2
564	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A2	E1	F2	G3～G12のいずれか一つ
565	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A2	E1	F3	G1
566	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A2	E1	F3	G2
567	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A2	E1	F3	G3～G12のいずれか一つ
568	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A2	E2～E4のいずれか一つ	F1	G1
569	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A2	E2～E4のいずれか一つ	F1	G2
570	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A2	E2～E4のいずれか一つ	F1	G3～G12のいずれか一つ
571	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A2	E2～E4のいずれか一つ	F2	G1
572	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A2	E2～E4のいずれか一つ	F2	G2
573	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A2	E2～E4のいずれか一つ	F2	G3～G12のいずれか一つ

10

20

30

40

50

【表 11-24】

標的化成分#	「D」サブユニット	「B」サブユニット	「A」サブユニット	「E」サブユニット	「F」サブユニット	「G」サブユニット
	かーつ又は複数	かーつ		かーつ		かーつ
574	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A2	E2～E4のいずれかーつ	F3	G1
575	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A2	E2～E4のいずれかーつ	F3	G2
576	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A2	E2～E4のいずれかーつ	F3	G3～G12のいずれかーつ
577	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A3	E1	F1	G1
578	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A3	E1	F1	G2
579	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A3	E1	F1	G3～G12のいずれかーつ
580	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A3	E1	F2	G1
581	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A3	E1	F2	G2
582	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A3	E1	F2	G3～G12のいずれかーつ
583	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A3	E1	F3	G1
584	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A3	E1	F3	G2
585	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A3	E1	F3	G3～G12のいずれかーつ
586	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A3	E2～E4のいずれかーつ	F1	G1
587	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A3	E2～E4のいずれかーつ	F1	G2
588	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A3	E2～E4のいずれかーつ	F1	G3～G12のいずれかーつ
589	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A3	E2～E4のいずれかーつ	F2	G1
590	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A3	E2～E4のいずれかーつ	F2	G2
591	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A3	E2～E4のいずれかーつ	F2	G3～G12のいずれかーつ
592	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A3	E2～E4のいずれかーつ	F3	G1
593	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A3	E2～E4のいずれかーつ	F3	G2
594	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A3	E2～E4のいずれかーつ	F3	G3～G12のいずれかーつ
595	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A4	E1	F1	G1
596	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A4	E1	F1	G2
597	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A4	E1	F1	G3～G12のいずれかーつ
598	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A4	E1	F2	G1

10

20

30

40

50

【表 11-25】

標的化成分#	〔D〕サブユニット	〔B〕サブユニット	〔A〕サブユニット	〔E〕サブユニット	〔F〕サブユニット	〔G〕サブユニット
599	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A4	E1	F2	G2
600	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A4	E1	F2	G3～G12のいずれか一つ
601	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A4	E1	F3	G1
602	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A4	E1	F3	G2
603	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A4	E1	F3	G3～G12のいずれか一つ
604	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A4	E2～E4のいずれか一つ	F1	G1
605	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A4	E2～E4のいずれか一つ	F1	G2
606	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A4	E2～E4のいずれか一つ	F1	G3～G12のいずれか一つ
607	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A4	E2～E4のいずれか一つ	F2	G1
608	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A4	E2～E4のいずれか一つ	F2	G2
609	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A4	E2～E4のいずれか一つ	F2	G3～G12のいずれか一つ
610	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A4	E2～E4のいずれか一つ	F3	G1
611	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A4	E2～E4のいずれか一つ	F3	G2
612	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A4	E2～E4のいずれか一つ	F3	G3～G12のいずれか一つ
613	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A5	E1	F1	G1
614	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A5	E1	F1	G2
615	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A5	E1	F1	G3～G12のいずれか一つ
616	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A5	E1	F2	G1
617	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A5	E1	F2	G2
618	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A5	E1	F2	G3～G12のいずれか一つ
619	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A5	E1	F3	G1
620	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A5	E1	F3	G2
621	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A5	E1	F3	G3～G12のいずれか一つ
622	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A5	E2～E4のいずれか一つ	F1	G1
623	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A5	E2～E4のいずれか一つ	F1	G2
624	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A5	E2～E4のいずれか一つ	F1	G3～G12のいずれか一つ

10

20

30

40

50

【表 11-26】

標的化成分#	「D」サブユニット	「B」サブユニット	「A」サブユニット	「E」サブユニット	「F」サブユニット	「G」サブユニット
	かーつ又は複数	かーつ		かーつ		かーつ
625	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B4～B22のいずれ かーつ	A5	E2～E4のいずれ かーつ	F2	G1
626	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B4～B22のいずれ かーつ	A5	E2～E4のいずれ かーつ	F2	G2
627	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B4～B22のいずれ かーつ	A5	E2～E4のいずれ かーつ	F2	G3～G12のいずれ かーつ
628	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B4～B22のいずれ かーつ	A5	E2～E4のいずれ かーつ	F3	G1
629	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B4～B22のいずれ かーつ	A5	E2～E4のいずれ かーつ	F3	G2
630	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B4～B22のいずれ かーつ	A5	E2～E4のいずれ かーつ	F3	G3～G12のいずれ かーつ
631	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B4～B22のいずれ かーつ	A6	E1	F1	G1
632	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B4～B22のいずれ かーつ	A6	E1	F1	G2
633	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B4～B22のいずれ かーつ	A6	E1	F1	G3～G12のいずれ かーつ
634	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B4～B22のいずれ かーつ	A6	E1	F2	G1
635	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B4～B22のいずれ かーつ	A6	E1	F2	G2
636	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B4～B22のいずれ かーつ	A6	E1	F2	G3～G12のいずれ かーつ
637	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B4～B22のいずれ かーつ	A6	E1	F3	G1
638	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B4～B22のいずれ かーつ	A6	E1	F3	G2
639	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B4～B22のいずれ かーつ	A6	E1	F3	G3～G12のいずれ かーつ
640	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B4～B22のいずれ かーつ	A6	E2～E4のいずれ かーつ	F1	G1
641	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B4～B22のいずれ かーつ	A6	E2～E4のいずれ かーつ	F1	G2
642	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B4～B22のいずれ かーつ	A6	E2～E4のいずれ かーつ	F1	G3～G12のいずれ かーつ
643	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B4～B22のいずれ かーつ	A6	E2～E4のいずれ かーつ	F2	G1
644	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B4～B22のいずれ かーつ	A6	E2～E4のいずれ かーつ	F2	G2
645	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B4～B22のいずれ かーつ	A6	E2～E4のいずれ かーつ	F2	G3～G12のいずれ かーつ
646	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B4～B22のいずれ かーつ	A6	E2～E4のいずれ かーつ	F3	G1
647	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B4～B22のいずれ かーつ	A6	E2～E4のいずれ かーつ	F3	G2
648	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B4～B22のいずれ かーつ	A6	E2～E4のいずれ かーつ	F3	G3～G12のいずれ かーつ
649	D1～D28のいずれ かーつ又は複数	B4～B22のいずれ かーつ	A7	E1	F1	G1

10

20

30

40

50

【表 11-27】

標的化成分#	【D】サブユニット	【B】サブユニット	【A】サブユニット	【E】サブユニット	【F】サブユニット	【G】サブユニット
650	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B4～B22のいずれ か一つ	A7	E1	F1	G2
651	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B4～B22のいずれ か一つ	A7	E1	F1	G3～G12のいずれ か一つ
652	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B4～B22のいずれ か一つ	A7	E1	F2	G1
653	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B4～B22のいずれ か一つ	A7	E1	F2	G2
654	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B4～B22のいずれ か一つ	A7	E1	F2	G3～G12のいずれ か一つ
655	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B4～B22のいずれ か一つ	A7	E1	F3	G1
656	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B4～B22のいずれ か一つ	A7	E1	F3	G2
657	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B4～B22のいずれ か一つ	A7	E1	F3	G3～G12のいずれ か一つ
658	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B4～B22のいずれ か一つ	A7	E2～E4のいずれ か一つ	F1	G1
659	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B4～B22のいずれ か一つ	A7	E2～E4のいずれ か一つ	F1	G2
660	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B4～B22のいずれ か一つ	A7	E2～E4のいずれ か一つ	F1	G3～G12のいずれ か一つ
661	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B4～B22のいずれ か一つ	A7	E2～E4のいずれ か一つ	F2	G1
662	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B4～B22のいずれ か一つ	A7	E2～E4のいずれ か一つ	F2	G2
663	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B4～B22のいずれ か一つ	A7	E2～E4のいずれ か一つ	F2	G3～G12のいずれ か一つ
664	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B4～B22のいずれ か一つ	A7	E2～E4のいずれ か一つ	F3	G1
665	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B4～B22のいずれ か一つ	A7	E2～E4のいずれ か一つ	F3	G2
666	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B4～B22のいずれ か一つ	A7	E2～E4のいずれ か一つ	F3	G3～G12のいずれ か一つ
667	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B4～B22のいずれ か一つ	A8	E1	F1	G1
668	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B4～B22のいずれ か一つ	A8	E1	F1	G2
669	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B4～B22のいずれ か一つ	A8	E1	F1	G3～G12のいずれ か一つ
670	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B4～B22のいずれ か一つ	A8	E1	F2	G1
671	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B4～B22のいずれ か一つ	A8	E1	F2	G2
672	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B4～B22のいずれ か一つ	A8	E1	F2	G3～G12のいずれ か一つ
673	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B4～B22のいずれ か一つ	A8	E1	F3	G1
674	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B4～B22のいずれ か一つ	A8	E1	F3	G2
675	D1～D28のいずれ か一つ又は複数	B4～B22のいずれ か一つ	A8	E1	F3	G3～G12のいずれ

10

20

30

40

50

【表 11-28】

標的化成分#	「D」サブユニット	「B」サブユニット	「A」サブユニット	「E」サブユニット	「F」サブユニット	「G」サブユニット
	かーつ又は複数	かーつ				かーつ
676	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A8	E2～E4のいずれかーつ	F1	G1
677	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A8	E2～E4のいずれかーつ	F1	G2
678	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A8	E2～E4のいずれかーつ	F1	G3～G12のいずれかーつ
679	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A8	E2～E4のいずれかーつ	F2	G1
680	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A8	E2～E4のいずれかーつ	F2	G2
681	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A8	E2～E4のいずれかーつ	F2	G3～G12のいずれかーつ
682	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A8	E2～E4のいずれかーつ	F3	G1
683	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A8	E2～E4のいずれかーつ	F3	G2
684	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A8	E2～E4のいずれかーつ	F3	G3～G12のいずれかーつ
685	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A9	E1	F1	G1
686	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A9	E1	F1	G2
687	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A9	E1	F1	G3～G12のいずれかーつ
688	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A9	E1	F2	G1
689	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A9	E1	F2	G2
690	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A9	E1	F2	G3～G12のいずれかーつ
691	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A9	E1	F3	G1
692	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A9	E1	F3	G2
693	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A9	E1	F3	G3～G12のいずれかーつ
694	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A9	E2～E4のいずれかーつ	F1	G1
695	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A9	E2～E4のいずれかーつ	F1	G2
696	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A9	E2～E4のいずれかーつ	F1	G3～G12のいずれかーつ
697	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A9	E2～E4のいずれかーつ	F2	G1
698	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A9	E2～E4のいずれかーつ	F2	G2
699	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A9	E2～E4のいずれかーつ	F2	G3～G12のいずれかーつ
700	D1～D28のいずれかーつ又は複数	B4～B22のいずれかーつ	A9	E2～E4のいずれかーつ	F3	G1

10

20

30

40

50

【表 11-29】

標的化成分#	「D」サブユニット	「B」サブユニット	「A」サブユニット	「E」サブユニット	「F」サブユニット	「G」サブユニット
701	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A9	E2～E4のいずれか一つ	F3	G2
702	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A9	E2～E4のいずれか一つ	F3	G3～G12のいずれか一つ
703	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A10	E1	F1	G1
704	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A10	E1	F1	G2
705	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A10	E1	F1	G3～G12のいずれか一つ
706	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A10	E1	F2	G1
707	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A10	E1	F2	G2
708	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A10	E1	F2	G3～G12のいずれか一つ
709	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A10	E1	F3	G1
710	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A10	E1	F3	G2
711	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A10	E1	F3	G3～G12のいずれか一つ
712	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A10	E2～E4のいずれか一つ	F1	G1
713	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A10	E2～E4のいずれか一つ	F1	G2
714	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A10	E2～E4のいずれか一つ	F1	G3～G12のいずれか一つ
715	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A10	E2～E4のいずれか一つ	F2	G1
716	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A10	E2～E4のいずれか一つ	F2	G2
717	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A10	E2～E4のいずれか一つ	F2	G3～G12のいずれか一つ
718	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A10	E2～E4のいずれか一つ	F3	G1
719	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A10	E2～E4のいずれか一つ	F3	G2
720	D1～D28のいずれか一つ又は複数	B4～B22のいずれか一つ	A10	E2～E4のいずれか一つ	F3	G3～G12のいずれか一つ

【0671】

本明細書中に開示されるように、対形成された多量体化ドメイン（即ち、架橋因子の存在又は非存在において二量体化／多量体化する多量体化ドメイン対）を有するシグナル伝達成分及び標的化成分を組み合わせて、機能的な、操作された免疫受容体をもたらすことができる。例えば、FRB（例、FRB又はFRB*）多量体化ドメインを有するシグナル伝達成分は、FKBP（例、FKBP又はFKBP F36V）多量体化ドメインを有する標的化成分と組み合わせることができる／対形成されることができる。一例として、シグナル伝達構築物1～81のいずれか一つは、標的化成分37～72、217～252、397～432、及び577～612のいずれか一つと組み合わせられて、新規の操作された免疫受容体を産生する。他の多量体化対は、限定されないが、CH3_AB（S3

5 4 C T 3 6 6 W) 及び CH3 __ I A (Y 3 4 9 C T 3 6 6 S L 3 6 8 A Y 4 0 7 V) ; CH3 __ D E (L 3 5 1 D L 3 6 8 E) 及び CH3 __ K K (L 3 5 1 K T 3 6 6 K) ; ならびに CH3 __ G A (S E E D 1) 及び CH3 __ A G (S E E D 2) を含む。

【0672】

様々な実施形態では、対のシグナル伝達成分及び標的化成分は、融合ポリペプチドとして組み合わされてもよい。例証的な融合ポリペプチドが、配列番号139～170において示されている。

【0673】

加えて、本明細書中に開示される操作された免疫受容体のいずれか一つは、操作された／外因性の抗原又はリンパ球受容体（例、TCR、CAR、CCR、又はフリップ受容体）と組み合わせることができる。

【0674】

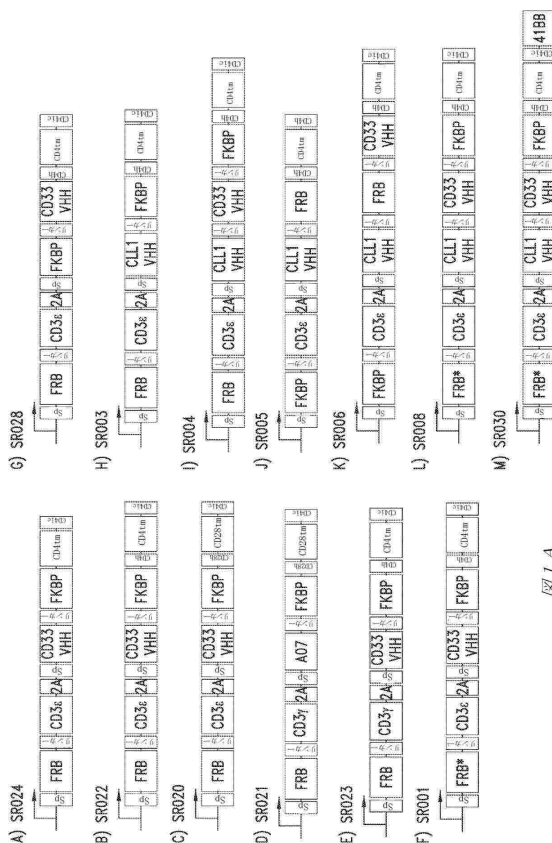
当業者は、他の多量体化ドメイン、ポリペプチドリンカー、アクチュエータドメイン、標的化ドメイン、ヒンジドメイン、膜貫通ドメイン、細胞内ドメイン、及び当業者に公知である、又は当業者により新たに開発された外因性抗原受容体を使用する組み合わせを含む、他の組み合わせが可能であることを理解するであろう。

【0675】

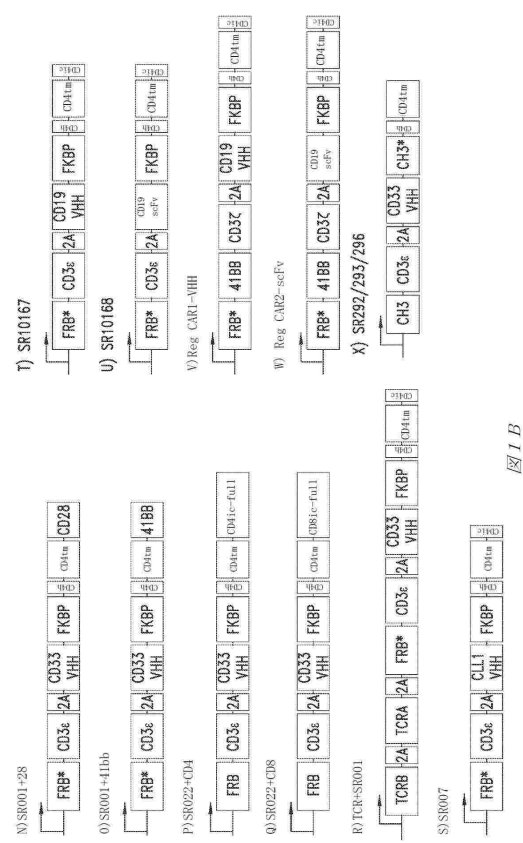
一般的に、以下の特許請求の範囲において、使用された用語は、特許請求の範囲を、本明細書及び特許請求の範囲において開示されている特定の実施形態に限定させるものと解釈されるべきではないが、しかし、そのような特許請求の範囲が権利を与える等価物の完全な範囲とともに全ての可能な実施形態を含むものと解釈されるべきである。したがって、特許請求の範囲は、本開示により限定されない。

【図面】

【図1A】



【図1B】



10

20

30

40

50

【図 1 G】

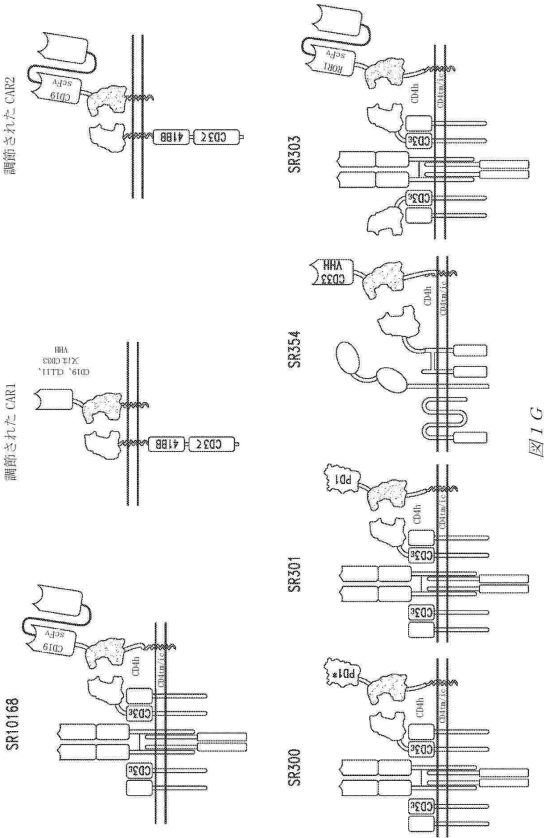


図 1 G

【図 1 H】

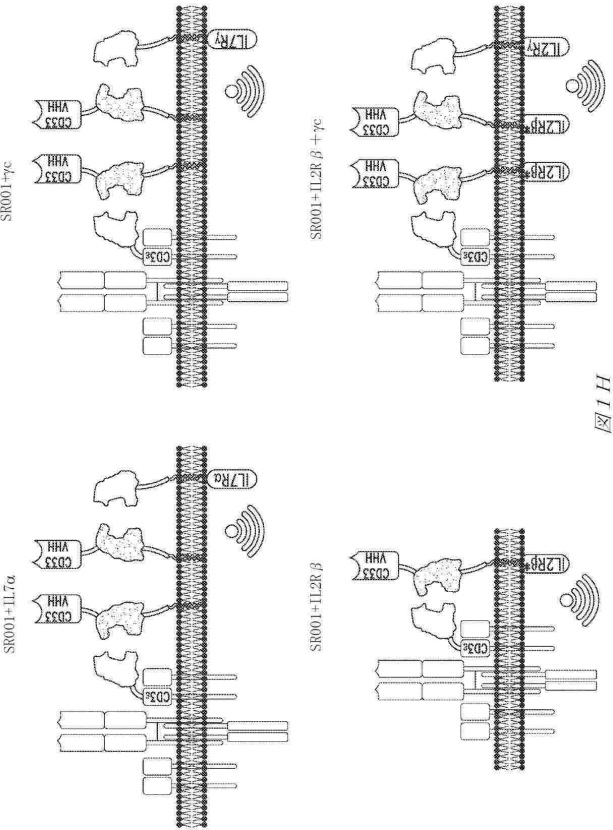


図 1 H

【図 2】

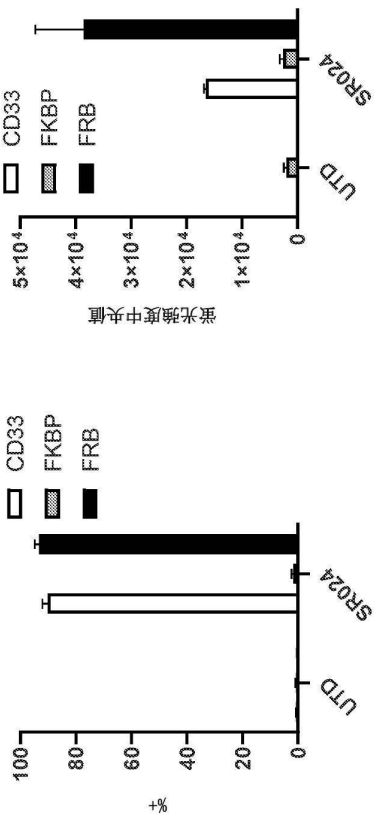


図 2

【図 3】

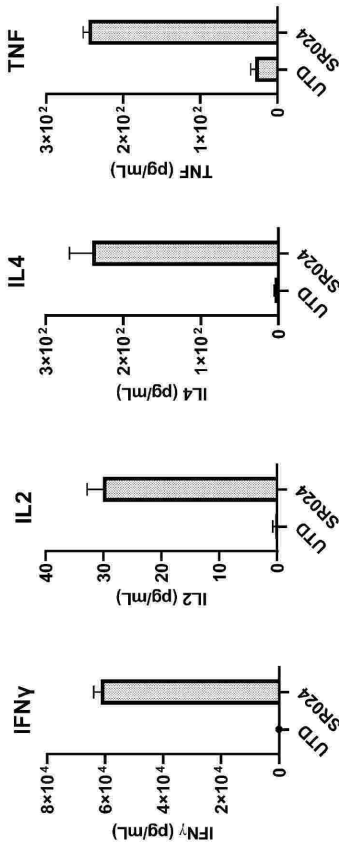


図 3

10

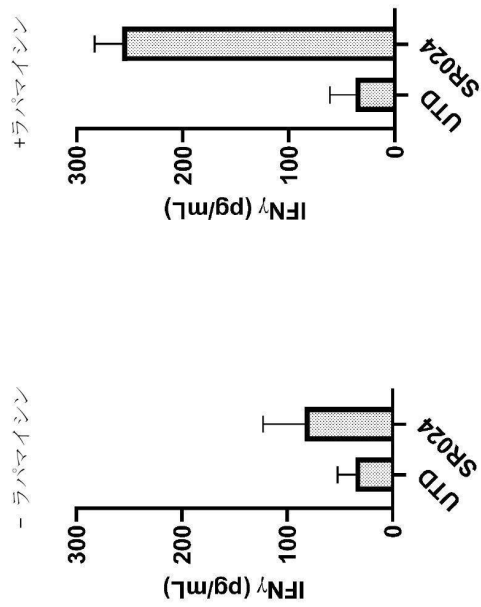
20

30

40

50

【図 4】



【図 5】

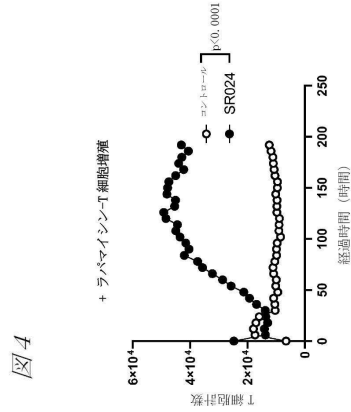


図 5 B

10

【図 6】

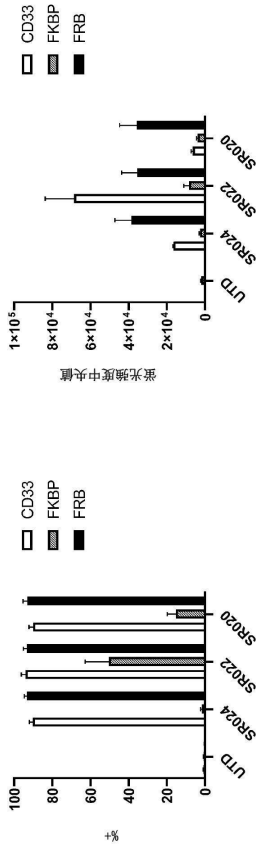


図 6

【図 7 A】

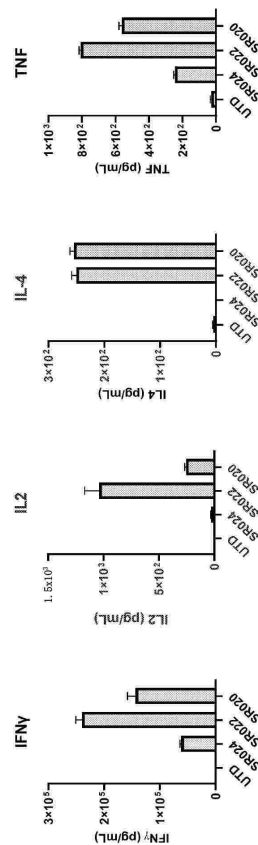


図 7 A

30

40

50

【図 7 B】

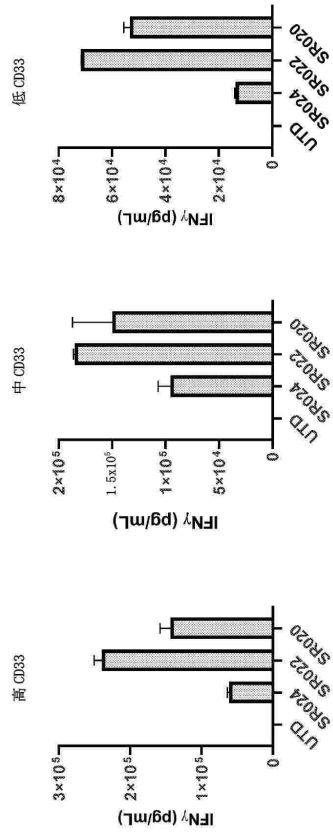


図 7 B

【図 7 C】

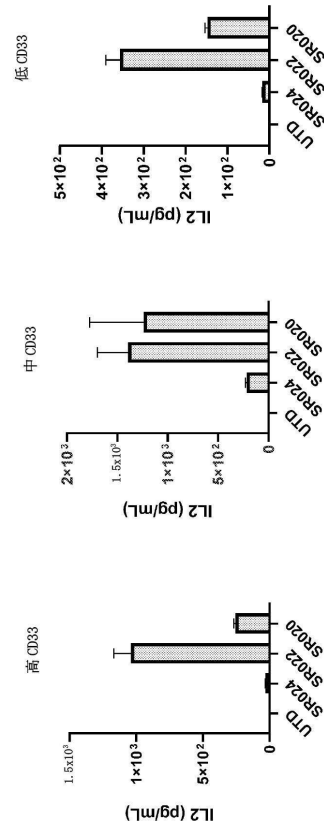


図 7 C

【図 8】

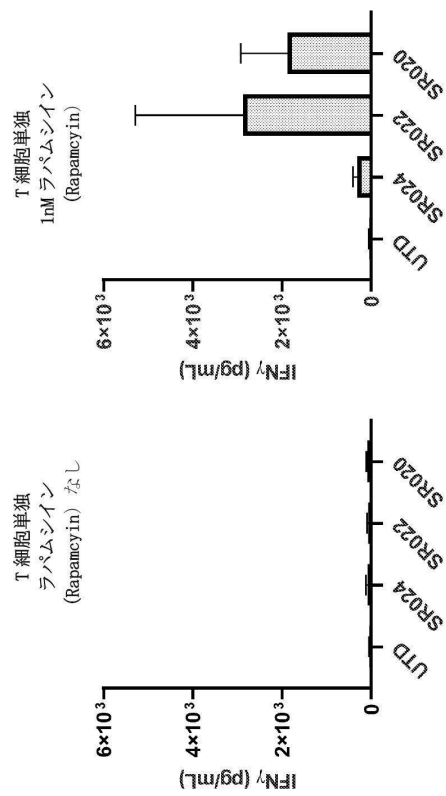


図 8

【図 9】

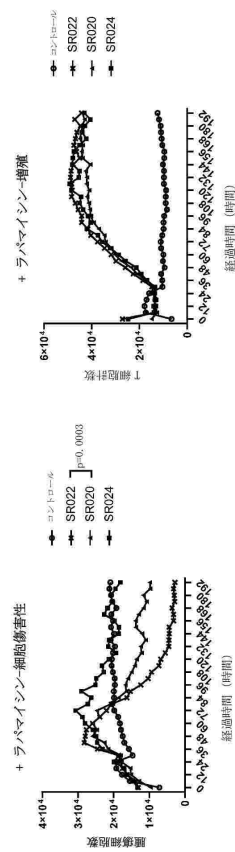


図 9 B

図 9 A

10

20

30

40

50

【図 1 0】

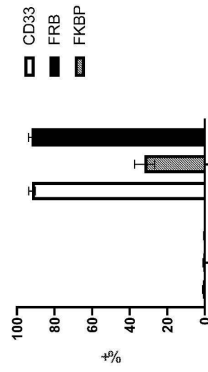
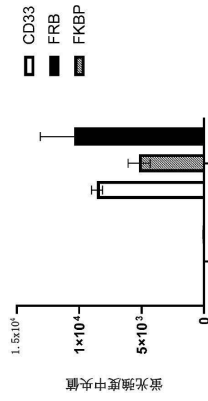


図 1 0

【図 1 2】

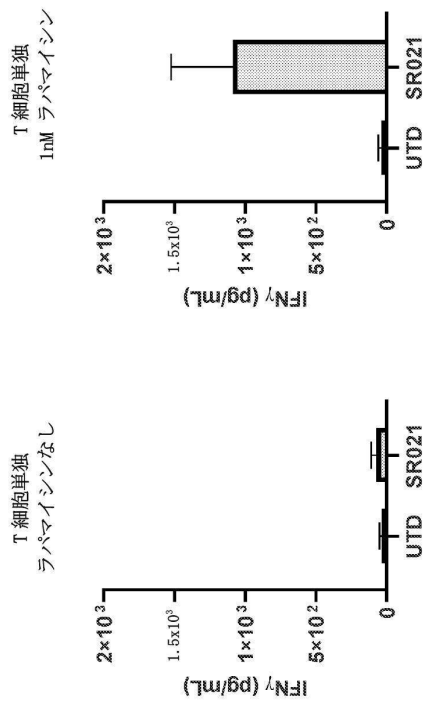


図 1 2

【図 1 1】

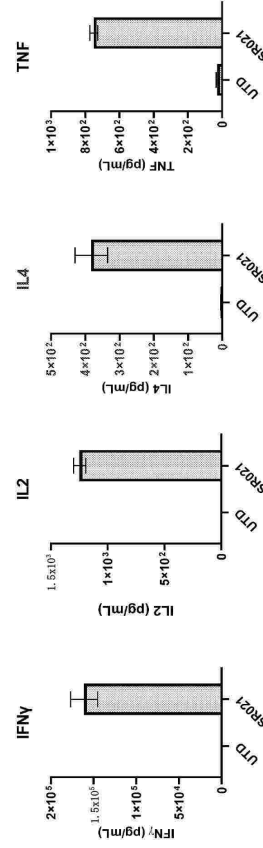


図 1 1

【図 1 3】

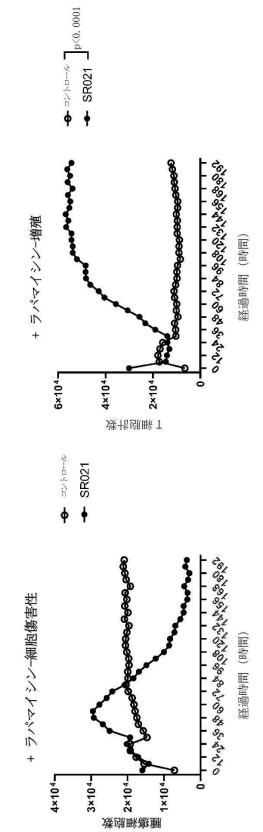


図 1 3 B

図 1 3 A

【図 1 4】

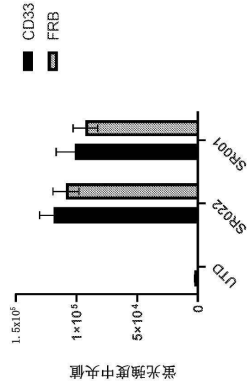
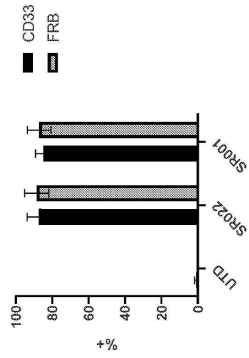


図 1 4



【図 1 6】

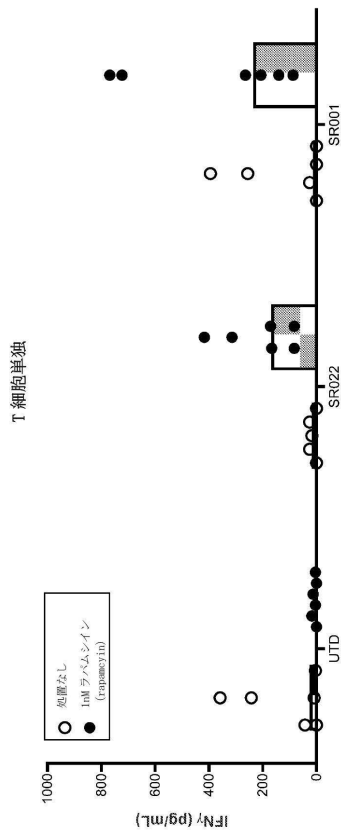


図 1 6

【図 1 5】

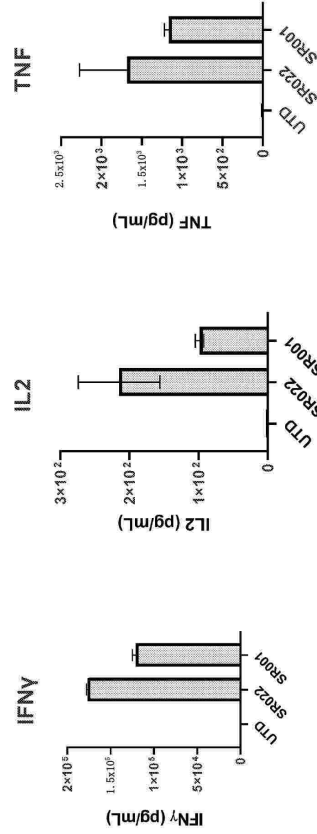


図 1 5

【図 1 7】

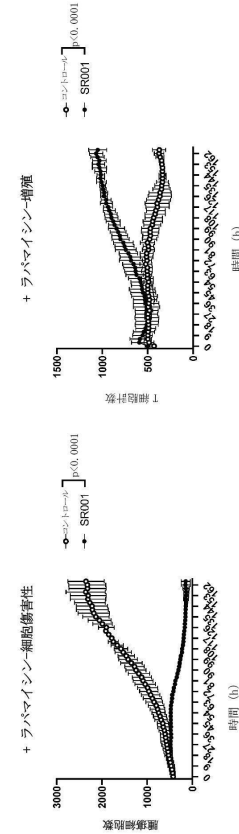


図 1 7 B

図 1 7 A

10

20

30

40

50

【図 18】

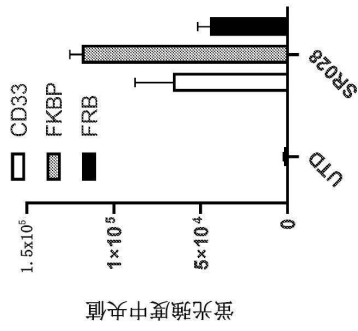
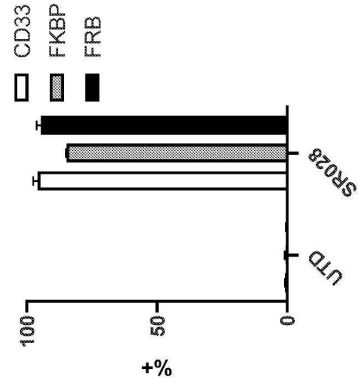


図 18



【図 20】

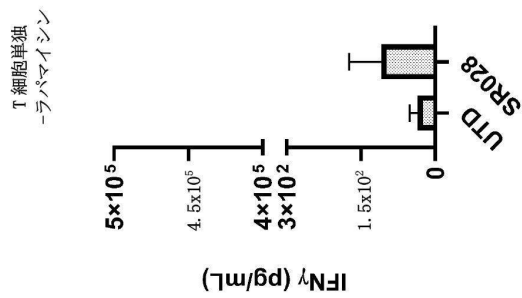
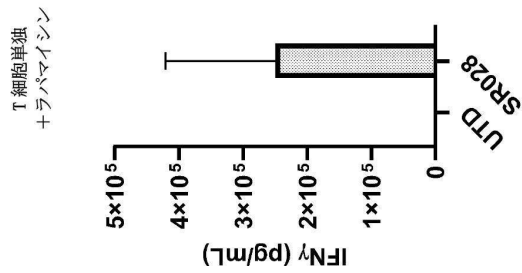


図 20

【図 19】

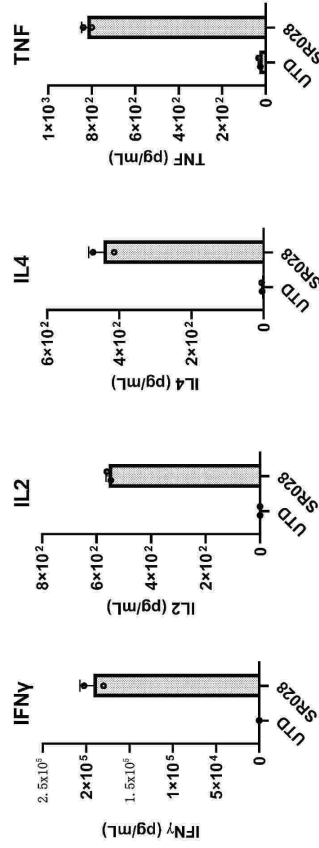


図 19

【図 21】

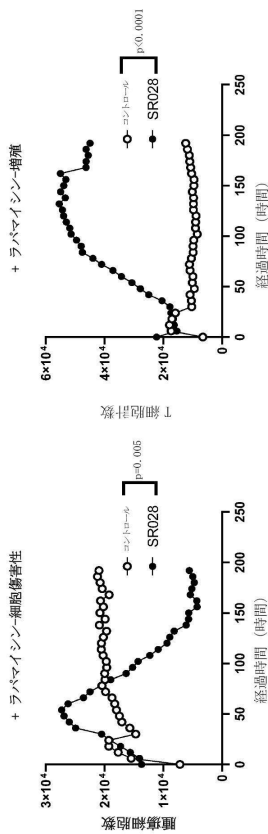


図 21 B

図 21 A

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

【図 2 2】

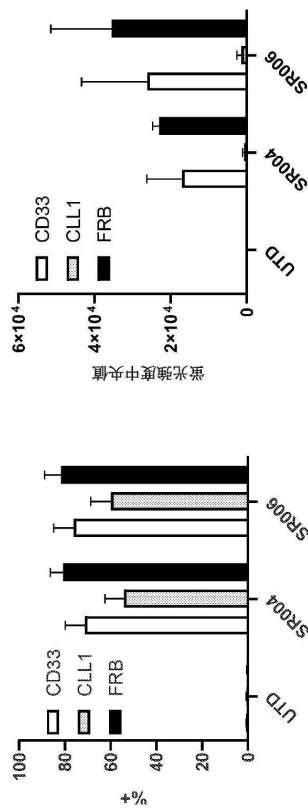


図 2 2

【図 2 4】

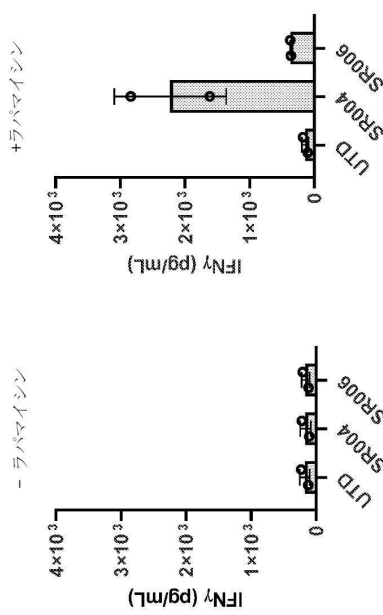


図 2 4

【図 2 3】

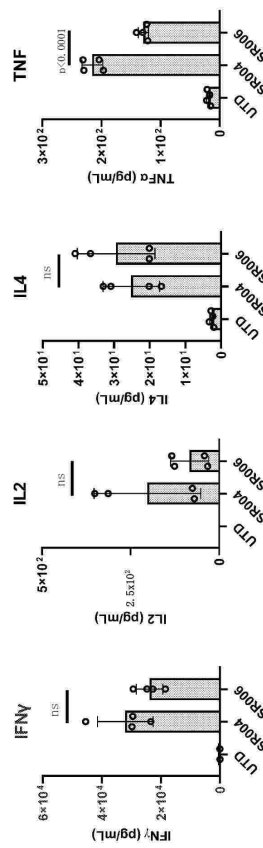


図 2 3

【図 2 5】

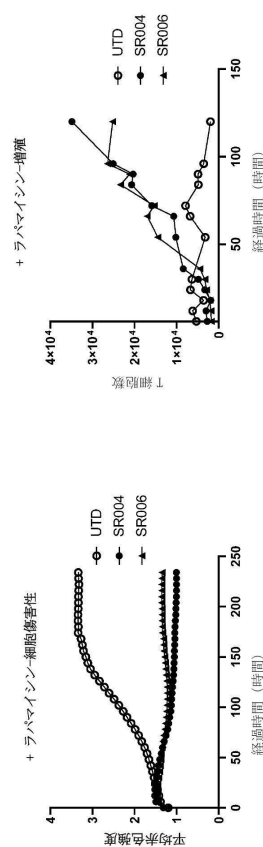


図 2 5 B

図 2 5 A

【図 2 6 A B】

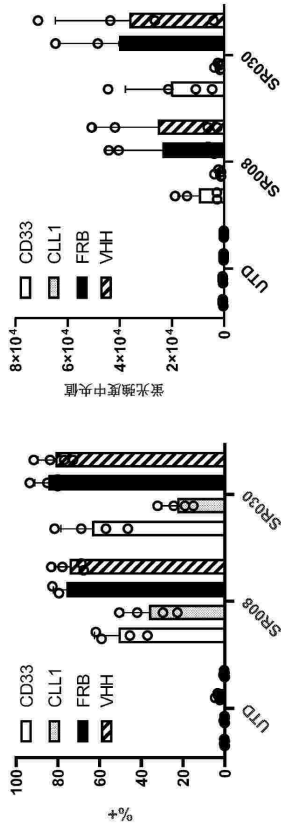


図 2 6 B

図 2 6 A

【図 2 6 C D】

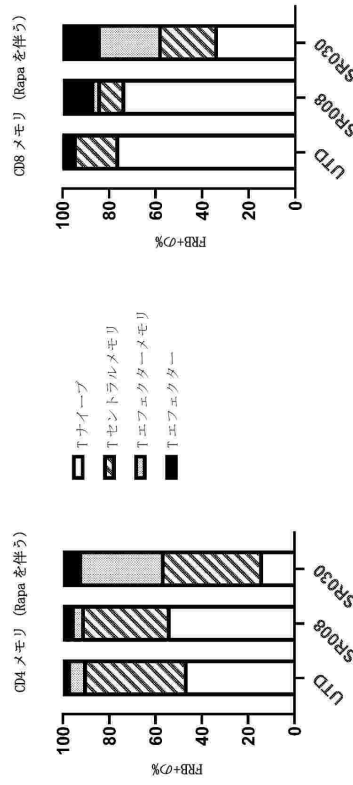


図 2 6 D

図 2 6 C

【図 2 7 A】

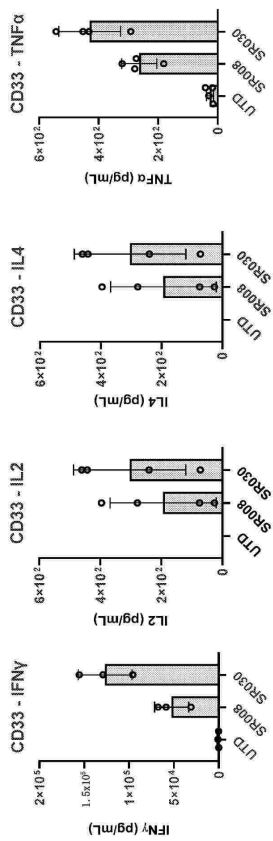


図 2 7 A

【図 2 7 B】

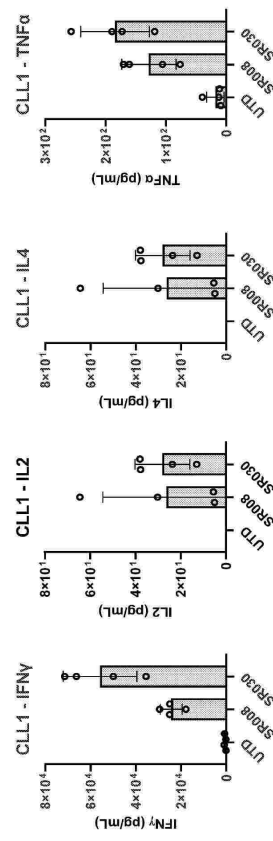


図 2 7 B

10

20

30

40

50

【図 27 C】

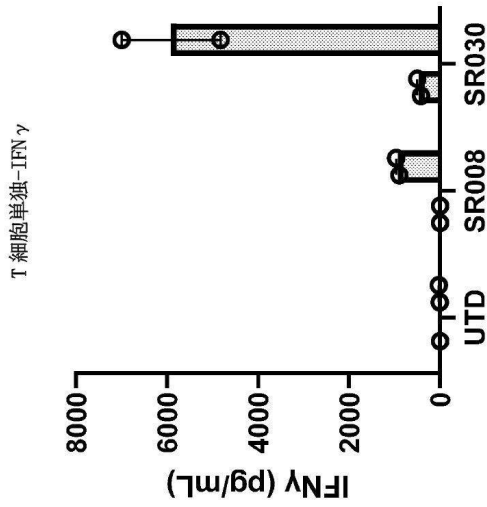


図 27 C

【図 28】

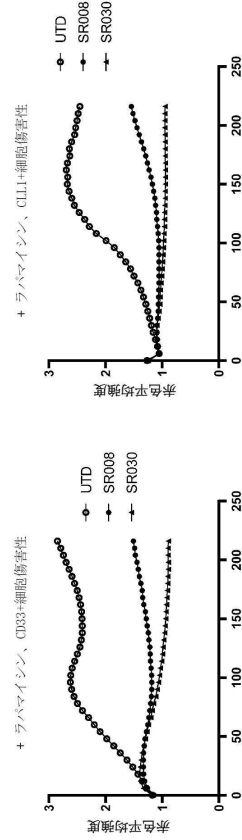


図 28 B

図 28 A

【図 29】

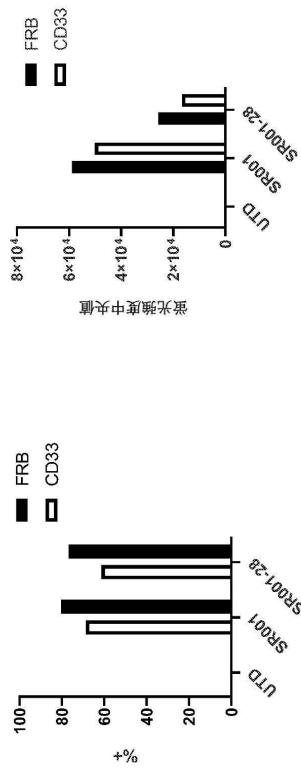


図 29

【図 30】

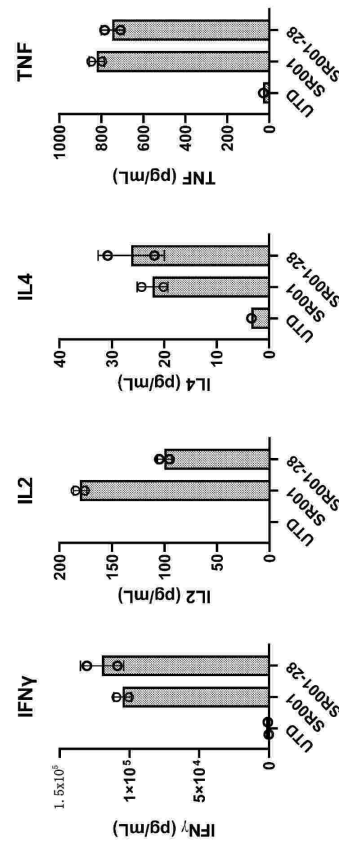


図 30

【図 3 1】

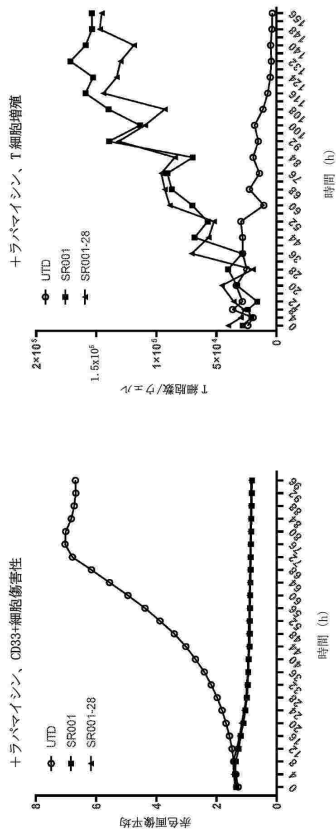


図 3 1 A

図 3 1 B

【図 3 2 C D】

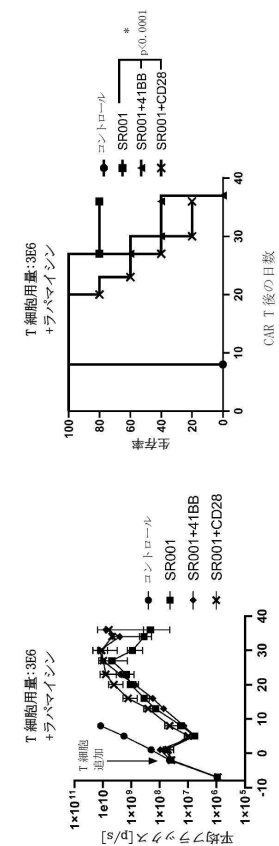


図 3 2 C

図 3 2 D

【図 3 2 A B】

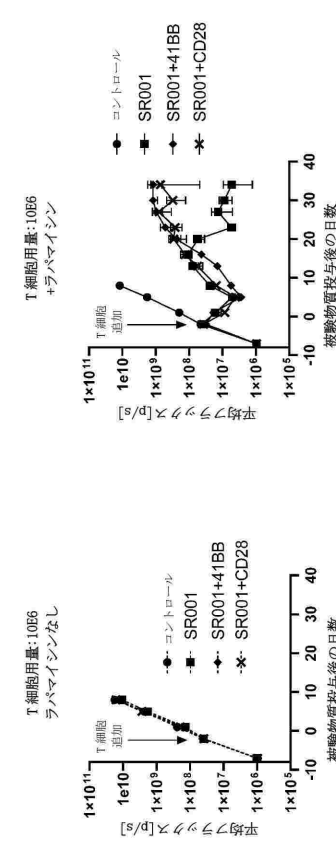


図 3 2 A

図 3 2 B

【図 3 3】

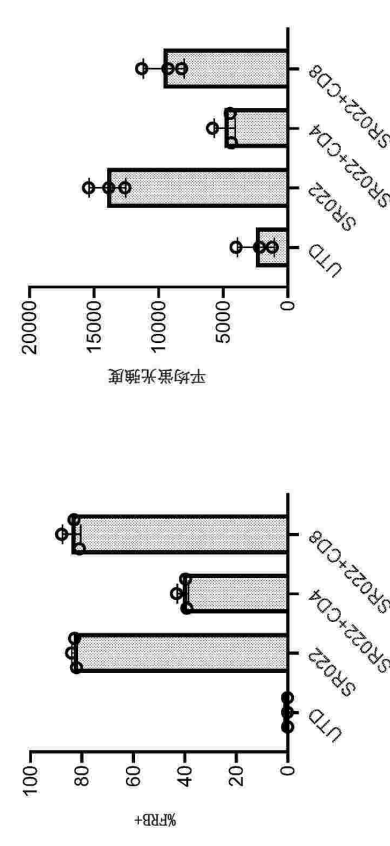
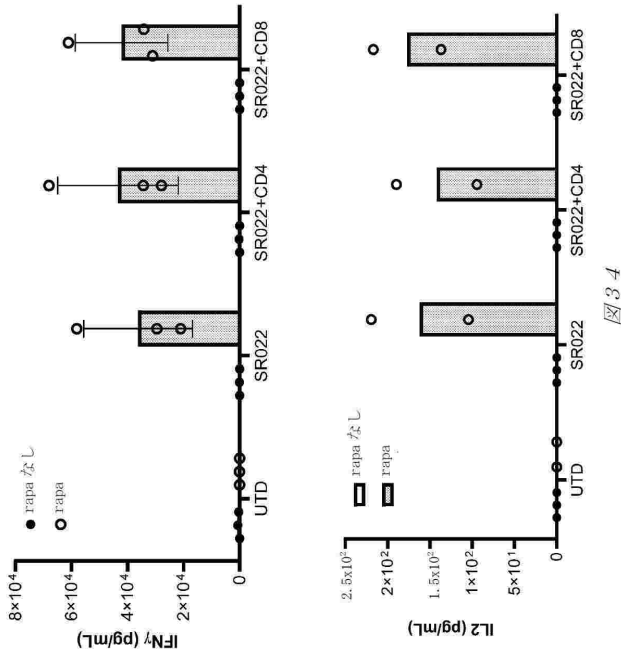
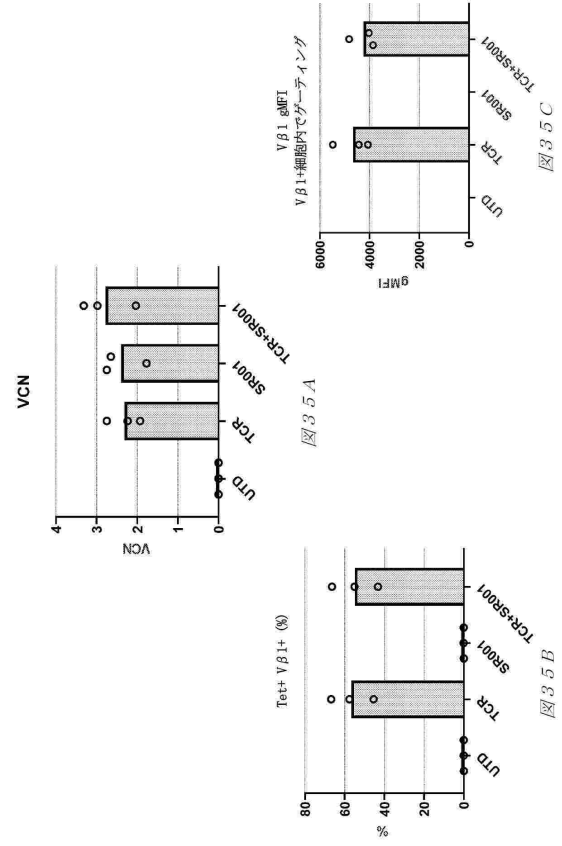


図 3 3

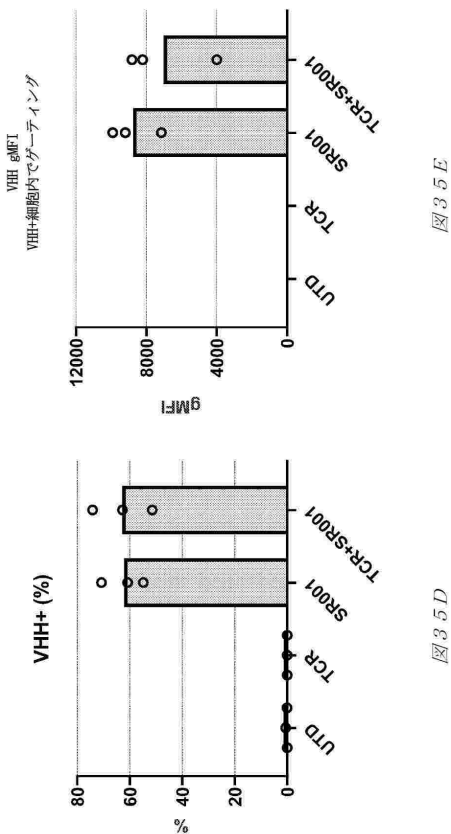
【図 3 4】



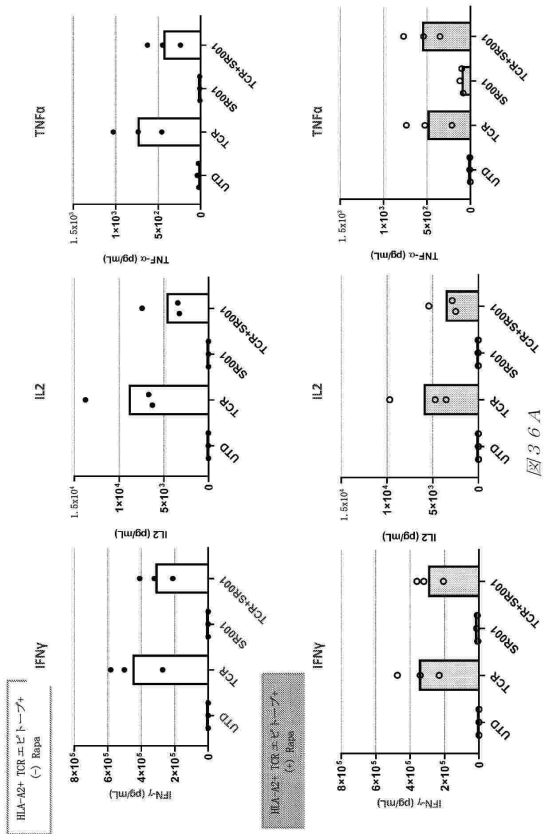
【図 3 5 A B C】



【図 3 5 D E】



【図 3 6 A】



10

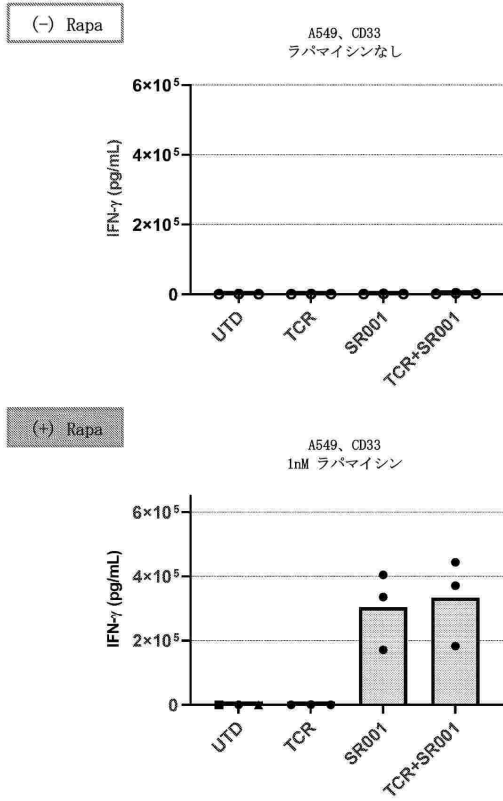
20

30

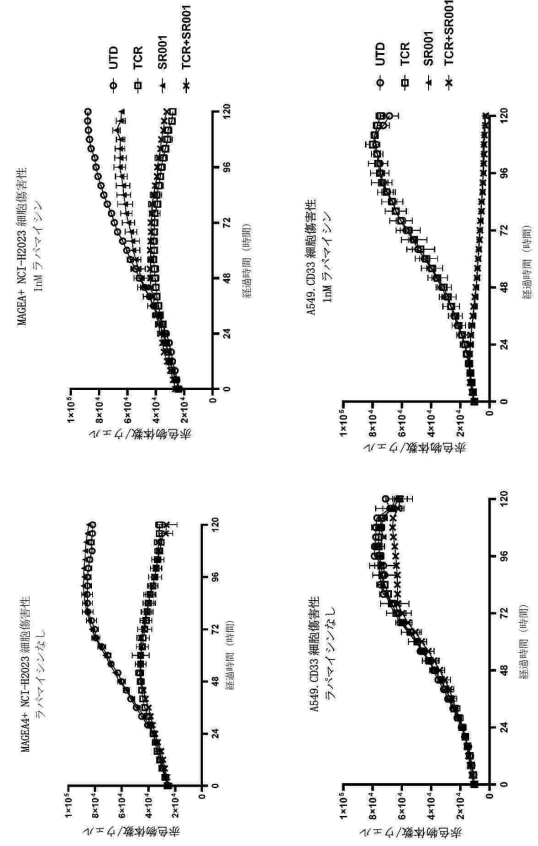
40

50

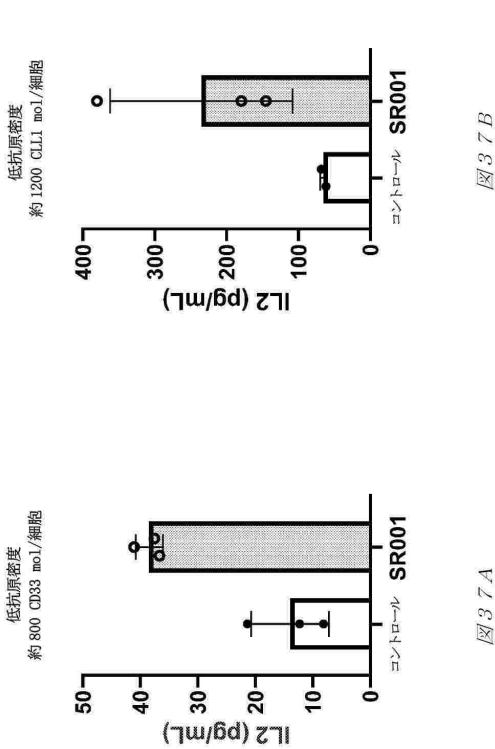
【図 3 6 B】



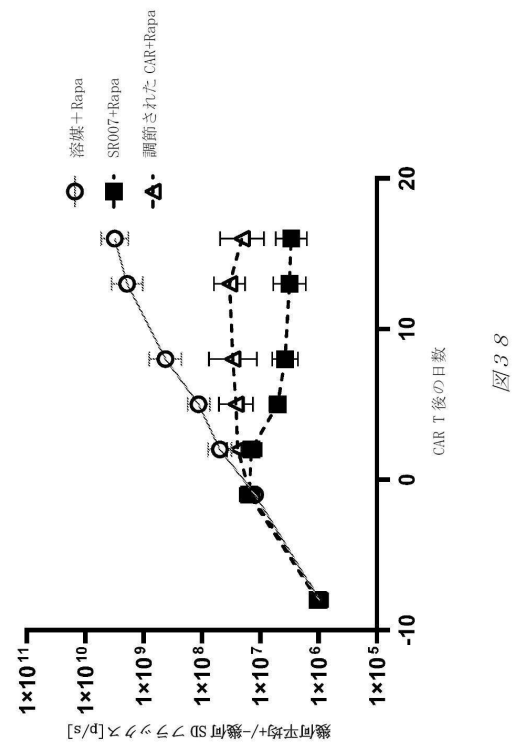
【図 3 6 C】



【図 3 7】



【図 3 8】



10

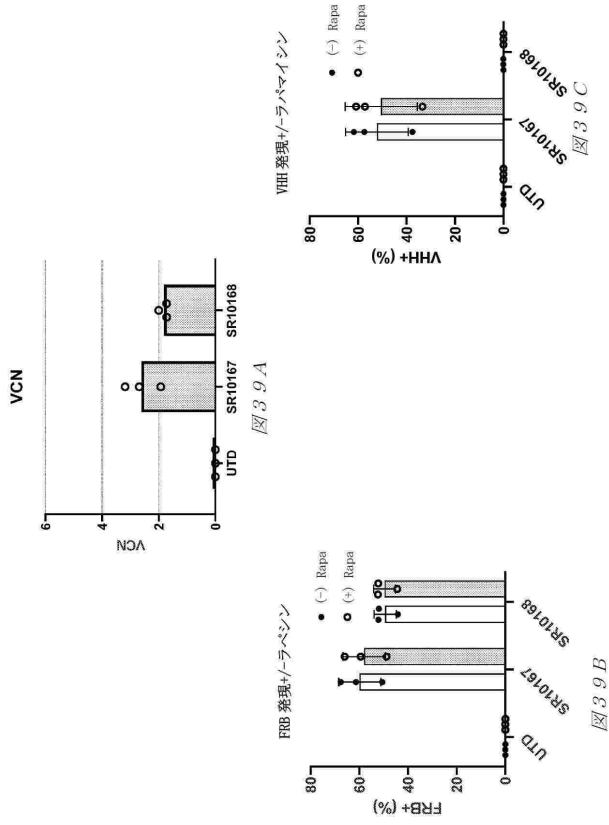
20

30

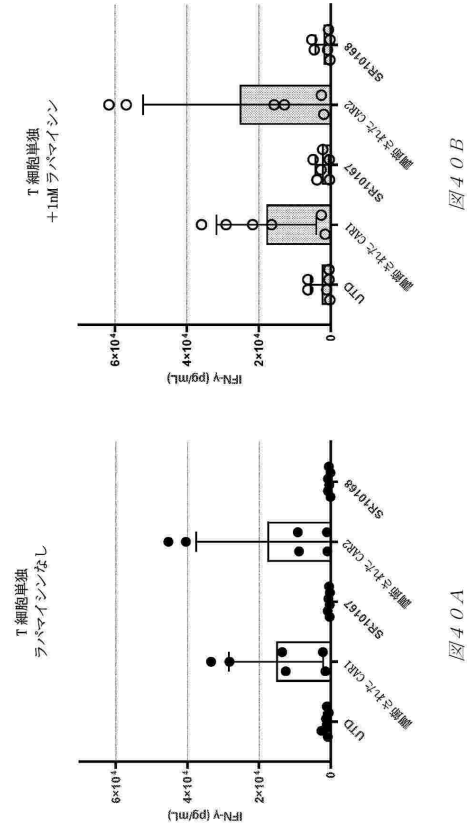
40

50

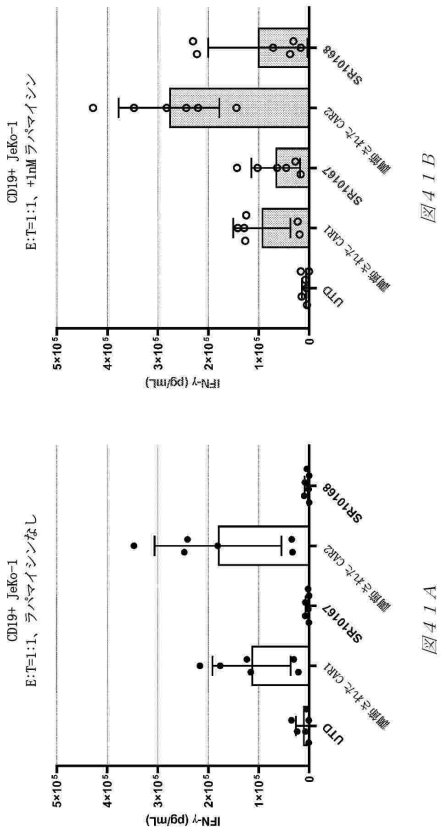
【図 3 9】



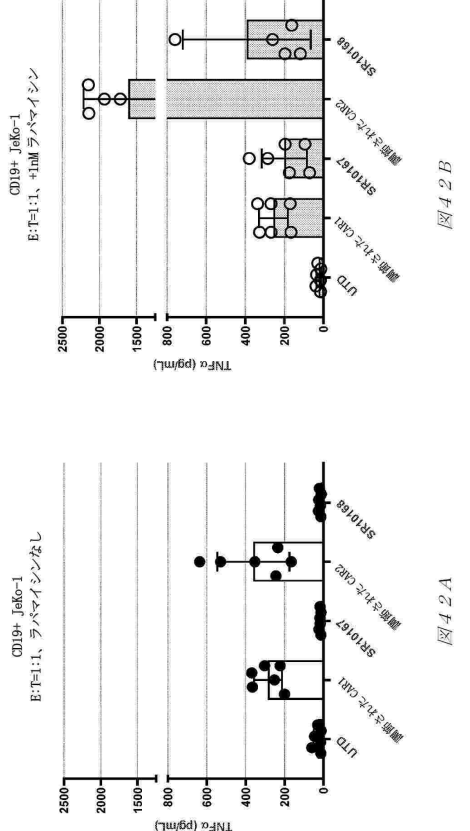
【図 4 0】



【図 4 1】



【図 4 2 A B】



10

20

30

40

50

【図 4 6】

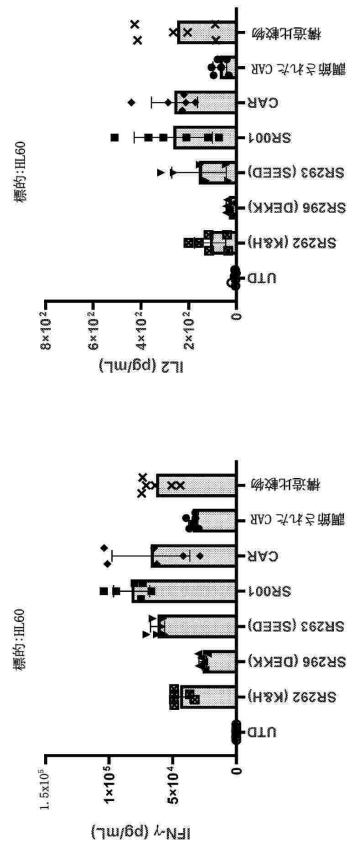


図 4 6 B

図 4 6 A

【図 4 7】

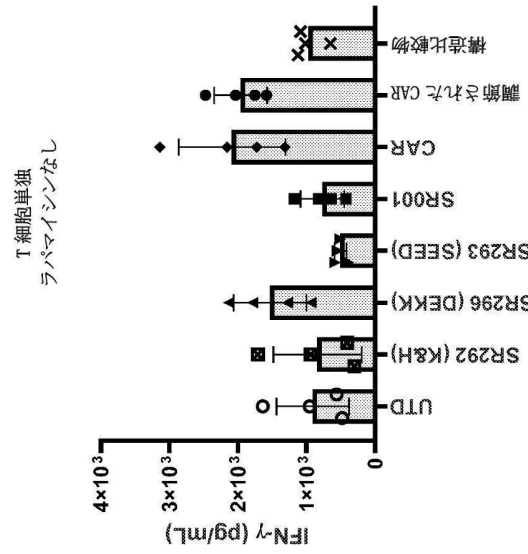


図 4 7

【図 4 8】

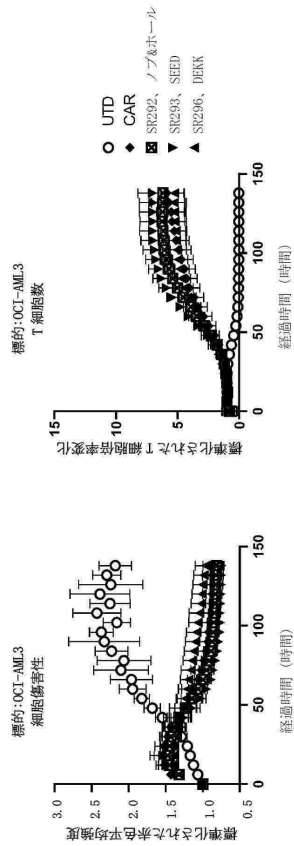


図 4 8 B

図 4 8 A

【図 4 9】

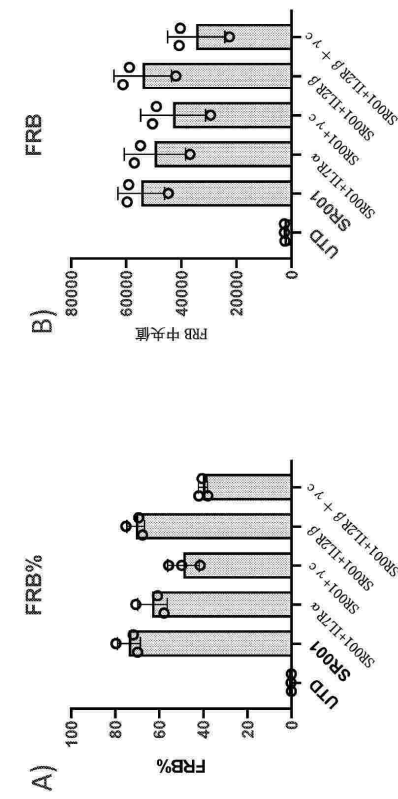


図 4 9

10

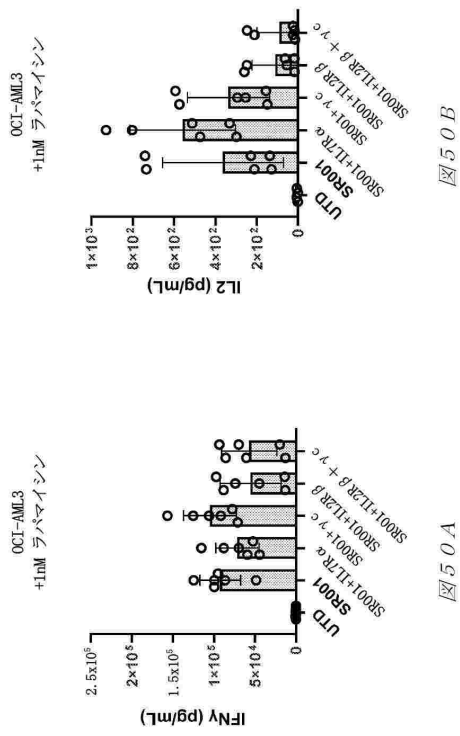
20

30

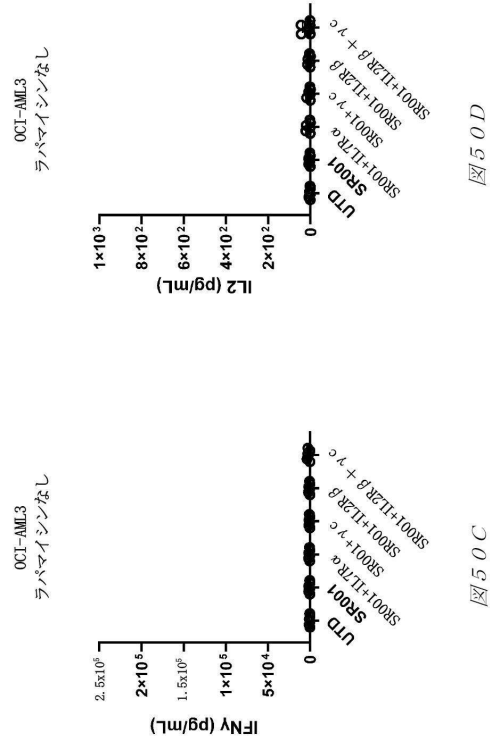
40

50

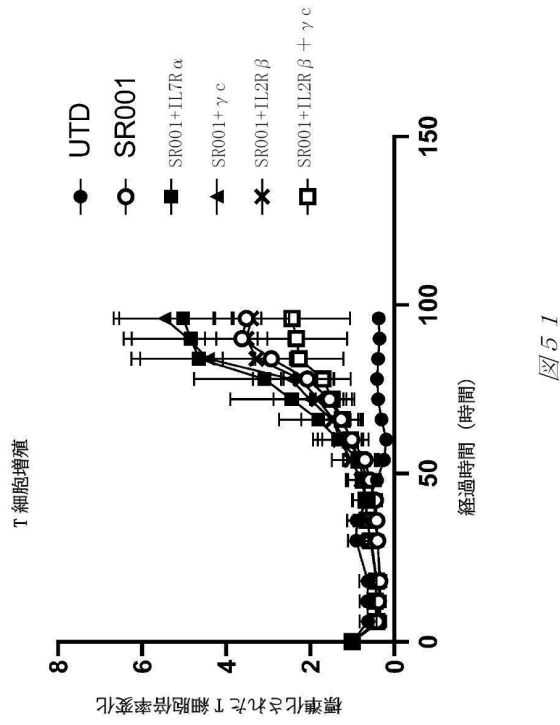
【図 5 0 A B】



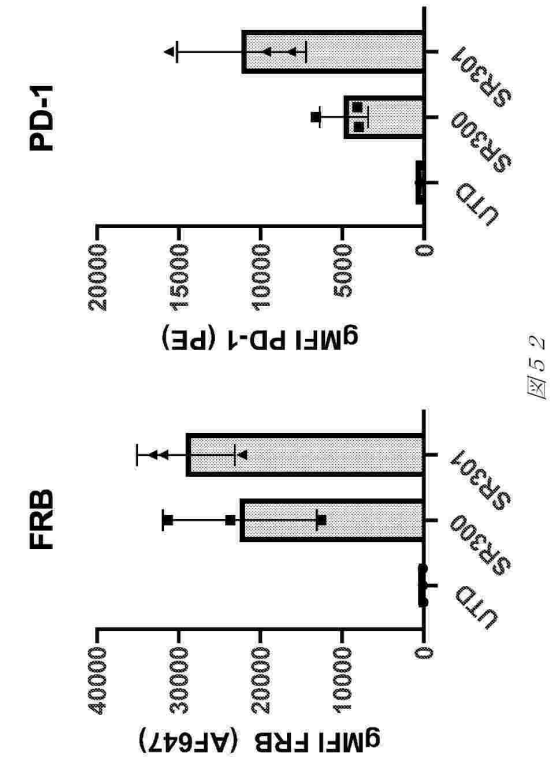
【図 5 0 C D】



【図 5 1】



【図 5 2】



10

20

30

40

50

【図 5 3 A B】

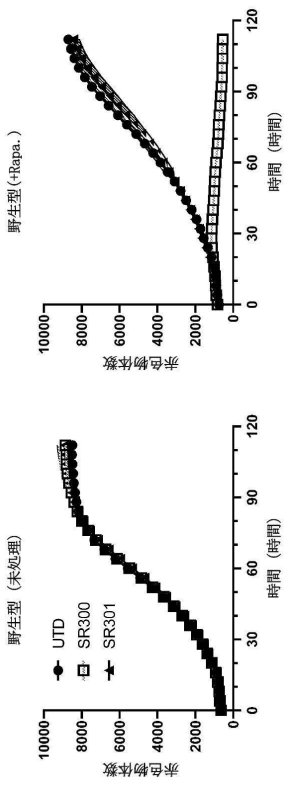


図 5 3 B

図 5 3 A

【図 5 3 C D】

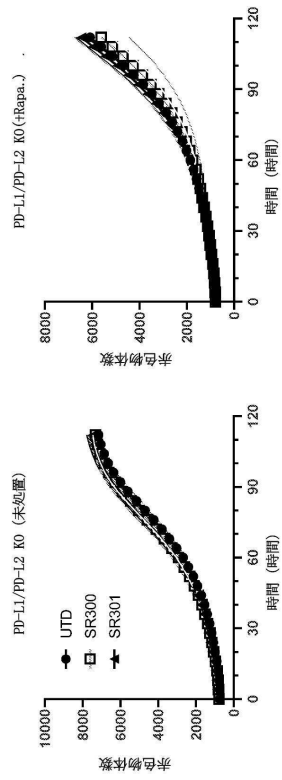


図 5 3 D

図 5 3 C

【図 5 4】

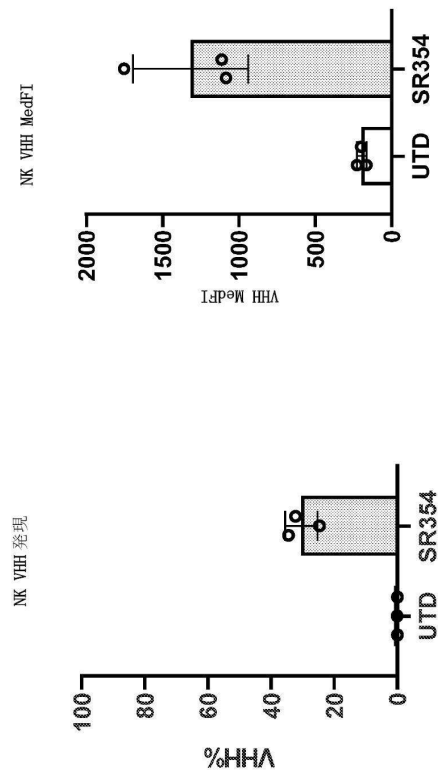


図 5 4

【図 5 5 A B】

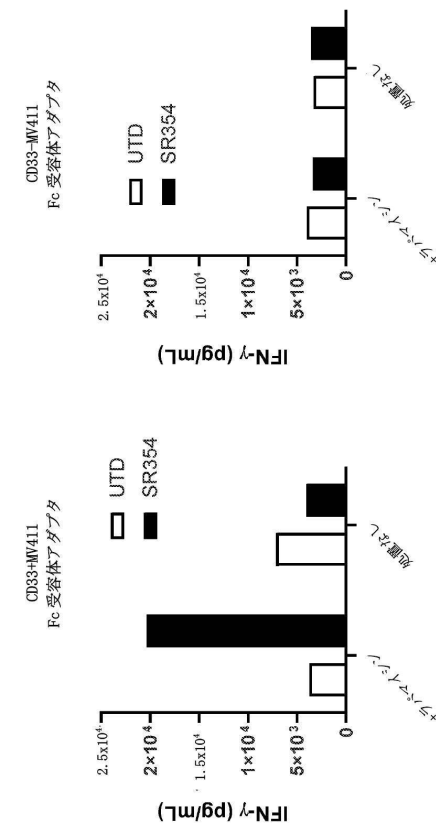


図 5 5 A

図 5 5 B

10

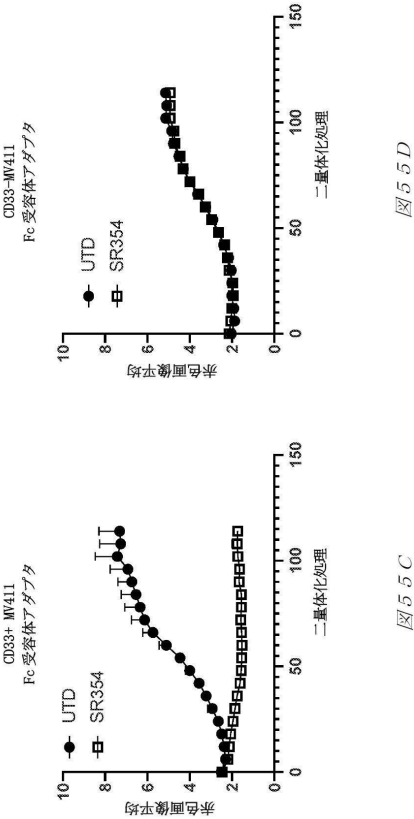
20

30

40

50

【図 5 5 C D】



【図 5 6】

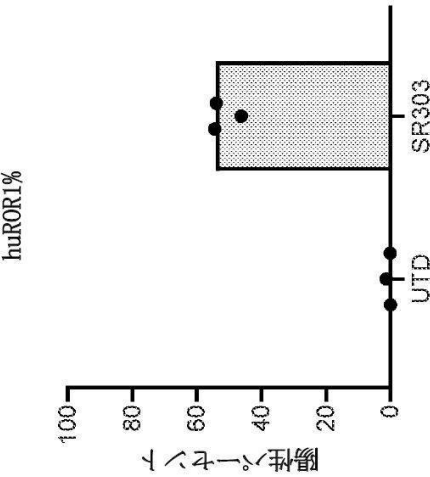
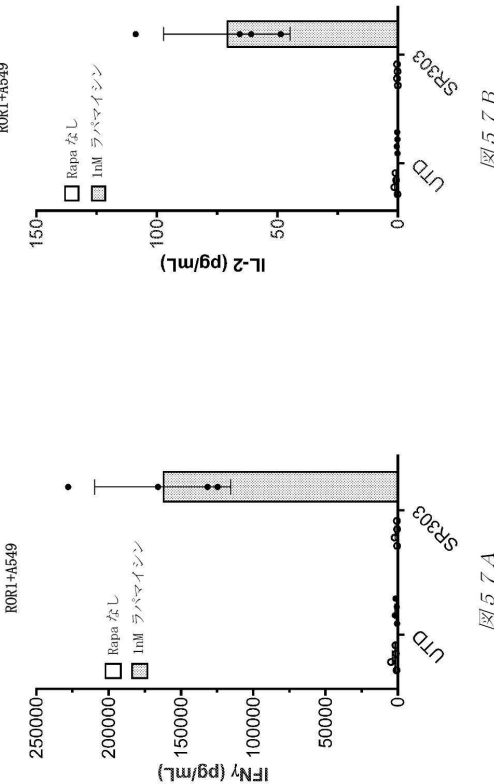


図 5 6

【図 5 7 A B】



【図 5 7 C】

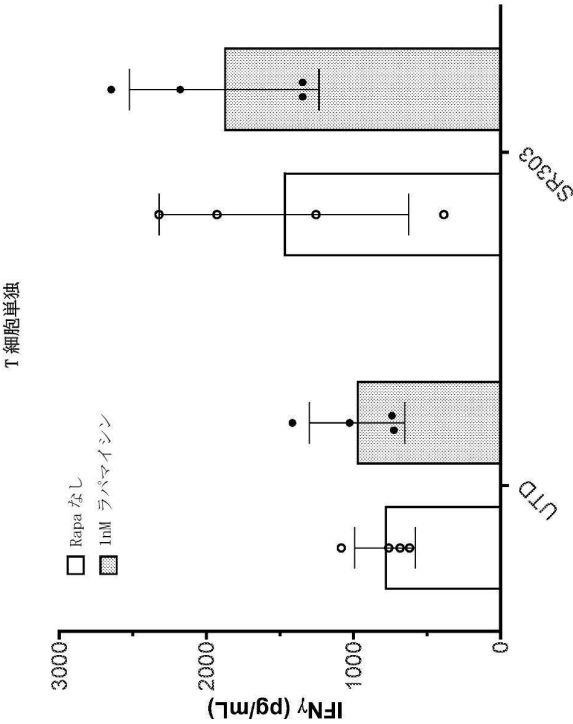


図 5 7 C

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/065553

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K39/00	C07K14/725
	C07K14/73	C07K14/705
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)		
A61K C07K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021/067347 A1 (BLUEBIRD BIO INC [US]) 8 April 2021 (2021-04-08) the whole document	1-61, 136-145, 154-224, 299-311, 320-390, 465-474, 483-520
X	WO 2017/027392 A1 (NOVARTIS AG [CH]; UNIV PENNSYLVANIA [US] ET AL.) 16 February 2017 (2017-02-16) the whole document	1-61, 136-145, 154-224, 299-311, 320-390, 465-474, 483-520
----- -/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date		"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
"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)		"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
10 April 2024		26/04/2024
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 Manu, Dominique

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2023/065553

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018/144535 A1 (NOVARTIS AG [CH]; UNIV PENNSYLVANIA [US]) 9 August 2018 (2018-08-09) the whole document -----	1-61, 136-145, 154-224, 299-311, 320-390, 465-474, 483-520
X	WO 2020/123933 A1 (BLUEBIRD BIO INC [US]) 18 June 2020 (2020-06-18) the whole document -----	1-61, 136-145, 154-224, 299-311, 320-390, 465-474, 483-520
A	MAHESH JONNALAGADDA ET AL: "Chimeric Antigen Receptors With Mutated IgG4 Fc Spacer Avoid Fc Receptor Binding and Improve T Cell Persistence and Antitumor Efficacy", MOLECULAR THERAPY, vol. 23, no. 4, 4 November 2014 (2014-11-04), pages 757-768, XP055242983, US ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2014.208 the whole document -----	1-15, 136-145, 154-164, 166-179, 208, 299-311, 320-330, 332-345, 374, 465-474, 483-520
X	WO 2021/260696 A1 (UNIV RAMOT [IL]) 30 December 2021 (2021-12-30) the whole document ----- -/--	1,16, 27-31, 143-145, 154-164, 180, 190-194, 208, 299-301, 306, 309-311, 320-330, 346, 356-360, 374,469, 472-474, 483-497, 504-520

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/065553

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/044605 A1 (BEATTY GREGORY [US]; ENGELS BORIS [US] ET AL.) 24 March 2016 (2016-03-24) the whole document -----	1, 16, 41-44, 143-145, 154-164, 180, 204-206, 299-301, 306, 309-311, 320-330, 346, 370-374, 469, 472-474, 483-497, 500-520
A	JI-HEE HA ET AL: "Immunoglobulin Fc Heterodimer Platform Technology: From Design to Applications in Therapeutic Antibodies and Proteins", FRONTIERS IN IMMUNOLOGY, vol. 7, 6 October 2016 (2016-10-06), pages 1-16, XP055377975, DOI: 10.3389/fimmu.2016.00394 the whole document -----	1, 16-44, 136-145, 154-164, 180-208, 299-311, 320-330, 346-374, 465-474, 483-520

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2023/065553

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.
- b. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)).
- ☒ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/065553**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
**1-61, 136-145, 154-224, 299-311, 320-390
465-474 (completely); 483-520 (partially)**
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:

30

40

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2023/065553

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 2-15, 166-179, 332-345 (completely); 1, 136-145, 154-164, 208, 299-311, 320-330, 374, 465-474, 483-520 (partially)

A cell, a fusion polypeptide, a polypeptide complex comprising: (a) a signaling component comprising a first multimerization domain and an actuator domain; and (b) a targeting component comprising an extracellular domain, a second multimerization domain, and a transmembrane domain, wherein the second multimerization domain and the transmembrane domain are separated by a hinge domain. The nucleic acid encoding said polypeptide. A vector comprising said polypeptide. A composition comprising said cell or said vector. A method of treatment comprising administering said composition.

2. claims: 16-44, 180-207, 346-373 (completely); 1, 136-145, 154-164, 208, 299-311, 320-330, 374, 465-474, 483-520 (partially)

A cell, a fusion polypeptide, a polypeptide complex comprising: (a) a signaling component comprising a first multimerization domain and an actuator domain; and (b) a targeting component comprising an extracellular domain, a second multimerization domain, and a transmembrane domain, wherein the actuator domain is a CD3 polypeptide, FcεR1 polypeptide, Igα/CD79a polypeptide, Igγ/CD79b polypeptide, DAP10 polypeptide, or DAP12, polypeptide. The nucleic acid encoding said polypeptide. A vector comprising said polypeptide. A composition comprising said cell or said vector. A method of treatment comprising administering said composition.

3. claims: 45-61, 165, 209-224, 331, 375-390 (completely); 1, 136-145, 154-164, 208, 299-311, 320-330, 374, 465-474, 483-520 (partially)

A cell, a fusion polypeptide, a polypeptide complex comprising: (a) a signaling component comprising a first multimerization domain and an actuator domain; and (b) a targeting component comprising an extracellular domain, a second multimerization domain, and a transmembrane domain, wherein the first and second multimerization domains localize extracellularly when the signaling and targeting components are expressed, wherein the first and second multimerization domains are different, or wherein the multimerization domains of the signaling and targeting components associate with a bridging factor selected from the group consisting of: rapamycin or a rapalog thereof, gibberellin or a derivative thereof, abscisic acid (ABA) or a derivative thereof, methotrexate or a derivative thereof,

10

20

30

40

50

International Application No. PCT/US2023/065553

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

cyclosporin A or a derivative thereof, FK506/cyclosporin A or a derivative thereof, trimethoprim (Tmp)-synthetic ligand for FK506 binding protein (FKBP) (SLF) or a derivative thereof. The nucleic acid encoding said polypeptide. A vector comprising said polypeptide. A composition comprising said cell or said vector. A method of treatment comprising administering said composition.

4. claims: 62-69, 225-232, 391-398(completely); 1, 136-145, 154-164, 208, 299-311, 320-330, 374, 465-474, 483-520(partially)

A cell, a fusion polypeptide, a polypeptide complex comprising: (a) a signaling component comprising a first multimerization domain and an actuator domain; and (b) a targeting component comprising an extracellular domain, a second multimerization domain, and a transmembrane domain, wherein the first multimerization domain and the actuator domain are separated by a first polypeptide linker of 2 to 40 amino acids in length or wherein the extracellular domain and the second multimerization domain are separated by a second polypeptide linker of 2 to 40 amino acids in length. The nucleic acid encoding said polypeptide. A vector comprising said polypeptide. A composition comprising said cell or said vector. A method of treatment comprising administering said composition

5. claims: 70-78, 233-241, 399-407(completely); 1, 136-145, 154-164, 208, 299-311, 320-330, 374, 465-474, 483-520(partially)

A cell, a fusion polypeptide, a polypeptide complex comprising: (a) a signaling component comprising a first multimerization domain and an actuator domain; and (b) a targeting component comprising an extracellular domain, a second multimerization domain, and a transmembrane domain, wherein the transmembrane domain is a CD4, CD28 or CD8 transmembrane domain. The nucleic acid encoding said polypeptide. A vector comprising said polypeptide. A composition comprising said cell or said vector. A method of treatment comprising administering said composition.

6. claims: 79-104, 242-267, 408-433(completely); 1, 136-145, 154-164, 208, 299-311, 320-330, 374, 465-474, 483-520(partially)

A cell, a fusion polypeptide, a polypeptide complex comprising: (a) a signaling component comprising a first multimerization domain and an actuator domain; and (b) a targeting component comprising an extracellular domain, a second multimerization domain, and a transmembrane domain, wherein the targeting component further comprises an

10

20

30

40

50

International Application No. PCT/US2023/065553

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

intracellular signaling or costimulatory domain derived from a protein selected from the group consisting of antigen receptors, co stimulatory receptors, growth receptors, cytokine receptors, adaptor signaling proteins, intracellular signaling proteins, or any fragment or variant thereof. The nucleic acid encoding said polypeptide. A vector comprising said polypeptide. A composition comprising said cell or said vector. A method of treatment comprising administering said composition.

7. claims: 105-135, 268-298, 434-464(completely); 1, 136-145, 154-164, 208, 299-311, 320-330, 374, 465-474, 483-520(partially)

A cell, a fusion polypeptide, a polypeptide complex comprising: (a) a signaling component comprising a first multimerization domain and an actuator domain; and (b) a targeting component comprising an extracellular domain, a second multimerization domain, and a transmembrane domain, wherein the extracellular domain comprises a first targeting domain, wherein the first targeting domain comprises a single-chain variable fragment (scFv) or single domain antibody (sdAb) or wherein the first targeting domain comprises a PD1 ectodomain, a Human A Proliferation-Inducing Ligand (APRIL), a trimerized human APRIL, or an NKG2D membrane protein. The nucleic acid encoding said polypeptide. A vector comprising said polypeptide. A composition comprising said cell or said vector. A method of treatment comprising administering said composition.

8. claims: 146-153, 312-319, 475-482, 521-524(completely); 1, 136-145, 154-164, 310, 311, 320-329, 473, 474, 483-492, 511-520(partially)

A cell comprising: (a) a signaling component comprising a first multimerization domain and an actuator domain; and (b) a targeting component comprising an extracellular domain, a second multimerization domain, and a transmembrane domain, wherein the cell further expresses an exogenous costimulatory factor, immunomodulatory factor, agonist for a costimulatory factor, antagonist for an immunosuppressive factor, immune cell engager, flip receptor, or any combination thereof or wherein the cell further expresses an exogenous lymphocyte receptor or co-receptor. A composition comprising said cell. A method of treatment comprising administering said composition.

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/065553

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021067347 A1	08-04-2021	AU 2020359530 A1	19-05-2022
		CA 3155027 A1	08-04-2021
		CN 114616248 A	10-06-2022
		EP 4038103 A1	10-08-2022
		IL 291743 A	01-05-2022
		JP 2022549514 A	25-11-2022
		KR 20220070501 A	31-05-2022
		US 2023031838 A1	02-02-2023
		WO 2021067347 A1	08-04-2021
WO 2017027392 A1	16-02-2017	EP 3331913 A1	13-06-2018
		US 2018230193 A1	16-08-2018
		US 2024083968 A1	14-03-2024
		WO 2017027392 A1	16-02-2017
WO 2018144535 A1	09-08-2018	CN 110582509 A	17-12-2019
		EP 3577134 A1	11-12-2019
		JP 2020506700 A	05-03-2020
		JP 2023071774 A	23-05-2023
		US 2019375815 A1	12-12-2019
		WO 2018144535 A1	09-08-2018
WO 2020123933 A1	18-06-2020	US 2024034768 A1	01-02-2024
		WO 2020123933 A1	18-06-2020
WO 2021260696 A1	30-12-2021	AU 2021294559 A1	23-02-2023
		CA 3186887 A1	30-12-2021
		CN 116194575 A	30-05-2023
		EP 4168438 A1	26-04-2023
		IL 299276 A	01-02-2023
		JP 2023530182 A	13-07-2023
		US 2023340070 A1	26-10-2023
		WO 2021260696 A1	30-12-2021
WO 2016044605 A1	24-03-2016	AU 2015317608 A1	06-04-2017
		AU 2021203790 A1	08-07-2021
		BR 112017005390 A2	12-12-2017
		CA 2961636 A1	24-03-2016
		CN 107580628 A	12-01-2018
		CN 114621969 A	14-06-2022
		DK 3194443 T3	27-09-2021
		EP 3194443 A1	26-07-2017
		EP 3967709 A1	16-03-2022
		ES 2891332 T3	27-01-2022
		JP 6839074 B2	03-03-2021
		JP 2017534261 A	24-11-2017
		JP 2021097676 A	01-07-2021
		JP 2023061944 A	02-05-2023
		KR 20170056622 A	23-05-2017
		KR 20210149228 A	08-12-2021
		KR 20230149327 A	26-10-2023
		PL 3194443 T3	31-01-2022
		US 2017260268 A1	14-09-2017
		US 2020377589 A1	03-12-2020
		WO 2016044605 A1	24-03-2016

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 0 7 K	19/00 (2006.01)	C 0 7 K	19/00	
C 0 7 K	16/30 (2006.01)	C 0 7 K	16/30	
C 0 7 K	14/725 (2006.01)	C 0 7 K	14/725	
C 0 7 K	14/73 (2006.01)	C 0 7 K	14/73	
C 0 7 K	14/715 (2006.01)	C 0 7 K	14/715	
C 0 7 K	14/705 (2006.01)	C 0 7 K	14/705	
C 0 7 K	14/47 (2006.01)	C 0 7 K	14/47	
C 0 7 K	16/46 (2006.01)	C 0 7 K	16/46	
C 0 7 K	14/735 (2006.01)	C 0 7 K	14/735	
C 1 2 N	15/63 (2006.01)	C 1 2 N	15/63	Z
C 1 2 N	15/85 (2006.01)	C 1 2 N	15/85	Z
C 1 2 N	15/867 (2006.01)	C 1 2 N	15/867	Z
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	31/00 (2006.01)	A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 K	35/17 (2025.01)	A 6 1 K	35/17	
A 6 1 K	35/76 (2015.01)	A 6 1 K	35/76	
A 6 1 K	48/00 (2006.01)	A 6 1 K	48/00	

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

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ボグソン, マーク

アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 0 4 5, ノース ベンド, エスイー 1 6 ティーエイチ ストリート 3 1 2 2

(72)発明者 ジャージョル, ジョーダン

アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 1 4 6, シアトル, 3 7 ティーエイチ アベニュー エスダブリュー 1 1 0 1 4

(72)発明者 ルルー, ジャルダン アレクサンドラ

アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 1 3 3, シアトル, エバンストン アベニュー エヌ. 1 2 7 1 1

F ターム (参考) 4B065 AA93Y AA94X AA94Y AB02 AC14 BA02 CA24 CA25 CA44

4C084 AA13 NA13 ZB07 ZB11 ZB26 ZB27 ZB31

4C087 AA01 AA02 BB63 CA12 NA14 ZB07 ZB11 ZB26 ZB27 ZB31

4H045 AA10 AA11 AA20 AA30 BA10 BA41 CA42 DA50 DA51 DA76

EA20 EA28 FA74