

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7669346号
(P7669346)

(45)発行日 令和7年4月28日(2025.4.28)

(24)登録日 令和7年4月18日(2025.4.18)

(51)国際特許分類		F I	
C 1 2 N	15/12 (2006.01)	C 1 2 N	15/12 Z N A
C 1 2 N	15/113 (2010.01)	C 1 2 N	15/113 1 4 0 Z
C 1 2 N	15/63 (2006.01)	C 1 2 N	15/63 Z
C 1 2 N	15/867 (2006.01)	C 1 2 N	15/867 Z
C 1 2 N	15/861 (2006.01)	C 1 2 N	15/861 Z
		請求項の数 11 (全95頁) 最終頁に続く	
(21)出願番号	特願2022-506470(P2022-506470)	(73)特許権者	507148294
(86)(22)出願日	令和2年7月29日(2020.7.29)		ユニバーシティー ヘルス ネットワーク
(65)公表番号	特表2022-543059(P2022-543059 A)		カナダ、エム・5・ジィ 2・シィ・4
(43)公表日	令和4年10月7日(2022.10.7)		オンタリオ、トロント、エリザベス・ス
(86)国際出願番号	PCT/IB2020/057172		トリート、190、アール・フレーザー
(87)国際公開番号	WO2021/019472		・エリオット・ビルディング、ルーム・
(87)国際公開日	令和3年2月4日(2021.2.4)	(74)代理人	1・エスー417
審査請求日	令和5年7月31日(2023.7.31)		100107489
(31)優先権主張番号	62/880,504	(72)発明者	弁理士 大塩 竹志
(32)優先日	令和1年7月30日(2019.7.30)		平野 直人
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		カナダ国 エム5ジーー1エル7 オンタ
		(72)発明者	リオ、 トロント、 カレッジ ストリート
			101, ユニット 150
			菅田 謙治
			カナダ国 エム5ジーー1エル7 オンタ
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 T細胞受容体及びその使用方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項1】

(i) 配列番号13に示されるアミノ酸配列からなるヒトG1／S特異的サイクリンD1（CCND1）のエピトープおよびHLAクラスII分子HLA-DP対立遺伝子を含む複合体に特異的に結合する組換えT細胞受容体（TCR）またはその抗原結合部分（「抗CCND1 TCR」）をコードする第1のヌクレオチド配列であって、ここで、前記抗CCND1 TCRは、アルファ鎖及びベータ鎖を含み、ここで、前記アルファ鎖は、アルファ鎖可変ドメインおよびアルファ鎖定常ドメインを含み、ここで、前記アルファ鎖可変ドメインは、アルファ鎖CDR1、アルファ鎖CDR2、及びアルファ鎖CDR3を含み、ここで、前記ベータ鎖は、ベータ鎖可変ドメインおよびベータ鎖定常ドメインを含み、ここで、前記ベータ鎖可変ドメインは、ベータ鎖CDR1、ベータ鎖CDR2、及びベータ鎖CDR3を含み、ここで：

(a) 前記抗CCND1 TCRの前記ベータ鎖CDR3が、配列番号10に示されるアミノ酸配列を含み；

(b) 前記抗CCND1 TCRの前記ベータ鎖CDR2が、配列番号9に示されるアミノ酸配列を含み；

(c) 前記抗CCND1 TCRの前記ベータ鎖CDR1が、配列番号8に示されるアミノ酸配列を含み；

(d) 前記抗CCND1 TCRの前記アルファ鎖CDR3が、配列番号7に示されるアミノ酸配列を含み；

(e) 前記抗 C C N D 1 T C R の前記アルファ鎖 C D R 2 が、配列番号 6 に示されるアミノ酸配列を含み；そして、

(f) 前記抗 C C N D 1 T C R の前記アルファ鎖 C D R 1 が、配列番号 5 に示されるアミノ酸配列を含む、

第 1 のヌクレオチド配列と；

(i i) 第 2 のヌクレオチド配列であって、前記第 2 のヌクレオチド配列または前記第 2 のヌクレオチド配列によってコードされるポリペプチドが、内因性 T C R の発現を阻害する、前記第 2 のヌクレオチド配列と、
を含む、核酸分子。

【請求項 2】

前記 H L A クラス I I 分子 H L A - D P 対立遺伝子が、H L A - D P 4 対立遺伝子である、請求項 1 に記載の核酸分子。

【請求項 3】

(i) 前記抗 C C N D 1 T C R の前記アルファ鎖可変ドメインが、配列番号 1 に示されるアミノ酸配列に存在する前記アルファ鎖可変ドメインのアミノ酸配列を含む；

(i i) 前記抗 C C N D 1 T C R の前記ベータ鎖可変ドメインが、配列番号 2 に示されるアミノ酸配列に存在する前記ベータ鎖可変ドメインのアミノ酸配列を含む；または

(i i i) (i) 及び (i i) の両方である、

請求項 1 または 2 に記載の核酸分子。

【請求項 4】

前記アルファ鎖定常ドメインが、配列番号 1 に示されるアミノ酸配列に存在する定常ドメインに対して、少なくとも 90 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の核酸分子。

【請求項 5】

前記ベータ鎖定常ドメインが、配列番号 2 に示されるアミノ酸配列に存在する定常ドメインに対して、少なくとも 90 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

【請求項 6】

(i) 前記抗 C C N D 1 T C R の前記アルファ鎖が、配列番号 1 に示されるアミノ酸配列を含む；

(i i) 前記抗 C C N D 1 T C R の前記ベータ鎖が、配列番号 2 に示されるアミノ酸配列を含む；または

(i i i) (i) 及び (i i) の両方である、

請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

【請求項 7】

前記第 2 のヌクレオチド配列が、内因性 T C R の発現を低下させる 1 つ以上の s i R N A であり、前記 1 つ以上の s i R N A が、前記内因性 T C R の定常ドメインをコードするヌクレオチド配列内の標的配列に相補的である、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

【請求項 8】

請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の前記核酸分子を含むベクター。

【請求項 9】

請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の核酸分子によってコードされる抗 C C N D 1 T C R の前記アルファ鎖可変ドメイン及び請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の核酸分子によってコードされる前記抗 C C N D 1 T C R の前記ベータ鎖可変ドメインを含む T 細胞受容体 (T C R) またはその抗原結合部分。

【請求項 10】

T 細胞、ナチュラルキラー (N K) 細胞、ナチュラルキラー T (N K T) 細胞、および I L C 細胞からなる群より選択される細胞であって、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の核酸分子、請求項 8 に記載のベクター、あるいは、請求項 9 に記載の T C R またはその

10

20

30

40

50

抗原結合部分を含む、細胞。

【請求項 11】

それを必要とする対象においてがんを治療するための、請求項 10 に記載の細胞を含む組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本 PCT 出願は、2019 年 7 月 30 日出願の米国仮特許出願第 62/880,504 号の優先権利益を主張し、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

EFS-WEB を介して電子的に提出された配列表への言及

電子的に提出された配列表の内容（名称：4285_013PC01_SL_ST25.txt，サイズ：22,576 バイト；及び作成日：2020 年 7 月 28 日）は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0003】

本開示の分野

本開示は、ヒト G1/S 特異的サイクリン-D1 (CCND1) に特異的に結合する組換え T 細胞受容体 (TCR) 及びその使用を提供する。

【背景技術】

【0004】

免疫療法は、がんを含む様々な疾患との戦いにおける重要なツールとして浮上してきている。T 細胞療法は、免疫療法の開発の最前線にあり、抗腫瘍 T 細胞の養子移入は、がん患者に臨床反応を誘発することが示されている。多くの T 細胞療法は、変異した腫瘍抗原を標的としているが、新抗原の大部分は共有されておらず、各患者に固有のものである。

【0005】

潜在的な非変異抗原は、変異抗原の数を数桁上回っている。共有抗原に由来する T 細胞エピトープの解明は、がん患者のより大きなコホートが容易に利用できる、効果的かつ安全な養子 T 細胞療法の強力な開発を促進し得る。しかし、変異していない抗原の数が非常に多く、HLA 遺伝子の多型が高いことで、変異していない抗原に対する抗腫瘍 T 細胞応答の特異性の包括的な分析が妨げられている場合がある。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

本開示の特定の態様は、(i) ヒト G1/S 特異的サイクリン-D1 (CCND1) に特異的に結合する組換え T 細胞受容体 (TCR) またはその抗原結合部分 (「抗 CCND1 TCR」) をコードする第 1 のヌクレオチド配列と；(ii) 第 2 のヌクレオチド配列であって、この第 2 のヌクレオチド配列または第 2 のヌクレオチド配列によってコードされるポリペプチドが、内因性 TCR の発現を阻害し、この抗 CCND1 TCR が、ヒト CCND1 への結合について、アルファ鎖及びベータ鎖を含む参照 TCR と交差競合し、このアルファ鎖が配列番号 1 に示されるアミノ酸配列を含み、このベータ鎖が配列番号 2 に示されるアミノ酸配列を含む、第 2 のヌクレオチド配列と、を含む核酸分子に関する。

【0007】

本開示の特定の態様は、(i) ヒト CCND1 に特異的に結合する組換え T 細胞受容体 (TCR) またはその抗原結合部分 (「抗 CCND1 TCR」) をコードする第 1 のヌクレオチド配列と；(ii) 第 2 のヌクレオチド配列であって、この第 2 のヌクレオチド配列または第 2 のヌクレオチド配列によってコードされるポリペプチドが、内因性 TCR の発現を阻害し、この抗 CCND1 TCR が、アルファ鎖及びベータ鎖を含む参照 TCR と同じヒト CCND1 のエピトープまたは重複エピトープに結合し、このアルファ鎖が配列番号 1 に示されるアミノ酸配列を含み、このベータ鎖が配列番号 2 に示されるアミノ

10

20

30

40

50

酸配列を含む、第2のヌクレオチド配列と、を含む核酸分子に関する。

【0008】

いくつかの態様では、抗CCND1 TCRは、配列番号13に示されるアミノ酸配列からなるCCND1のエピトープに結合する。いくつかの態様では、このエピトープは、HLAクラスII分子と複合体を形成している。いくつかの態様では、このHLAクラスII分子は、HLA-DP、HLA-DQもしくはHLA-DR対立遺伝子、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの態様では、このHLAクラスII分子は、HLA-DP対立遺伝子である。いくつかの態様では、このHLAクラスII分子は、HLA-DP4対立遺伝子である。

【0009】

いくつかの態様では、抗CCND1 TCRは、アルファ鎖及びベータ鎖を含み、このアルファ鎖は、アルファ鎖CDR1、アルファ鎖CDR2、及びアルファ鎖CDR3を含む可変領域を含み；ここで、このベータ鎖は、ベータ鎖CDR1、ベータ鎖CDR2、及びベータ鎖CDR3を含む可変ドメインを含み；ここで、このアルファ鎖CDR3は、配列番号7に示されるアミノ酸配列を含む。

【0010】

いくつかの態様では、抗CCND1 TCRのベータ鎖CDR3は、配列番号10に示されるアミノ酸配列を含む。

【0011】

いくつかの態様では、抗CCND1 TCRは、アルファ鎖及びベータ鎖を含み、このアルファ鎖は、アルファ鎖CDR1、アルファ鎖CDR2、及びアルファ鎖CDR3を含む可変領域を含み；ここで、このベータ鎖は、ベータ鎖CDR1、ベータ鎖CDR2、及びベータ鎖CDR3を含む可変ドメインを含み；ここで、抗CCND1 TCRのベータ鎖CDR3は、配列番号10に示されるアミノ酸配列を含む。

【0012】

いくつかの態様では、この抗CCND1 TCRのアルファ鎖CDR3は、配列番号7に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、抗CCND1 TCRのアルファ鎖CDR1は、配列番号5に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、抗CCND1 TCRのベータ鎖CDR1は、配列番号8に記載されるようなアミノ酸を含む。いくつかの態様では、抗CCND1 TCRのアルファ鎖CDR2は、配列番号6に示されるようなアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、抗CCND1 TCRのベータ鎖CDR2は、配列番号9に示されるアミノ酸配列を含む。

【0013】

いくつかの態様では、抗CCND1 TCRのアルファ鎖可変ドメインは、配列番号1に示されるアミノ酸配列に存在する可変ドメインのアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、抗CCND1 TCRのベータ鎖可変ドメインは、配列番号2に示されるアミノ酸配列に存在する可変ドメインのアミノ酸配列を含む。

【0014】

いくつかの態様では、抗CCND1 TCRのアルファ鎖は、定常領域をさらに含み、この定常領域は、アルファ鎖の内因性定常領域とは異なる。いくつかの態様では、抗CCND1 TCRのアルファ鎖は、定常領域をさらに含み、このアルファ鎖定常領域は、配列番号1に示されるアミノ酸配列に存在する定常領域に対して、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、このアルファ鎖定常領域は、配列番号1に示されるアミノ酸配列に存在する定常領域に対して、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、または少なくとも5個のアミノ酸置換を含むアミノ酸配列を含む。

【0015】

いくつかの態様では、抗CCND1 TCRのベータ鎖は、定常領域をさらに含み、この定常領域は、ベータ鎖の内因性定常領域とは異なる。いくつかの態様では、抗CCND

10

20

30

40

50

1 T C Rのベータ鎖は、定常領域をさらに含み、このベータ鎖定常領域は、配列番号2に示されるアミノ酸配列に存在する定常領域に対して、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、このベータ鎖定常領域は、配列番号2に示されるアミノ酸配列に存在する定常領域に対して、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、または少なくとも5個のアミノ酸置換を含むアミノ酸配列を含む。

【0016】

いくつかの態様では、抗CCND1 T C Rのアルファ鎖は、配列番号1に記載されるようなアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、抗CCND1 T C Rのベータ鎖は、配列番号2に示されるアミノ酸配列を含む。

10

【0017】

いくつかの態様では、第2のヌクレオチド配列は、内因性のT C Rの発現を低下させる1つ以上のs i R N Aである。いくつかの態様では、1つ以上のs i R N Aは、内因性T C Rの定常領域をコードするヌクレオチド配列内の標的配列に相補的である。いくつかの態様では、1つ以上のs i R N Aは、配列番号53～56からなる群より選択される1つ以上のヌクレオチド配列を含む。

【0018】

いくつかの態様では、抗CCND1 T C Rは、アルファ鎖定常領域、ベータ鎖定常領域、またはその両方を含み；ここで、このアルファ鎖定常領域、ベータ鎖定常領域、またはその両方は、内因性T C Rの対応するアミノ酸配列に対して標的配列内で、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、または少なくとも5個の置換を有するアミノ酸配列を含む。

20

【0019】

いくつかの態様では、このアルファ鎖が、シグナルペプチドを含むか、このベータ鎖が、シグナルペプチドを含むか、またはアルファ鎖及びベータ鎖の両方ともシグナルペプチドを含む。いくつかの態様では、このシグナルペプチドは、配列番号20～22に示されるアミノ酸配列及びその任意の組み合わせから選択されるアミノ酸配列を含む。

【0020】

本開示の特定の態様は、本明細書に開示される核酸分子を含むベクターに関する。いくつかの態様では、このベクターは、ウイルスベクター、哺乳動物ベクターまたは細菌ベクターである。いくつかの態様では、このベクターは、レトロウイルスベクターである。いくつかの態様では、このベクターは、アデノウイルスベクター、レンチウイルス、センダイウイルスベクター、バキュロウイルスベクター、エプスタインバーウイルスベクター、パポバウイルスベクター、ワクシニアウイルスベクター、単純ヘルペスウイルスベクター、ハイブリッドベクター、及びアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターからなる群より選択される。いくつかの態様では、このベクターは、レンチウイルスである。

30

【0021】

本開示の特定の態様は、本明細書に開示される抗CCND1 T C Rのアルファ鎖可変ドメイン、及び本明細書に開示される抗CCND1 T C Rのベータ鎖可変ドメインを含むT細胞受容体（T C R）またはその抗原結合部分に関する。

40

【0022】

本開示の特定の態様は、ヒトCCND1に特異的に結合する組換えT細胞受容体（T C R）またはその抗原結合部分（「抗CCND1 T C R」）に関する；これは、参照T C RとヒトCCND1への結合について交差競合する；ここで、参照T C Rは、アルファ鎖及びベータ鎖を含み、このアルファ鎖は、配列番号1に示されるアミノ酸配列を含み、このベータ鎖は、配列番号2に示されるアミノ酸配列を含み；ここで、抗CCND1 T C Rは、アルファ鎖及びベータ鎖を含み、このアルファ鎖は定常領域を含み、このベータ鎖は定常領域を含み；ここで、このアルファ鎖定常領域は、配列番号1に示されるアミノ酸配列セットに存在する定常領域に対して、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、

50

少なくとも4、または少なくとも5個のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むか、またはこのベータ鎖定常領域は、配列番号2のアミノ酸配列に存在する定常領域に対して少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、または少なくとも5個のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含む。

【0023】

本開示の特定の態様は、参照TCRと同じヒトCCND1のエピトープまたは重複するエピトープに結合するヒトCCND1に特異的に結合する組換えT細胞受容体(TCR)またはその抗原結合部分(「抗CCND1 TCR」)に関する；ここで、この参照TCRは、アルファ鎖及びベータ鎖を含み、このアルファ鎖は、配列番号1に示されるアミノ酸配列を含み、このベータ鎖は、配列番号2に示されるアミノ酸配列を含み；ここで、この抗CCND1 TCRは、アルファ鎖及びベータ鎖を含み、このアルファ鎖は、定常領域を含み、ベータ鎖は、定常領域を含み；ここで、このアルファ鎖定常領域は、配列番号1に示されるアミノ酸配列セットに存在する定常領域に対して、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、または少なくとも5個のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むか、またはこのベータ鎖定常領域は、配列番号2に示されるアミノ酸配列に存在する定常領域に対して少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、または少なくとも5個のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含む。

【0024】

いくつかの態様では、抗CCND1 TCRは、配列番号13に示されるアミノ酸配列からなるCCND1のエピトープに結合する。いくつかの態様では、このエピトープは、HLAクラスII分子と複合体を形成している。いくつかの態様では、このHLAクラスII分子は、HLA-DP、HLA-DQ、もしくはHLA-DR対立遺伝子、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの態様では、このHLAクラスII分子は、HLA-DP対立遺伝子である。いくつかの態様では、HLAクラスII分子は、HLA-DP4対立遺伝子である。

【0025】

いくつかの態様では、抗CCND1 TCRのアルファ鎖は、アルファ鎖CDR1、アルファ鎖CDR2、及びアルファ鎖CDR3を含む可変ドメインを含み；ここで、この抗CCND1 TCRのベータ鎖は、ベータ鎖CDR1、ベータ鎖CDR2、及びベータ鎖CDR3を含む可変ドメインを含み；ここで、この抗CCND1のアルファ鎖CDR3は、配列番号7に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、抗CCND1 TCRのベータ鎖CDR3は、配列番号10に示されるアミノ酸配列を含む。

【0026】

いくつかの態様では、抗CCND1 TCRのアルファ鎖は、アルファ鎖CDR1、アルファ鎖CDR2、及びアルファ鎖CDR3を含む可変ドメインを含み；ここで、この抗CCND1 TCRのベータ鎖は、ベータ鎖CDR1、ベータ鎖CDR2、及びベータ鎖CDR3を含む可変ドメインを含み；かつ、ここで、この抗CCND1 TCRのベータ鎖CDR3は、配列番号10に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、この抗CCND1 TCRのアルファ鎖CDR3は、配列番号7に示されるアミノ酸配列を含む。

【0027】

いくつかの態様では、抗CCND1 TCRのアルファ鎖CDR1は、配列番号5に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、抗CCND1 TCRのベータ鎖CDR1は、配列番号8に記載されるようなアミノ酸を含む。いくつかの態様では、抗CCND1 TCRのアルファ鎖CDR2は、配列番号6に示されるようなアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、抗CCND1 TCRのベータ鎖CDR2は、配列番号9に示されるアミノ酸配列を含む。

【0028】

いくつかの態様では、抗CCND1 TCRのアルファ鎖可変ドメインは、配列番号1に示されるアミノ酸配列に存在する可変ドメインのアミノ酸配列を含む。いくつかの態様

10

20

30

40

50

では、抗CCND1 TCRのベータ鎖可変ドメインは、配列番号2に示されるアミノ酸配列に存在する可変ドメインのアミノ酸配列を含む。

【0029】

いくつかの態様では、アルファ鎖定常領域は、配列番号1に示されるアミノ酸配列に存在する定常領域のアミノ酸配列に対して、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0030】

いくつかの態様では、このベータ鎖定常領域は、配列番号2に示されるアミノ酸配列に存在する定常領域のアミノ酸配列に対して、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

10

【0031】

いくつかの態様では、抗CCND1 TCRのアルファ鎖は、配列番号1に示されるようなアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、抗CCND1 TCRのベータ鎖は、配列番号2に示されるようなアミノ酸配列を含む。

【0032】

いくつかの態様では、このアルファ鎖がシグナルペプチドを含むか、ベータ鎖がシグナルペプチドを含むか、またはアルファ鎖及びベータ鎖の両方がシグナルペプチドを含む。いくつかの態様では、このシグナルペプチドは、配列番号20~22に示されるアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列及びそれらの任意の組み合わせを含む。

20

【0033】

本開示の特定の態様は、第1の抗原結合ドメイン及び第2の抗原結合ドメインを含む二重特異性TCRに関するものであり、この第1の抗原結合ドメインは、本明細書に開示されるTCRもしくはその抗原結合部を含む。

【0034】

いくつかの態様では、この第1の抗原結合ドメインは、単鎖可変フラグメント（「scFv」）を含む。いくつかの態様では、この第2の抗原結合ドメインは、T細胞の表面に発現されるタンパク質に特異的に結合する。いくつかの態様では、この第2の抗原結合ドメインは、CD3に特異的に結合する。いくつかの態様では、この第2の抗原結合ドメインは、scFvを含む。いくつかの態様では、この第1の抗原結合ドメイン及び第2の抗原結合ドメインは、共有結合によって連結または結合されている。いくつかの態様では、この第1の抗原結合ドメイン及び第2の抗原結合ドメインは、ペプチド結合によって連結されている。

30

【0035】

本開示の特定の態様は、本明細書に開示される核酸分子、本明細書に開示されるベクター、本明細書に開示されるTCR、本明細書に開示される組換えTCR、または本明細書に開示される二重特異性TCRを含む細胞に関する。いくつかの態様では、細胞はさらにCD3を発現する。

【0036】

いくつかの態様では、細胞は、T細胞、ナチュラルキラー（NK）細胞、ナチュラルキラーT（NKT）細胞、またはILC細胞からなる群より選択される。

40

【0037】

本開示の特定の態様は、本明細書に開示される細胞を対象に投与することを含む、それを必要とする対象におけるがんを治療する方法に関する。いくつかの態様では、このがんは、黒色腫、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門領域の癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、卵管の癌腫、子宮内膜の癌腫、子宮頸癌、膣の癌腫、外陰部の癌腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（NHL）、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫（PMBC）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、形質転換濾胞性リンパ腫、脾臓辺縁帯リンパ腫（SMZL）、食道癌、小腸の癌、内

50

分泌系の癌、甲状腺の癌、副甲状腺の癌、副腎の癌、軟組織の肉腫、尿道の癌、陰茎の癌、慢性または急性の白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病（ALL）（非T細胞ALLを含む）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小児固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓または尿管の癌、腎盂の癌腫、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カボジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮癌、T細胞リンパ腫、アスベストによって誘発されるものを含む環境誘発癌、その他のB細胞悪性腫瘍、及び前記がんの組み合わせからなる群より選択される。

【0038】

いくつかの態様では、がんは再発性または難治性である。いくつかの態様では、がんは、局所的進行性である。いくつかの態様では、がんは、進行癌である。いくつかの態様では、がんは、転移性である。

【0039】

いくつかの態様において、細胞は、対象から得られる。いくつかの態様において、細胞は、対象以外のドナーから得られる。

【0040】

いくつかの態様では、対象は、細胞の投与の前にプレコンディショニング（前処理）される。いくつかの態様では、このプレコンディショニングは、化学療法、サイトカイン、タンパク質、小分子、またはそれらの任意の組み合わせを対象に投与することを含む。いくつかの態様では、このプレコンディショニングは、インターロイキンを投与することを含む。いくつかの態様では、このプレコンディショニングは、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、IL-21、またはそれらの任意の組み合わせを投与することを含む。いくつかの態様では、このプレコンディショニングは、シクロホスファミド、フルダラビン、ビタミンC、AKT阻害剤、ATRA、ラパマイシン、またはそれらの任意の組み合わせからなる群より選択されるプレコンディショニング剤を投与することを含む。いくつかの態様では、このプレコンディショニングは、シクロホスファミド、フルダラビン、またはその両方を投与することを含む。

【0041】

本開示の特定の態様は、本明細書に開示される核酸分子または本明細書に開示されるベクターを用いて、T細胞治療を必要とする対象から収集された細胞を形質導入することを含む、抗原標的化細胞を操作する方法に関する。いくつかの態様では、抗原標的化細胞は、CD4をさらに発現する。いくつかの態様では、細胞は、T細胞またはナチュラルキラー（NK）細胞である。

【0042】

本開示の特定の態様は、ペプチドと複合体を形成したHLAクラスII分子に関するものであり、このHLAクラスII分子は、アルファ鎖及びベータ鎖を含み；このペプチドは、配列番号13に示されるアミノ酸配列からなる。いくつかの態様では、HLAクラスII分子は、HLA-DP、HLA-DQ、またはHLA-DR対立遺伝子、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの態様では、HLAクラスII分子は、HLA-DP対立遺伝子である。いくつかの態様では、HLAクラスII分子は、HLA-DQ対立遺伝子である。いくつかの態様では、HLAクラスII分子は、HLA-DR対立遺伝子である。

【0043】

いくつかの態様では、HLAクラスII分子は、単量体である。いくつかの態様では、HLAクラスII分子は、二量体である。いくつかの態様では、HLAクラスII分子は、三量体である。いくつかの態様では、HLAクラスII分子は、四量体である。いくつかの態様では、HLAクラスII分子は、五量体である。

【0044】

本開示の特定の態様は、本明細書に開示されるHLAクラスII分子を含む抗原提示細胞（APC）に関する。いくつかの態様では、HLAクラスII分子は、APCの表面上

10

20

30

40

50

に発現される。

【0045】

本開示の特定の態様は、ヒト対象から得られるT細胞の標的集団を濃縮する方法であって、この方法が、このT細胞を本明細書に開示されるHLAクラスII分子または本明細書に開示されるAPCと接触させることであり、この接触した後、この濃縮されたT細胞集団が、接触前にHLAクラスII分子に結合し得るT細胞の数に対して、HLAクラスII分子に結合し得るT細胞をより多数含むこと、を含む方法に関する。

【0046】

本開示の特定の態様は、ヒト対象から得られたT細胞の標的集団を濃縮する方法であって、この方法が、インビトロでT細胞をペプチドと接触させることであり、このペプチドが、配列番号13に記載されるアミノ酸配列からなり、この接触した後、この濃縮されたT細胞集団が、接触前に腫瘍細胞を標的し得るT細胞の数に対して、腫瘍細胞を標的し得る、T細胞をより多数含むこと、を含む方法に関する。いくつかの態様では、ヒト対象から得られたT細胞は、腫瘍浸潤リンパ球（TIL）である。

【0047】

本開示の特定の態様は、本明細書に開示される濃縮されたT細胞を対象に投与することを含む、それを必要とする対象の腫瘍を治療する方法に関する。

【0048】

本開示の特定の態様は、配列番号13に示されるアミノ酸配列を有するペプチドを対象に投与することを含む、がん罹患している対象におけるがん細胞の細胞傷害性T細胞媒介性標的化を増強する方法に関している。

【0049】

本開示の特定の態様は、配列番号13に示されるアミノ酸配列を有するペプチドを含むがんワクチンに関する。

【0050】

本開示の特定の態様は、インビトロで単離されたT細胞の集団を、配列番号13に示されるアミノ酸配列からなるペプチドと接触させることを含む、腫瘍細胞を標的とし得るT細胞を選択する方法に関する。

【0051】

いくつかの態様では、T細胞は、腫瘍浸潤リンパ球（TIL）である。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

（項目1）

（i）ヒトG1／S特異的サイクリンD1（CCND1）に特異的に結合する組換えT細胞受容体（TCR）またはその抗原結合部分（「抗CCND1 TCR」）をコードする第1のヌクレオチド配列と；（ii）第2のヌクレオチド配列であって、前記第2のヌクレオチド配列または前記第2のヌクレオチド配列によってコードされるポリペプチドが、内因性TCRの発現を阻害する、前記第2のヌクレオチド配列と、を含み、前記抗CCND1 TCRが、アルファ鎖及びベータ鎖を含む参照TCRと、ヒトCCND1に対する結合について交差競合し、前記アルファ鎖が配列番号1に示されるアミノ酸配列を含み、前記ベータ鎖が配列番号2に示されるアミノ酸配列を含む、核酸分子。

（項目2）

（i）ヒトCCND1に特異的に結合する組換えT細胞受容体（TCR）またはその抗原結合部分（「抗CCND1 TCR」）をコードする第1のヌクレオチド配列と；（ii）第2のヌクレオチド配列であって、前記第2のヌクレオチド配列または前記第2のヌクレオチド配列によってコードされる前記ポリペプチドが、内因性TCRの発現を阻害する、前記第2のヌクレオチド配列と、を含み、前記抗CCND1 TCRが、アルファ鎖及びベータ鎖を含む参照TCRと同じヒトCCND1のエピトープまたは重複するエピトープに結合し、前記アルファ鎖が配列番号1に示されるアミノ酸配列を含み、前記ベータ鎖が配列番号2に示されるアミノ酸配列を含む、核酸分子。

10

20

30

40

50

(項目 3)

前記抗 C C N D 1 T C R が、配列番号 1 3 に示されるアミノ酸配列からなる C C N D 1 のエピトープに結合する、項目 1 または 2 に記載の核酸分子。

(項目 4)

前記エピトープが H L A クラス I I 分子と複合体を形成している、項目 2 または 3 に記載の核酸分子。

(項目 5)

前記 H L A クラス I I 分子が、H L A - D P、H L A - D Q、または H L A - D R 対立遺伝子、またはそれらの任意の組み合わせ対立遺伝子である、項目 4 に記載の核酸分子。

(項目 6)

前記 H L A クラス I I 分子が、H L A - D P 対立遺伝子である、項目 4 に記載の核酸分子。

(項目 7)

前記 H L A クラス I I 分子が、H L A - D P 4 対立遺伝子である、項目 4 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

(項目 8)

前記抗 C C N D 1 T C R がアルファ鎖及びベータ鎖を含み、

前記アルファ鎖が、アルファ鎖 C D R 1、アルファ鎖 C D R 2、及びアルファ鎖 C D R 3 を含む可変領域を含み；

前記ベータ鎖が、ベータ鎖 C D R 1、ベータ鎖 C D R 2、及びベータ鎖 C D R 3 を含む可変ドメインを含み；

前記アルファ鎖 C D R 3 が、配列番号 7 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

(項目 9)

前記抗 C C N D 1 T C R の前記ベータ鎖 C D R 3 が、配列番号 1 0 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 8 に記載の核酸分子。

(項目 1 0)

前記抗 C C N D 1 T C R がアルファ鎖及びベータ鎖を含み、前記アルファ鎖がアルファ鎖 C D R 1、アルファ鎖 C D R 2、及びアルファ鎖 C D R 3 を含む可変領域を含み；

前記ベータ鎖が、ベータ鎖 C D R 1、ベータ鎖 C D R 2、及びベータ鎖 C D R 3 を含む可変ドメインを含み；

前記抗 C C N D 1 T C R の前記ベータ鎖 C D R 3 が、配列番号 1 0 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

(項目 1 1)

前記抗 C C N D 1 T C R の前記アルファ鎖 C D R 3 が、配列番号 7 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 1 0 に記載の核酸分子。

(項目 1 2)

前記抗 C C N D 1 T C R の前記アルファ鎖 C D R 1 が、配列番号 5 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 8 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

(項目 1 3)

前記抗 C C N D 1 T C R の前記ベータ鎖 C D R 1 が、配列番号 8 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 8 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

(項目 1 4)

前記抗 C C N D 1 T C R の前記アルファ鎖 C D R 2 が、配列番号 6 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 8 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

(項目 1 5)

前記抗 C C N D 1 T C R の前記ベータ鎖 C D R 2 が、配列番号 9 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 8 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

(項目 1 6)

前記抗 C C N D 1 T C R の前記アルファ鎖可変ドメインが、配列番号 1 に示されるアミ

10

20

30

40

50

ノ酸配列に存在する可変ドメインのアミノ酸配列を含む、項目 8 ～ 1 5 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

(項目 1 7)

前記抗 C C N D 1 T C R の前記ベータ鎖可変ドメインが、配列番号 2 に示されるアミノ酸配列に存在する可変ドメインのアミノ酸配列を含む、項目 8 ～ 1 6 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

(項目 1 8)

前記抗 C C N D 1 T C R の前記アルファ鎖が、定常領域をさらに含み、前記定常領域が、アルファ鎖の内因性定常領域とは異なる、項目 8 ～ 1 7 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

(項目 1 9)

前記抗 C C N D 1 T C R の前記アルファ鎖が定常領域をさらに含み、前記アルファ鎖定常領域が、配列番号 1 に示されるアミノ酸配列に存在する定常領域に対して、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 %、または少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、項目 8 ～ 1 8 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

(項目 2 0)

前記アルファ鎖定常領域が、配列番号 1 に示されるアルファ鎖アミノ酸配列に存在する定常領域に対して、少なくとも 1、少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、または少なくとも 5 個のアミノ酸置換を含むアミノ酸配列を含む、項目 1 8 または 1 9 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

(項目 2 1)

前記抗 C C N D 1 T C R の前記ベータ鎖が、定常領域をさらに含み、前記定常領域が、前記ベータ鎖の内因性定常領域とは異なる、項目 8 ～ 2 0 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

(項目 2 2)

前記抗 C C N D 1 T C R の前記ベータ鎖がさらに定常領域を含み、前記ベータ鎖定常領域が、配列番号 2 に示されるアミノ酸配列に存在する定常領域に対して、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 %、または少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、項目 8 ～ 2 1 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

(項目 2 3)

前記ベータ鎖定常領域が、配列番号 2 に示されるアミノ鎖配列に存在する定常領域に対して、少なくとも 1、少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、または少なくとも 5 個のアミノ酸置換を含むアミノ酸配列を含む、項目 2 1 または 2 2 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

(項目 2 4)

前記抗 C C N D 1 T C R の前記アルファ鎖が、配列番号 1 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 8 ～ 2 3 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

(項目 2 5)

前記抗 C C N D 1 T C R の前記ベータ鎖が、配列番号 2 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 8 ～ 2 4 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

(項目 2 6)

前記第 2 のヌクレオチド配列が、内因性 T C R の発現を低下させる 1 つ以上の s i R N A である、項目 1 ～ 2 5 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

(項目 2 7)

前記 1 つ以上の s i R N A が、前記内因性 T C R の定常領域をコードするヌクレオチド配列内の標的配列に相補的である、項目 2 6 に記載の核酸分子。

(項目 2 8)

前記 1 つ以上の s i R N A が、配列番号 5 3 ～ 5 6 からなる群より選択される 1 つ以上

10

20

30

40

50

のヌクレオチド配列を含む、項目 26 または 27 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

(項目 29)

前記抗 C C N D 1 T C R が、アルファ鎖定常領域、ベータ鎖定常領域、またはその両方を含み；ここで、前記アルファ鎖定常領域、前記ベータ鎖定常領域、またはその両方が、内因性 T C R の前記対応するアミノ酸配列に対して前記標的配列内に、少なくとも 1、少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、または少なくとも 5 個の置換を有するアミノ酸配列を含む、項目 1 ～ 28 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

(項目 30)

前記アルファ鎖が、シグナルペプチドを含むか、前記ベータ鎖が、シグナルペプチドを含むか、または前記アルファ鎖及び前記ベータ鎖の両方ともシグナルペプチドを含む、項目 1 ～ 29 のいずれか 1 項に記載の核酸分子。

(項目 31)

前記シグナルペプチドが、配列番号 20 ～ 22 に示されるアミノ酸配列及びその任意の組み合わせから選択されるアミノ酸配列を含む、項目 30 に記載の核酸分子。

(項目 32)

項目 1 ～ 31 のいずれか 1 項に記載の前記核酸分子を含むベクター。

(項目 33)

ウイルスベクター、哺乳動物ベクターまたは細菌ベクターである、項目 32 に記載のベクター。

(項目 34)

レトロウイルスベクターである、項目 32 または 33 に記載のベクター。

(項目 35)

アデノウイルスベクター、レンチウイルス、センダイウイルスベクター、バキュロウイルスベクター、エプスタインバーウイルスベクター、パポバウイルスベクター、ワクシニアウイルスベクター、単純ヘルペスウイルスベクター、ハイブリッドベクター、及びアデノ随伴ウイルス (A A V) ベクターからなる群より選択される、項目 31 ～ 33 のいずれか 1 項に記載のベクター。

(項目 36)

レンチウイルスである、項目 32 ～ 35 のいずれか 1 項に記載のベクター。

(項目 37)

項目 8 ～ 31 のいずれか 1 項に記載の抗 C C N D 1 T C R の前記アルファ鎖可変ドメイン及び項目 8 ～ 31 のいずれか 1 項に記載の前記抗 C C N D 1 T C R の前記ベータ鎖可変ドメインを含む T 細胞受容体 (T C R) またはその抗原結合部分。

(項目 38)

ヒト C C N D 1 に特異的に結合する組換え T 細胞受容体 (T C R) またはその抗原結合部分 (「抗 C C N D 1 T C R」) であって、ヒト C C N D 1 への結合について参照 T C R と交差競合し；

前記参照 T C R は、アルファ鎖及びベータ鎖を含み、前記アルファ鎖は配列番号 1 に示されるアミノ酸配列を含み、前記ベータ鎖は配列番号 2 に示されるアミノ酸配列を含み；前記抗 C C N D 1 T C R は、アルファ鎖及びベータ鎖を含み、前記アルファ鎖は定常領域を含み、前記ベータ鎖は定常領域を含み；ここで

(i) 前記アルファ鎖定常領域は、配列番号 1 に示される前記アミノ酸配列に存在する定常領域に対して、少なくとも 1、少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、または少なくとも 5 個のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むか、または

(i i) 前記ベータ鎖定常領域は、配列番号 2 のアミノ酸配列に存在する定常領域に対して、少なくとも 1、少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、または少なくとも 5 個のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含む、

前記組換え T 細胞受容体 (T C R) またはその抗原結合部分。

(項目 39)

ヒト C C N D 1 に特異的に結合する組換え T 細胞受容体 (T C R) またはその抗原結合

10

20

30

40

50

部分（「抗CCND1 TCR」）であって、参照TCRと同じヒトCCND1のエピトープまたは重複するエピトープに結合し；

前記参照TCRはアルファ鎖及びベータ鎖を含み、前記アルファ鎖は配列番号1に示されるアミノ酸配列を含み、前記ベータ鎖が配列番号2に示されるアミノ酸配列を含み；かつ前記抗CCND1 TCRはアルファ鎖及びベータ鎖を含み、前記アルファ鎖は定常領域を含み、前記ベータ鎖は定常領域を含み；ここで

（i）前記アルファ鎖定常領域は、配列番号1に示されるアミノ酸配列に存在する定常領域に対して、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、もしくは少なくとも5個のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むか、または

（ii）前記ベータ鎖定常領域は、配列番号2に示されるアミノ酸配列に存在する定常領域に対して、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、または少なくとも5個のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含む、

前記組換えT細胞受容体（TCR）またはその抗原結合部分。

（項目40）

配列番号13に示されるアミノ酸配列からなるCCND1のエピトープに結合する、項目38または39のいずれか1項に記載の抗CCND1 TCR。

（項目41）

前記エピトープがHLAクラスII分子と複合体を形成している、項目39または40のいずれか1項に記載の抗CCND1 TCR。

（項目42）

前記HLAクラスII分子が、HLA-DP、HLA-DQ、またはHLA-DR対立遺伝子、またはそれらの任意の組み合わせである、項目42に記載の抗CCND1 TCR。

（項目43）

前記HLAクラスII分子がHLA-DP対立遺伝子である、項目42または43のいずれか1項に記載の抗CCND1 TCR。

（項目44）

前記HLAクラスII分子が、HLA-DP4対立遺伝子から選択される、項目42～44のいずれか1項に記載の抗CCND1 TCR。

（項目45）

前記抗CCND1 TCRの前記アルファ鎖が、アルファ鎖CDR1、アルファ鎖CDR2、及びアルファ鎖CDR3を含む可変ドメインを含み；

前記抗CCND1 TCRの前記ベータ鎖が、ベータ鎖CDR1、ベータ鎖CDR2、及びベータ鎖CDR3を含む可変ドメインを含み；

前記抗CCND1 TCRの前記アルファ鎖CDR3が、配列番号7に示されるアミノ酸配列を含む、項目38～44のいずれか1項に記載の抗CCND1 TCR。

（項目46）

前記抗CCND1 TCRの前記ベータ鎖CDR3が、配列番号10に示されるアミノ酸配列を含む、項目45に記載の抗CCND1 TCR。

（項目47）

前記抗CCND1 TCRの前記アルファ鎖が、アルファ鎖CDR1、アルファ鎖CDR2、及びアルファ鎖CDR3を含む可変ドメインを含み；

前記抗CCND1 TCRの前記ベータ鎖が、ベータ鎖CDR1、ベータ鎖CDR2、及びベータ鎖CDR3を含む可変ドメインを含み；かつ

前記抗CCND1 TCRの前記ベータ鎖CDR3が、配列番号10に示されるアミノ酸配列を含む、項目38～44のいずれか1項に記載の抗CCND1 TCR。

（項目48）

前記抗CCND1 TCRの前記アルファ鎖CDR3が、配列番号7に示されるアミノ酸配列を含む、項目47に記載の抗CCND1 TCR。

（項目49）

10

20

30

40

50

前記抗 C C N D 1 T C R の前記アルファ鎖 C D R 1 が、配列番号 5 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 4 8 に記載の抗 C C N D 1 T C R。

(項目 5 0)

前記抗 C C N D 1 T C R の前記ベータ鎖 C D R 1 が、配列番号 8 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 4 5 ～ 4 9 のいずれか 1 項に記載の抗 C C N D 1 T C R。

(項目 5 1)

前記抗 C C N D 1 T C R の前記アルファ鎖 C D R 2 が、配列番号 6 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 4 5 ～ 5 0 のいずれか 1 項に記載の抗 C C N D 1 T C R。

(項目 5 2)

前記抗 C C N D 1 T C R の前記ベータ鎖 C D R 2 が、配列番号 9 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 4 5 ～ 5 1 のいずれか 1 項に記載の抗 C C N D 1 T C R。

(項目 5 3)

前記抗 C C N D 1 T C R の前記アルファ鎖可変ドメインが、配列番号 1 に示される前記アミノ酸配列に存在する可変ドメインのアミノ酸配列を含む、項目 4 5 ～ 5 2 のいずれか 1 項に記載の抗 C C N D 1 T C R。

(項目 5 4)

前記抗 C C N D 1 T C R の前記ベータ鎖可変ドメインが、配列番号 2 に示されるアミノ酸配列に存在する可変ドメインのアミノ酸配列を含む、項目 4 5 ～ 5 3 のいずれか 1 項に記載の抗 C C N D 1 T C R。

(項目 5 5)

前記アルファ鎖定常領域が、配列番号 1 に示される前記アミノ酸配列に存在する定常領域のアミノ酸配列に対して、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 %、または少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、項目 3 8 ～ 5 4 のいずれか 1 項に記載の抗 C C N D 1 T C R。

(項目 5 6)

前記ベータ鎖定常領域が、配列番号 2 に示されるアミノ酸配列に存在する定常領域のアミノ酸配列に対して、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 %、または少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、項目 3 8 ～ 5 5 のいずれか 1 項に記載の抗 C C N D 1 T C R。

(項目 5 7)

前記抗 C C N D 1 T C R の前記アルファ鎖が、配列番号 1 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 3 8 ～ 5 6 のいずれか 1 項に記載の抗 C C N D 1 T C R。

(項目 5 8)

前記抗 C C N D 1 T C R の前記ベータ鎖が、配列番号 2 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 3 8 ～ 5 7 のいずれか 1 項に記載の抗 C C N D 1 T C R。

(項目 5 9)

前記アルファ鎖が、シグナルペプチドを含むか、前記ベータ鎖が、シグナルペプチドを含むか、または前記アルファ鎖及び前記ベータ鎖の両方ともシグナルペプチドを含む、項目 3 8 ～ 5 8 のいずれか 1 項に記載の抗 C C N D 1 T C R。

(項目 6 0)

前記シグナルペプチドが、配列番号 2 0 ～ 2 2 に示されるアミノ酸配列及びその任意の組み合わせから選択されるアミノ酸配列を含む、項目 5 9 に記載の抗 C C N D 1 T C R。

(項目 6 1)

第 1 の抗原結合ドメイン及び第 2 の抗原結合ドメインを含む二重特異性 T C R であって、前記第 1 の抗原結合ドメインは、項目 3 7 に記載の T C R もしくはその抗原結合部分、または項目 3 8 ～ 6 0 のいずれか 1 項に記載の T C R もしくはその抗原結合部分を含む、前記二重特異性 T C R。

(項目 6 2)

10

20

30

40

50

前記第1の抗原結合ドメインが、単鎖可変フラグメント（「s c F v」）を含む、項目61に記載の二重特異性T C R。

（項目63）

前記第2の抗原結合ドメインが、T細胞の表面に発現されるタンパク質に特異的に結合する、項目61または62のいずれか1項に記載の二重特異性T C R。

（項目64）

前記第2の抗原結合ドメインが、C D 3に特異的に結合する、項目61～63のいずれか1項に記載の二重特異性T C R。

（項目65）

前記第2の抗原結合ドメインが、s c F vを含む、項目61～64のいずれか1項に記載の二重特異性T C R。

（項目66）

前記第1の抗原結合ドメイン及び前記第2の抗原結合ドメインが、共有結合によって連結または結合されている、項目61～65のいずれか1項に記載の二重特異性T C R。

（項目67）

前記第1の抗原結合ドメイン及び前記第2の抗原結合ドメインが、ペプチド結合によって連結されている、項目61～66のいずれか1項に記載の二重特異性T C R。

（項目68）

項目1～31のいずれか1項に記載の核酸分子、項目32～36のいずれか1項に記載のベクター、項目37に記載のT C R、項目38～60のいずれか1項に記載の組み換えT C R、または項目61～67のいずれか1項に記載の二重特異性T C Rを含む細胞。

（項目69）

C D 3をさらに発現する、項目68に記載の細胞。

（項目70）

T細胞、ナチュラルキラー（NK）細胞、ナチュラルキラーT（N K T）細胞、またはI L C細胞からなる群より選択される、項目68または69に記載の細胞。

（項目71）

それを必要とする対象においてがんを治療する方法であって、項目68～70のいずれか1項に記載の前記細胞を前記対象に投与することを含む、前記方法。

（項目72）

項目71に記載の方法であって、前記がんが、黒色腫、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門領域の癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、卵管の癌腫、子宮内膜の癌腫、子宮頸癌、膣の癌腫、外陰部の癌腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（N H L）、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫（P M B C）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（D L B C L）、濾胞性リンパ腫（F L）、形質転換濾胞性リンパ腫、脾臓辺縁帯リンパ腫（S M Z L）、食道癌、小腸の癌、内分泌系の癌、甲状腺の癌、副甲状腺の癌、副腎の癌、軟組織の肉腫、尿道の癌、陰茎の癌、慢性または急性の白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病（A L L）（非T細胞A L Lを含む）、慢性リンパ球性白血病（C L L）、小児固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓または尿管の癌、腎盂の癌腫、中枢神経系（C N S）の新生物、原発性C N Sリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮癌、T細胞リンパ腫、アスベストによって誘発されるものを含む環境誘発癌、その他のB細胞悪性腫瘍、及び前記がんの組み合わせからなる群より選択される、前記方法。

（項目73）

前記がんが、難治性または再発性多発性である、項目71または項目72のいずれか1項に記載の方法。

（項目74）

前記がんが、局所的に進行している、項目71～73のいずれか1項に記載の方法。

（項目75）

前記がんが、進行している、項目71～74のいずれか1項に記載の方法。

10

20

30

40

50

(項目 7 6)

前記がんが、転移性である、項目 7 1 ～ 7 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 7 7)

前記細胞が前記対象から得られる、項目 7 1 ～ 7 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 7 8)

前記細胞が前記対象以外のドナーから得られる、項目 7 1 ～ 7 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 7 9)

前記対象が細胞の投与前にプレコンディショニングされる、項目 7 1 ～ 7 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8 0)

前記プレコンディショニングが、化学療法、サイトカイン、タンパク質、小分子、またはそれらの任意の組み合わせを前記対象に投与することを含む、項目 7 9 に記載の方法。

(項目 8 1)

前記プレコンディショニングがインターロイキンを投与することを含む、項目 7 9 または 8 0 に記載の方法。

(項目 8 2)

前記プレコンディショニングが、I L - 2、I L - 4、I L - 7、I L - 9、I L - 1 5、I L - 2 1、またはそれらの任意の組み合わせを投与することを含む、項目 7 9 ～ 8 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8 3)

前記プレコンディショニングが、シクロホスファミド、フルダラビン、ビタミン C、A K T 阻害剤、A T R A、ラパマイシン、またはそれらの任意の組み合わせからなる群より選択されるプレコンディショニング剤を投与することを含む、項目 7 9 ～ 8 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8 4)

前記プレコンディショニングが、シクロホスファミド、フルダラビン、またはその両方を投与することを含む、項目 7 9 ～ 8 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8 5)

T 細胞治療を必要とする対象から収集された細胞に、項目 1 ～ 3 1 のいずれか 1 項に記載の前記核酸分子または項目 3 2 ～ 3 6 のいずれか 1 項に記載の前記ベクターを形質導入することを含む、抗原標的化細胞を操作する方法。

(項目 8 6)

前記抗原標的化細胞が C D 4 をさらに発現する、項目 8 5 に記載の方法。

(項目 8 7)

前記細胞が T 細胞またはナチュラルキラー (N K) 細胞である、項目 8 5 または 8 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8 8)

ペプチドと複合体を形成した H L A クラス I I 分子であって、前記 H L A クラス I I 分子が、アルファ鎖、及びベータ鎖を含み、前記ペプチドが、配列番号 1 3 に示されるアミノ酸配列からなる、前記 H L A クラス I I 分子。

(項目 8 9)

H L A - D P、H L A - D Q、または H L A - D R 対立遺伝子、またはそれらの任意の組み合わせである、項目 8 8 に記載の H L A クラス I I 分子。

(項目 9 0)

H L A - D P 対立遺伝子である、項目 8 8 または 8 9 のいずれか 1 項に記載の H L A クラス I I 分子。

(項目 9 1)

H L A - D Q 対立遺伝子である、項目 8 5 または 8 6 のいずれか 1 項に記載の H L A クラス I I 分子。

10

20

30

40

50

(項目 9 2)

H L A－D R対立遺伝子である、項目 8 5 または 8 6 のいずれか 1 項に記載の H L A クラス I I 分子。

(項目 9 3)

単量体である、項目 8 8 ～ 9 2 のいずれか 1 項に記載の H L A クラス I I 分子。

(項目 9 4)

二量体である、項目 8 8 ～ 9 2 のいずれか 1 項に記載の H L A クラス I I 分子。

(項目 9 5)

三量体である、項目 8 8 ～ 9 2 のいずれか 1 項に記載の H L A クラス I I 分子。

(項目 9 6)

四量体である、項目 8 8 ～ 9 2 のいずれか 1 項に記載の H L A クラス I I 分子。

(項目 9 7)

五量体である、項目 8 8 ～ 9 2 のいずれか 1 項に記載の H L A クラス I I 分子。

(項目 9 8)

項目 8 8 ～ 9 7 のいずれか 1 項に記載の H L A クラス I I 分子を含む抗原提示細胞 (A P C)。

(項目 9 9)

前記 H L A クラス I I 分子が、前記 A P C の前記表面上に発現される、項目 9 8 に記載の A P C。

(項目 1 0 0)

ヒト対象から得られる T 細胞の標的集団を濃縮する方法であって、前記 T 細胞を項目 8 8 ～ 9 7 のいずれか 1 項に記載の H L A クラス I I 分子または項目 9 8 もしくは 9 9 に記載の A P C と接触させることを含み、前記接触の後、前記濃縮された T 細胞集団は、前記接触前に H L A クラス I I 分子に結合し得る T 細胞の数に対して、H L A クラス I I 分子に結合し得る T 細胞をより多数含む、前記方法。

(項目 1 0 1)

ヒト対象から得られる T 細胞の標的集団を濃縮する方法であって、インビトロで前記 T 細胞をペプチドと接触させることを含み、前記ペプチドは、配列番号 1 3 に記載されるアミノ酸配列からなり、前記接触に続いて、前記濃縮された T 細胞集団は、前記接触前に腫瘍細胞を標的し得る T 細胞の数に対して、腫瘍細胞を標的し得る T 細胞をより多数含む、前記方法。

(項目 1 0 2)

前記ヒト対象から得られた前記 T 細胞が、腫瘍浸潤リンパ球 (T I L) である、項目 1 0 0 または 1 0 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 0 3)

それを必要とする対象において腫瘍を治療する方法であって、前記対象に項目 1 0 0 ～ 1 0 2 のいずれか 1 項に記載の前記濃縮 T 細胞を投与することを含む、前記方法。

(項目 1 0 4)

配列番号 1 3 に示されるアミノ酸配列を有するペプチドを対象に投与することを含む、がん罹患している前記対象におけるがん細胞の細胞傷害性 T 細胞媒介性標的を増強する方法。

(項目 1 0 5)

配列番号 1 3 に示されるアミノ酸配列を有するペプチドを含むがんワクチン。

(項目 1 0 6)

単離された T 細胞の集団を、配列番号 1 3 に示されるアミノ酸配列からなるペプチドとインビトロで接触させることを含み、腫瘍細胞を標的とし得る T 細胞を選択する方法。

(項目 1 0 7)

前記 T 細胞が腫瘍浸潤性リンパ球 (T I L) である、項目 1 0 6 に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【0 0 5 2】

10

20

30

40

50

【図1】A～Bは、黒色腫患者由来のペプチド特異的CD4⁺T細胞のDP4^{L112W}/V141M二量体染色のグラフ表示である。初代CD4⁺T細胞を、6人のDP4⁺黒色腫患者から精製し、CCND1₂₁₉₋₂₃₈ペプチドで個別にパルスし、DP4発現aAPCで刺激して、同族のDP4^{L112W}/V141M二量体で染色した。DP4^{L112W}/V141M二量体染色の例を示す。

【図2】A～Dは、DP4^{L112W}/V141M二量体陽性細胞から単離され、ヒトTCR欠損CD4⁺T細胞で再構成されたDP4制限(03-CCND1₂₁₉₋₂₃₈)TCRが、DP4制限及び抗原特異的方式で機能したことを示すデータのグラフ表示である。03-CCND1₂₁₉₋₂₃₈は、DP4^{L112W}/V141M二量体陽性細胞からクローニングして、TCR欠損Jurkat 76/CD4細胞中で再構成し、それぞれのDP4^{L112W}/V141M二量体で染色した。

10

【図3】IL-2 EPI SPOTアッセイにおいてCCND1₂₁₉₋₂₃₈ペプチドでパルスされたaAPCによって刺激された03-CCND1₂₁₉₋₂₃₈のIL-2 EPI SPOTアッセイの結果を示す棒グラフである。DP4/WT1(クローン9)TCRを、陰性対照として使用した。少なくとも2つの独立した実験を行った。バー及びエラーバーは、3回の実験の結果の平均±SDを表す。

【図4-1】A～Eは、DP4^{L112W}/V141M二量体陽性細胞から単離され、ヒト初代CD4⁺T細胞で再構成された、DP4制限CCND1₂₁₉₋₂₃₈TCRが、DP4制限及び抗原特異の様式で機能したことを示すデータのグラフ表示である。03-CCND1₂₁₉₋₂₃₈を、レトロウイルスによりヒト初代CD4⁺T細胞に形質導入し、それぞれのDP4^{L112W}/V141M二量体で染色した。*スチューデントのt検定によるP<0.05。バー及びエラーバーは、3回の実験の結果の平均±SDを表す(E)。

20

【図4-2】A～Eは、DP4^{L112W}/V141M二量体陽性細胞から単離され、ヒト初代CD4⁺T細胞で再構成された、DP4制限CCND1₂₁₉₋₂₃₈TCRが、DP4制限及び抗原特異の様式で機能したことを示すデータのグラフ表示である。03-CCND1₂₁₉₋₂₃₈を、レトロウイルスによりヒト初代CD4⁺T細胞に形質導入し、それぞれのDP4^{L112W}/V141M二量体で染色した。*スチューデントのt検定によるP<0.05。バー及びエラーバーは、3回の実験の結果の平均±SDを表す(E)。

【図5】A～Bは、黒色腫患者からクローニングされたDP4制限CCND1₂₁₉₋₂₃₈TCRが、K562ベースのaAPCによって内因的に処理され、提示されたペプチドを認識したことを示すデータを示す。Aは、K562由来のaAPC細胞において内因的に発現されたCCND1を示すウエスタンブロット分析の画像である。Bは、03-CCND1₂₁₉₋₂₃₈でレトロウイルス的に形質導入され、ペプチド非パルスHLA-ヌルまたはDP4-aAPCで刺激されたヒト初代T細胞のIFN-γ ELISPOTアッセイの結果を示す棒グラフである。*、スチューデントのt検定によるP<0.05。バー及びエラーバーは、3回の実験の結果の平均±SDを表す。

30

【発明を実施するための形態】

【0053】

本開示は、CCND1上のエピトープに特異的に結合するTCRまたはその抗原結合部分、それをコードする核酸分子、及びこのTCRまたはこの核酸分子を含む細胞に関する。本開示のいくつかの態様は、対象に細胞を投与することを含む、それを必要とする対象においてがんを治療する方法に関する。本開示の他の態様は、CCND1のエピトープを含むペプチドと複合体を形成したHLAクラスII分子に関する。

40

【0054】

I. 用語

本開示をより容易に理解し得るようにするために、特定の用語を最初に定義する。本出願で使用するとき、本明細書に別段に明記されない限り、次の用語の各々は、下記に示す意味を有するものとする。追加の定義は、本出願全体を通して記載される。

【0055】

用語「a(ある、1つの：不定冠詞)」または「an(ある、1つの：不定冠詞)」の

50

実体は、その実体の1つ以上を指し；例えば、「a nucleotide sequence（ヌクレオチド配列）」は、1つ以上のヌクレオチド配列を表すと理解されることに留意されたい。したがって、「a」（または「an」）、「1つ以上」、及び「少なくとも1つ」という用語は、本明細書において互換的に使用され得る。

【0056】

さらに、「及び／または」は、本明細書で使用する場合、2つの特定の特徴または構成要素の各々の具体的な開示として解釈され、他方の有無を問わないものとする。したがって、本明細書で「A及び／またはB」などの語句で使用される「及び／または」という用語は、「A及びB」、「AまたはB」、「A」（単独）、及び「B」（単独）を含むことが意図される。同様に、「A、B、及び／またはC」などの語句で使用する場合、「及び／または」という用語は、次の態様の各々を包含することを意図する：A、B、及びC；A、B、またはC；AまたはC；AまたはB；BまたはC；A及びC；A及びB；B及びC；A（単独）；B（単独）；ならびにC（単独）。

10

【0057】

「約」という用語は、本明細書では、おおよそ、大体、およそ、またはほぼの意味で使用される。「約」という用語が数値範囲と共に使用されるとき、それは、記載された数値の上下に境界を広げることによってその範囲を修飾する。一般的に、「約」という用語は、本明細書において、10%の変動値、上または下（以上または以下）で、明記されている値を超える、及びその値未満の数値を修飾するために使用される。

【0058】

本明細書において「含む（comprising）」という言葉で態様が記載されている場合は常に、「からなる（consisting of）」及び／または「から本質的になる（consisting essentially of）」という用語で記載されている他の類似の態様も提供されることを理解されたい。

20

【0059】

別段に定義しない限り、本明細書において使用する全ての技術用語及び科学用語は、本開示が関連する技術分野における当業者により一般に理解されるものと同一の意味を有する。例えば、the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press、The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press、及びthe Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Pressは、本開示で使用される用語の多くの一般的な辞書を当業者に提供する。

30

【0060】

単位、接頭辞、及び記号は、それらの国際単位系（SI）で承認された形式で示される。数値範囲はその範囲を定義する数を含む。別段に示さない限り、ヌクレオチド配列は5'から3'の方向で左から右に書かれている。アミノ酸配列は、アミノからカルボキシの方向で左から右に書かれている。本明細書において提供する見出しは、本明細書全体を参照することにより得ることができる本開示の様々な態様を限定するものではない。したがって、すぐ下に定義されている用語は、本明細書全体を参照することにより、さらに完全に定義される。

40

【0061】

「投与すること」とは、当業者に公知である任意の様々な方法及び送達系を用いて、ある因子を対象に物理的に導入することを指す。本明細書に開示されている製剤の例示的な投与経路としては、例えば注射または注入による、静脈内、筋肉内、皮下、腹腔内、脊髄または他の非経口の投与経路が挙げられる。「非経口投与」という語句は、本明細書で使用する場合、経腸投与及び局所投与以外の、通常は注射による投与方法を意味し、これには、限定するものではないが、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、リンパ内、病巣内、囊

50

内、眼窩内、心腔内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、髄腔内、硬膜外及び胸骨内の注射及び注入、ならびにインビボのエレクトロポレーションが挙げられる。いくつかの態様では、この製剤は、非経口ではない経路、例えば、経口的に投与される。他の非経口ではない経路としては、局所、上皮、または粘膜投与経路、例えば、鼻腔内に、腔内に、直腸に、舌下で、または局所的に、が挙げられる。また、投与は、例えば1回、複数回及び／または1つ以上の長い期間にわたって行うことができる。

【0062】

本明細書で使用される「T細胞受容体」(TCR)という用語は、標的抗原と特異的に相互作用し得るヘテロマー細胞表面受容体を指す。本明細書で使用される場合、「TCR」としては、限定するものではないが、天然に存在するTCR及び天然に存在しないTCR；全長TCR及びその抗原結合部分；キメラTCR；TCR融合構築物；及び合成TCRが挙げられる。ヒトでは、TCRはT細胞の表面に発現され、T細胞の認識及び抗原提示細胞の標的化を担っている。抗原提示細胞(APC)は、主要組織適合遺伝子複合体(MHC；本明細書ではHLA分子、例えば、HLAクラスII分子)と複合体を形成しているとも言われる)と複合体を形成した外来タンパク質(抗原)のフラグメントを表示する。TCRは、ペプチド：HLA複合体を認識して結合し、CD8(MHCクラスII分子について)、またはCD4(MHCクラスII分子について)を動員して、TCRを活性化する。活性化されたTCRは、EPCの破壊を含む、下流のシグナル伝達及び免疫応答を開始する。

【0063】

一般に、TCRは、ジスルフィド結合によって相互接続された2つの鎖、アルファ鎖及びベータ鎖(またはより一般的ではないがガンマ鎖及びデルタ鎖)を含み得る。各鎖は、可変ドメイン(アルファ鎖可変ドメイン及びベータ鎖可変ドメイン)及び定常領域(アルファ鎖定常領域及びベータ鎖定常領域)を含む。可変ドメインは、細胞膜の遠位に位置し、可変ドメインは抗原と相互作用する。定常領域は細胞膜の近位に位置している。TCRは、膜貫通領域及び短い細胞質尾部をさらに含み得る。本明細書で使用される場合、「定常領域」という用語は、存在する場合、膜貫通領域及び細胞質尾部、ならびに従来の「定常領域」を包含する。

【0064】

可変ドメインは、フレームワーク領域(FR)と称される、より保存されている領域が挟み込まれる、相補性決定領域(CDR)と称される超可変性の領域に、さらに細分化され得る。各アルファ鎖可変ドメイン及びベータ鎖可変ドメインは、3つのCDR及び4つのFR(FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4)を含む。各可変ドメインには、抗原と相互作用する結合ドメインが含まれている。各鎖の3つのCDRは全て抗原結合に関与しているが、CDR3が主要な抗原結合領域であると考えられているが、CDR1及びCDR2は主にHLA分子を認識すると考えられている。

【0065】

明示的に述べられていない場合、及び文脈が別段の指示をしない限り、「TCR」という用語はまた、本明細書に開示される任意のTCRの抗原結合フラグメントまたは抗原結合部分を含み、一価及び二価のフラグメントまたは部分、及び一本鎖TCRを含む。「TCR」という用語は、T細胞の表面に結合した天然に存在するTCRに限定されない。本明細書で使用される場合、「TCR」という用語はさらに、T細胞以外の細胞(例えば、本明細書に記載のように、CD4を自然に発現するかまたは発現するように改変される細胞)の表面に発現される本明細書に記載のTCR、または細胞膜を含まない本明細書に記載のTCR(例えば、単離されたTCRまたは可溶性TCR)を指す。

【0066】

「抗原結合分子」、「TCRの一部」、または「TCRフラグメント」とは、全体よりも少ないTCRの任意の部分の指す。抗原結合分子は、抗原性CDRを含み得る。

【0067】

「抗原」とは、免疫応答を誘発するか、またはTCRによって結合され得る任意の分子

10

20

30

40

50

、例えば、ペプチドを指す。本明細書で使用される「エピトープ」とは、免疫応答を誘発するか、またはＴＣＲによって結合され得るポリペプチドの一部を指す。免疫応答には、抗体産生、もしくは特定の免疫学的コンピテントセルの活性化、またはその両方が含まれ得る。当業者は、事実上全てのタンパク質またはペプチドを含む任意の高分子が抗原として機能し得ることを容易に理解するであろう。抗原及び／またはエピトープは、内因的に発現され得る、すなわち、ゲノムＤＮＡによって発現されてもよいし、または組換え発現されてもよい。抗原及び／またはエピトープは、がん細胞などの特定の組織に特異的であってもよいし、またはそれは広範に発現されてもよい。さらに、より大きな分子のフラグメントは抗原として機能し得る。一態様では、抗原は腫瘍抗原である。エピトープは、より長いポリペプチド（例えば、タンパク質）に存在してもよく、またはエピトープは、より長いポリペプチドのフラグメントとして存在してもよい。いくつかの態様では、エピトープは、主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ；本明細書では、ＨＬＡ分子、例えば、ＨＬＡクラス１分子と複合体化されているとも呼ばれる）と複合体を形成している。

【００６８】

本明細書で使用される「ＣＣＮＤ１」、「Ｇ１／Ｓ特異的サイクリンＤ１」、「Ｂ細胞リンパ腫１タンパク質」、「ＢＣＬ－１」、または「ＰＲＡＤ１」とは、ＲＢ１を含む網膜芽細胞腫（ＲＢ）タンパク質ファミリーのメンバーをリン酸化及び阻害し、かつＧ１／Ｓ移行中の細胞周期を調節する、サイクリンＤ１－ＣＤＫ４（ＤＣ）複合体のヒト調節性構成要素を指す。ＲＢ１のリン酸化により、転写因子Ｅ２Ｆが、ＲＢ／Ｅ２Ｆ複合体から解離すること、及びその後、Ｇ１期の進行に参与するＥ２Ｆ標的遺伝子の転写が可能になる。ＣＣＮＤ１はまた、Ｇ１期初期のＲＢ１の低リン酸化にも関与している。サイクリンＤ－ＣＤＫ４複合体は、さまざまなミトコンドリア及び抗有糸分裂誘発シグナルの主要なインテグレーターである。ＣＣＮＤ１は、ＳＭＡＤ３の基質でもあり、細胞周期に依存してＳＭＡＤ３をリン酸化し、その転写活性を抑制する。ＣＣＮＤ１は、サイクリンＤ－ＣＤＫ４複合体の核移行及び活性に必要な、三元複合体であるサイクリンＤ１／ＣＤＫ４／ＣＤＫＮ１Ｂの構成要素でもあり、ＣＣＮＤ１は、細胞周期とは独立した方式で、ＮＥＵＲＯＤ１上のＩＮＳＭ１及びＩＮＳプロモーターとの転写コリプレッサー活性を示す。細胞周期の進行を変化させるＣＣＮＤ１の変異、増幅、及び過剰発現は、さまざまな腫瘍で頻繁に観察され、腫瘍形成に寄与し得る。

【００６９】

本明細書で使用される場合、ＣＣＮＤ１は、完全長のカノニカル配列だけでなく、そのバリエーション及びフラグメントも指す。ＣＣＮＤ１のアミノ酸配列（配列番号１６）を表１（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ－Ｐ２４３８５）に示す。

【表１】

表１．ＣＣＮＤ１アミノ酸配列

配列番号	CCND1 アミノ酸配列
16	MEHQLLCCEVETIRRAYPDANLLNDRVLRAMLKAEETCAPSVS YFKCVQKEVLPSMRKIV ATWMLEVCEEQKCEEEVFPLAMNYLDRFLSLEPVKK SRLQLLG ATCMFVASKMKETIPLT AEKLCIYTDNSIRPEELLQMELLLVNKLKWNLAAMTPHDFIEHF LSKMPEAEENKQIIRK HAQTFVALCATDVKFISNPPSMVAAGSVVA AVQGLNLRSPNNFL SYYRLTRFLSRVIKCD PDCLRACQEIEALLESSLRQAQQNMDPKAAEEEEEEEEEEVDLA CTPTDVRDVDI

【００７０】

本明細書で使用される「ＨＬＡ」という用語は、ヒト白血球抗原を指す。ＨＬＡ遺伝子は、ヒトの主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）タンパク質をコードする。ＭＨＣタンパ

ク質は、細胞の表面に発現され、免疫応答の活性化に関与している。HLAクラスII遺伝子は、プロフェッショナル抗原提示細胞（APC）の表面に発現される、MHCクラスIIタンパク質をコードする。プロフェッショナルAPCの非限定的な例としては、単球、マクロファージ、樹状細胞（DC）、及びBリンパ球が挙げられる。一部の内皮細胞及び上皮細胞はまた、炎症シグナルが活性化された後、MHCクラスII分子を発現することもあり得る。機能的なMHCクラスII分子を欠くヒトは、一連の感染症に非常にかかりやすく、通常は若い年齢で死亡する。

【0071】

本明細書で使用される場合、「HLAクラスII分子」または「MHCクラスII分子」とは、MHCクラスII分子をコードする野生型またはバリエーションのHLAクラスII遺伝子のタンパク質産物を指す。したがって、「HLAクラスII分子」及び「MHCクラスII分子」は、本明細書では交換可能に使用される。典型的なMHCクラスII分子は、アルファ鎖及びベータ鎖の2つのタンパク質鎖を含む。一般に、天然に存在するアルファ鎖及びベータ鎖はそれぞれ、アルファ／ベータ鎖を細胞表面に固定する膜貫通ドメイン、ならびに抗原を運び、T細胞で発現されるTCR及び／またはCD4と相互作用する、膜貫通ドメインを含む。

【0072】

MHCクラスIIアルファ及びベータ鎖は両方とも、HLA遺伝子複合体によってコードされている。HLA複合体は、ヒト6番染色体の短腕の6p21.3領域内にあり、220を超える多様な機能の遺伝子を含んでいる。HLA遺伝子複合体は非常に多様であり、20,000を超えるHLA対立遺伝子及び関連する対立遺伝子があり、これには、数千のMHCクラスIIタンパク質をコードする、当技術分野で公知の250を超えるMHCクラスIIアルファ鎖対立遺伝子及び5,000を超えるMHCクラスIIベータ鎖対立遺伝子を含む（例えば、参照によって本明細書に援用される、hla.alleles.org、最後にアクセスしたのは2019年5月20日）。例えば、そのようなHLA-DP対立遺伝子の1つである、DP4は、多くの民族グループで最も頻繁に見られる対立遺伝子である。

【0073】

HLA複合体中の3つの遺伝子座は、MHCクラスIIタンパク質をコードする：HLA-DP、HLA-DQ、及びHLA-DR。HLA-DO及びHLA-DMは、MHCクラスII分子と結合し、その構成及び機能を支持するタンパク質をコードする。

【0074】

MHCクラスII分子が抗原ペプチドと複合体を形成する場合、10～30個のアミノ酸長の抗原ペプチドは、ペプチド結合溝に結合し、細胞外でCD4+細胞に提示される。アルファ鎖及びベータ鎖はどちらも2つの別々のドメインに折り畳まれる（アルファポリペプチドの場合はアルファ-1及びアルファ-2、ならびにベータポリペプチドの場合はベータ-1及びベータ-2）。提示された抗原を保持するオープンエンドのペプチド結合溝は、アルファ-1ドメインとベータ-1ドメインとの間に見出される。CD4+T細胞と相互作用すると、MHCクラスII複合体は、T細胞の表面に発現するT細胞受容体（TCR）と相互作用する。さらに、MHCクラスII分子のベータ鎖は、T細胞の表面に発現しているCD4と弱く相互作用する（ $K_D > 2\text{ mM}$ ）。標準的なCD4アミノ酸配列（UniProt-P01730）を、表2（配列番号17）に示す。

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2. ヒト CD4 アミノ酸配列

```

MNRGVPFRHLLLVLQLALLPAATQGKKVVLGKKGDTVELTCT
ASQKKSIQFHWKNSNQIKILGNQGSFLTGKPSKLNDRADSRRS
LWDQGNFPLIKNLKI ESDTYICEVEDQKEEVQLLVFGLTANS
DTHLLQGQSLTLTLESPPGSSPSVQCRSPRGKNIQGGKTLVSQ
LELQDSGTWTCTVLQNQKKVEFKIDIVVLAFFQKASSIVYKKEG
EQVEFSFPLAFTVEKLTGSGELWWQAERASSSSKSWITFDLKNK
EVSVKRVTQDPKLQMGKKLPLHLTLPPALPQYAGSGNLTALAE
AKTGKLVHVEVNLVVMRATQLQKNLTCEVWGPTSPKLMLSLKL
ENKEAKVSKREKAVWVLNPEAGMWQCLLSDSGQVLLSNIKV
LPTWSTPVQPMALIVLGGVAGLLLFGLGIFFCVRCRHRRRQA
ERMSQIKRLLSEKKTCQCPHRFQKTCSPI (配列番号 17)

```

10

【0075】

「自己由来」という用語は、それが後に個体に再導入される同じ個体に由来する任意の材料を指す。例えば、自己 T 細胞療法は、同じ対象から単離された T 細胞を対象に投与することを含む。「同種異系」という用語は、ある個体に由来し、次に同じ種の別の個体に導入される任意の材料を指す。例えば、同種異系 T 細胞移植は、対象以外のドナーから得られた T 細胞を対象に投与することを含む。

20

【0076】

「がん」とは、体内の異常細胞の成長が制御されないことを特徴とする様々な疾患の広範な群を指す。細胞の分裂及び成長が制御されないことによって悪性腫瘍が形成され、隣接組織に浸潤し、リンパ系または血流を通して身体の高位部に転移する場合もある。「がん」または「がん組織」とは腫瘍を含み得る。本発明の方法によって治療され得るがんの例としては、限定するものではないが、リンパ腫、白血病、及び他の白血球悪性腫瘍を含む免疫系のがんが挙げられる。いくつかの態様では、本発明の方法は、例えば、骨癌、腎癌、前立腺癌、乳癌、結腸癌、肺癌、皮膚または眼内悪性黒色腫、脾臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門領域の癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、卵管の癌、子宮内膜癌、頸部癌、腫瘍、外陰部癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫 (NHL)、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫 (PMBC)、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)、濾胞性リンパ腫 (FL)、形質転換濾胞性リンパ腫、脾臓辺縁帯リンパ腫 (SMZL)、食道の癌、小腸の癌、内分泌系の癌、甲状腺の癌、副甲状腺の癌、副腎の癌、軟組織の肉腫、尿道の癌、陰茎の癌、慢性または急性白血病、急性骨髄性白血病 (AML)、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病 (ALL) (非 T 細胞 ALL を含む)、慢性リンパ性白血病 (CLL)、小児固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓または尿管の癌、腎盂の癌腫、中枢神経系 (CNS) の新生物、原発性 CNS リンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮癌、T 細胞リンパ腫、アスベストによって誘発されるものを含む環境誘発がん、他の B 細胞悪性腫瘍、及び上記のがんの組み合わせに由来する腫瘍の腫瘍サイズを縮小するために使用され得る。特定のがんは、化学療法もしくは放射線療法に反応する可能性があり、またはがんは難治性である可能性がある。

30

40

【0077】

難治性のがんとは、外科的介入で改正できないがんを指し、このがんは、最初は化学療法もしくは放射線療法に反応しないか、またはこのがんは、時間の経過とともに反応しなくなる。

【0078】

本明細書で使用される「抗腫瘍効果」とは、腫瘍体積の減少、腫瘍細胞の数の減少、腫瘍細胞増殖の減少、転移の数の減少、全生存期間または無増悪生存期間の延長、期待寿命の延長、または腫瘍に関連するさまざまな生理学的症状の改善として現れ得る生物学的効

50

果を指す。抗腫瘍効果はまた、腫瘍の発生の予防、例えば、ワクチンを指すこともある。

【0079】

PFSと略される場合もある「無増悪生存期間」という用語は、本明細書で使用される場合、悪性リンパ腫または任意の原因による死亡に対する改訂IWG応答基準 (the revised IWG Response Criteria for Malignant Lymphoma or death from any cause) による治療日から疾患進行日までの時間を指す。

【0080】

PDと略記し得る「疾患進行 (disease progression)」または「進行性疾患 (progressive disease)」とは、本明細書で使用される場合、特定の疾患に関連する1つ以上の症状の悪化を指す。例えば、がん罹患している対象の疾患の進行には、1つ以上の悪性病変の数またはサイズの増加、腫瘍転移、及び死亡が含まれ得る。

【0081】

DORと略記され得る、「応答の期間」とは、本明細書において用いる場合、悪性リンパ腫または死亡の改訂IWG応答基準 (the revised IWG Response Criteria for Malignant Lymphoma, or death) に従って、対象の最初の客観的応答から確認された疾患進行の日までの期間を指す。

【0082】

OSと略記され得る「全生存期間」という用語は、治療日から死亡日までの時間として定義される。

【0083】

本明細書で使用される「サイトカイン」とは、特定の抗原との接触に応答して1つの細胞によって放出される非抗体タンパク質であって、このサイトカインが、第2の細胞と相互作用して、この第2の細胞における応答を媒介する、非抗体タンパク質である。サイトカインは、細胞によって内因的に発現されてもよいし、または対象に投与されてもよい。サイトカインは、マクロファージ、B細胞、T細胞、及び肥満細胞などの免疫細胞から放出され、免疫応答を伝播し得る。サイトカインは、レシピエント細胞にさまざまな反応を誘発し得る。サイトカインとしては、恒常性サイトカイン、ケモカイン、炎症誘発性サイトカイン、エフェクター、及び急性期タンパク質が挙げられ得る。例えば、インターロイキン (IL) 7及びIL-15などの恒常性サイトカインは、免疫細胞の生存及び増殖を促進し、炎症誘発性サイトカインは、炎症反応を促進し得る。恒常性サイトカインの例としては、限定するものではないが、IL-2、IL-4、IL-5、IL-7、IL-10、IL-12p40、IL-12p70、IL-15、及びインターフェロン (IFN) ガンマが挙げられる。炎症誘発性サイトカインの例としては、限定するものではないが、IL-1a、IL-1b、IL-6、IL-13、IL-17a、腫瘍壊死因子 (TNF) -アルファ、TNF-ベータ、線維芽細胞成長因子 (FGF) 2、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF)、可溶性細胞間接着分子1 (sICAM-1)、可溶性血管接着分子1 (sVCAM-1)、血管内皮増殖因子 (VEGF)、VEGF-C、VEGF-D、及び胎盤成長因子 (PLGF) が挙げられる。エフェクターの例としては、限定するものではないが、グランザイムA、グランザイムB、可溶性Fasリガンド (sFasL)、及びパーフォリンが挙げられる。急性期タンパク質の例としては、限定するものではないが、C反応性タンパク質 (CRP) 及び血清アミロイドA (SAA) が挙げられる。

【0084】

「ケモカイン」とは、細胞の走化性、または方向性のある動きを媒介するサイトカインの一種である。ケモカインの例としては、限定するものではないが、IL-8、IL-16、エオタキシン、エオタキシン-3、マクロファージ由来ケモカイン (MDCまたはCCL22)、単球走化性タンパク質1 (MCP-1またはCCL2)、MCP-4、マクロファージ炎症性タンパク質1α (MIP-1α、MIP-1a)、MIP-1β (MI

10

20

30

40

50

P-1b)、ガンマ誘導タンパク質10 (IP-10)、ならびに胸腺及び活性化調節ケモカイン (TARCまたはCCL17) が挙げられる。

【0085】

本発明の分析物及びサイトカインの他の例としては、限定するものではないが、ケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド (CCL) 1、CCL5、単球特異的ケモカイン3 (MCP3またはCCL7)、単球化学誘引物質タンパク質2 (MCP-2またはCCL8)、CCL13、IL-1、IL-3、IL-9、IL-11、IL-12、IL-14、IL-17、IL-20、IL-21、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)、白血病抑制因子 (LIF)、オンコスタチンM (OSM)、CD154、リンホトキシン (LT) ベータ、4-1BBリガンド (4-1BBL)、増殖誘導リガンド (APRIL)、CD70、CD153、CD178、グルココルチコイド誘導TNFR関連リガンド (GITRL)、腫瘍壊死因子スーパーファミリーメンバー14 (TNFSF14)、OX40L、TNF及びAp o L関連白血球発現リガンド1 (TALL-1)、またはTNF関連アポトーシス誘導リガンド (TRAIL) が挙げられる。

【0086】

薬物または治療剤の「治療有効量」、「有効用量」、「有効量」または「治療有効投薬量」とは、単独で、または別の治療剤と組み合わせて使用された場合に、疾患の発現に対して対象を保護するか、あるいは疾患症状の重症度の低下により証明される疾患退行、疾患の症状のない期間の頻度及び期間の増大、または疾患の苦痛に起因する機能障害もしくは障害の予防を促進する薬物の任意の量である。疾患退行を促進する治療剤の能力は、臨床試験中のヒト対象において、ヒトでの有効性を予測する動物モデル系において、またはインビトロアッセイで薬剤の活性をアッセイすることによってなど、熟練した施術者に公知の様々な方法を使用して評価され得る。

【0087】

本明細書で使用される「リンパ球」という用語は、ナチュラルキラー (NK) 細胞、T細胞、またはB細胞を含む。NK細胞は、細胞傷害性 (細胞毒性) リンパ球の一種であり、固有の免疫系の主要な構成要素である。NK細胞は、腫瘍及びウイルスに感染した細胞を拒絶する。それはアポトーシスまたはプログラム細胞死のプロセスを通して機能する。それらは細胞を殺すために活性化を必要としないので「ナチュラルキラー」と呼ばれた。T細胞は細胞媒介性免疫 (抗体の関与はない) において主要な役割を果たす。T細胞受容体 (TCR) は、T細胞を他のリンパ球タイプから区別する。免疫系の特殊な器官である胸腺は、主にT細胞の成熟を担う。T細胞には6つのタイプがある。すなわち、ヘルパーT細胞 (例えば、CD4+細胞)、細胞傷害性T細胞 (TC、細胞傷害性Tリンパ球、CTL、Tキラー細胞、細胞傷害性T細胞、CD8+T細胞またはキラーT細胞としても公知)、メモリーT細胞 ((i) ナイーブ細胞のような幹メモリーT_{SCM}細胞は、CD45RO-、CCR7+、CD45RA+、CD62L+ (L-セレクチン)、CD27+、CD28+及びIL-7R α +であるが、それらはまた、大量のCD95、IL-2R β 、CXCR3、及びLFA-1を発現し、メモリー細胞に特有の多数の機能的属性を示す) ; (ii) セントラルメモリーT_{CM}細胞はL-セレクチン及びCCR7を発現し、IL-2を分泌するが、IFN γ またはIL-4は分泌しない、ならびに (iii) エフェクターメモリーT_{EM}細胞は、L-セレクチンまたはCCR7を発現しないが、IFN γ 及びIL-4などのエフェクターサイトカイン産生する)、制御性T細胞 (Treg、サプレッサーT細胞、またはCD4+CD25+制御性T細胞)、ナチュラルキラーT細胞 (NKT)、及びガンマデルタT細胞である。一方、B細胞は体液性免疫において主要な役割を果たす (抗体の関与を伴う)。B細胞は抗体及び抗原を作り、抗原提示細胞 (APC) の役割を果たし、抗原相互作用による活性化後にメモリーB細胞に変わる。哺乳類では、未熟なB細胞が骨髄で形成され、その名前の由来となっている。

【0088】

「遺伝子操作された」または「操作された」という用語は、コード領域もしくは非コード領域またはその一部を削除すること、あるいはコード領域またはその一部を挿入するこ

10

20

30

40

50

とを含むがこれらに限定されない、細胞のゲノムを改変する方法を指す。いくつかの態様では、改変される細胞とは、リンパ球、例えば、T細胞またはCD4を発現する改変された細胞であり、これは、患者またはドナーのいずれかから得られ得る。細胞は、例えば、細胞のゲノムに組み込まれる、本明細書に開示されるT細胞受容体（TCR）などの外因性構築物を発現するように改変され得る。いくつかの態様では、細胞は、CD4を発現するように改変される。

【0089】

「免疫応答」とは、免疫系の細胞（例えば、Tリンパ球、Bリンパ球、ナチュラルキラー（NK）細胞、マクロファージ、好酸球、マスト細胞、樹状細胞及び好中球）の作用、ならびに任意のこれらの細胞または肝臓によって産生される可溶性高分子（抗体（Ab）、サイトカイン、及び補体を含む）であって、脊椎動物の体内からの侵入する病原体の排除、及び／または病原体に感染した細胞または組織、がん細胞または他の異常な細胞、あるいは自己免疫または病理学的炎症の場合、正常なヒトの細胞または組織に対して、選択的標的化、結合、損傷、破壊を生じるものを指す。

【0090】

「免疫療法」という用語は、免疫応答を誘導、増強、抑制、または他の方法で改変することを含む方法による、疾患に罹患しているか、または疾患に罹患もしくは再発するリスクがある対象の治療を指す。免疫療法の例としては、限定するものではないが、T細胞療法が挙げられる。T細胞療法には、養子T細胞療法、腫瘍浸潤リンパ球（TIL）免疫療法、自己細胞療法、操作された自己細胞療法（eACT）、及び同種異系T細胞移植が挙げられる。

【0091】

本明細書に記載の免疫療法で使用される細胞は、当技術分野で公知の供給源に由来し得る。例えば、T細胞は、造血幹細胞集団からインビトロで分化されてもよく、またはT細胞は、対象から得てもよい。T細胞は、例えば、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、及び腫瘍から得られ得る。さらに、T細胞は、当該分野で利用可能な1つ以上のT細胞株由来であり得る。T細胞はまた、FICOLL（商標）分離及び／またはアフエレーシスなどの当業者に公知の多数の技術を使用して、対象から収集された血液の単位から得てもよい。T細胞治療のためにT細胞を単離する追加の方法は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、米国特許公開第2013/0287748号に開示されている。免疫療法はまた、改変された細胞を対象に投与することを含み得、ここで、この改変された細胞は、本明細書に開示されるCD4及びTCRを発現する。いくつかの態様では、改変された細胞は、T細胞ではない。

【0092】

本明細書で使用される「患者」としては、がん（例えば、リンパ腫または白血病）に罹患している任意のヒトが挙げられる。「対象」及び「患者」という用語は、本明細書では交換可能に使用される。

【0093】

「ペプチド」、「ポリペプチド」、及び「タンパク質」という用語は交換可能に使用され、ペプチド結合によって共有結合されたアミノ酸残基から構成される化合物を指す。タンパク質またはペプチドには少なくとも2つのアミノ酸が含まれている必要があり、タンパク質またはペプチドの配列を含み得るアミノ酸の最大数に制限はない。ポリペプチドとしては、ペプチド結合によって互いに結合された2つ以上のアミノ酸を含む任意のペプチドまたはタンパク質が挙げられる。本明細書で使用される場合、この用語は、例えば、当技術分野で一般にペプチド、オリゴペプチド及びオリゴマーとも呼ばれる短鎖、ならびに多くの種類がある、当技術分野で一般にタンパク質と呼ばれるより長い鎖の両方を指す。

「ポリペプチド」としては、例えば、とりわけ、生物学的に活性なフラグメント、実質的に相同なポリペプチド、オリゴペプチド、ホモ二量体、ヘテロ二量体、ポリペプチドのバリエーション、改変ポリペプチド、誘導體、類似体、融合タンパク質が挙げられる。このポリ

ペプチドとしては、天然ペプチド、組換えペプチド、合成ペプチド、またはそれらの組み合わせが挙げられる。

【0094】

本明細書で使用される「刺激」とは、シグナル伝達事象を媒介する、刺激分子とその同族リガンドとの結合によって誘導される一次応答を指す。「刺激分子」は、T細胞上の分子、例えば、T細胞受容体(TCR)／CD4複合体であり、抗原提示細胞上に存在する同族の刺激リガンドと特異的に結合する。「刺激性リガンド」とは、抗原提示細胞(例えば、aAPC、樹状細胞、B細胞など)上に存在する場合、T細胞上の刺激性分子と特異的に結合し、それによって、活性化、免疫応答の開始、増殖などを含むがこれらに限定されない、T細胞による一次応答を媒介するリガンドである。刺激リガンドとしては、限定するものではないが、ペプチド、抗CD4抗体、スーパーアゴニスト抗CD2抗体、スーパーアゴニスト抗CD28抗体及びスーパーアゴニスト抗CD3抗体がロードされたMHCクラスII分子が挙げられる。

【0095】

「コンディショニング」及び「プレコンディショニング」という用語は、本明細書では交換可能に使用され、適切な状態のためにT細胞療法を必要とする患者を準備することを示す。本明細書で使用されるコンディショニングとしては、限定するものではないが、内因性リンパ球の数の減少、サイトカインシークの除去、1つ以上の恒常性サイトカインまたは炎症誘発性因子の血清レベルの増大、コンディショニング後に投与されたT細胞のエフェクター機能の増強、抗原提示細胞の活性化及び／または利用可能性の増強、あるいはT細胞療法の前それらの任意の組み合わせが挙げられる。一態様では、「コンディショニング」は、1つ以上のサイトカイン、例えば、インターロイキン7(IL-7)、インターロイキン15(IL-15)、インターロイキン10(IL-10)、インターロイキン5(IL-5)、ガンマ誘導タンパク質10(IP-10)、インターロイキン8(IL-8)、単球走化性タンパク質1(MCP-1)、胎盤成長因子(PLGF)、C反応性タンパク質(CRP)、可溶性細胞間接着分子1(sICAM-1)、可溶性血管接着分子1(sVCAM-1)、またはそれらの任意の組み合わせの血清レベルを増大させることを含む。別の態様では、「コンディショニング」は、IL-7、IL-15、IP-10、MCP-1、PLGF、CRP、またはそれらの任意の組み合わせの血清レベルを増大させることを含む。

【0096】

対象の「治療」または「治療すること」とは、症状、合併症もしくは状態、または疾患に関連する生化学的兆候の発症、進行、発達、症状の重症度もしくは再発を逆転、緩和、改善、阻害、減速、または予防する目的で、対象に対して行われる任意の種類の介入もしくはプロセス、または対象に対する活性剤の投与を指す。一態様では、「治療」または「治療すること」とは、部分的な寛解を含む。別の態様では、「治療」または「治療すること」とは、完全寛解を含む。

【0097】

選択肢(例えば、「または」)の使用は、選択肢の一方、両方またはその任意の組み合わせのいずれかを意味することを理解されたい。本明細書で使用される場合、不定冠詞「a」または「an」とは、列挙または列挙された任意の構成要素の「1つ以上」を指すと理解されるべきである。

【0098】

「約」または「本質的に含む」という用語は、当業者によって決定される特定の値または組成物の許容誤差範囲内にある値または組成物を指し、これは、部分的には、値または組成がどのように測定または決定されるか、すなわち、測定システムの限界に依存する。例えば、「約」または「本質的に含む」とは、当技術分野における実践ごとに1標準偏差以内または1標準偏差を超えることを意味し得る。あるいは、「約」または「本質的に含む」とは、最大10%(すなわち、±10%)の範囲を意味し得る。例えば、約3mgは、2.7mgから3.3mg(10%の場合)の間の任意の数を含み得る。さらに、特に

生物学的システムまたはプロセスに関して、この用語は、最大1桁または最大5倍の値を意味し得る。特定の値または組成物が本出願及び特許請求の範囲で提供される場合、特に明記しない限り、「約」または「本質的に含む」の意味は、その特定の値または組成物の許容誤差範囲内にあると想定されるべきである。

【0099】

本明細書に記載のとおり、任意の濃度範囲、パーセンテージ範囲、比率範囲または整数範囲は、特に指定のしない限り、列挙される範囲内の任意の整数の値を含み、必要に応じて、その分数（整数の1/10及び1/100など）を含むものと理解されるべきである。

【0100】

本発明の様々な態様は、以下のサブセクションでさらに詳細に説明される。

10

【0101】

II. 本開示の組成物

本開示は、CCND1上のエピトープに特異的に結合するT細胞受容体（TCR）またはその抗原結合部分、それをコードする核酸分子、及びTCRまたは核酸分子を含む細胞に関する。本開示のいくつかの態様は、対象に本明細書に記載のTCRを含む細胞を投与することを含む、それを必要とする対象においてがんを治療する方法に関する。本開示の他の態様は、TCRが結合するCCND1のエピトープ、及びCCND1のエピトープを含むペプチドと複合体を形成したHLAクラスII分子に関する。

【0102】

T細胞受容体、またはTCRは、T細胞、またはTリンパ球の表面に見られる分子であり、主要組織適合遺伝子複合体（MHC）分子に結合したペプチドとして抗原のフラグメントを認識することに関与している。TCRと抗原ペプチドとの間の結合は、比較的親和性が低く、縮退している：すなわち、多くのTCRが同じ抗原ペプチドを認識し、多くの抗原ペプチドが同じTCRによって認識される。

20

【0103】

TCRは、2つの異なるタンパク質鎖から構成される（すなわち、それはヘテロ二量体である）。ヒトT細胞の95%では、TCRは、アルファ（α）鎖及びベータ（β）鎖（それぞれTRAとTRBによってコードされる）で構成されているが、ヒトT細胞の5%では、TCRはガンマ及びデルタ（γ/δ）鎖（それぞれTRG及びTRDによってコードされる）からなる。この比率は、個体発生中及び病的状態（白血病など）で変化する。これはまた、種によっても異なる。4つの遺伝子座のオルソログはさまざまな種でマッピングされている。各遺伝子座は、定常領域及び可変領域を有するさまざまなポリペプチドを生成し得る。

30

【0104】

TCRが抗原性ペプチド及びMHC（ペプチド/MHC）と係合する場合、Tリンパ球は、シグナル伝達、すなわち、関連する酵素、共受容体、特殊なアダプター分子、及び活性化されるかまたは放出された転写因子によって媒介される一連の生化学的事象を介して活性化される。

【0105】

II. A. 核酸分子

40

本開示の特定の態様は、(i) ヒトCCND1に特異的に結合する組換えTCRまたはその抗原結合部分（「抗CCND1 TCR」）をコードする第1のヌクレオチド配列と；(ii) 第2のヌクレオチド配列であって、この第2のヌクレオチド配列またはこの第2のヌクレオチド配列によってコードされるポリペプチドが、内因性TCRの発現を阻害する、第2のヌクレオチド配列と、を含む核酸分子に関する。いくつかの態様では、第2のヌクレオチド配列は、天然に存在しない配列である。他の態様では、第2のヌクレオチド配列は合成である。さらに他の態様では、第2のヌクレオチド配列は、内因性TCRをコードするヌクレオチド配列を標的とする配列を含む。いくつかの態様では、抗CCND1 TCRは、参照TCRとヒトCCND1への結合について交差競合する。いくつかの態様では、抗CCND1 TCRは、参照TCRと同じヒトCCND1のエピトープまた

50

は重複するエピトープに結合する。

【0106】

いくつかの態様では、参照TCRは、アルファ鎖及びベータ鎖を含み；ここで、アルファ鎖は、相補性決定領域1（CDR1）、CDR2、及びCDR3を含み；ここで、ベータ鎖は、CDR1、CDR2、及びCDR3を含み；ここで、参照TCRは、配列番号7に示されるアルファ鎖CDR3及び配列番号10に示されるベータ鎖CDR3を含む。いくつかの態様では、このアルファ鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列は、配列番号1に示されるアミノ酸配列に存在し、及び参照TCRは、配列番号2に示されるアミノ酸配列に存在するベータ鎖CDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む。いくつかの態様では、参照TCRは、アルファ鎖及びベータ鎖を含み、ここで、アルファ鎖は、配列番号1に示されるアミノ酸配列を含み、ベータ鎖は、配列番号2に示されるアミノ酸配列を含む。

10

【表3-1】

表3. アルファ鎖及びベータ鎖のTCR配列

配列番号	TCR 鎖	配列
1	アルファ鎖 (アミノ酸)	KDQVFQPSSTVASSEGAVVEIFCNHSVSNAYNFFWYLHFPGCAPR LLVKGSKPSQQGRYNMTYERFSSLLILQVREADAAVYYCAVCT LYNFKFYFGSGTKLNVKPNIQNPDAVYQLRDSKSSDKSVCLFT DFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS DFACANAFNNSIHPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
18	アルファ鎖 (ヌクレオチド)	AAGGACCAAGTGTTCAGCCTTCCACAGTGGCATCTTCAGAG GGAGCTGTGGTGGAATCTTCTGTAATCACTCTGTGTCCAATG CTTACAACCTTCTTCTGGTACCTTCACTTCCCGGGATGTGCACCA AGACTCCTTGTTAAAGGCTCAAAGCCTTCTCAGCAGGGACGAT ACAACATGACCTATGAACGGTTCTCTTCATCGCTGCTCATCCTC CAGGTGCGGGAGGCAGATGCTGCTGTTTACTACTGTGCTGTCT GCACCTTATACAACCTTCAACAAATTTTACTTTGGATCTGGGACC AAACTCAATGTAAAACCAAATATCCAGAACCCTGACCCTGCCG TGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCTG CCTATTCACCGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTCACAAAGTA AGGATTCTGATGTGTATATCACAGACAAAACCTGTGCTAGACAT GAGGTCTATGGACTTCAAGAGCAACAGTGCTGTGGCCTGGAG CAACAAATCTGACTTTGCATGTGCAAACGCCTTCAACAACAGC ATTATTCCAGAAGACACCTTCTTCCCCAGCCCAGAAAGTTCTT GTGATGTCAAGCTGGTCGAGAAAAGCTTTGAAACAGATACGA ACCTAAACTTTCAAACCTGTCAAGTGAATGGGTTCCGAATCCT CCTCCTGAAAGTGGCCGGGTTTAATCTGCTCATGACGCTGCGG CTGTGGTCCAGC
21	アルファ鎖 シグナルペプチド (アミノ酸)	MALQSTLGAVWLGLLLNSLWKVAES

20

30

40

50

【表 3 - 2】

23	アルファ鎖 シグナルペプチド (ヌクレオチド)	ATGGCTTTGCAGAGCACTCTGGGGGCGGTGTGGCTAGGGCTTC TCCTCAACTCTCTCTGGAAGGTTGCAGAAAGC
2	ベータ鎖 (アミノ酸)	GVTQTPKFQVLKTGQSM TLQCAQDMNHEYMSWYRQDPGMGL RLIHYSVGAGITDQGEVPNGYNVSRSTTEDFPLRLLSAAPSQTSV YFCASLTDNNEQFFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISH TQKATLVCLATGFYPDHVELSWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQ PALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQVQFYGLSENDEWT QDRAKPV TQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGK ATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG
19	ベータ鎖 (ヌクレオチド)	GGTGTCAC TCAGACCCCAAATTCCAGGTCCTGAAGACAGGA CAGAGCATGACACTGCAGTGTGCCCAGGATATGAACCATGAAT ACATGTCCTGGTATCGACAAGACCCAGGCATGGGGCTGAGGCT GATTCATTACTCAGTTGGTGCTGGTATCACTGACCAAGGAGAA GTCCCAATGGCTACAATGTCTCCAGATCAACCACAGAGGATT TCCCGCTCAGGCTGCTGTGCGGCTGCTCCCTCCCAGACATCTGT GTACTTCTGTGCCAGCCTGACAGATAACAATGAGCAGTTCTTC GGGCCAGGGACACGGCTCACCGTGCTAGAGGACCTGAAGAAC GTGTTCCCCCAGAGGTGGCCGTGTTTCGAGCCTTCTGAGGCCG AGATCAGCCACACCCAGAAAGCCACCCTCGTGTGTCTGGCCA CCGGCTTCTACCCCGACCATGTGGAAGTGTCTTGGTGGGTCAA CGGCAAAGAGGTGCACAGCGGAGTGTCCACCGACCCCCAGCC TCTGAAAGAACAGCCCGCCCTGAACGACAGCCGGTACTGCCT GAGCAGCAGACTGAGAGTGTCCGCCACCTTCTGGCAGAACCC CCGGAACCACTTCAGATGCCAGGTGCAGTTCTACGGCCTGAG CGAGAACGACGAGTGGACCCAGGACAGAGCCAAGCCCGTGA CCCAGATCGTGTCTGCCGAAGCCTGGGGCAGAGCCGATTGCG GCTTTACCAGCGAGAGCTACCAGCAGGGCGTGCTGAGCGCCA CCATCCTGTACGAGATTCTGCTGGGCAAGGCCACCCTGTACGC TGTGCTGGTGT CAGCCCTGGTGCTGATGGCCATGGTCAAGCGG AAGGACAGCAGAGGC

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

22	ベータ鎖 シグナル ペプチド (アミノ酸)	MSIGLLCCAALSLLWAGPVNA
24	ベータ鎖 シグナル ペプチド (ヌクレオ チド)	ATGAGCATCGGCCTCCTGTGCTGTGCAGCCTTGTCTCTCCTGT GGGCAGGTCCAGTGAATGCT
20	フィブロ イン-L 由 来シグナ ルペプチ ド	MMRPIVLVLLFATSALA

10

【0107】

II. A. 1. 第1のヌクレオチド配列によってコードされるTCR

20

本開示は、本明細書に記載される第1のヌクレオチド配列によってコードされるTCRに関する。いくつかの態様では、第1のヌクレオチド配列によってコードされる抗CCND1 TCRは、アルファ鎖及びベータ鎖を含み、このアルファ鎖は、アルファ鎖CDR1、アルファ鎖CDR2、及びアルファ鎖CDR3を含む可変領域を含み；ここで、このベータ鎖は、ベータ鎖CDR1、ベータ鎖CDR2、及びベータ鎖CDR3を含む可変ドメインを含む。いくつかの態様では、この抗CCND1 TCRは、配列番号7に示されるアミノ酸配列(CAVCTLYNFNKFYF)を含むアルファ鎖CDR3を含む。いくつかの態様では、この抗CCND1 TCRは、配列番号10に示されるアミノ酸配列(CASLTDNNEQFF)を含むベータ鎖CDR3を含む。いくつかの態様では、このアルファ鎖及び／またはベータ鎖の非CDR領域は、さらに改変され、例えば、1つのアミノ酸、2つのアミノ酸、3つのアミノ酸、4つのアミノ酸、5つのアミノ酸、または6つのアミノ酸の置換または変異があり、そのためこのアルファ鎖及び／またはベータ鎖は自然に存在するものではない。いくつかの態様では、置換または突然変異は、様々な方法、例えば、結合親和性、結合特異性、安定性、粘度、またはそれらの任意の組み合わせにおいて、本明細書に記載のTCRを改善し得る。

30

【0108】

いくつかの態様では、第1のヌクレオチド配列によってコードされる抗CCND1 TCRは、アルファ鎖CDR1を含み、この抗CCND1 TCRのアルファ鎖CDR1は、配列番号5に示されるアミノ酸配列(VSNAYN)を含む。いくつかの態様では、第1のヌクレオチド配列によってコードされる抗CCND1 TCRは、ベータ鎖CDR1を含み、抗CCND1 TCRのベータ鎖CDR1は、配列番号8に示されるアミノ酸配列(MNHEY)を含む。

40

【0109】

いくつかの態様では、第1のヌクレオチド配列によってコードされる抗CCND1 TCRは、アルファ鎖CDR2を含み、この抗CCND1 TCRのアルファ鎖CDR2は、配列番号6に示されるアミノ酸配列(GSKP)を含む。いくつかの態様では、第1のヌクレオチド配列によってコードされる抗CCND1 TCRは、ベータ鎖CDR2を含み、この抗CCND1 TCRのベータ鎖CDR2は、配列番号9に示されるアミノ酸配列(SVGAGI)を含む。

【0110】

50

いくつかの態様では、第1のヌクレオチド配列によってコードされる抗CCND1 TCRは、配列番号1に示されるアルファ鎖アミノ酸配列の可変ドメインと、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または約100%の配列同一性を有するアルファ鎖可変ドメインを含む。いくつかの態様では、第1のヌクレオチド配列によってコードされる抗CCND1 TCRは、配列番号1に示されるアルファ鎖アミノ酸配列の可変ドメインと、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%の配列同一性を有するアルファ鎖可変ドメインを含み、この抗CCND1 TCRは、配列番号7に示されるアミノ酸配列を含むアルファ鎖CDR3を含む。いくつかの態様では、第1のヌクレオチドによってコードされる抗CCND1 TCRは、配列番号1に示されるアルファ鎖アミノ酸配列に存在するアルファ鎖可変ドメインを含む。

【0111】

いくつかの態様では、第1のヌクレオチド配列によってコードされる抗CCND1 TCRは、配列番号2に示されるベータ鎖アミノ酸配列の可変ドメインと、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または約100%の配列同一性を有するベータ鎖可変ドメインを含む。いくつかの態様では、第1のヌクレオチド配列によってコードされる抗CCND1 TCRは、配列番号2に示されるベータ鎖アミノ酸配列の可変ドメインと、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%の配列同一性を有するベータ鎖可変ドメインを含み、この抗CCND1 TCRは、配列番号10に示されるアミノ酸配列を含むベータ鎖CDR3を含む。いくつかの態様では、第1のヌクレオチド配列によってコードされる抗CCND1 TCRは、配列番号2に示されるアミノ酸配列に存在するベータ鎖可変ドメインを含む。

【0112】

いくつかの態様では、第1のヌクレオチドによってコードされる抗CCND1 TCRは、アルファ鎖定常領域、ベータ鎖定常領域、またはアルファ鎖定常領域とベータ鎖定常領域の両方をさらに含む。いくつかの態様では、第1のヌクレオチド配列によってコードされる抗CCND1 TCRは、配列番号1に示されるアルファ鎖アミノ酸配列の定常ドメインと、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または約100%の配列同一性を有するアルファ鎖定常ドメインを含む。いくつかの態様では、第1のヌクレオチド配列によってコードされる抗CCND1 TCRは、配列番号1に示されるアルファ鎖アミノ酸配列の定常領域と、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%の配列同一性を有するアルファ鎖定常ドメインを含み、この抗CCND1 TCRは、配列番号7に示されるアミノ酸配列を含むアルファ鎖CDR3を含む。いくつかの態様では、第1のヌクレオチドによってコードされる抗CCND1 TCRは、配列番号1に示されるアルファ鎖アミノ酸配列に存在するアルファ鎖定常領域を含む。いくつかの態様では、第1のヌクレオチドによってコードされる抗CCND1 TCRは、アルファ鎖の内因性（例えば、天然に存在する）定常領域とは異なるアルファ鎖定常領域をさらに含む。いくつかの態様では、このアルファ鎖定常領域は、配列番号1に示されるアルファ鎖アミノ酸配列の定常領域のアミノ酸配列に対して、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、または少なくとも5個のアミノ酸置換を含むアミノ酸配列を含む。

【0113】

いくつかの態様では、第1のヌクレオチド配列によってコードされる抗CCND1 T

C R は、配列番号 2 に示されるベータ鎖アミノ酸配列の定常領域と、少なくとも約 80 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、少なくとも約 96 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 %、少なくとも約 99 %、または約 100 % の配列同一性を有するベータ鎖定常領域を含む。いくつかの態様では、第 1 のヌクレオチド配列によってコードされる抗 C C N D 1 T C R は、配列番号 2 に示されるベータ鎖アミノ酸配列の定常領域と、少なくとも約 80 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、少なくとも約 96 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 %、または少なくとも約 99 % の配列同一性を有するベータ鎖定常領域を含み、この抗 C C N D 1 T C R は、配列番号 10 に示されるアミノ酸配列を含むベータ鎖 C D R 3 を含む。いくつかの態様では、第 1 のヌクレオチド配列によってコードされる抗 C C N D 1 T C R は、配列番号 2 に示されるアミノ酸配列に示されるアミノ酸配列に存在するベータ鎖定常領域を含む。いくつかの態様では、第 1 のヌクレオチドによってコードされる抗 C C N D 1 T C R は、ベータ鎖の内因性、例えば、天然に存在する定常領域とは異なるベータ定常領域をさらに含む。いくつかの態様では、このベータ鎖定常領域は、配列番号 2 に示されるベータ鎖アミノ酸配列の定常領域のアミノ酸配列に対して、少なくとも 1、少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、または少なくとも 5 個のアミノ酸置換を含むアミノ酸配列を含む。

【0114】

特定の態様では、第 1 のヌクレオチド配列によってコードされる抗 C C N D 1 T C R は、配列番号 1 に示されるアルファ鎖アミノ酸配列と、少なくとも約 80 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、少なくとも約 96 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 %、少なくとも約 99 %、または約 100 % の配列同一性を有するアルファ鎖を含む。いくつかの態様では、第 1 のヌクレオチド配列によってコードされる抗 C C N D 1 T C R は、配列番号 1 に示されるアルファ鎖アミノ酸配列と、少なくとも約 80 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、少なくとも約 96 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 %、少なくとも約 99 %、または約 100 % の配列同一性を有するアルファ鎖を含み、この抗 C C N D 1 T C R は、配列番号 7 に示されるアミノ酸配列を含むアルファ鎖 C D R 3 を含む。いくつかの態様では、第 1 のヌクレオチドによってコードされる抗 C C N D 1 T C R は、配列番号 1 に示されるアミノ酸配列を含むアルファ鎖を含む。

【0115】

特定の態様では、第 1 のヌクレオチド配列によってコードされる抗 C C N D 1 T C R は、配列番号 2 に示されるベータ鎖アミノ酸配列と、少なくとも約 80 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、少なくとも約 96 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 %、少なくとも約 99 %、または約 100 % の配列同一性を有するベータ鎖を含む。いくつかの態様では、第 1 のヌクレオチド配列によってコードされる抗 C C N D 1 T C R は、配列番号 2 に示されるベータ鎖アミノ酸配列と、少なくとも約 80 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、少なくとも約 96 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 %、少なくとも約 99 %、または約 100 % の配列同一性を有するベータ鎖を含み、ここでこの抗 C C N D 1 T C R は、配列番号 10 に示されるアミノ酸配列を含むベータ鎖 C D R 3 を含む。いくつかの態様では、第 1 のヌクレオチド配列によってコードされる抗 C C N D 1 T C R は、配列番号 2 に示されるアミノ酸配列を含むベータ鎖を含む。

【0116】

いくつかの態様では、第 1 のヌクレオチド配列によってコードされる抗 C C N D 1 T C R は、アルファ鎖定常領域、ベータ鎖定常領域、またはその両方を含み；ここで、このアルファ鎖定常領域、ベータ鎖定常領域、またはその両方は、内因性 T C R の対応するアミノ酸配列に対して標的配列内で、少なくとも 1、少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、または少なくとも 5 個の置換を有するアミノ酸配列を含む。

【0117】

いくつかの態様では、第1のヌクレオチド配列によってコードされる抗CCND1 TCRのアルファ鎖は、シグナルペプチドをさらに含む。本明細書に開示される抗CCDN1 TCRアルファ鎖では、任意のシグナルペプチドを使用してもよい。いくつかの態様では、このシグナルペプチドは、天然に存在するTCRアルファ鎖シグナルペプチドである。いくつかの態様では、このシグナルペプチドは、配列番号21に示されるアミノ酸配列と、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、シグナルペプチドは、異種シグナルペプチド、例えば、TCRアルファ鎖以外のタンパク質に由来するシグナルペプチドである。いくつかの態様では、シグナルペプチドは、合成シグナルペプチドである。いくつかの態様では、シグナルペプチドは、配列番号20または22に示されるアミノ酸配列と、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、第1のヌクレオチド配列によってコードされるCCND1 TCRのアルファ鎖は、シグナルペプチドを含まない。

【0118】

いくつかの態様では、アルファ鎖のシグナルペプチドは、配列番号23または24に示される核酸配列と、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または約100%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる。

【0119】

いくつかの態様では、第1のヌクレオチド配列によってコードされる抗CCND1 TCRのベータ鎖は、シグナルペプチドをさらに含む。本明細書に開示される抗CCDN1 TCRベータ鎖において、任意のシグナルペプチドを使用してもよい。いくつかの態様では、このシグナルペプチドは、天然に存在するTCRベータ鎖シグナルペプチドである。いくつかの態様では、このシグナルペプチドは、配列番号22に記載のアミノ酸配列と、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、シグナルペプチドは、異種シグナルペプチド、例えば、TCRベータ鎖以外のタンパク質に由来するシグナルペプチドである。いくつかの態様では、シグナルペプチドは、合成シグナルペプチドである。いくつかの態様では、シグナルペプチドは、配列番号20または21に示されるアミノ酸配列と、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、第1のヌクレオチド配列によってコードされるCCND1 TCRのベータ鎖は、シグナルペプチドを含まない。

【0120】

いくつかの態様では、ベータ鎖のシグナルペプチドは、配列番号23または24に示される核酸配列と、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または約100%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる。

【0121】

いくつかの態様では、第1のヌクレオチド配列によってコードされる抗CCND1 TCRのアルファ鎖及びベータ鎖のそれぞれは、シグナルペプチドをさらに含む。いくつか

の態様では、アルファ鎖のシグナルペプチドは、ベータ鎖のシグナルペプチドと同じである。いくつかの態様では、アルファ鎖のシグナルペプチドは、ベータ鎖のシグナルペプチドとは異なる。

【0122】

II. A. 2. エピトープ類

いくつかの態様では、第1のヌクレオチド配列によってコードされる抗CCND1 TCRは、参照TCRと同じエピトープに結合する。いくつかの態様では、抗CCND1 TCRは、配列番号13に示されるアミノ酸配列（SPNNFLSYRLTRFLSRVVK）を含むCCND1のエピトープに結合する。いくつかの態様では、抗CCND1 TCRは、配列番号13に示されるアミノ酸配列からなるCCND1のエピトープに結合する。いくつかの態様では、このエピトープは、CCND1（配列番号16）のアミノ酸残基219～238、例えば、「CCND1₂₁₉₋₂₃₈」からなる。

【0123】

特定の態様では、エピトープとは、より大きなポリペプチドの一部であり、例えば、エピトープ配列及び（i）このエピトープ配列のN末端にある1つ以上の追加のアミノ酸及び／または（ii）エピトープ配列のC末端にある1つ以上の追加のアミノ酸を含むペプチドである。いくつかの態様では、このエピトープを含むポリペプチドは、少なくとも約10アミノ酸、少なくとも約11アミノ酸、少なくとも約12アミノ酸、少なくとも約13アミノ酸、少なくとも約14アミノ酸、少なくとも約15アミノ酸、少なくとも約16アミノ酸、少なくとも約17アミノ酸、少なくとも約18アミノ酸、少なくとも約19アミノ酸、少なくとも約20アミノ酸、少なくとも約25アミノ酸、少なくとも約30アミノ酸、少なくとも約35アミノ酸、少なくとも約40アミノ酸、少なくとも約45アミノ酸、または少なくとも約50アミノ酸の長さである。特定の態様では、エピトープを含むポリペプチドは、少なくとも約5～少なくとも約10、少なくとも約5～少なくとも約15、少なくとも約5～少なくとも約20、少なくとも約10～少なくとも約15、少なくとも約10～少なくとも約20、少なくとも約10～少なくとも約25、少なくとも約10～少なくとも約30、少なくとも約10～少なくとも約35、少なくとも約10～少なくとも約40、少なくとも約10～少なくとも約45、少なくとも約10～少なくとも約50、少なくとも約15～少なくとも約20、少なくとも約15～少なくとも約25、少なくとも約15～少なくとも約30、少なくとも約15～少なくとも約35、少なくとも約15～少なくとも約40、少なくとも約15～少なくとも約45、または少なくとも約15～少なくとも約50のアミノ酸長である。

【0124】

特定の態様では、エピトープを含むポリペプチドは、このエピトープ、及びこのエピトープに対してN末端に少なくとも約1、少なくとも約2、少なくとも約3、少なくとも約4、少なくとも約5、少なくとも約6、少なくとも約7、少なくとも約8、少なくとも約9、少なくとも約10、少なくとも約11、少なくとも約12、少なくとも約13、少なくとも約14、少なくとも約15個の追加のアミノ酸を含む。特定の態様では、このエピトープを含むポリペプチドは、エピトープ、及びこのエピトープに対してC末端に、少なくとも約1、少なくとも約2、少なくとも約3、少なくとも約4、少なくとも約5、少なくとも約6、少なくとも約7、少なくとも約8、少なくとも約9、少なくとも約10、少なくとも約11、少なくとも約12、少なくとも約13、少なくとも約14、少なくとも約15個の追加のアミノ酸を含む。

【0125】

特定の態様では、エピトープは、HLAクラスII分子と複合体を形成している。ヒト白血球抗原（HLA）システム（ヒトの主要組織適合遺伝子複合体[MHC]）は、免疫系の重要な部分であり、第6染色体にある遺伝子によって制御される。これは、T細胞上のT細胞受容体（TCR）に抗原ペプチドを提示することに特化した細胞表面分子をコードする。（免疫系の概要（Overview of the Immune System.）も参照のこと。）抗原（Ag）を提示するMHC分子は、クラスIMHC分子及びク

ラスⅠⅠMHC分子という2つの主要なクラスに分類される。

【0126】

クラスⅠⅠMHC分子は、プロフェッショナル抗原提示細胞（APC）の表面上に膜貫通糖タンパク質として存在する。インタクトなクラスⅠⅠ分子は、アルファ鎖及びベータ鎖からなる。MHCⅠⅠクラス分子のアルファ鎖をコードする遺伝子は、5つのエクソンで構成され、ベータ鎖をコードする遺伝子は6つのエクソンで構成されている。エクソン1は、リーダーペプチドをコードし、エクソン2及び3は2つの細胞外ドメインをコードし、エクソン4及び5は、アルファサブユニット及びベータサブユニットのそれぞれの膜貫通ドメイン及び細胞質尾部に寄与する。HLA複合体の3つの遺伝子座は、MHCクラスⅠⅠタンパク質をコードしている：HLA-DR、HLA-DQ、及びHLA-DP。CD4分子を発現するT細胞は、クラスⅠⅠMHC分子と反応する。これらのリンパ球は、細胞毒性機能を有する場合が多く、細胞内病原体に感染した自己細胞を排除するか、または細胞外寄生生物を破壊する応答を活性化する。プロフェッショナル抗原提示細胞（APC）のみがクラスⅠⅠMHC分子を発現するため、これらの細胞のみがCD4T細胞の抗原を提示する（CD4は、MHCクラスⅠⅠ分子のアルファ鎖及びベータ鎖のアルファ2ドメイン及びベータ2ドメインの非多形部分にそれぞれ結合する）。

【0127】

いくつかの態様では、HLAクラスⅠⅠアルファ及びベータ鎖は、HLA-DR、HLA-DP、及びHLA-DQ対立遺伝子から選択される。特定の態様では、HLAクラスⅠⅠアルファ鎖は、HLA-DRアルファ鎖である。いくつかの態様では、HLAクラスⅠⅠベータ鎖は、HLA-DRベータ鎖である。特定の態様では、HLAクラスⅠⅠアルファ鎖は、HLA-DPアルファ鎖である。いくつかの態様では、HLAクラスⅠⅠベータ鎖は、HLA-DPベータ鎖である。特定の態様では、HLAクラスⅠⅠアルファ鎖は、HLA-DQアルファ鎖である。いくつかの態様では、HLAクラスⅠⅠベータ鎖は、HLA-DQベータ鎖である。

【0128】

多くのHLA-DR、HLA-DP、及びHLA-DQ対立遺伝子が当技術分野で公知であり、公知の対立遺伝子のいずれを本開示で使用してもよい。HLA対立遺伝子の最新の列挙は、hla.alleles.org/（最終訪問日は2019年6月18日）で入手可能であり、これは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0129】

ⅠⅠ.A.3 第2のヌクレオチド配列

本明細書に開示される核酸分子の第2のヌクレオチド配列は、任意の配列であってもよいし、または内因性TCRの発現を阻害し得る任意のポリペプチドをコードし得る。いくつかの態様では、第2のヌクレオチド配列は、1つ以上のsiRNAである。いくつかの態様では、1つ以上のsiRNAは、内因性TCRの定常領域をコードするヌクレオチド配列内の標的配列に相補的である。特定の態様では、1つ以上のsiRNAは、野生型、ヒトTCRの定常領域をコードするヌクレオチド配列内の標的配列に相補的である。いくつかの態様では、1つ以上のsiRNAは、野生型TCRのアルファ鎖の定常領域をコードするヌクレオチド配列内の標的配列に相補的である。いくつかの態様では、1つ以上のsiRNAは、野生型TCRのベータ鎖の定常領域をコードするヌクレオチド配列内の標的配列に相補的である。いくつかの態様では、1つ以上のsiRNAは、(i)野生型TCRのアルファ鎖の定常領域をコードするヌクレオチド配列内の標的配列に相補的である1つ以上のsiRNA、及び(ii)野生型TCRのベータ鎖の定常領域をコードするヌクレオチド配列内の標的配列に相補的である1つ以上のsiRNAを含む。

【0130】

いくつかの態様では、1つ以上のsiRNAは、配列番号25～28からなる群より選択されるヌクレオチド配列を含む（表4）。いくつかの態様では、核酸分子の第2のヌクレオチド配列は、1つ以上のsiRNAをコードし、ここで、1つ以上のsiRNAは、野生型TCRのアルファ鎖の定常領域をコードするヌクレオチド配列内の標的配列に相補

的であり、ここで、1つ以上のs i R N Aは、配列番号25及び26に示される核酸配列を含む。

【表4】

表4. s i R N A配列

配列番号	siRNA	配列(ヌクレオチド1～19は、リボヌクレオチドであり；ヌクレオチド20～21は、デオキシリボヌクレオチドである)
25	siRNA-TCRa-1	GUAAGGAUUCUGAUGUGUATT
26	siRNA-TCRa-2	UACACAUCAGAAUCCUUACTT
27	siRNA-TCRb-1	CCACCAUCCUCUAUGAGAUTT
28	siRNA-TCRb-2	AUCUCAUAGAGGAUGGUGGTT

10

【0131】

いくつかの態様では、核酸分子の第2のヌクレオチド配列は、1つ以上のs i R N Aをコードし、ここで、1つ以上のs i R N Aは、野生型TCRのベータ鎖の定常領域をコードするヌクレオチド配列内の標的配列に相補的であり、ここで、1つ以上のs i R N Aは、配列番号27及び28に示される核酸配列を含む。いくつかの態様では、核酸分子の第2のヌクレオチド配列は、1つ以上のs i R N Aをコードし、ここで、1つ以上のs i R N Aは、(i)野生型TCRのアルファ鎖の定常領域をコードするヌクレオチド配列内の標的配列に相補的である1つ以上のs i R N Aであってここで、この1つ以上のs i R N Aは、配列番号25及び26に示される核酸配列を含むs i R N Aと、(ii)野生型TCRのベータ鎖の定常領域をコードするヌクレオチド配列内の標的配列に相補的である1つ以上のs i R N Aであって、ここで、この1つ以上のs i R N Aは、配列番号27及び28に示される核酸配列を含むs i R N Aを含む。

20

30

【0132】

いくつかの態様では、核酸分子の第2のヌクレオチド配列は、配列番号25～28を含む。いくつかの態様では、この第2のヌクレオチド配列は、配列番号25～28を含み、ここで配列番号25～28のうちの1つ以上は、s i R N Aをコードしない1つ以上の核酸によって隔てられる。特定の態様では、1つ以上のs i R N Aは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国公開第2010/0273213 A1号に開示されているs i R N Aから選択される。

【0133】

いくつかの態様では、核酸分子の第2のヌクレオチド配列は、タンパク質をコードし、ここで、このタンパク質は、内因性、例えば、野生型、TCRの発現を阻害し得る。いくつかの態様では、第2のヌクレオチド配列は、Cas9をコードする。

40

【0134】

II. A. 3 ベクター

本開示の特定の態様は、本明細書に開示される核酸分子を含むベクターに関する。いくつかの態様では、このベクターは、ウイルスベクターである。いくつかの態様では、このベクターは、ウイルス粒子またはウイルスである。いくつかの態様では、このベクターは、哺乳動物ベクターである。いくつかの態様では、このベクターは、細菌ベクターである。

【0135】

特定の態様では、このベクターは、レトロウイルスベクターである。いくつかの態様では、このベクターは、アデノウイルスベクター、レンチウイルス、センダイウイルスベク

50

ター、バキュロウイルスベクター、エプスタインバーウイルスベクター、パポバウイルスベクター、ワクシニアウイルスベクター、単純ヘルペスウイルスベクター、及びアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターからなる群より選択される。特定の態様では、このベクターは、AAVベクターである。いくつかの態様では、このベクターは、レンチウイルスである。特定の態様では、このベクターは、AAVベクターである。いくつかの態様では、このベクターは、センダイウイルスである。いくつかの態様では、このベクターは、ハイブリッドベクターである。本開示で使用し得るハイブリッドベクターの例は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、Huang and Kamihira, Biotechnology Adv. 31 (2) : 208-23 (2103) に見出され得る。

【0136】

II. B. 組み換えT細胞受容体（TCR）

本開示の特定の態様は、ヒトCCND1に特異的に結合する組換えT細胞受容体（TCR）またはその抗原結合部分（「抗CCND1 TCR」）に関する。いくつかの態様では、抗CCND1 TCRは、本明細書に開示される核酸分子によってコードされる。

【0137】

いくつかの態様では、抗CCND1 TCRは、参照TCRとヒトCCND1への結合について交差競合する。いくつかの態様では、抗CCND1 TCRは、参照TCRと同じヒトCCND1のエピトープまたは重複するエピトープに結合する。いくつかの態様では、参照TCRは、アルファ鎖及びベータ鎖を含み、そしてこのアルファ鎖は、参照TCRから構成され、配列番号1に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、参照TCRのベータ鎖は、配列番号2に示されるアミノ酸配列を含む。

【0138】

いくつかの態様では、抗CCND1 TCRは、アルファ鎖及びベータ鎖を含み、ここでこのアルファ鎖は定常領域を含み、このベータ鎖は定常領域を含み；ここで、アルファ鎖定常領域は、配列番号1に示されるアミノ酸配列を含むアルファ鎖の定常領域に対して、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、または少なくとも5個のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、抗CCND1 TCRは、アルファ鎖及びベータ鎖を含み、ここでこのアルファ鎖は定常領域を含み、このベータ鎖は定常領域を含み；ここで、このベータ鎖定常領域は、配列番号2に示されるアミノ酸配列を含むベータ鎖の定常領域に対して、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、または少なくとも5個のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含む。

【0139】

いくつかの態様では、抗CCND1 TCRは、アルファ鎖及びベータ鎖を含み、ここで、このアルファ鎖は定常領域を含み、このベータ鎖は定常領域を含み；ここで、（i）このアルファ鎖定常領域は、配列番号1に示されるアミノ酸配列を含むアルファ鎖の定常領域に対して、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、または少なくとも5個のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含み；そして（ii）ベータ鎖定常領域は、配列番号2に示されるアミノ酸配列を含むベータ鎖の定常領域に対して、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、または少なくとも5個のアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含む。

【0140】

いくつかの態様では、抗CCND1 TCRのアルファ鎖は、アルファ鎖CDR1、アルファ鎖CDR2、及びアルファ鎖CDR3を含む可変ドメインを含み；この抗CCND1 TCRのベータ鎖は、ベータ鎖CDR1、ベータ鎖CDR2、及びベータ鎖CDR3を含む可変ドメインを含む。いくつかの態様では、抗CCND1 TCRは、配列番号7に示されるアミノ酸配列を含むアルファ鎖CDR3を含む。いくつかの態様では、抗CCND1 TCRは、配列番号10に示されるアミノ酸配列を含むベータ鎖CDR3を含む。

【0141】

いくつかの態様では、抗CCND1 TCRのアルファ鎖CDR1は、配列番号5に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、抗CCND1 TCRのベータ鎖CD

10

20

30

40

50

R 1 は、配列番号 8 に示されるアミノ酸配列を含む。

【0142】

いくつかの態様では、抗 CCND1 TCR のアルファ鎖 CDR 2 は、配列番号 6 に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、抗 CCND1 TCR のベータ鎖 CDR 2 は、配列番号 9 に示されるアミノ酸配列を含む。

【0143】

いくつかの態様では、抗 CCND1 TCR は、配列番号 1 に示されるアルファ鎖アミノ酸配列の可変ドメインと、少なくとも約 80 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、少なくとも約 96 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 %、少なくとも約 99 %、または約 100 % の配列同一性を有するアルファ鎖可変ドメインを含む。いくつかの態様では、抗 CCND1 TCR は、配列番号 1 に示されるアルファ鎖アミノ酸配列の可変ドメインと、少なくとも約 80 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、少なくとも約 96 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 %、または少なくとも約 99 % の配列同一性を有するアルファ鎖可変ドメインを含み、この抗 CCND1 TCR は、配列番号 7 に示されるアミノ酸配列を含むアルファ鎖 CDR 3 を含む。いくつかの態様では、抗 CCND1 TCR は、配列番号 1 に示されるアルファ鎖アミノ酸配列に存在するアルファ鎖可変ドメインを含む。

【0144】

いくつかの態様では、抗 CCND1 TCR は、配列番号 2 に示されるベータ鎖アミノ酸配列の可変ドメインと、少なくとも約 80 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、少なくとも約 96 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 %、少なくとも約 99 %、または約 100 % の配列同一性を有するベータ鎖可変ドメインを含む。いくつかの態様では、抗 CCND1 TCR は、配列番号 2 に示されるベータ鎖アミノ酸配列の可変ドメインと、少なくとも約 80 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、少なくとも約 96 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 %、または少なくとも約 99 % の配列同一性を有するベータ鎖可変ドメインを含み、この抗 CCND1 TCR は、配列番号 10 に示されるアミノ酸配列を含むベータ鎖 CDR 3 を含む。いくつかの態様では、抗 CCND1 TCR は、配列番号 2 に示されるベータ鎖アミノ酸配列に存在するベータ鎖可変ドメインを含む。

【0145】

いくつかの態様では、第 1 のヌクレオチドによってコードされる抗 CCND1 TCR は、アルファ鎖定常領域、ベータ鎖定常領域、またはアルファ鎖定常領域とベータ鎖定常領域の両方をさらに含む。いくつかの態様では、抗 CCND1 TCR は、配列番号 1 に示されるアルファ鎖アミノ酸配列の定常領域と、少なくとも約 80 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、少なくとも約 96 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 %、少なくとも約 99 %、または約 100 % の配列同一性を有するアルファ鎖定常領域を含む。いくつかの態様では、抗 CCND1 TCR は、配列番号 1 に示されるアルファ鎖アミノ酸配列の定常領域と、少なくとも約 80 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、少なくとも約 96 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 %、または少なくとも約 99 % の配列同一性を有するアルファ鎖定常領域を含み、この抗 CCND1 TCR は、配列番号 7 に示されるアミノ酸配列を含むアルファ鎖 CDR 3 を含む。いくつかの態様では、抗 CCND1 TCR は、配列番号 1 に示されるアルファ鎖アミノ酸配列に存在するアルファ鎖定常領域を含む。いくつかの態様では、第 1 のヌクレオチドによってコードされる抗 CCND1 TCR は、アルファ鎖の内因性の、例えば、天然に存在する定常領域とは異なるアルファ鎖定常領域をさらに含む。いくつかの態様では、このアルファ鎖定常領域は、配列番号 1 に示されるアルファ鎖アミノ酸配列の定常領域のアミノ酸配列に対して、少なくとも 1、少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、または少なくとも 5 個のアミノ酸置換を含むアミノ酸配列を含む。

【0146】

いくつかの態様では、抗CCND1 TCRは、配列番号2に示されるベータ鎖アミノ酸配列の定常領域と、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または約100%の配列同一性を有するベータ鎖定常領域を含む。いくつかの態様では、抗CCND1 TCRは、配列番号2に示されるベータ鎖アミノ酸配列の定常領域と、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%の配列同一性を有するベータ鎖定常領域を含み、この抗CCND1 TCRは、配列番号10に示されるアミノ酸配列を含むベータ鎖CDR3を含む。いくつかの態様では、抗CCND1 TCRは、配列番号2に示されるベータ鎖アミノ酸配列に存在するベータ鎖定常領域を含む。いくつかの態様では、第1のヌクレオチド配列によってコードされる抗CCND1 TCRは、ベータ鎖の内因性、例えば、天然に存在する定常領域とは異なるベータ定常領域をさらに含む。いくつかの態様では、このベータ鎖定常領域は、配列番号2に示されるベータ鎖アミノ酸配列の定常領域のアミノ酸配列に対して、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、または少なくとも5個のアミノ酸置換を含むアミノ酸配列を含む。

【0147】

特定の態様では、抗CCND1 TCRは、配列番号1に示されるアルファ鎖アミノ酸配列と、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または約100%の配列同一性を有するアルファ鎖を含む。いくつかの態様では、抗CCND1 TCRは、配列番号1に示されるアルファ鎖アミノ酸配列と、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または約100%の配列同一性を有するアルファ鎖を含み、この抗CCND1 TCRは、配列番号7に示されるアミノ酸配列を含むアルファ鎖CDR3を含む。いくつかの態様では、抗CCND1 TCRは、配列番号1に示されるアミノ酸配列を含むアルファ鎖を含む。

【0148】

特定の態様では、抗CCND1 TCRは、配列番号2に示されるベータ鎖アミノ酸配列と、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または約100%の配列同一性を有するベータ鎖を含む。いくつかの態様では、抗CCND1 TCRは、配列番号2に示されるベータ鎖アミノ酸配列と、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または約100%の配列同一性を有するベータ鎖を含み、ここでこの抗CCND1 TCRは、配列番号10に示されるアミノ酸配列を含むベータ鎖CDR3を含む。いくつかの態様では、抗CCND1 TCRは、配列番号2に示されるアミノ酸配列を含むベータ鎖を含む。

【0149】

いくつかの態様では、抗CCND1 TCRは、アルファ鎖定常領域、ベータ鎖定常領域、またはその両方を含み；ここで、このアルファ鎖定常領域、ベータ鎖定常領域、またはその両方は、内因性TCRの対応するアミノ酸配列に対して標的配列内で、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、または少なくとも5個の置換を有するアミノ酸配列を含む。

【0150】

II. B. 2. エピトープ類

いくつかの態様では、抗CCND1 TCRは、参照TCRと同じエピトープに結合する。いくつかの態様では、抗CCND1 TCRは、配列番号13に示されるアミノ酸配列を含むCCND1のエピトープに結合する。いくつかの態様では、抗CCND1 TCRは、配列番号13に示されるアミノ酸配列からなるCCND1のエピトープに結合する

。いくつかの態様では、このエピトープは、CCND1（配列番号16）のアミノ酸残基219-238、例えば、「CCND1219-238」からなる。

【0151】

特定の態様では、このエピトープは、HLAクラスII分子と複合体を形成している。いくつかの態様では、このHLAクラスII分子は、アルファ鎖及びベータ鎖を含む。いくつかの態様では、このアルファ鎖は、HLA-DRアルファ鎖、HLA-DPアルファ鎖、及びHLA-DQアルファ鎖から選択される。いくつかの態様では、このベータ鎖は、HLA-DRベータ鎖、HLA-DPベータ鎖、及びHLA-DQベータ鎖から選択される。特定の態様では、このHLAクラスII分子は、HLA-DRアルファ鎖、及びHLA-DRベータ鎖を含む。特定の態様では、HLAクラスII分子は、HLA-DPアルファ鎖、及びHLA-DPベータ鎖を含む。特定の態様では、このHLAクラスII分子は、HLA-DQアルファ鎖、及びHLA-DQベータ鎖を含む。

10

【0152】

多くのHLA-DR、HLA-DP、及びHLA-DQ対立遺伝子が当技術分野で公知であり、任意の公知の対立遺伝子を本開示で使用し得る。HLA対立遺伝子の最新の列挙は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、hla.alleles.org/で入手可能である（最終訪問日は2019年2月27日）。

【0153】

II.B.3. 二重特異性T細胞受容体（TCR）

本開示の特定の態様は、第1の抗原結合ドメイン及び第2の抗原結合ドメインを含む二重特異性TCRに関するものであり、この第1の抗原結合ドメインは、本明細書に開示されるTCRまたはその抗原結合部を含む。いくつかの態様では、この第1の抗原結合ドメインは、単鎖可変フラグメント（「scFv」）を含む。

20

【0154】

いくつかの態様では、この第2の抗原結合ドメインは、T細胞の表面に発現されるタンパク質に特異的に結合する。T細胞の表面に発現される任意のタンパク質は、本明細書に開示される二重特異性抗体によって標的され得る。特定の態様では、T細胞の表面に発現されるタンパク質は、他の細胞によって発現されない。いくつかの態様では、T細胞の表面に発現されるタンパク質は、1つ以上の他のヒト免疫細胞の表面に発現される。いくつかの態様では、T細胞の表面に発現されるタンパク質は、1つ以上の他のヒト免疫細胞の表面に発現されるが、ヒト非免疫細胞の表面には発現されない。いくつかの態様では、第2の抗原結合ドメインは、CD3、CD4、CD2、CD5、CD6、CD8、CD11a（LFA-1α）、CD43、CD45、及びCD53から選択されるT細胞の表面に発現されるタンパク質に特異的に結合する。特定の態様では、この第2の抗原結合ドメインは、CD3に特異的に結合する。特定の態様では、この第2の抗原結合ドメインは、CD4に特異的に結合する。いくつかの態様では、この第2の抗原結合ドメインは、scFvを含む。

30

【0155】

いくつかの態様では、この第1の抗原結合ドメイン及び第2の抗原結合ドメインは、共有結合によって連結または結合されている。いくつかの態様では、この第1の抗原結合ドメイン及び第2の抗原結合ドメインは、ペプチド結合によって連結されている。

40

【0156】

II.C. TCRを発現する細胞

本開示の特定の態様は、本明細書に開示される核酸分子、本明細書に開示されるベクター、本明細書に開示される組換えTCR、本明細書に開示される二重特異性TCR、またはそれらの任意の組み合わせを含む細胞に関する。本開示では、任意の細胞を使用してもよい。

【0157】

特定の態様では、細胞は、CD4を発現する。CD4の発現は、自然に発生する場合があります、例えば、CD4は、細胞によって内因的に発現される核酸配列から発現される。例

50

例えば、T細胞、単球、マクロファージ、樹状細胞、及びナチュラルキラー（NK）細胞は、CD4を自然に発現する。従って、いくつかの態様では、細胞は、T細胞、単球、マクロファージ、樹状細胞、またはナチュラルキラー細胞である。特定の態様では、細胞は、ナチュラルキラーT（NKT）細胞及び自然リンパ球（ILC）から選択されるT細胞である。いくつかの態様では、細胞は単球である。いくつかの態様では、細胞は、マクロファージである。いくつかの態様では、細胞は樹状細胞である。

【0158】

いくつかの態様では、T細胞は、ヒト対象から単離される。いくつかの態様では、ヒト対象は、最終的にT細胞療法を受けるであろう同じ対象である。他の態様では、この対象はドナー対象であり、ドナー対象は、T細胞療法を受けるであろう同じ対象ではない。

10

【0159】

いくつかの態様では、細胞は、CD4を自然に発現しない細胞であり、ここで、この細胞は、CD4を発現するように改変されている。いくつかの態様では、この細胞は、CD4をコードする導入遺伝子を含み、ここで、この導入遺伝子は、細胞によって発現される。いくつかの態様では、この細胞は、細胞による内因性CD4の発現を活性化するタンパク質をコードする導入遺伝子を含む。いくつかの態様では、この細胞は、細胞におけるCD4発現の阻害剤を阻害するタンパク質またはsiRNAをコードする導入遺伝子を含む。いくつかの態様では、この導入遺伝子は、細胞のゲノムに組み込まれる。いくつかの態様において、この導入遺伝子は、細胞のゲノムに組み込まれない。

【0160】

20

いくつかの態様では、CD4を発現するように改変されている細胞は、ヒト対象から単離される。いくつかの態様では、ヒト対象は、最終的に細胞療法を受けるであろう同じ対象である。他の態様では、この対象はドナー対象であり、このドナー対象は、細胞療法を受ける同じ対象ではない。

【0161】

II. D. HLAクラスII分子

本開示の特定の態様は、ペプチドと複合体を形成したHLAクラスII分子に関するものであり、このペプチドは、配列番号13に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、このペプチドは、配列番号13に示されるアミノ酸配列からなる。

【0162】

30

いくつかの態様では、HLAクラスII分子は、HLA-DR、HLA-DP、またはHLA-DQ対立遺伝子である。いくつかの態様では、HLAクラスII分子は、hla.alleles.org/（最終訪問日は、2019年2月27日）に開示される任意のHLA対立遺伝子である。

【0163】

いくつかの態様では、HLAクラスII分子は、アルファ鎖及びベータ鎖を含む。いくつかの態様では、アルファ鎖の配列は、hla.alleles.orgで入手可能な任意のHLAアルファ鎖タンパク質配列から選択される（最終訪問日は2019年2月27日）。

【0164】

40

II. D. 1. HLA-DPクラスII分子

いくつかの態様では、アルファ鎖は、HLA-DPアルファ鎖である。本明細書に開示される組成物及び方法では、当技術分野で公知の任意のHLA-DPアルファ鎖対立遺伝子を、使用してもよい。いくつかの態様では、アルファ鎖は、HLA-DPA1*01、HLA-DPA1*02、HLA-DPA1*03、及びHLA-DPA1*04対立遺伝子から選択される。特定の態様では、DPアルファ鎖は、HLA-DPA1*01対立遺伝子を含む。特定の態様では、DPアルファ鎖は、HLA-DPA1*02対立遺伝子を含む。特定の態様では、DPアルファ鎖は、HLA-DPA1*03対立遺伝子を含む。特定の態様では、DPアルファ鎖は、HLA-DPA1*04対立遺伝子を含む。

【0165】

50

特定の態様では、DPアルファ鎖は、DPA1*01:03:01:01、DPA1*01:03:01:02、DPA1*01:03:01:03、DPA1*01:03:01:04、DPA1*01:03:01:05、DPA1*01:03:01:06、DPA1*01:03:01:07、DPA1*01:03:01:08、DPA1*01:03:01:09、DPA1*01:03:01:10、DPA1*01:03:01:11、DPA1*01:03:01:12、DPA1*01:03:01:13、DPA1*01:03:01:14、DPA1*01:03:01:15、DPA1*01:03:01:16、DPA1*01:03:01:17、DPA1*01:03:01:18Q、DPA1*01:03:01:19、DPA1*01:03:01:20、DPA1*01:03:01:21、DPA1*01:03:01:22、DPA1*01:03:01:23、DPA1*01:03:02、DPA1*01:03:03、DPA1*01:03:04、DPA1*01:03:05、DPA1*01:03:06、DPA1*01:03:07、DPA1*01:03:08、DPA1*01:03:09、DPA1*01:04、DPA1*01:05、DPA1*01:06:01、DPA1*01:06:02、DPA1*01:07、DPA1*01:08、DPA1*01:09、DPA1*01:10、DPA1*01:11、DPA1*01:12、DPA1*01:13、DPA1*01:14、DPA1*01:15、DPA1*01:16、DPA1*01:17、DPA1*01:18、DPA1*01:19、DPA1*02:01:01:01、DPA1*02:01:01:02、DPA1*02:01:01:03、DPA1*02:01:01:04、DPA1*02:01:01:05、DPA1*02:01:01:06、DPA1*02:01:01:07、DPA1*02:01:01:08、DPA1*02:01:01:09、DPA1*02:01:01:10、DPA1*02:01:01:11、DPA1*02:01:02:01、DPA1*02:01:02:02、DPA1*02:01:03、DPA1*02:01:04、DPA1*02:01:05、DPA1*02:01:06、DPA1*02:01:07、DPA1*02:01:08:01、DPA1*02:01:08:02、DPA1*02:02:02:01、DPA1*02:02:02:02、DPA1*02:02:02:03、DPA1*02:02:02:04、DPA1*02:02:02:05、DPA1*02:02:03、DPA1*02:02:04、DPA1*02:02:05、DPA1*02:02:06、DPA1*02:03、DPA1*02:04、DPA1*02:05、DPA1*02:06、DPA1*02:07:01:01、DPA1*02:07:01:02、DPA1*02:07:01:03、DPA1*02:08、DPA1*02:09、DPA1*02:10、DPA1*02:11、DPA1*02:12、DPA1*02:13N、DPA1*02:14、DPA1*02:15、DPA1*02:16、DPA1*03:01:01:01、DPA1*03:01:01:02、DPA1*03:01:01:03、DPA1*03:01:01:04、DPA1*03:01:01:05、DPA1*03:01:02、DPA1*03:02、DPA1*03:03、DPA1*03:04、DPA1*04:01:01:01、DPA1*04:01:01:02、DPA1*04:01:01:03、DPA1*04:02、またはそれらの任意の組み合わせから選択される。

【0166】

いくつかの態様では、このベータ鎖は、HLA-DPベータ鎖である。当該分野で公知の任意のHLA-DPベータ鎖対立遺伝子は、本明細書に開示の組成物及び方法で使用され得る。特定の態様では、このDPベータ鎖は、DPB1*01、DPB1*02、DPB1*03、DPB1*04、DPB1*05、DPB1*06、DPB1*08、DPB1*09、DPB1*10、DPB1*100、DPB1*101、DPB1*102、DPB1*103、DPB1*104、DPB1*105、DPB1*106、DPB1*107、DPB1*108、DPB1*109、DPB1*11、DPB1*110、DPB1*111、DPB1*112、DPB1*113、DPB1*114、DPB1*115、DPB1*116、DPB1*117、DPB1*118、DPB1*11

9、DPB1*120、DPB1*121、DPB1*122、DPB1*123、DPB1*124、DPB1*125、DPB1*126、DPB1*127、DPB1*128、DPB1*129、DPB1*13、DPB1*130、DPB1*131、DPB1*132、DPB1*133、DPB1*134、DPB1*135、DPB1*136、DPB1*137、DPB1*138、DPB1*139、DPB1*14、DPB1*140、DPB1*141、DPB1*142、DPB1*143、DPB1*144、DPB1*145、DPB1*146、DPB1*147、DPB1*148、DPB1*149、DPB1*15、DPB1*150、DPB1*151、DPB1*152、DPB1*153、DPB1*154、DPB1*155、DPB1*156、DPB1*157、DPB1*158、DPB1*159、DPB1*16、DPB1*160、DPB1*161、DPB1*162、DPB1*163、DPB1*164、DPB1*165、DPB1*166、DPB1*167、DPB1*168、DPB1*169、DPB1*17、DPB1*170、DPB1*171、DPB1*172、DPB1*173、DPB1*174、DPB1*175、DPB1*176、DPB1*177、DPB1*178、DPB1*179、DPB1*18、DPB1*180、DPB1*181、DPB1*182、DPB1*183、DPB1*184、DPB1*185、DPB1*186、DPB1*187、DPB1*188、DPB1*189、DPB1*19、DPB1*190、DPB1*191、DPB1*192、DPB1*193、DPB1*194、DPB1*195、DPB1*196、DPB1*197、DPB1*198、DPB1*199、DPB1*20、DPB1*200、DPB1*201、DPB1*202、DPB1*203、DPB1*204、DPB1*205、DPB1*206、DPB1*207、DPB1*208、DPB1*209、DPB1*21、DPB1*210、DPB1*211、DPB1*212、DPB1*213、DPB1*214、DPB1*215、DPB1*216、DPB1*217、DPB1*218、DPB1*219、DPB1*22、DPB1*220、DPB1*221、DPB1*222、DPB1*223、DPB1*224、DPB1*225、DPB1*226、DPB1*227、DPB1*228、DPB1*229、DPB1*23、DPB1*230、DPB1*231、DPB1*232、DPB1*233、DPB1*234、DPB1*235、DPB1*236、DPB1*237、DPB1*238、DPB1*239、DPB1*24、DPB1*240、DPB1*241、DPB1*242、DPB1*243、DPB1*244、DPB1*245、DPB1*246、DPB1*247、DPB1*248、DPB1*249、DPB1*25、DPB1*250、DPB1*251、DPB1*252、DPB1*253、DPB1*254、DPB1*255、DPB1*256、DPB1*257、DPB1*258、DPB1*259、DPB1*26、DPB1*260、DPB1*261、DPB1*262、DPB1*263、DPB1*264、DPB1*265、DPB1*266、DPB1*267、DPB1*268、DPB1*269、DPB1*27、DPB1*270、DPB1*271、DPB1*272、DPB1*273、DPB1*274、DPB1*275、DPB1*276、DPB1*277、DPB1*278、DPB1*279、DPB1*28、DPB1*280、DPB1*281、DPB1*282、DPB1*283、DPB1*284、DPB1*285、DPB1*286、DPB1*287、DPB1*288、DPB1*289、DPB1*29、DPB1*290、DPB1*291、DPB1*292、DPB1*293、DPB1*294、DPB1*295、DPB1*296、DPB1*297、DPB1*298、DPB1*299、DPB1*30、DPB1*300、DPB1*301、DPB1*302、DPB1*303、DPB1*304、DPB1*305、DPB1*306、DPB1*307、DPB1*308、DPB1*309、DPB1*31、DPB1*310、DPB1*311、DPB1*312、DPB1*313、DPB1*314、DPB1*315、DPB1*316、DPB1*317、DPB1*318、DPB1*319、DPB1*32、DPB1*320、DPB1*321、DPB1*322、DPB1*323、DP

10

20

30

40

50

B1*324、DPB1*325、DPB1*326、DPB1*327、DPB1*328、DPB1*329、DPB1*33、DPB1*330、DPB1*331、DPB1*332、DPB1*333、DPB1*334、DPB1*335、DPB1*336、DPB1*337、DPB1*338、DPB1*339、DPB1*34、DPB1*340、DPB1*341、DPB1*342、DPB1*343、DPB1*344、DPB1*345、DPB1*346、DPB1*347、DPB1*348、DPB1*349、DPB1*35、DPB1*350、DPB1*351、DPB1*352、DPB1*353、DPB1*354、DPB1*355、DPB1*356、DPB1*357、DPB1*358、DPB1*359、DPB1*36、DPB1*360、DPB1*361、DPB1*362、DPB1*363、DPB1*364、DPB1*365、DPB1*366、DPB1*367、DPB1*368、DPB1*369、DPB1*37、DPB1*370、DPB1*371、DPB1*372、DPB1*373、DPB1*374、DPB1*375、DPB1*376、DPB1*377、DPB1*378、DPB1*379、DPB1*38、DPB1*380、DPB1*381、DPB1*382、DPB1*383、DPB1*384、DPB1*385、DPB1*386、DPB1*387、DPB1*388、DPB1*389、DPB1*39、DPB1*390、DPB1*391、DPB1*392、DPB1*393、DPB1*394、DPB1*395、DPB1*396、DPB1*397、DPB1*398、DPB1*399、DPB1*40、DPB1*400、DPB1*401、DPB1*402、DPB1*403、DPB1*404、DPB1*405、DPB1*406、DPB1*407、DPB1*408、DPB1*409、DPB1*41、DPB1*410、DPB1*411、DPB1*412、DPB1*413、DPB1*414、DPB1*415、DPB1*416、DPB1*417、DPB1*418、DPB1*419、DPB1*420、DPB1*421、DPB1*422、DPB1*423、DPB1*424、DPB1*425、DPB1*426、DPB1*427、DPB1*428、DPB1*429、DPB1*430、DPB1*431、DPB1*432、DPB1*433、DPB1*434、DPB1*435、DPB1*436、DPB1*437、DPB1*438、DPB1*439、DPB1*44、DPB1*440、DPB1*441、DPB1*442、DPB1*443、DPB1*444、DPB1*445、DPB1*446、DPB1*447、DPB1*448、DPB1*449、DPB1*45、DPB1*450、DPB1*451、DPB1*452、DPB1*453、DPB1*454、DPB1*455、DPB1*456、DPB1*457、DPB1*458、DPB1*459、DPB1*46、DPB1*460、DPB1*461、DPB1*462、DPB1*463、DPB1*464、DPB1*465、DPB1*466、DPB1*467、DPB1*468、DPB1*469、DPB1*47、DPB1*470、DPB1*471、DPB1*472、DPB1*473、DPB1*474、DPB1*475、DPB1*476、DPB1*477、DPB1*478、DPB1*479、DPB1*48、DPB1*480、DPB1*481、DPB1*482、DPB1*483、DPB1*484、DPB1*485、DPB1*486、DPB1*487、DPB1*488、DPB1*489、DPB1*49、DPB1*490、DPB1*491、DPB1*492、DPB1*493、DPB1*494、DPB1*495、DPB1*496、DPB1*497、DPB1*498、DPB1*499、DPB1*50、DPB1*500、DPB1*501、DPB1*502、DPB1*503、DPB1*504、DPB1*505、DPB1*506、DPB1*507、DPB1*508、DPB1*509、DPB1*51、DPB1*510、DPB1*511、DPB1*512、DPB1*513、DPB1*514、DPB1*515、DPB1*516、DPB1*517、DPB1*518、DPB1*519、DPB1*52、DPB1*520、DPB1*521、DPB1*522、DPB1*523、DPB1*524、DPB1*525、DPB1*526、DPB1*527、DPB1*528、DPB1*529、DPB1

10

20

30

40

50

*53、DPB1*530、DPB1*531、DPB1*532、DPB1*533、
DPB1*534、DPB1*535、DPB1*536、DPB1*537、DPB1
*538、DPB1*539、DPB1*54、DPB1*540、DPB1*541、
DPB1*542、DPB1*543、DPB1*544、DPB1*545、DPB1
*546、DPB1*547、DPB1*548、DPB1*549、DPB1*55、
DPB1*550、DPB1*551、DPB1*552、DPB1*553、DPB1
*554、DPB1*555、DPB1*556、DPB1*557、DPB1*558
、DPB1*559、DPB1*56、DPB1*560、DPB1*561、DPB1
*562、DPB1*563、DPB1*564、DPB1*565、DPB1*566
、DPB1*567、DPB1*568、DPB1*569、DPB1*57、DPB1
*570、DPB1*571、DPB1*572、DPB1*573、DPB1*574
、DPB1*575、DPB1*576、DPB1*577、DPB1*578、DPB
1*579、DPB1*58、DPB1*580、DPB1*581、DPB1*582
、DPB1*583、DPB1*584、DPB1*585、DPB1*586、DPB
1*587、DPB1*588、DPB1*589、DPB1*59、DPB1*590
、DPB1*591、DPB1*592、DPB1*593、DPB1*594、DPB
1*595、DPB1*596、DPB1*597、DPB1*598、DPB1*59
9、
DPB1*60、DPB1*600、DPB1*601、DPB1*602、DPB1*
603、DPB1*604、DPB1*605、DPB1*606、DPB1*607、
DPB1*608、DPB1*609、DPB1*61、DPB1*610、DPB1*
611、DPB1*612、DPB1*613、DPB1*614、DPB1*615、
DPB1*616、DPB1*617、DPB1*618、DPB1*619、DPB1
*62、DPB1*620、DPB1*621、DPB1*622、DPB1*623、
DPB1*624、DPB1*625、DPB1*626、DPB1*627、DPB1
*628、DPB1*629、DPB1*63、DPB1*630、DPB1*631、
DPB1*632、DPB1*633、DPB1*634、DPB1*635、DPB1
*636、DPB1*637、DPB1*638、DPB1*639、DPB1*64、
DPB1*640、DPB1*641、DPB1*642、DPB1*643、DPB1
*644、DPB1*645、DPB1*646、DPB1*647、DPB1*648
、DPB1*649、DPB1*65、DPB1*650、DPB1*651、DPB1
*652、DPB1*653、DPB1*654、DPB1*655、DPB1*656
、DPB1*657、DPB1*658、DPB1*659、DPB1*66、DPB1
*660、DPB1*661、DPB1*662、DPB1*663、DPB1*664
、DPB1*665、DPB1*666、DPB1*667、DPB1*668、DPB
1*669、DPB1*67、DPB1*670、DPB1*671、DPB1*672
、DPB1*673、DPB1*674、DPB1*675、DPB1*676、DPB
1*677、DPB1*678、DPB1*679、DPB1*68、DPB1*680
、DPB1*681、DPB1*682、DPB1*683、DPB1*684、DPB
1*685、DPB1*686、DPB1*687、DPB1*688、DPB1*68
9、DPB1*69、DPB1*690、DPB1*691、DPB1*692、DPB
1*693、DPB1*694、DPB1*695、DPB1*696、DPB1*69
7、DPB1*698、DPB1*699、DPB1*70、DPB1*700、DPB
1*701、DPB1*702、DPB1*703、DPB1*704、DPB1*70
5、DPB1*706、DPB1*707、DPB1*708、DPB1*709、DP
B1*71、DPB1*710、DPB1*711、DPB1*712、DPB1*71
3、DPB1*714、DPB1*715、DPB1*716、DPB1*717、DP
B1*718、DPB1*719、DPB1*72、DPB1*720、DPB1*72
1、DPB1*722、DPB1*723、DPB1*724、DPB1*725、DP
B1*726、DPB1*727、DPB1*728、DPB1*729、DPB1*7

10

20

30

40

50

3、DPB1*730、DPB1*731、DPB1*732、DPB1*733、DPB1*734、DPB1*735、DPB1*736、DPB1*737、DPB1*738、DPB1*739、DPB1*74、DPB1*740、DPB1*741、DPB1*742、DPB1*743、DPB1*744、DPB1*745、DPB1*746、DPB1*747、DPB1*748、DPB1*749、DPB1*75、DPB1*750、DPB1*751、DPB1*752、DPB1*753、DPB1*754、DPB1*755、DPB1*756、DPB1*757、DPB1*758、DPB1*759、DPB1*76、DPB1*760、DPB1*761、DPB1*762、DPB1*763、DPB1*764、DPB1*765、DPB1*766、DPB1*767、DPB1*768、DPB1*769、DPB1*77、DPB1*770、DPB1*771、DPB1*772、DPB1*773、DPB1*774、DPB1*775、DPB1*776、DPB1*777、DPB1*778、DPB1*779、DPB1*78、DPB1*780、DPB1*781、DPB1*782、DPB1*783、DPB1*784、DPB1*785、DPB1*786、DPB1*787、DPB1*788、DPB1*789、DPB1*79、DPB1*790、DPB1*791、DPB1*792、DPB1*794、DPB1*795、DPB1*796、DPB1*797、DPB1*798、DPB1*799、DPB1*80、DPB1*800、DPB1*801、DPB1*802、DPB1*803、DPB1*804、DPB1*805、DPB1*806、DPB1*807、DPB1*808、DPB1*809、DPB1*81、DPB1*810、DPB1*811、DPB1*812、DPB1*813、DPB1*814、DPB1*815、DPB1*816、DPB1*817、DPB1*818、DPB1*819、DPB1*82、DPB1*820、DPB1*821、DPB1*822、DPB1*823、DPB1*824、DPB1*825、DPB1*826、DPB1*827、DPB1*828、DPB1*829、DPB1*83、DPB1*830、DPB1*831、DPB1*832、DPB1*833、DPB1*834、DPB1*835、DPB1*836、DPB1*837、DPB1*838、DPB1*839、DPB1*84、DPB1*840、DPB1*841、DPB1*842、DPB1*843、DPB1*844、DPB1*845、DPB1*846、DPB1*847、DPB1*848、DPB1*849、DPB1*85、DPB1*850、DPB1*851、DPB1*852、DPB1*853、DPB1*854、DPB1*855、DPB1*856、DPB1*857、DPB1*858、DPB1*859、DPB1*86、DPB1*860、DPB1*861、DPB1*862、DPB1*863、DPB1*864、DPB1*865、DPB1*866、DPB1*867、DPB1*868、DPB1*869、DPB1*87、DPB1*870、DPB1*871、DPB1*872、DPB1*873、DPB1*874、DPB1*875、DPB1*876、DPB1*877、DPB1*878、DPB1*879、DPB1*88、DPB1*880、DPB1*881、DPB1*882、DPB1*883、DPB1*884、DPB1*885、DPB1*886、DPB1*887、DPB1*888、DPB1*889、DPB1*89、DPB1*890、DPB1*891、DPB1*892、DPB1*893、DPB1*894、DPB1*895、DPB1*896、DPB1*897、DPB1*898、DPB1*899、DPB1*90、DPB1*900、DPB1*901、DPB1*902、DPB1*903、DPB1*904、DPB1*905、DPB1*906、DPB1*907、DPB1*908、DPB1*909、DPB1*91、DPB1*910、DPB1*911、DPB1*912、DPB1*913、DPB1*914、DPB1*915、DPB1*916、DPB1*917、DPB1*918、DPB1*919、DPB1*92、DPB1*920、DPB1*921、DPB1*922、DPB1*923、DPB1*924、DPB1*925、DPB1*926、DPB1*927、DPB1*928、DPB1*929、DPB1*93、DPB1*930、DPB1*931、DPB1*932、DPB1*933、DPB1*934、DP

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

7、DPB1*02:01:28、DPB1*02:01:29、DPB1*02:01:30、DPB1*02:01:31、DPB1*02:01:32、DPB1*02:01:33、DPB1*02:01:34、DPB1*02:01:35、DPB1*02:01:36、DPB1*02:01:37、DPB1*02:01:38、DPB1*02:01:39、DPB1*02:01:40、DPB1*02:01:41、DPB1*02:01:42、DPB1*02:01:43、DPB1*02:02:01:01、DPB1*02:02:01:02、DPB1*02:02:01:03、DPB1*02:02:01:04、DPB1*02:02:01:05、DPB1*02:02:01:06、DPB1*02:02:01:07、DPB1*02:02:02:01、DPB1*02:02:02:03、DPB1*03:01:01:01、DPB1*03:01:01:02、DPB1*03:01:01:03、DPB1*03:01:01:04、DPB1*03:01:01:05、DPB1*03:01:01:06、DPB1*03:01:01:07、DPB1*03:01:01:08、DPB1*03:01:01:09、DPB1*03:01:01:10、DPB1*03:01:01:11、DPB1*03:01:02:01、DPB1*03:01:03:01、DPB1*03:01:04:01、DPB1*03:01:05:01、DPB1*03:01:06:01、DPB1*03:01:07:01、DPB1*03:01:08:01、DPB1*03:01:09:01、DPB1*03:01:10:01、DPB1*03:01:11:01、DPB1*03:01:12:01、DPB1*04:01:01:01、DPB1*04:01:01:02、DPB1*04:01:01:03、DPB1*04:01:01:04、DPB1*04:01:01:05、DPB1*04:01:01:06、DPB1*04:01:01:07、DPB1*04:01:01:08、DPB1*04:01:01:09、DPB1*04:01:01:10、DPB1*04:01:01:11、DPB1*04:01:01:12、DPB1*04:01:01:13、DPB1*04:01:01:14、DPB1*04:01:01:15、DPB1*04:01:01:16、DPB1*04:01:01:17、DPB1*04:01:01:18、DPB1*04:01:01:19、DPB1*04:01:01:20、DPB1*04:01:01:21、DPB1*04:01:01:22、DPB1*04:01:01:23、DPB1*04:01:01:24、DPB1*04:01:01:25、DPB1*04:01:01:26、DPB1*04:01:01:27、DPB1*04:01:01:28、DPB1*04:01:01:29、DPB1*04:01:01:30、DPB1*04:01:01:31、DPB1*04:01:01:32、DPB1*04:01:01:33、DPB1*04:01:01:34、DPB1*04:01:02:01、DPB1*04:01:03:01、DPB1*04:01:04:01、DPB1*04:01:04:02、DPB1*04:01:05:01、DPB1*04:01:06:01、DPB1*04:01:07:01、DPB1*04:01:08:01、DPB1*04:01:09:01、DPB1*04:01:10:01、DPB1*04:01:11:01、DPB1*04:01:12:01、DPB1*04:01:13:01、DPB1*04:01:14:01、DPB1*04:01:15:01、DPB1*04:01:16:01、DPB1*04:01:17:01、DPB1*04:01:18:01、DPB1*04:01:19:01、DPB1*04:01:20:01、DPB1*04:01:21:01、DPB1*04:01:22:01、DPB1*04:01:23:01、DPB1*04:01:24:01、DPB1*04:01:25:01、DPB1*04:01:26:01、DPB1*04:01:27:01、DPB1*04:01:28:01、DPB1*04:01:29:01、DPB1*04:01:30:01、DPB1*04:01:31:01、DPB1*04:01:32:01、DPB1*04:01:33:01、DPB1*04:01:34:01、DPB1*04:01:35:01、DPB1*04:01:36:01、DPB1*04:01:37:01、DPB1*04:01:38:01、DPB1*04:01:39:01、DPB1*04:01:40:01、DPB1*04:02:01:01、DPB1*04:02:01:02、DPB1*04:02:01:03、DPB1*04:02:01:04、DPB1*04:02:01:05、DPB1*04:02:01:06、DPB1*04:02:01:07、DPB1*04:02:01:08、DPB1*

10

20

30

40

50

04:02:01:09、DPB1*04:02:01:10、DPB1*04:02:01:11、DPB1*04:02:01:12、DPB1*04:02:01:13、DPB1*04:02:01:14、DPB1*04:02:02:02、DPB1*04:02:03:03、DPB1*04:02:04:04、DPB1*04:02:05:05、DPB1*04:02:06:06、DPB1*04:02:07:07、DPB1*04:02:08:08、DPB1*04:02:09:09、DPB1*04:02:10:10、DPB1*04:02:11:11、DPB1*04:02:12:12、DPB1*04:02:13:13、DPB1*04:02:14:14、DPB1*05:01:01:01、DPB1*05:01:01:02、DPB1*05:01:01:03、DPB1*05:01:01:04、DPB1*05:01:01:05、DPB1*05:01:01:06、DPB1*05:01:01:07、DPB1*05:01:01:08、DPB1*05:01:01:09、DPB1*05:01:01:10、DPB1*05:01:02:02、DPB1*05:01:03:03、DPB1*05:01:04:04、DPB1*05:01:05:05、DPB1*05:01:06:06、DPB1*05:01:07:07、DPB1*05:01:08:08、DPB1*05:01:09:09、DPB1*06:01:01:01、DPB1*06:01:01:02、DPB1*06:01:01:03、DPB1*06:01:01:04、DPB1*06:01:01:05、DPB1*08:01:01、DPB1*09:01:01:01、DPB1*09:01:02:02、DPB1*09:01:03:03、DPB1*09:01:04:04、DPB1*100:01:01、DPB1*101:01:01、DPB1*102:01:01、DPB1*103:01:01、DPB1*104:01:01:01、DPB1*104:01:01:02、DPB1*104:01:01:03、DPB1*104:01:01:04、DPB1*104:01:01:05、DPB1*104:01:01:06、DPB1*104:01:02:02、DPB1*105:01:01:01、DPB1*105:01:01:02、DPB1*105:01:01:03、DPB1*105:01:01:04、DPB1*105:01:01:05、DPB1*105:01:01:06、DPB1*105:01:01:07、DPB1*105:01:01:08、DPB1*105:01:01:09、DPB1*105:01:01:10、DPB1*106:01:01、DPB1*107:01:01、DPB1*108:01:01、DPB1*109:01:01、DPB1*10:01:01:01、DPB1*10:01:01:02、DPB1*10:01:01:03、DPB1*10:01:01:04、DPB1*110:01:01、DPB1*111:01:01、DPB1*112:01:01、DPB1*113:01:01、DPB1*114:01:01、DPB1*115:01:01、DPB1*116:01:01、DPB1*117:01:01、DPB1*118:01:01、DPB1*119:01:01、DPB1*11:01:01:01、DPB1*11:01:01:02、DPB1*11:01:01:03、DPB1*11:01:01:04、DPB1*120:01N、DPB1*121:01:01、DPB1*122:01:01、DPB1*123:01:01、DPB1*124:01:01:01、DPB1*124:01:01:02、DPB1*124:01:02:02、DPB1*124:01:02:02、DPB1*125:01:01、DPB1*126:01:01:01、DPB1*126:01:01:02、DPB1*127:01:01、DPB1*128:01:01、DPB1*129:01:01、DPB1*130:01:01、DPB1*131:01:01:01、DPB1*131:01:01:02、DPB1*131:01:02:02、DPB1*131:01:03:03、DPB1*132:01:01、DPB1*133:01:01、DPB1*134:01:01、DPB1*135:01:01、DPB1*136:01:01、DPB1*137:01:01、DPB1*138:01:01、DPB1*139:01:01、DPB1*13:01:01:01、DPB1*13:01:01:02、DPB1*13:01:01:03、DPB1*13:01:01:04、DPB1*13:01:01:05、DPB1*13:01:01:06、DPB1*13:01:01:07、DPB1*13:01:01:08、DPB1*13:01:02:02、DPB1*13:01:03:03、DPB1*140:01:01、DPB1*141:01:01、DP

10

20

30

40

50

B1*142:01、DPB1*143:01、DPB1*144:01、DPB1*145:01、DPB1*146:01、DPB1*147:01、DPB1*148:01、DPB1*149:01、DPB1*14:01:01:01、DPB1*14:01:01:02、DPB1*14:01:01:03、DPB1*14:01:01:02、DPB1*14:01:03、DPB1*14:01:04、DPB1*14:01:05、DPB1*14:01:06、DPB1*14:01:07、DPB1*14:01:08、DPB1*14:01:09、DPB1*150:01、DPB1*151:01、DPB1*152:01、DPB1*153:01、DPB1*154:01N、DPB1*155:01:01、DPB1*155:01:02、DPB1*156:01、DPB1*157:01、DPB1*158:01、DPB1*159:01N、DPB1*15:01:01:01、DPB1*15:01:01:02、DPB1*15:01:01:03、DPB1*15:01:01:04、DPB1*15:01:02、DPB1*15:01:03、DPB1*160:01、DPB1*161:01N、DPB1*162:01:01、DPB1*162:01:02、DPB1*163:01、DPB1*164:01、DPB1*165:01、DPB1*166:01、DPB1*167:01、DPB1*168:01、DPB1*169:01、DPB1*16:01:01:01、DPB1*16:01:01:02、DPB1*16:01:02、DPB1*16:01:03、DPB1*170:01、DPB1*171:01、DPB1*172:01、DPB1*173:01、DPB1*174:01、DPB1*175:01、DPB1*176:01、DPB1*177:01、DPB1*178:01、DPB1*179:01、DPB1*17:01:01:01、DPB1*17:01:01:02、DPB1*17:01:02、DPB1*17:01:03、DPB1*180:01、DPB1*181:01、DPB1*182:01、DPB1*183:01、DPB1*184:01、DPB1*185:01、DPB1*186:01、DPB1*187:01、DPB1*188:01、DPB1*189:01、DPB1*18:01:01:01、DPB1*18:01:01:02、DPB1*18:01:01:03、DPB1*18:01:02、DPB1*18:01:03、DPB1*190:01、DPB1*191:01、DPB1*192:01、DPB1*193:01、DPB1*194:01、DPB1*195:01、DPB1*196:01、DPB1*197:01、DPB1*198:01、DPB1*199:01、DPB1*19:01:01:01、DPB1*19:01:01:02、DPB1*19:01:01:03、DPB1*200:01、DPB1*201:01、DPB1*202:01、DPB1*203:01:01、DPB1*203:01:02、DPB1*204:01、DPB1*205:01、DPB1*206:01、DPB1*207:01、DPB1*208:01、DPB1*209:01、DPB1*20:01:01:01、DPB1*20:01:01:02、DPB1*20:01:02、DPB1*20:01:03、DPB1*20:01:04、DPB1*210:01、DPB1*211:01、DPB1*212:01、DPB1*213:01:01、DPB1*213:01:02、DPB1*214:01、DPB1*215:01、DPB1*216:01N、DPB1*217:01、DPB1*218:01N、DPB1*219:01、DPB1*21:01、DPB1*220:01、DPB1*221:01、DPB1*222:01、DPB1*223:01、DPB1*224:01、DPB1*225:01、DPB1*226:01、DPB1*227:01:01、DPB1*227:01:02、DPB1*228:01、DPB1*229:01、DPB1*22:01:01:01、DPB1*22:01:01:02、DPB1*230:01、DPB1*231:01、DPB1*232:01、DPB1*233:01、DPB1*234:01、DPB1*235:01、DPB1*236:01:01、DPB1*236:01:02、DPB1*237:01、DPB1*238:01、DPB1*239:01、DPB1*23:01:01:01、DPB1*23:01:01:02、DPB1*23:01:02、DPB1*240:01、DPB1*241:01、DPB1*24

10

20

30

40

50

2:01、DPB1*243:01、DPB1*244:01、DPB1*245:01
、DPB1*246:01、DPB1*247:01、DPB1*248:01、DPB
1*249:01、DPB1*24:01、DPB1*250:01、DPB1*251
:01、DPB1*252:01、DPB1*253:01、DPB1*254:01、
DPB1*255:01、DPB1*256:01、DPB1*257:01、DPB1
*258:01、DPB1*259:01、DPB1*25:01、DPB1*260:
01、DPB1*261:01、DPB1*262:01、DPB1*263:01、D
PB1*264:01、DPB1*265:01、DPB1*266:01、DPB1*
267:01、DPB1*268:01、DPB1*269:01、DPB1*26:0
1:01、DPB1*26:01:02、DPB1*26:01:03、DPB1*27
0:01、DPB1*271:01、DPB1*272:01、DPB1*273:01
、DPB1*274:01、DPB1*275:01、DPB1*276:01、DPB
1*277:01、DPB1*278:01、DPB1*279:01:01、DPB1
*279:01:02、DPB1*27:01、DPB1*280:01、DPB1*2
81:01、DPB1*282:01、DPB1*283:01、DPB1*284:0
1、DPB1*285:01、DPB1*286:01、DPB1*287:01、DP
B1*288:01、DPB1*289:01、DPB1*28:01、DPB1*29
0:01、DPB1*291:01、DPB1*292:01、DPB1*293:01
、DPB1*294:01、DPB1*295:01、DPB1*296:01、DPB
1*297:01、DPB1*298:01、DPB1*299:01、DPB1*29
:01、DPB1*300:01、DPB1*301:01、DPB1*302:01、
DPB1*303:01、DPB1*304:01、DPB1*305:01、DPB1
*306:01、DPB1*307:01、DPB1*308:01、DPB1*309
:01、DPB1*30:01:01:01、DPB1*30:01:01:02、DP
B1*310:01、DPB1*311:01、DPB1*312:01、DPB1*3
13:01、DPB1*314:01、DPB1*315:01、DPB1*316:0
1、DPB1*317:01、DPB1*318:01、DPB1*319:01、DP
B1*31:01:01:01、DPB1*31:01:01:02、DPB1*320
:01、DPB1*321:01、DPB1*322:01、DPB1*323:01、
DPB1*324:01、DPB1*325:01、DPB1*326:01、DPB1
*327:01、DPB1*328:01N、DPB1*329:01、DPB1*32
:01、DPB1*330:01、DPB1*331:01、DPB1*332:01、
DPB1*333:01、DPB1*334:01、DPB1*335:01、DPB1
*336:01、DPB1*337:01、DPB1*338:01、DPB1*339
:01、DPB1*33:01:01:01、DPB1*33:01:01:02、DP
B1*33:01:01:03、DPB1*33:01:01:04、DPB1*33:
01:01:05、DPB1*340:01、DPB1*341:01、DPB1*34
2:01、DPB1*343:01、DPB1*344:01、DPB1*345:01
、DPB1*346:01、DPB1*347:01、DPB1*348:01:01、
DPB1*348:01:02、DPB1*349:01、DPB1*34:01:01
:01、DPB1*34:01:01:02、DPB1*34:01:02、DPB1*
350:01、DPB1*351:01、DPB1*352:01:01、DPB1*3
52:01:02、DPB1*353:01、DPB1*354:01:01、DPB1
*354:01:02、DPB1*355:01、DPB1*356:01、DPB1*
357:01N、DPB1*358:01、DPB1*359:01、DPB1*35:
01:01、DPB1*360:01、DPB1*361:01、DPB1*362:0
1、DPB1*363:01、DPB1*364:01、DPB1*365:01、DPB
1*366:01、DPB1*367:01、DPB1*368:01、DPB1*36
9:01、DPB1*36:01、DPB1*370:01、DPB1*371:01、
DPB1*372:01、DPB1*373:01、DPB1*374:01、DPB1

10

20

30

40

50

*375:01、DPB1*376:01、DPB1*377:01、DPB1*378:01、DPB1*379:01、DPB1*37:01、DPB1*380:01、DPB1*381:01、DPB1*382:01N、DPB1*383:01、DPB1*384:01、DPB1*385:01、DPB1*386:01、DPB1*387:01、DPB1*388:01、DPB1*389:01、DPB1*38:01、DPB1*390:01、DPB1*391:01、DPB1*392:01、DPB1*393:01、DPB1*394:01、DPB1*395:01、DPB1*396:01、DPB1*397:01、DPB1*398:01、DPB1*399:01、DPB1*39:01:01:01、DPB1*39:01:01:02、DPB1*39:01:01:03、DPB1*39:01:01:04、DPB1*39:01:02、DPB1*39:01:03、
DPB1*400:01、DPB1*401:01N、DPB1*402:01、DPB1*403:01N、DPB1*404:01、DPB1*405:01、DPB1*406:01、DPB1*407:01、DPB1*408:01、DPB1*409:01、DPB1*40:01:01:01、DPB1*40:01:01:02、DPB1*40:01:01:03、DPB1*40:01:02、DPB1*410:01、DPB1*411:01、DPB1*412:01、DPB1*413:01、DPB1*414:01:01:01、DPB1*414:01:01:02、DPB1*415:01、DPB1*416:01:01:01、DPB1*416:01:01:02、DPB1*416:01:01:03、DPB1*416:01:02、DPB1*417:01:01、DPB1*417:01:02、DPB1*418:01、DPB1*419:01、DPB1*41:01:01:01、DPB1*41:01:01:02、DPB1*41:01:02、DPB1*420:01、DPB1*421:01、DPB1*422:01、DPB1*423:01:01、DPB1*423:01:02、DPB1*424:01、DPB1*425:01、DPB1*426:01、DPB1*427:01、DPB1*428:01、DPB1*429:01、DPB1*430:01、DPB1*431:01、DPB1*432:01、DPB1*433:01、DPB1*434:01、DPB1*435:01、DPB1*436:01、DPB1*437:01、DPB1*438:01、DPB1*439:01、DPB1*440:01、DPB1*441:01、DPB1*442:01、DPB1*443:01、DPB1*444:01、DPB1*445:01、DPB1*446:01、DPB1*447:01、DPB1*448:01、DPB1*449:01、DPB1*44:01、DPB1*450:01N、DPB1*451:01、DPB1*452:01、DPB1*453:01、DPB1*454:01、DPB1*455:01N、DPB1*456:01、DPB1*457:01、DPB1*458:01、DPB1*459:01、DPB1*45:01、DPB1*460:01、DPB1*461:01、DPB1*462:01、DPB1*463:01:01:01、DPB1*463:01:01:02、DPB1*463:01:01:03、DPB1*464:01、DPB1*465:01、DPB1*466:01、DPB1*467:01、DPB1*468:01、DPB1*469:01、DPB1*46:01:01、DPB1*46:01:02、DPB1*470:01、DPB1*471:01、DPB1*472:01、DPB1*473:01、DPB1*474:01、DPB1*475:01、DPB1*476:01、DPB1*477:01、DPB1*478:01、DPB1*479:01、DPB1*47:01:01:01、DPB1*47:01:01:02、DPB1*47:01:01:03、DPB1*480:01、DPB1*481:01、DPB1*482:01、DPB1*483:01、DPB1*484:01、DPB1*485:01、DPB1*486:01、DPB1*487:01、DPB1*488:01、DPB1*489:01、DPB1*48:01、DPB1*490:01、DPB1*491:01、DPB1*492:01、DPB1*493:01、DPB1*494:01、DPB1*495:01、DPB1*496:01、DPB1*497

10

20

30

40

50

: 01、DPB1*498:01、DPB1*499:01、DPB1*49:01:0
1:01、DPB1*49:01:01:02、DPB1*49:01:01:03、D
PB1*500:01、DPB1*501:01、DPB1*502:01、DPB1*
503:01、DPB1*504:01、DPB1*505:01、DPB1*506:
01、DPB1*507:01N、DPB1*508:01、DPB1*509:01、
DPB1*50:01、DPB1*510:01、DPB1*511:01、DPB1*
512:01、DPB1*513:01、DPB1*514:01、DPB1*515:
01、DPB1*516:01、DPB1*517:01、DPB1*518:01、D
PB1*519:01、DPB1*51:01:01:01、DPB1*51:01:0
1:02、DPB1*520:01、DPB1*521:01、DPB1*522:01
、DPB1*523:01:01、DPB1*523:01:02、DPB1*524:
01、DPB1*525:01、DPB1*526:01、DPB1*527:01、D
PB1*528:01、DPB1*529:01、DPB1*52:01、DPB1*5
30:01、DPB1*531:01、DPB1*532:01、DPB1*533:0
1、DPB1*534:01、DPB1*535:01、DPB1*536:01、DP
B1*537:01、DPB1*538:01、DPB1*539:01、DPB1*5
3:01、DPB1*540:01、DPB1*541:01、DPB1*542:01
、DPB1*543:01、DPB1*544:01、DPB1*545:01、DPB
1*546:01、DPB1*547:01、DPB1*548:01、DPB1*54
9:01、DPB1*54:01、DPB1*550:01、DPB1*551:01N
、DPB1*552:01、DPB1*553:01、DPB1*554:01、DPB
1*555:01、DPB1*556:01、DPB1*557:01、DPB1*55
8:01、DPB1*559:01、DPB1*55:01:01:01、DPB1*5
5:01:01:02、DPB1*55:01:01:03、DPB1*55:01:0
1:04、DPB1*55:01:01:05、DPB1*55:01:02、DPB1
*560:01、DPB1*561:01、DPB1*562:01、DPB1*563
:01、DPB1*564:01、DPB1*565:01、DPB1*566:01、
DPB1*567:01、DPB1*568:01、DPB1*569:01、DPB1
*56:01、DPB1*570:01N、DPB1*571:01、DPB1*572
:01、DPB1*573:01、DPB1*574:01、DPB1*575:01、
DPB1*576:01、DPB1*577:01、DPB1*578:01、DPB1
*579:01、DPB1*57:01、DPB1*580:01、DPB1*581:
01、DPB1*582:01、DPB1*583:01、DPB1*584:01:0
1:01、DPB1*584:01:01:02、DPB1*584:01:01:03
、DPB1*584:01:02:01、DPB1*584:01:02:02、DPB
1*585:01:01:01、DPB1*585:01:01:02、DPB1*58
6:01、DPB1*587:01、DPB1*588:01、DPB1*589:01
、DPB1*58:01、DPB1*590:01、DPB1*591:01、DPB1
*592:01、DPB1*593:01、DPB1*594:01、DPB1*595
:01、DPB1*596:01、DPB1*597:01、DPB1*598:01N
、DPB1*599:01、DPB1*59:01、DPB1*600:01、DPB1
*601:01、DPB1*602:01、DPB1*603:01、DPB1*604
:01、DPB1*605:01、DPB1*606:01、DPB1*607:01、
DPB1*608:01、DPB1*609:01、DPB1*60:01、DPB1*
610:01、DPB1*611:01、DPB1*612:01、DPB1*613:
01、DPB1*614:01、DPB1*615:01、DPB1*616:01、D
PB1*617:01、DPB1*618:01、DPB1*619:01、DPB1*
61:01N、DPB1*620:01、DPB1*621:01、DPB1*622:
01、DPB1*623:01、DPB1*624:01、DPB1*625:01、D
PB1*626:01、DPB1*627:01、DPB1*628:01、DPB1*

10

20

30

40

50

6 2 9 : 0 1、DPB1*6 2 : 0 1、DPB1*6 3 0 : 0 1、DPB1*6 3 1 : 0
1、DPB1*6 3 2 : 0 1、DPB1*6 3 3 : 0 1、DPB1*6 3 4 : 0 1、DP
B1*6 3 5 : 0 1、DPB1*6 3 6 : 0 1、DPB1*6 3 7 : 0 1、DPB1*6
3 8 : 0 1、DPB1*6 3 9 : 0 1、DPB1*6 3 : 0 1、DPB1*6 4 0 : 0 1
、DPB1*6 4 1 : 0 1、DPB1*6 4 2 : 0 1、DPB1*6 4 3 : 0 1、DPB
1*6 4 4 : 0 1、DPB1*6 4 5 : 0 1、DPB1*6 4 6 : 0 1、DPB1*6 4
7 : 0 1、DPB1*6 4 8 : 0 1 : 0 1 : 0 1、DPB1*6 4 8 : 0 1 : 0 1 : 0 2
、DPB1*6 4 9 : 0 1、DPB1*6 4 : 0 1 N、DPB1*6 5 0 : 0 1、DPB
1*6 5 1 : 0 1、DPB1*6 5 2 : 0 1、DPB1*6 5 3 : 0 1、DPB1*6 5
4 : 0 1、DPB1*6 5 5 : 0 1、DPB1*6 5 6 : 0 1、DPB1*6 5 7 : 0 1
N、DPB1*6 5 8 : 0 1、DPB1*6 5 9 : 0 1、DPB1*6 5 : 0 1 : 0 1、
DPB1*6 5 : 0 1 : 0 2、DPB1*6 6 0 : 0 1、DPB1*6 6 1 : 0 1 N、D
PB1*6 6 2 : 0 1、DPB1*6 6 3 : 0 1、DPB1*6 6 4 : 0 1、DPB1*
6 6 5 : 0 1、DPB1*6 6 6 : 0 1、DPB1*6 6 7 : 0 1、DPB1*6 6 8 :
0 1 : 0 1 : 0 1、DPB1*6 6 8 : 0 1 : 0 1 : 0 2、DPB1*6 6 9 : 0 1、D
PB1*6 6 : 0 1、DPB1*6 7 0 : 0 1、DPB1*6 7 1 : 0 1、DPB1*6
7 2 : 0 1、DPB1*6 7 3 : 0 1、DPB1*6 7 4 : 0 1、DPB1*6 7 5 : 0
1、DPB1*6 7 6 : 0 1、DPB1*6 7 7 : 0 1、DPB1*6 7 8 : 0 1、DP
B1*6 7 9 : 0 1、DPB1*6 7 : 0 1、DPB1*6 8 0 : 0 1、DPB1*6 8
1 : 0 1、DPB1*6 8 2 : 0 1、DPB1*6 8 3 : 0 1、DPB1*6 8 4 : 0 1
、DPB1*6 8 5 : 0 1、DPB1*6 8 6 : 0 1、DPB1*6 8 7 : 0 1、DPB
1*6 8 8 : 0 1、DPB1*6 8 9 : 0 1、DPB1*6 8 : 0 1、DPB1*6 9 0
: 0 1、DPB1*6 9 1 : 0 1 N、DPB1*6 9 2 : 0 1、DPB1*6 9 3 : 0 1
N、DPB1*6 9 4 : 0 1、DPB1*6 9 5 : 0 1、DPB1*6 9 6 : 0 1 N、D
PB1*6 9 7 : 0 1 Q、DPB1*6 9 8 : 0 1、DPB1*6 9 9 : 0 1、DPB1
*6 9 : 0 1 : 0 1 : 0 1、DPB1*6 9 : 0 1 : 0 1 : 0 2、DPB1*7 0 0 : 0
1 N、DPB1*7 0 1 : 0 1、DPB1*7 0 2 : 0 1、DPB1*7 0 3 : 0 1、D
PB1*7 0 4 : 0 1、DPB1*7 0 5 : 0 1、DPB1*7 0 6 : 0 1、DPB1*
7 0 7 : 0 1、DPB1*7 0 8 : 0 1、DPB1*7 0 9 : 0 1、DPB1*7 0 : 0
1、DPB1*7 1 0 : 0 1、DPB1*7 1 1 : 0 1、DPB1*7 1 2 : 0 1 N、D
PB1*7 1 3 : 0 1、DPB1*7 1 4 : 0 1、DPB1*7 1 5 : 0 1、DPB1*
7 1 6 : 0 1、DPB1*7 1 7 : 0 1、DPB1*7 1 8 : 0 1、DPB1*7 1 9 :
0 1、DPB1*7 1 : 0 1 : 0 1、DPB1*7 1 : 0 1 : 0 2、DPB1*7 2 0 :
0 1、DPB1*7 2 1 : 0 1、DPB1*7 2 2 : 0 1、DPB1*7 2 3 : 0 1、D
PB1*7 2 4 : 0 1 N、DPB1*7 2 5 : 0 1、DPB1*7 2 6 : 0 1、DPB1
*7 2 7 : 0 1、DPB1*7 2 8 : 0 1、DPB1*7 2 9 : 0 1、DPB1*7 2 :
0 1 : 0 1 : 0 1、DPB1*7 2 : 0 1 : 0 1 : 0 2、DPB1*7 2 : 0 1 : 0 1 :
0 3、DPB1*7 3 0 : 0 1、DPB1*7 3 1 : 0 1、DPB1*7 3 2 : 0 1 N、
DPB1*7 3 3 : 0 1、DPB1*7 3 4 : 0 1、DPB1*7 3 5 : 0 1、DPB1*
7 3 6 : 0 1、DPB1*7 3 7 : 0 1、DPB1*7 3 8 : 0 1 N、DPB1*7 3 9
: 0 1、DPB1*7 3 : 0 1、DPB1*7 4 0 : 0 1、DPB1*7 4 1 : 0 1、D
PB1*7 4 2 : 0 1、DPB1*7 4 3 : 0 1 N、DPB1*7 4 4 : 0 1、DPB1
*7 4 5 : 0 1、DPB1*7 4 6 : 0 1、DPB1*7 4 7 : 0 1、DPB1*7 4 8
: 0 1 N、DPB1*7 4 9 : 0 1、DPB1*7 4 : 0 1、DPB1*7 5 0 : 0 1、
DPB1*7 5 1 : 0 1、DPB1*7 5 2 : 0 1、DPB1*7 5 3 : 0 1、DPB1
*7 5 4 : 0 1 N、DPB1*7 5 5 : 0 1、DPB1*7 5 6 : 0 1 N、DPB1*7
5 7 : 0 1、DPB1*7 5 8 : 0 1、DPB1*7 5 9 : 0 1、DPB1*7 5 : 0 1
、DPB1*7 6 0 : 0 1、DPB1*7 6 1 : 0 1、DPB1*7 6 2 : 0 1、DPB
1*7 6 3 : 0 1、DPB1*7 6 4 : 0 1、DPB1*7 6 5 : 0 1、DPB1*7 6
6 : 0 1、DPB1*7 6 7 : 0 1、DPB1*7 6 8 : 0 1、DPB1*7 6 9 : 0 1

10

20

30

40

50

、DPB1*76:01、DPB1*770:01、DPB1*771:01、DPB1*772:01、DPB1*773:01、DPB1*774:01、DPB1*775:01、DPB1*776:01、DPB1*777:01N、DPB1*778:01、DPB1*779:01、DPB1*77:01、DPB1*780:01、DPB1*781:01、DPB1*782:01、DPB1*783:01、DPB1*784:01、DPB1*785:01、DPB1*786:01:01N、DPB1*786:01:02N、DPB1*787:01、DPB1*788:01、DPB1*789:01、DPB1*78:01、DPB1*790:01、DPB1*791:01、DPB1*792:01N、DPB1*794:01N、DPB1*795:01、DPB1*796:01、DPB1*797:01、DPB1*798:01、DPB1*799:01、DPB1*79:01、DPB1*800:01N、DPB1*801:01、DPB1*802:01、DPB1*803:01、DPB1*804:01、DPB1*805:01、DPB1*806:01:01:01、DPB1*806:01:01:02、DPB1*807:01、DPB1*808:01、DPB1*809:01、DPB1*80:01、DPB1*810:01、DPB1*811:01、DPB1*812:01、DPB1*813:01、DPB1*814:01、DPB1*815:01、DPB1*816:01、DPB1*817:01、DPB1*818:01、DPB1*819:01、DPB1*81:01:01:01、DPB1*81:01:01:02、DPB1*81:01:02、DPB1*820:01、DPB1*821:01N、DPB1*822:01、DPB1*823:01、DPB1*824:01、DPB1*825:01、DPB1*826:01、DPB1*827:01、DPB1*828:01、DPB1*829:01、DPB1*82:01、DPB1*830:01、DPB1*831:01N、DPB1*832:01、DPB1*833:01、DPB1*834:01、DPB1*835:01、DPB1*836:01、DPB1*837:01、DPB1*838:01N、DPB1*839:01、DPB1*83:01、DPB1*840:01、DPB1*841:01、DPB1*842:01、DPB1*843:01、DPB1*844:01N、DPB1*845:01、DPB1*846:01、DPB1*847:01、DPB1*848:01、DPB1*849:01、DPB1*84:01、DPB1*850:01、DPB1*851:01、DPB1*852:01、DPB1*853:01、DPB1*854:01、DPB1*855:01、DPB1*856:01、DPB1*857:01、DPB1*858:01、DPB1*859:01、DPB1*85:01:01:01、DPB1*85:01:01:02、DPB1*85:01:02、DPB1*860:01、DPB1*861:01、DPB1*862:01N、DPB1*863:01、DPB1*864:01、DPB1*865:01N、DPB1*866:01N、DPB1*867:01N、DPB1*868:01N、DPB1*869:01N、DPB1*86:01、DPB1*870:01N、DPB1*871:01N、DPB1*872:01N、DPB1*873:01N、DPB1*874:01N、DPB1*875:01N、DPB1*876:01N、DPB1*877:01N、DPB1*878:01N、DPB1*879:01:01:01、DPB1*879:01:01:02、DPB1*879:01:01:03、DPB1*87:01、DPB1*880:01、DPB1*881:01、DPB1*882:01、DPB1*883:01、DPB1*884:01、DPB1*885:01、DPB1*886:01、DPB1*887:01、DPB1*888:01、DPB1*889:01、DPB1*88:01、DPB1*890:01、DPB1*891:01、DPB1*892:01、DPB1*893:01、DPB1*894:01N、DPB1*895:01、DPB1*896:01、DPB1*897:01、DPB1*898:01、DPB1*899:01、DPB1*89:01、DPB1*900:01、DPB1*901:01、DPB1*902:01、DPB1*903:01、DPB1*904:01、DPB1*905:01、DPB1*906:01、DPB1*

10

20

30

40

50

907:01、DPB1*908:01、DPB1*909:01、DPB1*90:01:01、DPB1*90:01:02、DPB1*910:01、DPB1*911:01N、DPB1*912:01、DPB1*913:01、DPB1*914:01、DPB1*915:01、DPB1*916:01、DPB1*917:01N、DPB1*918:01、DPB1*919:01N、DPB1*91:01:01:01、DPB1*91:01:01:02、DPB1*920:01、DPB1*921:01、DPB1*922:01、DPB1*923:01、DPB1*924:01、DPB1*925:01N、DPB1*926:01、DPB1*927:01、DPB1*928:01、DPB1*929:01、DPB1*92:01、DPB1*930:01、DPB1*931:01、DPB1*932:01、DPB1*933:01、DPB1*934:01Q、DPB1*935:01Q、DPB1*936:01Q、DPB1*937:01、DPB1*938:01、DPB1*939:01N、DPB1*93:01、DPB1*940:01、DPB1*941:01N、DPB1*942:01、DPB1*943:01、DPB1*944:01、DPB1*945:01、DPB1*946:01、DPB1*947:01、DPB1*948:01、DPB1*949:01、DPB1*94:01、DPB1*950:01N、DPB1*951:01、DPB1*952:01、DPB1*953:01、DPB1*954:01、DPB1*955:01、DPB1*956:01、DPB1*957:01、DPB1*958:01、DPB1*959:01N、DPB1*95:01、DPB1*960:01N、DPB1*961:01、DPB1*962:01、DPB1*963:01、DPB1*964:01、DPB1*965:01:01:01、DPB1*965:01:01:02、DPB1*96:01、DPB1*97:01、DPB1*98:01、DPB1*99:01、及びそれらの任意の組み合わせから選択される対立遺伝子を含む。

【0168】

II. D. 2. HLA-DQ クラスII分子

いくつかの態様では、アルファ鎖は、HLA-DQアルファ鎖である。当該分野で公知の任意のHLA-DQアルファ鎖対立遺伝子は、本明細書に開示の組成物及び方法で使用され得る。いくつかの態様では、このアルファ鎖は、HLA-DQA1*01、HLA-DQA1*02、HLA-DQA1*03、HLA-DQA1*04、HLA-DQA1*05、及びHLA-DQA1*06対立遺伝子から選択される。いくつかの態様では、このアルファ鎖は、*01:01:01:01、*01:01:01:02、*01:01:01:03、*01:01:01:05、*01:01:01:06、*01:01:02:02、*01:01:03、*01:01:04、*01:01:05、*01:02:01:01、*01:02:01:02、*01:02:01:03、*01:02:01:04、*01:02:01:05、*01:02:01:06、*01:02:01:07、*01:02:01:08、*01:02:01:09、*01:02:01:10、*01:02:01:11、*01:02:01:12、*01:02:02:01、*01:02:02:02、*01:02:02:03、*01:02:02:04、*01:02:03、*01:02:04、*01:03:01:01、*01:03:01:02、*01:03:01:03、*01:03:01:04、*01:03:01:05、*01:03:01:06、*01:03:01:07、*01:03:01:08、*01:03:01:09、*01:04:01:01、*01:04:01:02、*01:04:01:03、*01:04:01:04、*01:04:02、*01:05:01、*01:05:02、*01:06、*01:07Q、*01:08、*01:09、*01:10、*01:11、*01:12、*01:13、*01:14、*01:15N、*01:16N、*01:17、*01:18、*01:19、*01:20、*01:21、*01:22、*01:23、*01:24、*01:25、*01:26、*02:01:01:01、*02:01:01:02、*02:01:02、*02:02N、*02:03、*03:01:01、*03:01:03、*03:02:01:01、*03:02:01:02、*03:03:01:01

10

20

30

40

50

、*03:03:01:02、*03:03:01:03、*03:03:01:04、
 *03:03:01:05、*03:03:01:06、*03:03:01:07、*
 03:03:02、*03:04、*03:05、*03:06、*03:07、*04
 :01:01:01、*04:01:01:02、*04:01:01:03、*04:
 01:01:04、*04:01:01:05、*04:01:01:06、*04:0
 1:01:07、*04:01:01:08、*04:01:02:01、*04:01
 :02:02、*04:01:03、*04:02、*04:03N、*04:04、*
 04:05、*05:01:01:01、*05:01:01:02、*05:01:0
 1:03、*05:01:01:04、*05:01:02、*05:01:04、*0
 5:01:05、*05:01:06、*05:02、*05:03:01:01、*0
 5:03:01:02、*05:04、*05:05:01:01、*05:05:01
 :02、*05:05:01:03、*05:05:01:04、*05:05:01:
 05、*05:05:01:06、*05:05:01:07、*05:05:01:0
 8、*05:05:01:09、*05:05:01:10、*05:05:01:11
 、*05:05:01:12、*05:05:01:13、*05:05:01:14、
 *05:05:01:15、*05:05:01:16、*05:05:01:17、*
 05:05:01:18、*05:05:01:19、*05:05:01:20、*0
 5:06:01:01、*05:06:01:02、*05:07、*05:08、*0
 5:09、*05:10、*05:11、*05:12、*05:13、*05:14、
 *05:15N、*06:01:01:01、*06:01:01:02、*06:01
 :01:03、*06:01:01:04、*06:01:02、*06:02、及びそ
 れらの任意の組み合わせから選択されるHLA-DQA1対立遺伝子である。

【0169】

いくつかの態様では、このベータ鎖は、HLA-DQベータ鎖である。当該分野で公知
 の任意のHLA-DQベータ鎖は、本明細書に開示の組成物及び方法で用いられ得る。い
 くつかの態様では、このベータ鎖は、HLA-DQB1*02、HLA-DQB1*03
 、HLA-DQB1*04、HLA-DQB1*05、及びHLA-DQB1*06対立
 遺伝子から選択される。

【0170】

特定の態様では、このDQベータ鎖は、DQB1*02:01:01、DQB1*02
 :01:02、DQB1*02:01:03、DQB1*02:01:04、DQB1*
 02:01:05、DQB1*02:01:06、DQB1*02:01:07、DQB
 1*02:01:08、DQB1*02:01:09、DQB1*02:01:10、D
 QB1*02:01:11、DQB1*02:01:12、DQB1*02:01:13
 、DQB1*02:01:14、DQB1*02:01:15、DQB1*02:01:
 16、DQB1*02:01:17、DQB1*02:01:18、DQB1*02:0
 1:19、DQB1*02:01:20、DQB1*02:01:21、DQB1*02
 :01:22、DQB1*02:01:23、DQB1*02:01:24、DQB1*
 02:01:25、DQB1*02:01:26、DQB1*02:01:27、DQB
 1*02:01:28、DQB1*02:01:29、DQB1*02:01:30、D
 QB1*02:01:31、DQB1*02:02:01:01、DQB1*02:02
 :01:02、DQB1*02:02:01:03、DQB1*02:02:01:04
 、DQB1*02:02:02、DQB1*02:02:03、DQB1*02:02:
 04、DQB1*02:02:05、DQB1*02:02:06、DQB1*02:0
 2:07、DQB1*02:02:08、DQB1*02:02:09、DQB1*02
 :03:01、DQB1*02:03:02、DQB1*02:04、DQB1*02:
 05、DQB1*02:06、DQB1*02:07:01、DQB1*02:07:0
 2、DQB1*02:08、DQB1*02:09、DQB1*02:10、DQB1*
 02:100、DQB1*02:101、DQB1*02:102、DQB1*02:1
 03、DQB1*02:104、DQB1*02:105、DQB1*02:106、D

10

20

30

40

50

QB1*02:107、DQB1*02:108、DQB1*02:109、DQB1*02:11、DQB1*02:110、DQB1*02:111、DQB1*02:112、DQB1*02:113、DQB1*02:114、DQB1*02:115、DQB1*02:116、DQB1*02:117、DQB1*02:118、DQB1*02:119、DQB1*02:12、DQB1*02:120、DQB1*02:121、DQB1*02:122、DQB1*02:123、DQB1*02:124、DQB1*02:125、DQB1*02:126、DQB1*02:127、DQB1*02:128、DQB1*02:129N、DQB1*02:13、DQB1*02:130、DQB1*02:131、DQB1*02:132N、DQB1*02:133、DQB1*02:134N、DQB1*02:135、DQB1*02:136、DQB1*02:137、DQB1*02:138、DQB1*02:139、DQB1*02:140、DQB1*02:141、DQB1*02:142、DQB1*02:14:01、DQB1*02:14:02、DQB1*02:15、DQB1*02:16、DQB1*02:17、DQB1*02:18N、DQB1*02:19、DQB1*02:20N、DQB1*02:21、DQB1*02:22、DQB1*02:23、DQB1*02:24、DQB1*02:25、DQB1*02:26、DQB1*02:27、DQB1*02:28、DQB1*02:29、DQB1*02:30、DQB1*02:31、DQB1*02:32、DQB1*02:33、DQB1*02:34、DQB1*02:35、DQB1*02:36、DQB1*02:37、DQB1*02:38、DQB1*02:39、DQB1*02:40、DQB1*02:41、DQB1*02:42、DQB1*02:43、DQB1*02:44、DQB1*02:45、DQB1*02:46、DQB1*02:47、DQB1*02:48、DQB1*02:49、DQB1*02:50、DQB1*02:51、DQB1*02:52、DQB1*02:53Q、DQB1*02:54、DQB1*02:55、DQB1*02:56、DQB1*02:57、DQB1*02:58N、DQB1*02:59、DQB1*02:60、DQB1*02:61、DQB1*02:62、DQB1*02:63、DQB1*02:64、DQB1*02:65、DQB1*02:66、DQB1*02:67NX、DQB1*02:68、DQB1*02:69、DQB1*02:70、DQB1*02:71、DQB1*02:72、DQB1*02:73、DQB1*02:74、DQB1*02:75、DQB1*02:76、DQB1*02:77、DQB1*02:78、DQB1*02:79、DQB1*02:80、DQB1*02:81、DQB1*02:82、DQB1*02:83、DQB1*02:84、DQB1*02:85、DQB1*02:86、DQB1*02:87、DQB1*02:88、DQB1*02:89:01、DQB1*02:89:02、DQB1*02:90、DQB1*02:91、DQB1*02:92、DQB1*02:93、DQB1*02:94、DQB1*02:95、DQB1*02:96N、DQB1*02:97、DQB1*02:98、DQB1*02:99、DQB1*03:01:01:01、DQB1*03:01:01:02、DQB1*03:01:01:03、DQB1*03:01:01:04、DQB1*03:01:01:05、DQB1*03:01:01:06、DQB1*03:01:01:07、DQB1*03:01:01:08、DQB1*03:01:01:09、DQB1*03:01:01:10、DQB1*03:01:01:11、DQB1*03:01:01:12、DQB1*03:01:01:14、DQB1*03:01:01:15、DQB1*03:01:01:16、DQB1*03:01:01:17、DQB1*03:01:01:18、DQB1*03:01:01:19、DQB1*03:01:01:20、DQB1*03:01:02、DQB1*03:01:03、DQB1*03:01:04、DQB1*03:01:05、DQB1*03:01:06、DQB1*03:01:07、DQB1*03:01:08、DQB1*03:01:09、DQB1*03:01:10、DQB1*03:01:11、DQB1*03:01:12、DQB1*03:01:13、DQB1*03:01:14、DQB1*03:01:15、DQB1*03:01:16、DQB1*03:01:17

10

20

30

40

50

、DQB1*03:01:18、DQB1*03:01:19、DQB1*03:01:20、DQB1*03:01:21、DQB1*03:01:22、DQB1*03:01:23、DQB1*03:01:24、DQB1*03:01:25、DQB1*03:01:26、DQB1*03:01:27、DQB1*03:01:28、DQB1*03:01:29、DQB1*03:01:30、DQB1*03:01:31、DQB1*03:01:32、DQB1*03:01:33、DQB1*03:01:34、DQB1*03:01:35、DQB1*03:01:36、DQB1*03:01:37、DQB1*03:01:38、DQB1*03:01:39、DQB1*03:01:40、DQB1*03:01:41、DQB1*03:01:42、DQB1*03:01:43、DQB1*03:01:44、DQB1*03:01:45、DQB1*03:01:46、DQB1*03:02:01:01、DQB1*03:02:01:02、DQB1*03:02:01:03、DQB1*03:02:01:04、DQB1*03:02:01:05、DQB1*03:02:01:06、DQB1*03:02:01:07、DQB1*03:02:01:08、DQB1*03:02:02、DQB1*03:02:03、DQB1*03:02:04、DQB1*03:02:05、DQB1*03:02:06、DQB1*03:02:07、DQB1*03:02:08、DQB1*03:02:09、DQB1*03:02:10、DQB1*03:02:11、DQB1*03:02:12、DQB1*03:02:13、DQB1*03:02:14、DQB1*03:02:15、DQB1*03:02:16、DQB1*03:02:17、DQB1*03:02:18、DQB1*03:02:19、DQB1*03:02:20、DQB1*03:02:21、DQB1*03:02:22、DQB1*03:02:23、DQB1*03:02:24、DQB1*03:02:25、DQB1*03:02:26、DQB1*03:02:27、DQB1*03:02:28、DQB1*03:02:29、DQB1*03:02:30、DQB1*03:03:02:01、DQB1*03:03:02:02、DQB1*03:03:02:03、DQB1*03:03:02:04、DQB1*03:03:02:05、DQB1*03:03:03、DQB1*03:03:04、DQB1*03:03:05、DQB1*03:03:06、DQB1*03:03:07、DQB1*03:03:08、DQB1*03:03:09、DQB1*03:03:10、DQB1*03:03:11、DQB1*03:03:12、DQB1*03:03:13、DQB1*03:03:14、DQB1*03:03:15、DQB1*03:03:16、DQB1*03:03:17、DQB1*03:03:18、DQB1*03:03:19、DQB1*03:03:20、DQB1*03:03:21、DQB1*03:04:01、DQB1*03:04:02、DQB1*03:04:03、DQB1*03:04:04、DQB1*03:05:01、DQB1*03:05:02、DQB1*03:05:03、DQB1*03:05:04、DQB1*03:06、DQB1*03:07、DQB1*03:08、DQB1*03:09、DQB1*03:100、DQB1*03:101、DQB1*03:102、DQB1*03:103、DQB1*03:104、DQB1*03:105、DQB1*03:106、DQB1*03:107、DQB1*03:108、DQB1*03:109、DQB1*03:10:01、DQB1*03:10:02:01、DQB1*03:10:02:02、DQB1*03:11、DQB1*03:110、DQB1*03:111、DQB1*03:112、DQB1*03:113、DQB1*03:114、DQB1*03:115、DQB1*03:116、DQB1*03:117、DQB1*03:118N、DQB1*03:119、DQB1*03:12、DQB1*03:120、DQB1*03:121、DQB1*03:122、DQB1*03:123、DQB1*03:124、DQB1*03:125、DQB1*03:126、DQB1*03:127、DQB1*03:128、DQB1*03:129、DQB1*03:13、DQB1*03:130、DQB1*03:131、DQB1*03:132、DQB1*03:133、DQB1*03:134、DQB1*03:135、DQB1*0

10

20

30

40

50

3 : 136、DQB1*03 : 137、DQB1*03 : 138、DQB1*03 : 139、DQB1*03 : 140、DQB1*03 : 141、DQB1*03 : 142、DQB1*03 : 143、DQB1*03 : 144、DQB1*03 : 145、DQB1*03 : 146、DQB1*03 : 147、DQB1*03 : 148、DQB1*03 : 149、DQB1*03 : 14 : 01、DQB1*03 : 14 : 02、DQB1*03 : 150、DQB1*03 : 151、DQB1*03 : 152、DQB1*03 : 153、DQB1*03 : 154、DQB1*03 : 155、DQB1*03 : 156、DQB1*03 : 157、DQB1*03 : 158、DQB1*03 : 159、DQB1*03 : 160、DQB1*03 : 161、DQB1*03 : 162、DQB1*03 : 163、DQB1*03 : 164、DQB1*03 : 165、DQB1*03 : 166、DQB1*03 : 167、DQB1*03 : 168、DQB1*03 : 169、DQB1*03 : 170、DQB1*03 : 171、DQB1*03 : 172、DQB1*03 : 173、DQB1*03 : 174、DQB1*03 : 175、DQB1*03 : 176、DQB1*03 : 177、DQB1*03 : 178、DQB1*03 : 179、DQB1*03 : 17 : 01、DQB1*03 : 17 : 02、DQB1*03 : 180、DQB1*03 : 181、DQB1*03 : 182、DQB1*03 : 183、DQB1*03 : 184、DQB1*03 : 185、DQB1*03 : 186、DQB1*03 : 187、DQB1*03 : 188、DQB1*03 : 189、DQB1*03 : 190、DQB1*03 : 191、DQB1*03 : 192、DQB1*03 : 193、DQB1*03 : 194、DQB1*03 : 195、DQB1*03 : 196、DQB1*03 : 197Q、DQB1*03 : 198 : 01、DQB1*03 : 198 : 02、DQB1*03 : 199、DQB1*03 : 19 : 01、DQB1*03 : 19 : 02、DQB1*03 : 19 : 03、DQB1*03 : 19 : 04、DQB1*03 : 200、DQB1*03 : 201、DQB1*03 : 202、DQB1*03 : 203、DQB1*03 : 204、DQB1*03 : 205、DQB1*03 : 206、DQB1*03 : 207、DQB1*03 : 208、DQB1*03 : 209、DQB1*03 : 210、DQB1*03 : 211、DQB1*03 : 212、DQB1*03 : 213NX、DQB1*03 : 214、DQB1*03 : 215、DQB1*03 : 216、DQB1*03 : 217、DQB1*03 : 218、DQB1*03 : 219、DQB1*03 : 220、DQB1*03 : 221、DQB1*03 : 222、DQB1*03 : 223、DQB1*03 : 224、DQB1*03 : 225、DQB1*03 : 226、DQB1*03 : 227、DQB1*03 : 228、DQB1*03 : 229、DQB1*03 : 22 : 01、DQB1*03 : 22 : 02、DQB1*03 : 230、DQB1*03 : 231、DQB1*03 : 232、DQB1*03 : 233、DQB1*03 : 234、DQB1*03 : 235、DQB1*03 : 236、DQB1*03 : 237N、DQB1*03 : 238、DQB1*03 : 239、DQB1*03 : 23 : 01、DQB1*03 : 23 : 02、DQB1*03 : 23 : 03、DQB1*03 : 240、DQB1*03 : 241、DQB1*03 : 242、DQB1*03 : 243、DQB1*03 : 244、DQB1*03 : 245、DQB1*03 : 246、DQB1*03 : 247、DQB1*03 : 248、DQB1*03 : 249、DQB1*03 : 250、DQB1*03 : 251、DQB1*03 : 252、DQB1*03 : 253、DQB1*03 : 254、DQB1*03 : 255、DQB1*03 : 256、DQB1*03 : 257、DQB1*03 : 258、DQB1*03 : 259、DQB1*03 : 25 : 01、DQB1*03 : 25 : 02、DQB1*03 : 260、DQB1*03 : 261、DQB1*03 : 262、DQB1*03 : 263、DQB1*03 : 264、DQB1*03 : 265、DQB1*03 : 266、DQB1*03 : 267、DQB1*03 : 268、DQB1*03 : 269N、DQB1*03 : 270、DQB1*03 : 271、DQB1*03 : 272、DQB1*03 : 273、DQB1*03 : 274、DQB1*03 : 275、DQB1*

10

20

30

40

50

03:277、DQB1*03:278、DQB1*03:279、DQB1*03:28、DQB1*03:280、DQB1*03:281、DQB1*03:282N、DQB1*03:283、DQB1*03:284、DQB1*03:285、DQB1*03:286、DQB1*03:287、DQB1*03:288、DQB1*03:289、DQB1*03:29、DQB1*03:290、DQB1*03:291、DQB1*03:292、DQB1*03:293、DQB1*03:294、DQB1*03:295、DQB1*03:296、DQB1*03:297、DQB1*03:298、DQB1*03:299、DQB1*03:30、DQB1*03:300、DQB1*03:301、DQB1*03:302、DQB1*03:303N、DQB1*03:304、DQB1*03:305、DQB1*03:306、DQB1*03:307、DQB1*03:308、DQB1*03:309、DQB1*03:31、DQB1*03:310N、DQB1*03:311、DQB1*03:312、DQB1*03:313、DQB1*03:314、DQB1*03:315、DQB1*03:316、DQB1*03:317:01、DQB1*03:317:02、DQB1*03:318、DQB1*03:319、DQB1*03:32、DQB1*03:320、DQB1*03:321、DQB1*03:322、DQB1*03:323、DQB1*03:324、DQB1*03:326、DQB1*03:327、DQB1*03:328、DQB1*03:329、DQB1*03:33、DQB1*03:330、DQB1*03:331、DQB1*03:332、DQB1*03:333、DQB1*03:334N4bp、DQB1*03:335、DQB1*03:336、DQB1*03:337、DQB1*03:338N、DQB1*03:339N、DQB1*03:34、DQB1*03:340N、DQB1*03:341、DQB1*03:342、DQB1*03:343、DQB1*03:344、DQB1*03:345、DQB1*03:346、DQB1*03:347、DQB1*03:348、DQB1*03:349、DQB1*03:35、DQB1*03:350、DQB1*03:351、DQB1*03:352、DQB1*03:353、DQB1*03:354N、DQB1*03:355、DQB1*03:356NX、DQB1*03:357N、DQB1*03:358N、DQB1*03:36、DQB1*03:37、DQB1*03:38:01、DQB1*03:38:02、DQB1*03:39、DQB1*03:40、DQB1*03:41、DQB1*03:42、DQB1*03:43、DQB1*03:44、DQB1*03:45、DQB1*03:46、DQB1*03:47、DQB1*03:48、DQB1*03:49、DQB1*03:50、DQB1*03:51、DQB1*03:52、DQB1*03:53、DQB1*03:54、DQB1*03:55、DQB1*03:56、DQB1*03:57、DQB1*03:58、DQB1*03:59、DQB1*03:60、DQB1*03:61、DQB1*03:62、DQB1*03:63、DQB1*03:64、DQB1*03:65、DQB1*03:66N、DQB1*03:67、DQB1*03:68、DQB1*03:69、DQB1*03:70、DQB1*03:71、DQB1*03:72、DQB1*03:73、DQB1*03:74、DQB1*03:75、DQB1*03:76、DQB1*03:77、DQB1*03:78、DQB1*03:79、DQB1*03:80、DQB1*03:81、DQB1*03:82、DQB1*03:83、DQB1*03:84N、DQB1*03:85、DQB1*03:86、DQB1*03:87、DQB1*03:88、DQB1*03:89、DQB1*03:90N、DQB1*03:91Q、DQB1*03:92、DQB1*03:93、DQB1*03:94、DQB1*03:95N、DQB1*03:96、DQB1*03:97、DQB1*03:98、DQB1*03:99Q、DQB1*04:01:01:01、DQB1*04:01:01:02、DQB1*04:01:02、DQB1*04:01:03、DQB1*04:01:04、DQB1*04:01:05、DQB1*04:02:01:01、DQB1*04:02:01:04、DQB1*04:02:01:05、DQB1*04:02:01:06、DQB1*04:02:01:07、DQB1*04:02

10

20

30

40

50

: 01:08、DQB1*04:02:01:09、DQB1*04:02:01:10
、DQB1*04:02:02、DQB1*04:02:03、DQB1*04:02:
04、DQB1*04:02:05、DQB1*04:02:06、DQB1*04:0
2:07、DQB1*04:02:08、DQB1*04:02:09、DQB1*04
:02:10、DQB1*04:02:11、DQB1*04:02:12、DQB1*
04:02:13、DQB1*04:02:14、DQB1*04:02:15、DQB
1*04:02:16、DQB1*04:02:17、DQB1*04:02:18、D
QB1*04:03:01、DQB1*04:03:02、DQB1*04:03:03
、DQB1*04:04、DQB1*04:05、DQB1*04:06、DQB1*0
4:07、DQB1*04:08、DQB1*04:09、DQB1*04:10、DQ
B1*04:11、DQB1*04:12、DQB1*04:13、DQB1*04:1
4、DQB1*04:15、DQB1*04:16、DQB1*04:17、DQB1*
04:18、DQB1*04:19、DQB1*04:20、DQB1*04:21、D
QB1*04:22、DQB1*04:23、DQB1*04:24、DQB1*04:
25N、DQB1*04:26、DQB1*04:27、DQB1*04:28、DQB1
*04:29、DQB1*04:30、DQB1*04:31、DQB1*04:32、
DQB1*04:33、DQB1*04:34、DQB1*04:35、DQB1*04
:36N、DQB1*04:37、DQB1*04:38、DQB1*04:39、DQ
B1*04:40、DQB1*04:41N、DQB1*04:42、DQB1*04:
43、DQB1*04:44、DQB1*04:45、DQB1*04:46N、DQB
1*04:47、DQB1*04:48、DQB1*04:49、DQB1*04:50
、DQB1*04:51、DQB1*04:52、DQB1*04:53、DQB1*0
4:54、DQB1*04:55、DQB1*04:56、DQB1*04:57、DQ
B1*04:58、DQB1*04:59N、DQB1*04:60、DQB1*04:
61、DQB1*04:62、
DQB1*05:01:01:01、DQB1*05:01:01:02、DQB1*0
5:01:01:03、DQB1*05:01:01:04、DQB1*05:01:0
1:05、DQB1*05:01:02、DQB1*05:01:03、DQB1*05
:01:04、DQB1*05:01:05、DQB1*05:01:06、DQB1*
05:01:07、DQB1*05:01:08、DQB1*05:01:09、DQB
1*05:01:10、DQB1*05:01:11、DQB1*05:01:12、D
QB1*05:01:13、DQB1*05:01:14、DQB1*05:01:15
、DQB1*05:01:16、DQB1*05:01:17、DQB1*05:01:
18、DQB1*05:01:19、DQB1*05:01:20、DQB1*05:0
1:21、DQB1*05:01:22、DQB1*05:01:23、DQB1*05
:01:24:01、DQB1*05:01:24:02、DQB1*05:01:25
、DQB1*05:01:26、DQB1*05:01:27、DQB1*05:01:
28、DQB1*05:01:29、DQB1*05:01:30、DQB1*05:0
1:31、DQB1*05:01:32、DQB1*05:01:33、DQB1*05
:01:34、DQB1*05:02:01:01、DQB1*05:02:01:02
、DQB1*05:02:01:03、DQB1*05:02:01:04、DQB1*
05:02:01:05、DQB1*05:02:01:06、DQB1*05:02:
02、DQB1*05:02:03、DQB1*05:02:04、DQB1*05:0
2:05、DQB1*05:02:06、DQB1*05:02:07、DQB1*05
:02:08、DQB1*05:02:09、DQB1*05:02:10、DQB1*
05:02:11、DQB1*05:02:12、DQB1*05:02:13、DQB
1*05:02:14、DQB1*05:02:15、DQB1*05:02:16、D
QB1*05:02:17、DQB1*05:02:18、DQB1*05:02:19
、DQB1*05:03:01:01、DQB1*05:03:01:02、DQB1*
05:03:01:03、DQB1*05:03:02、DQB1*05:03:03、

10

20

30

40

50

DQB1*05:03:04、DQB1*05:03:05、DQB1*05:03:06、DQB1*05:03:07、DQB1*05:03:08、DQB1*05:03:09、DQB1*05:03:10、DQB1*05:03:11、DQB1*05:03:12、DQB1*05:03:13、DQB1*05:03:14、DQB1*05:03:15、DQB1*05:03:16、DQB1*05:03:17、DQB1*05:03:18、DQB1*05:03:19、DQB1*05:03:20、DQB1*05:04、DQB1*05:05:01、DQB1*05:05:02、DQB1*05:06:01、DQB1*05:06:02、DQB1*05:07、DQB1*05:08、DQB1*05:09、DQB1*05:10、DQB1*05:100、DQB1*05:101、DQB1*05:102、DQB1*05:103、DQB1*05:104、DQB1*05:105、DQB1*05:106、DQB1*05:107、DQB1*05:108、DQB1*05:109、DQB1*05:110N、DQB1*05:111、DQB1*05:112、DQB1*05:113、DQB1*05:114、DQB1*05:115、DQB1*05:116、DQB1*05:117、DQB1*05:118、DQB1*05:119、DQB1*05:11:01、DQB1*05:11:02、DQB1*05:12、DQB1*05:120、DQB1*05:121、DQB1*05:122、DQB1*05:123、DQB1*05:124、DQB1*05:125、DQB1*05:126、DQB1*05:127、DQB1*05:128N、DQB1*05:129、DQB1*05:13、DQB1*05:130、DQB1*05:131、DQB1*05:132Q、DQB1*05:133、DQB1*05:134、DQB1*05:135、DQB1*05:136、DQB1*05:137、DQB1*05:138、DQB1*05:139、DQB1*05:14、DQB1*05:140、DQB1*05:141、DQB1*05:142、DQB1*05:143、DQB1*05:144、DQB1*05:145、DQB1*05:146、DQB1*05:147、DQB1*05:148、DQB1*05:149、DQB1*05:15、DQB1*05:150、DQB1*05:151、DQB1*05:152、DQB1*05:153、DQB1*05:154、DQB1*05:155、DQB1*05:156、DQB1*05:157、DQB1*05:158、DQB1*05:159、DQB1*05:16、DQB1*05:160、DQB1*05:161、DQB1*05:162、DQB1*05:163、DQB1*05:164、DQB1*05:165、DQB1*05:166、DQB1*05:167、DQB1*05:168、DQB1*05:169、DQB1*05:17、DQB1*05:170、DQB1*05:171、DQB1*05:172、DQB1*05:173、DQB1*05:174、DQB1*05:175、DQB1*05:176、DQB1*05:177、DQB1*05:178、DQB1*05:179、DQB1*05:18、DQB1*05:180、DQB1*05:181、DQB1*05:182、DQB1*05:183、DQB1*05:184、DQB1*05:185N、DQB1*05:186、DQB1*05:187、DQB1*05:188、DQB1*05:189、DQB1*05:19、DQB1*05:190、DQB1*05:191、DQB1*05:192、DQB1*05:193、DQB1*05:194、DQB1*05:195、DQB1*05:196、DQB1*05:197、DQB1*05:198、DQB1*05:199、DQB1*05:20、DQB1*05:200、DQB1*05:201、DQB1*05:202、DQB1*05:203、DQB1*05:204、DQB1*05:205、DQB1*05:206N、DQB1*05:207、DQB1*05:208N5bp、DQB1*05:209、DQB1*05:21、DQB1*05:210、DQB1*05:211、DQB1*05:212、DQB1*05:213、DQB1*05:214、DQB1*05:215N、DQB1*05:216、DQB1*05:217、DQB1*05:22、DQB1*05:23、DQB1*05:24、DQB1*05:25、DQB1*05:26、DQB1*05:27、DQB1*05:28、DQB1*05:29

10

20

30

40

50

50

DQB1*06:03:18、DQB1*06:03:19、DQB1*06:03:20、DQB1*06:03:21、DQB1*06:03:22、DQB1*06:03:23、DQB1*06:03:24、DQB1*06:03:25、DQB1*06:03:26、DQB1*06:03:27、DQB1*06:03:28、DQB1*06:03:29、DQB1*06:03:30、DQB1*06:03:31、DQB1*06:03:32、DQB1*06:03:33、DQB1*06:03:34、DQB1*06:03:35、DQB1*06:04:01、DQB1*06:04:02、DQB1*06:04:03、DQB1*06:04:04、DQB1*06:04:05、DQB1*06:04:06、DQB1*06:04:07、DQB1*06:04:08、DQB1*06:04:09、DQB1*06:04:10、DQB1*06:04:11、DQB1*06:04:12、DQB1*06:05:01、DQB1*06:05:02、DQB1*06:06、DQB1*06:07:01、DQB1*06:07:02、DQB1*06:08:01、DQB1*06:08:02、DQB1*06:08:03、DQB1*06:09:01:01、DQB1*06:09:01:02、DQB1*06:09:02、DQB1*06:09:03、DQB1*06:09:04、DQB1*06:09:05、DQB1*06:09:06、DQB1*06:09:07、DQB1*06:09:08、DQB1*06:09:09、DQB1*06:09:10、DQB1*06:10、DQB1*06:100、DQB1*06:101、DQB1*06:102N、DQB1*06:103、DQB1*06:104、DQB1*06:105、DQB1*06:106、DQB1*06:107、DQB1*06:108、DQB1*06:109、DQB1*06:110、DQB1*06:111、DQB1*06:112N、DQB1*06:113、DQB1*06:114、DQB1*06:115、DQB1*06:116、DQB1*06:117、DQB1*06:118:01、DQB1*06:118:02、DQB1*06:118:03、DQB1*06:119、DQB1*06:11:01、DQB1*06:11:02、DQB1*06:11:03、DQB1*06:11:04、DQB1*06:12、DQB1*06:120、DQB1*06:121、DQB1*06:122、DQB1*06:123、DQB1*06:124、DQB1*06:125、DQB1*06:126、DQB1*06:127、DQB1*06:128、DQB1*06:129、DQB1*06:130、DQB1*06:131、DQB1*06:132、DQB1*06:133、DQB1*06:134、DQB1*06:135、DQB1*06:136、DQB1*06:137、DQB1*06:138、DQB1*06:139、DQB1*06:13:01、DQB1*06:13:02、DQB1*06:13:03、DQB1*06:140、DQB1*06:141、DQB1*06:142、DQB1*06:143、DQB1*06:144N、DQB1*06:145、DQB1*06:146:01、DQB1*06:146:02、DQB1*06:147、DQB1*06:148、DQB1*06:149、DQB1*06:14:01、DQB1*06:14:02、DQB1*06:14:03、DQB1*06:150、DQB1*06:151、DQB1*06:152、DQB1*06:153:01、DQB1*06:153:02、DQB1*06:154、DQB1*06:155、DQB1*06:156、DQB1*06:157、DQB1*06:158N、DQB1*06:159、DQB1*06:15:01、DQB1*06:15:02、DQB1*06:16、DQB1*06:160、DQB1*06:161、DQB1*06:162、DQB1*06:163、DQB1*06:164、DQB1*06:165、DQB1*06:166、DQB1*06:167、DQB1*06:168、DQB1*06:169、DQB1*06:17、DQB1*06:170、DQB1*06:171、DQB1*06:172、DQB1*06:173、DQB1*06:174、DQB1*06:175、DQB1*06:176、DQB1*06:177、DQB1*06:178、DQB1*06:179N、DQB1*06:180、DQB1*06:181、DQB1*06:182、DQB1*06:183、DQB1*06:184、DQB1*0

10

20

30

40

50

6 : 185、DQB1*06 : 186、DQB1*06 : 187、DQB1*06 : 188、DQB1*06 : 189、DQB1*06 : 18 : 01、DQB1*06 : 18 : 02、DQB1*06 : 190 : 01、DQB1*06 : 190 : 02、DQB1*06 : 191、DQB1*06 : 192、DQB1*06 : 193N、DQB1*06 : 194、DQB1*06 : 195、DQB1*06 : 196、DQB1*06 : 197、DQB1*06 : 198、DQB1*06 : 199、DQB1*06 : 19 : 01、DQB1*06 : 19 : 02、
DQB1*06 : 20、DQB1*06 : 200、DQB1*06 : 201、DQB1*06 : 202、DQB1*06 : 203、DQB1*06 : 204、DQB1*06 : 205、DQB1*06 : 206 : 01、DQB1*06 : 206 : 02、DQB1*06 : 207、DQB1*06 : 208、DQB1*06 : 209、DQB1*06 : 21、DQB1*06 : 210、DQB1*06 : 211、DQB1*06 : 212、DQB1*06 : 213、DQB1*06 : 214、DQB1*06 : 215、DQB1*06 : 216N、DQB1*06 : 217、DQB1*06 : 218、DQB1*06 : 219、DQB1*06 : 221、DQB1*06 : 222、DQB1*06 : 223、DQB1*06 : 224、DQB1*06 : 225、DQB1*06 : 226、DQB1*06 : 227、DQB1*06 : 228、DQB1*06 : 229、DQB1*06 : 22 : 01、DQB1*06 : 22 : 02、DQB1*06 : 22 : 03、DQB1*06 : 23、DQB1*06 : 230、DQB1*06 : 231、DQB1*06 : 232、DQB1*06 : 233、DQB1*06 : 234、DQB1*06 : 235、DQB1*06 : 236、DQB1*06 : 237、DQB1*06 : 238、DQB1*06 : 239、DQB1*06 : 24、DQB1*06 : 240、DQB1*06 : 241、DQB1*06 : 242、DQB1*06 : 243、DQB1*06 : 244、DQB1*06 : 245、DQB1*06 : 246、DQB1*06 : 247、DQB1*06 : 248、DQB1*06 : 249、DQB1*06 : 25、DQB1*06 : 250、DQB1*06 : 251、DQB1*06 : 252N、DQB1*06 : 253、DQB1*06 : 254、DQB1*06 : 255、DQB1*06 : 256、DQB1*06 : 257、DQB1*06 : 258、DQB1*06 : 259、DQB1*06 : 260、DQB1*06 : 261、DQB1*06 : 262、DQB1*06 : 263、DQB1*06 : 264、DQB1*06 : 265、DQB1*06 : 266、DQB1*06 : 267、DQB1*06 : 268、DQB1*06 : 269、DQB1*06 : 26N、DQB1*06 : 270 : 01、DQB1*06 : 270 : 02、DQB1*06 : 271、DQB1*06 : 272、DQB1*06 : 273、DQB1*06 : 274、DQB1*06 : 275、DQB1*06 : 276、DQB1*06 : 277、DQB1*06 : 278、DQB1*06 : 279、DQB1*06 : 27 : 01、DQB1*06 : 27 : 02、DQB1*06 : 28、DQB1*06 : 280、DQB1*06 : 281、DQB1*06 : 282、DQB1*06 : 283、DQB1*06 : 284、DQB1*06 : 285、DQB1*06 : 286、DQB1*06 : 287、DQB1*06 : 288、DQB1*06 : 289、DQB1*06 : 29、DQB1*06 : 290、DQB1*06 : 291、DQB1*06 : 292、DQB1*06 : 293、DQB1*06 : 294、DQB1*06 : 295、DQB1*06 : 296、DQB1*06 : 297、DQB1*06 : 298、DQB1*06 : 299、DQB1*06 : 30、DQB1*06 : 300、DQB1*06 : 301、DQB1*06 : 302、DQB1*06 : 303N、DQB1*06 : 304N、DQB1*06 : 305、DQB1*06 : 306N、DQB1*06 : 307、DQB1*06 : 308N、DQB1*06 : 309、DQB1*06 : 31、DQB1*06 : 310、DQB1*06 : 311、DQB1*06 : 312、DQB1*06 : 313、DQB1*06 : 314、DQB1*06 : 315、DQB1*06 : 316、DQB1*06 : 317N、DQB1*06 : 318、DQB1*06 : 319、DQB1*06 : 320、DQB1*06 : 321、DQB1*06 : 322、DQB1*06 : 323、DQB1*06 : 324、DQB1*06 :

10

20

30

40

50

3 2 5、DQB1*06:3 2 6、DQB1*06:3 2:0 1、DQB1*06:3 2
 :0 2、DQB1*06:3 3、DQB1*06:3 4、DQB1*06:3 5、DQB
 1*06:3 6、DQB1*06:3 7、DQB1*06:3 8、DQB1*06:3 9
 、DQB1*06:4 0、DQB1*06:4 1、DQB1*06:4 2、DQB1*0
 6:4 3、DQB1*06:4 4、DQB1*06:4 5、DQB1*06:4 6、DQ
 B1*06:4 7、DQB1*06:4 8:0 1、DQB1*06:4 8:0 2、DQB
 1*06:4 9、DQB1*06:5 0、DQB1*06:5 1:0 1、DQB1*06
 :5 1:0 2、DQB1*06:5 2、DQB1*06:5 3:0 1、DQB1*06:
 5 3:0 2、DQB1*06:5 4 N、DQB1*06:5 5、DQB1*06:5 6、
 DQB1*06:5 7、DQB1*06:5 8、DQB1*06:5 9、DQB1*06
 :6 0、DQB1*06:6 1、DQB1*06:6 2、DQB1*06:6 3、DQB
 1*06:6 4、DQB1*06:6 5、DQB1*06:6 6、DQB1*06:6 7
 、DQB1*06:6 8、DQB1*06:6 9:0 1、DQB1*06:6 9:0 2、
 DQB1*06:7 0、DQB1*06:7 1、DQB1*06:7 2、DQB1*06
 :7 3、DQB1*06:7 4、DQB1*06:7 5 NX、DQB1*06:7 6、D
 QB1*06:7 7 N、DQB1*06:7 8、DQB1*06:7 9:0 1、DQB1
 *06:7 9:0 2、DQB1*06:8 0、DQB1*06:8 1、DQB1*06:
 8 2、DQB1*06:8 3、DQB1*06:8 4、DQB1*06:8 5、DQB1
 *06:8 6、DQB1*06:8 7、DQB1*06:8 8、DQB1*06:8 9、
 DQB1*06:9 0、DQB1*06:9 1、DQB1*06:9 2:0 1、DQB1
 *06:9 2:0 2、DQB1*06:9 3、DQB1*06:9 4、DQB1*06:
 9 5、DQB1*06:9 6:0 1、DQB1*06:9 6:0 2、DQB1*06:9
 7、DQB1*06:9 8、DQB1*06:9 9:0 1、DQB1*06:9 9:0 2
 、及びそれらの任意の組み合わせから選択される対立遺伝子を含む。

【0171】

II. D. 3. HLA-DRクラスII分子

いくつかの態様では、アルファ鎖は、HLA-DRアルファ鎖である。当該分野で公知
 の任意のHLA-DRアルファ鎖対立遺伝子は、本明細書で開示の組成物及び方法で用い
 られ得る。いくつかの態様では、このアルファ鎖は、HLA-DRA*01対立遺伝子で
 ある。いくつかの態様では、このアルファ鎖は、*01:01:01:01、*01:0
 1:01:02、*01:01:01:03、*01:01:02、*01:02:01
 、*01:02:02、*01:02:03、及びそれらの任意の組み合わせから選択さ
 れるHLA-DRA1対立遺伝子である。

【0172】

いくつかの態様では、このベータ鎖は、HLA-DRベータ鎖である。当該分野で公知
 の任意のHLA-DRベータ鎖は、本明細書で開示される組成物及び方法で使用され得る
 。いくつかの態様では、このベータ鎖は、HLA-DRB1*01、HLA-DRB1*
 03、HLA-DRB1*04、HLA-DRB1*07、HLA-DRB1*08、H
 LA-DRB1*09、HLA-DRB1*10、HLA-DRB1*11、HLA-D
 RB1*12、HLA-DRB1*13、HLA-DRB1*14、HLA-DRB1*
 15、及びHLA-DRB1*16対立遺伝子から選択される。いくつかの態様では、こ
 のベータ鎖は、DRB3対立遺伝子である。いくつかの態様では、このベータ鎖は、DR
 B4対立遺伝子である。いくつかの態様では、このベータ鎖は、DRB5対立遺伝子であ
 る。

【0173】

いくつかの態様では、このベータ鎖は、DRB1*01:01:01、DRB1*01
 :01:02、DRB1*01:01:03、DRB1*01:01:04、DRB1*
 01:01:05、DRB1*01:01:06、DRB1*01:01:07、DRB
 1*01:01:08、DRB1*01:01:09、DRB1*01:01:10、D
 RB1*01:01:11、DRB1*01:01:12、DRB1*01:01:13

10

20

30

40

50

、DRB1*01:01:14、DRB1*01:01:15、DRB1*01:01:16、DRB1*01:01:17、DRB1*01:01:18、DRB1*01:01:19、DRB1*01:01:20、DRB1*01:01:21、DRB1*01:01:22、DRB1*01:01:23、DRB1*01:01:24、DRB1*01:01:25、DRB1*01:01:26、DRB1*01:01:27、DRB1*01:01:28、DRB1*01:01:29、DRB1*01:01:30、DRB1*01:01:31、DRB1*01:01:32、DRB1*01:01:33、DRB1*01:02:01:01、DRB1*01:02:01:02、DRB1*01:02:02、DRB1*01:02:03、DRB1*01:02:04、DRB1*01:02:05、DRB1*01:02:06、DRB1*01:02:07、DRB1*01:02:08、DRB1*01:02:09、DRB1*01:02:10、DRB1*01:02:11、DRB1*01:02:12、DRB1*01:02:13、DRB1*01:03:01、DRB1*01:03:02、DRB1*01:03:03、DRB1*01:03:04、DRB1*01:04、DRB1*01:05、DRB1*01:06、DRB1*01:07、DRB1*01:08、DRB1*01:09、DRB1*01:10、DRB1*01:100、DRB1*01:11:01、DRB1*01:11:02、DRB1*01:12、DRB1*01:13、DRB1*01:14、DRB1*01:15、DRB1*01:16、DRB1*01:17、DRB1*01:18:01、DRB1*01:18:02、DRB1*01:19、DRB1*01:20:01、DRB1*01:20:02、DRB1*01:21、DRB1*01:22、DRB1*01:23、DRB1*01:24:01、DRB1*01:24:02、DRB1*01:25、DRB1*01:26、DRB1*01:27、DRB1*01:28、DRB1*01:29:01、DRB1*01:29:02、DRB1*01:30、DRB1*01:31、DRB1*01:32、DRB1*01:33N、DRB1*01:34、DRB1*01:35、DRB1*01:36、DRB1*01:37、DRB1*01:38、DRB1*01:39N、DRB1*01:40N、DRB1*01:41、DRB1*01:42、DRB1*01:43、DRB1*01:44:01、DRB1*01:44:02、DRB1*01:45、DRB1*01:46、DRB1*01:47、DRB1*01:48、DRB1*01:49、DRB1*01:50、DRB1*01:51、DRB1*01:52N、DRB1*01:53、DRB1*01:54、DRB1*01:55、DRB1*01:56、DRB1*01:57、DRB1*01:58、DRB1*01:59、DRB1*01:60、DRB1*01:61、DRB1*01:62N、DRB1*01:63、DRB1*01:64、DRB1*01:65:01、DRB1*01:65:02、DRB1*01:66、DRB1*01:67、DRB1*01:68N、DRB1*01:69、DRB1*01:70、DRB1*01:71、DRB1*01:72、DRB1*01:73、DRB1*01:74、DRB1*01:75、DRB1*01:76、DRB1*01:77、DRB1*01:78、DRB1*01:79、DRB1*01:80、DRB1*01:81、DRB1*01:82、DRB1*01:83、DRB1*01:84、DRB1*01:85、DRB1*01:86、DRB1*01:87、DRB1*01:88、DRB1*01:89、DRB1*01:90、DRB1*01:91Q、DRB1*01:92、DRB1*01:93、DRB1*01:94、DRB1*01:95、DRB1*01:96、DRB1*01:97、DRB1*01:98、DRB1*01:99、DRB1*03:01:01:01、DRB1*03:01:01:02、DRB1*03:01:01:03、DRB1*03:01:02、DRB1*03:01:03、DRB1*03:01:04、DRB1*03:01:05、DRB1*03:01:06、DRB1*03:01:07、DRB1*03:01:08、DRB1*03:01:09、DRB1*03:01:10、DRB1*03:01:11、DRB1*03:01:12、DRB1*03:01:13、DRB1*03:01:14、DRB1*03:01:15、DRB1*03:01:16、DRB1*0

10

20

30

40

50

3:01:17、DRB1*03:01:18、DRB1*03:01:19、DRB1*03:01:20、DRB1*03:01:21、DRB1*03:01:22、DRB1*03:01:23、DRB1*03:01:24、DRB1*03:01:25、DRB1*03:01:26、DRB1*03:01:27、DRB1*03:01:28、DRB1*03:02:01、DRB1*03:02:02、DRB1*03:02:03、DRB1*03:03、DRB1*03:04:01、DRB1*03:04:02、DRB1*03:05:01、DRB1*03:05:02、DRB1*03:05:03、DRB1*03:06、DRB1*03:07:01、DRB1*03:07:02、DRB1*03:08、DRB1*03:09、DRB1*03:10、DRB1*03:100:01、DRB1*03:100:02、DRB1*03:101、DRB1*03:102、DRB1*03:103、DRB1*03:104、DRB1*03:105、DRB1*03:106、DRB1*03:107、DRB1*03:108、DRB1*03:109、DRB1*03:110、DRB1*03:111、DRB1*03:112、DRB1*03:113、DRB1*03:114、DRB1*03:115、DRB1*03:116、DRB1*03:117、DRB1*03:118、DRB1*03:119、DRB1*03:11:01、DRB1*03:12、DRB1*03:120、DRB1*03:121、DRB1*03:122、DRB1*03:123、DRB1*03:124、DRB1*03:125、DRB1*03:126、DRB1*03:127、DRB1*03:128、DRB1*03:129、DRB1*03:130、DRB1*03:131、DRB1*03:132、DRB1*03:133、DRB1*03:134、DRB1*03:135、DRB1*03:136、DRB1*03:137、DRB1*03:138、DRB1*03:139、DRB1*03:13:01、DRB1*03:13:02、DRB1*03:14、DRB1*03:140、DRB1*03:141、DRB1*03:142、DRB1*03:143、DRB1*03:144、DRB1*03:145、DRB1*03:146、DRB1*03:147、DRB1*03:148、DRB1*03:149、DRB1*03:150、DRB1*03:151、DRB1*03:152、DRB1*03:153、DRB1*03:154、DRB1*03:155、DRB1*03:156N、DRB1*03:157、DRB1*03:158、DRB1*03:15:01、DRB1*03:15:02、DRB1*03:16、DRB1*03:17、DRB1*03:18、DRB1*03:19、DRB1*03:20、DRB1*03:21、DRB1*03:22、DRB1*03:23、DRB1*03:24、DRB1*03:25:01、DRB1*03:25:02、DRB1*03:26、DRB1*03:27、DRB1*03:28、DRB1*03:29、DRB1*03:30、DRB1*03:31、DRB1*03:32、DRB1*03:33、DRB1*03:34、DRB1*03:35、DRB1*03:36、DRB1*03:37、DRB1*03:38、DRB1*03:39、DRB1*03:40、DRB1*03:41:01、DRB1*03:41:02、DRB1*03:42、DRB1*03:43、DRB1*03:44、DRB1*03:45、DRB1*03:46、DRB1*03:47、DRB1*03:48、DRB1*03:49、DRB1*03:50、DRB1*03:51、DRB1*03:52、DRB1*03:53、DRB1*03:54、DRB1*03:55、DRB1*03:56、DRB1*03:57、DRB1*03:58、DRB1*03:59、DRB1*03:60、DRB1*03:61、DRB1*03:62、DRB1*03:63、DRB1*03:64、DRB1*03:65、DRB1*03:66、DRB1*03:67N、DRB1*03:68N、DRB1*03:69、DRB1*03:70、DRB1*03:71:01、DRB1*03:71:02、DRB1*03:72、DRB1*03:73、DRB1*03:74、DRB1*03:75、DRB1*03:76、DRB1*03:77、DRB1*03:78、DRB1*03:79、DRB1*03:80、DRB1*03:81、DRB1*03:82、DRB1*03:83、DRB1*03:84、DRB1*03:85、D

10

20

30

40

50

RB1*03:86、DRB1*03:87、DRB1*03:88、DRB1*03:89、DRB1*03:90、DRB1*03:91、DRB1*03:92、DRB1*03:93、DRB1*03:94、DRB1*03:95、DRB1*03:96、DRB1*03:97、DRB1*03:98、DRB1*03:99、
DRB1*04:01:01:01、DRB1*04:01:01:02、DRB1*04:01:01:03、DRB1*04:01:02、DRB1*04:01:03、DRB1*04:01:04、DRB1*04:01:05、DRB1*04:01:06、DRB1*04:01:07、DRB1*04:01:08、DRB1*04:01:09、DRB1*04:01:10、DRB1*04:01:11、DRB1*04:01:12、DRB1*04:01:13、DRB1*04:01:14、DRB1*04:01:15、DRB1*04:01:16、DRB1*04:01:17、DRB1*04:01:18、DRB1*04:01:19、DRB1*04:01:20、DRB1*04:01:21、DRB1*04:02:01、DRB1*04:02:02、DRB1*04:02:03、DRB1*04:02:04、DRB1*04:02:05、DRB1*04:02:06、DRB1*04:03:01:01、DRB1*04:03:01:02、DRB1*04:03:02、DRB1*04:03:03、DRB1*04:03:04、DRB1*04:03:05、DRB1*04:03:06、DRB1*04:03:07、DRB1*04:03:08、DRB1*04:03:09、DRB1*04:03:10、DRB1*04:03:11、DRB1*04:03:12、DRB1*04:03:13、DRB1*04:03:14、DRB1*04:03:15、DRB1*04:04:01、DRB1*04:04:02、DRB1*04:04:03、DRB1*04:04:04、DRB1*04:04:05、DRB1*04:04:06、DRB1*04:04:07、DRB1*04:04:08、DRB1*04:04:09、DRB1*04:04:10、DRB1*04:04:11、DRB1*04:04:12、DRB1*04:04:13、DRB1*04:04:14、DRB1*04:04:15、DRB1*04:05:01:01、DRB1*04:05:01:02、DRB1*04:05:01:03、DRB1*04:05:02、DRB1*04:05:03、DRB1*04:05:04、DRB1*04:05:05、DRB1*04:05:06、DRB1*04:05:07、DRB1*04:05:08、DRB1*04:05:09、DRB1*04:05:10、DRB1*04:05:11、DRB1*04:05:13、DRB1*04:05:14、DRB1*04:05:15、DRB1*04:05:16、DRB1*04:05:17、DRB1*04:05:18、DRB1*04:05:19、DRB1*04:05:20、DRB1*04:06:01、DRB1*04:06:02、DRB1*04:06:03、DRB1*04:06:04、DRB1*04:06:05、DRB1*04:06:06、DRB1*04:06:07、DRB1*04:07:01:01、DRB1*04:07:01:02、DRB1*04:07:02、DRB1*04:07:03、DRB1*04:07:04、DRB1*04:07:05、DRB1*04:07:06、DRB1*04:08:01、DRB1*04:08:02、DRB1*04:08:03、DRB1*04:08:04、DRB1*04:09、DRB1*04:100、DRB1*04:101、DRB1*04:102、DRB1*04:103、DRB1*04:104、DRB1*04:105:01、DRB1*04:105:02、DRB1*04:106、DRB1*04:107、DRB1*04:108、DRB1*04:109、DRB1*04:10:01、DRB1*04:10:02、DRB1*04:10:03、DRB1*04:110、DRB1*04:111、DRB1*04:112、DRB1*04:113、DRB1*04:114、DRB1*04:115、DRB1*04:116、DRB1*04:117、DRB1*04:118、DRB1*04:119N、DRB1*04:11:01、DRB1*04:11:02、DRB1*04:11:03、DRB1*04:11:04、DRB1*04:11:05、DRB1*04:12、DRB1*04:120N、DRB1*04:121、DRB1*0

10

20

30

40

50

4 : 1 2 2、DRB1*04 : 1 2 3、DRB1*04 : 1 2 4、DRB1*04 : 1 2
5、DRB1*04 : 1 2 6、DRB1*04 : 1 2 7、DRB1*04 : 1 2 8、DR
B1*04 : 1 2 9、DRB1*04 : 1 3、DRB1*04 : 1 3 0、DRB1*04
: 1 3 1 : 0 1、DRB1*04 : 1 3 1 : 0 2、DRB1*04 : 1 3 2、DRB1*
04 : 1 3 3、DRB1*04 : 1 3 4、DRB1*04 : 1 3 5、DRB1*04 : 1
3 6、DRB1*04 : 1 3 7、DRB1*04 : 1 3 8、DRB1*04 : 1 3 9、D
RB1*04 : 1 4、DRB1*04 : 1 4 0、DRB1*04 : 1 4 1、DRB1*0
4 : 1 4 2 N、DRB1*04 : 1 4 3、DRB1*04 : 1 4 4、DRB1*04 : 1
4 5、DRB1*04 : 1 4 6、DRB1*04 : 1 4 7、DRB1*04 : 1 4 8、D
RB1*04 : 1 4 9、DRB1*04 : 1 5、DRB1*04 : 1 5 0、DRB1*0
4 : 1 5 1、DRB1*04 : 1 5 2、DRB1*04 : 1 5 3、DRB1*04 : 1 5
4、DRB1*04 : 1 5 5、DRB1*04 : 1 5 6、DRB1*04 : 1 5 7 N、D
RB1*04 : 1 5 8 N、DRB1*04 : 1 5 9、DRB1*04 : 1 6、DRB1*
04 : 1 6 0、DRB1*04 : 1 6 1、DRB1*04 : 1 6 2、DRB1*04 : 1
6 3、DRB1*04 : 1 6 4、DRB1*04 : 1 6 5、DRB1*04 : 1 6 6、D
RB1*04 : 1 6 7、DRB1*04 : 1 6 8、DRB1*04 : 1 6 9、DRB1*
04 : 1 7 0、DRB1*04 : 1 7 1、DRB1*04 : 1 7 2、DRB1*04 : 1
7 3、DRB1*04 : 1 7 4、DRB1*04 : 1 7 5、DRB1*04 : 1 7 6、D
RB1*04 : 1 7 7、DRB1*04 : 1 7 8 N、DRB1*04 : 1 7 9、DRB1
*04 : 1 7 : 0 1、DRB1*04 : 1 7 : 0 2、DRB1*04 : 1 8、DRB1*
04 : 1 8 0、DRB1*04 : 1 8 1、DRB1*04 : 1 8 2、DRB1*04 : 1
8 3、DRB1*04 : 1 8 4、DRB1*04 : 1 8 5、DRB1*04 : 1 8 6 N、
DRB1*04 : 1 8 7、DRB1*04 : 1 8 8、DRB1*04 : 1 8 9、DRB1
*04 : 1 9、DRB1*04 : 1 9 0、DRB1*04 : 1 9 1、DRB1*04 : 1
9 2、DRB1*04 : 1 9 3、DRB1*04 : 1 9 4、DRB1*04 : 1 9 5、D
RB1*04 : 1 9 6、DRB1*04 : 1 9 7、DRB1*04 : 1 9 8、DRB1*
04 : 1 9 9、DRB1*04 : 2 0、DRB1*04 : 2 0 0、DRB1*04 : 2 0
1、DRB1*04 : 2 0 2、DRB1*04 : 2 0 3、DRB1*04 : 2 0 4、DR
B1*04 : 2 0 5、DRB1*04 : 2 0 6、DRB1*04 : 2 0 7、DRB1*0
4 : 2 0 8、DRB1*04 : 2 0 9、DRB1*04 : 2 1、DRB1*04 : 2 1 0
、DRB1*04 : 2 1 1、DRB1*04 : 2 1 2 N、DRB1*04 : 2 1 3、DR
B1*04 : 2 1 4 N、DRB1*04 : 2 1 5、DRB1*04 : 2 1 6、DRB1*
04 : 2 1 7、DRB1*04 : 2 1 8、DRB1*04 : 2 1 9、DRB1*04 : 2
2、DRB1*04 : 2 2 0、DRB1*04 : 2 2 1、DRB1*04 : 2 2 2、DR
B1*04 : 2 2 3、DRB1*04 : 2 2 4、DRB1*04 : 2 2 5、DRB1*0
4 : 2 2 6 : 0 1、DRB1*04 : 2 2 6 : 0 2、DRB1*04 : 2 2 7、DRB1
*04 : 2 2 8、DRB1*04 : 2 2 9、DRB1*04 : 2 3、DRB1*04 : 2
3 0、DRB1*04 : 2 3 1、DRB1*04 : 2 3 2、DRB1*04 : 2 3 3、D
RB1*04 : 2 3 4、DRB1*04 : 2 3 5、DRB1*04 : 2 3 6、DRB1*
04 : 2 3 7、DRB1*04 : 2 3 8、DRB1*04 : 2 3 9、DRB1*04 : 2
4、DRB1*04 : 2 4 0、DRB1*04 : 2 4 1、DRB1*04 : 2 4 2、DR
B1*04 : 2 4 3、DRB1*04 : 2 4 4、DRB1*04 : 2 4 5、DRB1*0
4 : 2 4 6、DRB1*04 : 2 4 7 N、DRB1*04 : 2 4 8、DRB1*04 : 2
4 9、DRB1*04 : 2 5、DRB1*04 : 2 5 0、DRB1*04 : 2 5 1、DR
B1*04 : 2 5 2、DRB1*04 : 2 5 3、DRB1*04 : 2 5 4、DRB1*0
4 : 2 5 5、DRB1*04 : 2 5 6、DRB1*04 : 2 5 7、DRB1*04 : 2 5
8、DRB1*04 : 2 5 9、DRB1*04 : 2 6、DRB1*04 : 2 6 0、DRB
1*04 : 2 6 1、DRB1*04 : 2 6 2、DRB1*04 : 2 6 3、DRB1*04
: 2 6 4 N、DRB1*04 : 2 6 5、DRB1*04 : 2 6 6 N、DRB1*04 : 2
6 7 N、DRB1*04 : 2 6 8、DRB1*04 : 2 6 9、DRB1*04 : 2 7、D

10

20

30

40

50

RB1*04:270、DRB1*04:271、DRB1*04:272、DRB1*04:28、DRB1*04:29、DRB1*04:30、DRB1*04:31、DRB1*04:32、DRB1*04:33、DRB1*04:34、DRB1*04:35、DRB1*04:36、DRB1*04:37、DRB1*04:38、DRB1*04:39、DRB1*04:40、DRB1*04:41、DRB1*04:42、DRB1*04:43、DRB1*04:44:01、DRB1*04:44:02、DRB1*04:45、DRB1*04:46、DRB1*04:47、DRB1*04:48、DRB1*04:49、DRB1*04:50、DRB1*04:51、DRB1*04:52、DRB1*04:53:01、DRB1*04:53:02、DRB1*04:54、DRB1*04:55、DRB1*04:56:01、DRB1*04:56:02、DRB1*04:57、DRB1*04:58、DRB1*04:59、DRB1*04:60、DRB1*04:61、DRB1*04:62、DRB1*04:63、DRB1*04:64、DRB1*04:65、DRB1*04:66、DRB1*04:67、DRB1*04:68、DRB1*04:69、DRB1*04:70、DRB1*04:71、DRB1*04:72:01、DRB1*04:72:02、DRB1*04:73:01、DRB1*04:73:02、DRB1*04:74、DRB1*04:75、DRB1*04:76、DRB1*04:77、DRB1*04:78、DRB1*04:79、DRB1*04:80、DRB1*04:81N、DRB1*04:82、DRB1*04:83、DRB1*04:84、DRB1*04:85、DRB1*04:86、DRB1*04:87、DRB1*04:88、DRB1*04:89、DRB1*04:90、DRB1*04:91、DRB1*04:92、DRB1*04:93、DRB1*04:94:01N、DRB1*04:95:01、DRB1*04:95:02、DRB1*04:96、DRB1*04:97、DRB1*04:98:01、DRB1*04:98:02、DRB1*04:99、DRB1*07:01:01:01、DRB1*07:01:01:02、DRB1*07:01:01:03、DRB1*07:01:01:04、DRB1*07:01:02、DRB1*07:01:03、DRB1*07:01:04、DRB1*07:01:05、DRB1*07:01:06、DRB1*07:01:07、DRB1*07:01:08、DRB1*07:01:09、DRB1*07:01:10、DRB1*07:01:11、DRB1*07:01:12、DRB1*07:01:13、DRB1*07:01:14、DRB1*07:01:15、DRB1*07:01:16、DRB1*07:01:17、DRB1*07:01:18、DRB1*07:01:19、DRB1*07:01:20、DRB1*07:01:21、DRB1*07:01:22、DRB1*07:03、DRB1*07:04、DRB1*07:05、DRB1*07:06、DRB1*07:07、DRB1*07:08、DRB1*07:09、DRB1*07:100、DRB1*07:101N、DRB1*07:10N、DRB1*07:11、DRB1*07:12、DRB1*07:13、DRB1*07:14、DRB1*07:15、DRB1*07:16、DRB1*07:17、DRB1*07:18、DRB1*07:19、DRB1*07:20、DRB1*07:21、DRB1*07:22、DRB1*07:23、DRB1*07:24、DRB1*07:25、DRB1*07:26N、DRB1*07:27、DRB1*07:28、DRB1*07:29、DRB1*07:30、DRB1*07:31、DRB1*07:32、DRB1*07:33、DRB1*07:34、DRB1*07:35、DRB1*07:36、DRB1*07:37、DRB1*07:38、DRB1*07:39、DRB1*07:40、DRB1*07:41、DRB1*07:42、DRB1*07:43、DRB1*07:44、DRB1*07:45、DRB1*07:46、DRB1*07:47、DRB1*07:48、DRB1*07:49、DRB1*07:50、DRB1*07:51、DRB1*07:52、DRB1*07:53、DRB1*07:54、DRB1*07:55、DRB1*07:56、DRB1*07:57、DRB1*07:58N、DRB1*07:59、DRB1*07:60、DRB1*07:61、D

10

20

30

40

50

RB1*07:62、DRB1*07:63、DRB1*07:64、DRB1*07:65、DRB1*07:66、DRB1*07:67、DRB1*07:68N、DRB1*07:69、DRB1*07:70、DRB1*07:71、DRB1*07:72、DRB1*07:73、DRB1*07:74、DRB1*07:75、DRB1*07:76、DRB1*07:77、DRB1*07:78、DRB1*07:79、DRB1*07:80、DRB1*07:81、DRB1*07:82、DRB1*07:83、DRB1*07:84、DRB1*07:85、DRB1*07:86、DRB1*07:87N、DRB1*07:88、DRB1*07:89、DRB1*07:90、DRB1*07:91、DRB1*07:92、DRB1*07:93、DRB1*07:94、DRB1*07:95、DRB1*07:96、DRB1*07:97、DRB1*07:98、DRB1*07:99、DRB1*08:01:01、DRB1*08:01:02、DRB1*08:01:04、DRB1*08:01:05、DRB1*08:01:06、DRB1*08:01:07、DRB1*08:02:01:01、DRB1*08:02:01:02、DRB1*08:02:02、DRB1*08:02:03、DRB1*08:02:04、DRB1*08:03:02:01、DRB1*08:03:02:02、DRB1*08:03:03、DRB1*08:03:04、DRB1*08:03:05、DRB1*08:03:06、DRB1*08:03:07、DRB1*08:03:08、DRB1*08:03:09、DRB1*08:04:01、DRB1*08:04:02、DRB1*08:04:03、DRB1*08:04:04、DRB1*08:04:05、DRB1*08:04:06、DRB1*08:04:07、DRB1*08:05、DRB1*08:06、DRB1*08:07、DRB1*08:08、DRB1*08:09、DRB1*08:10、DRB1*08:11、DRB1*08:12、DRB1*08:13、DRB1*08:14、DRB1*08:15、DRB1*08:16、DRB1*08:17、DRB1*08:18、DRB1*08:19、DRB1*08:20、DRB1*08:21、DRB1*08:22、DRB1*08:23、DRB1*08:24:01、DRB1*08:24:02、DRB1*08:25、DRB1*08:26、DRB1*08:27、DRB1*08:28、DRB1*08:29、DRB1*08:30:01、DRB1*08:30:02、DRB1*08:30:03、DRB1*08:31、DRB1*08:32、DRB1*08:33、DRB1*08:34、DRB1*08:35、DRB1*08:36:01、DRB1*08:36:02、DRB1*08:37、DRB1*08:38、DRB1*08:39、DRB1*08:40、DRB1*08:41、DRB1*08:42、DRB1*08:43、DRB1*08:44、DRB1*08:45:01、DRB1*08:45:02、DRB1*08:46、DRB1*08:47、DRB1*08:48、DRB1*08:49、DRB1*08:50、DRB1*08:51、DRB1*08:52、DRB1*08:53、DRB1*08:54、DRB1*08:55、DRB1*08:56、DRB1*08:57、DRB1*08:58、DRB1*08:59、DRB1*08:60N、DRB1*08:61、DRB1*08:62、DRB1*08:63、DRB1*08:64、DRB1*08:65、DRB1*08:66、DRB1*08:67、DRB1*08:68:01、DRB1*08:68:02、DRB1*08:69、DRB1*08:70、DRB1*08:71、DRB1*08:72、DRB1*08:73、DRB1*08:74、DRB1*08:75、DRB1*08:76、DRB1*08:77、DRB1*08:78N、DRB1*08:79、DRB1*08:80、DRB1*08:81、DRB1*08:82、DRB1*08:83、DRB1*08:84、DRB1*08:85、DRB1*08:86、DRB1*08:87、DRB1*08:88、DRB1*08:89N、DRB1*08:90、DRB1*09:01:02:01、DRB1*09:01:02:02、DRB1*09:01:03、DRB1*09:01:04、DRB1*09:01:05、DRB1*09:01:06、DRB1*09:01:07、DRB1*09:01:08、DRB1*09:01:09、DRB1*09:01:

10

20

30

40

50

10、DRB1*09:01:11、DRB1*09:02:01、DRB1*09:02:02、DRB1*09:03、DRB1*09:04、DRB1*09:05、DRB1*09:06、DRB1*09:07、DRB1*09:08、DRB1*09:09、DRB1*09:10、DRB1*09:11、DRB1*09:12、DRB1*09:13、DRB1*09:14、DRB1*09:15、DRB1*09:16、DRB1*09:17、DRB1*09:18、DRB1*09:19、DRB1*09:20、DRB1*09:21、DRB1*09:22、DRB1*09:23、DRB1*09:24、DRB1*09:25、DRB1*09:26、DRB1*09:27、DRB1*09:28、DRB1*09:29、DRB1*09:30、DRB1*09:31、DRB1*09:32、DRB1*09:33、DRB1*09:34、DRB1*09:35、DRB1*09:36、DRB1*09:37N、DRB1*09:38、DRB1*09:39、DRB1*09:40、DRB1*10:01:01:01、DRB1*10:01:01:02、DRB1*10:01:01:03、DRB1*10:01:02、DRB1*10:01:03、DRB1*10:01:04、DRB1*10:01:05、DRB1*10:01:06、DRB1*10:01:07、DRB1*10:01:08、DRB1*10:01:09、DRB1*10:01:10、DRB1*10:01:11、DRB1*10:01:12、DRB1*10:02、DRB1*10:03、DRB1*10:04、DRB1*10:05、DRB1*10:06、DRB1*10:07、DRB1*10:08、DRB1*10:09、DRB1*10:10、DRB1*10:11、DRB1*10:12、DRB1*10:13、DRB1*10:14、DRB1*10:15、DRB1*10:16、DRB1*10:17、DRB1*10:18、DRB1*10:19、DRB1*10:20、DRB1*10:21、DRB1*10:22、DRB1*10:23、DRB1*10:24、DRB1*10:25、DRB1*10:26、DRB1*10:27、DRB1*10:28、DRB1*10:29、DRB1*10:30、DRB1*10:31、DRB1*10:32、DRB1*10:33、DRB1*11:01:01:01、DRB1*11:01:01:02、DRB1*11:01:01:03、DRB1*11:01:01:04、DRB1*11:01:02、DRB1*11:01:03、DRB1*11:01:04、DRB1*11:01:05、DRB1*11:01:06、DRB1*11:01:07、DRB1*11:01:08、DRB1*11:01:09、DRB1*11:01:10、DRB1*11:01:11、DRB1*11:01:12、DRB1*11:01:13、DRB1*11:01:14、DRB1*11:01:15、DRB1*11:01:16、DRB1*11:01:17、DRB1*11:01:18、DRB1*11:01:19、DRB1*11:01:20、DRB1*11:01:21、DRB1*11:01:22、DRB1*11:01:23、DRB1*11:01:24、DRB1*11:01:25、DRB1*11:01:26、DRB1*11:01:27、DRB1*11:01:28、DRB1*11:01:29、DRB1*11:01:30、DRB1*11:01:31、DRB1*11:01:32、DRB1*11:01:33、DRB1*11:02:01、DRB1*11:02:02、DRB1*11:02:03、DRB1*11:02:04、DRB1*11:02:05、DRB1*11:03:01、DRB1*11:03:02、DRB1*11:03:03、DRB1*11:03:04、DRB1*11:04:01、DRB1*11:04:02、DRB1*11:04:03、DRB1*11:04:04、DRB1*11:04:05、DRB1*11:04:06、DRB1*11:04:07、DRB1*11:04:08、DRB1*11:04:09、DRB1*11:04:10、DRB1*11:04:11、DRB1*11:04:12、DRB1*11:04:13、DRB1*11:04:14、DRB1*11:04:15、DRB1*11:04:16、DRB1*11:04:17、DRB1*11:04:18、DRB1*11:05、DRB1*11:06:01、DRB1*11:06:02、DRB1*11:06:03、DRB1*11:07:01

10

20

30

40

50

、DRB1*11:07:02、DRB1*11:08:01、DRB1*11:08:02、DRB1*11:08:03、DRB1*11:09、DRB1*11:100、DRB1*11:101:01、DRB1*11:101:02、DRB1*11:102:01、DRB1*11:102:02、DRB1*11:103:01、DRB1*11:103:02、DRB1*11:104、DRB1*11:105、DRB1*11:106、DRB1*11:107、DRB1*11:108、DRB1*11:109、DRB1*11:10:01、DRB1*11:10:02、DRB1*11:110、DRB1*11:111、DRB1*11:112、DRB1*11:113、DRB1*11:114、DRB1*11:115、DRB1*11:116、DRB1*11:117:01、DRB1*11:117:02、DRB1*11:118、DRB1*11:119、DRB1*11:11:01、DRB1*11:11:03、DRB1*11:120、DRB1*11:121、DRB1*11:122、DRB1*11:123、DRB1*11:124:01、DRB1*11:124:02、DRB1*11:125、DRB1*11:126、DRB1*11:127、DRB1*11:128、DRB1*11:129、DRB1*11:12:01、DRB1*11:12:02、DRB1*11:12:03、DRB1*11:130、DRB1*11:131、DRB1*11:132、DRB1*11:133、DRB1*11:134、DRB1*11:135、DRB1*11:136、DRB1*11:137、DRB1*11:138、DRB1*11:139、DRB1*11:13:01、DRB1*11:13:02、DRB1*11:140、DRB1*11:141、DRB1*11:142、DRB1*11:143、DRB1*11:144、DRB1*11:145、DRB1*11:146、DRB1*11:147:01、DRB1*11:147:02、DRB1*11:148、DRB1*11:149、DRB1*11:14:01、DRB1*11:14:02、DRB1*11:15、DRB1*11:150、DRB1*11:151、DRB1*11:152、DRB1*11:153、DRB1*11:154、DRB1*11:155、DRB1*11:156、DRB1*11:157、DRB1*11:158、DRB1*11:159、DRB1*11:16、DRB1*11:160、DRB1*11:161、DRB1*11:162、DRB1*11:163、DRB1*11:164、DRB1*11:165:01、DRB1*11:165:02、DRB1*11:166、DRB1*11:167、DRB1*11:168、DRB1*11:169N、DRB1*11:17、DRB1*11:170、DRB1*11:171、DRB1*11:172、DRB1*11:173、DRB1*11:174、DRB1*11:175、DRB1*11:176、DRB1*11:177、DRB1*11:178、DRB1*11:179、DRB1*11:18、DRB1*11:180、DRB1*11:181、DRB1*11:182、DRB1*11:183、DRB1*11:184、DRB1*11:185、DRB1*11:186、DRB1*11:187、DRB1*11:188、DRB1*11:189、DRB1*11:190、DRB1*11:191、DRB1*11:192、DRB1*11:193:01、DRB1*11:193:02、DRB1*11:194、DRB1*11:195、DRB1*11:196、DRB1*11:197、DRB1*11:198、DRB1*11:199、DRB1*11:19:01、DRB1*11:19:02、DRB1*11:19:03、DRB1*11:20、DRB1*11:200、DRB1*11:201、DRB1*11:202、DRB1*11:203、DRB1*11:204、DRB1*11:205、DRB1*11:206、DRB1*11:207、DRB1*11:208、DRB1*11:209、DRB1*11:21、DRB1*11:210、DRB1*11:211、DRB1*11:212、DRB1*11:213、DRB1*11:214、DRB1*11:215、DRB1*11:216、DRB1*11:217N、DRB1*11:218、DRB1*11:219、DRB1*11:22、DRB1*11:220、DRB1*11:221、DRB1*11:222、DRB1*11:223、DRB1*11:224、DRB1*11:225、D

10

20

30

40

50

RB1*11:226、DRB1*11:227、DRB1*11:228、DRB1*11:229、DRB1*11:230、DRB1*11:231、DRB1*11:232、DRB1*11:233、DRB1*11:234、DRB1*11:235、DRB1*11:236、DRB1*11:237、DRB1*11:238、DRB1*11:239、DRB1*11:23:01、DRB1*11:23:02、DRB1*11:240、DRB1*11:241、DRB1*11:242、DRB1*11:243、DRB1*11:244、DRB1*11:245、DRB1*11:246N、DRB1*11:247、DRB1*11:248Q、DRB1*11:249、DRB1*11:24:01、DRB1*11:24:02、DRB1*11:25、DRB1*11:250N、DRB1*11:251、DRB1*11:252、DRB1*11:253、DRB1*11:254、DRB1*11:26、DRB1*11:27:01、DRB1*11:27:02、DRB1*11:27:03、DRB1*11:28:01、DRB1*11:28:02、DRB1*11:29:01、DRB1*11:29:02、DRB1*11:30、DRB1*11:31、DRB1*11:32、DRB1*11:33、DRB1*11:34、DRB1*11:35、DRB1*11:36、DRB1*11:37:01、DRB1*11:37:02、DRB1*11:38、DRB1*11:39、DRB1*11:40、DRB1*11:41、DRB1*11:42:01、DRB1*11:42:02、DRB1*11:43、DRB1*11:44、DRB1*11:45、DRB1*11:46:01、DRB1*11:46:02、DRB1*11:47、DRB1*11:48、DRB1*11:49:01、DRB1*11:49:02、DRB1*11:50、DRB1*11:51、DRB1*11:52、DRB1*11:53、DRB1*11:54:01、DRB1*11:54:02、DRB1*11:55、DRB1*11:56、DRB1*11:57、DRB1*11:58:01、DRB1*11:58:02、DRB1*11:59、DRB1*11:60、DRB1*11:61、DRB1*11:62:01、DRB1*11:62:02、DRB1*11:63:01、DRB1*11:63:02、DRB1*11:64、DRB1*11:65:01、DRB1*11:65:02、DRB1*11:66:01、DRB1*11:66:02、DRB1*11:67、DRB1*11:68、DRB1*11:69、DRB1*11:70、DRB1*11:72、DRB1*11:73、DRB1*11:74:01、DRB1*11:74:02、DRB1*11:75、DRB1*11:76、DRB1*11:77、DRB1*11:78、DRB1*11:79、DRB1*11:80、DRB1*11:81、DRB1*11:82、DRB1*11:83、DRB1*11:84:01、DRB1*11:84:02、DRB1*11:84:03、DRB1*11:85、DRB1*11:86、DRB1*11:87、DRB1*11:88、DRB1*11:89、DRB1*11:90、DRB1*11:91、DRB1*11:92、DRB1*11:93、DRB1*11:94、DRB1*11:95、DRB1*11:96、DRB1*11:97、DRB1*11:98、DRB1*11:99、
DRB1*12:01:01:01、DRB1*12:01:01:02、DRB1*12:01:01:03、DRB1*12:01:01:04、DRB1*12:01:01:05、DRB1*12:01:01:06、DRB1*12:01:02、DRB1*12:01:03、DRB1*12:01:04、DRB1*12:01:05、DRB1*12:01:06、DRB1*12:01:07、DRB1*12:01:08、DRB1*12:01:09、DRB1*12:02:01:01、DRB1*12:02:01:02、DRB1*12:02:01:03、DRB1*12:02:01:04、DRB1*12:02:02、DRB1*12:02:03、DRB1*12:02:04、DRB1*12:02:05、DRB1*12:02:06、DRB1*12:02:07、DRB1*12:02:08、DRB1*12:02:09、DRB1*12:03:02、DRB1*12:03:03、DRB1*12:04、DRB1*12:05、DRB1*12:06、DRB1*12:07、DRB1*12:08、DRB

10

20

30

40

50

1*12:09、DRB1*12:10、DRB1*12:11、DRB1*12:12
、DRB1*12:13、DRB1*12:14、DRB1*12:15、DRB1*1
2:16:01、DRB1*12:16:02、DRB1*12:16:03、DRB1
*12:17、DRB1*12:18、DRB1*12:19、DRB1*12:20、
DRB1*12:21、DRB1*12:22、DRB1*12:23、DRB1*12
:24N、DRB1*12:25、DRB1*12:26、DRB1*12:27、DR
B1*12:28、DRB1*12:29、DRB1*12:30、DRB1*12:3
1N、DRB1*12:32、DRB1*12:33、DRB1*12:34、DRB1
*12:35、DRB1*12:36、DRB1*12:37、DRB1*12:38、
DRB1*12:39、DRB1*12:40、DRB1*12:41、DRB1*12
:42、DRB1*12:43、DRB1*12:44、DRB1*12:45、DRB
1*12:46、DRB1*12:47、DRB1*12:48、DRB1*12:49
、DRB1*12:50、DRB1*12:51、DRB1*12:52、DRB1*1
2:53、DRB1*12:54、DRB1*12:55、DRB1*12:56、DR
B1*12:57、DRB1*12:58、DRB1*12:59、DRB1*12:6
0N、DRB1*12:61、DRB1*12:62、DRB1*12:63、DRB1
*12:64、DRB1*12:65、DRB1*12:66、DRB1*12:67、
DRB1*12:68、DRB1*12:69、DRB1*12:70、DRB1*12
:71、DRB1*12:72N、DRB1*12:73、DRB1*12:74N、D
RB1*12:75、DRB1*13:01:01:01、DRB1*13:01:01
:02、DRB1*13:01:02、DRB1*13:01:03、DRB1*13:
01:04、DRB1*13:01:05、DRB1*13:01:06、DRB1*1
3:01:07、DRB1*13:01:08、DRB1*13:01:09、DRB1
*13:01:10、DRB1*13:01:11、DRB1*13:01:12、DR
B1*13:01:13、DRB1*13:01:14、DRB1*13:01:15、
DRB1*13:01:16、DRB1*13:01:17、DRB1*13:01:1
8、DRB1*13:01:19、DRB1*13:01:20、DRB1*13:01
:21、DRB1*13:01:22、DRB1*13:01:23、DRB1*13:
01:24、DRB1*13:01:25、DRB1*13:01:26、DRB1*1
3:02:01:01、DRB1*13:02:01:02、DRB1*13:02:0
1:03、DRB1*13:02:02、DRB1*13:02:03、DRB1*13
:02:04、DRB1*13:02:05、DRB1*13:02:06、DRB1*
13:02:07、DRB1*13:02:08、DRB1*13:02:09、DRB
1*13:02:10、DRB1*13:02:11、DRB1*13:02:12、D
RB1*13:02:13、DRB1*13:02:14、DRB1*13:02:15
、DRB1*13:02:16、DRB1*13:02:17、DRB1*13:03:
01、DRB1*13:03:02、DRB1*13:03:03、DRB1*13:0
3:04、DRB1*13:03:05、DRB1*13:03:06、DRB1*13
:03:07、DRB1*13:03:08、DRB1*13:03:09、DRB1*
13:04、DRB1*13:05:01、DRB1*13:05:02、DRB1*1
3:05:03、DRB1*13:06、DRB1*13:07:01、DRB1*13
:07:02、DRB1*13:08、DRB1*13:09、DRB1*13:10、
DRB1*13:100、DRB1*13:101、DRB1*13:102、DRB1
*13:103、DRB1*13:104、DRB1*13:105、DRB1*13:
106、DRB1*13:107、DRB1*13:108、DRB1*13:109、
DRB1*13:110、DRB1*13:111、DRB1*13:112、DRB1
*13:113N、DRB1*13:114、DRB1*13:115、DRB1*13
:116、DRB1*13:117、DRB1*13:118、DRB1*13:119
、DRB1*13:11:01、DRB1*13:11:02、DRB1*13:120
、DRB1*13:121、DRB1*13:122、DRB1*13:123、DRB

10

20

30

40

50

1*13:124、DRB1*13:125、DRB1*13:126、DRB1*13
:127、DRB1*13:128、DRB1*13:129、DRB1*13:12:
01、DRB1*13:12:02、DRB1*13:12:03、DRB1*13:1
2:04、DRB1*13:13、DRB1*13:130、DRB1*13:131、
DRB1*13:132、DRB1*13:133、DRB1*13:134、DRB1
*13:135、DRB1*13:136、DRB1*13:137N、DRB1*13
:138、DRB1*13:139、DRB1*13:140、DRB1*13:141
、DRB1*13:142N、DRB1*13:143、DRB1*13:144、DR
B1*13:145、DRB1*13:146、DRB1*13:147、DRB1*1
3:148、DRB1*13:149、DRB1*13:14:01、DRB1*13:
14:02、DRB1*13:14:03、DRB1*13:15、DRB1*13:1
50、DRB1*13:151、DRB1*13:152、DRB1*13:153、D
RB1*13:154、DRB1*13:155、DRB1*13:156、DRB1*
13:157、DRB1*13:158、DRB1*13:159、DRB1*13:1
6、DRB1*13:160、DRB1*13:161、DRB1*13:162、DR
B1*13:163、DRB1*13:164、DRB1*13:165、DRB1*1
3:166、DRB1*13:167、DRB1*13:168、DRB1*13:16
9、DRB1*13:17、DRB1*13:170、DRB1*13:171:01、
DRB1*13:171:02、DRB1*13:172、DRB1*13:173、D
RB1*13:174、DRB1*13:175、DRB1*13:176、DRB1*
13:177、DRB1*13:178、DRB1*13:179、DRB1*13:1
8、DRB1*13:180、DRB1*13:181、DRB1*13:182、DR
B1*13:183、DRB1*13:184、DRB1*13:185N、DRB1*
13:186、DRB1*13:187、DRB1*13:188、DRB1*13:1
89、DRB1*13:19、DRB1*13:190、DRB1*13:191、DR
B1*13:192、DRB1*13:193、DRB1*13:194、DRB1*1
3:195、DRB1*13:196、DRB1*13:197、DRB1*13:19
8、DRB1*13:199、DRB1*13:20、DRB1*13:200N、DR
B1*13:201、DRB1*13:202、DRB1*13:203、DRB1*1
3:204、DRB1*13:205、DRB1*13:206、DRB1*13:20
7、DRB1*13:208、DRB1*13:209、DRB1*13:210、DR
B1*13:211、DRB1*13:212、DRB1*13:213、DRB1*1
3:214、DRB1*13:215、DRB1*13:216、DRB1*13:21
7、DRB1*13:218、DRB1*13:219、DRB1*13:21:01、
DRB1*13:21:02、DRB1*13:220、DRB1*13:221、DR
B1*13:222、DRB1*13:223、DRB1*13:224、DRB1*1
3:225、DRB1*13:226、DRB1*13:227、DRB1*13:22
8、DRB1*13:229、DRB1*13:22:01、DRB1*13:22:0
2、DRB1*13:230、DRB1*13:231、DRB1*13:232、DR
B1*13:233、DRB1*13:234、DRB1*13:235、DRB1*1
3:236、DRB1*13:237、DRB1*13:238、DRB1*13:23
9、DRB1*13:23:01、DRB1*13:23:02、DRB1*13:24
、DRB1*13:240、DRB1*13:241、DRB1*13:242:01、
DRB1*13:242:02、DRB1*13:243、DRB1*13:244、D
RB1*13:245、DRB1*13:246、DRB1*13:247、DRB1*
13:248、DRB1*13:249N、DRB1*13:25、DRB1*13:2
50、DRB1*13:251、DRB1*13:252N、DRB1*13:253、
DRB1*13:254、DRB1*13:255N、DRB1*13:256、DRB
1*13:257、DRB1*13:258、DRB1*13:259、DRB1*13
:260、DRB1*13:261、DRB1*13:262、DRB1*13:263

10

20

30

40

50

、DRB1*13:264、DRB1*13:265、DRB1*13:266、DRB1*13:267、DRB1*13:268N、DRB1*13:269、DRB1*13:26:01、DRB1*13:26:02、DRB1*13:27、DRB1*13:270、DRB1*13:271、DRB1*13:272、DRB1*13:273、DRB1*13:274、DRB1*13:275、DRB1*13:276、DRB1*13:277、DRB1*13:278Q、DRB1*13:279、DRB1*13:28:01、DRB1*13:28:02、DRB1*13:29、DRB1*13:30、DRB1*13:31、DRB1*13:32、DRB1*13:33:01、DRB1*13:33:02、DRB1*13:33:03、DRB1*13:34、DRB1*13:35、DRB1*13:36、DRB1*13:37、DRB1*13:38、DRB1*13:39、DRB1*13:40、DRB1*13:41、DRB1*13:42、DRB1*13:43、DRB1*13:44、DRB1*13:45、DRB1*13:46、DRB1*13:47、DRB1*13:48、DRB1*13:49、DRB1*13:50:01、DRB1*13:50:02、DRB1*13:50:03、DRB1*13:51、DRB1*13:52、DRB1*13:53、DRB1*13:54、DRB1*13:55、DRB1*13:56、DRB1*13:57、DRB1*13:58、DRB1*13:59、DRB1*13:60、DRB1*13:61:01、DRB1*13:61:02、DRB1*13:62、DRB1*13:63、DRB1*13:64、DRB1*13:65、DRB1*13:66:01、DRB1*13:66:02、DRB1*13:67、DRB1*13:68、DRB1*13:69、DRB1*13:70、DRB1*13:71、DRB1*13:72、DRB1*13:73、DRB1*13:74、DRB1*13:75、DRB1*13:76、DRB1*13:77、DRB1*13:78、DRB1*13:79、DRB1*13:80、DRB1*13:81、DRB1*13:82、DRB1*13:83、DRB1*13:84、DRB1*13:85、DRB1*13:86、DRB1*13:87、DRB1*13:88、DRB1*13:89:01、DRB1*13:89:02、DRB1*13:90、DRB1*13:91、DRB1*13:92、DRB1*13:93、DRB1*13:94:01、DRB1*13:94:02、DRB1*13:95、DRB1*13:96:01、DRB1*13:96:02、DRB1*13:97:01、DRB1*13:97:02、DRB1*13:98、DRB1*13:99、
DRB1*14:01:01、DRB1*14:01:02、DRB1*14:01:03、DRB1*14:01:04、DRB1*14:02:01:01、DRB1*14:02:01:02、DRB1*14:02:02、DRB1*14:02:03、DRB1*14:02:04、DRB1*14:02:05、DRB1*14:02:06、DRB1*14:02:07、DRB1*14:03:01、DRB1*14:03:02、DRB1*14:04:01、DRB1*14:04:02、DRB1*14:04:03、DRB1*14:04:04、DRB1*14:04:05、DRB1*14:04:06、DRB1*14:05:01:01、DRB1*14:05:01:02、DRB1*14:05:02、DRB1*14:05:03、DRB1*14:05:04、DRB1*14:06:01、DRB1*14:06:02、DRB1*14:06:03、DRB1*14:06:04、DRB1*14:07:01、DRB1*14:07:02、DRB1*14:08、DRB1*14:09、DRB1*14:10、DRB1*14:100、DRB1*14:101、DRB1*14:102、DRB1*14:103、DRB1*14:104、DRB1*14:105、DRB1*14:106、DRB1*14:107、DRB1*14:108、DRB1*14:109、DRB1*14:11、DRB1*14:110、DRB1*14:111、DRB1*14:112、DRB1*14:113、DRB1*14:114、DRB1*14:115、DRB1*14:116、DRB1*14:117、DRB1*14:118、DRB1*14:119、DRB1*14:120、DRB1*14:121、DRB1*1

10

20

30

40

50

4 : 1 2 2、DRB1*14 : 1 2 3、DRB1*14 : 1 2 4、DRB1*14 : 1 2
5、DRB1*14 : 1 2 6 : 0 1、DRB1*14 : 1 2 6 : 0 2、DRB1*14 :
1 2 7 : 0 1、DRB1*14 : 1 2 7 : 0 2、DRB1*14 : 1 2 8、DRB1*1
4 : 1 2 9、DRB1*14 : 1 2 : 0 1、DRB1*14 : 1 2 : 0 2、DRB1*1
4 : 1 3、DRB1*14 : 1 3 0、DRB1*14 : 1 3 1、DRB1*14 : 1 3 2
、DRB1*14 : 1 3 3、DRB1*14 : 1 3 4、DRB1*14 : 1 3 5、DRB
1*14 : 1 3 6、DRB1*14 : 1 3 7 N、DRB1*14 : 1 3 8、DRB1*1
4 : 1 3 9、DRB1*14 : 1 4、DRB1*14 : 1 4 0、DRB1*14 : 1 4 1
、DRB1*14 : 1 4 2、DRB1*14 : 1 4 3、DRB1*14 : 1 4 4、DRB
1*14 : 1 4 5、DRB1*14 : 1 4 6、DRB1*14 : 1 4 7、DRB1*14
: 1 4 8、DRB1*14 : 1 4 9、DRB1*14 : 1 5、DRB1*14 : 1 5 0、
DRB1*14 : 1 5 1、DRB1*14 : 1 5 2 N、DRB1*14 : 1 5 3、DRB
1*14 : 1 5 4、DRB1*14 : 1 5 5、DRB1*14 : 1 5 6、DRB1*14
: 1 5 7、DRB1*14 : 1 5 8、DRB1*14 : 1 5 9、DRB1*14 : 1 6、
DRB1*14 : 1 6 0、DRB1*14 : 1 6 1、DRB1*14 : 1 6 2、DRB1
*14 : 1 6 3、DRB1*14 : 1 6 4、DRB1*14 : 1 6 5、DRB1*14 :
1 6 6 N、DRB1*14 : 1 6 7、DRB1*14 : 1 6 8、DRB1*14 : 1 6 9
、DRB1*14 : 1 7、DRB1*14 : 1 7 0、DRB1*14 : 1 7 1、DRB1
*14 : 1 7 2、DRB1*14 : 1 7 3、DRB1*14 : 1 7 4、DRB1*14 :
1 7 5、DRB1*14 : 1 7 6、DRB1*14 : 1 7 7、DRB1*14 : 1 7 8、
DRB1*14 : 1 7 9、DRB1*14 : 1 8、DRB1*14 : 1 8 0、DRB1*
14 : 1 8 1、DRB1*14 : 1 8 2、DRB1*14 : 1 8 3、DRB1*14 : 1
8 4、DRB1*14 : 1 8 5、DRB1*14 : 1 8 6、DRB1*14 : 1 8 7、D
RB1*14 : 1 8 8 N、DRB1*14 : 1 8 9、DRB1*14 : 1 9、DRB1*
14 : 1 9 0、DRB1*14 : 1 9 1、DRB1*14 : 1 9 2、DRB1*14 : 1
9 3、DRB1*14 : 1 9 4、DRB1*14 : 1 9 5 N、DRB1*14 : 1 9 6、
DRB1*14 : 1 9 7 N、DRB1*14 : 1 9 8、DRB1*14 : 1 9 9、DRB
1*14 : 2 0、DRB1*14 : 2 0 0、DRB1*14 : 2 0 1、DRB1*14 :
2 0 2、DRB1*14 : 2 0 3、DRB1*14 : 2 0 4、DRB1*14 : 2 0 5、
DRB1*14 : 2 0 6、DRB1*14 : 2 0 7、DRB1*14 : 2 0 8、DRB1
*14 : 2 0 9、DRB1*14 : 2 1、DRB1*14 : 2 1 0 Q、DRB1*14 :
2 1 1、DRB1*14 : 2 2、DRB1*14 : 2 3 : 0 1、DRB1*14 : 2 3 :
0 2、DRB1*14 : 2 3 : 0 3、DRB1*14 : 2 3 : 0 4、DRB1*14 : 2
4、DRB1*14 : 2 5 : 0 1、DRB1*14 : 2 5 : 0 2、DRB1*14 : 2 6
、DRB1*14 : 2 7 : 0 1、DRB1*14 : 2 7 : 0 2、DRB1*14 : 2 8、
DRB1*14 : 2 9、DRB1*14 : 3 0、DRB1*14 : 3 1、DRB1*14
: 3 2 : 0 1、DRB1*14 : 3 2 : 0 2、DRB1*14 : 3 2 : 0 3、DRB1*
14 : 3 3、DRB1*14 : 3 4、DRB1*14 : 3 5、DRB1*14 : 3 6、D
RB1*14 : 3 7、DRB1*14 : 3 8 : 0 1、DRB1*14 : 3 8 : 0 2、DR
B1*14 : 3 9、DRB1*14 : 4 0、DRB1*14 : 4 1、DRB1*14 : 4
2、DRB1*14 : 4 3、DRB1*14 : 4 4 : 0 1、DRB1*14 : 4 4 : 0 2
、DRB1*14 : 4 4 : 0 3、DRB1*14 : 4 5、DRB1*14 : 4 6、DRB
1*14 : 4 7、DRB1*14 : 4 8、DRB1*14 : 4 9、DRB1*14 : 5 0
、DRB1*14 : 5 1、DRB1*14 : 5 2、DRB1*14 : 5 3、DRB1*1
4 : 5 4 : 0 1 : 0 1、DRB1*14 : 5 4 : 0 1 : 0 2、DRB1*14 : 5 4 : 0
1 : 0 3、DRB1*14 : 5 4 : 0 1 : 0 4、DRB1*14 : 5 4 : 0 2、DRB1
*14 : 5 4 : 0 3、DRB1*14 : 5 4 : 0 4、DRB1*14 : 5 4 : 0 5、DR
B1*14 : 5 4 : 0 6、DRB1*14 : 5 4 : 0 7、DRB1*14 : 5 5、DRB
1*14 : 5 6、DRB1*14 : 5 7、DRB1*14 : 5 8、DRB1*14 : 5 9
、DRB1*14 : 6 0、DRB1*14 : 6 1、DRB1*14 : 6 2、DRB1*1

10

20

30

40

50

4 : 6 3、DRB1*14 : 6 4、DRB1*14 : 6 5、DRB1*14 : 6 7、DRB1*14 : 6 8 : 0 1、DRB1*14 : 6 8 : 0 2、DRB1*14 : 6 9、DRB1*14 : 7 0、DRB1*14 : 7 1、DRB1*14 : 7 2、DRB1*14 : 7 3、DRB1*14 : 7 4、DRB1*14 : 7 5、DRB1*14 : 7 6、DRB1*14 : 7 7、DRB1*14 : 7 8、DRB1*14 : 7 9、DRB1*14 : 8 0、DRB1*14 : 8 1、DRB1*14 : 8 2、DRB1*14 : 8 3、DRB1*14 : 8 4、DRB1*14 : 8 5、DRB1*14 : 8 6、DRB1*14 : 8 7、DRB1*14 : 8 8、DRB1*14 : 8 9、DRB1*14 : 9 0、DRB1*14 : 9 1、DRB1*14 : 9 2 N、DRB1*14 : 9 3、DRB1*14 : 9 4、DRB1*14 : 9 5、DRB1*14 : 9 6、DRB1*14 : 9 7、DRB1*14 : 9 8、DRB1*14 : 9 9、DRB1*15 : 0 1 : 0 1 : 0 1、DRB1*15 : 0 1 : 0 1 : 0 2、DRB1*15 : 0 1 : 0 1 : 0 3、DRB1*15 : 0 1 : 0 1 : 0 4、DRB1*15 : 0 1 : 0 1 : 0 5、DRB1*15 : 0 1 : 0 2、DRB1*15 : 0 1 : 0 3、DRB1*15 : 0 1 : 0 4、DRB1*15 : 0 1 : 0 5、DRB1*15 : 0 1 : 0 6、DRB1*15 : 0 1 : 0 7、DRB1*15 : 0 1 : 0 8、DRB1*15 : 0 1 : 0 9、DRB1*15 : 0 1 : 1 0、DRB1*15 : 0 1 : 1 1、DRB1*15 : 0 1 : 1 2、DRB1*15 : 0 1 : 1 3、DRB1*15 : 0 1 : 1 4、DRB1*15 : 0 1 : 1 5、DRB1*15 : 0 1 : 1 6、DRB1*15 : 0 1 : 1 7、DRB1*15 : 0 1 : 1 8、DRB1*15 : 0 1 : 1 9、DRB1*15 : 0 1 : 2 0、DRB1*15 : 0 1 : 2 1、DRB1*15 : 0 1 : 2 2、DRB1*15 : 0 1 : 2 3、DRB1*15 : 0 1 : 2 4、DRB1*15 : 0 1 : 2 5、DRB1*15 : 0 1 : 2 6、DRB1*15 : 0 1 : 2 7、DRB1*15 : 0 1 : 2 8、DRB1*15 : 0 1 : 2 9、DRB1*15 : 0 1 : 3 0、DRB1*15 : 0 1 : 3 1、DRB1*15 : 0 1 : 3 2、DRB1*15 : 0 1 : 3 3、DRB1*15 : 0 1 : 3 4、DRB1*15 : 0 1 : 3 5、DRB1*15 : 0 1 : 3 6、DRB1*15 : 0 1 : 3 7、DRB1*15 : 0 1 : 3 8、DRB1*15 : 0 1 : 3 9、DRB1*15 : 0 1 : 4 0、DRB1*15 : 0 1 : 4 1、DRB1*15 : 0 2 : 0 1 : 0 1、DRB1*15 : 0 2 : 0 1 : 0 2、DRB1*15 : 0 2 : 0 1 : 0 3、DRB1*15 : 0 2 : 0 2、DRB1*15 : 0 2 : 0 3、DRB1*15 : 0 2 : 0 4、DRB1*15 : 0 2 : 0 5、DRB1*15 : 0 2 : 0 6、DRB1*15 : 0 2 : 0 7、DRB1*15 : 0 2 : 0 8、DRB1*15 : 0 2 : 0 9、DRB1*15 : 0 2 : 1 0、DRB1*15 : 0 2 : 1 1、DRB1*15 : 0 2 : 1 2、DRB1*15 : 0 2 : 1 3、DRB1*15 : 0 2 : 1 4、DRB1*15 : 0 2 : 1 5、DRB1*15 : 0 2 : 1 6、DRB1*15 : 0 2 : 1 7、DRB1*15 : 0 2 : 1 8、DRB1*15 : 0 2 : 1 9、DRB1*15 : 0 3 : 0 1 : 0 1、DRB1*15 : 0 3 : 0 1 : 0 2、DRB1*15 : 0 3 : 0 1 : 0 3、DRB1*15 : 0 3 : 0 2、DRB1*15 : 0 3 : 0 3、DRB1*15 : 0 3 : 0 4、DRB1*15 : 0 4、DRB1*15 : 0 5、DRB1*15 : 0 6 : 0 1、DRB1*15 : 0 6 : 0 2、DRB1*15 : 0 6 : 0 3、DRB1*15 : 0 6 : 0 4、DRB1*15 : 0 7 : 0 1、DRB1*15 : 0 7 : 0 2、DRB1*15 : 0 7 : 0 3、DRB1*15 : 0 8、DRB1*15 : 0 9、DRB1*15 : 1 0、DRB1*15 : 1 0 0、DRB1*15 : 1 0 1、DRB1*15 : 1 0 2、DRB1*15 : 1 0 3、DRB1*15 : 1 0 4 : 0 1、DRB1*15 : 1 0 4 : 0 2、DRB1*15 : 1 0 4 : 0 3、DRB1*15 : 1 0 5 : 0 1、DRB1*15 : 1 0 5 : 0 2、DRB1*15 : 1 0 6、DRB1*15 : 1 0 7、DRB1*15 : 1 0 8、DRB1*15 : 1 0 9、DRB1*15 : 1 1 0、DRB1*15 : 1 1 1、DRB1*15 : 1 1 2、DRB1*15 : 1 1 3 N、DRB1*15 : 1 1 4、DRB1*15 : 1 1 5 N、DRB1*15 : 1 1 6、DRB1*15 : 1 1 7、DRB1*15 : 1 1 8、DRB1*15 : 1 1 9、DRB1*15 : 1 1 : 0 1、DRB1*15 : 1 1 : 0 2、DRB1*15 : 1 2、DRB1*15 : 1 2 0、DRB1*15 : 1 2 1、DRB1*15 : 1 2 2、DRB1*15 : 1 2 3、DRB1*15 : 1 2 4、DRB1*1

10

20

30

40

50

5 : 1 2 5、DRB1*15 : 1 2 6、DRB1*15 : 1 2 7、DRB1*15 : 1 2
8、DRB1*15 : 1 2 9 N、DRB1*15 : 1 3、DRB1*15 : 1 3 0、DR
B1*15 : 1 3 1、DRB1*15 : 1 3 2、DRB1*15 : 1 3 3、DRB1*1
5 : 1 3 4 N、DRB1*15 : 1 3 5、DRB1*15 : 1 3 6、DRB1*15 : 1
3 7 N、DRB1*15 : 1 3 8 N、DRB1*15 : 1 3 9、DRB1*15 : 1 4、
DRB1*15 : 1 4 0、DRB1*15 : 1 4 1、DRB1*15 : 1 4 2、DRB1
*15 : 1 4 3、DRB1*15 : 1 4 4、DRB1*15 : 1 4 5、DRB1*15 :
1 4 6、DRB1*15 : 1 4 7、DRB1*15 : 1 4 8 N、DRB1*15 : 1 4 9
、DRB1*15 : 1 5 0、DRB1*15 : 1 5 1、DRB1*15 : 1 5 2、DRB 1
*15 : 1 5 3、DRB1*15 : 1 5 4 N、DRB1*15 : 1 5 5、DRB1*15
: 1 5 6、DRB1*15 : 1 5 7、DRB1*15 : 1 5 8、DRB1*15 : 1 5 9
N、DRB1*15 : 1 5 : 0 1、DRB1*15 : 1 5 : 0 2、DRB1*15 : 1 5
: 0 3、DRB1*15 : 1 6、DRB1*15 : 1 6 0、DRB1*15 : 1 6 1、D
RB1*15 : 1 6 2、DRB1*15 : 1 6 3 N、DRB1*15 : 1 6 4 Q、DRB
1*15 : 1 6 5、DRB1*15 : 1 6 6、DRB1*15 : 1 6 7、DRB1*15
: 1 6 8、DRB1*15 : 1 6 9、DRB1*15 : 1 7 0、DRB1*15 : 1 7 N
、DRB1*15 : 1 8、DRB1*15 : 1 9、DRB1*15 : 2 0、DRB1*1
5 : 2 1、DRB1*15 : 2 2、DRB1*15 : 2 3、DRB1*15 : 2 4、DR
B1*15 : 2 5、DRB1*15 : 2 6、DRB1*15 : 2 7、DRB1*15 : 2
8、DRB1*15 : 2 9、DRB1*15 : 3 0、DRB1*15 : 3 1 : 0 1、DR
B1*15 : 3 1 : 0 2、DRB1*15 : 3 2、DRB1*15 : 3 3、DRB1*1
5 : 3 4、DRB1*15 : 3 5、DRB1*15 : 3 6、DRB1*15 : 3 7 : 0 1
、DRB1*15 : 3 7 : 0 2、DRB1*15 : 3 8、DRB1*15 : 3 9、DRB
1*15 : 4 0、DRB1*15 : 4 1、DRB1*15 : 4 2、DRB1*15 : 4 3
、DRB1*15 : 4 4、DRB1*15 : 4 5、DRB1*15 : 4 6、DRB1*1
5 : 4 7、DRB1*15 : 4 8、DRB1*15 : 4 9、DRB1*15 : 5 0 N、D
RB1*15 : 5 1、DRB1*15 : 5 2、DRB1*15 : 5 3、DRB1*15 :
5 4、DRB1*15 : 5 5、DRB1*15 : 5 6、DRB1*15 : 5 7、DRB1
*15 : 5 8、DRB1*15 : 5 9、DRB1*15 : 6 0、DRB1*15 : 6 1、
DRB1*15 : 6 2、DRB1*15 : 6 3、DRB1*15 : 6 4、DRB1*15
: 6 5、DRB1*15 : 6 6 : 0 1、DRB1*15 : 6 6 : 0 2、DRB1*15 :
6 7、DRB1*15 : 6 8、DRB1*15 : 6 9、DRB1*15 : 7 0、DRB1
*15 : 7 1、DRB1*15 : 7 2、DRB1*15 : 7 3、DRB1*15 : 7 4、
DRB1*15 : 7 5、DRB1*15 : 7 6、DRB1*15 : 7 7、DRB1*15
: 7 8、DRB1*15 : 7 9、DRB1*15 : 8 0 N、DRB1*15 : 8 1、DR
B1*15 : 8 2、DRB1*15 : 8 3、DRB1*15 : 8 4、DRB1*15 : 8
5、DRB1*15 : 8 6、DRB1*15 : 8 7、DRB1*15 : 8 8、DRB1*
15 : 8 9、DRB1*15 : 9 0、DRB1*15 : 9 1、DRB1*15 : 9 2、D
RB1*15 : 9 3、DRB1*15 : 9 4、DRB1*15 : 9 5、DRB1*15 :
9 6、DRB1*15 : 9 7、DRB1*15 : 9 8、DRB1*15 : 9 9、
DRB1*16 : 0 1 : 0 1、DRB1*16 : 0 1 : 0 2、DRB1*16 : 0 1 : 0
3、DRB1*16 : 0 1 : 0 4、DRB1*16 : 0 1 : 0 5、DRB1*16 : 0 1
: 0 6、DRB1*16 : 0 1 : 0 7、DRB1*16 : 0 1 : 0 8、DRB1*16 :
0 1 : 0 9、DRB1*16 : 0 1 : 1 0、DRB1*16 : 0 1 : 1 1、DRB1*1
6 : 0 1 : 1 2、DRB1*16 : 0 1 : 1 3、DRB1*16 : 0 1 : 1 4、DRB1
*16 : 0 1 : 1 5、DRB1*16 : 0 1 : 1 6、DRB1*16 : 0 2 : 0 1 : 0 1
、DRB1*16 : 0 2 : 0 1 : 0 2、DRB1*16 : 0 2 : 0 1 : 0 3、DRB1*
16 : 0 2 : 0 2、DRB1*16 : 0 2 : 0 3、DRB1*16 : 0 2 : 0 4、DRB
1*16 : 0 2 : 0 5、DRB1*16 : 0 2 : 0 6、DRB1*16 : 0 2 : 0 7、D
RB1*16 : 0 2 : 0 8、DRB1*16 : 0 3、DRB1*16 : 0 4 : 0 1、DR

10

20

30

40

50

B1*16:04:02、DRB1*16:05:01、DRB1*16:05:02、
DRB1*16:07、DRB1*16:08、DRB1*16:09:01、DRB1
*16:09:02、DRB1*16:10:01、DRB1*16:10:02、DR
B1*16:11、DRB1*16:12、DRB1*16:13N、DRB1*16:
14、DRB1*16:15、DRB1*16:16、DRB1*16:17、DRB1
*16:18、DRB1*16:19、DRB1*16:20、DRB1*16:21N
、DRB1*16:22、DRB1*16:23、DRB1*16:24、DRB1*1
6:25、DRB1*16:26、DRB1*16:27、DRB1*16:28、DR
B1*16:29、DRB1*16:30、DRB1*16:31、DRB1*16:3
2、DRB1*16:33、DRB1*16:34、DRB1*16:35、DRB1*
16:36、DRB1*16:37、DRB1*16:38:01、DRB1*16:3
8:02、DRB1*16:39、DRB1*16:40、DRB1*16:41N、D
RB1*16:42、DRB1*16:43、DRB1*16:44、DRB1*16:
45、DRB1*16:46、DRB1*16:47、DRB1*16:48、DRB1
*16:49、DRB1*16:50、DRB1*16:51、DRB1*16:52、
DRB1*16:53、DRB1*16:54、DRB1*16:55N、DRB1*1
6:56、DRB3*01:01:02:01、DRB3*01:01:02:02、D
RB3*01:01:02:03、DRB3*01:01:03、DRB3*01:01
:04、DRB3*01:01:05、DRB3*01:01:06、DRB3*01:
01:07、DRB3*01:01:08、DRB3*01:01:09、DRB3*0
1:01:10、DRB3*01:02、DRB3*01:03、DRB3*01:04
、DRB3*01:05、DRB3*01:06、DRB3*01:07、DRB3*0
1:08、DRB3*01:09、DRB3*01:10、DRB3*01:11、DR
B3*01:12、DRB3*01:13、DRB3*01:14、DRB3*01:1
5、DRB3*01:16、DRB3*01:17、DRB3*01:18、DRB3*
01:19、DRB3*01:20、DRB3*01:21、DRB3*01:22、D
RB3*01:23、DRB3*01:24、DRB3*01:25、DRB3*01:
26N、DRB3*01:27、DRB3*01:28、DRB3*01:29、DRB
3*01:30、DRB3*01:31、DRB3*01:32、DRB3*01:33
、DRB3*01:34、DRB3*01:35、DRB3*01:36、DRB3*0
1:37、DRB3*01:38、DRB3*01:39、DRB3*01:40:01
N、DRB3*01:40:02N、DRB3*01:41、DRB3*01:42、D
RB3*01:43、DRB3*01:44、DRB3*01:45、DRB3*01:
46、DRB3*01:47、DRB3*01:48、DRB3*01:49、DRB3
*01:50、DRB3*01:51、DRB3*01:52、DRB3*01:53、
DRB3*01:54、DRB3*01:55、DRB3*01:56、DRB3*01
:57、DRB3*01:58、DRB3*01:59、DRB3*01:60、DRB
3*01:61、DRB3*01:62、DRB3*02:01、DRB3*02:02
:01:01、DRB3*02:02:01:02、DRB3*02:02:01:03
、DRB3*02:02:01:04、DRB3*02:02:02、DRB3*02:
02:03、DRB3*02:02:04、DRB3*02:02:05、DRB3*0
2:02:06、DRB3*02:02:07、DRB3*02:02:08、DRB3
*02:02:09、DRB3*02:02:10、DRB3*02:02:11、DR
B3*02:02:12、DRB3*02:02:13、DRB3*02:02:14、
DRB3*02:02:15、DRB3*02:02:16、DRB3*02:02:1
7、DRB3*02:02:18、DRB3*02:02:19、DRB3*02:02
:20、DRB3*02:02:21、DRB3*02:03、DRB3*02:04、
DRB3*02:05、DRB3*02:06、DRB3*02:07、DRB3*02
:08、DRB3*02:09、DRB3*02:10、DRB3*02:11、DRB
3*02:12、DRB3*02:13、DRB3*02:14、DRB3*02:15

10

20

30

40

50

、DRB3*02:16、DRB3*02:17、DRB3*02:18、DRB3*02:19、DRB3*02:20、DRB3*02:21、DRB3*02:22:01、DRB3*02:22:02、DRB3*02:23、DRB3*02:24、DRB3*02:25、DRB3*02:26、DRB3*02:27、DRB3*02:28、DRB3*02:29N、DRB3*02:30、DRB3*02:31:01、DRB3*02:31:02、DRB3*02:32、DRB3*02:33、DRB3*02:34、DRB3*02:35、DRB3*02:36、DRB3*02:37、DRB3*02:38、DRB3*02:39、DRB3*02:40、DRB3*02:41、DRB3*02:42、DRB3*02:43、DRB3*02:44、DRB3*02:45、DRB3*02:46、DRB3*02:47、DRB3*02:48、DRB3*02:49、DRB3*02:50、DRB3*02:51、DRB3*02:52、DRB3*02:53、DRB3*02:54、DRB3*02:55N、DRB3*02:56、DRB3*02:57、DRB3*02:58、DRB3*02:59、DRB3*02:60、DRB3*02:61Q、DRB3*02:62、DRB3*02:63、DRB3*02:64、DRB3*02:65、DRB3*02:66、DRB3*02:67N、DRB3*02:68、DRB3*02:69、DRB3*02:70、DRB3*02:71、DRB3*02:72、DRB3*02:73、DRB3*02:74、DRB3*02:75、DRB3*02:76、DRB3*02:77、DRB3*02:78、DRB3*02:79、DRB3*02:80N、DRB3*02:81、DRB3*02:82、DRB3*02:83、DRB3*02:84、DRB3*02:85、DRB3*02:86、DRB3*02:87、DRB3*02:88、DRB3*02:89、DRB3*02:90、DRB3*02:91、DRB3*02:92、DRB3*02:93、DRB3*02:94、DRB3*02:95N、DRB3*03:01:01:01、DRB3*03:01:01:02、DRB3*03:01:02、DRB3*03:01:03、DRB3*03:01:04、DRB3*03:01:05、DRB3*03:01:06、DRB3*03:01:07、DRB3*03:02、DRB3*03:03、DRB3*03:04、DRB3*03:05、DRB3*03:06、DRB3*03:07、DRB3*03:08、DRB3*03:09、DRB3*03:10、DRB3*03:11、DRB3*03:12、DRB3*03:13、DRB3*03:14、DRB3*03:15、DRB3*03:16、DRB3*03:17、DRB3*03:18、DRB3*03:19、DRB3*03:20、DRB3*03:21、DRB3*03:22、DRB3*03:23、DRB3*03:24、DRB3*03:25、DRB4*01:01:01:01、DRB4*01:01:02、DRB4*01:01:03、DRB4*01:01:04、DRB4*01:01:05、DRB4*01:01:06、DRB4*01:02、DRB4*01:03:01:01、DRB4*01:03:01:02N、DRB4*01:03:01:03、DRB4*01:03:01:04、DRB4*01:03:01:05、DRB4*01:03:01:06、DRB4*01:03:01:07、DRB4*01:03:01:08、DRB4*01:03:01:09、DRB4*01:03:01:10、DRB4*01:03:01:11、DRB4*01:03:02、DRB4*01:03:03、DRB4*01:03:04、DRB4*01:03:05、DRB4*01:03:06、DRB4*01:03:07、DRB4*01:03:08、DRB4*01:03:09、DRB4*01:03:10、DRB4*01:03:11、DRB4*01:04、DRB4*01:05、DRB4*01:06、DRB4*01:07:01、DRB4*01:07:02、DRB4*01:08、DRB4*01:09、DRB4*01:10、DRB4*01:11、DRB4*01:12、DRB4*01:13、DRB4*01:14、DRB4*01:15、DRB4*01:16N、DRB4*01:17、DRB4*01:18、DRB4*01:19、DRB4*01:20、DRB4*01:21、DRB4*01:22、DRB4*01:23、DRB4*01:24、DRB4*01:25、DRB4*01:26、

10

20

30

40

50

DRB4*01:27、DRB4*01:28、DRB4*01:29、DRB4*01:30、DRB4*01:31、DRB4*01:32、DRB4*01:33、DRB4*01:34、DRB4*01:35、DRB4*01:36、DRB4*01:37、DRB4*01:38N、DRB4*01:39、DRB4*01:40、DRB4*01:41、DRB4*01:42、DRB4*01:43、DRB4*01:44、DRB4*01:45、DRB4*01:46、DRB4*01:47、DRB4*01:48、DRB4*01:49、DRB4*01:50、DRB4*01:51、DRB4*01:52、DRB4*01:53、DRB4*01:54N、DRB4*01:55、DRB4*01:56N、DRB4*01:57N、DRB4*01:58、DRB4*01:59、DRB4*01:60、DRB4*01:61N、DRB4*01:62、DRB4*01:63、DRB4*01:64、DRB4*01:65N、DRB4*01:66、DRB4*01:67、DRB4*01:68、DRB4*01:69、DRB4*01:70、DRB4*01:71N、DRB4*01:72、DRB4*01:73、DRB4*01:74、DRB4*01:75、DRB4*01:76、DRB4*01:77、DRB4*01:78、DRB4*01:79、DRB4*01:80N、DRB4*01:81、DRB4*01:82、DRB4*01:83、DRB4*01:84N、DRB4*01:85、DRB4*01:86、DRB4*01:87、DRB4*01:88、DRB4*01:89、DRB4*01:90、DRB4*01:91、DRB4*01:92、DRB4*01:93、DRB4*02:01N、DRB5*01:01:01:01、DRB5*01:01:01:02、DRB5*01:01:02、DRB5*01:01:03、DRB5*01:01:04、DRB5*01:02、DRB5*01:03、DRB5*01:04、DRB5*01:05、DRB5*01:06、DRB5*01:07、DRB5*01:08N、DRB5*01:09、DRB5*01:10N、DRB5*01:11、DRB5*01:12、DRB5*01:13、DRB5*01:14、DRB5*01:15、DRB5*01:16、DRB5*01:17、DRB5*01:18、DRB5*01:19、DRB5*01:20、DRB5*01:21、DRB5*01:22:01、DRB5*01:22:02、DRB5*01:23、DRB5*01:24、DRB5*01:25、DRB5*01:26、DRB5*01:27N、DRB5*01:28、DRB5*01:29、DRB5*01:30、DRB5*01:31、DRB5*01:32、DRB5*01:33、DRB5*01:34、DRB5*01:35、DRB5*01:36、DRB5*01:37、DRB5*01:38、DRB5*01:39、DRB5*01:40、DRB5*01:41、DRB5*01:42、DRB5*01:43、DRB5*01:44、DRB5*01:45、DRB5*01:46、DRB5*01:47、DRB5*01:48N、DRB5*01:49N、DRB5*01:50、DRB5*01:51、DRB5*01:52N、DRB5*01:53N、DRB5*01:54、DRB5*01:55、DRB5*02:02:01、DRB5*02:02:02、DRB5*02:02:03、DRB5*02:03、DRB5*02:04、DRB5*02:05、DRB5*02:06、DRB5*02:07、DRB5*02:08、DRB5*02:09、DRB5*02:10、DRB5*02:11、DRB5*02:12、DRB5*02:13、DRB5*02:14、DRB5*02:15、DRB5*02:16、DRB5*02:17、DRB5*02:18、DRB5*02:19N、DRB5*02:20、DRB5*02:21、DRB5*02:22、DRB5*02:23、DRB5*02:24及びそれらの任意の組み合わせから選択される。

【0174】

いくつかの態様では、HLAクラスII分子は、単量体である。いくつかの態様では、HLAクラスII分子は、二量体である。いくつかの態様では、HLAクラスII分子は、多量体である。いくつかの態様では、HLAクラスII分子は、三量体である。いくつかの態様では、HLAクラスII分子は、四量体である。いくつかの態様では、HLAクラスII分子は、五量体である。

10

20

30

40

50

【0175】

本開示の特定の態様は、本明細書に開示される任意のHLAクラスII分子を含む抗原提示細胞（APC）に関する。特定の態様では、APCは、APCの表面上にHLAクラスII分子を発現した。特定の態様では、APCは、本明細書に開示される2つ以上のHLAクラスII分子を含む。

【0176】

II.E. ワクチン

本開示の特定の態様は、配列番号13に示されるアミノ酸配列を含むペプチドを含むがんワクチンを開示する。いくつかの態様では、このがんワクチンは、配列番号13に示されるアミノ酸配列からなるペプチドを含む。いくつかの態様では、ワクチンは、1つ以上の賦形剤をさらに含む。いくつかの態様では、ワクチンは、1つ以上の追加のペプチドをさらに含む。いくつかの態様では、この1つ以上の追加のペプチドは、1つ以上の追加のエピトープを含む。

10

【0177】

III. 本開示の方法

本開示の特定の態様は、それを必要とする対象においてがんを治療する方法に関する。本開示の他の態様は、抗原標的化細胞を操作する方法に関する。本開示の他の態様は、ヒト対象から得られたT細胞の標的集団を濃縮する方法に関する。

【0178】

III.A. がんの治療方法

本開示の特定の態様は、本明細書に開示される核酸分子、本明細書に開示される組換えTCR、本明細書に開示される二重特異性TCR、本明細書に開示されるエピトープ、または本明細書に開示されるHLAクラスII分子、または上記のいずれかを含むベクターもしくは細胞を対象に投与することを含む、それを必要とする対象におけるがんを治療する方法に関する。

20

【0179】

いくつかの態様では、このがんは、黒色腫、骨癌、腎癌、前立腺癌、乳癌、結腸癌、肺癌、皮膚または眼内悪性黒色腫、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門領域の癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、卵管の癌、子宮内膜癌、頸部癌、膣癌、外陰部癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（NHL）、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫（PMBC）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、形質転換濾胞性リンパ腫、脾臓辺縁帯リンパ腫（SMZL）、食道の癌、小腸の癌、内分泌系の癌、甲状腺の癌、副甲状腺の癌、副腎の癌、軟組織の肉腫、尿道の癌、陰茎の癌、慢性または急性白血病、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病（ALL）（非T細胞ALLを含む）、慢性リンパ性白血病（CLL）、小児固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓または尿管の癌、腎盂の癌腫、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポシ肉腫、類表皮癌、扁平上皮癌、T細胞リンパ腫、アスベストによって誘発されるものを含む環境誘発がん、他のB細胞悪性腫瘍、及びこれらのがんの組み合わせから選択される。いくつかの態様では、このがんは、黒色腫である。

30

40

【0180】

いくつかの態様では、このがんは、再発性である。いくつかの態様では、このがんは難治性である。いくつかの態様において、このがんは、進行性である。いくつかの態様では、このがんは、転移性である。

【0181】

いくつかの態様では、本明細書に開示される方法は、対象のがんを治療する。いくつかの態様では、本明細書に開示される方法は、がんの1つ以上の症状の重症度を軽減する。いくつかの態様では、本明細書に開示される方法は、がん由来する腫瘍のサイズまたは数を減少させる。いくつかの態様では、本明細書に開示される方法は、本明細書に開示される方法を提供されない対象に対して、対象の全生存を延長させる。いくつかの態様では

50

、本明細書に開示される方法は、本明細書に開示される方法を提供しない対象に対して、対象の進行性のない生存を増大させる。いくつかの態様では、本明細書に開示される方法は、対象において部分的な応答をもたらす。いくつかの態様では、本明細書に開示される方法は、対象において完全寛解をもたらす。

【0182】

いくつかの態様では、本明細書に開示される方法は、それを必要とする対象におけるがんの治療を含み、これは、本明細書に記載の細胞を対象に投与することを含み、この細胞は、本明細書に開示される核酸分子、本明細書に開示されるベクター、本明細書に開示される組み換えTCR、及び／または本明細書に開示される二重特異性抗体を含む。いくつかの態様において、細胞は、T細胞である。いくつかの態様では、細胞は、CD4を発現するように改変されている細胞である。

10

【0183】

いくつかの態様において、細胞、例えば、T細胞は、対象から得られる。いくつかの態様において、細胞、例えば、T細胞は、対象以外のドナーから得られる。

【0184】

いくつかの態様では、対象は、細胞を投与する前に前処理（プレコンディショニング）される。プレコンディショニングは、T細胞機能及び／または生存を促進する任意の物質を含み得る。いくつかの態様では、プレコンディショニングは、化学療法、サイトカイン、タンパク質、小分子、またはそれらの任意の組み合わせを対象に投与することを含む。いくつかの態様では、プレコンディショニングは、インターロイキンを投与することを含む。いくつかの態様では、プレコンディショニングは、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、IL-21、またはそれらの任意の組み合わせを投与することを含む。いくつかの態様では、プレコンディショニングは、シクロホスファミド、フルダラビン、またはその両方を投与することを含む。いくつかの態様では、プレコンディショニングは、ビタミンC、AKT阻害剤、ATRA（ベサノイド、トレチノイン）、ラパマイシン、またはそれらの任意の組み合わせを投与することを含む。

20

【0185】

III. B. 抗原標的細胞を操作する方法

本開示の特定の態様は、抗原標的化細胞を操作する方法に関する。いくつかの態様では、抗原は、CCND1抗原である。いくつかの態様では、この方法は、本明細書に開示される核酸分子または本明細書に開示されるベクターで細胞を形質導入することを含む。この細胞は、本明細書に記載の任意の細胞であり得る。いくつかの態様では、この細胞は、本明細書に記載のT細胞である。いくつかの態様では、この細胞は、本明細書に記載されるように、CD4を発現するように改変されている細胞である。いくつかの態様では、この細胞、例えば、T細胞は、T細胞治療を必要とする対象から得られる。いくつかの態様では、この細胞は、T細胞治療を必要とする対象以外のドナーから得られる。いくつかの態様では、この細胞は、T細胞またはナチュラルキラー細胞である。

30

【0186】

III. C. T細胞の標的集団を濃縮する方法

本開示の特定の態様は、ヒト対象から得られたT細胞の標的集団を濃縮する方法に関する。いくつかの態様では、この方法は、T細胞を、本明細書に開示されるHLAクラスII分子と接触させることを含む。いくつかの態様では、この方法は、T細胞を、本明細書に開示されるAPCと接触させることを含む。いくつかの態様では、接触後、T細胞の濃縮された集団は、接触前にHLAクラスII分子に結合し得るT細胞の数に対して、HLAクラスII分子に結合し得るT細胞をより多数含む。

40

【0187】

いくつかの態様では、この方法は、インビトロでT細胞を、配列番号13に示されるアミノ酸配列を含むペプチドと接触させることを含む。いくつかの態様では、この方法は、インビトロでT細胞を、配列番号13に示されるアミノ酸配列からなるペプチドと接触させることを含む。いくつかの態様では、接触後、T細胞の濃縮された集団は、接触前にHL

50

AクラスII分子に結合し得るT細胞の数に対して、HLAクラスII分子に結合し得るT細胞をより多数含む。

【0188】

本開示のいくつかの態様は、腫瘍細胞を標的とし得るT細胞を選択する方法に関する。いくつかの態様では、この方法は、インビトロで単離されたT細胞の集団を、配列番号13に示されるアミノ酸配列からなるペプチドと接触させることを含む。いくつかの態様において、このT細胞は、ヒト対象から得られる。

【0189】

ヒト対象から得られるT細胞は、本明細書に開示される任意のT細胞であり得る。いくつかの態様では、ヒト対象から得られたT細胞は、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)である。

【0190】

いくつかの態様では、この方法は、ヒト対象に濃縮されたT細胞を投与することをさらに含む。いくつかの態様では、この対象は、本明細書に記載されるように、T細胞を受け取る前にプレコンディショニングされる。

【0191】

本明細書に記載の様々な態様、態様、及びオプションの全ては、任意のかつ全てのバリエーションで組み合わせられ得る。

【0192】

この本明細書に記述される全ての刊行物、特許及び特許出願は、各個別の刊行物、特許、または特許出願が、明確かつ個別に参照により組み込まれることが示されているのと同程度に、参照により本明細書に組み込まれる。

【0193】

本開示を一般的に説明したので、本明細書で提供される実施例を参照することにより、さらなる理解を得ることができる。これらの実施例は説明のみを目的としており、限定することを意図したものではない。

【実施例】

【0194】

実施例1－方法

【0195】

細胞

末梢血単核細胞は、密度勾配遠心分離(Ficoll-Paque PLUS、GE Healthcare Life Sciences、Marlborough, MA)によって得た。K562細胞株は、HLAクラスI/IIの発現に欠陥がある赤白血病細胞株である。さまざまなHLAクラスII遺伝子を、単一のHLA対立遺伝子として、CD80及びCD83と組み合わせて、個別に発現するK562ベースの人工APC(aAPC)は、以前に報告されている(Butler et al., PLoS One 7, e30229 (2012))。Jurkat76細胞株は、内因性TCR、CD4、及びCD8の発現を欠くT細胞白血病細胞株である。Jurkat76/CD4細胞は、ヒトCD4遺伝子をレトロウイルスで形質導入することによって生成され、HEK293T細胞及び黒色腫細胞株は、10% FBS及び50 µg/mlゲンタマイシン(Thermo Fisher Scientific、Waltham, MA)を補充したDMEMで増殖した。K562及びJurkat 76細胞株は、10% FBS及び50 µg/mlゲンタマイシンを補充したRPMI 1640で培養した。

【0196】

ペプチド

【0197】

CCND1219-238合成ペプチドは、Genscript (Piscataway, NJ)から購入し、DMSOに50 µg/mlで溶解した。

【0198】

遺伝子

【0199】

新規なTCR遺伝子は、SMARTer RACE 5' / 3' キット（タカラバイオ、滋賀、日本）を使用するcDNA末端の5' 迅速増幅（RACE）PCRを介してクローニングして、前述のように配列決定した。全ての遺伝子を、pMXレトロウイルスベクターにクローニングして、293GP6及びPG13細胞ベースのレトロウイルスシステムを使用して細胞株に形質導入した。

【0200】

抗体

【0201】

以下の抗体をフローサイトメトリー分析に使用した：APC-Cy7結合抗CD4（RPA-T4、Biolegend, San Diego, CA）⁴⁴、及びPE結合抗Hisタグ（AD1.1.10, Abcam, Cambridge, MA）。死細胞は、LIVE/DEAD Fixable Near-IR Dead Cell Stain Kit 465（Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA）で識別した。染色された細胞を、Canto IIまたはLSRFortessa X-20（BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ）で分析した。細胞選別は、FACS Aria II（BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ）を使用して実施した。FlowJoソフトウェア（Tree Star, Ashland, OR）を使用してデータ分析を実行した。

【0202】

以下の抗体を、イムノブロット分析に使用した：抗β-アクチン（C4、Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA）、抗CCND1（EPR2241, Abcam, Cambridge, MA）、HRP結合ヤギ抗マウスIgG（H+L）二次抗体（Promega, Fitchburg, WI）、及びHRP標識抗ウサギIgG（H+L）二次抗体（Promega, Fitchburg, WI）（必要に応じて）。

【0203】

初代T細胞へのTCR形質導入

【0204】

CD3⁺及びCD4⁺T細胞は、それぞれ、Pan T Cell Isolation Kit（Miltenyi Biotec, Bergish Gladbach, Germany）及びCD4⁺T Cell Isolation Kit（Miltenyi Biotec, Bergish Gladbach, Germany）を使用して精製した。精製されたT細胞は、20：1のE：T比で200Gyを照射されたaAPC/mOK T3で刺激した。翌日から開始して、活性化T細胞へ、1,000×g、32℃で3日間連続遠心分離するか、またはRetronectin（レトロネクチン）コーティングプレート（タカラバイオ、滋賀、日本）を使用してクローニングしたTCR遺伝子を、レトロウイルスで形質導入した。翌日、100 IU/mlのIL-2及び10 ng/mlのIL-15を、TCR形質導入T細胞に添加した。培養培地は、2～3日ごとに補充した。

【0205】

HLAクラスII単量体及び二量体の生成

【0206】

野生型クラスIIα遺伝子の細胞外ドメインを、GGGSリンカーを介して酸性ロイシンジッパーと融合させ、続いてGSリンカーを介して6xHisタグと融合させた（配列番号15；表5を参照）。変異を有するクラスIIβ遺伝子の外部ドメイン（配列番号14を参照）は、GGGSリンカー（配列番号14を参照）を介して塩基性ロイシンジッパーと同様に連結させた。HEK293T細胞及びA375細胞は、293GP6細胞ベースのレトロウイルスシステムを使用してα及びβ遺伝子でトランスフェクトし、10% FBS及び50 μg/mlのゲンタマイシンを補充したDMEMで培養した。DP4二量体染色では、可溶性DP4 L112W/V141Mタンパク質を安定して分泌するHEK293

10

20

30

40

50

T細胞を、コンフルエントになるまで増殖させ、その培地を無血清293 SFM II培地 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA) に変更した。48時間後、馴化培地を回収し、Amicon Ultraフィルター (分子量カットオフ (MWCO) 10 kDa) (Millipore Sigma, Burlington, MA) を使用して濃縮した。次に、可溶性HLAクラスIIを含む上清を、インビトロのペプチド交換のために、目的の100 µg/mlペプチドと37℃で20~24時間混合した。ペプチド交換を受けなかった単量体を対照として使用した。単量体の濃度は、ニッケルコーティングプレート (XPressBio, Frederick, MD) 及び抗Hisタグビオチン化mAb (AD1.1.10、R&D Systems, Minneapolis, MN) を使用した特定のELISAによって測定した。可溶性HLAクラスII単量体は、PE結合抗His mAb (AD1.1.10、Abcam, Cambridge, MA) を使用して2:1のモル比で、染色のために4℃で1.5時間、二量体化した。

【表5】

表5: HLA-DPクラスII分子

<u>シグナルペプチド</u>; DPB1*04:01 L112W/V141M 細胞外ドメイン; <u>Gly/Ser リンカー</u>; Zip 配列及び His タグ配列) (配列番号 14) MMRPIVLVLLFATSALARATPENYLFQGRQECYAFNGTQRFLERYIYNREEFARFDSVDGEFRAVTELGRPAAEYWNSQKDILEEKRAVPDRMCRHNYELGGPMTLQRRVQPRVNVSPSKKGPLQHNLVCHVTDFYPGSIQVRWFLNGQEETAGVMSTNLIRNGDWTFQILVMLEMTQQGDVYTCQVEHTSLDSPVTVEWKAQSDSARSKGGGGSLEIEAAFLERENTALETRVAELRQRVQRLRN RV SQYRTRYGPLGGGK	20
<u>シグナルペプチド</u>; DPA1*01:03 細胞外ドメイン; <u>Gly/Ser リンカー</u>, Zip 配列及び His タグ配列) (配列番号 15) MMRPIVLVLLFATSALAIKADHVSTYAAAFVQTHRPTGEFMFEFDEDEM FYVDLDKKETVWHLEEFQGAFSFEAQGGLANIAILNNNLNTLIQRSNHTQATNDPPEVTVPKPEVELGQPNTLICHIDKFFPPVLNVTWLCNGELVTEGVAESLFLPRTDYSFHKFHYLTFVPSAEDFYDCRVEHWGLDQPLLKHWEAQEPIQMPETTETGGGGSLEIRAAFLRQRNTALRTEVAELEEVEQRLNEVVSQYETRYGPLGGGKGSHHHHHH	30

【0207】

DP4制限抗原特異的CD4⁺T細胞の刺激

【0208】

CD4⁺T細胞は、CD4⁺T細胞分離キット (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach) を使用して精製した。精製したT細胞を、10 µg/mlのDP4制限ペプチドでパルスされたDP4発現aAPCで刺激して、20:1のE:T比で200 Gyを照射した。48時間後、10 IU/mlのIL-2及び10 ng/mlのIL-15を、CD4⁺T細胞に添加した。IL-2 (10 IU/ml) 及びIL-15 (10 ng/ml) を補充した培養培地を、2~3日ごとに補充した。2週間の刺激後、T細胞を、DP4 L112W/V141M二量体染色に供した。

【0209】

HLAクラスII二量体染色

【0210】

外因性TCR遺伝子を形質導入された初代T細胞及びJurkat 76/CD4 T細胞を、50 nMダサチニブ (LC Laboratories, Woburn, MA) で、37℃で30分間、前処理し⁴⁶、5~15 µg/mlクラスII二量体を用いて室温

で4～5時間で染色した。洗浄後、細胞表面分子を、APC-Cy7結合抗CD4mAbで対比染色した。

【0211】

ELISPOTアッセイ

【0212】

サイトカインELISPOTアッセイは、以前に報告されたように実施した（例えば、Yamashita et al., Nat. Commun. 8:15244 (2017)；及びAnczurowski et al., Sci. Rep. 8:4804 (2018)を参照）。

【0213】

イムノプロットティング

【0214】

以前に報告されたように免疫プロット分析を行った（例えば、Yamashita et al., Nat. Commun. 8:15244 (2017)；及びAnczurowski et al., Sci. Rep. 8:4804 (2018)を参照）。

【0215】

統計分析

統計分析は、GraphPad Prism6.0ソフトウェア（GraphPad Software, San Diego, CA）を使用して実施した。2つの試料の比較には、対応のない両側スチューデントのt検定を使用した。試料サイズを事前に決定するために統計的手法は使用しなかった。研究者たちは、実験または結果の評価の間、割り当てを知らされていた。実験は、無作為化はしなかった。

【0216】

実施例2-CCND1₂₁₉₋₂₃₈TCRの特徴づけ

6人のDP4⁺黒色腫患者から単離された初代CD4⁺T細胞は、CCND1（219～238）のペプチドフラグメントで個別にパルスしたDP4-aAPCで一度だけ刺激して、同族のDP4^{L112W/V141M}二量体で染色した。潜在的なインビトロプライミングを回避するために、弱い刺激条件を利用した。CCND1₂₁₉₋₂₃₈は、二量体染色により免疫原性であることがわかった（データは示さず）。

【0217】

二量体染色の結果を検証するために、本発明者らは、二量体陽性T細胞から、CCND1₂₁₉₋₂₃₈（図1A～1B及び表6）に特異的なDP4制限TCR遺伝子をクローニングした。ヒトCD4⁺TCR欠損T細胞でクローン型特異的に再構成された場合、CCND1₂₁₉₋₂₃₈TCRは、同族のDP4^{L112W/V141M}二量体によって首尾よく染色され（図2A～図2D）、DP4制限された抗原特異的な方法で機能性であった（図3）。

【0218】

TCR 03-CCND1₂₁₉₋₂₃₈は、内因的に処理され、DP4によって提示された同族のペプチドを認識できた（図4A～4E及び図5A～5B）。

【表6】

表6：DP4制限TCR

番号	ペプチド	TRA V	TRA AJ	TCR-アルファ CDR 3	TRB V	TRB J	TCR-ベータ CDR 3
03	CCND1 ₂₁₉₋₂₃₈	2*01	21*01	CAVCTLYNF NKFYF (配列番号7)	6-5*01	2-1*01	CASLTDNN EQFF (配列 番号10)

10

20

30

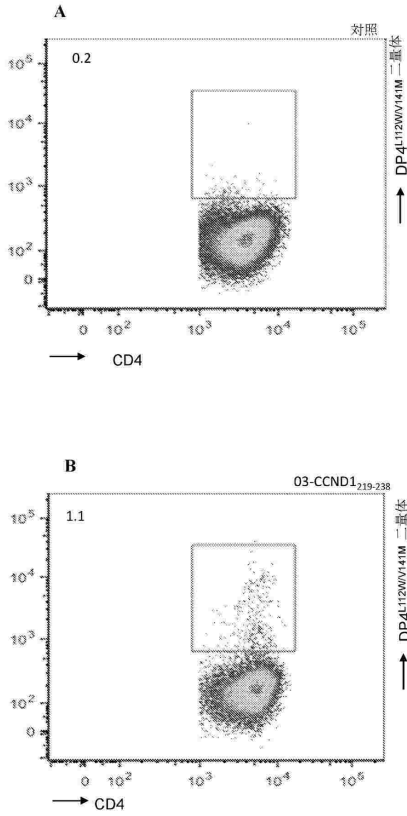
40

50

【図面】

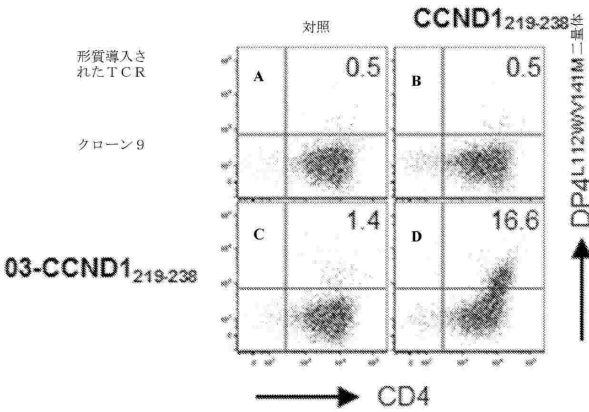
【図 1】

【図 1】



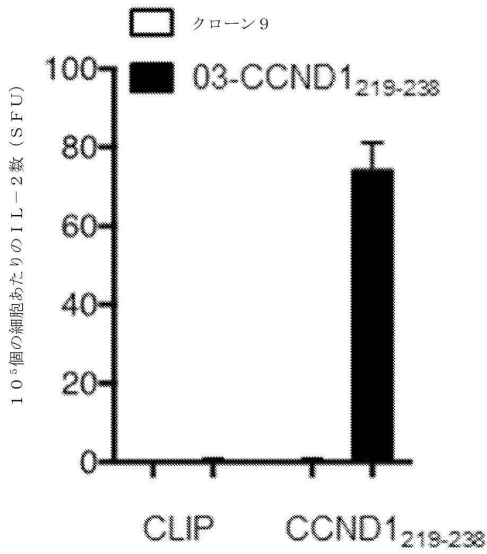
【図 2】

【図 2】



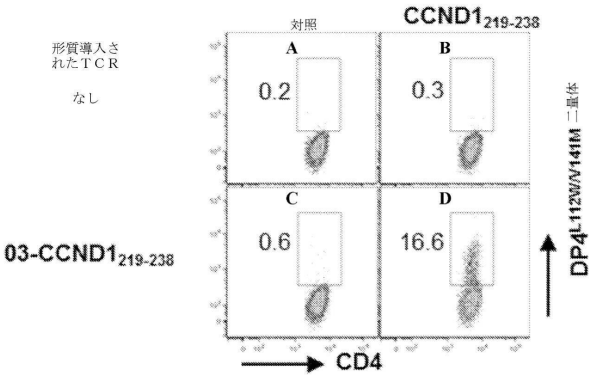
【図 3】

【図 3】



【図 4 - 1】

【図 4 - 1】



10

20

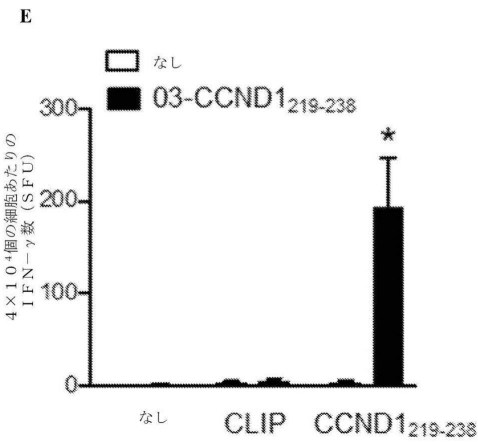
30

40

50

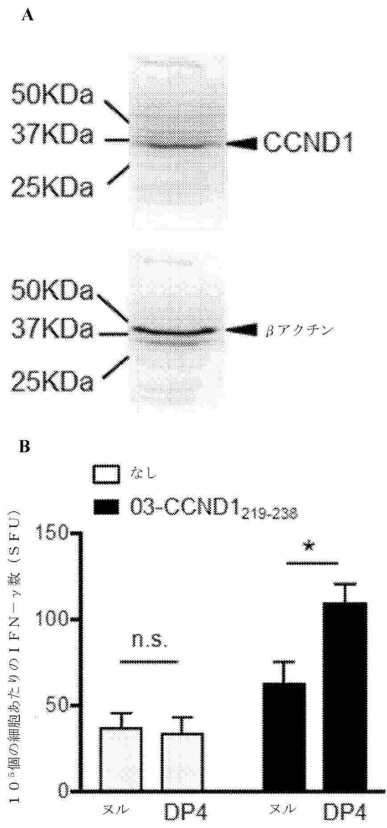
【図 4 - 2】

【図 4 - 2】



【図 5】

【図 5】



【配列表】

0007669346000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 1 2 N	15/863 (2006.01)	C 1 2 N	15/863	Z
C 1 2 N	15/864 (2006.01)	C 1 2 N	15/864	1 0 0 Z
C 1 2 N	15/866 (2006.01)	C 1 2 N	15/866	Z
C 1 2 N	15/869 (2006.01)	C 1 2 N	15/869	Z
C 1 2 N	15/86 (2006.01)	C 1 2 N	15/86	Z
C 0 7 K	14/725 (2006.01)	C 0 7 K	14/725	
C 0 7 K	19/00 (2006.01)	C 0 7 K	19/00	
C 0 7 K	16/28 (2006.01)	C 0 7 K	16/28	
C 1 2 N	15/13 (2006.01)	C 1 2 N	15/13	
C 1 2 N	15/62 (2006.01)	C 1 2 N	15/62	Z
C 1 2 N	5/10 (2006.01)	C 1 2 N	5/10	
C 1 2 N	5/0783(2010.01)	C 1 2 N	5/0783	
C 0 7 K	14/74 (2006.01)	C 0 7 K	14/74	
C 1 2 N	5/0784(2010.01)	C 1 2 N	5/0784	
C 1 2 N	5/0786(2010.01)	C 1 2 N	5/0786	
A 6 1 K	38/17 (2006.01)	A 6 1 K	38/17	
A 6 1 K	35/17 (2025.01)	A 6 1 K	35/17	
A 6 1 K	39/00 (2006.01)	A 6 1 K	39/00	H
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/04 (2006.01)	A 6 1 P	37/04	

リオ, トロント, カレッジ ストリート 101, ユニット 150

(72)発明者

佐相 薫葉子

カナダ国 エム5ジー-1エル7 オンタリオ, トロント, カレッジ ストリート 101, ユニ
ット 150

審査官 上條 のぶよ

(56)参考文献

特表2018-532801 (JP, A)
特開2013-162797 (JP, A)
国際公開第2017/185169 (WO, A1)
特表2016-526883 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 1 2 N 15/00-90
C 1 2 N 5/00-28
C 0 7 K 14/00-825
C 0 7 K 19/00
C 0 7 K 16/00-46
A 6 1 K 38/00-58
A 6 1 K 35/00-768
A 6 1 K 39/00-44
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (ST
N)
GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq