(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-526836
(P2024-526836A)
(43)公表日　令和6年7月19日(2024.7.19)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07K	*19/00 (2006.01)*	C07K	19/00	ZNA　4B065
C07K	*14/725 (2006.01)*	C07K	14/725	4C076
C07K	*7/06 (2006.01)*	C07K	7/06	4C085
C07K	*16/00 (2006.01)*	C07K	16/00	4C086
C12N	*5/10 (2006.01)*	C12N	5/10	4C087

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全108頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-503352(P2024-503352)
(86)(22)出願日　令和4年7月18日(2022.7.18)
(85)翻訳文提出日　令和6年3月4日(2024.3.4)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/073850
(87)国際公開番号　WO2023/004289
(87)国際公開日　令和5年1月26日(2023.1.26)
(31)優先権主張番号　63/223,450
(32)優先日　令和3年7月19日(2021.7.19)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　500039463
ボード オブ リージェンツ，ザ ユニバーシティ オブ テキサス システム
BOARD OF REGENTS，THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM
アメリカ合衆国 ７８７０１ テキサス州，オースティン，ウェスト ７番 ストリート ２１０
２１０ West 7th Street Austin，Texas ７８７０１ U．S．A．
(74)代理人　100102978
弁理士　清水 初志
(74)代理人　100205707
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＦＡＮＣＩ、ＲＡＤ５１、およびＰＢＫ抗原を標的とするペプチドおよび操作されたＴ細胞受容体ならびに使用の方法

(57)【要約】
本開示は、操作されたT細胞受容体(TCR)、TCRを含む細胞、ならびにTCRを作製および使用する方法を提供する。本開示は、腫瘍抗原FANCI、RAD51、およびPBKに由来するエピトープを特異的に認識するTCRに関する。したがって、本開示の局面は、操作されたT細胞受容体(TCR)、TCRをコードする核酸、ならびに該核酸およびTCRを含む細胞に関する。本開示の細胞、核酸、または操作されたTCRを含む、組成物、該細胞を作製する方法、ならびに治療的処置のために本開示の態様を使用する方法も提供される。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
SEQ ID NO:7のアミノ酸配列またはSEQ ID NO:7に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含む抗原結合可変領域を含む、ポリペプチド。
【請求項２】
可変領域がCDR1、CDR2、および/またはCDR3を含む、請求項1記載のポリペプチド。
【請求項３】
可変領域が、以下:
それぞれSEQ ID NO:5および6のアミノ酸配列を有する、またはそれぞれSEQ ID NO:5およびSEQ ID NO:6に対して少なくとも80%の配列同一性であるアミノ酸配列を有する、CDR1および/またはCDR2
を含む、請求項2記載のポリペプチド。
【請求項４】
可変領域が、アミノ酸配列もしくはSEQ ID NO:3またはSEQ ID NO:3に対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項1～3のいずれか一項記載のポリペプチド。
【請求項５】
T細胞受容体アルファ(TCR-a)可変領域を含む、請求項1～4のいずれか一項記載のポリペプチド。
【請求項６】
TCR-aの可変領域および定常領域を含む、請求項5記載のポリペプチド。
【請求項７】
シグナルペプチドをさらに含む、請求項1～6のいずれか一項記載のポリペプチド。
【請求項８】
シグナルペプチドが、SEQ ID NO:4のアミノ酸配列またはSEQ ID NO:4に対して少なくとも80%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項7記載のポリペプチド。
【請求項９】
SEQ ID NO:14のアミノ酸配列またはSEQ ID NO:14に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含む抗原結合可変領域を含む、ポリペプチド。
【請求項１０】
可変領域がCDR1、CDR2、および/またはCDR3を含む、請求項9記載のポリペプチド。
【請求項１１】
可変領域が、以下:
それぞれSEQ ID NO:12およびSEQ ID NO:13のアミノ酸配列を有する、またはそれぞれSEQ ID NO:12およびSEQ ID NO:13に対して少なくとも80%の配列同一性を有する、CDR1および/またはCDR2
を含む、請求項10記載のポリペプチド。
【請求項１２】
可変領域が、SEQ ID NO:10のアミノ酸配列またはSEQ ID NO:10に対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項9～11のいずれか一項記載のポリペプチド。
【請求項１３】
T細胞受容体ベータ(TCR-b)可変領域を含む、請求項9～12のいずれか一項記載のポリペプチド。
【請求項１４】
TCR-bの可変領域および定常領域を含む、請求項13記載のポリペプチド。
【請求項１５】

シグナルペプチドをさらに含む、請求項9～14のいずれか一項記載のポリペプチド。
【請求項１６】
シグナルペプチドが、SEQ ID NO:11のアミノ酸配列またはSEQ ID NO:11に対して少なくとも80%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項15記載のポリペプチド。
【請求項１７】
SEQ ID NO:21のアミノ酸配列またはSEQ ID NO:21に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含む抗原結合可変領域を含む、ポリペプチド。
【請求項１８】
可変領域がCDR1、CDR2、および/またはCDR3を含む、請求項17記載のポリペプチド。
【請求項１９】
可変領域が、以下:
それぞれSEQ ID NO:19および20のアミノ酸配列を有する、またはそれぞれSEQ ID NO:19およびSEQ ID NO:20に対して少なくとも80%の配列同一性であるアミノ酸配列を有する、CDR1および/またはCDR2
を含む、請求項18記載のポリペプチド。
【請求項２０】
可変領域が、SEQ ID NO:17のアミノ酸配列またはSEQ ID NO:17に対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項17～19のいずれか一項記載のポリペプチド。
【請求項２１】
T細胞受容体アルファ(TCR-a)可変領域を含む、請求項17～20のいずれか一項記載のポリペプチド。
【請求項２２】
TCR-aの可変領域および定常領域を含む、請求項21記載のポリペプチド。
【請求項２３】
シグナルペプチドをさらに含む、請求項17～22のいずれか一項記載のポリペプチド。
【請求項２４】
シグナルペプチドが、SEQ ID NO:18のアミノ酸配列またはSEQ ID NO:18に対して少なくとも80%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項23記載のポリペプチド。
【請求項２５】
SEQ ID NO:28のアミノ酸配列またはSEQ ID NO:28に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含む抗原結合可変領域を含む、ポリペプチド。
【請求項２６】
可変領域がCDR1、CDR2、および/またはCDR3を含む、請求項25記載のポリペプチド。
【請求項２７】
可変領域が、以下:
それぞれSEQ ID NO:26および27のアミノ酸配列を有する、またはそれぞれSEQ ID NO:26およびSEQ ID NO:27に対して少なくとも80%の配列同一性であるアミノ酸配列を有する、CDR1および/またはCDR2
を含む、請求項26記載のポリペプチド。
【請求項２８】
可変領域が、アミノ酸配列もしくはSEQ ID NO:24またはSEQ ID NO:24に対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項25～27のいずれか一項記載のポリペプチド。
【請求項２９】
T細胞受容体ベータ(TCR-b)可変領域を含む、請求項25～28のいずれか一項記載のポ

リペプチド。
【請求項３０】
TCR-bの可変領域および定常領域を含む、請求項29記載のポリペプチド。
【請求項３１】
シグナルペプチドをさらに含む、請求項25～30のいずれか一項記載のポリペプチド。
【請求項３２】
シグナルペプチドが、SEQ ID NO:25のアミノ酸配列またはSEQ ID NO:25に対して少なくとも80%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項31記載のポリペプチド。
【請求項３３】
SEQ ID NO:35のアミノ酸配列またはSEQ ID NO:35に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含む抗原結合可変領域を含む、ポリペプチド。
【請求項３４】
可変領域がCDR1、CDR2、および/またはCDR3を含む、請求項33記載のポリペプチド。
【請求項３５】
可変領域が、以下:
それぞれSEQ ID NO:33および34のアミノ酸配列を有する、またはそれぞれSEQ ID NO:33およびSEQ ID NO:34に対して少なくとも80%の配列同一性であるアミノ酸配列を有する、CDR1および/またはCDR2
を含む、請求項34記載のポリペプチド。
【請求項３６】
可変領域が、アミノ酸配列もしくはSEQ ID NO:31またはSEQ ID NO:31に対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項33～35のいずれか一項記載のポリペプチド。
【請求項３７】
T細胞受容体アルファ(TCR-a)可変領域を含む、請求項33～36のいずれか一項記載のポリペプチド。
【請求項３８】
TCR-aの可変領域および定常領域を含む、請求項37記載のポリペプチド。
【請求項３９】
シグナルペプチドをさらに含む、請求項33～38のいずれか一項記載のポリペプチド。
【請求項４０】
シグナルペプチドが、SEQ ID NO:32のアミノ酸配列またはSEQ ID NO:32に対して少なくとも80%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項39記載のポリペプチド。
【請求項４１】
SEQ ID NO:42のアミノ酸配列またはSEQ ID NO:42に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含む抗原結合可変領域を含む、ポリペプチド。
【請求項４２】
可変領域がCDR1、CDR2、および/またはCDR3を含む、請求項41記載のポリペプチド。
【請求項４３】
可変領域が、以下:
それぞれSEQ ID NO:40および41のアミノ酸配列を有する、またはそれぞれSEQ ID NO:40およびSEQ ID NO:41に対して少なくとも80%の配列同一性であるアミノ酸配列を有する、CDR1および/またはCDR2
を含む、請求項42記載のポリペプチド。
【請求項４４】
可変領域が、アミノ酸配列もしくはSEQ ID NO:38またはSEQ ID NO:38に対して少

なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項41～43のいずれか一項記載のポリペプチド。
【請求項４５】
T細胞受容体ベータ(TCR-b)可変領域を含む、請求項41～44のいずれか一項記載のポリペプチド。
【請求項４６】
TCR-bの可変領域および定常領域を含む、請求項45記載のポリペプチド。
【請求項４７】
シグナルペプチドをさらに含む、請求項41～46のいずれか一項記載のポリペプチド。
【請求項４８】
シグナルペプチドが、SEQ ID NO:39のアミノ酸配列またはSEQ ID NO:39に対して少なくとも80%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項47記載のポリペプチド。
【請求項４９】
TCR-aポリペプチドとTCR-bポリペプチドとを含む、操作されたT細胞受容体(TCR)であって、
TCR-aポリペプチドが、SEQ ID NO:7のアミノ酸配列またはSEQ ID NO:7に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するCDR3を含み、かつ
TCR-bポリペプチドが、SEQ ID NO:14のアミノ酸配列またはSEQ ID NO:14に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するCDR3を含む、
TCR。
【請求項５０】
CDR1、CDR2、およびCDR3を含む可変領域を含むTCR-aポリペプチドと、CDR1、CDR2、およびCDR3を含む可変領域を含むTCR-bポリペプチドとを含む、請求項49記載のTCR。
【請求項５１】
TCR-aポリペプチドが、以下:
SEQ ID NO:5のアミノ酸配列を有する、もしくはSEQ ID NO:5に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有する、CDR1
を含み、かつ/または
TCR-bポリペプチドが、以下:
SEQ ID NO:12のアミノ酸配列を有する、もしくはSEQ ID NO:12に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有する、CDR1
を含む、
請求項50記載のTCR。
【請求項５２】
TCR-aポリペプチドが、以下:
SEQ ID NO:6のアミノ酸配列を有する、もしくはSEQ ID NO:6に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有する、CDR2
を含み、かつ/または
TCR-bポリペプチドが、以下:
SEQ ID NO:13のアミノ酸配列を有する、もしくはSEQ ID NO:13に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有する、CDR2
を含む、
請求項50または51記載のTCR。
【請求項５３】
TCR-aポリペプチドのCDR1、CDR2、およびCDR3が、それぞれSEQ ID NO:5、6、および7のアミノ酸配列を含み、かつTCR-bポリペプチドのCDR1、CDR3、およびCDR3が、それぞれSEQ ID NO:12、13、および14のアミノ酸配列を含む、請求項50～52のいずれか一項記載のTCR。
【請求項５４】

TCR-aポリペプチドが、SEQ ID NO:3のアミノ酸配列またはSEQ ID NO:3に対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつTCR-bポリペプチドが、SEQ ID NO:10のアミノ酸配列またはSEQ ID NO:10に対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項49～53のいずれか一項記載のTCR。

【請求項５５】

TCR-aポリペプチドが、SEQ ID NO:2のアミノ酸配列もしくはSEQ ID NO:2に対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ/またはTCR-bポリペプチドが、SEQ ID NO:9のアミノ酸配列もしくはSEQ ID NO:9に対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項49～54のいずれか一項記載のTCR。

【請求項５６】

TCR-aポリペプチドとTCR-bポリペプチドとを含む、操作されたT細胞受容体(TCR)であって、

TCR-aポリペプチドが、SEQ ID NO:21のアミノ酸配列またはSEQ ID NO:21に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するCDR3を含み、かつ

TCR-bポリペプチドが、SEQ ID NO:28のアミノ酸配列またはSEQ ID NO:28に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するCDR3を含む、
TCR。

【請求項５７】

CDR1、CDR2、およびCDR3を含む可変領域を含むTCR-aポリペプチドと、CDR1、CDR2、およびCDR3を含む可変領域を含むTCR-bポリペプチドとを含む、請求項56記載のTCR。

【請求項５８】

TCR-aポリペプチドが、以下:

SEQ ID NO:19のアミノ酸配列を有する、もしくはSEQ ID NO:19に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有する、CDR1
を含み、かつ/または

TCR-bポリペプチドが、以下:

SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を有する、もしくはSEQ ID NO:26に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有する、CDR1
を含む、
請求項57記載のTCR。

【請求項５９】

TCR-aポリペプチドが、以下:

SEQ ID NO:20のアミノ酸配列を有する、もしくはSEQ ID NO:20に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有する、CDR2
を含み、かつ/または

TCR-bポリペプチドが、以下:

SEQ ID NO:27のアミノ酸配列を有する、もしくはSEQ ID NO:27に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有する、CDR2
を含む、
請求項57または58記載のTCR。

【請求項６０】

TCR-aポリペプチドのCDR1、CDR2、およびCDR3が、それぞれSEQ ID NO:19、20、および21のアミノ酸配列を含み、かつTCR-bポリペプチドのCDR1、CDR3、およびCDR3が、それぞれSEQ ID NO:26、27、および28のアミノ酸配列を含む、請求項57～59のいずれか一項記載のTCR。

【請求項６１】

TCR-aポリペプチドが、SEQ ID NO:17のアミノ酸配列またはSEQ ID NO:17に対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつTCR-bポリペプチド

が、SEQ ID NO:24のアミノ酸配列またはSEQ ID NO:24に対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項56～60のいずれか一項記載のTCR。

【請求項６２】

TCR-aポリペプチドが、SEQ ID NO:16のアミノ酸配列もしくはSEQ ID NO:16に対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ/またはTCR-bポリペプチドが、SEQ ID NO:23のアミノ酸配列もしくはSEQ ID NO:23に対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項56～61のいずれか一項記載のTCR。

【請求項６３】

TCR-aポリペプチドとTCR-bポリペプチドとを含む、操作されたT細胞受容体(TCR)であって、

TCR-aポリペプチドが、SEQ ID NO:35のアミノ酸配列またはSEQ ID NO:35に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するCDR3を含み、かつ

TCR-bポリペプチドが、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列またはSEQ ID NO:42に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するCDR3を含む、

TCR。

【請求項６４】

CDR1、CDR2、およびCDR3を含む可変領域を含むTCR-aポリペプチドと、CDR1、CDR2、およびCDR3を含む可変領域を含むTCR-bポリペプチドとを含む、請求項63記載のTCR。

【請求項６５】

TCR-aポリペプチドが、以下:

SEQ ID NO:33のアミノ酸配列を有する、もしくはSEQ ID NO:33に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有する、CDR1

を含み、かつ/または

TCR-bポリペプチドが、以下:

SEQ ID NO:40のアミノ酸配列を有する、もしくはSEQ ID NO:40に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有する、CDR1

を含む、

請求項64記載のTCR。

【請求項６６】

TCR-aポリペプチドが、以下:

SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を有する、もしくはSEQ ID NO:34に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有する、CDR2

を含み、かつ/または

TCR-bポリペプチドが、以下:

SEQ ID NO:41のアミノ酸配列を有する、もしくはSEQ ID NO:41に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有する、CDR2

を含む、

請求項64または65記載のTCR。

【請求項６７】

TCR-aポリペプチドのCDR1、CDR2、およびCDR3が、それぞれSEQ ID NO:33、34、および35のアミノ酸配列を含み、かつTCR-bポリペプチドのCDR1、CDR3、およびCDR3が、それぞれSEQ ID NO:40、41、および42のアミノ酸配列を含む、請求項64～66のいずれか一項記載のTCR。

【請求項６８】

TCR-aポリペプチドが、SEQ ID NO:31のアミノ酸配列またはSEQ ID NO:31に対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつTCR-bポリペプチドが、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列またはSEQ ID NO:38に対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項63～67のいずれか一項記載のTCR。

【請求項６９】
TCR-aポリペプチドが、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列もしくはSEQ ID NO:30に対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ/またはTCR-bポリペプチドが、SEQ ID NO:37のアミノ酸配列もしくはSEQ ID NO:37に対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項63～68のいずれか一項記載のTCR。
【請求項７０】
改変を含むか、またはキメラである、請求項49～69のいずれか一項記載のTCR。
【請求項７１】
TCR-bポリペプチドとTCR-aポリペプチドとが機能的に連結されている、請求項49～70のいずれか一項記載のTCR。
【請求項７２】
TCR-bポリペプチドとTCR-aポリペプチドとが、ペプチド結合を介して機能的に連結されている、請求項71記載のTCR。
【請求項７３】
一本鎖TCRである、請求項72記載のTCR。
【請求項７４】
TCR-bポリペプチドとTCR-aポリペプチドが同じポリペプチド上にあり、かつTCR-bがTCR-aのアミノ近位にある、請求項72記載のTCR。
【請求項７５】
TCR-bポリペプチドとTCR-aポリペプチドが同じポリペプチド上にあり、かつTCR-aがTCR-bのアミノ近位にある、請求項72記載のTCR。
【請求項７６】
TCR-aポリペプチドとTCR-bポリペプチドとの間にリンカーを含む、請求項73～75のいずれか一項記載のTCR。
【請求項７７】
リンカーが、グリシンおよびセリン残基を含む、請求項76記載のTCR。
【請求項７８】
SEQ ID NO:43～45のうちの1つのペプチドに対して少なくとも55%の配列同一性を含む、ペプチド。
【請求項７９】
SEQ ID NO:43を含む、請求項78記載のペプチド。
【請求項８０】
SEQ ID NO:44を含む、請求項78記載のペプチド。
【請求項８１】
SEQ ID NO:45を含む、請求項78記載のペプチド。
【請求項８２】
SEQ ID NO:43～45のうちの1つについての少なくとも6個の連続するアミノ酸を含む、請求項78～81のいずれか一項記載のペプチド。
【請求項８３】
SEQ ID NO:43～45のうちの1つのペプチドについての少なくとも7個の連続するアミノ酸を含む、請求項78記載のペプチド。
【請求項８４】
SEQ ID NO:43～45のうちの1つのペプチドについての少なくとも8個の連続するアミノ酸を含む、請求項78記載のペプチド。
【請求項８５】
SEQ ID NO:43～45のうちの1つのペプチドについての少なくとも9個の連続するアミノ酸を含む、請求項78記載のペプチド。
【請求項８６】
SEQ ID NO:43～45のうちの1つのペプチドに対して少なくとも60%の配列同一性を

含む、請求項78～85のいずれか一項記載のペプチド。
【請求項８７】
SEQ ID NO:43～45のうちの1つのペプチドに対して少なくとも66%の配列同一性を含む、請求項78～86のいずれか一項記載のペプチド。
【請求項８８】
SEQ ID NO:43～45のうちの1つのペプチドに対して少なくとも70%の配列同一性を含む、請求項78～87のいずれか一項記載のペプチド。
【請求項８９】
SEQ ID NO:43～45のうちの1つのペプチドに対して少なくとも77%の配列同一性を含む、請求項78～88のいずれか一項記載のペプチド。
【請求項９０】
SEQ ID NO:43～45のうちの1つのペプチドに対して少なくとも80%の配列同一性を含む、請求項78～89のいずれか一項記載のペプチド。
【請求項９１】
SEQ ID NO:43～45のうちの1つのペプチドに対して少なくとも88%の配列同一性を含む、請求項78～90のいずれか一項記載のペプチド。
【請求項９２】
SEQ ID NO:43～45のうちの1つのペプチドに対して少なくとも90%の配列同一性を含む、請求項78～91のいずれか一項記載のペプチド。
【請求項９３】
9個のアミノ酸からなる、請求項82～91のいずれか一項記載のペプチド。
【請求項９４】
10個のアミノ酸からなる、請求項82～91のいずれか一項記載のペプチド。
【請求項９５】
SEQ ID NO:43～45のうちの1つのペプチドからなる、請求項78～94のいずれか一項記載のペプチド。
【請求項９６】
免疫原性である、請求項78～95のいずれか一項記載のペプチド。
【請求項９７】
修飾されている、請求項78～96のいずれか一項記載のペプチド。
【請求項９８】
前記修飾が、ある分子へのコンジュゲーションを含む、請求項97記載のペプチド。
【請求項９９】
前記分子が、抗体、脂質、アジュバント、または検出部分を含む、請求項97または98記載のペプチド。
【請求項１００】
SEQ ID NO:43～45のうちの1つのペプチドに対して1、2、または3個の置換を有する、請求項78～99のいずれか一項記載のペプチド。
【請求項１０１】
請求項78～100のいずれか一項記載のペプチドを含む、ポリペプチド。
【請求項１０２】
少なくとも1つのMHCポリペプチドと、請求項1～101のいずれか一項記載のペプチドまたはポリペプチドとを含む、組成物。
【請求項１０３】
前記MHCポリペプチドが、および/または前記ペプチドが、検出タグにコンジュゲートされている、請求項102記載の組成物。
【請求項１０４】
前記MHCポリペプチドと前記ペプチドとが機能的に連結されている、請求項102または103記載の組成物。
【請求項１０５】

前記ＭＨＣポリペプチドと前記ペプチドとが、ペプチド結合を介して機能的に連結されている、請求項１０４記載の組成物。
【請求項１０６】
前記ＭＨＣポリペプチドと前記ペプチドとが、ファンデルワールス力によって機能的に連結されている、請求項１０４記載の組成物。
【請求項１０７】
少なくとも2つのＭＨＣポリペプチドが、1つのペプチドに連結されている、請求項１０２～１０６のいずれか一項記載の組成物。
【請求項１０８】
ＭＨＣポリペプチド 対 ペプチドの平均比が、4:1である、請求項１０２～１０７のいずれか一項記載の組成物。
【請求項１０９】
請求項７８～１００のいずれか一項記載のペプチドまたは請求項１０１記載のポリペプチドと、ＭＨＣポリペプチドとを含む、分子複合体。
【請求項１１０】
請求項７８～１０１のいずれか一項記載のペプチドもしくはポリペプチドまたは請求項１０９記載の分子複合体に特異的に結合する、ペプチド特異的結合分子。
【請求項１１１】
抗体、ＴＣＲ模倣抗体、ｓｃＦｖ、ラクダ科動物由来物、アプタマー、またはＤＡＲＰＩＮである、請求項１１０記載の結合分子。
【請求項１１２】
以下の段階を含む、ペプチド特異的免疫エフェクター細胞を産生する方法：
免疫エフェクター細胞の出発集団を、請求項７８～１０１のいずれか一項記載のペプチドもしくはポリペプチドまたは請求項１０９記載の分子複合体と接触させる段階であって、それによって、ペプチド特異的免疫エフェクター細胞を作製する、段階。
【請求項１１３】
接触させる段階が、免疫エフェクター細胞の出発集団を、抗原提示細胞(ＡＰＣ)、人工抗原提示細胞(ａＡＰＣ)、または人工抗原提示表面(ａＡＰＳ)と共培養すること、としてさらに定義され、ここで該ＡＰＣ、ａＡＰＣ、またはａＡＰＳが、その表面に前記ペプチドを提示する、請求項１１２記載の方法。
【請求項１１４】
ＡＰＣが樹状細胞である、請求項１１３記載の方法。
【請求項１１５】
免疫エフェクター細胞が、Ｔ細胞、末梢血リンパ球、ＮＫ細胞、インバリアントＮＫ細胞、ＮＫＴ細胞である、請求項１１２～１１４のいずれか一項記載の方法。
【請求項１１６】
免疫エフェクター細胞が、間葉系幹細胞(ＭＳＣ)または人工多能性幹(ｉＰＳ)細胞から分化されている、請求項１１２～１１５のいずれか一項記載の方法。
【請求項１１７】
Ｔ細胞が、$CD8^+$ Ｔ細胞、$CD4^+$ Ｔ細胞、またはγδ Ｔ細胞である、請求項１１５記載の方法。
【請求項１１８】
Ｔ細胞が、細胞傷害性Ｔリンパ球(ＣＴＬ)である、請求項１１５記載の方法。
【請求項１１９】
末梢血単核細胞(ＰＢＭＣ)から免疫エフェクター細胞の出発集団を単離する段階をさらに含む、請求項１１２～１１８のいずれか一項記載の方法。
【請求項１２０】
免疫エフェクター細胞の出発集団が対象から得られる、請求項１１２～１１９のいずれか一項記載の方法。
【請求項１２１】

対象がヒトである、請求項120記載の方法。
【請求項１２２】
対象が、がんを有する、請求項121記載の方法。
【請求項１２３】
がんが、FANCI抗原陽性がんを含む、請求項122記載の方法。
【請求項１２４】
がんが、SEQ ID NO:43のペプチドについて陽性であるがん細胞を含む、請求項123記載の方法。
【請求項１２５】
がんが、RAD51抗原陽性がんを含む、請求項122記載の方法。
【請求項１２６】
がんが、SEQ ID NO:44のペプチドについて陽性であるがん細胞を含む、請求項125記載の方法。
【請求項１２７】
がんが、PBK抗原陽性がんを含む、請求項122記載の方法。
【請求項１２８】
がんが、SEQ ID NO:45のペプチドについて陽性であるがん細胞を含む、請求項127記載の方法。
【請求項１２９】
対象が、FANCI抗原陽性がんを有すると決定されている、請求項121～128のいずれか一項記載の方法。
【請求項１３０】
対象が、SEQ ID NO:43のペプチドについて陽性であるがん細胞を有すると決定されている、請求項129記載の方法。
【請求項１３１】
対象が、RAD51抗原陽性がんを有すると決定されている、請求項121～128のいずれか一項記載の方法。
【請求項１３２】
対象が、SEQ ID NO:44のペプチドについて陽性であるがん細胞を有すると決定されている、請求項129記載の方法。
【請求項１３３】
対象が、PBK抗原陽性がんを有すると決定されている、請求項121～128のいずれか一項記載の方法。
【請求項１３４】
対象が、SEQ ID NO:45のペプチドについて陽性であるがん細胞を有すると決定されている、請求項133記載の方法。
【請求項１３５】
対象が、がんと診断されている、請求項121～134のいずれか一項記載の方法。
【請求項１３６】
共培養の前に、前記ペプチドまたは前記ペプチドをコードする核酸を樹状細胞に導入する段階をさらに含む、請求項112～135のいずれか一項記載の方法。
【請求項１３７】
前記ペプチドまたは前記ペプチドをコードする核酸が、エレクトロポレーションにより導入される、請求項136記載の方法。
【請求項１３８】
前記ペプチドまたは前記ペプチドをコードする核酸が、前記ペプチドまたは前記ペプチドをコードする核酸を樹状細胞の培地に添加することにより導入される、請求項136記載の方法。
【請求項１３９】
免疫エフェクター細胞が、前記ペプチドまたは前記ペプチドをコードする核酸が導入さ

れた樹状細胞の第2の集団と共培養される、請求項112～135のいずれか一項記載の方法。

【請求項１４０】

共培養の後に、免疫エフェクター細胞から、CD8陽性またはCD4陽性かつペプチドMHC四量体陽性T細胞の集団が精製される、請求項112～139のいずれか一項記載の方法。

【請求項１４１】

限界希釈または連続希釈、続いて急速拡大増殖プロトコルによる個々のクローンの拡大増殖によって、ペプチド特異的免疫エフェクター細胞のクローン集団が作製される、請求項140記載の方法。

【請求項１４２】

ペプチド特異的免疫エフェクター細胞のクローン集団からのT細胞受容体(TCR)のクローニングをさらに含む、請求項141記載の方法。

【請求項１４３】

前記TCRのクローニングが、TCRα鎖およびβ鎖のクローニングである、請求項142記載の方法。

【請求項１４４】

前記TCRが5'-cDNA末端迅速増幅(RACE)法を用いてクローニングされる、請求項142または請求項143記載の方法。

【請求項１４５】

クローニングされた前記TCRが発現ベクターにサブクローニングされる、請求項144記載の方法。

【請求項１４６】

発現ベクターがレトロウイルスベクターまたはレンチウイルスベクターである、請求項145記載の方法。

【請求項１４７】

前記TCRを発現する操作された細胞を作製するために、宿主細胞に発現ベクターで形質導入する段階をさらに含む、請求項144または145記載の方法。

【請求項１４８】

宿主細胞が免疫細胞である、請求項147記載の方法。

【請求項１４９】

免疫細胞が、T細胞であり、かつ操作された細胞が、操作されたT細胞である、請求項112～148のいずれか一項記載の方法。

【請求項１５０】

T細胞が、$CD8^+$ T細胞、CD4+ T細胞、またはγδ T細胞であり、かつ操作された細胞が、操作されたT細胞である、請求項149記載の方法。

【請求項１５１】

免疫エフェクター細胞の出発集団が、がんを有する対象から得られ、かつ宿主細胞が対象に対して同種または自家である、請求項112～150のいずれか一項記載の方法。

【請求項１５２】

形質導入された宿主細胞から、CD8陽性またはCD4陽性かつペプチドMHC四量体陽性の操作されたT細胞の集団が精製される、請求項147～151のいずれか一項記載の方法。

【請求項１５３】

限界希釈または連続希釈、続いて迅速拡大増殖プロトコルによる個々のクローンの拡大増殖によって、ペプチド特異的な操作されたT細胞のクローン集団が作製される、請求項112～152のいずれか一項記載の方法。

【請求項１５４】

以下の段階を含む、T細胞受容体(TCR)をクローニングする方法：

(a) 免疫エフェクター細胞の出発集団を、請求項78～101のいずれか一項記載のペプチドまたはポリペプチドと接触させる段階であって、それによって、ペプチド特異的免疫エフェクター細胞を作製する、段階、

(b) 該ペプチドに対して特異的な免疫エフェクター細胞を精製する段階、
(c) 精製された免疫エフェクター細胞からTCR配列を単離する段階。
【請求項１５５】
接触させる段階が、免疫エフェクター細胞の出発集団を抗原提示細胞(APC)と共培養すること、としてさらに定義され、ここで該APCが、その表面に前記ペプチドを提示する、請求項154記載の方法。
【請求項１５６】
APCが樹状細胞である、請求項155記載の方法。
【請求項１５７】
免疫エフェクター細胞が、T細胞、末梢血リンパ球、NK細胞、インバリアントNK細胞、NKT細胞である、請求項154～156のいずれか一項記載の方法。
【請求項１５８】
免疫エフェクター細胞が、間葉系幹細胞(MSC)または人工多能性幹(iPS)細胞から分化されている、請求項154～157のいずれか一項記載の方法。
【請求項１５９】
T細胞が、$CD8^+$ T細胞、$CD4^+$ T細胞、またはγδ T細胞である、請求項157または158記載の方法。
【請求項１６０】
T細胞が、細胞傷害性Tリンパ球(CTL)である、請求項157～159のいずれか一項記載の方法。
【請求項１６１】
末梢血単核細胞(PBMC)から免疫エフェクター細胞の出発集団を単離する段階をさらに含む、請求項154～160のいずれか一項記載の方法。
【請求項１６２】
免疫エフェクター細胞の出発集団が対象から得られる、請求項154～161のいずれか一項記載の方法。
【請求項１６３】
対象がヒトである、請求項162記載の方法。
【請求項１６４】
対象が、がんを有する、請求項162または163記載の方法。
【請求項１６５】
がんが、FANCI抗原陽性がんを含む、請求項164記載の方法。
【請求項１６６】
がんが、SEQ ID NO:43のペプチドについて陽性であるがん細胞を含む、請求項165記載の方法。
【請求項１６７】
がんが、RAD51抗原陽性がんを含む、請求項164記載の方法。
【請求項１６８】
がんが、SEQ ID NO:44のペプチドについて陽性であるがん細胞を含む、請求項167記載の方法。
【請求項１６９】
がんが、PBK抗原陽性がんを含む、請求項164記載の方法。
【請求項１７０】
がんが、SEQ ID NO:45のペプチドについて陽性であるがん細胞を含む、請求項169記載の方法。
【請求項１７１】
対象が、FANCI抗原陽性がんを有すると決定されている、請求項162～170のいずれか一項記載の方法。
【請求項１７２】
対象が、SEQ ID NO:43のペプチドについて陽性であるがん細胞を有すると決定され

ている、請求項171記載の方法。
【請求項１７３】
対象が、RAD51抗原陽性がんを有すると決定されている、請求項162～170のいずれか一項記載の方法。
【請求項１７４】
対象が、SEQ ID NO:44のペプチドについて陽性であるがん細胞を有すると決定されている、請求項173記載の方法。
【請求項１７５】
対象が、PBK抗原陽性がんを有すると決定されている、請求項162～170のいずれか一項記載の方法。
【請求項１７６】
対象が、SEQ ID NO:45のペプチドについて陽性であるがん細胞を有すると決定されている、請求項175記載の方法。
【請求項１７７】
共培養の前に、前記ペプチドまたは前記ペプチドをコードする核酸を樹状細胞に導入する段階をさらに含む、請求項155～176のいずれか一項記載の方法。
【請求項１７８】
前記ペプチドまたは前記ペプチドをコードする核酸が、エレクトロポレーションにより導入される、請求項177記載の方法。
【請求項１７９】
前記ペプチドまたは前記ペプチドをコードする核酸が、前記ペプチドまたは前記ペプチドをコードする核酸を樹状細胞の培地に添加することにより導入される、請求項177記載の方法。
【請求項１８０】
免疫エフェクター細胞が、前記ペプチドまたは前記ペプチドをコードする核酸が導入された樹状細胞の第2の集団と共培養される、請求項156～179のいずれか一項記載の方法。
【請求項１８１】
精製する段階が、共培養の後に、免疫エフェクター細胞から、CD8陽性かつペプチドMHC四量体陽性T細胞の集団を精製すること、として定義される、請求項154～180のいずれか一項記載の方法。
【請求項１８２】
CD8陽性かつペプチドMHC四量体陽性T細胞の集団が、蛍光活性化細胞選別(FACS)によって精製される、請求項181記載の方法。
【請求項１８３】
精製する段階が、選別された細胞の限界希釈または連続希釈、続いて急速拡大増殖プロトコルによる個々のクローンの拡大増殖によって、ペプチド特異的免疫エフェクター細胞のクローン集団を作製することをさらに含む、請求項182記載の方法。
【請求項１８４】
ペプチド特異的免疫エフェクター細胞のクローン集団からのT細胞受容体(TCR)のクローニングをさらに含む、請求項183記載の方法。
【請求項１８５】
TCRαおよび/もしくはβ遺伝子を配列決定する段階、ならびに/またはパラトープホットスポット(GLIPH)分析によるリンパ球相互作用のグループ分けを実施する段階をさらに含む、請求項154～184のいずれか一項記載の方法。
【請求項１８６】
前記TCRのクローニングが、TCRα鎖およびβ鎖のクローニングである、請求項184または185記載の方法。
【請求項１８７】
前記TCRα鎖およびβ鎖が、5'-cDNA末端迅速増幅(RACE)法を用いてクローニング

される、請求項186記載の方法。
【請求項１８８】
クローニングされた前記TCRが発現ベクターにサブクローニングされる、請求項187記載の方法。
【請求項１８９】
発現ベクターがTCRα配列とTCRβ配列との間にリンカードメインを含む、請求項188記載の方法。
【請求項１９０】
リンカードメインが、1つまたは複数のペプチド切断部位をコードする配列を含む、請求項189記載の方法。
【請求項１９１】
1つまたは複数の切断部位が、フューリン切断部位および/またはP2A切断部位である、請求項190記載の方法。
【請求項１９２】
TCRα配列とTCRβ配列とが、IRES配列によって連結されている、請求項191記載の方法。
【請求項１９３】
発現ベクターがレトロウイルスベクターまたはレンチウイルスベクターである、請求項188～192のいずれか一項記載の方法。
【請求項１９４】
前記TCRα鎖およびβ鎖を発現する操作された細胞を作製するために、宿主細胞が発現ベクターで形質導入される、請求項193記載の方法。
【請求項１９５】
宿主細胞が免疫細胞である、請求項194記載の方法。
【請求項１９６】
請求項112～195のいずれか一項記載の方法によって産生される、ペプチド特異的な操作されたT細胞。
【請求項１９７】
請求項154～187のいずれか一項記載の方法によって産生される、TCR。
【請求項１９８】
請求項49～77もしくは197のいずれか一項記載のTCRと、CD3結合領域とを含む、融合タンパク質。
【請求項１９９】
CD3結合領域が、CD3特異的断片抗原結合部(Fab)、一本鎖可変断片(scFv)、単一ドメイン抗体、または一本鎖抗体を含む、請求項198記載の融合タンパク質。
【請求項２００】
前記TCRまたは融合タンパク質が、検出剤または治療剤にコンジュゲートされている、請求項49～77もしくは197のいずれか一項記載のTCRまたは請求項198もしくは199記載の融合タンパク質。
【請求項２０１】
前記剤が、蛍光分子、放射性分子、または毒素を含む、請求項200記載のTCRまたは融合タンパク質。
【請求項２０２】
請求項1～48もしくは101のいずれか一項記載のポリペプチド、請求項49～77、197、200、もしくは201のいずれか一項記載のTCR、請求項78～100のいずれか一項記載のペプチド、または請求項198～201のいずれか一項記載の融合タンパク質をコードする、核酸。
【請求項２０３】
RNAである、請求項202記載の核酸。
【請求項２０４】

前記ペプチドもしくはポリペプチドまたは前記ペプチドもしくはポリペプチドの相補体をコードするDNAまたはcDNAである、請求項202記載の核酸。
【請求項２０５】
SEQ ID NO:1、8、15、22、29、36、またはその断片のうちの1つに対して少なくとも70%の配列同一性を有する、請求項202記載の核酸。
【請求項２０６】
請求項202～205のいずれか一項記載の核酸を含む、核酸発現ベクター。
【請求項２０７】
核酸の発現を導くプロモーターを含む、請求項206記載のベクター。
【請求項２０８】
プロモーターが、マウス幹細胞ウイルス(MSCV)プロモーターを含む、請求項207記載のベクター。
【請求項２０９】
TCR-aおよびTCR-b遺伝子を含む、請求項206～208のいずれか一項記載のベクター。
【請求項２１０】
請求項1～48もしくは101のいずれか一項記載のポリペプチド、請求項49～77、197、200、もしくは201のいずれか一項記載のTCR、請求項198～201のいずれか一項記載の融合タンパク質、請求項202～205のいずれか一項記載の核酸、または請求項206～209のいずれか一項記載のベクターを含む、細胞。
【請求項２１１】
幹細胞、前駆細胞、免疫細胞、またはナチュラルキラー(NK)細胞を含む、請求項210記載の細胞。
【請求項２１２】
造血幹細胞もしくは造血前駆細胞、T細胞、間葉系幹細胞(MSC)または人工多能性幹細胞(iPSC)から分化した細胞を含む、請求項211記載の細胞。
【請求項２１３】
末梢血単核細胞(PBMC)から単離されている、またはそれに由来する、請求項211または212記載の細胞。
【請求項２１４】
T細胞が、細胞傷害性Tリンパ球(CTL)、$CD8^+$ T細胞、$CD4^+$ T細胞、インバリアントNK T (iNKT)細胞、ガンマ-デルタT細胞、NKT細胞、または調節性T細胞を含む、請求項212または213記載の細胞。
【請求項２１５】
がん患者から単離されている、請求項210～214のいずれか一項記載の細胞。
【請求項２１６】
請求項78～100もしくは101のいずれか一項記載のペプチドもしくはポリペプチド、請求項202～205のいずれか一項記載の核酸、または請求項206～209のいずれか一項記載のベクターを含む、インビトロの単離された樹状細胞。
【請求項２１７】
成熟樹状細胞である、請求項216記載の樹状細胞。
【請求項２１８】
HLA-A、HLA-B、またはHLA-C型を有する細胞である、請求項216または217記載の樹状細胞。
【請求項２１９】
請求項1～48もしくは101のいずれか一項記載のポリペプチド、請求項49～77、197、200、もしくは201のいずれか一項記載のTCR、請求項198～201のいずれか一項記載の融合タンパク質、請求項202～205のいずれか一項記載の核酸、請求項206～209のいずれか一項記載のベクター、または請求項210～218のいずれか一項記載の細胞を含む、組成物。

【請求項２２０】
非経口投与、静脈内注射、筋肉内注射、吸入、または皮下注射のために製剤化されている、請求項219記載の組成物。
【請求項２２１】
前記ペプチドが、リポソーム、脂質含有ナノ粒子、または脂質ベースの担体の中に含まれる、請求項219または220記載の組成物。
【請求項２２２】
ワクチンとして製剤化されている、請求項219～221のいずれか一項記載の組成物。
【請求項２２３】
アジュバントをさらに含む、請求項219～222のいずれか一項記載の組成物。
【請求項２２４】
無血清、マイコプラズマ不含、内毒素不含、および/または無菌であると確認されている、請求項219～223のいずれか一項記載の組成物。
【請求項２２５】
請求項202～205のいずれか一項記載の核酸または請求項206～209のいずれか一項記載のベクターを細胞中に含む操作された細胞を作製する方法。
【請求項２２６】
培地中で細胞を培養する段階、細胞の分裂を可能にする条件で細胞をインキュベートする段階、細胞をスクリーニングする段階、および/または細胞を凍結する段階をさらに含む、請求項225記載の方法。
【請求項２２７】
対象においてがんを処置するための方法であって、その必要がある対象に、請求項219～226のいずれか一項記載の組成物または請求項196もしくは210～215のいずれか一項記載の細胞を投与する段階を含む、方法。
【請求項２２８】
対象においてがんを処置または予防するための方法であって、その必要がある対象に、請求項219～224のいずれか一項記載の組成物または請求項196もしくは210～215のいずれか一項記載の細胞を投与する段階を含む、方法。
【請求項２２９】
対象において免疫応答を刺激する方法であって、その必要がある対象に、請求項219～224のいずれか一項記載の組成物または請求項196もしくは210～215のいずれか一項記載の細胞を投与する段階を含む、方法。
【請求項２３０】
対象がヒト対象である、請求項228または229記載の方法。
【請求項２３１】
細胞が自家である、請求項228～230のいずれか一項記載の方法。
【請求項２３２】
細胞が同種である、請求項228～230のいずれか一項記載の方法。
【請求項２３３】
対象が、がんについて以前に処置されている、請求項228～232のいずれか一項記載の方法。
【請求項２３４】
対象が、以前の処置に対して抵抗性であると決定されている、請求項233記載の方法。
【請求項２３５】
さらなる療法を施すことをさらに含む、請求項228～234のいずれか一項記載の方法。
【請求項２３６】
がんが、I期、II期、III期、またはIV期のがんを含む、請求項228～235のいずれか一項記載の方法。
【請求項２３７】
がんが、転移性および/または再発性がんを含む、請求項228～236のいずれか一項記

載の方法。
【請求項２３８】
がんが、FANCI抗原陽性がんを含む、請求項237記載の方法。
【請求項２３９】
がんが、SEQ ID NO:43のペプチドについて陽性であるがん細胞を含む、請求項238記載の方法。
【請求項２４０】
がんが、RAD51抗原陽性がんを含む、請求項237記載の方法。
【請求項２４１】
がんが、SEQ ID NO:44のペプチドについて陽性であるがん細胞を含む、請求項240記載の方法。
【請求項２４２】
がんが、PBK抗原陽性がんを含む、請求項237記載の方法。
【請求項２４３】
がんが、SEQ ID NO:45のペプチドについて陽性であるがん細胞を含む、請求項242記載の方法。
【請求項２４４】
対象が、FANCI抗原陽性がんを有すると決定されている、請求項227～243のいずれか一項記載の方法。
【請求項２４５】
対象が、SEQ ID NO:43のペプチドについて陽性であるがん細胞を有すると決定されている、請求項244記載の方法。
【請求項２４６】
対象が、RAD51抗原陽性がんを有すると決定されている、請求項227～243のいずれか一項記載の方法。
【請求項２４７】
対象が、SEQ ID NO:44のペプチドについて陽性であるがん細胞を有すると決定されている、請求項246記載の方法。
【請求項２４８】
対象が、PBK抗原陽性がんを有すると決定されている、請求項227～243のいずれか一項記載の方法。
【請求項２４９】
対象が、SEQ ID NO:45のペプチドについて陽性であるがん細胞を有すると決定されている、請求項248記載の方法。
【請求項２５０】
対象が、HLA-A2もしくはHLA-A24陽性である、および/またはHLA-A2もしくはHLA-A24陽性であると決定されている、請求項227～249のいずれか一項記載の方法。
【請求項２５１】
患者の予後を予測するための、または患者におけるT細胞応答を検出するための方法であって、患者からの生物学的サンプルを、請求項45～60のいずれか一項記載のペプチドもしくはポリペプチドまたは請求項69記載の分子複合体と接触させる段階を含む、方法。
【請求項２５２】
生物学的サンプルが、血液サンプルまたはその画分を含む、請求項251記載の方法。
【請求項２５３】
生物学的サンプルが、リンパ球を含む、請求項252記載の方法。
【請求項２５４】
生物学的サンプルが、リンパ球を含む分画サンプルを含む、請求項253記載の方法。
【請求項２５５】
前記ペプチドが、固体支持体に連結されている、請求項251～254のいずれか一項記載の方法。

【請求項２５６】
前記ペプチドが、固体支持体にコンジュゲートされているか、または固体支持体にコンジュゲートされている抗体に結合されている、請求項255記載の方法。
【請求項２５７】
固体支持体が、マイクロプレート、ビーズ、ガラス表面、スライド、または細胞培養皿を含む、請求項255記載の方法。
【請求項２５８】
T細胞応答を検出することが、T細胞またはTCRへの前記ペプチドの結合を検出することを含む、請求項251～257のいずれか一項記載の方法。
【請求項２５９】
請求項78～101のいずれか一項記載のペプチドまたはポリペプチドを容器中に含む、キット。
【請求項２６０】
前記ペプチドが、薬学的調製物中に含まれる、請求項259記載のキット。
【請求項２６１】
薬学的調製物が、非経口投与または吸入のために製剤化されている、請求項260記載のキット。
【請求項２６２】
前記ペプチドが、細胞培地中に含まれる、請求項259記載のキット。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本出願は、2021年7月19日付で出願された米国特許仮出願第63/223,450号の優先権を主張するものであり、これは参照によりその全体が本明細書に組み入れられる。
【０００２】
II. 発明の分野
本発明は、がん療法の分野に関する。
【背景技術】
【０００３】
III. 背景
養子T細胞療法は、天然のT細胞を遺伝子改変して腫瘍特異的にし、腫瘍細胞を破壊する能力を向上させる、潜在的に強力ながん処置の1つである。遺伝子改変されたT細胞は、キメラ抗原受容体(CAR)またはT細胞受容体(TCR)を発現することができ、複数の臨床試験で印象的な結果を示している。TCR操作されたT (TCR-T)細胞は、腫瘍に対して大いに有望である。TCRの効力は、MHCに結合したペプチドによって形成される複合体であるペプチド主要組織適合性複合体(pMHC)とのその相互作用に依存している。細胞内抗原はペプチド鎖に切断され、MHC分子により提示されてpMHCを形成する。クラスI MHCタンパク質によって発現される細胞質タンパク質は、そのほとんどが欠陥のあるリボソーム翻訳産物であり、タンパク質分解によってペプチド鎖に切断される。次に、これらのペプチドは、全ての有核細胞の細胞表面に発現するクラスI MHCタンパク質に結合する。抗原提示細胞(APC)と呼ばれる一部の細胞は、クラスII MHCタンパク質を発現する。それらは、エンドサイトーシスによって異物タンパク質を内在化し、それらをペプチド鎖に切断して、T細胞由来のクラスII MHCタンパク質T細胞受容体と結合する。T細胞由来のT細胞受容体(患者のヒト白血球抗原(HLA)対立遺伝子と一致する必要がある)は、これらのpMHCを認識し、がん細胞の死滅を引き起こす(ヒトクラスI MHCタンパク質は3つの遺伝子領域: HLA-A、HLA-BおよびHLA-Cから発現され、ヒトクラスII MHCタンパク質も3つの遺伝子領域: HLA-DR、HLA-DPおよびHLA-DQから発現される)。がん特異的抗原に向けられかつがんの処置に有用であるTCRの操作が必要である。
【発明の概要】
【０００４】

本開示は、ワクチン接種および他の用途に有用なペプチド、操作されたT細胞受容体（TCR）、該ペプチドおよびTCRを含む細胞、ならびに該ペプチドおよびTCRを作製および使用する方法を提供する。本開示は、がん精巣抗原、例えばFanci、RAD51、もしくはPBK、またはそれら由来のペプチド、例えば
KLQEFLQTL (SEQ ID

NO:43), RLADEFGVAV (SEQ ID NO:44), またはSYQKVIELF (SEQ ID NO:45)

のアミノ酸配列を有するペプチドを特異的に認識するTCRに関する。

【０００５】

したがって、本開示の局面は、SEQ ID NO:7に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含む抗原結合可変領域を含むポリペプチドに関する。他の局面は、SEQ ID NO:14に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含む抗原結合可変領域を含むポリペプチドに関する。本開示のさらなる局面は、SEQ ID NO:21に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含む抗原結合可変領域を含むポリペプチドに関する。局面は、SEQ ID NO:28に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含む抗原結合可変領域を含むポリペプチドに関する。本開示のさらなる局面は、SEQ ID NO:35に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含む抗原結合可変領域を含むポリペプチドに関する。局面は、SEQ ID NO:42に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含む抗原結合可変領域を含むポリペプチドに関する。

【０００６】

本開示は同様に、TCR-aポリペプチドが、SEQ ID NO:7に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含み、TCR-bポリペプチドが、SEQ ID NO:14に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含む、TCR-aポリペプチドおよびTCR-bポリペプチドを含むTCRなどの、T細胞受容体(TCR)および操作されたTCRを提供する。TCR-aポリペプチドは、SEQ ID NO:7に対して60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%（またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%（またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含んでもよく、TCR-bポリペプチドは、SEQ ID NO:14に対して60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%（またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%（またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含んでもよい。TCR-aポリペプチドは、SEQ ID NO:7のアミノ酸配列を含むCDR3を含んでもよく、TCR-bポリペプチドは、SEQ ID NO:14のアミノ酸配列を含むCDR3を含んでもよい。

【０００７】

局面は、TCR-aポリペプチドが、SEQ ID NO:21に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含み、TCR-bポリペプチドが、SEQ ID NO:28に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含む、TCR-

aポリペプチドおよびTCR-bポリペプチドを含むTCRなどの、T細胞受容体(TCR)および操作されたTCRに関する。TCR-aポリペプチドは、SEQ ID NO:21に対して60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含んでもよく、TCR-bポリペプチドは、SEQ ID NO:28に対して60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含んでもよい。TCR-aポリペプチドは、SEQ ID NO:21のアミノ酸配列を含むCDR3を含んでもよく、TCR-bポリペプチドは、SEQ ID NO:28のアミノ酸配列を含むCDR3を含んでもよい。

【０００８】

さらなる局面は、TCR-aポリペプチドが、SEQ ID NO:35に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含み、TCR-bポリペプチドが、SEQ ID NO:42に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含む、TCR-aポリペプチドおよびTCR-bポリペプチドを含むTCRなどの、T細胞受容体(TCR)および操作されたTCRに関する。TCR-aポリペプチドは、SEQ ID NO:35に対して60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含んでもよく、TCR-bポリペプチドは、SEQ ID NO:42に対して60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含んでもよい。TCR-aポリペプチドは、SEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3を含んでもよく、TCR-bポリペプチドは、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR3を含んでもよい。

【０００９】

さらなる局面は、本開示のTCRおよびCD3結合領域を含む融合タンパク質に関する。CD3結合領域は、CD3特異的断片抗原結合部(Fab)、一本鎖可変断片(scFv)、単一ドメイン抗体、または一本鎖抗体を含みうる。例示的なCD3特異的断片抗原結合部(Fab)は、当技術分野において公知である。例えば、参照により本明細書に組み入れられるUS20180222981には、本開示の局面において用いられうるCD3に特異的に結合する可変領域が開示されている。抗CD3抗体および可変領域は、US20180117152に開示されており

、これも参照により組み入れられる。

【００１０】

本開示の局面は、SEQ ID NO:43～45のうちの1つのペプチドに対して少なくとも55%の配列同一性を含むペプチドに関する。本開示のペプチドを含むポリペプチドも開示される。ペプチドまたはポリペプチドは、SEQ ID NO:43～45のうちの1つに対して55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有しうる、または少なくとも55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有しうる。

【００１１】

さらなる局面は、本開示のペプチドまたはポリペプチドおよびMHCポリペプチドを含む分子複合体に関する。本開示の他の局面は、免疫エフェクター細胞の出発集団を本開示のペプチドと接触させる段階であって、それによって、ペプチド特異的免疫エフェクター細胞を作製する、段階を含む、ペプチド特異的免疫エフェクター細胞を産生する方法に関する。いくつかの局面において、本方法は、免疫エフェクター細胞の集団を得る段階をさらに含む。本開示は同様に、本開示の方法によって産生されるペプチド特異的な操作されたT細胞およびTCRについても記述する。さらなる局面は、本開示のペプチド、ポリペプチド、核酸、または発現ベクターを含む、インビトロの単離された樹状細胞に関する。

【００１２】

患者の予後を予測するための、または患者におけるT細胞応答を検出するための方法であって、患者からの生物学的サンプルを、本開示の組成物、ペプチド、またはポリペプチドと接触させる段階を含む、方法も提供される。さらなる局面は、本開示のペプチドに結合する、またはペプチド-MHC複合体に結合する、ペプチド特異的結合分子に関する。例示的な結合分子としては、抗体、TCR模倣抗体、scFv、ナノボディ、ラクダ科動物由来物、アプタマー、およびDARPINが挙げられる。関連する方法は、少なくとも1つのMHCポリペプチドおよび本開示のペプチドまたはポリペプチドを含む組成物を、T細胞を含む組成物と接触させる段階、ならびに検出タグを検出することによって結合したペプチドおよび/またはMHCポリペプチドを有するT細胞を検出する段階を含む方法を提供する。

【００１３】

さらなる局面は、本開示のペプチド、ポリペプチド、核酸、発現ベクター、または組成物を含むキットに関する。さらなる方法の局面は、T細胞受容体(TCR)をクローニングする方法であって、(a) 免疫エフェクター細胞の出発集団を本開示のペプチドと接触させる段階であって、それによって、ペプチド特異的免疫エフェクター細胞を作製する、段階; (b) ペプチドに対して特異的な免疫エフェクター細胞を精製する段階; および(c) 精製された免疫エフェクター細胞からTCR配列を単離する段階を含む、方法に関する。いくつかの局面において、本方法は、免疫エフェクター細胞の集団を得る段階をさらに含む。さらなる局面は、本開示の核酸または発現ベクターを細胞に移入する段階を含む、細胞を作製する方法に関する。さらなる局面は、T細胞を本開示のペプチドと共培養する段階を含む、治療用T細胞ワクチンを作製するためのインビトロでの方法に関する。

【００１４】

本開示の核酸は、本明細書において記述されるCDR領域、可変領域、操作されたTCR、ポリペプチド、TCR-aポリペプチド、TCR-bポリペプチド、ペプチド、ポリペプチド、および融合タンパク質をコードするものを含む。核酸はRNAであってもよい。核酸は、ペプチドもしくはポリペプチドまたは該ペプチドもしくはポリペプチドの相補体をコードする、DNAまたはcDNAであってもよい。核酸はSEQ ID NO:1、2、またはその断片のうちの1つを含んでもよい。いくつかの局面において、核酸は、SEQ ID NO:1、8、1

5、22、29、36、またはその断片のうちの1つに対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するヌクレオチドを含む。本開示のポリペプチド、細胞、核酸、または操作されたTCRを含む組成物も提供される。さらなる局面は、本開示の核酸または発現ベクターを細胞に移入する段階を含む、操作された細胞を作製する方法に関する。さらなる局面は、その必要がある対象に、ポリペプチド、組成物、細胞、核酸、または操作されたTCRを投与する段階を含む、対象においてがんを処置するための方法に関する。方法には、腫瘍量を低減する方法;がん細胞を溶解する方法;腫瘍/がん細胞を死滅させる方法;全生存期間を増加させる方法;がんの再発のリスクを抑止もしくは低減する方法;がんの寛解を促進する方法;他のもしくは追加のがん処置に対する感受性を増加させる方法;がんになるリスクもしくは腫瘍になるリスクを低減する方法;無再発生存期間を増加させる方法;がんを予防する方法;および/またはがんの広がりもしくは転移を低減する、排除するもしくは減少させる方法であって、その必要がある対象に、ポリペプチド、組成物、細胞、核酸または操作されたTCRを投与する段階を含む、方法も含まれる。

【００１５】

本開示のポリペプチドまたはTCR-aポリペプチドは、SEQ ID NO:7に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含みうる。ポリペプチドは、SEQ ID NO:7のアミノ酸配列を含むCDR3を含みうる。本開示のポリペプチドまたはTCR-bポリペプチドは、SEQ ID NO:14に対して少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性またはちょうど75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含みうる。本開示のポリペプチドまたはTCR-bポリペプチドは、SEQ ID NO:14のアミノ酸配列を含むCDR3を含みうる。操作されたTCRは、SEQ ID NO:7のアミノ酸を有するCDR3を含むTCR-aポリペプチドおよびSEQ ID NO:14のアミノ酸配列を含むCDR3を含むTCR-bポリペプチドを含みうる。

【００１６】

本開示のポリペプチドまたはTCR-aポリペプチドは、SEQ ID NO:21に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含みうる。ポリペプチドは、SEQ ID NO:21のアミノ酸配列を含むCDR3を含みうる。本開示のポリペプチドまたはTCR-bポリペプチドは、SEQ ID NO:28に対して少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性またはちょうど75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を

有するアミノ酸配列を含むCDR3を含みうる。本開示のポリペプチドまたはTCR-bポリペプチドは、SEQ ID NO:28のアミノ酸配列を含むCDR3を含みうる。操作されたTCRは、SEQ ID NO:21のアミノ酸を有するCDR3を含むTCR-aポリペプチドおよびSEQ ID NO:28のアミノ酸配列を含むCDR3を含むTCR-bポリペプチドを含みうる。

【００１７】

本開示のポリペプチドまたはTCR-aポリペプチドは、SEQ ID NO:35に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含みうる。ポリペプチドは、SEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3を含みうる。本開示のポリペプチドまたはTCR-bポリペプチドは、SEQ ID NO:42に対して少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性またはちょうど75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含みうる。本開示のポリペプチドまたはTCR-bポリペプチドは、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR3を含みうる。操作されたTCRは、SEQ ID NO:35のアミノ酸を有するCDR3を含むTCR-aポリペプチドおよびSEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR3を含むTCR-bポリペプチドを含みうる。

【００１８】

ポリペプチドは、TCR-aポリペプチドおよび/またはTCR-bポリペプチドからのCDR1、CDR2、およびCDR3を含む可変領域を含みうる。可変領域は、SEQ ID NO:5に対して少なくとも80％の配列同一性を有するCDR1を含みうる。いくつかの局面において、可変領域は、SEQ ID NO:5に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有するCDR1を含む。いくつかの局面において、可変領域は、SEQ ID NO:6に対して少なくとも80％の配列同一性を有するCDR2を含む。可変領域は、SEQ ID NO:6に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有するCDR2を含みうる。可変領域は、SEQ ID NO:5のアミノ酸配列を含むCDR1および/またはSEQ ID NO:6のアミノ酸配列を含むCDR2を含みうる。可変領域は、SEQ ID NO:3に対して少なくとも70％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含みうる。いくつかの局面において、可変領域は、SEQ ID NO:3に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの局面において、可変領域は、SEQ ID NO:3のアミノ酸配列を含む。いくつかの局面において、ポリペプチドは、T細胞受容体アルファ(TCR-a)可変領域を含む。いくつかの局面において、ポリペプチドは、TCR-aの可変領域および定常領域を含む。

いくつかの局面において、ポリペプチドは、SEQ ID NO:2に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの局面において、ポリペプチドは、SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を含む。ポリペプチドはシグナルペプチドをさらに含みうる。シグナルペプチドは、SEQ ID NO:4に対して少なくとも80%の同一性を有するアミノ酸配列を含みうる。いくつかの局面において、シグナルペプチドは、SEQ ID NO:4に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの局面において、シグナルペプチドは、SEQ ID NO:4のアミノ酸配列を含む。いくつかの局面において、可変領域は、CDR1、CDR2、および/またはCDR3を含む。

【００１９】

可変領域は、SEQ ID NO:12に対して少なくとも80%の配列同一性を有するCDR1を含みうる。いくつかの局面において、可変領域は、SEQ ID NO:12に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するCDR1を含む。可変領域は、SEQ ID NO:13に対して少なくとも80%の配列同一性を有するCDR2を含みうる。いくつかの局面において、可変領域は、SEQ ID NO:13に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するCDR2を含む。可変領域は、SEQ ID NO:12のアミノ酸配列を含むCDR1および/またはSEQ ID NO:13のアミノ酸配列を含むCDR2を含みうる。いくつかの局面において、可変領域は、SEQ ID NO:10に対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの局面において、可変領域は、SEQ ID NO:10に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの局面において、可変領域は、SEQ ID NO:10のアミノ酸配列を含む。ポリペプチドは、T細胞受容体ベータ(TCR-b)可変領域を含みうる。いくつかの局面において、ポリペプチドは、TCR-bの可変領域および定常領域を含む。いくつかの局面において、ポリペプチドは、SEQ ID NO:9に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの局面において、ポリペ

プチドは、SEQ ID NO:9のアミノ酸配列を含む。ポリペプチドはシグナルペプチドを含みうるか、またはさらに含みうる。シグナルペプチドは、SEQ ID NO:11に対して少なくとも80%の同一性を有するアミノ酸配列を含みうる。いくつかの局面において、シグナルペプチドは、SEQ ID NO:11に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。シグナルペプチドは、SEQ ID NO:11のアミノ酸配列を含む。いくつかの局面において、可変領域は、CDR1、CDR2、および/またはCDR3を含みうる。

【００２０】

可変領域は、SEQ ID NO:19に対して少なくとも80%の配列同一性を有するCDR1を含みうる。いくつかの局面において、可変領域は、SEQ ID NO:19に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するCDR1を含む。いくつかの局面において、可変領域は、SEQ ID NO:20に対して少なくとも80%の配列同一性を有するCDR2を含む。可変領域は、SEQ ID NO:20に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するCDR2を含みうる。可変領域は、SEQ ID NO:19のアミノ酸配列を含むCDR1および/またはSEQ ID NO:20のアミノ酸配列を含むCDR2を含みうる。可変領域は、SEQ ID NO:17に対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含みうる。いくつかの局面において、可変領域は、SEQ ID NO:17に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの局面において、可変領域は、SEQ ID NO:17のアミノ酸配列を含む。いくつかの局面において、ポリペプチドは、T細胞受容体アルファ(TCR-a)可変領域を含む。いくつかの局面において、ポリペプチドは、TCR-aの可変領域および定常領域を含む。いくつかの局面において、ポリペプチドは、SEQ ID NO:16に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの局面において、ポリペプチドは、SEQ ID NO:16のアミノ酸配列を含む。ポリペプチドはシグナルペプチドをさらに含みうる。シグナルペプチドは、SEQ ID NO:18に対して少なくとも80%の同一性を有するアミノ酸配列を含みうる。いくつかの局面において、シグナルペプチドは、SEQ ID NO:18に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、

76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの局面において、シグナルペプチドは、SEQ ID NO:18のアミノ酸配列を含む。いくつかの局面において、可変領域は、CDR1、CDR2、および/またはCDR3を含む。

【００２１】

可変領域は、SEQ ID NO:26に対して少なくとも80%の配列同一性を有するCDR1を含みうる。いくつかの局面において、可変領域は、SEQ ID NO:26に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するCDR1を含む。可変領域は、SEQ ID NO:27に対して少なくとも80%の配列同一性を有するCDR2を含みうる。いくつかの局面において、可変領域は、SEQ ID NO:27に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するCDR2を含む。可変領域は、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR1および/またはSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR2を含みうる。いくつかの局面において、可変領域は、SEQ ID NO:24に対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの局面において、可変領域は、SEQ ID NO:24に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの局面において、可変領域は、SEQ ID NO:24のアミノ酸配列を含む。ポリペプチドは、T細胞受容体ベータ(TCR-b)可変領域を含みうる。いくつかの局面において、ポリペプチドは、TCR-bの可変領域および定常領域を含む。いくつかの局面において、ポリペプチドは、SEQ ID NO:23に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの局面において、ポリペプチドは、SEQ ID NO:23のアミノ酸配列を含む。ポリペプチドはシグナルペプチドを含みうるか、またはさらに含みうる。シグナルペプチドは、SEQ ID NO:25に対して少なくとも80%の同一性を有するアミノ酸配列を含みうる。いくつかの局面において、シグナルペプチドは、SEQ ID NO:25に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。シグナルペプチドは、SEQ ID NO:25のアミノ酸配列を含む。いくつかの局面において、可変領域は、CDR1、CDR2、および/またはCDR3を含みうる。

【００２２】

可変領域は、SEQ ID NO:33に対して少なくとも80%の配列同一性を有するCDR1を含みうる。いくつかの局面において、可変領域は、SEQ ID NO:33に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するCDR1を含む。いくつかの局面において、可変領域は、SEQ ID NO:34に対して少なくとも80%の配列同一性を有するCDR2を含む。可変領域は、SEQ ID NO:34に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するCDR2を含みうる。可変領域は、SEQ ID NO:33のアミノ酸配列を含むCDR1および/またはSEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2を含みうる。可変領域は、SEQ ID NO:31に対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含みうる。いくつかの局面において、可変領域は、SEQ ID NO:31に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの局面において、可変領域は、SEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含む。いくつかの局面において、ポリペプチドは、T細胞受容体アルファ(TCR-a)可変領域を含む。いくつかの局面において、ポリペプチドは、TCR-aの可変領域および定常領域を含む。いくつかの局面において、ポリペプチドは、SEQ ID NO:30に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの局面において、ポリペプチドは、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含む。ポリペプチドはシグナルペプチドをさらに含みうる。シグナルペプチドは、SEQ ID NO:32に対して少なくとも80%の同一性を有するアミノ酸配列を含みうる。いくつかの局面において、シグナルペプチドは、SEQ ID NO:32に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの局面において、シグナルペプチドは、SEQ ID NO:32のアミノ酸配列を含む。いくつかの局面において、可変領域は、CDR1、CDR2、および/またはCDR3を含む。

【００２３】

可変領域は、SEQ ID NO:40に対して少なくとも80%の配列同一性を有するCDR1を含みうる。いくつかの局面において、可変領域は、SEQ ID NO:40に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もし

くは100％(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するCDR1を含む。可変領域は、SEQ ID NO:41に対して少なくとも80％の配列同一性を有するCDR2を含みうる。いくつかの局面において、可変領域は、SEQ ID NO:41に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するCDR2を含む。可変領域は、SEQ ID NO:40のアミノ酸配列を含むCDR1および/またはSEQ ID NO:41のアミノ酸配列を含むCDR2を含みうる。いくつかの局面において、可変領域は、SEQ ID NO:38に対して少なくとも70％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの局面において、可変領域は、SEQ ID NO:38に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの局面において、可変領域は、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含む。ポリペプチドは、T細胞受容体ベータ(TCR-b)可変領域を含みうる。いくつかの局面において、ポリペプチドは、TCR-bの可変領域および定常領域を含む。いくつかの局面において、ポリペプチドは、SEQ ID NO:37に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの局面において、ポリペプチドは、SEQ ID NO:37のアミノ酸配列を含む。ポリペプチドはシグナルペプチドを含みうるか、またはさらに含みうる。シグナルペプチドは、SEQ ID NO:39に対して少なくとも80％の同一性を有するアミノ酸配列を含みうる。いくつかの局面において、シグナルペプチドは、SEQ ID NO:39に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。シグナルペプチドは、SEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含む。いくつかの局面において、可変領域は、CDR1、CDR2、および/またはCDR3を含みうる。

【００２４】

TCRは、CDR1、CDR2、およびCDR3を含む可変領域を含むTCR-aポリペプチドと、CDR1、CDR2、およびCDR3を含む可変領域を含むTCR-bポリペプチドとを含みうる。TCR-aポリペプチドは、SEQ ID NO:5に対して少なくとも80％の配列同一性を有するCDR1を含みうる、および/またはTCR-bポリペプチドは、SEQ ID NO:12に対して少なくとも80％の配列同一性を有するCDR1を含みうる。TCR-aポリペプチドは、SEQ ID NO:5に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するCDR1を含みうる、および/あるいはTCR-bポリペプチドは、SEQ ID NO:12に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、

89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するCDR1を含みうる。TCR-aポリペプチドは、SEQ ID NO:5のアミノ酸配列を含むCDR1を含みうる、およびTCR-bポリペプチドは、SEQ ID NO:12のアミノ酸配列を含むCDR1を含みうる。いくつかの局面において、TCR-aポリペプチドは、SEQ ID NO:6に対して少なくとも80%の配列同一性を有するCDR2を含み、かつTCR-bポリペプチドは、SEQ ID NO:13に対して少なくとも80%の配列同一性を有するCDR2を含む。いくつかの局面において、TCR-aポリペプチドは、SEQ ID NO:6に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するCDR2を含み、かつTCR-bポリペプチドは、SEQ ID NO:13に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するCDR2を含む。いくつかの局面において、TCR-aポリペプチドは、SEQ ID NO:6のアミノ酸配列を含むCDR2を含み、かつTCR-bポリペプチドは、SEQ ID NO:13のアミノ酸配列を含むCDR2を含む。TCR-aポリペプチドのCDR1、CDR2、およびCDR3は、それぞれSEQ ID NO: 5、6、および7のアミノ酸配列を含み得、かつTCR-bポリペプチドのCDR1、CDR3、およびCDR3は、それぞれSEQ ID NO:12、13、および14のアミノ酸配列を含みうる。いくつかの局面において、TCR-a可変領域は、SEQ ID NO:3に対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつTCR-b可変領域は、SEQ ID NO:10に対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの局面において、TCR-a可変領域は、SEQ ID NO:3に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつTCR-b可変領域は、SEQ ID NO:10に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの局面において、TCR-aポリペプチドは、SEQ ID NO:2に対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつTCR-bポリペプチドは、SEQ ID NO:9に対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの局面において、TCR-aポリペプチドは、SEQ ID NO:2に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつTCR-bポリペプチドは、SEQ ID NO:9に対し

て75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。TCR-aおよび/またはTCR-bポリペプチドは、シグナルペプチドを含みうる。シグナルペプチドは、SEQ ID NO:4または11を含みうる。いくつかの局面において、シグナルペプチドは、SEQ ID NO:4または11に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【００２５】

TCRは、CDR1、CDR2、およびCDR3を含む可変領域を含むTCR-aポリペプチドと、CDR1、CDR2、およびCDR3を含む可変領域を含むTCR-bポリペプチドとを含みうる。TCR-aポリペプチドは、SEQ ID NO:19に対して少なくとも80％の配列同一性を有するCDR1を含みうる、および/またはTCR-bポリペプチドは、SEQ ID NO:26に対して少なくとも80％の配列同一性を有するCDR1を含みうる。TCR-aポリペプチドは、SEQ ID NO:19に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有するCDR1を含みうる、および/あるいはTCR-bポリペプチドは、SEQ ID NO:26に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有するCDR1を含みうる。TCR-aポリペプチドは、SEQ ID NO:19のアミノ酸配列を含むCDR1を含みうる、およびTCR-bポリペプチドは、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR1を含みうる。いくつかの局面において、TCR-aポリペプチドは、SEQ ID NO:20に対して少なくとも80％の配列同一性を有するCDR2を含み、かつTCR-bポリペプチドは、SEQ ID NO:27に対して少なくとも80％の配列同一性を有するCDR2を含む。いくつかの局面において、TCR-aポリペプチドは、SEQ ID NO:20に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有するCDR2を含み、かつTCR-bポリペプチドは、SEQ ID NO:27に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有するCDR2を含む。いくつかの局面において、TCR-aポリペプチドは、SEQ ID NO:20のアミノ酸配列を含むCDR2を含み、かつTCR-bポリペプチドは、SEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR2を含む。TCR-aポリペプチドのCDR1、CDR2、およびCDR3は、それぞれSEQ ID NO: 19、20

、および21のアミノ酸配列を含み得、かつTCR-bポリペプチドのCDR1、CDR3、およびCDR3は、それぞれSEQ ID NO:26、27、および28のアミノ酸配列を含みうる。いくつかの局面において、TCR-a可変領域は、SEQ ID NO:17に対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつTCR-b可変領域は、SEQ ID NO:24に対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの局面において、TCR-a可変領域は、SEQ ID NO:17に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつTCR-b可変領域は、SEQ ID NO:24に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの局面において、TCR-aポリペプチドは、SEQ ID NO:16に対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつTCR-bポリペプチドは、SEQ ID NO:23に対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの局面において、TCR-aポリペプチドは、SEQ ID NO:16に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつTCR-bポリペプチドは、SEQ ID NO:23に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。TCR-aおよび/またはTCR-bポリペプチドは、シグナルペプチドを含みうる。シグナルペプチドは、SEQ ID NO:18または25を含みうる。いくつかの局面において、シグナルペプチドは、SEQ ID NO:18または25に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【００２６】

TCRは、CDR1、CDR2、およびCDR3を含む可変領域を含むTCR-aポリペプチドと、CDR1、CDR2、およびCDR3を含む可変領域を含むTCR-bポリペプチドとを含みうる。TCR-aポリペプチドは、SEQ ID NO:33に対して少なくとも80%の配列同一性を有するCDR1を含みうる、および/またはTCR-bポリペプチドは、SEQ ID NO:40に対して少なくとも80%の配列同一性を有するCDR1を含みうる。TCR-aポリペプチドは、SEQ ID NO:33に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、

95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するCDR1を含みうる、および/あるいはTCR-bポリペプチドは、SEQ ID NO:40に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するCDR1を含みうる。TCR-aポリペプチドは、SEQ ID NO:33のアミノ酸配列を含むCDR1を含みうる、およびTCR-bポリペプチドは、SEQ ID NO:40のアミノ酸配列を含むCDR1を含みうる。いくつかの局面において、TCR-aポリペプチドは、SEQ ID NO:34に対して少なくとも80%の配列同一性を有するCDR2を含み、かつTCR-bポリペプチドは、SEQ ID NO:41に対して少なくとも80%の配列同一性を有するCDR2を含む。いくつかの局面において、TCR-aポリペプチドは、SEQ ID NO:34に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するCDR2を含み、かつTCR-bポリペプチドは、SEQ ID NO:41に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するCDR2を含む。いくつかの局面において、TCR-aポリペプチドは、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2を含み、かつTCR-bポリペプチドは、SEQ ID NO:41のアミノ酸配列を含むCDR2を含む。TCR-aポリペプチドのCDR1、CDR2、およびCDR3は、それぞれSEQ ID NO: 33、34、および35のアミノ酸配列を含み得、かつTCR-bポリペプチドのCDR1、CDR3、およびCDR3は、それぞれSEQ ID NO:40、41、および42のアミノ酸配列を含みうる。いくつかの局面において、TCR-a可変領域は、SEQ ID NO:31に対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつTCR-b可変領域は、SEQ ID NO:38に対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの局面において、TCR-a可変領域は、SEQ ID NO:31に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつTCR-b可変領域は、SEQ ID NO:38に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの局面において、TCR-aポリペプチドは、SEQ ID NO:30に対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつTCR-bポリペプチドは、SEQ ID NO:37に対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの局面において、TCR-aポリペプチドは、SEQ ID NO:30に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、

76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつTCR-bポリペプチドは、SEQ ID NO:37に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。TCR-aおよび/またはTCR-bポリペプチドは、シグナルペプチドを含みうる。シグナルペプチドは、SEQ ID NO:32または39を含みうる。いくつかの局面において、シグナルペプチドは、SEQ ID NO:32または39に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【００２７】

TCRは改変を含みうるか、またはキメラである。TCRの可変領域は、本開示のペプチドに特異的に結合するクローニングされたTCRの定常領域とは異なるTCR定常領域に融合されうる。

【００２８】

TCR-aポリペプチドとTCR-bポリペプチドとが機能的に連結されうる。「機能的に連結された」という用語は、ペプチド結合（例えば、2つの要素がポリペプチドであり、同じポリペプチド上にある）などの共有結合、またはファンデルワールス力（例えば、互いにある程度の特異的結合親和性を有する2つのポリペプチド）などの非共有結合をいうことができる。TCR-aポリペプチドとTCR-bポリペプチドとが、ペプチド結合を介して機能的に連結されている。TCR-aポリペプチドとTCR-bポリペプチドは同じポリペプチド上にあり、TCR-bがTCR-aのアミノ近位にある。ポリペプチドは一本鎖TCRとしてさらに定義されうる。TCR-aポリペプチドとTCR-bポリペプチドは同じポリペプチド上にあり得、TCR-aがTCR-bのアミノ近位にある。TCRはTCR-aポリペプチドとTCR-bポリペプチドとの間にリンカーを含みうる。リンカーはグリシンおよびセリン残基を含みうる。いくつかの局面において、リンカーは、グリシンおよびセリン残基のみから構成される（グリシン-セリンリンカー）。リンカーは可動性リンカーでありうる。例示的な可動性リンカーとしては、グリシン重合体（G）n、グリシン-セリン重合体（例えば、（GS）n、（GSGGS-SEQ ID NO:55）n、（G_4S）nおよび（GGGS-SEQ ID NO:62）nを含み、ここでnは少なくとも1の整数である）が挙げられる。いくつかの局面において、nは少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9もしくは10（またはその中で導出可能な任意の範囲）、多くとも1、2、3、4、5、6、7、8、9もしくは10（またはその中で導出可能な任意の範囲）、またはちょうど1、2、3、4、5、6、7、8、9もしくは10（またはその中で導出可能な任意の範囲）である。グリシン-アラニン重合体、アラニン-セリン重合体、および当技術分野において公知の他の可動性リンカーが、本開示のポリペプチドにおけるリンカーとして用いられうる。例示的なリンカーは、GGSG（SEQ ID NO:56）、GGSGG（SEQ ID NO:57）、GSGSG（SEQ ID NO:58）、GSGGG（SEQ ID NO:59）、GGGSG（SEQ ID NO:60）、GSSSG（SEQ ID NO:61）などを含みうるか、またはそれらからなりうる。本開示のポリペプチドおよびTCRにおいて有用なさらなるリンカーは、本明細書において記述されている。第1の領域が第2の領域のカルボキシ末端に結合している場合、第1の領域は第2の領域のカルボキシ近位にある。第1の領域と第2の領域との間にさらに介在するアミノ酸残基が存在しうる。したがって、介在するアミノ酸残基を有しないと具体的に指定されない限り、これらの領域は直接隣接している必要はない。「アミノ近位」という用

語は、同様に、第1の領域が第2の領域のアミノ末端に結合している場合、第1の領域が第2の領域のアミノ近位にあると定義される。同様に、特に明記しない限り、第1の領域と第2の領域との間にさらに介在するアミノ酸残基が存在しうる。

【００２９】

CDRはまた、特定のCDR配列の片側または両側に隣接する1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、16、18、19、20、21、22、23個もしくはそれ以上(またはその中で導出可能な任意の範囲)の連続するアミノ酸残基を含みうる;それゆえ、SEQ ID NO:5～7、12～14、19～21、26～28、33～35、および40～42に示されるものなどの、特定のCDR配列のN末端またはC末端に1つまたは複数のさらなるアミノ酸が存在しうる。あるいは、または組み合わせで、CDRはまた、本明細書において記述されるCDRの断片であってもよく、特定のCDR配列のC末端またはN末端から少なくとも1、2、3、4、または5個のアミノ酸を欠いていてもよい。

【００３０】

TCRまたは融合タンパク質は、検出剤または治療剤にコンジュゲートされうる。剤は、蛍光分子、放射性分子、または毒素を含みうる。いくつかの局面において、TCRまたは融合タンパク質は、本明細書において記述される剤にコンジュゲートされる。

【００３１】

本開示は同様に、SEQ ID NO:7に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含むTCR-aポリペプチドおよび/またはSEQ ID NO:14に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含むTCR-bポリペプチドをコードする核酸を提供する。いくつかの局面において、核酸は、SEQ ID NO:7に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含むTCR-aポリペプチド、および/あるいはSEQ ID NO:14に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含むTCR-bポリペプチドをコードする。核酸は、CDR1、CDR2およびCDR3を含むTCR-aポリペプチド、ならびに/またはCDR1、CDR2およびCDR3を含むTCR-bポリペプチドをコードしうる。核酸は、SEQ ID NO:5に対して少なくとも80%の配列同一性を有するCDR1を含むTCR-aおよび/またはSEQ ID NO:12に対して少なくとも80%の配列同一性を有するCDR1を含むTCR-bをコードしうる。いくつかの局面において、核酸は、SEQ ID NO:5に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するCDR1を含むTCR-aおよび/またはSEQ ID NO:12に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するCDR1を含むTCR-bをコードする。いくつかの局面において、核酸は、SEQ ID NO:6に対して少なくとも80%の配列同一性を有するCDR2を含む

TCR-aおよび/またはSEQ ID NO:13に対して少なくとも80%の配列同一性を有するCDR2を含むTCR-bをコードする。いくつかの局面において、核酸は、SEQ ID NO:6に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するCDR2を含むTCR-aおよび/またはSEQ ID NO:13に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するCDR2を含むTCR-bをコードする。いくつかの局面において、核酸は、SEQ ID NO:3に対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むTCR-a可変領域および/またはSEQ ID NO:10に対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むTCR-b可変領域をコードする。いくつかの局面において、核酸は、SEQ ID NO:3に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むTCR-a可変領域および/あるいはSEQ ID NO:10に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むTCR-b可変領域をコードする。いくつかの局面において、核酸は、SEQ ID NO:3のアミノ酸配列を含むTCR-aポリペプチド鎖および/またはSEQ ID NO:10のアミノ酸を含むTCR-b鎖をコードする。いくつかの局面において、核酸は、SEQ ID NO:1および/またはSEQ ID NO:8を含む。いくつかの局面において、核酸は、SEQ ID NO:1に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、および/あるいはSEQ ID NO:8に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する核酸配列を含む。

【００３２】

本開示は同様に、SEQ ID NO:21に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含むTCR-aポリペプチドおよび/またはSEQ ID NO:28に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含むTCR-bポリペプチドをコードする核酸を提供する。いくつかの局面において、核酸は、SEQ ID NO:21に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出

可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含むTCR-aポリペプチド、および/あるいはSEQ ID NO:28に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含むTCR-bポリペプチドをコードする。核酸は、CDR1、CDR2、およびCDR3を含むTCR-aポリペプチド、ならびに/またはCDR1、CDR2、およびCDR3を含むTCR-bポリペプチドをコードしうる。核酸は、SEQ ID NO:19に対して少なくとも80%の配列同一性を有するCDR1を含むTCR-aおよび/またはSEQ ID NO:26に対して少なくとも80%の配列同一性を有するCDR1を含むTCR-bをコードしうる。いくつかの局面において、核酸は、SEQ ID NO:19に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するCDR1を含むTCR-aおよび/あるいはSEQ ID NO:26に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するCDR1を含むTCR-bをコードする。いくつかの局面において、核酸は、SEQ ID NO:20に対して少なくとも80%の配列同一性を有するCDR2を含むTCR-aおよび/またはSEQ ID NO:27に対して少なくとも80%の配列同一性を有するCDR2を含むTCR-bをコードする。いくつかの局面において、核酸は、SEQ ID NO:20に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するCDR2を含むTCR-aおよび/またはSEQ ID NO:27に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するCDR2を含むTCR-bをコードする。いくつかの局面において、核酸は、SEQ ID NO:17に対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むTCR-a可変領域および/またはSEQ ID NO:24に対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むTCR-b可変領域をコードする。いくつかの局面において、核酸は、SEQ ID NO:17に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むTCR-a可変領域および/あるいはSEQ ID NO:24に対して75、76、77、7

8、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むTCR-b可変領域をコードする。いくつかの局面において、核酸は、SEQ ID NO:17のアミノ酸配列を含むTCR-aポリペプチド鎖および/またはSEQ ID NO:24のアミノ酸を含むTCR-b鎖をコードする。いくつかの局面において、核酸は、SEQ ID NO:15および/またはSEQ ID NO:22を含む。いくつかの局面において、核酸は、SEQ ID NO:15に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、および/あるいはSEQ ID NO:22に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する核酸配列を含む。

【００３３】

本開示は同様に、SEQ ID NO:35に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含むTCR-aポリペプチドおよび/またはSEQ ID NO:42に対して少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含むTCR-bポリペプチドをコードする核酸を提供する。いくつかの局面において、核酸は、SEQ ID NO:35に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含むTCR-aポリペプチド、および/あるいはSEQ ID NO:42に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むCDR3を含むTCR-bポリペプチドをコードする。核酸は、CDR1、CDR2、およびCDR3を含むTCR-aポリペプチド、ならびに/またはCDR1、CDR2、およびCDR3を含むTCR-bポリペプチドをコードしうる。核酸は、SEQ ID NO:33に対して少なくとも80%の配列同一性を有するCDR1を含むTCR-aおよび/またはSEQ ID NO:40に対して少なくとも80%の配列同一性を有するCDR1を含むTCR-bをコードしうる。いくつかの局面において、核酸は、SEQ ID NO:33に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有するCDR1を含むTCR-aおよび/あるいはSEQ ID NO:40に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%(またはその中で導出可能な任意の範囲)の配列同一性を有する、または

少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有するCDR1を含むTCR-bをコードする。いくつかの局面において、核酸は、SEQ ID NO:34に対して少なくとも80％の配列同一性を有するCDR2を含むTCR-aおよび/またはSEQ ID NO:41に対して少なくとも80％の配列同一性を有するCDR2を含むTCR-bをコードする。いくつかの局面において、核酸は、SEQ ID NO:34に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有するCDR2を含むTCR-aおよび/またはSEQ ID NO:41に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有するCDR2を含むTCR-bをコードする。いくつかの局面において、核酸は、SEQ ID NO:31に対して少なくとも70％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むTCR-a可変領域および/またはSEQ ID NO:38に対して少なくとも70％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むTCR-b可変領域をコードする。いくつかの局面において、核酸は、SEQ ID NO:31に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むTCR-a可変領域および/あるいはSEQ ID NO:38に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むTCR-b可変領域をコードする。いくつかの局面において、核酸は、SEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むTCR-aポリペプチド鎖および/またはSEQ ID NO:38のアミノ酸を含むTCR-b鎖をコードする。いくつかの局面において、核酸は、SEQ ID NO:29および/またはSEQ ID NO:36を含む。いくつかの局面において、核酸は、SEQ ID NO:29に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有する、および/あるいはSEQ ID NO:36に対して75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有する、または少なくとも75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100％（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有する核酸配列を含む。

【００３４】

核酸はTCR-a（TRA）およびTCR-b（TRB）遺伝子を含みうる。核酸はポリシストロン性でありうる。核酸は、内部リボソーム侵入部位（IRES）またはP2Aリンカーも含みうる

。核酸は、TCR-aおよび/またはTCR-b遺伝子をコードするcDNAを含みうる。核酸は、CD3結合領域を含むポリペプチドをコードしうるか、またはさらにコードしうる。いくつかの局面において、CD3結合領域は、CD3特異的断片抗原結合部(Fab)、一本鎖可変断片(scFv)、単一ドメイン抗体、または一本鎖抗体を含む。

【００３５】

ペプチドは、SEQ ID NO:43～45のうちの1つのペプチドについての少なくとも6個の連続するアミノ酸を含みうる。ペプチドは、SEQ ID NO:43～45のうちの1つのペプチドについての4、5、6、7、8、9もしくは10個の連続するアミノ酸を含みうるか、SEQ ID NO:43～45のうちの1つのペプチドについての4、5、6、7、8、9もしくは10個の連続するアミノ酸からなりうるか、またはSEQ ID NO:43～45のうちの1つのペプチドについての少なくとも4、5、6、7、8、9もしくは10個の連続するアミノ酸を含みうる。ペプチドは、SEQ ID NO:43～45のうちの1つのアミノ酸配列を含みうるか、またはSEQ ID NO:43～45のうちの1つのアミノ酸配列からなりうる。いくつかの局面において、ペプチドは、SEQ ID NO:43を含むか、またはSEQ ID NO:43からなる。いくつかの局面において、ペプチドは、SEQ ID NO:44を含むか、またはSEQ ID NO:44からなる。いくつかの局面において、ペプチドは、SEQ ID NO:45を含むか、またはSEQ ID NO:45からなる。いくつかの局面において、ペプチドは、長さが13個のアミノ酸であるか、またはそれより短い。ペプチドは、少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14もしくは15個(またはその中で導出可能な任意の範囲)のアミノ酸、多くとも6、7、8、9、10、11、12、13、14もしくは15個(またはその中で導出可能な任意の範囲)のアミノ酸、ちょうど6、7、8、9、10、11、12、13、14もしくは15個(またはその中で導出可能な任意の範囲)のアミノ酸を有しうるか、または6、7、8、9、10、11、12、13、14もしくは15個(またはその中で導出可能な任意の範囲)のアミノ酸からなりうる。特定の局面において、ペプチドは10個のアミノ酸からなる。特定の局面において、ペプチドは9個のアミノ酸からなる。ペプチドは8個のアミノ酸からなりうる。ペプチドは7個のアミノ酸からなりうる。ペプチドは6個のアミノ酸からなりうる。いくつかの局面において、ペプチドは免疫原性である。免疫原性という用語は、防御免疫応答などの免疫応答の生成をいいうる。ペプチドは修飾されうる。修飾は、ある分子へのコンジュゲーションを含みうる。分子は抗体、脂質、アジュバント、または検出部分(タグ)でありうる。ペプチドは、SEQ ID NO:43～45のうちの1つのペプチドに対して100%の配列同一性を含みうる。本開示のペプチドは、SEQ ID NO:43～45のうちの1つのペプチドに対して55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%の配列同一性を有する、または少なくとも55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99もしくは100%の配列同一性を有するものも含む。ペプチドは、SEQ ID NO:43～45のうちの1つのペプチドに対して60%の配列同一性を有しうるか、またはSEQ ID NO:43～45のうちの1つのペプチドに対して少なくとも60%の配列同一性を有しうる。ペプチドは、SEQ ID NO:43～45のうちの1つのペプチドに対して66%の配列同一性を有しうるか、またはSEQ ID NO:43～45のうちの1つのペプチドに対して少なくとも66%の配列同一性を有しうる。ペプチドは、SEQ ID NO:43～45のうちの1つのペプチドに対して70%の配列同一性を有しうるか、またはSEQ ID NO:43～45のうちの1つのペプチドに対して少なくとも70%の配列同一性を有しうる。ペプチドは、SEQ ID NO:43～45のうちの1つのペプチドに対して77%の配列同一性を有しうるか、またはSEQ ID NO:43～45のうちの1つのペプチドに対して少なくとも77%の配列同一性を有しうる。ペプチドは、SEQ ID NO:43～45のうちの1つのペプチドに対して80%の配列同一性を有しうるか、またはSEQ ID NO:43～45のうちの1つのペプチドに対して少なくとも80%の配列同一性を有しうる。ペプチドは、SEQ ID NO:43～45のうちの1つのペプチドに対し

て88%の配列同一性を有しうるか、またはSEQ ID NO:43～45のうちの1つのペプチドに対して少なくとも88%の配列同一性を有しうる。ペプチドは、SEQ ID NO:43～45のうちの1つのペプチドに対して90%の配列同一性を有しうるか、またはSEQ ID NO:43～45のうちの1つのペプチドに対して少なくとも90%の配列同一性を有しうる。本開示のペプチドは、SEQ ID NO:43～45のうちの1つのペプチドに対して1、2、または3個の置換を有しうる。ペプチドは、SEQ ID NO:43～45のうちの1つのペプチドに対して少なくとも1、2、3、4もしくは5個の置換を有しうる、または多くとも1、2、3、4もしくは5個の置換を有しうる。

【００３６】

組成物は非経口投与、静脈内注射、筋肉内注射、吸入、または皮下注射のために製剤化されうる。ペプチドはリポソーム、脂質含有ナノ粒子、または脂質ベースの担体の中に含まれうる。いくつかの局面において、本開示の組成物はワクチンとして製剤化される。組成物はアジュバントをさらに含みうる。

【００３７】

本開示の樹状細胞に関するいくつかの局面において、樹状細胞は成熟樹状細胞を含む。細胞は、HLA-A型を有する細胞でありうる。HLAは、HLA-A、HLA-B、またはHLA-Cでありうる。いくつかの局面において、細胞はHLA-A02型である。細胞はHLA-A24型であってもよい。いくつかの局面において、細胞はHLA-A0201型またはHLA-A2402型である。いくつかの局面において、細胞はHLA-A01、HLA-A02、HLA-A11、HLA-A24、HLA-B07、HLA-B08、HLA-B15またはHLA-B40である。

【００３８】

本方法は、発現されたペプチドまたはポリペプチドを単離する段階をさらに含みうる。いくつかの局面において、T細胞はCD8+ T細胞を含む。いくつかの局面において、T細胞はCD4+ T細胞、Th1、Th2、Th17、Th9もしくはTfh T細胞、細胞傷害性T細胞、記憶T細胞、中央記憶T細胞、またはエフェクター記憶T細胞である。

【００３９】

ベクターはTCR-aおよびTCR-b遺伝子の両方を含みうる。ベクターは、核酸の発現を導くプロモーターを含みうる。プロモーターはマウス幹細胞ウイルス(MSCV)プロモーターを含みうる。

【００４０】

本開示のいくつかの局面において、細胞は幹細胞、前駆細胞、免疫細胞、またはナチュラルキラー(NK)細胞を含む。いくつかの局面において、細胞は造血幹細胞もしくは造血前駆細胞、T細胞、間葉系幹細胞(MSC)または人工多能性幹細胞(iPSC)から分化した細胞を含む。細胞は、末梢血単核細胞(PBMC)から単離されうる、またはそれに由来しうる。いくつかの局面において、T細胞は、細胞傷害性Tリンパ球(CTL)、CD8+ T細胞、CD4+ T細胞、インバリアントNK T (iNKT)細胞、ガンマ-デルタT細胞、NKT細胞、または調節性T細胞を含む。いくつかの局面において、細胞はがん患者から単離される。いくつかの局面において、細胞は非がん患者から単離される。いくつかの局面において、細胞は健常な患者から単離される。細胞は凍結されてもよく、または凍結されていなくてもよい。細胞は細胞培養中であってもよい。いくつかの局面において、細胞はTCR遺伝子の内因性発現を欠いている。いくつかの局面において、細胞はキメラ抗原受容体(CAR)をさらに含む。

【００４１】

いくつかの局面において、組成物は、無血清、マイコプラズマ不含、内毒素不含、および/または無菌であると確認されている。本方法は、培地中で細胞を培養する段階、細胞の分裂を可能にする条件で細胞をインキュベートする段階、細胞をスクリーニングする段階、および/もしくは細胞を凍結する段階を含みうるか、またはさらに含みうる。

【００４２】

いくつかの局面において、対象は、本明細書において記述されるがんなどの、がんと診断されている。がんは固形腫瘍を含みうる。対象は、がんについて以前に処置されたこと

があるものでありうる。対象は、以前の処置に対して抵抗性であると決定されているものでありうる。本方法はさらなる療法を施すことを含みうるか、またはさらに含みうる。がんは、固形腫瘍としてさらに定義されうる。がんは白血病などの、血液がんであってもよい。がんは、本明細書において記述されるがんでありうる。がんはI期、II期、III期、またはIV期のがんでありうる。がんは転移性および/または再発性がんを含みうる。がんはFANCI抗原陽性がんを含みうる。がんは、SEQ ID NO:43のペプチドを発現するがんを含みうる。がんはRAD51抗原陽性がんを含みうる。がんは、SEQ ID NO:44のペプチドについて陽性であるがん細胞を含みうる。がんはPBK抗原陽性がんを含みうる。がんは、SEQ ID NO:45のペプチドについて陽性であるがん細胞を含みうる。対象は、FANCI抗原陽性がんを有すると決定されたものでありうる。対象は、SEQ ID NO:43のペプチドについて陽性であるがん細胞を有すると決定されたものでありうる。対象は、RAD51抗原陽性がんを有すると決定されたものでありうる。対象は、SEQ ID NO:44のペプチドについて陽性であるがん細胞を有すると決定されたものでありうる。対象は、PBK抗原陽性がんを有すると決定されたものでありうる。対象は、SEQ ID NO:45のペプチドについて陽性であるがん細胞を有すると決定されたものでありうる。

【００４３】

いくつかの局面において、がんは非がん対象と比較して過剰発現のような、FANCI、RAD51、またはPBKを過剰発現しているがんである。対象または患者は、生物学的サンプルにおいてFANCI、RAD51、またはPBK抗原の過剰発現を有すると決定されたものでありうる。生物学的サンプルはがん細胞または生検を含みうる。対象は哺乳動物でありうる。いくつかの局面において、対象は、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウマまたはブタなどの、実験用試験動物を含む。いくつかの局面において、対象はヒトである。いくつかの局面において、対象は、HLA-A2および/またはHLA-A*0201陽性であると決定されている。いくつかの局面において、対象は、SEQ ID NO:43～45のうちの1つのペプチドを発現するがん細胞を有すると決定されている。

【００４４】

本開示の組成物はワクチンとして製剤化されうる。本開示の組成物および方法は、がんを予防するために予防的療法を提供する。本開示の組成物および方法は、がんを有する患者の処置のためなどの、既存のがんを処置するために治療的療法を提供する。組成物はアジュバントを含みうるか、またはさらに含みうる。アジュバントは当技術分野において公知であり、例えば、TLRアゴニストおよびアルミニウム塩を含む。

【００４５】

本開示の方法は、TCR発現、TCR遺伝子をコードする核酸の組み込み、またはSEQ ID NO:43～45のうちの1つのペプチドなどのがん抗原へのTCRの結合などの免疫原性についてなど、1つまたは複数の細胞特性について細胞をスクリーニングする段階を含みうるか、あるいはさらに含みうる。

【００４６】

本方法は、自家細胞を含む細胞または細胞を含む組成物を投与する段階を含みうるか、あるいはさらに含みうる。いくつかの局面において、細胞は非自家細胞を含む。細胞は同種または異種であってもよい。

【００４７】

組成物は、本開示のMHCポリペプチドおよびペプチドを含んでもよく、ここでMHCポリペプチドおよび/またはペプチドは、検出タグにコンジュゲートされている。したがって、適当な検出タグは、放射性同位体、蛍光色素、化学発光性化合物、色素、および酵素を含むタンパク質を含むが、これらに限定されない。タグは単純に検出してもよいか、または定量してもよい。単純に検出される応答は、一般にその存在を単に確認する応答を含み、一方、定量される応答は、一般に、強度、偏光および/または他の特性などの定量可能な(例えば、数値的に報告可能な)値を有する応答を含む。発光または蛍光アッセイ法では、検出可能な応答は、結合に実際に関与するアッセイ構成要素と会合した発光団もしくはフルオロフォアを用いて直接的に、または別の(例えば、レポーターもしくは指示薬の)

構成要素と会合した発光団もしくはフルオロフォアを用いて間接的に生じうる。シグナルを生じる発光タグの例としては、生物発光および化学発光が挙げられるが、これらに限定されることはない。適当な蛍光タグの例としては、フルオレセイン、ローダミン、テトラメチルローダミン、エオシン、エリスロシン、クマリン、メチルクマリン、ピレン、マラサイトグリーン、スチルベン、ルシファーイエロー、Cascade Blue (商標)、およびテキサスレッドが挙げられるが、これらに限定されることはない。他の適当な光学色素は、Haugland, Richard P. (1996) Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals (6th)に記述されている。検出タグは、ストレプトアビジンまたはその結合パートナーであるビオチンも含む。

【００４８】

MHCポリペプチドとペプチドとが機能的に連結されうる。「機能的に連結された」という用語は、2つの構成要素が組み合わされているか、または組み合わされて複合体を形成することができる状況をいう。例えば、構成要素は、融合タンパク質などの、同じポリペプチド上に共有結合されても、および/または同じポリペプチド上にあってもよく、あるいは構成要素は、ファンデルワールス力によって生じる結合親和性などの、互いにある程度の結合親和性を有していてもよい。したがって、本開示の局面は、MHCポリペプチドとペプチドとがペプチド結合を介して機能的に連結されることに関する。さらなる局面は、MHCポリペプチドとペプチドとがファンデルワールス力によって機能的に連結されることに関する。ペプチド-MHCは機能的に連結されてpMHC複合体を形成しうる。いくつかの局面において、少なくとも2つのpMHC複合体がともに機能的に連結される。他の局面は、互いに機能的に連結された2、3、4、5、6、7、8、9もしくは10個のpMHC複合体を含み、互いに機能的に連結された少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9もしくは10個のpMHC複合体を含み、または互いに機能的に連結された多くとも2、3、4、5、6、7、8、9もしくは10個のpMHC複合体を含む。いくつかの局面において、少なくとも2つのMHCポリペプチドが1つのペプチドに連結される。他の局面において、MHCポリペプチド 対 ペプチドの平均比は1:1～4:1である。いくつかの局面において、比または平均比は、少なくとも1、2、3、4、5もしくは6 対 約1、2、3、4、5もしくは6 (またはその中で導出可能な任意の範囲)、多くとも1、2、3、4、5もしくは6 対 約1、2、3、4、5もしくは6 (またはその中で導出可能な任意の範囲)、または約1、2、3、4、5もしくは6 対 約1、2、3、4、5もしくは6 (またはその中で導出可能な任意の範囲)である。

【００４９】

本開示の局面のいくつかにおいて、ペプチドはMHCと複合体化される。いくつかの局面において、MHCはHLA-A、HLA-B、またはHLA-C型を含む。ペプチドは、樹状細胞、リンパ芽球様細胞、末梢血単核細胞(PBMC)、人工抗原提示細胞(aAPC)または人工抗原提示表面に負荷されうる。いくつかの局面において、人工抗原提示表面は、表面にコンジュゲートまたは連結されたMHCポリペプチドを含む。例示的な表面としては、ビーズ、マイクロプレート、スライドガラス、または細胞培養プレートが挙げられる。

【００５０】

本開示の方法は、ペプチドおよび/またはMHCと結合したT細胞の数を計数する段階をさらに含みうる。T細胞を含む組成物は、対象から単離されうる。対象はヒト対象などの、本明細書において定義されるものでありうる。本方法は、ペプチドおよび/またはMHCと結合したT細胞の数を選別する段階をさらに含みうる。本開示の方法は同様に、ペプチドおよび/もしくはMHCと結合したT細胞から1つもしくは複数のTCR遺伝子を配列決定する段階を含んでもよく、またはさらに含んでもよい。いくつかの局面において、本方法は、本開示のペプチドに結合するTCRなどの、TCRからTCRα遺伝子および/もしくはβ遺伝子を配列決定する段階を含むか、またはさらに含む。方法には、パラトープホットスポット(GLIPH)分析によるリンパ球相互作用のグループ分けも含まれうるか、またはさらに含まれうる。これは、参照により本明細書に組み入れられるGlanville et al., Nature. 2017 Jul 6; 547(7661): 94-98にさらに記述されている。

【００５１】
本開示の組成物は、無血清、マイコプラズマ不含、内毒素不含、および/または無菌でありうる。本方法は、培地中で本開示の細胞を培養する段階、細胞の分裂を可能にする条件で細胞をインキュベートする段階、細胞をスクリーニングする段階、および/または細胞を凍結する段階をさらに含みうる。本方法は同様に、本開示の細胞から発現されたペプチドまたはポリペプチドを単離する段階をさらに含みうる。
【００５２】
本開示の方法は、樹状細胞を1つもしくは複数の細胞特性についてスクリーニングする段階を含んでもよく、またはさらに含んでもよい。いくつかの局面において、本方法は、細胞を1つまたは複数のサイトカインまたは成長因子と接触させる段階をさらに含む。1つまたは複数のサイトカインまたは成長因子は、GM-CSFを含みうる。いくつかの局面において、細胞特性はCD86、HLAおよびCD14のうちの1つまたは複数の細胞表面発現を含む。樹状細胞はCD34+造血幹細胞または前駆細胞由来であってもよい。
【００５３】
本開示の方法における接触させることは、APCがその表面にペプチドを提示する抗原提示細胞(APC)と免疫エフェクター細胞の出発集団を共培養すること、としてさらに定義されうる。特定の局面において、APCは樹状細胞である。いくつかの局面において、樹状細胞は末梢血単球(PBMC)に由来する。いくつかの局面において、樹状細胞はPBMCから単離される。樹状細胞またはDCが由来する細胞は白血球分離によって単離される。
【００５４】
本開示の局面におけるペプチド-MHC (pMHC)複合体は、本開示のペプチドをMHC複合体と接触させることによって作製されうる。いくつかの局面において、ペプチドは細胞内で発現され、内因性MHC複合体に結合してpMHCを形成する。いくつかの局面において、ペプチド交換を用いてpMHC複合体を作製する。例えば、MHCに結合してそれを安定化させる光切断可能なペプチドなどの、切断可能なペプチドがデザインされうる。ペプチドの切断(例えば、光切断可能なペプチドの場合は照射による)は、HLA複合体からペプチドを解離させ、「レスキューペプチド」の存在下でUV照射が実施されない限り、急速に崩壊する空のHLA複合体をもたらす。したがって、本開示のペプチドは、ペプチド交換手順において「レスキューペプチド」として用いられうる。本開示のさらなる局面は、本開示のペプチドを含むpMHC複合体に関する。pMHC複合体は、固体支持体に機能的に連結されてもよく、または蛍光分子、放射性同位体もしくは抗体などの、検出可能な部位に付加されてもよい。本開示のさらなる局面は、ともに機能的に連結された、1、2、3、4、5もしくは6個、少なくとも1、2、3、4、5もしくは6個、または多くとも1、2、3、4、5もしくは6個のペプチド-MHC分子を含む、ペプチド-MHC多量体複合体に関する。連結は、ペプチド結合を介するような、共有結合であってもよく、または非共有結合であってもよい。いくつかの局面において、pMHC分子はビオチン分子に結合されてもよい。そのようなpMHC分子は、ストレプトアビジン分子との結合により多量体化されうる。pMHC多量体は、組成物中または組織中に存在する抗原特異的T細胞またはTCR分子を検出するために用いられうる。多量体は、インサイチューにおいてまたは生検サンプルにおいてペプチド-またはペプチド-特異的T細胞を検出するために用いられうる。多量体は固体支持体に結合されてもよく、またはアレイもしくはスライドなどの、固体支持体上に沈着されてもよい。その後、細胞はスライドに添加され、pMHC多量体と細胞との間の結合の検出が行われうる。したがって、本開示のpMHC分子および多量体は、対象におけるがんを検出および診断するために、またはがんを有する個体における免疫応答を決定するために用いられうる。
【００５５】
本方法は、細胞の集団を得る段階を含みうるか、またはさらに含みうる。本明細書において記述される方法において定義されるように、得ることは、末梢血単核球(PBMC)から免疫エフェクター細胞の出発集団を単離することを含みうるか、またはさらに含みうる。いくつかの局面において、免疫エフェクター細胞の出発集団は、対象から得られる。本開

示の方法は、共培養の前に、樹状細胞にペプチドまたはペプチドをコードする核酸を導入する段階を含みうるか、またはさらに含みうる。ペプチドの導入は、樹状細胞にペプチドをコードする核酸をトランスフェクトもしくは感染させることにより、または樹状細胞とともにペプチドをインキュベートすることにより行われうる。ペプチドまたはペプチドをコードする核酸は、エレクトロポレーションにより導入されうる。リポフェクション、リン酸カルシウムトランスフェクション、DEAE-デキストランによるトランスフェクション、マイクロインジェクション、およびウイルス媒介形質導入などの、核酸移入の他の方法が当技術分野において公知であり、本開示の核酸を細胞に移入するための本開示の方法において有用である。いくつかの局面において、ペプチドまたはペプチドをコードする核酸は、樹状細胞培地にペプチドまたはペプチドをコードする核酸を添加することにより導入される。いくつかの局面において、免疫エフェクター細胞は、ペプチドまたはペプチドをコードする核酸が導入された樹状細胞の第2の集団と共培養される。いくつかの局面において、CD4陽性またはCD8陽性かつペプチドMHC四量体陽性T細胞の集団は、共培養後に免疫エフェクター細胞から精製される。いくつかの局面において、CD4陽性またはCD8陽性かつペプチドMHC四量体陽性T細胞の集団は、蛍光活性化細胞選別(FACS)によって精製される。いくつかの局面において、ペプチド特異的免疫エフェクター細胞のクローン集団は、限界希釈または連続希釈、続いて急速拡大増殖プロトコルによる個々のクローンの拡大増殖によって作製される。

【００５６】

いくつかの局面において、精製する段階は、選別された細胞の限界希釈または連続希釈、続いて迅速拡大増殖プロトコルによる個々のクローンの拡大増殖によって、ペプチド特異的免疫エフェクター細胞のクローン集団を作製することをさらに含む。本開示の方法は、ペプチド特異的免疫エフェクター細胞のクローン集団からのT細胞受容体(TCR)のクローニングを含みうるか、またはさらに含みうる。本開示の方法における単離という用語は、ペプチド特異的免疫エフェクター細胞のクローン集団からのT細胞受容体(TCR)のクローニングとして定義されうるか、またはさらに定義されうる。いくつかの局面において、TCRのクローニングは、TCRα鎖およびβ鎖のクローニングである。いくつかの局面において、TCRは5'-cDNA末端迅速増幅(RACE)法を用いてクローニングされる。いくつかの局面において、TCRα鎖およびβ鎖は、5'-cDNA末端迅速増幅(RACE)法を用いてクローニングされる。いくつかの局面において、クローニングされたTCRは発現ベクターにサブクローニングされる。いくつかの局面において、発現ベクターはTCRα配列とTCRβ配列との間にリンカードメインを含む。発現ベクターはレトロウイルスベクターまたはレンチウイルスベクターでありうる。ベクターは、本明細書において記述される発現ベクターであってもよい。リンカードメインは、1つまたは複数のペプチド切断部位をコードする配列を含んでもよい。1つまたは複数の切断部位は、フューリン切断部位および/またはP2A切断部位であってもよい。いくつかの局面において、TCRα配列とTCRβ配列とがIRES配列によって連結される。

【００５７】

TCRα鎖および/またはβ鎖を発現する操作された細胞を作製するために、本開示の宿主細胞は発現ベクターで形質導入されてもよい。いくつかの局面において、宿主細胞は免疫細胞である。免疫細胞はT細胞であってもよく、操作された細胞は、操作されたT細胞といわれてもよい。T細胞はCD8$^+$ T細胞、CD4+ T細胞、またはγδ T細胞などの、本明細書において記述されるT細胞のタイプであってもよい。免疫エフェクター細胞の出発集団は、がんを有する対象から得られてもよく、宿主細胞は対象に対して同種または自家である。ペプチド特異的T細胞は、自己または同種であってもよい。CD4陽性またはCD8陽性かつペプチドMHC四量体陽性の操作されたT細胞の集団は、形質導入された宿主細胞から精製されうる。いくつかの局面において、ペプチド特異的な操作されたT細胞のクローン集団は、限界希釈または連続希釈、続いて迅速拡大増殖プロトコルによる個々のクローンの拡大増殖によって作製される。いくつかの局面において、本開示の方法において精製することは、共培養後の免疫エフェクター細胞からCD4陽性またはCD8陽性かつペ

プチドMHC四量体陽性T細胞の集団を精製すること、として定義される。

【００５８】

ペプチドは固体支持体に連結されうる。いくつかの局面において、ペプチドは固体支持体にコンジュゲートされるか、または固体支持体にコンジュゲートされている抗体に結合される。固体支持体はマイクロプレート、ビーズ、ガラス表面、スライド、または細胞培養皿を含みうる。いくつかの局面において、固体支持体はナノ流体チップを含む。T細胞応答を検出することは、T細胞またはTCRへのペプチドの結合を検出することを含みうるか、またはさらに含みうる。いくつかの局面において、T細胞応答を検出することは、ELISA、ELISPOT、または四量体アッセイを含む。

【００５９】

本開示の方法は、がんワクチンなどの、ワクチンの有効性を決定するためにも用いられうる。

【００６０】

「処置」または処置することは、(i) 疾患を予防すること、すなわち、疾患の誘発前に保護組成物の投与によって疾患の臨床症状を発症させないこと; (ii) 疾患を抑制すること、すなわち、誘発事象の後に、ただし疾患の臨床的出現もしくは再出現の前に保護組成物の投与によって疾患の臨床症状を発症させないこと; (iii) 疾患を阻止すること、すなわち、その最初の出現後に保護組成物の投与によって臨床症状の発症を阻むこと; および/または(iv) 疾患を緩和すること、すなわち、その最初の出現後に保護組成物の投与によって臨床症状の退縮を引き起こすことを含めて、哺乳動物における疾患の任意の処置をいいうる。いくつかの局面において、処置は疾患の予防を除外しうる。

【００６１】

本出願の全体を通じて、「約」という用語は、値にはその値を決定するために利用される装置または方法に対しての誤差の標準偏差が含まれることを示すために、細胞および分子生物学の分野におけるその平易で通常の意味にしたがって用いられる。

【００６２】

「含む」という用語とともに用いられる時には、「1つの(a)」または「1つの(an)」という単語の使用は、「1つ」を意味しうるが、「1つまたは複数」、「少なくとも1つ」および「1つまたは2つ以上」の意味とも一致している。

【００６３】

本明細書において用いられる場合、「または」および「および/または」という用語は、複数の構成要素を組み合わせて、または互いに排他的に記述するために利用される。例えば、「x、y、および/またはz」は、「x」のみ、「y」のみ、「z」のみ、「x、y、およびz」、「(xおよびy)またはz」、「xまたは(yおよびz)」または「xまたはyまたはz」をいうことができる。x、y、またはzが態様または局面から特に除外されうることが特に企図される。

【００６４】

「含む(comprising)」(ならびに「含む(comprise)」および「含む(comprises)」などの、含む(comprising)の任意の形態)、「有する(having)」(ならびに「有する(have)」および「有する(has)」などの、有する(having)の任意の形態)、「含む(including)」(ならびに「含む(includes)」および「含む(include)」などの、含む(including)の任意の形態)、「によって特徴付けられる」(および「として特徴付けられる」などの、含む(including)の任意の形態)または「含有する(containing)」(ならびに「含有する(contains)」および「含有する(contain)」などの、含有する(containing)の任意の形態)という単語は、包括的または非限定的であり、さらなる、引用していない要素または方法の段階を除外しない。

【００６５】

その使用のための組成物および方法は、本出願の全体に開示されている成分または段階のいずれか「を含む」、「から本質的になる」または「からなる」ことができる。「からなる」という語句は、指定されていない任意の要素、段階、または成分を除外する。「か

ら本質的になる」という語句は、記述された主題の範囲を、特定の材料または段階およびその基本かつ新規の特徴に実質的に影響を与えないものに限定する。「含む」という用語の文脈のなかで記述された態様および局面はまた、「からなる」または「から本質的になる」という用語の文脈のなかで実施されうることが企図される。

【００６６】

治療的、診断的または生理学的な目的または効果の文脈における任意の方法は、記述された治療的、診断的または生理学的な目的または効果を達成または実施するための、本明細書において論じられる任意の化合物、組成物または剤「の使用」などの「使用」の請求項の言語においても記述されうる。

【００６７】

1つまたは複数の配列または組成物の使用は、本明細書において記述される方法のいずれかに基づいて利用されうる。他の態様が本出願の全体にわたって論じられる。本開示の1つの局面に関して論じられた任意の態様または局面は、本開示の他の局面にも同様に適用され、逆もまた同様である。

【００６８】

本発明の1つの態様または局面に関して論じられた任意の限定が、本発明の他の任意の態様または局面に適用されうることが特に企図される。さらに、本発明の任意の組成物が本発明の任意の方法において用いられてもよく、本発明の任意の組成物を作製または利用するために本発明の任意の方法が用いられてもよい。実施例に記載された態様の局面はまた、異なる実施例中の他所にまたは本出願中の他所に、例えば発明の概要、態様の詳細な説明、特許請求の範囲、および図の凡例の説明に論じられている態様の文脈において実施されうる態様である。

【００６９】

本発明の他の目的、特徴、および利点は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。しかしながら、詳細な説明および具体的な実施例は、本発明の特定の態様および局面を示しているが、この詳細な説明から本発明の趣旨および範囲の中でさまざまな修正および変更が当業者には明らかになるので、例示にすぎないことが理解されるはずである。

【図面の簡単な説明】

【００７０】

以下の図面は、本明細書の一部を構成し、本発明のある特定の局面をさらに実証するために含められている。本発明は、これらの図面の1つまたは複数を本明細書に提示した具体的な態様の詳細な説明と併せて参照することによってよりよく理解されうる。

【００７１】

【図１】FANCI-16 HLA-A0201拘束性ペプチド(KLQEFLQTL - SEQ ID NO:43)CTLの作製。

【図２－１】図2A～H。FANCI-16ペプチド特異的CTL細胞株の機能検証。

【図２－２】図2A～H。FANCI-16ペプチド特異的CTL細胞株の機能検証。

【図３】RAD51-254 HLA-A0201拘束性ペプチド(RLADEFGVAV - SEQ ID NO:44)CTLの作製。

【図４】図4A～E。RAD51-254ペプチド特異的CTL細胞株の機能検証。

【図５】PBK-289 HLA-A2402拘束性ペプチド(SYQKVIELF - SEQ ID NO:45)CTLの作製。

【図６】図6A～E。PBK-289ペプチド特異的CTL細胞株の機能検証。

【発明を実施するための形態】

【００７２】

発明の詳細な説明

I. ペプチド

本開示のペプチドは、FANCI (FA相補群I)がん抗原由来でありうる。FANCIタンパク質は、SEQ ID NO:46のアミノ酸を有しうる。

DQKILSLAAEKTADKLQEFLQTLREGDLTNLLQNQAVKGKVAGALLRAIFKGSPCSE
EAGTLRRRKIYTCCIQLVESGDLQKEIASEIIGLLMLEAHHFPGPLLVELANEFISAVRE
GSLVNGKSLELLPIILTALATKKENLAYGKGVLSGEECKKQLINTLCSGRWDQQYVI
QLTSMFKDVPLTAEEVEFVVEKALSMFSKMNLQEIPPLVYQLLVLSSKGSRKSVLEGI
IAFFSALDKQHNEEQSGDELLDVVTVPSGELRHVEGTIILHIVFAIKLDYELGRELVKH
LKVGQQGDSNNNLSPFSIALLLSVTRIQRFQDQVLDLLKTSVVKSFKDLQLLQGSKFL
QNLVPHRSYVSTMILEVVKNSVHSWDHVTQGLVELGFILMDSYGPKKVLDGKTIETS
PSLSRMPNQHACKLGANILLETFKIHEMIRQEILEQVLNRVVTRASSPISHFLDLLSNIV
MYAPLVLQSCSSKVTEAFDYLSFLPLQTVQRLLKAVQPLLKVSMSMRDCLILVLRKA
MFANQLDARKSAVAGFLLLLKNFKVLGSLSSSQCSQSLSVSQVHVDVHSHYNSVAN
ETFCLEIMDSLRRCLSQQADVRLMLYEGFYDVLRRNSQLANSVMQTLLSQLKQFYE
PKPDLLPPLKLEACILTQGDKISLQEPLDYLLCCIQHCLAWYKNTVIPLQQGEEEEEEE
EAFYEDLDDILESITNRMIKSELEDFELDKSADFSQSTSIGIKNNICAFLVMGVCEVLIE
YNFSISSFSKNRFEDILSLFMCYKKLSDILNEKAGKAKTKMANKTSDSLLSMKFVSSL
LTALFRDSIQSHQESLSVLRSSNEFMRYAVNVALQKVQQLKETGHVSGPDGQNPEKI
FQNLCDITRVLLWRYTSIPTSVEESGKKEKGKSISLLCLEGLQKIFSAVQQFYQPKIQQ
FLRALDVTDKEGEEREDADVSVTQRTAFQIRQFQRSLLNLLSSQEEDFNSKEALLLVT
VLTSLSKLLEPSSPQFVQMLSWTSKICKENSREDALFCKSLMNLLFSLHVSYKSPVILL
RDLSQDIHGHLGDIDQDVEVEKTNHFAIVNLRTAAPTVCLLVLSQAEKVLEEVDWLI
TKLKGQVSQETLSEEASSQATLPNQPVEKAIIMQLGTLLTFFHELVQTALPSGSCVDT
LLKDLCKMYTTLTALVRYYLQVCQSSGGIPKNMEKLVKLSGSHLTPLCYSFISYVQN
KSKSLNYTGEKKEKPAAVATAMARVLRETKPIPNLIFAIEQYEKFLIHLSKKSKVNLM
QHMKLSTSRDFKIKGNILDMVLREDGEDENEEGTASEHGGQNKEPAKKKRKK (SEQ
ID NO:46)

【００７３】

FANCI遺伝子のアイソフォームは、GENBANKアクセッション番号: NP_001106849.1、NP_001363839.1、NP_001363840.1、NP_060663.2、XP_011520058.1、およびXP_011520066.1によって表される。これらのGENBANK番号に関連する配列は、参照により本明細書に組み入れられる。SEQ ID NO:43のペプチドは、FANCI遺伝子由来のペプチドを表す。

【００７４】

本開示のペプチドは、RAD51 (RAD51リコンビナーゼ)がん抗原由来でありうる。RAD51タンパク質は、SEQ ID NO:47のアミノ酸を有しうる。

MAMQMQLEANADTSVEEESFGPQPISRLEQCGINANDVKKLEEAGFHTVEAVAYAP
KKELINIKGISEAKADKILTESRSVARLECNSVILVYCTLRLSGSSDSPASASRVVGTT
GGIETGSITEMFGEFRTGKTQICHTLAVTCQLPIDRGGGEGKAMYIDTEGTFRPERLL
AVAERYGLSGSDVLDNVAYARAFNTDHQTQLLYQASAMMVESRYALLIVDSATAL
YRTDYSGRGELSARQMHLARFLRMLLRLADEFGVAVVITNQVVAQVDGAAMFAAD
PKKPIGGNIIAHASTTRLYLRKGRGETRICKIYDSPCLPEAEAMFAINADGVGDAKD
(SEQ ID NO:47)

【００７５】

RAD51遺伝子のアイソフォームは、GENBANKアクセッション番号: NP_001157741.1、NP_001157742.1、NP_002866.2、NP_597994.3、XP_011520163.1、XP_011520159.1、XP_011520164.1、XP_011520162.1、XP_006720689.1、XP_011520160.1、およびXP_011520161.1によって表される。これらのGENBANK番号に関連する配列は、参照により本明細書に組み入れられる。SEQ ID NO:44のペプチドは、RAD51遺伝子由来のペプチドを表す。

【００７６】

本開示のペプチドは、PBK (PDZ結合キナーゼ)がん抗原由来である。PBKタンパク質は、SEQ ID NO:48のアミノ酸を有しうる。

MEGISNFKTPSKLSEKKKSVLCSTPTINIPASPFMQKLGFGTGVNVYLMKRSPRGLSH
SPWAVKKINPICNDHYRSVYQKRLMDEAKILKSLHHPNIVGYRAFTEANDGSLCLA
MEYGGEKSLNDLIEERYKASQDPFPAAIILKVALNMARGLKYLHQEKKLLHGDIKSS
NVVIKGDFETIKICDVGVSLPLDENMTAPAFITILLVSVTDPEACYIGTEPWKPKEAVE
ENGVITDKADIFAFGLTLWEMMTLSIPHINLSNDDDDEDKTFDESDFDDEAYYAALG
TRPPINMEELDESYQKVIELFSVCTNEDPKDRPSAAHIVEALETDV (SEQ ID NO:48)

【００７７】

PBK遺伝子のアイソフォームは、GENBANKアクセッション番号: NP_001265874.1、NP_001349969.1、NP_060962.2によって表される。これらのGENBANK番号に関連する配列は、参照により本明細書に組み入れられる。SEQ ID NO:45のペプチドは、PBK遺伝子由来のペプチドを表す。

【００７８】

II. 操作されたT細胞受容体

T細胞受容体はジスルフィド結合によって連結された、T細胞受容体α(TCRα)鎖およびβ(TCRβ)鎖と称される、2つの異なるポリペプチド鎖を含む。これらのα:βヘテロ二量体は、免疫グロブリン分子のFab断片と構造が非常に類似しており、ほとんどのT細胞による抗原認識の原因となっている。少数のT細胞は、γおよびδと呼ばれる異なるポリペプチド鎖のペアで構成される別の、しかし構造的に類似の、受容体を持つ。どちらのタイプのT細胞受容体も、B細胞受容体として機能する膜結合型免疫グロブリンとは異なる: T細胞受容体は抗原結合部位を1つしか有しないが、B細胞受容体は2つ有し、T細胞受容体は決して分泌されないが、免疫グロブリンは抗体として分泌されうる。

【００７９】

T細胞受容体の両方の鎖は、免疫グロブリンVドメインと相同性を有するアミノ末端可変(V)領域、免疫グロブリンCドメインと相同性を有する定常(C)領域、および鎖間ジスルフィド結合を形成するシステイン残基を含む短いヒンジ領域を有する。各鎖は疎水性の膜貫通ドメインによって脂質二重層にまたがっており、短い細胞質尾部で終わっている。

【００８０】
T細胞受容体の三次元構造が決定されている。この構造は、T細胞受容体をコードする遺伝子に関する以前の研究から推測されたように、抗体Fab断片のそれと確かに類似している。T細胞受容体の鎖は、Fab断片の鎖とほぼ同じように折り畳まれているが、最終的な構造は少し短く、幅が広くなっているように見える。しかしながら、T細胞受容体とFab断片の間には、いくつかの明確な違いがある。最も顕著な違いはCαドメインにあり、折り畳みは他のどの免疫グロブリン様ドメインとも異なる。Cβドメインと並置されたドメインの半分は、他の免疫グロブリン様ドメインに見られるものと同様のβシートを形成するが、ドメインの残りの半分は、緩く詰まった鎖およびαヘリックスの短いセグメントで形成される。分子内ジスルフィド結合は、通常、免疫グロブリン様ドメインでは2本のβ鎖を結合しているが、Cαドメインでは、このαヘリックスのセグメントにβ鎖を結合している。
【００８１】
ドメインが相互作用する方法にも違いがある。両方のT細胞受容体鎖のVドメインとCドメインとの間の界面は、抗体におけるよりも広範囲に及ぶため、ドメイン間のヒンジ結合の可動性が低下されうる。そしてCαドメインとCβドメインの間の相互作用は、Cαドメインからの糖基がCβドメインにいくつかの水素結合を作ることで、炭水化物により支援されるという点で特徴的である。最後に、可変結合部位の比較から、相補性決定領域(CDR)ループが抗体分子のループとかなり密接に整列しているが、抗体分子のループと比べていくらかの置換があることが示される。この置換はVα CDR2ループで特に顕著であり、ドメインの一方の面からループの一方の端を他方に固定するβ鎖のシフトの結果として、抗体Vドメインの同等のループに対してほぼ直角に配向される。鎖置換は、構造が知られている7つのVβドメインのうちの2つのVβ CDR2ループの方向にも変化を引き起こす。今のところ、7つのT細胞受容体の結晶構造が、このレベルの分解能で解明されている。
【００８２】
本開示の局面は、操作されたT細胞受容体に関する。「操作された」という用語は、本開示のペプチドおよび抗原に結合するキメラポリペプチドを作製するために、TCR定常領域にグラフト化されたTCR可変領域を有するT細胞受容体をいう。ある特定の局面において、TCRは、クローニング、発現の増強、検出のために、または構築体の治療的制御のために用いられるが、しかし内因性TCRには存在しない介在配列、例えばマルチクローニング部位、リンカー、ヒンジ配列、修飾されたヒンジ配列、修飾された膜貫通配列、検出ポリペプチドもしくは分子、またはTCRを含む細胞の選択もしくはスクリーニングを可能にしうる治療的制御を含む。
【００８３】
いくつかの局面において、TCRは非TCR配列を含む。したがって、ある特定の局面は、TCR遺伝子に由来しない配列を有するTCRに関する。いくつかの局面において、TCRは、TCR遺伝子に通常見出される配列を含むが、自然界で必ずしも一緒に見出されない少なくとも2つのTCR遺伝子からの配列を含むという点で、キメラである。
【００８４】
いくつかの局面において、本開示の操作されたTCRは、以下に示される可変部を含む。

記述	配列	SEQ ID NO:
FANCI-16 TCR; α鎖 (TRAV12-2*02 (F)); DNA配列 (813bp)	ATGAAATCCTTGAGAGTTTTACTAGTGATCCTGTGGC TTCAGTTGAGCTGGGTTTGGAGCCAACAGAAGGAGG TGGAGCAGAATTCTGGACCCCTCAGTGTTCCAGAGGG AGCCATTGCCTCTCTCAACTGCACTTACAGTGACCGA GGTTCCCAGTCCTTCTTCTGGTACAGACAATATTCTG GGAAAAGCCCTGAGTTGATAATGTCCATATACTCCAA TGGTGACAAAGAAGATGGAAGGTTTACAGCACAGCT CAATAAAGCCAGCCAGTATGTTTCTCTGCTCATCAGA GACTCCCAGCCCAGTGATTCAGCCACCTACCTCTGTG CCGTGAGTGATGCCAGACTCATGTTTGGAGATGGAAC TCAGCTGGTGGTGAAGCCCAATATCCAGAACCCTGAC CCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTG ACAAGTCTGTCTGCCTATTCACCGATTTTGATTCTCAA ACAAATGTGTCACAAAGTAAGGATTCTGATGTGTATA TCACAGACAAAACTGTGCTAGACATGAGGTCTATGG ACTTCAAGAGCAACAGTGCTGTGGCCTGGAGCAACA AATCTGACTTTGCATGTGCAAACGCCTTCAACAACAG CATTATTCCAGAAGACACCTTCTTCCCCAGCCCAGAA AGTTCCTGTGATGTCAAGCTGGTCGAGAAAAGCTTTG AAACAGATACGAACCTAAACTTTCAAAACCTGTCAGT GATTGGGTTCCGAATCCTCCTCCTGAAAGTGGCCGGG TTTAATCTGCTCATGACGCTGCGGCTGTGGTCCAGCT AA	1
FANCI-16 TCR; α鎖 (TRAV12-2*02 (F)); タンパク質配列	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEG AIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMSIYSNGD KEDGRFTAQLNKASQYVSLLIRDSQPSDSATYLCAVSD ARLMFGDGTQLVVKPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVC LFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNS AVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLV EKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLW SS	2
FANCI-16 TCR; α鎖 可変領域	QKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQ YSGKSPELIMSIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLIR DSQPSDSATYLCAVSDARLMFGDGTQLVVKPN	3
FANCI-16 TCR; α鎖 リーダーペプチド	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQ	4
FANCI-16 TCR; α鎖 CDR1	DRGSQS	5
FANCI-16 TCR; α鎖 CDR2	IYSNGD	6
FANCI-16 TCR; α鎖 CDR3	AVSDARLM	7

FANCI-16 TCR; β鎖 (TRBV12-4*01 F); DNA配列 (924bp)	ATGGACTCCTGGACCCTCTGCTGTGTGTCCCTTTGCAT CCTGGTAGCAAAGCACACAGATGCTGGAGTTATCCA GTCACCCCGGCACGAGGTGACAGAGATGGGACAAGA AGTGACTCTGAGATGTAAACCAATTTCAGGACACGA CTACCTTTTCTGGTACAGACAGACCATGATGCGGGGA CTGGAGTTGCTCATTTACTTTAACAACAACGTTCCGA TAGATGATTCAGGGATGCCCGAGGATCGATTCTCAGC TAAGATGCCTAATGCATCATTCTCCACTCTGAAGATC CAGCCCTCAGAACCCAGGGACTCAGCTGTGTACTTCT GTGCCGCCTTTTGGGGGGAACACCATATATTTTGGAGA GGGAAGTTGGCTCACTGTTGTAGAGGACCTGAACAA GGTGTTCCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCA GAAGCAGAGATCTCCCACACCCAAAAGGCCACACTG GTGTGCCTGGCCACAGGCTTCTTCCCTGACCACGTGG AGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACA GTGGGGTCAGCACGGACCCGCAGCCCCTCAAGGAGC AGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATACTGCCTGAGCAG CCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAGAACCCC CGCAACCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGC TCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCAGGATAGGGCCA AACCCGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGG GTAGAGCAGACTGTGGCTTTACCTCGGTGTCCTACCA GCAAGGGGTCCTGTCTGCCACCATCCTCTATGAGATC CTGCTAGGGAAGGCCACCCTGTATGCTGTGCTGGTCA GCGCCCTTGTGTTGATGGCCATGGTCAAGAGAAAGG ATTTCTAA	8
FANCI-16 TCR; β鎖 (TRBV12-4*01 F); タンパク質配列	MDSWTLCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEV TLRCKPISGHDYLFWYRQTMMRGLELLIYFNNNVPIDD SGMPEDRFSAKMPNASFSTLKIQPSEPRDSAVYFCAAF WGNTIYFGEGSWLTVVEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISH TQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDP QPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQV QFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTS VSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVK RKDF	9
FANCI-16 TCR; β鎖 可変領域	DAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCKPISGHDYLFWYRQT MMRGLELLIYFNNNVPIDDSGMPEDRFSAKMPNASFST LKIQPSEPRDSAVYFCAAFWGNTIYFGEGSWLTVV	10
FANCI-16 TCR; β鎖 リーダーペプチド	MDSWTLCCVSLCILVAKHT	11
FANCI-16 TCR; β鎖 CDR1	SGHDY	12

FANCI-16 TCR; β鎖 CDR2	FNNNVP	13
FANCI-16 TCR; β鎖 CDR3	AAFWGNTIY	14
RAD51-254 A10 CTL TCR; α鎖 (TRAV12-2*02 F): DNA配列 (819bp)	ATGATGAAATCCTTGAGAGTTTTACTAGTGATCCTGT GGCTTCAGTTGAGCTGGGTTTGGAGCCAACAGAAGG AGGTGGAGCAGAATTCTGGACCCCTCAGTGTTCCAGA GGGAGCCATTGCCTCTCTCAACTGCACTTACAGTGAC CGAGGTTCCCAGTCCTTCTTCTGGTACAGACAATATT CTGGGAAAAGCCCTGAGTTGATAATGTCCATATACTC CAATGGTGACAAAGAAGATGGAAGGTTTACAGCACA GCTCAATAAAGCCAGCCAGTATGTTTCTCTGCTCATC AGAGACTCCCAGCCCAGTGATTCAGCCACCTACCTCT GTGCCGTGATGAGCGGTGCCAGACTCATGTTTGGAGA TGGAACTCAGCTGGTGGTGAAGCCCAATATCCAGAA CCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAA TCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTATTCACCGATTTTG ATTCTCAAACAAATGTGTCACAAAGTAAGGATTCTGA TGTGTATATCACAGACAAAACTGTGCTAGACATGAG GTCTATGGACTTCAAGAGCAACAGTGCTGTGGCCTGG AGCAACAAATCTGACTTTGCATGTGCAAACGCCTTCA ACAACAGCATTATTCCAGAAGACACCTTCTTCCCCAG CCCAGAAAGTTCCTGTGATGTCAAGCTGGTCGAGAA AAGCTTTGAAACAGATACGAACCTAAACTTTCAAAA CCTGTCAGTGATTGGGTTCCGAATCCTCCTCCTGAAA GTGGCCGGGTTTAATCTGCTCATGACGCTGCGGCTGT GGTCCAGCTAA	15
RAD51-254 A10 CTL TCR; α鎖 (TRAV12-2*02 F): タンパク質配列	MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPE GAIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMSIYSNG DKEDGRFTAQLNKASQYVSLLIRDSQPSDSATYLCAVM SGARLMFGDGTQLVVKPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKS VCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKS NSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVK LVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLR LWSS	16
RAD51-254 A10 CTL TCR; α鎖 可変領域	QKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQ YSGKSPELIMSIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLIR DSQPSDSATYLCAVMSGARLMFGDGTQLVVKPNI	17
RAD51-254 A10 CTL TCR; α鎖 リーダーペプチド	MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQ	18

RAD51-254 A10 CTL TCR; α鎖 CDR1	DRGSQS	19
RAD51-254 A10 CTL TCR; α鎖 CDR2	IYSNGD	20
RAD51-254 A10 CTL TCR; α鎖 CDR3	AVMSGARLM	21
RAD51-254 A10 CTL TCR; β鎖 (TRBV29-1*01 F): DNA配列 (921bp)	ATGCTGAGTCTTCTGCTCCTTCTCCTGGGACTAGGCTC TGTGTTCAGTGCTGTCATCTCTCAAAAGCCAAGCAGG GATATCTGTCAACGTGGAACCTCCCTGACGATCCAGT GTCAAGTCGATAGCCAAGTCACCATGATGTTCTGGTA CCGTCAGCAACCTGGACAGAGCCTGACACTGATCGC AACTGCAAATCAGGGCTCTGAGGCCACATATGAGAG TGGATTTGTCATTGACAAGTTTCCCATCAGCCGCCCA AACCTAACATTCTCAACTCTGACTGTGAGCAACATGA GCCCTGAAGACAGCAGCATATATCTCTGCAGCGGAG CGGGGGGGCAACAAGAGACCCAGTACTTCGGGCCAG GCACGCGGCTCCTGGTGCTCGAGGACCTGAAAAACG TGTTCCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGA AGCAGAGATCTCCCACACCCAAAAGGCCACACTGGT GTGCCTGGCCACAGGCTTCTACCCCGACCACGTGGAG CTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGT GGGGTCAGCACGGACCCGCAGCCCCTCAAGGAGCAG CCCGCCCTCAATGACTCCAGATACTGCCTGAGCAGCC GCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAGAACCCCCG CAACCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGCTC TCGGAGAATGACGAGTGGACCCAGGATAGGGCCAAA CCCGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGT AGAGCAGACTGTGGCTTTACCTCGGTGTCCTACCAGC AAGGGGTCCTGTCTGCCACCATCCTCTATGAGATCCT GCTAGGGAAGGCCACCCTGTATGCTGTGCTGGTCAGC GCCCTTGTGTTGATGGCCATGGTCAAGAGAAAGGATT TCTAA	22
RAD51-254 A10 CTL TCR; β鎖 (TRBV29-1*01 F): タンパク質配列	MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQV DSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVI DKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSGAGGQQETQ YFGPGTRLLVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKAT LVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKE QPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGL SENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQ GVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF	23

RAD51-254 A10 CTL TCR; β鎖 可変領域	SAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQ PGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLT VSNMSPEDSSIYLCSGAGGQQETQYFGPGTRLLVLE	24
RAD51-254 A10 CTL TCR; β鎖 リーダー ペプチド	MLSLLLLLLGLGSVF	25
RAD51-254 A10 CTL TCR; β鎖 CDR1	SQVTM	26
RAD51-254 A10 CTL TCR; β鎖 CDR2	ANQGSEA	27
RAD51-254 A10 CTL TCR; β鎖 CDR3	SGAGGQQETQY	28
PBK-289 TCR (TRAV12-3*01F-TRBV9*01F) ; α鎖 : DNA配列 (837bp)	ATGATGAAATCCTTGAGAGTTTTACTGGTGATCCTGT GGCTTCAGTTAAGCTGGGTTTGGAGCCAACAGAAGG AGGTGGAGCAGGATCCTGGACCACTCAGTGTTCCAG AGGGAGCCATTGTTTCTCTCAACTGCACTTACAGCAA CAGTGCTTTTCAATACTTCATGTGGTACAGACAGTAT TCCAGAAAAGGCCCTGAGTTGCTGATGTACACATACT CCAGTGGTAACAAAGAAGATGGAAGGTTTACAGCAC AGGTCGATAAATCCAGCAAGTATATCTCCTTGTTCAT CAGAGACTCACAGCCCAGTGATTCAGCCACCTACCTC TGTGCAATGAGCGCGTGGTACTCTGGGGCTGGGAGTT ACCAACTCACTTTCGGGAAGGGGACCAAACTCTCGGT CATACCAAATATCCAGAACCCTGACCCTGCCGTGTAC CAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCT GCCTATTCACCGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTC ACAAAGTAAGGATTCTGATGTGTATATCACAGACAA AACTGTGCTAGACATGAGGTCTATGGACTTCAAGAGC AACAGTGCTGTGGCCTGGAGCAACAAATCTGACTTTG CATGTGCAAACGCCTTCAACAACAGCATTATTCCAGA AGACACCTTCTTCCCCAGCCCAGAAAGTTCCTGTGAT GTCAAGCTGGTCGAGAAAAGCTTTGAAACAGATACG AACCTAAACTTTCAAAACCTGTCAGTGATTGGGTTCC GAATCCTCCTCCTGAAAGTGGCCGGGTTTAATCTGCT CATGACGCTGCGGCTGTGGTCCAGCTAA	29

PBK-289 TCR (TRAV12-3*01F-TRBV9*01F) ;α鎖 :タンパク質配列	MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQDPGPLSVPE GAIVSLNCTYSNSAFQYFMWYRQYSRKGPELLMYTYSS GNKEDGRFTAQVDKSSKYISLFIRDSQPSDSATYLCAMS AWYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDS KSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMR SMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPE SSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFN LLMTLRLWSS	30
PBK-289 TCR;α鎖 可変領域	QKEVEQDPGPLSVPEGAIVSLNCTYSNSAFQYFMWYRQ YSRKGPELLMYTYSSGNKEDGRFTAQVDKSSKYISLFIR DSQPSDSATYLCAMSAWYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIP	31
PBK-289 TCR;α鎖 リーダーペプチド	MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQ	32
PBK-289 TCR;α鎖 CDR1	NSAFQY	33
PBK-289 TCR;α鎖 CDR2	TYSSGN	34
PBK-289 TCR;α鎖 CDR3	AMSAWYSGAGSYQLT	35

PBK-289 TCR;β鎖; DNA配列 (933bp)	ATGGGCTTCAGGCTCCTCTGCTGTGTGGCCTTTTGTCT CCTGGGAGCAGGCCCAGTGGATTCTGGAGTCACACA AACCCCAAAGCACCTGATCACAGCAACTGGACAGCG AGTGACGCTGAGATGCTCCCCTAGGTCTGGAGACCTC TCTGTGTACTGGTACCAACAGAGCCTGGACCAGGGCC TCCAGTTCCTCATTCAGTATTATAATGGAGAAGAGAG AGCAAAAGGAAACATTCTTGAACGATTCTCCGCACA ACAGTTCCCTGACTTGCACTCTGAACTAAACCTGAGC TCTCTGGAGCTGGGGGACTCAGCTTTGTATTTCTGTG CCAGCAGCACCGGACAGGCCCTGAACACTGAAGCTT TCTTTGGACAAGGCACCAGACTCACAGTTGTAGAGG ACCTGAACAAGGTGTTCCCACCCGAGGTCGCTGTGTT TGAGCCATCAGAAGCAGAGATCTCCCACACCCAAAA GGCCACACTGGTGTGCCTGGCCACAGGCTTCTTCCCT GACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAG GAGGTGCACAGTGGGGTCAGCACGGACCCGCAGCCC CTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATACT GCCTGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTG GCAGAACCCCCGCAACCACTTCCGCTGTCAAGTCCAG TTCTACGGGCTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCAG GATAGGGCCAAACCCGTCACCCAGATCGTCAGCGCC GAGGCCTGGGGTAGAGCAGACTGTGGCTTTACCTCG GTGTCCTACCAGCAAGGGGTCCTGTCTGCCACCATCC TCTATGAGATCCTGCTAGGGAAGGCCACCCTGTATGC TGTGCTGGTCAGCGCCCTTGTGTTGATGGCCATGGTC AAGAGAAAGGATTTCTAA	36
PBK-289 TCR;β鎖 タンパク質配列	MGFRLLCCVAFCLLGAGPVDSGVTQTPKHLITATGQRV TLRCSPRSGDLSVYWYQQSLDQGLQFLIQYYNGEERAK GNILERFSAQQFPDLHSELNLSSLELGDSALYFCASSTGQ ALNTEAFFGQGTRLTVVEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEIS HTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTD PQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQ VQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFT SVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMV KRKDF	37
PBK-289 TCR;β鎖 可変領域	DSGVTQTPKHLITATGQRVTLRCSPRSGDLSVYWYQQS LDQGLQFLIQYYNGEERAKGNILERFSAQQFPDLHSELN LSSLELGDSALYFCASSTGQALNTEAFFGQGTRLTVV	38
PBK-289 TCR;β鎖 リーダーペプチド	MGFRLLCCVAFCLLGAGPV	39
PBK-289 TCR;β鎖 CDR1	SGDLS	40
PBK-289 TCR;β鎖 CDR2	YYNGEE	41
PBK-289 TCR;β鎖 CDR3	ASSTGQALNTEAF	42

【００８５】

以下の表はＦＡＮＣＩ ＴＣＲのＴＣＲ-ａ局面の特徴に関する。

結果のまとめ:	生産的TRA再構成配列(終止コドンおよびインフレーム接合部なし)		
V遺伝子および対立遺伝子	Homsap TRAV12-2*02 (F)	スコア = 1330	同一性 = **100.00%** (267/267 nt)
J遺伝子および対立遺伝子	Homsap TRAJ31*01 F	スコア = 233	同一性 = 94.23% (49/52 nt)
FR-IMGT長、CDR-IMGT長、およびAA接合部	[26.17.34.11]	[6.6.8]	CAVSDARLMF (SEQ ID NO:49)

【００８６】

以下の表はFANCI TCRのTCR-b局面の特徴に関する。

結果のまとめ:	生産的TRB再構成配列(終止コドンおよびインフレーム接合部なし)		
V遺伝子および対立遺伝子	Homsap TRBV12-4*01 F	スコア= 1375	同一性 = **100.00%** (276/276 nt)
J遺伝子および対立遺伝子	Homsap TRBJ1-3*01 F	スコア= 214	同一性 = 92.00% (46/50 nt)
IMGT/接合部分析によるD遺伝子および対立遺伝子	Homsap TRBD1*01 F	D領域は読み枠3にある	
FR-IMGT長、CDR-IMGT長、およびAA接合部	[26.17.38.10]	[5.6.9]	CAAFWGNTIYF (SEQ ID NO:50)

【００８７】

以下の表はRAD51 TCRのTCR-a局面の特徴に関する。

結果のまとめ: **1**	生産的TRA再構成配列(終止コドンおよびインフレーム接合部なし)		
V遺伝子および対立遺伝子	Homsap TRAV12-2*02 (F)	スコア = 1335	同一性 = **100.00%** (267/267 nt)
J遺伝子および対立遺伝子	Homsap TRAJ31*01 F	スコア = 230	同一性 = 90.91% (50/55 nt)
FR-IMGT長、CDR-IMGT長、およびAA接合部	[26.17.34.11]	[6.6.9]	CAVMSGARLMF (SEQ ID NO:51)

【００８８】

以下の表はRAD51 TCRのTCR-b局面の特徴に関する。

結果のまとめ:1	生産的TRB再構成配列(終止コドンおよびインフレーム接合部なし)		
V遺伝子および対立遺伝子	Homsap TRBV29-1*01 F	スコア=1395	同一性 = **100.00%** (279/279 nt)
J遺伝子および対立遺伝子	Homsap TRBJ2-5*01 F	スコア=231	同一性 = 97.92% (47/48 nt)
IMGT/接合部分析によるD遺伝子および対立遺伝子	Homsap TRBD2*01 F	D領域は読み枠2にある	
FR-IMGT長、CDR-IMGT長、およびAA接合部	[26.17.38.10]	[5.7.11]	CSGAGGQQETQYF (SEQ ID NO:52)

【００８９】

以下の表はPBK TCRのTCR-a局面の特徴に関する。

結果のまとめ:	生産的TRA再構成配列(終止コドンおよびインフレーム接合部なし)		
V遺伝子および対立遺伝子	Homsap TRAV12-3*01 F	スコア=1335	同一性 = **100.00%** (267/267 nt)
J遺伝子および対立遺伝子	Homsap TRAJ28*01 F	スコア=312	同一性 = 96.97% (64/66 nt)
FR-IMGT長、CDR-IMGT長、およびAA接合部	[26.17.34.11]	[6.6.15]	CAMSAWYSGAGSYQLTF (SEQ ID NO:53)

【００９０】

以下の表はPBK TCRのTCR-b局面の特徴に関する。

結果のまとめ :	生産的TRB再構成配列(終止コドンおよびインフレーム接合部なし)		
V遺伝子および対立遺伝子	Homsap TRBV9*01 F	スコア=1365	同一性 = **100.00%** (273/273 nt)
J遺伝子および対立遺伝子	Homsap TRBJ1-1*01 F	スコア=240	同一性 = 100.00% (48/48 nt)
IMGT/接合部分析によるD遺伝子および対立遺伝子	Homsap TRBD1*01 F	D領域は読み枠2にある	
FR-IMGT長、CDR-IMGT長、およびAA接合部	[26.17.37.10]	[5.6.13]	CASSTGQALNTEAFF (SEQ ID NO:54)

【００９１】

III. タンパク質性組成物

本明細書において用いられる場合、「タンパク質」、「ペプチド」または「ポリペプチド」は、少なくとも5つのアミノ酸残基を含む分子をいう。本明細書において用いられる場合、「野生型」という用語は、生物において天然に存在する分子の内因性バージョンをいう。いくつかの局面において、タンパク質またはポリペプチドの野生型バージョンが利用されるが、しかし、本開示の多くの局面において、免疫応答をもたらすために修飾されたタンパク質またはポリペプチドが利用される。上記の用語は互換的に用いられうる。「

修飾タンパク質」または「修飾ポリペプチド」または「バリアント」は、その化学構造、特にそのアミノ酸配列が野生型タンパク質またはポリペプチドに対して改変されているタンパク質またはポリペプチドをいう。いくつかの局面において、修飾/バリアントタンパク質またはポリペプチドは、少なくとも1つの修飾された活性または機能を有する(タンパク質またはポリペプチドが複数の活性または機能を有しうることを認識する)。修飾/バリアントタンパク質またはポリペプチドは、1つの活性または機能に関して改変されうるが、免疫原性などの、他の点において野生型の活性または機能を保持しうることが特に企図される。

【００９２】

タンパク質が本明細書において具体的に言及される場合、それは一般に、天然(野生型)もしくは組換え(修飾)タンパク質または、任意で、任意のシグナル配列が除去されたタンパク質への言及である。タンパク質は、それが天然である生物から直接単離され、組換えDNA/外因性発現法により産生され、または固相ペプチド合成(SPPS)もしくは他のインビトロ法により産生されうる。特定の局面においては、ポリペプチド(例えば、抗体またはその断片)をコードする核酸配列を組み込んだ単離された核酸セグメントおよび組換えベクターがある。「組換え」という用語は、ポリペプチドまたは特定のポリペプチドの名称と組み合わせて用いられうるが、これは一般に、インビトロで操作されたまたはそのような分子の複製産物である、核酸分子から産生されるポリペプチドをいう。

【００９３】

ある特定の局面において、タンパク質またはポリペプチド(野生型または修飾型)のサイズは、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、1000、1200、1400、1600、1800もしくは2000個のアミノ酸残基もしくは核酸残基またはそれ以上、およびその中で導出可能な任意の範囲、あるいは本明細書において記述または参照されている対応するアミノ配列の誘導体を含みうるが、これらに限定されることはない。ポリペプチドは、トランケーションにより変異され、対応するその野生型の形態よりも短くされることもあり、また、異種タンパク質またはポリペプチド配列を特定の機能(例えば、標的指向化または局在化のための、免疫原性の増強のための、精製目的のためなどの)と融合またはコンジュゲートすることにより改変されうることが企図される。

【００９４】

本開示のポリペプチド、タンパク質、またはそのようなポリペプチドもしくはタンパク質をコードするポリヌクレオチドは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、もしくは50個(またはその中で導出可能な任意の範囲)またはそれ以上のバリアントアミノ酸または核酸置換を含みうるか、あるいはSEQ ID NO:1～54の、少なくとも3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101

、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、300、400、500、550、1000個もしくはそれ以上の連続するアミノ酸もしくは核酸、またはその中で導出可能な任意の範囲、あるいは多くとも3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、300、400、500、550、1000個もしくはそれ以上の連続するアミノ酸もしくは核酸、またはその中で導出可能な任意の範囲と、少なくとも60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくは100% (またはその中で導出可能な任意の範囲)類似、同一、または相同でありうる。特定の局面において、ペプチドまたはポリペプチドは、ヒト配列であるか、またはヒト配列に基づく。ある特定の局面において、ペプチドまたはポリペプチドは、天然に存在しない、および/またはペプチドもしくはポリペプチドの組み合わせにおけるものである。

【００９５】

本開示のポリペプチドは、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、1

35、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444、445、446、447、448、449、450、451、452、453、454、455、456、457、458、459、460、461、462、463、464、465、466、467、468、469、470、471、472、473、474、475、476、477、478、479、480、481、482、483、484、485、486、487、488、489、490、491、492、493、494、495、496、497、498、499、500、501、502、503、504、505、506、507、508、509、510、511、512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523、524、525、526、527、528、529、530、531、532、533、534、535、536、537、538、539、540、541、542、543、544、545、546、547、548、549、550、551、552、553、554、555、556、557、558、559、560、561、562、563、564、565、566、567、568、569、570、571、572、573、574、575、576、577、578、579、580、581、582、583、584、585、586、587、588、589、590、591、592、593、594、595、596、597、598、599、600、601、602、603、604、605、606、607、608、609、610、611、612、613、614もしくは615個(またはその中で導出可能な任意の範囲)の置換、多くとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173

、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444、445、446、447、448、449、450、451、452、453、454、455、456、457、458、459、460、461、462、463、464、465、466、467、468、469、470、471、472、473、474、475、476、477、478、479、480、481、482、483、484、485、486、487、488、489、490、491、492、493、494、495、496、497、498、499、500、501、502、503、504、505、506、507、508、509、510、511、512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523、524、525、526、527、528、529、530、531、532、533、534、535、536、537、538、539、540、541、542、543、544、545、546、547、548、549、550、551、552、553、554、555、556、557、558、559、560、561、562、563、564、565、566、567、568、569、570、571、572、573、574、575、576、577、578、579、580、581、582、583、584、585、586、587、588、589、590、591、592、593、594、595、596、597、598、599、600、601、602、603、604、605、606、607、608、609、610、611、612、613、614もしくは615個(またはその中で導出可能な任意の範囲)の置換、またはちょうど1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、2

11、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444、445、446、447、448、449、450、451、452、453、454、455、456、457、458、459、460、461、462、463、464、465、466、467、468、469、470、471、472、473、474、475、476、477、478、479、480、481、482、483、484、485、486、487、488、489、490、491、492、493、494、495、496、497、498、499、500、501、502、503、504、505、506、507、508、509、510、511、512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523、524、525、526、527、528、529、530、531、532、533、534、535、536、537、538、539、540、541、542、543、544、545、546、547、548、549、550、551、552、553、554、555、556、557、558、559、560、561、562、563、564、565、566、567、568、569、570、571、572、573、574、575、576、577、578、579、580、581、582、583、584、585、586、587、588、589、590、591、592、593、594、595、596、597、598、599、600、601、602、603、604、605、606、607、608、609、610、611、612、613、614もしくは615個(またはその中で導出可能な任意の範囲)の置換を含みうる。

【００９６】

置換は、SEQ ID NO:1～54のうちのいずれかの、アミノ酸1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、22

1、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444、445、446、447、448、449、450、451、452、453、454、455、456、457、458、459、460、461、462、463、464、465、466、467、468、469、470、471、472、473、474、475、476、477、478、479、480、481、482、483、484、485、486、487、488、489、490、491、492、493、494、495、496、497、498、499、500、501、502、503、504、505、506、507、508、509、510、511、512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523、524、525、526、527、528、529、530、531、532、533、534、535、536、537、538、539、540、541、542、543、544、545、546、547、548、549、550、551、552、553、554、555、556、557、558、559、560、561、562、563、564、565、566、567、568、569、570、571、572、573、574、575、576、577、578、579、580、581、582、583、584、585、586、587、588、589、590、591、592、593、594、595、596、597、598、599、600、601、602、603、604、605、606、607、608、609、610、611、612、613、614もしくは650位(またはその中で導出可能な任意の範囲)におけるものであってもよく、任意のアミノ酸による置換であってもよく、またはアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンもしくはバリンによる置換であってもよい。

【００９７】

いくつかの局面において、タンパク質、ポリペプチドまたは核酸は、SEQ ID NO:1～54の、アミノ酸またはヌクレオチド1から、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、17

3、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319または320（またはその中で導出可能な任意の範囲）を含みうる。

【００９８】

いくつかの局面において、タンパク質、ポリペプチドまたは核酸は、SEQ ID NO:1～54の、アミノ酸またはヌクレオチド1から、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319または320（またはその中で導出可能な任意の範囲）を含み得、かつSEQ ID NO:1～54のうちの1つに対して60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくは100%（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有する、または少なくとも60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくは100%（またはその中で導出可能な任意の範囲）の配列同一性を有する。

【００９９】

いくつかの局面において、タンパク質、ポリペプチドまたは核酸は、SEQ ID NO:1～54の、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319もしくは320個(またはその中で導出可能な任意の範囲)、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319もしくは320個(またはその中で導出可能な任意の範囲)、または多くとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24

、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319もしくは320個(またはその中で導出可能な任意の範囲)の連続するアミノ酸または核酸を含みうる。

【０１００】

いくつかの局面において、ポリペプチド、タンパク質または核酸は、SEQ ID NO:1～54のうちの1つと、少なくとも60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくは100% (またはその中で導出可能な任意の範囲)、多くとも60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくは100% (またはその中で導出可能な任意の範囲)、またはちょうど60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくは100% (またはその中で導出可能な任意の範囲)類似、同一、または相同である、SEQ ID NO:1～54の、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、

181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319もしくは320個(またはその中で導出可能な任意の範囲)、多くとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319もしくは320個(またはその中で導出可能な任意の範囲)、またはちょうど1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211

、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319もしくは320個(またはその中で導出可能な任意の範囲)の連続するアミノ酸を含みうる。

【０１０１】

いくつかの局面においては、SEQ ID NO:1～54のうちのいずれかの、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444、445、446、447、448、449、450、451、452、453、454、455、456、457、458、459、460、461、462、463、464、465、466、467、468、469、470、471、472、473、474、475、476、477、478、479、480、481、482、483、484、485、486、487、488、489、490、491、492、493、494、495、496、497、498、499、500、501、502、503、504、505、506、507、508、509、510、511、512

、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523、524、525、526、527、528、529、530、531、532、533、534、535、536、537、538、539、540、541、542、543、544、545、546、547、548、549、550、551、552、553、554、555、556、557、558、559、560、561、562、563、564、565、566、567、568、569、570、571、572、573、574、575、576、577、578、579、580、581、582、583、584、585、586、587、588、589、590、591、592、593、594、595、596、597、598、599、600、601、602、603、604、605、606、607、608、609、610、611、612、613、614、615、616、617、618、619、620、621、622、623、624、625、626、627、628、629、630、631、632、633、634、635、636、637、638、639、640、641、642、643、644、645、646、647、648、649、650、651、652、653、654、655、656、657、658、659、660、661、662、663、664、665、666、667、668、669、670、671、672、673、674、675、676、677、678、679、680、681、682、683、684、685、686、687、688、689、690、691、692、693、694、695、696、697、698、699、700、701、702、703、704、705、706、707、708、709、710、711、712、713、714、715、716、717、718、719、720、721、722、723、724、725、726、727、728、729、730、731、732、733、734、735、736、737、738、739、740、741、742、743、744、745、746、747、748、749、750、751、752、753、754、755、756、757、758、759、760、761、762、763、764、765、766、767、768、769、770、771、772、773、774、775、776、777、778、779、780、781、782、783、784、785、786、787、788、789、790、791、792、793、794、795、796、797、798、799、800、801、802、803、804、805、806、807、808、809、810、811、812、813、814、815、816、817、818、819、820、821、822、823、824、825、826、827、828、829、830、831、832、833、834、835、836、837、838、839、840、841、842、843、844、845、846、847、848、849、850、851、852、853、854、855、856、857、858、859、860、861、862、863、864、865、866、867、868、869、870、871、872、873、874、875、876、877、878、879、880、881、882、883、884、885、886、887、888、889、890、891、892、893、894、895、896、897、898、899、900、901、902、903、904、905、906、907、908、909、910、911、912、913、914、915、916、917、918、919、920、921、922、923、924、925、926、927、928、929、930、931、932、933、934、935、936、937、938、939、940、941、942、943、944、945、946、947、948、949または950位で始まり、かつSEQ ID NO:1～54のうちのいずれかの、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、21

5、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444、445、446、447、448、449、450、451、452、453、454、455、456、457、458、459、460、461、462、463、464、465、466、467、468、469、470、471、472、473、474、475、476、477、478、479、480、481、482、483、484、485、486、487、488、489、490、491、492、493、494、495、496、497、498、499、500、501、502、503、504、505、506、507、508、509、510、511、512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523、524、525、526、527、528、529、530、531、532、533、534、535、536、537、538、539、540、541、542、543、544、545、546、547、548、549、550、551、552、553、554、555、556、557、558、559、560、561、562、563、564、565、566、567、568、569、570、571、572、573、574、575、576、577、578、579、580、581、582、583、584、585、586、587、588、589、590、591、592、593、594、595、596、597、598、599、600、601、602、603、604、605、606、607、608、609、610、611、612、613、614、615、616、617、618、619、620、621、622、623、624、625、626、627、628、629、630、631、632、633、634、635、636、637、638、639、640、641、642、643、644、645、646、647、648、649、650、651、652、653、654、655、656、657、658、659、660、661、662、663、664、665、666、667、668、669、670、671、672、673、674、675、676、677、678、679、680、681、682、683、684、685、686、687、688、689、690、691、692、693、694、695、696、697、698、699、700、701、702、703、704、705、706、707、708、709、710、711、712、713、714、715、716、717、718、719、720、721、722、723、724、725、726、727、728、729、730、731、732、733、734、735、736、737、738、739、740、741、742、743、744、745、746、747、748、749、750、751、752、753、754、755、756、757、758、759、760、761、762、763、764、765、766、767、768、769、770、771、772、773、774、775、776、777、778、779、780、781、782、783、784、785、786、787、788、789、790、791、792、793、794、795、796、797、798、799、800、801、802、803、804、805、806、807、808、809、810、811、812、813、814、815、816、817、818、819、820、821、822、823、824、825、826、827、828、829、830、831、832、833、834、835、836、837、838、839、840、841、842、843、844、845、846、847、848、849、850、851、852、

853、854、855、856、857、858、859、860、861、862、863、864、865、866、867、868、869、870、871、872、873、874、875、876、877、878、879、880、881、882、883、884、885、886、887、888、889、890、891、892、893、894、895、896、897、898、899、900、901、902、903、904、905、906、907、908、909、910、911、912、913、914、915、916、917、918、919、920、921、922、923、924、925、926、927、928、929、930、931、932、933、934、935、936、937、938、939、940、941、942、943、944、945、946、947、948、949もしくは950個(またはその中で導出可能な任意の範囲)、多くとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179
、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444、445、446、447、448、449、450、451、452、453、454、455、456、457、458、459、460、461、462、463、464、465、466、467、468、469、470、471、472、473、474、475、476、477、478、479、480、481、482、483、484、485、486、487、488、489、490、491、492、493、494、495、496、497、498、499、500、501、502、503、504、505、506、507、508、509、510、511、512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523、524、525、526、527、528、529、530、531、532、533、534、535、536、537、538、539、540、541、542、543、544、545、546、547、548、54

9、550、551、552、553、554、555、556、557、558、559、560、561、562、563、564、565、566、567、568、569、570、571、572、573、574、575、576、577、578、579、580、581、582、583、584、585、586、587、588、589、590、591、592、593、594、595、596、597、598、599、600、601、602、603、604、605、606、607、608、609、610、611、612、613、614、615、616、617、618、619、620、621、622、623、624、625、626、627、628、629、630、631、632、633、634、635、636、637、638、639、640、641、642、643、644、645、646、647、648、649、650、651、652、653、654、655、656、657、658、659、660、661、662、663、664、665、666、667、668、669、670、671、672、673、674、675、676、677、678、679、680、681、682、683、684、685、686、687、688、689、690、691、692、693、694、695、696、697、698、699、700、701、702、703、704、705、706、707、708、709、710、711、712、713、714、715、716、717、718、719、720、721、722、723、724、725、726、727、728、729、730、731、732、733、734、735、736、737、738、739、740、741、742、743、744、745、746、747、748、749、750、751、752、753、754、755、756、757、758、759、760、761、762、763、764、765、766、767、768、769、770、771、772、773、774、775、776、777、778、779、780、781、782、783、784、785、786、787、788、789、790、791、792、793、794、795、796、797、798、799、800、801、802、803、804、805、806、807、808、809、810、811、812、813、814、815、816、817、818、819、820、821、822、823、824、825、826、827、828、829、830、831、832、833、834、835、836、837、838、839、840、841、842、843、844、845、846、847、848、849、850、851、852、853、854、855、856、857、858、859、860、861、862、863、864、865、866、867、868、869、870、871、872、873、874、875、876、877、878、879、880、881、882、883、884、885、886、887、888、889、890、891、892、893、894、895、896、897、898、899、900、901、902、903、904、905、906、907、908、909、910、911、912、913、914、915、916、917、918、919、920、921、922、923、924、925、926、927、928、929、930、931、932、933、934、935、936、937、938、939、940、941、942、943、944、945、946、947、948、949もしくは950個(またはその中で導出可能な任意の範囲)、またはちょうど2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、25

3、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444、445、446、447、448、449、450、451、452、453、454、455、456、457、458、459、460、461、462、463、464、465、466、467、468、469、470、471、472、473、474、475、476、477、478、479、480、481、482、483、484、485、486、487、488、489、490、491、492、493、494、495、496、497、498、499、500、501、502、503、504、505、506、507、508、509、510、511、512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523、524、525、526、527、528、529、530、531、532、533、534、535、536、537、538、539、540、541、542、543、544、545、546、547、548、549、550、551、552、553、554、555、556、557、558、559、560、561、562、563、564、565、566、567、568、569、570、571、572、573、574、575、576、577、578、579、580、581、582、583、584、585、586、587、588、589、590、591、592、593、594、595、596、597、598、599、600、601、602、603、604、605、606、607、608、609、610、611、612、613、614、615、616、617、618、619、620、621、622、623、624、625、626、627、628、629、630、631、632、633、634、635、636、637、638、639、640、641、642、643、644、645、646、647、648、649、650、651、652、653、654、655、656、657、658、659、660、661、662、663、664、665、666、667、668、669、670、671、672、673、674、675、676、677、678、679、680、681、682、683、684、685、686、687、688、689、690、691、692、693、694、695、696、697、698、699、700、701、702、703、704、705、706、707、708、709、710、711、712、713、714、715、716、717、718、719、720、721、722、723、724、725、726、727、728、729、730、731、732、733、734、735、736、737、738、739、740、741、742、743、744、745、746、747、748、749、750、751、752、753、754、755、756、757、758、759、760、761、762、763、764、765、766、767、768、769、770、771、772、773、774、775、776、777、778、779、780、781、782、783、784、785、786、787、788、789、790、791、792、793、794、795、796、797、798、799、800、801、802、803、804、805、806、807、808、809、810、811、812、813、814、815、816、817、818、819、820、821、822、823、824、825、826、827、828、829、830、831、832、833、834、835、836、837、838、839、840、841、842、843、844、845、846、847、848、849、850、851、852、853、854、855、856、857、858、859、860、861、862、863、864、865、866、867、868、869、870、871、872、873、874、875、876、877、878、879、880、881、882、883、884、885、886、887、888、889、890、

891、892、893、894、895、896、897、898、899、900、901、902、903、904、905、906、907、908、909、910、911、912、913、914、915、916、917、918、919、920、921、922、923、924、925、926、927、928、929、930、931、932、933、934、935、936、937、938、939、940、941、942、943、944、945、946、947、948、949もしくは950個(またはその中で導出可能な任意の範囲)の連続するアミノ酸またはヌクレオチドを含む核酸分子またはポリペプチドが存在する。

【０１０２】

さまざまな遺伝子のヌクレオチドならびにタンパク質、ポリペプチド、およびペプチド配列は以前に開示されており、認識されているコンピュータ化されたデータベースにおいて見出されうる。一般的に使用される2つのデータベースは、全米バイオテクノロジー情報センターのGenbankおよびGenPeptデータベース(ワールド・ワイド・ウェブのncbi.nlm.nih.gov/)ならびにユニバーサルプロテインリソース(UniProt; ワールド・ワイド・ウェブのuniprot.org)である。これらの遺伝子のコード領域は、本明細書において開示される技法を用いて、または当業者に公知であるように、増幅および/または発現されうる。

【０１０３】

本開示の組成物において、1 ml当たり約0.001 mgから約10 mgの総ポリペプチド、ペプチド、および/またはタンパク質が存在するものと企図される。組成物中のタンパク質の濃度は、約0.001、0.010、0.050、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10.0 mg/mlもしくはそれ以上(またはその中で導出可能な任意の範囲)、少なくとも約0.001、0.010、0.050、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10.0 mg/mlもしくはそれ以上(またはその中で導出可能な任意の範囲)あるいは多くとも約0.001、0.010、0.050、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10.0 mg/mlもしくはそれ以上(またはその中で導出可能な任意の範囲)であることができる。

【０１０４】

以下は、等価なまたは場合によっては改善された、第二世代のバリアントポリペプチドまたはペプチドを作製するためにタンパク質のアミノ酸サブユニットを変更することについての考察である。例えば、ある特定のアミノ酸が、例えば、抗体の抗原結合領域または基質分子上の結合部位などの構造との相互作用結合能のかなりの喪失を伴うまたは伴わないように、タンパク質またはポリペプチド配列中の他のアミノ酸の代わりに用いられうる。タンパク質の機能活性を規定するのはタンパク質の相互作用能および性質であることから、タンパク質配列の中におよび対応するそのDNAコード配列の中にある特定のアミノ酸置換を施し、それでも、類似のまたは望ましい特性を有するタンパク質を産生させることができる。このように、タンパク質をコードする遺伝子のDNA配列において、その生物学的有用性または活性をさほど失わないようにさまざまな変更が施されうるものと本発明者らは企図している。

【０１０５】

「機能的に等価なコドン」という用語は、アルギニンに対する6種類の異なるコドンなどの、同じアミノ酸をコードするコドンをいうように、本明細書において用いられる。生物学的に等価なアミノ酸をコードするコドンの変更をいう「中性置換」または「中性変異」も考慮される。

【０１０６】

本開示のアミノ酸配列バリアントは、置換バリアント、挿入バリアント、または欠失バリアントであることができる。本開示のポリペプチドの変異は、野生型と比較して、タンパク質またはポリペプチドの1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14

、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50個、またはそれ以上(あるいはその中で導出可能な任意の範囲)の非連続または連続アミノ酸に影響を与えうる。バリアントは、本明細書において提供または言及される任意の配列と、間にある全ての値および範囲を含めて、少なくとも50%、60%、70%、80%、または90%同一である、アミノ酸配列を含むことができる。バリアントは、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個、またはそれ以上の置換アミノ酸を含むことができる。

【0107】

アミノ酸および核酸の配列は、タンパク質の発現が関与している生物学的タンパク質活性の維持を含む上記の基準を満たす限り、それぞれ、さらなるN末端もしくはC末端アミノ酸、または5'もしくは3'配列などのさらなる残基を含むこともあり、それでも本明細書において開示されている配列の1つに記載の通り本質的に同一でありうることも理解されると考えられる。末端配列の付加は核酸配列に特に当てはまり、例えば、コード領域の5'部分または3'部分のいずれか一方に隣接する種々の非コード配列を含むことができる。

【0108】

欠失バリアントは、典型的には、天然または野生型タンパク質の1つまたは複数の残基を欠損している。個々の残基を欠失させてもよく、またはいくつかの隣接アミノ酸を欠失させてもよい。終止コドンを(置換または挿入により)コード核酸配列に導入して、切断型タンパク質を作製することができる。

【0109】

挿入変異体は、典型的には、ポリペプチドにおける非末端点でのアミノ酸残基の付加を伴う。これには1つまたは複数のアミノ酸残基の挿入を含めることができる。末端付加体を作製することも可能であり、これらは、本明細書において記述または参照される1つまたは複数のペプチドまたはポリペプチドの多量体または鎖状体である融合タンパク質を含むことができる。

【0110】

置換バリアントは、典型的には、タンパク質またはポリペプチド内の1つまたは複数の部位での1つのアミノ酸と別のアミノ酸との交換を含み、他の機能または特性を失ってかまたは失うことなく、ポリペプチドについての1つまたは複数の特性を修飾するようにデザインされてもよい。置換は保存的であってもよく、すなわち、1つのアミノ酸が、類似の化学的特性のアミノ酸に置換されてもよい。「保存的アミノ酸置換」は、1つのアミノ酸クラスの成員と同じクラスの別の成員との交換を伴いうる。保存的置換は当技術分野において周知であり、これには、例えば、アラニンのセリンへの、アルギニンのリジンへの、アスパラギンのグルタミンまたはヒスチジンへの、アスパラギン酸のグルタミン酸への、システインのセリンへの、グルタミンのアスパラギンへの、グルタミン酸のアスパラギン酸への、グリシンのプロリンへの、ヒスチジンのアスパラギンまたはグルタミンへの、イソロイシンのロイシンまたはバリンへの、ロイシンのバリンまたはイソロイシンへの、リジンのアルギニンへの、メチオニンのロイシンまたはイソロイシンへの、フェニルアラニンのチロシン、ロイシンまたはメチオニンへの、セリンのスレオニンへの、スレオニンのセリンへの、トリプトファンのチロシンへの、チロシンのトリプトファンまたはフェニルアラニンへの、および、バリンのイソロイシンまたはロイシンへの変更が含まれる。保存的アミノ酸置換は、天然に存在しないアミノ酸残基を包含してもよく、それらは、通常、生物学的システムでの合成によってではなく化学的ペプチド合成によって組み入れられる。これらには、ペプチド模倣体または他の逆型もしくは反転型のアミノ酸部分が含まれる。

【0111】

あるいは、置換はポリペプチドの機能または活性が影響を受けるように「非保存的」であってもよい。非保存的変更は、典型的には、非極性アミノ酸または非荷電アミノ酸の代わりに極性アミノ酸または荷電アミノ酸を用いておよびその逆など、1つのアミノ酸残基

を化学的に異なる残基に置換することを含む。非保存的置換は、アミノ酸クラス1つの成員と別のクラスからの成員との交換を伴いうる。

【０１１２】

当業者は、周知の技法を用いて、本明細書において記載されるようなポリペプチドの適当なバリアントを決定することができる。当業者は、活性にとって重要であるとは考えられていない領域を標的とすることにより、活性を破壊することなく変えられうる分子の適当な領域を同定しうる。当業者はまた、類似のタンパク質またはポリペプチド間で保存されているアミノ酸残基および分子の部分を同定することができるであろう。さらなる局面において、生物学的活性にとってまたは構造にとって重要でありうる領域は、生物学的活性を有意に変化させることなく、またはタンパク質もしくはポリペプチド構造に悪影響を与えることなく、保存的アミノ酸置換を受けうる。

【０１１３】

そのような変更を加える際には、アミノ酸のヒドロパシー指数が考慮されうる。タンパク質のヒドロパシープロファイルは、各アミノ酸に数値(「ヒドロパシー指数」)を割り当て、次にペプチド鎖に沿ってこれらの値を繰り返し平均することによって計算される。各アミノ酸には、その疎水性および電荷特性に基づいて値が割り当てられている。それらは、イソロイシン(+4.5); バリン(+4.2); ロイシン(+3.8); フェニルアラニン(+2.8); システイン/システイン(+2.5); メチオニン(+1.9); アラニン(+1.8); グリシン(-0.4); スレオニン(-0.7); セリン(-0.8); トリプトファン(-0.9); チロシン(-1.3); プロリン(1.6); ヒスチジン(-3.2); グルタミン酸(-3.5); グルタミン(-3.5); アスパラギン酸(-3.5); アスパラギン(-3.5); リシン(-3.9); およびアルギニン(-4.5)である。相互作用的な生物機能をタンパク質に付与する際のヒドロパシーアミノ酸指数の重要性が当技術分野において一般に理解されている(Kyte et al., J. Mol. Biol. 157:105-131 (1982))。アミノ酸の相対的なヒドロパシー特徴は、結果として生じるタンパク質またはポリペプチドの二次構造に寄与し、その結果として、これが、タンパク質またはポリペプチドと、他の分子、例えば、酵素、基質、受容体、DNA、抗体、抗原などとの相互作用を定義すると受け入れられている。ある特定のアミノ酸は、類似のヒドロパシー指数またはスコアを有する他のアミノ酸に置換され、それでも、類似の生物学的活性を保持しうることも知られている。ヒドロパシー指数に基づいて変更を加える際には、ある特定の局面において、ヒドロパシー指数が±2以内であるアミノ酸の置換が含まれる。本発明のいくつかの局面において、±1以内であるものが含まれ、および本発明の他の局面において、±0.5以内のものが含まれる。

【０１１４】

親水性に基づいて、類似するアミノ酸を効果的に置換できることも当技術分野において理解される。参照により本明細書に組み入れられる米国特許第4,554,101号には、隣接するアミノ酸の親水性によって支配されるタンパク質の最大局所平均親水性(greatest local average hydrophilicity)はタンパク質の生物学的特性と相関関係にあることが述べられている。ある特定の局面において、隣接するアミノ酸の親水性によって支配されるタンパク質の最大局所平均親水性は、その免疫原性および抗原結合と、すなわち、タンパク質の生物学的特性として相関関係にある。これらのアミノ酸残基には以下の親水性値が割り当てられている: アルギニン(+3.0); リジン(+3.0); アスパラギン酸(+3.0±1); グルタミン酸(+3.0±1); セリン(+0.3); アスパラギン(+0.2); グルタミン(+0.2); グリシン(0); スレオニン(-0.4); プロリン(-0.5±1); アラニン(-0.5); ヒスチジン(-0.5); システイン(-1.0); メチオニン(-1.3); バリン(-1.5); ロイシン(-1.8); イソロイシン(-1.8); チロシン(-2.3); フェニルアラニン(-2.5); およびトリプトファン(-3.4)。類似の親水性値に基づいて変更を加える際には、ある特定の局面において、親水性値が±2以内であるアミノ酸の置換が含まれ、他の局面において、±1以内であるものが含まれ、およびさらに他の局面において、±0.5以内のものが含まれる。場合によっては、親水性に基づいて一次アミノ酸配列からエピトープを同定することもできる。これらの領域は「エピトープコア領域」ともいわれる。アミノ酸は、類似の親水性値を有する別のアミノ

酸に置換され、それでも、生物学的に等価かつ免疫学的に等価なタンパク質をもたらしうるものと理解される。

【０１１５】

さらに、当業者は、活性または構造にとって重要である類似のポリペプチドまたはタンパク質中の残基を同定する構造機能研究を再考することができる。そのような比較の見地から、類似のタンパク質の活性または構造に重要なアミノ酸残基に対応するタンパク質中のアミノ酸残基の重要性を予測することができる。当業者は、そのような予測される重要なアミノ酸残基に対しての化学的に類似したアミノ酸置換を選択しうる。

【０１１６】

当業者は、類似のタンパク質またはポリペプチドにおけるその構造との関連で三次元構造およびアミノ酸配列を分析することもできる。そのような情報を考慮して、当業者は、その三次元構造に関して抗体のアミノ酸残基のアライメントを予測しうる。当業者は、タンパク質の表面にあると予測されるアミノ酸残基については、そのような残基が他の分子との重要な相互作用に関与している可能性があるため、変更を加えないという選択をすることもある。さらに、当業者は、各所望のアミノ酸残基の位置に単一のアミノ酸置換を含む試験バリアントを作製することが可能である。これらのバリアントを次に、結合および/または活性についての標準的なアッセイ法を用いてスクリーニングし、かくしてそのような日常的な実験から収集された情報を得ることができ、それにより、当業者は、単独でまたは他の変異との組み合わせでさらなる置換を避けるべきアミノ酸位置を決定することが可能になる。二次構造を決定するために利用できるさまざまなツールは、ワールド・ワイド・ウェブのexpasy.org/proteomics/protein_structureで見出すことができる。

【０１１７】

本発明のいくつかの局面において、(1)タンパク質分解に対する感受性を低減する、(2)酸化に対する感受性を低減する、(3)タンパク質複合体を形成するための結合親和性を改変する、(4)リガンドもしくは抗原結合親和性を改変する、および/または(5)そのようなポリペプチドに対して他の物理化学的または機能的特性を付与もしくは修飾する、アミノ酸置換が行われる。例えば、単一または複数のアミノ酸置換(ある特定の局面において、保存的アミノ酸置換)が、天然に存在する配列において行われうる。分子間接触を形成するドメインの外側にある抗体のその部分において置換を行うことができる。そのような局面において、タンパク質またはポリペプチドの構造的特徴を実質的に変化させない保存的アミノ酸置換(例えば、天然抗体を特徴付ける二次構造を破壊しない1つまたは複数の置換アミノ酸)を用いることができる。

【０１１８】

IV. 核酸

ある特定の局面において、核酸配列は、以下のような種々の例で存在することができる: 抗体の片鎖もしくは両鎖、またはその断片、誘導体、ムテインもしくはバリアントをコードする、組み込まれた配列または組換えポリヌクレオチドの単離されたセグメントおよび組換えベクター、ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを同定、分析、変異または増幅するためのハイブリダイゼーションプローブ、PCRプライマーまたは配列決定プライマーとして用いるのに十分なポリヌクレオチド、ポリヌクレオチドの発現を阻害するためのアンチセンス核酸、ならびに本明細書において記述される前述の相補配列。本明細書において提供されるある特定の抗体に対するエピトープをコードする核酸も提供される。これらのペプチドを含む融合タンパク質をコードする核酸も提供される。核酸は一本鎖または二本鎖であることができ、RNAおよび/またはDNAヌクレオチドならびにそれらの人工バリアント(例えば、ペプチド核酸)を含むことができる。

【０１１９】

「ポリヌクレオチド」という用語は、組換えであるか、または、全ゲノム核酸から単離されているかのいずれかの核酸分子をいう。「ポリヌクレオチド」という用語の範囲内に含まれるのは、オリゴヌクレオチド(長さが100残基またはそれ以下の核酸)、例えば、

プラスミド、コスミド、ファージ、ウイルスなどを含む、組換えベクターである。ポリヌクレオチドは、ある局面において、天然の遺伝子またはタンパク質コード配列から実質的に単離されている、調節配列を含む。ポリヌクレオチドは、一本鎖(コーディングもしくはアンチセンス)または二本鎖であってよく、RNA、DNA(ゲノム、cDNAもしくは合成)、その類似体、またはその組み合わせであってよい。ポリヌクレオチドのなかにさらなるコーディングまたは非コーディング配列が存在してもよいが、存在しなくてもよい。

【０１２０】

この点において、「遺伝子」、「ポリヌクレオチド」、または「核酸」という用語は、タンパク質、ポリペプチドまたはペプチドをコードする核酸(適切な転写、翻訳後修飾または局在化に必要とされる任意の配列を含む)をいうように用いられる。当業者に理解される通り、この用語はゲノム配列、発現カセット、cDNA配列、ならびにタンパク質、ポリペプチド、ドメイン、ペプチド、融合タンパク質、および変異体を発現するかまたは発現するように適合されうる、遺伝子操作されたもっと小さな核酸セグメントを包含する。ポリペプチドの全部または一部をコードする核酸は、そのようなポリペプチドの全部または一部をコードする連続核酸配列を含むことができる。また、特定のポリペプチドは、わずかに異なる核酸配列を有するがそれでも同じまたは実質的に類似のタンパク質をコードする、変種を含む核酸によってコードされうることも考えられる。

【０１２１】

ある特定の局面には、本明細書において開示される配列と実質的同一性を有するポリヌクレオチドバリアントがあり; 該バリアントは、本明細書において記述される方法(例えば、標準パラメータによるBLAST解析)を用い本明細書において提供されるポリヌクレオチド配列と比べて、以下の間の全ての値および範囲を含む少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%、またはそれ以上の配列同一性を含む。ある局面において、単離されたポリヌクレオチドは、配列の全長にわたり、本明細書において記述されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%、好ましくは95%、およびそれ以上の同一性を有するポリペプチドをコードするヌクレオチド配列; または該単離されたポリヌクレオチドに相補的なヌクレオチド配列を含む。

【０１２２】

核酸セグメントは、コード配列それ自体の長さにかかわらず、プロモーター、ポリアデニル化シグナル、付加的な制限酵素部位、マルチクローニング部位、他のコードセグメントなどのような、他の核酸配列と組み合わせてもよく、したがってその全長はかなり変化することがある。核酸は任意の長さであることができる。それらは、例えば、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、75、100、125、175、200、250、300、350、400、450、500、750、1000、1500、3000、5000もしくはそれ以上のヌクレオチド長であることができ、および/または1つもしくは複数の追加の配列、例えば、調節配列を含むことができ、および/またはさらに大きな核酸、例えばベクターの一部であることができる。それゆえ、ほぼすべての長さの核酸断片を使用することができ、その全長は精製の容易さによっておよび意図された組換え核酸プロトコルにおける用途によって制限されることが好ましいものと考えられる。場合によっては、核酸配列は、例えば、ポリペプチドの精製、輸送、分泌、翻訳後修飾を可能にするための、または標的指向化もしくは有効性などの治療的有用性を可能にするための、さらなる異種コード配列を有するポリペプチド配列をコードすることができる。先に論じられる通り、タグまたは他の異種ポリペプチドを、修飾されたポリペプチドをコードする配列に付加することができ、「異種」とは、修飾されたポリペプチドと同じものではないポリペプチドをいう。

【０１２３】

A. ハイブリダイゼーション

特定のハイブリダイゼーション条件下で他の核酸にハイブリダイズする核酸。核酸をハイブリダイズさせるための方法は、当技術分野において周知である。例えば、Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6を参照されたい。本明細書において定義されるように、中等度にストリンジェン

トなハイブリダイゼーション条件では、5×塩化ナトリウム/クエン酸ナトリウム(SSC)、0.5% SDS、1.0 mM EDTA (pH 8.0)を含有するプレ洗浄溶液、約50%ホルムアミド、6×SSCのハイブリダイゼーション緩衝液、および55℃のハイブリダイゼーション温度(または42℃のハイブリダイゼーション温度を用い、約50%ホルムアミドを含有するものなどの、他の類似のハイブリダイゼーション溶液)、ならびに0.5×SSC、0.1% SDS中60℃の洗浄条件を用いる。ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件では、45℃にて6×SSC中でハイブリダイズを行い、引き続き68℃にて0.1×SSC、0.2% SDS中で1回または複数回の洗浄を行う。さらに、当業者は、ハイブリダイゼーションおよび/または洗浄条件を操作して、互いに少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%または少なくとも99%同一であるヌクレオチド配列を含む核酸が、通常、互いにハイブリダイズしたままであるようにハイブリダイゼーションのストリンジェンシーを増大または低下させることができる。

【0124】

ハイブリダイゼーション条件の選択に影響を与えるパラメータおよび適当な条件を考案するためのガイダンスは、例えば、Sambrook、Fritsch、およびManiatis (ともにあらゆる目的のために参照により全体が本明細書に組み入れられるMolecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., chapters 9 and 11 (1989); Current Protocols in Molecular Biology, Ausubel et al., eds., John Wiley and Sons, Inc., sections 2.10 and 6.3-6.4 (1995))により記載されており、例えば、DNAの長さおよび/または塩基組成に基づいて当業者により容易に決定されうる。

【0125】

B. 変異

変異によって核酸に変更を導入し、それによって、核酸がコードするポリペプチド(例えば、抗体または抗体誘導体)のアミノ酸配列の変更をもたらすことができる。当技術分野において公知の任意の技法を用いて、変異を導入することができる。1つの局面において、1つまたは複数の特定のアミノ酸残基は、例えば、部位特異的変異誘発プロトコルを用いて変えられる。別の局面において、1つまたは複数のランダムに選択された残基が、例えば、ランダム変異誘発プロトコルを用いて変えられる。どのように作製されたとしても、変異体ポリペプチドを発現させ、所望の特性についてスクリーニングすることができる。

【0126】

変異は、核酸がコードするポリペプチドの生物学的活性を著しく変化させることなく、核酸に導入することができる。例えば、非必須アミノ酸残基の位置でアミノ酸置換をもたらすヌクレオチド置換を行うことができる。あるいは、1つまたは複数の変異を、コードするポリペプチドの生物学的活性を選択的に変化させる核酸に導入することができる。例えば、Romain Studer et al., Biochem. J. 449:581-594 (2013)を参照されたい。例えば、変異は生物学的活性を定量的または定性的に変化させることができる。定量的変化の例としては、活性の増大、低減または排除が挙げられる。定性的変化の例としては、抗体の抗原特異性の改変が挙げられる。

【0127】

C. プローブ

別の局面において、核酸分子は、核酸配列の検出用のプライマーまたはハイブリダイゼーションプローブとして用いるのに適している。核酸分子は、全長ポリペプチドをコードする核酸配列の一部分、例えば、プローブもしくはプライマーとして使用できる断片、または所与のポリペプチドの活性部分をコードする断片のみを含むことができる。

【0128】

別の局面において、核酸分子は、特定の抗体配列のためのプローブまたはPCRプライマーとして用いられうる。例えば、診断方法において核酸分子プローブが用いられうるか

、またはとりわけ、抗体の可変ドメインの産生で用いるための核酸配列を単離するために使われうるDNAの領域を増幅するために核酸分子PCRプライマーが用いられうる。例えば、Gaily Kivi et al., BMC Biotechnol. 16:2 (2016)を参照されたい。好ましい局面において、核酸分子はオリゴヌクレオチドである。より好ましい局面において、オリゴヌクレオチドは、関心対象の抗体またはTCRの重鎖および軽鎖またはアルファ鎖およびベータ鎖の非常に可変な領域に由来する。さらにより好ましい局面において、オリゴヌクレオチドは、1つまたは複数のCDRまたはTCRの全部または一部をコードする。

【０１２９】

核酸の所望の配列に基づくプローブを用いて、核酸または類似の核酸、例えば、目的のポリペプチドをコードする転写産物を検出することができる。プローブは標識基、例えば、放射性同位元素、蛍光化合物、酵素、または酵素補因子を含むことができる。そのようなプローブを用いて、ポリペプチドを発現する細胞を同定することができる。

【０１３０】

V. ポリペプチド発現

いくつかの局面においては、本開示のポリペプチドまたはペプチドをコードする核酸分子(例えばTCR遺伝子)がある。これらは、当技術分野において公知の方法により、例えば、免疫および単離されたマウスのB細胞から単離され、任意の適当な組換え発現系においてファージディスプレイ発現され、アセンブルして抗体分子を形成することが可能とされることによりまたは組換え法により作製されうる。

【０１３１】

A. 発現

核酸分子は、大量のポリペプチドを発現するために用いられうる。核酸分子が非ヒト、非トランスジェニック動物に由来する場合、核酸分子はTCR遺伝子のヒト化のために用いられうる。

【０１３２】

B. ベクター

いくつかの局面において、所望の配列のポリペプチドまたはその一部分(例えば、1つもしくは複数のCDRまたは1つもしくは複数の可変領域ドメインを含む断片)をコードする核酸分子を含む発現ベクターが企図される。核酸分子を含む発現ベクターは、重鎖、軽鎖、アルファ鎖、ベータ鎖、またはその抗原結合部分をコードしうる。いくつかの局面において、核酸分子を含む発現ベクターは、融合タンパク質、修飾された抗体、抗体断片、およびそれらのプローブをコードしうる。転写および翻訳を統制する制御配列に加えて、ベクターおよび発現ベクターは、他の機能も果たす核酸配列を含みうる。

【０１３３】

本開示のポリペプチドまたはペプチドを発現させるため、遺伝子領域が転写および翻訳制御配列に機能的に連結されるようにポリペプチドまたはペプチドをコードするDNAを発現ベクターに挿入する。いくつかの局面においては、任意の可変領域配列が容易に挿入および発現されうるように操作された適切な制限部位を有する機能的に完全なヒトCHもしくはCL免疫グロブリンまたはTCR配列をコードするベクター。いくつかの局面においては、任意の可変配列またはCDR1、CDR2および/もしくはCDR3が容易に挿入および発現されうるように操作された適切な制限部位を有する機能的に完全なヒトTCRαまたはTCRβ配列をコードするベクター。典型的には、宿主細胞のいずれかで用いられる発現ベクターは、プラスミドまたはウイルスの維持のための、ならびに外因性ヌクレオチド配列のクローニングおよび発現のための配列を含む。まとめて「フランキング配列」といわれるそのような配列は、典型的には、以下の機能的に連結されたヌクレオチド配列の1つまたは複数を含む: プロモーター、1つまたは複数のエンハンサー配列、複製の起点、転写終結配列、ドナーおよびアクセプタースプライス部位を含む完全なイントロン配列、ポリペプチド分泌のためのリーダー配列をコードする配列、リボソーム結合部位、ポリアデニル化配列、発現されるポリペプチドをコードする核酸を挿入するためのポリリンカー領域、ならびに選択可能なマーカー要素。そのような配列およびそれを使用する方法は、

当技術分野において周知である。

【０１３４】

C．発現系

上記の発現ベクターの少なくとも一部または全部を含む多数の発現系が存在する。原核生物および/または真核生物に基づく系を1つの局面で用いるために利用して、核酸配列、またはその同族ポリペプチド、タンパク質およびペプチドを産生することができる。商業的かつ広範に利用可能な系は、細菌、哺乳動物、酵母、および昆虫細胞の系を含むが、これらに限定されることはない。異なる宿主細胞は、タンパク質の翻訳後プロセッシングおよび修飾のための特徴的かつ特異的な機構を有する。発現された外来タンパク質の的確な修飾およびプロセッシングを確実にするために、適切な細胞株または宿主系を選択することができる。当業者は、適切な発現系を用いベクターを発現させて、核酸配列またはその同族ポリペプチド、タンパク質もしくはペプチドを産生させることができる。

【０１３５】

VI．遺伝子移入の方法

組成物の発現をもたらすための核酸送達に適した方法は、本明細書において記述されるようにまたは当業者に公知であるように、核酸(例えば、ウイルスベクターおよび非ウイルスベクターを含む、DNA)を細胞、組織または生物に導入することができる実質的に任意の方法を含むものと見込まれる。そのような方法は、マイクロインジェクション(参照により本明細書に組み入れられるHarland and Weintraub, 1985; 米国特許第5,789,215号)を含む、注入(それぞれ参照により本明細書に組み入れられる米国特許第5,994,624号、同第5,981,274号、同第5,945,100号、同第5,780,448号、同第5,736,524号、同第5,702,932号、同第5,656,610号、同第5,589,466号および同第5,580,859号)による; エレクトロポレーション(参照により本明細書に組み入れられる米国特許第5,384,253号)による; リン酸カルシウム沈殿(Graham and Van Der Eb, 1973; Chen and Okayama, 1987; Rippe et al., 1990)による; DEAEデキストラン、続けてポリエチレングリコールの使用(Gopal, 1985)による; 直接音波負荷(Fechheimer et al., 1987)による; リポソーム媒介トランスフェクション(Nicolau and Sene, 1982; Fraley et al., 1979; Nicolau et al., 1987; Wong et al., 1980; Kaneda et al., 1989; Kato et al., 1991)による; 微小発射体衝撃(PCT出願番号WO 94/09699および95/06128; 米国特許第5,610,042号、同第5,322,783号、同第5,563,055号、同第5,550,318号、同第5,538,877号および同第5,538,880号、ならびにそれぞれ参照により本明細書に組み入れられる)による; 炭化ケイ素繊維を用いた攪拌(それぞれ参照により本明細書に組み入れられるKaeppler et al., 1990; 米国特許第5,302,523号および同第5,464,765号)による; アグロバクテリウムを介した形質転換(それぞれ参照により本明細書に組み入れられる米国特許第5,591,616号および同第5,563,055号)による; またはプロトプラストのPEG媒介形質転換(それぞれ参照により本明細書に組み入れられるOmirulleh et al., 1993; 米国特許第4,684,611号および同第4,952,500号)による; 乾燥/阻害を介したDNA取込み(Potrykus et al., 1985)によるようなDNAの直接送達を含むが、これらに限定されることはない。他の方法は、レンチウイルスまたはレトロウイルス形質導入による遺伝子移入などの、ウイルス形質導入を含む。

【０１３６】

A．宿主細胞

別の局面において、組換え発現ベクターが導入された宿主細胞の使用が企図される。抗体は種々の細胞型で発現させることができる。抗体をコードする発現構築体は、当技術分野において公知の種々の方法によって細胞にトランスフェクトすることができる。ベクターDNAは、従来の形質転換またはトランスフェクション技法を介して原核細胞または真核細胞に導入することができる。いくつかのベクターは、原核細胞と真核細胞の両方で複製および/または発現されることを可能にする制御配列を利用しうる。ある特定の局面において、抗体発現構築体は、T細胞活性化に関連するプロモーター、例えば、ともにT細胞活性化時に活性化されうる転写因子であるNFAT-1またはNF-κBによって制御される

ものの制御下に配置することができる。抗体発現の制御により、腫瘍標的指向T細胞などのT細胞は、その周囲を感知し、T細胞自体と周囲の内因性免疫細胞の両方において、サイトカインシグナル伝達のリアルタイム調節を実施することが可能になる。当業者は、宿主細胞をインキュベートしてそれらを維持し、ベクターの複製を可能にする条件を理解するであろう。また、ベクターの大規模な産生、ならびにベクターによってコードされる核酸およびその同族ポリペプチド、タンパク質、またはペプチドの産生を可能にする技法および条件も理解され、知られている。

【０１３７】

哺乳動物細胞の安定したトランスフェクションのために、使用される発現ベクターおよびトランスフェクション技法に依り、細胞のごく一部のみが外来ＤＮＡをそのゲノムに組み込みうることが知られている。これらの組み込み体を同定および選択するために、選択可能なマーカー(例えば、抗生物質に対する耐性のための)が一般に、関心対象の遺伝子とともに宿主細胞に導入される。導入核酸を安定にトランスフェクトした細胞は、当技術分野において公知の他の方法の中でもとりわけ、薬物選択によって同定することができる(例えば、選択可能なマーカー遺伝子を組み込んだ細胞は生き残るが、他の細胞は死滅する)。

【０１３８】

B. 単離

抗体またはTCRの重鎖、軽鎖、アルファ鎖、およびベータ鎖全体またはその可変領域の一方または両方をコードする核酸分子は、抗体を産生する任意の供給源から得られうる。抗体をコードするmRNAを単離する方法は、当技術分野において周知である。例えば、Sambrook et al., 前記を参照されたい。ヒト重鎖および軽鎖定常領域遺伝子の配列も当技術分野において公知である。例えば、Kabat et al., 1991, 前記を参照されたい。次に、全長の重鎖および/または軽鎖をコードする核酸分子が、それらを導入した細胞において発現され、抗体が単離されうる。

【０１３９】

VII. さらなる療法

A. 免疫療法

いくつかの局面において、本方法は、さらなる療法を施すことを含む。いくつかの局面において、さらなる療法はがん免疫療法を含む。がん免疫療法(免疫腫瘍学と呼ばれることもあり、IOと略される)は、がんを処置するための免疫系の使用である。免疫療法は能動的、受動的またはハイブリッド(能動的および受動的)に分類することができる。これらのアプローチは、がん細胞がその表面に、腫瘍関連抗原(TAA)として知られる、免疫系により検出されうる分子を有することが多いという事実を利用しており; それらはタンパク質または他の高分子(例えば炭水化物)であることが多い。能動免疫療法は、TAAを標的とすることによって、腫瘍細胞を攻撃するように免疫系を導く。受動免疫療法は、既存の抗腫瘍応答を増強し、モノクローナル抗体、リンパ球およびサイトカインの使用を含む。免疫療法は当技術分野において公知であり、いくつかを以下に記述する。

【０１４０】

1. チェックポイント阻害剤および併用処置

本開示の局面は、免疫チェックポイント阻害剤の投与を含むことができ、これを以下にさらに記述する。

【０１４１】

a. PD-1、PDL1、およびPDL2阻害剤

PD-1は、T細胞が感染または腫瘍に遭遇する腫瘍微小環境において作用することができる。活性化されたT細胞はPD-1を上方制御し、末梢組織においてPD-1を発現し続ける。IFN-ガンマなどのサイトカインは、上皮細胞および腫瘍細胞でのPDL1の発現を誘導する。PDL2はマクロファージおよび樹状細胞に発現する。PD-1の主な役割は、末梢でのエフェクターT細胞の活性を制限し、免疫応答中の組織への過度の損傷を防ぐことである。本開示の阻害剤は、PD-1および/またはPDL1活性の1つまたは複数の機能を遮断し

うる。

【０１４２】

「PD-1」の代替名には、CD279およびSLEB2が含まれる。「PDL1」の代替名には、B7-H1、B7-4、CD274、およびB7-Hが含まれる。「PDL2」の代替名には、B7-DC、Btdc、およびCD273が含まれる。いくつかの局面において、PD-1、PDL1、およびPDL2は、ヒトPD-1、PDL1、およびPDL2である。

【０１４３】

いくつかの局面において、PD-1阻害剤は、PD-1とそのリガンド結合パートナーの結合を阻害する分子である。特定の局面において、PD-1リガンド結合パートナーはPDL1および/またはPDL2である。別の局面において、PDL1阻害剤は、PDL1とそのリガンド結合パートナーの結合を阻害する分子である。特定の局面において、PDL1結合パートナーはPD-1および/またはB7-1である。別の局面において、PDL2阻害剤は、PDL2とそのリガンド結合パートナーの結合を阻害する分子である。特定の局面において、PDL2結合パートナーはPD-1である。阻害剤は抗体、その抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、またはオリゴペプチドでもよい。例示的な抗体は米国特許第8,735,553号、同第8,354,509号、および同第8,008,449号に記述されており、全てが参照により本明細書に組み入れられる。本明細書において提供される方法および組成物で用いるための他のPD-1阻害剤は、米国特許出願公開第US2014/0294898号、同第US2014/022021号、および同第US2011/0008369号に記述のように当技術分野において公知であり、これらは全て参照により本明細書に組み入れられる。

【０１４４】

いくつかの局面において、PD-1阻害剤は抗PD-1抗体(例えば、ヒト抗体、ヒト化抗体、またはキメラ抗体)である。いくつかの局面において、抗PD-1抗体は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、およびピディリズマブからなる群より選択される。いくつかの局面において、PD-1阻害剤は、イムノアドヘシン(例えば、定常領域(例えば、免疫グロブリン配列のFc領域)と融合したPDL1またはPDL2の細胞外部分またはPD-1結合部分を含むイムノアドヘシン)である。いくつかの局面において、PDL1阻害剤はAMP-224を含む。ニボルマブはMDX-1106-04、MDX-1106、ONO-4538、BMS-936558、およびOPDIVO(登録商標)としても知られ、WO2006/121168に記述の抗PD-1抗体である。ペンブロリズマブはMK-3475、Merck3475、ランブロリズマブ、KEYTRUDA(登録商標)、およびSCH-900475としても知られ、WO2009/114335に記述の抗PD-1抗体である。ピディリズマブはCT-011、hBAT、またはhBAT-1としても知られ、WO2009/101611に記述の抗PD-1抗体である。AMP-224はB7-DCIgとしても知られ、WO2010/027827およびWO2011/066342に記述のPDL2-Fc融合可溶性受容体である。さらなるPD-1阻害剤は、AMP-514としても知られるMEDI0680、およびREGN2810を含む。

【０１４５】

いくつかの局面において、免疫チェックポイント阻害剤は、MEDI4736としても知られるデュルバルマブ、MPDL3280Aとしても知られるアテゾリズマブ、MSB00010118Cとしても知られるアベルマブ、MDX-1105、BMS-936559、またはそれらの組み合わせなどのPDL1阻害剤である。ある特定の局面において、免疫チェックポイント阻害剤は、rHIgM12B7などのPDL2阻害剤である。

【０１４６】

いくつかの局面において、阻害剤はニボルマブ、ペンブロリズマブ、またはピディリズマブの重鎖および軽鎖CDRまたはVRを含む。したがって、1つの局面において、阻害剤は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、またはピディリズマブのVH領域のCDR1、CDR2、およびCDR3ドメイン、ならびにニボルマブ、ペンブロリズマブ、またはピディリズマブのVL領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む。別の局面において、前記抗体は、前述した抗体と同じ、PD-1、PDL1、もしくはPDL2上のエピトープとの結合において競合する、および/または前述した抗体と同じ、PD-1、PDL1、もしくはPDL2上の

エピトープに結合する。別の局面において、前記抗体は、上述した抗体に対して少なくとも約70、75、80、85、90、95、97、もしくは99%（またはその中で導出可能な範囲）の可変領域アミノ酸配列同一性を有する。

【０１４７】

b．CTLA-4、B7-1、およびB7-2

本明細書において提供される方法において標的とされうる別の免疫チェックポイントは、CD152としても知られる細胞傷害性Tリンパ球タンパク質4（CTLA-4）である。ヒトCTLA-4の完全cDNA配列はGenbankアクセッション番号L15006を有する。CTLA-4はT細胞表面に見出され、抗原提示細胞の表面上のB7-1（CD80）またはB7-2（CD86）に結合すると「オフ」スイッチとして働く。CTLA4は、ヘルパーT細胞表面に発現し、阻害シグナルをT細胞に伝達する免疫グロブリンスーパーファミリーのメンバーである。CTLA4はT細胞補助刺激タンパク質であるCD28に類似し、両分子とも、抗原提示細胞上のB7-1およびB7-2に結合する。CTLA-4は阻害シグナルをT細胞に伝達するのに対して、CD28は刺激シグナルを伝達する。細胞内CTLA-4は調節性T細胞の中にも見出され、その機能にとって重要である可能性がある。T細胞受容体およびCD28を介してT細胞が活性化されると、B7分子に対する抑制性受容体であるCTLA-4の発現が増加する。本開示の阻害剤は、CTLA-4、B7-1、および/またはB7-2活性の1つまたは複数の機能を遮断しうる。いくつかの局面において、阻害剤はCTLA-4およびB7-1相互作用を遮断する。いくつかの局面において、阻害剤はCTLA-4およびB7-2相互作用を遮断する。

【０１４８】

いくつかの局面において、免疫チェックポイント阻害剤は、抗CTLA-4抗体(例えば、ヒト抗体、ヒト化抗体、もしくはキメラ抗体)、その抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、またはオリゴペプチドである。

【０１４９】

本発明の方法で用いるのに適した抗ヒト-CTLA-4抗体(またはそれに由来するVHドメインおよび/もしくはVLドメイン)は、当技術分野において周知の方法を用いて作製することができる。あるいは、当技術分野において認められている抗CTLA-4抗体を用いることができる。例えば、米国特許第8,119,129号、WO01/14424、WO98/42752;WO00/37504（CP675,206、トレメリムマブ; 以前はチシリムマブ(ticilimumab)としても知られる)、米国特許第6,207,156号; Hurwitz et al., 1998に開示される抗CTLA-4抗体は、本明細書において開示される方法において用いることができる。前述した刊行物のそれぞれの開示は参照により本明細書に組み入れられる。CTLA-4との結合では、これらの当技術分野において認められている任意の抗体と競合する抗体も用いることができる。例えば、ヒト化CTLA-4抗体は、国際特許出願番号WO2001/014424、WO2000/037504、および米国特許第8,017,114号に記述されており、全てが参照により本明細書に組み入れられる。

【０１５０】

本開示の方法および組成物においてチェックポイント阻害剤として有用なさらなる抗CTLA-4抗体は、イピリムマブ(10D1、MDX-010、MDX-101、およびYervoy(登録商標)としても知られる)またはその抗原結合断片およびバリアントである(例えば、WO01/14424を参照されたい)。

【０１５１】

いくつかの局面において、阻害剤はトレメリムマブまたはイピリムマブの重鎖および軽鎖CDRまたはVRを含む。したがって、1つの局面において、阻害剤は、トレメリムマブまたはイピリムマブのVH領域のCDR1、CDR2、およびCDR3ドメイン、ならびにトレメリムマブまたはイピリムマブのVL領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む。別の局面において、前記抗体は、前述した抗体と同じ、PD-1、B7-1、もしくはB7-2上のエピトープとの結合において競合する、および/または前述した抗体と同じ、PD-1、B7-1、もしくはB7-2上のエピトープに結合する。別の局面において、前記抗体は、上述した抗体に対して少なくとも約70、75、80、85、90、95、97、もしくは99%（また

はその中で導出可能な範囲)の可変領域アミノ酸配列同一性を有する。

【０１５２】

2．共刺激分子の阻害

いくつかの局面において、免疫療法は共刺激分子の阻害剤を含む。いくつかの局面において、阻害剤は、B7-1 (CD80)、B7-2 (CD86)、CD28、ICOS、OX40 (TNFRSF4)、4-1BB (CD137; TNFRSF9)、CD40L (CD40LG)、GITR (TNFRSF18)の阻害剤、およびその組み合わせを含む。阻害剤は、阻害性の抗体、ポリペプチド、化合物、および核酸を含む。

【０１５３】

3．樹状細胞療法

樹状細胞療法は、樹状細胞が腫瘍抗原をリンパ球へと提示するようにさせ、それによってリンパ球を活性化し、抗原を提示している他の細胞を死滅させるようにリンパ球を刺激することによって抗腫瘍応答を惹起する。樹状細胞は、哺乳動物免疫系における抗原提示細胞(APC)である。がん処置において、樹状細胞はがん抗原の標的化を助ける。樹状細胞に基づく細胞がん治療の一例は、シプリューセル-Tである。

【０１５４】

樹状細胞に腫瘍抗原を提示するように誘導する1つの方法は、自家腫瘍溶解物または短いペプチド(がん細胞上のタンパク質抗原に対応するタンパク質の小さな部分)をワクチン接種することによるものである。これらのペプチドは、免疫および抗腫瘍応答を高めるためにアジュバント(免疫原性の高い物質)と組み合わせて与えられることが多い。他のアジュバントは、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)などの、樹状細胞を誘引および/または活性化するタンパク質または他の化学物質を含む。

【０１５５】

樹状細胞は腫瘍細胞にGM-CSFを発現させることによりインビボで活性化することもできる。これは、腫瘍細胞を遺伝子操作してGM-CSFを産生させることにより、またはGM-CSFを発現する腫瘍溶解性ウイルスを腫瘍細胞に感染させることにより達成することができる。

【０１５６】

別の戦略は、樹状細胞を患者の血液から除去し、それらを体外で活性化することである。樹状細胞は、単一の腫瘍特異的ペプチド/タンパク質または腫瘍細胞溶解物(破壊された腫瘍細胞の溶液)でありうる、腫瘍抗原の存在下で活性化される。これらの細胞(選択的なアジュバントを有する)が注入され、免疫応答を惹起する。

【０１５７】

樹状細胞療法は、樹状細胞の表面の受容体に結合する抗体の使用を含む。抗原を抗体に加えることができ、樹状細胞を成熟へ誘導し、腫瘍に対する免疫を提供することができる。TLR3、TLR7、TLR8またはCD40などの樹状細胞受容体が抗体標的として用いられている。

【０１５８】

4．CAR-T細胞療法

キメラ抗原受容体(キメラ免疫受容体、キメラT細胞受容体または人工T細胞受容体としても知られている、CAR)は、がん細胞を標的とする免疫細胞と新しい特異性とを組み合わせた操作された受容体である。通常、これらの受容体はモノクローナル抗体の特異性をT細胞へ移植する。受容体は、異なる供給源からの部分が融合しているため、キメラと呼ばれる。CAR-T細胞療法は、がん治療のためにそのような形質転換細胞を用いる処置をいう。

【０１５９】

CAR-T細胞デザインの基本原理には、抗原結合機能とT細胞活性化機能を組み合わせた組換え受容体が含まれる。CAR-T細胞の一般的な前提は、がん細胞に見られるマーカーを標的とするT細胞を人工的に作製することである。科学者らは人からT細胞を取り除き、それらを遺伝的に改変し、がん細胞を攻撃するためにそれらを患者に戻すことができる

。T細胞がCAR-T細胞になるように操作されると、それは「生きている薬物」として作用する。CAR-T細胞は、細胞外リガンド認識ドメインと細胞内シグナル伝達分子との間にリンクを作製し、これがT細胞を活性化する。細胞外リガンド認識ドメインは通常、一本鎖可変断片(scFv)である。CAR-T細胞療法の安全性の重要な局面は、正常細胞ではなく、がん性腫瘍細胞だけが標的とされることを確実にする方法である。CAR-T細胞の特異性は、標的とされる分子の選択によって決定される。

【０１６０】

例示的なCAR-T療法としてはチサゲンレクルユーセル(Tisagenlecleucel)（キムリア(Kymriah)）およびアキシカブタゲンシロルユーセル(Axicabtagene ciloleucel)（イエスカルタ(Yescarta)）が挙げられる。いくつかの局面において、CAR-T療法はCD19を標的とする。

【０１６１】

5．サイトカイン療法

サイトカインは、腫瘍内に存在する多くのタイプの細胞によって産生されるタンパク質である。それらは免疫応答を調節することができる。腫瘍は、多くの場合、サイトカインを利用して腫瘍を成長させ、免疫応答を低減させる。これらの免疫調節効果により、免疫応答を惹起させる薬物としてそれらを用いることが可能になる。一般的に用いられる2つのサイトカインは、インターフェロンおよびインターロイキンである。

【０１６２】

インターフェロンは免疫系によって産生される。それらは通常、抗ウイルス応答に関与しているが、がんにも使われている。それらは3つの群に分類される：タイプI（IFNαおよびIFNβ）、タイプII（IFNγ）ならびにタイプIII（IFNλ）。

【０１６３】

インターロイキンは、数々の免疫系効果を有する。IL-2は例示的なインターロイキンサイトカイン療法である。

【０１６４】

6．養子T細胞療法

養子T細胞療法は、T細胞の輸血(養子細胞移入)による受動免疫の一形態である。T細胞は血液および組織中に見られ、通常、外来病原体を見つけると活性化する。具体的には、T細胞の表面受容体が、表面抗原上に外来タンパク質の一部を提示する細胞に遭遇すると、T細胞は活性化する。これらは感染細胞または抗原提示細胞(APC)のいずれかであることができる。それらは正常組織中および腫瘍組織中に見られ、その場合、それらは腫瘍浸潤リンパ球(TIL)として知られている。それらは、腫瘍抗原を提示する樹状細胞などのAPCの存在により活性化される。これらの細胞は腫瘍を攻撃しうるが、腫瘍内の環境は免疫抑制性が高く、免疫介在性の腫瘍死を防ぐ。

【０１６５】

腫瘍を標的としたT細胞を産生および取得する複数の方法が開発されている。腫瘍抗原に特異的なT細胞は、腫瘍サンプルから除去する(TIL)か、血液からろ過することができる。その後の活性化および培養はエクスビボで実施され、その結果、再注入される。活性化は、遺伝子治療を通じて、またはT細胞を腫瘍抗原に曝露することによって行うことができる。

【０１６６】

B．化学療法

いくつかの局面において、さらなる療法は化学療法を含む。化学療法剤の適当なクラスは、(a) アルキル化剤、例えばナイトロジェンマスタード(例えば、メクロレタミン、シクロホスファミド(cylophosphamide)、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル)、エチレンイミンおよびメチルメラミン(例えば、ヘキサメチルメラミン、チオテパ)、アルキルスルホネート(例えば、ブスルファン)、ニトロソ尿素(例えば、カルムスチン、ロムスチン、クロロゾトシン(chlorozoticin)、ストレプトゾシン)およびトリアジン(例えば、ジカルバジン)、(b) 代謝拮抗薬、例えば葉酸類似体(例えば、メトトレキサー

ト)、ピリミジン類似体(例えば、5-フルオロウラシル、フロクスウリジン、シタラビン、アザウリジン)およびプリン類似体ならびに関連物質(例えば、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、ペントスタチン)、(c) 天然産物、例えばビンカアルカロイド(例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン)、エピポドフィロトキシン(例えば、エトポシド、テニポシド)、抗生物質(例えば、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ブレオマイシン、プリカマイシンおよびミトキサントロン)、酵素(例えば、L-アスパラギナーゼ)、ならびに生物学的応答修飾物質(例えば、インターフェロン-α)、ならびに(d) 種々の作用物質、例えば白金配位錯体(例えば、シスプラチン、カルボプラチン)、置換尿素(例えば、ヒドロキシ尿素)、メチルヒドラジン(methylhydiazine)誘導体(例えば、プロカルバジン)、および副腎皮質抑制剤(adreocortical suppressant) (例えば、タキソールおよびミトタン)を含む。いくつかの局面において、シスプラチンは特に適当な化学療法剤である。

【０１６７】

シスプラチンは、例えば、転移性精巣がんもしくは卵巣がん、進行性膀胱がん、頭頸部がん、子宮頸がん、肺がんまたは他の腫瘍などのがんを処置するために広く用いられてきた。シスプラチンは経口的に吸収されず、それゆえ、例えば、静脈内、皮下、腫瘍内または腹腔内注射などの他の経路を介して送達しなければならない。シスプラチンは単独でまたは他の剤との組み合わせで用いることができ、ある特定の局面では計3過程について3週間ごとに5日間、約15 mg/m2から約20 mg/m2を含め臨床用途において用いられる有効用量が企図される。いくつかの局面において、治療用ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに機能的に連結されたEgr-1プロモーターを含む構築体と併せて細胞および/または対象に送達されるシスプラチンの量は、シスプラチンを単独で用いる場合に送達されるであろう量よりも少ない。

【０１６８】

他の適当な化学療法剤は、抗微小管剤、例えば、パクリタキセル(「タキソール」)および塩酸ドキソルビシン(「ドキソルビシン」)を含む。アデノウイルスベクターおよびドキソルビシンを介して送達されるEgr-1プロモーター/TNFα構築体の組み合わせは、化学療法および/またはTNF-αに対する耐性を克服するのに効果的であることが確認されており、このことから、構築体およびドキソルビシンによる併用処置がドキソルビシンおよびTNF-αの両方に対する耐性を克服することが示唆される。

【０１６９】

ドキソルビシンは吸収が不十分であり、好ましくは静脈内投与される。ある特定の局面において、成体に適切な静脈内用量は、約21日間隔で約60 mg/m2から約75 mg/m2または約3週間から約4週間間隔で繰り返される2日もしくは3日連続のそれぞれで約25 mg/m2から約30 mg/m2または週に1回、約20 mg/m2を含む。最低用量は、以前の化学療法によって引き起こされた以前の骨髄抑制もしくは腫瘍性骨髄浸潤がある場合、または薬物が他の骨髄造血抑制薬と組み合わされている場合、高齢患者において用いられるべきである。

【０１７０】

ナイトロジェンマスタードは、本開示の方法において有用な別の適当な化学療法剤である。ナイトロジェンマスタードは、メクロレタミン(HN2)、シクロホスファミドおよび/またはイホスファミド、メルファラン(L-サルコリシン)、ならびにクロラムブシルを含みうるが、これらに限定されることはない。シクロホスファミド(シトキサン(CYTOXAN)(登録商標))はMead Johnsonから入手可能であり、NEOSTAR(登録商標)はAdriaから入手可能であり)、別の適当な化学療法剤である。成体に適した経口用量は、例えば、約1 mg/kg/日から約5 mg/kg/日を含み、静脈内用量は、例えば、最初に約2日から約5日にわたり分割用量で約40 mg/kgから約50 mg/kg、または約7日から約10日ごとに約10 mg/kgから約15 mg/kgまたは週2回、約3 mg/kgから約5 mg/kg、または約1.5 mg/kg/日から約3 mg/kg/日を含む。胃腸への悪影響のため、静脈内経路が好ましい。薬物はまた、筋肉内に、浸潤によりまたは体腔内に投与されることもある。

【０１７１】
さらなる適当な化学療法剤は、シタラビン(シトシンアラビノシド)、5-フルオロウラシル(フルオロウラシル; 5-FU)およびフロクスウリジン(フルオロデ-オキシウリジン; FudR)などの、ピリミジン類似体を含む。5-FUは、約7.5から約1000 mg/m2のどこかの投与量で対象に投与されうる。さらに、5-FU投薬スケジュールは種々の期間、例えば、最大6週間、または本開示が関連する当業者によって決定されるものでありうる。
【０１７２】
別の適当な化学療法剤であるゲムシタビン二リン酸(GEMZAR(登録商標), Eli Lilly & Co., 「ゲムシタビン」)は、進行性および転移性膵臓がんの処置に推奨され、それゆえ、同様にこれらのがんに対し本開示において有用であろう。
【０１７３】
患者に送達される化学療法剤の量は可変でありうる。1つの適当な局面において、化学療法剤は、化学療法が構築体とともに投与される場合、宿主におけるがんの停止または退縮を引き起こすのに有効な量で投与されうる。他の局面において、化学療法剤は、化学療法剤の化学療法有効量よりも2から10,000倍少ないどこかの量で投与されうる。例えば、化学療法剤は、化学療法剤の化学療法有効量よりも約20倍少ない、約500倍少ない、またはさらには約5000倍少ない量で投与されうる。本開示の化学療法薬は、構築体との組み合わせでの所望の治療活性について、および有効な投与量の決定について、インビボで試験することができる。例えば、そのような化合物はヒトでの試験の前に、ラット、マウス、ニワトリ、ウシ、サル、ウサギなどを含むが、これらに限定されない、適当な動物モデル系で試験することができる。実施例に記述されているように、インビトロ試験を用いて、適当な組み合わせおよび投与量を決定することもできる。
【０１７４】
C. 放射線療法
いくつかの局面において、さらなる療法または以前の療法は、電離放射線などの、放射線を含む。本明細書において用いられる場合、「電離放射線」は、十分なエネルギーを有するか、または電離(電子の獲得もしくは喪失)を生み出すための核相互作用を介して十分なエネルギーを生み出すことができる粒子または光子を含む放射線を意味する。例示的なかつ好ましい電離放射線は、x線である。標的組織または細胞にx線を送達するための手段は、当技術分野において周知である。
【０１７５】
D. 外科手術
いくつかの局面において、さらなる療法は外科手術を含む。がんを有する人のおよそ60%は、予防手術、診断、または進行度診断のための手術、根治的手術、および姑息的手術を含む何らかの種類の外科手術を受ける。根治的手術は、がん組織の全てまたは一部が物理的に除去、切除、および/または破壊される切除を含み、本発明の局面の処置、化学療法、放射線療法、ホルモン療法、遺伝子療法、免疫療法、および/または代替療法などの他の療法とともに用いられる場合がある。腫瘍切除とは、腫瘍の少なくとも一部の物理的除去をいう。腫瘍切除に加えて、外科手術による処置は、レーザー手術、凍結手術、電気手術、および顕微鏡的に管理される手術(microscopically-controlled surgery)(モース術)を含む。
【０１７６】
がんの細胞、組織、または腫瘍の一部または全てを切除すると体内に空洞が形成されることがある。処置は、その領域にさらなる抗がん療法を灌流、直接注射、または局所塗布することによって行われてもよい。そのような処置は、例えば、1日、2日、3日、4日、5日、6日、もしくは7日ごとに、または1週間、2週間、3週間、4週間、および5週間ごとに、または1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10ヶ月、11ヶ月、もしくは12ヶ月ごと(またはその中で導出可能な任意の範囲)に繰り返されてもよい。これらの処置もさまざまな投与量の処置であってもよい。
【０１７７】

VIII. 検出剤および治療剤

本開示のいくつかの局面において、本開示のTCRまたは融合タンパク質を検出可能にまたは治療的に標識することが有用であろう。ポリペプチドをこれらの剤にコンジュゲートするための方法は、当技術分野において公知である。例示のみを目的として、ポリペプチドは、放射性原子、発色団、フルオロフォアなどのような検出可能な部分で標識することができる。そのような標識ポリペプチドは、インビボでの、または単離された試験サンプルでの、または本明細書において記述される方法での、診断技法に用いることができる。

【０１７８】

本明細書において用いられる場合、「標識」という用語は、検出しようとする組成物、例えば、ポリヌクレオチドまたは抗体などのタンパク質と直接的または間接的にコンジュゲートさせて「標識された」組成物を生じる、直接または間接的に検出可能な化合物または組成物を意図している。また、この用語には、緑色蛍光タンパク質(GFP)などのように、挿入された配列が発現された際にシグナルをもたらす、ポリヌクレオチドとコンジュゲートされた配列も含まれる。標識は、それ自体が検出可能であってもよく(例えば、放射性同位体標識もしくは蛍光標識)、または酵素標識の場合には検出可能な基質化合物もしくは組成物の化学変化を触媒してもよい。標識は小規模での検出に適していてもよいか、またはハイスループットスクリーニングにより適していてもよい。そのため、適当な標識には、放射性同位体、蛍光色素、化学発光性化合物、色素、および酵素を含むタンパク質が非限定的に含まれる。標識は単純に検出してもよいか、または定量してもよい。単純に検出される応答は、一般にその存在を単に確認する応答を含み、一方、定量される応答は、一般に、強度、偏光および/または他の特性などの定量可能な(例えば、数値的に報告可能な)値を有する応答を含む。発光または蛍光アッセイ法では、検出可能な応答は、結合に実際に関与するアッセイ構成要素と会合した発光団もしくはフルオロフォアを用いて直接的に、または別の(例えば、レポーターもしくは指示薬の)構成要素と会合した発光団もしくはフルオロフォアを用いて間接的に生じうる。

【０１７９】

シグナルを生じる発光標識の例としては、生物発光および化学発光が挙げられるが、これらに限定されることはない。検出可能な発光応答は一般に、発光シグナルの変化またはその発生を含む。アッセイ構成要素を発光的に標識するための適当な方法および発光団は当分野において公知であり、例えば、Haugland, Richard P. (1996) Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals (6th ed.)に記述されている。発光プローブの例としては、エクオリンおよびルシフェラーゼが挙げられるが、これらに限定されることはない。

【０１８０】

適当な蛍光標識の例としては、フルオレセイン、ローダミン、テトラメチルローダミン、エオシン、エリスロシン、クマリン、メチルクマリン、ピレン、マラサイトグリーン、スチルベン、ルシファーイエロー、Cascade Blue (商標)、およびテキサスレッドが挙げられるが、これらに限定されることはない。他の適当な光学色素は、Haugland, Richard P. (1996) Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals (6th ed.)に記述されている。

【０１８１】

別の局面において、蛍光標識は、細胞または組織の中またはその表面上に存在する細胞成分、例えば細胞表面マーカーなどとの共有結合を容易にするために官能化されている。適当な官能基には、イソチオシアネート基、アミノ基、ハロアセチル基、マレイミド、スクシンイミジルエステル、およびハロゲン化スルホニルが含まれるが、これらに限定されることはなく、これらは全て、蛍光標識を第2の分子と結合させるために用いられうる。蛍光標識の官能基の選択は、リンカー、剤、マーカー、または第2の標識剤のいずれかとの結合部位に依るであろう。

【０１８２】

蛍光標識の結合は、細胞成分もしくは化合物に対して直接的であってもよいか、または代替的にリンカーを介することもできる。中間体に蛍光標識を間接的に連結させるのに適当な結合対には、抗原/ポリペプチド、例えばローダミン/抗ローダミンなど、ビオチン/アビジンおよびビオチン/ストレプトアビジンが含まれるが、これらに限定されることはない。

【０１８３】

ポリペプチドと低分子量ハプテンとのカップリングにより、アッセイ法における抗体の感度を高めることができる。続いて第2の反応によってハプテンを特異的に検出することができる。例えば、アビジンと反応するビオチン、または特異的抗ハプテンポリペプチドと反応しうるジニトロフェノール、ピリドキサルおよびフルオレセインなどのハプテンを用いることが一般的である。Harlow and Lane (1988)、前記を参照されたい。

【０１８４】

コンジュゲートされる剤は、多数の利用可能な方法のいずれかを用いて、直接的または間接的にポリペプチドに連結することができる。例えば、剤は、ジスルフィド結合形成を介して、N-スクシニル3-(2-ピリジルジチオ)プロプリオネート(SPDP)などの架橋剤を用いて、または抗体のFc領域中の炭水化物部分を介して、還元された抗体構成要素のヒンジ領域に結合させることができる(Yu et al., 1994; Upeslacis et al., 1995; Price, 1995)。

【０１８５】

剤をポリペプチドにコンジュゲートするための技法は、周知である(Amon et al., 1985; Hellstrom et al., 1987; Thorpe, 1985; Baldwin et al., 1985; Thorpe et al., 1982)。

【０１８６】

本開示のポリペプチドまたはその抗原結合領域は、リガンド、細胞傷害性分子、化学療法剤、またはさらなる治療用物質として記述される他の剤などの別の機能分子に連結することができる。

【０１８７】

IX. 細胞の製剤化および培養

特定の局面において、本開示の細胞は、特に製剤化されてもよく、および/またはそれらは特定の培地中で培養されてもよい。細胞は、有害な影響なしにレシピエントへの送達に適するような方法で製剤化されてもよい。

【０１８８】

ある特定の局面における培地は、AIM V、X-VIVO-15、NeuroBasal、EGM2、TeSR、BME、BGJb、CMRL 1066、グラスゴーMEM、改良MEM亜鉛オプション、IMDM、199培地、イーグルMEM、αMEM、DMEM、Ham、RPMI-1640およびフィッシャー培地のいずれか、ならびにそれらの任意の組み合わせなどの、動物細胞を培養するために用いられる培地を基礎培地として用いて調製されうるが、培地は、それが動物細胞を培養するために用いられうる限り、それらに特に限定されえない。特に、培地はゼノフリーでありうる、または化学的に規定されうる。

【０１８９】

培地は、血清含有培地もしくは無血清培地、またはゼノフリー培地でありうる。異種動物由来構成要素による汚染を阻止する局面から、血清は、幹細胞のものと同じ動物に由来しうる。無血清培地は、未加工または未精製の血清を有しない培地をいい、したがって、精製された血液由来構成要素または動物組織由来構成要素(成長因子などの)を有する培地を含みうる。

【０１９０】

培地は、血清の任意の代替物を含有しても含有しなくてもよい。血清の代替物には、アルブミン(脂質に富んだアルブミン、ウシアルブミン、組換えアルブミンまたはヒト化アルブミンなどのアルブミン代用物、植物デンプン、デキストラン、およびタンパク質加水分解物などの)、トランスフェリン(または他の鉄輸送体)、脂肪酸、インスリン、コラー

ゲン先駆体、微量元素、2-メルカプトエタノール、3'-チオグリセロール(thiolgiycerol)、またはそれらの同等物を適当に含有する材料が含まれうる。血清の代替物は、例えば国際公報第98/30679号(その全体が本明細書に組み入れられる)に開示される方法によって調製されうる。あるいは、より多くの利便性のために、任意の市販の材料が用いられうる。市販の材料には、ノックアウト血清代替品(knockout Serum Replacement)(KSR)、化学的に規定された脂質濃縮型(Chemically-defined Lipid concentrated)(Gibco)およびGlutamax (Gibco)が含まれる。

【０１９１】

ある特定の局面において、培地は、ビオチン; 酢酸DLアルファトコフェロール; DLアルファ-トコフェロール; ビタミンA (アセテート)などのビタミン; BSA (ウシ血清アルブミン)またはヒトアルブミン、脂肪酸不含のフラクションV; カタラーゼ; ヒト組換えインスリン; ヒトトランスフェリン; スーパーオキシドジスムターゼなどのタンパク質; コルチコステロン; D-ガラクトース; エタノールアミンHCl; グルタチオン(還元型); L-カルニチンHCl; リノール酸; リノレン酸; プロゲステロン; プトレシン2HCl; 亜セレン酸ナトリウム; および/またはT3 (トリヨード-I-サイロニン)などの他の構成要素のうちの1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20種、またはそれを上回る種類を含みうる。特定の局面において、これらのうちの1種または複数種が明示的に除外されうる。

【０１９２】

いくつかの局面において、培地はビタミンをさらに含む。いくつかの局面において、培地は、ビオチン、酢酸DLアルファトコフェロール、DLアルファ-トコフェロール、ビタミンA、塩化コリン、パントテン酸カルシウム、パントテン酸、葉酸ニコチンアミド、ピリドキシン、リボフラビン、チアミン、イノシトール、ビタミンB12のうちの1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、もしくは13種(およびその中で導出可能な任意の範囲)を含み、あるいは培地は、それらの組み合わせもしくはそれらの塩を含む。いくつかの局面において、培地は、ビオチン、酢酸DLアルファトコフェロール、DLアルファ-トコフェロール、ビタミンA、塩化コリン、パントテン酸カルシウム、パントテン酸、葉酸ニコチンアミド、ピリドキシン、リボフラビン、チアミン、イノシトール、およびビタミンB12を含むまたはそれらから本質的になる。いくつかの局面において、ビタミンは、ビオチン、酢酸DLアルファトコフェロール、DLアルファ-トコフェロール、ビタミンA、またはそれらの組み合わせもしくは塩を含むまたはそれらから本質的になる。いくつかの局面において、培地はタンパク質をさらに含む。いくつかの局面において、タンパク質には、アルブミンもしくはウシ血清アルブミン、BSAの一画分、カタラーゼ、インスリン、トランスフェリン、スーパーオキシドジスムターゼ、またはそれらの組み合わせが含まれる。いくつかの局面において、培地は、コルチコステロン、D-ガラクトース、エタノールアミン、グルタチオン、L-カルニチン、リノール酸、リノレン酸、プロゲステロン、プトレシン、亜セレン酸ナトリウム、もしくはトリヨード(triodo)-I-サイロニン、またはそれらの組み合わせのうちの1種または複数種をさらに含む。いくつかの局面において、培地は、B-27 (登録商標)サプリメント、ゼノフリーB-27 (登録商標)サプリメント、GS21 (商標)サプリメント、またはそれらの組み合わせのうちの1種または複数種を含む。いくつかの局面において、培地は、アミノ酸、単糖、無機イオンを含む、またはさらに含む。いくつかの局面において、アミノ酸には、アルギニン、シスチン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、グルタミン、フェニルアラニン、スレオニン、トリプトファン、ヒスチジン、チロシン、もしくはバリン、またはそれらの組み合わせが含まれる。いくつかの局面において、無機イオンには、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、窒素、もしくはリン、またはそれらの組み合わせもしくは塩が含まれる。いくつかの局面において、培地は、モリブデン、バナジウム、鉄、亜鉛、セレン、銅、もしくはマンガン、またはそれらの組み合わせのうちの1種または複数種をさらに含む。ある特定の局面において、培地は、本明細書において論じられる1種もしくは複数種のビタミン、および/または本明細書において論じられる1種もしくは複数種のタンパク質

、および/または以下のもの: コルチコステロン、D-ガラクトース、エタノールアミン、グルタチオン、L-カルニチン、リノール酸、リノレン酸、プロゲステロン、プトレシン、亜セレン酸ナトリウム、もしくはトリヨード-I-サイロニン、B-27 (登録商標)サプリメント、ゼノフリーB-27 (登録商標)サプリメント、GS21 (商標)サプリメント、アミノ酸(アルギニン、シスチン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、グルタミン、フェニルアラニン、スレオニン、トリプトファン、ヒスチジン、チロシン、またはバリンなど)、単糖、無機イオン(ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、窒素、および/またはリンなど)もしくはそれらの塩、および/またはモリブデン、バナジウム、鉄、亜鉛、セレン、銅、もしくはマンガンのうちの1種もしくは複数種を含むまたはそれらから本質的になる。特定の局面において、これらのうちの1種または複数種が明示的に除外されうる。

【０１９３】

培地は、1種または複数種の外部から添加された脂肪酸もしくは脂質、アミノ酸(非必須アミノ酸などの)、ビタミン、成長因子、サイトカイン、抗酸化物質、2-メルカプトエタノール、ピルビン酸、緩衝剤、および/または無機塩を含有することもできる。特定の局面において、これらのうちの1種または複数種が明示的に除外されうる。

【０１９４】

培地構成要素のうちの1種または複数種が、少なくとも0.1、0.5、1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、180、200、250 ng/L、ng/ml、μg/ml、mg/mlもしくはその中で導出可能な任意の範囲、多くとも0.1、0.5、1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、180、200、250 ng/L、ng/ml、μg/ml、mg/mlもしくはその中で導出可能な任意の範囲、または約0.1、0.5、1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、180、200、250 ng/L、ng/ml、μg/ml、mg/mlもしくはその中で導出可能な任意の範囲の濃度で添加されうる。

【０１９５】

特定の局面において、本開示の細胞は特に製剤化される。それらは、細胞懸濁液として製剤化されてもされなくてもよい。特定の場合には、それらは単一用量形態で製剤化される。それらは、全身投与または局所投与のために製剤化されうる。いくつかの場合において、細胞は使用前の貯蔵のために製剤化され、細胞製剤はDMSO (例えば、5% DMSO中)などの、1つまたは複数の凍結保存剤を含みうる。細胞製剤は、ヒトアルブミンを含めて、アルブミンを含んでもよく、特定の製剤は2.5%のヒトアルブミンを含む。細胞は、静脈内投与のために特に製剤化されてもよく; 例えば、それらは1時間未満にわたる静脈内投与のために製剤化される。特定の局面において、細胞は、融解時から1、2、3もしくは4時間またはそれ以上、室温で安定な製剤化された細胞懸濁液中である。

【０１９６】

特定の局面において、本開示の細胞は外因性TCRを含み、これは定義された抗原特異性のものでありうる。いくつかの局面において、TCRは、意図されたレシピエントに対する同種反応性の欠如または低減に基づいて選択することができる(例としては、ある特定のウイルス特異的TCR、異種特異的TCR、またはがん精巣抗原特異的TCRが挙げられる)。外因性TCRが非同種反応性である例では、T細胞分化中に、外因性TCRは、対立遺伝子排除と呼ばれる発生プロセスを通じて内因性TCR遺伝子座の再編成および/または発現を抑制し、結果として非同種反応性の外因性TCRのみを発現し、したがって非同種反応性となるT細胞をもたらす。いくつかの局面において、外因性TCRの選択は、同種反応性の欠如に基づいて必ずしも規定されない場合がある。いくつかの局面において、内因性TCR遺伝子は、タンパク質を発現しないようにゲノム編集によって改変されている。CRISPR/Cas9システムを使用する方法などの遺伝子編集の方法は、当技術分野において公知であり、本明細書において記述される。

【０１９７】
いくつかの局面において、本開示の細胞は、1つまたは複数のキメラ抗原受容体(CAR)をさらに含む。CARが向けられうる腫瘍細胞抗原の例としては、例えば、少なくとも5T4、8H9、αvβ6インテグリン、BCMA、B7-H3、B7-H6、CAIX、CA9、CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD38、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD70、CD123、CD138、CD171、CEA、CSPG4、EGFR、ErbB2 (HER2)、EGFRvIIIを含むEGFRファミリー、EGP2、EGP40、ERBB3、ERBB4、ErbB3/4、EPCAM、EphA2、EpCAM、葉酸受容体-a、FAP、FBP、胎児AchR、FRα、GD2、G250/CAIX、GD3、グリピカン-3 (GPC3)、Her2、IL-13Rα2、ラムダ(Lambda)、ルイス(Lewis)-Y、カッパ(Kappa)、KDR、MAGE、MCSP、メソテリン、Muc1、Muc16、NCAM、NKG2Dリガンド、NY-ESO-1、PRAME、PSC1、PSCA、PSMA、ROR1、SP17、サバイビン、TAG72、TEM、がん胎児性抗原、HMW-MAA、AFP、CA-125、ETA、チロシナーゼ、MAGE、ラミニン受容体、HPV E6、E7、BING-4、カルシウム活性化クロライドチャネル2、サイクリン-B1、9D7、EphA3、テロメラーゼ、SAP-1、BAGEファミリー、CAGEファミリー、GAGEファミリー、MAGEファミリー、SAGEファミリー、XAGEファミリー、NY-ESO-1/LAGE-1、PAME、SSX-2、メラン-A/MART-1、GP100/pmel17、TRP-1/-2、P.ポリペプチド、MC1R、前立腺特異抗原、β-カテニン、BRCA1/2、CML66、フィブロネクチン、MART-2、TGF-βRII、またはVEGF受容体(例えば、VEGFR2)が挙げられる。CARは第1世代、第2世代、第3世代、またはそれ以上の世代のCARであってもよい。CARは、任意の2つの非同一抗原に対して二重特異的であってもよく、または3つ以上の非同一抗原に対して特異的であってもよい。

【０１９８】
X. 治療用組成物の投与
本明細書において提供される療法は、第1のがん療法および第2のがん療法などの、治療剤の組み合わせの投与を含みうる。療法は、当技術分野において公知の任意の適当な方法で投与されうる。例えば、第1および第2のがん処置は、連続的に(異なる時間に)または同時に(同じ時間に)投与されうる。いくつかの局面において、第1および第2のがん処置は、別々の組成物中で投与される。いくつかの局面において、第1および第2のがん処置は、同じ組成物中である。

【０１９９】
本開示の局面は、治療用組成物を含む組成物および方法に関する。異なる療法は、1つの組成物中、または2つの組成物、3つの組成物もしくは4つの組成物などの、2つ以上の組成物中で投与されうる。剤のさまざまな組み合わせが利用されうる。

【０２００】
本開示の治療用組成物は、同じ投与経路によりまたは異なる投与経路により投与されうる。いくつかの局面において、がん療法は、静脈内に、筋肉内に、皮下に、局所的に、経口的に、経皮的に、腹腔内に、眼窩内に、移植により、吸入により、髄腔内に、脳室内に、または鼻腔内に投与される。いくつかの局面において、抗生物質は、静脈内に、筋肉内に、皮下に、局所的に、経口的に、経皮的に、腹腔内に、眼窩内に、移植により、吸入により、髄腔内に、脳室内に、または鼻腔内に投与される。適切な投与量は、処置される疾患のタイプ、疾患の重症度および経過、個体の臨床状態、個体の病歴および処置に対する応答、ならびに主治医の裁量に基づいて決定されうる。

【０２０１】
処置はさまざまな「単位用量」を含みうる。単位用量は、治療用組成物の所定量を含有すると定義される。投与される量、ならびに特定の経路および製剤化は、臨床分野におけるものの決定スキルの範囲内である。単位用量は、単回注射として投与される必要はないが、設定された期間にわたる持続注入を含みうる。いくつかの局面において、単位用量は、単一の投与可能な用量を含む。

【０２０２】
治療用組成物の的確な量も、実践者の判断に依存し、各個人に特有である。用量に影響

を与える要因は、患者の身体的および臨床的状態、投与経路、意図した処置目標(症状の緩和 vs 治癒)、ならびに対象が受けている可能性のある特定の治療用物質または他の療法の効力、安定性および毒性を含む。

【０２０３】

処置に適したがんは、全てのタイプ、位置、サイズおよび特徴の腫瘍を含むが、これらに限定されることはない。いくつかの局面において、がんは固形腫瘍を含む。いくつかの局面において、本方法は、腫瘍体積を低減すること、または再発性および/もしくは転移性であるがんを処置することに関する。本開示の方法および組成物は、例えば、膵がん、結腸がん、急性骨髄性白血病、副腎皮質がん、AIDS関連がん、AIDS関連リンパ腫、肛門がん、虫垂がん、星状細胞腫、小児の小脳または大脳の基底細胞がん、胆管がん、肝外膀胱がん、骨のがん、骨肉腫/悪性線維性組織球腫、脳幹膠腫、脳腫瘍、小脳の星状細胞腫脳腫瘍、大脳の星状細胞腫/悪性膠腫脳腫瘍、上衣細胞腫脳腫瘍、髄芽細胞腫脳腫瘍、テント上原始神経外胚葉腫瘍脳腫瘍、視覚伝導路および視床下部の膠腫、乳がん、リンパ系のがん、気管支腺腫/カルチノイド、気管がん、肺がん、バーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、小児のカルチノイド腫瘍、原発不明の胃腸のがん、中枢神経系のリンパ腫、原発性の小脳の星状細胞腫、小児の大脳の星状細胞腫/悪性膠腫、小児の子宮頸がん、小児のがん、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄増殖性障害、皮膚T細胞性リンパ腫、線維形成性小円形細胞腫瘍、子宮内膜がん、上衣細胞腫、食道がん、ユーイング、小児の性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管がん、目のがん、眼内黒色腫 目のがん、網膜芽細胞腫、胆嚢がん、胃(gastric)(胃(stomach))がん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍(GIST)、胚細胞腫瘍:頭蓋外、性腺外または卵巣、妊娠性絨毛性腫瘍、脳幹の膠腫、膠腫、小児の大脳の星状細胞腫、小児の視覚伝導路および視床下部の膠腫、胃カルチノイド、ヘアリー細胞白血病、頭頸部がん、心臓のがん、肝細胞(肝)がん、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、視床下部および視覚伝導路の膠腫、小児の眼内黒色腫、膵島細胞がん(内分泌膵)、カポジ肉腫、腎がん(腎細胞がん)、喉頭がん、白血病、急性リンパ芽球性(急性リンパ性白血病とも称される)白血病、急性骨髄性(myeloid)(急性骨髄性(myelogenous)白血病とも称される)白血病、慢性リンパ性(慢性リンパ性白血病とも称される)白血病、慢性骨髄性(myelogenous)(慢性骨髄性(myeloid)白血病とも称される)白血病、ヘアリー細胞口唇および口腔のがん、脂肪肉腫、肝がん(原発性)、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、リンパ腫、AIDS関連リンパ腫、バーキットリンパ腫、皮膚T細胞性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキン(ホジキン以外のすべてのリンパ腫の古い分類)リンパ腫、中枢神経原発リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、骨の悪性線維性組織球腫/骨肉腫、小児の髄芽細胞腫、眼内(目の)黒色腫、メルケル細胞がん、成人の悪性中皮腫、小児の中皮腫、転移性頸部扁平上皮がん、口腔(mouth)がん、多発性内分泌腫瘍症、多発性骨髄腫/形質細胞腫瘍、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成/骨髄増殖性疾患、慢性骨髄性白血病、成人の急性骨髄性白血病、小児の急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、慢性骨髄増殖性障害、鼻腔および副鼻腔のがん、鼻咽腔がん、神経芽細胞腫、口腔(oral)がん、口腔咽頭がん、骨肉腫/骨の悪性線維性組織球腫、卵巣がん、卵巣上皮がん(表層上皮性・間質性腫瘍)、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍、膵がん、膵島細胞副鼻腔および鼻腔のがん、副甲状腺がん、陰茎がん、咽頭がん、褐色細胞腫、松果体の星状細胞腫、松果体胚腫、松果体芽腫およびテント上原始神経外胚葉腫瘍、小児の下垂体腺腫、形質細胞腫瘍/多発性骨髄腫、胸膜肺芽細胞腫、中枢神経原発リンパ腫、前立腺がん、直腸がん、腎細胞がん(腎がん)、腎盂および尿管の移行上皮がん、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、小児の唾液腺がん肉腫、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、カポジ肉腫、軟部組織肉腫、子宮のセザリー症候群肉腫、皮膚がん(非黒色腫)、皮膚がん(黒色腫)、皮膚がん、メルケル細胞小細胞肺がん、小腸のがん、軟部組織肉腫、扁平上皮がん、原発不明の頸部扁平上皮がん、転移性胃がん、テント上原始神経外胚葉腫瘍、小児のT細胞リンパ腫、精巣がん、喉のがん、胸腺腫、小児の胸腺腫、胸腺がん、甲状腺がん、尿道がん、子宮がん、子宮内膜の子宮肉腫、膣がん、視覚伝導路および視床下部の膠腫、小児の外陰がん、ならびにウィルムス腫瘍(腎がん)を処置するのに適している。

【０２０４】
XI. キット
本発明のある特定の局面はまた、本開示の組成物または本発明の方法を実施するための組成物を含むキットに関する。いくつかの局面において、キットを用いて、1つまたは複数のバイオマーカーまたはHLAタイプを評価することができる。ある特定の局面において、キットは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、100、500、1,000もしくはそれ以上、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、100、500、1,000もしくはそれ以上、あるいは多くとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、100、500、1,000もしくはそれ以上の、プローブ、プライマーもしくはプライマーセット、合成分子もしくは阻害剤、またはその中で導出可能な任意の値もしくは範囲および組み合わせを含む。
【０２０５】
キットは、チューブ、ボトル、バイアル、注射器、または他の適当な容器手段などの、容器の中に個別に包装または配置されうる構成要素を含みうる。
【０２０６】
個々の構成要素は、濃縮された量でキット中に提供されてもよい; いくつかの局面において、構成要素は、他の構成要素との溶液中にあるのと同じ濃度で個別に提供される。構成要素の濃度は、1倍、2倍、5倍、10倍もしくは20倍またはそれ以上として提供されうる。
【０２０７】
ある特定の局面において、陰性および/または陽性対照核酸、プローブ、および阻害剤は、いくつかのキットの局面に含まれる。さらに、キットは、1つまたは複数のバイオマーカーのメチル化の陰性または陽性対照であるサンプルを含みうる。
【０２０８】
本明細書において記述される任意の方法または組成物を、本明細書において記述される任意の他の方法または組成物に関して実施できること、および異なる局面が組み合わせられうることが企図される。出願当初の特許請求の範囲は、出願された特許請求の範囲のいずれかまたは出願された特許請求の範囲の組み合わせに複合的に依存する特許請求の範囲を網羅することが企図される。
【実施例】
【０２０９】
XII. 実施例
以下の実施例は、本開示の好ましい態様を実証するために含めている。当業者には、以下の実施例に開示した手法が、本発明者が、本開示の実施において充分に機能を果たすと見出した手法であり、したがって、その実施のための好ましい形態を構成しているとみなされうることが認識されよう。しかしながら、当業者は、本開示に鑑みると、開示している具体的な態様において、本開示の趣旨および範囲から逸脱することなく多くの変更が行なわれうるが、それでもなお同様または類似の結果が得られることが認識されるはずである。
【０２１０】
実施例1: FANCI-16 HLA-A0201ペプチド(KLQEFLQTL - SEQ ID NO:43)CTLの作製
FANCI-16 (KLQEFLQTL - SEQ ID NO:43)ペプチドを成熟樹状細胞にパルスし、その後、HLA-A0201陽性健常人ドナーの自家PBMCと共培養した。2ラウンドの刺激後

、四量体検出のために各ウェルからT細胞の一部を回収した。その後、四量体+/CD8+集団を選別し、急速拡大増殖プロトコル(REP)で拡大増殖させた。2週間のREP後、高純度CTL（90%超の四量体+ 集団)が観察された(図1)。

【０２１１】

FANCI-16ペプチド特異的CTL細胞株を機能的に検証した。図2Aに示されるように、さまざまな濃度のFANCI-16ペプチドをT2細胞にパルスし、これらを標的として用いた。FANCI-16 CTL細胞株D4の溶解能をCr51放出アッセイ(CRA)で検出した。エフェクター 対 標的(E:T)比は20:1であった。FANCI-16 CTLの溶解能を、標的細胞: 神経膠芽腫細胞株: T98G（図2B)、LN-18（図2C)およびM095K（図2D); ならびに膵臓がん細胞株PANC-1（図2E)、Panc02.13（図2F)、Panc03.27（図2G)およびCFPAC-1(図2H)で試験した。

【０２１２】

実施例2: RAD51-254 HLA-A0201ペプチド(RLADEFGVAV - SEQ ID NO:44)CTLの作製

RAD51-254 (RLADEFGVAV - SEQ ID NO:44)ペプチドを成熟樹状細胞にパルスし、その後、HLA-A0201陽性健常人ドナーの自家PBMCと共培養した。2ラウンドの刺激後、四量体検出のために各ウェルからT細胞の一部を回収した。その後、四量体+/CD8+ 集団を選別し、急速拡大増殖プロトコル(REP)で拡大増殖させた。2週間のREP後、高純度CTL（90%超の四量体+ 集団)が観察された(図3)。

【０２１３】

RAD51-254ペプチド特異的CTL細胞株を機能的に検証した。図4Aに示されるように、さまざまな濃度のRAD51-254ペプチドをT2細胞にパルスし、これらを標的として用いた。RAD51-254 CTL細胞株の溶解能をCr51放出アッセイ(CRA)で検出した。エフェクター 対 標的(E:T)比は20:1であった。RAD51-254 CTLの溶解能を、標的細胞: 神経膠芽腫細胞株: LN-18（図4B)およびT98G（図4C)、ならびに膵臓がん細胞株: PANC-1（図4D); (全てRAD51+、HLA-A0201+である)で試験した。黒色腫細胞株A375(RAD51-、HLA-A0201+)を対照細胞株として用いた(図4E)。

【０２１４】

実施例3: PBK-289 HLA-A2402ペプチド(SYQKVIELF - SEQ ID NO:45)CTLの作製

PBK-289 (SYQKVIELF - SEQ ID NO:45)ペプチドを成熟樹状細胞にパルスし、その後、HLA-A2402陽性健常人ドナーの自家PBMCと共培養した。2ラウンドの刺激後、四量体検出のために各ウェルからT細胞の一部を回収した。その後、四量体+/CD8+ 集団を選別し、急速拡大増殖プロトコル(REP)で拡大増殖させた。2週間のREP後、高純度CTL（90%超の四量体+ 集団)が観察された(図5)。

【０２１５】

PBK-289ペプチド特異的CTL細胞株を機能的に検証した。図6Aに示されるように、さまざまな濃度のPBK-289ペプチドをT2-A24細胞にパルスし、これらを標的として用いた。PBK-289 CTL細胞株の溶解能をCr51放出アッセイ(CRA)で検出した。エフェクター 対 標的(E:T)比は20:1であった。PBK-289 CTLの溶解能を、標的細胞: 神経膠芽腫細胞株: LN-18（図6B)およびU-118MG（図6C)、ならびに膵臓がん細胞株: Panc03.27（図6D)およびMIA PaCa-2（図6E); (全てPBK+、HLA-A2402+である)で試験した。

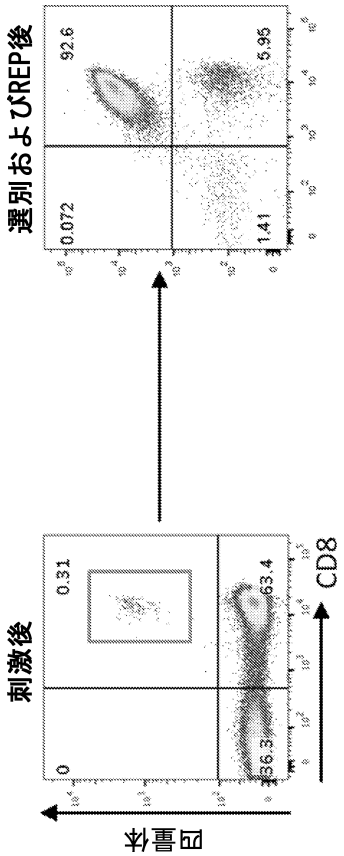
【０２１６】

本明細書において開示および主張される方法は全て、本発明を考慮すれば過度の実験なく作製および実施することができる。本発明の組成物および方法を好ましい態様に関して記述してきたが、本発明の概念、趣旨、および範囲から逸脱することなく、本明細書において記述される方法および本明細書において記述される方法の段階または段階の順序に変更を加えることができることは当業者に明らかである。さらに具体的には、本明細書において記述される剤の代わりに、化学的および生理学的に関連している、ある特定の剤を用いることができ、それと同時に、同一の結果または類似の結果が得られることが明らかで

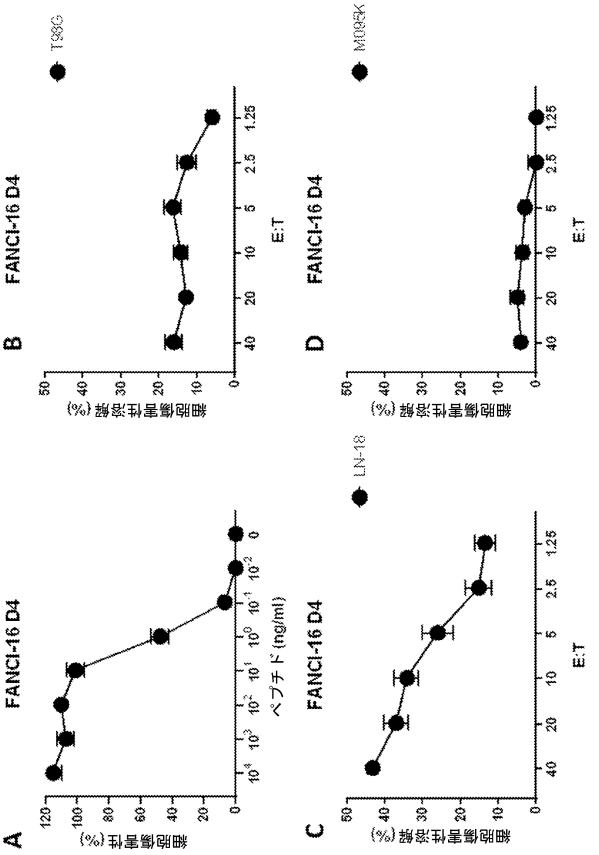
ある。当業者に明らかな、このような類似の代用および変更は全て、添付の特許請求の範囲により定義される本発明の趣旨、範囲、および概念の範囲内だと考えられる。

【図面】

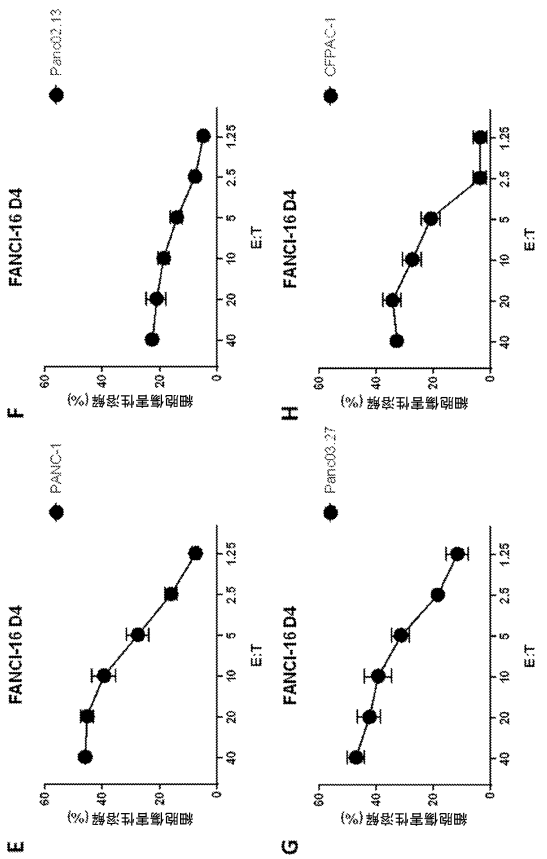
【図１】



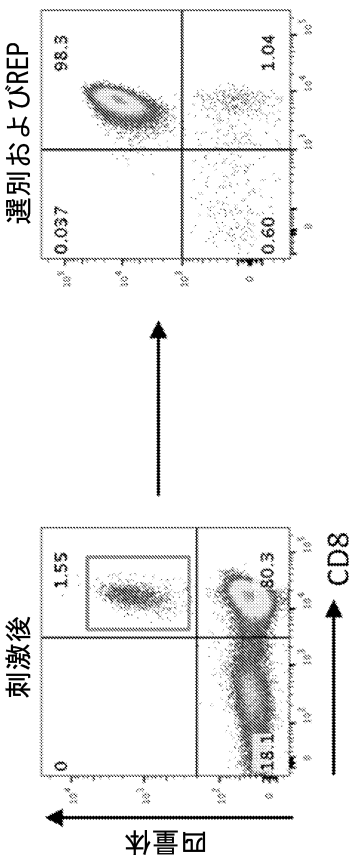
【図２－１】



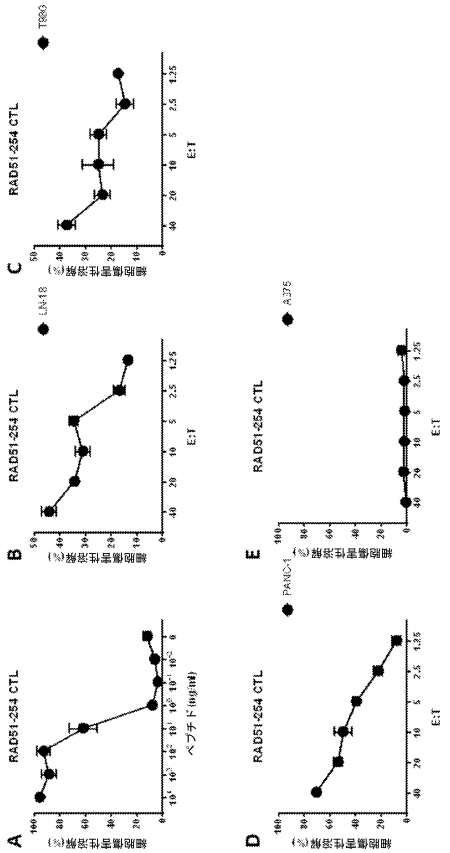
【図２－２】


F
FANCI-16 D4
Panc02.13
E
FANCI-16 D4
PANC-1
H
FANCI-16 D4
CFPAC-1
G
FANCI-16 D4
Panc03.27
細胞傷害性溶解(%)
E:T

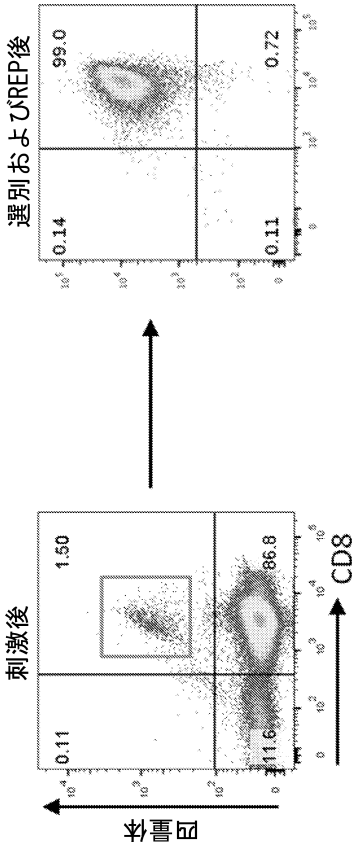
【図３】


選別およびREP
98.3
1.04
0.037
0.60
刺激後
1.55
80.3
0
18.1
四量体
CD8

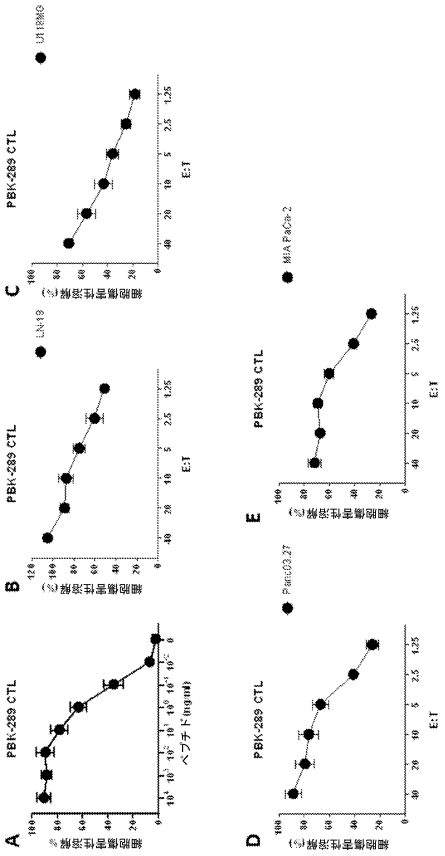
【図４】


A
RAD51-254 CTL
ペプチド(ng/ml)
B
RAD51-254 CTL
LN-18
C
RAD51-254 CTL
T2BG
D
RAD51-254 CTL
PANC-1
E
RAD51-254 CTL
A375
細胞傷害性溶解(%)
E:T

【図５】


選別およびREP後
99.0
0.72
0.14
0.11
刺激後
1.50
86.8
0.11
11.6
四量体
CD8

【図６】



【配列表】

<u>20245268360000001.xml</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/73850

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. A61K 38/17, C07K 14/47, C07K 14/705 (2022.01)
ADD. C07K 14/725, A61K 39/395 (2022.01)
CPC - INV. A61K 38/177, A61K 38/1774
ADD. C07K 14/7051, C07K 2317/565, C07K 2317/622
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2019/0055298 A1 (THE BOARD OF TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF ILLINOIS) 21 February 2019 (21.02.2019) abstract; para [0046]; SEQ ID NO:13	1-4
A	UniProtKB Accession No. A0A2T0W0B7, Uncharacterized protein. 18 July 2018 [online]. [Retrieved on 09 November 2022]. Retrieved from the Internet: <URL: https://www.uniprot.org/uniprotkb/A0A2T0W0B7/entry> full sequence, especially residues 161-168	1-4
A	US 2013/0280258 A1 (D'ANDREA et al.) 24 October 2013 (24.10.2013) abstract; para [0121]; [0137]; [0143]	1-4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
09 November 2022	DEC 15 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/73850

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☒ forming part of the international application as filed.

   b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)).

      ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/73850

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 5-8, 13-16, 21-24, 29-32, 37-40, 45-48, 53-55, 60-62, 67-77, 86-262
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

--continued on extra sheet--

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-4, limited to polypeptide SEQ ID NO:3 (comprising CDR SEQ ID NOs: 5-7)

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/73850

--continued from Box III: Unity of invention is lacking--

Group I+, claims 1-4, 9-12, 17-20, 25-28, 33-36, 41-44, 49-52, 56-59, 63-66, directed to a polypeptide comprising an antigen binding variable region, or an engineered T-cell Receptor (TCR) comprising two polypeptides comprising an antigen binding variable region (a TCR-a polypeptide and a TCR-b polypeptide). The polypeptide or TCR will be searched to the extent that the polypeptide encompasses a single polypeptide comprising an antigen binding variable region comprising SEQ ID NO: 3, or an amino acid sequence with at least 70% sequence identity to SEQ ID NO:3 (comprising CDR1 SEQ ID NO: 5, CDR2 SEQ ID NO: 6, CDR3 SEQ ID NO: 7). The first named invention was determined based on SEQ ID NO: 3 being the first listed polypeptide sequence (claim 4), and the CDRs of SEQ ID NO: 3 being the first listed CDR sequences (claims 1-3). This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. It is believed that claims 1-4 encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that the polypeptide is a single polypeptide comprising an antigen binding variable region comprising SEQ ID NO: 3, or an amino acid sequence with at least 70% sequence identity to SEQ ID NO:3 (comprising CDR1 SEQ ID NO: 5, CDR2 SEQ ID NO: 6, CDR3 SEQ ID NO: 7). Additional polypeptide(s) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected polypeptide(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. An exemplary election would be a polypeptide comprising an antigen binding variable region comprising SEQ ID NO: 10 (comprising CDR1 SEQ ID NO: 12, CDR2 SEQ ID NO: 13, CDR3 SEQ ID NO: 14), a polypeptide comprising variable region comprising SEQ ID NO: 3 (comprising CDRs SEQ ID NOs: 5-7), or a TCR comprising both of said polypeptides, (claims 1-4, 9-12, 49-52).

Group II+, claims 78-85, directed to a peptide (from the FANCI gene, the RAD51 gene, or the PBK gene). Group II+ will be searched upon payment of additional fees. The method may be searched, for example, to encompass a peptide amino acid sequence SEQ ID NO:43 (a peptide from the FANCI gene) for an additional fee and election as such. It is believed that claims 78-79, 82-85 read on this exemplary invention. Additional peptide amino acid sequence(s) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected peptide amino acid sequence(s). Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the"+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Another exemplary election would be peptide amino acid sequence SEQ ID NO:44 (a peptide from the RAD51 gene), (claims 78, 80, 82-85).

The inventions listed as Groups I+ and II+ do not relate to a single special technical feature under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special technical features

Group I+ has the special technical feature of a polypeptide comprising or consisting of a polypeptide comprising an antigen binding variable region comprising a CDR3, that is not required by Group II+.

Group II+ has the special technical feature of a peptide from the FANCI gene, the RAD51 gene, or the PBK gene, that is not required by Group I+.

The inventions of Groups I+ and II+ each include the special technical feature of a different one of more peptide(s) with unique sequence(s), and is considered a distinct technical feature.

Common technical features

The inventions of Groups I+ and II+ share the common technical feature of a peptide.

No technical features are shared between the peptide amino acid sequences of Group I+ and accordingly these groups lack unity a priori.

Additionally, even if the inventions listed as Group I+ were considered to share the technical features of including: a polypeptide comprising an antigen binding variable region comprising a CDR3, or an engineered T-cell Receptor (TCR) comprising a TCR-a polypeptide comprising a CDR3 and a TCR-b polypeptide comprising a CDR3, these shared technical features are previously disclosed by the prior art, as further discussed below.

No technical features are shared between the peptide amino acid sequences of Group I+ and accordingly these groups lack unity a priori.

Additionally, even if the inventions listed as Group I+ were considered to share the technical features of including: a peptide from the FANCI gene, the RAD51 gene, or the PBK gene, these shared technical features are previously disclosed by the prior art, as further discussed below.

The feature shared by Groups I+ and II+ and the features shared by the inventions listed as Group I+ and II+ are taught by US 2019/0055298 A1 to the Board of Trustees of the University of Illinois, (hereinafter "UIUC"), and US 2006/0234293 A1 to Venkitaraman et al., (hereinafter "Venkitaraman").

UIUC teaches a polypeptide comprising an antigen binding variable region comprising a CDR3 (para [0112] "Polypeptides of the invention include modified TCRs, and antigen binding fragments thereof (e.g., scTCR)"; [0115] "a TCR alpha chain variable region comprising...a CDR3 region"), or an engineered T-cell Receptor (TCR) comprising a TCR-a polypeptide comprising a CDR3 and a TCR-b polypeptide comprising a CDR3 (para [0092] "the engineered TCRs"; [0115] "the modified TCR may comprise: a) a TCR alpha chain variable region comprising...a CDR3 region...and b) a beta chain variable region comprising...a CDR3 region").

--continued on next sheet--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/73850

–continued from previous sheet–

Venkitaraman teaches a peptide from the RAD51 gene (para [0007] "a mutant RAD51 polypeptide"; [0027] "a chimaera protein in which a RAD51 orthologue or paralogue is covalently joined"; [0044]-[0046]).

As the technical features were known in the art at the time of the invention, they cannot be considered special technical features that would otherwise unify the groups.

Therefore, Groups I+ and II+ inventions lack unity under PCT Rule 13 because they do not share the same or corresponding special technical feature.

**Continuation of item 4 above: claims 5-8, 13-16, 21-24, 29-32, 37-40, 45-48, 53-55, 60-62, 67-77, 86-262 are held unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C12N	*5/0783(2010.01)*	C12N	5/0783		4H045
C12N	*5/0784(2010.01)*	C12N	5/0784		
C12N	*5/0775(2010.01)*	C12N	5/0775		
C12N	*15/11 (2006.01)*	C12N	15/11	Z	
C12N	*15/62 (2006.01)*	C12N	15/62	Z	
C12N	*15/87 (2006.01)*	C12N	15/87	Z	
C12N	*15/867(2006.01)*	C12N	15/867	Z	
C12N	*15/113(2010.01)*	C12N	15/113	Z	
A61P	*35/00 (2006.01)*	A61P	35/00		
A61K	*47/68 (2017.01)*	A61K	47/68		
A61K	*35/17 (2015.01)*	A61K	35/17		
A61K	*35/28 (2015.01)*	A61K	35/28		
A61K	*35/545(2015.01)*	A61K	35/545		
A61K	*9/127(2006.01)*	A61K	9/127		
A61K	*9/51 (2006.01)*	A61K	9/51		
A61P	*37/04 (2006.01)*	A61P	37/04		
A61K	*39/00 (2006.01)*	A61K	39/00	H	
A61K	*31/7088(2006.01)*	A61K	31/7088		

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

弁理士　小寺 秀紀
(74)代理人　100160923
弁理士　山口 裕孝
(74)代理人　100119507
弁理士　刑部 俊
(74)代理人　100142929
弁理士　井上 隆一
(74)代理人　100148699
弁理士　佐藤 利光
(74)代理人　100188433
弁理士　梅村 幸輔
(74)代理人　100128048
弁理士　新見 浩一
(74)代理人　100129506
弁理士　小林 智彦
(74)代理人　100114340
弁理士　大関 雅人
(74)代理人　100214396
弁理士　塩田 真紀
(74)代理人　100121072
弁理士　川本 和弥
(74)代理人　100221741
弁理士　酒井 直子
(74)代理人　100114926
弁理士　枝松 義恵
(72)発明者　イー カシアン
アメリカ合衆国 ７７０３０ テキサス州 ヒューストン ホルコム ブールバード １５１５ ユー.

ティー．エム．ディー． アンダーソン キャンサー センター内
(72)発明者 パン ケ
アメリカ合衆国 ７７０３０ テキサス州 ヒューストン ホルコム ブールバード １５１５ ユー．ティー．エム．ディー． アンダーソン キャンサー センター内
(72)発明者 チウ ユルン
アメリカ合衆国 ７７０３０ テキサス州 ヒューストン ホルコム ブールバード １５１５ ユー．ティー．エム．ディー． アンダーソン キャンサー センター内

Ｆターム（参考） 4B065 AA93X AA94X AB01 AC14 BA02 BA03 CA24 CA25 CA44
4C076 AA19 AA95 BB13 BB15 BB16 BB22 BB25 CC27 CC41 EE41 EE59
4C085 AA03 BB11 CC21 DD61 GG02 GG03 GG04
4C086 AA01 AA02 EA16 MA02 MA05 MA55 MA66 NA13 ZB26
4C087 AA01 AA02 BB63 MA55 MA66 NA13 ZB26
4H045 AA10 AA20 AA30 BA09 BA15 BA16 BA41 BA70 BA71 BA72 DA50 DA86 EA20 FA74