

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-532482

(P2024-532482A)

(43)公表日 令和6年9月5日(2024.9.5)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード(参考)	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	D	4 B 0 6 5
C 0 7 K	16/28 (2006.01)	C 0 7 K	16/28	Z N A	4 C 0 7 6
C 0 7 K	16/46 (2006.01)	C 0 7 K	16/46		4 C 0 8 5
C 0 7 K	19/00 (2006.01)	C 0 7 K	19/00		4 C 0 8 7
C 1 2 N	15/13 (2006.01)	C 1 2 N	15/13		4 H 0 4 5
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全221頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-513926(P2024-513926)	(71)出願人	522033690
(86)(22)出願日	令和4年9月1日(2022.9.1)		バイオセプター (オースト) プロプラ
(85)翻訳文提出日	令和6年3月1日(2024.3.1)		イェタリー・リミテッド
(86)国際出願番号	PCT/AU2022/051070		オーストラリア国ニューサウスウェール
(87)国際公開番号	WO2023/028657		ズ 2 1 1 3 , ノース・ライド , リベッ
(87)国際公開日	令和5年3月9日(2023.3.9)		ト・ロード 1
(31)優先権主張番号	2021902832	(74)代理人	100118902
(32)優先日	令和3年9月1日(2021.9.1)		弁理士 山本 修
(33)優先権主張国・地域又は機関	オーストラリア(AU)	(74)代理人	100106208
			弁理士 宮前 徹
(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,A T,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	(74)代理人	100196508
			弁理士 松尾 淳一
		(74)代理人	100188374
			弁理士 一宮 維幸
		(72)発明者	シュリゲル, パトリック
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 免疫活性を刺激するための方法および組成物

(57)【要約】

本発明は、種々の疾患または状態、特にがんを処置するために免疫活性を増幅するための組成物および方法またはそれらの組成物の使用に関する。状態を処置する方法であって、(i)腫瘍特異的抗原に結合する第1の抗原結合ドメインと、(i i)免疫細胞上の細胞表面分子に結合する第2の抗原結合ドメインとを含む抗原結合タンパク質を対象に投与し、それによってその状態を処置することを含む方法。好ましくは、(i)標的細胞上の細胞表面分子に結合する標的化部分と、(i i)抗原結合タンパク質の第1の抗原結合ドメインの結合を受ける腫瘍特異的抗原エピトープ部分とを含む架橋分子をさらに含む。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

状態を処置するための方法であって、

(i) 腫瘍特異的抗原に結合する第 1 の抗原結合ドメインと、

(i i) 免疫細胞上の細胞表面分子に結合する第 2 の抗原結合ドメインと

を含む抗原結合タンパク質を対象に投与し、それによって状態を処置することを含む方法。

【請求項 2】

抗原結合タンパク質を含む組成物であって、抗原結合タンパク質が、

(i) 腫瘍特異的抗原に結合する第 1 の抗原結合ドメインと、

(i i) 免疫細胞上の細胞表面分子に結合する第 2 の抗原結合ドメインと

を含み、好ましくは、組成物は、薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤をさらに含む、組成物。

【請求項 3】

抗原結合タンパク質を含むキットであって、抗原結合タンパク質が、

(i) 腫瘍特異的抗原に結合する第 1 の抗原結合ドメインと、

(i i) 免疫細胞上の細胞表面分子に結合する第 2 の抗原結合ドメインと

を含み、好ましくは、キットは請求項 1 に記載の方法において抗原結合タンパク質を使用するための書面での説明書をさらに含む、キット。

【請求項 4】

腫瘍特異的抗原が固形腫瘍上に発現される抗原である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法、組成物またはキット。

【請求項 5】

腫瘍特異的抗原が、機能不全 P 2 X 7 受容体、EGFR v I I I または CLDN 6 のいずれか 1 つである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法、組成物またはキット。

【請求項 6】

腫瘍特異的抗原が機能不全 P 2 X 7 受容体である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法、組成物またはキット。

【請求項 7】

第 1 の抗原結合ドメインが、機能不全 P 2 X 7 受容体のアデノシン三リン酸 (A T P) 結合部位に付随するエピトープに結合する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法、組成物またはキット。

【請求項 8】

機能不全 P 2 X 7 受容体が、受容体を機能不全にさせる立体構造変化を有する、請求項 5 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法、組成物またはキット。

【請求項 9】

立体構造変化が、トランス - 立体構造からシス - 立体構造へのアミノ酸の変化である、請求項 8 に記載の方法、組成物またはキット。

【請求項 10】

トランス立体構造からシス立体構造に変化したアミノ酸が、機能不全 P 2 X 7 受容体のアミノ酸位置 2 1 0 のプロリンである、請求項 9 に記載の方法、組成物またはキット。

【請求項 11】

第 1 の抗原結合部位が、機能不全 P 2 X 7 受容体のアミノ酸位置 2 0 0 のグリシンからアミノ酸位置 2 1 6 のシステインまで (両端を含む) の 1 つ以上のアミノ酸残基を含むエピトープに結合する、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の方法、組成物またはキット。

【請求項 12】

免疫細胞上の細胞表面分子がリンパ系細胞または骨髄系細胞の表面上に存在する、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の方法、組成物またはキット。

【請求項 13】

10

20

30

40

50

リンパ系細胞がナチュラルキラー細胞またはリンパ球である、請求項 1 2 に記載の方法、組成物またはキット。

【請求項 1 4】

リンパ球が、Tリンパ球（例えば、細胞傷害性T細胞、T細胞、またはNK細胞）またはBリンパ球である、請求項 1 3 に記載の方法、組成物またはキット。

【請求項 1 5】

骨髄系細胞が単球、好ましくはマクロファージである、請求項 1 2 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の方法、組成物またはキット。

【請求項 1 6】

免疫細胞上の細胞表面分子が免疫細胞上のみ存在し、非免疫細胞上には存在しない、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の方法、組成物またはキット。 10

【請求項 1 7】

免疫細胞上の細胞表面分子が、直接的または間接的に免疫細胞の活性化を引き起こす受容体である、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の方法、組成物またはキット。

【請求項 1 8】

第 2 の抗原結合ドメインが、T細胞受容体、またはT細胞受容体に付随する分子に結合する、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の方法、組成物またはキット。

【請求項 1 9】

第 2 の抗原結合ドメインがCD3に結合する、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の方法、組成物またはキット。 20

【請求項 2 0】

第 2 の抗原結合ドメインが共刺激受容体、好ましくはCD27、CD28、CD30、CD40、DAP10、OX40、4-1BB（CD137）およびICOSに結合する、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の方法、組成物またはキット。

【請求項 2 1】

第 2 の抗原結合ドメインが、Fc受容体またはその一部、好ましくはFcRI（CD64）、FcRIIa（CD32）、FcRIIb（CD32）、FcRIIIa（CD16a）、FcRIIIb（CD16b）と結合する、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の方法、組成物またはキット。

【請求項 2 2】

第 2 の結合ドメインが、抗体のFc領域またはFc受容体結合ドメインを含むポリペプチドである、請求項 2 1 に記載の方法、組成物またはキット。 30

【請求項 2 3】

(i) 標的細胞上の細胞表面分子に結合する標的化部分と、
(ii) 抗原結合タンパク質の第 1 の抗原結合ドメインの結合を受ける腫瘍特異的抗原エピトープ部分と
を含む架橋分子を投与することをさらに含む、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 4】

(i) 標的細胞上の細胞表面分子に結合する標的化部分と、 40
(ii) 抗原結合タンパク質の第 1 の抗原結合ドメインの結合を受ける腫瘍特異的抗原エピトープ部分と
を含む架橋分子をさらに含む、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の組成物またはキット。

【請求項 2 5】

架橋分子がポリペプチドである、請求項 2 3 もしくは 2 4 に記載の方法、組成物またはキット。

【請求項 2 6】

ポリペプチドが融合タンパク質またはキメラタンパク質である、請求項 2 5 に記載の方法、組成物またはキット。 50

【請求項 27】

架橋分子の標的化部分が抗体または抗体断片を含む、請求項 23 ~ 26 のいずれか一項に記載の方法、組成物またはキット。

【請求項 28】

抗体または抗体断片が、IgG、IgA、IgD、IgE、IgM、それらの断片またはそれらの改変体から選択されてもよい免疫グロブリン(Ig)である、請求項 27 に記載の方法、組成物またはキット。

【請求項 29】

抗体またはその断片ががん細胞上の抗原に結合する、請求項 23 ~ 28 のいずれか一項に記載の方法、組成物またはキット。

10

【請求項 30】

がん細胞上の抗原が腫瘍関連抗原である、請求項 29 に記載の方法、組成物またはキット。

【請求項 31】

腫瘍関連抗原が、CD33 (Siglec-3)、CD123 (IL3RA)、CD135 (FLT-3)、CD44 (HCAM)、CD44V6、CD47、CD184 (CXCR4)、CLEC12A (CLL1)、LeY、FRp、MICA/B、CD305 (LAIR-1)、CD366 (TIM-3)、CD96 (TACTILE)、CD133、CD56、CD29 (ITGB1)、CD44 (HCAM)、CD47 (IAP)、CD66 (CEA)、CD112 (Nectin2)、CD117 (c-Kit)、CD133、CD146 (MCAM)、CD155 (PVR)、CD171 (L1CAM)、CD221 (IGF1)、CD227 (MUC1)、CD243 (MRD1)、CD246 (ALK)、CD271 (LNGFR)、CD19、CD20、CD22、CD37、CD38、CD79B、CD276、uPAR、GD2、IL13Ra、PSMA、PSCA、EpCAM、ROR1、ROR2、CD117、CD70、CD30、Her2、Her3、BCMA、PDL1、MET-R、PDGFRアルファ、GPC3、SLAMF7、GPNMB、VEGFR2、a47、aE7、CSPG4、CD80、CCR4、ENOX-2、MSLN、EphA2、IGF1R、FAP、AXL、Her4、クローニン18.2、o-アセチル化GD-2、GD3、CD147、CD163、ポドプラニン、WT1、GPC2、NY-ESO-1、FGFR4、EphB4、STEAP-1、STEAP-2、IL1RAP、MAGE-A1、TRBC1、TRBC2、CD105、CD138、CEACAM5、IL11Ra、ネクチン-4、およびEGFRからなる群から選択される、請求項 30 に記載の方法、組成物またはキット。

20

30

【請求項 32】

状態ががんである、請求項 1 ~ 31 のいずれか一項に記載の方法、組成物またはキット。

【請求項 33】

標的化部分の結合を受ける細胞表面分子が、タンパク質、脂質部分、糖タンパク質、糖脂質、糖質、多糖、核酸、MHC結合ペプチド、またはそれらの組合せから選択される、請求項 23 ~ 32 のいずれか一項に記載の方法、組成物またはキット。

40

【請求項 34】

標的化部分の結合を受ける細胞表面分子が、細菌、ウイルス、および他の微生物の部分(例えば、被膜、莢膜、細胞壁、鞭毛、線毛、および毒素)を含む、請求項 23 ~ 32 のいずれか一項に記載の方法、組成物またはキット。

【請求項 35】

腫瘍特異的抗原エピトープ部分が、腫瘍特異的抗原由来のエピトープを含むかまたはそれからなる、請求項 23 ~ 33 のいずれか一項に記載の方法、組成物またはキット。

【請求項 36】

腫瘍特異的抗原が、機能不全P2X₇受容体、EGFRvIIIまたはCLDN6のいずれか1つである、請求項 35 に記載の方法、組成物またはキット。

50

【請求項 37】

腫瘍特異的抗原エピトープ部分が、抗原結合タンパク質の第1の抗原結合ドメインの結合を受けることができる、請求項 23 ~ 36 のいずれか一項に記載の方法、組成物またはキット。

【請求項 38】

腫瘍特異的抗原エピトープ部分が、P2X₇受容体の形態の機能不全P2X₇受容体エピトープ部分、またはATPに結合することができない隣接する正しくパッキングされたモノマー間の界面に形成される3つのATP結合部位のうちの少なくとも1つを有するP2X₇受容体の断片である、請求項 23 ~ 37 のいずれか一項に記載の方法、組成物またはキット。

10

【請求項 39】

機能不全P2X₇受容体エピトープ部分が、機能不全P2X₇受容体の断片、好ましくはGHNYTTRNILPGLNITC(配列番号2)、またはそのバリエーション(例えば、配列番号3~10および15~30、168、361~396、437、438のいずれか1つに定義されるもの)、KY YKENNVEKRTL I K V F(配列番号12および13)、またはGHNYTTRNILPGAGAKY YKENNVEK(配列番号14)を含むかまたはそれからなる、請求項 38 に記載の方法、組成物またはキット。

【請求項 40】

機能不全P2X₇受容体エピトープ部分が、機能不全P2X₇受容体に結合する抗体の結合を受けるが、機能性P2X₇受容体に結合する抗体の結合を受けない、請求項 23 ~ 39 のいずれか一項に記載の方法、組成物またはキット。

20

【請求項 41】

抗原認識ドメインおよびシグナル伝達ドメインを含む受容体を発現する免疫細胞またはその前駆体を投与することをさらに含む、請求項 1 ~ 40 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 42】

免疫細胞が、キメラ抗原受容体(CAR)を発現するT細胞、すなわちCAR-T細胞である、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 43】

(i) 腫瘍特異的抗原に結合する第1の抗原結合ドメインと、
(ii) 免疫細胞上の細胞表面分子に結合する第2の抗原結合ドメインと
を含む抗原結合タンパク質。

30

【請求項 44】

第1の抗原結合ドメインが機能不全P2X₇受容体に結合する、請求項 43 に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 45】

第1の抗原結合ドメインが、機能不全P2X₇受容体のアデノシン三リン酸(ATP)結合部位に付随するエピトープに結合する、請求項 43 または 44 に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 46】

機能不全P2X₇受容体が、受容体を機能不全にさせる立体構造変化を有する、請求項 43 ~ 45 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

40

【請求項 47】

立体構造変化が、トランス立体構造からシス立体構造へのアミノ酸の変化である、請求項 46 に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 48】

トランス立体構造からシス立体構造に変化したアミノ酸が、機能不全P2X₇受容体のアミノ酸位置210のプロリンである、請求項 47 に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 49】

第1の抗原結合部位が、機能不全P2X₇受容体のアミノ酸位置200のグリシンからアミノ酸位置216のシステインまで(両端を含む)の1つ以上のアミノ酸残基を含むエ

50

ピトープに結合する、請求項 43 ~ 48 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 50】

第 1 の抗原結合ドメインが、配列番号 2 ~ 10、15 ~ 30、16、361 ~ 396、437 および 438 のいずれかに定義される機能不全 P2X₇ 受容体のエピトープに結合する、請求項 43 ~ 49 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 51】

第 2 の抗原結合ドメインが、リンパ系細胞または骨髄系細胞の表面上に存在する免疫細胞上の細胞表面分子に結合する、請求項 43 ~ 50 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 52】

リンパ系細胞がナチュラルキラー細胞またはリンパ球である、請求項 51 に記載の抗原結合タンパク質。

10

【請求項 53】

リンパ球が、Tリンパ球（例えば、細胞傷害性 T 細胞、T 細胞、もしくは NK T 細胞）または Bリンパ球である、請求項 52 に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 54】

骨髄系細胞が単球、好ましくはマクロファージである、請求項 51 ~ 53 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 55】

第 2 の抗原結合ドメインが、Tリンパ球（例えば、細胞傷害性 T 細胞、T 細胞、もしくは NK T 細胞）、Bリンパ球またはナチュラルキラー細胞上に存在する細胞表面抗原に結合する、請求項 43 ~ 54 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

20

【請求項 56】

第 2 の抗原結合ドメインが、T細胞上にし非免疫細胞上に存在しない細胞表面抗原に結合する、請求項 43 ~ 54 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 57】

第 2 の抗原結合ドメインが、ナチュラルキラー細胞上に存在する細胞表面抗原に結合する、請求項 43 ~ 54 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 58】

免疫細胞上の細胞表面分子が、免疫細胞上にのみ存在し非免疫細胞上に存在しない、請求項 43 ~ 57 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

30

【請求項 59】

免疫細胞上の細胞表面分子が、直接的または間接的に免疫細胞の活性化を引き起こす受容体である、請求項 43 ~ 58 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 60】

第 2 の抗原結合ドメインが、T細胞受容体または T細胞受容体に付随する分子に結合する、請求項 43 ~ 59 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 61】

第 2 の抗原結合ドメインが CD3 に結合する、請求項 43 ~ 60 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

40

【請求項 62】

第 2 の抗原結合ドメインが、共刺激受容体、好ましくは CD27、CD28、CD30、CD40、DAP10、OX40、4-1BB (CD137) および ICOS に結合する、請求項 43 ~ 61 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 63】

第 2 の抗原結合ドメインが、Fc 受容体またはその一部、好ましくは FcRI (CD64)、FcRIIa (CD32)、FcRIIb (CD32)、FcRIIIa (CD16a)、FcRIIIb (CD16b) と結合する、請求項 43 ~ 59 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 64】

50

第 2 の抗原結合ドメインが、C D 1 6 A、N K p 4 4、N K p 4 6、N K G 2 D、および D N A M - 1 から選択されるナチュラルキラー細胞上の抗原に結合する、請求項 4 3 ~ 5 9 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 6 5】

第 2 の結合ドメインが、抗体の F c 領域または F c 受容体結合ドメインを含むポリペプチドである、請求項 4 3 ~ 5 4 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 6 6】

二価または四価の分子である、請求項 4 3 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 6 7】

融合タンパク質である、請求項 4 3 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

10

【請求項 6 8】

異なる抗体断片フォーマットの組合せを含む、請求項 4 3 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 6 9】

第 1 および / または第 2 の抗原結合ドメインが免疫グロブリンであるか、または免疫グロブリンドメインを含む、請求項 4 3 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 7 0】

第 1 および / または第 2 の抗原結合ドメインが抗体の抗原結合断片を含む、請求項 4 3 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

20

【請求項 7 1】

請求項 1 ~ 7 0 のいずれか一項に定義される抗原結合タンパク質。

【請求項 7 2】

機能不全 P 2 X 7 受容体に結合する抗原結合ドメインを含む抗原結合タンパク質であって、抗原結合タンパク質が、

F R 1 - C D R 1 - F R 2 - C D R 2 - F R 3 - C D R 3 - F R 4 を含む可変重鎖 (V H)

を含む抗原結合ドメインを含み、

F R 1、F R 2、F R 3 および F R 4 は各々フレームワーク領域であり；

C D R 1、C D R 2 および C D R 3 は各々相補性決定領域であり；

抗原結合ドメインが、配列番号 4 0 0、4 0 2 または 4 1 1 のいずれか 1 つに定義される V H 鎖のいずれかの C D R 1 ~ 3 を含む、抗原結合タンパク質。

30

【請求項 7 3】

配列番号 4 0 0 または 4 0 2 のいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含むか、それからなるか、またはそれから本質的になる、請求項 7 2 に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 7 4】

タンパク質が抗体の抗原結合ドメインを含み、抗原結合ドメインが機能不全 P 2 X 7 受容体に結合するかまたは特異的に結合し、抗原結合ドメインが、

(i) 配列番号 3 9 7 に示される配列と少なくとも約 8 0 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 9 % 同一である配列を含む相補性決定領域 (C D R) 1、配列番号 3 9 8 に示される配列と少なくとも約 8 0 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 9 % 同一である配列を含む C D R 2、および配列番号 3 9 9 または 4 0 1 のいずれか 1 つに示される配列と少なくとも約 8 0 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 9 % 同一である配列を含む C D R 3 を含む V H；

(i i) 配列番号 4 0 0 または 4 0 2 のいずれか 1 つに示される配列と少なくとも約 9 5 % もしくは 9 6 % もしくは 9 7 % もしくは 9 8 % もしくは 9 9 % 同一である配列を含む

40

50

V H ;

(i i i) 配列番号 3 9 7 に示される配列を含む C D R 1、配列番号 3 9 8 のいずれか 1 つに示される配列を含む C D R 2、および配列番号 3 9 9 または 4 0 1 のいずれか 1 つに示される配列を含む C D R 3 を含む V H ;

(i v) 配列番号 4 0 0 または 4 0 2 のいずれか 1 つに示される配列を含む V H のうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 7 2 に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 7 5】

抗原結合ドメインが、

(i i i) 配列番号 4 0 3 または 4 0 4 のいずれか 1 つに示される配列と少なくとも約 8 0 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 5 %、
少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 9 % 同一である配列を含むフレームワーク領域 (F R)
1、配列番号 4 0 5 に示される配列と少なくとも約 8 0 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも
9 0 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 9 %
同一である配列を含む F R 2、配列番号 4 0 6 に示される配列と少なくとも約 8 0 %、少
なくとも 8 5 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 5 %、少なくと
も 9 7 %、少なくとも 9 9 % 同一である配列を含む F R 3、および配列番号 4 0 7 に示さ
れる配列と少なくとも約 8 0 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 2 %
、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 9 % 同一である配列を含む F R 4
を含む V H ; または

(i v) 配列番号 4 0 3 もしくは 4 0 4 のいずれか 1 つに示される配列を含む F R 1、
配列番号 4 0 5 に示される配列を含む F R 2、配列番号 4 0 6 に示される配列を含む F R
3、および配列番号 4 0 7 に示される配列を含む F R 4 を含む V H
のうちの少なくとも 1 つをさらに含む、請求項 7 4 に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 7 6】

配列番号 4 0 0 または 4 0 2 のいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含むか、それか
らなるかまたはそれから本質的になる抗原結合タンパク質の結合を競合的に阻害する、請
求項 7 2 に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 7 7】

(i) 配列番号 4 0 8、4 1 6、4 2 3 もしくは 4 3 0 に示される配列と少なくとも約
8 0 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 5 %、
少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 9 % 同一である配列を含む相補性決定領域 (C D R) 1
、配列番号 4 0 9、4 1 7、4 2 4 もしくは 4 3 1 に示される配列と少なくとも約 8 0 %
、少なくとも 8 5 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 5 %、少なく
とも 9 7 %、少なくとも 9 9 % 同一である配列を含む C D R 2、および配列番号 4 1 0、
4 1 8、4 2 4 もしくは 4 3 2 のいずれか 1 つに示される配列と少なくとも約 8 0 %、少
なくとも 8 5 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 5 %、少なくと
も 9 7 %、少なくとも 9 9 % 同一である配列を含む C D R 3 を含む V H ;

(i i) 配列番号 4 1 1 に示される配列と少なくとも約 9 5 % または 9 6 % または 9 7
% または 9 8 % または 9 9 % 同一である配列を含む V H ;

(i i i) 配列番号 4 0 8、4 1 6、4 2 3 または 4 3 0 に示される配列を含む C D R
1、配列番号 4 0 9、4 1 7、4 2 4 または 4 3 1 のいずれか 1 つに示される配列を含む
C D R 2、および配列番号 4 1 0、4 1 8、4 2 4 または 4 3 2 のいずれか 1 つに示され
る配列を含む C D R 3 を含む V H ;

(i v) 配列番号 4 1 1 に示される配列を含む V H
のうちの少なくとも 1 つを含む抗原結合ドメインを含む、請求項 7 2 に記載の抗原結合タ
ンパク質。

【請求項 7 8】

抗原結合ドメインが、

(i) 配列番号 4 1 2、4 1 9、4 2 6 または 4 3 3 のいずれか 1 つに示される配列と
少なくとも約 8 0 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 2 %、少なく

10

20

30

40

50

とも95%、少なくとも97%、少なくとも99%同一である配列を含むフレームワーク領域(FR)1、配列番号413、420、427または434に示される配列と少なくとも約80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも92%、少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%同一である配列を含むFR2、配列番号414、421、428または435に示される配列と少なくとも約80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも92%、少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%同一である配列を含むFR3、および配列番号415、422、429または436に示される配列と少なくとも約80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも92%、少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%同一である配列を含むFR4を含むVH；または

10

(ii) 配列番号412、419、426または433のいずれか1つに示される配列を含むFR1、配列番号413、420、427または434に示される配列を含むFR2、配列番号414、421、428または435に示される配列を含むFR3、および配列番号415、422、429または436に示される配列を含むFR4を含むVHのうち少なくとも1つをさらに含む、請求項77に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項79】

FR1a - CDR1a - FR2a - CDR2a - FR3a - CDR3a - FR4aを追加的に含み、FR1a、FR2a、FR3aおよびFR4aは各々フレームワーク領域であり、CDR1a、CDR2aおよびCDR3aは各々相補性決定領域であり、場合により、FR1a - CDR1a - FR2a - CDR2a - FR3a - CDR3a - FR4aは

20

【請求項80】

FR1 - CDR1 - FR2 - CDR2 - FR3 - CDR3 - FR4 - リンカー - FR1a - CDR1a - FR2a - CDR2a - FR3a - CDR3a - FR4a；またはFR1a - CDR1a - FR2a - CDR2a - FR3a - CDR3a - FR4a - FR1 - CDR1 - FR2 - CDR2 - FR3 - CDR3 - FR4を含む、請求項79に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項81】

リンカーが、化学物質、1つ以上のアミノ酸、または2つのシステイン残基間に形成されたジスルフィド結合である、請求項80に記載の抗原結合タンパク質。

30

【請求項82】

配列番号309、310、311、312、319、330、331、332または333のいずれか1つに定義される配列のいずれかのCDRを含む可変軽鎖(VL)を含む、請求項72～81のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項83】

配列番号309、310、311、312、319、330、331、332もしくは333のいずれか1つで定義される配列を含む可変軽鎖(VL)、またはそれと少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%もしくは

40

【請求項84】

(NからC末端またはCからN末端の順に) i) 配列番号400、402または411のいずれか1つ；およびii) 配列番号309、310、311、312、319、330、331、332または333のいずれかのアミノ酸配列を含むか、それから本質的になるか、またはそれからなる、請求項72～83のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項85】

(i) 一本鎖Fv断片(scFv)；

50

(i i) 二量体 $s c F v (d i - s c F v)$; または
 (i i i) 抗体の定常領域、 $F c$ または重鎖定常ドメイン ($C H$) 2 および / または $C H$
 3 に連結された (i) または (i i) のうちの 1 つ
 の形態である、請求項 7 2 ~ 8 4 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項 8 6】

(i) ダイアボディ ;
 (i i) トリアボディ ;
 (i i i) テトラボディ ;
 (i v) $F a b$;
 (v) $F (a b ') 2$;
 (v i) $F v$;
 (v i i) 二重特異性抗体もしくは他の形態の多特異抗体 ($B i T E$ を含む) ; または
 (v i i i) 抗体の定常領域、 $F c$ もしくは重鎖定常ドメイン ($C H$) 2 および / または
 $C H$ 3 に連結された (i) ~ (v i i) のうちの 1 つ
 の形態である、請求項 7 2 ~ 8 4 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質。

10

【請求項 8 7】

免疫グロブリン由来の定常領域を含まない、請求項 7 2 ~ 8 6 のいずれか一項に記載の
 抗原結合タンパク質。

【請求項 8 8】

請求項 7 2 ~ 8 7 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質を含む組成物。

20

【請求項 8 9】

請求項 7 2 ~ 8 7 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質を含む融合タンパク質。

【請求項 9 0】

請求項 4 3 ~ 8 7 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質、または請求項 8 9 に記
 載の融合タンパク質、および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 9 1】

個体における $n f P 2 X 7$ の発現に付随する状態もしくは疾患の予防または処置のための
 方法であって、請求項 4 3 ~ 8 7 のいずれか一項に記載の抗原結合タンパク質、請求項 8
 9 に記載の融合タンパク質、または請求項 9 0 に記載の医薬組成物を提供するステップを
 含む方法。

30

【請求項 9 2】

状態または疾患ががんである、請求項 9 1 に記載の方法。

【請求項 9 3】

対象におけるがんの処置または予防のための医薬の製造における、請求項 4 3 ~ 8 7 の
 いずれか一項に記載の抗原結合タンパク質、または請求項 8 9 に記載の融合タンパク質の
 使用。

【請求項 9 4】

対象におけるがんの処置または予防において使用するための、請求項 4 3 ~ 8 7 のい
 ずれか一項に記載の抗原結合タンパク質、請求項 8 9 に記載の融合タンパク質、または請
 求項 9 0 に記載の医薬組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[0001]本発明は、種々の疾患または状態、特にがんを処置するために免疫活性を刺激
 するための組成物および方法またはそれらの組成物の使用に関する。

関連出願

[0002]本出願は、その全内容が参照により本明細書に組み込まれる、オーストラリア
 仮出願第 2 0 2 1 9 0 2 8 3 2 号からの優先権を主張する。

【背景技術】

【0002】

50

[0003]最も有望な進歩の1つは、活性細胞免疫療法（ACI）と呼ばれる新しい治療クラスである。がんの免疫療法には、受動療法と能動療法があり得る。受動療法は、サイトカイン、腫瘍特異的抗体または免疫細胞を含む免疫調節剤の養子移入に基づく。次に、これらの物質または細胞を患者に投与して、抗腫瘍作用を開始する。一般的に、これらの治療は免疫記憶を生成せず、したがって、慢性注入に基づく処置を必要とする。一方、能動免疫療法は、体自身の免疫細胞を用いて抗原特異的抗腫瘍効果を促進することを目的として、患者の免疫系を刺激する。さらに、能動的免疫療法は、微小残存病変および腫瘍再発からの保護をもたらすことができる持続性の抗腫瘍反応を作り出すことを目指している。

【発明の概要】

10

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

[0004]したがって、がん治療および感染症免疫療法/ワクチン技術の進歩にもかかわらず、このような疾患の処置に対する新しいかまたは改善された効果的な免疫療法アプローチが緊急に必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0004】

[0005]本明細書における先行技術への言及は、この先行技術が、いずれかの管轄区域における技術常識の一部を形成すること、またはこの先行技術が当業者によって関連性があると理解され、関連性があるとみなされ、および/または他の先行技術と組み合わせられると合理的に予測され得ることの認識または示唆ではない。

20

【0005】

[0006]一態様では、本発明は、状態を処置するための方法を提供し、

(i) 腫瘍特異的抗原に結合する第1の抗原結合ドメインと、

(ii) 免疫細胞上の細胞表面分子に結合する第2の抗原結合ドメインと

を含む抗原結合タンパク質

を対象に投与することを含み、それによって状態を処置する。

【0006】

[0007]別の態様では、本発明は、

(i) 腫瘍特異的抗原に結合する第1の抗原結合ドメインと、

(ii) 免疫細胞上の細胞表面分子に結合する第2の抗原結合ドメインと

を含む抗原結合タンパク質

を含む組成物を提供し、好ましくは、組成物は、薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤をさらに含む。

30

【0007】

[0008]別の態様では、本発明は、

(i) 腫瘍特異的抗原に結合する第1の抗原結合ドメインと、

(ii) 免疫細胞上の細胞表面分子に結合する第2の抗原結合ドメインと

を含む抗原結合タンパク質

を含むキットを提供し、好ましくは、キットは、本明細書に記載される方法で抗原結合タンパク質を使用するための書面での説明書をさらに含む。

40

【0008】

[0009]一態様では、本発明は、状態を処置するための方法を提供し、

(a) (i) 腫瘍特異的抗原に結合する第1の抗原結合ドメイン；および

(ii) 免疫細胞上の細胞表面分子に結合する第2の抗原結合ドメイン

を含む抗原結合タンパク質と、

(b) (i) 標的細胞上の細胞表面分子に結合する標的化部分；および

(ii) 抗原結合タンパク質の第1の抗原結合ドメインの結合を受ける腫瘍特異的抗原エピトープ部分

を含む架橋分子と

50

を対象に投与することを含み、それによって対象の状態を処置する。

【0009】

[0010]一態様では、本発明は、

(a) (i) 腫瘍特異的抗原に結合する第1の抗原結合ドメイン；および
 (ii) 免疫細胞上の細胞表面分子に結合する第2の抗原結合ドメイン
 を含む抗原結合タンパク質と、
 (b) (i) 標的細胞上の細胞表面分子に結合する標的化部分；および
 (ii) 抗原結合タンパク質の第1の抗原結合ドメインの結合を受ける腫瘍特異的抗原エ
 ピトープ部分
 を含む架橋分子と
 を含む二成分治療薬を提供する。

10

【0010】

[0011]別の態様では、本発明は、

(a) (i) 腫瘍特異的抗原に結合する第1の抗原結合ドメイン；および
 (ii) 免疫細胞上の細胞表面分子に結合する第2の抗原結合ドメイン
 を含む抗原結合タンパク質と、
 (b) (i) 標的細胞上の細胞表面分子に結合する標的化部分；および
 (ii) 抗原結合タンパク質の第1の抗原結合ドメインの結合を受ける腫瘍特異的抗原エ
 ピトープ部分
 を含む架橋分子と
 を含む組成物を提供し、好ましくは、組成物は、薬学的に許容される担体、希釈剤または
 賦形剤をさらに含む。

20

【0011】

[0012]別の態様では、本発明は、

(a) (i) 腫瘍特異的抗原に結合する第1の抗原結合ドメイン；および
 (ii) 免疫細胞上の細胞表面分子に結合する第2の抗原結合ドメイン
 を含む抗原結合タンパク質と、
 (b) (i) 標的細胞上の細胞表面分子に結合する標的化部分；および
 (ii) 抗原結合タンパク質の第1の抗原結合ドメインの結合を受ける腫瘍特異的抗原エ
 ピトープ部分
 を含む架橋分子と
 を含むキットを提供し、好ましくは、キットは、本明細書に記載される方法で抗原結合タ
 ンパク質を使用するための書面での説明書をさらに含む。

30

【0012】

[0013]別の態様では、本発明は、

(i) 腫瘍特異的抗原に結合する第1の抗原結合ドメインと、
 (ii) 免疫細胞上の細胞表面分子に結合する第2の抗原結合ドメインと
 を含む抗原結合タンパク質を提供する。

【0013】

[0014]任意の態様では、腫瘍特異的抗原は、固形または液体腫瘍上に発現される抗原
 である。一実施形態では、腫瘍特異的抗原は、機能不全P2X₇受容体、EGFRvIII
 IまたはCLDN6のいずれか1つである。任意の態様では、第1の抗原結合ドメインは
 、機能不全P2X₇、EGFRvIIIもしくはCLDN6に結合するかまたはそれに特
 異的に結合する。好ましくは、腫瘍特異的抗原は、機能不全P2X₇である。

40

【0014】

[0015]したがって、好ましい態様では、

(i) 機能不全P2X₇受容体に結合する第1の抗原結合ドメインと、
 (ii) 免疫細胞上の細胞表面分子に結合する第2の抗原結合ドメインと
 を含む抗原結合タンパク質が提供される。

【0015】

50

[0016]任意の実施形態では、第1および第2の抗原結合ドメインを含む抗原結合タンパク質（本明細書において「オーケストレーション分子」としてさらに定義される）は、少なくとも二価分子であり得るか、または四価分子などの多価分子であり得る。例えば、抗原結合タンパク質は、腫瘍特異的抗原（好ましくは機能不全P2X₇）に結合するための単一結合ドメイン、および免疫細胞上の細胞表面分子に結合するための単一結合ドメインを含み、その分子を二価分子とすることができる。このような分子の非限定的な例は、第1および第2の抗原の各々に結合するためのs c F vを含む融合タンパク質、または単量体I g Gおよびs c F vを含む融合タンパク質であり得る。あるいは、四価分子は、免疫細胞上の細胞表面分子に結合するための二量体I g G分子の形態である抗原結合タンパク質を含み得、腫瘍特異的抗原（例えば、機能不全P2X₇受容体）に結合するために（例えば、各重鎖のC末端を介して）融合されたs c F vである。さらになお、C H₂および/またはC H₃ドメインを有するかまたは有しない、I g G由来結合タンパク質が意図される。さらになお、C H₂およびC H₃ドメインのF c結合ドメイン（含まれる場合）を改変して、F c R N結合を減弱または増加させることができる。種々のO R分子のための適切な構造の非限定的な例は、本明細書の実施例および図面においても提供される。これらの例示的な構造に基づいて適切なO R分子を設計および得ることができることは、当業者の範囲内である。

10

【0016】

[0017]別の態様では、本発明は、本明細書に記載される抗原結合タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む核酸を提供する。好ましくは、核酸は、第1の抗原結合ドメインをコードする第1のヌクレオチド配列、および第2の抗原結合ドメインをコードする第2のヌクレオチド配列を含む。任意の態様では、核酸はD N AまたはR N Aであり得る。

20

【0017】

[0018]別の態様では、本発明は、本明細書に記載される抗原結合タンパク質をコードするヌクレオチド配列、および本明細書に記載される架橋分子をコードするヌクレオチド配列を含む核酸を提供する。好ましくは、核酸は、第1の抗原結合ドメインをコードする第1のヌクレオチド配列、および第2の抗原結合ドメインをコードする第2のヌクレオチド配列を含む。

【0018】

30

[0019]任意の態様では、本発明は、抗原認識ドメインおよびシグナル伝達ドメインを含む受容体を発現する免疫細胞またはその前駆体をさらに含む。好ましくは、抗原認識ドメインは、細胞表面上に発現された腫瘍特異的抗原に結合する。例えば、本発明の任意の方法において、本方法は、さらに、抗原認識ドメインおよびシグナル伝達ドメインを含む受容体を発現する免疫細胞またはその前駆体を投与することを含む。好ましくは、抗原認識ドメインは、細胞表面上に発現される腫瘍特異的抗原に結合する。また、別の態様では、本発明は、本明細書に記載される二成分治療薬を含み、さらに、抗原認識ドメインおよびシグナル伝達ドメインを含む受容体を発現する免疫細胞またはその前駆体を発現する三成分治療薬を提供する。好ましくは、抗原認識ドメインは、細胞表面上に発現される腫瘍特異的抗原に結合する。任意の実施形態では、免疫細胞は、キメラ抗原受容体（C A R）、すなわちC A R - T細胞を発現するT細胞である。

40

【0019】

[0020]任意の実施形態では、第1の抗原結合ドメインは、機能不全P2X₇受容体のアデノシン三リン酸（A T P）結合部位に付随するピトープに結合する。一部の実施形態では、機能不全P2X₇受容体は、機能的P2X₇受容体（例えば、野生型配列を有し、A T P結合受容体の立体構造または折り畳みを有する受容体）のA T P結合能力と比較して、A T P結合部位でA T Pに結合する能力が減少している。一部の実施形態では、機能不全P2X₇受容体は、A T P結合部位でA T Pに結合することができない。

【0020】

[0021]任意の実施形態では、機能不全P2X₇受容体は、受容体を機能不全にさせる

50

立体構造変化を有する。一部の実施形態では、立体構造変化は、トランス立体構造からシス立体構造へのアミノ酸の変化である。一部の実施形態では、トランス立体構造からシス立体構造に変化したアミノ酸は、機能不全 P 2 X 7 受容体のアミノ酸位置 2 1 0 のプロリンである。

【 0 0 2 1 】

[0022]任意の実施形態では、第 1 の抗原結合ドメインは、機能不全 P 2 X 7 受容体のアミノ酸位置 2 1 0 にプロリンを含むエピトープに結合する。一部の実施形態では、第 1 の抗原結合部位は、機能不全 P 2 X 7 受容体のアミノ酸位置 2 0 0 のグリシンからアミノ酸位置 2 1 6 のシステインまで（両端を含む）の 1 つ以上のアミノ酸残基を含むエピトープに結合する。

10

【 0 0 2 2 】

[0023]存在する第 1 の抗原結合ドメインは、機能不全 P 2 X 7 受容体と相互作用し、特異的に結合し得る任意の適切な分子であり得る。しかしながら、一部の実施形態では、第 1 の抗原結合ドメインは、機能不全 P 2 X 7 受容体に結合する抗体またはその断片のアミノ酸配列とのアミノ酸配列相同性を含む。一部の実施形態では、第 1 の抗原結合ドメインは、機能不全 P 2 X 7 受容体に結合する抗体の断片 - 抗原結合 (F a b) 部分のアミノ酸配列とのアミノ酸配列相同性を含む。一部の実施形態では、抗体はヒト化抗体である。

【 0 0 2 3 】

[0024]任意の実施形態では、第 1 の抗原結合ドメインは、機能不全 P 2 X 7 受容体に結合する一本鎖可変断片 (s c F v) または多価 s c F v のアミノ酸配列とのアミノ酸配列相同性を含む。一部の実施形態では、多価 s c F v は、二価または三価 s c F v である。

20

【 0 0 2 4 】

[0025]任意の実施形態では、第 1 の抗原結合ドメインは、機能不全 P 2 X 7 受容体に結合する単一抗体ドメイン (s d A b) とのアミノ酸配列相同性を含む。

[0026]任意の実施形態では、第 1 の抗原結合ドメインは、機能不全 P 2 X 7 受容体に結合する抗体の 1 つ以上の相補性決定領域 (C D R) とのアミノ酸配列相同性を含む結合ポリペプチドを含む。任意の実施形態では、結合ポリペプチドは、機能不全 P 2 X 7 受容体に結合する抗体の V_H および / または V_L 鎖の C D R 1、2 および 3 ドメインとのアミノ酸配列相同性を含む。好ましい実施形態では、結合ポリペプチドは、抗体の V_H および / もしくは V_L 鎖の C D R のアミノ酸配列、または抗体の V_H および / もしくは V_L 鎖のアミノ酸配列、または抗体もしくはその断片のアミノ酸配列を含み、抗体またはその断片は、全内容が参照により本明細書に組み込まれる、P C T / A U 2 0 0 2 / 0 0 0 0 6 1 または P C T / A U 2 0 0 2 / 0 0 1 2 0 4 (または対応する米国特許第 7 , 3 2 6 , 4 1 5 号、米国特許第 7 , 8 8 8 , 4 7 3 号、米国特許第 7 , 5 3 1 , 1 7 1 号、米国特許第 8 , 0 8 0 , 6 3 5 号、米国特許第 8 , 3 9 9 , 6 1 7 号、米国特許第 8 , 7 0 9 , 4 2 5 号、米国特許第 9 , 6 6 3 , 5 8 4 号、もしくは米国特許第 1 0 , 4 5 0 , 3 8 0 号)、P C T / A U 2 0 0 7 / 0 0 1 5 4 0 (または対応する米国特許第 8 , 0 6 7 , 5 5 0 号)、P C T / A U 2 0 0 7 / 0 0 1 5 4 1 (または対応する米国特許出願公開第 2 0 1 0 / 0 0 3 6 1 0 1 号)、P C T / A U 2 0 0 8 / 0 0 1 3 6 4 (または対応する米国特許第 8 , 4 4 0 , 1 8 6 号、米国特許第 9 , 1 8 1 , 3 2 0 号、米国特許第 9 , 9 4 4 , 7 0 1 号もしくは米国特許第 1 0 , 5 9 7 , 4 5 1 号のうちいずれか 1 つ)、P C T / A U 2 0 0 8 / 0 0 1 3 6 5 (または対応する米国特許第 8 , 2 9 3 , 4 9 1 号もしくは米国特許第 8 , 6 5 8 , 3 8 5 号のうちいずれか 1 つ)、P C T / A U 2 0 0 9 / 0 0 0 8 6 9 (または対応する米国特許第 8 , 5 9 7 , 6 4 3 号、米国特許第 9 , 3 2 8 , 1 5 5 号もしくは米国特許第 1 0 , 2 3 8 , 7 1 6 号のうちいずれか 1 つ)、P C T / A U 2 0 1 0 / 0 0 1 0 7 0 (対応する国際公開第 / 2 0 1 1 / 0 2 0 1 5 5 号、米国特許第 9 , 1 2 7 , 0 5 9 号、米国特許第 9 , 6 8 8 , 7 7 1 号、もしくは米国特許第 1 0 , 0 5 3 , 5 0 8 号のうちいずれか 1 つ)、および P C T / A U 2 0 1 0 / 0 0 1 7 4 1 (対応する国際公開第 2 0 1 1 / 0 7 5 7 8 9 号もしくは米国特許第 8 , 8 3 5 , 6 0

30

40

50

9号のうちのいずれか1つ)に記載される任意の抗体のアミノ酸配列を含む。好ましくは、抗体は、PCT/AU2010/001070(または対応する米国特許第9,127,059号、米国特許第9,688,771号、もしくは米国特許第10,053,508号のうちのいずれか1つ)に記載される2-2-1のCDRアミノ酸配列、またはPCT/AU2007/001541(または対応する米国特許出願公開第2010/0036101号)に記載されるBPM09、およびアクセッション番号06080101であるEuropean Collection of Cultures(ECACCC)で寄託されたハイブリドーマAB253によって産生されるものを含む。

【0025】

[0027]任意の態様では、免疫細胞上の細胞表面分子は、リンパ系細胞または骨髄系細胞の表面上に存在する。リンパ球は、自然リンパ系細胞、不変性NK細胞、NK細胞、またはTリンパ球のサブタイプ(例えば、細胞傷害性T細胞、免疫調節性T細胞、T細胞、またはNK T細胞)、またはBリンパ球のサブセットであり得る。骨髄系細胞は、単球、マクロファージ、樹状細胞、または顆粒球のサブタイプであり得る。免疫細胞上の細胞表面分子は、抗原結合ドメインの結合を受け得るかまたは抗原結合ドメインによって検出され得る、免疫細胞上に存在する任意の分子であり得る。好ましくは、細胞表面分子は、免疫細胞上にのみ存在し、非免疫細胞上には存在しない。好ましくは、細胞表面分子は、直接的または間接的に免疫細胞の活性化を引き起こす受容体である。典型的には、免疫細胞の活性化は、がん細胞の生存性を低下させる能力の増加をもたらす。

【0026】

[0028]任意の態様では、第2の抗原結合ドメインは、本明細書に記載される免疫細胞上の細胞表面分子に結合するかまたはそれに特異的に結合する。一実施形態では、第2の抗原結合ドメインは、T細胞上の細胞表面分子に結合するかまたは特異的に結合する;場合により、細胞表面分子は、T細胞受容体、またはTCR-アルファもしくはベータ鎖などのT細胞受容体に付随する分子、またはCD3 T細胞受容体複合体の鎖、例えばイプシロン鎖である。別の実施形態では、細胞表面分子は、CD27、CD28、CD30、CD40、DAP10、OX40、4-1BB(CD137)およびICOSなどの共刺激受容体である。別の実施形態では、細胞表面分子は、Fc受容体またはその一部、例えば、FcRI(CD64)、FcRIIa(CD32)、FcRIIb(CD32)、FcRIIIa(CD16a)、FcRIIIb(CD16b)であり得る。他の例では、第2の抗原結合ドメインは、自然免疫エフェクター細胞、好ましくは自然免疫エフェクター細胞上の細胞表面分子に結合するかまたは特異的に結合する。自然免疫エフェクター細胞上に発現される細胞表面分子の例としては、CD16(FcRIIIaとしても公知である)、NKp46、NKG2D、NKp44およびDNAM-1ならびにその他が挙げられる。

【0027】

[0029]第2の抗原結合ドメインは、免疫細胞上の細胞表面分子に結合する任意の分子であり得る。例えば、第2の抗原結合ドメインは、抗体またはその抗原結合断片を含み得るか、またはその一部であり得る。あるいは、第2の抗原結合ドメインは、Fc受容体、例えば、FcRI(CD64)、FcRIIa(CD32)、FcRIIb(CD32)、FcRIIIa(CD16a)、FcRIIIb(CD16b)に結合することができるFc領域またはその一部であり得る。任意の態様または実施形態では、第2の抗原結合ドメインは、抗体のFc領域、またはFc受容体結合ドメインを含むポリペプチドであり得る。

【0028】

[0030]任意の態様では、抗体のFc領域は、IgG、より好ましくはIgG1、より好ましくはヒトIgG1のFc領域である。一部の実施形態では、IgGのFc領域は、マウスIgG1である。

【0029】

[0031]任意の態様では、キメラまたは融合タンパク質の二量体中の2つ以上のポリペ

10

20

30

40

50

プチドのうちの一つ以上、または受容体結合ドメインの一つもしくは両方を、C末端でFc領域に融合させることができる。あるいは、キメラまたは融合タンパク質の二量体中の二つ以上のポリペプチドのうちの一つ以上、または受容体結合ドメインの一つもしくは両方を、C末端でリンカーを介してFc領域に融合させることができる。

【0030】

【0032】好ましくは、Fc領域は、2つの重鎖断片、より好ましくは、上記重鎖のCH2ドメインおよびCH3ドメインを含む。一実施形態では、重鎖断片は、ジスルフィド連結を介して連結されている。あるいは、重鎖断片もFc領域もジスルフィド連結されていないか、またはいずれの方法でも連結されていない。

【0031】

【0033】任意の実施形態では、架橋分子は、ポリペプチド、または架橋分子、例えば、DNAアプタマーの機能を有する分子にコンジュゲートされるポリペプチドであり得る。ポリペプチドは、免疫細胞またはその前駆体によって発現され得る。あるいは、治療薬、組成物またはキットは、ポリペプチド、または上記ポリペプチドをコードする核酸を含み得る。

【0032】

【0034】架橋分子は、ポリペプチド、例えば、融合タンパク質またはキメラタンパク質であり得る。代替の実施形態では、架橋分子は、連結分子を介して連結されるポリペプチドまたはペプチドを含み得る。

【0033】

【0035】任意の実施形態では、標的化部分が結合するか、または特異的に結合する細胞表面分子は、抗原、好ましくは本明細書に記載される抗原を含み得る。

【0036】細胞表面分子は、タンパク質、脂質部分、糖タンパク質、糖脂質、糖質、多糖、核酸、MHC結合ペプチド、またはそれらの組合せから選択され得る。

【0034】

【0037】細胞表面分子は、細菌、ウイルス、および他の微生物の部分（例えば、被膜、莢膜、細胞壁、鞭毛、線毛、および毒素）を含み得る。細胞表面分子は、標的細胞によって発現され得る。

【0035】

【0038】細胞表面分子は、標的細胞によって発現されないことがある。非限定的な例として、細胞表面分子は、標的細胞ではなく、標的細胞または標的細胞の細胞表面分子に結合する細胞によって発現されるリガンドであり得る。また、非限定的な例によって、細胞表面分子は、標的細胞の細胞表面または細胞表面受容体に結合する毒素、外因性分子またはウイルスタンパク質であり得る。

【0036】

【0039】標的細胞は、がん細胞、またはMHCクラス受容体上に感染性因子由来のペプチドを提示することができる細胞であり得る。標的細胞は、腫瘍特異的抗原、例えば、機能不全P2X₇受容体を発現しても発現していなくてもよい。

【0037】

【0040】任意の態様では、標的細胞は、機能不全P2X₇受容体を発現する任意の細胞、例えばがん細胞であり得る。

【0041】任意の実施形態では、2種以上の架橋分子を対象に投与することができ、各架橋分子は標的細胞上の異なる細胞表面分子に結合する標的化部分を含む。例えば、がんを処置する方法との関連において、投与される各架橋分子は、異なる標的化部分を含み得、したがって、がん細胞上に存在する異なる腫瘍関連抗原に結合し得る。このような実施形態は、単一クラスのCAR T細胞の腫瘍抗原上に存在する複数の抗原への再方向付けを容易にし（同時を含む）、したがって、がん細胞を殺滅するための多面的アプローチを提供する。

【0038】

【0042】したがって、任意の実施形態では、がんを処置する方法は、2種以上の架橋分

10

20

30

40

50

子を投与することを含み、各架橋分子は、標的細胞上の異なる細胞表面抗原に結合するための標的化部分を含む。

【0039】

[0043]さらなる実施形態では、架橋分子は、がん細胞によって発現される同細胞表面抗原上の異なるエピトープに結合し得る。したがって、さらなる実施形態では、本発明の方法は、2種以上の架橋分子を投与することを含み、各架橋分子は、標的細胞上の同細胞表面抗原上の異なるエピトープに結合するための標的化部分を含む。

【0040】

[0044]さらになお、本発明は、免疫細胞を異なるがん抗原に再方向付けするための架橋分子を、それを必要とする対象に同期して投与することができる方法を提供する。これにより、治療アプローチの微調整が可能となり、その結果、患者の治療レジメンの経過中の異なる時間に、異なる抗原を介してがん細胞に結合するように免疫細胞を方向付けすることができる。

10

【0041】

[0045]さらなる実施形態では、単一の架橋分子は、単一の分子が標的細胞上の1を超える細胞表面分子に対する標的化部分を含むように、1を超える標的化部分を含み得る。

[0046]さらになお、単一の架橋分子は、単一の分子が標的細胞上の同じ細胞表面分子に対する標的化部分を含むが、標的化部分が細胞表面分子上の異なるエピトープに結合するように、1を超える標的化部分を含み得る。

【0042】

[0047]任意の態様では、標的細胞上の細胞表面分子に結合する標的化部分は、ペプチドまたは抗体もしくは抗体断片を含むかあるいはそれからなる。あるいは、標的化部分は、標的細胞表面上に存在するタンパク質または受容体のためのリガンドまたは結合パートナーを含み得る。

20

【0043】

[0048]標的化部分は、可溶性T細胞受容体(TcR)または一本鎖T細胞受容体結合モチーフまたはT細胞受容体様mAbをさらに含み得る。このような実施形態では、標的化部分は、MHC(HLA)IおよびII分子を介して細胞表面上に提示される感染性因子由来の細胞内プロセシングされたタンパク質に由来するペプチドの結合に特に適している。標的化部分はまた、MHC分子によって提示されるペプチドの結合に適することができ、ペプチドは、がんに関連する突然変異を含み、例えば、がん精巢抗原(WT1、NY-ESO-1、PRAMEファミリー(例えば、PRA100、PRA142、PRA300、PRA425およびその他)、MAGEファミリー(例えば、MAGE-A1、MAGE-A3、MAGE-A4、MAGE-A12およびその他)、CT83、SSX2、GAGE、BAGE、PAGE)または他のがん特異的突然変異が含まれる。

30

【0044】

[0049]任意の態様または実施形態では、架橋分子の標的化部分は、受容体の抗原認識と同じ抗原またはエピトープに結合しない。例えば、架橋分子の標的部分は、機能不全P2X₇受容体、E200、E300、もしくはE200/E300複合エピトープ、または本明細書に記載される機能不全P2X₇受容体上に存在する任意の他のエピトープに結合しない。

40

【0045】

[0050]標的化部分は、標的化抗体または抗体断片であり得る。標的化抗体または抗体断片は、免疫グロブリン(Ig)であり得る。免疫グロブリンは、IgG、IgA、IgD、IgE、IgM、それらの断片またはそれらの改変体から選択され得る。免疫グロブリンはIgGであり得る。IgGはIgG1であり得る。IgGは任意のIgGサブクラスであり得る。

【0046】

[0051]任意の実施形態では、本発明の架橋分子は、1を超える標的化部分を含み得る。例えば、ある特定の非限定的な実施形態では、架橋分子は、2つの異なる抗体、または

50

その断片を含み得る。抗体は、標的細胞上の同一の細胞表面分子の異なるエピトープに結合し得る。あるいは、抗体は、標的細胞上の異なる細胞表面分子のエピトープに結合し得る。

【0047】

【0052】本明細書における処置方法に関する態様の任意の実施形態では、抗原結合タンパク質および/または架橋分子は、注入を介して対象に送達され得るか、または免疫細胞（例えば、キメラ抗原受容体を発現するもの）によって発現され得る。抗原結合タンパク質および/または架橋分子は、ポリペプチドであり得、免疫細胞に含有される誘導性または構成的な発現構築物中にコードされる。

【0048】

【0053】任意の態様では、腫瘍特異的抗原エピトープ部分は、腫瘍特異的抗原由来のエピトープを含むかまたはそれからなる。典型的には、腫瘍特異的抗原は、機能不全 P2X₇、EGFRvIII または CLDN6 のいずれか 1 つである。任意の態様では、腫瘍特異的抗原エピトープ部分は、本明細書に記載される抗原結合タンパク質の第 1 の抗原結合ドメインの結合を受けることができる。腫瘍特異的抗原エピトープ部分は、本明細書に記載される任意のものであり得る。

【0049】

【0054】任意の態様または実施形態では、腫瘍特異的抗原エピトープ部分は、機能不全 P2X₇ 受容体エピトープ部分であり得る。機能不全 P2X₇ 受容体エピトープ部分は、P2X₇ 受容体、または ATP と結合することができない隣接する正しくパッキングされたモノマー間の界面で形成される 3 つの ATP 結合部位のうち少なくとも 1 つを有する P2X₇ 受容体の断片の形態で提供され得る。このような受容体は、非選択的カルシウムチャネルの開口をアポトーシス孔まで延長することができない。

【0050】

【0055】任意の態様では、機能不全 P2X₇ 受容体エピトープ部分は、機能不全 P2X₇ 受容体の断片を含むかまたはそれからなる。例示的な断片には、GHNYTTRNILPGLNITC（配列番号 2；本明細書では「E200 エピトープ」とも称する）およびそのバリエーション（例示的なバリエーションは配列番号 3～10 および 15～30、168、361～396、437 および 438 に提供される）；KYYKENNVEKRTLKVF（配列番号 12 および 13；本明細書では「E300」エピトープとも称する）；または GHNYTTRNILPGAGAKYYKENNVEK（配列番号 14；本明細書では「E200/E300」または「複合」エピトープとも称する）が挙げられる。

【0051】

【0056】任意の態様では、機能不全 P2X₇ 受容体エピトープ部分は、機能不全 P2X₇ 受容体に結合するが、機能的 P2X₇ 受容体に結合する抗体には結合しない抗体の結合を受ける。

【0052】

【0057】任意の態様では、架橋分子は、2 種以上の機能不全 P2X₇ 受容体エピトープ部分を含み得る。2 種以上の機能不全 P2X₇ 受容体エピトープ部分は、同じ配列もしくは異なる配列を含み得るかまたはそれらから構成され得る。例えば、任意の態様では、架橋分子は、E200 エピトープの形態で機能不全 P2X₇ 受容体エピトープ部分と、E300 エピトープの形態でさらなる機能不全 P2X₇ 受容体エピトープ部分とを含み得る。あるいは、任意の態様では、架橋分子は、E200 エピトープの形態で機能不全 P2X₇ 受容体エピトープ部分と、複合エピトープの形態でさらなる機能不全 P2X₇ 受容体エピトープ部分とを含み得る。さらになお、任意の態様では、架橋分子は、E200 エピトープの形態で第 1 の機能不全 P2X₇ 受容体エピトープ部分と、E200 エピトープの形態でさらなる機能不全 P2X₇ 受容体エピトープ部分とを含み得る。

【0053】

【0058】本発明のさらなる態様では、生理学的条件下でアポトーシス孔を形成することができないように ATP に対する反応が障害された P2X₇ 受容体（すなわち、本明細書

10

20

30

40

50

で定義される機能不全または非機能的 P 2 X 7 受容体) に結合する抗原結合ドメインを含む抗原結合タンパク質が提供される。好ましくは、抗原結合タンパク質は、A T P に応答して正常に機能する P 2 X 7 受容体に結合しない。

【 0 0 5 4 】

[0059]好ましくは、抗原結合タンパク質は、
F R 1 - C D R 1 - F R 2 - C D R 2 - F R 3 - C D R 3 - F R 4
を含む抗原結合ドメインを含み、

F R 1、F R 2、F R 3 および F R 4 は、各々、フレームワーク領域であり；

C D R 1、C D R 2 および C D R 3 は、各々、相補性決定領域であり、

相補性決定領域のいずれかの配列は、表 2 において本明細書に記載される通りである。 10

【 0 0 5 5 】

[0060]好ましくは、フレームワーク領域は、各抗体に由来する様々なフレームワーク領域を整列させることによって決定することができる特定の残基でのアミノ酸バリエーションを含む、表 2 において記載されるようなアミノ酸配列もまた有する。

【 0 0 5 6 】

[0061]さらに、本発明は、機能不全 P 2 X 7 受容体に結合または特異的に結合する抗原結合タンパク質を提供し、抗原結合タンパク質は、

F R 1 - C D R 1 - F R 2 - C D R 2 - F R 3 - C D R 3 - F R 4 を含む可変重鎖 (V H)

を含む抗原結合ドメインを含み、 20

F R 1、F R 2、F R 3 および F R 4 は、各々、フレームワーク領域であり；

C D R 1、C D R 2 および C D R 3 は、各々、相補性決定領域であり；

抗原結合ドメインは、配列番号 4 0 0 または 4 0 2 のいずれか 1 つに定義される V H 鎖のいずれかの C D R 1 ~ 3 を含む。好ましくは、抗原結合タンパク質の C D R は、K a b a t C h o t h i a もしくは I M G T ドメインギャップ番号付けシステム、または M a r t i n システムを用いて、より好ましくは K a b a t システムを用いて決定することができる。

【 0 0 5 7 】

[0062]一態様では、本発明は、配列番号 4 0 0、4 0 2 または 4 1 1 のいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含むか、それからなるか、またはそれから本質的になる、抗原結合タンパク質を提供する。 30

【 0 0 5 8 】

[0063]別の態様では、本発明は、抗体の抗原結合ドメインを含む抗原結合タンパク質を提供し、抗原結合ドメインは、機能不全 P 2 X 7 受容体に結合するかまたは特異的に結合し、抗原結合ドメインは、

(i) 配列番号 3 9 7 に示される配列と少なくとも約 8 0 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 9 % 同一である配列を含む相補性決定領域 (C D R) 1、配列番号 3 9 8 に示される配列と少なくとも約 8 0 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 9 % 同一である配列を含む C D R 2、および配列番号 3 9 9 または 4 0 1 のいずれか 1 つに示される配列と少なくとも約 8 0 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 9 % 同一である配列を含む C D R 3 を含む V H ; 40

(i i) 配列番号 4 0 0 または 4 0 2 のいずれか 1 つに示される配列と少なくとも約 9 5 % もしくは 9 6 % もしくは 9 7 % もしくは 9 8 % もしくは 9 9 % 同一である配列を含む V H ;

(i i i) 配列番号 3 9 7 に示される配列を含む C D R 1、配列番号 3 9 8 のいずれか 1 つに示される配列を含む C D R 2、および配列番号 3 9 9 または 4 0 1 のいずれか 1 つに示される配列を含む C D R 3 を含む V H ;

(i v) 配列番号 4 0 0 または 4 0 2 のいずれか 1 つに示される配列を含む V H 50

のうちの少なくとも1つを含む。

【0059】

[0064]任意の実施形態では、抗原結合ドメインは、さらに、

(i) 配列番号403もしくは404のいずれか1つに示される配列と少なくとも約80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも92%、少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%同一である配列を含むフレームワーク領域(FR)1、配列番号405に示される配列と少なくとも約80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも92%、少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%同一である配列を含むFR2、配列番号406に示される配列と少なくとも約80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも92%、少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%同一である配列を含むFR3、および配列番号407に示される配列と少なくとも約80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも92%、少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%同一である配列を含むFR4を含むVH；または

(ii) 配列番号403もしくは404のいずれか1つに示される配列を含むFR1、配列番号405に示される配列を含むFR2、配列番号406に示される配列を含むFR3、および配列番号407に示される配列を含むFR4を含むVH
 のうちの少なくとも1つを含む。

【0060】

[0065]本発明はまた、機能不全P2X₇受容体に結合するかまたは特異的に結合する抗原結合タンパク質を提供し、抗原結合タンパク質は、配列番号400または402のいずれか1つに示されるアミノ酸配列を含むか、それからなるか、または本質的にそれからなる抗原結合タンパク質の結合を競合的に阻害する。

【0061】

[0066]別の態様では、本発明はまた、抗体の抗原結合ドメインを含む抗原結合タンパク質を提供し、抗原結合ドメインは、機能不全P2X₇受容体に結合するかまたは特異的に結合し、抗原結合ドメインは、

(i) 配列番号408、416、423もしくは430に示される配列と少なくとも約80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも92%、少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%同一である配列を含む相補性決定領域(CDR)1、配列番号409、417、424もしくは431に示される配列と少なくとも約80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも92%、少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%同一である配列を含むCDR2、および配列番号410、418、424もしくは432のいずれか1つに示される配列と少なくとも約80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも92%、少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%同一である配列を含むCDR3を含むVH；

(ii) 配列番号411に示される配列と少なくとも約95%または96%または97%または98%または99%同一である配列を含むVH；

(iii) 配列番号408、416、423または430に示される配列を含むCDR1、配列番号409、417、424または431のいずれか1つに示される配列を含むCDR2、および配列番号410、418、424または432のいずれか1つに示される配列を含むCDR3を含むVH；

(iv) 配列番号411に示される配列を含むVH

のうちの少なくとも1つを含む。

【0062】

[0067]抗原結合ドメインは、さらに、

(i) 配列番号412、419、426もしくは433のいずれか1つに示される配列と少なくとも約80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも92%、少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%同一である配列を含むフレームワーク領域(FR)1、配列番号413、420、427もしくは434に示される配列と少な

10

20

30

40

50

くとも約 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 92%、少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99% 同一である配列を含む FR2、配列番号 414、421、428 もしくは 435 に示される配列と少なくとも約 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 92%、少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99% 同一である配列を含む FR3、および配列番号 415、422、429 もしくは 436 に示される配列と少なくとも約 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 92%、少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99% 同一である配列を含む FR4 を含む VH；または

(ii) 配列番号 412、419、426 もしくは 433 のいずれか 1 つに示される配列を含む FR1、配列番号 413、420、427 もしくは 434 に示される配列を含む FR2、配列番号 414、421、428 もしくは 435 に示される配列を含む FR3、および配列番号 415、422、429 もしくは 436 に示される配列を含む FR4 を含む VH

のうちの少なくとも 1 つをさらに含み得る。

【0063】

【0068】上記 2 つの態様のうちの任意の実施形態では、抗原結合タンパク質は、さらに、FR1a - CDR1a - FR2a - CDR2a - FR3a - CDR3a - FR4a を含み得、FR1a、FR2a、FR3a、および FR4a は、各々、フレームワーク領域であり、CDR1a、CDR2a および CDR3a は、各々、相補性決定領域である。特定の実施形態では、FR1a - CDR1a - FR2a - CDR2a - FR3a - CDR3a - FR4a は、可変軽鎖 (VL) の配列に対応する。

【0064】

【0069】特定の実施形態です、抗原結合タンパク質は、FR1 - CDR1 - FR2 - CDR2 - FR3 - CDR3 - FR4 - リンカー - FR1a - CDR1a - FR2a - CDR2a - FR3a - CDR3a - FR4a；または FR1a - CDR1a - FR2a - CDR2a - FR3a - CDR3a - FR4a - FR1 - CDR1 - FR2 - CDR2 - FR3 - CDR3 - FR4 を含む。

【0065】

【0070】本明細書において定義されるように、リンカーは、化学物質、1 つ以上のアミノ酸、または 2 つのシステイン残基間に形成されたジスルフィド結合であり得る。好ましい実施形態では、リンカーは、1 つ以上のアミノ酸残基で構成される。

【0066】

【0071】任意の実施形態では、抗原結合タンパク質は、配列番号 309、310、311、312、319、330、331、332 または 333 のいずれか 1 つに定義される配列のいずれかの CDR を含む可変軽鎖 (VL) を含む。任意の実施形態では、抗原結合タンパク質は、配列番号 309、310、311、312、319、330、331、332 または 333 のいずれか 1 つに定義される配列のいずれかの CDR1、CDR2 および CDR3 を含む可変軽鎖 (VL) を含む。好ましくは、CDR は、Kabat Chothia、もしくは IMGT ドメインギャップ番号付けシステム、または Martin システムを用いて、より好ましくは Kabat システムを用いて決定することができる。

【0067】

【0072】任意の実施形態では、抗原結合タンパク質は、配列番号 309、310、311、312、319、330、331、332 もしくは 333 のいずれか 1 つにおいて定義される配列、またはそれと少なくとも約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% もしくは少なくとも 99% 同一である配列を含む可変軽鎖 (VL) を含む。

【0068】

【0073】特定の好ましい実施形態では、本発明は、(N から C 末端または C から N 末端の順に) i) 配列番号 400、402 または 411 のいずれか；および ii) 配列番号 3

10

20

30

40

50

09、310、311、312、319、330、331、332もしくは333のいずれかのアミノ酸配列を含むか、それから本質的になるか、またはそれからなる抗原結合タンパク質を提供する。

【0069】

[0074]本明細書に記載されるように、抗原結合タンパク質は、

(i) 一本鎖 Fv 断片 (scFv) ;
 (ii) 二量体 scFv (di-scFv) ; または
 (iii) 抗体の定常領域、Fc または重鎖定常ドメイン (CH) 2 および / または CH 3 に連結された (i) または (ii) のうちの 1 つ
 の形態であり得る。

10

【0070】

[0075]さらに、本明細書に記載されるように、抗原結合タンパク質は、

(i) ダイアボディ ;
 (ii) トリアボディ ;
 (iii) テトラボディ ;
 (iv) Fab ;
 (v) F(ab')₂ ;
 (vi) Fv ;
 (vii) 二重特異性抗体もしくは他の形態の多特異抗体 (BiTE を含む) ; または
 (viii) 抗体の定常領域、Fc または重鎖定常ドメイン (CH) 2 および / もしくは CH 3 に連結された (i) ~ (vii) の 1 つ
 の形態であり得る。

20

【0071】

[0076]特定の実施形態では、本発明の抗原結合タンパク質は、免疫グロブリンからの定常領域を含まないタンパク質である。例えば、抗原結合タンパク質は、scFv、二量体 scFv、Fv 断片、単ドメイン抗体 (dAb)、ダイアボディ、またはそれを含む融合タンパク質もしくはコンジュゲートであり得る。

【0072】

[0077]特定の実施形態では、抗原結合タンパク質は、「オーケストレーション分子」(例えば、nfP2X₇ 受容体に結合するための 1 つの抗原結合ドメインを含み、免疫細胞上の抗原、好ましくは自然免疫エフェクター細胞を含む免疫エフェクター細胞上の抗原に結合するための第 2 の抗原結合ドメインに接続または融合される)との関連において本明細書に記載される融合タンパク質の形態である。

30

【0073】

[0078]前述の抗原結合タンパク質はまた、抗体の抗原結合ドメインと呼ばれ得る。

[0079]特定の実施形態では、本発明の抗原結合タンパク質の相補性決定領域配列 (CDR) は、IMGT 番号付けシステム、Kabats、Martin または Chothia システムに従って定義され得る。

【0074】

[0080]本明細書において、機能不全 P2X₇ 受容体 (nfP2X₇ 受容体) に「結合する」タンパク質または抗体への言及は、nfP2X₇ 受容体に「特異的に結合する (binds specifically to)」または「特異的に結合する (specifically binds to)」タンパク質または抗体を文字通り支持する。

40

【0075】

[0081]好ましくは、本明細書に記載される抗原結合タンパク質は、抗体またはその抗原結合断片である。典型的には、抗原結合タンパク質は、抗体、例えば、モノクローナル抗体である。抗原結合タンパク質は、組換え抗体または改変された抗体 (例えば、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、CDR 移植抗体、霊長類化抗体、脱免疫化抗体、類似ヒト化 (synhumanised) 抗体、半抗体、二重特異性抗体、三重特異性抗体または多特異抗体) の形態であり得る。抗体は、さらに、活性剤もしくは放射性標識、または溶解性を改

50

善するための薬剤へのコンジュゲーションなどの化学修飾、あるいは本明細書に記載される他の改変を含み得る。

【0076】

[0082]本明細書で使用される場合、抗原結合タンパク質は可変ドメインであり得る。

[0083]本発明の任意の態様、および本明細書に記載される任意の抗原結合タンパク質において、抗体依存性細胞媒介細胞傷害性 (ADCC) を誘導する能力が減少するように操作されるFc領域をさらに含む。好ましくは、ADCCを誘導する能力の減少は、Fc受容体と相互作用するFc領域におけるアミノ酸の突然変異、欠失または改変によってもたらされる。

【0077】

[0084]本発明は、FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3およびFR4のうちの一つ以上を形成するアミノ酸配列がヒト配列である、本明細書に記載される抗原結合タンパク質を提供する。

【0078】

[0085]本発明は、本明細書に記載される配列を有する抗原結合タンパク質、または本明細書に記載されるCDRおよび/またはFR配列を含むものを含む、抗nfp2x7抗原結合タンパク質、免疫グロブリン可変ドメイン、抗体、dab、scFv、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv断片、ダイアボディ、トリアボディ、線状抗体、一本鎖抗体分子、または多特異的抗体を提供する。

【0079】

[0086]本明細書に記載される抗原結合タンパク質は、ヒト定常領域、例えば、IgG定常領域、例えば、IgG1、IgG2、IgG3またはIgG4定常領域またはそれらの混合物を含み得る。VHおよびVLを含む抗体またはタンパク質の場合、VHは重鎖定常領域に連結され得、VLは軽鎖定常領域に連結され得る。

【0080】

[0087]1つの例は、本明細書に記載される抗原結合タンパク質が、IgG4抗体の定常領域またはIgG4抗体の安定化された定常領域を含む。1つの例は、タンパク質または抗体が、241位にプロリンを有するIgG4定常領域を含む (Kabatatの番号付けシステム (Kabatat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest Washington DC United States Department of Health and Human Services, 1987 and/or 1991) による)。

【0081】

[0088]1つの例では、本明細書に記載される抗原結合タンパク質、または本明細書に記載される抗原結合タンパク質の組成物は、C末端のリジン残基を完全にもしくは部分的に有するかまたは有しない配列の混合物を含む、安定化された重鎖定常領域を含む、重鎖定常領域を含む。

【0082】

[0089]1つの例では、抗原結合タンパク質は、IgG4定常領域または安定化されたIgG4定常領域 (例えば、上記で検討される) に連結または融合された本明細書に開示されたVHを含み、VLはカッパ軽鎖定常領域に連結または融合される。

【0083】

[0090]本発明の任意の態様では、抗体は裸の抗体である。具体的には、抗体は非コンジュゲート形態であり、コンジュゲートを形成するように適応されていない。

[0091]本発明はまた、標識または細胞傷害性剤にコンジュゲートされた、本明細書に記載される抗原結合タンパク質、免疫グロブリン可変ドメイン、抗体、dab、scFv、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv断片、ダイアボディ、トリアボディ、線状抗体、一本鎖抗体分子、または多特異抗体もしくは融合タンパク質の形態でのコンジュゲートを提供する。

【0084】

10

20

30

40

50

[0092]抗原結合タンパク質を形成する複数のポリペプチド鎖に関する本発明の態様では、発現構築物は、例えばプロモーターに作動可能に連結されたVHを含むポリペプチドをコードする核酸、および例えばプロモーターに作動可能に連結されたVLを含むポリペプチドをコードする核酸を含む。

【0085】

[0093]別の例では、発現構築物はニシストロン性発現構築物であり、例えば、5'から3'の順序で以下の作動可能に連結された成分：

[0094](i)プロモーター

[0095](ii)第1のポリペプチドをコードする核酸；

[0096](iii)内部のリボソーム侵入部位；および

[0097](iv)第2のポリペプチドをコードする核酸

を含み、

[0098]第1のポリペプチドはVHを含み、第2のポリペプチドはVLを含み、またはその逆もまた同様である。

【0086】

[0099]本発明はまた、VHを含む第1のポリペプチドをコードする発現構築物と、VLを含む第2のポリペプチドをコードする別の発現構築物を意図する。例えば、本発明はまた、以下を含む組成物を提供する。

【0087】

[0100](i)プロモーターに作動可能に連結されたVHを含むポリペプチドをコードする核酸を含む第1の発現構築物；および

[0101](ii)プロモーターに作動可能に連結されたVLを含むポリペプチドをコードする核酸を含む第2の発現構築物。

【0088】

[0102]本発明は、本明細書に記載されるベクターまたは核酸を含む細胞を提供する。好ましくは、細胞は単離され、実質的に精製され、または組換え体である。1つの例は、細胞が、本発明の発現構築物、または

[0103](i)プロモーターに作動可能に連結されたVHを含むポリペプチドをコードする核酸を含む第1の発現構築物；および

[0104](ii)プロモーターに作動可能に連結されたVLを含むポリペプチドをコードする核酸を含む第2の発現構築物

を含み、

[0105]第1および第2のポリペプチドは会合して、本発明の抗原結合タンパク質を形成する。

【0089】

[0106]本発明の細胞の例としては、細菌細胞、酵母細胞、昆虫細胞または哺乳動物細胞が挙げられる。

[0107]本発明は、抗原結合タンパク質、免疫グロブリン可変ドメイン、抗体、dab、scFv、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv断片、ダイアボディ、トリアボディ、線状抗体、一本鎖抗体分子、または本明細書に記載される多特異抗体、融合タンパク質もしくはコンジュゲートをコードする核酸を提供する。

【0090】

[0108]本発明は、本明細書に記載される核酸を含むベクターを提供する。

[0109]本発明は、本明細書に記載されるベクターまたは核酸を含む細胞を提供する。

[0110]本発明は、抗原結合タンパク質、または本明細書に記載されるCDRおよび/もしくはFR配列を含む抗原結合タンパク質、あるいは本明細書に記載される免疫グロブリン可変ドメイン、抗体、dab、scFv、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv断片、ダイアボディ、トリアボディ、線状抗体、一本鎖抗体分子、または多特異抗体、融合タンパク質、もしくはコンジュゲート、ならびに薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

10

20

30

40

50

【0091】

[0111]本発明は、抗原結合タンパク質、または本明細書に記載されるCDRおよび/もしくはFR配列を含む抗原結合タンパク質、あるいは抗原結合タンパク質、免疫グロブリン可変ドメイン、抗体、dab、scFv、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv断片、ダイアボディ、トリアボディ、線状抗体、一本鎖抗体分子、または本明細書に記載される多特異抗体、融合タンパク質もしくはコンジュゲート、希釈剤および場合により標識を含む診断用組成物を提供する。

【0092】

[0112]本発明は、抗原結合タンパク質、または本明細書に記載されるCDRおよび/もしくはFR配列を含む抗原結合タンパク質、あるいは免疫グロブリン可変ドメイン、抗体、dab、scFv、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv断片、ダイアボディ、トリアボディ、線状抗体、一本鎖抗体分子、または本明細書に記載される多特異抗体、融合タンパク質もしくはコンジュゲートを含むキットまたは製造物を提供する。 10

【0093】

[0113]本発明は、nfP2X₇受容体に結合するための抗原結合タンパク質を産生するために、本明細書に記載されるCDR1、CDR2、FR1、FR2、FR3およびFR4のうちの一つ以上に従う配列の使用を提供する。

【0094】

[0114]本発明は、nfP2X₇受容体に対して増加した親和性を有する抗nfP2X₇受容体抗原結合タンパク質を産生するために、本明細書に記載される抗原結合タンパク質またはCDRおよび/またはFR配列の使用を提供する。 20

【0095】

[0115]本発明は、本明細書に記載される抗原結合タンパク質またはCDRおよび/もしくはFR配列の突然変異から産生される核酸分子のライブラリーを提供し、上記ライブラリー中の少なくとも一つの核酸分子は、nfP2X₇受容体に結合するための抗原結合タンパク質をコードする。

【0096】

[0116]本発明は、本明細書に記載されるnfP2X₇受容体に結合するための抗原結合タンパク質を産生するための方法であって、本明細書に記載される細胞または動物において本明細書に記載される核酸を発現することを含む方法を提供する。 30

【0097】

[0117]本発明の抗原結合タンパク質の機能的特徴は、本発明の抗体に準用される。

[0118]本明細書に記載される抗原結合タンパク質は、精製され、実質的に精製され、単離され、および/または組換え体であり得る。

【0098】

[0119]本発明の抗原結合タンパク質は、本発明の抗原結合タンパク質を発現するハイブリドーマを増殖させた培地から採取した上清の一部であり得る。

[0120]本発明は、個体において、nfP2X₇の発現に付随する状態または疾患を予防または処置するための方法が提供され、本明細書に記載される抗原結合タンパク質、免疫グロブリン可変ドメイン、抗体、dab、scFv、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv断片、ダイアボディ、トリアボディ、線状抗体、一本鎖抗体分子、または多特異抗体、融合タンパク質、コンジュゲートまたは医薬組成物を、上記状態または疾患のための処置を必要とする個体に提供する工程を含む。nfP2X₇の発現に付随する疾患または状態は、好ましくはがんである。 40

【0099】

[0121]別の態様では、本発明はまた、対象におけるがんを処置または予防する方法を提供し、該方法は、本発明の抗原結合タンパク質を対象に投与することによって、対象におけるがんを処置または予防することを含む。本明細書で使用される場合、がんを処置する方法は、がんの広がりもしくは進行を阻害、予防または最小化する方法であって、がんの転移を阻害または予防することを含む方法を含む。 50

【0100】

【0122】別の態様では、本発明はまた、対象におけるがんの処置または予防のための薬剤の製造における、本発明の抗原結合タンパク質の使用を提供する。

【0123】別の態様では、本発明は、対象におけるがんの処置または予防に使用するための、本発明の抗原結合タンパク質または抗原結合タンパク質を含む医薬組成物を提供する。

【0101】

【0124】本明細書で使用される場合、文脈上別段の必要がある場合を除く、用語「含む (comprise)」および用語の変形、例えば「含んでいる」、「含む (comprises)」、および「含まれる (comprised)」は、さらなる添加剤、成分、整数または工程を除外することを意図しない。

10

【0102】

【0125】本発明のさらなる態様および前段落に記載された態様のさらなる実施形態は、以下の説明から明らかになり、一例として、添付の図面を参照して与えられる。

【図面の簡単な説明】

【0103】

【図1】【0126】図1：抗原結合タンパク質（本明細書では、オーケストレーション分子 (OR) と称する）および架橋分子（本明細書ではBRIDGE分子と称する）の例を使用する潜在的な作用様式として、3つの異なるシナリオが示される。シナリオIは、OR分子を介した免疫エフェクター細胞のがん細胞への直接的な動員を示す。シナリオIIは、BRIDGE分子を介した免疫エフェクター細胞のがん細胞への間接的な動員を示す。BRIDGE分子は、BRIDGE分子上に標的化nfP2X₇ E200由来エピトープを共発現するため、OR分子は、nfP2X₇を非常に低いレベルでのみ発現するか、または全くnfP2X₇を発現しない可能性があるという事実にもかかわらず、がん細胞を検出する可能性がある。シナリオIIIは、直接的標的化と間接的標的化の両方が起こりうる、最も可能性の高い組合せ作用様式を示す。

20

【図2-1】【0127】図2：機能不全P2X₇受容体を標的化する第1の抗原結合ドメイン、およびCD3を標的化する第2の抗原結合ドメインを有する例示的なOR分子。OR19_6は、プリナツモマブに基づくCD19/CD3対照である。(a) OR1、OR2-3、OR13-3、OR14、OR15、OR17、およびCD33架橋分子。(b)さらなる例示的なOR分子フォーマットの表。

30

【図2-2】【0127】図2：機能不全P2X₇受容体を標的化する第1の抗原結合ドメイン、およびCD3を標的化する第2の抗原結合ドメインを有する例示的なOR分子。

【図2-3】【0127】図2：機能不全P2X₇受容体を標的化する第1の抗原結合ドメイン、およびCD3を標的化する第2の抗原結合ドメインを有する例示的なOR分子。

【図2-4】【0127】【0127】図2：機能不全P2X₇受容体を標的化する第1の抗原結合ドメイン、およびCD3を標的化する第2の抗原結合ドメインを有する例示的なOR分子。

【図3-1】【0128】図3：MOLM-13 (AML) 野生型細胞株上のオーケストレーション分子バリエーションの結合。抗HIS染色を介したMOLM-13細胞上の人工タンパク質の間接染色。対照融合タンパク質として、CD33 BRIDGE (B031)を用いた。抗HIS抗体のみであるアイソタイプ対照と比較して、MOLM-13細胞への明確な結合が存在する。MOLM-13上のHIS-FITC陽性のヒストグラムオーバーレイ。灰色：アイソタイプ対照 (左)、赤色：HIS abの結合 (右シフト)。HIS-abを、1試験あたり1μlで製造業者に従って使用し、標的細胞を、Lentix (商標) 293T細胞由来の上清50μlとともに室温で10分間インキュベートした。トランスフェクションの48時間後に上清を回収した。陽性対照としてCD33 Fabを用いたトランスフェクション。(a) OR1、(b) OR2-3、(c) OR13-3、(d) OR14、(e) OR15、(f) OR17、および(g) CD33架橋分子。

40

【図3-2】【0128】図3：MOLM-13 (AML) 野生型細胞株上のオーケストレーション

50

ション分子バリエーションの結合。

【図3-3】[0128]図3：MOLM-13 (AML) 野生型細胞株上のオーケストレーション分子バリエーションの結合。

【図3-4】[0128]図3：MOLM-13 (AML) 野生型細胞株上のオーケストレーション分子バリエーションの結合。

【図4-1】[0129]図4：T細胞上のOR分子の結合能力のフローサイトメトリー検出。T細胞上のHIS-FITC陽性のヒストグラムオーバーレイ。灰色：アイソタイプ対照(左)、赤色：HIS抗体の結合(右シフト)。HIS抗体を、1試験あたり1μlで製造業者に従って使用し、標的細胞を、Lenti-X(商標)293T細胞由来の上清50μlとともに室温で10分間インキュベートした。トランスフェクションの48時間後に上清を回収した。T細胞を、IL-7/IL-15を含むTexMacS培地で7日間単離し、培養した。(a)OR13-3、(b)OR14、(c)OR16、(d)OR17、および(e)OR19_6。

【図4-2】[0129]図4：T細胞上のOR分子の結合能力のフローサイトメトリー検出。

【図4-3】[0129]図4：T細胞上のOR分子の結合能力のフローサイトメトリー検出。

【図5】[0130]図5：V_Hに直接連結したか((a)および(b))またはリンカーを介して連結した((c)および(d))単一のE200エピトープを有するFab形式の架橋分子は、Jeko-1(マンツル細胞リンパ腫)細胞株上のCD19に結合し、E200エピトープは、抗体(BIL03_2-2-1-AF647)への結合のために利用可能である。HISタグはFITC抗体によって検出される。(a)および(c)は抗HIS抗体結合を示し、(b)および(d)は機能不全P2X₇受容体エピトープへの抗体の結合を示す。

【図6】[0131]図6：V_Hに直接連結したか((a)および(b))またはリンカーを介して連結した((c)および(d))単一のE200エピトープを有するscFv形式の架橋分子は、Jeko-1(マンツル細胞リンパ腫)細胞株上のCD19に結合し、E200エピトープは、抗体への結合のために利用可能である。(a)および(c)は抗HIS抗体結合を示し、(b)および(d)は機能不全P2X₇受容体エピトープへの抗体の結合を示す。

【図7】[0132]図7：V_Lに直接連結したか((a)および(b))またはリンカーを介して連結した((c)および(d))単一のE200エピトープを有するFab形式の架橋分子は、Jeko-1(マンツル細胞リンパ腫)細胞株上のCD19に結合し、E200エピトープは、抗体への結合のために利用可能である。(a)および(c)は抗HIS抗体結合を示し、(b)および(d)は機能不全P2X₇受容体エピトープへの抗体の結合を示す。

【図8】[0133]図8：V_Lに直接連結したか((a)および(b))またはリンカーを介して連結した((c)および(d))単一のE200エピトープを有するscFv形式の架橋分子は、Jeko-1(マンツル細胞リンパ腫)細胞株上のCD19に結合し、E200エピトープは、抗体への結合のために利用可能である。(a)および(c)は抗HIS抗体結合を示し、(b)および(d)は機能不全P2X₇受容体エピトープへの抗体の結合を示す。

【図9-1】[0134]図9：架橋分子の、種々の抗原CD37、CD79B、ROR1、CD33、CD38、CD123、CD135、BCMA、EGFR、PDL1、CD22、CD70およびCD20への結合。(a)、(c)、(e)、(g)、(i)、(k)、(m)、(o)、(q)、(s)、(u)、(w)および(y)は、抗HIS抗体結合を示し、(b)、(d)、(f)、(h)、(j)、(l)、(n)、(p)、(r)、(t)、(v)、(x)および(z)は機能不全P2X₇受容体エピトープへの抗体の結合を示す。

【図9-2】[0134]図9：架橋分子の、種々の抗原CD37、CD79B、ROR1、

10

20

30

40

50

CD33、CD38、CD123、CD135、BCMA、EGFR、PD-L1、CD22、CD70およびCD20への結合。

【図9-3】[0134]図9：架橋分子の、種々の抗原CD37、CD79B、ROR1、CD33、CD38、CD123、CD135、BCMA、EGFR、PD-L1、CD22、CD70およびCD20への結合。

【図9-4】[0134]図9：架橋分子の、種々の抗原CD37、CD79B、ROR1、CD33、CD38、CD123、CD135、BCMA、EGFR、PD-L1、CD22、CD70およびCD20への結合。

【図9-5】[0134]図9：架橋分子の、種々の抗原CD37、CD79B、ROR1、CD33、CD38、CD123、CD135、BCMA、EGFR、PD-L1、CD22、CD70およびCD20への結合。 10

【図9-6】[0134]図9：架橋分子の、種々の抗原CD37、CD79B、ROR1、CD33、CD38、CD123、CD135、BCMA、EGFR、PD-L1、CD22、CD70およびCD20への結合。

【図9-7】[0134]図9：架橋分子の、種々の抗原CD37、CD79B、ROR1、CD33、CD38、CD123、CD135、BCMA、EGFR、PD-L1、CD22、CD70およびCD20への結合。

【図10】[0135]図10：フローサイトメトリーによって検出した場合の、示された形式でのCD19標的化Fab架橋分子によるJeKo-1細胞の「ペインティング」。細胞をFab架橋分子とともに所定の濃度でインキュベートした。CD33標的化Fab架橋分子は、10ng/mLおよび1000ng/mLのJeKo-1において陰性対照として機能した。CD19標的化Fab架橋分子は、1ng/mL、10ng/mL、100ng/mLおよび1000ng/mLで使用された。 20

【図11】[0136]図11：フローサイトメトリーによって検出した場合の、示された形式でのCD33標的化Fab架橋分子によるMOLM-13細胞の「ペインティング」。細胞をFab架橋分子とともに所定の濃度でインキュベートした。CD19標的化Fab架橋分子は、10ng/mLおよび1000ng/mLのJeKo-1において陰性対照として機能した。CD33標的化Fab架橋分子は、1ng/mL、10ng/mL、100ng/mLおよび1000ng/mLで使用された。

【図12】[0137]図12：細胞ゲート、ダブレットを排除するためのシングルゲート、生きている細胞のみを使用する生死識別ゲートから始まる、ゲーティング戦略が示される。T細胞はCD3APCを介してMOLM-13から識別され、MOLM-13はeGFPを恒常的に発現するように作製された。CD25APC-Vio770およびCD69VioGreen発現について、T細胞集団のみを分析した。 30

【図13】[0138]図13：T細胞は、異なる条件下でMOLM-13細胞とともにインキュベートされた。左のパネルでは、OR分子もBRIDGE分子も添加されず、CD25とCD69二重陽性細胞と呼ばれる基本的なT細胞活性化は3.65%であった。中央パネルでは、OR17が添加され、特異的活性化は8.05%に増加するのに対し、OR17とB031の併用は特異的活性化が31%に増加する。

【図14-1】[0139]図14：T細胞対MOLM-13のルシフェラーゼベースの細胞傷害性アッセイ。細胞融解は、ホタルルシフェラーゼおよびeGFPを恒常的に発現するよう形質導入されたMOLM-13野生型細胞株の生物発光活性により測定された。OR分子単独は、特に24時間後にがん細胞の顕著な減少をもたらしたが、これは架橋分子の存在によってさらに改善された。(a)架橋分子なしまたはありでの、種々の濃度であるOR分子の存在下でT細胞と20時間インキュベートした後のMOLM-13細胞の生存率%。(b)CD33架橋分子(B031)ありおよびなしでの、OR15の概要。(c)CD33架橋分子(B031)ありおよびなしでの、OR17の概要。(d)CD33架橋分子(B031)ありおよびなしでの、種々のOR分子の概要。 40

【図14-2】[0139]図14：T細胞対MOLM-13のルシフェラーゼベースの細胞傷害性アッセイ。

【図14-3】[0139]図14：T細胞対MOLM-13のルシフェラーゼベースの細胞傷害性アッセイ。

【図15】[0140]図15：架橋分子を含まない、健常ドナー由来のT細胞対JeKo-1細胞のルシフェラーゼベースの細胞傷害性アッセイの動態。細胞融解は、ホタルルシフェラーゼおよびeGFPを恒常的に発現するよう形質導入したJeKo-1細胞株の生物発光活性により測定された。OR分子単独は、特に23時間後にがん細胞の顕著な減少をもたらす。関連して、OR17はOR19__6（ブリナツモマブ、CD3×CD19二重特異性T細胞エンゲージャー[BiTE]のような非常に類似したタンパク質に対応する）およびOR13+3と同等の効力を示し、これは試験した他のOR分子よりも有意に強力であった。N=1健常ドナーおよび6回の技術的反復。

10

【図16】[0141]図16：架橋分子B19__8__Fabは、図15のデータと比較して、多くのOR分子の効力を有意に増加させた。

【図17】[0142]図17：架橋分子B19__8__IgG1は、図15のデータと比較して、多くのOR分子の効力を有意に増加させた。

【図18】[0143]図18：架橋分子バリエーション。

【図19】[0144]図19：24時間インキュベーション後の、OR分子なしおよびありで、エフェクター細胞対標的比10:1での、JeKo-1細胞の生存性。架橋分子は存在しない。2健常ボランティアドナー由来のT細胞および6回の技術的反復。

【図20】[0145]図20：24時間インキュベーション後の、OR分子なしおよびありで、エフェクター細胞対標的比10:1での、JeKo-1細胞の生存性。B19__8__Fab架橋分子は100ng/mLで存在する。タファシタマブ由来のCD19標的化BRiDGE。2健常ボランティアドナー由来のT細胞および6回の技術的反復。

20

【図21】[0146]図21：24時間インキュベーション後の、OR分子なしおよびありで、エフェクター細胞対標的比10:1での、JeKo-1細胞の生存性。B19__8__IgG1架橋分子は100ng/mLで存在する。タファシタマブ由来のCD19標的化BRiDGE。2健常ボランティアドナー由来のT細胞および6回の技術的反復。

【図22】[0147]図22：リンカーまたは延長されたE200エピトープ部分を有するさらなる架橋分子バリエーションを示す図である。

【図23】[0148]図23：24時間インキュベーション後の、OR17なしおよびありで、エフェクター細胞対標的比10:1での、JeKo-1細胞の生存性。B19__10__Fab架橋分子は種々の濃度を示す。タファシタマブ由来のCD19標的化BRiDGE。1健常ボランティアドナー由来のT細胞および6回の技術的反復。

30

【図24】[0149]図24：24時間インキュベーション後の、OR17なしおよびありで、エフェクター細胞対標的比10:1での、JeKo-1細胞の生存性。B19__10__IgG1架橋分子は種々の濃度を示す。タファシタマブ由来のCD19標的化BRiDGE。1健常ボランティアドナー由来のT細胞および6回の技術的反復。

【図25】[0150]図25：24時間インキュベーション後の、OR17なしおよびありで、エフェクター細胞対標的比10:1での、JeKo-1細胞の生存性。B19__11__Fab架橋分子は種々の濃度を示す。タファシタマブ由来のCD19標的化BRiDGE。1健常ボランティアドナー由来のT細胞および6回の技術的反復。

40

【図26】[0151]図26：24時間のインキュベーション後の、OR17なしおよびありで、エフェクター細胞対標的比10:1での、JeKo-1細胞の生存性。B19__11__IgG1架橋分子は種々の濃度を示す。タファシタマブ由来のCD19標的化BRiDGE。1健常ボランティアドナー由来のT細胞および6回の技術的反復。

【図27】[0152]図27：Fabフォーマットにおける同濃度100ng/mLでの異なるBRiDGEバリエーションの比較。

【図28】[0153]図28：IgG1フォーマットにおける同濃度100ng/mLでの異なるBRiDGEバリエーションの比較。

【図29】[0154]図29：30時間のインキュベーション後の、OR分子なしおよびありで、エフェクター細胞対標的比10:1での、MOLM-13細胞の生存性。CD38

50

を標的化する B 0 2 7 架橋分子が存在する。健常ボランティアドナー由来の T 細胞および 5 回の技術的反復。

【図 3 0】[0155]図 3 0：図 2 9 からのデータの異なる表現。

【図 3 1】[0156]図 3 1：変数 + / - O R 1 7 ならびに F a b および I g G 1 フォーマットにおける異なる架橋分子、およびタグバリエーション O R 1 9 _ 7 (E 2 0 0 を含まない対照)、B 1 9 _ 8、B 1 9 _ 1 0 および B 1 9 _ 1 1 での、C D 2 5 + C D 6 9 + 細胞によって測定した T 細胞の活性化を示す。2 健常ドナー。エフェクター / 標的比 1 0 : 1。F a b / I g G 1 フォーマットの架橋分子、最終濃度 1 0 0 n g / m L、インキュベーション時間 2 4 時間。

【図 3 2】[0157]図 3 2：変数 + / - O R 1 7 および対照 B R i D G E として B 1 9 _ 7、ならびに B 1 9 _ 8、B 1 9 _ 1 0 および B 1 9 _ 1 1 を有する F a b フォーマットの異なる B R i D G E 分子バリエーションでの、J e K o - 1 を標的化する T 細胞における、異なる条件下での G M C S F のサイトカイン分泌。エフェクター / 標的比 1 0 : 1、2 4 時間インキュベーション。

【図 3 3】[0158]図 3 3：変数 + / - O R 1 7 および対照 B R i D G E として B 1 9 _ 7、ならびに B 1 9 _ 8、B 1 9 _ 1 0 および B 1 9 _ 1 1 を有する F a b フォーマットの異なる B R i D G E 分子バリエーションでの、J e K o - 1 を標的化する T 細胞における、異なる条件下での I L 2 のサイトカイン分泌。エフェクター / 標的比 1 0 : 1、2 4 時間インキュベーション。

【図 3 4】[0159]図 3 4：変数 + / - O R 1 7 および対照 B R i D G E として B 1 9 _ 7、ならびに B 1 9 _ 8、B 1 9 _ 1 0 および B 1 9 _ 1 1 を有する F a b フォーマットの異なる B R i D G E 分子バリエーションでの、J e K o - 1 を標的化する T 細胞における、異なる条件下での T N F a のサイトカイン分泌。エフェクター / 標的比 1 0 : 1、2 4 時間インキュベーション。

【図 3 5】[0160]図 3 5：変数 + / - O R 1 7 および対照 B R i D G E として B 1 9 _ 7、ならびに B 1 9 _ 8、B 1 9 _ 1 0 および B 1 9 _ 1 1 を有する F a b フォーマットの異なる B R i D G E 分子バリエーションでの、J e K o - 1 を標的化する T 細胞における、異なる条件下での I F N ガンマのサイトカイン分泌。エフェクター / 標的比 1 0 : 1、2 4 時間インキュベーション。

【図 3 6 - 1】[0161]図 3 6：n f P 2 X 7 受容体を介して自然免疫細胞およびがん細胞をエンゲージさせるための二重特異性および四価の分子（オーケストレーション分子）の構造。

【図 3 6 - 2】[0161]図 3 6：n f P 2 X 7 受容体を介して自然免疫細胞およびがん細胞をエンゲージさせるための二重特異性および四価の分子（オーケストレーション分子）の構造。

【図 3 6 - 3】[0161]図 3 6：n f P 2 X 7 受容体を介して自然免疫細胞およびがん細胞をエンゲージさせるための二重特異性および四価の分子（オーケストレーション分子）の構造。

【図 3 6 - 4】[0161]図 3 6：n f P 2 X 7 受容体を介して自然免疫細胞およびがん細胞をエンゲージさせるための二重特異性および四価の分子（オーケストレーション分子）の構造。

【図 3 6 - 5】[0161]図 3 6：n f P 2 X 7 受容体を介して自然免疫細胞およびがん細胞をエンゲージさせるための二重特異性および四価の分子（オーケストレーション分子）の構造。

【図 3 7 - 1】[0162]図 3 7：NK 細胞への、自然免疫細胞をエンゲージさせるオーケストレーション分子の結合。

【図 3 7 - 2】[0162]図 3 7：NK 細胞への、自然免疫細胞をエンゲージさせるオーケストレーション分子の結合。

【図 3 8】[0163]図 3 8：オーケストレーション分子 + / - B R i D G E 分子の存在下での P B M C による J e K o がん細胞の細胞殺滅。

10

20

30

40

50

【図39】[0164]図39：オーケストレーション分子 + / - B R i D G E 分子の存在下での P B M C による M O L M - 1 3 細胞の細胞殺滅。

【発明を実施するための形態】

【0104】

【表1-1】

表1：配列情報

説明	配列	配列番号
例示的な機能不全 P2X ₇ 受容体エピトープ部分配列		
ヒト P2X ₇ 受容体	MPACCSCSDVFQYETNKVTRIQSMNYGTIKWFFHVIIIFSVCFA LVSDKLYQRKEPVISSVHTKVKGIAEVKKEIVENGVKKLVHSVF DTADYTFPLQNSFFVMTNFKTEGQEQRQCPEYPTRRTLCS SDRGCKKGWMDPQSKGIQTGRCCVVEGNGQKTCVSAWCPIE AVEEAPRPALLNSAENFTVLIKNNIDFPGHNYTTRNLPGLNITC TFHKTQNPQCPIFRLGDIFRETGDNFSDVAIQGGIMGIEIYWD NLDRWFHHCPRKYSFRRLDDKTTNVSLYPGYNFRYAKYYKEN NVEKRTLKIVFGIRFDILVFGTGGKFDIIQLVVYIGSTLSYFGLAA VFIDFLIDTYSSNCCRSHIYPWCKCCQPCVVNEYYYRKKCESIV EPKPTLKYSVFDVESHIRMVNQQLGRSLQDVKGQEVPRPAM DFTDL SRLPLALHDTPIPGQPEEIQLLRKEATPRSRDSPVWC QCGSCLPSQLPESHRCLEELCCRKKPGACITSELFRKLVLSR HVLQFLLLYQEPLLALDVDSTNSRLRHCA YRCYATWRFGSQD MADFAILPSCCRWRIRKEFPKSEGGYSGFKSPY	1
例示的な E200 エピトープ	GHNYTTRNLPGLNITC	2
バリエーション E200 エピトープペプチド (E200')	GHNYTTRNLPGLNIT	3
E200 エピトープ Cys から Ser への修飾	GHNYTTRNLPGLNITS	4
伸長した E200 Cys から Ser への修飾	GHNYTTRNLPGLNITSTFHK	5
伸長した E200' Cys から Ser への修飾 (22 aa)	GHNYTTRNLPGLNITSTFHKT	6
伸長した E200'' Cys から Ser への修飾	GHNYTTRNLPGLNITSTFHKTC	7
Pep16	DFPGHNYTTRNLPGC	8
Pep17	GHNYTTRNLPGLNITSTFHKTS	9

10

20

30

40

【0105】

50

【表 1 - 2】

伸長した Pep17 (27 aa)	GHNYTTRNILPGLNITSTFHKTSGSGK	10
最小配列 E200 ペプチド (標的エピトープ)	NYTTRNILPGL	11
例示的な E300 エピトープ	KYYKENNVEKRTLK	12
バリエーション E300 エピトープペプチド (E30')	KYYKENNVEKRTLKVF	13
例示的な E200/E300 または複合体エピトープ	GHNYTTRNILPGAGAKYYKENNVEK	14
E200_G4S	GHNYTTRNILPGLNITSGGGGS	15
E200_2xG4S	GHNYTTRNILPGLNITSGGGGSGGGGS	16
E200_3xG4S	GHNYTTRNILPGLNITSGGGGSGGGGSGGGGS	168
E200_伸長したペプチド 17v3 (24 aa)	GHNYTTRNILPGLNITSTFHKTGS	17
E200_伸長したペプチド 17v4 (22 aa)	GHNYTTRNILPGLNITSTFHGS	18
E200_伸長したペプチド 17v5 (19 aa)	GHNYTTRNILPGLNITSGS	19
E200_伸長したペプチド 17v6 (22 aa)	DFPGHNYTTRNILPGLNITSGS	20
E200_伸長したペプチド 17v7 (25 aa)	DFPGHNYTTRNILPGLNITSGGGGS	21
E200_伸長したペプチド 17v8 (30 aa)	DFPGHNYTTRNILPGLNITSGGGGSGGGGS	22
E200_伸長したペプチド 17v9 (35 aa)	DFPGHNYTTRNILPGLNITSGGGGSGGGGSGGGGS	23
E200_伸長したペプチド 17v10 (30 aa)	DFPGHNYTTRNILPGLNITSTFHKTSGSGK	24
E200_伸長したペプチド 17v11 (32 aa)	DFPGHNYTTRNILPGLNITSTFHKTSGSGKGS	25

10

20

30

40

【 0 1 0 6 】

50

【表 1 - 3】

E200_伸長したペプチド 17v12 (35 aa)	DFPGHNYTTRNLPGLNITSTFHKTSGSGKGGGGS	26
E200_伸長したペプチド 17v13 (25 aa)	DFPGHNYTTRNLPGLNITSTFHGGGGS	27
E200_伸長したペプチド 17v14 (22 aa)	GHNYTTRNLPGLNITSTFHGGGGS	28
E200_伸長したペプチド 17v15 (30 aa)	DFPGHNYTTRNLPGLNITSTFHKTGGGGS	29
E200_伸長したペプチド 17v16 (27 aa)	GHNYTTRNLPGLNITSTFHKTGGGGS	30
例示的な標的化部分の配列および例示的な架橋分子		
FMC63に基づく構築物 (CD19 に結合するため)		
CD19 結合剤重鎖 CD19, FMC63, B001_重鎖	EVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPR KGLEWLGVIWGSETTYNSALKSRLTIKDNSKSQVFLKMNSL QTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCHHHHHH	31
CD19 結合剤軽鎖 CD19, FMC63, B001_軽鎖	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGT VKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGGTDYSLTISNLEQEDIATYF CQQGNTLPYTFGGGKLEITKARTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNFPYAPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPPVTKSFNRG EC	32
E200+CD19 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ) CD19, FMC63, B002- 1_重鎖	<u>GHNYTTRNLPGLNITSE</u> VKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSG VSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYNSALKSRLTII KDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCHHHHHH	33
E200+CD19 結合剤(下 線を付した nfP2X ₇ エピ トープ) CD19, FMC63, B002- 2_重鎖	<u>GHNYTTRNLPGLNITSGGGGSE</u> VKLQESGPGLVAPSQSLSVT CTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYNSAL KSRLTIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYA MDYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCHHHHHH	34

10

20

30

40

【 0 1 0 7 】

50

【表 1 - 4】

E200+CD19 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ) CD19, FMC63, 軽鎖 B003-1	<u>GHNYTTRNILPGLNITS</u> DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQ DISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITKARTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	35
E200+CD19 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ) CD19, FMC63, 軽鎖 B003-2	<u>GHNYTTRNILPGLNITSGGGGSDI</u> QMTQTTSSLSASLGDRVTIS CRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITKA RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	36
E200+CD19 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ) CD19, FMC63, B005_ 重鎖	EVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPR KGLEWLGVIWGSETTYNSALKSRLTIKDNSKSQVFLKMNSL QTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSC <u>GHNYTTRNILPGLNITSHHHHHH</u>	37
CD19, FMC63, B005_ 軽鎖 (配列番号 32 の His タ グ化バージョン)	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGT VKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYF CQQGNTLPYTFGGGKLEITKARTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG ECHHHHHH	38
E200+CD19 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ) CD19, FMC63, B006_ 軽鎖	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGT VKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYF CQQGNTLPYTFGGGKLEITKARTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG E <u>CGHNYTTRNILPGLNITS</u>	39
CD19 結合剤 scFv フォーマット CD19, FMC63, B011_scFv_軽鎖/重鎖	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGT VKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYF CQQGNTLPYTFGGGKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQE SGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWL GVIWGSETTYNSALKSRLTIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAI YYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSTVSSHHHHH	40

10

20

30

40

【 0 1 0 8 】

50

【表 1 - 5】

<p>CD19 結合剤 scFv フォーマット</p> <p>CD19, FMC63, B012_scFv_重鎖/軽鎖</p>	<p>EVKLQESGPGPLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSQVIRQPPR KGLEWLGVWGSSETTYNSALKSRLTIKDNSKSKVFLKMNSL QTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQTSVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYL WYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISN LEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITHHHHHH</p>	41
<p>scFv フォーマットの E200+CD19 結合剤 (下線を付した nfP2X₇ エピトープ)</p> <p>CD19, FMC63, B013- 1_scFv_LH</p>	<p><u>GHNYTTRNLPGLNITSDIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQ</u> DISKYLWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITGGGGSG GGGSGGGGSEVKLQESGPGPLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDY GVSQVIRQPPRKGLEWLGVWGSSETTYNSALKSRLTIKDNSK SKVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQTSV TVSSHHHHHH</p>	42
<p>scFv フォーマットの E200+CD19 結合剤 (下線を付した nfP2X₇ エピトープ)</p> <p>CD19, FMC63, B013- 2_scFv_LH</p>	<p><u>GHNYTTRNLPGLNITSGGGGSDIQMTQTSSLSASLGDRVTIS</u> CRASQDISKYLWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITGG GGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPGPLVAPSQSLSVTCTVSGVS LPDYGVSQVIRQPPRKGLEWLGVWGSSETTYNSALKSRLTIK DNSKSKVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQ TSVTVSSHHHHHH</p>	43
<p>scFv フォーマットの E200+CD19 結合剤 (下線を付した nfP2X₇ エピトープ)</p> <p>CD19, FMC63, B014- 1_scFv_HL</p>	<p><u>GHNYTTRNLPGLNITSEVKLQESGPGPLVAPSQSLSVTCTVSG</u> VSLPDYGVSQVIRQPPRKGLEWLGVWGSSETTYNSALKSRLTI KDNSKSKVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTSVTVSSGGGGSGGGGSDIQMTQTSSLSASLGD RVTISCRASQDISKYLWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGK LEITHHHHHH</p>	44
<p>scFv フォーマットの E200+CD19 結合剤 (下線を付した nfP2X₇ エピトープ)</p> <p>CD19, FMC63, B014- 2_scFv_HL</p>	<p><u>GHNYTTRNLPGLNITSGGGGSEVKLQESGPGPLVAPSQSLSVT</u> CTVSGVSLPDYGVSQVIRQPPRKGLEWLGVWGSSETTYNSAL KSRLTIKDNSKSKVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYA MDYWGQTSVTVSSGGGGSGGGGSDIQMTQTSSLSASLGD RVTISCRASQDISKYLWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGK LEITHHHHHH</p>	45

10

20

30

40

【 0 1 0 9 】

50

【表 1 - 6】

scFv フォーマットの E200+CD19 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ) CD19, FMC63, B015_scFv_HL	<u>EVKLQESG</u> PGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPR KGLEWLGVIWGSETTYNSALKSRLTIKDNSKSKVFLKMNSL QTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLN WYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISN LEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEIT <u>GHNYTTRN</u> ILPGLN <u>ITSHHHHHH</u>	46	
scFv フォーマットの E200+CD19 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ) CD19, FMC63, B016_scFv_LH	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGT VKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYF CQQGNTLPYTFGGGKLEITGGGGSGGGGGSGGGGSEVKLQE SGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKLEWL GVIWGSETTYNSALKSRLTIKDNSKSKVFLKMNSLQTDDTAI YYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSTVSSGHNYTTRN <u>ILPGL</u> <u>NITSHHHHHH</u>	360	10
scFv フォーマットの E200+CD19 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ) CD19, FMC63, B017- 1_scFv_LH	<u>GHNYTTRN</u> ILPGLNITSDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQ DISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITGGGGSG GGGSGGGGSEVKLQESGPGVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDY GVSWIRQPPRKLEWLGVIWGSETTYNSALKSRLTIKDNSK SKVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSTV TVSSGHNYTTRN <u>ILPGLNITSHHHHHH</u>	47	20
scFv フォーマットの E200+CD19 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ) CD19, FMC63, B017- 2_scFv_LH	<u>GHNYTTRN</u> ILPGLNITSGGGGSDIQMTQTTSSLSASLGDRVTIS CRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITGG GGSGGGGGGGGGSEVKLQESGPGVAPSQSLSVTCTVSGVS LPDYGVSWIRQPPRKLEWLGVIWGSETTYNSALKSRLTIKD NSKSKVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQ TSTVSSGHNYTTRN <u>ILPGLNITSHHHHHH</u>	48	30
scFv フォーマットの E200+CD19 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ) CD19, FMC63, B018- 1_scFv_HL	<u>GHNYTTRN</u> ILPGLNITSEVKLQESGPGVAPSQSLSVTCTVSG VSLPDYGVSWIRQPPRKLEWLGVIWGSETTYNSALKSRLTII KDNSKSKVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTSTVSSGGGGGGGGGGSDIQMTQTTSSLSASLGD RVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGK LEITGHNYTTRN <u>ILPGLNITSHHHHHH</u>	49	40

【 0 1 1 0 】

【表 1 - 7】

scFv フォーマットの E200+CD19 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ) CD19, FMC63, B018- 2_scFv_HL	<u>G</u> HNYTTRNILPGLNITSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVT CTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYNSAL KSRLTIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDAIYYCAKHYYYGGSYA MDYWQGGTSVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQTTSSL SASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRL HSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYT FGGGTKLEITGHNYTTRNILPGLNITSHHHHHH	50
タファシタマブに基づく構築物 (CD19 に結合するため)		
E200+CD19 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ) CD19, タファシタマ ブ, B020-1_軽鎖	<u>G</u> HNYTTRNILPGLNITSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSK SLQNVNGNTLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSG SGSGTEFTLTISSEPEDFAVYYCMQHLEYIPITFGAGTKLEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYVA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	51
CD19, タファシタマ ブ, B020-2_重鎖	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYFTSYVMHWVRQAP GKGLEWIGYINPYNDGTYNEKFGQGRVTISSDKSISTAYMELSS LRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGGGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCHHHHHH	52
CD20 に結合するための構築物		
E200+CD20 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ) CD20, オクレリズマ ブ, B021-1_軽鎖	<u>G</u> HNYTTRNILPGLNITSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASS SVSYMHWWYQQKPGKAPKPLIYAPSNLASGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQWWSFNPPFTFGQGTKEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	53
CD20, オクレリズマ ブ, B021-1_重鎖	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSAAASGYFTSYNMHWVRQAP GKGLEWVGAAYPGNGDTSYNQKFKGRFTISVDKSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCARVYYYSNSYWFYFDVWGGGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCHHHHHH	54

10

20

30

40

【 0 1 1 1 】

50

【表 1 - 8】

E200+CD20 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ) CD20, オファツムマ ブ, B022-1_軽鎖	<u>GHNYTTRNILPGLNITSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQ</u> SVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAIGIPARFSGSGSGT DFTLTISLSEPEDFAVYYCQQRSNWPITFGQGTRLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	55	
CD20, オファツムマ ブ, B022-2_重鎖	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFNDYAMHWVRQAP GKGLEWVSTISWNSGSIYADSVKGRFTISRDNAKKSLYLQMN SLRAEDTALYYCAKDIQYGNYYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK SNTKVDKKEPKSCHHHHHH	56	10
CD22 に結合するための構築物			
E200+CD22 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ) CD22, m971-L7, B023- 1_LC	<u>GHNYTTRNILPGLNITSDIQMIQSPSSLSASVGDRTITCRASQT</u> IWSYLNWYRQRPGEAPNLLIYAASSLQSGVPSRFSGRSGTD FTLTISLQAEDFATYYCQQSYSIPQTFGQGTKEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	57	20
CD22, m971-L7, B023- 2_重鎖	QVQLQQSGPGMVKPSQTLTLTCAISGDSVSSNSVAWNWIRQS PSRGLEWLGRTYYRSTWYNDYAVSMKSRITINPDTNKNQFSL QLNSVTPEDTAVYYCAREVTGDLEDAFDIWGQGTMTVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKEPKSCHHHHHH	58	
E200+CD22 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ) CD22, イノツズマブ, B024-1_LC	<u>GHNYTTRNILPGLNITSDVQVTQSPSSLSASVGDRTITCRSSQ</u> SLANSYGNTFLSWYLHKPGKAPQLLIYGISNRFSGVPDRFSGS GSGTDFLTISLQPEDFATYYCLOGTHQPYTFGQGTKEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	59	30
CD22, イノツズマブ, B024-2_HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYRFTNYWIHWVRQAP GQGLEWIGGINPGNNYATYRRKFQGRVTMTADTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCTREGYGNYGAWFAYWGQGTITVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKEPKSCHHHHHH	60	40

【 0 1 1 2 】

【表 1 - 9】

CD79B に結合するための構築物		
E200+CD79B 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ) CD79B, ポラツズマブ, B025-1_LC	<u>G</u> HNYTTRNILPGLNITSDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQ SVDYEGDSFLNWWYQQKPGKAPKLLIYAASNLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSNEDPLTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYVA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	61
CD79B, ポラツズマブ, B025-2_HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFSSYWIEWVRQAP GKGLEWIGEILPGGGDTNYNEIFKGRATFSADTSKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCTRRVPIRLDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCHHHHHH	62
CD37 に結合するための構築物		
E200+CD37 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ) CD37, オトレルツズマ ブ, B026-1_LC	<u>G</u> HNYTTRNILPGLNITSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASEN VYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYFAKTLAEGIPARFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFAVYYCQHSDNPWTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	63
CD37, オトレルツズマ ブ, B026-2_HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTGYNMNWVRQMP GKGLEWMGNIDPYYGGTTYNRKFKGQVTISADKSISTAYLQW SSLKASDTAMYYCARSVGPFDSWGQGLTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCHHHHHH	64
CD38 に結合するための構築物		
E200+CD38 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ) CD38, ダラツムマブ, B027-1_LC	<u>G</u> HNYTTRNILPGLNITSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQ SVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRRATGIPARFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFAVYYCQQRSNWPTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	65

10

20

30

40

【 0 1 1 3 】

50

【表 1 - 1 0】

CD38, ダラツムマブ, B027-2_HC	EVQLLES GGGLVQ PGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGGTY YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQM NSLRAEDTAVYFCAKD KILWFG EPVFDYWGGQTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCHHHHHH	66
CD70 に結合するための構築物		
E200+CD70 結合剤 (下線を付した nfP2X7 エピトープ) CD70, クサツズマブ, B028-1_LC	<u>GHNYTTRN</u> ILPGLNITSQAVVTQEPSLTVSPGGTVLTCGLKSG SVTSDNFPTWYQQTPGQAPRLLIYNTNRHSGVPDRFSGSILG NKAALTITGAQADDEAEYFCALFISNPSVEFGGGTQLTVLKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSVTLTSLKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	67
CD70, クサツズマブ, B028-2_HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSV YYMNWVRQAP GKGLEWVSDINNEGGTTYADSVKGRFTISRDN SKNSL YLQM NSLRAEDTAVYYCARDAGYSNHVPIFDSWGQGLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCHHHHHH	68
CD30 に結合するための構築物		
E200+CD30 結合剤 (下線を付した nfP2X7 エピトープ) CD30, プレンツキシマ ブ, B029-1_LC	<u>GHNYTTRN</u> ILPGLNITSDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQS VDFDGD SYMNWYQQKPGQPPKVL IYAASNLESGIPARFSGSG SGTDFTLNHPVEEEDAATYYCQ QSNEDPWT FGGGTKLEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSVTLTSLKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	69
CD30, プレンツキシマ ブ, B029-2_HC	QIQLQQSGPEVVKPGASVKISCKASGYTFTDYYITWVKQKPGQ GLEWIGWIYPGSGNTKYNEKFKGKATLTVDTSSSTAFMQLSSL TSED TAVYFCANYGN YWFAYWGQGTQVTVSAASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHK PSNTKVD KKVEPKSCHHHHHH	70

10

20

30

40

【 0 1 1 4 】

50

【表 1 - 1 1】

CD33 に結合するための構築物		
E200+CD33 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ) CD33, ゲムツズマブ, B030-1_LC	<u>G</u> HNYTTRNILPGLNITSDIQLTQSPSTLSASVGDRVTITCRASES LDNYGIRFLTWFAQKPGKAPKLLMYAASNQSGVPSRFSGSG SGTEFTLTISLQPDFFATYYCQQTKEVPWSFGQGTKEVEKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEGCHHHHHH	71
CD33, ゲムツズマブ, B030-2_重鎖	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGYTITDSNIHWVRQAPG QSLEWIGIYIPYNGGTDYNQKFKNRATLTVDNPTNTAYMELSS LRSEDTAFYYCVNGNPWLAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCHHHHHH	72
E200+CD33 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ) CD33, リンツズマブ, B031-1_LC	<u>G</u> HNYTTRNILPGLNITSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASE SVDNYGISFMNWFQKPGKAPKLLIYAASNQSGVPSRFSGS GSGTDFLTISLQPDFFATYYCQQSKEVPWTFGQGTKEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEGCHHHHHH	73
CD33, リンツズマブ, B031-2_HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGYTFTDYNMHWVRQAP GQGLEWIGIYIPYNGGTGYNQKFKSKATITADESTNTAYMELS SLRSEDTAVYYCARGRPAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCHHHHHH	74
Her2 に結合するための構築物		
E200+Her2 結合剤 (下 線を付した nfP2X ₇ エピ トープ) Her2, ペルツズマブ, B032-1_LC	<u>G</u> HNYTTRNILPGLNITSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQ DVSIGVAWYQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSPRFSGSGSGT DFTLTISLQPEDFATYYCQYYIYPTFGQGTKEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEGCHHHHHH	75

10

20

30

40

【 0 1 1 5 】

50

【表 1 - 1 2】

Her2, ペルツズマブ, B032-2_HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYMDWVRQAP GKGLEWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCARNLGPSTFYFDYWGGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCHHHHHH	76
E200+Her2 結合剤 (下 線を付した nfP2X ₇ エピ トープ) Her2, トラスツズマブ, B033-1_LC	<u>GHNYTTRNLPGLNITSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQ</u> DVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFRSGSRSGT DFTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	77
Her2, トラスツズマブ, B033-2_HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPG KGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCSRWGGDFYAMDYWGQGLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCHHHHHH	78
EGFR に結合するための構築物		
E200+EGFR 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ) EGFR, ネシツムマブ, B034-1_LC	<u>GHNYTTRNLPGLNITSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQ</u> SVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGT DFTLTISLQPEDFAVYYCHQYGSTPLTFGGGTKEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	79
EGFR, ネシツムマブ, B034-2_HC	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISGDIYYSWIRQP PGKLEWIGIYYSGSDYNPSTLKRVTMSVDTSKNQFSLKVN SVTAADTAVYYCARVSIFGVGTFDYWGQGLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCHHHHHH	80
E200+EGFR 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ) EGFR, マツズマブ, B035-1_LC	<u>GHNYTTRNLPGLNITSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASS</u> SVTYMYWYQQKPGKAPKLLIYDTSNLAGVPSRFRSGSGSGTD YFTTISLQPEDIATYYCQQWSSHIFTFGQGTKEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	81

10

20

30

40

【 0 1 1 6 】

50

【表 1 - 1 3】

EGFR, マツズマブ, B035-2_HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSHWMHWVRQAP GQGLEWIGEFNPSNGRTNYNEKFKSKATMTVDTSTNTAYMEL SSLRSEDVAVYYCASRDYDYGGRYFDYWGGTLTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS SNTKVDKDKVEPKSCHHHHHH	82
E200+EGFR 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ) EGFR, パニツムマブ, B036-1_LC	<u>GHNYTTRNILPGLNITSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQ</u> DISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTD FTFTISLQPEDIATYFCQHFHDLPLAFGGGKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	83
EGFR, パニツムマブ, B036-2_HC	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQS PGKLEWIGHIYSGNTNYPNLSKSRITISIDTSKQFSLKLSV TAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGMVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCHHHHHH	84
CD276 に結合するための構築物		
E200+CD276 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ) CD276, hu8H9-6m, B037-1_LC	<u>GHNYTTRNILPGLNITSEIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCRASQ</u> SISDYLYWYQQKSHESPRLLIKYASQSISGIPARFSGSGSGSEF TLTINSVEPEDVGVVYQCQNGHSFPLTFGQGTKLELKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	85
CD276, hu8H9-6m, B037-2_HC	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKTSGYTFTNYDINWVRQRPG QGLEWIGWIFPGDDSTQYNEKFKGKATLTTDTSTSTAYMELSS LRSEDVAVYFCARQTTGTWFAYWGGTLTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCHHHHHH	86

10

20

30

40

【 0 1 1 7 】

50

【表 1 - 1 4】

GD2 に結合するための構築物		
E200+GD2 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ) GD2, ナキシタマブ, B038-1_LC	<u>G</u> HNYTTRN <u>I</u> L <u>P</u> GLNITSKIVMTQTPATLSVSAGERTITCKASQS VSNHVTWYQQKPGQAPRLLIYSASNRYSGVPARFSGSGYGTE FTFTISSVQSEDFAVYFCQQDYSSFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGECHHHHHH	87
GD2, ナキシタマブ, B038-2_HC	QVQLVESGPGVVPGRSLRLSCAVSGFSVTNYGVHWVRQPP GKGLEWLGVIWAGGITNYNSSVKGRLTISKDNSKNTVYLMNS LRAEDTAVYYCASRGGHYGYALDYWGQGLTIVTSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSN TKVDKKVEPKSCHHHHHH	88
BCMA に結合するための構築物		
E200+BCMA 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ) BCMA, クローン CA8 J9M0, B039-1_LC	<u>G</u> HNYTTRN <u>I</u> L <u>P</u> GLNITS <u>D</u> IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQ DISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSLNHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQYRKLPTWTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	89
BCMA, クローン CA8 J9M0, B039-2_HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKGSYFTFTNYWMHWVRQA PGQGLEWIGATYRGHSDTYNQKFKGRATLTADTSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCTRGAIYDGYDVLNHWGQGLTIVTSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHK PSNTKVDKKVEPKSCHHHHHH	90
CD371 に結合するための構築物		
E200+CD371 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ) 米国特許第 10568947 号_CAR9, B040-1_LC	<u>G</u> HNYTTRN <u>I</u> L <u>P</u> GLNITS <u>D</u> IVMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQ DISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFNGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	91

10

20

30

40

【 0 1 1 8 】

50

【表 1 - 15】

CD371, 米国特許第 10568947 号_CAR9, B040-2_HC	QVQLVQSGAEVKEPGASVKVSCKAPANTFSDHVMHWVRQAP GQRFWEWMGYIHAANGGTHYSQKFQDRVTITRDT SANTVYMDL SSLRSEDTAVYYCARGGYNSDAFDIWGQGMVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCHHHHHH	92
CD135 に結合するための構築物		
E200+CD135 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ) CD135, クローン 4G8, B041-1_LC	<u>GHNYTTRNILPGLNITSDIVLTQSPATLSVTPGDSVSLSCRASQ</u> SISNNLHWYQQKSHESPRLLIKYASQSIGIPSRFSGSGSGTDF TLSINSVETEDFGVYFCQQSNTWPYTFGGGKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	93
CD135, クローン 4G8, B041-2_HC	QVQLQQPGAELVKPGASLKLCKSSGYFTSYWMHWVRQRP GHGLEWIGEIDPSDYKDYNQKFKDKATLTVDRSSNTAYMHL SLTSDDSAVYYCARAITTPFDWFGQTLLTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCHHHHHH	94
CD123 に結合するための構築物		
E200+CD123 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ) CD123, クローン 32716, B042-1_LC	<u>GHNYTTRNILPGLNITSDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASES</u> VDNYGNTFMHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLESGIPARFSGSG SRTDFTLTINPVEADDVATYYCQQSNEDPPTFGAGTKLELKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	95
CD123, クローン 32716, B042-2_HC	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYIFTNYGMNWVKQAPGK SFKWMGWINTYTGESTYSADFKGRFAFSLETSASTAYLHINDL KNEDTATYFCARSGGYDPMDYWGQTSVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCHHHHHH	96

10

20

30

40

【 0 1 1 9 】

50

【表 1 - 1 6】

CD105 に結合するための構築物		
E200+CD105 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ) CD105, カロツキシマ ブ, B043-1_LC	<u>G</u> HNYTTRN <u>I</u> L <u>P</u> GLNITSQIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASS SVSYMHWYQQKPGSSPKWIYATSNLASGVVPRFSGSGSGT SYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSSNPLTFGAGTKLELKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	97
CD105, カロツキシマ ブ, B043-2_HC	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSAASGFTFSDAWMDWVRQS PEKGLEWVAEIRSKASNHATYYAESVKGRFTISRDDSKSSVYL QMNSLRAEDTGIYYCTRWRRFFDSWGQGTTLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCHHHHHH	98
ROR-1 に結合するための構築物		
E200+ROR-1 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ) ROR-1, ク ローン D10v3, B044- 1_LC	<u>G</u> HNYTTRN <u>I</u> L <u>P</u> GLNITSEIVLSQSPAITAASLGQKVITITCSASSN VSYIHWYQQRSGTSPRPWIYEISKLASGVVPRFSGSGSGTSYS LTISSMEAEDAAIYYCQQWNYPLITFGSGTKLEIQRVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGECHHHHHH	99
ROR-1, クローン D10v3, B044-2_HC	QVQLKESGPGLVAPSQTLSITCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPG KGLEWLGVWAGGFTNYNSALKSRLSISKDNSKSQVLLKMTSL QTDDTAMYCCARRGSSYSMDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCHHHHHH	100
PD-L1 に結合するための構築物		
E200+PD-L1 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ) PD-L1, ア テゾリズマブ, B045- 1_LC	<u>G</u> HNYTTRN <u>I</u> L <u>P</u> GLNITSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQ DVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	101

10

20

30

40

【 0 1 2 0】

50

【表 1 - 17】

PD-L1, アテゾリズマブ, B045-2_HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAP GKGLEWVAVWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQM NSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLLTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCHHHHHH	102
MET-R に結合するための構築物		
E200+MET-R 結合剤 (下線を付した nfP2X7 エピトープ) MET-R, オナルツズマブ, B046- 1_LC	<u>GHNYTTRN</u> ILPGLNITSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKSSQ SLLYTSSQKNYLAWYQKPKAPKLLIYWASTRESGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYAYPWTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEGCHHHHHH	103
MET-R, オナルツズマブ, B046-2_HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYWLHWVRQAP GKGLEWVGMIDPSNSDTRFNPNFKDRFTISADTSKNTAYLQM NSLRAEDTAVYYCATYRSYVTPLDYWGQGTLLTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCHHHHHH	104
PDGFR アルファに結合するための構築物		
E200+PDGFR 結合剤 (下線を付した nfP2X7 エピトープ) PDGFR ア ルファ, トベツマブ, B047-1_LC	<u>GHNYTTRN</u> ILPGLNITSDIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRPSQ SFSRYINWYQKPKAPKLLIHAASSLVGGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYSNPPITFGQGTREMKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEGCHHHHHH	105
PDGFR アルファ, トベツマブ, B047-2_HC	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMNWIRQAP GKGLEWVSYISSSGSIIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCAREGRIAARGMDVWGQGTLLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCHHHHHH	106

10

20

30

40

【 0 1 2 1 】

50

【表 1 - 1 8】

E200+PDGFR 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ) PDGFR ア ルファ, オララツマブ, B048-1_LC	<u>GHNYTTRN</u> ILPGLNITSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQ SVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGT DFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRSNWPPAFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	107	
PDGFR アルファ, オ ララツマブ, B048- 2_HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSINSSSYWGWLRRQ PGKGLEWIGSFFYTGSTYYNPSLRSLTISVDTSKNQFSLMLS SVTAADTAVYYCARQSTYYYGSGNYGWFDRWDQGLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCHHHHHH	108	10
Her3 に結合するための構築物			
E200+Her3 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ) Her3, セ リバンツマブ, B049- 1_LC	<u>GHNYTTRN</u> ILPGLNITSQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSS DVGSYNNVSWYQQHPGKAPKLIIEVSRPSPGVSNRFSGSKS GNTASLTISGLQTEDEADYYCCSYAGSSIFVIFGGGKVTVLRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	109	20
Her3, セリバンツマブ, B049-2_HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYVMAWVRQAP GKGLEWVSSISSGGWTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCTRGLKMATIFDYWGQGLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCHHHHHH	110	30
FR アルファに結合するための構築物			
E200+FRa 結合剤 (下 線を付した nfP2X ₇ エピ トープ) FR アルファ, ファルレッツマブ, B050-1_LC	<u>GHNYTTRN</u> ILPGLNITSDIQLTQSPSSLSASVGDRTITCSVSS ISSNNLHWYQQKPGKAPKPIWYGTSNLASGVPSRFSGSGSGT DYFTFISLQPEDIAITYCQQWSSYPMYTFGQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	111	40

【 0 1 2 2】

【表 1 - 19】

FR アルファ, ファルレッズマブ, B050-2_HC	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFTFSGYGLSWVRQAP GKGLEWVAMISSGGSYTYADSVKGRFAISRDNANTLFLQM DSLRPEDTGVIYFCARHGDDPAWFAYWGQGPVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCHHHHHH	112
GPC3 に結合するための構築物		
E200+GPC3 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ) GPC3, コ ドリツズマブ, B051- 1_LC	<u>GHNYTTRNILPGLNITSDVVM</u> TQSPLSLPVTGEPASISCRSSQ SLVHSNRNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQNTHPPTFGQGTKLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	113
GPC3, コドリツズマ ブ, B051-2_HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYEMHWVRQAP GQGLEWVGMALDPKTGDTAYSQKFKGRVTLTADKSTSTAYMEL SSLTSEDTAVYYCTRFYSYTYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCHHHHHH	114
SLAMF7 に結合するための構築物		
E200+SLAMF7 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ) SLAMF7, エロツズマブ, B052- 1_LC	<u>GHNYTTRNILPGLNITSDIQMT</u> QSPSSLSASVGDRTITCKASQ DVGIAVAWYQQKPKGKPKLLIYWASTRHTGVPDRFSGSGSGT DFTLTISSLPEDVATYYCQQYSSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	115
SLAMF7, エロツズマブ, B052-2_HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDVSRVYWMWVRQAP GKGLEWIGEINPDSSTINYAPSLKDKFIISRDNANSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARPDGNYWYFDVWGQGLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCHHHHHH	116

10

20

30

40

【 0 1 2 3 】

50

【表 1 - 2 0】

TNFRSF10B に結合するための構築物		
E200+ TNFRSF10B 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), チガツズマブ, B053-1_LC	<u>GHNYTTRN</u> ILPGLNITSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQ DVGTAVAWYQOKPGKAPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSYRTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	117
TNFRSF10B, チガツズマブ, B053-2_HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYVMSWVRQAP GKGLEWVATISSGGSYTYYPDSVKGRFTISRDNANTLYLOMN SLRAEDTAVYYCARRGDSMITTDYWGQGLTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCHHHHHH	118
GPNMB に結合するための構築物		
E200+ GPNMB 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), GPNMB, グレムバツムマブ, B054-1_LC	<u>GHNYTTRN</u> ILPGLNITSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQ SVDNNLVWYQOKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGT EFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNWPPWTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	119
GPNMB, グレムバツムマブ, B054-2_HC	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISFNYYSWIRHH PGKLEWIGYIYSGSTYSNPSLKRVTISVDTSKNQFSLTSS VTAADTAVYYCARGYNWNYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCHHHHHH	120
VEGFR2 に結合するための構築物		
E200+ VEGFR2 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), ラムシルマブ, B055-1_LC	<u>GHNYTTRN</u> ILPGLNITSDIQMTQSPSSVSASIGDRVTITCRASQ GIDNWLGWYQOKPGKAPKLLIYDASNLDTGVPSRFSGSGSGT YFTLTISSLQAEDFAVYFCQQAFAFPPTFGGGTKVDIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	121

10

20

30

40

【 0 1 2 4】

50

【表 1 - 2 1】

VEGFR2, ラムシルマブ, B055-2_HC	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAP GKGLEWVSSISSSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARVTDAFDIWGGQTMVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCHHHHHH	122
$\alpha 4\beta 7$ &/または $\alpha E\beta 7$ に結合するための構築物		
E200+ $\alpha 4\beta 7$ および $\alpha E\beta 7$ 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), エトロリズムマブ, B056-1_LC	GHNYYTTRNILPGLNITSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASE SVDDLHWYQQKPGKAPKLLIKYASQSIGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQGNSLPNTFGQGTKEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	123
$\alpha 4\beta 7$ & $\alpha E\beta 7$, エトロリズムマブ, B056-2_HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFFITNNYWGWRQAP GKGLEWVGYISYSGSTSYNPSLKRFTISRDTSKNTFYLQMNS LRAEDTAVYYCARTGSSGYDFWGGQTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCHHHHHH	124
E200+ $\alpha 4\beta 7$ 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), $\alpha 4\beta 7$, アプリルマブ, B057-1_LC	GHNYYTTRNILPGLNITSDIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQ GISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASNLESGVPSRFSGSGSGT DFTLTISLQPEDFANYCQQANSFPWTFGQGTKEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	125
$\alpha 4\beta 7$, アプリルマブ, B057-2_HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLSDLSIHWVRQAPG KGLEWMGGFDPQDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDYAMEL SSLKSEDTAVYYCATGSSSSWFDPWGGQTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCHHHHHH	126

10

20

30

40

【 0 1 2 5 】

50

【表 1 - 2 2】

CSPG4 に結合するための構築物		
E200+ CSPG4 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), CSPG4, D2A-1h10-UC12, B058-1_LC	<u>G</u> HNYTTRN <u>L</u> PGLNIT <u>S</u> RSTQSA <u>L</u> TQPASVSGSPGQ <u>S</u> ITISCTG TSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGVSKRFS GSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC <u>S</u> SYTSSSTRHVF <u>G</u> TGTQL TVLGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADY <u>E</u> K HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	127
CSPG4, D2A-1h10- UC12, B058-2_HC	EVQLVESGAEVKKPGDSLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPG KGLEWMGIIYPGDSVTTYSYPAFQGDVTISVDKISISTAYLQWNSL KASDTGIYYCARRRGNYMDVWGNGLVTVSSASTKGPSVF LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS <u>G</u> VHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCHHHHHH	128
CD80 に結合するための構築物		
E200+ CD80 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), ガリキシ マブ, B059-1_LC	<u>G</u> HNYTTRN <u>L</u> PGLNIT <u>S</u> ESALTQPPSVSGAPGQKV <u>T</u> ISCTG <u>S</u> T NIGGYDLHWYQQLPGTAPKLLIYDINKRPSGISDRFSGSKSGTA ASLAITGLQTEDEADYYCQSYDSSLNAQVFGGGTRTLVLR <u>T</u> VA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADY <u>E</u> KHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	129
CD80, ガリキシマブ, B059-2_HC	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGGSISSGGYGGWIRQPP GKLEWIGSFYSSSGNTYYNPSLKSQVTISTDTSKNQFSLKLN SMTAADTAVYYCVRDRLFSVGMVYNNWFDVWGPGLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTS <u>G</u> VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCHHHHHH	130
CCR4 に結合するための構築物		
E200+ CCR4 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), モガムリ ズマブ, B060-1_LC	<u>G</u> HNYTTRN <u>L</u> PGLNIT <u>S</u> DVLMTQSP <u>L</u> SLPVT <u>P</u> GEPASISCRSSR NIVHINGDTYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSLLPWTFGQGT <u>K</u> VEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADY <u>E</u> KHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	131

10

20

30

40

【 0 1 2 6】

50

【表 1 - 2 3】

CCR4, モガムリズム ブ, B060-2_HC	EVQLVESGGDLVQPGRSLRLSCAASGFIFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVATISSASTYSYYPDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMN SLRVEDTALYYCGRHSDGNFAFGYWGQGLTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCHHHHHH	132
CD115 に結合するための構築物		
E200+ CD115 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), CD115- CSF-1R, エマクツズマ ブ, B061-1_LC	<u>GHNYTTRN</u> ILPGLNITSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASE DVNTYVSWYQQKPGKAPKLLIYAASNRYTGVPSRFSGSGSGT DFTLTISLQPEDFATYYCQQSFSYPTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	133
CD115-CSF-1R, エマク ツズマブ, B061-2_HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTSYDISWVRQAPG QGLEWMGVWTDGGTNYAQKLGGRVTMTTDTSTSTAYMELR SLRSDDTAVYYCARDQRLYFDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCHHHHHH	134
ENOX-2 に結合するための構築物		
E200+ ENOX-2 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), ENOX-2, 米国特許第 9459256 号, B062-1_LC	<u>GHNYTTRN</u> ILPGLNITSENVLTQSPAIMSASPERVTMTCSASS SIRYIYWYQQKPGSSPRLLIYDTSNVAPGVVFRFSGSGSGTSY SLTINRMEAEDAATYYCQEWGYPYTFGGGTKLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	135
ENOX-2, 米国特許第 9459256 号, B062- 2_HC	EVKLQESGTEVVKPGASVKLSCKASGYIFTSYDIDWVRQTPEQ GLEWIGWIFPGEVSTYNEKFKGRATLSVDKSSSTAYMELTRL TSEDSAVYFCARGDYRRYFDLWGQGTITVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCHHHHHH	136

10

20

30

40

【 0 1 2 7 】

50

【表 1 - 2 4】

CD56 に結合するための構築物		
E200+ CD56 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), CD56, ロ ルボツズマブ, B063- 1_LC	<u>GHNYTTRNILPGLNITSDVVM</u> TQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQ IIHSDGNTYLEWFQQRPQSPRRLIYKVSNRFSGVDPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHPHTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	137
CD56, I ロルボツズマ ブ, B063-2_HC	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSFGMHWVRQAP GKGLEWVAYISSGSFTIYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARMRKGYAMDYWGQGTLLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCHHHHHH	138
huVH1-69 に結合するための構築物		
E200+ huVH1-69 結合 剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), huVH1-69, B075-1_LC	<u>GHNYTTRNILPGLNITSDIQL</u> TQSPSSLSASVGDRVITICRASQ GISSNIVWLQKPKGKAPKGLIYHGTNLESGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLEPEDFATYYCVQYSQFPPTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	139
huVH1-69, B075-2_HC	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCASGYTFTSYWMHWVKQAP GQGLEWIGAVSPGNSDTSYNEKFKGKATLTVDTASASTAYMEL SSLRSEDVAVYYCTRSRYGNALDYWGQGTLLTVSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCHHHHHH	140

10

20

30

40

50

【 0 1 2 8 】

【表 1 - 2 5】

CD19 に結合するための構築物 (IgG1 フォーマット)		
CD19, タファシタマ ブ, OR19_1, wt-IgG1, HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAP GKGLEWIGYINPYNDGTYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSS LRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGLTVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKHHHHHH	141
CD19, タファシタマ ブ, OR19_2, IgG1-SDIE, HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAP GKGLEWIGYINPYNDGTYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSS LRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGLTVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKHHHHHH	142
CD19 に結合するための構築物 (Fab フォーマット)		
CD19, タファシタマ ブ, B020-2_重鎖	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAP GKGLEWIGYINPYNDGTYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSS LRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGLTVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCHHHHHHH	143
CD19, タファシタマ ブ, OR19_7 軽鎖	DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQ QKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPRDFSGSGSGTEFTLTISSLEP EDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	144

10

20

30

40

【 0 1 2 9】

【表 1 - 2 6】

<p>E200+ CD19 結合剤 (下線を付した nfP2X₇ エピトープ), CD19, タ ファシタマブ, 軽鎖 OR19_8</p>	<p><u>G</u>HNYTTRN<u>L</u>P<u>G</u>L<u>N</u>I<u>T</u>S<u>D</u>I<u>V</u>M<u>T</u>Q<u>S</u>P<u>A</u>T<u>L</u>S<u>L</u>S<u>P</u>G<u>E</u>R<u>A</u>T<u>L</u>S<u>C</u>R<u>S</u>S<u>K</u> <u>S</u>L<u>Q</u>N<u>V</u>N<u>G</u>N<u>T</u>Y<u>L</u>Y<u>W</u>F<u>Q</u>Q<u>K</u>P<u>G</u>Q<u>S</u>P<u>Q</u>L<u>L</u>I<u>R</u>M<u>S</u>N<u>L</u>N<u>S</u>G<u>V</u>P<u>D</u>R<u>F</u>S<u>G</u> <u>S</u>G<u>S</u>G<u>T</u>E<u>F</u>T<u>L</u>T<u>I</u>S<u>S</u>L<u>E</u>P<u>E</u>D<u>F</u>A<u>V</u>Y<u>Y</u>C<u>M</u>Q<u>H</u>L<u>E</u>Y<u>P</u>I<u>T</u>F<u>G</u>A<u>G</u>T<u>K</u>L<u>E</u>I<u>K</u>R <u>T</u>V<u>A</u>A<u>P</u>S<u>V</u>F<u>I</u>F<u>P</u>P<u>S</u>D<u>E</u>Q<u>L</u>K<u>S</u>G<u>T</u>A<u>S</u>V<u>V</u>C<u>L</u>L<u>N</u>N<u>F</u>Y<u>P</u>R<u>E</u>A<u>K</u>V<u>Q</u>W<u>K</u>V<u>D</u> <u>N</u>A<u>L</u>Q<u>S</u>G<u>N</u>S<u>Q</u>E<u>S</u>V<u>T</u>E<u>Q</u>D<u>S</u>K<u>D</u>S<u>T</u>Y<u>S</u>L<u>S</u>S<u>T</u>L<u>T</u>L<u>S</u>K<u>A</u>D<u>Y</u>E<u>K</u>H<u>K</u>V<u>Y</u>A <u>C</u>E<u>V</u>T<u>H</u>Q<u>L</u>S<u>S</u>P<u>V</u>T<u>K</u>S<u>F</u>N<u>R</u>G<u>E</u>C</p>	<p>145</p>
<p>E200+ CD19 結合剤 (下線を付した nfP2X₇ エピトープ), CD19, タ ファシタマブ, 軽鎖 OR19_9</p>	<p><u>G</u>HNYTTRN<u>L</u>P<u>G</u>L<u>N</u>I<u>T</u>S<u>G</u>G<u>G</u>G<u>S</u>D<u>I</u>V<u>M</u>T<u>Q</u>S<u>P</u>A<u>T</u>L<u>S</u>L<u>S</u>P<u>G</u>E<u>R</u>A<u>T</u>L<u>S</u> <u>C</u>R<u>S</u>S<u>K</u><u>S</u>L<u>Q</u>N<u>V</u>N<u>G</u>N<u>T</u>Y<u>L</u>Y<u>W</u>F<u>Q</u>Q<u>K</u>P<u>G</u>Q<u>S</u>P<u>Q</u>L<u>L</u>I<u>R</u>M<u>S</u>N<u>L</u>N<u>S</u>G<u>V</u>P <u>D</u>R<u>F</u>S<u>G</u>S<u>G</u>S<u>G</u>T<u>E</u>F<u>T</u>L<u>T</u>I<u>S</u>S<u>L</u>E<u>P</u>E<u>D</u>F<u>A</u>V<u>Y</u>Y<u>C</u>M<u>Q</u>H<u>L</u>E<u>Y</u>P<u>I</u>T<u>F</u>G<u>A</u>G<u>T</u> <u>K</u>L<u>E</u>I<u>K</u>R<u>T</u>V<u>A</u>A<u>P</u>S<u>V</u>F<u>I</u>F<u>P</u>P<u>S</u>D<u>E</u>Q<u>L</u>K<u>S</u>G<u>T</u>A<u>S</u>V<u>V</u>C<u>L</u>L<u>N</u>N<u>F</u>Y<u>P</u>R<u>E</u>A<u>K</u>V <u>Q</u>W<u>K</u>V<u>D</u>N<u>A</u>L<u>Q</u>S<u>G</u>N<u>S</u>Q<u>E</u>S<u>V</u>T<u>E</u>Q<u>D</u>S<u>K</u>D<u>S</u>T<u>Y</u>S<u>L</u>S<u>S</u>T<u>L</u>T<u>L</u>S<u>K</u>A<u>D</u>Y<u>E</u>K <u>H</u>K<u>V</u>Y<u>A</u>C<u>E</u>V<u>T</u>H<u>Q</u>L<u>S</u>S<u>P</u>V<u>T</u>K<u>S</u>F<u>N</u>R<u>G</u>E<u>C</u></p>	<p>146</p>
<p>E200+ CD19 結合剤 (下線を付した nfP2X₇ エピトープ), CD19, タ ファシタマブ, 軽鎖 OR19_10</p>	<p><u>G</u>HNYTTRN<u>L</u>P<u>G</u>L<u>N</u>I<u>T</u>S<u>G</u>G<u>G</u>G<u>S</u>G<u>G</u>G<u>S</u>G<u>G</u>G<u>S</u>D<u>I</u>V<u>M</u>T<u>Q</u>S<u>P</u>A<u>T</u> <u>L</u>S<u>L</u>S<u>P</u>G<u>E</u>R<u>A</u>T<u>L</u>S<u>C</u>R<u>S</u>S<u>K</u><u>S</u>L<u>Q</u>N<u>V</u>N<u>G</u>N<u>T</u>Y<u>L</u>Y<u>W</u>F<u>Q</u>Q<u>K</u>P<u>G</u>Q<u>S</u>P<u>Q</u>L<u>L</u> <u>I</u>Y<u>R</u>M<u>S</u>N<u>L</u>N<u>S</u>G<u>V</u>P<u>D</u>R<u>F</u>S<u>G</u>S<u>G</u>S<u>G</u>T<u>E</u>F<u>T</u>L<u>T</u>I<u>S</u>S<u>L</u>E<u>P</u>E<u>D</u>F<u>A</u>V<u>Y</u>Y<u>C</u>M<u>Q</u> <u>H</u>L<u>E</u>Y<u>P</u>I<u>T</u>F<u>G</u>A<u>G</u>T<u>K</u>L<u>E</u>I<u>K</u>R<u>T</u>V<u>A</u>A<u>P</u>S<u>V</u>F<u>I</u>F<u>P</u>P<u>S</u>D<u>E</u>Q<u>L</u>K<u>S</u>G<u>T</u>A<u>S</u>V<u>V</u>C<u>L</u> <u>L</u>N<u>N</u>F<u>Y</u>P<u>R</u>E<u>A</u>K<u>V</u>Q<u>W</u>K<u>V</u>D<u>N</u>A<u>L</u>Q<u>S</u>G<u>N</u>S<u>Q</u>E<u>S</u>V<u>T</u>E<u>Q</u>D<u>S</u>K<u>D</u>S<u>T</u>Y<u>S</u>L<u>S</u>S <u>T</u>L<u>T</u>L<u>S</u>K<u>A</u>D<u>Y</u>E<u>K</u>H<u>K</u>V<u>Y</u>A<u>C</u>E<u>V</u>T<u>H</u>Q<u>L</u>S<u>S</u>P<u>V</u>T<u>K</u>S<u>F</u>N<u>R</u>G<u>E</u>C</p>	<p>147</p>
<p>E200+ CD19 結合剤 (下線を付した nfP2X₇ エピトープ), CD19, タ ファシタマブ, 軽鎖 OR19_11</p>	<p><u>G</u>HNYTTRN<u>L</u>P<u>G</u>L<u>N</u>I<u>T</u>S<u>T</u>F<u>H</u>K<u>T</u>S<u>G</u>S<u>G</u>K<u>D</u>I<u>V</u>M<u>T</u>Q<u>S</u>P<u>A</u>T<u>L</u>S<u>L</u>S<u>P</u>G<u>E</u> <u>R</u>A<u>T</u>L<u>S</u>C<u>R</u>S<u>S</u>K<u>S</u>L<u>Q</u>N<u>V</u>N<u>G</u>N<u>T</u>Y<u>L</u>Y<u>W</u>F<u>Q</u>Q<u>K</u>P<u>G</u>Q<u>S</u>P<u>Q</u>L<u>L</u>I<u>R</u>M<u>S</u>N<u>L</u> <u>N</u>S<u>G</u>V<u>P</u>D<u>R</u>F<u>S</u>G<u>S</u>G<u>S</u>G<u>T</u>E<u>F</u>T<u>L</u>T<u>I</u>S<u>S</u>L<u>E</u>P<u>E</u>D<u>F</u>A<u>V</u>Y<u>Y</u>C<u>M</u>Q<u>H</u>L<u>E</u>Y<u>P</u>I<u>T</u> <u>F</u>G<u>A</u>G<u>T</u>K<u>L</u>E<u>I</u>K<u>R</u>T<u>V</u>A<u>A</u>P<u>S</u>V<u>F</u>I<u>F</u>P<u>P</u>S<u>D</u>E<u>Q</u>L<u>K</u>S<u>G</u>T<u>A</u>S<u>V</u>V<u>C</u>L<u>L</u>N<u>N</u>F<u>Y</u>P <u>R</u>E<u>A</u>K<u>V</u>Q<u>W</u>K<u>V</u>D<u>N</u>A<u>L</u>Q<u>S</u>G<u>N</u>S<u>Q</u>E<u>S</u>V<u>T</u>E<u>Q</u>D<u>S</u>K<u>D</u>S<u>T</u>Y<u>S</u>L<u>S</u>S<u>T</u>L<u>T</u>L<u>S</u>K <u>A</u>D<u>Y</u>E<u>K</u>H<u>K</u>V<u>Y</u>A<u>C</u>E<u>V</u>T<u>H</u>Q<u>L</u>S<u>S</u>P<u>V</u>T<u>K</u>S<u>F</u>N<u>R</u>G<u>E</u>C</p>	<p>148</p>
<p>E200+ CD19 結合剤 (下線を付した nfP2X₇ エピトープ), CD19, タ ファシタマブ, 軽鎖 OR19_12</p>	<p><u>G</u>HNYTTRN<u>L</u>P<u>G</u>L<u>N</u>I<u>T</u>S<u>T</u>F<u>H</u>K<u>T</u>D<u>I</u>V<u>M</u>T<u>Q</u>S<u>P</u>A<u>T</u>L<u>S</u>L<u>S</u>P<u>G</u>E<u>R</u>A<u>T</u>L<u>S</u> <u>C</u>R<u>S</u>S<u>K</u><u>S</u>L<u>Q</u>N<u>V</u>N<u>G</u>N<u>T</u>Y<u>L</u>Y<u>W</u>F<u>Q</u>Q<u>K</u>P<u>G</u>Q<u>S</u>P<u>Q</u>L<u>L</u>I<u>R</u>M<u>S</u>N<u>L</u>N<u>S</u>G<u>V</u>P <u>D</u>R<u>F</u>S<u>G</u>S<u>G</u>S<u>G</u>T<u>E</u>F<u>T</u>L<u>T</u>I<u>S</u>S<u>L</u>E<u>P</u>E<u>D</u>F<u>A</u>V<u>Y</u>Y<u>C</u>M<u>Q</u>H<u>L</u>E<u>Y</u>P<u>I</u>T<u>F</u>G<u>A</u>G<u>T</u> <u>K</u>L<u>E</u>I<u>K</u>R<u>T</u>V<u>A</u>A<u>P</u>S<u>V</u>F<u>I</u>F<u>P</u>P<u>S</u>D<u>E</u>Q<u>L</u>K<u>S</u>G<u>T</u>A<u>S</u>V<u>V</u>C<u>L</u>L<u>N</u>N<u>F</u>Y<u>P</u>R<u>E</u>A<u>K</u>V <u>Q</u>W<u>K</u>V<u>D</u>N<u>A</u>L<u>Q</u>S<u>G</u>N<u>S</u>Q<u>E</u>S<u>V</u>T<u>E</u>Q<u>D</u>S<u>K</u>D<u>S</u>T<u>Y</u>S<u>L</u>S<u>S</u>T<u>L</u>T<u>L</u>S<u>K</u>A<u>D</u>Y<u>E</u>K <u>H</u>K<u>V</u>Y<u>A</u>C<u>E</u>V<u>T</u>H<u>Q</u>L<u>S</u>S<u>P</u>V<u>T</u>K<u>S</u>F<u>N</u>R<u>G</u>E<u>C</u></p>	<p>149</p>
<p>E200+ CD19 結合剤 (下線を付した nfP2X₇ エピトープ), CD19, タ ファシタマブ, 軽鎖 OR19_13</p>	<p><u>G</u>HNYTTRN<u>L</u>P<u>G</u>L<u>N</u>I<u>T</u>S<u>T</u>F<u>H</u>K<u>T</u>G<u>S</u>D<u>I</u>V<u>M</u>T<u>Q</u>S<u>P</u>A<u>T</u>L<u>S</u>L<u>S</u>P<u>G</u>E<u>R</u>A<u>T</u> <u>L</u>S<u>C</u>R<u>S</u>S<u>K</u><u>S</u>L<u>Q</u>N<u>V</u>N<u>G</u>N<u>T</u>Y<u>L</u>Y<u>W</u>F<u>Q</u>Q<u>K</u>P<u>G</u>Q<u>S</u>P<u>Q</u>L<u>L</u>I<u>R</u>M<u>S</u>N<u>L</u>N<u>S</u>G <u>V</u>P<u>D</u>R<u>F</u>S<u>G</u>S<u>G</u>S<u>G</u>T<u>E</u>F<u>T</u>L<u>T</u>I<u>S</u>S<u>L</u>E<u>P</u>E<u>D</u>F<u>A</u>V<u>Y</u>Y<u>C</u>M<u>Q</u>H<u>L</u>E<u>Y</u>P<u>I</u>T<u>F</u>G<u>A</u> <u>G</u>T<u>K</u>L<u>E</u>I<u>K</u>R<u>T</u>V<u>A</u>A<u>P</u>S<u>V</u>F<u>I</u>F<u>P</u>P<u>S</u>D<u>E</u>Q<u>L</u>K<u>S</u>G<u>T</u>A<u>S</u>V<u>V</u>C<u>L</u>L<u>N</u>N<u>F</u>Y<u>P</u>R<u>E</u>A <u>K</u>V<u>Q</u>W<u>K</u>V<u>D</u>N<u>A</u>L<u>Q</u>S<u>G</u>N<u>S</u>Q<u>E</u>S<u>V</u>T<u>E</u>Q<u>D</u>S<u>K</u>D<u>S</u>T<u>Y</u>S<u>L</u>S<u>S</u>T<u>L</u>T<u>L</u>S<u>K</u>A<u>D</u>Y <u>E</u>K<u>H</u>K<u>V</u>Y<u>A</u>C<u>E</u>V<u>T</u>H<u>Q</u>L<u>S</u>S<u>P</u>V<u>T</u>K<u>S</u>F<u>N</u>R<u>G</u>E<u>C</u></p>	<p>150</p>

10

20

30

40

【 0 1 3 0 】

50

【表 1 - 27】

E200+ CD19 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), CD19, タ ファシタマブ, 軽鎖 OR19_14	<u>G</u> HNYTTRNLPGLNITSTFHGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLS CRSSKSLQNVNGNTYLWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVP DRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGT KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	151
E200+ CD19 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), CD19, タ ファシタマブ, 軽鎖 OR19_15	<u>G</u> HNYTTRNLPGLNITSGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLS SKSLQNVNGNTYLWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRF SGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR VDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	152
E200+ CD19 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), CD19, タ ファシタマブ, 軽鎖 OR19_NEW_001	<u>D</u> FPGHNYTTRNLPGLNITSGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLS CRSSKSLQNVNGNTYLWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVP DRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGT KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	153
E200+ CD19 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), CD19, タ ファシタマブ, 軽鎖 OR19_NEW_002	<u>D</u> FPGHNYTTRNLPGLNITSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGER ATLSRSCSSKSLQNVNGNTYLWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLN SGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITF GAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	154
E200+ CD19 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), CD19, タ ファシタマブ, 軽鎖 OR19_NEW_003	<u>D</u> FPGHNYTTRNLPGLNITSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSL SPGERATLSRSCSSKSLQNVNGNTYLWFQQKPGQSPQLLIYR MSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLE YPITFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPR QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	155
E200+ CD19 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), CD19, タ ファシタマブ, 軽鎖 OR19_NEW_004	<u>D</u> FPGHNYTTRNLPGLNITSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSL PATLSLSPGERATLSRSCSSKSLQNVNGNTYLWFQQKPGQSP QLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYC MQHLEYPITFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPR QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	156

10

20

30

40

【0131】

50

【表 1 - 2 8】

E200+ CD19 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), CD19, タ ファシタマブ, 軽鎖 OR19_NEW_005	<u>DFPGHNYTTRNILPGLNITSTFHKTSGSGK</u> DIVMTQSPATLSLS PGERATLSCRSSKSLQNVNGNTLYWFQQKPGQSPQLLIYRM SNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEY PITFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSK ADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	157
E200+ CD19 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), CD19, タ ファシタマブ, 軽鎖 OR19_NEW_006	<u>DFPGHNYTTRNILPGLNITSTFHKTSGSGKGS</u> DIVMTQSPATLS LSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTLYWFQQKPGQSPQLLIY RMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQH LEYIPITFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSS TLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	158
E200+ CD19 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), CD19, タ ファシタマブ, 軽鎖 OR19_NEW_007	<u>DFPGHNYTTRNILPGLNITSTFHKTSGSGKGGGGS</u> DIVMTQSP ATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTLYWFQQKPGQSPQ LLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYC MQHLEYIPITFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	159
E200+ CD19 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), CD19, タ ファシタマブ, 軽鎖 OR19_NEW_008	<u>DFPGHNYTTRNILPGLNITSTFHGGGGS</u> DIVMTQSPATLSLSPG ERATLSCRSSKSLQNVNGNTLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSN LNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYIPIT FGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSK ADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	160
E200+ CD19 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), CD19, タ ファシタマブ, 軽鎖 OR19_NEW_009	<u>GHNYTTRNILPGLNITSTFHGGGGS</u> DIVMTQSPATLSLSPGER ATLSCRSSKSLQNVNGNTLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLN SGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYIPITF GAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKA DYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	161
E200+ CD19 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), CD19, タ ファシタマブ, 軽鎖 OR19_NEW_010	<u>DFPGHNYTTRNILPGLNITSTFHKTGGGGS</u> DIVMTQSPATLSLS PGERATLSCRSSKSLQNVNGNTLYWFQQKPGQSPQLLIYRM SNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEY PITFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSK ADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	162

10

20

30

40

【 0 1 3 2 】

50

【表 1 - 2 9】

E200+ CD19 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), CD19, タ ファシタマブ, 軽鎖 OR19_NEW_011	GHNYTTRNILPGLNITSTFHKTGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGE RATLSCRSSKSLQNVNGNTYL YWFQQKPGQSPQLLIYRMSNL NSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSELEPEDFAVYYCMQHLEYPIT FGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	163
E200+ CD19 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), CD19, タ ファシタマブ, 軽鎖 OR19_NEW_012	GHNYTTRNILPGLNITSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPG ERATLSCRSSKSLQNVNGNTYL YWFQQKPGQSPQLLIYRMSN LNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSELEPEDFAVYYCMQHLEYPIT FGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	164
例示的な CAR 構築物		
CAR7	MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFTFRNHDMGWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYANS VKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAEPKPMDFEF DYRSPGTLVTSSRAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHL CPSPLFPGPSKPFWLVVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKR SRLHSDYMNMPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSKRGR KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKF SRSADAPAYKQGQNLNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPEM GGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRLEGGGEGRGSLLTCGD VEENPGPRMLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPRKCNGIGIGEFKDS LSINATNIKHFKNCTSSISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDI LKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGGQFLA VVSLNITSLGLRSLKEISDGDVIISGNKNLCYANTINWKKLFGTS GQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSC RNVSRGREGVDKCNLLEGEPREFVENSECQCHPECLPQAMN ITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCPAGVMGENNTLWVKY ADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLEGCPNGPKIPSIATGMVG ALLLLVVALGIGLFM	165

10

20

30

40

【 0 1 3 3】

【表 1 - 3 0】

CAR10	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFTFRNHDMGWVRQAPGKLEWVSAISGGSTYYANS VKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAEPKPMDFE DYRSPGTLVTVSSTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAA GGAVHTRGLDFACDFWVLVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRS KRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSKR GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRV KFSRSADAPAYKQGQNLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPREGGGEGRGSLLTC GDVEENPGPRMLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPRKVCNGIGIGEF KDSLSINATNIKHFNCTSIGDLHILPVAFRGDSFHTPLDPQ ELDILKTVEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGG FSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVVISGNKLCYANTINWKKL FGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRD CVSCRNVSRGRECVDKCNLLEGEPRFVENSECIQCHPECLP QAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCPAGVMGENNLT VWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLEGCPNGPKPSIAT GMVGALLLLLVVALGIGLFM	166
CAR16	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFTFRNHDMGWVRQAPGKLEWVSAISGGSTYYANS VKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAEPKPMDFE DYRSPGTLVTVSSESKYGPPCPPCFWVLVVGGVLACYSLL VTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPP RFAAYRSKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPE EEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNLYNELNLGRREEYD VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEI GMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRELE GGEGRGSLLTCGDVEENPGPRMLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFNCTSIGDLHILPVAFRG DSFHTPLDPQELDILKTVEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENL EIIIRGRTKQHGGFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVVISGNK CYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSP EGCWGPEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLLEGEPRFVENS ECIQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTC AGVMGENNLTVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLEGCP TNGPKPSIATGMVGALLLLLVVALGIGLFM	167
説明	配列	配列番号
CD117 に結合するための構築物		

10

20

30

40

【 0 1 3 4】

50

【表 1 - 3 1】

E200+CD117 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 国際公開 第 2019084067 号, mAb-55, B076-1_LC	<u>GHNYTTRN</u> ILPGLNITSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ SINSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQGVSDITFGGGTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	169
CD117, 国際公開第 2019084067 号, mAb- 55, B076-2_HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFRIYAIWVRQAPG QGLEWMGGIIPDFGVANYAQKFGQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCARGGLDTDEFDLWGRGTLTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCHHHHHH	170
CD133 に結合するための構築物		
E200+CD133 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), CA2962157, RW03, B077-1_LC	<u>GHNYTTRN</u> ILPGLNITSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GSSYVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYLYSGVPSRFSGSRSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQGVWVSLITFGQGTKEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	171
CD133, CA2962157, RW03, B077-2_HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNLSSSSIHWVRQAPG KGLEWVAYIYPYYSYTYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCAREGSVAGEDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCHHHHHH	172
MUC1 に結合するための構築物		
E200+MUC1 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 国際公開 第 2016130726 号, B078-1_LC	<u>GHNYTTRN</u> ILPGLNITSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQ SLLNSGDQKNYLTWYQQKPGQPPELLIYWASTRESGVPDRFS GSGSGTDFLTISLQAEVAVYYCQNDYSYPLTFGQGTKEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	173

10

20

30

40

【 0 1 3 5 】

50

【表 1 - 3 2】

MUC1, 国際公開第 2016130726号, B078- 2_HC	QVQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCASGYTFTDHAIHWVRQAPG QALEWMGHFSPGNTDIKYNDKFKGRVTLTVDRSMSTAYMELS SLRSEDAMYCKTSTFFFDYWGGQTMVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCHHHHHH	174
Mesothelin (MSLN) に結合するための構築物		
E200+MSLN 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 国際公開 第 2009120769号, B079-1_LC	<u>G</u> HNYTTRN <u>I</u> L <u>P</u> GLN <u>I</u> T <u>S</u> DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQ SISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSGFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	175
MSLN, 国際公開第 2009120769号, B079- 2_HC	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSVSSGSYYWSWIRQP PGKGLEWIGYIYSGSTNYNPSLKRVTISVDTSKNQFSLKLS VTAADTAVYYCAREGKNGAFDIWGGQTMVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCHHHHHH	176
ROR2 に結合するための構築物		
E200+ROR2 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 国際公開 第 2016142768号, B080-1_LC	<u>G</u> HNYTTRN <u>I</u> L <u>P</u> GLN <u>I</u> T <u>S</u> QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSG DVGGYNYVSWYQHHPGKAPKLIIDVNRKPSGFSDFSGSKS GNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSTSTVFGGGTKLTVLGKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	177
ROR2, 国際公開第 2016142768号, B080- 2_HC	QITLKESGPELVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGMSVSWIRQPP GKALEWLARIDWDDDKYYSTSLKTRTLTISKDTSKNQVLTMTN TDPVDTATYYCARGFYLAYGSYDSWGQGLTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCHHHHHH	178
IL13Ra2 に結合するための構築物		

10

20

30

40

【 0 1 3 6 】

50

【表 1 - 3 3】

E200+IL13Ra2 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 国際公開 第 2014072888 号, B081-1_LC	<u>GHNYTTRNLPGLNITS</u> DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCTASL SVSSTYLHWYQQKPGSSPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSG TSFTLTISLQPEDFATYYCHQYHRSPFTFGGGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYFREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	179
IL13Ra2, 国際公開第 2014072888 号, B081- 2_HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLTKYGVHWVRQAP GKGLEWVGKWKAGGSTDYNSALMSRFTISKDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDHRDAMDYWGQGLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCHHHHHH	180
IL13Ra2 に結合するための構築物		
IL13Ra2, リガンド, 米 国特許出願公開第 20180265844 号, B082	HHHHHHGPPSTALRYLIEELVNITQNQKAPLCNGSMVWSIN LTAGMYCAALESINVSGCSAIEKTRMLSGFCPHKVSAGQFS SLHVRDRTKIEVAQFVKDLLLHLKLFREGRFNGGGSGHNYTT <u>RNLPGLNITS</u>	181
EPHA2 に結合するための構築物		
E200+EPHA2 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 国際公開 第 2007073499 号, B083-1_LC	<u>GHNYTTRNLPGLNITS</u> DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQ DINNYLSWYQQKPGQAPRLLIYRANRLVDGVPDRFSGSGYGT DFTLTINNIESEDAAYYFCLKYDVPYTFGQGTKEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYFREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	182
EPHA2, 国際公開第 2007073499 号, B083- 2_HC	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTMWVRQAP GQALEWMTISSGGTYTYPDSVKGRFTISRDNKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCAREAIFTYWGRGTLVTSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCHHHHHH	183
EGFRvIII に結合するための構築物		
E200+EGFRvIII 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 国際公開 第 2013185010 号, B084-1_LC	<u>GHNYTTRNLPGLNITS</u> DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQ GIRNNLAWYQQKPGKAPKRLIYAASNLQSGVPSRFTGSGSGT EFTLIVSSLQPEDFATYYCLQHHSYPLTSGGGTKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYFREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	184

10

20

30

40

【 0 1 3 7 】

50

【表 1 - 3 4】

EGFRvIII, 国際公開第 2013185010号, B084- 2_HC	EVQVLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTNYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAGSSGWSEYWQGGLTVVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCHHHHHH	185
PSMA に結合するための構築物		
E200+PSMA 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 米国特許 出願公開第 20190300622号, B085-1_LC	<u>G</u> HNYTTRNLPGLNITSDIVMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQ DVGTAVDWYQQKPGKAPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSG TDFTLTISLQPEDFADYFCQQYNSYPLTFGGGKLEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	186
PSMA, 米国特許出願 公開第 20190300622 号, B085-2_HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFTEYTIHWVKQASGK GLEWIGNINPNNGGTTYNQKFEDRATLTVDKSTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCAAGWNFDYWGGTTTVVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCHHHHHH	187
CEA に結合するための構築物		
E200+CEA 結合剤 (下 線を付した nfP2X ₇ エピ トープ), 国際公開第 1999043817号, B086- 1_LC	<u>G</u> HNYTTRNLPGLNITSDIVLTQSPASLTVSLGLRATISCRASKS VSASGYSYMHWYQQRPGQP KLLIYLASNLQSGV PARFSGSG SGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSRELPTFGGGKLEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	188
CEA, 国際公開第 1999043817号, B086- 2_HC	EVQLQQSGAELVRSGASVKMSCTASGFNIKDYMHVWKQRP EQGLEWIGWIDPENGDEYAPKFQ GKATMTTDYSSNTAYLQL SSLTSED TAVYYC NTRGLSTMITTRWFFDVWGAGTTAVVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCHHHHHH	189
PSCA に結合するための構築物		

10

20

30

40

【 0 1 3 8 】

50

【表 1 - 3 5】

E200+PSCA 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 米国特許 出願公開第 20120077962 号, B087-1_LC	<u>G</u> HNYTTRNILPGLNITSDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSS VRFIHWYQQKPGKAPKRLIYDTSKLAGVPSRFRSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQWSSSPFTFGQGTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDYSLSTLTLTKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	190
PSCA, 米国特許出願公 開第 20120077962 号, B087-2_HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDYIHWVRQAPG KGLEWVAWIDPENGDTEFADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCKTGGFWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCHHHHHH	191
ルイス Y に結合するための構築物		
E200+ルイス Y 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 欧州特許 出願公開第 0749482 号, B088-1_LC	<u>G</u> HNYTTRNILPGLNITSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQ RIVHSNGNTYLEWYQQTPGKAPKLLIYKVSNRFSGVPSRFRSGS GSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCFQGSHPFTFGQGTKLQITKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLTKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	192
ルイス Y, 欧州特許出 願公開第 0749482 号, B088-2_HC	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSSSGFTFSDYYMYWVRQAP GKGLEWVAYMSNVGAITDYPDVTVKGRFTISRDNKNTLFLQM DSLRPEDTGVIYFCARGTRDGSWFAYWGQGPVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCHHHHHH	193
CD171 L1CAM に結合するための構築物		
E200+CD171_L1CAM 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 国 際公開第 2008151819 号, B089-1_LC	<u>G</u> HNYTTRNILPGLNITSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ DISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFRSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYFCQQGNTLPWTFGGGKLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLTKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	194

10

20

30

40

【 0 1 3 9 】

50

【表 1 - 3 6】

CD171_L1CAM, 国際公開第 2008151819 号, B089-2_HC	EVQLVQSGGGLVQSGGSLRLSCRASGYTFTRYWMLWVRQRP GHGLEWVGEINPRNDRNTNYNEKFKTRFTISVDRSKSTAYLQM DSLRAEDTAVYFCALGGGYAMDYWGQGLTLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQ VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCHHHHHH	195
EpCAM に結合するための構築物		
E200+ EpCAM 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 国際公開第 2010142990 号, B090-1_LC	<u>GHNYTTRNILPGLNITSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQ</u> SVSSNLAWYQQKPGQAPRLIIYGASTTASGIPARFSASGSGTD FTLTISLQSEDFAVYYCQQYNNWPPAYTFGQGTKLEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	196
EpCAM, 国際公開第 2010142990 号, B090-2_HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSEDVAVYYCARGLLWNYWGQGLTLTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCHHHHHHH	197
ALK に結合するための構築物		
E200+ ALK 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 国際公開第 2015069922 号, B091-1_LC	<u>GHNYTTRNILPGLNITSEIVLQSPATLSLSPGERATLSCRASES</u> VDNYGISFAWYQQKPGQAPRLIIYRASRATGIPARFSGSGSGT DFTLTISLLEPEDFAVYYCQQNNKDPPTFFGQGTKLEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	198
ALK, 国際公開第 2015069922 号, B091-2_HC	QVQLQQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYAFSSYISWVRQAPG QGLEWMGGQIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDVAVYYCVRYYYGSSGYFDYWWGQGMVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCHHHHHH	199
IGF-1R CD221 に結合するための構築物		

10

20

30

40

【 0 1 4 0 】

50

【表 1 - 3 7】

E200+ IGF-1R 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 米国特許 第 7985842 号, B092- 1_LC	<u>G</u> HNYTTRNILPGLNITSDVVMQTPLSLPVS LGDPASISCRSSQ SIVHSNVNTYLEWYLQKPGQSPRLLIYKVS NRFSGVPDRFSGS GAGTDFTLRISRVEAEDLGIYYCFQGSHPPTFGGGTKLEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	200	
IGF-1R, 米国特許第 7985842 号, B092-2_HC	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRP GQGLEWIGEINPSNGRTNYNQKFQ GKATLTVDKSSSTAYMQL SSLTSEDSAVYYFARGRPDYYGSSKWFYFDVWGQGTITVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCHHHHHH	201	10
ネクチン 4 に結合するための構築物			
E200+ ネクチン 4 結合 剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 米 国特許出願公開第 20210130459 号, B093-1_LC	<u>G</u> HNYTTRNILPGLNITSSIVMTQTPKFLVLSAGDRVTITCKASQS VSNDVAWYQQKPGQSPKLLIYASNRYTGVPDRFTGSGYGTD FTFTISAVQAEDLAVYFCQQDYSSPYTFGGGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	202	20
ネクチン 4, 米国特許出願公開第 20210130459 号, B093-2_HC	QVQLQQSGPELVKPGASVRISCKASGYFTTYYIHWVKQRPG QGLEWIGWIYPGNVNTKNNEKFKVKATLTADKSSSTAYMQLS SLTSEDSAVYFCARSNPYVMDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKV DKKVEPKSCHHHHHH	203	30
FAP に結合するための構築物			
E200+ FAP 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 欧州特許 出願公開第 2603530 号, B094-1_LC	<u>G</u> HNYTTRNILPGLNITSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQ SVTSSYLAWYQQKPGQAPRLLINVGSRRTGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGIMLPPTFGGQTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	204	40

【 0 1 4 1 】

【表 1 - 3 8】

FAP, 欧州特許出願公開第 2603530 号, B094-2_HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAIIGSGSITYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKGWFGGFNYWGQGLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCHHHHHH	205
AXL に結合するための構築物		
E200+ AXL 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 欧州特許 出願公開第 2431393 号, B095-1_LC	<u>GHNYTTRNILPGLNITSDVVM</u> TQSPVTLGQPASISCRSSQ NIVHTNGNTYLEWYQQKPGKAPELLIYKVSNRFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHLLEPFTFGQGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSVTLTSLKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEGCHHHHHH	206
AXL, 欧州特許出願公開第 2431393 号, B095-2_HC	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLSSFGVDWVRQAPGK GLEWMGVIWGGGSTNYNSALKSRLTISKDNSKSQVLTMTNM DPVDTATYYCAGEGSKYGAWFAYWGQGLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCHHHHHH	207
CD138 に結合するための構築物		
E200+ CD138 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 米国特許 出願公開第 20090175863 号, B096-1_LC	<u>GHNYTTRNILPGLNITSDIQMTQ</u> STSSLSASLGDRVTISCSASQ GINNYLNWYQQKPDGTVELLIYYTSTLQSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEPEDIGTYICQQYSKLPRTFGGGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSSVTLTSLKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEGCHHHHHH	208
CD138, 米国特許出願公開第 20090175863 号, B096-2_HC	QVQLQQSGSELMMPGASVKISCKATGYTFSNYWIEWVKQRP GHGLEWIGEILPGTGRTIYNEKFKGKATFTADISSNTVQMLSS LTSEDSAVYYCARRDYGNFYAMDYWGQGTSTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS SNTKVDKKVEPKSCHHHHHH	209
CLDN6 に結合するための構築物		

10

20

30

40

【 0 1 4 2 】

50

【表 1 - 3 9】

E200+ CLDN6 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 国際公開 第 2019056023 号, B097-1_LC	<u>GHNYTTRNILPGLNITSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRISEN</u> IYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKILVEGVPSRFSGSGSGTDF LTISSLQPEDFATYYCQHHTVTPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	210
CLDN6, 国際公開第 2019056023 号, B097- 2_HC	EVQLLESGGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQA PGKGLEWVAQIRLKSADNYATHYADSVKGRFTISRDDSKNTVYL QMNSLRAEDTGVYYCNDGPPSGYWGQGTLLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCHHHHHH	211
Her4 に結合するための構築物		
E200+ Her4 結合剤 (下 線を付した nfP2X ₇ エピ トープ), 国際公開第 2021116119 号, B098- 1_LC	<u>GHNYTTRNILPGLNITQS</u> SVLTQPASVSGSPGQSITISCAGTSS DVGSSSYVSWYQQHPGKAPKLMIIYDSYRPSGVSNRFSGSK SGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSNTYYSTRVFGGGTKLAVLG KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	212
Her4, 国際公開第 2021116119 号, B098- 2_HC	EVQLVESGGSLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNYMNVWRQAP GKGLEWISSIDGSSRYIDYADFVKGRFTISRDNATNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCVRSSSDYFGGMDVWGRGTLTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCHHHHHH	213
クラウジン 18.2 に結合するための構築物		
E200+クラウジン 18.2 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), シ ンガポール特許出願公 開第 10201609510U 号, B099-1_LC	<u>GHNYTTRNILPGLNITSDIV</u> MTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQ SLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPLLIYWASTRESGVPDRFT GSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPFTFGSGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	214

10

20

30

40

【 0 1 4 3 】

50

【表 1 - 4 0】

クラウジン 18.2, シンガポール特許出願 公開第 10201609510U 号, B099-2_HC	QVQLQQPGAELVRPGASVKLSCKASGYFTFSYWINWVKQRP GQGLEWIGNIYPSDSYTNYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMQLS SPTSEDSAVYYCTRSWRGNSFDYWGQGTTLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCHHHHHH	215
O-アセチル化 GD2 に結合するための構築物		
E200+ O-アセチル化 GD2 結合剤 (下線を付 した nfP2X ₇ エピト プ), 欧州特許出願公開 第 3269739 号, B100- 1_LC	<u>G</u> HNYTTRN <u>L</u> PGLNITSDVVMQSPSLPVTLGQPASISCRSSQ SLLKNNGNTFLHWYQQRPGQSPRLLIYKVSNRLSGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHIPYTFGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	216
O-アセチル化 GD2, 欧州特許出願公開第 3269739 号, B100- 2_HC	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTTSEFTFTDYMTWVRQAPG KGLEWLG FIRNRANGYTTEYNPSVKGRFTISRDNKSKILYLQM NSLKTEDAVYYCARVSNWAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCHHHHHH	217
GD3 に結合するための構築物		
E200+ GD3 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 米国特許 第 7253263 号, B101- 1_LC	<u>G</u> HNYTTRN <u>L</u> PGLNITSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQ DISNYLNWYQQKPKDKAVKLLIFYSSNLHSGVPSRFSGGGSGTD YTLTISSLPEDIATYFCHQYSKLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	218
GD3, 米国特許第 7253263 号, B101- 2_HC	EVQLVESGGDFVQPGGSLRVSCAASGF AFSHYAMSWVRQAP GKGLEWVAYISSGGSGTYSDSVKGRFTISRDNKNTLYLQM RSLRAEDSAVYFCTRVKLGTYFYDSWGQGLTLTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCHHHHHH	219
GM2 に結合するための構築物		

10

20

30

40

【 0 1 4 4】

50

【表 1 - 4 1】

E200+ GM2 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 米国特許 第 5939532 号, B102- 1_LC	<u>GHNYTTRN</u> ILPGLNITSDIQLTQSPSSLSASPGDRVTITCSASSS VSYMHWFQQKPGKAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTS YSLTISRLQPEDIATYYCQQRSSYPYTFGGGKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	220
GM2, 米国特許第 5939532 号, B102- 2_HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYNMDWVRQAP GQGLEWMGYIYPNNGGTGYNQKFKSKVTITVDTSTSTAYMEL HSLRSEDTAVYYCATYGHYYGYMFAYWGQGLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKEPKSCHHHHHH	221
TM4SF1 に結合するための構築物		
E200+ TM4SF1 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 国際公開 第 2015054427 号, B103-1_LC	<u>GHNYTTRN</u> ILPGLNITSAVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQ SLVHNSGNTYLHWYMQKPGQSPKVLIIKVSNRFSGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEADDLGIYFCSQSTHIPLAFGAGTKLELKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	222
TM4SF1, 国際公開第 2015054427 号, B103-2_HC	EVILVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSFAMSWVRQTPE KRLEWVATISSGSIYYTDGVKGRFTISRDNKNTVHLQMSSL RSEDTAMYYCARRGIYYGYDGYAMDYWGQGTSVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKEPKSCHHHHHH	223
CD147 に結合するための構築物		
E200+ CD147 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 国際公開 第 2017186182 号, B104-1_LC	<u>GHNYTTRN</u> ILPGLNITSDIQMTQSPSTLSASVGDRTLSCKASE NVGTYVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRYTGVPFRFTGSGSGT DFTLTISSLPEDFATYYCGQSYSYPFTFGSGTKLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	224

10

20

30

40

【 0 1 4 5 】

50

【表 1 - 4 2】

CD147, 国際公開第 2017186182号, B104-2_HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFWMNWVRQAP GKGLEWVSEIRLKSNNYATHYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQ MNSLKTEDTAVYYCTSYDYEYWGQGLVTVSAASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCHHHHHH	225
CEACAM5 に結合するための構築物		
E200+ CEACAM5 結合 剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 国際公開第 2015069430号, B105-1_LC	<u>GHNYTTRNILPGLNITSDIQLTQSPSSLSASVGD</u> RVTTITCKASQ DVGTSVAWYQQKPGKAPKLLIYWTSTRHTGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQQYSLYRSFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG GNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	226
CEACAM5, 国際公開第 2015069430号, B105-2_HC	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFDFTTYWMSWVRQAP GKGLEWIGEIHDPDSSTINYAPSLKDRFTISRDNKNTLFLQMDS LRPEDTGVYFCASLYFGFPWFAYWGQGTPTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCHHHHHH	227
VEGFR-1 に結合するための構築物		
E200+ VEGFR-1 結合 剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 米国特許第 7615214 号, B106-1_LC	<u>GHNYTTRNILPGLNITSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCSASS</u> SVSYMHWYQQKPGQPKLLIYRTSNLASGVPDRFSGSGSGT FTLTISSLQAEDVAVYYCHQWSMYTFGQGTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	228
VEGFR-1, 米国特許第 7615214号, B106-2_HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFINYNMHWVRQAP GQGLEWMGAIFPGNGFTSYNQKFKGRVTITVDKSTSTAYMEL SSLRSEDVAVYYCARDGDYFDYWGQGLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCHHHHHH	229
ポドプラニン(PDPN)に結合するための構築物		

10

20

30

40

【 0 1 4 6 】

50

【表 1 - 4 3】

E200+ PDPN 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 米国特許 出願公開第 20160347834 号, B107-1_LC	<u>GHNYTTRN</u> ILPGLNITSDVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSR NIVQSTGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIFKVSNRFSVGPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEADLGVYYCFQGSHPVPPWTFGGGKLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSPVTKSFNRGEGCHHHHHH	230
PDPN, 米国特許出願公開第 20160347834 号, B107-2_HC	DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSKAASGFTFSGFGMHWVRQAP EKGLEWVAYISSVSSRIYADTVKGRFTISRDNPKNLFLQMTS LRSEDTAMYVCAREQTGPAWFAYWGQGLVTVSAASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKEPKSCHHHHHH	231
WT1 に結合するための構築物		
E200+ WT1 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 欧州特許 出願公開第 2694553 号, B108-1_LC	<u>GHNYTTRN</u> ILPGLNITSQTWTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSS NIGSNVYVYQQLPGTAPKLVLLIYRSNQRPSGVPDRFSGSKS GTSASLAISGPRSVDEADYCAAWDDSLNGVVFVGGGKTLTVL GKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEGCHHHHHH	232
WT1, 欧州特許出願公 開第 2694553 号, B108-2_HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAIWVRQAPG QGLEVHWMGGIPIFGTANYAQKFGQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARRIPYYGMDVWGQGTITVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKEPKSCHHHHHH	233
GPC2 に結合するための構築物		
E200+ GPC2 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 国際公開 第 2020033430 号, B109-1_LC	<u>GHNYTTRN</u> ILPGLNITSENVLTQSPAIMSASLGEKVTMSCRASS SVNYIYVYQQKSDASPKLWIYYTSLNAPGVPARFSGSGSGNS YSLTISSMEGEDAATYYCQQFSSSPSTFGTGKLELKRVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSPVTKSFNRGEGCHHHHHH	234

10

20

30

40

【 0 1 4 7 】

50

【表 1 - 4 4】

GPC2, 国際公開第 2020033430号, B109-2_HC	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASRFTFTDYNHWVKQSPG KTLEWIGYINPNNGDIFYKQKFNKGKATLTINKSSNTAYMELRSL TSEDSAVYYCVRSSNIRYTFDRFFDVWGTGTTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCHHHHHH	235
FGFR4 に結合するための構築物		
E200+ FGFR4 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 国際公開 第 2019034427 号, B110-1_LC	<u>GHNYTTRNILPGLNITSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASE</u> SVSTLMHWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLESGVPSRFSGSGSGT DFTLTISLQPEDFATYYCQQSWNDPPTFGGGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	236
FGFR4, 国際公開第 2019034427号, B110-2_HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYMSWVRQAP GKGLEWVATINPSGTRTYYPDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARLYNNAFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS HTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCHHHHHH	237
EphB4 に結合するための構築物		
E200+ EphB4 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 欧州特許 出願公開第 1973950 号, B111-1_LC	<u>GHNYTTRNILPGLNITSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ</u> DVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGT DFTLTISLQPEDFATYYCQQAQTPETFGQGTVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	238
EphB4, 欧州特許出願 公開第 1973950 号, B111-2_HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISGYYIHWVRQAPG KGLEWVGGIYLYSGSTDYADSVKGYADSVKGRFTISADTSKNT AYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSGLRLGGLDYAMDYWGQGTLL VASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCHHHHHH	239
STEAP-1 に結合するための構築物		

10

20

30

40

【 0 1 4 8 】

50

【表 1 - 4 5】

E200+ STEAP-1 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 国際公開第 2015112909 号, B112-1_LC	<u>GHNYTTRN</u> ILPGLNITSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQ SLLYRSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFS GSGSGTDFLTIISSLPEDFATYYCQQYYNYPRTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	240
STEAP-1, 国際公開第 2015112909 号, B112-2_HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSDYAWNWRQA PGKGLEWVGYISNSGSTSYPNLSKSRFTISRDTSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARERNYDYYDDYYAMDYWGQGLTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCHHHHHH	241
STEAP-2 に結合するための構築物		
E200+ STEAP-2 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 米国特許出願公開第 20180104357 号, B113-1_LC	<u>GHNYTTRN</u> ILPGLNITSDIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQ SISSWLAWYQQKPGRAPNLLISKASSLKSGVPSRFSGSGSGT EFTLTVSSLQPDFFATYYCQQYYSSYSYTFGQGTKLEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	242
STEAP-2, 米国特許出願公開第 20180104357 号, B113-2_HC	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTISSYGMNWRQAP GKGLEWVAVISYDGGNKYSVDSVKGRFTISRDNKNTLYLQM NSLRAEDSAVYYCARGRYFDLWGRGTLTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCHHHHHH	243
IL11Ra に結合するための構築物		
E200+ IL11Ra 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 国際公開第 2018109170 号, B114-1_LC	<u>GHNYTTRN</u> ILPGLNITSDIVLTQSPATLSMTPGDVSVLSCRASQ SISNNLHWYQQKSHESPRLLIKYASQSIGIPSRFSGSGSGTDF TLFNSVETEDFGVYFCQQRYSWPLTFGAGTKLEMKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	244

10

20

30

40

【 0 1 4 9 】

50

【表 1 - 4 6】

IL11Ra, 国際公開第 2018109170号, B114-2_HC	QVQLQQPGAELVRPGSSVKLSCKASGYTFTNYWMHWLKQRP VQGLEWIGNIGPSDSKTHYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMQLN SLTSEDSAVYYCARGDYVLFITYWGQGLVTVSAASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCHHHHHH	245	
CD163 に結合するための構築物			
E200+ CD163 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 国際公開 第 2011039510 号, B115-1_LC	<u>GHNYTTRNILPGLNITS</u> DIVMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQ SVSSDVAWFQKPKGKSPKPLIYYASNRYSGVPSRFSGSGSGT DFTLTISLQAEDFAVYFCGQDYTSRPTFGGGTKLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	246	10
CD163, 国際公開第 2011039510号, B115-2_HC	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGYSITSDYAWNWIQFP GNKLEWMGYITYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLS VTAADTATYYCVSGTYFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCHHHHHH	247	20
クロトキシニンに結合するための構築物			
E200+ CLTX 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 国際公開 第 2017066481 号, B116-1_LC	<u>GHNYTTRNILPGLNITS</u> MCMPCFTTDHQMARKCDDCCGGKGR GKCYGPOCLCRKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLT LSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	248	
CLTX, 国際公開第 2017066481号, B116-2_HC	MCMPCFTTDHQMARKCDDCCGGKGRGKCYGPOCLCRASK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK SNTKVDKKVEPKSCHHHHHH	249	30
CD206 ナノボディ VH に結合するための構築物			
E200+ CD206 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 国際公開 第 2014140376 号, B117-2_HC	<u>GHNYTTRNILPGLNITS</u> QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FSLDYAIGWFRQAPGKEREGISCSYKGGSTTYADSVKGRFTI SKDNAKNTAYLQMNSLKPEDTGIYSCAAGFVCYNYDYWGQGT QVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCHHHHHH	250	40

【 0 1 5 0 】

【表 1 - 4 7】

IL1RAP に結合するための構築物		
E200+ IL1RAP 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 国際公開 第 2017191325 号, B118-1_LC	<u>G</u> HNYTTRN <u>L</u> PGLNITS <u>D</u> VQMTQSPSSLSASVGD <u>R</u> VTITCQAS QSIYSFLSWYQQKPGQAPKLLIYAASDLESGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQCNYIIDYGAFGGTKVVIKRTVA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	251
IL1RAP, 国際公開第 2017191325 号, B118-2_HC	EVQLEESGGRLVQPGTSLRLSCA <u>V</u> SGFSLSSYDMSWVRQAP GKGLEWVSTIYIGGTTAYASWPKGRTISKNTSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYFCARLQGANYNSLALWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCHHHHHH	252
MICA に結合するための構築物		
E200+ MICA 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 国際公開 第 2019183551 号, B119-1_LC	<u>G</u> HNYTTRN <u>L</u> PGLNITSAIQLTQSPSSLSASVGD <u>R</u> VTITCRASQ GISSALAWYQQKPGKVPKSLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQFNYPITFGQGRLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	253
MICA, 国際公開第 2019183551 号, B119-2_HC	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYAMHWVRQAP GEGLEWVALIWYDGSNKFYGDVSKGRFTISRDNKNTLYLQM NSLSAEDTAVYYCAREGSGHYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCHHHHHH	254
MAGE-A1 scTcR に結合するための構築物		
E200+ MAGE-A1 結合 剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), オーストラリア特許出 願公開第 2018234830 号, B120-1_LC	<u>G</u> HNYTTRN <u>L</u> PGLNITSMKPTLISVLVIIFILRGTRAQRVTQPEKL LSVFKGAPVELKCNYSYSGPELFWYVQYSRQRLQLLLRHISR ESIKGFTADLNKGETSFHLKPKFAQEEDSAMYYCALRSGGYQ KVTFGTGTLQVIPGGGGSGGGGSGGGGSMGIRLLCRVAFCF LAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMFWY RQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPGYSVSREKKERFSLILE SASTNQTSMYLCASNRRDSYNSPLHFGNGTRTLTVTHHHHHH	255
MAGE-A1 sTCR に結合するための構築物		

10

20

30

40

【 0 1 5 1 】

50

【表 1 - 4 8】

E200+ MAGE-A1 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), オーストラリア特許出願公開第 2018234830 号, B121-1_アルファ鎖	<u>GHNYTTRNLPGLNITSMKPTLISVLVIFILRGTRAQRVTQPEKL</u> LSVFKGAPVELKCNYSYSGPELFWYVQYSRQRLQLLLRHISR ESIKGFTADLNKGETSFHLKPPFAQEEDSAMYYCALRSGGYQ KVTFGTGTLQVIPIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDS QTNVQSQKSDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS	256	
MAGE-A1, オーストラリア特許出願公開第 2018234830 号, B121-2_ベータ鎖	MGIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGKVFLECV QDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPGYSV SREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASNRRDSYNSPLHFGNGT RLTVTDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDH VELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYALSSRLR VSATFWQDPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVS AEAWGRADHHHHHH	257	10
MAGE-A1 sTCR/2 に結合するための構築物			
E200+ MAGE-A1 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), オーストラリア特許出願公開第 2018234830 号, B122-1_アルファ鎖	MKPTLISVLVIFILRGTRAQRVTQPEKLLSVFKGAPVELKCNYS YSGPELFWYVQYSRQRLQLLLRHISRESIKGFTADLNKGETS FHLKPPFAQEEDSAMYYCALRSGGYQKVTFGTGTLQVIPIQN PDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVQSQKSDSDVYITDK CVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPS PESSGGGGSGHNYTTRNLPGLNITS	258	20
MAGE-A1, オーストラリア特許出願公開第 2018234830 号, B122-2_ベータ鎖	MGIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGKVFLECV QDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPGYSV SREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASNRRDSYNSPLHFGNGT RLTVTDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDH VELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYALSSRLR VSATFWQDPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVS AEAWGRADHHHHHH	259	30
TRBC1 に結合するための構築物			
E200+TRBC1 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), Jovi-1, 国際公開第 2015132598 号, B122-1_LC	<u>GHNYTTRNLPGLNITSDWMTQSPSLPVSLGDQASISCRSSQ</u> RLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYRVSNRFPVDFRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDLGIYFCSQSTHVPYTFGGGKLEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGECHHHHHHH	260	40

【 0 1 5 2 】

【表 1 - 4 9】

TRBC1, Jovi-1, 国際公開第 2015132598 号, B122-2_HC	EVRLQQSGPDLIKPGASVKMSCKASGYTFTGYVMHVWKQRP GQGLEWIGFINPYNDDIQSNERFRGKATLTSKSSSTAYMELS SLTSEDSAVYYCARGAGYNFDGAYRFFDFWGQGTTLTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCHHHHHH	261
TRBC2 に結合するための構築物		
E200+TRBC2 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), F09, 国際 公開第 2015132598 号, B123-1_LC	<u>GHNYTTRNILPGLNITS</u> QPQSVSESPGKTVTISCTRSSGNFASK YVQWYQQRPGSSPTTVIYENYQRPSGVPDRFSGSIDSSNSA TLTISGLKTEDEADYYCQSYDEVSFSGGTQLTVLGQPAKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEGCHHHHHH	262
TRBC2, F09, 国際公開第 2015132598 号, B123-2_HC	QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFASYHVVVRQAPG QGLEWGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSR LRSDDTAVYYCASNRGGSYKSVGMDVWGQGTTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS SNTKVDKKVEPKSCHHHHHH	263
ウロキナーゼタイプ プラスミノージェンアクチベーター受容体 (uPAR) に結合するための構築物		
E200+uPAR 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 7G1, 国 際公開第 2006094828 号, B124-1_LC	<u>GHNYTTRNILPGLNITS</u> DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKS VSTSGYSYMHWYQQKPGQPPLLIYLASNLESGVPARFSGSG SGTDFTLDIHPVEEEDAATYYCQHSRELPYTFGGGKLELKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEGCHHHHHH	264
uPAR, 7G1, 国際公開第 2006094828 号, B124-2_HC	VQLQESGPPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSMHVVKQAPGK GLKCMGWINTETTKSTYADDFKGRFALSLETSASTVYLQISNLK NEDTATYFCAREASYGEFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCHHHHHH	265
EGFRvIII 標的化 CAR		

10

20

30

40

【 0 1 5 3 】

50

【表 1 - 5 0】

EGFRvIII 標的化 CAR scFv_(HL-構成_クローン_139)_CD8a_CD8TM_CD28_CD137_CD3_ゼータ	EVQVLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTNYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAGSSGWSEYWGQGLTVTVSSGGGGSGG GSGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIKNNLA WYQQKPGKAPKRLIYAASNLSQGVPSRFTGSGSGTEFTLIVSS LQPEDFATYYCLQHHSYPLTSGGGTKVEIKTTTPAPRPPTPAP TIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTC GVLLLSLVITLYCRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPY APPRDFAAAYRSKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCR FPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNLNELNLGRREE YDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYS EIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	266
EGFRvIII ペプチド	LEEKKGNYVVTDH	267
CD33 に結合するための構築物		
EGFRvIII-ペプチド +CD33 結合剤 (下線を付した EGFRvIII エピトープ) CD33, ゲムツズマブ, B030-3_LC	<u>LEEKKGNYVVTDH</u> DIQLTQSPSTLSASVGDRTITCRASESLD NYGIRFLTWFFQKPGKAPKLLMYAASNQSGVPSRFSGSGS GTEFTLTISLQPDFFATYYCQQTKEVPWSFGQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	268
CD33, ゲムツズマブ, B030-2_HC	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGYTITDSNIHWVRQAPG QSLEWIGIYIPYNGGTDYNQKFKNRATLTVDNPTNTAYMELSS LRSEDTAFYYCVNGNPWLAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCHHHHHH	269
Her2 に結合するための構築物		
EGFRvIII-ペプチド +CD33 結合剤 (下線を付した EGFRvIII エピトープ) Her2, ゲムツズマブ, B033-3_LC	<u>LEEKKGNYVVTDH</u> DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVN TAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSRSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQHYTTPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVEI FPPSDEQLKSGTASVCLLNFPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGECHHHHHH	270

10

20

30

40

【 0 1 5 4】

【表 1 - 5 1】

Her2, トラスツズマブ, B033-2_HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPG KGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLLTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKEPKSCHHHHHH	271
CLDN6 標的化 CAR		
CLDN6 標的化 CAR scFv_(HL-構成_クロー ン_Ab3- 4)_CD8a_CD8TM_CD2 8_CD137_CD3_ゼータ	EVQLLESGGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQA PGKLEWVAQIRLKSADNYATHYADSVKGRFTISRDDSKNTVYL QMNSLRAEDTGYYCNDGPPSGYWGQGTLLTVSSGGGGSG GGGGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRISENIYSYLA WYQQKPGKAPKLLIYNAKILVEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQHHYTPWTFGQGTKEIKTTTPAPRPPTPAPT IASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCG VLLLSLVITLYCRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYA PPRDFAAAYRSKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRF PEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNLNELNLGRREEY DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSE IGMKGERRRGKGHGGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR	272
CLDN6 ペプチド 23- mer	WTAHAIIRDFYNPLVAEAQKREL	273
CLDN6 ペプチド 13- mer	TAHAIIRDFYNPL	274
CLDN6 ペプチド 10- mer	LVAEAQKREL	275
CD33 に結合するための構築物		
CLDN6-ペプチド +CD33 結合剤 (下線を 付した CLDN6 エピ トープ)	<u>WTAHAIIRDFYNPLVAEAQKREL</u> DIQLTQSPSTLSASVGDRVTI TCRASESLDNYGIRFLTWFFQQKPGKAPKLLMYAASNQGGSGVP SRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDFFATYYCQQTKVEVPWSFGQG TKVEVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	276
CD33, ゲムツズマブ, B030-4_LC		
CD33, ゲムツズマブ, B030-2_HC	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTITDSNIHWVRQAPG QSLEWIGYIYPYNGGTDYDYNQKFKNRATLTVDNPTNTAYMELSS LRSEDTAFYYCVNGNPWLAYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCHHHHHH	277

10

20

30

40

【 0 1 5 5 】

50

【表 1 - 5 2】

Her2 に結合するための構築物		
CLD 6-ペプチド+Her2 結 合剤 (下線を付した CLDN6 エピトープ) Her2, トラスツズマブ, B033-4_LC	WTAHAIIRD ⁷ FYNPLVAEAQKRELDIQMTQSPSSLSASVGD ⁷ RVTI TCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFS GSRSGTDFLT ⁷ TISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGT ⁷ KVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	278
Her2, トラスツズマブ, B033-2_HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIH ⁷ WVRQAPG KGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT ⁷ LVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT ⁷ SVWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSV ⁷ VPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCHHHHHH	279
B7-H7 (HLA2)に結合するための構築物		
E200+B7H7 結合剤 (下線を付した nfP2X ⁷ エピトープ), 4.5, 国際 公開第 2014100823 号, B125-1_LC	G ⁷ HNYTTRN ⁷ ILPGLNITSDIVMTQSPSSLAVSAGEKVTISCLSSQ SLFSSNTKRN ⁷ YLNWYLQKPGQSPKLLIYHASTRLTGVPGRFIG SGSGTDFLT ⁷ TVSTVQAEDLGDYFCQQHYETPLTFGDGTRLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	280
B7H7, 4.5, 国際公開第 2014100823 号, B125-2_HC	QIQLQESGPGLVKPSQSLTCSVTGFSIT ⁷ TGGYYWNWIRQFP GKKLEWMGYIYTSGR ⁷ TSYNPSLKSRSITRDTSKNQFFLQLNS MTTEDTATYYCADMADKGGWFAYWGQGT ⁷ LVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT ⁷ SVWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSV ⁷ VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCHHHHHH	281
CD34 に結合するための構築物		
E200+CD34 結合剤 (下線を付した nfP2X ⁷ エピトープ), h4C8b, 米国特許出願公開第 20100311955 号, B126-1_LC	G ⁷ HNYTTRN ⁷ ILPGLNITSDVLLTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQ TIVHNGNTYLEWFQQRPGQSPRLLIYQVSNRFSGV ⁷ PDRFSG SGSGTDFLT ⁷ KISRVEAEDVGVYYCFQGSHPRTFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	282

10

20

30

40

【 0 1 5 6 】

50

【表 1 - 5 3】

CD34, h4C8b, 米国特許出願公開第 20100311955号, B126-2_HC	QIQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVRQAP GQGLKWMGWINTNTGEPKYAEEFKGRFALSLDTSVSTAYLQI NSLKAEDTAVYFCARGYGYARGAWLAYWGQGLTVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCHHHHHH	283
CD7 に結合するための構築物		
E200+CD7 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), seq 1, 国際公開第 2003051926号, B127-1_LC	<u>G</u> HNYTTRN <u>L</u> PGLNITSDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCSASQ GISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSSLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEPEDIATYYCQQYSKLPYTFGGGKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	284
CD7, seq 1, 国際公開第 2003051926号, B127-2_HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGLTFSSYAMSWVRQTP KRLEWVASISSGGFTYYPDSVKGRFTISRDNARNILYQMSSL RSEDAMYYCARDEVRYLDVWGAGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCHHHHHH	285
CD7 に結合するための構築物		
E200+CD7 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), seq 32, 米国特許出願公開第 20170226204号, B128-1_HC	<u>G</u> HNYTTRN <u>L</u> PGLNITSMQVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCPA SGYTFSHYCMGWNRPAGPKEREVATIDTDDTPTYADSVMG RFTISRDNANNALYQMNDLKPEDTSMYYCAIWMKLRGSCHD RRLEVRGQGTQVTVSINASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCHHHHHH	286
GPRC5D に結合するための構築物		
E200+GPRC5D 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), seq 1, シ ンガポール特許出願公 開第 10202007326Q 号, B129-1_LC	<u>G</u> HNYTTRN <u>L</u> PGLNIT <u>S</u> QSVLTQPPSVSAAPGQKVITPCSGSRS NVGNYYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSPGIPDRFSGSKSG TSATLGITGLQTGDEADYFCGTWDGSLSAHVFGTGKVTVLG RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	287

10

20

30

40

【 0 1 5 7 】

50

【表 1 - 5 4】

GPRC5D, seq 1, シンガポール特許出願 公開第 10202007326Q 号, B129-2_HC	QVQLVQSGSELKKPGASVRVSTASGYTFTSYMHVWRQAP GQGLEWMGVINPNAGSTRYAQKFQGRVTMSTDTSTSTAYMD LSSLRSEDVAVYYCARGMYRSLLFYDPWGGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKDKVEPKSCHHHHHH	288
TIM-3 に結合するための構築物		
E200+TIM-3 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), h1701- 009NKG, 欧州特許出 願公開第 3587452 号, B130-1_LC	<u>G</u> HNYTTRN <u>I</u> L <u>P</u> GLNITS <u>D</u> IQMTQSPSSLSASVGDRTITCLASQ PIGIWLAWYQOKPGKAPKLLIYAATSLADGVPSRFGSGSGTD FTFTISLQPEDATYYCQQLYSSPWTFGGGKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSSVTLTSLKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	289
TIM-3, h1701-009NKG, 欧州特許出願公開第 3587452 号, B130- 2_HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYMNWVRQAP GQGLEWMDIIPNKGGSKYNQKFKDRVTMTTDTSTSTAYMEL RSLRSDDTAVYYCATWGYGSSYRWFYWGQGLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKDKVEPKSCHHHHHH	290
CD191 (CCR1)に結合するための構築物		
E200+CD191 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), hzmAb5- 06_LV5HV14, 欧州特 許出願公開第 3656791 号, B131-1_LC	<u>G</u> HNYTTRN <u>I</u> L <u>P</u> GLNITS <u>D</u> IVMTQSPSLPVLTLGEPASISCRSSQS LVHRNGITFFHWYLQKPGQSPKLLIYKISNRFGVDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQGTHTVPPFTFGQGTKLEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSVTLTSLKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGECHHHHHH	291
CD191, hzmAb5- 06_LV5HV14, 欧州特 許出願公開第 3656791 号, B131-2_HC	QVQLQQSGPGLVKPSQTLTCTVSGFSLNNGVHWRQPPG KGLEWLGVIWSAGTTVYNAAAISRLTISKDTSKNQVSKMSSLT AADTAVYYCAKDGSRYYTAMDYWGQGLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKDKVEPKSCHHHHHH	292

10

20

30

40

【 0 1 5 8 】

50

【表 1 - 5 5】

CD66b (CEACAM8)に結合するための構築物		
E200+CD66b 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), BW250- 183, 欧州特許出願公開 第 0585570 号, B132- 1_LC	<u>G</u> HNYTTRNLPGLNITSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASS SVSYMHWYQQKPGKAPKPLIYATSNLASGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDIATYYCQQWSSNPLTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEGCHHHHHH	293
CD66b, BW250-183, 欧州特許出願公開第 0585570 号, B132-2_HC	QVQLQESGPGLVRSQTLSTCTVSGFSDYYMNWVRQPPGR GLEWIGFISNKPNGHTTEYSASVKGRVTMLRDTSKNQFSLRLS SVTAADTAVYYCARDKIRWYFDVWGQGSGLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCHHHHHH	294
CD11b (MAC-1)に結合するための構築物		
E200+CD66b 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), seq_1, 国 際公開第 2017220369 号, B133-1_LC	<u>G</u> HNYTTRNLPGLNITSDIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQ EISGYLSWHQKPDGTIKRLLYSTSTLDGVPKRFSGSRSGSD YSLTISSESEDFADYYCLQYAISSPTFGGGTKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEGCHHHHHH	295
CD11b, seq_1, 国際公 開第 2017220369 号, B133-2_HC	QVTLKESGPGILQTSQTLSTLCSFGFSLSTSGMGVSWIRQPS GKGLEWLAHIYWDDDKRYNP SLKSR LTISKDTSRNQVFLKITS VDTTDTATYYCALNYYNSTYNFDFWGGTTLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCHHHHHH	296
EMR2 (ADGRE2)に結合するための構築物		
E200+EMR2 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), hSC93.253, 国際公開 第 2017087800 号, B134-1_LC	<u>G</u> HNYTTRNLPGLNITSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQ NVRTTVDWYQQKPGKAPKLLIYLASNRHTGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCLQHRNYPLTFGGGTKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEGCHHHHHH	297

10

20

30

40

【 0 1 5 9 】

50

【表 1 - 5 6】

EMR2, hSC93.253, 国際公開第 2017087800号, B134-2_HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAP GKGLEWVSTISSGGNYNYPDSVKGRFTISRDNKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARHYDYPDYAMDYWGQGT TV VSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCHHHHHH	298
MUC16に結合するための構築物		
E200+MUC16 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 18C6, 国 際公開第 2016149368 号, B135-1_LC	<u>GHNYTTRNLPGLNITSDIVMTQAAPSVPVTPGESVSISCRSSK</u> SLLHSNGNTYLYWFLQRPQGSPQRLIYYMSNLASGV PDR FSG RSGTDFTLRISRVEAEDVGVYYCMQSLEYPLTFGGGKLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSVTLTSLKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEGCHHHHHH	299
MUC16, 18C6, 国際公開第 2016149368号, B135-2_HC	QVTLKESGPGILQPSQTLSTLCSFSGFSLSTVGMGVGWSRQP SGKLEWLAHIWWDDEKYYNPALKSRLTISKDTSKNQVFLKI ANVDTADTATYYCTRIGTAQATDALDYWGQGT SV VSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCHHHHHH	300
NYESO-1 HLA-A2 (scTCR)に結合するための構築物		
E200+ scTCR NYESO- 1v1 結合剤 (下線を付 した nfP2X ₇ エピトー プ), 18C6, 国際公開第 2017109496号, B136-1_v1	<u>GHNYTTRNLPGLNITSAQSVAPEDLVNVAEGNPLTVKCTYS</u> <u>VSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYLGDSALVKGSYGFEAEFN</u> <u>KSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDINSGAGSYQLTFGKGT</u> <u>KLSVIPGGGGSGGGGSSAVISQKPSRDIKQRGTSLTIQ</u> <u>CQVDKRLALMFWYRQQPGQSPTLIATAWTGGEATYESGFVID</u> <u>KFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVGGSGAADTQYFG</u> <u>PGTRLTVLHHHHHH</u>	301
E200+ scTCR NYESO- 1v2 結合剤 (下線を付 した nfP2X ₇ エピトー プ), 国際公開第 2017109496号, B136-2_v2	HHHHHHAQSVAQPEDLVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFW YVQYPNRGLQFLKYLGD SAL VKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKK PSALVSDSALYFC AVR DINS GAG SYQLTFGKGT KLS VIPGGGG SGGGGSGGGGSSAVISQKPSRDIKQRGTS LT IQ CQ VDKRLAL MFWYRQQPGQSPTLIATAWTGGEATYESG FVID KFPISRPNLT FSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVGGSGAADTQYFG PG TRLTVLGG GGSGHNYTTRNLPGLNITS	302

10

20

30

40

【 0 1 6 0 】

50

【表 1 - 5 7】

スルビビン HLA-A2 (scTCR) に結合するための構築物		
E200+ scTCR スルビ ビン v1 結合剤 (下線を 付した nfP2X ₇ エピトー プ), 18C6, NZ719707, B137-1_v1	<u>GHNYTTRNLPGLNITSSQTIHQWPATLVQPVGSPLSLECTVEG</u> TSNPPLYWYRQAAGRLELLFYVGVGIGQISSEVPQNLFASRPQ DRQFILSSKLLLLSDSGFYLCAWSIGAEQFFGPGTRLTVLEDLK NGSADDAKKDAAKKGDKSGGGGSGGGGSGGGGSSQKEVEQN SGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMSI YSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVLLIRDSQPSDSATYLCAVSK GYKMGDGTQLVVKPNIHHHHH	303
E200+ scTCR NYESO- 1v2 結合剤 (下線を付 した nfP2X ₇ エピトー プ), NZ719707, B137- 2_v2	HHHHHSQTIHQWPATLVQPVGSPLSLECTVEGTSNPPLYWY RQAAGRLELLFYVGVGIGQISSEVPQNLFASRPQDRQFILSSK LLLLSDSGFYLCAWSIGAEQFFGPGTRLTVLEDLKNGSADDAK DAKKGDKSGGGGSGGGGSGGGGSSQKEVEQN SGPLSVPEG AIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMSIYSNGDKEDG RFTAQLNKASQYVLLIRDSQPSDSATYLCAVSKGYKMGDGT QLVVKPNIGGGSGHNYTTRNLPGLNITS	304
BCMA (リガンド) に結合するための構築物		
E200+ dAPRIL 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 国際公開 第 2015052538 号, B138-1_v1	<u>GHNYTTRNLPGLNITSSVLHLVPINATSKDDSDVTEVMWQPAL</u> RRGRGLQAQGYGVRIQDAGVYLLYSQVLFQDVTFTMGQVVS REGQGRQETLFR CIRSMPSHPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDIL SVIIPRARA KLNLSPHGTFLGFVKLSGGGSDPHHHHHH	305
E200+ dAPRIL 結合剤 (下線を付した nfP2X ₇ エピトープ), 国際公開 第 2015052538 号, B139-2_v2	HHHHHSVLHLVPINATSKDDSDVTEVMWQPALRRGRGLQA QGYGVRIQDAGVYLLYSQVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQE TLFR CIRSMPSHPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDILSVIIPRARA KLNLSPHGTFLGFVKLSGGGSDP <u>GHNYTTRNLPGLNITS</u>	306

10

20

30

【 0 1 6 1 】

40

50

【表 1 - 5 8】

オーケストレーション分子 OR1 (nfP2X ₇), 単ドメイン Fc 融合タンパク質		
OR1, HC, BIL03	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNHDMGWVRQAP GKGLEWVSAISGGSGSTYYANSVKGRFTISRDNKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAEPKPMDFDYRSPGTLVTVSSEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAAPEEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH NHHTQKSLSLSPGKHHHHHH	307
オーケストレーション分子 OR2, OR2-3, OR2-4, OR2-5, OR2-6 (nfP2X ₇), IgG1 フォーマット		
OR2, HC, BIL03	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNHDMGWVRQAP GKGLEWVSAISGGSGSTYYANSVKGRFTISRDNKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAEPKPMDFDYRSPGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAAPEEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFCFSVMHEALHNHHTQKSLSLSPGKHHHHHH	308
OR3, LC, WTB1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQYIYDYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASYLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQQYHHPSTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	309
OR4, LC, WTF4	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYSASALQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFVITY CQQLGQGPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	310
OR5, LC, WTF11	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYSASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQQYGYSPHTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	311

10

20

30

40

【 0 1 6 2 】

50

【表 1 - 5 9】

OR6, LC, WTG6	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYDSSALQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYY CQQSVALPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	312
オーケストレーション分子 OR13, OR13-3, OR13-4, OR13-5, OR13-6 (CD3 x nfP2X7)		
OR13, HC, BIL03	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNHDMGWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYANSVKGRFTISRDNKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAEPKPMDFDYRSPGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAAPEEKT SKAKGQPSGDIKQQSGAELARPGASVKMSCKTSGYTFTRYT MHWVKQRPVGGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTDDKS SSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYDDHYCLDYWGQGTTLTV SSVEGGSGGSGGSGGSGGVDDIQLTQSPAIMSASPGEKVTM TCRASSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKVASGVPYRFS GSGSGTSYSLTISSEAEADAATYYCQWSSNPLTFGAGTKLE LKHSHHHHH	313
OR3, LC, WTB1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASYLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYY CQQYHHPSTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YLSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	314
OR4, LC, WTF4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYSASALQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFVITY CQQLGQGPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	315
OR5, LC, WTF11	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYSASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYY CQQYGYSPHTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	316

10

20

30

40

【 0 1 6 3 】

【表 1 - 6 0】

OR6, LC, WTG6	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYDSSALQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYY CQQSVALPYTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPRKAVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	317
オーケストレーション分子 OR14, OR14-20 (CD3 x nfP2X ₇)		
OR14, HC, 4B11	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVRISDEDMGWVRQAP GKGLEWVSAIDDAGDSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKVYPYDTVFDYWGGGTLTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAAPEEKTI SKAKGQPSGDIKLLQSGAELARPGASVKMSCKTSGYTFTRYT MHVVKQRPQGGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKS SSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTV SSVEGGSGGGGGGGVDDIQLTQSPAISASPGKEKVTM TCRASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKVASGVPYRFS GSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSNPLTFGAGTKLE LKHSHHHH	318
OR20, LC, Gr2B1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASDLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYY CQQSIWAPYTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPRKAVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	319
オーケストレーション分子 OR15 (CD3 x nfP2X ₇)		
OR15, BiTE, VH 4B11	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVRISDEDMGWVRQAP GKGLEWVSAIDDAGDSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKVYPYDTVFDYWGGGTLTVSSGGGGS DIKLLQSGAELARPGASVKMSCKTSGYTFTRYTMHVVKQRP GQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLS SLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSSVEGGSG GSGGGSGGGVDDIQLTQSPAISASPGKEKVTMTCRASSSVS YMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKVASGVPYRFSGSGSGTSYS LTISSMEAEDAATYYCQQWSSNPLTFGAGTKLELKHSHHHH	320
オーケストレーション分子 OR16 (CD3 x nfP2X ₇)		

10

20

30

40

【 0 1 6 4】

50

【表 1 - 6 1】

OR16, BITE, VH BIL03	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNHDMGWVRQAP GKGLEWVSAISGGSTYYANSVKGRFTISRDNKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAEPKPMDFDYRSPGTLTVSSGGGGSD IKLQQSGAELARPGASVKMSCKTSGYTFTRYTMHWVKQRPG QGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTDDKSSSTAYMQLSS LTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSSVEGGSGG SGGSGGGGGVDDIQLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSSVSY MNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKVASGVPYRFGSGSGSGTSYSL TISSMEAEDAATYYCQQWSSNPLTFGAGTKLELKHSHHHHH	321	10
オーケストレーション分子 OR17 (CD3 x nfP2X7)			
OR16, BITE, BIL03- WTB1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQIYDYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASYLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQYHHPSTFGQGTKEIKGGGGSGGGGGGGGGSEVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNHDMGWVRQAPGKGLEW VSAISGGSTYYANSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAEPKPMDFDYRSPGTLTVSSGGGGSDIKLQQSG AELARPGASVKMSCKTSGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIG YINPSRGYTNYNQKFKDKATLTDDKSSSTAYMQLSSLTSEDSA VYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSSVEGGSGGGSGGG SGGVDDIQLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSSVSYMNWYQQ KSGTSPKRWIYDTSKVASGVPYRFGSGSGSGTSYSLTISSMEA EDAATYYCQQWSSNPLTFGAGTKLELKHSHHHHH	322	20
オーケストレーション分子 OR19_6 (CD3 x CD19)			
OR19_6, BITE, BIL03- WTB1	DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQ QKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEP EDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKGGGGSGGGGGGGGG EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAP GKGLEWIGYINPYNDGTYNEKFKGRVTISSDKSISTAYMELSS LRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTTLTVSSGGGGG DIKQQSGAELARPGASVKMSCKTSGYTFTRYTMHWVKQRPG QGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTDDKSSSTAYMQLS SLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSSVEGGSG GSGGGGGGGVDDIQLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSSVS YMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKVASGVPYRFGSGSGSGTSYS LTISSMEAEDAATYYCQQWSSNPLTFGAGTKLELKHSHHHHH	323	30
40			

【 0 1 6 5 】

【表 1 - 6 2】

オーケストレーション分子 OR30 (BiTE, CD3 x nfP2X ₇) = HL HL		
OR30, BiTE, 4A7-Gr2B1	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFRISDEDMGWVRQAP GKGLEWVSAIDDAGDSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKVYPYDTVFDYWGGQTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISS YLNWYQQKPGKAPKLLIYAASDLQSGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQSIWAPYTFGQGTKVEIKRGGGGSDIK LQQSGAELARPGASVKMSCKTSGYTFTRYTMHWVKQRPGQG LEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLT SEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSSVEGGSGGGSG GSGGGVDDIQLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSSVSYMN WYQQKSGTSPKRWIYDTSKVASGVPYRFSGSGSGTSSYSLTIS SMEAEDAATYYCQQWSSNPLTFGAGTKLELKHSHHHHH	324
オーケストレーション分子 OR31 (BiTE, CD3 x nfP2X ₇) = LH HL		
OR31, BiTE, 4A7-Gr2B1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASDLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQSIWAPYTFGQGTKVEIKRGGGGSGGGGSGGGGSEVQLL ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFRISDEDMGWVRQAPGKGLE WVSAIDDAGDSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKVYPYDTVFDYWGGQTLVTVSSGGGGSDIKLQQS GAELARPGASVKMSCKTSGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWI GYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDS AVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSSVEGGSGGGSGGGSG GSGGVDDIQLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSSVSYMNWYQ QKSGTSPKRWIYDTSKVASGVPYRFSGSGSGTSSYSLTISSMEA EDAATYYCQQWSSNPLTFGAGTKLELKHSHHHHH	325

10

20

30

40

50

【 0 1 6 6 】

【表 1 - 6 3】

オーケストレーション分子 OR32 (BiTE, CD16 x nfP2X ₇) = HL LH		
OR32, BiKE, 4A7-Gr2B1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFRISDEDMGWVRQAP GKGLEWVSAIDDAGDSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKVYPYDTVFDYWGGQGLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSTDIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSISS YLNWYQQKPGKAPKLLIYAASDLQSGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQSIWAPYTFGGGTKVEIKRGGGGSQVT LKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLRTSGMGVGVIRQPSGK GLEWLAHIWWDDDKRYNPALKSRLTISKDTSSNQVFLKIASVD TADTATYYCAQINPAWFAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDFDGDSEFMN WYQQKPGQPPKLLIYTTSNLESGIPARFSASGSGTDFTLNIHPV EEEDTATYYCQQSNEDPYTFGGGTKLEIKHHHHHH	326
オーケストレーション分子 OR33 (BiTE, CD16 x nfP2X ₇) = LH HL		
OR33, BiKE, 4A7-Gr2B1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASDLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQSIWAPYTFGGGTKVEIKRGGGSGGGGSGGGGSEVQLL ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFRISDEDMGWVRQAPGKGLE WVSAIDDAGDSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKVYPYDTVFDYWGGQGLVTVSSGGGGSQVTLKE SGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLRTSGMGVGVIRQPSGKGLE WLAHIWWDDDKRYNPALKSRLTISKDTSSNQVFLKIASVDTAD TATYYCAQINPAWFAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDFDGDSEFMN WYQQKPGQPPKLLIYTTSNLESGIPARFSASGSGTDFTLNIHPVEE EDTATYYCQQSNEDPYTFGGGTKLEIKHHHHHH	327

10

20

30

40

50

【 0 1 6 7 】

【表 1 - 6 4】

オーケストレーション分子 OR34 (CD3 x nfP2X7)		
OR34, HC, 4A7	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFRISDEDMGWVVRQAP GKGLEWVSAIDDAGDSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKVYPYDVFVFDYWGGQTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTSPGQPSGDIKQQSGAELARPGASV KMSCKTSGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTN YNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYD DHYCLDYWGQGTTLTVSSVEGGSGGSGGSGGSGGVDDIQLT QSPAIMASAPGEKVTMTCRASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRW IYDTSKVASGVPYRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQ WSSNPLTFGAGTKLELKHKHHHHH	328
OR20, LC, Gr2B1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASDLQSGVPSRFSGSGGTDFLTISLQPEDFATYY CQQSIWAPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	329
OR21, LC, Gr2C12	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYDASSLQSGVPSRFSGSGGTDFLTISLQPEDFATYY CQQGYLPGTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	330
OR22, LC, Gr2F10	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGGTDFLTISLQPEDFATYY CQQSSHPHTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	331
OR23, LC, Gr2F11	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGGTDFLTISLQPEDFATYY CQQTYEHPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC *	332

10

20

30

40

【 0 1 6 8 】

50

【表 1 - 6 5】

OR24, LC, Gr2F12	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYSASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQVDGSPQTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	333
オーケストレーション分子 OR35 (CD16 x nfP2X ₇)		
OR35, HC, 4A7	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFRISDEDMGWVRQAP GKGLEWVSAIDDAGDSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKVYPYDVFYDWGQGLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKEPKSCDKTHTSPGQPSGQVTLKESGPGILQPSQTLT LTCFSFGFSLRTSGMGVGVIRQPSGKGLEWLAHIWWDKDR YNPALKSRLTISKDTSSNQVFLKIASVDTADTATYYCAQINPAW FAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGGSDIVLTQSPASLA VSLGQRATISCKASQSVDFDGDSEFMNHWYQQKPGQPPKLLIYT TSNLESGIPARFSASGSGTDFTLNIHPVEEEDTATYYCQQSNE DPYTFGGGKLEIKHHHHHH	334
OR20, LC, Gr2B1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASDLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQSIWAPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	335
OR21, LC, Gr2C12	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYDASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQGYLPGTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	336
OR22, LC, Gr2F10	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQSSHPHTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	337

10

20

30

40

【 0 1 6 9 】

50

【表 1 - 6 6】

OR23, LC, Gr2F11	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQQTYEHPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC *	338	
OR24, LC, Gr2F12	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQQVDGSPQTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	339	10
オーケストレーション分子 OR36 (CD3 x CLDN6), IgG1 フォーマット			
OR36, HC, CLDN6 クローン_Ab3-4_seq, 国際公開第 2019056023号	EVQLLESGGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQA PGKGLEWVAQIRLKSADNYATHYADSVKGRFTISRDDSKNTVYL QMNSLRAEDTGVYYCNDGPPSGYWQGTLLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAAPEEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKHHHHHH	340	20
OR36, LC, CLDN6 クローン_Ab3-4_seq, 国際公開第 2019056023号	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRISENIYSYLAWYQQKPGKA PKLLIYNAKILVEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QHHTYVPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	341	30

【 0 1 7 0 】

40

50

【表 1 - 6 7】

オーケストレーション分子 OR37, (CD3 x CLDN6), BiTE		
OR37, BiTE, CD3 (OKT3) x CLDN6 クロウン_Ab3-4_seq, 国際公開第 2019056023 号	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRISENIYSYLAWYQQKPGKA PKLLIYNAILVEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QHHTYVPWTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGGSGGGGSEVQLLES GGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEW VAQIRLKSDNYATHYADSVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRA EDTGVYYCNDGPPSGYWGGTLLTVSSGGGGSDIKLQQSGA ELARPGASVKMSCKTSGYTFTRYTMHWVKRPGQGLEWIGYI NPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSLSLTSSESAV YYCARYYDDHYCLDYWGQGTLLTVSSVEGGSGGGSGGSGGS GGVDDIQLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSVSVMNMYQQK SGTSPKRWIYDTSKVASGVPRFSGSGSGTSSYSLTISSEAEED AATYYCQQWSSNPLTFGAGTKLELKHKHHHHH	342
オーケストレーション分子 OR38 (CD16 x CLDN6), BiKE		
OR38, BiTE, CD16 (3G8) x CLDN6 クロウン_Ab3-4_seq, 国際公開第 2019056023 号.	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRISENIYSYLAWYQQKPGKA PKLLIYNAILVEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QHHTYVPWTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGGSGGGGSEVQLLES GGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEW VAQIRLKSDNYATHYADSVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRA EDTGVYYCNDGPPSGYWGGTLLTVSSGGGGSQVTLKESGP GILQPSQTLTLTCSFSGFSLRTSGMGVGVWIRQPSGKGLEWLA HIWWDKRYNPALKSRLTISKDTSSNQVFLKIASVDTADTATY YCAQINPAWFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGGSGGGGSDIV LTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDFDGDSEFMNMYQQKPG QPPKLLIYTTNLESGIPARFSASGSGTDFTLNIHPVEEEDTATY YCQQSNEDPYTFGGGKLEIKHHHHHHH	343
オーケストレーション分子 OR39 (CD3 x EGFRvIII), IgG1 フォーマット		
OR39, HC, EGFRvIII (クロウン 139), 国際公開第 2013185010 号	EVQVLESGGGLVQPGGSLRLSCLCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTNYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAGSSGWSEYWGQGLTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPFVAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKEVPEKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAAPEEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKHHHHHHH	344

【 0 1 7 1 】

【表 1 - 6 8】

OR39, LC, EGFRvIII (クローン 139), 国際 公開第 2013185010 号	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNNLAWYQQKPGK APKRLIYAASNLSQSGVPSRFTGSGSGTEFTLIVSSLQPEDFATY YCLQHHSYPLTSGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNFPYAPREKVKVQKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYLSSTLTLSKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	345
オーケストレーション分子 OR40 (CD3 x EGFRvIII), BiTE		
OR39, BiTE, CD3 (OKT3) x EGFRvIII (ク ローン 139), 国際公開 第 2013185010 号	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNNLAWYQQKPGK APKRLIYAASNLSQSGVPSRFTGSGSGTEFTLIVSSLQPEDFATY YCLQHHSYPLTSGGGTKVEIKRGGGGSGGGGSGGGGSEVQV LESGGGLVQPGGSLRLSACAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGL EWVSAISGSGGSTNYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAGSSGWSEYWGQGLTVTVSSGGGGSDIKLQQS GAELARPGASVKMSCKTSGYTFTRYTMHWVKQRPGGLEWI GYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDS AVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSSVEGGSGGGSGGSG GSGGVDDIQLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSSVSYMNWYQ QKSGTSPKRWIYDTSKVASGVPYRFSGSGSGTSYSLTISSMEA EDAATYYCQWSSNPLTFGAGTKLELKHSHHHHH	346
オーケストレーション分子 OR41 (CD3 x EGFRvIII), BiKE		
OR41, BiTE, CD16 (3G8) x EGFRvIII (ク ローン 139), 国際公開 第 2013185010 号	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNNLAWYQQKPGK APKRLIYAASNLSQSGVPSRFTGSGSGTEFTLIVSSLQPEDFATY YCLQHHSYPLTSGGGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSEVQVL ESGGGLVQPGGSLRLSACAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTNYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAGSSGWSEYWGQGLTVTVSSGGGGSQVTLKESG PGILQPSQTLSTCSFSGFSLRTSGMGVGVIRQPSGKLEWL AHIWDDDKRYNPALKSRLTISKDTSSNQVFLKIASVDTADTAT YYCAQINPAWFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDI VLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDFDGSFNMWYQQKP GQPPKLLIYTTSNLESGIPARFSASGSGTDFTLNIHPVEEEDTA TYQCQSNEDPYTFGGGKLEIKSHHHHHH	347
CD200 に結合するための例示的な架橋子構築物		

10

20

30

40

【 0 1 7 2 】

50

【表 1 - 6 9】

E200+ CD200, サマリズマブ, B140-1	QVQLQQSGSELKKPGASVKISCKASGYSFTDYIILWVRQNP GK GLEWIGHIDPYYGSSNYNLKFKGRVTITADQSTTTAYMELSSLR SEDTAVYYCGRSKRDFYFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCHHHHHH	348
CD200, LC, サマリズマブ, B140-2	DIQMTQSPSSLSASIGDRVTITCKASQDINSYLSWFQQKPGKA PKLLIYRANRLVDGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYY CLQYDEFPPYTFGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNFPYPRKAVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKST YLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECH HHHHH	349
先天性免疫細胞に結合するための例示的なオーケストレーション分子 (OR 分子)		
OR_BiKE1 OR105	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQYIYDYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASYLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQYHHPSTFGQGTKVEIKRGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLE SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNHDMGWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYANSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAEPKPMDETFDYRSPGTLTVSSVEGGSGGSGGS GGSGGVDQVTLKESGPGILQPSQTLSTLCSFSGFSLRTSGMG VGWIRQPSGKGLEWLAHIWWDDDKRYNPALKSRLTISKDTSS NQVFLKIASVDTADTATYYCAQINPAWFAYWGQGTTLTVSSG GGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQS VDFDGD SFMNWYQQKPGQP KLLIYTTSNLESGIPARFSASG SGTDFTLNIHPVEEEDTATYYCQSNEDPYTFGGGKLEIKHH HHHH	350
OR_BiKE2 OR106	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDFDGD SFMNWYQQ KPGQP KLLIYTTSNLESGIPARFSASGSGTDFTLNIHPVEEED TATYYCQSNEDPYTFGGGKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSSQ VTLKESGPGILQPSQTLSTLCSFSGFSLRTSGMGVWIRQPSG KGLEWLAHIWWDDDKRYNPALKSRLTISKDTSSNQVFLKIASV DTADTATYYCAQINPAWFAYWGQGTTLTVSSVEGGSGGSGG SGGSGGVDEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNHD MGWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYANSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAEPKPMDETFDYRSPGTLTV VSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITC RASQYIYDYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASYLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHHPSTFGQGTKVEIKRHH HHHH	351

10

20

30

40

【 0 1 7 3 】

50

【表 1 - 7 0】

<p>重鎖四価分子 1 OR100</p>	<p>QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLRTSGMGVGVWIRQPS GKGLEWLAHIWWDDDKRYNPALKSRLTISKDTSSNQVFLKIAS VDTADTATYYCAQINPAWFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVTVGVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQ STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKQLPSPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSDIQMTQSPSSLSASV GDRVITICRASQYIYDYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASYLQSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHHPSTFGQG TKVEIKRGGGGSGGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFRNHDMGWVRQAPGKGLEWVSAISGGGSTYY ANSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAEPKPM DTEFDYRSPGTLTVVSSHSHHHH</p>	<p>352</p>
<p>重鎖二価分子 1 OR108</p>	<p>QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLRTSGMGVGVWIRQPS GKGLEWLAHIWWDDDKRYNPALKSRLTISKDTSSNQVFLKIAS VDTADTATYYCAQINPAWFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTSPPSPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVTVGVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQ STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKQLPSPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSDIQMTQSPSSLSASV GDRVITICRASQYIYDYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASYLQSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHHPSTFGQG TKVEIKRGGGGSGGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFRNHDMGWVRQAPGKGLEWVSAISGGGSTYY ANSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAEPKPM DTEFDYRSPGTLTVVSSHSHHHH</p>	<p>353</p>

10

20

30

40

【 0 1 7 4】

【表 1 - 7 1】

<p>重鎖四価分子 2</p> <p>OR101</p>	<p>QVTLKESGPGILQPSQTLTLTCSFSGFSLRTSGMGVGVWIRQPS GKGLEWLAHIWWDDDKRYNPALKSRLTISKDTSSNQVFLKIAS VDTADTATYYCAQINPAWFAYWGQGLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVGVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQ STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKQLPSPIEKTISKAK GGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYIYDYLNWYQ QKPGKAPKLLIYAASYLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLOPE DFATYYCQQYHHPSTFGQGTKVEIKRGGGGSGGGGSGGGG SEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNHDMGWVQRQA PGKGLEWVSAISGSGGSTYYANSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAEPKPMDFDYRSPGLVTVSSHHHHH H</p>	<p>354</p>
<p>重鎖二価分子 2</p> <p>OR109</p>	<p>QVTLKESGPGILQPSQTLTLTCSFSGFSLRTSGMGVGVWIRQPS GKGLEWLAHIWWDDDKRYNPALKSRLTISKDTSSNQVFLKIAS VDTADTATYYCAQINPAWFAYWGQGLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTSPPSPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVGVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQ STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKQLPSPIEKTISKAK GGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYIYDYLNWYQ QKPGKAPKLLIYAASYLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLOPE DFATYYCQQYHHPSTFGQGTKVEIKRGGGGSGGGGSGGGG SEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNHDMGWVQRQA PGKGLEWVSAISGSGGSTYYANSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAEPKPMDFDYRSPGLVTVSSHHHHH H</p>	<p>355</p>

10

20

30

【 0 1 7 5 】

40

50

【表 1 - 7 2】

<p>重鎖四価分子 3 OR102</p>	<p>QVTLKESGPGILQPSQTLTLTCSFSGFSLRTSGMGVGVWIRQPS GKGLEWLAHIWWDDDKRYNPALKSRLTISKDTSSNQVFLKIAS VDTADTATYYCAQINPAWFAYWGQGLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKGPQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCR ASQYIYDYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASYLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHHPSTFGQGTKVEIKRGGG GSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF RNHDMGWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYANSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAEPKPMDFEFDYRSPG TLVTVSSH HHHH</p>	<p>356</p>
<p>重鎖二価分子 3 OR104</p>	<p>QVTLKESGPGILQPSQTLTLTCSFSGFSLRTSGMGVGVWIRQPS GKGLEWLAHIWWDDDKRYNPALKSRLTISKDTSSNQVFLKIAS VDTADTATYYCAQINPAWFAYWGQGLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTSPPSPAPPVAGPSVFLFPPKGPQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCR ASQYIYDYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASYLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHHPSTFGQGTKVEIKRGGG GSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF RNHDMGWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYANSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAEPKPMDFEFDYRSPG TLVTVSSH HHHHHH</p>	<p>357</p>

10

20

30

【 0 1 7 6 】

40

50

【表 1 - 7 3】

重鎖四価分子 4 OR103	QVTLKESGPGILQPSQTLSTLCSFSGFSLRTSGMGVGVWIRQPS GKGLEWLAHIWWDDDKRYNPALKSRLTISKDTSSNQVFLKIAS VDTADTATYYCAQINPAWFAYWGQGLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKDIQMTQSPSS LSASVGDRVTITCRASQYIYDYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASYL QSGVPSRFRSGSGSGTDFLTISSLQPEDFATYYCQQYHHPSTF GQGTKVEIKRGGGGSGGGGGSEVQLLESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFRNHDMGWVRQAPGKGLEWVSAISGSGG STYYANSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAEP KPMDFEFDYRSPGLVTVSSHHHHHH	358	10
重鎖二価分子 4 OR107	QVTLKESGPGILQPSQTLSTLCSFSGFSLRTSGMGVGVWIRQPS GKGLEWLAHIWWDDDKRYNPALKSRLTISKDTSSNQVFLKIAS VDTADTATYYCAQINPAWFAYWGQGLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCR ASQYIYDYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASYLQSGVPSRFRSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHHPSTFGQGTKVEIKRGGG GSGGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF RNHDMGWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYANSVKGRFTI SRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAEPKPMDFEFDYRSPG TLVTVSSHHHHHH	359	20
nfP2X ₇ 受容体由来のさらなる例示的な E200 ペプチド			
E200+IgG ヒンジ (下 線を付した E200)	<u>GHNYTTRNLPGLNITSEPKSSDKTHT</u>	361	
E200+GS リンカー _IgG ヒンジ	<u>GHNYTTRNLPGLNITSGSEPKSSDKTHT</u>	362	30
E200+GS リンカー _IgG ヒンジ	<u>GHNYTTRNLPGLNITSGGGGSEPKSSDKTHT</u>	363	
E200+GS リンカー _IgG ヒンジ	<u>GHNYTTRNLPGLNITSTFHKTSGSGKEPKSSDKTHT</u>	364	
伸長した E200+ GS リ ンカー+_IgG ヒンジ	<u>GHNYTTRNLPGLNITSTFHKTSGSGKGGSEPKSSDKTHT</u>	365	
伸長した E200+ G4S リンカー+IgG ヒンジ	<u>GHNYTTRNLPGLNITSTFHKTSGSGKGGGGSEPKSSDKTHT</u>	366	40

【 0 1 7 7 】

【表 1 - 7 4】

E200+IgG ヒンジ+GS リンカー	GHNYTTRNILPGLNITSEPKSSDKTHTGS	367
E200+GS リンカー +IgG ヒンジ+GS リン カー	GHNYTTRNILPGLNITSGSEPKSSDKTHTGS	368
E200+G4S リンカー +IgG ヒンジ+GS リン カー	GHNYTTRNILPGLNITSGGGGSEPKSSDKTHTGS	369
伸長した E200+_IgG ヒンジ+GS リンカー	GHNYTTRNILPGLNITSTFHKTSGSGKEPKSSDKTHTGS	370
伸長した E200+GS リ ンカー+_IgG ヒンジ +GS リンカー	GHNYTTRNILPGLNITSTFHKTSGSGKSEPKSSDKTHTGS	371
伸長した E200+G4S リンカー+_IgG ヒンジ +GS リンカー	GHNYTTRNILPGLNITSTFHKTSGSGKGGGSEPKSSDKTHTG S	372
E200+IgG ヒンジ +G4S リンカー	GHNYTTRNILPGLNITSEPKSSDKTHTGGGGGS	373
E200+GS リンカー +IgG ヒンジ+G4S リ ンカー	GHNYTTRNILPGLNITSGSEPKSSDKTHTGGGGGS	374
E200+G4S リンカー +IgG ヒンジ+G4S リ ンカー	GHNYTTRNILPGLNITSGGGGSEPKSSDKTHTGGGGGS	375
伸長した E200+IgG ヒ ンジ+G4S リンカー	GHNYTTRNILPGLNITSTFHKTSGSGKEPKSSDKTHTGGGGGS	376
伸長した E200+GS リ ンカー+IgG ヒンジ +G4S リンカー	GHNYTTRNILPGLNITSTFHKTSGSGKSEPKSSDKTHTGGGG S	377
伸長した E200+G4S リンカー+IgG ヒンジ +G4S リンカー	GHNYTTRNILPGLNITSTFHKTSGSGKGGGSEPKSSDKTHTG GGGS	378
N-末端 伸長した E200 +IgG ヒンジ	DFPGHNYTTRNILPGLNITSEPKSSDKTHT	379
N-末端 伸長した E200 +GS リンカー+IgG ヒ ンジ	DFPGHNYTTRNILPGLNITSGSEPKSSDKTHT	380
N-末端 伸長した E200 +G4S リンカー+IgG ヒンジ	DFPGHNYTTRNILPGLNITSGGGGSEPKSSDKTHT	381

10

20

30

40

【 0 1 7 8 】

50

【表 1 - 7 5】

N および C 末端 伸長した E200+IgG ヒンジ	DFPGHNYTTRNILPGLNITSTFHKTSGSGKEPKSSDKTHT	382
N および C 末端 伸長した E200+GS リンカー+IgG ヒンジ	DFPGHNYTTRNILPGLNITSTFHKTSGSGKGSEPKSSDKTHT	383
N および C 末端 伸長した E200+ G4S リンカー+ IgG ヒンジ	DFPGHNYTTRNILPGLNITSTFHKTSGSGKGGGGSEPKSSDKTHT	384
N-末端 伸長した E200+IgG ヒンジ +GS リンカー	DFPGHNYTTRNILPGLNITSEPKSSDKTHTGS	385
N-末端 伸長した E200+GS リンカー +IgG ヒンジ +GS リンカー	DFPGHNYTTRNILPGLNITSGSEPKSSDKTHTGS	386
N-末端 伸長した E200+G4S リンカー +IgG ヒンジ +GS リンカー	DFPGHNYTTRNILPGLNITSGGGGSEPKSSDKTHTGS	387
N-末端および C 末端 伸長した E200 + IgG ヒンジ+GS リンカー	DFPGHNYTTRNILPGLNITSTFHKTSGSGKEPKSSDKTHTGS	388
N-末端および C 末端 伸長した E200 +GS リンカー+ IgG ヒンジ +GS リンカー	DFPGHNYTTRNILPGLNITSTFHKTSGSGKGSEPKSSDKTHTGS	389
N-末端および C 末端 伸長した E200 + G4S リンカー+IgG ヒンジ +GS リンカー	DFPGHNYTTRNILPGLNITSTFHKTSGSGKGGGGSEPKSSDKTHTGS	390
N-末端 伸長した E200+IgG ヒンジ +G4S リンカー	DFPGHNYTTRNILPGLNITSEPKSSDKTHTGGGGS	391
N-末端 伸長した E200+GS リンカー +IgG ヒンジ +G4S リンカー	DFPGHNYTTRNILPGLNITSGSEPKSSDKTHTGGGGS	392

10

20

30

40

【 0 1 7 9 】

50

【表 1 - 7 6】

N-末端 伸長した E200+G4S リンカー +IgG ヒンジ +G4S リンカー	DFPGHNYTTRNLPGLNITSGGGGSEPKSSDKTHTGGGGS	393
N-末端および C 末端 伸長した E200 + IgG ヒンジ+G4S リンカー	DFPGHNYTTRNLPGLNITSTFHKTSGSGKEPKSSDKTHTGGGGS	394
N-末端および C 末端 伸長した E200 +GS リンカー+ IgG ヒンジ +G4S リンカー	DFPGHNYTTRNLPGLNITSTFHKTSGSGKGGSEPKSSDKTHTGGGGS	395
N-末端および C 末端 伸長した E200 + G4S リンカー+IgG ヒンジ +G4S リンカー	DFPGHNYTTRNLPGLNITSTFHKTSGSGKGGGGSEPKSSDKTHTGGGGS	396
IgG ヒンジ+G4S リンカー+ N-末端 伸長した E200 (下線を付す)	<u>DKTHTSPSPAPELLGGGGSDFPGHNYTTRNLPGLNITS</u>	437
G4S リンカー+ IgG ヒンジ+N-末端 伸長した E200 (下線を付す)	<u>GGGGSEPKSSDKTHTSPSPAPELLGGGGSDFPGHNYTTRNLPGLNITS</u>	438
重鎖の C 末端で E200 エピトープ(下線を付す)を有する CD22-結合架橋の例 (CD22_m971-L7 クローン)	QVQLQQSGPGMVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSVAWNWIRQS PSRGGLEWLGRTYYRSTWYNDYAVSMKSRITINPDTNKNQFSL QLNSVTPEDTAVYYCAREVTGDLEDAFDIWWGQGMVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTSPSPAPELLGGGGSDFPGHNYTTRNLPGLNITS	439
軽鎖の C 末端で E200 エピトープ(下線を付す)を有する CD79B-結合架橋の例 (CD79B_VL_米国特許出願公開第 20210145878 号_SEQ_75_CD9W23)	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVVDYDGDSTFLNWFYQQK PGQPPKLLIYAASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDV AVYYCQQSNEDPLTFGGGKTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGECCGGGGSEPKSSDKTHTSPSPAPELLGGGGSDFPGHNYTTRNLPGLNITS	440

10

20

30

40

【 0 1 8 0 】

50

【表 2 - 1】

表 2：機能不全 P2X₇ 受容体に結合するための抗原結合タンパク質

クローン	領域	配列番号	アミノ酸配列
V4B11 V4A7	HCDR1	397	DEDMG
V4B11 V4A7	HCDR2	398	AIDDAGDSTYYADSVKGG
V4B11	HCDR3	399	VYPYDTVFDY
	VH	400	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVRISDEDMGW VRQAPGKGLEWVSAIDDAGDSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVYPYDTVFDYW GQGLVTVSS
V4A7	HCDR3	401	VYPYDTVFDY
	VH	402	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFRISDEDMGW VRQAPGKGLEWVSAIDDAGDSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVYPYDT VFDYWGQGLVTVSS
V4A7	HFR1	403	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFRIS
V4B11	HFR1	404	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVIRIS
V4B11 V4A7	HFR2	405	WVRQAPGKGLEWVS
V4B11 V4A7	HFR3	406	RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK

10

20

30

40

【 0 1 8 1 】

50

【表 2 - 2】

V4B11 V4A7	HFR4	407	WGQGTLVTVSS	
BIL03	HCDR1 (Kabat)	408	NHDMG	
	HCDR2 (Kabat)	409	AISGSGGSTYYANSVKG	
	HCDR3 (Kabat)	410	PKPMDTEFDY	10
	VH	411	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNHDMG WVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYANSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAEPKPMDFEFD YRSPGTLVTVSS	
	HFR1 (Kabat)	412	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFR	
	HFR2 (Kabat)	413	WVRQAPGKGLEWVS	20
	HFR3 (Kabat)	414	RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAE	
	HFR4 (Kabat)	415	RSPGTLVTVSS	
	HCDR1 (Chothia)	416	GFTFRNH	
	HCDR2 (Chothia)	417	SGSGGS	30
	HCDR3 (Chothia)	418	PKPMDTEFDY	
	HFR1 (Chothia)	419	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS	
	HFR2 (Chothia)	420	DMGWVRQAPGKGLEWVSAI	
HFR3 (Chothia)	421	TYYANSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAE	40	

【 0 1 8 2 】

【表 2 - 3】

HFR4 (Chothia)	422	RSPGTLVTVSS	
HCDR1 (IMGT)	423	GFTFRNHD	
HCDR2 (IMGT)	424	ISGSGGST	
HCDR3 (IMGT)	425	AEPKPMDFEFDY	10
HFR1 (IMGT)	426	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS	
HFR2 (IMGT)	427	MGWVRQAPGKGLEWVSA	
HFR3 (IMGT)	428	YYANSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY C	
HFR4 (IMGT)	429	RSPGTLVTVSS	20
HCDR1 (Martin)	430	NHDMG	
HCDR2 (Martin)	431	AISGSGGSTYYANSVKG	
HCDR3 (Martin)	432	PKPMDTEFDY	
HFR1 (Martin)	433	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFR	30
HFR2 (Martin)	434	WVRQAPGKGLEWVS	
HFR3 (v)	435	RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAE	
HFR4 (Martin)	436	RSPGTLVTVSS	40

【0183】

実施形態の詳細な説明

[0165]ここで、本発明のある特定の実施形態を詳細に参照する。本発明を実施形態とともに記載するが、本発明をこれらの実施形態に限定するものではないことが理解される。反対に、本発明は、特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲内に含まれ得る全ての代替物、改変物、および均等物をカバーすることを意図している。

【0184】

[0166]当業者は、本発明の実施において使用することができる、本明細書に記載されたものと類似または均等の多くの方法および材料を認識するであろう。本発明は、記載さ

れる方法および材料に決して限定されるものではない。

【0185】

[0167]この明細書において開示され、定義される発明は、テキストまたは図面から言及されまたは明白な2つ以上の個々の特徴の全ての代替的な組合せに及ぶことが理解される。これらの異なる組合せの全ては、本発明の種々の代替的な態様を構成する。

【0186】

[0168]本明細書で言及される全ての特許および刊行物は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

[0169]本発明は、先行技術の欠点のうち1つ以上に対処することを目的とし、機能不全P2X₇受容体などの腫瘍特異的抗原のがん特異的発現を利用することができるという本発明者らの認識に基づいて、以下のことを行う：

a) 機能不全P2X₇受容体などの腫瘍特異的抗原に再方向付けされる天然免疫細胞、例えば、T細胞、NK細胞、マクロファージ、単球および顆粒球などの適応性免疫または自然免疫細胞を再方向付けし；免疫細胞は、例えば、増強されたFc受容体結合能力を有するIgG1抗体のような抗体などの改変されたタンパク質、例えばSDIE修飾によって、がん性細胞に再方向付けされる。さらに、二重特異性または三重特異性融合タンパク質はまた多機能融合タンパク質とみなされ、T細胞上のCD3、NK細胞上のCD16、またはマクロファージ/単球および顆粒球上のCD32もしくはCD64などの免疫受容体を介して免疫細胞を動員する。融合のフォーマットは、フルサイズ抗体から二重特異性T細胞エンゲージャーおよびそのパリエーションまで様々であり得る。

【0187】

b) オンターゲット効果、オフ腫瘍効果を最小限に抑える種々の設定において、標的化細胞殺滅に対する調節可能な「切り替え可能な」アプローチを提供する、

c) アダプター分子に対する異常な免疫応答を最小限に抑える、および

d) 標的細胞および免疫細胞を近接させ、免疫細胞が標的細胞に作用するように免疫細胞を活性化することによって、免疫応答を増幅する。

【0188】

[0170]本発明は、第1の成分および第2の成分を含む新規な処置様式を提供する。

[0171]第1の成分は、抗原結合タンパク質（本明細書では「オーケストレーション」（OR）分子とも称する）、例えば、腫瘍特異的抗原（好ましくはnfP2X₇受容体、より好ましくはnfP2X₇ E200エピトープ）に結合する二重特異性融合タンパク質、および免疫細胞上の抗原、好ましくは抗原が活性化受容体であり、それによって免疫細胞を腫瘍細胞に動員する第2の抗原結合ドメインの投与（または発現）である。OR分子による結合のための適切な免疫抗原の例は、本明細書においてさらに提供される。OR分子自体の使用は、エンゲージされた免疫細胞、例えば、二重特異性T細胞リクルート融合タンパク質を介するT細胞、または二重特異性NK細胞リクルート融合タンパク質を介するNK細胞によって媒介される強力な抗腫瘍効果を有する。本明細書で使用される場合、本明細書において定義される抗原結合タンパク質は、OR分子とも呼ばれ得る。

【0189】

[0172]第2の成分は、OR分子との関連において免疫細胞を再方向付けすることができる架橋分子の投与（または発現）である。第2の成分である架橋分子は、例えば、腫瘍関連抗原などの他の細胞表面分子、例えば、CD19、CD20、CD33、MHC IおよびIIを介して、またはアクセス可能な表面抗原曝露の任意の他のメカニズムを介して種々の長さのペプチドとして提示される細胞内プロセシングされたタンパク質に結合し得る。架橋分子の設計は、腫瘍特異的エピトープ部分、例えば、nfP2X₇由来ペプチド抗原（本明細書では、機能不全P2X₇受容体エピトープ部分と称する）を組み込む。がん細胞上の架橋分子の富化は、架橋分子によって標的化される全ての細胞上のnfP2X₇標的抗原の増加をもたらす、例えば、CD19 Fabベースの架橋分子は、CD19陽性がん細胞および生理学的CD19発現B系統由来細胞に結合し得る。次に、OR分子は、以下のステップにおいて、架橋分子の一部である機能不全P2X₇受容体エピト-

ブ部分（例えば、n f P 2 X 7 E 2 0 0由来ペプチド抗原）と同様に、n f P 2 X 7を
発現するがん細胞に特異的に結合することにより、がん細胞において富化し得る。

【0190】

【0173】一般的に架橋分子は、天然に存在する免疫細胞、例えば、T細胞、NK細胞、
マクロファージ、単球などを、腫瘍関連抗原の標的化を介してがん細胞に再方向付けする
ことができ、ならびに天然の免疫系の動員の目的で、存在する場合は、CARを発現する
細胞を同時に再方向付けすることができる。OR分子、CAR発現細胞および架橋分子の
組合せにより、全ての異なる種類のエフェクター細胞は、がん細胞を特異的に標的化し、
腫瘍関連抗原および/または腫瘍特異的抗原を標的化するように再方向付けされる。天然
の現在の免疫系および人工トランスジェニックCAR発現細胞サブセットのオーケストレ
ーションは、抗がん応答を有意に増幅し、改善されたがん制御をもたらす。

10

【0191】

【0174】架橋分子によって標的化される細胞表面分子は、がん/腫瘍（がん細胞の表面
上に発現される腫瘍関連抗原など）に付随し得る。さらなる実施形態では、標的化細胞表
面分子は、感染と関連し得るか、または任意の他の疾患（自己免疫疾患を含む）と関連し
得る。このような実施形態では、分子は、疾患に関連する細胞表面抗原であり得るか、ま
たは細胞上に提示されるペプチド/HLA複合体を含み得る。ある特定の例では、分子は
B細胞系列の悪性腫瘍においてCD19を含み得る。分子は、がん特異的タンパク質（が
ん精巢抗原などの遺伝子異常およびがん患者に特異的な他のもの）に関する標的化ペプチ
ドを含み得る。分子は、感染性因子、例えば、ウイルス、細菌、原虫、ビリオン、プリ
オンおよび真菌由来のペプチドを含むペプチド/HLA複合体であり得る。分子は、自己免
疫疾患に関連するペプチド（例えば、狼瘡に関連するSmペプチド）を含むペプチド/HL
A複合体であり得る。さらに、標的化抗原はプロセッシングされた糖分子（GD2）また
は脂質であり得る。

20

【0192】

【0175】さらに、本発明は、一次標的化が腫瘍特異的（抗原結合タンパク質またはOR
N分子の第1の抗原結合ドメインが腫瘍特異的抗原と結合する）であり、腫瘍関連抗原で
はないため、既存の抗体または二重特異性融合タンパク質ベースの療法よりもいくつもの
利点を提供する。架橋分子が導入されることによってのみ、腫瘍関連抗原の標的化が機能
する。

30

【0193】

【0176】今日の抗体療法は、腫瘍関連抗原を直接標的とするか、または腫瘍関連抗原に
対する非機能性抗体を再方向付けする抗体を使用することに限定されているが、オーケス
トレーション技術は二重の原則により、健康な組織に直接毒性を持たない維持療法として
がん特異的標的化を提供することに加え、代替の標的抗原を標的化する架橋分子を導入す
ることによりOR分子機能のエフェクター機能を高める能力を提供する。潜在的な標的抗
原の性質および起源を上記に概説する。

【0194】

【0177】別の例では、アダプター分子は、標準s c F vベースのアダプターCARを再
方向付けするための小ペプチドタグを含む。しかしながら、アダプター分子に含まれる小
さなペプチドタグの免疫原性に関して、特にタグがヒト以外の配列、またはヒト核タンパ
ク質に由来する配列を含む場合に、懸念が再び提起されている。

40

【0195】

【0178】従来技術のアプローチとは対照的に、本発明は、機能不全P 2 X 7に結合する
OR分子の特異性と、機能不全P 2 X 7受容体に由来するエピトープの固有の特性の両方
を利用する。

【0196】

【0179】本発明は、既存のモノ抗原方向付け抗体および融合タンパク質ベースの療法よ
りも、以下の点で利点を提供する：

- ・機能性のOR分子を利用する（すなわち、既存の免疫細胞を活性化するためにスイッ

50

チング分子を使用する必要はない) ;

- ・機能不全 P 2 X 7 受容体はがん細胞の表面のみに露出されるため、がん特異的な免疫細胞動員を利用し、健康な細胞には結合しない ;

- ・機能不全 P 2 X 7 受容体由来するエピトープの形態で、架橋分子上に非免疫原性で天然に存在するヒトエピトープを含む。

【 0 1 9 7 】

[0180]したがって、本発明は、がん特異的標的化およびがん関連標的化のためのアダプター / 架橋分子とともに O R 分子の使用における新しい概念およびアプローチを提供する。

【 0 1 9 8 】

[0181]より詳細には、機能不全 n f P 2 X 7 受容体に結合する O R 分子 (本明細書では n f P 2 X 7 C A R と呼ばれる) の特異性は、機能不全 P 2 X 7 が形質転換細胞の表面のみに露出されるという事実に起因する。さらに、架橋分子中に n f P 2 X 7 由来のエピトープを含めることによって、O R 分子媒介認識は、対応する架橋分子を介して、目的とする任意の標的抗原を含むように広げることができる。n f P 2 X 7 標的化 O R 分子は、機能不全 P 2 X 7 受容体、例えば、E 2 0 0 (または E 3 0 0 もしくは E 2 0 0 - 3 0 0 複合体) エピトープのみを認識するが、架橋分子の使用は、細胞表面上に発現される任意のアクセス可能な認識部位によって、無制限の標的化を容易にする。例えば、n f P 2 X 7 が動員された O R 分子は、細胞表面上の C D 1 9 結合のための標的化部分、および n f P 2 X 7 由来の E 2 0 0 エピトープ部分を含む架橋分子を使用することによって、C D 1 9 陽性細胞に結合するようにさらに方向付けされ得る (または再方向付けされ得る) 。

【 0 1 9 9 】

[0182] P 2 X 7 は、ヒト組織、特に免疫細胞および神経細胞において一般的に発現されるヒト受容体タンパク質である。P 2 X 7 受容体に対する自己免疫応答は報告されておらず、登録されていない。E 2 0 0、E 3 0 0 および E 2 0 0 / E 3 0 0 などの例示的な標的化されるエピトープは、遺伝的に規定されているのではなく、P 2 X 7 の三次構造の立体構造変化に起因するのみである。したがって、これらは、P 2 X 7 配列の非変化部分である非免疫原性ペプチド配列である。アジュバントおよびコンジュゲートを使用する人工条件下でのみ、標的に対する免疫応答を生成することができる。

【 0 2 0 0 】

[0183]架橋分子中の非免疫原性認識部位、例えば、E 2 0 0 もしくは E 3 0 0 のペプチド配列、または複合ペプチド E 2 0 0 - 3 0 0 の利点は、中和抗体の誘導および / または細胞の T 細胞媒介性拒絶の誘導なしに、種々の特異性を有する架橋分子の長期適用を容易にする。これは、先行技術に記載された架橋 / アダプター分子の設計に優る顕著な利点を表す。

【 0 2 0 1 】

[0184]さらに、n f P 2 X 7 C A R は、がん組織のみを特異的に標的とし、したがって、本発明のアプローチは、「オンターゲット、オフ腫瘍」効果およびがん特異的である O R 分子のオフターゲット結合を介した健康な組織への損傷の最小限のリスクを提示する。したがって、本発明は、n f P 2 X 7 標的化 O R 分子の特異性を 2 つの方法で活用する : 第 1 に、n f P 2 X 7 O R 分子が n f P 2 X 7 を発現する細胞 (がん細胞のみ) のみを標的とするという事実に依存し、第 2 に、n f P 2 X 7 E 2 0 0 由来のペプチドエピトープ部分を発現するように操作された架橋分子を使用して、O R 分子を介した免疫細胞を、スイッチ可能であり、調整可能な方法で他の腫瘍関連抗原および / または特異的標的抗原に再方向付けすることができるという事実に依存する。

【 0 2 0 2 】

[0185]したがって、本発明の架橋分子の使用は、任意の表面発現した標的抗原の標的化のために O R 分子によって動員された免疫細胞の再方向付けを可能にする。

[0186]本アプローチの具体的な利点は、標的化が、インビボでの架橋分子治療薬が循

10

20

30

40

50

環中に持続する期間に限定されることである。これは、健常組織における標的抗原の「オンターゲット、オフ腫瘍」発現から生じる任意の毒性が最小限に抑えられることを意味する。これは、いったん架橋分子が体内から除去されると、n f P 2 X 7 標的化 O R 分子が動員された細胞は、再び、腫瘍特異的に n f P 2 X 7 を標的とすることができるだけであるからである。さらに、O R 分子の投与は、いつでも開始、停止、および再開することができる。言い換えれば、n f P 2 X 7 以外の標的抗原の標的化は架橋分子依存性であるため、標的化は架橋分子の適用によって制御することができる。これは、O R 分子が再方向付けされた免疫細胞が、n f P 2 X 7 以外の抗原を介してがん細胞に一過性に方向付けされるように、架橋分子の標的化部分の結合を受けた抗原を介してがん細胞の標的化を「スイッチオン」および「スイッチオフ」するための簡単なアプローチを行うことを容易にする。さらに、O R 分子が再方向付けされた免疫細胞が他のがん抗原に再方向付けされる時間の長さは、架橋分子が必要な患者に投与される時間によって調節することができる。一旦 O R 分子の適用が終了すると、O R 分子によりエンゲージされた免疫細胞のがん特異的標的化は、この特定の O R 分子または患者に適用された O R 分子の薬物動態および薬理学に従って、同様に停止される。

10

【0203】

[0187]したがって、本発明は、種々の設定において適用を見出すことは明らかであるべきである。例えば、腫瘍学的処置との関連において、本発明は、単一のクラスの免疫エフェクター細胞動員 O R 分子（すなわち、がん細胞上に存在する機能不全 P 2 X 7 受容体への結合のため）の使用、または架橋分子と組み合わせて、がん細胞上に存在する多数の抗原を標的とすることを可能にする。より具体的には、例えば、C D 1 9 を結合するための標的化部分を含む架橋分子を使用して、O R 分子が動員された免疫細胞は、腫瘍特異的抗原（例えば、機能不全 P 2 X 7 受容体）と腫瘍関連抗原 C D 1 9 の両方において、がん細胞に標的化され得る。これにより、がん細胞が複数の部位を標的化されているため、がん細胞が認識され、除去される可能性が最大化される。さらに、複数の架橋分子、または 1 を超える標的化部分を含む架橋分子の使用は、C A R T 細胞によるがん細胞表面の「ペインティング」を容易にすることは明らかであるべきである。換言すれば、本発明は、種々の異なる架橋分子の使用を提供し、各々は、n f P 2 X 7 標的化を介して直接的に、および追加的に導入された B R i D G E 分子を介した再方向付けによってがんの特異的に種々の免疫エフェクター細胞を動員する能力を有する 1 つの O R 分子または 1 つの O R 分子のパネルの結合を受けるためのエピトープを含む。したがって、O R 分子は、同時に複数のがん抗原（例えば、n f P 2 X 7、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 2 など）を介して、がん細胞に結合するように方向付けされるかまたは再方向付けされるように免疫エフェクター細胞をエンゲージさせる能力を含む。このようにして、がん細胞は、複数の部位によって O R 分子が動員された免疫エフェクター細胞により標的化され、およびその結合を受け、その結果、抗がんエフェクター機能が増加し、最新の例ではがん細胞が排除される。

20

30

【0204】

[0188]このアプローチはまた、パーキットリンパ腫または種々の上皮、間葉、神経もしくは胚起源から生じる固形腫瘍のサブカテゴリーなどの機能不全 P 2 X 7 受容体を低レベルで発現するがんの場合に特に有用である。低発現がん細胞型の別の例は、トリプル陰性乳がん（例えば、M D A - M B - 2 3 1 細胞株）であり得る。他の例には、P D X モデルからの組織アレイにおいて試験された固形腫瘍組織が含まれ、そのうちのいくつかは、他のがんよりも低い受容体発現を示す。このような例には、限定されないが、神経芽細胞腫、大腸がん、肺がん、乳がんまたは脳がんが含まれる。

40

【0205】

[0189]さらなる例では、本発明は、病原体（好ましくは細胞内病原体）による感染の重症度を予防または最小限にするという関連において適用を見出す。腫瘍学的状況に限定されないが、これは、がん治療を受け、免疫不全（したがって、日和見または他の病原体による感染に感受性）である患者の処置において特に有用であり得る。したがって、機能不全 P 2 X 7 受容体に結合する O R 分子による処置を受けた（または受け続けている）患

50

者は、同時に、免疫エフェクター細胞を、細胞表面上のMHC分子上に感染性因子からペプチドを提示する細胞に再方向付けすることを容易にする架橋分子を投与することができる。換言すれば、本発明は、がんおよび感染症ならびに自己免疫疾患の同時または連続的な処置のためのプラットフォームを提供する。

【0206】

[0190]基本原理、ならびにnfP2X7 E200由来のペプチドタグ化された架橋分子および架橋分子の異なるフォーマットを介したnfPX7 CARを発現するエフェクター細胞のエンゲージメントを図1~3に図示し、概説する。

【0207】

[0191]架橋分子が存在しないnfP2X7 OR分子を用いると、動員されたエフェクター細胞は、がん特異的標的化を示す(図1:シナリオI)。

[0192]nfP2X7の機能的に陰性のがん(nfP2X7に対して非常に低いかまたは陰性)への適用性を広げるために、OR分子が動員された免疫エフェクター細胞は、CD33に例示されるようながん関連抗原、またはTcR様mAbを介するがん特異的抗原を標的とする架橋分子を介してがん細胞に再方向付けされ得る。架橋分子の特異性は、TcR様mAbまたはリガンドを介してMHCペプチド提示(クラスIおよびII)との関連において、任意の表面発現標的抗原または提示抗原が、同じ作用様式でnfP2X7 CARを発現するエフェクター細胞をエンゲージし得ることを限定せずに意味する(図1:シナリオII)。

【0208】

[0193]ほとんどの場合、免疫エフェクター細胞を動員するOR分子の二重機能が利用される(図1:シナリオIII)。これは、シナリオIとIIの組合せであり、OR分子は、がん細胞上に発現されたnfP2X7を介して、免疫エフェクター細胞をがん細胞に直接的に動員およびエンゲージさせ、さらに、CD33に例示されるようながん関連抗原、またはTcR様mAbを介するがん特異的抗原を標的とする架橋分子を介してがん細胞に動員されることを意味する。

【0209】

定義

[0194]別段の定義がない限り、本明細書で使用される技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。

【0210】

[0195]本明細書を解釈する目的で、以下の定義が一般的に適用され、適宜、単数形で使用される用語はまた複数形を含み、その逆もまた同様である。

[0196]「プリン作動性受容体」とは、一般的に、プリン(例えば、ATP)をリガンドとして使用する受容体を指す。

【0211】

[0197]「P2X7受容体」とは、一般的に、3つのタンパク質サブユニットまたはモノマーから形成されるプリン作動性受容体を指し、少なくとも1つのモノマーは、実質的に下記の配列番号1に示されるアミノ酸配列を有する。

【0212】

[0198]配列番号1

MPACCS CSCSDV FQYETNKVTRI QSMNYGT IKWFFHV IIFSY
VCFALVSDKLYQRKEPVISSVHTKVKGIAEVKEEIVENGV
KKLVHSHVFDTADYTFPLQGNSSFVMTNFLKTEGQEQR LCP
EYPTRRRTLCS SDRGCKKGWMDPQSKGIQTGR CVVYEGNQK
TCEVSAWCPIEAVEEAPRPALLNSAENFTVLIKNNIDFPG
HNYTTRNILPGLNITCTFHKTQNPQCPIFR LGDIFRETGD
NFS DVAIQGGIMGIEIYWDCNLD RWFHHC RP KY SFRR LDD
KTTNVS LYPGYNFRYAKYYKENNVEKRTL IKVFGIRFDIL
VFGTG GKFDIIQLVVYIGSTLSYFGLAAVFIDFLIDTYS S

N C C R S H I Y P W C K C C Q P C V V N E Y Y Y R K K C E S I V E P K P T L K Y
 V S F V D E S H I R M V N Q Q L L G R S L Q D V K G Q E V P R P A M D F T D L S
 R L P L A L H D T P P I P G Q P E E I Q L L R K E A T P R S R D S P V W C Q C G
 S C L P S Q L P E S H R C L E E L C C R K K P G A C I T T S E L F R K L V L S R
 H V L Q F L L L Y Q E P L L A L D V D S T N S R L R H C A Y R C Y A T W R F G S
 Q D M A D F A I L P S C C R W R I R K E F P K S E G Q Y S G F K S P Y

【0199】P2X₇受容体が3つのモノマーから形成される限りにおいて、それは「三量体」または「三量体の」である。「P2X₇受容体」は、P2X₇受容体の天然に存在するバリエーションを包含し、例えば、P2X₇単量体はスプライスバリエーション、対立遺伝子バリエーション、SNP、ならびにP2X₇受容体を形成する単量体の天然に存在する切断型または分泌型を含むアイソフォーム（例えば、細胞外ドメイン配列またはその切断型からなる形態）、天然に存在するバリエーション型（例えば、選択的スプライス型）および天然に存在する対立遺伝子バリエーション型である。本発明のある特定の実施形態では、本明細書に開示される天然配列P2X₇モノマーポリペプチドは、配列番号1に示される全長アミノ酸配列を含む成熟または全長天然配列ポリペプチドである。ある特定の実施形態では、P2X₇受容体は、改変されたアミノ酸配列、例えば、配列番号1に示される配列中の種々のアミノ酸が置換され、欠失され、または残基が挿入され得る。

【0213】

【0200】「機能的P2X₇受容体」とは、一般的に、ATPに結合するための3つの無傷の結合部位または溝を有する、P2X₇受容体の形態を指す。ATPに結合した際、機能的受容体は非選択的なナトリウム/カルシウムチャンネルを形成し、これが孔様構造に変換し、最大900Daのカルシウムイオンおよび分子の細胞質への侵入を可能にし、結果の1つは、プログラムされた細胞死の誘導であり得る。正常なホメオスタシスでは、機能的なP2X₇受容体の発現は、一般的に、胸腺細胞、樹状細胞、リンパ球、マクロファージおよび単球などのプログラム細胞死を受ける細胞に限定される。また、赤血球および他の細胞型上に、機能的P2X₇受容体のいくつかの発現が存在することがある。

【0214】

【0201】「機能不全P2X₇受容体」（「非機能性」または(nf)P2X₇とも呼ばれる）は、生理学的条件下でアポトーシス孔を形成することができないように、ATPに対する反応が障害されたP2X₇受容体である。機能不全P2X₇受容体または(nf)P2X₇受容体とは、一般的に、機能的P2X₇とは異なる立体構造を有する、P2X₇受容体の形態を指し、それによって、受容体はアポトーシス孔を形成することができないが、隣接するモノマー間に位置する単一の機能的ATP結合部位を維持することによって、非選択的チャンネルとして作動することができる。1つの例は、1つ以上のモノマーがPrø210でシス異性化を有する場合に生じる（配列番号1による）。異性化は、例えば、モノマー一次配列の突然変異または異常な翻訳後プロセッシングを含む、モノマーのミスフォールディングにつながる任意の分子事象から生じ得る。異性化の1つの結果は、受容体が三量体上のATP結合部位の1つ、より具体的には2つでATPに結合することができず、結果として、チャンネルの開口部を伸ばすことができないということである。このような状況では、受容体は孔を形成することができず、これは、カルシウムイオンが細胞質に入る程度を限定する。機能不全P2X₇受容体は、広範囲の上皮がんおよび造血がんを発現する。本明細書で使用される場合、「機能不全P2X₇受容体」という用語は、「非機能的P2X₇受容体」または「nfP2X₇受容体」という用語と互換的に使用することができる。

【0215】

【0202】「がん関連P2X₇受容体」とは、一般的に、がん細胞（前がん性、腫瘍性、悪性、良性または転移性細胞を含む）上に見出されるが、非がん細胞または正常細胞上には見出されないP2X₇受容体である。

【0216】

【0203】「E200エピトープ」とは、一般的に、配列GHN Y T T N I L P G L N I

T Cを有するエピトープ、およびそのバリエーション（例えば、配列番号2～11、15～30、168、361～396、437および438）を指す。

【0217】

[0204]「E300エピトープ」とは、一般的に、配列KYYKENNVEKRTLICKを有するエピトープ、およびそのバリエーション（配列番号12および13）を指す。

[0205]「複合エピトープ」とは、一般的に、E200およびE300エピトープまたはこれらのエピトープの一部の隣接から形成されるエピトープを指す。E200およびE300エピトープを含む複合エピトープの例は、GHNYTTRNILPGAGAKYYKENNVEK（配列番号14）である。

【0218】

[0206]「抗体」または「免疫グロブリン」または「Ig」は、血液中、または免疫系において機能して抗原に結合する脊椎動物の他の体液中に見出され、したがって、異物を同定および/または中和するガンマグロブリンタンパク質である。

【0219】

[0207]抗体は、一般的に、2つの同一の軽(L)鎖および2つの同一の重(H)鎖で構成されるヘテロ四量体の糖タンパク質である。各L鎖は、1つの共有結合ジスルフィド結合によってH鎖に連結される。2つのH鎖は、H鎖のアイソタイプに応じて、1つ以上のジスルフィド結合によって互いに連結される。各H鎖とL鎖はまた、規則的に離れた鎖内ジスルフィドBRIDGEを有する。

【0220】

[0208]H鎖およびL鎖は特定のIgドメインを定義する。より具体的には、各H鎖は、N末端に可変ドメイン(V_H)を有し、続いて および 鎖の各々に対して3つの定常ドメイン(CH)を有し、μおよび アイソタイプに対して4つのCHドメインを有する。各L鎖は、N末端に可変ドメイン(V_L)を有し、続いて他端に定常ドメイン(CL)を有する。V_LはV_Hと整列し、C_Lは重鎖(CH1)の第1の定常ドメインと整列する。

【0221】

[0209]抗体は、異なるクラスまたはアイソタイプに割り当てることができる。免疫グロブリンには、5つのクラス：IgA、IgD、IgE、IgG、およびIgMがあり、それぞれ 、 、 、 およびμと称される重鎖を有する。 および クラスは、3/4配列および機能における比較的小さな相違に基づいてさらにサブクラスに分けられ、例えば、ヒトは、以下のサブクラス：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、およびIgA2を発現する。任意の脊椎動物種のL鎖は、定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カッパとラムダと呼ばれる2つの明確に異なるタイプのうちの1つに割り当てることができる。

【0222】

[0210]定常ドメインは、ジスルフィドによって一緒に保持された両方のH鎖のカルボキシ末端部分を含むFc部分を含む。ADCCなどの抗体のエフェクター機能は、Fc領域の配列によって決定されるが、この領域はまた、ある特定のタイプの細胞上に見出されるFc受容体(FcR)によって認識される部分である。

【0223】

[0211]V_HとV_Lの対合は、抗体の重鎖または軽鎖のアミノ末端ドメインを含む「可変領域」または「可変ドメイン」を一緒に形成する。重鎖の可変ドメインは「V_H」と呼ばれ得る。軽鎖の可変ドメインは「V_L」と呼ばれ得る。Vドメインは抗原結合に影響を与え、特定の抗原に対する特定の抗体の特異性を規定する「抗原結合部位」を含有する。V領域は約110アミノ酸残基におよび、一般的にそれぞれ9～12アミノ酸の長さである「超可変領域」（一般的に約3）と呼ばれる極端な可変性を有する短い領域によって隔てられた、15～30アミノ酸のフレームワーク領域(FR)（一般的に約4）と呼ばれる比較的不変のストレッチからなる。FRは主に シート構造をとり、超可変領域は シート構造を接続するループを形成し、場合によっては シート構造の一部を形成する。

10

20

30

40

50

【0224】

【0212】「超可変領域」とは、配列中で超可変であり、および/または構造的に規定されたループを形成する抗体可変ドメインの領域を指す。一般的に、抗体は6つの超可変領域； V_H 中の3つ（ H_1 、 H_2 、 H_3 ）および V_L 中の3つ（ L_1 、 L_2 、 L_3 ）を含む。

【0225】

【0213】本開示の目的のために、用語「抗体」は、 Fv 内に含有される抗原結合ドメインによって、1つまたは数個の密接に関連した抗原に特異的に結合することができるタンパク質を含む。この用語は、4つの鎖抗体（例えば、2つの軽鎖および2つの重鎖）、組換えまたは改変された抗体（例えば、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、 CDR 移植抗体、霊長類化抗体、脱免疫化抗体、類似ヒト化抗体、半抗体、二重特異性抗体）を含む。

10

【0226】

【0214】抗体は、一般的に定常ドメインを含み、定常領域または定常断片または結晶化可能な断片（ Fc ）に配置することができる。抗体の例示的な形態は、それらの基本単位としての4本鎖構造を含む。全長抗体は、共有結合的に連結した2つの重鎖（約50～70kD）と2つの軽鎖（各々約23kDa）を含む。軽鎖は、一般的に、可変領域（存在する場合）および定常ドメインを含み、哺乳動物では軽鎖または軽鎖のいずれかである。重鎖は、一般的に、可変領域と、ヒンジ領域によってさらなる定常ドメイン（複数可）に連結された1つまたは2つの定常ドメイン（複数可）とを含む。哺乳動物の重鎖は、以下のタイプ、 μ 、 δ 、 ϵ 、または α のうちの1つのものである。各軽鎖はまた、重鎖のうちの1つと共有結合的に連結している。例えば、2つの重鎖および重鎖と軽鎖は、鎖間ジスルフィド結合、および非共有相互作用によって一緒に保持される。鎖間ジスルフィド結合の数は、異なるタイプの抗体の間で変化する。各鎖は、 N 末端可変領域（ V_H または V_L ；各々の長さは約110アミノ酸である）および C 末端に1つ以上の定常ドメインを有する。軽鎖の定常ドメイン（長さが約110アミノ酸である C_L ）は、重鎖の第1定常ドメイン（長さが330～440アミノ酸である C_{H1} ）と整列し、ジスルフィド結合する。軽鎖可変領域は、重鎖の可変領域と整列する。抗体重鎖は、2つ以上のさらなる C_H ドメイン（例えば、 C_{H2} 、 C_{H3} など）を含み得、 C_{H1} と C_{H2} 定常ドメイン間のヒンジ領域を含み得る。抗体は、任意のタイプ（例えば、 IgG 、 IgE 、 IgM 、 IgD 、 IgA および IgY ）、クラス（例えば、 IgG_1 、 IgG_2 、 IgG_3 、 IgG_4 、 IgA_1 および IgA_2 ）またはサブクラスであり得る。1つの例は、抗体が、マウス（*murine*）（マウス（*mouse*）もしくはラット）抗体または霊長類（例えば、ヒト）抗体である。1つの例は、抗体重鎖が、 C 末端リジン残基を欠いている。1つの例は、抗体がヒト化され、類似ヒト化され、キメラ化され、 CDR 移植化され、または脱免疫化される。

20

30

【0227】

【0215】用語「全長抗体」、「無傷な抗体」または「全体抗体」は、抗体の抗原結合断片とは対照的に、その実質的に無傷な形態の抗体を指すために互換的に使用される。具体的には、全体抗体は、 Fc 領域を伴う重鎖および軽鎖を有する抗体を含む。定常ドメインは、野生型配列定常ドメイン（例えば、ヒト野生型配列定常ドメイン）またはそのアミノ酸配列バリエーションであり得る。

40

【0228】

【0216】本明細書で使用される場合、「可変領域」とは、抗原に特異的に結合することができる本明細書で定義される抗体の軽鎖および/または重鎖の部分（部分）を指し、相補性決定領域（ CDR ）、すなわち、 CDR_1 、 CDR_2 、および CDR_3 、ならびにフレームワーク領域（ FR ）のアミノ酸配列を含む。例えば、可変領域は、3つまたは4つの FR （例えば、 FR_1 、 FR_2 、 FR_3 および場合により FR_4 ）と、3つの CDR とを含む。 V_H とは、重鎖の可変領域を指す。 V_L とは、軽鎖の可変領域を指す。

【0229】

【0217】本明細書で使用される場合、用語「相補性決定領域」（同義語の CDR ；すな

50

わち、CDR₁、CDR₂、およびCDR₃)とは、抗体可変領域のアミノ酸残基であって、その存在が特異的抗原結合に対する主な貢献者である。各可変領域ドメイン(V_HまたはV_L)は、典型的には、CDR₁、CDR₂およびCDR₃として識別される3つのCDRを有する。V_HのCDRはまた、本明細書ではそれぞれCDR_{H1}、CDR_{H2}およびCDR_{H3}とも呼ばれ、CDR_{H1}はV_HのCDR₁に対応し、CDR_{H2}はV_HのCDR₂に対応し、CDR_{H3}はV_HのCDR₃に対応する。同様に、V_LのCDRは、本明細書ではそれぞれCDR_{L1}、CDR_{L2}およびCDR_{L3}と呼ばれ、CDR_{L1}はV_LのCDR₁に対応し、CDR_{L2}はV_LのCDR₂に対応し、CDR_{L3}はV_LのCDR₃に対応する。1つの例は、CDRおよびFRに割り当てられるアミノ酸位置が、Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1987および1991(本明細書では「Kabat番号付けシステム」とも呼ばれる)に従って定義される。別の例では、CDRおよびFRに割り当てられるアミノ酸位置は、拡張型Chothia番号付けスキーム(<http://www.bioinfo.org.uk/mdex.html>)に従って定義される。本発明は、Kabat番号付けシステムによって定義されるFRおよびCDRに限定されないが、標準番号付けシステム、またはChothia and Lesk J. Mol. Biol. 196: 901-917, 1987; Chothia et al., Nature 342: 877-883, 1989; および/またはAl-Lazikani et al., J. Mol. Biol. 273: 927-948, 1997の番号付けシステム; Honnegher and Plukthun J. Mol. Biol. 309: 657-670, 2001の番号付けシステム; またはGiudicelli et al., Nucleic Acids Res. 25: 206-211 1997において検討されるIMGTシステムを含むすべての番号付けシステムを含む。

【0230】

[0218]1つの例は、CDRが、Kabat番号付けシステムに従って定義される。場合により、Kabat番号付けシステムによる重鎖CDR₂は、本明細書に列挙される5つのC末端アミノ酸を含まないか、またはこれらのアミノ酸のいずれか1つ以上が、別の天然に存在するアミノ酸で置換される。この点に関して、Padlan et al., FASEB J., 9: 133-139, 1995は、重鎖CDR₂の5つのC末端アミノ酸が一般的に抗原結合に関与しないことを立証した。

【0231】

[0219]「フレームワーク領域」(FR)は、CDR残基以外の可変領域残基である。V_HのFRはまた、本明細書では、それぞれFR_{H1}、FR_{H2}、FR_{H3}およびFR_{H4}と呼ばれ、FR_{H1}はV_HのFR₁に対応し、FR_{H2}はV_HのFR₂に対応し、FR_{H3}はV_HのFR₃に対応し、FR_{H4}はV_HのFR₄に対応する。同様に、V_LのFRは、本明細書では、それぞれFR_{L1}、FR_{L2}、FR_{L3}およびFR_{L4}と呼ばれ、FR_{L1}はV_LのFR₁に対応し、FR_{L2}はV_LのFR₂に対応し、FR_{L3}はV_LのFR₃に対応し、FR_{L4}はV_LのFR₄に対応する。

【0232】

[0220]「フレームワーク」または「FR」残基は、本明細書において定義される超可変領域残基以外の可変ドメイン残基である。

[0221]「抗原結合ドメイン」とは、一般的に、Vドメインに抗原結合機能を付与するために必要である、少なくとも超可変領域およびフレームワーク領域を含む分子を指す。抗原結合タンパク質または抗原結合ドメインは、抗体または抗体断片の形態であり得、例えば、mAb、単ドメイン(SD)-mAb、dAb、Fab、SD-Fab、Fd、SD-Fv、Fv、F(ab')₂またはscFvが挙げられる。

【0233】

[0222]「無傷」または「全体」抗体は、抗原結合部位、ならびにC_Lおよび少なくとも

も重鎖定常ドメインであるCH1、CH2およびCH3を含む抗体である。定常ドメインは、天然配列定常ドメイン（例えば、ヒト天然配列定常ドメイン）またはそれらのアミノ酸配列バリエーションであり得る。

【0234】

【0223】「可変ドメインを含む抗体断片全体」は、SD-mAb、Fab、Fab'、F(ab')₂およびFv断片；ダイアボディ；線状抗体、一本鎖抗体分子；および抗体断片から形成される多特異抗体を含む。

【0235】

【0224】「Fab断片」は、H鎖の可変領域ドメイン（V_H）と、1つの重鎖の最初の定常ドメイン（CH1）とともに、L鎖全体からなる。各Fab断片は、抗原結合に関して一価である、すなわち、単一の抗原結合部位を有する。

10

【0236】

【0225】「Fab'断片」は、抗体ヒンジ領域からの1つ以上のシステインを含むCH1ドメインのカルボキシ末端でさらなる少数の残基を有することによって、Fab断片とは異なる。Fab'-SHは、定常ドメインのシステイン残基（複数可）が遊離チオール基を有するFab'についての本明細書中の呼称である。

【0237】

【0226】「F(ab')₂断片」は、二価の抗原結合活性を有する2つのジスルフィド結合Fab断片にほぼ対応し、なおも抗原を架橋することができる。

【0227】「Fv」は、完全な抗原認識および結合部位を含有する最小抗体断片である。この断片は、密接な非共有結合で結合している、1つの重鎖可変領域ドメインと1つの軽鎖可変領域ドメインの二量体からなる。

20

【0238】

【0228】一本鎖Fv(scFv)種において、1つの重鎖および1つの軽鎖可変ドメインは、軽鎖および重鎖が、二本鎖Fv種におけるものと類似の「二量体」構造で会合し得るように、可撓性ペプチドリンカーによって共有結合され得る。これら2つのドメインの折り畳みから、抗原結合のためのアミノ酸残基に寄与し、抗体に対する抗原結合特異性を付与する6つの超可変ループ（H鎖およびL鎖から各々3つのループ）が生じる。

【0239】

【0229】「一本鎖Fv」はまた、「sFv」または「scFv」と略され、単一のポリペプチド鎖を形成するために接続されたV_HおよびV_L抗体ドメインを含む抗体断片である。好ましくは、scFvポリペプチドは、V_HドメインとV_Lドメインの間にポリペプチドリンカーをさらに含み、scFvが抗原結合のための所望の構造を形成することを可能にする。

30

【0240】

【0230】「単一可変ドメイン」は、一般的に、結合部位全体よりも低い親和性ではあるが、抗原を認識し、それに結合する能力を有するFv（抗原に特異的な3つのCDRのみを含む）の半分である。

【0241】

【0231】「ダイアボディ」とは、2つの抗原結合部位を有する抗体断片を指し、この断片は、同じポリペプチド鎖（V_H-V_L）中の軽鎖可変ドメイン（V_L）に接続された重鎖可変ドメイン（V_H）を含む。小さな抗体断片は、Vドメインの鎖内ではなく鎖間対合が達成され、二価断片、すなわち2つの抗原結合部位を有する断片をもたらすように、V_HドメインとV_Lドメインの間に短いリンカー（約5～10残基）を有するsFv断片（前段落を参照されたい）を構築することによって調製される。

40

【0242】

【0232】ダイアボディは二価または二重特異性であり得る。二重特異性ダイアボディは、2つの抗体のV_HドメインとV_Lドメインが異なるポリペプチド鎖上に存在する2つの「クロスオーバー」sFv断片のヘテロ二量体である。トリアボディおよびテトラボディはまた、当該技術分野において一般的に公知である。

50

【0243】

【0233】「単離された抗体」は、その既存の環境の成分から同定および分離され、ならびに/または回収された抗体である。汚染成分は、抗体の治療的使用を妨げる物質であり、酵素、ホルモン、および他のタンパク質性または非タンパク質性溶質を含み得る。

【0244】

【0234】「ヒト抗体」とは、ヒトによって産生された抗体のアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を有する抗体を指す。ヒト抗体は、ファージディスプレイライブラリーを含む、当該技術分野において公知である種々の技術を用いて産生することができる。ヒト抗体は、抗原チャレンジに応答してそのような抗体を産生するように改変されているが、その内因性遺伝子座が無効にされているトランスジェニック動物に抗原を投与することによって調製することができる。

10

【0245】

【0235】非ヒト（例えば、げっ歯類）抗体の「ヒト化」型は、非ヒト抗体に由来する最小配列を含有するキメラ抗体である。大部分の場合、ヒト化抗体はヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）であり、レシピエントの超可変領域由来の残基が、所望の抗体特異性、親和性、および能力を有するマウス、ラット、ウサギ、または非ヒト霊長類などの非ヒト種（ドナー抗体）の超可変領域由来の残基で置換される。場合によっては、ヒト免疫グロブリンのフレームワーク領域（FR）残基が、対応する非ヒト残基によって置換される。さらに、ヒト化抗体は、レシピエント抗体またはドナー抗体に見出されない残基を含み得る。これらの改変は、抗体性能をさらに改良するために行われる。一般的に、ヒト化抗体は、超可変ループの全てまたは実質的に全てが非ヒト免疫グロブリンのものに対応し、FRの全てまたは実質的に全てがヒト免疫グロブリン配列のものである、少なくとも1つ、および典型的には2つの可変ドメインの実質的に全てを含む。ヒト化抗体はまた、免疫グロブリン定常領域（Fc）の少なくとも一部、典型的にはヒト免疫グロブリンのものを含んでもよい。

20

【0246】

【0236】「モノクローナル抗体」とは、実質的に均一な抗体の集団から得られる抗体を指し、すなわち、集団を含む個々の抗体は、少量で存在し得る、可能性のある天然に存在する突然変異を除いて同一である。モノクローナル抗体は高度に特異的であり、抗原上の単一の抗原部位または決定基に対して向けられる。モノクローナル抗体は、それらの特異性に加えて、他の抗体によって汚染されずに合成され得るという点で有利である。モノクローナル抗体は、ハイブリドーマ法によって調製することができる。「モノクローナル抗体」はまた、分子操作技術を用いてファージ抗体ライブラリーから単離され得る。

30

【0247】

【0237】用語「抗P2X₇受容体抗体」または「P2X₇受容体に結合する抗体」とは、抗体が、P2X₇受容体、典型的には非機能的P2X₇受容体またはがん関連P2X₇受容体を標的化する際の診断薬および/または治療薬として有用であるように、十分な親和性でP2X₇受容体に結合し得る抗体を指す。好ましくは、無関係なタンパク質に対するP2X₇受容体抗体の結合の程度は、例えば、ラジオイムノアッセイ（RIA）、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）、Biacorまたはフローサイトメトリーによって測定した場合、P2X₇受容体への抗体の結合の約10%未満である。ある特定の実施形態では、P2X₇受容体に結合する抗体は、<1 μM、<100 nM、<10 nM、<1 nM、または<0.1 nMの解離定数（K_d）を有する。抗nfP2X₇受容体抗体は、一般的に、これらの血清学的特徴の一部または全部を有し、機能不全P2X₇受容体に結合するが、機能的P2X₇受容体には結合しない抗体である。

40

【0248】

【0238】「親和性成熟した」抗体は、それらの改変（複数可）を有さない親抗体と比較して、抗原に対する抗体の親和性の改善をもたらす、1つ以上の超可変領域における1つ以上の改変を伴う抗体である。好ましい親和性成熟した抗体は、標的抗原に対してナノモルまたはピコモル親和性を有する。親和性成熟した抗体は、当該技術分野において公知の

50

手順によって産生される。

【0249】

[0239]「ブロッキング抗体」または「アンタゴニスト」抗体は、それが結合する抗原の生物学的活性を阻害または減少させる抗体である。好ましいブロッキング抗体またはアンタゴニスト抗体は、抗原の生物学的活性を実質的にまたは完全に阻害する。

【0250】

[0240]本明細書で使用される場合、「アゴニスト抗体」は、目的とするポリペプチドの機能的活性の少なくとも1つを模倣する抗体である。

[0241]「結合親和性」とは、一般的に、分子（例えば、抗体）の単一結合部位とその結合パートナー（例えば、抗原）との間の非共有結合相互作用の合計の強度を指す。別段の指示がない限り、本明細書で使用される場合、「結合親和性」とは、結合対のメンバー（例えば、抗体と抗原）間の1:1の相互作用を反映する、内因性結合親和性を指す。分子XのそのパートナーYに対する親和性は、一般的に、解離定数（ K_d ）で表すことができる。親和性は、本明細書に記載されるものを含め、当該技術分野において公知である一般的な方法によって測定することができる。低親和性抗体は一般的に、ゆっくりと抗原に結合し、容易に解離する傾向があるのに対して、高親和性抗体は一般的に、抗原により速く結合し、より長く結合したままである傾向がある。結合親和性を測定する種々の方法が当該技術分野において公知であり、そのいずれも本発明の目的のために使用することができる。

10

【0251】

[0242]本明細書で使用される場合、用語「抗原」は、1つ以上の抗体に結合するかまたはその産生を誘発する物質を含むことが意図され、限定されないが、タンパク質、ペプチド、ポリペプチド、オリゴペプチド、脂質、糖質、およびそれらの組合せ、例えば、グリコシル化タンパク質または糖脂質を含むことができる。本明細書で使用される用語「抗原」とは、標的細胞上に発現され得、抗体もしくはTCR、またはトランスジェニックTCR、CAR、scFvもしくはその多量体、Fab-断片もしくはその多量体、抗体もしくはその多量体、一本鎖抗体もしくはその多量体、または高親和性で構造に結合することができる任意の他の分子を含むがこれらに限定されない、適応免疫系によって認識され得る分子実体を指す。

20

【0252】

[0243]「エピトープ」とは、一般的に、抗体の抗原結合部位の結合を受ける抗原のその部分を指す。エピトープは、抗原結合部位を形成する抗体CDRの超可変ループが、一次タンパク質構造におけるようなアミノ酸の配列に結合するという意味で「線形」であり得る。ある特定の実施形態では、エピトープは、「立体構造エピトープ」であり、すなわち、CDRの超可変ループが三次または四次タンパク質構造中に存在するときに残基に結合するものである。

30

【0253】

[0244]本明細書で使用される場合、用語「抗原結合ドメイン」は、抗原に特異的に結合することができる抗体の領域、すなわち V_H もしくは V_L 、または V_H と V_L の両方を含むFvを意味するものと解釈される。抗原結合ドメインは、完全な抗体との関連においてである必要はなく、例えば、それは単離（例えば、ドメイン抗体）であり得るか、または例えばscFvなどの、本明細書に記載される別の形態であり得る。

40

【0254】

[0245]本明細書で使用される用語「標的細胞」とは、機能不全 $P2X_7$ 受容体（例えば、nf $P2X_7$ 受容体）または架橋分子の標的化部分が結合する細胞表面分子を発現する細胞を指す。標的細胞は、がん細胞または任意の他の疾患細胞であり得る。

【0255】

[0246]用語「障害」または「状態」とは、がん、自己免疫疾患、またはウイルス、細菌、寄生虫、もしくはその他による感染などの対象における機能的異常または障害を意味する。

50

【0256】

【0247】例えば、生きている動物中に天然に存在する核酸またはペプチドは「単離」されないが、その天然状態の共存物質から部分的または完全に分離された同一の核酸もしくはペプチドは「単離」されている。単離された核酸またはタンパク質はまた、例えば、宿主細胞などの非天然環境中に存在することができる。

【0257】

【0248】本明細書で使用される場合、用語「対象」とは、マウス、ラット、ウシ、ブタ、ヤギ、ニワトリ、イヌ、サルまたはヒトなどの哺乳動物を指す。好ましくは、対象はヒトである。対象は、がんなどの障害を患っている対象（患者）であり得るが、対象はまた健康な対象であり得る。

【0258】

【0249】用語「自己」とは、本明細書で使用される場合、それが後に再導入される同一対象由来の任意の材料を指す。

【0250】用語「同種」とは、本明細書で使用される場合、材料が再導入される対象と同じ種の異なる対象に由来する任意の材料を指す。

【0259】

【0251】用語「治療上有効な量」または「治療上有効な集団」とは、例えば、対象において治療上の利益を提供する細胞集団の量を意味する。

【0252】用語「結合する」、「特異的に結合する」、または「に特異的である」は、例えば、本明細書に開示される架橋分子において、または抗原結合ドメインに言及してC A Rにおいて使用される標的化部分に関して、それが、特異的抗原を認識し、それに結合するが、実質的に、試料中の他の分子を認識せず、またはそれに結合しないことを意味する。ある種由来の抗原に特異的に結合する抗原結合ドメインまたは標的化部分はまた、別の種由来の抗原に結合し得る。この交差種反応性は多くの抗体に典型的であり、したがって、抗原結合ドメインが特異的であるという定義に反するものではない。抗原に特異的に結合する抗原結合ドメインは、抗原の異なる対立遺伝子型（対立遺伝子バリエーション、スプライズバリエーション、アイソフォームなど）または同じ遺伝子ファミリー由来のこの抗原の相同性バリエーションにも結合し得る。この交差反応性は多くの抗体に典型的であり、したがって抗原結合ドメインが特異的であるという定義に反するものではない。

【0260】

【0253】本明細書で使用される用語「操作された細胞」および「遺伝子改変細胞」は、互換的に使用することができる。これらの用語は、次には細胞もしくはその子孫の遺伝子型または表現型を改変する外来遺伝子または核酸配列を含有するおよび/または発現することを意味する。特に、これらの用語は、細胞、優先的に免疫細胞が、当該技術分野において周知である組換え方法によって操作され、自然状態でこれらの細胞において発現されないペプチドまたはタンパク質を安定的にもしくは一時的に発現し得るという事実を指す。例えば、免疫細胞は、それらの細胞表面上にキメラ抗原受容体などの人工構築物を発現するように操作される。例えば、C A R配列は、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス（A A V）ベース、レトロウイルスもしくはレンチウイルスベクター、またはそれらの任意の他のシュドタイプ化バリエーション、またはC R I S P R / C a s 9とのエレクトロポレーションもしくはリポフェクションなどの任意の他の遺伝子送達メカニズム、トランスポゾン（例えば、スリーピング・ビューティ）、またはそれらのバリエーションを用いて細胞内に送達され得る。遺伝子送達は、m R N A（一過性）またはD N A（一過性または永久的）の形態であり得る。

【0261】

【0254】用語「免疫細胞」または「免疫エフェクター細胞」とは、免疫系の一部、適応性（すなわち、細胞性もしくは体液性）免疫または自然免疫系のいずれかであり得、特定のエフェクター機能を発揮する細胞を指し、例えば、アルファ-ベータT細胞、NK細胞、NK T細胞、B細胞、B r e g細胞、T r e g細胞、自然リンパ系細胞（I L C）、サイトカイン誘導キラー（C I K）細胞、リンホカイン活性化キラー（L A K）細胞、ガン

10

20

30

40

50

マ - デルタ T 細胞、間葉系幹細胞または間葉系間質細胞 (M S C)、単球もしくはマクロファージ、または任意の造血前駆細胞、例えば、体細胞に成熟または分化し得る多能性幹細胞および初期前駆細胞サブセットが挙げられる。細胞は、天然に存在するか、またはサイトカイン曝露、人工 / 遺伝子改変細胞 (i P S C および他の人工細胞型など) によって生成され得る。免疫細胞は、誘導された多能性幹細胞およびそこから成熟した細胞を含む人工細胞サブセットであり得る。好ましい免疫細胞は、アルファ - ベータ T 細胞、NK 細胞、NK T 細胞、I L C、C I K 細胞、L A K 細胞またはガンマ - デルタ T 細胞などの細胞傷害性エフェクター機能を有する細胞である。「エフェクター機能」とは、細胞の特別な機能を意味し、例えば、T 細胞において、エフェクター機能は、細胞溶解活性またはサイトカインの分泌を含むヘルパー細胞活性であり得る。

10

【 0 2 6 2 】

[0255]本明細書で使用される用語、障害を「処置する」(その処置)とは、対象が経験する疾患または障害の少なくとも 1 つの徴候もしくは症状の頻度または重症度を減少させることを意味する。

【 0 2 6 3 】

[0256]本明細書で使用される用語「発現」は、細胞中のそのプロモーターによって駆動される特定のヌクレオチド配列の転写および / または翻訳と定義される。

抗原結合タンパク質

[0257]本発明は、

(i) 腫瘍特異的抗原に結合する第 1 の抗原結合ドメインと、

(i i) 免疫細胞上の細胞表面分子に結合する第 2 の抗原結合ドメインと

を含む抗原結合タンパク質を含む。

20

【 0 2 6 4 】

[0258]任意の態様では、腫瘍特異的抗原は、固形腫瘍上に発現される抗原である。一実施形態では、腫瘍特異的抗原は、機能不全 P 2 X 7 受容体、E G F R v I I I または C L D N 6 のいずれか 1 つである。

【 0 2 6 5 】

[0259]任意の態様では、抗原結合タンパク質は、任意の結合分子、例えば、フルサイズ抗体もしくはその断片、または本明細書に記載される任意の抗体もしくはその断片、免疫サイトカイン (サイトカインもしくはその断片に連結された抗体)、リガンド (タンパク質関連ペプチド、処理された分子、サイトカイン、ホルモン)、可溶性 T 細胞受容体 (T c R)、一本鎖 (s c) T c R、一本鎖 T 細胞受容体結合モチーフ、T 細胞受容体様 m A b、または D ドメイン (例えば、デノボ設計された - ヘリックス束由来の D ドメイン、 3 D) であり得る。

30

【 0 2 6 6 】

[0260]任意の態様では、第 1 の抗原結合ドメインは、機能不全 P 2 X 7 受容体、E G F R v I I I もしくは C L D N 6 に結合するかまたはそれに特異的に結合する。

[0261]任意の実施形態では、第 1 の抗原結合ドメインは、機能不全 P 2 X 7 受容体のアデノシン三リン酸 (A T P) 結合部位に付随するエピトープに結合する。一部の実施形態では、機能不全 P 2 X 7 受容体は、機能的 P 2 X 7 受容体 (例えば、野生型配列を有し、A T P 結合受容体の立体構造または折り畳みを有する受容体) の A T P 結合能力と比較して、A T P 結合部位で A T P を結合する能力が減少している。一部の実施形態では、機能不全 P 2 X 7 受容体は、A T P 結合部位で A T P を結合することができない。

40

【 0 2 6 7 】

[0262]任意の実施形態では、機能不全 P 2 X 7 受容体は、受容体を機能不全にさせる立体構造変化を有する。一部の実施形態では、立体構造変化は、トランス立体構造からシス立体構造へのアミノ酸の変化である。一部の実施形態では、トランス立体構造からシス立体構造に変化したアミノ酸は、機能不全 P 2 X 7 受容体のアミノ酸位置 2 1 0 のプロリンである。

【 0 2 6 8 】

50

[0263]任意の実施形態では、第1の抗原結合ドメインは、機能不全P2X₇受容体のアミノ酸位置210にプロリンを含むエピートープに結合する。一部の実施形態では、第1の抗原結合部位は、機能不全P2X₇受容体のアミノ酸位置200のグリシンからアミノ酸位置216のシステインまで(両端を含む)の1つ以上のアミノ酸残基を含むエピートープに結合する。

【0269】

[0264]存在する第1の抗原結合ドメインは、機能不全P2X₇受容体と相互作用することができ、特異的に結合し得る任意の適切な分子であり得る。しかしながら、一部の実施形態では、第1の抗原結合ドメインは、機能不全P2X₇受容体に結合する抗体またはその断片のアミノ酸配列とのアミノ酸配列相同性を含む。一部の実施形態では、第1の抗原結合ドメインは、機能不全P2X₇受容体に結合する抗体の断片-抗原結合(Fab)部分のアミノ酸配列とのアミノ酸配列相同性を含む。一部の実施形態では、抗体はヒト化抗体である。

【0270】

[0265]任意の実施形態では、第1の抗原結合ドメインは、機能不全P2X₇受容体に結合する一本鎖可変断片(s c F v)または多価s c F vのアミノ酸配列とのアミノ酸配列相同性を含む。一部の実施形態では、多価s c F vは、二価または三価s c F vである。

【0271】

[0266]任意の実施形態では、第1の抗原結合ドメインは、機能不全P2X₇受容体に結合する単一抗体ドメイン(s d A b)とのアミノ酸配列相同性を含む。

[0267]任意の実施形態では、第1の抗原結合ドメインは、機能不全P2X₇受容体に結合する抗体の1以上の相補性決定領域(CDR)とのアミノ酸配列相同性を含む結合ポリペプチドを含む。任意の実施形態では、結合ポリペプチドは、機能不全P2X₇受容体に結合する抗体のV_Hおよび/またはV_L鎖のCDR1、2および3ドメインとのアミノ酸配列相同性を含む。好ましい実施形態では、結合ポリペプチドは、抗体のV_Hおよび/もしくはV_L鎖のCDRのアミノ酸配列、または抗体のV_Hおよび/もしくはV_L鎖のアミノ酸配列、または抗体もしくはその断片のアミノ酸配列を含み、抗体またはその断片は、全内容が参照により本明細書に組み込まれる、PCT/AU2002/000061またはPCT/AU2002/001204(または対応する米国特許第7,326,415号、米国特許第7,888,473号、米国特許第7,531,171号、米国特許第8,080,635号、米国特許第8,399,617号、米国特許第8,709,425号、米国特許第9,663,584号、もしくは米国特許第10,450,380号)、PCT/AU2007/001540(または対応する米国特許第8,067,550号)、PCT/AU2007/001541(または対応する米国特許出願公開第2010/0036101号)、PCT/AU2008/001364(または対応する米国特許第8,440,186号、米国特許第9,181,320号、米国特許第9,944,701号もしくは米国特許第10,597,451号のうちいずれか1つ)、PCT/AU2008/001365(または対応する米国特許第8,293,491号もしくは米国特許第8,658,385号のうちいずれか1つ)、PCT/AU2009/000869(または対応する米国特許第8,597,643号、米国特許第9,328,155号もしくは米国特許第10,238,716号のうちいずれか1つ)、PCT/AU2010/001070(対応する国際公開第/2011/020155号、米国特許第9,127,059号、米国特許第9,688,771号、もしくは米国特許第10,053,508号のうちいずれか1つ)、およびPCT/AU2010/001741(対応する国際公開第2011/075789号もしくは米国特許第8,835,609号のうちいずれか1つ)に記載される任意の抗体のアミノ酸配列を含む。好ましくは、抗体は、PCT/AU2010/001070(または対応する米国特許第9,127,059号、米国特許第9,688,771号、もしくは米国特許第10,053,508号のうちいずれか1つ)に記載される2-2-1のCDRアミノ酸配列、またはPCT

10

20

30

40

50

/AU2007/001541 (または対応する米国特許出願公開第2010/0036101号)に記載されるBPM09、およびアクセッション番号06080101であるEuropean Collection of Cultures (E C A C C)で寄託されたハイブリドーマAB253によって産生されるものを含む。

【0272】

[0268]任意の態様では、免疫細胞上の細胞表面分子は、リンパ系細胞または骨髄系細胞の表面上に存在する。リンパ系細胞は、ナチュラルキラー細胞またはリンパ球であり得る。リンパ球は、Tリンパ球(例えば、細胞傷害性T細胞、gd T細胞、またはNK T細胞)またはBリンパ球であり得る。骨髄系細胞は、マクロファージなどの単球であり得る。免疫細胞上の細胞表面分子は、抗原結合ドメインの結合を受け得るか、またはそれによって検出され得る、免疫細胞上に存在する任意の分子であり得る。好ましくは、細胞表面分子は、免疫細胞上にのみ存在し、非免疫細胞上には存在しない。好ましくは、細胞表面分子は、直接的または間接的に免疫細胞の活性化を引き起こす受容体である。典型的には、免疫細胞の活性化は、がん細胞の生存性を減少させる能力の増加をもたらす。

10

【0273】

[0269]任意の態様では、第2の抗原結合ドメインは、本明細書に記載される免疫細胞上の細胞表面分子に結合するかまたはそれに特異的に結合する。一実施形態では、細胞表面分子は、T細胞受容体、またはTCR-アルファもしくはベータ鎖、またはCD3などのT細胞受容体に付随する分子である。別の実施形態では、細胞表面分子は、CD27、CD28、CD30、CD40、DAP10、OX40、4-1BB(CD137)およびICOSなどの共刺激受容体である。別の実施形態では、細胞表面分子は、Fc受容体、またはその一部、例えば、FcRI(CD64)、FcRIIa(CD32)、FcRIIb(CD32)、FcRIIIa(CD16a)、FcRIIIb(CD16b)であり得る。

20

【0274】

[0270]第2の抗原結合ドメインは、免疫細胞上の細胞表面分子に結合する任意の分子であり得る。例えば、第2の抗原結合ドメインは、抗体またはその抗原結合断片を含み得るか、またはその一部であり得る。あるいは、第2の抗原結合ドメインは、FcRIまたはFcRIIIaなどのFc受容体に結合することができるFc領域またはその一部であり得る。任意の態様または実施形態では、第2の抗原結合ドメインは、抗体のFc領域、またはFc受容体結合ドメインを含むポリペプチドであり得る。

30

【0275】

[0271]任意の態様では、抗体のFc領域は、IgG、より好ましくはIgG1、より好ましくはヒトIgG1のFc領域である。

[0272]好ましくは、Fc領域は、2つの重鎖断片、より好ましくは上記重鎖のCH2ドメインおよびCH3ドメインを含む。一実施形態では、重鎖断片は、ジスルフィド連結を介して連結される。別の実施形態では、断片は連結されていない。別の実施形態では、Fc領域は、ホモまたはヘテロ二量体化を阻害または防止する、例えばヒンジ領域でのアセンブリまたは二量体化を防止する1つ以上の改変を含む。

40

【0276】

[0273]本明細書における用語「Fc領域」は、定常領域の少なくとも一部を含む免疫グロブリン重鎖のC末端領域を定義するために使用される。換言すれば、Fc領域は、抗体のCH2およびCH3ドメインを含む2つの重鎖断片を含有する。本発明との関連において、Fc領域は、2つの重鎖断片、好ましくは上記重鎖のCH2ドメインおよびCH3ドメインを含む。2つの重鎖断片は、2つ以上のジスルフィド結合およびCH3ドメインの疎水性相互作用によって一緒に保持され得る。免疫グロブリンの異なるクラスに対応する重鎖定常ドメインは、 γ 、 μ 、 δ 、 ϵ 、および μ と呼ばれる。

【0277】

[0274]用語「Fc領域」はまた、天然配列Fc領域およびバリエーションFc領域を含む。Fc領域は、重鎖のカルボキシル末端を含み得る。宿主細胞によって産生される抗体は

50

、重鎖のC末端からの1つ以上の、特に1つまたは2つのアミノ酸の翻訳後切断を受けることがある。したがって、全長重鎖をコードする特異的核酸分子の発現により宿主細胞によって産生される抗体は、全長重鎖を含み得るか、またはそれは全長重鎖の切断型バリエーションを含み得る。本明細書に別段の規定がない限り、Fc領域または定常領域におけるアミノ酸残基の番号付けは、Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991に記載されるように、EU指標とも呼ばれるEU番号付けシステムによる。抗体のFc領域のアミノ酸配列バリエーションが意図され得る。抗体のFc領域のアミノ酸配列バリエーションは、抗体をコードするヌクレオチド配列に適切な改変を導入することによって、またはペプチド合成によって調製することができる。このような改変には、例えば、抗体のFc領域のアミノ酸配列からの欠失、ならびに/または該アミノ酸配列内の残基の挿入および/もしくは置換が含まれる。欠失、挿入、および置換の任意の組合せは、最終構築物が、所望の特徴、例えば、抗炎症応答の誘導または支持を有することを条件に、最終構築物に到達することができる。

10

【0278】

【0275】抗体のFc領域は、IgA、IgD、IgE、IgG、およびIgMなどの抗体のクラスのいずれかのFc領域であり得る。抗体の「クラス」とは、その重鎖が有する定常ドメインまたは定常領域のタイプを指す。抗体には、IgA、IgD、IgE、IgG、IgMの5つの主要なクラスがあり、これらのうちのいくつかはさらにサブクラス(アイソタイプ)、例えばIgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、およびIgA2に分けることができる。したがって、本発明との関連において使用される場合、抗体はIgGのFc領域であり得る。例えば、抗体のFc領域は、IgG1、IgG2、IgG2b、IgG3またはIgG4のFc領域であり得る。一部の態様では、本発明の融合タンパク質は、抗体のFc領域のIgGを含む。本発明との関連において、抗体のFc領域は、IgG、好ましくはIgG1のFc領域である。

20

【0279】

【0276】Fc領域は、抗体のクラスに応じて2つまたは3つの定常ドメインを寄与する2つの重鎖から構成される。特定のタンパク質に結合することによって、Fc領域は、各抗体が所定の抗原に対して適切な免疫応答を生成することを確実にする。

30

【0280】

【0277】Fc受容体結合ドメインは、細胞表面上のFc受容体に結合する任意のタンパク質またはポリペプチドである。Fc受容体結合ドメインは、抗体の抗原結合ドメインであり得る。Fc受容体結合ドメインはまた、Fc受容体などの種々の細胞受容体、および補体タンパク質などの他の免疫分子に結合する。

【0281】

【0278】Fc領域は、Fc受容体への結合に対する親和性を増加させる1つ以上の突然変異または改変を含み得る。

40

【0279】Fc領域は、Fc受容体への結合に対する親和性を低下させる1つ以上の突然変異または改変を含み得る。例えば、Fc領域は、Fc受容体への結合を弱める1つ以上の突然変異または改変を有し得る。

【0282】

【0280】任意の態様または実施形態では、抗原結合タンパク質は、腫瘍特異的抗原に結合するための第1の抗原結合ドメインと、CD3またはCD16のうちの1つに結合するための第2の抗原結合ドメインとを有し得る。好ましくは、抗原結合タンパク質は、機能不全P2X₇受容体に結合するための第1の抗原結合ドメインと、CD3またはCD16に結合するための第2の抗原結合ドメインとを含む。

【0283】

【0281】任意の実施形態では、機能不全P2X₇受容体およびCD3に結合するための

50

抗原結合タンパク質は、配列番号 3 1 3 および 3 1 4、配列番号 3 1 3 および 3 1 5、配列番号 3 1 3 および 3 1 6、配列番号 3 1 3 および 3 1 7 に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 80%、少なくとも 81%、少なくとも 82%、少なくとも 83%、少なくとも 84%、少なくとも 85%、少なくとも 86%、少なくとも 87%、少なくとも 88%、少なくとも 89%、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、もしくは少なくとも 99% 同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0284】

[0282]任意の実施形態では、機能不全 P 2 X₇ 受容体および CD 3 に結合するための抗原結合タンパク質は、配列番号 3 1 8 および 3 1 9 に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 80%、少なくとも 81%、少なくとも 82%、少なくとも 83%、少なくとも 84%、少なくとも 85%、少なくとも 86%、少なくとも 87%、少なくとも 88%、少なくとも 89%、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、もしくは少なくとも 99% 同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

10

【0285】

[0283]任意の実施形態では、機能不全 P 2 X₇ 受容体および CD 3 に結合するための抗原結合タンパク質は、配列番号 3 2 0 に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 80%、少なくとも 81%、少なくとも 82%、少なくとも 83%、少なくとも 84%、少なくとも 85%、少なくとも 86%、少なくとも 87%、少なくとも 88%、少なくとも 89%、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、もしくは少なくとも 99% 同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

20

【0286】

[0284]任意の実施形態では、機能不全 P 2 X₇ 受容体および CD 3 に結合するための抗原結合タンパク質は、配列番号 3 2 1 に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 80%、少なくとも 81%、少なくとも 82%、少なくとも 83%、少なくとも 84%、少なくとも 85%、少なくとも 86%、少なくとも 87%、少なくとも 88%、少なくとも 89%、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、もしくは少なくとも 99% 同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

30

【0287】

[0285]任意の実施形態では、機能不全 P 2 X₇ 受容体および CD 3 に結合するための抗原結合タンパク質は、配列番号 3 2 2 に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 80%、少なくとも 81%、少なくとも 82%、少なくとも 83%、少なくとも 84%、少なくとも 85%、少なくとも 86%、少なくとも 87%、少なくとも 88%、少なくとも 89%、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、もしくは少なくとも 99% 同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

40

【0288】

[0286]任意の実施形態では、機能不全 P 2 X₇ 受容体および CD 3 に結合するための抗原結合タンパク質は、配列番号 3 2 4 に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 80%、少なくとも 81%、少なくとも 82%、少なくとも 83%、少なくとも 84%、少なくとも 85%、少なくとも 86%、少なくとも 87%、少なくとも 88%、少なくとも 89%、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%

50

%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0289】

[0287]任意の実施形態では、機能不全P2X₇受容体およびCD3に結合するための抗原結合タンパク質は、配列番号325に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

10

【0290】

[0288]任意の実施形態では、機能不全P2X₇受容体およびCD16に結合するための抗原結合タンパク質は、配列番号326に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

20

【0291】

[0289]任意の実施形態では、機能不全P2X₇受容体およびCD16に結合するための抗原結合タンパク質は、配列番号327に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

30

【0292】

[0290]任意の実施形態では、機能不全P2X₇受容体およびCD3に結合するための抗原結合タンパク質は、配列番号328および329、配列番号328および330、配列番号328および331、配列番号328および332、もしくは配列番号328および333に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

40

【0293】

[0291]任意の実施形態では、機能不全P2X₇受容体およびCD16に結合するための抗原結合タンパク質は、配列番号334および335、配列番号334および336、配列番号334および337、配列番号334および338、もしくは配列番号334および339に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

50

【0294】

【0292】任意の実施形態ではCLDN6およびCD3に結合するための抗原結合タンパク質は、配列番号340および341に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0295】

【0293】任意の実施形態ではCLDN6およびCD3に結合するための抗原結合タンパク質は、配列番号342に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0296】

【0294】任意の実施形態ではCLDN6およびCD16に結合するための抗原結合タンパク質は、配列番号343に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0297】

【0295】任意の実施形態ではEGFRvIIIおよびCD3に結合するための抗原結合タンパク質は、配列番号344および345に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0298】

【0296】任意の実施形態ではEGFRvIIIおよびCD3に結合するための抗原結合タンパク質は、配列番号346または配列番号347に示されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0299】

【0297】任意の実施形態では、抗原結合タンパク質（またはOR分子）は、上述の配列情報表において特定されたアミノ酸配列、例えば、配列番号307～347のいずれか1つ以上、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも9

10

20

30

40

50

6%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0300】

[0298]任意の態様では、本明細書に記載される抗原結合タンパク質（またはOR分子）は、HISタグを有さない。また、上述の配列情報表において特定されたアミノ酸配列、例えば、配列番号307~347のいずれか1つ以上であるが、該配列においてHISタグが特定されないもの、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むOR分子が意図される。さらに、一実施形態では、OR分子は、HISタグ以外のタグを含み得るか、または上述の配列情報表において特定されたアミノ酸配列、例えば、配列番号307~347のいずれか1つ以上であるが、該配列において特定されたHISタグの位置に異なるタグを含み得る。

10

【0301】

キメラ抗原受容体（CAR）

[0299]がん特異的CAR（T細胞）標的化という用語は、腫瘍細胞の細胞表面上に提示されるが、健康な細胞の表面上に典型的には見出されない標的抗原に結合するためのCAR-T細胞の使用を指す。言い換えれば、正常な環境下の正常細胞は、細胞外膜上に標的抗原が存在しないこと（したがって、細胞表面上の抗原の存在は検出できない）によって特徴付けることができる。しかしながら、このような細胞は、細胞内レベルで抗原をコードするmRNAを発現することができる。CAR-T細胞は表面発現抗原のみを認識するため、標的化タンパク質の細胞内発現はCARエンゲージメントをもたらさない。

20

【0302】

[0300]P2X₇受容体の、標的化されるエピトープE200およびE300は、健康組織に見られる受容体の形態では露出しておらず、したがって、これらのエピトープは、がん特異的であるとみなすことができる。言い換えれば、E200およびE300エピトープは、P2X₇受容体が、がん（この場合、受容体はnfP2X₇受容体と呼ばれる）との関連において起こることなどの、変化した非機能的立体構造を有する場合にのみ露出され、結合するために利用可能である。がん特異的な、標的化されるエピトープの別の例は、スプライスバリエントEGFRvIIIから誘導され得る。さらに別の例は、抗原CLDN6であり、これは、大部分が胚および胎児の生命に限定され、生後初期段階後に健康な細胞において非常に限定された発現を有し、がんにおいて高度に制限され、比較的過剰発現されるとみなされ得る。本発明は、がん特異的標的化のためのnfP2X₇、EGFRvIIIおよびCLDN6を含む、任意のこのような腫瘍特異的抗原への結合を意図し、本明細書に記載される架橋分子を介してCAR-T細胞をがん関連抗原にエンゲージする。

30

【0303】

[0301]一般的に、CARは、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内シグナル伝達ドメインを含む細胞外ドメイン（細胞外部分）を含み得る。細胞外ドメインは、リンカーによって膜貫通ドメインに連結され得る。細胞外ドメインはまた、シグナルペプチドを含み得る。本発明のCARの細胞外部分は、腫瘍特異的抗原結合ドメインを含む。例えば、腫瘍特異的抗原は、nfP2X₇、EGFRvIIIまたはCLDN6を含む、本明細書に記載される任意のものであり得る。

40

【0304】

[0302]腫瘍特異的抗原結合ドメインは、本明細書に開示されるように、E200（またはE300またはE200-300複合体）エピトープを認識するnfP2X₇結合ドメインであり得る。具体的には、本明細書に開示されるCARは、抗原結合ドメインとして細胞外nfP2X₇-E200結合ドメインを有する。あるいは、腫瘍特異的抗原結合

50

ドメインは、25～29位のLEEKKで開始するアミノ酸配列の融合から生じるエピトープを認識し、続いてGの挿入、およびその後のアミノ酸配列298～304のNYVVTDHを認識するEGFRvIII結合ドメインであり得、全エピトープは、配列LEEKKGNYVVTDH（配列番号267）で構成される13マーである。あるいは、腫瘍特異的抗原結合ドメインは、配列番号273、274または275のアミノ酸配列を介して、CLDN6 [UniProtKB - P56747 (CLDN6_HUMAN)] の第2の細胞外ドメインにおけるエピトープを認識するCLDN6結合ドメインであり得る。

【0305】

[0303]典型的には、抗原認識ドメインは、腫瘍特異的抗原（機能不全P2X₇受容体、EGFRvIIIまたはCLDN6など）に結合する抗体の1つ以上の相補性決定領域（CDR）とのアミノ酸配列相同性を含む結合ポリペプチドを含む。任意の実施形態では、結合ポリペプチドは、腫瘍特異的抗原（機能不全P2X₇受容体、EGFRvIIIまたはCLDN6など）に結合する抗体のV_Hおよび/またはV_L鎖のCDR1、2および3ドメインとのアミノ酸配列相同性を含む。

10

【0306】

[0304]本発明の特に好ましい実施形態では、CARの抗原認識ドメインは、腫瘍特異的抗原nfP2X₇のエピトープに結合する。

[0305]このような実施形態では、結合ポリペプチドは、全内容が参照により本明細書に組み込まれる、PCT/AU2002/000061またはPCT/AU2002/001204（または対応する米国特許第7,326,415号、米国特許第7,888,473号、米国特許第7,531,171号、米国特許第8,080,635号、米国特許第8,399,617号、米国特許第8,709,425号、米国特許第9,663,584号、または米国特許第10,450,380号）、PCT/AU2007/001540（または対応する米国特許第8,067,550号）、PCT/AU2007/001541（または対応する米国特許出願公開第2010-0036101号）、PCT/AU2008/001364（または対応する米国特許第8,440,186号、米国特許第9,181,320号、米国特許第9,944,701号または米国特許第10,597,451号のうちのいずれか1つ）、PCT/AU2008/001365（または対応する米国特許第8,293,491号または米国特許第8,658,385号のうちのいずれか1つ）、PCT/AU2009/000869号（または対応する米国特許第8,597,643号、米国特許第9,328,155号または米国特許第10,238,716号のうちのいずれか1つ）、PCT/AU2010/001070（または対応する国際公開第2011/020155号、米国特許第9,127,059号、米国特許第9,688,771号、もしくは米国特許第10,053,508号のうちのいずれか1つ）、およびPCT/AU2010/001741（または対応する国際公開第2011/075789号もしくは米国特許第8,835,609号のいずれか1つ）に記載される抗体のV_Hおよび/またはV_L鎖のCDRのアミノ酸配列を含む。好ましくは、抗体は、PCT/AU2010/001070（または対応する米国特許第9,127,059号、米国特許第9,688,771号、または米国特許第10,053,508号のうちのいずれか1つ）に記載される2-2-1、またはPCT/AU2007/001541（または対応する米国特許出願公開第2010-0036101号）に記載され、アクセッション番号06080101下でEuropean Collection of Cultures (EACC) に寄託されたハイブリドーマAB253により生成される、国際公開第2013185010A1号または国際公開第2019056023号に記載されるBPM09のCDRアミノ酸配列を含む。

20

30

40

【0307】

[0306]CARの結合ポリペプチドは、全内容が参照により本明細書に組み込まれる、PCT/AU2002/000061またはPCT/AU2002/001204（または対応する米国特許第7,326,415号、米国特許第7,888,473号、米国特許第7,531,171号、米国特許第8,080,635号、米国特許第8,399,

50

617号、米国特許第8,709,425号、米国特許第9,663,584号、もしくは米国特許第10,450,380号)、PCT/AU2007/001540(または対応する米国特許第8,067,550号)、PCT/AU2007/001541(または対応する米国特許出願公開第2010-0036101号)、PCT/AU2008/001364(または対応する米国特許第8,440,186号、米国特許第9,181,320号、米国特許第9,944,701号もしくは米国特許第10,597,451号)、PCT/AU2008/001365(または対応する米国特許第8,293,491号もしくは米国特許第8,658,385号のうちのいずれか1つ)、PCT/AU2009/000869(または対応する米国特許第8,597,643号、米国特許第9,328,155号もしくは米国特許第10,238,716号のうちのいずれか1つ)、PCT/AU2010/001070(対応する国際公開第/2011/020155号、米国特許第9,127,059号、米国特許第9,688,771号、もしくは米国特許第10,053,508号のうちのいずれか1つ)、およびPCT/AU2010/001741(対応する国際公開第2011/075789もしくは米国特許第8,835,609号のうちのいずれか1つ)に記載される抗体のV_Hおよび/またはV_L鎖のアミノ酸配列を含み得る。好ましくは、抗体は、PCT/AU2010/001070(または対応する米国特許第9,127,059号、米国特許第9,688,771号、もしくは米国特許第10,053,508号のうちのいずれか1つ)に記載される2-2-1、またはPCT/AU2007/001541(または対応する米国特許出願公開第2010-0036101号)に記載されるBPM09のCDRアミノ酸配列を含み、アクセッション番号060101でヨーロッパ・コレクション・オブ・カルチャーズ(EGACC)で寄託されたハイブリドーマA253(国際公開第20135010号または国際公開第2019056023号)によって産生される。

【0308】

[0307]CARの結合ポリペプチドは、全内容が参照により本明細書に組み込まれるPCT/AU2002/000061またはPCT/AU2002/001204(または対応する米国特許第7,326,415号、米国特許第7,888,473号、米国特許第7,531,171号、米国特許第8,080,635号、米国特許第8,399,617号、米国特許第8,709,425号、米国特許第9,663,584号、もしくは米国特許第10,450,380号)、PCT/AU2007/001540(または対応する米国特許第8,067,550号)、PCT/AU2007/001541(または対応する米国特許出願公開第2010/0036101号)、PCT/AU2008/001364(または対応する米国特許第8,440,186号、米国特許第9,181,320号、米国特許第9,944,701号もしくは米国特許第10,597,451号のうちのいずれか1つ)、PCT/AU2008/001365(または対応する米国特許第8,293,491号もしくは米国特許第8,658,385号のうちのいずれか1つ)、PCT/AU2009/000869(または対応する米国特許第8,597,643号、米国特許第9,328,155号もしくは米国特許第10,238,716号のうちのいずれか1つ)、PCT/AU2010/001070(対応する国際公開第/2011/020155号、米国特許第9,127,059号、米国特許第9,688,771号、もしくは米国特許第10,053,508号のうちのいずれか1つ)、およびPCT/AU2010/001741(対応する国際公開第2011/075789号もしくは米国特許第8,835,609号のうちのいずれか1つ)に記載される抗体またはその断片のアミノ酸配列を含み得る。好ましくは、抗体は、PCT/AU2010/001070(または対応する米国特許第9,127,059号、米国特許第9,688,771号、もしくは米国特許第10,053,508号のうちのいずれか1つ)に記載される2-2-1のCDRアミノ酸配列、またはPCT/AU2007/001541(または対応する米国特許出願公開第2010/0036101号)に記載されるBPM09、およびアクセッション番号06080101であるEuropean Collection of Cultures(EGACC)で寄託されたハイブリドーマAB253に

よって産生されるもの、国際公開第201385010号または国際公開第2019056023号に記載されるものを含む。

【0309】

【0308】「シグナルペプチド」とは、細胞内、例えば、ある特定の細胞小器官（例えば、小胞体）および/または細胞表面へのタンパク質の輸送および局在化を方向付けるペプチド配列を指す。

【0310】

【0309】一般的に、「抗原結合ドメイン」とは、抗原に特異的に結合する（それによって抗原を含む細胞を標的化することができる）CARの領域を指す。本発明のCARは、1つ以上の抗原結合ドメインを含み得る。一般的に、CAR上の標的化領域は細胞外である。抗原結合ドメインは、抗体またはその抗体結合断片を含み得る。抗原結合ドメインは、例えば、全長重鎖、Fab断片、一本鎖Fv(scFv)断片、二価一本鎖抗体またはダイアボディを含み得る。天然に存在する受容体からのアフィボディまたはリガンド結合ドメインなどの、所与の抗原に特異的に結合する任意の分子を抗原結合ドメインとして用いることができる。しばしば抗原結合ドメインはscFvである。通常、scFvにおいて、免疫グロブリン重鎖および軽鎖の可変領域は、可撓性リンカーによって融合され、scFvを形成する。このようなリンカーは、例えば「(G₄/S₁)₃-リンカー」およびそのバリエーションであり得るが、当業者は、種々のリンカー配列およびフォーマットが使用され得ることを理解する。

10

【0311】

【0310】場合によっては、抗原結合ドメインが、CARが使用される同一種に由来することが有益である。例えば、それをヒトにおいて治療的に使用することが計画されている場合、CARの抗原結合ドメインが、ヒトもしくはヒト化抗体またはその抗原結合断片を含むことが有益であり得る。ヒトもしくはヒト化抗体またはその抗原結合断片は、当該技術分野において周知である種々の方法によって作製することができる。本明細書に開示されるCARは、抗原結合ドメインとして細胞外リンカー/標識エピトープ結合ドメインを有し、標的細胞上に発現された抗原に本明細書に開示される標的細胞結合分子を介して間接的に結合することを可能にする。

20

【0312】

【0311】本明細書で使用される「スペーサー」または「ヒンジ」とは、抗原結合ドメインと膜貫通ドメインの間にある親水性領域を指す。本発明のCARは、細胞外スペーサードメインを含み得るが、このようなスペーサーを除去することも可能である。スペーサーは、例えば、抗体のFc断片もしくはそれらの断片、抗体のヒンジ領域もしくはそれらの断片、抗体のCH₂もしくはCH₃領域、アクセサリタンパク質、人工スペーサー配列またはそれらの組合せを含み得る。スペーサーの顕著な例は、CD8アルファヒンジである。

30

【0313】

【0312】CARの膜貫通ドメインは、このようなドメインの任意の所望の天然または合成源に由来し得る。供給源が天然である場合、ドメインは、任意の膜結合タンパク質または膜貫通タンパク質に由来し得る。膜貫通ドメインは、例えば、CD8アルファまたはCD28に由来し得る。鍵となるシグナル伝達および抗原認識モジュール（ドメイン）が2つ（またはそれをさらに超える）のポリペプチド上にある場合、CARは2つ（またはそれを超える）の膜貫通ドメインを有することができる。鍵となるシグナル伝達および抗原認識モジュールの分割は、CARの各ポリペプチドにおける低分子依存性ヘテロ二量体化ドメインに起因して、CAR細胞発現に対する低分子依存性、滴定可能および可逆的制御を可能にする(Wu et al, 2015, Science 350: 293-303)。

40

【0314】

【0313】CARの細胞質ドメイン（または細胞内シグナル伝達ドメイン）は、CARが発現される免疫細胞の正常なエフェクター機能の少なくとも1つの活性化に關与する。「

50

エフェクター機能」とは、細胞の特別な機能を意味し、例えば、T細胞において、エフェクター機能は、細胞溶解活性またはサイトカインの分泌を含むヘルパー細胞活性であり得る。細胞内シグナル伝達ドメインとは、エフェクター機能シグナルを伝達し、CARを発現する細胞に特別な機能を行うように方向付けるタンパク質の一部を指す。細胞内シグナル伝達ドメインは、免疫細胞エフェクター機能を開始または遮断するシグナルを伝達するのに十分な所与のタンパク質の細胞内シグナル伝達ドメインの任意の完全な、突然変異したまたは切断された部分を含み得る。

【0315】

[0314]細胞内ドメインの機能は、プロ炎症性および/または免疫調節性であってもよく、またはそのような組合せであり得る。

10

[0315]CARにおいて使用するための細胞内シグナル伝達ドメインの顕著な例には、T細胞受容体(TCR)の細胞質シグナル伝達配列および抗原受容体エンゲージメント後にシグナル伝達を開始する共受容体が含まれる。

【0316】

[0316]一般的に、T細胞活性化は、2つの異なるクラスの細胞質シグナル伝達配列によって媒介され得、第1にTCRを介して抗原依存的な一次活性化を開始するもの(一次細胞質シグナル伝達配列)、第2に抗原非依存的に作用して二次または共刺激シグナルを提供するもの(二次細胞質シグナル伝達配列、共刺激シグナル伝達ドメイン)である。したがって、CARの細胞内シグナル伝達ドメインは、1つ以上の一次細胞質シグナル伝達ドメインおよび/または1つ以上の二次細胞質シグナル伝達ドメインを含み得る。

20

【0317】

[0317]刺激的に作用する一次細胞質シグナル伝達配列は、ITAM(免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ)シグナル伝達モチーフを含有する可能性がある。

[0318]CARにおいてしばしば使用される一次細胞質シグナル伝達配列を含有するITAMの例は、TCRゼータ(CD3ゼータ)、FcRガンマ、FcRベータ、CD3ガンマ、CD3デルタ、CD3イプシロン、CD5、CD22、CD79a、CD79bおよびCD66dに由来するものである。最も顕著なのはCD3ゼータ由来の配列である。

【0318】

[0319]CARの細胞質ドメインは、それ自体で、または任意の他の所望の細胞質ドメイン(複数可)と組み合わせて、CD3-ゼータシグナル伝達ドメインを含むように設計され得る。CARの細胞質ドメインは、CD3ゼータ鎖部分および共刺激シグナル伝達領域を含むことができる。共刺激シグナル伝達領域とは、共刺激分子の細胞内ドメインを含むCARの一部を指す。共刺激分子は、抗原受容体またはそれらのリガンド以外の細胞表面分子であり、抗原に対するリンパ球の効率的な応答に必要である。共刺激分子の例は、CD27、CD28、4-1BB(CD137)、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、リンパ球機能関連抗原-1(LFA-1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2CおよびB7-H3である。

30

【0319】

[0320]CARの細胞質シグナル伝達部分内の細胞質シグナル伝達配列は、ランダムまたは特定の順序で、リンカーありまたはなしで、互いに連結され得る。好ましくは長さが2~10アミノ酸である短いオリゴまたはポリペプチドリンカーが、連結を形成し得る。顕著なリンカーはグリシン-セリンダブレットである。

40

【0320】

[0321]一例として、細胞質ドメインは、CD3-ゼータのシグナル伝達ドメインおよびCD28のシグナル伝達ドメインを含み得る。別の例において、細胞質ドメインは、CD3-ゼータのシグナル伝達ドメインおよびCD27のシグナル伝達ドメインを含み得る。さらなる例において、細胞質ドメインは、CD3-ゼータのシグナル伝達ドメイン、CD28のシグナル伝達ドメイン、およびCD27のシグナル伝達ドメインを含み得る。

【0321】

[0322]前述のように、CARの細胞外部分または膜貫通ドメインまたは細胞質ドメイ

50

ンはまた、CARの鍵となるシグナル伝達および抗原認識モジュールを分割する目的のためのヘテロ二量体化ドメインを含み得る。

【0322】

【0323】本発明に従って使用され得るCARの非限定的な例は、配列番号165~167、266または272に記載される。種々のCAR分子の構造の例はまた、本明細書では図35に提供される。

【0323】

【0324】本発明に従った使用のためのCAR、すなわち、nfP2X₇ E200結合ドメインを含むCARは、本明細書に記載される上記ドメインの任意の部分または一部を任意の順序および/または組合せで含むように設計され得、機能的CARがもたらされる。

10

【0324】

【0325】本明細書に開示されるCAR、またはそれに由来するポリペプチド(複数可)、上記CARをコードする核酸分子(複数可)もしくは組換え発現ベクター細胞、または上記CARを発現する細胞集団を単離および/または精製することができる。用語「単離された」とは、自然状態から改変または除去されたことを意味する。例えば、単離された細胞集団とは、このような細胞の富化、およびそれらの天然に存在する状態で上記単離された細胞と通常会合している他の細胞からの分離を意味する。単離された細胞集団とは、自然界に見られるよりも均一な細胞集団である実質的に精製された細胞の集団を意味する。好ましくは、富化された細胞集団は、選択された細胞型の少なくとも約90%を含む。特定の態様では、細胞集団は、選択された細胞型の少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、またはさらには100%を含む。

20

【0325】

【0326】CARの機能不全P2X₇受容体結合ドメインが架橋分子のnfP2X₇認識部位E200に結合する親和性は変化し得るが、一般的に、結合親和性は、100μm、1nM、10nM、または100nM、好ましくは少なくとも約1pMまたは10pM、さらにより好ましくは少なくとも約100pMの範囲であり得る。

【0326】

【0327】EGFRvIIIに標的化されたCAR T細胞を用いて、固形がんを処置することができる。EGFRvIIIは、EGFRスキッピングエクソン2~7の高頻度スプライスバリエーションである。EGFRvIIIは腫瘍特異的であり、正常細胞ではEGFRが厳密に調節されているため、健康な細胞では生じない。EGFRvIIIは一般的に膠芽腫に発現するが、乳がんおよび頭頸部がんにも発現する。この関連におけるEGFRvIII-CAR Tは、配列(配列番号266)を有し得、25~29位のLEEKから出発するアミノ酸配列の融合から生じるエピトープに標的化され得、続いてGが挿入され、その後のアミノ酸配列298~304のNYVVTDHが続き、全エピトープは、配列LEEKKNYVVTDH(配列番号267)を含むかまたはそれからなる。完全なEGFR配列はUniProtKB-P00533(EGFR_HUMAN)に見出され、完全なタンパク質はアイソフォーム1の1210アミノ酸を数える。

30

40

【0327】

【0328】EGFRvIII標的化CAR T細胞は、がん細胞上のEGFRvIIIを標的とする従来の方法で膠芽腫を処置するために使用され得るが、また、EGFRvIIIエピトープ部分が架橋分子の配列に組み込まれる場合、本明細書に記載される架橋分子を介して、他のがん関連標的抗原に再方向付けされ得る。次に、EGFRvIII CAR T細胞は、本明細書に記載されるnfP2X₇ CAR標的化アプローチに関して概説されるのと同じ方法で用いることができる。ペプチドタグは、配列番号267の13マーのペプチドLEEKKNYVVTDH、またはその短縮されたかもしくは延長された天然または人工バリエーションであり得る。

【0328】

50

[0329] CD33およびHer2に標的化されるEGFRvIII CAR適合性架橋分子のアミノ酸配列は、それぞれ、配列番号268および269、ならびに配列番号270および271として表1に記載される。

【0329】

[0330] CLDN6標的化CAR T細胞は、固形がん、例えば、卵巣がんを処置するために使用され得る。この関連におけるCLDN6-CAR Tは、配列（配列番号272）を有し得、アミノ酸配列[ECD2、>sp|P56747|138-160WTAHAIRDFYNPLVAEAQKREL（配列番号273）]を介して直接、CLDN6[UniProtKB-P56747（CLD6_HUMAN）]細胞の第2の細胞外ドメインに標的化され得るが、また、CLDN6エピトープ部分が架橋分子の配列に組み込まれる場合、本明細書に記載の架橋分子を介して、他のがん関連標的抗原、例えば、CD33またはHer2に再方向付けされ得る。次に、CLDN6 CAR T細胞は、本明細書に記載されるnP2X7 CAR標的化アプローチに関して概説されるのと同じ方法で使用することができる。ペプチドタグは、23マーのペプチドWTAHAIRDFYNPLVAEAQKREL、または短縮されたかもしくは延長されたその天然または人工バリエーション、例えば、配列番号274または275であり得る。

【0330】

架橋分子

[0331]架橋分子は、a)標的細胞に結合するための標的化部分、およびb)腫瘍特異的抗原エピトープ部分を含むという条件で、任意の形態であり得ることが理解される。好ましくは、腫瘍特異的抗原エピトープ部分は、機能不全P2X7受容体エピトープ部分、EGFRvIIIエピトープ部分またはCLDN6エピトープ部分である。

【0331】

[0332]本明細書で使用される場合、架橋分子への言及はまた、用語「BRIDGE」を使用することによるものであり得る。

[0333]典型的には、標的化部分は、標的化部分が腫瘍特異的抗原エピトープ部分、好ましくは機能不全P2X7受容体エピトープ部分に直接的にまたはリンカーを介して連結される融合タンパク質の形態である。

【0332】

[0334]任意の適切なリンカーを使用することができる。リンカーは、ポリペプチド、ペプチドまたは化学基を含み得る。

[0335]リンカーは、最大20、30、40または50個のアミノ酸の長さを有するペプチドであり得る。用語「に連結された」または「に融合された」とは、2つの部分の間に形成された共有結合、例えばペプチド結合を指す。したがって、本発明との関連において、リンカーは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22個、またはそれ以上のアミノ酸の長さを有し得る。例えば、本明細書で提供される架橋分子は、標的化部分と腫瘍特異的抗原エピトープ部分の間のリンカー、好ましくは機能不全P2X7受容体エピトープ部分を含み得る。このようなリンカーは、融合タンパク質の異なるポリペプチドが独立に折り畳まれ、予想通りに振る舞う可能性を高め得るという利点を有する。

【0333】

[0336]当業者は、本発明によるリンカーとしての使用に適している、種々のアミノ酸、および種々の長さを含む種々のペプチドリリンカーの設計および使用に精通している。リンカーは、反復アミノ酸配列の種々の組合せを含み得る。リンカーは、可撓性リンカー（例えば、グリシンおよびセリン残基の反復を含むもの）、剛性リンカー（例えば、グルタミン酸およびリジン残基、隣接アラニン反復を含むもの）、および/または切断可能なリンカー（例えば、プロテアーゼ切断により感受性である配列）であり得る。

【0334】

[0337]ペプチドリリンカーは、Gly-Gly-Ser(GGS)、Gly-Gly-Gly-Ser(GGS)、もしくはGly-Gly-Gly-Gly-Ser(GGGS)

10

20

30

40

50

G G S)、またはそれらのバリエーションのいずれか1つ以上の反復であり得る。一実施形態では、リンカーは、配列G G G G S G G G G S G G G G S、すなわち、(G 4 S)₃を含み得るかまたはそれから構成され得る。

【0335】

[0338]一実施形態では、ペプチドリンカーは、アミノ酸配列G G G G S (長さが6アミノ酸のリンカー)またはさらに長いものを含むことができる。リンカーは、異なる長さの一連の繰り返しグリシンおよびセリン残基(G S)、すなわち、(G S)_nであり得る、nは、1~15またはそれ以上の任意の数である。例えば、リンカーは、(G S)₃(すなわち、G S G S G S)もしくはより長い(G S)₁₁またはより長いものであり得る。nは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11またはそれ以上を含む任意の数であり得ることが理解される。

10

【0336】

[0339]ペプチドリンカーは、反復配列に対してNおよびC末端の1つ以上の追加アミノ酸を含むThr-Pro(TP)の一連の反復からなることができる。例えば、リンカーは、配列G T P T P T P T P T G E F (TP5リンカーとしても公知である)を含み得るかまたはそれからなることができる。さらなる態様では、リンカーは、短いおよび/またはアルファ-螺旋剛性リンカー(例えば、A(E A A A K)₃A、P A P A Pまたはジペプチド、例えばL EもしくはC C)であり得る。

【0337】

[0340]リンカーはまた、グリシン-セリンベースのリンカー、および免疫グロブリンヒンジ領域に由来するリンカーで構成され得る。このようなリンカーの組合せの例は、表1に提供される(例えば、G₄S + IgG由来のヒンジ化 + G₄S + E200配列)。標的化部分および腫瘍特異的抗原エピトープ部分、好ましくは機能不全P2X₇受容体エピトープ部分は、それらのCまたはN末端領域を介して連結され得ることも理解される。例えば、E200エピトープ配列は、そのC末端を介して標的化部分のN末端領域(標的化部分の重鎖または軽鎖のいずれかを含む)に連結され得る。同様に、E200エピトープ配列は、そのN末端を介して標的化部分のC末端領域(標的化部分の重鎖または軽鎖のいずれかを含む)に連結され得る。本発明に従った使用のために、適切な架橋分子を設計および生成することができることが本明細書に記載されていることは、当業者の範囲内である。

20

30

【0338】

架橋分子の標的化部分

[0341]架橋分子の標的化部分は、標的細胞上の細胞表面分子に結合し得る。細胞表面分子は、抗原を含み得る。細胞表面分子は、タンパク質、脂質部分、糖タンパク質、糖脂質、糖質、多糖、核酸、MHC結合ペプチド、またはそれらの組合せから選択され得る。細胞表面分子は、細菌、ウイルス、および他の微生物の部分(例えば、被膜、莢膜、細胞壁、鞭毛、線毛、および毒素)を含み得る。細胞表面分子は、標的細胞によって発現され得る。細胞表面分子は、標的細胞によって発現されない場合がある。非限定的な例として、細胞表面分子は、標的細胞ではなく、標的細胞または標的細胞の細胞表面分子に結合する細胞によって発現されるリガンドであり得る。また、非限定的な例によって、細胞表面分子は、標的細胞の細胞表面または細胞表面受容体に結合する毒素、外因性分子またはウイルスタンパク質であり得る。

40

【0339】

[0342]架橋分子は、複数の標的細胞と相互作用し得る。標的細胞は感染細胞であり得る。標的細胞は、病原性感染細胞であり得る。標的細胞は、罹患細胞であり得る。標的細胞は、遺伝子改変細胞であり得る。標的細胞は宿主細胞でない場合がある。標的細胞は、侵入した生物(例えば、酵母、線虫、細菌、真菌)に由来し得る。本明細書には、非細胞標的上の分子と相互作用する架橋分子がさらに開示される。非細胞標的は、ウイルスまたはその一部であり得る。非細胞標的は、細胞の断片であり得る。非細胞標的は、細胞外マトリックス成分またはタンパク質であり得る。

50

【0340】

【0343】標的細胞は、組織に由来することができる。組織は、脳、食道、乳房、消化管、腸、結腸、肺、グリア、卵巣、子宮、精巣、前立腺、胃腸管、膀胱、肝臓、脾臓、胸腺、骨、脂肪および皮膚から選択され得る。標的細胞は、1つ以上の内分泌腺に由来し得る。あるいは、またはさらに、標的細胞は、1つ以上の内分泌腺に由来することができる。内分泌腺には、リンパ腺、下垂体、甲状腺、副甲状腺、膵臓、生殖腺または松果体であり得る。

【0341】

【0344】標的細胞は、幹細胞、多能性細胞、造血幹細胞または前駆細胞から選択され得る。標的細胞は循環細胞であり得る。標的細胞は免疫細胞であり得る。

10

【0345】標的細胞はがん幹細胞であり得る。標的細胞はがん細胞であり得る。がん細胞は、組織に由来することができる。組織は、非限定的な例として、脳、食道、乳房、結腸、肺、グリア、卵巣、子宮、精巣、前立腺、胃腸管、膀胱、肝臓、甲状腺および皮膚から選択され得る。がん細胞は、骨に由来し得る。がん細胞は、血液に由来し得る。がん細胞は、B細胞、T細胞、単球、血小板、白血球、好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、造血幹細胞、または内皮細胞前駆細胞に由来し得る。がん細胞は、CD19陽性Bリンパ球に由来し得る。がん細胞は幹細胞に由来し得る。がん細胞は多能性細胞に由来し得る。がん細胞は、1つ以上の内分泌腺に由来し得る。内分泌腺には、リンパ腺、下垂体、甲状腺、副甲状腺、膵臓、生殖腺または松果体であり得る。

20

【0342】

【0346】標的細胞の細胞表面分子は、受容体であり得る。受容体は細胞外受容体であり得る。受容体は細胞表面受容体であり得る。非限定的な例として、受容体は、ホルモン、神経伝達物質、サイトカイン、増殖因子または細胞認識分子と結合し得る。受容体は膜貫通受容体であり得る。受容体は酵素連結型受容体であり得る。受容体は、G-タンパク質共役受容体(GPCR)であり得る。受容体は、増殖因子受容体であり得る。非限定的な例として、増殖因子受容体は、上皮細胞増殖因子受容体、線維芽細胞増殖因子受容体、血小板由来増殖因子受容体、神経細胞増殖因子受容体、形質転換増殖因子受容体、骨形成性タンパク質増殖因子受容体、肝細胞増殖因子受容体、血管内皮細胞増殖因子受容体、幹細胞因子受容体、インスリン増殖因子受容体、ソマトメジン受容体、エリスロポエチン受容体、ならびにそれらの相同体および断片から選択され得る。受容体はホルモン受容体であり得る。受容体はインスリン受容体であり得る。非限定的な例として、受容体は、エイコサノイド受容体、プロスタグランジン受容体、エストロゲン受容体、卵胞刺激ホルモン受容体、プロゲステロン受容体、成長ホルモン受容体、ゴナドトロピン放出ホルモン受容体、それらの相同体およびそれらの断片から選択され得る。受容体はアドレナリン作動性受容体であり得る。受容体はインテグリンであり得る。受容体はEph受容体であり得る。受容体は黄体形成ホルモン受容体であり得る。細胞表面分子は、黄体形成ホルモン受容体に対して少なくとも約50%相同であり得る。受容体は免疫受容体であり得る。非限定的な例として、免疫受容体は、パターン認識受容体、トール様受容体、NOD様受容体、キラー活性化受容体、キラー阻害剤受容体、Fc受容体、B細胞受容体、補体受容体、ケモカイン受容体およびサイトカイン受容体から選択され得る。非限定的な例として、サイト

30

40

50

【0343】

【0347】細胞表面分子は、非受容体細胞表面タンパク質であり得る。細胞表面分子は、分化タンパク質のクラスターであり得る。非限定的な例として、細胞表面分子は、CD3、CD4、CD8、CD11a、CD11b、CD13、CD14、CD15、CD16、CD22、CD24、CD25、CD30、CD31、CD33、CD34、CD38、CD45、CD56、CD61、CD91、CD114、CD117、CD182、CD200、それらの断片、およびそれらの相同体から選択され得る。

【0344】

【0348】標的細胞の細胞表面分子は、ペプチドを含まない分子であり得る。細胞表面分子は脂質を含み得る。細胞表面分子は脂質部分または脂質基を含み得る。脂質部分はステロールを含み得る。脂質部分は脂肪酸を含み得る。抗原は糖脂質を含み得る。細胞表面分子は糖質を含み得る。

【0345】

【0349】標的細胞の細胞表面分子は抗原であり得る。抗原は、細胞上の表面抗原または細胞表面マーカーの少なくとも一部であり得る。抗原は、細胞上の受容体または補助受容体であり得る。抗原は、主要組織適合性複合体(MHC)の結合を受け、T細胞受容体に提示され得る分子または分子断片を指すことができる。また、用語「抗原」とは、免疫原を指すことができる。免疫原は、単独で対象に注入した場合、適応免疫応答を引き起こすことがある。免疫原は、それ自体で免疫応答を誘導することができる。抗原は、スーパー抗原、T依存性抗原、またはT非依存性抗原であり得る。抗原は外因性抗原であり得る。外因性抗原は、典型的には、例えば、吸入、経口摂取、または注射によって体外から体内に入った抗原である。一部の抗原は外因性抗原として出発し、後に内因性となり得る(例えば、細胞内ウイルス)。抗原は内因性抗原であり得る。内因性抗原は、正常な細胞代謝の結果として、または病原性感染(例えば、ウイルス性、細菌性、真菌性、寄生性)のために細胞内で生成された抗原であり得る。抗原は自己抗原であり得る。自己抗原は、特定の自己免疫疾患を患っている患者の免疫系によって認識される正常なタンパク質またはタンパク質の複合体(および、ときにDNAまたはRNA)であり得る。これらの抗原は、正常な条件下では免疫系の標的ではないが、遺伝的および/または環境的因子のために、これらの患者にはこのような抗原に対する正常な免疫寛容は存在しないはずである。抗原は、状態または疾患のために存在し得るか、または過剰発現され得る。状態または疾患は、がんまたは白血病であり得る。状態は、炎症性疾患または状態であり得る。状態または疾患は代謝性疾患であり得る。状態は遺伝性障害であり得る。

【0346】

【0350】本発明はまた、例えば、B細胞受容体および/またはT細胞受容体を標的化するための抗イディオタイプ抗体もしくはそれらの断片またはそれらのリガンドを用いて、特異的BまたはT細胞系列関連自己免疫疾患を処置するための適用を見出すことができる。このような疾患には、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス(SLE)、関節リウマチ(RA)、多発性硬化症(MS)、固形臓器移植による超急性拒絶反応、急性拒絶反応、慢性拒絶反応または混合型拒絶反応、骨髄または幹細胞移植による拒絶反応、移植片対宿主病が含まれる。また、本発明は、免疫調節における応用、より広くには、例えば、免疫抑制を促進するために、免疫細胞上の以下のタンパク質/受容体であるPD-1、CTLA-4、LAG-3、TIM-3、TIGIT、およびKIRのうちの一つ以上を標的化することを見出すことができる。

【0347】

【0351】標的細胞の細胞表面分子は、腫瘍抗原として指定された抗原であり得る。腫瘍抗原または新生抗原は、腫瘍細胞の表面上のMHC IまたはMHC II分子によって提示される抗原であり得る。これらの抗原は腫瘍細胞によって提示されることがあり、正常な抗原によって提示されることはない。この場合、それらは腫瘍特異的抗原(TSA)と呼ばれ、一般的に、腫瘍特異的突然変異から生じる。より一般的なものは、腫瘍細胞および正常細胞によって提示される抗原であり、それらは腫瘍関連抗原(TAA)と呼ばれる

。これらの抗原を認識する細胞傷害性Tリンパ球は、増殖または転移する前に腫瘍細胞を破壊することができる。腫瘍抗原はまた、例えば、突然変異した受容体の形態で腫瘍の表面上にあり得、その場合、それらはB細胞によって認識され得る。

【0348】

[0352]標的細胞の細胞表面分子は、任意の表面発現抗原からなる群から選択される抗原であり得る。例示的な標的抗原は、限定されないが、CD33 (Siglec-3)、CD123 (IL3RA)、CD135 (FLT-3)、CD44 (HCAM)、CD44V6、CD47、CD184 (CXCR4)、CLEC12A (CLL1)、LeY、FR、MICA/B、CD305 (LAIR-1)、CD366 (TIM-3)、CD96 (TACTILE)、CD133、CD56、CD29 (ITGB1)、CD44 (HCAM)、CD47 (IAP)、CD66 (CEA)、CD112 (Nectin2)、CD117 (c-Kit)、CD133、CD146 (MCAM)、CD155 (PVRL)、CD171 (LICAM)、CD200 (OX-2)、CD221 (IGF1)、CD227 (MUC1)、CD243 (MRD1)、CD246 (ALK)、CD271 (LNGFR)、CD19、CD20、GD2、およびEGFRを含み得る。標的細胞の細胞表面分子は、TCR、MHC IまたはII提示されたペプチド、糖、脂質、糖質の鎖、または結合ドメインによって認識され得る任意のアクセス可能なエピトープを含み得る。抗原は、架橋 (BRIDGE) 分子との関連において表1において言及されるいずれかのものであり得る。

10

【0349】

[0353]架橋分子の標的化部分の結合を受け得る適切ながん抗原には、限定されないが、メソテリン (MSLN)、前立腺特異的膜抗原 (PSMA)、前立腺幹細胞抗原 (PCSA)、炭酸脱水酵素IX (CAIX)、癌胎児性抗原 (CEA)、CD5、CD7、CD10、CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD34、CD38、CD41、CD44、CD49f、CD56、CD74、CD123、CD133、CD138、上皮糖タンパク質 (EGP2)、上皮糖タンパク質-40 (EGP-40)、上皮細胞接着分子 (EpCAM)、葉酸結合タンパク質 (FBP)、胎児アセチルコリン受容体 (AChR)、葉酸受容体- および (FR および)、ガングリオシドG2 (GD2)、ガングリオシドG3 (GD3)、ヒト上皮細胞増殖因子受容体2 (HER-2/ERB2)、上皮細胞増殖因子受容体vIII (EGFRvIII)、ERB3、ERB4、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素 (hTERT)、インターロイキン13受容体サブユニットアルファ-2 (IL-13R2)、軽鎖、キナーゼインサートドメイン受容体 (KDR)、ルイスA (CA19.9)、ルイスY (LeY)、L1細胞接着分子 (LICAM)、黒色腫関連抗原1 (黒色腫抗原ファミリーA1、MAGE-A1)、ムチン16 (Muc-16)、ムチン1 (Muc-1)、NKG2Dリガンド、癌精巢抗原NY-ESO-1、癌胎児抗原 (h5T4)、腫瘍関連糖タンパク質72 (TAG-72)、血管内皮増殖因子R2 (VEGF-R2)、ウィルムス腫瘍タンパク質 (WT-1)、1型チロシンプロテインキナーゼ膜貫通受容体 (ROR1)、B7-H3 (CD276)、B7-H6 (Nkp30)、コンドロイチン硫酸プロテオグリカン-4 (CSPG4)、DNAXアクセサリー分子 (DNAM-1)、エフリンA型受容体2 (EPHA2)、線維芽細胞関連タンパク質 (FAP)、Gp100/HLA-A2、グリピカン3 (GPC3)、HA-1H、HERK-V、IL-11Ra、潜伏膜タンパク質1 (LMP1)、神経細胞接着分子 (N-CAM/CD56) およびトレイル受容体 (TRAILR) が含まれる。これらまたは他のがん抗原は、本発明における架橋分子による標的化に利用することができる。ことが理解される。

20

30

40

【0350】

[0354]架橋分子の標的化部分は、任意の結合分子、例えば、フルサイズ抗体もしくはその断片、本明細書に記載される任意の抗体もしくはその断片、免疫サイトカイン (サイトカインもしくはその断片に連結された抗体)、リガンド (タンパク質関連ペプチド、糖分子、処理された分子、脂質、サイトカイン、ホルモン)、可溶性T細胞受容体 (TCR

50

)、一本鎖 (s c) T c R、一本鎖 T 細胞受容体結合モチーフおよび T 細胞受容体様 m A b、アダマー (D N A または R N A など)、ペプチド (例えば、アダマーもしくは二環式ペプチド)、毒素、脂質または糖質であり得る。

【 0 3 5 1 】

[0355] 架橋分子の標的化部分はポリペプチドであり得、標的化抗体または抗体断片であり得る。標的化抗体または抗体断片は、免疫グロブリン (I g) であり得る。免疫グロブリンは、 I g G、 I g A、 I g D、 I g E、 I g M、その断片またはその改変体から選択され得る。免疫グロブリンは I g G であり得る。 I g G は I g G 1 であり得る。 I g G は I g G 2 であり得る。 I g G は I g G 3 であり得る。 I g G は I g G 4 であり得る。 I g G は、架橋分子への内因性 T 細胞 F c R 結合を調節するための 1 つ以上の F c 突然変異を有し得る。 I g G は、 F c R 陽性細胞の F c R に対する F c 結合能力を除去するための 1 つ以上の F c 突然変異を有し得る。 1 つ以上の F c 突然変異は、グリコシル化部位を除去し得る。 1 つ以上の F c 突然変異は、 E 2 3 3 P、 L 2 3 4 V、 L 2 3 5 A、 d e l G 2 3 6、 A 3 2 7 G、 A 3 3 0 S、 P 3 3 1 S、 N 2 9 7 Q およびそれらの任意の組合せから選択され得る。 1 つ以上の F c 突然変異は、 I g G 1 においてあり得る。 I g G 1 における 1 つ以上の F c 突然変異は、 L 2 3 4 A、 L 2 3 5 A、またはその両方であり得る。あるいは、またはさらに、 I g G 1 における 1 つ以上の F c 突然変異は、 L 2 3 4 A、 L 2 3 5 E、またはその両方であり得る。あるいは、またはさらに、 I g G 1 における 1 つ以上の F c 突然変異は、 N 2 9 7 A であり得る。あるいは、またはさらに、 1 つ以上の突然変異は I g G 2 においてであり得る。 I g G 2 における 1 つ以上の F c 突然変異は、 V 2 3 4 A、 V 2 3 7 A、またはその両方であり得る。

【 0 3 5 2 】

[0356] 標的化抗体または抗体断片は、 F c ヌル免疫グロブリンまたはその断片であり得る。

[0357] 本明細書で使用される場合、用語「抗体断片」とは、全長形態以外の任意の形態の抗体を指す。本明細書中の抗体断片には、全長抗体内に存在するより小さな成分である抗体、および操作された抗体が含まれる。抗体断片は、限定されないが、 F v、 F c、 F a b、および (F a b ') 2、一本鎖 F v (s c F v)、ダイアポディ、トリアポディ、テトラポディ、二官能性ハイブリッド抗体、 C D R 1、 C D R 2、 C D R 3、 C D R の組合せ、可変領域、フレームワーク領域、定常領域、重鎖、軽鎖、代替の足場非抗体分子、および二特異性抗体が含まれる。特に断らない限り、用語「抗体」または「複数の抗体」を使用する記述および請求項は、「抗体断片」および「複数の抗体断片」を特異的に含むことができる。

【 0 3 5 3 】

[0358] 標的化抗体断片は、ヒト、完全ヒト、ヒト化、ヒト操作、非ヒト、および/またはキメラ抗体であり得る。非ヒト抗体は、親非ヒト抗体の特異性および親和性を保持しながら、ヒトに対する免疫原性を減少させるためにヒト化され得る。キメラ抗体は、元々別個の抗体についてコードされた 2 つ以上の抗体遺伝子の接合を介して作製された抗体を指すことができる。キメラ抗体は、第 1 の抗体からの少なくとも 1 つのアミノ酸、および第 2 の抗体からの少なくとも 1 つのアミノ酸を含み得、第 1 および第 2 の抗体は異なる。抗体の少なくとも一部または抗体断片は、ウシ種、ヒト種、またはマウス種由来であり得る。抗体の少なくとも一部または抗体断片は、ラット、ヤギ、モルモットまたはウサギ由来であり得る。抗体の少なくとも一部または抗体断片は、ヒト由来であり得る。抗体の少なくとも一部または抗体断片抗体は、カニクイザル由来であり得る。

【 0 3 5 4 】

[0359] 標的化抗体または抗体断片は、哺乳動物、鳥類、魚類、両生類もしくは爬虫類由来の抗体または抗体断片に基づくかまたはそれらに由来し得る。哺乳動物には、限定されないが、肉食動物、げっ歯類、象、有袋類、ウサギ、コウモリ、霊長類、アザラシ、アリクイ、クジラ、奇趾有蹄類、および偶蹄類が含まれる。哺乳動物は、ヒト、非ヒト霊長類、マウス、ヒツジ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、ヤギ、またはブタであり得る。

【0355】

[0360]標的化抗体または抗体断片は、非限定的な例として、CD19、Her2、CLL-1、CD33、EGFRvIII、CD20、CD22、BCMA、またはその断片から選択される抗原を認識し、またはそれに結合することができる。抗原は野生型抗原を含み得る。抗原は、1つ以上の突然変異を含み得る。

【0356】

[0361]標的化抗体または抗体断片は、抗CD19抗体またはその断片であり得る。標的化ポリペプチドは、抗CD22抗体であり得る。標的化ポリペプチドは、抗BCMA抗体またはその断片であり得る。標的化ポリペプチドは、抗EGFRvIII抗体またはその断片であり得る。標的化ポリペプチドは、抗Her2抗体またはその断片であり得る。標的化ポリペプチドは、抗CD20抗体または抗体断片を含み得る。標的化ポリペプチドは、リツキシマブを含み得る。標的化ポリペプチドは、抗EGFR抗体または抗体断片を含み得る。標的化ポリペプチドは、抗CEA抗体または抗体断片を含み得る。標的化ポリペプチドは、抗CLL-1抗体または抗体断片を含み得る。標的化ポリペプチドは、抗CD33抗体または抗体断片を含み得る。標的化ポリペプチドは、抗EpCAM抗体またはその断片を含み得る。

10

【0357】

[0362]標的化抗体または抗体断片は、任意の市販の抗体から選択することができる。標的化抗体または抗体断片は、ado-トラスツズマブエムタンシン、アレムツズマブ、ベバシズマブ、ブレンツキシマブ、ベドチン、ゲムツズマブ、オゾガミシン、イピリムマブ、イブリツモマブ、チウキセタン、パニツムマブ、セツキシマブ、エルビタックス、リツキシマブ、トラスツズマブおよびそれらの断片から選択され得る。標的化抗体または抗体断片は、表1において言及されたいずれかのものであり得る。

20

【0358】

[0363]架橋分子の標的化部分は、ペプチドMHC複合体を標的とすることができ、このような実施形態では、標的部分は、可溶性TCR分子または一本鎖TCR分子であり得る。

【0359】

[0364]種々の標的化抗体、またはそれらの抗原結合断片の配列の非限定的な例は、本明細書において表1に提供される。

30

機能不全P2X₇受容体エピトープ部分

[0365]機能不全P2X₇受容体エピトープ部分は、ATPと結合することができない隣接する正しくパッキングされたモノマー間の界面で形成される3つのATP結合部位のうち少なくとも1つを有する、機能不全P2X₇受容体または機能不全P2X₇受容体の断片の形態で提供され得る。このような受容体は、非選択的カルシウムチャネルの開口をアポトシス孔まで延長することができない。

【0360】

[0366]機能不全P2X₇受容体のペプチド断片の範囲は公知であり、全ての内容が全体として参照により本明細書に組み込まれる、PCT/AU2002/000061(対応する国際公開第2002/057306号、ならびに米国特許第7,326,415号、米国特許第7,888,473号、米国特許第7,531,171号、米国特許第8,080,635号、米国特許第8,399,617号、米国特許第8,709,425号、米国特許第9,663,584号、または米国特許第10,450,380号)、PCT/AU2008/001364(対応する国際公開第2009/033233号、および米国特許第8,440,186号、米国特許第9,181,320号、米国特許第9,944,701号または米国特許第10,597,45号)、およびPCT/AU2009/000869(対応する国際公開第2010/000041、および米国特許第8,597,643号、米国特許第9,328,155号または米国特許第10,238,716号)において検討される。本発明において使用することが意図されるエピトープを含むこれらの明細書内の例示的ペプチドは、以下に記載される。

40

50

P C T 出願公開 ペプチド配列

国際公開第 2002/057306 号 GHNYTTRNILLPGLNITC (配列番号 2) (本明細書では「E200」エピトープとも呼ばれる)

国際公開第 2009/033233 号 KYKKNVEKRTLKVF (配列番号 12) (本明細書では「E300」エピトープとも呼ばれる)

国際公開第 2010/000041 号 GHNYTTRNILLPGAGAKYYKENNVEK (配列番号 14) (本明細書では「E200/E300」または「複合」エピトープとも呼ばれる)

【0367】任意の実施形態では、本明細書に記載される任意の架橋分子の機能不全 P2X₇ 受容体エピトープ部分のアミノ酸配列は、配列番号 2~30、168、361~396、437 および 438 のいずれかに示される配列、またはそれと少なくとも 80%、少なくとも 81%、少なくとも 82%、少なくとも 83%、少なくとも 84%、少なくとも 85%、少なくとも 86%、少なくとも 87%、少なくとも 88%、少なくとも 89%、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、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% 同一である配列である。好ましくは、機能不全 P2X₇ 受容体エピトープ部分は、配列番号 11 の少なくとも配列を含む。 10

【0361】

【0368】機能不全 P2X₇ 受容体エピトープ部分は、任意の官能基、例えば、本明細書中に開示された標的化部分、例えば、カップリングするために NH₂ または SH 基を用いて抗体またはその断片にカップリングさせることができるカルボキシル基、活性エステル、アセトアミドまたはマレイミドを有することができる。 20

【0362】

EGFRvIIIエピトープ部分

【0369】任意の実施形態では、本明細書に記載される任意の架橋分子の EGFRvIII エピトープ部分のアミノ酸配列は、配列番号 267 のいずれかに示される配列、またはそれと少なくとも 80%、少なくとも 81%、少なくとも 82%、少なくとも 83%、少なくとも 84%、少なくとも 85%、少なくとも 86%、少なくとも 87%、少なくとも 88%、少なくとも 89%、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、もしくは少なくとも 99% 同一である配列である。好ましくは、EGFRvIII エピトープ部分は、少なくとも配列番号 267 の配列を含む。 30

【0363】

CLDN6エピトープ部分

【0370】任意の実施形態では、本明細書に記載されるいずれかの架橋分子の CLDN6 エピトープ部分のアミノ酸配列は、配列番号 273、274 もしくは 275 のいずれかに示される配列、またはそれと少なくとも 80%、少なくとも 81%、少なくとも 82%、少なくとも 83%、少なくとも 84%、少なくとも 85%、少なくとも 86%、少なくとも 87%、少なくとも 88%、少なくとも 89%、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、もしくは少なくとも 99% 同一である配列である。好ましくは、CLDN6 エピトープ部分は、少なくとも配列番号 273、274 または 275 の配列を含む。 40

【0364】

例示的な架橋分子

【0371】本明細書は、腫瘍特異的抗原エピトープ部分 (例えば、機能不全 P2X₇ 受容体エピトープ部分) / 標的化部分対の種々の非限定的な例を提供する。

【0365】

【0372】例示的な架橋分子は、表 1 に記載される。nfP2X₇ エピトープ部分を含む表 1 に記載される架橋分子については、本明細書は、それらの BRIDGE を含むが、E 50

GFRV III または CLDN6 エピトープ部分で置換される n f P 2 X 7 エピトープ部分を有する。

【0366】

[0373]架橋分子が CD 19 に結合するための標的化部分を含む例では、標的化部分は、配列番号 3 1 および 3 2 ; または 1 4 3 および 1 4 4 (それぞれ重鎖および軽鎖) に示される重鎖および対の軽鎖可変鎖の組合せ、またはそれと少なくとも 8 0 %、少なくとも 8 1 %、少なくとも 8 2 %、少なくとも 8 3 %、少なくとも 8 4 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 8 6 %、少なくとも 8 7 %、少なくとも 8 8 %、少なくとも 8 9 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、もしくは少なくとも 9 9 % 同一である配列を含むことができる。

10

【0367】

[0374]上記の実施例では、架橋分子は、重鎖にコンジュゲートされた腫瘍特異的抗原エピトープ部分(例えば、機能不全 P 2 X 7 受容体エピトープ部分)、または軽鎖にコンジュゲートされた腫瘍特異的抗原エピトープ部分(例えば、機能不全 P 2 X 7 受容体エピトープ部分)を含み得る。好ましくは、腫瘍特異的抗原エピトープ部分(例えば、機能不全 P 2 X 7 受容体エピトープ部分)は、標的結合部分の軽鎖にコンジュゲートされる。

【0368】

[0375]架橋分子が CD 19 結合重鎖 / 軽鎖対を含む任意の実施形態では、重鎖が機能不全 P 2 X 7 受容体エピトープ部分を含む場合、重鎖および軽鎖対の可変配列の配列は、好ましくは、配列番号 3 3 および 3 2 ; 3 4 および 3 2、3 7 および 3 2 ; 3 7 および 3 8 (それぞれ列挙される重鎖および軽鎖配列)から選択され、またはそれと少なくとも 8 0 %、少なくとも 8 1 %、少なくとも 8 2 %、少なくとも 8 3 %、少なくとも 8 4 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 8 6 %、少なくとも 8 7 %、少なくとも 8 8 %、少なくとも 8 9 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、もしくは少なくとも 9 9 % 同一である配列である。

20

【0369】

[0376]架橋分子が CD 19 結合重鎖 / 軽鎖対を含むかまたはそれからなる任意の実施形態では、軽鎖が機能不全 P 2 X 7 受容体エピトープ部分を含む場合、重鎖および軽鎖対の可変配列の配列は、好ましくは、配列番号 3 1 および 3 5 ; 3 1 および 3 6 ; 3 9 および 3 1 ; 5 2 および 5 1 ; 1 4 3 および 1 4 5 ; 1 4 3 および 1 4 6 ; 1 4 3 および 1 4 7 ; 1 4 3 および 1 4 8 ; 1 4 3 および 1 4 9 ; 1 4 3 および 1 5 0 ; 1 4 3 および 1 5 1 ; 1 4 3 および 1 5 2 ; 1 4 3 および 1 5 3 ; 1 4 3 および 1 5 4 ; 1 4 3 および 1 5 5 ; 1 4 3 および 1 5 6 1 ; 1 4 3 および 1 5 7 ; 1 4 3 および 1 5 8 ; 1 4 3 および 1 5 9 ; 1 4 3 および 1 6 0 ; 1 4 3 および 1 6 1 ; 1 4 3 および 1 6 2 ; 1 4 3 および 1 6 3 ; もしくは 1 4 3 および 1 6 4 (それぞれ列挙される重鎖および軽鎖配列)から選択され、またはそれと少なくとも 8 0 %、少なくとも 8 1 %、少なくとも 8 2 %、少なくとも 8 3 %、少なくとも 8 4 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 8 6 %、少なくとも 8 7 %、少なくとも 8 8 %、少なくとも 8 9 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、もしくは少なくとも 9 9 % 同一である配列である。架橋分子が CD 19 結合重鎖 / 軽鎖対を含む別の実施形態では、軽鎖は上記軽鎖のいずれか 1 つであり、重鎖は配列番号 1 4 1 または 1 4 2 から選択される。

30

40

【0370】

[0377]標的化部分は、重鎖および軽鎖を含む s c F v の形態であり得る。

[0378]任意の実施形態では、本発明の架橋分子において使用するための CD 19 結合 s c F v は、配列番号 4 0 もしくは 4 1 に示される配列、またはそれと少なくとも 8 0 %、少なくとも 8 1 %、少なくとも 8 2 %、少なくとも 8 3 %、少なくとも 8 4 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 8 6 %、少なくとも 8 7 %、少なくとも 8 8 %、少なくとも 8 9

50

%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を有するものであり得る。s c F vとの関連において、機能不全P2X7受容体エピトープ部分は、s c F vの軽鎖、例えば配列番号42、43、46、48のいずれか、またはs c F vの重鎖、例えば配列番号44、45、360、47、49、50のいずれかに、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列にコンジュゲートされ得ることが理解される。

【0371】

[0379]任意の実施形態では、CD20への結合のための架橋分子は、配列番号53および54、もしくは配列番号55および56（それぞれ列挙する軽鎖および重鎖配列）に示される配列、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0372】

[0380]任意の実施形態では、CD22への結合のための架橋分子は、配列番号57および58、もしくは配列番号59および60（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0373】

[0381]任意の実施形態では、CD79Bへの結合のための架橋分子は、配列番号61および62に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0374】

[0382]任意の実施形態では、CD37への結合のための架橋分子は、配列番号63および64に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0375】

[0383]任意の実施形態では、CD38への結合のための架橋分子は、配列番号65および66に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少な

くとも 80%、少なくとも 81%、少なくとも 82%、少なくとも 83%、少なくとも 84%、少なくとも 85%、少なくとも 86%、少なくとも 87%、少なくとも 88%、少なくとも 89%、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、もしくは少なくとも 99% 同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0376】

[0384]任意の実施形態では、CD70への結合のための架橋分子は、配列番号67および68に示される配列(それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列)、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

10

【0377】

[0385]任意の実施形態では、CD30への結合のための架橋分子は、配列番号39および70に示される配列(それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列)、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

20

【0378】

[0386]任意の実施形態では、CD33への結合のための架橋分子は、配列番号71および72または73および74に示される配列(それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列)、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

30

【0379】

[0387]任意の実施形態では、Her2への結合のための架橋分子は、配列番号75および75;または77および78に示される配列(それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列)、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

40

【0380】

[0388]任意の実施形態では、EGFRへの結合のための架橋分子は、配列番号79および80または81および82または83および84に示される配列(それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列)、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%

50

%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0381】

[0389]任意の実施形態では、CD276への結合のための架橋分子は、配列番号85および86に示される配列(それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列)、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

10

【0382】

[0390]任意の実施形態では、GD2への結合のための架橋分子は、配列番号87および88に示される配列(それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列)、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

20

【0383】

[0391]任意の実施形態では、BCMAへの結合のための架橋分子は、配列番号89および90に示される配列(それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列)、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0384】

[0392]任意の実施形態では、CD371への結合のための架橋分子は、配列番号91および92に示される配列(それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列)、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

30

【0385】

[0393]任意の実施形態では、CD135への結合のための架橋分子は、配列番号93および94に示される配列(それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列)、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

40

【0386】

[0394]任意の実施形態では、CD123への結合のための架橋分子は、配列番号95および95に示される配列(それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列)、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも

50

84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0387】

[0395]任意の実施形態では、CD105への結合のための架橋分子は、配列番号97および98に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

10

【0388】

[0396]任意の実施形態では、ROR-1への結合のための架橋分子は、配列番号99および100に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

20

【0389】

[0397]任意の実施形態では、PD-L1への結合のための架橋分子は、配列番号101および102に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

30

【0390】

[0398]任意の実施形態では、MET-Rへの結合のための架橋分子は、配列番号103および104に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

40

【0391】

[0399]任意の実施形態では、PDGFRアルファへの結合のための架橋分子は、配列番号105および106または107および108に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

50

【0392】

[0400]任意の実施形態では、Her3への結合のための架橋分子は、配列番号109および110に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0393】

[0401]任意の実施形態では、FRアルファへの結合のための架橋分子は、配列番号111および112に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0394】

[0402]任意の実施形態では、CGPC3への結合のための架橋分子は、配列番号113および114に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0395】

[0403]任意の実施形態では、SLAMF7への結合のための架橋分子は、配列番号115および116に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0396】

[0404]任意の実施形態では、TNFRSF10Bへの結合のための架橋分子は、配列番号117および118に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0397】

[0405]任意の実施形態では、GPNMBへの結合のための架橋分子は、配列番号119および120に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88

10

20

30

40

50

%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0398】

【0406】任意の実施形態では、VEGFR2への結合のための架橋分子は、配列番号121および122に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

10

【0399】

【0407】任意の実施形態では、47および/またはE7への結合のための架橋分子は、配列番号123および124；または125および126に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

20

【0400】

【0408】任意の実施形態では、CSPG4への結合のための架橋分子は、配列番号127および128に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

30

【0401】

【0409】任意の実施形態では、CD80への結合のための架橋分子は、配列番号129および130に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

40

【0402】

【0410】任意の実施形態では、CCR4への結合のための架橋分子は、配列番号131および132に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0403】

50

【0411】任意の実施形態では、CD115への結合のための架橋分子は、配列番号133および134に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0404】

【0412】任意の実施形態では、ENOX-2への結合のための架橋分子は、配列番号135および136に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

10

【0405】

【0413】任意の実施形態では、CD56への結合のための架橋分子は、配列番号137および138に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

20

【0406】

【0414】任意の実施形態では、huVH1-69への結合のための架橋分子は、配列番号139および140に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

30

【0407】

【0415】任意の実施形態では、CD117への結合のための架橋分子は、配列番号169および170に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

40

【0408】

【0416】任意の実施形態では、CD133への結合のための架橋分子は、配列番号171および172に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少な

50

くとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0409】

[0417]任意の実施形態では、MUC1への結合のための架橋分子は、配列番号173および174に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

10

【0410】

[0418]任意の実施形態では、メソテリンへの結合のための架橋分子は、配列番号175および176に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

20

【0411】

[0419]任意の実施形態では、ROR2への結合のための架橋分子は、配列番号177および178に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

30

【0412】

[0420]任意の実施形態では、IL13Ra2への結合のための架橋分子は、配列番号179および180に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0413】

[0421]任意の実施形態では、IL13Ra2への結合のための架橋分子は、配列番号181に示される配列、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

40

【0414】

[0422]任意の実施形態では、EPHA2への結合のための架橋分子は、配列番号182および183に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれ

50

と少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0415】

【0423】任意の実施形態では、EGFR_{vIIII}への結合のための架橋分子は、配列番号184および185に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、
10 少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0416】

【0424】任意の実施形態では、PSMAへの結合のための架橋分子は、配列番号186
20 および187に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0417】

【0425】任意の実施形態では、CEAへの結合のための架橋分子は、配列番号188
30 および189に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0418】

【0426】任意の実施形態では、PSCAへの結合のための架橋分子は、配列番号190
40 および191に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0419】

【0427】任意の実施形態では、ルイスYへの結合のための架橋分子は、配列番号192
50 および193に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれか

らなることができる。

【0420】

[0428]任意の実施形態では、CD171 LICAMへの結合のための架橋分子は、配列番号194および195に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

10

【0421】

[0429]任意の実施形態では、EpCAMへの結合のための架橋分子は、配列番号196および197に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

20

【0422】

[0430]任意の実施形態では、ALKへの結合のための架橋分子は、配列番号198および199に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0423】

[0431]任意の実施形態では、IGF-1R CD221への結合のための架橋分子は、配列番号200および201に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

30

【0424】

[0432]任意の実施形態では、ネクチン4への結合のための架橋分子は、配列番号202および203に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

40

【0425】

[0433]任意の実施形態では、FAPへの結合のための架橋分子は、配列番号204および205に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも

50

84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0426】

[0434]任意の実施形態では、A X Lへの結合のための架橋分子は、配列番号206および207に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

10

【0427】

[0435]任意の実施形態では、C D 1 3 8への結合のための架橋分子は、配列番号208および209に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

20

【0428】

[0436]任意の実施形態では、C L D N 6への結合のための架橋分子は、配列番号210および211に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

30

【0429】

[0437]任意の実施形態では、H e r 4への結合のための架橋分子は、配列番号212および213に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

40

【0430】

[0438]任意の実施形態では、クローニン18.2への結合のための架橋分子は、配列番号214および215に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

50

【0431】

[0439]任意の実施形態では、O - アセチル化GD2への結合のための架橋分子は、配列番号216および217に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0432】

[0440]任意の実施形態では、GD3への結合のための架橋分子は、配列番号218および219に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0433】

[0441]任意の実施形態では、GM2への結合のための架橋分子は、配列番号220および221に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0434】

[0442]任意の実施形態では、TM4SF1への結合のための架橋分子は、配列番号222および223に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0435】

[0443]任意の実施形態では、CD147への結合のための架橋分子は、配列番号224および225に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0436】

[0444]任意の実施形態では、CEACAM5への結合のための架橋分子は、配列番号226および227に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも

10

20

30

40

50

88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0437】

【0445】任意の実施形態では、VEGFR-1への結合のための架橋分子は、配列番号228および229に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

10

【0438】

【0446】任意の実施形態では、ポドプラニン（PDPN）への結合のための架橋分子は、配列番号230および231に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

20

【0439】

【0447】任意の実施形態では、WT1への結合のための架橋分子は、配列番号232および233に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

30

【0440】

【0448】任意の実施形態では、GPC2への結合のための架橋分子は、配列番号234および235に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

40

【0441】

【0449】任意の実施形態では、FGFR4への結合のための架橋分子は、配列番号236および237に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0442】

50

【0450】任意の実施形態では、E p h B 4 への結合のための架橋分子は、配列番号 2 3 8 および 2 3 9 に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも 8 0 %、少なくとも 8 1 %、少なくとも 8 2 %、少なくとも 8 3 %、少なくとも 8 4 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 8 6 %、少なくとも 8 7 %、少なくとも 8 8 %、少なくとも 8 9 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、もしくは少なくとも 9 9 % 同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0443】

【0451】任意の実施形態では、S T E A P - 1 への結合のための架橋分子は、配列番号 2 4 0 および 2 4 1 に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも 8 0 %、少なくとも 8 1 %、少なくとも 8 2 %、少なくとも 8 3 %、少なくとも 8 4 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 8 6 %、少なくとも 8 7 %、少なくとも 8 8 %、少なくとも 8 9 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、もしくは少なくとも 9 9 % 同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

10

【0444】

【0452】任意の実施形態では、S T E A P - 2 への結合のための架橋分子は、配列番号 2 4 2 および 2 4 3 に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも 8 0 %、少なくとも 8 1 %、少なくとも 8 2 %、少なくとも 8 3 %、少なくとも 8 4 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 8 6 %、少なくとも 8 7 %、少なくとも 8 8 %、少なくとも 8 9 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、もしくは少なくとも 9 9 % 同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

20

【0445】

【0453】任意の実施形態では、I L 1 1 R a への結合のための架橋分子は、配列番号 2 4 4 および 2 4 5 に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも 8 0 %、少なくとも 8 1 %、少なくとも 8 2 %、少なくとも 8 3 %、少なくとも 8 4 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 8 6 %、少なくとも 8 7 %、少なくとも 8 8 %、少なくとも 8 9 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、もしくは少なくとも 9 9 % 同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

30

【0446】

【0454】任意の実施形態では、C D 1 6 3 への結合のための架橋分子は、配列番号 2 4 6 および 2 4 7 に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも 8 0 %、少なくとも 8 1 %、少なくとも 8 2 %、少なくとも 8 3 %、少なくとも 8 4 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 8 6 %、少なくとも 8 7 %、少なくとも 8 8 %、少なくとも 8 9 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、もしくは少なくとも 9 9 % 同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

40

【0447】

【0455】任意の実施形態では、クロロトキシンの結合のための架橋分子は、配列番号 2 4 8 および 2 4 9 に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも 8 0 %、少なくとも 8 1 %、少なくとも 8 2 %、少なくとも 8 3 %、少なくとも 8 4 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 8 6 %、少なくとも 8 7 %、少なくとも 8 8 %、少なくとも 8 9 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、

50

少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0448】

[0456]任意の実施形態では、CD206への結合のための架橋分子は、配列番号250（列挙する重鎖配列）に示される配列、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

10

【0449】

[0457]任意の実施形態では、IL1RAPへの結合のための架橋分子は、配列番号251および252に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

20

【0450】

[0458]任意の実施形態では、MICAへの結合のための架橋分子は、配列番号253および254に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

30

【0451】

[0459]任意の実施形態では、MAGE-A1への結合のための架橋分子は、配列番号255に示される配列、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0452】

[0460]任意の実施形態では、MAGE-A1への結合のための架橋分子は、配列番号256および257に示される配列、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

40

【0453】

[0461]任意の実施形態では、MAGE-A1への結合のための架橋分子は、配列番号258および259に示される配列、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90

50

%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0454】

[0462]任意の実施形態では、TRBC1への結合のための架橋分子は、配列番号260および261に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

10

【0455】

[0463]任意の実施形態では、TRBC2への結合のための架橋分子は、配列番号262および263に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

20

【0456】

[0464]任意の実施形態では、ウロキナーゼ型プラスミノーゲンアクチベーター受容体（uPAR）への結合のための架橋分子は、配列番号264および265（それぞれ列挙される軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

30

【0457】

[0465]任意の実施形態では、CD33への結合のための架橋分子は、配列番号268および269に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0458】

[0466]任意の実施形態では、Her2への結合のための架橋分子は、配列番号276および277に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

40

【0459】

[0467]任意の実施形態では、CD33への結合のための架橋分子は、配列番号278

50

および 279 に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも 80%、少なくとも 81%、少なくとも 82%、少なくとも 83%、少なくとも 84%、少なくとも 85%、少なくとも 86%、少なくとも 87%、少なくとも 88%、少なくとも 89%、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、もしくは少なくとも 99% 同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0460】

[0468]任意の実施形態では、Her 2 への結合のための架橋分子は、配列番号 270 および 271 に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと 10
少なくとも 80%、少なくとも 81%、少なくとも 82%、少なくとも 83%、少なくとも 84%、少なくとも 85%、少なくとも 86%、少なくとも 87%、少なくとも 88%、少なくとも 89%、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、もしくは少なくとも 99% 同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0461】

[0469]任意の実施形態では、B7 - H7 (HHLA2) への結合のための架橋分子は、配列番号 280 および 281 に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと 20
少なくとも 80%、少なくとも 81%、少なくとも 82%、少なくとも 83%、少なくとも 84%、少なくとも 85%、少なくとも 86%、少なくとも 87%、少なくとも 88%、少なくとも 89%、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、もしくは少なくとも 99% 同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0462】

[0470]任意の実施形態では、CD34 への結合のための架橋分子は、配列番号 282 および 283 に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと 30
少なくとも 80%、少なくとも 81%、少なくとも 82%、少なくとも 83%、少なくとも 84%、少なくとも 85%、少なくとも 86%、少なくとも 87%、少なくとも 88%、少なくとも 89%、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、もしくは少なくとも 99% 同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0463】

[0471]任意の実施形態では、CD7 への結合のための架橋分子は、配列番号 284 および 285 に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと 40
少なくとも 80%、少なくとも 81%、少なくとも 82%、少なくとも 83%、少なくとも 84%、少なくとも 85%、少なくとも 86%、少なくとも 87%、少なくとも 88%、少なくとも 89%、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、もしくは少なくとも 99% 同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0464】

[0472]任意の実施形態では、CD7 への結合のための架橋分子は、配列番号 286 に示される配列（重鎖配列）、またはそれと 50
少なくとも 80%、少なくとも 81%、少なくとも 82%、少なくとも 83%、少なくとも 84%、少なくとも 85%、少なくとも 86%、少なくとも 87%、少なくとも 88%、少なくとも 89%、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、もしくは少なくとも 99% 同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

9%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0465】

[0473]任意の実施形態では、GPRC5Dへの結合のための架橋分子は、配列番号287および288に示される配列(それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列)、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

10

【0466】

[0474]任意の実施形態では、TIM-3への結合のための架橋分子は、配列番号289および290に示される配列(それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列)、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

20

【0467】

[0475]任意の実施形態では、CD191(CCR1)への結合のための架橋分子は、配列番号291および292に示される配列(それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列)、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0468】

[0476]任意の実施形態では、CD66b(CEACAM8)への結合のための架橋分子は、配列番号293および294に示される配列(それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列)、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

30

【0469】

[0477]任意の実施形態では、CD11b(MAC-1)への結合のための架橋分子は、配列番号295および296に示される配列(それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列)、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

40

【0470】

[0478]任意の実施形態では、EMR2(ADGRE2)への結合のための架橋分子は、配列番号297および298に示される配列(それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列)、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも

50

83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0471】

[0479]任意の実施形態では、MUC16への結合のための架橋分子は、配列番号299および300に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

10

【0472】

[0480]任意の実施形態では、NYESO-1 HLA-A2への結合のための架橋分子は、配列番号301および302に示される配列、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

20

【0473】

[0481]任意の実施形態では、スルピピン HLA-A2への結合のための架橋分子は、配列番号303および304に示される配列、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

30

【0474】

[0482]任意の実施形態では、BCMAへの結合のための架橋分子は、配列番号305に示される配列、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0475】

[0483]任意の実施形態では、BCMAへの結合のための架橋分子は、配列番号306に示される配列、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

40

【0476】

[0484]任意の実施形態では、CD200への結合のための架橋分子は、配列番号349および348に示される配列（それぞれ列挙された軽鎖および重鎖配列）、またはそれと少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なく

50

とも 84%、少なくとも 85%、少なくとも 86%、少なくとも 87%、少なくとも 88%、少なくとも 89%、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、もしくは少なくとも 99% 同一である配列を含むかまたはそれからなることができる。

【0477】

[0485]任意の態様では、本明細書に記載される架橋分子は、H I S タグを有しない。また、上述の配列情報表に特定されたアミノ酸配列を含むが、配列に特定された H I S タグを伴わない架橋分子、またはそれと少なくとも 80%、少なくとも 81%、少なくとも 82%、少なくとも 83%、少なくとも 84%、少なくとも 85%、少なくとも 86%、少なくとも 87%、少なくとも 88%、少なくとも 89%、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、もしくは少なくとも 99% 同一である配列を含む架橋分子が意図される。さらに、一実施形態では、架橋分子は、H I S タグ以外のタグを含み得るか、または、上述の配列情報表で特定されたアミノ酸配列を含み得るが、配列に指定された H I S タグの位置で異なるタグを有するアミノ酸配列を含み得る。

10

【0478】

核酸

[0486]第2の態様では、本発明は、本発明の抗原結合タンパク質をコードする核酸分子、またはその一部を提供する。核酸は、本明細書に記載される架橋分子をさらにコードすることができる。

20

【0479】

[0487]核酸分子は、改変されていない、もしくは改変された、RNA または DNA であり得る任意のポリリボヌクレオチドまたはポリデオキシリボヌクレオチドを含み得る。例えば、核酸分子は、一本鎖および/または二本鎖 DNA、一本鎖および二本鎖領域の混合物である DNA、一本鎖および二本鎖 RNA、ならびに一本鎖および二本鎖領域の混合物である RNA、一本鎖またはより典型的には二本鎖であり得る DNA および RNA を含むハイブリッド分子、または一本鎖および二本鎖領域の混合物を含み得る。さらに、核酸分子は、RNA もしくは DNA、または RNA と DNA の両方を含む三本鎖領域を含み得る。核酸分子はまた、安定性のために、1つ以上の改変された塩基、または他の理由のために改変された DNA もしくは RNA 骨格を含み得る。DNA および RNA に対して種々の改変を行うことができ、したがって、用語「核酸分子」は、化学的、酵素的、または代謝的に改変された形態を包含する。

30

【0480】

[0488]本発明の第2の態様の一部の実施形態では、核酸分子は、配列番号 307 ~ 347 のいずれか1つのアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含む。好ましくは、核酸は、上述の抗原結合タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む。好ましくは、核酸は、配列番号 2 ~ 30、168、361 ~ 396、437 または 438 のいずれか1つのアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列をさらに含む。好ましくは、核酸は、上述の架橋分子の重鎖および軽鎖対をコードするヌクレオチド配列を含む。

40

【0481】

[0489]さらに、本発明は、本発明の抗原結合タンパク質分子をコードする核酸分子またはその一部を含む核酸構築物を提供する。核酸構築物は、さらに、1つ以上の宿主についての複製起点；1つ以上の宿主において活性である選択マーカー遺伝子；および/または1つ以上の転写制御配列のうち1つ以上を含み得る。

【0482】

[0490]本明細書で使用される場合、用語「選択マーカー遺伝子」には、それが発現される細胞上に表現型を付与し、構築物をトランスフェクトまたは形質転換される細胞の同定および/または選択を容易にする任意の遺伝子が含まれる。

50

【0483】

[0491]「選択マーカー遺伝子」には、構築物により形質転換された細胞によって発現された場合に、これらの形質転換された細胞の同定および/または選択を容易にする表現型を細胞に付与する任意のヌクレオチド配列が含まれる。適切な選択マーカーをコードする一連のヌクレオチド配列は、当該技術分野において公知である（例えば、Mortensen, R.M. and Kingston R.E. Curr Protoc Mol Biol, 2009; Unit 9.5）。選択マーカーをコードする例示的なヌクレオチド配列には、アデノシンデアミナーゼ（ADA）遺伝子；シトシンデアミナーゼ（CDA）遺伝子；ジヒドロ葉酸レダクターゼ（DHFR）遺伝子；ヒスチジノールデヒドロゲナーゼ（hisD）遺伝子；ピューロマイシン-N-アセチルトランスフェラーゼ（PAC）遺伝子；チミジンキナーゼ（TK）遺伝子；キサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（XGPR）遺伝子、またはアンピシリン耐性遺伝子、ピューロマイシン耐性遺伝子、プレオマイシン耐性遺伝子、ヒグロマイシン耐性遺伝子、カナマイシン耐性遺伝子およびアンピシリン耐性遺伝子などの抗生物質耐性遺伝子；緑色、赤色、黄色または青色蛍光タンパク質をコードする遺伝子などの蛍光レポーター遺伝子；およびルシフェラーゼ遺伝子などの発光ベースのレポーター遺伝子、とりわけ、蛍光活性化細胞選別（FACS）などの技術を使用して細胞の光学的選択を可能にするものが含まれる。

10

【0484】

[0492]さらに、選択マーカー遺伝子は、構築物中の別個のオープンリーディングフレームであり得るか、または別のポリペプチド（例えば、CAR）との融合タンパク質として発現され得ることに留意されたい。

20

【0485】

[0493]上記のように、核酸構築物はまた、1つ以上の転写制御配列を含み得る。用語「転写制御配列」は、作動可能に接続された核酸の転写に影響する任意の核酸配列を含むことを理解されるべきである。転写制御配列は、例えば、リーダー、ポリアデニル化配列、プロモーター、エンハンサーまたは上流活性化配列、および転写ターミネーターを含み得る。典型的には、転写制御配列は、少なくともプロモーターを含む。本明細書で使用される用語「プロモーター」は、細胞における核酸の発現を付与し、活性化し、または増強する任意の核酸を記載する。

【0486】

[0494]一部の実施形態では、少なくとも1つの転写制御配列は、本発明の第2の態様の核酸分子に作動可能に接続される。本明細書の目的のために、転写制御配列が核酸分子の転写を促進し、阻害し、または他には調節することができる場合、転写制御配列は、所定の核酸分子に「作動可能に接続された」ものとみなされる。したがって、一部の実施形態では、核酸分子は、構成性プロモーターまたは誘導性プロモーターなどの転写制御配列の制御下にある。

30

【0487】

[0495]「核酸構築物」は、プラスミド、ファージ、トランスポゾン、コスミド、染色体、ベクターの形態などの任意の適切な形態であり得、適切な制御エレメントと結合した場合に複製することができ、構築物内に含まれる遺伝子配列を細胞間で移行させることができる。したがって、該用語は、クローニングビヒクルおよび発現ビヒクル、ならびにウイルスベクターを含む。一部の実施形態では、核酸構築物はベクターである。一部の実施形態では、ベクターはウイルスベクターである。

40

【0488】

[0496]プロモーターは、発現が起こる細胞、組織、または臓器に関して、構成的に、または差次的に、作動可能に接続された核酸分子の発現を調節することができる。したがって、プロモーターは、例えば、構成性プロモーター、または誘導性プロモーターを含み得る。「構成的プロモーター」は、ほとんどの環境および生理学的条件下で活性であるプロモーターである。「誘導性プロモーター」は、特定の環境または生理学的条件下で活性であるプロモーターである。本発明は、目的の細胞において活性である任意のプロモータ

50

ーの使用を意図する。したがって、広範囲のプロモーターは、当業者によって容易に確かめられる。

【0489】

【0497】哺乳動物の構成プロモーターには、限定されないが、シミアンウイルス40 (SV40)、サイトメガロウイルス (CMV)、P-アクチン、ユビキチンC (UBC)、伸長因子-1 (EF1A)、ホスホグリセリン酸キナーゼ (PGK) およびCMV初期エンハンサー/ニワトリ アクチン (CAGG) が含まれ得る。

【0490】

【0498】誘導性プロモーターには、限定されないが、化学的に誘導性のプロモーターおよび物理的に誘導性のプロモーターが含まれ得る。化学的に誘導性のプロモーターには、アルコール、抗生物質、ステロイド、金属イオンまたは他の化合物などの化合物によって調節される活性を有するプロモーターが含まれる。化学的に誘導性のプロモーターの例としては、とりわけ、テトラサイクリン調節プロモーター (例えば、米国特許第5,851,796号および米国特許第5,464,758号を参照されたい); グルココルチコイド受容体プロモーター (例えば、米国特許第5,512,483号を参照されたい)、エクジソン受容体プロモーター (例えば、米国特許第6,379,945号を参照されたい) などのステロイド応答性プロモーター; およびメタロチオネインプロモーター (例えば、米国特許第4,940,661号、米国特許第4,579,821号および米国特許第4,601,978号) などの金属応答性プロモーターが挙げられる。

【0491】

【0499】本発明との関連において、架橋分子の発現が誘導性プロモーターの制御下にあることが、ある特定の環境において望ましいことが理解される。これにより、架橋分子をコードする核酸の発現のスイッチオンおよびスイッチオフが可能となる。

【0492】

【0500】特定の実施形態では、および誘導性発現構築物の場合には、CARを発現する免疫細胞は、a) 抗原結合受容体をコードする核酸、ならびにb) 抗原結合タンパク質および/または架橋分子をコードする誘導性発現構築物で遺伝子改変することができる。機能不全P2X₇受容体が結合すると、免疫細胞は、抗原結合タンパク質および/または架橋分子をコードする遺伝子の発現を誘導する。ある特定の実施形態では、このような遺伝子の発現は、がんの処置を促進および/または改善する。

【0493】

【0501】上述したように、制御配列はまた、ターミネーターを含み得る。用語「ターミネーター」とは、転写を終結をシグナル伝達する転写単位の末端のDNA配列を指す。ターミネーターは、一般的に、ポリアデニル化シグナルを含む3'非翻訳DNA配列であり、一次転写物の3'末端へのポリアデニル化配列の付加を容易にする。プロモーター配列と同様に、ターミネーターは、それが使用されることが意図されている細胞、組織または臓器において作動可能な任意のターミネーター配列であり得る。適切なターミネーターは当業者に公知である。

【0494】

【0502】理解されるように、本発明の核酸構築物は、追加の配列、例えば、増強された発現、細胞質または膜輸送、および位置シグナルを可能にする配列をさらに含むことができる。特定の非限定的な例としては、内部リボソーム侵入部位 (IRES) または切断部位 (例えば、P2A、T2A) が挙げられる。

【0495】

【0503】本発明は、本質的に本明細書に記載されるように、全ての遺伝子構築物に及ぶ。これらの構築物は、真核生物における遺伝子構築物の維持および/もしくは複製、ならびに/または真核細胞のゲノムへの遺伝子構築物もしくはその一部の組込みのために意図されるヌクレオチド配列をさらに含む得る。

【0496】

【0504】本発明の第3の態様の核酸構築物などの外因性遺伝物質の真核細胞への意図的

な導入（トランスフェクション／形質導入）のための方法は、当該技術分野において公知である。理解されるように、核酸構築物を所望の宿主細胞に導入するのに最も適した方法は、核酸構築物のサイズ、宿主細胞のタイプ、トランスフェクション／形質導入の所望の効率、およびトランスフェクション／形質導入された細胞の最終的な所望の、または必要な生存率などの多くの因子に依存する。このような方法の非限定的な例には、カチオン性ポリマー、リン酸カルシウム、またはリポソームおよびデンドリマーなどの構造などの化学物質による化学的トランスフェクション；エレクトロポレーション、ソノポレーション、熱ショックまたは光学的トランスフェクションなどの非化学的方法；「遺伝子銃」送達、磁気フェクション、またはインペールフェクション（impalefection）もしくはウイルス形質導入などの粒子ベースの方法が含まれる。

10

【0497】

【0505】核酸構築物は、トランスフェクション／形質導入の所望の方法に応じて選択される。本発明の第3の態様の一部の実施形態では、核酸構築物は、ウイルスベクターであり、宿主細胞に核酸構築物を導入する方法は、ウイルス形質導入である。ウイルス形質導入を利用してPBM CにおけるCARの発現を誘発するための方法（Parker, L. L. et al. Hum Gene Ther. 2000; 11: 2377-87）、より一般的には哺乳動物細胞の形質導入にレトロウイルス系を利用する方法（Cepko, C. and Pear, W. Curr Protoc Mol Biol. 2001, unit 9.9）が当該技術分野において公知である。他の実施形態では、核酸構築物は、プラスミド、コスミド、人工染色体などであり、当該技術分野において公知である任意の適切な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。

20

【0498】

改変された細胞

【0506】本明細書に記載されるように、特定の実施形態では、本発明は、抗原認識ドメインを含むキメラ抗原受容体（CAR）を発現する細胞の使用を伴う処置方法を含み、例えば、抗原認識ドメインは、細胞表面上に発現される機能不全P2X₇受容体を認識する。例えば、本発明のオーケストレーション分子は、キメラ抗原受容体を発現する細胞を動員することによってがん（標的）細胞の殺滅を促進するために使用され得る。このようなオーケストレーション分子は、典型的には、腫瘍特異的抗原（例えば、機能不全P2X₇受容体）に結合するための第1の抗原結合ドメイン、および任意の免疫エフェクター細胞に結合するための第2の抗原結合ドメインを含む。場合により、免疫エフェクター細胞は、CARを発現する細胞であり得る（例えば、細胞がCAR⁺T細胞である場合、第2の結合ドメインは、CD3またはCAR⁺T細胞によって発現される他の抗原に結合し得る）。

30

【0499】

【0507】細胞は、本明細書に記載されるように、「操作された細胞」、「遺伝子改変細胞」、「免疫細胞」または「免疫エフェクター細胞」であり得る。さらに、細胞は、免疫細胞に分化することができる。免疫細胞に分化することができる細胞（例えば、機能不全P2X₇ CARを発現するT細胞）は、幹細胞、多系統前駆細胞、または人工多能性幹細胞であり得る。

40

【0500】

【0508】任意の実施形態では、細胞は、T細胞であり得、場合により、上記T細胞は、TcR⁺、PD1⁻、CD3またはCD96を発現しない（例えば、遺伝子レベルまたは機能的レベルで、これらの遺伝子のうちの1つをノックダウンまたはノックアウトすることによる）。

【0501】

【0509】任意の実施形態では、細胞は免疫細胞であり得、場合により、上記細胞は、チェックポイント、消耗またはアポトーシス関連シグナル伝達受容体であり得るアクセサリ分子、ならびにリガンド、例えば、PD-1、LAG-3、TIGIT、CTLA-4、FAS-LおよびFAS-Rを発現しない（例えば、遺伝子レベルまたは機能的レベル

50

でこれらの遺伝子のうちの1つをノックアウトすることによる)。

【0502】

[0510]一部の実施形態では、遺伝子改変細胞は、2種以上の異なるCARを含む。

[0511]本発明の一部の実施形態では、遺伝子改変細胞は、2種以上の異なるCARをコードする核酸分子または核酸構築物を含む。本発明の一部の実施形態では、遺伝子改変細胞は、各々が異なるCARをコードする2種以上の核酸分子、または2種以上の核酸構築物を含む。

【0503】

[0512]本明細書において言及される場合、「遺伝子改変細胞」には、本発明に含まれる非天然および/または導入された核酸分子もしくは核酸構築物を含む任意の細胞が含まれる。導入された核酸分子または核酸構築物は、離散DNA分子として細胞内に維持され得るか、または細胞のゲノムDNAに組み込まれ得る。

10

【0504】

[0513]細胞のゲノムDNAは、その最も広い文脈において、細胞の遺伝的補体を構成する全ての内因性DNAを含むように理解されるべきである。したがって、細胞のゲノムDNAは、染色体、ミトコンドリアDNAなどを含むと理解されるべきである。したがって、用語「ゲノム的に統合された」は、染色体組込み、ミトコンドリアDNA組込みなどを意図する。構築物の「ゲノム的に統合された形態」は、構築物の全部または一部であり得る。しかしながら、一部の実施形態では、構築物のゲノム的に統合された形態は、少なくとも、本発明の第2の態様の核酸分子を含む。

20

【0505】

[0514]本明細書で使用される場合、用語「異なるCAR」または「異なるキメラ抗原受容体」とは、非同一の抗原認識ドメインおよび/または非同一のシグナル伝達ドメインのいずれかを有する任意の2種以上のCARを指す。1つの例において、「異なるCAR」は、同じ抗原認識ドメインを有する2つのCAR(例えば、両方のCARが機能不全P2X₇受容体を認識し得る)を含むが、活性化受容体の一部を伴うシグナル伝達ドメインを有する1つのCAR、および共刺激受容体の一部を伴うシグナル伝達ドメインを有する他のCARなどの異なるシグナル伝達ドメインを有する。理解されるように、この実施形態内の2種以上のCARのうち少なくとも1つは、機能不全P2X₇受容体を認識する抗原認識ドメインを有し、他のCAR(複数可)は、任意の適切な形態をとり得、任意の適切な抗原に対して方向付けられ得る。

30

【0506】

[0515]したがって、本発明の一部の実施形態では、2種以上の異なるCARは、異なるシグナル伝達ドメインを有し、同一のまたは異なる抗原認識ドメインを有し得る。具体的には、本発明の遺伝子改変細胞は、活性化受容体に由来する部分を含むシグナル伝達ドメインを有する第1のキメラ抗原受容体、および共刺激受容体に由来する部分を含むシグナル伝達ドメインを有する第2のキメラ抗原受容体を含み得る。

【0507】

[0516]一部の実施形態では、活性化受容体(シグナル伝達ドメインの一部が由来する)は、CD3補助受容体複合体であるかまたはFc受容体である。

40

[0517]一部の実施形態では、共刺激受容体(シグナル伝達ドメインの一部が由来する)は、CD27、CD28、CD-30、CD40、DAP10、OX40、4-1BB(CD137)およびICOSからなる群から選択される。

【0508】

[0518]一部の実施形態では、共刺激受容体(シグナル伝達ドメインの一部が由来する)は、CD28、OX40または4-1BBからなる群から選択される。

[0519]一部の実施形態では、遺伝子改変細胞は、共刺激受容体を恒常的に発現するようにさらに改変される。

【0509】

[0520]上述のように、細胞性免疫応答は、典型的には、活性化シグナル(典型的には

50

、抗原に応答する)および共刺激シグナルが同時に経験される場合にのみ誘導される。したがって、細胞内活性化シグナルと細胞内共刺激シグナルの両方を組み合わせて提供する2種以上のCARを含む、上記実施形態のうちのいくつかに従う遺伝子改変細胞を有することによって、十分な免疫応答が、それらの同族抗原のCAR(複数可)による認識に誘導されて得ることを確実にする。あるいは、遺伝子改変細胞は、機能不全P2X7受容体を認識する抗原認識ドメインを有し、共刺激受容体を恒常的に発現することができる。それによって、CARが活性化されると同時に共刺激が提供される可能性を増加させる1つのCARのみを含むことができる。あるいは、遺伝子改変細胞をさらに改変して、共刺激受容体(複数可)とその/それらのリガンド(複数可)の両方を恒常的に発現させることができる。このようにして、細胞は、連続的に共刺激を経験し、細胞の免疫活性化のために、活性化受容体からの一部を含むシグナル伝達ドメインとともに、CARの活性化のみを必要とする。

10

【0510】

[0521]したがって、一部の実施形態では、CARを発現する遺伝子改変細胞は、共刺激受容体を恒常的に発現するようにさらに改変される。さらなる実施形態では、遺伝子改変細胞は、共刺激受容体のリガンドを発現するようにさらに改変され、それによって細胞の自己刺激を促進する。共刺激受容体とそれらの同族リガンドの両方を発現もする(自己刺激を誘導するように)CAR発現T細胞の例は、当該技術分野において公知であり、特にStephen M. T. et al., Nat Med, 2007; 13: 1440-9に開示されているものを含む。

20

【0511】

[0522]CARを含む遺伝子改変細胞の能力は、サイトカイン、好ましくは炎症誘発性または増殖促進性サイトカインを分泌するように細胞をさらに改変することによって増強することができる。このサイトカインの分泌は、CARを発現する細胞に対する自己分泌支持を提供するとともに、CARを発現する細胞を取り囲む局所環境を変化させ、免疫系の他の細胞が動員され、活性化されるようにする。結論として、本発明の第4または第5の態様の一部の実施形態では、遺伝子改変細胞は、サイトカインを分泌するようにさらに修飾される。この分泌は構成的であり得るか、またはCARのそのリガンドの同族抗原の認識によって誘導性であり得る。

【0512】

30

[0523]所望の免疫応答に応じて任意の1種以上のサイトカインを選択することができるが、好ましいサイトカインおよび/またはケモカインには、IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-17、IL-18およびIL-21、CCL19、CCL21またはそれらの組合せが含まれる。

【0513】

[0524]免疫細胞は、任意の適切な免疫細胞、もしくはその前駆細胞であり得るか、または均質もしくは不均質な細胞集団であり得る。一部の実施形態では、細胞は、白血球、末梢血単核細胞(PBMC)、リンパ球、T細胞、CD4+T細胞、CD8+T細胞、ナチュラルキラー細胞、ナチュラルキラーT細胞、またはT細胞である。

【0514】

40

[0525]免疫細胞はT細胞であり得、場合により、上記T細胞は、TcR、PD1、CD3またはCD96を発現しない(例えば、遺伝的レベルまたは機能的レベルでこれらの遺伝子のうちの1つをノックダウンまたはノックアウトすることによる)。

【0515】

[0526]免疫細胞は、チェックポイント、消耗またはアポトーシス関連シグナル伝達受容体であり得るアクセサリ分子、ならびにPD-1、LAG-3、TIGIT、CTLA-4、FAS-LおよびFAS-Rなどのリガンドを発現し得ない(例えば、遺伝子レベルまたは機能レベルでこれらの遺伝子の1つをノックアウトまたはノックダウンすることによる)。

【0516】

50

処置および投与する方法

【0527】この書類においてさらに検討されるように、本発明は、好ましくはがんの処置においてであるが、種々の状態の処置における適用を見出す。

【0517】

【0528】本発明はまた、好ましくは架橋分子とともに、本明細書に記載される抗原結合タンパク質の使用のための種々のシナリオを意図する。場合により、改変または操作された免疫細胞もまた使用される。

【0518】

【0529】1つのシナリオにおいて、処置を必要とする個体は、CAR T細胞と抗原結合タンパク質の両方を含む単一の組成物が投与され、場合により架橋分子が含まれる。

10

【0530】さらなるシナリオにおいて、処置を必要とする個体は、CAR T細胞の集団が投与され、この細胞は、抗原結合タンパク質、好ましくは架橋分子をコードする発現ベクターを含む。発現ベクターは、抗原結合タンパク質および/または架橋分子をコードする核酸配列の構成的または誘導可能な発現を促進し得る。

【0519】

【0531】さらになお、処置を必要とする個体は、CAR T細胞を投与され、後日、抗原結合タンパク質（場合により架橋分子も）（例えば、輸液を介して）を含む組成物、または抗原結合タンパク質をコードする核酸配列、場合により架橋分子も投与され得る。このようなシナリオは、機能不全P2X₇受容体に対して陽性であるがんの標的化処置のために個体が最初にCAR T細胞で処置され、その後の抗原結合タンパク質の投与が、

20

【0520】

【0532】したがって、抗原結合タンパク質（本明細書ではオーケストレーション分子と称する）、好ましくはさらに架橋分子は、対象がCAR T細胞による処置を受ける前、それと同時に、またはその後投与することができる。

【0521】

【0533】抗原結合タンパク質、好ましくはさらには架橋分子、およびCAR T細胞を同時に対象に投与する場合、それらは同じ投与経路（単一の組成物を含む）を介して、またはあるいは異なる投与経路を介して投与され得る。例えば、CAR T細胞は、対象の血流中への注射によって投与することができ、一方、抗原結合タンパク質（好ましくはさらには架橋分子）は、筋肉内、皮内、皮下または腹腔内などの別の投与経路を介して投与することができる。

30

【0522】

【0534】抗原結合タンパク質および/または架橋分子は、抗原結合タンパク質および/または架橋分子を自然に分泌する遺伝子操作された細胞によって、または刺激剤、例えば小分子を介する刺激に際して、生体内で産生または発現され得る。あるいは、細胞は、抗原結合タンパク質および/または架橋分子を連続的に分泌することができ、刺激剤、例えば小分子の適用時にそれらの分泌を停止する。

40

【0523】

【0535】本明細書は、特にヒトにおける適用に言及しているが、本発明はまた獣医学的目的に有用であることは、明確に理解される。したがって、全ての態様では、本発明は、ウシ、ヒツジ、ウマおよび家禽などの家畜；ネコおよびイヌなどのコンパニオン動物；ならびに動物園の動物に有用である。したがって、一般的用語「対象」または「処置される/処置されている対象」は、全ての動物（ヒト、類人猿、イヌ、ネコ、ウマおよびウシなど）を含むものと理解される。

【0524】

【0536】用語「投与された」とは、個々の細胞を含む上記組成物の治療的に有効な用量

50

の個体への投与を意味する。「治療的に有効な量」とは、それが投与される効果を生じる用量を意味する。正確な用量は、処置の目的に依存し、公知の技術を用いて当業者により確認される。当該技術分野において公知であり、上述したように、全身送達対局所送達、年齢、体重、全身健康、性別、食事、投与時間、薬物相互作用および状態の重症度に対する調整が必要であり、当業者による日常的な実験によって確認することができる。

【0525】

[0537]処置を必要とする対象には、良性、前がん性、または非転移性腫瘍を既に有する対象、ならびにがんの発生または再発を予防すべき対象が含まれる。対象は、腹水および/またはリンパ節に存在する転移性細胞などの転移性細胞を有し得る。

【0526】

[0538]処置の目的または結果は、がん細胞数を減少させ；原発腫瘍サイズを減少させ；末梢臓器へのがん細胞浸潤を抑制し（すなわち、ある程度遅延させ、好ましくは停止させ）；腫瘍転移を抑制し（すなわち、ある程度遅延させ、好ましくは停止させ）；腫瘍増殖をある程度抑制し；および/または障害に関連する症状のうちの1つ以上をある程度緩和することであり得る。

【0527】

[0539]処置の有効性は、生存期間、疾患進行までの時間、奏効率（RR）、奏効期間、および/または生活の質を評価することによって測定することができる。

[0540]本方法は、疾患進行までの期間を延長するのに特に有用である。

【0528】

[0541]本方法は、全生存期間および無増悪生存期間を含むヒトの生存期間を延長するのに特に有用である。

[0542]本方法は、治療に対して完全奏効を提供するために特に有用であり、それにより、処置に応答してがんの全ての徴候が消失している。これは必ずしもがんが治癒したというわけではない。

【0529】

[0543]本方法は、治療に対する部分的な応答を提供するのに特に有用であり、それによって、処置に応答して、1つ以上の腫瘍もしくは病変の大きさ、または体内のがんの程度において減少する。

【0530】

[0544]処置の目的または転帰は、以下のうちのいずれか1つ以上であり得る：

- がん細胞の数を減少させること；
- 原発腫瘍サイズを減少させること；
- がん細胞の末梢臓器への浸潤を阻害する（すなわち、ある程度遅延させ、好ましくは停止させる）こと；
- 腫瘍転移を阻害する（すなわち、ある程度遅延させ、好ましくは停止させる）こと；
- ある程度腫瘍増殖を抑制すること；
- 障害に関連する症状のうちの1つ以上をある程度軽減すること。

【0531】

[0545]一実施形態では、処置を必要とする対象には、良性の、前がん性の、非転移性の腫瘍を有する対象が含まれる。

[0546]一実施形態では、がんは前がん性または前腫瘍性である。

【0532】

[0547]一実施形態では、がんは二次がんまたは転移である。二次がんは、任意の臓器または組織、特に肺、肝臓、腎臓、膵臓、腸および脳などの比較的高い血行動態圧を有する臓器または組織に位置することがある。二次がんは、腹水および/またはリンパ節において検出されることがある。

【0533】

[0548]一実施形態では、がんは実質的に検出不能であり得る。

[0549]「前がん性」または「前腫瘍性」とは、一般的に、典型的にはがんに先行する

10

20

30

40

50

かまたは発症する状態または増殖を指す。「前がん性」増殖は、異常な細胞周期調節、増殖、または分化によって特徴付けられる細胞を有し得、細胞周期のマーカによって決定することができる。

【0534】

[0550]がんは、固形腫瘍または「液性」腫瘍であり得る。換言すると、がんは、組織内で増殖し得るか（癌腫、肉腫、腺腫など）、または血液もしくは骨髄などの体液中に存在するがんであり得る（例えば、リンパ腫および白血病）。

【0535】

[0551]ある特定の好ましい実施形態では、処置を必要とするがんは、機能不全 P 2 X 7 受容体の低レベルの発現によって特徴付けられるがんであり得る。このようながんの例にはパーキットリンパ腫が含まれる。しかしながら、患者の腫瘍生検における機能不全 P 2 X 7 (n f P 2 X 7) 受容体の表面発現の免疫組織化学的分析は、IHCスコアが1+から3+の範囲であることを明らかにした。したがって、低発現の試料は、広範囲の腫瘍型において見出され得る。例は、種々のタイプの固形腫瘍に見られ、限定されないが、神経芽細胞腫、大腸がん、肺がん、腎臓がん、皮膚がん、乳がん、脳がんおよび前立腺がんが挙げられる。異なる組織におけるこのような発現レベルの差は、形質転換の初期状態にある細胞から腫瘍が形成されることに起因する場合がある（最も高い受容体発現を有する組織は、最も高い増殖速度を示す組織であり得る）。

10

【0536】

[0552]本発明の方法に従って処置することができるがんの他の例には、芽腫（髄芽腫および網膜芽腫を含む）、肉腫（脂肪肉腫および滑膜細胞肉腫を含む）、神経内分泌腫瘍（カルチノイド腫瘍、ガストリノーマ、膵島細胞がんを含む）、中皮腫、神経鞘腫（聴神経腫を含む）、髄膜腫、腺がん、黒色腫、白血病またはリンパ系悪性腫瘍、肺がん、例えば小細胞肺がん（SCKC）、非小細胞肺がん（NSCLC）、肺の腺がんおよび肺の扁平上皮癌、腹膜がん、肝細胞がん、胃（g a s t r i c）がんまたは胃（s t o m a c h）がん、例えば胃腸がん、膵臓がん、神経膠芽腫、子宮頸がん、卵巣がん、肝臓がん、膀胱がん、ヘパトーマ、乳がん（転移性乳がんを含む）、結腸がん、直腸がん、結腸直腸がん、子宮内膜または子宮癌腫、唾液腺癌腫、腎臓（k i d n e y）または腎臓（r e n a l）がん、前立腺がん、外陰がん、甲状腺がん、肝癌腫、肛門癌腫、陰茎癌、精巣がん、食道がん、胆道の腫瘍、ならびに頭頸部がんが挙げられる。

20

30

【0537】

[0553]さらなる例において、本発明の範囲内で意図される処置方法は、感染症を処置または予防する方法を含む。したがって、本発明の架橋分子は、CAR T細胞を、追加の表面アクセス可能な抗原、例えば、抗原が、本明細書にさらに記載されるMHC IまたはMHC II分子上に提示された非がん関連病原性抗原である抗原に再方向付けするために利用することができる。

【0538】

[0554]感染症の処置を必要とする対象は、危険にさらされているか、または疾患と診断されている場合がある。危険にさらされている対象には、免疫不全患者が含まれる。したがって、本発明の方法はまた、治療を受けている個体（例えば、がんを処置するため）において、それらを免疫不全にし、従って感染に感受性にする感染症の発症を予防することを可能にする。

40

【0539】

[0555]ペプチドがMHC IまたはMHC II分子上に提示される細胞内病原体の例には、ウイルス感染、細胞内細菌感染、原虫感染、および細胞内真菌感染が含まれる。

[0556]本発明の方法を用いて処置することができるウイルス感染の例には、HIV、肝炎（例えば、A型、B型またはC型肝炎）、コロナウイルス（例えば、SARS-CoV-2）、インフルエンザウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、おたふくかぜウイルスが含まれる。

【0540】

50

[0557]本発明の方法を用いて処置することができる細胞内細菌感染の例には、マイコバクテリア感染（例えば、結核菌（*Mycobacterium tuberculosis*）、バルトネラ・ヘンセラエ（*Bartonella henselae*）、フランシセラ・ツラレンシス（*Francisella tularensis*）、リステリア・モノサイトゲネス（*Listeria monocytogenes*）、サルモネラ・チフス（*Salmonella Typhi*）、ブルセラ（*Brucella*）、レジオネラ（*Legionella*）、ノカルジア（*Nocardia*）、ナイセリア（*Neisseria*）、ロドコッカス（*Rhodococcus*）、エルシニア（*Yersinia*）、黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）、クラミジア（*Chlamydia*）、リケッチア（*Rickettsia*）、コキエラ（*Coxiella*）、およびクラミドフィラ・ニューモニアエ（*Chlamydia pneumoniae*）が含まれる。

【0541】

[0558]真菌病原体による細胞内感染の例：ヒストプラズマ・カプスラツム（*Histoplasma capsulatum*）、クリプトコッカス・ネオホルマンズ（*Cryptococcus neoformans*）、およびニューモシスチチス・ジロベシイ（*Pneumocystis jirovecii*）。

【0542】

[0559]偏性細胞内原虫病原体の例には、アピコンプレキサンズ（*Apicomplexans*）（プラスモジウム（*Plasmodium*）属種、トキソプラズマ・ゴンジイ（*Toxoplasma gondii*）およびクリプトスポリジウム・パルバム（*Cryptosporidium parvum*））、ならびにトリパノソーマチド（*Trypanosomatids*）（リーシュマニア（*Leishmania*）属種およびトリパノソーマ・クルーズ（*Trypanosoma cruzi*））が含まれる。

【0543】

[0560]がんおよび/または自己免疫疾患との関連において免疫系を調節するように標的化され得る免疫細胞は、B細胞（CD19、CD20、CD22）、形質細胞（BCMA、CD38、CD138）、T細胞サブセット（TRBC1またはTRBC2、4、7およびE7、CD7）、マクロファージおよびTAM（CD163およびCD206）であり得る。同種幹細胞移植との関連において、免疫ベースのコンディショニングは、特に、非悪性疾患、例えば、サラセミアメジャーもしくは鎌状赤血球貧血の場合、および/またはファンコニ貧血のようなDNA修復欠損の場合に、（CD34、CD117、CD133、CD33およびCD38）を標的化することによって行うことができる。

【0544】

[0561]マーカー（uPAR）を介して老化腫瘍細胞を標的とすることは、休止状態での腫瘍細胞の除去を助け、後期の時点で拡大し、腫瘍を促進するサイトカインを分泌し、新たながん性サブクローンを保護する腫瘍抑制環境を形成することによって、後期でのがん細胞のより速い増殖を促進する可能性が高い。

【0545】

[0562]CAR T細胞は、他の免疫細胞、例えばTREG CAR T細胞を免疫抑制することができるようにするか、または構築物に対応する誘導性発現カセット[NFAT依存性サイトカイン分泌]およびシグナル伝達を導入することによって、免疫抑制性サイトカイン（TGFベータ、IL10）、およびケモカインを分泌することにより構築され得る。

【0546】

[0563]本発明の抗原結合タンパク質および架橋分子は、当業者に公知である技術を用いて対象に投与するために製剤化することができる。架橋分子の製剤は、薬学的に許容される賦形剤（複数可）（担体または希釈剤）を含み得る。一般的に使用される賦形剤の例としては、限定されないが、生理食塩水、緩衝生理食塩水、デキストロース、注射用水、グリセロール、エタノール、およびそれらの組合せ、安定化剤、可溶化剤および界面活性

剤、緩衝剤および保存剤、浸透圧剤、膨張剤、および潤滑剤が挙げられる。

【0547】

[0564]抗原結合タンパク質および架橋分子の製剤は、1つのタイプの抗原結合タンパク質および/または架橋分子、または1を超えるタイプの抗原結合タンパク質および/または架橋分子を含み得る(すなわち、架橋分子は、同一もしくは異なる標的化および/または機能不全P2X₇受容体エピトープ部分を有し得る)。

【0548】

[0565]架橋分子は、当業者に公知であるモードおよび技術を用いて対象に投与することができる。例示的モードには、限定されないが、静脈内、腹腔内、および腫瘍内注射が含まれる。他のモードには、限定されないが、皮内、皮下(s.c.、s.q.、サブ-Q、Hypod)、筋肉内(i.m.)、動脈内、髄内、心臓内、関節内(関節)、滑膜内(関節液領域)、頭蓋内、脊髄内、および髄腔内(脊髄液)が含まれる。

10

【0549】

[0566]抗原結合タンパク質(複数可)または架橋分子(複数可)を含む製剤は、特定の適応症または障害を処置するのに有効である量で対象に投与される。一般的に、少なくとも約0.01μg/kg~約100mg/kg体重の抗原結合タンパク質または架橋分子を含む製剤が、処置を必要とする対象に投与され得る。ほとんどの場合、投薬量は、投与経路、症状等を考慮して、毎日約100μg/kg~約10mg/kg体重の抗原結合タンパク質または架橋分子であり得る。しかしながら、対象に投与される製剤中の抗原結合タンパク質または架橋分子の量は、障害の位置、供給源、同一性、範囲および重症度、処置される個体の年齢および状態などに依存して、広い限界間で変化し得る。医師は、最終的に、使用すべき適切な用量を決定することができる。抗原結合タンパク質または架橋分子は、持続注入またはボラス投与として投与することができる。

20

【0550】

[0567]CAR T細胞の投与と抗原結合タンパク質および/または架橋分子製剤の間のタイミングは、使用される(免疫)細胞のタイプ、CARの結合特異性、標的化部分の同一性、および標的細胞の同一性、例えば、処置されるがん細胞、対象における標的細胞の位置、対象に製剤を投与するために使用される手段、ならびに処置される対象の健康、年齢および体重を含む因子に依存して広く変わり得る。実際に、製剤は、遺伝子操作された(免疫)細胞製剤の前、同時、または後に投与することができる。

30

【0551】

[0568]本明細書において開示され、定義される発明は、文章または図面から言及されるかまたは明白である2つ以上の個々の特徴の全ての代替的な組合せに及ぶことが理解される。これらの異なる組合せの全ては、本発明の様々な代替態様を構成する。

【0552】

[0569]本明細書において開示され、定義される発明は、文章または図面から言及されるかまたは明白である2つ以上の個々の特徴の全ての代替的な組合せに及ぶことが理解される。これらの異なる組合せの全ては、本発明の様々な代替態様を構成する。

【実施例】

【0553】

実施例1 - 抗原結合タンパク質(OR分子)および架橋分子の生成を含む材料および方法

40

[0570]培養、トランスフェクションおよびタンパク質生成は、ExpicoHO発現システムユーザーガイド(Thermo-ExpicoHO(商標)Expression System USER GUIDE。規定された無血清培地中におけるExpicoHO-S(商標)細胞のトランスフェクションに関しては、カタログ番号A29133、公開番号MAN0014337)に従って行われた。要約すると、ExpicoHOはExpicoHO培地中で日常的に継代され、4~6x10⁶細胞/mL未満で維持された。細胞数が5~7x10⁶細胞/mLの範囲にある場合、mid-log増殖期の細胞にトランスフェクトした。トランスフェクションのために、リポソーム複合体を各1mLの培養につ

50

いて1 μ gのDNAで調製した。重鎖および軽鎖を別々にコード化したベクターの同時トランスフェクションについては(ORまたは架橋分子産生のいずれかについて)、特に断らない限り、ベクター比を1:1に設定した。「高力価」または「最大力価」発現プロトコルをトランスフェクション後に追跡し、細胞生存率が70%未満に低下した場合に培養物を回収した。回収は、300 \times gで5分間、20での遠心分離によって行われた。細胞を捨て、上清を4000 \times gで30分間、4で再度遠心分離した。回収した上清をPE膜を用いた0.2 μ mろ過により清澄化した後、保存のために凍結した。

【0554】

[0571]回収された試料は、5、10または30kDaの公称分子サイズカットオフ値を有するスピンカラムまたはTFカセットによって濃縮され、緩衝液交換され得る。

10

[0572]HISタグ化されたカラム精製について、回収された上清は、目的のタンパク質に依存して、公称分子サイズカットオフ値5、10または30kDaのSnakeSkin透析チューブを介して透析された。大規模生成について、上清を、ある特定の分子サイズカットオフ膜を有するTFカセットを通して洗浄した。所望のカラム充填緩衝液への緩衝液交換はまた、HISタグ化されたカラム精製の試料を調製するために、上述の手順を通じて達成された。精製は、HisTrap Excelカラム(Cytiva)またはPureCube 100コンパクトカートリッジNi-INDOGOアフィニティーカラム(Cat#75302、Cube Biotech)または他の同等のカラムのいずれかで行われた。精製は、280nm波長のUV検出器、導電率検出器およびpHプローブを備えたAKTA純粋システム(Cytiva)で行われた。充填および洗浄緩衝液は、50mMリン酸ナトリウム一塩基および0.3M塩化ナトリウム、pH8.0で構成された。溶出緩衝液は500mMイミダゾールを含んだ。溶出されたタンパク質をVivaspin(Sartorius)を用いてPBSに緩衝液交換し、4で保存した。

20

【0555】

[0573]280nm波長のNanodropおよび標準ピシニコニン酸(BCA)タンパク質アッセイによりタンパク質を定量した。SDS PAGEゲル電気泳動によってタンパク質純度を確認した。

【0556】

[0574]本発明者(複数可)によって生成され、本明細書に記載される詳細な実験データには、以下を含む広範な抗原結合タンパク質またはOR分子の生成を含む：

30

1. 複数の抗体フォーマットで生成された抗原結合タンパク質、例えば、Fab、scFv、IgG；
2. 免疫細胞上に存在する広範囲の細胞表面抗原に結合する抗原結合タンパク質の抗原結合ドメイン；
3. 腫瘍特異的抗原に結合する抗原結合タンパク質の抗原結合ドメイン。

【0557】

[0575]本発明者(複数可)によって生成され、本明細書に記載される詳細な実験データには、以下を含む広範な架橋分子の生成を含む：

1. 複数の抗体フォーマットで生成された標的化部分、例えば、FabおよびscFv；
2. 例えば、V_LおよびV_Hを含む、標的化部分上の機能不全P2X₇受容体エピトープ部分の種々の位置決め；
3. 標的化部分と機能不全P2X₇受容体エピトープ部分の間のリンカーの包含；
4. 異なる組織起源の腫瘍細胞上に存在する広範囲の細胞表面抗原に結合する標的化部分。

40

【0558】

抗体/Fabコンジュゲーション

[0576]BIL03s 2-2-1-Fc(抗nfP2X₇受容体抗体)と蛍光色素Alexa Fluor(登録商標)647(AF647)とのコンジュゲーションは、製

50

造業者の指示に従って行われた (Cat # A 2 0 1 8 6、ThermoFisher)。AF 6 4 7 標識された B I L 0 3 s 2 - 2 - 1 - F c 抗体を、2 mM アジ化ナトリウムを用いて pH 7.2 の P B S 中で再構成した。

【0559】

フローサイトメトリーによる架橋分子の細胞への結合試験

[0577] 試薬

- ・抗体および Fab :
- ・ B I L 0 3 純粋抗体 : P B S により 1 0 0 u g / m L に予め希釈する
- ・ B I L 0 3 - A F 6 4 7 抗体 : P B S により 1 0 0 u g / m L に予め希釈する
- ・抗 His 抗体 - F I T C (1 m g / m L) (A b c a m Cat # a b 1 2 0 6、
Cat # G R 3 3 6 1 9 3 9 - 1) 10
- ・ウサギ Ig G - F I T C アイソタイプ対照 (A b c a m Cat # a b 3 7 0 6、
Cat # G R 3 3 5 6 1 6 0 - 1)
- ・インハウスで生成され、上清から回収される架橋分子については、下記を参照されたい。

【0560】

- [0578] 結合アッセイのために使用される細胞株 : J e K o - 1 (C D 1 9、C D 2 0、C D 7 9 B、C D 3 7、C D 2 2、R O R 1、H e r 2)、M O L M - 1 3 (C D 3 3、C D 3 8、C D 3 7、C D 1 3 5、C D 1 2 3)、P C 3 (H e r 2)、M D A - M B - 2 3 1 (E G F R、P D - L 1)、R a j i (C D 2 2、C D 7 0、C D 7 9 B)、K a r p a s 2 9 9 (C D 3 0)、U 9 3 7 (C D 1 0 5)、H L 6 0、R P M I 8 2 2 6 (B C M A、C D 3 8、C D 3 3)。 20

【0561】

[0579] 細胞を 5×10^6 細胞 / m l の密度で再懸濁し、ウェルあたり 1 0 0 μ L アリコート染色のために使用した (試験用 0.5×10^6 / 試料)。

【0562】

30

40

50

【表 3】

細胞株	疾患タイプ	供給源	増殖特性	継代培養比	培地
MOLM-13	急性骨髄性白血病, AML	ATCC	懸濁	4x10 ⁵ - 2x10 ⁶ 細胞/mL	RPMI 1640 +10%FBS
JeKo-1	マントル細胞リンパ 腫, MCL	ATCC	懸濁	2x10 ⁵ - 2x10 ⁶ 細胞/mL	RPMI 1640 +20%FBS
MDA-MB 231	乳房	NCI-60 パネル	付着	1:4	Leibovitz's L-15 培地 + 10% FBS; RPMI164 0 + 10% FBS
PC-3	前立腺	CellBank オースト ラリア	付着	1:6	F12K ま たは RPMI 1640 + 10% FBS
U937	組織球性リンパ腫	CellBank オースト ラリア	懸濁	2x10 ⁵ - 9x10 ⁵ 細胞/mL	RPMI 1640 + 2mM グ ルタミン + 10% FBS
Raji	パーキットリンパ腫	CellBank オースト ラリア	懸濁	3x10 ⁵ - 9x10 ⁵ 細胞/mL	RPMI 1640 + 2mM グ ルタミン + 10%FBS
HL-60	急性前骨髄球性白血 病	NCI-60 パネル	懸濁	1x10 ⁵ - 1x10 ⁶ 細胞/mL	IMDM +10%FBS
RPMI-8226	多発性骨髄腫	NCI-60 パネル	半接着	5x10 ⁵ - 2x10 ⁶ 細胞/mL	RPMI 1640 +10% FBS
Karpas299	未分化大細胞リンパ 腫	CellBank オースト ラリア	懸濁	0.5-2 x10 ⁶ 細胞 /mL	RPMI 1640 + 2mM グ ルタミン + 10-20% FBS

10

20

30

40

【0563】

手順

[0580] 1 . 染色条件リスト :

・ B I L 0 3 s 抗体に結合する架橋分子結合の染色および H i s タグ抗体検出

[0581] 対照条件 :

・ B I L 0 3 s 抗体に結合する対照架橋分子の染色および H i s タグ抗体検出

・ B I L 0 3 s 抗体に結合しない架橋分子の染色および H i s タグ抗体検出

・ 未染色細胞

[0582] 2 . 染色手順

50

・細胞を氷上で10分間、ヒトFcR遮断薬(20% v/v、Miltenyi)でブロックし、非結合のFCR遮断薬を洗い流す。

【0564】

・細胞を50 μ Lの粗プレップ上清中でインキュベートし、氷上で15分間染色する。
 ・細胞懸濁液をFACS緩衝液 \times 2で洗浄する
 ・細胞懸濁液100 μ Lあたり1 μ g/mLのBIL03s-AF647および1 μ LのHis Tag抗体で細胞を染色する。

【0565】

・細胞をFACS緩衝液 \times 2で洗浄する。
 ・細胞はMacsqunt16で分析するために用意される。

接着性レンチ-X HEK293T(Takara)細胞およびPEIを用いたレンチウイルスベクターの産生

レンチ-X293T培地

[0583]形質導入前の細胞培養について：

[0584]高グルコース(4.5g/L)、4mMのL-グルタミン、および重炭酸ナトリウム(Sigma-Aldrich、D5796)；10%ウシ胎児血清(FBS)；1mMピルビン酸ナトリウム(Sigma-Aldrich、S8636)を含む90%ダルベッコ改変イーグル培地(DMEM)。

【0566】

[0585]形質導入後の細胞培養について：

[0586]高グルコース(4.5g/L)、4mMのL-グルタミン、および重炭酸ナトリウム(Sigma-Aldrich、D5796)；10%ウシ胎児血清(FBS)；1mMピルビン酸ナトリウム(Sigma-Aldrich、S8636)；および10mMの酪酸ナトリウムを含む90%ダルベッコ改変イーグル培地(DMEM)。

【0567】

【表4】

プラスミド DNA ID#	構築物名
トランスファー	様々
A	pRSV/REV (発現 HIV-1 REV)
B	pMDL/RRE (発現 HIV GAG/POL)
C	pMD2.G (発現 VSV 糖タンパク質)

【0568】

[0587]プロトコール、第I部 レンチ-X 293T細胞レンチウイルストランスフェクション

[0588]0日目：

1. 15cmディッシュあたり 1.7×10^6 細胞を播種し、トランスフェクション当日から翌月曜日に約80%コンフルエントになるようにする(約 1.6×10^6 細胞)。

【0569】

[0589]1日目：

1. 顕微鏡下で細胞をチェックする。細胞は、約75~90%のコンフルエントである必要がある。

【0570】

2. 培地を穏やかに吸引し、各15cmディッシュに10%FCSを補足した新鮮な20mLのDMEMを添加し、トランスフェクション前に少なくとも2時間インキュベートする。

【0571】

10

20

30

40

50

3. トランスフェクション手順を午後（約 2 . 3 0 ~ 4 . 3 0 p m ）に行う。無血清 D M E M のアリコートを 3 7 に温める。

4. 混合物 A（プラスミド D N A 溶液）と混合物 B（P E I p r o 溶液）を調製する。

【 0 5 7 2 】

5. 下記の表に従って、混合物 A 中の D M E M およびプラスミド D N A の必要体積を決定する。

【 0 5 7 3 】

【表 5】

混合物 A (DNA)	T175 または 15cm ディッ シュ (175cm ²)	T75 (75cm ²)	10cm ディッ シュ (60cm ²)	6 ウェル (9.6cm ²)
プラスミド DNA*	VSV-G 0.06 µg/cm ² Rev 0.06 µg/cm ² Gag/pol 0.12 µg/cm ² トランスファープラスミド 0.08 µg/cm ²			
DMEM (w/o 付加物)	5% 最終培養体積			

10

【 0 5 7 4 】

6. 必要なプレート数について各プラスミド D N A 成分に必要な体積を決定する。1 5 c m ディッシュの面積は約 1 7 5 c m² である。

【 0 5 7 5 】

【表 6】

混合物A	µg/プレート CCT	#___プレート	µg/プレート VGEF	#___プレート
トランスファー プラスミド	14		2	
pMDL/RRE	21		7.5	
pRSV/REV	10.5		7.5	
pMD2.G	10.5		5	
DMEM 高グルコー ス (w/o付加物)	0.75mL		0.75mL	

30

【 0 5 7 6 】

7. 混合物 B（P E I p r o 溶液）の各成分に必要な体積を決定する。

各 1 5 c m ディッシュについて、

【 0 5 7 7 】

【表 7】

混合物 B (PEIpro)		µL/プレート CCT	#___プレート	µL/プレート VGEF	#___プレート
PEIpro 1mg/mL	PEIpro:DNA = 1:1 比	56uL		22uL	
DMEM 高グ ルコース (w/o 付加物)		0.75mL		0.75mL	

40

50

【0578】

8. PEI proを5秒間ボルテックスし、必要に応じてスピンドウンしてチューブの底部に液体を回収する。

9. 付加物を含まないDMEM高グルコースにPEI proを添加することにより、混合物B（培地中のPEI pro）を15mLチューブ中に調製する。DMEMにPEIを添加し、数回上下に反転し、速やかに遠心沈殿する。

【0579】

10. 培地にDNAを添加することにより、50mLの円錐管に混合物A（培地中のプラスミドDNA希釈）を調製する。上下に反転させて穏やかに混合し、速やかに遠心沈殿する。

【0580】

11. 混合物A（プラスミドDNA希釈）に混合物B（PEI pro溶液）を添加することにより、トランスフェクション混合物（PEI pro/DNA溶液）を混合して調製する。p1000マイクロピペットを用いて、PEI pro溶液をDNA溶液に滴加し、直ちに3~4回反転して混合する。ボルテックスはしない。

【0581】

12. 室温で15分間、30分以内インキュベートする。この間、チューブを攪拌しない。

13. 15分間インキュベートした後、細胞および新鮮な培地を含有するフラスコ/ディッシュにトランスフェクション混合物を添加する（可能であれば滴加する）。フラスコ/ディッシュを前後左右の動きで静かに振り混ぜる。

【0582】

14. フラスコ/ディッシュを37℃にて5%CO₂で一晩インキュベートする。

[0590] 2日目:

15. トランスフェクションから16~18時間後、培地を交換する。1度に2枚のプレートを使用して古い培地を吸引する。25mLピペットを用いて、10%FCSおよび10mM酪酸ナトリウムを補充した15mLの新鮮なDMEMを注意深く添加する。

【0583】

[0591] 3日目、培地交換から24時間後に初回収する:

16. 培養フラスコ/ディッシュから上清を50mLファルコンチューブに回収する。各プレートを、10%FCSおよび10mM酪酸ナトリウムを補充した15mLの新鮮なDMEMで注意深く置換し、プレートをインキュベーターに戻す。

【0584】

17. 上清を500×gで4分間、10分間遠心分離する（レンチ-X濃縮器による濃縮用）。超遠心分離について、3800rpmで室温で30分間遠心分離する。

18. ウイルスを含有する上清を20mLシリンジで吸引し、0.45μm PESフィルター（Millipore）を通して新しい50mLファルコンチューブにろ過する。これは、(a)形質導入のための粗調製物として使用するか、または(b)超遠心分離による濃縮、または(c)レンチ-X濃縮器による濃縮に進むことができる。あるいは、粗ウイルス4分を一晩保存し、48時間の回収でプールする。濃縮したウイルスを-80℃で長期間、アリコートに保存する。

【0585】

19. プレート、チューブおよびフィルターは、組織培養フードのバイオハザードバッグに入れて廃棄する。バイオハザードバッグをフードから取り出して廃棄する前に密封する。

【0586】

[0592] 4日目、培地交換から48時間後に2回目を回収する:

20. 培養フラスコ/ディッシュから上清を50mLファルコンチューブに回収する。

21. 上清を2000×gで室温にて30分間遠心分離する。

【0587】

10

20

30

40

50

22. ウイルスを含有する上清を20 mLシリンジで吸引し、0.45 μmフィルター (Millipore) を通して新しい50 mLファルコンチューブにろ過する。これを24時間の回収物と一緒にプールするか、または別々に処理して、(b)超遠心分離による濃縮、または(c)レンチ-X濃縮器による濃縮に進むことができる。

【0588】

23. プレート、チューブおよびフィルターは、組織培養フードのバイオハザードバッグに入れて廃棄する。バイオハザードバッグをフードから取り出して廃棄する前に密封する。

【0589】

[0593]第II部 レンチ-X濃縮器によるレンチウイルスの濃縮

24. レンチウイルスを含有する上清を回収する。注意：上清には生レンチウイルスが含まれる。希望に応じて、同様のストックと一緒にプールする。500 × gで10分間、短時間遠心分離するか、または0.45 μmフィルターでろ過する。

【0590】

25. 清澄な上清を滅菌容器に移し、レンチ-X濃縮器の1体積と清澄な上清の3体積を合わせる。穏やかに反転させて混合する。より大きな体積は、より大きな(すなわち、250 mLまたは500 mL)遠心管を使用することによって収容することができる。

【0591】

26. レンチ-X濃縮器とのインキュベーションを1回行う。回収時(1日後)または2日後(プール回収)のいずれか。少なくとも30分間または一晩インキュベートし、次に、予めインキュベートした流体を遠心分離する。

【0592】

27. 試料を1,500 × gで4分間に45分間遠心分離する。遠心分離後、オフホワイのペレットを視認する。

28. ペレットを乱さないように注意しながら上清を慎重に除去する。残りの上清は、ピペットチップまたは1,500 × gでの短時間の遠心分離のいずれかによって除去することができる。

【0593】

29. 完全なDMEM、PBS、またはTNEを用いて、ペレットを元の体積の1/10~1/100に穏やかに再懸濁する。ペレットは、最初はいくぶん粘着性であっても、急速に懸濁状態になる。

【0594】

30. 直ちに試料を滴定するか、または-80°Cで使い捨てのアリコートに保存する。

CAR T細胞生成プロトコール

[0594]IL7/IL15を補充したTexMACS培地(両方とも10 ng/mL)中で培養したTransAct(全て製造者の指示に従う)で刺激した磁気活性化細胞選別(MACS)を介したCD4/CD8陽性選択のT細胞のレンチウイルス形質導入(1:1比)によって、nfP2PX7 BRIDGE CAR T細胞を生成した。ドナー供給源は軟膜であった。

【0595】

[0595]CAR T細胞は、まさに同じ方法で処理されたが、nfP2PX7 BRIDGE CARを発現するためにレンチウイルス形質導入を受けた。活性化された非形質導入T細胞(aUT)は、EGFRまたはCD33架橋分子とエンゲージすることができるいずれの受容体も発現しない。

【0596】

仮説:

[0596]nfP2PX7 BRIDGE CAR T細胞は、MOLM-13白血病細胞の細胞表面上のnfP2PX7認識を介して直接的にがん細胞に再方向付けされるため、aUTより優れたエフェクター機能を有する。

【0597】

10

20

30

40

50

[0597] n f P 2 X 7 B R i D G E C A R T細胞は、M O L M - 1 3 白血病細胞の表面の C D 3 3 F a b 架橋分子上の n f P 2 X 7 E 2 0 0 由来エトープを介してがん細胞に間接的に再方向付けされるため、a U T より優れたエフェクター機能を有する。

【0598】

試薬および装置の用意

[0598] C A R T 培地：ヒト I L - 7 および I L - 1 5 を含む T e x M A C S 。 I L - 7 ストック濃度は 1 0 0 u g / m L であり、各バイアルは 5 5 μ L であった。I L - 1 5 ストック濃度は 5 0 μ g / m L であり、各バイアルは 5 5 μ L であった。

【0599】

[0599] 最終濃度 1 0 n g / m L の I L - 7 、 5 n g / m L の I L - 1 5 および 3 % F B S を含む T e x M A C S を調製するために、5 0 u L の I L - 7 、 5 0 u L の I L - 1 5 ストック、および 1 5 m L の F B S を各ボトル (5 0 0 m L) の T e x M A C S 培地に添加する。培地ボトルにサイトカインを添加した日付を表示する。

【0600】

[0600] 回収日の凍結培地調製：1 0 % D M S O 、 9 0 % F B S 。注釈：以下の D M S O から F B S の順で試薬を 5 0 m L f a l c o n チューブに添加する。

第 I 部：T細胞の活性化およびT細胞の形質導入

[0601] 1 日目：T細胞の活性化

1 . C D 4 + および C D 8 + C A R T 細胞を全血または軟膜から分離する。P B M C 分離ならびに C D 4 および C D 8 細胞分離のプロトコールを参照されたい。

【0601】

2 . ファルコンチューブを最大体積まで充填し、3 0 0 × g で 5 分間遠心分離することにより、予め加温した T e x M A C S 培地 (サイトカインを補充しない) で C D 4 + および C D 8 + 細胞を 2 回洗浄する。上清を完全に吸引する。

【0602】

3 . 1 0 n g / m L の I L - 7 、 5 n g / m L の I L - 1 5 および 3 % F B S を補充した予め温めた T e x M A C S 培地中で、C D 4 + および C D 8 + 細胞を最終濃度 1 0 ^ 6 細胞 / m L に再懸濁する。

【0603】

4 . C D 4 + 細胞および C D 8 + 細胞を、2 4 ウェルプレート中の各ウェルに 0 . 5 m l の C D 4 + 細胞および 0 . 5 m l の C D 8 + 細胞を添加することによって 1 : 1 の比でプレートする。

【0604】

5 . 1 0 μ L の T 細胞 T r a n s A c t を細胞培養物中の最終希釈液 1 : 1 0 0 に添加し、注意深く再懸濁する。

6 . 形質導入前に、5 % C O 2 で 3 7 ° C にて約 3 6 時間インキュベートする。

【0605】

[0602] 3 日目：T細胞形質導入

7 . 可能であれば、形質導入には新鮮なウイルスベクターを使用する。そうでなければ、氷上でゆっくり凍結したウイルスベクターを解凍する。

【0606】

8 . ウェルの側面から P 1 0 0 0 ピペットを用いて培地 8 0 0 μ L をゆっくりと取り除き、下層の細胞層を破壊しないように注意する。

9 . T細胞に 1 5 0 μ L (1 プレート分のウイルスベクター) または 3 0 0 μ L (2 プレート分のウイルスベクター) を滴加する。新鮮な補充 T e x M A C S 培地でウェルを 6 0 0 μ L まで上にし、最終濃度 4 μ g / m L で各ウェルにポリブレンを添加する。この時点以降、T細胞はレンチウイルスの作用のためにのみインキュベーターに入れるべきである。

【0607】

10

20

30

40

50

10. 形質導入後、適切なクリーンアップ手順を行うべきである。表面を洗浄し、70%エタノールにより2%Virkon溶液でラインを走行させることにより、バイオセーフティキャビネットと吸引器ラインを除染する。チップおよび血清学的ピペットなどの汚染された廃棄物は、バイオセーフティキャビネット内のバイオハザードバッグに廃棄し、廃棄物を処分のために外に持ち出す前にバッグを密封する。

【0608】

[0603] 4日目以降 - T細胞維持

11. 形質導入T細胞は、IL-7、IL-15および3%FBSを含有するTexMACS培地中に維持された。

【0609】

12. 24ウェルプレートにおいてT細胞増殖を観察し、形質導入後の2日目に細胞をT75フラスコに移す。

13. CCS分析器を用いて、培地中の乳酸レベルを毎日モニタリングする。乳酸レベルが10mmol/Lを超えた場合、新鮮な培地を補充する；理想的には、乳酸レベルを4mmol/L未満に保持する。

【0610】

[0604] 9日目 - T細胞形質導入後の5日目 - 発現分析

[0605] 形質導入T細胞は、フローサイトメーターを用いて5日目に計数される。フローサイトメーター分析用に試料を採取し、標準的なフローサイトメータープロトコールに基づいて発現効率を決定する。

【0611】

ルシフェラーゼを発現するがん細胞株の生成

[0606] ウイルスベクター生成に使用されるホタルルシフェラーゼレンチウイルス転移プラスミド：

・ pRRLSin18.cPPT.EF1a__ホタル__ルシフェラーゼ__T2A__EGFP.WPRE

・ pRRLSin18.cPPT.hPGK__ホタル__ルシフェラーゼ__T2A__EGFP.WPRE

1. 24ウェルプレート中の300,000細胞/ウェルの密度の細胞を全体積850μLでプレートする。

【0612】

2. レンチウイルス生成セクションに記載されているように、4プラスミドトランスフェクションプロトコールを用いて、ホタルルシフェラーゼ遺伝子を含むウイルスベクターを生成する。可能であれば、形質導入には新鮮な濃縮ウイルスベクターを使用する。そうでなければ、氷上でゆっくり凍結したウイルスベクターを解凍する。

【0613】

3. 細胞に150μL(1プレート分のウイルスベクター)を滴加する。この時点以降、細胞はレンチウイルスの作用のためにのみインキュベーターに入れるべきである。

4. 細胞を37℃にて5%CO₂でインキュベートする。

【0614】

5. 形質導入後、適切なクリーンアップ手順を実施すべきである。表面を洗浄し、70%エタノールにより2%Virkon溶液でラインを走行させることにより、バイオセーフティキャビネットと吸引器ラインを除染する。チップおよび血清学的ピペットなどの汚染された廃棄物は、バイオセーフティキャビネット内のバイオハザードバッグに廃棄し、廃棄物を処分のために外に持ち出す前にバッグを密封する。

【0615】

6. 形質導入後の2日目に、細胞をT25フラスコに移す。

7. 形質導入後の5日目に、細胞を計数し、フローサイトメーターによる発現分析のための試料を採取する。

【0616】

10

20

30

40

50

8. 形質導入後7日目に、形質導入された細胞は、生細胞ソーターを用いてeGFP発現に基づいてバルク選別される。

9. 拡大後、バルク選別された細胞は、さらに、単一細胞クローンによって選別される。単一の細胞クローンを増殖させ、拡大させ、凍結させてストックを作る。

【0617】

機能的アッセイ

[0607]ホタルルシフェラーゼおよびeGFPを構成的に発現する標的細胞（高性能細胞株として定義される単一細胞クローンとして選別および増殖される）は、機能アッセイにおいて、生物発光および/または蛍光を介して生存率を測定するために使用された。発光量は、生物発光における細胞の総数と相関し、フローサイトメトリーを介して同定された蛍光標的細胞は、生存細胞の総数と相関する。

10

【0618】

[0608]エフェクター細胞および標的細胞は、指示されたエフェクター対標的比（ET）に従って播種された。指示されたET比、例えば10:1は、常に、T細胞の総数および標的細胞の総数を参照される。CAR発現分画は、T細胞の総数とは異なるため、CARを発現する細胞に言及されるET比は、別個に示される。標的細胞は、96ウェルプレートあたり25,000または50,000細胞で播種された。

【0619】

ルシフェラーゼ殺滅アッセイ

[0609]エフェクター細胞および標的細胞は、指示されたエフェクター/標的比（ET）に従って播種された。BRIDGE分子は、指示された形式（Fab、IgG1）で、指示された濃度で添加された。D-ルシフェリンを添加し、生物発光は、インキュベーションを開始した後の指示された時点で、SpectraMax i3上の37および5%CO₂でインキュベーター中の標準条件下で測定された。

20

【0620】

[0610]細胞の生存率は、細胞の連続希釈由来の生物発光活性曲線（100%、75%、50%、25%、10%および0%標的細胞）に従って計算され、生存細胞の割合で示された。一般的に、溶解は（試験条件の生物発光 - 0%生物発光）/（100%生物発光 - 0%生物発光）によって計算された。

【0621】

フローベースの殺滅アッセイ

[0611]エフェクター細胞および標的細胞は、指示されたエフェクター対標的比（ET）に従って播種され、BRIDGE分子は、指示された形式（Fab、IgG1）で指示された濃度で添加された。細胞数は、インキュベーションを開始した後の指示された時点（24時間または48時間）で、標準プロトコールに従って、MACSQuant 16フローサイトメーター上の37および5%CO₂でインキュベーター中の標準条件下で測定された。細胞の染色は、分析から全ての死細胞を排除するための生存色素を含んだ。T細胞はCD3を介してeGFP陽性がん細胞から明確に分化した。さらに、T細胞は、24時間後または48時間後に、標準的なプロトコールに従った特異的T細胞活性化の指標として、CD25およびCD69によって特徴付けられた。最終データ分析はFlowJo 40

30

【0622】

[0612]抗体カクテル

【0623】

【表 8】

チャンネル	抗体	供給源	カタログ#
R1	CD3 APC	Miltenyi	130-113-135
R3	CD25 APCVio770	Miltenyi	130-123-469
V2	CD69 VioGreen	Miltenyi	130-112-611
B1	eGFP	構成的安定発現	標的細胞マーカー
V1	Viobility405/452	Miltenyi	130-109-816

10

【0624】

サイトカイン分泌のフローベースの獲得

[0613]エフェクター細胞および標的細胞は、指示されたエフェクター対標的比（E T）に従って播種され、BRIDGE分子は、指示された形式（Fab、IgG1）で指示された濃度で添加された。24時間または48時間後に上清を採取し、インキュベーションを開始した後、指示された時点で、Miltenyiサイトカインビーズを用いた標準プロトコールに従って、MACSQuant16フローサイトメーター上で37 および5%CO₂のインキュベーター内の標準条件下で測定した。最終データ分析はFlowJo 20

20

【0625】

実施例2 - オーケストレーション（OR）分子の特徴付け - 機能不全P2X7受容体結合

[0614]図2に示される抗原結合タンパク質（またはオーケストレーション（OR）分子）は、実施例1のプロトコールを用いて生成された。MOLM-13（AML野生型細胞株）上のOR分子の結合能力のフローサイトメトリ検出を図3に示す。MOLM-13はがん細胞株であるため、それらは細胞表面上に機能不全P2X7受容体を発現し、したがって、OR分子が生細胞上の機能不全P2X7受容体に結合する能力を確認するために使用された。

30

【0626】

[0615]図3は、抗HIS染色を介したMOLM-13細胞上の人工タンパク質の間接的染色を示す。対照融合タンパク質として、CD33 BRIDGE（B031）を用いた。抗HIS抗体のみであるアイソタイプ対照と比較して、MOLM-13細胞への明確な結合がある。MOLM-13上のHIS-FITC陽性のヒストグラムオーバーレイ。灰色：アイソタイプ対照（左）、赤色：HIS-abの結合（右シフト）。HIS-abを1試験あたり1μlで製造業者に従って使用し、標的細胞を、Lenti-X（商標）293T細胞由来の上清50μlとともに室温で10分間インキュベートした。トランスフェクションの48時間後に上清を回収した。陽性対照としてCD33 Fabを用いたトランスフェクション。

40

【0627】

[0616]図3の結果は、第1の抗原結合ドメインを有するOR分子が、単ドメイン、V_H-V_LまたはV_L-V_Hなどの広範なフォーマットで、細胞表面に提示された機能不全P2X7受容体に結合し得ることを示す。図3は、(a)OR1、(b)OR2-3、(c)OR13-3、(d)OR14、(e)OR15、(f)OR17、および(g)CD33架橋分子に対する機能不全P2X7受容体結合を確認する。

【0628】

50

【表 9】

プラスミド	構造	対合相手	標的抗原
OR1	BIL03_IgG1_HC_SDIE_ヒンジ_CH2_CH3		nfP2X ₇
OR2	BIL03_IgG1_HC_SDIE_CH1_ヒンジ_CH2_CH2	OR3	nfP2X ₇
OR3	WTB1 LC		nfP2X ₇
OR13	二重特異性 mAb BIL03_IgG1_HC_CH1_ヒンジ_CH2-SDIE_CD3_OKT3	OR3	CD3 x nfP2X ₇
OR14	二重特異性 mAb VHH_4B11_IgG1_HC_CH1_ヒンジ_CH2-SDIE_CD3_OKT3	OR20	CD3 x nfP2X ₇
OR20	Group 2 B1		CD3 x nfP2X ₇
OR15	BiTE OKT3 - VHH 4B11		CD3 x nfP2X ₇
OR16	BiTE OKT3 - VHH BIL03		CD3 x nfP2X ₇
OR17	BiTE OKT3 - BIL03 WTB1		CD3 x nfP2X ₇
OR19_6	BiTE OKT3 - hu4G7		CD3 x CD19

10

20

【0629】

実施例 3 - オーケストレーション (OR) 分子の特徴付け - T 細胞分子結合

[0617] 二重特異性であり、T 細胞上の細胞表面分子に結合することを意図された第 2 の抗原結合ドメインを含有する、実施例 2 において特徴付けられたそれらの OR 分子は、T 細胞に結合するそれらの能力をフローサイトメトリーにより検出することによって試験された。T 細胞上の OR 分子の結合能力のフローサイトメトリー検出を図 4 に示す。

30

【0630】

[0618] T 細胞はそれらの細胞表面に CD3 を発現し、したがって、OR 分子が生細胞上の CD3 に結合する能力を確認するために用いられた。

[0619] 図 4 は、フローサイトメトリー検出によって決定された T 細胞上の二重特異性オーケストレーション分子の結合を示す。灰色：アイソタイプ対照 (左)、赤色：HIS 抗体の結合 (右シフト)。HIS 抗体を 1 試験あたり 1 μl で製造業者に従って使用し、標的細胞を、Lenti-X (商標) 293 T 細胞由来の上清 50 μl とともに室温で 10 分間インキュベートした。トランスフェクションの 48 時間後に上清を回収した。T 細胞を、IL-7 / IL-15 を含む Tex Macs 培地で 7 日間単離し、培養した。(a) OR13-3、(b) OR14、(c) OR16、(d) OR17、(e) OR19_6。

40

【0631】

[0620] 図 4 の結果は、広範なフォーマットの第 2 の抗原結合ドメインを有する OR 分子が、免疫細胞上に存在する細胞表面分子に結合し得ることを示す。図 4 は、(a) OR13-3、(b) OR14、(c) OR16、(d) OR17、および (e) OR19_6 に対する CD3 の結合を確認する。

【0632】

[0621] 要約すると、実施例 2 および 3 の機能的特徴付けは、OR 分子が、腫瘍特異的

50

抗原（例えば、機能不全 P 2 X 7 受容体）と免疫細胞上の細胞表面分子（例えば、T 細胞上の CD 3）の両方に結合する能力を有することを確認する。

【0633】

実施例 4 - 種々の架橋分子の特徴付け

[0622] 図 5 ~ 8 の結果は、CD 19 に結合することができる Fab または scFv の形態である標的化部分を含む架橋分子（FMC 63 クローン；本明細書に記載されるアミノ酸配列）が、生細胞の表面上の CD 19 に結合し、抗 P 2 X 7 受容体抗体（BIL 03 s 2 - 2 - 1 - Fc）によってアクセス可能であるように、機能不全 P 2 X 7 受容体エピトープ部分（例えば、E 2 0 0 部分）を提示することができることを示す。機能不全 P 2 X 7 受容体エピトープ部分の位置は変化することができ、標的化部分は依然としてその標的細胞表面抗原に結合することができ、機能不全 P 2 X 7 受容体エピトープ部分は抗体に結合するために依然として利用可能である。BIL 03 s 2 - 2 - 1 - Fc - AF 6 4 7 / HIS - FITC は、機能不全 P 2 X 7 受容体エピトープ部分を含有しない架橋分子を制御するために結合せず、また、抗 HIS 抗体は、HIS タグを含有する架橋分子を制御するために結合しなかったことに留意されたい（データを示さず）。

10

【0634】

V_H 上の Fab 形式 + / - リンカー - エピトープ

[0623] 図 5 は、V_H に直接またはリンカーを介して連結した単一の E 2 0 0 エピトープを有する Fab フォーマットの架橋分子が、JeKo - 1（マントル細胞リンパ腫）細胞株上の CD 19 に結合し、E 2 0 0 エピトープが抗体に結合するために利用可能であることを示す。

20

【0635】

V_H 上の scFv フォーマット + / - リンカー - エピトープ

[0624] 図 6 は、V_H に直接またはリンカーを介して連結した単一の E 2 0 0 エピトープを有する scFv フォーマットの架橋分子が、JeKo - 1（マントル細胞リンパ腫）細胞株上の CD 19 に結合し、E 2 0 0 エピトープが抗体に結合するために利用可能であることを示す。

【0636】

V_H 上の Fab 形式 + / - リンカー - エピトープ

[0625] 図 7 は、V_L に直接またはリンカーを介して連結した単一の E 2 0 0 エピトープを有する Fab 形式の架橋分子が、JeKo - 1（マントル細胞リンパ腫）細胞株上の CD 19 に結合し、E 2 0 0 エピトープが抗体に結合するために利用可能であることを示す。

30

【0637】

V_L 上の scFv 形式 + / - リンカー - エピトープ

[0626] 図 8 は、V_L に直接またはリンカーを介して連結した単一の E 2 0 0 エピトープを有する scFv 形式の架橋分子が、JeKo - 1（マントル細胞リンパ腫）細胞株上の CD 19 に結合し、E 2 0 0 エピトープが抗体に結合するために利用可能であることを示す。

【0638】

種々の抗原を標的とする架橋分子

[0627] 図 9：種々の抗原 CD 37、CD 79 B、ROR 1、CD 33、CD 38、CD 123、CD 135、BCMA、EGFR、PDL 1、CD 22、CD 70 および CD 20 への架橋分子の結合。(a)、(c)、(e)、(g)、(i)、(k)、(m)、(o)、(q)、(s)、(u)、(w) および (y) は抗 HIS 抗体結合を示し、(b)、(d)、(f)、(h)、(j)、(l)、(n)、(p)、(r)、(t)、(v)、(x) および (z) は機能不全 P 2 X 7 受容体エピトープへの抗体の結合を示す。

40

【0639】

[0628] オトレルツズマブ由来の CD 37 標的化部分、ボラツズマブ由来の CD 79 B 標的化部分、ROR 1 APC 由来の ROR 1 標的化部分（国際公開第 2 0 1 6 0 3 4 4

50

A 1 __ D 1 0 v 3)、リンツズマブ由来の C D 3 3 標的化部分、ダラツムマブ由来の C D 3 8 標的化部分、クローン 3 2 7 1 6 由来の C D 1 2 3 標的化部分、4 G 8 由来の C D 1 3 5 標的化部分、クローン C A 8 J 9 M 0 由来の B C M A 標的化部分、ネシツムマブまたはマツズマブ由来の E G F R 標的化部分、アテゾリズマブ由来の P D L 1 標的化部分、m 9 7 I - L 7 由来の C D 2 2 標的化部分(またはイノツズマブ(データを示さず))、クサツズマブ由来の C D 7 0 標的化部分、タファシタマブ由来の C D 1 9 標的化部分、オファツムマブ由来の C D 2 0 標的化部分(またはオクレリズマブ(データを示さず))。これらの抗原を標的とし、直前に言及された抗体に由来する架橋分子の例示的なアミノ酸配列は、本明細書中の配列情報表に記載される。

【0640】

10

[0629]図9は、J e K o - 1 (M C L) 野生型細胞株 (C D 3 7 、 C D 7 9 B 、 R O R 1) R a j i (パーキットリンパ腫) 野生型細胞株 (C D 2 2 、 C D 7 0 、 C D 1 9 、 C D 2 0 、 C D 2 2) 、 M O L M - 1 3 (A M L) 野生型細胞株 (C D 3 3 、 C D 3 8 、 C D 1 2 3 および C D 1 3 5) 、 R P M I 8 2 2 6 (多発性骨髄腫) 野生型細胞株 (C D 3 3 、 B C M A および C D 3 8) 、 M D A - M B 2 3 1 (乳がん) 野生型細胞株 (E G F R および P D L 1) ならびに P C - 3 (前立腺がん) 野生型細胞株 (E G F R) への様々な架橋分子の結合を示す。

【0641】

実施例5 - C D 1 9 標的化架橋分子による細胞結合の用量依存的な増加

[0630]N C I 6 0 パネルの一部として A T C C から購入した J e K o - 1 (M C L) C R L - 3 0 0 6 (商標) 野生型細胞株。細胞は、この特定の細胞株についての一般的な推奨および標準に従って培養された。

20

【0642】

[0631]図10は、図示された形式で C D 1 9 標的化 F a b 架橋分子による J e K o - 1 の「ペインティング」を示す。

[0632]細胞は、F a b 架橋分子とともに指示された濃度でインキュベートされた。C D 3 3 標的化 F a b 架橋分子は、1 0 n g / m L および 1 0 0 0 n g / m L で J e K o - 1 において陰性対照として機能した。C D 1 9 標的化 F a b 架橋分子を 1 n g / m L 、 1 0 n g / m L 、 1 0 0 n g / m L および 1 0 0 0 n g / m L で使用した。

【0643】

30

[0633]フローサイトメトリー染色は、F c ブロック試薬 (M i l t e n y i) を用いたフローサイトメトリー染色における標準に従って2段階で行われた。最初に標的細胞は、指示された濃度で15分間、F a b 架橋分子とともにインキュベートされ、3回洗浄され、次に二次抗体である抗 H I S F I T C および単一ドメイン抗体である B I L 0 3 2 - 2 - 1 A F 6 4 7 を飽和濃度 (1 u g / m L) で使用して、結合した F a b 架橋分子上の 6 x H I S および n f P 2 X 7 E 2 0 0 由来エピトープを介して標的細胞を間接的に染色した。15分間のインキュベート後、試料を洗浄し、M A C S Q u a n t 1 6 (M i l t e n y i) 上で分析した。フローデータは、F l o w J o v 1 0 . 7 (B D) を介して分析された。

【0644】

40

[0634]J e K o - 1 細胞では C D 3 3 の発現はない。C D 1 9 染色は、C D 1 9 標的化架橋分子の濃度の増加に伴って発現の増加を示した。

実施例6 - C D 3 3 標的化架橋分子による細胞結合の用量依存的増加

[0635]N C I 6 0 パネルの一部として A T C C から購入した M O L M - 1 3 (A M L) 野生型細胞株。細胞は、この特定の細胞株についての一般的な推奨および標準に従って培養された。

【0645】

[0636]図11 図示された形式における C D 3 3 標的化 F a b 架橋分子による M O L M - 1 3 の「ペインティング」。

[0637]細胞は、F a b 架橋分子とともに指示された濃度でインキュベートされた。C

50

D 1 9 標的化 F a b 架橋分子は、1 0 n g / m L および 1 0 0 0 n g / m L で M O L M - 1 3 において陰性対照として機能したが、一方、C D 3 3 標的化 F a b 架橋分子は、1 n g / m L、1 0 n g / m L、1 0 0 n g / m L および 1 0 0 0 n g / m L で使用された。

【0646】

[0638]フローサイトメトリー染色は、F c ブロック試薬 (M i l t e n y i) を用いたフローサイトメトリー染色における標準に従って2段階で行われた。最初に標的細胞は、指示された濃度で15分間、F a b 架橋分子とともにインキュベートされ、3回洗浄され、次に二次抗体である抗 H I S F I T C および単ドメイン抗体である B I L 0 3 2 - 2 - 1 A F 6 4 7 を飽和濃度 (1 u g / m L) で使用して、結合した F a b 架橋分子上の 6 x H I S および n f P 2 X 7 E 2 0 0 由来エピトープを介して標的細胞を間接的に染色した。15分間のインキュベート後、試料を洗浄し、次に、M A C S Q u a n d 1 6 (M i l t e n y i) 上で分析した。フローデータは、F l o w J o v 1 0 . 7 (B D) を介して分析された。

10

【0647】

[0639]M O L M - 1 3 細胞においてはC D 1 9 の発現はない。C D 3 3 染色は、C D 3 3 標的化架橋分子の濃度の増加とともに発現の増加を示した。

実施例7 - 異なる F a b - B R i D G E 分子濃度でのC D 3 3 標的化 B R i D G E ありおよびなしでの、異なる O R 分子によって誘導される免疫細胞活性化

[0640]ゲーティング戦略は図12に示され、細胞ゲートダブルットを排除するためのシングルゲート、生細胞のみを使用する生死識別ゲートから始まる。T細胞はC D 3 A P C を介してM O L M - 1 3 から識別され、M O L M - 1 3 は e G F P を恒常的に発現するように生成された。T細胞集団のみが、C D 2 5 A P C V i o 7 7 0 および C D 6 9 V i o G r e e n 発現について分析された。

20

【0648】

[0641]図13は、異なる条件下でM O L M - 1 3 細胞とともにインキュベートされたT細胞のフローサイトメトリー分析を示す。左のパネルでは、O R 分子も B R i D G E 分子も添加されず、C D 2 5 および C D 6 9 二重陽性細胞と呼ばれる基本的なT細胞活性化は3.65%であった。中央パネルでは、O R 1 7 を添加し、特異的活性化を8.05%に増加させたのに対し、O R 1 7 と B 0 3 1 の併用は特異的活性化を31%に増加させた。

30

【0649】

実施例8 - 架橋分子ありおよびなしでの、O R 分子によるT細胞対M O L M - 1 3 細胞の細胞傷害性

[0642]生存率は、ホタルルシフェラーゼおよび e G F P を恒常的に発現するよう形質導入されたM O L M - 1 3 野生型細胞株の生物発光活性によって測定した。プロトコールは、実施例1に記載される。

【0650】

[0643]C D 3 3 標的化 B R i D G E 分子はM O L M - 1 3 細胞に対して何ら毒性を示さず、M O L M - 1 3 細胞を最大1 0 0 0 n g / m L の濃度で B R i D G E 分子の存在下で4または20時間培養した場合、F a b モノマー自体の毒性を示さない(データを示さず)。

40

【0651】

[0644]図14は、ルシフェラーゼベースの細胞傷害性アッセイT細胞対M O L M - 1 3 を示す。生存率は、ホタルルシフェラーゼおよび e G F P を恒常的に発現するよう形質導入されたM O L M - 1 3 野生型細胞株の生物発光活性によって測定された。O R 分子単独は、特に24時間後にがん細胞の顕著な減少をもたらしたが、これは架橋分子の存在によってさらに改善された。(a)種々の濃度である架橋分子なしまたはありでの、O R 分子の存在下でT細胞とともに20時間インキュベートした後のM O L M - 1 3 細胞の生存率%。(b)C D 3 3 架橋分子(B 0 3 1)ありおよびなしでの、O R 1 5 の概要。(c)C D 3 3 架橋分子(B 0 3 1)ありおよびなしでの、O R 1 7 の概要。(d)C D 3 3

50

架橋分子 (B 0 3 1) ありおよびなしでの、種々の O R 分子の概要。

【 0 6 5 2 】

実施例 8 - 架橋分子ありおよびなしでの、O R 分子による T 細胞対 J e K o - 1 細胞の細胞傷害性

[0645]生存率は、ホタルルシフェラーゼおよび e G F P を恒常的に発現するよう形質導入された J e K o - 1 野生型細胞株の生物発光活性によって測定された。プロトコールは、実施例 1 に記載される。

【 0 6 5 3 】

[0646] C D 1 9 標的化 B R i D G E 分子は J e k o - 1 細胞に対して何ら毒性を示さず、M O L M - 1 3 細胞を最大 1 0 0 0 n g / m L の濃度で B R i D G E 分子の存在下で 4 または 2 0 時間培養した場合、F a b モノマー自体は毒性を示さない (データを示さず) 。

10

【 0 6 5 4 】

[0647] 図 1 5 は、健常ドナー由来のルシフェラーゼベースの細胞傷害性アッセイ T 細胞対架橋分子を含まない J e K o - 1 細胞の動態を示す。細胞融解は、ホタルルシフェラーゼおよび e G F P を恒常的に発現するよう形質導入された J e k o - 1 細胞株の生物発光活性によって測定された。O R 分子単独は、特に 2 3 時間後にがん細胞の顕著な減少をもたらす。関連して、O R 1 7 は O R 1 9 _ 6 (プリナツモマブ、C D 3 x C D 1 9 二重特異性 T 細胞エンゲージャー [B i T E] のような非常に類似したタンパク質に対応する) および O R 1 3 + 3 と同等の効力を示し、これは試験された他の O R 分子よりも有意に強力であった。

20

【 0 6 5 5 】

[0648] 架橋分子 B 1 9 _ 8 _ F a b は、図 1 6 に示されるように、および図 1 7 の I g G 1 フォーマット (B 1 9 _ 8 _ I g G 1) で示されるように、ヒト O R 分子の効力を有意に増加させた。B 1 9 _ 8 _ F a b は、配列番号 1 4 4 に示される軽鎖、F a b 重鎖 (C D 1 9 、タファシタマブ、B 0 2 0 - 2 _ H C 、配列番号 5 2 / 1 4 3) および機能不全 P 2 X 7 受容体エピトープ部分 (配列番号 4) を有する。

【 0 6 5 6 】

[0649] E 2 0 0 エピトープ部分を含有しない B 1 9 _ 7 _ F a b および B 1 9 _ 7 _ I g G 1 のいずれも、O R 分子の効力を増加させなかった (データを示さず) 。

30

[0650] 図 1 8 は、評価された架橋分子バリエーションを示す。

【 0 6 5 7 】

[0651] 図 1 9 は、2 4 時間インキュベーション後の、O R 分子なしおよびありでの、T 細胞対 J e K o - 1 細胞の生存性を示し、エフェクター細胞対標的比は 1 0 : 1 である。架橋分子は存在しない。2 健常ボランティアドナー由来の T 細胞および 6 回の技術的反復。

【 0 6 5 8 】

[0652] 図 2 0 は、2 4 時間インキュベーション後の、O R 分子なしおよびありでの、T 細胞対 J e K o - 1 細胞の生存性を示し、エフェクター細胞対標的比は 1 0 : 1 である。B 1 9 _ 8 _ F a b 架橋分子は 1 0 0 n g / m L で存在する。タファシタマブ由来の C D 1 9 標的化 B R i D G E 。2 健常ボランティアドナー由来の T 細胞および 6 回の技術的反復。

40

【 0 6 5 9 】

[0653] 図 2 1 は、2 4 時間インキュベーション後の、O R 分子なしおよびありでの、T 細胞対 J e K o - 1 細胞の生存性を示し、エフェクター細胞対標的比は 1 0 : 1 である。B 1 9 _ 8 _ I g G 1 架橋分子は 1 0 0 n g / m L で存在する。タファシタマブ由来の C D 1 9 標的化 B R i D G E 。2 健常ボランティアドナー由来の T 細胞および 6 回の技術的反復。

【 0 6 6 0 】

[0654] この実施例の実験データは、異なる O R 分子が、J e K o - 1 生存率の有意な

50

減少をもたらすがん細胞へのT細胞の動員を増加させることを示す。

【0655】T細胞の動員は、OR分子と、B19__8で表されるnfP2X7 E200由来ペプチドタグバリエーションを担持するBRIDGE分子との組合せによって増加され得る。

【0661】

【0656】OR分子によって動員されたT細胞の効力の増加は、BRIDGE分子がnfP2X7 E200由来ペプチドタグを共発現する特異的メカニズムに依存する。BRIDGEバリエーションB19__7は、nfP2X7 E200由来ペプチドタグを共発現しないため、OR分子と組み合わせたT細胞の動員を増加させない。

【0662】

【0657】オーケストレーション技術を利用することは、特定のBRIDGEフォーマットに限定されないが、FabおよびIgG1 BRIDGEを使用して、OR分子およびT細胞とエンゲージすることができる。

【0663】

実施例9 - 異なる腫瘍特異的エピトープ部分整列を有する架橋分子の評価

【0658】本明細書に記載される実験データは、異なるE200タグバリエーションが、架橋分子フォーマットFabとIgG1の両方で、標的細胞、例えば、B19__8、B19__10、B19__11にT細胞を動員し得ることを示す(図22の分子の模式図を参照)。

【0664】

【0659】図23は、24時間インキュベーション後の、OR17なしおよびありでの、T細胞対JeKo-1細胞の生存性を示し、エフェクター細胞対標的比は10:1である。B19__10__Fab架橋分子は種々の濃度で存在する。タファシタマブ由来のCD19標的化BRIDGE。1健常ボランティアドナー由来のT細胞および6回の技術的反復。

【0665】

【0660】図24は、24時間インキュベーション後の、OR17なしおよびありでの、T細胞対JeKo-1細胞の生存性を示し、エフェクター細胞対標的比は10:1である。B19__10__IgG1架橋分子は種々の濃度で存在する。タファシタマブ由来のCD19標的化BRIDGE。1健常ボランティアドナー由来のT細胞および6回の技術的反復。

【0666】

【0661】図25は、24時間インキュベーション後の、OR17なしおよびありでの、T細胞対JeKo-1細胞の生存性を示し、エフェクター細胞対標的比は10:1である。B19__11__Fab架橋分子は種々の濃度で存在する。タファシタマブ由来のCD19標的化BRIDGE。1健常ボランティアドナー由来のT細胞および6回の技術的反復。

【0667】

【0662】図26は、24時間インキュベーション後の、OR17なしおよびありでの、T細胞対JeKo-1細胞の生存性を示し、エフェクター細胞対標的比は10:1である。B19__11__IgG1架橋分子は種々の濃度で存在する。タファシタマブ由来のCD19標的化BRIDGE。1健常ボランティアドナー由来のT細胞および6回の技術的反復。

【0668】

【0663】図27は、同じ濃度100ng/mLの異なるBRIDGEバリエーションをFabフォーマットで比較したものを示す。

【0664】図28は、IgG1中の同じ濃度100ng/mLで異なるBRIDGEバリエーションの比較を示す。

【0669】

実施例10 - AML MOLM-13がん細胞上の選択的抗原標的化 - CD38

【0665】生存率は、ホタルルシフェラーゼおよびeGFPを恒常的に発現するよう形質

10

20

30

40

50

導入されたM O L M - 1 3野生型細胞株の生物発光活性によって測定された。プロトコールは、実施例 1 に記載される。

【 0 6 7 0 】

[0666]図 2 9 および 3 0 は、ルシフェラーゼベースの細胞傷害性アッセイ T 細胞対 M O L M - 1 3 を示す。生存率は、ホタルルシフェラーゼおよび e G F P を恒常的に発現するよう形質導入された M O L M - 1 3 野生型細胞株の生物発光活性によって測定された。O R 分子単独は、特に 2 4 時間後にがん細胞の顕著な減少をもたらすが、これは、C D 3 8 を標的とする架橋分子 B 0 2 7 の存在によってさらに改善された。

【 0 6 7 1 】

実施例 1 1 - O R 分子および異なる架橋分子による T 細胞の活性化

10

[0667]図 3 1 は、変数 + / - O R 1 7 を有する C D 2 5 + C D 6 9 + 細胞によって測定された T 細胞の活性化、F a b および I g G 1 フォーマットにおける異なる架橋分子、ならびにタグバリアント O R 1 9 __ 7 (E 2 0 0 を伴わない対照)、B 1 9 __ 8、B 1 9 __ 1 0、B 1 9 __ 1 1 を示す。2 健常ドナー。エフェクター / 標的比 1 0 : 1。F a b / I g G 1 フォーマットの架橋分子、最終濃度 1 0 0 n g / m L、インキュベーション時間 2 4 時間。

【 0 6 7 2 】

実施例 1 2 - T 細胞からのサイトカイン誘導

[0668]変数 + / - O R 1 7 と対照 B R i D G E として O R 1 9 __ 7、ならびに機能的 B R i D G E としての O R 1 9 __ 8、O R 1 9 __ 1 0 および O R 1 9 __ 1 1 を有する F a b フォーマットの異なる B R i D G E 分子バリアントによる、異なる条件下で J e K o - 1 を標的化する T 細胞の G M C S F、I L 2、T N F a、および I F N ガンマのサイトカイン分泌は、それぞれ図 3 2、3 3、3 4 および 3 5 に示される。

20

【 0 6 7 3 】

実施例 1 3 - 自然免疫細胞の動員

[0669]本出願の O R 分子および方法はまた、ナチュラルキラー細胞などの自然免疫細胞を動員するために使用することができる。換言すれば、オーケストレーション分子 (O R) は、がん細胞抗原 (例えば、n f P 2 X 7 受容体) と自然免疫エフェクター細胞 (例えば、N K 細胞) 上の抗原の両方に結合するために使用することができる。O R 分子の効力は、架橋分子を加えることによって顕著に増強することができる。

30

【 0 6 7 4 】

[0670]1 つの例は、O R 分子が、C D 1 6 (F c R I I I としても公知である ; 自然免疫エフェクター細胞上にある) に結合するための抗原結合ドメイン、および n f P 2 X 7 受容体に結合するための抗原結合ドメインを有するように設計される。抗原結合ドメインの異なる配列を有する種々の O R の例を以下に列挙し、また図 3 6 に示す。例示的なアミノ酸配列は、配列番号 3 5 0 ~ 3 5 9 に提供される (これらの配列は、互換性があり、また、配列から欠失され得るシグナル配列を含む) 。

【 0 6 7 5 】

[0671]分子は、本明細書においてさらに定義されるように、「B i K E」(二重特異性キラー細胞エンゲージャー)、四価または二価分子のフォーマットであり得る。本実施例では、V L (W T B 1) および V H (B I L 0 3) を含む代表的な C D 1 6 結合剤 (3 G 8 クローン) および結合タンパク質 - 本明細書の他の箇所に記載されているように - が利用されるが、任意の C D 1 6 または n f P 2 X 7 結合剤が使用され得ることが理解される。

40

【 0 6 7 6 】

【表 10 - 1】

プラスミド	構造	標的抗原
OR_BIKE1 (LHHL config) OR105	VL(WTB1)4GS*3_VH(BIL03)_リンカー_VH_VL(3G8 クローン)_ (配列番号 350)	nfP2X ₇ x CD16
OR_BIKE2 (LHHL config) OR106	[3G8 クローン]_リンカー_VL(WTB1)_4GS*3_VH(BIL03) (配列番号 351)	CD16 x nfP2X ₇
重鎖四価分子 1 OR100 (Fc 弱毒化)	[3G8 クローン]_CH1_IgG1 ヒンジ_CH2_CH3_VL(WTB1)_4GS*3_VH(BIL03)_HISx6 (配列番号 352)	CD16 x nfP2X ₇
重鎖二価分子 1	[3G8 クローン]_CH1_IgG1 ヒンジ_CH2_CH3_VL(WTB1)_4GS*3_VH(BIL03)-_HISx6_ (配列番号 353)	CD16 x nfP2X ₇
重鎖四価分子 2 OR101 (Fc 弱毒化- CH3 なし)	[3G8 クローン]_CH1_IgG1 ヒンジ_CH2_VL(WTB1)_4GS*3_VH-(BIL03)_HISx6 (配列番号 354)	CD16 x nfP2X ₇
重鎖二価分子 2	[3G8 クローン]_CH1_IgG1 ヒンジ_CH2_VL(WTB1)_4GS*3_VH-(BIL03)_HISx6_1-2 (配列番号 355)	CD16 x nfP2X ₇
重鎖四価分子 3 OR102 (CH2 なし)	[3G8 クローン]_CH1_IgG1 ヒンジ_CH3_VL-WTB1_4GS*3_VH-BIL03_HISx6 (配列番号 356)	CD16 x nfP2X ₇

10

20

30

40

【 0 6 7 7 】

50

【表 10 - 2】

重鎖二価分子 3 OR104 (CH2なし)	[3G8 クローン]_CH1_IgG1 ヒンジ_CH3_VL-WTB1_4GS*3_VH- BIL03_HISx6_1-2 (配列番号 357)	CD16 x nfP2X ₇
重鎖四価分子 4 OR103 (CH2なし またはCH3)	[3G8 クローン]_CH1_IgG1 ヒンジ_VL-WTB1_4GS*3_VH- BIL03_HISx6 (配列番号 359)	CD16 x nfP2X ₇
重鎖二価分子 4	[3G8 クローン]_CH1_IgG1 ヒンジ_VL-WTB1_4GS*3_VH- BIL03_HISx6_1-2 (配列番号 359)	CD16 x nfP2X ₇

10

20

【0678】

[0672]これらの二重特異性融合タンパク質は、エフェクター細胞をがん細胞に密接に接続させる。代替の自然免疫細胞抗原に結合するための任意の他の数の結合タンパク質、例えば、NKp46、NKGD2、NKp44およびDNAM-1ならびにその他と結合するための抗体を用いることができることが理解される。

【0679】

[0673]これらの分子は、上に例示したように、四価または二価の分子として設計することができる。

30

[0674]CD16抗体クローン3G8は、低親和性IgG受容体III(FcRIII)としても公知であるヒトCD16上のエピトープに標的化される。CD16、CD16a(FcRIIIa)およびCD16b(FcRIIIb)には2つの異なる形態がある。CD16aは、NK細胞、マクロファージ、および単球のサブセットによって発現される50~65kDaのヘテロオリゴマーポリペプチドアンカー膜貫通タンパク質である。CD16bは、好中球上に発現される48kDaの単量体グリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)アンカータンパク質である。CD16aは、CD16bと比較してIgGベースの抗体に対して10倍高い親和性を示す。IgGまたはIgG-抗原複合体のFc部分に結合すると、両方のCD16アイソフォームは、抗体依存性食作用(ADPC)、サイトカイン放出、増殖、脱顆粒、および抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性(ADCC)を含む複数の機能をもたらすシグナル伝達カスケードを誘導する。

40

【0680】

[0675]CD16は、細胞傷害性NK細胞、活性化単球、マクロファージ、多形核好中球(成熟中)、T細胞のサブセットおよびT細胞のサブセット、胎盤栄養膜上に発現される。

【0681】

[0676]上記で設計され、言及されたOR分子は、NK細胞に結合することが実証された(図37)。

[0677]ルシフェラーゼベースの細胞殺滅アッセイを行い、拡大したNK細胞を動員してがん細胞を死滅させるOR分子の能力を実証した。簡単に説明すると、新たに単離され

50

た P B M C (N K 細胞を含む) または拡大した N K 細胞は、種々のエフェクター : 標的比 + / - オークストレーション分子で標的 J e K o - 1 M G 4 がん細胞と共培養された。1つの例は、O R 1 0 6 (配列番号 3 5 1) を利用した。1) O R 1 0 6 の n f P 2 X 7 受容体抗原結合ドメインによる結合のための抗原、および 2) がん細胞を結合するための抗 C D 1 9 結合ドメインを含む B R i D G E 分子の使用をさらに含む、同じ実験を行った。

【 0 6 8 2 】

[0678] 図 3 8 A に示される結果は、エフェクター : 標的比 1 : 1 0 を用いた場合、P B M C (N K 細胞を含む) と組み合わせた O R 1 0 6 分子は、J e K o - 1 がん細胞の生存率を有意に低下させることを示す。したがって、オークストレーション分子は、自然免疫細胞 (例えば、N K 細胞) を、n f P 2 X 7 受容体を発現するがん細胞に近接させることによって、がん細胞数を減少させることができる。n f P 2 X 7 受容体のエピトープ (O R に結合することができる) と C D 1 9 に結合するための抗原結合ドメインとを含む架橋 (B R i D G E) 分子の添加は、がん細胞の生存率をさらに低下させ、架橋分子を含めることは、N K 細胞がそれを介してエンゲージされ得るがん細胞上により多くのエピトープを作製することによって、見かけ上 O R 分子の効力を増強することを実証する。

10

【 0 6 8 3 】

[0679] 同様の実験は、C D 1 9 結合架橋分子または C D 2 0 結合架橋分子のいずれかの存在下を含めて、本明細書中で定義される O R 分子 1 0 0、1 0 3 および 1 0 4 を用いて行われた。結果は、O R 分子が N K 細胞と C D 1 9 または C D 2 0 結合架橋分子の両方に結合し、N K 細胞による J e K o - 1 細胞の相互作用および細胞殺滅を可能にすることを示す。架橋分子の存在下で、N K 細胞の J e K o - 1 細胞への結合の増強が観察された。

20

【 0 6 8 4 】

[0680] 図 3 8 B は、増加するエフェクター : 標的比にわたるこの効果をさらに示す。

[0681] 図 3 9 A は、種々の O R 分子を 1 0 0 n g / m l の濃度で P B M C (E / T 比 : 2 0 : 1) と組み合わせて、M O L M - 1 3 がん細胞を標的化した同様の実験の結果を示す。結果は、M O L M - 1 3 細胞生存率を減少させるための広範囲の異なる O R 分子構造の有効性を示す。

【 0 6 8 5 】

[0682] 図 3 9 B は、O R 分子の有効性が、C D 3 3 結合 B R i D G E 分子 (1 0 0 n g / m l) の添加によって増強されることを示す。

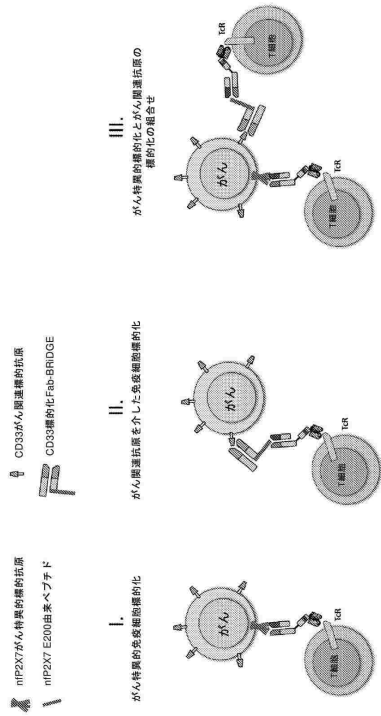
30

40

50

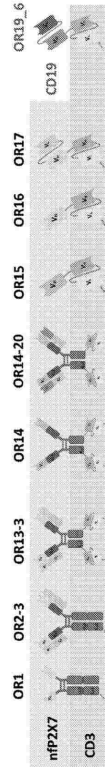
【 図 面 】
【 図 1 】

Figure 1



【 図 2 - 1 】

Figure 2 (a)



10

20

【 図 2 - 2 】

Figure 2(b)

オーケストレーション分子	模式的描写
オーケストレーション分子 OR1 (nfP2X7)	
オーケストレーション分子 OR2, OR2-3, OR2-4, OR2-5, OR2-6 (nfP2X7)	
オーケストレーション分子 OR13, OR13-3, OR13-4, OR13-5, OR13-6 (nfP2X7)	

【 図 2 - 3 】

Figure 2(b) 続き

オーケストレーション分子 OR14, OR14-20 (nfP2X7)	
オーケストレーション分子 OR15 (nfP2X7)	
オーケストレーション分子 OR16 (nfP2X7)	

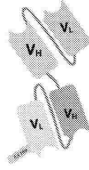
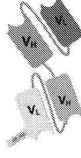
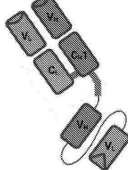
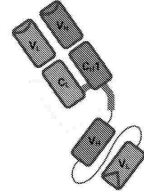
30

40

50

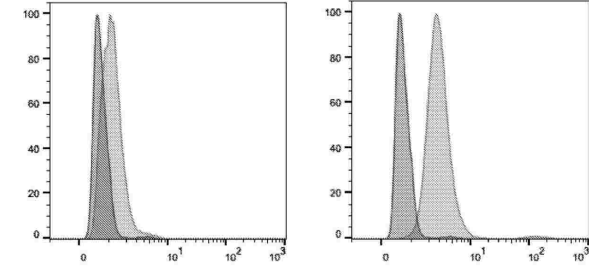
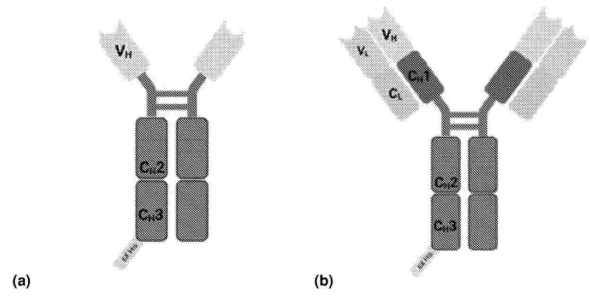
【 図 2 - 4 】

Figure 2(b) 続き

オーケストレーション分子OR17 (nfP2X7)	
オーケストレーション分子OR19_6 (CD19)	
オーケストレーション分子OR34 (Fab 4A7-GI2B1 - CD3)	
オーケストレーション分子OR35 (Fab 4A7-GI2B1 - CD16)	

【 図 3 - 1 】

Figure 3

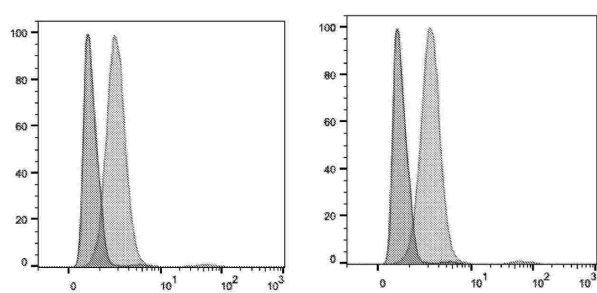
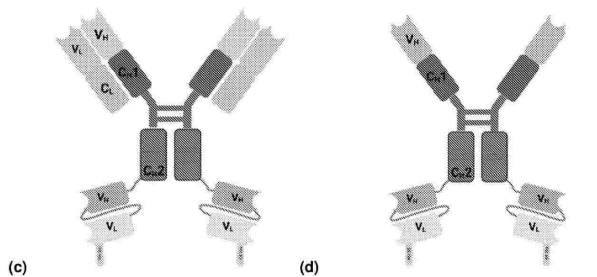


10

20

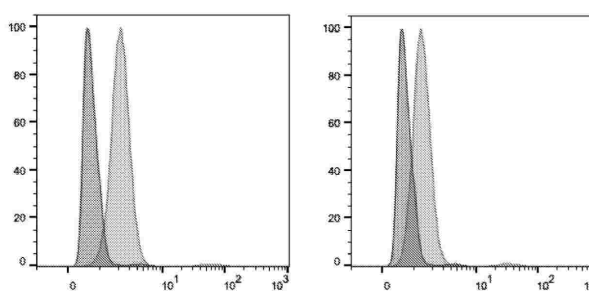
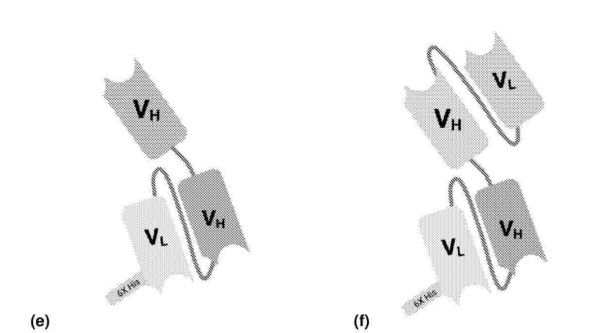
【 図 3 - 2 】

Figure 3 続き



【 図 3 - 3 】

Figure 3 続き



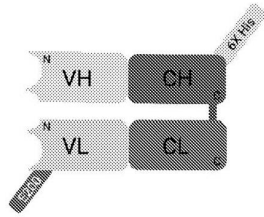
30

40

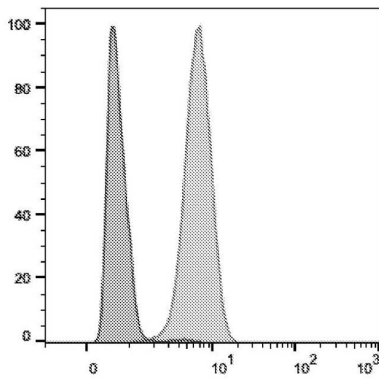
50

【 図 3 - 4 】

Figure 3 続き

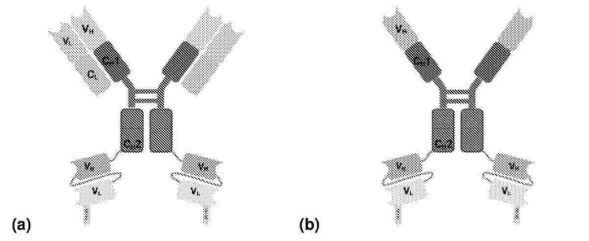


(g)



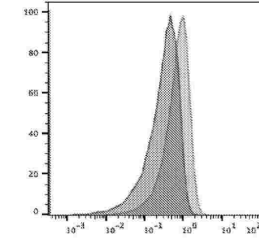
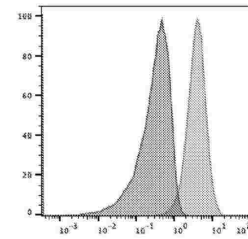
【 図 4 - 1 】

Figure 4



(a)

(b)

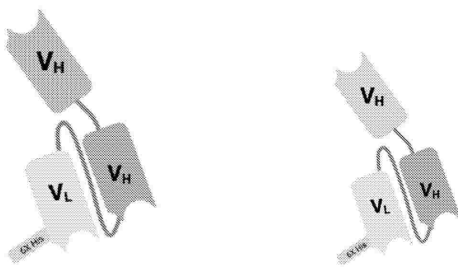


10

20

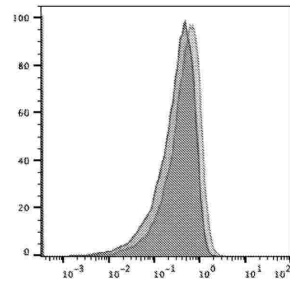
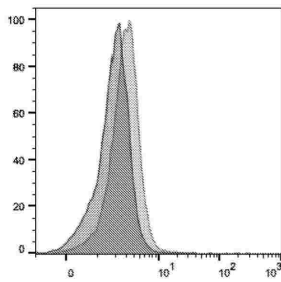
【 図 4 - 2 】

Figure 4 続き



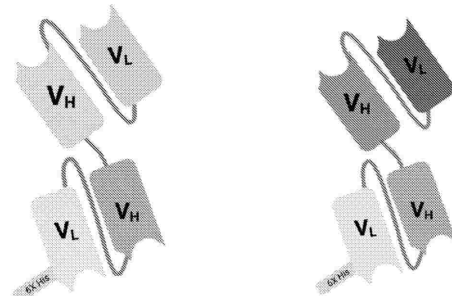
(c)

(d)



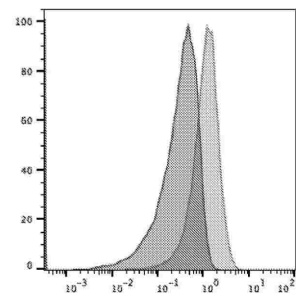
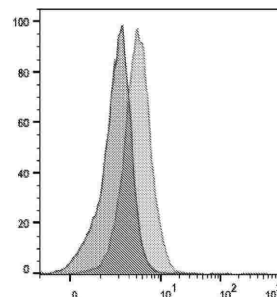
【 図 4 - 3 】

Figure 4 続き



(e)

(f)

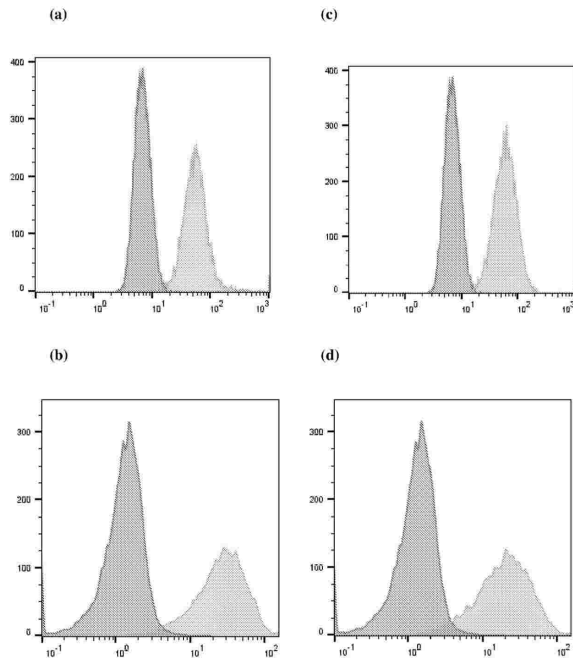
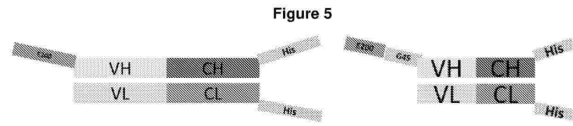


30

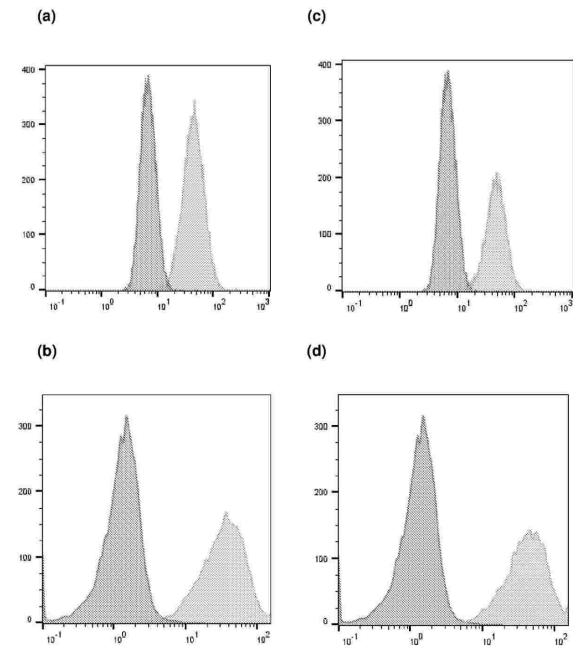
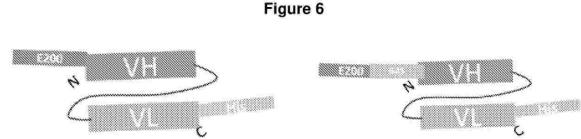
40

50

【 図 5 】



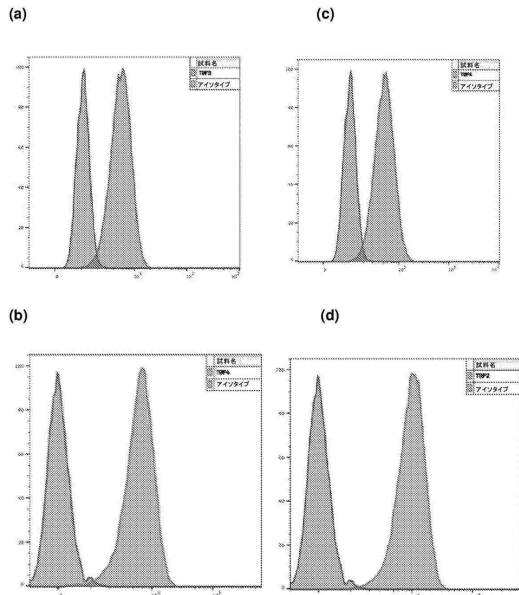
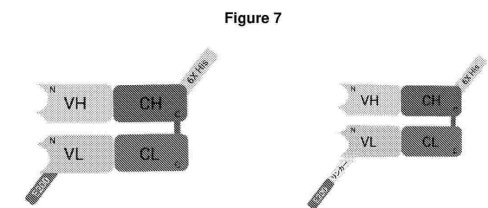
【 図 6 】



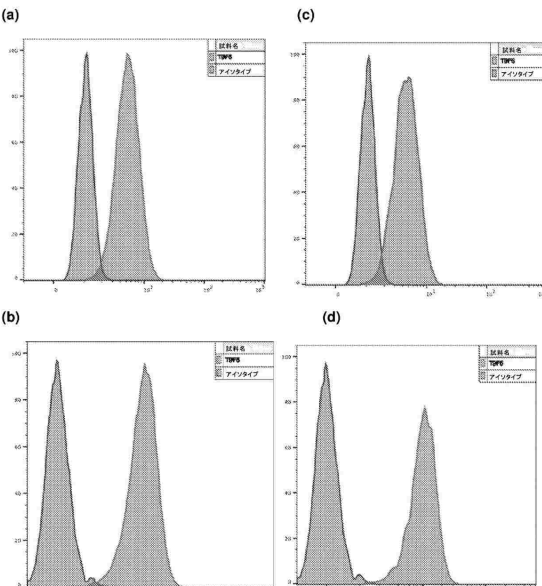
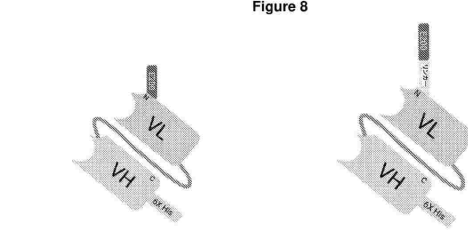
10

20

【 図 7 】



【 図 8 】



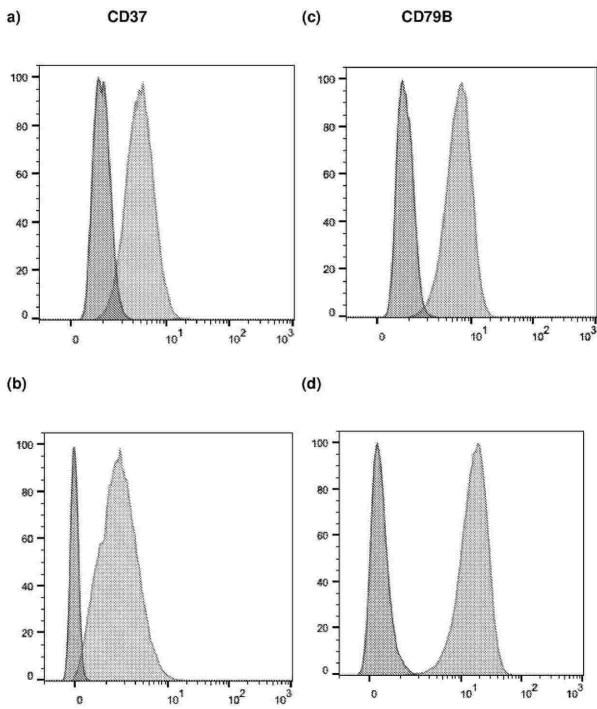
30

40

50

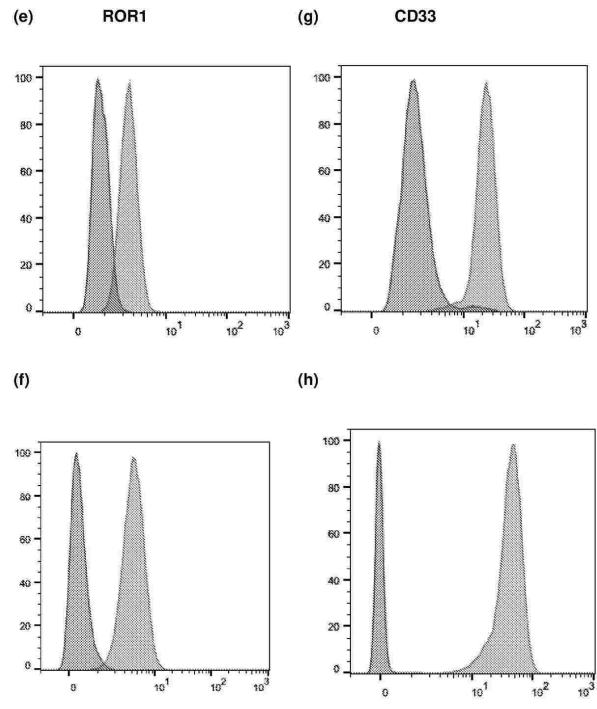
【 図 9 - 1 】

Figure 9



【 図 9 - 2 】

Figure 9 続き

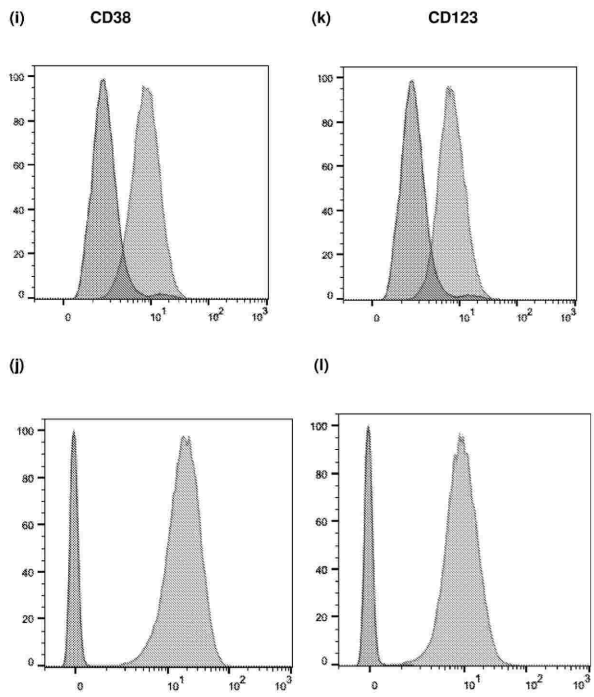


10

20

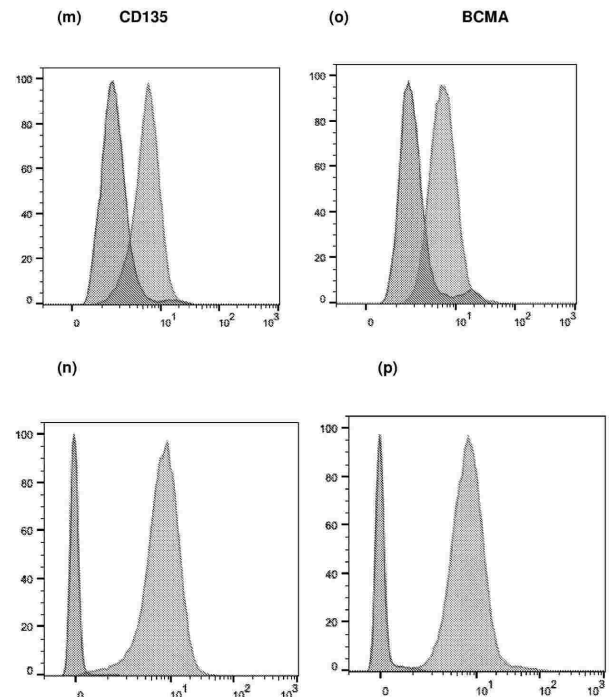
【 図 9 - 3 】

Figure 9 続き



【 図 9 - 4 】

Figure 9 続き

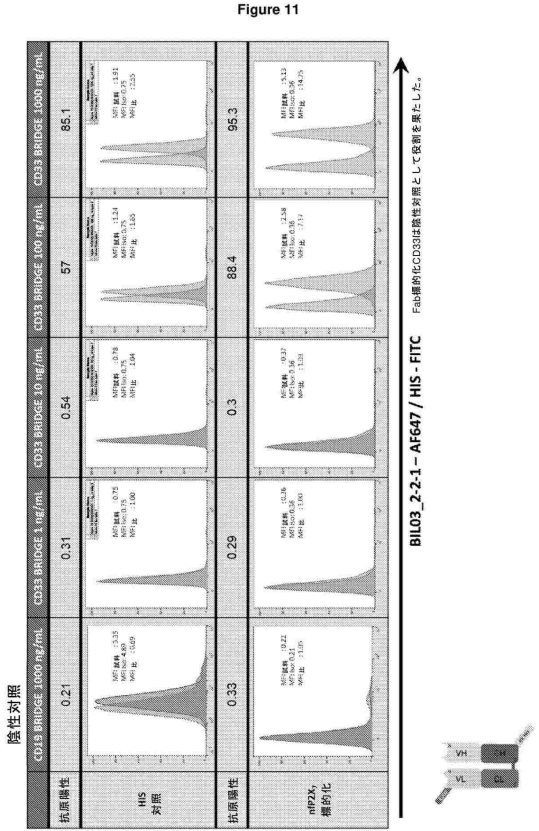


30

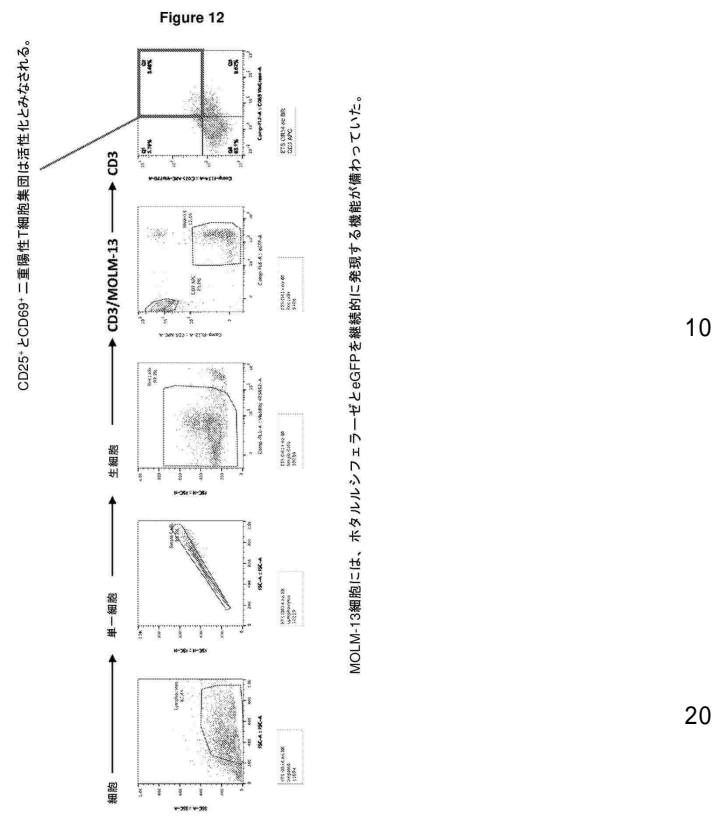
40

50

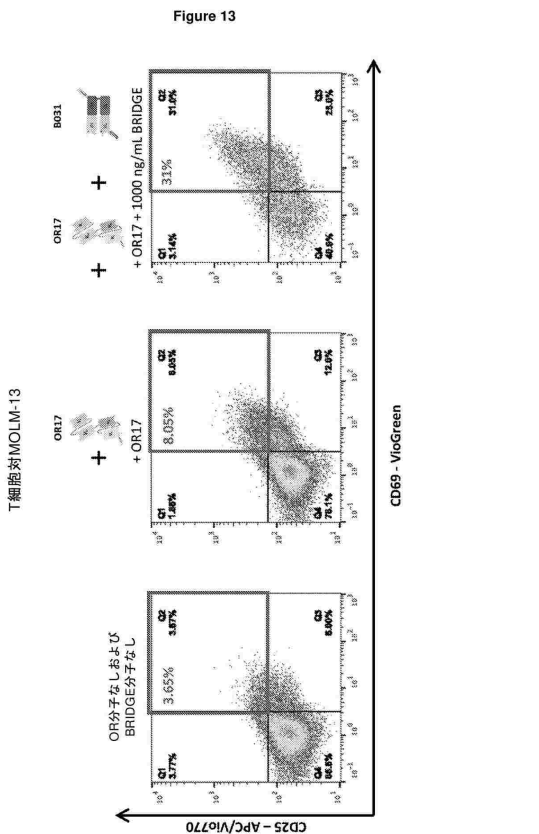
【 図 1 1 】



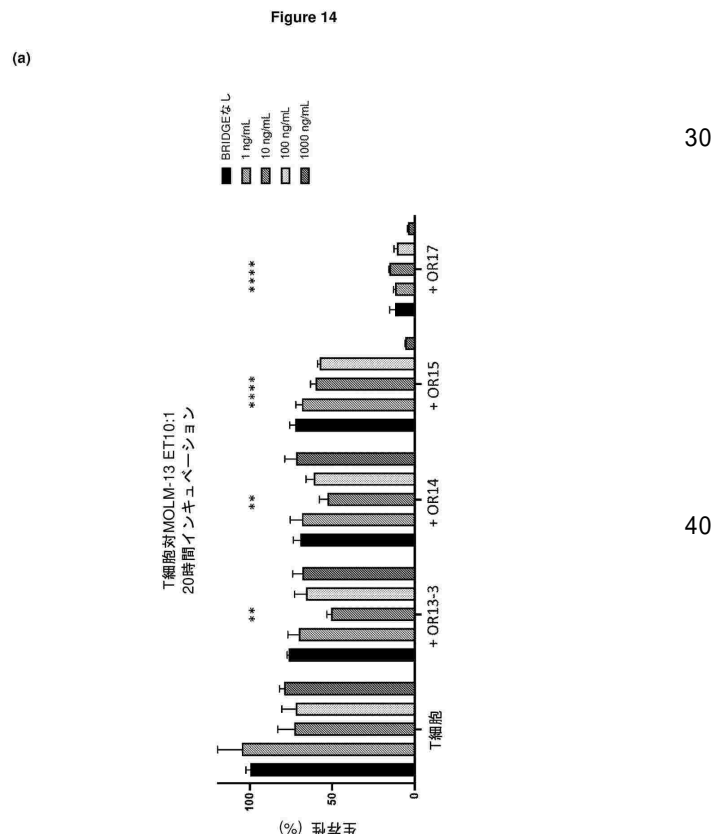
【 図 1 2 】



【 図 1 3 】



【 図 1 4 - 1 】



10

20

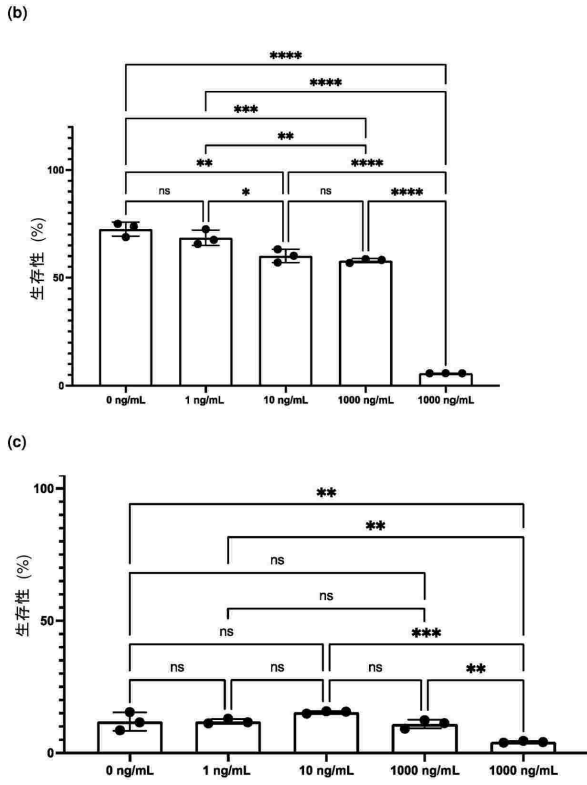
30

40

50

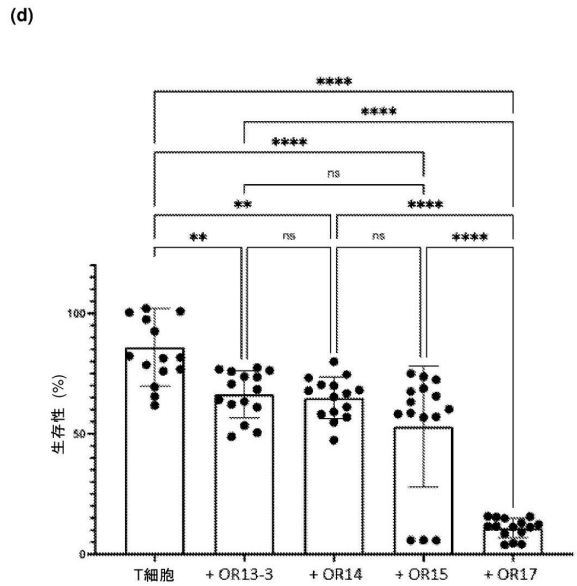
【 図 1 4 - 2 】

Figure 14 続き



【 図 1 4 - 3 】

Figure 14 続き

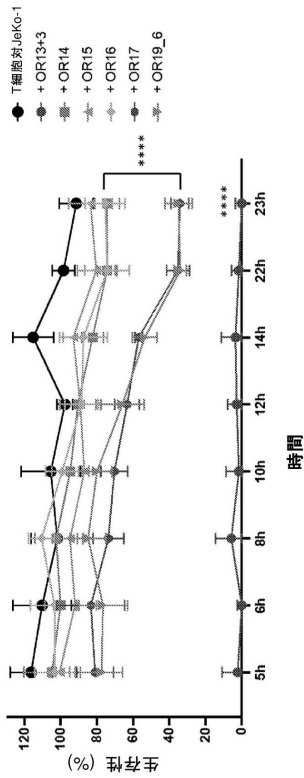


10

20

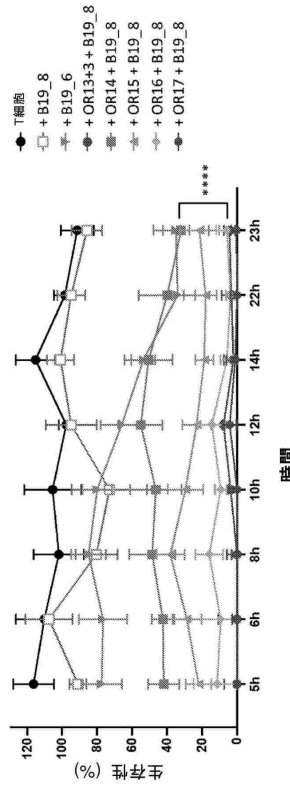
【 図 1 5 】

Figure 15



【 図 1 6 】

Figure 16



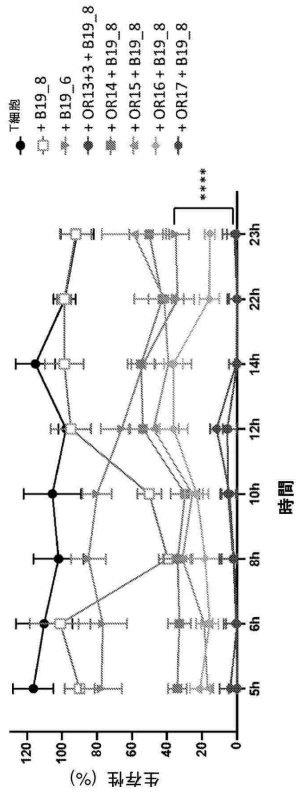
30

40

50

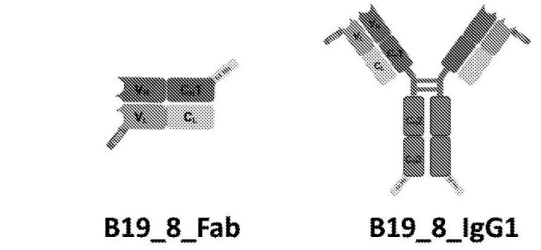
【 図 1 7 】

Figure 17



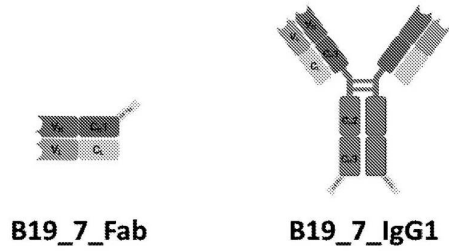
【 図 1 8 】

Figure 18



E200由来ペプチドタグを有する機能性BRIDGE。

10

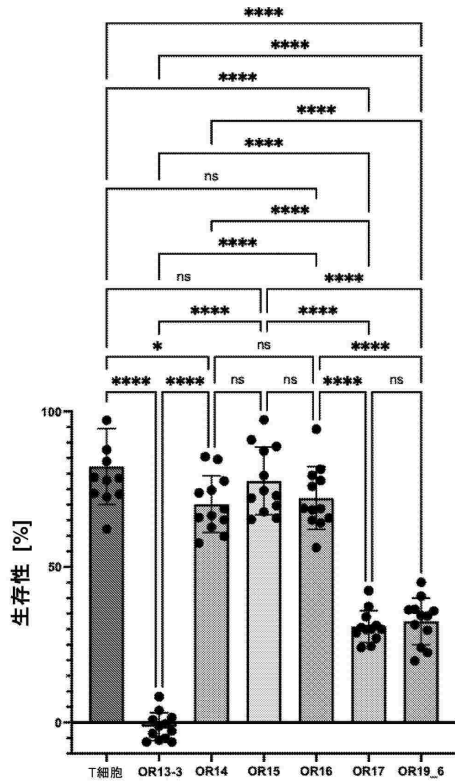


E200由来ペプチドタグを有しない対照BRIDGE。

20

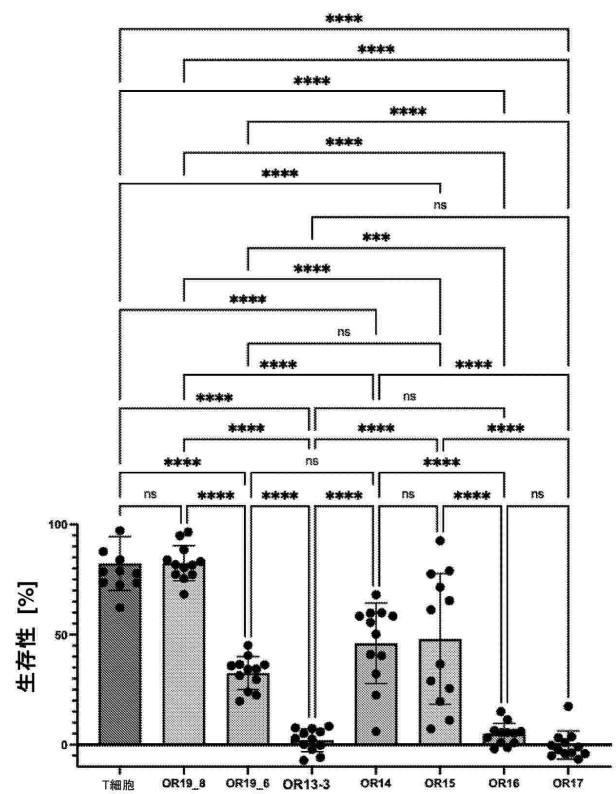
【 図 1 9 】

Figure 19



【 図 2 0 】

Figure 20



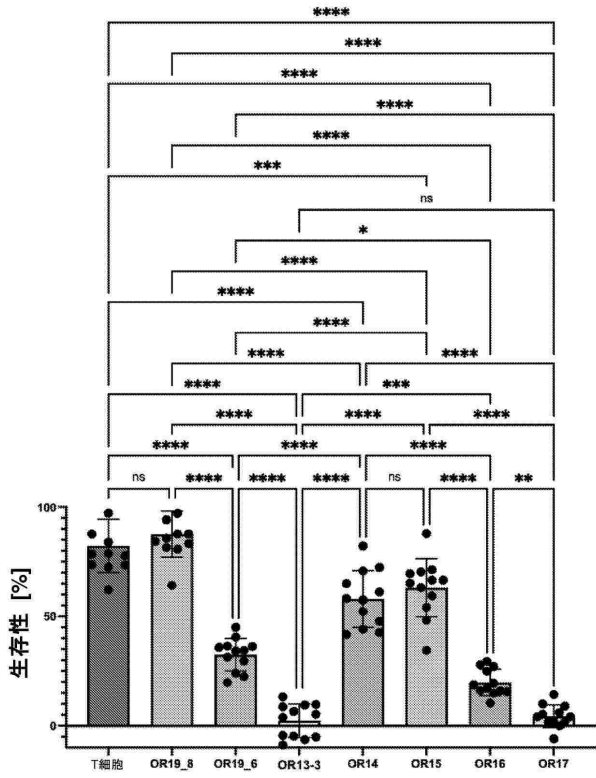
30

40

50

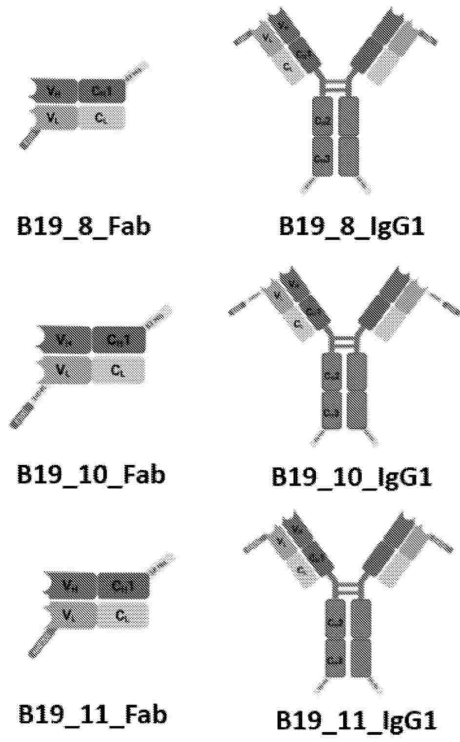
【 図 2 1 】

Figure 21



【 図 2 2 】

Figure 22



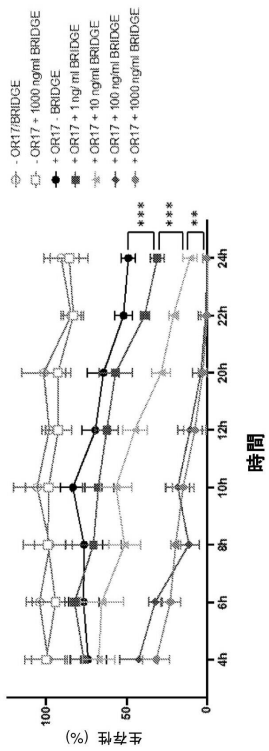
E200由来ペプチドタグを有する機能性BRIDGE。

10

20

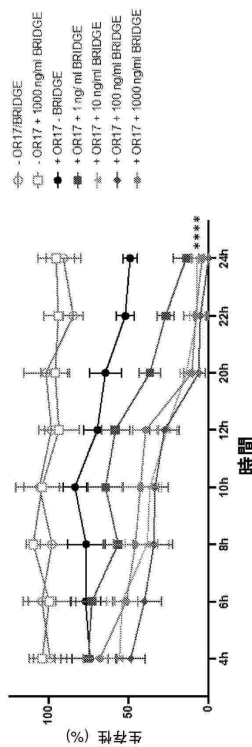
【 図 2 3 】

Figure 23



【 図 2 4 】

Figure 24



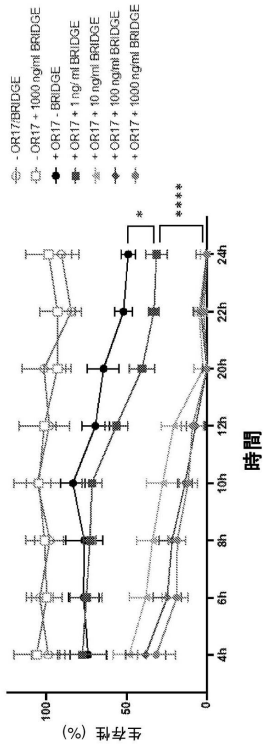
30

40

50

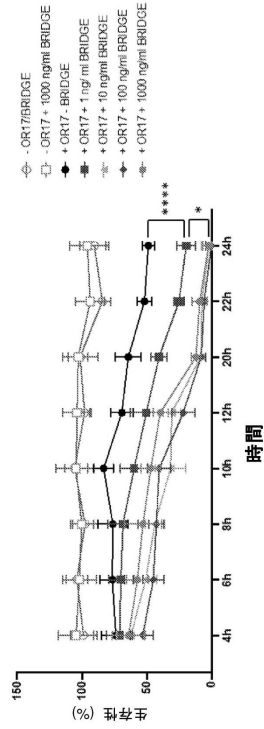
【 図 2 5 】

Figure 25



【 図 2 6 】

Figure 26

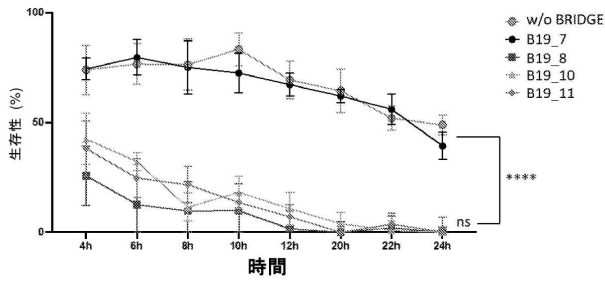


10

20

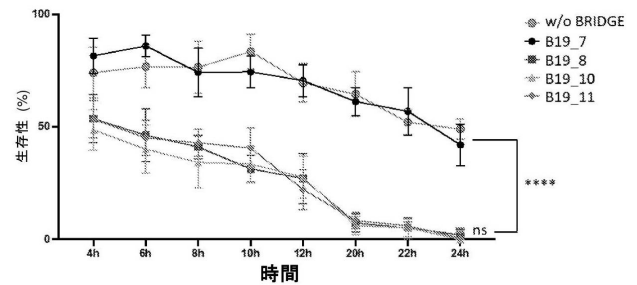
【 図 2 7 】

Figure 27



【 図 2 8 】

Figure 28



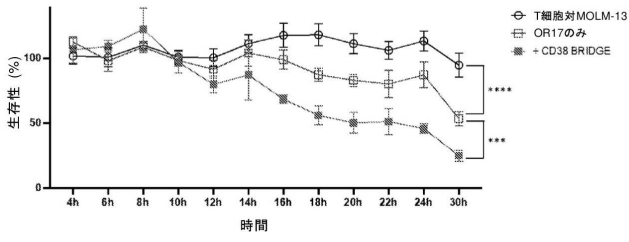
30

40

50

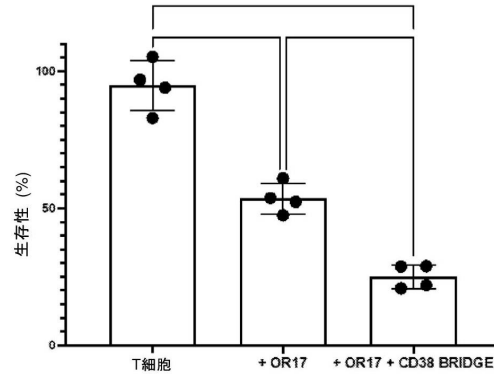
【 29 】

Figure 29



【 30 】

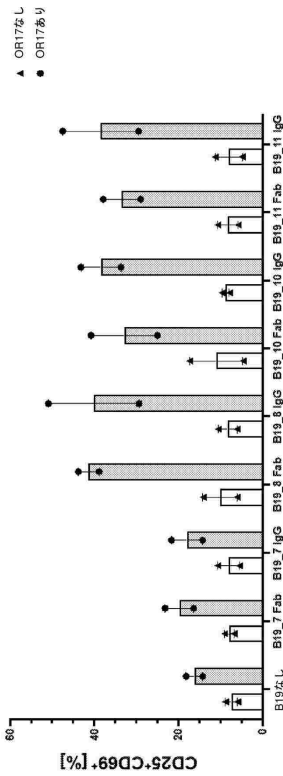
Figure 30



10

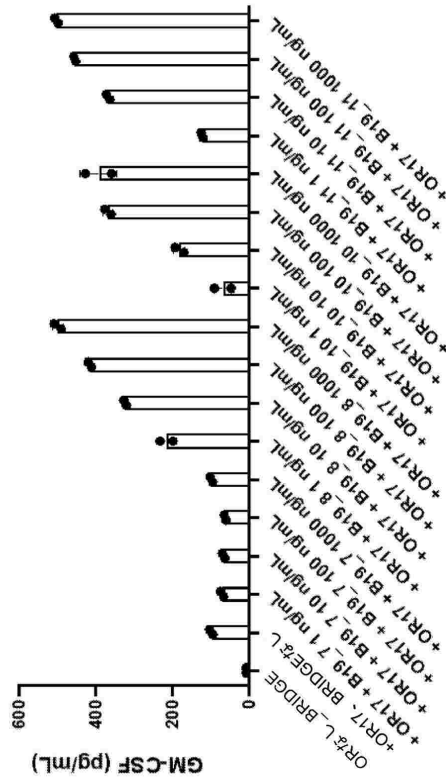
【 31 】

Figure 31



【 32 】

Figure 32



20

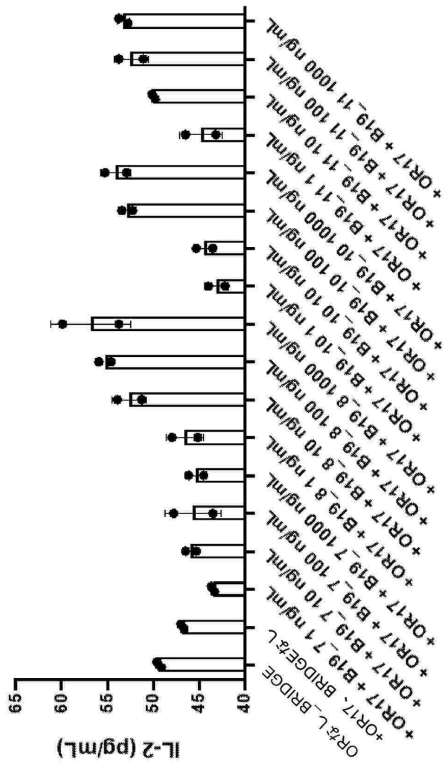
30

40

50

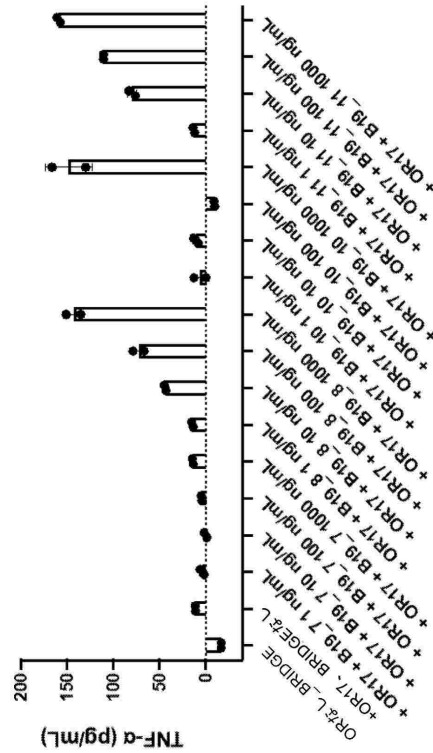
【 3 3 】

Figure 33



【 3 4 】

Figure 34

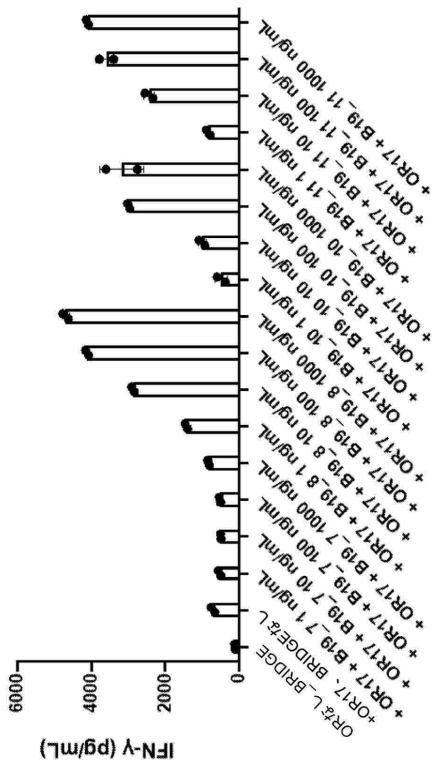


10

20



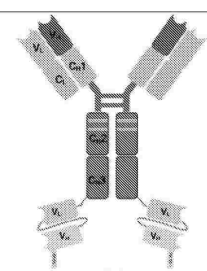
【 3 5 】

Figure 35



【 3 6 - 1 】

Figure 36

オーケストレーション分子	模式的描写
OR_BiKE_1 OR105	nfP2X ₇ XCD16 
OR_BiKE_2 OR106	CD16XnfP2X ₇ 
重鎖四価分子1 OR100	 nfP2X ₇

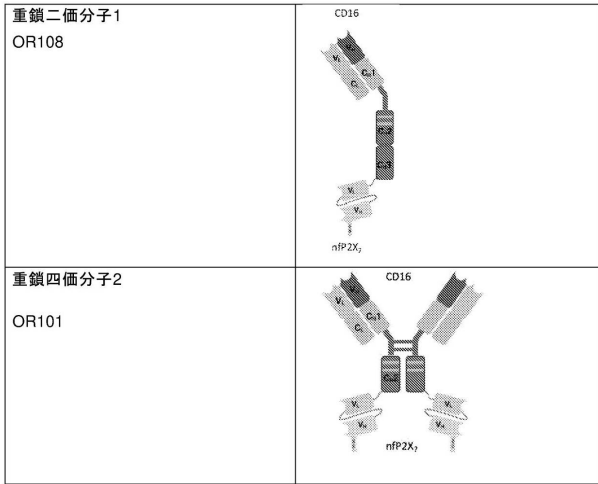
30

40

50

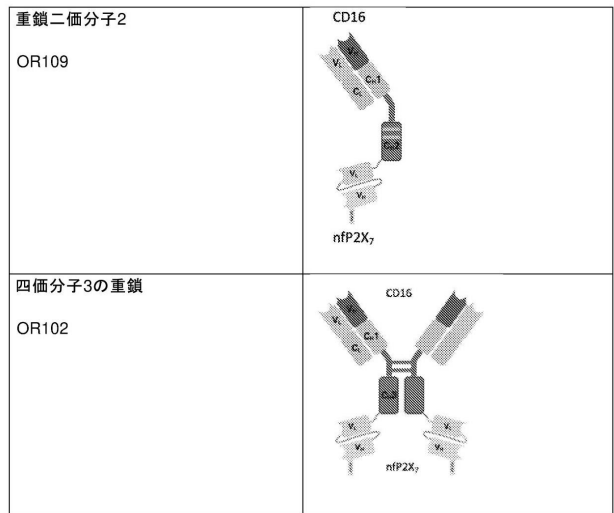
【 図 3 6 - 2 】

Figure 36 続き



【 図 3 6 - 3 】

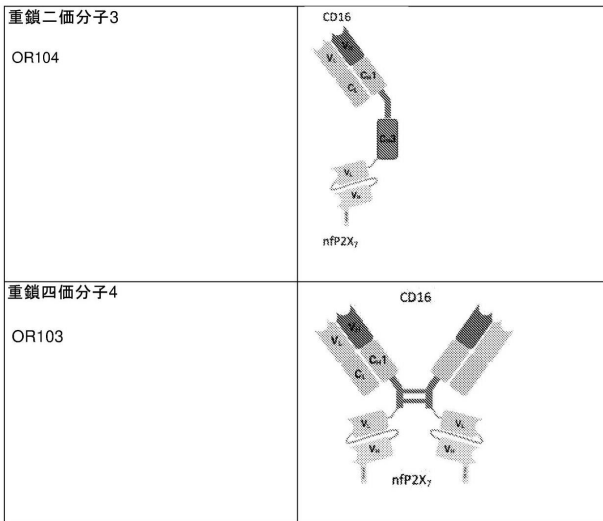
Figure 36 続き



10

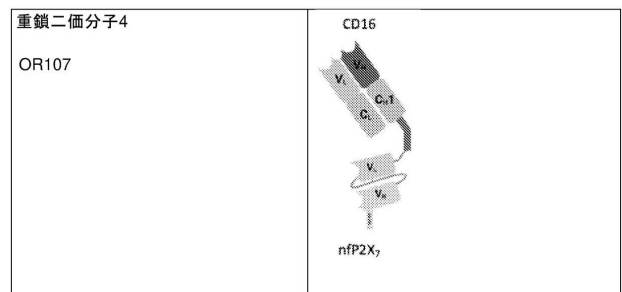
【 図 3 6 - 4 】

Figure 36 続き



【 図 3 6 - 5 】

Figure 36 続き



20

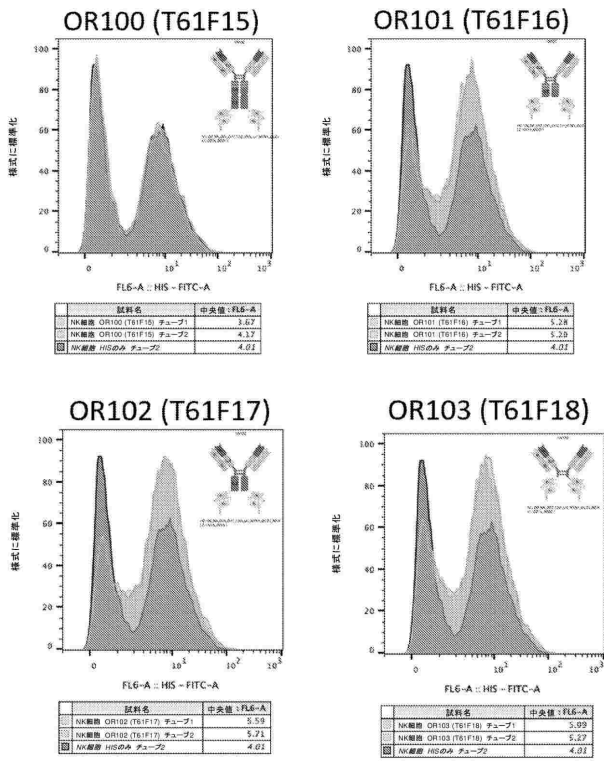
30

40

50

【 37 - 1 】

Figure 37

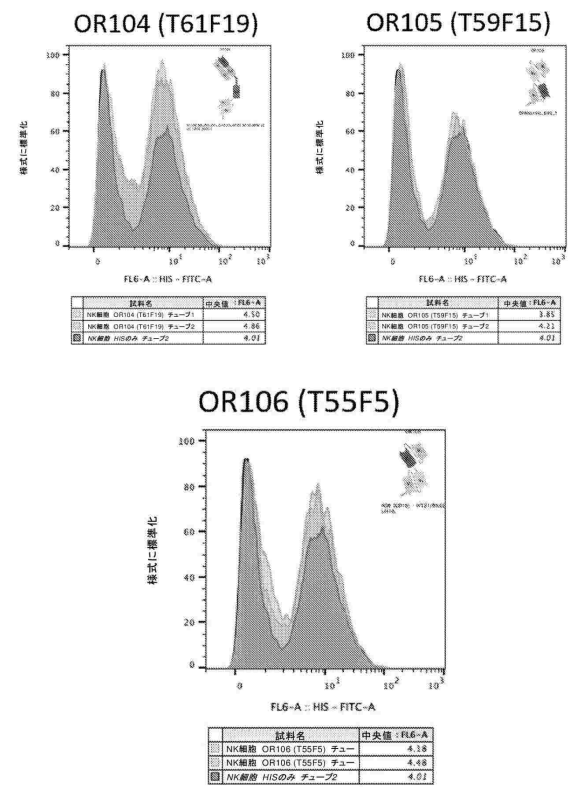


10

20

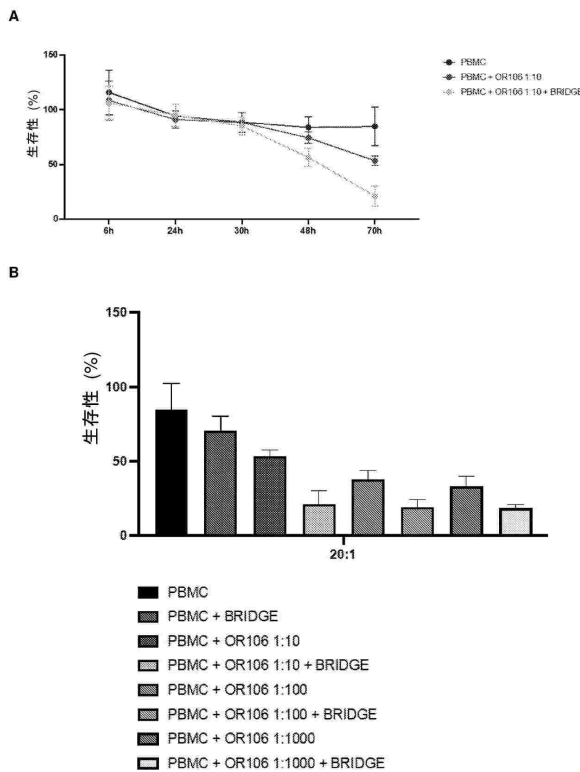
【 37 - 2 】

Figure 37 続き



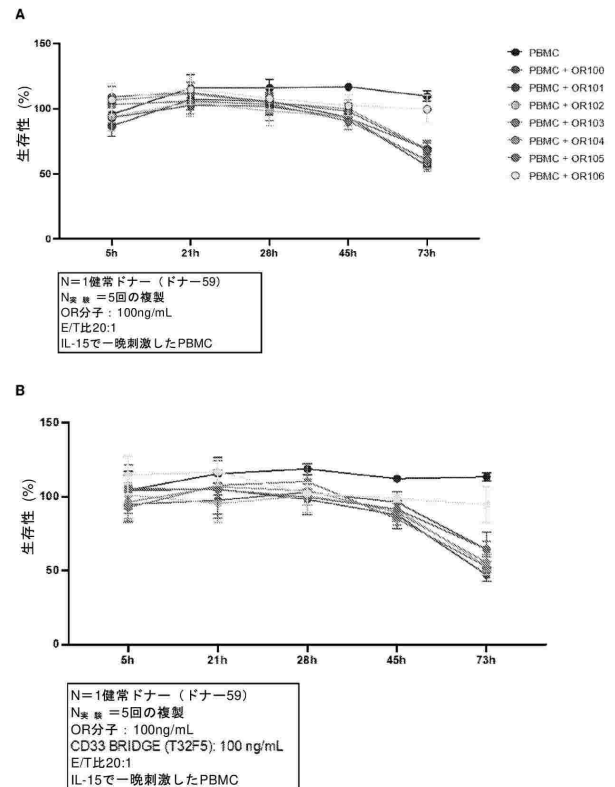
【 38 】

Figure 38



【 39 】

Figure 39



30

40

50

【配列表】

2024532482000001.xml

10

20

30

40

50

【 手続補正書 】

【 提出日 】 令和 6 年 3 月 8 日 (2 0 2 4 . 3 . 8)

【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 配列表

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 配列表 】

2024532482000001.xml

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU2022/051070
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 39/00 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)		
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)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PATENW (WPIAP, EPODOC, FULL TEXT), MEDLINE, CAPLUS, BIOSIS, EMBASE: P2X7, NFP2X7, EGFRvIII, CLDN6, T cell, bridge, adaptor, bispecific, epitope (and like terms); GENOMEQUEST: SEQ ID NOs: CDRs of 309-312, 319, 330-333, 400, 402, 411; APPLICANT/INVENTOR SEARCH (IP Australia Internal databases): BIOSCEPTRE, SCHLEGEL, JOECHNER		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Documents are listed in the continuation of Box C		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> 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 15 November 2022		Date of mailing of the international search report 15 November 2022
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaaustralia.gov.au		Authorised officer Suzanne Malik AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61 2 6283 2058

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/AU2022/051070
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/075789 A1 (BIOSCEPTRE INTERNATIONAL LIMITED) 30 June 2011 abstract, Examples; pages 18, 44, 54	1-18, 21-22, 32, 43-60, 63, 65-71, 90-94 23-31, 33-40
Y	abstract, Examples; pages 18, 44, 54	
X	WO 2019/222796 A1 (CARINA BIOTECH PTY LTD) 28 November 2019 whole document; [0095, 0101, 0103-0104, 0116-0117, 0159, 0301]; SEQ ID NOs 4, 6, 8, 50, 51, 54, 56, 60-61, 65, 67-68	1-18, 21-22, 32, 41-60, 63, 65-94 23-31, 33-40
Y	whole document	
X	WO 2017/041143 A1 (CTM@CRC LTD.) 16 March 2017 [0017, 0160]; SEQ ID NOs: 32, 34, 52, 54	1-18, 21-22, 32, 41-60, 63, 65-94 23-31, 33-40
Y	[0017, 0160]; SEQ ID NOs: 32, 34, 52, 54	
X	STADLER, C.R. et al. 'Characterization of the first-in-class T-cell-engaging bispecific single-chain antibody for targeted immunotherapy of solid tumors expressing the oncofetal protein claudin 6'. <i>Oncoimmunology</i> . 2016. 5(3): e1091555 pages 2, 7-8	1-5, 12-19, 21-22, 32, 43, 51-61, 63, 65-71, 90, 93-94
X	WO 2020/191344 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 24 September 2020 Examples, [00103]; Figure 58	1-5, 12-22, 32, 43, 51-71, 90, 93-94
X	WO 2020/191485 A1 (NATIONAL RESEARCH COUNCIL OF CANADA) 01 October 2020 abstract, pages 35-36; Examples	1-5, 12-19, 21-22, 32, 41-43, 51-61, 63-71, 90, 93-94
Y	ARNDT, C. et al. 'Costimulation improves the killing capability of T cells redirected to tumor cells expressing low levels of CD33: description of a novel modular targeting system.' <i>Leukemia</i> . 2014. 28, 59-69. https://doi.org/10.1038/leu.2013.243 Abstract, pages 59-61	23-31, 33-40
Y	BACHMANN, M. 'The UniCAR system: A modular CAR T cell approach to improve the safety of CAR T cells'. <i>Immunology Letters</i> . 2019. 211: 13-22, ISSN 0165-2478 page 16	23-31, 33-40
Y	ARNDT, C. et al. 'Adaptor CAR Platforms—Next Generation of T Cell-Based Cancer Immunotherapy', <i>Cancers</i> . 2020. 12(5): 1302 (pages 1-20) Figure 2, page 5	23-31, 33-40
Y	ROKHVARGUER, A. et al. 'nfp2X7 as a potential target antigen in CAR-T cell therapy'. <i>Forschungskolloquium, Universitat Tübingen</i> , 24 January 2020, Abstract no. 65, page 91 abstract	23-31, 33-40
E	WO 2022/187906 A1 (BIOSCEPTRE (AUST) PTY LTD) 15 September 2022 [0008-0009, 0034-0035, 0187, 0189]; SEQ ID NOs: 165-167	1-18, 21-60, 65-72, 76-77, 79-81 and 85-94
Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)		

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/AU2022/051070

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.

10

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:

The ST.26 Sequence listing provided did not have all the relevant sequences. The listing ended at SEQ ID NO: 396. Therefore, the sequences within the description were used for certain heavy chain/light chain searches.

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/AU2022/051070

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:
the subject matter listed in Rule 39 on which, under Article 17(2)(a)(i), an international search is not required to be carried out, including

10

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:

20

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See Supplemental Box for Details

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.

30

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.:

40

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

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

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/AU2022/051070
Supplemental Box	
<p>Continuation of: Box III UNITY</p> <p>The specification does not comply with the requirements of unity because the claims do not relate to one invention only. I have found different inventions based on the following features that separate the claims into distinct groups:</p> <p>Group I: Claims 1-71 (full), 90-94 (in part) are directed to an antigen binding molecule (Orchestration molecule) comprising an antigen binding protein that binds (a) tumour specific antigen binding domain and (b) an immune cell surface molecule</p> <p>Group II: Claims 72-89 (full), 90-94 (in part) are directed to an antigen binding protein that binds dysfunctional P2X7 receptor.</p> <p>PCT Rule 13.2, first sentence, states that unity of invention is only fulfilled when there is a technical relationship among the claimed inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features. PCT Rule 13.2, second sentence, defines a special technical feature as a feature which makes a contribution over the prior art.</p> <p>When there is no special technical feature common to all the claimed inventions there is no unity of invention.</p> <p>In the above groups of claims, the identified features may have the potential to make a contribution over the prior art but are not common to all the claimed inventions and therefore cannot provide the required technical relationship. The only feature common to all of the claimed inventions and which provides a technical relationship among them is an antigen binding protein that binds dysfunctional P2X7 receptor, which is known in the art and is disclosed in at least:</p> <p>WO2011/075789 A1</p> <p>Furthermore, Group I can be further divided into several inventions, based on the tumour specific antigen binding protein to which the antigen binding molecule targets. The art is replete with bispecific, multispecific etc binding proteins that target both immune cells and an antigen of interest.</p> <p>Therefore in the light of these documents, the common features cannot be special technical features. Since there is no special technical feature common to all the claimed inventions, the requirements for unity of invention are not satisfied <i>a posteriori</i>.</p> <p>Despite the lack of unity, the search and opinion are based on all claims.</p>	

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/AU2022/051070	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2011/075789 A1	30 June 2011	WO 2011075789 A1	30 Jun 2011
		AU 2010336032 A1	12 Jul 2012
		AU 2010336032 B2	28 Jan 2016
		BR 112012015561 A2	31 Jan 2017
		BR 112012015561 B1	12 Nov 2019
		CA 2784345 A1	30 Jun 2011
		CN 102762595 A	31 Oct 2012
		CN 102762595 B	02 Mar 2016
		EP 2516470 A1	31 Oct 2012
		EP 2516470 B1	07 Feb 2018
		EP 3321285 A1	16 May 2018
		EP 3321285 B1	24 Apr 2019
		JP 2013515013 A	02 May 2013
		JP 5992831 B2	14 Sep 2016
		US 2012329076 A1	27 Dec 2012
		US 8835609 B2	16 Sep 2014
		US 2015218283 A1	06 Aug 2015
		US 9428587 B2	30 Aug 2016
WO 2019/222796 A1	28 November 2019	WO 2019222796 A1	28 Nov 2019
		AU 2019275479 A1	19 Nov 2020
		BR 112020023489 A2	30 Mar 2021
		CA 3099712 A1	28 Nov 2019
		CN 112166193 A	01 Jan 2021
		EP 3797164 A1	31 Mar 2021
		JP 2021524248 A	13 Sep 2021
		KR 20210013691 A	05 Feb 2021
		SG 11202010451Q A	27 Nov 2020
		US 2022089718 A1	24 Mar 2022
WO 2017/041143 A1	16 March 2017	WO 2017041143 A1	16 Mar 2017
		AU 2016318230 A1	12 Apr 2018
		AU 2016318230 B2	21 May 2020
		AU 2020210185 A1	13 Aug 2020
		AU 2020210185 B2	09 Dec 2021
		AU 2022201263 A1	17 Mar 2022
		CN 108350462 A	31 Jul 2018

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/AU2022/051070	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		CN 108350462 B	27 May 2022
		CN 114891116 A	12 Aug 2022
		EP 3347474 A1	18 Jul 2018
		EP 3347474 B1	04 Nov 2020
		EP 3816294 A1	05 May 2021
		JP 2018526033 A	13 Sep 2018
		JP 6957471 B2	02 Nov 2021
		JP 2022017256 A	25 Jan 2022
		KR 20180043841 A	30 Apr 2018
		NZ 740820 A	25 Mar 2022
		US 2019365805 A1	05 Dec 2019
		US 2021038649 A1	11 Feb 2021
WO 2020/191344 A1	24 September 2020	WO 2020191344 A1	24 Sep 2020
		CA 3134056 A1	24 Sep 2020
		CN 114206934 A	18 Mar 2022
		EP 3941944 A1	26 Jan 2022
		JP 2022525478 A	16 May 2022
		US 2022177583 A1	09 Jun 2022
WO 2020/191485 A1	01 October 2020	WO 2020191485 A1	01 Oct 2020
		AU 2020249296 A1	11 Nov 2021
		CA 3135043 A1	01 Oct 2020
		CL 2021002500 A1	08 Apr 2022
		CN 113853388 A	28 Dec 2021
		CO 2021012705 A2	28 Jan 2022
		EA 202192413 A1	30 Dec 2021
		EP 3947461 A1	09 Feb 2022
		IL 286690 A	31 Oct 2021
		JP 2022528368 A	10 Jun 2022
		KR 20210148228 A	07 Dec 2021
		PE 20212212 A1	19 Nov 2021
		SG 11202110574S A	28 Oct 2021
		US 2022193132 A1	23 Jun 2022

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members		International application No. PCT/AU2022/051070	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2022/187906 A1	15 September 2022	WO 2022187906 A1	15 Sep 2022
End of Annex			
<p><small>Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)</small></p>			

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 1 2 N 15/62 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 K 47/68 (2017.01)
 A 6 1 K 35/12 (2015.01)
 A 6 1 K 35/17 (2015.01)
 A 6 1 K 35/15 (2015.01)
 C 1 2 N 5/0783(2010.01)

F I

C 1 2 N 15/62
 A 6 1 K 39/395
 A 6 1 K 39/395
 A 6 1 K 39/395
 A 6 1 K 39/395
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 K 47/68
 A 6 1 K 39/395
 A 6 1 K 39/395
 A 6 1 K 39/395
 A 6 1 K 39/395
 A 6 1 K 35/12
 A 6 1 K 35/17
 A 6 1 K 35/15
 C 1 2 N 5/0783

テーマコード (参考)

Z
 N
 T
 Y
 E

 C
 L
 R
 S

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
 E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
 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,J
 M,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,T
 H,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

オーストラリア国 2 1 1 3 ニュー・サウス・ウェールズ, ノース・ライド, リベット・ロード
 1, ケア・オブ・バイオセプター (オースト) プロプライエタリー・リミテッド

(72)発明者

ジョーチュナー, アレクサンダー

オーストラリア国 2 1 1 3 ニュー・サウス・ウェールズ, ノース・ライド, リベット・ロード
 1, ケア・オブ・バイオセプター (オースト) プロプライエタリー・リミテッド

F ターム (参考)

4B065 AA90X AA90Y AB01 AC14 BA02 CA44 CA46
 4C076 AA95 BB01 BB11 CC27 CC41 EE41 EE59 FF31 FF68
 4C085 AA13 AA14 AA16 BB31 BB33 BB34 BB35 BB36 BB37 BB41
 BB43 CC22 CC23 DD62 EE01 GG01 GG08 GG10
 4C087 AA01 AA02 BB43 BB63 NA13 NA14 ZB26
 4H045 AA10 AA30 BA09 BA41 CA40 DA76 EA20 EA50 FA74