

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-527879

(P2024-527879A)

(43)公表日 令和6年7月26日(2024.7.26)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード(参考)	
C 1 2 N	5/10 (2006.01)	C 1 2 N	5/10	Z N A	4 B 0 6 5
C 1 2 N	5/0783(2010.01)	C 1 2 N	5/0783		4 C 0 8 5
A 6 1 K	35/17 (2015.01)	A 6 1 K	35/17		4 C 0 8 7
A 6 1 K	39/00 (2006.01)	A 6 1 K	39/00	H	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N	
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求
		(全126頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号	特願2024-503984(P2024-503984)	(71)出願人	500039463
(86)(22)出願日	令和4年7月22日(2022.7.22)		ボード オブ リージェンツ, ザ ユニバ
(85)翻訳文提出日	令和6年3月22日(2024.3.22)		ーシティ オブ テキサス システム
(86)国際出願番号	PCT/US2022/074062		BOARD OF REGENTS, TH
(87)国際公開番号	WO2023/004425		E UNIVERSITY OF TEX
(87)国際公開日	令和5年1月26日(2023.1.26)		AS SYSTEM
(31)優先権主張番号	63/225,281		アメリカ合衆国 7 8 7 0 1 テキサス州
(32)優先日	令和3年7月23日(2021.7.23)		, オースティン, ウェスト 7 番 ストリ
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		ート 2 1 0
			2 1 0 West 7 th Street
(31)優先権主張番号	63/310,526		Austin, Texas 7 8 7 0 1
(32)優先日	令和4年2月15日(2022.2.15)		U . S . A .
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	110000729
			弁理士法人ユニアス国際特許事務所
(31)優先権主張番号	63/344,931	(72)発明者	リウ, エンリ
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 養子免疫療法のための機能が強化されたCD3発現ナチュラルキラー細胞

(57)【要約】

本開示の実施形態には、NK細胞をヒトの手によって改変し、NK細胞上に天然には発現しないT細胞受容体およびCD3共受容体を発現させる方法および組成物が含まれる。このように改変されたNK細胞は、改変されたNK細胞に結合する抗CD3抗体を含むように調整された二重特異性抗体または多重特異性抗体と効果的に作用し、それによって、抗体も結合する標的細胞のシグナル伝達、活性化、および細胞傷害性を誘発する。よって、NK細胞は、二重特異性NK細胞エンゲージャー(BiKE)および二重特異性T細胞エンゲージャー(BiT E)と効果的に作用できるように特別に構成されている。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

CD3、CD3、CD3、またはCD3の単鎖または任意の組合せの一部またはすべてを発現するように改変されたNK細胞を含む組成物。

【請求項 2】

前記NK細胞が、TCR鎖、TCR鎖、TCR鎖、およびTCR鎖のうちの1つまたは複数を発現するように改変されている、請求項1に記載の組成物。

【請求項 3】

前記NK細胞が、T細胞受容体(TCR)鎖またはTCR鎖を発現するように改変されている、請求項1または2に記載の組成物。

10

【請求項 4】

前記NK細胞が、TCR鎖、TCR鎖、TCR鎖、およびTCR鎖のうちの1つまたは複数の定常領域のみの一部またはすべてを発現するように改変されている、請求項1に記載の組成物。

【請求項 5】

前記NK細胞が、T細胞受容体(TCR)鎖またはTCR鎖の定常領域のみの一部またはすべてを発現するように改変されている、請求項1に記載の組成物。

【請求項 6】

前記NK細胞が、CD3の一部またはすべて、CD3、CD3、およびCD3のうちの2つを発現するように改変されている、請求項1から5のいずれか一項に記載の組成物。

20

【請求項 7】

前記NK細胞が、CD3、CD3、CD3、および/またはCD3の全長を発現するように改変されている、請求項1から6のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記CD3、CD3、CD3、およびCD3のうちのいずれか1つまたは複数、1つまたは複数の細胞内シグナル伝達ドメインに異種的に連結されている、請求項1から7のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、CD16、NKG2D、DAP10、DAP12、2B4、4-1BB、CD2、CD28およびこれらの組合せからなる群から選択される、請求項8に記載の組成物。

30

【請求項 10】

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、DAP10細胞内シグナル伝達ドメインを含む、請求項8または9に記載の組成物。

【請求項 11】

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号115と少なくとも約85%同一のアミノ酸配列を含む、請求項8から10のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 12】

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号115によるアミノ酸配列を含む、請求項8から11のいずれか一項に記載の組成物。

40

【請求項 13】

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、CD28細胞内シグナル伝達ドメインを含む、請求項8または9に記載の組成物。

【請求項 14】

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号116と少なくとも約85%同一のアミノ酸配列を含む、請求項8、9、または13のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 15】

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号116によるアミノ酸配列を含む、請求項8、9、13、または14のいずれか一項に記載の組成物。

50

【請求項 16】

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、DAP10およびCD28細胞内シグナル伝達ドメインを含む、請求項8または9に記載の組成物。

【請求項 17】

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号117と少なくとも約85%同一のアミノ酸配列を含む、請求項8、9、または16のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 18】

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号117によるアミノ酸配列を含む、請求項8、9、16、または17のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 19】

1つまたは複数の二重特異性抗体または多重特異性抗体をさらに含み、該二重特異性抗体または多重特異性抗体が抗CD3抗体を含む、請求項1から18のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 20】

前記NK細胞が抗体を発現する、請求項19に記載の組成物。

【請求項 21】

前記NK細胞が抗体と複合体を形成する、請求項19または20に記載の組成物。

【請求項 22】

前記抗体が、ブリナツモマブである、請求項20または21に記載の組成物。

【請求項 23】

TCRががん抗原またはウイルス抗原を対象とする、請求項1から22のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 24】

前記NK細胞が、臍帯血(CB)、末梢血(PB)、骨髓、幹細胞、またはこれらの混合物に由来する、先行する請求項のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 25】

前記NK細胞が事前活性化される、先行する請求項のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 26】

前記NK細胞が1種または複数種のサイトカインで事前活性化される、請求項25に記載の組成物。

【請求項 27】

前記サイトカインが、IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-18、IL-21、またはこれらの組合せである、請求項26に記載の組成物。

【請求項 28】

前記NK細胞が拡大される、先行する請求項のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 29】

前記NK細胞がIL-2の存在下で拡大される、請求項28に記載の組成物。

【請求項 30】

前記NK細胞が1種または複数種の異種タンパク質を発現するように改変されている、先行する請求項のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 31】

前記異種タンパク質が、操作された抗原受容体、サイトカイン、ホーミング受容体、またはケモカイン受容体である、請求項30に記載の組成物。

【請求項 32】

前記操作された抗原受容体が、キメラ抗原受容体および/または操作されたT細胞受容体である、請求項31に記載の組成物。

【請求項 33】

前記操作された抗原受容体が操作されたT細胞受容体であり、該操作されたT細胞受容体がNY-ESO抗原を標的とする、請求項32に記載の組成物。

【請求項 34】

10

20

30

40

50

前記 T 細胞受容体が、配列番号 25 と少なくとも 85% 同一の配列および配列番号 26 と少なくとも 85% 同一の配列を含む、請求項 33 に記載の組成物。

【請求項 35】

前記操作された抗原受容体が操作された T 細胞受容体であり、該操作された T 細胞受容体が PRAME 抗原を標的とする、請求項 33 に記載の組成物。

【請求項 36】

標的 PRAME 抗原エピトープが SLLQLHLIGL (配列番号 131) および / または QLLALLPSL (配列番号 132) である、請求項 35 に記載の組成物。

【請求項 37】

前記 T 細胞受容体が、配列番号 135 と少なくとも 85% 同一の配列および配列番号 136 と少なくとも 85% 同一の配列を含む、請求項 35 または 36 に記載の組成物。 10

【請求項 38】

前記 T 細胞受容体が、配列番号 139 と少なくとも 85% 同一の配列および配列番号 140 と少なくとも 85% 同一の配列を含む、請求項 35 または 36 に記載の組成物。

【請求項 39】

前記 T 細胞受容体が、配列番号 143 と少なくとも 85% 同一の配列および配列番号 144 と少なくとも 85% 同一の配列を含む、請求項 35 または 36 に記載の組成物。

【請求項 40】

前記異種タンパク質がサイトカインである、請求項 30 から 39 のいずれか一項に記載の組成物。 20

【請求項 41】

前記サイトカインが、IL-15、IL-12、IL-2、IL-18、IL-21、IL-23、IL-7、GM-CSF、またはこれらの組合せからなる群から選択される、請求項 26 から 40 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 42】

前記サイトカインが膜結合性である、請求項 41 に記載の組成物。

【請求項 43】

前記サイトカインが IL-15 である、請求項 41 または 42 に記載の組成物。

【請求項 44】

膜結合性サイトカインが、CD8、CD28、CD27、B7H3、IgG1、IgG4、CD4、DAP10、または DAP12 からの膜貫通ドメインを含む、請求項 42 または 43 に記載の組成物。 30

【請求項 45】

前記 NK 細胞がキメラ抗原受容体およびサイトカインを発現する、請求項 26 から 44 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 46】

二重特異性抗体が、がん抗原を標的とする抗体を含む、先行する請求項のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 47】

前記がん抗原が CD19 抗原である、請求項 46 に記載の組成物。 40

【請求項 48】

前記二重特異性抗体が、ブリナツモマブである、請求項 46 または 47 に記載の組成物。

【請求項 49】

複合体を含む組成物であって、

(1) CD3 受容体複合体の一部またはすべてを発現するように改変され、T 細胞受容体 (TCR) 鎖または TCR 鎖を任意選択で発現するように改変された NK 細胞、および

(2) 該 NK 細胞上の CD3 に結合する抗 CD3 抗体を含む二重特異性抗体または多重特異性抗体を含む組成物。 50

【請求項 50】

前記NK細胞が、配列番号25および配列番号26と少なくとも85%同一であるTCR鎖を発現するように改変され、該TCR鎖がNY-ESO抗原を標的とし、前記二重特異性抗体がブリナツモマブである、請求項49に記載の組成物。

【請求項 51】

前記NK細胞が、CD3、CD3、CD3、および/またはCD3の全長を発現するように改変されている、請求項49または50に記載の組成物。

【請求項 52】

CD3、CD3、CD3、およびCD3のうちのいずれか1つまたは複数が、1つまたは複数の細胞内シグナル伝達ドメインに異種的に連結されている、請求項49から51のいずれか一項に記載の組成物。 10

【請求項 53】

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、CD16、NKG2D、DAP10、DAP12、2B4、4-1BB、CD2、CD28、DNAMおよびこれらの組合せからなる群から選択される、請求項52に記載の組成物。

【請求項 54】

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、DAP10細胞内シグナル伝達ドメインを含む、請求項52または53に記載の組成物。

【請求項 55】

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号115と少なくとも約85%同一のアミノ酸配列を含む、請求項52から54のいずれか一項に記載の組成物。 20

【請求項 56】

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号115によるアミノ酸配列を含む、請求項52から55のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 57】

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、CD28細胞内シグナル伝達ドメインを含む、請求項52または53に記載の組成物。

【請求項 58】

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号116と少なくとも約85%同一のアミノ酸配列を含む、請求項52、53、または57のいずれか一項に記載の組成物。 30

【請求項 59】

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号116によるアミノ酸配列を含む、請求項52、53、57、または58のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 60】

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、DAP10およびCD28細胞内シグナル伝達ドメインを含む、請求項52または53に記載の組成物。

【請求項 61】

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号117と少なくとも約85%同一のアミノ酸配列を含む、請求項52、53、または60のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 62】

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号117によるアミノ酸配列を含む、請求項52、53、60、または61のいずれか一項に記載の組成物。 40

【請求項 63】

前記複合体が、薬学的に許容される賦形剤に包まれている、請求項49から62のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 64】

前記複合体が、送達デバイスに収容されている、請求項49から63のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 65】

個体におけるがんを処置する方法であって、請求項1から64に記載の組成物のいずれ 50

か 1 つの治療有効量を該個体に投与するステップを含む方法。

【請求項 6 6】

前記 N K 細胞および抗体が、前記個体に同時に投与される、請求項 6 5 に記載の方法。

【請求項 6 7】

前記 N K 細胞および抗体が、同じ製剤中で投与される、請求項 6 5 または 6 6 に記載の方法。

【請求項 6 8】

前記 N K 細胞および抗体が、前記個体への投与前に予め複合体化されている、請求項 6 5 から 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 9】

前記 N K 細胞および抗体が、異なる時点で前記個体に投与される、請求項 6 5 に記載の方法。

10

【請求項 7 0】

前記 N K 細胞および抗体が、注入により投与される、請求項 6 5 から 6 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 1】

前記 N K 細胞が、前記個体に関して自家である、請求項 6 5 から 7 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 2】

前記 N K 細胞が、前記個体に関して同種である、請求項 6 5 から 7 1 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 7 3】

二重特異性または多重特異性の抗 C D 3 抗体による個体の処置のために、がん抗原に対する N K 細胞の特異性をリダイレクトする方法であって、該抗体と、C D 3 受容体複合体の一部またはすべてを任意選択で発現し、T C R 鎖または T C R 鎖の一部またはすべてを任意選択で発現する N K 細胞とを該個体に投与するステップを含む方法。

【請求項 7 4】

前記 C D 3 受容体複合体の一部またはすべてを発現するように N K 細胞を改変するステップをさらに含む、請求項 7 3 に記載の方法。

【請求項 7 5】

前記 N K 細胞が、C D 3 、C D 3 、C D 3 、および / または C D 3 の全長を発現するように改変される、請求項 7 3 または 7 4 に記載の方法。

30

【請求項 7 6】

C D 3 、C D 3 、C D 3 、および C D 3 のうちのいずれか 1 つまたは複数が、1 つまたは複数の細胞内シグナル伝達ドメインに異種的に連結されている、請求項 7 3 から 7 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 7】

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、C D 1 6 、N K G 2 D 、D A P 1 0 、D A P 1 2 、2 B 4 、4 - 1 B B 、C D 2 、C D 2 8 、D N A M およびこれらの組合せからなる群から選択される、請求項 7 6 に記載の方法。

40

【請求項 7 8】

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、D A P 1 0 細胞内シグナル伝達ドメインを含む、請求項 7 6 または 7 7 に記載の方法。

【請求項 7 9】

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号 1 1 5 と少なくとも約 8 5 % 同一のアミノ酸配列を含む、請求項 7 6 から 7 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 0】

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号 1 1 5 によるアミノ酸配列を含む、請求項 7 6 から 7 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 1】

50

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、CD28細胞内シグナル伝達ドメインを含む、請求項76または77に記載の方法。

【請求項82】

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号116と少なくとも約85%同一のアミノ酸配列を含む、請求項76、77、または81のいずれか一項に記載の方法。

【請求項83】

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号116によるアミノ酸配列を含む、請求項76、77、81、または82のいずれか一項に記載の方法。

【請求項84】

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、DAP10およびCD28細胞内シグナル伝達ドメインを含む、請求項76または77に記載の方法。 10

【請求項85】

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号117と少なくとも約85%同一のアミノ酸配列を含む、請求項76、77、または84のいずれか一項に記載の方法。

【請求項86】

前記細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号117によるアミノ酸配列を含む、請求項76、77、84、または85のいずれか一項に記載の方法。

【請求項87】

前記TCR鎖または前記TCR鎖の一部またはすべてを発現するようにNK細胞を改変するステップをさらに含む、請求項73から86のいずれか一項に記載の方法。 20

【請求項88】

前記TCR鎖または前記TCR鎖がNY-ESO抗原に対して標的化される、請求項73から87のいずれか一項に記載の方法。

【請求項89】

前記TCR鎖がTCR鎖であり、配列番号25および配列番号26と少なくとも85%同一である、請求項73から88のいずれか一項に記載の方法。

【請求項90】

前記TCR鎖または前記TCR鎖がPRAME抗原に対して標的化される、請求項73から86のいずれか一項に記載の方法。

【請求項91】

標的PRAME抗原エピトープがSLLQLHLIGL(配列番号131)および/またはQLLALLPSL(配列番号132)である、請求項90に記載の方法。 30

【請求項92】

前記TCR鎖が、配列番号135と少なくとも85%同一の配列および配列番号136と少なくとも85%同一の配列を含む、請求項90または91に記載の方法。

【請求項93】

前記TCR鎖が、配列番号139と少なくとも85%同一の配列および配列番号140と少なくとも85%同一の配列を含む、請求項90または91に記載の方法。

【請求項94】

前記TCR鎖が、配列番号143と少なくとも85%同一の配列および配列番号144と少なくとも85%同一の配列を含む、請求項90または91に記載の方法。 40

【請求項95】

前記NK細胞を改変して、1つまたは複数の追加の異種タンパク質を発現させるステップをさらに含む、請求項73から94のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2021年7月23日に出願された米国仮特許出願第63/225,281号に対する優先権を主張し、2022年2月15日に出願された米国仮特許出願第63/310,526号に対する優先権も主張し、2022年5月23日に出願された米国仮特 50

許出願第63/344,931号に対する優先権も主張するものであり、これらはそれぞれ参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

I. 技術分野

本開示は、少なくとも免疫学、細胞生物学、分子生物学、および少なくともがん医学を含む医学の分野に関する。

【背景技術】

【0003】

II. 背景

ナチュラルキラー（NK）細胞は、潜在的な抗腫瘍エフェクターとして研究されてきたが、主に抗原特異性の欠如に関連するいくつかの障壁が、それらの治療的利用を制限する。これを克服するための一つのアプローチは、NK細胞に、キメラ抗原受容体（CAR）または操作されたT細胞受容体（TCR）を形質導入して、所望の抗原を標的とすることである。T細胞では、T細胞表面のCD3に結合し、がん細胞表面の抗原にも結合する二重特異性T細胞エンゲージャー（BiTE）などの二重特異性抗体や多重特異性抗体を利用することができる。CD3は4つの異なる鎖から構成されており、哺乳類では、複合体はCD3鎖、CD3鎖、および2つのCD3鎖を含有する。これらの鎖は、T細胞受容体（TCR）および鎖（ゼータ鎖）と会合し、Tリンパ球において活性化シグナルを生じる。しかし、NK細胞は、CD3受容体複合体またはTCRを天然には発現しない。

10

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本開示は、NK細胞を利用する免疫療法を含む免疫療法を改良するという、当技術分野における長年のニーズを満たすものである。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本開示の実施形態は、養子細胞療法を使用するがんを有する個体の処置のための方法および組成物を含む。具体的な実施形態では、個体には、標的細胞のシグナル伝達、活性化、および殺滅を開始するために、改変されたNK細胞と、NK細胞に結合することができる抗体との両方を含む二分割療法の治療有効量が提供される。本開示は、NK細胞には天然には発現せず、協働して作用する複数のタンパク質（NK細胞において天然には存在しないNK細胞の表面の異種タンパク質を含む）を発現するように改変されたNK細胞に関する。

30

【0006】

具体的な実施形態では、NK細胞は、それぞれ、T細胞の表面に通常存在する、CD3共受容体複合体および任意選択でTCR受容体複合体からの1つまたは複数のタンパク質を発現するように操作される。このような操作により、抗CD3抗体（例えば、抗CD3scFv）を含む様々な二重特異性抗体または多重特異性抗体と併せて利用されるNK細胞の汎用性の向上がもたらされる。特定の実施形態では、改変されたNK細胞は、それぞれがCD3を標的とする1つの抗体と、がん抗原などの所望の抗原に結合する1つの抗体とを有する1つまたは複数の二重特異性抗体または多特異性抗体と併せて、それを必要とする個体に投与される。結果として、特定の場合には、CD3を発現するNK細胞は、二重特異性抗体または多重特異性抗体の抗CD3抗体部分に結合することができ、がん抗原に結合する抗体はがん細胞表面のがん抗原に結合する。NK細胞と抗体の間のこのような協調的結合により、標的がん抗原に対する細胞傷害性の活性化がもたらされる。

40

【0007】

特定の実施形態では、本開示は、TCRを有するかまたは有さない完全または部分的なCD3複合体を発現する改変されたNK細胞に関し、一部の場合には、個々のCD3鎖は、NK関連シグナル伝達ドメインに異種的に連結されており、これらすべてが、改変され

50

たNK細胞が様々な二重特異性抗体と共に利用されるのを可能にする。

【0008】

本開示の実施形態には、CD3、CD3、CD3、またはCD3の単鎖または任意の組合せの一部またはすべてを発現するように改変されたNK細胞を含む組成物が含まれる。一部の場合には、NK細胞は、T細胞受容体(TCR)鎖またはTCR鎖を発現するように改変されている。NK細胞は、CD3の一部またはすべて、CD3、CD3、およびCD3のうち2つを発現するように改変されていてもよい。一部の場合には、NK細胞は、CD3、CD3、CD3、および/またはCD3の全長を発現するように改変されている。特定の場合には、CD3、CD3、CD3、およびCD3のいずれか1つまたは複数は、1つまたは複数の細胞内シグナル伝達ドメインに異種的に連結されている。細胞内シグナル伝達ドメインは、CD16、NKG2D、DAP10、DAP12、2B4、4-1BB、CD2、CD28およびこれらの組合せからなる群から選択されてもよい。一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、CD3に融合される。一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインはDAP10に由来する。一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインはCD28に由来する。一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、DAP10由来の配列およびCD28由来の配列を含む。一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、以下に限定されないが、2B4、DNA、4-1BB、DAP12、NKG2DなどのようなNK細胞機能に関連する他の共刺激性シグナルも含み得る。具体的な実施形態では、組成物は、1つまたは複数の二重特異性抗体または多重特異性抗体をさらに含み、二重特異性抗体または多重特異性抗体は、抗CD3抗体を含む。NK細胞は、抗体を発現していてもよく、および/または抗体と複合体化していてもよい。一部の実施形態では、TCRはがん抗原またはウイルス抗原を対象とする。具体的な実施形態では、NK細胞は、臍帯血(CB)、末梢血(PB)、骨髄、幹細胞、またはこれらの混合物に由来する。一部の実施形態では、TCRは、NY-ESO抗原を対象とする。一部の実施形態では、TCRは、PRAME抗原を対象とする。NK細胞は、例えば、IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-18、IL-21、またはこれらの組合せを含む1つまたは複数のサイトカインなどで、事前活性化されていてもよい。一部の実施形態では、NK細胞は、IL-2の存在下などで、拡大される。具体的な実施形態では、NK細胞は、1つもしくは複数の異種タンパク質、例えば、1つもしくは複数の操作された抗原受容体、1つもしくは複数のサイトカイン、1つもしくは複数のホーミング受容体、ならびに/または1つもしくは複数のケモカイン受容体を発現するように改変されている。特定の場合には、操作された抗原受容体は、キメラ抗原受容体および/または操作されたT細胞受容体である。一部の場合には、異種タンパク質はサイトカインであり、例えばIL-15、IL-12、IL-2、IL-18、IL-21、IL-23、GM-CSF、またはこれらの組合せからなる群から選択されるものである。サイトカインは膜結合性であってもよく、膜結合性サイトカインは、CD8、CD28、CD27、B7H3、IgG1、IgG4、CD4、DAP10、またはDAP12からの膜貫通ドメインを含んでいてもよい。特定の場合には、NK細胞は、キメラ抗原受容体およびサイトカインを発現する。一部の場合には、二重特異性抗体は、がん抗原を標的とする抗体を含む。

10

20

30

40

【0009】

本開示の実施形態には、以下を含む複合体を含む組成物が含まれる：(1)CD3受容体複合体の一部またはすべてを発現するように改変され、T細胞受容体(TCR)鎖またはTCR鎖を発現するように任意選択で改変されたNK細胞；および(2)NK細胞上のCD3に結合する抗CD3抗体を含む、二重特異性抗体または多重特異性抗体。具体的な実施形態では、複合体は薬学的に許容される賦形剤に包まれている。複合体は送達デバイスに収容されていてもよい。

【0010】

特定の実施形態では、個体におけるがんを処置する方法であって、本明細書に包含される組成物のいずれか1つの治療有効量を個体に投与するステップを含む方法が存在する。

50

一部の実施形態では、NK細胞および抗体は、個体に同時に投与される。NK細胞および抗体は、同じ製剤中で投与されてもまたは投与されなくてもよい。NK細胞および抗体は、個体に投与する前に予め複合体化されていてもよい。具体的な実施形態では、NK細胞および抗体は、異なる時点で個体に投与される。NK細胞および抗体は、注入により投与されてもよい。具体的な実施形態では、NK細胞は、個体に関して自家または同種である。

【0011】

本開示の実施形態には、二重特異性または多重特異性の抗CD3抗体による個体の処置のために、がん抗原に対するNK細胞の特異性をリダイレクトする方法であって、抗体と、CD3受容体複合体の一部またはすべてを発現し、TCR鎖またはTCR鎖の一部またはすべてを任意選択で発現するNK細胞とを個体に投与するステップを含む方法が含まれる。具体的な実施形態では、本方法は、CD3受容体複合体の一部またはすべてを発現するようにNK細胞を改変するステップをさらに含む。具体的な実施形態では、本方法は、TCR鎖またはTCR鎖を発現するようにNK細胞を改変するステップをさらに含む。一部の 경우에는、本方法は、1つまたは複数の異種タンパク質を発現するようにNK細胞を改変するステップをさらに含む。

10

【0012】

本発明の他の目的、特徴および利点は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。しかしながら、詳細な説明および具体例は、本発明の具体的な実施形態を示すものであるが、本発明の趣旨および範囲内での様々な変更および修正は、この詳細な説明から当業者には明らかとなるので、例示のためにのみ与えられていることを理解されたい。

20

【0013】

以下の図面は、本明細書の一部を形成し、本発明の特定の態様をさらに実証するために含まれる。本発明は、本明細書に提示される具体的な実施形態の詳細な説明と組み合わせ、これらの図面のうちの1つまたは複数に参照することにより、よりよく理解され得る。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1A】 サイトカイン、二重特異性NK細胞エンゲージャー、および操作された抗原受容体(CARおよび/またはTCR)などの種々の異種タンパク質との使用を含む、CD3を発現するように操作されたNK細胞の様々な実施形態を示す。

30

【図1B】 最適ながん免疫療法のためにCD3およびTCRに適合したNK細胞を示す。

【図1C】 単一のキメラCD3構築物の例を示す。

【0015】

【図2A】 NK細胞の形質導入またはトランスフェクションのためのCD3受容体複合体構成成分の発現構築物の一例を示す。

【図2B】 代表的な発現構築物のプラスミドマップの一例を示す。

【0016】

【図3】 NK-TCR操作のための様々なTCR/CD3発現構築物設計の表を提供する。

40

【0017】

【図4】 CMV指向性TCR複合体の一例を形質導入後4日目の操作されたNK細胞上でのCD3発現を示す。

【0018】

【図5】 CMV指向性TCR複合体形質導入後4日目の操作されたNK細胞上でのTCR発現を実証する。

【0019】

【図6】 CMV指向性TCR複合体の細胞内への形質導入後6日目の操作されたNK細胞上でのTCR/CD3発現を示す。

【0020】

50

【図7】NK細胞上のCD3/TCR複合体を介した、NK細胞上のCD3-CD19 BiTEの一例の異なる濃度での結合を実証する。

【0021】

【図8】プレート結合CD3抗体による刺激後のTNF およびCD107aのNK-TCRサイトカイン産生を示す。

【0022】

【図9】CD3を架橋させた後のNK TCR/CD3細胞におけるCD3zのリン酸化を実証する。

【0023】

【図10A】図10A-図10Bは、CD3-CD19 BiTEをTCR/CD3発現NK細胞と前培養することで、Raji細胞に対する殺滅活性が増加したことを示す。図10Aは1:1のエフェクター:標的比を表す。 10

【図10B】図10Bは1:5のエフェクター:標的比を表す。

【0024】

【図11】CD3、IL-15、およびTCR複合体を発現するNK細胞を作製するための複数のレトロウイルス形質導入の概略を提供する。

【0025】

【図12】uTNK15で形質導入したNK細胞上のNY-ESO TCRの発現を示す。WTは、IL-15を有する野生型CD3分子を指し; Aは、IL-15を有するCD3-CD28を指し; Bは、IL-15を有するCD3-DAP10を指し; Cは、IL-15を有するCD3-CD28-Dap10を指す。 20

【0026】

【図13】NK細胞上で発現した細胞当たりのTCR分子の数を示す。WTは、IL-15を有する野生型CD3分子を指し; Aは、IL-15を有するCD3-CD28を指し; Bは、IL-15を有するCD3-DAP10を指し; Cは、IL-15を有するCD3-CD28-Dap10を指す。NK細胞上のNY-ESO TCRの分子数を決定するために、Phycocerythrin Fluorescence Quantitation Kit (BD Biosciences)を使用した。

【0027】

【図14】T細胞上のNY-ESO TCRの発現を示す。 30

【0028】

【図15】NY-ESO TCRを形質導入したNK細胞が、NY-ESOペプチドをパルスした標的細胞を用量依存的に殺滅させることを示す。WTは、IL-15を有する野生型CD3分子を指し; Aは、IL-15を有するCD3-CD28を指し; Bは、IL-15を有するCD3-DAP10を指し; Cは、IL-15を有するCD3-CD28-Dap10を指す。

【0029】

【図16】ヒト腫瘍細胞株における内因性NY-ESO発現を実証する。

【0030】

【図17】NY-ESO TCRを形質導入したT細胞が、NY-ESOを発現する腫瘍標的を殺滅させることを示している。 40

【0031】

【図18】NY-ESO TCRを形質導入したNK細胞が、E:T比が低くてもNY-ESO発現腫瘍標的を殺滅させるという結果を示している。WTは、IL-15を有する野生型CD3分子を指し; Aは、IL-15を有するCD3-CD28を指し; Bは、IL-15を有するCD3-DAP10を指し; Cは、IL-15を有するCD3-CD28-Dap10を指す。

【0032】

【図19A-19B】図19Aおよび図19Bは、NY-ESOを形質導入したNK細胞がNT NK細胞と同様の表現型(19A)および発現パターン(19B)を有すること 50

を示す。WTは、IL-15を有する野生型CD3分子を指し；Aは、IL-15を有するCD3-CD28を指し；Bは、IL-15を有するCD3-DAP10を指し；Cは、IL-15を有するCD3-CD28-Dap10を指す。

【0033】

【図20】拡大したuTNK15産物の細胞組成を表す表を提供する。WTは、IL-15を有する野生型CD3分子を指し；Aは、IL-15を有するCD3-CD28を指し；Bは、IL-15を有するCD3-DAP10を指し；Cは、IL-15を有するCD3-CD28-Dap10を指す。

【0034】

【図21】図21Aは、NK細胞がCD3およびTCR定常アルファ-ベータ(TCR $\alpha\beta$) (TCR6構築物と呼ばれる)で形質導入されるのに成功し得ること、および操作されたNK細胞がブリナムマブに結合し(図21B)、CD19+リンパ腫標的を選択的に殺滅させ得る(図21C)ことを示す。

【0035】

【図22A】図22A-図22Cは、NY-ESO標的TCRを含むエフェクター細胞(例えば、NK細胞、またはT細胞)の*in vivo*活性を示す。図22Aは、実施された実験手順の概要を示す概略図である。

【図22B】図22Bは、FireFly luciferase (FFLuc)を形質導入したU266B.1細胞を移植し、対照、NY-ESO TCR NK細胞、またはNY-ESO TCR T細胞(それぞれWT、#A、または#B UT-NK15-NY-ESO TCR構築物を含むNK細胞；WTは、IL-15を有する野生型CD3分子を指し；#Aは、IL-15を有するCD3-CD28を指し；#Bは、IL-15を有するCD3-DAP10を指す)で処理したマウスのバイオルミネッセンスイメージングを経時的に(1日目、7日目、14日目、および21日目)示す。

【図22C】図22Cは、図22Bに表示されたバイオルミネッセンス平均輝度のグラフ定量化である。これらの結果は、本明細書に記載のNY-ESO TCR構築物を含むエフェクター細胞が、*in vivo*で腫瘍成長を強固に阻害することを示した。

【0036】

【図23A】図23A-図23Bは、NY-ESO標的TCRおよびUT-NK15構築物を含むエフェクター細胞(例えば、NK細胞またはT細胞)の*in vitro*活性を示す。図23Aは、NY-ESO1特異的TCRを発現するNK細胞およびT細胞の細胞傷害性の活性を試験するために使用された、GFPを発現するように安定的に形質導入された骨肉腫腫瘍細胞株Saos-2によって形成されたスフェロイドの画像である。

【図23B】図23Bは、共培養3日後の代表的な画像で、細胞傷害性のパーセンテージ(Y軸)を示すグラフである。NK細胞に、NY-ESO-TCR、およびCD3シグナル伝達鎖に融合した異なる共刺激分子またはIL-15を含まないTCR複合体を同時発現するUT-NK15シグナル伝達複合体を同時形質導入した。T細胞にはNY-ESO TCRのみを形質導入した。グラフ中の略号：28 = CD28共刺激ドメインに融合したCD3；10 = Dap10共刺激ドメインに融合したCD3；8 = NY-ESO TCR構築物の一部としてのCD8アルファ/ベータ共受容体；wo IL-15 = 構築物は、共刺激またはIL-15を含まないCD3ゼータ、イプシロン、ガンマおよびデルタTCR複合体のみを含有する。

【0037】

【図24A】図24A-図24Dは、NY-ESO標的TCRおよびUT-NK15構築物を含むエフェクター細胞(例えば、NK細胞またはT細胞)の*in vivo*活性を示す。図24Aは、異なるNY-ESO TCRを形質導入したNK細胞およびT細胞の活性を試験するための*in vivo*研究の計画を示す。

【図24B】図24Bは、図24Aに従って概説され実施された試験のBLIイメージングの結果を示し、マウスにU266腫瘍細胞を注射し、3日後にNY-ESO特異的TCRを形質導入されたT細胞、またはCD28に融合したCD3を有するNY-ESO

TCRおよびUT-NK15を同時形質導入されたNK細胞(NY-ESO-NK-UT-NK15-CD28またはNY-ESO-TCR-UTNK-15-CD28-NK細胞として標識)を受容させた。腫瘍単独群を対照として使用した。

【図24C】図24Cは、図24Aに従って試験し、図24Bで撮像した動物の目的の領域の平均輝度強度を示す。

【図24D】図24Dは、前述の動物のコホート生存曲線を示すグラフである。

【0038】

【図25】構築物中に含まれるIL-15導入遺伝子を有するかまたは有さないNY-ESO-TCRおよびCD3複合体を発現するように操作されたエフェクター細胞(例えば、NK細胞)の*in vivo*活性を示す。NSGマウスに放射線照射し(300cGy)、翌日、500,000個のU266細胞(HLA-A2陽性、NY-ESO発現骨髄腫細胞株)を尾静脈を介して注射した。3日後に、マウスは500万個のTCR形質導入T細胞またはNK細胞を受容した。BLIイメージングによりマウスの腫瘍制御をモニターした。NK細胞に、CD8アルファ/ベータ共受容体を発現するかまたは発現しないNY-ESO特異的TCRを形質導入し、IL-15導入遺伝子を含まないCD3複合体、またはCD28に融合したCD3を発現するUT-NK15共刺激分子(UT-NK15-CD28)もしくはDAP10に融合したCD3を発現するUT-NK15共刺激分子(UT-NK15-DAP10)を同時形質導入した。

10

【0039】

【図26A】図26A-図26Cは、エフェクター細胞(例えば、NK細胞またはT細胞)におけるPreferentially Expressed Antigen in Melanoma(PRAME)TCRの*in vitro*発現および前記細胞の*in vitro*活性を示す。図26Aは、NK細胞(それぞれTCRクローン46、54、またはDSK3)におけるUT-NK15(x軸、CD3)とPRAME特異的TCR(y軸、TCR)の両方の発現、またはそれを形質導入したT細胞(TCRクローン46または54)におけるPRAME特異的TCRの発現を示す。

20

【図26B】図26Bは、U266骨髄腫細胞株に対するPRAME特異的TCRを発現するNK細胞の*in vitro*細胞傷害性を示す。Incucyteの生細胞イメージングを使用して、U266骨髄腫細胞に対する、PRAME特異的TCRを形質導入したT細胞ならびにUT-NK15およびPRAME特異的TCRを形質導入したNK細胞の細胞傷害性を測定した。GFPを発現するU266細胞を、PRAME特異的TCRを発現するT細胞またはNK細胞と、1:1のエフェクター:ターゲット比で共培養した。GFP発現の低減は細胞死を示した。26時間後に、腫瘍再負荷アッセイのために、各ウェルに50,000個の腫瘍細胞(「再負荷」と記載)を2回加えた。白抜きの記号はT細胞、黒塗りの記号はNK細胞を表す。NT=形質導入なし。

30

【図26C】図26Cは、UA375黒色腫細胞株に対するPRAME特異的TCRを発現するNK細胞の*in vitro*細胞傷害性を示す。Incucyteの生細胞イメージングを使用して、UA375黒色腫細胞に対する、PRAME特異的TCRを形質導入したT細胞、ならびにUT-NK15およびPRAME特異的TCR(PRAME特異的TCRクローン46(TCR-46)、PRAME特異的TCRクローン54(TCR-54)、またはPRAME特異的TCRクローンDSK3(DSK))を形質導入したNK細胞の細胞傷害性を測定した。GFPを発現するUA375細胞を、PRAMEを発現するT細胞またはNK細胞と、1:1のエフェクター:ターゲット比で共培養した。GFP発現の低減は細胞死を示した。26時間後に、腫瘍再負荷アッセイのために、各ウェルに50,000個の腫瘍細胞を2回加えた。白抜きの記号はT細胞、黒塗りの記号はNK細胞を表す。NT=形質導入なし。

40

【発明を実施するための形態】

【0040】

長年の特許法の慣例に従い、特許請求の範囲を含め、comprisingという単語と合わせて本明細書において使用される場合、「1つの(a)」および、「1つの(an)

50

」という単語は、「1つまたは複数」を示す。本開示の一部の実施形態は、本開示の1つまたは複数の要素、方法ステップ、および/または方法からなっても、または本質的にこれらからなってもよい。本明細書に記載の任意の方法または組成物を、本明細書に記載の任意の他の方法または組成物に関して実施することができ、異なる実施形態を組み合わせてもよいことが企図される。

【0041】

本明細書を通して、文脈上別段の定めがない限り、「含む (comprise)」、「含む (comprises)」、「および含む (comprising)」という単語は、記載されたステップもしくは要素またはステップもしくは要素の群を含むことを意味するが、他のいずれかのステップもしくは要素またはステップもしくは要素の群を排除することを意味しないことが理解される。「からなる (consisting of)」とは、「からなる (consisting of)」という語句の後に続くものを含み、かつそれらに限定されることを意味する。よって、「からなる (consisting of)」という語句は、列挙された要素が必要であるかまたは必須であり、他の要素が存在しない可能性があることを示す。「本質的に~からなる (consisting essentially of ~)」とは、その語句の後に列挙された任意の要素を含み、かつ他の要素は列挙された要素について本開示で指定された活性もしくは作用を妨げないか、またはそれに寄与しないものに限定されることを意味する。よって、「本質的に~からなる (consisting essentially of ~)」という表現は、列挙された要素が必要または必須であるが、他の要素は任意選択であり、列挙された要素の活性または作用に影響を及ぼすかどうかに応じて、存在してもしなくてもよいことを示す。

【0042】

本明細書全体を通して、「一実施形態」、「実施形態」、「特定の实施形態」、「関連する実施形態」、「ある特定の实施形態」、「追加の实施形態」、もしくは「さらなる实施形態」、またはこれらの組合せへの言及は、実施形態に関連して記載される特定の特徵、構造または特性が、本発明の少なくとも1つの実施形態に含まれることを意味する。よって、本明細書を通して様々な箇所に前述の語句が現れるが、必ずしもすべてが同じ実施形態を指すわけではない。さらに、特定の特徵、構造、または特性は、1つまたは複数の実施形態において任意の適切な方法で組み合わせることができる。

【0043】

本明細書で使用される場合、「または (or)」および「および/または (and/or)」という用語は、複数の構成成分を組み合わせ、または互いに排他的に記載するために利用される。例えば、「x、y、および/またはz」は、「x」単独、「y」単独、「z」単独、「x、y、およびz」、「(xおよびy)もしくはz」、「xもしくは(yおよびz)」、または「xもしくはyもしくはz」を指すことができる。x、y、またはzは、実施形態から具体的に除外されてもよいことが具体的に企図されている。

【0044】

本出願を通して、「約 (about)」という用語は、細胞生物学および分子生物学の分野におけるその平易かつ通常の意味に従って使用され、値が、その値を決定するために採用されるデバイスまたは方法についての誤差の標準偏差を含むことを示す。

【0045】

本明細書で使用される場合、「CD3受容体複合体」または「CD3共受容体複合体」という用語は、自然界においてT細胞共受容体として作用し、CD3鎖、CD3鎖、CD3鎖、および2つのCD3鎖(ただし、代替案では1つのCD3鎖のみが使用される)から構成されるタンパク質複合体を指す。

【0046】

「操作された (engineered)」という用語は、本明細書で使用される場合、細胞、核酸、ポリペプチド、ベクターなどを含む、人の手によって作製された実体を指す。少なくとも一部の場合には、操作された実体は、合成されたものであり、天然には存在しないか、または本開示において利用される方法で構成されない要素を含む。具体的な実

10

20

30

40

50

施形態では、ベクターは組換え核酸技術によって操作され、細胞は操作されたベクターのトランスフェクションまたは形質導入によって操作される。異種タンパク質が組換えまたは合成タンパク質であるため、または細胞がタンパク質を天然に発現しないため、細胞は、細胞によって天然には発現されない異種タンパク質を発現するように操作され得る。

【0047】

「薬学的または薬理的に許容される」という語句は、ヒトなどの動物に投与される場合に、副作用、アレルギー反応、または他の有害反応を生じない分子実体および組成物を適宜指す。抗体または追加の有効成分を含む医薬組成物の調製は、本開示に鑑みれば当業者に公知であろう。さらに、動物（例えば、ヒト）に投与する場合、調製物は、FDA Office of Biological Standardsが要求する無菌性、発熱原性、一般的安全性、および純度の基準を満たすべきであることが理解されるであろう。

10

【0048】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」には、当業者に公知であるように、ありとあらゆる水性溶媒（例えば、水、アルコール/水性溶液、生理食塩水、塩化ナトリウム、リンゲルデキストロスなどの非経口ビヒクル）、非水性溶媒（例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油、およびエチレートなどの注射可能な有機エステル）、分散媒体、コーティング、界面活性剤、抗酸化剤、防腐剤（例えば、抗菌剤または抗真菌剤、抗酸化剤、キレート剤、および不活性ガス）、等張化剤、吸収遅延剤、塩、薬物、薬物安定剤、ゲル、結合剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、香味剤、色素、体液および栄養補充剤、このような材料およびこれらの組合せが含まれる。医薬組成物中の様々な構成成分のpHおよび正確な濃度は、周知のパラメーターに従って調整される。

20

【0049】

「対象」という用語は、本明細書で使用される場合、一般に、がんを有するかまたはがんを有する疑いのある個体を指す。対象は、哺乳動物、例えばヒト、実験動物（例えば、霊長類、ラット、マウス、ウサギ）、家畜（例えば、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、七面鳥、およびニワトリ）、家庭用ペット（例えば、イヌ、ネコ、およびげっ歯類）、ウマ、およびトランスジェニック非ヒト動物を含む、方法または材料の対象である任意の生物または動物対象であり得る。対象は、例えば、良性もしくは悪性の新生物、またはがんなどの疾患（病状と称される場合がある）を有するか、または有する疑いのある患者であり得る。対象は、処置を受けていてもまたは処置を受けたことがあってもよい。対象は、無症状の場合もある。対象は、健康であるが、がんの予防を希望している個体であってもよい。「個体」という用語は、少なくとも一部の場合には互換的に使用され得る。「対象」または「個体」は、本明細書で使用される場合、医療施設に収容されていてもいなくてもよく、医療施設の外来患者として処置されていてもよい。個体は、インターネットを介して1つまたは複数の医療用組成物を受け取ってもよい。個体は、任意の年齢のヒトまたは非ヒト動物を含んでもよく、したがって、成人と若年（すなわち、小児）および乳児との両方を含み、胎内の個体も含む。この用語が医学的処置の必要性を意味することは意図されず、自発的または非自発的に実験に参加することができる。

30

40

【0050】

本明細書で使用される場合、「処置 (treatment)」または「処置すること (treating)」には、疾患または病理学的状態の症状または病理に対する任意の有益なまたは望ましい効果が含まれ、処置される疾患または状態、例えばがんの1つまたは複数の測定可能なマーカーにおける最低限の低減さえも含まれ得る。処置は、疾患もしくは状態の1つもしくは複数の症状の低減もしくは軽快、または疾患もしくは状態の進行の遅延のいずれかを任意選択で含み得る。「処置」は、疾患もしくは状態、またはそれらに関連する症状の完全な根絶または治癒を必ずしも示すものではない。「処置すること」は、疾患または状態の少なくとも一つの症状の緩和を意味する場合もある。

50

【 0 0 5 1 】

本明細書で使用される場合、「TCR/CD3複合体」は、T細胞表面に天然に存在し、CD3、CD3、CD3、およびCD3鎖に加えて、T細胞受容体鎖と鎖および/またはT細胞受容体鎖と鎖を含むタンパク質複合体を指す。

【 0 0 5 2 】

I. 本開示の実施形態

ナチュラルキラー（NK）細胞は、固形腫瘍と同様に、悪性血液疾患を有する患者に対する新たな細胞免疫療法である。具体的には、本開示は、改変されていないNK細胞と比較して、NK細胞の免疫療法としての機能が強化されるように改変されたNK細胞に関する。この改変により、NK細胞は、他の治療剤と併用した場合に汎用性が高くなり、少なくとも一部の実施形態では、CD3/TCR受容体複合体を利用することによりT細胞様活性を有するようになる。具体的な実施形態では、NK細胞は、(i)単一のCD3鎖（CD3ゼータ、CD3イプシロン、CD3デルタ、もしくはCD3ガンマ）もしくはヒトCD3受容体複合体の一部もしくはすべて（CD3デルタ、イプシロン（イプシロンの1つもしくは2つのコピー）、ガンマ、およびゼータの任意の組合せを含む）のいずれか；または(ii)単一のCD3鎖もしくはヒトCD3受容体複合体（全長タンパク質として、または1つもしくは複数の細胞内シグナル伝達ドメインに異種連結された部分タンパク質としてのCD3デルタ、イプシロン（1つもしくは2つの分子）、ガンマ、およびゼータの任意の組合せを含む）を発現するように改変されており；(iii)CD3複合体は、T細胞受容体（または）を含んでも含まなくてもよい。本開示は、疾患の診断および処置におけるCD3発現NK細胞の使用（抗体の1つのエピトープがCD3発現NK細胞上のCD3に結合する二重特異性抗体または多重特異性抗体と組み合わせた細胞の使用を含む）に関する。CD3発現NK細胞は、標的抗原に対する特異性をリダイレクトするために、*ex vivo*で二重/多重特異性抗体と予め複合体化させる、および/または*in vivo*で組み合わせることができる。診断の実施形態では、標識NK細胞は、少なくとも抗CD3抗体を含む任意の種類の特異性抗体または多重特異性抗体を負荷されてもよく、負荷された標識NK細胞は、二重特異性抗体または多重特異性抗体上の別の抗体が結合する標的抗原の部位への輸送についてモニターされ得る。

【 0 0 5 3 】

II. 本開示の組成物

本開示は、TCR/CD3複合体の少なくとも一部を発現する改変されたNK細胞を少なくとも含む組成物に関する。一部の場合には、組成物は、同じ製剤中も含め、二重特異性抗体または多重特異性抗体も含むが、代替的な実施形態では、NK細胞および抗体は、物理的に別々の組成物として利用される。

【 0 0 5 4 】

A. NK細胞のTCR/CD3による改変

特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、TCR受容体複合体の一部またはすべておよびCD3共受容体複合体の一部またはすべてを発現するように人の手によって改変されたNK細胞を含む組成物である。具体的な実施形態では、NK細胞は、CD3、CD3、CD3およびCD3を含むCD3複合体の全構成成分を含むように改変されている。特定の場合には、CD3、CD3、CD3およびCD3の全長が、それらの細胞外ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞内ドメインを含めて利用されるが、代替的な実施形態では、CD3、CD3、CD3およびCD3のうちの1つまたは複数の一部のみが利用され、これらはそれぞれ、CD16、NKG2D、DAP10、DAP12、CD28、41BB、2B4、CD27、OX40、またはこれらの任意の組合せなどの1つまたは複数の細胞内シグナル伝達ドメインと組み合わせられても組み合わせられなくてもよい。NK細胞は、TCR受容体複合体を発現するように改変することもできるが、代替的な実施形態では、TCR受容体複合体構成成分はいずれも利用されない。

【 0 0 5 5 】

ある特定の実施形態では、アミノ酸配列（例えば、ポリペプチド）は、1文字「X」ま

10

20

30

40

50

たは3文字コード「Xaa」で表されるアミノ酸を含み得る。一部の実施形態では、「X」または「Xaa」によって表されるアミノ酸は、任意の天然に存在するアミノ酸であり、例えば、以下に限定されないが、アルギニン(Arg, R)、ヒスチジン(His, H)、リシン(Lys, K)、アスパラギン酸(Asp, D)、グルタミン酸(Glu, E)、セリン(Ser, S)、スレオニン(Thr, T)、アスパラギン(Asn, N)、グルタミン(Gln, Q)、グリシン(Gly, G)、プロリン(Pro, P)、システイン(Cys, C)、アラニン(Ala, A)、バリン(Val, V)、イソロイシン(Ile, I)、ロイシン(Leu, L)、メチオニン(Met, M)、フェニルアラニン(Phe, F)、チロシン(Tyr, Y)、またはトリプトファン(Trp, W)である。

10

【0056】

一部の実施形態では、配列番号25または配列番号88の「X」または「Xaa」で表されるアミノ酸は、アルギニン(Arg, R)である。一部の実施形態では、配列番号25または配列番号88の「X」または「Xaa」で表されるアミノ酸は、ヒスチジン(His, H)である。一部の実施形態では、配列番号25または配列番号88中の「X」または「Xaa」によって表されるアミノ酸は、リシン(Lys, K)である。一部の実施形態では、配列番号25または配列番号88中の「X」または「Xaa」によって表されるアミノ酸は、アスパラギン酸(Asp, D)である。一部の実施形態では、配列番号25または配列番号88中の「X」または「Xaa」によって表されるアミノ酸は、グルタミン酸(Glu, E)である。一部の実施形態では、配列番号25または配列番号88中の「X」または「Xaa」によって表されるアミノ酸は、セリン(Ser, S)である。一部の実施形態では、配列番号25または配列番号88中の「X」または「Xaa」によって表されるアミノ酸は、スレオニン(Thr, T)である。一部の実施形態では、配列番号25または配列番号88中の「X」または「Xaa」によって表されるアミノ酸は、アスパラギン(Asn, N)である。一部の実施形態では、配列番号25または配列番号88中の「X」または「Xaa」によって表されるアミノ酸は、グルタミン(Gln, Q)である。一部の実施形態では、配列番号25または配列番号88中の「X」または「Xaa」によって表されるアミノ酸は、グリシン(Gly, G)である。一部の実施形態では、配列番号25または配列番号88中の「X」または「Xaa」によって表されるアミノ酸は、プロリン(Pro, P)である。一部の実施形態では、配列番号25または配列番号88中の「X」または「Xaa」によって表されるアミノ酸は、システイン(Cys, C)である。一部の実施形態では、配列番号25または配列番号88中の「X」または「Xaa」によって表されるアミノ酸は、アラニン(Ala, A)である。一部の実施形態では、配列番号25または配列番号88中の「X」または「Xaa」によって表されるアミノ酸は、バリン(Val, V)である。一部の実施形態では、配列番号25または配列番号88中の「X」または「Xaa」によって表されるアミノ酸は、イソロイシン(Ile, I)である。一部の実施形態では、配列番号25または配列番号88中の「X」または「Xaa」によって表されるアミノ酸は、ロイシン(Leu, L)である。一部の実施形態では、配列番号25または配列番号88中の「X」または「Xaa」によって表されるアミノ酸は、メチオニン(Met, M)である。一部の実施形態では、配列番号25または配列番号88中の「X」または「Xaa」で表されるアミノ酸は、フェニルアラニン(Phe, F)である。一部の実施形態では、配列番号25または配列番号88中の「X」または「Xaa」によって表されるアミノ酸は、チロシン(Tyr, Y)である。一部の実施形態では、配列番号25または配列番号88中の「X」または「Xaa」によって表されるアミノ酸は、トリプトファン(Trp, W)である。

20

30

40

【0057】

ある特定の実施形態では、変異体を有するCD3受容体が標的の活性化および殺滅につながるCD3複合体を介したシグナル伝達を可能にする限り、構成成分の野生型または変異体を含む、CD3受容体構成成分のいずれかの特定の配列が利用される。一部の場合には、CD3、CD3、CD3、およびCD3の以下の例の配列は、NK細胞の改

50

変に利用される。

【 0 0 5 8 】

C D 3 E p s i l o n (U n i P r o t K B - P 0 7 7 6 6 (C D 3 E _ _ H U M A N))

【 0 0 5 9 】

シグナルペプチド

MQSGTHWRVVLGLCLLSVGVW (配列番号 1)

【 0 0 6 0 】

細胞外ドメイン

s p | P 0 7 7 6 6 | 2 3 - 1 2 6

DGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGEDDDKNIGSDE

DHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMD (配列番号 2)

【 0 0 6 1 】

膜貫通ドメイン

s p | P 0 7 7 6 6 | 1 2 7 - 1 5 2

VMSVATIVIVDICITGGLLLLLVYYWS (配列番号 3)

【 0 0 6 2 】

細胞内ドメイン

s p | P 0 7 7 6 6 | 1 5 3 - 2 0 7

KNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERPPPVPNPDIYPIRKGQRDLYSGLNQRRRI (

配列番号 4)

【 0 0 6 3 】

H o m o s a p i e n s の C D 3 e 分子 (C D 3 E) の例である、mRNA は、NCBI 参照配列 G E N B A N K (登録商標) 受託番号 N M _ 0 0 0 7 3 3 . 4 に存在する。

A T G C A G T C G G G C A C T C A C T G G A G A G T T C T G G G C C T C T G C C T C T T A T C A G T T G G C G T

T T G G G G G C A A G A T G G T A A T G A A G A A A T G G G T G G T A T T A C A C A G A C A C C A T A T A A A G

T C T C C A T C T C T G G A A C C A C A G T A A T A T T G A C A T G C C C T C A G T A T C C T G G A T C T G A A

A T A C T A T G G C A A C A C A A T G A T A A A A C A T A G G C G G T G A T G A G G A T G A T A A A A C A T

A G G C A G T G A T G A G G A T C A C C T G T C A C T G A A G G A A T T T T C A G A A T T G G A G C A A A G T G

G T T A T T A T G T C T G C T A C C C C A G A G G A A G C A A A C C A G A A G A T G C G A A C T T T T A T C T C

T A C C T G A G G G C A A G A G T G T G T G A G A A C T G C A T G G A G A T G G A T G T G A T G T C G G T G G C

C A C A A T T G T C A T A G T G G A C A T C T G C A T C A C T G G G G G C T T G C T G C T G C T G G T T T A C T

A C T G G A G C A A G A A T A G A A A G G C C A A G G C C A A G C C T G T G A C A C G A G G A G C G G G T G C T

G G C G G C A G G C A A A G G G G A C A A A C A A G G A G A G G C C A C C A C C T G T T C C C A A C C C A G A

C T A T G A G C C C A T C C G G A A A G G C C A G C G G G A C C T G T A T T C T G G C C T G A A T C A G A G A C

G C A T C T G A (配列番号 5)

【 0 0 6 4 】

それぞれの核酸およびアミノ酸のCD3イプシロン配列の全体の例は以下の通りである (下線はシグナルペプチド配列を指す) :

A T G C A G A G C G G C A C C C A C T G G A G A G T G C T G G G C C T G T G C C T G C T G A G C G T G G G C G T

G T G G G G C C A G G A C G G C A A C G A G G A G A T G G G C G G C A T C A C C C A G A C C C C T A C A A G G

T G A G C A T C A G C G G C A C C A C C G T G A T C C T G A C C T G C C C C A G T A C C C G G C A G C G A G

A T C C T G T G G C A G C A C A A C G A C A A G A A C A T C G G C G G C G A C G A G G A C G A C A A G A A C A T

C G G C A G C G A C G A G G A C C A C C T G A G C C T G A A G G A G T T C A G C G A G C T G G A G C A G A G C G

G C T A C T A C G T G T G C T A C C C C A G A G G C A G C A A G C C C G A G G A C G C C A A C T T C T A C C T G

T A C C T G A G A G C C A G A G T G T G C G A G A A C T G C A T G G A G A T G G A C G T G A T G A G C G T G G C

C A C C A T C G T G A T C G T G G A C A T C T G C A T C A C C G G C G G C C T G C T G C T G C T G G T G T A C T

A C T G G A G C A A G A A C A G A A A G G C C A A G G C C A A G C C C G T G A C C A G A G G C G C C G G C G C C

G G C G G C A G A C A G A G A G G C C A G A A C A A G G A G A G A C C C C C C C G T G C C C A A C C C C G A

C T A C G A G C C C A T C A G A A A G G C C A G A G A G A C C T G T A C A G C G G C C T G A A C C A G A G A A

G A A T C (配列番号 3 7)

MQSGTHWRVLGLCLLSVGVWGQDGNEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEI
LWQHNDKNIGGEDDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYL
RARVCENCMEMDMVMSVATIVIVDICITGGLLLL VYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGG
RQRGQNKERPPPVPNPDYEPYIRKGRDLYSGLNQRRI (配列番号 38)

【0065】

CD3 Delta (UniProtKB - P04234 (CD3D_HUMAN))

【0066】

シグナルペプチド

MEHSTFLSGLVVLATLLSQVS (配列番号 6)

【0067】

細胞外ドメイン

sp | P04234 | 22 - 105

FKIPIEELEDRVFNVCNTSITWVEGTVGTLLSDITRLDLGKRILDPRGIYRCNGTDIYK
 DKESTVQVHYRMCQSCVELDPATVA (配列番号 7)

【0068】

膜貫通ドメイン

sp | P04234 | 106 - 126

GIIVTDVIATLLLALGVFCFA (配列番号 8)

【0069】

細胞内ドメイン

sp | P04234 | 127 - 171

GHETGRLSGAADTQALLRNDQVYQPLRDRDDAQYSHLGGNWARNK (配列番号 9)

【0070】

Homo sapiens の CD3d 分子、デルタ (CD3 - TCR 複合体)、mRNA (cDNA クローン MGC : 88324 IMAGE : 30412345)、完全な cds GENBANK (登録商標) : BC070321.1

ATGGAACATAGCACGTTTCTCTCTGGCCTGGTACTGGCTACCCTTCTCTCGCAAGT
 GAGCCCCTTCAAGATACCTATAGAGGAACTTGAGGACAGAGTGTTTGTGAATTGCA
 ATACCAGCATCACATGGGTAGAGGGAACGGTGGGAACACTGCTCTCAGACATTACA
 AGACTGGACCTGGGAAAACGCATCCTGGACCCACGAGGAATATATAGGTGTAATGG
 GACAGATATATACAAGGACAAAGAATCTACCGTGCAAGTTCATTATCGAATGTGCC
 AGAGCTGTGTGGAGCTGGATCCAGCCACCGTGGCTGGCATCATTGTCACTGATGTC
 ATTGCCACTCTGCTCCTTGCTTTGGGAGTCTTCTGCTTTGCTGGACATGAGACTGGA
 AGGCTGTCTGGGGCTGCCGACACACAAGCTCTGTTGAGGAATGACCAGGTCTATCA
 GCCCCTCCGAGATCGAGATGATGCTCAGTACAGCCACCTTGGAGGAACTGGGCTC
 GGAACAAGTGA (配列番号 10)

【0071】

それぞれの核酸およびアミノ酸の CD3 デルタ配列の全体の例は以下の通りである (下線はシグナルペプチド配列を指す) :

ATGGAGCACAGCACCTTCTGAGCGGCCTGGTGCTGGCCACCCTGCTGAGCCAGGT
GAGCCCCTTCAAGATCCCATCGAGGAGCTGGAGGACAGAGTGTTTCGTGAACTGCA
 ACACCAGCATCACCTGGGTGGAGGGCACCGTGGGCACCCTGCTGAGCGACATCACC
 AGACTGGACCTGGGCAAGAGAATCCTGGACCCAGAGGCATCTACAGATGCAACGG
 CACCGACATCTACAAGGACAAGGAGAGCACCGTGCAGGTGCACTACAGAATGTGCC
 AGAGCTGCGTGGAGCTGGACCCCGCCACCGTGGCCGGCATCATCGTGACCGACGTG
 ATCGCCACCCTGCTGCTGGCCCTGGGCGTGTCTGCTTTCGCCGGCCACGAGACCGG
 CAGACTGAGCGGCGCCGCGACACCCAGGCCCTGCTGAGAAACGACCAGGTGTACC
 AGCCCTGAGAGACAGAGACGACGCCAGTACAGCCACCTGGGCGGCAACTGGGCC
 AGAAACAAG (配列番号 35)

MEHSTFLSGLVVLATLLSQVSPFKIPIEELEDRVFNVCNTSITWVEGTVGTLLSDITRL

10

20

30

40

50

DLGKRILDPRGIYRCNGTDIYKDKESTVQVHYRMCQSCVELDPATVAGIIVTDVIATL
LLALGVFCFAGHETGRLSGAADTQALLRNDQVYQPLRDRDDAQYSHLGGNWARNK
(配列番号36)

【0072】

CD3 Gamma (T細胞表面糖タンパク質のCD3ガンマ鎖 Gene CD3G
P09693)

シグナルペプチド

MEQGKGLAVL ILAIIILLQGTLA (配列番号11)

【0073】

細胞外ドメイン

sp | P09693 | 23 - 116

QSIKGNHLVKVYDYQEDGSVLLTCDAEAKNITWFKDGKMIGFLTEDKKKWNLGSNA
KDPRGMYQCKGSQNKSKPLQVYYRMCQNCIELNAATIS (配列番号12)

【0074】

膜貫通ドメイン

sp | P09693 | 117 - 137

GFLFAEIVSIFVLA VGVYFIA (配列番号13)

【0075】

細胞内ドメイン

sp | P09693 | 138 - 182

GQDGVQRASDKQTLLPNDQLYQPLKDREDDQYSHLQGNQLRRN (配列番号14)

【0076】

Homo sapiensのCD3g分子(CD3G)、mRNA; NM_000073
.3:81-629 Homo sapiensのCD3g分子(CD3G)、mRNA
ATGGAACAGGGGAAGGGCCTGGCTGTCCTCATCCTGGCTATCATTCTTCTTCAAGG
TACTTTGGCCCAGTCAATCAAAGGAAACCACTTGGTTAAGGTGTATGACTATCAAG
AAGATGGTTCGGTACTTCTGACTTGTGATGCAGAAGCCAAAAATATCACATGGTTT
AAAGATGGGAAGATGATCGGCTTCCTAACTGAAGATAAAAAAAAAATGGAATCTGGG
AAGTAATGCCAAGGACCCTCGAGGGATGTATCAGTGTAAGGATCACAGAACAAGT
CAAACCACTCCAAGTGTATTACAGAATGTGTCAGAACTGCATTGAACTAAATGCA
GCCACCATATCTGGCTTTCTTTGCTGAAATCGTCAGCATTTTTCGTCCTTGCTGTT
GGGGTCTACTTCATTGCTGGACAGGATGGAGTTCGCCAGTCGAGAGCTTCAGACAA
GCAGACTCTGTTGCCAATGACCAGCTCTACCAGCCCCTCAAGGATCGAGAAGATG
ACCAGTACAGCCACCTTCAAGGAAACCACTTGAGGAGGAATTGA (配列番号15)

【0077】

それぞれの核酸およびアミノ酸のCD3ガンマ配列の全体の例は以下の通りである(下線はシグナルペプチド配列を指す):

ATGGAACAGGGGAAGGGCCTGGCTGTCCTCATCCTGGCTATCATTCTTCTTCAAGG
TACTTTGGCCCAGTCAATCAAAGGAAACCACTTGGTTAAGGTGTATGACTATCAAG
AAGATGGTTCGGTACTTCTGACTTGTGATGCAGAAGCCAAAAATATCACATGGTTT
AAAGATGGGAAGATGATCGGCTTCCTAACTGAAGATAAAAAAAAAATGGAATCTGGG
AAGTAATGCCAAGGACCCTCGTGGGATGTATCAGTGTAAGGATCACAGAACAAGT
CAAACCACTCCAAGTGTATTACAGAATGTGTCAGAACTGCATTGAACTAAATGCA
GCCACCATATCTGGCTTTCTTTGCTGAAATCGTCAGCATTTTTCGTCCTTGCTGTT
GGGGTCTACTTCATTGCTGGACAGGATGGAGTTCGCCAGTCGAGAGCTTCAGACAA
GCAGACTCTGTTGCCAATGACCAGCTCTACCAGCCCCTCAAGGATCGAGAAGATG
ACCAGTACAGCCACCTTCAAGGAAACCACTTGAGGAGGAAT (配列番号33)

MEQGKGLAVLILAIILLQGTLAQSIKGNHLVKVYDYQEDGSVLLTCDAEAKNITWFK
DGKMIGFLTEDKKKWNLGSNAKDPRGMYQCKGSQNKSKPLQVYYRMCQNCIELNA
ATISGFLFAEIVSIFVLA VGVYFIAGQDGVQRASDKQTLLPNDQLYQPLKDREDDQ

10

20

30

40

50

YSHLQGNQLRRN (配列番号 3 4)

【 0 0 7 8 】

C D 3 Z e t a

【 0 0 7 9 】

シグナルペプチド

s p | P 2 0 9 6 3 | S P

MKWKALFTAAILQAQLPITEA (配列番号 1 6)

【 0 0 8 0 】

細胞外ドメイン

s p | P 2 0 9 6 3 | 2 2 - 3 0 E C D

QSFGLLDPK (配列番号 1 7)

【 0 0 8 1 】

膜貫通ドメイン

s p | P 2 0 9 6 3 | 3 1 - 5 1 t m d

LCYLLDGILFIYGVILTALFL (配列番号 1 8)

【 0 0 8 2 】

細胞内ドメイン

s p | P 2 0 9 6 3 | 5 2 - 1 6 4 I C D

RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPQRRKNP

QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUAL

PPR (配列番号 1 9)

【 0 0 8 3 】

それぞれの核酸およびアミノ酸のCD3ゼータ配列の全体の例は以下の通りである(下線はシグナルペプチド配列を指す):

ATGAAGTGGAAGGCGCTTTTCACCGCGGCCATCCTGCAGGCACAGTTGCCGATTAC
AGAGGCACAGAGCTTTGGCCTGCTGGATCCCAAACTCTGCTACCTGCTGGATGGAA
TCCTCTTCATCTATGGTGTCATTCTCACTGCCTTGTTCTGAGAGTGAAGTTCAGCA
GGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTC
AATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCC
TGAGATGGGGGGAAAGCCGCGCAGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATG
AACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAG
CGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAA
GGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGC (配列番号 3 1)

MKWKALFTAAILQAQLPITEAQSFGLLDPKLCYLLDGILFIYGVILTALFLRVKFSRS
ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPQRRKNPQEGLYNE
LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR (配列
番号 3 2)

【 0 0 8 4 】

Homo sapiensのCD247分子(CD247; CD3 Zetaとも称される)、転写バリエーション1、mRNA

NCBI参照配列: NM_198053.3

NM_198053.3: 65 - 559 Homo sapiensのCD247分子(CD247)、転写物バリエーション1、mRNA

ATGAAGTGGAAGGCGCTTTTCACCGCGGCCATCCTGCAGGCACAGTTGCCGATTAC
AGAGGCACAGAGCTTTGGCCTGCTGGATCCCAAACTCTGCTACCTGCTGGATGGAA
TCCTCTTCATCTATGGTGTCATTCTCACTGCCTTGTTCTGAGAGTGAAGTTCAGCA
GGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTC
AATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCC
TGAGATGGGGGGAAAGCCGCGCAGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATG
AACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAG

10

20

30

40

50

CGCCGGAGGGGCAAGGGGACACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAA
GGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTAA (配列番号 20)
【0085】

具体的な実施形態では、NK細胞は、TCR鎖、TCR鎖、TCR鎖、TCR鎖のうちの一つまたは複数を発現するように改変され、これらの任意の組合せを利用することができる。特定の場合には、NK細胞は、T細胞受容体(TCR)鎖またはTCR鎖を発現するように改変される。特定の場合には、NK細胞は、TCR鎖、TCR鎖、TCR鎖、およびTCR鎖のうちの一つまたは複数の定常領域のみの一部またはすべてを発現するように改変される。NK細胞は、T細胞受容体(TCR)鎖またはTCR鎖の定常領域のみの一部またはすべてを発現するように改変されてもよい。定常領域の一部が利用される場合、定常領域の一部は、任意の定常領域の連続するアミノ酸を含め、少なくとも50、75、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、または400アミノ酸であってよい。定常領域の一部は、定常領域の連続したアミノ酸を含む、定常領域のアミノ酸の少なくとも50、55、60、65、70、75、80、85、90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%を構成してもよい。

【0086】

特定の場合には、本明細書に包含される任意の配列は、NK細胞を改変するために利用されるが、他の場合には、同一性においてこれらに関連する配列が利用される。例えば、本明細書に包含される任意の配列と少なくとも80、85、90、95、96、97、98、99%同一である関連する配列が、本開示において利用され得る。

【0087】

NK細胞における様々なTCR/CD3タンパク質の発現のための特定の構築物を、種々の構成で利用することができる。特定の場合には、NK細胞は、TCR/CD3複合体の少なくともいずれか一つまたは複数の構成成分を含め、本明細書に包含される様々なタンパク質のいずれかを発現するように一つまたは複数のベクターで形質導入またはトランスフェクトすることができる。特定の場合には、一つまたは複数のベクター自体は、最終的に2つ以上の別々のポリペプチドを産生することができることによって、マルチシストロニックであってもなくてもよい。一つまたは複数のマルチシストロニックベクターが用いられる場合、それらは一つもしくは複数の内部リボソーム進入部位(IRES)および/または一つもしくは複数の2A自己切断ペプチド部位を利用することができる。一つまたは複数の2A配列が利用される場合、GSGが任意選択のリンカーである以下を使用することができる：

【0088】

T2A (GSG) EGRGSLLTCDGVEENPGP (配列番号 21)

【0089】

P2A (GSG) ATNFSLLKQAGDVEENPGP (配列番号 22)

【0090】

E2A (GSG) QCTNYALLKLAGDVESNPGP (配列番号 23)

【0091】

F2A (GSG) VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP (配列番号 24)

【0092】

複数のタンパク質構成成分がマルチシストロニックベクターから発現される状況では、ポリヌクレオチドベクター上の5'から3'方向の順序はどのような順序であってもよいが、代替的な場合には、それらは特定の順序でベクター上に存在する。マルチシストロニックベクターは、CD3受容体複合体の複数の構成成分を発現し、他の異種タンパク質は発現しない場合があり、またはマルチシストロニックベクターは、CD3受容体複合体の複数の構成成分および一つもしくは複数の他の異種タンパク質を発現する場合がある。マルチシストロニックベクターは、TCR受容体複合体の複数の構成成分を発現し、他の異種タンパク質は発現しない場合があり、またはマルチシストロニックベクターは、TCR受

容体複合体の複数の構成成分および1つもしくは複数の他の異種タンパク質を発現する場合がある。マルチシストロニックベクターは、TCR受容体複合体の1つまたは複数の複数の構成成分およびCD3複合体の1つまたは複数の複数の構成成分を発現しても発現しなくてもよい。具体的な実施形態では、マルチシストロニックベクターは、CD3受容体複合体の1つまたは複数の構成成分ならびにサイトカインおよびCARなどの操作された抗原受容体などの1つまたは複数の異種タンパク質を含む。

【0093】

図2Aには、CD3、CD3、CD3、およびCD3の全長が存在し、同じまたは異なる2A自己切断ペプチド部位によって分離されているマルチシストロニックベクターの例がある。図2Bのプラスミドマップにさらに記載したように、マルチシストロニックベクターは、CD3、CD3、CD3、およびCD3のそれぞれのシグナルペプチド、細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを含んでいてもよい。

10

【0094】

図3は、TCR発現NK細胞を操作するための様々なTCR発現構築物の例を示す表を提供する。本開示の特定の実施形態では、CD3受容体構成成分およびTCR受容体構成成分は、NK細胞において異なるベクターから発現される。いかなる場合にも、ベクターは、がん抗原またはウイルス抗原などの、特定の抗原を対象とするTCRを発現することができる。TCRは、CD3の細胞内ドメインを含め、CD3の少なくとも一部を含んでも含まなくてもよく、さらにNK細胞もまた、TCRとは別の分子として、またCD3受容体複合体の一部としてCD3を発現する。同様に、CARは、CD3の細胞内ドメインを含め、CD3の少なくとも一部を含んでも含まなくてもよく、さらにNK細胞もまた、TCRとは別の分子として、またCD3受容体複合体の一部としてCD3を発現する。

20

【0095】

具体的な実施形態では、改変NK細胞のTCRは、必ずしも細胞の治療的態様としてではなく、CD3受容体複合体の機能または機能強化を促進するための構造的支持体または足場として利用される。すなわち、TCRはどのようなTCRであってもよく、特に所望の抗原を標的とする能力のために利用されなくてもよい。このような場合には、一例として、ウイルス抗原を標的とするTCRを、必ずしもその特定のウイルスとは関係のないがんに対して使用されるNK細胞に用いてもよい。他の場合には、特定のがん抗原を標的とする能力についてTCRが選択される。TCRが対象とし得る抗原の例は、本明細書の他の箇所に記載されている。

30

【0096】

図3では、以下の例の構築物について記載される。

【0097】

TCR1：細胞内CD3ゼータドメインおよび全長CD3ガンマ、全長CD3デルタ、および全長CD3イプシロンに連結されたTCRpp65(HLA-A2制限CMVpp65に対するTCR)を指し、構築物は、TCRpp65ZicdGDEF Lと呼ばれる場合もあり、以下の配列を含み得る：

40

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

50

AFNNSIIPEDTFFPSPSSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRR
 GRDPEMGGKPQRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGL
 STATKDTYDALHMQUALPPRQCTNYALLKLAGDVESNPGPMEQQGKGLAVLILAILLQ
 GTLAQSIKGNHLVKVYDYQEDGSVLLTCDAEAKNITWFKDGMIGFLTEDKKKWNL
 GSNAKDPRGMYQCKGSQNKSKPLQVYYRMCQNCIELNAATISGFLFAEIVSIFVLAV
 GVYFIAGQDGVQRASDKQTLLPNDQLYQPLKDREDDQYSHLQGNQLRRNVKQTL
 NFDLLKLAGDVESNPGPMEHSTFLSGLVLTLLSQVSPFKIPIEELEDVRFVNCNTSI
 TWVEGTVGTLSDITRLDLGKRILDPRGIYRCNGTDIYKDKESTVQVHYRMCQSCVE
 LDPATVAGIIVTDVIATLLLALGVFCFAGHETGRLSGAADTQALLRNDQVYQPLRDR
 DDAQYSHLGGNWARKEGRGSLTCDGVEENPGPMQSGTHWRVVLGLCLLSVGVWG
 QDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSD
 EDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDVMSVATIVI
 VDICITGGLLLL VYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERPPPVPNPDYEP
 IRKGQRDLYSGLNQRRIQPCTNYALLKLAGDVESNPGPMRISKPHLRSISIQCYLCLL
 NSHFLTEAGIHVFILGCF SAGLPKTEANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDV
 HPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECE
 ELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS* (配列番号 39)

10

【0098】

TCRpp65ZicdGDEF Lでは、対応する構成成分の配列は以下の通りである
 が、これらの特定の配列または他の配列は、この構築物および / または他の構築物におい
 て利用されてもよい :

20

【0099】

TCRb - 細胞外ドメイン :

MLEGVTQTPKFQVLKGTGQSM TLQCAQDMNHEYMSWYRQDPGMGLRLIHYSVGAGI
 TDQGEVPNGYNVSRSTTEDFPLRLLSAAPSQTSVYFCASSPVTGGIYGYTFGSGTRLT
 VVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVNGKEVHS
 GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWT
 QDRAKPV TQIVSAEAWGRAD (配列番号 40)

ATGCTCGAGGGAGTGACCCAGACCCCAAGTTCCAGGTGCTGAAGACCGGACAGAG
 CATGACCCTGCAGTGCGCCAGGACATGAACCACGAGTACATGAGCTGGTACCGGC
 AGGACCCCGGAATGGGACTGCGGCTGATCCACTACAGCGTGGGAGCCGGAATCACC
 GACCAGGGAGAGGTGCCAACGGATACAACGTGAGCCGGAGCACCACCGAGGACTT
 CCCCTGCGGCTGCTGAGCGCCGCCCCAGCCAGACCAGCGTGTACTTCTGCGCCA
 GCAGCCCCGTGACCGGAGGAATCTACGGATACACCTTCGGAAGCGGAACCCGGCTG
 ACCGTGGTGGAGGACCTGAACAAGGTGTTCCCCCCGAGGTGGCCGTGTTTCGAGCC
 CAGCGAGGCCGAGATCAGCCACACCCAGAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGGCCACCG
 GATTCTTCCCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAACGGAAAGGAGGTGCAC
 AGCGGAGTGAGCACCGACCCCCAGCCCTGAAGGAGCAGCCCGCCCTGAACGACAG
 CCGGTACTGCCTGAGCAGCCGGCTGCGGGTGAGCGCCACCTTCTGGCAGAACCCCC
 GGAACCACTTCCGGTGCCAGGTGCAGTTCTACGGACTGAGCGAGAACGACGAGTGG
 ACCCAGGACCGGGCCAAGCCCGTGACCCAGATCGTGAGCGCCGAGGCCTGGGGACG
 GGCCGAC (配列番号 41)

30

40

【0100】

CD3ゼータ細胞内ドメイン (Z - ICD) :

RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPQRRKNP
 QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUAL
 PPRATNFSLLKQAGDVEENPGP (配列番号 42) (ここで、P2A配列はC末端に存
 在する)
 AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCAGCAGGGCCAGAACCA
 GCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGA

50

GACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGCAGAGAAGGAAGAACCCTCAG
 GAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGAT
 TGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTC
 TCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCT
 CGCgcccaccaacttctccctgctgaagcaggccggcgacgtggaggagaacccccggcccc (配列
 番号 4 3) (ここで、小文字の配列は P 2 A 配列である)

【 0 1 0 1 】

T C R a - 細胞外ドメイン :

MILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCSFPSSNFYALHWYRWETAKSPEALFVMTLNGD
 EKKKGRISATLNTKEGYSYLYIKGSQPEDSATYLCARNTGNQFYFGTGTSLTVIPNIQ 10
 NPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDAYITDKTVLDMRSMDFKS
 NSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSS (配列番号 4 4)

ATGATCCTGAACGTGGAGCAGAGCCCCAGAGCCTGCACGTGCAGGAGGGAGACAG
 CACCAACTTCACCTGCAGCTTCCCCAGCAGCAACTTCTACGCCCTGCACTGGTACC
 GGTGGGAGACCGCCAAGAGCCCCGAGGCCCTGTTCGTGATGACCCTGAACGGAGAC
 GAGAAGAAGAAGGGACGGATCAGCGCCACCCTGAACACCAAGGAGGGGATACAGCTA
 CCTGTACATCAAGGGAAGCCAGCCCGAGGACAGCGCCACCCTACCTGTGCGCCCGGA
 ACACCGGAAACCAGTTCTACTTCGGAACCGGAACCAGCCTGACCGTGATCCCCAAC
 ATCCAGAACCCCGACCCCGCCGTGTACCAGCTGCGGGACAGCAAGAGCAGCGACAA
 GAGCGTGTGCCTGTTACCGACTTCGACAGCCAGACCAACGTGAGCCAGAGCAAGG 20
 ACAGCGACGCCTACATCACCGACAAGACCGTGCTGGACATGCGGAGCATGGACTTC
 AAGAGCAACAGCGCCGTGGCCTGGAGCAACAAGAGCGACTTCGCCTGCGCCAACGC
 CTTCAACAACAGCATCATCCCCGAGGACACCTTCTTCCCCAGCCCCGAGAGCAGC (配列番号 4 5)

【 0 1 0 2 】

C D 3 ガンモデルタイプシロン (C D 3 G D E) :

MEQGKGLAVLILAIILLQGTLAQSIKGNHLVKVYDYQEDGSVLLTCDAEAKNITWFK
 DGKMIGFLTEDKKKWNLGSNAKDPRGMYQCKGSGNKSPLQVYYRMCQNCIELNA
 ATISGFLFAEIVSIFVLA VGVYFIAGQDGVRRQSRASDKQTLPLNDQLYQPLKDREDDQ
 YSHLQGNQLRRNVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGPMEHSTFLSGLVLATLLSQVSPFK 30
 IPIEELEDRVFNCSITWVEGTGTLSDITRLDLGKRILDPRIYRCNGTDIYKDK
 ESTVQVHYRMCQSCVELDPATVAGIIVTDVIATLLALGVFCFAGHETGRLSGAADT
 QALLRNDQVYQPLRDRDDAQYSHLGGNWARNKEGRGSLTTCGDVEENPGPMQSGT
 HWRVVLGLCLLSVGVWGDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQH
 NDKNIGGEDDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARV
 CENCMEMDMMSVATIVIVDICITGGLLLL VYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRG
 QNKERPPPVPNPDIYPIRKGQRDLYSGLNQRRIQPCTNYALLKLAGDVESNPGP (配列番号 4 6) (ここで、E 2 A 配列は C 末端に存在する)

ATGGAACAGGGGAAGGGCCTGGCTGTCCTCATCCTGGCTATCATTCTTCTTCAAGG
 TACTTTGGCCCAGTCAATCAAAGGAAACCACTTGGTTAAGGTGTATGACTATCAAG 40
 AAGATGGTTCGGTACTTCTGACTTGTGATGCAGAAGCCAAAAATATCACATGGTTT
 AAAGATGGGAAGATGATCGGCTTCTAACTGAAGATAAAAAAAAAATGGAATCTGGG
 AAGTAATGCCAAGGACCCTCGTGGGATGTATCAGTGTAAGGATCACAGAACAAGT
 CAAAACCACTCCAAGTGTATTACAGAATGTGTCAGAACTGCATTGAACTAAATGCA
 GCCACCATATCTGGCTTTCTTTGCTGAAATCGTCAGCATTTCGTCCTTGCTGTT
 GGGGTCTACTTCATTGCTGGACAGGATGGAGTTCGCCAGTCGAGAGCTTCAGACAA
 GCAGACTCTGTTGCCCAATGACCAGCTCTACCAGCCCCTCAAGGATCGAGAAGATG
 ACCAGTACAGCCACCTTCAAGGAAACCAGTTGAGGAGGAATGTGAAGCAGACCCTG
 AACTTCGACCTGCTGAAGCTGGCCGGCGACGTGGAGAGCAACCCCGGCCCCATGGA
 GCACAGCACCTTCTGAGCGGCCTGGTGCTGGCCACCCTGCTGAGCCAGGTGAGCC 50

CCTTCAAGATCCCCATCGAGGAGCTGGAGGACAGAGTGTTCGTGAACTGCAACACC
 AGCATCACCTGGGTGGAGGGCACCGTGGGCACCCTGCTGAGCGACATCACCAGACT
 GGACCTGGGCAAGAGAATCCTGGACCCCAGAGGCATCTACAGATGCAACGGCACCG
 ACATCTACAAGGACAAGGAGAGCACCGTGCAGGTGCACTACAGAATGTGCCAGAGC
 TGCCTGGAGCTGGACCCCGCCACCGTGGCCGGCATCATCGTGACCGACGTGATCGC
 CACCCTGCTGCTGGCCCTGGGCGTGTCTGCTTCGCCGGCCACGAGACCGGCAGAC
 TGAGCGGCGCCGCGACACCCAGGCCCTGCTGAGAAACGACCAAGGTGTACCAGCCC
 CTGAGAGACAGAGACGACGCCAGTACAGCCACCTGGGCGGCAACTGGGCCAGAAA
 CAAGGAGGGCAGAGGCAGCCTGCTGACCTGCGGGCAGCGTGGAGGAGAACCCCGGCC
 CCATGCAGAGCGGCACCCACTGGAGAGTGTGGGCCCTGTGCCTGCTGAGCGTGGGC
 GTGTGGGGCCAGGACGGCAACGAGGAGATGGGCGGCATCACCCAGACCCCTACAA
 GGTGAGCATCAGCGGCACCACCGTGTGATCCTGACCTGCCCCAGTACCCCGGCAGCG
 AGATCCTGTGGCAGCACAACGACAAGAACATCGGCGGCGACGAGGACGACAAGAAC
 ATCGGCAGCGACGAGGACCACCTGAGCCTGAAGGAGTTCAGCGAGCTGGAGCAGAG
 CGGCTACTACGTGTGCTACCCAGAGGCGAGCAAGCCCGAGGACGCCAACTTCTACC
 TGTACCTGAGAGCCAGAGTGTGCGAGAACTGCATGGAGATGGACGTGATGAGCGTG
 GCCACCATCGTGATCGTGGACATCTGCATCACCGGCGGCCTGCTGCTGCTGGTGTA
 CTACTGGAGCAAGAACAGAAAGGCCAAGGCCAAGCCCGTGACCAGAGGCGCCGGCG
 CCGGCGGCAGACAGAGAGGCCAGAACAAGGAGAGACCCCCCCCCGTGCCAACCCC
 GACTACGAGCCCATCAGAAAGGGCCAGAGAGACCTGTACAGCGGCCTGAACCAGAG
 AAGAATCGGACCGcagtgtactaattatgctctcttgaattggctggagatggtgagagcaatcc
 cgggccc (配列番号 4 7) (ここで、小文字は E 2 A 配列である)

10

20

【 0 1 0 3 】

I L - 1 5 :

MRISKPHLRISISIQCYLCLLLNSHFLTEAGIHVFILGCF SAGLPKTEANWVNVISDLK
 KIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHD TVENLIIL
 ANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS* (配列番号 4 8)
 ATGCGCATTAGCAAGCCCCACCTGCGGAGCATCAGCATCCAGTGCTACCTGTGCCT
 GCTGCTGAACAGCCACTTCTGACCGAGGCCGGCATCCACGTGTTTCATCCTGGGCT
 GCTTCAGCGCCGGACTGCCCAAGACCGAGGCCAACTGGGTGAACGTGATCAGCGAC
 CTGAAGAAGATCGAGGACCTGATCCAGAGCATGCACATCGACGCCACCCTGTACAC
 CGAGAGCGACGTGCACCCAGCTGCAAGGTGACCGCCATGAAGTGCTTTCTGCTGG
 AACTGCAGGTGATCAGCCTGGAAAGCGGCGACGCCAGCATCCACGACACCGTGGAG
 AACCTGATCATCCTGGCCAACAACAGCCTGAGCAGCAACGGCAACGTGACCGAGAG
 CGGCTGCAAAGAGTGCGAGGAACTGGAAGAGAAGAACATCAAAGAGTTTCTGCAGA
 GCTTCGTGCACATCGTGACAGATGTTTCATCAACACCAGC (配列番号 4 9)

30

【 0 1 0 4 】

T C R 2 : 全長 C D 3 ゼータ、全長 C D 3 ガンマ、全長 C D 3 デルタ、全長 C D 3 イプシ
 ロンに連結した T C R p p 6 5 を指し、I L - 1 5 を欠く。代表的な配列は以下の通りで
 ある :

40

CTCGAGGGAGTGACCCAGACCCCAAGTTCCAGGTGCTGAAGACCGGACAGAGCAT
 GACCCTGCAGTGCGCCAGGACATGAACCACGAGTACATGAGCTGGTACCGGCAGG
 ACCCCGGAATGGGACTGCGGCTGATCCACTACAGCGTGGGAGCCGGAATCACCGAC
 CAGGGAGAGGTGCCAACGGATAACAACGTGAGCCGGAGCACCAACCGAGGACTTCCC
 CCTGCGGCTGCTGAGCGCCGCCCCAGCCAGACCAGCGTGTACTTCTGCGCCAGCA
 GCCCGTGACCGGAGGAATCTACGGATACACCTTCGGAAGCGGAACCCGGCTGACC
 GTGGTGGAGGACCTGAACAAGGTGTTCCCCCCGAGGTGGCCGTGTTTCGAGCCAG
 CGAGGCCGAGATCAGCCACACCCAGAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGGCCACCGGAT
 TCTTCCCCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAACGGAAAGGAGGTGCACAGC
 GGAGTGAGCACCGACCCCAAGCCCTGAAGGAGCAGCCCGCCCTGAACGACAGCCG

50

GTACTGCCTGAGCAGCCGGCTGCGGGTGAGCGCCACCTTCTGGCAGAACCCCGGA
 ACCACTTCCGGTGCCAGGTGCAGTTCTACGGACTGAGCGAGAACGACGAGTGGACC
 CAGGACCGGGCCAAGCCCGTGACCCAGATCGTGAGCGCCGAGGCCTGGGGACGGGC
 CGACGCCACCAACTTCAGCCTGCTGAAGCAGGCCGGCGACGTGGAGGAGAACCCCG
 GCCCATGATCCTGAACGTGGAGCAGAGCCCCAGAGCCTGCACGTGCAGGAGGGA
 GACAGCACCAACTTCACCTGCAGCTTCCCCAGCAGCAACTTCTACGCCCTGCACTG
 GTACCGGTGGGAGACCCGCCAAGAGCCCCGAGGCCCTGTTCTGTGATGACCCTGAACG
 GAGACGAGAAGAAGAAGGGACGGATCAGCGCCACCCTGAACACCAAGGAGGGATAC
 AGCTACCTGTACATCAAGGGAAGCCAGCCCGAGGACAGCGCCACCTACCTGTGCGC
 CCGGAACACCGGAAACCAGTTCTACTTCCGGAACCGGAACCAGCCTGACCCTGATCC
 CCAACATCCAGAACCCCGACCCCGCCGTGTACCAGCTGCGGGACAGCAAGAGCAGC
 GACAAGAGCGTGTGCCTGTTACCGACTTCGACAGCCAGACCAACGTGAGCCAGAG
 CAAGGACAGCGACGCCTACATCACCGACAAGACCGTGCTGGACATGCGGAGCATGG
 ACTTCAAGAGCAACAGCGCCGTGGCCTGGAGCAACAAGAGCGACTTTCGCCCTGCGCC
 AACGCCTTCAACAACAGCATCATCCCCGAGGACACCTTCTTCCCAGCCCCGAGAG
 CAGCGAGGGGCAGAGGCCAGCCTGCTGACCTGCGGGCAGCGTGGAGGAGAACCCCGGCC
 CCATGAAGTGGAAGGCGCTTTTACCGCGGCCATCCTGCAGGACACAGTTGCCGATT
 ACAGAGGCACAGAGCTTTGGCCTGCTGGATCCCAAACCTCTGCTACCTGCTGGATGG
 AATCCTCTTCATCTATGGTGTCAATTCTCACTGCCTTGTTCTCTGAGAGTGAAGTTCAG
 CAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGC
 TCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGAC
 CCTGAGATGGGGGGAAGCCGCAGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAA
 TGAAGTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCG
 AGCGCCGGAGGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACC
 AAGGACACCTACGACGCCCTTACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCCAGTGCACCAA
 CTACGCCCTGCTGAAGCTGGCCGGCGACGTGGAGAGCAACCCCGGCCCCATGGAAC
 AGGGGAAGGGCCTGGCTGTCCTCATCCTGGCTATCATTCTTCTTCAAGGTACTTTG
 GCCCAGTCAATCAAAGGAAACCCTTGTTAAGGTGTATGACTATCAAGAAGATGG
 TTCGGTACTTCTGACTTGTGATGCAGAAGCCAAAAATATCACATGGTTTTAAGATG
 GGAAGATGATCGGCTTCCTAACTGAAGATAAAAAAAAAATGGAATCTGGGAAGTAAT
 GCCAAGGACCCTCGTGGGATGTATCAGTGTAAGGATCACAGAACAAGTCAAAACC
 ACTCCAAGTGTATTACAGAATGTGTCAGAACTGCATTGAACTAAATGCAGCCACCA
 TATCTGGCTTTCTCTTTGCTGAAATCGTCAGCATTTTCGTCCTTGCTGTTGGGGTCT
 ACTTCATTGCTGGACAGGATGGAGTTCGCCAGTCGAGAGCTTCAGACAAGCAGACT
 CTGTTGCCCAATGACCAGCTCTACCAGCCCCTCAAGGATCGAGAAGATGACCAGTA
 CAGCCACCTTCAAGGAAACCAGTTGAGGAGGAATGTGAAGCAGACCCTGAACTTCG
 ACCTGCTGAAGCTGGCCGGCGACGTGGAGAGCAACCCCGGCCCCATGGAGCACAGC
 ACCTTCCTGAGCGGCCTGGTGCTGGCCACCCTGCTGAGCCAGGTGAGCCCTTCAA
 GATCCCCATCGAGGAGCTGGAGGACAGAGTGTTCTGTAAGTGAACACCAGCATCA
 CCTGGGTGGAGGGCACCGTGGGCACCCTGCTGAGCGACATCACCAGACTGGACCTG
 GGCAAGAGAATCCTGGACCCAGAGGCATCTACAGATGCAACGGCACCGACATCTA
 CAAGGACAAGGAGAGCACCGTGCAGGTGCACTACAGAAATGTGCCAGAGCTGCGTGG
 AGCTGGACCCCGCCACCCTGGCCGGCATCATCGTGACCGACGTGATCGCCACCCTG
 CTGCTGGCCCTGGGCGTGTTCTGCTTCGCCGGCCACGAGACCGGCAGACTGAGCGG
 CGCCGCGACACCCAGGCCCTGCTGAGAAACGACCAGGTGTACCAGCCCCTGAGAG
 ACAGAGACGACGCCAGTACAGCCACCTGGGCGGCAACTGGGCCAGAAACAAGGAG
 GGCAGAGGCAGCCTGCTGACCTGCGGGCAGCGTGGAGGAGAACCCCGGCCCCATGCA
 GAGCGGCACCCACTGGAGAGTGCTGGGCCTGTGCCTGCTGAGCGTGGGCGTGTGGG
 GCCAGGACGGCAACGAGGAGATGGGCGGCATCACCCAGACCCCTACAAGGTGAGC
 ATCAGCGGCACCACCGTGATCCTGACCTGCCCCAGTACCCCGGCAGCGAGATCCT

10

20

30

40

50

GTGGCAGCACAAACGACAAGAACATCGGCGGGCGACGAGGACGACAAGAACATCGGCA
 GCGACGAGGACCACCTGAGCCTGAAGGAGTTCAGCGAGCTGGAGCAGAGCGGCTAC
 TACGTGTGCTACCCAGAGGCAGCAAGCCCGAGGACGCCAACTTCTACCTGTACCT
 GAGAGCCAGAGTGTGCGAGAAGTGCATGGAGATGGACGTGATGAGCGTGGCCACCA
 TCGTGATCGTGGACATCTGCATCACCGGCGGGCCTGCTGCTGCTGGTGTACTACTGG
 AGCAAGAACAGAAAGGCCAAGGCCAAGCCCGTGACCAGAGGCGCCGGCGCCGGCGG
 CAGACAGAGAGGCCAGAACAAGGAGAGACCCCCCCCCGCGCCCAACCCCGACTACG
 AGCCCATCAGAAAGGGCCAGAGAGACCTGTACAGCGGCCTGAACCAGAGAAGAATC
 GGACCG (配列番号 5 0)

LEGVTQTPKFQVLKTGQSM TLQCAQDMNHEYMSWYRQDPGMGLRLIHYSVGAGIT 10
 DQGEVPNGYNVSRSTTEDFPLRLLSAAPSQTSVYFCASSPVTGGIYGYTFGSGTRLTV
 VEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSG
 VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQ
 DRAKPVTQIVSAEAWGRADATNFSLLKQAGDVEENPGPMILNVEQSPQSLHVQEGD
 STNFTCSFPSSNFYALHWYRWETAKSPEALFVMTLNGDEKKKGRISATLNTKEGYSY
 LYIKGSQPEDSATYLCARNTGNQFYFGTGTSLTVIPNIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSV
 CLFTDFDSQTNVSQSKDS DAYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFN
 NSIIPEDTFFPSPESEGRGSLT CGDVEENPGPMKWKALFTAAILQAQLPITEAQSF
 GLLDPKLCYLLDGILFIYGVILTALFLRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREE
 YDVLDRRRGRDPEMGGKPQRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKG 20
 HDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPRQCTNYALLKLAGDVESNPGPMEQGKGLA
 VLILAIILLQGTLAQSIKGNHLVKVYDYQEDGSVLLTCDAEAKNITWFKDGKMIGFLT
 EDKKKWNLG SNAKDPGRMYQCKGSQNKSKPLQVYYRMCQNCIELNAATISGFLFAE
 IVSIFVLAVGVYFIAGQD GVRQSRASDKQTLLPNDQLYQPLKDREDDQYSHLQGNQL
 RRNVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGPMEHSTFLSGLVLATLLSQVSPFKIPIEELEDRV
 FVNCNTSITWVEGTVGTL LSDITRLDLGKRILDPRGIYRCNGTDIYKDKESTVQVHYR
 MCQSCVELDPATVAGIIVTDVIATLLLALGVFCFAGHETGRLSGAADTQALLRNDQV
 YQPLRDRDDAQYSHLGGNWARNKEGRGSLT CGDVEENPGPMQSGTHWRV LGLCL
 LSVGWVGQDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDED
 DKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDV 30
 MSVATIVIVDICITGGLLLL VYYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERPPPVP
 NPDYEP IRKGQRDLYSGLNQR RIGP (配列番号 5 1)

【 0 1 0 5 】

TCR3 : 細胞内CD3 z ドメインおよびIL - 15 に結合したTCRpp65を指し、
 TCRpp65Zicd15とも呼ばれることがあり、代表的な配列は以下の通りである
 :

MLEGVTQTPKFQVLKTGQSM TLQCAQDMNHEYMSWYRQDPGMGLRLIHYSVGAGI
 TDQGEVPNGYNVSRSTTEDFPLRLLSAAPSQTSVYFCASSPVTGGIYGYTFGSGTRLT
 VVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHS
 GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWT 40
 QDRAKPVTQIVSAEAWGRADRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDR
 RRRGRDPEMGGKPQRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLY
 QGLSTATKDTYDALHMQUALPPRATNFSLLKQAGDVEENPGPMILNVEQSPQSLHVQ
 EGDSTNFTCSFPSSNFYALHWYRWETAKSPEALFVMTLNGDEKKKGRISATLNTKEG
 YSYLYIKGSQPEDSATYLCARNTGNQFYFGTGTSLTVIPNIQNPDP AVYQLRDSKSSD
 KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDS DAYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACAN
 AFNNSIIPEDTFFPSPESSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRR
 GRDPEMGGKPQRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGL
 STATKDTYDALHMQUALPPRPGPQCTNYALLKLAGDVESNPGPMRISKPHLRSISIQC
 YLCLLLNSHFLTEAGIHVFILGCFSAGLPKTEANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATL 50

YTESDVHPSCKVTAMKCFLLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTES
GCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS* (配列番号 5 2)

【 0 1 0 6 】

T C R p p 6 5 Z i c d 1 5 では、対応する構成成分の配列は以下の通りであるが、これらの特定の配列または他の配列は、この構築物および / または他の構築物において利用されてもよい :

【 0 1 0 7 】

T C R b - 細胞外ドメイン :

MLEGVTQTPKFQVLKTGQSM TLQCAQDMNHEYMSWYRQDPGMGLRLIHYSVGAGI
TDQGEVPNGYNVSRSTTEDFPLRLLSAAPSQTSVYFCASSPVTGGIYGYTFGSGTRLT 10
VVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHS
GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWT
QDRAKPVTQIVSAEAWGRAD (配列番号 4 0)

ATGCTCGAGGGAGTGACCCAGACCCCAAGTTCCAGGTGCTGAAGACCGGACAGAG
CATGACCCTGCAGTGCGCCCAGGACATGAACCACGAGTACATGAGCTGGTACCGGC
AGGACCCCGGAATGGGACTGCGGCTGATCCACTACAGCGTGGGAGCCGGAATCACC
GACCAGGGAGAGGTGCCCAACGGATACAACGTGAGCCGGAGCACCACCGAGGACTT
CCCCCTGCGGCTGCTGAGCGCCGCCCCAGCCAGACCAGCGTGTACTTCTGCGCCA
GCAGCCCCGTGACCGGAGGAATCTACGGATACACCTTCGGAAGCGGAACCCGGCTG
ACCGTGGTGGAGGACCTGAACAAGGTGTTCCCCCCGAGGTGGCCGTGTTTCGAGCC 20
CAGCGAGGCCGAGATCAGCCACACCCAGAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGGCCACCG
GATTCTTCCCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAACGGAAAGGAGGTGCAC
AGCGGAGTGAGCACCGACCCCGCCCTGAAGGAGCAGCCCGCCCTGAACGACAG
CCGGTACTGCCTGAGCAGCCGGCTGCGGGTGAGCGCCACCTTCTGGCAGAACCCCG
GGAACCACTTCCGGTGCCAGGTGCAGTTCTACGGACTGAGCGAGAACGACGAGTGG
ACCCAGGACCGGGCCAAGCCCGTGACCCAGATCGTGAGCGCCGAGGCCTGGGGACG
GGCCGAC (配列番号 4 1)

【 0 1 0 8 】

C D 3 ゼータ細胞内ドメイン (Z - I C D) :

RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPQRRKNP 30
QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUAL
PPRATNFSLLKQAGDVEENPGP (配列番号 4 2) (ここで、P 2 A 配列はC末端に存
在する)

AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCAGCAGGGCCAGAACCA
GCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGA
GACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAGCCGCAGAGAAGGAAGAACCCTCAG
GAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGAT
TGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTC
TCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTACATGCAGGCCCTGCCCCCT
CGCgcccaccaacttctccctgctgaagcaggccggcgacgtggaggagaacccccggcccc (配列 40
番号 4 3) (ここで、小文字の配列は P 2 A 配列である)

【 0 1 0 9 】

T C R a - 細胞外ドメイン :

MILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCSFPSSNFYALHWYRWETAKSPEALFVMTLNGD
EKKKGRISATLNTKEGYSYLYIKGSQPEDSATYLCARNTGNQFYFGTGTSLTVIPNIQ
NPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDAYITDKTVLDMRSMDFKS
NSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPPESS (配列番号 4 4)
ATGATCCTGAACGTGGAGCAGAGCCCCAGAGCCTGCACGTGCAGGAGGGAGACAG
CACCAACTTCACCTGCAGCTTCCCCAGCAGCAACTTCTACGCCCTGCACTGGTACC
GGTGGGAGACCGCCAAGAGCCCCGAGGCCCTGTTCGTGATGACCCTGAACGGAGAC 50

GAGAAGAAGAAGGGACGGATCAGCGCCACCCTGAACACCAAGGAGGGGATACAGCTA
 CCTGTACATCAAGGGAAGCCAGCCCGAGGACAGCGCCACCCTACCTGTGCGCCCGGA
 ACACCGGAAACCAGTTCTACTTTCGGAACCGGAACCAGCCTGACCGTGATCCCCAAC
 ATCCAGAACCCCGACCCCGCCGTGTACCAGCTGCGGGACAGCAAGAGCAGCGACAA
 GAGCGTGTGCCTGTTACCGACTTTCGACAGCCAGACCAACGTGAGCCAGAGCAAGG
 ACAGCGACGCCTACATCACCGACAAGACCGTGCTGGACATGCGGAGCATGGACTTC
 AAGAGCAACAGCGCCGTGGCCTGGAGCAACAAGAGCGACTTCGCCTGCGCCAACGC
 CTTCAACAACAGCATCATCCCCGAGGACACCTTCTTCCCCAGCCCGAGAGCAGC (配列番号 4 5)

【 0 1 1 0 】

C D 3 ゼータ細胞内ドメイン (Z - I C D) (具体的な実施形態では、 2 つ以上の Z - I C D 配列が利用され得る) :

RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPQRRKNP
 QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUAL
 PPRPGPQCTNYALLKLAGDVESNPGP (配列番号 5 3)
 AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCAGCAGGGGCCAGAACCA
 GCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGA
 GACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGCAGAGAAGGAAGAACCCTCAG
 GAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGAT
 TGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTC
 TCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTACATGCAGGCCCTGCCCCCT
 CGCCAGTGACCAACTACGCCCTGCTGAAGCTGGCCGGCGACGTGGAGAGCAACCC
 CGGCCCC (配列番号 5 4)

【 0 1 1 1 】

I L - 1 5 :

MRISKPHLRSISIQCYLCLLLNSHFLTEAGIHVFILGCF SAGLPKTEANWVNVISDLK
 KIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHD TVENLIIL
 ANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS* (配列番号 4 8)
 ATGCGCATTAGCAAGCCCCACCTGCGGAGCATCAGCATCCAGTGCTACCTGTGCCT
 GCTGCTGAACAGCCACTTCCTGACCGAGGCCGGCATCCACGTGTTTCATCCTGGGCT
 GCTTCAGCGCCGGACTGCCCAAGACCGAGGCCAACTGGGTGAACGTGATCAGCGAC
 CTGAAGAAGATCGAGGACCTGATCCAGAGCATGCACATCGACGCCACCCTGTACAC
 CGAGAGCGACGTGCACCCAGCTGCAAGGTGACCGCCATGAAGTGCTTTCTGCTGG
 AACTGCAGGTGATCAGCCTGGAAGCGGCGACGCCAGCATCCACGACACCGTGGAG
 AACCTGATCATCCTGGCCAACAACAGCCTGAGCAGCAACGGCAACGTGACCGAGAG
 CGGCTGCAAAGAGTGCGAGGAACTGGAAGAGAGAACAATCAAAGAGTTTCTGCAGA
 GCTTCGTGCACATCGTGCAGATGTTTCATCAACACCAGC (配列番号 4 9)

【 0 1 1 2 】

T C R 4 : T C R p p 6 5 を指し、 T C R p p 6 5 ベータアルファとも呼ばれ、代表的な配列は以下の通りである :

MLEGVTQTPKFQVLKTGQSM TLQCAQDMNHEYMSWYRQDPGMGLRLIHYSVGAGI
 TDQGEV P NGYNVSRSTTEDFPLRLLSAAPSQTSVYFCASSPVTGGIYGYTFGSGTRLT
 VVEDLNKVFPEVA V FEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHS
 GVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFR C QVQFYGLSENDEWT
 QDRAKPVTQIVSAEAWGRADRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL
 D KRRGRDPEMGGKPQRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLY
 QGLSTATKDTYDALHMQUALPPRATNFSLLKQAGDVEENPGPMILNVEQSPQSLHVQ
 EGDSTNFTCSFPSSNFYALHWYRWETAKSPEALFVMTLNGDEKKKGRISATLNTKEG
 YSYLYIKGSQPEDSATYLCARNTGNQFYFGTGTSLTVIPNIQNPDP AVYQLRDSKSSD
 KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDS DAYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACAN

10

20

30

40

50

AFNNSIIPEDTFFPSPSSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRR
 GRDPEMGGKPQRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGL
 STATKDTYDALHMQUALPPRPGPQCTNYALLKLAGDVESNPGPMRISKPHLRSISIQC
 YLCLLLNSHFLTEAGIHVFILGCF SAGLPKTEANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATL
 YTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTES
 GCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS* (配列番号 5 5)

【 0 1 1 3 】

T C R p p 6 5 ベータアルファでは、対応する構成成分の配列は以下の通りであるが、
 これらの特定の配列または他の配列は、この構築物および / または他の構築物において利
 用されてもよい :

10

【 0 1 1 4 】

T C R b - 細胞外ドメイン :

MLEGVTQTPKFQVLKTGQSM TLQCAQDMNHEYMSWYRQDPGMGLRLIHYSVGAGI
 TDQGEVPNGYNVSRSTTEDFPLRLLSAAPSQTSVYFCASSPVTGGIYGYTFGSGTRLT
 VVEDLNKVFPPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHS
 GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWT
 QDRAKPVTQIVSAEAWGRAD (配列番号 4 0)

ATGCTCGAGGGAGTGACCCAGACCCCAAGTTCCAGGTGCTGAAGACCGGACAGAG
 CATGACCCTGCAGTGCGCCAGGACATGAACCACGAGTACATGAGCTGGTACCGGC
 AGGACCCCGGAATGGGACTGCGGCTGATCCACTACAGCGTGGGAGCCGGAATCACC
 GACCAGGGAGAGGTGCCCAACGGATACAACGTGAGCCGGAGCACCACCGAGGACTT
 CCCCCTGCGGCTGCTGAGCGCCGCCCCAGCCAGACCAGCGTGTACTTCTGCGCCA
 GCAGCCCCGTGACCGGAGGAATCTACGGATACACCTTCGGAAGCGGAACCCGGCTG
 ACCGTGGTGGAGGACCTGAACAAGGTGTTCCCCCGAGGTGGCCGTGTTTCGAGCC
 CAGCGAGGCCGAGATCAGCCACACCCAGAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGGCCACCG
 GATTCTTCCCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAACGGAAAGGAGGTGCAC
 AGCGGAGTGAGCACCGACCCCGAGCCCTGAAGGAGCAGCCCGCCCTGAACGACAG
 CCGGTACTGCCTGAGCAGCCGGCTGCGGGTGAGCGCCACCTTCTGGCAGAACCCCC
 GGAACCACTTCCGGTGCCAGGTGCAGTTCTACGGACTGAGCGAGAACGACGAGTGG
 ACCCAGGACCGGGCCAAGCCCGTGACCCAGATCGTGAGCGCCGAGGCCTGGGGACG
 GGCCGAC (配列番号 4 1)

20

30

【 0 1 1 5 】

C D 3 ゼータ細胞内ドメイン (Z - I C D) :

RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPQRRKNP
 QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUAL
 PPRATNFSLLKQAGDVEENPGP (配列番号 4 2)

AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCAGCAGGGCCAGAACCA
 GCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGA
 GACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGCAGAGAAGGAAGAACCCTCAG
 GAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGAT
 TGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTC
 TCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTACATGCAGGCCCTGCCCCCT
 CGCCAGTGACCAACTACGCCCTGCTGAAGCTGGCCGGCGACGTGGAGAGCAACCC
 CGGCCCC (配列番号 5 4)

40

【 0 1 1 6 】

T C R a - 細胞外ドメイン :

MILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCSFPSSNFYALHWYRWETAKSPEALFVMTLNGD
 EKKKGRISATLNTKEGYSYLYIKGSQPEDSATYLCARNTGNQFYFGTGTSLTVIPNIQ
 NPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDAYITDKTVLDMRSMDFKS
 NSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSS (配列番号 4 4)

50

ATGATCCTGAACGTGGAGCAGAGCCCCAGAGCCTGCACGTGCAGGAGGGAGACAG
 CACCAACTTCACCTGCAGCTTCCCCAGCAGCAACTTCTACGCCCTGCACTGGTACC
 GGTGGGAGACCGCCAAGAGCCCCGAGGCCCTGTTCTGTGATGACCCTGAACGGAGAC
 GAGAAGAAGAAGGGACGGATCAGCGCCACCCTGAACACCAAGGAGGGGATACAGCTA
 CCTGTACATCAAGGGAAGCCAGCCCCGAGGACAGCGCCACCCTACCTGTGCGCCCCGA
 ACACCGGAAACCAGTTCTACTTCGGAACCGGAACCAGCCTGACCCTGATCCCCAAC
 ATCCAGAACCCTCGACCCCGCCGTGTACCAGCTGCGGGACAGCAAGAGCAGCGACAA
 GAGCGTGTGCCTGTTACCGACTTCGACAGCCAGACCAACGTGAGCCAGAGCAAGG
 ACAGCGACGCCTACATCACCGACAAGACCGTGCTGGACATGCGGAGCATGGACTTC
 AAGAGCAACAGCGCCGTGGCCTGGAGCAACAAGAGCGACTTCGCCTGCGCCAACGC
 CTTCAACAACAGCATCATCCCCGAGGACACCTTCTTCCCCAGCCCCGAGAGCAGC (

10

配列番号 4 5)

【 0 1 1 7 】

C D 3 ゼータ細胞内ドメイン (Z - I C D) :

RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPQRRKNP
 QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL
 PPRPGPQCTNYALLKLAGDVESNPGP (配列番号 5 3)

AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCAGCAGGGCCAGAACCA
 GCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGA
 GACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGAAAGCCGCAGAGAAGGAAGAACCCTCAG
 GAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGAT
 TGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTC
 TCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTACATGCAGGCCCTGCCCCCT
 CGCCAGTGCACCAACTACGCCCTGCTGAAGCTGGCCGGCGACGTGGAGAGCAACCC
 CGGCCCC (配列番号 5 4)

20

【 0 1 1 8 】

I L - 1 5 :

MRISKPHLRISISIQCYLCLLLNSHFLTEAGIHVFILGCF SAGLPKTEANWVNVISDLK
 KIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDVTENLIIL
 ANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHVQMFINTS* (配列番号 4 8)

30

ATGCGCATTAGCAAGCCCCACCTGCGGAGCATCAGCATCCAGTGCTACCTGTGCCT
 GCTGCTGAACAGCCACTTCCTGACCGAGGCCGGCATCCACGTGTTTCATCCTGGGCT
 GCTTCAGCGCCGGACTGCCAAGACCGAGGCCAACTGGGTGAACGTGATCAGCGAC
 CTGAAGAAGATCGAGGACCTGATCCAGAGCATGCACATCGACGCCACCCTGTACAC
 CGAGAGCGACGTGCACCCCAGCTGCAAGGTGACCGCCATGAAGTGCTTTCTGCTGG
 AACTGCAGGTGATCAGCCTGGAAAGCGGCGACGCCAGCATCCACGACACCGTGGAG
 AACCTGATCATCCTGGCCAACAACAGCCTGAGCAGCAACGGCAACGTGACCGAGAG
 CGGCTGCAAAGAGTGCGAGGAACTGGAAGAGAAGAACATCAAAGAGTTTCTGCAGA
 GCTTCTGTGCACATCGTGCAGATGTTTCATCAACACCAGC (配列番号 4 9)

【 0 1 1 9 】

40

T C R p p 6 5 ベータアルファのさらなる代表的な配列は以下の通りである :

ATGGACTCCTGGACCTTCTGCTGTGTGTCCCTTTGCATCCTGGTAGCAAAGCACAC
 AGATGCTGGAGTTATCCAGTCACCCCGGCACGAGGTGACAGAGATGGGACAAGAAG
 TGACTCTGAGATGTAAACCAATTTTCAGGACACGACTACCTTTTCTGGTACAGACAG
 ACCATGATGCGGGGACTGGAGTTGCTCATTTACTTTAACAACAACGTTCCGATAGA
 TGATTCAGGGATGCCCGAGGATCGATTCTCAGCTAAGATGCCTAATGCATCATTCT
 CCACTCTGAAGATCCAGCCCTCAGAACCAGGGACTCAGCTGTGTACTTCTGTGCC
 AGCAGTTCGGCAAACCTATGGCTACACCTTCGGTTCGGGGACCAGGTTAACC GTTGT
 AGAGGACCTGAACAAGGTGTTCCACCCGAGGTGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAG
 CAGAGATCTCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCCACAGGCTTCTTC

50

CCTGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGT
 CAGCACGGACCCGCAGCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATACT
 GCCTGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAGAACCCCGCAACCAC
 TTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGCTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCAGGA
 TAGGGCCAAACCCGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAGAGCAGACT
 GTGGCTTTACCTCGGTGTCTACCAGCAAGGGGTCTGTCTGCCACCATCCTCTAT
 GAGATCCTGCTAGGGAAGGCCACCCTGTATGCTGTGCTGGTCAGCGCCCTTGTGTT
 GATGGCCATGGTCAAGAGAAAGGATTTTCGAGGGCAGGGGAAGTCTTCTAACATGCG
 GGGACGTGGAGGAAAATCCCGGGCCCATGCTCCTTGAACATTTATTAATAATCTTG
 TGGATGCAGCTGACATGGGTCAAGTGGTCAACAGCTGAATCAGAGTCCCTCAATCTAT 10
 GTTTATCCAGGAAGGAGAAGATGTCTCCATGAACTGCACTTCTTCAAGCATATTTA
 ACACCTGGCTATGGTACAAGCAGGACCCTGGGGAAAGGTCCTGTCCTCTTGATAGCC
 TTATATAAGGCTGGTGAATTGACCTCAAATGGAAGACTGACTGCTCAGTTTGGTAT
 AACCAGAAAGGACAGCTTCCCTGAATATCTCAGCATCCATACCCAGTGATGTAGGCA
 TCTACTTCTGTGCTGGACCCATGAAAACCTCCTACGACAAGGTGATATTTGGGCCA
 GGGACAAGCTTATCAGTCATTCCAAATATCCAGAACCCTGACCCTGCCGTGTACCA
 GCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTATTCACCGATTTTGATT
 CTCAAACAAATGTGTACAAAGTAAGGATTCTGATGTGTATATCACAGACAAAAC
 GTGCTAGACATGAGGTCTATGGACTTCAAGAGCAACAGTGCTGTGGCCTGGAGCAA
 CAAATCTGACTTTGCATGTGCAAACGCCTTCAACAACAGCATTATTCCAGAAGACA 20
 CCTTCTTCCCAGCCAGAAAGTTCCTGTGATGTCAAGCTGGTCGAGAAAAGCTTT
 GAAACAGATACGAACCTAAACTTTCAAACCTGTCAGTGATTGGGTTCCGAATCCT
 CCTCCTGAAAGTGGCCGGGTTTAATCTGCTCATGACGCTGCGGCTGTGGTCCAGCT
 GA (配列番号 5 6)

MDSWTFCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCKPISGHDYLFWYRQ
 TMMRGGLELLIYFNNNVPIDDSGMPEDRFSKMPNASFSTLKIQPSEPRDSAVYFCAS
 SSANYGYTFGSGTRLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDH
 VELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFR
 CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEIL
 LGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFEGRGSLTCDGVEENPGPMLLEHLLIILWMQ 30
 LTWVSGQQLNQSPQSMFIQEGEDVSMNCTSSSIFNTWLWYKQDPGEGPVLLIALYK
 AGELTSNGRLTAQFGITRKDSFLNISASIPSDVGIYFCAGPMKTSYDKVIFGPGTSLSV
 IPNIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSM
 DFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFO
 NLSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS* (配列番号 5 7)

【 0 1 2 0 】

Z 1 : I L 1 5 (図 2 A および 図 2 B を参照されたい) に連結された全長 C D 3 ゼータ、
 全長 C D 3 ガンマ、全長 C D 3 デルタ、および全長 C D 3 イプシロンを指し、C D 3 Z F
 L G D E F L 1 5 と呼ばれることがあり、代表的な配列は以下の通りであり得る：
 MLEMKWKALFTAAILQAQLPITEAQSFGLLDPKLCYLLDGILFIYGVILTALFLRVKF 40
 SRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPEMGGKPQRRKNPQEGLY
 NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRQC
 TNYALLKLAGDVESNPGPMEQGKGLAVLILAILLLQGTLAQSISIGNHLVKVYDYQED
 GSVLLTCDAEAKNITWFKDGMIGFLTEDKKKWNLGSNAKDPRGMYQCKGSQNKSK
 PLQVYYRMCQNCIELNAATISGFLFAEIVSIFVLAVGVYFIAGQDQVRSRSDKQTL
 LPNDQLYQPLKDREDDQYSHLQGNQLRRNVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGPMEHST
 FLSGLVLATLLSQVSPFKIPIEELEDRVFNVCNTSITWVEGTGTLSDITRLDLGKRI
 LDPRGIYRCNGTDIYKDKESTVQVHYRMCQSCVELDPATVAGIIVTDVIATLLLLALG
 VFCFAGHETGRLSGAADTQALLRNDQVYQPLRDRDDAQYSHLGGNWARNKEGRGS
 LLTCGDVEENPGPMQSGTHWRVLGLCLLSVGVWQDQNEEMGGITQTPYKVSISGT 50

TVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYP
 RGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDMVMSVATIVIVDICITGGLLLL VYYWSKNRKA
 KAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERPPPVPNDYEPYIRKQQRDLYSGLNQRRIQPCTN
 YALLKLAGDVESNPGPMRISKPHLRSISIQCYLCLLLNSHFLTEAGIHVFILGCF SAGL
 PKTEANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISL
 ESGDASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMF I
 NTS (配列番号 5 8)

ATGCTCGAGATGAAGTGG AAGGCGCTTTTCACCGCGGCCATCCTGCAGGCACAGTT
 GCCGATTACAGAGGCACAGAGCTTTGGCCTGCTGGATCCCAA ACTCTGCTACCTGC
 TGGATGGAATCCTCTTCATCTATGGTGT CATTCTCACTGCCTTGTTCTCTGAGAGTGA 10
 AGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCAGCAGGGGCCAGAACCAGCTCTAT
 AACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGG
 CCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGCAGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCC
 TGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCC TACAGTGAGATTGGGATG
 AAAGGCGAGCGCCGGAGGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTAC
 AGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCCAGT
 GCACCAACTACGCCCTGCTGAAGCTGGCCGGCGACGTGGAGAGCAACCCCGGCCCC
 ATGGAACAGGGGAAGGGCCTGGCTGTCCTCATCCTGGCTATCATTCTTCTTCAAGG
 TACTTTGGCCCAGTCAATCAAAGGAAACC ACTTGTTAAGGTGTATGACTATCAAG
 AAGATGGTTCGGTACTTCTGACTTGTGATGCAGAAGCCAAA AATATCACATGGTTT 20
 AAAGATGGGAAGATGATCGGCTTCCTAACTGAAGATAAAAAA AATGGAATCTGGG
 AAGTAATGCCAAGGACCCTCGTGGGATGTATCAGTGTAAAGGATCACAGAACAAGT
 CAAAACCACTCCAAGTGTATTACAGAATGTGTCAGAACTGCATTGAACTAAATGCA
 GCCACCATATCTGGCTTTCTCTTTGCTGAAATCGT CAGCATTTTTCGTCCTTGCTGTT
 GGGGTCTACTTTCATTGCTGGACAGGATGGAGTTCGCCAGTCGAGAGCTTCAGACAA
 GCAGACTCTGTTGCCCAATGACCAGCTCTACCAGCCCTCAAGGATCGAGAAGATG
 ACCAGTACAGCCACCTTCAAGGAAACCAGTTGAGGAGGAATGTGAAGCAGACCCTG
 AACTTCGACCTGCTGAAGCTGGCCGGCGACGTGGAGAGCAACCCCGGCCCCATGGA
 GCACAGCACCTTCCTGAGCGGCCTGGTGTGCTGGCCACCCTGCTGAGCCAGGTGAGCC
 CCTTCAAGATCCCCATCGAGGAGCTGGAGGACAGAGTGTTCGTGAACTGCAACACC 30
 AGCATCACCTGGGTGGAGGGCACCGTGGGCACCCTGCTGAGCGACATCACCAACT
 GGACCTGGGCAAGAGAATCCTGGACCCAGAGGCATCTACAGATGCAACGGCACCG
 ACATCTACAAGGACAAGGAGAGCACCGTGCAGGTGCACTACAGAATGTGCCAGAGC
 TGGCTGGAGCTGGACCCCGCCACCGTGGCCGGCATCATCGTGACCGACGTGATCGC
 CACCCTGCTGCTGGCCCTGGGCGTGTCTGCTTCGCCGGCCACGAGACCGGCAGAC
 TGAGCGGCGCCGCGACACCCAGGCCCTGCTGAGAAACGACCAAGGTGTACCAGCCC
 CTGAGAGACAGAGACGACGCCAGTACAGCCACCTGGGCGGCAACTGGGCCAGAAA
 CAAGGAGGGCAGAGGCAGCCTGCTGACCTGCGGGCAGCTGGAGGAGAACCCCGGCC
 CCATGCAGAGCGGCACCCACTGGAGAGTGTGGCCCTGTGCCTGCTGAGCGTGGGC
 GTGTGGGGCCAGGACGGCAACGAGGAGATGGGCGGCATCACCCAGACCCCTACAA 40
 GGTGAGCATCAGCGGCACCACCGTGATCCTGACCTGCCCCAGTACCCCGGCAGCG
 AGATCCTGTGGCAGCACAAAGACAAGAACATCGGCGGCAGCAGGACGACAAGAAC
 ATCGGCAGCGACGAGGACCACCTGAGCCTGAAGGAGTTCAGCGAGCTGGAGCAGAG
 CGGCTACTACGTGTGCTACCCAGAGGCAGCAAGCCCGAGGACGCCAACTTCTACC
 TGTACCTGAGAGCCAGAGTGTGCGAGA ACTGCATGGAGATGGACGTGATGAGCGTG
 GCCACCATCGTGATCGTGGACATCTGCATCACCGGCGGCCTGCTGCTGCTGGTGTA
 CTA CTGGAGCAAGAACAGAAAGGCCAAGGCCAAGCCCGTGACCAGAGGCGCCGGCG
 CCGGCGGCAGACAGAGAGGCCAGAACAAAGGAGAGACCCCCCCCGTGCCCAACCC
 GACTACGAGCCCATCAGAAAGGGCCAGAGAGACCTGTACAGCGGCCTGAACCAGAG
 AAGAATCGGACCGCAGTGTACTAATTATGCTCTCTTGAAATTGGCTGGAGATGTTG 50

AGAGCAATCCC GGGCCCATGCGCATTAGCAAGCCCCACCTGCGGAGCATCAGCATC
 CAGTGCTACCTGTGCCTGCTGCTGAACAGCCACTTCCTGACCGAGGCCGGCATCCA
 CGTGTTTCATCCTGGGCTGCTTCAGCGCCGGACTGCCCAAGACCGAGGCCAACTGGG
 TGAACGTGATCAGCGACCTGAAGAAGATCGAGGACCTGATCCAGAGCATGCACATC
 GACGCCACCCTGTACACCGAGAGCGACGTGCACCCCAGCTGCAAGGTGACCGCCAT
 GAAGTGCTTTCTGCTGGAAGTGCAGGTGATCAGCCTGGAAAGCGGGCAGCCAGCA
 TCCACGACACCGTGGAGAACCCTGATCATCCTGGCCAACAACAGCCTGAGCAGCAAC
 GGCAACGTGACCGAGAGCGGCTGCAAAGAGTGCAGGAACTGGAAGAGAAGAACAT
 CAAAGAGTTTCTGCAGAGCTTCGTGCACATCGTGCAGATGTTTCATCAACACCAGC (

10

【 0 1 2 1 】

Z 2 : 膜結合 I L 2 1 (膜結合 I L 2 1 は C D 8 膜貫通ドメインを有する) に連結された
 全長 C D 3 ゼータ、全長 C D 3 ガンマ、全長 C D 3 デルタ、および全長 C D 3 イプシロン
 を指し、C D 3 Z G D E F L S P 8 2 1 C D 2 8 と呼ばれ、代表的な配列は以下の通り
 である :

MLEMKWKALFTAAILQAQLPITEAQSFGLLDPKLCYLLDGILFIYGVILTALFLRVKF
 SRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPQRRKNPQEGLY
 NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRQC
 TNYALLKLAGDVESNPGPMEQKGLAVLILAILLLQGTLAQSISIGNHLVKVYDYQED
 GSVLLTCDAEAKNITWFKDGMIGFLTEDKKKWNLGSNAKDPRGMYQCKGSQNKSK
 PLQVYYRMCQNCIELNAATISGFLFAEIVSIFVLAVGVYFIAGQDGVQRASDKQTL
 LPNDQLYQPLKDREDDQYSHLQGNQLRRNVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGPMEHST
 FLSGLVLATLLSQVSPFKIPIEELEDREVFNCSITWVEGTVGTLLSDITRDLGKRI
 LDPRGIYRCNGTDIYKDKESTVQVHYRMCQSCVELDPATVAGIIVTDVIATLLLALG
 VFCFAGHETGRLSGAADTQALLRNDQVYQPLRDRDDAQYSHLGGNWARNKEGRGS
 LLTCGDVEENPGPMQSGTHWRVGLCLLSVGVWQDGNEMGGITQTPYKVSISGT
 TVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYP
 RGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDVMSVATIVIVDICITGGLLLL VYYWSKNRKA
 KAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERPPVPPNDYEPKRGQRDLYSGLNQRRIQPCTN
 YALLKLAGDVESNPGPMRICLTSDRLAPAAGLAAPRRQAVHKSSSQGDRHMIRM
 QLIDIVDQLKNYVNDLVPFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIIN
 VSIKLLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR
 THGSEDSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDFWVLV
 VVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV* (配列番号 6 0)

20

30

【 0 1 2 2 】

C D 3 Z G D E F L S P 8 2 1 C D 2 8 では、対応する構成成分の配列は以下の通りで
 あるが、これらの特定の配列または他の配列は、この構築物および / または他の構築物に
 おいて利用されてもよい :

【 0 1 2 3 】

C D 3 :

MLEMKWKALFTAAILQAQLPITEAQSFGLLDPKLCYLLDGILFIYGVILTALFLRVKF
 SRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPQRRKNPQEGLY
 NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRQC
 TNYALLKLAGDVESNPGPMEQKGLAVLILAILLLQGTLAQSISIGNHLVKVYDYQED
 GSVLLTCDAEAKNITWFKDGMIGFLTEDKKKWNLGSNAKDPRGMYQCKGSQNKSK
 PLQVYYRMCQNCIELNAATISGFLFAEIVSIFVLAVGVYFIAGQDGVQRASDKQTL
 LPNDQLYQPLKDREDDQYSHLQGNQLRRNVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGPMEHST
 FLSGLVLATLLSQVSPFKIPIEELEDREVFNCSITWVEGTVGTLLSDITRDLGKRI
 LDPRGIYRCNGTDIYKDKESTVQVHYRMCQSCVELDPATVAGIIVTDVIATLLLALG
 VFCFAGHETGRLSGAADTQALLRNDQVYQPLRDRDDAQYSHLGGNWARNKEGRGS

40

50

LLTCGDVEENPGPMQSGTHWRVGLGLLLSVGVWQDGN EEMGGITQTPYKVSISGT
 TVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYP
 RGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDVMSVATIVIVDICITGGLLLL VYYWSKNRKA
 KAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERPPPVPNPDYEPKRGQRDLYSGLNQRRIGPQCTN
 YALLKLAGDVESNPGP (配列番号 6 1)

ATGCTCGAGATGAAGTGGAAAGGCGCTTTTACCGCGGCCATCCTGCAGGGCACAGTT
 GCCGATTACAGAGGCACAGAGCTTTGGCCTGCTGGATCCCAA ACTCTGCTACCTGC
 TGGATGGAATCCTCTTCATCTATGGTGTCAATTCTCACTGCCTTGTTCTGAGAGTGA
 AGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGGTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTAT
 AACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGG
 CCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGCAGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCC
 TGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATG
 AAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTAC
 AGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCCAGT
 GCACCAACTACGCCCTGCTGAAGCTGGCCGGCGACGTGGAGAGCAACCCCGGCCCC
 ATGGAACAGGGGAAGGGCCTGGCTGTCCTCATCCTGGCTATCATTCTTCTTCAAGG
 TACTTTGGCCCAGTCAATCAAAGGAAACCACTTGTTAAGGTGTATGACTATCAAG
 AAGATGGTTCGGTACTTCTGACTTGTGATGCAGAAGCCAAAAATATCACATGGTTT
 AAAGATGGGAAGATGATCGGCTTCCTAACTGAAGATAAAAAAAAATGGAATCTGGG
 AAGTAATGCCAAGGACCCTCGTGGGATGTATCAGTGTAAGGATCACAGAACAAGT
 CAAAACCACTCCAAGTGTATTACAGAATGTGTCAGAACTGCATTGAACTAAATGCA
 GCCACCATATCTGGCTTTCTCTTTGCTGAAATCGTCAGCATTTCGTCCTTGCTGTT
 GGGGTCTACTTTCATTGCTGGACAGGATGGAGTTCGCCAGTCGAGAGCTTCAGACAA
 GCAGACTCTGTTGCCAATGACCAGCTCTACCAGCCCCTCAAGGATCGAGAAGATG
 ACCAGTACAGCCACCTTCAAGGAAACCAGTTGAGGAGGAATGTGAAGCAGACCCTG
 AACTTCGACCTGCTGAAGCTGGCCGGCGACGTGGAGAGCAACCCCGGCCCCATGGA
 GCACAGCACCTTCCTGAGCGGCCTGGTGTGGCCACCCTGCTGAGCCAGGTGAGCC
 CCTTCAAGATCCCATCGAGGAGCTGGAGGACAGAGTGTTCTGTA ACTGCAACACC
 AGCATCACCTGGGTGGAGGGCACCGTGGGCACCCTGCTGAGCGACATCACCAACT
 GGACCTGGGCAAGAGAATCCTGGACCCAGAGGCATCTACAGATGCAACGGCACCG
 ACATCTACAAGGACAAGGAGAGCACCGTGCAGGTGCACTACAGAATGTGCCAGAGC
 TGGGTGGAGCTGGACCCCGCCACCGTGGCCGGCATCATCGTGACCGACGTGATCGC
 CACCCTGCTGCTGGCCCTGGGCGTGTTCTGCTTCGCCGGCCACGAGACCGGCAGAC
 TGAGCGGCGCCGCGACACCCAGGCCCTGCTGAGAAACGACCAGGTGTACCAGCCC
 CTGAGAGACAGAGACGACGCCAGTACAGCCACCTGGGCGGCAACTGGGCCAGAAA
 CAAGGAGGGCAGAGGCAGCCTGCTGACCTGCGGCGACGTGGAGGAGAACCCCGGCC
 CCATGCAGAGCGGCACCCACTGGAGAGTGCTGGGCCTGTGCCTGCTGAGCGTGGGC
 GTGTGGGGCCAGGACGGCAACGAGGAGATGGGCGGCATCACCCAGACCCCTACAA
 GGTGAGCATCAGCGGCACCACCGTGATCCTGACCTGCCCCAGTACCCCGGCAGCG
 AGATCCTGTGGCAGCACAACGACAAGAACATCGGCGGCGACGAGGACGACAAGAAC
 ATCGGCAGCGACGAGGACCACCTGAGCCTGAAGGAGTTCAGCGAGCTGGAGCAGAG
 CGGCTACTACGTGTGCTACCCAGAGGCAGCAAGCCCGAGGACGCCAACTTCTACC
 TGTACCTGAGAGCCAGAGTGTGCGAGA ACTGCATGGAGATGGACGTGATGAGCGTG
 GCCACCATCGTGATCGTGGACATCTGCATCACCGGCGGCCTGCTGCTGCTGGTGT
 TACTGAGCAAGAACAGAAAGGCCAAGGCCAAGCCCGTGACCAGAGGCGCCGGCG
 CCGGCGGCAGACAGAGAGGCCAGAACAAAGGAGAGACCCCCCCCGTGCCCAACCC
 GACTACGAGCCATCAGAAAGGGCCAGAGAGACCTGTACAGCGGCCTGAACCAGAG
 AAGAATCGGACCGCAGTGTACTAATTATGCTCTCTTGA AATTGGCTGGAGATGTTG
 AGAGCAATCCCGGGCCC (配列番号 6 2)

10

20

30

40

【 0 1 2 4 】

50

S P C D 8 :

MRICLTS DRLAPAAGLAAPRRQAV (配列番号 6 3)

atgcgcat t t t g c c t g a c c a g c g a t c g c c t g g c g c c g g c g g c g g g c c t g g c g g c g c c g c g c c g c c a g
g c g g t g (配列番号 6 4)

【 0 1 2 5 】

I L - 2 1 :

HKSSSQGQDRHMIRMRLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWWSAFSCFQ
KAQLKSANTGNNERIINVSIIKLLKRKPPSTNAGRQRKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLE
RFKSL LQKMIHQHLSSRTHGSEDS (配列番号 6 5)

CATAAATCTTCTCTCAAGGTCAGGACCGCCATATGATTCTGAATGCGGCAGCTGAT
TGACATAGTCGATCAACTGAAGAACTATGTGAATGATCTTGTGCCCGAGTTTTTGC
CAGCCCTGAAGACGTAGAACTAATTGTGAGTGGAGTGCCTTTTCTGCTTTCAA
AAGGCACAGCTGAAATCCGCCAACACGGGCAATAACGAACGGATAATTAACGTATC
CATTAAGAAGCTGAAGCGGAAGCCGCCCTCAACCAATGCGGGACGGCGGCAAAAGC
ATCGCTTGACCTGTCCGTCATGCGACAGCTACGAGAAAAAGCCCCGAAGGAGTTC
TTGGAACGCTTCAAGAGTCTCCTTCAGAAAATGATTCACCAGCACCTGTCTCCTCACG
GACGCACGGAAGCGAGGACAGT (配列番号 6 6)

10

【 0 1 2 6 】

C D 8 ヒンジ :

TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD (配列番号 6 7)
ACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACACCGGCGCCACCATCGCGTCGCAGCC
CCTGTCCCTGCGCCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGGCGGGGGGCGCAGTGCACACGA
GGGGGCTGGACTTCGCCTGTGAT (配列番号 6 8)

20

【 0 1 2 7 】

C D 2 8 膜貫通ドメイン :

FWVLVVVGVLACYSLLVTVAFIIFWV* (配列番号 6 9)

TTTTGGGTGCTGGTGGTGGTTGGTGGAGTCCTGGCTTGCTATAGCTTGCTAGTAAC
AGTGGCCTTTATTATTTTCTGGGTG (配列番号 7 0)

【 0 1 2 8 】

Z 3 : 膜結合 I L 2 1 (膜結合 I L 2 1 は C D 2 8 膜貫通ドメインを有する) に連結され
た全長 C D 3 ゼータ、全長 C D 3 ガンマ、全長 C D 3 デルタ、および全長 C D 3 イプシロ
ンを指し、C D 3 Z G D E F L 8 S P 2 1 C D 8 と呼ばれ、以下のような代表的配列を
有する :

30

MLEMKWKALFTAAILQAQLPITEAQSFGLLDPKLCYLLDGILFIYGVILTALFLRVKF
SRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPEMGGKPKRRKNPQEGLY
NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRQC
TNYALLKLAGDVESNPGPMEQGKGLAVLILAIILLQGTLAQSIKGNHLVKVYDYQED
GSVLLTCDAAEKNIWFKDGMIGFLTEDKKKWNLGSNAKDPRGMYQCKGSQNKSK
PLQVYYRMCQNCIELNAATISGFLFAEIVSIFVLAVGVYFIAGQDGVRSRSDKQTL
LPNDQLYQPLKDREDDQYSHLQGNQLRRNVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGPMEHST
FLSGLVLATLLSQVSPFKIPIEELEDRVFNVCNTSITWVEGTVGTLSDITRLDLGKRI
LDPRGIYRCNGTDIYKDKESTVQVHYRMCQSCVELDPATVAGIIVTDVIATLLLALG
VFCFAGHETGRLSGAADTQALLRNDQVYQPLRDRDDAQYSHLGGNWARNKEGRGS
LLTCGDVEENPGPMQSGTHWRVLGLCLLSVGVWQDGNEMGGITQTPYKVSISGT
TVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYP
RGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDVMSVATIVIVDICITGGLLLL VYYWSKNRKA
KAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERPPPVPNPDYEPKRGQRDLYSGLNQRRIQPCTN
YALLKLAGDVESNPGPMRICLTS DRLAPAAGLAAPRRQAVHKSSSQGQDRHMIRM
RLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIIN
VSIKLLKRKPPSTNAGRQRKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR

40

50

THGSEDSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA
PLAGTCGVLLLLSLVIT (配列番号 7 1)

【 0 1 2 9 】

CD3ZGDEFL8SP21CD8では、対応する構成成分の配列は以下の通りであるが、これらの特定の配列または他の配列は、この構築物および/または他の構築物において利用されてもよい：

【 0 1 3 0 】

CD3：

MLEMKWKALFTAAILQAQLPITEAQSFGLLDPKLCYLLDGILFIYGVILTALFLRVKF
SRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPEMGGKPQRRKNPQEGLY 10
NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRQC
TNYALLKLAGDVESNPGPMEQGKGLAVLILAILLLQGTLAQSIKGNHLVKVYDYQED
GSVLLTCDAEAKNITWFKDGMIGFLTEDKKKWNLGSNAKDPRGMYQCKGSQNKSK
PLQVYYRMCQNCIELNAATISGFLFAEIVSIFVLAVGVIAGQDQVRSRSDKQTL
LPNDQLYQPLKDREDDQYSHLQGNQLRRNVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGPMEHST
FLSGLVLATLLSQVSPFKIPIEELEDRVFNVCNTSITWVEGTVGTLSDITRLDLGKRI
LDPRGIYRCNGTDIYKDKESTVQVHYRMCQSCVELDPATVAGIIVTDVIATLLLALG
VFCFAGHETGRLSGAADTQALLRNDQVYQPLRDRDDAQYSHLGGNWARNKEGRGS
LLTCGDVEENPGPMQSGTHWRVLGLCLLSVGVWQDQDNEEMGGITQTPYKVSISGT
TVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYP 20
RGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDVMSVATIVIVDICITGLLLLLVYYWSKNRKA
KAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERPPVNPDPYEPYRKGQRDLYSGLNQRRIGPQCTN
YALLKLAGDVESNPGP (配列番号 6 1)

ATGCTCGAGATGAAGTGAAGGCGCTTTTACCGCGGCCATCCTGCAGGCACAGTT
GCCGATTACAGAGGCACAGAGCTTTGGCCTGCTGGATCCCAAACCTCTGCTACCTGC
TGGATGGAATCCTCTTCATCTATGGTGTCACTTCTCACTGCCTTGTTCTGAGAGTGA
AGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCGCGTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTAT
AACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGG
CCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGCAGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCC
TGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATG 30
AAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTAC
AGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCCAGT
GCACCAACTACGCCCTGCTGAAGCTGGCCGGCGACGTGGAGAGCAACCCCGGCCCC
ATGGAACAGGGGAAGGGCCTGGCTGTCTCATCCTGGCTATCATTCTTCTTCAAGG
TACTTTGGCCCAGTCAATCAAAGGAAACCACTTGGTTAAGGTGTATGACTATCAAG
AAGATGGTTCGGTACTTCTGACTTGTGATGCAGAAGCCAAAATATCACATGGTTT
AAAGATGGGAAGATGATCGGCTTCCTAACTGAAGATAAAAAAAAAATGGAATCTGGG
AAGTAATGCCAAGGACCCTCGTGGGATGTATCAGTGTAAGGATCACAGAACAAGT
CAAAACCACTCCAAGTGTATTACAGAATGTGTGCAACTGCATTGAACTAAATGCA
GCCACCATATCTGGCTTTCTTTGCTGAAATCGTCAGCATTTTTCGTCCTTGCTGTT 40
GGGGTCTACTTCATTGCTGGACAGGATGGAGTTCGCCAGTCGAGAGCTTCAGACAA
GCAGACTCTGTTGCCCAATGACCAGCTCTACCAGCCCTCAAGGATCGAGAAGATG
ACCAGTACAGCCACCTTCAAGGAAACCAGTTGAGGAGGAATGTGAAGCAGACCCTG
AACTTCGACCTGCTGAAGCTGGCCGGCGACGTGGAGAGCAACCCCGGCCCCATGGA
GCACAGCACCTTCTGAGCGGCCTGGTGTGGCCACCCTGCTGAGCCAGGTGAGCC
CCTTCAAGATCCCCATCGAGGAGCTGGAGGACAGAGTGTTCGTGAACTGCAACACC
AGCATCACCTGGGTGGAGGGCACCGTGGGCACCCTGCTGAGCGACATCACCAGACT
GGACCTGGGCAAGAGAATCCTGGACCCAGAGGCATCTACAGATGCAACGGCACCG
ACATCTACAAGGACAAGGAGAGCACCGTGCAGGTGCACTACAGAATGTGCCAGAGC
TGCGTGGAGCTGGACCCCGCCACCCTGGCCGGCATCATCGTGACCGACGTGATCGC 50

CACCCTGCTGCTGGCCCTGGGCGTGTCTGCTTCGCCGGCCACGAGACCGGCAGAC
 TGAGCGGCGCCGCGACACCCAGGCCCTGCTGAGAAACGACCAGGTGTACCAGCCC
 CTGAGAGACAGAGACGACGCCAGTACAGCCACCTGGGCGGCAACTGGGCCAGAAA
 CAAGGAGGGCAGAGGCAGCCTGCTGACCTGCGGGCAGCGTGGAGGAGAACCCCGGCC
 CCATGCAGAGCGGCACCCACTGGAGAGTGCTGGGCCTGTGCCTGCTGAGCGTGGGC
 GTGTGGGGCCAGGACGGCAACGAGGAGATGGGCGGCATCACCCAGACCCCTACAA
 GGTGAGCATCAGCGGCACCACCGTGATCCTGACCTGCCCCAGTACCCCGGCAGCG
 AGATCCTGTGGCAGCACAAACGACAAGAACATCGGCGGCGACGAGGACGACAAGAAC
 ATCGGCAGCGACGAGGACCACCTGAGCCTGAAGGAGTTCAGCGAGCTGGAGCAGAG
 CGGCTACTACGTGTGCTACCCAGAGGCAGCAAGCCCGAGGACGCCAACTTCTACC
 TGTACCTGAGAGCCAGAGTGTGCGAGAACTGCATGGAGATGGACGTGATGAGCGTG
 GCCACCATCGTGATCGTGGACATCTGCATCACCGGCGGCCTGCTGCTGCTGGTGTA
 CTA CTGGAGCAAGAACAGAAAGGCCAAGGCCAAGCCCGTGACCAGAGGCGCCGGCG
 CCGGCGGCAGACAGAGAGGCCAGAACAAAGGAGAGACCCCCCCCCGTGCCCAACCCC
 GACTACGAGCCCATCAGAAAGGGCCAGAGAGACCTGTACAGCGGCCTGAACCAGAG
 AAGAATCGGACCGCAGTGTACTAATTATGCTCTCTTGAAATTGGCTGGAGATGTTG
 AGAGCAATCCCGGGCCC (配列番号 6 2)

10

【 0 1 3 1 】

S P C D 8 :

MRICLTSDR LAPAAGLAAPRRQAV (配列番号 6 3)

20

atgcgcatgtgacctgaccagcgatcgacctggcgccggcgggcctggcgggcgccgccccag
 gcggtg (配列番号 6 4)

【 0 1 3 2 】

I L - 2 1 :

HKSSSQGQDRHMIRMRLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQ
 KAQLKSANTGNNERIINVSIIKLRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLE
 RFKSLQKMIHQHLSSRTHGSEDS (配列番号 6 5)

30

cataaatcttctctcaaggtcaggaccgccatatgattcgaatgcggcagctgattgacatagtcgat
 caactgaagaactatgtgaatgatcttgtgcccagatttttgccagcccctgaagacgtagaaactaat
 tgtgagtgagtgaccttttctgctttcaaaaggcacagctgaaatccgccaacacgggcaataacga
 acggataattaacgtatccattaagaagctgaagcggaagccgcccctcaaccaatgcgggacggcgg
 caaaagcatcgcttgacctgtccgtcatgcgacagctacgagaaaaagccccgaaggagttcttggg
 acgcttcaagagtctccttcagaaaatgattcaccagcacctgtcctcacggacgcacggaagcgagg
 acagt (配列番号 6 5)

【 0 1 3 3 】

C D 8 ヒンジ :

TTTTAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD (配列番号 6 7)

ACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACACCGGCGCCACCATCGCGTGCAGCC
 CCTGTCCCTGCGCCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGGCGGGGGGCGCAGTGCACACGA
 GGGGGCTGGACTTCGCCTGTGAT (配列番号 6 8)

40

【 0 1 3 4 】

C D 8 膜貫通ドメイン :

IYIWAPLAGTCGVLLLLSLVIT* (配列番号 7 2)

ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTTCCTTCTCCTGTCACTGGTT
 ATCACC (配列番号 7 3)

【 0 1 3 5 】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、C D 1 6、N K G 2 D、D A P
 1 0、D A P 1 2、2 B 4、4 - 1 B B、C D 2、C D 2 8、D N A M、またはこれらの
 任意の組合せに由来する細胞内共刺激ドメインとの融合体を含むC D 3 構築物である。あ
 る特定の実施形態では、細胞内共刺激ドメインは、C D 3 、 C D 3 、 C D 3 および

50

ノまたはCD3 に融合される。ある特定の実施形態では、このようなCD3 融合構築物は、DAP10 細胞内共刺激ドメインに融合されたCD3 を含む。ある特定の実施形態では、このようなCD3 融合構築物は、CD28 細胞内共刺激ドメインに融合されたCD3 を含む。ある特定の実施形態では、このようなCD3 融合構築物は、DAP10 細胞内共刺激ドメインおよびCD28 細胞内共刺激ドメインに融合したCD3 を含む。ある特定の実施形態では、DAP10 細胞内共刺激ドメインに融合したCD3 は、配列番号106 と少なくとも、または正確に、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100% 同一であるヌクレオチド配列によって表される。ある特定の実施形態では、CD28 細胞内共刺激ドメインに融合したCD3 は、配列番号107 と少なくとも、または正確に、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100% 同一であるヌクレオチド配列によって表される。ある特定の実施形態では、DAP10 細胞内共刺激ドメインおよびCD28 細胞内共刺激ドメインに融合したCD3 は、配列番号108 と少なくとも、または正確に、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100% 同一であるヌクレオチド配列によって表される。ある特定の実施形態では、DAP10 細胞内共刺激ドメインに融合したCD3 は、配列番号109 と少なくとも、または正確に、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100% 同一であるアミノ酸配列によって表される。ある特定の実施形態では、CD28 細胞内共刺激ドメインに融合したCD3 は、配列番号110 と少なくとも、または正確に、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100% 同一であるアミノ酸配列によって表される。ある特定の実施形態では、DAP10 細胞内共刺激ドメインおよびCD28 細胞内共刺激ドメインに融合したCD3 は、配列番号111 と少なくとも、または正確に、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100% 同一であるアミノ酸配列によって表される。ある特定の実施形態では、細胞内ドメインに融合したCD3 は、C末端の2Aドメインを含まない場合がある。ある特定の実施形態では、細胞内ドメインに融合したCD3 は、N末端のシグナルペプチドドメインを含まない場合がある。

10

20

30

ATGAAGTGGAAGGCGCTTTTCACCGCGGCCATCCTGCAGGCACAGTTGCCGATTAC
AGAGGCACAGAGCTTTGGCCTGCTGGATCCCAAACCTCTGCTACCTGCTGGATGGAA
TCCTCTTCATCTATGGTGTCATTCTCACTGCCTTGTTCCCTGCTTTGCGCACGCCAC
GCCGCAGCCCCGCCAAGAAGATGGCAAAGTCTACATCAACATGCCAGGCAGGGGC
AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCGCGTACCAGCAGGGCCAGAACCA
GCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGA
GACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGCAGAGAAGGAAGAACCCTCAG
GAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGAT
TGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTC
TCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCT
CGCCAGTGACCAACTACGCCCTGCTGAAGCTGGCCGGCGACGTGGAGAGCAACCC
CGGCCCC (配列番号106)

40

ATGAAGTGGAAGGCGCTTTTCACCGCGGCCATCCTGCAGGCACAGTTGCCGATTAC
AGAGGCACAGAGCTTTGGCCTGCTGGATCCCAAACCTCTGCTACCTGCTGGATGGAA
TCCTCTTCATCTATGGTGTCATTCTCACTGCCTTGTTCCCTGAGGAGTAAGAGGAGC
AGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACATGACTCCCCGCCGCCCGGGCCACCCG

50

CAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCAAGAG
 TGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGGTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTC
 TATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACG
 TGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGCAGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAG
 GCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGG
 ATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAG
 TACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCC
 AGTGCACCAACTACGCCCTGCTGAAGCTGGCCGGCGACGTGGAGAGCAACCCCGGC
 CCC (配列番号 1 0 7)

ATGAAGTGGAAAGGCGCTTTTACCGCGGCCATCCTGCAGGCACAGTTGCCGATTAC 10
 AGAGGCACAGAGCTTTGGCCTGCTGGATCCCAAACCTCTGCTACCTGCTGGATGGAA
 TCCTCTTTCATCTATGGTGTCAATTCTCACTGCCTTGTTCCTGAGGAGTAAGAGGAGC
 AGGCTCCTGCACAGTGAATGAACTGACTCCCCGCCGCCCGGGCCACCCG
 CAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCACTTT
 GCGCACGCCACGCCGCAGCCCCGCCAAGAAGATGGCAAAGTCTACATCAACATG
 CCAGGCAGGGGCGAGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCAGCA
 GGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATG
 TTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGCAGAGAAGG
 AAGAACCCTCAGGAAGGCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGC
 CTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCC 20
 TTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTACATGCAG
 GCCCTGCCCCCTCGCCAGTGCACCAACTACGCCCTGCTGAAGCTGGCCGGCGACGT
 GGAGAGCAACCCCGGCCCC (配列番号 1 0 8)

MKWKALFTAAILQAQLPITEAQSFGLLDPKLCYLLDGILFIYGVILTALFLLCARPRR
 SPAQEDGKVYINMPGRGRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRR
 GRDPEMGGKPPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGL
 STATKDTYDALHMQALPPRQCTNYALLKLAGDVESNPGP (配列番号 1 0 9)

MKWKALFTAAILQAQLPITEAQSFGLLDPKLCYLLDGILFIYGVILTALFLRSKRSL 30
 HSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYN
 ELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK
 GERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRQCTNYALLKLAGDVESNPGP
 (配列番号 1 1 0)

MKWKALFTAAILQAQLPITEAQSFGLLDPKLCYLLDGILFIYGVILTALFLRSKRSL
 HSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSLCARPRRSPAQEDGKVYINMPGR
 GRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPPRRKNP
 QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL
 PPRQCTNYALLKLAGDVESNPGP (配列番号 1 1 1)

【 0 1 3 6 】

ある特定の実施形態では、DAP10細胞内共刺激ドメインは、配列番号112と少なくとも、または正確に、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一であるヌクレオチド配列によって表される。ある特定の実施形態では、CD28細胞内共刺激ドメインは、配列番号113と少なくとも、または正確に、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一であるヌクレオチド配列によって表される。ある特定の実施形態では、DAP10細胞内共刺激ドメインおよびCD28細胞内共刺激ドメインは、配列番号114と少なくとも、または正確に、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一であるヌクレ 50

オチド配列によって表される。ある特定の実施形態では、DAP10細胞内共刺激ドメインは、配列番号115と少なくとも、または正確に、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一であるアミノ酸配列によって表される。ある特定の実施形態では、CD28細胞内共刺激ドメインは、配列番号116と少なくとも、または正確に、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一であるアミノ酸配列によって表される。ある特定の実施形態では、DAP10細胞内共刺激ドメインおよびCD28細胞内共刺激ドメインは、配列番号117と少なくとも、または正確に、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一であるアミノ酸配列によって表される。

10

CTTTGCGCACGCCCACGCCGACGCCCGCCCAAGAAGATGGCAAAGTCTACATCAACATGCCAGGCAGGGGC (配列番号112)

AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACATGACTCCCCGCCGCCCGGGCCACCCGCAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCA (配列番号113)

AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACATGACTCCCCGCCGCCCGGGCCACCCGCAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCACTTTGCGCACGCCACGCCGACGCCCGCCCAAGAAGATGGCAAAGTCTACATCAACATGCCAGGCAGGGGC (配列番号114)

20

LCARPRRSPAQEDGKVYINMPGRG (配列番号115)

RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS (配列番号116)

RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSLCARPRRSPAQEDGKVYINMPGRG (配列番号117)

【0137】

UTNK15-DAP10: DAP10由来の細胞内共刺激ドメインとの融合体を含む全長CD3ゼータ、IL15に連結した全長CD3ガンマ、全長CD3デルタ、全長CD3イプシロンを指し、これは、配列番号118と少なくとも、または正確に、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一であるヌクレオチド配列によって表され得る。ある特定の実施形態では、UTNK15-DAP10アミノ酸配列は、配列番号119と少なくとも、または正確に、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一であるアミノ酸配列によって表され得る。

30

ATGAAGTGGAAGGCGCTTTTCACCGCGGCCATCCTGCAGGCACAGTTGCCGATTACAGAGGCACAGAGCTTTGGCCTGCTGGATCCCAAACCTCTGCTACCTGCTGGATGGAA TCCTCTTCATCTATGGTGTCAATTCTCACTGCCTTGTTCTGCTTTGCGCACGCCACGCCGCAGCCCCGCCCAAGAAGATGGCAAAGTCTACATCAACATGCCAGGCAGGGGCAGAGTGAAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGCAGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGAT TGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCCAGTGCACCAACTACGCCCTGCTGAAGCTGGCCGGCGACGTGGAGAGCAACCCCGGCCCATGGAACAGGGGAAGGGCCTGGCTGTCCTCATCCTGGCTATCATTCTTCTTCAAGGTA CTTTGGCCCAGTCAATCAAAGGAAACCACTTGTTAAGGTGTATGAC

40

50

TATCAAGAAGATGGTTCGGTACTTCTGACTTGTGATGCAGAAGCCAAAAATATCAC
 ATGTTTTAAAGATGGGAAGATGATCGGCTTCCTAACTGAAGATAAAAAAAATGGA
 ATCTGGGAAGTAATGCCAAGGACCCTCGTGGGATGTATCAGTGTAAGGATCACAG
 AACAAGTCAAAACCACTCCAAGTGTATTACAGAATGTGTCAGAACTGCATTGAACT
 AAATGCAGCCACCATATCTGGCTTTCTCTTTGCTGAAATCGTTCAGCATTTTTCGTCCT
 TGCTGTTGGGGTCTACTTTCATTGCTGGACAGGATGGAGTTCGCCAGTCGAGAGCTT
 CAGACAAGCAGACTCTGTTGCCCAATGACCAGCTCTACCAGCCCTCAAGGATCGA
 GAAGATGACCAGTACAGCCACCTTCAAGGAAACCAGTTGAGGAGGAATGTGAAGCA
 GACCCTGAACTTCGACCTGCTGAAGCTGGCCGGCGACGTGGAGAGCAACCCCGGCC
 CCATGGAGCACAGCACCTTCCTGAGCGGCCTGGTGTGCTGGCCACCCTGCTGAGCCAG 10
 GTGAGCCCCTTCAAGATCCCCATCGAGGAGCTGGAGGACAGAGTGTTCTGTAAGT
 CAACACCAGCATCACCTGGGTGGAGGGCACCGTGGGCACCCTGCTGAGCGACATCA
 CCAGACTGGACCTGGGCAAGAGAATCCTGGACCCAGAGGCATCTACAGATGCAAC
 GGCACCGACATCTACAAGGACAAGGAGAGCACCGTGCAGGTGCACTACAGAATGTG
 CCAGAGCTGCGTGGAGCTGGACCCCGCCACCGTGGCCGGCATCATCGTGACCGACG
 TGATCGCCACCCTGCTGCTGGCCCTGGGCGTGTCTGCTTCGCCGGCCACGAGACC
 GGCAGACTGAGCGGCGCCGCGACACCCAGGCCCTGCTGAGAAACGACCAGGTGTA
 CCAGCCCCTGAGAGACAGAGACGACGCCAGTACAGCCACCTGGGCGGCAACTGGG
 CCAGAAACAAGGAGGGCAGAGGCAGCCTGCTGACCTGCGGCGACGTGGAGGAGAAC
 CCGGGCCCCATGCAGAGCGGCACCCACTGGAGAGTGCTGGGCCTGTGCCTGCTGAG 20
 CGTGGGCGTGTGGGGCCAGGACGGCAACGAGGAGATGGGCGGCATCACCCAGACCC
 CCTACAAGGTGAGCATCAGCGGCACCACCGTGATCCTGACCTGCCCCAGTACCCC
 GGCAGCGAGATCCTGTGGCAGCACAACGACAAGAACATCGGCGGGCGACGAGGACGA
 CAAGAACATCGGCAGCGACGAGGACCACCTGAGCCTGAAGGAGTTCAGCGAGCTGG
 AGCAGAGCGGCTACTACGTGTGCTACCCAGAGGCAGCAAGCCCGAGGACGCCAAC
 TTCTACCTGTACCTGAGAGCCAGAGTGTGCGAGAACTGCATGGAGATGGACGTGAT
 GAGCGTGGCCACCATCGTGATCGTGGACATCTGCATCACCGGCGGCCTGCTGCTGC
 TGGTGTACTACTGGAGCAAGAACAGAAAGGCCAAGGCCAAGCCCGTGACCAGAGGC
 GCCGGCGCCGGCGGCAGACAGAGAGGCCAGAACAAAGGAGAGACCCCCCCCCGTC
 CAACCCCGACTACGAGCCCATCAGAAAGGGCCAGAGAGACCTGTACAGCGGCCTGA 30
 ACCAGAGAAGAATCGGACCGCAGTGTACTAATTATGCTCTCTTGAATTGGCTGGA
 GATGTTGAGAGCAATCCCGGGCCCATGCGCATTAGCAAGCCCCACCTGCGGAGCAT
 CAGCATCCAGTGCTACCTGTGCCTGCTGCTGAACAGCCACTTCCTGACCGAGGCCG
 GCATCCACGTGTTTCATCCTGGGCTGCTTCAGCGCCGGACTGCCCAAGACCGAGGCC
 AACTGGGTGAACGTGATCAGCGACCTGAAGAAGATCGAGGACCTGATCCAGAGCAT
 GCACATCGACGCCACCCTGTACACCGAGAGCGACGTGCACCCAGCTGCAAGGTGA
 CCGCCATGAAGTGCTTTCTGCTGGAACTGCAGGTGATCAGCCTGGAAAGCGGCGAC
 GCCAGCATCCACGACACCGTGGAGAACCTGATCATCCTGGCCAACAACAGCCTGAG
 CAGCAACGGCAACGTGACCGAGAGCGGCTGCAAAGAGTGCGAGGAACTGGAAGAGA
 AGAACATCAAAGAGTTTCTGCAGAGCTTCGTGCACATCGTGCAGATGTTTCATCAAC 40
 ACCAGC (配列番号 1 1 8)

MKWKALFTAAILQAQLPITEAQSFGLLDPKLCYLLDGILFIYGVILTALFLLCARPRR
 SPAQEDGKVYINMPGRGRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRR
 GRDPEMGGKPQRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGL
 STATKDTYDALHMQUALPPRQCTNYALLKLAGDVESNPGPMEQGKGLAVLILAILLQ
 GTLAQSIKGNHLVKVYDYQEDGSVLLTCDAEAKNITWFKDGKMIGFLTEDKKKWNL
 GSNAKDPRGMYQCKGSQNKSKPLQVYYRMCQNCIELNAATISGFLFAEIVSIFVLAV
 GVYFIAGQDGVQRASDKQTLNPDQLYQPLKDREDDQYSHLQGNQLRRNVKQTL
 NFDLLKLAGDVESNPGPMEHSTFLSGLVLATLLSQVSPFKIPIEELEDRVFNCS
 TWVEGTVGTLLSDITRLDLGKRILDPRGIYRCNGTDIYKDKESTVQVHYRMCQSCVE 50

LDPATVAGIIVTDVIATLLLLALGVFCFAGHETGRLSGAADTQALLRNDQVYQPLRDR
 DDAQYSHLGGNWARNKEGRGSLTTCGDVEENPGPMQSGTHWRVLGLCLLSVGVWG
 Q.DGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGEDDDKNIGSD
 EDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDMVMSVATIVI
 VDICITGGLLLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERPPPVPNPDYEP
 IRKGQRDLYSGLNQRRIQPCTNYALLKLAGDVESNPGPMRISKPHLRSISIQCYLCLLL
 NSHFLTEAGIHVFILGCF SAGLPKTEANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDV
 HPSCKVTAMKCFLELELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECE
 ELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (配列番号 1 1 9)

【 0 1 3 8 】

UTNK15 - 28 : CD28由来の細胞内共刺激ドメインとの融合体を含む全長CD
 3ゼータ、IL15に連結した全長CD3ガンマ、全長CD3デルタ、全長CD3イプシ
 ロンを指し、これは、配列番号120と少なくとも、または正確に、80%、81%、8
 2%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、9
 2%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一
 であるヌクレオチド配列によって表され得る。ある特定の実施形態では、UTNK15 -
 28アミノ酸配列は、配列番号121と少なくとも、または正確に、80%、81%、8
 2%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、9
 2%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一
 であるアミノ酸配列によって表され得る。

ATGAAGTGGAAGGCGCTTTTCACCGCGGCCATCCTGCAGGCACAGTTGCCGATTAC
 AGAGGCACAGAGCTTTGGCCTGCTGGATCCCAAACCTCTGCTACCTGCTGGATGGAA
 TCCTCTTCATCTATGGTGTCAATTCTCACTGCCTTGTTCCCTGAGGAGTAAGAGGAGC
 AGGCTCCTGCACAGTGA CTACATGAACATGACTCCCCGCCGCCCGGGCCACCCG
 CAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCAAGAG
 TGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTC
 TATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACG
 TGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGCAGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAG
 GCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGG
 ATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAG
 TACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCC
 AGTGCAACCAACTACGCCCTGCTGAAGCTGGCCGGCGACGTGGAGAGCAACCCCGGC
 CCCATGGAACAGGGGAAGGGCCTGGCTGTCTCATCCTGGCTATCATTCTTCTTCA
 AGGTACTTTGGCCCAGTCAATCAAAGGAAACCACTTGGTTAAGGTGTATGACTATC
 AAGAAGATGGTTCGGTACTTCTGACTTGTGATGCAGAAGCCAAAAATATCACATGG
 TTTAAAGATGGGAAGATGATCGGCTTCCTAACTGAAGATAAAAAAAAAAATGGAATCT
 GGGAAAGTAATGCCAAGGACCCTCGTGGGATGTATCAGTGTAAGGATCACAGAACA
 AGTCAAAACCACTCCAAGTGTATTACAGAATGTGT CAGA ACTGCATTGAACTAAAT
 GCAGCCACCATATCTGGCTTTCTCTTTGCTGAAATCGTCAGCATTTTTCGTCTTGGCT
 GTTGGGGTCTACTTCATTGCTGGACAGGATGGAGTTCGCCAGTCGAGAGCTTCAGA
 CAAGCAGACTCTGTTGCCCAATGACCAGCTCTACCAGCCCCTCAAGGATCGAGAAG
 ATGACCAGTACAGCCACCTTCAAGGAAACCAAGTTGAGGAGGAATGTGAAGCAGACC
 CTGAACTTCGACCTGCTGAAGCTGGCCGGCGACGTGGAGAGCAACCCCGGCCCCAT
 GGAGCACAGCACCTTCTGAGCGGCCTGGTGCTGGCCACCCTGCTGAGCCAGGTGA
 GCCCCTTCAAGATCCCCATCGAGGAGCTGGAGGACAGAGTGTTCTGTA ACTGCAAC
 ACCAGCATCACCTGGGTGGAGGGCACCGTGGGCACCCTGCTGAGCGACATCACCAG
 ACTGGACCTGGGCAAGAGAATCCTGGACCC CAGAGGCATCTACAGATGCAACGGCA
 CCGACATCTACAAGGACAAGGAGAGCACCGTGCAGGTGCACTACAGAATGTGCCAG
 AGCTGCGTGGAGCTGGACCCCGCCACCCTGGCCGGCATCATCGTGACCGACGTGAT
 CGCCACCCTGCTGCTGGCCCTGGGCGTGTTCTGCTTCGCCGGCCACGAGACCGGCA

10

20

30

40

50

GACTGAGCGGGCGCCGCGACACCCAGGCCCTGCTGAGAAACGACCAGGTGTACCA
 CCCCTGAGAGACAGAGACGACGCCAGTACAGCCACCTGGGCGGCAACTGGGCCAG
 AAACAAGGAGGGCAGAGGCAGCCTGCTGACCTGCGGCGACGTGGAGGAGAACCCCG
 GCCCATGCAGAGCGGCACCCACTGGAGAGTGCTGGGCTGTGCCTGCTGAGCGTG
 GGCGTGTGGGGCCAGGACGGCAACGAGGAGATGGGCGGCATCACCCAGACCCCTA
 CAAGGTGAGCATCAGCGGCACCACCGTGATCCTGACCTGCCCCAGTACCCCGGCA
 GCGAGATCCTGTGGCAGCACAAACGACAAGAACATCGGCGGCGACGAGGACGACAAG
 AACATCGGCAGCGACGAGGACCACCTGAGCCTGAAGGAGTTCAGCGAGCTGGAGCA
 GAGCGGCTACTACGTGTGCTACCCAGAGGCAGCAAGCCCGAGGACGCCAACTTCT
 ACCTGTACCTGAGAGCCAGAGTGTGCGAGA ACTGCATGGAGATGGACGTGATGAGC 10
 GTGGCCACCATCGTGATCGTGGACATCTGCATCACCGGCGGCCTGCTGCTGCTGGT
 GTACTACTGGAGCAAGAACAGAAAGGCCAAGGCCAAGCCCGTGACCAGAGGGCGCCG
 GCGCCGGCGGCAGACAGAGAGGCCAGAACAAAGGAGAGACCCCCCCCCGTGCCAAC
 CCGGACTACGAGCCCATCAGAAAGGGCCAGAGAGACCTGTACAGCGGCCTGAACCA
 GAGAAGAATCGGACCGCAGTGTACTAATTATGCTCTCTTGA AATTGGCTGGAGATG
 TTGAGAGCAATCCCGGGCCCATGCGCATTAGCAAGCCCCACCTGCGGAGCATCAGC
 ATCCAGTGCTACCTGTGCCTGCTGCTGAACAGCCACTTCTGACCGAGGCGGGCAT
 CCACGTGTTTCATCCTGGGCTGCTTCAGCGCCGGACTGCCCAAGACCGAGGCCAACT
 GGGTGAACGTGATCAGCGACCTGAAGAAGATCGAGGACCTGATCCAGAGCATGCAC
 ATCGACGCCACCCTGTACACCGAGAGCGACGTGCACCCAGCTGCAAGGTGACCGC 20
 CATGAAGTGCTTTCTGCTGGA ACTGCAGGTGATCAGCCTGGAAAGCGGCGACGCCA
 GCATCCACGACACCGTGGAGAACCTGATCATCCTGGCCAACAACAGCCTGAGCAGC
 AACGGCAACGTGACCGAGAGCGGCTGCAAAGAGTGCGAGGAACTGGAAGAGAAGAA
 CATCAAAGAGTTTCTGCAGAGCTTCGTGCACATCGTG CAGATGTTTCATCAACACCA
 GC (配列番号 1 2 0)

MKWKALFTAAILQAQLPITEAQSFGLLDPKLCYLLDGILFIYGVILTALFLRSKRSL
 HSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYN
 ELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPQRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK
 GERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRQCTNYALLKLAGDVESNPGP
 MEQGKGLAVLILAILLQGTLAQSIKGNHLVKVYDYQEDGSVLLTCDAEAKNITWFK 30
 DGKMIGFLTEDKKKWNLGSNAKDPRGMYQCKG SQNKS KPLQVYRMCQNCIELNA
 ATISGFLFAEIVSIFVLA VGVYFIAGQD GVRQSRASDKQTL LPNDQLYQPLKDREDDQ
 YSHLQGNQLRRNVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGPMEHSTFLSGLVLATLLSQVSPFK
 IPIEELEDRVFN CNTSITWVEGT VGTLLSDITRLDLGKRILDP RGIYRCNGTDIYKDK
 ESTVQVHYRMCQSCVELDPATVAGIIVTDVIATLLLALGVFCFAGHETGRLS GAADT
 QALLRNDQVYQPLRDRDDAQYSHLGGNWARNKEGRGSLT CGDVEENPGPMQSGT
 HWRVLGLCLLSVGVWGQ.DGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQH
 NDKNIGGEDDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARV
 CENCMEMDMVSVATIVIVDICITGGLLLL VYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRG
 QNKERPPPVPNPDYEP IRKQRDLYSGLNQRRIGPQCTNYALLKLAGDVESNPGPM 40
 RISKPHLRSISIQCYLCLLLNSHFLTEAGIHVFILGCFSAGLPKTEANWVNVISDLKKI
 EDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDVTENLIILA
 NNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (配列番号 1 2 1)

【 0 1 3 9 】

UTNK15 - 28 - DAP10 : DAP10由来の細胞内共刺激ドメインおよびCD
 28由来の細胞内共刺激ドメインとの融合体を含む全長CD3ゼータ、IL15に連結し
 た全長CD3ガンマ、全長CD3デルタ、全長CD3イプシロンを指し、これは、配列番
 号122と少なくとも、または正確に、80%、81%、82%、83%、84%、85
 %、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95
 %、96%、97%、98%、99%、または100%同一であるヌクレオチド配列によ 50

って表され得る。ある特定の実施形態では、UTNK15-28-DAP10アミノ酸配列は、配列番号123と少なくとも、または正確に、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一であるアミノ酸配列によって表され得る。

ATGAAGTGGAAGGCGCTTTTCACCGCGGCCATCCTGCAGGCACAGTTGCCGATTAC
 AGAGGCACAGAGCTTTGGCCTGCTGGATCCCAAACCTCTGCTACCTGCTGGATGGAA
 TCCTCTTCATCTATGGTGTCAATTCTCACTGCCTTGTTCCCTGAGGAGTAAGAGGAGC
 AGGCTCCTGCACAGTGA CTACATGAACATGACTCCCCGCGCCCCGGGCCACCCG
 CAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCACTTT 10
 GCGCACGCCACGCCGACGCCCGCCCAAGAAGATGGCAAAGTCTACATCAACATG
 CCAGGCAGGGGCAGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCAGCA
 GGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATG
 TTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGCAGAGAAGG
 AAGAACCCTCAGGAAGGCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGC
 CTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCC
 TTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAG
 GCCCTGCCCCCTCGCCAGTGCACCAACTACGCCCTGCTGAAGCTGGCCGGCGACGT
 GGAGAGCAACCCCGGCCCCATGGAACAGGGGAAGGGCCTGGCTGTCTCATCCTGG
 CTATCATTCTTCTTCAAGGTA CTTTGGCCAGTCAATCAAAGGAAACCACTTGTT 20
 AAGGTGTATGACTATCAAGAAGATGGTTCGGTACTTCTGACTTGTGATGCAGAAGC
 CAAAAATATCACATGGTTTAAAGATGGGAAGATGATCGGCTTCCTAACTGAAGATA
 AAAAAAAAAATGGAATCTGGGAAGTAATGCCAAGGACCCTCGTGGGATGTATCAGTGT
 AAAGGATCACAGAACAAGTCAA AACCACTCCAAGTGTATTACAGAATGTGT CAGAA
 CTGCATTGAACTAAATGCAGCCACCATATCTGGCTTTCTCTTTGCTGAAATCGTCA
 GCATTTTTCGTCCTTGCTGTTGGGGTCTACTTTCATTGCTGGACAGGATGGAGTTCGC
 CAGTCGAGAGCTTCAGACAAGCAGACTCTGTTGCCCAATGACCAGCTCTACCAGCC
 CCTCAAGGATCGAGAAGATGACCAGTACAGCCACCTTCAAGGAAACCACTTGAGGA
 GGAATGTGAAGCAGACCCTGAACTTCGACCTGCTGAAGCTGGCCGGCGACGTGGAG
 AGCAACCCCGGCCCCATGGAGCACAGCACCTTCTGAGCGGCCTGGTGCTGGCCAC 30
 CCTGCTGAGCCAGGTGAGCCCTTCAAGATCCCCATCGAGGAGCTGGAGGACAGAG
 TGTTTCGTGAACTGCAACACCAGCATCACCTGGGTGGAGGGCACCGTGGGCACCCTG
 CTGAGCGACATCACCAGACTGGACCTGGGCAAGAGAATCCTGGACCCCAAGAGGCAT
 CTACAGATGCAACGGCACCGACATCTACAAGGACAAGGAGAGCACCGTGCAGGTGC
 ACTACAGAATGTGCCAGAGCTGCGTGGAGCTGGACCCCGCCACCGTGGCCGGCATC
 ATCGTGACCGACGTGATCGCCACCCTGCTGCTGGCCCTGGGCGTGTCTGCTTCGC
 CGGCCACGAGACCGGCAGACTGAGCGGCGCCGCCGACACCCAGGCCCTGCTGAGAA
 ACGACCAGGTGTACCAGCCCTGAGAGACAGAGACGACGCCCAAGTACAGCCACCTG
 GGCGGCAACTGGGCCAGAAACAAGGAGGGCAGAGGCAGCCTGCTGACCTGCGGGCGA
 CGTGGAGGAGAACCCCGGCCCCATGCAGAGCGGCACCCACTGGAGAGTGCTGGGCC 40
 TGTGCCTGCTGAGCGTGGGCGTGTGGGGCCAGGACGGCAACGAGGAGATGGGCGGC
 ATCACCAGACCCCTACAAGGTGAGCATCAGCGGCACCACCGTGATCCTGACCTG
 CCCCAGTACCCCGGCAGCGAGATCCTGTGGCAGCACAAACGACAAGAACATCGGCG
 GCGACGAGGACGACAAGAACATCGGCAGCGACGAGGACCACCTGAGCCTGAAGGAG
 TTCAGCGAGCTGGAGCAGAGCGGCTACTACGTGTGCTACCCAGAGGCAGCAAGCC
 CGAGGACGCCAACTTCTACCTGTACCTGAGAGCCAGAGTGTGCGAGA ACTGCATGG
 AGATGGACGTGATGAGCGTGGCCACCATCGTGATCGTGGACATCTGCATCACCGGC
 GGCCTGCTGCTGCTGGTGTACTACTGGAGCAAGAACAGAAAGGCCAAGGCCAAGCC
 CGTGACCAGAGGCGCCGGCGCCGGCGGCAGACAGAGAGGCCAGAAACAAGGAGAGAC
 CCCCCCGGTGCCCAACCCGACTACGAGCCCATCAGAAAGGGCCAGAGAGACCTG 50

TACAGCGGCCTGAACCCAGAGAAGAATCGGACCGCAGTGTACTAATTATGCTCTCTT
 GAAATTGGCTGGAGATGTTGAGAGCAATCCCGGGCCCATGCGCATTAGCAAGCCCC
 ACCTGCGGAGCATCAGCATCCAGTGCTACCTGTGCCTGCTGCTGAACAGCCACTTC
 CTGACCGAGGCCGGCCATCCACGTGTTTCATCCTGGGCTGCTTCAGCGCCGGACTGCC
 CAAGACCGAGGCCAACTGGGTGAACGTGATCAGCGACCTGAAGAAGATCGAGGACC
 TGATCCAGAGCATGCACATCGACGCCACCCTGTACACCGAGAGCGACGTGCACCCC
 AGCTGCAAGGTGACCGCCATGAAGTGCTTTCTGCTGGAACCTGCAGGTGATCAGCCT
 GGAAAGCGGCGACGCCAGCATCCACGACACCGTGGAGAACCTGATCATCCTGGCCA
 ACAACAGCCTGAGCAGCAACGGCAACGTGACCGAGAGCGGCTGCAAAGAGTGCGAG
 GAACTGGAAGAGAAGAACATCAAAGAGTTTCTGCAGAGCTTCGTGCACATCGTGCA 10
 GATGTTTCATCAACACCAGC (配列番号 1 2 2)

MKWKALFTAAILQAQLPITEAQSFGLLDPKLCYLDDGILFIYGVILTALFLRSKRSRL
 HSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSLCARPRRSPAQEDGKVYINMPGR
 GRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPKRRKNP
 QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUAL
 PPRQCTNYALLKLAGDVESNPGPMEQGGKGLAVLILAIILLQGTLAQSIKGNHLVKVY
 DYQEDGSVLLTCDAEAKNITWFKDGMIGFLTEDKKKWNLGSNAKDPGRMYQCKGS
 QNKSPLQVYYRMCQNCIELNAATISGFLFAEIVSIFVLAVGVYFIAGQDQVRQSRAS
 DKQTLNPDQLYQPLKDREDDQYSHLQGNQLRRNVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP
 MEHSTFLSGLVLAATLLSQVSPFKIPIELEDVRFVNCNTSITWVEGTGTLSDITRL 20
 DLGKRILDPRGIYRCNGTDIYKDKESTVQVHYRMCQSCVELDPATVAGIIVTDVIATL
 LLALGVFCFAGHETGRLSGAADTQALLRNDQVYQPLRDRDDAQYSHLGGNWARNKE
 GRGSLTTCGDVEENPGPMQSGTHWRVLGLCLLSVGVWGQ.DGNEEMGGITQTPYKV
 SISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYY
 VCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDVM SVATIVIVDICITGGLLLL VYYWSK
 NRKAKAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERPPPVPNDYEPKIRKGQRDLYSGLNQRRIGP
 QCTNYALLKLAGDVESNPGPMRISKPHLRSISIQCYLCLLLNSHFLTEAGIHVFILGC
 FSAGLPKTEANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLEL
 QVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHI
 VQMFINTS (配列番号 1 2 3) 30

【 0 1 4 0 】

図 3 に示され、上述したように、「連結された」という用語は、同じポリヌクレオチドベクター上に存在することを指し、必ずしも 2 つのポリペプチドが 1 つのポリペプチドとして発現されることを意味しない。例えば、本開示のベクターから産生されるサイトカインは、最終的に、いずれか 1 つまたは複数の TCR / CD3 受容体複合体構成成分とは別々の分子として産生されてもよい。一方、「融合した (f u s e d) 」または「融合 (f u s i o n) 」という用語は、2 つの分子を接合するペプチド結合を含む 2 つのポリペプチド、すなわち、2 つのポリペプチドがアミド結合によって共有結合しており、2 A 要素などの分割要素によって分離されていない 2 つのポリペプチドを指す。

【 0 1 4 1 】

細胞内で利用され得る TCR の一つの具体例は NY - E S O TCR であり、配列の具体例には少なくとも以下のものが含まれる：

【 0 1 4 2 】

TCR :
 XQEVTTQIPAALSVPEGENLVLNCSFTDSAIYNLQWFRQDPGKGLTSLLLIQSSQREQ
 TSGRLNASLDKSSGRSTLYIAASQPGDSATYLC AVRPLYGGSYIPTFGRGTS LIVHPYI
 QNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVVSQSKDS DVYITDKTVLDMRSMDFK
 SNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPPESSCDVKLVEKSFETDTNLNLFQNL
 S VIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS (配列番号 2 5)

【 0 1 4 3 】

10

20

30

40

50

T C R :

GVTQTPKFQVLKTGQSM TLQCAQDMNHEYMSWYRQDPGMGLRLIHYSVGAGITDQ
GEVPNGYNVSRSTTEDFPLRLLSAAPSQTSVYFCASSYVGNTGELFFGEGSRLTVLED
LKNVFPPKVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYDPDHVELSWVNGKEVHSGVST
DPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRA
KPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAM
VKRKDSRG (配列番号 2 6)

【 0 1 4 4 】

ある特定の実施形態では、T C R は、配列番号 8 5 と少なくとも、または正確に、8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一であるヌクレオチド配列によってコードされる T C R アルファ鎖可変領域を含み得る。

10

aaacaggaggtgacacagattcctgcagctctgagtggtcccagaaggagaaaacttggttctcaactg
cagtttactgatagcgcctatttacaacctccagtggtttaggcaggaccctgggaaaggtctcacatc
tctgttgcttattcagtcgaagtcagagagagcaaaccaagtggaaagacttaatgcctcgtggataaatc
atcaggacgtagtactttatacattgcagcttctcagcctggtgactcagccacctacctgtgtgctgtg
aggccccctttatggaggaagctacatacctacatttgggaagaggaaccagccttattgttcatccgat
(配列番号 8 5)

【 0 1 4 5 】

ある特定の実施形態では、T C R は、配列番号 8 6 と少なくとも、または正確に、8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一であるヌクレオチド配列によってコードされる T C R アルファ鎖定常領域を含み得る。

20

atccagaacctgaccctgccgtgtaccagctgagagactctaaatccagtgacaagtctgtctgcct
attcaccgattttgattctcaaacaaatgtgtcacaagtaaggattctgatgtgtatatcacagacaaa
actgtgctagacatgaggctctatggacttcaagagcaacagtgctgtggcctggagcaacaaatctga
ctttgcatgtgcaaacgccttcaacaacagcattattccagaagacaccttcttcccagcccagaaag
ttcctgtgatgtcaagctggctcgagaaaagctttgaaacagatacgaacctaaactttcaaacctgtc
agtgattgggttccgaatcctcctcctgaaagtggccgggtttaatctgctcatgacgctgcggctgtg
gtccagc (配列番号 8 6)

30

【 0 1 4 6 】

ある特定の実施形態では、T C R は、配列番号 8 7 と少なくとも、または正確に、8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一であるヌクレオチド配列によってコードされる T C R アルファ鎖を含み得る。

atggagaccctcttgggcctgcttatacctttggctgcagctgcaatgggtgagcagcaaacaggaggt
gacacagattcctgcagctctgagtggtcccagaaggagaaaacttggttctcaactgcagtttactga
tagcgcctatttacaacctccagtggtttaggcaggaccctgggaaaggtctcacatctctgttgcttatt
cagtcgaagtcagagagagcaaaccaagtggaaagacttaatgcctcgtggataaatcatcaggacgta
gtactttatacattgcagcttctcagcctggtgactcagccacctacctgtgtgctgtgaggcccccttta
tggaggaagctacatacctacatttgggaagaggaaccagccttattgttcatccgtatatccagaacct
tgacctgccgtgtaccagctgagagactctaaatccagtgacaagtctgtctgcctattcaccgattt
tgattctcaaacaaatgtgtcacaagtaaggattctgatgtgtatatcacagacaaaactgtgctaga
catgaggctctatggacttcaagagcaacagtgctgtggcctggagcaacaaatctgactttgcatgtg
caaacgccttcaacaacagcattattccagaagacaccttcttcccagcccagaaagttcctgtgatg
tcaagctggctcgagaaaagctttgaaacagatacgaacctaaactttcaaacctgtcagtgattggg
ttccgaatcctcctcctgaaagtggccgggtttaatctgctcatgacgctgcggctgtggtccagc (配

40

50

列番号 87)

【0147】

ある特定の実施形態では、TCRは、配列番号88と少なくとも、または正確に、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一であるTCRアルファ鎖可変領域のアミノ酸配列を含み得る。

XQEVTTQIPAALSVPEGENLVLNCSFTDSAIYNLQWFRQDPGKGLTSLLLIQSSQREQ
TSGRLNASLDKSSGRSTLYIAASQPGDSATYLCAVRPLYGGSYIPTFGRGTSLIVHPY

(配列番号88)

【0148】

ある特定の実施形態では、TCRは、配列番号89と少なくとも、または正確に、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一であるTCRアルファ鎖定常領域のアミノ酸配列を含み得る。

IQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFK
SNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLNLS
VIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS (配列番号89)

【0149】

ある特定の実施形態では、TCRは、配列番号90と少なくとも、または正確に、80%または100%同一であるアルファ鎖CDR1アミノ酸配列を含み得る。

DSAIYN (配列番号90)

【0150】

ある特定の実施形態では、TCRは、配列番号91と少なくとも、または正確に、80%または100%同一であるアルファ鎖CDR2アミノ酸配列を含み得る。

IQSSQRE (配列番号91)

【0151】

ある特定の実施形態では、TCRは、配列番号92と少なくとも、または正確に、80%または100%同一であるアルファ鎖CDR3アミノ酸配列を含み得る。

CAVRPLYGGSYIPTF (配列番号92)

【0152】

ある特定の実施形態では、TCRは、配列番号93と少なくとも、または正確に、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一であるヌクレオチド配列によってコードされるTCRベータ鎖可変を含み得る。

ggtgtcactcagacccccaaaattccagggtcctgaagacaggacagagcatgacactgcagtgtgccc
aggatatgaaccatgaatacatgtcctggtatcgacaagaccaggcatggggctgaggctgattcat
tactcagttgggtgctggtatcactgaccaaggagaagtccccaatggctacaatgtctccagatcaac
cacagaggatttcccgctcaggctgctgtcggctgctccctcccagacatctgtgtacttctgtgcccag
cagttacgtcgggaacaccggggagctgttttttggagaaggctctaggctgaccgtactggag (配
列番号93)

【0153】

ある特定の実施形態では、TCRは、配列番号94と少なくとも、または正確に、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一であるヌクレオチド配列によってコードされるTCRベータ鎖定常領域を含み得る。

Gacctgaaaaacgtgttcccacccaagggtcgctgtgtttgagccatcagaagcagagatctcccacac
ccaaaaggccacactgggtatgcctggccacaggcttctaccccgaccacgtggagctgagctgggtg
gtgaatgggaaggagggtgcacagtggggtcagcacagaccgcagcccctcaaggagcagcccgcc

10

20

30

40

50

ctcaatgactccagatactgcctgagcagccgcctgagggctctcggccaccttctggcagaacccccg
 caaccacttccgctgtcaagtccagttctacgggctctcggagaatgacgagtgaccaggataggg
 ccaaaccgctcaccagatcgtcagcgcggagggcctggggtagagcagactgtggcttcacctccga
 gtcttaccagcaaggggtcctgtctgccaccatcctctatgagatcttgctaggggaaggccaccttga
 tgccgtgctggtcagtgccctcgtgctgatggccatggtcaagagaaaggattccagaggc (配列番
 号 9 4)

【 0 1 5 4 】

ある特定の実施形態では、TCRは、配列番号95と少なくとも、または正確に、80
 %、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90
 %、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、また
 は100%同一であるヌクレオチド配列によってコードされるTCRベータ鎖を含み得る
 。

10

Atgagcatcggcctcctgtgctgtgcagccttgtctctcctgtgggcagggtccagtgaatgctgggtgc
 actcagacccccaaaattccagggtcctgaagacaggacagagcatgacactgcagtgtgccaggata
tgaaccatgaatacatgtcctgggtatcgacaagaccagggcatggggctgaggctgattcattactca
gttgggtgctgggtatcactgaccaaggagaagtccccaatggctacaatgtctccagatcaaccacaga
 ggatttcccgcctcagggtgctgtcggctgctccctcccagacatctgtgtacttctgtgccagcagtta
cgctcgggaacaccggggagctgttttttggagaaggctctaggctgaccgtactggaggacctgaaa
 aacgtgttcccaccAaggtcgtgtgtttgagccatcagaagcagagatctcccacacccaaaaggc
 cacactgggtatgcctggccacaggcttctaccccgaccacgtggagctgagctgggtgggtgaatggg
 aaggaggtgcacagtggggtcagcacagaccgcagcccctcaaggagcagcccgcctcaatgac
 tccagatactgcctgagcagccgcctgagggctctcggccaccttctggcagaacccccgcaaccactt
 ccgctgtcaagtccagttctacgggctctcggagaatgacgagtgaccaggatagggccaaacc
 gtcaccagatcgtcagcgcggagggcctggggtagagcagactgtggcttcacctccgagtcttacc
 gcaaggggtcctgtctgccaccatcctctatgagatcttgctaggggaaggccaccttgtatgccgtgct
 ggtcagtgccctcgtgctgatggccatggtcaagagaaaggattccagaggc (配列番号 9 5)

20

【 0 1 5 5 】

ある特定の実施形態では、TCRは、配列番号96と少なくとも、または正確に、80
 %、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90
 %、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、また
 は100%同一であるTCRベータ鎖可変領域のアミノ酸配列を含み得る。

30

GVTQTPKFQVLKTGQSMTLQCAQDMNHEYMSWYRQDPGMGLRLIHYSVGAGITDQ
 GEVPNGYNVSRSTTEDFPLRLLSAAPSQTSVYFCASSYVGNTGELFFEGESRLTVLE
 (配列番号 9 6)

【 0 1 5 6 】

ある特定の実施形態では、TCRは、配列番号97と少なくとも、または正確に、80
 %、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90
 %、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、また
 は100%同一であるTCRベータ鎖定常領域のアミノ酸配列を含み得る。

40

DLKNVFPKVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWVWNGKEVHSGVS
 TDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQVQFYGLSENDEWTQDR
 AKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLM
 MVKRKDSRG (配列番号 9 7)

【 0 1 5 7 】

ある特定の実施形態では、TCRは、配列番号98と少なくとも、または正確に、80
 %または100%同一であるベータ鎖CDR1アミノ酸配列を含み得る。

MNHEY (配列番号 9 8)

【 0 1 5 8 】

ある特定の実施形態では、TCRは、配列番号99と少なくとも、または正確に、80
 %または100%同一であるベータ鎖CDR2アミノ酸配列を含み得る。

50

SVGAGI (配列番号 99)

【0159】

ある特定の実施形態では、TCRは、配列番号100と少なくとも、または正確に、80%または100%同一であるベータ鎖CDR3アミノ酸配列を含み得る。

CASSYVGNTGELFF (配列番号 100)

【0160】

ある特定の実施形態では、TCR (例えば、TCRアルファ、ベータ、デルタ、および/またはガンマ)鎖はシグナルペプチドを含み得る。ある特定の実施形態では、シグナルペプチドは、配列番号101または配列番号102と少なくとも、または正確に、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一である核酸によってコードされる。ある特定の実施形態では、シグナルペプチドは、配列番号103または配列番号104と少なくとも、または正確に、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一である。

10

atggagaccctcttgggcctgcttatcctttggctgcagctgcaatgggtgagcagc (配列番号 101)

atgagcatcggcctcctgtgctgtgcagccttgtctctcctgtgggcaggtccagtgaatgct (配列番号 102)

20

METLLGLLILWLQLQWVSS (配列番号 103)

MSIGLLCCAALSLLWAGPVNA (配列番号 104)

【0161】

ある特定の実施形態では、TCRは、HLA-A*02クラスI対立遺伝子に関連して、ヒトがん精巢Ag NY-ESO-1のアミノ酸残基157~165に対応するペプチドを認識する。ある特定の実施形態では、TCRは、配列番号105によるアミノ酸配列によって特徴付けられるエピトープを標的とし得る。

SLLMWITQC (配列番号 105)

【0162】

細胞内で利用され得るTCRの一つの具体例はTCRpp65アルファであり、配列の具体例には少なくとも以下のものが含まれる(下線はシグナルペプチド配列を指す):

30

ATGGACTCCTGGACCTTCTGCTGTGTGTCCTTTGCATCCTGGTAGCAAAGCACACAGATGCTGGCAACAGCTGAATCAGAGTCCTCAATCTATGTTTATCCAGGAAGGAGAAGATGTCTCCATGAACTGCACTTCTTCAAGCATATTTAACACCTGGCTATGGTACAAGCAGGACCCTGGGGAAGGTCCTGTCTCTTGATAGCCTTATATAAGGCTGGTGAATTGACCTCAAATGGAAGACTGACTGCTCAGTTTGGTATAACCAGAAAGGACAGCTTCCTGAATATCTCAGCATCCATACCCAGTGATGTAGGCATCTACTTCTGTGCTGGACCCATGAAAACCTCCTACGACAAGGTGATATTTGGGCCAGGGACAAGCTTATCAGTCATTCCAAATATCCAGAACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTATTCACCGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTCAAAAGTAAGGATTCTGATGTGTATATCACAGACAAAACCTGTGCTAGACATGAGGTC
TATGGACTTCAAGAGCAACAGTGCTGTGGCCTGGAGCAACAAATCTGACTTTGCATGTGCAAACGCCTTCAACAACAGCATTATTCCAGAAGACACCTTCTTCCCAGCCAGAAAGTTCTGTGATGTCAAGCTGGTCGAGAAAAGCTTTGAAACAGATACGAACCTAAACTTTCAAACCTGTGATGATTGGGTTCCGAATCCTCCTCCTGAAAGTGGCCGGTTTAAATCTGCTCATGACGCTGCGGCTGTGGTCCAGC (配列番号 27)

40

MDSWTFCCVSLCILVAKHTDAGQQLNQSPQSMFIQEGEDVSMNCTSSSIFNTWLWYKQDPGEGPVLLIALYKAGELTSNGRLTAQFGITRKDSFLNISASIPSDVGIYFCAGPMKTSYDKVIFGPGTSLVIPNIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCD

50

VKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS (配列番号 2 8)

【 0 1 6 3 】

細胞内で利用され得る T C R の一つの具体例は T C R p p 6 5 ベータであり、配列の具体例には少なくとも以下のものが含まれる (下線はシグナルペプチド配列を指す) :

ATGGACTCCTGGACCTTCTGCTGTGTGTGCCCTTTGCATCCTGGTAGCAAAGCACAC
AGATGCTGGAGTTATCCAGTCACCCCGGCACGAGGTGACAGAGATGGGACAAGAAG
TGACTCTGAGATGTAAACCAATTTTCAGGACACGACTACCTTTTCTGGTACAGACAG
ACCATGATGCGGGGACTGGAGTTGCTCATTTACTTTAACAACAACGTTCCGATAGA
TGATTCAGGGATGCCCGAGGATCGATTCTCAGCTAAGATGCCTAATGCATCATTCT
CCACTCTGAAGATCCAGCCCTCAGAACCAGGGACTCAGCTGTGTACTTCTGTGCC
AGCAGTTCGGCAAACCTATGGCTACACCTTCGGTTCGGGGACCAGGTTAACCCTTGT
AGAGGACCTGAACAAGGTGTTCCACCCGAGGTGCTGTGTTTGGAGCCATCAGAAG
CAGAGATCTCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCCACAGGCTTCTTC
CCTGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGT
CAGCACGGACCCGCAGCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATACT
GCCTGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAGAACCCCGCAACCAC
TTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGCTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCAGGA
TAGGGCCAAACCCGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAGAGCAGACT
GTGGCTTTACCTCGGTGTCTACCAGCAAGGGGTCCTGTCTGCCACCATCCTCTAT
GAGATCCTGCTAGGGAAGGCCACCCTGTATGCTGTGCTGGTCAGCGCCCTTGTGTT
GATGGCCATGGTCAAGAGAAAGGATTTTC (配列番号 2 9)

10

20

MDSWTFCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCKPISGHDYLFWYRQ
TMMRGLLELLIYFNNNVPIDDSGMPEDRFSKMPNASFSTLKIQPSEPRDSAVYFCAS
SSANYGYTFGSGTRLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDH
VELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFR
CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEIL
LGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF (配列番号 3 0)

【 0 1 6 4 】

T C R p p 6 5 Z F L G D E F L 1 5

【 0 1 6 5 】

ある特定の実施形態では、T C R p p 6 5 が、全長 C D 3 ゼータ、全長 C D 3 ガンマ、全長 C D 3 デルタ、全長 C D 3 イプシロンに連結され、I L - 1 5 にも連結された構築物 (T C R p p 6 5 Z F L G D E F L 1 5 と称される場合もある) を利用することができる。このような構築物の代表的な 1 つの配列は以下の通りである :

MLEGVTQTPKFQVLKTGQSM TLQCAQDMNHEYMSWYRQDPGMGLRLIHYSVGAGI
TDQGEVPNGYNVSRSTTEDFPLRLLSAAPSQTSVYFCASSPVTGGIYGYTFGSGTRLT
VVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHS
GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFR CQVQFYGLSENDEWT
QDRAKPVTQIVSAEAWGRADATNFSLLKQAGDVEENPGPMILNVEQSPQSLHVQEG
DSTNFTCSFPSSNFYALHWYRWETAKSPEALFVMTLNGDEKKKGRISATLNTKEGYS
YLYIKGSQPEDSATYLCARNTGNQFYFGTSLTVIPNIQNPDPVYQLRDSKSSDKS
VCLFTDFDSQTNVSQSKSDAYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAF
NNSIIPEDTFFPSPESSEGRGSLT CGDVEENPGPMKWKALFTAAILQAQLPITEAQS
FGLLDPKLCYLLDGILFIYGVILTALFLRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE
EYDVLDKRRGRDPEMGGKPQRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK
HDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRQCTNYALLKLAGDVESNPGPMEQGKGLA
VLILAIILLQGT LAQSIKGNHLVKVYDYQEDGSVLLTCDAEAKNITWFKDGMIGFLT
EDKKKWNLGSNAKDPRGMYQCKGSQNKSKPLQVYYRMCQNCIELNAATISGFLFAE
IVSIFVLAVGVYFIAGQDGVRSRASKQTL LPNDQLYQPLKDREDDQYSHLQGNQL
RRNVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGPMEHSTFLSGLVLATLLSQVSPFKIPIEELEDRV

30

40

50

FVNCNTSITWVEGTVGTLTLLSDITRLDLGKRILDPRGIYRCNGTDIYKDKESTVQVHYR
 MCQSCVELDPATVAGIIVTDVIATLLLALGVFCFAGHETGRLSGAADTQALLRNDQV
 YQPLRDRDDAQYSHLGGNWARNKEGRGSLTTCGDVEENPGPMQSGTHWRVVLGLCL
 LSVGWVGQDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDED
 DKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDV
 MSVATIVIVDICITGGLLLLVEYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERPPPVP
 NPDYEPKRGQRDLYSGLNQRRIQPCTNYALLKLAGDVESNPGPMRISKPHLRSISI
 QCYLCLLLNSHFLTEAGIHVFILGCF SAGLPKTEANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDA
 TLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVT
 ESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS* (配列番号 7 4)

10

【 0 1 6 6 】

TCRpp65ZFLGDEFL15では、対応する構成成分の配列は以下の通りであるが、これらの特定の配列または他の配列は、この構築物および/または他の構築物において利用されてもよい：

【 0 1 6 7 】

TCRb - 細胞外ドメイン：

MLEGVTQTPKFQVLKTGQSMTLQCAQDMNHEYMSWYRQDPGMGLRLIHYSVGAGI
 TDQGEVPNGYNVSRSTTEDFPLRLLSAAPSQTSVYFCASSPVTGGIYGYTFGSGTRLT
 VVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHS
 GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQVQFYGLSENDEWT
 QDRAKPVTQIVSAEAWGRADATNFSLLKQAGDVEENPGP (配列番号 7 5) (そのC
 末端に P 2 A 配列を含む)

20

ATGCTCGAGGGAGTGACCCAGACCCCAAGTTCCAGGTGCTGAAGACCGGACAGAG
 CATGACCCTGCAGTGCGCCAGGACATGAACCACGAGTACATGAGCTGGTACCGGC
 AGGACCCCGGAATGGGACTGCGGCTGATCCACTACAGCGTGGGAGCCGGAATCACC
 GACCAGGGAGAGGTGCCAACGGATACAACGTGAGCCGGAGCACCACCGAGGACTT
 CCCCCTGCGGCTGCTGAGCGCCGCCCCAGCCAGACCAGCGTGTACTTCTGCGCCA
 GCAGCCCCGTGACCGGAGGAATCTACGGATACACCTTCGGAAGCGGAACCCGGCTG
 ACCGTGGTGGAGGACCTGAACAAGGTGTTCCCCCCGAGGTGGCCGTGTTTCGAGCC
 CAGCGAGGCCGAGATCAGCCACACCCAGAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGGCCACCG
 GATTCTTCCCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAACGGAAAGGAGGTGCAC
 AGCGGAGTGAGCACCGACCCCCAGCCCCTGAAGGAGCAGCCCGCCCTGAACGACAG
 CCGGTACTGCCTGAGCAGCCGGCTGCGGGTGAGCGCCACCTTCTGGCAGAACCCCC
 GGAACCACTTCCGGTGCCAGGTGCAGTTCTACGGACTGAGCGAGAACGACGAGTGG
 ACCCAGGACCGGGCCAAGCCCGTGACCCAGATCGTGAGCGCCGAGGCCTGGGGACG
 GGCCGAC (配列番号 7 6)

30

【 0 1 6 8 】

TCRa - 細胞外ドメイン：

MILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCSFPSSNFYALHWYRWETAKSPEALFVMTLNGD
 EKKKGRISATLNTKEGYSYLYIKGSQPEDSATYLCARNTGNQFYFGTGTSLTVIPNIQ
 NPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDAYITDKTVLDMRSMDFKS
 NSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSEGRGSLTTCGDVEENPGP (配列
 番号 7 7) (そのC末端に T 2 A 配列を含む)

40

ATGATCCTGAACGTGGAGCAGAGCCCCAGAGCCTGCACGTGCAGGAGGGAGACAG
 CACCAACTTCACCTGCAGCTTCCCCAGCAGCAACTTCTACGCCCTGCACTGGTACC
 GGTGGGAGACCGCCAAGAGCCCCGAGGCCCTGTTTCGTGATGACCCTGAACGGAGAC
 GAGAAGAAGAAGGGACGGATCAGCGCCACCCTGAACACCAAGGAGGGGATACAGCTA
 CCTGTACATCAAGGGAAGCCAGCCCGAGGACAGCGCCACCTACCTGTGCGCCCGGA
 ACACCGGAAACCAGTTCTACTTCGGAACCGGAACCAGCCTGACCGTGATCCCCAAC
 ATCCAGAACCPCCGACCCCGCCGTGTACCAGCTGCGGGACAGCAAGAGCAGCGACAA

50

GAGCGTGTGCCTGTTACCGACTTCGACAGCCAGACCAACGTGAGCCAGAGCAAGG
 ACAGCGACGCCTACATCACCGACAAGACCGTGCTGGACATGCGGAGCATGGACTTC
 AAGAGCAACAGCGCCGTGGCCTGGAGCAACAAGAGCGACTTCGCCTGCGCCAACGC
 CTTCAACAACAGCATCATCCCCGAGGACACCTTCTTCCCCAGCCCCGAGAGCAGCG
 CCACCAACTTCTCCCTGCTGAAGCAGGCCGCGACGTGGAGGAGAACCCCGGCCCC
 (配列番号 7 8)

【 0 1 6 9 】

TCR5 : TCRCgdZFLGDEF L 15 と呼ばれ、TCRガンマおよびデルタの定
 常領域であり、全長CD3ゼータ、全長CD3ガンマ、全長CD3デルタ、および全長C
 D3イプシロン；ならびにIL - 15に連結している。代表的な配列は以下の通りである

10

【 0 1 7 0 】

TCR定常ガンマ - デルタ (TCRCgd)

ATGCGGTGGGCCCTACTGGTGCTTCTAGCTTTCCTGTCTCCTGCCAGTCAGGATAA
 ACAACTTGATGCAGATGTTTCCCCCAAGCCCACTATTTTTCTTCCTTCGATTGCTGA
 AACAAAACCTCCAGAAGGCTGGAACATACCTTTGTCTTCTTGAGAAATTTTTCCAG
 ATATTATTAAGATACATTGGCAAGAAAAGAAGAGCAACACGATTCTGGGATCCCAG
 GAGGGGAACACCATGAAGACTAACGACACATACATGAAATTTAGCTGGTTAACGGT
 GCCAGAAGAGTCACTGGACAAAGAACACAGATGTATCGTCAGACATGAGAATAATA
 AAAACGGAATTGATCAAGAAATTATCTTTCCTCCAATAAAGACAGATGTCACCACA
 GTGGATCCCAAATAACAATTATTCAAAGGATGCAAATGATGTCATCACAATGGATCC
 CAAAGACAATTGGTCAAAGATGCAAATGATACACTACTGCTGCAGCTCACAAACA
 CCTCTGCATATTACACGTACCTCCTCCTGCTCCTCAAGAGTGTGGTCTATTTTGCCA
 TCATCACCTGCTGTCTGCTTAGAAGAACGGCTTTCTGCTGCAATGGAGAGAAATCA
 GGAAGCGGAGCTACTAACTTTAGCCTGCTGAAGCAGGCTGGAGATGTGGAGGAGAA
 CCCTGGACCTATGATTCTTACTGTGGGCTTTAGCTTTTTGTTTTTCTACAGGGGCAC
 GCTGTGTAGTCAGCCTCATACCAAACCATCCGTTTTTGTTCATGAAAAATGGAACAA
 ATGTCGCTTGTCTGGTGAAGGAATTCTACCCCAAGGATATAAGAATAAATCTCGTG
 TCATCCAAGAAGATAACAGAGTTTGTATCCTGCTATTGTTCATCTCTCCCAGTGGGAA
 GTACAATGCTGTCAAGCTTGGTAAATATGAAGATTCAAATTCAGTGACATGTTTCA
 TTCAACACGACAATAAACTGTGCACTCCACTGACTTTGAAGTGAAGACAGATTCT
 ACAGATCACGTAAAACCAAAGGAACTGAAAACACAAAGCAACCTTCAAAGAGCTG
 CCATAAACCCAAAGCCATAGTTCATACCGAGAAGGTGAACATGATGTCCCTCACAG
 TGCTTGGGCTACGAATGCTGTTTGCAAAGACTGTTGCCGTCAATTTTCTCTTGACTG
 CCAAGTTATTTTTCTTGTA (配列番号 8 1)

20

30

MRWALLVLLAFLSPASQDKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKFFPDI
 IKIHWQEKKSNTILGSQEGNTMKTNDTYMKFSWLTVPESLDKEHRCIVRHENKN
 GIDQEIIFFPIKTDVTTVDPKYNYSKDANDVITMDPKDNWSKDANDTLLLQLTNTSA
 YYTYLLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPM
 ILTVGFSFLFFYRGTLCSQPHTKPSVFMKNGTNVACLKVEFYPKDIRINLVSSKIT
 EFDPAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVTCSVQHDNKTVHSTDFEVKTDSTDHVKPK
 ETENTKQPSKSKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFL (

40

【 0 1 7 1 】

CD3 :

MKWKALFTAAILQAQLPITEAQSFGLLDPKLCYLLDGILFIYGVILTALFLRVKFSRS
 ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPEMGGKPQRRKNPQEGLYNE
 LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPRQCTN
 YALLKLAGDVESNPGPMEQGKGLAVLILAIILLQGTLAQSIKGNHLVKVYDYQEDGS
 VLLTCDAEAKNITWFKDGKMIGFLTEDKKKWNLGSNAKDPRGMYQCKGSQNKSKPL

50

QVYYRMCQNCIELNAATISGFLFAEIVSIFVLAVGVYFIAGQDGVQRASDKQTLLP
 NDQLYQPLKDREDDQYSHLQGNQLRRNVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGPMEHSTFL
 SGLVLATLLSQVSPFKIPIELEDVRFVNCNTSITWVEGTVGTLLSDITRLDLGKRILD
 PRGIYRCNGTDIYKDKESTVQVHYRMCQSCVELDPATVAGIIVTDVIATLLALGVFC
 FAGHETGRLSGAADTQALLRNDQVYQPLRDRDDAQYSHLGGNWARNKEGRGSLTLC
 GDVEENPGPMQSGTHWRVLGLCLLSVGVWGDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVIL
 TCPQYPGSEILWQHNDKNIGGEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSK
 PEDANFYLYLRARVCENCMEMDMVMSVATIVIVDICITGGLLLL VYYWSKNRKAKAK
 PVTRGAGAGGRQRGQNKERPPPVPNPDYEPKIRKGRDLYSGLNQRRIQPCTNYAL
 LKLAGDVESNPGP (配列番号 7 9)

10

ATGAAGTGGAAGGCGCTTTTACCGCGGCCATCCTGCAGGCACAGTTGCCGATTAC
 AGAGGCACAGAGCTTTGGCCTGCTGGATCCCAAACCTCTGCTACCTGCTGGATGGAA
 TCCTCTTCATCTATGGTGTCATTCTCACTGCCTTGTTCCCTGAGAGTGAAGTTCAGCA
 GGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTC
 AATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCC
 TGAGATGGGGGGAAAGCCGCAGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATG
 AACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAG
 CGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAA
 GGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCCAGTGCACCAACT

20

ACGCCCTGCTGAAGCTGGCCGGCGACGTGGAGAGCAACCCCGGCCCCATGGAACAG
 GGGAAAGGCCTGGCTGTCCTCATCCTGGCTATCATTCTTCTTCAAGGTACTIONTGGC
 CCAGTCAATCAAAGGAAACCACTTGGTTAAGGTGTATGACTATCAAGAAGATGGTT
 CGGTACTTCTGACTTGTGATGCAGAAGCCAAAAATATCACATGGTTTAAAGATGGG
 AAGATGATCGGCTTCCCTAACTGAAGATAAAAAAAAAAATGGAATCTGGGAAGTAATGC
 CAAGGACCCTCGTGGGATGTATCAGTGTAAAGGATCACAGAACAAGTCAAACCCAC
 TCCAAGTGTATTACAGAATGTGTCAGAACTGCATTGAACTAAATGCAGCCACCATA
 TCTGGCTTTCTCTTTGCTGAAATCGTCAGCATTTCGTCTTCTGCTGTTGGGGTCTAC
 TTCATTGCTGGACAGGATGGAGTTCGCCAGTCGAGAGCTTCAGACAAGCAGACTCT
 GTTGCCCAATGACCAGCTCTACCAGCCCCTCAAGGATCGAGAAGATGACCAGTACA

30

GCCACCTTCAAGGAAACCAGTTGAGGAGGAATGTGAAGCAGACCCTGAACTTCGAC
 CTGCTGAAGCTGGCCGGCGACGTGGAGAGCAACCCCGGCCCCATGGAGCACAGCAC
 CTTCTGAGCGGCCTGGTGCTGGCCACCCTGCTGAGCCAGGTGAGCCCCTTCAAGA
 TCCCCATCGAGGAGCTGGAGGACAGAGTGTTCTGTAAGTGC AACACCAGCATCACC
 TGGGTGGAGGGCACCGTGGGCACCCTGCTGAGCGACATCACCAGACTGGACCTGGG
 CAAGAGAATCCTGGACCCAGAGGCATCTACAGATGCAACGGCACCGACATCTACA
 AGGACAAGGAGAGCACCGTGCAGGTGCACTACAGAATGTGCCAGAGCTGCGTGGAG
 CTGGACCCCGCCACCGTGGCCGGCATCATCGTGACCGACGTGATCGCCACCCTGCT
 GCTGGCCCTGGGCGTGTTCTGCTTCGCCGGCCACGAGACC GGCCAGACTGAGCGGCG
 CCGCCGACACCCAGGCCCTGCTGAGAAACGACCAGGTGTACCAGCCCCTGAGAGAC
 AGAGACGACGCCAGTACAGCCACCTGGGCGGCAACTGGGCCAGAAACAAGGAGGG

40

CAGAGGCAGCCTGCTGACCTGCGGCGACGTGGAGGAGAACC CGGCCCATGCAGA
 GCGGCACCCACTGGAGAGTGCTGGGCCTGTGCCTGCTGAGCGTGGGCGTGTGGGGC
 CAGGACGGCAACGAGGAGATGGGCGGCATCACCCAGACCCCTACAAGGTGAGCAT
 CAGCGGCACCACCGTGATCCTGACCTGCCCCAGTACCCCGGCAGCGAGATCCTGT
 GGCAGCACAACGACAAGAACATCGGCGGCGACGAGGACGACAAGAACATCGGCAGC
 GACGAGGACCACCTGAGCCTGAAGGAGTTCAGCGAGCTGGAGCAGAGCGGCTACTA
 CGTGTGCTACCCAGAGGGCAGCAAGCCCGAGGACGCCAACTTCTACCTGTACCTGA
 GAGCCAGAGTGTGCGAGA ACTGCATGGAGATGGACGTGATGAGCGTGGCCACCATC
 GTGATCGTGGACATCTGCATCACCGGCGGCCTGCTGCTGCTGGTGTACTACTGGAG
 CAAGAACAGAAAGGCCAAGGCCAAGCCCGTGACCAGAGGGCGCCGGCGCCGGCGGCA

50

GACAGAGAGGCCAGAACAAGGAGAGACCCCCCCCCCGTGCCCAACCCCGACTACGAG
 CCCATCAGAAAGGGCCAGAGAGACCTGTACAGCGGCCTGAACCAGAGAAGAATCGG
 ACCGCAGTGTACTAATTATGCTCTCTTCAAATTGGCTGGAGATGTTGAGAGCAATC
 CCGGGCCC (配列番号 8 0)

【 0 1 7 2 】

I L - 1 5 :

MRISKPHLRSISIQCYLCLLLNSHFLTEAGIHVFILGCF SAGLPKTEANWVNVISDLK
 KIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDVTENLIIL
 ANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS* (配列番号 4 8)
 ATGCGCATTAGCAAGCCCCACCTGCGGAGCATCAGCATCCAGTGCTACCTGTGCCT
 GCTGCTGAACAGCCACTTCTGACCGAGGCCGGCATCCACGTGTTTCATCCTGGGCT
 GCTTCAGCGCCGACTGCCCAAGACCGAGGCCAACTGGGTGAACGTGATCAGCGAC
 CTGAAGAAGATCGAGGACCTGATCCAGAGCATGCACATCGACGCCACCCTGTACAC
 CGAGAGCGACGTGCACCCAGCTGCAAGGTGACCGCCATGAAGTGCTTTCTGCTGG
 AACTGCAGGTGATCAGCCTGGAAGCGGCGACGCCAGCATCCACGACACCGTGGAG
 AACCTGATCATCCTGGCCAACAACAGCCTGAGCAGCAACGGCAACGTGACCGAGAG
 CGGCTGCAAAGAGTGCGAGGAACTGGAAGAGAAGAACATCAAAGAGTTTCTGCAGA
 GCTTCGTGCACATCGTGCAGATGTTTCATCAACACCAGC (配列番号 4 9)

10

【 0 1 7 3 】

T C R 6 : T C R C a b Z F L G D E F L 1 5 と呼ばれ、T C R アルファおよびベータ
 の定常領域であり、全長 C D 3 ゼータ、全長 C D 3 ガンマ、全長 C D 3 デルタ、および全
 長 C D 3 イプシロン ; ならびに I L - 1 5 に連結している。代表的な配列は以下の通りで
 ある :

20

【 0 1 7 4 】

T C R 定常アルファ - ベータ (T C R C a b)

METLLGLLILWLQLQWVSSIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKD
 SDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESCD
 VKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSGSGATNFSLLKQ
 AGDVEENPGPMSIGLLCCAALSLLWAGPVNADLKNVFPKVAVFEPSEAEISHTQKA
 TLVCLATGFYPDHVELSWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVS
 ATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPV TQIVSAEAWGRADCGFTSESY
 QQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG (配列番号 8 3)
 ATGGAGACCCTCTTGGGCCTGCTTATCCTTTGGCTGCAGCTGCAATGGGTGAGCAG
 CATCCAGAACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACA
 AGTCTGTCTGCCTATTCACCGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTCACAAAGTAAG
 GATTCTGATGTGTATATCACAGACAAAAC TGTGCTAGACATGAGGTCTATGGACTT
 CAAGAGCAACAGTGCTGTGGCCTGGAGCAACAATCTGACTTTGCATGTGCAAACG
 CCTTCAACAACAGCATTATTCAGAAAGACACCTTCTTCCCAGCCCAGAAAGTTCC
 TGTGATGTCAAGCTGGTCGAGAAAAGCTTTGAAACAGATACGAACCTAAACTTTCA
 AAACCTGT CAGTGATTGGGTTCCGAATCCTCCTCCTGAAAGTGGCCGGGTTTAATC
 TGCTCATGACGCTGCGGCTGTGGTCCAGCGGAAGCGGAGCTACTAACTTTAGCCTG
 CTGAAGCAGGCTGGAGATGTGGAGGAGAACCCTGGACCTATGAGCATCGGCCTCCT
 GTGCTGTGCAGCCTTGTCTCTCCTGTGGGCAGGTCCAGTGAATGCTGACCTGAAAA
 ACGTGTTCACCCAAAGTCTGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAGATCTCCAC
 ACCCAAAGGCCACACTGGTATGCCTGGCCACAGGCTTCTACCCGACCACGTGGA
 GCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGCACAGACCCGC
 AGCCCTCAAGGAGCAGCCGCCCCTCAATGACTCCAGATACTGCCTGAGCAGCCGC
 CTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAGAACC CCGCAACCACTTCCGCTGTCAAGT
 CCAGTTCTACGGGCTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCAGGATAGGGCCAAACCCG
 TCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAGAGCAGACTGTGGCTTCACCTCC

30

40

50

GAGTCTTACCAGCAAGGGGTCCTGTCTGCCACCATCCTCTATGAGATCTTGCTAGG
GAAGGCCACCTTGTATGCCGTGCTGGTCAGTGCCCTCGTGCTGATGGCCATGGTCA
AGAGAAAGGATTCCAGAGGCTAA (配列番号 8 4)

【 0 1 7 5 】

C D 3 :

MKWKALFTAAILQAQLPITEAQSFGLLDPKLCYLLDGILFIYGVILTALFLRVKFSRS
ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPQRRKNPQEGLYNE
LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPRQCTN
YALLKLAGDVESNPGPMEQGKGLAVLILAILLQGTLAQSIKGNHLVKVYDYQEDGS
VLLTCDAEAKNITWFKDGKMIGFLTEDKKKWNLGSNAKDPRGMYQCKGSKNSKPL 10
QVYYRMCQNCIELNAATISGFLFAEIVSIFVLAVGVYFIAGQDQVRSRASDKQTLTP
NDQLYQPLKDREDDQYSHLQGNQLRRNVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGPMEHSTFL
SGLVLATLLSQVSPFKIPIEELEDRVFNCSITWVEGTGTLSDITRLDLGKRILD
PRGIYRCNGTDIYKDKESTVQVHYRMCQSCVELDPATVAGIIVTDVIATLLALGVFC
FAGHETGRLSGAADTQALLRNDQVYQPLRDRDDAQYSHLGGNWARNKEGRGSLTLC
GDVEENPGPMQSGTHWRVLGLCLLSVGVWGDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVIL
TCPQYPGSEILWQHNDKNIGGEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSK
PEDANFYLYLRARVCENCMEMDMVMSVATIVIVDITGGLLLLIVYYWSKNRKAKAK
PVTRGAGAGGRQRGQNKERPPPVPNPDYEPKIRKQQRDLYSGLNQRRIQPCTNYAL
LKLADVESNPGP (配列番号 7 9) 20

ATGAAGTGGAAGGCGCTTTTCACCGCGGCCATCCTGCAGGCACAGTTGCCGATTAC
AGAGGCACAGAGCTTTGGCCTGCTGGATCCCAAACCTCTGCTACCTGCTGGATGGAA
TCCTCTTCATCTATGGTGTCAATTCTCACTGCCTTGTTCTGAGAGTGAAGTTCAGCA
GGAGCGCAGACGCCCGCGTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTC
AATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCC
TGAGATGGGGGAAAGCCGCGCAGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATG
AACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAG
CGCCGGAGGGGCAAGGGGACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAA
GGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCCAGTGCACCAACT
ACGCCCTGCTGAAGCTGGCCGGCGACGTGGAGAGCAACCCCGGCCCCATGGAACAG 30
GGGAAGGGCCTGGCTGTCCTCATCCTGGCTATCATTCTTCTTCAAGGTACTTTGGC
CCAGTCAATCAAAGGAAACCACTTGGTTAAGGTGTATGACTATCAAGAAGATGGTT
CGGTACTTCTGACTTGTGATGCAGAAGCCAAAAATATCACATGGTTTAAAGATGGG
AAGATGATCGGCTTCTAAGATAAAAAAAATGGAATCTGGGAAGTAATGC
CAAGGACCCTCGTGGGATGTATCAGTGTAAAGGATCACAGAACAAGTCAAACCCAC
TCCAAGTGTATTACAGAATGTGTCAGAAGTGCATTGAACTAAATGCAGCCACCATA
TCTGGCTTTCTCTTTGCTGAAATCGTCAGCATTTCGTCTTCTGCTGTTGGGGTCTAC
TTCATTGCTGGACAGGATGGAGTTCGCCAGTGCAGAGCTTCAGACAAGCAGACTCT
GTTGCCCAATGACCAGCTCTACCAGCCCCTCAAGGATCGAGAAGATGACCAGTACA
GCCACCTTCAAGGAAACCAAGTTGAGGAGGAATGTGAAGCAGACCCTGAACTTCGAC 40
CTGCTGAAGCTGGCCGGCGACGTGGAGAGCAACCCCGGCCCCATGGAGCACAGCAC
CTTCTGAGCGGCCTGGTGCTGGCCACCCTGCTGAGCCAGGTGAGCCCCTTCAAGA
TCCCACATCGAGGAGCTGGAGGACAGAGTGTTCGTGAACTGCAACACCAGCATCACC
TGGGTGGAGGGCACCGTGGGCACCCTGCTGAGCGACATCACCAGACTGGACCTGGG
CAAGAGAATCCTGGACCCAGAGGCATCTACAGATGCAACGGCACCGACATCTACA
AGGACAAGGAGAGCACCGTGCAGGTGCACTACAGAATGTGCCAGAGCTGCGTGGAG
CTGGACCCCGCCACCCTGGCCGGCATCATCGTGACCGACGTGATCGCCACCCTGCT
GCTGGCCCTGGGCGTGTCTGCTTCGCCGGCCACGAGACCAGGCGAGACTGAGCGGCG
CCGCCGACACCAGGCCCTGCTGAGAAACGACCAGGTGTACCAGCCCCTGAGAGAC
AGAGACGACGCCAGTACAGCCACCTGGGCGGCAACTGGGCCAGAAACAAGGAGGG 50

CAGAGGCAGCCTGCTGACCTGCGGCGACGTGGAGGAGAACCCCGGCCCCATGCAGA
 GCGGCACCCACTGGAGAGTGCTGGGCCTGTGCCTGCTGAGCGTGGGCGTGTGGGGC
 CAGGACGGCAACGAGGAGATGGGCGGCATCACCCAGACCCCTACAAGGTGAGCAT
 CAGCGGCACCACCGTGATCCTGACCTGCCCCAGTACCCCGGCAGCGAGATCCTGT
 GGCAGCACAAACGACAAGAACATCGGCGGCGACGAGGACGACAAGAACATCGGCAGC
 GACGAGGACCACCTGAGCCTGAAGGAGTTCAGCGAGCTGGAGCAGAGCGGCTACTA
 CGTGTGCTACCCAGAGGCGAGCAAGCCCGAGGACGCCAACTTCTACCTGTACCTGA
 GAGCCAGAGTGTGCGAGAACTGCATGGAGATGGACGTGATGAGCGTGGCCACCATC
 GTGATCGTGGACATCTGCATCACCGGCGGCCTGCTGCTGCTGGTGTACTACTGGAG
 CAAGAACAGAAAGGCCAAGGCCAAGCCCGTGACCAGAGGCGCCGGCGCCGGCGGCA
 GACAGAGAGGCCAGAACAAGGAGAGACCCCCCGTGCCCAACCCCGACTACGAG
 CCCATCAGAAAGGGCCAGAGAGACCTGTACAGCGGCCTGAACCAGAGAAGAATCGG
 ACCGCAGTGTACTAATTATGCTCTCTTGAAATTGGCTGGAGATGTTGAGAGCAATC
 CCGGGCCC (配列番号 8 0)

【 0 1 7 6 】

I L - 1 5 :

MRISKPHLRSISIQCYLCLLLNSHFLTEAGIHVFILGCF SAGLPKTEANWVNVISDLK
 KIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHD TVENLIIL
 ANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS* (配列番号 4 8)
 ATGCGCATTAGCAAGCCCCACCTGCGGAGCATCAGCATCCAGTGCTACCTGTGCCT
 GCTGCTGAACAGCCACTTCTGACCGAGGCCGGCATCCACGTGTTTCATCCTGGGCT
 GCTTCAGCGCCGGACTGCCCAAGACCGAGGCCAACTGGGTGAACGTGATCAGCGAC
 CTGAAGAAGATCGAGGACCTGATCCAGAGCATGCACATCGACGCCACCCTGTACAC
 CGAGAGCGACGTGCACCCAGCTGCAAGGTGACCGCCATGAAGTGCTTTCTGCTGG
 AACTGCAGGTGATCAGCCTGGAAAGCGGCGACGCCAGCATCCACGACACCGTGGAG
 AACCTGATCATCCTGGCCAACAACAGCCTGAGCAGCAACGGCAACGTGACCGAGAG
 CGGCTGCAAAGAGTGCGAGGAACTGGAAGAGAAGAACATCAAAGAGTTTCTGCAGA
 GCTTCGTGCACATCGTGCAGATGTTTCATCAACACCAGC (配列番号 4 9)

【 0 1 7 7 】

一部の実施形態では、TCR構築物は、NY-ESO特異的TCRおよびCD8アルファ/ベータ共受容体分子を含む。一部の実施形態では、このような構築物は、TCRアルファ鎖可変領域シグナルペプチド、TCRアルファ鎖可変領域、TCRアルファ鎖定常領域、2Aエレメント(例、P2Aエレメント)、TCRベータ鎖可変領域シグナルペプチド、TCRベータ鎖可変領域、TCRベータ鎖定常領域、2Aエレメント(例えば、E2Aエレメント)、CD8-ベータポリペプチド、2Aエレメント(例えば、T2Aエレメント)、およびCD8-アルファポリペプチドを含むことができる。一部の実施形態では、NY-ESO特異的TCRおよびCD8アルファ/ベータ共受容体分子ヌクレオチドコード配列を含むTCR構築物は、配列番号124と少なくとも、または正確に、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一である。一部の実施形態では、NY-ESO特異的TCRおよびCD8アルファ/ベータ共受容体分子アミノ酸配列を含むTCR構築物は、配列番号125と少なくとも、または正確に、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一である。

【 0 1 7 8 】

一部の実施形態では、CD8アルファ共受容体分子は、本明細書に開示される任意のTCR分子に転写によって連結される。一部の実施形態では、CD8アルファ共受容体分子ヌクレオチドコード配列は、配列番号126と少なくとも、または正確に、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一である。一部の実施形態では、CD8

ベータ共受容体分子ヌクレオチドコード配列は、配列番号127と少なくとも、または正確に、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一である。一部の実施形態では、CD8アルファ共受容体アミノ酸配列は、配列番号128と少なくとも、または正確に、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一である。一部の実施形態では、CD8ベータ共受容体アミノ酸配列は、配列番号129と少なくとも、または正確に、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一である。

10

ATGGAGACCCCTCTTGGGCCTGCTTATCCTTTGGCTGCAGCTGCAATGGGTGAGCAG
CAAACAGGAGGTGACACAGATTCTGCAGCTCTGAGTGTCCCAGAAGGAGAAA
TGGTTCTCAACTGCAGTTTCACTGATAGCGCTATTTACAACCTCCAGTGGTTTAGG
CAGGACCCCTGGGAAAGGTCTCACATCTCTGTTGCTTATTCAGTCAAGTCAGAGAGA
GCAAACAAGTGGAAAGACTTAATGCCTCGCTGGATAAATCATCAGGACGTAGTACTT
TATACATTGCAGCTTCTCAGCCTGGTGACTCAGCCACCTACCTCTGTGCTGTGAGG
CCCCTTTATGGAGGAAGCTACATACCTACATTTGGAAGAGGAACCAGCCTTATTGT
TCATCCGTATATCCAGAACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAAT
CCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTATTCACCGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTCA
CAAAGTAAGGATTCTGATGTGTATATCACAGACAAA
ACTGTGCTAGACATGAGGTC
TATGGACTTCAAGAGCAACAGTGCTGTGGCCTGGAGCAACAAATCTGACTTTGCAT
GTGCAAACGCCTTCAACAACAGCATTATTCCAGAAGACACCTTCTTCCCAGCCCA
GAAAGTTCCTGTGATGTCAAGCTGGTCGAGAAAAGCTTTGAAACAGATACGAACCT
AAACTTTCAAACCTGTCAGTGATTGGGTTCCGAATCCTCCTCCTGAAAGTGGCCG
GGTTTAATCTGCTCATGACGCTGCGGCTGTGGTCCAGCGGAAGCGGAGCTACTAAC
TTTAGCCTGCTGAAGCAGGCTGGAGATGTGGAGGAGAACCCTGGACCTATGAGCAT
CGGCCTCCTGTGCTGTGCAGCCTTGTCTCTCCTGTGGGCAGGTCCAGTGAATGCTG
GTGTCACTCAGACCCCAA
AATTCAGGTCCAGGACAGAGCATGACACTG
CAGTGTGCCCAGGATATGAACCATGAATACATGTCCTGGTATCGACAAGACCCAGG
CATGGGGCTGAGGCTGATTCATTA
CTCAGTTGGTGTGCTGGTATCACTGACCAAGGAG
AAGTCCCCAATGGCTACAATGTCTCCAGATCAACCACAGAGGATTTCCCGCTCAGG
CTGCTGTGGCTGCTCCCTCCAGACATCTGTGTA
CTTCTGTGCCAGCAGTTACGTC
GGGAACACCGGGGAGCTGTTTTTTGGAGAAGGCTCTAGGCTGACCGTACTGGAGGA
CCTGAAAAACGTGTTCCACCCAAGGTCGCTGTGTTT
GAGCCATCAGAAGCAGAGA
TCTCCACACCCCAA
AAGGCCACACTGGTATGCCTGGCCACAGGCTTCTACCCCGAC
CACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGCAC
AGACCCGCAGCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATACTGCCTGA
GCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAGAACC
CCCGCAACCACTTCCGC
TGTC AAGTCCAGTTCTACGGGCTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCAGGATAGGGC
CAAACCCGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAGAGCAGACTGTGGCT
TCACCTCCGAGTCTTACCAGCAAGGGGTCCTGTCTGCCACCATCCTCTATGAGATC
TTGCTAGGGAAAGGCCACCTTGTATGCCGTGCTGGT
CAGTGCCCTCGTGCTGATGGC
CATGGTCAAGAGAAAGGATTCCAGAGGCAGTGGACAGTGCACCAACTACGCCCTGC
TGAAGCTGGCCGGCGACGTGGAGAGCAACCCCGGCCCATGGCCTTGGCCGTC
ACTGCGCTTTTGCTCCCGCTCGCTCTTCTCCTGCATGCAGCCCGACCATCTCAATTTAGA
GTTTCTCCACTCGACAGGACGTGGAACCTCGGCGAAACCGT
CGAACTTAAATGTCA
AGTACTTCTCTCAAATCCGACTTCTGGTTGCTCATGGCTCTTTCAGCCGAGAGGAG
CAGCTGCCAGCCCACTTCTGCTGTATCTCTCCAGAACAAAGCCGAAGGCCGCC
GAAGGGCTCGATACTCAACGATTTAGCGGGAAGCGACTCGGGGACACGTTCTGTTCT
TACTCTCAGCGATTTTAGAAGAGAGAACGAGGGATATTATTTTGTTCGCACTCT

20

30

40

50

CTAACAGCATCATGTACTTCAGTCATTTTGTACCAGTCTTTCTCCCTGCAAAACCAA
CGACTACTCCAGCACCAAGACCGCCACTCCCGCACCTACTATTGCAAGCCAACCT
TTGAGTCTCCGACCAGAGGCATGCAGACCTGCTGCTGGAGGTGCAGTACATACGCG
AGGGTTGGATTTTGCCTGCGATATCTATATCTGGGCCCCCTTGGCCGGCACGTGCG
GGGTGCTCCTGCTGAGTCTCGTAATTACTCTTTATTGTAATCATAGAAACCGCAGA
AGGGTGTGTAAGTGTCCCCGGCCTGTCGTGAAAAGCGGGGATAAGCCCAGTTTGTCT
TGCTCGGTACGTGCGAAGCGGTGAGGGCAGGGGAAGTCTTCTAACATGCGGGGACG
TGGAGGAAAATCCCGGACCCATGAGGCCACGACTTTGGCTGCTGCTCGCTGCACAG
TTGACTGTACTGCATGGCAATAGTGTGTTGCAGCAGACACCTGCATACATCAAGGT
TCAGACAAATAAGATGGTTATGCTGAGTTGCGAGGGCAAAAATTAGTTTGGAGCAATA
TGCGGATCTACTGGTTGCGACAGAGACAGGCTCCCAGTAGTGATAGTCACCACGAA
TTCCTGGCTCTTTGGGATTCCGCAAAAGGAACGATTCATGGGGAAGAAGTAGAGCA
GGAGAAGATTGCGGTTTTTCCGCGATGCATCTCGCTTTATCCTTAATCTTACATCCGT
TAAGCCTGAGGACAGTGGGATCTATTTTTGTATGATTGTAGGGTCCCCCGAATTGA
CATTTGGGAAGGGTACGCAGCTCTCCGTAGTTGACTTTCTGCCACAACGGCACAA
CCCCTAAGAAGTCCACCCTGAAGAAGCGCGTCTGTCGCTTGCCAGACCTGAAAC
CCAAAAGGGTCCACTCTGTTCCCCTATAACCCTGGGGTTGTTGGTGGCGGGCGTCT
TGGTCTGCTTGTAGCTTGGGCGTAGCCATTCATCTGTGTTGCCGAAGACGCAGA
GCCCGACTTAGATTTATGAAGCAATTCTATAAGTGA (配列番号 1 2 4)

10

METLLGLLILWLQLQWVSSKQEVTPIPAALSVPEGENLVLNCSFTDSAIYNLQWFRQ
DPGKGLTSLLLIQSSQREQTSGRNLASLDKSSGRSTLYIAASQPGDSATYLC AVRPLY
GGSYIPTFGRGTS LIVHPYIQNPDAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDS
DVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDV
KLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTRLRLWSSGSGATNFSLLKQAG
DVEENPGPMSIGLLCCAALSLLWAGPVNAGVTQTPKFQVLKTGQSM TLQCAQDMN
HEYMSWYRQDPGMLRLIHYSV GAGITDQGEV PNGYNVSRSTTEDFPLRLLSAAPS
QTSVYFCASSYVGNTGELFFGEGSRLTVLEDLKNVFPKVA VFEPEAEISHTQKATL
VCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SAT
FWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPV TQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQ
GVL SATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDSRGS GQCTNYALLKLAGDVES
NPGPMALPVTALLLPLALLLHAARPSQFRV SPLDR TWNLGETVELK CQVLLSNPTS
GCSWLFQPRGAAASPTFLLYLSQNKPKAAEGLDTQRFS GKRLGDTFVLTLSDFRREN
EGYYFCSALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPT IASQPLSLRPEACRPA
AGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLL SLVITLYCNHRNRRRVCKCPRPVVKS
GDKPSLSARYVGS GEGRGSLLTCGDVEENPGPMRPR LWLLLAQLTVLHGNSVLQQ
TPAYIKVQTNKMVMLSCEAKISLSNMRIYWLRQRQAPSSDSHHEFLALWDS AKGTI
HGEEVEQEKIAVFRDASRFILNLT SVKPEDSGIYFCMIVGSP ELTFGKGTQLSVVDFL
PTTAQPTKKSTLKKRVCRLPRPETQKGPLCSPITLGLLVAGVLVLLVSLGV AIHLCCR
RRRARLRFMKQFYK* (配列番号 1 2 5)

20

30

ATGAGGCCACGACTTTGGCTGCTGCTCGCTGCACAGTTGACTGTACTGCATGGCAA
TAGTGTGTTGCAGCAGACACCTGCATACATCAAGGTT CAGACAAATAAGATGGTTA
TGCTGAGTTGCGAGGCAAAAATTAGTTT GAGCAATATGCGGATCTACTGGTTGCGA
CAGAGACAGGCTCCCAGTAGTGATAGTCACCACGAATTCCTGGCTCTTTGGGATTC
CGCAAAAGGAACGATTCATGGGGAAGAAGTAGAGCAGGAGAAGATTGCGGTTTTTCC
GCGATGCATCTCGCTTTATCCTTAATCTTACATCCGTTAAGCCTGAGGACAGTGGG
ATCTATTTTTGTATGATTGTAGGGTCCCCGAATTGACATTTGGGAAGGGTACGCA
GCTCTCCGTAGTTGACTTTCTGCCACAACGGCACAA CCCCCTAAGAAGTCCACCC
TGAAGAAGCGCGTCTGTCGCTTGCCAGACCTGAAACCCAAAAGGGTCCACTCTGT
TCCCCTATAACCCTGGGGTTGTTGGTGGCGGGCGTCTTGGTCTGCTTGT TAGCTTG
GGCGTAGCCATTCATCTGTGTTGCCGAAGACGCAGAGCCCGACTTAGATTTATGAA

40

50

GCAATTCTATAAGTGA (配列番号 1 2 6)
 ATGGCCTTGCCCGTCACTGCGCTTTTGTCTCCCGCTCGCTCTTCTCCTGCATGCAGCC
 CGACCATCTCAATTTAGAGTTTCTCCA CTGACAGGACGTGGAACCTCGGCGAAAC
 CGTCGAACTTAAATGTCAAGTACTTCTCTCAAATCCGACTTCTGGTTGCTCATGGCT
 CTTTCAGCCGAGAGGAGCAGCTGCCAGCCCCACCTTCCTGCTGTATCTCTCCCAGA
 ACAAGCCGAAGGCCGCGCGAAGGGCTCGATACTCAACGATTTAGCGGGAAGCGACTC
 GGGGACACGTTTCGTTCTTACTCTCAGCGATTTTAGAAGAGAGAACGAGGGATATTA
 TTTTTGTTCCGCACTCTCTAACAGCATCATGTACTTCAGTCATTTTGTACCAGTCTT
 TCTCCCTGCAAAAACCAACGACTACTCCAGCACCAAGACCGCCCACTCCCAGCCTA
 CTATTGCAAGCCAACCTTTGAGTCTCCGACCAGAGGCATGCAGACCTGCTGCTGGA
 GGTGCAGTACATACGCGAGGGTTGGATTTTGCCTGCGATATCTATATCTGGGCCCC
 CTTGGCCGGCACGTGCGGGGTGCTCCTGCTGAGTCTCGTAATTACTCTTTATTGTA
 ATCATAGAAACCGCAGAAAGGGTGTGTAAGTGTCCCCGGCCTGTCGTGAAAAGCGGG
 GATAAGCCCAGTTTGTCTGCTCGGTACGTC (配列番号 1 2 7)

10

MRPRLWLLLAAQLTVLHGNSVLQQT PAYIKVQTNKMVMLSCEAKISLSNMRIYWLR
 QRQAPSSDSHHEFLALWDSAKGTIHGEEVEQEKIAVFRDASRFILNLT SVKPEDSGIY
 FCMIVGSPELTFGKGTQLSVVDFLPTTAQPTKKSTLKKRVCRLRPETQKGPLCSPIT
 LGLLVAGVLVLLVSLGVAIHLCCRRRRARLRFMKQFYK (配列番号 1 2 8)
 MALPVTALLLPLALLLHAARPSQFRV SPLDRTWNLGETVELKQCQVLLSNPTSGCSW
 LFQPRGAAASPTFLLYLSQNKPKAAEGLDTRFSGKRLGDTFVLTLSDFRRENEGY
 FCSALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGA
 VHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRRRVCKCPRPVVKSGDKP
 SLSARYV (配列番号 1 2 9)

20

【 0 1 7 9 】

一部の実施形態では、TCR構築物は、PRAME特異的TCR鎖を含む。一部の実施形態では、PRAME特異的TCR鎖を含むTCR構築物は、PRAME特異的TCRクローン46、クローン54、および/またはクローンDSK3に見られるTCRアルファ鎖およびTCRベータ鎖を含む。一部の実施形態では、PRAME特異的TCR鎖を含むTCR構築物は、PRAMEエピトープSLQLHLIGL (配列番号 1 3 1) および/またはQLLALLPSL (配列番号 1 3 2) を標的とするTCRアルファ鎖およびTCRベータ鎖を含む。

30

【 0 1 8 0 】

一部の実施形態では、PRAME特異的TCR鎖を含むTCR構築物は、配列番号133 (例えば、TCRクローン46 TCRアルファ) および/または配列番号134 (例えば、TCRクローン46 TCRベータ) と、少なくとも、または正確に、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一であるヌクレオチドコード配列を含む。一部の実施形態では、PRAME特異的TCR鎖を含むTCR構築物は、配列番号135 (例えば、TCRクローン46 TCRアルファ) および/または配列番号136 (例えば、TCRクローン46 TCRベータ) と少なくとも、または正確に、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

40

ATGCTTCTGGAACACCTGCTGATTATCCTGTGGATGCAACTCACGTGGGTCTCCGG
 GCAACAACCTGAATCAAAGCCCCCAATCCATGTTTATACAGGAGGGAGAGGACGTAA
 GTATGAATTGCACATCTTCATCTATCTTTAACACCTGGCTGTGGTACAAACAAGAC
 CCCGGAGAAGGTCCTGTACTTCTCATCGCACTTTACAAAGCAGGTGAGCTTACCAG
 TAACGGGAGACTCACCGCACAGTTCGGTATTACAAGAAAGGATTCCTTTCTCAACA
 TCTCCGCTTCTATCCCTTCAGACGTCGGAATTTATTTTTGTGCTGGTATCCCTCGAG
 ACAATTACGGTCAAAACTTTGTATTTGGGCCTGGGACTCGGCTGTCAGTTTTTGCCG
 TATATCCAGAACCCTCGACCCCGCCGTGTACCAGCTGCGGGACAGCAAGAGCAGCGA

50

CAAGAGCGTGTGCCTGTTACCGACTTCGACAGCCAGACCAACGTGTCCCAGAGCA
 AGGACAGCGACGTGTACATCACCGATAAGTGCCTGCTGGACATGCGGAGCATGGAC
 TTCAAGAGCAACAGCGCCGTGGCCTGGTCCAACAAGAGCGACTTCGCCTGCGCCAA
 CGCCTTCAACAACAGCATCATCCCCGAGGACACATTCTTCCCAAGCCCCGAGAGCA
 GCTGCGACGTGAAGCTGGTGGAGAAGTCCTTCGAGACAGACACCAACCTGAACTTC
 CAGAACCTGTCCGTGATCGGCTTCAGAATCCTGCTGCTGAAAGTGGCCGGCTTCAA
 CCTGCTGATGACCCTGCGGGCTGTGGTCCAGC (配列番号 1 3 3)

ATGGGCATTAGGCTGCTGTGCAGAGTAGCATTGCTTTCTGGCAGTAGGATTGGT
 CGATGTAAAGGTTACACAGTCTCACGGTACTTGGTAAAGCGCACTGGTGAAAAGG
 TCTTTCTGGAATGTGTACAAGATATGGATCACGAAAATATGTTTTGGTACAGGCAA
 GATCCCGGCCTTGGACTTAGACTGATATATTTCTCCTACGATGTTAAAATGAAGGA
 GAAGGGCGATATTCCAGAAGGATATTCCGTGAGCCGCGAAAAGAAGGAGCGATTCA
 GTTTGATACTCGAAAGTGCCTCCACAAACCAAACCTCTATGTACCTTTGCGCGTCA
 ACGCCGTGGCTGGCCGGTGGCAATGAACAATTCTTCGGGCCGGGTACGCGCCTCAC
 TGTCTGGAGGACCTCAAGAATGTGTTTTCCGCCCGAAGTCGCGGTTTTTGAACCAT
 CAGAAGCCGAGATCTCTCATAACAAAAGGCGACGCTCGTATGCCTTGCGACGGGA
 TTTTATCCGGACCACGTCGAGCTTTCCTGGTGGGTTAATGGAAAGGAGGTGCATTC
 CGGAGTTTGCACGGACCCTCAGCCATTGAAGGAACAGCCCGCACTGAACGACAGTA
 GGTATTGCCTTTCATCTCGCCTGCGCGTGTCTGCGACATTCTGGCAAACCCAAGA
 AATCACTTCAGATGTCAAGTTCAGTTCTACGGTCTCAGCGAGAATGATGAGTGGAC
 ACAAGATAGGGCTAAACCCGTGACTCAAATAGTCTCTGCCGAGGCCTGGGGGAGGG
 CGGATTGCGGCTTACATCAGAATCATAACCAACAAGGAGTATTGAGCGCGACAATT
 CTTTACGAAATTCTGCTTGGGAAAGCGACTCTGTACGCGGTGCTCGTGTCCGCTTT
 GGTTCTTATGGCAATGGTTAAACGAAAGGATAGTAGGGGC (配列番号 1 3 4)

MLLEHLLIILWMQLTWVSGQQLNQSPQSMFIQEGEDVSMNCTSSSIFNTWLWYKQ
 DPGEGPVLLIALYKAGELTNGRLTAQFGITRKDSFLNISASIPSDVGIYFCAGIPRDN
 YGQNFVFGPGTRLSVLPYIQNPDAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDS
 DVYITDKCVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDV
 KLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS (配列番号 1 3 5)
 MGIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMFWYR
 QDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGD IPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCAST
 PWLAGGNEQFFGPGTRLT VLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY
 PDHVELSWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRN
 HFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPV TQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATIL
 YEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDSRG (配列番号 1 3 6)

【 0 1 8 1 】

一部の実施形態では、PRAME 特異的 TCR 鎖を含む TCR 構築物は、配列番号 1 3 7 (例えば、TCR クローン 5 4 TCR アルファ) および / または配列番号 1 3 8 (例えば、TCR クローン 5 4 TCR ベータ) と、少なくとも、または正確に、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一であるヌクレオチドコード配列を含む。一部の実施形態では、PRAME 特異的 TCR 鎖を含む TCR 構築物は、配列番号 1 3 9 (例えば、TCR クローン 5 4 TCR アルファ) および / または配列番号 1 4 0 (例えば、TCR クローン 5 4 TCR ベータ) と少なくとも、または正確に、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む。

ATGCTGCTGCTGCTGGTGGCCGTGCTGGAAAGTGATCTTCACCCTGGGCGGCACCAG
 AGCCAGAGCGTGACACAGCTGGGCAGCCACGTGTCCGTGTCTGAGAGGGCCCTGG
 TGCTGCTGAGATGCAACTACTCTTCTAGCGTGCCCCCTACCTGTTTTGGTACGTGC
 AGTACCCCAACCAGGGGCTGCAGCTGCTCCTGAAGTACACCAGCGCCGCCACTG

10

20

30

40

50

GTGAAGGGCATCAACGGCTTCGAGGGCCGAGTTCAAGAAGTCCGAGACAAGCTTCCA
 CCTGACCAAGCCCAGCGCCACATGTCTGACGCCGCGAGTACTTCTGTGCCGTGA
 GCGGCCAGACCGGCGCCAACAACCTGTTCTTCGGCACCGGCACCCGGCTGACAGTG
 ATCCCTTACATCCAGAACCCCGACCCCGCCGTGTACCAGCTGCGGGACAGCAAGAG
 CAGCGACAAGAGCGTGTGCCTGTTACCCGACTTCGACAGCCAGACCAACGTGTCCC
 AGAGCAAGGACAGCGACGTGTACATCACCGATAAGTGCCTGCTGGACATGCGGAGC
 ATGGACTTCAAGAGCAACAGCGCCGTGGCCTGGTCCAACAAGAGCGACTTCGCCTG
 CGCCAACGCCTTCAACAACAGCATCATCCCCGAGGACACATTCTTCCCAAGCCCCG
 AGAGCAGCTGCGACGTGAAGCTGGTGGAGAAGTCCTTCGAGACAGACACCAACCTG
 AACTTCCAGAACCTGTCCGTGATCGGCTTCAGAATCCTGCTGCTGAAAGTGGCCGG 10
 CTTCAACCTGCTGATGACCCTGCGGCTGTGGTCCAGC (配列番号 1 3 7)
 ATGGGCTTCCGGCTGCTGTGCTGCGTGGCCTTTTGTCTGCTGGGAGCCGGACCTGT
 GGATAGCGGCGTGACCCAGACCCCCAAGCACCTGATCACCGCCACCGGCCAGAGAG
 TGACCCTGCGCTGCAGCCCTAGAAGCGGCGACCTGAGCGTGTACTGGTATCAGCAG
 AGCCTCGACCAGGGCCTGCAGTTCCTGATCCAGTACTACAACGGCGAGGAACGGGC
 CAAGGGCAACATCCTGGAACGGTTCAGCGCCAGCAGTTCCCGATCTGCACAGCG
 AGCTGAACCTGAGCAGCCTGGAACCTGGGCGACAGCGCCCTGTACTTCTGCGCCAGC
 GCCAGATGGGATAGAGGCGGCGAGCAGTACTTCGGCCCTGGCACCCAGACTGACCGT
 GACCGAGGACCTCAAGAATGTGTTTTCCGCCCGAAGTCGCGGTTTTTTGAACCATCAG
 AAGCCGAGATCTCTCATACACAAAAGGCGACGCTCGTATGCCTTGCAGCGGGATTT 20
 TATCCGGACCACGTGAGCTTTCCTGGTGGGTTAATGAAAGGAGGTGCATTCCGG
 AGTTTGCACGGACCCTCAGCCATTGAAGGAACAGCCCGCACTGAACGACAGTAGGT
 ATTGCCTTTCATCTCGCCTGCGCGTGTCTGCGACATTCTGGCAAACCCAAGAAAT
 CACTTCAGATGTCAAGTTCAGTTCTACGGTCTCAGCGAGAATGATGAGTGGACACA
 AGATAGGGCTAAACCCGTGACTCAAATAGTCTCTGCCGAGGCCTGGGGGAGGGCGG
 ATTGCGGCTTACATCAGAATCATACCAACAAGGAGTATTGAGCGCGACAATTCTT
 TACGAAATTCTGCTTGGGAAAGCGACTCTGTACGCGGTGCTCGTGTCCGCTTTGGT
 TCTTATGGCAATGGTTAAACGAAAGGATAGTAGGGGC (配列番号 1 3 8)
 MLLLLVPVLEVIFTLGGTRAQSVTQLGSHVSVSERALVLLRCNYSSSVPPYLFWYVQ
 YPNQGLQLLLKYTSAATLVKGINGFEAEFKKSETSFHLTKPSAHMSDAAEYFCAVSG 30
 QTGANLFFGTGTRLTVIPYIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSK
 DSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSC
 DVKLVEKSFETDTNLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS (配列番号 1 3 9)
 MGFRLCCVAFCLLGAGPVD SGVTQTPKHLITATGQRVTLRCSPRSGDLSVYWYQQ
 SLDQGLQFLIQYYNGEERAKGNILERFSAQQFPDLHSELNLSSLELGDSALYFCASAR
 WDRGGEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPD
 HVELSWVWNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPРНF
 RCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEI
 LLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG (配列番号 1 4 0) 40

【 0 1 8 2 】

一部の実施形態では、PRAME特異的TCR鎖を含むTCR構築物は、配列番号141 (例えば、TCRクローンDSK3 TCRアルファ) および/または配列番号142 (例えば、TCRクローンDSK3 TCRベータ) と、少なくとも、または正確に、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一であるヌクレオチドコード配列を含む。一部の実施形態では、PRAME特異的TCR鎖を含むTCR構築物は、配列番号143 (例えば、TCRクローンDSK3 TCRアルファ) および/または配列番号144 (例えば、TCRクローンDSK3 TCRベータ) と少なくとも、または正確に、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、9 40

4 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、または100 % 同一であるアミノ酸配列を含む。

ATGAAGAGCCTGAGGGTACTGCTGGTGATATTGTGGCTTCAGCTTAGTTGGGTCTG
 GTCACAACAAAAGGAAGTTGAGCAAACTCAGGACCACTGAGTGTACCCGAGGGCG
 CTATAGCATCACTGAACTGTACCTACTCAGATCGGGGAAGCCAATCCTTTTTCTGG
 TACAGACAGTATTCCGGGAAGAGTCCTGAGTTGATCATGTTTATATACTCCAATGG
 CGATAAGGAGGATGGACGCTTACCGCTCAGCTTAATAAAGCGTCACAGTATGTAT
 CCCTCCTGATTCGGGACTCACAACCATCTGACTCTGCAACATACCTTTGTGCCGTA
 AAGGACAACGCCGGGAACATGCTCACTTTTGGAGGAGGTACCCGGCTTATGGTAAA
 ACCACATATCCAGAACCCCGACCCCGCCGTGTACCAGCTGCGGGACAGCAAGAGCA 10
 GCGACAAGAGCGTGTGCCTGTTACCGACTTCGACAGCCAGACCAACGTGTCCCAG
 AGCAAGGACAGCGACGTGTACATCACCGATAAGTGCCTGCTGGACATGCGGAGCAT
 GGACTTCAAGAGCAACAGCGCCGTGGCCTGGTCCAACAAGAGCGACTTCGCCTGCG
 CCAACGCCCTTCAACAACAGCATCATCCCGAGGACACATTCTTCCCAAGCCCGAG
 AGCAGCTGCGACGTGAAGCTGGTGGAGAAGTCCTTCGAGACAGACACCAACCTGAA
 CTTCCAGAACCTGTCCGTGATCGGCTTCAGAATCCTGCTGCTGAAAGTGGCCGGCT
 TCAACCTGCTGATGACCCTGCGGCTGTGGTCCAGC (配列番号 1 4 1)
 MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQSFFW
 YRQYSGKSPELIMFIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLRDSQPSDSATYLCVAVKD
 NAGNMLTFGGGTRLMVKPHIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSK 20
 DSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSC
 DVKLVKESFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS (配列番号 1 4 2)
)
 ATGGGATTCCGGCTTCTTTGTTGTGTGGCATTTTGTCTGTTGGGTGCGGGTCCAGTC
 GATAGTGGTGTAACTCAGACACCAAAACACCTTATCACGGCAACTGGGCAACGAGT
 GACGCTCCGCTGTAGCCCGAGGTCCGGTGATTTGAGTGTGTACTGGTACCAGCAAT
 CTTTGGACCAGGGCTTGCAGTTCCTCATACAGTATTACAATGGTGAAGAAAGAGCG
 AAGGGTAATATCCTGGAAAGATTCTCCGCACAACAGTTTCTGATCTCCACAGCGA
 ACTGAACCTGAGTTCTCTCGAGCTCGGGGATAGTGCTTTGTACTTCTGCGCGTCAT
 CCGACGGTGGCGGAGTCTATGAACAATATTTCCGCCAGGGACTAGGCTTACGGTG 30
 ACGGAGGACCTCAAGAATGTGTTTCCGCCGAAGTCGCGGTTTTTGAACCATCAGA
 AGCCGAGATCTCTCATACACAAAAGGCGACGCTCGTATGCCTTGCAGCGGGATTTT
 ATCCGGACCACGTCGAGCTTTCTGTTGGGTTAATGGAAAGGAGGTGCATTCCGGA
 GTTTGCACGGACCCTCAGCCATTGAAGGAACAGCCCGCACTGAACGACAGTAGGTA
 TTGCCTTTTATCTCGCCTGCGCGTGTCTGCGACATTCTGGCAAAACCAAGAAATC
 ACTTCAGATGTCAAGTTCAGTTCTACGGTCTCAGCGAGAATGATGAGTGGACACAA
 GATAGGGCTAAACCCGTGACTCAAATAGTCTCTGCCGAGGCCTGGGGGAGGGCGGA
 TTGCGGCTTCACATCAGAATCATACCAACAAGGAGTATTGAGCGCGACAATTCTTT
 ACGAAATTCTGCTTGGGAAAGCGACTCTGTACGCGGTGCTCGTGTCCGCTTTGGTT
 CTTATGGCAATGGTTAAACGAAAGGATAGTAGGGGC (配列番号 1 4 3) 40
 MGFRLCCVAFCLLGAGPVDSGVTQTPKHLITATGQRVTLRCSPRSGDLSVYWYQQ
 SLDQGLQFLIQYYNGEERAKGNILERFSAQQFPDLHSELNLSLELGDLSALYFCASSD
 GGGVYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPD
 HVELSWVWNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHF
 RCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEI
 LLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG (配列番号 1 4 4)

【 0 1 8 3 】

一部の実施形態では、PRAME 特異的 TCR 鎖を含む TCR 構築物は、配列番号 1 4 5 ~ 1 5 2 のうちの 1 つまたは複数と、少なくとも、または正確に、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、9 50

7%、98%、99%、または100%同一であるヌクレオチドコード配列を含む。一部の実施形態では、PRAME特異的TCR鎖を含むTCR構築物は、PRAME特異的TCRクローンT116-49および/もしくはT402-93ならびに/またはその改変バージョンに見られるTCRアルファ鎖およびTCRベータ鎖を含む。一部の実施形態では、PRAME特異的TCR鎖を含むTCR構築物は、PRAMEエピトープLYVDSLFFL(配列番号167)を標的とするTCRアルファ鎖およびTCRベータ鎖を含む。一部の実施形態では、PRAME特異的TCR配列、TCR可変ドメイン配列、CDR配列、および/またはTCR定常ドメイン配列は、国際特許出願公開第WO 2022/063966 A1号に記載されており、これは、本明細書に記載される目的のために参照により本明細書に組み込まれる。一部の実施形態では、PRAME特異的TCR鎖を含むTCR構築物は、配列番号153~166のうちの一つまたは複数と、少なくとも、または正確に、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

10

ATGGAGACACTGCTGAAGGTGCTGTCTGGCACACTGCTGTGGCAGCTGACCTGGGT
CCGATCTCAGCAGCCTGTTTCAGTCTCCTCAGGCCGTGATCCTGAGAGAAGGCGAGG
ACGCCGTGATCAACTGCAGCAGCTCTAAGGCCCTGTACAGCGTGCCTGGTACAGA
CAGAAGCACGGCGAGGCCCTGTGTTCTGATGATCCTGCTGAAAGGCGGCGAGCA
GAAGGGCCACGAGAAGATCAGCGCCAGCTTCAACGAGAAGAAGCAGCAGTCCAGCC
TGTACCTGACAGCCAGCCAGCTGAGCTACAGCGGCACCTACTTTTTCGGGCACAGCC
AATAGCGGCGGCAGCAACTACAAGCTGACCTTCGGCAAGGGCACCCCTGCTGACCGT
GAATCCCAAT(配列番号145)

20

ATGCTGCTGATCACCTCCATGCTGGTGCTGTGGATGCAGCTGAGCCAAGTGAACGG
CCAGCAAGTGATGCAGATCCCTCAGTACCAGCACGTGCAAGAAGGCGAGGACTTCA
CCACCTACTGCAACAGCAGCACCCACACTGAGCAACATCCAGTGGTACAAGCAGCGG
CCTGGCGGACACCCTGTGTTTCTGATCCAGCTGGTCAAGTCCGGCGAAGTGAAGAA
GCAGAAGCGGCTGACCTTCCAGTTCGGCGAGGCCAAGAAGAAGCAGCAGCCTGCACA
TCACCGCCACACAGACCACCGATGTGGGCACCTACTTTTGTGCTGGCGCCCTGCCT
AGAGCCGGCAGCTATCAACTGACATTCGGCAAGGGCACCAAGCTGAGCGTGATCCC
CAAC(配列番号146)

30

ATGGAGACACTGCTGAAGGTGCTGTCTGGCACACTGCTGTGGCAGCTGACCTGGGT
CCGATCTCAGCAGCCTGTTTCAGTCTCCTCAGGCCGTGATCCTGAGAGAAGGCGAGG
ACGCCGTGATCAACTGCAGCAGCTCTAAGGCCCTGTACAGCGTGCCTGGTACAGA
CAGAAGCACGGCGAGGCCCTGTGTTCTGATGATCCTGCTGAAAGGCGGCGAGCA
GAAGGGCCACGAGAAGATCAGCGCCAGCTTCAACGAGAAGAAGCAGCAGTCCAGCC
TGTACCTGACAGCCAGCCAGCTGAGCTACAGCGGCACCTACTTTTTCGGGCACAGCC
AATAGCGGCGGCAGCAACTACAAGCTGACCTTCGGCAAGGGCACCCCTGCTGACCGT
GAATCCCAATATCCAGAATCCGGAGCCCGCGTATACCAGCTGAAGGACCCTAGAA
GCCAGGACAGCACCCCTGTGCCTGTTACCGACTTCGACAGCCAGATCAACGTGCC
AAGACCATGGAAAGCGGCACCTTCATCACCGACAAGACAGTGCTGGACATGAAGGC
CATGGACAGCAAGTCCAACGGCGCAATCGCCTGGTCCAACCAGACCAGCTTCACAT
GCCAGGACATCTTCAAAGAGACAAACGCCACATACCCAGCAGCGACGTGCCCTGT
GATGCCACCCTGACAGAGAAGTCTTTCGAGACAGACATGAACCTGAACTTCCAGAA
TCTGTCCGTGATGGGCCTGAGAATCCTGCTGCTGAAGGTGGCCGGCTTCAATCTGC
TGATGACCCTGCGGCTGTGGTCCAGC(配列番号147)

40

ATGCTGCTGATCACCTCCATGCTGGTGCTGTGGATGCAGCTGAGCCAAGTGAACGG
CCAGCAAGTGATGCAGATCCCTCAGTACCAGCACGTGCAAGAAGGCGAGGACTTCA
CCACCTACTGCAACAGCAGCACCCACACTGAGCAACATCCAGTGGTACAAGCAGCGG
CCTGGCGGACACCCTGTGTTTCTGATCCAGCTGGTCAAGTCCGGCGAAGTGAAGAA
GCAGAAGCGGCTGACCTTCCAGTTCGGCGAGGCCAAGAAGAAGCAGCAGCCTGCACA

50

TCACCGCCACACAGACCACCGATGTGGGCACCTACTTTTGTGCTGGCGCCCTGCCT
 AGAGCCGGCAGCTATCAACTGACATTCGGCAAGGGCACCAAGCTGAGCGTGATCCC
 CAACATCCAGAATCCGGAGCCCGCCGTATAACCAGCTGAAGGACCCTAGAAGCCAGG
 ACAGCACCCCTGTGCCTGTTACCGACTTCGACAGCCAGATCAACGTGCCCAAGACC
 ATGGAAAGCGGCACCTTCATCACCGACAAGACAGTGCTGGACATGAAGGCCATGGA
 CAGCAAGTCCAACGGCGCAATCGCCTGGTCCAACCAGACCAGCTTCACATGCCAGG
 ACATCTTCAAAGAGACAAACGCCACATACCCAGCAGCGACGTGCCCTGTGATGCC
 ACCCTGACAGAGAAGTCCTTCGAGACAGACATGAACCTGAACTTCCAGAATCTGTC
 CGTGATGGGCCTGAGAATCCTGCTGCTGAAGGTGGCCGGCTTCAATCTGCTGATGA
 CCCTGCGGCTGTGGTCCAGC (配列番号 1 4 8)

10

ATGGGCACCAGACTGTTCTTCTACGTGGCCCTGTGTCTGCTGTGGACAGGCCATGT
 GGATGCCGGAATCACACAGAGCCCCAGACACAAGTGACCGAGACAGGCACCCCTG
 TGACACTGAGATGTCACCAGACCGAGAACCATCGGTACATGTATTGGTACAGACAG
 GACCCCGGCCACGGCCTGAGACTGATCCACTATAGCTACGGCGTGAAGGACACCGA
 CAAGGGCGAAGTGTCTGACGGCTACAGCGTGTCCAGAAGCAAGACCGAGGACTTCC
 TGCTGACCCTGGAAAGCGCCACAAGCAGCCAGACCAGCGTGTACTTCTGCGCCATC
 AGCGACTACGAGGGCACCGAGGCCTTTTTTGGCCAAGGCACAAGACTGACCGTGGT
 G (配列番号 1 4 9)

ATGCTGTGTTCTCTGCTGGCTCTGCTGCTGGGCACCTTTTTTGGCGTCAGAAGCCAG
 ACCATCCACCAGTGGCCTGCTACACTGGTGCAGCCTGTTGGAAGCCCTCTGAGCCT
 GGAATGTACCGTGGAAGGCACCAGCAATCCCAACCTGTACTGGTACAGACAGGCCG
 CTGGAAGAGGACTGCAGCTGCTGTTTTACAGCGTCGGCATCGGCCAGATCAGCAGC
 GAGGTTCCACAGAATCTGAGCGCCAGCAGACCCCAAGGACAGACAGTTTATCCTGAG
 CAGCAAGAAGCTGCTGCTGAGCGACAGCGGCTTCTACCTGTGTGCTTGGAGCCTCG
 GAGCCGGCTACACCGACACACAGTATTTTTGGCCCTGGCACCAGACTGACCGTGCTG
 (配列番号 1 5 0)

20

ATGGGCACCAGACTGTTCTTCTACGTGGCCCTGTGTCTGCTGTGGACAGGCCATGT
 GGATGCCGGAATCACACAGAGCCCCAGACACAAGTGACCGAGACAGGCACCCCTG
 TGACACTGAGATGTCACCAGACCGAGAACCATCGGTACATGTATTGGTACAGACAG
 GACCCCGGCCACGGCCTGAGACTGATCCACTATAGCTACGGCGTGAAGGACACCGA
 CAAGGGCGAAGTGTCTGACGGCTACAGCGTGTCCAGAAGCAAGACCGAGGACTTCC
 TGCTGACCCTGGAAAGCGCCACAAGCAGCCAGACCAGCGTGTACTTCTGCGCCATC
 AGCGACTACGAGGGCACCGAGGCCTTTTTTGGCCAAGGCACAAGACTGACCGTGGT
 GGAAGATCTCCGGAACGTGACCCCCCTAAAGTGACCCCTGTTTGAACCCAGCAAGG
 CCGAGATCGCCAACAAGCAGAAAGCCACCCTCGTGTGCCTGGCCAGAGGCTTCTTC
 CCGACCATGTGGAAGTGTCTTGGTGGGTCAACGGCAAAGAGGTGCACAGCGGAGT
 GTCCACCGACCCTCAGGCCTACAAAGAGAGCAACTACAGCTACTGCCTGAGCAGCA
 GACTGCGGGTGTCCGCCACCTTCTGGCACAACCCCGGAACCACTTCAGATGCCAG
 GTGCAGTTTTACGGCCTGAGCGAAGAGGACAAGTGGCCCGAAGGCTCCCCCAAGCC
 CGTGACCCAGAATATCTCTGCCGAGGCCTGGGGCAGAGCCGACTGTGGAATTACCA
 GCGCCAGCTACCACCAGGGCGTGCTGTCTGCCACCATCCTGTACGAGATCCTGCTG
 GGCAAGGCCACCCTGTACGCCGTGCTGGTGTCTGGCCTGGTGTGCTGATGGCCATGGT
 CAAGAAGAAGAACAGC (配列番号 1 5 1)

30

ATGCTGTGTTCTCTGCTGGCTCTGCTGCTGGGCACCTTTTTTGGCGTCAGAAGCCAG
 ACCATCCACCAGTGGCCTGCTACACTGGTGCAGCCTGTTGGAAGCCCTCTGAGCCT
 GGAATGTACCGTGGAAGGCACCAGCAATCCCAACCTGTACTGGTACAGACAGGCCG
 CTGGAAGAGGACTGCAGCTGCTGTTTTACAGCGTCGGCATCGGCCAGATCAGCAGC
 GAGGTTCCACAGAATCTGAGCGCCAGCAGACCCCAAGGACAGACAGTTTATCCTGAG
 CAGCAAGAAGCTGCTGCTGAGCGACAGCGGCTTCTACCTGTGTGCTTGGAGCCTCG
 GAGCCGGCTACACCGACACACAGTATTTTTGGCCCTGGCACCAGACTGACCGTGCTG

40

50

GAAGATCTCCGGAACGTGACCCCCCTAAAGTGACCCTGTTTCGAACCCAGCAAGGC
 CGAGATCGCCAACAAGCAGAAAGCCACCCTCGTGTGCCTGGCCAGAGGCTTCTTCC
 CCGACCATGTGGAAGTGTCTTGGTGGGTCAACGGCAAAGAGGTGCACAGCGGAGTG
 TCCACCGACCCTCAGGCCTACAAAGAGAGCAACTACAGCTACTGCCTGAGCAGCAG
 ACTGCGGGTGTCCGCCACCTTCTGGCACAACCCCCGGAACCACTTCAGATGCCAGG
 TGCAGTTTCACGGCCTGAGCGAAGAGGACAAGTGGCCCGAAGGCTCCCCCAAGCCC
 GTGACCCAGAATATCTCTGCCGAGGCCTGGGGCAGAGCCGACTGTGGAATTACCAG
 CGCCAGCTACCACCAGGGCGTGCTGTCTGCCACCATCCTGTACGAGATCCTGCTGG
 GCAAGGCCACCCTGTACGCCGTGCTGGTGTCTGGCCTGGTGTGATGGCCATGGTC
 AAGAAGAAGAACAGC (配列番号 1 5 2)

10

METLLKVLSGTLLWQLTWVRSQQPVQSPQAVILREGEDAVINCSSSKALYSVHWYR
 QKHGEAPVFLMILLKGGEQKGHEKISASFNEKKQSSLYLTASQLSYSPTYFCGTAN
 SGGSNYKLTFGKGTLLTVNPN (配列番号 1 5 3)
 MLLITSMMLVLMQLSQVNGQQVMQIPQYQHVEGEDFTTYCNSSTTLSNIQWYKQ
 RPPGHPVFLIQLVKSGEVKKQKRLTFQFGEAKKNSSLHITATQTTDVGTYFCAGALP
 RAGSYQLTFGKGTKLSVIPN (配列番号 1 5 4)
 IQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSK
 SNGAIAWSNQTSTFCQDIFKETNATYPSSDVPDATLTEKSFETDMNLNFQNL SVMG
 LRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS (配列番号 1 5 5)

20

IQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFK
 SNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL
 VIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS (配列番号 1 5 6)
 IQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFK
 SNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSSDVPDVKLVEKSFETDTNLNFQNL
 SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS (配列番号 1 5 7)

METLLKVLSGTLLWQLTWVRSQQPVQSPQAVILREGEDAVINCSSSKALYSVHWYR
 QKHGEAPVFLMILLKGGEQKGHEKISASFNEKKQSSLYLTASQLSYSPTYFCGTAN
 SGGSNYKLTFGKGTLLTVNPNIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKT
 MESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNNGAIAWSNQTSTFCQDIFKETNATYPSSDVPDAT
 LTEKSFETDMNLNFQNL SVMGLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS (配列番号 1 5 8)

30

MLLITSMMLVLMQLSQVNGQQVMQIPQYQHVEGEDFTTYCNSSTTLSNIQWYKQ
 RPPGHPVFLIQLVKSGEVKKQKRLTFQFGEAKKNSSLHITATQTTDVGTYFCAGALP
 RAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTM
 ESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNNGAIAWSNQTSTFCQDIFKETNATYPSSDVPDAT
 TEKSFETDMNLNFQNL SVMGLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS (配列番号 1 5 9)

MGTRLFFYVALCLLWTGHVDAGITQSPRHKVTETGTPVTLRCHQ TENHRYMYWYR
 QDPGHGLRLIHYSYGVKDTDKGEVSDGYSVRSKTEDFLLTLESATSSQTSVYFCAIS
 DYEGTEAFFGQGTRLTVV (配列番号 1 6 0)

MLCSLLALLLGTFFGVRSTIHWPATLVQPVGSPSLECTVEGTSNPNLYWYRQA
 AGRGLQLLFYSVGIGQISSEVPQNLSASRPQDRQFILSSKLLLLSDSGFYLCAWSLGA
 GYTDYQYFGPGTRLTVL (配列番号 1 6 1)

40

EDLRNVTTPKVTLEFESKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGV
 STDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNP RNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKP
 VTQNISAEAWGRADCGITSASYHQVLSATILYEILLGKATLYAVLVSGLVLMAMVK
 KKNS (配列番号 1 6 2)

DLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVS
 TDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDR
 AKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLM
 MVKRKDF (配列番号 1 6 3)

EDLNKVPPEVAVFEPSEAEIAHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGV

50

STDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQD
 RAKPVTQIVSAEAWGRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLM
 AMVKKRKF (配列番号 164)

MGTRLFFYVALCLLWTGHVDAGITQSPRHKVTETGTPVTLRCHQTENHRYMYWYR
 QDPGHGLRLIHYSYGVKDTDKGEVSDGYSVSRSKTEDFLLTLESATSSQTSVYFCAIS
 DYEGTEAFFGQGTRTLTVVEDLRNVTTPPKVTLFEP SKAEIANKQKATLVCLARGFFPD
 HVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNP RNHFRCQV
 QFHGLSEEDKWPEGSPKPV TQNISAEAWGRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGK
 ATLYAVLV SGLVLMAMVKKKNS (配列番号 165)

MLCSLLALLLGTFFGVRSQTIHQWPATLVQPVGSPLSLECTVEGTSNPNLYWYRQA
 AGRGLQLLFYSVGIGQISSEVPQNLSASRPQDRQFILSSKLLLLSDSGFYLCAWSLGA
 GYTD TQYFGPGTRTLTVLEDLRNVTTPPKVTLFEP SKAEIANKQKATLVCLARGFFPDH
 VELSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNP RNHFRCQVQ
 FHGLSEEDKWPEGSPKPV TQNISAEAWGRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKAT
 LYAVLV SGLVLMAMVKKKNS (配列番号 166)

10

【0184】

一部の実施形態では、TCR構築物は、gp100特異的TCR鎖を含む。一部の実施形態では、gp100特異的TCR鎖を含むTCR構築物は、gp100特異的TCRクローンSp(0.01)Aおよび/またはその改変バージョンに見られるTCRアルファ鎖およびTCRベータ鎖を含む。一部の実施形態では、gp100特異的TCR構築物は、gp100エピトープKTWGQYWQV(配列番号168)を標的とするTCRアルファ鎖およびTCRベータ鎖を含む。一部の実施形態では、gp100特異的TCR配列、TCR可変ドメイン配列、CDR配列、および/またはTCR定常ドメイン配列は、特許公報US8,216,565B2号に記載されており、これは、本明細書に記載される目的のために参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0185】

一部の実施形態では、gp100特異的TCR鎖を含むTCR構築物は、配列番号169および/または170のうちの1つまたは複数と、少なくとも、または正確に、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一であるヌクレオチドコード配列を含む。一部の実施形態では、gp100特異的TCR鎖を含むTCR構築物は、配列番号171~174のうちの1つまたは複数と、少なくとも、または正確に、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

30

ATGAAATCCTTGAGTGTTCCTAGTGGTCCTGTGGCTCCAGTTAAACTGGGTGAA
 CAGCCAGCAGAAGGTGCAGCAGAGCCAGAATCCCTCATTGTCCAGAGGGAGCCA
 TGACCTCTCTCAACTGCACTTTCAGCGACAGTGCTTCTCAGTATTTTGCATGGTACA
 GACAGCATTCTGGGAAAGCCCCAAGGCACTGATGTCCATCTTCTCCAATGGTGAA
 AAAGAAGAAGGCAGATTCACAATTCACCTCAATAAAGCCAGTCTGCATTTCTCGCT
 ACACATCAGAGACTCCAGCCCAGTGACTCTGCTCTCTACCTCTGTGCAGCCAATA
 ACTATGCCCAGGGATTAACCTTCGGTCTTGGCACCCAGAGTATCTGTGTTTCCCTAC
 ATCCAGAACCAGAACCTGCTGTGTACCAGTTAAAAGATCCTCGGTCTCAGGACAG
 CACCCTCTGCCTGTTACCGACTTTGACTCCCAAATCAATGTGCCGAAAACCATGG
 AATCTGGAACGTTTCATCACTGACAAAACCTGTGCTGGACATGAAAGCTATGGATTCC
 AAGAGCAATGGGGCCATTGCCTGGAGCAACCAGACAAGCTTCACCTGCCAAGATAT
 CTTCAAAGAGACCAACGCCACCTACCCAGTTCAGACGTTCCCTGTGATGCCACGT
 TGA CTGAGAAAAGCTTTGAAACAGATATGAACCTAAACTTTCAAACCTGTCA GTT
 ATGGGACTCCGAATCCTCCTGCTGAAAGTAGCCGGATTTAACCTGCTCATGACGCT
 GAGGCTGTGGTCCAGTTGA (配列番号 169)

40

ATGGGCTCCAGACTCTTCTTTGTGGTTTTGATTCTCCTGTGTGCAAAACACATGGA

50

GGCTGCAGTCACCCAAAGTCCAAGAAGCAAGGTGGCAGTAACAGGAGGAAAGGTGA
 CATTGAGCTGTCACCAGACTAATAACCATGACTATATGTACTGGTATCGGCAGGAC
 ACGGGGCATGGGCTGAGGCTGATCCATTACTCATATGTGCTGACAGCACGGAGAA
 AGGAGATATCCCTGATGGGTACAAGGCCTCCAGACCAAGCCAAGAGAATTTCTCTC
 TCATTCTGGAGTTGGCTTCCCTTTCTCAGACAGCTGTATATTTCTGTGCCAGCAGCC
 CTGGGGGGGGGGGGGAACAGTACTTCCGGTCCCAGGCTCACGGTTTTAGAG
 GATCTGAGAAATGTGACTCCACCCAAGGTCTCCTTGTGAGCCATCAAAGCAGA
 GATTGCAAACAACGAAAGGCTACCCTCGTGTGCTTGGCCAGGGGCTTCTTCCCTG
 ACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGCAAGGAGGTCCACAGTGGGGTCAGC
 ACGGACCCTCAGGCCTACAAGGAGAGCAATTATAGCTACTGCCTGAGCAGCCGCCT
 GAGGGTCTCTGCTACCTTCTGGCACAAATCCTCGAAACCACTTCCGCTGCCAAGTGC
 AGTTCCATGGGCTTTCAGAGGAGGACAAGTGGCCAGAGGGCTCACCCAAACCTGTC
 ACACAGAACATCAGTGCAGAGGCCTGGGGCCGAGCAGACTGTGGGATTACCTCAGC
 ATCCTATCAACAAGGGGTCTTGTCTGCCACCATCCTCTATGAGATCCTGCTAGGGA
 AAGCCACCCTGTATGCTGTGCTTGTGCTCAGTACACTGGTGGTGTATGGCTATGGTCAA
 AGAAAGAATTCATGA (配列番号 1 7 0)

10

MKSLSVSLVVLWLQLNWNVNSQQKVQQSPESLIVPEGAMTSLNCTFSDSASQYFAWY
 RQHSGKAPKALMSIFSNGEKEEGRFTIHLNKASLHFSLHIRDSQPSSDLYLCAANNY
 AQGLTFGLGTRVSVFPYIQNPEPAVYQLKDPQRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESG
 TFITDKTVLDMKAMDSDSKSNGAIAWSNQTSTFCQDIFKETNATYPSSDVPDATLTK
 SFETDMNLNFQNLVVMGLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS (配列番号 1 7 1)

20

MGSRLFFVVLILLCAKHMEA AVTQSPRSKVAVTGGKVTLSCHQTNNHDYMYWYRQ
 DTGHGLRLIHYSYVADSTEKGDIPDGYKASRPSQENFSLILELASLSQTAVYFCASSP
 GGGGEQYFGPGTRLTVLEDLRNVTTPKVSLFEPKAEIANKRKATLVCLARGFFPDH
 VELSWVWNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNP RNHFRCQVQ
 FHGLSEEDKWPEGSPKPV TQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKAT
 LYAVLVSTLVVMAMV KRKNS (配列番号 1 7 2)

QQKVQQSPESLIVPEGAMTSLNCTFSDSASQYFAWYRQHSGKAPKALMSIFSNGEKE
 EGRFTIHLNKASLHFSLHIRDSQPSSDLYLCAANNYAQGLTFGLGTRVSVFPY (配
 列番号 1 7 3)

30

EAAVTQSPRSKVAVTGGKVTLSCHQTNNHDYMYWYRQDTGHGLRLIHYSYVADST
 EKGDIPDGYKASRPSQENFSLILELASLSQTAVYFCASSP GGGGEQYFGPGTRLTVL (配
 列番号 1 7 4)

【 0 1 8 6 】

一部の実施形態では、TCR構築物は、MART-1特異的TCR鎖を含む。一部の
 実施形態では、MART-1特異的TCR鎖を含むTCR構築物は、MART-1特異的TC
 CRクローンF4および/もしくはF5ならびに/またはその改変バージョンに見られる
 TCRアルファ鎖およびTCRベータ鎖を含む。一部の実施形態では、MART-1特異
 的TCR鎖を含むTCR構築物は、MART-1エピトープAAGIGILT V (配列番
 号 1 7 5) を標的とするTCRアルファ鎖およびTCRベータ鎖を含む。一部の実施形態
 では、MART-1特異的TCR配列、TCR可変ドメイン配列、CDR配列、および/
 またはTCR定常ドメイン配列は、特許公報US9,128,080B2号に記載されて
 あり、これは、本明細書に記載される目的のために参照により本明細書に組み込まれる。

40

【 0 1 8 7 】

一部の実施形態では、MART-1特異的TCR鎖を含むTCR構築物は、配列番号1
 76~179のうちの1つまたは複数と、少なくとも、または正確に、85%、86%、
 87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、
 97%、98%、99%、または100%同一であるヌクレオチドコード配列を含む。一
 部の実施形態では、MART-1特異的TCR鎖を含むTCR構築物は、配列番号180
 ~183のうちの1つまたは複数と、少なくとも、または正確に、85%、86%、87

50

%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

ATGTTGCTTGAACATTTATTAATAATCTTGTGGATGCAGCTGACATGGGTCAGTGG
TCAACAGCTGAATCAGAGTCCTCAATCTATGTTTATCCAGGAAGGAGAAGATGTCT
CCATGAACTGCACTTCTTCAAGCATATTTAACACCTGGCTATGGTACAAGCAGGAC
CCTGGGGAAGGTCCTGTCCTCTTGATAGCCTTATATAAGGCTGGTGAATTGACCTC
AAATGGAAGACTGACTGCTCAGTTTGGTATAACCAGAAAGGACAGCTTCTGAATA
TCTCAGCATCCATACCTAGTGATGTAGGCATCTACTTCTGTGCTGGTGGGACCGGT
AACCAGTTCTATTTTGGGACAGGGACAAGTTTGACGGTCAATCCAAATATCCAGAA
CCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCT
GCCTATTCACCGATTTTGGATTCTCAAACAAATGTGTACAAAGTAAGGATTCTGAT
GTGTATATCACAGACAAAACCTGTGCTAGACATGAGGTCTATGGACTTCAAGAGCAA
CAGTGCTGTGGCCTGGAGCAACAAATCTGACTTTGCATGTGCAAACGCCTTCAACA
ACAGCATTATTCCAGAAGACACCTTCTTCCCAGCCCAGAAAGTTCTGTGATGTC
AAGCTGGTTCGAGAAAAGCTTTGAAACAGATACGAACCTAAACTTTCAAACCTGTC
AGTGATTGGGTTCCGAATCCTCCTCCTGAAGGTGGCCGGGTTTAATCTGCTCATGA
CGCTGCGGCTGTGGTCCAGC (配列番号176)

10

ATGGGCACAAGGTTGTTCTTCTATGTGGCCCTTTGTCTCCTGTGGACAGGACACAT
GGATGCTGGAATCACCCAGAGCCCAAGACACAAGGTACAGAGACAGGAACACCAG
TGACTCTGAGATGTCACCAGACTGAGAACCACCGCTATATGTACTGGTATCGACAA
GACCCGGGGCATGGGCTGAGGCTGATCCACTCATATGGTGTAAAGATACTGA
CAAAGGAGAAGTCTCAGATGGCTATAGTGTCTCTAGATCAAAGACAGAGGATTTCC
TCCTCACTCTGGAGTCCGCTACCAGCTCCCAGACATCTGTGTACTTCTGTGCCATCA
GTGAGGTAGGGGTTGGGCAGCCCCAGCATTTTGGTGTATGGGACTCGACTCTCCATC
CTAGAGGACCTGAACAAGGTGTTCCACCCGAGGTGCTGTGTTTGGGCCATCAGA
AGCAGAGATCTCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCCACAGGCTTCT
TCCCCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGG
GTCAGCACGGACCCGACGCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATA
CTGCCTGAGCAGCCGCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAGAACCCCCGCAACC
ACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGCTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCAG
GATAGGGCCAAACCCGTCACCCAGATCGTTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAGAGCATG
TGGCTTTACCTCGTCCCTACCAGCAAGGGGTCCTGTCTGCCACCATCCTCTATGAGA
TCCTGCTAGGGAAGGCCACCCTGTATGCTGTGCTGGTCAGCGCCCTTGTGTTGATG
GCCATGGTCAAGAGAAAGGATTTT (配列番号177)

20

30

ATGATGAAATCCTTGAGAGTTTTACTAGTGATCCTGTGGCTTTCAGTTGAGCTGGGT
TTGGAGCCAACAGAAGGAGGTGGAGCAGAATTCTGGACCCCTCAGTGTTCCAGAGG
GAGCCATTGCCCTCTCTCAACTGCACTTACAGTGACCGAGGTTCCCAGTCTTCTTCT
GGTACAGACAATATTCTGGGAAAAGCCCTGAGTTGATAATGTTTCATATACTCCAAT
GGTGACAAAGAAGATGGAAGGTTTACAGCACAGCTCAATAAAGCCAGCCAGTATGT
TTCTCTGCTCATCAGAGACTCCCAGCCCAGTGATTCAGCCACCTACCTCTGTGCCGT
GAACTTCGGAGGAGGAAAGCTTATCTTCGGACAGGGAACGGAGTTATCTGTGAAAC
CCAATATCCAGAACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGT
GACAAGTCTGTCTGCCTATTCACCGATTTTGAATCTCAAACAAATGTGTACAAAG
TAAGGATTCTGATGTGTATATCACAGACAAAACCTGTGCTAGACATGAGGTCTATGG
ACTTCAAGAGCAACAGTGTGTGGCCTGGAGCAACAAATCTGACTTTGCATGTGCA
AACGCCTTCAACAACAGCATTATTCCAGAAGACACCTTCTTCCCAGCCCAGAAAG
TTCTGTGATGTCAAGCTGGTTCGAGAAAAGCTTTGAAACAGATACGAACCTAAACT
TTCAAACCTGTCAGTGATTGGGTTCCGAATCCTCCTCCTGAAAGTGGCCGGGTTT
AATCTGCTCATGACGCTGCGGCTGTGGTCCAGCTGA (配列番号178)

40

ATGAGAATCAGGCTCCTGTGCTGTGTGGCCTTTTCTCTCCTGTGGGCAGGTCCAGT

50

GATTGCTGGGATCACCCAGGCACCAACATCTCAGATCCTGGCAGCAGGACGGCGCA
 TGACACTGAGATGTACCCAGGATATGAGACATAATGCCATGTACTGGTATAGACAA
 GATCTAGGACTGGGGCTAAGGCTCATCCATTATTCAAATACTGCAGGTACCACTGG
 CAAAGGAGAAGTCCCTGATGGTTATAGTGTCTCCAGAGCAAACACAGATGATTTCC
 CCCTCACGTTGGCGTCTGCTGTACCCTCTCAGACATCTGTGTACTTCTGTGCCAGCA
 GCCTAAGTTTTCGGCACTGAAGCTTTCTTTGGACAAGGCACCAGACTCACAGTTGTA
 GAGGACCTGAACAAGGTGTTCCACCCGAGGTGCTGTGTTTGGGCCATCAGAAGC
 AGAGATCTCCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCCACAGGCTTCTTCC
 CCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTC
 AGCACGGACCCGCAGCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATACTG
 CCTGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAGAACCCCCGCAACCACT
 TCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGCTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCAGGAT
 AGGGCCAAACCCGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAGAGCATGTGG
 CTTTACCTCGTCCCTACCAGCAAGGGGTCTGTCTGCCACCATCCTCTATGAGATCCT
 GCTAGGGAAGGCCACCCCTGTATGCTGTGCTGGTCAGCGCCCTTGTGTTGATGGCCA
 TGGTCAAGAGAAAGGATTTTC (配列番号 1 7 9)

10

GQQLNQSPQSMFIQEGEDVSMNCTSSSIFNTWLWYKQDPGEGPVLLIALYKAGELTS
 NGRLTAQFGITRKDSFLNISASIPSDVGIYFCAGGTGNQFYFGTGTSLTVIPNIQNPDP
 AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSSAVA
 WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRI
 LLLKVAGFNLLMTLRLWSS (配列番号 1 8 0)

20

DAGITQSPRHKVTETGTPVTLRCHQ TENHRYMYWYRQDPGHGLRLIHYSYGVKDTD
 KGEVSDGYSVSRKTEDFLLTLESATSSQTSVYFCAISEVGVGQPQHFGDGTROLSILE
 DLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVS
 TDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDR
 AKPVTQIVSAEAWGRACGFTSSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMV
 KRKDF (配列番号 1 8 1)

QKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGDKED
 GRFTAQLNKASQYVSLLRDSQPSDSATYLCVNFVGGGKLIFFGQGTLSVKPNIQNPDP
 PAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSSAV
 AWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFR
 ILLLVAGFNLLMTLRLWSS (配列番号 1 8 2)

30

IAGITQAPTSQILAAAGRRMTLRCTQDMRHNAMEYWYRQDLGLGLRLIHYSNTAGTTG
 KGEVPDGYSVSRANTDDFPLTLASAVPSQTSVYFCASSLSFGTEAFFGQGTRLTVVE
 DLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVS
 TDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDR
 AKPVTQIVSAEAWGRACGFTSSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMV
 KRKDF (配列番号 1 8 3)

【 0 1 8 8 】

一部の実施形態では、TCR構築物は、チロシナーゼ特異的TCR鎖を含む。一部の実
 施形態では、チロシナーゼ特異的TCR鎖を含むTCR構築物は、チロシナーゼ特異的TC
 CRクローンTIL1383Iおよび/またはその改変バージョンに見られるTCRアル
 ファ鎖およびTCRベータ鎖を含む。一部の実施形態では、チロシナーゼ特異的TCR鎖
 を含むTCR構築物は、チロシナーゼのアミノ酸368~376で表されるチロシナーゼ
 エピトープ(チロシナーゼのクラスI MHC(HLA-A2)制限エピトープ(368
 ~376)に対して反応性)を標的とするTCRアルファ鎖およびTCRベータ鎖を含む
 。一部の実施形態では、チロシナーゼ特異的TCR配列、TCR可変ドメイン配列、CD
 R配列、および/またはTCR定常ドメイン配列は、刊行物Roszkowksiら、C
 ancer Res. 65(4):1570~6頁(2005)に記載されており、これ
 は本明細書に記載の目的のために参照により本明細書に組み込まれる。

40

50

【 0 1 8 9 】

一部の実施形態では、TCR構築物は、MAGE-A3特異的TCR鎖を含む。一部の
 実施形態では、MAGE-A3特異的TCR鎖を含むTCR構築物は、MAGE-A3の
 アミノ酸271～279、例えば、エプトープFLWGPRAIV（配列番号184）を
 標的とするTCRアルファ鎖およびTCRベータ鎖を含む。一部の実施形態では、MAG
 E-A3特異的TCR鎖を含むTCR構築物は、MAGE-A3のアミノ酸112～12
 0、例えば、エプトープKVAELVHFL（配列番号185）を標的とするTCRアル
 ファ鎖およびTCRベータ鎖を含む。一部の実施形態では、MAGE-A3特異的TCR
 配列、TCR可変ドメイン配列、CDR配列、および/またはTCR定常ドメイン配列は
 、国際特許出願公開第WO2012/054825A1号に記載されており、これは、本
 明細書に記載される目的のために参照により本明細書に組み込まれる。ある特定の実施形
 態では、抗MAGE-A3 112-120 TCRは、野生型に対するA118T置換
 を含む（ここで、アルファ鎖の118位はスレオニンである）。ある特定の実施形態では
 、抗MAGE-A3 112-120 TCRは、野生型に対するA118V置換を含む
 （ここで、アルファ鎖の118位はバリンである）。

10

【 0 1 9 0 】

一部の実施形態では、MAGE-A3特異的TCR鎖を含むTCR構築物は、配列番号
 186～193のうちの1つまたは複数と、少なくとも、または正確に、85%、86%
 、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%
 、97%、98%、99%、または100%同一であるヌクレオチドコード配列を含む。
 一部の実施形態では、MAGE-A3特異的TCR鎖を含むTCR構築物は、配列番号1
 94～201のうちの1つまたは複数と、少なくとも、または正確に、85%、86%、
 87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、
 97%、98%、99%、または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

20

ATGGGTCCTGTCACCTGCTCAGTTCTTGTGCTCCTCCTAATGCTCAGGAGGAGCAA
 TGGCGATGGAGACTCCGTGACCCAGACAGAAGGCCTGGTCACTCTCACAGAAGGGT
 TGCCTGTGATGCTGAACTGCACCTATCAGACTATTTACTCAAATCCTTTCTTTTCT
 GGTATGTGCAACATCTCAATGAATCCCCTCGGCTACTCCTGAAGAGCTTTCACAGAC
 AACAAGAGGACCGAGCACCAAGGGTTCCACGCCACTCTCCATAAGAGCAGCAGCTC
 CTTCCATCTGCAGAAGTCCTCAGCGCAGCTGTCAGACTCTGCCCTGTACTACTGTG
 CTTTTCGACACAAATGCTTACAAAGTCATCTTT（配列番号186）

30

ATGAGAGTTAGGCTCATCTCTGCTGTGGTGCTGTGTTCCCTAGGAACAGGCCTTGT
 GGACATGAAAGTAACCCAGATGCCAAGATACCTGATCAAAGAATGGGAGAGAATG
 TTTTGCTGGAATGTGGACAGGACATGAGCCATGAAACAATGTACTGGTATCGACAA
 GACCCTGGTCTGGGGCTACAGCTGATTTATATCTCATACGATGTTGATAGTAACAG
 CGAAGGAGACATCCCTAAAGGATACAGGGTCTCACGGAAGAAGCGGGAGCATTCT
 CCCTGATTCTGGATTCTGCTAAAACAAACCAGACATCTGTGTAATTCTGTGCTAGC
 AGTTCAACAAACACAGAAGTCTTCTTT（配列番号187）

ATGGGTCCTGTCACCTGCTCAGTTCTTGTGCTCCTCCTAATGCTCAGGAGGAGCAA
 TGGCGATGGAGACTCCGTGACCCAGACAGAAGGCCTGGTCACTCTCACAGAAGGGT
 TGCCTGTGATGCTGAACTGCACCTATCAGACTATTTACTCAAATCCTTTCTTTTCT
 GGTATGTGCAACATCTCAATGAATCCCCTCGGCTACTCCTGAAGAGCTTTCACAGAC
 AACAAGAGGACCGAGCACCAAGGGTTCCACGCCACTCTCCATAAGAGCAGCAGCTC
 CTTCCATCTGCAGAAGTCCTCAGCGCAGCTGTCAGACTCTGCCCTGTACTACTGTG
 CTTTTCGACACAAATGCTTACAAAGTCATCTTTGGAAAAGGGACACATCTTCATGTT
 CTCCCTAACATCCAGAACCCAGAACCTGCTGTGTACCAGTTAAAAGATCCTCGGTC
 TCAGGACAGCACCTCTGCCTGTTACCCGACTTTGACTCCCAAATCAATGTGCCGA
 AAACCATGGAATCTGGAACGTTTCATCACTGACAAAAGTGTGCTGGACATGAAAGCT
 ATGGATTCCAAGAGCAATGGGGCCATTGCCTGGAGCAACCAGACAAGCTTTCACCTG
 CCAAGATATCTTCAAAGAGACCAACACCACCTACCCAGTTCAGACGTTCCCTGTG

40

50

ATGCCACGTTGACTGAGAAAAGCTTTGAAACAGATATGAACCTAAACTTTCAAAC
CTGTCAGTTATGGGACTCCGAATCCTCCTGCTGAAAGTAGCCGGATTTAACCTGCT
CATGACGCTGAGGCTGTGGTCCAGTTGA (配列番号 1 8 8)

ATGAGAGTTAGGCTCATCTCTGCTGTGGTGTGTTCCCTAGGAACAGGCCTTGT
GGACATGAAAGTAACCCAGATGCCAAGATACCTGATCAAAGAATGGGAGAGAATG
TTTTGCTGGAATGTGGACAGGACATGAGCCATGAAACAATGTAAGTGGTATCGACAA
GACCCTGGTCTGGGGCTACAGCTGATTTATATCTCATACGATGTTGATAGTAACAG
CGAAGGAGACATCCCTAAAGGATACAGGGTCTCACGGAAGAAGCGGGAGCATTCT
CCCTGATTCTGGATTCTGCTAAAACAAACCAGACATCTGTGTACTTCTGTGCTAGC
AGTTCAACAAACACAGAAGTCTTCTTTGGTAAAGGAACCAGACTCACAGTTGTAGA
GGATCTGAGAAATGTGACTCCACCCAAGGTCTCCTTGTGGTGGAGCCATCAAAGCAG
AGATTGCAAACAAACAAAAGGCTACCCTCGTGTGCTTGGCCAGGGGCTTCTTCCCT
GACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGCAAGGAGGTCCACAGTGGGGTCAG
CACGGACCCTCAGGCCTACAAGGAGAGCAATTATAGCTACTGCCTGAGCAGCCGCC
TGAGGGTCTCTGCTACCTTCTGGCACAATCCTCGCAACCCTTCCGCTGCCAAGTG
CAGTTCCATGGGCTTTTCAGAGGAGGACAAGTGGCCAGAGGGCTCACCCAACCTGT
CACACAGAACATCAGTGCAGAGGCCTGGGGCCGAGCAGACTGTGGGATTACCTCAG
CATCCTATCAACAAGGGGTCTTGTCTGCCACCATCCTCTATGAGATCCTGCTAGGG
AAAGCCACCCTGTATGCTGTGCTTGTGAGTACACTGGTGGTGTATGGCTATGGTCAA
AAGAAAGAACTCGTGA (配列番号 1 8 9)

10

20

ATGGTCCTAGTGACCATTCTGCTGCTCAGCGCGTTCTTCTCACTGAGAGGAAACAG
TGCCCAGTCCGTGGACCAGCCTGATGCTCATGTACGCTCTCTGAAGGAGCCTCCC
TGGAGCTCAGATGCAGTTATTCATACAGTGCAGCACCTTACCTCTTCTGGTACGTG
CAGTATCCTGGCCAGAGCCTCCAGTTTCTCCTCAAATACATCACAGGAGACACCGT
TGTTAAAGGCACCAAGGGCTTTGAGGCCGAGTTTAGGAAGAGTAACTCCTCTTTCA
ACCTGAAGAAATCCCCAGCCCATTGGAGCGACTCAGCCAAGTACTTCTGTGCACTG
GAGGGCCCGGATACAGGAAACTACAAATACGTCTT (配列番号 1 9 0)

ATGGGCATCCAGACCCTCTGTTGTGTGATCTTTTATGTTCTGATAGCAAATCACAC
AGATGCTGGAGTTACCCAGACACCCAGACATGAGGTGGCAGAGAAAGGACAAACAA
TAATCCTGAAGTGTGAGCCAGTTTCAGGCCACAATGACCTTTTCTGGTACAGACAG
ACCAAGATACAGGGACTAGAGTTGCTGAGCTACTTCCGCAGCAAGTCTCTTATGGA
AGATGGTGGGGCTTTCAAGGATCGATTCAAAGCTGAGATGCTAAATTCATCCTTCT
CCACTCTGAAGATTCAACCTACAGAACCAGGGACTCAGCTGTGTATCTGTGTGCC
AGCAGTTTTGGGACAGCTAGTGCAGAAACGCTGTATTTT (配列番号 1 9 1)

30

ATGGTCCTAGTGACCATTCTGCTGCTCAGCGCGTTCTTCTCACTGAGAGGAAACAG
TGCCCAGTCCGTGGACCAGCCTGATGCTCATGTACGCTCTCTGAAGGAGCCTCCC
TGGAGCTCAGATGCAGTTATTCATACAGTGCAGCACCTTACCTCTTCTGGTACGTG
CAGTATCCTGGCCAGAGCCTCCAGTTTCTCCTCAAATACATCACAGGAGACACCGT
TGTTAAAGGCACCAAGGGCTTTGAGGCCGAGTTTAGGAAGAGTAACTCCTCTTTCA
ACCTGAAGAAATCCCCAGCCCATTGGAGCGACTCAGCCAAGTACTTCTGTGCACTG
GAGGGCCCGGATACAGGAAACTACAAATACGTCTTTGGAGCAGGTACCAGACTGAA
GGTTATAGCACACATCCAGAACCAGAACCTGCTGTGTACCAGTTAAAAGATCCTC
GGTCTCAGGACAGCACCTCTGCCTGTTACCGACTTTGACTCCCAAATCAATGTG
CCGAAAACCATGGAATCTGGAACGTTTCATCACTGACAAAACCTGTGCTGGACATGAA
AGCTATGGATTCCAAGAGCAATGGGGCCATTGCCTGGAGCAACCAGACAAGCTTCA
CCTGCCAAGATATCTTCAAAGAGACCAACGCCACCTACCCAGTTCAGACGTTCCC
TGTGATGCCACGTTGACTGAGAAAAGCTTTGAAACAGATATGAACCTAAACTTCCA
AAACCTGTGAGTTATGGGACTCCGAATCCTCCTGCTGAAAGTAGCCGGATTTAAC
TGCTCATGACGCTGAGGCTGTGGTCCAGTTGA (配列番号 1 9 2)

40

ATGGGCATCCAGACCCTCTGTTGTGTGATCTTTTATGTTCTGATAGCAAATCACAC

50

AGATGCTGGAGTTACCCAGACACCCAGACATGAGGTGGCAGAGAAAGGACAAACAA
 TAATCCTGAAGTGTGAGCCAGTTTCAGGCCACAATGACCTTTTCTGGTACAGACAG
 ACCAAGATACAGGGACTAGAGTTGCTGAGCTACTTCCGCAGCAAGTCTCTTATGGA
 AGATGGTGGGGCTTTCAAGGATCGATTCAAAGCTGAGATGCTAAATTCATCCTTCT
 CCACTCTGAAGATTCAACCTACAGAACCCAGGGACTCAGCTGTGTATCTGTGTGCC
 AGCAGTTTTGGGACAGCTAGTGCAGAAACGCTGTATTTTGGCTCAGGAACCAGACT
 GACTGTTCTCGAGGATCTGAGAAATGTGACTCCACCCAAGGTCTCCTTGTGTTGAGC
 CATCAAAAGCAGAGATTGCAAACAAACAAAAGGCTACCCTCGTGTGCTTGGCCAGG
 GGCTTCTTCCCCTGACACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGCAAGGAGGTCCA
 CAGTGGGGTCAGCACGGACCCTCAGGCCTACAAGGAGAGCAATTATAGCTACTGCC 10
 TGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCTGCTACCTTCTGGCACAATCCTCGAAACCACTTC
 CGCTGTCAAGTGCAGTTCATGGGCTTTCAGAGGAGGACAAGTGGCCAGAGGGCTC
 ACCCAAACCTGTCACACAGAACATCAGTGCAGAGGCCTGGGGCCGAGCAGACTGTG
 GAATCACTTCAGCATCCTATCATCAGGGGGTTCTGTCTGCAACCATCCTCTATGAG
 ATCCTACTGGGGAAGGCCACCCTATATGCTGTGCTGGTCAAGTGGCCTGGTGTGAT
 GGCCATGGTCAAGAAAAAAATTCCTGA (配列番号 1 9 3)
 MGPVTCVLLVLLMLRRSNGDGDSTVQTEGLVTLTEGLPVMLNCTYQTIYSNPFLF
 WYVQHLNESPRLLLKSFTDNKRTEHQGFHATLHKSSSSFHLQKSSAQLSDSALYYCA
 FDTNAYKVIF (配列番号 1 9 4)
 MRVRLISAVVLCSLGTGLVDMKVTQMPRYLIKRMGENVLLECGQDMSHETMYWYR 20
 QDPGLGLQLIYISYDVDSNSEGDIPKGYRVSRRKREHFSLILDSAKTNQTSVYFCASS
 STNTEVF (配列番号 1 9 5)
 MGPVTCVLLVLLMLRRSNGDGDSTVQTEGLVTLTEGLPVMLNCTYQTIYSNPFLF
 WYVQHLNESPRLLLKSFTDNKRTEHQGFHATLHKSSSSFHLQKSSAQLSDSALYYCA
 FDTNAYKVIFGKGLHVLNPNIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKT
 MESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSTFCQDIFKETNTTYPSSDVPCDAT
 LTEKSFETDMNLNFQNLVSVMLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSL (配列番号 1 9 6)
 MRVRLISAVVLCSLGTGLVDMKVTQMPRYLIKRMGENVLLECGQDMSHETMYWYR
 QDPGLGLQLIYISYDVDSNSEGDIPKGYRVSRRKREHFSLILDSAKTNQTSVYFCASS 30
 STNTEVFFGKGRLLTVVEDLRNVTTPPKVSLFEPKAEIANKQKATLVCLARGFFPDH
 VELSWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPVNHFRQVQ
 FHGLSEEDKWPEGSPKPVTVQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKAT
 LYAVLVSTLVVM (配列番号 1 9 7)
 MVLVTILLLSAFFSLRGNSAQSVDPDAHVTLSSEGASLELRCSYSYSAAPYLFWYVQ
 YPGQSLQFLLKYITGDTVVKGTGFEAEFRKSNSSFNLKKSAPAHWSDSAKYFCALEG
 PDTGNYKYV (配列番号 1 9 8)
 MGIQTLCCVIFYVLIANHTDAGVTQTPRHEVAEKQTIILKCEPVSGHNDLFWYRQT
 KIQGLELLSYFRSKSLMEDGGAFKDRFKAEMLNSSFSTLKIQTPEPRDSAVYLCASSF
 GTASAETLY (配列番号 1 9 9)
 MVLVTILLLSAFFSLRGNSAQSVDPDAHVTLSSEGASLELRCSYSYSAAPYLFWYVQ 40
 YPGQSLQFLLKYITGDTVVKGTGFEAEFRKSNSSFNLKKSAPAHWSDSAKYFCALEG
 PDTGNYKYVFGAGTRLKVIHQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKT
 MESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSTFCQDIFKETNATYPSSDVPCDAT
 LTEKSFETDMNLNFQNLVSVMLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS (配列番号 2 0 0)
 MGIQTLCCVIFYVLIANHTDAGVTQTPRHEVAEKQTIILKCEPVSGHNDLFWYRQT
 KIQGLELLSYFRSKSLMEDGGAFKDRFKAEMLNSSFSTLKIQTPEPRDSAVYLCASSF
 GTASAETLYFGSGRLLTVLEDLRNVTTPPKVSLFEPKAEIANKQKATLVCLARGFFPH
 VELSWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPVNHFRQVQ
 FHGLSEEDKWPEGSPKPVTVQNISAEAWGRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKAT
 LYAVLVSGLVLMAMVKKKNS (配列番号 2 0 1) 50

【 0 1 9 1 】

一部の実施形態では、TCR構築物は、MAGE-A4特異的TCR鎖を含む。一部の
 実施形態では、MAGE-A4特異的TCR鎖を含むTCR構築物は、エピトープGVY
 D G R E H T V (配列番号202)を標的とするTCRアルファ鎖およびTCRベータ鎖
 を含む。一部の実施形態では、MAGE-A4特異的TCR鎖を含むTCR構築物は、エ
 ピトープF M N K F I Y E I (配列番号203)を標的とするTCRアルファ鎖およびT
 C R ベータ鎖を含む。一部の実施形態では、MAGE-A4特異的TCR配列、TCR可
 変ドメイン配列、CDR配列、および/またはTCR定常ドメイン配列は、国際特許出願
 公開第WO2017/174824A1号および同第WO2021/229212A1号
 に記載されており、これらはそれぞれ、本明細書に記載の目的のために参照により本明細
 書に組み込まれる。ある特定の実施形態では、抗MAGE-A4 TCRアルファ鎖可変
 ドメインは、M4VまたはM4Lアミノ酸置換を有し得る。ある特定の実施形態では、抗
 MAGE-A4 TCRベータ鎖可変ドメインは、N10Eアミノ酸置換を有し得る。

10

【 0 1 9 2 】

一部の実施形態では、MAGE-A4特異的TCR鎖を含むTCR構築物は、配列番号
 204~205のうちの1つまたは複数と、少なくとも、または正確に、85%、86%
 、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%
 、97%、98%、99%、または100%同一であるヌクレオチドコード配列を含む。
 一部の実施形態では、MAGE-A4特異的TCR鎖を含むTCR構築物は、配列番号2
 06~214のうちの1つまたは複数と、少なくとも、または正確に、85%、86%、
 87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、
 97%、98%、99%、または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

20

ATGAAGAAGCACCTGACCCACCTTTCTCGTGATCCTGTGGCTGTACTTCTACCGGGG
 CAACGGCAAGAACCAGGTGGAACAGAGCCCCAGAGCCTGATCATCCTGGAAGGCA
 AGAACTGCACCCTGCAGTGCAACTACACCGTGTCCCCCTTCAGCAACCTGCGGTGG
 TACAAGCAGGACACCGGCAGAGGCCCTGTGTCCCTGACCATCCTGACCTTCAGCGA
 GAACACCAAGAGCAACGGCCGGTACACCGCCACCCTGGACGCCGATACAAAGCAGA
 GCAGCCTGCACATCACCGCCAGCCAGCTGAGCGATAGCGCCAGCTACATCTGCGTG
 GTGTCCGGCGGCACAGACAGCTGGGGCAAGCTGCAGTTTGGCGCCGGAACACAGGT
 GGTCTGACCCCGACATCCAGAACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGCGGGACA
 GCAAGAGCAGCGACAAGAGCGTGTGCCTGTTCAACCGACTTCGACAGCCAGACCAAC
 GTGTCCCAGAGCAAGGACAGCGACGTGTACATCACCGACAAGACCGTGCTGGACAT
 GCGGAGCATGGACTTCAAGAGCAATAGCGCCGTGGCCTGGTCCAACAAGAGCGACT
 TCGCCTGCGCCAACGCCTTCAACAACAGCATTATCCCCGAGGACACATTCTTCCCA
 AGCCCCGAGAGCAGCTGCGACGTCAAGCTGGTGGAAAAGAGCTTCGAGACAGACAC
 CAACCTGAACTTCCAGAACCCTGAGCGTGATCGGCTTCAGAATCCTGCTGCTGAAGG
 TGGCCGGCTTCAACCTGCTGATGACCCTGAGACTGTGGTCCAGCGGCAGCCGGGCC
 AAGAGA (配列番号204)

30

ATGGCCAGCCTGCTGTTCTTCTGCGGGCGCCTTCTACCTGCTGGGCACCGGCTCTATG
 GATGCCGACGTGACCCAGACCCCGGAACAGAATCACCAAGACCGGCAAGCGGAT
 CATGCTGGAATGCTCCCAGACCAAGGGCCACGACCGGATGTACTGGTACAGACAGG
 ACCCTGGCCTGGGCCTGCGGCTGATCTACTACAGCTTCGACGTGAAGGACATCAAC
 AAGGGCGAGATCAGCGACGGCTACAGCGTGTCCAGACAGGCTCAGGCCAAGTTTCA
 CCTGTCCCTGGAAAGCGCCATCCCCAACCAGACCGCCCTGTACTTTTGTGCCACAA
 GCGGCCAGGGCGCCTACGAGGAGCAGTTCTTTGGCCCTGGCACCCGGCTGACAGTG
 CTGGAAGATCTGAAGAACGTGTTCCCCCAGAGGTGGCCGTGTTTCGAGCCTTCTGA
 GGCCGAAATCAGCCACACCCAGAAAGCCACACTCGTGTGTCTGGCCACCGGCTTCT
 ACCCCGACCACGTGGAACCTGTCTTGGTGGGTCAACGGCAAAGAGGTGCACAGCGGC
 GTGTCCACCGATCCCCAGCCTCTGAAAGAACAGCCCGCCCTGAACGACAGCCGGTA
 CTGCCTGAGCAGCAGACTGAGAGTGTCCGCCACCTTCTGGCAGAACCAGAAACC

40

50

ACTTCAGATGCCAGGTGCAGTTTTACGGCCTGAGCGAGAACGACGAGTGGACCCAG
 GACAGAGCCAAGCCCGTGACACAGATCGTGTCTGCCGAAGCTTGGGGGCGCGCCGA
 TTGTGGCTTTACCAGCGAGAGCTACCAGCAGGGCGTGCTGAGCGCCACCATCCTGT
 ACGAGATCCTGCTGGGAAAGGCCACACTGTACGCCGTGCTGGTGTCTGCCCTGGTG
 CTGATGGCCATGGTCAAGCGGAAGGACAGCCGGGGC (配列番号 2 0 5)
 MKKHLTTFLVILWLYFYRGNNGKNQVEQSPQSLIILEGKNCTLQCNYTVSPFSNLRWY
 KQDTGRGPVSLTILTFSENTKSNGRYTATLDADTKQSSLHITASQLSDSASYICVVSG
 GTDSWGKLQFGAGTQVVVTPDIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQ
 SKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPES
 SCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSGSRKR (配
 列番号 2 0 6)

MKKHLTTFLVILWLYFYRGNNGKNQVEQSPQSLIILEGKNCTLQCNYTVSPFSNLRWY
 KQDTGRGPVSLTILTFSENTKSNGRYTATLDADTKQSSLHITASQLSDSASYICVVSG
 GTDSWGKLQFGAGTQVVVTPD (配列番号 2 0 7)
 MASLLFFCGAFYLLGTGSMDADVTQTPRNRITKTGKRIMLECSQTKGHDRMYWYRQ
 DPGLGLRLIYYSFVDVKDINKGEISDGYSVSRQAQAKFSLSLESAIPNQATALYFCATSG
 QGAYEEQFFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPD
 HVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPРНF
 RCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEI
 LLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG (配列番号 2 0 8)

MASLLFFCGAFYLLGTGSMDADVTQTPRNRITKTGKRIMLECSQTKGHDRMYWYRQ
 DPGLGLRLIYYSFVDVKDINKGEISDGYSVSRQAQAKFSLSLESAIPNQATALYFCATSG
 QGAYEEQFFGPGTRLTVLE (配列番号 2 0 9)
 MKNQVEQSPQSLIILEGKNCTLQCNYTVSPFSNLRWYKQDTGRGPVSLTIMTFSENT
 KSNGRYTATLDADTKQSSLHITASQLSDSASYICVVSGGTDSWGKLQF (配列番号 2
 1 0)
 MKNQVEQSPQSLIILEGKNCTLQCNYTVSPFSNLRWYKQDTGRGPVSLTIVTFSENT
 KSNGRYTATLDADTKQSSLHITASQLSDSASYICVVSGGTDSWGKLQF (配列番号 2
 1 1)

MKNQVEQSPQSLIILEGKNCTLQCNYTVSPFSNLRWYKQDTGRGPVSLTILTFSENT
 KSNGRYTATLDADTKQSSLHITASQLSDSASYICVVSGGTDSWGKLQF (配列番号 2
 1 2)
 MASLLFFCGAFYLLGTGSMDADVTQTPRNRITKTGKRIMLECSQTKGHDRMYWYRQ
 DPGLGLRLIYYSFVDVKDINKGEISDGYSVSRQAQAKFSLSLESAIPNQATALYFCATSG
 QGAYNEQFF (配列番号 2 1 3)
 MASLLFFCGAFYLLGTGSMDADVTQTPRNRITKTGKRIMLECSQTKGHDRMYWYRQ
 DPGLGLRLIYYSFVDVKDINKGEISDGYSVSRQAQAKFSLSLESAIPNQATALYFCATSG
 QGAYEEQFF (配列番号 2 1 4)

【 0 1 9 3 】
 一部の実施形態では、TCR構築物は、ウィルムス腫瘍抗原(WT1)WT1特異的TCR鎖を含む。一部の実施形態では、WT1特異的TCR鎖を含むTCR構築物は、エピトープVLDFAPPGA(配列番号215)を標的とするTCRアルファ鎖およびTCRベータ鎖を含む。一部の実施形態では、WT1特異的TCR鎖を含むTCR構築物は、エピトープRMFPNAPYL(配列番号216)を標的とするTCRアルファ鎖およびTCRベータ鎖を含む。一部の実施形態では、WT1特異的TCR配列、TCR可変ドメイン配列、CDR配列、および/またはTCR定常ドメイン配列は、国際特許出願公開第WO2020/185796A1号および同第WO2021/034976A1号に記載されており、これらはそれぞれ、本明細書に記載の目的のために参照により本明細書に組み込まれる。一部の実施形態では、リーダー配列および/またはシグナルペプチドは、TCRアミノ酸配列から除去されてもよく、配列同一性パーセントは、リーダー配列および

ノまたはシグナルペプチドを含まないTCRアミノ酸配列に基づいて計算されてもよい。

【0194】

一部の実施形態では、WT1特異的TCR鎖を含むTCR構築物は、配列番号217~256のうちの一つまたは複数と、少なくとも、または正確に、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一であるヌクレオチドコード配列を含む。一部の実施形態では、WT1特異的TCR鎖を含むTCR構築物は、配列番号257~291のうちの一つまたは複数と、少なくとも、または正確に、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

10

ATGGAGACACTGCTGGGACTACTGATTCTGTGGCTGCAACTGCAATGGGTGAGCAG
CAAACAGGAGGTTACCCAGATTCTGCTGCTCTGTCTGTTCTGAAGGCGAGAATC
TGGTGCTGAACTGCAGCTTCACAGATAGCGCCATCTACAACCTGCAGTGGTTCAGA
CAGGATCCTGGAAAAGGCCTGACAAGCCTGCTGCTGATTTCAGAGCTCTCAGAGAGA
GCAGACATCTGGAAGACTGAATGCTAGCCTGGACAAGTCTAGCGGCAGAAGCACCC
TGTATATTGCCGCCTCTCAACCTGGAGATTCTGCCACATACCTGTGTGCTGTGAAG
GAGACATCTGGCTCTAGACTGACCTTTGGCGAGGGAACACAACCTGACCGTGAATCC
TGAC (配列番号217)

ATGACCAGAGTTAGCCTGTTATGGGCTGTGGTGGTGAGCACATGTCTGGAATCTGG
AATGGCCCAGACAGTGACACAGTCTCAGCCTGAAATGTCTGTGCAGGAAGCCGAAA
CCGTTACACTGAGCTGCACCTACGATACAAGCGAGAACAACACTACTACCTGTTCTGG
TACAAGCAGCCCCCTCTAGGCAGATGATCCTGGTGATCAGACAGGAGGCCTATAA
ACAGCAGAATGCCACAGAGAACCGGTTTCAGCGTGAACCTCCAGAAAGCCGCAAGA
GCTTCAGCCTGAAGATCTCTGATTCTCAGCTGGGCGATACAGCCATGTACTTTTGC
GCCTTCATCTACCCAGCTACACAAGCGGCACATACAAGTACATCTTCGGGCACCGG
CACAAGACTGAAGGTTCTGGCCAAC (配列番号218)

20

ATGGCCATGTTACTAGGAGCGAGCGTGCTGATTCTGTGGTTACAGCCTGATTGGGT
GAACTCTCAGCAGAAGAACGATGATCAGCAGGTGAAGCAGAACAGCCCCTCTCTGT
CTGTGCAGGAAGGCAGAATCAGCATCCTGAATTGCGATTACACCAACAGCATGTTC
GACTACTTCCTGTGGTACAAGAAGTACCCCGCCGAGGGCCCTACCTTTCTGATCAG
CATCTCTAGCATCAAGGACAAGAACGAAGATGGCAGATTACCGTGTTCTCTGAACA
AGAGCGCCAAGCACCTGAGCCTGCACATTGTGCCTTCTCAACCTGGAGATTCTGCC
GTGTAATTTTGTGCTGCCTCTGGAACAGGCGGAAGCTATATCCCACATTTGGAAG
AGGAACAAGCCTGATCGTGACCCCTTAC (配列番号219)

30

ATGGCCATGTTACTAGGAGCGAGCGTGCTGATTCTGTGGTTACAGCCTGATTGGGT
GAACTCTCAGCAGAAGAACGATGATCAGCAGGTGAAGCAGAACAGCCCCTCTCTGT
CTGTGCAGGAAGGCAGAATCAGCATCCTGAATTGCGATTACACCAACAGCATGTTC
GACTACTTCCTGTGGTACAAGAAGTACCCCGCCGAGGGCCCTACCTTTCTGATCAG
CATCTCTAGCATCAAGGACAAGAACGAAGATGGCAGATTACCGTGTTCTCTGAACA
AGAGCGCCAAGCACCTGAGCCTGCACATTGTGCCTTCTCAACCTGGAGATTCTGCC
GTGTAATTTTGTGCTGCCTCTGGAACAGGCGGAAGCTATATCCCACATTTGGAAG
CACAACAGTGACCGTTAGAGCCAAT (配列番号220)

40

ATGGTGAAGATCCGGCAGTTCCTCCTGGCTATTCTGTGGCTGCAACTGTCTTGTGT
GTCTGCTGCCAAGAATGAAGTGGAGCAGTCTCCCAGAACCTTACAGCCCAGGAAG
GCGAGTTTATCACCATCAACTGCAGCTATTCTGTGGGCATTAGCGCCCTGCATTGG
CTGCAGCAACACCCTGGAGGAGGAATTGTGTCTCTGTTTATGCTGTCTTCTGGCAA
GAAGAAGCACGGCCGGCTGATTGCCACCATCAACATCCAGGAGAAGCACTCTTCTC
TGCACATTACAGCCTCTCATCCAGGGATTCTGCCGTGTACATCTGTGCCGTGAGA
ACCAGCTACGATAAGGTGATTTTCGGACCAGGCACCTCTCTGAGCGTGATCCCCAA
T (配列番号221)

50

ATGAAGAGCCTGAGAGTCCTGCTGGTGATTTTGTGGCTGCAGCTGTCTTGGGTTTG
 GTCTCAGCAGAAAGAAGTGGAGCAGAATAGCGGCCCTCTGTCTGTTCCCTGAAGGCG
 CTATTGCTAGCCTGAATTGCACATACAGCGATAGAGGATCTCAGAGCTTCTTCTGG
 TACCGGCAGTACAGCGGCAAGAGCCCAGAACTGATCATGTTTCATCTACAGCAATGG
 CGACAAGGAGGATGGCAGGTTTACAGCCCAGCTGAACAAGGCCAGCCAGTATGTTT
 CTCTGCTGATCAGAGATAGCCAGCCTAGCGATTCTGCCACCTACCTGTGTGCCGTG
 AACTTACTTGGAGCTACAGGATACTCTACACTGACCTTCGGCAAAGGCACCATGCT
 GCTGGTGAGCCCTGAT (配列番号 2 2 2)

ATGTGGGGCGTTTTCTTCTGTATGTGAGCATGAAGATGGGCGGCACAACAGGCCA
 GAACATCGATCAGCCTACCGAGATGACAGCCACAGAAGGAGCTATTGTTTCAGATCA
 ACTGCACCTACCAGACAAGCGGCTTCAACGGCCTGTTCTGGTACCAGCAGCATGCT
 GGAGAAGCTCCTACATTTCTGAGCTACAATGTGCTGGATGGCCTGGAGGAGAAAGG
 CAGGTTTAGCAGCTTCTGAGCAGGTCTAAGGGCTATTCTTATCTGCTGCTGAAGG
 AGCTGCAGATGAAGGATTCCGCCAGCTACCTGTGTGCCGTTAGGGGCATCAATGAT
 TACAAGCTGAGCTTTGGAGCCGGAACAACAGTGACCGTGAGAGCCAAC (配列番号
 2 2 3)

10

ATGGAGAAGATGCTGGAGTGTGCGTTCATCGTTCTGTGGCTGCAACTTGGATGGCT
 GTCTGGAGAGGATCAGGTTACACAGTCTCCTGAAGCCCTGAGACTGCAAGAAGGAG
 AAAGCTCTAGCCTGAACTGCAGCTACACAGTGTCTGGACTGAGAGGCCTGTTCTGG
 TACAGACAGGATCCTGGAAAAGGCCAGAGTTTCTGTTTACCCTGTATTCTGCCGG
 CGAGGAGAAGGAGAAAGAGAGACTGAAAGCTACCCTGACCAAGAAGGAGAGCTTCC
 TGCACATTACCGCCCCCAAACCTGAGGATTCTGCCACATATCTGTGTGCCGTGATT
 ACCGGCTTTCAGAAGCTGGTGTGGCACAGGCCACCAGACTGCTGGTTTCTCCCAA
 T (配列番号 2 2 4)

20

ATGAGACTGGTGGCACGCGTAACTGTGTTTCTGACCTTTGGCACCATCATCGATGC
 CAAGACAACCCAGCCTACAAGCATGGACTGTGCCGAGGGAAGAGCTGCTAATCTGC
 CATGTAATCACAGCACAATCAGCGGCAACGAGTACGTGTAAGTGGTACCAGGAGATC
 CACTCTCAAGGACCTCAGTACATCATTTCATGGCCTGAAGAACAACGAGACCAACGA
 GATGGCCAGCCTGATCATCACCGAGGACAGGAAGTCTTCTACCCTGATTCTGCCTC
 ATGCTACACTGAGAGATAACCGCCGTGTAAGTACTGCAATTGCCGGAGTGGGAAGAGGC
 CAGAATTTCTGTGTTTGGACCTGGAACAAGACTGAGCGTTCTGCCCTAT (配列番号 2
 2 5)

30

ATGGAGAAGAACCCTTGGCAGCACCTCTGCTTATTCTGTGGTTCCACCTGGATTG
 TGTGAGCAGCATCCTGAATGTGGAGCAGTCTCCTCAGAGCCTGCATGTGCAAGAAG
 GCGATAGCACCAATTTACCTGCAGCTTTCCAAGCAGCAACTTCTACGCCCTGCAC
 TGGTACAGATGGGAAACCGCCAAATCTCCTGAAGCCCTGTTTGTGATGACCCTGAA
 TGGCGACGAGAAGAAGAAGGGCAGAATTAGCGCCACCCTGAATACCAAGGAGGGCT
 ACAGCTACCTGTACATCAAGGGCTCTCAACCTGAGGATTCTGCCACCTACCTTTGC
 GCCTTTACCCCAATTTCCGGCAACGAGAACTGACCTTTGGAACCGGAACAAGGCT
 GACCATCATCCCAAC (配列番号 2 2 6)

40

ATGGAGAAGATGCTGGAGTGTGCGTTCATCGTTCTGTGGCTGCAACTTGGATGGCT
 GTCTGGAGAGGATCAGGTTACACAGTCTCCTGAAGCCCTGAGACTGCAAGAAGGAG
 AAAGCTCTAGCCTGAACTGCAGCTACACAGTGTCTGGACTGAGAGGCCTGTTCTGG
 TACAGACAGGATCCTGGAAAAGGCCAGAGTTTCTGTTTACCCTGTATTCTGCCGG
 CGAGGAGAAGGAGAAAGAGAGACTGAAAGCTACCCTGACCAAGAAGGAGAGCTTCC
 TGCACATTACCGCCCCCAAACCTGAGGATTCTGCCACATATCTGTGTGCTGTTTCAG
 CCTAGAGGAGATGGCTCTAGCAATACCGGCAAGCTGATCTTTGGCCAGGGGAACAAC
 ACTGCAGGTGAAGCCTGAT (配列番号 2 2 7)

ATCCAGAATCCCGATCCTGCTGTGTACCAGCTGCGGGACAGCAAGAGCAGCGACAA
 GAGCGTGTGCCTGTTACCGACTTCGACAGCCAGACCAACGTGTCCAGAGCAAGG

50

ACAGCGACGTGTACATCACCGATAAGTGCGTGCTGGACATGCGGAGCATGGACTTC
 AAGAGCAACAGCGCCGTGGCCTGGTCCAACAAGAGCGACTTCGCCTGCGCCAACGC
 CTTCAACAACAGCATTATCCCCGAGGACACATTCTTCCCAAGCCCCGAGAGCAGCT
 GCGACGTGAAGCTGGTGGAAAAGAGCTTCGAGACAGACACCAACCTGAACTTCCAG
 AACCTCAGCGTGATCGGCTTCCGGATCCTGCTGCTGAAGGTGGCCGGCTTCAACCT
 GCTGATGACCCTGCGGCTGTGGTCCAGCTGA (配列番号 2 2 8)

CTCAATAAAAGAGGCCACAACCCCTCACTCGGCGCGCCACCATGGGCACATCTCTT
 CTCTGTTGGGTGGTTCTGGGCTTTCTGGGCACAGATCATAACAGGAGCTGGAGTTAG
 CCAGTCTCCTAGGTATAAAGGTGACCAAGAGGGGACAGGATGTGGCTCTGAGATGTG
 ACCCTATTAGCGGACATGTGAGCCTGTACTGGTACAGACAAGCTCTGGGACAAGGA
 CCCGAGTTTCTGACCTACTTCAACTATGAGGCCAGCAGGACAAATCTGGACTGCC
 CAACGACAGATTCAGCGCCGAAAGACCAGAAGGCTCTATTAGCACACTGACCATCC
 AGAGAACAGAGCAGAGGGATTCTGCCATGTACAGATGCGCCAGCAGCTTAACAGGC
 TCTTACGAGCAGTACTTTGGACCTGGCACAAGACTGACAGTGACAGAG

(配列番号 2 2 9)

CTCAATAAAAGAGGCCACAACCCCTCACTCGGCGCGCCACCATGCTGCTTCTTCTC
 CTCCTTCTCGGACCTGCTGGATCTGGATTAGGAGCTGTTGTGTCTCAGCACCCCTTCT
 TGGGTGATCTGTA AAAAGCGGCACAAGCGTGAAGATCGAGTGCAGAAGCCTGGACTT
 TCAGGCCACAACCATGTTCTGGTATAGGCAGTTC CCAAGCAGTCTCTGATGCTGA
 TGGCCACCTCTAATGAGGGCTCTAAGGCCACATATGAACAGGGAGTGGAGAAGGAC
 AAGTTCCTGATCAACCACGCCTCTCTGACCCTGTCTACCCTGACAGTTACATCTGCC
 CACCCTGAGGATAGCAGCTTTTACATCTGTAGCGCCACACCTGAAGCCTCTAGCCC
 ATATGAGCAGTACTTTGGCCCTGGCACCAGATTAACAGTGACAGAG (配列番号 2 3

0)
 CTCAATAAAAGAGGCCACAACCCCTCACTCGGCGCGCCACCATGGGACCTGGACTG
 CTTCAATTGGATGGCTCTGTGTTTGCTGGGAACAGGACATGGAGATGCTATGGTGAT
 CCAGAACCCCAGGTATCAGGTGACCCAGTTTGGCAAACCAGTGACACTGAGCTGTT
 CTCAGACCCTGAACCACAACGTGATGTACTGGTACCAGCAGAAGTCTTCTCAGGCC
 CCTAAGCTGCTGTTCCACTACTACGACAAGGACTTCAACAACGAGGCCGATACCCC
 TGACAATTTCCAGAGCAGGAGGCCCAATACCAGCTTCTGTTTCTGGACATTAGAA
 GCCCTGGACTGGGAGATGCTGCCATGTACCTGTGTGCCACCAGCAATTTACAGGGA
 AGACAACCTCAGCACTTTGGCGATGGCACAAGGCTGTCTATCCTGGAG (配列番号 2

3 1)
 CTCAATAAAAGAGGCCACAACCCCTCACTCGGCGCGCCACCATGCTGAGCCCTGAT
 CTCCCTGATTCTGCCTGGAATACCAGACTGCTGTGTGCATGTGATGCTGTGTCTGCTT
 GGAGCCGTTTCTGTGGCTGCTGGCGTGATTCAATCTCCTAGACACCTGATCAAGGA
 GAAGAGAGAAACAGCCACCCTGAAGTGCTACCCCATCCCAGACACGATACAGTGT
 ACTGGTATCAGCAAGGACCTGGACAAGATCCCAGTTCTCTGATCAGCTTCTACGAG
 AAGATGCAGAGCGACAAAGGCAGCATCCCAGACAGATTTAGCGCCCAGCAGTTTAG
 CGACTATCACTCTGAGCTGAACATGAGCAGCCTGGA ACTGGGCGATTCTGCTCTGT
 ACTTCTGTGCCTCTTCTCTGAGACTGGGAAGAGAAACCCAGTACTTTGGACCCGGC
 ACAAGACTGCTGGTTCTTGAG (配列番号 2 3 2)

CTCAATAAAAGAGGCCACAACCCCTCACTCGGCGCGCCACCATGGGCACAAGACTT
 CTCTGCTGGGTGGTGCTTGGATTTCTGGGCACAGATCATAACAGGAGCTGGAGTTAG
 CCAGTCTCCTAGGTACAAAGTGGCCAAGAGAGGACAGGATGTGGCTCTGAGATGTG
 ACCCTATTAGCGGACATGTGAGCCTGTTTTGGTACCAGCAAGCTCTGGGACAAGGA
 CCCGAGTTTCTGACCTACTTCCAGAATGAAGCCCAGCTGGATAAATCTGGACTGCC
 TAGCGACCGGTTCTTCGCCGAAAGACCTGAAGGATCTGTTAGCACCCCTGAAGATTC
 AGAGAACACAGCAGGAGGACTCTGCCGTGTACCTGTGTGCCTCTTCTTTAGGACAG
 GCCTATGAGCAGTATTTTGGACCTGGCACCAGACTGACCGTGACAGAG (配列番号 2

50)

GCCTATGAGCAGTATTTTGGACCTGGCACCAGACTGACCGTGACAGAG (配列番号 2

10

20

30

40

50

3 3)

CTCAATAAAAGAGCCCAACCCCTCACTCGGCGCGCCACCATGGGCACAAGACTT
CTCTGCTGGGTGGCCTTTTGTCTGCTGGTGGAAAGAGCTGATTGAAGCTGGAGTTGT
GCAGTCTCCTAGGTACAAGATCATCGAGAAGAAGCAGCCCGTGGCCTTCTGGTGT
ATCCCATTTCTGGCCACAACACCCTGTACTGGTATCTGCAGAATCTGGGACAGGGC
CCTGAACTGCTGATCAGATACGAGAACGAAGAAGCCGTGGACGATTCTCAACTGCC
TAAGGACCGCTTTTCTGCCGAGAGGCTGAAAGGAGTGGATTCTACCCTGAAGATCC
AACCTGCTGAACTGGGCGATTCTGCTGTGTACCTGTGCGCTTCTAGCCTGACAAGA
GGAGCTGAAGCCTTTTTTGGACAGGGGCACAAGACTGACAGTGGTGGAG

(配列番号 2 3 4)

10

CTCAATAAAAGAGCCCAACCCCTCACTCGGCGCGCCACCATGGGACCTCAGCTT
CTTGGATACGTTGTGCTGTGTCTGCTTGGAGCTGGACCTCTTGAAGCTCAGGTTAC
CCAGAACCCAGATACCTGATTACCGTGACAGGC AAAAGCTGACCGTGACATGTA
GCCAGAACATGAACCACGAGTACATGAGCTGGTACCGGCAGGATCCTGGATTAGGC
CTGAGACAGATCTACTACAGCATGAACGTGGAGGTGACCGATAAAGGCGACGTGCC
TGAGGGATAACAAGGTGAGCAGAAAGGAGAAGAGGAATTTCCCCTGATCCTGGAAA
GCCCAAGCCCAATCAGACAAGCCTGTACTTTTGTGCCAGCAGCTTTTCTGGCGGC
ACATATGAGCAGTACTTCGGCCCTGGCACAAGACTGACAGTTACAGAG (配列番号 2

3 5)

20

CTCAATAAAAGAGCCCAACCCCTCACTCGGCGCGCCACCATGCTGAGCCCTGAT
CTCCCTGATTCTGCCTGGAATACCAGACTGCTGTGTCTATGTGATGCTGTGTCTGCTT
GGAGCCGTTTCTGTGGCTGCTGGCGTGATTCAATCTCCTAGACACCTGATCAAGGA
GAAGAGAGAAACAGCCACCCTGAAGTGCTACCCCATCCCAGACACGATACAGTGT
ACTGGTATCAGCAAGGACCTGGACAAGATCCCAGTTCTCTGATCAGCTTCTACGAG
AAGATGCAGAGCGACAAAGGCAGCATCCCAGACAGATTTAGCGCCAGCAGTTTAG
CGACTATCACTCTGAGCTGAACATGAGCAGCCTGGAACCTGGGCGATTCTGCTCTGT
ACTTCTGTGCCAGCAGCTATAGAGGAGGCAGCACATATGAGCAGTACTTTGGCCCT
GGCACAAGACTGACAGTGACAGAG (配列番号 2 3 6)

(配列番号 2 3 6)

30

CTCAATAAAAGAGCCCAACCCCTCACTCGGCGCGCCACCATGAGCACCAGACTC
CTTTGCTGGATGGCTTTTGTGTCTGCTTGGAGCTGAGCTGTCTGAAGCTGAAGTTGC
CCAGTCTCCAGATACAAGATCACCGAGAAATCTCAGGCTGTGGCCTTCTGGTGTG
ACCCTATTTCTGGACACGCCACCCTGTACTGGTATAGGCCAAATTCTGGGACAAGGC
CCTGAACTGCTGGTGC AATTT CAGGATGAGAGCGTGGTGGACGATTCTCAACTGCC
TAAGGACAGGTTTTCTGCCGAGCGGCTGAAAGGAGTTGATAGCACCCCTGAAGATCC
AACCTGCTGAACTGGGCGATTCTGCTATGTACCTGTGCGCCTCTTCTCAGAGAGAT
AGCCCTAACGAGAAGCTGTTCTTTGGCTCTGGAACCCAGCTGTCTGTGCTGGAG (

配列番号 2 3 7)

40

CTCAATAAAAGAGCCCAACCCCTCACTCGGCGCGCCACCATGGGCTGTAGACTG
TTGTGTTGTGCTGTGCTGTGTCTGTTGGGAGCTGTGCCTATGGAAACAGGC GTTAC
CCAGACACCTAGACATCTGGTTATGGGCATGACCAACAAGAAGAGCCTGAAGTGCG
AGCAGCATCTGGGCCATAACGCCATGTACTGGTATAAGCAGAGCGCCAAGAAACCA
CTGGAACCTGATGTTCTGTACAGCCTGGAGGAGAGGGTGGAGAATAATAGCGTGCC
CAGCAGATTTAGCCCTGAGTGCCCAAATTTCTTCTCACCTGTTCTGACCTGCACAC
ATTACAGCCCGAGGATTCTGCCCTGTACCTGTGTGCTTCTTCTCAAGACCCTTACAA
GCTGAGCGGCAATACCATCTACTTCGGCGAAGGCTCTTGGCTGACAGTGGTTGAA (

配列番号 2 3 8)

50

GATCTGAACAAGGTGTTCCCCCAGAGGTGGCCGTGTTGAGCCTTCTGAGGCCGA
GATCTCCACACCCAGAAAGCCACCCTCGTGTGCCTGGCCACCGGCTTTTTTCCCCG
ACCACGTGGAACGTCTTGGTGGGTCAACGGCAAAGAGGTGCACTCCGGCGTGTGC
ACCGATCCCCAGCCTCTGAAAGAACAGCCCGCCCTGAACGACAGCCGGTACTGCCT

GAGCAGCAGACTGAGAGTGTCCGCCACCTTCTGGCAGAACCCCGGAACCACTTCA
 GATGCCAGGTGCAGTTCTACGGCCTGAGCGAGAACGACGAGTGGACCCAGGACAGA
 GCCAAGCCCGTGACACAGATCGTGTCTGCCGAAGCCTGGGGCAGAGCCGATTGCGG
 CTTTACCTCCGTGTCTATCAGCAGGGCGTGCTGAGCGCCACAATCCTGTACGAGA
 TCCTGCTGGGCAAGGCCACCCTGTACGCCGTGCTGGTGTCTGCCCTGGTGTGATG
 GCCATGGTCAAGCGGAAGGACTTC (配列番号 2 3 9)

GACCTGAAGAACGTGTTCCCCCAGAGGTGGCCGTGTTTCGAGCCTAGCGAGGCCGA
 GATCAGCCACACCCAGAAAGCCACCCTCGTGTGCCTGGCCACCGGCTTTTACCCCG
 ACCACGTGGAAGTGTCTTGGTGGGTCAACGGCAAAGAGGTGCACAGCGGCGTCTGC
 ACCGACCCCCAGCCCCTGAAAGAGCAGCCCGCCCTGAACGACAGCCGGTACTGTCT
 GAGCAGCAGACTGAGAGTGTCCGCCACCTTCTGGCAGAACCCCGGAACCACTTCA
 GATGCCAGGTGCAGTTCTACGGCCTGAGCGAGAACGACGAGTGGACCCAGGACCCGG
 GCCAAGCCCGTGACCCAGATCGTGTCTGCTGAGGCCTGGGGCAGAGCCGATTGCGG
 CTTACCCAGCGAGAGCTACCAGCAGGGCGTGCTGAGCGCCACCATCCTGTACGAGA
 TCCTGCTGGGCAAGGCCACCCTGTACGCCGTGCTGGTGTCCGCCCTGGTGTGATG
 GCCATGGTCAAGCGGAAGGACAGCCGGGGC (配列番号 2 4 0)

ATGAAATCCTTGAGAGTTTTACTAGTGATCCTGTGGCTTCAGTTGAGCTGGGTTTG
 GAGCCAACAGAAGGAGGTGGAGCAGAATTCTGGACCCCTCAGTGTTCAGAGGGAG
 CCATTGCCCTCTCTCAACTGCACTTACAGTGACCGAGGTTCCCAGTCTTTCTTCTGGT
 ACAGACAATATTCTGGGAAAAGCCCTGAGTTGATAATGTTTCATATACTCCAATGGT
 GACAAAGAAGATGGAAGGTTTACAGCACAGCTCAATAAAGCCAGCCAGTATGTTTC
 TCTGCTCATCAGAGACTCCCAGCCCAGTGATTCAGCCACCTACCTCTGTGCCGTGA
 ACATAGGAAACCATGACATGCGCTTTGGAGCAGGGACCAGACTGACAGTAAAACCA
 AATATCCAGAACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGA
 CAAGTCTGTCTGCCTATTCACCGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTACAAAGTA
 AGGATTCTGATGTGTATATCACAGACAAAACCTGTGCTAGACATGAGGTCTATGGAC
 TTCAAGAGCAACAGTGCTGTGGCCTGGAGCAACAAATCTGACTTTGCATGTGCAA
 CGCCTTCAACAACAGCATTATTCAGAAAGACACCTTCTTCCCCAGCCCAGAAAGTT
 CCTGTGATGTCAAGCTGGTTCGAGAAAAGCTTTGAAACAGATACGAACCTAAACTTT
 CAAAACCTGTCAAGTATTGGGTTCCGAATCCTCCTCCTGAAAGTGGCCGGGTTTAA
 TCTGCTCATGACGCTGCGGCTGTGGTCCAGCTGA (配列番号 2 4 1)

ATGGAGAAAATGTTGGAGTGTGCATTCATAGTCTTGTGGCTTCAGCTTGGCTGGTT
 GAGTGGAGAAGACCAGGTGACGCAGAGTCCCGAGGCCCTGAGACTCCAGGAGGGAG
 AGAGTAGCAGTCTCAACTGCAGTTACACAGTCAGCGGTTTAAGAGGGCTGTTCTGG
 TATAGGCAAGATCCTGGGAAAGGCCCTGAATTCCTCCTTACCCTGTATTCAGCTGG
 GGAAGAAAAGGAGAAAGAAAGGCTAAAAGCCACATTAACAAAGAAGGAAAGCTTTT
 TGCACATCACAGCCCCTAAACCTGAAGACTCAGCCACTTATCTCTGTGCTGTGCAG
 ACCATGGACGGTAACCAGTTCTATTTTGGGACAGGGACAAGTTTGACGGTCAATCC
 AAATATCCAGAACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTG
 ACAAGTCTGTCTGCCTATTCACCGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTACAAAGT
 AAGGATTCTGATGTGTATATCACAGACAAAACCTGTGCTAGACATGAGGTCTATGGA
 CTTCAAGAGCAACAGTGCTGTGGCCTGGAGCAACAAATCTGACTTTGCATGTGCAA
 ACGCCTTCAACAACAGCATTATTCAGAAAGACACCTTCTTCCCCAGCCCAGAAAGT
 TCCTGTGATGTCAAGCTGGTTCGAGAAAAGCTTTGAAACAGATACGAACCTAAACTT
 TCAAACCTGTCAAGTATTGGGTTCCGAATCCTCCTCCTGAAAGTGGCCGGGTTTAA
 ATCTGCTCATGACGCTGCGGCTGTGGTCCAGCTGA (配列番号 2 4 2)

ATGGCATGCCCTGGCTTCCCTGTGGGCACTTGTGATCTCCACCTGTCTTGAATTTAGC
 ATGGCTCAGACAGTCACTCAGTCTCAACCAGAGATGTCTGTGCAGGAGGCAGAGAC
 CGTGACCCTGAGCTGCACATATGACACCAGTGAGAGTGATTATTTATTCTGGT
 ACAAGCAGCCTCCCAGCAGGCAGATGATTCTCGTTATTGCCAAGAAGCTTATAAG

10

20

30

40

50

CAACAGAATGCAACAGAGAATCGTTTTCTCTGTGAACTTCCAGAAAGCAGCCAAATC
CTTCAGTCTCAAGATCTCAGACTCACAGCTGGGGGATGCCGCGATGTATTTCTGTG
CTTCCAGTCCAGGAACCTACAAATACATCTTTGGAACAGGCACCAGGCTGAAGGTT
TTAGCAAATATCCAGAACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATC
CAGTGACAAGTCTGTCTGCCTATTACCCGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTAC
AAAGTAAGGATTCTGATGTGTATATCACAGACAAAACCTGTGCTAGACATGAGGTCT
ATGGACTTCAAGAGCAACAGTGCTGTGGCCTGGAGCAACAAATCTGACTTTGCATG
TGCAAACGCCTTCAACAACAGCATTATTCCAGAAGACACCTTCTTCCCAGCCCAG
AAAGTTCCTGTGATGTCAAGCTGGTTCGAGAAAAGCTTTGAAACAGATACGAACCTA
AACTTTCAAACCTGTCAGTGATTGGGTTCCGAATCCTCCTCCTGAAAGTGCCGG 10
GTTTAATCTGCTCATGACGCTGCGGCTGTGGTCCAGCTGA (配列番号 2 4 3)
ATGACACGAGTTAGCTTGCTGTGGGCAGTCGTGGTCTCCACCTGTCTTGAATCCGG
CATGGCCCAGACAGTCACTCAGTCTCAACCAGAGATGTCTGTGCAGGAGGCAGAGA
CTGTGACCCTGAGTTGCACATATGACACCAGTGAGAGTAATTATTATTGTTCTGG
TACAAACAGCCTCCCAGCAGGCAGATGATTCTCGTTATTCGCCAAGAAGCTTATAA
GCAACAGAATGCAACGGAGAATCGTTTTCTCTGTGAACTTCCAGAAAGCAGCCAAAT
CCTTCAGTCTCAAGATCTCAGACTCACAGCTGGGGGACACTGCGATGTATTTCTGT
GCTTTCAACCCTTGGGAGAACTATGGTCAGAATTTTGTCTTTGGTCCCAGAACAG
ATTGTCCGTGCTGCCCTATATCCAGAACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAG
ACTCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTATTACCCGATTTTGATTCTCAAACA 20
AATGTGTACAAAGTAAGGATTCTGATGTGTATATCACAGACAAAACCTGTGCTAGA
CATGAGGTCTATGGACTTCAAGAGCAACAGTGCTGTGGCCTGGAGCAACAAATCTG
ACTTTGCATGTGCAAACGCCTTCAACAACAGCATTATTCCAGAAGACACCTTCTTC
CCCAGCCCAGAAAGTTCCTGTGATGTCAAGCTGGTTCGAGAAAAGCTTTGAAACAGA
TACGAACCTAAACTTTCAAACCTGTCAGTGATTGGGTTCCGAATCCTCCTCCTGA
AAGTGGCCGGGTTTAATCTGCTCATGACGCTGCGGCTGTGGTCCAGCTGA (配列番
号 2 4 4)
ATGAAGAGCCTGAGAGTCCTGCTGGTGATTTTGTGGCTGCAGCTGTCTTGGGTTTG
GTCTCAGCAGAAAGAAGTGGAGCAGAATAGCGGCCCTCTGTCTGTTTCTGAAGGCG
CTATTGCTAGCCTGAATTGCACATACAGCGATAGAGGATCTCAGAGCTTCTTCTGG 30
TACCGGCAGTACAGCGGCAAGAGCCCAGAACTGATCATGTTTCTACAGCAATGG
CGACAAGGAGGATGGCAGGTTTACAGCCCAGCTGAACAAGGCCAGCCAGTATGTTT
CTCTGCTGATCAGAGATAGCCAGCCTAGCGATTCTGCCACCTACCTGTGTGCCGTG
AACATCGGAAATCACGACATGAGATTTGGAGCCGGCACAAGACTGACCGTGAAGCC
CAATATCCAGAACCCTGATCCTGCTGTGTACCAGCTGCGGGACAGCAAGAGCAGCG
ACAAGAGCGTGTGCCTGTTACCCGACTTCGACAGCCAGACCAACGTGTCCCAGAGC
AAGGACAGCGACGTGTACATCACCGATAAGTGCCTGCTGGACATGCGGAGCATGGA
CTTCAAGAGCAACAGCGCCGTGGCCTGGTCCAACAAGAGCGACTTCGCCTGCGCCA
ACGCCTTCAACAACAGCATTATCCCCGAGGACACATTCTTCCAAGCCCCGAGAGC 40
AGCTGCGACGTGAAGCTGGTGGAAAAGAGCTTCGAGACAGACACCAACCTGAACTT
CCAGAACCTCAGCGTGATCGGCTTCCGGATCCTGCTGCTGAAGGTGGCCGGCTTCA
ACCTGCTGATGACCCTGCGGCTGTGGTCCAGCTGA (配列番号 2 4 5)
ATGGAGAAGATGCTGGAGTGTGCGTTCATCGTTCTGTGGCTGCAACTTGGATGGCT
GTCTGGAGAGGATCAGGTTACACAGTCTCCTGAAGCCCTGAGACTGCAAGAAGGAG
AAAGCTCTAGCCTGAACTGCAGCTACACAGTGTCTGGACTGAGAGGCCTGTTCTGG
TACAGACAGGATCCTGGAAAAGGCCAGAGTTCCTGTTTACCCTGTATTCTGCCGG
CGAGGAGAAGGAGAAAGAGAGACTGAAAGCTACCCTGACCAAGAAGGAGAGCTTCC
TGCACATTACCGCCCCCAAACCTGAGGATTCTGCCACATATCTGTGTGCTGTGCAG
ACCATGGATGGCAACCAGTTCTACTTCGGCACAGGCACATCTCTGACCGTTATCCC
CAATATCCAGAACCCTGATCCTGCCGTGTACCAGCTGCGGGACAGCAAGAGCAGCG 50

ACAAGAGCGTGTGCCTGTTACCGACTTCGACAGCCAGACCAACGTGTCCCAGAGC
 AAGGACAGCGACGTGTACATCACCGATAAGTGCGTGCTGGACATGCGGAGCATGGA
 CTTCAAGAGCAACAGCGCCGTGGCCTGGTCCAACAAGAGCGACTTCGCCTGCGCCA
 ACGCCTTCAACAACAGCATTATCCCCGAGGACACATTCTTCCCAAGCCCCGAGAGC
 AGCTGCGACGTGAAGCTGGTGGAAAAGAGCTTCGAGACAGACACCAACCTGAACTT
 CCAGAACCTCAGCGTGATCGGCTTCCGGATCCTGCTGCTGAAGGTGGCCGGCTTCA
 ACCTGCTGATGACCCTGCGGCTGTGGTCCAGCTGA (配列番号 2 4 6)

ATGGCTTGTCTCTGGATTCTTATGGGCTCTGGTGTGATCAGCACCTGTCTGGAGTTCTCT
 ATGGCCCAGACAGTGACACAGTCTCAGCCTGAAATGTCTGTGCAGGAAGCCGAAAC
 CGTGACACTGTCTTGCACCTACGATAACAAGCGAGAGCGACTACTACCTGTTCTGGT
 ACAAGCAGCCTCCCTCTAGGCAGATGATCCTGGTGATTAGACAGGAGGCCTACAAA
 CAGCAGAATGCCACCGAGAACCGGTTTAGCGTGAACCTTCCAGAAAGCCGCCAAGAG
 CTTCAGCCTGAAAATCTCTGACAGCCAGCTGGGAGATGCTGCCATGTACTTTTGTG
 CCAGCTCTCCAGGCACCTACAAGTACATTTTTGGCACCGGCACCAGACTGAAGGTG
 CTGGCCAATATCCAGAATCCCGATCCTGCCGTGTACCAGCTGCGGGACAGCAAGAG
 CAGCGACAAGAGCGTGTGCCTGTTACCGACTTCGACAGCCAGACCAACGTGTCCC
 AGAGCAAGGACAGCGACGTGTACATCACCGATAAGTGCGTGCTGGACATGCGGAGC
 ATGGACTTCAAGAGCAACAGCGCCGTGGCCTGGTCCAACAAGAGCGACTTCGCCTG
 CGCCAACGCCTTCAACAACAGCATTATCCCCGAGGACACATTCTTCCCAAGCCCCG
 AGAGCAGCTGCGACGTGAAGCTGGTGGAAAAGAGCTTCGAGACAGACACCAACCTG
 AACTTCCAGAACCTCAGCGTGATCGGCTTCCGGATCCTGCTGCTGAAGGTGGCCGG
 CTTCAACCTGCTGATGACCCTGCGGCTGTGGTCCAGCTGA (配列番号 2 4 7)

ATGACCAGAGTTAGCCTGTTATGGGCTGTGGTGGTGTGAGCACATGTCTGGAATCTGG
 AATGGCCCAGACAGTGACACAGTCTCAGCCTGAAATGTCTGTGCAGGAAGCCGAAA
 CCGTTACACTGAGCTGCACCTACGATAACAAGCGAGAGCAACTACTACCTGTTCTGG
 TACAAGCAGCCCCCTTCTAGGCAGATGATCCTGGTGATCAGACAGGAGGCCTATAA
 ACAGCAGAATGCCACCGAGAACCGGTTTAGCGTGAACCTTCCAGAAAGCCGCCAAGA
 GCTTACAGCCTGAAAATCTCTGACAGCCAGCTGGGCGATACAGCCATGTACTTTTGT
 GCCTTCAACCCCTGGGAGAACTATGGCCAGAATTTTCGTGTTTCGGCCCTGGCACCCAG
 ACTGTCTGTTCTGCCTTATATCCAGAACCCCGATCCTGCTGTGTACCAGCTGCGGG
 ACAGCAAGAGCAGCGACAAGAGCGTGTGCCTGTTACCGACTTCGACAGCCAGACC
 AACGTGTCCCAGAGCAAGGACAGCGACGTGTACATCACCGATAAGTGCGTGCTGGA
 CATGCGGAGCATGGACTTCAAGAGCAACAGCGCCGTGGCCTGGTCCAACAAGAGCG
 ACTTCGCCTGCGCCAACGCCTTCAACAACAGCATTATCCCCGAGGACACATTCTTC
 CCAAGCCCCGAGAGCAGCTGCGACGTGAAGCTGGTGGAAAAGAGCTTCGAGACAGA
 CACCAACCTGAACTTCCAGAACCTCAGCGTGATCGGCTTCCGGATCCTGCTGCTGA
 AAGGTGGCCGGCTTCAACCTGCTGATGACCCTGCGGCTGTGGTCCAGCTGA (配列番
 号 2 4 8)

ATGGGCTGCAGGCTGCTCTGCTGTGCGGTTCTCTGTCTCCTGGGAGCAGTTCCCAT
 AGACACTGAAGTTACCCAGACACCAAAACACCTGGTCATGGGAATGACAAATAAGA
 AGTCTTTGAAATGTGAACAACATATGGGGCACAGGGCTATGTATTGGTACAAGCAG
 AAAGCTAAGAAGCCACCGGAGCTCATGTTTGTCTACAGCTATGAGAACTCTCTAT
 AAATGAAAGTGTGCCAAGTCGCTTCTCACCTGAATGCCCAACAGCTCTCTCTTAA
 ACCTTCACCTACACGCCCTGCAGCCAGAAGACTCAGCCCTGTATCTCTGCGCCAGC
 AGCCAAGGGACTAGCGGGGCAGATACGCAGTATTTTGGCCAGGCACCCGGCTGAC
 AGTGCTCGAGGACCTGAAAAACGTGTTCCACCCGAGGTGCTGTGTTTGTAGCCAT
 CAGAAGCAGAGATCTCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCCACAGGC
 TTCTACCCCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAG
 TGGGGTCAGCACAGACCCGCAGCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCA
 GATACTGCCTGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAGAACCCCGC

10

20

30

40

50

AACCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGCTCTCGGAGAATGACGAGTGGAC
 CCAGGATAGGGCCAAACCTGTACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAGAG
 CAGACTGTGGCTTACCTCCGAGTCTTACCAGCAAGGGGTCTGTCTGCCACCATC
 CTCTATGAGATCTTGCTAGGGAAAGGCCACCTTGTATGCCGTGCTGGTCAGTGCCCT
 CGTGCTGATGGCCATGGTCAAGAGAAAGGATTCCAGAGGCTAG (配列番号 2 4 9)
 ATGAGCATCGGCCTCCTGTGCTGTGCAGCCTTGTCTCTCCTGTGGGCAGGTCCAGT
 GAATGCTGGTGTCACTCAGACCCCAAATTCAGGTCCTGAAGACAGGACAGAGCA
 TGACACTGCAGTGTGCCAGGATATGAACCATGAATACATGTCCTGGTATCGACAA
 GACCCAGGCATGGGGCTGAGGCTGATTCACTACTCAGTTGGTGCTGGTATCACTGA
 CCAAGGAGAAGTCCCCAATGGCTACAATGTCTCCAGATCAACCACAGAGGATTTCC
 CGCTCAGGCTGCTGTCGGCTGCTCCCTCCAGACATCTGTGTACTTCTGTGCCAGCA
 GTTACTCTCTTTGGGACCTTCAAGAGACCCAGTACTTCGGGCCAGGCACGCGGCTC
 CTGGTGCTCGAGGACCTGAAAAACGTGTTCCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCC
 ATCAGAAGCAGAGATCTCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCCACAG
 GCTTCTACCCCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCAC
 AGTGGGGTCAGCACAGACCCGCAGCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTC
 CAGATACTGCCTGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAGAACCCCC
 GCAACCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGCTCTCGGAGAATGACGAGTGG
 ACCCAGGATAGGGCCAAACCTGTACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAG
 AGCAGACTGTGGCTTACCTCCGAGTCTTACCAGCAAGGGGTCTGTCTGCCACCA
 TCCTCTATGAGATCTTGCTAGGGAAAGGCCACCTTGTATGCCGTGCTGGTCAGTGCC
 CTCGTGCTGATGGCCATGGTCAAGAGAAAGGATTCCAGAGGCTAG (配列番号 2 5 0)

10

20

ATGGGCACCAGCCTCCTCTGCTGGATGGCCCTGTGTCTCCTGGGGGCAGATCACGC
 AGATACTGGAGTCTCCAGGACCCAGACACAAGATCACAAAGAGGGGGACAGAATG
 TAACTTTCAGGTGTGATCCAATTTCTGAACACAACCGCCTTTATTGGTACCGACAG
 ACCCTGGGGCAGGGCCCAGAGTTTCTGACTTACTTCCAGAATGAAGCTCAACTAGA
 AAAATCAAGGCTGCTCAGTGATCGGTTCTCTGCAGAGAGGCCTAAGGGATCTTTCT
 CCACCTTGGAGATCCAGCGCACAGAGCAGGGGGACTCGGCCATGTATCTCTGTGCC
 AGCAGCTTTTTCAGACGGGGGGGCTACAGATACGCAGTATTTTGGCCAGGCACCCG
 GCTGACAGTGCTCGAGGACCTGAAAAACGTGTTCCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTG
 AGCCATCAGAAGCAGAGATCTCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCC
 ACAGGCTTCTACCCCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGT
 GCACAGTGGGGTCAGCACAGACCCGCAGCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATG
 ACTCCAGATACTGCCTGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAGAAC
 CCCCGCAACCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGCTCTCGGAGAATGACGA
 GTGGACCCAGGATAGGGCCAAACCTGTACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGG
 GTAGAGCAGACTGTGGCTTACCTCCGAGTCTTACCAGCAAGGGGTCTGTCTGCC
 ACCATCCTCTATGAGATCTTGCTAGGGAAAGGCCACCTTGTATGCCGTGCTGGTCAG
 TGCCCTCGTGCTGATGGCCATGGTCAAGAGAAAGGATTCCAGAGGCTAG

30

40

(配列番号 2 5 1)
 ATGCTGCTGCTTCTGCTGCTTCTGGGGCCAGCAGGCTCCGGGCTTGGTGCTGTCGT
 CTCTCAACATCCGAGCTGGGTTATCTGTAAGAGTGGAACCTCTGTGAAGATCGAGT
 GCCGTTCCCTGGACTTTCAGGGCCACAACCTATGTTTTGGTATCGTCAGTTCCCGAAA
 CAGAGTCTCATGCTGATGGCAACTTCCAATGAGGGCTCCAAGGCCACATACGAGCA
 AGGCGTCGAGAAGGACAAGTTTCTCATCAACCATGCAAGCCTGACCTTGTCCACTC
 TGACAGTGACCAGTGCCCATCTGAAGACAGCAGCTTCTACATCTGCAGTGCTAGA
 CCCATTCTCTCACAGATACGCAGTATTTTGGCCCAGGCACCCGGCTGACAGTGCT
 CGAGGACCTGAAAAACGTGTTCCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAG
 CAGAGATCTCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCCACAGGCTTCTAC

50

CCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGT
 CAGCACAGACCCGCAGCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATACT
 GCCTGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAGAACCCCGCAACCAC
 TTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGCTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCAGGA
 TAGGGCCAAACCTGTCAACCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAGAGCAGACT
 GTGGCTTACCTCCGAGTCTTACCAGCAAGGGGTCTGTCTGCCACCATCCTCTAT
 GAGATCTTGCTAGGGAAGGCCACCTTGTATGCCGTGCTGGTCAGTGCCCTCGTGCT
 GATGGCCATGGTCAAGAGAAAGGATTCCAGAGGCTAG (配列番号 2 5 2)
 ATGGGCTGTAGACTGTTGTGTTGTGCTGTGCTGTGCTGTGCTGTTGGGAGCTGTGCCTAT
 CGATACAGAGGTGACCCAGACCCCTAAACATCTGGTTATGGGCATGACCAACAAGA 10
 AGAGCCTGAAGTGCAGCAGCACATGGGCCATAGGGCCATGTATTGGTATAAGCAG
 AAGGCCAAGAAACCTCCTGAGCTGATGTTTCGTGTACAGCTACGAGAAGCTGAGCAT
 CAACGAGAGCGTGCCAGCAGATTTTCTCCTGAGTGCCCTAATTCTAGCCTGCTGA
 ATCTGCACCTGCATGCTCTGCAGCCTGAGGATTCTGCTCTGTACCTGTGTGCTTCTT
 CTCAGGGCACATCTGGAGCTGATACACAGTACTTCGGACCTGGCACAAGACTGACA
 GTGCTGGAAGACCTGAAGAACGTGTTCCCCCAGAGGTGGCCGTGTTGAGCCTAG
 CGAGGCCGAGATCAGCCACACCCAGAAAGCCACCCTCGTGTGCCTGGCCACCGGCT
 TTTACCCCGACCACGTGGAACCTGTCTTGGTGGGTCAACGGCAAAGAGGTGCACAGC
 GCGGTCTGCACCGACCCCCAGCCCTGAAAGAGCAGCCCGCCCTGAACGACAGCCG
 GTACTGTCTGAGCAGCAGACTGAGAGTGTCCGCCACCTTCTGGCAGAACCCCGGA 20
 ACCACTTCAGATGCCAGGTGCAGTTCTACGGCCTGAGCGAGAACGACGAGTGGACC
 CAGGACCGGGCCAAGCCCGTGACCCAGATCGTGTCTGCTGAGGCCTGGGGCAGAGC
 CGATTGCGGCTTACCAGCGAGAGCTACCAGCAGGGCGTGCTGAGCGCCACCATCC
 TGACGAGATCCTGCTGGGCAAGGCCACCCTGTACGCCGTGCTGGTGTCCGCCCTG
 GTGCTGATGGCCATGGTCAAGCGGAAGGACAGCCGGGGC (配列番号 2 5 3)
 ATGTCTATCGGTCTGCTGTGCTGTGCTGCTCTTTCTCTGCTTTGGGCTGGACCTGTG
 AATGCTGGAGTTACACAAACCCCAAGTTCCAAGTGCTGAAGACAGGACAGAGCAT
 GACCCTGCAGTGTGCTCAGGACATGAATCACGAGTACATGAGCTGGTACAGACAGG
 ATCCTGGAATGGGCCTGAGGCTGATCCACTACTCTGTTGGAGCCGGAATTACAGAT
 CAGGGAGAAGTGCCAAATGGCTACAACGTGAGCAGGAGCACAAACCGAGGACTTCCC 30
 CTTAAGACTGTTGTCTGCTGCTCCATCTCAGACAAGCGTGTACTTTTGCGCCAGCTC
 TACTCTCTGTGGGATCTGCAGGAAACCCAGTACTTTGGACCAGGCACAAGACTGT
 TAGTGCTGGAGGACCTGAAGAACGTGTTCCCCCAGAGGTGGCCGTGTTGAGCCT
 AGCGAGGCCGAGATCAGCCACACCCAGAAAGCCACCCTCGTGTGCCTGGCCACCGG
 CTTTTACCCCGACCACGTGGAACCTGTCTTGGTGGGTCAACGGCAAAGAGGTGCACA
 GCGGCGTCTGCACCGACCCCCAGCCCTGAAAGAGCAGCCCGCCCTGAACGACAGC
 CGGTACTGTCTGAGCAGCAGACTGAGAGTGTCCGCCACCTTCTGGCAGAACCCCG
 GAACCACTTCAGATGCCAGGTGCAGTTCTACGGCCTGAGCGAGAACGACGAGTGG
 ACCAGGACCGGGCCAAGCCCGTGACCCAGATCGTGTCTGCTGAGGCCTGGGGCAGA
 GCCGATTGCGGCTTACCAGCGAGAGCTACCAGCAGGGCGTGCTGAGCGCCACCAT 40
 CCTGTACGAGATCCTGCTGGGCAAGGCCACCCTGTACGCCGTGCTGGTGTCCGCC
 TGGTGTGCTGATGGCCATGGTCAAGCGGAAGGACAGCCGGGGC (配列番号 2 5 4)
 ATGGGCACATCTCTTCTCTGCTGGATGGCTCTTTGTCTGCTTGGAGCCGATCATGCC
 GATACAGGAGTTAGCCAGGATCCTAGACACAAGATCACCAAGAGAGGCCAGAATGT
 GACCTTCCGGTGCATCCTATCTCTGAGCACAACAGGCTGTACTGGTACAGACAAA
 CACTGGGACAAGGACCTGAGTTCCTGACCTACTTCCAGAACGAAGCCCAGCTGGAG
 AAGTCTAGACTTCTGAGCGACAGATTTAGCGCCGAGAGACCTAAAGGCAGCTTTAG
 CACCCTGGAGATCCAGAGAACAGAACAGGGCGATTCTGCCATGTACCTGTGTGCTA
 GCAGCTTTTCTGATGGAGGCGCCACCGATACACAGTATTTCCGGACCTGGCACAAGA
 CTGACAGTGCTGGAGGACCTGAAGAACGTGTTCCCCCAGAGGTGGCCGTGTTGGA 50

GCCTAGCGAGGCCGAGATCAGCCACACCCAGAAAGCCACCCTCGTGTGCCTGGCCA
 CCGGCTTTTACCCCGACCACGTGGAAGTCTTGGTGGGTCAACGGCAAAGAGGTG
 CACAGCGGCGTCTGCACCGACCCCGAGCCCTGAAAGAGCAGCCCGCCCTGAACGA
 CAGCCGGTACTGTCTGAGCAGCAGACTGAGAGTGTCCGCCACCTTCTGGCAGAACC
 CCGGAACCACTTCAGATGCCAGGTGCAGTTCTACGGCCTGAGCGAGAACGACGAG
 TGGACCCAGGACCGGGCCAAGCCCGTGACCCAGATCGTGTCTGCTGAGGCCTGGGG
 CAGAGCCGATTGCGGCTTCACCAGCGAGAGCTACCAGCAGGGCCTGCTGAGCGCCA
 CCATCCTGTACGAGATCCTGCTGGGCAAGGCCACCCTGTACGCCGTGCTGGTGTCC
 GCCCTGGTGTGATGGCCATGGTCAAGCGGAAGGACAGCCGGGGC (配列番号 2 5 5)

10

ATGCTGCTTCTTCTCCTCCTTCTCGGACCTGCTGGATCTGGATTAGGAGCTGTTGTG
 TCTCAGCACCTTCTTGGGTGATCTGTAAAAGCGGCACAAGCGTGAAGATCGAGTG
 CAGAAGCCTGGACTTTCAGGCCACAACCATGTTCTGGTATAGGCAGTTCCCAAGC
 AGTCTCTGATGCTGATGGCCACCTCTAATGAGGGCTCTAAGGCCACATATGAACAG
 GGAGTGGAGAAGGACAAGTTCCTGATCAACCACGCCTCTCTGACCCTGTCTACCCT
 GACAGTTACATCTGCCACCTGAGGATAGCAGCTTTTACATCTGTAGCGCCAGAC
 CTCACAGCCTGACCGATAACAGTACTTTGGCCCTGGCACAAGACTGACAGTGTTA
 GAAGACCTGAAGAACGTGTTCCCCCAGAGGTGGCCGTGTTTCGAGCCTAGCGAGGC
 CGAGATCAGCCACACCCAGAAAGCCACCCTCGTGTGCCTGGCCACCGGCTTTTACC
 CCGACCACGTGGAAGTGTCTTGGTGGGTCAACGGCAAAGAGGTGCACAGCGGCGTC
 TGCACCGACCCCGAGCCCTGAAAGAGCAGCCCGCCCTGAACGACAGCCGGTACTG
 TCTGAGCAGCAGACTGAGAGTGTCCGCCACCTTCTGGCAGAACCCCGGAACCACT
 TCAGATGCCAGGTGCAGTTCTACGGCCTGAGCGAGAACGACGAGTGGACCCAGGAC
 CGGGCCAAGCCCGTGACCCAGATCGTGTCTGCTGAGGCCTGGGGCAGAGCCGATTG
 CGGCTTACCAGCGAGAGCTACCAGCAGGGCGTGCTGAGCGCCACCATCCTGTACG
 AGATCCTGCTGGGCAAGGCCACCCTGTACGCCGTGCTGGTGTCCGCCCTGGTGTG
 ATGGCCATGGTCAAGCGGAAGGACAGCCGGGGC (配列番号 2 5 6)

20

METLLGLLILWLQLQWVSSKQEVTVQIPAALSVPEGENLVLNCSFTDSAIYNLQWFRQ
 DPGKGLTSLLLIQSSQREQTSGRNLNASLDKSSGRSTLYIAASQPGDSATYLCVAVKETS
 GSRLTFGEGTQLTVNP (配列番号 2 5 7)

30

MTRVSLWVAVVSTCLESGMAQTVTQSQPEMSVQEAETVTLSCITYDTSENNYLF
 WYKQPPSRQMILVIRQEAYKQQNATENRFSVNFQKAASFSLSKISDSQLGDTAMYFC
 AFYPSYTSYTYKYIFGTGTRLKVLAN (配列番号 2 5 8)

MAMLLGASVLILWLQPDWVNSQQKNDDQQVKQNSPSSVQEGRISILNCDYTNSM
 FDYFLWYKKYPAEGPTFLISSIKDKNEDGRFTVFLNKS AKHLSLHIVPSQPGDSAV
 YFCAASGTGGSYIPTFGRGTS LIVHPY (配列番号 2 5 9)

MAMLLGASVLILWLQPDWVNSQQKNDDQQVKQNSPSSVQEGRISILNCDYTNSM
 FDYFLWYKKYPAEGPTFLISSIKDKNEDGRFTVFLNKS AKHLSLHIVPSQPGDSAV
 YFCAASGIGDYKLSFGAGTTVTVRAN (配列番号 2 6 0)

40

MVKIRQFLLAILWLQLSCVSAKNEVEQSPQNLTAEQEFITINCSYSVGISALHWL
 QQHPGGGIVSLFMLSSGKKKHGR LIATINI QEKHSSLHITASHPRDSAVYICAVRTSY
 DKVIFGPGTSLSVIPN (配列番号 2 6 1)

MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYS DRGSQSFFW
 YRQYSGKSP ELIMFIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSL LIRDSQP SDSATYLCVAVNL
 LGATGYSTLTFGKGTMLLVSP (配列番号 2 6 2)

MWGVFLLYVSMKMGTTGQNI DQPT EM TATEGAI VQINCTYQTS GFNGLFWYQQH
 AGEAPTFLSYNVL DGLEEKGRFSSFLSR SKGYSYLLKELQMKDSASYLCVAVRGINDY
 KLSFGAGTTVTVRAN (配列番号 2 6 3)

MEKMLECAFIVLWLQLGWLSGEDQVTQSPEALRLQEGESSLNCSYTVSGLRGLFW
 YRQDPGKGPEFLFTLYSAGEEKEKERL KATLTKKESFLHITAPKPEDSATYLCAVITG

50

FQKLVFGTGTRLLVSPN (配列番号 2 6 4)

MRLVARVTVFLTFTGTTIDAKTTQPTSMDCAEGRAANLPCNHSTISGNEYVYWYRQIH
SQGPQYIIHGLKNNETNEMASLIITEDRKSSTLILPHATLRDTAVYYCIAGVGRGQNF
VFGPGTRLSVLPY (配列番号 2 6 5)

MEKNPLAAPLLILWFHLDCVSSILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCSFPSSNFYALHW
YRWETAKSPEALFVMTLNGDEKKGKRISATLNTKEGYSYLYIKGSQPEDSATYLCAF
HPNFGNEKLTFTGTGTRLTIIIPN (配列番号 2 6 6)

MEKMLECAFIVLWLQLGWLSGEDQVTQSPEALRLQEGESSLNCSYTVSGLRGLFW
YRQDPGKGPEFLFTLYSAGEEKEKERLKATLTKKESFLHITAPKPEDSATYLCAVQPR
GDGSSNTGKLIFGQGTTLQVKP (配列番号 2 6 7)

10

IQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKCVLDMRSMDFK
SNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPRESSCDVKLVEKSFETDTNLNLFQNL
VIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS (配列番号 2 6 8)

MGTSLLCWVVLGFLGTDHTGAGVSQSPRYKVTKRQDVALRCDPISGHVSLYWYRQ
ALGQGPEFLTYFNIEAQQDKSGLPNDRFSAERPEGSISTLTIQRTEQRDSAMYRCASS
LTGSYEQYFGPGTRTLVTE (配列番号 2 6 9)

MLLLLLLLGPAGSGLGAVVSQHPSWVICKSGTSSVKIECRSLDFQATTMFWYRQFPK
QSLMLMATSNEGSKATYEQGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICSATPE
ASSPYEQYFGPGTRTLVTE (配列番号 2 7 0)

20

MGPGLLHWMALCCLLGTGHGDAMVIQNPRYQVTQFGKPVTLSQSQTLNHNVMYWY
QQKSSQAPKLLFHYYDKDFNNEADTPDNFQSRPNTSFCFLDIRSPGLGDAAMYLC
TSNLQGRQPQHFGDGTRLSILE (配列番号 2 7 1)

MLSPDLPSAWNTRLLCHVMLCCLLGAVSVAAGVIQSPRHLIKEKRETATLKCYPIPR
HDTVYWYQQGPGQDPQFLISFYEKMQSDKGSIPDRFSAQQFSDYHSELNMSLELG
DSALYFCASSRLRGRETQYFGPGTRLLVLE (配列番号 2 7 2)

MGTRLLCWVVLGFLGTDHTGAGVSQSPRYKVAKRQDVALRCDPISGHVSLFWYQ
QALGQGPEFLTYFQNEAQLDKSGLPSDRFFAERPEGSVSTLKIQRTEQEDSAVYLCA
SSLGQAYEQYFGPGTRTLVTE (配列番号 2 7 3)

MGTRLLCWVAFCLLVEELIEAGVVQSPRYKIIKKQPVAFWCNPISGHNTLYWYLQ
NLGQGPELLIRYENEEAVDDSQLPKDRFSAERLKGVDSTLKIQPAELGDSAVYLCASS
LTRGAEAFFGQGTTLVTE (配列番号 2 7 4)

30

MSNQVLCCVLCFLGANTVDGGITQSPKYLFRKEGQNVTLSCQNLNHDAMYWYR
QDPGQGLRLIYYSQIVNDFQKGDIAEGYSVSREKKESFPLTVTSAQKNPTAFYLCASS
RDREQESPLHFGNGTRTLVTE (配列番号 2 7 5)

MGPQLLGYVVLCLLGAQVVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYR
QDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPEGYKVSREKRNFLILESPSPNQTSLYFCAS
SFSGGTYEQYFGPGTRTLVTE (配列番号 2 7 6)

MLSPDLPSAWNTRLLCHVMLCCLLGAVSVAAGVIQSPRHLIKEKRETATLKCYPIPR
HDTVYWYQQGPGQDPQFLISFYEKMQSDKGSIPDRFSAQQFSDYHSELNMSLELG
DSALYFCASSYRGGSTYEQYFGPGTRTLVTE (配列番号 2 7 7)

40

MSTRLLCWMALCCLLGAELSEAQAQSPRYKITEKSAVAFWCDPISGHATLYWYRQ
ILGQGPELLVQFQDESVDVDDSQLPKDRFSAERLKGVDSTLKIQPAELGDSAMYLCAS
SQRDSPNEKLLFFGSGTQLSVLE (配列番号 2 7 8)

MGCRLCCAVLCLLGAVPMETGVTQTPRHLVGMNTNKKSLKCEQHLGHNAMYWY
KQSAKKPLELMFVYSLEERVENNSVPSRFSPECNSSLFLHLHTLQPEDSALYLCA
SSQDPYKLSGNTIYFGECSWLTVTE (配列番号 2 7 9)

DLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVNGKEVHSGVC
TDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQVQFYGLSENDEWTQDR
AKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVLSALVMA
MVKRKDF (配列番号 2 8 0)

50

DLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYDPDHVELSWVWVNGKEVHSGVC
TDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDR
AKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLM
MVKRKDSRG (配列番号 2 8 1)
MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQSFFW
YRQYSGKSPELIMFIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLRDSQPSDSATYLCAVNI
GNHDMRFGAGTRLTVKPN (配列番号 2 8 2)
MEKMLECAFIVLWLQLGWLSGEDQVTQSPEALRLQEGESSLNCSYTVSGLRGLFW
YRQDPGKGPFLFTLYSAGEEKEKERLKATLTKKESFLHITAPKPEDSATYLCAVQT
MDGNQFYFGTGTSLTVIPN (配列番号 2 8 3)
MACPGFLWALVISTCLEFSMAQTVTQSQPEMSVQEAETVTLSCITYDTSESDYYLFW
YKQPPSRQMILVIRQEAYKQQNATENRFSVNFQKAAKSFSLKISDSQLGDAAMYFCA
SSPGTYKYIFGTGTRLKVLAN (配列番号 2 8 4)
MTRVSLWVAVVSTCLESGMAQTVTQSQPEMSVQEAETVTLSCITYDTSESNYYLFW
YKQPPSRQMILVIRQEAYKQQNATENRFSVNFQKAAKSFSLKISDSQLGDTAMYFCA
FNPWENYGQNFVFGPGTRLSVLPY (配列番号 2 8 5)
IQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFK
SNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNLFQNL
VIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS (配列番号 2 8 6)
MGCRLCCAVLCLLGAVPIDTEVTQTPKHLVGMGMNTNKKSLKCEQHMGHARAMYWYK
QKAKKPELMFVYSYEKLSINESVPSRFSPECNSSLNLHLHALQPEDSALYLCASS
QGTSGADTQYFGPGTRTLVLE (配列番号 2 8 7)
MSIGLLCCAALSLLWAGPVNAGVTQTPKFQVLKTGQSMTLQCAQDMNHEYMSWYR
QDPGMGLRLIHYSVGAGITDQGEVPNGYNVSRSTTEDFPLRLLSAAPSQTSVYFCAS
SYSLWDLQETQYFGPGTRLLVLE (配列番号 2 8 8)
MGTSLLCWMALCLLGADHADTGVSQDPRHKITKRGQNVTFRCDPISEHNRLYWYR
QTLGQGPEFLTYFQNEAQLEKSRLSDRFSRFAERPKGSFSTLEIQRTEQGDSAMYL
CASFSDDGGATDTQYFGPGTRTLVLE (配列番号 2 8 9)
MLLLLLLLGPAAGSGLGAVVSQHPSWVICKSGTTSVKIECRSLDFQATTMFWYRQFPK
QSLMLMATSNEGSKATYEQQGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICSARP
HSLTDTQYFGPGTRTLVLE (配列番号 2 9 0)
DLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYDPDHVELSWVWVNGKEVHSGVC
TDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDR
AKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLM
MVKRKDSRG (配列番号 2 9 1)

10

20

30

【 0 1 9 5 】

一部の実施形態では、TCR構築物は、ヒトパピローマウイルス（HPV）特異的TCR鎖を含む。一部の実施形態では、HPV特異的TCR鎖を含むTCR構築物は、HPV 18 E6タンパク質、および/またはHPV 18 E7タンパク質を標的とするTCRアルファ鎖およびTCRベータ鎖を含む。一部の実施形態では、HPV 18 E6エ
ピトープは、HPV 18 E6タンパク質のアミノ酸121～135および/またはア
ミノ酸77～91である。一部の実施形態では、HPV特異的TCR鎖を含むTCR構築
物は、HPV 18 E7タンパク質を標的とするTCRアルファ鎖およびTCRベータ
鎖を含む。一部の実施形態では、HPV 18 E7エピトープは、アミノ酸11～19
である。一部の実施形態では、HPV特異的TCR配列、TCR可変ドメイン配列、CD
R配列、および/またはTCR定常ドメイン配列は、国際特許出願公開第WO2015/
009604A1号に記載されており、これは、本明細書に記載される目的のために参照
により本明細書に組み込まれる。

40

【 0 1 9 6 】

B . NK細胞

50

TCR/CD3受容体複合体を発現するように改変されたNK細胞は、新鮮または凍結を含む任意の適切な供給源から得ることができる。ある特定の実施形態では、NK細胞は、当技術分野において周知の方法により、ヒト末梢血単核細胞(PBMC)、非刺激白血球産物(PBSC)、NK細胞株(例えば、NK-92)、ヒト胚性幹細胞(hESC)、人工多能性幹細胞(iPSC)、骨髓、または臍帯血から誘導される。具体的には、NK細胞は、臍帯血(CB)、末梢血(PB)、骨髓、幹細胞、NK細胞株、またはこれらの混合物から単離することができる。特定の実施形態では、NK細胞はプールされたCBから単離される。CBは、2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれより多い単位からプールされ得る。NK細胞は、レシピエント個体に関して自家であっても同種であってもよい。単離されたNK細胞は、細胞療法を投与される対象に対してハプロタイプがマッチしていても、マッチしていなくてもよい。例えば、NK細胞は、ヒトにおけるCD16およびCD56などの特異的表面マーカーによって検出することができる。一部の場合には、NK細胞の供給源は臍帯血であり、NK細胞は異種の細胞混合物として臍帯血中に存在してもよく、CD3を発現するある特定の細胞が枯渇していてもよい。他の方法では、CD34+細胞の単離によってNK細胞を駆動するために臍帯CBが使用される。

10

【0197】

NK細胞は、1つまたは複数の炎症性サイトカインで事前活性化されてもよく、拡大されても拡大されなくてもよい。一部の場合には、NK細胞は、CD3 \pm TCRを発現するように改変する前、またはCD3 \pm TCR複合体を発現するように改変した後に、事前活性化される。具体的な実施形態では、NK細胞の事前活性化は、単離されたNK細胞を、1種または複数種のサイトカインの存在下で培養することを含み得る。NK細胞は、IL-2、または共通ガンマ鎖に結合する他のサイトカイン(例えば、IL-7、IL-12、IL-15、IL-18、IL-21など)で刺激されてもよい。特定の実施形態では、事前活性化サイトカインは、IL-12、IL-15、IL-18、およびこれらの組合せからなる群より選択され得る。1種または複数種のさらなるサイトカインが、事前活性化ステップに使用され得る。事前活性化は、5~72時間、例えば10~50時間、特に10~20時間、例えば12時間、13時間、14時間、15時間、16時間、17時間、18時間、19時間、または20時間、特に約16時間などの短時間であってもよい。事前活性化培養物は、0.1~150 ng/mL、例えば0.5~50 ng/mL、特に1~20 ng/mL、例えば2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、または15 ng/mL、特に約10 ng/mLの濃度のIL-12を含んでもよい。事前活性化培養物は、10~100 ng/mL、例えば40~60 ng/mL、特に45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、または55 ng/mL、特に約50 ng/mLの濃度のIL-18および/またはIL-15を含んでもよい。

20

30

【0198】

一部の場合には、NK細胞は、CD3 \pm TCR複合体を発現するように改変する前、またはCD3 \pm TCR複合体を発現するように改変した後に、拡大される。事前活性化されたNK細胞は、人工抗原提示細胞(aAPC)の存在下で拡大され得る。事前活性化されたNK細胞は、拡大前に、例えば2、3、4、または5回、特に3回洗浄されてもよい。aAPCは、CD137リガンドおよび/または膜結合性サイトカインを発現するように操作され得る。膜結合性サイトカインは、膜結合性IL-21(mIL-21)または膜結合性IL-15(mIL-15)であり得る。特定の実施形態では、aAPCは、CD137リガンドおよびmIL-21を発現するように操作される。aAPCは、白血病細胞などのがん細胞由来であってもよい。aAPCは、内因性のHLAクラスI、II、またはCD1d分子を発現しない場合がある。これらは、ICAM-1(CD54)およびLFA-3(CD58)を発現し得る。特に、aAPCは、K562細胞、例えばCD137リガンドおよびmIL-21を発現するように操作されたK562細胞であってもよい。aAPCは照射されてもよい。工学的操作は、レトロウイルス形質導入など、当技術分野で公知の任意の方法によるものであってもよい。拡大は、約2~30日間、例えば3

40

50

～20日間、特に12～16日間、例えば12、13、14、15、16、17、18または19日間、特に約14日間であり得る。事前活性化されたNK細胞およびaAPCは、約3：1～1：3、例えば2：1、1：1、1：2、特に約1：2の割合で存在し得る。拡大培養は、IL-2などの拡大を促進するサイトカインをさらに含んでもよい。IL-2は、約10～500U/mL、例えば100～300U/mL、特に約200U/mLの濃度で存在してもよい。IL-2は、例えば2～3日ごとに、拡大培養中に補充することができる。aAPCは、少なくとも2回目、例えば約7日間拡大した時点で培養に添加することができる。

【0199】

特定の実施形態では、NK細胞は、NK細胞によって分泌されるか、またはNK細胞膜に係留された、IL-21、IL-12、IL-18、IL-23、IL-7、またはIL-15を含む1つまたは複数の膜結合サイトカインをトランスフェクトまたは形質導入される。このような場合には、膜結合サイトカインは、例えばCD8、CD28、CD27、B7H3、IgG1、IgG4、CD4、DAP10、DAP12の膜貫通ドメインなどの特定の膜貫通ドメインでNK細胞膜に係留され得る。

10

【0200】

調製後、改変されたNK細胞は直ちに注入されてもよく（有効量の1つまたは複数の二重特異性抗体または多重特異性抗体を含む）、NK細胞は凍結保存などによって保存されてもよい。ある特定の態様では、細胞は、約1、2、3、4、または5日以内にバルク集団として*ex vivo*で数日間、数週間、または数か月間増殖させることができる。

20

【0201】

III. 異種タンパク質

具体的な実施形態では、NK細胞は、TCR/CD3複合体の1つまたは複数の構成成分を発現するだけでなく、1つまたは複数の他の異種タンパク質を発現するようにも改変される。異種タンパク質は、少なくともその活性化、持続性、拡大、ホーミング、および/または細胞傷害性を含む、あらゆる方法でNK細胞の活性を促進することができる。

【0202】

A. 二重特異性抗体または多重特異性抗体

一部の実施形態では、NK細胞は、1つまたは複数の二重特異性抗体または多重特異性抗体を発現するように改変されるが、他の場合には、NK細胞は抗体を発現しないが、抗体はNK細胞と併せて利用される。

30

【0203】

NK細胞が抗体を発現するように改変される場合、抗体は、標的細胞を破壊するために、特定の免疫エフェクター細胞と特定の標的細胞との橋渡しをするエンゲージャーとなり得る。本開示では、改変されたNK細胞を標準的なT細胞エンゲージャー（BiTE）と共に使用することができ、これは、改変されたNK細胞が、多くの場合、BiTEエンゲージャーが結合するT細胞抗原であるCD3を発現するように改変されているからである。このような場合には、本発明において使用されるBiTEは、意図されるレシピエント個体の医学的状態に合わせたがん抗原またはウイルス抗原を標的とすることもできる。例えば、BiTEは、個体のがんのがん細胞に特徴的ながん抗原に結合するように調整され得る。BiTEの抗CD3抗体は、CD3鎖、CD3鎖、CD3鎖、またはCD3鎖を標的とすることができる。

40

【0204】

一部の場合には、NK細胞をBiTEを用いた治療法として利用することができるCD3複合体（TCRを含むかまたは含まない）を発現させることに加えて、NK細胞を、1つまたは複数の二重特異性NKエンゲージャー（BiKE）を発現するように（または発現させず、代わりに併用するように）改変することができる。BiKEは、NK細胞上に天然に発現する表面タンパク質を含むNK細胞上の表面タンパク質に結合する抗体を含み、所望の標的抗原に結合する抗体も含む。BiKEは、例えば、CD16、CS1、CD56、NKG2D、NKG2C、DNAM、2B4、CD2、NCR、KIRなどのNK

50

表面タンパク質の抗体を介してNK細胞を標的とすることができる。このような場合には、本発明において使用されるBiKEは、意図されるレシピエント個体の医学的状態に合わせたがん抗原またはウイルス抗原を標的とすることもできる。例えば、BiKEは、個体のがんのがん細胞に特徴的ながん抗原に結合するように調整され得る。

【0205】

NK細胞がCD3複合体(TCRを伴うか伴わない)および1つまたは複数のBiKEを発現する実施形態では、CD3複合体構成成分(TCRを含むかまたは含まない)および1つまたは複数のBiKEを細胞にトランスフェクトまたは形質導入するために、1つまたは複数のベクターが利用され得る。一部の場合には、1つまたは複数のCD3複合体構成成分(TCRを含むか含まないか)およびBiKEは、同じマルチシストロニックベクター上にあってもなくてもよい。

10

【0206】

B. 操作された受容体

具体的な実施形態では、NK細胞は、1つまたは複数の操作された受容体が発現するように操作される。一部の場合には、操作された受容体は、あらゆる種類のがん抗原またはウイルス抗原を標的とする操作された抗原受容体である。受容体は、意図されたレシピエント個体の医学的状態に基づいて、所望の抗原を標的とするように調整することができる。

【0207】

一部の実施形態では、操作された抗原受容体はキメラ抗原受容体(CAR)である。NK細胞は、少なくとも1つのCARをコードするように改変されてもよく、CARは、例えば、第一世代、第二世代、または第三世代またはそれ以降の世代であってもよい。CARは、2つ以上の異なる抗原に対して二重特異的であってもよく、またはそうでなくてもよい。CARは、1つまたは複数の共刺激ドメインを含んでいてもよい。各共刺激ドメインは、例えば、TNFRスーパーファミリーのメンバー、CD28、CD137(4-1BB)、CD134(OX40)、DAP10、DAP12、CD27、CD2、CD5、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、Lck、TNFR-I、TNFR-II、Fas、CD30、CD27、NKG2D、2B4M、CD40またはこれらの組合せなどのいずれか1つまたは複数の共刺激ドメインを含んでもよい。具体的な実施形態では、CARは、CD3ゼータを含む。ある特定の実施形態では、CARは、1つまたは複数の特定の共刺激ドメインを欠く;例えば、CARは、4-1BBを欠く、および/またはCD28を欠く場合がある。

20

30

【0208】

特定の実施形態では、細胞内のCARポリペプチドは、抗原結合ドメインと膜貫通ドメインとを連結する細胞外スペーサードメインを含み、これはヒンジと呼ばれることがある。細胞外スペーサードメインには、抗体のFc断片またはその断片もしくは誘導体、抗体のヒンジ領域またはその断片もしくは誘導体、抗体のCH2領域、抗体のCH3領域、人工スペーサ配列、またはこれらの組合せが含まれるが、これらに限定されない。細胞外スペーサードメインの例としては、CD8-アルファヒンジ、CD28、Gly3などのポリペプチドからなる人工スペーサー、またはIgG(例えば、ヒトIgG1またはIgG4)のCH1、CH3ドメインが挙げられるが、これらに限定されない。特定の場合には、細胞外スペーサードメインは、(i)IgG4のヒンジ、CH2およびCH3領域、(ii)IgG4のヒンジ領域、(iii)IgG4のヒンジおよびCH2、(iv)CD8-アルファもしくはCD4のヒンジ領域、(v)IgG1のヒンジ、CH2およびCH3領域、(vi)IgG1のヒンジ領域または(vii)IgG1のヒンジおよびCH2、(viii)CD28のヒンジ領域、またはこれらの組合せを含み得る。具体的な実施形態では、ヒンジはIgG1由来であり、ある特定の態様では、CARポリペプチドは、特定のIgG1ヒンジアミノ酸配列を含むか、または特定のIgG1ヒンジ核酸配列によってコードされている。

40

【0209】

50

CARの膜貫通ドメインは、天然の供給源に由来しても合成の供給源に由来してもよい。供給源が天然である場合、ドメインは、一部の態様では、いずれかの膜結合タンパク質または膜貫通タンパク質に由来する。膜貫通領域は、T細胞受容体のアルファ鎖、ベータ鎖またはゼータ鎖、CD28、CD3ゼータ、CD3イプシロン、CD3ガンマ、CD3デルタ、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154、ICOS/CD278、GITR/CD357、NKG2D、およびDAP分子、例えばDAP10またはDAP12に由来するものを含む(すなわち、少なくともこれらのうちの膜貫通領域を含む)。あるいは、膜貫通ドメインは、一部の実施形態では、合成である。一部の態様では、合成膜貫通ドメインは、ロイシンおよびバリンなどの疎水性残基を主に含む。一部の態様では、フェニルアラニン、トリプトファンおよびバリンのトリプレットが合成膜貫通ドメインの両端に見られることがある。

10

【0210】

一部の実施形態では、操作された受容体は、1つまたは複数のホーミング受容体(接着分子を利用する事象などでは、必ずしもシグナル放出のためでなくとも標的にホーミングし得る)および/または1つまたは複数のケモカイン受容体を利用する。ケモカイン受容体の例としては、CXCKeモカイン受容体、CCケモカイン受容体、CX3CKeモカイン受容体およびXCケモカイン受容体が挙げられる。特定の場合には、ケモカイン受容体は、CCR2、CCR3、CCR5、CCR8、CCR7、CXCR3、L-セレクチン(CD62L)CXCR1、CXCR2、またはCX3CR1の受容体である。

20

【0211】

C. サイトカイン

一部の実施形態では、NK細胞を発現する細胞は、1つまたは複数の異種サイトカインを発現するように操作され、および/または1つまたは複数の異種サイトカインの正常発現を上方調節するように操作される。細胞は、他の遺伝子と同じベクター上で1つまたは複数のサイトカインについて形質導入またはトランスフェクトされてもされなくてもよい。

【0212】

TCR/CD3複合体の任意の構成成分とは別のポリペプチドとしてなど、ベクターから1つまたは複数のサイトカインを同時発現させることができる。例えば、インターロイキン-15(IL-15)は組織限定的であり、病理学的条件下でのみ、血清中または全身的にいかなるレベルでも観察される。IL-15は養子療法に望ましいいくつかの特性を有する。IL-15は、恒常性サイトカインであり、ナチュラルキラー細胞の発生および細胞増殖を誘導し、腫瘍常在細胞の機能抑制を緩和することにより、定着腫瘍の根絶を促進し、活性化誘導性細胞死(AICD)を阻害する。IL-15に加えて、他のサイトカインも想定される。これには、サイトカイン、ケモカイン、およびヒトへの適用に使用される細胞の活性化および増殖に寄与する他の分子が含まれるが、これらに限定されない。IL-15を発現するNK細胞は、支持的サイトカインシグナル伝達を継続することが可能であり、これは注入後の生存に有用である。

30

【0213】

具体的な実施形態では、細胞は、外因的に供給された1つまたは複数のサイトカインを発現する。一例として、サイトカインは、IL-15、IL-12、IL-2、IL-18、IL-21、IL-23、GM-CSF、またはこれらの組合せである。サイトカインは、細胞内の発現ベクターから発現されるため、NK細胞に外因的に供給される場合がある。代替的な場合には、細胞内の内因性サイトカインは、サイトカインのプロモーター部位における遺伝子組換えなどの内因性サイトカインの発現調節の操作により上方調節される。サイトカインが発現構築物上で細胞に供給される場合には、サイトカインは、TCR複合体の有無にかかわらず、CD3複合体の1つまたは複数の構成成分と同じベクターからコードされ得る。

40

【0214】

50

一部の実施形態では、IL-15の特定の配列が、以下に示すようなものとして利用される（下線はシグナルペプチド配列を意味する）：

ATGCGCATTAGCAAGCCCCACCTGCGGAGCATCAGCATCCAGTGCTACCTGTGCCT
GCTGCTGAACAGCCACTTCCTGACCGAGGCCGGGCATCCACGTGTTTCATCCTGGGCT
GCTTCAGCGCCGACTGCCCAAGACCGAGGCCAACTGGGTGAACGTGATCAGCGAC
CTGAAGAAGATCGAGGACCTGATCCAGAGCATGCACATCGACGCCACCCTGTACAC
CGAGAGCGACGTGCACCCAGCTGCAAGGTGACCGCCATGAAGTGCTTTCTGCTGG
AACTGCAGGTGATCAGCCTGGAAAGCGGCGACGCCAGCATCCACGACACCGTGGAG
AACCTGATCATCCTGGCCAACAACAGCCTGAGCAGCAACGGCAACGTGACCGAGAG
CGGCTGCAAAGAGTGCGAGGAACTGGAAGAGAAGAACATCAAAGAGTTTCTGCAGA

10

GCTTCGTGCACATCGTGAGATGTTTCATCAACACCAGC（配列番号49）
MRISKPHLRSISIQCYLCLLLNSHFLTEAGIHVFILGCF SAGLPKTEANWVNVISDLK
KIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLLELQVISLES GDASIHDTVENLIIL
ANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS（配列番号48）

【0215】

D. 抗原

本開示の改変されたNK細胞は、1つまたは複数の特定の抗原を標的とする二重特異性抗体または多重特異性抗体と共に利用される。加えて、NK細胞は、1つまたは複数の特定の抗原を標的とする操作された抗原受容体で改変され得る。NK細胞が1つまたは複数の操作された抗原受容体により改変される場合、二重特異性抗体または多重特異性抗体によって標的とされる抗原、および1つまたは複数の操作された抗原受容体によって標的とされる抗原は、同じ抗原であってもそうでなくてもよい。一部の場合には、二重特異性抗体または多重特異性抗体が標的とする抗原、および1つまたは複数の操作された抗原受容体が標的とする抗原は異なる抗原であるが、同じタイプのがんと関連している。

20

【0216】

抗体および/または操作された抗原受容体が標的とする抗原の中には、養子細胞療法を介して標的とされる疾患、状態、または細胞型に関連して発現されるものがある。疾患および状態の中には、増殖性、腫瘍性、および悪性の疾患および障害があり、血液がん、リンパ腫、白血病、および/または骨髄腫などの免疫系のがん、例えばB、T、骨髄性白血病、リンパ腫、および多発性骨髄腫を含むがんおよび腫瘍が含まれる。一部の実施形態では、抗原は、正常なまたは非標的の細胞または組織と比較して、疾患または状態の細胞、例えば腫瘍または病原性細胞上で選択的に発現または過剰発現される。他の実施形態では、抗原は正常細胞上で発現され、および/または操作された細胞上で発現される。

30

【0217】

本方法では、任意の適切な抗原を標的とすることができる。抗原は、一部の場合には、ある特定のがん細胞には関連するが、非がん細胞には関連しない場合がある。例示的な抗原としては、感染因子由来の抗原分子、自家/自己抗原、腫瘍/がん関連抗原、腫瘍ネオ抗原が挙げられるが、これらに限定されない（Linnemannら、2015）。特定の態様では、抗原には、NY-ESO、CD19、EBNA、CD123、HER2、CA-125、TRAIL/DR4、CD20、CD22、CD70、CD38、CD123、CLL1、がん胎児性抗原、アルファフェトプロテイン、CD56、AKT、Her3、上皮腫瘍抗原、CD319（CS1）、ROR1、葉酸結合タンパク質、HIV-1エンベロープ糖タンパク質gp120、HIV-1エンベロープ糖タンパク質gp41、CD5、CD23、CD30、HERV-K、IL-11Ralpha、カップ鎖、ラムダ鎖、CSPG4、CD33、CD47、CLL-1、U5snRNP200、CD200、BAFF-R、BCMA、CD99、p53、変異p53、Ras、変異ras、c-Myc、細胞質セリン/スレオニンキナーゼ（例えば、A-Raf、B-Raf、およびC-Raf、サイクリン依存性キナーゼ）、MAGE-A1、MAGE-A2、MAGE-A3、MAGE-A4、MAGE-A6、MAGE-A10、MAGE-A12、MART-1、黒色腫関連抗原、BAGE、DAM-6、-10、GAGE-1、-2、-

40

50

8、GAGE-3、-4、-5、-6、-7B、NA88-A、MC1R、mda-7、gp75、Gp100、PSA、PSM、チロシナーゼ、チロシナーゼ関連タンパク質、TRP-1、TRP-2、ART-4、CAMEL、CEA、Cyp-B、hTERT、hTERT、iCE、MUC1、MUC2、ホスホイノシチド3キナーゼ(PI3K)、TRK受容体、PRAME、P15、RU1、RU2、SART-1、SART-3、ウィルムス腫瘍抗原(WT1)、AFP、-カテニン/m、カスパーゼ-8/m、CDK-4/m、ELF2M、GnT-V、G250、HAGE、HSP70-2M、HST-2、KIAA0205、MUM-1、MUM-2、MUM-3、ミオシン/m、RAGE、SART-2、TRP-2/INT2、707-AP、アネキシンII、CDC27/m、TPI/mbcra-bl、BCR-ABL、インターフェロン調節因子4(IRF4)、ETV6/AML、LDLR/FUT、Pml/RAR、腫瘍関連カルシウムシグナル伝達物質1(TACSTD1)TACSTD2、受容体チロシンキナーゼ(例えば、上皮成長因子受容体(EGFR)(特に、EGFRvIII)、血小板由来成長因子受容体(PDGFR)、血管内皮成長因子受容体(VEGFR)、VEGFR2、細胞質チロシンキナーゼ(例えば、srcファミリー、syk-ZAP70ファミリー)、インテグリン結合キナーゼ(ILK)、転写のシグナル伝達物質および活性化因子STAT3、STAT5、およびSTATE、低酸素誘導因子(例えば、HIF-1およびHIF-2)、Nuclear Factor-Kappa B(NF-B)、Notch受容体(例えば、Notch1-4)、NYESO1、c-Met、哺乳類ラパマイシン標的タンパク質(mTOR)、WNT、細胞外シグナル調節キナーゼ(ERK)、およびそれらの調節サブユニット、PMSA、PR-3、MDM2、メソセリン、腎細胞癌-5T4、SM22-アルファ、炭酸脱水酵素I(CAI)およびIX(CAIX)(G250としても公知)、STEAD、TEL/AML1、GD2、プロテイナーゼ3、hTERT、肉腫転座切断点、EphA2、ML-IAP、EpCAM、ERG(TMPRSS2ETS融合遺伝子)、NA17、PAX3、ALK、アンドロゲン受容体、サイクリンB1、ポリシアル酸、MYCN、RhoC、GD3、フコシルGM1、メソセリアン、PSCA、sLe、PLAC1、GM3、BORIS、Tn、GloboH、NY-BR-1、RGSS、SAGE、SART3、STn、PAX5、OY-TESS1、精子タンパク質17、LCK、HMWMAA、AKAP-4、SSX2、XAGE1、B7H3、レグマイン、TIE2、Page4、MAD-CT-1、FAP、MAD-CT-2、fos関連抗原1、CBX2、CLDN6、SPANX、TPTE、ACTL8、ANKRD30A、CDKN2A、MAD2L1、CTAG1B、SUNC1、およびLRRN1が含まれる。抗原の配列の例は、例えばGENBANK(登録商標)のデータベースにおいて、当技術分野で公知である:CD19(受託番号NG__007275.1)、EBNA(受託番号NG__002392.2)、WT1(受託番号NG__009272.1)、CD123(受託番号NC__000023.11)、NY-ESO(受託番号:NC__000023.11)、EGFRvIII(受託番号:NG__007726.3)、MUC1(受託番号:NG__029383.1)、HER2(受託番号:NG__007503.1)、CA-125(受託番号NG__055257.1)、WT1(受託番号NG__009272.1)、Mage-A3(受託番号NG__013244.1)、Mage-A4(受託番号NG__013245.1)、Mage-A10(受託番号NC__000023.11)、TRAIL/DR4(受託番号NC__000003.12)、および/またはCEA(受託番号NC__000019.10)。

【0218】

腫瘍関連抗原は、例として、前立腺がん、乳がん、結腸直腸がん、肺がん、膵臓がん、腎臓がん、中皮腫、卵巣がん、肝臓がん、脳腫瘍、骨がん、胃がん、脾臓がん、精巣がん、子宮頸がん、肛門がん、胆嚢がん、甲状腺がん、または黒色腫がん由来し得る。例示的な腫瘍関連抗原または腫瘍細胞由来抗原には、MAGE1、3、およびMAGE4(または国際特許公開第WO99/40188号に開示されているものなどの他のMAGE抗原);PRAME;BAGE;RAGE、Lage(NYESO1としても公知

); S A G E ; および H A G E または G A G E が含まれる。腫瘍抗原のこれらの非限定的な例は、黒色腫、肺癌、肉腫、および膀胱癌などの広範囲の腫瘍型で発現される。例えば、米国特許第 6, 544, 518 号を参照されたい。前立腺がん腫瘍関連抗原としては、例えば、前立腺特異的膜抗原 (P S M A)、前立腺特異的抗原 (P S A)、前立腺酸性リン酸塩、NKX3.1、および前立腺の 6 回膜上皮抗原 (S T E A P) が挙げられる。

【0219】

他の腫瘍関連抗原としては、P l u - 1、H A S H - 1、H a s H - 2、C r i p t o および C r i p t i n が挙げられる。さらに、腫瘍抗原は、自己ペプチドホルモン、例えば、多くのがんの処置に有用である 10 アミノ酸長の短いペプチドである全長ゴナドトロフィンホルモン放出ホルモン (G n R H) であってもよい。

10

【0220】

抗原には、正常細胞と比較して、腫瘍細胞において変異した遺伝子または腫瘍細胞において異なるレベルで転写された遺伝子に由来するエピトープ領域またはエピトープペプチド、例えば、テロメラゼ酵素、サバイピン、メソセリン、変異型 r a s、b c r / a b l 再配列、H e r 2 / n e u、変異型または野生型 p 5 3、チトクローム P 4 5 0 1 B 1、および N - アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ - V などの異常発現イントロン配列；骨髄腫および B 細胞リンパ腫において固有のイディオタイプを生成する免疫グロブリン遺伝子のクローン性再配列；ヒト乳頭腫ウイルスタンパク質 E 6 および E 7 などの腫瘍ウイルスプロセスに由来するエピトープ領域またはエピトープペプチドを含む腫瘍抗原；エプスタインバーウイルスタンパク質 L M P 2；癌胎児抗原およびアルファ - フェト

20

【0221】

E. 自殺遺伝子

特定の実施形態では、自殺遺伝子は、その使用を制御し、所望の事象および / または時間で細胞療法を終了できるようにするために、NK 細胞療法と併せて利用される。自殺遺伝子は、必要な時に形質導入細胞の死を誘発する目的で形質導入細胞において用いられる。1 つまたは複数の自殺遺伝子を含み得る本開示に包含される 1 つまたは複数のベクターを保有するように改変された本開示の細胞。一部の実施形態では、「自殺遺伝子」という用語は、本明細書で使用される場合、プロドラッグまたは他の薬剤の投与の際に、遺伝子産物の、その宿主細胞を死滅させる化合物への遷移をもたらす遺伝子として定義される。他の実施形態では、自殺遺伝子は、所望の場合、自殺遺伝子産物を標的とする薬剤 (例えば、抗体) によって標的とされる遺伝子産物をコードする。

30

【0222】

一部の場合には、細胞療法は、細胞療法を受ける個体および / または細胞療法を受けた個体が、サイトカイン放出症候群、神経毒性、アナフィラキシー / アレルギー、および / またはオンターゲット / オフ腫瘍毒性 (例として) などの 1 つまたは複数の有害事象の 1 つまたは複数の症状を示すか、または差し迫った場合を含め、1 つまたは複数の症状を有するリスクがあると考えられる場合に、任意の種類 of 1 つまたは複数の自殺遺伝子の利用の対象となり得る。自殺遺伝子の使用は、治療のための計画されたプロトコルの一部であってもよく、またはその使用の必要性が認められた際にのみ使用されてもよい。一部の場合には、治療が必要でなくなったため、自殺遺伝子またはその遺伝子産物を標的とする薬剤を使用して細胞療法が終了される。

40

【0223】

自殺遺伝子の利用は、個体にとって少なくとも 1 つの有害事象が発生した時点で開始することができ、その有害事象は、細胞療法の開始から継続的であるか否かを問わず、日常的なモニタリング時を含む任意の手段によって認識され得る。有害事象は、検査および / または試験により検出され得る。個体がサイトカイン放出症候群 (サイトカインストームと呼ばれることもある) を有する場合には、個体は、例えば、炎症性サイトカイン (単なる例として: インターフェロン - ガンマ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、I L

50

- 10、IL-6およびTNF-アルファ)の上昇；発熱；疲労；低血圧；低酸素症；頻脈；吐き気；毛細血管漏出；心臓／腎臓／肝臓の機能不全；またはこれらの組合せを有し得る。個体が神経毒性を有する場合には、個体は、錯乱、せん妄、無形成、および／または発作を有し得る。一部の場合には、個体は、C反応性タンパク質、IL-6、TNF-アルファ、および／またはフェリチンなど、サイトカイン放出症候群の発症および／または重症度に関連するマーカーについて検査される。

【0224】

自殺遺伝子の例には、操作された非分泌性（膜結合を含む）腫瘍壊死因子（TNF）-アルファ変異ポリペプチド（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、PCT/US19/62009を参照されたい）が含まれ、それらはTNF-アルファ変異体に結合する抗体の送達により影響を受ける場合がある。使用され得る自殺遺伝子／プロドラッグの組合せの例は、単純ヘルペスウイルス-チミジンキナーゼ（HSV-tk）とガンシクロビル、アシクロビル、またはFIAU；酸化還元酵素とシクロヘキシミド；シトシンデアミナーゼと5-フルオロシトシン；チミジンキナーゼチミジル酸キナーゼ（Tdk：：Tmk）とAZT；およびデオキシチジンキナーゼとシトシンアラビノシドである。プロドラッグの6-メチルプリンデオキシリボシドを毒性のプリン6-メチルプリンに変換する、いわゆる自殺遺伝子であるE.coliのプリンヌクレオシドホスホリラーゼが利用され得る。他の自殺遺伝子には、CD20、CD52、誘導性カスパーゼ9、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ（PNP）、チトクロームp450酵素（CYP）、カルボキシペプチダーゼ（CP）、カルボキシエステラーゼ（CE）、ニトロレダクターゼ（NTR）、グアニリボシルトランスフェラーゼ（XGRTP）、グリコシダーゼ酵素、メチオニン- , -リアーゼ（MET）、EGFRv3、およびチミジンホスホリラーゼ（TP）が例として含まれる。

【0225】

IV. 治療用組成物の投与

CD3を発現するNK細胞および二重特異性抗体または多重特異性抗体は、二重特異性抗体または多重特異性抗体の抗CD3抗体がCD3を発現するNK細胞上のCD3に結合できるように近接するような方法を含め、それを必要とする個体に投与される。一部の場合には、2つの構成成分は個体に別々に投与されるが、他の場合には、2つの構成成分はex vivoの方法などで投与前に一緒に複合体化される。別の実施形態では、NK細胞は抗体を発現する。一部の場合には、2つの構成成分は投与前に予め複合体化されず、患者への同時注入など、任意の適切な投与経路で同時投与される。

【0226】

本開示の実施形態は、医学的疾患または障害を処置または予防するための、本明細書で提供されるNK細胞および抗体を含む組成物の使用のための方法に関する。本方法は、治療有効量のCD3（±TCR）により改変されたNK細胞と抗体とを対象に投与し、それにより、疾患のリスクを低減すること、疾患の重症度を低減すること、および／または疾患の発症を遅延させることを含め、対象における疾患を処置または予防することを含む。本開示のある特定の実施形態では、がんまたは感染症は、NK細胞集団および対応する抗体を含む組成物の移入によって処置される。少なくとも一部の場合には、炎症性サイトカインを放出するために、NK細胞は、抗炎症性腫瘍微小環境を逆転させ、悪性腫瘍部位へのアクセサリ-免疫細胞の分化、活性化、および／または動員を促進することにより、適応免疫応答を増大させ得る。

【0227】

本発明の処置方法が有用であるがんには、固形腫瘍または血液腫瘍に見られるような、あらゆる悪性細胞型が含まれる。例示的な固形腫瘍としては、膵臓、結腸、盲腸、胃、脳、頭部、頸部、卵巣、腎臓、喉頭、肉腫、肺、膀胱、黒色腫、前立腺、および乳房からなる群から選択される器官の腫瘍を挙げることができるが、これらに限定されない。例示的な血液腫瘍としては、骨髄の腫瘍、T細胞またはB細胞の悪性腫瘍、白血病、リンパ腫、芽球腫、骨髄腫などが挙げられる。本明細書で提供される方法を使用して処置され得るが

んのさらなる例としては、肺がん（小細胞肺がん、非小細胞肺がん、肺の腺癌、および肺の扁平上皮癌を含む）、腹膜のがん、胃（g a s t r i c）がんまたは胃（s t o m a c h）がん（胃腸がんおよび胃腸間質がんを含む）、膵臓がん、子宮頸がん、卵巣がん、肝臓がん、膀胱がん、乳がん、大腸がん、結腸直腸がん、子宮内膜がんまたは子宮体がん、唾液腺がん、腎臓がんまたは腎がん、前立腺がん、外陰がん、甲状腺がん、各種の頭頸部がん、および黒色腫が挙げられるが、これらに限定されない。

【0228】

がんは、特に以下の組織型であってもよいが、これらに限定されるものではない：新生物、悪性腫瘍；がん腫；がん腫、未分化；巨細胞癌および紡錘細胞癌；小細胞癌；乳頭癌；扁平上皮癌；リンパ上皮癌；基底細胞癌；毛乳頭癌；移行細胞癌；乳頭移行細胞癌；腺癌；悪性ガストリノーマ；胆管癌；肝細胞癌；肝細胞癌と胆管癌の複合癌；海綿状腺癌；腺様嚢胞癌；腺腫性ポリープの腺癌；腺癌、家族性大腸ポリポーシス；固形癌；カルチノイド腫瘍、悪性；分葉-肺胞腺癌；乳頭腺癌；色素胞癌；好酸球癌；好酸球腺癌；好塩基球癌；明細胞腺癌；顆粒細胞癌；濾胞腺癌；乳頭状および濾胞状腺癌；非被包性硬化癌；副腎皮質癌；子宮内膜癌；皮膚付属器癌；アポクリン腺癌；脂腺癌；角質腺癌；粘表皮癌；嚢胞腺癌；乳頭状嚢胞腺癌；乳頭状漿液性嚢胞腺癌；粘液性嚢胞腺癌；粘液性腺癌；印環細胞癌；浸潤性管癌；髄様癌；小葉癌；炎症性癌；乳腺ページェット病；腺房細胞癌；腺扁平上皮がん；扁平上皮化生を伴う腺癌；胸腺腫（悪性）；卵巣間質腫瘍（悪性）；肉腫（悪性）；顆粒膜細胞腫瘍（悪性）；アンドロプラストーマ（悪性）；セルトリ細胞がん；ライディッヒ細胞腫瘍（悪性）；脂質細胞腫（悪性）；傍神経節腫（悪性）；乳房外傍神経節腫（悪性）；褐色細胞腫；血管肉腫；悪性黒色腫；無色素性黒色腫；表在拡大型黒色腫；悪性黒子型黒色腫；尖圭黒子型黒色腫；結節性黒色腫；巨大色素性母斑の悪性黒色腫；類上皮細胞黒色腫；悪性青色母斑；肉腫；線維肉腫；悪性線維性組織球腫；粘液肉腫；脂肪肉腫；平滑筋肉腫；横紋筋肉腫；胚性横紋筋肉腫；肺胞性横紋筋肉腫；間質肉腫；混合腫瘍（悪性）；ミューラー混合腫瘍；腎芽腫；肝芽腫；がん肉腫；間葉腫（悪性）；ブレンナー腫瘍（悪性）；フィロデス腫瘍（悪性）；滑膜肉腫；中皮腫（悪性）；未分化胚細胞腫；胚性癌；奇形腫（悪性）；卵巣甲状腺腫（悪性）；絨毛癌；中骨腫、悪性；血管肉腫；血管内皮腫、悪性；カポジ肉腫；血管外皮腫、悪性；リンパ管肉腫；骨肉腫；柔皮質骨肉腫；軟骨肉腫；軟骨芽細胞腫、悪性；間葉性軟骨肉腫；骨巨細胞腫；ユーイング肉腫；歯原性腫瘍（悪性）；エナメル上皮歯牙肉腫；エナメル上皮腫（悪性）；エナメル上皮線維肉腫；松果体腫（悪性）；脊索腫；神経膠腫（悪性）；上衣腫；星細胞腫；原形質星細胞腫；線維性星細胞腫；星状芽細胞腫；膠芽腫；乏突起膠腫；乏突起芽細胞腫；原始神経外胚葉腫；小脳肉腫；神経節神経芽細胞腫；神経芽細胞腫；網膜芽細胞腫；嗅神経原性腫瘍；髄膜腫、悪性；神経線維肉腫；神経鞘腫、悪性；顆粒細胞腫、悪性；悪性リンパ腫；ホジキン病；ホジキン；傍顆粒腫；悪性リンパ腫、小リンパ球性；悪性リンパ腫、大細胞性、びまん性；悪性リンパ腫、濾胞性；菌状息肉症；その他の特定非ホジキンリンパ腫；B細胞リンパ腫；低悪性度／濾胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）；小リンパ球性（SL）NHL；中悪性度／濾胞性NHL；中悪性度びまん性NHL；高悪性度免疫芽球性NHL；高悪性度リンパ芽球性NHL；高悪性度小非壊死細胞性NHL；嵩高疾患NHL；マントル細胞リンパ腫；AIDS関連リンパ腫；ワルデンシュトレームマクログロブリン血症；悪性組織球症；多発性骨髄腫；肥満細胞肉腫；免疫増殖性小腸疾患；白血病；リンパ性白血病；形質細胞白血病；赤血球白血病；リンパ肉腫細胞白血病；骨髄性白血病；好塩基球性白血病；好酸球性白血病；単球性白血病；肥満細胞性白血病；巨核球性白血病；骨髄肉腫；毛様細胞性白血病；慢性リンパ性白血病（CLL）；急性リンパ芽球性白血病（ALL）；急性骨髄性白血病（AML）；ならびに慢性骨髄芽球性白血病。

【0229】

本明細書で提供される療法は、第1のがん治療薬および第2のがん治療薬などの治療剤の組合せの投与を含んでもよい。治療薬は、当技術分野で公知の任意の適切な方法で投与することができる。例えば、第1のがん処置および第2のがん処置は、順次（異なる時間）または同時（同じ時間）に投与することができる。一部の実施形態では、第1およ

10

20

30

40

50

び第2のがん処置は、別個の組成物で投与される。一部の実施形態では、第1および第2のがん処置は、同じ組成物中にある。本開示の実施形態は、治療用組成物を含む組成物および方法に関する。異なる治療薬は、1つの組成物中で、または2つ以上の組成物、例えば、2つの組成物、3つの組成物、または4つの組成物中で投与され得る。薬剤の様々な組合せが採用され得る。本開示の治療法以外の治療法の例としては、手術、化学療法、薬物療法、放射線療法、ホルモン療法、免疫療法（本開示の治療法以外）、またはこれらの組合せが挙げられる。

【0230】

本開示の治療剤は、同じ投与経路で投与されてもよく、または異なる投与経路で投与されてもよい。一部の実施形態では、がん治療剤は、静脈内、筋肉内、皮下、局所、経口、経皮、腹腔内、軌道内、移植、吸入、髄腔内、脳室内、または経鼻により投与される。一部の実施形態では、抗生物質は、静脈内、筋肉内、皮下、局所、経口、経皮、腹腔内、軌道内、移植、吸入、髄腔内、脳室内、または経鼻により投与される。適切な投薬量は、処置される疾患の種類、疾患の重症度および経過、個体の臨床状態、個体の臨床歴および処置に対する応答、ならびに主治医の裁量に基づいて決定され得る。

10

【0231】

処置には様々な「単位用量」が含まれ得る。単位用量は、所定量の治療用組成物を含むこととして定義される。投与される量、ならびに特定の経路および製剤は、臨床技術に携わる者の判断能力の範囲内である。単位用量は、1回の注射として投与される必要はないが、一定期間にわたる連続注入を含んでいてもよい。一部の実施形態では、単位用量は、単回投与可能な用量を含む。

20

【0232】

投与される量、すなわち、処置回数と単位用量の両方は、望まれる処置効果に依存する。有効用量は、特定の効果を達成するのに必要な量を指すと理解される。ある特定の実施形態における実践において、10 mg / kg ~ 200 mg / kgの範囲の用量が、これらの薬剤の保護能力に影響を及ぼし得ることが企図される。よって、用量には、約0.1、0.5、1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、および200、300、400、500、1000 μg / kg、mg / kg、μg / 日、またはmg / 日、またはそこから誘導可能な任意の範囲の用量が含まれることが企図される。さらに、このような用量は、1日の間に複数回、および/または複数日、複数週、または複数月に投与することができる。

30

【0233】

ある特定の実施形態では、医薬組成物の有効量は、約1 μM ~ 150 μMの血中レベルを提供し得るものである。別の実施形態では、有効用量は、約4 μM ~ 100 μM；または約1 μM ~ 100 μM；または約1 μM ~ 50 μM；または約1 μM ~ 40 μM；または約1 μM ~ 30 μM；または約1 μM ~ 20 μM；または約1 μM ~ 10 μM；または約10 μM ~ 150 μM；または約10 μM ~ 100 μM；または約10 μM ~ 約50 μM；または約25 μM ~ 約150 μM；または約25 μM ~ 約100 μM；または約25 μM ~ 約50 μM；または約50 μM ~ 約150 μM；または約50 μM ~ 約100 μM（またはそこから誘導可能な任意の範囲）の血中レベルを提供する。他の実施形態では、用量は、対象に投与される治療剤から生じる薬剤の以下の血中レベルを提供し得る：約、少なくとも約、または最大約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、

40

50

93、94、95、96、97、98、99、もしくは100 μM 、またはそこから誘導可能な任意の範囲。ある特定の実施形態では、対象に投与される治療剤は、体内で代謝され、代謝治療剤となり、この場合、血中レベルはその薬剤の量を指す場合がある。あるいは、治療剤が対象によって代謝されない程度まで、本明細書で議論される血中レベルが、代謝されない治療剤を指す場合がある。

【0234】

治療用組成物の正確な量もまた、実践者の判断に依存し、各個人に特有である。用量に影響する因子には、患者の身体的および臨床的状态、投与経路、意図する処置目標（症状の緩和対治療）および特定の治療物質または対象が受けている可能性のある他の治療の効力、安定性および毒性が含まれる。

【0235】

$\mu\text{g}/\text{kg}$ または mg/kg 体重の投薬量単位が、 $\mu\text{g}/\text{ml}$ または mM （血中レベル）の同等の濃度単位、例えば $4\ \mu\text{M} \sim 100\ \mu\text{M}$ に換算して表すことができることは、当業者に理解され、認識されるであろう。また、取り込みは種および臓器/組織に依存することも理解される。取り込みおよび濃度測定に関して適用可能な換算係数および生理学的仮定は周知であり、当業者であれば、ある濃度測定値を別の濃度測定値に換算し、本明細書に記載の用量、効能および結果に関して合理的な比較および結論を行うことができるであろう。

【0236】

V. キット

本開示のある特定の態様はまた、本発明の組成物または本発明の方法を実施するための組成物を含むキットにも関する。特定の実施形態では、キットは、新鮮または凍結された、事前活性化または拡大されていてもいなくてもよいNK細胞を含む。NK細胞は、TCR/CD3複合体の1つまたは複数の構成成分を既に発現していてもいなくてもよい。NK細胞がTCR/CD3複合体の1つまたは複数の構成成分を既に発現していない場合には、キットは、構成成分を発現するベクター、構成成分の増幅のためのプライマーなどの試薬を含む、NK細胞の対応するトランスフェクションまたは形質導入のための試薬を含むことができる。一部の 경우에는、NK細胞は、本明細書で定義される1つまたは複数の異種タンパク質を発現してもしなくてもよく、発現しない場合には、キットは、異種タンパク質を発現するベクター、異種タンパク質の増幅のためのプライマーなどを含むことができる。

【0237】

キットは、チューブ、ボトル、バイアル、シリンジ、または他の適切な容器手段などの容器に個別にパッケージングされるか、または入れられる成分を含み得る。個々の成分はまた、濃縮された量でキット中に提供されてもよく、一部の実施形態では、構成成分は、溶液中に存在した場合に他の構成成分と同じ濃度であるように個別に提供される。構成成分の濃度は、1倍、2倍、5倍、10倍、または20倍以上として提供され得る。

【実施例】

【0238】

VI. 実施例

以下の実施例は、本発明の好ましい実施形態を実証するために含まれる。以下に続く実施例において開示される技術は、本発明の実践において良好に機能することが本発明者によって発見された技法を表すものであり、よって、その実践のための好ましい方式を構成するものと考えられることができることを、当業者は認識すべきである。しかしながら、当業者は、本開示に照らして、開示されている特定の実施形態で多くの変更を加えることができ、それでもなお、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく、同様または類似の結果を得ることができることを認識すべきである。

【0239】

実施例 1

CD3発現NK細胞の調製および有効使用

10

20

30

40

50

本実施例は、例えば、注入前に、または2つの産物を別々に同時注入することによって、NK細胞を二重特異性抗体または多重特異性抗体で「武装」または予備複合化することにより、1つまたは複数の標的抗原に対するNK細胞の特異性をリダイレクトする戦略としてのがん免疫療法に関する。NK細胞は、CD3鎖、CD3鎖、CD3鎖およびCD3鎖を含む1つまたは複数のCD3鎖で形質導入され、どのような供給源からのものでもよい。細胞は、拡大されても拡大されなくてもよく、IL12/15/18などの1つまたは複数の炎症性サイトカインで事前活性化されてもよい、ならびに/または例えば、キメラ抗原受容体もしくはTCRなどの操作された抗原受容体、サイトカイン遺伝子および/またはホーミング/ケモカイン受容体を含む、1つまたは複数の異種タンパク質を発現するように遺伝子改変されてもよい。

10

【0240】

図1Aおよび図1Bは、二重特異性抗体または多重特異性抗体で利用されるように操作されたNK細胞の異なる実施形態を例示する。図1Aに示されているように、第一世代のNK細胞では、細胞は、NK細胞の表面に発現される異種CD3に結合する抗CD3抗体からなる二重特異性T細胞エンゲージャー(BiTE)を含む二重特異性抗体または多重特異性抗体で活性化され得るCD3を発現するように操作される。別の実施形態では、CD3を発現するNK細胞は、抗CD3抗体を含むBiTEの結合を受けることができ、NK細胞はまた、1つまたは複数の特定のサイトカイン(例えば、IL-15および/またはIL-21)を発現し、その結果、固形腫瘍を処置するのに特に有用な有効性および効力の増大をもたらす。別の実施形態では、NK細胞は、抗CD3抗体を含むBiTEによって活性化され得るようにCD3のみを発現するように操作されるだけでなく、例えば、CD16、CS1、CD56、NKG2D、NKG2C、DNAM、2B4、CD2、NCR、KIRなどのNK細胞上に天然に存在する表面抗原に結合する抗体を含む二重特異性抗体または多重特異性抗体(例えば、二重特異性NK細胞エンゲージャー、例えばBiKE)と共に利用される。このようにして、NK細胞はNKエンゲージャーとT細胞エンゲージャーの両方に応答する。別の実施形態では、NK細胞は、T細胞エンゲージャーとエンゲージするためにCD3を発現することに加えて、CARまたは操作されたTCRなどの操作された抗原受容体も発現する。

20

【0241】

図1Bは、NK細胞がCD3とTCRの両方を発現するように改変された、異なる実施形態を例示する。右側には、抗原結合部位を含む鎖と鎖を有するT細胞TCRが例示されており、TCRはCD3と複合体を形成してシグナル伝達を行う。T細胞TCRは、2本のCD3鎖、CD3鎖、およびCD3鎖と共複合化される。一部の実施形態では、NK細胞は、CD3分子のいずれかの細胞質ドメインの1つまたは複数、CD16、NKG2D、DAP10、DAP12、NCR、およびDNAM-1からのものなどの異種細胞内ドメインであるTCRを発現する。図1Bの左側に示されているように、NK細胞はCD3共受容体構成成分を発現するように構成されており、一例ではCD3成分はCD3である。このような場合には、CD3を天然に発現するT細胞と共に通常利用される標準的なBiTE(腫瘍抗原に対する抗体およびCD3に対する抗体を含む左上)を、CD3発現NK細胞と併せて利用することができる。この特定の例では、NK細胞はCD3の細胞外ドメイン(ただし、他のCD3構成成分の細胞外ドメインが利用されてもよい)を含むポリペプチドを発現し、CD3の細胞外ドメインは、別の分子の膜貫通ドメインおよび/または細胞質ドメイン、例えば、CD3、CD16、NKG2D、DAP10、DAP12、NCR、またはDNAM-1の膜貫通ドメインおよび/または細胞質ドメインなどに連結されている。

30

40

【0242】

上述したように、図1Cは、抗CD3BiTEと併せて使用され得る表面発現可能な単一キメラCD3構築物の生成を概略的に示す。一例として、CD3イプシロン細胞外ドメイン(ECD)は、CD3ゼータおよび/またはDAP10細胞内ドメインを有するかまたは有さないCD28、CD16、またはNKG2D膜貫通ドメイン(TM)、および

50

CD28、CD16、またはNKGD2細胞内ドメイン(ICD)と融合される。一例では、構築物はモロニー Mausウイルス由来のSFGレトロウイルスベクターバックボーン内に包含され、これはウイルス産生のためのパッキングプラスミドと共に使用され得る。CD3-BiTEが図1Cのこのような構築物と共に使用される場合、抗体はCD3の細胞外ドメインに結合する。

【0243】

本開示の実施形態は、CD3受容体複合体の一部またはすべてを利用する。図2Aおよび図2Bに例示されるように、NK細胞は、全長のCD3ゼータ、CD3ガンマ、CD3デルタ、およびCD3イプシロンをトランスフェクトまたは形質導入されてもよい。このような場合、CD3ゼータ、CD3ガンマ、CD3デルタ、およびCD3イプシロンのそれぞれの全長は、細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを含む。受容体の異なる構成成分が同じベクターから発現される場合、これらは、IRESまたは2Aエレメントを利用するなどして、別々のポリペプチドとして産生されるように構成され得る。いずれの場合にも、どのような発現構築物も、少なくともIL-15を含む1つまたは複数のサイトカインを発現するように構成され得る。

10

【0244】

図4は、CMV TCR複合体の形質導入後、4日目のNK細胞におけるCD3発現を実証する。この図は、CMV TCR複合体形質導入の4日後のNK細胞上のCD3発現を示すFACSプロットである。非形質導入(NT)NK細胞(CD56+ CD3-)を陰性対照とし、T細胞(CD3+ CD56-)を陽性対照とする。

20

【0245】

図5は、NKのCMV TCR複合体の形質導入後、4日目のNK細胞上のTCR発現を実証する。特に、CMV TCR複合体形質導入の4日後のNK細胞上のTCRa/b発現を示すFACSプロットを提供する。非形質導入(NT)NK細胞(CD56+ CD3-TCRa/b-)を陰性対照とし、T細胞(CD3+TCRa/b+ CD56-)を陽性対照とする。

【0246】

図6は、CMV TCR複合体導入後6日目のNKにおけるTCR/CD3発現を示す。具体的には、FACSプロットは、CMV TCR複合体形質導入の6日後のNK細胞におけるCD3とTCRa/bの二重発現を示す。非形質導入(NT)NK細胞(CD56+ CD3-TCRa/b-)を陰性対照として、T細胞(CD3+TCRa/b+ CD56-)を陽性対照とする。

30

【0247】

図7では、CD3-CD19 BiTEのCD3/TCRを介したNK細胞への結合を異なる濃度で示している。具体的には、種々の細胞(非形質導入(NT)NK細胞、T細胞、または3つの異なるNK-TCR細胞)を、2つの異なる濃度(0.5 μg/μlまたは4 μg/μl)を使用して、37°Cで1時間、CD3-CD19二重特異性エンゲージャー(BiTE)であるプリナツモマブとインキュベートした。その後、ビオチン標識CD19抗原(Miltenyi社製CD19 CAR Detection Reagent)を20分間、続いて抗ビオチン抗体を室温で添加して15分間おいた。CD3+細胞にエンゲージしたBiTEを検出するために、この戦略を使用した。図7のヒストグラムは、NK-TCRおよびT細胞上のCD3発現と相関するCD3-CD19二重特異性エンゲージャー(BiTE)へのCD19結合のレベルを示す。

40

【0248】

図8は、プレート結合CD3抗体で刺激した後のNK-TCRサイトカイン産生を示す。特に、CD3-OKT3クローン20 μg/mlを平底96ウェルプレート中で4時間一晩インキュベートし、プレート結合抗原を形成させた。翌日、T細胞またはNK細胞(NTまたはTCR形質導入)をウェルに添加して4時間おき、 Brefeldin A(サイトカインが放出されるのを妨げ、細胞内サイトカイン染色で検出できるように細胞質に捕捉する)を添加した。次に、サイトカイン産生および脱顆粒(TNFおよびCD1

50

07a)を評価するために、これらを回収し、表面染色と細胞内染色を行った。図8のFACSプロットは、TCRで形質導入されたNK細胞におけるTNF およびCD107a二重陽性集団を示す。非形質導入(NK)NK細胞(CD56+ CD3-)を陰性対照とし、T細胞(CD3+ CD56-)を陽性対照とする。

【0249】

図9は、CD3を架橋させた後のNK TCR/CD3細胞におけるCD3 のリン酸化を実証する。試験した様々な細胞には、非形質導入(NK)NK細胞；非形質導入(NK)T細胞、または3つの異なるCD3-TCR形質導入NK細胞(ここで、CD1、CD2、またはCD3は異なるドナーを表す)が含まれた。各NK細胞群をCD3ZFLGDEFL15で形質導入した(図2Aおよび2Bを参照されたい)。NK細胞を、20μg/mlの濃度のCD3 OKT3クローン(Miltenyi、130-093-387)と氷上で20分間インキュベートした。その後、細胞をFab2 IgG1抗体で様々な時点で架橋させ、CD3zリン酸化をチェックするために染色した。CD3 のこの分析は、表面からの内在化シグナルとして、NK細胞がそれを発現している場合にのみCD3モノクローナル抗体で架橋できるため有用である。CD3が形質導入されていないNK細胞は、刺激後にいかなるリン酸化または活性化も示さない。

【0250】

CD3-TCRで形質導入したNK細胞も、CD3 OKT3で刺激すると増加し、T細胞と同様である基礎レベルの緊張性シグナル伝達を示すが、形質導入されていないNK細胞は、基礎レベルでもCD3 OKT3刺激でもCD3 のリン酸化を示さなかった。

【0251】

図10は、CD3-CD19 BITEをTCR/CD3発現NK細胞と前培養することで、Raji細胞に対する殺滅活性が増加したことを示す。NK細胞を、CD3-TCR#1(CD3ZFLGDEFL15(図2Aおよび図2Bを参照されたい))またはCD3-TCR#2(Z2、CD3ZGDEFL8SP21CD8とも呼ばれ、全長CD3、全長CD3、全長CD3、および膜結合IL21(膜結合IL21のためのCD8膜貫通ドメインを有する)に連結した全長CD3を含む)のいずれかで形質導入した。CD3/TCR構築物で形質転換したNK細胞または形質転換されていないNK細胞にプリナツムマブを負荷し、1時間インキュベートし、PBSで洗浄した。次いで、CD19+B細胞リンパ腫細胞と、異なるエフェクター細胞：標的細胞比(図10Aは1:1比、図10Bは1:5比)で、様々な時点でわたって共培養した。本明細書で利用されるように、エフェクター細胞はCD3-TCR NK細胞であり、標的細胞はRaji細胞である。プリナツムマブを負荷したCD3-TCR形質転換したNK細胞は、プリナツムマブを負荷した非形質導入NK細胞またはCD3/TCR形質導入NK細胞と比較して抗腫瘍活性の増強を示したが、いずれのE:T比においてもプリナツムマブを負荷していなかった。

【0252】

実施例2

NK細胞におけるNY-ESO TCR

本発明の実施例は、NK細胞におけるNY-ESO TCRの生成および使用に関する。図11には、細胞の産生に関する一例が示されている。この概略図は、NK細胞を、CD3複合体からのシグナル伝達ドメイン、NK共刺激分子およびIL-15を組み込んだuTNK15構築物で最初に形質導入し、続いて、TCR分子を導入する第2の形質導入ステップを経て、CD3およびNKシグナル伝達分子、IL-15、およびTCR複合体を同時発現するNK細胞を生成する一事例を示す。一実施形態では、NK細胞は臍帯血由来であり、完全培地中で、照射(100Gy)万能抗原提示細胞(uAPC)フィーダー細胞(フィーダー細胞：NK比2:1)および組換えヒトIL-2(200U/ml)を用いて拡大させた。IL-15を分泌することができる万能T細胞様NK細胞(uTNK15細胞)を生成するために、NK細胞を精製し、単離の4日後にNK共刺激分子およびIL-15遺伝子を有するCD3複合体を含有するレトロウイルス構築物で形質導入した

。最初の形質導入から48時間後に、uTNK15を発現するNK細胞を、選択した抗原を標的とするTCRで形質導入した。

【0253】

uTNK15を形質導入したNK細胞におけるNY-ESO TCRの発現を図12に示す。NK細胞は臍帯血由来であり、完全培地中で、照射(100 Gy)万能抗原提示細胞(uAPC)フィーダー細胞(フィーダー細胞: NK比2:1)および組換えヒトIL-2(200 U/ml)を用いて拡大させた。IL-15を分泌することができる万能T細胞様NK細胞を生成するために、NK細胞を精製し、単離の4日後にNK共刺激分子およびIL-15遺伝子を有するCD3複合体を含有するレトロウイルス構築物で形質導入した。最初の形質導入から48時間後に、uTNK15細胞を、選択した抗原を標的とするTCR複合体で形質導入した。48時間後に、フローサイトメトリーを使用して、様々なuTNK15構築物上のCD3およびNY-ESO TCRの発現を評価した。非形質導入(NT)NK細胞を陰性対照とした。CD3およびNY-ESO TCRは、NTNK細胞と比較して、すべてのuTNK15細胞で高度に発現した。様々なTCR構築物を使用するTCR操作NK細胞上に発現された腫瘍特異的TCR分子の数を図13に提供し、NTNK細胞を陰性対照として使用した。

10

【0254】

図14は、非形質導入T細胞および形質導入T細胞におけるNY-ESO TCR発現を実証する。T細胞を、臍帯血(一对の陽性対照として機能するためにNK細胞と同じドナー)から単離し、RPMI完全培地中で48時間、 $25\mu\text{l}/100$ 万個の濃度のCD3/CD28マイクロビーズで活性化した。その後、T細胞をNY-ESO TCRを含有するレトロウイルス構築物で形質導入した。形質導入から48時間後に、フローサイトメトリーにより、NY-ESO TCRが非形質導入T細胞と比較して形質導入T細胞で高度に発現することが明らかになった。

20

【0255】

NY-ESO TCRを形質導入したNK細胞は、NY-ESOペプチドをパルスした標的細胞を用量依存的に殺滅させる(図15)。Chromium⁵¹CR殺滅アッセイをTCR形質導入の7日後に実施し、異なる濃度のNY-ESOペプチドを2時間負荷したLCL細胞に対するTCRで操作されたNKおよびT細胞の殺滅能力を決定した。NY-ESO TCRを形質導入したuTNK15細胞は、非形質導入NK細胞と比較して、ペプチドをパルスしたLCL細胞の殺滅増加を示す。NY-ESO TCRを形質導入したT細胞は、非形質導入T細胞と比較して、ペプチドをパルスしたLCL細胞の殺滅増加を示す。

30

【0256】

図16は、NY-ESOが骨髄腫、肉腫および黒色腫の細胞株で内因的に発現していることを示す。フローサイトメトリーを使用して、U266(骨髄腫)、Saos-2(肉腫)、およびA375(黒色腫)細胞株におけるNY-ESOの発現を決定した。U266、Saos-2、A375細胞株は、陰性対照としたRaji細胞株と比較して、より高レベルのNY-ESO発現を示した。

【0257】

NY-ESO TCRを形質導入したT細胞は、より高いE:T比でNY-ESO発現腫瘍標的を殺滅する(図17)。Chromium⁵¹CR殺滅アッセイをTCR形質導入の7日後に実施し、NY-ESOを発現する骨髄腫、骨肉腫および黒色腫の細胞株に対するNY-ESO TCRで操作したT細胞の殺滅能力を決定した。NY-ESO TCRを形質導入したT細胞は、非形質導入T細胞と比較して、NY-ESO陽性細胞株の殺滅増加を示す。

40

【0258】

図18は、NY-ESO TCRを形質導入したNK細胞が、E:T比が低くてもNY-ESO発現腫瘍標的を殺滅することを実証する。Chromium⁵¹CR殺滅アッセイをTCR形質導入の7日後に実施し、NY-ESOを発現する骨髄腫、骨肉腫および黒

50

色腫の細胞株に対する NY - ESO TCR で操作した NK 細胞の殺滅能力を決定した。NY - ESO TCR を形質導入した NK 細胞は、エフェクター：標的比が低くても、非形質導入 NK 細胞と比較して、NY - ESO 陽性細胞株の殺滅増加を示す。

【0259】

図19は、NY - ESO を形質導入した NK 細胞が NT NK 細胞と同様の表現型を有することを示す。CytoF イメージングは、非形質導入 NK 細胞と NY - ESO TCR 形質導入 uTNK15 細胞が同様の表現型を共有することを明らかにした。図19Aは、類似のクラスターを有する u - マッププロットを示し、図19Bは、NT 細胞と NY - ESO TCR 形質導入 uTNK15 細胞における様々なマーカーの類似の発現を有するヒートマップを示す。

10

【0260】

図20は、各 uTNK15 産物における CD3 + および CD3 + TCR + NK 細胞のパーセンテージを表す表を提供する。単一の陽性 CD3 NK 細胞 (CD3 +) および二重陽性 CD3 / TCR NK 細胞 (CD3 + TCR +) の組成物を評価するために、フローサイトメトリーを使用した。非形質導入 NK 細胞は 1% 未満の CD3 + および CD3 + TCR + NK 細胞で構成されているが、TCR 形質導入 uTNK15 細胞産物は 60% を超える CD3 + および 25% を超える CD3 + TCR + NK 細胞で構成されている。

【0261】

図21Aは、TCR 定常アルファ - ベータ (TCR C a b ; TCR 6 構築物) で形質導入した4日後のNK細胞におけるCD3発現の成功を示すFACSプロットを提供する。非形質導入 (NT) NK 細胞 (CD56 + CD3 -) を陰性対照とした。図21Bでは、NT NK 細胞および uTNK15 NK 細胞を、CD3 - CD19 二重特異性エンゲージャー (BiTe) であるプリナツムマブと、10 μg / μl を使用して 37 °C で1時間インキュベートした。その後、ビオチン標識CD19抗原 (Miltenyi 社製 CD19 CAR Detection Reagent) を20分間、続いて抗ビオチン抗体を室温で添加して15分間おいた。CD3 + 細胞にエンゲージした BiTe を検出するために、この戦略を使用した。この図のヒストグラムは、uTNK15 NK 細胞上のCD3発現と相関するCD3 - CD19 二重特異性エンゲージャー (BiTe) へのCD19結合のレベルを示している。図21Cでは、CD3 / TCR 形質導入NK細胞または非形質導入NK細胞にプリナツムマブを負荷し、1時間インキュベートし、PBSで洗浄した。その後、それらを、様々な時点において、異なる E : T 比 (A . 1 : 1、B . 1 : 5) で LCL 細胞と共培養した。プリナツムマブを負荷した CD3 - TCR を形質導入したNK細胞は、プリナツムマブを負荷した非形質導入NK細胞またはいずれの E : T 比においてもプリナツムマブを負荷しなかった CD3 / TCR 形質導入NK細胞と比較して、抗腫瘍活性の増強を示した。

20

30

【0262】

実施例3

in vivo での CD3 発現 NK 細胞における NY - ESO TCR

図22A ~ 22C に示されているように、本明細書に記載の構築物を含むNK細胞を in vivo で試験したところ、腫瘍成長を強固に阻害することが判明した。実施された実験手順の概要を示す概略図が図22Aに示されている。簡潔には、NSGマウスに - 1日目に300 cGyの放射線を照射し、0日目に個々のマウスに、FireFly luciferase (FFLuc) を形質導入した 0.5×10^6 個の U266 - B1 細胞 (HLA - A2 抗原と NY - ESO 抗原の両方を発現する骨髄腫細胞株) を尾静脈注射し、3日目にマウスに 5×10^6 個のエフェクター細胞 (それぞれ WT、#A、または #B の UT - NK15 - NY ESO TCR 構築物を有する NY - ESO TCR NK 細胞 ; WT は IL - 15 を有する野生型 CD3 分子を指す ; #A は IL - 15 を有する CD3 - CD28 (例えば、UT - NK15 - 28) を指す ; および #B は、IL - 15 を有する CD3 - DAP10 (例えば、UT - NK15 - DAP10) を指す ; または NY - ESO TCR T 細胞) を注入し、次いで、動物を次いで経時的にモニターし、適宜 殺

40

50

した（1群当たりN = 5のマウス）。図22Bは、図22Aに記載の実験のモニタリングの結果を、経時的なバイオルミネッセンスイメージングの関数として表示する（表示されるのは、それぞれ、1日目、7日目、14日目、および21日目からの代表的な画像である）。図22Cは、図22Bに表示されたバイオルミネッセンス平均放射輝度のグラフ定量化であり、Y軸は平均放射輝度を $p/s/cm^2/sr$ で示し、X軸は時間を示す。

【0263】

図23A～Bに示されているように、NY-ESO標的TCRおよびUT-NK15構築物を含むエフェクター細胞（例えば、NK細胞またはT細胞）の*in vivo*活性を試験した。図22Aは、NY-ESO1特異的TCRを発現するNK細胞およびT細胞の細胞傷害性の活性を試験するために使用された骨肉腫腫瘍細胞株Saos-2によって形成されたスフェロイドの画像である。Saos-2細胞はGFPを発現するように安定的に形質導入され、96ウェルプレートに1ウェル当たり10,000個の細胞を一晩播種し、その後40,000個のNK細胞またはT細胞が加えた。共培養の画像を経時的にスキャンし、Incucyte細胞分析システムで分析した。図22Bに示されているのは、共培養3日後の代表的な画像から捉えたエフェクター細胞の細胞毒性のパーセンテージ（Y軸）を表示するグラフである。NK細胞に、NY-ESO-TCR、およびCD3シグナル伝達鎖に融合した異なる共刺激分子（例えば、UTNK-15-28、またはUTNK-15-DAP10）を同時発現するUT-NK15シグナル伝達複合体を同時形質導入した。T細胞にはNY-ESO TCRのみを形質導入した。グラフ中の略号は以下の通りである：28 = CD28共刺激ドメインに融合したCD3；10 = Dap10共刺激ドメインに融合したCD3；8 = NY-ESO TCR構築物の一部としてのCD8アルファ/ベータ共受容体；wo IL-15 = 構築物は、共刺激またはIL-15を含まないCD3ゼータ、イプシロン、ガンマおよびデルタのみを含有する。最良の*in vitro*細胞傷害性は、CD3複合体のみ、または共刺激ドメインを含まないUT-NK15で形質導入されたNK細胞と比較した場合に、CD3に融合したCD28、またはDAP10共刺激ドメインを有するTCR NK細胞発現UTNK15（例えば、UTNK-15-28、またはUTNK-15-DAP10；それぞれ配列番号121および配列番号119）で観察された。TCRにCD8アルファ/ベータ共受容体を加えても、NK細胞またはT細胞の細胞傷害性は有意に改善されなかった。

【0264】

図24A～Dに示されているように、NY-ESO標的TCRおよびUT-NK15構築物を含むエフェクター細胞（例えば、NK細胞またはT細胞）の*in vivo*活性を試験した。図24Aは、異なるNY-ESO TCRを形質導入したNK細胞およびT細胞の活性を試験するための*in vivo*研究の計画を示す。10週齢のNSGマウスに放射線照射し（300cGy）、翌日、それらに500,000個のU266細胞（HLA-A2陽性、NY-ESO発現骨髄腫細胞株）を尾静脈を介して注射する計画を実施した。3日後に、マウスは500万個のTCR形質導入T細胞またはTCR形質導入NK細胞を受容した。次いで、BLIイメージングによりマウスの腫瘍制御をモニターした。図24Bに示されているのは、図24Aに従って概説され実施された試験の前記BLIイメージングの結果である。マウスにU266腫瘍細胞のみ、またはNY-ESO特異的TCRで形質導入したT細胞、またはCD28に融合したCD3を有するNY-ESO TCRおよびUT-NK15で同時形質導入したNK細胞（NY-ESO NK UT-NK15 CD28またはNY-ESO TCR UTKN-15 CD28 NK細胞として標識）も注射した。図24Cに示されているのは、図24Aに従って試験し、図24Bで撮像した動物の目的の領域の平均輝度強度の定量化である。図24Dに示されているのは、前述の動物のコホート生存曲線を示すグラフである。結果は、NY-ESO TCR TおよびNY-ESO TCR UTKN-15-CD28 NK細胞が、*in vivo*で強力な抗腫瘍活性を媒介することを示した。

【0265】

図25に示されているように、IL-15の有無にかかわらず、NY-ESO TCR

およびCD3複合体を含むエフェクター細胞（例えば、NK細胞）の*in vivo*活性を試験した。NSGマウスに放射線照射し（300cGy）、翌日、500,000個のU266細胞（HLA-A2陽性、NY-ESO発現骨髄腫細胞株）を尾静脈を介して注射した。3日後に、マウスは500万個のTCR形質導入T細胞またはNK細胞を受容した。BLIイメージングによりマウスの腫瘍制御をモニターした。NK細胞を、NY-ESO特異的TCRで形質転換し、IL-15を含まないCD3複合体、またはD8アルファ/ベータ共受容体の発現の有無にかかわらず、CD28に融合したCD3を発現するUT-NK15（UT-NK15-28）またはDAP10に融合したCD3を発現するUT-NK15（UT-NK15-DAP10）共刺激分子で同時形質導入した。その結果、IL-15の非存在は、*in vivo*での抗腫瘍活性の低下をもたらすことが示された。

10

【0266】

これらの結果を合わせると、本明細書に記載の構築物（例えば、NY-ESO TCR構築物および/またはUT-NK15もしくはその改変バージョンなどのCD3構築物、例えばUT-NK-15-28もしくはUT-NK15-DAP10）を含むエフェクター細胞（例えば、NK細胞）が、*in vivo*で腫瘍成長を強固に阻害するのに十分であることが示された。

【0267】

実施例4

*in vitro*でのCD3発現NK細胞におけるPRAME TCR

20

図26A~Cに示されているように、本明細書に記載のメラノーマ優先発現抗原（PRAME）抗原を標的とする構築物を含むNK細胞を*in vitro*で試験したところ、腫瘍細胞成長を強固に阻害することが見出された。図26Aは、NK細胞（それぞれTCRクローン46、54、またはDSK3）におけるUT-NK15（x軸、CD3）とPRAME特異的TCR（y軸、TCR）の両方の発現、またはそれを形質導入したT細胞（TCRクローン46または54）におけるPRAME特異的TCRの発現を示す。NK細胞上のPRAME特異的TCR発現は、TCRに対する抗体およびCD3に対する抗体を使用して確認した。T細胞におけるPRAME特異的TCRの発現を、46/54ペプチド/MHC特異的的四量体を使用する四量体染色によって確認した。図26Bは、U266骨髄腫細胞株に対するPRAME特異的TCRを発現するNK細胞の*in vitro*細胞傷害性を示す。Incucyteの生細胞イメージングを使用して、U266骨髄腫細胞に対する、PRAME特異的TCRを形質導入したT細胞ならびにUT-NK15およびPRAME特異的TCRを形質導入したNK細胞の細胞傷害性を測定した。GFPを発現するU266細胞を、PRAME特異的TCRを発現するT細胞またはNK細胞と、1:1のエフェクター:標的比で共培養した（96ウェルプレートの各ウェルに、エフェクター細胞50,000個と標的細胞50,000個を播種した）。GFP発現の低減は細胞死を示した。26時間後に、腫瘍再負荷アッセイのために、各ウェルに50,000個の腫瘍細胞（「再負荷」と記載）を2回加えた。UT-NK15およびPRAME特異的TCRクローン46またはPRAME特異的TCRクローン54を発現するNK細胞は、それぞれPRAME特異的TCRクローン46または54で形質導入した対照T細胞と比較した場合、U266細胞を再負荷した際に最良の抗腫瘍活性を発揮し、優れた細胞傷害性を示した。図26Cは、UA375黒色腫細胞株に対するPRAME特異的TCRを発現するNK細胞の*in vitro*細胞傷害性を示す。Incucyteの生細胞イメージングを使用して、UA375黒色腫細胞に対する、PRAME特異的TCRを形質導入したT細胞ならびにUT-NK15およびPRAME特異的TCRを形質導入したNK細胞の細胞傷害性を測定した。GFPを発現するUA375細胞を、PRAMEを発現するT細胞またはNK細胞と、1:1のエフェクター:標的比で共培養した（96ウェルプレートの各ウェルに、エフェクター細胞50,000個と標的細胞50,000個を播種した）。GFP発現の低減は細胞死を示した。26時間後に、腫瘍再負荷アッセイのために、各ウェルに50,000個の腫瘍細胞を2回加えた。白抜き記号はT細胞、黒塗り

30

40

50

の記号はNK細胞を表す。NT = 形質導入なし。UT - NK 15 および PRAME 特異的 TCR クローン 46 (TCR - 46)、PRAME 特異的 TCR 54 (TCR - 54)、または PRAME 特異的 TCR クローン DSK 3 (DSK) を発現するNK細胞は、それぞれ PRAME 特異的 TCR クローン 46、54 または DSK 3 で形質導入した対照T細胞と比較した場合、UA 375 細胞を再負荷した際に強力な抗腫瘍活性を発揮し、優れた細胞傷害性を示した。

【0268】

これらの結果を合わせると、本明細書に記載の構築物（例えば、PRAME 特異的 TCR 構築物）を含むエフェクター細胞（例えば、NK細胞）が、*in vivo* で腫瘍成長を強固に阻害するのに十分であることが示された。さらに、PRAME 特異的 TCR 構築物に連結した本明細書に記載のCD3 構築物を含むNK細胞は、同じTCR 構築物を含むT細胞対照細胞と比較した場合、特に腫瘍細胞による継続的および/または再負荷の場合に、細胞傷害性の増加を示した。

10

【0269】

実施例 5

in vivo でのCD3 発現NK細胞におけるTCR

本明細書に記載の構築物を含むNK細胞を *in vivo* で試験したところ、腫瘍成長が強固に阻害される。実験は、本明細書に記載の概略図および実験手順に従って実施される。簡潔には、NSGマウスに、-1日目に放射線照射し（例えば、約300cGyで）、次いで、0日目に個々のマウスに、適切なマーカー（例えば、FireFly luciferase (FFLuc)）を形質導入したがん細胞（例えば、 0.5×10^6 個の細胞、例えば、本明細書に記載の抗原を発現する（それを天然に有するおよび/またはそれを形質導入した）細胞）を尾静脈注射し、3日目にマウスに、トランスジェニックTCR（例えば、ガンマ/デルタTCR鎖および/またはアルファ/ベータTCR鎖を含み、例えば、本明細書に記載の抗原、例えば、NY-ESO、チロシナーゼ、MAGEA3、MAGEA4、HPV E7、WT1、PRAME、gp100、MART-1などを標的とする、TCR構築物）で形質導入したエフェクター細胞を、本明細書に記載の他の構築物の有無にかかわらず（例えば、IL-15の有無にかかわらず、共刺激分子に対するCD3融合の有無にかかわらず、および/またはさらなる対照構築物の有無にかかわらず、UT - NK 15 構築物を有する約 5×10^6 個のTCR NK細胞を）注入した。その後、動物を経時的にモニターし適宜殺する。上記の実験のモニタリングの結果を、例えば、経時的なバイオルミネッセンスイメージングの関数として記録する（例えば、1日目、7日目、14日目、21日目など）。

20

30

【0270】

TCR（例えば、本明細書に記載の抗原、例えば、NY-ESO、チロシナーゼ、MAGEA3、MAGEA4、HPV E7、WT1、PRAME、gp100、MART-1などを標的とするガンマ/デルタTCR鎖および/またはアルファ/ベータTCR鎖を含むTCR構築物）およびUT - NK 15 構築物を含むエフェクター細胞（例えば、NK細胞またはT細胞）の *in vitro* 活性を試験する。目的の抗原を含む適切な腫瘍細胞株（例えば、 0.5×10^6 個の細胞、例えば、本明細書に記載の抗原を発現する（それを天然に有するおよび/またはそれを形質導入した）細胞）によって形成されたスフェロイドを使用して、特異的TCR発現NKおよび/またはT細胞の細胞傷害活性を試験する。がん細胞は、適切なマーカー（例えば、GFP、FFLucなど）を発現するように安定的に形質導入され、いくらかのこれらの細胞（例えば、約10,000個）を96ウェルプレートに1ウェル当たり一晩播種し、その後、いくらかのエフェクター細胞（例えば、約40,000個）を加える。共培養の画像を経時的にスキャンし、適切なシステム（例えば、Incucyteの細胞分析システム）で分析する。エフェクター細胞に関する細胞傷害性のパーセンテージは、共培養の日数（例えば、1日、3日、7日など）後の代表的な画像から把握される。NK細胞に、抗原を標的とするTCR、およびCD3シグナル伝達鎖に融合した異なる共刺激分子（例えば、UTNK-15-28、またはUT

40

50

NK-15-DAP10)を同時発現するUT-NK15シグナル伝達複合体を同時形質導入する。適切な対照細胞に、本明細書に記載の適切な構築物を形質導入する。優れた *in vitro* 細胞傷害性は、CD3複合体のみ、または共刺激ドメインを含まないUT-NK15で形質導入されたNK細胞と比較した場合に、CD3に融合したCD28、またはDAP10共刺激ドメインを有するTCR-NK細胞発現UTNK15(例えば、UTNK-15-28、またはUTNK-15-DAP10;例えば、それぞれ配列番号121および配列番号119)で観察される。

【0271】

抗原特異的TCR(例えば、本明細書に記載の抗原、例えば、NY-ESO、チロシナーゼ、MAGEA3、MAGEA4、HPV E7、WT1、PRAME、gp100、MART-1などを標的とするガンマ/デルタTCR鎖および/またはアルファ/ベータTCR鎖を含むTCR構築物)およびUT-NK15構築物を含むエフェクター細胞(例えば、NK細胞またはT細胞)の*in vivo*活性を試験する。操作された構築物を含むエフェクター細胞(例えば、NK細胞またはT細胞)の*in vivo*分析のためのアッセイは、図24に記載される実験計画と同様に実施される。簡潔には、適切な週齢のNSGマウス(例えば、10週齢のNSGマウス)に放射線照射し(例えば、約300cGyで)、翌日、それらに、目的の標的抗原を含む腫瘍細胞(例えば、約500,000個の細胞;例えば、本明細書に記載の抗原を天然発現および/またはそれを形質導入したものを)を尾静脈を介して注射する。3日後に、マウスはエフェクター細胞のポラス(例えば、500万個のTCR形質導入T細胞および/またはTCR形質導入NK細胞)を受容する。次いで、マウスの腫瘍制御をモニターする(例えば、BLIイメージングによる)。目的の領域の平均放射輝度を測定し、定量すると、CD3融合および/またはIL-15発現を有するかまたは有さない、目的の抗原を標的とするTCRおよびUT-NK15構築物を含む試験構築物を含む動物は、対照動物に対する生存率の改善および/または平均放射輝度の低下を示す。結果は、TCR-UTNK-15-NK細胞が*in vivo*で強力な抗腫瘍活性を媒介することを示す。

【0272】

IL-15の有無にかかわらず、TCR(例えば、本明細書に記載の抗原、例えば、NY-ESO、チロシナーゼ、MAGEA3、MAGEA4、HPV E7、WT1、PRAME、gp100、MART-1などを標的とするガンマ/デルタTCR鎖および/またはアルファ/ベータTCR鎖を含むTCR構築物)およびCD3複合体を含むエフェクター細胞(例えば、NK細胞)の*in vivo*活性を試験する。NSGマウスに放射線照射し(例えば、約300cGyで)、翌日、それらに、抗原を発現する腫瘍細胞(例えば、約500,000個の細胞;例えば、本明細書に記載の抗原を天然に発現するおよび/またはそれを形質導入したものを)を尾静脈を介して注射する。3日後に、マウスはエフェクター細胞のポラス(例えば、500万個のTCR形質導入T細胞および/またはTCR形質導入NK細胞)を受容する。マウスの腫瘍制御をモニターする(例えば、BLIイメージングによる)。NK細胞を、抗原特異的TCRで形質転換し、IL-15を含まないCD3複合体、またはCD8アルファ/ベータ共受容体の発現の有無にかかわらず、CD28に融合したCD3を発現するUT-NK15(UT-NK15-28)またはDAP10に融合したCD3を発現するUT-NK15(UT-NK15-DAP10)共刺激分子で同時形質導入する。その結果、IL-15の非存在は、*in vivo*での抗腫瘍活性の低下をもたらすことが示される。

【0273】

これらの結果を合わせると、本明細書に記載の構築物(例えば、TCR構築物および/またはUT-NK15もしくはその改変バージョンなどのCD3構築物、例えばUT-NK15-28もしくはUT-NK15-DAP10)を含むエフェクター細胞(例えば、NK細胞)が、*in vivo*で腫瘍成長を強固に阻害するのに十分であることが示される。

【0274】

10

20

30

40

50

本明細書において開示され、特許請求される方法のすべては、本開示に照らして過度の実験を行うことなくなされ、実行され得る。本発明の組成物および方法は、好ましい実施形態の観点から記載されてきたが、本発明の概念、趣旨および範囲から逸脱することなく、本方法におよび本明細書に記載の方法のステップまたはステップの順序に、変形を適用し得ることは当業者には明らかであろう。より詳細には、化学的および生理学的に関連するある特定の薬剤を、本明細書に記載の薬剤の代わりに使用しても、同じまたは類似の結果が得られることは明らかであろう。当業者に明らかなこのような類似の代替物および改変はすべて、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の趣旨、範囲および概念の範囲内であるとみなされる。

【 図面 】

【 図 1 A 】

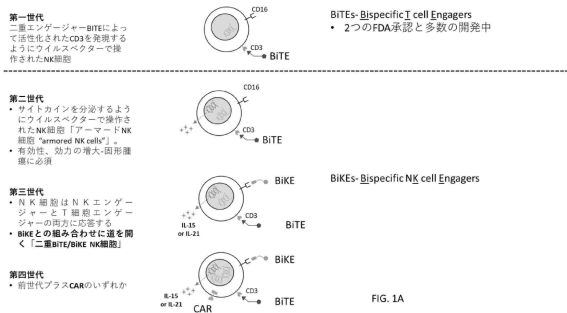


FIG. 1A

【 図 1 B 】

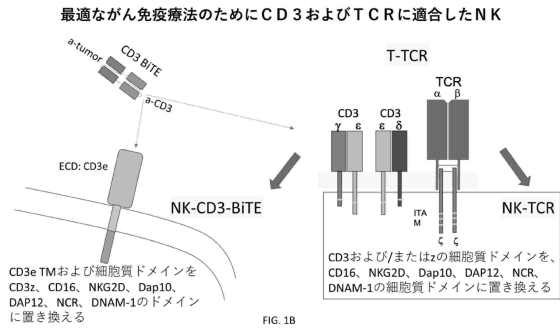


FIG. 1B

10

20

【 図 1 C 】

単一のキメラCD3eを用いたCD3-BiTE

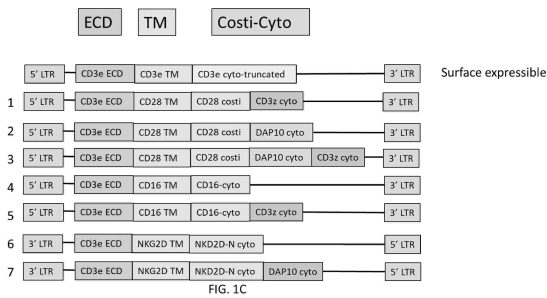


FIG. 1C

【 図 2 A 】



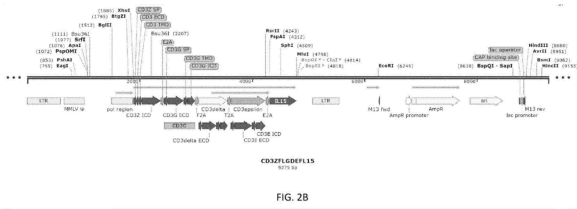
FIG. 2A

30

40

50

【 2 B 】



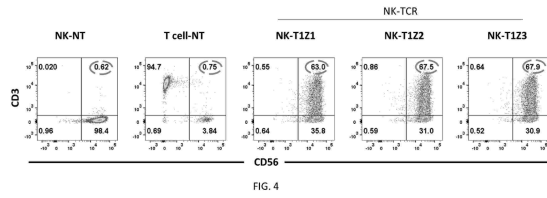
【 3 】

TCRpp65ZicdGDEFL	TCR1
TCRpp65ZFLGDEFL	TCR2
TCRpp65Zicd15	TCR3
TCRpp65betaalpha	TCR4
CD3ZFLGDEFL15	Z1
CD3ZGDEFL8SP21CD8	Z2
3ZGDEFLSP82121CD28	Z3

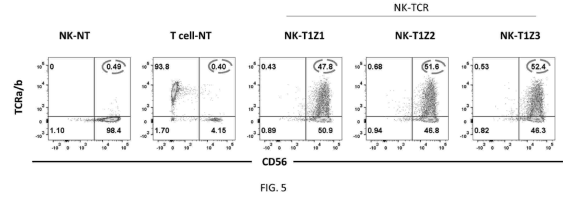
FIG. 3

10

【 4 】

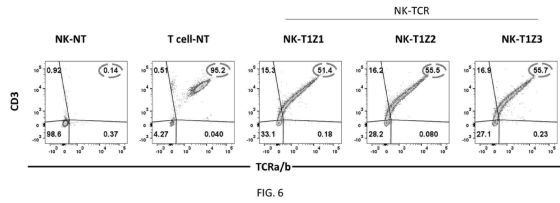


【 5 】

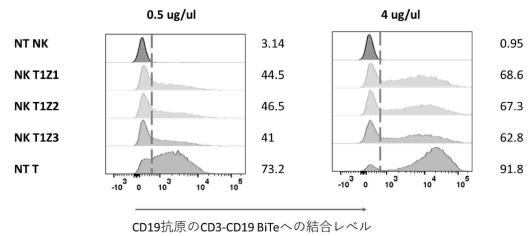


20

【 6 】



【 7 】



30

40

50

【 8 】

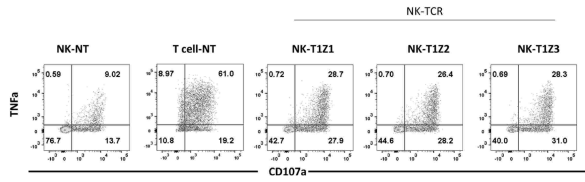


FIG. 8

【 9 】

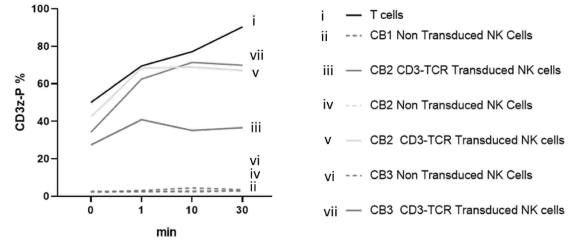


FIG. 9

10

【 10 A 】

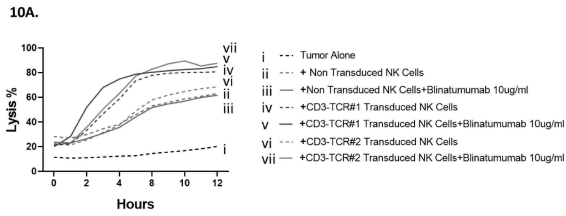


FIG. 10A

【 10 B 】

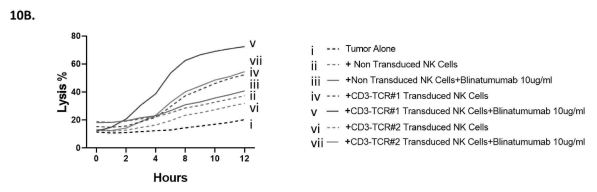


FIG. 10B

20

【 11 】

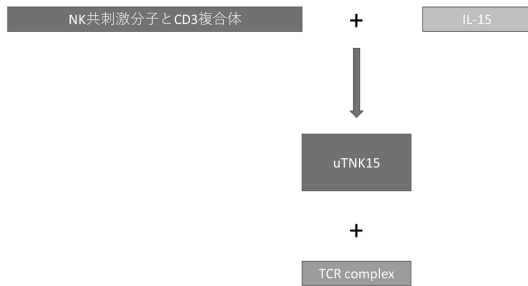


FIG. 11

【 12 】

uTNK15を形質導入したNK細胞におけるNY-ESO TCRの発現

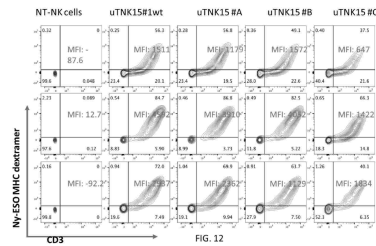


FIG. 12

30

40

50

【 1 3 】

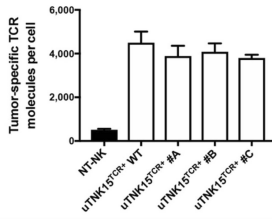


FIG. 13

【 1 4 】

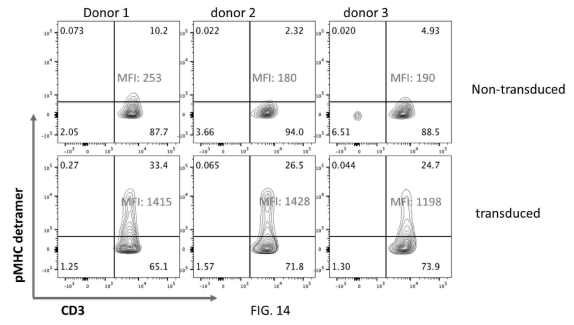


FIG. 14

10

【 1 5 】

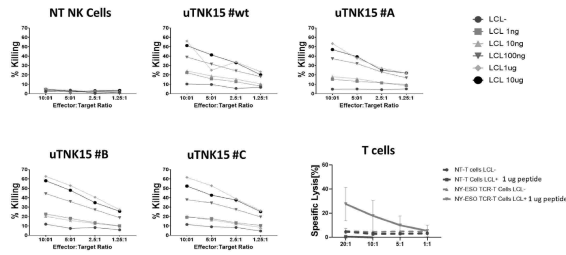


FIG. 15

【 1 6 】

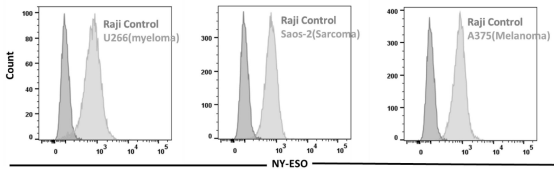


FIG. 16

20

【 1 7 】

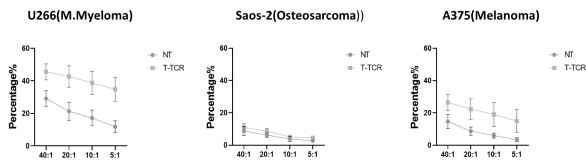


FIG. 17

【 1 8 】

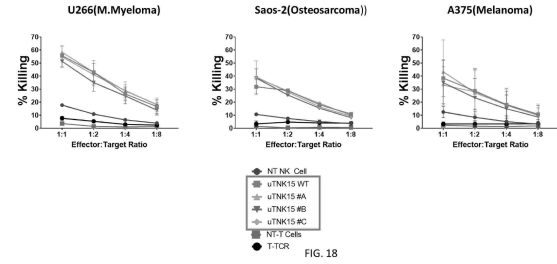


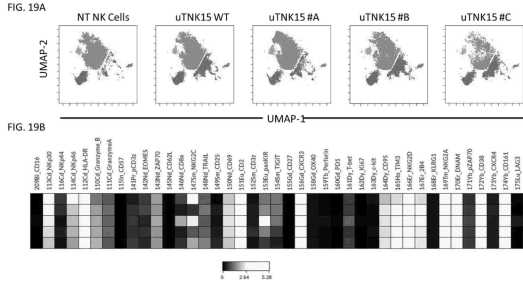
FIG. 18

30

40

50

【 19 A - 19 B 】



【 20 】

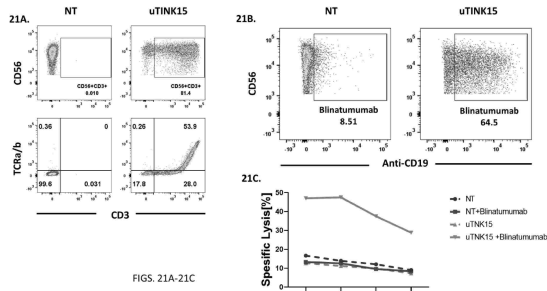
拡大uTNK15産物の細胞組成

	Gated on CD56+ NK cells	Gated on CD56+ NK cells
	CD3+	CD3+TCR+
NT	0.091	0.18
uTNK15 WT	81.1	42.2
uTNK15 #A	77.1	41.1
uTNK15 #B	80.9	43.8
uTNK15 #C	66	25.6

FIG. 20

10

【 21 】



FIGS. 21A-21C

【 22 A 】

22A.

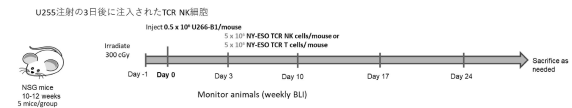
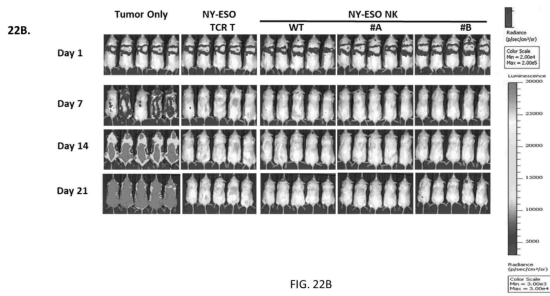


FIG. 22A

20

【 22 B 】



【 22 C 】

22C.

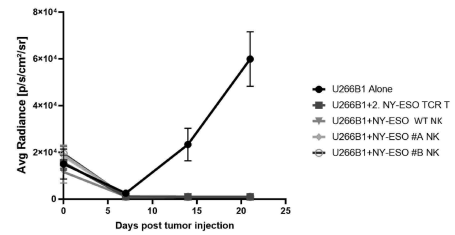


FIG. 22C

30

40

50

【 2 3 A 】

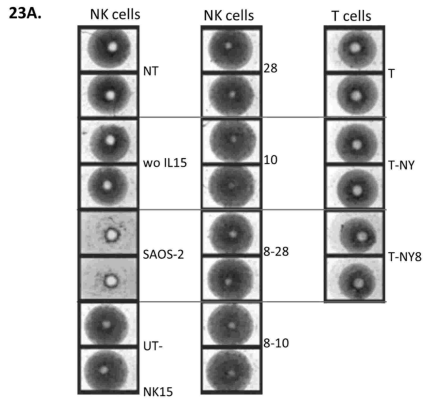
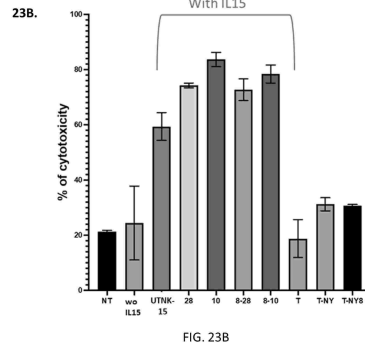


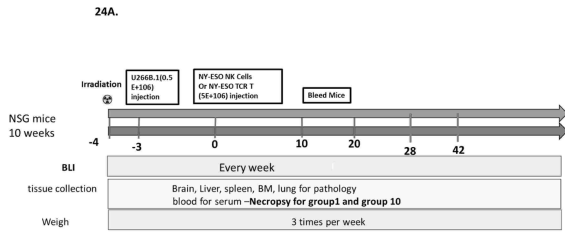
FIG. 23A

【 2 3 B 】



10

【 2 4 A 】



【 2 4 B 】

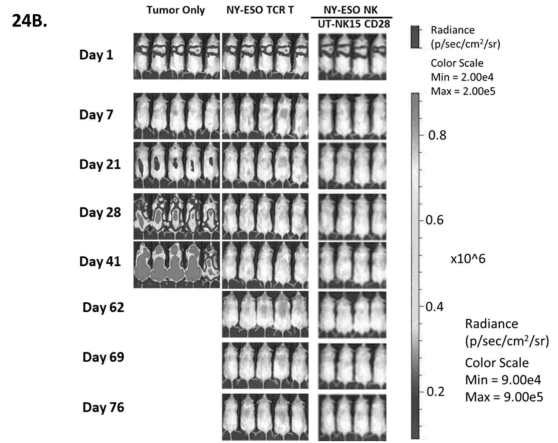


FIG. 24B

20

30

40

50

【 2 4 C 】

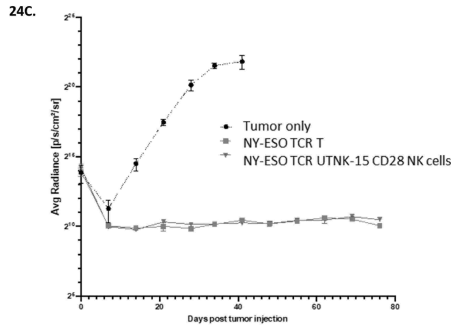


FIG. 24C

【 2 4 D 】

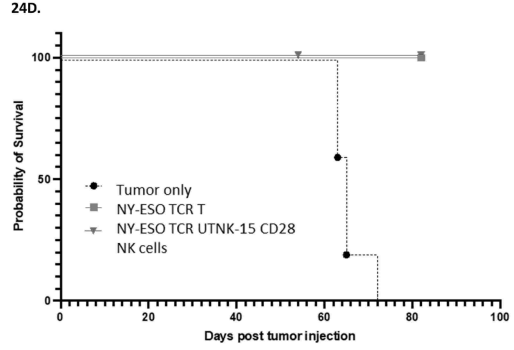


FIG. 24D

10

【 2 5 】

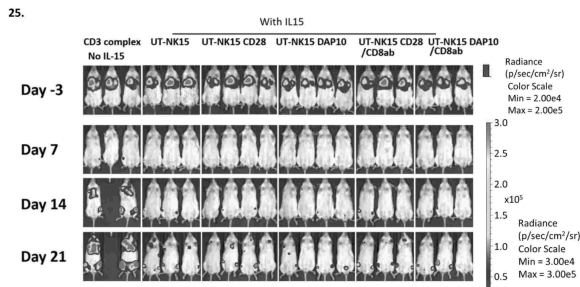


FIG. 25

【 2 6 A 】

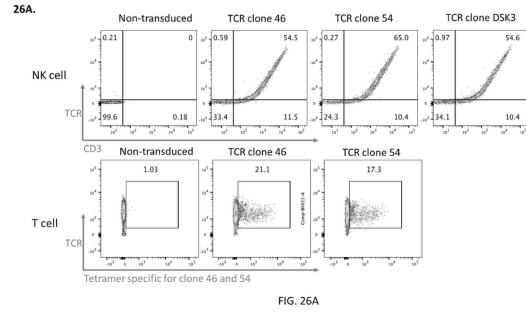


FIG. 26A

20

【 2 6 B 】

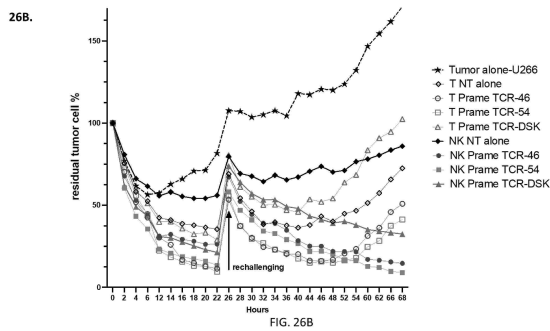


FIG. 26B

【 2 6 C 】

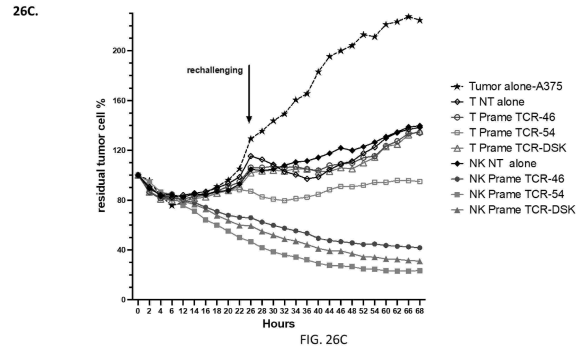


FIG. 26C

30

40

50

【配列表】

2024527879000001.xml

10

20

30

40

50

【 手続補正書 】

【 提出日 】 令和 6 年 3 月 27 日 (2024.3.27)

【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0 1 3 2

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 0 1 3 2 】

I L - 2 1 :

HKSSSQGQDRHMIRMRLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQ 10
KAQLKSANTGNNERIINVSIIKLLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLE
RFKSLQKMIHQHLSSRTHGSEDS (配列番号 6 5)

cataaatcttctctcaaggtcaggaccgccatatgattcgaatgcggcagctgattgacatagtcgat
caactgaagaactatgtgaatgatcttgtgcccagatttttgccagcccctgaagacgtagaaactaat
tgtgagtgaggatgccttttctgctttcaaaaggcacagctgaaatccgccaacacgggcaataacga
acggataattaacgtatccattaagaagctgaagcgggaagccgccctcaaccaatgcgggacggcgg
caaaagcatcgcttgacctgtccgtcatgacagctacgagaaaaagccccgaaggagtcttggga
acgcttcaagagtctccttcagaaaatgattcaccagcacctgtcctcacggacgcacggaagcgagg
acagt (配列番号 6 6)

【 手続補正 2 】

20

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0 1 3 7

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 0 1 3 7 】

U T N K 1 5 - D A P 1 0 : D A P 1 0 由来の細胞内共刺激ドメインとの融合体を含む
全長 C D 3 ゼータ、 I L 1 5 に連結した全長 C D 3 ガンマ、全長 C D 3 デルタ、全長 C D
3 イプシロンを指し、これは、配列番号 1 1 8 と少なくとも、または正確に、 8 0 %、 8
1 %、 8 2 %、 8 3 %、 8 4 %、 8 5 %、 8 6 %、 8 7 %、 8 8 %、 8 9 %、 9 0 %、 9
1 %、 9 2 %、 9 3 %、 9 4 %、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、 9 9 %、 または 1 0 30
0 % 同一であるヌクレオチド配列によって表され得る。ある特定の実施形態では、 U T N
K 1 5 - D A P 1 0 アミノ酸配列は、配列番号 1 1 9 と少なくとも、または正確に、 8 0
%、 8 1 %、 8 2 %、 8 3 %、 8 4 %、 8 5 %、 8 6 %、 8 7 %、 8 8 %、 8 9 %、 9 0
%、 9 1 %、 9 2 %、 9 3 %、 9 4 %、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、 9 9 %、 また
は 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列によって表され得る。

ATGAAGTGGAAGGCGCTTTTCACCGCGGCCATCCTGCAGGCACAGTTGCCGATTAC
AGAGGCACAGAGCTTTGGCCTGCTGGATCCCAAACCTCTGCTACCTGCTGGATGGAA
TCCTCTTCATCTATGGTGTCAATTCTCACTGCCTTGTTCCCTGCTTTGCGCACGCCAC
GCCGCAGCCCCGCCCAAGAAGATGGCAAAGTCTACATCAACATGCCAGGCAGGGGC
AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCAGCAGGGCCAGAACCA 40
GCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGA
GACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGCAGAGAAGGAAGAACCCTCAG
GAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGAT
TGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTC
TCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCT
CGCCAGTGCACCAACTACGCCCTGCTGAAGCTGGCCGGCGACGTGGAGAGCAACCC
CGGCCCATGGAACAGGGGAAGGGCCTGGCTGTCCTCATCCTGGCTATCATTCTTC
TTCAAGGTACTTTGGCCCAGTCAATCAAAGGAAACCACTTGGTTAAGGTGTATGAC
TATCAAGAAGATGGTTCGGTACTTCTGACTTGTGATGCAGAAGCCAAAAATATCAC
ATGGTTTTAAGATGGGAAGATGATCGGCTTCCTAACTGAAGATAAAAAAAATGGA 50

ATCTGGGAAGTAATGCCAAGGACCCTCGTGGGATGTATCAGTGTAAGGATCACAG
 AACAAGTCAAAACCACTCCAAGTGTATTACAGAATGTGTCAGAACTGCATTGAACT
 AAATGCAGCCACCATATCTGGCTTTTCTTTTCTGCTGAAATCGTCAGCATTTCGTCTCT
 TGCTGTTGGGGTCTACTTCATTGCTGGACAGGATGGAGTTCGCCAGTCGAGAGCTT
 CAGACAAGCAGACTCTGTTGCCCAATGACCAGCTCTACCAGCCCCTCAAGGATCGA
 GAAGATGACCAGTACAGCCACCTTCAAGGAAACCAGTTGAGGAGGAATGTGAAGCA
 GACCCTGAACTTCGACCTGCTGAAGCTGGCCGGCGACGTGGAGAGCAACCCCGGCC
 CCATGGAGCACAGCACCTTCCTGAGCGGCCTGGTGTGGCCACCCTGCTGAGCCAG
 GTGAGCCCCTTCAAGATCCCCATCGAGGAGCTGGAGGACAGAGTGTTCGTGAACTG
 CAACACCAGCATCACCTGGGTGGAGGGCACCGTGGGCACCCTGCTGAGCGACATCA 10
 CCAGACTGGACCTGGGCAAGAGAATCCTGGACCCCAGAGGCATCTACAGATGCAAC
 GGCACCGACATCTACAAGGACAAGGAGAGCACCGTGCAGGTGCACTACAGAATGTG
 CCAGAGCTGCGTGGAGCTGGACCCCGCCACCCTGGCCGGCATCATCGTGACCGACG
 TGATCGCCACCCTGCTGCTGGCCCTGGGCGTGTTCGCTTCGCCGGCCACGAGACC
 GGCAGACTGAGCGGCGCCGCGACACCCAGGCCCTGCTGAGAAACGACCAGGTGTA
 CCAGCCCCTGAGAGACAGAGACGACGCCAGTACAGCCACCTGGGCGGCAACTGGG
 CCAGAAACAAGGAGGGCAGAGGGCAGCCTGCTGACCTGCGGGCGACGTGGAGGAGAAC
 CCCGGCCCCATGCAGAGCGGCACCCACTGGAGAGTGTGGCCCTGTGCCTGCTGAG
 CGTGGGCGTGTGGGGCCAGGACGGCAACGAGGAGATGGGCGGCATCACCCAGACCC
 CCTACAAGGTGAGCATCAGCGGCACCACCGTGATCCTGACCTGCCCCAGTACCCC 20
 GGCAGCGAGATCCTGTGGCAGCACAACGACAAGAACATCGGCGGGCGACGAGGACGA
 CAAGAACATCGGCAGCGACGAGGACCACCTGAGCCTGAAGGAGTTCAGCGAGCTGG
 AGCAGAGCGGCTACTACGTGTGCTACCCAGAGGCAGCAAGCCCGAGGACGCCAAC
 TTCTACCTGTACCTGAGAGCCAGAGTGTGCGGAGAACTGCATGGAGATGGACGTGAT
 GAGCGTGGCCACCATCGTGATCGTGGACATCTGCATCACCGGCGGCCTGCTGCTGC
 TGGTGTACTACTGGAGCAAGAACAGAAAGGCCAAGGCCAAGCCCCTGACCAGAGGC
 GCCGGCGCCGGCGGCAGACAGAGAGGCCAGAACAAGGAGAGACCCCCCCCCGTGCC
 CAACCCCGACTACGAGCCCATCAGAAAGGGCCAGAGAGACCTGTACAGCGGCCTGA
 ACCAGAGAAGAATCGGACCGCAGTGTACTAATTATGCTCTCTTGAATTGGCTGGA
 GATGTTGAGAGCAATCCCGGGCCCATGCGCATTAGCAAGCCCCACCTGCGGAGCAT 30
 CAGCATCCAGTGCTACCTGTGCCTGCTGCTGAACAGCCACTTCCTGACCAGGGCCG
 GCATCCACGTGTTTCATCCTGGGCTGCTTCAGCGCCGGACTGCCCAAGACCGAGGCC
 AACTGGGTGAACGTGATCAGCGACCTGAAGAAGATCGAGGACCTGATCCAGAGCAT
 GCACATCGACGCCACCCTGTACACCGAGAGCGACGTGCACCCCAGCTGCAAGGTGA
 CCGCCATGAAGTGCTTTCTGCTGGAACCTGCAGGTGATCAGCCTGGAAAGCGGGCAG
 GCCAGCATCCACGACACCGTGGAGAACCTGATCATCCTGGCCAACAACAGCCTGAG
 CAGCAACGGCAACGTGACCGAGAGCGGCTGCAAAGAGTGCGAGGAACTGGAAGAGA
 AGAACATCAAAGAGTTTCTGCAGAGCTTCGTGCACATCGTGAGATGTTTCATCAAC
 ACCAGC (配列番号 1 1 8)

MKWKALFTAAILQAQLPITEAQSFGLLDPKLCYLLDGILFIYGVILTALFLLCARPRR 40
 SPAQEDGKVYINMPGRGRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRR
 GRDPEMGGKPQRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGL
 STATKDTYDALHMQUALPPRQCTNYALLKLAGDVESNPGPMEQGKGLAVLILAILLLQ
 GTLAQSIKGNHLVKVYDYQEDGSVLLTCDAEAKNITWFKDGKMIGFLTEDKKKWNL
 GSKAKDPRGMYQCKGSQNKSKPLQVYYRMCQNCIELNAATISGFLFAEIVSIFVLAV
 GVYFIAGQDQVRQSRASDKQTLNPNDQLYQPLKDREDDQYSHLQGNQLRRNVKQTL
 NFDLLKLAGDVESNPGPMEHSTFLSGLVLATLLSQQVSPFKIPIEELEDVRFVNCNTSI
 TWVEGTGTLSDITRLDLGKRILDPRGIYRCNGTDIYKDKESTVQVHYRMCQSCVE
 LDPATVAGIIVTDVIATLLLALGVFCFAGHETGRLSGAADTQALLRNDQVYQPLRDR
 DDAQYSHLGGNWARNKEGRGSLLTCGDVEENPGPMQSGTHWRVVLGLCLLSVGVWG 50

QDGN EEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSD
 EDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDVMSVATIVI
 VDICITGGLLLL VYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERPPPVPNPDYEP
 IRKGQRDLYSGLNQRRI GPQCTNYALLKLAGDVESNPGPMRISKPHLRSISIQCYL
 LLLNSHFLTEAGIHVFILGCF SAGLPKTEANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLY
 TESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTE
 SGCKECE ELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (配列番号 1 1 9)

【 手続補正 3 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0 1 3 8

10

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 0 1 3 8 】

UTNK15 - 28 : CD28由来の細胞内共刺激ドメインとの融合体を含む全長CD
 3ゼータ、IL15に連結した全長CD3ガンマ、全長CD3デルタ、全長CD3イプシ
 ロンを指し、これは、配列番号120と少なくとも、または正確に、80%、81%、8
 2%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、9
 2%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一
 であるヌクレオチド配列によって表され得る。ある特定の実施形態では、UTNK15 -
 28アミノ酸配列は、配列番号121と少なくとも、または正確に、80%、81%、8
 2%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、9
 2%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一
 であるアミノ酸配列によって表され得る。

20

ATGAAGTGGAAGGCGCTTTTCACCGCGGCCATCCTGCAGGCACAGTTGCCGATTAC
 AGAGGCACAGAGCTTTGGCCTGCTGGATCCCAAACCTCTGCTACCTGCTGGATGGAA
 TCCTCTTCATCTATGGTGTCAATTCTCACTGCCTTGTTCTGAGGAGTAAGAGGAGC
 AGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACATGACTCCCCGCCGCCCGGGCCACCCG
 CAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCAAGAG
 TGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTC
 TATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACG
 TGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGAAAGCCGCAGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAG
 GCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGG
 ATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAG
 TACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCC
 AGTGCACCAACTACGCCCTGCTGAAGCTGGCCGGCGACGTGGAGAGCAACCCCGGC
 CCCATGGAACAGGGGAAGGGCCTGGCTGTCTCATCCTGGCTATCATTCTTCTTCA
 AGGTACTTTGGCCAGTCAATCAAAGGAAACCACTTGGTTAAGGTGTATGACTATC
 AAGAAGATGGTTCGGTACTTCTGACTTGTGATGCAGAAGCCAAAAATATCACATGG
 TTTAAAGATGGGAAGATGATCGGCTTCCTAACTGAAGATAAAAAAAATGGAATCT
 GGGAAAGTAATGCCAAGGACCCTCGTGGGATGTATCAGTGTAAGGATCACAGAACA
 AGTCAAAACCACTCCAAGTGTATTACAGAATGTGTCAGA ACTGCATTGAACTAAT
 GCAGCCACCATATCTGGCTTTCTCTTTGCTGAAATCGTCAGCATTTTTCGTCCTTGCT
 GTTGGGGTCTACTTCATTGCTGGACAGGATGGAGTTCGCCAGTCGAGAGCTTCAGA
 CAAGCAGACTCTGTTGCCCAATGACCAGCTCTACCAGCCCTCAAGGATCGAGAAG
 ATGACCAGTACAGCCACCTTCAAGGAAACCAAGTTGAGGAGGAATGTGAAGCAGACC
 CTGAACTTCGACCTGCTGAAGCTGGCCGGCGACGTGGAGAGCAACCCCGGCCCCAT
 GGAGCACAGCACCTTCTGAGCGGCCTGGTGCTGGCCACCTGCTGAGCCAGGTGA
 GCCCCTTCAAGATCCCCATCGAGGAGCTGGAGGACAGAGTGTTCTGTA ACTGCAAC
 ACCAGCATCACCTGGGTGGAGGGCACCGTGGGCACCCTGCTGAGCGACATCACAG
 ACTGGACCTGGGCAAGAGAATCCTGGACCCAGAGGCATCTACAGATGCAACGGCA

30

40

50

CCGACATCTACAAGGACAAGGAGAGCACCGTGCAGGTGCACTACAGAATGTGCCAG
AGCTGCGTGGAGCTGGACCCCGCCACCGTGGCCGGCATCATCGTGACCGACGTGAT
CGCCACCCTGCTGCTGGCCCTGGGCGTGTCTGCTTCGCCGGCCACGAGACCGGCA
GACTGAGCGGCGCCGCGACACCCAGGCCCTGCTGAGAAACGACCAGGTGTACCAG
CCCCTGAGAGACAGAGACGACGCCAGTACAGCCACCTGGGCGGCAACTGGGCCAG
AAACAAGGAGGGCAGAGGCAGCCTGCTGACCTGCGGGCAGCTGGAGGAGAACCCCG
GCCCATGCAGAGCGGCACCCACTGGAGAGTGCTGGGCCTGTGCCTGCTGAGCGTG
GGCGTGTGGGGCCAGGACGGCAACGAGGAGATGGGCGGCATCACCCAGACCCCTA
CAAGGTGAGCATCAGCGGCACCACCGTGATCCTGACCTGCCCCAGTACCCCGGCA
GCGAGATCCTGTGGCAGCACAACGACAAGAACATCGGCGGGCAGCAGGACGACAAG 10
AACATCGGCAGCGACGAGGACCACCTGAGCCTGAAGGAGTTCAGCGAGCTGGAGCA
GAGCGGCTACTACGTGTGCTACCCAGAGGCAGCAAGCCCGAGGACGCCAACTTCT
ACCTGTACCTGAGAGCCAGAGTGTGCGAGAACTGCATGGAGATGGACGTGATGAGC
GTGGCCACCATCGTGATCGTGGACATCTGCATCACCGGCGGCCTGCTGCTGCTGGT
GTACTACTGGAGCAAGAACAGAAAGGCCAAGGCCAAGCCCGTGACCAGAGGGCGCCG
GCGCCGGCGGCAGACAGAGAGGCCAGAACAAGGAGAGACCCCCCCCCGTGCCAAC
CCGACTACGAGCCCATCAGAAAGGGCCAGAGAGACCTGTACAGCGGCCTGAACCA
GAGAAGAATCGGACCGCAGTGTACTAATTATGCTCTCTTGAAATTGGCTGGAGATG
TTGAGAGCAATCCCGGGCCCATGCGCATTAGCAAGCCCCACCTGCGGAGCATCAGC
ATCCAGTGCTACCTGTGCCTGCTGCTGAACAGCCACTTCTGACCGAGGCCGGCAT 20
CCACGTGTTTCATCCTGGGCTGCTTCAGCGCCGGACTGCCCAAGACCGAGGCCAACT
GGGTGAACGTGATCAGCGACCTGAAGAAGATCGAGGACCTGATCCAGAGCATGCAC
ATCGACGCCACCCTGTACACCGAGAGCGACGTGCACCCAGCTGCAAGGTGACCGC
CATGAAGTGCTTTCTGCTGGAAGTGCAGGTGATCAGCCTGGAAGCGGCGACGCCA
GCATCCACGACACCGTGGAGAACCTGATCATCCTGGCCAACAACAGCCTGAGCAGC
AACGGCAACGTGACCGAGAGCGGCTGCAAAGAGTGCGAGGAACTGGAAGAGAAGAA
CATCAAAGAGTTTCTGCAGAGCTTCGTGCACATCGTGCAGATGTTTCATCAACACCA
GC (配列番号 1 2 0)

MKWKALFTAAILQAQLPITEAQSFGLLDPKLCYLLDGILFIYGVILTALFLRSKRSRL
HSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYN 30
ELNLGRREEYDVLDRRRGRDPEMGGKPQRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK
GERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPRQCTNYALLKLAGDVESNPGP
MEQGKGLAVLILAILLQGTLAQSIKGNHLVKVYDYQEDGSVLLTCDAEAKNITWFK
DGKMIGFLTEDKKKWNLGSNAKDPRGMYQCKGSQNKSKPLQVYYRMCQNCIELNA
ATISGFLFAEIVSIFVLAAGVYFIAGQDQVRSRSDKQTLNPNLQYQPLKDREDDQ
YSHLQGNQLRRNVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGPMEHSTFLSGLVLATLLSQVSPFK
IPIEELEDRVFNCSITWVEGTGTLSDITRLDLGKRILDPRGIYRCNGTDIYKDK
ESTVQVHYRMCQSCVELDPATVAGIIVTDVIATLLALGVFCFAGHETGRLSGAADT
QALLRNDQVYQPLRDRDDAQYSHLGGNWARNKEGRGSLTTCGDVEENPGPMQSGT
HWRVLGLCLLSVGVWGDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQH 40
NDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARV
CENCMEMDMVMSVATIVVDICITGGLLLL VYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRG
QNKERPPPVPNPDYEPKIRKQRDLYSGLNQRRIQPCTNYALLKLAGDVESNPGPM
RISKPHLRSISIQCYLCLLLNSHFLTEAGIHVFILGCF SAGLPKTEANWVNVISDLKKI
EDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDTVENLIILA
NNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (配列番号 1 2 1)

【 手続補正 4 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0 1 3 9

【 補正方法 】 変更

【補正の内容】

【0139】

UTNK15-28-DAP10: DAP10由来の細胞内共刺激ドメインおよびCD28由来の細胞内共刺激ドメインとの融合体を含む全長CD3ゼータ、IL15に連結した全長CD3ガンマ、全長CD3デルタ、全長CD3イプシロンを指し、これは、配列番号122と少なくとも、または正確に、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一であるヌクレオチド配列によって表され得る。ある特定の実施形態では、UTNK15-28-DAP10アミノ酸配列は、配列番号123と少なくとも、または正確に、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一であるアミノ酸配列によって表され得る。

10

20

30

40

50

ATGAAGTGGAAGGCGCTTTTTCACCGCGGCCATCCTGCAGGCACAGTTGCCGATTAC
 AGAGGCACAGAGCTTTGGCCTGCTGGATCCCAAACCTCTGCTACCTGCTGGATGGAA
 TCCTCTTCATCTATGGTGTCAATTCTCACTGCCTTGTTCTGAGGAGTAAGAGGAGC
 AGGCTCCTGCACAGTGA CTACATGAACATGACTCCCCGCCGCCCGGGCCACCCG
 CAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCACTTT
 GCGCACGCCACGCCGCAGCCCCGCCAAGAAGATGGCAAAGTCTACATCAACATG
 CCAGGCAGGGGCAGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCAGCA
 GGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATG
 TTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGCAGAGAAGG
 AAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGC
 CTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCC
 TTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAG
 GCCCTGCCCCCTCGCCAGTGCACCAACTACGCCCTGCTGAAGCTGGCCGGCGACGT
 GGAGAGCAACCCCGGCCCCATGGAACAGGGGAAGGGCCTGGCTGTCCTCATCCTGG
 CTATCATTCTTCTTCAAGGTA CTTTGGCCAGTCAATCAAAGGAAACCACTTGGTT
 AAGGTGTATGACTATCAAGAAGATGGTTTCGGTACTTCTGACTTGTGATGCAGAAGC
 CAAAAATATCACATGGTTTAAAGATGGGAAGATGATCGGCTTTCCTAACTGAAGATA
 AAAAAAATGGAATCTGGGAAGTAATGCCAAGGACCCTCGTGGGATGTATCAGTGT
 AAAGGATCACAGAACAAGTCAAACCACTCCAAGTGTATTACAGAATGTGTCAGAA
 CTGCATTGAACTAAATGCAGCCACCATATCTGGCTTTCTCTTTGCTGAAATCGTCA
 GCATTTTTCGTCTTGGCTGTTGGGGTCTACTTTCATTGCTGGACAGGATGGAGTTCGC
 CAGTCGAGAGCTTCAGACAAGCAGACTCTGTTGCCCAATGACCAGCTCTACCAGCC
 CCTCAAGGATCGAGAAGATGACCAGTACAGCCACCTTCAAGGAAACCACTTGGAGGA
 GGAATGTGAAGCAGACCCTGAACTTCGACCTGCTGAAGCTGGCCGGCGACGTGGAG
 AGCAACCCCGGCCCCATGGAGCACAGCACCTTCTGAGCGGCCTGGTGCTGGCCAC
 CCTGCTGAGCCAGGTGAGCCCCTTCAAGATCCCCATCGAGGAGCTGGAGGACAGAG
 TGTTTCGTGAACTGCAACACCAGCATCACCTGGGTGGAGGGCACCGTGGGCACCCTG
 CTGAGCGACATCACCAAGACTGGACCTGGGCAAGAGAATCCTGGACCCCAAGAGGCAT
 CTACAGATGCAACGGCACCGACATCTACAAGGACAAGGAGAGCACCGTGCAGGTGC
 ACTACAGAATGTGCCAGAGCTGCGTGGAGCTGGACCCCGCCACCGTGGCCGGCATC
 ATCGTGACCGACGTGATCGCCACCCTGCTGCTGGCCCTGGGCGTGTCTGCTTCGC
 CGGCCACGAGACCGGCAGACTGAGCGGCGCCGCCGACACCCAGGCCCTGCTGAGAA
 ACGACCAGGTGTACCAGCCCCTGAGAGACAGAGACGACGCCCACTACAGCCACCTG
 GCGGGCAACTGGGCCAGAAACAAGGAGGGCAGAGGCAGCCTGCTGACCTGCGGGCGA
 CGTGGAGGAGAACCPCCGGCCCATGCAGAGCGGCACCCACTGGAGAGTGTGTTGGCC
 TGTGCTGCTGAGCGTGGGCGTGTGGGGCCAGGACGGCAACGAGGAGATGGGCGGC
 ATCACCCAGACCCCTACAAGGTGAGCATCAGCGGCACCACCGTGATCCTGACCTG

CCCCCAGTACCCCGGCAGCGAGATCCTGTGGCAGCACAACGACAAGAACATCGGGC
 GCGACGAGGACGACAAGAACATCGGCAGCGACGAGGACCACCTGAGCCTGAAGGAG
 TTCAGCGAGCTGGAGCAGAGCGGCTACTACGTGTGCTACCCAGAGGCAGCAAGCC
 CGAGGACGCCAACTTCTACCTGTACCTGAGAGCCAGAGTGTGCGAGA ACTGCATGG
 AGATGGACGTGATGAGCGTGGCCACCATCGTGATCGTGGACATCTGCATCACCGGC
 GGCCTGCTGCTGCTGGTGTACTACTGGAGCAAGAACAGAAAGGCCAAGGCCAAGCC
 CGTGACCAGAGGCGCCGGCGCCGGCGGCAGACAGAGAGGCCAGAACAAGGAGAGAC
 CCCCCCGTGCCCAACCCCGACTACGAGCCCATCAGAAAGGGCCAGAGAGACCTG
 TACAGCGGCCTGAACCAGAGAAGAATCGGACCGCAGTGTACTAATTATGCTCTCTT
 GAAATTGGCTGGAGATGTTGAGAGCAATCCCGGGCCCATGCGCATTAGCAAGCCCC
 ACCTGCGGAGCATCAGCATCCAGTGCTACCTGTGCCTGCTGCTGAACAGCCACTTC
 CTGACCGAGGCCGGCATCCACGTGTTTCATCCTGGGCTGCTTCAGCGCCGGACTGCC
 CAAGACCGAGGCCAACTGGGTGAACGTGATCAGCGACCTGAAGAAGATCGAGGACC
 TGATCCAGAGCATGCACATCGACGCCACCCTGTACACCGAGAGCGACGTGCACCCC
 AGCTGCAAGGTGACCGCCATGAAGTGCTTTCTGCTGGA ACTGCAGGTGATCAGCCT
 GGAAAGCGGCGACGCCAGCATCCACGACACCGTGGAGA ACTGATCATCCTGGCCA
 ACAACAGCCTGAGCAGCAACGGCAACGTGACCGAGAGCGGCTGCAAAGAGTGCGAG
 GAACTGGAAGAGAAGAACATCAAAGAGTTTCTGCAGAGCTTCGTGCACATCGTGCA
 GATGTTTCATCAACACCAGC (配列番号 1 2 2)

10

MKWKALFTAAILQAQLPITEAQSFGLLDPKLCYLLDGILFIYGVILTALFLRSKRSRLL
 HSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSLCARPRRSPAQEDGKVYINMPGR
 GRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPQRRKNP
 QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGGLYQGLSTATKDTYDALHMQUAL
 PPRQCTNYALLKLAGDVESNPGPMEQGKGLAVLILAILLQGTLAQSIKGNHLVKVY
 DYQEDGSVLLTCDAEAKNITWFKDGKMIGFLTEDKKKWNLGSNAKDPRGMYQCKGS
 QNKSKPLQVYYRMCQNCIELNAATISGFLFAEIVSIFVLAVGVYFIAGQDGVRSRAS
 DKQTL LPNDQLYQPLKDREDDQYSHLQGNQLRRNVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP
 MEHSTFLSGLVLATLLSQVSPFKIPIEELEDRVFN CNTSITWVEGTVGTLLSDITRL
 DLGKRILDPRGIYRCNGTDIYKDKESTVQVHYRMCQSCVELDPATVAGIIVTDVIATL
 LLALGVFCFAGHETGRLSGAADTQALLRNDQVYQPLRDRDDAQYSHLGGNWARNKE
 GRGSLTTCGDVEENPGPMQSGTHWRVLGLCLLSVGVWGQD GNEEMGGITQTPYKV
 SISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYY
 VCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDVMSVATIVIVDICITGLLLLLVYYWSK
 NRKAKAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERPPPVPNDYEPYIRKGRDLYSGLNQRRI GP
 QCTNYALLKLAGDVESNPGPMRISKPHLRSISIQCYLCLLLNSHFLTEAGIHVFILGC
 FSAGLPKTEANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLEL
 QVISLES GDASIHTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHI
 VQMFINTS (配列番号 1 2 3)

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/074062

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - INV. - A61K 35/17; C12N 5/0783; C07K 14/725; C07K 16/30; C12N 5/10 (2022.01)
ADD

CPC - INV. - A61K 35/17; C07K 14/7051; C12N 5/0646; A61P 35/00 (2022.08)
ADD - C07K 23/17/31 (2022.08)
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	US 2019/0385812 A1 (NOVA SOUTHEASTERN UNIVERSITY et al) 05 December 2019 (05.12.2019) entire document	1-3 — 4, 5
X — Y	US 2018/0230193 A1 (LOEW et al) 16 August 2018 (16.08.2018) entire document	49, 51 — 50, 75
X — Y	WO 2018/054520 A2 (THE CALIFORNIA INSTITUTE FOR BIOMEDICAL RESEARCH) 07 April 2018 (07.04.2018) entire document	73, 74 — 75
Y	US 2019/0055318 A1 (UNIVERSITY OF KANSAS) 21 February 2019 (21.02.2019) entire document	4, 5
Y	US 2020/0087414 A1 (ZYMEWORKS INC.) 19 March 2020 (19.03.2020) entire document	50
A	US 2021/0163891 A1 (GUANGZHOU INSTITUTES OF BIOMEDICINE AND HEALTH CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 03 June 2021 (03.06.2021) entire document	1-5, 49-51, 73-75
A	WO 2021/016353 A1 (YANG) 28 January 2021 (28.01.2021) entire document	1-5, 49-51, 73-75

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

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

Date of the actual completion of the international search: 23 December 2022
Date of mailing of the international search report: JAN 19 2023

Name and mailing address of the ISA/
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450
Facsimile No. 571-273-8300
Authorized officer: Taina Matos
Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

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

20

30

40

50

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/074062

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

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

- a. forming part of the international application as filed.
- b. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),
 accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

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

3. Additional comments:

20

30

40

50

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/074062

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

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

- 1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
- 2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- 3. Claims Nos.: 6-48, 52-72, 76-85
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

20

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims, it is covered by claims Nos.:

30

- 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.

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)
 A 6 1 P 37/04 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 C 1 2 N 15/12 (2006.01)
 C 1 2 N 15/13 (2006.01)

F I

A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 37/04
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 C 1 2 N 15/12
 C 1 2 N 15/13

テーマコード (参考)

(32)優先日 令和4年5月23日(2022.5.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

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

アメリカ合衆国 テキサス州 7 7 0 3 0、ヒューストン、ホルコム プールバード 1 5 1 5、ユー・ディー・エム・ディー・アンダーソン キャンサー センター内

(72)発明者

レズヴァニ、ケイティ

アメリカ合衆国 テキサス州 7 7 0 3 0、ヒューストン、ホルコム プールバード 1 5 1 5、ユー・ディー・エム・ディー・アンダーソン キャンサー センター内

(72)発明者

バサール、ラフェット

アメリカ合衆国 テキサス州 7 7 0 3 0、ヒューストン、ホルコム プールバード 1 5 1 5、ユー・ディー・エム・ディー・アンダーソン キャンサー センター内

(72)発明者

リウ、ピン

アメリカ合衆国 テキサス州 7 7 0 3 0、ヒューストン、ホルコム プールバード 1 5 1 5、ユー・ディー・エム・ディー・アンダーソン キャンサー センター内

(72)発明者

マリン コスタ、ダビド

アメリカ合衆国 テキサス州 7 7 0 3 0、ヒューストン、ホルコム プールバード 1 5 1 5、ユー・ディー・エム・ディー・アンダーソン キャンサー センター内

F ターム (参考)

4B065 AA94X AA94Y AB01 AC12 AC14 AC20 BA01 CA24 CA25 CA44
 4C085 AA02 AA14 BB01 BB11 CC03 DD62 EE01 GG01
 4C087 AA01 AA02 AA03 BB64 BB65 CA04 NA14 ZB02 ZB09 ZB26
 ZB27 ZC75