(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-509769
(P2025-509769A)
(43)公表日　令和7年4月11日(2025.4.11)

| (51)国際特許分類 | | FI | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| *Ｃ１２Ｎ* | *5/10 (2006.01)* | Ｃ１２Ｎ | 5/10 | ＺＮＡ | ４Ｂ０６５ |
| *Ｃ１２Ｎ* | *5/0783(2010.01)* | Ｃ１２Ｎ | 5/0783 | | ４Ｃ０８４ |
| *Ｃ１２Ｎ* | *15/12 (2006.01)* | Ｃ１２Ｎ | 15/12 | | ４Ｃ０８６ |
| *Ｃ１２Ｎ* | *15/62 (2006.01)* | Ｃ１２Ｎ | 15/62 | Ｚ | ４Ｃ０８７ |
| *Ｃ１２Ｎ* | *15/13 (2006.01)* | Ｃ１２Ｎ | 15/13 | | ４Ｈ０４５ |

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全291頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-555187(P2024-555187)
(86)(22)出願日　令和5年3月15日(2023.3.15)
(85)翻訳文提出日　令和6年11月15日(2024.11.15)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/064452
(87)国際公開番号　WO2023/178187
(87)国際公開日　令和5年9月21日(2023.9.21)
(31)優先権主張番号　63/320,100
(32)優先日　令和4年3月15日(2022.3.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　523333401
ニューヨーク・ゲノム・センター，インコーポレーテッド
アメリカ合衆国ニューヨーク州１００１３ニューヨーク・セブンスフロアー・アベニューオブジアメリカス１０１
(71)出願人　511060836
ニューヨーク・ユニバーシティ
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 ニューヨーク ワシントン スクエア サウス ７０
(74)代理人　110000741
弁理士法人小田島特許事務所
(72)発明者　サンジャナ，ネビル・イー
アメリカ合衆国ニューヨーク州１００１２ニューヨーク・アパートメント１６エ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　改善した免疫療法のための融合タンパク質を含む方法及び組成物

(57)【要約】
ＬＴＢＲのドメインを含む融合タンパク質、ＴＣＲ、又はＣＡＲをコードする配列を含む核酸、発現カセット、改変リンパ球、及びそれらを含む組成物が本明細書に提供される。特定の実施形態では、ダイ細胞は、Ｔ細胞である。提供された組成物を使用する治療の方法も記載される。
【選択図】なし

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現するように遺伝子改変されたリンパ球であって、前記ＣＡＲが、
ａ）抗原結合ドメインと、
ｂ）膜貫通ドメインと、
ｃ）シグナル伝達ドメインと、を含み、
少なくとも１つのドメインが、ＬＴＢＲドメインを含む、リンパ球。
【請求項２】
前記ＬＴＢＲドメインが、ＬＴＢＲ細胞内ドメイン、又はその断片若しくはバリアントである、請求項１に記載の改変リンパ球。
【請求項３】
前記ＬＴＢＲ細胞内ドメインが、配列番号２のアミノ酸２４９～４３５、又はその断片、欠失、若しくはバリアントを含む、請求項２に記載の改変リンパ球。
【請求項４】
前記ＬＴＢＲ細胞内ドメインが、少なくともアミノ酸３９３～４３５に欠失を有する、請求項２又は３に記載の改変リンパ球。
【請求項５】
前記膜貫通ドメインが、ＬＴＢＲドメインである、請求項１～４のいずれか一項に記載の改変リンパ球。
【請求項６】
細胞外ドメインが、ＬＴＢＲドメインである、請求項１～５のいずれか一項に記載の改変リンパ球。
【請求項７】
前記リンパ球が、Ｔ細胞である、請求項１～６のいずれか一項に記載の改変リンパ球。
【請求項８】
前記リンパ球が、アルファベータＴ細胞又はガンマデルタＴ細胞、任意選択的にＶγ９Ｖδ２　Ｔ細胞である、請求項１～７のいずれか一項に記載の改変リンパ球。
【請求項９】
前記リンパ球が、ＮＫ細胞又はＮＫ　Ｔ細胞である、請求項１～６のいずれか一項に記載の改変リンパ球。
【請求項１０】
前記ＬＴＢＲ細胞内ドメインが、共刺激シグナル伝達ドメインと（ｃ）の前記シグナル伝達ドメインとの間に位置する、請求項１～９のいずれか一項に記載の改変リンパ球。
【請求項１１】
前記ＬＴＢＲドメインが、（ｃ）の前記シグナル伝達ドメインの後に位置する、請求項１～９のいずれか一項に記載の改変リンパ球。
【請求項１２】
キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現するように遺伝子改変されたリンパ球であって、前記ＣＡＲが、
ａ）抗原結合ドメインと、
ｂ）膜貫通ドメインと、
ｃ）共刺激シグナル伝達ドメインと、
ｄ）シグナル伝達ドメインと、を含み、
少なくとも１つのドメインが、ＬＴＢＲドメインを含む、リンパ球。
【請求項１３】
前記ＬＴＢＲドメインが、ＬＴＢＲ細胞内ドメイン、又はその断片若しくはバリアントである、請求項１２に記載の改変リンパ球。
【請求項１４】
前記ＬＴＢＲ細胞内ドメインが、配列番号２のアミノ酸２４９～４３５、又はその断片

、欠失、若しくはバリアントを含む、請求項１３に記載の改変リンパ球。
【請求項１５】
前記ＬＴＢＲ細胞内ドメインが、少なくともアミノ酸３９３～４３５に欠失を有する、請求項１３又は１４に記載の改変リンパ球。
【請求項１６】
前記膜貫通ドメインが、ＬＴＢＲドメインである、請求項１２～１５のいずれか一項に記載の改変リンパ球。
【請求項１７】
細胞外ドメインが、ＬＴＢＲドメインである、請求項１２～１６のいずれか一項に記載の改変リンパ球。
【請求項１８】
前記リンパ球が、Ｔ細胞である、請求項１２～１７のいずれか一項に記載の改変リンパ球。
【請求項１９】
前記リンパ球が、アルファベータＴ又はガンマデルタＴ細胞、任意選択的にＶγ９Ｖδ２　Ｔ細胞である、請求項１２～１８のいずれか一項に記載の改変リンパ球。
【請求項２０】
前記リンパ球が、ＮＫ細胞又はＮＫ　Ｔ細胞である、請求項１２～１８のいずれか一項に記載の改変リンパ球。
【請求項２１】
前記ＬＴＢＲ細胞内ドメインが、（ｂ）の前記膜貫通ドメインと（ｃ）の前記共刺激シグナル伝達ドメインとの間に位置する、請求項１２～２０のいずれか一項に記載の改変リンパ球。
【請求項２２】
前記ＬＴＢＲ細胞内ドメインが、（ｃ）の前記共刺激シグナル伝達ドメインと（ｄ）の前記シグナル伝達ドメインとの間に位置する、請求項１～２０のいずれか一項に記載の改変リンパ球。
【請求項２３】
前記ＬＴＢＲドメインが、（ｃ）の前記シグナル伝達ドメインの後に位置する、請求項１～２０のいずれか一項に記載の改変リンパ球。
【請求項２４】
前記ＣＡＲが、ＬＴＢＲドメインを含むように改変された、アキシカブタゲンシロルユーセル（Ａｘｉｃａｂｔａｇｅｎｅ　ｃｉｌｏｌｅｕｃｅｌ）（Ｙｅｓｃａｒｔａ（登録商標））、ブレクスカブタゲンオートルユーセル（Ｂｒｅｘｕｃａｂｔａｇｅｎｅ　ａｕｔｏｌｅｕｃｅｌ）（Ｔｅｃａｒｔｕｓ（商標））、イデカブタゲンビクルユーセル（Ｉｄｅｃａｂｔａｇｅｎｅ　ｖｉｃｌｅｕｃｅｌ）（Ａｂｅｃｍａ（商標））、リソカブタゲンマラルユーセル（Ｌｉｓｏｃａｂｔａｇｅｎｅ　ｍａｒａｌｅｕｃｅｌ）（Ｂｒｅｙａｎｚｉ（登録商標））、チサゲンレクルユーセル（Ｔｉｓａｇｅｎｌｅｃｌｅｕｃｅｌ）（Ｋｙｒｍｒｉａｈ（登録商標））、又は図１９に見出されるもののうちの１つから選択される、請求項１～２３のいずれか一項に記載の改変リンパ球。
【請求項２５】
キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする配列を含む核酸分子であって、前記ＣＡＲが、
ａ）抗原結合ドメインと、
ｂ）膜貫通ドメインと、
ｃ）シグナル伝達ドメインと、を含み、
少なくとも１つのドメインが、ＬＴＢＲドメインを含む、核酸分子。
【請求項２６】
前記ＬＴＢＲドメインが、ＬＴＢＲ細胞内ドメイン、又はその断片若しくはバリアントである、請求項２５に記載の核酸分子。

【請求項２７】
前記ＬＴＢＲ細胞内ドメインが、配列番号２のアミノ酸２４９～４３５、又はその断片、欠失、若しくはバリアントを含む、請求項２６に記載の核酸分子。
【請求項２８】
前記ＬＴＢＲ細胞内ドメインが、少なくともアミノ酸３９３～４３５に欠失を有する、請求項２６又は２７に記載の核酸分子。
【請求項２９】
前記膜貫通ドメインが、ＬＴＢＲドメインである、請求項２５～２８のいずれか一項に記載の核酸分子。
【請求項３０】
細胞外ドメインが、ＬＴＢＲドメインである、請求項２５～２９のいずれか一項に記載の核酸分子。
【請求項３１】
前記ＬＴＢＲ細胞内ドメインが、（ｃ）の共刺激シグナル伝達ドメインと前記シグナル伝達ドメインとの間に位置する、請求項２５～３０のいずれか一項に記載の核酸分子。
【請求項３２】
前記ＬＴＢＲドメインが、（ｃ）の前記シグナル伝達ドメインの後に位置する、請求項２５～３０のいずれか一項に記載の核酸分子。
【請求項３３】
キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする配列を含む核酸分子であって、前記ＣＡＲが、
ａ．抗原結合ドメインと、
ｂ．膜貫通ドメインと、
ｃ．共刺激シグナル伝達ドメインと、
ｄ．シグナル伝達ドメインと、を含み、
少なくとも１つのドメインが、ＬＴＢＲドメインを含む、核酸分子。
【請求項３４】
前記ＬＴＢＲドメインが、ＬＴＢＲ細胞内ドメイン、又はその断片若しくはバリアントである、請求項３３に記載の核酸分子。
【請求項３５】
前記ＬＴＢＲ細胞内ドメインが、配列番号２のアミノ酸２４９～４３５、又はその断片、欠失、若しくはバリアントを含む、請求項３４に記載の核酸分子。
【請求項３６】
前記ＬＴＢＲ細胞内ドメインが、少なくともアミノ酸３９３～４３５に欠失を有する、請求項３４又は３５に記載の核酸分子。
【請求項３７】
前記膜貫通ドメインが、ＬＴＢＲドメインである、請求項３３～３６のいずれか一項に記載の核酸分子。
【請求項３８】
細胞外ドメインが、ＬＴＢＲドメインである、請求項３３～３７のいずれか一項に記載の核酸分子。
【請求項３９】
前記ＬＴＢＲ細胞内ドメインが、（ｂ）の前記膜貫通ドメインと（ｃ）の前記共刺激シグナル伝達ドメインとの間に位置する、請求項３３～３８のいずれか一項に記載の核酸分子。
【請求項４０】
前記ＬＴＢＲ細胞内ドメインが、（ｃ）の前記共刺激シグナル伝達ドメインと（ｄ）の前記シグナル伝達ドメインとの間に位置する、請求項３３～３９のいずれか一項に記載の核酸分子。
【請求項４１】

前記ＬＴＢＲドメインが、（ｃ）の前記シグナル伝達ドメインの後に位置する、請求項３３～４０のいずれか一項に記載の核酸分子。
【請求項４２】
前記ＣＡＲが、ＬＴＢＲドメインを含むように改変された、アキシカブタゲンシロルユーセル（Ｙｅｓｃａｒｔａ（登録商標））、ブレクスカブタゲンオートルユーセル（Ｔｅｃａｒｔｕｓ（商標））、イデカブタゲンビクルユーセル（Ａｂｅｃｍａ（商標））、リソカブタゲンマラルユーセル（Ｂｒｅｙａｎｚｉ（登録商標））、チサゲンレクルユーセル（Ｋｙｒｍｒｉａｈ（登録商標））、又は図１９に見出されるもののうちの１つから選択される、請求項２５～４１のいずれか一項に記載の核酸分子。
【請求項４３】
請求項２５～４２のいずれか一項に記載の核酸分子を含む、発現カセット。
【請求項４４】
発現制御配列を更に含む、請求項４３に記載の発現カセット。
【請求項４５】
前記発現制御配列が、プロモーターを含む、請求項４４に記載の発現カセット。
【請求項４６】
前記プロモーターが、構成的プロモーター又は誘導性プロモーターである、請求項４５に記載の発現カセット。
【請求項４７】
請求項２５～４２のいずれか一項に記載の核酸分子又は請求項４３～４６のいずれか一項に記載の発現カセットを含む、改変リンパ球。
【請求項４８】
リンパ球に、請求項２５～４２のいずれか一項に記載の核酸分子又は請求項４３～４６のいずれか一項に記載の発現カセットを導入することを含む、改変リンパ球を産生する方法。
【請求項４９】
がんの治療を必要とする対象におけるがんを治療する方法であって、前記方法が、前記対象に、請求項１～２４又は４７のいずれか一項に記載の改変リンパ球を含む組成物を投与することを含む、方法。
【請求項５０】
前記対象が、リンパ腫、任意選択的に、Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、及びマントル細胞リンパ腫を有する、請求項４９に記載の方法。
【請求項５１】
前記対象が、固形腫瘍がんを有する、請求項４９に記載の方法。
【請求項５２】
前記対象が、白血病を有する、請求項４９に記載の方法。
【請求項５３】
前記対象が、多発性骨髄腫を有する、請求項４９に記載の方法。
【請求項５４】
前記対象が、ウイルス駆動性がんを有する、請求項４９に記載の方法。
【請求項５５】
前記対象が、ＨＰＶを有する、請求項５４に記載の方法。
【請求項５６】
前記対象が、バーキットリンパ腫、肝臓がん、カポジ肉腫、子宮頸がん、頭部がん、頸部がん、肛門がん、膵臓がん、黒色腫、口腔がん、咽頭がん、陰茎がん、成人Ｔ細胞リンパ腫、及びメルケル細胞がんから選択されるがんを有する、請求項５４に記載の方法。
【請求項５７】
ウイルス性疾患の治療を必要とする対象におけるウイルス性疾患を治療する方法であって、前記方法が、前記対象に、請求項１～２４又は４７のいずれか一項に記載の改変リンパ球を含む組成物を投与することを含む、方法。

【請求項５８】
前記疾患が、ＨＩＶ又はＨＰＶである、請求項５７に記載の方法。
【請求項５９】
自己免疫の治療を必要とする対象における自己免疫を治療する方法であって、前記方法が、前記対象に、請求項１～２４又は４７のいずれか一項に記載の改変リンパ球を含む組成物を投与することを含む、方法。
【請求項６０】
疾患が、自己免疫障害である、請求項２９に記載の方法。
【請求項６１】
増殖、又はサイトカイン産生及び／若しくは分泌を含むＴ細胞エフェクター機能を増加させる方法であって、前記方法が、前記対象に、請求項１～２４又は４７のいずれか一項に記載の改変リンパ球を含む組成物を投与することを含む、方法。
【請求項６２】
前記Ｔ細胞が、前記Ｔ細胞を処理してＬＴＢＲを過剰発現させる前にヒトから得られ、処理されたＴ細胞が、ヒトに再導入される、請求項６１に記載の方法。
【請求項６３】
ＬＴＢＲドメインと、ＬＴＢＲではない第２のタンパク質からの少なくとも１つのドメインと、を含む、融合タンパク質。
【請求項６４】
前記第２のタンパク質が、ＣＤ４である、請求項６３に記載の融合タンパク質。
【請求項６５】
前記第２のタンパク質が、ＣＤ８Ａ又はＣＤ８Ｂである、請求項６３に記載の融合タンパク質。
【請求項６６】
前記第２のタンパク質が、ＣＤ３Ｅである、請求項６３に記載の融合タンパク質。
【請求項６７】
前記第２のタンパク質が、ＣＤ３Ｄである、請求項６３に記載の融合タンパク質。
【請求項６８】
前記第２のタンパク質が、ＣＤ３Ｇである、請求項６３に記載の融合タンパク質。
【請求項６９】
前記第２のタンパク質が、ＣＤ３Ｚである、請求項６３に記載の融合タンパク質。
【請求項７０】
前記ＬＴＢＲドメインが、ＬＴＢＲ細胞内ドメイン、又はその断片若しくはバリアントである、請求項６３～６９のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【請求項７１】
前記ＬＴＢＲ細胞内ドメインが、配列番号２のアミノ酸２４９～４３５、又はその断片、欠失、若しくはバリアントを含む、請求項７０に記載の融合タンパク質。
【請求項７２】
前記ＬＴＢＲ細胞内ドメインが、少なくともアミノ酸３９３～４３５に欠失を有する、請求項７０又は７１に記載の融合タンパク質。
【請求項７３】
請求項６３～７２のいずれか一項に記載の融合タンパク質をコードする配列を含む、核酸分子。
【請求項７４】
請求項７３に記載の核酸分子を含む、宿主細胞。
【請求項７５】
リンパ球である、請求項７４に記載の宿主細胞。
【請求項７６】
Ｔ細胞である、請求項７５に記載の宿主細胞。
【請求項７７】

Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）を発現するように遺伝子改変されたリンパ球であって、前記ＴＣＲが、ＬＴＢＲ細胞内ドメインに融合したアルファ鎖を含む、リンパ球。
【請求項７８】
Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）を発現するように遺伝子改変されたリンパ球であって、前記ＴＣＲが、ＬＴＢＲ細胞内ドメインに融合したベータ鎖を含む、リンパ球。
【請求項７９】
Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）を発現するように遺伝子改変されたリンパ球であって、前記ＴＣＲが、ＬＴＢＲ細胞内ドメインに融合したガンマ鎖を含む、リンパ球。
【請求項８０】
Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）を発現するように遺伝子改変されたリンパ球であって、前記ＴＣＲが、ＬＴＢＲ細胞内ドメインに融合したデルタ鎖を含む、リンパ球。
【請求項８１】
前記ＬＴＢＲドメインが、ＬＴＢＲ細胞内ドメイン、又はその断片若しくはバリアントである、請求項７７～８０のいずれか一項に記載の改変リンパ球。
【請求項８２】
前記ＬＴＢＲ細胞内ドメインが、配列番号２のアミノ酸２４９～４３５、又はその断片、欠失、若しくはバリアントを含む、請求項８１に記載の改変リンパ球。
【請求項８３】
前記ＬＴＢＲ細胞内ドメインが、少なくともアミノ酸３９３～４３５に欠失を有する、請求項８１又は８２に記載の改変リンパ球。
【請求項８４】
前記リンパ球が、Ｔ細胞である、請求項７７～８３のいずれか一項に記載の改変リンパ球。
【請求項８５】
前記リンパ球が、アルファベータＴ細胞又はガンマデルタＴ細胞、Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞である、請求項７７～８４のいずれか一項に記載の改変リンパ球。
【請求項８６】
前記リンパ球が、ＮＫ細胞又はＮＫ　Ｔ細胞である、請求項７７～８３のいずれか一項に記載の改変リンパ球。
【請求項８７】
前記ＴＣＲが、ＬＴＢＲドメインを含むように改変された、テベンタフスプ－テブン（ｔｅｂｅｎｔａｆｕｓｐ－ｔｅｂｎ）（Ｋｉｍｍｔｒａｋ（登録商標））又は図２０に見出されるもののうちの１つである、請求項７７～８６のいずれか一項に記載の改変リンパ球。
【請求項８８】
キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする配列を含む核酸分子であって、前記ＣＡＲが、
ａ．抗原結合ドメインと、
ｂ．膜貫通ドメインと、
ｃ．シグナル伝達ドメインと、を含み、
少なくとも１つのドメインが、ＬＴＢＲドメインを含む、核酸分子。
【請求項８９】
前記ＬＴＢＲドメインが、ＬＴＢＲ細胞内ドメイン、又はその断片若しくはバリアントである、請求項８８に記載の核酸分子。
【請求項９０】
前記ＬＴＢＲ細胞内ドメインが、配列番号２のアミノ酸２４９～４３５、又はその断片、欠失、若しくはバリアントを含む、請求項８９に記載の核酸分子。
【請求項９１】
前記ＬＴＢＲ細胞内ドメインが、少なくともアミノ酸３９３～４３５に欠失を有する、請求項８８又は８９に記載の核酸分子。

【請求項９２】
請求項８８～９１のいずれか一項に記載の核酸分子を含む、発現カセット。
【請求項９３】
発現制御配列を更に含む、請求項９２に記載の発現カセット。
【請求項９４】
前記発現制御配列が、プロモーターを含む、請求項９３に記載の発現カセット。
【請求項９５】
前記プロモーターが、構成的プロモーター又は誘導性プロモーターである、請求項９４に記載の発現カセット。
【請求項９６】
請求項８８～９１のいずれか一項に記載の核酸分子又は請求項９２～９５のいずれか一項に記載の発現カセットを含む、改変リンパ球。
【請求項９７】
リンパ球に、請求項８８～９１のいずれか一項に記載の核酸分子又は請求項９２～９５のいずれか一項に記載の発現カセットを導入することを含む、改変リンパ球を産生する方法。
【請求項９８】
がんの治療を必要とする対象におけるがんを治療する方法であって、前記方法が、前記対象に、請求項７７～８７又は９６のいずれか一項に記載の改変リンパ球を含む組成物を投与することを含む、方法。
【請求項９９】
前記対象が、リンパ腫、任意選択的に、Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、及びマントル細胞リンパ腫を有する、請求項９８に記載の方法。
【請求項１００】
前記対象が、固形腫瘍がんを有する、請求項９９に記載の方法。
【請求項１０１】
前記対象が、白血病を有する、請求項９８に記載の方法。
【請求項１０２】
前記対象が、多発性骨髄腫を有する、請求項９８に記載の方法。
【請求項１０３】
前記対象が、多発性ぶどう膜黒色腫を有する、請求項９８に記載の方法。
【請求項１０４】
前記対象が、ウイルス駆動性がんを有する、請求項９８に記載の方法。
【請求項１０５】
前記対象が、ＨＰＶを有する、請求項９８に記載の方法。
【請求項１０６】
前記対象が、バーキットリンパ腫、肝臓がん、カポジ肉腫、子宮頸がん、頭部がん、頸部がん、肛門がん、口腔がん、咽頭がん、陰茎がん、成人Ｔ細胞リンパ腫、及びメルケル細胞がんから選択されるがんを有する、請求項１０４に記載の方法。
【請求項１０７】
増殖、又はサイトカイン産生及び／若しくは分泌を含むＴ細胞エフェクター機能を増加させる方法であって、前記方法が、前記対象に、請求項７７～８７又は９６のいずれか一項に記載の改変リンパ球を含む組成物を投与することを含む、方法。
【請求項１０８】
前記Ｔ細胞が、前記リンパ球を改変する前にヒトから得られ、改変リンパ球が、ヒトに再導入される、請求項１０７に記載の方法。
【請求項１０９】
前記ＣＡＲが、ＣＤ１９、メソテリン、ＲＯＲ１、Ｂ７－Ｈ３、ＩＬ１３Ｒα２、ＧＤ２、Ｈｅｒ２、グリピカン３、ＣＤ７、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＣＤ３０、ＭＡＧＥ－Ａ１、ＬＭＰ２、ＰＤ１、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｖ、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＣＤ１７１、ＣＤ１２３

、ＣＤ３８、ＣＤ１０、ＢＡＦＦＲ、ＰＳＭＡ、又はムチンを標的とする、ＸＸに記載の核酸分子。
【請求項１１０】
ａ．抗原結合ドメインと、
ｂ．ＬＴＢＲと、
ｃ．ＬＴＢＲではない第２のタンパク質からの少なくとも１つのドメインと、を含む、融合タンパク質。
【請求項１１１】
前記第２のタンパク質が、ＣＤ４である、請求項１１０に記載の融合タンパク質。
【請求項１１２】
前記第２のタンパク質が、ＣＤ８Ａ又はＣＤ８Ｂである、請求項１１０に記載の融合タンパク質。
【請求項１１３】
前記第２のタンパク質が、ＣＤ３Ｅである、請求項１１０に記載の融合タンパク質。
【請求項１１４】
前記第２のタンパク質が、ＣＤ３Ｄである、請求項１１０に記載の融合タンパク質。
【請求項１１５】
前記第２のタンパク質が、ＣＤ３Ｇである、請求項１１０に記載の融合タンパク質。
【請求項１１６】
前記第２のタンパク質が、ＣＤ３Ｚである、請求項１１０に記載の融合タンパク質。
【請求項１１７】
ＬＴＢＲドメインが、ＬＴＢＲ細胞内ドメイン、又はその断片若しくはバリアントである、請求項１１０～１１６のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【請求項１１８】
請求項１１０～１１７のいずれか一項に記載の融合タンパク質をコードする配列を含む、核酸分子。
【請求項１１９】
請求項１１８に記載の核酸分子を含む、改変リンパ球。
【請求項１２０】
請求項１１８に記載の核酸分子を含み、ＣＡＲをコードする核酸分子を更に含む、改変リンパ球。
【請求項１２１】
前記ＣＡＲ及び前記抗原結合ドメインの両方が、メソテリンを標的とする、請求項１２０に記載の改変リンパ球。
【請求項１２２】
Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）及びＬＴＢＲ細胞内ドメインに融合したＣＤ８アルファ鎖を発現するように遺伝子改変された、リンパ球。
【請求項１２３】
Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）及びＬＴＢＲ細胞内ドメインに融合したＣＤ８ベータ鎖を発現するように遺伝子改変された、リンパ球。
【請求項１２４】
前記ＬＴＢＲドメインが、ＬＴＢＲ細胞内ドメイン、又はその断片若しくはバリアントである、請求項１２２又は１２３に記載の改変リンパ球。
【請求項１２５】
前記ＬＴＢＲ細胞内ドメインが、配列番号２のアミノ酸２４９～４３５、又はその断片、欠失、若しくはバリアントを含む、請求項１２４に記載の改変リンパ球。
【請求項１２６】
前記ＬＴＢＲ細胞内ドメインが、少なくともアミノ酸３９３～４３５に欠失を有する、請求項１２４又は１２５に記載の改変リンパ球。
【請求項１２７】

前記リンパ球が、Ｔ細胞である、請求項１２２～１２６のいずれか一項に記載の改変リンパ球。
【請求項１２８】
前記リンパ球が、アルファベータＴ細胞又はガンマデルタＴ細胞、Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞である、請求項１２２～１２７のいずれか一項に記載の改変リンパ球。
【請求項１２９】
前記リンパ球が、ＮＫ細胞又はＮＫ　Ｔ細胞である、請求項１２２～１２６のいずれか一項に記載の改変リンパ球。
【請求項１３０】
前記ＴＣＲが、テベンタフスプ－テブン（Ｋｉｍｍｔｒａｋ（登録商標））又は図２０に見出されるもののうちの１つである、請求項１２２～１２９のいずれか一項に記載の改変リンパ球。
【請求項１３１】
配列番号１３２の配列、又は配列番号１３２と、任意選択的に、目的の遺伝子のオープンリーディングフレーム（ＯＲＦ）及び／若しくは前記配列内に挿入されたバーコードと、少なくとも９０％の同一性を共有する配列を含む、操作されたレンチウイルスベクター。
【請求項１３２】
前記ＯＲＦ及び／又はバーコードが、配列番号１３２のヌクレオチド３２９１の後に挿入される、請求項１３１に記載の操作されたベクター。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
政府支援に関する記述
本発明は、米国国立衛生研究所（Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ　ｏｆ　Ｈｅａｌｔｈ）によって授与されたＲ００ＨＧ００８１７１、ＤＰ２ＨＧ０１００９９、及びＲ０１ＣＡ２１８６６８、並びに国防高等研究計画庁（Ｄｅｆｅｎｓｅ　Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｐｒｏｊｅｃｔｓ　Ａｇｅｎｃｙ）によって授与されたＤ１８ＡＰ００００５３の下で政府の支援で行われた。政府は、本発明において特定の権利を有する。
【０００２】
電子配列表の参照
電子配列表の内容（ＮＹＧ－ＬＩＰＰ－１５８ＰＣＴ．ｘｍｌ、サイズ：３０４，６２２バイト、及び作成日：２０２３年３月１５日）は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【背景技術】
【０００３】
選択された腫瘍抗原に対して再指向される操作された自己患者Ｔ細胞での細胞免疫療法は、血液がんに対して大きな有効性をもたらし、これまでに米国食品医薬品局（ＦＤＡ）によるキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）についての５つの承認をもたらした[6]。対照的に、固形腫瘍のためのＣＡＲ療法は、腫瘍微小環境におけるＴ細胞エフェクター機能の抑制のために、全体的にはるかに低い有効性を示した。血液悪性腫瘍についてさえ、Ｂ急性リンパ芽球性白血病を除いて、ほとんどの患者は、持続的な応答を経験せず、抵抗性は、抗原喪失ではなくＴ細胞機能障害に主に起因している[7]。Ｔ細胞機能障害に寄与する遺伝子及び経路を特定するためにかなりの努力が払われている[8、9]。しかしながら、これまでのところ、Ｔ細胞機能のモジュレーターについての包括的、ゲノム全体のスクリーニングは、機能喪失スクリーニングに限定されている[2～4]。
【０００４】
ＣＲＩＳＰＲゲノム工学における進歩は、スケーラブル及びカスタマイズ可能な手段でゲノム内の全ての遺伝子を容易にノックアウトすることを可能にしている。その大きなサ

イズは、レンチウイルスを介して初代Ｔ細胞にＣａｓ９を送達することを（不可能ではないにしても[10]）困難にするが、代替的なアプローチが開発されており、これは、Ｃａｓ９タンパク質[2]若しくはｍＲＮＡ[11]の一過性送達、又は操作された同質マウス株[3]における構成的Ｃａｓ９発現に依存する。しかしながら、これらのアプローチは、標的遺伝子発現を駆動する転写活性化因子の連続的な発現を必要とする、ヒト細胞における機能獲得スクリーニングを受け入れることができない。

【０００５】

必要とされるのは、より効果的な免疫療法のための改善した組成物及び方法である。

【発明の概要】

【０００６】

第１の態様では、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現するように遺伝子改変されたリンパ球が本明細書に提供される。ＣＡＲは、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、及びシグナル伝達ドメインを含む。特定の実施形態では、少なくとも１つのドメインは、ＬＴＢＲドメインを含む。他の実施形態では、少なくとも１つのドメインは、表３の遺伝子からのドメインを含む。特定の実施形態では、ＬＴＢＲドメインは、ＬＴＢＲ細胞内ドメイン、又はその断片若しくはバリアントである。特定の実施形態では、ＬＴＢＲ細胞内ドメインは、配列番号２のアミノ酸２４９～４３５、又はその断片、欠失、若しくはバリアントを含む。

【０００７】

特定の実施形態では、ＬＴＢＲ細胞内ドメインは、少なくともアミノ酸３９３～４３５に欠失を有する。

【０００８】

別の実施形態では、ＣＡＲは、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、共刺激シグナル伝達ドメイン、及びシグナル伝達ドメインを含む。特定の実施形態では、少なくとも１つのドメインは、ＬＴＢＲドメインを含む。他の実施形態では、少なくとも１つのドメインは、表３の遺伝子からのドメインを含む。特定の実施形態では、ＬＴＢＲドメインは、ＬＴＢＲ細胞内ドメイン、又はその断片若しくはバリアントである。特定の実施形態では、ＬＴＢＲ細胞内ドメインは、配列番号２のアミノ酸２４９～４３５、又はその断片、欠失、若しくはバリアントを含む。特定の実施形態では、ＬＴＢＲ細胞内ドメインは、少なくともアミノ酸３９３～４３５に欠失を有する。

【０００９】

別の態様では、核酸分子が提供される。分子は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする配列を含む。ＣＡＲは、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、及びシグナル伝達ドメインを含む。特定の実施形態では、少なくとも１つのドメインは、ＬＴＢＲドメインを含む。他の実施形態では、少なくとも１つのドメインは、表３の遺伝子からのドメインを含む。特定の実施形態では、ＬＴＢＲドメインは、ＬＴＢＲ細胞内ドメイン、又はその断片若しくはバリアントである。特定の実施形態では、ＬＴＢＲ細胞内ドメインは、配列番号２のアミノ酸２４９～４３５、又はその断片、欠失、若しくはバリアントを含む。特定の実施形態では、ＬＴＢＲ細胞内ドメインは、少なくともアミノ酸３９３～４３５に欠失を有する。別の実施形態では、ＣＡＲは、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、共刺激シグナル伝達ドメイン、及びシグナル伝達ドメインを含む。特定の実施形態では、少なくとも１つのドメインは、ＬＴＢＲドメインを含む。他の実施形態では、少なくとも１つのドメインは、表３の遺伝子からのドメインを含む。特定の実施形態では、ＬＴＢＲドメインは、ＬＴＢＲ細胞内ドメイン、又はその断片若しくはバリアントである。特定の実施形態では、ＬＴＢＲ細胞内ドメインは、配列番号２のアミノ酸２４９～４３５、又はその断片、欠失、若しくはバリアントを含む。特定の実施形態では、ＬＴＢＲ細胞内ドメインは、少なくともアミノ酸３９３～４３５に欠失を有する。

【００１０】

別の態様では、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする配列を含む核酸分子を含む、発現カセットが提供される。

【００１１】
別の態様では、がんの治療を必要とする対象におけるがんを治療する方法が提供される。方法は、本明細書に記載される改変リンパ球を含む組成物を投与することを含む。
【００１２】
別の態様では、ウイルス性疾患の治療を必要とする対象におけるウイルス性疾患を治療する方法が提供される。方法は、改変リンパ球を含む組成物を投与することを含む。
【００１３】
別の態様では、自己免疫の治療を必要とする対象における自己免疫を治療する方法が提供される。方法は、改変リンパ球を含む組成物を投与することを含む。
【００１４】
別の態様では、ＬＴＢＲドメインと、ＬＴＢＲではない第２のタンパク質からの少なくとも１つのドメインと、を含む、融合タンパク質が提供される。
【００１５】
別の態様では、本明細書に記載される核酸分子又は発現カセットを含む宿主細胞が提供される。
【００１６】
本発明の他の態様及び利点は、以下の発明の詳細な説明から容易に明らかとなるであろう。
【図面の簡単な説明】
【００１７】
【図１Ａ】初代ヒトＴ細胞の増殖を促進する遺伝子を特定する、ゲノムスケールの過剰発現スクリーニングを示す。（図１Ａ）プールしたＯＲＦスクリーニングの概要。ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞を、３名の健常なドナーからの末梢血から別々に単離した。次いで、バーコード化ゲノムスケールＯＲＦライブラリを、ＣＤ３／ＣＤ２８刺激したＴ細胞に導入し、続いて、形質導入細胞を選択した。培養の１４日後、Ｔ細胞をカルボキシフルオレセインスクシンイミジルエステル（ＣＦＳＥ）で標識し、再刺激して増殖を誘導した。細胞選別の前と後とで特定のＯＲＦバーコードの数を比較することによって、ＣＦＳＥ低集団で濃縮したＯＲＦを特定した。（図１Ｂ）ＣＤ４$^{+}$　スクリーニングにおける示された遺伝子のための個別のバーコードの正規化濃縮。（図１Ｃ）各遺伝子のための個別のバーコードの一貫した濃縮に基づく、ＣＦＳＥ$^{低}$ＣＤ４$^{+}$及びＣＦＳＥ$^{低}$ＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の両方における遺伝子の堅牢なランク統合。（図１Ｄ）更なる試験のために選択された（機能及びＴ細胞増殖との関連性によって群化された）トップランクの遺伝子の個別のドナー及びＴ細胞集団における濃縮。中立遺伝子（ＭＨＣ－Ｉ複合体及び細胞型特異的分化マーカー）を比較のために含める。遺伝子名は、ＣＤ３／ＣＤ２８刺激及び休止Ｔ細胞における差次的発現に基づいて着色される（緑色、上方調節、赤色、下方調節、灰色、変化なし、黒色、発現なし）[41]。
【図１Ｂ】初代ヒトＴ細胞の増殖を促進する遺伝子を特定する、ゲノムスケールの過剰発現スクリーニングを示す。（図１Ａ）プールしたＯＲＦスクリーニングの概要。ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞を、３名の健常なドナーからの末梢血から別々に単離した。次いで、バーコード化ゲノムスケールＯＲＦライブラリを、ＣＤ３／ＣＤ２８刺激したＴ細胞に導入し、続いて、形質導入細胞を選択した。培養の１４日後、Ｔ細胞をカルボキシフルオレセインスクシンイミジルエステル（ＣＦＳＥ）で標識し、再刺激して増殖を誘導した。細胞選別の前と後とで特定のＯＲＦバーコードの数を比較することによって、ＣＦＳＥ低集団で濃縮したＯＲＦを特定した。（図１Ｂ）ＣＤ４$^{+}$　スクリーニングにおける示された遺伝子のための個別のバーコードの正規化濃縮。（図１Ｃ）各遺伝子のための個別のバーコードの一貫した濃縮に基づく、ＣＦＳＥ$^{低}$ＣＤ４$^{+}$及びＣＦＳＥ$^{低}$ＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の両方における遺伝子の堅牢なランク統合。（図１Ｄ）更なる試験のために選択された（機能及びＴ細胞増殖との関連性によって群化された）トップランクの遺伝子の個別のドナー及びＴ細胞集団における濃縮。中立遺伝子（ＭＨＣ－Ｉ複合体及び細胞型特異的分化マーカー）を比較のために含める。遺伝子名は、ＣＤ３／ＣＤ２８刺激及び休止Ｔ細胞にお

ける差次的発現に基づいて着色される（緑色、上方調節、赤色、下方調節、灰色、変化なし、黒色、発現なし）[41]。

【図１Ｃ】初代ヒトＴ細胞の増殖を促進する遺伝子を特定する、ゲノムスケールの過剰発現スクリーニングを示す。（図１Ａ）プールしたＯＲＦスクリーニングの概要。ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞を、３名の健常なドナーからの末梢血から別々に単離した。次いで、バーコード化ゲノムスケールＯＲＦライブラリを、ＣＤ３／ＣＤ２８刺激したＴ細胞に導入し、続いて、形質導入細胞を選択した。培養の１４日後、Ｔ細胞をカルボキシフルオレセインスクシンイミジルエステル（ＣＦＳＥ）で標識し、再刺激して増殖を誘導した。細胞選別の前と後とで特定のＯＲＦバーコードの数を比較することによって、ＣＦＳＥ低集団で濃縮したＯＲＦを特定した。（図１Ｂ）ＣＤ４$^{+}$　スクリーニングにおける示された遺伝子のための個別のバーコードの正規化濃縮。（図１Ｃ）各遺伝子のための個別のバーコードの一貫した濃縮に基づく、ＣＦＳＥ$^{低}$ＣＤ４$^{+}$及びＣＦＳＥ$^{低}$ＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の両方における遺伝子の堅牢なランク統合。（図１Ｄ）更なる試験のために選択された（機能及びＴ細胞増殖との関連性によって群化された）トップランクの遺伝子の個別のドナー及びＴ細胞集団における濃縮。中立遺伝子（ＭＨＣ－Ｉ複合体及び細胞型特異的分化マーカー）を比較のために含める。遺伝子名は、ＣＤ３／ＣＤ２８刺激及び休止Ｔ細胞における差次的発現に基づいて着色される（緑色、上方調節、赤色、下方調節、灰色、変化なし、黒色、発現なし）[41]。

【図１Ｄ】初代ヒトＴ細胞の増殖を促進する遺伝子を特定する、ゲノムスケールの過剰発現スクリーニングを示す。（図１Ａ）プールしたＯＲＦスクリーニングの概要。ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞を、３名の健常なドナーからの末梢血から別々に単離した。次いで、バーコード化ゲノムスケールＯＲＦライブラリを、ＣＤ３／ＣＤ２８刺激したＴ細胞に導入し、続いて、形質導入細胞を選択した。培養の１４日後、Ｔ細胞をカルボキシフルオレセインスクシンイミジルエステル（ＣＦＳＥ）で標識し、再刺激して増殖を誘導した。細胞選別の前と後とで特定のＯＲＦバーコードの数を比較することによって、ＣＦＳＥ低集団で濃縮したＯＲＦを特定した。（図１Ｂ）ＣＤ４$^{+}$　スクリーニングにおける示された遺伝子のための個別のバーコードの正規化濃縮。（図１Ｃ）各遺伝子のための個別のバーコードの一貫した濃縮に基づく、ＣＦＳＥ$^{低}$ＣＤ４$^{+}$及びＣＦＳＥ$^{低}$ＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の両方における遺伝子の堅牢なランク統合。（図１Ｄ）更なる試験のために選択された（機能及びＴ細胞増殖との関連性によって群化された）トップランクの遺伝子の個別のドナー及びＴ細胞集団における濃縮。中立遺伝子（ＭＨＣ－Ｉ複合体及び細胞型特異的分化マーカー）を比較のために含める。遺伝子名は、ＣＤ３／ＣＤ２８刺激及び休止Ｔ細胞における差次的発現に基づいて着色される（緑色、上方調節、赤色、下方調節、灰色、変化なし、黒色、発現なし）[41]。

【図２Ａ】トップランクのＯＲＦの過剰発現が、ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の増殖、活性化、及びサイトカイン分泌を増加させることを示す。（図２Ａ）スクリーニングに関係しないドナーからのＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞を別々に単離し、次いで、選択マーカーとともにトップランクのＯＲＦをコードするレンチウイルスで形質導入した。形質導入及び選択の後、Ｔ細胞を、増殖、活性化マーカーの発現、及びサイトカイン分泌の測定の前に再刺激した。（図２Ｂ）ｔＮＧＦＲに対して正規化したＴ細胞の増殖は、対応する非刺激対照に対する刺激した細胞の比として定義される相対増殖として、トップランクの遺伝子で形質導入された。最小２名のドナーを、過剰発現した遺伝子毎に、生物学的に三重測定で試験した。枠は、２５～７５パーセンタイルを平均のラインとともに示し、延長線は最大値と最小値まで伸びている。ＤＵＰＤ１は、ＤＵＳＰ２９としても知られている。（図２Ｃ）ｔＮＧＦＲに対して正規化した、ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞におけるＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の平均相対増殖。両方のＴ細胞サブセット又はそれらのいずれかにおける有意な遺伝子がマークされる（スチューデントの両側ｔ検定Ｐ＜０．０５及び偽発見率＜０．１）。（図２Ｄ）再刺激後のＣＤ２５又はＣＤ１５４の代表的な発現。ヒストグラム上の数字は、ゲーティングされた細胞のパーセンテージ（ＣＤ８$^{+}$ＣＤ１５４$^{+}$）又は平均蛍光強度（ＭＦＩ）に対応する。破線は、ＣＤ１５４$^{+}$細胞（ＣＤ８$^{+}$）又は対照

（ｔＮＧＦＲ）細胞のＭＦＩを列挙するために使用されたゲートを示す。（図２Ｅ）ｔＮＧＦＲに対して正規化した、再刺激後のＩＬ－２及びＩＦＮγの分泌。ＣＤ４$^+$、ＣＤ８$^+$、又は両方のＴ細胞サブセットにおけるＴ細胞増殖を有意に増加させる遺伝子のみが示される。最小２名のドナーを、遺伝子当たり三重で試験した。枠は、２５～７５パーセンタイルを平均のラインとともに示し、延長線は最大値と最小値まで伸びている。（図２Ｆ）ＣＤ８$^+$又はＣＤ４$^+$　Ｔ細胞における所与のＯＲＦによって有意に（Ｐ＜０．０５）改善した異なるＴ細胞活性化表現型間の交差。

【図２Ｂ】トップランクのＯＲＦの過剰発現が、ＣＤ４$^+$及びＣＤ８$^+$　Ｔ細胞の増殖、活性化、及びサイトカイン分泌を増加させることを示す。（図２Ａ）スクリーニングに関係しないドナーからのＣＤ４＋及びＣＤ８$^+$　Ｔ細胞を別々に単離し、次いで、選択マーカーとともにトップランクのＯＲＦをコードするレンチウイルスで形質導入した。形質導入及び選択の後、Ｔ細胞を、増殖、活性化マーカーの発現、及びサイトカイン分泌の測定の前に再刺激した。（図２Ｂ）ｔＮＧＦＲに対して正規化したＴ細胞の増殖は、対応する非刺激対照に対する刺激した細胞の比として定義される相対増殖として、トップランクの遺伝子で形質導入された。最小２名のドナーを、過剰発現した遺伝子毎に、生物学的に三重測定で試験した。枠は、２５～７５パーセンタイルを平均のラインとともに示し、延長線は最大値と最小値まで伸びている。ＤＵＰＤ１は、ＤＵＳＰ２９としても知られている。（図２Ｃ）ｔＮＧＦＲに対して正規化した、ＣＤ４$^+$及びＣＤ８$^+$　Ｔ細胞におけるＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の平均相対増殖。両方のＴ細胞サブセット又はそれらのいずれかにおける有意な遺伝子がマークされる（スチューデントの両側ｔ検定Ｐ＜０．０５及び偽発見率＜０．１）。（図２Ｄ）再刺激後のＣＤ２５又はＣＤ１５４の代表的な発現。ヒストグラム上の数字は、ゲーティングされた細胞のパーセンテージ（ＣＤ８$^+$ＣＤ１５４$^+$）又は平均蛍光強度（ＭＦＩ）に対応する。破線は、ＣＤ１５４$^+$細胞（ＣＤ８$^+$）又は対照（ｔＮＧＦＲ）細胞のＭＦＩを列挙するために使用されたゲートを示す。（図２Ｅ）ｔＮＧＦＲに対して正規化した、再刺激後のＩＬ－２及びＩＦＮγの分泌。ＣＤ４$^+$、ＣＤ８$^+$、又は両方のＴ細胞サブセットにおけるＴ細胞増殖を有意に増加させる遺伝子のみが示される。最小２名のドナーを、遺伝子当たり三重で試験した。枠は、２５～７５パーセンタイルを平均のラインとともに示し、延長線は最大値と最小値まで伸びている。（図２Ｆ）ＣＤ８$^+$又はＣＤ４$^+$　Ｔ細胞における所与のＯＲＦによって有意に（Ｐ＜０．０５）改善した異なるＴ細胞活性化表現型間の交差。

【図２Ｃ】トップランクのＯＲＦの過剰発現が、ＣＤ４$^+$及びＣＤ８$^+$　Ｔ細胞の増殖、活性化、及びサイトカイン分泌を増加させることを示す。（図２Ａ）スクリーニングに関係しないドナーからのＣＤ４$^+$及びＣＤ８$^+$　Ｔ細胞を別々に単離し、次いで、選択マーカーとともにトップランクのＯＲＦをコードするレンチウイルスで形質導入した。形質導入及び選択の後、Ｔ細胞を、増殖、活性化マーカーの発現、及びサイトカイン分泌の測定の前に再刺激した。（図２Ｂ）ｔＮＧＦＲに対して正規化したＴ細胞の増殖は、対応する非刺激対照に対する刺激した細胞の比として定義される相対増殖として、トップランクの遺伝子で形質導入された。最小２名のドナーを、過剰発現した遺伝子毎に、生物学的に三重測定で試験した。枠は、２５～７５パーセンタイルを平均のラインとともに示し、延長線は最大値と最小値まで伸びている。ＤＵＰＤ１は、ＤＵＳＰ２９としても知られている。（図２Ｃ）ｔＮＧＦＲに対して正規化した、ＣＤ４$^+$及びＣＤ８$^+$　Ｔ細胞におけるＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の平均相対増殖。両方のＴ細胞サブセット又はそれらのいずれかにおける有意な遺伝子がマークされる（スチューデントの両側ｔ検定Ｐ＜０．０５及び偽発見率＜０．１）。（図２Ｄ）再刺激後のＣＤ２５又はＣＤ１５４の代表的な発現。ヒストグラム上の数字は、ゲーティングされた細胞のパーセンテージ（ＣＤ８$^+$ＣＤ１５４$^+$）又は平均蛍光強度（ＭＦＩ）に対応する。破線は、ＣＤ１５４$^+$細胞（ＣＤ８$^+$）又は対照（ｔＮＧＦＲ）細胞のＭＦＩを列挙するために使用されたゲートを示す。（図２Ｅ）ｔＮＧＦＲに対して正規化した、再刺激後のＩＬ－２及びＩＦＮγの分泌。ＣＤ４$^+$、ＣＤ８$^+$、又は両方のＴ細胞サブセットにおけるＴ細胞増殖を有意に増加させる遺伝子のみが示される。最小２名のドナーを、遺伝子当たり三重で試験した。枠は、２５～７５パーセン

タイルを平均のラインとともに示し、延長線は最大値と最小値まで伸びている。（図２Ｆ）ＣＤ８$^{+}$又はＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞における所与のＯＲＦによって有意に（Ｐ＜０．０５）改善した異なるＴ細胞活性化表現型間の交差。

【図２Ｄ】トップランクのＯＲＦの過剰発現が、ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の増殖、活性化、及びサイトカイン分泌を増加させることを示す。（図２Ａ）スクリーニングに関係しないドナーからのＣＤ４＋及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞を別々に単離し、次いで、選択マーカーとともにトップランクのＯＲＦをコードするレンチウイルスで形質導入した。形質導入及び選択の後、Ｔ細胞を、増殖、活性化マーカーの発現、及びサイトカイン分泌の測定の前に再刺激した。（図２Ｂ）ｔＮＧＦＲに対して正規化したＴ細胞の増殖は、対応する非刺激対照に対する刺激した細胞の比として定義される相対増殖として、トップランクの遺伝子で形質導入された。最小２名のドナーを、過剰発現した遺伝子毎に、生物学的に三重測定で試験した。枠は、２５～７５パーセンタイルを平均のラインとともに示し、延長線は最大値と最小値まで伸びている。ＤＵＰＤ１は、ＤＵＳＰ２９としても知られている。（図２Ｃ）ｔＮＧＦＲに対して正規化した、ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞におけるＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の平均相対増殖。両方のＴ細胞サブセット又はそれらのいずれかにおける有意な遺伝子がマークされる（スチューデントの両側ｔ検定Ｐ＜０．０５及び偽発見率＜０．１）。（図２Ｄ）再刺激後のＣＤ２５又はＣＤ１５４の代表的な発現。ヒストグラム上の数字は、ゲーティングされた細胞のパーセンテージ（ＣＤ８$^{+}$ＣＤ１５４$^{+}$）又は平均蛍光強度（ＭＦＩ）に対応する。破線は、ＣＤ１５４$^{+}$細胞（ＣＤ８$^{+}$）又は対照（ｔＮＧＦＲ）細胞のＭＦＩを列挙するために使用されたゲートを示す。（図２Ｅ）ｔＮＧＦＲに対して正規化した、再刺激後のＩＬ－２及びＩＦＮγの分泌。ＣＤ４$^{+}$、ＣＤ８$^{+}$、又は両方のＴ細胞サブセットにおけるＴ細胞増殖を有意に増加させる遺伝子のみが示される。最小２名のドナーを、遺伝子当たり三重で試験した。枠は、２５～７５パーセンタイルを平均のラインとともに示し、延長線は最大値と最小値まで伸びている。（図２Ｆ）ＣＤ８$^{+}$又はＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞における所与のＯＲＦによって有意に（Ｐ＜０．０５）改善した異なるＴ細胞活性化表現型間の交差。

【図２Ｅ】トップランクのＯＲＦの過剰発現が、ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の増殖、活性化、及びサイトカイン分泌を増加させることを示す。（図２Ａ）スクリーニングに関係しないドナーからのＣＤ４＋及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞を別々に単離し、次いで、選択マーカーとともにトップランクのＯＲＦをコードするレンチウイルスで形質導入した。形質導入及び選択の後、Ｔ細胞を、増殖、活性化マーカーの発現、及びサイトカイン分泌の測定の前に再刺激した。（図２Ｂ）ｔＮＧＦＲに対して正規化したＴ細胞の増殖は、対応する非刺激対照に対する刺激した細胞の比として定義される相対増殖として、トップランクの遺伝子で形質導入された。最小２名のドナーを、過剰発現した遺伝子毎に、生物学的に三重測定で試験した。枠は、２５～７５パーセンタイルを平均のラインとともに示し、延長線は最大値と最小値まで伸びている。ＤＵＰＤ１は、ＤＵＳＰ２９としても知られている。（図２Ｃ）ｔＮＧＦＲに対して正規化した、ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞におけるＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の平均相対増殖。両方のＴ細胞サブセット又はそれらのいずれかにおける有意な遺伝子がマークされる（スチューデントの両側ｔ検定Ｐ＜０．０５及び偽発見率＜０．１）。（図２Ｄ）再刺激後のＣＤ２５又はＣＤ１５４の代表的な発現。ヒストグラム上の数字は、ゲーティングされた細胞のパーセンテージ（ＣＤ８$^{+}$ＣＤ１５４$^{+}$）又は平均蛍光強度（ＭＦＩ）に対応する。破線は、ＣＤ１５４$^{+}$細胞（ＣＤ８$^{+}$）又は対照（ｔＮＧＦＲ）細胞のＭＦＩを列挙するために使用されたゲートを示す。（図２Ｅ）ｔＮＧＦＲに対して正規化した、再刺激後のＩＬ－２及びＩＦＮγの分泌。ＣＤ４$^{+}$、ＣＤ８$^{+}$、又は両方のＴ細胞サブセットにおけるＴ細胞増殖を有意に増加させる遺伝子のみが示される。最小２名のドナーを、遺伝子当たり三重で試験した。枠は、２５～７５パーセンタイルを平均のラインとともに示し、延長線は最大値と最小値まで伸びている。（図２Ｆ）ＣＤ８$^{+}$又はＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞における所与のＯＲＦによって有意に（Ｐ＜０．０５）改善した異なるＴ細胞活性化表現型間の交差。

【図２Ｆ】トップランクのＯＲＦの過剰発現が、ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の増殖、

活性化、及びサイトカイン分泌を増加させることを示す。（図２Ａ）スクリーニングに関係しないドナーからのＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞を別々に単離し、次いで、選択マーカーとともにトップランクのＯＲＦをコードするレンチウイルスで形質導入した。形質導入及び選択の後、Ｔ細胞を、増殖、活性化マーカーの発現、及びサイトカイン分泌の測定の前に再刺激した。（図２Ｂ）ｔＮＧＦＲに対して正規化したＴ細胞の増殖は、対応する非刺激対照に対する刺激した細胞の比として定義される相対増殖として、トップランクの遺伝子で形質導入された。最小２名のドナーを、過剰発現した遺伝子毎に、生物学的に三重測定で試験した。枠は、２５～７５パーセンタイルを平均のラインとともに示し、延長線は最大値と最小値まで伸びている。ＤＵＰＤ１は、ＤＵＳＰ２９としても知られている。（図２Ｃ）ｔＮＧＦＲに対して正規化した、ＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞におけるＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の平均相対増殖。両方のＴ細胞サブセット又はそれらのいずれかにおける有意な遺伝子がマークされる（スチューデントの両側ｔ検定Ｐ＜０．０５及び偽発見率＜０．１）。（図２Ｄ）再刺激後のＣＤ２５又はＣＤ１５４の代表的な発現。ヒストグラム上の数字は、ゲーティングされた細胞のパーセンテージ（ＣＤ８＋ＣＤ１５４＋）又は平均蛍光強度（ＭＦＩ）に対応する。破線は、ＣＤ１５４＋細胞（ＣＤ８＋）又は対照（ｔＮＧＦＲ）細胞のＭＦＩを列挙するために使用されたゲートを示す。（図２Ｅ）ｔＮＧＦＲに対して正規化した、再刺激後のＩＬ－２及びＩＦＮγの分泌。ＣＤ４＋、ＣＤ８＋、又は両方のＴ細胞サブセットにおけるＴ細胞増殖を有意に増加させる遺伝子のみが示される。最小２名のドナーを、遺伝子当たり三重で試験した。枠は、２５～７５パーセンタイルを平均のラインとともに示し、延長線は最大値と最小値まで伸びている。（図２Ｆ）ＣＤ８＋又はＣＤ４＋　Ｔ細胞における所与のＯＲＦによって有意に（Ｐ＜０．０５）改善した異なるＴ細胞活性化表現型間の交差。

【図３Ａ】単一細胞のＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑが、Ｔ細胞における遺伝子過剰発現によって誘導される、共有された異なる転写プログラムを識別することを示す。（図３Ａ）ＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑは、単一細胞における過剰発現（ＯＲＦ）構築物、トランスクリプトーム、ＴＣＲクロノタイプ、細胞表面タンパク質、及び治療ハッシュタグを捕捉する。（図３Ｂ）休止及びＣＤ３／ＣＤ２８刺激したＴ細胞におけるＯＲＦ割り当て率。（図３Ｃ）抗体由来タグ配列決定（ＡＤＴ、右）は、ｔＮＧＦＲ形質導入Ｔ細胞を用いたフローサイトメトリー（左）と同様のｔＮＧＦＲ形質導入Ｔ細胞におけるＮＧＦＲ発現を生じる。非形質導入細胞（左）又は非ｔＮＧＦＲ　ＯＲＦを割り当てられた細胞（右）が、灰色で示される。（図３Ｄ）ＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑ捕捉したＯＲＦシングレットの非監視クラスタリング後の単一細胞トランスクリプトームの均一な種々の近似及び投影（ＵＭＡＰ）表示。左上の挿入は、処理ハッシュタグによって与えられる刺激Ｔ細胞及び休止Ｔ細胞を識別する。各クラスターについて、上位２０の差次的に発現された遺伝子のサブセットが示される。ＨＩＳＴ１Ｈ１Ｂは、Ｈ１－５としても知られており、ＨＩＳＴ１Ｈ３Ｃは、Ｈ３Ｃ３としても知られている。（図３Ｅ）２つの代表的なクラスターにおけるＯＲＦ出現率。標準化した残存値は、カイ二乗検定からである。目的のＯＲＦが示される。

【図３Ｂ】単一細胞のＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑが、Ｔ細胞における遺伝子過剰発現によって誘導される、共有された異なる転写プログラムを識別することを示す。（図３Ａ）ＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑは、単一細胞における過剰発現（ＯＲＦ）構築物、トランスクリプトーム、ＴＣＲクロノタイプ、細胞表面タンパク質、及び治療ハッシュタグを捕捉する。（図３Ｂ）休止及びＣＤ３／ＣＤ２８刺激したＴ細胞におけるＯＲＦ割り当て率。（図３Ｃ）抗体由来タグ配列決定（ＡＤＴ、右）は、ｔＮＧＦＲ形質導入Ｔ細胞を用いたフローサイトメトリー（左）と同様のｔＮＧＦＲ形質導入Ｔ細胞におけるＮＧＦＲ発現を生じる。非形質導入細胞（左）又は非ｔＮＧＦＲ　ＯＲＦを割り当てられた細胞（右）が、灰色で示される。（図３Ｄ）ＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑ捕捉したＯＲＦシングレットの非監視クラスタリング後の単一細胞トランスクリプトームの均一な種々の近似及び投影（ＵＭＡＰ）表示。左上の挿入は、処理ハッシュタグによって与えられる刺激Ｔ細胞及び休止Ｔ細胞を識別する。各クラスターについて、上位２０の差次的に発現された遺伝子のサブセットが示される。ＨＩＳＴ１Ｈ１Ｂは、Ｈ１－５としても知られており、ＨＩＳＴ１Ｈ３

Ｃは、Ｈ３Ｃ３としても知られている。（図３Ｅ）２つの代表的なクラスターにおけるＯＲＦ出現率。標準化した残存値は、カイ二乗検定からである。目的のＯＲＦが示される。
【図３Ｃ】単一細胞のＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑが、Ｔ細胞における遺伝子過剰発現によって誘導される、共有された異なる転写プログラムを識別することを示す。（図３Ａ）ＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑは、単一細胞における過剰発現（ＯＲＦ）構築物、トランスクリプトーム、ＴＣＲクロノタイプ、細胞表面タンパク質、及び治療ハッシュタグを捕捉する。（図３Ｂ）休止及びＣＤ３／ＣＤ２８刺激したＴ細胞におけるＯＲＦ割り当て率。（図３Ｃ）抗体由来タグ配列決定（ＡＤＴ、右）は、ｔＮＧＦＲ形質導入Ｔ細胞を用いたフローサイトメトリー（左）と同様のｔＮＧＦＲ形質導入Ｔ細胞におけるＮＧＦＲ発現を生じる。非形質導入細胞（左）又は非ｔＮＧＦＲ　ＯＲＦを割り当てられた細胞（右）が、灰色で示される。（図３Ｄ）ＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑ捕捉したＯＲＦシングレットの非監視クラスタリング後の単一細胞トランスクリプトームの均一な種々の近似及び投影（ＵＭＡＰ）表示。左上の挿入は、処理ハッシュタグによって与えられる刺激Ｔ細胞及び休止Ｔ細胞を識別する。各クラスターについて、上位２０の差次的に発現された遺伝子のサブセットが示される。ＨＩＳＴ１Ｈ１Ｂは、Ｈ１－５としても知られており、ＨＩＳＴ１Ｈ３Ｃは、Ｈ３Ｃ３としても知られている。（図３Ｅ）２つの代表的なクラスターにおけるＯＲＦ出現率。標準化した残存値は、カイ二乗検定からである。目的のＯＲＦが示される。
【図３Ｄ】単一細胞のＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑが、Ｔ細胞における遺伝子過剰発現によって誘導される、共有された異なる転写プログラムを識別することを示す。（図３Ａ）ＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑは、単一細胞における過剰発現（ＯＲＦ）構築物、トランスクリプトーム、ＴＣＲクロノタイプ、細胞表面タンパク質、及び治療ハッシュタグを捕捉する。（図３Ｂ）休止及びＣＤ３／ＣＤ２８刺激したＴ細胞におけるＯＲＦ割り当て率。（図３Ｃ）抗体由来タグ配列決定（ＡＤＴ、右）は、ｔＮＧＦＲ形質導入Ｔ細胞を用いたフローサイトメトリー（左）と同様のｔＮＧＦＲ形質導入Ｔ細胞におけるＮＧＦＲ発現を生じる。非形質導入細胞（左）又は非ｔＮＧＦＲ　ＯＲＦを割り当てられた細胞（右）が、灰色で示される。（図３Ｄ）ＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑ捕捉したＯＲＦシングレットの非監視クラスタリング後の単一細胞トランスクリプトームの均一な種々の近似及び投影（ＵＭＡＰ）表示。左上の挿入は、処理ハッシュタグによって与えられる刺激Ｔ細胞及び休止Ｔ細胞を識別する。各クラスターについて、上位２０の差次的に発現された遺伝子のサブセットが示される。ＨＩＳＴ１Ｈ１Ｂは、Ｈ１－５としても知られており、ＨＩＳＴ１Ｈ３Ｃは、Ｈ３Ｃ３としても知られている。（図３Ｅ）２つの代表的なクラスターにおけるＯＲＦ出現率。標準化した残存値は、カイ二乗検定からである。目的のＯＲＦが示される。
【図３Ｅ】単一細胞のＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑが、Ｔ細胞における遺伝子過剰発現によって誘導される、共有された異なる転写プログラムを識別することを示す。（図３Ａ）ＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑは、単一細胞における過剰発現（ＯＲＦ）構築物、トランスクリプトーム、ＴＣＲクロノタイプ、細胞表面タンパク質、及び治療ハッシュタグを捕捉する。（図３Ｂ）休止及びＣＤ３／ＣＤ２８刺激したＴ細胞におけるＯＲＦ割り当て率。（図３Ｃ）抗体由来タグ配列決定（ＡＤＴ、右）は、ｔＮＧＦＲ形質導入Ｔ細胞を用いたフローサイトメトリー（左）と同様のｔＮＧＦＲ形質導入Ｔ細胞におけるＮＧＦＲ発現を生じる。非形質導入細胞（左）又は非ｔＮＧＦＲ　ＯＲＦを割り当てられた細胞（右）が、灰色で示される。（図３Ｄ）ＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑ捕捉したＯＲＦシングレットの非監視クラスタリング後の単一細胞トランスクリプトームの均一な種々の近似及び投影（ＵＭＡＰ）表示。左上の挿入は、処理ハッシュタグによって与えられる刺激Ｔ細胞及び休止Ｔ細胞を識別する。各クラスターについて、上位２０の差次的に発現された遺伝子のサブセットが示される。ＨＩＳＴ１Ｈ１Ｂは、Ｈ１－５としても知られており、ＨＩＳＴ１Ｈ３Ｃは、Ｈ３Ｃ３としても知られている。（図３Ｅ）２つの代表的なクラスターにおけるＯＲＦ出現率。標準化した残存値は、カイ二乗検定からである。目的のＯＲＦが示される。
【図４Ａ】ＬＴＢＲ過剰発現が、標準的ＮＦ－κＢ経路の活性化を通じてＴ細胞機能を改善することを示す。（図４Ａ）休止ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ（陰性対照）Ｔ細胞における遺伝子の差次的発現。赤色で強調表示された遺伝子は、発現に２倍以上の変化、及び調整

されたＰ＜０．０５を有する遺伝子である。（図４Ｂ）ＬＴＢＲ過剰発現性Ｔ細胞における有意に濃縮されたＧＯ生物学的プロセス（ｐ＜０．０５）。（図４Ｃ）ＣＤ３／ＣＤ２８で４日間再刺激したか、又は非刺激のままにしたかのいずれかである、ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲレンチウイルスで形質導入したＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の細胞生存率（各々３つの生物学的複製を有するｎ＝２ドナー）。（図４Ｄ）最大３ラウンドの連続した刺激のために、３日毎に３：１の過剰のＣＤ３／ＣＤ２８ビーズで刺激した休止ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲＴ細胞でのＰＤ－１発現。（図４Ｅ）野生型ＬＴＢＲに対して正規化した、Ｆｌａｇタグ付きＬＴＢＲ変異体で形質導入したＴ細胞によるＩＣＡＭ－１発現（休止）及びＩＬ－２の分泌（活性化）（２つの実験にわたってｎ＝６の複製）。（図４Ｆ）差次的にアクセス可能なクロマチンにおける転写因子モチーフの濃縮（各比較からの上位１０のモチーフ）。（図４Ｇ）示される時間でＣＤ３／ＣＤ２８抗体によって刺激されたＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞におけるリン酸化ＲＥＬＡ（ホスホ－ＲＥＬＡ）の定量化。（図４Ｈ、図４Ｉ）休止時又はＣＤ３／ＣＤ２８刺激（１５分）したＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ細胞におけるリン酸化ＩκＢα（図４Ｈ）若しくは成熟ＮＦ－κＢ２（図４Ｉ）の定量化。（図４Ｊ）示される遺伝子のＣＲＩＳＰＲノックアウト後に刺激したＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ細胞によるＩＦＮγ分泌（ｎ＝１８、３回の生物学的複製における２名のドナーでの３つのｓｇＲＮＡ）。ＩＦＮγ量を対応する非標的化（ＮＴ）対照（ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲのいずれか）に対して正規化して、Ｔ細胞活性化での遺伝子ノックアウトの相対的効果の比較を可能にする。（図４Ｋ）ＲＥＬＡ又はＲＥＬＢのＣＲＩＳＰＲノックアウト後のＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞におけるコアＬＴＢＲ遺伝子（ｎ＝２７４遺伝子）の発現レベル（ＬＴＢＲ細胞における非標的化対照に対して正規化した）。枠は、中央値のラインとともに２５～７５パーセンタイルを示し、延長線は四分位間の１．５倍伸長する。独立した両側ｔ検定Ｐ値（図４Ｃ、図４Ｇ～図４Ｋ）：有意でない（ＮＳ）Ｐ＞０．０５、＊Ｐ＜０．０５、＊＊Ｐ＜０．０１、＊＊＊Ｐ＜０．０００１、＊＊＊＊Ｐ＜０．０００１。別途記載がない限り、誤差バー、ｓ．ｅ．ｍ．、ｎ＝３の生物学的複製。

【図４Ｂ】ＬＴＢＲ過剰発現が、標準的ＮＦ－κＢ経路の活性化を通じてＴ細胞機能を改善することを示す。（図４Ａ）休止ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ（陰性対照）Ｔ細胞における遺伝子の差次的発現。赤色で強調表示された遺伝子は、発現に２倍以上の変化、及び調整されたＰ＜０．０５を有する遺伝子である。（図４Ｂ）ＬＴＢＲ過剰発現性Ｔ細胞における有意に濃縮されたＧＯ生物学的プロセス（ｐ＜０．０５）。（図４Ｃ）ＣＤ３／ＣＤ２８で４日間再刺激したか、又は非刺激のままにしたかのいずれかである、ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲレンチウイルスで形質導入したＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の細胞生存率（各々３つの生物学的複製を有するｎ＝２ドナー）。（図４Ｄ）最大３ラウンドの連続した刺激のために、３日毎に３：１の過剰のＣＤ３／ＣＤ２８ビーズで刺激した休止ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲＴ細胞でのＰＤ－１発現。（図４Ｅ）野生型ＬＴＢＲに対して正規化した、Ｆｌａｇタグ付きＬＴＢＲ変異体で形質導入したＴ細胞によるＩＣＡＭ－１発現（休止）及びＩＬ－２の分泌（活性化）（２つの実験にわたってｎ＝６の複製）。（図４Ｆ）差次的にアクセス可能なクロマチンにおける転写因子モチーフの濃縮（各比較からの上位１０のモチーフ）。（図４Ｇ）示される時間でＣＤ３／ＣＤ２８抗体によって刺激されたＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞におけるリン酸化ＲＥＬＡ（ホスホ－ＲＥＬＡ）の定量化。（図４Ｈ、図４Ｉ）休止時又はＣＤ３／ＣＤ２８刺激（１５分）したＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ細胞におけるリン酸化ＩκＢα（図４Ｈ）若しくは成熟ＮＦ－κＢ２（図４Ｉ）の定量化。（図４Ｊ）示される遺伝子のＣＲＩＳＰＲノックアウト後に刺激したＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ細胞によるＩＦＮγ分泌（ｎ＝１８、３回の生物学的複製における２名のドナーでの３つのｓｇＲＮＡ）。ＩＦＮγ量を対応する非標的化（ＮＴ）対照（ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲのいずれか）に対して正規化して、Ｔ細胞活性化での遺伝子ノックアウトの相対的効果の比較を可能にする。（図４Ｋ）ＲＥＬＡ又はＲＥＬＢのＣＲＩＳＰＲノックアウト後のＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞におけるコアＬＴＢＲ遺伝子（ｎ＝２７４遺伝子）の発現レベル（ＬＴＢＲ細胞における非標的化対照に対して正規化した）。枠は、中央値のラインとともに２５～７５パーセンタイルを示し、延長線は四分位間の１．５倍伸長する。独立した

両側ｔ検定Ｐ値（図４Ｃ、図４Ｇ～図４Ｋ）：有意でない（ＮＳ）Ｐ＞０．０５、＊Ｐ＜０．０５、＊＊Ｐ＜０．０１、＊＊＊Ｐ＜０．００１、＊＊＊＊Ｐ＜０．０００１。別途記載がない限り、誤差バー、ｓ．ｅ．ｍ．、ｎ＝３の生物学的複製。

【図４Ｃ】ＬＴＢＲ過剰発現が、標準的ＮＦ－κＢ経路の活性化を通じてＴ細胞機能を改善することを示す。（図４Ａ）休止ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ（陰性対照）Ｔ細胞における遺伝子の差次的発現。赤色で強調表示された遺伝子は、発現に２倍以上の変化、及び調整されたＰ＜０．０５を有する遺伝子である。（図４Ｂ）ＬＴＢＲ過剰発現性Ｔ細胞における有意に濃縮されたＧＯ生物学的プロセス（ｐ＜０．０５）。（図４Ｃ）ＣＤ３／ＣＤ２８で４日間再刺激したか、又は非刺激のままにしたかのいずれかである、ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲレンチウイルスで形質導入したＣＤ８＋　Ｔ細胞の細胞生存率（各々３つの生物学的複製を有するｎ＝２ドナー）。（図４Ｄ）最大３ラウンドの連続した刺激のために、３日毎に３：１の過剰のＣＤ３／ＣＤ２８ビーズで刺激した休止ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲＴ細胞でのＰＤ－１発現。（図４Ｅ）野生型ＬＴＢＲに対して正規化した、Ｆｌａｇタグ付きＬＴＢＲ変異体で形質導入したＴ細胞によるＩＣＡＭ－１発現（休止）及びＩＬ－２の分泌（活性化）（２つの実験にわたってｎ＝６の複製）。（図４Ｆ）差次的にアクセス可能なクロマチンにおける転写因子モチーフの濃縮（各比較からの上位１０のモチーフ）。（図４Ｇ）示される時間でＣＤ３／ＣＤ２８抗体によって刺激されたＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞におけるリン酸化ＲＥＬＡ（ホスホ－ＲＥＬＡ）の定量化。（図４Ｈ、図４Ｉ）休止時又はＣＤ３／ＣＤ２８刺激（１５分）したＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ細胞におけるリン酸化ＩκＢα（図４Ｈ）若しくは成熟ＮＦ－κＢ２（図４Ｉ）の定量化。（図４Ｊ）示される遺伝子のＣＲＩＳＰＲノックアウト後に刺激したＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ細胞によるＩＦＮγ分泌（ｎ＝１８、３回の生物学的複製における２名のドナーでの３つのｓｇＲＮＡ）。ＩＦＮγ量を対応する非標的化（ＮＴ）対照（ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲのいずれか）に対して正規化して、Ｔ細胞活性化での遺伝子ノックアウトの相対的効果の比較を可能にする。（図４Ｋ）ＲＥＬＡ又はＲＥＬＢのＣＲＩＳＰＲノックアウト後のＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞におけるコアＬＴＢＲ遺伝子（ｎ＝２７４遺伝子）の発現レベル（ＬＴＢＲ細胞における非標的化対照に対して正規化した）。枠は、中央値のラインとともに２５～７５パーセンタイルを示し、延長線は四分位間の１．５倍伸長する。独立した両側ｔ検定Ｐ値（図４Ｃ、図４Ｇ～図４Ｋ）：有意でない（ＮＳ）Ｐ＞０．０５、＊Ｐ＜０．０５、＊＊Ｐ＜０．０１、＊＊＊Ｐ＜０．００１、＊＊＊＊Ｐ＜０．０００１。別途記載がない限り、誤差バー、ｓ．ｅ．ｍ．、ｎ＝３の生物学的複製。

【図４Ｄ】ＬＴＢＲ過剰発現が、標準的ＮＦ－κＢ経路の活性化を通じてＴ細胞機能を改善することを示す。（図４Ａ）休止ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ（陰性対照）Ｔ細胞における遺伝子の差次的発現。赤色で強調表示された遺伝子は、発現に２倍以上の変化、及び調整されたＰ＜０．０５を有する遺伝子である。（図４Ｂ）ＬＴＢＲ過剰発現性Ｔ細胞における有意に濃縮されたＧＯ生物学的プロセス（ｐ＜０．０５）。（図４Ｃ）ＣＤ３／ＣＤ２８で４日間再刺激したか、又は非刺激のままにしたかのいずれかである、ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲレンチウイルスで形質導入したＣＤ８＋　Ｔ細胞の細胞生存率（各々３つの生物学的複製を有するｎ＝２ドナー）。（図４Ｄ）最大３ラウンドの連続した刺激のために、３日毎に３：１の過剰のＣＤ３／ＣＤ２８ビーズで刺激した休止ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲＴ細胞でのＰＤ－１発現。（図４Ｅ）野生型ＬＴＢＲに対して正規化した、Ｆｌａｇタグ付きＬＴＢＲ変異体で形質導入したＴ細胞によるＩＣＡＭ－１発現（休止）及びＩＬ－２の分泌（活性化）（２つの実験にわたってｎ＝６の複製）。（図４Ｆ）差次的にアクセス可能なクロマチンにおける転写因子モチーフの濃縮（各比較からの上位１０のモチーフ）。（図４Ｇ）示される時間でＣＤ３／ＣＤ２８抗体によって刺激されたＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞におけるリン酸化ＲＥＬＡ（ホスホ－ＲＥＬＡ）の定量化。（図４Ｈ、図４Ｉ）休止時又はＣＤ３／ＣＤ２８刺激（１５分）したＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ細胞におけるリン酸化ＩκＢα（図４Ｈ）若しくは成熟ＮＦ－κＢ２（図４Ｉ）の定量化。（図４Ｊ）示される遺伝子のＣＲＩＳＰＲノックアウト後に刺激したＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ細胞によるＩＦＮγ分泌（ｎ＝１８、３回の生物学的複製における２名のドナーでの３つの

ｓｇＲＮＡ）。ＩＦＮγ量を対応する非標的化（ＮＴ）対照（ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲのいずれか）に対して正規化して、Ｔ細胞活性化での遺伝子ノックアウトの相対的効果の比較を可能にする。（図４Ｋ）ＲＥＬＡ又はＲＥＬＢのＣＲＩＳＰＲノックアウト後のＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞におけるコアＬＴＢＲ遺伝子（ｎ＝２７４遺伝子）の発現レベル（ＬＴＢＲ細胞における非標的化対照に対して正規化した）。枠は、中央値のラインとともに２５～７５パーセンタイルを示し、延長線は四分位間の１．５倍伸長する。独立した両側ｔ検定Ｐ値（図４Ｃ、図４Ｇ～図４Ｋ）：有意でない（ＮＳ）Ｐ＞０．０５、＊Ｐ＜０．０５、＊＊Ｐ＜０．０１、＊＊＊Ｐ＜０．０００１、＊＊＊＊Ｐ＜０．０００１。別途記載がない限り、誤差バー、ｓ．ｅ．ｍ．、ｎ＝３の生物学的複製。

【図４Ｅ】ＬＴＢＲ過剰発現が、標準的ＮＦ－κＢ経路の活性化を通じてＴ細胞機能を改善することを示す。（図４Ａ）休止ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ（陰性対照）Ｔ細胞における遺伝子の差次的発現。赤色で強調表示された遺伝子は、発現に２倍以上の変化、及び調整されたＰ＜０．０５を有する遺伝子である。（図４Ｂ）ＬＴＢＲ過剰発現性Ｔ細胞における有意に濃縮されたＧＯ生物学的プロセス（ｐ＜０．０５）。（図４Ｃ）ＣＤ３／ＣＤ２８で４日間再刺激したか、又は非刺激のままにしたかのいずれかである、ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲレンチウイルスで形質導入したＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の細胞生存率（各々３つの生物学的複製を有するｎ＝２ドナー）。（図４Ｄ）最大３ラウンドの連続した刺激のために、３日毎に３：１の過剰のＣＤ３／ＣＤ２８ビーズで刺激した休止ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲＴ細胞でのＰＤ－１発現。（図４Ｅ）野生型ＬＴＢＲに対して正規化した、Ｆｌａｇタグ付きＬＴＢＲ変異体で形質導入したＴ細胞によるＩＣＡＭ－１発現（休止）及びＩＬ－２の分泌（活性化）（２つの実験にわたってｎ＝６の複製）。（図４Ｆ）差次的にアクセス可能なクロマチンにおける転写因子モチーフの濃縮（各比較からの上位１０のモチーフ）。（図４Ｇ）示される時間でＣＤ３／ＣＤ２８抗体によって刺激されたＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞におけるリン酸化ＲＥＬＡ（ホスホ－ＲＥＬＡ）の定量化。（図４Ｈ、図４Ｉ）休止時又はＣＤ３／ＣＤ２８刺激（１５分）したＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ細胞におけるリン酸化ＩκＢα（図４Ｈ）若しくは成熟ＮＦ－κＢ２（図４Ｉ）の定量化。（図４Ｊ）示される遺伝子のＣＲＩＳＰＲノックアウト後に刺激したＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ細胞によるＩＦＮγ分泌（ｎ＝１８、３回の生物学的複製における２名のドナーでの３つのｓｇＲＮＡ）。ＩＦＮγ量を対応する非標的化（ＮＴ）対照（ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲのいずれか）に対して正規化して、Ｔ細胞活性化での遺伝子ノックアウトの相対的効果の比較を可能にする。（図４Ｋ）ＲＥＬＡ又はＲＥＬＢのＣＲＩＳＰＲノックアウト後のＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞におけるコアＬＴＢＲ遺伝子（ｎ＝２７４遺伝子）の発現レベル（ＬＴＢＲ細胞における非標的化対照に対して正規化した）。枠は、中央値のラインとともに２５～７５パーセンタイルを示し、延長線は四分位間の１．５倍伸長する。独立した両側ｔ検定Ｐ値（図４Ｃ、図４Ｇ～図４Ｋ）：有意でない（ＮＳ）Ｐ＞０．０５、＊Ｐ＜０．０５、＊＊Ｐ＜０．０１、＊＊＊Ｐ＜０．００１、＊＊＊＊Ｐ＜０．０００１。別途記載がない限り、誤差バー、ｓ．ｅ．ｍ．、ｎ＝３の生物学的複製。

【図４Ｆ】ＬＴＢＲ過剰発現が、標準的ＮＦ－κＢ経路の活性化を通じてＴ細胞機能を改善することを示す。（図４Ａ）休止ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ（陰性対照）Ｔ細胞における遺伝子の差次的発現。赤色で強調表示された遺伝子は、発現に２倍以上の変化、及び調整されたＰ＜０．０５を有する遺伝子である。（図４Ｂ）ＬＴＢＲ過剰発現性Ｔ細胞における有意に濃縮されたＧＯ生物学的プロセス（ｐ＜０．０５）。（図４Ｃ）ＣＤ３／ＣＤ２８で４日間再刺激したか、又は非刺激のままにしたかのいずれかである、ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲレンチウイルスで形質導入したＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の細胞生存率（各々３つの生物学的複製を有するｎ＝２ドナー）。（図４Ｄ）最大３ラウンドの連続した刺激のために、３日毎に３：１の過剰のＣＤ３／ＣＤ２８ビーズで刺激した休止ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲＴ細胞でのＰＤ－１発現。（図４Ｅ）野生型ＬＴＢＲに対して正規化した、Ｆｌａｇタグ付きＬＴＢＲ変異体で形質導入したＴ細胞によるＩＣＡＭ－１発現（休止）及びＩＬ－２の分泌（活性化）（２つの実験にわたってｎ＝６の複製）。（図４Ｆ）差次的にアクセス可能なクロマチンにおける転写因子モチーフの濃縮（各比較からの上位１０のモチーフ）

。（図４Ｇ）示される時間でＣＤ３／ＣＤ２８抗体によって刺激されたＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞におけるリン酸化ＲＥＬＡ（ホスホ－ＲＥＬＡ）の定量化。（図４Ｈ、図４Ｉ）休止時又はＣＤ３／ＣＤ２８刺激（１５分）したＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ細胞におけるリン酸化ＩκＢα（図４Ｈ）若しくは成熟ＮＦ－κＢ２（図４Ｉ）の定量化。（図４Ｊ）示される遺伝子のＣＲＩＳＰＲノックアウト後に刺激したＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ細胞によるＩＦＮγ分泌（ｎ＝１８、３回の生物学的複製における２名のドナーでの３つのｓｇＲＮＡ）。ＩＦＮγ量を対応する非標的化（ＮＴ）対照（ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲのいずれか）に対して正規化して、Ｔ細胞活性化での遺伝子ノックアウトの相対的効果の比較を可能にする。（図４Ｋ）ＲＥＬＡ又はＲＥＬＢのＣＲＩＳＰＲノックアウト後のＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞におけるコアＬＴＢＲ遺伝子（ｎ＝２７４遺伝子）の発現レベル（ＬＴＢＲ細胞における非標的化対照に対して正規化した）。枠は、中央値のラインとともに２５～７５パーセンタイルを示し、延長線は四分位間の１．５倍伸長する。独立した両側ｔ検定Ｐ値（図４Ｃ、図４Ｇ～図４Ｋ）：有意でない（ＮＳ）Ｐ＞０．０５、＊Ｐ＜０．０５、＊＊Ｐ＜０．０１、＊＊＊Ｐ＜０．００１、＊＊＊＊Ｐ＜０．０００１。別途記載がない限り、誤差バー、ｓ．ｅ．ｍ．、ｎ＝３の生物学的複製。

【図４Ｇ】ＬＴＢＲ過剰発現が、標準的ＮＦ－κＢ経路の活性化を通じてＴ細胞機能を改善することを示す。（図４Ａ）休止ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ（陰性対照）Ｔ細胞における遺伝子の差次的発現。赤色で強調表示された遺伝子は、発現に２倍以上の変化、及び調整されたＰ＜０．０５を有する遺伝子である。（図４Ｂ）ＬＴＢＲ過剰発現性Ｔ細胞における有意に濃縮されたＧＯ生物学的プロセス（ｐ＜０．０５）。（図４Ｃ）ＣＤ３／ＣＤ２８で４日間再刺激したか、又は非刺激のままにしたかのいずれかである、ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲレンチウイルスで形質導入したＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の細胞生存率（各々３つの生物学的複製を有するｎ＝２ドナー）。（図４Ｄ）最大３ラウンドの連続した刺激のために、３日毎に３：１の過剰のＣＤ３／ＣＤ２８ビーズで刺激した休止ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞でのＰＤ－１発現。（図４Ｅ）野生型ＬＴＢＲに対して正規化した、Ｆｌａｇタグ付きＬＴＢＲ変異体で形質導入したＴ細胞によるＩＣＡＭ－１発現（休止）及びＩＬ－２の分泌（活性化）（２つの実験にわたってｎ＝６の複製）。（図４Ｆ）差次的にアクセス可能なクロマチンにおける転写因子モチーフの濃縮（各比較からの上位１０のモチーフ）。（図４Ｇ）示される時間でＣＤ３／ＣＤ２８抗体によって刺激されたＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞におけるリン酸化ＲＥＬＡ（ホスホ－ＲＥＬＡ）の定量化。（図４Ｈ、図４Ｉ）休止時又はＣＤ３／ＣＤ２８刺激（１５分）したＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ細胞におけるリン酸化ＩκＢα（図４Ｈ）若しくは成熟ＮＦ－κＢ２（図４Ｉ）の定量化。（図４Ｊ）示される遺伝子のＣＲＩＳＰＲノックアウト後に刺激したＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ細胞によるＩＦＮγ分泌（ｎ＝１８、３回の生物学的複製における２名のドナーでの３つのｓｇＲＮＡ）。ＩＦＮγ量を対応する非標的化（ＮＴ）対照（ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲのいずれか）に対して正規化して、Ｔ細胞活性化での遺伝子ノックアウトの相対的効果の比較を可能にする。（図４Ｋ）ＲＥＬＡ又はＲＥＬＢのＣＲＩＳＰＲノックアウト後のＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞におけるコアＬＴＢＲ遺伝子（ｎ＝２７４遺伝子）の発現レベル（ＬＴＢＲ細胞における非標的化対照に対して正規化した）。枠は、中央値のラインとともに２５～７５パーセンタイルを示し、延長線は四分位間の１．５倍伸長する。独立した両側ｔ検定Ｐ値（図４Ｃ、図４Ｇ～図４Ｋ）：有意でない（ＮＳ）Ｐ＞０．０５、＊Ｐ＜０．０５、＊＊Ｐ＜０．０１、＊＊＊Ｐ＜０．００１、＊＊＊＊Ｐ＜０．０００１。別途記載がない限り、誤差バー、ｓ．ｅ．ｍ．、ｎ＝３の生物学的複製。

【図４Ｈ】ＬＴＢＲ過剰発現が、標準的ＮＦ－κＢ経路の活性化を通じてＴ細胞機能を改善することを示す。（図４Ａ）休止ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ（陰性対照）Ｔ細胞における遺伝子の差次的発現。赤色で強調表示された遺伝子は、発現に２倍以上の変化、及び調整されたＰ＜０．０５を有する遺伝子である。（図４Ｂ）ＬＴＢＲ過剰発現性Ｔ細胞における有意に濃縮されたＧＯ生物学的プロセス（ｐ＜０．０５）。（図４Ｃ）ＣＤ３／ＣＤ２８で４日間再刺激したか、又は非刺激のままにしたかのいずれかである、ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲレンチウイルスで形質導入したＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の細胞生存率（各々３つの生物

学的複製を有するｎ＝２ドナー）。（図４Ｄ）最大３ラウンドの連続した刺激のために、３日毎に３：１の過剰のＣＤ３／ＣＤ２８ビーズで刺激した休止ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲＴ細胞でのＰＤ－１発現。（図４Ｅ）野生型ＬＴＢＲに対して正規化した、Ｆｌａｇタグ付きＬＴＢＲ変異体で形質導入したＴ細胞によるＩＣＡＭ－１発現（休止）及びＩＬ－２の分泌（活性化）（２つの実験にわたってｎ＝６の複製）。（図４Ｆ）差次的にアクセス可能なクロマチンにおける転写因子モチーフの濃縮（各比較からの上位１０のモチーフ）。（図４Ｇ）示される時間でＣＤ３／ＣＤ２８抗体によって刺激されたＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞におけるリン酸化ＲＥＬＡ（ホスホ－ＲＥＬＡ）の定量化。（図４Ｈ、図４Ｉ）休止時又はＣＤ３／ＣＤ２８刺激（１５分）したＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ細胞におけるリン酸化ＩκＢα（図４Ｈ）若しくは成熟ＮＦ－κＢ２（図４Ｉ）の定量化。（図４Ｊ）示される遺伝子のＣＲＩＳＰＲノックアウト後に刺激したＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ細胞によるＩＦＮγ分泌（ｎ＝１８、３回の生物学的複製における２名のドナーでの３つのｓｇＲＮＡ）。ＩＦＮγ量を対応する非標的化（ＮＴ）対照（ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲのいずれか）に対して正規化して、Ｔ細胞活性化での遺伝子ノックアウトの相対的効果の比較を可能にする。（図４Ｋ）ＲＥＬＡ又はＲＥＬＢのＣＲＩＳＰＲノックアウト後のＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞におけるコアＬＴＢＲ遺伝子（ｎ＝２７４遺伝子）の発現レベル（ＬＴＢＲ細胞における非標的化対照に対して正規化した）。枠は、中央値のラインとともに２５～７５パーセンタイルを示し、延長線は四分位間の１．５倍伸長する。独立した両側ｔ検定Ｐ値（図４Ｃ、図４Ｇ～図４Ｋ）：有意でない（ＮＳ）Ｐ＞０．０５、＊Ｐ＜０．０５、＊＊Ｐ＜０．０１、＊＊＊Ｐ＜０．００１、＊＊＊＊Ｐ＜０．０００１。別途記載がない限り、誤差バー、ｓ．ｅ．ｍ．、ｎ＝３の生物学的複製。

【図４Ｉ】ＬＴＢＲ過剰発現が、標準的ＮＦ－κＢ経路の活性化を通じてＴ細胞機能を改善することを示す。（図４Ａ）休止ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ（陰性対照）Ｔ細胞における遺伝子の差次的発現。赤色で強調表示された遺伝子は、発現に２倍以上の変化、及び調整されたＰ＜０．０５を有する遺伝子である。（図４Ｂ）ＬＴＢＲ過剰発現性Ｔ細胞における有意に濃縮されたＧＯ生物学的プロセス（ｐ＜０．０５）。（図４Ｃ）ＣＤ３／ＣＤ２８で４日間再刺激したか、又は非刺激のままにしたかのいずれかである、ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲレンチウイルスで形質導入したＣＤ８＋　Ｔ細胞の細胞生存率（各々３つの生物学的複製を有するｎ＝２ドナー）。（図４Ｄ）最大３ラウンドの連続した刺激のために、３日毎に３：１の過剰のＣＤ３／ＣＤ２８ビーズで刺激した休止ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲＴ細胞でのＰＤ－１発現。（図４Ｅ）野生型ＬＴＢＲに対して正規化した、Ｆｌａｇタグ付きＬＴＢＲ変異体で形質導入したＴ細胞によるＩＣＡＭ－１発現（休止）及びＩＬ－２の分泌（活性化）（２つの実験にわたってｎ＝６の複製）。（図４Ｆ）差次的にアクセス可能なクロマチンにおける転写因子モチーフの濃縮（各比較からの上位１０のモチーフ）。（図４Ｇ）示される時間でＣＤ３／ＣＤ２８抗体によって刺激されたＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞におけるリン酸化ＲＥＬＡ（ホスホ－ＲＥＬＡ）の定量化。（図４Ｈ、図４Ｉ）休止時又はＣＤ３／ＣＤ２８刺激（１５分）したＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ細胞におけるリン酸化ＩκＢα（図４Ｈ）若しくは成熟ＮＦ－κＢ２（図４Ｉ）の定量化。（図４Ｊ）示される遺伝子のＣＲＩＳＰＲノックアウト後に刺激したＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ細胞によるＩＦＮγ分泌（ｎ＝１８、３回の生物学的複製における２名のドナーでの３つのｓｇＲＮＡ）。ＩＦＮγ量を対応する非標的化（ＮＴ）対照（ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲのいずれか）に対して正規化して、Ｔ細胞活性化での遺伝子ノックアウトの相対的効果の比較を可能にする。（図４Ｋ）ＲＥＬＡ又はＲＥＬＢのＣＲＩＳＰＲノックアウト後のＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞におけるコアＬＴＢＲ遺伝子（ｎ＝２７４遺伝子）の発現レベル（ＬＴＢＲ細胞における非標的化対照に対して正規化した）。枠は、中央値のラインとともに２５～７５パーセンタイルを示し、延長線は四分位間の１．５倍伸長する。独立した両側ｔ検定Ｐ値（図４Ｃ、図４Ｇ～図４Ｋ）：有意でない（ＮＳ）Ｐ＞０．０５、＊Ｐ＜０．０５、＊＊Ｐ＜０．０１、＊＊＊Ｐ＜０．００１、＊＊＊＊Ｐ＜０．０００１。別途記載がない限り、誤差バー、ｓ．ｅ．ｍ．、ｎ＝３の生物学的複製。

【図４Ｊ】ＬＴＢＲ過剰発現が、標準的ＮＦ－κＢ経路の活性化を通じてＴ細胞機能を改

善することを示す。（図４Ａ）休止ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ（陰性対照）Ｔ細胞における遺伝子の差次的発現。赤色で強調表示された遺伝子は、発現に２倍以上の変化、及び調整されたＰ＜０．０５を有する遺伝子である。（図４Ｂ）ＬＴＢＲ過剰発現性Ｔ細胞における有意に濃縮されたＧＯ生物学的プロセス（ｐ＜０．０５）。（図４Ｃ）ＣＤ３／ＣＤ２８で４日間再刺激したか、又は非刺激のままにしたかのいずれかである、ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲレンチウイルスで形質導入したＣＤ８＋　Ｔ細胞の細胞生存率（各々３つの生物学的複製を有するｎ＝２ドナー）。（図４Ｄ）最大３ラウンドの連続した刺激のために、３日毎に３：１の過剰のＣＤ３／ＣＤ２８ビーズで刺激した休止ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲＴ細胞でのＰＤ－１発現。（図４Ｅ）野生型ＬＴＢＲに対して正規化した、Ｆｌａｇタグ付きＬＴＢＲ変異体で形質導入したＴ細胞によるＩＣＡＭ－１発現（休止）及びＩＬ－２の分泌（活性化）（２つの実験にわたってｎ＝６の複製）。（図４Ｆ）差次的にアクセス可能なクロマチンにおける転写因子モチーフの濃縮（各比較からの上位１０のモチーフ）。（図４Ｇ）示される時間でＣＤ３／ＣＤ２８抗体によって刺激されたＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞におけるリン酸化ＲＥＬＡ（ホスホ－ＲＥＬＡ）の定量化。（図４Ｈ、図４Ｉ）休止時又はＣＤ３／ＣＤ２８刺激（１５分）したＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ細胞におけるリン酸化ＩκＢα（図４Ｈ）若しくは成熟ＮＦ－κＢ２（図４Ｉ）の定量化。（図４Ｊ）示される遺伝子のＣＲＩＳＰＲノックアウト後に刺激したＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ細胞によるＩＦＮγ分泌（ｎ＝１８、３回の生物学的複製における２名のドナーでの３つのｓｇＲＮＡ）。ＩＦＮγ量を対応する非標的化（ＮＴ）対照（ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲのいずれか）に対して正規化して、Ｔ細胞活性化での遺伝子ノックアウトの相対的効果の比較を可能にする。（図４Ｋ）ＲＥＬＡ又はＲＥＬＢのＣＲＩＳＰＲノックアウト後のＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞におけるコアＬＴＢＲ遺伝子（ｎ＝２７４遺伝子）の発現レベル（ＬＴＢＲ細胞における非標的化対照に対して正規化した）。枠は、中央値のラインとともに２５～７５パーセンタイルを示し、延長線は四分位間の１．５倍伸長する。独立した両側ｔ検定Ｐ値（図４Ｃ、図４Ｇ～図４Ｋ）：有意でない（ＮＳ）Ｐ＞０．０５、＊Ｐ＜０．０５、＊＊Ｐ＜０．０１、＊＊＊Ｐ＜０．００１、＊＊＊＊Ｐ＜０．０００１。別途記載がない限り、誤差バー、ｓ．ｅ．ｍ．、ｎ＝３の生物学的複製。

【図４Ｋ】ＬＴＢＲ過剰発現が、標準的ＮＦ－κＢ経路の活性化を通じてＴ細胞機能を改善することを示す。（図４Ａ）休止ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ（陰性対照）Ｔ細胞における遺伝子の差次的発現。赤色で強調表示された遺伝子は、発現に２倍以上の変化、及び調整されたＰ＜０．０５を有する遺伝子である。（図４Ｂ）ＬＴＢＲ過剰発現性Ｔ細胞における有意に濃縮されたＧＯ生物学的プロセス（ｐ＜０．０５）。（図４Ｃ）ＣＤ３／ＣＤ２８で４日間再刺激したか、又は非刺激のままにしたかのいずれかである、ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲレンチウイルスで形質導入したＣＤ８＋　Ｔ細胞の細胞生存率（各々３つの生物学的複製を有するｎ＝２ドナー）。（図４Ｄ）最大３ラウンドの連続した刺激のために、３日毎に３：１の過剰のＣＤ３／ＣＤ２８ビーズで刺激した休止ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲＴ細胞でのＰＤ－１発現。（図４Ｅ）野生型ＬＴＢＲに対して正規化した、Ｆｌａｇタグ付きＬＴＢＲ変異体で形質導入したＴ細胞によるＩＣＡＭ－１発現（休止）及びＩＬ－２の分泌（活性化）（２つの実験にわたってｎ＝６の複製）。（図４Ｆ）差次的にアクセス可能なクロマチンにおける転写因子モチーフの濃縮（各比較からの上位１０のモチーフ）。（図４Ｇ）示される時間でＣＤ３／ＣＤ２８抗体によって刺激されたＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞におけるリン酸化ＲＥＬＡ（ホスホ－ＲＥＬＡ）の定量化。（図４Ｈ、図４Ｉ）休止時又はＣＤ３／ＣＤ２８刺激（１５分）したＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ細胞におけるリン酸化ＩκＢα（図４Ｈ）若しくは成熟ＮＦ－κＢ２（図４Ｉ）の定量化。（図４Ｊ）示される遺伝子のＣＲＩＳＰＲノックアウト後に刺激したＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ細胞によるＩＦＮγ分泌（ｎ＝１８、３回の生物学的複製における２名のドナーでの３つのｓｇＲＮＡ）。ＩＦＮγ量を対応する非標的化（ＮＴ）対照（ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲのいずれか）に対して正規化して、Ｔ細胞活性化での遺伝子ノックアウトの相対的効果の比較を可能にする。（図４Ｋ）ＲＥＬＡ又はＲＥＬＢのＣＲＩＳＰＲノックアウト後のＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞におけるコアＬＴＢＲ遺伝子（ｎ＝２７４遺伝子）の発現レベル

（ＬＴＢＲ細胞における非標的化対照に対して正規化した）。枠は、中央値のラインとともに２５～７５パーセンタイルを示し、延長線は四分位間の１．５倍伸長する。独立した両側ｔ検定Ｐ値（図４Ｃ、図４Ｇ～図４Ｋ）：有意でない（ＮＳ）Ｐ＞０．０５、＊Ｐ＜０．０５、＊＊Ｐ＜０．０１、＊＊＊Ｐ＜０．００１、＊＊＊＊Ｐ＜０．０００１。別途記載がない限り、誤差バー、ｓ．ｅ．ｍ．、ｎ＝３の生物学的複製。

【図５Ａ】トップランクの遺伝子が、抗原特異的Ｔ細胞応答及び腫瘍殺滅を改善することを示す。（図５Ａ～図５Ｇ）健常なドナーからのＴ細胞への抗ＣＤ１９　ＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。（図５Ａ）トリシストロニックベクター及びＣＡＲ　Ｔ細胞実験の概略図。（図５Ｂ、図５Ｃ）ＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞をＮａｌｍ６細胞と１：１の比で一晩共インキュベートした後のＩＦＮγ（図５Ｂ）及びＩＬ－２（図５Ｃ）の分泌（ｎ＝３の生物学的複製、２名のドナーを表す）。（図５Ｄ）ＣＡＲ　Ｔ細胞又は非形質導入対照Ｔ細胞と４８時間共インキュベートされたＮａｌｍ６　ＧＦＰ$^{+}$細胞の代表的な画像。スケールバー、２００μｍ。（図５Ｅ）示されるエフェクター対標的比で、１９－２８ｚ　ＣＡＲ及びＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ（陰性対照）を共発現するＴ細胞との共インキュベーション後のＮａｌｍ６　ＧＦＰ$^{+}$細胞増殖（ウェル当たりの正規化した総ＧＦＰ）。（図５Ｆ）０．２５のエフェクター対標的比、及び４８時間の共インキュベーション後にｔＮＧＦＲに対して正規化した、１９－２８ｚ又は１８－ＢＢｚ　ＣＡＲ及びトップランクの遺伝子（ｎ＝３の生物学的複製、２名のドナーを表す）を共発現するＴ細胞についてのＮａｌｍ６　ＧＦＰ$^{+}$クリアランスの定量化。（図５Ｇ）ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲを共発現する１９－ＢＢｚ　ＣＡＲ　Ｔ細胞を、最大３ラウンドの刺激のために、３日毎にＮａｌｍ６細胞と１：１の比で共インキュベートした（ｎ＝３の生物学的複製）。繰り返した抗原刺激の７日後、ＣＡＲ　Ｔ細胞をＮａｌｍ６細胞に再曝露した。ＩＦＮγ分泌を一晩インキュベーション後に測定した。（図５Ｇ）びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫を有する患者からの総ＰＢＭＣへの抗ＣＤ１９　ＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。形質導入Ｔ細胞を単独でインキュベートするか、又はＣＤ１９$^{+}$Ｎａｌｍ６若しくはＣＤ１９$^{-}$ジャーカット細胞株と１：１の比で共インキュベートした（ｎ＝３の生物学的複製、２名の患者を表す）。ＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌は、一晩インキュベーション後に測定した。Ｎａｌｍ６条件について、示されたカラム対の上の数は、ｔＮＧＦＲ（陰性対照）細胞に対するＬＴＢＲ細胞によるサイトカイン分泌の増加倍率である。（図５Ｉ）Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞へのＯＲＦの送達。リン酸化抗原蓄積を促進するためにゾレドロネートで前処理した、膵管腺がん（ＰＤＡＣ）株Ｃａｐａｎ－２との一晩共インキュベーション後のＩＦＮγ及びＩＬ－２の分泌（ｎ＝３の生物学的複製）。データは、該当する場合、平均±ｓ．ｅ．ｍ．である。

【図５Ｂ】トップランクの遺伝子が、抗原特異的Ｔ細胞応答及び腫瘍殺滅を改善することを示す。（図５Ａ～図５Ｇ）健常なドナーからのＴ細胞への抗ＣＤ１９　ＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。（図５Ａ）トリシストロニックベクター及びＣＡＲ　Ｔ細胞実験の概略図。（図５Ｂ、図５Ｃ）ＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞をＮａｌｍ６細胞と１：１の比で一晩共インキュベートした後のＩＦＮγ（図５Ｂ）及びＩＬ－２（図５Ｃ）の分泌（ｎ＝３の生物学的複製、２名のドナーを表す）。（図５Ｄ）ＣＡＲ　Ｔ細胞又は非形質導入対照Ｔ細胞と４８時間共インキュベートされたＮａｌｍ６　ＧＦＰ$^{+}$細胞の代表的な画像。スケールバー、２００μｍ。（図５Ｅ）示されるエフェクター対標的比で、１９－２８ｚ　ＣＡＲ及びＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ（陰性対照）を共発現するＴ細胞との共インキュベーション後のＮａｌｍ６　ＧＦＰ$^{+}$細胞増殖（ウェル当たりの正規化した総ＧＦＰ）。（図５Ｆ）０．２５のエフェクター対標的比、及び４８時間の共インキュベーション後にｔＮＧＦＲに対して正規化した、１９－２８ｚ又は１８－ＢＢｚ　ＣＡＲ及びトップランクの遺伝子（ｎ＝３の生物学的複製、２名のドナーを表す）を共発現するＴ細胞についてのＮａｌｍ６　ＧＦＰ$^{+}$クリアランスの定量化。（図５Ｇ）ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲを共発現する１９－ＢＢｚ　ＣＡＲ　Ｔ細胞を、最大３ラウンドの刺激のために、３日毎にＮａｌｍ６細胞と１：１の比で共インキュベートした（ｎ＝３の生物学的複製）。繰り返した抗原刺激の７日後、ＣＡＲ　Ｔ細胞をＮａｌｍ６細胞に再曝露した。ＩＦＮγ分泌を一晩インキュベーション後に測定した。（図５Ｇ）びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫を有する患者からの総ＰＢ

ＭＣへの抗ＣＤ１９　ＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。形質導入Ｔ細胞を単独でインキュベートするか、又はＣＤ１９$^{+}$Ｎａｌｍ６若しくはＣＤ１９$^{-}$ジャーカット細胞株と１：１の比で共インキュベートした（ｎ＝３の生物学的複製、２名の患者を表す）。ＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌は、一晩インキュベーション後に測定した。Ｎａｌｍ６条件について、示されたカラム対の上の数は、ｔＮＧＦＲ（陰性対照）細胞に対するＬＴＢＲ細胞によるサイトカイン分泌の増加倍率である。（図５Ｉ）Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞へのＯＲＦの送達。リン酸化抗原蓄積を促進するためにゾレドロネートで前処理した、膵管腺がん（ＰＤＡＣ）株Ｃａｐａｎ－２との一晩共インキュベーション後のＩＦＮγ及びＩＬ－２の分泌（ｎ＝３の生物学的複製）。データは、該当する場合、平均±ｓ．ｅ．ｍ．である。

【図５Ｃ】トップランクの遺伝子が、抗原特異的Ｔ細胞応答及び腫瘍殺滅を改善することを示す。（図５Ａ～図５Ｇ）健常なドナーからのＴ細胞への抗ＣＤ１９　ＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。（図５Ａ）トリシストロニックベクター及びＣＡＲ　Ｔ細胞実験の概略図。（図５Ｂ、図５Ｃ）ＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞をＮａｌｍ６細胞と１：１の比で一晩共インキュベートした後のＩＦＮγ（図５Ｂ）及びＩＬ－２（図５Ｃ）の分泌（ｎ＝３の生物学的複製、２名のドナーを表す）。（図５Ｄ）ＣＡＲ　Ｔ細胞又は非形質導入対照Ｔ細胞と４８時間共インキュベートされたＮａｌｍ６　ＧＦＰ$^{+}$細胞の代表的な画像。スケールバー、２００μｍ。（図５Ｅ）示されるエフェクター対標的比で、１９－２８ｚ　ＣＡＲ及びＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ（陰性対照）を共発現するＴ細胞との共インキュベーション後のＮａｌｍ６　ＧＦＰ$^{+}$細胞増殖（ウェル当たりの正規化した総ＧＦＰ）。（図５Ｆ）０．２５のエフェクター対標的比、及び４８時間の共インキュベーション後にｔＮＧＦＲに対して正規化した、１９－２８ｚ又は１８－ＢＢｚ　ＣＡＲ及びトップランクの遺伝子（ｎ＝３の生物学的複製、２名のドナーを表す）を共発現するＴ細胞についてのＮａｌｍ６　ＧＦＰ$^{+}$クリアランスの定量化。（図５Ｇ）ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲを共発現する１９－ＢＢｚ　ＣＡＲ　Ｔ細胞を、最大３ラウンドの刺激のために、３日毎にＮａｌｍ６細胞と１：１の比で共インキュベートした（ｎ＝３の生物学的複製）。繰り返した抗原刺激の７日後、ＣＡＲ　Ｔ細胞をＮａｌｍ６細胞に再曝露した。ＩＦＮγ分泌を一晩インキュベーション後に測定した。（図５Ｇ）びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫を有する患者からの総ＰＢＭＣへの抗ＣＤ１９　ＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。形質導入Ｔ細胞を単独でインキュベートするか、又はＣＤ１９$^{+}$Ｎａｌｍ６若しくはＣＤ１９$^{-}$ジャーカット細胞株と１：１の比で共インキュベートした（ｎ＝３の生物学的複製、２名の患者を表す）。ＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌は、一晩インキュベーション後に測定した。Ｎａｌｍ６条件について、示されたカラム対の上の数は、ｔＮＧＦＲ（陰性対照）細胞に対するＬＴＢＲ細胞によるサイトカイン分泌の増加倍率である。（図５Ｉ）Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞へのＯＲＦの送達。リン酸化抗原蓄積を促進するためにゾレドロネートで前処理した、膵管腺がん（ＰＤＡＣ）株Ｃａｐａｎ－２との一晩共インキュベーション後のＩＦＮγ及びＩＬ－２の分泌（ｎ＝３の生物学的複製）。データは、該当する場合、平均±ｓ．ｅ．ｍ．である。

【図５Ｄ】トップランクの遺伝子が、抗原特異的Ｔ細胞応答及び腫瘍殺滅を改善することを示す。（図５Ａ～図５Ｇ）健常なドナーからのＴ細胞への抗ＣＤ１９　ＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。（図５Ａ）トリシストロニックベクター及びＣＡＲ　Ｔ細胞実験の概略図。（図５Ｂ、図５Ｃ）ＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞をＮａｌｍ６細胞と１：１の比で一晩共インキュベートした後のＩＦＮγ（図５Ｂ）及びＩＬ－２（図５Ｃ）の分泌（ｎ＝３の生物学的複製、２名のドナーを表す）。（図５Ｄ）ＣＡＲ　Ｔ細胞又は非形質導入対照Ｔ細胞と４８時間共インキュベートされたＮａｌｍ６　ＧＦＰ$^{+}$細胞の代表的な画像。スケールバー、２００μｍ。（図５Ｅ）示されるエフェクター対標的比で、１９－２８ｚ　ＣＡＲ及びＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ（陰性対照）を共発現するＴ細胞との共インキュベーション後のＮａｌｍ６　ＧＦＰ$^{+}$細胞増殖（ウェル当たりの正規化した総ＧＦＰ）。（図５Ｆ）０．２５のエフェクター対標的比、及び４８時間の共インキュベーション後にｔＮＧＦＲに対して正規化した、１９－２８ｚ又は１８－ＢＢｚ　ＣＡＲ及びトップランクの遺伝子（ｎ＝３の生物学的複製、２名のドナーを表す）を共発現するＴ細胞についてのＮａｌｍ６　ＧＦＰ$^{+}$クリアランスの定量化。（図５Ｇ）ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲを共発現する１９－ＢＢ

ｚ　ＣＡＲ　Ｔ細胞を、最大３ラウンドの刺激のために、３日毎にＮａｌｍ６細胞と１：１の比で共インキュベートした（ｎ＝３の生物学的複製）。繰り返した抗原刺激の７日後、ＣＡＲ　Ｔ細胞をＮａｌｍ６細胞に再曝露した。ＩＦＮγ分泌を一晩インキュベーション後に測定した。（図５Ｇ）びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫を有する患者からの総ＰＢＭＣへの抗ＣＤ１９　ＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。形質導入Ｔ細胞を単独でインキュベートするか、又はＣＤ１９$^{+}$Ｎａｌｍ６若しくはＣＤ１９$^{-}$ジャーカット細胞株と１：１の比で共インキュベートした（ｎ＝３の生物学的複製、２名の患者を表す）。ＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌は、一晩インキュベーション後に測定した。Ｎａｌｍ６条件について、示されたカラム対の上の数は、ｔＮＧＦＲ（陰性対照）細胞に対するＬＴＢＲ細胞によるサイトカイン分泌の増加倍率である。（図５Ｉ）Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞へのＯＲＦの送達。リン酸化抗原蓄積を促進するためにゾレドロネートで前処理した、膵管腺がん（ＰＤＡＣ）株Ｃａｐａｎ－２との一晩共インキュベーション後のＩＦＮγ及びＩＬ－２の分泌（ｎ＝３の生物学的複製）。データは、該当する場合、平均±ｓ．ｅ．ｍ．である。

【図５Ｅ】トップランクの遺伝子が、抗原特異的Ｔ細胞応答及び腫瘍殺滅を改善することを示す。（図５Ａ～図５Ｇ）健常なドナーからのＴ細胞への抗ＣＤ１９　ＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。（図５Ａ）トリシストロニックベクター及びＣＡＲ　Ｔ細胞実験の概略図。（図５Ｂ、図５Ｃ）ＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞をＮａｌｍ６細胞と１：１の比で一晩共インキュベートした後のＩＦＮγ（図５Ｂ）及びＩＬ－２（図５Ｃ）の分泌（ｎ＝３の生物学的複製、２名のドナーを表す）。（図５Ｄ）ＣＡＲ　Ｔ細胞又は非形質導入対照Ｔ細胞と４８時間共インキュベートされたＮａｌｍ６　ＧＦＰ$^{+}$細胞の代表的な画像。スケールバー、２００μｍ。（図５Ｅ）示されるエフェクター対標的比で、１９－２８ｚ　ＣＡＲ及びＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ（陰性対照）を共発現するＴ細胞との共インキュベーション後のＮａｌｍ６　ＧＦＰ$^{+}$細胞増殖（ウェル当たりの正規化した総ＧＦＰ）。（図５Ｆ）０．２５のエフェクター対標的比、及び４８時間の共インキュベーション後にｔＮＧＦＲに対して正規化した、１９－２８ｚ又は１８－ＢＢｚ　ＣＡＲ及びトップランクの遺伝子（ｎ＝３の生物学的複製、２名のドナーを表す）を共発現するＴ細胞についてのＮａｌｍ６　ＧＦＰ$^{+}$クリアランスの定量化。（図５Ｇ）ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲを共発現する１９－ＢＢｚ　ＣＡＲ　Ｔ細胞を、最大３ラウンドの刺激のために、３日毎にＮａｌｍ６細胞と１：１の比で共インキュベートした（ｎ＝３の生物学的複製）。繰り返した抗原刺激の７日後、ＣＡＲ　Ｔ細胞をＮａｌｍ６細胞に再曝露した。ＩＦＮγ分泌を一晩インキュベーション後に測定した。（図５Ｇ）びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫を有する患者からの総ＰＢＭＣへの抗ＣＤ１９　ＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。形質導入Ｔ細胞を単独でインキュベートするか、又はＣＤ１９$^{+}$Ｎａｌｍ６若しくはＣＤ１９$^{-}$ジャーカット細胞株と１：１の比で共インキュベートした（ｎ＝３の生物学的複製、２名の患者を表す）。ＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌は、一晩インキュベーション後に測定した。Ｎａｌｍ６条件について、示されたカラム対の上の数は、ｔＮＧＦＲ（陰性対照）細胞に対するＬＴＢＲ細胞によるサイトカイン分泌の増加倍率である。（図５Ｉ）Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞へのＯＲＦの送達。リン酸化抗原蓄積を促進するためにゾレドロネートで前処理した、膵管腺がん（ＰＤＡＣ）株Ｃａｐａｎ－２との一晩共インキュベーション後のＩＦＮγ及びＩＬ－２の分泌（ｎ＝３の生物学的複製）。データは、該当する場合、平均±ｓ．ｅ．ｍ．である。

【図５Ｆ】トップランクの遺伝子が、抗原特異的Ｔ細胞応答及び腫瘍殺滅を改善することを示す。（図５Ａ～図５Ｇ）健常なドナーからのＴ細胞への抗ＣＤ１９　ＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。（図５Ａ）トリシストロニックベクター及びＣＡＲ　Ｔ細胞実験の概略図。（図５Ｂ、図５Ｃ）ＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞をＮａｌｍ６細胞と１：１の比で一晩共インキュベートした後のＩＦＮγ（図５Ｂ）及びＩＬ－２（図５Ｃ）の分泌（ｎ＝３の生物学的複製、２名のドナーを表す）。（図５Ｄ）ＣＡＲ　Ｔ細胞又は非形質導入対照Ｔ細胞と４８時間共インキュベートされたＮａｌｍ６　ＧＦＰ$^{+}$細胞の代表的な画像。スケールバー、２００μｍ。（図５Ｅ）示されるエフェクター対標的比で、１９－２８ｚ　ＣＡＲ及びＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ（陰性対照）を共発現するＴ細胞との共インキュベーション後のＮａｌｍ６　ＧＦＰ$^{+}$細胞増殖（ウェル当たりの正規化した総ＧＦＰ）。（図５Ｆ）０．２５

のエフェクター対標的比、及び４８時間の共インキュベーション後にｔＮＧＦＲに対して正規化した、１９－２８ｚ又は１８－ＢＢｚ　ＣＡＲ及びトップランクの遺伝子（ｎ＝３の生物学的複製、２名のドナーを表す）を共発現するＴ細胞についてのＮａｌｍ６　ＧＦＰ$^{+}$クリアランスの定量化。（図５Ｇ）ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲを共発現する１９－ＢＢｚ　ＣＡＲ　Ｔ細胞を、最大３ラウンドの刺激のために、３日毎にＮａｌｍ６細胞と１：１の比で共インキュベートした（ｎ＝３の生物学的複製）。繰り返した抗原刺激の７日後、ＣＡＲ　Ｔ細胞をＮａｌｍ６細胞に再曝露した。ＩＦＮγ分泌を一晩インキュベーション後に測定した。（図５Ｇ）びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫を有する患者からの総ＰＢＭＣへの抗ＣＤ１９　ＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。形質導入Ｔ細胞を単独でインキュベートするか、又はＣＤ１９$^{+}$Ｎａｌｍ６若しくはＣＤ１９$^{-}$ジャーカット細胞株と１：１の比で共インキュベートした（ｎ＝３の生物学的複製、２名の患者を表す）。ＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌は、一晩インキュベーション後に測定した。Ｎａｌｍ６条件について、示されたカラム対の上の数は、ｔＮＧＦＲ（陰性対照）細胞に対するＬＴＢＲ細胞によるサイトカイン分泌の増加倍率である。（図５Ｉ）Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞へのＯＲＦの送達。リン酸化抗原蓄積を促進するためにゾレドロネートで前処理した、膵管腺がん（ＰＤＡＣ）株Ｃａｐａｎ－２との一晩共インキュベーション後のＩＦＮγ及びＩＬ－２の分泌（ｎ＝３の生物学的複製）。データは、該当する場合、平均±ｓ．ｅ．ｍ．である。

【図５Ｇ】トップランクの遺伝子が、抗原特異的Ｔ細胞応答及び腫瘍殺滅を改善することを示す。（図５Ａ～図５Ｇ）健常なドナーからのＴ細胞への抗ＣＤ１９　ＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。（図５Ａ）トリシストロニックベクター及びＣＡＲ　Ｔ細胞実験の概略図。（図５Ｂ、図５Ｃ）ＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞をＮａｌｍ６細胞と１：１の比で一晩共インキュベートした後のＩＦＮγ（図５Ｂ）及びＩＬ－２（図５Ｃ）の分泌（ｎ＝３の生物学的複製、２名のドナーを表す）。（図５Ｄ）ＣＡＲ　Ｔ細胞又は非形質導入対照Ｔ細胞と４８時間共インキュベートされたＮａｌｍ６　ＧＦＰ$^{+}$細胞の代表的な画像。スケールバー、２００μｍ。（図５Ｅ）示されるエフェクター対標的比で、１９－２８ｚ　ＣＡＲ及びＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ（陰性対照）を共発現するＴ細胞との共インキュベーション後のＮａｌｍ６　ＧＦＰ$^{+}$細胞増殖（ウェル当たりの正規化した総ＧＦＰ）。（図５Ｆ）０．２５のエフェクター対標的比、及び４８時間の共インキュベーション後にｔＮＧＦＲに対して正規化した、１９－２８ｚ又は１８－ＢＢｚ　ＣＡＲ及びトップランクの遺伝子（ｎ＝３の生物学的複製、２名のドナーを表す）を共発現するＴ細胞についてのＮａｌｍ６　ＧＦＰ$^{+}$クリアランスの定量化。（図５Ｇ）ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲを共発現する１９－ＢＢｚ　ＣＡＲ　Ｔ細胞を、最大３ラウンドの刺激のために、３日毎にＮａｌｍ６細胞と１：１の比で共インキュベートした（ｎ＝３の生物学的複製）。繰り返した抗原刺激の７日後、ＣＡＲ　Ｔ細胞をＮａｌｍ６細胞に再曝露した。ＩＦＮγ分泌を一晩インキュベーション後に測定した。（図５Ｇ）びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫を有する患者からの総ＰＢＭＣへの抗ＣＤ１９　ＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。形質導入Ｔ細胞を単独でインキュベートするか、又はＣＤ１９$^{+}$Ｎａｌｍ６若しくはＣＤ１９$^{-}$ジャーカット細胞株と１：１の比で共インキュベートした（ｎ＝３の生物学的複製、２名の患者を表す）。ＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌は、一晩インキュベーション後に測定した。Ｎａｌｍ６条件について、示されたカラム対の上の数は、ｔＮＧＦＲ（陰性対照）細胞に対するＬＴＢＲ細胞によるサイトカイン分泌の増加倍率である。（図５Ｉ）Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞へのＯＲＦの送達。リン酸化抗原蓄積を促進するためにゾレドロネートで前処理した、膵管腺がん（ＰＤＡＣ）株Ｃａｐａｎ－２との一晩共インキュベーション後のＩＦＮγ及びＩＬ－２の分泌（ｎ＝３の生物学的複製）。データは、該当する場合、平均±ｓ．ｅ．ｍ．である。

【図５Ｈ】トップランクの遺伝子が、抗原特異的Ｔ細胞応答及び腫瘍殺滅を改善することを示す。（図５Ａ～図５Ｇ）健常なドナーからのＴ細胞への抗ＣＤ１９　ＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。（図５Ａ）トリシストロニックベクター及びＣＡＲ　Ｔ細胞実験の概略図。（図５Ｂ、図５Ｃ）ＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞をＮａｌｍ６細胞と１：１の比で一晩共インキュベートした後のＩＦＮγ（図５Ｂ）及びＩＬ－２（図５Ｃ）の分泌（ｎ＝３の生物学的複製、２名のドナーを表す）。（図５Ｄ）ＣＡＲ　Ｔ細胞又は非形質導入対照Ｔ細胞と４８時

間共インキュベートされたＮａｌｍ６　ＧＦＰ$^{+}$細胞の代表的な画像。スケールバー、２００μｍ。（図５Ｅ）示されるエフェクター対標的比で、１９－２８ｚ　ＣＡＲ及びＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ（陰性対照）を共発現するＴ細胞との共インキュベーション後のＮａｌｍ６　ＧＦＰ$^{+}$細胞増殖（ウェル当たりの正規化した総ＧＦＰ）。（図５Ｆ）０．２５のエフェクター対標的比、及び４８時間の共インキュベーション後にｔＮＧＦＲに対して正規化した、１９－２８ｚ又は１８－ＢＢｚ　ＣＡＲ及びトップランクの遺伝子（ｎ＝３の生物学的複製、２名のドナーを表す）を共発現するＴ細胞についてのＮａｌｍ６　ＧＦＰ$^{+}$クリアランスの定量化。（図５Ｇ）ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲを共発現する１９－ＢＢｚ　ＣＡＲ　Ｔ細胞を、最大３ラウンドの刺激のために、３日毎にＮａｌｍ６細胞と１：１の比で共インキュベートした（ｎ＝３の生物学的複製）。繰り返した抗原刺激の７日後、ＣＡＲ　Ｔ細胞をＮａｌｍ６細胞に再曝露した。ＩＦＮγ分泌を一晩インキュベーション後に測定した。（図５Ｇ）びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫を有する患者からの総ＰＢＭＣへの抗ＣＤ１９　ＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。形質導入Ｔ細胞を単独でインキュベートするか、又はＣＤ１９$^{+}$Ｎａｌｍ６若しくはＣＤ１９$^{-}$ジャーカット細胞株と１：１の比で共インキュベートした（ｎ＝３の生物学的複製、２名の患者を表す）。ＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌は、一晩インキュベーション後に測定した。Ｎａｌｍ６条件について、示されたカラム対の上の数は、ｔＮＧＦＲ（陰性対照）細胞に対するＬＴＢＲ細胞によるサイトカイン分泌の増加倍率である。（図５Ｉ）Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞へのＯＲＦの送達。リン酸化抗原蓄積を促進するためにゾレドロネートで前処理した、膵管腺がん（ＰＤＡＣ）株Ｃａｐａｎ－２との一晩共インキュベーション後のＩＦＮγ及びＩＬ－２の分泌（ｎ＝３の生物学的複製）。データは、該当する場合、平均±ｓ．ｅ．ｍ．である。

【図５Ｉ】トップランクの遺伝子が、抗原特異的Ｔ細胞応答及び腫瘍殺滅を改善することを示す。（図５Ａ～図５Ｇ）健常なドナーからのＴ細胞への抗ＣＤ１９　ＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。（図５Ａ）トリシストロニックベクター及びＣＡＲ　Ｔ細胞実験の概略図。（図５Ｂ、図５Ｃ）ＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞をＮａｌｍ６細胞と１：１の比で一晩共インキュベートした後のＩＦＮγ（図５Ｂ）及びＩＬ－２（図５Ｃ）の分泌（ｎ＝３の生物学的複製、２名のドナーを表す）。（図５Ｄ）ＣＡＲ　Ｔ細胞又は非形質導入対照Ｔ細胞と４８時間共インキュベートされたＮａｌｍ６　ＧＦＰ$^{+}$細胞の代表的な画像。スケールバー、２００μｍ。（図５Ｅ）示されるエフェクター対標的比で、１９－２８ｚ　ＣＡＲ及びＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ（陰性対照）を共発現するＴ細胞との共インキュベーション後のＮａｌｍ６　ＧＦＰ$^{+}$細胞増殖（ウェル当たりの正規化した総ＧＦＰ）。（図５Ｆ）０．２５のエフェクター対標的比、及び４８時間の共インキュベーション後にｔＮＧＦＲに対して正規化した、１９－２８ｚ又は１８－ＢＢｚ　ＣＡＲ及びトップランクの遺伝子（ｎ＝３の生物学的複製、２名のドナーを表す）を共発現するＴ細胞についてのＮａｌｍ６　ＧＦＰ$^{+}$クリアランスの定量化。（図５Ｇ）ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲを共発現する１９－ＢＢｚ　ＣＡＲ　Ｔ細胞を、最大３ラウンドの刺激のために、３日毎にＮａｌｍ６細胞と１：１の比で共インキュベートした（ｎ＝３の生物学的複製）。繰り返した抗原刺激の７日後、ＣＡＲ　Ｔ細胞をＮａｌｍ６細胞に再曝露した。ＩＦＮγ分泌を一晩インキュベーション後に測定した。（図５Ｇ）びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫を有する患者からの総ＰＢＭＣへの抗ＣＤ１９　ＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。形質導入Ｔ細胞を単独でインキュベートするか、又はＣＤ１９$^{+}$Ｎａｌｍ６若しくはＣＤ１９$^{-}$ジャーカット細胞株と１：１の比で共インキュベートした（ｎ＝３の生物学的複製、２名の患者を表す）。ＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌は、一晩インキュベーション後に測定した。Ｎａｌｍ６条件について、示されたカラム対の上の数は、ｔＮＧＦＲ（陰性対照）細胞に対するＬＴＢＲ細胞によるサイトカイン分泌の増加倍率である。（図５Ｉ）Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞へのＯＲＦの送達。リン酸化抗原蓄積を促進するためにゾレドロネートで前処理した、膵管腺がん（ＰＤＡＣ）株Ｃａｐａｎ－２との一晩共インキュベーション後のＩＦＮγ及びＩＬ－２の分泌（ｎ＝３の生物学的複製）。データは、該当する場合、平均±ｓ．ｅ．ｍ．である。

【図６Ａ】初代Ｔ細胞におけるヒトＯＲＦライブラリスクリーニングの設計を示す。（図６Ａ）ＯＲＦ過剰発現のためのバーコード化ベクター設計。（図６Ｂ）ライブラリにおけ

るＯＲＦ当たりのバーコード数の分布。（図６Ｃ）レンチウイルス形質導入効率での異なるプロモーター及びＯＲＦ挿入サイズの影響を定量化するためのベクター設計。ＥＦＳ－伸長因子－１αショートプロモーター、ＣＭＶ－サイトメガロウイルスプロモーター、ＰＧＫ－ホスホグリセレートキナーゼ－１プロモーター。（図６Ｄ）異なるプロモーター下でマーカー遺伝子ラットＣＤ２で形質導入された細胞の連続ゲーティング戦略及び代表的なヒストグラム。形質導入した初代ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞のピューロマイシン選択後、ＥＦＳ及びＣＭＶプロモーターから発現されたラットＣＤ２（ｒＣＤ２）の（図６Ｅ）陽性細胞のパーセンテージ及び（図６Ｆ）平均蛍光強度（ＭＦＩ）。各データポイントは、個別の形質導入（ｎ＝３の生物学的複製）を示す。エラーバーはＳＥＭである。（図６Ｇ）ゲノムスケールライブラリにおけるＯＲＦサイズの分布。パネル図６Ｅ及び図６Ｆで試験したＴＣＲ－ｒＣＤ２構築物のサイズが示されている。（図６Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８抗体の力価測定。Ｔ細胞をＣＦＳＥで標識し、刺激して４日間インキュベートした。増殖性Ｔ細胞のゲーティングを、増殖した細胞を含むように少なくとも２回設定した（第３のＣＦＳＥピーク）。（図６Ｉ）ＯＲＦライブラリで形質導入した３名の健常なドナーからのＴ細胞の拡張。（図６Ｊ）選別前の再刺激したＣＤ８$^{+}$及びＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞の代表的なＣＦＳＥプロファイル。ＣＦＳＥ$^{低}$選別ゲートが記されている。（図６Ｋ）レンチウイルス産生に使用される形質導入Ｔ細胞及びプラスミドにおける個別のバーコード又は対応するＯＲＦの回収。３名のドナーからのそれぞれの試料を、等しい数のリードで一緒に計算によってプールしてから、バーコード又はＯＲＦがどれだけ存在するか最小１リードで計数した。（図６Ｌ）異なるサイズのＯＲＦに対応するリードの分布。ＯＲＦは、それらのサイズに基づいて十分位数に割り当てられ、Ｑ１は最小サイズであり、Ｑ１０は最大サイズであった（ｎ＝分位数当たり１，１６１ＯＲＦ）。枠は、２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示し、延長線は１．５×四分位範囲まで伸びている。（図６Ｍ）個別のバーコードを対応する遺伝子に崩壊させることによって計算された、ＣＦＳＥ$^{低}$ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の両方における遺伝子の濃縮。有意に濃縮された遺伝子（０．５を超えるｌｏｇ$_{2}$倍変化、及び０．０５未満の調整されたｐ値）が、赤色で示されている。目的の免疫応答遺伝子が示されている。（図６Ｎ）別々に分析される個別のスクリーニング集団（ＣＤ４$^{+}$、ＣＤ８$^{+}$）における図６Ｍからの有意に濃縮された遺伝子のオーバーラップ。（図６Ｏ）ＣＤ８$^{+}$スクリーニングにおける示された遺伝子のための個別のバーコードの正規化濃縮。（図６Ｐ）図６Ｍにおける有意に濃縮された遺伝子におけるＧＯ生物学的プロセス。（図６Ｑ）ＣＤ３／ＣＤ２８刺激したＴ細胞とナイーブＴ細胞との間で差次的に発現された遺伝子との有意に濃縮された遺伝子のオーバーラップ[４１]。

【図６Ｂ】初代Ｔ細胞におけるヒトＯＲＦライブラリスクリーニングの設計を示す。（図６Ａ）ＯＲＦ過剰発現のためのバーコード化ベクター設計。（図６Ｂ）ライブラリにおけるＯＲＦ当たりのバーコード数の分布。（図６Ｃ）レンチウイルス形質導入効率での異なるプロモーター及びＯＲＦ挿入サイズの影響を定量化するためのベクター設計。ＥＦＳ－伸長因子－１αショートプロモーター、ＣＭＶ－サイトメガロウイルスプロモーター、ＰＧＫ－ホスホグリセレートキナーゼ－１プロモーター。（図６Ｄ）異なるプロモーター下でマーカー遺伝子ラットＣＤ２で形質導入された細胞の連続ゲーティング戦略及び代表的なヒストグラム。形質導入した初代ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞のピューロマイシン選択後、ＥＦＳ及びＣＭＶプロモーターから発現されたラットＣＤ２（ｒＣＤ２）の（図６Ｅ）陽性細胞のパーセンテージ及び（図６Ｆ）平均蛍光強度（ＭＦＩ）。各データポイントは、個別の形質導入（ｎ＝３の生物学的複製）を示す。エラーバーはＳＥＭである。（図６Ｇ）ゲノムスケールライブラリにおけるＯＲＦサイズの分布。パネル図６Ｅ及び図６Ｆで試験したＴＣＲ－ｒＣＤ２構築物のサイズが示されている。（図６Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８抗体の力価測定。Ｔ細胞をＣＦＳＥで標識し、刺激して４日間インキュベートした。増殖性Ｔ細胞のゲーティングを、増殖した細胞を含むように少なくとも２回設定した（第３のＣＦＳＥピーク）。（図６Ｉ）ＯＲＦライブラリで形質導入した３名の健常なドナーからのＴ細胞の拡張。（図６Ｊ）選別前の再刺激したＣＤ８$^{+}$及びＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞の代表的なＣＦＳＥプロファイル。ＣＦＳＥ$^{低}$選別ゲートが記されている。（図６Ｋ）レンチウイルス産生

に使用される形質導入Ｔ細胞及びプラスミドにおける個別のバーコード又は対応するＯＲＦの回収。３名のドナーからのそれぞれの試料を、等しい数のリードで一緒に計算によってプールしてから、バーコード又はＯＲＦがどれだけ存在するか最小１リードで計数した。（図６Ｌ）異なるサイズのＯＲＦに対応するリードの分布。ＯＲＦは、それらのサイズに基づいて十分位数に割り当てられ、Ｑ１は最小サイズであり、Ｑ１０は最大サイズであった（ｎ＝分位数当たり１，１６１ＯＲＦ）。枠は、２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示し、延長線は１．５×四分位範囲まで伸びている。（図６Ｍ）個別のバーコードを対応する遺伝子に崩壊させることによって計算された、ＣＦＳＥ$^{低}$ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の両方における遺伝子の濃縮。有意に濃縮された遺伝子（０．５を超える$\log_2$倍変化、及び０．０５未満の調整されたｐ値）が、赤色で示されている。目的の免疫応答遺伝子が示されている。（図６Ｎ）別々に分析される個別のスクリーニング集団（ＣＤ４$^{+}$、ＣＤ８$^{+}$）における図６Ｍからの有意に濃縮された遺伝子のオーバーラップ。（図６Ｏ）ＣＤ８$^{+}$スクリーニングにおける示された遺伝子のための個別のバーコードの正規化濃縮。（図６Ｐ）図６Ｍにおける有意に濃縮された遺伝子におけるＧＯ生物学的プロセス。（図６Ｑ）ＣＤ３／ＣＤ２８刺激したＴ細胞とナイーブＴ細胞との間で差次的に発現された遺伝子との有意に濃縮された遺伝子のオーバーラップ[４１]。

【図６Ｃ】初代Ｔ細胞におけるヒトＯＲＦライブラリスクリーニングの設計を示す。（図６Ａ）ＯＲＦ過剰発現のためのバーコード化ベクター設計。（図６Ｂ）ライブラリにおけるＯＲＦ当たりのバーコード数の分布。（図６Ｃ）レンチウイルス形質導入効率での異なるプロモーター及びＯＲＦ挿入サイズの影響を定量化するためのベクター設計。ＥＦＳ－伸長因子－１αショートプロモーター、ＣＭＶ－サイトメガロウイルスプロモーター、ＰＧＫ－ホスホグリセレートキナーゼ－１プロモーター。（図６Ｄ）異なるプロモーター下でマーカー遺伝子ラットＣＤ２で形質導入された細胞の連続ゲーティング戦略及び代表的なヒストグラム。形質導入した初代ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞のピューロマイシン選択後、ＥＦＳ及びＣＭＶプロモーターから発現されたラットＣＤ２（ｒＣＤ２）の（図６Ｅ）陽性細胞のパーセンテージ及び（図６Ｆ）平均蛍光強度（ＭＦＩ）。各データポイントは、個別の形質導入（ｎ＝３の生物学的複製）を示す。エラーバーはＳＥＭである。（図６Ｇ）ゲノムスケールライブラリにおけるＯＲＦサイズの分布。パネル図６Ｅ及び図６Ｆで試験したＴＣＲ－ｒＣＤ２構築物のサイズが示されている。（図６Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８抗体の力価測定。Ｔ細胞をＣＦＳＥで標識し、刺激して４日間インキュベートした。増殖性Ｔ細胞のゲーティングを、増殖した細胞を含むように少なくとも２回設定した（第３のＣＦＳＥピーク）。（図６Ｉ）ＯＲＦライブラリで形質導入した３名の健常なドナーからのＴ細胞の拡張。（図６Ｊ）選別前の再刺激したＣＤ８$^{+}$及びＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞の代表的なＣＦＳＥプロファイル。ＣＦＳＥ$^{低}$選別ゲートが記されている。（図６Ｋ）レンチウイルス産生に使用される形質導入Ｔ細胞及びプラスミドにおける個別のバーコード又は対応するＯＲＦの回収。３名のドナーからのそれぞれの試料を、等しい数のリードで一緒に計算によってプールしてから、バーコード又はＯＲＦがどれだけ存在するか最小１リードで計数した。（図６Ｌ）異なるサイズのＯＲＦに対応するリードの分布。ＯＲＦは、それらのサイズに基づいて十分位数に割り当てられ、Ｑ１は最小サイズであり、Ｑ１０は最大サイズであった（ｎ＝分位数当たり１，１６１ＯＲＦ）。枠は、２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示し、延長線は１．５×四分位範囲まで伸びている。（図６Ｍ）個別のバーコードを対応する遺伝子に崩壊させることによって計算された、ＣＦＳＥ$^{低}$ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の両方における遺伝子の濃縮。有意に濃縮された遺伝子（０．５を超える$\log_2$倍変化、及び０．０５未満の調整されたｐ値）が、赤色で示されている。目的の免疫応答遺伝子が示されている。（図６Ｎ）別々に分析される個別のスクリーニング集団（ＣＤ４$^{+}$、ＣＤ８$^{+}$）における図６Ｍからの有意に濃縮された遺伝子のオーバーラップ。（図６Ｏ）ＣＤ８$^{+}$スクリーニングにおける示された遺伝子のための個別のバーコードの正規化濃縮。（図６Ｐ）図６Ｍにおける有意に濃縮された遺伝子におけるＧＯ生物学的プロセス。（図６Ｑ）ＣＤ３／ＣＤ２８刺激したＴ細胞とナイーブＴ細胞との間で差次的に発現された遺伝子との有意に濃縮された遺伝子のオーバーラップ[４１]。

【図６Ｄ】初代Ｔ細胞におけるヒトＯＲＦライブラリスクリーニングの設計を示す。（図６Ａ）ＯＲＦ過剰発現のためのバーコード化ベクター設計。（図６Ｂ）ライブラリにおけるＯＲＦ当たりのバーコード数の分布。（図６Ｃ）レンチウイルス形質導入効率での異なるプロモーター及びＯＲＦ挿入サイズの影響を定量化するためのベクター設計。ＥＦＳ－伸長因子－１αショートプロモーター、ＣＭＶ－サイトメガロウイルスプロモーター、ＰＧＫ－ホスホグリセレートキナーゼ－１プロモーター。（図６Ｄ）異なるプロモーター下でマーカー遺伝子ラットＣＤ２で形質導入された細胞の連続ゲーティング戦略及び代表的なヒストグラム。形質導入した初代ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞のピューロマイシン選択後、ＥＦＳ及びＣＭＶプロモーターから発現されたラットＣＤ２（ｒＣＤ２）の（図６Ｅ）陽性細胞のパーセンテージ及び（図６Ｆ）平均蛍光強度（ＭＦＩ）。各データポイントは、個別の形質導入（ｎ＝３の生物学的複製）を示す。エラーバーはＳＥＭである。（図６Ｇ）ゲノムスケールライブラリにおけるＯＲＦサイズの分布。パネル図６Ｅ及び図６Ｆで試験したＴＣＲ－ｒＣＤ２構築物のサイズが示されている。（図６Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８抗体の力価測定。Ｔ細胞をＣＦＳＥで標識し、刺激して４日間インキュベートした。増殖性Ｔ細胞のゲーティングを、増殖した細胞を含むように少なくとも２回設定した（第３のＣＦＳＥピーク）。（図６Ｉ）ＯＲＦライブラリで形質導入した３名の健常なドナーからのＴ細胞の拡張。（図６Ｊ）選別前の再刺激したＣＤ８$^{+}$及びＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞の代表的なＣＦＳＥプロファイル。ＣＦＳＥ$^{低}$選別ゲートが記されている。（図６Ｋ）レンチウイルス産生に使用される形質導入Ｔ細胞及びプラスミドにおける個別のバーコード又は対応するＯＲＦの回収。３名のドナーからのそれぞれの試料を、等しい数のリードで一緒に計算によってプールしてから、バーコード又はＯＲＦがどれだけ存在するか最小１リードで計数した。（図６Ｌ）異なるサイズのＯＲＦに対応するリードの分布。ＯＲＦは、それらのサイズに基づいて十分位数に割り当てられ、Ｑ１は最小サイズであり、Ｑ１０は最大サイズであった（ｎ＝分位数当たり１，１６１ＯＲＦ）。枠は、２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示し、延長線は１．５×四分位範囲まで伸びている。（図６Ｍ）個別のバーコードを対応する遺伝子に崩壊させることによって計算された、ＣＦＳＥ$^{低}$ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の両方における遺伝子の濃縮。有意に濃縮された遺伝子（０．５を超えるｌｏｇ$_{2}$倍変化、及び０．０５未満の調整されたｐ値）が、赤色で示されている。目的の免疫応答遺伝子が示されている。（図６Ｎ）別々に分析される個別のスクリーニング集団（ＣＤ４$^{+}$、ＣＤ８$^{+}$）における図６Ｍからの有意に濃縮された遺伝子のオーバーラップ。（図６Ｏ）ＣＤ８$^{+}$スクリーニングにおける示された遺伝子のための個別のバーコードの正規化濃縮。（図６Ｐ）図６Ｍにおける有意に濃縮された遺伝子におけるＧＯ生物学的プロセス。（図６Ｑ）ＣＤ３／ＣＤ２８刺激したＴ細胞とナイーブＴ細胞との間で差次的に発現された遺伝子との有意に濃縮された遺伝子のオーバーラップ[41]。

【図６Ｅ】初代Ｔ細胞におけるヒトＯＲＦライブラリスクリーニングの設計を示す。（図６Ａ）ＯＲＦ過剰発現のためのバーコード化ベクター設計。（図６Ｂ）ライブラリにおけるＯＲＦ当たりのバーコード数の分布。（図６Ｃ）レンチウイルス形質導入効率での異なるプロモーター及びＯＲＦ挿入サイズの影響を定量化するためのベクター設計。ＥＦＳ－伸長因子－１αショートプロモーター、ＣＭＶ－サイトメガロウイルスプロモーター、ＰＧＫ－ホスホグリセレートキナーゼ－１プロモーター。（図６Ｄ）異なるプロモーター下でマーカー遺伝子ラットＣＤ２で形質導入された細胞の連続ゲーティング戦略及び代表的なヒストグラム。形質導入した初代ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞のピューロマイシン選択後、ＥＦＳ及びＣＭＶプロモーターから発現されたラットＣＤ２（ｒＣＤ２）の（図６Ｅ）陽性細胞のパーセンテージ及び（図６Ｆ）平均蛍光強度（ＭＦＩ）。各データポイントは、個別の形質導入（ｎ＝３の生物学的複製）を示す。エラーバーはＳＥＭである。（図６Ｇ）ゲノムスケールライブラリにおけるＯＲＦサイズの分布。パネル図６Ｅ及び図６Ｆで試験したＴＣＲ－ｒＣＤ２構築物のサイズが示されている。（図６Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８抗体の力価測定。Ｔ細胞をＣＦＳＥで標識し、刺激して４日間インキュベートした。増殖性Ｔ細胞のゲーティングを、増殖した細胞を含むように少なくとも２回設定した（第３のＣＦＳＥピーク）。（図６Ｉ）ＯＲＦライブラリで形質導入した３名の健常なドナーからのＴ細胞

の拡張。（図６Ｊ）選別前の再刺激したＣＤ８$^{+}$及びＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞の代表的なＣＦＳＥプロファイル。ＣＦＳＥ$^{低}$選別ゲートが記されている。（図６Ｋ）レンチウイルス産生に使用される形質導入Ｔ細胞及びプラスミドにおける個別のバーコード又は対応するＯＲＦの回収。３名のドナーからのそれぞれの試料を、等しい数のリードで一緒に計算によってプールしてから、バーコード又はＯＲＦがどれだけ存在するか最小１リードで計数した。（図６Ｌ）異なるサイズのＯＲＦに対応するリードの分布。ＯＲＦは、それらのサイズに基づいて十分位数に割り当てられ、Ｑ１は最小サイズであり、Ｑ１０は最大サイズであった（ｎ＝分位数当たり１，１６１ＯＲＦ）。枠は、２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示し、延長線は１．５×四分位範囲まで伸びている。（図６Ｍ）個別のバーコードを対応する遺伝子に崩壊させることによって計算された、ＣＦＳＥ$^{低}$ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の両方における遺伝子の濃縮。有意に濃縮された遺伝子（０．５を超えるｌｏｇ$_{2}$倍変化、及び０．０５未満の調整されたｐ値）が、赤色で示されている。目的の免疫応答遺伝子が示されている。（図６Ｎ）別々に分析される個別のスクリーニング集団（ＣＤ４$^{+}$、ＣＤ８$^{+}$）における図６Ｍからの有意に濃縮された遺伝子のオーバーラップ。（図６Ｏ）ＣＤ８$^{+}$スクリーニングにおける示された遺伝子のための個別のバーコードの正規化濃縮。（図６Ｐ）図６Ｍにおける有意に濃縮された遺伝子におけるＧＯ生物学的プロセス。（図６Ｑ）ＣＤ３／ＣＤ２８刺激したＴ細胞とナイーブＴ細胞との間で差次的に発現された遺伝子との有意に濃縮された遺伝子のオーバーラップ[４１]。

【図６Ｆ】初代Ｔ細胞におけるヒトＯＲＦライブラリスクリーニングの設計を示す。（図６Ａ）ＯＲＦ過剰発現のためのバーコード化ベクター設計。（図６Ｂ）ライブラリにおけるＯＲＦ当たりのバーコード数の分布。（図６Ｃ）レンチウイルス形質導入効率での異なるプロモーター及びＯＲＦ挿入サイズの影響を定量化するためのベクター設計。ＥＦＳ－伸長因子－１αショートプロモーター、ＣＭＶ－サイトメガロウイルスプロモーター、ＰＧＫ－ホスホグリセレートキナーゼ－１プロモーター。（図６Ｄ）異なるプロモーター下でマーカー遺伝子ラットＣＤ２で形質導入された細胞の連続ゲーティング戦略及び代表的なヒストグラム。形質導入した初代ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞のピューロマイシン選択後、ＥＦＳ及びＣＭＶプロモーターから発現されたラットＣＤ２（ｒＣＤ２）の（図６Ｅ）陽性細胞のパーセンテージ及び（図６Ｆ）平均蛍光強度（ＭＦＩ）。各データポイントは、個別の形質導入（ｎ＝３の生物学的複製）を示す。エラーバーはＳＥＭである。（図６Ｇ）ゲノムスケールライブラリにおけるＯＲＦサイズの分布。パネル図６Ｅ及び図６Ｆで試験したＴＣＲ－ｒＣＤ２構築物のサイズが示されている。（図６Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８抗体の力価測定。Ｔ細胞をＣＦＳＥで標識し、刺激して４日間インキュベートした。増殖性Ｔ細胞のゲーティングを、増殖した細胞を含むように少なくとも２回設定した（第３のＣＦＳＥピーク）。（図６Ｉ）ＯＲＦライブラリで形質導入した３名の健常なドナーからのＴ細胞の拡張。（図６Ｊ）選別前の再刺激したＣＤ８$^{+}$及びＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞の代表的なＣＦＳＥプロファイル。ＣＦＳＥ$^{低}$選別ゲートが記されている。（図６Ｋ）レンチウイルス産生に使用される形質導入Ｔ細胞及びプラスミドにおける個別のバーコード又は対応するＯＲＦの回収。３名のドナーからのそれぞれの試料を、等しい数のリードで一緒に計算によってプールしてから、バーコード又はＯＲＦがどれだけ存在するか最小１リードで計数した。（図６Ｌ）異なるサイズのＯＲＦに対応するリードの分布。ＯＲＦは、それらのサイズに基づいて十分位数に割り当てられ、Ｑ１は最小サイズであり、Ｑ１０は最大サイズであった（ｎ＝分位数当たり１，１６１ＯＲＦ）。枠は、２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示し、延長線は１．５×四分位範囲まで伸びている。（図６Ｍ）個別のバーコードを対応する遺伝子に崩壊させることによって計算された、ＣＦＳＥ$^{低}$ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の両方における遺伝子の濃縮。有意に濃縮された遺伝子（０．５を超えるｌｏｇ$_{2}$倍変化、及び０．０５未満の調整されたｐ値）が、赤色で示されている。目的の免疫応答遺伝子が示されている。（図６Ｎ）別々に分析される個別のスクリーニング集団（ＣＤ４$^{+}$、ＣＤ８$^{+}$）における図６Ｍからの有意に濃縮された遺伝子のオーバーラップ。（図６Ｏ）ＣＤ８$^{+}$スクリーニングにおける示された遺伝子のための個別のバーコードの正規化濃縮。（図６Ｐ）図６Ｍにおける有意に濃縮された遺伝子におけるＧＯ生

物学的プロセス。（図６Ｑ）ＣＤ３／ＣＤ２８刺激したＴ細胞とナイーブＴ細胞との間で差次的に発現された遺伝子との有意に濃縮された遺伝子のオーバーラップ[41]。
【図６Ｇ】初代Ｔ細胞におけるヒトＯＲＦライブラリスクリーニングの設計を示す。（図６Ａ）ＯＲＦ過剰発現のためのバーコード化ベクター設計。（図６Ｂ）ライブラリにおけるＯＲＦ当たりのバーコード数の分布。（図６Ｃ）レンチウイルス形質導入効率での異なるプロモーター及びＯＲＦ挿入サイズの影響を定量化するためのベクター設計。ＥＦＳ－伸長因子－１αショートプロモーター、ＣＭＶ－サイトメガロウイルスプロモーター、ＰＧＫ－ホスホグリセレートキナーゼ－１プロモーター。（図６Ｄ）異なるプロモーター下でマーカー遺伝子ラットＣＤ２で形質導入された細胞の連続ゲーティング戦略及び代表的なヒストグラム。形質導入した初代ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞のピューロマイシン選択後、ＥＦＳ及びＣＭＶプロモーターから発現されたラットＣＤ２（ｒＣＤ２）の（図６Ｅ）陽性細胞のパーセンテージ及び（図６Ｆ）平均蛍光強度（ＭＦＩ）。各データポイントは、個別の形質導入（ｎ＝３の生物学的複製）を示す。エラーバーはＳＥＭである。（図６Ｇ）ゲノムスケールライブラリにおけるＯＲＦサイズの分布。パネル図６Ｅ及び図６Ｆで試験したＴＣＲ－ｒＣＤ２構築物のサイズが示されている。（図６Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８抗体の力価測定。Ｔ細胞をＣＦＳＥで標識し、刺激して４日間インキュベートした。増殖性Ｔ細胞のゲーティングを、増殖した細胞を含むように少なくとも２回設定した（第３のＣＦＳＥピーク）。（図６Ｉ）ＯＲＦライブラリで形質導入した３名の健常なドナーからのＴ細胞の拡張。（図６Ｊ）選別前の再刺激したＣＤ８$^{+}$及びＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞の代表的なＣＦＳＥプロファイル。ＣＦＳＥ$^{低}$選別ゲートが記されている。（図６Ｋ）レンチウイルス産生に使用される形質導入Ｔ細胞及びプラスミドにおける個別のバーコード又は対応するＯＲＦの回収。３名のドナーからのそれぞれの試料を、等しい数のリードで一緒に計算によってプールしてから、バーコード又はＯＲＦがどれだけ存在するか最小１リードで計数した。（図６Ｌ）異なるサイズのＯＲＦに対応するリードの分布。ＯＲＦは、それらのサイズに基づいて十分位数に割り当てられ、Ｑ１は最小サイズであり、Ｑ１０は最大サイズであった（ｎ＝分位数当たり１，１６１ＯＲＦ）。枠は、２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示し、延長線は１．５×四分位範囲まで伸びている。（図６Ｍ）個別のバーコードを対応する遺伝子に崩壊させることによって計算された、ＣＦＳＥ$^{低}$ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の両方における遺伝子の濃縮。有意に濃縮された遺伝子（０．５を超える$\log_2$倍変化、及び０．０５未満の調整されたｐ値）が、赤色で示されている。目的の免疫応答遺伝子が示されている。（図６Ｎ）別々に分析される個別のスクリーニング集団（ＣＤ４$^{+}$、ＣＤ８$^{+}$）における図６Ｍからの有意に濃縮された遺伝子のオーバーラップ。（図６Ｏ）ＣＤ８$^{+}$スクリーニングにおける示された遺伝子のための個別のバーコードの正規化濃縮。（図６Ｐ）図６Ｍにおける有意に濃縮された遺伝子におけるＧＯ生物学的プロセス。（図６Ｑ）ＣＤ３／ＣＤ２８刺激したＴ細胞とナイーブＴ細胞との間で差次的に発現された遺伝子との有意に濃縮された遺伝子のオーバーラップ[41]。
【図６Ｈ】初代Ｔ細胞におけるヒトＯＲＦライブラリスクリーニングの設計を示す。（図６Ａ）ＯＲＦ過剰発現のためのバーコード化ベクター設計。（図６Ｂ）ライブラリにおけるＯＲＦ当たりのバーコード数の分布。（図６Ｃ）レンチウイルス形質導入効率での異なるプロモーター及びＯＲＦ挿入サイズの影響を定量化するためのベクター設計。ＥＦＳ－伸長因子－１αショートプロモーター、ＣＭＶ－サイトメガロウイルスプロモーター、ＰＧＫ－ホスホグリセレートキナーゼ－１プロモーター。（図６Ｄ）異なるプロモーター下でマーカー遺伝子ラットＣＤ２で形質導入された細胞の連続ゲーティング戦略及び代表的なヒストグラム。形質導入した初代ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞のピューロマイシン選択後、ＥＦＳ及びＣＭＶプロモーターから発現されたラットＣＤ２（ｒＣＤ２）の（図６Ｅ）陽性細胞のパーセンテージ及び（図６Ｆ）平均蛍光強度（ＭＦＩ）。各データポイントは、個別の形質導入（ｎ＝３の生物学的複製）を示す。エラーバーはＳＥＭである。（図６Ｇ）ゲノムスケールライブラリにおけるＯＲＦサイズの分布。パネル図６Ｅ及び図６Ｆで試験したＴＣＲ－ｒＣＤ２構築物のサイズが示されている。（図６Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８抗体の力価測定。Ｔ細胞をＣＦＳＥで標識し、刺激して４日間インキュベートした。増殖性Ｔ細胞

のゲーティングを、増殖した細胞を含むように少なくとも２回設定した（第３のＣＦＳＥピーク）。（図６Ｉ）ＯＲＦライブラリで形質導入した３名の健常なドナーからのＴ細胞の拡張。（図６Ｊ）選別前の再刺激したＣＤ８$^{+}$及びＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞の代表的なＣＦＳＥプロファイル。ＣＦＳＥ$^{低}$選別ゲートが記されている。（図６Ｋ）レンチウイルス産生に使用される形質導入Ｔ細胞及びプラスミドにおける個別のバーコード又は対応するＯＲＦの回収。３名のドナーからのそれぞれの試料を、等しい数のリードで一緒に計算によってプールしてから、バーコード又はＯＲＦがどれだけ存在するか最小１リードで計数した。（図６Ｌ）異なるサイズのＯＲＦに対応するリードの分布。ＯＲＦは、それらのサイズに基づいて十分位数に割り当てられ、Ｑ１は最小サイズであり、Ｑ１０は最大サイズであった（ｎ＝分位数当たり１，１６１ＯＲＦ）。枠は、２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示し、延長線は１．５×四分位範囲まで伸びている。（図６Ｍ）個別のバーコードを対応する遺伝子に崩壊させることによって計算された、ＣＦＳＥ$^{低}$ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の両方における遺伝子の濃縮。有意に濃縮された遺伝子（０．５を超える$\log_2$倍変化、及び０．０５未満の調整されたｐ値）が、赤色で示されている。目的の免疫応答遺伝子が示されている。（図６Ｎ）別々に分析される個別のスクリーニング集団（ＣＤ４$^{+}$、ＣＤ８$^{+}$）における図６Ｍからの有意に濃縮された遺伝子のオーバーラップ。（図６Ｏ）ＣＤ８$^{+}$スクリーニングにおける示された遺伝子のための個別のバーコードの正規化濃縮。（図６Ｐ）図６Ｍにおける有意に濃縮された遺伝子におけるＧＯ生物学的プロセス。（図６Ｑ）ＣＤ３／ＣＤ２８刺激したＴ細胞とナイーブＴ細胞との間で差次的に発現された遺伝子との有意に濃縮された遺伝子のオーバーラップ[４１]。

【図６Ｉ】初代Ｔ細胞におけるヒトＯＲＦライブラリスクリーニングの設計を示す。（図６Ａ）ＯＲＦ過剰発現のためのバーコード化ベクター設計。（図６Ｂ）ライブラリにおけるＯＲＦ当たりのバーコード数の分布。（図６Ｃ）レンチウイルス形質導入効率での異なるプロモーター及びＯＲＦ挿入サイズの影響を定量化するためのベクター設計。ＥＦＳ－伸長因子－１αショートプロモーター、ＣＭＶ－サイトメガロウイルスプロモーター、ＰＧＫ－ホスホグリセレートキナーゼ－１プロモーター。（図６Ｄ）異なるプロモーター下でマーカー遺伝子ラットＣＤ２で形質導入された細胞の連続ゲーティング戦略及び代表的なヒストグラム。形質導入した初代ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞のピューロマイシン選択後、ＥＦＳ及びＣＭＶプロモーターから発現されたラットＣＤ２（ｒＣＤ２）の（図６Ｅ）陽性細胞のパーセンテージ及び（図６Ｆ）平均蛍光強度（ＭＦＩ）。各データポイントは、個別の形質導入（ｎ＝３の生物学的複製）を示す。エラーバーはＳＥＭである。（図６Ｇ）ゲノムスケールライブラリにおけるＯＲＦサイズの分布。パネル図６Ｅ及び図６Ｆで試験したＴＣＲ－ｒＣＤ２構築物のサイズが示されている。（図６Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８抗体の力価測定。Ｔ細胞をＣＦＳＥで標識し、刺激して４日間インキュベートした。増殖性Ｔ細胞のゲーティングを、増殖した細胞を含むように少なくとも２回設定した（第３のＣＦＳＥピーク）。（図６Ｉ）ＯＲＦライブラリで形質導入した３名の健常なドナーからのＴ細胞の拡張。（図６Ｊ）選別前の再刺激したＣＤ８$^{+}$及びＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞の代表的なＣＦＳＥプロファイル。ＣＦＳＥ$^{低}$選別ゲートが記されている。（図６Ｋ）レンチウイルス産生に使用される形質導入Ｔ細胞及びプラスミドにおける個別のバーコード又は対応するＯＲＦの回収。３名のドナーからのそれぞれの試料を、等しい数のリードで一緒に計算によってプールしてから、バーコード又はＯＲＦがどれだけ存在するか最小１リードで計数した。（図６Ｌ）異なるサイズのＯＲＦに対応するリードの分布。ＯＲＦは、それらのサイズに基づいて十分位数に割り当てられ、Ｑ１は最小サイズであり、Ｑ１０は最大サイズであった（ｎ＝分位数当たり１，１６１ＯＲＦ）。枠は、２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示し、延長線は１．５×四分位範囲まで伸びている。（図６Ｍ）個別のバーコードを対応する遺伝子に崩壊させることによって計算された、ＣＦＳＥ$^{低}$ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の両方における遺伝子の濃縮。有意に濃縮された遺伝子（０．５を超える$\log_2$倍変化、及び０．０５未満の調整されたｐ値）が、赤色で示されている。目的の免疫応答遺伝子が示されている。（図６Ｎ）別々に分析される個別のスクリーニング集団（ＣＤ４$^{+}$、ＣＤ８$^{+}$）における図６Ｍからの有意に濃縮された遺伝子のオーバー

ラップ。（図６Ｏ）ＣＤ８$^{+}$スクリーニングにおける示された遺伝子のための個別のバーコードの正規化濃縮。（図６Ｐ）図６Ｍにおける有意に濃縮された遺伝子におけるＧＯ生物学的プロセス。（図６Ｑ）ＣＤ３／ＣＤ２８刺激したＴ細胞とナイーブＴ細胞との間で差次的に発現された遺伝子との有意に濃縮された遺伝子のオーバーラップ[４１]。

【図６Ｊ】初代Ｔ細胞におけるヒトＯＲＦライブラリスクリーニングの設計を示す。（図６Ａ）ＯＲＦ過剰発現のためのバーコード化ベクター設計。（図６Ｂ）ライブラリにおけるＯＲＦ当たりのバーコード数の分布。（図６Ｃ）レンチウイルス形質導入効率での異なるプロモーター及びＯＲＦ挿入サイズの影響を定量化するためのベクター設計。ＥＦＳ－伸長因子－１αショートプロモーター、ＣＭＶ－サイトメガロウイルスプロモーター、ＰＧＫ－ホスホグリセレートキナーゼ－１プロモーター。（図６Ｄ）異なるプロモーター下でマーカー遺伝子ラットＣＤ２で形質導入された細胞の連続ゲーティング戦略及び代表的なヒストグラム。形質導入した初代ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞のピューロマイシン選択後、ＥＦＳ及びＣＭＶプロモーターから発現されたラットＣＤ２（ｒＣＤ２）の（図６Ｅ）陽性細胞のパーセンテージ及び（図６Ｆ）平均蛍光強度（ＭＦＩ）。各データポイントは、個別の形質導入（ｎ＝３の生物学的複製）を示す。エラーバーはＳＥＭである。（図６Ｇ）ゲノムスケールライブラリにおけるＯＲＦサイズの分布。パネル図６Ｅ及び図６Ｆで試験したＴＣＲ－ｒＣＤ２構築物のサイズが示されている。（図６Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８抗体の力価測定。Ｔ細胞をＣＦＳＥで標識し、刺激して４日間インキュベートした。増殖性Ｔ細胞のゲーティングを、増殖した細胞を含むように少なくとも２回設定した（第３のＣＦＳＥピーク）。（図６Ｉ）ＯＲＦライブラリで形質導入した３名の健常なドナーからのＴ細胞の拡張。（図６Ｊ）選別前の再刺激したＣＤ８$^{+}$及びＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞の代表的なＣＦＳＥプロファイル。ＣＦＳＥ$^{低}$選別ゲートが記されている。（図６Ｋ）レンチウイルス産生に使用される形質導入Ｔ細胞及びプラスミドにおける個別のバーコード又は対応するＯＲＦの回収。３名のドナーからのそれぞれの試料を、等しい数のリードで一緒に計算によってプールしてから、バーコード又はＯＲＦがどれだけ存在するか最小１リードで計数した。（図６Ｌ）異なるサイズのＯＲＦに対応するリードの分布。ＯＲＦは、それらのサイズに基づいて十分位数に割り当てられ、Ｑ１は最小サイズであり、Ｑ１０は最大サイズであった（ｎ＝分位数当たり１，１６１ＯＲＦ）。枠は、２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示し、延長線は１．５×四分位範囲まで伸びている。（図６Ｍ）個別のバーコードを対応する遺伝子に崩壊させることによって計算された、ＣＦＳＥ$^{低}$ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の両方における遺伝子の濃縮。有意に濃縮された遺伝子（０．５を超える$\log_2$倍変化、及び０．０５未満の調整されたｐ値）が、赤色で示されている。目的の免疫応答遺伝子が示されている。（図６Ｎ）別々に分析される個別のスクリーニング集団（ＣＤ４$^{+}$、ＣＤ８$^{+}$）における図６Ｍからの有意に濃縮された遺伝子のオーバーラップ。（図６Ｏ）ＣＤ８$^{+}$スクリーニングにおける示された遺伝子のための個別のバーコードの正規化濃縮。（図６Ｐ）図６Ｍにおける有意に濃縮された遺伝子におけるＧＯ生物学的プロセス。（図６Ｑ）ＣＤ３／ＣＤ２８刺激したＴ細胞とナイーブＴ細胞との間で差次的に発現された遺伝子との有意に濃縮された遺伝子のオーバーラップ[４１]。

【図６Ｋ】初代Ｔ細胞におけるヒトＯＲＦライブラリスクリーニングの設計を示す。（図６Ａ）ＯＲＦ過剰発現のためのバーコード化ベクター設計。（図６Ｂ）ライブラリにおけるＯＲＦ当たりのバーコード数の分布。（図６Ｃ）レンチウイルス形質導入効率での異なるプロモーター及びＯＲＦ挿入サイズの影響を定量化するためのベクター設計。ＥＦＳ－伸長因子－１αショートプロモーター、ＣＭＶ－サイトメガロウイルスプロモーター、ＰＧＫ－ホスホグリセレートキナーゼ－１プロモーター。（図６Ｄ）異なるプロモーター下でマーカー遺伝子ラットＣＤ２で形質導入された細胞の連続ゲーティング戦略及び代表的なヒストグラム。形質導入した初代ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞のピューロマイシン選択後、ＥＦＳ及びＣＭＶプロモーターから発現されたラットＣＤ２（ｒＣＤ２）の（図６Ｅ）陽性細胞のパーセンテージ及び（図６Ｆ）平均蛍光強度（ＭＦＩ）。各データポイントは、個別の形質導入（ｎ＝３の生物学的複製）を示す。エラーバーはＳＥＭである。（図６Ｇ）ゲノムスケールライブラリにおけるＯＲＦサイズの分布。パネル図６Ｅ及び図６Ｆで試験した

ＴＣＲ－ｒＣＤ２構築物のサイズが示されている。（図６Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８抗体の力価測定。Ｔ細胞をＣＦＳＥで標識し、刺激して４日間インキュベートした。増殖性Ｔ細胞のゲーティングを、増殖した細胞を含むように少なくとも２回設定した（第３のＣＦＳＥピーク）。（図６Ｉ）ＯＲＦライブラリで形質導入した３名の健常なドナーからのＴ細胞の拡張。（図６Ｊ）選別前の再刺激したＣＤ８$^{+}$及びＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞の代表的なＣＦＳＥプロファイル。ＣＦＳＥ$^{低}$選別ゲートが記されている。（図６Ｋ）レンチウイルス産生に使用される形質導入Ｔ細胞及びプラスミドにおける個別のバーコード又は対応するＯＲＦの回収。３名のドナーからのそれぞれの試料を、等しい数のリードで一緒に計算によってプールしてから、バーコード又はＯＲＦがどれだけ存在するか最小１リードで計数した。（図６Ｌ）異なるサイズのＯＲＦに対応するリードの分布。ＯＲＦは、それらのサイズに基づいて十分位数に割り当てられ、Ｑ１は最小サイズであり、Ｑ１０は最大サイズであった（ｎ＝分位数当たり１，１６１ＯＲＦ）。枠は、２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示し、延長線は１．５×四分位範囲まで伸びている。（図６Ｍ）個別のバーコードを対応する遺伝子に崩壊させることによって計算された、ＣＦＳＥ$^{低}$ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の両方における遺伝子の濃縮。有意に濃縮された遺伝子（０．５を超える$\log_2$倍変化、及び０．０５未満の調整されたｐ値）が、赤色で示されている。目的の免疫応答遺伝子が示されている。（図６Ｎ）別々に分析される個別のスクリーニング集団（ＣＤ４$^{+}$、ＣＤ８$^{+}$）における図６Ｍからの有意に濃縮された遺伝子のオーバーラップ。（図６Ｏ）ＣＤ８$^{+}$スクリーニングにおける示された遺伝子のための個別のバーコードの正規化濃縮。（図６Ｐ）図６Ｍにおける有意に濃縮された遺伝子におけるＧＯ生物学的プロセス。（図６Ｑ）ＣＤ３／ＣＤ２８刺激したＴ細胞とナイーブＴ細胞との間で差次的に発現された遺伝子との有意に濃縮された遺伝子のオーバーラップ[41]。

【図６Ｌ】初代Ｔ細胞におけるヒトＯＲＦライブラリスクリーニングの設計を示す。（図６Ａ）ＯＲＦ過剰発現のためのバーコード化ベクター設計。（図６Ｂ）ライブラリにおけるＯＲＦ当たりのバーコード数の分布。（図６Ｃ）レンチウイルス形質導入効率での異なるプロモーター及びＯＲＦ挿入サイズの影響を定量化するためのベクター設計。ＥＦＳ－伸長因子－１αショートプロモーター、ＣＭＶ－サイトメガロウイルスプロモーター、ＰＧＫ－ホスホグリセレートキナーゼ－１プロモーター。（図６Ｄ）異なるプロモーター下でマーカー遺伝子ラットＣＤ２で形質導入された細胞の連続ゲーティング戦略及び代表的なヒストグラム。形質導入した初代ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞のピューロマイシン選択後、ＥＦＳ及びＣＭＶプロモーターから発現されたラットＣＤ２（ｒＣＤ２）の（図６Ｅ）陽性細胞のパーセンテージ及び（図６Ｆ）平均蛍光強度（ＭＦＩ）。各データポイントは、個別の形質導入（ｎ＝３の生物学的複製）を示す。エラーバーはＳＥＭである。（図６Ｇ）ゲノムスケールライブラリにおけるＯＲＦサイズの分布。パネル図６Ｅ及び図６Ｆで試験したＴＣＲ－ｒＣＤ２構築物のサイズが示されている。（図６Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８抗体の力価測定。Ｔ細胞をＣＦＳＥで標識し、刺激して４日間インキュベートした。増殖性Ｔ細胞のゲーティングを、増殖した細胞を含むように少なくとも２回設定した（第３のＣＦＳＥピーク）。（図６Ｉ）ＯＲＦライブラリで形質導入した３名の健常なドナーからのＴ細胞の拡張。（図６Ｊ）選別前の再刺激したＣＤ８$^{+}$及びＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞の代表的なＣＦＳＥプロファイル。ＣＦＳＥ$^{低}$選別ゲートが記されている。（図６Ｋ）レンチウイルス産生に使用される形質導入Ｔ細胞及びプラスミドにおける個別のバーコード又は対応するＯＲＦの回収。３名のドナーからのそれぞれの試料を、等しい数のリードで一緒に計算によってプールしてから、バーコード又はＯＲＦがどれだけ存在するか最小１リードで計数した。（図６Ｌ）異なるサイズのＯＲＦに対応するリードの分布。ＯＲＦは、それらのサイズに基づいて十分位数に割り当てられ、Ｑ１は最小サイズであり、Ｑ１０は最大サイズであった（ｎ＝分位数当たり１，１６１ＯＲＦ）。枠は、２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示し、延長線は１．５×四分位範囲まで伸びている。（図６Ｍ）個別のバーコードを対応する遺伝子に崩壊させることによって計算された、ＣＦＳＥ$^{低}$ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の両方における遺伝子の濃縮。有意に濃縮された遺伝子（０．５を超える$\log_2$倍変化、及び０．０５未満の調整されたｐ値）が、赤色で示されている。

目的の免疫応答遺伝子が示されている。（図６Ｎ）別々に分析される個別のスクリーニング集団（ＣＤ４$^{+}$、ＣＤ８$^{+}$）における図６Ｍからの有意に濃縮された遺伝子のオーバーラップ。（図６Ｏ）ＣＤ８$^{+}$スクリーニングにおける示された遺伝子のための個別のバーコードの正規化濃縮。（図６Ｐ）図６Ｍにおける有意に濃縮された遺伝子におけるＧＯ生物学的プロセス。（図６Ｑ）ＣＤ３／ＣＤ２８刺激したＴ細胞とナイーブＴ細胞との間で差次的に発現された遺伝子との有意に濃縮された遺伝子のオーバーラップ[41]。

【図６Ｍ】初代Ｔ細胞におけるヒトＯＲＦライブラリスクリーニングの設計を示す。（図６Ａ）ＯＲＦ過剰発現のためのバーコード化ベクター設計。（図６Ｂ）ライブラリにおけるＯＲＦ当たりのバーコード数の分布。（図６Ｃ）レンチウイルス形質導入効率での異なるプロモーター及びＯＲＦ挿入サイズの影響を定量化するためのベクター設計。ＥＦＳ－伸長因子－１αショートプロモーター、ＣＭＶ－サイトメガロウイルスプロモーター、ＰＧＫ－ホスホグリセレートキナーゼ－１プロモーター。（図６Ｄ）異なるプロモーター下でマーカー遺伝子ラットＣＤ２で形質導入された細胞の連続ゲーティング戦略及び代表的なヒストグラム。形質導入した初代ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞のピューロマイシン選択後、ＥＦＳ及びＣＭＶプロモーターから発現されたラットＣＤ２（ｒＣＤ２）の（図６Ｅ）陽性細胞のパーセンテージ及び（図６Ｆ）平均蛍光強度（ＭＦＩ）。各データポイントは、個別の形質導入（ｎ＝３の生物学的複製）を示す。エラーバーはＳＥＭである。（図６Ｇ）ゲノムスケールライブラリにおけるＯＲＦサイズの分布。パネル図６Ｅ及び図６Ｆで試験したＴＣＲ－ｒＣＤ２構築物のサイズが示されている。（図６Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８抗体の力価測定。Ｔ細胞をＣＦＳＥで標識し、刺激して４日間インキュベートした。増殖性Ｔ細胞のゲーティングを、増殖した細胞を含むように少なくとも２回設定した（第３のＣＦＳＥピーク）。（図６Ｉ）ＯＲＦライブラリで形質導入した３名の健常なドナーからのＴ細胞の拡張。（図６Ｊ）選別前の再刺激したＣＤ８$^{+}$及びＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞の代表的なＣＦＳＥプロファイル。ＣＦＳＥ$^{低}$選別ゲートが記されている。（図６Ｋ）レンチウイルス産生に使用される形質導入Ｔ細胞及びプラスミドにおける個別のバーコード又は対応するＯＲＦの回収。３名のドナーからのそれぞれの試料を、等しい数のリードで一緒に計算によってプールしてから、バーコード又はＯＲＦがどれだけ存在するか最小１リードで計数した。（図６Ｌ）異なるサイズのＯＲＦに対応するリードの分布。ＯＲＦは、それらのサイズに基づいて十分位数に割り当てられ、Ｑ１は最小サイズであり、Ｑ１０は最大サイズであった（ｎ＝分位数当たり１，１６１ＯＲＦ）。枠は、２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示し、延長線は１．５×四分位範囲まで伸びている。（図６Ｍ）個別のバーコードを対応する遺伝子に崩壊させることによって計算された、ＣＦＳＥ$^{低}$ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の両方における遺伝子の濃縮。有意に濃縮された遺伝子（０．５を超える$\log_2$倍変化、及び０．０５未満の調整されたｐ値）が、赤色で示されている。

目的の免疫応答遺伝子が示されている。（図６Ｎ）別々に分析される個別のスクリーニング集団（ＣＤ４$^{+}$、ＣＤ８$^{+}$）における図６Ｍからの有意に濃縮された遺伝子のオーバーラップ。（図６Ｏ）ＣＤ８$^{+}$スクリーニングにおける示された遺伝子のための個別のバーコードの正規化濃縮。（図６Ｐ）図６Ｍにおける有意に濃縮された遺伝子におけるＧＯ生物学的プロセス。（図６Ｑ）ＣＤ３／ＣＤ２８刺激したＴ細胞とナイーブＴ細胞との間で差次的に発現された遺伝子との有意に濃縮された遺伝子のオーバーラップ[41]。

【図６Ｎ】初代Ｔ細胞におけるヒトＯＲＦライブラリスクリーニングの設計を示す。（図６Ａ）ＯＲＦ過剰発現のためのバーコード化ベクター設計。（図６Ｂ）ライブラリにおけるＯＲＦ当たりのバーコード数の分布。（図６Ｃ）レンチウイルス形質導入効率での異なるプロモーター及びＯＲＦ挿入サイズの影響を定量化するためのベクター設計。ＥＦＳ－伸長因子－１αショートプロモーター、ＣＭＶ－サイトメガロウイルスプロモーター、ＰＧＫ－ホスホグリセレートキナーゼ－１プロモーター。（図６Ｄ）異なるプロモーター下でマーカー遺伝子ラットＣＤ２で形質導入された細胞の連続ゲーティング戦略及び代表的なヒストグラム。形質導入した初代ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞のピューロマイシン選択後、ＥＦＳ及びＣＭＶプロモーターから発現されたラットＣＤ２（ｒＣＤ２）の（図６Ｅ）陽性細胞のパーセンテージ及び（図６Ｆ）平均蛍光強度（ＭＦＩ）。各データポイントは、個別の

形質導入（ｎ＝３の生物学的複製）を示す。エラーバーはＳＥＭである。（図６Ｇ）ゲノムスケールライブラリにおけるＯＲＦサイズの分布。パネル図６Ｅ及び図６Ｆで試験したＴＣＲ－ｒＣＤ２構築物のサイズが示されている。（図６Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８抗体の力価測定。Ｔ細胞をＣＦＳＥで標識し、刺激して４日間インキュベートした。増殖性Ｔ細胞のゲーティングを、増殖した細胞を含むように少なくとも２回設定した（第３のＣＦＳＥピーク）。（図６Ｉ）ＯＲＦライブラリで形質導入した３名の健常なドナーからのＴ細胞の拡張。（図６Ｊ）選別前の再刺激したＣＤ８$^{+}$及びＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞の代表的なＣＦＳＥプロファイル。ＣＦＳＥ$^{低}$選別ゲートが記されている。（図６Ｋ）レンチウイルス産生に使用される形質導入Ｔ細胞及びプラスミドにおける個別のバーコード又は対応するＯＲＦの回収。３名のドナーからのそれぞれの試料を、等しい数のリードで一緒に計算によってプールしてから、バーコード又はＯＲＦがどれだけ存在するか最小１リードで計数した。（図６Ｌ）異なるサイズのＯＲＦに対応するリードの分布。ＯＲＦは、それらのサイズに基づいて十分位数に割り当てられ、Ｑ１は最小サイズであり、Ｑ１０は最大サイズであった（ｎ＝分位数当たり１，１６１ＯＲＦ）。枠は、２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示し、延長線は１．５×四分位範囲まで伸びている。（図６Ｍ）個別のバーコードを対応する遺伝子に崩壊させることによって計算された、ＣＦＳＥ$^{低}$ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の両方における遺伝子の濃縮。有意に濃縮された遺伝子（０．５を超える$\log_2$倍変化、及び０．０５未満の調整されたｐ値）が、赤色で示されている。目的の免疫応答遺伝子が示されている。（図６Ｎ）別々に分析される個別のスクリーニング集団（ＣＤ４$^{+}$、ＣＤ８$^{+}$）における図６Ｍからの有意に濃縮された遺伝子のオーバーラップ。（図６Ｏ）ＣＤ８$^{+}$スクリーニングにおける示された遺伝子のための個別のバーコードの正規化濃縮。（図６Ｐ）図６Ｍにおける有意に濃縮された遺伝子におけるＧＯ生物学的プロセス。（図６Ｑ）ＣＤ３／ＣＤ２８刺激したＴ細胞とナイーブＴ細胞との間で差次的に発現された遺伝子との有意に濃縮された遺伝子のオーバーラップ[４１]。

【図６Ｏ】初代Ｔ細胞におけるヒトＯＲＦライブラリスクリーニングの設計を示す。（図６Ａ）ＯＲＦ過剰発現のためのバーコード化ベクター設計。（図６Ｂ）ライブラリにおけるＯＲＦ当たりのバーコード数の分布。（図６Ｃ）レンチウイルス形質導入効率での異なるプロモーター及びＯＲＦ挿入サイズの影響を定量化するためのベクター設計。ＥＦＳ－伸長因子－１αショートプロモーター、ＣＭＶ－サイトメガロウイルスプロモーター、ＰＧＫ－ホスホグリセレートキナーゼ－１プロモーター。（図６Ｄ）異なるプロモーター下でマーカー遺伝子ラットＣＤ２で形質導入された細胞の連続ゲーティング戦略及び代表的なヒストグラム。形質導入した初代ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞のピューロマイシン選択後、ＥＦＳ及びＣＭＶプロモーターから発現されたラットＣＤ２（ｒＣＤ２）の（図６Ｅ）陽性細胞のパーセンテージ及び（図６Ｆ）平均蛍光強度（ＭＦＩ）。各データポイントは、個別の形質導入（ｎ＝３の生物学的複製）を示す。エラーバーはＳＥＭである。（図６Ｇ）ゲノムスケールライブラリにおけるＯＲＦサイズの分布。パネル図６Ｅ及び図６Ｆで試験したＴＣＲ－ｒＣＤ２構築物のサイズが示されている。（図６Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８抗体の力価測定。Ｔ細胞をＣＦＳＥで標識し、刺激して４日間インキュベートした。増殖性Ｔ細胞のゲーティングを、増殖した細胞を含むように少なくとも２回設定した（第３のＣＦＳＥピーク）。（図６Ｉ）ＯＲＦライブラリで形質導入した３名の健常なドナーからのＴ細胞の拡張。（図６Ｊ）選別前の再刺激したＣＤ８$^{+}$及びＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞の代表的なＣＦＳＥプロファイル。ＣＦＳＥ$^{低}$選別ゲートが記されている。（図６Ｋ）レンチウイルス産生に使用される形質導入Ｔ細胞及びプラスミドにおける個別のバーコード又は対応するＯＲＦの回収。３名のドナーからのそれぞれの試料を、等しい数のリードで一緒に計算によってプールしてから、バーコード又はＯＲＦがどれだけ存在するか最小１リードで計数した。（図６Ｌ）異なるサイズのＯＲＦに対応するリードの分布。ＯＲＦは、それらのサイズに基づいて十分位数に割り当てられ、Ｑ１は最小サイズであり、Ｑ１０は最大サイズであった（ｎ＝分位数当たり１，１６１ＯＲＦ）。枠は、２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示し、延長線は１．５×四分位範囲まで伸びている。（図６Ｍ）個別のバーコードを対応する遺伝子に崩壊させることによって計算された、ＣＦＳＥ$^{低}$ＣＤ４$^{+}$

及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の両方における遺伝子の濃縮。有意に濃縮された遺伝子（０．５を超えるｌｏｇ$_{2}$倍変化、及び０．０５未満の調整されたｐ値）が、赤色で示されている。目的の免疫応答遺伝子が示されている。（図６Ｎ）別々に分析される個別のスクリーニング集団（ＣＤ４$^{+}$、ＣＤ８$^{+}$）における図６Ｍからの有意に濃縮された遺伝子のオーバーラップ。（図６Ｏ）ＣＤ８$^{+}$スクリーニングにおける示された遺伝子のための個別のバーコードの正規化濃縮。（図６Ｐ）図６Ｍにおける有意に濃縮された遺伝子におけるＧＯ生物学的プロセス。（図６Ｑ）ＣＤ３／ＣＤ２８刺激したＴ細胞とナイーブＴ細胞との間で差次的に発現された遺伝子との有意に濃縮された遺伝子のオーバーラップ[４１]。

【図６Ｐ】初代Ｔ細胞におけるヒトＯＲＦライブラリスクリーニングの設計を示す。（図６Ａ）ＯＲＦ過剰発現のためのバーコード化ベクター設計。（図６Ｂ）ライブラリにおけるＯＲＦ当たりのバーコード数の分布。（図６Ｃ）レンチウイルス形質導入効率での異なるプロモーター及びＯＲＦ挿入サイズの影響を定量化するためのベクター設計。ＥＦＳ－伸長因子－１αショートプロモーター、ＣＭＶ－サイトメガロウイルスプロモーター、ＰＧＫ－ホスホグリセレートキナーゼ－１プロモーター。（図６Ｄ）異なるプロモーター下でマーカー遺伝子ラットＣＤ２で形質導入された細胞の連続ゲーティング戦略及び代表的なヒストグラム。形質導入した初代ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞のピューロマイシン選択後、ＥＦＳ及びＣＭＶプロモーターから発現されたラットＣＤ２（ｒＣＤ２）の（図６Ｅ）陽性細胞のパーセンテージ及び（図６Ｆ）平均蛍光強度（ＭＦＩ）。各データポイントは、個別の形質導入（ｎ＝３の生物学的複製）を示す。エラーバーはＳＥＭである。（図６Ｇ）ゲノムスケールライブラリにおけるＯＲＦサイズの分布。パネル図６Ｅ及び図６Ｆで試験したＴＣＲ－ｒＣＤ２構築物のサイズが示されている。（図６Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８抗体の力価測定。Ｔ細胞をＣＦＳＥで標識し、刺激して４日間インキュベートした。増殖性Ｔ細胞のゲーティングを、増殖した細胞を含むように少なくとも２回設定した（第３のＣＦＳＥピーク）。（図６Ｉ）ＯＲＦライブラリで形質導入した３名の健常なドナーからのＴ細胞の拡張。（図６Ｊ）選別前の再刺激したＣＤ８$^{+}$及びＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞の代表的なＣＦＳＥプロファイル。ＣＦＳＥ$^{低}$選別ゲートが記されている。（図６Ｋ）レンチウイルス産生に使用される形質導入Ｔ細胞及びプラスミドにおける個別のバーコード又は対応するＯＲＦの回収。３名のドナーからのそれぞれの試料を、等しい数のリードで一緒に計算によってプールしてから、バーコード又はＯＲＦがどれだけ存在するか最小１リードで計数した。（図６Ｌ）異なるサイズのＯＲＦに対応するリードの分布。ＯＲＦは、それらのサイズに基づいて十分位数に割り当てられ、Ｑ１は最小サイズであり、Ｑ１０は最大サイズであった（ｎ＝分位数当たり１，１６１ＯＲＦ）。枠は、２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示し、延長線は１．５×四分位範囲まで伸びている。（図６Ｍ）個別のバーコードを対応する遺伝子に崩壊させることによって計算された、ＣＦＳＥ$^{低}$ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の両方における遺伝子の濃縮。有意に濃縮された遺伝子（０．５を超えるｌｏｇ$_{2}$倍変化、及び０．０５未満の調整されたｐ値）が、赤色で示されている。目的の免疫応答遺伝子が示されている。（図６Ｎ）別々に分析される個別のスクリーニング集団（ＣＤ４$^{+}$、ＣＤ８$^{+}$）における図６Ｍからの有意に濃縮された遺伝子のオーバーラップ。（図６Ｏ）ＣＤ８$^{+}$スクリーニングにおける示された遺伝子のための個別のバーコードの正規化濃縮。（図６Ｐ）図６Ｍにおける有意に濃縮された遺伝子におけるＧＯ生物学的プロセス。（図６Ｑ）ＣＤ３／ＣＤ２８刺激したＴ細胞とナイーブＴ細胞との間で差次的に発現された遺伝子との有意に濃縮された遺伝子のオーバーラップ[４１]。

【図６Ｑ】初代Ｔ細胞におけるヒトＯＲＦライブラリスクリーニングの設計を示す。（図６Ａ）ＯＲＦ過剰発現のためのバーコード化ベクター設計。（図６Ｂ）ライブラリにおけるＯＲＦ当たりのバーコード数の分布。（図６Ｃ）レンチウイルス形質導入効率での異なるプロモーター及びＯＲＦ挿入サイズの影響を定量化するためのベクター設計。ＥＦＳ－伸長因子－１αショートプロモーター、ＣＭＶ－サイトメガロウイルスプロモーター、ＰＧＫ－ホスホグリセレートキナーゼ－１プロモーター。（図６Ｄ）異なるプロモーター下でマーカー遺伝子ラットＣＤ２で形質導入された細胞の連続ゲーティング戦略及び代表的なヒストグラム。形質導入した初代ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞のピューロマイシン選択後、ＥＦＳ

及びＣＭＶプロモーターから発現されたラットＣＤ２（ｒＣＤ２）の（図６Ｅ）陽性細胞のパーセンテージ及び（図６Ｆ）平均蛍光強度（ＭＦＩ）。各データポイントは、個別の形質導入（ｎ＝３の生物学的複製）を示す。エラーバーはＳＥＭである。（図６Ｇ）ゲノムスケールライブラリにおけるＯＲＦサイズの分布。パネル図６Ｅ及び図６Ｆで試験したＴＣＲ－ｒＣＤ２構築物のサイズが示されている。（図６Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８抗体の力価測定。Ｔ細胞をＣＦＳＥで標識し、刺激して４日間インキュベートした。増殖性Ｔ細胞のゲーティングを、増殖した細胞を含むように少なくとも２回設定した（第３のＣＦＳＥピーク）。（図６Ｉ）ＯＲＦライブラリで形質導入した３名の健常なドナーからのＴ細胞の拡張。（図６Ｊ）選別前の再刺激したＣＤ８$^{+}$及びＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞の代表的なＣＦＳＥプロファイル。ＣＦＳＥ$^{低}$選別ゲートが記されている。（図６Ｋ）レンチウイルス産生に使用される形質導入Ｔ細胞及びプラスミドにおける個別のバーコード又は対応するＯＲＦの回収。３名のドナーからのそれぞれの試料を、等しい数のリードで一緒に計算によってプールしてから、バーコード又はＯＲＦがどれだけ存在するか最小１リードで計数した。（図６Ｌ）異なるサイズのＯＲＦに対応するリードの分布。ＯＲＦは、それらのサイズに基づいて十分位数に割り当てられ、Ｑ１は最小サイズであり、Ｑ１０は最大サイズであった（ｎ＝分位数当たり１，１６１ＯＲＦ）。枠は、２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示し、延長線は１．５×四分位範囲まで伸びている。（図６Ｍ）個別のバーコードを対応する遺伝子に崩壊させることによって計算された、ＣＦＳＥ$^{低}$ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の両方における遺伝子の濃縮。有意に濃縮された遺伝子（０．５を超えるｌｏｇ$_{2}$倍変化、及び０．０５未満の調整されたｐ値）が、赤色で示されている。目的の免疫応答遺伝子が示されている。（図６Ｎ）別々に分析される個別のスクリーニング集団（ＣＤ４$^{+}$、ＣＤ８$^{+}$）における図６Ｍからの有意に濃縮された遺伝子のオーバーラップ。（図６Ｏ）ＣＤ８$^{+}$スクリーニングにおける示された遺伝子のための個別のバーコードの正規化濃縮。（図６Ｐ）図６Ｍにおける有意に濃縮された遺伝子におけるＧＯ生物学的プロセス。（図６Ｑ）ＣＤ３／ＣＤ２８刺激したＴ細胞とナイーブＴ細胞との間で差次的に発現された遺伝子との有意に濃縮された遺伝子のオーバーラップ[４１]。

【図７Ａ】スクリーニングに無関係なドナーにおける選択されたＯＲＦの過剰発現を示す。（図７Ａ）ピューロマイシン選択後のＴ細胞における選択したＯＲＦ発現のヒストグラム。（図７Ｂ）形質導入したＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞におけるｔＮＧＦＲ発現の定量化。ピューロマイシンの選択は、形質導入の７日後に完了した。培養にＴ細胞を維持するために、２１及び４２日目にＣＤ３／ＣＤ２８で再刺激した。（図７Ｃ）ＯＲＦサイズと、ｔＮＧＦＲと比較した増殖における変化との間の相関関係。平均ｌｏｇ$_{2}$倍率変化が示される。（図７Ｄ）個別のドナーにおけるｔＮＧＦＲと比較した、再刺激したＣＤ８$^{+}$又は（図７Ｅ）ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞の増殖（ｎ＝３の生物学的複製）。平均及びＳＥＭが示される。（図７Ｆ、図７Ｇ）ＣｅｌｌＴｒａｃｅ　Ｙｅｌｌｏｗの希釈によって測定された、Ｔ細胞増殖を有意に改善したＯＲＦ（図２Ｃを参照されたい）で形質導入したＴ細胞の増殖。代表的なＣｅｌｌＴｒａｃｅ　Ｙｅｌｌｏｗヒストグラム及びフィッティングした分布（図７Ｆ）並びに増殖指数の定量化（図７Ｇ）が示される（ｎ＝３の生物学的複製）。Ｐ値：＜０．０００１、０．０００８、＜０．０００１、０．０１１、０．００３１、０．０００７、＜０．０００１、０．２８、０．００４、＜０．０００１、０．５８、０．０１、０．０００３、＜０．０００１、０．０３６、０．００４９（左から右へ）。（図７Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８再刺激の４日後のＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の生存率。１名のドナー（試験された４名のドナーのうち）からの代表的なデータが示される（ｎ＝３生物学的複製）。（図７Ｉ、図７Ｊ）ＣＤ３／ＣＤ２８で２４時間刺激されたＴ細胞の細胞周期分析。ゲーティングは、アイソタイプ及び蛍光マイナスワン対照に基づいて行った。代表的なゲーティング（図７Ｉ）並びにＳ－Ｇ２－Ｍ期における細胞（刺激したＴ細胞について）の（図７Ｊ）定量化を示す（２名のドナーからのｎ＝６の生物学的複製）。Ｐ値：１、０．２９、０．００６５、０．１７、０．００５１、１、０．１３、０．５５、０．０００４、０．９８、０．００８８、０．６８、０．９１、０．７、１（左から右）。パネル図７Ｇ及び図７Ｉにおける統計的有意性：ダーネットの多重比較検定を用いた一元配置

ＡＮＯＶＡ　＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．０００１、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１。エラーバーは、ＳＥＭを示す。
【図７Ｂ】スクリーニングに無関係なドナーにおける選択されたＯＲＦの過剰発現を示す。（図７Ａ）ピューロマイシン選択後のＴ細胞における選択したＯＲＦ発現のヒストグラム。（図７Ｂ）形質導入したＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞におけるｔＮＧＦＲ発現の定量化。ピューロマイシンの選択は、形質導入の７日後に完了した。培養にＴ細胞を維持するために、２１及び４２日目にＣＤ３／ＣＤ２８で再刺激した。（図７Ｃ）ＯＲＦサイズと、ｔＮＧＦＲと比較した増殖における変化との間の相関関係。平均$\log_2$倍率変化が示される。（図７Ｄ）個別のドナーにおけるｔＮＧＦＲと比較した、再刺激したＣＤ８$^{+}$又は（図７Ｅ）ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞の増殖（ｎ＝３の生物学的複製）。平均及びＳＥＭが示される。（図７Ｆ、図７Ｇ）ＣｅｌｌＴｒａｃｅ　Ｙｅｌｌｏｗの希釈によって測定された、Ｔ細胞増殖を有意に改善したＯＲＦ（図２Ｃを参照されたい）で形質導入したＴ細胞の増殖。代表的なＣｅｌｌＴｒａｃｅ　Ｙｅｌｌｏｗヒストグラム及びフィッティングした分布（図７Ｆ）並びに増殖指数の定量化（図７Ｇ）が示される（ｎ＝３の生物学的複製）。Ｐ値：＜０．０００１、０．０００８、＜０．０００１、０．０１１、０．００３１、０．０００７、＜０．０００１、０．２８、０．００４、＜０．０００１、０．５８、０．０１、０．０００３、＜０．０００１、０．０３６、０．００４９（左から右へ）。（図７Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８再刺激の４日後のＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の生存率。１名のドナー（試験された４名のドナーのうち）からの代表的なデータが示される（ｎ＝３生物学的複製）。（図７Ｉ、図７Ｊ）ＣＤ３／ＣＤ２８で２４時間刺激されたＴ細胞の細胞周期分析。ゲーティングは、アイソタイプ及び蛍光マイナスワン対照に基づいて行った。代表的なゲーティング（図７Ｉ）並びにＳ－Ｇ２－Ｍ期における細胞（刺激したＴ細胞について）の（図７Ｊ）定量化を示す（２名のドナーからのｎ＝６の生物学的複製）。Ｐ値：１、０．２９、０．００６５、０．１７、０．００５１、１、０．１３、０．５５、０．０００４、０．９８、０．００８８、０．６８、０．９１、０．７、１（左から右）。パネル図７Ｇ及び図７Ｉにおける統計的有意性：ダーネットの多重比較検定を用いた一元配置ＡＮＯＶＡ　＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．０００１、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１。エラーバーは、ＳＥＭを示す。
【図７Ｃ】スクリーニングに無関係なドナーにおける選択されたＯＲＦの過剰発現を示す。（図７Ａ）ピューロマイシン選択後のＴ細胞における選択したＯＲＦ発現のヒストグラム。（図７Ｂ）形質導入したＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞におけるｔＮＧＦＲ発現の定量化。ピューロマイシンの選択は、形質導入の７日後に完了した。培養にＴ細胞を維持するために、２１及び４２日目にＣＤ３／ＣＤ２８で再刺激した。（図７Ｃ）ＯＲＦサイズと、ｔＮＧＦＲと比較した増殖における変化との間の相関関係。平均$\log_2$倍率変化が示される。（図７Ｄ）個別のドナーにおけるｔＮＧＦＲと比較した、再刺激したＣＤ８$^{+}$又は（図７Ｅ）ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞の増殖（ｎ＝３の生物学的複製）。平均及びＳＥＭが示される。（図７Ｆ、図７Ｇ）ＣｅｌｌＴｒａｃｅ　Ｙｅｌｌｏｗの希釈によって測定された、Ｔ細胞増殖を有意に改善したＯＲＦ（図２Ｃを参照されたい）で形質導入したＴ細胞の増殖。代表的なＣｅｌｌＴｒａｃｅ　Ｙｅｌｌｏｗヒストグラム及びフィッティングした分布（図７Ｆ）並びに増殖指数の定量化（図７Ｇ）が示される（ｎ＝３の生物学的複製）。Ｐ値：＜０．０００１、０．０００８、＜０．０００１、０．０１１、０．００３１、０．０００７、＜０．０００１、０．２８、０．００４、＜０．０００１、０．５８、０．０１、０．０００３、＜０．０００１、０．０３６、０．００４９（左から右へ）。（図７Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８再刺激の４日後のＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の生存率。１名のドナー（試験された４名のドナーのうち）からの代表的なデータが示される（ｎ＝３生物学的複製）。（図７Ｉ、図７Ｊ）ＣＤ３／ＣＤ２８で２４時間刺激されたＴ細胞の細胞周期分析。ゲーティングは、アイソタイプ及び蛍光マイナスワン対照に基づいて行った。代表的なゲーティング（図７Ｉ）並びにＳ－Ｇ２－Ｍ期における細胞（刺激したＴ細胞について）の（図７Ｊ）定量化を示す（２名のドナーからのｎ＝６の生物学的複製）。Ｐ値：１、０．２９、０．００６５、０．１７、０．００５１、１、０．１３、０．５５、０．０

００４、０．９８、０．００８８、０．６８、０．９１、０．７、１（左から右）。パネル図７Ｇ及び図７Ｉにおける統計的有意性：ダーネットの多重比較検定を用いた一元配置ＡＮＯＶＡ　＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図７Ｄ】スクリーニングに無関係なドナーにおける選択されたＯＲＦの過剰発現を示す。（図７Ａ）ピューロマイシン選択後のＴ細胞における選択したＯＲＦ発現のヒストグラム。（図７Ｂ）形質導入したＣＤ４$^+$及びＣＤ８$^+$　Ｔ細胞におけるｔＮＧＦＲ発現の定量化。ピューロマイシンの選択は、形質導入の７日後に完了した。培養にＴ細胞を維持するために、２１及び４２日目にＣＤ３／ＣＤ２８で再刺激した。（図７Ｃ）ＯＲＦサイズと、ｔＮＧＦＲと比較した増殖における変化との間の相関関係。平均$\log_2$倍率変化が示される。（図７Ｄ）個別のドナーにおけるｔＮＧＦＲと比較した、再刺激したＣＤ８$^+$又は（図７Ｅ）ＣＤ４$^+$　Ｔ細胞の増殖（ｎ＝３の生物学的複製）。平均及びＳＥＭが示される。（図７Ｆ、図７Ｇ）ＣｅｌｌＴｒａｃｅ　Ｙｅｌｌｏｗの希釈によって測定された、Ｔ細胞増殖を有意に改善したＯＲＦ（図２Ｃを参照されたい）で形質導入したＴ細胞の増殖。代表的なＣｅｌｌＴｒａｃｅ　Ｙｅｌｌｏｗヒストグラム及びフィッティングした分布（図７Ｆ）並びに増殖指数の定量化（図７Ｇ）が示される（ｎ＝３の生物学的複製）。Ｐ値：＜０．０００１、０．０００８、＜０．０００１、０．０１１、０．００３１、０．０００７、＜０．０００１、０．２８、０．００４、＜０．０００１、０．５８、０．０１、０．０００３、＜０．０００１、０．０３６、０．００４９（左から右へ）。（図７Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８再刺激の４日後のＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の生存率。１名のドナー（試験された４名のドナーのうち）からの代表的なデータが示される（ｎ＝３生物学的複製）。（図７Ｉ、図７Ｊ）ＣＤ３／ＣＤ２８で２４時間刺激されたＴ細胞の細胞周期分析。ゲーティングは、アイソタイプ及び蛍光マイナスワン対照に基づいて行った。代表的なゲーティング（図７Ｉ）並びにＳ－Ｇ２－Ｍ期における細胞（刺激したＴ細胞について）の（図７Ｊ）定量化を示す（２名のドナーからのｎ＝６の生物学的複製）。Ｐ値：１、０．２９、０．００６５、０．１７、０．００５１、１、０．１３、０．５５、０．０００４、０．９８、０．００８８、０．６８、０．９１、０．７、１（左から右）。パネル図７Ｇ及び図７Ｉにおける統計的有意性：ダーネットの多重比較検定を用いた一元配置ＡＮＯＶＡ　＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図７Ｅ】スクリーニングに無関係なドナーにおける選択されたＯＲＦの過剰発現を示す。（図７Ａ）ピューロマイシン選択後のＴ細胞における選択したＯＲＦ発現のヒストグラム。（図７Ｂ）形質導入したＣＤ４$^+$及びＣＤ８$^+$　Ｔ細胞におけるｔＮＧＦＲ発現の定量化。ピューロマイシンの選択は、形質導入の７日後に完了した。培養にＴ細胞を維持するために、２１及び４２日目にＣＤ３／ＣＤ２８で再刺激した。（図７Ｃ）ＯＲＦサイズと、ｔＮＧＦＲと比較した増殖における変化との間の相関関係。平均$\log_2$倍率変化が示される。（図７Ｄ）個別のドナーにおけるｔＮＧＦＲと比較した、再刺激したＣＤ８$^+$又は（図７Ｅ）ＣＤ４$^+$　Ｔ細胞の増殖（ｎ＝３の生物学的複製）。平均及びＳＥＭが示される。（図７Ｆ、図７Ｇ）ＣｅｌｌＴｒａｃｅ　Ｙｅｌｌｏｗの希釈によって測定された、Ｔ細胞増殖を有意に改善したＯＲＦ（図２Ｃを参照されたい）で形質導入したＴ細胞の増殖。代表的なＣｅｌｌＴｒａｃｅ　Ｙｅｌｌｏｗヒストグラム及びフィッティングした分布（図７Ｆ）並びに増殖指数の定量化（図７Ｇ）が示される（ｎ＝３の生物学的複製）。Ｐ値：＜０．０００１、０．０００８、＜０．０００１、０．０１１、０．００３１、０．０００７、＜０．０００１、０．２８、０．００４、＜０．０００１、０．５８、０．０１、０．０００３、＜０．０００１、０．０３６、０．００４９（左から右へ）。（図７Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８再刺激の４日後のＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の生存率。１名のドナー（試験された４名のドナーのうち）からの代表的なデータが示される（ｎ＝３生物学的複製）。（図７Ｉ、図７Ｊ）ＣＤ３／ＣＤ２８で２４時間刺激されたＴ細胞の細胞周期分析。ゲーティングは、アイソタイプ及び蛍光マイナスワン対照に基づいて行った。代表的なゲーティング（図７Ｉ）並びにＳ－Ｇ２－Ｍ期における細胞（刺激したＴ細胞につい

て）の（図７Ｊ）定量化を示す（２名のドナーからのｎ＝６の生物学的複製）。Ｐ値：１、０．２９、０．００６５、０．１７、０．００５１、１、０．１３、０．５５、０．００４、０．９８、０．００８８、０．６８、０．９１、０．７、１（左から右）。パネル図７Ｇ及び図７Ｉにおける統計的有意性：ダーネットの多重比較検定を用いた一元配置ＡＮＯＶＡ　＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図７Ｆ】スクリーニングに無関係なドナーにおける選択されたＯＲＦの過剰発現を示す。（図７Ａ）ピューロマイシン選択後のＴ細胞における選択したＯＲＦ発現のヒストグラム。（図７Ｂ）形質導入したＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞におけるｔＮＧＦＲ発現の定量化。ピューロマイシンの選択は、形質導入の７日後に完了した。培養にＴ細胞を維持するために、２１及び４２日目にＣＤ３／ＣＤ２８で再刺激した。（図７Ｃ）ＯＲＦサイズと、ｔＮＧＦＲと比較した増殖における変化との間の相関関係。平均$\log_2$倍率変化が示される。（図７Ｄ）個別のドナーにおけるｔＮＧＦＲと比較した、再刺激したＣＤ８$^{+}$又は（図７Ｅ）ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞の増殖（ｎ＝３の生物学的複製）。平均及びＳＥＭが示される。（図７Ｆ、図７Ｇ）ＣｅｌｌＴｒａｃｅ　Ｙｅｌｌｏｗの希釈によって測定された、Ｔ細胞増殖を有意に改善したＯＲＦ（図２Ｃを参照されたい）で形質導入したＴ細胞の増殖。代表的なＣｅｌｌＴｒａｃｅ　Ｙｅｌｌｏｗヒストグラム及びフィッティングした分布（図７Ｆ）並びに増殖指数の定量化（図７Ｇ）が示される（ｎ＝３の生物学的複製）。Ｐ値：＜０．０００１、０．０００８、＜０．０００１、０．０１１、０．００３１、０．０００７、＜０．０００１、０．２８、０．００４、＜０．０００１、０．５８、０．０１、０．０００３、＜０．０００１、０．０３６、０．００４９（左から右へ）。（図７Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８再刺激の４日後のＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の生存率。１名のドナー（試験された４名のドナーのうち）からの代表的なデータが示される（ｎ＝３生物学的複製）。（図７Ｉ、図７Ｊ）ＣＤ３／ＣＤ２８で２４時間刺激されたＴ細胞の細胞周期分析。ゲーティングは、アイソタイプ及び蛍光マイナスワン対照に基づいて行った。代表的なゲーティング（図７Ｉ）並びにＳ－Ｇ２－Ｍ期における細胞（刺激したＴ細胞について）の（図７Ｊ）定量化を示す（２名のドナーからのｎ＝６の生物学的複製）。Ｐ値：１、０．２９、０．００６５、０．１７、０．００５１、１、０．１３、０．５５、０．００４、０．９８、０．００８８、０．６８、０．９１、０．７、１（左から右）。パネル図７Ｇ及び図７Ｉにおける統計的有意性：ダーネットの多重比較検定を用いた一元配置ＡＮＯＶＡ　＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図７Ｇ】スクリーニングに無関係なドナーにおける選択されたＯＲＦの過剰発現を示す。（図７Ａ）ピューロマイシン選択後のＴ細胞における選択したＯＲＦ発現のヒストグラム。（図７Ｂ）形質導入したＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞におけるｔＮＧＦＲ発現の定量化。ピューロマイシンの選択は、形質導入の７日後に完了した。培養にＴ細胞を維持するために、２１及び４２日目にＣＤ３／ＣＤ２８で再刺激した。（図７Ｃ）ＯＲＦサイズと、ｔＮＧＦＲと比較した増殖における変化との間の相関関係。平均$\log_2$倍率変化が示される。（図７Ｄ）個別のドナーにおけるｔＮＧＦＲと比較した、再刺激したＣＤ８$^{+}$又は（図７Ｅ）ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞の増殖（ｎ＝３の生物学的複製）。平均及びＳＥＭが示される。（図７Ｆ、図７Ｇ）ＣｅｌｌＴｒａｃｅ　Ｙｅｌｌｏｗの希釈によって測定された、Ｔ細胞増殖を有意に改善したＯＲＦ（図２Ｃを参照されたい）で形質導入したＴ細胞の増殖。代表的なＣｅｌｌＴｒａｃｅ　Ｙｅｌｌｏｗヒストグラム及びフィッティングした分布（図７Ｆ）並びに増殖指数の定量化（図７Ｇ）が示される（ｎ＝３の生物学的複製）。Ｐ値：＜０．０００１、０．０００８、＜０．０００１、０．０１１、０．００３１、０．０００７、＜０．０００１、０．２８、０．００４、＜０．０００１、０．５８、０．０１、０．０００３、＜０．０００１、０．０３６、０．００４９（左から右へ）。（図７Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８再刺激の４日後のＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の生存率。１名のドナー（試験された４名のドナーのうち）からの代表的なデータが示される（ｎ＝３生物学的複製）。（図７Ｉ、図７Ｊ）ＣＤ３／ＣＤ２８で２４時間刺激されたＴ細胞の細胞周期

分析。ゲーティングは、アイソタイプ及び蛍光マイナスワン対照に基づいて行った。代表的なゲーティング（図７Ｉ）並びにＳ－Ｇ２－Ｍ期における細胞（刺激したＴ細胞について）の（図７Ｊ）定量化を示す（２名のドナーからのｎ＝６の生物学的複製）。Ｐ値：１、０．２９、０．００６５、０．１７、０．００５１、１、０．１３、０．５５、０．００４、０．９８、０．００８８、０．６８、０．９１、０．７、１（左から右）。パネル図７Ｇ及び図７Ｉにおける統計的有意性：ダーネットの多重比較検定を用いた一元配置ＡＮＯＶＡ　＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図７Ｈ】スクリーニングに無関係なドナーにおける選択されたＯＲＦの過剰発現を示す。（図７Ａ）ピューロマイシン選択後のＴ細胞における選択したＯＲＦ発現のヒストグラム。（図７Ｂ）形質導入したＣＤ４$^+$及びＣＤ８$^+$　Ｔ細胞におけるｔＮＧＦＲ発現の定量化。ピューロマイシンの選択は、形質導入の７日後に完了した。培養にＴ細胞を維持するために、２１及び４２日目にＣＤ３／ＣＤ２８で再刺激した。（図７Ｃ）ＯＲＦサイズと、ｔＮＧＦＲと比較した増殖における変化との間の相関関係。平均$\log_2$倍率変化が示される。（図７Ｄ）個別のドナーにおけるｔＮＧＦＲと比較した、再刺激したＣＤ８$^+$又は（図７Ｅ）ＣＤ４$^+$　Ｔ細胞の増殖（ｎ＝３の生物学的複製）。平均及びＳＥＭが示される。（図７Ｆ、図７Ｇ）ＣｅｌｌＴｒａｃｅ　Ｙｅｌｌｏｗの希釈によって測定された、Ｔ細胞増殖を有意に改善したＯＲＦ（図２Ｃを参照されたい）で形質導入したＴ細胞の増殖。代表的なＣｅｌｌＴｒａｃｅ　Ｙｅｌｌｏｗヒストグラム及びフィッティングした分布（図７Ｆ）並びに増殖指数の定量化（図７Ｇ）が示される（ｎ＝３の生物学的複製）。Ｐ値：＜０．０００１、０．０００８、＜０．０００１、０．０１１、０．００３１、０．０００７、＜０．０００１、０．２８、０．００４、＜０．０００１、０．５８、０．０１、０．０００３、＜０．０００１、０．０３６、０．００４９（左から右へ）。（図７Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８再刺激の４日後のＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の生存率。１名のドナー（試験された４名のドナーのうち）からの代表的なデータが示される（ｎ＝３生物学的複製）。（図７Ｉ、図７Ｊ）ＣＤ３／ＣＤ２８で２４時間刺激されたＴ細胞の細胞周期分析。ゲーティングは、アイソタイプ及び蛍光マイナスワン対照に基づいて行った。代表的なゲーティング（図７Ｉ）並びにＳ－Ｇ２－Ｍ期における細胞（刺激したＴ細胞について）の（図７Ｊ）定量化を示す（２名のドナーからのｎ＝６の生物学的複製）。Ｐ値：１、０．２９、０．００６５、０．１７、０．００５１、１、０．１３、０．５５、０．００４、０．９８、０．００８８、０．６８、０．９１、０．７、１（左から右）。パネル図７Ｇ及び図７Ｉにおける統計的有意性：ダーネットの多重比較検定を用いた一元配置ＡＮＯＶＡ　＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図７Ｉ】スクリーニングに無関係なドナーにおける選択されたＯＲＦの過剰発現を示す。（図７Ａ）ピューロマイシン選択後のＴ細胞における選択したＯＲＦ発現のヒストグラム。（図７Ｂ）形質導入したＣＤ４$^+$及びＣＤ８$^+$　Ｔ細胞におけるｔＮＧＦＲ発現の定量化。ピューロマイシンの選択は、形質導入の７日後に完了した。培養にＴ細胞を維持するために、２１及び４２日目にＣＤ３／ＣＤ２８で再刺激した。（図７Ｃ）ＯＲＦサイズと、ｔＮＧＦＲと比較した増殖における変化との間の相関関係。平均$\log_2$倍率変化が示される。（図７Ｄ）個別のドナーにおけるｔＮＧＦＲと比較した、再刺激したＣＤ８$^+$又は（図７Ｅ）ＣＤ４$^+$　Ｔ細胞の増殖（ｎ＝３の生物学的複製）。平均及びＳＥＭが示される。（図７Ｆ、図７Ｇ）ＣｅｌｌＴｒａｃｅ　Ｙｅｌｌｏｗの希釈によって測定された、Ｔ細胞増殖を有意に改善したＯＲＦ（図２Ｃを参照されたい）で形質導入したＴ細胞の増殖。代表的なＣｅｌｌＴｒａｃｅ　Ｙｅｌｌｏｗヒストグラム及びフィッティングした分布（図７Ｆ）並びに増殖指数の定量化（図７Ｇ）が示される（ｎ＝３の生物学的複製）。Ｐ値：＜０．０００１、０．０００８、＜０．０００１、０．０１１、０．００３１、０．０００７、＜０．０００１、０．２８、０．００４、＜０．０００１、０．５８、０．０１、０．０００３、＜０．０００１、０．０３６、０．００４９（左から右へ）。（図７Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８再刺激の４日後のＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の生存率。１名のド

ナー（試験された４名のドナーのうち）からの代表的なデータが示される（ｎ＝３生物学的複製）。（図７Ｉ、図７Ｊ）ＣＤ３／ＣＤ２８で２４時間刺激されたＴ細胞の細胞周期分析。ゲーティングは、アイソタイプ及び蛍光マイナスワン対照に基づいて行った。代表的なゲーティング（図７Ｉ）並びにＳ－Ｇ２－Ｍ期における細胞（刺激したＴ細胞について）の（図７Ｊ）定量化を示す（２名のドナーからのｎ＝６の生物学的複製）。Ｐ値：１、０．２９、０．００６５、０．１７、０．００５１、１、０．１３、０．５５、０．０００４、０．９８、０．００８８、０．６８、０．９１、０．７、１（左から右）。パネル図７Ｇ及び図７Ｉにおける統計的有意性：ダーネットの多重比較検定を用いた一元配置ＡＮＯＶＡ　＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図７Ｊ】スクリーニングに無関係なドナーにおける選択されたＯＲＦの過剰発現を示す。（図７Ａ）ピューロマイシン選択後のＴ細胞における選択したＯＲＦ発現のヒストグラム。（図７Ｂ）形質導入したＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞におけるｔＮＧＦＲ発現の定量化。ピューロマイシンの選択は、形質導入の７日後に完了した。培養にＴ細胞を維持するために、２１及び４２日目にＣＤ３／ＣＤ２８で再刺激した。（図７Ｃ）ＯＲＦサイズと、ｔＮＧＦＲと比較した増殖における変化との間の相関関係。平均$\log_2$倍率変化が示される。（図７Ｄ）個別のドナーにおけるｔＮＧＦＲと比較した、再刺激したＣＤ８$^{+}$又は（図７Ｅ）ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞の増殖（ｎ＝３の生物学的複製）。平均及びＳＥＭが示される。（図７Ｆ、図７Ｇ）ＣｅｌｌＴｒａｃｅ　Ｙｅｌｌｏｗの希釈によって測定された、Ｔ細胞増殖を有意に改善したＯＲＦ（図２Ｃを参照されたい）で形質導入したＴ細胞の増殖。代表的なＣｅｌｌＴｒａｃｅ　Ｙｅｌｌｏｗヒストグラム及びフィッティングした分布（図７Ｆ）並びに増殖指数の定量化（図７Ｇ）が示される（ｎ＝３の生物学的複製）。Ｐ値：＜０．０００１、０．０００８、＜０．０００１、０．０１１、０．００３１、０．０００７、＜０．０００１、０．２８、０．００４、＜０．０００１、０．５８、０．０１、０．０００３、＜０．０００１、０．０３６、０．００４９（左から右へ）。（図７Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８再刺激の４日後のＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の生存率。１名のドナー（試験された４名のドナーのうち）からの代表的なデータが示される（ｎ＝３生物学的複製）。（図７Ｉ、図７Ｊ）ＣＤ３／ＣＤ２８で２４時間刺激されたＴ細胞の細胞周期分析。ゲーティングは、アイソタイプ及び蛍光マイナスワン対照に基づいて行った。代表的なゲーティング（図７Ｉ）並びにＳ－Ｇ２－Ｍ期における細胞（刺激したＴ細胞について）の（図７Ｊ）定量化を示す（２名のドナーからのｎ＝６の生物学的複製）。Ｐ値：１、０．２９、０．００６５、０．１７、０．００５１、１、０．１３、０．５５、０．０００４、０．９８、０．００８８、０．６８、０．９１、０．７、１（左から右）。パネル図７Ｇ及び図７Ｉにおける統計的有意性：ダーネットの多重比較検定を用いた一元配置ＡＮＯＶＡ　＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図８Ａ】ＯＲＦ過剰発現性Ｔ細胞の機能的応答を示す。（図８Ａ）再刺激後のＣＤ２５又はＣＤ１５４の定量的発現。最小２名のドナーを、遺伝子当たり三重で試験した。ＣＤ４$^{+}$、ＣＤ８$^{+}$、又は両方のＴ細胞サブセットにおけるＴ細胞増殖を有意に増加させる遺伝子のみが示される。平均及びＳＥＭが示される。（図８Ｂ、図８Ｃ）抗原用量に対する感受性。Ｔ細胞を、示された抗ＣＤ３抗体濃度で２４時間インキュベートし、分泌されたＩＦＮγの量を定量した。代表的な用量応答曲線フィッティング（図８Ｂ）及び$IC_{50}$定量（図８Ｃ）が示される（ｎ＝２の生物学的複製）。（図８Ｄ）単独で、又はＣＤ３／ＣＤ２８抗体とともに２４時間インキュベートしたＴ細胞における分泌型ＩＬ－２及びＩＦＮγの定量化。４名のドナーのうちの１名からの代表的なデータ（ｎ＝３の生物学的複製）が示される。（図８Ｅ）ＣＤ３／ＣＤ２８刺激の２４時間後のＯＲＦ形質導入Ｔ細胞による、選択した分泌サイトカイン及びケモカインの多重定量化。ｔＮＧＦＲに対して正規化した二重測定の平均（独立した試料から）ｚスコアが示される。

【図８Ｂ】ＯＲＦ過剰発現性Ｔ細胞の機能的応答を示す。（図８Ａ）再刺激後のＣＤ２５又はＣＤ１５４の定量的発現。最小２名のドナーを、遺伝子当たり三重で試験した。ＣＤ

４$^{+}$、ＣＤ８$^{+}$、又は両方のＴ細胞サブセットにおけるＴ細胞増殖を有意に増加させる遺伝子のみが示される。平均及びＳＥＭが示される。（図８Ｂ、図８Ｃ）抗原用量に対する感受性。Ｔ細胞を、示された抗ＣＤ３抗体濃度で２４時間インキュベートし、分泌されたＩＦＮγの量を定量した。代表的な用量応答曲線フィッティング（図８Ｂ）及びＩＣ$_{50}$定量（図８Ｃ）が示される（ｎ＝２の生物学的複製）。（図８Ｄ）単独で、又はＣＤ３／ＣＤ２８抗体とともに２４時間インキュベートしたＴ細胞における分泌型ＩＬ－２及びＩＦＮγの定量化。４名のドナーのうちの１名からの代表的なデータ（ｎ＝３の生物学的複製）が示される。（図８Ｅ）ＣＤ３／ＣＤ２８刺激の２４時間後のＯＲＦ形質導入Ｔ細胞による、選択した分泌サイトカイン及びケモカインの多重定量化。ｔＮＧＦＲに対して正規化した二重測定の平均（独立した試料から）ｚスコアが示される。

【図８Ｃ】ＯＲＦ過剰発現性Ｔ細胞の機能的応答を示す。（図８Ａ）再刺激後のＣＤ２５又はＣＤ１５４の定量的発現。最小２名のドナーを、遺伝子当たり三重で試験した。ＣＤ４$^{+}$、ＣＤ８$^{+}$、又は両方のＴ細胞サブセットにおけるＴ細胞増殖を有意に増加させる遺伝子のみが示される。平均及びＳＥＭが示される。（図８Ｂ、図８Ｃ）抗原用量に対する感受性。Ｔ細胞を、示された抗ＣＤ３抗体濃度で２４時間インキュベートし、分泌されたＩＦＮγの量を定量した。代表的な用量応答曲線フィッティング（図８Ｂ）及びＩＣ$_{50}$定量（図８Ｃ）が示される（ｎ＝２の生物学的複製）。（図８Ｄ）単独で、又はＣＤ３／ＣＤ２８抗体とともに２４時間インキュベートしたＴ細胞における分泌型ＩＬ－２及びＩＦＮγの定量化。４名のドナーのうちの１名からの代表的なデータ（ｎ＝３の生物学的複製）が示される。（図８Ｅ）ＣＤ３／ＣＤ２８刺激の２４時間後のＯＲＦ形質導入Ｔ細胞による、選択した分泌サイトカイン及びケモカインの多重定量化。ｔＮＧＦＲに対して正規化した二重測定の平均（独立した試料から）ｚスコアが示される。

【図８Ｄ】ＯＲＦ過剰発現性Ｔ細胞の機能的応答を示す。（図８Ａ）再刺激後のＣＤ２５又はＣＤ１５４の定量的発現。最小２名のドナーを、遺伝子当たり三重で試験した。ＣＤ４$^{+}$、ＣＤ８$^{+}$、又は両方のＴ細胞サブセットにおけるＴ細胞増殖を有意に増加させる遺伝子のみが示される。平均及びＳＥＭが示される。（図８Ｂ、図８Ｃ）抗原用量に対する感受性。Ｔ細胞を、示された抗ＣＤ３抗体濃度で２４時間インキュベートし、分泌されたＩＦＮγの量を定量した。代表的な用量応答曲線フィッティング（図８Ｂ）及びＩＣ$_{50}$定量（図８Ｃ）が示される（ｎ＝２の生物学的複製）。（図８Ｄ）単独で、又はＣＤ３／ＣＤ２８抗体とともに２４時間インキュベートしたＴ細胞における分泌型ＩＬ－２及びＩＦＮγの定量化。４名のドナーのうちの１名からの代表的なデータ（ｎ＝３の生物学的複製）が示される。（図８Ｅ）ＣＤ３／ＣＤ２８刺激の２４時間後のＯＲＦ形質導入Ｔ細胞による、選択した分泌サイトカイン及びケモカインの多重定量化。ｔＮＧＦＲに対して正規化した二重測定の平均（独立した試料から）ｚスコアが示される。

【図８Ｅ】ＯＲＦ過剰発現性Ｔ細胞の機能的応答を示す。（図８Ａ）再刺激後のＣＤ２５又はＣＤ１５４の定量的発現。最小２名のドナーを、遺伝子当たり三重で試験した。ＣＤ４$^{+}$、ＣＤ８$^{+}$、又は両方のＴ細胞サブセットにおけるＴ細胞増殖を有意に増加させる遺伝子のみが示される。平均及びＳＥＭが示される。（図８Ｂ、図８Ｃ）抗原用量に対する感受性。Ｔ細胞を、示された抗ＣＤ３抗体濃度で２４時間インキュベートし、分泌されたＩＦＮγの量を定量した。代表的な用量応答曲線フィッティング（図８Ｂ）及びＩＣ$_{50}$定量（図８Ｃ）が示される（ｎ＝２の生物学的複製）。（図８Ｄ）単独で、又はＣＤ３／ＣＤ２８抗体とともに２４時間インキュベートしたＴ細胞における分泌型ＩＬ－２及びＩＦＮγの定量化。４名のドナーのうちの１名からの代表的なデータ（ｎ＝３の生物学的複製）が示される。（図８Ｅ）ＣＤ３／ＣＤ２８刺激の２４時間後のＯＲＦ形質導入Ｔ細胞による、選択した分泌サイトカイン及びケモカインの多重定量化。ｔＮＧＦＲに対して正規化した二重測定の平均（独立した試料から）ｚスコアが示される。

【図９Ａ】ＯＲＦ及びそれらの転写効果を特定するＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑを示す。（図９Ａ）ゲルビーズバーコードによって特定される細胞の品質パラメータ。陰性、シングレット、及びダブレットは、細胞ハッシングに基づいて割り当てられる。（図９Ｂ）各ＯＲＦに割り当てられた細胞中の刺激したＴ細胞及び休止Ｔ細胞の割合。刺激した細胞及び

休止細胞の有意にシフトした（不均一な）分布を有するＯＲＦについて、カイ二乗検定ｐ値が示される。（図９Ｃ）それぞれのＯＲＦ及び陰性対照（ｔＮＧＦＲ）で形質導入された細胞における過剰発現遺伝子の細胞周期補正してスケーリングした発現。バイオリンプロットの上に示された両側ウィルコクソンテストｐ値は、特異的ＯＲＦ形質導入Ｔ細胞とｔＮＧＦＲ形質導入Ｔ細胞との間の遺伝子発現レベルの統計的有意性を示す。枠は、２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示し、延長線は、最大値及び最小値まで伸びている。Ｎ＝７１（ＡＤＡ）、１４７（ＡＨＣＹ）、１９０（ＡＨＮＡＫ）、１１９（ＡＫＲ１Ｃ４）、１２４（ＡＴＦ６Ｂ）、１７９（ＢＡＴＦ）、１３７（ＣＡＬＭＬ３）、１８９（ＣＤＫ１）、１２９（ＣＤＫ２）、２３６（ＣＬＩＣ１）、８４（ＣＲＬＦ２）、９１（ＣＸＣＬ１２）、８８（ＣＹＰ２７Ａ１）、１２９（ＤＢＩ）、２６（ＤＣＬＲＥ１Ｂ）、２６１（ＤＵＰＤ１）、２５（ＦＯＳＢ）、１１９（ＧＰＤ１）、１２４（ＧＰＮ３）、１９９（ＩＦＮＬ２）、６０（ＩＬ１２Ｂ）、７０（ＩＬ１ＲＮ）、１５６（ＩＴＭ２Ａ）、７４（ＬＴＢＲ）、８８（ＭＲＰＬ１８）、１６７（ＭＲＰＬ５１）、１０７（ＭＳ４Ａ３）、６９（ＮＦＹＢ）、３５５（ＮＧＦＲ）、２６１（ＲＡＮ）、１８２（ＳＬＣ１０Ａ７）、及び５６（ＺＮＦ８３０）の単一細胞。（図９Ｄ）各ＯＲＦを割り当てた細胞による、全てのＯＲＦ遺伝子の発現。各行は、ｚスコア正規化されている。（図９Ｅ）クラスター内の個別のＯＲＦ頻度の分布。ＯＲＦ細胞の数及びカイ二乗検定残存が表示される。各クラスターにおけるＯＲＦ分布が全体のＯＲＦ分布と有意に異なるかを示すカイ二乗検定ｐ値が、プロットの上に示される。各クラスターにおける刺激したＴ細胞及び休止Ｔ細胞の割合は、クラスター標識の下に示される。（図９Ｆ、図９Ｇ）休止（図９Ｆ）集団及び刺激した（図９Ｇ）集団における選択したＯＲＦ細胞の転写プロファイル間のスピアマン相関。（図９Ｈ）休止Ｔ細胞及び刺激Ｔ細胞において示されるＯＲＦを有する細胞間の最上位の差次的に発現された遺伝子の倍率変化。各条件について、（ｔＮＧＦＲ細胞と比較して）最も強い転写変化を有するＯＲＦが示される。（図９Ｉ）休止Ｔ細胞と比較した、刺激したＯＲＦ　Ｔ細胞における差次的遺伝子発現。少なくとも１つのＯＲＦにおいて有意な発現変化を有する遺伝子が示される（ＤＥＳｅｑ２調整されたｐ＜０．０５）。全ての遺伝子について、ｔＮＧＦＲ（休止）に対するｔＮＧＦＲ（刺激した）の$\log_2$倍率変化に対して正規化された、ｔＮＧＦＲ（休止）に対する各ＯＲＦ（刺激した）の$\log_2$倍率変化を示す。各クラスター中の目的の遺伝子が標識されている。（図９Ｊ）ＯＲＦ細胞における平均ＴＣＲクローンタイプ多様性。

【図９Ｂ】ＯＲＦ及びそれらの転写効果を特定するＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑを示す。（図９Ａ）ゲルビーズバーコードによって特定される細胞の品質パラメータ。陰性、シングレット、及びダブレットは、細胞ハッシングに基づいて割り当てられる。（図９Ｂ）各ＯＲＦに割り当てられた細胞中の刺激したＴ細胞及び休止Ｔ細胞の割合。刺激した細胞及び休止細胞の有意にシフトした（不均一な）分布を有するＯＲＦについて、カイ二乗検定ｐ値が示される。（図９Ｃ）それぞれのＯＲＦ及び陰性対照（ｔＮＧＦＲ）で形質導入された細胞における過剰発現遺伝子の細胞周期補正してスケーリングした発現。バイオリンプロットの上に示された両側ウィルコクソンテストｐ値は、特異的ＯＲＦ形質導入Ｔ細胞とｔＮＧＦＲ形質導入Ｔ細胞との間の遺伝子発現レベルの統計的有意性を示す。枠は、２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示し、延長線は、最大値及び最小値まで伸びている。Ｎ＝７１（ＡＤＡ）、１４７（ＡＨＣＹ）、１９０（ＡＨＮＡＫ）、１１９（ＡＫＲ１Ｃ４）、１２４（ＡＴＦ６Ｂ）、１７９（ＢＡＴＦ）、１３７（ＣＡＬＭＬ３）、１８９（ＣＤＫ１）、１２９（ＣＤＫ２）、２３６（ＣＬＩＣ１）、８４（ＣＲＬＦ２）、９１（ＣＸＣＬ１２）、８８（ＣＹＰ２７Ａ１）、１２９（ＤＢＩ）、２６（ＤＣＬＲＥ１Ｂ）、２６１（ＤＵＰＤ１）、２５（ＦＯＳＢ）、１１９（ＧＰＤ１）、１２４（ＧＰＮ３）、１９９（ＩＦＮＬ２）、６０（ＩＬ１２Ｂ）、７０（ＩＬ１ＲＮ）、１５６（ＩＴＭ２Ａ）、７４（ＬＴＢＲ）、８８（ＭＲＰＬ１８）、１６７（ＭＲＰＬ５１）、１０７（ＭＳ４Ａ３）、６９（ＮＦＹＢ）、３５５（ＮＧＦＲ）、２６１（ＲＡＮ）、１８２（ＳＬＣ１０Ａ７）、及び５６（ＺＮＦ８３０）の単一細胞。（図９Ｄ）各ＯＲＦを割り当てた細胞による、全てのＯＲＦ遺伝子の発現。各行は、ｚスコア正規化されてい

る。（図９Ｅ）クラスター内の個別のＯＲＦ頻度の分布。ＯＲＦ細胞の数及びカイ二乗検定残存が表示される。各クラスターにおけるＯＲＦ分布が全体のＯＲＦ分布と有意に異なるかを示すカイ二乗検定ｐ値が、プロットの上に示される。各クラスターにおける刺激したＴ細胞及び休止Ｔ細胞の割合は、クラスター標識の下に示される。（図９Ｆ、図９Ｇ）休止（図９Ｆ）集団及び刺激した（図９Ｇ）集団における選択したＯＲＦ細胞の転写プロファイル間のスピアマン相関。（図９Ｈ）休止Ｔ細胞及び刺激Ｔ細胞において示されるＯＲＦを有する細胞間の最上位の差次的に発現された遺伝子の倍率変化。各条件について、（ｔＮＧＦＲ細胞と比較して）最も強い転写変化を有するＯＲＦが示される。（図９Ｉ）休止Ｔ細胞と比較した、刺激したＯＲＦ　Ｔ細胞における差次的遺伝子発現。少なくとも１つのＯＲＦにおいて有意な発現変化を有する遺伝子が示される（ＤＥＳｅｑ２調整されたｐ＜０．０５）。全ての遺伝子について、ｔＮＧＦＲ（休止）に対するｔＮＧＦＲ（刺激した）の$\log_2$倍率変化に対して正規化された、ｔＮＧＦＲ（休止）に対する各ＯＲＦ（刺激した）の$\log_2$倍率変化を示す。各クラスター中の目的の遺伝子が標識されている。（図９Ｊ）ＯＲＦ細胞における平均ＴＣＲクローンタイプ多様性。

【図９Ｃ】ＯＲＦ及びそれらの転写効果を特定するＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑを示す。（図９Ａ）ゲルビーズバーコードによって特定される細胞の品質パラメータ。陰性、シングレット、及びダブレットは、細胞ハッシングに基づいて割り当てられる。（図９Ｂ）各ＯＲＦに割り当てられた細胞中の刺激したＴ細胞及び休止Ｔ細胞の割合。刺激した細胞及び休止細胞の有意にシフトした（不均一な）分布を有するＯＲＦについて、カイ二乗検定ｐ値が示される。（図９Ｃ）それぞれのＯＲＦ及び陰性対照（ｔＮＧＦＲ）で形質導入された細胞における過剰発現遺伝子の細胞周期補正してスケーリングした発現。バイオリンプロットの上に示された両側ウィルコクソンテストｐ値は、特異的ＯＲＦ形質導入Ｔ細胞とｔＮＧＦＲ形質導入Ｔ細胞との間の遺伝子発現レベルの統計的有意性を示す。枠は、２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示し、延長線は、最大値及び最小値まで伸びている。Ｎ＝７１（ＡＤＡ）、１４７（ＡＨＣＹ）、１９０（ＡＨＮＡＫ）、１１９（ＡＫＲ１Ｃ４）、１２４（ＡＴＦ６Ｂ）、１７９（ＢＡＴＦ）、１３７（ＣＡＬＭＬ３）、１８９（ＣＤＫ１）、１２９（ＣＤＫ２）、２３６（ＣＬＩＣ１）、８４（ＣＲＬＦ２）、９１（ＣＸＣＬ１２）、８８（ＣＹＰ２７Ａ１）、１２９（ＤＢＩ）、２６（ＤＣＬＲＥ１Ｂ）、２６１（ＤＵＰＤ１）、２５（ＦＯＳＢ）、１１９（ＧＰＤ１）、１２４（ＧＰＮ３）、１９９（ＩＦＮＬ２）、６０（ＩＬ１２Ｂ）、７０（ＩＬ１ＲＮ）、１５６（ＩＴＭ２Ａ）、７４（ＬＴＢＲ）、８８（ＭＲＰＬ１８）、１６７（ＭＲＰＬ５１）、１０７（ＭＳ４Ａ３）、６９（ＮＦＹＢ）、３５５（ＮＧＦＲ）、２６１（ＲＡＮ）、１８２（ＳＬＣ１０Ａ７）、及び５６（ＺＮＦ８３０）の単一細胞。（図９Ｄ）各ＯＲＦを割り当てた細胞による、全てのＯＲＦ遺伝子の発現。各行は、ｚスコア正規化されている。（図９Ｅ）クラスター内の個別のＯＲＦ頻度の分布。ＯＲＦ細胞の数及びカイ二乗検定残存が表示される。各クラスターにおけるＯＲＦ分布が全体のＯＲＦ分布と有意に異なるかを示すカイ二乗検定ｐ値が、プロットの上に示される。各クラスターにおける刺激したＴ細胞及び休止Ｔ細胞の割合は、クラスター標識の下に示される。（図９Ｆ、図９Ｇ）休止（図９Ｆ）集団及び刺激した（図９Ｇ）集団における選択したＯＲＦ細胞の転写プロファイル間のスピアマン相関。（図９Ｈ）休止Ｔ細胞及び刺激Ｔ細胞において示されるＯＲＦを有する細胞間の最上位の差次的に発現された遺伝子の倍率変化。各条件について、（ｔＮＧＦＲ細胞と比較して）最も強い転写変化を有するＯＲＦが示される。（図９Ｉ）休止Ｔ細胞と比較した、刺激したＯＲＦ　Ｔ細胞における差次的遺伝子発現。少なくとも１つのＯＲＦにおいて有意な発現変化を有する遺伝子が示される（ＤＥＳｅｑ２調整されたｐ＜０．０５）。全ての遺伝子について、ｔＮＧＦＲ（休止）に対するｔＮＧＦＲ（刺激した）の$\log_2$倍率変化に対して正規化された、ｔＮＧＦＲ（休止）に対する各ＯＲＦ（刺激した）の$\log_2$倍率変化を示す。各クラスター中の目的の遺伝子が標識されている。（図９Ｊ）ＯＲＦ細胞における平均ＴＣＲクローンタイプ多様性。

【図９Ｄ】ＯＲＦ及びそれらの転写効果を特定するＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑを示す。（図９Ａ）ゲルビーズバーコードによって特定される細胞の品質パラメータ。陰性、シング

レット、及びダブレットは、細胞ハッシングに基づいて割り当てられる。（図９Ｂ）各ＯＲＦに割り当てられた細胞中の刺激したＴ細胞及び休止Ｔ細胞の割合。刺激した細胞及び休止細胞の有意にシフトした（不均一な）分布を有するＯＲＦについて、カイ二乗検定ｐ値が示される。（図９Ｃ）それぞれのＯＲＦ及び陰性対照（ｔＮＧＦＲ）で形質導入された細胞における過剰発現遺伝子の細胞周期補正してスケーリングした発現。バイオリンプロットの上に示された両側ウィルコクソンテストｐ値は、特異的ＯＲＦ形質導入Ｔ細胞とｔＮＧＦＲ形質導入Ｔ細胞との間の遺伝子発現レベルの統計的有意性を示す。枠は、２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示し、延長線は、最大値及び最小値まで伸びている。Ｎ＝７１（ＡＤＡ）、１４７（ＡＨＣＹ）、１９０（ＡＨＮＡＫ）、１１９（ＡＫＲ１Ｃ４）、１２４（ＡＴＦ６Ｂ）、１７９（ＢＡＴＦ）、１３７（ＣＡＬＭＬ３）、１８９（ＣＤＫ１）、１２９（ＣＤＫ２）、２３６（ＣＬＩＣ１）、８４（ＣＲＬＦ２）、９１（ＣＸＣＬ１２）、８８（ＣＹＰ２７Ａ１）、１２９（ＤＢＩ）、２６（ＤＣＬＲＥ１Ｂ）、２６１（ＤＵＰＤ１）、２５（ＦＯＳＢ）、１１９（ＧＰＤ１）、１２４（ＧＰＮ３）、１９９（ＩＦＮＬ２）、６０（ＩＬ１２Ｂ）、７０（ＩＬ１ＲＮ）、１５６（ＩＴＭ２Ａ）、７４（ＬＴＢＲ）、８８（ＭＲＰＬ１８）、１６７（ＭＲＰＬ５１）、１０７（ＭＳ４Ａ３）、６９（ＮＦＹＢ）、３５５（ＮＧＦＲ）、２６１（ＲＡＮ）、１８２（ＳＬＣ１０Ａ７）、及び５６（ＺＮＦ８３０）の単一細胞。（図９Ｄ）各ＯＲＦを割り当てた細胞による、全てのＯＲＦ遺伝子の発現。各行は、ｚスコア正規化されている。（図９Ｅ）クラスター内の個別のＯＲＦ頻度の分布。ＯＲＦ細胞の数及びカイ二乗検定残存が表示される。各クラスターにおけるＯＲＦ分布が全体のＯＲＦ分布と有意に異なるかを示すカイ二乗検定ｐ値が、プロットの上に示される。各クラスターにおける刺激したＴ細胞及び休止Ｔ細胞の割合は、クラスター標識の下に示される。（図９Ｆ、図９Ｇ）休止（図９Ｆ）集団及び刺激した（図９Ｇ）集団における選択したＯＲＦ細胞の転写プロファイル間のスピアマン相関。（図９Ｈ）休止Ｔ細胞及び刺激Ｔ細胞において示されるＯＲＦを有する細胞間の最上位の差次的に発現された遺伝子の倍率変化。各条件について、（ｔＮＧＦＲ細胞と比較して）最も強い転写変化を有するＯＲＦが示される。（図９Ｉ）休止Ｔ細胞と比較した、刺激したＯＲＦ　Ｔ細胞における差次的遺伝子発現。少なくとも１つのＯＲＦにおいて有意な発現変化を有する遺伝子が示される（ＤＥＳｅｑ２調整されたｐ＜０．０５）。全ての遺伝子について、ｔＮＧＦＲ（休止）に対するｔＮＧＦＲ（刺激した）の$\log_2$倍率変化に対して正規化された、ｔＮＧＦＲ（休止）に対する各ＯＲＦ（刺激した）の$\log_2$倍率変化を示す。各クラスター中の目的の遺伝子が標識されている。（図９Ｊ）ＯＲＦ細胞における平均ＴＣＲクローンタイプ多様性。

【図９Ｅ】ＯＲＦ及びそれらの転写効果を特定するＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑを示す。（図９Ａ）ゲルビーズバーコードによって特定される細胞の品質パラメータ。陰性、シングレット、及びダブレットは、細胞ハッシングに基づいて割り当てられる。（図９Ｂ）各ＯＲＦに割り当てられた細胞中の刺激したＴ細胞及び休止Ｔ細胞の割合。刺激した細胞及び休止細胞の有意にシフトした（不均一な）分布を有するＯＲＦについて、カイ二乗検定ｐ値が示される。（図９Ｃ）それぞれのＯＲＦ及び陰性対照（ｔＮＧＦＲ）で形質導入された細胞における過剰発現遺伝子の細胞周期補正してスケーリングした発現。バイオリンプロットの上に示された両側ウィルコクソンテストｐ値は、特異的ＯＲＦ形質導入Ｔ細胞とｔＮＧＦＲ形質導入Ｔ細胞との間の遺伝子発現レベルの統計的有意性を示す。枠は、２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示し、延長線は、最大値及び最小値まで伸びている。Ｎ＝７１（ＡＤＡ）、１４７（ＡＨＣＹ）、１９０（ＡＨＮＡＫ）、１１９（ＡＫＲ１Ｃ４）、１２４（ＡＴＦ６Ｂ）、１７９（ＢＡＴＦ）、１３７（ＣＡＬＭＬ３）、１８９（ＣＤＫ１）、１２９（ＣＤＫ２）、２３６（ＣＬＩＣ１）、８４（ＣＲＬＦ２）、９１（ＣＸＣＬ１２）、８８（ＣＹＰ２７Ａ１）、１２９（ＤＢＩ）、２６（ＤＣＬＲＥ１Ｂ）、２６１（ＤＵＰＤ１）、２５（ＦＯＳＢ）、１１９（ＧＰＤ１）、１２４（ＧＰＮ３）、１９９（ＩＦＮＬ２）、６０（ＩＬ１２Ｂ）、７０（ＩＬ１ＲＮ）、１５６（ＩＴＭ２Ａ）、７４（ＬＴＢＲ）、８８（ＭＲＰＬ１８）、１６７（ＭＲＰＬ５１）、１０７（ＭＳ４Ａ３）、６９（ＮＦＹＢ）、３５５（ＮＧＦＲ）、２６１（ＲＡＮ）、

１８２（ＳＬＣ１０Ａ７）、及び５６（ＺＮＦ８３０）の単一細胞。（図９Ｄ）各ＯＲＦを割り当てた細胞による、全てのＯＲＦ遺伝子の発現。各行は、ｚスコア正規化されている。（図９Ｅ）クラスター内の個別のＯＲＦ頻度の分布。ＯＲＦ細胞の数及びカイ二乗検定残存が表示される。各クラスターにおけるＯＲＦ分布が全体のＯＲＦ分布と有意に異なるかを示すカイ二乗検定ｐ値が、プロットの上に示される。各クラスターにおける刺激したＴ細胞及び休止Ｔ細胞の割合は、クラスター標識の下に示される。（図９Ｆ、図９Ｇ）休止（図９Ｆ）集団及び刺激した（図９Ｇ）集団における選択したＯＲＦ細胞の転写プロファイル間のスピアマン相関。（図９Ｈ）休止Ｔ細胞及び刺激Ｔ細胞において示されるＯＲＦを有する細胞間の最上位の差次的に発現された遺伝子の倍率変化。各条件について、（ｔＮＧＦＲ細胞と比較して）最も強い転写変化を有するＯＲＦが示される。（図９Ｉ）休止Ｔ細胞と比較した、刺激したＯＲＦ　Ｔ細胞における差次的遺伝子発現。少なくとも１つのＯＲＦにおいて有意な発現変化を有する遺伝子が示される（ＤＥＳｅｑ２調整されたｐ＜０．０５）。全ての遺伝子について、ｔＮＧＦＲ（休止）に対するｔＮＧＦＲ（刺激した）の$\log_2$倍率変化に対して正規化された、ｔＮＧＦＲ（休止）に対する各ＯＲＦ（刺激した）の$\log_2$倍率変化を示す。各クラスター中の目的の遺伝子が標識されている。（図９Ｊ）ＯＲＦ細胞における平均ＴＣＲクローンタイプ多様性。

【図９Ｆ】ＯＲＦ及びそれらの転写効果を特定するＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑを示す。（図９Ａ）ゲルビーズバーコードによって特定される細胞の品質パラメータ。陰性、シングレット、及びダブレットは、細胞ハッシングに基づいて割り当てられる。（図９Ｂ）各ＯＲＦに割り当てられた細胞中の刺激したＴ細胞及び休止Ｔ細胞の割合。刺激した細胞及び休止細胞の有意にシフトした（不均一な）分布を有するＯＲＦについて、カイ二乗検定ｐ値が示される。（図９Ｃ）それぞれのＯＲＦ及び陰性対照（ｔＮＧＦＲ）で形質導入された細胞における過剰発現遺伝子の細胞周期補正してスケーリングした発現。バイオリンプロットの上に示された両側ウィルコクソンテストｐ値は、特異的ＯＲＦ形質導入Ｔ細胞とｔＮＧＦＲ形質導入Ｔ細胞との間の遺伝子発現レベルの統計的有意性を示す。枠は、２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示し、延長線は、最大値及び最小値まで伸びている。Ｎ＝７１（ＡＤＡ）、１４７（ＡＨＣＹ）、１９０（ＡＨＮＡＫ）、１１９（ＡＫＲ１Ｃ４）、１２４（ＡＴＦ６Ｂ）、１７９（ＢＡＴＦ）、１３７（ＣＡＬＭＬ３）、１８９（ＣＤＫ１）、１２９（ＣＤＫ２）、２３６（ＣＬＩＣ１）、８４（ＣＲＬＦ２）、９１（ＣＸＣＬ１２）、８８（ＣＹＰ２７Ａ１）、１２９（ＤＢＩ）、２６（ＤＣＬＲＥ１Ｂ）、２６１（ＤＵＰＤ１）、２５（ＦＯＳＢ）、１１９（ＧＰＤ１）、１２４（ＧＰＮ３）、１９９（ＩＦＮＬ２）、６０（ＩＬ１２Ｂ）、７０（ＩＬ１ＲＮ）、１５６（ＩＴＭ２Ａ）、７４（ＬＴＢＲ）、８８（ＭＲＰＬ１８）、１６７（ＭＲＰＬ５１）、１０７（ＭＳ４Ａ３）、６９（ＮＦＹＢ）、３５５（ＮＧＦＲ）、２６１（ＲＡＮ）、１８２（ＳＬＣ１０Ａ７）、及び５６（ＺＮＦ８３０）の単一細胞。（図９Ｄ）各ＯＲＦを割り当てた細胞による、全てのＯＲＦ遺伝子の発現。各行は、ｚスコア正規化されている。（図９Ｅ）クラスター内の個別のＯＲＦ頻度の分布。ＯＲＦ細胞の数及びカイ二乗検定残存が表示される。各クラスターにおけるＯＲＦ分布が全体のＯＲＦ分布と有意に異なるかを示すカイ二乗検定ｐ値が、プロットの上に示される。各クラスターにおける刺激したＴ細胞及び休止Ｔ細胞の割合は、クラスター標識の下に示される。（図９Ｆ、図９Ｇ）休止（図９Ｆ）集団及び刺激した（図９Ｇ）集団における選択したＯＲＦ細胞の転写プロファイル間のスピアマン相関。（図９Ｈ）休止Ｔ細胞及び刺激Ｔ細胞において示されるＯＲＦを有する細胞間の最上位の差次的に発現された遺伝子の倍率変化。各条件について、（ｔＮＧＦＲ細胞と比較して）最も強い転写変化を有するＯＲＦが示される。（図９Ｉ）休止Ｔ細胞と比較した、刺激したＯＲＦ　Ｔ細胞における差次的遺伝子発現。少なくとも１つのＯＲＦにおいて有意な発現変化を有する遺伝子が示される（ＤＥＳｅｑ２調整されたｐ＜０．０５）。全ての遺伝子について、ｔＮＧＦＲ（休止）に対するｔＮＧＦＲ（刺激した）の$\log_2$倍率変化に対して正規化された、ｔＮＧＦＲ（休止）に対する各ＯＲＦ（刺激した）の$\log_2$倍率変化を示す。各クラスター中の目的の遺伝子が標識されている。（図９Ｊ）ＯＲＦ細胞における平均ＴＣＲクローンタイプ多様性。

【図９Ｇ】ＯＲＦ及びそれらの転写効果を特定するＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑを示す。（図９Ａ）ゲルビーズバーコードによって特定される細胞の品質パラメータ。陰性、シングレット、及びダブレットは、細胞ハッシングに基づいて割り当てられる。（図９Ｂ）各ＯＲＦに割り当てられた細胞中の刺激したＴ細胞及び休止Ｔ細胞の割合。刺激した細胞及び休止細胞の有意にシフトした（不均一な）分布を有するＯＲＦについて、カイ二乗検定ｐ値が示される。（図９Ｃ）それぞれのＯＲＦ及び陰性対照（ｔＮＧＦＲ）で形質導入された細胞における過剰発現遺伝子の細胞周期補正してスケーリングした発現。バイオリンプロットの上に示された両側ウィルコクソンテストｐ値は、特異的ＯＲＦ形質導入Ｔ細胞とｔＮＧＦＲ形質導入Ｔ細胞との間の遺伝子発現レベルの統計的有意性を示す。枠は、２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示し、延長線は、最大値及び最小値まで伸びている。Ｎ＝７１（ＡＤＡ）、１４７（ＡＨＣＹ）、１９０（ＡＨＮＡＫ）、１１９（ＡＫＲ１Ｃ４）、１２４（ＡＴＦ６Ｂ）、１７９（ＢＡＴＦ）、１３７（ＣＡＬＭＬ３）、１８９（ＣＤＫ１）、１２９（ＣＤＫ２）、２３６（ＣＬＩＣ１）、８４（ＣＲＬＦ２）、９１（ＣＸＣＬ１２）、８８（ＣＹＰ２７Ａ１）、１２９（ＤＢＩ）、２６（ＤＣＬＲＥ１Ｂ）、２６１（ＤＵＰＤ１）、２５（ＦＯＳＢ）、１１９（ＧＰＤ１）、１２４（ＧＰＮ３）、１９９（ＩＦＮＬ２）、６０（ＩＬ１２Ｂ）、７０（ＩＬ１ＲＮ）、１５６（ＩＴＭ２Ａ）、７４（ＬＴＢＲ）、８８（ＭＲＰＬ１８）、１６７（ＭＲＰＬ５１）、１０７（ＭＳ４Ａ３）、６９（ＮＦＹＢ）、３５５（ＮＧＦＲ）、２６１（ＲＡＮ）、１８２（ＳＬＣ１０Ａ７）、及び５６（ＺＮＦ８３０）の単一細胞。（図９Ｄ）各ＯＲＦを割り当てた細胞による、全てのＯＲＦ遺伝子の発現。各行は、ｚスコア正規化されている。（図９Ｅ）クラスター内の個別のＯＲＦ頻度の分布。ＯＲＦ細胞の数及びカイ二乗検定残存が表示される。各クラスターにおけるＯＲＦ分布が全体のＯＲＦ分布と有意に異なるかを示すカイ二乗検定ｐ値が、プロットの上に示される。各クラスターにおける刺激したＴ細胞及び休止Ｔ細胞の割合は、クラスター標識の下に示される。（図９Ｆ、図９Ｇ）休止（図９Ｆ）集団及び刺激した（図９Ｇ）集団における選択したＯＲＦ細胞の転写プロファイル間のスピアマン相関。（図９Ｈ）休止Ｔ細胞及び刺激Ｔ細胞において示されるＯＲＦを有する細胞間の最上位の差次的に発現された遺伝子の倍率変化。各条件について、（ｔＮＧＦＲ細胞と比較して）最も強い転写変化を有するＯＲＦが示される。（図９Ｉ）休止Ｔ細胞と比較した、刺激したＯＲＦ　Ｔ細胞における差次的遺伝子発現。少なくとも１つのＯＲＦにおいて有意な発現変化を有する遺伝子が示される（ＤＥＳｅｑ２調整されたｐ＜０．０５）。全ての遺伝子について、ｔＮＧＦＲ（休止）に対するｔＮＧＦＲ（刺激した）の$\log_2$倍率変化に対して正規化された、ｔＮＧＦＲ（休止）に対する各ＯＲＦ（刺激した）の$\log_2$倍率変化を示す。各クラスター中の目的の遺伝子が標識されている。（図９Ｊ）ＯＲＦ細胞における平均ＴＣＲクローンタイプ多様性。

【図９Ｈ】ＯＲＦ及びそれらの転写効果を特定するＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑを示す。（図９Ａ）ゲルビーズバーコードによって特定される細胞の品質パラメータ。陰性、シングレット、及びダブレットは、細胞ハッシングに基づいて割り当てられる。（図９Ｂ）各ＯＲＦに割り当てられた細胞中の刺激したＴ細胞及び休止Ｔ細胞の割合。刺激した細胞及び休止細胞の有意にシフトした（不均一な）分布を有するＯＲＦについて、カイ二乗検定ｐ値が示される。（図９Ｃ）それぞれのＯＲＦ及び陰性対照（ｔＮＧＦＲ）で形質導入された細胞における過剰発現遺伝子の細胞周期補正してスケーリングした発現。バイオリンプロットの上に示された両側ウィルコクソンテストｐ値は、特異的ＯＲＦ形質導入Ｔ細胞とｔＮＧＦＲ形質導入Ｔ細胞との間の遺伝子発現レベルの統計的有意性を示す。枠は、２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示し、延長線は、最大値及び最小値まで伸びている。Ｎ＝７１（ＡＤＡ）、１４７（ＡＨＣＹ）、１９０（ＡＨＮＡＫ）、１１９（ＡＫＲ１Ｃ４）、１２４（ＡＴＦ６Ｂ）、１７９（ＢＡＴＦ）、１３７（ＣＡＬＭＬ３）、１８９（ＣＤＫ１）、１２９（ＣＤＫ２）、２３６（ＣＬＩＣ１）、８４（ＣＲＬＦ２）、９１（ＣＸＣＬ１２）、８８（ＣＹＰ２７Ａ１）、１２９（ＤＢＩ）、２６（ＤＣＬＲＥ１Ｂ）、２６１（ＤＵＰＤ１）、２５（ＦＯＳＢ）、１１９（ＧＰＤ１）、１２４（ＧＰＮ３）、１９９（ＩＦＮＬ２）、６０（ＩＬ１２Ｂ）、７０（ＩＬ１ＲＮ）、１５

６（ＩＴＭ２Ａ）、７４（ＬＴＢＲ）、８８（ＭＲＰＬ１８）、１６７（ＭＲＰＬ５１）、１０７（ＭＳ４Ａ３）、６９（ＮＦＹＢ）、３５５（ＮＧＦＲ）、２６１（ＲＡＮ）、１８２（ＳＬＣ１０Ａ７）、及び５６（ＺＮＦ８３０）の単一細胞。（図９Ｄ）各ＯＲＦを割り当てた細胞による、全てのＯＲＦ遺伝子の発現。各行は、ｚスコア正規化されている。（図９Ｅ）クラスター内の個別のＯＲＦ頻度の分布。ＯＲＦ細胞の数及びカイ二乗検定残存が表示される。各クラスターにおけるＯＲＦ分布が全体のＯＲＦ分布と有意に異なるかを示すカイ二乗検定ｐ値が、プロットの上に示される。各クラスターにおける刺激したＴ細胞及び休止Ｔ細胞の割合は、クラスター標識の下に示される。（図９Ｆ、図９Ｇ）休止（図９Ｆ）集団及び刺激した（図９Ｇ）集団における選択したＯＲＦ細胞の転写プロファイル間のスピアマン相関。（図９Ｈ）休止Ｔ細胞及び刺激Ｔ細胞において示されるＯＲＦを有する細胞間の最上位の差次的に発現された遺伝子の倍率変化。各条件について、（ｔＮＧＦＲ細胞と比較して）最も強い転写変化を有するＯＲＦが示される。（図９Ｉ）休止Ｔ細胞と比較した、刺激したＯＲＦ　Ｔ細胞における差次的遺伝子発現。少なくとも１つのＯＲＦにおいて有意な発現変化を有する遺伝子が示される（ＤＥＳｅｑ２調整されたｐ＜０．０５）。全ての遺伝子について、ｔＮＧＦＲ（休止）に対するｔＮＧＦＲ（刺激した）の$\log_2$倍率変化に対して正規化された、ｔＮＧＦＲ（休止）に対する各ＯＲＦ（刺激した）の$\log_2$倍率変化を示す。各クラスター中の目的の遺伝子が標識されている。（図９Ｊ）ＯＲＦ細胞における平均ＴＣＲクローンタイプ多様性。

【図９Ｉ】ＯＲＦ及びそれらの転写効果を特定するＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑを示す。（図９Ａ）ゲルビーズバーコードによって特定される細胞の品質パラメータ。陰性、シングレット、及びダブレットは、細胞ハッシングに基づいて割り当てられる。（図９Ｂ）各ＯＲＦに割り当てられた細胞中の刺激したＴ細胞及び休止Ｔ細胞の割合。刺激した細胞及び休止細胞の有意にシフトした（不均一な）分布を有するＯＲＦについて、カイ二乗検定ｐ値が示される。（図９Ｃ）それぞれのＯＲＦ及び陰性対照（ｔＮＧＦＲ）で形質導入された細胞における過剰発現遺伝子の細胞周期補正してスケーリングした発現。バイオリンプロットの上に示された両側ウィルコクソンテストｐ値は、特異的ＯＲＦ形質導入Ｔ細胞とｔＮＧＦＲ形質導入Ｔ細胞との間の遺伝子発現レベルの統計的有意性を示す。枠は、２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示し、延長線は、最大値及び最小値まで伸びている。Ｎ＝７１（ＡＤＡ）、１４７（ＡＨＣＹ）、１９０（ＡＨＮＡＫ）、１１９（ＡＫＲ１Ｃ４）、１２４（ＡＴＦ６Ｂ）、１７９（ＢＡＴＦ）、１３７（ＣＡＬＭＬ３）、１８９（ＣＤＫ１）、１２９（ＣＤＫ２）、２３６（ＣＬＩＣ１）、８４（ＣＲＬＦ２）、９１（ＣＸＣＬ１２）、８８（ＣＹＰ２７Ａ１）、１２９（ＤＢＩ）、２６（ＤＣＬＲＥ１Ｂ）、２６１（ＤＵＰＤ１）、２５（ＦＯＳＢ）、１１９（ＧＰＤ１）、１２４（ＧＰＮ３）、１９９（ＩＦＮＬ２）、６０（ＩＬ１２Ｂ）、７０（ＩＬ１ＲＮ）、１５６（ＩＴＭ２Ａ）、７４（ＬＴＢＲ）、８８（ＭＲＰＬ１８）、１６７（ＭＲＰＬ５１）、１０７（ＭＳ４Ａ３）、６９（ＮＦＹＢ）、３５５（ＮＧＦＲ）、２６１（ＲＡＮ）、１８２（ＳＬＣ１０Ａ７）、及び５６（ＺＮＦ８３０）の単一細胞。（図９Ｄ）各ＯＲＦを割り当てた細胞による、全てのＯＲＦ遺伝子の発現。各行は、ｚスコア正規化されている。（図９Ｅ）クラスター内の個別のＯＲＦ頻度の分布。ＯＲＦ細胞の数及びカイ二乗検定残存が表示される。各クラスターにおけるＯＲＦ分布が全体のＯＲＦ分布と有意に異なるかを示すカイ二乗検定ｐ値が、プロットの上に示される。各クラスターにおける刺激したＴ細胞及び休止Ｔ細胞の割合は、クラスター標識の下に示される。（図９Ｆ、図９Ｇ）休止（図９Ｆ）集団及び刺激した（図９Ｇ）集団における選択したＯＲＦ細胞の転写プロファイル間のスピアマン相関。（図９Ｈ）休止Ｔ細胞及び刺激Ｔ細胞において示されるＯＲＦを有する細胞間の最上位の差次的に発現された遺伝子の倍率変化。各条件について、（ｔＮＧＦＲ細胞と比較して）最も強い転写変化を有するＯＲＦが示される。（図９Ｉ）休止Ｔ細胞と比較した、刺激したＯＲＦ　Ｔ細胞における差次的遺伝子発現。少なくとも１つのＯＲＦにおいて有意な発現変化を有する遺伝子が示される（ＤＥＳｅｑ２調整されたｐ＜０．０５）。全ての遺伝子について、ｔＮＧＦＲ（休止）に対するｔＮＧＦＲ（刺激した）の$\log_2$倍率変化に対して正規化された、ｔＮＧＦＲ（休止）に対する各ＯＲ

Ｆ（刺激した）のｌｏｇ$_2$倍率変化を示す。各クラスター中の目的の遺伝子が標識されている。（図９Ｊ）ＯＲＦ細胞における平均ＴＣＲクローンタイプ多様性。
【図９Ｊ】ＯＲＦ及びそれらの転写効果を特定するＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑを示す。（図９Ａ）ゲルビーズバーコードによって特定される細胞の品質パラメータ。陰性、シングレット、及びダブレットは、細胞ハッシングに基づいて割り当てられる。（図９Ｂ）各ＯＲＦに割り当てられた細胞中の刺激したＴ細胞及び休止Ｔ細胞の割合。刺激した細胞及び休止細胞の有意にシフトした（不均一な）分布を有するＯＲＦについて、カイ二乗検定ｐ値が示される。（図９Ｃ）それぞれのＯＲＦ及び陰性対照（ｔＮＧＦＲ）で形質導入された細胞における過剰発現遺伝子の細胞周期補正してスケーリングした発現。バイオリンプロットの上に示された両側ウィルコクソンテストｐ値は、特異的ＯＲＦ形質導入Ｔ細胞とｔＮＧＦＲ形質導入Ｔ細胞との間の遺伝子発現レベルの統計的有意性を示す。枠は、２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示し、延長線は、最大値及び最小値まで伸びている。Ｎ＝７１（ＡＤＡ）、１４７（ＡＨＣＹ）、１９０（ＡＨＮＡＫ）、１１９（ＡＫＲ１Ｃ４）、１２４（ＡＴＦ６Ｂ）、１７９（ＢＡＴＦ）、１３７（ＣＡＬＭＬ３）、１８９（ＣＤＫ１）、１２９（ＣＤＫ２）、２３６（ＣＬＩＣ１）、８４（ＣＲＬＦ２）、９１（ＣＸＣＬ１２）、８８（ＣＹＰ２７Ａ１）、１２９（ＤＢＩ）、２６（ＤＣＬＲＥ１Ｂ）、２６１（ＤＵＰＤ１）、２５（ＦＯＳＢ）、１１９（ＧＰＤ１）、１２４（ＧＰＮ３）、１９９（ＩＦＮＬ２）、６０（ＩＬ１２Ｂ）、７０（ＩＬ１ＲＮ）、１５６（ＩＴＭ２Ａ）、７４（ＬＴＢＲ）、８８（ＭＲＰＬ１８）、１６７（ＭＲＰＬ５１）、１０７（ＭＳ４Ａ３）、６９（ＮＦＹＢ）、３５５（ＮＧＦＲ）、２６１（ＲＡＮ）、１８２（ＳＬＣ１０Ａ７）、及び５６（ＺＮＦ８３０）の単一細胞。（図９Ｄ）各ＯＲＦを割り当てた細胞による、全てのＯＲＦ遺伝子の発現。各行は、ｚスコア正規化されている。（図９Ｅ）クラスター内の個別のＯＲＦ頻度の分布。ＯＲＦ細胞の数及びカイ二乗検定残存が表示される。各クラスターにおけるＯＲＦ分布が全体のＯＲＦ分布と有意に異なるかを示すカイ二乗検定ｐ値が、プロットの上に示される。各クラスターにおける刺激したＴ細胞及び休止Ｔ細胞の割合は、クラスター標識の下に示される。（図９Ｆ、図９Ｇ）休止（図９Ｆ）集団及び刺激した（図９Ｇ）集団における選択したＯＲＦ細胞の転写プロファイル間のスピアマン相関。（図９Ｈ）休止Ｔ細胞及び刺激Ｔ細胞において示されるＯＲＦを有する細胞間の最上位の差次的に発現された遺伝子の倍率変化。各条件について、（ｔＮＧＦＲ細胞と比較して）最も強い転写変化を有するＯＲＦが示される。（図９Ｉ）休止Ｔ細胞と比較した、刺激したＯＲＦ　Ｔ細胞における差次的遺伝子発現。少なくとも１つのＯＲＦにおいて有意な発現変化を有する遺伝子が示される（ＤＥＳｅｑ２調整されたｐ＜０．０５）。全ての遺伝子について、ｔＮＧＦＲ（休止）に対するｔＮＧＦＲ（刺激した）のｌｏｇ$_2$倍率変化に対して正規化された、ｔＮＧＦＲ（休止）に対する各ＯＲＦ（刺激した）のｌｏｇ$_2$倍率変化を示す。各クラスター中の目的の遺伝子が標識されている。（図９Ｊ）ＯＲＦ細胞における平均ＴＣＲクローンタイプ多様性。
【図１０Ａ】Ｔ細胞におけるＬＴＢＲ過剰発現の機能分析を示す。（図１０Ａ）遺伝子型－組織発現（ＧＴＥｘ）プロジェクトｖ８$^{75}$（ｎ＝９４８ドナー）からの示されたヒト初代組織におけるＬＴＢＲ発現。枠は２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示す。（図１０Ｂ）２名のドナーからの細胞３１，０２１個からの末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）におけるＬＴＢＲ発現$^{76}$。示される細胞型は、単一細胞トランスクリプトームのハーモニーｔＳＮＥクラスタリングに由来する。（図１０Ｃ）単一細胞又はバルクＲＮＡ－ｓｅｑで特定されたｔＮＧＦＲ細胞と比較した、ＬＴＢＲ細胞における有意に上方調節された遺伝子間のオーバーラップ。（図１０Ｄ、図１０Ｅ）ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ形質導入Ｔ細胞におけるＴＣＦ１発現。（図１０Ｄ）ＴＣＦ１発現の代表的なヒストグラム及びＴＣＦ１＋細胞のためのゲート（破線）、並びに（図１０Ｅ）ＴＣＦ１$^+$細胞の定量化が示される（ｎ＝３の生物学的複製）。（図１０Ｆ～図１０Ｈ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞におけるＩＣＡＭ－１、ＣＤ７０、ＣＤ７４、及びＭＨＣ－ＩＩ発現。ＣＤ３／ＣＤ２８刺激後のＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞における発現の、ｎ＝３ドナー（ＣＤ８$^+$）又はｎ＝４ドナー（ＣＤ４$^+$）における代表的なヒストグラム（図１０Ｆ）、定量化

（図１０Ｇ）、及び時間経過（図１０Ｈ）（ｎ＝３の生物学的複製）。（図１０Ｉ）ＮＧＦＲ及びＬＴＢＲ形質導入Ｔ細胞の分化表現型（ｎ＝４ドナー、別々にＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$）。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。分化は、ＣＤ４５ＲＯ及びＣＣＲ７発現に基づいて定義された（ナイーブ：ＣＤ４５ＲＯ$^{ｎｅｇ}$　ＣＣＲ７$^{+}$、ＣＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$　ＣＣＲ７$^{+}$、ＥＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$　ＣＣＲ７$^{ｎｅｇ}$、エフェクターＣＤ４５ＲＯ$^{ｎｅｇ}$　ＣＣＲ７$^{ｎｅｇ}$）。（図１０Ｊ）ＣＤ３／ＣＤ２８刺激後のＴ細胞生存率の代表的なドットプロット。生存細胞は、左下象限にある。（図１０Ｋ）ＣＤ３／ＣＤ２８で４日間再刺激したか、又は非刺激のままにしたかのいずれかである、ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲレンチウイルスで形質導入したＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞の細胞生存率（各々３つの生物学的複製を有するｎ＝２のドナー）。（図１０Ｌ、図１０Ｍ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞を、最大３ラウンドの刺激のために、３日毎に３：１の過剰ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズで刺激した。繰り返した刺激後、ＴＩＭ－３及びＬＡＧ－３の発現（図１０Ｌ）を休止細胞で測定し、ＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌（図１０Ｍ）を再刺激した細胞で測定した（ｎ＝３の生物学的複製）。パネル図１０Ｅ、図１０Ｉ、及び図１０Ｋにおける統計的有意性：両側独立ｔ検定、パネル図１０Ｇ：両側対応ｔ検定。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１０Ｂ】Ｔ細胞におけるＬＴＢＲ過剰発現の機能分析を示す。（図１０Ａ）遺伝子型－組織発現（ＧＴＥｘ）プロジェクトｖ８[75]（ｎ＝９４８ドナー）からの示されたヒト初代組織におけるＬＴＢＲ発現。枠は２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示す。（図１０Ｂ）２名のドナーからの細胞３１，０２１個からの末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）におけるＬＴＢＲ発現[76]。示される細胞型は、単一細胞トランスクリプトームのハーモニーｔＳＮＥクラスタリングに由来する。（図１０Ｃ）単一細胞又はバルクＲＮＡ－ｓｅｑで特定されたｔＮＧＦＲ細胞と比較した、ＬＴＢＲ細胞における有意に上方調節された遺伝子間のオーバーラップ。（図１０Ｄ、図１０Ｅ）ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ形質導入Ｔ細胞におけるＴＣＦ１発現。（図１０Ｄ）ＴＣＦ１発現の代表的なヒストグラム及びＴＣＦ１＋細胞のためのゲート（破線）、並びに（図１０Ｅ）ＴＣＦ１$^{+}$細胞の定量化が示される（ｎ＝３の生物学的複製）。（図１０Ｆ～図１０Ｈ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞におけるＩＣＡＭ－１、ＣＤ７０、ＣＤ７４、及びＭＨＣ－ＩＩ発現。ＣＤ３／ＣＤ２８刺激後のＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞における発現の、ｎ＝３ドナー（ＣＤ８$^{+}$）又はｎ＝４ドナー（ＣＤ４$^{+}$）における代表的なヒストグラム（図１０Ｆ）、定量化（図１０Ｇ）、及び時間経過（図１０Ｈ）（ｎ＝３の生物学的複製）。（図１０Ｉ）ＮＧＦＲ及びＬＴＢＲ形質導入Ｔ細胞の分化表現型（ｎ＝４ドナー、別々にＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$）。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。分化は、ＣＤ４５ＲＯ及びＣＣＲ７発現に基づいて定義された（ナイーブ：ＣＤ４５ＲＯ$^{ｎｅｇ}$　ＣＣＲ７$^{+}$、ＣＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$　ＣＣＲ７$^{+}$、ＥＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$　ＣＣＲ７$^{ｎｅｇ}$、エフェクターＣＤ４５ＲＯ$^{ｎｅｇ}$　ＣＣＲ７$^{ｎｅｇ}$）。（図１０Ｊ）ＣＤ３／ＣＤ２８刺激後のＴ細胞生存率の代表的なドットプロット。生存細胞は、左下象限にある。（図１０Ｋ）ＣＤ３／ＣＤ２８で４日間再刺激したか、又は非刺激のままにしたかのいずれかである、ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲレンチウイルスで形質導入したＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞の細胞生存率（各々３つの生物学的複製を有するｎ＝２のドナー）。（図１０Ｌ、図１０Ｍ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞を、最大３ラウンドの刺激のために、３日毎に３：１の過剰ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズで刺激した。繰り返した刺激後、ＴＩＭ－３及びＬＡＧ－３の発現（図１０Ｌ）を休止細胞で測定し、ＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌（図１０Ｍ）を再刺激した細胞で測定した（ｎ＝３の生物学的複製）。パネル図１０Ｅ、図１０Ｉ、及び図１０Ｋにおける統計的有意性：両側独立ｔ検定、パネル図１０Ｇ：両側対応ｔ検定。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１０Ｃ】Ｔ細胞におけるＬＴＢＲ過剰発現の機能分析を示す。（図１０Ａ）遺伝子型－組織発現（ＧＴＥｘ）プロジェクトｖ８[75]（ｎ＝９４８ドナー）からの示されたヒト初代組織におけるＬＴＢＲ発現。枠は２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示す。（図１０Ｂ）２名のドナーからの細胞３１，０２１個からの末梢血単核細胞（Ｐ

ＢＭＣ）におけるＬＴＢＲ発現[76]。示される細胞型は、単一細胞トランスクリプトームのハーモニーｔＳＮＥクラスタリングに由来する。（図１０Ｃ）単一細胞又はバルクＲＮＡ－ｓｅｑで特定されたｔＮＧＦＲ細胞と比較した、ＬＴＢＲ細胞における有意に上方調節された遺伝子間のオーバーラップ。（図１０Ｄ、図１０Ｅ）ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ形質導入Ｔ細胞におけるＴＣＦ１発現。（図１０Ｄ）ＴＣＦ１発現の代表的なヒストグラム及びＴＣＦ１＋細胞のためのゲート（破線）、並びに（図１０Ｅ）ＴＣＦ１$^{+}$細胞の定量化が示される（ｎ＝３の生物学的複製）。（図１０Ｆ～図１０Ｈ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞におけるＩＣＡＭ－１、ＣＤ７０、ＣＤ７４、及びＭＨＣ－ＩＩ発現。ＣＤ３／ＣＤ２８刺激後のＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞における発現の、ｎ＝３ドナー（ＣＤ８$^{+}$）又はｎ＝４ドナー（ＣＤ４$^{+}$）における代表的なヒストグラム（図１０Ｆ）、定量化（図１０Ｇ）、及び時間経過（図１０Ｈ）（ｎ＝３の生物学的複製）。（図１０Ｉ）ＮＧＦＲ及びＬＴＢＲ形質導入Ｔ細胞の分化表現型（ｎ＝４ドナー、別々にＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$）。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。分化は、ＣＤ４５ＲＯ及びＣＣＲ７発現に基づいて定義された（ナイーブ：ＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{+}$、ＣＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$　ＣＣＲ７$^{+}$、ＥＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$　ＣＣＲ７$^{neg}$、エフェクターＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{neg}$）。（図１０Ｊ）ＣＤ３／ＣＤ２８刺激後のＴ細胞生存率の代表的なドットプロット。生存細胞は、左下象限にある。（図１０Ｋ）ＣＤ３／ＣＤ２８で４日間再刺激したか、又は非刺激のままにしたかのいずれかである、ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲレンチウイルスで形質導入したＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞の細胞生存率（各々３つの生物学的複製を有するｎ＝２のドナー）。（図１０Ｌ、図１０Ｍ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞を、最大３ラウンドの刺激のために、３日毎に３：１の過剰ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズで刺激した。繰り返した刺激後、ＴＩＭ－３及びＬＡＧ－３の発現（図１０Ｌ）を休止細胞で測定し、ＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌（図１０Ｍ）を再刺激した細胞で測定した（ｎ＝３の生物学的複製）。パネル図１０Ｅ、図１０Ｉ、及び図１０Ｋにおける統計的有意性：両側独立ｔ検定、パネル図１０Ｇ：両側対応ｔ検定。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１０Ｄ】Ｔ細胞におけるＬＴＢＲ過剰発現の機能分析を示す。（図１０Ａ）遺伝子型－組織発現（ＧＴＥｘ）プロジェクトｖ８[75]（ｎ＝９４８ドナー）からの示されたヒト初代組織におけるＬＴＢＲ発現。枠は２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示す。（図１０Ｂ）２名のドナーからの細胞３１，０２１個からの末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）におけるＬＴＢＲ発現[76]。示される細胞型は、単一細胞トランスクリプトームのハーモニーｔＳＮＥクラスタリングに由来する。（図１０Ｃ）単一細胞又はバルクＲＮＡ－ｓｅｑで特定されたｔＮＧＦＲ細胞と比較した、ＬＴＢＲ細胞における有意に上方調節された遺伝子間のオーバーラップ。（図１０Ｄ、図１０Ｅ）ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ形質導入Ｔ細胞におけるＴＣＦ１発現。（図１０Ｄ）ＴＣＦ１発現の代表的なヒストグラム及びＴＣＦ１＋細胞のためのゲート（破線）、並びに（図１０Ｅ）ＴＣＦ１$^{+}$細胞の定量化が示される（ｎ＝３の生物学的複製）。（図１０Ｆ～図１０Ｈ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞におけるＩＣＡＭ－１、ＣＤ７０、ＣＤ７４、及びＭＨＣ－ＩＩ発現。ＣＤ３／ＣＤ２８刺激後のＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞における発現の、ｎ＝３ドナー（ＣＤ８$^{+}$）又はｎ＝４ドナー（ＣＤ４$^{+}$）における代表的なヒストグラム（図１０Ｆ）、定量化（図１０Ｇ）、及び時間経過（図１０Ｈ）（ｎ＝３の生物学的複製）。（図１０Ｉ）ＮＧＦＲ及びＬＴＢＲ形質導入Ｔ細胞の分化表現型（ｎ＝４ドナー、別々にＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$）。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。分化は、ＣＤ４５ＲＯ及びＣＣＲ７発現に基づいて定義された（ナイーブ：ＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{+}$、ＣＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$　ＣＣＲ７$^{+}$、ＥＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$　ＣＣＲ７$^{neg}$、エフェクターＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{neg}$）。（図１０Ｊ）ＣＤ３／ＣＤ２８刺激後のＴ細胞生存率の代表的なドットプロット。生存細胞は、左下象限にある。（図１０Ｋ）ＣＤ３／ＣＤ２８で４日間再刺激したか、又は非刺激のままにしたかのいずれかである、ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲレンチウイルスで形質導入したＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞の細胞生存率（各々３つの生物学的複製を有するｎ＝２のドナー）。（図１０Ｌ、図１０Ｍ）ＬＴＢＲ及びｔ

ＮＧＦＲ細胞を、最大３ラウンドの刺激のために、３日毎に３：１の過剰ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズで刺激した。繰り返した刺激後、ＴＩＭ－３及びＬＡＧ－３の発現（図１０Ｌ）を休止細胞で測定し、ＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌（図１０Ｍ）を再刺激した細胞で測定した（ｎ＝３の生物学的複製）。パネル図１０Ｅ、図１０Ｉ、及び図１０Ｋにおける統計的有意性：両側独立ｔ検定、パネル図１０Ｇ：両側対応ｔ検定。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１０Ｅ】Ｔ細胞におけるＬＴＢＲ過剰発現の機能分析を示す。（図１０Ａ）遺伝子型－組織発現（ＧＴＥｘ）プロジェクトｖ８[75]（ｎ＝９４８ドナー）からの示されたヒト初代組織におけるＬＴＢＲ発現。枠は２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示す。（図１０Ｂ）２名のドナーからの細胞３１，０２１個からの末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）におけるＬＴＢＲ発現[76]。示される細胞型は、単一細胞トランスクリプトームのハーモニーｔＳＮＥクラスタリングに由来する。（図１０Ｃ）単一細胞又はバルクＲＮＡ－ｓｅｑで特定されたｔＮＧＦＲ細胞と比較した、ＬＴＢＲ細胞における有意に上方調節された遺伝子間のオーバーラップ。（図１０Ｄ、図１０Ｅ）ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ形質導入Ｔ細胞におけるＴＣＦ１発現。（図１０Ｄ）ＴＣＦ１発現の代表的なヒストグラム及びＴＣＦ１＋細胞のためのゲート（破線）、並びに（図１０Ｅ）ＴＣＦ１$^{+}$細胞の定量化が示される（ｎ＝３の生物学的複製）。（図１０Ｆ～図１０Ｈ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞におけるＩＣＡＭ－１、ＣＤ７０、ＣＤ７４、及びＭＨＣ－ＩＩ発現。ＣＤ３／ＣＤ２８刺激後のＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞における発現の、ｎ＝３ドナー（ＣＤ８$^{+}$）又はｎ＝４ドナー（ＣＤ４$^{+}$）における代表的なヒストグラム（図１０Ｆ）、定量化（図１０Ｇ）、及び時間経過（図１０Ｈ）（ｎ＝３の生物学的複製）。（図１０Ｉ）ＮＧＦＲ及びＬＴＢＲ形質導入Ｔ細胞の分化表現型（ｎ＝４ドナー、別々にＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$）。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。分化は、ＣＤ４５ＲＯ及びＣＣＲ７発現に基づいて定義された（ナイーブ：ＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{+}$、ＣＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$　ＣＣＲ７$^{+}$、ＥＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$　ＣＣＲ７$^{neg}$、エフェクターＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{neg}$）。（図１０Ｊ）ＣＤ３／ＣＤ２８刺激後のＴ細胞生存率の代表的なドットプロット。生存細胞は、左下象限にある。（図１０Ｋ）ＣＤ３／ＣＤ２８で４日間再刺激したか、又は非刺激のままにしたかのいずれかである、ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲレンチウイルスで形質導入したＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞の細胞生存率（各々３つの生物学的複製を有するｎ＝２のドナー）。（図１０Ｌ、図１０Ｍ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞を、最大３ラウンドの刺激のために、３日毎に３：１の過剰ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズで刺激した。繰り返した刺激後、ＴＩＭ－３及びＬＡＧ－３の発現（図１０Ｌ）を休止細胞で測定し、ＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌（図１０Ｍ）を再刺激した細胞で測定した（ｎ＝３の生物学的複製）。パネル図１０Ｅ、図１０Ｉ、及び図１０Ｋにおける統計的有意性：両側独立ｔ検定、パネル図１０Ｇ：両側対応ｔ検定。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１０Ｆ】Ｔ細胞におけるＬＴＢＲ過剰発現の機能分析を示す。（図１０Ａ）遺伝子型－組織発現（ＧＴＥｘ）プロジェクトｖ８[75]（ｎ＝９４８ドナー）からの示されたヒト初代組織におけるＬＴＢＲ発現。枠は２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示す。（図１０Ｂ）２名のドナーからの細胞３１，０２１個からの末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）におけるＬＴＢＲ発現[76]。示される細胞型は、単一細胞トランスクリプトームのハーモニーｔＳＮＥクラスタリングに由来する。（図１０Ｃ）単一細胞又はバルクＲＮＡ－ｓｅｑで特定されたｔＮＧＦＲ細胞と比較した、ＬＴＢＲ細胞における有意に上方調節された遺伝子間のオーバーラップ。（図１０Ｄ、図１０Ｅ）ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ形質導入Ｔ細胞におけるＴＣＦ１発現。（図１０Ｄ）ＴＣＦ１発現の代表的なヒストグラム及びＴＣＦ１＋細胞のためのゲート（破線）、並びに（図１０Ｅ）ＴＣＦ１$^{+}$細胞の定量化が示される（ｎ＝３の生物学的複製）。（図１０Ｆ～図１０Ｈ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞におけるＩＣＡＭ－１、ＣＤ７０、ＣＤ７４、及びＭＨＣ－ＩＩ発現。ＣＤ３／ＣＤ２８刺激後のＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞における発現の、ｎ＝３ドナー（ＣＤ８$^{+}$）又はｎ＝４ドナー（ＣＤ４$^{+}$）における代表的なヒストグラム（図１０Ｆ）、定量化

（図１０Ｇ）、及び時間経過（図１０Ｈ）（ｎ＝３の生物学的複製）。（図１０Ｉ）ＮＧＦＲ及びＬＴＢＲ形質導入Ｔ細胞の分化表現型（ｎ＝４ドナー、別々にＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$）。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。分化は、ＣＤ４５ＲＯ及びＣＣＲ７発現に基づいて定義された（ナイーブ：ＣＤ４５ＲＯ$^{ｎｅｇ}$　ＣＣＲ７$^{+}$、ＣＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$　ＣＣＲ７$^{+}$、ＥＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$　ＣＣＲ７$^{ｎｅｇ}$、エフェクターＣＤ４５ＲＯ$^{ｎｅｇ}$　ＣＣＲ７$^{ｎｅｇ}$）。（図１０Ｊ）ＣＤ３／ＣＤ２８刺激後のＴ細胞生存率の代表的なドットプロット。生存細胞は、左下象限にある。（図１０Ｋ）ＣＤ３／ＣＤ２８で４日間再刺激したか、又は非刺激のままにしたかのいずれかである、ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲレンチウイルスで形質導入したＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞の細胞生存率（各々３つの生物学的複製を有するｎ＝２のドナー）。（図１０Ｌ、図１０Ｍ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞を、最大３ラウンドの刺激のために、３日毎に３：１の過剰ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズで刺激した。繰り返した刺激後、ＴＩＭ－３及びＬＡＧ－３の発現（図１０Ｌ）を休止細胞で測定し、ＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌（図１０Ｍ）を再刺激した細胞で測定した（ｎ＝３の生物学的複製）。パネル図１０Ｅ、図１０Ｉ、及び図１０Ｋにおける統計的有意性：両側独立ｔ検定、パネル図１０Ｇ：両側対応ｔ検定。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１０Ｇ】Ｔ細胞におけるＬＴＢＲ過剰発現の機能分析を示す。（図１０Ａ）遺伝子型－組織発現（ＧＴＥｘ）プロジェクトｖ８[75]（ｎ＝９４８ドナー）からの示されたヒト初代組織におけるＬＴＢＲ発現。枠は２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示す。（図１０Ｂ）２名のドナーからの細胞３１，０２１個からの末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）におけるＬＴＢＲ発現[76]。示される細胞型は、単一細胞トランスクリプトームのハーモニーｔＳＮＥクラスタリングに由来する。（図１０Ｃ）単一細胞又はバルクＲＮＡ－ｓｅｑで特定されたｔＮＧＦＲ細胞と比較した、ＬＴＢＲ細胞における有意に上方調節された遺伝子間のオーバーラップ。（図１０Ｄ、図１０Ｅ）ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ形質導入Ｔ細胞におけるＴＣＦ１発現。（図１０Ｄ）ＴＣＦ１発現の代表的なヒストグラム及びＴＣＦ１＋細胞のためのゲート（破線）、並びに（図１０Ｅ）ＴＣＦ１$^{+}$細胞の定量化が示される（ｎ＝３の生物学的複製）。（図１０Ｆ～図１０Ｈ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞におけるＩＣＡＭ－１、ＣＤ７０、ＣＤ７４、及びＭＨＣ－ＩＩ発現。ＣＤ３／ＣＤ２８刺激後のＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞における発現の、ｎ＝３ドナー（ＣＤ８$^{+}$）又はｎ＝４ドナー（ＣＤ４$^{+}$）における代表的なヒストグラム（図１０Ｆ）、定量化（図１０Ｇ）、及び時間経過（図１０Ｈ）（ｎ＝３の生物学的複製）。（図１０Ｉ）ＮＧＦＲ及びＬＴＢＲ形質導入Ｔ細胞の分化表現型（ｎ＝４ドナー、別々にＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$）。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。分化は、ＣＤ４５ＲＯ及びＣＣＲ７発現に基づいて定義された（ナイーブ：ＣＤ４５ＲＯ$^{ｎｅｇ}$　ＣＣＲ７$^{+}$、ＣＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$　ＣＣＲ７$^{+}$、ＥＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$　ＣＣＲ７$^{ｎｅｇ}$、エフェクターＣＤ４５ＲＯ$^{ｎｅｇ}$　ＣＣＲ７$^{ｎｅｇ}$）。（図１０Ｊ）ＣＤ３／ＣＤ２８刺激後のＴ細胞生存率の代表的なドットプロット。生存細胞は、左下象限にある。（図１０Ｋ）ＣＤ３／ＣＤ２８で４日間再刺激したか、又は非刺激のままにしたかのいずれかである、ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲレンチウイルスで形質導入したＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞の細胞生存率（各々３つの生物学的複製を有するｎ＝２のドナー）。（図１０Ｌ、図１０Ｍ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞を、最大３ラウンドの刺激のために、３日毎に３：１の過剰ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズで刺激した。繰り返した刺激後、ＴＩＭ－３及びＬＡＧ－３の発現（図１０Ｌ）を休止細胞で測定し、ＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌（図１０Ｍ）を再刺激した細胞で測定した（ｎ＝３の生物学的複製）。パネル図１０Ｅ、図１０Ｉ、及び図１０Ｋにおける統計的有意性：両側独立ｔ検定、パネル図１０Ｇ：両側対応ｔ検定。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１０Ｈ】Ｔ細胞におけるＬＴＢＲ過剰発現の機能分析を示す。（図１０Ａ）遺伝子型－組織発現（ＧＴＥｘ）プロジェクトｖ８[75]（ｎ＝９４８ドナー）からの示されたヒト初代組織におけるＬＴＢＲ発現。枠は２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示す。（図１０Ｂ）２名のドナーからの細胞３１，０２１個からの末梢血単核細胞（Ｐ

ＢＭＣ）におけるＬＴＢＲ発現[76]。示される細胞型は、単一細胞トランスクリプトームのハーモニーｔＳＮＥクラスタリングに由来する。（図１０Ｃ）単一細胞又はバルクＲＮＡ－ｓｅｑで特定されたｔＮＧＦＲ細胞と比較した、ＬＴＢＲ細胞における有意に上方調節された遺伝子間のオーバーラップ。（図１０Ｄ、図１０Ｅ）ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ形質導入Ｔ細胞におけるＴＣＦ１発現。（図１０Ｄ）ＴＣＦ１発現の代表的なヒストグラム及びＴＣＦ１＋細胞のためのゲート（破線）、並びに（図１０Ｅ）ＴＣＦ１$^{+}$細胞の定量化が示される（ｎ＝３の生物学的複製）。（図１０Ｆ～図１０Ｈ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞におけるＩＣＡＭ－１、ＣＤ７０、ＣＤ７４、及びＭＨＣ－ＩＩ発現。ＣＤ３／ＣＤ２８刺激後のＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞における発現の、ｎ＝３ドナー（ＣＤ８$^{+}$）又はｎ＝４ドナー（ＣＤ４$^{+}$）における代表的なヒストグラム（図１０Ｆ）、定量化（図１０Ｇ）、及び時間経過（図１０Ｈ）（ｎ＝３の生物学的複製）。（図１０Ｉ）ＮＧＦＲ及びＬＴＢＲ形質導入Ｔ細胞の分化表現型（ｎ＝４ドナー、別々にＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$）。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。分化は、ＣＤ４５ＲＯ及びＣＣＲ７発現に基づいて定義された（ナイーブ：ＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{+}$、ＣＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$　ＣＣＲ７$^{+}$、ＥＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$　ＣＣＲ７$^{neg}$、エフェクターＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{neg}$）。（図１０Ｊ）ＣＤ３／ＣＤ２８刺激後のＴ細胞生存率の代表的なドットプロット。生存細胞は、左下象限にある。（図１０Ｋ）ＣＤ３／ＣＤ２８で４日間再刺激したか、又は非刺激のままにしたかのいずれかである、ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲレンチウイルスで形質導入したＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞の細胞生存率（各々３つの生物学的複製を有するｎ＝２のドナー）。（図１０Ｌ、図１０Ｍ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞を、最大３ラウンドの刺激のために、３日毎に３：１の過剰ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズで刺激した。繰り返した刺激後、ＴＩＭ－３及びＬＡＧ－３の発現（図１０Ｌ）を休止細胞で測定し、ＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌（図１０Ｍ）を再刺激した細胞で測定した（ｎ＝３の生物学的複製）。パネル図１０Ｅ、図１０Ｉ、及び図１０Ｋにおける統計的有意性：両側独立ｔ検定、パネル図１０Ｇ：両側対応ｔ検定。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１０Ｉ】Ｔ細胞におけるＬＴＢＲ過剰発現の機能分析を示す。（図１０Ａ）遺伝子型－組織発現（ＧＴＥｘ）プロジェクトｖ８[75]（ｎ＝９４８ドナー）からの示されたヒト初代組織におけるＬＴＢＲ発現。枠は２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示す。（図１０Ｂ）２名のドナーからの細胞３１，０２１個からの末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）におけるＬＴＢＲ発現[76]。示される細胞型は、単一細胞トランスクリプトームのハーモニーｔＳＮＥクラスタリングに由来する。（図１０Ｃ）単一細胞又はバルクＲＮＡ－ｓｅｑで特定されたｔＮＧＦＲ細胞と比較した、ＬＴＢＲ細胞における有意に上方調節された遺伝子間のオーバーラップ。（図１０Ｄ、図１０Ｅ）ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ形質導入Ｔ細胞におけるＴＣＦ１発現。（図１０Ｄ）ＴＣＦ１発現の代表的なヒストグラム及びＴＣＦ１＋細胞のためのゲート（破線）、並びに（図１０Ｅ）ＴＣＦ１$^{+}$細胞の定量化が示される（ｎ＝３の生物学的複製）。（図１０Ｆ～図１０Ｈ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞におけるＩＣＡＭ－１、ＣＤ７０、ＣＤ７４、及びＭＨＣ－ＩＩ発現。ＣＤ３／ＣＤ２８刺激後のＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞における発現の、ｎ＝３ドナー（ＣＤ８$^{+}$）又はｎ＝４ドナー（ＣＤ４$^{+}$）における代表的なヒストグラム（図１０Ｆ）、定量化（図１０Ｇ）、及び時間経過（図１０Ｈ）（ｎ＝３の生物学的複製）。（図１０Ｉ）ＮＧＦＲ及びＬＴＢＲ形質導入Ｔ細胞の分化表現型（ｎ＝４ドナー、別々にＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$）。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。分化は、ＣＤ４５ＲＯ及びＣＣＲ７発現に基づいて定義された（ナイーブ：ＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{+}$、ＣＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$　ＣＣＲ７$^{+}$、ＥＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$　ＣＣＲ７$^{neg}$、エフェクターＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{neg}$）。（図１０Ｊ）ＣＤ３／ＣＤ２８刺激後のＴ細胞生存率の代表的なドットプロット。生存細胞は、左下象限にある。（図１０Ｋ）ＣＤ３／ＣＤ２８で４日間再刺激したか、又は非刺激のままにしたかのいずれかである、ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲレンチウイルスで形質導入したＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞の細胞生存率（各々３つの生物学的複製を有するｎ＝２のドナー）。（図１０Ｌ、図１０Ｍ）ＬＴＢＲ及びｔ

ＮＧＦＲ細胞を、最大３ラウンドの刺激のために、３日毎に３：１の過剰ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズで刺激した。繰り返した刺激後、ＴＩＭ－３及びＬＡＧ－３の発現（図１０Ｌ）を休止細胞で測定し、ＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌（図１０Ｍ）を再刺激した細胞で測定した（ｎ＝３の生物学的複製）。パネル図１０Ｅ、図１０Ｉ、及び図１０Ｋにおける統計的有意性：両側独立ｔ検定、パネル図１０Ｇ：両側対応ｔ検定。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１０Ｊ】Ｔ細胞におけるＬＴＢＲ過剰発現の機能分析を示す。（図１０Ａ）遺伝子型－組織発現（ＧＴＥｘ）プロジェクトｖ８[75]（ｎ＝９４８ドナー）からの示されたヒト初代組織におけるＬＴＢＲ発現。枠は２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示す。（図１０Ｂ）２名のドナーからの細胞３１，０２１個からの末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）におけるＬＴＢＲ発現[76]。示される細胞型は、単一細胞トランスクリプトームのハーモニーｔＳＮＥクラスタリングに由来する。（図１０Ｃ）単一細胞又はバルクＲＮＡ－ｓｅｑで特定されたｔＮＧＦＲ細胞と比較した、ＬＴＢＲ細胞における有意に上方調節された遺伝子間のオーバーラップ。（図１０Ｄ、図１０Ｅ）ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ形質導入Ｔ細胞におけるＴＣＦ１発現。（図１０Ｄ）ＴＣＦ１発現の代表的なヒストグラム及びＴＣＦ１＋細胞のためのゲート（破線）、並びに（図１０Ｅ）ＴＣＦ１$^{+}$細胞の定量化が示される（ｎ＝３の生物学的複製）。（図１０Ｆ～図１０Ｈ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞におけるＩＣＡＭ－１、ＣＤ７０、ＣＤ７４、及びＭＨＣ－ＩＩ発現。ＣＤ３／ＣＤ２８刺激後のＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞における発現の、ｎ＝３ドナー（ＣＤ８$^{+}$）又はｎ＝４ドナー（ＣＤ４$^{+}$）における代表的なヒストグラム（図１０Ｆ）、定量化（図１０Ｇ）、及び時間経過（図１０Ｈ）（ｎ＝３の生物学的複製）。（図１０Ｉ）ＮＧＦＲ及びＬＴＢＲ形質導入Ｔ細胞の分化表現型（ｎ＝４ドナー、別々にＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$）。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。分化は、ＣＤ４５ＲＯ及びＣＣＲ７発現に基づいて定義された（ナイーブ：ＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{+}$、ＣＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$　ＣＣＲ７$^{+}$、ＥＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$　ＣＣＲ７$^{neg}$、エフェクターＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{neg}$）。（図１０Ｊ）ＣＤ３／ＣＤ２８刺激後のＴ細胞生存率の代表的なドットプロット。生存細胞は、左下象限にある。（図１０Ｋ）ＣＤ３／ＣＤ２８で４日間再刺激したか、又は非刺激のままにしたかのいずれかである、ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲレンチウイルスで形質導入したＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞の細胞生存率（各々３つの生物学的複製を有するｎ＝２のドナー）。（図１０Ｌ、図１０Ｍ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞を、最大３ラウンドの刺激のために、３日毎に３：１の過剰ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズで刺激した。繰り返した刺激後、ＴＩＭ－３及びＬＡＧ－３の発現（図１０Ｌ）を休止細胞で測定し、ＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌（図１０Ｍ）を再刺激した細胞で測定した（ｎ＝３の生物学的複製）。パネル図１０Ｅ、図１０Ｉ、及び図１０Ｋにおける統計的有意性：両側独立ｔ検定、パネル図１０Ｇ：両側対応ｔ検定。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１０Ｋ】Ｔ細胞におけるＬＴＢＲ過剰発現の機能分析を示す。（図１０Ａ）遺伝子型－組織発現（ＧＴＥｘ）プロジェクトｖ８[75]（ｎ＝９４８ドナー）からの示されたヒト初代組織におけるＬＴＢＲ発現。枠は２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示す。（図１０Ｂ）２名のドナーからの細胞３１，０２１個からの末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）におけるＬＴＢＲ発現[76]。示される細胞型は、単一細胞トランスクリプトームのハーモニーｔＳＮＥクラスタリングに由来する。（図１０Ｃ）単一細胞又はバルクＲＮＡ－ｓｅｑで特定されたｔＮＧＦＲ細胞と比較した、ＬＴＢＲ細胞における有意に上方調節された遺伝子間のオーバーラップ。（図１０Ｄ、図１０Ｅ）ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ形質導入Ｔ細胞におけるＴＣＦ１発現。（図１０Ｄ）ＴＣＦ１発現の代表的なヒストグラム及びＴＣＦ１＋細胞のためのゲート（破線）、並びに（図１０Ｅ）ＴＣＦ１$^{+}$細胞の定量化が示される（ｎ＝３の生物学的複製）。（図１０Ｆ～図１０Ｈ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞におけるＩＣＡＭ－１、ＣＤ７０、ＣＤ７４、及びＭＨＣ－ＩＩ発現。ＣＤ３／ＣＤ２８刺激後のＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞における発現の、ｎ＝３ドナー（ＣＤ８$^{+}$）又はｎ＝４ドナー（ＣＤ４$^{+}$）における代表的なヒストグラム（図１０Ｆ）、定量化

（図１０Ｇ）、及び時間経過（図１０Ｈ）（ｎ＝３の生物学的複製）。（図１０Ｉ）ＮＧＦＲ及びＬＴＢＲ形質導入Ｔ細胞の分化表現型（ｎ＝４ドナー、別々にＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$）。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。分化は、ＣＤ４５ＲＯ及びＣＣＲ７発現に基づいて定義された（ナイーブ：ＣＤ４５ＲＯ$^{ｎｅｇ}$　ＣＣＲ７$^{+}$、ＣＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$　ＣＣＲ７$^{+}$、ＥＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$　ＣＣＲ７$^{ｎｅｇ}$、エフェクターＣＤ４５ＲＯ$^{ｎｅｇ}$　ＣＣＲ７$^{ｎｅｇ}$）。（図１０Ｊ）ＣＤ３／ＣＤ２８刺激後のＴ細胞生存率の代表的なドットプロット。生存細胞は、左下象限にある。（図１０Ｋ）ＣＤ３／ＣＤ２８で４日間再刺激したか、又は非刺激のままにしたかのいずれかである、ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲレンチウイルスで形質導入したＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞の細胞生存率（各々３つの生物学的複製を有するｎ＝２のドナー）。（図１０Ｌ、図１０Ｍ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞を、最大３ラウンドの刺激のために、３日毎に３：１の過剰ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズで刺激した。繰り返した刺激後、ＴＩＭ－３及びＬＡＧ－３の発現（図１０Ｌ）を休止細胞で測定し、ＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌（図１０Ｍ）を再刺激した細胞で測定した（ｎ＝３の生物学的複製）。パネル図１０Ｅ、図１０Ｉ、及び図１０Ｋにおける統計的有意性：両側独立ｔ検定、パネル図１０Ｇ：両側対応ｔ検定。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１０Ｌ】Ｔ細胞におけるＬＴＢＲ過剰発現の機能分析を示す。（図１０Ａ）遺伝子型－組織発現（ＧＴＥｘ）プロジェクトｖ８[75]（ｎ＝９４８ドナー）からの示されたヒト初代組織におけるＬＴＢＲ発現。枠は２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示す。（図１０Ｂ）２名のドナーからの細胞３１，０２１個からの末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）におけるＬＴＢＲ発現[76]。示される細胞型は、単一細胞トランスクリプトームのハーモニーｔＳＮＥクラスタリングに由来する。（図１０Ｃ）単一細胞又はバルクＲＮＡ－ｓｅｑで特定されたｔＮＧＦＲ細胞と比較した、ＬＴＢＲ細胞における有意に上方調節された遺伝子間のオーバーラップ。（図１０Ｄ、図１０Ｅ）ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ形質導入Ｔ細胞におけるＴＣＦ１発現。（図１０Ｄ）ＴＣＦ１発現の代表的なヒストグラム及びＴＣＦ１＋細胞のためのゲート（破線）、並びに（図１０Ｅ）ＴＣＦ１$^{+}$細胞の定量化が示される（ｎ＝３の生物学的複製）。（図１０Ｆ～図１０Ｈ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞におけるＩＣＡＭ－１、ＣＤ７０、ＣＤ７４、及びＭＨＣ－ＩＩ発現。ＣＤ３／ＣＤ２８刺激後のＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞における発現の、ｎ＝３ドナー（ＣＤ８$^{+}$）又はｎ＝４ドナー（ＣＤ４$^{+}$）における代表的なヒストグラム（図１０Ｆ）、定量化（図１０Ｇ）、及び時間経過（図１０Ｈ）（ｎ＝３の生物学的複製）。（図１０Ｉ）ＮＧＦＲ及びＬＴＢＲ形質導入Ｔ細胞の分化表現型（ｎ＝４ドナー、別々にＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$）。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。分化は、ＣＤ４５ＲＯ及びＣＣＲ７発現に基づいて定義された（ナイーブ：ＣＤ４５ＲＯ$^{ｎｅｇ}$　ＣＣＲ７$^{+}$、ＣＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$　ＣＣＲ７$^{+}$、ＥＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$　ＣＣＲ７$^{ｎｅｇ}$、エフェクターＣＤ４５ＲＯ$^{ｎｅｇ}$　ＣＣＲ７$^{ｎｅｇ}$）。（図１０Ｊ）ＣＤ３／ＣＤ２８刺激後のＴ細胞生存率の代表的なドットプロット。生存細胞は、左下象限にある。（図１０Ｋ）ＣＤ３／ＣＤ２８で４日間再刺激したか、又は非刺激のままにしたかのいずれかである、ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲレンチウイルスで形質導入したＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞の細胞生存率（各々３つの生物学的複製を有するｎ＝２のドナー）。（図１０Ｌ、図１０Ｍ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞を、最大３ラウンドの刺激のために、３日毎に３：１の過剰ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズで刺激した。繰り返した刺激後、ＴＩＭ－３及びＬＡＧ－３の発現（図１０Ｌ）を休止細胞で測定し、ＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌（図１０Ｍ）を再刺激した細胞で測定した（ｎ＝３の生物学的複製）。パネル図１０Ｅ、図１０Ｉ、及び図１０Ｋにおける統計的有意性：両側独立ｔ検定、パネル図１０Ｇ：両側対応ｔ検定。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１０Ｍ】Ｔ細胞におけるＬＴＢＲ過剰発現の機能分析を示す。（図１０Ａ）遺伝子型－組織発現（ＧＴＥｘ）プロジェクトｖ８[75]（ｎ＝９４８ドナー）からの示されたヒト初代組織におけるＬＴＢＲ発現。枠は２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示す。（図１０Ｂ）２名のドナーからの細胞３１，０２１個からの末梢血単核細胞（Ｐ

ＢＭＣ）におけるＬＴＢＲ発現[76]。示される細胞型は、単一細胞トランスクリプトームのハーモニーｔＳＮＥクラスタリングに由来する。（図１０Ｃ）単一細胞又はバルクＲＮＡ－ｓｅｑで特定されたｔＮＧＦＲ細胞と比較した、ＬＴＢＲ細胞における有意に上方調節された遺伝子間のオーバーラップ。（図１０Ｄ、図１０Ｅ）ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ形質導入Ｔ細胞におけるＴＣＦ１発現。（図１０Ｄ）ＴＣＦ１発現の代表的なヒストグラム及びＴＣＦ１＋細胞のためのゲート（破線）、並びに（図１０Ｅ）ＴＣＦ１$^{+}$細胞の定量化が示される（ｎ＝３の生物学的複製）。（図１０Ｆ～図１０Ｈ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞におけるＩＣＡＭ－１、ＣＤ７０、ＣＤ７４、及びＭＨＣ－ＩＩ発現。ＣＤ３／ＣＤ２８刺激後のＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞における発現の、ｎ＝３ドナー（ＣＤ８$^{+}$）又はｎ＝４ドナー（ＣＤ４$^{+}$）における代表的なヒストグラム（図１０Ｆ）、定量化（図１０Ｇ）、及び時間経過（図１０Ｈ）（ｎ＝３の生物学的複製）。（図１０Ｉ）ＮＧＦＲ及びＬＴＢＲ形質導入Ｔ細胞の分化表現型（ｎ＝４ドナー、別々にＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$）。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。分化は、ＣＤ４５ＲＯ及びＣＣＲ７発現に基づいて定義された（ナイーブ：ＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{+}$、ＣＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$　ＣＣＲ７$^{+}$、ＥＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$　ＣＣＲ７$^{neg}$、エフェクターＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{neg}$）。（図１０Ｊ）ＣＤ３／ＣＤ２８刺激後のＴ細胞生存率の代表的なドットプロット。生存細胞は、左下象限にある。（図１０Ｋ）ＣＤ３／ＣＤ２８で４日間再刺激したか、又は非刺激のままにしたかのいずれかである、ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲレンチウイルスで形質導入したＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞の細胞生存率（各々３つの生物学的複製を有するｎ＝２のドナー）。（図１０Ｌ、図１０Ｍ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞を、最大３ラウンドの刺激のために、３日毎に３：１の過剰ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズで刺激した。繰り返した刺激後、ＴＩＭ－３及びＬＡＧ－３の発現（図１０Ｌ）を休止細胞で測定し、ＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌（図１０Ｍ）を再刺激した細胞で測定した（ｎ＝３の生物学的複製）。パネル図１０Ｅ、図１０Ｉ、及び図１０Ｋにおける統計的有意性：両側独立ｔ検定、パネル図１０Ｇ：両側対応ｔ検定。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１１Ａ】ｍＲＮＡを介した、又は欠失及び点変異体を有する、ＬＴＢＲリガンド及びＬＴＢＲの発現を示す。（図１１Ａ）ＣＤ３／ＣＤ２８抗体を用いた２４時間刺激後のＩＬ２分泌。示される場合、組換え可溶性ＬＴＡ（１ｎｇ／ｍＬ）又はＬＩＧＨＴ（１０ｎｇ／ｍＬ）を、ＣＤ３／ＣＤ２８抗体と一緒に添加した。１名のドナーからのＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞を三重で試験した。（図１１Ｂ、図１１Ｃ）２名のドナーからのＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞を、ＣＤ３／ＣＤ２８抗体又は組換え可溶性ＬＴＡ若しくはＬＩＧＨＴと２４時間共インキュベートし、次いでＩＬ２（図１１Ｂ）及びＩＦＮγ（図１１Ｃ）を測定した。（ｎ＝３生物学的複製）。（図１０Ｄ、図１０Ｅ）培養期間中、ＩＬ２単独又はＬＴＡ（１ｎｇ／ｍＬ）若しくはＬＩＧＨＴ（１０ｎｇ／ｍＬ）のいずれかとともにインキュベートしたｔＮＧＦＲ及びＬＴＢＲ形質導入Ｔ細胞の再刺激後の分化表現型（図１０Ｄ）又は増殖（図１０Ｅ）（ｎ＝３の生物学的複製）。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。独立した両側ｔ検定ｐ値が示される。（図１１Ｆ、図１１Ｉ）ｍＲＮＡヌクレオフェクションを介した一過性ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ発現（図１０１Ｆ）。Ｔ細胞を、ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　ｍＲＮＡでヌクレオフェクトし（ｎ＝３の生物学的複製）、ＬＴＢＲ（図１１Ｇ）、ｔＮＧＦＲ（図１１Ｈ）、又はＬＴＢＲ細胞内で上方調節された４つの遺伝子（図１１Ｉ）の表面発現を２１日間にわたってモニタリングした。各時点で、標的遺伝子の発現を、該当したｔＮＧＦＲ対照に対して正規化した。（図１１Ｊ）ＦＬＡＧタグ付きＬＴＢＲ変異体の概略図。（図１１Ｋ）ＬＴＢＲ変異体で形質導入したＴ細胞におけるＬＴＢＲ及びＦＬＡＧ発現。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１１Ｂ】ｍＲＮＡを介した、又は欠失及び点変異体を有する、ＬＴＢＲリガンド及びＬＴＢＲの発現を示す。（図１１Ａ）ＣＤ３／ＣＤ２８抗体を用いた２４時間刺激後のＩＬ２分泌。示される場合、組換え可溶性ＬＴＡ（１ｎｇ／ｍＬ）又はＬＩＧＨＴ（１０ｎｇ／ｍＬ）を、ＣＤ３／ＣＤ２８抗体と一緒に添加した。１名のドナーからのＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞を三重で試験した。（図１１Ｂ、図１１Ｃ）２名のドナーからのＣＤ４$^{+}$及びＣＤ

８$^{+}$　Ｔ細胞を、ＣＤ３／ＣＤ２８抗体又は組換え可溶性ＬＴＡ若しくはＬＩＧＨＴと２４時間共インキュベートし、次いでＩＬ２（図１１Ｂ）及びＩＦＮγ（図１１Ｃ）を測定した。（ｎ＝３生物学的複製）。（図１０Ｄ、図１０Ｅ）培養期間中、ＩＬ２単独又はＬＴＡ（１ｎｇ／ｍＬ）若しくはＬＩＧＨＴ（１０ｎｇ／ｍＬ）のいずれかとともにインキュベートしたｔＮＧＦＲ及びＬＴＢＲ形質導入Ｔ細胞の再刺激後の分化表現型（図１０Ｄ）又は増殖（図１０Ｅ）（ｎ＝３の生物学的複製）。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。独立した両側ｔ検定ｐ値が示される。（図１１Ｆ、図１１Ｉ）ｍＲＮＡヌクレオフェクションを介した一過性ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ発現（図１０１Ｆ）。Ｔ細胞を、ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　ｍＲＮＡでヌクレオフェクトし（ｎ＝３の生物学的複製）、ＬＴＢＲ（図１１Ｇ）、ｔＮＧＦＲ（図１１Ｈ）、又はＬＴＢＲ細胞内で上方調節された４つの遺伝子（図１１Ｉ）の表面発現を２１日間にわたってモニタリングした。各時点で、標的遺伝子の発現を、該当したｔＮＧＦＲ対照に対して正規化した。（図１１Ｊ）ＦＬＡＧタグ付きＬＴＢＲ変異体の概略図。（図１１Ｋ）ＬＴＢＲ変異体で形質導入したＴ細胞におけるＬＴＢＲ及びＦＬＡＧ発現。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１１Ｃ】ｍＲＮＡを介した、又は欠失及び点変異体を有する、ＬＴＢＲリガンド及びＬＴＢＲの発現を示す。（図１１Ａ）ＣＤ３／ＣＤ２８抗体を用いた２４時間刺激後のＩＬ２分泌。示される場合、組換え可溶性ＬＴＡ（１ｎｇ／ｍＬ）又はＬＩＧＨＴ（１０ｎｇ／ｍＬ）を、ＣＤ３／ＣＤ２８抗体と一緒に添加した。１名のドナーからのＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞を三重で試験した。（図１１Ｂ、図１１Ｃ）２名のドナーからのＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞を、ＣＤ３／ＣＤ２８抗体又は組換え可溶性ＬＴＡ若しくはＬＩＧＨＴと２４時間共インキュベートし、次いでＩＬ２（図１１Ｂ）及びＩＦＮγ（図１１Ｃ）を測定した。（ｎ＝３生物学的複製）。（図１０Ｄ、図１０Ｅ）培養期間中、ＩＬ２単独又はＬＴＡ（１ｎｇ／ｍＬ）若しくはＬＩＧＨＴ（１０ｎｇ／ｍＬ）のいずれかとともにインキュベートしたｔＮＧＦＲ及びＬＴＢＲ形質導入Ｔ細胞の再刺激後の分化表現型（図１０Ｄ）又は増殖（図１０Ｅ）（ｎ＝３の生物学的複製）。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。独立した両側ｔ検定ｐ値が示される。（図１１Ｆ、図１１Ｉ）ｍＲＮＡヌクレオフェクションを介した一過性ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ発現（図１０１Ｆ）。Ｔ細胞を、ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　ｍＲＮＡでヌクレオフェクトし（ｎ＝３の生物学的複製）、ＬＴＢＲ（図１１Ｇ）、ｔＮＧＦＲ（図１１Ｈ）、又はＬＴＢＲ細胞内で上方調節された４つの遺伝子（図１１Ｉ）の表面発現を２１日間にわたってモニタリングした。各時点で、標的遺伝子の発現を、該当したｔＮＧＦＲ対照に対して正規化した。（図１１Ｊ）ＦＬＡＧタグ付きＬＴＢＲ変異体の概略図。（図１１Ｋ）ＬＴＢＲ変異体で形質導入したＴ細胞におけるＬＴＢＲ及びＦＬＡＧ発現。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１１Ｄ】ｍＲＮＡを介した、又は欠失及び点変異体を有する、ＬＴＢＲリガンド及びＬＴＢＲの発現を示す。（図１１Ａ）ＣＤ３／ＣＤ２８抗体を用いた２４時間刺激後のＩＬ２分泌。示される場合、組換え可溶性ＬＴＡ（１ｎｇ／ｍＬ）又はＬＩＧＨＴ（１０ｎｇ／ｍＬ）を、ＣＤ３／ＣＤ２８抗体と一緒に添加した。１名のドナーからのＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞を三重で試験した。（図１１Ｂ、図１１Ｃ）２名のドナーからのＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞を、ＣＤ３／ＣＤ２８抗体又は組換え可溶性ＬＴＡ若しくはＬＩＧＨＴと２４時間共インキュベートし、次いでＩＬ２（図１１Ｂ）及びＩＦＮγ（図１１Ｃ）を測定した。（ｎ＝３生物学的複製）。（図１０Ｄ、図１０Ｅ）培養期間中、ＩＬ２単独又はＬＴＡ（１ｎｇ／ｍＬ）若しくはＬＩＧＨＴ（１０ｎｇ／ｍＬ）のいずれかとともにインキュベートしたｔＮＧＦＲ及びＬＴＢＲ形質導入Ｔ細胞の再刺激後の分化表現型（図１０Ｄ）又は増殖（図１０Ｅ）（ｎ＝３の生物学的複製）。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。独立した両側ｔ検定ｐ値が示される。（図１１Ｆ、図１１Ｉ）ｍＲＮＡヌクレオフェクションを介した一過性ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ発現（図１０１Ｆ）。Ｔ細胞を、ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　ｍＲＮＡでヌクレオフェクトし（ｎ＝３の生物学的複製）、ＬＴＢＲ（図１１Ｇ）、ｔＮＧＦＲ（図１１Ｈ）、又はＬＴＢＲ細胞内で上方調節された４つの遺伝子（図１１Ｉ）の表面発現を２１日間にわたってモニタリングした。各時点で、標的遺伝子の発現を、該当したｔＮＧＦＲ対照に対して正規化した。（図１

１Ｊ）ＦＬＡＧタグ付きＬＴＢＲ変異体の概略図。（図１１Ｋ）ＬＴＢＲ変異体で形質導入したＴ細胞におけるＬＴＢＲ及びＦＬＡＧ発現。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１１Ｅ】ｍＲＮＡを介した、又は欠失及び点変異体を有する、ＬＴＢＲリガンド及びＬＴＢＲの発現を示す。（図１１Ａ）ＣＤ３／ＣＤ２８抗体を用いた２４時間刺激後のＩＬ２分泌。示される場合、組換え可溶性ＬＴＡ（１ｎｇ／ｍＬ）又はＬＩＧＨＴ（１０ｎｇ／ｍＬ）を、ＣＤ３／ＣＤ２８抗体と一緒に添加した。１名のドナーからのＣＤ４$^+$ Ｔ細胞を三重で試験した。（図１１Ｂ、図１１Ｃ）２名のドナーからのＣＤ４$^+$及びＣＤ８$^+$　Ｔ細胞を、ＣＤ３／ＣＤ２８抗体又は組換え可溶性ＬＴＡ若しくはＬＩＧＨＴと２４時間共インキュベートし、次いでＩＬ２（図１１Ｂ）及びＩＦＮγ（図１１Ｃ）を測定した。（ｎ＝３生物学的複製）。（図１０Ｄ、図１０Ｅ）培養期間中、ＩＬ２単独又はＬＴＡ（１ｎｇ／ｍＬ）若しくはＬＩＧＨＴ（１０ｎｇ／ｍＬ）のいずれかとともにインキュベートしたｔＮＧＦＲ及びＬＴＢＲ形質導入Ｔ細胞の再刺激後の分化表現型（図１０Ｄ）又は増殖（図１０Ｅ）（ｎ＝３の生物学的複製）。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。独立した両側ｔ検定ｐ値が示される。（図１１Ｆ、図１１Ｉ）ｍＲＮＡヌクレオフェクションを介した一過性ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ発現（図１０１Ｆ）。Ｔ細胞を、ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　ｍＲＮＡでヌクレオフェクトし（ｎ＝３の生物学的複製）、ＬＴＢＲ（図１１Ｇ）、ｔＮＧＦＲ（図１１Ｈ）、又はＬＴＢＲ細胞内で上方調節された４つの遺伝子（図１１Ｉ）の表面発現を２１日間にわたってモニタリングした。各時点で、標的遺伝子の発現を、該当したｔＮＧＦＲ対照に対して正規化した。（図１１Ｊ）ＦＬＡＧタグ付きＬＴＢＲ変異体の概略図。（図１１Ｋ）ＬＴＢＲ変異体で形質導入したＴ細胞におけるＬＴＢＲ及びＦＬＡＧ発現。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１１Ｆ】ｍＲＮＡを介した、又は欠失及び点変異体を有する、ＬＴＢＲリガンド及びＬＴＢＲの発現を示す。（図１１Ａ）ＣＤ３／ＣＤ２８抗体を用いた２４時間刺激後のＩＬ２分泌。示される場合、組換え可溶性ＬＴＡ（１ｎｇ／ｍＬ）又はＬＩＧＨＴ（１０ｎｇ／ｍＬ）を、ＣＤ３／ＣＤ２８抗体と一緒に添加した。１名のドナーからのＣＤ４$^+$ Ｔ細胞を三重で試験した。（図１１Ｂ、図１１Ｃ）２名のドナーからのＣＤ４$^+$及びＣＤ８$^+$　Ｔ細胞を、ＣＤ３／ＣＤ２８抗体又は組換え可溶性ＬＴＡ若しくはＬＩＧＨＴと２４時間共インキュベートし、次いでＩＬ２（図１１Ｂ）及びＩＦＮγ（図１１Ｃ）を測定した。（ｎ＝３生物学的複製）。（図１０Ｄ、図１０Ｅ）培養期間中、ＩＬ２単独又はＬＴＡ（１ｎｇ／ｍＬ）若しくはＬＩＧＨＴ（１０ｎｇ／ｍＬ）のいずれかとともにインキュベートしたｔＮＧＦＲ及びＬＴＢＲ形質導入Ｔ細胞の再刺激後の分化表現型（図１０Ｄ）又は増殖（図１０Ｅ）（ｎ＝３の生物学的複製）。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。独立した両側ｔ検定ｐ値が示される。（図１１Ｆ、図１１Ｉ）ｍＲＮＡヌクレオフェクションを介した一過性ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ発現（図１０１Ｆ）。Ｔ細胞を、ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　ｍＲＮＡでヌクレオフェクトし（ｎ＝３の生物学的複製）、ＬＴＢＲ（図１１Ｇ）、ｔＮＧＦＲ（図１１Ｈ）、又はＬＴＢＲ細胞内で上方調節された４つの遺伝子（図１１Ｉ）の表面発現を２１日間にわたってモニタリングした。各時点で、標的遺伝子の発現を、該当したｔＮＧＦＲ対照に対して正規化した。（図１１Ｊ）ＦＬＡＧタグ付きＬＴＢＲ変異体の概略図。（図１１Ｋ）ＬＴＢＲ変異体で形質導入したＴ細胞におけるＬＴＢＲ及びＦＬＡＧ発現。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１１Ｇ】ｍＲＮＡを介した、又は欠失及び点変異体を有する、ＬＴＢＲリガンド及びＬＴＢＲの発現を示す。（図１１Ａ）ＣＤ３／ＣＤ２８抗体を用いた２４時間刺激後のＩＬ２分泌。示される場合、組換え可溶性ＬＴＡ（１ｎｇ／ｍＬ）又はＬＩＧＨＴ（１０ｎｇ／ｍＬ）を、ＣＤ３／ＣＤ２８抗体と一緒に添加した。１名のドナーからのＣＤ４$^+$ Ｔ細胞を三重で試験した。（図１１Ｂ、図１１Ｃ）２名のドナーからのＣＤ４$^+$及びＣＤ８$^+$　Ｔ細胞を、ＣＤ３／ＣＤ２８抗体又は組換え可溶性ＬＴＡ若しくはＬＩＧＨＴと２４時間共インキュベートし、次いでＩＬ２（図１１Ｂ）及びＩＦＮγ（図１１Ｃ）を測定した。（ｎ＝３生物学的複製）。（図１０Ｄ、図１０Ｅ）培養期間中、ＩＬ２単独又はＬＴＡ（１ｎｇ／ｍＬ）若しくはＬＩＧＨＴ（１０ｎｇ／ｍＬ）のいずれかとともにインキュベートしたｔＮＧＦＲ及びＬＴＢＲ形質導入Ｔ細胞の再刺激後の分化表現型（図１０Ｄ

）又は増殖（図１０Ｅ）（ｎ＝３の生物学的複製）。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。独立した両側ｔ検定ｐ値が示される。（図１１Ｆ、図１１Ｉ）ｍＲＮＡヌクレオフェクションを介した一過性ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ発現（図１０１Ｆ）。Ｔ細胞を、ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　ｍＲＮＡでヌクレオフェクトし（ｎ＝３の生物学的複製）、ＬＴＢＲ（図１１Ｇ）、ｔＮＧＦＲ（図１１Ｈ）、又はＬＴＢＲ細胞内で上方調節された４つの遺伝子（図１１Ｉ）の表面発現を２１日間にわたってモニタリングした。各時点で、標的遺伝子の発現を、該当したｔＮＧＦＲ対照に対して正規化した。（図１１Ｊ）ＦＬＡＧタグ付きＬＴＢＲ変異体の概略図。（図１１Ｋ）ＬＴＢＲ変異体で形質導入したＴ細胞におけるＬＴＢＲ及びＦＬＡＧ発現。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１１Ｈ】ｍＲＮＡを介した、又は欠失及び点変異体を有する、ＬＴＢＲリガンド及びＬＴＢＲの発現を示す。（図１１Ａ）ＣＤ３／ＣＤ２８抗体を用いた２４時間刺激後のＩＬ２分泌。示される場合、組換え可溶性ＬＴＡ（１ｎｇ／ｍＬ）又はＬＩＧＨＴ（１０ｎｇ／ｍＬ）を、ＣＤ３／ＣＤ２８抗体と一緒に添加した。１名のドナーからのＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞を三重で試験した。（図１１Ｂ、図１１Ｃ）２名のドナーからのＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞を、ＣＤ３／ＣＤ２８抗体又は組換え可溶性ＬＴＡ若しくはＬＩＧＨＴと２４時間共インキュベートし、次いでＩＬ２（図１１Ｂ）及びＩＦＮγ（図１１Ｃ）を測定した。（ｎ＝３生物学的複製）。（図１０Ｄ、図１０Ｅ）培養期間中、ＩＬ２単独又はＬＴＡ（１ｎｇ／ｍＬ）若しくはＬＩＧＨＴ（１０ｎｇ／ｍＬ）のいずれかとともにインキュベートしたｔＮＧＦＲ及びＬＴＢＲ形質導入Ｔ細胞の再刺激後の分化表現型（図１０Ｄ）又は増殖（図１０Ｅ）（ｎ＝３の生物学的複製）。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。独立した両側ｔ検定ｐ値が示される。（図１１Ｆ、図１１Ｉ）ｍＲＮＡヌクレオフェクションを介した一過性ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ発現（図１０１Ｆ）。Ｔ細胞を、ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　ｍＲＮＡでヌクレオフェクトし（ｎ＝３の生物学的複製）、ＬＴＢＲ（図１１Ｇ）、ｔＮＧＦＲ（図１１Ｈ）、又はＬＴＢＲ細胞内で上方調節された４つの遺伝子（図１１Ｉ）の表面発現を２１日間にわたってモニタリングした。各時点で、標的遺伝子の発現を、該当したｔＮＧＦＲ対照に対して正規化した。（図１１Ｊ）ＦＬＡＧタグ付きＬＴＢＲ変異体の概略図。（図１１Ｋ）ＬＴＢＲ変異体で形質導入したＴ細胞におけるＬＴＢＲ及びＦＬＡＧ発現。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１１Ｉ】ｍＲＮＡを介した、又は欠失及び点変異体を有する、ＬＴＢＲリガンド及びＬＴＢＲの発現を示す。（図１１Ａ）ＣＤ３／ＣＤ２８抗体を用いた２４時間刺激後のＩＬ２分泌。示される場合、組換え可溶性ＬＴＡ（１ｎｇ／ｍＬ）又はＬＩＧＨＴ（１０ｎｇ／ｍＬ）を、ＣＤ３／ＣＤ２８抗体と一緒に添加した。１名のドナーからのＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞を三重で試験した。（図１１Ｂ、図１１Ｃ）２名のドナーからのＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞を、ＣＤ３／ＣＤ２８抗体又は組換え可溶性ＬＴＡ若しくはＬＩＧＨＴと２４時間共インキュベートし、次いでＩＬ２（図１１Ｂ）及びＩＦＮγ（図１１Ｃ）を測定した。（ｎ＝３生物学的複製）。（図１０Ｄ、図１０Ｅ）培養期間中、ＩＬ２単独又はＬＴＡ（１ｎｇ／ｍＬ）若しくはＬＩＧＨＴ（１０ｎｇ／ｍＬ）のいずれかとともにインキュベートしたｔＮＧＦＲ及びＬＴＢＲ形質導入Ｔ細胞の再刺激後の分化表現型（図１０Ｄ）又は増殖（図１０Ｅ）（ｎ＝３の生物学的複製）。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。独立した両側ｔ検定ｐ値が示される。（図１１Ｆ、図１１Ｉ）ｍＲＮＡヌクレオフェクションを介した一過性ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ発現（図１０１Ｆ）。Ｔ細胞を、ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　ｍＲＮＡでヌクレオフェクトし（ｎ＝３の生物学的複製）、ＬＴＢＲ（図１１Ｇ）、ｔＮＧＦＲ（図１１Ｈ）、又はＬＴＢＲ細胞内で上方調節された４つの遺伝子（図１１Ｉ）の表面発現を２１日間にわたってモニタリングした。各時点で、標的遺伝子の発現を、該当したｔＮＧＦＲ対照に対して正規化した。（図１１Ｊ）ＦＬＡＧタグ付きＬＴＢＲ変異体の概略図。（図１１Ｋ）ＬＴＢＲ変異体で形質導入したＴ細胞におけるＬＴＢＲ及びＦＬＡＧ発現。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１１Ｊ】ｍＲＮＡを介した、又は欠失及び点変異体を有する、ＬＴＢＲリガンド及びＬＴＢＲの発現を示す。（図１１Ａ）ＣＤ３／ＣＤ２８抗体を用いた２４時間刺激後のＩＬ２分泌。示される場合、組換え可溶性ＬＴＡ（１ｎｇ／ｍＬ）又はＬＩＧＨＴ（１０ｎ

ｇ／ｍＬ）を、ＣＤ３／ＣＤ２８抗体と一緒に添加した。１名のドナーからのＣＤ４＋Ｔ細胞を三重で試験した。（図１１Ｂ、図１１Ｃ）２名のドナーからのＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞を、ＣＤ３／ＣＤ２８抗体又は組換え可溶性ＬＴＡ若しくはＬＩＧＨＴと２４時間共インキュベートし、次いでＩＬ２（図１１Ｂ）及びＩＦＮγ（図１１Ｃ）を測定した。（ｎ＝３生物学的複製）。（図１０Ｄ、図１０Ｅ）培養期間中、ＩＬ２単独又はＬＴＡ（１ｎｇ／ｍＬ）若しくはＬＩＧＨＴ（１０ｎｇ／ｍＬ）のいずれかとともにインキュベートしたｔＮＧＦＲ及びＬＴＢＲ形質導入Ｔ細胞の再刺激後の分化表現型（図１０Ｄ）又は増殖（図１０Ｅ）（ｎ＝３の生物学的複製）。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。独立した両側ｔ検定ｐ値が示される。（図１１Ｆ、図１１Ｉ）ｍＲＮＡヌクレオフェクションを介した一過性ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ発現（図１０１Ｆ）。Ｔ細胞を、ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　ｍＲＮＡでヌクレオフェクトし（ｎ＝３の生物学的複製）、ＬＴＢＲ（図１１Ｇ）、ｔＮＧＦＲ（図１１Ｈ）、又はＬＴＢＲ細胞内で上方調節された４つの遺伝子（図１１Ｉ）の表面発現を２１日間にわたってモニタリングした。各時点で、標的遺伝子の発現を、該当したｔＮＧＦＲ対照に対して正規化した。（図１１Ｊ）ＦＬＡＧタグ付きＬＴＢＲ変異体の概略図。（図１１Ｋ）ＬＴＢＲ変異体で形質導入したＴ細胞におけるＬＴＢＲ及びＦＬＡＧ発現。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１１Ｋ】ｍＲＮＡを介した、又は欠失及び点変異体を有する、ＬＴＢＲリガンド及びＬＴＢＲの発現を示す。（図１１Ａ）ＣＤ３／ＣＤ２８抗体を用いた２４時間刺激後のＩＬ２分泌。示される場合、組換え可溶性ＬＴＡ（１ｎｇ／ｍＬ）又はＬＩＧＨＴ（１０ｎｇ／ｍＬ）を、ＣＤ３／ＣＤ２８抗体と一緒に添加した。１名のドナーからのＣＤ４＋Ｔ細胞を三重で試験した。（図１１Ｂ、図１１Ｃ）２名のドナーからのＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞を、ＣＤ３／ＣＤ２８抗体又は組換え可溶性ＬＴＡ若しくはＬＩＧＨＴと２４時間共インキュベートし、次いでＩＬ２（図１１Ｂ）及びＩＦＮγ（図１１Ｃ）を測定した。（ｎ＝３生物学的複製）。（図１０Ｄ、図１０Ｅ）培養期間中、ＩＬ２単独又はＬＴＡ（１ｎｇ／ｍＬ）若しくはＬＩＧＨＴ（１０ｎｇ／ｍＬ）のいずれかとともにインキュベートしたｔＮＧＦＲ及びＬＴＢＲ形質導入Ｔ細胞の再刺激後の分化表現型（図１０Ｄ）又は増殖（図１０Ｅ）（ｎ＝３の生物学的複製）。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。独立した両側ｔ検定ｐ値が示される。（図１１Ｆ、図１１Ｉ）ｍＲＮＡヌクレオフェクションを介した一過性ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ発現（図１０１Ｆ）。Ｔ細胞を、ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　ｍＲＮＡでヌクレオフェクトし（ｎ＝３の生物学的複製）、ＬＴＢＲ（図１１Ｇ）、ｔＮＧＦＲ（図１１Ｈ）、又はＬＴＢＲ細胞内で上方調節された４つの遺伝子（図１１Ｉ）の表面発現を２１日間にわたってモニタリングした。各時点で、標的遺伝子の発現を、該当したｔＮＧＦＲ対照に対して正規化した。（図１１Ｊ）ＦＬＡＧタグ付きＬＴＢＲ変異体の概略図。（図１１Ｋ）ＬＴＢＲ変異体で形質導入したＴ細胞におけるＬＴＢＲ及びＦＬＡＧ発現。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１２Ａ】ＬＴＢＲ　Ｔ細胞におけるクロマチンのアクセシビリティを示す。（図１２Ａ）休止しているか、又はＣＤ３／ＣＤ２８で２４時間刺激したかのいずれかの、ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞の全体的にアクセス可能なクロマチン領域の主成分（ＰＣ）分析。（図１２Ｂ）刺激したｔＮＧＦＲと休止ｔＮＧＦＲとの間、刺激したＬＴＢＲと休止ＬＴＢＲの間、休止ＬＴＢＲと休止ｔＮＧＦＲとの間、及び刺激したＬＴＢＲと刺激したｔＮＧＦＲとの間の差次的にアクセス可能なクロマチン領域。得られた／失われたピークの数が示される（カットオフとして、１の絶対$\log_2$倍率変化及び調整されたｐ値＜０．１を使用する）。（図１２Ｃ、図１２Ｄ）差次的に発現された（調整されたｐ＜０．０５）遺伝子についてのクロマチンアクセシビリティにおける変化（図１２Ｃ）、又は差次的にアクセス可能な（調整されたｐ＜０．０５）領域についての遺伝子発現における変化（図１２Ｄ）。両側ｔ検定ｐ値が示される。枠は、２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示し、延長線は１．５×四分位範囲まで伸びている。Ｎ＝６１４の遺伝子（図１２Ｃ）又はゲノム領域（図１２Ｄ）。（図１２Ｅ、図１２Ｆ）休止又は２４時間刺激した、ｔＮＧＦＲ細胞と比較したＬＴＢＲにおいて、より多い（図１２Ｅ）又はより少ない開放性（図１２Ｆ）の遺伝子座でのクロマチンアクセシビリティプロファイル。ｙ軸

は、正規化したリードを表す（スケール：ＢＡＴＦ３では０～８６０、ＩＬ１３では０～１９５０、ＴＲＡＦ１では０～１２３０、ＴＮＦＳＦ４では０～１０００、ＰＤＣＤ１では０～３００、ＬＡＧ３では０～２３５０）。（図１２Ｇ）休止又は刺激したＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞におけるクロマチンアクセシビリティ。各行は、該当したｔＮＧＦＲ対照よりも有意に濃縮したＬＴＢＲのピークを表す（$log_2$倍率変化＞１、ＤＥＳｅｑ２調整されたｐ値＜０．０５）。ピークは、ｋ平均クラスタリングを使用してクラスター化され、各クラスターからのピーク又はピーク付近の選択された遺伝子が示される。（図１２Ｈ）バイアス補正した偏差に基づく、各ＡＴＡＣ試料（生物学的複製）の相関。（図１２Ｉ）休止ｔＮＧＦＲ細胞と比較した、休止ＬＴＢＲ細胞における差次的にアクセス可能なクロマチン領域で濃縮された最上位転写因子（ＴＦ）モチーフ。

【図１２Ｂ】ＬＴＢＲ　Ｔ細胞におけるクロマチンのアクセシビリティを示す。（図１２Ａ）休止しているか、又はＣＤ３／ＣＤ２８で２４時間刺激したかのいずれかの、ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞の全体的にアクセス可能なクロマチン領域の主成分（ＰＣ）分析。（図１２Ｂ）刺激したｔＮＧＦＲと休止ｔＮＧＦＲとの間、刺激したＬＴＢＲと休止ＬＴＢＲの間、休止ＬＴＢＲと休止ｔＮＧＦＲとの間、及び刺激したＬＴＢＲと刺激したｔＮＧＦＲとの間の差次的にアクセス可能なクロマチン領域。得られた／失われたピークの数が示される（カットオフとして、１の絶対$log_2$倍率変化及び調整されたｐ値＜０．１を使用する）。（図１２Ｃ、図１２Ｄ）差次的に発現された（調整されたｐ＜０．０５）遺伝子についてのクロマチンアクセシビリティにおける変化（図１２Ｃ）、又は差次的にアクセス可能な（調整されたｐ＜０．０５）領域についての遺伝子発現における変化（図１２Ｄ）。両側ｔ検定ｐ値が示される。枠は、２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示し、延長線は１．５×四分位範囲まで伸びている。Ｎ＝６１４の遺伝子（図１２Ｃ）又はゲノム領域（図１２Ｄ）。（図１２Ｅ、図１２Ｆ）休止又は２４時間刺激した、ｔＮＧＦＲ細胞と比較したＬＴＢＲにおいて、より多い（図１２Ｅ）又はより少ない開放性（図１２Ｆ）の遺伝子座でのクロマチンアクセシビリティプロファイル。ｙ軸は、正規化したリードを表す（スケール：ＢＡＴＦ３では０～８６０、ＩＬ１３では０～１９５０、ＴＲＡＦ１では０～１２３０、ＴＮＦＳＦ４では０～１０００、ＰＤＣＤ１では０～３００、ＬＡＧ３では０～２３５０）。（図１２Ｇ）休止又は刺激したＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞におけるクロマチンアクセシビリティ。各行は、該当したｔＮＧＦＲ対照よりも有意に濃縮したＬＴＢＲのピークを表す（$log_2$倍率変化＞１、ＤＥＳｅｑ２調整されたｐ値＜０．０５）。ピークは、ｋ平均クラスタリングを使用してクラスター化され、各クラスターからのピーク又はピーク付近の選択された遺伝子が示される。（図１２Ｈ）バイアス補正した偏差に基づく、各ＡＴＡＣ試料（生物学的複製）の相関。（図１２Ｉ）休止ｔＮＧＦＲ細胞と比較した、休止ＬＴＢＲ細胞における差次的にアクセス可能なクロマチン領域で濃縮された最上位転写因子（ＴＦ）モチーフ。

【図１２Ｃ】ＬＴＢＲ　Ｔ細胞におけるクロマチンのアクセシビリティを示す。（図１２Ａ）休止しているか、又はＣＤ３／ＣＤ２８で２４時間刺激したかのいずれかの、ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞の全体的にアクセス可能なクロマチン領域の主成分（ＰＣ）分析。（図１２Ｂ）刺激したｔＮＧＦＲと休止ｔＮＧＦＲとの間、刺激したＬＴＢＲと休止ＬＴＢＲの間、休止ＬＴＢＲと休止ｔＮＧＦＲとの間、及び刺激したＬＴＢＲと刺激したｔＮＧＦＲとの間の差次的にアクセス可能なクロマチン領域。得られた／失われたピークの数が示される（カットオフとして、１の絶対$log_2$倍率変化及び調整されたｐ値＜０．１を使用する）。（図１２Ｃ、図１２Ｄ）差次的に発現された（調整されたｐ＜０．０５）遺伝子についてのクロマチンアクセシビリティにおける変化（図１２Ｃ）、又は差次的にアクセス可能な（調整されたｐ＜０．０５）領域についての遺伝子発現における変化（図１２Ｄ）。両側ｔ検定ｐ値が示される。枠は、２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示し、延長線は１．５×四分位範囲まで伸びている。Ｎ＝６１４の遺伝子（図１２Ｃ）又はゲノム領域（図１２Ｄ）。（図１２Ｅ、図１２Ｆ）休止又は２４時間刺激した、ｔＮＧＦＲ細胞と比較したＬＴＢＲにおいて、より多い（図１２Ｅ）又はより少ない開放性（図１２Ｆ）の遺伝子座でのクロマチンアクセシビリティプロファイル。ｙ軸

は、正規化したリードを表す（スケール：ＢＡＴＦ３では０～８６０、ＩＬ１３では０～１９５０、ＴＲＡＦ１では０～１２３０、ＴＮＦＳＦ４では０～１０００、ＰＤＣＤ１では０～３００、ＬＡＧ３では０～２３５０）。（図１２Ｇ）休止又は刺激したＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞におけるクロマチンアクセシビリティ。各行は、該当したｔＮＧＦＲ対照よりも有意に濃縮したＬＴＢＲのピークを表す（$log_2$倍率変化＞１、ＤＥＳｅｑ２調整されたｐ値＜０．０５）。ピークは、ｋ平均クラスタリングを使用してクラスター化され、各クラスターからのピーク又はピーク付近の選択された遺伝子が示される。（図１２Ｈ）バイアス補正した偏差に基づく、各ＡＴＡＣ試料（生物学的複製）の相関。（図１２Ｉ）休止ｔＮＧＦＲ細胞と比較した、休止ＬＴＢＲ細胞における差次的にアクセス可能なクロマチン領域で濃縮された最上位転写因子（ＴＦ）モチーフ。

【図１２Ｄ】ＬＴＢＲ　Ｔ細胞におけるクロマチンのアクセシビリティを示す。（図１２Ａ）休止しているか、又はＣＤ３／ＣＤ２８で２４時間刺激したかのいずれかの、ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞の全体的にアクセス可能なクロマチン領域の主成分（ＰＣ）分析。（図１２Ｂ）刺激したｔＮＧＦＲと休止ｔＮＧＦＲとの間、刺激したＬＴＢＲと休止ＬＴＢＲの間、休止ＬＴＢＲと休止ｔＮＧＦＲとの間、及び刺激したＬＴＢＲと刺激したｔＮＧＦＲとの間の差次的にアクセス可能なクロマチン領域。得られた／失われたピークの数が示される（カットオフとして、１の絶対$log_2$倍率変化及び調整されたｐ値＜０．１を使用する）。（図１２Ｃ、図１２Ｄ）差次的に発現された（調整されたｐ＜０．０５）遺伝子についてのクロマチンアクセシビリティにおける変化（図１２Ｃ）、又は差次的にアクセス可能な（調整されたｐ＜０．０５）領域についての遺伝子発現における変化（図１２Ｄ）。両側ｔ検定ｐ値が示される。枠は、２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示し、延長線は１．５×四分位範囲まで伸びている。Ｎ＝６１４の遺伝子（図１２Ｃ）又はゲノム領域（図１２Ｄ）。（図１２Ｅ、図１２Ｆ）休止又は２４時間刺激した、ｔＮＧＦＲ細胞と比較したＬＴＢＲにおいて、より多い（図１２Ｅ）又はより少ない開放性（図１２Ｆ）の遺伝子座でのクロマチンアクセシビリティプロファイル。ｙ軸は、正規化したリードを表す（スケール：ＢＡＴＦ３では０～８６０、ＩＬ１３では０～１９５０、ＴＲＡＦ１では０～１２３０、ＴＮＦＳＦ４では０～１０００、ＰＤＣＤ１では０～３００、ＬＡＧ３では０～２３５０）。（図１２Ｇ）休止又は刺激したＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞におけるクロマチンアクセシビリティ。各行は、該当したｔＮＧＦＲ対照よりも有意に濃縮したＬＴＢＲのピークを表す（$log_2$倍率変化＞１、ＤＥＳｅｑ２調整されたｐ値＜０．０５）。ピークは、ｋ平均クラスタリングを使用してクラスター化され、各クラスターからのピーク又はピーク付近の選択された遺伝子が示される。（図１２Ｈ）バイアス補正した偏差に基づく、各ＡＴＡＣ試料（生物学的複製）の相関。（図１２Ｉ）休止ｔＮＧＦＲ細胞と比較した、休止ＬＴＢＲ細胞における差次的にアクセス可能なクロマチン領域で濃縮された最上位転写因子（ＴＦ）モチーフ。

【図１２Ｅ】ＬＴＢＲ　Ｔ細胞におけるクロマチンのアクセシビリティを示す。（図１２Ａ）休止しているか、又はＣＤ３／ＣＤ２８で２４時間刺激したかのいずれかの、ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞の全体的にアクセス可能なクロマチン領域の主成分（ＰＣ）分析。（図１２Ｂ）刺激したｔＮＧＦＲと休止ｔＮＧＦＲとの間、刺激したＬＴＢＲと休止ＬＴＢＲの間、休止ＬＴＢＲと休止ｔＮＧＦＲとの間、及び刺激したＬＴＢＲと刺激したｔＮＧＦＲとの間の差次的にアクセス可能なクロマチン領域。得られた／失われたピークの数が示される（カットオフとして、１の絶対$log_2$倍率変化及び調整されたｐ値＜０．１を使用する）。（図１２Ｃ、図１２Ｄ）差次的に発現された（調整されたｐ＜０．０５）遺伝子についてのクロマチンアクセシビリティにおける変化（図１２Ｃ）、又は差次的にアクセス可能な（調整されたｐ＜０．０５）領域についての遺伝子発現における変化（図１２Ｄ）。両側ｔ検定ｐ値が示される。枠は、２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示し、延長線は１．５×四分位範囲まで伸びている。Ｎ＝６１４の遺伝子（図１２Ｃ）又はゲノム領域（図１２Ｄ）。（図１２Ｅ、図１２Ｆ）休止又は２４時間刺激した、ｔＮＧＦＲ細胞と比較したＬＴＢＲにおいて、より多い（図１２Ｅ）又はより少ない開放性（図１２Ｆ）の遺伝子座でのクロマチンアクセシビリティプロファイル。ｙ軸

は、正規化したリードを表す（スケール：ＢＡＴＦ３では０～８６０、ＩＬ１３では０～１９５０、ＴＲＡＦ１では０～１２３０、ＴＮＦＳＦ４では０～１０００、ＰＤＣＤ１では０～３００、ＬＡＧ３では０～２３５０）。（図１２Ｇ）休止又は刺激したＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞におけるクロマチンアクセシビリティ。各行は、該当したｔＮＧＦＲ対照よりも有意に濃縮したＬＴＢＲのピークを表す（$log_2$倍率変化＞１、ＤＥＳｅｑ２調整されたｐ値＜０．０５）。ピークは、ｋ平均クラスタリングを使用してクラスター化され、各クラスターからのピーク又はピーク付近の選択された遺伝子が示される。（図１２Ｈ）バイアス補正した偏差に基づく、各ＡＴＡＣ試料（生物学的複製）の相関。（図１２Ｉ）休止ｔＮＧＦＲ細胞と比較した、休止ＬＴＢＲ細胞における差次的にアクセス可能なクロマチン領域で濃縮された最上位転写因子（ＴＦ）モチーフ。

【図１２Ｆ】ＬＴＢＲ　Ｔ細胞におけるクロマチンのアクセシビリティを示す。（図１２Ａ）休止しているか、又はＣＤ３／ＣＤ２８で２４時間刺激したかのいずれかの、ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞の全体的にアクセス可能なクロマチン領域の主成分（ＰＣ）分析。（図１２Ｂ）刺激したｔＮＧＦＲと休止ｔＮＧＦＲとの間、刺激したＬＴＢＲと休止ＬＴＢＲの間、休止ＬＴＢＲと休止ｔＮＧＦＲとの間、及び刺激したＬＴＢＲと刺激したｔＮＧＦＲとの間の差次的にアクセス可能なクロマチン領域。得られた／失われたピークの数が示される（カットオフとして、１の絶対$log_2$倍率変化及び調整されたｐ値＜０．１を使用する）。（図１２Ｃ、図１２Ｄ）差次的に発現された（調整されたｐ＜０．０５）遺伝子についてのクロマチンアクセシビリティにおける変化（図１２Ｃ）、又は差次的にアクセス可能な（調整されたｐ＜０．０５）領域についての遺伝子発現における変化（図１２Ｄ）。両側ｔ検定ｐ値が示される。枠は、２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示し、延長線は１．５×四分位範囲まで伸びている。Ｎ＝６１４の遺伝子（図１２Ｃ）又はゲノム領域（図１２Ｄ）。（図１２Ｅ、図１２Ｆ）休止又は２４時間刺激した、ｔＮＧＦＲ細胞と比較したＬＴＢＲにおいて、より多い（図１２Ｅ）又はより少ない開放性（図１２Ｆ）の遺伝子座でのクロマチンアクセシビリティプロファイル。ｙ軸は、正規化したリードを表す（スケール：ＢＡＴＦ３では０～８６０、ＩＬ１３では０～１９５０、ＴＲＡＦ１では０～１２３０、ＴＮＦＳＦ４では０～１０００、ＰＤＣＤ１では０～３００、ＬＡＧ３では０～２３５０）。（図１２Ｇ）休止又は刺激したＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞におけるクロマチンアクセシビリティ。各行は、該当したｔＮＧＦＲ対照よりも有意に濃縮したＬＴＢＲのピークを表す（$log_2$倍率変化＞１、ＤＥＳｅｑ２調整されたｐ値＜０．０５）。ピークは、ｋ平均クラスタリングを使用してクラスター化され、各クラスターからのピーク又はピーク付近の選択された遺伝子が示される。（図１２Ｈ）バイアス補正した偏差に基づく、各ＡＴＡＣ試料（生物学的複製）の相関。（図１２Ｉ）休止ｔＮＧＦＲ細胞と比較した、休止ＬＴＢＲ細胞における差次的にアクセス可能なクロマチン領域で濃縮された最上位転写因子（ＴＦ）モチーフ。

【図１２Ｇ】ＬＴＢＲ　Ｔ細胞におけるクロマチンのアクセシビリティを示す。（図１２Ａ）休止しているか、又はＣＤ３／ＣＤ２８で２４時間刺激したかのいずれかの、ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞の全体的にアクセス可能なクロマチン領域の主成分（ＰＣ）分析。（図１２Ｂ）刺激したｔＮＧＦＲと休止ｔＮＧＦＲとの間、刺激したＬＴＢＲと休止ＬＴＢＲの間、休止ＬＴＢＲと休止ｔＮＧＦＲとの間、及び刺激したＬＴＢＲと刺激したｔＮＧＦＲとの間の差次的にアクセス可能なクロマチン領域。得られた／失われたピークの数が示される（カットオフとして、１の絶対$log_2$倍率変化及び調整されたｐ値＜０．１を使用する）。（図１２Ｃ、図１２Ｄ）差次的に発現された（調整されたｐ＜０．０５）遺伝子についてのクロマチンアクセシビリティにおける変化（図１２Ｃ）、又は差次的にアクセス可能な（調整されたｐ＜０．０５）領域についての遺伝子発現における変化（図１２Ｄ）。両側ｔ検定ｐ値が示される。枠は、２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示し、延長線は１．５×四分位範囲まで伸びている。Ｎ＝６１４の遺伝子（図１２Ｃ）又はゲノム領域（図１２Ｄ）。（図１２Ｅ、図１２Ｆ）休止又は２４時間刺激した、ｔＮＧＦＲ細胞と比較したＬＴＢＲにおいて、より多い（図１２Ｅ）又はより少ない開放性（図１２Ｆ）の遺伝子座でのクロマチンアクセシビリティプロファイル。ｙ軸

は、正規化したリードを表す（スケール：ＢＡＴＦ３では０～８６０、ＩＬ１３では０～１９５０、ＴＲＡＦ１では０～１２３０、ＴＮＦＳＦ４では０～１０００、ＰＤＣＤ１では０～３００、ＬＡＧ３では０～２３５０）。（図１２Ｇ）休止又は刺激したＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞におけるクロマチンアクセシビリティ。各行は、該当したｔＮＧＦＲ対照よりも有意に濃縮したＬＴＢＲのピークを表す（$log_2$倍率変化＞１、ＤＥＳｅｑ２調整されたｐ値＜０．０５）。ピークは、ｋ平均クラスタリングを使用してクラスター化され、各クラスターからのピーク又はピーク付近の選択された遺伝子が示される。（図１２Ｈ）バイアス補正した偏差に基づく、各ＡＴＡＣ試料（生物学的複製）の相関。（図１２Ｉ）休止ｔＮＧＦＲ細胞と比較した、休止ＬＴＢＲ細胞における差次的にアクセス可能なクロマチン領域で濃縮された最上位転写因子（ＴＦ）モチーフ。

【図１２Ｈ】ＬＴＢＲ　Ｔ細胞におけるクロマチンのアクセシビリティを示す。（図１２Ａ）休止しているか、又はＣＤ３／ＣＤ２８で２４時間刺激したかのいずれかの、ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞の全体的にアクセス可能なクロマチン領域の主成分（ＰＣ）分析。（図１２Ｂ）刺激したｔＮＧＦＲと休止ｔＮＧＦＲとの間、刺激したＬＴＢＲと休止ＬＴＢＲの間、休止ＬＴＢＲと休止ｔＮＧＦＲとの間、及び刺激したＬＴＢＲと刺激したｔＮＧＦＲとの間の差次的にアクセス可能なクロマチン領域。得られた／失われたピークの数が示される（カットオフとして、１の絶対$log_2$倍率変化及び調整されたｐ値＜０．１を使用する）。（図１２Ｃ、図１２Ｄ）差次的に発現された（調整されたｐ＜０．０５）遺伝子についてのクロマチンアクセシビリティにおける変化（図１２Ｃ）、又は差次的にアクセス可能な（調整されたｐ＜０．０５）領域についての遺伝子発現における変化（図１２Ｄ）。両側ｔ検定ｐ値が示される。枠は、２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示し、延長線は１．５×四分位範囲まで伸びている。Ｎ＝６１４の遺伝子（図１２Ｃ）又はゲノム領域（図１２Ｄ）。（図１２Ｅ、図１２Ｆ）休止又は２４時間刺激した、ｔＮＧＦＲ細胞と比較したＬＴＢＲにおいて、より多い（図１２Ｅ）又はより少ない開放性（図１２Ｆ）の遺伝子座でのクロマチンアクセシビリティプロファイル。ｙ軸は、正規化したリードを表す（スケール：ＢＡＴＦ３では０～８６０、ＩＬ１３では０～１９５０、ＴＲＡＦ１では０～１２３０、ＴＮＦＳＦ４では０～１０００、ＰＤＣＤ１では０～３００、ＬＡＧ３では０～２３５０）。（図１２Ｇ）休止又は刺激したＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞におけるクロマチンアクセシビリティ。各行は、該当したｔＮＧＦＲ対照よりも有意に濃縮したＬＴＢＲのピークを表す（$log_2$倍率変化＞１、ＤＥＳｅｑ２調整されたｐ値＜０．０５）。ピークは、ｋ平均クラスタリングを使用してクラスター化され、各クラスターからのピーク又はピーク付近の選択された遺伝子が示される。（図１２Ｈ）バイアス補正した偏差に基づく、各ＡＴＡＣ試料（生物学的複製）の相関。（図１２Ｉ）休止ｔＮＧＦＲ細胞と比較した、休止ＬＴＢＲ細胞における差次的にアクセス可能なクロマチン領域で濃縮された最上位転写因子（ＴＦ）モチーフ。

【図１２Ｉ】ＬＴＢＲ　Ｔ細胞におけるクロマチンのアクセシビリティを示す。（図１２Ａ）休止しているか、又はＣＤ３／ＣＤ２８で２４時間刺激したかのいずれかの、ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞の全体的にアクセス可能なクロマチン領域の主成分（ＰＣ）分析。（図１２Ｂ）刺激したｔＮＧＦＲと休止ｔＮＧＦＲとの間、刺激したＬＴＢＲと休止ＬＴＢＲの間、休止ＬＴＢＲと休止ｔＮＧＦＲとの間、及び刺激したＬＴＢＲと刺激したｔＮＧＦＲとの間の差次的にアクセス可能なクロマチン領域。得られた／失われたピークの数が示される（カットオフとして、１の絶対$log_2$倍率変化及び調整されたｐ値＜０．１を使用する）。（図１２Ｃ、図１２Ｄ）差次的に発現された（調整されたｐ＜０．０５）遺伝子についてのクロマチンアクセシビリティにおける変化（図１２Ｃ）、又は差次的にアクセス可能な（調整されたｐ＜０．０５）領域についての遺伝子発現における変化（図１２Ｄ）。両側ｔ検定ｐ値が示される。枠は、２５～７５パーセンタイルを中央値のラインとともに示し、延長線は１．５×四分位範囲まで伸びている。Ｎ＝６１４の遺伝子（図１２Ｃ）又はゲノム領域（図１２Ｄ）。（図１２Ｅ、図１２Ｆ）休止又は２４時間刺激した、ｔＮＧＦＲ細胞と比較したＬＴＢＲにおいて、より多い（図１２Ｅ）又はより少ない開放性（図１２Ｆ）の遺伝子座でのクロマチンアクセシビリティプロファイル。ｙ軸

は、正規化したリードを表す（スケール：ＢＡＴＦ３では０～８６０、ＩＬ１３では０～１９５０、ＴＲＡＦ１では０～１２３０、ＴＮＦＳＦ４では０～１０００、ＰＤＣＤ１では０～３００、ＬＡＧ３では０～２３５０）。（図１２Ｇ）休止又は刺激したＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞におけるクロマチンアクセシビリティ。各行は、該当したｔＮＧＦＲ対照よりも有意に濃縮したＬＴＢＲのピークを表す（$log_2$倍率変化＞１、ＤＥＳｅｑ２調整されたｐ値＜０．０５）。ピークは、ｋ平均クラスタリングを使用してクラスター化され、各クラスターからのピーク又はピーク付近の選択された遺伝子が示される。（図１２Ｈ）バイアス補正した偏差に基づく、各ＡＴＡＣ試料（生物学的複製）の相関。（図１２Ｉ）休止ｔＮＧＦＲ細胞と比較した、休止ＬＴＢＲ細胞における差次的にアクセス可能なクロマチン領域で濃縮された最上位転写因子（ＴＦ）モチーフ。

【図１３Ａ】ＮＦ－κＢ活性化のプロテオミクス及び機能的ゲノムアッセイを示す。（図１３Ａ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞における細胞内フローサイトメトリーによるホスホ－ＲＥＬＡ染色。ホスホ－ＲＥＬＡ＋細胞の特定のためのゲーティングが示される。（図１３Ｂ、図１３Ｃ）休止又はＣＤ３／ＣＤ２８で１５分間刺激した、ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞でのＮＦ－κＢ経路における主要タンパク質のウェスタンブロット定量化。代表的なゲル（図１３Ｂ）又はＧＡＰＨＤに対するバンド強度の定量化（図１３Ｃ）を示す（ｎ＝３の生物学的複製）。独立した両側ｔ検定によるｐ値が示される。（図１３Ｄ）ＬＴＢＲシグナル伝達経路の表示。各遺伝子は、該当したｔＮＧＦＲ細胞（ＣＤ４$^+$及びＣＤ８$^+$　Ｔ細胞、休止又は２４時間刺激）に対するＬＴＢＲにおける差次的発現に基づいて着色されている。（図１３Ｅ～図１３Ｇ）ＣＲＩＳＰＲ及びＯＲＦ過剰発現を介した同時遺伝子ノックアウト。Ｔ細胞を、一本鎖ガイドＲＮＡ（ｓｇＲＮＡ）及びＬＴＢＲ　ＯＲＦを共発現するレンチウイルスベクターで形質導入した。形質導入後、Ｃａｓ９タンパク質がヌクレオフェクションを介して送達された。（図１３Ｆ）ＭＨＣ－Ｉ複合体の必須成分であるＢ２Ｍ、又はαβＴ　ＣＲの必須成分であるＴＲＢＣ１／２を標的とするｓｇＲＮＡを共発現するＬＴＢＲ細胞における標的遺伝子の代表的な発現。（図１３Ｇ）再刺激後のＩＦＮγの定量化（ｎ＝３　ｓｇＲＮＡ）。（図１３Ｈ～図１３Ｏ）遺伝子ノックアウト効率の代表的なタンパク質レベルに基づく定量化。ＬＴＡ、ＬＩＧＨＴ、及びＲＥＬＡの代表的なヒストグラム（図１３Ｈ、図１３Ｊ、図１３Ｌ）及び相対発現レベルの定量化（図１３Ｉ、図１３Ｋ、図１３Ｍ）が示される（ｎ＝３　ｓｇＲＮＡ）。破線は、所与のタンパク質を発現する細胞を列挙するために使用されたゲートを表す。代表的なゲル（図１３Ｎ）及びＲＥＬＢ発現の定量化（図１３Ｏ）が示される（ｎ＝３　ＲＥＬＢについてのｓｇＲＮＡ及びｎ＝２　非標的化対照ｓｇＲＮＡ）。（図１３Ｐ）該当したｔＮＧＦＲ対照（「コアＬＴＢＲ」遺伝子）に対して、ＬＴＢＲで形質導入されたＣＤ４$^+$及びＣＤ８$^+$　Ｔ細胞の両方で濃縮されたとして特定された２７４個の遺伝子の特定。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１３Ｂ】ＮＦ－κＢ活性化のプロテオミクス及び機能的ゲノムアッセイを示す。（図１３Ａ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞における細胞内フローサイトメトリーによるホスホ－ＲＥＬＡ染色。ホスホ－ＲＥＬＡ＋細胞の特定のためのゲーティングが示される。（図１３Ｂ、図１３Ｃ）休止又はＣＤ３／ＣＤ２８で１５分間刺激した、ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞でのＮＦ－κＢ経路における主要タンパク質のウェスタンブロット定量化。代表的なゲル（図１３Ｂ）又はＧＡＰＨＤに対するバンド強度の定量化（図１３Ｃ）を示す（ｎ＝３の生物学的複製）。独立した両側ｔ検定によるｐ値が示される。（図１３Ｄ）ＬＴＢＲシグナル伝達経路の表示。各遺伝子は、該当したｔＮＧＦＲ細胞（ＣＤ４$^+$及びＣＤ８$^+$　Ｔ細胞、休止又は２４時間刺激）に対するＬＴＢＲにおける差次的発現に基づいて着色されている。（図１３Ｅ～図１３Ｇ）ＣＲＩＳＰＲ及びＯＲＦ過剰発現を介した同時遺伝子ノックアウト。Ｔ細胞を、一本鎖ガイドＲＮＡ（ｓｇＲＮＡ）及びＬＴＢＲ　ＯＲＦを共発現するレンチウイルスベクターで形質導入した。形質導入後、Ｃａｓ９タンパク質がヌクレオフェクションを介して送達された。（図１３Ｆ）ＭＨＣ－Ｉ複合体の必須成分であるＢ２Ｍ、又はαβＴ　ＣＲの必須成分であるＴＲＢＣ１／２を標的とするｓｇＲＮＡを共発現するＬＴＢＲ細胞における標的遺伝子の代表的な発現。（図１３Ｇ）再刺激

後のＩＦＮγの定量化（ｎ＝３　ｓｇＲＮＡ）。（図１３Ｈ～図１３Ｏ）遺伝子ノックアウト効率の代表的なタンパク質レベルに基づく定量化。ＬＴＡ、ＬＩＧＨＴ、及びＲＥＬＡの代表的なヒストグラム（図１３Ｈ、図１３Ｊ、図１３Ｌ）及び相対発現レベルの定量化（図１３Ｉ、図１３Ｋ、図１３Ｍ）が示される（ｎ＝３　ｓｇＲＮＡ）。破線は、所与のタンパク質を発現する細胞を列挙するために使用されたゲートを表す。代表的なゲル（図１３Ｎ）及びＲＥＬＢ発現の定量化（図１３Ｏ）が示される（ｎ＝３　ＲＥＬＢについてのｓｇＲＮＡ及びｎ＝２　非標的化対照ｓｇＲＮＡ）。（図１３Ｐ）該当したｔＮＧＦＲ対照（「コアＬＴＢＲ」遺伝子）に対して、ＬＴＢＲで形質導入されたＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の両方で濃縮されたとして特定された２７４個の遺伝子の特定。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１３Ｃ】ＮＦ－κＢ活性化のプロテオミクス及び機能的ゲノムアッセイを示す。（図１３Ａ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞における細胞内フローサイトメトリーによるホスホ－ＲＥＬＡ染色。ホスホ－ＲＥＬＡ＋細胞の特定のためのゲーティングが示される。（図１３Ｂ、図１３Ｃ）休止又はＣＤ３／ＣＤ２８で１５分間刺激した、ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞でのＮＦ－κＢ経路における主要タンパク質のウェスタンブロット定量化。代表的なゲル（図１３Ｂ）又はＧＡＰＨＤに対するバンド強度の定量化（図１３Ｃ）を示す（ｎ＝３の生物学的複製）。独立した両側ｔ検定によるｐ値が示される。（図１３Ｄ）ＬＴＢＲシグナル伝達経路の表示。各遺伝子は、該当したｔＮＧＦＲ細胞（ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞、休止又は２４時間刺激）に対するＬＴＢＲにおける差次的発現に基づいて着色されている。（図１３Ｅ～図１３Ｇ）ＣＲＩＳＰＲ及びＯＲＦ過剰発現を介した同時遺伝子ノックアウト。Ｔ細胞を、一本鎖ガイドＲＮＡ（ｓｇＲＮＡ）及びＬＴＢＲ　ＯＲＦを共発現するレンチウイルスベクターで形質導入した。形質導入後、Ｃａｓ９タンパク質がヌクレオフェクションを介して送達された。（図１３Ｆ）ＭＨＣ－Ｉ複合体の必須成分であるＢ２Ｍ、又はαβＴ　ＣＲの必須成分であるＴＲＢＣ１／２を標的とするｓｇＲＮＡを共発現するＬＴＢＲ細胞における標的遺伝子の代表的な発現。（図１３Ｇ）再刺激後のＩＦＮγの定量化（ｎ＝３　ｓｇＲＮＡ）。（図１３Ｈ～図１３Ｏ）遺伝子ノックアウト効率の代表的なタンパク質レベルに基づく定量化。ＬＴＡ、ＬＩＧＨＴ、及びＲＥＬＡの代表的なヒストグラム（図１３Ｈ、図１３Ｊ、図１３Ｌ）及び相対発現レベルの定量化（図１３Ｉ、図１３Ｋ、図１３Ｍ）が示される（ｎ＝３　ｓｇＲＮＡ）。破線は、所与のタンパク質を発現する細胞を列挙するために使用されたゲートを表す。代表的なゲル（図１３Ｎ）及びＲＥＬＢ発現の定量化（図１３Ｏ）が示される（ｎ＝３　ＲＥＬＢについてのｓｇＲＮＡ及びｎ＝２　非標的化対照ｓｇＲＮＡ）。（図１３Ｐ）該当したｔＮＧＦＲ対照（「コアＬＴＢＲ」遺伝子）に対して、ＬＴＢＲで形質導入されたＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の両方で濃縮されたとして特定された２７４個の遺伝子の特定。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１３Ｄ】ＮＦ－κＢ活性化のプロテオミクス及び機能的ゲノムアッセイを示す。（図１３Ａ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞における細胞内フローサイトメトリーによるホスホ－ＲＥＬＡ染色。ホスホ－ＲＥＬＡ＋細胞の特定のためのゲーティングが示される。（図１３Ｂ、図１３Ｃ）休止又はＣＤ３／ＣＤ２８で１５分間刺激した、ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞でのＮＦ－κＢ経路における主要タンパク質のウェスタンブロット定量化。代表的なゲル（図１３Ｂ）又はＧＡＰＨＤに対するバンド強度の定量化（図１３Ｃ）を示す（ｎ＝３の生物学的複製）。独立した両側ｔ検定によるｐ値が示される。（図１３Ｄ）ＬＴＢＲシグナル伝達経路の表示。各遺伝子は、該当したｔＮＧＦＲ細胞（ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞、休止又は２４時間刺激）に対するＬＴＢＲにおける差次的発現に基づいて着色されている。（図１３Ｅ～図１３Ｇ）ＣＲＩＳＰＲ及びＯＲＦ過剰発現を介した同時遺伝子ノックアウト。Ｔ細胞を、一本鎖ガイドＲＮＡ（ｓｇＲＮＡ）及びＬＴＢＲ　ＯＲＦを共発現するレンチウイルスベクターで形質導入した。形質導入後、Ｃａｓ９タンパク質がヌクレオフェクションを介して送達された。（図１３Ｆ）ＭＨＣ－Ｉ複合体の必須成分であるＢ２Ｍ、又はαβＴ　ＣＲの必須成分であるＴＲＢＣ１／２を標的とするｓｇＲＮＡを共発現するＬＴＢＲ細胞における標的遺伝子の代表的な発現。（図１３Ｇ）再刺激

後のＩＦＮγの定量化（ｎ＝３　ｓｇＲＮＡ）。（図１３Ｈ～図１３Ｏ）遺伝子ノックアウト効率の代表的なタンパク質レベルに基づく定量化。ＬＴＡ、ＬＩＧＨＴ、及びＲＥＬＡの代表的なヒストグラム（図１３Ｈ、図１３Ｊ、図１３Ｌ）及び相対発現レベルの定量化（図１３Ｉ、図１３Ｋ、図１３Ｍ）が示される（ｎ＝３　ｓｇＲＮＡ）。破線は、所与のタンパク質を発現する細胞を列挙するために使用されたゲートを表す。代表的なゲル（図１３Ｎ）及びＲＥＬＢ発現の定量化（図１３Ｏ）が示される（ｎ＝３　ＲＥＬＢについてのｓｇＲＮＡ及びｎ＝２　非標的化対照ｓｇＲＮＡ）。（図１３Ｐ）該当したｔＮＧＦＲ対照（「コアＬＴＢＲ」遺伝子）に対して、ＬＴＢＲで形質導入されたＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８　Ｔ細胞の両方で濃縮されたとして特定された２７４個の遺伝子の特定。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１３Ｅ】ＮＦ－κＢ活性化のプロテオミクス及び機能的ゲノムアッセイを示す。（図１３Ａ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞における細胞内フローサイトメトリーによるホスホ－ＲＥＬＡ染色。ホスホ－ＲＥＬＡ＋細胞の特定のためのゲーティングが示される。（図１３Ｂ、図１３Ｃ）休止又はＣＤ３／ＣＤ２８で１５分間刺激した、ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞でのＮＦ－κＢ経路における主要タンパク質のウェスタンブロット定量化。代表的なゲル（図１３Ｂ）又はＧＡＰＨＤに対するバンド強度の定量化（図１３Ｃ）を示す（ｎ＝３の生物学的複製）。独立した両側ｔ検定によるｐ値が示される。（図１３Ｄ）ＬＴＢＲシグナル伝達経路の表示。各遺伝子は、該当したｔＮＧＦＲ細胞（ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞、休止又は２４時間刺激）に対するＬＴＢＲにおける差次的発現に基づいて着色されている。（図１３Ｅ～図１３Ｇ）ＣＲＩＳＰＲ及びＯＲＦ過剰発現を介した同時遺伝子ノックアウト。Ｔ細胞を、一本鎖ガイドＲＮＡ（ｓｇＲＮＡ）及びＬＴＢＲ　ＯＲＦを共発現するレンチウイルスベクターで形質導入した。形質導入後、Ｃａｓ９タンパク質がヌクレオフェクションを介して送達された。（図１３Ｆ）ＭＨＣ－Ｉ複合体の必須成分であるＢ２Ｍ、又はαβＴ　ＣＲの必須成分であるＴＲＢＣ１／２を標的とするｓｇＲＮＡを共発現するＬＴＢＲ細胞における標的遺伝子の代表的な発現。（図１３Ｇ）再刺激後のＩＦＮγの定量化（ｎ＝３　ｓｇＲＮＡ）。（図１３Ｈ～図１３Ｏ）遺伝子ノックアウト効率の代表的なタンパク質レベルに基づく定量化。ＬＴＡ、ＬＩＧＨＴ、及びＲＥＬＡの代表的なヒストグラム（図１３Ｈ、図１３Ｊ、図１３Ｌ）及び相対発現レベルの定量化（図１３Ｉ、図１３Ｋ、図１３Ｍ）が示される（ｎ＝３　ｓｇＲＮＡ）。破線は、所与のタンパク質を発現する細胞を列挙するために使用されたゲートを表す。代表的なゲル（図１３Ｎ）及びＲＥＬＢ発現の定量化（図１３Ｏ）が示される（ｎ＝３　ＲＥＬＢについてのｓｇＲＮＡ及びｎ＝２　非標的化対照ｓｇＲＮＡ）。（図１３Ｐ）該当したｔＮＧＦＲ対照（「コアＬＴＢＲ」遺伝子）に対して、ＬＴＢＲで形質導入されたＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の両方で濃縮されたとして特定された２７４個の遺伝子の特定。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１３Ｆ】ＮＦ－κＢ活性化のプロテオミクス及び機能的ゲノムアッセイを示す。（図１３Ａ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞における細胞内フローサイトメトリーによるホスホ－ＲＥＬＡ染色。ホスホ－ＲＥＬＡ＋細胞の特定のためのゲーティングが示される。（図１３Ｂ、図１３Ｃ）休止又はＣＤ３／ＣＤ２８で１５分間刺激した、ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞でのＮＦ－κＢ経路における主要タンパク質のウェスタンブロット定量化。代表的なゲル（図１３Ｂ）又はＧＡＰＨＤに対するバンド強度の定量化（図１３Ｃ）を示す（ｎ＝３の生物学的複製）。独立した両側ｔ検定によるｐ値が示される。（図１３Ｄ）ＬＴＢＲシグナル伝達経路の表示。各遺伝子は、該当したｔＮＧＦＲ細胞（ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞、休止又は２４時間刺激）に対するＬＴＢＲにおける差次的発現に基づいて着色されている。（図１３Ｅ～図１３Ｇ）ＣＲＩＳＰＲ及びＯＲＦ過剰発現を介した同時遺伝子ノックアウト。Ｔ細胞を、一本鎖ガイドＲＮＡ（ｓｇＲＮＡ）及びＬＴＢＲ　ＯＲＦを共発現するレンチウイルスベクターで形質導入した。形質導入後、Ｃａｓ９タンパク質がヌクレオフェクションを介して送達された。（図１３Ｆ）ＭＨＣ－Ｉ複合体の必須成分であるＢ２Ｍ、又はαβＴ　ＣＲの必須成分であるＴＲＢＣ１／２を標的とするｓｇＲＮＡを共発現するＬＴＢＲ細胞における標的遺伝子の代表的な発現。（図１３Ｇ）再刺激

後のＩＦＮγの定量化（ｎ＝３　ｓｇＲＮＡ）。（図１３Ｈ～図１３Ｏ）遺伝子ノックアウト効率の代表的なタンパク質レベルに基づく定量化。ＬＴＡ、ＬＩＧＨＴ、及びＲＥＬＡの代表的なヒストグラム（図１３Ｈ、図１３Ｊ、図１３Ｌ）及び相対発現レベルの定量化（図１３Ｉ、図１３Ｋ、図１３Ｍ）が示される（ｎ＝３　ｓｇＲＮＡ）。破線は、所与のタンパク質を発現する細胞を列挙するために使用されたゲートを表す。代表的なゲル（図１３Ｎ）及びＲＥＬＢ発現の定量化（図１３Ｏ）が示される（ｎ＝３　ＲＥＬＢについてのｓｇＲＮＡ及びｎ＝２　非標的化対照ｓｇＲＮＡ）。（図１３Ｐ）該当したｔＮＧＦＲ対照（「コアＬＴＢＲ」遺伝子）に対して、ＬＴＢＲで形質導入されたＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の両方で濃縮されたとして特定された２７４個の遺伝子の特定。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１３Ｇ】ＮＦ－κＢ活性化のプロテオミクス及び機能的ゲノムアッセイを示す。（図１３Ａ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞における細胞内フローサイトメトリーによるホスホ－ＲＥＬＡ染色。ホスホ－ＲＥＬＡ＋細胞の特定のためのゲーティングが示される。（図１３Ｂ、図１３Ｃ）休止又はＣＤ３／ＣＤ２８で１５分間刺激した、ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞でのＮＦ－κＢ経路における主要タンパク質のウェスタンブロット定量化。代表的なゲル（図１３Ｂ）又はＧＡＰＨＤに対するバンド強度の定量化（図１３Ｃ）を示す（ｎ＝３の生物学的複製）。独立した両側ｔ検定によるｐ値が示される。（図１３Ｄ）ＬＴＢＲシグナル伝達経路の表示。各遺伝子は、該当したｔＮＧＦＲ細胞（ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞、休止又は２４時間刺激）に対するＬＴＢＲにおける差次的発現に基づいて着色されている。（図１３Ｅ～図１３Ｇ）ＣＲＩＳＰＲ及びＯＲＦ過剰発現を介した同時遺伝子ノックアウト。Ｔ細胞を、一本鎖ガイドＲＮＡ（ｓｇＲＮＡ）及びＬＴＢＲ　ＯＲＦを共発現するレンチウイルスベクターで形質導入した。形質導入後、Ｃａｓ９タンパク質がヌクレオフェクションを介して送達された。（図１３Ｆ）ＭＨＣ－Ｉ複合体の必須成分であるＢ２Ｍ、又はαβＴ　ＣＲの必須成分であるＴＲＢＣ１／２を標的とするｓｇＲＮＡを共発現するＬＴＢＲ細胞における標的遺伝子の代表的な発現。（図１３Ｇ）再刺激後のＩＦＮγの定量化（ｎ＝３　ｓｇＲＮＡ）。（図１３Ｈ～図１３Ｏ）遺伝子ノックアウト効率の代表的なタンパク質レベルに基づく定量化。ＬＴＡ、ＬＩＧＨＴ、及びＲＥＬＡの代表的なヒストグラム（図１３Ｈ、図１３Ｊ、図１３Ｌ）及び相対発現レベルの定量化（図１３Ｉ、図１３Ｋ、図１３Ｍ）が示される（ｎ＝３　ｓｇＲＮＡ）。破線は、所与のタンパク質を発現する細胞を列挙するために使用されたゲートを表す。代表的なゲル（図１３Ｎ）及びＲＥＬＢ発現の定量化（図１３Ｏ）が示される（ｎ＝３　ＲＥＬＢについてのｓｇＲＮＡ及びｎ＝２　非標的化対照ｓｇＲＮＡ）。（図１３Ｐ）該当したｔＮＧＦＲ対照（「コアＬＴＢＲ」遺伝子）に対して、ＬＴＢＲで形質導入されたＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の両方で濃縮されたとして特定された２７４個の遺伝子の特定。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１３Ｈ】ＮＦ－κＢ活性化のプロテオミクス及び機能的ゲノムアッセイを示す。（図１３Ａ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞における細胞内フローサイトメトリーによるホスホ－ＲＥＬＡ染色。ホスホ－ＲＥＬＡ＋細胞の特定のためのゲーティングが示される。（図１３Ｂ、図１３Ｃ）休止又はＣＤ３／ＣＤ２８で１５分間刺激した、ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞でのＮＦ－κＢ経路における主要タンパク質のウェスタンブロット定量化。代表的なゲル（図１３Ｂ）又はＧＡＰＨＤに対するバンド強度の定量化（図１３Ｃ）を示す（ｎ＝３の生物学的複製）。独立した両側ｔ検定によるｐ値が示される。（図１３Ｄ）ＬＴＢＲシグナル伝達経路の表示。各遺伝子は、該当したｔＮＧＦＲ細胞（ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞、休止又は２４時間刺激）に対するＬＴＢＲにおける差次的発現に基づいて着色されている。（図１３Ｅ～図１３Ｇ）ＣＲＩＳＰＲ及びＯＲＦ過剰発現を介した同時遺伝子ノックアウト。Ｔ細胞を、一本鎖ガイドＲＮＡ（ｓｇＲＮＡ）及びＬＴＢＲ　ＯＲＦを共発現するレンチウイルスベクターで形質導入した。形質導入後、Ｃａｓ９タンパク質がヌクレオフェクションを介して送達された。（図１３Ｆ）ＭＨＣ－Ｉ複合体の必須成分であるＢ２Ｍ、又はαβＴ　ＣＲの必須成分であるＴＲＢＣ１／２を標的とするｓｇＲＮＡを共発現するＬＴＢＲ細胞における標的遺伝子の代表的な発現。（図１３Ｇ）再刺激

後のＩＦＮγの定量化（ｎ＝３　ｓｇＲＮＡ）。（図１３Ｈ～図１３Ｏ）遺伝子ノックアウト効率の代表的なタンパク質レベルに基づく定量化。ＬＴＡ、ＬＩＧＨＴ、及びＲＥＬＡの代表的なヒストグラム（図１３Ｈ、図１３Ｊ、図１３Ｌ）及び相対発現レベルの定量化（図１３Ｉ、図１３Ｋ、図１３Ｍ）が示される（ｎ＝３　ｓｇＲＮＡ）。破線は、所与のタンパク質を発現する細胞を列挙するために使用されたゲートを表す。代表的なゲル（図１３Ｎ）及びＲＥＬＢ発現の定量化（図１３Ｏ）が示される（ｎ＝３　ＲＥＬＢについてのｓｇＲＮＡ及びｎ＝２　非標的化対照ｓｇＲＮＡ）。（図１３Ｐ）該当したｔＮＧＦＲ対照（「コアＬＴＢＲ」遺伝子）に対して、ＬＴＢＲで形質導入されたＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の両方で濃縮されたとして特定された２７４個の遺伝子の特定。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１３Ｉ】ＮＦ－κＢ活性化のプロテオミクス及び機能的ゲノムアッセイを示す。（図１３Ａ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞における細胞内フローサイトメトリーによるホスホ－ＲＥＬＡ染色。ホスホ－ＲＥＬＡ＋細胞の特定のためのゲーティングが示される。（図１３Ｂ、図１３Ｃ）休止又はＣＤ３／ＣＤ２８で１５分間刺激した、ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞でのＮＦ－κＢ経路における主要タンパク質のウェスタンブロット定量化。代表的なゲル（図１３Ｂ）又はＧＡＰＨＤに対するバンド強度の定量化（図１３Ｃ）を示す（ｎ＝３の生物学的複製）。独立した両側ｔ検定によるｐ値が示される。（図１３Ｄ）ＬＴＢＲシグナル伝達経路の表示。各遺伝子は、該当したｔＮＧＦＲ細胞（ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞、休止又は２４時間刺激）に対するＬＴＢＲにおける差次的発現に基づいて着色されている。（図１３Ｅ～図１３Ｇ）ＣＲＩＳＰＲ及びＯＲＦ過剰発現を介した同時遺伝子ノックアウト。Ｔ細胞を、一本鎖ガイドＲＮＡ（ｓｇＲＮＡ）及びＬＴＢＲ　ＯＲＦを共発現するレンチウイルスベクターで形質導入した。形質導入後、Ｃａｓ９タンパク質がヌクレオフェクションを介して送達された。（図１３Ｆ）ＭＨＣ－Ｉ複合体の必須成分であるＢ２Ｍ、又はαβＴ　ＣＲの必須成分であるＴＲＢＣ１／２を標的とするｓｇＲＮＡを共発現するＬＴＢＲ細胞における標的遺伝子の代表的な発現。（図１３Ｇ）再刺激後のＩＦＮγの定量化（ｎ＝３　ｓｇＲＮＡ）。（図１３Ｈ～図１３Ｏ）遺伝子ノックアウト効率の代表的なタンパク質レベルに基づく定量化。ＬＴＡ、ＬＩＧＨＴ、及びＲＥＬＡの代表的なヒストグラム（図１３Ｈ、図１３Ｊ、図１３Ｌ）及び相対発現レベルの定量化（図１３Ｉ、図１３Ｋ、図１３Ｍ）が示される（ｎ＝３　ｓｇＲＮＡ）。破線は、所与のタンパク質を発現する細胞を列挙するために使用されたゲートを表す。代表的なゲル（図１３Ｎ）及びＲＥＬＢ発現の定量化（図１３Ｏ）が示される（ｎ＝３　ＲＥＬＢについてのｓｇＲＮＡ及びｎ＝２　非標的化対照ｓｇＲＮＡ）。（図１３Ｐ）該当したｔＮＧＦＲ対照（「コアＬＴＢＲ」遺伝子）に対して、ＬＴＢＲで形質導入されたＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の両方で濃縮されたとして特定された２７４個の遺伝子の特定。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１３Ｊ】ＮＦ－κＢ活性化のプロテオミクス及び機能的ゲノムアッセイを示す。（図１３Ａ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞における細胞内フローサイトメトリーによるホスホ－ＲＥＬＡ染色。ホスホ－ＲＥＬＡ＋細胞の特定のためのゲーティングが示される。（図１３Ｂ、図１３Ｃ）休止又はＣＤ３／ＣＤ２８で１５分間刺激した、ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞でのＮＦ－κＢ経路における主要タンパク質のウェスタンブロット定量化。代表的なゲル（図１３Ｂ）又はＧＡＰＨＤに対するバンド強度の定量化（図１３Ｃ）を示す（ｎ＝３の生物学的複製）。独立した両側ｔ検定によるｐ値が示される。（図１３Ｄ）ＬＴＢＲシグナル伝達経路の表示。各遺伝子は、該当したｔＮＧＦＲ細胞（ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞、休止又は２４時間刺激）に対するＬＴＢＲにおける差次的発現に基づいて着色されている。（図１３Ｅ～図１３Ｇ）ＣＲＩＳＰＲ及びＯＲＦ過剰発現を介した同時遺伝子ノックアウト。Ｔ細胞を、一本鎖ガイドＲＮＡ（ｓｇＲＮＡ）及びＬＴＢＲ　ＯＲＦを共発現するレンチウイルスベクターで形質導入した。形質導入後、Ｃａｓ９タンパク質がヌクレオフェクションを介して送達された。（図１３Ｆ）ＭＨＣ－Ｉ複合体の必須成分であるＢ２Ｍ、又はαβＴ　ＣＲの必須成分であるＴＲＢＣ１／２を標的とするｓｇＲＮＡを共発現するＬＴＢＲ細胞における標的遺伝子の代表的な発現。（図１３Ｇ）再刺激

後のＩＦＮγの定量化（ｎ＝３　ｓｇＲＮＡ）。（図１３Ｈ～図１３Ｏ）遺伝子ノックアウト効率の代表的なタンパク質レベルに基づく定量化。ＬＴＡ、ＬＩＧＨＴ、及びＲＥＬＡの代表的なヒストグラム（図１３Ｈ、図１３Ｊ、図１３Ｌ）及び相対発現レベルの定量化（図１３Ｉ、図１３Ｋ、図１３Ｍ）が示される（ｎ＝３　ｓｇＲＮＡ）。破線は、所与のタンパク質を発現する細胞を列挙するために使用されたゲートを表す。代表的なゲル（図１３Ｎ）及びＲＥＬＢ発現の定量化（図１３Ｏ）が示される（ｎ＝３　ＲＥＬＢについてのｓｇＲＮＡ及びｎ＝２　非標的化対照ｓｇＲＮＡ）。（図１３Ｐ）該当したｔＮＧＦＲ対照（「コアＬＴＢＲ」遺伝子）に対して、ＬＴＢＲで形質導入されたＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の両方で濃縮されたとして特定された２７４個の遺伝子の特定。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１３Ｋ】ＮＦ－κＢ活性化のプロテオミクス及び機能的ゲノムアッセイを示す。（図１３Ａ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞における細胞内フローサイトメトリーによるホスホ－ＲＥＬＡ染色。ホスホ－ＲＥＬＡ＋細胞の特定のためのゲーティングが示される。（図１３Ｂ、図１３Ｃ）休止又はＣＤ３／ＣＤ２８で１５分間刺激した、ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞でのＮＦ－κＢ経路における主要タンパク質のウェスタンブロット定量化。代表的なゲル（図１３Ｂ）又はＧＡＰＨＤに対するバンド強度の定量化（図１３Ｃ）を示す（ｎ＝３の生物学的複製）。独立した両側ｔ検定によるｐ値が示される。（図１３Ｄ）ＬＴＢＲシグナル伝達経路の表示。各遺伝子は、該当したｔＮＧＦＲ細胞（ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞、休止又は２４時間刺激）に対するＬＴＢＲにおける差次的発現に基づいて着色されている。（図１３Ｅ～図１３Ｇ）ＣＲＩＳＰＲ及びＯＲＦ過剰発現を介した同時遺伝子ノックアウト。Ｔ細胞を、一本鎖ガイドＲＮＡ（ｓｇＲＮＡ）及びＬＴＢＲ　ＯＲＦを共発現するレンチウイルスベクターで形質導入した。形質導入後、Ｃａｓ９タンパク質がヌクレオフェクションを介して送達された。（図１３Ｆ）ＭＨＣ－Ｉ複合体の必須成分であるＢ２Ｍ、又はαβＴ　ＣＲの必須成分であるＴＲＢＣ１／２を標的とするｓｇＲＮＡを共発現するＬＴＢＲ細胞における標的遺伝子の代表的な発現。（図１３Ｇ）再刺激後のＩＦＮγの定量化（ｎ＝３　ｓｇＲＮＡ）。（図１３Ｈ～図１３Ｏ）遺伝子ノックアウト効率の代表的なタンパク質レベルに基づく定量化。ＬＴＡ、ＬＩＧＨＴ、及びＲＥＬＡの代表的なヒストグラム（図１３Ｈ、図１３Ｊ、図１３Ｌ）及び相対発現レベルの定量化（図１３Ｉ、図１３Ｋ、図１３Ｍ）が示される（ｎ＝３　ｓｇＲＮＡ）。破線は、所与のタンパク質を発現する細胞を列挙するために使用されたゲートを表す。代表的なゲル（図１３Ｎ）及びＲＥＬＢ発現の定量化（図１３Ｏ）が示される（ｎ＝３　ＲＥＬＢについてのｓｇＲＮＡ及びｎ＝２　非標的化対照ｓｇＲＮＡ）。（図１３Ｐ）該当したｔＮＧＦＲ対照（「コアＬＴＢＲ」遺伝子）に対して、ＬＴＢＲで形質導入されたＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の両方で濃縮されたとして特定された２７４個の遺伝子の特定。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１３Ｌ】ＮＦ－κＢ活性化のプロテオミクス及び機能的ゲノムアッセイを示す。（図１３Ａ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞における細胞内フローサイトメトリーによるホスホ－ＲＥＬＡ染色。ホスホ－ＲＥＬＡ＋細胞の特定のためのゲーティングが示される。（図１３Ｂ、図１３Ｃ）休止又はＣＤ３／ＣＤ２８で１５分間刺激した、ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞でのＮＦ－κＢ経路における主要タンパク質のウェスタンブロット定量化。代表的なゲル（図１３Ｂ）又はＧＡＰＨＤに対するバンド強度の定量化（図１３Ｃ）を示す（ｎ＝３の生物学的複製）。独立した両側ｔ検定によるｐ値が示される。（図１３Ｄ）ＬＴＢＲシグナル伝達経路の表示。各遺伝子は、該当したｔＮＧＦＲ細胞（ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞、休止又は２４時間刺激）に対するＬＴＢＲにおける差次的発現に基づいて着色されている。（図１３Ｅ～図１３Ｇ）ＣＲＩＳＰＲ及びＯＲＦ過剰発現を介した同時遺伝子ノックアウト。Ｔ細胞を、一本鎖ガイドＲＮＡ（ｓｇＲＮＡ）及びＬＴＢＲ　ＯＲＦを共発現するレンチウイルスベクターで形質導入した。形質導入後、Ｃａｓ９タンパク質がヌクレオフェクションを介して送達された。（図１３Ｆ）ＭＨＣ－Ｉ複合体の必須成分であるＢ２Ｍ、又はαβＴ　ＣＲの必須成分であるＴＲＢＣ１／２を標的とするｓｇＲＮＡを共発現するＬＴＢＲ細胞における標的遺伝子の代表的な発現。（図１３Ｇ）再刺激

後のＩＦＮγの定量化（ｎ＝３　ｓｇＲＮＡ）。（図１３Ｈ～図１３Ｏ）遺伝子ノックアウト効率の代表的なタンパク質レベルに基づく定量化。ＬＴＡ、ＬＩＧＨＴ、及びＲＥＬＡの代表的なヒストグラム（図１３Ｈ、図１３Ｊ、図１３Ｌ）及び相対発現レベルの定量化（図１３Ｉ、図１３Ｋ、図１３Ｍ）が示される（ｎ＝３　ｓｇＲＮＡ）。破線は、所与のタンパク質を発現する細胞を列挙するために使用されたゲートを表す。代表的なゲル（図１３Ｎ）及びＲＥＬＢ発現の定量化（図１３Ｏ）が示される（ｎ＝３　ＲＥＬＢについてのｓｇＲＮＡ及びｎ＝２　非標的化対照ｓｇＲＮＡ）。（図１３Ｐ）該当したｔＮＧＦＲ対照（「コアＬＴＢＲ」遺伝子）に対して、ＬＴＢＲで形質導入されたＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の両方で濃縮されたとして特定された２７４個の遺伝子の特定。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１３Ｍ】ＮＦ－κＢ活性化のプロテオミクス及び機能的ゲノムアッセイを示す。（図１３Ａ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞における細胞内フローサイトメトリーによるホスホ－ＲＥＬＡ染色。ホスホ－ＲＥＬＡ＋細胞の特定のためのゲーティングが示される。（図１３Ｂ、図１３Ｃ）休止又はＣＤ３／ＣＤ２８で１５分間刺激した、ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞でのＮＦ－κＢ経路における主要タンパク質のウェスタンブロット定量化。代表的なゲル（図１３Ｂ）又はＧＡＰＨＤに対するバンド強度の定量化（図１３Ｃ）を示す（ｎ＝３の生物学的複製）。独立した両側ｔ検定によるｐ値が示される。（図１３Ｄ）ＬＴＢＲシグナル伝達経路の表示。各遺伝子は、該当したｔＮＧＦＲ細胞（ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞、休止又は２４時間刺激）に対するＬＴＢＲにおける差次的発現に基づいて着色されている。（図１３Ｅ～図１３Ｇ）ＣＲＩＳＰＲ及びＯＲＦ過剰発現を介した同時遺伝子ノックアウト。Ｔ細胞を、一本鎖ガイドＲＮＡ（ｓｇＲＮＡ）及びＬＴＢＲ　ＯＲＦを共発現するレンチウイルスベクターで形質導入した。形質導入後、Ｃａｓ９タンパク質がヌクレオフェクションを介して送達された。（図１３Ｆ）ＭＨＣ－Ｉ複合体の必須成分であるＢ２Ｍ、又はαβＴ　ＣＲの必須成分であるＴＲＢＣ１／２を標的とするｓｇＲＮＡを共発現するＬＴＢＲ細胞における標的遺伝子の代表的な発現。（図１３Ｇ）再刺激後のＩＦＮγの定量化（ｎ＝３　ｓｇＲＮＡ）。（図１３Ｈ～図１３Ｏ）遺伝子ノックアウト効率の代表的なタンパク質レベルに基づく定量化。ＬＴＡ、ＬＩＧＨＴ、及びＲＥＬＡの代表的なヒストグラム（図１３Ｈ、図１３Ｊ、図１３Ｌ）及び相対発現レベルの定量化（図１３Ｉ、図１３Ｋ、図１３Ｍ）が示される（ｎ＝３　ｓｇＲＮＡ）。破線は、所与のタンパク質を発現する細胞を列挙するために使用されたゲートを表す。代表的なゲル（図１３Ｎ）及びＲＥＬＢ発現の定量化（図１３Ｏ）が示される（ｎ＝３　ＲＥＬＢについてのｓｇＲＮＡ及びｎ＝２　非標的化対照ｓｇＲＮＡ）。（図１３Ｐ）該当したｔＮＧＦＲ対照（「コアＬＴＢＲ」遺伝子）に対して、ＬＴＢＲで形質導入されたＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の両方で濃縮されたとして特定された２７４個の遺伝子の特定。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１３Ｎ】ＮＦ－κＢ活性化のプロテオミクス及び機能的ゲノムアッセイを示す。（図１３Ａ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞における細胞内フローサイトメトリーによるホスホ－ＲＥＬＡ染色。ホスホ－ＲＥＬＡ＋細胞の特定のためのゲーティングが示される。（図１３Ｂ、図１３Ｃ）休止又はＣＤ３／ＣＤ２８で１５分間刺激した、ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞でのＮＦ－κＢ経路における主要タンパク質のウェスタンブロット定量化。代表的なゲル（図１３Ｂ）又はＧＡＰＨＤに対するバンド強度の定量化（図１３Ｃ）を示す（ｎ＝３の生物学的複製）。独立した両側ｔ検定によるｐ値が示される。（図１３Ｄ）ＬＴＢＲシグナル伝達経路の表示。各遺伝子は、該当したｔＮＧＦＲ細胞（ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞、休止又は２４時間刺激）に対するＬＴＢＲにおける差次的発現に基づいて着色されている。（図１３Ｅ～図１３Ｇ）ＣＲＩＳＰＲ及びＯＲＦ過剰発現を介した同時遺伝子ノックアウト。Ｔ細胞を、一本鎖ガイドＲＮＡ（ｓｇＲＮＡ）及びＬＴＢＲ　ＯＲＦを共発現するレンチウイルスベクターで形質導入した。形質導入後、Ｃａｓ９タンパク質がヌクレオフェクションを介して送達された。（図１３Ｆ）ＭＨＣ－Ｉ複合体の必須成分であるＢ２Ｍ、又はαβＴ　ＣＲの必須成分であるＴＲＢＣ１／２を標的とするｓｇＲＮＡを共発現するＬＴＢＲ細胞における標的遺伝子の代表的な発現。（図１３Ｇ）再刺激

後のＩＦＮγの定量化（ｎ＝３　ｓｇＲＮＡ）。（図１３Ｈ～図１３Ｏ）遺伝子ノックアウト効率の代表的なタンパク質レベルに基づく定量化。ＬＴＡ、ＬＩＧＨＴ、及びＲＥＬＡの代表的なヒストグラム（図１３Ｈ、図１３Ｊ、図１３Ｌ）及び相対発現レベルの定量化（図１３Ｉ、図１３Ｋ、図１３Ｍ）が示される（ｎ＝３　ｓｇＲＮＡ）。破線は、所与のタンパク質を発現する細胞を列挙するために使用されたゲートを表す。代表的なゲル（図１３Ｎ）及びＲＥＬＢ発現の定量化（図１３Ｏ）が示される（ｎ＝３　ＲＥＬＢについてのｓｇＲＮＡ及びｎ＝２　非標的化対照ｓｇＲＮＡ）。（図１３Ｐ）該当したｔＮＧＦＲ対照（「コアＬＴＢＲ」遺伝子）に対して、ＬＴＢＲで形質導入されたＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の両方で濃縮されたとして特定された２７４個の遺伝子の特定。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１３Ｏ】ＮＦ－κＢ活性化のプロテオミクス及び機能的ゲノムアッセイを示す。（図１３Ａ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞における細胞内フローサイトメトリーによるホスホ－ＲＥＬＡ染色。ホスホ－ＲＥＬＡ＋細胞の特定のためのゲーティングが示される。（図１３Ｂ、図１３Ｃ）休止又はＣＤ３／ＣＤ２８で１５分間刺激した、ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞でのＮＦ－κＢ経路における主要タンパク質のウェスタンブロット定量化。代表的なゲル（図１３Ｂ）又はＧＡＰＨＤに対するバンド強度の定量化（図１３Ｃ）を示す（ｎ＝３の生物学的複製）。独立した両側ｔ検定によるｐ値が示される。（図１３Ｄ）ＬＴＢＲシグナル伝達経路の表示。各遺伝子は、該当したｔＮＧＦＲ細胞（ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞、休止又は２４時間刺激）に対するＬＴＢＲにおける差次的発現に基づいて着色されている。（図１３Ｅ～図１３Ｇ）ＣＲＩＳＰＲ及びＯＲＦ過剰発現を介した同時遺伝子ノックアウト。Ｔ細胞を、一本鎖ガイドＲＮＡ（ｓｇＲＮＡ）及びＬＴＢＲ　ＯＲＦを共発現するレンチウイルスベクターで形質導入した。形質導入後、Ｃａｓ９タンパク質がヌクレオフェクションを介して送達された。（図１３Ｆ）ＭＨＣ－Ｉ複合体の必須成分であるＢ２Ｍ、又はαβＴ　ＣＲの必須成分であるＴＲＢＣ１／２を標的とするｓｇＲＮＡを共発現するＬＴＢＲ細胞における標的遺伝子の代表的な発現。（図１３Ｇ）再刺激後のＩＦＮγの定量化（ｎ＝３　ｓｇＲＮＡ）。（図１３Ｈ～図１３Ｏ）遺伝子ノックアウト効率の代表的なタンパク質レベルに基づく定量化。ＬＴＡ、ＬＩＧＨＴ、及びＲＥＬＡの代表的なヒストグラム（図１３Ｈ、図１３Ｊ、図１３Ｌ）及び相対発現レベルの定量化（図１３Ｉ、図１３Ｋ、図１３Ｍ）が示される（ｎ＝３　ｓｇＲＮＡ）。破線は、所与のタンパク質を発現する細胞を列挙するために使用されたゲートを表す。代表的なゲル（図１３Ｎ）及びＲＥＬＢ発現の定量化（図１３Ｏ）が示される（ｎ＝３　ＲＥＬＢについてのｓｇＲＮＡ及びｎ＝２　非標的化対照ｓｇＲＮＡ）。（図１３Ｐ）該当したｔＮＧＦＲ対照（「コアＬＴＢＲ」遺伝子）に対して、ＬＴＢＲで形質導入されたＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の両方で濃縮されたとして特定された２７４個の遺伝子の特定。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１３Ｐ】ＮＦ－κＢ活性化のプロテオミクス及び機能的ゲノムアッセイを示す。（図１３Ａ）ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞における細胞内フローサイトメトリーによるホスホ－ＲＥＬＡ染色。ホスホ－ＲＥＬＡ＋細胞の特定のためのゲーティングが示される。（図１３Ｂ、図１３Ｃ）休止又はＣＤ３／ＣＤ２８で１５分間刺激した、ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ細胞でのＮＦ－κＢ経路における主要タンパク質のウェスタンブロット定量化。代表的なゲル（図１３Ｂ）又はＧＡＰＨＤに対するバンド強度の定量化（図１３Ｃ）を示す（ｎ＝３の生物学的複製）。独立した両側ｔ検定によるｐ値が示される。（図１３Ｄ）ＬＴＢＲシグナル伝達経路の表示。各遺伝子は、該当したｔＮＧＦＲ細胞（ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞、休止又は２４時間刺激）に対するＬＴＢＲにおける差次的発現に基づいて着色されている。（図１３Ｅ～図１３Ｇ）ＣＲＩＳＰＲ及びＯＲＦ過剰発現を介した同時遺伝子ノックアウト。Ｔ細胞を、一本鎖ガイドＲＮＡ（ｓｇＲＮＡ）及びＬＴＢＲ　ＯＲＦを共発現するレンチウイルスベクターで形質導入した。形質導入後、Ｃａｓ９タンパク質がヌクレオフェクションを介して送達された。（図１３Ｆ）ＭＨＣ－Ｉ複合体の必須成分であるＢ２Ｍ、又はαβＴ　ＣＲの必須成分であるＴＲＢＣ１／２を標的とするｓｇＲＮＡを共発現するＬＴＢＲ細胞における標的遺伝子の代表的な発現。（図１３Ｇ）再刺激

後のＩＦＮγの定量化（ｎ＝３　ｓｇＲＮＡ）。（図１３Ｈ～図１３Ｏ）遺伝子ノックアウト効率の代表的なタンパク質レベルに基づく定量化。ＬＴＡ、ＬＩＧＨＴ、及びＲＥＬＡの代表的なヒストグラム（図１３Ｈ、図１３Ｊ、図１３Ｌ）及び相対発現レベルの定量化（図１３Ｉ、図１３Ｋ、図１３Ｍ）が示される（ｎ＝３　ｓｇＲＮＡ）。破線は、所与のタンパク質を発現する細胞を列挙するために使用されたゲートを表す。代表的なゲル（図１３Ｎ）及びＲＥＬＢ発現の定量化（図１３Ｏ）が示される（ｎ＝３　ＲＥＬＢについてのｓｇＲＮＡ及びｎ＝２　非標的化対照ｓｇＲＮＡ）。（図１３Ｐ）該当したｔＮＧＦＲ対照（「コアＬＴＢＲ」遺伝子）に対して、ＬＴＢＲで形質導入されたＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の両方で濃縮されたとして特定された２７４個の遺伝子の特定。エラーバーは、ＳＥＭを示す。

【図１４Ａ】ＣＤ１９標的化ＣＡＲとのＯＲＦの共送達を示す。（図１４Ａ）ＣＡＲ＋ＯＲＦレンチウイルスベクター又はＯＲＦ単独の形質導入効率（ｎ＝４　生物学的複製）。（図１４Ｂ、図１４Ｃ）抗マウスＦａｂ　Ｆ（ａｂ’）$_2$で染色することによって決定されたＣＡＲ発現レベル。代表的なヒストグラム（図１４Ｂ）及びｔＮＧＦＲに対するＣＡＲ発現の定量化（図１４Ｃ）が、２名の健常なドナー及びびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）を有する２名の患者について示される。（図１４Ｄ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ形質導入Ｔ細胞（ｎ＝４　生物学的複製）の拡張曲線。（図１４Ｅ）自己ＣＤ１４$^{+}$単球及びＬＴＢＲ単独又はＣＡＲ＋ＬＴＢＲで形質導入したＴ細胞におけるＬＴＢＲ発現。（図１４Ｆ～図１４Ｉ）ＬＴＢＲ　ＯＲＦのみ、ＣＡＲ＋ＬＴＢＲ又はＣＡＲ＋ｔＮＧＦＲで形質導入したＴ細胞による、ＩＣＡＭ－１（図１４Ｆ）、ＣＤ７０（図１４Ｇ）、ＣＤ７４（図１４Ｈ）、及びＭＨＣ－ＩＩ（図１４Ｉ）の発現。全てのデータは、ｔＮＧＦＲのみ（ＣＡＲはない）に対して正規化されている。独立した両側ｔ検定によるｐ値が示される。（図１４Ｊ～図１４Ｍ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞における疲弊マーカーＰＤ－１（図１４Ｊ）、ＴＩＭ－３（図１４Ｋ）、ＬＡＧ－３（図１４Ｌ）、及びＣＤ３９（図１４Ｍ）の発現。（図１４Ｎ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞の分化表現型。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。分化は、ＣＤ４５ＲＯ及びＣＣＲ７発現に基づいて定義された（ナイーブ：ＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{+}$，ＣＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$ＣＣＲ７$^{+}$，ＥＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$　ＣＣＲ７$^{neg}$、エフェクターＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{neg}$）。（図１４Ｏ、図１４Ｐ）単独で又はＮａｌｍ６細胞とともに２４時間インキュベートしたＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞における活性化マーカーＣＤ２５（図１４Ｏ）及びＣＤ６９（図１４Ｐ）の発現。エラーバーは、ＳＥＭを示す。別途示されない限り、Ｎ＝３生物学的複製。

【図１４Ｂ】ＣＤ１９標的化ＣＡＲとのＯＲＦの共送達を示す。（図１４Ａ）ＣＡＲ＋ＯＲＦレンチウイルスベクター又はＯＲＦ単独の形質導入効率（ｎ＝４　生物学的複製）。（図１４Ｂ、図１４Ｃ）抗マウスＦａｂ　Ｆ（ａｂ’）$_2$で染色することによって決定されたＣＡＲ発現レベル。代表的なヒストグラム（図１４Ｂ）及びｔＮＧＦＲに対するＣＡＲ発現の定量化（図１４Ｃ）が、２名の健常なドナー及びびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）を有する２名の患者について示される。（図１４Ｄ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ形質導入Ｔ細胞（ｎ＝４　生物学的複製）の拡張曲線。（図１４Ｅ）自己ＣＤ１４$^{+}$単球及びＬＴＢＲ単独又はＣＡＲ＋ＬＴＢＲで形質導入したＴ細胞におけるＬＴＢＲ発現。（図１４Ｆ～図１４Ｉ）ＬＴＢＲ　ＯＲＦのみ、ＣＡＲ＋ＬＴＢＲ又はＣＡＲ＋ｔＮＧＦＲで形質導入したＴ細胞による、ＩＣＡＭ－１（図１４Ｆ）、ＣＤ７０（図１４Ｇ）、ＣＤ７４（図１４Ｈ）、及びＭＨＣ－ＩＩ（図１４Ｉ）の発現。全てのデータは、ｔＮＧＦＲのみ（ＣＡＲはない）に対して正規化されている。独立した両側ｔ検定によるｐ値が示される。（図１４Ｊ～図１４Ｍ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞における疲弊マーカーＰＤ－１（図１４Ｊ）、ＴＩＭ－３（図１４Ｋ）、ＬＡＧ－３（図１４Ｌ）、及びＣＤ３９（図１４Ｍ）の発現。（図１４Ｎ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞の分化表現型。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。分化は、ＣＤ４５ＲＯ及びＣＣＲ７発現に基づいて定義された（ナイーブ：ＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{+}$，ＣＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$ＣＣＲ７$^{+}$，ＥＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$　ＣＣＲ７$^{neg}$、エフェクターＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{n}$

ｅｇ）。（図１４Ｏ、図１４Ｐ）単独で又はＮａｌｍ６細胞とともに２４時間インキュベートしたＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞における活性化マーカーＣＤ２５（図１４Ｏ）及びＣＤ６９（図１４Ｐ）の発現。エラーバーは、ＳＥＭを示す。別途示されない限り、Ｎ＝３生物学的複製。

【図１４Ｃ】ＣＤ１９標的化ＣＡＲとのＯＲＦの共送達を示す。（図１４Ａ）ＣＡＲ＋ＯＲＦレンチウイルスベクター又はＯＲＦ単独の形質導入効率（ｎ＝４　生物学的複製）。（図１４Ｂ、図１４Ｃ）抗マウスＦａｂ　Ｆ（ａｂ’）$_2$で染色することによって決定されたＣＡＲ発現レベル。代表的なヒストグラム（図１４Ｂ）及びｔＮＧＦＲに対するＣＡＲ発現の定量化（図１４Ｃ）が、２名の健常なドナー及びびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）を有する２名の患者について示される。（図１４Ｄ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ形質導入Ｔ細胞（ｎ＝４　生物学的複製）の拡張曲線。（図１４Ｅ）自己ＣＤ１４$^+$単球及びＬＴＢＲ単独又はＣＡＲ＋ＬＴＢＲで形質導入したＴ細胞におけるＬＴＢＲ発現。（図１４Ｆ～図１４Ｉ）ＬＴＢＲ　ＯＲＦのみ、ＣＡＲ＋ＬＴＢＲ又はＣＡＲ＋ｔＮＧＦＲで形質導入したＴ細胞による、ＩＣＡＭ－１（図１４Ｆ）、ＣＤ７０（図１４Ｇ）、ＣＤ７４（図１４Ｈ）、及びＭＨＣ－ＩＩ（図１４Ｉ）の発現。全てのデータは、ｔＮＧＦＲのみ（ＣＡＲはない）に対して正規化されている。独立した両側ｔ検定によるｐ値が示される。（図１４Ｊ～図１４Ｍ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞における疲弊マーカーＰＤ－１（図１４Ｊ）、ＴＩＭ－３（図１４Ｋ）、ＬＡＧ－３（図１４Ｌ）、及びＣＤ３９（図１４Ｍ）の発現。（図１４Ｎ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞の分化表現型。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。分化は、ＣＤ４５ＲＯ及びＣＣＲ７発現に基づいて定義された（ナイーブ：ＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^+$，ＣＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^+$ＣＣＲ７$^+$，ＥＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^+$　ＣＣＲ７$^{neg}$、エフェクターＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{neg}$）。（図１４Ｏ、図１４Ｐ）単独で又はＮａｌｍ６細胞とともに２４時間インキュベートしたＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞における活性化マーカーＣＤ２５（図１４Ｏ）及びＣＤ６９（図１４Ｐ）の発現。エラーバーは、ＳＥＭを示す。別途示されない限り、Ｎ＝３生物学的複製。

【図１４Ｄ】ＣＤ１９標的化ＣＡＲとのＯＲＦの共送達を示す。（図１４Ａ）ＣＡＲ＋ＯＲＦレンチウイルスベクター又はＯＲＦ単独の形質導入効率（ｎ＝４　生物学的複製）。（図１４Ｂ、図１４Ｃ）抗マウスＦａｂ　Ｆ（ａｂ’）$_2$で染色することによって決定されたＣＡＲ発現レベル。代表的なヒストグラム（図１４Ｂ）及びｔＮＧＦＲに対するＣＡＲ発現の定量化（図１４Ｃ）が、２名の健常なドナー及びびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）を有する２名の患者について示される。（図１４Ｄ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ形質導入Ｔ細胞（ｎ＝４　生物学的複製）の拡張曲線。（図１４Ｅ）自己ＣＤ１４$^+$単球及びＬＴＢＲ単独又はＣＡＲ＋ＬＴＢＲで形質導入したＴ細胞におけるＬＴＢＲ発現。（図１４Ｆ～図１４Ｉ）ＬＴＢＲ　ＯＲＦのみ、ＣＡＲ＋ＬＴＢＲ又はＣＡＲ＋ｔＮＧＦＲで形質導入したＴ細胞による、ＩＣＡＭ－１（図１４Ｆ）、ＣＤ７０（図１４Ｇ）、ＣＤ７４（図１４Ｈ）、及びＭＨＣ－ＩＩ（図１４Ｉ）の発現。全てのデータは、ｔＮＧＦＲのみ（ＣＡＲはない）に対して正規化されている。独立した両側ｔ検定によるｐ値が示される。（図１４Ｊ～図１４Ｍ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞における疲弊マーカーＰＤ－１（図１４Ｊ）、ＴＩＭ－３（図１４Ｋ）、ＬＡＧ－３（図１４Ｌ）、及びＣＤ３９（図１４Ｍ）の発現。（図１４Ｎ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞の分化表現型。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。分化は、ＣＤ４５ＲＯ及びＣＣＲ７発現に基づいて定義された（ナイーブ：ＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^+$，ＣＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^+$ＣＣＲ７$^+$，ＥＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^+$　ＣＣＲ７$^{neg}$、エフェクターＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{neg}$）。（図１４Ｏ、図１４Ｐ）単独で又はＮａｌｍ６細胞とともに２４時間インキュベートしたＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞における活性化マーカーＣＤ２５（図１４Ｏ）及びＣＤ６９（図１４Ｐ）の発現。エラーバーは、ＳＥＭを示す。別途示されない限り、Ｎ＝３生物学的複製。

【図１４Ｅ】ＣＤ１９標的化ＣＡＲとのＯＲＦの共送達を示す。（図１４Ａ）ＣＡＲ＋ＯＲＦレンチウイルスベクター又はＯＲＦ単独の形質導入効率（ｎ＝４　生物学的複製）。

（図１４Ｂ、図１４Ｃ）抗マウスＦａｂ　Ｆ（ａｂ’）$_2$で染色することによって決定されたＣＡＲ発現レベル。代表的なヒストグラム（図１４Ｂ）及びｔＮＧＦＲに対するＣＡＲ発現の定量化（図１４Ｃ）が、２名の健常なドナー及びびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）を有する２名の患者について示される。（図１４Ｄ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ形質導入Ｔ細胞（ｎ＝４　生物学的複製）の拡張曲線。（図１４Ｅ）自己ＣＤ１４$^+$単球及びＬＴＢＲ単独又はＣＡＲ＋ＬＴＢＲで形質導入したＴ細胞におけるＬＴＢＲ発現。（図１４Ｆ～図１４Ｉ）ＬＴＢＲ　ＯＲＦのみ、ＣＡＲ＋ＬＴＢＲ又はＣＡＲ＋ｔＮＧＦＲで形質導入したＴ細胞による、ＩＣＡＭ－１（図１４Ｆ）、ＣＤ７０（図１４Ｇ）、ＣＤ７４（図１４Ｈ）、及びＭＨＣ－ＩＩ（図１４Ｉ）の発現。全てのデータは、ｔＮＧＦＲのみ（ＣＡＲはない）に対して正規化されている。独立した両側ｔ検定によるｐ値が示される。（図１４Ｊ～図１４Ｍ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞における疲弊マーカーＰＤ－１（図１４Ｊ）、ＴＩＭ－３（図１４Ｋ）、ＬＡＧ－３（図１４Ｌ）、及びＣＤ３９（図１４Ｍ）の発現。（図１４Ｎ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞の分化表現型。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。分化は、ＣＤ４５ＲＯ及びＣＣＲ７発現に基づいて定義された（ナイーブ：ＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^+$，ＣＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^+$ＣＣＲ７$^+$，ＥＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^+$　ＣＣＲ７$^{neg}$、エフェクターＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{neg}$）。（図１４Ｏ、図１４Ｐ）単独で又はＮａｌｍ６細胞とともに２４時間インキュベートしたＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞における活性化マーカーＣＤ２５（図１４Ｏ）及びＣＤ６９（図１４Ｐ）の発現。エラーバーは、ＳＥＭを示す。別途示されない限り、Ｎ＝３生物学的複製。

【図１４Ｆ】ＣＤ１９標的化ＣＡＲとのＯＲＦの共送達を示す。（図１４Ａ）ＣＡＲ＋ＯＲＦレンチウイルスベクター又はＯＲＦ単独の形質導入効率（ｎ＝４　生物学的複製）。（図１４Ｂ、図１４Ｃ）抗マウスＦａｂ　Ｆ（ａｂ’）$_2$で染色することによって決定されたＣＡＲ発現レベル。代表的なヒストグラム（図１４Ｂ）及びｔＮＧＦＲに対するＣＡＲ発現の定量化（図１４Ｃ）が、２名の健常なドナー及びびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）を有する２名の患者について示される。（図１４Ｄ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ形質導入Ｔ細胞（ｎ＝４　生物学的複製）の拡張曲線。（図１４Ｅ）自己ＣＤ１４$^+$単球及びＬＴＢＲ単独又はＣＡＲ＋ＬＴＢＲで形質導入したＴ細胞におけるＬＴＢＲ発現。（図１４Ｆ～図１４Ｉ）ＬＴＢＲ　ＯＲＦのみ、ＣＡＲ＋ＬＴＢＲ又はＣＡＲ＋ｔＮＧＦＲで形質導入したＴ細胞による、ＩＣＡＭ－１（図１４Ｆ）、ＣＤ７０（図１４Ｇ）、ＣＤ７４（図１４Ｈ）、及びＭＨＣ－ＩＩ（図１４Ｉ）の発現。全てのデータは、ｔＮＧＦＲのみ（ＣＡＲはない）に対して正規化されている。独立した両側ｔ検定によるｐ値が示される。（図１４Ｊ～図１４Ｍ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞における疲弊マーカーＰＤ－１（図１４Ｊ）、ＴＩＭ－３（図１４Ｋ）、ＬＡＧ－３（図１４Ｌ）、及びＣＤ３９（図１４Ｍ）の発現。（図１４Ｎ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞の分化表現型。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。分化は、ＣＤ４５ＲＯ及びＣＣＲ７発現に基づいて定義された（ナイーブ：ＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^+$，ＣＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^+$ＣＣＲ７$^+$，ＥＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^+$　ＣＣＲ７$^{neg}$、エフェクターＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{neg}$）。（図１４Ｏ、図１４Ｐ）単独で又はＮａｌｍ６細胞とともに２４時間インキュベートしたＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞における活性化マーカーＣＤ２５（図１４Ｏ）及びＣＤ６９（図１４Ｐ）の発現。エラーバーは、ＳＥＭを示す。別途示されない限り、Ｎ＝３生物学的複製。

【図１４Ｇ】ＣＤ１９標的化ＣＡＲとのＯＲＦの共送達を示す。（図１４Ａ）ＣＡＲ＋ＯＲＦレンチウイルスベクター又はＯＲＦ単独の形質導入効率（ｎ＝４　生物学的複製）。（図１４Ｂ、図１４Ｃ）抗マウスＦａｂ　Ｆ（ａｂ’）$_2$で染色することによって決定されたＣＡＲ発現レベル。代表的なヒストグラム（図１４Ｂ）及びｔＮＧＦＲに対するＣＡＲ発現の定量化（図１４Ｃ）が、２名の健常なドナー及びびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）を有する２名の患者について示される。（図１４Ｄ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ形質導入Ｔ細胞（ｎ＝４　生物学的複製）の拡張曲線。（図１４Ｅ）自己ＣＤ１４$^+$単球及びＬＴＢＲ単独又はＣＡＲ＋ＬＴＢＲで形質導入したＴ細胞におけるＬＴＢＲ発現。（図

１４Ｆ～図１４Ｉ）ＬＴＢＲ　ＯＲＦのみ、ＣＡＲ＋ＬＴＢＲ又はＣＡＲ＋ｔＮＧＦＲで形質導入したＴ細胞による、ＩＣＡＭ－１（図１４Ｆ）、ＣＤ７０（図１４Ｇ）、ＣＤ７４（図１４Ｈ）、及びＭＨＣ－ＩＩ（図１４Ｉ）の発現。全てのデータは、ｔＮＧＦＲのみ（ＣＡＲはない）に対して正規化されている。独立した両側ｔ検定によるｐ値が示される。（図１４Ｊ～図１４Ｍ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞における疲弊マーカーＰＤ－１（図１４Ｊ）、ＴＩＭ－３（図１４Ｋ）、ＬＡＧ－３（図１４Ｌ）、及びＣＤ３９（図１４Ｍ）の発現。（図１４Ｎ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞の分化表現型。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。分化は、ＣＤ４５ＲＯ及びＣＣＲ７発現に基づいて定義された（ナイーブ：ＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{+}$，ＣＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$ＣＣＲ７$^{+}$，ＥＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$　ＣＣＲ７$^{neg}$、エフェクターＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{neg}$）。（図１４Ｏ、図１４Ｐ）単独で又はＮａｌｍ６細胞とともに２４時間インキュベートしたＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞における活性化マーカーＣＤ２５（図１４Ｏ）及びＣＤ６９（図１４Ｐ）の発現。エラーバーは、ＳＥＭを示す。別途示されない限り、Ｎ＝３生物学的複製。

【図１４Ｈ】ＣＤ１９標的化ＣＡＲとのＯＲＦの共送達を示す。（図１４Ａ）ＣＡＲ＋ＯＲＦレンチウイルスベクター又はＯＲＦ単独の形質導入効率（ｎ＝４　生物学的複製）。（図１４Ｂ、図１４Ｃ）抗マウスＦａｂ　Ｆ（ａｂ’）$_2$で染色することによって決定されたＣＡＲ発現レベル。代表的なヒストグラム（図１４Ｂ）及びｔＮＧＦＲに対するＣＡＲ発現の定量化（図１４Ｃ）が、２名の健常なドナー及びびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）を有する２名の患者について示される。（図１４Ｄ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ形質導入Ｔ細胞（ｎ＝４　生物学的複製）の拡張曲線。（図１４Ｅ）自己ＣＤ１４$^{+}$単球及びＬＴＢＲ単独又はＣＡＲ＋ＬＴＢＲで形質導入したＴ細胞におけるＬＴＢＲ発現。（図１４Ｆ～図１４Ｉ）ＬＴＢＲ　ＯＲＦのみ、ＣＡＲ＋ＬＴＢＲ又はＣＡＲ＋ｔＮＧＦＲで形質導入したＴ細胞による、ＩＣＡＭ－１（図１４Ｆ）、ＣＤ７０（図１４Ｇ）、ＣＤ７４（図１４Ｈ）、及びＭＨＣ－ＩＩ（図１４Ｉ）の発現。全てのデータは、ｔＮＧＦＲのみ（ＣＡＲはない）に対して正規化されている。独立した両側ｔ検定によるｐ値が示される。（図１４Ｊ～図１４Ｍ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞における疲弊マーカーＰＤ－１（図１４Ｊ）、ＴＩＭ－３（図１４Ｋ）、ＬＡＧ－３（図１４Ｌ）、及びＣＤ３９（図１４Ｍ）の発現。（図１４Ｎ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞の分化表現型。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。分化は、ＣＤ４５ＲＯ及びＣＣＲ７発現に基づいて定義された（ナイーブ：ＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{+}$，ＣＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$ＣＣＲ７$^{+}$，ＥＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$　ＣＣＲ７$^{neg}$、エフェクターＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{neg}$）。（図１４Ｏ、図１４Ｐ）単独で又はＮａｌｍ６細胞とともに２４時間インキュベートしたＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞における活性化マーカーＣＤ２５（図１４Ｏ）及びＣＤ６９（図１４Ｐ）の発現。エラーバーは、ＳＥＭを示す。別途示されない限り、Ｎ＝３生物学的複製。

【図１４Ｉ】ＣＤ１９標的化ＣＡＲとのＯＲＦの共送達を示す。（図１４Ａ）ＣＡＲ＋ＯＲＦレンチウイルスベクター又はＯＲＦ単独の形質導入効率（ｎ＝４　生物学的複製）。（図１４Ｂ、図１４Ｃ）抗マウスＦａｂ　Ｆ（ａｂ’）$_2$で染色することによって決定されたＣＡＲ発現レベル。代表的なヒストグラム（図１４Ｂ）及びｔＮＧＦＲに対するＣＡＲ発現の定量化（図１４Ｃ）が、２名の健常なドナー及びびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）を有する２名の患者について示される。（図１４Ｄ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ形質導入Ｔ細胞（ｎ＝４　生物学的複製）の拡張曲線。（図１４Ｅ）自己ＣＤ１４$^{+}$単球及びＬＴＢＲ単独又はＣＡＲ＋ＬＴＢＲで形質導入したＴ細胞におけるＬＴＢＲ発現。（図１４Ｆ～図１４Ｉ）ＬＴＢＲ　ＯＲＦのみ、ＣＡＲ＋ＬＴＢＲ又はＣＡＲ＋ｔＮＧＦＲで形質導入したＴ細胞による、ＩＣＡＭ－１（図１４Ｆ）、ＣＤ７０（図１４Ｇ）、ＣＤ７４（図１４Ｈ）、及びＭＨＣ－ＩＩ（図１４Ｉ）の発現。全てのデータは、ｔＮＧＦＲのみ（ＣＡＲはない）に対して正規化されている。独立した両側ｔ検定によるｐ値が示される。（図１４Ｊ～図１４Ｍ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞における疲弊マーカーＰＤ－１（図１４Ｊ）、ＴＩＭ－３（図１４Ｋ）、ＬＡＧ－３（図１４Ｌ）、及びＣＤ３９（図１４Ｍ

）の発現。（図１４Ｎ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞の分化表現型。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。分化は、ＣＤ４５ＲＯ及びＣＣＲ７発現に基づいて定義された（ナイーブ：ＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{+}$，ＣＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$ＣＣＲ７$^{+}$，ＥＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$　ＣＣＲ７$^{neg}$、エフェクターＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{neg}$）。（図１４Ｏ、図１４Ｐ）単独で又はＮａｌｍ６細胞とともに２４時間インキュベートしたＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞における活性化マーカーＣＤ２５（図１４Ｏ）及びＣＤ６９（図１４Ｐ）の発現。エラーバーは、ＳＥＭを示す。別途示されない限り、Ｎ＝３生物学的複製。

【図１４Ｊ】ＣＤ１９標的化ＣＡＲとのＯＲＦの共送達を示す。（図１４Ａ）ＣＡＲ＋ＯＲＦレンチウイルスベクター又はＯＲＦ単独の形質導入効率（ｎ＝４　生物学的複製）。（図１４Ｂ、図１４Ｃ）抗マウスＦａｂ　Ｆ（ａｂ’）$_2$で染色することによって決定されたＣＡＲ発現レベル。代表的なヒストグラム（図１４Ｂ）及びｔＮＧＦＲに対するＣＡＲ発現の定量化（図１４Ｃ）が、２名の健常なドナー及びびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）を有する２名の患者について示される。（図１４Ｄ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ形質導入Ｔ細胞（ｎ＝４　生物学的複製）の拡張曲線。（図１４Ｅ）自己ＣＤ１４$^{+}$単球及びＬＴＢＲ単独又はＣＡＲ＋ＬＴＢＲで形質導入したＴ細胞におけるＬＴＢＲ発現。（図１４Ｆ～図１４Ｉ）ＬＴＢＲ　ＯＲＦのみ、ＣＡＲ＋ＬＴＢＲ又はＣＡＲ＋ｔＮＧＦＲで形質導入したＴ細胞による、ＩＣＡＭ－１（図１４Ｆ）、ＣＤ７０（図１４Ｇ）、ＣＤ７４（図１４Ｈ）、及びＭＨＣ－ＩＩ（図１４Ｉ）の発現。全てのデータは、ｔＮＧＦＲのみ（ＣＡＲはない）に対して正規化されている。独立した両側ｔ検定によるｐ値が示される。（図１４Ｊ～図１４Ｍ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞における疲弊マーカーＰＤ－１（図１４Ｊ）、ＴＩＭ－３（図１４Ｋ）、ＬＡＧ－３（図１４Ｌ）、及びＣＤ３９（図１４Ｍ）の発現。（図１４Ｎ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞の分化表現型。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。分化は、ＣＤ４５ＲＯ及びＣＣＲ７発現に基づいて定義された（ナイーブ：ＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{+}$，ＣＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$ＣＣＲ７$^{+}$，ＥＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$　ＣＣＲ７$^{neg}$、エフェクターＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{neg}$）。（図１４Ｏ、図１４Ｐ）単独で又はＮａｌｍ６細胞とともに２４時間インキュベートしたＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞における活性化マーカーＣＤ２５（図１４Ｏ）及びＣＤ６９（図１４Ｐ）の発現。エラーバーは、ＳＥＭを示す。別途示されない限り、Ｎ＝３生物学的複製。

【図１４Ｋ】ＣＤ１９標的化ＣＡＲとのＯＲＦの共送達を示す。（図１４Ａ）ＣＡＲ＋ＯＲＦレンチウイルスベクター又はＯＲＦ単独の形質導入効率（ｎ＝４　生物学的複製）。（図１４Ｂ、図１４Ｃ）抗マウスＦａｂ　Ｆ（ａｂ’）$_2$で染色することによって決定されたＣＡＲ発現レベル。代表的なヒストグラム（図１４Ｂ）及びｔＮＧＦＲに対するＣＡＲ発現の定量化（図１４Ｃ）が、２名の健常なドナー及びびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）を有する２名の患者について示される。（図１４Ｄ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ形質導入Ｔ細胞（ｎ＝４　生物学的複製）の拡張曲線。（図１４Ｅ）自己ＣＤ１４$^{+}$単球及びＬＴＢＲ単独又はＣＡＲ＋ＬＴＢＲで形質導入したＴ細胞におけるＬＴＢＲ発現。（図１４Ｆ～図１４Ｉ）ＬＴＢＲ　ＯＲＦのみ、ＣＡＲ＋ＬＴＢＲ又はＣＡＲ＋ｔＮＧＦＲで形質導入したＴ細胞による、ＩＣＡＭ－１（図１４Ｆ）、ＣＤ７０（図１４Ｇ）、ＣＤ７４（図１４Ｈ）、及びＭＨＣ－ＩＩ（図１４Ｉ）の発現。全てのデータは、ｔＮＧＦＲのみ（ＣＡＲはない）に対して正規化されている。独立した両側ｔ検定によるｐ値が示される。（図１４Ｊ～図１４Ｍ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞における疲弊マーカーＰＤ－１（図１４Ｊ）、ＴＩＭ－３（図１４Ｋ）、ＬＡＧ－３（図１４Ｌ）、及びＣＤ３９（図１４Ｍ）の発現。（図１４Ｎ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞の分化表現型。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。分化は、ＣＤ４５ＲＯ及びＣＣＲ７発現に基づいて定義された（ナイーブ：ＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{+}$，ＣＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$ＣＣＲ７$^{+}$，ＥＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$　ＣＣＲ７$^{neg}$、エフェクターＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{neg}$）。（図１４Ｏ、図１４Ｐ）単独で又はＮａｌｍ６細胞とともに２４時間インキュベートしたＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞における活性化マーカーＣＤ２５（図１４Ｏ）及びＣＤ

６９（図１４Ｐ）の発現。エラーバーは、ＳＥＭを示す。別途示されない限り、Ｎ＝３生物学的複製。
【図１４Ｌ】ＣＤ１９標的化ＣＡＲとのＯＲＦの共送達を示す。（図１４Ａ）ＣＡＲ＋ＯＲＦレンチウイルスベクター又はＯＲＦ単独の形質導入効率（ｎ＝４　生物学的複製）。（図１４Ｂ、図１４Ｃ）抗マウスＦａｂ　Ｆ（ａｂ’）$_2$で染色することによって決定されたＣＡＲ発現レベル。代表的なヒストグラム（図１４Ｂ）及びｔＮＧＦＲに対するＣＡＲ発現の定量化（図１４Ｃ）が、２名の健常なドナー及びびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）を有する２名の患者について示される。（図１４Ｄ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ形質導入Ｔ細胞（ｎ＝４　生物学的複製）の拡張曲線。（図１４Ｅ）自己ＣＤ１４$^+$単球及びＬＴＢＲ単独又はＣＡＲ＋ＬＴＢＲで形質導入したＴ細胞におけるＬＴＢＲ発現。（図１４Ｆ～図１４Ｉ）ＬＴＢＲ　ＯＲＦのみ、ＣＡＲ＋ＬＴＢＲ又はＣＡＲ＋ｔＮＧＦＲで形質導入したＴ細胞による、ＩＣＡＭ－１（図１４Ｆ）、ＣＤ７０（図１４Ｇ）、ＣＤ７４（図１４Ｈ）、及びＭＨＣ－ＩＩ（図１４Ｉ）の発現。全てのデータは、ｔＮＧＦＲのみ（ＣＡＲはない）に対して正規化されている。独立した両側ｔ検定によるｐ値が示される。（図１４Ｊ～図１４Ｍ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞における疲弊マーカーＰＤ－１（図１４Ｊ）、ＴＩＭ－３（図１４Ｋ）、ＬＡＧ－３（図１４Ｌ）、及びＣＤ３９（図１４Ｍ）の発現。（図１４Ｎ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞の分化表現型。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。分化は、ＣＤ４５ＲＯ及びＣＣＲ７発現に基づいて定義された（ナイーブ：ＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^+$，ＣＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^+$ＣＣＲ７$^+$，ＥＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^+$　ＣＣＲ７$^{neg}$、エフェクターＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{neg}$）。（図１４Ｏ、図１４Ｐ）単独で又はＮａｌｍ６細胞とともに２４時間インキュベートしたＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞における活性化マーカーＣＤ２５（図１４Ｏ）及びＣＤ６９（図１４Ｐ）の発現。エラーバーは、ＳＥＭを示す。別途示されない限り、Ｎ＝３生物学的複製。
【図１４Ｍ】ＣＤ１９標的化ＣＡＲとのＯＲＦの共送達を示す。（図１４Ａ）ＣＡＲ＋ＯＲＦレンチウイルスベクター又はＯＲＦ単独の形質導入効率（ｎ＝４　生物学的複製）。（図１４Ｂ、図１４Ｃ）抗マウスＦａｂ　Ｆ（ａｂ’）$_2$で染色することによって決定されたＣＡＲ発現レベル。代表的なヒストグラム（図１４Ｂ）及びｔＮＧＦＲに対するＣＡＲ発現の定量化（図１４Ｃ）が、２名の健常なドナー及びびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）を有する２名の患者について示される。（図１４Ｄ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ形質導入Ｔ細胞（ｎ＝４　生物学的複製）の拡張曲線。（図１４Ｅ）自己ＣＤ１４$^+$単球及びＬＴＢＲ単独又はＣＡＲ＋ＬＴＢＲで形質導入したＴ細胞におけるＬＴＢＲ発現。（図１４Ｆ～図１４Ｉ）ＬＴＢＲ　ＯＲＦのみ、ＣＡＲ＋ＬＴＢＲ又はＣＡＲ＋ｔＮＧＦＲで形質導入したＴ細胞による、ＩＣＡＭ－１（図１４Ｆ）、ＣＤ７０（図１４Ｇ）、ＣＤ７４（図１４Ｈ）、及びＭＨＣ－ＩＩ（図１４Ｉ）の発現。全てのデータは、ｔＮＧＦＲのみ（ＣＡＲはない）に対して正規化されている。独立した両側ｔ検定によるｐ値が示される。（図１４Ｊ～図１４Ｍ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞における疲弊マーカーＰＤ－１（図１４Ｊ）、ＴＩＭ－３（図１４Ｋ）、ＬＡＧ－３（図１４Ｌ）、及びＣＤ３９（図１４Ｍ）の発現。（図１４Ｎ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞の分化表現型。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。分化は、ＣＤ４５ＲＯ及びＣＣＲ７発現に基づいて定義された（ナイーブ：ＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^+$，ＣＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^+$ＣＣＲ７$^+$，ＥＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^+$　ＣＣＲ７$^{neg}$、エフェクターＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{neg}$）。（図１４Ｏ、図１４Ｐ）単独で又はＮａｌｍ６細胞とともに２４時間インキュベートしたＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞における活性化マーカーＣＤ２５（図１４Ｏ）及びＣＤ６９（図１４Ｐ）の発現。エラーバーは、ＳＥＭを示す。別途示されない限り、Ｎ＝３生物学的複製。
【図１４Ｎ】ＣＤ１９標的化ＣＡＲとのＯＲＦの共送達を示す。（図１４Ａ）ＣＡＲ＋ＯＲＦレンチウイルスベクター又はＯＲＦ単独の形質導入効率（ｎ＝４　生物学的複製）。（図１４Ｂ、図１４Ｃ）抗マウスＦａｂ　Ｆ（ａｂ’）$_2$で染色することによって決定されたＣＡＲ発現レベル。代表的なヒストグラム（図１４Ｂ）及びｔＮＧＦＲに対するＣＡ

Ｒ発現の定量化（図１４Ｃ）が、２名の健常なドナー及びびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）を有する２名の患者について示される。（図１４Ｄ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ形質導入Ｔ細胞（ｎ＝４　生物学的複製）の拡張曲線。（図１４Ｅ）自己ＣＤ１４$^{+}$単球及びＬＴＢＲ単独又はＣＡＲ＋ＬＴＢＲで形質導入したＴ細胞におけるＬＴＢＲ発現。（図１４Ｆ～図１４Ｉ）ＬＴＢＲ　ＯＲＦのみ、ＣＡＲ＋ＬＴＢＲ又はＣＡＲ＋ｔＮＧＦＲで形質導入したＴ細胞による、ＩＣＡＭ－１（図１４Ｆ）、ＣＤ７０（図１４Ｇ）、ＣＤ７４（図１４Ｈ）、及びＭＨＣ－ＩＩ（図１４Ｉ）の発現。全てのデータは、ｔＮＧＦＲのみ（ＣＡＲはない）に対して正規化されている。独立した両側ｔ検定によるｐ値が示される。（図１４Ｊ～図１４Ｍ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞における疲弊マーカーＰＤ－１（図１４Ｊ）、ＴＩＭ－３（図１４Ｋ）、ＬＡＧ－３（図１４Ｌ）、及びＣＤ３９（図１４Ｍ）の発現。（図１４Ｎ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞の分化表現型。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。分化は、ＣＤ４５ＲＯ及びＣＣＲ７発現に基づいて定義された（ナイーブ：ＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{+}$，ＣＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$ＣＣＲ７$^{+}$，ＥＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$　ＣＣＲ７$^{neg}$、エフェクターＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{neg}$）。（図１４Ｏ、図１４Ｐ）単独で又はＮａｌｍ６細胞とともに２４時間インキュベートしたＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞における活性化マーカーＣＤ２５（図１４Ｏ）及びＣＤ６９（図１４Ｐ）の発現。エラーバーは、ＳＥＭを示す。別途示されない限り、Ｎ＝３生物学的複製。

【図１４Ｏ】ＣＤ１９標的化ＣＡＲとのＯＲＦの共送達を示す。（図１４Ａ）ＣＡＲ＋ＯＲＦレンチウイルスベクター又はＯＲＦ単独の形質導入効率（ｎ＝４　生物学的複製）。（図１４Ｂ、図１４Ｃ）抗マウスＦａｂ　Ｆ（ａｂ’）$_2$で染色することによって決定されたＣＡＲ発現レベル。代表的なヒストグラム（図１４Ｂ）及びｔＮＧＦＲに対するＣＡＲ発現の定量化（図１４Ｃ）が、２名の健常なドナー及びびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）を有する２名の患者について示される。（図１４Ｄ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ形質導入Ｔ細胞（ｎ＝４　生物学的複製）の拡張曲線。（図１４Ｅ）自己ＣＤ１４$^{+}$単球及びＬＴＢＲ単独又はＣＡＲ＋ＬＴＢＲで形質導入したＴ細胞におけるＬＴＢＲ発現。（図１４Ｆ～図１４Ｉ）ＬＴＢＲ　ＯＲＦのみ、ＣＡＲ＋ＬＴＢＲ又はＣＡＲ＋ｔＮＧＦＲで形質導入したＴ細胞による、ＩＣＡＭ－１（図１４Ｆ）、ＣＤ７０（図１４Ｇ）、ＣＤ７４（図１４Ｈ）、及びＭＨＣ－ＩＩ（図１４Ｉ）の発現。全てのデータは、ｔＮＧＦＲのみ（ＣＡＲはない）に対して正規化されている。独立した両側ｔ検定によるｐ値が示される。（図１４Ｊ～図１４Ｍ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞における疲弊マーカーＰＤ－１（図１４Ｊ）、ＴＩＭ－３（図１４Ｋ）、ＬＡＧ－３（図１４Ｌ）、及びＣＤ３９（図１４Ｍ）の発現。（図１４Ｎ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞の分化表現型。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。分化は、ＣＤ４５ＲＯ及びＣＣＲ７発現に基づいて定義された（ナイーブ：ＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{+}$，ＣＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$ＣＣＲ７$^{+}$，ＥＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$　ＣＣＲ７$^{neg}$、エフェクターＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{neg}$）。（図１４Ｏ、図１４Ｐ）単独で又はＮａｌｍ６細胞とともに２４時間インキュベートしたＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞における活性化マーカーＣＤ２５（図１４Ｏ）及びＣＤ６９（図１４Ｐ）の発現。エラーバーは、ＳＥＭを示す。別途示されない限り、Ｎ＝３生物学的複製。

【図１４Ｐ】ＣＤ１９標的化ＣＡＲとのＯＲＦの共送達を示す。（図１４Ａ）ＣＡＲ＋ＯＲＦレンチウイルスベクター又はＯＲＦ単独の形質導入効率（ｎ＝４　生物学的複製）。（図１４Ｂ、図１４Ｃ）抗マウスＦａｂ　Ｆ（ａｂ’）$_2$で染色することによって決定されたＣＡＲ発現レベル。代表的なヒストグラム（図１４Ｂ）及びｔＮＧＦＲに対するＣＡＲ発現の定量化（図１４Ｃ）が、２名の健常なドナー及びびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）を有する２名の患者について示される。（図１４Ｄ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ形質導入Ｔ細胞（ｎ＝４　生物学的複製）の拡張曲線。（図１４Ｅ）自己ＣＤ１４$^{+}$単球及びＬＴＢＲ単独又はＣＡＲ＋ＬＴＢＲで形質導入したＴ細胞におけるＬＴＢＲ発現。（図１４Ｆ～図１４Ｉ）ＬＴＢＲ　ＯＲＦのみ、ＣＡＲ＋ＬＴＢＲ又はＣＡＲ＋ｔＮＧＦＲで形質導入したＴ細胞による、ＩＣＡＭ－１（図１４Ｆ）、ＣＤ７０（図１４Ｇ）、ＣＤ７

４（図１４Ｈ）、及びＭＨＣ－ＩＩ（図１４Ｉ）の発現。全てのデータは、ｔＮＧＦＲのみ（ＣＡＲはない）に対して正規化されている。独立した両側ｔ検定によるｐ値が示される。（図１４Ｊ～図１４Ｍ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞における疲弊マーカーＰＤ－１（図１４Ｊ）、ＴＩＭ－３（図１４Ｋ）、ＬＡＧ－３（図１４Ｌ）、及びＣＤ３９（図１４Ｍ）の発現。（図１４Ｎ）ＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞の分化表現型。ＣＭ：セントラルメモリー。ＥＭ：エフェクターメモリー。分化は、ＣＤ４５ＲＯ及びＣＣＲ７発現に基づいて定義された（ナイーブ：ＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{+}$，ＣＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$ＣＣＲ７$^{+}$，ＥＭ：ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$　ＣＣＲ７$^{neg}$、エフェクターＣＤ４５ＲＯ$^{neg}$　ＣＣＲ７$^{neg}$）。（図１４Ｏ、図１４Ｐ）単独で又はＮａｌｍ６細胞とともに２４時間インキュベートしたＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞における活性化マーカーＣＤ２５（図１４Ｏ）及びＣＤ６９（図１４Ｐ）の発現。エラーバーは、ＳＥＭを示す。別途示されない限り、Ｎ＝３　生物学的複製。

【図１５Ａ】ＯＲＦスクリーニングからのトップランクの遺伝子が、抗原特異的Ｔ細胞応答を促進することを示す。（図１５Ａ、図１５Ｂ）健常なドナーからのＴ細胞への抗ＣＤ１９　ＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞をＮａｌｍ６細胞と１：１の比で一晩共インキュベートした後の（図１５Ａ）ＩＦＮγ及び（図１５Ｂ）ＩＬ２分泌（ｎ＝３の生物学的複製、２名のドナーを表す）。（図１５Ｃ、図１５Ｄ）単独又はＮａｌｍ６細胞とともに２４時間共インキュベートした、ＣＡＲ＋ＯＲＦ又はＯＲＦのみのＴ細胞によるＩＦＮγ（図１５Ｃ）又はＩＬ－２（図１５Ｄ）分泌。（図１５Ｅ）Ｎａｌｍ６　ＧＦＰ細胞との共インキュベーション後の、ｔＮＧＦＲ又はＬＴＢＲ　ＯＲＦを発現する１９－ＢＢｚ　ＣＡＲ　Ｔ細胞の細胞傷害性。（図１５Ｆ）異なるエフェクター：標的比でのＣＡＲ＋ＯＲＦ又はＯＲＦのみのＴ細胞におけるＮａｌｍ６クリアランスの定量化（非形質導入Ｔ細胞と共インキュベートしたＮａｌｍ６と比較）。独立した両側ｔ検定ｐ値：０．０１１、１．３×１０－４、０．０７２、０．０２、０．０２１、０．５２、０．０８７、１、０．５１（左から右へ）。（図１５Ｇ）１９－２８ｚ　ＣＡＲ及びＮＧＦＲ又はＬＴＢＲで形質導入し、ＣＤ１９$^{+}$Ｎａｌｍ６　ＧＦＰ細胞と１：１の比で４８時間共インキュベートしたＴ細胞の代表的な画像。スケールバー：２００　μｍ．（図１５Ｈ～図１５Ｊ）Ｎａｌｍ６細胞によるＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞の繰り返した刺激。最大３ラウンドの刺激のために、３日毎にＮａｌｍ６細胞で繰り返した刺激後、Ｎａｌｍ６で再チャレンジした１９－ＢＢｚ　ＣＡＲ　ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞による、ＩＬ－２分泌（図１５Ｉ）、又はＮａｌｍ６生存（図１５Ｊ）。（図１５Ｋ）ＤＬＢＣＬを有する２名の患者からのＣＡＲ／ＬＴＢＲ又はＣＡＲ／ｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞による、Ｎａｌｍ６標的細胞との一晩インキュベーション後のサイトカインＩＬ２及びＩＦＮγの分泌。両側対応ｔ検定ｐ値が示される。（図１５Ｌ）Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲを内因的に発現するＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の代表的な染色。（図１５Ｍ）Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲを発現するＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の定量化。（図１５Ｎ、図１５Ｏ）ＯＲＦ形質導入Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞と白血病細胞株との２４時間の共インキュベーション後のＩＬ２（図１５Ｎ）又はＩＦＮγ（図１５Ｏ）分泌。（図１５Ｐ）ＯＲＦ形質導入Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞と、膵管腺がん細胞株であるＢｘＰＣ３との２４時間共インキュベーション後のＩＬ２又はＩＦＮγ分泌。パネル（図１５Ｎ～図１５Ｐ）における細胞株を、共インキュベーション前にゾレドロン酸で前処理した。エラーバーは、ＳＥＭを示す。別途示されない限り、Ｎ＝３　生物学的複製が示される。

【図１５Ｂ】ＯＲＦスクリーニングからのトップランクの遺伝子が、抗原特異的Ｔ細胞応答を促進することを示す。（図１５Ａ、図１５Ｂ）健常なドナーからのＴ細胞への抗ＣＤ１９　ＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞をＮａｌｍ６細胞と１：１の比で一晩共インキュベートした後の（図１５Ａ）ＩＦＮγ及び（図１５Ｂ）ＩＬ２分泌（ｎ＝３の生物学的複製、２名のドナーを表す）。（図１５Ｃ、図１５Ｄ）単独又はＮａｌｍ６細胞とともに２４時間共インキュベートした、ＣＡＲ＋ＯＲＦ又はＯＲＦのみのＴ細胞によるＩＦＮγ（図１５Ｃ）又はＩＬ－２（図１５Ｄ）分泌。（図１５Ｅ）Ｎａｌｍ６　ＧＦＰ細胞との共インキュベーション後の、ｔＮＧＦＲ又はＬＴＢＲ　ＯＲＦを発現する１９

－ＢＢｚ　ＣＡＲ　Ｔ細胞の細胞傷害性。（図１５Ｆ）異なるエフェクター：標的比でのＣＡＲ＋ＯＲＦ又はＯＲＦのみのＴ細胞におけるＮａｌｍ６クリアランスの定量化（非形質導入Ｔ細胞と共インキュベートしたＮａｌｍ６と比較）。独立した両側ｔ検定ｐ値：０．０１１、１．３×１０－４、０．０７２、０．０２、０．０２１、０．５２、０．０８７、１、０．５１（左から右へ）。（図１５Ｇ）１９－２８ｚ　ＣＡＲ及びＮＧＦＲ又はＬＴＢＲで形質導入し、ＣＤ１９＋Ｎａｌｍ６　ＧＦＰ細胞と１：１の比で４８時間共インキュベートしたＴ細胞の代表的な画像。スケールバー：２００　μｍ．（図１５Ｈ～図１５Ｊ）Ｎａｌｍ６細胞によるＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞の繰り返した刺激。最大３ラウンドの刺激のために、３日毎にＮａｌｍ６細胞で繰り返した刺激後、Ｎａｌｍ６で再チャレンジした１９－ＢＢｚ　ＣＡＲ　ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞による、ＩＬ－２分泌（図１５Ｉ）、又はＮａｌｍ６生存（図１５Ｊ）。（図１５Ｋ）ＤＬＢＣＬを有する２名の患者からのＣＡＲ／ＬＴＢＲ又はＣＡＲ／ｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞による、Ｎａｌｍ６標的細胞との一晩インキュベーション後のサイトカインＩＬ２及びＩＦＮγの分泌。両側対応ｔ検定ｐ値が示される。（図１５Ｌ）Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲを内因的に発現するＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の代表的な染色。（図１５Ｍ）Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲを発現するＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の定量化。（図１５Ｎ、図１５Ｏ）ＯＲＦ形質導入Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞と白血病細胞株との２４時間の共インキュベーション後のＩＬ２（図１５Ｎ）又はＩＦＮγ（図１５Ｏ）分泌。（図１５Ｐ）ＯＲＦ形質導入Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞と、膵管腺がん細胞株であるＢｘＰＣ３との２４時間共インキュベーション後のＩＬ２又はＩＦＮγ分泌。パネル（図１５Ｎ～図１５Ｐ）における細胞株を、共インキュベーション前にゾレドロン酸で前処理した。エラーバーは、ＳＥＭを示す。別途示されない限り、Ｎ＝３　生物学的複製が示される。

【図１５Ｃ】ＯＲＦスクリーニングからのトップランクの遺伝子が、抗原特異的Ｔ細胞応答を促進することを示す。（図１５Ａ、図１５Ｂ）健常なドナーからのＴ細胞への抗ＣＤ１９　ＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。ＣＤ４＋　Ｔ細胞をＮａｌｍ６細胞と１：１の比で一晩共インキュベートした後の（図１５Ａ）ＩＦＮγ及び（図１５Ｂ）ＩＬ２分泌（ｎ＝３の生物学的複製、２名のドナーを表す）。（図１５Ｃ、図１５Ｄ）単独又はＮａｌｍ６細胞とともに２４時間共インキュベートした、ＣＡＲ＋ＯＲＦ又はＯＲＦのみのＴ細胞によるＩＦＮγ（図１５Ｃ）又はＩＬ－２（図１５Ｄ）分泌。（図１５Ｅ）Ｎａｌｍ６　ＧＦＰ細胞との共インキュベーション後の、ｔＮＧＦＲ又はＬＴＢＲ　ＯＲＦを発現する１９－ＢＢｚ　ＣＡＲ　Ｔ細胞の細胞傷害性。（図１５Ｆ）異なるエフェクター：標的比でのＣＡＲ＋ＯＲＦ又はＯＲＦのみのＴ細胞におけるＮａｌｍ６クリアランスの定量化（非形質導入Ｔ細胞と共インキュベートしたＮａｌｍ６と比較）。独立した両側ｔ検定ｐ値：０．０１１、１．３×１０－４、０．０７２、０．０２、０．０２１、０．５２、０．０８７、１、０．５１（左から右へ）。（図１５Ｇ）１９－２８ｚ　ＣＡＲ及びＮＧＦＲ又はＬＴＢＲで形質導入し、ＣＤ１９＋Ｎａｌｍ６　ＧＦＰ細胞と１：１の比で４８時間共インキュベートしたＴ細胞の代表的な画像。スケールバー：２００　μｍ．（図１５Ｈ～図１５Ｊ）Ｎａｌｍ６細胞によるＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞の繰り返した刺激。最大３ラウンドの刺激のために、３日毎にＮａｌｍ６細胞で繰り返した刺激後、Ｎａｌｍ６で再チャレンジした１９－ＢＢｚ　ＣＡＲ　ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞による、ＩＬ－２分泌（図１５Ｉ）、又はＮａｌｍ６生存（図１５Ｊ）。（図１５Ｋ）ＤＬＢＣＬを有する２名の患者からのＣＡＲ／ＬＴＢＲ又はＣＡＲ／ｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞による、Ｎａｌｍ６標的細胞との一晩インキュベーション後のサイトカインＩＬ２及びＩＦＮγの分泌。両側対応ｔ検定ｐ値が示される。（図１５Ｌ）Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲを内因的に発現するＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の代表的な染色。（図１５Ｍ）Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲを発現するＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の定量化。（図１５Ｎ、図１５Ｏ）ＯＲＦ形質導入Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞と白血病細胞株との２４時間の共インキュベーション後のＩＬ２（図１５Ｎ）又はＩＦＮγ（図１５Ｏ）分泌。（図１５Ｐ）ＯＲＦ形質導入Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞と、膵管腺がん細胞株であるＢｘＰＣ３との２４時間共インキュベーション後のＩＬ２又はＩＦＮγ分泌。パネル（図１５Ｎ～図１５Ｐ）における細胞株を、共インキュベーション前にゾレドロン酸

で前処理した。エラーバーは、ＳＥＭを示す。別途示されない限り、Ｎ＝３　生物学的複製が示される。
【図１５Ｄ】ＯＲＦスクリーニングからのトップランクの遺伝子が、抗原特異的Ｔ細胞応答を促進することを示す。（図１５Ａ、図１５Ｂ）健常なドナーからのＴ細胞への抗ＣＤ１９　ＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞をＮａｌｍ６細胞と１：１の比で一晩共インキュベートした後の（図１５Ａ）ＩＦＮγ及び（図１５Ｂ）ＩＬ２分泌（ｎ＝３の生物学的複製、２名のドナーを表す）。（図１５Ｃ、図１５Ｄ）単独又はＮａｌｍ６細胞とともに２４時間共インキュベートした、ＣＡＲ＋ＯＲＦ又はＯＲＦのみのＴ細胞によるＩＦＮγ（図１５Ｃ）又はＩＬ－２（図１５Ｄ）分泌。（図１５Ｅ）Ｎａｌｍ６　ＧＦＰ細胞との共インキュベーション後の、ｔＮＧＦＲ又はＬＴＢＲ　ＯＲＦを発現する１９－ＢＢｚ　ＣＡＲ　Ｔ細胞の細胞傷害性。（図１５Ｆ）異なるエフェクター：標的比でのＣＡＲ＋ＯＲＦ又はＯＲＦのみのＴ細胞におけるＮａｌｍ６クリアランスの定量化（非形質導入Ｔ細胞と共インキュベートしたＮａｌｍ６と比較）。独立した両側ｔ検定ｐ値：０．０１１、１．３×１０－４、０．０７２、０．０２、０．０２１、０．５２、０．０８７、１、０．５１（左から右へ）。（図１５Ｇ）１９－２８ｚ　ＣＡＲ及びＮＧＦＲ又はＬＴＢＲで形質導入し、ＣＤ１９$^{+}$Ｎａｌｍ６　ＧＦＰ細胞と１：１の比で４８時間共インキュベートしたＴ細胞の代表的な画像。スケールバー：２００　μｍ．（図１５Ｈ～図１５Ｊ）Ｎａｌｍ６細胞によるＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞の繰り返した刺激。最大３ラウンドの刺激のために、３日毎にＮａｌｍ６細胞で繰り返した刺激後、Ｎａｌｍ６で再チャレンジした１９－ＢＢｚ　ＣＡＲ　ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞による、ＩＬ－２分泌（図１５Ｉ）、又はＮａｌｍ６生存（図１５Ｊ）。（図１５Ｋ）ＤＬＢＣＬを有する２名の患者からのＣＡＲ／ＬＴＢＲ又はＣＡＲ／ｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞による、Ｎａｌｍ６標的細胞との一晩インキュベーション後のサイトカインＩＬ２及びＩＦＮγの分泌。両側対応ｔ検定ｐ値が示される。（図１５Ｌ）Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲを内因的に発現するＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の代表的な染色。（図１５Ｍ）Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲを発現するＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の定量化。（図１５Ｎ、図１５Ｏ）ＯＲＦ形質導入Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞と白血病細胞株との２４時間の共インキュベーション後のＩＬ２（図１５Ｎ）又はＩＦＮγ（図１５Ｏ）分泌。（図１５Ｐ）ＯＲＦ形質導入Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞と、膵管腺がん細胞株であるＢｘＰＣ３との２４時間共インキュベーション後のＩＬ２又はＩＦＮγ分泌。パネル（図１５Ｎ～図１５Ｐ）における細胞株を、共インキュベーション前にゾレドロン酸で前処理した。エラーバーは、ＳＥＭを示す。別途示されない限り、Ｎ＝３　生物学的複製が示される。
【図１５Ｅ】ＯＲＦスクリーニングからのトップランクの遺伝子が、抗原特異的Ｔ細胞応答を促進することを示す。（図１５Ａ、図１５Ｂ）健常なドナーからのＴ細胞への抗ＣＤ１９　ＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞をＮａｌｍ６細胞と１：１の比で一晩共インキュベートした後の（図１５Ａ）ＩＦＮγ及び（図１５Ｂ）ＩＬ２分泌（ｎ＝３の生物学的複製、２名のドナーを表す）。（図１５Ｃ、図１５Ｄ）単独又はＮａｌｍ６細胞とともに２４時間共インキュベートした、ＣＡＲ＋ＯＲＦ又はＯＲＦのみのＴ細胞によるＩＦＮγ（図１５Ｃ）又はＩＬ－２（図１５Ｄ）分泌。（図１５Ｅ）Ｎａｌｍ６　ＧＦＰ細胞との共インキュベーション後の、ｔＮＧＦＲ又はＬＴＢＲ　ＯＲＦを発現する１９－ＢＢｚ　ＣＡＲ　Ｔ細胞の細胞傷害性。（図１５Ｆ）異なるエフェクター：標的比でのＣＡＲ＋ＯＲＦ又はＯＲＦのみのＴ細胞におけるＮａｌｍ６クリアランスの定量化（非形質導入Ｔ細胞と共インキュベートしたＮａｌｍ６と比較）。独立した両側ｔ検定ｐ値：０．０１１、１．３×１０－４、０．０７２、０．０２、０．０２１、０．５２、０．０８７、１、０．５１（左から右へ）。（図１５Ｇ）１９－２８ｚ　ＣＡＲ及びＮＧＦＲ又はＬＴＢＲで形質導入し、ＣＤ１９$^{+}$Ｎａｌｍ６　ＧＦＰ細胞と１：１の比で４８時間共インキュベートしたＴ細胞の代表的な画像。スケールバー：２００　μｍ．（図１５Ｈ～図１５Ｊ）Ｎａｌｍ６細胞によるＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞の繰り返した刺激。最大３ラウンドの刺激のために、３日毎にＮａｌｍ６細胞で繰り返した刺激後、Ｎａｌｍ６で再チャレンジした１９－ＢＢｚ　ＣＡＲ　ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞による、ＩＬ－２分泌

（図１５Ｉ）、又はＮａｌｍ６生存（図１５Ｊ）。（図１５Ｋ）ＤＬＢＣＬを有する２名の患者からのＣＡＲ／ＬＴＢＲ又はＣＡＲ／ｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞による、Ｎａｌｍ６標的細胞との一晩インキュベーション後のサイトカインＩＬ２及びＩＦＮγの分泌。両側対応ｔ検定ｐ値が示される。（図１５Ｌ）Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲを内因的に発現するＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の代表的な染色。（図１５Ｍ）Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲを発現するＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の定量化。（図１５Ｎ、図１５Ｏ）ＯＲＦ形質導入Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞と白血病細胞株との２４時間の共インキュベーション後のＩＬ２（図１５Ｎ）又はＩＦＮγ（図１５Ｏ）分泌。（図１５Ｐ）ＯＲＦ形質導入Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞と、膵管腺がん細胞株であるＢｘＰＣ３との２４時間共インキュベーション後のＩＬ２又はＩＦＮγ分泌。パネル（図１５Ｎ～図１５Ｐ）における細胞株を、共インキュベーション前にゾレドロン酸で前処理した。エラーバーは、ＳＥＭを示す。別途示されない限り、Ｎ＝３　生物学的複製が示される。

【図１５Ｆ】ＯＲＦスクリーニングからのトップランクの遺伝子が、抗原特異的Ｔ細胞応答を促進することを示す。（図１５Ａ、図１５Ｂ）健常なドナーからのＴ細胞への抗ＣＤ１９　ＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞をＮａｌｍ６細胞と１：１の比で一晩共インキュベートした後の（図１５Ａ）ＩＦＮγ及び（図１５Ｂ）ＩＬ２分泌（ｎ＝３の生物学的複製、２名のドナーを表す）。（図１５Ｃ、図１５Ｄ）単独又はＮａｌｍ６細胞とともに２４時間共インキュベートした、ＣＡＲ＋ＯＲＦ又はＯＲＦのみのＴ細胞によるＩＦＮγ（図１５Ｃ）又はＩＬ－２（図１５Ｄ）分泌。（図１５Ｅ）Ｎａｌｍ６　ＧＦＰ細胞との共インキュベーション後の、ｔＮＧＦＲ又はＬＴＢＲ　ＯＲＦを発現する１９－ＢＢｚ　ＣＡＲ　Ｔ細胞の細胞傷害性。（図１５Ｆ）異なるエフェクター：標的比でのＣＡＲ＋ＯＲＦ又はＯＲＦのみのＴ細胞におけるＮａｌｍ６クリアランスの定量化（非形質導入Ｔ細胞と共インキュベートしたＮａｌｍ６と比較）。独立した両側ｔ検定ｐ値：０．０１１、１．３×１０－４、０．０７２、０．０２、０．０２１、０．５２、０．０８７、１、０．５１（左から右へ）。（図１５Ｇ）１９－２８ｚ　ＣＡＲ及びＮＧＦＲ又はＬＴＢＲで形質導入し、ＣＤ１９$^{+}$Ｎａｌｍ６　ＧＦＰ細胞と１：１の比で４８時間共インキュベートしたＴ細胞の代表的な画像。スケールバー：２００　μｍ．（図１５Ｈ～図１５Ｊ）Ｎａｌｍ６細胞によるＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞の繰り返した刺激。最大３ラウンドの刺激のために、３日毎にＮａｌｍ６細胞で繰り返した刺激後、Ｎａｌｍ６で再チャレンジした１９－ＢＢｚ　ＣＡＲ　ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞による、ＩＬ－２分泌（図１５Ｉ）、又はＮａｌｍ６生存（図１５Ｊ）。（図１５Ｋ）ＤＬＢＣＬを有する２名の患者からのＣＡＲ／ＬＴＢＲ又はＣＡＲ／ｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞による、Ｎａｌｍ６標的細胞との一晩インキュベーション後のサイトカインＩＬ２及びＩＦＮγの分泌。両側対応ｔ検定ｐ値が示される。（図１５Ｌ）Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲを内因的に発現するＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の代表的な染色。（図１５Ｍ）Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲを発現するＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の定量化。（図１５Ｎ、図１５Ｏ）ＯＲＦ形質導入Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞と白血病細胞株との２４時間の共インキュベーション後のＩＬ２（図１５Ｎ）又はＩＦＮγ（図１５Ｏ）分泌。（図１５Ｐ）ＯＲＦ形質導入Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞と、膵管腺がん細胞株であるＢｘＰＣ３との２４時間共インキュベーション後のＩＬ２又はＩＦＮγ分泌。パネル（図１５Ｎ～図１５Ｐ）における細胞株を、共インキュベーション前にゾレドロン酸で前処理した。エラーバーは、ＳＥＭを示す。別途示されない限り、Ｎ＝３　生物学的複製が示される。

【図１５Ｇ】ＯＲＦスクリーニングからのトップランクの遺伝子が、抗原特異的Ｔ細胞応答を促進することを示す。（図１５Ａ、図１５Ｂ）健常なドナーからのＴ細胞への抗ＣＤ１９　ＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞をＮａｌｍ６細胞と１：１の比で一晩共インキュベートした後の（図１５Ａ）ＩＦＮγ及び（図１５Ｂ）ＩＬ２分泌（ｎ＝３の生物学的複製、２名のドナーを表す）。（図１５Ｃ、図１５Ｄ）単独又はＮａｌｍ６細胞とともに２４時間共インキュベートした、ＣＡＲ＋ＯＲＦ又はＯＲＦのみのＴ細胞によるＩＦＮγ（図１５Ｃ）又はＩＬ－２（図１５Ｄ）分泌。（図１５Ｅ）Ｎａｌｍ６　ＧＦＰ細胞との共インキュベーション後の、ｔＮＧＦＲ又はＬＴＢＲ　ＯＲＦを発現する１９

－ＢＢｚ　ＣＡＲ　Ｔ細胞の細胞傷害性。（図１５Ｆ）異なるエフェクター：標的比でのＣＡＲ＋ＯＲＦ又はＯＲＦのみのＴ細胞におけるＮａｌｍ６クリアランスの定量化（非形質導入Ｔ細胞と共インキュベートしたＮａｌｍ６と比較）。独立した両側ｔ検定ｐ値：０．０１１、１．３×１０－４、０．０７２、０．０２、０．０２１、０．５２、０．０８７、１、０．５１（左から右へ）。（図１５Ｇ）１９－２８ｚ　ＣＡＲ及びＮＧＦＲ又はＬＴＢＲで形質導入し、ＣＤ１９$^{+}$Ｎａｌｍ６　ＧＦＰ細胞と１：１の比で４８時間共インキュベートしたＴ細胞の代表的な画像。スケールバー：２００　μｍ．（図１５Ｈ～図１５Ｊ）Ｎａｌｍ６細胞によるＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞の繰り返した刺激。最大３ラウンドの刺激のために、３日毎にＮａｌｍ６細胞で繰り返した刺激後、Ｎａｌｍ６で再チャレンジした１９－ＢＢｚ　ＣＡＲ　ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞による、ＩＬ－２分泌（図１５Ｉ）、又はＮａｌｍ６生存（図１５Ｊ）。（図１５Ｋ）ＤＬＢＣＬを有する２名の患者からのＣＡＲ／ＬＴＢＲ又はＣＡＲ／ｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞による、Ｎａｌｍ６標的細胞との一晩インキュベーション後のサイトカインＩＬ２及びＩＦＮγの分泌。両側対応ｔ検定ｐ値が示される。（図１５Ｌ）Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲを内因的に発現するＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の代表的な染色。（図１５Ｍ）Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲを発現するＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の定量化。（図１５Ｎ、図１５Ｏ）ＯＲＦ形質導入Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞と白血病細胞株との２４時間の共インキュベーション後のＩＬ２（図１５Ｎ）又はＩＦＮγ（図１５Ｏ）分泌。（図１５Ｐ）ＯＲＦ形質導入Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞と、膵管腺がん細胞株であるＢｘＰＣ３との２４時間共インキュベーション後のＩＬ２又はＩＦＮγ分泌。パネル（図１５Ｎ～図１５Ｐ）における細胞株を、共インキュベーション前にゾレドロン酸で前処理した。エラーバーは、ＳＥＭを示す。別途示されない限り、Ｎ＝３　生物学的複製が示される。

【図１５Ｈ】ＯＲＦスクリーニングからのトップランクの遺伝子が、抗原特異的Ｔ細胞応答を促進することを示す。（図１５Ａ、図１５Ｂ）健常なドナーからのＴ細胞への抗ＣＤ１９　ＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞をＮａｌｍ６細胞と１：１の比で一晩共インキュベートした後の（図１５Ａ）ＩＦＮγ及び（図１５Ｂ）ＩＬ２分泌（ｎ＝３の生物学的複製、２名のドナーを表す）。（図１５Ｃ、図１５Ｄ）単独又はＮａｌｍ６細胞とともに２４時間共インキュベートした、ＣＡＲ＋ＯＲＦ又はＯＲＦのみのＴ細胞によるＩＦＮγ（図１５Ｃ）又はＩＬ－２（図１５Ｄ）分泌。（図１５Ｅ）Ｎａｌｍ６　ＧＦＰ細胞との共インキュベーション後の、ｔＮＧＦＲ又はＬＴＢＲ　ＯＲＦを発現する１９－ＢＢｚ　ＣＡＲ　Ｔ細胞の細胞傷害性。（図１５Ｆ）異なるエフェクター：標的比でのＣＡＲ＋ＯＲＦ又はＯＲＦのみのＴ細胞におけるＮａｌｍ６クリアランスの定量化（非形質導入Ｔ細胞と共インキュベートしたＮａｌｍ６と比較）。独立した両側ｔ検定ｐ値：０．０１１、１．３×１０－４、０．０７２、０．０２、０．０２１、０．５２、０．０８７、１、０．５１（左から右へ）。（図１５Ｇ）１９－２８ｚ　ＣＡＲ及びＮＧＦＲ又はＬＴＢＲで形質導入し、ＣＤ１９$^{+}$Ｎａｌｍ６　ＧＦＰ細胞と１：１の比で４８時間共インキュベートしたＴ細胞の代表的な画像。スケールバー：２００　μｍ．（図１５Ｈ～図１５Ｊ）Ｎａｌｍ６細胞によるＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞の繰り返した刺激。最大３ラウンドの刺激のために、３日毎にＮａｌｍ６細胞で繰り返した刺激後、Ｎａｌｍ６で再チャレンジした１９－ＢＢｚ　ＣＡＲ　ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞による、ＩＬ－２分泌（図１５Ｉ）、又はＮａｌｍ６生存（図１５Ｊ）。（図１５Ｋ）ＤＬＢＣＬを有する２名の患者からのＣＡＲ／ＬＴＢＲ又はＣＡＲ／ｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞による、Ｎａｌｍ６標的細胞との一晩インキュベーション後のサイトカインＩＬ２及びＩＦＮγの分泌。両側対応ｔ検定ｐ値が示される。（図１５Ｌ）Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲを内因的に発現するＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の代表的な染色。（図１５Ｍ）Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲを発現するＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の定量化。（図１５Ｎ、図１５Ｏ）ＯＲＦ形質導入Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞と白血病細胞株との２４時間の共インキュベーション後のＩＬ２（図１５Ｎ）又はＩＦＮγ（図１５Ｏ）分泌。（図１５Ｐ）ＯＲＦ形質導入Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞と、膵管腺がん細胞株であるＢｘＰＣ３との２４時間共インキュベーション後のＩＬ２又はＩＦＮγ分泌。パネル（図１５Ｎ～図１５Ｐ）における細胞株を、共インキュベーション前にゾレドロン酸

で前処理した。エラーバーは、ＳＥＭを示す。別途示されない限り、Ｎ＝３　生物学的複製が示される。
【図１５Ｉ】ＯＲＦスクリーニングからのトップランクの遺伝子が、抗原特異的Ｔ細胞応答を促進することを示す。（図１５Ａ、図１５Ｂ）健常なドナーからのＴ細胞への抗ＣＤ１９　ＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞をＮａｌｍ６細胞と１：１の比で一晩共インキュベートした後の（図１５Ａ）ＩＦＮγ及び（図１５Ｂ）ＩＬ２分泌（ｎ＝３の生物学的複製、２名のドナーを表す）。（図１５Ｃ、図１５Ｄ）単独又はＮａｌｍ６細胞とともに２４時間共インキュベートした、ＣＡＲ＋ＯＲＦ又はＯＲＦのみのＴ細胞によるＩＦＮγ（図１５Ｃ）又はＩＬ－２（図１５Ｄ）分泌。（図１５Ｅ）Ｎａｌｍ６　ＧＦＰ細胞との共インキュベーション後の、ｔＮＧＦＲ又はＬＴＢＲ　ＯＲＦを発現する１９－ＢＢｚ　ＣＡＲ　Ｔ細胞の細胞傷害性。（図１５Ｆ）異なるエフェクター：標的比でのＣＡＲ＋ＯＲＦ又はＯＲＦのみのＴ細胞におけるＮａｌｍ６クリアランスの定量化（非形質導入Ｔ細胞と共インキュベートしたＮａｌｍ６と比較）。独立した両側ｔ検定ｐ値：０．０１１、１．３×１０－４、０．０７２、０．０２、０．０２１、０．５２、０．０８７、１、０．５１（左から右へ）。（図１５Ｇ）１９－２８ｚ　ＣＡＲ及びＮＧＦＲ又はＬＴＢＲで形質導入し、ＣＤ１９$^{+}$Ｎａｌｍ６　ＧＦＰ細胞と１：１の比で４８時間共インキュベートしたＴ細胞の代表的な画像。スケールバー：２００　μｍ．（図１５Ｈ～図１５Ｊ）Ｎａｌｍ６細胞によるＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞の繰り返した刺激。最大３ラウンドの刺激のために、３日毎にＮａｌｍ６細胞で繰り返した刺激後、Ｎａｌｍ６で再チャレンジした１９－ＢＢｚ　ＣＡＲ　ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞による、ＩＬ－２分泌（図１５Ｉ）、又はＮａｌｍ６生存（図１５Ｊ）。（図１５Ｋ）ＤＬＢＣＬを有する２名の患者からのＣＡＲ／ＬＴＢＲ又はＣＡＲ／ｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞による、Ｎａｌｍ６標的細胞との一晩インキュベーション後のサイトカインＩＬ２及びＩＦＮγの分泌。両側対応ｔ検定ｐ値が示される。（図１５Ｌ）Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲを内因的に発現するＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の代表的な染色。（図１５Ｍ）Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲを発現するＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の定量化。（図１５Ｎ、図１５Ｏ）ＯＲＦ形質導入Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞と白血病細胞株との２４時間の共インキュベーション後のＩＬ２（図１５Ｎ）又はＩＦＮγ（図１５Ｏ）分泌。（図１５Ｐ）ＯＲＦ形質導入Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞と、膵管腺がん細胞株であるＢｘＰＣ３との２４時間共インキュベーション後のＩＬ２又はＩＦＮγ分泌。パネル（図１５Ｎ～図１５Ｐ）における細胞株を、共インキュベーション前にゾレドロン酸で前処理した。エラーバーは、ＳＥＭを示す。別途示されない限り、Ｎ＝３　生物学的複製が示される。
【図１５Ｊ】ＯＲＦスクリーニングからのトップランクの遺伝子が、抗原特異的Ｔ細胞応答を促進することを示す。（図１５Ａ、図１５Ｂ）健常なドナーからのＴ細胞への抗ＣＤ１９　ＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞をＮａｌｍ６細胞と１：１の比で一晩共インキュベートした後の（図１５Ａ）ＩＦＮγ及び（図１５Ｂ）ＩＬ２分泌（ｎ＝３の生物学的複製、２名のドナーを表す）。（図１５Ｃ、図１５Ｄ）単独又はＮａｌｍ６細胞とともに２４時間共インキュベートした、ＣＡＲ＋ＯＲＦ又はＯＲＦのみのＴ細胞によるＩＦＮγ（図１５Ｃ）又はＩＬ－２（図１５Ｄ）分泌。（図１５Ｅ）Ｎａｌｍ６　ＧＦＰ細胞との共インキュベーション後の、ｔＮＧＦＲ又はＬＴＢＲ　ＯＲＦを発現する１９－ＢＢｚ　ＣＡＲ　Ｔ細胞の細胞傷害性。（図１５Ｆ）異なるエフェクター：標的比でのＣＡＲ＋ＯＲＦ又はＯＲＦのみのＴ細胞におけるＮａｌｍ６クリアランスの定量化（非形質導入Ｔ細胞と共インキュベートしたＮａｌｍ６と比較）。独立した両側ｔ検定ｐ値：０．０１１、１．３×１０－４、０．０７２、０．０２、０．０２１、０．５２、０．０８７、１、０．５１（左から右へ）。（図１５Ｇ）１９－２８ｚ　ＣＡＲ及びＮＧＦＲ又はＬＴＢＲで形質導入し、ＣＤ１９$^{+}$Ｎａｌｍ６　ＧＦＰ細胞と１：１の比で４８時間共インキュベートしたＴ細胞の代表的な画像。スケールバー：２００　μｍ．（図１５Ｈ～図１５Ｊ）Ｎａｌｍ６細胞によるＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞の繰り返した刺激。最大３ラウンドの刺激のために、３日毎にＮａｌｍ６細胞で繰り返した刺激後、Ｎａｌｍ６で再チャレンジした１９－ＢＢｚ　ＣＡＲ　ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞による、ＩＬ－２分泌

（図１５Ｉ）、又はＮａｌｍ６生存（図１５Ｊ）。（図１５Ｋ）ＤＬＢＣＬを有する２名の患者からのＣＡＲ／ＬＴＢＲ又はＣＡＲ／ｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞による、Ｎａｌｍ６標的細胞との一晩インキュベーション後のサイトカインＩＬ２及びＩＦＮγの分泌。両側対応ｔ検定ｐ値が示される。（図１５Ｌ）Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲを内因的に発現するＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の代表的な染色。（図１５Ｍ）Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲを発現するＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の定量化。（図１５Ｎ、図１５Ｏ）ＯＲＦ形質導入Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞と白血病細胞株との２４時間の共インキュベーション後のＩＬ２（図１５Ｎ）又はＩＦＮγ（図１５Ｏ）分泌。（図１５Ｐ）ＯＲＦ形質導入Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞と、膵管腺がん細胞株であるＢｘＰＣ３との２４時間共インキュベーション後のＩＬ２又はＩＦＮγ分泌。パネル（図１５Ｎ～図１５Ｐ）における細胞株を、共インキュベーション前にゾレドロン酸で前処理した。エラーバーは、ＳＥＭを示す。別途示されない限り、Ｎ＝３　生物学的複製が示される。

【図１５Ｋ】ＯＲＦスクリーニングからのトップランクの遺伝子が、抗原特異的Ｔ細胞応答を促進することを示す。（図１５Ａ、図１５Ｂ）健常なドナーからのＴ細胞への抗ＣＤ１９　ＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞をＮａｌｍ６細胞と１：１の比で一晩共インキュベートした後の（図１５Ａ）ＩＦＮγ及び（図１５Ｂ）ＩＬ２分泌（ｎ＝３の生物学的複製、２名のドナーを表す）。（図１５Ｃ、図１５Ｄ）単独又はＮａｌｍ６細胞とともに２４時間共インキュベートした、ＣＡＲ＋ＯＲＦ又はＯＲＦのみのＴ細胞によるＩＦＮγ（図１５Ｃ）又はＩＬ－２（図１５Ｄ）分泌。（図１５Ｅ）Ｎａｌｍ６　ＧＦＰ細胞との共インキュベーション後の、ｔＮＧＦＲ又はＬＴＢＲ　ＯＲＦを発現する１９－ＢＢｚ　ＣＡＲ　Ｔ細胞の細胞傷害性。（図１５Ｆ）異なるエフェクター：標的比でのＣＡＲ＋ＯＲＦ又はＯＲＦのみのＴ細胞におけるＮａｌｍ６クリアランスの定量化（非形質導入Ｔ細胞と共インキュベートしたＮａｌｍ６と比較）。独立した両側ｔ検定ｐ値：０．０１１、１．３×１０－４、０．０７２、０．０２、０．０２１、０．５２、０．０８７、１、０．５１（左から右へ）。（図１５Ｇ）１９－２８ｚ　ＣＡＲ及びＮＧＦＲ又はＬＴＢＲで形質導入し、ＣＤ１９$^{+}$Ｎａｌｍ６　ＧＦＰ細胞と１：１の比で４８時間共インキュベートしたＴ細胞の代表的な画像。スケールバー：２００　μｍ．（図１５Ｈ～図１５Ｊ）Ｎａｌｍ６細胞によるＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞の繰り返した刺激。最大３ラウンドの刺激のために、３日毎にＮａｌｍ６細胞で繰り返した刺激後、Ｎａｌｍ６で再チャレンジした１９－ＢＢｚ　ＣＡＲ　ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞による、ＩＬ－２分泌（図１５Ｉ）、又はＮａｌｍ６生存（図１５Ｊ）。（図１５Ｋ）ＤＬＢＣＬを有する２名の患者からのＣＡＲ／ＬＴＢＲ又はＣＡＲ／ｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞による、Ｎａｌｍ６標的細胞との一晩インキュベーション後のサイトカインＩＬ２及びＩＦＮγの分泌。両側対応ｔ検定ｐ値が示される。（図１５Ｌ）Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲを内因的に発現するＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の代表的な染色。（図１５Ｍ）Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲを発現するＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の定量化。（図１５Ｎ、図１５Ｏ）ＯＲＦ形質導入Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞と白血病細胞株との２４時間の共インキュベーション後のＩＬ２（図１５Ｎ）又はＩＦＮγ（図１５Ｏ）分泌。（図１５Ｐ）ＯＲＦ形質導入Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞と、膵管腺がん細胞株であるＢｘＰＣ３との２４時間共インキュベーション後のＩＬ２又はＩＦＮγ分泌。パネル（図１５Ｎ～図１５Ｐ）における細胞株を、共インキュベーション前にゾレドロン酸で前処理した。エラーバーは、ＳＥＭを示す。別途示されない限り、Ｎ＝３　生物学的複製が示される。

【図１５Ｌ】ＯＲＦスクリーニングからのトップランクの遺伝子が、抗原特異的Ｔ細胞応答を促進することを示す。（図１５Ａ、図１５Ｂ）健常なドナーからのＴ細胞への抗ＣＤ１９　ＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞をＮａｌｍ６細胞と１：１の比で一晩共インキュベートした後の（図１５Ａ）ＩＦＮγ及び（図１５Ｂ）ＩＬ２分泌（ｎ＝３の生物学的複製、２名のドナーを表す）。（図１５Ｃ、図１５Ｄ）単独又はＮａｌｍ６細胞とともに２４時間共インキュベートした、ＣＡＲ＋ＯＲＦ又はＯＲＦのみのＴ細胞によるＩＦＮγ（図１５Ｃ）又はＩＬ－２（図１５Ｄ）分泌。（図１５Ｅ）Ｎａｌｍ６　ＧＦＰ細胞との共インキュベーション後の、ｔＮＧＦＲ又はＬＴＢＲ　ＯＲＦを発現する１９

－ＢＢｚ　ＣＡＲ　Ｔ細胞の細胞傷害性。（図１５Ｆ）異なるエフェクター：標的比でのＣＡＲ＋ＯＲＦ又はＯＲＦのみのＴ細胞におけるＮａｌｍ６クリアランスの定量化（非形質導入Ｔ細胞と共インキュベートしたＮａｌｍ６と比較）。独立した両側ｔ検定ｐ値：０．０１１、１．３×１０－４、０．０７２、０．０２、０．０２１、０．５２、０．０８７、１、０．５１（左から右へ）。（図１５Ｇ）１９－２８ｚ　ＣＡＲ及びＮＧＦＲ又はＬＴＢＲで形質導入し、ＣＤ１９$^{+}$Ｎａｌｍ６　ＧＦＰ細胞と１：１の比で４８時間共インキュベートしたＴ細胞の代表的な画像。スケールバー：２００　μｍ．（図１５Ｈ～図１５Ｊ）Ｎａｌｍ６細胞によるＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞の繰り返した刺激。最大３ラウンドの刺激のために、３日毎にＮａｌｍ６細胞で繰り返した刺激後、Ｎａｌｍ６で再チャレンジした１９－ＢＢｚ　ＣＡＲ　ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞による、ＩＬ－２分泌（図１５Ｉ）、又はＮａｌｍ６生存（図１５Ｊ）。（図１５Ｋ）ＤＬＢＣＬを有する２名の患者からのＣＡＲ／ＬＴＢＲ又はＣＡＲ／ｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞による、Ｎａｌｍ６標的細胞との一晩インキュベーション後のサイトカインＩＬ２及びＩＦＮγの分泌。両側対応ｔ検定ｐ値が示される。（図１５Ｌ）Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲを内因的に発現するＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の代表的な染色。（図１５Ｍ）Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲを発現するＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の定量化。（図１５Ｎ、図１５Ｏ）ＯＲＦ形質導入Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞と白血病細胞株との２４時間の共インキュベーション後のＩＬ２（図１５Ｎ）又はＩＦＮγ（図１５Ｏ）分泌。（図１５Ｐ）ＯＲＦ形質導入Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞と、膵管腺がん細胞株であるＢｘＰＣ３との２４時間共インキュベーション後のＩＬ２又はＩＦＮγ分泌。パネル（図１５Ｎ～図１５Ｐ）における細胞株を、共インキュベーション前にゾレドロン酸で前処理した。エラーバーは、ＳＥＭを示す。別途示されない限り、Ｎ＝３　生物学的複製が示される。

【図１５Ｍ】ＯＲＦスクリーニングからのトップランクの遺伝子が、抗原特異的Ｔ細胞応答を促進することを示す。（図１５Ａ、図１５Ｂ）健常なドナーからのＴ細胞への抗ＣＤ１９　ＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞をＮａｌｍ６細胞と１：１の比で一晩共インキュベートした後の（図１５Ａ）ＩＦＮγ及び（図１５Ｂ）ＩＬ２分泌（ｎ＝３の生物学的複製、２名のドナーを表す）。（図１５Ｃ、図１５Ｄ）単独又はＮａｌｍ６細胞とともに２４時間共インキュベートした、ＣＡＲ＋ＯＲＦ又はＯＲＦのみのＴ細胞によるＩＦＮγ（図１５Ｃ）又はＩＬ－２（図１５Ｄ）分泌。（図１５Ｅ）Ｎａｌｍ６　ＧＦＰ細胞との共インキュベーション後の、ｔＮＧＦＲ又はＬＴＢＲ　ＯＲＦを発現する１９－ＢＢｚ　ＣＡＲ　Ｔ細胞の細胞傷害性。（図１５Ｆ）異なるエフェクター：標的比でのＣＡＲ＋ＯＲＦ又はＯＲＦのみのＴ細胞におけるＮａｌｍ６クリアランスの定量化（非形質導入Ｔ細胞と共インキュベートしたＮａｌｍ６と比較）。独立した両側ｔ検定ｐ値：０．０１１、１．３×１０－４、０．０７２、０．０２、０．０２１、０．５２、０．０８７、１、０．５１（左から右へ）。（図１５Ｇ）１９－２８ｚ　ＣＡＲ及びＮＧＦＲ又はＬＴＢＲで形質導入し、ＣＤ１９$^{+}$Ｎａｌｍ６　ＧＦＰ細胞と１：１の比で４８時間共インキュベートしたＴ細胞の代表的な画像。スケールバー：２００　μｍ．（図１５Ｈ～図１５Ｊ）Ｎａｌｍ６細胞によるＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞の繰り返した刺激。最大３ラウンドの刺激のために、３日毎にＮａｌｍ６細胞で繰り返した刺激後、Ｎａｌｍ６で再チャレンジした１９－ＢＢｚ　ＣＡＲ　ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞による、ＩＬ－２分泌（図１５Ｉ）、又はＮａｌｍ６生存（図１５Ｊ）。（図１５Ｋ）ＤＬＢＣＬを有する２名の患者からのＣＡＲ／ＬＴＢＲ又はＣＡＲ／ｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞による、Ｎａｌｍ６標的細胞との一晩インキュベーション後のサイトカインＩＬ２及びＩＦＮγの分泌。両側対応ｔ検定ｐ値が示される。（図１５Ｌ）Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲを内因的に発現するＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の代表的な染色。（図１５Ｍ）Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲを発現するＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の定量化。（図１５Ｎ、図１５Ｏ）ＯＲＦ形質導入Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞と白血病細胞株との２４時間の共インキュベーション後のＩＬ２（図１５Ｎ）又はＩＦＮγ（図１５Ｏ）分泌。（図１５Ｐ）ＯＲＦ形質導入Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞と、膵管腺がん細胞株であるＢｘＰＣ３との２４時間共インキュベーション後のＩＬ２又はＩＦＮγ分泌。パネル（図１５Ｎ～図１５Ｐ）における細胞株を、共インキュベーション前にゾレドロン酸

で前処理した。エラーバーは、ＳＥＭを示す。別途示されない限り、Ｎ＝３　生物学的複製が示される。

【図１５Ｎ】ＯＲＦスクリーニングからのトップランクの遺伝子が、抗原特異的Ｔ細胞応答を促進することを示す。（図１５Ａ、図１５Ｂ）健常なドナーからのＴ細胞への抗ＣＤ１９　ＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞をＮａｌｍ６細胞と１：１の比で一晩共インキュベートした後の（図１５Ａ）ＩＦＮγ及び（図１５Ｂ）ＩＬ２分泌（ｎ＝３の生物学的複製、２名のドナーを表す）。（図１５Ｃ、図１５Ｄ）単独又はＮａｌｍ６細胞とともに２４時間共インキュベートした、ＣＡＲ＋ＯＲＦ又はＯＲＦのみのＴ細胞によるＩＦＮγ（図１５Ｃ）又はＩＬ－２（図１５Ｄ）分泌。（図１５Ｅ）Ｎａｌｍ６　ＧＦＰ細胞との共インキュベーション後の、ｔＮＧＦＲ又はＬＴＢＲ　ＯＲＦを発現する１９－ＢＢｚ　ＣＡＲ　Ｔ細胞の細胞傷害性。（図１５Ｆ）異なるエフェクター：標的比でのＣＡＲ＋ＯＲＦ又はＯＲＦのみのＴ細胞におけるＮａｌｍ６クリアランスの定量化（非形質導入Ｔ細胞と共インキュベートしたＮａｌｍ６と比較）。独立した両側ｔ検定ｐ値：０．０１１、１．３×１０－４、０．０７２、０．０２、０．０２１、０．５２、０．０８７、１、０．５１（左から右へ）。（図１５Ｇ）１９－２８ｚ　ＣＡＲ及びＮＧＦＲ又はＬＴＢＲで形質導入し、ＣＤ１９$^{+}$Ｎａｌｍ６　ＧＦＰ細胞と１：１の比で４８時間共インキュベートしたＴ細胞の代表的な画像。スケールバー：２００　μｍ．（図１５Ｈ～図１５Ｊ）Ｎａｌｍ６細胞によるＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞の繰り返した刺激。最大３ラウンドの刺激のために、３日毎にＮａｌｍ６細胞で繰り返した刺激後、Ｎａｌｍ６で再チャレンジした１９－ＢＢｚ　ＣＡＲ　ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞による、ＩＬ－２分泌（図１５Ｉ）、又はＮａｌｍ６生存（図１５Ｊ）。（図１５Ｋ）ＤＬＢＣＬを有する２名の患者からのＣＡＲ／ＬＴＢＲ又はＣＡＲ／ｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞による、Ｎａｌｍ６標的細胞との一晩インキュベーション後のサイトカインＩＬ２及びＩＦＮγの分泌。両側対応ｔ検定ｐ値が示される。（図１５Ｌ）Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲを内因的に発現するＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の代表的な染色。（図１５Ｍ）Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲを発現するＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の定量化。（図１５Ｎ、図１５Ｏ）ＯＲＦ形質導入Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞と白血病細胞株との２４時間の共インキュベーション後のＩＬ２（図１５Ｎ）又はＩＦＮγ（図１５Ｏ）分泌。（図１５Ｐ）ＯＲＦ形質導入Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞と、膵管腺がん細胞株であるＢｘＰＣ３との２４時間共インキュベーション後のＩＬ２又はＩＦＮγ分泌。パネル（図１５Ｎ～図１５Ｐ）における細胞株を、共インキュベーション前にゾレドロン酸で前処理した。エラーバーは、ＳＥＭを示す。別途示されない限り、Ｎ＝３　生物学的複製が示される。

【図１５Ｏ】ＯＲＦスクリーニングからのトップランクの遺伝子が、抗原特異的Ｔ細胞応答を促進することを示す。（図１５Ａ、図１５Ｂ）健常なドナーからのＴ細胞への抗ＣＤ１９　ＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞をＮａｌｍ６細胞と１：１の比で一晩共インキュベートした後の（図１５Ａ）ＩＦＮγ及び（図１５Ｂ）ＩＬ２分泌（ｎ＝３の生物学的複製、２名のドナーを表す）。（図１５Ｃ、図１５Ｄ）単独又はＮａｌｍ６細胞とともに２４時間共インキュベートした、ＣＡＲ＋ＯＲＦ又はＯＲＦのみのＴ細胞によるＩＦＮγ（図１５Ｃ）又はＩＬ－２（図１５Ｄ）分泌。（図１５Ｅ）Ｎａｌｍ６　ＧＦＰ細胞との共インキュベーション後の、ｔＮＧＦＲ又はＬＴＢＲ　ＯＲＦを発現する１９－ＢＢｚ　ＣＡＲ　Ｔ細胞の細胞傷害性。（図１５Ｆ）異なるエフェクター：標的比でのＣＡＲ＋ＯＲＦ又はＯＲＦのみのＴ細胞におけるＮａｌｍ６クリアランスの定量化（非形質導入Ｔ細胞と共インキュベートしたＮａｌｍ６と比較）。独立した両側ｔ検定ｐ値：０．０１１、１．３×１０－４、０．０７２、０．０２、０．０２１、０．５２、０．０８７、１、０．５１（左から右へ）。（図１５Ｇ）１９－２８ｚ　ＣＡＲ及びＮＧＦＲ又はＬＴＢＲで形質導入し、ＣＤ１９$^{+}$Ｎａｌｍ６　ＧＦＰ細胞と１：１の比で４８時間共インキュベートしたＴ細胞の代表的な画像。スケールバー：２００　μｍ．（図１５Ｈ～図１５Ｊ）Ｎａｌｍ６細胞によるＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞の繰り返した刺激。最大３ラウンドの刺激のために、３日毎にＮａｌｍ６細胞で繰り返した刺激後、Ｎａｌｍ６で再チャレンジした１９－ＢＢｚ　ＣＡＲ　ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞による、ＩＬ－２分泌

（図１５Ｉ）、又はＮａｌｍ６生存（図１５Ｊ）。（図１５Ｋ）ＤＬＢＣＬを有する２名の患者からのＣＡＲ／ＬＴＢＲ又はＣＡＲ／ｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞による、Ｎａｌｍ６標的細胞との一晩インキュベーション後のサイトカインＩＬ２及びＩＦＮγの分泌。両側対応ｔ検定ｐ値が示される。（図１５Ｌ）Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲを内因的に発現するＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の代表的な染色。（図１５Ｍ）Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲを発現するＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の定量化。（図１５Ｎ、図１５Ｏ）ＯＲＦ形質導入Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞と白血病細胞株との２４時間の共インキュベーション後のＩＬ２（図１５Ｎ）又はＩＦＮγ（図１５Ｏ）分泌。（図１５Ｐ）ＯＲＦ形質導入Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞と、膵管腺がん細胞株であるＢｘＰＣ３との２４時間共インキュベーション後のＩＬ２又はＩＦＮγ分泌。パネル（図１５Ｎ～図１５Ｐ）における細胞株を、共インキュベーション前にゾレドロン酸で前処理した。エラーバーは、ＳＥＭを示す。別途示されない限り、Ｎ＝３　生物学的複製が示される。

【図１５Ｐ】ＯＲＦスクリーニングからのトップランクの遺伝子が、抗原特異的Ｔ細胞応答を促進することを示す。（図１５Ａ、図１５Ｂ）健常なドナーからのＴ細胞への抗ＣＤ１９　ＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞をＮａｌｍ６細胞と１：１の比で一晩共インキュベートした後の（図１５Ａ）ＩＦＮγ及び（図１５Ｂ）ＩＬ２分泌（ｎ＝３の生物学的複製、２名のドナーを表す）。（図１５Ｃ、図１５Ｄ）単独又はＮａｌｍ６細胞とともに２４時間共インキュベートした、ＣＡＲ＋ＯＲＦ又はＯＲＦのみのＴ細胞によるＩＦＮγ（図１５Ｃ）又はＩＬ－２（図１５Ｄ）分泌。（図１５Ｅ）Ｎａｌｍ６　ＧＦＰ細胞との共インキュベーション後の、ｔＮＧＦＲ又はＬＴＢＲ　ＯＲＦを発現する１９－ＢＢｚ　ＣＡＲ　Ｔ細胞の細胞傷害性。（図１５Ｆ）異なるエフェクター：標的比でのＣＡＲ＋ＯＲＦ又はＯＲＦのみのＴ細胞におけるＮａｌｍ６クリアランスの定量化（非形質導入Ｔ細胞と共インキュベートしたＮａｌｍ６と比較）。独立した両側ｔ検定ｐ値：０．０１１、１．３×１０－４、０．０７２、０．０２、０．０２１、０．５２、０．０８７、１、０．５１（左から右へ）。（図１５Ｇ）１９－２８ｚ　ＣＡＲ及びＮＧＦＲ又はＬＴＢＲで形質導入し、ＣＤ１９$^{+}$Ｎａｌｍ６　ＧＦＰ細胞と１：１の比で４８時間共インキュベートしたＴ細胞の代表的な画像。スケールバー：２００　μｍ．（図１５Ｈ～図１５Ｊ）Ｎａｌｍ６細胞によるＣＡＲ＋ＯＲＦ　Ｔ細胞の繰り返した刺激。最大３ラウンドの刺激のために、３日毎にＮａｌｍ６細胞で繰り返した刺激後、Ｎａｌｍ６で再チャレンジした１９－ＢＢｚ　ＣＡＲ　ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞による、ＩＬ－２分泌（図１５Ｉ）、又はＮａｌｍ６生存（図１５Ｊ）。（図１５Ｋ）ＤＬＢＣＬを有する２名の患者からのＣＡＲ／ＬＴＢＲ又はＣＡＲ／ｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞による、Ｎａｌｍ６標的細胞との一晩インキュベーション後のサイトカインＩＬ２及びＩＦＮγの分泌。両側対応ｔ検定ｐ値が示される。（図１５Ｌ）Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲを内因的に発現するＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の代表的な染色。（図１５Ｍ）Ｖγ９Ｖδ２　ＴＣＲを発現するＯＲＦ形質導入Ｔ細胞の定量化。（図１５Ｎ、図１５Ｏ）ＯＲＦ形質導入Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞と白血病細胞株との２４時間の共インキュベーション後のＩＬ２（図１５Ｎ）又はＩＦＮγ（図１５Ｏ）分泌。（図１５Ｐ）ＯＲＦ形質導入Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞と、膵管腺がん細胞株であるＢｘＰＣ３との２４時間共インキュベーション後のＩＬ２又はＩＦＮγ分泌。パネル（図１５Ｎ～図１５Ｐ）における細胞株を、共インキュベーション前にゾレドロン酸で前処理した。エラーバーは、ＳＥＭを示す。別途示されない限り、Ｎ＝３　生物学的複製が示される。

【図１６Ａ】トップランクの遺伝子が固形腫瘍における抗原特異的ＣＡＲ　Ｔ細胞応答を改善することを示す。（図１６Ａ）健常なドナーからのＴ細胞への抗メソテリンＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。（図１６Ｂ～図１６Ｄ）抗メソテリンＣＡＲ及びＯＲＦで共形質導入したＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞による、メソテリン－高細胞株Ｃａｐａｎ－２（図１６Ｂ、図１６Ｃ）又はメソテリン－低細胞株ＢｘＰＣ３（図１６Ｄ）と一晩共インキュベートした後のサイトカインＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌。単独でインキュベートしたＴ細胞では、特異的なサイトカイン分泌は観察されなかった。Ｎ＝３　生物学的複製。破線は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞におけるサイトカイン分泌のレベル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発

現する）を示した。（図１６Ｅ、図１６Ｆ）操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞とともに１：２のＴ細胞対がん細胞比で４８時間共インキュベーション後の、ＧＦＰ＋メソテリン－高Ｃａｐａｎ－２又はメソテリン－低ＢｘＰＣ３の殺滅。がん細胞殺滅は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞を含有するウェル中の組み込まれたＧＦＰシグナル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を、特定の試料中の組み込まれたＧＦＰシグナルで除することによって正規化した。１を上回る比は、該当したＣＡＲ対照（ＣＡＲ＋ｔＮＧＦＲ）よりも、より高い殺滅、すなわち、特定の試料中のより低いＧＦＰシグナル（したがって、より少ない数のがん細胞）を示す。ＷＴ又はＣＡＲなし＝非形質導入Ｔ細胞。

【図１６Ｂ】トップランクの遺伝子が固形腫瘍における抗原特異的ＣＡＲ　Ｔ細胞応答を改善することを示す。（図１６Ａ）健常なドナーからのＴ細胞への抗メソテリンＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。（図１６Ｂ～図１６Ｄ）抗メソテリンＣＡＲ及びＯＲＦで共形質導入したＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞による、メソテリン－高細胞株Ｃａｐａｎ－２（図１６Ｂ、図１６Ｃ）又はメソテリン－低細胞株ＢｘＰＣ３（図１６Ｄ）と一晩共インキュベートした後のサイトカインＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌。単独でインキュベートしたＴ細胞では、特異的なサイトカイン分泌は観察されなかった。Ｎ＝３　生物学的複製。破線は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞におけるサイトカイン分泌のレベル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を示した。（図１６Ｅ、図１６Ｆ）操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞とともに１：２のＴ細胞対がん細胞比で４８時間共インキュベーション後の、ＧＦＰ＋メソテリン－高Ｃａｐａｎ－２又はメソテリン－低ＢｘＰＣ３の殺滅。がん細胞殺滅は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞を含有するウェル中の組み込まれたＧＦＰシグナル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を、特定の試料中の組み込まれたＧＦＰシグナルで除することによって正規化した。１を上回る比は、該当したＣＡＲ対照（ＣＡＲ＋ｔＮＧＦＲ）よりも、より高い殺滅、すなわち、特定の試料中のより低いＧＦＰシグナル（したがって、より少ない数のがん細胞）を示す。ＷＴ又はＣＡＲなし＝非形質導入Ｔ細胞。

【図１６Ｃ】トップランクの遺伝子が固形腫瘍における抗原特異的ＣＡＲ　Ｔ細胞応答を改善することを示す。（図１６Ａ）健常なドナーからのＴ細胞への抗メソテリンＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。（図１６Ｂ～図１６Ｄ）抗メソテリンＣＡＲ及びＯＲＦで共形質導入したＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞による、メソテリン－高細胞株Ｃａｐａｎ－２（図１６Ｂ、図１６Ｃ）又はメソテリン－低細胞株ＢｘＰＣ３（図１６Ｄ）と一晩共インキュベートした後のサイトカインＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌。単独でインキュベートしたＴ細胞では、特異的なサイトカイン分泌は観察されなかった。Ｎ＝３　生物学的複製。破線は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞におけるサイトカイン分泌のレベル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を示した。（図１６Ｅ、図１６Ｆ）操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞とともに１：２のＴ細胞対がん細胞比で４８時間共インキュベーション後の、ＧＦＰ＋メソテリン－高Ｃａｐａｎ－２又はメソテリン－低ＢｘＰＣ３の殺滅。がん細胞殺滅は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞を含有するウェル中の組み込まれたＧＦＰシグナル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を、特定の試料中の組み込まれたＧＦＰシグナルで除することによって正規化した。１を上回る比は、該当したＣＡＲ対照（ＣＡＲ＋ｔＮＧＦＲ）よりも、より高い殺滅、すなわち、特定の試料中のより低いＧＦＰシグナル（したがって、より少ない数のがん細胞）を示す。ＷＴ又はＣＡＲなし＝非形質導入Ｔ細胞。

【図１６Ｄ】トップランクの遺伝子が固形腫瘍における抗原特異的ＣＡＲ　Ｔ細胞応答を改善することを示す。（図１６Ａ）健常なドナーからのＴ細胞への抗メソテリンＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。（図１６Ｂ～図１６Ｄ）抗メソテリンＣＡＲ及びＯＲＦで共形質導入したＣＤ４＋及びＣＤ８＋Ｔ細胞による、メソテリン－高細胞株Ｃａｐａｎ－２（図１６Ｂ、図１６Ｃ）又はメソテリン－低細胞株ＢｘＰＣ３（図１６Ｄ）と一晩共インキュベートした後のサイトカインＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌。単独でインキュベートしたＴ細胞では、特異的なサイトカイン分泌は観察されなかった。Ｎ＝３　生物学的複製。破線は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞におけるサイトカイン分泌のレベル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を示した。（図１６Ｅ、図１６Ｆ）操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞とともに１：２のＴ細胞対がん細胞比で４８時間共インキュベーション後の、ＧＦＰ＋メソテリン－高Ｃａｐ

ａｎ－２又はメソテリン－低ＢｘＰＣ３の殺滅。がん細胞殺滅は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞を含有するウェル中の組み込まれたＧＦＰシグナル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を、特定の試料中の組み込まれたＧＦＰシグナルで除することによって正規化した。１を上回る比は、該当したＣＡＲ対照（ＣＡＲ＋ｔＮＧＦＲ）よりも、より高い殺滅、すなわち、特定の試料中のより低いＧＦＰシグナル（したがって、より少ない数のがん細胞）を示す。ＷＴ又はＣＡＲなし＝非形質導入Ｔ細胞。

【図１６Ｅ】トップランクの遺伝子が固形腫瘍における抗原特異的ＣＡＲ　Ｔ細胞応答を改善することを示す。（図１６Ａ）健常なドナーからのＴ細胞への抗メソテリンＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。（図１６Ｂ～図１６Ｄ）抗メソテリンＣＡＲ及びＯＲＦで共形質導入したＣＤ４＋及びＣＤ８＋Ｔ細胞による、メソテリン－高細胞株Ｃａｐａｎ－２（図１６Ｂ、図１６Ｃ）又はメソテリン－低細胞株ＢｘＰＣ３（図１６Ｄ）と一晩共インキュベートした後のサイトカインＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌。単独でインキュベートしたＴ細胞では、特異的なサイトカイン分泌は観察されなかった。Ｎ＝３　生物学的複製。破線は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞におけるサイトカイン分泌のレベル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を示した。（図１６Ｅ、図１６Ｆ）操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞とともに１：２のＴ細胞対がん細胞比で４８時間共インキュベーション後の、ＧＦＰ＋メソテリン－高Ｃａｐａｎ－２又はメソテリン－低ＢｘＰＣ３の殺滅。がん細胞殺滅は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞を含有するウェル中の組み込まれたＧＦＰシグナル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を、特定の試料中の組み込まれたＧＦＰシグナルで除することによって正規化した。１を上回る比は、該当したＣＡＲ対照（ＣＡＲ＋ｔＮＧＦＲ）よりも、より高い殺滅、すなわち、特定の試料中のより低いＧＦＰシグナル（したがって、より少ない数のがん細胞）を示す。ＷＴ又はＣＡＲなし＝非形質導入Ｔ細胞。

【図１６Ｆ】トップランクの遺伝子が固形腫瘍における抗原特異的ＣＡＲ　Ｔ細胞応答を改善することを示す。（図１６Ａ）健常なドナーからのＴ細胞への抗メソテリンＣＡＲ及びＯＲＦの共送達。（図１６Ｂ～図１６Ｄ）抗メソテリンＣＡＲ及びＯＲＦで共形質導入したＣＤ４＋及びＣＤ８＋Ｔ細胞による、メソテリン－高細胞株Ｃａｐａｎ－２（図１６Ｂ、図１６Ｃ）又はメソテリン－低細胞株ＢｘＰＣ３（図１６Ｄ）と一晩共インキュベートした後のサイトカインＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌。単独でインキュベートしたＴ細胞では、特異的なサイトカイン分泌は観察されなかった。Ｎ＝３　生物学的複製。破線は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞におけるサイトカイン分泌のレベル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を示した。（図１６Ｅ、図１６Ｆ）操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞とともに１：２のＴ細胞対がん細胞比で４８時間共インキュベーション後の、ＧＦＰ＋メソテリン－高Ｃａｐａｎ－２又はメソテリン－低ＢｘＰＣ３の殺滅。がん細胞殺滅は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞を含有するウェル中の組み込まれたＧＦＰシグナル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を、特定の試料中の組み込まれたＧＦＰシグナルで除することによって正規化した。１を上回る比は、該当したＣＡＲ対照（ＣＡＲ＋ｔＮＧＦＲ）よりも、より高い殺滅、すなわち、特定の試料中のより低いＧＦＰシグナル（したがって、より少ない数のがん細胞）を示す。ＷＴ又はＣＡＲなし＝非形質導入Ｔ細胞。

【図１７Ａ】トップランクの遺伝子が、固形腫瘍における抗原特異的ＴＣＲ　Ｔ細胞応答を改善することを示す。（図１７Ａ）健常なドナーからのＴ細胞への抗ＮＹ－ＥＳＯ－１ＴＣＲ及びＯＲＦの共送達。（図１７Ｂ、図１７Ｃ）抗ＮＹ－ＥＳＯ－１　ＴＣＲ及びＯＲＦで共形質導入したＣＤ８＋Ｔ細胞による、黒色腫細胞株Ａ３７５と一晩共インキュベートした後のサイトカインＩＦＮγ及びＩＬ－２の分泌。単独でインキュベートしたＴ細胞では、特異的なサイトカイン分泌は観察されなかった。Ｎ＝３　生物学的複製。破線は、通常のＴＣＲ　Ｔ細胞におけるサイトカイン分泌のレベル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を示した。（図１７Ｅ、図１７Ｆ）１：１のＴ細胞対がん細胞の比で、操作されたＴＣＲ　Ｔ細胞とともに４８時間共インキュベートしたＧＦＰ＋Ａ３７５細胞の殺滅。がん細胞殺滅は、特定の試料中の組み込まれたＧＦＰシグナルによって、Ａ３７５細胞のみを含有してＴ細胞を含有しないウェル中の組み込まれたＧＦＰシグナルを除することによって正規化した。ＴＣＲ＝非形質導入Ｔ細胞。

【図１７Ｂ】トップランクの遺伝子が、固形腫瘍における抗原特異的ＴＣＲ　Ｔ細胞応答を改善することを示す。（図１７Ａ）健常なドナーからのＴ細胞への抗ＮＹ－ＥＳＯ－１ＴＣＲ及びＯＲＦの共送達。（図１７Ｂ、図１７Ｃ）抗ＮＹ－ＥＳＯ－１　ＴＣＲ及びＯＲＦで共形質導入したＣＤ８＋　Ｔ細胞による、黒色腫細胞株Ａ３７５と一晩共インキュベートした後のサイトカインＩＦＮγ及びＩＬ－２の分泌。単独でインキュベートしたＴ細胞では、特異的なサイトカイン分泌は観察されなかった。Ｎ＝３　生物学的複製。破線は、通常のＴＣＲ　Ｔ細胞におけるサイトカイン分泌のレベル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を示した。（図１７Ｅ、図１７Ｆ）１：１のＴ細胞対がん細胞の比で、操作されたＴＣＲ　Ｔ細胞とともに４８時間共インキュベートしたＧＦＰ＋Ａ３７５細胞の殺滅。がん細胞殺滅は、特定の試料中の組み込まれたＧＦＰシグナルによって、Ａ３７５細胞のみを含有してＴ細胞を含有しないウェル中の組み込まれたＧＦＰシグナルを除することによって正規化した。ＴＣＲ＝非形質導入Ｔ細胞。

【図１７Ｃ】トップランクの遺伝子が、固形腫瘍における抗原特異的ＴＣＲ　Ｔ細胞応答を改善することを示す。（図１７Ａ）健常なドナーからのＴ細胞への抗ＮＹ－ＥＳＯ－１ＴＣＲ及びＯＲＦの共送達。（図１７Ｂ、図１７Ｃ）抗ＮＹ－ＥＳＯ－１　ＴＣＲ及びＯＲＦで共形質導入したＣＤ８＋　Ｔ細胞による、黒色腫細胞株Ａ３７５と一晩共インキュベートした後のサイトカインＩＦＮγ及びＩＬ－２の分泌。単独でインキュベートしたＴ細胞では、特異的なサイトカイン分泌は観察されなかった。Ｎ＝３　生物学的複製。破線は、通常のＴＣＲ　Ｔ細胞におけるサイトカイン分泌のレベル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を示した。（図１７Ｅ、図１７Ｆ）１：１のＴ細胞対がん細胞の比で、操作されたＴＣＲ　Ｔ細胞とともに４８時間共インキュベートしたＧＦＰ＋Ａ３７５細胞の殺滅。がん細胞殺滅は、特定の試料中の組み込まれたＧＦＰシグナルによって、Ａ３７５細胞のみを含有してＴ細胞を含有しないウェル中の組み込まれたＧＦＰシグナルを除することによって正規化した。ＴＣＲ＝非形質導入Ｔ細胞。

【図１７Ｄ】トップランクの遺伝子が、固形腫瘍における抗原特異的ＴＣＲ　Ｔ細胞応答を改善することを示す。（図１７Ａ）健常なドナーからのＴ細胞への抗ＮＹ－ＥＳＯ－１ＴＣＲ及びＯＲＦの共送達。（図１７Ｂ、図１７Ｃ）抗ＮＹ－ＥＳＯ－１　ＴＣＲ及びＯＲＦで共形質導入したＣＤ８＋　Ｔ細胞による、黒色腫細胞株Ａ３７５と一晩共インキュベートした後のサイトカインＩＦＮγ及びＩＬ－２の分泌。単独でインキュベートしたＴ細胞では、特異的なサイトカイン分泌は観察されなかった。Ｎ＝３　生物学的複製。破線は、通常のＴＣＲ　Ｔ細胞におけるサイトカイン分泌のレベル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を示した。（図１７Ｅ、図１７Ｆ）１：１のＴ細胞対がん細胞の比で、操作されたＴＣＲ　Ｔ細胞とともに４８時間共インキュベートしたＧＦＰ＋Ａ３７５細胞の殺滅。がん細胞殺滅は、特定の試料中の組み込まれたＧＦＰシグナルによって、Ａ３７５細胞のみを含有してＴ細胞を含有しないウェル中の組み込まれたＧＦＰシグナルを除することによって正規化した。ＴＣＲ＝非形質導入Ｔ細胞。

【図１８Ａ】ＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑの概要を提供する。

【図１８Ｂ】ＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑの概要を提供する。

【図１８Ｃ】ＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑの概要を提供する。

【図１８Ｄ】ＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑの概要を提供する。

【図１８Ｅ】ＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑの概要を提供する。

【図１８Ｆ】ＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑの概要を提供する。

【図１８Ｇ】ＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑの概要を提供する。

【図１９】ｃｌｉｎｉｃａｌｔｒｉａｌｓ．ｇｏｖで利用可能なキメラ抗原受容体に関する臨床試験のリスト化である。

【図２０】ｃｌｉｎｉｃａｌｔｒｉａｌｓ．ｇｏｖで利用可能なＴ細胞受容体に関する臨床試験のリスト化である。

【図２１Ａ】ＣＡＲシグナル伝達ドメインへのＬＴＢＲの細胞内ドメインの挿入が優れた有効性をもたらすことを示す。（図２１Ａ）ＣＤ２８共刺激ドメインを利用する抗ＣＤ１９　ＣＡＲの概略図。（図２１Ｂ）４１－ＢＢ共刺激ドメインを利用する抗ＣＤ１９　Ｃ

ＡＲの概略図。（図２１Ｃ、図２１Ｄ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＴ細胞におけるＣＡＲの表面発現。ＣＡＲは、非形質導入Ｔ細胞を示さない。（図２１Ｅ、図２１Ｆ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入された休止Ｔ細胞におけるＬＴＢＲ誘導遺伝子ＣＤ５４（ＩＣＡＭ－１としても知られる）及びＣＤ７４の発現。表面発現を、該当した対照（ｔＮＧＦＲを共発現するＣＡＲ　Ｔ細胞）に対して正規化した。Ｎ＝２つの個別に形質導入された試料（ＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞）。（図２１Ｇ、図２１Ｈ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＴ細胞の分化（ネイティブ：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７＋、セントラルメモリー［ＣＭ］：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７＋、エフェクターメモリー［ＥＭ］：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７－、エフェクター：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７－）．（図２１Ｉ～図２１Ｌ）ＣＤ１９＋白血病細胞株Ｎａｌｍ６との一晩共インキュベーション後、それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞によるサイトカインＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌。単独でインキュベートしたＴ細胞では、特異的なサイトカイン分泌は観察されなかった。Ｎ＝３　生物学的複製。破線は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞におけるサイトカイン分泌のレベル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を示した。（図２１Ｍ、図２１Ｎ）高（１：２のＴ細胞対がん細胞比）又は低（１：８のＴ細胞対がん細胞比）での操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との４８時間又は９６時間の共インキュベーション後のＧＦＰ＋ＣＤ１９＋白血病細胞株Ｎａｌｍ６の殺滅。がん細胞殺滅は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞を含有するウェル中の組み込まれたＧＦＰシグナル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を、特定の試料中の組み込まれたＧＦＰシグナルで除することによって正規化した。１を上回る比は、該当したＣＡＲ対照（ＣＡＲ＋ｔＮＧＦＲ）よりも、高い殺滅、すなわち、特定の試料では低いＧＦＰシグナル（よって、少ない数のＮａｌｍ６がん細胞）を示す。ＷＴ又はＣＡＲなし＝非形質導入Ｔ細胞。

【図２１Ｂ】ＣＡＲシグナル伝達ドメインへのＬＴＢＲの細胞内ドメインの挿入が優れた有効性をもたらすことを示す。（図２１Ａ）ＣＤ２８共刺激ドメインを利用する抗ＣＤ１９　ＣＡＲの概略図。（図２１Ｂ）４１－ＢＢ共刺激ドメインを利用する抗ＣＤ１９　ＣＡＲの概略図。（図２１Ｃ、図２１Ｄ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＴ細胞におけるＣＡＲの表面発現。ＣＡＲは、非形質導入Ｔ細胞を示さない。（図２１Ｅ、図２１Ｆ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入された休止Ｔ細胞におけるＬＴＢＲ誘導遺伝子ＣＤ５４（ＩＣＡＭ－１としても知られる）及びＣＤ７４の発現。表面発現を、該当した対照（ｔＮＧＦＲを共発現するＣＡＲ　Ｔ細胞）に対して正規化した。Ｎ＝２つの個別に形質導入された試料（ＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞）。（図２１Ｇ、図２１Ｈ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＴ細胞の分化（ネイティブ：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７＋、セントラルメモリー［ＣＭ］：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７＋、エフェクターメモリー［ＥＭ］：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７－、エフェクター：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７－）．（図２１Ｉ～図２１Ｌ）ＣＤ１９＋白血病細胞株Ｎａｌｍ６との一晩共インキュベーション後、それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞によるサイトカインＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌。単独でインキュベートしたＴ細胞では、特異的なサイトカイン分泌は観察されなかった。Ｎ＝３　生物学的複製。破線は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞におけるサイトカイン分泌のレベル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を示した。（図２１Ｍ、図２１Ｎ）高（１：２のＴ細胞対がん細胞比）又は低（１：８のＴ細胞対がん細胞比）での操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との４８時間又は９６時間の共インキュベーション後のＧＦＰ＋ＣＤ１９＋白血病細胞株Ｎａｌｍ６の殺滅。がん細胞殺滅は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞を含有するウェル中の組み込まれたＧＦＰシグナル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を、特定の試料中の組み込まれたＧＦＰシグナルで除することによって正規化した。１を上回る比は、該当したＣＡＲ対照（ＣＡＲ＋ｔＮＧＦＲ）よりも、高い殺滅、すなわち、特定の試料では低いＧＦＰシグナル（よって、少ない数のＮａｌｍ６がん細胞）を示す。ＷＴ又はＣＡＲなし＝非形質導入Ｔ細胞。

【図２１Ｃ】ＣＡＲシグナル伝達ドメインへのＬＴＢＲの細胞内ドメインの挿入が優れた

有効性をもたらすことを示す。（図２１Ａ）ＣＤ２８共刺激ドメインを利用する抗ＣＤ１９　ＣＡＲの概略図。（図２１Ｂ）４１－ＢＢ共刺激ドメインを利用する抗ＣＤ１９　ＣＡＲの概略図。（図２１Ｃ、図２１Ｄ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＴ細胞におけるＣＡＲの表面発現。ＣＡＲは、非形質導入Ｔ細胞を示さない。（図２１Ｅ、図２１Ｆ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入された休止Ｔ細胞におけるＬＴＢＲ誘導遺伝子ＣＤ５４（ＩＣＡＭ－１としても知られる）及びＣＤ７４の発現。表面発現を、該当した対照（ｔＮＧＦＲを共発現するＣＡＲ　Ｔ細胞）に対して正規化した。Ｎ＝２つの個別に形質導入された試料（ＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞）。（図２１Ｇ、図２１Ｈ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＴ細胞の分化（ネイティブ：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７＋、セントラルメモリー［ＣＭ］：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７＋、エフェクターメモリー［ＥＭ］：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７－、エフェクター：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７－）．（図２１Ｉ～図２１Ｌ）ＣＤ１９＋白血病細胞株Ｎａｌｍ６との一晩共インキュベーション後、それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞によるサイトカインＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌。単独でインキュベートしたＴ細胞では、特異的なサイトカイン分泌は観察されなかった。Ｎ＝３　生物学的複製。破線は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞におけるサイトカイン分泌のレベル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を示した。（図２１Ｍ、図２１Ｎ）高（１：２のＴ細胞対がん細胞比）又は低（１：８のＴ細胞対がん細胞比）での操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との４８時間又は９６時間の共インキュベーション後のＧＦＰ＋ＣＤ１９＋白血病細胞株Ｎａｌｍ６の殺滅。がん細胞殺滅は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞を含有するウェル中の組み込まれたＧＦＰシグナル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を、特定の試料中の組み込まれたＧＦＰシグナルで除することによって正規化した。１を上回る比は、該当したＣＡＲ対照（ＣＡＲ＋ｔＮＧＦＲ）よりも、高い殺滅、すなわち、特定の試料では低いＧＦＰシグナル（よって、少ないＮａｌｍ６がん細胞）を示す。ＷＴ又はＣＡＲなし＝非形質導入Ｔ細胞。

【図２１Ｄ】ＣＡＲシグナル伝達ドメインへのＬＴＢＲの細胞内ドメインの挿入が優れた有効性をもたらすことを示す。（図２１Ａ）ＣＤ２８共刺激ドメインを利用する抗ＣＤ１９　ＣＡＲの概略図。（図２１Ｂ）４１－ＢＢ共刺激ドメインを利用する抗ＣＤ１９　ＣＡＲの概略図。（図２１Ｃ、図２１Ｄ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＴ細胞におけるＣＡＲの表面発現。ＣＡＲは、非形質導入Ｔ細胞を示さない。（図２１Ｅ、図２１Ｆ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入された休止Ｔ細胞におけるＬＴＢＲ誘導遺伝子ＣＤ５４（ＩＣＡＭ－１としても知られる）及びＣＤ７４の発現。表面発現を、該当した対照（ｔＮＧＦＲを共発現するＣＡＲ　Ｔ細胞）に対して正規化した。Ｎ＝２つの個別に形質導入された試料（ＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞）。（図２１Ｇ、図２１Ｈ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＴ細胞の分化（ネイティブ：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７＋、セントラルメモリー［ＣＭ］：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７＋、エフェクターメモリー［ＥＭ］：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７－、エフェクター：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７－）．（図２１Ｉ～図２１Ｌ）ＣＤ１９＋白血病細胞株Ｎａｌｍ６との一晩共インキュベーション後、それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞によるサイトカインＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌。単独でインキュベートしたＴ細胞では、特異的なサイトカイン分泌は観察されなかった。Ｎ＝３　生物学的複製。破線は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞におけるサイトカイン分泌のレベル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を示した。（図２１Ｍ、図２１Ｎ）高（１：２のＴ細胞対がん細胞比）又は低（１：８のＴ細胞対がん細胞比）での操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との４８時間又は９６時間の共インキュベーション後のＧＦＰ＋ＣＤ１９＋白血病細胞株Ｎａｌｍ６の殺滅。がん細胞殺滅は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞を含有するウェル中の組み込まれたＧＦＰシグナル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を、特定の試料中の組み込まれたＧＦＰシグナルで除することによって正規化した。１を上回る比は、該当したＣＡＲ対照（ＣＡＲ＋ｔＮＧＦＲ）よりも、高い殺滅、すなわち、特定の試料では低いＧＦＰシグナル（よって、

少ない数のＮａｌｍ６がん細胞）を示す。ＷＴ又はＣＡＲなし＝非形質導入Ｔ細胞。
【図２１Ｅ】ＣＡＲシグナル伝達ドメインへのＬＴＢＲの細胞内ドメインの挿入が優れた有効性をもたらすことを示す。（図２１Ａ）ＣＤ２８共刺激ドメインを利用する抗ＣＤ１９　ＣＡＲの概略図。（図２１Ｂ）４１－ＢＢ共刺激ドメインを利用する抗ＣＤ１９　ＣＡＲの概略図。（図２１Ｃ、図２１Ｄ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＴ細胞におけるＣＡＲの表面発現。ＣＡＲは、非形質導入Ｔ細胞を示さない。（図２１Ｅ、図２１Ｆ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入された休止Ｔ細胞におけるＬＴＢＲ誘導遺伝子ＣＤ５４（ＩＣＡＭ－１としても知られる）及びＣＤ７４の発現。表面発現を、該当した対照（ｔＮＧＦＲを共発現するＣＡＲ　Ｔ細胞）に対して正規化した。Ｎ＝２つの個別に形質導入された試料（ＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞）。（図２１Ｇ、図２１Ｈ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＴ細胞の分化（ネイティブ：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７＋、セントラルメモリー［ＣＭ］：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７＋、エフェクターメモリー［ＥＭ］：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７－、エフェクター：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７－）．（図２１Ｉ～図２１Ｌ）ＣＤ１９＋白血病細胞株Ｎａｌｍ６との一晩共インキュベーション後、それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞によるサイトカインＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌。単独でインキュベートしたＴ細胞では、特異的なサイトカイン分泌は観察されなかった。Ｎ＝３　生物学的複製。破線は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞におけるサイトカイン分泌のレベル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を示した。（図２１Ｍ、図２１Ｎ）高（１：２のＴ細胞対がん細胞比）又は低（１：８のＴ細胞対がん細胞比）での操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との４８時間又は９６時間の共インキュベーション後のＧＦＰ＋ＣＤ１９＋白血病細胞株Ｎａｌｍ６の殺滅。がん細胞殺滅は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞を含有するウェル中の組み込まれたＧＦＰシグナル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を、特定の試料中の組み込まれたＧＦＰシグナルで除することによって正規化した。１を上回る比は、該当したＣＡＲ対照（ＣＡＲ＋ｔＮＧＦＲ）よりも、高い殺滅、すなわち、特定の試料では低いＧＦＰシグナル（よって、少ない数のＮａｌｍ６がん細胞）を示す。ＷＴ又はＣＡＲなし＝非形質導入Ｔ細胞。
【図２１Ｆ】ＣＡＲシグナル伝達ドメインへのＬＴＢＲの細胞内ドメインの挿入が優れた有効性をもたらすことを示す。（図２１Ａ）ＣＤ２８共刺激ドメインを利用する抗ＣＤ１９　ＣＡＲの概略図。（図２１Ｂ）４１－ＢＢ共刺激ドメインを利用する抗ＣＤ１９　ＣＡＲの概略図。（図２１Ｃ、図２１Ｄ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＴ細胞におけるＣＡＲの表面発現。ＣＡＲは、非形質導入Ｔ細胞を示さない。（図２１Ｅ、図２１Ｆ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入された休止Ｔ細胞におけるＬＴＢＲ誘導遺伝子ＣＤ５４（ＩＣＡＭ－１としても知られる）及びＣＤ７４の発現。表面発現を、該当した対照（ｔＮＧＦＲを共発現するＣＡＲ　Ｔ細胞）に対して正規化した。Ｎ＝２つの個別に形質導入された試料（ＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞）。（図２１Ｇ、図２１Ｈ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＴ細胞の分化（ネイティブ：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７＋、セントラルメモリー［ＣＭ］：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７＋、エフェクターメモリー［ＥＭ］：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７－、エフェクター：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７－）．（図２１Ｉ～図２１Ｌ）ＣＤ１９＋白血病細胞株Ｎａｌｍ６との一晩共インキュベーション後、それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞によるサイトカインＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌。単独でインキュベートしたＴ細胞では、特異的なサイトカイン分泌は観察されなかった。Ｎ＝３　生物学的複製。破線は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞におけるサイトカイン分泌のレベル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を示した。（図２１Ｍ、図２１Ｎ）高（１：２のＴ細胞対がん細胞比）又は低（１：８のＴ細胞対がん細胞比）での操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との４８時間又は９６時間の共インキュベーション後のＧＦＰ＋ＣＤ１９＋白血病細胞株Ｎａｌｍ６の殺滅。がん細胞殺滅は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞を含有するウェル中の組み込まれたＧＦＰシグナル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を、特定の試料中の組み込まれたＧＦＰシグナ

ルで除することによって正規化した。１を上回る比は、該当したＣＡＲ対照（ＣＡＲ＋ｔＮＧＦＲ）よりも、高い殺滅、すなわち、特定の試料では低いＧＦＰシグナル（よって、少ない数のＮａｌｍ６がん細胞）を示す。ＷＴ又はＣＡＲなし＝非形質導入Ｔ細胞。
【図２１Ｇ】ＣＡＲシグナル伝達ドメインへのＬＴＢＲの細胞内ドメインの挿入が優れた有効性をもたらすことを示す。（図２１Ａ）ＣＤ２８共刺激ドメインを利用する抗ＣＤ１９　ＣＡＲの概略図。（図２１Ｂ）４１－ＢＢ共刺激ドメインを利用する抗ＣＤ１９　ＣＡＲの概略図。（図２１Ｃ、図２１Ｄ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＴ細胞におけるＣＡＲの表面発現。ＣＡＲは、非形質導入Ｔ細胞を示さない。（図２１Ｅ、図２１Ｆ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入された休止Ｔ細胞におけるＬＴＢＲ誘導遺伝子ＣＤ５４（ＩＣＡＭ－１としても知られる）及びＣＤ７４の発現。表面発現を、該当した対照（ｔＮＧＦＲを共発現するＣＡＲ　Ｔ細胞）に対して正規化した。Ｎ＝２つの個別に形質導入された試料（ＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞）。（図２１Ｇ、図２１Ｈ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＴ細胞の分化（ネイティブ：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７＋、セントラルメモリー［ＣＭ］：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７＋、エフェクターメモリー［ＥＭ］：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７－、エフェクター：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７－）．（図２１Ｉ～図２１Ｌ）ＣＤ１９＋白血病細胞株Ｎａｌｍ６との一晩共インキュベーション後、それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞によるサイトカインＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌。単独でインキュベートしたＴ細胞では、特異的なサイトカイン分泌は観察されなかった。Ｎ＝３　生物学的複製。破線は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞におけるサイトカイン分泌のレベル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を示した。（図２１Ｍ、図２１Ｎ）高（１：２のＴ細胞対がん細胞比）又は低（１：８のＴ細胞対がん細胞比）での操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との４８時間又は９６時間の共インキュベーション後のＧＦＰ＋ＣＤ１９＋白血病細胞株Ｎａｌｍ６の殺滅。がん細胞殺滅は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞を含有するウェル中の組み込まれたＧＦＰシグナル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を、特定の試料中の組み込まれたＧＦＰシグナルで除することによって正規化した。１を上回る比は、該当したＣＡＲ対照（ＣＡＲ＋ｔＮＧＦＲ）よりも、高い殺滅、すなわち、特定の試料では低いＧＦＰシグナル（よって、少ない数のＮａｌｍ６がん細胞）を示す。ＷＴ又はＣＡＲなし＝非形質導入Ｔ細胞。
【図２１Ｈ】ＣＡＲシグナル伝達ドメインへのＬＴＢＲの細胞内ドメインの挿入が優れた有効性をもたらすことを示す。（図２１Ａ）ＣＤ２８共刺激ドメインを利用する抗ＣＤ１９　ＣＡＲの概略図。（図２１Ｂ）４１－ＢＢ共刺激ドメインを利用する抗ＣＤ１９　ＣＡＲの概略図。（図２１Ｃ、図２１Ｄ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＴ細胞におけるＣＡＲの表面発現。ＣＡＲは、非形質導入Ｔ細胞を示さない。（図２１Ｅ、図２１Ｆ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入された休止Ｔ細胞におけるＬＴＢＲ誘導遺伝子ＣＤ５４（ＩＣＡＭ－１としても知られる）及びＣＤ７４の発現。表面発現を、該当した対照（ｔＮＧＦＲを共発現するＣＡＲ　Ｔ細胞）に対して正規化した。Ｎ＝２つの個別に形質導入された試料（ＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞）。（図２１Ｇ、図２１Ｈ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＴ細胞の分化（ネイティブ：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７＋、セントラルメモリー［ＣＭ］：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７＋、エフェクターメモリー［ＥＭ］：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７－、エフェクター：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７－）．（図２１Ｉ～図２１Ｌ）ＣＤ１９＋白血病細胞株Ｎａｌｍ６との一晩共インキュベーション後、それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞によるサイトカインＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌。単独でインキュベートしたＴ細胞では、特異的なサイトカイン分泌は観察されなかった。Ｎ＝３　生物学的複製。破線は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞におけるサイトカイン分泌のレベル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を示した。（図２１Ｍ、図２１Ｎ）高（１：２のＴ細胞対がん細胞比）又は低（１：８のＴ細胞対がん細胞比）での操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との４８時間又は９６時間の共インキュベーション後のＧＦＰ＋ＣＤ１９＋白血病細胞株Ｎａｌｍ６の殺滅。

がん細胞殺滅は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞を含有するウェル中の組み込まれたＧＦＰシグナル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を、特定の試料中の組み込まれたＧＦＰシグナルで除することによって正規化した。１を上回る比は、該当したＣＡＲ対照（ＣＡＲ＋ｔＮＧＦＲ）よりも、高い殺滅、すなわち、特定の試料では低いＧＦＰシグナル（よって、少ない数のＮａｌｍ６がん細胞）を示す。ＷＴ又はＣＡＲなし＝非形質導入Ｔ細胞。

【図２１Ｉ】ＣＡＲシグナル伝達ドメインへのＬＴＢＲの細胞内ドメインの挿入が優れた有効性をもたらすことを示す。（図２１Ａ）ＣＤ２８共刺激ドメインを利用する抗ＣＤ１９　ＣＡＲの概略図。（図２１Ｂ）４１－ＢＢ共刺激ドメインを利用する抗ＣＤ１９　ＣＡＲの概略図。（図２１Ｃ、図２１Ｄ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＴ細胞におけるＣＡＲの表面発現。ＣＡＲは、非形質導入Ｔ細胞を示さない。（図２１Ｅ、図２１Ｆ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入された休止Ｔ細胞におけるＬＴＢＲ誘導遺伝子ＣＤ５４（ＩＣＡＭ－１としても知られる）及びＣＤ７４の発現。表面発現を、該当した対照（ｔＮＧＦＲを共発現するＣＡＲ　Ｔ細胞）に対して正規化した。Ｎ＝２つの個別に形質導入された試料（ＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞）。（図２１Ｇ、図２１Ｈ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＴ細胞の分化（ネイティブ：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７＋、セントラルメモリー［ＣＭ］：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７＋、エフェクターメモリー［ＥＭ］：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７－、エフェクター：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７－）．（図２１Ｉ～図２１Ｌ）ＣＤ１９＋白血病細胞株Ｎａｌｍ６との一晩共インキュベーション後、それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞によるサイトカインＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌。単独でインキュベートしたＴ細胞では、特異的なサイトカイン分泌は観察されなかった。Ｎ＝３　生物学的複製。破線は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞におけるサイトカイン分泌のレベル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を示した。（図２１Ｍ、図２１Ｎ）高（１：２のＴ細胞対がん細胞比）又は低（１：８のＴ細胞対がん細胞比）での操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との４８時間又は９６時間の共インキュベーション後のＧＦＰ＋ＣＤ１９＋白血病細胞株Ｎａｌｍ６の殺滅。

がん細胞殺滅は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞を含有するウェル中の組み込まれたＧＦＰシグナル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を、特定の試料中の組み込まれたＧＦＰシグナルで除することによって正規化した。１を上回る比は、該当したＣＡＲ対照（ＣＡＲ＋ｔＮＧＦＲ）よりも、高い殺滅、すなわち、特定の試料では低いＧＦＰシグナル（よって、少ない数のＮａｌｍ６がん細胞）を示す。ＷＴ又はＣＡＲなし＝非形質導入Ｔ細胞。

【図２１Ｊ】ＣＡＲシグナル伝達ドメインへのＬＴＢＲの細胞内ドメインの挿入が優れた有効性をもたらすことを示す。（図２１Ａ）ＣＤ２８共刺激ドメインを利用する抗ＣＤ１９　ＣＡＲの概略図。（図２１Ｂ）４１－ＢＢ共刺激ドメインを利用する抗ＣＤ１９　ＣＡＲの概略図。（図２１Ｃ、図２１Ｄ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＴ細胞におけるＣＡＲの表面発現。ＣＡＲは、非形質導入Ｔ細胞を示さない。（図２１Ｅ、図２１Ｆ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入された休止Ｔ細胞におけるＬＴＢＲ誘導遺伝子ＣＤ５４（ＩＣＡＭ－１としても知られる）及びＣＤ７４の発現。表面発現を、該当した対照（ｔＮＧＦＲを共発現するＣＡＲ　Ｔ細胞）に対して正規化した。Ｎ＝２つの個別に形質導入された試料（ＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞）。（図２１Ｇ、図２１Ｈ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＴ細胞の分化（ネイティブ：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７＋、セントラルメモリー［ＣＭ］：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７＋、エフェクターメモリー［ＥＭ］：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７－、エフェクター：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７－）．（図２１Ｉ～図２１Ｌ）ＣＤ１９＋白血病細胞株Ｎａｌｍ６との一晩共インキュベーション後、それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞によるサイトカインＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌。単独でインキュベートしたＴ細胞では、特異的なサイトカイン分泌は観察されなかった。Ｎ＝３　生物学的複製。破線は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞におけるサイトカイン分泌のレベル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を示した。（図２１Ｍ、図２１Ｎ）高（１：２のＴ細胞対がん細胞比）又

は低（１：８のＴ細胞対がん細胞比）での操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との４８時間又は９６時間の共インキュベーション後のＧＦＰ＋ＣＤ１９＋白血病細胞株Ｎａｌｍ６の殺滅。がん細胞殺滅は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞を含有するウェル中の組み込まれたＧＦＰシグナル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を、特定の試料中の組み込まれたＧＦＰシグナルで除することによって正規化した。１を上回る比は、該当したＣＡＲ対照（ＣＡＲ＋ｔＮＧＦＲ）よりも、高い殺滅、すなわち、特定の試料では低いＧＦＰシグナル（よって、少ない数のＮａｌｍ６がん細胞）を示す。ＷＴ又はＣＡＲなし＝非形質導入Ｔ細胞。

【図２１Ｋ】ＣＡＲシグナル伝達ドメインへのＬＴＢＲの細胞内ドメインの挿入が優れた有効性をもたらすことを示す。（図２１Ａ）ＣＤ２８共刺激ドメインを利用する抗ＣＤ１９　ＣＡＲの概略図。（図２１Ｂ）４１－ＢＢ共刺激ドメインを利用する抗ＣＤ１９　ＣＡＲの概略図。（図２１Ｃ、図２１Ｄ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＴ細胞におけるＣＡＲの表面発現。ＣＡＲは、非形質導入Ｔ細胞を示さない。（図２１Ｅ、図２１Ｆ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入された休止Ｔ細胞におけるＬＴＢＲ誘導遺伝子ＣＤ５４（ＩＣＡＭ－１としても知られる）及びＣＤ７４の発現。表面発現を、該当した対照（ｔＮＧＦＲを共発現するＣＡＲ　Ｔ細胞）に対して正規化した。Ｎ＝２つの個別に形質導入された試料（ＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞）。（図２１Ｇ、図２１Ｈ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＴ細胞の分化（ネイティブ：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７＋、セントラルメモリー［ＣＭ］：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７＋、エフェクターメモリー［ＥＭ］：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７－、エフェクター：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７－）．（図２１Ｉ～図２１Ｌ）ＣＤ１９＋白血病細胞株Ｎａｌｍ６との一晩共インキュベーション後、それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞によるサイトカインＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌。単独でインキュベートしたＴ細胞では、特異的なサイトカイン分泌は観察されなかった。Ｎ＝３　生物学的複製。破線は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞におけるサイトカイン分泌のレベル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を示した。（図２１Ｍ、図２１Ｎ）高（１：２のＴ細胞対がん細胞比）又は低（１：８のＴ細胞対がん細胞比）での操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との４８時間又は９６時間の共インキュベーション後のＧＦＰ＋ＣＤ１９＋白血病細胞株Ｎａｌｍ６の殺滅。がん細胞殺滅は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞を含有するウェル中の組み込まれたＧＦＰシグナル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を、特定の試料中の組み込まれたＧＦＰシグナルで除することによって正規化した。１を上回る比は、該当したＣＡＲ対照（ＣＡＲ＋ｔＮＧＦＲ）よりも、高い殺滅、すなわち、特定の試料では低いＧＦＰシグナル（よって、少ない数のＮａｌｍ６がん細胞）を示す。ＷＴ又はＣＡＲなし＝非形質導入Ｔ細胞。

【図２１Ｌ】ＣＡＲシグナル伝達ドメインへのＬＴＢＲの細胞内ドメインの挿入が優れた有効性をもたらすことを示す。（図２１Ａ）ＣＤ２８共刺激ドメインを利用する抗ＣＤ１９　ＣＡＲの概略図。（図２１Ｂ）４１－ＢＢ共刺激ドメインを利用する抗ＣＤ１９　ＣＡＲの概略図。（図２１Ｃ、図２１Ｄ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＴ細胞におけるＣＡＲの表面発現。ＣＡＲは、非形質導入Ｔ細胞を示さない。（図２１Ｅ、図２１Ｆ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入された休止Ｔ細胞におけるＬＴＢＲ誘導遺伝子ＣＤ５４（ＩＣＡＭ－１としても知られる）及びＣＤ７４の発現。表面発現を、該当した対照（ｔＮＧＦＲを共発現するＣＡＲ　Ｔ細胞）に対して正規化した。Ｎ＝２つの個別に形質導入された試料（ＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞）。（図２１Ｇ、図２１Ｈ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＴ細胞の分化（ネイティブ：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７＋、セントラルメモリー［ＣＭ］：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７＋、エフェクターメモリー［ＥＭ］：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７－、エフェクター：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７－）．（図２１Ｉ～図２１Ｌ）ＣＤ１９＋白血病細胞株Ｎａｌｍ６との一晩共インキュベーション後、それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞によるサイトカインＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌。単独でインキュベートしたＴ細胞では、特異的なサイトカイン分泌は観察されなかった。Ｎ＝３　生物学的複製。破

線は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞におけるサイトカイン分泌のレベル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を示した。（図２１Ｍ、図２１Ｎ）高（１：２のＴ細胞対がん細胞比）又は低（１：８のＴ細胞対がん細胞比）での操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との４８時間又は９６時間の共インキュベーション後のＧＦＰ＋ＣＤ１９＋白血病細胞株Ｎａｌｍ６の殺滅。がん細胞殺滅は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞を含有するウェル中の組み込まれたＧＦＰシグナル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を、特定の試料中の組み込まれたＧＦＰシグナルで除することによって正規化した。１を上回る比は、該当したＣＡＲ対照（ＣＡＲ＋ｔＮＧＦＲ）よりも、高い殺滅、すなわち、特定の試料では低いＧＦＰシグナル（よって、少ない数のＮａｌｍ６がん細胞）を示す。ＷＴ又はＣＡＲなし＝非形質導入Ｔ細胞。

【図２１Ｍ】ＣＡＲシグナル伝達ドメインへのＬＴＢＲの細胞内ドメインの挿入が優れた有効性をもたらすことを示す。（図２１Ａ）ＣＤ２８共刺激ドメインを利用する抗ＣＤ１９　ＣＡＲの概略図。（図２１Ｂ）４１－ＢＢ共刺激ドメインを利用する抗ＣＤ１９　ＣＡＲの概略図。（図２１Ｃ、図２１Ｄ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＴ細胞におけるＣＡＲの表面発現。ＣＡＲは、非形質導入Ｔ細胞を示さない。（図２１Ｅ、図２１Ｆ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入された休止Ｔ細胞におけるＬＴＢＲ誘導遺伝子ＣＤ５４（ＩＣＡＭ－１としても知られる）及びＣＤ７４の発現。表面発現を、該当した対照（ｔＮＧＦＲを共発現するＣＡＲ　Ｔ細胞）に対して正規化した。Ｎ＝２つの個別に形質導入された試料（ＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞）。（図２１Ｇ、図２１Ｈ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＴ細胞の分化（ネイティブ：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７＋、セントラルメモリー［ＣＭ］：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７＋、エフェクターメモリー［ＥＭ］：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７－、エフェクター：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７－）．（図２１Ｉ～図２１Ｌ）ＣＤ１９＋白血病細胞株Ｎａｌｍ６との一晩共インキュベーション後、それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞によるサイトカインＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌。単独でインキュベートしたＴ細胞では、特異的なサイトカイン分泌は観察されなかった。Ｎ＝３　生物学的複製。破線は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞におけるサイトカイン分泌のレベル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を示した。（図２１Ｍ、図２１Ｎ）高（１：２のＴ細胞対がん細胞比）又は低（１：８のＴ細胞対がん細胞比）での操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との４８時間又は９６時間の共インキュベーション後のＧＦＰ＋ＣＤ１９＋白血病細胞株Ｎａｌｍ６の殺滅。がん細胞殺滅は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞を含有するウェル中の組み込まれたＧＦＰシグナル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を、特定の試料中の組み込まれたＧＦＰシグナルで除することによって正規化した。１を上回る比は、該当したＣＡＲ対照（ＣＡＲ＋ｔＮＧＦＲ）よりも、高い殺滅、すなわち、特定の試料では低いＧＦＰシグナル（よって、少ない数のＮａｌｍ６がん細胞）を示す。ＷＴ又はＣＡＲなし＝非形質導入Ｔ細胞。

【図２１Ｎ】ＣＡＲシグナル伝達ドメインへのＬＴＢＲの細胞内ドメインの挿入が優れた有効性をもたらすことを示す。（図２１Ａ）ＣＤ２８共刺激ドメインを利用する抗ＣＤ１９　ＣＡＲの概略図。（図２１Ｂ）４１－ＢＢ共刺激ドメインを利用する抗ＣＤ１９　ＣＡＲの概略図。（図２１Ｃ、図２１Ｄ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＴ細胞におけるＣＡＲの表面発現。ＣＡＲは、非形質導入Ｔ細胞を示さない。（図２１Ｅ、図２１Ｆ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入された休止Ｔ細胞におけるＬＴＢＲ誘導遺伝子ＣＤ５４（ＩＣＡＭ－１としても知られる）及びＣＤ７４の発現。表面発現を、該当した対照（ｔＮＧＦＲを共発現するＣＡＲ　Ｔ細胞）に対して正規化した。Ｎ＝２つの個別に形質導入された試料（ＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞）。（図２１Ｇ、図２１Ｈ）それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＴ細胞の分化（ネイティブ：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７＋、セントラルメモリー［ＣＭ］：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７＋、エフェクターメモリー［ＥＭ］：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７－、エフェクター：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７－）．（図２１Ｉ～図２１Ｌ）ＣＤ１９＋白血病細胞株Ｎａｌｍ６との一晩共インキュベーション後、それぞれ、図２１Ａ及び図２１Ｂに示された構築物で形質導入されたＣＤ４＋及びＣＤ

８＋　Ｔ細胞によるサイトカインＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌。単独でインキュベートしたＴ細胞では、特異的なサイトカイン分泌は観察されなかった。Ｎ＝３　生物学的複製。破線は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞におけるサイトカイン分泌のレベル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を示した。（図２１Ｍ、図２１Ｎ）高（１：２のＴ細胞対がん細胞比）又は低（１：８のＴ細胞対がん細胞比）での操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との４８時間又は９６時間の共インキュベーション後のＧＦＰ＋ＣＤ１９＋白血病細胞株Ｎａｌｍ６の殺滅。がん細胞殺滅は、通常のＣＡＲ　Ｔ細胞を含有するウェル中の組み込まれたＧＦＰシグナル（すなわち、ｔＮＧＦＲを共発現する）を、特定の試料中の組み込まれたＧＦＰシグナルで除することによって正規化した。１を上回る比は、該当したＣＡＲ対照（ＣＡＲ＋ｔＮＧＦＲ）よりも、高い殺滅、すなわち、特定の試料では低いＧＦＰシグナル（よって、少ない数のＮａｌｍ６がん細胞）を示す。ＷＴ又はＣＡＲなし＝非形質導入Ｔ細胞。

【図２２Ａ】ＬＴＢＲが第１世代ＣＡＲの活性を増強することを示す。（図２２Ａ）ｔＮＧＦＲ（陰性対照）又はＬＴＢＲと一緒に共発現された抗ＣＤ１９　ＣＡＲ（第０世代－シグナル伝達ドメインなし、第１世代－ＣＤ３ｚのみ、第２世代－４－１ＢＢ及びＣＤ３ｚ）の概略図。（図２２Ｂ、図２２Ｃ）ＣＤ１９＋白血病細胞株Ｎａｌｍ６との一晩の共インキュベーション後の図２２Ａに示されたＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞形質導入構築物によるサイトカインＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌。単独でインキュベートしたＴ細胞では、特異的なサイトカイン分泌は観察されなかった。Ｎ＝３　生物学的複製。破線は、通常の第２世代ＣＡＲ　Ｔ細胞（すなわち、共発現ｔＮＧＦＲ）におけるサイトカイン分泌のレベルを示した。ＷＴ－非形質導入Ｔ細胞。

【図２２Ｂ】ＬＴＢＲが第１世代ＣＡＲの活性を増強することを示す。（図２２Ａ）ｔＮＧＦＲ（陰性対照）又はＬＴＢＲと一緒に共発現された抗ＣＤ１９　ＣＡＲ（第０世代－シグナル伝達ドメインなし、第１世代－ＣＤ３ｚのみ、第２世代－４－１ＢＢ及びＣＤ３ｚ）の概略図。（図２２Ｂ、図２２Ｃ）ＣＤ１９＋白血病細胞株Ｎａｌｍ６との一晩の共インキュベーション後の図２２Ａに示されたＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞形質導入構築物によるサイトカインＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌。単独でインキュベートしたＴ細胞では、特異的なサイトカイン分泌は観察されなかった。Ｎ＝３　生物学的複製。破線は、通常の第２世代ＣＡＲ　Ｔ細胞（すなわち、共発現ｔＮＧＦＲ）におけるサイトカイン分泌のレベルを示した。ＷＴ－非形質導入Ｔ細胞。

【図２２Ｃ】ＬＴＢＲが第１世代ＣＡＲの活性を増強することを示す。（図２２Ａ）ｔＮＧＦＲ（陰性対照）又はＬＴＢＲと一緒に共発現された抗ＣＤ１９　ＣＡＲ（第０世代－シグナル伝達ドメインなし、第１世代－ＣＤ３ｚのみ、第２世代－４－１ＢＢ及びＣＤ３ｚ）の概略図。（図２２Ｂ、図２２Ｃ）ＣＤ１９＋白血病細胞株Ｎａｌｍ６との一晩の共インキュベーション後の図２２Ａに示されたＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞形質導入構築物によるサイトカインＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌。単独でインキュベートしたＴ細胞では、特異的なサイトカイン分泌は観察されなかった。Ｎ＝３　生物学的複製。破線は、通常の第２世代ＣＡＲ　Ｔ細胞（すなわち、共発現ｔＮＧＦＲ）におけるサイトカイン分泌のレベルを示した。ＷＴ－非形質導入Ｔ細胞。

【図２３Ａ】細胞外ＬＴＢＲが第２世代ＣＡＲのストーク、膜貫通、及びシグナル伝達ドメインに融合したときにＴ細胞機能を増強することを示す。（図２３Ａ）試験された構築物の概略図。（図２３Ｂ）ＣＤ３及びＣＤ２８抗体との一晩の共インキュベーション後の図２３Ａに示されたＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞形質導入構築物によるサイトカインＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌。単独でインキュベートしたＴ細胞では、特異的なサイトカイン分泌は観察されなかった。Ｎ＝２生物学的複製。破線（該当する場合）は、非形質導入（ＷＴ－野生型）Ｔ細胞におけるサイトカイン分泌を示す。

【図２３Ｂ】細胞外ＬＴＢＲが第２世代ＣＡＲのストーク、膜貫通、及びシグナル伝達ドメインに融合したときにＴ細胞機能を増強することを示す。（図２３Ａ）試験された構築物の概略図。（図２３Ｂ）ＣＤ３及びＣＤ２８抗体との一晩の共インキュベーション後の図２３Ａに示されたＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞形質導入構築物によるサイトカインＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌。単独でインキュベートしたＴ細胞では、特異的なサイトカイン

分泌は観察されなかった。Ｎ＝２生物学的複製。破線（該当する場合）は、非形質導入（ＷＴ－野生型）Ｔ細胞におけるサイトカイン分泌を示す。
【図２４Ａ】細胞内ＬＴＢＲシグナル伝達ドメインのみを有するＣＡＲは、ＴＣＲ刺激に対するＴ細胞応答を促進し、ＮＦκＢ経路を活性化する。（図２４Ａ）抗原を標的とする部分、ストーク（ＣＤ８又はＣＤ２８）、ストークと同じタンパク質又はＬＴＢＲに由来する膜貫通ドメイン、及びＬＴＢＲの細胞内ドメインで構成されるＣＡＲ構築物の概略図。（図２４Ｂ）ｔＮＧＦＲ（陰性対照）又はＬＴＢＲと共発現された、第２世代ＣＡＲ又は任意のシグナル伝達ドメインを欠くＣＡＲの概略図。（図２４Ｃ）ＣＤ３及びＣＤ２８抗体との一晩の共インキュベーション後の図２４Ａ及び図２４Ｂに示されたＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞形質導入構築物によるサイトカインＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌。単独でインキュベートしたＴ細胞では、特異的なサイトカイン分泌は観察されなかった。Ｎ＝３生物学的複製。破線（該当する場合）は、抗ＣＤ１９を標的とする部分のみを発現するが、シグナル伝達ドメインを発現しないＴ細胞（１９－ＣＤ８＋ｔＮＧＦＲ）におけるサイトカイン分泌を示す。ＷＴ－非形質導入（野生型）細胞。（図２４Ｄ）休止Ｔ細胞又はＣＤ１９＋標的細胞と一晩共インキュベートされたＴ細胞のいずれかでのＣＤ７４の発現。破線は、単独で又は標的細胞とインキュベートされた、抗ＣＤ１９を標的とする部分のみを発現するが、シグナル伝達ドメインを発現しないＴ細胞（１９－ＣＤ８＋ｔＮＧＦＲ）におけるＣＤ７４発現を示す。ＷＴ－非形質導入（野生型）細胞。
【図２４Ｂ】細胞内ＬＴＢＲシグナル伝達ドメインのみを有するＣＡＲは、ＴＣＲ刺激に対するＴ細胞応答を促進し、ＮＦκＢ経路を活性化する。（図２４Ａ）抗原を標的とする部分、ストーク（ＣＤ８又はＣＤ２８）、ストークと同じタンパク質又はＬＴＢＲに由来する膜貫通ドメイン、及びＬＴＢＲの細胞内ドメインで構成されるＣＡＲ構築物の概略図。（図２４Ｂ）ｔＮＧＦＲ（陰性対照）又はＬＴＢＲと共発現された、第２世代ＣＡＲ又は任意のシグナル伝達ドメインを欠くＣＡＲの概略図。（図２４Ｃ）ＣＤ３及びＣＤ２８抗体との一晩の共インキュベーション後の図２４Ａ及び図２４Ｂに示されたＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞形質導入構築物によるサイトカインＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌。単独でインキュベートしたＴ細胞では、特異的なサイトカイン分泌は観察されなかった。Ｎ＝３生物学的複製。破線（該当する場合）は、抗ＣＤ１９を標的とする部分のみを発現するが、シグナル伝達ドメインを発現しないＴ細胞（１９－ＣＤ８＋ｔＮＧＦＲ）におけるサイトカイン分泌を示す。ＷＴ－非形質導入（野生型）細胞。（図２４Ｄ）休止Ｔ細胞又はＣＤ１９＋標的細胞と一晩共インキュベートされたＴ細胞のいずれかでのＣＤ７４の発現。破線は、単独で又は標的細胞とインキュベートされた、抗ＣＤ１９を標的とする部分のみを発現するが、シグナル伝達ドメインを発現しないＴ細胞（１９－ＣＤ８＋ｔＮＧＦＲ）におけるＣＤ７４発現を示す。ＷＴ－非形質導入（野生型）細胞。
【図２４Ｃ】細胞内ＬＴＢＲシグナル伝達ドメインのみを有するＣＡＲは、ＴＣＲ刺激に対するＴ細胞応答を促進し、ＮＦκＢ経路を活性化する。（図２４Ａ）抗原を標的とする部分、ストーク（ＣＤ８又はＣＤ２８）、ストークと同じタンパク質又はＬＴＢＲに由来する膜貫通ドメイン、及びＬＴＢＲの細胞内ドメインで構成されるＣＡＲ構築物の概略図。（図２４Ｂ）ｔＮＧＦＲ（陰性対照）又はＬＴＢＲと共発現された、第２世代ＣＡＲ又は任意のシグナル伝達ドメインを欠くＣＡＲの概略図。（図２４Ｃ）ＣＤ３及びＣＤ２８抗体との一晩の共インキュベーション後の図２４Ａ及び図２４Ｂに示されたＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞形質導入構築物によるサイトカインＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌。単独でインキュベートしたＴ細胞では、特異的なサイトカイン分泌は観察されなかった。Ｎ＝３生物学的複製。破線（該当する場合）は、抗ＣＤ１９を標的とする部分のみを発現するが、シグナル伝達ドメインを発現しないＴ細胞（１９－ＣＤ８＋ｔＮＧＦＲ）におけるサイトカイン分泌を示す。ＷＴ－非形質導入（野生型）細胞。（図２４Ｄ）休止Ｔ細胞又はＣＤ１９＋標的細胞と一晩共インキュベートされたＴ細胞のいずれかでのＣＤ７４の発現。破線は、単独で又は標的細胞とインキュベートされた、抗ＣＤ１９を標的とする部分のみを発現するが、シグナル伝達ドメインを発現しないＴ細胞（１９－ＣＤ８＋ｔＮＧＦＲ）におけるＣＤ７４発現を示す。ＷＴ－非形質導入（野生型）細胞。

【図２４Ｄ】細胞内ＬＴＢＲシグナル伝達ドメインのみを有するＣＡＲは、ＴＣＲ刺激に対するＴ細胞応答を促進し、ＮＦκＢ経路を活性化する。（図２４Ａ）抗原を標的とする部分、ストーク（ＣＤ８又はＣＤ２８）、ストークと同じタンパク質又はＬＴＢＲに由来する膜貫通ドメイン、及びＬＴＢＲの細胞内ドメインで構成されるＣＡＲ構築物の概略図。（図２４Ｂ）ｔＮＧＦＲ（陰性対照）又はＬＴＢＲと共発現された、第２世代ＣＡＲ又は任意のシグナル伝達ドメインを欠くＣＡＲの概略図。（図２４Ｃ）ＣＤ３及びＣＤ２８抗体との一晩の共インキュベーション後の図２４Ａ及び図２４Ｂに示されたＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞形質導入構築物によるサイトカインＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌。単独でインキュベートしたＴ細胞では、特異的なサイトカイン分泌は観察されなかった。Ｎ＝３生物学的複製。破線（該当する場合）は、抗ＣＤ１９を標的とする部分のみを発現するが、シグナル伝達ドメインを発現しないＴ細胞（１９－ＣＤ８＋ｔＮＧＦＲ）におけるサイトカイン分泌を示す。ＷＴ－非形質導入（野生型）細胞。（図２４Ｄ）休止Ｔ細胞又はＣＤ１９＋標的細胞と一晩共インキュベートされたＴ細胞のいずれかでのＣＤ７４の発現。破線は、単独で又は標的細胞とインキュベートされた、抗ＣＤ１９を標的とする部分のみを発現するが、シグナル伝達ドメインを発現しないＴ細胞（１９－ＣＤ８＋ｔＮＧＦＲ）におけるＣＤ７４発現を示す。ＷＴ－非形質導入（野生型）細胞。

【図２４Ｅ】細胞内ＬＴＢＲシグナル伝達ドメインのみを有するＣＡＲは、ＴＣＲ刺激に対するＴ細胞応答を促進し、ＮＦκＢ経路を活性化する。（図２４Ａ）抗原を標的とする部分、ストーク（ＣＤ８又はＣＤ２８）、ストークと同じタンパク質又はＬＴＢＲに由来する膜貫通ドメイン、及びＬＴＢＲの細胞内ドメインで構成されるＣＡＲ構築物の概略図。（図２４Ｂ）ｔＮＧＦＲ（陰性対照）又はＬＴＢＲと共発現された、第２世代ＣＡＲ又は任意のシグナル伝達ドメインを欠くＣＡＲの概略図。（図２４Ｃ）ＣＤ３及びＣＤ２８抗体との一晩の共インキュベーション後の図２４Ａ及び図２４Ｂに示されたＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞形質導入構築物によるサイトカインＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌。単独でインキュベートしたＴ細胞では、特異的なサイトカイン分泌は観察されなかった。Ｎ＝３生物学的複製。破線（該当する場合）は、抗ＣＤ１９を標的とする部分のみを発現するが、シグナル伝達ドメインを発現しないＴ細胞（１９－ＣＤ８＋ｔＮＧＦＲ）におけるサイトカイン分泌を示す。ＷＴ－非形質導入（野生型）細胞。（図２４Ｄ）休止Ｔ細胞又はＣＤ１９＋標的細胞と一晩共インキュベートされたＴ細胞のいずれかでのＣＤ７４の発現。破線は、単独で又は標的細胞とインキュベートされた、抗ＣＤ１９を標的とする部分のみを発現するが、シグナル伝達ドメインを発現しないＴ細胞（１９－ＣＤ８＋ｔＮＧＦＲ）におけるＣＤ７４発現を示す。ＷＴ－非形質導入（野生型）細胞。

【図２５Ａ】ＬＴＢＲをＴＣＲ複合体に組み込む概略図を示す。（図２５Ａ）αβＴＣＲ設計、（図２５Ａ）γδＴＣＲ設計、（図２５Ａ）αβＴ細胞共受容体設計。

【図２５Ｂ】ＬＴＢＲをＴＣＲ複合体に組み込む概略図を示す。（図２５Ａ）αβＴＣＲ設計、（図２５Ａ）γδＴＣＲ設計、（図２５Ａ）αβＴ細胞共受容体設計。

【図２５Ｃ】ＬＴＢＲをＴＣＲ複合体に組み込む概略図を示す。（図２５Ａ）αβＴＣＲ設計、（図２５Ａ）γδＴＣＲ設計、（図２５Ａ）αβＴ細胞共受容体設計。

【図２６Ａ】ＬＴＢＲ共送達がＢ７－Ｈ３　ＣＡＲ　Ｔ細胞の抗腫瘍活性を改善すること示す。図２６Ａは、形質導入及び非形質導入Ｔ細胞の分化（ネイティブ：ＣＤ４５ＲＯ－ＣＣＲ７＋、セントラルメモリー：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７＋、エフェクターメモリー：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７－、エフェクター：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７－）．表面マーカーＣＤ５４（図２６Ｂ）及びＣＤ７４（図２６Ｃ）の発現。ｎ＝３。操作されたＴ細胞のＢ７－Ｈ３＋細胞株ＢＴ１２、ＢＴ１６、及びＡ３７５、並びにＢ７－Ｈ３$^{陰性}$細胞株Ｎａｌｍ６との一晩の共インキュベーション後のＩＦＮγ（図２６Ｄ）又はＩＬ２（図２６Ｅ）の分泌。ｎ＝３。操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との２：１のＴ細胞対がん細胞比での共インキュベーション後のＧＦＰ＋Ｂ７－Ｈ３＋細胞株ＢＴ１２、ＢＴ１６、及びＡ３７５（図２６Ｆ）、又はＧＦＰ＋Ｂ７－Ｈ３$^{陰性}$細胞株Ｎａｌｍ６（図２６Ｇ）の殺滅。図２６Ｈ～図２６Ｋは、左脇腹にＡ３７５細胞が移植されたＮＳＧマウスにおけるＢ７－Ｈ３　ＣＡＲ　Ｔ細胞のインビボ試験を示す。大部分の動物における侵襲性腫瘍成長のた

めに、実験を２５日目に中止した。（図２６Ｈ）実験設計。腫瘍接種後１３日目に、腫瘍体積をカリパスを使用して測定した。腫瘍負荷に基づいて、マウスを５つの群（群当たりｎ＝４～５匹のマウス）にステージングしたので、群間で負荷中央値に差はなかった。ステージング後、マウスに、非形質導入又はＢ７－Ｈ３　ＣＡＲ及び対照遺伝子ｔＮＧＦＲ若しくはＬＴＢＲのいずれかでの形質導入のいずれかの、ヒトＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞の１：１混合を注射した。高用量＝マウス当たり５００万個のＴ細胞、低用量＝マウス当たり１００万個のＴ細胞。（図２６Ｉ）腫瘍移植後の体重変化。（図２６Ｊ）群当たりの平均腫瘍サイズ。マウスを試験から除外し、腫瘍が２００ｍｍ$^3$体積を超えると、又は試験設計に対して盲検化された獣医の裁量で安楽死させた。（図２６Ｋ）個別のマウスにおける腫瘍サイズ。

【図２６Ｂ】ＬＴＢＲ共送達がＢ７－Ｈ３　ＣＡＲ　Ｔ細胞の抗腫瘍活性を改善すること示す。図２６Ａは、形質導入及び非形質導入Ｔ細胞の分化（ネイティブ：ＣＤ４５ＲＯ－ＣＣＲ７＋、セントラルメモリー：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７＋、エフェクターメモリー：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７－、エフェクター：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７－）．表面マーカーＣＤ５４（図２６Ｂ）及びＣＤ７４（図２６Ｃ）の発現。ｎ＝３。操作されたＴ細胞のＢ７－Ｈ３＋細胞株ＢＴ１２、ＢＴ１６、及びＡ３７５、並びにＢ７－Ｈ３$^{陰性}$細胞株Ｎａｌｍ６との一晩の共インキュベーション後のＩＦＮγ（図２６Ｄ）又はＩＬ２（図２６Ｅ）の分泌。ｎ＝３。操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との２：１のＴ細胞対がん細胞比での共インキュベーション後のＧＦＰ＋Ｂ７－Ｈ３＋細胞株ＢＴ１２、ＢＴ１６、及びＡ３７５（図２６Ｆ）、又はＧＦＰ＋Ｂ７－Ｈ３$^{陰性}$細胞株Ｎａｌｍ６（図２６Ｇ）の殺滅。図２６Ｈ～図２６Ｋは、左脇腹にＡ３７５細胞が移植されたＮＳＧマウスにおけるＢ７－Ｈ３　ＣＡＲ　Ｔ細胞のインビボ試験を示す。大部分の動物における侵襲性腫瘍成長のために、実験を２５日目に中止した。（図２６Ｈ）実験設計。腫瘍接種後１３日目に、腫瘍体積をカリパスを使用して測定した。腫瘍負荷に基づいて、マウスを５つの群（群当たりｎ＝４～５匹のマウス）にステージングしたので、群間で負荷中央値に差はなかった。ステージング後、マウスに、非形質導入又はＢ７－Ｈ３　ＣＡＲ及び対照遺伝子ｔＮＧＦＲ若しくはＬＴＢＲのいずれかでの形質導入のいずれかの、ヒトＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞の１：１混合を注射した。高用量＝マウス当たり５００万個のＴ細胞、低用量＝マウス当たり１００万個のＴ細胞。（図２６Ｉ）腫瘍移植後の体重変化。（図２６Ｊ）群当たりの平均腫瘍サイズ。マウスを試験から除外し、腫瘍が２００ｍｍ$^3$体積を超えると、又は試験設計に対して盲検化された獣医の裁量で安楽死させた。（図２６Ｋ）個別のマウスにおける腫瘍サイズ。

【図２６Ｃ】ＬＴＢＲ共送達がＢ７－Ｈ３　ＣＡＲ　Ｔ細胞の抗腫瘍活性を改善すること示す。図２６Ａは、形質導入及び非形質導入Ｔ細胞の分化（ネイティブ：ＣＤ４５ＲＯ－ＣＣＲ７＋、セントラルメモリー：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７＋、エフェクターメモリー：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７－、エフェクター：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７－）．表面マーカーＣＤ５４（図２６Ｂ）及びＣＤ７４（図２６Ｃ）の発現。ｎ＝３。操作されたＴ細胞のＢ７－Ｈ３＋細胞株ＢＴ１２、ＢＴ１６、及びＡ３７５、並びにＢ７－Ｈ３$^{陰性}$細胞株Ｎａｌｍ６との一晩の共インキュベーション後のＩＦＮγ（図２６Ｄ）又はＩＬ２（図２６Ｅ）の分泌。ｎ＝３。操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との２：１のＴ細胞対がん細胞比での共インキュベーション後のＧＦＰ＋Ｂ７－Ｈ３＋細胞株ＢＴ１２、ＢＴ１６、及びＡ３７５（図２６Ｆ）、又はＧＦＰ＋Ｂ７－Ｈ３$^{陰性}$細胞株Ｎａｌｍ６（図２６Ｇ）の殺滅。図２６Ｈ～図２６Ｋは、左脇腹にＡ３７５細胞が移植されたＮＳＧマウスにおけるＢ７－Ｈ３　ＣＡＲ　Ｔ細胞のインビボ試験を示す。大部分の動物における侵襲性腫瘍成長のために、実験を２５日目に中止した。（図２６Ｈ）実験設計。腫瘍接種後１３日目に、腫瘍体積をカリパスを使用して測定した。腫瘍負荷に基づいて、マウスを５つの群（群当たりｎ＝４～５匹のマウス）にステージングしたので、群間で負荷中央値に差はなかった。ステージング後、マウスに、非形質導入又はＢ７－Ｈ３　ＣＡＲ及び対照遺伝子ｔＮＧＦＲ若しくはＬＴＢＲのいずれかでの形質導入のいずれかの、ヒトＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞の１：１混合を注射した。高用量＝マウス当たり５００万個のＴ細胞、低用量＝マウス当

たり１００万個のＴ細胞。（図２６Ｉ）腫瘍移植後の体重変化。（図２６Ｊ）群当たりの平均腫瘍サイズ。マウスを試験から除外し、腫瘍が２００ｍｍ$^3$体積を超えると、又は試験設計に対して盲検化された獣医の裁量で安楽死させた。（図２６Ｋ）個別のマウスにおける腫瘍サイズ。

【図２６Ｄ】ＬＴＢＲ共送達がＢ７－Ｈ３　ＣＡＲ　Ｔ細胞の抗腫瘍活性を改善すること示す。図２６Ａは、形質導入及び非形質導入Ｔ細胞の分化（ネイティブ：ＣＤ４５ＲＯ－ＣＣＲ７＋、セントラルメモリー：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７＋、エフェクターメモリー：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７－、エフェクター：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７－）．表面マーカーＣＤ５４（図２６Ｂ）及びＣＤ７４（図２６Ｃ）の発現。ｎ＝３。操作されたＴ細胞のＢ７－Ｈ３＋細胞株ＢＴ１２、ＢＴ１６、及びＡ３７５、並びにＢ７－Ｈ３$^{陰性}$細胞株Ｎａｌｍ６との一晩の共インキュベーション後のＩＦＮγ（図２６Ｄ）又はＩＬ２（図２６Ｅ）の分泌。ｎ＝３。操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との２：１のＴ細胞対がん細胞比での共インキュベーション後のＧＦＰ＋Ｂ７－Ｈ３＋細胞株ＢＴ１２、ＢＴ１６、及びＡ３７５（図２６Ｆ）、又はＧＦＰ＋Ｂ７－Ｈ３$^{陰性}$細胞株Ｎａｌｍ６（図２６Ｇ）の殺滅。図２６Ｈ～図２６Ｋは、左脇腹にＡ３７５細胞が移植されたＮＳＧマウスにおけるＢ７－Ｈ３　ＣＡＲ　Ｔ細胞のインビボ試験を示す。大部分の動物における侵襲性腫瘍成長のために、実験を２５日目に中止した。（図２６Ｈ）実験設計。腫瘍接種後１３日目に、腫瘍体積をカリパスを使用して測定した。腫瘍負荷に基づいて、マウスを５つの群（群当たりｎ＝４～５匹のマウス）にステージングしたので、群間で負荷中央値に差はなかった。ステージング後、マウスに、非形質導入又はＢ７－Ｈ３　ＣＡＲ及び対照遺伝子ｔＮＧＦＲ若しくはＬＴＢＲのいずれかでの形質導入のいずれかの、ヒトＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞の１：１混合を注射した。高用量＝マウス当たり５００万個のＴ細胞、低用量＝マウス当たり１００万個のＴ細胞。（図２６Ｉ）腫瘍移植後の体重変化。（図２６Ｊ）群当たりの平均腫瘍サイズ。マウスを試験から除外し、腫瘍が２００ｍｍ$^3$体積を超えると、又は試験設計に対して盲検化された獣医の裁量で安楽死させた。（図２６Ｋ）個別のマウスにおける腫瘍サイズ。

【図２６Ｅ】ＬＴＢＲ共送達がＢ７－Ｈ３　ＣＡＲ　Ｔ細胞の抗腫瘍活性を改善すること示す。図２６Ａは、形質導入及び非形質導入Ｔ細胞の分化（ネイティブ：ＣＤ４５ＲＯ－ＣＣＲ７＋、セントラルメモリー：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７＋、エフェクターメモリー：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７－、エフェクター：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７－）．表面マーカーＣＤ５４（図２６Ｂ）及びＣＤ７４（図２６Ｃ）の発現。ｎ＝３。操作されたＴ細胞のＢ７－Ｈ３＋細胞株ＢＴ１２、ＢＴ１６、及びＡ３７５、並びにＢ７－Ｈ３$^{陰性}$細胞株Ｎａｌｍ６との一晩の共インキュベーション後のＩＦＮγ（図２６Ｄ）又はＩＬ２（図２６Ｅ）の分泌。ｎ＝３。操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との２：１のＴ細胞対がん細胞比での共インキュベーション後のＧＦＰ＋Ｂ７－Ｈ３＋細胞株ＢＴ１２、ＢＴ１６、及びＡ３７５（図２６Ｆ）、又はＧＦＰ＋Ｂ７－Ｈ３$^{陰性}$細胞株Ｎａｌｍ６（図２６Ｇ）の殺滅。図２６Ｈ～図２６Ｋは、左脇腹にＡ３７５細胞が移植されたＮＳＧマウスにおけるＢ７－Ｈ３　ＣＡＲ　Ｔ細胞のインビボ試験を示す。大部分の動物における侵襲性腫瘍成長のために、実験を２５日目に中止した。（図２６Ｈ）実験設計。腫瘍接種後１３日目に、腫瘍体積をカリパスを使用して測定した。腫瘍負荷に基づいて、マウスを５つの群（群当たりｎ＝４～５匹のマウス）にステージングしたので、群間で負荷中央値に差はなかった。ステージング後、マウスに、非形質導入又はＢ７－Ｈ３　ＣＡＲ及び対照遺伝子ｔＮＧＦＲ若しくはＬＴＢＲのいずれかでの形質導入のいずれかの、ヒトＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞の１：１混合を注射した。高用量＝マウス当たり５００万個のＴ細胞、低用量＝マウス当たり１００万個のＴ細胞。（図２６Ｉ）腫瘍移植後の体重変化。（図２６Ｊ）群当たりの平均腫瘍サイズ。マウスを試験から除外し、腫瘍が２００ｍｍ$^3$体積を超えると、又は試験設計に対して盲検化された獣医の裁量で安楽死させた。（図２６Ｋ）個別のマウスにおける腫瘍サイズ。

【図２６Ｆ】ＬＴＢＲ共送達がＢ７－Ｈ３　ＣＡＲ　Ｔ細胞の抗腫瘍活性を改善すること示す。図２６Ａは、形質導入及び非形質導入Ｔ細胞の分化（ネイティブ：ＣＤ４５ＲＯ－

ＣＣＲ７＋、セントラルメモリー：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７＋、エフェクターメモリー：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７－、エフェクター：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７－）．表面マーカーＣＤ５４（図２６Ｂ）及びＣＤ７４（図２６Ｃ）の発現。ｎ＝３。操作されたＴ細胞のＢ７－Ｈ３＋細胞株ＢＴ１２、ＢＴ１６、及びＡ３７５、並びにＢ７－Ｈ３$^{陰性}$細胞株Ｎａｌｍ６との一晩の共インキュベーション後のＩＦＮγ（図２６Ｄ）又はＩＬ２（図２６Ｅ）の分泌。ｎ＝３。操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との２：１のＴ細胞対がん細胞比での共インキュベーション後のＧＦＰ＋Ｂ７－Ｈ３＋細胞株ＢＴ１２、ＢＴ１６、及びＡ３７５（図２６Ｆ）、又はＧＦＰ＋Ｂ７－Ｈ３$^{陰性}$細胞株Ｎａｌｍ６（図２６Ｇ）の殺滅。図２６Ｈ～図２６Ｋは、左脇腹にＡ３７５細胞が移植されたＮＳＧマウスにおけるＢ７－Ｈ３　ＣＡＲ　Ｔ細胞のインビボ試験を示す。大部分の動物における侵襲性腫瘍成長のために、実験を２５日目に中止した。（図２６Ｈ）実験設計。腫瘍接種後１３日目に、腫瘍体積をカリパスを使用して測定した。腫瘍負荷に基づいて、マウスを５つの群（群当たりｎ＝４～５匹のマウス）にステージングしたので、群間で負荷中央値に差はなかった。ステージング後、マウスに、非形質導入又はＢ７－Ｈ３　ＣＡＲ及び対照遺伝子ｔＮＧＦＲ若しくはＬＴＢＲのいずれかでの形質導入のいずれかの、ヒトＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞の１：１混合を注射した。高用量＝マウス当たり５００万個のＴ細胞、低用量＝マウス当たり１００万個のＴ細胞。（図２６Ｉ）腫瘍移植後の体重変化。（図２６Ｊ）群当たりの平均腫瘍サイズ。マウスを試験から除外し、腫瘍が２００ｍｍ$^{3}$体積を超えると、又は試験設計に対して盲検化された獣医の裁量で安楽死させた。（図２６Ｋ）個別のマウスにおける腫瘍サイズ。

【図２６Ｇ】ＬＴＢＲ共送達がＢ７－Ｈ３　ＣＡＲ　Ｔ細胞の抗腫瘍活性を改善すること示す。図２６Ａは、形質導入及び非形質導入Ｔ細胞の分化（ネイティブ：ＣＤ４５ＲＯ－ＣＣＲ７＋、セントラルメモリー：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７＋、エフェクターメモリー：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７－、エフェクター：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７－）．表面マーカーＣＤ５４（図２６Ｂ）及びＣＤ７４（図２６Ｃ）の発現。ｎ＝３。操作されたＴ細胞のＢ７－Ｈ３＋細胞株ＢＴ１２、ＢＴ１６、及びＡ３７５、並びにＢ７－Ｈ３$^{陰性}$細胞株Ｎａｌｍ６との一晩の共インキュベーション後のＩＦＮγ（図２６Ｄ）又はＩＬ２（図２６Ｅ）の分泌。ｎ＝３。操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との２：１のＴ細胞対がん細胞比での共インキュベーション後のＧＦＰ＋Ｂ７－Ｈ３＋細胞株ＢＴ１２、ＢＴ１６、及びＡ３７５（図２６Ｆ）、又はＧＦＰ＋Ｂ７－Ｈ３$^{陰性}$細胞株Ｎａｌｍ６（図２６Ｇ）の殺滅。図２６Ｈ～図２６Ｋは、左脇腹にＡ３７５細胞が移植されたＮＳＧマウスにおけるＢ７－Ｈ３　ＣＡＲ　Ｔ細胞のインビボ試験を示す。大部分の動物における侵襲性腫瘍成長のために、実験を２５日目に中止した。（図２６Ｈ）実験設計。腫瘍接種後１３日目に、腫瘍体積をカリパスを使用して測定した。腫瘍負荷に基づいて、マウスを５つの群（群当たりｎ＝４～５匹のマウス）にステージングしたので、群間で負荷中央値に差はなかった。ステージング後、マウスに、非形質導入又はＢ７－Ｈ３　ＣＡＲ及び対照遺伝子ｔＮＧＦＲ若しくはＬＴＢＲのいずれかでの形質導入のいずれかの、ヒトＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞の１：１混合を注射した。高用量＝マウス当たり５００万個のＴ細胞、低用量＝マウス当たり１００万個のＴ細胞。（図２６Ｉ）腫瘍移植後の体重変化。（図２６Ｊ）群当たりの平均腫瘍サイズ。マウスを試験から除外し、腫瘍が２００ｍｍ$^{3}$体積を超えると、又は試験設計に対して盲検化された獣医の裁量で安楽死させた。（図２６Ｋ）個別のマウスにおける腫瘍サイズ。

【図２６Ｈ】ＬＴＢＲ共送達がＢ７－Ｈ３　ＣＡＲ　Ｔ細胞の抗腫瘍活性を改善すること示す。図２６Ａは、形質導入及び非形質導入Ｔ細胞の分化（ネイティブ：ＣＤ４５ＲＯ－ＣＣＲ７＋、セントラルメモリー：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７＋、エフェクターメモリー：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７－、エフェクター：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７－）．表面マーカーＣＤ５４（図２６Ｂ）及びＣＤ７４（図２６Ｃ）の発現。ｎ＝３。操作されたＴ細胞のＢ７－Ｈ３＋細胞株ＢＴ１２、ＢＴ１６、及びＡ３７５、並びにＢ７－Ｈ３$^{陰性}$細胞株Ｎａｌｍ６との一晩の共インキュベーション後のＩＦＮγ（図２６Ｄ）又はＩＬ２（図２６Ｅ）の分泌。ｎ＝３。操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との２：１のＴ細胞対がん細胞比で

の共インキュベーション後のＧＦＰ＋Ｂ７－Ｈ３＋細胞株ＢＴ１２、ＢＴ１６、及びＡ３７５（図２６Ｆ）、又はＧＦＰ＋Ｂ７－Ｈ３$^{陰性}$細胞株Ｎａｌｍ６（図２６Ｇ）の殺滅。図２６Ｈ～図２６Ｋは、左脇腹にＡ３７５細胞が移植されたＮＳＧマウスにおけるＢ７－Ｈ３　ＣＡＲ　Ｔ細胞のインビボ試験を示す。大部分の動物における侵襲性腫瘍成長のために、実験を２５日目に中止した。（図２６Ｈ）実験設計。腫瘍接種後１３日目に、腫瘍体積をカリパスを使用して測定した。腫瘍負荷に基づいて、マウスを５つの群（群当たりｎ＝４～５匹のマウス）にステージングしたので、群間で負荷中央値に差はなかった。ステージング後、マウスに、非形質導入又はＢ７－Ｈ３　ＣＡＲ及び対照遺伝子ｔＮＧＦＲ若しくはＬＴＢＲのいずれかでの形質導入のいずれかの、ヒトＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞の１：１混合を注射した。高用量＝マウス当たり５００万個のＴ細胞、低用量＝マウス当たり１００万個のＴ細胞。（図２６Ｉ）腫瘍移植後の体重変化。（図２６Ｊ）群当たりの平均腫瘍サイズ。マウスを試験から除外し、腫瘍が２００ｍｍ$^{3}$体積を超えると、又は試験設計に対して盲検化された獣医の裁量で安楽死させた。（図２６Ｋ）個別のマウスにおける腫瘍サイズ。

【図２６Ｉ】ＬＴＢＲ共送達がＢ７－Ｈ３　ＣＡＲ　Ｔ細胞の抗腫瘍活性を改善すること示す。図２６Ａは、形質導入及び非形質導入Ｔ細胞の分化（ネイティブ：ＣＤ４５ＲＯ－ＣＣＲ７＋、セントラルメモリー：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７＋、エフェクターメモリー：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７－、エフェクター：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７－）．表面マーカーＣＤ５４（図２６Ｂ）及びＣＤ７４（図２６Ｃ）の発現。ｎ＝３。操作されたＴ細胞のＢ７－Ｈ３＋細胞株ＢＴ１２、ＢＴ１６、及びＡ３７５、並びにＢ７－Ｈ３$^{陰性}$細胞株Ｎａｌｍ６との一晩の共インキュベーション後のＩＦＮγ（図２６Ｄ）又はＩＬ２（図２６Ｅ）の分泌。ｎ＝３。操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との２：１のＴ細胞対がん細胞比での共インキュベーション後のＧＦＰ＋Ｂ７－Ｈ３＋細胞株ＢＴ１２、ＢＴ１６、及びＡ３７５（図２６Ｆ）、又はＧＦＰ＋Ｂ７－Ｈ３$^{陰性}$細胞株Ｎａｌｍ６（図２６Ｇ）の殺滅。図２６Ｈ～図２６Ｋは、左脇腹にＡ３７５細胞が移植されたＮＳＧマウスにおけるＢ７－Ｈ３　ＣＡＲ　Ｔ細胞のインビボ試験を示す。大部分の動物における侵襲性腫瘍成長のために、実験を２５日目に中止した。（図２６Ｈ）実験設計。腫瘍接種後１３日目に、腫瘍体積をカリパスを使用して測定した。腫瘍負荷に基づいて、マウスを５つの群（群当たりｎ＝４～５匹のマウス）にステージングしたので、群間で負荷中央値に差はなかった。ステージング後、マウスに、非形質導入又はＢ７－Ｈ３　ＣＡＲ及び対照遺伝子ｔＮＧＦＲ若しくはＬＴＢＲのいずれかでの形質導入のいずれかの、ヒトＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞の１：１混合を注射した。高用量＝マウス当たり５００万個のＴ細胞、低用量＝マウス当たり１００万個のＴ細胞。（図２６Ｉ）腫瘍移植後の体重変化。（図２６Ｊ）群当たりの平均腫瘍サイズ。マウスを試験から除外し、腫瘍が２００ｍｍ$^{3}$体積を超えると、又は試験設計に対して盲検化された獣医の裁量で安楽死させた。（図２６Ｋ）個別のマウスにおける腫瘍サイズ。

【図２６Ｊ】ＬＴＢＲ共送達がＢ７－Ｈ３　ＣＡＲ　Ｔ細胞の抗腫瘍活性を改善すること示す。図２６Ａは、形質導入及び非形質導入Ｔ細胞の分化（ネイティブ：ＣＤ４５ＲＯ－ＣＣＲ７＋、セントラルメモリー：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７＋、エフェクターメモリー：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７－、エフェクター：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７－）．表面マーカーＣＤ５４（図２６Ｂ）及びＣＤ７４（図２６Ｃ）の発現。ｎ＝３。操作されたＴ細胞のＢ７－Ｈ３＋細胞株ＢＴ１２、ＢＴ１６、及びＡ３７５、並びにＢ７－Ｈ３$^{陰性}$細胞株Ｎａｌｍ６との一晩の共インキュベーション後のＩＦＮγ（図２６Ｄ）又はＩＬ２（図２６Ｅ）の分泌。ｎ＝３。操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との２：１のＴ細胞対がん細胞比での共インキュベーション後のＧＦＰ＋Ｂ７－Ｈ３＋細胞株ＢＴ１２、ＢＴ１６、及びＡ３７５（図２６Ｆ）、又はＧＦＰ＋Ｂ７－Ｈ３$^{陰性}$細胞株Ｎａｌｍ６（図２６Ｇ）の殺滅。図２６Ｈ～図２６Ｋは、左脇腹にＡ３７５細胞が移植されたＮＳＧマウスにおけるＢ７－Ｈ３　ＣＡＲ　Ｔ細胞のインビボ試験を示す。大部分の動物における侵襲性腫瘍成長のために、実験を２５日目に中止した。（図２６Ｈ）実験設計。腫瘍接種後１３日目に、腫瘍体積をカリパスを使用して測定した。腫瘍負荷に基づいて、マウスを５つの群（群当たり

ｎ＝４～５匹のマウス）にステージングしたので、群間で負荷中央値に差はなかった。ステージング後、マウスに、非形質導入又はＢ７－Ｈ３　ＣＡＲ及び対照遺伝子ｔＮＧＦＲ若しくはＬＴＢＲのいずれかでの形質導入のいずれかの、ヒトＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞の１：１混合を注射した。高用量＝マウス当たり５００万個のＴ細胞、低用量＝マウス当たり１００万個のＴ細胞。（図２６Ｉ）腫瘍移植後の体重変化。（図２６Ｊ）群当たりの平均腫瘍サイズ。マウスを試験から除外し、腫瘍が２００ｍｍ$^3$体積を超えると、又は試験設計に対して盲検化された獣医の裁量で安楽死させた。（図２６Ｋ）個別のマウスにおける腫瘍サイズ。

【図２６Ｋ】ＬＴＢＲ共送達がＢ７－Ｈ３　ＣＡＲ　Ｔ細胞の抗腫瘍活性を改善すること示す。図２６Ａは、形質導入及び非形質導入Ｔ細胞の分化（ネイティブ：ＣＤ４５ＲＯ－ＣＣＲ７＋、セントラルメモリー：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７＋、エフェクターメモリー：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７－、エフェクター：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７－）．表面マーカーＣＤ５４（図２６Ｂ）及びＣＤ７４（図２６Ｃ）の発現。ｎ＝３。操作されたＴ細胞のＢ７－Ｈ３＋細胞株ＢＴ１２、ＢＴ１６、及びＡ３７５、並びにＢ７－Ｈ３$^{陰性}$細胞株Ｎａｌｍ６との一晩の共インキュベーション後のＩＦＮγ（図２６Ｄ）又はＩＬ２（図２６Ｅ）の分泌。ｎ＝３。操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との２：１のＴ細胞対がん細胞比での共インキュベーション後のＧＦＰ＋Ｂ７－Ｈ３＋細胞株ＢＴ１２、ＢＴ１６、及びＡ３７５（図２６Ｆ）、又はＧＦＰ＋Ｂ７－Ｈ３$^{陰性}$細胞株Ｎａｌｍ６（図２６Ｇ）の殺滅。図２６Ｈ～図２６Ｋは、左脇腹にＡ３７５細胞が移植されたＮＳＧマウスにおけるＢ７－Ｈ３　ＣＡＲ　Ｔ細胞のインビボ試験を示す。大部分の動物における侵襲性腫瘍成長のために、実験を２５日目に中止した。（図２６Ｈ）実験設計。腫瘍接種後１３日目に、腫瘍体積をカリパスを使用して測定した。腫瘍負荷に基づいて、マウスを５つの群（群当たりｎ＝４～５匹のマウス）にステージングしたので、群間で負荷中央値に差はなかった。ステージング後、マウスに、非形質導入又はＢ７－Ｈ３　ＣＡＲ及び対照遺伝子ｔＮＧＦＲ若しくはＬＴＢＲのいずれかでの形質導入のいずれかの、ヒトＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞の１：１混合を注射した。高用量＝マウス当たり５００万個のＴ細胞、低用量＝マウス当たり１００万個のＴ細胞。（図２６Ｉ）腫瘍移植後の体重変化。（図２６Ｊ）群当たりの平均腫瘍サイズ。マウスを試験から除外し、腫瘍が２００ｍｍ$^3$体積を超えると、又は試験設計に対して盲検化された獣医の裁量で安楽死させた。（図２６Ｋ）個別のマウスにおける腫瘍サイズ。

【図２７Ａ】切断ＬＴＢＲ細胞内尾部とのＣＡＲ融合を示す。（図２７Ａ）ＬＴＢＲシグナル伝達尾部内の機能的エレメントの文献に基づくアノテーション。数字は、ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｕｎｉｐｒｏｔ．ｏｒｇ／ｕｎｉｐｒｏｔｋｂ／Ｐ３６９４１に従ったアミノ酸ナンバリングを示す。（図２７Ｂ）１９－２８－ｚ　ＣＡＲのＣ末端へのＬＴＢＲ細胞内尾部の融合を示す概略図。細胞内尾部のＶ１～Ｖ９バリアントについて、破線は、ＬＴＢＲタンパク質のどの部分がＣＡＲとの融合に含まれたかを示す。全ての配列（アミノ酸及びタンパク質）は、配列表に列挙される。（図２７Ｃ）形質導入Ｔ細胞における１９－２８－ｚ　ＣＡＲの表面発現。（図２７Ｄ）形質導入及び非形質導入Ｔ細胞の分化（ナイーブ：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７＋、セントラルメモリー：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７＋、エフェクターメモリー：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７－、エフェクター：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７－）．（図２７Ｅ）ＴＣＦ１の細胞内／核内発現。ＴＣＦ１の相対レベルを、１９－２８－ｚ＋ｔＮＧＦＲ　ＣＡＲ　Ｔ細胞におけるシグナルに対して正規化した。（図２７Ｆ）１９－２８－ｚ＋ｔＮＧＦＲ　ＣＡＲ　Ｔ細胞におけるシグナルに対して正規化された、ＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２７Ｇ）ＣＤ１９＋白血病細胞Ｎａｌｍ６との抗ＣＤ１９　ＣＡＲ　Ｔ細胞の一晩の共インキュベーション時のＩＬ２及びＩＦＮγサイトカインの分泌。分泌されたサイトカインの絶対量を、１９－２８－ｚ＋ｔＮＧＦＲ　ＣＡＲ　Ｔ細胞によって分泌された量に対して正規化された。

【図２７Ｂ】切断ＬＴＢＲ細胞内尾部とのＣＡＲ融合を示す。（図２７Ａ）ＬＴＢＲシグナル伝達尾部内の機能的エレメントの文献に基づくアノテーション。数字は、ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｕｎｉｐｒｏｔ．ｏｒｇ／ｕｎｉｐｒｏｔｋｂ／Ｐ３６９４１に従ったア

ミノ酸ナンバリングを示す。（図２７Ｂ）１９－２８－ｚ　ＣＡＲのＣ末端へのＬＴＢＲ細胞内尾部の融合を示す概略図。細胞内尾部のＶ１～Ｖ９バリアントについて、破線は、ＬＴＢＲタンパク質のどの部分がＣＡＲとの融合に含まれたかを示す。全ての配列（アミノ酸及びタンパク質）は、配列表に列挙される。（図２７Ｃ）形質導入Ｔ細胞における１９－２８－ｚ　ＣＡＲの表面発現。（図２７Ｄ）形質導入及び非形質導入Ｔ細胞の分化（ナイーブ：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７＋、セントラルメモリー：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７＋、エフェクターメモリー：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７－、エフェクター：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７－）．（図２７Ｅ）ＴＣＦ１の細胞内／核内発現。ＴＣＦ１の相対レベルを、１９－２８－ｚ＋ｔＮＧＦＲ　ＣＡＲ　Ｔ細胞におけるシグナルに対して正規化した。（図２７Ｆ）１９－２８－ｚ＋ｔＮＧＦＲ　ＣＡＲ　Ｔ細胞におけるシグナルに対して正規化された、ＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２７Ｇ）ＣＤ１９＋白血病細胞Ｎａｌｍ６との抗ＣＤ１９　ＣＡＲ　Ｔ細胞の一晩の共インキュベーション時のＩＬ２及びＩＦＮγサイトカインの分泌。分泌されたサイトカインの絶対量を、１９－２８－ｚ＋ｔＮＧＦＲ　ＣＡＲ　Ｔ細胞によって分泌された量に対して正規化された。

【図２７Ｃ】切断ＬＴＢＲ細胞内尾部とのＣＡＲ融合を示す。（図２７Ａ）ＬＴＢＲシグナル伝達尾部内の機能的エレメントの文献に基づくアノテーション。数字は、ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｕｎｉｐｒｏｔ．ｏｒｇ／ｕｎｉｐｒｏｔｋｂ／Ｐ３６９４１に従ったアミノ酸ナンバリングを示す。（図２７Ｂ）１９－２８－ｚ　ＣＡＲのＣ末端へのＬＴＢＲ細胞内尾部の融合を示す概略図。細胞内尾部のＶ１～Ｖ９バリアントについて、破線は、ＬＴＢＲタンパク質のどの部分がＣＡＲとの融合に含まれたかを示す。全ての配列（アミノ酸及びタンパク質）は、配列表に列挙される。（図２７Ｃ）形質導入Ｔ細胞における１９－２８－ｚ　ＣＡＲの表面発現。（図２７Ｄ）形質導入及び非形質導入Ｔ細胞の分化（ナイーブ：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７＋、セントラルメモリー：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７＋、エフェクターメモリー：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７－、エフェクター：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７－）．（図２７Ｅ）ＴＣＦ１の細胞内／核内発現。ＴＣＦ１の相対レベルを、１９－２８－ｚ＋ｔＮＧＦＲ　ＣＡＲ　Ｔ細胞におけるシグナルに対して正規化した。（図２７Ｆ）１９－２８－ｚ＋ｔＮＧＦＲ　ＣＡＲ　Ｔ細胞におけるシグナルに対して正規化された、ＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２７Ｇ）ＣＤ１９＋白血病細胞Ｎａｌｍ６との抗ＣＤ１９　ＣＡＲ　Ｔ細胞の一晩の共インキュベーション時のＩＬ２及びＩＦＮγサイトカインの分泌。分泌されたサイトカインの絶対量を、１９－２８－ｚ＋ｔＮＧＦＲ　ＣＡＲ　Ｔ細胞によって分泌された量に対して正規化された。

【図２７Ｄ】切断ＬＴＢＲ細胞内尾部とのＣＡＲ融合を示す。（図２７Ａ）ＬＴＢＲシグナル伝達尾部内の機能的エレメントの文献に基づくアノテーション。数字は、ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｕｎｉｐｒｏｔ．ｏｒｇ／ｕｎｉｐｒｏｔｋｂ／Ｐ３６９４１に従ったアミノ酸ナンバリングを示す。（図２７Ｂ）１９－２８－ｚ　ＣＡＲのＣ末端へのＬＴＢＲ細胞内尾部の融合を示す概略図。細胞内尾部のＶ１～Ｖ９バリアントについて、破線は、ＬＴＢＲタンパク質のどの部分がＣＡＲとの融合に含まれたかを示す。全ての配列（アミノ酸及びタンパク質）は、配列表に列挙される。（図２７Ｃ）形質導入Ｔ細胞における１９－２８－ｚ　ＣＡＲの表面発現。（図２７Ｄ）形質導入及び非形質導入Ｔ細胞の分化（ナイーブ：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７＋、セントラルメモリー：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７＋、エフェクターメモリー：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７－、エフェクター：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７－）．（図２７Ｅ）ＴＣＦ１の細胞内／核内発現。ＴＣＦ１の相対レベルを、１９－２８－ｚ＋ｔＮＧＦＲ　ＣＡＲ　Ｔ細胞におけるシグナルに対して正規化した。（図２７Ｆ）１９－２８－ｚ＋ｔＮＧＦＲ　ＣＡＲ　Ｔ細胞におけるシグナルに対して正規化された、ＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２７Ｇ）ＣＤ１９＋白血病細胞Ｎａｌｍ６との抗ＣＤ１９　ＣＡＲ　Ｔ細胞の一晩の共インキュベーション時のＩＬ２及びＩＦＮγサイトカインの分泌。分泌されたサイトカインの絶対量を、１９－２８－ｚ＋ｔＮＧＦＲ　ＣＡＲ　Ｔ細胞によって分泌された量に対して正規化された。

【図２７Ｅ】切断ＬＴＢＲ細胞内尾部とのＣＡＲ融合を示す。（図２７Ａ）ＬＴＢＲシグナル伝達尾部内の機能的エレメントの文献に基づくアノテーション。数字は、ｈｔｔｐｓ

：／／ｗｗｗ．ｕｎｉｐｒｏｔ．ｏｒｇ／ｕｎｉｐｒｏｔｋｂ／Ｐ３６９４１に従ったアミノ酸ナンバリングを示す。（図２７Ｂ）１９－２８－ｚ　ＣＡＲのＣ末端へのＬＴＢＲ細胞内尾部の融合を示す概略図。細胞内尾部のＶ１～Ｖ９バリアントについて、破線は、ＬＴＢＲタンパク質のどの部分がＣＡＲとの融合に含まれたかを示す。全ての配列（アミノ酸及びタンパク質）は、配列表に列挙される。（図２７Ｃ）形質導入Ｔ細胞における１９－２８－ｚ　ＣＡＲの表面発現。（図２７Ｄ）形質導入及び非形質導入Ｔ細胞の分化（ナイーブ：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７＋、セントラルメモリー：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７＋、エフェクターメモリー：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７－、エフェクター：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７－）．（図２７Ｅ）ＴＣＦ１の細胞内／核内発現。ＴＣＦ１の相対レベルを、１９－２８－ｚ＋ｔＮＧＦＲ　ＣＡＲ　Ｔ細胞におけるシグナルに対して正規化した。（図２７Ｆ）１９－２８－ｚ＋ｔＮＧＦＲ　ＣＡＲ　Ｔ細胞におけるシグナルに対して正規化された、ＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２７Ｇ）ＣＤ１９＋白血病細胞Ｎａｌｍ６との抗ＣＤ１９　ＣＡＲ　Ｔ細胞の一晩の共インキュベーション時のＩＬ２及びＩＦＮγサイトカインの分泌。分泌されたサイトカインの絶対量を、１９－２８－ｚ＋ｔＮＧＦＲ　ＣＡＲ　Ｔ細胞によって分泌された量に対して正規化された。

【図２７Ｆ】切断ＬＴＢＲ細胞内尾部とのＣＡＲ融合を示す。（図２７Ａ）ＬＴＢＲシグナル伝達尾部内の機能的エレメントの文献に基づくアノテーション。数字は、ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｕｎｉｐｒｏｔ．ｏｒｇ／ｕｎｉｐｒｏｔｋｂ／Ｐ３６９４１に従ったアミノ酸ナンバリングを示す。（図２７Ｂ）１９－２８－ｚ　ＣＡＲのＣ末端へのＬＴＢＲ細胞内尾部の融合を示す概略図。細胞内尾部のＶ１～Ｖ９バリアントについて、破線は、ＬＴＢＲタンパク質のどの部分がＣＡＲとの融合に含まれたかを示す。全ての配列（アミノ酸及びタンパク質）は、配列表に列挙される。（図２７Ｃ）形質導入Ｔ細胞における１９－２８－ｚ　ＣＡＲの表面発現。（図２７Ｄ）形質導入及び非形質導入Ｔ細胞の分化（ナイーブ：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７＋、セントラルメモリー：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７＋、エフェクターメモリー：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７－、エフェクター：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７－）．（図２７Ｅ）ＴＣＦ１の細胞内／核内発現。ＴＣＦ１の相対レベルを、１９－２８－ｚ＋ｔＮＧＦＲ　ＣＡＲ　Ｔ細胞におけるシグナルに対して正規化した。（図２７Ｆ）１９－２８－ｚ＋ｔＮＧＦＲ　ＣＡＲ　Ｔ細胞におけるシグナルに対して正規化された、ＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２７Ｇ）ＣＤ１９＋白血病細胞Ｎａｌｍ６との抗ＣＤ１９　ＣＡＲ　Ｔ細胞の一晩の共インキュベーション時のＩＬ２及びＩＦＮγサイトカインの分泌。分泌されたサイトカインの絶対量を、１９－２８－ｚ＋ｔＮＧＦＲ　ＣＡＲ　Ｔ細胞によって分泌された量に対して正規化された。

【図２７Ｇ】切断ＬＴＢＲ細胞内尾部とのＣＡＲ融合を示す。（図２７Ａ）ＬＴＢＲシグナル伝達尾部内の機能的エレメントの文献に基づくアノテーション。数字は、ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｕｎｉｐｒｏｔ．ｏｒｇ／ｕｎｉｐｒｏｔｋｂ／Ｐ３６９４１に従ったアミノ酸ナンバリングを示す。（図２７Ｂ）１９－２８－ｚ　ＣＡＲのＣ末端へのＬＴＢＲ細胞内尾部の融合を示す概略図。細胞内尾部のＶ１～Ｖ９バリアントについて、破線は、ＬＴＢＲタンパク質のどの部分がＣＡＲとの融合に含まれたかを示す。全ての配列（アミノ酸及びタンパク質）は、配列表に列挙される。（図２７Ｃ）形質導入Ｔ細胞における１９－２８－ｚ　ＣＡＲの表面発現。（図２７Ｄ）形質導入及び非形質導入Ｔ細胞の分化（ナイーブ：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７＋、セントラルメモリー：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７＋、エフェクターメモリー：ＣＤ４５ＲＯ＋　ＣＣＲ７－、エフェクター：ＣＤ４５ＲＯ－　ＣＣＲ７－）．（図２７Ｅ）ＴＣＦ１の細胞内／核内発現。ＴＣＦ１の相対レベルを、１９－２８－ｚ＋ｔＮＧＦＲ　ＣＡＲ　Ｔ細胞におけるシグナルに対して正規化した。（図２７Ｆ）１９－２８－ｚ＋ｔＮＧＦＲ　ＣＡＲ　Ｔ細胞におけるシグナルに対して正規化された、ＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２７Ｇ）ＣＤ１９＋白血病細胞Ｎａｌｍ６との抗ＣＤ１９　ＣＡＲ　Ｔ細胞の一晩の共インキュベーション時のＩＬ２及びＩＦＮγサイトカインの分泌。分泌されたサイトカインの絶対量を、１９－２８－ｚ＋ｔＮＧＦＲ　ＣＡＲ　Ｔ細胞によって分泌された量に対して正規化された。

【図２８Ａ】メソテリンを標的とするＣＡＲへのＬＴＢＲシグナル伝達尾部融合を示す。

（図２８Ａ）構築物設計。（図２８Ｂ）形質導入Ｔ細胞上でのＣＡＲ表面発現。（図２８Ｃ）抗原刺激に応答したＣＡＲ　Ｔ細胞増殖。Ｔ細胞を単離し、レンチウイルスで形質導入し、選択した。単離の１４日後、ＣＡＲ　Ｔ細胞をメソテリン＋ＰＤＡＣ細胞株Ｃａｐａｎ－２と１：１比で共インキュベートした（ｎ＝３）。Ｔ細胞を定期的に計数し、分割して０．５×１０$^{6}$細胞／ｍＬ密度に調整した。（図２８Ｄ）１：４のＴ細胞対がん細胞比での操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との共インキュベーション後のＧＦＰ＋メソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株の殺滅。（図２８Ｅ）操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞のメソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株との２４時間の共インキュベーション後のサイトカイン分泌。（図２８Ｆ）操作されたＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。各試料についての染色の蛍光強度中央値は、対応する対照（Ｍｅｓｏ－ＢＢ－ｚ又はＭｅｓｏ－２８－ｚのいずれか）の蛍光強度中央値への減算によって正規化され、試料群の標準偏差によって除算されたｚスコアであった。（図２８Ｇ）操作されたＴ細胞におけるＴＣＦ１の細胞内発現。各試料についての染色の蛍光強度中央値は、対応する対照（Ｍｅｓｏ－ＢＢ－ｚ又はＭｅｓｏ－２８－ｚのいずれか）の蛍光強度中央値への減算によって正規化され、試料群の標準偏差によって除算されたｚスコアであった。（図２８Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８を使用する操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞汎Ｔ細胞刺激の２４時間共インキュベーション後のサイトカイン分泌。（図２８Ｉ）２つのレンチウイルス粒子でのＴ細胞の連続共形質導入を示す概略図であり、一方はメソテリンを標的とするＣＡＲをコードし、他方は天然全長ＬＴＢＲ、又はＬＴＢＲ細胞内ドメインのＣＡＲとの融合をコードする。（図２８Ｊ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＣＡＲ表面発現。（図２８Ｋ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＬＴＢＲ表面発現。（図２８Ｌ）対応する非形質導入Ｔ細胞に対して正規化された、連続形質導入ＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２８Ｍ、図２８Ｎ）連続形質導入ＣＡＲ　Ｔ細胞のメソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株との２４時間共インキュベーション後のＩＦＮγ（図２８Ｍ）又はＩＬ２（図２８Ｎ）分泌。

【図２８Ｂ】メソテリンを標的とするＣＡＲへのＬＴＢＲシグナル伝達尾部融合を示す。

（図２８Ａ）構築物設計。（図２８Ｂ）形質導入Ｔ細胞上でのＣＡＲ表面発現。（図２８Ｃ）抗原刺激に応答したＣＡＲ　Ｔ細胞増殖。Ｔ細胞を単離し、レンチウイルスで形質導入し、選択した。単離の１４日後、ＣＡＲ　Ｔ細胞をメソテリン＋ＰＤＡＣ細胞株Ｃａｐａｎ－２と１：１比で共インキュベートした（ｎ＝３）。Ｔ細胞を定期的に計数し、分割して０．５×１０$^{6}$細胞／ｍＬ密度に調整した。（図２８Ｄ）１：４のＴ細胞対がん細胞比での操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との共インキュベーション後のＧＦＰ＋メソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株の殺滅。（図２８Ｅ）操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞のメソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株との２４時間の共インキュベーション後のサイトカイン分泌。（図２８Ｆ）操作されたＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。各試料についての染色の蛍光強度中央値は、対応する対照（Ｍｅｓｏ－ＢＢ－ｚ又はＭｅｓｏ－２８－ｚのいずれか）の蛍光強度中央値への減算によって正規化され、試料群の標準偏差によって除算されたｚスコアであった。（図２８Ｇ）操作されたＴ細胞におけるＴＣＦ１の細胞内発現。各試料についての染色の蛍光強度中央値は、対応する対照（Ｍｅｓｏ－ＢＢ－ｚ又はＭｅｓｏ－２８－ｚのいずれか）の蛍光強度中央値への減算によって正規化され、試料群の標準偏差によって除算されたｚスコアであった。（図２８Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８を使用する操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞汎Ｔ細胞刺激の２４時間共インキュベーション後のサイトカイン分泌。（図２８Ｉ）２つのレンチウイルス粒子でのＴ細胞の連続共形質導入を示す概略図であり、一方はメソテリンを標的とするＣＡＲをコードし、他方は天然全長ＬＴＢＲ、又はＬＴＢＲ細胞内ドメインのＣＡＲとの融合をコードする。（図２８Ｊ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＣＡＲ表面発現。（図２８Ｋ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＬＴＢＲ表面発現。（図２８Ｌ）対応する非形質導入Ｔ細胞に対して正規化された、連続形質導入ＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２８Ｍ、図２８Ｎ）連続形質導入ＣＡＲ　Ｔ細胞のメソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株との２４時間共インキュベーション後のＩＦＮγ（図２８Ｍ）又はＩＬ２（図２８Ｎ）分泌。

【図２８Ｃ】メソテリンを標的とするＣＡＲへのＬＴＢＲシグナル伝達尾部融合を示す。

（図２８Ａ）構築物設計。（図２８Ｂ）形質導入Ｔ細胞上でのＣＡＲ表面発現。（図２８Ｃ）抗原刺激に応答したＣＡＲ　Ｔ細胞増殖。Ｔ細胞を単離し、レンチウイルスで形質導入し、選択した。単離の１４日後、ＣＡＲ　Ｔ細胞をメソテリン＋ＰＤＡＣ細胞株Ｃａｐａｎ－２と１：１比で共インキュベートした（ｎ＝３）。Ｔ細胞を定期的に計数し、分割して０．５×１０$^{6}$細胞／ｍＬ密度に調整した。（図２８Ｄ）１：４のＴ細胞対がん細胞比での操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との共インキュベーション後のＧＦＰ＋メソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株の殺滅。（図２８Ｅ）操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞のメソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株との２４時間の共インキュベーション後のサイトカイン分泌。（図２８Ｆ）操作されたＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。各試料についての染色の蛍光強度中央値は、対応する対照（Ｍｅｓｏ－ＢＢ－ｚ又はＭｅｓｏ－２８－ｚのいずれか）の蛍光強度中央値への減算によって正規化され、試料群の標準偏差によって除算されたｚスコアであった。（図２８Ｇ）操作されたＴ細胞におけるＴＣＦ１の細胞内発現。各試料についての染色の蛍光強度中央値は、対応する対照（Ｍｅｓｏ－ＢＢ－ｚ又はＭｅｓｏ－２８－ｚのいずれか）の蛍光強度中央値への減算によって正規化され、試料群の標準偏差によって除算されたｚスコアであった。（図２８Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８を使用する操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞汎Ｔ細胞刺激の２４時間共インキュベーション後のサイトカイン分泌。（図２８Ｉ）２つのレンチウイルス粒子でのＴ細胞の連続共形質導入を示す概略図であり、一方はメソテリンを標的とするＣＡＲをコードし、他方は天然全長ＬＴＢＲ、又はＬＴＢＲ細胞内ドメインのＣＡＲとの融合をコードする。（図２８Ｊ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＣＡＲ表面発現。（図２８Ｋ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＬＴＢＲ表面発現。（図２８Ｌ）対応する非形質導入Ｔ細胞に対して正規化された、連続形質導入ＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２８Ｍ、図２８Ｎ）連続形質導入ＣＡＲ　Ｔ細胞のメソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株との２４時間共インキュベーション後のＩＦＮγ（図２８Ｍ）又はＩＬ２（図２８Ｎ）分泌。

【図２８Ｄ】メソテリンを標的とするＣＡＲへのＬＴＢＲシグナル伝達尾部融合を示す。

（図２８Ａ）構築物設計。（図２８Ｂ）形質導入Ｔ細胞上でのＣＡＲ表面発現。（図２８Ｃ）抗原刺激に応答したＣＡＲ　Ｔ細胞増殖。Ｔ細胞を単離し、レンチウイルスで形質導入し、選択した。単離の１４日後、ＣＡＲ　Ｔ細胞をメソテリン＋ＰＤＡＣ細胞株Ｃａｐａｎ－２と１：１比で共インキュベートした（ｎ＝３）。Ｔ細胞を定期的に計数し、分割して０．５×１０$^{6}$細胞／ｍＬ密度に調整した。（図２８Ｄ）１：４のＴ細胞対がん細胞比での操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との共インキュベーション後のＧＦＰ＋メソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株の殺滅。（図２８Ｅ）操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞のメソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株との２４時間の共インキュベーション後のサイトカイン分泌。（図２８Ｆ）操作されたＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。各試料についての染色の蛍光強度中央値は、対応する対照（Ｍｅｓｏ－ＢＢ－ｚ又はＭｅｓｏ－２８－ｚのいずれか）の蛍光強度中央値への減算によって正規化され、試料群の標準偏差によって除算されたｚスコアであった。（図２８Ｇ）操作されたＴ細胞におけるＴＣＦ１の細胞内発現。各試料についての染色の蛍光強度中央値は、対応する対照（Ｍｅｓｏ－ＢＢ－ｚ又はＭｅｓｏ－２８－ｚのいずれか）の蛍光強度中央値への減算によって正規化され、試料群の標準偏差によって除算されたｚスコアであった。（図２８Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８を使用する操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞汎Ｔ細胞刺激の２４時間共インキュベーション後のサイトカイン分泌。（図２８Ｉ）２つのレンチウイルス粒子でのＴ細胞の連続共形質導入を示す概略図であり、一方はメソテリンを標的とするＣＡＲをコードし、他方は天然全長ＬＴＢＲ、又はＬＴＢＲ細胞内ドメインのＣＡＲとの融合をコードする。（図２８Ｊ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＣＡＲ表面発現。（図２８Ｋ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＬＴＢＲ表面発現。（図２８Ｌ）対応する非形質導入Ｔ細胞に対して正規化された、連続形質導入ＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２８Ｍ、図２８Ｎ）連続形質導入ＣＡＲ　Ｔ細胞のメソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株との２４時間共インキュベーション後のＩＦＮγ（図２８Ｍ）又はＩＬ２（図２８Ｎ）分泌。

【図２８Ｅ】メソテリンを標的とするＣＡＲへのＬＴＢＲシグナル伝達尾部融合を示す。

（図２８Ａ）構築物設計。（図２８Ｂ）形質導入Ｔ細胞上でのＣＡＲ表面発現。（図２８Ｃ）抗原刺激に応答したＣＡＲ　Ｔ細胞増殖。Ｔ細胞を単離し、レンチウイルスで形質導入し、選択した。単離の１４日後、ＣＡＲ　Ｔ細胞をメソテリン＋ＰＤＡＣ細胞株Ｃａｐａｎ－２と１：１比で共インキュベートした（ｎ＝３）。Ｔ細胞を定期的に計数し、分割して０．５×１０$^{6}$細胞／ｍＬ密度に調整した。（図２８Ｄ）１：４のＴ細胞対がん細胞比での操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との共インキュベーション後のＧＦＰ＋メソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株の殺滅。（図２８Ｅ）操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞のメソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株との２４時間の共インキュベーション後のサイトカイン分泌。（図２８Ｆ）操作されたＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。各試料についての染色の蛍光強度中央値は、対応する対照（Ｍｅｓｏ－ＢＢ－ｚ又はＭｅｓｏ－２８－ｚのいずれか）の蛍光強度中央値への減算によって正規化され、試料群の標準偏差によって除算されたｚスコアであった。（図２８Ｇ）操作されたＴ細胞におけるＴＣＦ１の細胞内発現。各試料についての染色の蛍光強度中央値は、対応する対照（Ｍｅｓｏ－ＢＢ－ｚ又はＭｅｓｏ－２８－ｚのいずれか）の蛍光強度中央値への減算によって正規化され、試料群の標準偏差によって除算されたｚスコアであった。（図２８Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８を使用する操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞汎Ｔ細胞刺激の２４時間共インキュベーション後のサイトカイン分泌。（図２８Ｉ）２つのレンチウイルス粒子でのＴ細胞の連続共形質導入を示す概略図であり、一方はメソテリンを標的とするＣＡＲをコードし、他方は天然全長ＬＴＢＲ、又はＬＴＢＲ細胞内ドメインのＣＡＲとの融合をコードする。（図２８Ｊ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＣＡＲ表面発現。（図２８Ｋ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＬＴＢＲ表面発現。（図２８Ｌ）対応する非形質導入Ｔ細胞に対して正規化された、連続形質導入ＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２８Ｍ、図２８Ｎ）連続形質導入ＣＡＲ　Ｔ細胞のメソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株との２４時間共インキュベーション後のＩＦＮγ（図２８Ｍ）又はＩＬ２（図２８Ｎ）分泌。

【図２８Ｆ】メソテリンを標的とするＣＡＲへのＬＴＢＲシグナル伝達尾部融合を示す。

（図２８Ａ）構築物設計。（図２８Ｂ）形質導入Ｔ細胞上でのＣＡＲ表面発現。（図２８Ｃ）抗原刺激に応答したＣＡＲ　Ｔ細胞増殖。Ｔ細胞を単離し、レンチウイルスで形質導入し、選択した。単離の１４日後、ＣＡＲ　Ｔ細胞をメソテリン＋ＰＤＡＣ細胞株Ｃａｐａｎ－２と１：１比で共インキュベートした（ｎ＝３）。Ｔ細胞を定期的に計数し、分割して０．５×１０$^{6}$細胞／ｍＬ密度に調整した。（図２８Ｄ）１：４のＴ細胞対がん細胞比での操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との共インキュベーション後のＧＦＰ＋メソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株の殺滅。（図２８Ｅ）操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞のメソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株との２４時間の共インキュベーション後のサイトカイン分泌。（図２８Ｆ）操作されたＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。各試料についての染色の蛍光強度中央値は、対応する対照（Ｍｅｓｏ－ＢＢ－ｚ又はＭｅｓｏ－２８－ｚのいずれか）の蛍光強度中央値への減算によって正規化され、試料群の標準偏差によって除算されたｚスコアであった。（図２８Ｇ）操作されたＴ細胞におけるＴＣＦ１の細胞内発現。各試料についての染色の蛍光強度中央値は、対応する対照（Ｍｅｓｏ－ＢＢ－ｚ又はＭｅｓｏ－２８－ｚのいずれか）の蛍光強度中央値への減算によって正規化され、試料群の標準偏差によって除算されたｚスコアであった。（図２８Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８を使用する操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞汎Ｔ細胞刺激の２４時間共インキュベーション後のサイトカイン分泌。（図２８Ｉ）２つのレンチウイルス粒子でのＴ細胞の連続共形質導入を示す概略図であり、一方はメソテリンを標的とするＣＡＲをコードし、他方は天然全長ＬＴＢＲ、又はＬＴＢＲ細胞内ドメインのＣＡＲとの融合をコードする。（図２８Ｊ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＣＡＲ表面発現。（図２８Ｋ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＬＴＢＲ表面発現。（図２８Ｌ）対応する非形質導入Ｔ細胞に対して正規化された、連続形質導入ＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２８Ｍ、図２８Ｎ）連続形質導入ＣＡＲ　Ｔ細胞のメソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株との２４時間共インキュベーション後のＩＦＮγ（図２８Ｍ）又はＩＬ２（図２８Ｎ）分泌。

【図２８Ｇ】メソテリンを標的とするＣＡＲへのＬＴＢＲシグナル伝達尾部融合を示す。

（図２８Ａ）構築物設計。（図２８Ｂ）形質導入Ｔ細胞上でのＣＡＲ表面発現。（図２８Ｃ）抗原刺激に応答したＣＡＲ　Ｔ細胞増殖。Ｔ細胞を単離し、レンチウイルスで形質導入し、選択した。単離の１４日後、ＣＡＲ　Ｔ細胞をメソテリン＋ＰＤＡＣ細胞株Ｃａｐａｎ－２と１：１比で共インキュベートした（ｎ＝３）。Ｔ細胞を定期的に計数し、分割して０．５×１０$^{6}$細胞／ｍＬ密度に調整した。（図２８Ｄ）１：４のＴ細胞対がん細胞比での操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との共インキュベーション後のＧＦＰ＋メソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株の殺滅。（図２８Ｅ）操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞のメソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株との２４時間の共インキュベーション後のサイトカイン分泌。（図２８Ｆ）操作されたＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。各試料についての染色の蛍光強度中央値は、対応する対照（Ｍｅｓｏ－ＢＢ－ｚ又はＭｅｓｏ－２８－ｚのいずれか）の蛍光強度中央値への減算によって正規化され、試料群の標準偏差によって除算されたｚスコアであった。（図２８Ｇ）操作されたＴ細胞におけるＴＣＦ１の細胞内発現。各試料についての染色の蛍光強度中央値は、対応する対照（Ｍｅｓｏ－ＢＢ－ｚ又はＭｅｓｏ－２８－ｚのいずれか）の蛍光強度中央値への減算によって正規化され、試料群の標準偏差によって除算されたｚスコアであった。（図２８Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８を使用する操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞汎Ｔ細胞刺激の２４時間共インキュベーション後のサイトカイン分泌。（図２８Ｉ）２つのレンチウイルス粒子でのＴ細胞の連続共形質導入を示す概略図であり、一方はメソテリンを標的とするＣＡＲをコードし、他方は天然全長ＬＴＢＲ、又はＬＴＢＲ細胞内ドメインのＣＡＲとの融合をコードする。（図２８Ｊ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＣＡＲ表面発現。（図２８Ｋ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＬＴＢＲ表面発現。（図２８Ｌ）対応する非形質導入Ｔ細胞に対して正規化された、連続形質導入ＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２８Ｍ、図２８Ｎ）連続形質導入ＣＡＲ　Ｔ細胞のメソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株との２４時間共インキュベーション後のＩＦＮγ（図２８Ｍ）又はＩＬ２（図２８Ｎ）分泌。

【図２８Ｈ】メソテリンを標的とするＣＡＲへのＬＴＢＲシグナル伝達尾部融合を示す。

（図２８Ａ）構築物設計。（図２８Ｂ）形質導入Ｔ細胞上でのＣＡＲ表面発現。（図２８Ｃ）抗原刺激に応答したＣＡＲ　Ｔ細胞増殖。Ｔ細胞を単離し、レンチウイルスで形質導入し、選択した。単離の１４日後、ＣＡＲ　Ｔ細胞をメソテリン＋ＰＤＡＣ細胞株Ｃａｐａｎ－２と１：１比で共インキュベートした（ｎ＝３）。Ｔ細胞を定期的に計数し、分割して０．５×１０$^{6}$細胞／ｍＬ密度に調整した。（図２８Ｄ）１：４のＴ細胞対がん細胞比での操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との共インキュベーション後のＧＦＰ＋メソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株の殺滅。（図２８Ｅ）操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞のメソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株との２４時間の共インキュベーション後のサイトカイン分泌。（図２８Ｆ）操作されたＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。各試料についての染色の蛍光強度中央値は、対応する対照（Ｍｅｓｏ－ＢＢ－ｚ又はＭｅｓｏ－２８－ｚのいずれか）の蛍光強度中央値への減算によって正規化され、試料群の標準偏差によって除算されたｚスコアであった。（図２８Ｇ）操作されたＴ細胞におけるＴＣＦ１の細胞内発現。各試料についての染色の蛍光強度中央値は、対応する対照（Ｍｅｓｏ－ＢＢ－ｚ又はＭｅｓｏ－２８－ｚのいずれか）の蛍光強度中央値への減算によって正規化され、試料群の標準偏差によって除算されたｚスコアであった。（図２８Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８を使用する操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞汎Ｔ細胞刺激の２４時間共インキュベーション後のサイトカイン分泌。（図２８Ｉ）２つのレンチウイルス粒子でのＴ細胞の連続共形質導入を示す概略図であり、一方はメソテリンを標的とするＣＡＲをコードし、他方は天然全長ＬＴＢＲ、又はＬＴＢＲ細胞内ドメインのＣＡＲとの融合をコードする。（図２８Ｊ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＣＡＲ表面発現。（図２８Ｋ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＬＴＢＲ表面発現。（図２８Ｌ）対応する非形質導入Ｔ細胞に対して正規化された、連続形質導入ＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２８Ｍ、図２８Ｎ）連続形質導入ＣＡＲ　Ｔ細胞のメソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株との２４時間共インキュベーション後のＩＦＮγ（図２８Ｍ）又はＩＬ２（図２８Ｎ）分泌。

【図２８Ｉ】メソテリンを標的とするＣＡＲへのＬＴＢＲシグナル伝達尾部融合を示す。

（図２８Ａ）構築物設計。（図２８Ｂ）形質導入Ｔ細胞上でのＣＡＲ表面発現。（図２８Ｃ）抗原刺激に応答したＣＡＲ　Ｔ細胞増殖。Ｔ細胞を単離し、レンチウイルスで形質導入し、選択した。単離の１４日後、ＣＡＲ　Ｔ細胞をメソテリン＋ＰＤＡＣ細胞株Ｃａｐａｎ－２と１：１比で共インキュベートした（ｎ＝３）。Ｔ細胞を定期的に計数し、分割して０．５×１０$^{6}$細胞／ｍＬ密度に調整した。（図２８Ｄ）１：４のＴ細胞対がん細胞比での操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との共インキュベーション後のＧＦＰ＋メソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株の殺滅。（図２８Ｅ）操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞のメソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株との２４時間の共インキュベーション後のサイトカイン分泌。（図２８Ｆ）操作されたＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。各試料についての染色の蛍光強度中央値は、対応する対照（Ｍｅｓｏ－ＢＢ－ｚ又はＭｅｓｏ－２８－ｚのいずれか）の蛍光強度中央値への減算によって正規化され、試料群の標準偏差によって除算されたｚスコアであった。（図２８Ｇ）操作されたＴ細胞におけるＴＣＦ１の細胞内発現。各試料についての染色の蛍光強度中央値は、対応する対照（Ｍｅｓｏ－ＢＢ－ｚ又はＭｅｓｏ－２８－ｚのいずれか）の蛍光強度中央値への減算によって正規化され、試料群の標準偏差によって除算されたｚスコアであった。（図２８Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８を使用する操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞汎Ｔ細胞刺激の２４時間共インキュベーション後のサイトカイン分泌。（図２８Ｉ）２つのレンチウイルス粒子でのＴ細胞の連続共形質導入を示す概略図であり、一方はメソテリンを標的とするＣＡＲをコードし、他方は天然全長ＬＴＢＲ、又はＬＴＢＲ細胞内ドメインのＣＡＲとの融合をコードする。（図２８Ｊ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＣＡＲ表面発現。（図２８Ｋ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＬＴＢＲ表面発現。（図２８Ｌ）対応する非形質導入Ｔ細胞に対して正規化された、連続形質導入ＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２８Ｍ、図２８Ｎ）連続形質導入ＣＡＲ　Ｔ細胞のメソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株との２４時間共インキュベーション後のＩＦＮγ（図２８Ｍ）又はＩＬ２（図２８Ｎ）分泌。

【図２８Ｊ】メソテリンを標的とするＣＡＲへのＬＴＢＲシグナル伝達尾部融合を示す。

（図２８Ａ）構築物設計。（図２８Ｂ）形質導入Ｔ細胞上でのＣＡＲ表面発現。（図２８Ｃ）抗原刺激に応答したＣＡＲ　Ｔ細胞増殖。Ｔ細胞を単離し、レンチウイルスで形質導入し、選択した。単離の１４日後、ＣＡＲ　Ｔ細胞をメソテリン＋ＰＤＡＣ細胞株Ｃａｐａｎ－２と１：１比で共インキュベートした（ｎ＝３）。Ｔ細胞を定期的に計数し、分割して０．５×１０$^{6}$細胞／ｍＬ密度に調整した。（図２８Ｄ）１：４のＴ細胞対がん細胞比での操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との共インキュベーション後のＧＦＰ＋メソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株の殺滅。（図２８Ｅ）操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞のメソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株との２４時間の共インキュベーション後のサイトカイン分泌。（図２８Ｆ）操作されたＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。各試料についての染色の蛍光強度中央値は、対応する対照（Ｍｅｓｏ－ＢＢ－ｚ又はＭｅｓｏ－２８－ｚのいずれか）の蛍光強度中央値への減算によって正規化され、試料群の標準偏差によって除算されたｚスコアであった。（図２８Ｇ）操作されたＴ細胞におけるＴＣＦ１の細胞内発現。各試料についての染色の蛍光強度中央値は、対応する対照（Ｍｅｓｏ－ＢＢ－ｚ又はＭｅｓｏ－２８－ｚのいずれか）の蛍光強度中央値への減算によって正規化され、試料群の標準偏差によって除算されたｚスコアであった。（図２８Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８を使用する操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞汎Ｔ細胞刺激の２４時間共インキュベーション後のサイトカイン分泌。（図２８Ｉ）２つのレンチウイルス粒子でのＴ細胞の連続共形質導入を示す概略図であり、一方はメソテリンを標的とするＣＡＲをコードし、他方は天然全長ＬＴＢＲ、又はＬＴＢＲ細胞内ドメインのＣＡＲとの融合をコードする。（図２８Ｊ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＣＡＲ表面発現。（図２８Ｋ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＬＴＢＲ表面発現。（図２８Ｌ）対応する非形質導入Ｔ細胞に対して正規化された、連続形質導入ＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２８Ｍ、図２８Ｎ）連続形質導入ＣＡＲ　Ｔ細胞のメソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株との２４時間共インキュベーション後のＩＦＮγ（図２８Ｍ）又はＩＬ２（図２８Ｎ）分泌。

【図２８Ｋ】メソテリンを標的とするＣＡＲへのＬＴＢＲシグナル伝達尾部融合を示す。

（図２８Ａ）構築物設計。（図２８Ｂ）形質導入Ｔ細胞上でのＣＡＲ表面発現。（図２８Ｃ）抗原刺激に応答したＣＡＲ　Ｔ細胞増殖。Ｔ細胞を単離し、レンチウイルスで形質導入し、選択した。単離の１４日後、ＣＡＲ　Ｔ細胞をメソテリン＋ＰＤＡＣ細胞株Ｃａｐａｎ－２と１：１比で共インキュベートした（ｎ＝３）。Ｔ細胞を定期的に計数し、分割して０．５×１０$^{6}$細胞／ｍＬ密度に調整した。（図２８Ｄ）１：４のＴ細胞対がん細胞比での操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との共インキュベーション後のＧＦＰ＋メソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株の殺滅。（図２８Ｅ）操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞のメソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株との２４時間の共インキュベーション後のサイトカイン分泌。（図２８Ｆ）操作されたＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。各試料についての染色の蛍光強度中央値は、対応する対照（Ｍｅｓｏ－ＢＢ－ｚ又はＭｅｓｏ－２８－ｚのいずれか）の蛍光強度中央値への減算によって正規化され、試料群の標準偏差によって除算されたｚスコアであった。（図２８Ｇ）操作されたＴ細胞におけるＴＣＦ１の細胞内発現。各試料についての染色の蛍光強度中央値は、対応する対照（Ｍｅｓｏ－ＢＢ－ｚ又はＭｅｓｏ－２８－ｚのいずれか）の蛍光強度中央値への減算によって正規化され、試料群の標準偏差によって除算されたｚスコアであった。（図２８Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８を使用する操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞汎Ｔ細胞刺激の２４時間共インキュベーション後のサイトカイン分泌。（図２８Ｉ）２つのレンチウイルス粒子でのＴ細胞の連続共形質導入を示す概略図であり、一方はメソテリンを標的とするＣＡＲをコードし、他方は天然全長ＬＴＢＲ、又はＬＴＢＲ細胞内ドメインのＣＡＲとの融合をコードする。（図２８Ｊ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＣＡＲ表面発現。（図２８Ｋ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＬＴＢＲ表面発現。（図２８Ｌ）対応する非形質導入Ｔ細胞に対して正規化された、連続形質導入ＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２８Ｍ、図２８Ｎ）連続形質導入ＣＡＲ　Ｔ細胞のメソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株との２４時間共インキュベーション後のＩＦＮγ（図２８Ｍ）又はＩＬ２（図２８Ｎ）分泌。

【図２８Ｌ】メソテリンを標的とするＣＡＲへのＬＴＢＲシグナル伝達尾部融合を示す。

（図２８Ａ）構築物設計。（図２８Ｂ）形質導入Ｔ細胞上でのＣＡＲ表面発現。（図２８Ｃ）抗原刺激に応答したＣＡＲ　Ｔ細胞増殖。Ｔ細胞を単離し、レンチウイルスで形質導入し、選択した。単離の１４日後、ＣＡＲ　Ｔ細胞をメソテリン＋ＰＤＡＣ細胞株Ｃａｐａｎ－２と１：１比で共インキュベートした（ｎ＝３）。Ｔ細胞を定期的に計数し、分割して０．５×１０$^{6}$細胞／ｍＬ密度に調整した。（図２８Ｄ）１：４のＴ細胞対がん細胞比での操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との共インキュベーション後のＧＦＰ＋メソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株の殺滅。（図２８Ｅ）操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞のメソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株との２４時間の共インキュベーション後のサイトカイン分泌。（図２８Ｆ）操作されたＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。各試料についての染色の蛍光強度中央値は、対応する対照（Ｍｅｓｏ－ＢＢ－ｚ又はＭｅｓｏ－２８－ｚのいずれか）の蛍光強度中央値への減算によって正規化され、試料群の標準偏差によって除算されたｚスコアであった。（図２８Ｇ）操作されたＴ細胞におけるＴＣＦ１の細胞内発現。各試料についての染色の蛍光強度中央値は、対応する対照（Ｍｅｓｏ－ＢＢ－ｚ又はＭｅｓｏ－２８－ｚのいずれか）の蛍光強度中央値への減算によって正規化され、試料群の標準偏差によって除算されたｚスコアであった。（図２８Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８を使用する操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞汎Ｔ細胞刺激の２４時間共インキュベーション後のサイトカイン分泌。（図２８Ｉ）２つのレンチウイルス粒子でのＴ細胞の連続共形質導入を示す概略図であり、一方はメソテリンを標的とするＣＡＲをコードし、他方は天然全長ＬＴＢＲ、又はＬＴＢＲ細胞内ドメインのＣＡＲとの融合をコードする。（図２８Ｊ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＣＡＲ表面発現。（図２８Ｋ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＬＴＢＲ表面発現。（図２８Ｌ）対応する非形質導入Ｔ細胞に対して正規化された、連続形質導入ＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２８Ｍ、図２８Ｎ）連続形質導入ＣＡＲ　Ｔ細胞のメソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株との２４時間共インキュベーション後のＩＦＮγ（図２８Ｍ）又はＩＬ２（図２８Ｎ）分泌。

【図２８Ｍ】メソテリンを標的とするＣＡＲへのＬＴＢＲシグナル伝達尾部融合を示す。

（図２８Ａ）構築物設計。（図２８Ｂ）形質導入Ｔ細胞上でのＣＡＲ表面発現。（図２８Ｃ）抗原刺激に応答したＣＡＲ　Ｔ細胞増殖。Ｔ細胞を単離し、レンチウイルスで形質導入し、選択した。単離の１４日後、ＣＡＲ　Ｔ細胞をメソテリン＋ＰＤＡＣ細胞株Ｃａｐａｎ－２と１：１比で共インキュベートした（ｎ＝３）。Ｔ細胞を定期的に計数し、分割して０．５×１０$^{6}$細胞／ｍＬ密度に調整した。（図２８Ｄ）１：４のＴ細胞対がん細胞比での操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との共インキュベーション後のＧＦＰ＋メソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株の殺滅。（図２８Ｅ）操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞のメソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株との２４時間の共インキュベーション後のサイトカイン分泌。（図２８Ｆ）操作されたＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。各試料についての染色の蛍光強度中央値は、対応する対照（Ｍｅｓｏ－ＢＢ－ｚ又はＭｅｓｏ－２８－ｚのいずれか）の蛍光強度中央値への減算によって正規化され、試料群の標準偏差によって除算されたｚスコアであった。（図２８Ｇ）操作されたＴ細胞におけるＴＣＦ１の細胞内発現。各試料についての染色の蛍光強度中央値は、対応する対照（Ｍｅｓｏ－ＢＢ－ｚ又はＭｅｓｏ－２８－ｚのいずれか）の蛍光強度中央値への減算によって正規化され、試料群の標準偏差によって除算されたｚスコアであった。（図２８Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８を使用する操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞汎Ｔ細胞刺激の２４時間共インキュベーション後のサイトカイン分泌。（図２８Ｉ）２つのレンチウイルス粒子でのＴ細胞の連続共形質導入を示す概略図であり、一方はメソテリンを標的とするＣＡＲをコードし、他方は天然全長ＬＴＢＲ、又はＬＴＢＲ細胞内ドメインのＣＡＲとの融合をコードする。（図２８Ｊ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＣＡＲ表面発現。（図２８Ｋ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＬＴＢＲ表面発現。（図２８Ｌ）対応する非形質導入Ｔ細胞に対して正規化された、連続形質導入ＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２８Ｍ、図２８Ｎ）連続形質導入ＣＡＲ　Ｔ細胞のメソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株との２４時間共インキュベーション後のＩＦＮγ（図２８Ｍ）又はＩＬ２（図２８Ｎ）分泌。

【図２８Ｎ】メソテリンを標的とするＣＡＲへのＬＴＢＲシグナル伝達尾部融合を示す。

（図２８Ａ）構築物設計。（図２８Ｂ）形質導入Ｔ細胞上でのＣＡＲ表面発現。（図２８Ｃ）抗原刺激に応答したＣＡＲ　Ｔ細胞増殖。Ｔ細胞を単離し、レンチウイルスで形質導入し、選択した。単離の１４日後、ＣＡＲ　Ｔ細胞をメソテリン＋ＰＤＡＣ細胞株Ｃａｐａｎ－２と１：１比で共インキュベートした（ｎ＝３）。Ｔ細胞を定期的に計数し、分割して０．５×１０$^{6}$細胞／ｍＬ密度に調整した。（図２８Ｄ）１：４のＴ細胞対がん細胞比での操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞との共インキュベーション後のＧＦＰ＋メソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株の殺滅。（図２８Ｅ）操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞のメソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株との２４時間の共インキュベーション後のサイトカイン分泌。（図２８Ｆ）操作されたＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。各試料についての染色の蛍光強度中央値は、対応する対照（Ｍｅｓｏ－ＢＢ－ｚ又はＭｅｓｏ－２８－ｚのいずれか）の蛍光強度中央値への減算によって正規化され、試料群の標準偏差によって除算されたｚスコアであった。（図２８Ｇ）操作されたＴ細胞におけるＴＣＦ１の細胞内発現。各試料についての染色の蛍光強度中央値は、対応する対照（Ｍｅｓｏ－ＢＢ－ｚ又はＭｅｓｏ－２８－ｚのいずれか）の蛍光強度中央値への減算によって正規化され、試料群の標準偏差によって除算されたｚスコアであった。（図２８Ｈ）ＣＤ３／ＣＤ２８を使用する操作されたＣＡＲ　Ｔ細胞汎Ｔ細胞刺激の２４時間共インキュベーション後のサイトカイン分泌。（図２８Ｉ）２つのレンチウイルス粒子でのＴ細胞の連続共形質導入を示す概略図であり、一方はメソテリンを標的とするＣＡＲをコードし、他方は天然全長ＬＴＢＲ、又はＬＴＢＲ細胞内ドメインのＣＡＲとの融合をコードする。（図２８Ｊ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＣＡＲ表面発現。（図２８Ｋ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＬＴＢＲ表面発現。（図２８Ｌ）対応する非形質導入Ｔ細胞に対して正規化された、連続形質導入ＣＤ４及びＣＤ８　Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２８Ｍ、図２８Ｎ）連続形質導入ＣＡＲ　Ｔ細胞のメソテリン＋Ｃａｐａｎ－２細胞株との２４時間共インキュベーション後のＩＦＮγ（図２８Ｍ）又はＩＬ２（図２８Ｎ）分泌。

【図２９Ａ】ＴＣＲ－ＣＤ３複合体のメンバーへのＬＴＢＲシグナル伝達尾部融合を示す

。（図２９Ａ）ＴＣＲ融合の構築物設計。（図２９Ｂ）形質導入Ｔ細胞上でのＴＣＲ表面発現。（図２９Ｃ）形質導入Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２９Ｄ）ＮＹ－ＥＳＯ－１＋黒色腫株Ａ３７５との操作されたＴ細胞の２４時間の共インキュベーション時のサイトカイン分泌。（図２９Ｅ）ＣＤ３融合の構築物設計。（図２９Ｆ）天然又はＣ末端上でＬＴＢＲシグナル伝達尾部と融合した、ＮＹ－ＥＳＯ－１　ＴＣＲ及びＣＤ３遺伝子をコードするレンチウイルス粒子でのＴ細胞の連続形質導入の概略図。（図２９Ｇ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＴＣＲ表面発現。（図２９Ｈ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２９Ｉ）ＮＹ－ＥＳＯ－１＋黒色腫株Ａ３７５との連続形質導入Ｔ細胞の２４時間の共インキュベーション時のサイトカイン分泌。

【図２９Ｂ】ＴＣＲ－ＣＤ３複合体のメンバーへのＬＴＢＲシグナル伝達尾部融合を示す。（図２９Ａ）ＴＣＲ融合の構築物設計。（図２９Ｂ）形質導入Ｔ細胞上でのＴＣＲ表面発現。（図２９Ｃ）形質導入Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２９Ｄ）ＮＹ－ＥＳＯ－１＋黒色腫株Ａ３７５との操作されたＴ細胞の２４時間の共インキュベーション時のサイトカイン分泌。（図２９Ｅ）ＣＤ３融合の構築物設計。（図２９Ｆ）天然又はＣ末端上でＬＴＢＲシグナル伝達尾部と融合した、ＮＹ－ＥＳＯ－１　ＴＣＲ及びＣＤ３遺伝子をコードするレンチウイルス粒子でのＴ細胞の連続形質導入の概略図。（図２９Ｇ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＴＣＲ表面発現。（図２９Ｈ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２９Ｉ）ＮＹ－ＥＳＯ－１＋黒色腫株Ａ３７５との連続形質導入Ｔ細胞の２４時間の共インキュベーション時のサイトカイン分泌。

【図２９Ｃ】ＴＣＲ－ＣＤ３複合体のメンバーへのＬＴＢＲシグナル伝達尾部融合を示す。（図２９Ａ）ＴＣＲ融合の構築物設計。（図２９Ｂ）形質導入Ｔ細胞上でのＴＣＲ表面発現。（図２９Ｃ）形質導入Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２９Ｄ）ＮＹ－ＥＳＯ－１＋黒色腫株Ａ３７５との操作されたＴ細胞の２４時間の共インキュベーション時のサイトカイン分泌。（図２９Ｅ）ＣＤ３融合の構築物設計。（図２９Ｆ）天然又はＣ末端上でＬＴＢＲシグナル伝達尾部と融合した、ＮＹ－ＥＳＯ－１　ＴＣＲ及びＣＤ３遺伝子をコードするレンチウイルス粒子でのＴ細胞の連続形質導入の概略図。（図２９Ｇ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＴＣＲ表面発現。（図２９Ｈ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２９Ｉ）ＮＹ－ＥＳＯ－１＋黒色腫株Ａ３７５との連続形質導入Ｔ細胞の２４時間の共インキュベーション時のサイトカイン分泌。

【図２９Ｄ】ＴＣＲ－ＣＤ３複合体のメンバーへのＬＴＢＲシグナル伝達尾部融合を示す。（図２９Ａ）ＴＣＲ融合の構築物設計。（図２９Ｂ）形質導入Ｔ細胞上でのＴＣＲ表面発現。（図２９Ｃ）形質導入Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２９Ｄ）ＮＹ－ＥＳＯ－１＋黒色腫株Ａ３７５との操作されたＴ細胞の２４時間の共インキュベーション時のサイトカイン分泌。（図２９Ｅ）ＣＤ３融合の構築物設計。（図２９Ｆ）天然又はＣ末端上でＬＴＢＲシグナル伝達尾部と融合した、ＮＹ－ＥＳＯ－１　ＴＣＲ及びＣＤ３遺伝子をコードするレンチウイルス粒子でのＴ細胞の連続形質導入の概略図。（図２９Ｇ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＴＣＲ表面発現。（図２９Ｈ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２９Ｉ）ＮＹ－ＥＳＯ－１＋黒色腫株Ａ３７５との連続形質導入Ｔ細胞の２４時間の共インキュベーション時のサイトカイン分泌。

【図２９Ｅ】ＴＣＲ－ＣＤ３複合体のメンバーへのＬＴＢＲシグナル伝達尾部融合を示す。（図２９Ａ）ＴＣＲ融合の構築物設計。（図２９Ｂ）形質導入Ｔ細胞上でのＴＣＲ表面発現。（図２９Ｃ）形質導入Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２９Ｄ）ＮＹ－ＥＳＯ－１＋黒色腫株Ａ３７５との操作されたＴ細胞の２４時間の共インキュベーション時のサイトカイン分泌。（図２９Ｅ）ＣＤ３融合の構築物設計。（図２９Ｆ）天然又はＣ末端上でＬＴＢＲシグナル伝達尾部と融合した、ＮＹ－ＥＳＯ－１　ＴＣＲ及びＣＤ３遺伝子をコードするレンチウイルス粒子でのＴ細胞の連続形質導入の概略図。（図２９Ｇ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＴＣＲ表面発現。（図２９Ｈ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２９Ｉ）ＮＹ－ＥＳＯ－１＋黒色腫株Ａ３７５との連続形質導入Ｔ細胞の２４時間の共インキュベーション時のサイトカイン分泌。

【図２９Ｆ】ＴＣＲ－ＣＤ３複合体のメンバーへのＬＴＢＲシグナル伝達尾部融合を示す

。（図２９Ａ）ＴＣＲ融合の構築物設計。（図２９Ｂ）形質導入Ｔ細胞上でのＴＣＲ表面発現。（図２９Ｃ）形質導入Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２９Ｄ）ＮＹ－ＥＳＯ－１＋黒色腫株Ａ３７５との操作されたＴ細胞の２４時間の共インキュベーション時のサイトカイン分泌。（図２９Ｅ）ＣＤ３融合の構築物設計。（図２９Ｆ）天然又はＣ末端上でＬＴＢＲシグナル伝達尾部と融合した、ＮＹ－ＥＳＯ－１　ＴＣＲ及びＣＤ３遺伝子をコードするレンチウイルス粒子でのＴ細胞の連続形質導入の概略図。（図２９Ｇ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＴＣＲ表面発現。（図２９Ｈ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２９Ｉ）ＮＹ－ＥＳＯ－１＋黒色腫株Ａ３７５との連続形質導入Ｔ細胞の２４時間の共インキュベーション時のサイトカイン分泌。

【図２９Ｇ】ＴＣＲ－ＣＤ３複合体のメンバーへのＬＴＢＲシグナル伝達尾部融合を示す。（図２９Ａ）ＴＣＲ融合の構築物設計。（図２９Ｂ）形質導入Ｔ細胞上でのＴＣＲ表面発現。（図２９Ｃ）形質導入Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２９Ｄ）ＮＹ－ＥＳＯ－１＋黒色腫株Ａ３７５との操作されたＴ細胞の２４時間の共インキュベーション時のサイトカイン分泌。（図２９Ｅ）ＣＤ３融合の構築物設計。（図２９Ｆ）天然又はＣ末端上でＬＴＢＲシグナル伝達尾部と融合した、ＮＹ－ＥＳＯ－１　ＴＣＲ及びＣＤ３遺伝子をコードするレンチウイルス粒子でのＴ細胞の連続形質導入の概略図。（図２９Ｇ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＴＣＲ表面発現。（図２９Ｈ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２９Ｉ）ＮＹ－ＥＳＯ－１＋黒色腫株Ａ３７５との連続形質導入Ｔ細胞の２４時間の共インキュベーション時のサイトカイン分泌。

【図２９Ｈ】ＴＣＲ－ＣＤ３複合体のメンバーへのＬＴＢＲシグナル伝達尾部融合を示す。（図２９Ａ）ＴＣＲ融合の構築物設計。（図２９Ｂ）形質導入Ｔ細胞上でのＴＣＲ表面発現。（図２９Ｃ）形質導入Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２９Ｄ）ＮＹ－ＥＳＯ－１＋黒色腫株Ａ３７５との操作されたＴ細胞の２４時間の共インキュベーション時のサイトカイン分泌。（図２９Ｅ）ＣＤ３融合の構築物設計。（図２９Ｆ）天然又はＣ末端上でＬＴＢＲシグナル伝達尾部と融合した、ＮＹ－ＥＳＯ－１　ＴＣＲ及びＣＤ３遺伝子をコードするレンチウイルス粒子でのＴ細胞の連続形質導入の概略図。（図２９Ｇ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＴＣＲ表面発現。（図２９Ｈ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２９Ｉ）ＮＹ－ＥＳＯ－１＋黒色腫株Ａ３７５との連続形質導入Ｔ細胞の２４時間の共インキュベーション時のサイトカイン分泌。

【図２９Ｉ】ＴＣＲ－ＣＤ３複合体のメンバーへのＬＴＢＲシグナル伝達尾部融合を示す。（図２９Ａ）ＴＣＲ融合の構築物設計。（図２９Ｂ）形質導入Ｔ細胞上でのＴＣＲ表面発現。（図２９Ｃ）形質導入Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２９Ｄ）ＮＹ－ＥＳＯ－１＋黒色腫株Ａ３７５との操作されたＴ細胞の２４時間の共インキュベーション時のサイトカイン分泌。（図２９Ｅ）ＣＤ３融合の構築物設計。（図２９Ｆ）天然又はＣ末端上でＬＴＢＲシグナル伝達尾部と融合した、ＮＹ－ＥＳＯ－１　ＴＣＲ及びＣＤ３遺伝子をコードするレンチウイルス粒子でのＴ細胞の連続形質導入の概略図。（図２９Ｇ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＴＣＲ表面発現。（図２９Ｈ）連続形質導入Ｔ細胞上でのＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現。（図２９Ｉ）ＮＹ－ＥＳＯ－１＋黒色腫株Ａ３７５との連続形質導入Ｔ細胞の２４時間の共インキュベーション時のサイトカイン分泌。

【図３０Ａ】ＣＤ８複合体のメンバーへのＬＴＢＲシグナル伝達尾部融合を示す。（図３０Ａ）ＣＤ８融合の構築物設計。（図３０Ｂ）天然又はＬＴＢＲ細胞内尾部と融合した、ＮＹ－ＥＳＯ－１　ＴＣＲ及びＣＤ８遺伝子でのＴ細胞の連続形質導入の概略図。（図３０Ｃ、図３０Ｄ）形質導入Ｔ細胞上でのＣＤ５４（図３０Ｃ）及びＣＤ７４（図３０Ｄ）の表面発現。（図３０Ｅ）形質導入Ｔ細胞におけるＴＣＦ１の細胞内発現。（図３０Ｆ）ＮＹ－ＥＳＯ－１由来ペプチドエピトープの示された濃度でパルスされたＨＬＡ－Ａ２＋細胞株ＨＥＫ２９３Ｔとの操作されたＴ細胞の２４時間共インキュベーション時のサイトカイン分泌。（図３０Ｇ）ペプチド濃度の関数として示されたサイトカイン分泌のレベルのシグモイドフィッティングに基づいて計算された操作されたＴ細胞の抗原感受性。ＭＦＩ－蛍光強度中央値。

【図３０Ｂ】ＣＤ８複合体のメンバーへのＬＴＢＲシグナル伝達尾部融合を示す。（図３

０Ａ）ＣＤ８融合の構築物設計。（図３０Ｂ）天然又はＬＴＢＲ細胞内尾部と融合した、ＮＹ－ＥＳＯ－１　ＴＣＲ及びＣＤ８遺伝子でのＴ細胞の連続形質導入の概略図。（図３０Ｃ、図３０Ｄ）形質導入Ｔ細胞上でのＣＤ５４（図３０Ｃ）及びＣＤ７４（図３０Ｄ）の表面発現。（図３０Ｅ）形質導入Ｔ細胞におけるＴＣＦ１の細胞内発現。（図３０Ｆ）ＮＹ－ＥＳＯ－１由来ペプチドエピトープの示された濃度でパルスされたＨＬＡ－Ａ２＋細胞株ＨＥＫ２９３Ｔとの操作されたＴ細胞の２４時間共インキュベーション時のサイトカイン分泌。（図３０Ｇ）ペプチド濃度の関数として示されたサイトカイン分泌のレベルのシグモイドフィッティングに基づいて計算された操作されたＴ細胞の抗原感受性。ＭＦＩ－蛍光強度中央値。

【図３０Ｃ】ＣＤ８複合体のメンバーへのＬＴＢＲシグナル伝達尾部融合を示す。（図３０Ａ）ＣＤ８融合の構築物設計。（図３０Ｂ）天然又はＬＴＢＲ細胞内尾部と融合した、ＮＹ－ＥＳＯ－１　ＴＣＲ及びＣＤ８遺伝子でのＴ細胞の連続形質導入の概略図。（図３０Ｃ、図３０Ｄ）形質導入Ｔ細胞上でのＣＤ５４（図３０Ｃ）及びＣＤ７４（図３０Ｄ）の表面発現。（図３０Ｅ）形質導入Ｔ細胞におけるＴＣＦ１の細胞内発現。（図３０Ｆ）ＮＹ－ＥＳＯ－１由来ペプチドエピトープの示された濃度でパルスされたＨＬＡ－Ａ２＋細胞株ＨＥＫ２９３Ｔとの操作されたＴ細胞の２４時間共インキュベーション時のサイトカイン分泌。（図３０Ｇ）ペプチド濃度の関数として示されたサイトカイン分泌のレベルのシグモイドフィッティングに基づいて計算された操作されたＴ細胞の抗原感受性。ＭＦＩ－蛍光強度中央値。

【図３０Ｄ】ＣＤ８複合体のメンバーへのＬＴＢＲシグナル伝達尾部融合を示す。（図３０Ａ）ＣＤ８融合の構築物設計。（図３０Ｂ）天然又はＬＴＢＲ細胞内尾部と融合した、ＮＹ－ＥＳＯ－１　ＴＣＲ及びＣＤ８遺伝子でのＴ細胞の連続形質導入の概略図。（図３０Ｃ、図３０Ｄ）形質導入Ｔ細胞上でのＣＤ５４（図３０Ｃ）及びＣＤ７４（図３０Ｄ）の表面発現。（図３０Ｅ）形質導入Ｔ細胞におけるＴＣＦ１の細胞内発現。（図３０Ｆ）ＮＹ－ＥＳＯ－１由来ペプチドエピトープの示された濃度でパルスされたＨＬＡ－Ａ２＋細胞株ＨＥＫ２９３Ｔとの操作されたＴ細胞の２４時間共インキュベーション時のサイトカイン分泌。（図３０Ｇ）ペプチド濃度の関数として示されたサイトカイン分泌のレベルのシグモイドフィッティングに基づいて計算された操作されたＴ細胞の抗原感受性。ＭＦＩ－蛍光強度中央値。

【図３０Ｅ】ＣＤ８複合体のメンバーへのＬＴＢＲシグナル伝達尾部融合を示す。（図３０Ａ）ＣＤ８融合の構築物設計。（図３０Ｂ）天然又はＬＴＢＲ細胞内尾部と融合した、ＮＹ－ＥＳＯ－１　ＴＣＲ及びＣＤ８遺伝子でのＴ細胞の連続形質導入の概略図。（図３０Ｃ、図３０Ｄ）形質導入Ｔ細胞上でのＣＤ５４（図３０Ｃ）及びＣＤ７４（図３０Ｄ）の表面発現。（図３０Ｅ）形質導入Ｔ細胞におけるＴＣＦ１の細胞内発現。（図３０Ｆ）ＮＹ－ＥＳＯ－１由来ペプチドエピトープの示された濃度でパルスされたＨＬＡ－Ａ２＋細胞株ＨＥＫ２９３Ｔとの操作されたＴ細胞の２４時間共インキュベーション時のサイトカイン分泌。（図３０Ｇ）ペプチド濃度の関数として示されたサイトカイン分泌のレベルのシグモイドフィッティングに基づいて計算された操作されたＴ細胞の抗原感受性。ＭＦＩ－蛍光強度中央値。

【図３０Ｆ】ＣＤ８複合体のメンバーへのＬＴＢＲシグナル伝達尾部融合を示す。（図３０Ａ）ＣＤ８融合の構築物設計。（図３０Ｂ）天然又はＬＴＢＲ細胞内尾部と融合した、ＮＹ－ＥＳＯ－１　ＴＣＲ及びＣＤ８遺伝子でのＴ細胞の連続形質導入の概略図。（図３０Ｃ、図３０Ｄ）形質導入Ｔ細胞上でのＣＤ５４（図３０Ｃ）及びＣＤ７４（図３０Ｄ）の表面発現。（図３０Ｅ）形質導入Ｔ細胞におけるＴＣＦ１の細胞内発現。（図３０Ｆ）ＮＹ－ＥＳＯ－１由来ペプチドエピトープの示された濃度でパルスされたＨＬＡ－Ａ２＋細胞株ＨＥＫ２９３Ｔとの操作されたＴ細胞の２４時間共インキュベーション時のサイトカイン分泌。（図３０Ｇ）ペプチド濃度の関数として示されたサイトカイン分泌のレベルのシグモイドフィッティングに基づいて計算された操作されたＴ細胞の抗原感受性。ＭＦＩ－蛍光強度中央値。

【図３０Ｇ】ＣＤ８複合体のメンバーへのＬＴＢＲシグナル伝達尾部融合を示す。（図

０Ａ）ＣＤ８融合の構築物設計。（図３０Ｂ）天然又はＬＴＢＲ細胞内尾部と融合した、ＮＹ－ＥＳＯ－１　ＴＣＲ及びＣＤ８遺伝子でのＴ細胞の連続形質導入の概略図。（図３０Ｃ、図３０Ｄ）形質導入Ｔ細胞上でのＣＤ５４（図３０Ｃ）及びＣＤ７４（図３０Ｄ）の表面発現。（図３０Ｅ）形質導入Ｔ細胞におけるＴＣＦ１の細胞内発現。（図３０Ｆ）ＮＹ－ＥＳＯ－１由来ペプチドエピトープの示された濃度でパルスされたＨＬＡ－Ａ２＋細胞株ＨＥＫ２９３Ｔとの操作されたＴ細胞の２４時間共インキュベーション時のサイトカイン分泌。（図３０Ｇ）ペプチド濃度の関数として示されたサイトカイン分泌のレベルのシグモイドフィッティングに基づいて計算された操作されたＴ細胞の抗原感受性。ＭＦＩ－蛍光強度中央値。

【図３１】ＯＲＦライブラリベクター操作を示す。（示されるように）ピューロマイシン耐性及びバーコード化ＯＲＦライブラリをコードするレンチウイルスを、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞において産生し、濃縮し、使用して、活性化Ｔ細胞を形質導入した。形質導入の２日後、各条件からの操作されたＴ細胞を分け、一方のセットをピューロマイシンで選択し、他方をビヒクルで処理した。２日の選択後、Ｔ細胞を計数し、ピューロマイシンで処理された条件における生細胞数を、該当した未処理対照に分割することによって形質導入効率を決定した。破線は、ピューロマイシンで処理された非形質導入Ｔ細胞の生存を示す。

【発明を実施するための形態】

【００１８】

養子細胞療法のための自己患者Ｔ細胞の操作は、いくつかのタイプのがんの治療に大変革をもたらしている[1]。しかしながら、奏効率及び治癒率を増加させるために、更になる改善が必要とされている。ＬＴＢＲを含む融合タンパク質をコードする核酸、又はそれらのドメインを含む改変Ｔ細胞が本明細書に提供される。Ｔ細胞において過剰発現されると、ＬＴＢＲは、深刻な転写的及びエピゲノムのリモデリングを誘導し、標準的なＮＦ－κＢ経路の構成的活性化を通じて、長期刺激設定における増加したＴ細胞エフェクター機能及び疲弊に対する耐性をもたらす。ＬＴＢＲ及び他の高くランク付けられた遺伝子は、キメラ抗原受容体Ｔ細胞及びγδ　Ｔ細胞の抗原特異的応答を改善し、将来のがん種横断的療法の可能性を強調した[5]。がん及び他の疾患の治療のための改善したＣＡＲ、ＴＣＲ、及び関連Ｔ細胞療法を提供する。

【００１９】

本明細書で別途定義されない限り、本明細書で使用される技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって、及び本出願で使用されている多くの用語に対して当業者に一般的な手引きを提供する公開された文書を参照することによって、一般的に理解されているものと同じ意味を有する。

【００２０】

本明細書及び特許請求の範囲全体を通して使用される場合、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」、「含有する（ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ）」、「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」という用語及びその変形は、他の成分、要素、整数、ステップなどを含む。逆に、「構成する（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ）」という用語及びその変形は、他の成分、要素、整数、ステップなどを除外する。

【００２１】

「ａ」又は「ａｎ」という用語は、１つ以上を指し、例えば、「Ｔ細胞」は、１つ以上のＴ細胞（複数可）を表すと理解されることを留意されたい。したがって、「１つ（ａ）」（又は「１つ（ａｎ）」）、「１つ以上」、及び「少なくとも１つ」という用語は、本明細書では互換的に使用される。

【００２２】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、別途指定されない限り、与えられた参照からプラス又はマイナス１０％の変動を意味する。

【００２３】

更に、「及び／又は」という用語は、本明細書で使用される場合、他方を伴うか若しくは伴わない２つの特定の特徴又は構成要素の各々の具体的な開示として理解されるべきで

ある。したがって、本明細書の「Ａ及び／又はＢ」などの語句で使用される「及び／又は」という用語は、Ａ及びＢ、Ａ又はＢ、Ａ（単独）、及びＢ（単独）を含むことが意図される。同様に、「Ａ、Ｂ、及び／又はＣ」などの語句で使用される「及び／又は」という用語は、以下の態様の各々を包含することが意図される：Ａ、Ｂ、及びＣ；Ａ、Ｂ、又はＣ；Ａ又はＣ；Ａ又はＢ；Ｂ又はＣ；Ａ及びＣ；Ａ及びＢ；Ｂ及びＣ；Ａ（単独）；Ｂ（単独）；並びにＣ（単独）。

【００２４】

「核酸」又は「ポリヌクレオチド」という用語は、一本鎖又は二本鎖のいずれかの形態におけるデオキシリボ核酸（ＤＮＡ）又はリボ核酸（ＲＮＡ）及びそれらのポリマーを指す。特に限定されない限り、本用語は、参照核酸と同様の結合特性を有し、天然に発生するヌクレオチドと同様の手段で代謝される、天然ヌクレオチドの既知の類似体を含有する核酸を包含する。別途示されない限り、特定の核酸配列はまた、その保存的に改変されたバリアント（例えば、縮重コドン置換）、対立遺伝子、オルソログ、ＳＮＰ、及び相補配列、並びに明示的に示される配列を暗黙的に包含する。具体的には、縮重コドン置換は、１つ以上の選択された（又は全ての）コドンの第３の位置が、混合した塩基及び／又はデオキシイノシン残基で置換されている配列を生成することによって達成され得る（Ｂａｔｚｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｒｅｓ．１９：５０８１（１９９１）、Ｑｈｔｓｕｋａ ｅｔ ａｌ，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６０：２６０５－２６０８（１９８５）、及びＲｏｓｓｏｌｉｍ ｅｔ ａｆ．，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｐｒｏｂｅｓ ８：９１－９８（１９９４））。

【００２５】

「核酸配列」、「ヌクレオチド配列」、又は「ポリヌクレオチド配列」という用語は、互換的に使用され、連続した核酸配列を指す。配列は、一本鎖若しくは二本鎖のＤＮＡ又はＲＮＡ、例えば、ｍＲＮＡのいずれかであることができる。

【００２６】

本明細書に記載される核酸配列は、日常的な分子生物学技法を使用してクローニングすることができ、又はＤＮＡ合成によってデノボで生成することができ、このことは、ＤＮＡ合成及び／又は分子クローニングの分野で事業を有するサービス企業（例えば、ＧｅｎｅＡｒｔ、ＧｅｎＳｃｒｉｐｔ、Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｅｕｒｏｆｉｎｓ）によって日常的な手順を使用して行うことができる。本明細書に記載されるＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ編集系の態様をコードする核酸配列は、組み立てられ、例えば、非ウイルス送達系（例えば、ＲＮＡに基づく系、ネイキッドＤＮＡなど）を生成するために、又はパッケージング宿主細胞内でウイルスベクターを生成するために、及び／又は対象の宿主細胞に送達するために、任意の好適な遺伝子エレメント、例えば、ネイキッドＤＮＡ、ファージ、トランスポゾン、コスミド、エピソームなどに配置され、それらに担持される配列を宿主細胞に導入する。一実施形態では、遺伝子エレメントは、ベクターである。一実施形態では、遺伝子エレメントは、プラスミドである。かかる操作された構築物を作製するために使用される方法は、核酸操作における当業者に既知であり、遺伝子工学、組換え工学、及び合成技法を含む。例えば、Ｇｒｅｅｎ ａｎｄ Ｓａｍｂｒｏｏｋ，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ（２０１２）を参照されたい。

【００２７】

本発明の文脈において定義されるタンパク質又はペプチドの「バリアント」が生成され得、１つ以上の置換、挿入、及び／又は欠失したアミノ酸（複数可）などの１つ以上の変異で、元の配列と異なるアミノ酸配列を有する。好ましくは、これらの断片及び／又はバリアントは、全長ネイティブタンパク質と比較して同じ生物学的機能又は特異的活性、例えば、その特異的阻害特性を有する。本発明の文脈において定義されるタンパク質又はペプチドの「バリアント」は、それらのネイティブな、すなわち、非変異の生理学的な配列と比較して、保存的アミノ酸置換（複数可）を含み得る。アミノ酸が、同じクラスに由来

するアミノ酸どうしで交換される置換は、保存的置換と呼ばれる。特に、これらは、脂肪族側鎖、正又は負に荷電した側鎖、側鎖又はアミノ酸内に芳香族基、水素結合に入ることができる側鎖、例えば、ヒドロキシル機能を有する側鎖を有するアミノ酸である。これは、例えば、極性側鎖を有するアミノ酸が、同様に極性側鎖を有する別のアミノ酸によって置き換えられるか、又は例えば、疎水性側鎖を特徴とするアミノ酸が、同様に疎水性側鎖を有する別のアミノ酸によって置換される（例えば、トレオニン（セリン）によるセリン（トレオニン）又はイソロイシン（ロイシン）によるロイシン（イソロイシン））ことを意味する。挿入及び置換は、特に、三次元構造に変更を引き起こさないか、又は結合領域に影響を及ぼさない、それらの配列位置で可能である。挿入（複数可）又は欠失（複数可）による三次元構造への変更は、例えば、ＣＤスペクトル（円二色性スペクトル）を使用して容易に決定することができる（Ｕｒｒｙ，１９８５，Ａｂｓｏｒｐｔｉｏｎ，Ｃｉｒｃｕｌａｒ Ｄｉｃｈｒｏｉｓｍ ａｎｄ ＯＲＤ ｏｆ Ｐｏｌｙｐｅｐｔｉｄｅｓ，ｉｎ：Ｍｏｄｅｒｎ Ｐｈｙｓｉｃａｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｎｅｕｂｅｒｇｅｒ ｅｔ ａｌ．（ｅｄ．），Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，Ａｍｓｔｅｒｄａｍ）。バリアントはまた、非天然アミノ酸を含み得る。

【００２８】

タンパク質又はペプチドの「バリアント」は、かかるタンパク質又はペプチドの１０、２０、３０、５０、７５、１００個若しくはそれ以上のアミノ酸の伸長にわたって、あるいはタンパク質又はペプチドの全長にわたって、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、若しくは９９％のアミノ酸同一性を有し得る。

【００２９】

「遺伝子」という用語は、ポリペプチド鎖の産生又はコード化に関与するＤＮＡのセグメントを指すことができる。これは、コード領域（リーダー及びトレーラー）の前及び後の領域、並びに個別のコードセグメント（エキソン）間の介在配列（イントロン）を含み得る。

【００３０】

本明細書で使用される場合、「コード領域」及び「コードする領域」という用語並びにその文法的変形は、発現時にポリペプチド又はタンパク質をもたらすポリヌクレオチド内のオープンリーディングフレーム（ＯＲＦ）を指す。

【００３１】

「ポリペプチド」、「ペプチド」、及び「タンパク質」は、アミノ酸残基のポリマーを指すために本明細書で互換的に使用される。本明細書で使用される場合、本用語は、全長タンパク質を含む任意の長さのアミノ酸鎖を包含し、アミノ酸残基は、共有ペプチド結合によって連結される。

【００３２】

「ドメイン」という用語は、自己安定化であり、タンパク質の残りから独立して折り畳まれるタンパク質のポリペプチド鎖の領域を指す。タンパク質ドメインは、それが由来する天然タンパク質と同一である必要はないが、欠失、切断などを有するバリアントを含む、そのバリアントであり得る。

【００３３】

「コードする」という用語は、ヌクレオチドの定義された配列（すなわち、ｒＲＮＡ、ｔＲＮＡ、及びｍＲＮＡ）又はアミノ酸の定義された配列のいずれか、及びそれらからもたらされる生物学的特性のいずれかを有する、生物学的プロセスにおける他のポリマー及び巨大分子の合成のための鋳型として機能する、遺伝子、ｃＤＮＡ、又はｍＲＮＡなどのポリヌクレオチド中のヌクレオチドの特定の配列の固有の特性を指す。したがって、遺伝子、ｃＤＮＡ、又はＲＮＡは、その遺伝子に対応するｍＲＮＡの転写及び翻訳が、細胞又は他の生物学的系においてタンパク質を産生する場合、タンパク質をコードする。ヌクレオチド配列がｍＲＮＡ配列と同一であり、通常は配列表に提供されるコード鎖と、遺伝子又はｃＤＮＡの転写のための鋳型として使用される非コード鎖との両方は、その遺伝子又はｃＤＮＡのタンパク質又は他の産物をコードしていると呼ぶことができる。

【００３４】
別途指定されない限り、「アミノ酸配列をコードする核酸配列」は、互いに縮重形式であり、同じアミノ酸配列をコードする全ての核酸配列を含む。タンパク質をコードする核酸配列又はＲＮＡはまた、タンパク質をコードするヌクレオチド配列がいくつかの形式でイントロン（複数可）を含有し得る範囲でイントロンを含み得る。
【００３５】
「発現」という用語は、本明細書で最も広い意味で使用され、ＲＮＡの産生、タンパク質の産生、又はＲＮＡ及びタンパク質の両方の産生を含む。発現は、一過性又は安定であり得る。
【００３６】
「発現すること」及び「過剰発現」という用語は、遺伝子又はタンパク質の発現を増加させることを指す。本用語は、発現における増加、例えば、Ｔ細胞、他のリンパ球、又は宿主細胞におけるｍＲＮＡ又は発現されたタンパク質の量における、参照コントロールレベルと比較して、少なくとも約１０％の増加、又は少なくとも約２０％、若しくは少なくとも約３０％、若しくは少なくとも約４０％、若しくは少なくとも約５０％、若しくは少なくとも約６０％、若しくは少なくとも約７０％、若しくは少なくとも約８０％、若しくは少なくとも約９０％、若しくは少なくとも約１００％、若しくは少なくとも約２００％、若しくは少なくとも約３００％、若しくは少なくとも約４００％の増加を指す。発現及び／又は過剰発現のための様々な方法は、当業者に既知であり、細胞において発現及び／若しくは過剰発現される融合タンパク質、ＴＣＲ、若しくはＣＡＲをコードする外因性ポリヌクレオチドを安定的若しくは一過性に導入すること、又は細胞においてタンパク質をコードする内因性遺伝子の発現若しくは過剰発現を誘導することを含むが、これらに限定されない。
【００３７】
「自己」という用語は、後に再導入される対象と同じ対象に由来する任意の材料を指す。
【００３８】
「外因性」という用語は、生物、細胞、組織、若しくは系から導入されるか、又はその外部で産生される任意の材料を指す。
【００３９】
「発現ベクター」という用語は、発現されるヌクレオチド配列に操作可能に連結された発現制御配列を含む組換えポリヌクレオチドを含むベクターを指す。発現ベクターは、発現のための十分なシス作用エレメントを含み、発現のための他のエレメントは、宿主細胞又はインビトロ発現系によって供給され得る。発現ベクターには、組換えポリヌクレオチドを取り込む、コスミド、プラスミド（例えば、ネイキッドであるか又はリポソームに含有される）、及びウイルス（例えば、レンチウイルス、レトロウイルス、アデノウイルス、及びアデノ随伴ウイルス）などの当該技術分野で既知の全てのものが含まれる。
【００４０】
本明細書で使用される場合、「発現カセット」は、１つ以上のＯＲＦ又は遺伝子、例えば、エフェクター増強遺伝子、又はＣＡＲ若しくはＴＣＲあるいはそれらの構成要素をコードする核酸分子を指す。発現カセットはまた、プロモーターを含有し、宿主細胞における遺伝子編集システムの１つ以上のエレメントの発現を制御する追加の調節エレメントを含有し得る。一実施形態では、発現カセットは、ウイルスベクターのカプシド（例えば、ウイルス粒子）にパッケージングされ得る。一実施形態では、本明細書に記載されるウイルスベクターを生成するためのかかる発現カセットは、ウイルスゲノムのパッケージングシグナル及び本明細書に記載されるものなどの他の発現制御配列によって隣接される。
【００４１】
「調節エレメント」又は「調節配列」という用語は、目的の核酸配列と連続している発現制御配列、及び目的の核酸配列を制御するようにトランス又は離れて作用する発現制御配列を指す。本明細書に記載される場合、調節エレメントは、プロモーター、エンハンサ

ー、転写因子、転写終結因子、スプライシング及びポリアデニル化シグナル（ポリＡ）などの効率的なＲＮＡプロセシングシグナル、細胞質ｍＲＮＡを安定化させる配列、例えば、ウッドチャック肝炎ウイルス（ＷＨＰ）転写後調節エレメント（ＷＰＲＥ）、翻訳効率を向上させる配列（すなわち、コザックコンセンサス配列）、タンパク質安定性を増強する配列、並びに所望の場合、コードした産物の分泌を高める配列を含むが、これらに限定されない。また、Ｇｏｅｄｄｅｌ；Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ：Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ １８５，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ（１９９０）を参照されたい。調節配列には、多くのタイプの標的細胞での核酸配列の構成的発現を指示するもの、及び特定の標的細胞のみでの核酸配列の発現を指示するもの（例えば、組織特異的制御配列）が含まれる。

【００４２】

「プロモーター」は、核酸の転写を指示する１つ以上の核酸制御配列として定義される。本明細書で使用される場合、プロモーターは、転写の開始部位の近くに必要な核酸配列、例えば、ポリメラーゼＩＩ型プロモーターの場合、ＴＡＴＡエレメントを含む。プロモーターはまた、任意選択的に、転写の開始部位から数千塩基対ほど離れて位置し得る遠位エンハンサー又はリプレッサーエレメントを含む。プロモーターを指す場合、「構成的」という用語は、遺伝子産物をコードするか又は特定するポリヌクレオチドと操作可能に連結されたとき、細胞のほとんど又は全ての生理学的条件下で、細胞で遺伝子産物を産生させるヌクレオチド配列を特定する。プロモーターを指す場合、「誘導性」又は「調節可能」という用語は、遺伝子産物をコード又は特定するポリヌクレオチドと操作可能に連結されたとき、プロモーターに対応するインデューサーが細胞内に存在する場合にのみ、実質的に細胞で遺伝子産物を産生させるヌクレオチド配列を特定する。特定の実施形態では、誘導性プロモーターは、Ｔ細胞刺激に応答して活性化される。特定の実施形態では、プロモーターは、ＮＦＡＴ、ＡＰ１、ＮＦκＢ、又はＩＲＦ４プロモーターである。プロモーターを指す場合、「組織特異的」という用語は、遺伝子によってコード又は特定されるポリヌクレオチドと操作可能に連結されたとき、細胞がプロモーターに対応する組織型の細胞である場合にのみ、実質的に細胞で遺伝子産物を産生させるヌクレオチド配列を特定する。追加のプロモーターエレメント、例えば、エンハンサーは、転写開始の頻度を調節する。典型的には、これらは、開始部位の上流領域３０～１１０ｂｐに位置するが、いくつかのプロモーターは、開始部位の下流にも機能的エレメントを含有することが示されている。プロモーターエレメント間の間隔はしばしば可撓性であるため、要素が互いに対して反転又は移動したときにプロモーター機能が保持される。チミジンキナーゼ（ｔｋ）プロモーターでは、活性が低下し始める前に、プロモーターエレメント間の間隔を５０ｂｐに増やすことができる。プロモーターに応じて、個別のエレメントは、協調的又は独立してのいずれかで機能して、転写を活性化することができるように見える。例示的なプロモーターとして、ＣＭＶ ＩＥ遺伝子、ＥＦ－１α、ユビキチンＣ、又はホスホグリセロキナーゼ（ＰＧＫ）プロモーターが挙げられる。

【００４３】

「操作可能に連結された」という用語は、１つ以上の調節配列と、異種核酸配列との間の機能的連結を指し、後者の発現をもたらす。例えば、第１の核酸配列が第２の核酸配列と機能的関係に配置される場合、第１の核酸配列は、第２の核酸配列と操作可能に連結されている。例えば、プロモーターがコード配列の転写又は発現に影響を及ぼす場合、プロモーターはコード配列に操作可能に連結されている。操作可能に連結されたＤＮＡ配列は、互いに連続であることができ、必要に応じて、２つのタンパク質コード領域を連結するために、同じリーディングフレームにある。

【００４４】

「レンチウイルス」という用語は、レトロウイルス科の属を指す。レンチウイルスは、非分裂細胞に感染することができるという点でレトロウイルスの中で独特であり、それらは宿主細胞のＤＮＡにかなりの量の遺伝情報を送達することができるため、それらは遺伝子送達ベクターの最も効率的な方法の１つである。ＨＩＶ、ＳＩＶ、及びＦＩＶは全てレ

ンチウイルスの例である。
【００４５】
特定の実施形態では、１つ以上の遺伝子は、多くが当該技術分野で既知及び利用可能であるベクター又はウイルスベクターによって宿主細胞に送達される核酸配列によってコードされる。一実施形態では、本明細書に記載される発現カセットを含むベクターが提供される。一実施形態では、ベクターは、非ウイルスベクターである。別の実施形態では、ベクターは、ウイルスベクターである。「ウイルスベクター」は、目的の核酸配列を含有する発現カセットが、ウイルスカプシド又はエンベロープにパッケージングされている、合成又は人工のウイルス粒子を指す。ウイルスベクターの例としては、レンチウイルス、アデノウイルス、レトロウイルス（γ－レトロウイルス及びレンチウイルス）、ポックスウイルス、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）、バキュロウイルス、単純ヘルペスウイルスが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターは、複製欠損である。「複製欠損ウイルス」は、ウイルスカプシド又はエンベロープ内にパッケージングされた任意のウイルスゲノム配列が、複製欠損であり、すなわち、それらは、後代ビリオンを生成することができないが、細胞に感染する能力を保持する、ウイルスベクターを指す。
【００４６】
「レンチウイルスベクター」という用語は、レンチウイルスゲノムの少なくとも一部に由来するベクターを指し、特にＭｉｌｏｎｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．１７（８）：１４５３－１４６４（２００９）に提供される自己不活性化レンチウイルスベクターを含む。臨床で使用され得るレンチウイルスベクターの他の例としては、例えば、Ｏｘｆｏｒｄ　ＢｉｏＭｅｄｉｃａのＬＥＮＴＩＶＥＣＴＯＲ（登録商標）遺伝子送達技術、ＬｅｎｔｉｇｅｎのＬＥＮＴＩＭＡＸ（商標）ベクター系などが挙げられるが、これらに限定されない。非臨床タイプのレンチウイルスベクターも利用可能であり、当業者に既知であろう。
【００４７】
一態様では、配列番号１３２の配列、又は配列番号１３２と少なくとも９０％の同一性を共有する配列を含む、操作されたレンチウイルスベクターが本明細書に提供される。特定の実施形態では、配列は、配列番号１３２と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％の同一性を共有する。操作されたベクターは、とりわけ、本明細書に記載されるＯＲＦスクリーンに有用である。特定の実施形態では、目的の遺伝子のためのオープンリーディングフレーム（ＯＲＦ）は、ベクター配列内に挿入される。特定の実施形態では、バーコードは、ベクター配列内に挿入される。配列番号１３３は、様々なプライマー結合部位、制限消化のためのメガヌクレアーゼ認識部位、及びクローニング組換え部位が、ＯＲＦ及び／又はバーコードを挿入することができる部位の配列に挿入されている例示的な実施形態を提供する。プライマー結合部位、制限部位、クローニング部位などは、ＯＲＦ及び／又はバーコードに加えて含めることができる。特定の実施形態では、ＯＲＦ及び／又はバーコードは、配列番号１３２のヌクレオチド３２９１の後に挿入される。
【００４８】
特定の実施形態では、本明細書に記載される発現カセット、例えば、ネイキッドＤＮＡ、ネイキッドプラスミドＤＮＡ、ＲＮＡ、及びｍＲＮＡを含む非ウイルスプラスミドであり、例えば、ミセル、リポソーム、カチオン性脂質－核酸組成物、ポリ－グリカン組成物及び他のポリマー、脂質及び／又はコレステロール系－核酸コンジュゲート、並びに本明細書に記載されるものなどの他の構築物を含む、様々な組成物及びナノ粒子と結合されている。例えば、Ｘ．Ｓｕ　ｅｔ　ａｌ，Ｍｏｌ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ，２０１１，８（３），ｐｐ　７７４－７８７；ｗｅｂ　ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ：２０１１年３月２１日、ＷＯ２０１３／１８２６８３、ＷＯ２０１０／０５３５７２、及びＷＯ２０１２／１７０９３０を参照されたく、これらは全て参照により本明細書に組み込まれる。
【００４９】

本発明に従って使用することができるプラスミド、他のクローニング及び発現ベクター、それらの特性、並びにそれらの構築／操作方法は、当業者には容易に明らかである。一実施形態では、本明細書に記載される発現カセットは、ウイルスベクターを生成するため、及び／又は宿主細胞への導入のために好適な、そこに担持された配列を移入する遺伝子エレメント（ベクター）、例えば、ネイキッドＤＮＡ、ファージ、トランスポゾン、コスミド、エピソームなどの中に操作される。選択されるベクターは、トランスフェクション、エレクトロポレーション、リポソーム送達、膜融合技法、高速ＤＮＡコーティングペレット、ウイルス感染、及びプロトプラスト融合を含む、任意の好適な方法によって送達され得る。かかる構築物を作製するために使用される方法は、核酸操作における当業者に既知であり、遺伝子工学、組換え工学、及び合成技法を含む。例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹを参照されたい。

【００５０】

「トランスフェクトされた」という用語は、外因性核酸が宿主細胞に移入又は導入されるプロセスを指す。「トランスフェクトされた」細胞は、外因性核酸でトランスフェクトされているものである。細胞は、初代対象細胞及びその子孫を含む。

【００５１】

本明細書で使用される場合、「一過性」は、時間、日、又は週の期間では組み込まれない導入遺伝子の発現を指し、この発現の期間は、ゲノムに組み込まれたか、又は宿主細胞における安定なプラスミドレプリコン内に含められた場合、遺伝子の発現の期間未満である。

【００５２】

ＲＮＡ又はＤＮＡは、多くの異なる方法のうちのいずれかを使用して導入することができ、例えば、エレクトロポレーション（Ａｍａｘａ Ｎｕｃｌｅｏｆｅｃｔｏｒ－ＩＩ（Ａｍａｘａ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ，Ｃｏｌｏｇｎｅ，Ｇｅｒｍａｎｙ））、（ＥＣＭ８３０（ＢＴＸ）（Ｈａｒｖａｒｄ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，Ｂｏｓｔｏｎ，Ｍａｓｓ．）、又はＧｅｎｅ Ｐｕｌｓｅｒ ＩＩ（ＢｉｏＲａｄ，Ｄｅｎｖｅｒ，Ｃｏｌｏ．）、Ｍｕｌｔｉｐｏｒａｔｏｒ（Ｅｐｐｅｎｄｏｒｆ，Ｈａｍｂｕｒｇ Ｇｅｒｍａｎｙ）、リポフェクションを使用するカチオン性リポソーム媒介性トランスフェクション、ポリマーカプセル化、ペプチド媒介性トランスフェクション、又は「遺伝子銃」などの生物学的粒子送達系が含まれるが、これらに限定されない（例えば、Ｎｉｓｈｉｋａｗａ，ｅｔ ａｌ．Ｈｕｍ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ．，１２（８）：８６１－７０（２００１）を参照されたい）。

【００５３】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、哺乳動物を意味し、ヒト、獣医学用動物若しくは農業用動物、家庭用動物若しくは愛玩動物、又は臨床研究に通常使用される動物が含まれる。一実施形態では、これらの方法及び組成物の対象は、ヒトである。更に他の好適な対象としては、限定されないが、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、非ヒト霊長類などが挙げられる。本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、「患者」と互換的に使用される。

【００５４】

組成物

Ｔ細胞の生存、増殖、及び／又はエフェクター機能を増強することが示されている特定の遺伝子（又はそれらの断片）（本明細書では集合的に「エフェクター増強遺伝子」と称される）のコード配列を含む核酸、発現カセット、及び／又はリンパ球を含む、組成物が本明細書に提供される。特定の実施形態では、エフェクター増強遺伝子は、以下の表１、２、又は３に特定される遺伝子のうちのいずれかを含む。

【表１－１】

表１

| 遺伝子名 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| RPLP1 | EMC10 | SFTPC | PSMB1 | SEC61G | PRAP1 | KLK11 | TSPAN1 |
| HDHD2 | CCR4 | PAFAH1B3 | THRA | SNAPIN | CBX8 | TMEM43 | CELA1 |
| DBI | RIMS3 | RPL29 | SLC37A4 | IGHV7-81 | FGL1 | PRSS8 | HEMK1 |
| UBE2A | IFNL2 | CZIB | HNRNPK | OXA1L | KIAA0930 | SLC39A1 | METTL7B |
| WDR70 | GLYCTK | C11orf16 | ASB6 | F2RL1 | AHNAK | KRTAP19-5 | TPI1 |
| AHSA1 | POLG2 | PRTN3 | RRAGB | PFKFB4 | PDLIM3 | GPN3 | PRSS48 |
| ARMC7 | OR1D5 | UBE2D1 | MAPK3 | LRRC29 | CD59 | GJB7 | MEIS3 |
| PKLR | SZRD1 | GTPBP8 | HLA-DOA | SPPL2C | LTBR | VSTM1 | EXOSC5 |
| TIMMDC1 | DYRK4 | CRADD | SPIC | DHX40 | SLC10A7 | TIMP4 | HSFX3 |
| TRH | CUTA | CDK17 | HADH | RAN | ACTL8 | LIG3 | OSM |
| NFYB | RNF186 | RAB24 | RPL14 | KDSR | MEI1 | C1orf210 | GSTK1 |
| SPATS1 | ACSM5 | TAZ | IFT81 | IL27 | GTF3C6 | CEP43 | RUVBL2 |
| PRND | TAFA2 | PDK4 | TMEM44 | NRBP2 | RTBDN | FKBP1A | EDDM3A |
| TRMT12 | TFF1 | FNDC8 | TLE1 | UHMK1 | RAD51C | ETFBKMT | TARBP2 |
| LENG1 | CLN6 | CCDC137 | GNPDA1 | QTRT1 | ZCCHC12 | FBXO6 | PGAP2 |
| SMOC1 | FBXO30 | CST8 | BAX | S100A8 | VWC2L | RHEX | MAGEA12 |
| BOLL | CLEC19A | NLRP5 | LGALS12 | PDXK | PRR19 | TRAF2 | PEX11A |
| VASH1 | TMEM263 | LRP5L | DAND5 | SLC52A1 | COMMD8 | NOL6 | CA12 |
| CTPS2 | CALML3 | FHIT | LTA4H | UBL4B | OR10G3 | SNURF | GPR37L1 |
| TSHB | F2RL2 | SNAPC5 | TXN | MID2 | ADAT2 | RAB8A | EID3 |
| BATF | DCT | DTNA | ELN | CNOT2 | CALCB | MAB21L2 | GRIK2 |
| ACP2 | PLPPR2 | BDKRB2 | IFITM3 | IDH3B | SYS1 | IFNA21 | ADPRS |
| SULT1C4 | ASMTL | TANK | RPL13A | IL10 | PSG1 | TMIGD1 | SLC23A3 |
| CDC42 | FBXL2 | SEMA4G | ARSJ | WAS | DPH1 | H2AC6 | ADH4 |
| ZNF830 | RNF11 | PIEZO1 | APTX | ALKBH3 | LRRC71 | IGSF10 | H3C10 |
| MMP2 | ZMYM3 | CD1B | RIT2 | GOSR2 | CDK2 | HMHB1 | TRPV2 |
| YPEL4 | CAMKMT | SLC39A4 | CPSF4 | RNF114 | DCLRE1B | PLA2G1B | HOXA6 |
| EXOSC1 | GPHB5 | VRK2 | ADAM2 | HLF | UBE2D4 | KCNJ12 | NCR3 |
| SPRR2B | NMS | ENHO | APEX2 | SRP9 | RORA | KLK2 | KLK15 |
| HOGA1 | HAAO | SWSAP1 | TMEM205 | OR10W1 | STK25 | PPP1R8 | WDFY1 |
| LARS2 | WDTC1 | RALB | CAPNS2 | AKAP7 | SLC4A4 | CSRP1 | ZCRB1 |
| EDA | RASGEF1C | POU2F2 | NELFE | TMEM107 | TRIM36 | TIMM8B | EMP3 |
| CCNE1 | NFIC | NNAT | S100A9 | TMEM134 | CENPW | POU4F3 | S1PR3 |

【表１－２】

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SPAG11A | CHMP2A | ECT2 | IFRD2 | PWP1 | MS4A3 | FANCC | TOR1AIP2 |
| MRFAP1L1 | HCFC2 | C1D | CSF3 | CLIC1 | CDA | PCP2 | MRPS12 |
| SKAP1 | GPATCH11 | MORN4 | GPNMB | C5orf24 | PGS1 | TRIM74 | SSX3 |
| ANXA9 | DUPD1 | DCUN1D3 | XAGE3 | RBIS | SH3RF3 | PPP1R2B | HEPACAM2 |
| CYP27A1 | FCF1 | TESC | RPP30 | EVA1C | GLT1D1 | KCNA4 | CTRB1 |
| MRPL50 | HSD17B7 | IL1RN | APBB1IP | USP24 | LHFPL5 | HSD11B2 | SLC7A11 |
| TRIM51 | OR1N2 | GPD1 | CRHBP | SYNGR2 | SERPINB4 | RSKR | PEX12 |
| SLC1A7 | HHLA3 | DOK6 | AFTPH | DDIT4 | STAU2 | TBCCD1 | TMED9 |
| RPL30 | MC3R | FAM216A | ZNF232 | GGCX | EIF1AY | SYT10 | C16orf70 |
| PLSCR1 | RASGEF1A | GALNT3 | H2AC14 | ITM2A | GPR3 | ATP5MPL | SLC25A48 |
| LIN37 | PDP2 | XIAP | SELENOH | SUN5 | YIF1A | TBRG4 | TGIF1 |
| MASP2 | MIF4GD | PATE1 | S100A11 | EDC3 | OR6B2 | ALDH1A3 | MRPL17 |
| ENPP1 | GTF2B | ANGPT4 | CDCP2 | P2RY6 | KLRD1 | POFUT1 | PCMTD1 |
| MAPRE3 | CTRB2 | HAVCR2 | BCL7A | SLC25A39 | PRDX5 | TEX35 | SOSTDC1 |
| REEP4 | ANAPC16 | MYL4 | CERS4 | RAP1A | ZNF689 | DECR2 | TNFAIP8 |
| COPS8 | DHRSX | H2BC21 | OR3A2 | DRAP1 | RASSF1 | S100A7 | CABLES1 |
| 遺伝子名 | | | | | | | |
| TP53 | CCL13 | TUBB | IL31 | GLYAT | TAAR5 | LRRC25 | GSK3B |
| ITIH1 | CTSE | ASCL3 | CSH1 | IL23A | VGLL3 | LAMTOR1 | PODXL2 |
| PPIC | LSM1 | PTPN7 | STPG2 | ASB1 | BRWD1 | TPPP3 | ACSM3 |
| EXOSC4 | PAGE5 | MRPL18 | HSPBAP1 | TSPAN31 | FUT10 | DKC1 | CGB2 |
| TM2D2 | AHCY | FAM71F2 | RHBDD2 | RRAGA | DPEP2 | BANF2 | FMO4 |
| LYPD4 | MGAT4D | NMU | CCBE1 | SRGN | SDC4 | CD244 | TBC1D20 |
| LDHC | HPCAL1 | SNCB | BNIPL | OR52W1 | MRPL51 | DMAP1 | RPL18 |
| CISH | TRIM5 | LRTM1 | LAMP2 | TMEM37 | FAM180A | RSPO1 | TWIST2 |
| CGGBP1 | PHF23 | DEFB134 | CHST4 | DCK | MRPS21 | THNSL1 | RTL8C |
| GABRB1 | IFNE | CD14 | ESM1 | TIRAP | ING3 | PELI1 | GDAP1 |
| PACC1 | CXCL12 | SUMO3 | PRG3 | DAB1 | SEC31A | CEP112 | SAMSN1 |
| PKIB | IQCD | PHPT1 | LRRC8D | OR4K17 | PSMB6 | ENPP3 | SNRK |
| NBR1 | ETFA | UHRF2 | OLFM1 | RAB27B | TNFSF14 | HEATR9 | RNF5 |
| MKNK1 | SMAP1 | BIN3 | TAC1 | SELENOW | NACA | PTCHD1 | STX8 |
| CPXM2 | PTRH2 | AGAP1 | CA2 | MATN1 | PRR15L | WDR1 | PELI2 |
| IFTAP | PSMD4 | CRIP1 | C3AR1 | DEFB132 | VAMP2 | GFAP | CRYBA1 |
| HAUS1 | SERAC1 | SLC17A4 | GUCA2A | ORM2 | NAGK | SRSF12 | OCEL1 |

【表１－３】

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| WDR4 | B3GAT3 | TRAPPC6A | MRPL53 | KRT14 | OTX1 | NEIL2 | AK3 |
| TMPRSS6 | LAPTM5 | GRPEL1 | HMCES | GRID1 | PRSS37 | INSL5 | EME1 |
| SPINK9 | WDR20 | FOSB | GAK | NPY | SLC25A4 | F11R | ABHD14B |
| AKR1C4 | CKMT1A | SLC31A2 | PPP2R5E | DEFB135 | PAX9 | CLEC3A | MOB3C |
| MLLT11 | SLC14A1 | WFDC3 | DOK1 | RNASEH2B | ROGDI | ATF6B | WDR62 |
| TCEAL7 | CRLF2 | PLA2G12A | CDK1 | GHITM | ARL11 | POLR2C | KIF26B |
| UBQLN3 | ZNF706 | TMEM143 | CTSW | CDC25C | C2orf73 | FSCB | THEM4 |
| PSMA2 | LAD1 | SPANXN5 | FAM78A | TNIP1 | MAPRE2 | MMP16 | HUWE1 |
| IL12B | SIRT5 | GALP | SMIM14 | MTG1 | NELFCD | LRAT | LCN10 |
| COX7A2L | TTC9C | BOD1L1 | KRTAP3-3 | TMEM126A | WDR77 | RPL21 | ELF2 |
| PYGB | HCST | NIT1 | RALGPS2 | HAPLN3 | AMIGO3 | DYNAP | HPRT1 |
| OR10X1 | YARS2 | REEP3 | ZDHHC5 | DDIT3 | TMEM189 | UBE2M | PPP2R2B |
| ACBD4 | BEX3 | SLC35C2 | MPDU1 | TRIM47 | CLDN14 | UTP4 | MRPL49 |
| MIER2 | PSMD3 | PIFO | SLC39A11 | OR13G1 | INSIG2 | OR2H1 | BMPER |
| HP1BP3 | QPRT | SGCA | CASTOR1 | AGPAT4 | ZDHHC6 | C8orf37 | C6orf141 |
| CD3E | CA5B | TRMT44 | PRB3 | AK2 | LMBRD1 | EIF4E3 | ADAP2 |
| CNR2 | PLD3 | RNF182 | STMN2 | PCSK4 | IRX6 | ADA | SMCP |
| UPP2 | LMAN2L | PDCD1 | RACK1 | PGLYRP1 | GNB1L | DDX49 | TMEM68 |
| TRIP6 | CA11 | DBF4B | PFN4 | BBS1 | H2BC15 | H6PD | R3HDM4 |
| SNRPA | TRIM22 | SUPT4H1 | DIMT1 | TEX38 | CCDC127 | SSMEM1 | IRF4 |
| OR2M4 | MYL6 | SHFL | SCG5 | CORO2B | PPIG | RNF185 | CEP20 |
| SPINT4 | MLX | BRD2 | DERL1 | TEX12 | SLFN5 | TNFSF18 | PHKG1 |
| PYCR2 | CALML5 | MDFI | CHGB | SPIB | C2CD4B | ARHGAP28 | APCDD1 |
| MRPL15 | WNT7B | JAGN1 | GPR17 | LETM1 | SLC26A5 | REXO2 | IL18RAP |
| EOLA2 | DUS1L | TMEM182 | SMU1 | FXYD1 | CCL17 | STX1A | UBXN1 |
| POLD3 | TRPV5 | KRT20 | FAM32A | HOMER1 | | | |

【００５５】

１つ以上のエフェクター増強遺伝子の少なくとも１つの断片を含む融合タンパク質をコードする核酸配列を含む発現カセットが、本明細書に提供される。特定の実施形態では、遺伝子は、上の表１に特定される遺伝子、又はその断片若しくはバリアントのうちのいずれかを含む。別の実施形態では、遺伝子は、以下の表２に特定される遺伝子、又はその断片若しくはバリアントのうちのいずれかを含む。別の実施形態では、遺伝子は、以下の表３に特定される遺伝子、又はその断片若しくはバリアントのうちのいずれかを含む。所望の断片には、細胞内シグナル伝達ドメイン、膜貫通ドメイン、又は細胞外ドメインなどの、タンパク質ドメインが含まれる。特定の実施形態では、発現カセットは、２つ以上のエ

フェクター増強遺伝子断片を含む。

【００５６】

本明細書で使用される場合、表１、表２、又は表３の特定の遺伝子への言及が記載されている場合、全長タンパク質、欠失若しくは切断を有する断片、ドメイン、又はアミノ酸に１つ以上の置換を有するバリアントにおけるコード配列の使用が意図されることが意図されている。例えば、特定の実施形態では、核酸は、Ｎ末端に欠失を有するタンパク質配列をコードする。特定の実施形態では、核酸は、Ｃ末端に欠失を有するタンパク質配列をコードする。一実施形態では、核酸は、少なくとも５、少なくとも１０、少なくとも１５、少なくとも２０、少なくとも２５、少なくとも３０、少なくとも３５、少なくとも４０、少なくとも４５、少なくとも５０、少なくとも５５、少なくとも６０、少なくとも６５、少なくとも７０、少なくとも７５、少なくとも８０、少なくとも８５、少なくとも９０、少なくとも９５、少なくとも１００、少なくとも１０５、少なくとも１１０、少なくとも１１５、少なくとも１２０、又は少なくとも１２５個のアミノ酸を有するタンパク質をコードする。

【００５７】

一実施形態では、エフェクター増強遺伝子は、ＬＴＢＲである。リンパ球ではなくプロフェッショナル抗原提示細胞によって内因的に発現される受容体であるＬＴＢＲは、Ｔ細胞増殖並びに主要なサイトカイン：ＩＬ－２及びＩＦＮγの分泌の両方の強力な合成ドライバーとして特定された。 マルチモーダル単一細胞配列決定アプローチを使用して、ＬＴＢＲが、Ｔ細胞で過剰発現されたときに深刻な転写変化を誘導し、抗原提示及びアポトーシスの予防に関与する細胞プログラムを活性化することが示された。本明細書に記載されるように、目的の遺伝子（例えば、ＬＴＢＲ）を、他の遺伝子を標的とするＣＲＩＳＰＲ ｓｇＲＮＡとともに共発現させて、Ｔ細胞におけるシグナル伝達ネットワークをマッピングすることによって、Ｔ細胞における組み合わせ摂動を試験するためのプラットフォームが開発された。また、構成的レンチウイルス発現の代替としてのＬＴＢＲのｍＲＮＡ送達が本明細書において示され、本発明者らのスクリーニングアプローチの移行可能性を強調している。

【００５８】

特定の実施形態では、発現カセットは、ＬＴＢＲをコードする核酸、又はその断片を含む。腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー３をコードするＬＴＢＲ（リンホトキシン－ベータ受容体）は、二次リンパ組織の発達及び組織化並びにケモカイン放出に必須である。ＬＴＢＲの代表的な核酸配列は、登録ＩＤ ＮＭ＿００２３４２．３に見出すことができる。

配列番号１ ＡＴＧＣＴＣＣＴＧＣＣＴＴＧＧＧＣＣＡＣＣＴＣＴＧＣＣＣＣＣＧＧＣＣ
ＴＧＧＣＣＴＧＧＧＧＧＣＣＴＣＴＧＧＴＧＣＴＧＧＧＣＣＴＣＴＴＣＧＧＧＣＴＣＣＴ
ＧＧＣＡＧＣＡＴＣＧＣＡＧＣＣＣＣＡＧＧＣＧＧＴＧＣＣＴＣＣＡＴＡＴＧＣＧＴＣＧ
ＧＡＧＡＡＣＣＡＧＡＣＣＴＧＣＡＧＧＧＡＣＣＡＧＧＡＡＡＡＧＧＡＡＴＡＣＴＡＴＧ
ＡＧＣＣＣＣＡＧＣＡＣＣＧＣＡＴＣＴＧＣＴＧＣＴＣＣＣＧＣＴＧＣＣＣＧＣＣＡＧＧ
ＣＡＣＣＴＡＴＧＴＣＴＣＡＧＣＴＡＡＡＴＧＴＡＧＣＣＧＣＡＴＣＣＧＧＧＡＣＡＣＡ
ＧＴＴＴＧＴＧＣＣＡＣＡＴＧＴＧＣＣＧＡＧＡＡＴＴＣＣＴＡＣＡＡＣＧＡＧＣＡＣＴ
ＧＧＡＡＣＴＡＣＣＴＧＡＣＣＡＴＣＴＧＣＣＡＧＣＴＧＴＧＣＣＧＣＣＣＣＴＧＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＴＧＡＴＧＧＧＣＣＴＣＧＡＧＧＡＧＡＴＴＧＣＣＣＣＣＴＧＣＡＣＡＡＧＣ
ＡＡＡＣＧＧＡＡＧＡＣＣＣＡＧＴＧＣＣＧＣＴＧＣＣＡＧＣＣＧＧＧＡＡＴＧＴＴＣＴ
ＧＴＧＣＴＧＣＣＴＧＧＧＣＣＣＴＣＧＡＧＴＧＴＡＣＡＣＡＣＴＧＣＧＡＧＣＴＡＣＴ
ＴＴＣＴＧＡＣＴＧＣＣＣＧＣＣＴＧＧＣＡＣＴＧＡＡＧＣＣＧＡＧＣＴＣＡＡＡＧＡＴ
ＧＡＡＧＴＴＧＧＧＡＡＧＧＧＴＡＡＣＡＡＣＣＡＣＴＧＣＧＴＣＣＣＣＴＧＣＡＡＧＧ
ＣＣＧＧＧＣＡＣＴＴＣＣＡＧＡＡＴＡＣＣＴＣＣＴＣＣＣＣＣＡＧＣＧＣＣＣＧＣＴＧ
ＣＣＡＧＣＣＣＣＡＣＡＣＣＡＧＧＴＧＴＧＡＧＡＡＣＣＡＡＧＧＴＣＴＧＧＴＧＧＡＧ
ＧＣＡＧＣＴＣＣＡＧＧＣＡＣＴＧＣＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＣＡＡＣＣＴＧＣＡＡＡＡ
ＡＴＣＣＡＴＴＡＧＡＧＣＣＡＣＴＧＣＣＣＣＣＡＧＡＧＡＴＧＴＣＡＧＧＡＡＣＣＡＴ

GCTGATGCTGGCCGTTCTGCTGCCACTGGCCTTCTTTCTG
CTCCTTGCCACCGTCTTCTCCTGCATCTGGAAGAGCCACC
CTTCTCTCTGCAGGAAACTGGGATCGCTGCTCAAGAGGCG
TCCGCAGGGAGAGGGACCCAATCCTGTAGCTGGAAGCTGG
GAGCCTCCGAAGGCCCATCCATACTTCCCTGACTTGGTAC
AGCCACTGCTACCCATTTCTGGAGATGTTTCCCCAGTATC
CACTGGGCTCCCCGCAGCCCCAGTTTTGGAGGCAGGGGTG
CCGCAACAGCAGAGTCCTCTGGACCTGACCAGGGAGCCGC
AGTTGGAACCCGGGGAGCAGAGCCAGGTGGCCCACGGTAC
CAATGGCATTCATGTCACCGGCGGGTCTATGACTATCACT
GGCAACATCTACATCTACAATGGACCAGTACTGGGGGGAC
CACCGGGTCCTGGAGACCTCCCAGCTACCCCCGAACCTCC
ATACCCCATTCCCGAAGAGGGGGACCCTGGCCCTCCCGGG
CTCTCTACACCCCACCAGGAAGATGGCAAGGCTTGGCACC
TAGCGGAGACAGAGCACTGTGGTGCCACACCCTCTAACAG
GGGCCCAAGGAACCAATTTATCACCCATGAC

【００５９】

ＬＴＢＲの全長アミノ酸配列は、配列番号２（Ｕｎｉｐｒｏｔ Ｐ３６９４１）である：
MLLPWATSAPGLAWGPLVLGLFGLLAASQPQAVPPYASEN
QTCRDQEKEYYEPQHRICCSRCPPGTYVSAKCSRIRDTVC
ATCAENSYNEHWNYLTICQLCRPCDPVMGLEEIAPCTSKR
KTQCRCQPGMFCAAWALECTHCELLSDCPPGTEAELKDEV
GKGNNHCVPCKAGHFQNTSSPSARCQPHTRCENQGLVEAA
PGTAQSDTTCKNPLEPLPPEMSGTMLMLAVLLPLAFFLLL
ATVFSCIWKSHPSLCRKLGSLLKRRPQGEGPNPVAGSWEP
PKAHPYFPDLVQPLLPISGDVSPVSTGLPAAPVLEAGVPQ
QQSPLDLTREPQLEPGEQSQVAHGTNGIHVTGGSMTITGN
IYIYNGPVLGGPPGPGDLPATPEPPYPIPEEGDPGPPGLS
TPHQEDGKAWHLAETEHCGATPSNRGPRNQFITHD

【００６０】

ＬＴＢＲタンパク質は、３つの領域又はドメイン：細胞外ドメイン（配列番号２のアミノ酸３１～２２７）、膜貫通（又はヘリカル）ドメイン（配列番号２のアミノ酸２２８～２４８）、及び細胞質（又は細胞内）ドメイン（配列番号２のアミノ酸２４９～４３５）に分けることができる。未成熟タンパク質のシグナルペプチドは、配列番号２のアミノ酸１～３０にある。本明細書でドメインが言及されるとき、Ｎ末端又はＣ末端切断バリアントを含む、バリアントが含まれることが意図される。

【００６１】

特定の実施形態では、発現カセットは、ＬＴＢＲの断片をコードする核酸を含む。特定の実施形態では、核酸は、ネイティブタンパク質（配列番号２）と比較して、アミノ酸２～３１、３２～４１、３２～１５１、３２～１８０、３９３～４３５、３７７～４３５、３２４～３７７、２９７～４３５、又は２６２～４３５の欠失を有するタンパク質配列をコードする。特定の実施形態では、核酸は、Ｎ末端に欠失を有するタンパク質配列をコードする。特定の実施形態では、核酸は、Ｃ末端に欠失を有するタンパク質配列をコードする。一実施形態では、ＬＴＢＲは、残基３９３～４３５の欠失を有する。特定の実施形態では、ＬＴＢＲは、少なくとも５、少なくとも１０、少なくとも１５、少なくとも２０、少なくとも２５、少なくとも３０、少なくとも３５、少なくとも４０、少なくとも４５、少なくとも５０、少なくとも５５、少なくとも６０、少なくとも６５、少なくとも７０、少なくとも７５、少なくとも８０、少なくとも８５、少なくとも９０、少なくとも９５、少なくとも１００、少なくとも１０５、少なくとも１１０、少なくとも１１５、少なくとも１２０、又は少なくとも１２５個のアミノ酸の欠失を有する。

【００６２】
特定の実施形態では、発現カセットは、ＬＴＢＲのドメインである断片をコードする核酸を含む。特定の実施形態では、核酸は、ＬＴＢＲの細胞外ドメイン（配列番号２のアミノ酸３１～２２７）をコードする。特定の実施形態では、核酸は、ＬＴＢＲの膜貫通ドメイン（配列番号２のアミノ酸２２８～２４８）をコードする。特定の実施形態では、核酸は、ＬＴＢＲの細胞質（又は細胞内）ドメイン（配列番号２のアミノ酸２４９～４３５）をコードする。他の実施形態では、ドメインは、ＬＴＢＲドメインのうちの１つのバリアントであり、欠失を有するバリアントが含まれる。細胞質ドメインの望ましいバリアントには、配列番号２のアミノ酸２４９～３７８、２４９～３７９、２４９～３８０、２４９～３８１、２４９～３８２、２４９～３８３、２４９～３８４、２４９～３８５、２４９～３８６、２４９～３８７、２４９～３８８、２４９～３８９、２４９～３９０、２４９～３９１、又は２４９～３９２全てを含むものが含まれる。更なる望ましいバリアントには、配列番号２と比較して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、又は１５個のアミノ酸置換を有する配列番号２のアミノ酸２４９～３７８、２４９～３７９、２４９～３８０、２４９～３８１、２４９～３８２、２４９～３８３、２４９～３８４、２４９～３８５、２４９～３８６、２４９～３８７、２４９～３８８、２４９～３８９、２４９～３９０、２４９～３９１、又は２４９～３９２全てを含むものが含まれる。特定の実施形態では、ＬＴＢＲ断片は、配列番号２のアミノ酸２４９～３９６を含む。特定の実施形態では、ＬＴＢＲ断片は、配列番号２のアミノ酸２４９～３９３を含む。特定の実施形態では、ＬＴＢＲ断片は、配列番号２のアミノ酸２４９～３８７を含む。特定の実施形態では、ＬＴＢＲ断片は、配列番号２のアミノ酸２４９～３７７を含む。特定の実施形態では、ＬＴＢＲ断片は、配列番号２のアミノ酸２６２～４３５を含む。特定の実施形態では、ＬＴＢＲ断片は、配列番号２のアミノ酸２９７～４３５を含む。特定の実施形態では、ＬＴＢＲ断片は、配列番号２のアミノ酸３２４～４３５を含む。特定の実施形態では、ＬＴＢＲ断片は、配列番号２のアミノ酸３４５～４３５を含む。特定の実施形態では、ＬＴＢＲ断片は、配列番号２のアミノ酸３５８～４３５を含む。
【００６３】
他の実施形態では、発現カセットは、ＬＴＢＲの２つ以上のドメインをコードする核酸を含む。一実施形態では、核酸は、ＬＴＢＲの細胞質ドメイン（又はそのバリアント）及び膜貫通ドメインをコードする。別の実施形態では、核酸は、ＬＴＢＲの細胞質ドメイン（又はそのバリアント）、膜貫通ドメイン、及び細胞外ドメインをコードする。
【００６４】
本明細書に記載される融合タンパク質はまた、第１とは異なる、第２のタンパク質のドメインを含む、少なくとも１つの断片を含む。特定の実施形態では、第２のタンパク質は、Ｔ細胞受容体の成分であるタンパク質である。他の実施形態では、第２のタンパク質は、Ｔ細胞受容体と相互作用するタンパク質である。かかるタンパク質には、ＣＤ４、ＣＤ８Ａ、ＣＤ８Ｂ、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｇ、及びＣＤ３Ｚが含まれる。
【００６５】
一実施形態では、融合タンパク質は、ＬＴＢＲドメイン、又はそのバリアント、及びＣＤ４を含む。別の実施形態では、融合タンパク質は、ＬＴＢＲドメイン、又はそのバリアント、並びにＣＤ８Ａ及び／又はＣＤ８Ｂを含む。別の実施形態では、融合タンパク質は、ＬＴＢＲドメイン、又はそのバリアント、及びＣＤ３Ｅを含む。別の実施形態では、融合タンパク質は、ＬＴＢＲドメイン、又はそのバリアント、及びＣＤ３Ｄを含む。別の実施形態では、融合タンパク質は、ＬＴＢＲドメイン、又はそのバリアント、及びＣＤ３Ｇを含む。別の実施形態では、融合タンパク質は、ＬＴＢＲドメイン、又はそのバリアント、及びＣＤ３Ｚを含む。特定の実施形態では、ＬＴＢＲドメインは、細胞内ドメインである。特定の実施形態では、ＬＴＢＲ細胞内ドメインは、配列番号２のアミノ酸２４９～４３５、又はそのバリアントを含む。特定の実施形態では、ＬＴＢＲ細胞内ドメインは、少なくともアミノ酸３９３～４３５に欠失を有する。
【００６６】

表１に特定された遺伝子の様々なアイソフォームが、当該技術分野で既知である。いくつかが、以下の表２に記載される。別の実施形態では、代替アイソフォームのいずれかのコード配列を含む発現カセットが提供される。これらの遺伝子について、コドン最適化されたコード配列を含む、遺伝子コードの縮重を説明する代替のコード配列は、当業者によって特定され得、本明細書に記載される組成物及び方法の代替の実施形態として利用され得る。

【表２－１】

表２

| 遺伝子ID | 記号 | 転写物 | 長さ(nt) | タンパク質 | 長さ(aa) | アイソフォーム | 遺伝子名 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 100 | ADA | NR_136160.2 | 1431 | | | | アデノシンデアミナーゼ |
| 100 | ADA | NM_001322050.2 | 1380 | NP_001308979.1 | 228 | 2 | アデノシンデアミナーゼ |
| 100 | ADA | NM_001322051.2 | 1424 | NP_001308980.1 | 339 | 3 | アデノシンデアミナーゼ |
| 100 | ADA | NM_000022.4 | 1496 | NP_000013.2 | 363 | 1 | アデノシンデアミナーゼ |
| 10538 | BATF | NM_006399.5 | 913 | NP_006390.1 | 125 | | 塩基性ロイシンジッパーATF様転写因子 |
| 1109 | AKR1C4 | NM_001818.5 | 1192 | NP_001809.4 | 323 | | アルド-ケトレダクターゼファミリー1メンバーC4 |
| 1388 | ATF6B | NM_001136153.2 | 2617 | NP_001129625.1 | 700 | b | 活性化転写因子6ベータ |
| 1388 | ATF6B | NM_004381.5 | 2626 | NP_004372.3 | 703 | a | 活性化転写因子6ベータ |
| 1622 | DBI | NM_001282635.3 | 804 | NP_001269564.1 | 104 | 1 | ジアゼパム結合阻因子、アシル-CoA結合タンパク質 |
| 1622 | DBI | NM_001282636.3 | 718 | NP_001269565.1 | 63 | 7 | ジアゼパム結合阻因子、アシル-CoA結合タンパク質 |
| 1622 | DBI | NM_001282633.3 | 680 | NP_001269562.1 | 104 | 1 | ジアゼパム結合阻因子、アシル-CoA結合タンパク質 |
| 1622 | DBI | NM_020548.9 | 675 | NP_065438.1 | 104 | 1 | ジアゼパム結合阻因子、アシル-CoA結合タンパク質 |
| 1622 | DBI | NM_001178043.4 | 594 | NP_001171514.1 | 97 | 6 | ジアゼパム結合阻因子、アシル-CoA結合タンパク質 |
| 1622 | DBI | NM_001178041.4 | 690 | NP_001171512.1 | 129 | 5 | ジアゼパム結合阻因子、アシル-CoA結合タンパク質 |
| 1622 | DBI | NM_001282634.3 | 650 | NP_001269563.1 | 104 | 1 | ジアゼパム結合阻因子、アシル-CoA結合タンパク質 |

【表２－２】

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1622 | DBI | NM_001178042.4 | 645 | NP_001171513.1 | 104 | 1 | ジアゼパム結合阻因子、アシル-CoA結合タンパク質 |
| 1622 | DBI | NM_001079862.4 | 564 | NP_001073331.1 | 87 | 3 | ジアゼパム結合阻因子、アシル-CoA結合タンパク質 |
| 1622 | DBI | NM_001352432.3 | 896 | NP_001339361.1 | 63 | 7 | ジアゼパム結合阻因子、アシル-CoA結合タンパク質 |
| 1622 | DBI | NM_001178017.3 | 756 | NP_001171488.1 | 148 | 4 | ジアゼパム結合阻因子、アシル-CoA結合タンパク質 |
| 1622 | DBI | NM_001079863.3 | 698 | NP_001073332.1 | 88 | 2 | ジアゼパム結合阻因子、アシル-CoA結合タンパク質 |
| 191 | AHCY | XM_011528657.2 | 1436 | XP_011526959.2 | 434 | X1 | アデノシルホモシステイナーゼ |
| 191 | AHCY | XM_017027709.2 | 1801 | XP_016883198.1 | 432 | X2 | アデノシルホモシステイナーゼ |
| 191 | AHCY | XM_011528658.3 | 1798 | XP_011526960.2 | 434 | X1 | アデノシルホモシステイナーゼ |
| 191 | AHCY | XM_011528656.3 | 1803 | XP_011526958.2 | 434 | X1 | アデノシルホモシステイナーゼ |
| 191 | AHCY | XM_011528659.1 | 2196 | XP_011526961.1 | 404 | X3 | アデノシルホモシステイナーゼ |
| 191 | AHCY | NM_001161766.2 | 2368 | NP_001155238.1 | 404 | 2 | アデノシルホモシステイナーゼ |
| 191 | AHCY | NM_001362750.2 | 1774 | NP_001349679.1 | 432 | 1 | アデノシルホモシステイナーゼ |
| 191 | AHCY | NM_000687.4 | 2150 | NP_000678.1 | 432 | 1 | アデノシルホモシステイナーゼ |
| 191 | AHCY | XM_017027710.2 | 2136 | XP_016883199.1 | 306 | X4 | アデノシルホモシステイナーゼ |
| 191 | AHCY | XM_005260317.2 | 2601 | XP_005260374.1 | 404 | X3 | アデノシルホモシステイナーゼ |
| 191 | AHCY | NM_001322085.2 | 3092 | NP_001309014.1 | 404 | 2 | アデノシルホモシステイナーゼ |
| 191 | AHCY | NM_001322084.2 | 3270 | NP_001309013.1 | 404 | 2 | アデノシルホモシステイナーゼ |
| 191 | AHCY | NM_001322086.2 | 3281 | NP_001309015.1 | 434 | 3 | アデノシルホモシステイナーゼ |
| 2819 | GPD1 | NM_005276.4 | 2887 | NP_005267.2 | 349 | 1 | グリセロール-3-リン酸デヒドロゲナ |

【表２－３】

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | ーゼ1 |
| 2819 | GPD1 | NM_001257199.2 | 2818 | NP_001244128.1 | 326 | 2 | グリセロール-3-リン酸デヒドロゲナーゼ1 |
| 282616 | IFNL2 | NM_172138.2 | 951 | NP_742150.1 | 200 | | インターフェロンラムダ2 |
| 338599 | DUSP29 | XM_011539747.2 | 4872 | XP_011538049.1 | 220 | X1 | 二重特異性ホスファターゼ29 |
| 338599 | DUSP29 | NM_001003892.3 | 1135 | NP_001003892.1 | 220 | | 二重特異性ホスファターゼ29 |
| 338599 | DUSP29 | NM_001384909.1 | 1267 | NP_001371838.1 | 220 | | 二重特異性ホスファターゼ29 |
| 338599 | DUSP29 | XM_017016176.1 | 1284 | XP_016871665.1 | 112 | X2 | 二重特異性ホスファターゼ29 |
| 3593 | IL12B | NM_002187.3 | 2364 | NP_002178.2 | 328 | | インターロイキン12B |
| 4055 | LTBR | NM_001270987.2 | 2276 | NP_001257916.1 | 416 | 2 | リンホトキシンベータ受容体 |
| 4055 | LTBR | XM_005253688.2 | 2094 | XP_005253745.1 | 399 | X1 | リンホトキシンベータ受容体 |
| 4055 | LTBR | XM_006718983.3 | 1127 | XP_006719046.1 | 255 | X2 | リンホトキシンベータ受容体 |
| 4055 | LTBR | NM_002342.3 | 2134 | NP_002333.1 | 435 | 1 前駆体 | リンホトキシンベータ受容体 |
| 51184 | GPN3 | NM_001164372.2 | 1605 | NP_001157844.1 | 323 | 2 | GPNループGTPase3 |
| 51184 | GPN3 | NM_016301.4 | 1457 | NP_057385.3 | 284 | 1 | GPNループGTPase3 |
| 51184 | GPN3 | NM_001164373.2 | 1487 | NP_001157845.1 | 294 | 3 | GPNループGTPase3 |
| 51184 | GPN3 | XM_017019394.1 | 1357 | XP_016874883.1 | 262 | X1 | GPNループGTPase3 |
| 51258 | MRPL51 | NM_016497.4 | 898 | NP_057581.2 | 128 | | ミトコンドリアリボソームタンパク質L51 |
| 79026 | AHNAK | NM_024060.4 | 1036 | NP_076965.2 | 149 | 2 | AHNAK核タンパク質 |
| 79026 | AHNAK | NM_001620.3 | 18761 | NP_001611.1 | 5890 | 1 | AHNAK核タンパク質 |
| 79026 | AHNAK | XM_017018270.1 | 18556 | XP_016873759.1 | 5823 | X1 | AHNAK核タンパク質 |
| 79026 | AHNAK | NM_001346445.2 | 18697 | NP_001333374.1 | 5890 | 1 | AHNAK核タンパク質 |

【表２－４】

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 79026 | AHNAK | NM_001346446.2 | 18713 | NP_001333375.1 | 5890 | 1 | AHNAK核タンパク質 |
| 810 | CALML3 | NM_005185.4 | 1811 | NP_005176.1 | 149 | | カルモジュリン様3 |
| 9452 | ITM2A | NM_001171581.2 | 1484 | NP_001165052.1 | 219 | 2 | 内在性膜タンパク質2A |
| 9452 | ITM2A | NM_004867.5 | 1616 | NP_004858.1 | 263 | 1 | 内在性膜タンパク質2A |

【００６７】

ＬＴＢＲドメインを含有する操作されたＴ細胞受容体

本開示は、ＬＴＢＲドメインを組み込む、操作されたＴ細胞受容体、例えば、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードする核酸配列を提供する。ＬＴＢＲドメイン又はそのバリアントを組み込むキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）も提供される。ＴＣＲ及びＣＡＲの構成要素が、本明細書に更に記載される。また、操作されたＴＣＲ及びＣＡＲ、並びにそれらを組み込む改変Ｔ細胞が提供される。

【００６８】

また、表３の遺伝子のうちの１つからのドメイン又はそのバリアントを組み込む、操作されたＴ細胞受容体、例えば、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードする核酸配列が本明細書に提供される。また、表３の遺伝子のうちの１つからのドメインを組み込むキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）が提供される。特定の実施形態では、ドメインは、表３のものから選択される遺伝子からの細胞内ドメインである。また、操作されたＴＣＲ及びＣＡＲ、並びにそれらを組み込む改変Ｔ細胞が提供される。以下に記載されるように、ＬＴＢＲドメインを組み込む実施形態が記載される。しかしながら、ＬＴＢＲについて記載される各実施形態について、実施形態は、表３の遺伝子の各々について意図される。

【表３】

表３

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ABCC5 | CSF1R | GPR3 | LYPD6B | OR6B2 | SLC26A5 | TSPAN31 |
| ACE | CXCR1 | GPR37L1 | MAS1 | OR8H2 | SLC37A4 | TSPAN9 |
| ACP2 | DCT | GRID1 | MC3R | OXGR1 | SLC39A4 | VIPR1 |
| ADAM2 | DPEP2 | GRIK2 | MMP16 | P2RX7 | SLC41A2 | VSTM1 |
| AMIGO3 | DYNAP | GRPR | MOG | P2RY6 | SLC46A3 | VTCN1 |
| APCDD1 | EDA | GSG1 | MUC1 | PDCD1 | SLC4A4 | ZDHHC5 |
| ART4 | EMP3 | GYPC | NCR3 | PIEZO1 | SLC52A1 | |
| BDKRB2 | ENPP1 | HAVCR2 | OR10G3 | PODXL2 | SLC6A3 | |
| C3AR1 | EREG | HEPACAM2 | OR10G6 | PRND | SPPL2C | |
| CA12 | ERMAP | HLA-DOA | OR10G9 | PRPH2 | STIM1 | |
| CCR4 | EVA1C | HLA-DPB1 | OR10W1 | PRSS8 | SYNPR | |
| CD14 | EVI2A | HTR1D | OR10X1 | PTCHD1 | TAAR5 | |
| CD1B | F11R | IGF1R | OR13G1 | PTCHD4 | TAS2R3 | |
| CD2 | F2RL1 | IL18RAP | OR1D5 | RGR | TCIRG1 | |
| CD244 | F2RL2 | KCNJ12 | OR1N2 | RHCG | TMEM132C | |
| CD300A | FAP | KCNMB1 | OR1Q1 | S1PR3 | TMEM182 | |
| CD4 | FCGR2B | LAMP2 | OR2G2 | SCTR | TMEM255A | |
| CD48 | FNDC4 | LHFPL5 | OR2H1 | SDC1 | TMEM37 | |
| CD52 | FOLR2 | LMAN2L | OR2M4 | SEMA4G | TMIGD1 | |
| CD59 | FZD10 | LMBRD1 | OR3A2 | SGCA | TMPRSS11E | |
| CD79B | GABRA5 | LRRC25 | OR4D11 | SLC10A6 | TMPRSS6 | |
| CLDN4 | GABRB1 | LRRTM3 | OR4K17 | SLC11A2 | TNFSF18 | |
| CNR2 | GJB7 | LRTM1 | OR4X1 | SLC14A1 | TRPV2 | |
| CRLF2 | GPNMB | LTBR | OR51G1 | SLC1A7 | TRPV5 | |
| CRTAM | GPR17 | LYPD4 | OR52W1 | SLC26A1 | TSPAN1 | |

【００６９】

ＬＴＢＲのドメイン又は表３の遺伝子を含むように改変された、本明細書に記載されるＴＣＲのいずれかのコード配列を含む核酸分子が本明細書に提供される。特定の例示的なＴＣＲは、配列表において配列番号３－５４に提供される。しかしながら、全ての記載されるＴＣＲ、及びＴＣＲタンパク質をコードする核酸が本明細書に包含されることが意図される。

【００７０】

ＴＣＲは、Ｔ細胞リンパ球に存在するジスルフィド結合膜固定化ヘテロ二量体であり、Ｔ細胞の大部分は、アルファ（α）鎖及びベータ（β）鎖からなるＴＣＲを有するαβＴ細胞である。各鎖は、可変（Ｖ）及び定常（Ｃ）ドメインを含み、可変ドメインは、抗原、又はＭＨＣ提示ペプチドを認識する。特定の抗原、例えば、本明細書に記載される腫瘍抗原に対する既知の特異性又は親和性を有するＴＣＲα及びＴＣＲβ鎖を、本明細書に記載される方法を使用してＴ細胞に導入することができる。特定の抗原に対する所望の、例えば増加した特異性又は親和性を有するＴＣＲα及びＴＣＲβ鎖は、当該技術分野で既知の標準的な分子クローニング技法を使用して単離することができる。ＴＣＲ又はＴＣＲを発現する操作されたＴ細胞の特異性、親和性、又は機能を増加させる他の改変、例えば、調節された発現のためのプロモーター選択、ＴＣＲα及びＴＣＲβ鎖の抗原結合領域における変異は、当業者によって容易に想定することができる。任意の単離又は改変されたＴＣＲα及びＴＣＲβ鎖は、本明細書に記載される１つ以上の細胞内シグナル伝達ドメインと操作可能に連結することができるか、又は会合することができる。シグナル伝達は、

抗原結合αβヘテロ二量体とＣＤ３鎖分子、例えば、ＣＤ３ゼータ（ζ）との間の相互作用を通して媒介され得る。

【００７１】

より小さなサブセットのＴ細胞は、（γ）ガンマ鎖及びデルタ（δ）鎖を有するＴＣＲを発現する。ガンマ－デルタ（γδ）Ｔ細胞は、ヒトにおける循環リンパ球の３～１０％を構成し、Ｖδ２＋サブセットは、血液中のγδ　Ｔ細胞の最大９５％を占めることができる。Ｖδ２＋細胞は、非ペプチドエピトープを認識し、主要組織適合性複合体（「ＭＨＣ」）又はヒト白血球抗原（「ＨＬＡ」）による抗原提示を必要としない。大部分のＶδ２＋　Ｔ細胞はまた、Ｖγ９鎖を発現し、メバロン酸及び非メバロン酸ステロール／イソプレノイド合成経路における中間体である５－炭素ピロリン酸化合物への曝露によって刺激される。イソペンテニルピロリン酸（５－炭素）に対する応答は、健常なヒトの間で普遍的である。γδ　Ｔ細胞の別のサブセットであるＶδ１＋は、血液中で循環するＴ細胞のはるかに小さい割合を構成するが、上皮粘膜及び皮膚に一般的に見出される。γδ　Ｔ細胞は、腫瘍細胞及び病原体感染細胞を殺滅することを含むいくつかの機能を有する。γδ　ＴＣＲを介した刺激は、細胞傷害性、サイトカイン分泌、及び他のエフェクター機能のための能力を改善する。γδ　Ｔ細胞のＴＣＲは独自の特異性を有し、細胞それら自体は高いクローン頻度で発生し、したがって、腫瘍及び病原体に対する迅速な先天性応答を可能にする。例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Ｐａｒｋ　ａｎｄ　Ｌｅｅ，Ｅｘｐ　Ｍｏｌ　Ｍｅｄ．２０２１　Ｍａｒ；５３（３）：３１８－３２７を参照されたい。

【００７２】

特定の実施形態では、Ｔ細胞は、ＴＣＲ、例えば、ＬＴＢＲドメインを含む、腫瘍抗原を標的とするＴＣＲをコードする核酸配列を含む。特定の実施形態では、ＴＣＲは、本明細書に記載されるＬＴＢＲ細胞内ドメイン、又はそのバリアントを含む。一実施形態では、バリアントは、配列番号２の少なくともアミノ酸３９３～４３５に欠失を有する。一実施形態では、細胞内ドメインのバリアントは、配列番号２のアミノ酸２４９～３９２を含む。しかしながら、追加の残基が欠失され得る。よって、細胞内ドメインの望ましいバリアントには、配列番号２のアミノ酸２４９～３７８、２４９～３７９、２４９～３８０、２４９～３８１、２４９～３８２、２４９～３８３、２４９～３８４、２４９～３８５、２４９～３８６、２４９～３８７、２４９～３８８、２４９～３８９、２４９～３９０、２４９～３９１、又は２４９～３９２全ての配列を含むものが含まれる。更なる望ましいバリアントには、配列番号２と比較して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、又は１５個のアミノ酸置換を有する配列番号２のアミノ酸２４９～３７８、２４９～３７９、２４９～３８０、２４９～３８１、２４９～３８２、２４９～３８３、２４９～３８４、２４９～３８５、２４９～３８６、２４９～３８７、２４９～３８８、２４９～３８９、２４９～３９０、２４９～３９１、又は２４９～３９２全ての配列を含むものが含まれる。

【００７３】

特定の実施形態では、Ｔ細胞は、表３の遺伝子からのドメインを含む、ＴＣＲ、例えば、本明細書に記載される腫瘍抗原を標的とする改変ＴＣＲをコードする核酸配列を含む。特定の実施形態では、ＴＣＲは、本明細書に記載される表３の遺伝子、又はそのバリアントからの細胞内ドメインを含む。

【００７４】

一実施形態では、ＴＣＲは、ＴＣＲアルファ鎖のＣ末端に融合したＬＴＢＲ細胞内ドメインを含む。別の実施形態では、ＴＣＲは、ＴＣＲベータ鎖のＣ末端に融合したＬＴＢＲ細胞内ドメインを含む。図２５Ａ、図２９Ａ。一実施形態では、ＴＣＲは、ＴＣＲデルタ鎖のＣ末端に融合したＬＴＢＲ細胞内ドメインを含む。別の実施形態では、ＴＣＲは、ＴＣＲガンマ鎖のＣ末端に融合したＬＴＢＲ細胞内ドメインを含む。別の実施形態では、ＴＣＲは、ＣＤ３γのＣ末端に融合したＬＴＢＲ細胞内ドメインを含む。別の実施形態では、ＴＣＲは、ＣＤ３δのＣ末端に融合したＬＴＢＲ細胞内ドメインを含む。別の実施形態では、ＴＣＲは、一方又は両方のＣＤ３εのＣ末端に融合したＬＴＢＲ細胞内ドメインを

含む。別の実施形態では、ＴＣＲは、一方又は両方のＣＤ３ζのＣ末端に融合したＬＴＢＲ細胞内ドメインを含む。図２５Ａ及び２５Ｂを参照されたい。

【００７５】

一実施形態では、ＴＣＲは、ＴＣＲアルファ鎖のＣ末端に融合した表３の遺伝子の細胞内ドメインを含む。別の実施形態では、ＴＣＲは、ＴＣＲベータ鎖のＣ末端に融合した表３の遺伝子の細胞内ドメインを含む。図２５Ａ。一実施形態では、ＴＣＲは、ＴＣＲデルタ鎖のＣ末端に融合した表３の遺伝子の細胞内ドメインを含む。別の実施形態では、ＴＣＲは、ＴＣＲガンマ鎖のＣ末端を融合した表３の遺伝子の細胞内ドメインを含む。別の実施形態では、ＴＣＲは、ＣＤ３γのＣ末端に融合した表３の遺伝子の細胞内ドメインを含む。別の実施形態では、ＴＣＲは、ＣＤ３δのＣ末端に融合した表３の遺伝子の細胞内ドメインを含む。別の実施形態では、ＴＣＲは、一方又は両方のＣＤ３εのＣ末端に融合した表３の遺伝子の細胞内ドメインを含む。別の実施形態では、ＴＣＲは、一方又は両方のＣＤ３ζのＣ末端に融合した表３の遺伝子の細胞内ドメインを含む。

【００７６】

別の実施形態では、ＬＴＢＲ細胞内ドメインは、ＣＤ４のＣ末端細胞内尾部に融合される。別の実施形態では、ＬＴＢＲ細胞内ドメインは、ＣＤ８α及び／又はＣＤ８βのＣ末端細胞内尾部に融合される。図２５Ｃを参照されたい。

【００７７】

別の実施形態では、表３の遺伝子の細胞内ドメインは、ＣＤ４のＣ末端細胞内尾部に融合される。別の実施形態では、表３の遺伝子の細胞内ドメインは、ＣＤ８α及びＣＤ８βのＣ末端細胞内尾部に融合される。

【００７８】

他の実施形態では、ＬＴＢＲの少なくとも１つのドメインは、内因性ゲノムの直接改変を介してリンパ球に送達される。内因性ゲノムの改変のための様々な技法が、ＣＲＩＳＰＲ、ジンクフィンガーヌクレアーゼ、ＴＡＬＥＮなどを含む、当該技術分野で既知である。例えば、Ａｚａｎｇｏｕ－Ｋｈｙａｖｙ ｅｔ ａｌ，ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ：Ｆｒｏｍ Ｔｕｍｏｒ Ｇｅｎｅ Ｅｄｉｔｉｎｇ ｔｏ Ｔ Ｃｅｌｌ－Ｂａｓｅｄ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ，Ｆｒｏｎｔ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，２９ Ｓｅｐｔｅｍｂｅｒ ２０２０ | ｈｔｔｐｓ：／／ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．３３８９／ｆｉｍｍｕ．２０２０．０２０６２を参照されたく、これは参照により本明細書に組み込まれる。一実施形態では、ＬＴＢＲ細胞内ドメイン、又はその断片は、リンパ球のゲノムに挿入される。他の実施形態では、表３の遺伝子の少なくとも１つのドメインは、内因性ゲノムの直接改変を介してリンパ球に送達される。

【００７９】

特定の実施形態では、ＴＣＲは、ＬＴＢＲのドメイン又は表３の遺伝子（若しくはそのバリアント）を含有するように本明細書に記載されるように改変される、図２０に特定されるものなどの、既知のＴＣＲである。特定の実施形態では、ＴＣＲは、ＭＡＲＴ－１を標的とする。Ｃｈｏｄｏｎ Ｔ，ｅｔ ａｌ，Ａｄｏｐｔｉｖｅ ｔｒａｎｓｆｅｒ ｏｆ ＭＡＲＴ －１ Ｔ － ｃｅｌｌ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｔｒａｎｓｇｅｎｉｃ ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｅｓ ａｎｄ ｄｅｎｄｒｉｔｉｃ ｃｅｌｌ ｖａｃｃｉｎａｔｉｏｎ ｉｎ ｐａｔｉｅｎｔｓ ｗｉｔｈ ｍｅｔａｓｔａｔｉｃ ｍｅｌａｎｏｍａ．Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．２０１４ Ｍａｙ １；２０（９）：２４５７－６５．１０．１１５８／１０７８－０４３２．ＣＣＲ－１３－３０１７．Ｅｐｕｂ ２０１４ Ｍａｒ １４．ＰＭＩＤ：２４６３４３７４； ＰＭＣＩＤ：ＰＭＣ４０７０８５３。他の実施形態では、ＴＣＲは、ＭＡＧＥ Ａ４を標的とする。Ｈｏｎｇ ｅｔ ａｌ，Ｐｈａｓｅ Ｉ ｄｏｓｅ ｅｓｃａｌａｔｉｏｎ ａｎｄ ｅｘｐａｎｓｉｏｎ ｔｒｉａｌ ｔｏ ａｓｓｅｓｓ ｔｈｅ ｓａｆｅｔｙ ａｎｄ ｅｆｆｉｃａｃｙ ｏｆ ＡＤＰ－Ａ２Ｍ４ ＳＰＥＡＲ Ｔ ｃｅｌｌｓ ｉｎ ａｄｖａｎｃｅｄ ｓｏｌｉｄ ｔｕｍｏｒｓ．ＡＳＣＯ Ｍｅｅｔｉｎｇ Ｌｉｂｒａｒｙ，２０２０ ＡＳＣＯ Ｖｉｒｔｕａｌ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｐｒｏｇｒａｍ，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ ３８：２０２０（

ｓｕｐｐｌ；ａｂｓｔｒ　１０２）。他の実施形態では、ＴＣＲは、ＷＴ１を標的とする。Ｃｈａｐｕｉｓ　ＡＧ，ｅｔ　ａｌ．Ｔ　ｃｅｌｌ　ｒｅｃｅｐｔｏｒ　ｇｅｎｅ　ｔｈｅｒａｐｙ　ｔａｒｇｅｔｉｎｇ　ＷＴ１　ｐｒｅｖｅｎｔｓ　ａｃｕｔｅ　ｍｙｅｌｏｉｄ　ｌｅｕｋｅｍｉａ　ｒｅｌａｐｓｅ　ｐｏｓｔ－ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ．Ｎａｔ　Ｍｅｄ．２０１９　Ｊｕｌ；２５（７）：１０６４－１０７２．ｄｏｉ：１０．１０３８／ｓ４１５９１－０１９－０４７２－９．Ｅｐｕｂ　２０１９　Ｊｕｎ　２４．ＰＭＩＤ：３１２３５９６３；　ＰＭＣＩＤ：ＰＭＣ６９８２５３３。他の実施形態では、ＴＣＲは、ＭＲ１を標的とする。Ｃｒｏｗｔｈｅｒ，Ｍ．Ｄ．，Ｄｏｌｔｏｎ，Ｇ．，Ｌｅｇｕｔ，Ｍ．ｅｔ　ａｌ．Ｇｅｎｏｍｅ－ｗｉｄｅ　ＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９　ｓｃｒｅｅｎｉｎｇ　ｒｅｖｅａｌｓ　ｕｂｉｑｕｉｔｏｕｓ　Ｔ　ｃｅｌｌ　ｃａｎｃｅｒ　ｔａｒｇｅｔｉｎｇ　ｖｉａ　ｔｈｅ　ｍｏｎｏｍｏｒｐｈｉｃ　ＭＨＣ　ｃｌａｓｓ　Ｉ－ｒｅｌａｔｅｄ　ｐｒｏｔｅｉｎ　ＭＲ１．Ｎａｔ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　２１，１７８－１８５（２０２０）．ｈｔｔｐｓ：／／ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１０３８／ｓ４１５９０－０１９－０５７８－８。他の実施形態では、ＴＣＲは、Ｅ６を標的とする。他の実施形態では、ＴＣＲは、Ｅ７を標的とする。他の実施形態では、ＴＣＲは、ＫＫ－ＬＣ－１を標的とする。他の実施形態では、ＴＣＲは、ＮＹ－ＥＳＯ－１を標的とする。他の実施形態では、ＴＣＲは、ＭＡＧＥ　Ａ３を標的とする。他の実施形態では、ＴＣＲは、ＧＤ－２を標的とする。他の実施形態では、ＴＣＲは、Ｐ５３を標的とする。他の実施形態では、ＴＣＲは、ＬＡＧＥ－Ａ１を標的とする。他の実施形態では、ＴＣＲは、ＧＰ１００を標的とする。

【００８０】

本明細書に記載される実施形態のいずれかでは、改変ＴＣＲは、本明細書に記載されるＣＡＲに置換して、Ｔ細胞を生成することができる。本明細書に記載される操作されたＴＣＲは、本明細書に記載される実施形態のいずれかにおいて、ＣＡＲに置換することができる。

【００８１】

ＬＴＢＲドメインを含有するキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）

「キメラ抗原受容体」又は代替的に「ＣＡＲ」という用語は、少なくとも細胞外抗原結合ドメイン、ストーク／ヒンジ、膜貫通ドメイン、以下に定義される刺激分子に由来する機能的シグナル伝達を含む細胞質シグナル伝達ドメイン（細胞内シグナル伝達ドメインとも呼ばれる）を含む、組換えポリペプチド構築物を指す。Ｊａｙａｒａｍａｎ　ｅｔ　ａｌ，ＣＡＲ－Ｔ　ｄｅｓｉｇｎ：Ｅｌｅｍｅｎｔｓ　ａｎｄ　ｔｈｅｉｒ　ｓｙｎｅｒｇｉｓｔｉｃ　ｆｕｎｃｔｉｏｎ，ｅＢｉｏＭｅｄｉｃｉｎｅ，５８：１０２９３１（Ａｕｇｕｓｔ　２０２０）を参照されたく、これは参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、刺激分子は、ＴＣＲゼータ、ＦｃＲガンマ、ＦｃＲベータ、ＣＤ３ガンマ、ＣＤ３デルタ、ＣＤ３イプシロン、ＣＤ５、ＣＤ２２、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ６６ｄ、４－１ＢＢ、又はＣＤ３ゼータである。特定の実施形態では、刺激分子は、Ｔ細胞受容体複合体と会合したゼータ鎖である。参照を容易にするために本明細書で使用される場合、刺激分子を指すとき、ＣＤ３ζという用語が使用され得る。しかしながら、ＣＤ３ζが別の好適な刺激分子に交換される同様の実施形態が提供されることが意図される。一実施形態では、刺激分子は、４－１ＢＢである。一実施形態では、刺激分子は、ＣＤ２８である。別の実施形態では、刺激分子は、ＬＴＢＲであり、刺激シグナル伝達ドメインは、ＬＴＢＲ細胞内ドメイン、又はそのバリアントを含む。別の実施形態では、刺激分子は、表３の遺伝子であり、刺激シグナル伝達ドメインは、表３の遺伝子の細胞内ドメインを含む。

【００８２】

一実施形態では、細胞質シグナル伝達ドメインは、以下に定義される少なくとも１つの共刺激分子に由来する１つ以上の機能的シグナル伝達ドメイン（「共刺激シグナル伝達ドメイン」とも呼ばれる）を更に含む。一実施形態では、共刺激分子は、本明細書に記載される共刺激分子、例えば、ＯＸ４０、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＰＤ－

１、ＣＤ２、ＣＤ７、ＣＤ２５８、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３、ＣＤ８３に結合するリガンド、ＩＣＡＭ－１、ＬＦＡ－１（ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８）、ＩＣＯＳ、及び４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、又はそれらの任意の組み合わせから選択される。特定の実施形態では、共刺激分子は、ＬＴＢＲであり、共刺激シグナル伝達ドメインは、ＬＴＢＲ細胞内ドメイン、又はそのバリアントを含む。別の実施形態では、共刺激分子は、表３の遺伝子であり、共刺激シグナル伝達ドメインは、表３の遺伝子の細胞内ドメインを含む。

【００８３】

本明細書に記載されるように、ＣＡＲ自体は、１つ以上のＬＴＢＲドメインを含む。ＬＴＢＲドメイン（複数可）は、いくつかの実施形態では、図１９に記載されるものなどの、既存のＣＡＲ構築物からのドメインを置き換えてもよい。他の実施形態では、ＬＴＢＲドメイン（複数可）は、図１９に記載されるものなどの、既存のＣＡＲ構築物からのドメインに加えて含まれる。

【００８４】

本明細書に記載されるように、ＣＡＲ自体は、表３の遺伝子からの１つ以上のドメインを含む。表３の遺伝子からのドメイン（複数可）は、いくつかの実施形態では、図１９に記載されるものなどの、既存のＣＡＲ構築物からのドメインを置き換えてもよい。他の実施形態では、表３の遺伝子からのドメイン（複数可）は、図１９に記載されるものなどの、既存のＣＡＲ構築物からのドメインに加えて含まれる。

【００８５】

特定の実施形態では、ストーク及び膜貫通は、同じ分子、例えば、ＬＴＢＲ、ＣＤ８、又はＣＤ２８に由来する。他の実施形態では、ストーク及び膜貫通は、異なる分子、例えば、ＣＤ８ストーク及びＬＴＢＲ　ＴＭ、ＣＤ２８ストーク及びＬＴＢＲ　ＴＭなどに由来する。

【００８６】

一実施形態では、ＣＡＲは、ＣＡＲ融合タンパク質のアミノ末端（Ｎ－ｔｅｒ）に任意選択的なリーダー配列を含む。一実施形態では、ＣＡＲは、細胞外抗原結合ドメインのＮ末端にリーダー配列を更に含み、リーダー配列は、任意選択的に、細胞処理及びＣＡＲの細胞膜への局在化中に、ｓｃＦｖドメインから切断される。

【００８７】

一実施形態では、ＣＡＲは、細胞外抗原認識ドメイン、膜貫通ドメイン、及びＬＴＢＲに由来する機能的シグナル伝達ドメイン、又はそのバリアントを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含む、キメラ融合タンパク質を含む。理論によって縛られることを望まないが、ＣＤ３ゼータ鎖を欠くＣＡＲで操作されたＴ細胞は、ＣＤ１９＋白血病細胞の存在下で特異的なサイトカイン分泌を誘導しない。しかしながら、これらの細胞は、ＮＦκＢ誘導遺伝子を誘導し（ＣＤ７４発現によって示されるように（図２４Ｅを参照されたい）、ＣＤ３及びＣＤ２８抗体で刺激されるときにＩＦＮγ及びＩＬ２分泌を誘導する（図２４Ｃ及び２４Ｄ）。

【００８８】

特定の実施形態では、ＬＴＢＲシグナル伝達ドメインに加えて、膜貫通ドメインもＬＴＢＲに由来する。特定の実施形態では、ＬＴＢＲシグナル伝達ドメイン及び（任意選択的に）膜貫通ドメインに加えて、ストークもＬＴＢＲに由来する。

【００８９】

一実施形態では、ＣＡＲは、細胞外抗原認識ドメイン、膜貫通ドメイン、及びＬＴＢＲに由来する機能的シグナル伝達ドメイン、又はそのバリアントを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含む、キメラ融合タンパク質を含む。

【００９０】

一実施形態では、ＣＡＲは、細胞外抗原認識ドメイン、膜貫通ドメイン、ＬＴＢＲに由来する機能的共シグナル伝達ドメイン、又はそのバリアントを含む細胞内シグナル伝達ドメイン、及び刺激分子、例えば、ＣＤ３ゼータ鎖に由来する機能的シグナル伝達ドメインを含む、キメラ融合タンパク質を含む。ＬＴＢＲ共シグナル伝達ドメインの配置は、ＣＡ

Ｒの所望の機能に応じて異なり得る。特定の実施形態では、ＬＴＢＲ共シグナル伝達ドメイン、又はそのバリアントは、膜貫通ドメインとシグナル伝達ドメイン（例えば、ＣＤ３ζ）との間に配置される。他の実施形態では、ＣＤ３ζは、膜貫通ドメインとＬＴＢＲ共シグナル伝達ドメイン、又はそのバリアントとの間に配置される。

【００９１】

特定の実施形態では、シグナル伝達ドメインに加えて、膜貫通ドメインも表３の遺伝子に由来する。特定の実施形態では、シグナル伝達ドメイン及び（任意選択的に）膜貫通ドメインに加えて、ストークも表３の遺伝子に由来する。

【００９２】

一実施形態では、ＣＡＲは、細胞外抗原認識ドメイン、膜貫通ドメイン、及び表３の遺伝子に由来する機能的シグナル伝達ドメイン、又はそのバリアントを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含む、キメラ融合タンパク質を含む。

【００９３】

一実施形態では、ＣＡＲは、細胞外抗原認識ドメイン、膜貫通ドメイン、ＬＴＢＲに由来する機能的共シグナル伝達ドメイン、又はそのバリアントを含む細胞内シグナル伝達ドメイン、少なくとも１つの他の機能的共シグナル伝達ドメイン、及び刺激分子、例えば、ＣＤ３ゼータ鎖に由来する機能的シグナル伝達ドメインを含む、キメラ融合タンパク質を含む。ＬＴＢＲ共シグナル伝達ドメインの配置は、ＣＡＲの所望の機能に応じて異なり得る。特定の実施形態では、ＬＴＢＲ共シグナル伝達ドメイン、又はそのバリアントは、膜貫通ドメインと他の共シグナル伝達ドメイン（複数可）（例えば、ＣＤ２８又は４－１ＢＢ）との間に配置される。特定の実施形態では、ＬＴＢＲ共シグナル伝達ドメイン、又はそのバリアントは、共シグナル伝達ドメイン（複数可）とシグナル伝達ドメイン（例えば、ＣＤ３ζ）との間に配置される。他の実施形態では、ＬＴＢＲ共シグナル伝達ドメイン、又はそのバリアントは、シグナル伝達ドメイン（例えば、ＣＤ３ζ）の下流に配置される。例えば、図２１Ａ及び図２１Ｂを参照されたい。

【００９４】

特定の実施形態では、ＬＴＢＲシグナル伝達ドメインに加えて、膜貫通ドメインもＬＴＢＲに由来する。特定の実施形態では、ＬＴＢＲシグナル伝達ドメイン及び（任意選択的に）膜貫通ドメインに加えて、ストークもＬＴＢＲに由来する。

【００９５】

一実施形態では、ＣＡＲは、細胞外抗原認識ドメイン、膜貫通ドメイン、表３の遺伝子に由来する機能的共シグナル伝達ドメイン、又はそのバリアントを含む細胞内シグナル伝達ドメイン、少なくとも１つの他の機能的共シグナル伝達ドメイン、及び刺激分子、例えば、ＣＤ３ゼータ鎖に由来する機能的シグナル伝達ドメインを含む、キメラ融合タンパク質を含む。共シグナル伝達ドメインの配置は、ＣＡＲの所望の機能に応じて異なり得る。特定の実施形態では、表３の遺伝子からの共シグナル伝達ドメイン、又はそのバリアントは、膜貫通ドメインと他の共シグナル伝達ドメイン（複数可）（例えば、ＣＤ２８又は４－１ＢＢ）との間に配置される。特定の実施形態では、表３の遺伝子からの共シグナル伝達ドメイン、又はそのバリアントは、他の共シグナル伝達ドメイン（複数可）とシグナル伝達ドメイン（例えば、ＣＤ３ζ）との間に配置される。他の実施形態では、表３の遺伝子からの共シグナル伝達ドメイン、又はそのバリアントは、シグナル伝達ドメイン（例えば、ＣＤ３ζ）の下流に配置される。

【００９６】

本開示は、本明細書に記載されるＣＡＲのいずれかをコードする核酸配列、例えば、ＤＮＡ又はＲＮＡ構築物を提供する。これはまた、図１９に示されるもののうちの１つなどの既知のＣＡＲをコードする核酸配列を指すが、本明細書に記載されるように、ＬＴＢＲドメイン又はそのバリアントを含むように改変される。

【００９７】

本開示は、本明細書に記載されるＣＡＲのいずれかをコードする核酸配列、例えば、ＤＮＡ又はＲＮＡ構築物を提供する。これはまた、図１９に示されるもののうちの１つなど

の既知のＣＡＲをコードする核酸配列を指すが、本明細書に記載されるように、表３の遺伝子のドメイン又はそのバリアントを含むように改変される。

【００９８】

特定の実施形態では、ＣＡＲは、ＣＤ１９を標的とする。特定の実施形態では、ＣＡＲは、図１９に示されるもののうちの１つなどの、既知のＣＡＲであるが、本明細書に記載されるように、ＬＴＢＲドメイン（若しくは表３の遺伝子）又はそのバリアントを含むように改変される。一実施形態では、ＣＡＲは、改変アキシカブタゲンシロルユーセルである。別の実施形態では、ＣＡＲは、改変ブレクスカブタゲンオートルユーセルである。別の実施形態では、ＣＡＲは、改変チサゲンレクルユーセルである。別の実施形態では、ＣＡＲは、改変リソカブタゲンマラルユーセルである。特定の実施形態では、ＣＡＲは、Ｂ細胞成熟抗原（ＢＣＭＡ）を標的とする。別の実施形態では、ＣＡＲは、改変イデカブタゲンビクルユーセルである。一実施形態では、ＣＡＲは、改変シルタカブタゲンオートルユーセルである。特定の実施形態では、ＣＡＲは、メソテリンを標的とする。特定の実施形態では、ＣＡＲは、ＲＯＲ１を標的とする。特定の実施形態では、ＣＡＲは、Ｂ７－Ｈ３を標的とする。特定の実施形態では、ＣＡＲは、ＣＤ３３を標的とする。特定の実施形態では、ＣＡＲは、ＥＧＦＲ８０６を標的とする。特定の実施形態では、ＣＡＲは、ＩＬ１３Ｒα２を標的とする。特定の実施形態では、ＣＡＲは、ＧＤ２を標的とする。特定の実施形態では、ＣＡＲは、ＨＥＲ２を標的とする。特定の実施形態では、ＣＡＲは、グリピカン３を標的とする。特定の実施形態では、ＣＡＲは、ＣＤ７を標的とする。特定の実施形態では、ＣＡＲは、ＮＹ－ＥＳＯ－１を標的とする。特定の実施形態では、ＣＡＲは、ＣＤ３０を標的とする。特定の実施形態では、ＣＡＲは、ＭＡＧＥ－Ａ１を標的とする。特定の実施形態では、ＣＡＲは、ＬＭＰ２を標的とする。特定の実施形態では、ＣＡＲは、ＰＤ１を標的とする。特定の実施形態では、ＣＡＲは、変異体ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｖを標的とする。特定の実施形態では、ＣＡＲは、ＣＤ２０を標的とする。特定の実施形態では、ＣＡＲは、ＣＤ２２を標的とする。特定の実施形態では、ＣＡＲは、ＣＤ１７１を標的とする。特定の実施形態では、ＣＡＲは、ＣＤ１２３を標的とする。特定の実施形態では、ＣＡＲは、ＣＤ３８を標的とする。特定の実施形態では、ＣＡＲは、ＣＤ１０を標的とする。特定の実施形態では、ＣＡＲは、ＢＡＦＦＲを標的とする。特定の実施形態では、ＣＡＲは、ＰＳＭＡを標的とする。特定の実施形態では、ＣＡＲは、ムチン（ＴｎＭＵＣ１）を標的とする。Ｐｏｓｅｙ ＡＤ Ｊｒ，ｅｔ ａｌ，Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ ＣＡＲ Ｔ Ｃｅｌｌｓ Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ｔｈｅ Ｃａｎｃｅｒ－Ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ Ｔｎ－Ｇｌｙｃｏｆｏｒｍ ｏｆ ｔｈｅ Ｍｅｍｂｒａｎｅ Ｍｕｃｉｎ ＭＵＣ１ Ｃｏｎｔｒｏｌ Ａｄｅｎｏｃａｒｃｉｎｏｍａ．Ｉｍｍｕｎｉｔｙ．２０１６ Ｊｕｎ ２１；４４（６）：１４４４－５４．ｄｏｉ：１０．１０１６／ｊ．ｉｍｍｕｎｉ．２０１６．０５．０１４．ＰＭＩＤ：２７３３２７３３； ＰＭＣＩＤ：ＰＭＣ５３５８６６７。特定の実施形態では、ＣＡＲは、ＣＤ７０を標的とする。Ｓｒｉｎｉｖａｓａｎ ｅｔ ａｌ，１９７２ Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｏｎ ｏｆ ＡＬＬＯ－３１６：Ａ Ｆｒａｔｒｉｃｉｄｅ－Ｒｅｓｉｓｔａｎｔ Ａｌｌｏｇｅｎｅｉｃ ＣＡＲ Ｔ Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ＣＤ７０ Ａｓ ａ Ｐｏｔｅｎｔｉａｌ Ｔｈｅｒａｐｙ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ ＡＭＬ，６２ｎｄ ＡＳＨ Ａｎｎｕａｌ Ｍｅｅｔｉｎｇ ａｎｄ Ｅｘｐｏｓｉｔｉｏｎ，Ｄｅｃ．５－８，２０２０を参照されたい。特定の実施形態では、ＣＡＲは、ＴＲＩＢ１Ｃを標的とする。Ｍａｃｉｏｃｉａ ＰＭ，ｅｔ ａｌ，Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ｔｈｅ Ｔ ｃｅｌｌ ｒｅｃｅｐｔｏｒ β－ｃｈａｉｎ ｃｏｎｓｔａｎｔ ｒｅｇｉｏｎ ｆｏｒ ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ ｏｆ Ｔ ｃｅｌｌ ｍａｌｉｇｎａｎｃｉｅｓ．Ｎａｔ Ｍｅｄ．２０１７ Ｄｅｃ；２３（１２）：１４１６－１４２３．ｄｏｉ：１０．１０３８／ｎｍ．４４４４．Ｅｐｕｂ ２０１７ Ｎｏｖ １３．ＰＭＩＤ：２９１３１１５７。

【００９９】

実施例に使用されるＣＡＲ及びＴＣＲの例示的な配列は、配列表において配列番号３－５４に提供される。抗原認識ドメインに有用な他の例示的な抗体配列は、配列表において

配列番号６３－８３に提供される。

【表４】

| 配列番号 | 名称 | タイプ |
|---|---|---|
| 63 | 合成抗メソテリンモノクローナル抗体HN1 VH | DNA |
| 64 | 合成抗メソテリンモノクローナル抗体HN1 VH | AA |
| 65 | 合成抗メソテリンモノクローナル抗体HN1 VL | DNA |
| 66 | 合成抗メソテリンモノクローナル抗体HN1 VL | AA |
| 67 | 合成抗メソテリンモノクローナル抗体HN2 VH | DNA |
| 68 | 合成抗メソテリンモノクローナル抗体HN2 VH | AA |
| 69 | 合成抗メソテリンモノクローナル抗体HN2 VL | DNA |
| 70 | 合成抗メソテリンモノクローナル抗体HN2 VL | AA |
| 71 | 抗CD19 VH(24) | DNA |
| 72 | 抗CD19 VL(26) | DNA |
| 73 | 抗CD19 VL(40) | DNA |
| 74 | 抗CD38 hScFv(5) | DNA |
| 75 | 抗CD38 hScFv(8) | AA |
| 76 | 抗CD38 hScFv(10) | AA |
| 77 | 抗CD20 VL(156) | DNA |
| 78 | 抗CD20 VH(145) | DNA |
| 79 | 抗CD22 VL(690) | AA |
| 80 | 抗CD22 VH(680) | AA |
| 81 | 抗CD33 VL(71) | AA |
| 82 | 抗CD33 VH(62) | AA |
| 83 | 抗CD33 scFv(44) | AA |

【０１００】

本明細書において改変される他のキメラ抗原受容体には、自己免疫疾患の治療に有用なものが含まれ、キメラ自己抗原受容体（ＣＡＡＲ）などである。かかるＣＡＡＲには、ＤＳＧ３－ＣＡＡＲＴ及びＭｕＳＫ－ＣＡＡＲＴが含まれる。他が、当該技術分野で既知であり得るか、又は当業者によって設計され得る。

【０１０１】

本開示は、本明細書に記載されるＴＣＲのいずれかをコードする核酸配列、例えば、ＤＮＡ又はＲＮＡ構築物を提供する。これはまた、図２０に示されるもののうちの１つなどの既知のＴＣＲをコードする核酸配列を指すが、本明細書に記載されるように、ＬＴＢＲドメイン（若しくは表３の遺伝子）又はその断片を含むように改変される。様々な他の操作されたＴ細胞受容体が、当該技術分野で既知であるか、又は当業者によって設計され得る。かかるＴＣＲには、図２０に特定されるものなど、現在臨床的に試験されているものが含まれる。

【０１０２】

本明細書で言及される発現カセットは、１つ以上の生物学的に有用な核酸配列（例えば、融合タンパク質、ＣＡＲ、ＴＣＲ、ｍＲＮＡなどをコードする遺伝子ｃＤＮＡ）、並びにそれに操作可能に連結された、核酸配列（複数可）及びその遺伝子産物（複数可）の転写、翻訳、及び／又は発現を指示又は調節する調節配列をコードする核酸分子を含む。操作可能に連結された配列には、核酸配列に隣接する調節配列、及び配列を制御するために

トランスで又は離れて作用する調節配列の両方が含まれる。かかる調節配列は、典型的には、例えば、プロモーター、エンハンサー、イントロン、Ｋｏｚａｋ配列、ポリアデニル化配列、及びＴＡＴＡシグナルのうちの１つ以上を含む。発現カセットは、他のエレメントの中で、遺伝子配列の上流（５’～）の調節配列、例えば、プロモーター、エンハンサー、イントロンなどのうちの１つ以上、及びエンハンサー、又は遺伝子配列の下流（３’～）の調節配列、例えば、ポリアデニル化部位を含む３’非翻訳領域のうちの１つ以上を含有し得る。よって、融合タンパク質、ＣＡＲ、又はＴＣＲのコード配列に加えて、発現カセットもまた、発現制御配列を含み得る。

【０１０３】

発現制御配列は、プロモーターを含む。いくつかの実施形態では、その中でも、高い転写活性を有するプロモーターを利用することが望ましい。特定の強力な構成的プロモーターは、当該技術分野で既知であり、ＣＭＶプロモーター、ＥＦ－１αプロモーター、ＣＢＧプロモーター、ＣＢ７プロモーターなどを含むが、これらに限定されない。代替的に、調節可能な（誘導性）プロモーター［例えば、本明細書に参照により組み込まれる、ＷＯ２０１１／１２６８０８及びＷＯ２０１３／０４９４９３を参照されたい］、又は生理学的合図に応答するプロモーターなどの他のプロモーターが利用され得る。特定の実施形態では、誘導性プロモーターは、Ｔ細胞刺激に応答して活性化される。特定の実施形態では、プロモーターは、ＮＦＡＴ、ＡＰ１、ＮＦκＢ、又はＩＲＦ４プロモーターである。

【０１０４】

発現カセットはまた、特定の実施形態では、同じ発現カセットからの複数のコード配列の発現を可能にする、１つ以上のＩＲＥＳ又は２Ａ配列（複数可）を含み得る。本明細書に例示されるように、一実施形態では、ＮＹ－ＥＳＯ－１に指向されるＴＣＲが提供され、ＬＴＢＲ細胞内ドメインが、ＴＣＲα（又はＴＣＲβ）鎖と連続して発現される。２Ａ配列を含むレンチウイルスベクターでは、図５Ａを参照されたい。かかるカセット及びベクターの構築は、当該技術分野で既知であり、本明細書において実施例に記載されている。例えば、Ｓａｃｋ ｅｔ ａｌ．Ｐｒｏｆｏｕｎｄ Ｔｉｓｓｕｅ Ｓｐｅｃｉｆｉｃｉｔｙ ｉｎ Ｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｏｎ Ｃｏｎｔｒｏｌ Ｕｎｄｅｒｌｉｅｓ Ｃａｎｃｅｒ Ｄｒｉｖｅｒｓ ａｎｄ Ａｎｅｕｐｌｏｉｄｙ Ｐａｔｔｅｒｎｓ．Ｃｅｌｌ．２０１８ Ａｐｒ ５；１７３（２）：４９９－５１４．ｅ２、及びＹａｎｇ ｅｔ ａｌ，Ａ ｐｕｂｌｉｃ ｇｅｎｏｍｅ－ｓｃａｌｅ ｌｅｎｔｉｖｉｒａｌ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｌｉｂｒａｒｙ ｏｆ ｈｕｍａｎ ＯＲＦｓ，Ｎａｔ Ｍｅｔｈｏｄｓ．２０１１ Ａｕｇ；８（８）：６５９－６６１を参照されたく、それらは参照により本明細書に組み込まれる。

【０１０５】

特定の態様では、本明細書に記載される核酸及び／又は発現カセットを含む改変リンパ球を含む組成物が、本明細書に提供される。一実施形態では、宿主リンパ球は、Ｔ細胞である。別の実施形態では、宿主リンパ球は、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞である。特定の実施形態では、組成物は、リンパ球の混合集団（例えば、アルファベータＴ細胞及びＮＫ　Ｔ細胞）を含む細胞集団を含む。他の実施形態では、組成物は、特定のリンパ球集団について濃縮された集団を含む細胞を含む。

【０１０６】

本明細書で使用される場合、「Ｔ細胞」という語句は、Ｔ細胞受容体分子を発現するリンパ球を指す。Ｔ細胞には、ヒトアルファベータ（αβ）Ｔ細胞及びヒトガンマデルタ（γδ）Ｔ細胞が含まれる。Ｔ細胞としては、ナイーブＴ細胞、刺激Ｔ細胞、初代Ｔ細胞（例えば、未培養）、培養Ｔ細胞、不死化Ｔ細胞、ヘルパーＴ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞、メモリーＴ細胞、調節性Ｔ細胞、ナチュラルキラーＴ細胞、それらの組み合わせ、又はそれらの亜集団が挙げられるが、これらに限定されない。Ｔ細胞は、ＣＤ４＋、ＣＤ８＋、又はＣＤ４＋及びＣＤ８＋であることができる。Ｔ細胞はまた、ＣＤ４－、ＣＤ８－、又はＣＤ４－及びＣＤ８－であることができる。Ｔ細胞は、ヘルパー細胞、例えば、$T_H1$、$T_H2$、$T_H3$、$T_H9$、$T_H17$、又は$T_{FH}$型のヘルパー細胞であることができる。

Ｔ細胞は、細胞傷害性Ｔ細胞であることができる。Ｔ細胞はまた、調節性Ｔ細胞であることができる。調節性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）は、ＦＯＸＰ３＋又はＦＯＸＰ３－であることができる。Ｔ細胞は、アルファ／ベータＴ細胞又はガンマ／デルタＴ細胞であることができる。場合によっては、Ｔ細胞は、ＣＤ４＋ＣＤ２５$^{hi}$ＣＤ１２７$^{lo}$調節性Ｔ細胞である。場合によっては、Ｔ細胞は、１型調節性（Ｔｒ１）、Ｔ$_{H}$３、ＣＤ８＋ＣＤ２８－、Ｔｒｅｇ１７、及びＱａ－１制限Ｔ細胞、又はそれらの組み合わせ若しくはサブ集団からなる群から選択される調節性Ｔ細胞である。場合によっては、Ｔ細胞は、ＦＯＸＰ３$^{+}$Ｔ細胞である。場合によっては、Ｔ細胞は、ＣＤ４$^{+}$ＣＤ２５$^{lo}$ＣＤ１２７$^{hi}$エフェクターＴ細胞である。場合によっては、Ｔ細胞は、ＣＤ４$^{+}$ＣＤ２５$^{lo}$　ＣＤ１２７$^{hi}$ＣＤ４５ＲＡ$^{hi}$ＣＤ４５ＲＯ－ナイーブＴ細胞である。場合によっては、Ｔ細胞は、Ｖγ９Ｖδ２　Ｔ細胞である。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞は、ウイルス抗原を発現する。他の実施形態では、Ｔ細胞は、がん抗原を発現する。Ｔ細胞は、遺伝子操作されている組換えＴ細胞であることができる。

【０１０７】

本明細書で使用される場合、初代細胞の文脈における「初代」という語句は、形質転換されていないか、又は不死化されていない細胞である。かかる初代細胞は、限定した回数で培養、サブ培養、又は継代する（例えば、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０回培養する）ことができる。場合によっては、初代細胞は、インビトロ培養条件に適合される。場合によっては、初代細胞は、生物、系、器官、又は組織から単離され、任意選択的に、選別され、培養又はサブ培養することなく直接利用される。場合によっては、初代細胞は刺激されるか、活性化されるか、又は分化される。例えば、初代Ｔ細胞は、ＣＤ３、ＣＤ２８アゴニスト、ＩＬ－２、ＩＦＮ－γ、又はそれらの組み合わせとの接触（例えば、それらの存在下での培養）によって活性化することができる。

【０１０８】

方法

改変宿主細胞を作製する方法

また、本明細書に記載される改変細胞を作製する方法及び改変細胞を含有する組成物が、本明細書に提供される。細胞、例えば、リンパ球を改変して、融合タンパク質、ＣＡＲ、若しくはＴＣＲのコード配列、又はこれらの配列のうちの２つ以上を含む発現カセット又は発現ベクターなどの外因性配列を導入する方法は、当該技術分野で既知である。例えば、参照により本明細書に組み込まれる、ＷＯ２０１６／１０９４１０Ａ２を参照されたい。特定の実施形態では、２つ以上の外因性配列が導入される。

【０１０９】

本明細書で使用される「改変された」という用語によって、本発明の分子又は細胞の変化した状態又は構造が意味される。分子は、化学的、構造的、及び機能的を含む多くの方法で改変され得る。細胞は、核酸の導入によって改変され得る。改変することは、例えば、遺伝子をコードする外因性核酸を導入することによって、リンパ球における遺伝子の発現を変化させることを指すことができる。

【０１１０】

本明細書に提供されるリンパ球は、本明細書に記載されるように、例えば、融合タンパク質、ＴＣＲ、又はＣＡＲをコードする核酸配列を発現するように、トランスフェクション、形質導入、又はエレクトロポレーションによって遺伝子改変することができる。臨床状況に応じて、例えば、患者の状態若しくは治療されるべき状態、遺伝子の長期的若しくは恒久的な発現、及び／又は、例えば、堅牢で長期継続するＣＡＲ活性、例えば、抗腫瘍活性が望ましくあり得る。かかる実施形態では、リンパ球は、所望のエフェクター機能を付与するために、本明細書に開示される遺伝子をコードする核酸配列を含むベクターを使用して、遺伝子改変、例えば、形質導入、例えば、ウイルスによって形質導入される。他の実施形態では、遺伝子の一過性発現が望ましい。かかる実施形態では、エフェクター増強遺伝子を発現する、例えば、ｍＲＮＡ又は調節可能なプロモーターの使用が、使用され

得る。

【０１１１】

遺伝子を細胞に導入及び発現するための方法は、当該技術分野で既知である。発現ベクターの文脈において、ベクターは、当該技術分野における任意の既知によって、宿主細胞、例えば、哺乳動物、細菌、酵母、又は昆虫細胞内に容易に導入され得る。例えば、発現ベクターは、物理的、化学的、又は生物学的手段によって宿主細胞に導入され得る。

【０１１２】

宿主細胞にポリヌクレオチドを導入するための物理的方法としては、リン酸カルシウム沈殿、リポフェクション、パーティクルボンバードメント、マイクロインジェクション、エレクトロポレーションなどが挙げられる。ベクター及び／又は外来性核酸を含む細胞を産生するための方法は当該技術分野で周知である。例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，２０１２，ＭＯＬＥＣＵＬＡＲ ＣＬＯＮＩＮＧ：Ａ ＬＡＢＯＲＡＴＯＲＹ ＭＡＮＵＡＬ，ｖｏｌｕｍｅｓ １－４，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｒｅｓｓ，ＮＹを参照されたい）。ポリヌクレオチドを宿主細胞内に導入する好適な方法は、リン酸カルシウムトランスフェクションである。

【０１１３】

目的のポリヌクレオチドを宿主細胞に導入するための生物学的方法としては、ＤＮＡベクター及びＲＮＡベクターの使用が挙げられる。ウイルスベクター、及び特にレトロウイルスベクターは、哺乳動物、例えば、ヒト細胞内に遺伝子を挿入するために最も広範に使用される方法となっている。ウイルスベクターは、レンチウイルス、ポックスウイルス、単純ヘルペスウイルスＩ、アデノウイルス、及びアデノ随伴ウイルスなどに由来し得る。

【０１１４】

ポリヌクレオチドを宿主細胞に導入するための化学的手段としては、巨大分子複合体、ナノカプセル、マイクロスフィア、ビーズ、並びに水中油型乳剤、ミセル、混合ミセル、及びリポソームを含む脂質系などのコロイド分散系が挙げられる。インビトロ及びインビボで送達ビヒクルとして使用するための例示的なコロイド系は、リポソーム（例えば、人工膜小胞）である。標的化ナノ粒子又は他の好適なサブミクロンサイズの送達系によるポリヌクレオチドの送達などの、核酸の標的化送達の他の方法が利用可能である。非ウイルス送達系が利用される場合、例示的な送達ビヒクルは、リポソームである。脂質製剤の使用は、（インビトロ、エクスビボ、又はインビボでの）宿主細胞への核酸の導入のために企図される。別の態様では、核酸は、脂質と会合し得る。脂質と会合する核酸は、リポソームの水性内部にカプセル化され得、リポソームの脂質二重層内に散在され得、リポソーム及びオリゴヌクレオチドの両方と会合する連結分子を介してリポソームに取り付けられ得、リポソーム内に捕捉され得、リポソームと複合体化され得、脂質を含有する溶液中に分散され得、脂質と混合され得、脂質と組み合わされ得、脂質中に懸濁液として含有され得、ミセルを含有し得るか、若しくはミセルと複合体化され得るか、又はそれら以外の場合、脂質と会合され得る。脂質、脂質／ＤＮＡ又は脂質／発現ベクター関連組成物は、溶液中の任意の特定の構造に限定されない。例えば、それらは、二重層構造、ミセルとして、又は「崩壊した」構造で存在してもよい。それらはまた、単に溶液中に散在してもよく、場合によっては、サイズ又は形状が均一ではない凝集体を形成してもよい。脂質は、天然発生型又は合成脂質であり得る脂肪物質である。例えば、脂質としては、細胞質内で天然に発生する脂肪滴、並びに長鎖脂肪族炭化水素及びそれらの誘導体、例えば、脂肪酸、アルコール、アミン、アミノアルコール、及びアルデヒドを含有する化合物のクラスが挙げられる。また、リポフェクタミン核酸複合体も企図される。

【０１１５】

宿主細胞内に外因性核酸を導入するために使用される方法に関わらず、又はさもなければ本発明の抑制因子に細胞を曝露するために使用される方法に関わらず、宿主細胞内の組換え核酸配列の存在を確認するために、様々なアッセイを行うことができる。かかるアッセイには、例えば、サザンブロッティング及びノーザンブロッティング、ＲＴ－ＰＣＲ及びＰＣＲ、例えば、免疫学的手段（ＥＬＩＳＡ及びウェスタンブロット）によって特定の

ペプチドの存在又は不存在を検出するなどの生化学的アッセイが含まれる。

【０１１６】

特定の実施形態では、ＬＴＢＲドメインと、ＬＴＢＲではないタンパク質からのドメインと、を含む融合タンパク質のコード配列を含む、発現ベクターが提供される。他の実施形態では、発現ベクターは、ＣＡＲ又はＴＣＲの１つ以上の構成要素のコード配列を含む。他の実施形態では、発現ベクターは、１つ以上のＬＴＢＲドメインを含むＣＡＲ又はＴＣＲの１つ以上の構成要素のコード配列を含む。他の実施形態では、発現ベクターは、表１の遺伝子の１つ以上のドメインを含むＣＡＲ又はＴＣＲの１つ以上の構成要素のコード配列を含む。発現ベクターには、組換えポリヌクレオチドを取り込む、コスミド、プラスミド（例えば、ネイキッドであるか又はリポソームに含有される）、及びウイルス（例えば、レンチウイルス、レトロウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス）を含む、当該技術分野で既知の全てのものが含まれる。一実施形態では、発現ベクターは、レンチウイルスである。２つ以上の発現ベクターが利用される場合、各発現ベクターは、当該技術分野で既知のものの中から個別に選択され得る。

【０１１７】

本明細書に記載される融合タンパク質、ＴＣＲ、又はＣＡＲを発現するように改変される免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）の集団を作製する方法が、本明細書に提供される。かかる免疫細胞を作製するための方法は、ＬＴＢＲ－ドメイン融合タンパク質をコードする外因性核酸を細胞に導入することを含む。１つ以上のＬＴＢＲドメインを含むＣＡＲ又はＴＣＲを発現するように改変される免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）の集団を作製する方法も、本明細書に提供される。かかる免疫細胞を作製するための方法は、ＣＡＲ又はＴＣＲをコードする外因性核酸を細胞に導入することを含む。特定の実施形態では、本明細書に記載される融合タンパク質を含む免疫エフェクター細胞は、長命であり、及び／又はアポトーシスに耐性がある。

【０１１８】

以下に記載される例では、便宜上、改変Ｔ細胞を作製する方法が記載される。しかしながら、代替の実施形態は、他のタイプの免疫細胞、例えば、ＮＫ　Ｔ細胞又はＮＫ細胞を使用することが想定される。好適な方法は、当該技術分野で既知である。

【０１１９】

簡単に説明すると、例示的な方法は、免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）の集団を提供することと、任意選択的に、集団からＴ調節性細胞、例えば、ＣＤ２５＋　Ｔ細胞を除去することと、を含む。一実施形態では、免疫エフェクター細胞の集団は、細胞が治療のために投与される対象に対して自己である。一実施形態では、免疫エフェクター細胞の集団は、細胞が治療のために投与される対象に対して同種異系である。一実施形態では、Ｔ調節性細胞、例えば、ＣＤ２５＋　Ｔ細胞は、抗ＣＤ２５抗体、若しくはその断片、又はＣＤ２５結合リガンド、例えば、ＩＬ－２を使用して、集団から除去される。一実施形態では、抗ＣＤ２５抗体若しくはその断片、又はＣＤ２５結合リガンドは、基材、例えば、ビーズにコンジュゲートされるか、さもなければ、基材、例えば、ビーズにコーティングされる。一実施形態では、抗ＣＤ２５抗体又はその断片は、本明細書に記載される基材にコンジュゲートされる。一実施形態では、Ｔ調節性細胞、例えば、ＣＤ２５＋　Ｔ細胞は、抗ＣＤ２５抗体分子、又はその断片を使用して集団から除去される。別の実施形態では、ＣＤ２５＋細胞は除去されない。

【０１２０】

別の例示的な方法は、免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）の集団を提供することと、ＣＤ８＋細胞について集団を濃縮することと、その後、ＣＤ４＋細胞について集団を濃縮することと、を含む。一実施形態では、集団は、抗ＣＤ８及び抗ＣＤ４抗体、若しくはそれらの断片、又はＣＤ８結合リガンド若しくはＣＤ４結合リガンドを使用して、ＣＤ８＋及びＣＤ４＋　Ｔ細胞について濃縮される。一実施形態では、抗ＣＤ４若しくは抗ＣＤ８抗体、又はそれらの断片、あるいは抗ＣＤ４又は抗ＣＤ８結合リガンドは、基材、例えば、ビーズにコンジュゲートされるか、さもなければ基材、例えば、ビーズにコーティ

ングされる。一実施形態では、抗ＣＤ４抗体若しくは抗ＣＤ８、又はその断片は、本明細書に記載される基材にコンジュゲートされる。

【０１２１】

一実施形態では、方法は、本明細書に記載される融合タンパク質、ＣＡＲ、又はＴＣＲをコードする核酸を含む１つ以上のベクターで集団からの細胞を形質導入することを更に含む。一実施形態では、ベクターは、ＤＮＡ、ＲＮＡ、プラスミド、レンチウイルスベクター、アデノウイルスベクター、又はレトロウイルスベクターからなる群から選択される。一実施形態では、Ｔ細胞の集団からの細胞は、免疫エフェクター細胞の集団が、対象からの血液試料から得られた、例えば、アフェレーシスによって得られた後、例えば、１日以内に、ベクターによって１回形質導入される。一実施形態では、方法は、Ｔ細胞の集団から外因性ＲＮＡを一過性に発現するＲＮＡ操作された細胞の集団を生成することを更に含む。方法は、インビトロ転写されたＲＮＡ又は合成ＲＮＡを集団からの細胞に導入することを含み、ＲＮＡは、ＬＴＢＲドメイン含有融合タンパク質、ＴＣＲ、又はＣＡＲをコードする核酸を含む。

【０１２２】

別の実施形態では、方法は、本明細書に記載される１つ以上のＬＴＢＲドメインを含むＣＡＲ又はＴＣＲをコードする核酸を含む１つ以上のベクターで集団からの細胞を形質導入することを更に含む。一実施形態では、ベクターは、ＤＮＡ、ＲＮＡ、プラスミド、レンチウイルスベクター、アデノウイルスベクター、又はレトロウイルスベクターからなる群から選択される。一実施形態では、Ｔ細胞の集団からの細胞は、免疫エフェクター細胞の集団が、対象からの血液試料から得られた、例えば、アフェレーシスによって得られた後、例えば、１日以内に、ベクターによって１回形質導入される。一実施形態では、方法は、Ｔ細胞の集団から外因性ＲＮＡを一過性に発現するＲＮＡ操作された細胞の集団を生成することを更に含む。方法は、インビトロ転写されたＲＮＡ又は合成ＲＮＡを集団からの細胞に導入することを含み、ＲＮＡは、本明細書に記載される１つ以上のＬＴＢＲドメインを含むＣＡＲ又はＴＣＲをコードする核酸を含む。

【０１２３】

一実施形態では、本明細書に記載される改変細胞は、拡張される。一実施形態では、細胞は、培養で数時間（例えば、約２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、１８、２１時間）～約１４日間（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、又は１４日）の期間拡張される。一実施形態では、細胞は、培養で３又は４日間拡張され、もたらされる細胞は、同じ培養条件下で、９日間培養で拡張された同じ細胞よりも効力がある。効力は、例えば、様々なＴ細胞機能、例えば、増殖、標的細胞殺滅、サイトカイン産生、活性化、移動、又はそれらの組み合わせによって定義することができる。

【０１２４】

治療方法

また、特定の態様では、対象におけるがんを治療する方法が、本明細書に提供される。特定の実施形態では、方法は、対象に、本明細書に記載される融合タンパク質を発現する細胞を投与することを含み、それによってがんが対象において治療される。特定の実施形態では、細胞は、ＣＡＲを更に発現する。他の実施形態では、細胞は、ＴＣＲを更に発現する。治療方法を説明する際に本明細書で使用される場合、ＬＴＢＲは、便宜上、例示的なエフェクター増強遺伝子として利用される。しかしながら、代替の実施形態では、表３の他の遺伝子は、方法では、改変されたＣＡＲ又はＴＣＲ含有細胞でも利用される。一実施形態では、方法は、患者から細胞を得ることと、本明細書に記載される細胞を改変することと、細胞を患者に投与することと、を含む。

【０１２５】

特定の実施形態では、方法は、対象に、本明細書に記載される１つ以上のＬＴＢＲドメインを含むＣＡＲ又はＴＣＲを発現する細胞を投与することを含み、それによってがんが対象において治療される。一実施形態では、方法は、患者から細胞を得ることと、本明細

書に記載される細胞を改変することと、細胞を患者に投与することと、を含む。
【０１２６】
特定の実施形態では、方法は、対象に、本明細書に記載される表３の遺伝子からの１つ以上のドメインを含むＣＡＲ又はＴＣＲを発現する細胞を投与することを含み、それによってがんが対象において治療される。一実施形態では、方法は、患者から細胞を得ることと、本明細書に記載される細胞を改変することと、細胞を患者に投与することと、を含む。
【０１２７】
本明細書で使用される「がん」という用語は、調節されない細胞成長又は複製を特徴とする任意の疾患、状態、形質、遺伝子型、又は表現型を指す。特定の実施形態では、本明細書に開示される組成物の投与は、例えば、本明細書に開示される方法に従って、がんを治療する。特定の実施形態では、がんは、副腎皮質がん、進行性がん、肛門がん、再生不良性貧血、胆管がん、膀胱がん、骨がん、骨転移、脳腫瘍、脳がん、乳がん、小児がん、原因不明のがん、キャッスルマン病、子宮頸がん、結腸／直腸がん、子宮内膜がん、食道がん、ユーイング腫瘍、眼がん、胆嚢がん、消化管カルチノイド、胃腸管間質腫瘍、妊娠性絨毛性疾患、ホジキン病、カポジ肉腫、腎細胞がん、喉頭及び下咽頭がん、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄単球性白血病、肝臓がん、肝細胞がん（ＨＣＣ）、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、肺カルチノイド腫瘍、皮膚のリンパ腫、悪性中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、鼻腔及び傍鼻腔がん、鼻咽頭がん、神経芽腫、非ホジキンリンパ腫、口腔及び中咽頭がん、骨肉腫、卵巣がん、膵臓がん、陰茎がん、下垂体腫瘍、前立腺がん、網膜芽腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、成人軟組織における肉腫、基底及び扁平細胞がん、黒色腫、小腸がん、胃がん、精巣がん、咽頭がん、胸腺がん、甲状腺がん、子宮肉腫、膣がん、外陰がん、ワルデンストロームマクログロブリン血症、ウィルムス腫瘍、がん治療によって引き起こされた二次がん、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される。改変細胞（例えば、ＬＴＢＲ　ＣＡＲＴ若しくはＬＴＢＲ　ＴＣＲ－Ｔ細胞、又はＬＴＢＲ含有ＣＡＲＴ若しくはＴＣＲ－Ｔ細胞）によって治療可能であるがんの例は、血液がんである。一態様では、血液がんには、白血病（急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、及び骨髄異形成症候群など）、及びリンパ腫（多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、並びに小細胞及び大細胞濾胞性リンパ腫など）を含む悪性リンパ増殖性状態が含まれるが、これらに限定されない。他の実施形態では、血液がんは、例えば、白血病、例えば、ＡＭＬ又はＭＤＳの微小残存病変、ＭＲＤを含むことができる。他のがんには、乳がん、肺がん、前立腺がん、結腸直腸がん、食道がん、胃がん、膀胱がん、膵臓がん、腎臓がん、子宮頸がん、肝臓がん、卵巣がん、及び精巣がんが含まれる。他の実施形態では、がんは、固形腫瘍がんである。特定の実施形態では、がんは、図１９又は図２０に列挙されるもののうちの１つである。
【０１２８】
特定の実施形態では、ＣＡＲは、アキシカブタゲンシロルユーセル（Ｙｅｓｃａｒｔａ（登録商標））、ブレクスカブタゲンオートルユーセル（Ｔｅｃａｒｔｕｓ（商標））、イデカブタゲンビクルユーセル（Ａｂｅｃｍａ（商標））、リソカブタゲンマラルユーセル（Ｂｒｅｙａｎｚｉ（登録商標））、チサゲンレクルユーセル（Ｋｙｒｍｒｉａｈ（登録商標））から選択される。
【０１２９】
自己免疫疾患は、身体に対する異常な免疫攻撃から生じる状態であり、それらは、罹患率、死亡率、及び世界的に医療コストを実質的に増加させる。Ｔ細胞が自己免疫疾患のプロセスにおいて重要な役割を演じるにつれて、操作されたＴ細胞療法が出現し、また、自己免疫疾患の治療における現在の障害を克服するための潜在的なアプローチとしてみなされている。自己反応性又は自己抗体のいずれかが、自己免疫疾患のプロセスにおいて主要な役割を演じる。したがって、キメラ自己抗体受容体（ＣＡＡＲ）を発現するようにＴ細胞を操作することは、自己免疫疾患の治療のための戦略である。一実施形態では、ＣＡＲ

は、ＣＡＡＲを含む。例えば、Ｚｈａｎｇ ｅｔ ａｌ，Ｃｈｉｍｅｒｉｃ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ Ｔ－ｃｅｌｌ ｔｈｅｒａｐｙ ｂｅｙｏｎｄ ｃａｎｃｅｒ：ｃｕｒｒｅｎｔ ｐｒａｃｔｉｃｅ ａｎｄ ｆｕｔｕｒｅ ｐｒｏｓｐｅｃｔｓ，Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ，２０２０ Ｓｅｐ；１２（１３）：１０２１－１０３４．ｄｏｉ：１０．２２１７／ｉｍｔ－２０２０－０００９．Ｅｐｕｂ ２０２０ Ｊｕｌ ３０を参照されたく、これは参照により本明細書に組み込まれる。自己免疫疾患には、尋常性天疱瘡（ＰＶ）（例えば、ＤＳＧ３－ＣＡＡＲ－Ｔ）及び狼瘡（例えば、ＭｕＳＫ－ＣＡＡＲ－Ｔ）が含まれる。他の自己免疫疾患には、１型糖尿病、自己免疫甲状腺疾患、関節リウマチ（ＲＡ）、炎症性腸疾患、大腸炎、全身性エリテマトーデス、及び多発性硬化症（ＭＳ）が含まれる。例えば、Ｃｈｅｎ ｅｔ ａｌ，Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ Ｄｅｒｉｖｉｎｇ ｆｒｏｍ ＣＡＲ－Ｔ Ｃｅｌｌ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｉｎ Ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ Ｄｉｓｅａｓｅｓ，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｖｏｌｕｍｅ ２０１９，Ｄｅｃｅｍｂｅｒ ３１，２０１９を参照されたく、これは参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に記載される組成物で治療可能な他の状態としては、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）及び移植拒絶が挙げられる。

【０１３０】

別の実施形態では、対象は、ウイルス駆動性がんを有する。特定の実施形態では、ウイルス駆動性がんは、以下から選択される：

【表５】

| ウイルス | 条件 |
|---|---|
| エプスタイン-バーウイルス(EBV) | バーキットリンパ腫 |
| B型肝炎ウイルス(HBV) | 肝臓がん |
| C型肝炎ウイルス(HCV) | 肝臓がん |
| ヒトヘルペスウイルス8(HH8) | カポジ肉腫 |
| ヒトパピローマウイルス(HPV) | 子宮頸がん、頭頸部がん、肛門がん、口腔がん、咽頭がん、及び陰茎がん |
| ヒトT細胞リンパ球向性ウイルス1(HTLV) | 成人T細胞白血病 |
| メルケル細胞ポリオーマウイルス | 皮膚がん(メルケル細胞がん) |

【０１３１】

一態様では、方法は、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載されるエフェクター増強遺伝子発現細胞（例えば、ＬＴＢＲ ＣＡＲＴ若しくはＬＴＢＲ ＴＣＲ－Ｔ細胞）又は本明細書に記載されるＬＴＢＲ含有ＣＡＲ／ＴＣＲ発現細胞（ＬＴＢＲ含有ＣＡＲＴ若しくはＴＣＲ－Ｔ細胞）を、有効量の別の療法と組み合わせて投与することを含む。本明細書で使用される場合、「併用して」投与されることは、障害を伴う対象の苦痛の経過中に２つ（又はそれ以上）の異なる治療が対象に送達されることを意味し、例えば、２つ以上の治療は、対象が障害を有していると診断された後、及び障害が治癒若しくは排除されているか、又は他の理由により治療が中止されている前に送達される。いくつかの実施形態では、１つの治療の送達は、第２の送達が始まるときに既に発生しており、そのため投与の点から重複がある。これは、本明細書で「同時」又は「同時発生送達」と称されることがある。他の実施形態では、一方の治療の送達は、他方の治療の送達が始まる前に終了する。いずれかの場合のいくつかの実施形態では、治療は、併用投与のためにより効果的である。例えば、第２の治療は、第２の治療が第１の治療の不存在下で投与された場合に認められるか、又は類似の状況が第１の治療で認められるよりも、より効果的であり、例えば、同等の効果が、より少ない第２の治療で認められるか、又は第２の治療は、より大きな程度まで症状を低減する。いくつかの実施形態では、送達は、障害に関連する症状又は他のパラメータの低減が、一方の治療が他方の治療の不存在下で送達されて観察されるものよりも大きくなるものである。２つの治療の効果は、部分的に相加的、完全

に相加的、又は相加的よりも大きいことができる。送達は、第２の治療が送達されるときに、送達された第１の治療の効果が依然として検出可能であるようにすることができる。

【０１３２】

本明細書に記載されるエフェクター増強遺伝子発現細胞（例えば、ＬＴＢＲ　ＣＡＲＴ若しくはＬＴＢＲ　ＴＣＲ－Ｔ細胞）又はＬＴＢＲ含有ＣＡＲ／ＴＣＲ発現細胞（ＬＴＢＲ含有ＣＡＲＴ若しくはＴＣＲ－Ｔ細胞）及び少なくとも１つの追加の治療剤は、同時に、同じ若しくは別個の組成物で、又は連続して投与することができる。連続投与について、本明細書に記載されるエフェクター増強遺伝子発現細胞（例えば、ＬＴＢＲ　ＣＡＲＴ又はＬＴＢＲ　ＴＣＲ－Ｔ細胞）細胞を最初に投与することができ、追加の薬剤を２番目に投与することができるか、又は投与の順序を逆にすることができる。

【０１３３】

エフェクター増強遺伝子発現細胞（例えば、ＬＴＢＲ　ＣＡＲＴ若しくはＬＴＢＲ　ＴＣＲ－Ｔ細胞）又はＬＴＢＲ含有ＣＡＲ／ＴＣＲ発現細胞（ＬＴＢＲ含有ＣＡＲＴ若しくはＴＣＲ－Ｔ細胞）及び／あるいは他の治療剤、手順、又はモダリティは、活性障害の期間中、又は寛解若しくはより低い活性疾患の期間中に投与することができる。エフェクター増強遺伝子発現細胞（例えば、ＬＴＢＲ　ＣＡＲＴ若しくはＬＴＢＲ　ＴＣＲ－Ｔ細胞）又はＬＴＢＲ含有ＣＡＲ／ＴＣＲ発現細胞（ＬＴＢＲ含有ＣＡＲＴ若しくはＴＣＲ－Ｔ細胞）は、他の治療前に、治療と同時に、治療後に、又は障害の寛解中に投与することができる。

【０１３４】

組み合わせて投与されるとき、エフェクター増強遺伝子発現細胞（例えば、ＬＴＢＲ　ＣＡＲＴ若しくはＬＴＢＲ　ＴＣＲ－Ｔ細胞）又はＬＴＢＲ含有ＣＡＲ／ＴＣＲ発現細胞（ＬＴＢＲ含有ＣＡＲＴ若しくはＴＣＲ－Ｔ細胞）及び追加の薬剤（例えば、第２若しくは第３の薬剤）、あるいは全ては、例えば、単剤療法として、個別に使用される各薬剤の量又は投与量よりも高いか、低いか、又は同じ量又は用量で投与することができる。特定の実施形態では、エフェクター増強遺伝子発現細胞（例えば、ＬＴＢＲ　ＣＡＲＴ若しくはＬＴＢＲ　ＴＣＲ－Ｔ細胞）又はＬＴＢＲ含有ＣＡＲ／ＴＣＲ発現細胞（ＬＴＢＲ含有ＣＡＲＴ若しくはＴＣＲ－Ｔ細胞）、追加の薬剤（例えば、第２若しくは第３の薬剤）、あるいは全ての投与される量又は投与量は、例えば、単剤療法として、個別に使用される各薬剤の量又は投与量よりも低い（例えば、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、又は少なくとも５０％）。他の実施形態では、所望の効果（例えば、がんの治療）をもたらす、エフェクター増強遺伝子発現細胞（例えば、ＬＴＢＲ　ＣＡＲＴ若しくはＬＴＢＲ　ＴＣＲ－Ｔ細胞）又はＬＴＢＲ含有ＣＡＲ／ＴＣＲ発現細胞（ＬＴＢＲ含有ＣＡＲＴ若しくはＴＣＲ－Ｔ細胞）、追加の薬剤（例えば、第２若しくは第３の薬剤）、あるいは全ての量又は投与量は、同じ治療効果を達成するために必要とされる、例えば、単剤療法として、個別に使用される各薬剤の量又は投与量よりも低い（例えば、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、又は少なくとも５０％低い）。

【０１３５】

更なる態様では、本明細書に記載されるエフェクター増強遺伝子発現細胞（例えば、ＬＴＢＲ　ＣＡＲＴ若しくはＬＴＢＲ　ＴＣＲ－Ｔ細胞）又はＬＴＢＲ含有ＣＡＲ／ＴＣＲ発現細胞（ＬＴＢＲ含有ＣＡＲＴ若しくはＴＣＲ－Ｔ細胞）は、手術、化学療法、放射線、免疫抑制剤、例えば、シクロスポリン、アザチオプリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸塩、及びＦＫ５０６、抗体、あるいは他の免疫消失剤、例えば、ＣＡＭＰＡＴＨ、抗ＣＤ３抗体若しくは他の抗体療法、シトキサン、フルダラビン、シクロスポリン、ＦＫ５０６、ラパマイシン、ミコフェノール酸、ステロイド、ＦＲ９０１２２８、サイトカイン、放射線、又はＩｚｕｍｏｔｏ　ｅｔ　ａｌ．２００８　Ｊ　Ｎｅｕｒｏｓｕｒｇ　１０８：９６３－９７１に記載されるようなペプチドワクチンと組み合わされた治療レジメンに使用され得る。

【０１３６】

特定の事例では、本明細書に記載されるエフェクター増強遺伝子発現細胞（例えば、Ｌ

ＴＢＲ　ＣＡＲＴ若しくはＬＴＢＲ　ＴＣＲ－Ｔ細胞）又はＬＴＢＲ含有ＣＡＲ／ＴＣＲ発現細胞（ＬＴＢＲ含有ＣＡＲＴ若しくはＴＣＲ－Ｔ細胞）は、他の抗がん剤、抗アレルギー剤、制吐剤（又は鎮吐剤）、鎮痛剤、細胞保護剤、及びそれらの組み合わせなどの、他の治療剤と組み合わされる。

【０１３７】

一実施形態では、本明細書に記載されるエフェクター増強遺伝子発現細胞（例えば、ＬＴＢＲ　ＣＡＲＴ若しくはＬＴＢＲ　ＴＣＲ－Ｔ細胞）又はＬＴＢＲ含有ＣＡＲ　／　ＴＣＲ発現細胞（ＬＴＢＲ含有ＣＡＲＴ若しくはＴＣＲ－Ｔ細胞）は、化学療法剤と組み合わせて使用することができる。例示的な化学療法剤としては、アントラサイクリン（例えば、ドキソルビシン（例えば、リポソームドキソルビシン））、ビンカアルカロイド（例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン）、アルキル化剤（例えば、シクロホスファミド、デカルバジン、メルファラン、イホスファミド、テモゾロミド）、免疫細胞抗体（例えば、アレムツザマブ、ゲムツズマブ、リツキシマブ、オファツムマブ、トシツモマブ、ブレンツキシマブ）、抗代謝物質（例えば、葉酸拮抗剤、ピリミジン類似体、プリン類似体、及びアデノシンデアミナーゼ阻害剤（例えば、フルダラビン））、ｍＴＯＲ阻害剤、ＴＮＦＲグルコルチコイド誘導性ＴＮＦＲ関連タンパク質（ＧＩＴＲ）アゴニスト、プロテアソーム阻害剤（例えば、アクラシノムマイシンＡ、グリオキシン、又はボルテゾミブ）、サリドミド若しくはサリドミド誘導体（例えば、レナリドミド）などの免疫調節剤、又は免疫チェックポイント阻害剤（例えば、ＰＤ－１又はＰＤ－Ｌ１阻害剤、例えば、ペンブロリズマブ（キイトルーダ）、ニボルマブ（オプジーボ）、セミプリマブ（リブタヨ）、アテゾリズマブ（テセントリク）、アベルマブ（バベンシオ）、デュルバルマブ（イミフィンジ））が挙げられる。

【０１３８】

併用療法における使用のために考慮される一般的な化学療法剤としては、アナストロゾール（Ａｒｉｍｉｄｅｘ（登録商標））、ビカルタミド（Ｃａｓｏｄｅｘ（登録商標））、硫酸ブレオマイシン（Ｂｌｅｎｏｘａｎｅ（登録商標））、ブスルファン（Ｍｙｌｅｒａｎ（登録商標））、ブスルファン注射剤（Ｂｕｓｕｌｆｅｘ（登録商標））、カペシタビン（Ｘｅｌｏｄａ（登録商標））、Ｎ４－ペントキシカルボニル－５－デオキシ－５－フルオロシチジン、カルボプラチン（パラプラチン（登録商標））、カルムスチン（ＢｉＣＮＵ（登録商標））、クロラムブシル（Ｌｅｕｋｅｒａｎ（登録商標））、シスプラチン（Ｐｌａｔｉｎｏｌ（登録商標））、クラドリビン（Ｌｅｕｓｔａｔｉｎ（登録商標））、シクロホスファミド（Ｃｙｔｏｘａｎ（登録商標）又はＮｅｏｓａｒ（登録商標））、シタラビン、シトシンアラビノシド（Ｃｙｔｏｓａｒ－Ｕ（登録商標））、シタラビンリポソーム注射剤（ＤｅｐｏＣｙｔ（登録商標））、ダカルバジン（ＤＴＩＣ－Ｄｏｍｅ（登録商標））、ダクチノマイシン（アクチノマイシンＤ、コスメガン）、塩酸ダウノルビシン（Ｃｅｒｕｂｉｄｉｎｅ（登録商標））、クエン酸ダウノルビシンリポソーム注射剤（ＤａｕｎｏＸｏｍｅ（登録商標））、デキサメタゾン、ドセタキセル（Ｔａｘｏｔｅｒｅ（登録商標））、塩酸ドキソルビシン（Ａｄｒｉａｍｙｃｉｎ（登録商標）、Ｒｕｂｅｘ（登録商標））、エトポシド（Ｖｅｐｅｓｉｄ（登録商標））、リン酸フルダラビン（Ｆｌｕｄａｒａ（登録商標））、５－フルオロウラシル（Ａｄｒｕｃｉｌ（登録商標）、Ｅｆｕｄｅｘ（登録商標））、フルタミド（Ｅｕｌｅｘｉｎ（登録商標））、テザシチビン、ゲムシタビン（ジフルオロデオキシシチジン）、ヒドロキシ尿素（Ｈｙｄｒｅａ（登録商標））、イダルビシン（Ｉｄａｍｙｃｉｎ（登録商標））、イホスファミド（ＩＦＥＸ（登録商標））、イリノテカン（Ｃａｍｐｔｏｓａｒ（登録商標））、Ｌ－アスパラギナーゼ（ＥＬＳＰＡＲ（登録商標））、ロイコボリンカルシウム、メルファラン（Ａｌｋｅｒａｎ（登録商標））、６－メルカプトプリン（Ｐｕｒｉｎｅｔｈｏｌ（登録商標））、メトトレキサート（Ｆｏｌｅｘ（登録商標））、ミトキサントロン（Ｎｏｖａｎｔｒｏｎｅ（登録商標））、ミロターグ、パクリタキセル（Ｔａｘｏｌ（登録商標））、フェニックス（イットリウム９０／ＭＸ－ＤＴＰＡ）、ペントスタチン、カルムスチンを有するポリフェプロサン２０インプラント（Ｇｌｉａｄｅｌ（登録商標））、クエン酸タモキ

シフェン（Ｎｏｌｖａｄｅｘ（登録商標））、テニポシド（Ｖｕｍｏｎ（登録商標））、６－チオグアニン、チオテパ、チラパザミン（Ｔｉｒａｚｏｎｅ（登録商標））、注射用トポテカン塩酸塩（Ｈｙｃａｍｐｔｉｎ（登録商標））、ビンブラスチン（Ｖｅｌｂａｎ（登録商標））、ビンクリスチン（Ｏｎｃｏｖｉｎ（登録商標））、及びビノレルビン（Ｎａｖｅｌｂｉｎｅ（登録商標））が挙げられる。

【０１３９】

化学療法剤及び本明細書に記載されるエフェクター増強遺伝子発現細胞（例えば、ＬＴＢＲ　ＣＡＲＴ若しくはＬＴＢＲ　ＴＣＲ－Ｔ細胞）又はＬＴＢＲ含有ＣＡＲ／ＴＣＲ発現細胞（ＬＴＢＲ含有ＣＡＲＴ若しくはＴＣＲ－Ｔ細胞）の組み合わせでの治療を使用して、本明細書に記載される血液がん、例えば、ＡＭＬを治療することができる。実施形態では、化学療法剤及びエフェクター増強遺伝子発現細胞（例えば、ＬＴＢＲ　ＣＡＲＴ若しくはＬＴＢＲ　ＴＣＲ－Ｔ細胞）又はＬＴＢＲ含有ＣＡＲ／ＴＣＲ発現細胞（ＬＴＢＲ含有ＣＡＲＴ若しくはＴＣＲ－Ｔ細胞）の組み合わせは、例えば、ＡＭＬを有する対象において、がん幹細胞、例えば、白血病幹細胞を標的とする、例えば、殺滅するのに有用である。実施形態では、化学療法剤及びエフェクター増強遺伝子発現細胞（例えば、ＬＴＢＲ　ＣＡＲＴ若しくはＬＴＢＲ　ＴＣＲ－Ｔ細胞）又はＬＴＢＲ含有ＣＡＲ／ＴＣＲ発現細胞（ＬＴＢＲ含有ＣＡＲＴ若しくはＴＣＲ－Ｔ細胞）の組み合わせは、微小残存病変（ＭＲＤ）を治療するのに有用である。ＭＲＤは、治療中、例えば、化学療法中、又は治療後に対象に残る少数のがん細胞を指す。ＭＲＤは、しばしば再発の主な原因である。本発明は、例えば、本明細書に記載されるように、エフェクター増強遺伝子発現細胞（例えば、ＬＴＢＲ　ＣＡＲＴ若しくはＬＴＢＲ　ＴＣＲ－Ｔ細胞）又はＬＴＢＲ含有ＣＡＲ／ＴＣＲ発現細胞（ＬＴＢＲ含有ＣＡＲＴ若しくはＴＣＲ－Ｔ細胞）と組み合わされた化学療法剤を投与することを含む、がん、例えば、ＭＲＤを治療するための方法を提供する。

【０１４０】

一実施形態では、化学療法剤は、エフェクター増強遺伝子発現細胞（例えば、ＬＴＢＲ　ＣＡＲＴ若しくはＬＴＢＲ　ＴＣＲ－Ｔ細胞）又はＬＴＢＲ含有ＣＡＲ／ＴＣＲ発現細胞（ＬＴＢＲ含有ＣＡＲＴ若しくはＴＣＲ－Ｔ細胞）の投与前に投与される。化学療法剤の２回以上の投与が望まれる化学療法レジメンでは、化学療法レジメンは、エフェクター増強遺伝子発現細胞（例えば、ＬＴＢＲ　ＣＡＲＴ若しくはＬＴＢＲ　ＴＣＲ－Ｔ細胞）又はＬＴＢＲ含有ＣＡＲ／ＴＣＲ発現細胞（ＬＴＢＲ含有ＣＡＲＴ若しくはＴＣＲ－Ｔ細胞）の投与前に開始されるか又は完了される。実施形態では、化学療法剤は、エフェクター増強遺伝子発現細胞（例えば、ＬＴＢＲ　ＣＡＲＴ若しくはＬＴＢＲ　ＴＣＲ－Ｔ細胞）又はＬＴＢＲ含有ＣＡＲ／ＴＣＲ発現細胞（ＬＴＢＲ含有ＣＡＲＴ若しくはＴＣＲ－Ｔ細胞）の投与の少なくとも１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、８日、９日、１０日、１１日、１２日、１３日、１４日、１５日、２０日、２５日、又は３０日前に投与される。実施形態では、化学療法レジメンは、エフェクター増強遺伝子発現細胞（例えば、ＬＴＢＲ　ＣＡＲＴ若しくはＬＴＢＲ　ＴＣＲ－Ｔ細胞）又はＬＴＢＲ含有ＣＡＲ／ＴＣＲ発現細胞（ＬＴＢＲ含有ＣＡＲＴ若しくはＴＣＲ－Ｔ細胞）の投与の少なくとも１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、８日、９日、１０日、１１日、１２日、１３日、１４日、１５日、２０日、２５日、又は３０日前に開始されるか又は完了される。

【０１４１】

「免疫学的有効量」、「抗腫瘍有効量」、「腫瘍阻害有効量」、又は「有効量」が示される場合、投与される本発明の組成物の正確な量は、年齢、体重、腫瘍サイズ、感染又は転移の程度、及び患者（対象）の状態の個体差を考慮して医師によって決定され得る。本明細書に記載されるＴ細胞を含む医薬組成物は、$10^4$～$10^9$細胞／ｋｇ体重、いくつかの事例では、$10^5$～$10^6$細胞／ｋｇ体重の、それらの範囲内の全ての整数値を含む、投与量で、投与され得ることが一般的に述べられ得る。Ｔ細胞組成物はまた、これらの投与量で複数回投与されてもよい。細胞は、免疫療法において一般的に既知の注入技法を使用することによって投与することができる（例えば、Ｒｏｓｅｎｂｅｒｇ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎｅｗ　Ｅｎｇ．Ｊ．ｏｆ　Ｍｅｄ．３１９：１６７６，１９８８を参照されたい）

。本明細書で使用される場合、薬剤の「有効量」という用語は、有益な又は所望の結果、例えば、臨床結果をもたらすのに十分な量であり、したがって、「有効量」は、それが適用される状況に依存する。例えば、腫瘍を治療する薬剤を投与する状況において、有効量の薬剤は、例えば、薬剤を投与せずに得られた応答と比較して、腫瘍のサイズを低下若しくは減少させるか、又は腫瘍の成長を阻害するのに十分な量である。「有効量」という用語は、「有効用量」、「治療有効量」、又は「治療有効用量」と互換的に使用することができる。

【０１４２】

また、少なくとも１つのエフェクター増強遺伝子及び少なくとも１つのウイルスタンパク質をコードする少なくとも２つの核酸配列を含む併用ワクチンで対象をワクチン接種する方法が、本明細書に提供される。一実施形態では、エフェクター増強遺伝子は、ＬＴＢＲである。別の実施形態では、ウイルスタンパク質は、コロナウイルススパイクタンパク質である。いくつかの実施形態は、カチオン性脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）内に製剤化された、エフェクター増強遺伝子をコードするオープンリーディングフレームを有するＲＮＡポリヌクレオチドと、エフェクター増強遺伝子をコードするオープンリーディングフレームを有するＲＮＡポリヌクレオチドと、ウイルスタンパク質と、薬学的に許容される担体又は賦形剤と、を含むワクチンを提供する。本明細書に記載されるワクチン（例えば、ＬＮＰカプセル化ｍＲＮＡワクチン）は、接種を受けた対象の血液又は血清中に、予防的及び／又は治療的に有効なレベル、濃度、及び／又は力価の抗原特異的抗体を産生する。例えば、ＵＳ２０１８／０３１１３３６Ａ１を参照にされたく、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０１４３】

本明細書で使用される場合、「治療」という用語及び「治療する」又は「治療すること」などのその変形は、治療される個体の自然経過を変更しようとする試みにおける臨床介入を指し、予防のために、又は臨床病理学の経過中のいずれかで行うことができる。治療の望ましい効果としては、疾患の発生又は再発を予防又は低減すること、症状の緩和、疾患の任意の直接的又は間接的な病理学的結果の軽減、疾患進行の速度を減少させること、疾患状態の改善若しくは緩和、及び寛解又は改善した予後が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、疾患の発症を遅延させるために、又は疾患の進行を遅らせるために使用される。

【０１４４】

同様に、本明細書で使用される場合、「がんの治療」又は「がんを治療すること」という用語は、いくつかの異なるパラメータによって記載することができ、がんを有する動物における腫瘍のサイズにおける低減、がんを有する動物における腫瘍の成長若しくは増殖の低減、転移の防止すること若しくは転移の程度を低減すること、及び／又は対照と比較してがんを有する動物の生存を延長することを含むが、これらに限定されない。特定の実施形態では、治療は、遠位再発又は転移の低減したリスクをもたらす。

【０１４５】

本明細書に提供される本発明の説明に関して、本記載の組成物の各々は、別の実施形態では、本発明の方法に有用であることが意図される。加えて、本方法で有用な本明細書に記載される組成物の各々は、別の実施形態では、それ自体が本発明の実施形態であることも意図される。

【０１４６】

以下の実施例は例示のみの目的のために提供され、いかなる方式でも本発明がこの実施例に限定されると解釈されるべきではなく、むしろ、本明細書に提供される教示の結果として明らかになるありとあらゆる変形を包含すると解釈されるべきである。

【実施例】

【０１４７】

実施例１材料及び方法

初代ヒトＴ細胞の単離及び培養

匿名化した健常なドナーからの末梢血を含有する標準的なバフィーコートが、ＮｅｗＹｏｒｋ　Ｂｌｏｏｄ　Ｃｅｎｔｅｒによって収集され、そこからＩＲＢ免除プロトコルの下で購入した。全てのドナーは、インフォームドコンセントを提供した。末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）を、Ｌｙｍｐｈｏｐｒｅｐ（Ｓｔｅｍｃｅｌｌ）勾配遠心分離を使用してバフィーコートから単離した。ほとんどのアッセイについて、ＣＤ８$^{+}$及びＣＤ４$^{+}$は、同じドナーから連続的に単離した。まず、ＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞を、ＥａｓｙＳｅｐ　Ｈｕｍａｎ　ＣＤ８　Ｐｏｓｉｔｉｖｅ　Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ　Ｋｉｔ　ＩＩ（Ｓｔｅｍｃｅｌｌ）を使用する磁気ポジティブ選択によって単離した。次いで、ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞を、ＥａｓｙＳｅｐ　Ｈｕｍａｎ　ＣＤ４$^{+}$　Ｔ　ｃｅｌｌ　Ｉｓｏｌａｔｉｏｎ　Ｋｉｔ（Ｓｔｅｍｃｅｌｌ）を使用するネガティブ磁気選択によって得られたフロースルーから単離した。γδ　Ｔ細胞を、ＥａｓｙＳｅｐ　Ｈｕｍａｎ　Ｇａｍｍａ／Ｄｅｌｔａ　Ｔ　ｃｅｌｌ　Ｉｓｏｌａｔｉｏｎ　Ｋｉｔ（Ｓｔｅｍｃｅｌｌ）を使用する磁気ネガティブ選択によって単離した。単離直後、Ｔ細胞を、１０ｎｇ　ｍｌ$^{-1}$の組換えヒトＩＬ－２（Ｓｔｅｍｃｅｌｌ）で補足されたＩｍｍｕｎｏｃｕｌｔ－ＸＦ　Ｔ細胞増殖培地（Ｓｔｅｍｃｅｌｌ）からなる、Ｔ細胞培地に再懸濁させた。

【０１４８】

Ｔ細胞の活性化は、１ｍｌ当たり１０$^{6}$個の細胞当たり２５μｌを使用して、ＩｍｍｕｎｏｃｕｌｔヒトＣＤ３／ＣＤ２８　Ｔ細胞活性化剤（Ｓｔｅｍｃｅｌｌ）で行った。典型的には、Ｔ細胞は、単離の２４時間後に濃縮レンチウイルスで形質導入した。いくつかの実験では、Ｔ細胞は、単離の２４時間後にインビトロ転写したｍＲＮＡで、又は単離の４８時間後にＣａｓ９タンパク質でエレクトロポレーションした。単離後７２時間で、レンチウイルス形質導入Ｔ細胞を、２μｇ　ｍｌ$^{-1}$のピューロマイシンで選択した。

【０１４９】

２～３日毎に、Ｔ細胞を分けるか、又は培地を置き換えて、１ｍｌ当たり１×１０$^{6}$～２×１０$^{6}$個の細胞の細胞密度を維持した。レンチウイルス形質導入Ｔ細胞を、培養期間にわたって２μｇ　ｍｌ$^{-1}$のピューロマイシンを含有する培地に維持した。Ｔ細胞は、単離の１４日～２１日後に表現型若しくは機能アッセイに使用するか、又はＢａｍｂａｎｋｅｒ　Ｃｅｌｌ　Ｆｒｅｅｚｉｎｇ　Ｍｅｄｉｕｍ（Ｂｕｌｌｄｏｇ　Ｂｉｏ）において凍結保存した。γδ　Ｔ細胞は、更に精製された後、ＴＣＲ架橋からもたらされる活性化誘導細胞死を防止するために、タンパク質キナーゼ阻害剤であるダサチニブの存在下、抗Ｖγ９　ＰＥ抗体（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）及び抗ＰＥマイクロビーズ（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃ）を製造業者の推奨に従って使用する機能アッセイを行った[42]。びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫を有する患者からのＰＢＭＣは、Ｐｅｒｌｍｕｔｔｅｒ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｃｅｎｔｅｒ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｉｏｎａｌ　Ｒｅｖｉｅｗ　Ｂｏａｒｄによって承認されたプロトコル（Ｓ１４－０２１６４）下でＰｅｒｌｍｕｔｔｅｒ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｃｅｎｔｅｒから得た。

【０１５０】

ベクター設計及び分子クローニング

使用した全てのベクターは、Ｇｉｂｓｏｎ　Ａｓｓｅｍｂｌｙ（ＮＥＢ）を使用してクローニングした。図１Ａ～図１Ｄに示される実験のために、ｐＨＡＧＥプラスミドからのレンチウイルス骨格を使用した[14]。他の全ての実験では、ｌｅｎｔｉＣＲＩＳＰＲｖ２（Ａｄｄｇｅｎｅ　５２９６１）からの骨格を使用した。ＯＲＦは、スクリーニングで使用したゲノムスケールライブラリからのクローニングのためにＰＣＲ増幅した。

【０１５１】

ＰＣＲによってＧｉｂｓｏｎオーバーハングを添加した後、ＯＲＦ及びＰ２Ａ－ｐｕｒｏを、ＸｂａＩ－及びＥｃｏＲＩ－切断したｌｅｎｔｉＣＲＩＳＰＲｖ２に挿入した。ＰａｃＩ及びＮｈｅＩ消化を使用して、ｓｇＲＮＡカセットをｌｅｎｔｉＣＲＩＳＰＲｖ２から除去した。ＬＴＢＲ過剰発現及びノックアウト実験では、ｓｇＲＮＡカセットを除去しなかった。ＣＡＲをｇＢｌｏｃｋｓ（ＩＤＴ）として合成した。ＣＡＲ－ＯＲＦクローニングでは、ＣＡＲ－Ｐ２Ａ－ｐｕｒｏ－Ｔ２Ａ（部分的）を最初にＸｂａＩ切断及びＥ

ｃｏＲＩ切断したｌｅｎｔｉＣＲＩＳＰＲｖ２に挿入した。その後のＯＲＦ挿入では、プラスミドを、部分的Ｔ２Ａ及びＥｃｏＲＩ内に配置されたＨｐａＩで切断した。以下のベクターをＡｄｄｇｅｎｅに預けた：ｐＯＴ＿０１（ｌｅｎｔｉ－ＥＦＳ－ＬＴＢＲ－２Ａ－ｐｕｒｏ，Ａｄｄｇｅｎｅ　１８１９７０）、ｐＯＴ＿０２（ｌｅｎｔｉ－ＥＦＳ－ｔＮＧＦＲ－２Ａ－ｐｕｒｏ，Ａｄｄｇｅｎｅ　１８１９７１）、ｐＯＴ＿０３（ｌｅｎｔｉ－ＥＦＳ－ＦＭＣ６．３－２８ｚ－２Ａ－ｐｕｒｏ－２Ａ－ＬＴＢＲ，Ａｄｄｇｅｎｅ　１８１９７２）、ｐＯＴ＿０４（ｌｅｎｔｉ－ＥＦＳ－ＦＭＣ６．３－ＢＢｚ－２Ａ－ｐｕｒｏ－２Ａ－ＬＴＢＲ，Ａｄｄｇｅｎｅ　１８１９７３）、ｐＯＴ＿０５（ｌｅｎｔｉ－ＥＦＳ－ＦＭＣ６．３－２８ｚ－２Ａ－ｐｕｒｏ－２Ａ－ｔＮＧＦＲ，Ａｄｄｇｅｎｅ　１８１９７４）、及びｐＯＴ＿０６（ｌｅｎｔｉ－ＥＦＳ－ＦＭＣ６．３－ＢＢｚ－２Ａ－ｐｕｒｏ－２Ａ－ｔＮＧＦＲ，Ａｄｄｇｅｎｅ　１８１９７５）。

【０１５２】

ヌクレアーゼ及びＣＲＩＳＰＲガイドＲＮＡ設計

全てのｓｇＲＮＡは、ＧＵＩＤＥＳウェブツールを使用して設計した[43]。最初のタンパク質コードエクソンを標的とし（ＧＵＩＤＥＳで可能になったタンパク質ファミリードメインを標的とすることを優先して）、オフターゲットを最小化し、オンターゲットスコアを最大化するガイドを選択した。Ｃａｓ９ヌクレアーゼヌクレオフェクションでは、精製したｓＮＬＳ－ＳｐＣａｓ９－ｓＮＬＳヌクレアーゼ（Ａｌｄｅｖｒｏｎ）を使用した。

【０１５３】

ペアードエンド配列決定のためのＯＲＦライブラリプラスミドの調製

Ｅｎｄｕｒａエレクトロコンピテント細胞（Ｌｕｃｉｇｅｎ）を使用して、以前に記載されたゲノムスケールＯＲＦライブラリ[14]を再増幅した。ＯＲＦ及び該当するバーコードの同一性は、ペアードエンド配列決定によって確認した。簡単に説明すると、プラスミドは、バーコードの下流を切断するＩ－ＳｃｅＩメガヌクレアーゼで最初に線状化した。次いで、線状化プラスミドは、ＴｎＹトランスポザーゼを使用してタグメンテーションした[44]。次に、ＴｎＹによって導入されたハンドルへのフォワードプライマー結合、及びバーコードの下流の配列へのリバースプライマー結合を使用して、断片化したプラスミドをＰＣＲ反応で増幅させた。全てのトランスポゾン及びＰＣＲプライマーオリゴヌクレオチドは、ＩＤＴによって合成された。もたらされたアンプリコンを、ＮｅｘｔＳｅｑ　５００で配列決定した。フォワードリード（ＯＲＦを含む）を、ＳＴＡＲ　ｖ．２．７．３ａ（マップ品質≧１０）を使用してＧＲＣｈ３８．１０１　ＣＤＳトランスクリプトームアノテーションにマッピングした[45]。ペアードエンドリードを使用して、定常プラスミド配列の下流にある２４ヌクレオチドバーコードも捕捉した。ＯＲＦバーコード組み合わせを表にし、配列決定又はＰＣＲエラーに起因し得る任意の偽対を排除することによって、この表を更にキュレートした。具体的には、並び替え検定を行って、ランダムチャンスよって期待されるＯＲＦ－バーコード組み合わせの最大数を特定した後、この最大数を超える数を有するＯＲＦ－バーコードの組み合わせのみを保持した。リファレンスから全ての非コードエレメントを除外し、次に、２未満のレーベンシュタイン距離内にあったバーコードを崩壊させた。

【０１５４】

細胞培養

ＨＥＫ２９３ＦＴ細胞をＴｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃから得て、１０％Ｓｅｒｕｍ　Ｐｌｕｓ－ＩＩ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を補充したダルベッコ改変イーグル培地（ＤＭＥＭ）で培養した。Ｎａｌｍ６、Ｊｕｒｋａｔ、及びＢｘＰＣ３細胞をＡＴＣＣから得、１０％Ｓｅｒｕｍ　Ｐｌｕｓ－ＩＩで補足されたＲＰＭＩ－１６４０において培養した。Ｃａｐａｎ－２細胞をＡＴＣＣから得、１０％Ｓｅｒｕｍ　Ｐｌｕｓ－ＩＩで補足されたマッコイ培地において培養した。γδ共インキュベーション実験のために、細胞株を５０μＭのゾレドロン酸（Ｓｉｇｍａ）で２４時間前処理した。細胞株は、ＭｙｃｏＡｌｅｒｔ　ＰＬＵＳ（Ｌｏｎｚａ）を使用

してマイコプラズマについてルーチン試験され、陰性であることが認められた。細胞株は、この試験で確証されなかった。

【０１５５】

レンチウイルス産生

ポリエチレンイミン直鎖ＭＷ２５０００（Ｐｏｌｙｓｃｉｅｎｃｅｓ）を使用して、第３世代のレンチウイルス移入プラスミドを、パッケージングプラスミドｐｓＰＡＸ２（Ａｄｄｇｅｎｅ　１２２６０）及びエンベローププラスミドｐＭＤ２．Ｇ（Ａｄｄｇｅｎｅ１２２５９）とともにＨＥＫ２９３ＦＴ細胞に共トランスフェクトすることによって、レンチウイルスを産生した。７２時間後、上清を収集し、０．４５μｍのＳｔｅｒｉｆｌｉｐ－ＨＶフィルター（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）に通してそれらを濾過し、レンチウイルス沈殿液（Ａｌｓｔｅｍ）を使用してウイルスを濃縮した。濃縮したレンチウイルスを、ＩＬ－２を含有するＴ細胞培地中に再懸濁させ、－８０℃で保存した。

【０１５６】

プールしたＯＲＦライブラリスクリーニング

プールしたＯＲＦライブラリスクリーニングのために、ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞を、３名の健常なドナーからの最低限の５００×１０$^{6}$個のＰＢＭＣから単離した。形質導入に使用されるレンチウイルスの量を力価測定して、２０～３０％の形質導入効率をもたらし、複数のＯＲＦが単一細胞に導入される可能性を最小限に抑えた。細胞を２μｇｍｌ－１のピューロマイシンを含有するＴ細胞培地中に維持し、２～３日毎に計数して、１ｍｌ当たり１×１０$^{6}$～２×１０$^{6}$個の細胞の細胞密度を維持した。単離後１４日目に、Ｔ細胞を収集し、計数し、５μＭのＣＦＳＥ（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）で標識し、１×１０$^{6}$個の細胞当たり１．５６μｌのＣＤ３／ＣＤ２８活性化剤（Ｓｔｅｍｃｅｌｌ）で刺激した。ライブラリの１，０００×適用範囲を表す細胞の小分けをこのステップで凍結して、刺激前対照として使用した。刺激の４日後、細胞を収集し、ライブラリの１，０００×適用範囲を表す細胞の小分けを凍結して、選別前対照として使用した。残りの細胞を、ＬＩＶＥ／ＤＥＡＤ　Ｖｉｏｌｅｔ細胞生死判定用色素（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）で染色し、ＣＦＳＥ$^{低}$細胞（分布の下位１５％に対応する）を、Ｓｏｎｙ　ＳＨ８００Ｓ細胞ソーターを使用して選別した。ゲノムＤＮＡを単離し、ＯＲＦバーコードを増幅させ、Ｉｌｌｕｍｉｎａアダプターを付加するための２ラウンドのＰＣＲを行った[46]。

【０１５７】

プールしたＯＲＦスクリーニング分析

ほとんどの分析では、トリミング及びアライメントの前に、全３名のドナーからの同数のリードを、ビン毎に組み合わせた。バーコードは、Ｂｏｗｔｉｅ　ｖ．１．１．２（－ｖ　１　－ｍ　１－－ｂｅｓｔ－－ｓｔｒａｔａ）を使用してＣｕｔａｄａｐｔ　ｖ．１．１３（－ｍ　２４　－ｅ　０．１－－ｄｉｓｃａｒｄ－ｕｎｔｒｉｍｍｅｄ）でアダプタートリミングした後、参照ライブラリにマッピングした[47、48]。その後の全ての分析は、Ｒ４．０．０．２とともにＲＳｔｕｄｉｏ　ｖ．１．１．４１９で行った。個別のバーコード濃縮を計算するために、バーコードカウントを試料当たりのリードの総数（擬似カウントを加えた）に対して正規化し、$\log_2$変換した。ＯＲＦ濃縮を計算するために、生のバーコードカウントを、正規化及び$\log_2$変換の前に遺伝子によってまず崩壊させた。

【０１５８】

バーコード及び遺伝子の両方のレベルで濃縮分析を行った。バーコード濃縮に関する統計分析は、ＭＡＧｅＣＫ[49]を使用して行い、ＣＦＳＥ$^{低}$試料を対応する入力（刺激前）と比較し、ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$を複製として使用した。ＯＲＦ濃縮に関する統計分析は、ＤＥＳｅｑ２[50]を使用して行った。バーコードを対応する遺伝子に崩壊させることによって生の遺伝子カウントを得た。ＣＦＳＥ$^{低}$試料を、ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$を複製として使用して、対応する入力（刺激前及び選別前の両方）と比較した。ＤＥＳｅｑ２基準（$\log_2$変換倍率変化＞０．５、$P_{adj}$＜０．０５）に適合している遺伝子のＧＯ濃縮

（生物学的プロセス）を、ｔｏｐＧＯパッケージを使用して行った[51]。ＣＦＳＥ低スクリーニング（ＤＥＳｅｑ２分析）において濃縮された遺伝子について、これらの遺伝子を、Ｄａｔａｂａｓｅ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｅ Ｃｅｌｌ ｅＱＴＬｓ，Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ，Ｅｐｉｇｅｎｏｍｉｃｓ（ＤＩＣＥ、ｈｔｔｐｓ：／／ｄｉｃｅ－ｄａｔａｂａｓｅ．ｏｒｇ／）からのデータを使用して、ＣＤ３／ＣＤ２８刺激後に差次的に発現された遺伝子とオーバーラップさせた[41]。差次的に発現された遺伝子について、以下のＤＩＣＥデータセットを使用した：「Ｔ細胞、ＣＤ４、ナイーブ」対「Ｔ細胞、ＣＤ４、ナイーブ［活性化］」、「Ｔ細胞、ＣＤ８、ナイーブ」対「Ｔ細胞、ＣＤ８、ナイーブ［活性化］」。有意な差次的発現は、ＤＩＣＥデータセットで得られた通りであった（Ｐａｄｊ＜０．０５）。

【０１５９】

増殖アッセイ

形質導入Ｔ細胞を、単離後１４日目に収集し、計数し、丸底９６ウェルプレートにおいてウェル当たり２．５×１０[4]個の細胞で、形質導入当たり２セットの三重ウェルにおいて播種した。１セットの三重ウェルを、１０ｎｇ ｍｌ[－1]のＩＬ－２で補足されたＩｍｍｕｎｏｃｕｌｔ－ＸＦ Ｔ細胞増殖培地において培養し、別のセットの三重ウェルを、１ｍｌの培地当たり１．５６μｌのＣＤ３／ＣＤ２８活性化剤で更に補足した。細胞を４日間培養し、次いで収集し、ＬＩＶＥ／ＤＥＡＤ Ｖｉｏｌｅｔ細胞生存率色素で染色した。フローサイトメトリー取得前に、細胞を、１０％ｖ／ｖのＰｒｅｃｉｓｉｏｎ Ｃｏｕｎｔｉｎｇ Ｂｅａｄｓ（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）を添加したＤ－ＰＢＳに再懸濁させた。定量化のために、生存細胞事象の数を、試料当たりのビーズ事象の数に対して正規化した。次いで、各ＯＲＦについて、ＣＤ３／ＣＤ２８活性化剤を補充したウェル中の正規化した生存細胞の数は、Ｔ細胞増殖を定量化するために対照ウェル中の生存細胞の平均数によって除した。ドナーとＣＤ４[+]／ＣＤ８[+] Ｔ細胞との間の比較を可能にするために、所与のＯＲＦで形質導入されたＴ細胞の増殖を、該当したｔＮＧＦＲ対照の増殖に対して最終的に正規化した。

【０１６０】

カウントビーズアッセイに加えて、色素希釈アッセイを使用して増殖も測定した。このアッセイのために、形質導入Ｔ細胞を、単離後１４日目に収集し、Ｄ－ＰＢＳで洗浄し、次いで、Ｄ－ＰＢＳ中の５μＭのＣｅｌｌＴｒａｃｅ Ｙｅｌｌｏｗ（ＣＴＹ）で、２０分間、室温で標識した。過剰な色素を、１０％Ｓｅｒｕｍ Ｐｌｕｓ－ＩＩで補足された５倍過剰のＲＰＭＩ－１６４０で洗浄することによって除去した。次いで、標識された細胞を、ウェル当たり２．５×１０[4]個の細胞で丸底９６ウェルプレートに播種した。１セットの三重ウェルを、補足されたＩｍｍｕｎｏｃｕｌｔ－ＸＦ Ｔ細胞増殖培地（すなわち、ＩＬ－２を含まない）において培養し、別のセットの三重ウェルを、１ｍｌの培地当たり１０ｎｇ ｍｌ[－1]のＩＬ－２及び１．５６μｌのＣＤ３／ＣＤ２８活性化剤で補足した。細胞を４日間培養し、次いで収集し、ＬＩＶＥ／ＤＥＡＤ Ｖｉｏｌｅｔ細胞生存率色素で染色した。増殖指数の定量化のために、事象は、ＦｌｏｗＪｏ（Ｔｒｅｅｓｔａｒ）において生存Ｔ細胞についてゲーティングし、ｆｌｏｗＦｉｔ及びｆｌｏｗＣｏｒｅパッケージを使用してＲ／ＲＳｔｕｄｉｏにおいて更なる分析のためにエクスポートした[52]。非刺激細胞を使用して、異なる試料間の染色強度の差を説明するために、親集団のサイズ及び位置を決定した。次いで、これらのフィッティングされた親集団パラメータを使用して、該当した刺激試料のＣＴＹプロファイルをフィッティングし、細胞分裂及び染料希釈の結果としてのｌｏｇ[2]－離れたピークを想定するガウス分布としてモデリングした。フィッティングしたＣＴＹプロファイルを、元のＣＴＹプロファイルと一致するか目視で検査し、増殖指数を計算するために使用した。増殖指数は、アッセイの開始時に存在した親細胞の計算された数で除した、全ての世代の細胞の合計として定義される。

【０１６１】

細胞表面及び細胞内マーカーにおけるフローサイトメトリー

ＣＤ２５（ＩＬ２ＲＡ）及びＣＤ１５４（ＣＤ４０Ｌ）定量化のために、Ｔ細胞をＣＤ

３／ＣＤ２８活性化剤（１０$^{6}$個の細胞当たり６．２５μｌ）で、染色前に６時間（ＣＤ８$^{+}$におけるＣＤ１５４染色）又は２４時間（ＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$の両方におけるＣＤ２５染色、並びにＣＤ４$^{+}$におけるＣＤ１５４染色）再刺激した。Ｋｉ－６７及び７－アミノ－アクチノマイシンＤ（７－ＡＡＤ）染色のために、Ｔ細胞を、ＩＬ－２を含まないＩｍｍｕｎｏｃｕｌｔ－ＸＦ　Ｔ細胞増殖培地において一晩静置し、次いでＣＤ３／ＣＤ２８活性化剤（１０$^{6}$個の細胞当たり２５μｌ）で２４時間活性化した。他の場合では、Ｔ細胞を刺激なしで染色した。分泌されたタンパク質の検出のために、Ｔ細胞をＣＤ３／ＣＤ２８活性化剤（１０$^{6}$個の細胞当たり２５μｌ）（ＬＴＡ、ＬＩＧＨＴ）で２４時間刺激し、タンパク質輸送阻害剤ブレフェルジンＡ（５μｇ　ｍｌ$^{-1}$）及びモネンシン（２μＭ）を刺激（ＩＬ１２Ｂ、ＬＴＡ、ＬＩＧＨＴ）の最後の６時間に含めた。

【０１６２】

最初に、細胞を収集し、Ｄ－ＰＢＳで洗浄し、暗所の室温で、ＬＩＶＥ／ＤＥＡＤ　Ｖｉｏｌｅｔ細胞生存率色素で５分間染色し、続いて、氷上で２０分間表面抗体染色した。表面抗体染色後（適用可能な場合）、細胞をＰＢＳで洗浄し、Ｓｏｎｙ　ＳＨ８００Ｓ細胞ソーターで取得するか、又は細胞内染色のために採取した。細胞内染色のために、細胞を適切な固定緩衝液に再懸濁させた。以下の固定緩衝液を、特定のタンパク質検出に使用した：ＩＬ１２Ｂ及びＭＳ４Ａ３染色用のＦｉｘａｔｉｏｎ　Ｂｕｆｆｅｒ（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）；ＢＡＴＦ、ＴＣＦ１、及びＦＬＡＧ染色用のＴｒｕｅ－Ｎｕｃｌｅａｒ　Ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎ　Ｆａｃｔｏｒ　Ｆｉｘ（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）；並びにＫｉ－６７用のＦｏｘＰ３／Ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎ　Ｆａｃｔｏｒ　Ｆｉｘａｔｉｏｎ　Ｒｅａｇｅｎｔ（ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）。固定緩衝液中での再懸濁後、細胞を室温、暗所で１時間インキュベートした。インキュベーション後、細胞を適切な透過化緩衝液で２回洗浄した。以下の透過化緩衝液を使用した：ＩＬ１２Ｂ及びＭＳ４Ａ３染色用のＩｎｔｒａｃｅｌｌｕｌａｒ　Ｓｔａｉｎｉｎｇ　Ｐｅｒｍｅａｂｉｌｉｚａｔｉｏｎ　Ｗａｓｈ　Ｂｕｆｆｅｒ（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）；ＢＡＴＦ、ＴＣＦ１及びＦＬＡＧ染色用のＴｒｕｅ－Ｎｕｃｌｅａｒ　Ｐｅｒｍ　Ｂｕｆｆｅｒ（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）；並びにＫｉ－６７用のＦｏｘＰ３／Ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎ　Ｆａｃｔｏｒ　Ｐｅｒｍｅａｂｉｌｉｚａｔｉｏｎ　Ｂｕｆｆｅｒ（ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）。透過化後、細胞を、暗所、室温で３０分間、特異的抗体又はアイソタイプ対照で染色した。最後に、細胞を適切な透過化緩衝液で２回洗浄し、Ｓｏｎｙ　ＳＨ８００Ｓフローサイトメータで取得した。細胞周期分析のために、細胞を取得直前に０．５μｇｍｌ$^{-1}$　７－ＡＡＤで更に染色した。ゲーティングは、適切なアイソタイプ、蛍光マイナス１、及び生物学的対照を使用して行った。典型的には、試料毎に５，０００～１０，０００の生存事象を記録した。

【０１６３】

リン酸化タンパク質のフローサイトメトリー検出

Ｔ細胞をＩＬ－２無添加でＩｍｍｕｎｏｃｕｌｔ－ＸＦ　Ｔ細胞拡張培地中で２４時間静置した後、リン酸化タンパク質を検出した。休止細胞を、ＣＤ３／ＣＤ２８活性化剤（１０$^{6}$個の細胞当たり２５μｌ）で、対応する図に示される時間にわたって刺激した。刺激期間後直ちに、細胞を１：１の体積比の予め温めたＦｉｘａｔｉｏｎ　Ｂｕｆｆｅｒ（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）で、３７℃で１５分間固定し、細胞染色緩衝液（Ｄ－ＰＢＳ＋２％ＦＢＳ）で２回洗浄した。製造業者のプロトコルに従って、細胞を残留体積に再懸濁させ、ボルテックスしながら予め冷却した１ｍｌのＴｒｕｅ－Ｐｈｏｓ　Ｐｅｒｍ　Ｂｕｆｆｅｒ（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）中で透過化した。細胞をＴｒｕｅ－Ｐｈｏｓ　Ｐｅｒｍ　Ｂｕｆｆｅｒ中で、－２０℃で６０分間インキュベートした。透過化後、細胞を細胞染色緩衝液で２回洗浄し、抗ＣＤ４、抗ＣＤ８、抗ＲＥＬＡ、及び抗ホスホ－ＲＥＬＡ抗体（又はアイソタイプ対照）を用いて室温で３０分間染色した。染色後、細胞を細胞染色緩衝液中で２回洗浄し、Ｓｏｎｙ　ＳＨ８００Ｓ細胞ソーターで取得した。ゲーティングをＣＤ４$^{+}$又はＣＤ８$^{+}$細胞で行い、ＲＥＬＡ及びホスホ－ＲＥＬＡのレベルを適切なアイソタイプ及び生物学的対照を使用して決定した。

【０１６４】

タンパク質及びリン酸化タンパク質のウェスタンブロット検出
ｔＮＧＦＲ又はＬＴＢＲを発現し、休止しているか、又はＣＤ３／ＣＤ２８活性化剤（１０$^{6}$個の細胞当たり２５μｌ）で１５分間刺激されたＴ細胞を収集し、１×Ｄ－ＰＢＳで洗浄し、プロテアーゼ阻害剤カクテル（Ｂｉｍａｋｅ　Ｂ１４００１）及びホスファターゼ阻害剤カクテル（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ　５８７２Ｓ）の存在下、氷上で１時間、ＴＮＥ緩衝液（１０ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ、ｐＨ７．４、１５０ｍＭのＮａＣｌ、１ｍＭのＥＤＴＡ、１％のＮｏｎｉｄｅｔ　Ｐ－４０）で溶解した。細胞溶解物を１０，０００ｇで１０分間スピンさせ、タンパク質濃度をＢＣＡアッセイ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）で決定した。等量の細胞溶解物（２５ｍｇ）を、Ｔｒｉｓ－Ｇｌｙｃｉｎｅ　ＳＤＳ試料緩衝液（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）中で変性させ、Ｎｏｖｅｘ　４－１２又は４－２０％Ｔｒｉｓ－グリシンゲル（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）にロードした。ＰａｇｅＲｕｌｅｒ染色前タンパク質ラダー（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用して、タンパク質サイズを決定した。ゲルを、１２０Ｖで約１２０分間、Ｔｒｉｓ－グリシン－ＳＤＳ緩衝液（ＩＢＩ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）中でランさせた。タンパク質を、２０％のメタノールを補充した、予め冷却された１×Ｔｒｉｓ－グリシン移動緩衝液（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）の存在下のニトロセルロース膜（ＢｉｏＲａｄ）上で、１００Ｖで１００分間移動させた。

【０１６５】

免疫ブロットを、１％Ｔｗｅｅｎ－２０（ＰＢＳＴ）を含む１×ＰＢＳに溶解した５％脱脂乳で遮断し、以下の一次抗体：ウサギ抗ＧＡＰＤＨ（０．１ｍｇ　ｍｌ$^{-1}$、Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ、２１１８Ｓ）、マウス抗ＩＫＫα（１：１，０００希釈、Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ、３Ｇ１２）、ウサギ抗ＩＫＫβ（１：１，０００希釈、Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ、Ｄ３０Ｃ６）、ウサギ抗ＮＦ－κＢ　ｐ６５（１：１，０００希釈、Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ、Ｄ１４Ｅ１２）、ウサギ抗ホスホ－ＮＦ－κＢ　ｐ６５　Ｓｅｒ５３６（１：１，０００希釈、Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ、９３Ｈ１）、マウス抗ＩκＢα（１：１，０００希釈、Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ、Ｌ３５Ａ５）、ウサギ抗ホスホ－ＩκＢα　Ｓｅｒ３２（１：１，０００希釈、Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ、１４Ｄ４）、ウサギ抗ＮＦ－κＢ　ｐ１００／ｐ５２（１：１，０００、Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ、４８８２）、及びウサギ抗ＲＥＬＢ（１：１，０００希釈、Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ、Ｃ１Ｅ４）と別々に４℃で一晩インキュベートした。一次抗体の後、ブロットを、ＩＲＤｙｅ　６８０ＲＤロバ抗ウサギ（０．２ｍｇ　ｍｌ$^{-1}$、ＬＩ－ＣＯＲ　９２６－６８０７３）と又はＩＲＤｙｅ　８００ＣＷロバ抗マウス（０．２ｍｇ　ｍｌ$^{-1}$、ＬＩ－ＣＯＲ　９２６－３２２１２）とインキュベートした。ブロットをＯｄｙｓｓｅｙ　ＣＬｘ（ＬＩ－ＣＯＲ）を使用して画像化し、ＩｍａｇｅＪｖ．１．５２を使用して定量した。

【０１６６】

サイトカイン分泌の定量化
分泌されたＩＦＮγ及びＩＬ－２の測定のために、Ｔ細胞を最初に収集し、ＩＬ－２無添加の培地中で２４時間休止させた。次いで、それらを計数し、丸底９６ウェルプレートにおいてウェル当たり２．５×１０$^{4}$個の細胞で播種し、ＣＤ３／ＣＤ２８活性化剤（１０$^{6}$個の細胞当たり２５μｌ）あり又はなしで、ＩＬ－２を含まない培地で２４時間インキュベートした。次いで、細胞上清を収集し、希釈し、Ｉｎｆｉｎｉｔｅ　Ｆ２００　Ｐｒｏ（Ｔｅｃａｎ）プレートリーダーを使用して、酵素結合免疫吸着アッセイ（ヒトＩＬ－２又はＩＦＮγ　ＤｕｏＳｅｔ、Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ）でのサイトカイン定量化に使用した。休止しているか又は刺激したＴ細胞において分泌されたサイトカイン及びケモカインの多重定量化を、ヒトサイトカイン／ケモカイン４８－Ｐｌｅｘ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　Ａｓｓａｙ　Ａｒｒａｙ（Ｅｖｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用して行った。

【０１６７】

Ｔ細胞殺滅アッセイ

ＣＤ１９$^{+}$Ｎａｌｍ６細胞は、ＥＧＦＰｄ２ＰＥＳＴ－ＮＬＳをコードするレンチウイルスベクター及びピューロマイシン耐性遺伝子でまず形質導入した[53]。形質導入した細胞は、安定的なＥＧＦＰ発現を維持するために、培養を通してピューロマイシン選択で保持され、ピューロマイシンは、殺滅アッセイの前に培地からのみ除去された。Ｔ細胞は、ＣＤ２８ストーク、ＣＤ２８膜貫通、及びＣＤ２８シグナル伝達ドメイン、又は４－１ＢＢシグナル伝達ドメインを伴うＣＤ８ストーク及びＣＤ８膜貫通ドメインのいずれか、並びにＣＤ３ζシグナル伝達ドメインを使用して、ＣＤ１９に特異的なＣＡＲをコードするベクターで形質導入した[54]。形質導入の１４日後、形質導入Ｔ細胞を、５×１０$^{4}$個のＮａｌｍ６　ＧＦＰ$^{+}$細胞と三重で、指示されたエフェクター：標的比で、０．０１％ポリ－ｌ－オルニチン（ＥＭＤ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）で予めコーティングされた平底９６ウェルプレートにおいて、ＩＬ－２を含まないＩｍｍｕｎｏｃｕｌｔ培地で組み合わせた。次いで、ウェルを、Ｉｎｃｕｃｙｔｅ　ＳＸ１を使用して、２０×拡大を使用して撮像し、最大１２０時間、２時間毎にウェル当たり４つの画像を取得した。各ウェルについて、組み込まれたＧＦＰ強度を２時間時点に対して正規化し、細胞を播種後に完全に沈降させた。

【０１６８】

インビトロｍＲＮＡ調製

インビトロ転写のための鋳型は、ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲをコードするプラスミドからＰＣＲによって生成され、もたらされるアンプリコンは、ＯＲＦの上流のＴ７プロモーターを含んだ。次いで、精製された鋳型を、ＨｉＳｃｒｉｂｅ　Ｔ７　ＡＲＣＡ　ｍＲＮＡ　Ｋｉｔ　ｗｉｔｈ　Ｃａｐｐｉｎｇ（ＮＥＢ）を使用して、キャッピング及びポリＡテーリングを用いてインビトロ転写に使用した。

【０１６９】

初代Ｔ細胞ヌクレオフェクション

活性化したＴ細胞を、活性化の２４時間後にインビトロ転写したｍＲＮＡで、又は活性化の４８時間後にＣａｓ９タンパク質でヌクレオフェクトした。細胞を収集し、ＰＢＳで２回洗浄し、２０μｌ当たり細胞５×１０$^{5}$個の細胞でＰ３　Ｐｒｉｍａｒｙ　Ｃｅｌｌ　Ｎｕｃｌｅｏｆｅｃｔｏｒ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎ（Ｌｏｎｚａ）に再懸濁させた。再懸濁後直ちに、１μｇのｍＲＮＡ又は１０μｇのＣａｓ９（Ａｌｄｅｖｒｏｎ）を添加し（反応物の１０％ｖ／ｖを超えない）、細胞を４Ｄ－Ｎｕｃｌｅｏｆｅｃｔｏｒ（Ｌｏｎｚａ）でＥ０－１１５プログラムを使用してヌクレオフェクトした。ヌクレオフェクション後、細胞をＩＬ－２を含む予め加温されたＩｍｍｕｎｏｃｕｌｔ培地に再懸濁させ、３７℃、５％ＣＯ２で２０分間回収した。回収後、細胞を１ｍｌ当たり１×１０$^{6}$個の細胞で播種し、下流アッセイに使用した。

【０１７０】

ＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑ試料調製及び配列決定

単一細胞配列決定について、ＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞をＯＲＦで個別に形質導入し、別々に、ピューロマイシン選択下で１４日間保持した。次いで、形質導入細胞を組み合わせ、２つの条件に分けた：一方はＩＬ－２の存在下でのみ２４時間培養し、他方は１０$^{6}$個の細胞当たり６．２５μｌのＣＤ３／ＣＤ２８活性化剤で更に補足した。刺激後、細胞を収集し、計数し、１ｍｌ当たり２×１０$^{7}$個の細胞で染色緩衝液（ＰＢＳ中の２％ＢＳＡ＋０．０１％Ｔｗｅｅｎ－２０）に再懸濁させた。次いで、１０％（ｖ／ｖ）のＨｕｍａｎ　ＴｒｕＳｔａｉｎ　ＦｃＸ　Ｆｃ　Ｒｅｃｅｐｔｏｒ　Ｂｌｏｃｋｉｎｇ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎ（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）を添加し、細胞を４℃で１０分間インキュベートした。Ｆｃ受容体遮断後、細胞濃度を１ｍｌ当たり５×１０$^{6}$個の細胞に調整し、刺激及び非刺激細胞を各々４つの条件に分けた。各条件は、同じ１０ｘ　Ｇｅｎｏｍｉｃｓ　Ｃｈｒｏｍｉｕｍレーンにおける異なる条件のプールを可能にするために、異なるオリゴヌクレオチド－コンジュゲート化（バーコード化）細胞ハッシング抗体を受けた[23]。氷上での２０分間共インキュベーション後、細胞を染色緩衝液で３回洗浄し、トリパンブルー除外を使用し

て計数した。細胞生存率は、典型的にはおよそ９５％であった。

【０１７１】

次に、異なるハッシング抗体で染色した細胞を等しい数で一緒にプールし、細胞表面抗原の定量化のために以下のオリゴヌクレオチド－コンジュゲート化（バーコード化）抗体で染色した：ＣＤ１１ｃ（０．１μｇ）、ＣＤ１４（０．２μｇ）、ＣＤ１６（０．１μｇ）、ＣＤ１９（０．１μｇ）、ＣＤ５６（０．２μｇ）、ＣＤ３（０．２μｇ）、ＣＤ４５（０．０１μｇ）、ＣＤ４５ＲＡ（０．２μｇ）、ＣＤ４５ＲＯ（０．２μｇ）、ＣＤ４（０．１μｇ）、ＣＤ８（０．１μｇ）、ＣＤ２５（０．２５μｇ）、ＣＤ６９（０．２５μｇ）、及びＮＧＦＲ（０．２５μｇ）（ＴｏｔａｌＳｅｑ－Ｃ，Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）。細胞を氷上で３０分間染色し、染色緩衝液で３回洗浄し、ＰＢＳ中に再懸濁させ、４０μm細胞ストレーナーに通して濾過した。次いで、細胞を計数し、濃度を$1\times10^{6}$ｍｌ$^{-1}$に調整した。１０×Ｇｅｎｏｍｉｃｓ　Ｃｈｒｏｍｉｕｍにロードするために、$3\times10^{4}$個の細胞を、逆転写ステージでＯＲＦ転写物捕捉を促進するためにピューロマイシン耐性カセットに結合するカスタムリバースプライマーで補足されたＣｈｒｏｍｉｕｍ　Ｎｅｘｔ　ＧＥＭ　Ｓｉｎｇｌｅ　Ｃｅｌｌ　５′　ｖ２　Ｍａｓｔｅｒ　Ｍｉｘ（１０ｘ　Ｇｅｎｏｍｉｃｓ）と組み合わせた。カスタムリバースプライマーを、Ｍａｓｔｅｒ　Ｍｉｘに含まれるポリ－ｄＴプライマーに１：３比で付加した。

【０１７２】

ｃＤＮＡ増幅のために、試料ハッシング及び表面抗原バーコードの増幅のための付加的プライマー、並びにＯＲＦの下流のピューロマイシン耐性カセットに結合するネステッドリバースプライマーを含めた[23]。ｃＤＮＡ増幅後、ＳＰＲＩビーズを、もたらされるＰＣＲ産物のサイズ選択：小サイズ（３００ｂｐ未満）に使用し、試料ハッシング及び表面抗原バーコードを、下流処理のために、より大きなｃＤＮＡ及びＯＲＦアンプリコンから物理的に分離した。試料ハッシング及び表面抗原バーコードも処理した[22]。次いで、増幅されたｃＤＮＡを、遺伝子発現ライブラリ、αβ　ＴＣＲライブラリ、及びＯＲＦライブラリの構築のために、３つの条件に分けた。ＯＲＦライブラリを、ＯＲＦの下流に結合するネステッドリバースプライマーを使用して、αβＴＣＲライブラリと同様に処理した。生成したライブラリの品質は、高感度ＤＮＡキット（Ａｇｉｌｅｎｔ）を使用してＢｉｏＡｎａｌｙｚｅｒで検証した。ライブラリは、ＮｅｘｔＳｅｑ　５００で配列決定した。遺伝子発現ライブラリでは、細胞当たり２５，０００リード超が生成された。他のライブラリでは、細胞当たり５，０００リード超が生成された。

【０１７３】

ＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑデータ分析

１０×Ｇｅｎｏｍｉｃｓ　Ｃｅｌｌ　Ｒａｎｇｅｒ　３．１．０を使用して、遺伝子発現独自の分子識別子（ＵＭＩ）カウントマトリックス及びＴＣＲクロノタイプを引き出した。ハッシュタグオリゴ（ＨＴＯ）及び抗体ＵＭＩカウントマトリックスは、ｋａｌｌｉｓｔｏ　ｖ．０．４６．０[55]及びｂｕｓｔｏｏｌｓ　ｖ．０．３９．３[56]を使用して生成した。ＯＲＦリードは、Ｂｏｗｔｉｅ２　ｖ．２．２．８[57]を使用してプラスミド参照にまずアラインさせ、関連ＯＲＦにインデックス化し、その後、ｋａｌｌｉｓｔｏ及びｂｕｓｔｏｏｌｓを使用してＵＭＩカウントマトリックスを生成した。全てのモダリティは、中心対数比（ＣＬＲ）変換を使用して正規化した。細胞ダブレット及び陰性を、ＨＴＯＤｅｍｕｘ[58]機能を使用して特定し、次いで、下流分析から除外した。ＨＴＯＤｅｍｕｘにおけるＵＭＩカットオフ分位数は、０～１の値を有するグリッドサーチを使用してシングレット回収を最大化するように最適化された。ＯＲＦシングレットを、ＭＵＬＴＩｓｅｑＤｅｍｕｘ[59]を使用して特定した。次いで、低品質遺伝子発現メトリックスを有する細胞を除去し、２００個未満のユニークＲＮＡ特徴又５％超のミトコンドリアトランスクリプトームにマッピングするリードを有する細胞を除去した。

【０１７４】

次いで、カウントマトリックスをＳｅｕｒａｔ　ｖ．４．０．１[60]にロードし、これで分析した。デフォルト遺伝子を用いたＣｅｌｌＣｙｃｌｅＳｃｏｒｉｎｇ関数を使用し

て、遺伝子発現データの細胞周期補正及びスケーリングを行い、続いてＳｃａｌｅＤａｔａ関数を使用してデータをスケーリングした。次いで、スケーリング及び補正されたデータの主成分（ＰＣ）最適化を、ＪａｃｋＳｔｒａｗ[61]を使用して行い、クラスタリングに使用する最初の有意でないＰＣまでの全てのＰＣを選択した。細胞のクラスタリングは、共有最近傍（ＳＮＮ）ベースのクラスタリングアルゴリズムを使用して行われ、ＵＭＡＰ次元削減[62]を使用して視覚化されて、クラスターＰＣを２Ｄ空間に投影した。クラスターマーカー分析は、クラスター細胞の少なくとも２５％に存在する陽性及び陰性マーカーとして定義された仮説セットで、並びに非クラスター細胞と比較して０．２５の$\log_2$変換倍率変化閾値でＦｉｎｄＡｌｌＭａｒｋｅｒｓ関数を使用して行った。ＯＲＦの差次的発現分析は、ＤＥＳｅｑ２[50]を使用して行われて、ＮＧＦＲ（対照）細胞と比較して、ＯＲＦ発現細胞において上方及び下方調節された遺伝子を特定し、差次的発現は、Ｓｔｏｒｅｙ法[63]を使用して計算されたｑ＜０．１を有するものとして定義された。

【０１７５】

バルクＲＮＡ－ｓｅｑ及び分析

ＣＤ４$^+$及びＣＤ８$^+$　ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ形質導入Ｔ細胞を、ＣＤ３／ＣＤ２８活性化剤（$10^6$個の細胞当たり２５μｌ）で２４時間刺激するか、又は非刺激のままにした（ｎ＝３生物学的複製）。総ＲＮＡは、Ｄｉｒｅｃｔ－ｚｏｌ　ＲＮＡ精製キット（Ｚｙｍｏ）を使用して抽出した。３’濃縮ＲＮＡ－ｓｅｑライブラリを、以前に記載されたように調製した[64]。簡単に説明すると、ＲＮＡは、ＳＭＡＲＴＳｃｒｉｂｅ逆転写酵素（Ｔａｋａｒａ　Ｂｉｏ）及び部分的なＮｅｘｔｅｒａハンドルを含有するポリ（ｄＴ）オリゴを使用して逆転写した。次いで、得られたｃＤＮＡを、ＯｎｅＴａｑポリメラーゼ（ＮＥＢ）を使用して３サイクルにわたってＰＣＲ増幅させ、自家製トランスポザーゼＴｎＹを使用して５５℃で５分間タグメンテーションした[44]。直後に、タグメンテーションしたＤＮＡをＭｉｎＥｌｕｔｅカラム（Ｑｉａｇｅｎ）で精製し、ＯｎｅＴａｑポリメラーゼ及びバーコード化プライマーを使用して１２サイクルにわたってＰＣＲ増幅させた。ＰＣＲ産物を、デュアル（０．５×～０．８×）ＳＰＲＩクリーンアップ（Ａｇｅｎｃｏｕｒｔ）を使用して精製し、Ｔａｐｅｓｔａｔｉｏｎ（Ａｇｉｌｅｎｔ）を使用してサイズ分布を決定した。試料をｖ２．５　７５サイクルキット（ペアードエンド）を使用して、ＮｅｘｔＳｅｑ　５００（Ｉｌｌｕｍｉｎａ）で配列決定した。ペアードエンドリードをｋａｌｌｉｓｔｏ　ｖ．０．４６．０[55]を使用してトランスクリプトーム（ヒトＥｎｓｅｍｂｌ　ｖ．９６参照[65]）にアラインさせ、ｔｘｉｍｐｏｒｔパッケージ[66]を使用してＲ　４．０．０．２でＲＳｔｕｄｉｏ　１．１．４１９にロードした。差次的遺伝子発現分析を、ＤＥＳｅｑ２を使用して行った[50]。ＤＥＳｅｑ２基準（$\log_2$変換倍率変化＞１、Ｐａｄｊ＜０．０５）に適合している遺伝子のＧＯ濃縮（生物学的プロセス）を、ｔｏｐＧＯパッケージを使用して行った[51]。

【０１７６】

ＡＴＡＣ－ｓｅｑライブラリの調製

ＣＤ８$^+$　ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲ　Ｔ細胞を、ＣＤ３／ＣＤ２８活性化剤（$10^6$個の細胞当たり２５μｌ）で２４時間刺激するか、又は非刺激のままにした（ｎ＝２生物学的複製）。バルクＡＴＡＣ－ｓｅｑを以前に報告されたように行った[44]。簡潔には、細胞膜を、０．１％ＩＧＥＰＡＬが添加されたばかりのＲＳＢ緩衝液（１０ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣＬ　ｐＨ７．４、３ｍＭの$MgCl_2$、１０ｍＭのＮａＣｌ）に溶解させた。上下にピペッティングした後、核を、５００ｇで５分間４℃で遠心分離によって単離した。上清を廃棄した後、自家製トランスポザーゼＴｎＹタンパク質[44]を含むタグメンテーションＤＮＡ（ＴＤ）緩衝液[44]に核を再懸濁させ、３７℃で３０分間インキュベートした。ＭｉｎＥｌｕｔｅカラム（Ｑｉａｇｅｎ）での精製後、タグメンテーションされたＤＮＡを、自家製Ｐｆｕ　Ｘ７　ＤＮＡポリメラーゼ[44]及びバーコード化プライマーを使用して１２サイクルにわたってＰＣＲ増幅させた。ＰＣＲ産物は、１．５×ＳＰＲＩクリーンアップ（Ａｇｅｎｃｏｕｒｔ）を介して精製し、ＴａｐｅＳｔａｔｉｏｎ（Ａｇｉｌｅｎｔ）を使用して特徴的なヌクレオソームバンディングパターンについて確認した。試料を

ｖ２．５　７５サイクルキット（シングルエンド）を使用して、ＮｅｘｔＳｅｑ　５００（Ｉｌｌｕｍｉｎａ）で配列決定した。

【０１７７】

ＡＴＡＣ－ｓｅｑ分析

シングルエンドリードを、Ｂｏｗｔｉｅ２　ｖ．２．４．４[57]を使用してＧｅｎｃｏｄｅ　ｈｇ３８プライマリアセンブリ[67]にアラインした。次いで、ＳＡＭｔｏｏｌｓ　ｖ．１．９[68]を使用して、低マッピング品質（ＭＡＰＱ＜３０）でアライメントをフィルタリングし、その後フィルタリングされたＢＡＭファイル[68]を選別及びインデックス化した。リード重複は、Ｐｉｃａｒｄ　ｖ．４．１．８．１[69]を使用して除去した。ピークは、デフォルトパラメータ（－ｇ　２．７ｅ９－ｑ　０．０５）でＭＡＣＳ３　ｖ．３．０．０[70]を使用して呼び出した。

【０１７８】

下流分析の多くに使用されるユニオン特徴空間（「ユニオンピーク」）を構築するために、ＢＥＤＴｏｏｌｓ　ｖ．２．２９．０（ｂｅｄｔｏｏｌｓ　ｉｎｔｅｒｓｅｃｔを使用する）を使用して、生物学的複製ｎａｒｒｏｗＰｅａｋファイルのペアでインターセクションを行うことによって開始し、両方の複製に認められたこれらのピークのみを保持した[71]。複製間の共有ピークをマークした後、ｂｅｄｔｏｏｌｓマージを使用して各共有ピーク（少なくとも１ｂｐオーバーラップ）で生物学的複製を統合した。この新しいピークＢＥＤファイルでは、各共有ピークは、生物学的複製のいずれかでピークの下に見出される全ての配列を含む。次に、これらのピークファイル（ＬＴＢＲ休止、ＬＴＢＲ刺激、ｔＮＧＦＲ休止、ｔＮＧＦＲ刺激）の各々のユニオンを得、少なくとも１ｂｐオーバーラップを有する任意のピークを組み合わせた。ユニオンピークを使用して、ピークリードカウントマトリックス（ユニオンピーク×ＡＴＡＣ試料）を生成し、マトリックス内の各エントリーは、指定された試料内のそのピークとオーバーラップするリード数－これをピーク毎のＡＴＡＣマトリックスと呼ぶ－に対応する。オーバーラップするリードは、各試料についてアライメントを提供するＢＡＭファイル（ＢＥＤに変換）から直接得られる。そのため、マトリックスは、各生物学的複製に関する列を含む。試料は、アラインしたリードにおいて最小の差を有したが、各試料におけるＴＳＳ領域とオーバーラップしたリードの数によって、マトリックス内の各エントリーを正規化した。この手段では、試料間のリード又はアライメント深度における任意の差は、適切に正規化される。ピーク毎のＡＴＡＣマトリックスに加えて、遺伝子毎のＡＴＡＣマトリックスも以下のように構築した：遺伝子の開始座標又は終了座標の３ｋｂ以内の全てのピークについて、ピーク毎のＡＴＡＣマトリックスから正規化したリードの合計として、遺伝子の総ＡＴＡＣリードを割り当てた。

【０１７９】

ＤＥＳｅｑ２　ｖ．１．３２．０を使用した遺伝子及びピーク濃縮分析のために、これら２つのＡＴＡＣマトリックス（ピーク毎及び遺伝子毎）をＲ　ｖ．４．１．１に取り込んだ。ＡＴＡＣ－ｓｅｑとＲＮＡ－ｓｅｑとの間の比較のために、調整されたＰ値＜０．０５、及び$\log_2$変換された倍率変化＞０（ＡＴＡＣ若しくはＲＮＡにおける増加について）又は$\log_2$変換された倍率変化＜０（ＡＴＡＣ若しくはＲＮＡにおける減少について）のいずれかの統計的閾値を使用した。転写因子－モチーフ分析では、以下のようにＣｈｒｏｍ－ＶＡＲ　ｖ．１．１４．０７２を使用した：試験条件対対照条件の各々について、ピーク毎のマトリックスの列及び試料サブセット並びにユニオン特徴空間を使用して、Ｓｕｍｍａｒｉｚｅｄ　Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔ　ｏｂｊｅｃｔｓを構築した。ｍａｔｃｈＭｏｔｉｆｓ関数を使用して、転写因子モチーフをアノテーションした。ｃｏｍｐｕｔｅＤｅｖｉａｔｉｏｎｓ関数を使用して、試験条件と対照条件の間の濃縮偏差を計算した。

【０１８０】

特定のゲノム遺伝子座でリードパイルアップトラックを生成するために、サムツールマージ（ｓａｍｔｏｏｌｓ　ｍｅｒｇｅ）を使用して、生物学的複製（ＢＡＭ）から重複排

除されたリードをプールした。ディープツール（ｄｅｅｐｔｏｏｌ）ｖ．３．４．２からのｂａｍＣｏｖｅｒａｇｅ関数を使用することによって、これらのプールした複製ＢＡＭファイルをｂｉｇＷｉｇファイルに変換し、ｓｃａｌｅＦａｃｔｏｒを他の全ての試料集団と比較したプールした生物学的複製に見出されたＴＳＳの相対数に設定した７３。ｂｉｇＷｉｇファイルを使用して、ｐｙＧｅｎｏｍｅＴｒａｃｋｓ　ｖ．３．６[74]でリードパイルアップをプロットした。

【０１８１】

最後に、増加したクロマチンアクセシビリティを有する遺伝子近くのＡＴＡＣピークでｋ平均クラスター化を行った。まず、遺伝子毎のＡＴＡＣマトリックスでＤＥｓｅｑ２を使用して、$\log_2$変換された倍率変化＞１及び調整されたＰ値＜０．０５を有する遺伝子（すなわち、増加したクロマチンアクセシビリティを有する遺伝子）を２つの比較：（１）ＬＴＢＲ刺激対ｔＮＧＦＲ刺激、（２）ＬＴＢＲ休止対ｔＮＧＦＲ休止、のいずれかで特定した。これらの遺伝子を特定した後、遺伝子本体の３ｋｂ以内にピーク毎のＡＴＡＣマトリックス内の全てのアクセシビリティピークを単離し、ピーク毎のＡＴＡＣマトリックスからのこのサブセットのピークを、クラスタリングのための入力として使用した。次に、このＡＴＡＣピークのサブセットでディープツール（ｃｏｍｐｕｔｅＭａｔｒｉｘ及びｐｌｏｔＨｅａｔｍａｐ関数）を使用して、ｋ＝４クラスター及び６ｋｂリードウィンドウを用いてｋ平均クラスタリングを行った。

【０１８２】

統計分析

２つの群間のデータは、データのタイプに適するように（分布の正規性に応じて）、両側対応なしスチューデントｔ検定又はマンホイットニー検定を使用して比較した。別途示されない限り、０．０５以下のＰ値は、全ての分析について統計的に有意であるとみなされ、多重比較のために補正されなかった。多重比較補正が必要な場合には、Ｂｅｎｊａｍｉｎｉ－Ｈｏｃｈｂｅｒｇ方法を使用してＰ値を調整した。別途記載がない場合、全ての群の結果は、平均値±ｓ．ｅ．ｍとして表される。統計分析は、Ｐｒｉｓｍ（ＧｒａｐｈＰａｄ）及びＲＳｔｕｄｉｏ（Ｒｓｔｕｄｉｏ　ＰＢＣ）で行った。フローサイトメトリーデータは、ＦｌｏｗＪｏ　ｖ．１０．７．１（Ｔｒｅｅｓｔａｒ）を使用して分析した。

【０１８３】

実施例２：Ｔ細胞増殖の合成ドライバーのためのゲノムスケールスクリーニング

バーコード化ヒトＯＲＦのレンチウイルスライブラリを使用して、初代ヒトＣＤ４$^+$及びＣＤ８$^+$　Ｔ細胞においてゲノムスケール機能獲得スクリーニングを行った。最も強い増殖表現型を有するＴ細胞が、免疫応答の既知及び未知の調節因子の両方について濃縮されており、その多くが典型的には末梢Ｔ細胞によって発現されないことを示す。スクリーニングに無関係なドナーからの細胞におけるトップランクのＯＲＦを検証し、これらのＯＲＦが、Ｔ細胞増殖を駆動するだけでなく、活性化マーカーの発現及び主要な炎症誘発性サイトカインの分泌を増加させることを更に実証する。これらの遺伝子の作用機序についてより包括的な洞察を得るために、直接的なＯＲＦ捕捉と相まって単一細胞配列決定アプローチを開発する。ＬＴＢＲ－リンパ球によって発現されないトップランクのＯＲＦのうちの１つ－を、増加したＮＦ－κＢシグナル伝達を介した重大な転写的及びエピジェネティックなリモデリングの主要なドライバーとして特定し、これは炎症誘発性サイトカインの分泌及びアポトーシスに対する耐性の著しい増加をもたらす。最後に、トップランクのＯＲＦが、ＣＤ１９指向性ＣＡＲ　Ｔ細胞、並びに健常なドナー及び血液がんを有する患者からの広範囲な腫瘍反応性γδＴ細胞の文脈において、抗原特異的Ｔ細胞機能を増強することを示す。

【０１８４】

Ｔ細胞におけるゲノムスケールのＯＲＦスクリーニング

大きな細菌タンパク質の構成的発現又は標的遺伝子[13]の近傍におけるクロマチンアクセシビリティに依存することを避けるために、ヒトＯＲＦのレンチウイルスライブラリを使用することを決定し、このライブラリは、ほぼ１２，０００個の全長遺伝子を含み、遺

伝子当たり約６個のバーコードを有する[14]（図１Ａ、図６Ａ～図６Ｇ）。以前、ヒトＴ細胞におけるゲノムスケールの機能喪失スクリーニングは、ＣＤ４[+]又はＣＤ８[+] Ｔ細胞のいずれかに焦点を当てた。しかしながら、ＣＤ４[+]及びＣＤ８[+] Ｔ細胞の両方は、定義された１：１のＣＤ４[+]及びＣＤ８[+]の比[1]を有する抗ＣＤ１９ ＣＡＲ Ｔ細胞のＦＤＡ承認によって更に例示される通り、養子療法[15、16]における持続的な腫瘍制御のために必要とされる。よって、ＯＲＦライブラリを使用して、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）刺激に応答してＣＤ４[+]及びＣＤ８+ Ｔ細胞の両方の増殖を促進する遺伝子を発見することを決定した（図１Ａ、図６Ｈ～図６Ｊ）。

【０１８５】

レンチウイルスＯＲＦライブラリを３名の健常なドナーからのＣＤ４[+]及びＣＤ８[+] Ｔ細胞に形質導入し、短期間の培養（１４日）後、細胞を再刺激して、ＴＣＲ刺激に応答した増殖のドライバーを特定した。個別のＯＲＦバーコードの大部分、及び最大のものを含む、ほぼ全てのＯＲＦを捕捉することができた（図６Ｋ、図６Ｌ）。最も高度に増殖性の細胞における遺伝子の相対的頻度を未選別の細胞と比較して、トップランクのＯＲＦの中でも免疫プロセスに関与することが知られている遺伝子の濃縮を見出した（図６Ｍ、図６Ｎ）。Ｔ細胞機能の重要なメディエーターであるＭＡＰＫ３（ＥＲＫ１をコードする）[17]、共刺激分子ＣＤ５９[18]、転写因子ＢＡＴＦ、並びにＩＬ１２Ｂ及びＩＬ２３Ａなどの、Ｔ細胞増殖を促進することが知られているサイトカイン[19]を特定した。実際、２つの最近の試験は、ＩＬ１２Ｂ及びＢＡＴＦの過剰発現が、ＣＡＲ Ｔ細胞における増殖、細胞傷害性、及びサイトカイン分泌を促進することを示した[19、20]。

【０１８６】

ライブラリ中の各ＯＲＦは、平均６個のＤＮＡバーコードに連結させる（図６Ｂ）。プールされたスクリーニングからの本発明者らのトップランクのＯＲＦへの信頼性を高めるために、増殖するＣＤ４[+]及びＣＤ８[+]細胞における所与のＯＲＦに対応する個別のバーコードの濃縮を評価した（図６Ｂ、図６Ｃ、図６Ｏ）。大部分のＯＲＦでは、各遺伝子における複数の個別のバーコードが高度に増殖している集団で濃縮されたため、観察された濃縮が偽クローンの増殖又はＰＣＲバイアスから生じないことを示唆している。驚くべきことに、最も著しくに濃縮された遺伝子は、リンホトキシン－β受容体（ＬＴＢＲ）であり、間質細胞及び骨髄細胞で広く発現されるが、リンパ球には完全に存在しない遺伝子である。

【０１８７】

全体として、濃縮されたＯＲＦは、多様な生物学的プロセスにまたがっていた。トップの濃縮された遺伝子オントロジー（ＧＯ）生物学的プロセスの中には、リンパ球増殖、インターフェロンγ（ＩＦＮγ）産生、及びＮＦ－κＢシグナル伝達（図６Ｐ）があった。濃縮されたＯＲＦが、ＣＤ３及びＣＤ２８（ＣＤ３／ＣＤ２８）での刺激中にＴ細胞によって内因的に上方調節された遺伝子についてわずかだけ選好性を示し、実際には、全てのクラスの差次的発現において示されたことを観察した（図６Ｑ）。この結果は、Ｔ細胞増殖を可能にするが、ＣＤ３／ＣＤ２８媒介性活性化及び増殖中に正常に発現されない遺伝子を発見するためのプールしたＯＲＦスクリーニングの能力を強調する。その後の検証のために、Ｔ細胞適合性に関連する多様な経路で機能し、異なる内因性調節モードを示した広範なＯＲＦを試験することを決定した（図１Ｅ）。

【０１８８】

最上位ＯＲＦはＴ細胞機能を増強する

トップランクのＯＲＦを検証し、Ｔ細胞機能の他の関連する局面におけるそれらの効果を理解するために、ライブラリから３３個のＯＲＦを、同じプロモーターからのＰ２Ａ結合ピューロマイシン耐性遺伝子を共発現するベクターにサブクローニングした。Ｔ細胞表現型[21]に影響を及ぼさない対照として、その細胞内ドメインを欠いている、切断神経成長因子受容体（ｔＮＧＦＲ）を選択した。ＣＤ４[+]及びＣＤ８[+]集団を、何名かのスクリーニングから独立した健常なドナーから別々に単離し、個別のＯＲＦで形質導入した（図２Ａ）。代表的なＯＲＦにフローサイトメトリーを使用して、それらが、実験期間中、Ｔ

細胞の両方のサブセットで安定的かつ均一に発現されたことを確認した（図７Ａ、図７Ｂ）。

【０１８９】

単離の１４日後、細胞を再刺激し、細胞数に相対的な増加を測定した。１６の試験されたＯＲＦが、ｔＮＧＦＲと比較して細胞増殖を有意に改善し、その増殖が、ＣＤ４$^{+}$細胞とＣＤ８$^{+}$細胞との間でよく相関していることを見出した（スピアマンのｒ＝０．６１、Ｐ＝０．００２）（図２Ｂ、図２Ｃ、図７Ｃ～図７Ｈ）。最上位ＯＲＦがＴ細胞増殖を改善することを確立しており、次に、増加した細胞周期エントリー、活性化マーカーＩＬ２ＲＡ（ＣＤ２５）及びＣＤ４０Ｌ（ＣＤ１５４）の発現、並びにサイトカイン分泌などの他のＴ細胞表現型及び機能にも変化があるか試験した。試験したＯＲＦの大部分は、周期に差を示さなかった（図２Ｉ、図２Ｊ）が、刺激後にＴ細胞におけるＣＤ２５及びＣＤ１５４の両方のより高い発現を示し（図２Ｄ、図８Ａ）、Ｔ細胞応答の大きさを改善することにおけるそれらの効果を更に裏付けた。

【０１９０】

最後に、ＣＤ３／ＣＤ２８による再刺激後のサイトカインであるインターロイキン－２（ＩＬ－２）及びＩＦＮγの分泌を測定した（図２Ｅ、図８Ｂ～図８Ｅ）。スクリーニングは、サイトカイン分泌を調節する遺伝子を特定するように設計されていなかったが、いくつかのＯＲＦは、Ｔ細胞増殖を改善し、ＩＬ－２又はＩＦＮγ分泌を促進する両方を行うことができた（図２Ｆ）。最も強い効果がＬＴＢＲについて観察され、これはＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞におけるこれらサイトカインの両方の分泌を５倍超増加させた。

【０１９１】

ＯＲＦ表現型の単一細胞分析

各ＯＲＦが増殖、活性化、及びサイトカイン放出にどのように影響するかの定量化に基づいて、次に、細胞状態におけるこれらの変化を駆動する根本的な作用機序をよりよく理解することを試みた。個別のＯＲＦの作用機序のより包括的な見解を得るために、及びそれらが誘導する表現型変化の多次元特性評価を提供するために、直接ＯＲＦ捕捉を用いた単一細胞配列決定戦略を開発した。このアプローチ、ＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑ（配列決定によるトランスクリプトーム及びエピトープの過剰発現互換性細胞インデックス化）は、表面抗原[22]及びＣＲＩＳＰＲ摂動[23]を定量化するために開発した以前のアプローチを拡張し、異なるＯＲＦを有するＴ細胞のプールの高スループット、単一細胞分析を可能にする。簡潔には、レンチウイルスによって組み込まれたＯＲＦからのｍＲＮＡは、ＯＲＦの下流の転写物の定常配列に結合するプライマーによって逆転写され、鋳型切替中に、細胞トランスクリプトームとともにバーコード化される。次いで、遺伝子発現及びＯＲＦ発現ライブラリの別個の構築のために、もたらされたｃＤＮＡプールが分割される（図３Ａ、図３Ｂ、図９Ａ）。

【０１９２】

健常なドナーからのＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞に形質導入された約３０のＯＲＦのプールに、ＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑを最適化し、適用した。細胞プールは、非刺激のまま（「休止」）か、又はＣＤ３／ＣＤ２８抗体で刺激してＴＣＲ活性化を模倣するかのいずれかであった。ＯＲＦが各単一細胞にいかに十分に割り当てられるかの信頼性を得るために、対照遺伝子であるｔＮＧＦＲによって産生されるタンパク質が細胞表面で発現され、よってＤＮＡバーコード化抗体[23]で捕捉され得るという事実を活用した。ｔＮＧＦＲ陽性として示された細胞の割合は、ＣＩＴＥ－ｓｅｑ又はフローサイトメトリーによって測定したとき、一貫していた（図３Ｃ）。ＯＲＦプール全体の分析は、所与のＯＲＦで割り当てられた単一細胞が、対応する遺伝子の最も強い発現を全体的に有したことを示し（図９Ｂ～図９Ｄ）、これは、本発明者らのＯＲＦ捕捉戦略が、各単一細胞に遺伝子摂動を確実に割り当てたことを示している。

【０１９３】

非監視クラスタリングは、刺激したＴ細胞及び休止Ｔ細胞について明確な分離を示した。これらの活性化駆動スーパークラスター内で、細胞周期（クラスター１及び９）、巨大

分子生合成（クラスター２）、Ｉ型ＩＦＮシグナル伝達（クラスター３）、細胞傷害性（クラスター６）、Ｔ細胞活性化及び増殖（クラスター１０）、並びにストレス応答及びアポトーシス（クラスター１１）などの特定の細胞状態又は機能に関連付けられた個別のクラスターを観察することができた（図３Ｄ）。多くの場合、いくつかのＯＲＦが所与のクラスター表現型に寄与したが（図９Ｅ）、クラスター１における２つのＯＲＦであるＣＤＫ１及びＣＬＩＣ１の顕著な濃縮を観察し、細胞周期の準備における染色体凝縮に関与する遺伝子の増加した発現によって特性評価した（図３Ｅ）。更に強い濃縮は、ＬＴＢＲを発現する細胞からほとんど排他的に構成されたクラスター１０で観察された。

【０１９４】

最も強い転写変化を伴う遺伝子摂動の作用機序を調査するために、非刺激対照Ｔ細胞と比較したＣＤ３／ＣＤ２８刺激したＯＲＦ　Ｔ細胞の転写プロファイルを調べた（図９Ｆ～図９Ｉ）。このアプローチは、摂動間で共有されるか、又は摂動特異的である遺伝子モジュールを特定することを可能にした。例えば、ＬＴＢＲ及びＣＤＫ１は、ＲＮＡ代謝及び細胞周期（ＣＤＫ４、ＨＳＰＡ８、及びＢＴＧ３）、並びに腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）シグナル伝達経路（ＴＮＦＡＩＰ３、ＴＲＡＦ１、及びＣＤ７０）に関与する遺伝子の最も強い濃縮を示した。ＦＯＳＢは、ＴＣＲシグナル伝達（ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、ＬＡＰＴＭ５、及びＬＡＴ）、サイトカイン応答（ＧＡＴＡ３及びＴＮＦＲＳＦ４）、並びにＮＦ－κＢ経路（ＮＦＫＢ２、ＮＦＫＢＩＡ、及びＵＢＥ２Ｎ）に関与する遺伝子の観点から、ＬＴＢＲとは反対のプログラムを駆動するように思われた。最後に、観察された表現型は、実質的に全ての単一細胞が独自のＴＣＲクロノタイプを発現したため、単一クローンの増殖ではなく、遺伝子摂動の結果であったと決定した（図９Ｊ）。この結果は、ＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑのマルチモーダルキャプチャアプローチの有用性を強調し、各Ｔ細胞のトランスクリプトーム、クロノタイプ、細胞表面プロテオーム、細胞ハッシング（処理又は刺激条件のため）、及びレンチウイルスＯＲＦ同一性をもたらす。

【０１９５】

ＬＴＢＲは複数のＴ細胞機能を改善する

ＬＴＢＲは、炎症誘発性サイトカイン分泌（図２Ｅ）及び重大な転写リモデリング（図３Ｄ、図３Ｅ）の強力なドライバーとして特定されており、その作用機序をより詳細に調査することを決定した。ＬＴＢＲは、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー（ＴＮＦＲＳＦ）に属し、様々な非免疫細胞型及び骨髄起源の免疫細胞で発現されるが、リンパ球には存在しない（図１０Ａ、図１０Ｂ）。バルクＲＮＡ配列決定（ＲＮＡ－ｓｅｑ）を使用して、ＴＣＲ刺激を伴うか又は伴わずに、ＬＴＢＲ形質導入細胞とｔＮＧＦＲ形質導入細胞との間の全体的な遺伝子発現を比較した（図４Ａ、図４Ｂ、図１０Ｃ）。ＭＨＣ－Ｉ及びＩＩ遺伝子（ＨＬＡ－Ｃ、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－ＤＰＢ１、ＨＬＡ－ＤＰＡ１、及びＨＬＡ－ＤＲＢ６）並びにＭＨＣ－ＩＩ発現に必要な転写因子（ＲＦＸ５及びＣＩＩＴＡ）の上方調節に加えて、ＬＴＢＲ細胞はまた、ＭＨＣ－ＩＩ不変鎖（ＣＤ７４によってコードされる）も発現した。特に、ＣＤ７４は、Ｂ細胞において、特に抗アポトーシス遺伝子ＴＲＡＦ１及びＢＩＲＣ３（これらの両方はＬＴＢＲ過剰発現細胞においても上方調節される）[24]の上方調節を通して、生存促進性ＮＦ－κＢ経路を活性化することが示されている。同様に、ＬＴＢＲ細胞は、ＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞[25]の生存を促進することが示されている、ＢＡＴＦ３を強く上方調節した。また、ＩＬ－２産生に関与する転写因子であるＪＵＮＢ[26]、及びＴ細胞自己再生に関与する主要な転写因子であるＴＣＦ７（ＴＣＦ１をコードする）[27]の上方調節を観察した。タンパク質レベルでのＲＮＡ－ｓｅｑ結果を確認した（図１０Ｄ～図１０Ｉ）。ＬＴＢＲ細胞はまた、活性化誘導細胞死に対してより耐性があり、繰り返した刺激後に、より大きな機能性を保持した（図４Ｃ、図４Ｄ、図１０Ｊ～図１０Ｍ）。

【０１９６】

その内因性状況における（骨髄細胞における）ＬＴＢＲシグナル伝達は、リンホトキシン－α（ＬＴＡ）及びリンホトキシン－β（ＬＴＢ）のヘテロ三量体による、又はＬＩＧＨＴ（ＴＮＦＳＦ１４遺伝子によってコードされる）によるいずれかで誘発される。ＬＴ

Ａ、ＬＴＢ、及びＬＩＧＨＴが活性化されたＴ細胞によって発現されるため、外因性ＬＴＡ又はＬＩＧＨＴの添加が、ＣＤ３／ＣＤ２８刺激したＬＴＢＲ過剰発現Ｔ細胞のサイトカイン分泌、分化、又は増殖を調節することができるか解明することを試みたが、ＬＴＢＲ　Ｔ細胞機能に対する外因性リガンドの効果は認められなかった（図１１Ａ～図１１Ｅ）。よって、ＬＴＢＲは、ＴＣＲ駆動Ｔ細胞応答を増強することができるが、それ自体は活性化を駆動せず、これは潜在的な安全性の問題となり、操作されたＴ細胞応答の抗原特異性の喪失をもたらすであろう。また、ＬＴＢＲの構成的発現は、その表現型の維持のために必要とされるが、検出可能なＬＴＢＲの発現の喪失と表現型の喪失との間にかなりの遅延時間があることが決定され（図１１Ｆ～図１１Ｉ）、ＬＴＢＲの一過性発現が、治療適用への安全な手段であり得ることを示した。

【０１９７】

最後に、Ｔ細胞において活性を駆動するＬＴＢＲタンパク質の主要ドメインを特定するために、ＬＴＢＲの一連の点又は欠失変異体を設計した（図４Ｅ、図１１Ｊ）。概して、ＬＴＢＲのＮ末端はＣ末端よりも欠失に対する感受性が低いことが見出された。同様に、ＬＴＢＲ表現型の部分低減は、ＬＴＡ及びＬＴＢ結合[28]のための主要な残基に３つのアラニン点変異を導入することによって、又はシグナルペプチドの除去によって達成された。本発明者らのＣ末端欠失を使用して、残基３９３～４３５を欠いているＬＴＢＲの変異体バージョンは、全長ＬＴＢＲと比較して差を示さなかったが、残基３７７～４３５の欠失は、おそらくＴＲＡＦ２、ＴＲＡＦ３、又はＴＲＡＦ５[29]のための結合部位の喪失に起因して、より高くないとしても、同等のレベルで発現しているにもかかわらず（図１１Ｋ）、ＬＴＢＲ表現型を完全に抑止したことを見出した。更に、自己会合ドメイン[30]（３２４～３７７）の欠失もまた、表現型を完全に抑止した。

【０１９８】

ＬＴＢＲは、Ｔ細胞において標準的なＮＦ－κＢを介して作用する

ＬＴＢＲ過剰発現は、Ｔ細胞機能に変化を伴う、Ｔ細胞における広範なトランスクリプトーム変化を誘導することが示された（図４Ａ、図４Ｂ）。したがって、配列決定（ＡＴＡＣ－ｓｅｑ）によるトランスポザーゼ－アクセサブルクロマチンのアッセイを活用して、ＬＴＢＲ細胞における遺伝子発現で摂動がエピジェネティックな変化を伴ったか決定することを試みた（図１２Ａ～図１２Ｇ）。差次的にアクセス可能なクロマチン領域における特異的転写因子モチーフの濃縮を比較して、ＬＴＢＲ細胞において最も濃縮された転写因子としてＮＦ－κＢ　ｐ６５（ＲＥＬＡ）を特定した（図１２Ｈ、図１２Ｉ）。注目すべきことに、ＮＦ－κＢ　ｐ６５及びＮＦＡＴ－ＡＰ－１は、Ｔ細胞活性化[31]におけるそれらの十分に確立された役割に即して、刺激対休止Ｔ細胞（ＬＴＢＲ及びｔＮＧＦＲの両方）においてオープンクロマチンにおける２つの最も濃縮された転写因子であったが、ＮＦ－κＢ　ｐ６５のみが、刺激あり又はなしで、ＬＴＢＲ細胞において強力な濃縮を示した（図４Ｆ）。この結果は、ＬＴＢＲが部分的Ｔ細胞活性化状態を誘導するが、完全活性化のためにシグナル１（ＴＣＲ刺激）を依然として必要とすることを示唆する。

【０１９９】

次に、ＮＦ－κＢシグナル伝達経路のメンバーのタンパク質発現及び／又はリン酸化における変化を調査することを決定した。ｐ６５（ＲＥＬＡ）のより迅速なリン酸化、及び分解のためにＩκＢαを標的とするＮＦ－κＢ阻害剤、ＩκＢαのリン酸化における強力な増加を観察し、これらの効果の両方が、ＮＦ－κＢ活性化又は転写を増強する（図４Ｇ、図４Ｈ、図１３Ａ～図１３Ｃ）。標準的ＮＦ－κＢ経路における変化に加えて、非標準的なＮＦ－κＢ経路の主要メディエーターであるＲＥＬＢ及びＮＦ－κＢ　ｐ５２の上方調節も検出した（図４Ｉ、図１３Ｂ、図１３Ｃ）。

【０２００】

ＬＴＢＲが古典的及び非古典的ＮＦ－κＢ経路の両方を活性化することが確認されており、ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲ及びＬＴＢＲシグナル伝達経路[32]に関与する１１個の遺伝子を標的とするＣＲＩＳＰＲ構築物の共送達によってＬＴＢＲ及びＮＦ－κＢ経路における主要な遺伝子を摂動させることによって、この現象の分子的基礎を決定することを試み

た（図４Ｊ、図１３Ｄ～図１３Ｏ）。ＬＴＢ、ＴＲＡＦ２、及びＮＩＫ（ＭＡＰ３Ｋ１４としても知られる）のノックアウトは、ＬＴＢＲ細胞からのＩＦＮγの分泌を有意に低減したが、対照（ｔＮＧＦＲ）細胞からは低減せず（又はより低い程度で低減し）、一方ＬＩＧＨＴ（ＴＮＦＳＦ１４としても知られる）、ＡＳＫ１（ＭＡＰ３Ｋ５としても知られる）、及びＲＥＬＡの摂動は、ＬＴＢＲ細胞よりも対照細胞に対して強い効果を有した。ＬＴＢＲ細胞におけるＴ細胞活性化に対するＬＴＢ喪失の効果は、ＬＴＡ又はＬＴＢ結合（図４Ｅ）に関与する主要な残基のアラニン変異誘発がＬＴＢＲ表現型を部分的に低減したという観察を支持する。特に、ＴＲＡＦ２又はＴＲＡＦ３のいずれかの喪失は、優性陰性マウスであるＴＲＡＦ２からのＴ細胞がＴＣＲ刺激[33]に過剰応答性であるという以前の所見に即して、ｔＮＧＦＲ細胞のみにおいてＩＦＮγ分泌を促進したことを観察した。

【０２０１】

ＬＴＢＲ　Ｔ細胞における標準的対非標準的ＮＦ－κＢシグナル伝達の潜在的な役割を調査するために、ＬＴＢＲ駆動遺伝子発現プロファイルに対するＲＥＬＡ又はＲＥＬＢ喪失の全体的な影響を分析することを決定した。ＬＴＢＲ又はｔＮＧＦＲを過剰発現するＴ細胞でバルクＲＮＡ－ｓｅｑを使用して、ＲＥＬＡの喪失のみが「コア」ＬＴＢＲ遺伝子の発現を有意に下方調節したが、ＲＥＬＢの喪失は効果を有さなかったことを見出した（図４Ｋ、図１３Ｐ）。

【０２０２】

ＯＲＦは、抗原特異的応答を増強する

これまでのところ、ＯＲＦスクリーニングからのトップランクの遺伝子が、非特異的な汎ＴＣＲ刺激を使用してＴ細胞機能を改善することを示してきている。次に、同様の改善が、抗原特異的刺激を使用して観察することができるか決定することを試みた（図５Ａ）。その目的のために、Ｂ細胞マーカーであるＣＤ１９を標的とする２つのＦＤＡ承認ＣＡＲとともにいくつかのトップランクの遺伝子を共発現させた（図１４Ａ～図１４Ｄ）。例としてＬＴＢＲを使用して、ＯＲＦ発現がこのトリシストロニックベクターで達成可能であることを実証した（図１４Ｅ～図１４Ｉ）。

【０２０３】

ＣＡＲは両方とも、ＣＤ２８又は４－１ＢＢから異なる共刺激ドメインを使用するため、ＣＤ２８共刺激を使用して選択されたトップランクの遺伝子が、４－１ＢＢ共刺激の状況においても機能することができるか決定することが望まれた。ＡＫＲ１Ｃ４を除いて、試験したトップランクの遺伝子のほぼ全てが、ＣＤ２５及び抗原特異的サイトカイン分泌の上方調節を改善し、分化又は疲弊表現型に大きな差はなかった（図５Ｂ、図５Ｃ、図１４Ｊ～図１４Ｐ、図１５Ａ～図１５Ｄ）。

【０２０４】

ＩＬ－２及びＩＦＮγの産生は、Ｔ細胞のクローン拡張及び抗腫瘍活性にとって重要であるが、腫瘍免疫サーベイランスの別の重要な構成要素は、直接的な細胞傷害性である。トップランクの遺伝子は、４－１ＢＢ　ＣＡＲ　Ｔ細胞よりも、ＣＤ２８　ＣＡＲ　Ｔ細胞の細胞傷害性に対して全体的に強力な効果を有した（図５Ｄ～図５Ｆ、図１５Ｅ、図１５Ｆ）。特に、ＬＴＢＲを共発現するＣＡＲ　Ｔ細胞は、大きな細胞クラスターを形成する傾向があることが観察され、これらのクラスターは、典型的には、対照細胞によるウェルには存在しなかったが、ＬＴＢＲ発現性細胞におけるＩＣＡＭ－１などの接着分子の全体的により高い発現と一致する（図１５Ｇ）。有効な抗腫瘍Ｔ細胞の別の重要な特徴は、長期抗原曝露にもかかわらず機能を維持する能力である。ＬＴＢＲ単独の文脈における本発明者らの以前の所見（図４Ｄ）に即して、ＬＴＢＲを発現するＣＡＲ　Ｔ細胞は、標的細胞での繰り返しチャレンジ後にｔＮＧＦＲを発現する該当したＣＡＲ　Ｔ細胞よりも良好な機能性を示した（図５Ｇ、図１５Ｈ～図１５Ｊ）。

【０２０５】

健常なドナーからのＴ細胞は、操作するのが比較的容易であり、培養における機能障害の徴候を示すことは稀であるが、がんを有する患者における自己Ｔ細胞は、多くの場合機能障害性であり、限られた増殖及びエフェクター機能を示す[34]。トップランクの遺伝子

が、健常なＴ細胞だけでなく、患者に由来する潜在的に機能障害性のＴ細胞においても、ＣＡＲ　Ｔ細胞応答を改善することができるか調査するために、ＬＴＢＲ又は対照遺伝子とともに共発現したＣＤ１９　ＣＡＲを、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫を有する患者からの末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）に形質導入した。ＣＤ１９$^{+}$標的細胞と共インキュベーション後、健常なドナーにおいて見られるものまでのＬＴＢＲ　ＣＡＲ　Ｔ細胞からのＩＬ－２及びＩＦＮγの分泌の増加を観察し、特定されたＯＲＦがエクスビボでリンパ腫を有する患者からのＴ細胞を操作するために首尾よく使用され得ることを示した（図５Ｈ、図１５Ｋ）。注目すべきことに、ＣＤ１９－細胞に応答したサイトカインの分泌はなく、ＬＴＢＲの過剰発現は、偽の抗原非依存性応答を誘導しないことを示した。

【０２０６】

スクリーニング及びその後の検証は、ヒト末梢血中のＴ細胞の優勢なサブセットであるαβ　Ｔ細胞において行われた。αβ　Ｔ細胞に基づく免疫療法は、臨床におけるかなりの可能性を示しているが、γδ　Ｔ細胞は、それらがＭＨＣ制限を欠くこと、広範に発現したストレスマーカーをがんのタイプに依存しない方法で標的とする能力、及びより生得的のような特性のために、魅力的な代替を提示する[5]。したがって、αβ　Ｔ細胞において検証されたトップ遺伝子がγδ　Ｔ細胞に翻訳されたかを決定することを試みた。白血病又は膵管腺がんのがん細胞との共インキュベーション後、トップランクの遺伝子で形質導入されたγδ　Ｔ細胞からのＩＬ－２及びＩＦＮγ分泌における増加を観察した（図５Ｉ、図１５Ｌ～図１５Ｐ）。したがって、本発明者らのスクリーニングからのトップランクの遺伝子は、非常に多岐なＴ細胞サブセット間にさえ保存されているシグナル伝達経路に作用することができ、がん免疫療法におけるそれらの広範な適応性を強調する。

【０２０７】

考察

要約すると、ここでは、初代ヒトＴ細胞におけるゲノムスケールの機能獲得スクリーニングを開発し、ＴＣＲ駆動増殖に対するほぼ１２，０００個の全長遺伝子の効果を大規模な並行手段で検査した。初代Ｔ細胞における、本発明者らの知る限り最も大きな、以前に公表された機能獲得試験は、全長遺伝子及び合成受容体を含む、３６個の構築物を含んだ[35]。そのアプローチは、ドナーＤＮＡ及びＣａｓ９媒介性標的化挿入を介した構築物送達に依存した。標的遺伝子送達のためにドナーＤＮＡを使用することは、構築物設計、特に合成受容体を操作する観点で、よりフレキシビリティを可能にするが、その方法は、ここで使用されたレンチウイルスライブラリよりも費用及び複雑性の観点においてスケーラビリティが低く、アクセシビリティが低い。したがって、ＯＲＦベースの機能獲得スクリーニングは、多数のＴ細胞表現型及び設定に容易に適用可能であり、それらは、臨床移行のための機会を提供する。実際、全てのＦＤＡ承認ＣＡＲ療法は、既にＣＡＲ導入遺伝子のレンチウイルス又はレトロウイルス組み込みに依存しており、したがって、このシステムへのＯＲＦの追加は、主な製造又は規制課題を提起しないであろう。特に特定のＯＲＦの作用様式について安全性の懸念がある場合、注入前にＣＡＲ　Ｔ細胞に送達されたＯＲＦコードｍＲＮＡの使用は、別の移行経路である。

【０２０８】

機能獲得スクリーニングは、厳密に制御されるか、特定の発達段階に制限されるか、又は特定の状況でのみ発現される、調節因子を明らかにする可能性を有する。本明細書に示されるように、ＬＴＢＲは、リンパ起源の細胞に標準的には存在しないが、インタクトシグナル伝達経路のために、それはＴ細胞に導入されるときに合成的な役割を有することができる。他のＴＮＦＲＳＦメンバーの構成的活性化は、類似の表現型をもたらし得るが、ＬＴＢＲを区別する（スクリーニングでは、その濃縮にそれらしくつながるが、他のＴＮＦＲＳＦメンバーの濃縮にはつながらない）特徴のうちの１つは、自己分泌ループの形成であり、それによって受容体及びそのリガンドが同じ細胞内に存在する。ＬＴＢＲの発現がＩＬ－２分泌を促進することは特に注目に値し、このサイトカインはＴ細胞によって排他的に産生され、内因的にＬＴＢＲを発現する細胞型によって産生されない。サイトカイン分泌を促進することに加えて、ＬＴＢＲの過剰発現は、幹細胞性（ＴＣＦ１の発現）を

促進し、活性化誘導アポトーシスを減少させ、並びにＴ細胞疲弊の表現型及び機能的特徴に対する保護レベルを提供した－これらは全て、ＬＴＢＲを内因的に発現する細胞型によって繰り返されない特徴である。細胞株におけるＬＴＢＲの過剰発現を使用する以前の研究は、ＬＴＢＲが、初代Ｔ細胞で観察された表現型とは正反対に、アポトーシス促進の役割を有することを示した[36]。転写レベル及びタンパク質レベルの分析は、ＬＴＢＲが標準的及び非標準的ＮＦ－κＢ経路の両方の構成的活性化を促進することを明らかにした。しかしながら、エピゲノムプロファイリング及びＣＲＩＳＰＲベースの機能摂動を使用して、ＬＴＢＲ発現に起因する表現型及び機能の変化が主に標準的ＮＦ－κＢ経路の活性化によって媒介されることを示したが、一方、非標準的経路における変化は、ＬＴＢＲ３７を内因的に発現する細胞における非標準的ＮＦ－κＢ活性化の十分に確立された役割とは対照的に、観察された表現型には必須ではない可能性がある。

【０２０９】

遺伝子過剰発現は、多くの試験において、ＣＡＲ　Ｔ細胞療法の前臨床的増強のために使用されてきている。例えば、典型的にはＴ細胞によって産生されないが、他の細胞型によって分泌されるときＴ細胞機能を改善することが知られている、ＩＬ－１２又はＩＬ－１８などのサイトカインでＣＡＲ　Ｔ細胞を装甲させることは、それらの抗腫瘍活性を改善することが示された[38、39]。特に、以前の試験は、ＣＡＲ　Ｔ細胞疲弊が、疲弊細胞において特異的に枯渇したとしてＲＮＡ－ｓｅｑによって特定された転写因子であるｃ－ＪＵＮの過剰発現によって緩和され得ることを見出した[40]。ゲノム全体の機能獲得スクリーニングを関連する免疫療法モデルに適合させる将来の試験は、免疫抑制腫瘍微小環境を克服し、確立されたがんを根絶することができる工学的合成細胞療法のための高度な標的選択につながるであろう。

【０２１０】

実施例３：改善したＣＡＲ固形腫瘍応答

スクリーニングで特定されたＬＴＢＲ及びいくつかの他のトップランクの遺伝子（ＯＲＦ、オープンリーディングフレーム）が、Ｂ細胞白血病の状況における抗ＣＤ１９　ＣＡＲの抗腫瘍応答を促進することを示してきた。ここでは、活性の同様な改善が、膵臓がんの状況において、２つの臨床的に試験された抗メソテリンＣＡＲ（４－１ＢＢ又はＣＤ２８共刺激ドメインのいずれかを使用して）と併せて示すことができるか試験した。ＣＡＲ及びＯＲＦを共発現するＴ細胞を、高レベルのメソテリンを発現する膵臓がん株であるＣａｐａｎ－２、ＣＡＲ標的、及び低レベルのメソテリンを発現する膵臓がん株であるＢｘＰＣ３に対して試験した（図１６Ａ）。

【０２１１】

一晩の共インキュベーション後、試験したＯＲＦの１つ以外全て（ＡＨＮＡＫ、ＢＡＴＦ、ＩＦＮＬ２、ＩＬ１２Ｂ、及びＬＴＢＲ）が、メソテリン高細胞株Ｃａｐａｎ－２に対するＣＡＲ（４１ＢＢ又はＣＤ２８のいずれか）とともに使用したとき、ＩＦＮγの抗原特異的分泌を促進したことが決定された（図１６Ｂ）。ＩＬ－２分泌の促進に関して、ＬＴＢＲを使用した場合、陰性（ｔＮＧＦＲ）対照を超える顕著な改善が観察され、ＡＨＮＡＫを使用してより少ない程度で観察された（図１６Ｃ）。メソテリン低株ＢｘＰＣ３に対する反応性に関して、陰性対照を超える改善が、ＩＬ１２Ｂ又はＬＴＢＲを過剰発現するＴ細胞で主に観察された（図１６Ｄ）。

【０２１２】

サイトカイン分泌は、生産的な抗腫瘍応答の局面のうちの１つであり、別の１つは直接的な細胞傷害性である。したがって、最上位遺伝子を共発現するＣＡＲ　Ｔ細胞が、ＧＦＰ＋Ｃａｐａｎ２又はＢｘＰＣ３細胞を殺滅する能力を試験した（図１６Ｅ、図１６Ｆ）。試験した６つの最上位遺伝子（ＧＰＤ１を含む）のうちのいずれかを過剰発現するＣＡＲ　Ｔ細胞によって示されるメソテリン高Ｃａｐａｎ－２に対する増加した細胞傷害性は、サイトカイン分泌における改善を考慮して予想されたが、ＢｘＰＣ３細胞に対する増加した細胞傷害性も観察された。したがって、スクリーニングで特定されたトップランクの遺伝子（ＡＨＮＡＫ、ＢＡＴＦ、ＧＰＤ１、ＩＦＮＬ２、ＩＬ１２Ｂ、及びＬＴＢＲを含

むが、これらに限定されない）は、異なるがんタイプ（Ｂ細胞白血病などの液体腫瘍及び膵臓がんなどの固形腫瘍を含む）において、並びに異なる標的抗原密度（メソテリン高及びメソテリン低細胞株）で、異なる共刺激ドメイン（ＣＤ２８又は４－１ＢＢ）を使用した多様なＣＡＲ（以前に示された抗ＣＤ１９、ここに示された抗メソテリン）の反応性を促進できたと結論付けた。

【０２１３】

実施例４：固形腫瘍におけるＴＣＲの改善した活性

Ｔ細胞療法は、ＣＡＲ又はＴＣＲのいずれかを使用して、所与の腫瘍標的に細胞を再指向させることに依存することができる。前者は、異なる患者の腫瘍を、それらのＨＬＡハプロタイプに関係なく標的とすることができる利点を有するが、後者はまた、細胞内にある抗原を標的とすることができる（全ての細胞タンパク質からのエピトープがＨＬＡ分子によってサンプリングされ、ＨＬＡ分子に提示されるため）。ここでは、黒色腫、多発性骨髄腫、肉腫、肺がんを含むが、これらに限定されない多くのがん組織学において一般的に発現されるＮＹ－ＥＳＯ－１からのエピトープに対して指向される臨床的に試験されたＴＣＲを使用した。サイズの制限により、Ｔ細胞を共形質導入するために使用した２つの別個のレンチウイルスでＴＣＲ及び遺伝子（ＯＲＦ、オープンリーディングフレーム）を送達した（図１７Ａ）。次に、二重形質導入Ｔ細胞を、ピューロマイシンを使用して（ＯＲＦレンチウイルスで形質導入されたＴ細胞のみが生存する）、及びＮＹ－ＥＳＯ－１ＴＣＲ陽性細胞の抗体ベースの選択を使用して（Ｔ細胞活性化を防止し、したがって選択プロセス中に活性化誘導細胞死を防止するダサチニブの存在下）選択した。

【０２１４】

次に、操作されたＣＤ８＋　Ｔ細胞を、ＨＬＡ－Ａ２＋ＮＹ－ＥＳＯ－１＋黒色腫株Ａ３７５に対して試験した。試験したほとんどの遺伝子は、サイトカインＩＦＮγ及びＩＬ２の片方又は両方の分泌を増加させた（図１７Ｂ、図１７Ｃ）。また、Ａ３７５細胞に対する直接的な細胞傷害性を測定し、試験した全ての遺伝子が、陰性対照遺伝子ｔＮＧＦＲを共発現するＴＣＲ形質導入Ｔ細胞よりも優れた細胞傷害性を示したことを実証した（図１７Ｄ）。したがって、スクリーニングで特定されたトップランクの遺伝子（ＡＨＮＡＫ、ＢＡＴＦ、ＧＰＤ１、ＩＦＮＬ２、ＩＬ１２Ｂ、及びＬＴＢＲを含むが、これらに限定されない）が、がん特異的ＴＣＲで操作されたＴ細胞の反応性を促進することができたと結論付けた。

【０２１５】

実施例５：ＬＴＢＲ由来の細胞内シグナル伝達ドメインはＣＡＲ　Ｔ細胞活性を増強する

Ｔ細胞におけるＬＴＢＲ過剰発現が、ＣＤ３ｚシグナル伝達ドメインに加えてＣＤ２８又は４－１ＢＢ共刺激ドメインのいずれかを利用する抗ＣＤ１９　ＣＡＲと併せて、サイトカイン（ＩＦＮγ及びＩＬ－２）分泌及び標的細胞殺滅を増加させることを実証した（Ｂ細胞白血病細胞株Ｎａｌｍ６）。ＬＴＢＲを共発現するＣＡＲ　Ｔ細胞が、ＬＴＢＲによって活性化されるコア遺伝子、例えば、接着分子ＩＣＡＭ－１（ＣＤ５４としても知られる）及びＣＤ７４、提案された抗アポトーシスの役割を有するＭＨＣ－ＩＩ複合体の不変鎖部分の増加した発現を有することも実証した。最後に、ＣＡＲあり又はなしで、ＬＴＢＲを過剰発現するＴ細胞が、細胞療法の文脈において有益である、より低分化、「より若い」表現型（終末分化エフェクター細胞の低減した頻度を有する、主にセントラルメモリー［ＣＭ］）を示すことを示した。

【０２１６】

ここで、ＬＴＢＲの細胞内部分（ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｕｎｉｐｒｏｔ．ｏｒｇ／ｕｎｉｐｒｏｔ／Ｐ３６９４１、アミノ酸２４９－４３５）を、最も一般的に使用されるＣＡＲ構築物の細胞内ドメイン内に挿入して、以下を確認した：１）この挿入がＣＡＲを破壊しないか、２）この挿入が、マルチシストロニック構築物において別個の遺伝子として全長ＬＴＢＲを発現することと同様の表現型及び機能的利益を付与するか、並びに３）この挿入が、別個のタンパク質としてであるが一緒に送達されるＣＡＲ及びＬＴＢＲを上回ってＣＡＲ活性を促進するか。そのために、ＬＴＢＲの細胞内ドメインが、ＦＤＡ承認

アキシカブタゲンシロルユーセル（ここでは１９－２８－ｚと表される）において使用されるものと同一のＣＡＲ構築物における様々な位置、具体的には、１）ＣＤ２８ストーク及び膜貫通ドメインの下流であるが、ＣＤ２８シグナル伝達及びＣＤ３ｚシグナル伝達ドメインの上流、２）ＣＤ２８シグナル伝達ドメインの下流であるが、ＣＤ３ｚシグナル伝達ドメインの上流、並びに３）ＣＤ２８及びＣＤ３ｚシグナル伝達ドメインの両方の下流に挿入される、３つの構築物をまず操作した（図２１Ａ）。次いで、これらの３つの構築物を健常なドナーからのＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞に形質導入し、対照遺伝子ｔＮＧＦＲ（１９－２８－ｚ＋ｔＮＧＦＲ）又はＬＴＢＲ（１９－２８－ｚ＋ＬＴＢＲ）で別々に発現した全長ＣＡＲと比較した。ＬＴＢＲの細胞内ドメインが、ＦＤＡ承認チサゲンレクルユーセル（ここでは１９－ＢＢ－ｚと表される）に使用されるものと同一のＣＡＲ構築物において様々な位置、具体的には：１）４－１ＢＢシグナル伝達ドメインの下流であるが、ＣＤ３ｚシグナル伝達ドメインの上流、並びに２）４－１ＢＢ及びＣＤ３ｚシグナル伝達ドメインの両方の下流に挿入される、２つの追加の構築物も操作した（図２１Ｂ）。次いで、これらの２つの構築物を健常なドナーからのＣＤ４＋及びＣＤ８＋　Ｔ細胞に形質導入し、対照遺伝子ｔＮＧＦＲ（１９－ＢＢ－ｚ＋ｔＮＧＦＲ）又はＬＴＢＲ（１９－ＢＢ－ｚ＋ＬＴＢＲ）で別々に発現した全長ＣＡＲと比較した。

【表６】

| 配列番号 | 名称 | タイプ |
|---|---|---|
| 3 | 19-28-z+LTBRタンパク質 | AA |
| 4 | 19-28-z+LTBRタンパク質 | DNA |
| 5 | 19-28-z+NGFRタンパク質 | AA |
| 6 | 19-28-z+NGFRタンパク質 | DNA |
| 7 | 19-BB-z + LTBR | AA |
| 8 | 19-BB-z + LTBR | DNA |
| 9 | 19-BB-z + tNGFR | AA |
| 10 | 19-BB-z + tNGFR | DNA |
| 11 | 19-LTBR-28-zタンパク質 | AA |
| 12 | 19-LTBR-28-zタンパク質 | DNA |
| 13 | 19-28-LTBR-z | AA |
| 14 | 19-28-LTBR-z | DNA |
| 15 | 19-28-z-LTBR | AA |
| 16 | 19-28-z-LTBR | DNA |
| 17 | 19-BB-LTBR-z | AA |
| 18 | 19-BB-LTBR-z | DNA |
| 19 | 19-BB-z-LTBR | AA |
| 20 | 19-BB-z-LTBR | DNA |

【０２１７】

表面ＣＡＲ発現がこれらの構築物間で類似していることをまず検証し、よって、ＬＴＢＲ細胞内ドメインを挿入することがＣＡＲの発現又はタンパク質安定性に大きな効果を有さなかったこと、及び観察された機能的効果がＣＡＲの発現レベルに起因しなかったことを示した（図２１Ｃ、図２１Ｄ）。全長ＬＴＢＲは、ＣＤ５４及びＣＤ７４を含む、細胞療法に有益な広範囲の遺伝子のより高い発現を誘導したので、ＣＡＲにおける細胞内ＬＴＢＲドメインの包含が全長ＬＴＢＲの効果をフェノコピーするかを試験した。実際、細胞内ＣＡＲドメインにおける第２又は第３の成分としてＬＴＢＲを発現する細胞におけるこれらの２つのマーカー、すなわち、１９－２８－ＬＴＢＲ－ｚ、１９－２８－ｚ－ＬＴＢ

Ｒ、１９－ＢＢ－ＬＴＢＲ－ｚ、及び１９－ＢＢ－ｚ－ＬＴＢＲの更に高い上方調節を観察した（図２１Ｅ、図２１Ｆ）。これは、ＬＴＢＲのシグナル伝達ドメインのみをＣＡＲに含めることが、タンパク質全体を発現することよりもＴ細胞状態に対してより大きな効果を有し得ることを示唆している。全長ＬＴＢＲを発現する細胞よりも高い程度で、細胞内ＣＡＲドメインにおける第２又は第３の成分としてＬＴＢＲを発現する細胞におけるセントラルメモリー（ＣＭ）の増加及びエフェクター表現型の減少も観察した（図２１Ｇ、図２１Ｈ）。

【０２１８】

試験された構築物のいくつかが、全長ＬＴＢＲの効果を表現型的に複製するだけでなく、実際には優れていることを確認した後、次いでそれらがＣＤ１９＋がん細胞に対するＣＡＲ　Ｔ細胞の抗原特異的応答も改善するかを決定することを試みた。サイトカイン分泌に関して、１９－ＬＴＢＲ－２８－ｚ構築物は概して対照（「通常の」ＣＡＲ　Ｔ細胞、すなわち、１９－２８－ｚ＋ｔＮＧＦＲ）よりも性能が悪く、１９－２８－ＬＴＢＲ－ｚは対照と同様の性能を示したことを観察した。最も重要なことに、１９－２８－ｚＬＴＢＲは、ＩＦＮｇ分泌に関して、ＣＡＲ及び全長ＬＴＢＲを（別々に）発現するＴ細胞よりも性能が優れており、ＩＬ２分泌に関して、対照ＣＡＲ　Ｔ細胞に対して改善を示した（図２１Ｉ、図２１Ｊ）。４－１ＢＢドメインを利用するＣＡＲの場合、第２の位置にＬＴＢＲを含む構築物（１９－ＢＢＬＴＢＲ－ｚ）は、対照ＣＡＲ　Ｔ細胞に対して全体的な改善、及び全長ＬＴＢＲを共発現するＣＡＲ　Ｔ細胞と同様の性能を示したが、第３の位置にＬＴＢＲを含む構築物は、試験された全ての場合においてＣＡＲ＋全長ＬＴＢＲの性能さえも上回った（図２１Ｋ、図２１Ｋ）。

【０２１９】

サイトカイン分泌（ＩＦＮｇ、ＩＬ２）は、Ｔ細胞が腫瘍微小環境を再構築し、Ｔ細胞増殖を刺激するために重要であるが、抗がん活性の別の主要な態様は、主にＣＤ８＋　Ｔ細胞によって行われる、直接細胞傷害性である。したがって、操作されたＴ細胞がＣＤ１９＋がん細胞を殺滅する能力を試験した。興味深いことに、全てのＣＤ２８　ＬＴＢＲ構築物は、高Ｔ細胞用量で対照ＣＡＲに対して改善を示した。より重要なことに、１９－２８－ｚ－ＬＴＢＲ構築物はまた、低Ｔ細胞用量で腫瘍細胞を効率的に殺滅することができ、１９－２８－ｚ　ＣＡＲ及び全長ＬＴＢＲを発現するＴ細胞は、通常のＣＡＲに対してわずかな利益しかもたらさなかった（図２１Ｍ）。同様に、４－１ＢＢ　ＣＡＲの場合：試験された両方の構築物は、高Ｔ細胞用量で通常のＣＡＲに対して改善を示したが、１９－ＢＢ－ｚ－ＬＴＢＲ構築物のみが低Ｔ細胞用量でより細胞傷害性であった（図２１Ｎ）。これは３つの理由で特に重要である：１）臨床有効性：より多くのＴ細胞を注入する以外に、腫瘍細胞がどれだけ多くのＣＡＲ　Ｔ細胞に遭遇するかを臨床的に制御する可能性はないため、できるだけ大きな有効性でがん細胞を破壊することができるべきであり、２）安全性：疾患の大部分が急速に排除される場合、特にこの疾患の減量術をより低いＴ細胞数で達成することができる場合、それは重度有害事象、特にサイトカイン放出症候群の可能性を低減し、３）製造：疲弊／機能障害のため、一部の患者からのＴ細胞は、推奨細胞用量を達成するために再注入前にエクスビボで十分に増殖することができず、推奨細胞用量を優れた有効性のためにスケールダウンすることができる場合、それはより多くの患者を療法を受けるのに適格とし得る。

【０２２０】

実施例６：第２世代ＣＡＲにおけるＣＤ２８又は４－１ＢＢに対する代替としての細胞内ＬＴＢＲ

第１世代ＣＡＲ構築物は、標的認識モダリティに結合したＣＤ３ｚシグナル伝達ドメインのみを含んだ。これらの第１世代受容体は、共刺激シグナルの欠如のために、インビトロ及び特にインビボでは効率的ではなく、よって第２世代ＣＡＲ（現在ＦＤＡ承認済み）にＣＤ２８又は４－１ＢＢシグナル伝達ドメインを含めることを介した共刺激の提供を必要とした。ＬＴＢＲの存在が第１世代ＣＡＲの応答を改善することができるかを評価したかった。

【０２２１】
よって、ＣＡＲ（第０世代）の標的認識ドメイン及び膜貫通部分のみを有する構築物、並びに細胞内ＣＤ３ｚシグナル伝達ドメイン（第１世代）も含む構築物を設計し、それらを、４－１ＢＢ共刺激ドメインを利用する第２世代ＣＡＲと比較した（図２２Ａ）。各世代ＣＡＲは、ｔＮＧＦＲ（陰性対照）又は全長ＬＴＢＲのいずれかと共発現した。
【表７】

| 配列番号 | 名称 | タイプ |
|---|---|---|
| 21 | 19 + tNGFR | AA |
| 22 | 19 + tNGFR | DNA |
| 23 | 19 + LTBR | AA |
| 24 | 19 + LTBR | DNA |
| 25 | 19-z + tNGFR | AA |
| 26 | 19-z + tNGFR | DNA |
| 27 | 19-z + LTBR | AA |
| 28 | 19-z + LTBR | DNA |

【０２２２】
ＣＤ１９＋白血病細胞株Ｎａｌｍ６と共インキュベートされるとき、第０世代ＣＡＲは、サイトカイン（ＩＦＮγ、ＩＬ２）分泌に関して応答を示さなかった（図２２Ｂ、図２２Ｃ）。ｔＮＧＦＲと一緒に第１世代ＣＡＲを発現するＴ細胞は、予想通り、第２世代ＣＡＲよりも弱い応答を示した。興味深いことに、第１世代ＣＡＲがＬＴＢＲと共発現したとき、応答は、通常の第２世代ＣＡＲ（１９－ＢＢ－ｚ＋ｔＮＧＦＲ）と比較して全ての場合より強く、場合によってはＬＴＢＲと共発現した第２世代ＣＡＲと同様であった。よって、ＣＤ３ｚ及びＬＴＢＲシグナル伝達ドメインを含むＣＡＲは、従来の第２世代ＣＡＲ（すなわち、ＣＤ２８又は４－１ＢＢ由来の共刺激ドメインを含む）に対する魅力的な代替を提供し得る。これは、実施例５に記載される結果によって更に支持される。
【表８】

| 配列番号 | 名称 | タイプ |
|---|---|---|
| 29 | LTBR-28-z | AA |
| 30 | LTBR-28-z | DNA |
| 31 | NGFR-28-z | AA |
| 32 | NGFR-28-z | DNA |
| 33 | LTBR-28TM-28-z | AA |
| 34 | LTBR-28TM-28-z | DNA |
| 35 | NGFR-28TM-28-z | AA |
| 36 | NGFR-28TM-28-z | DNA |

【０２２３】
実施例７：ＬＴＢＲの細胞外ドメインの使用
ＬＴＢＲ過剰発現が、リガンド依存性及び独立した作用機序を介してＴ細胞表現型及び機能を改善することを以前に示している。ＬＴＢＲの細胞外ドメインが、第２世代ＣＡＲＴ細胞に由来するシグナル伝達ドメインに連結されたとき、同じ作用機序（リガンド結合又はトニックシグナル伝達）を介して追加のＴ細胞活性化を提供することができるかを評価したかった。

【０２２４】
そのために、膜貫通部を含むＬＴＢＲの全長細胞外ドメイン（ＬＴＢＲ：ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｕｎｉｐｒｏｔ．ｏｒｇ／ｕｎｉｐｒｏｔ／Ｐ３６９４１、アミノ酸１－２４８）を発現するか、又はＦＤＡ承認ＣＡＲからのストーク及び膜貫通部、すなわち、ＣＤ２８ストーク及び膜貫通部分又はＣＤ８ストーク及び膜貫通部（ＬＴＢＲ：ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｕｎｉｐｒｏｔ．ｏｒｇ／ｕｎｉｐｒｏｔ／Ｐ３６９４１、アミノ酸１－２２７）を利用する構築物を生成した。場合によっては、ＬＴＢＲの細胞外ドメインは、ＦＤＡ承認ＣＡＲと同様に、ＣＤ２８及びＣＤ３ｚ又は４－１ＢＢ及びＣＤ３ｚシグナル伝達ドメインに連結された。構築物の全ての反復において、該当したＮＧＦＲ断片を陰性対照として使用した（図２３Ａ）。

【表９】

| 配列番号 | 名称 | タイプ |
|---|---|---|
| 37 | LTBR-CD8-BB-z | AA |
| 38 | LTBR-CD8-BB-z | DNA |
| 39 | NGFR-CD8-BB-z | AA |
| 40 | NGFR-CD8-BB-z | DNA |
| 41 | 19-CD8-LTBR | AA |
| 42 | 19-CD8-LTBR | DNA |
| 43 | 19-CD8-LTBR(TM) | AA |
| 44 | 19-CD8-LTBR(TM) | DNA |
| 45 | 19-28-LTBR | AA |
| 46 | 19-28-LTBR | DNA |
| 47 | 19-28-LTBR(TM) | AA |
| 48 | 19-28-LTBR(TM) | DNA |

【０２２５】
Ｔ細胞が単独でインキュベートされたときサイトカイン（ＩＦＮγ、ＩＬ２）分泌を観察せず、ＬＴＢＲによって媒介されるリガンド利用可能性又はトニックシグナル伝達が細胞を活性化するのに十分ではなかったことを示した。しかしながら、Ｔ細胞がそれらのＴ細胞受容体（ＣＤ３及びＣＤ２８抗体）を介して活性化されたとき、ＣＤ８ストーク及び膜貫通ドメイン、並びに４－１ＢＢ及びＣＤ３ｚシグナル伝達ドメインに融合したＬＴＢＲ（ＬＴＢＲ－ＣＤ８－ＢＢ－ｚ）の細胞外部分を含む構築物を発現するＴ細胞によるＩＦＮｇ及びＩＬ２の両方の分泌の強い増加を観察した（図２３Ｂ、図２３Ｃ）。この結果は、標的とする部分（典型的にはｓｃＦｖ抗体断片に由来する）の代わりに、又はそれに加えてＣＡＲに融合したＬＴＢＲの細胞外ドメインが、Ｔ細胞機能を増強するための有用なアプローチであり得ることを示す。

【０２２６】
実施例８：ＬＴＢＲの細胞外ドメインの使用
ＬＴＢＲ過剰発現が、リガンド依存性及び独立した作用機序を介してＴ細胞表現型及び機能を改善することを以前に示している。ＬＴＢＲの細胞外ドメインが、第２世代ＣＡＲＴ細胞に由来するシグナル伝達ドメインに連結されたとき、同じ作用機序（リガンド結合又はトニックシグナル伝達）を介して追加のＴ細胞活性化を提供することができるかを評価したかった。

【０２２７】
そのために、膜貫通部を含むＬＴＢＲの全長細胞外ドメイン（ＬＴＢＲ：ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｕｎｉｐｒｏｔ．ｏｒｇ／ｕｎｉｐｒｏｔ／Ｐ３６９４１、アミノ酸１－２４８）を発現するか、又はＦＤＡ承認ＣＡＲからのストーク及び膜貫通部、すなわち、Ｃ

Ｄ２８ストーク及び膜貫通部分又はＣＤ８ストーク及び膜貫通部（ＬＴＢＲ：ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｕｎｉｐｒｏｔ．ｏｒｇ／ｕｎｉｐｒｏｔ／Ｐ３６９４１、アミノ酸１－２２７）を利用する構築物を生成した。場合によっては、ＬＴＢＲの細胞外ドメインは、ＦＤＡ承認ＣＡＲと同様に、ＣＤ２８及びＣＤ３ｚ又は４－１ＢＢ及びＣＤ３ｚシグナル伝達ドメインに連結された。構築物の全ての反復において、該当したＮＧＦＲ断片を陰性対照として使用した（図２４Ａ）。

【０２２８】

Ｔ細胞が単独でインキュベートされたときサイトカイン（ＩＦＮｇ、ＩＬ２）分泌を観察せず、ＬＴＢＲによって媒介されるリガンド利用可能性又はトニックシグナル伝達が細胞を活性化するのに十分ではなかったことを示した。しかしながら、Ｔ細胞がそれらのＴ細胞受容体（ＣＤ３及びＣＤ２８抗体）を介して活性化されたとき、ＣＤ８ストーク及び膜貫通ドメイン、並びに４－１ＢＢ及びＣＤ３ｚシグナル伝達ドメインに融合したＬＴＢＲ（ＬＴＢＲ－ＣＤ８－ＢＢ－ｚ）の細胞外部分を含む構築物を発現するＴ細胞によるＩＦＮｇ及びＩＬ２の両方の分泌の強い増加を観察した（図２４Ｂ、図２４Ｃ）。この結果は、標的とする部分（典型的にはｓｃＦｖ抗体断片に由来する）の代わりに、又はそれに加えてＣＡＲに融合したＬＴＢＲの細胞外ドメインが、Ｔ細胞機能を増強するための有用なアプローチであり得ることを示す。

【０２２９】

実施例９：改変ＴＣＲ複合体

ＬＴＢＲの細胞内シグナル伝達ドメイン（ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｕｎｉｐｒｏｔ．ｏｒｇ／ｕｎｉｐｒｏｔ／Ｐ３６９４１、アミノ酸２４９～４３５＊）は、ＴＣＲ複合体の異なる成分に融合した。図２５Ａは、Ｔ細胞機能を改善した既存の設計（すなわち、別々に発現したＮＹ－ＥＳＯ－１　ＴＣＲ及びＬＴＢＲ、実施例４を参照されたい）、並びにＬＴＢＲシグナル伝達ドメインを、ＴＣＲ－ＣＤ３複合体の異なる成分に、具体的には、ＣＤ３イプシロン（ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｕｎｉｐｒｏｔ．ｏｒｇ／ｕｎｉｐｒｏｔ／Ｐ０７７６６）、ＣＤ３ガンマ（ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｕｎｉｐｒｏｔ．ｏｒｇ／ｕｎｉｐｒｏｔ／Ｐ０９６９３）、ＣＤ３デルタ（ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｕｎｉｐｒｏｔ．ｏｒｇ／ｕｎｉｐｒｏｔ／Ｐ０４２３４）、及びＣＤ２４７（ＣＤ３ゼータとしても知られる、ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｕｎｉｐｒｏｔ．ｏｒｇ／ｕｎｉｐｒｏｔ／Ｐ２０９６３）の細胞内ドメインのＣ末端で融合させることを示す。ＬＴＢＲシグナル伝達ドメインはまた、ＴＣＲ－α又はＴＣＲ－β鎖のＣ末端に融合させることができる。

【０２３０】

ＬＴＢＲ細胞内ドメインを使用してαβ　ＴＣＲ複合体を改変するのと同様の方法で、γδＴＣＲ複合体も改変することができる（図２５Ｂ）。図５Ｉに示されるように、全長ＬＴＢＲの発現は、γδ　Ｔ細胞機能を促進する。

【０２３１】

αβ　Ｔ細胞は、ＣＤ４を使用して、ＭＨＣ－ＩＩによって提示される抗原（ＨＬＡ－ＤＲ、ＨＬＡ－ＤＰ、ＨＬＡ－ＤＱ）を共受容し、ＣＤ８（ＣＤ８ａ及びＣＤ８ｂ鎖で構成される）を使用して、ＭＨＣ－Ｉによって提示される抗原（ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｃ）を共受容する。よって、細胞内ＬＴＢＲは、Ｔ細胞機能を改善するために、ＣＤ４のＣ末端細胞内尾部、又はＣＤ８ａ若しくはＣＤ８ｂのＣ末端細胞内尾部に融合させることができる（図２５Ｃ）。

【０２３２】

実施例１０：ＬＴＢＲ共送達はＢ７－Ｈ３を標的とするＣＡＲの抗腫瘍機能を増強する

初代Ｔ細胞へのＬＴＢＲの抗ＣＤ１９　ＣＡＲとの共送達が、血液がんに対するそれらの活性を促進することを以前に示している。例えば、Ｌｅｇｕｔ　ｅｔ　ａｌ，Ｎａｔｕｒｅ，（２０２２）を参照されたい。様々な固形腫瘍に対するＴ細胞活性を促進するためのＬＴＢＲの抗メソテリンＣＡＲとの共送達で同様の結果を示した。ここで、小児がん、脳腫瘍、肉腫、及び黒色腫を含むが、これらに限定されない様々な固形腫瘍に対して臨床的に試験されている抗Ｂ７－Ｈ３　ＣＡＲへのＬＴＢＲ共送達のこの適用を拡大した。例

えば、Ｔｈｅｒｕｖａｔｈ　ｅｔ　ａｌ，Ｎａｔｕｒｅ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ（２０２０）を参照されたい。

【０２３３】

ＬＴＢＲが抗Ｂ７－Ｈ３　ＣＡＲ（ＭＧＡ２７１－２８－ｚ）と一緒に初代ヒトＴ細胞に共送達されたとき、（ＣＤ１９及びメソテリンＣＡＲの場合と同様に）ＬＴＢＲがＣＡＲ　Ｔ細胞表現型に良い影響を与えることを観察した。具体的には、ＬＴＢＲ　ＣＡＲ　Ｔ細胞は、対照遺伝子ｔＮＧＦＲを共発現するＣＡＲ　Ｔ細胞とは対照的に、実質的に終末分化エフェクター細胞を有さない主にセントラルメモリー表現型を示した（図２６Ａ）。ＬＴＢＲ　ＣＡＲ　Ｔ細胞はまた、ＬＴＢＲ活性のマーカー、ＣＤ５４及びＣＤ７４を強く上方調節した（図２６Ｂ、図２６Ｃ）。

【０２３４】

抗腫瘍有効性に関して、ＣＤ４及びＣＤ８の両方のＬＴＢＲ　ＣＡＲ　Ｔ細胞は、Ｂ７－Ｈ３陰性白血病株Ｎａｌｍ６に対して不活性のままでありながら、対照ＣＡＲ　Ｔ細胞よりも、Ｂ７－Ｈ３を発現するがん細胞（２つの非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍株ＢＴ１２及びＢＴ１６、並びに黒色腫株Ａ３７５を含む）に対してはるかに強い応答を示した（図２６Ｄ～図２６Ｇ）。抗腫瘍応答のこの改善は、主要なサイトカインＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌、並びに直接細胞殺滅を含む、試験された全てのＴ細胞機能にわたって観察された。

【０２３５】

最後に、マウス異種移植片モデルにおけるＬＴＢＲ　ＣＡＲ　Ｔ細胞の有効性及び安全性を評価した。Ａ３７５腫瘍をＮＳＧマウスの脇腹に移植し、それを２週間成長させて、ヒトにおける進行性固形腫瘍を想起させた（図２６Ｈ）。体重をモニタリングするとき、ＬＴＢＲあり又はなしで、ＣＡＲ　Ｔ細胞で治療されたマウスにおいて有意な体重減少を観察せず、ＬＴＢＲがいかなる明らかな毒性ももたらさなかったことを示した（図２６Ｉ）。腫瘍サイズを測定するとき、ＬＴＢＲ　ＣＡＲ　Ｔ細胞が、試験された両方の用量で、対照ＣＡＲ　Ｔ細胞又は非形質導入Ｔ細胞で治療されたマウスよりも、全体的なより低い腫瘍負荷をもたらしたことを観察し、ＬＴＢＲがこのモデルにおいてＣＡＲ　Ｔ細胞有効性を改善したことを示した（図２６Ｊ、図２６Ｋ）。この進行性固形腫瘍モデルにおける急速な進行のために、試験はＴ細胞注射の１２日後に中止され、腫瘍退縮及び生存に対するＬＴＢＲ　Ｔ細胞の長期的な効果をモニタリングすることは妨げられた。

【０２３６】

実施例１１：Ｔ細胞におけるその機能を駆動するＬＴＢＲの最小細胞内ドメインの特定

ＣＤ２８又は４－１ＢＢ設計（ＦＭＣ６．３－２８－ｚ－ＬＴＢＲ又はＦＭＣ６．３－ＢＢ－ｚ－ＬＴＢＲ）のいずれかを利用する、ＣＤ１９を標的とするＣＡＲのＣ末端へのＬＴＢＲの細胞内尾部の融合が、全長ＣＡＲ及び全長ＬＴＢＲが別個の分子として共発現されるときよりも優れた抗腫瘍能及びＬＴＢＲ駆動表現型を示すＣＡＲ　Ｔ細胞をもたらすことを既に示している。ここでは、ＬＴＢＲシグナル伝達尾部の切断（Ｎ末端又はＣ末端のいずれか）が、全長ＬＴＢＲシグナル伝達尾部を組み込むものよりも小さいが等しく又はより強力なＣＡＲ構築物をもたらし得るかを決定することを望んだ。

【表１０】

| 構築物 | LTBRアミノ酸(Uniprot:P36941) | 配列番号に含まれる |
|---|---|---|
| 全長 | 249:435 | 84、85 |
| V1 | 249:396 | 86、87 |
| V2 | 249:393 | 88、89 |
| V3 | 249:387 | 90、91 |
| V4 | 249:377 | 92、93 |
| V5 | 262:435 | 94、95 |
| V6 | 297:435 | 96、97 |
| V7 | 324:435 | 98、99 |
| V8 | 345:435 | 100、101 |
| V9 | 358:435 | 102、103 |

【０２３７】
文献に基づいてＬＴＢＲ細胞内尾部をアノテーションして、主要な機能的ドメインを特定することによって開始した（図２７Ａ）。次いで、（いかなる生物学的役割も果たさないと推定した）アノテーションされていない部分の段階的な除去、及び以前にアノテーションされた重要なシグナル伝達ドメインに拡張するために、ＬＴＢＲ尾部の一連の４Ｎ末端切断及び５Ｃ末端切断を設計した（図２７Ｂ）。次いで、得られた切断変異体をＣＤ２８ベースのＣＤ１９　ＣＡＲのＣ末端に融合させ、それらを、全長ＬＴＢＲシグナル伝達尾部を組み込むＣＤ２８ベースのＣＡＲ（１９－２８－ｚ－ＬＴＢＲ）又はＬＴＢＲ若しくは対照遺伝子ｔＮＧＦＲと共発現した通常のＣＡＲ（１９－２８－ｚ）のいずれかと比較した。配列は、配列番号８４－１０３．各配列は、１９－２８－ｚ（配列番号１３４、１３５）、上に示されたＬＴＢＲバリアント、Ｐ２Ａ、ピューロマイシンを含む。
【０２３８】
全てのＣＡＲ－ＬＴＢＲ融合は、同様のレベルのＣＡＲ表面発現をもたらした（図２７Ｃ）。
【０２３９】
Ｔ細胞の分化状態に関して、ＬＴＢＲ切断融合は、特定のバリアント（例えば、Ｖ７）が全長ＬＴＢＲに非常によく類似し、一方、特定の他のバリアント（例えば、Ｖ４）がＬＴＢＲを発現しない通常のＣＡＲ　Ｔ細胞をより連想させる、多様な表現型を示した（図２７Ｄ）。同様に、全長ＬＴＢＲ融合並びに、Ｖ３及びＶ４を除く、ほとんどの切断変異体は、Ｔ細胞幹性及び自己再生を制御する主要な転写因子であるＴＣＦ１のより強い発現をもたらした（図２７Ｅ）。免疫応答に重要な数百の遺伝子の差次的発現を伴う、ＬＴＢＲプログラムの成功した誘導の別の指標（例えば、Ｌｅｇｕｔ　ｅｔ　ａｌ，Ｎａｔｕｒｅ（２０２２）を参照されたい）は、ＣＤ５４及びＣＤ７４マーカーの表面発現である。Ｖ３、Ｖ４、及びＶ９などの、特定の切断バリアントは、ＣＤ５４及びＣＤ７４を上方調節することができなかったたが、残りのバリアントは、全長ＬＴＢＲ融合と同様の活性を示した（図２７Ｆ）。
【０２４０】
表現型測定に加えて、抗ＣＤ１９　ＣＡＲを発現するＴ細胞を、ＬＴＢＲ融合あり又はなしで、ＣＤ１９＋白血病細胞と共インキュベートすることによって、抗原特異的抗腫瘍応答もアッセイした。その応答を定量化するために、主要な抗腫瘍サイトカインＩＦＮγ及びＩＬ２の分泌を測定した（図２７Ｇ）。ＣＤ５４及びＣＤ７４定量化に沿って、全長ＬＴＢＲ融合と同様に、Ｖ５－Ｖ７バリアントを有する「通常の」ＣＡＲ（１９－２８－ｚ＋ｔＮＧＦＲ）を超える同様の促進を観察した。Ｖ１及びＶ２は、ＣＤ５４及びＣＤ７４の増加したレベルにもかかわらず、「通常の」ＣＡＲよりもサイトカイン分泌の改善を

示さなかったが、Ｖ３及びＶ４は、ほとんどサイトカイン分泌を示さず、これらの設計がＣＡＲ自体に干渉したことを示した。興味深いことに、Ｖ８バリアントは、ＣＤ５４及びＣＤ７４の最大の上方調節、しかし劣ったサイトカイン分泌をもたらしたが、Ｖ９は、ＣＤ５４及びＣＤ７４の軽度の上方調節、しかし抗腫瘍活性の強い促進を示した。これは、ＬＴＢＲ（ＣＤ５４、ＣＤ７４）の表現型効果が、機能的効果（ＩＬ２、ＩＦＮγ）からデカップリングされ得ることを示唆する。

【０２４１】

実施例１２：メソテリンを標的とするＣＡＲへのＬＴＢＲシグナル伝達尾部融合

全長ＬＴＢＲとメソテリンを標的とするＣＡＲとの共発現が、４－１ＢＢ及びＣＤ２８の両方の設計を利用して、ＣＡＲ　Ｔ細胞の抗腫瘍反応性を促進すること、並びに４－１ＢＢ及びＣＤ２８の両方の設計を利用して、ＬＴＢＲの細胞内尾部をＣＤ１９を標的とするＣＡＲに融合させることが、２つの独立した分子としての通常のＣＤ１９を標的とするＣＡＲ及びＬＴＢＲの共発現よりも優れた表現型及び機能をもたらすことを以前に示した。

【０２４２】

その観察を拡張するために、ＬＴＢＲの細胞内尾部をメソテリンを標的とするＣＡＲに融合させた（ＣＡＲ－ＬＴＢＲ融合設計の概略図については図２８Ａを参照されたい）。具体的には、ＣＤ１９系で決定されたＣＡＲ構築物内の最適なＬＴＢＲ位置決めに基づいて、ＬＴＢＲ融合のためのｍｅｓｏ－２８－ｚ　ＣＡＲのＣ末端を選択した。また、ＣＤ２８共刺激ドメインをＬＴＢＲで置き換え、ＣＤ３ｚの上流又は下流のいずれかに配置し、共刺激を提供するためにＣＤ２８の代わりにＬＴＢＲを使用することができるかを試験することを調査した。

【表１１】

| 配列番号 | 名称 | タイプ |
|---|---|---|
| 104 | Meso-28-z-LTBR-P2A-puroR | DNA |
| 105 | Meso-28-z-LTBR-P2A-puroR | AA |
| 106 | Meso-BB-z-LTBR-P2A-puroR | DNA |
| 107 | Meso-BB-z-LTBR-P2A-puroR | AA |
| 108 | Meso-LTBR-z-P2A-puroR(CD28ストーク | DNA |
| 109 | Meso-LTBR-z-P2A-puroR(CD28ストーク | AA |
| 110 | Meso-LTBR-z-P2A-puroR(CD8ストーク) | DNA |
| 111 | Meso-LTBR-z-P2A-puroR(CD8ストーク) | AA |
| 112 | Meso-z-LTBR-P2A-puroR(CD28ストーク) | DNA |
| 113 | Meso-z-LTBR-P2A-puroR(CD28ストーク) | AA |
| 114 | Meso-z-LTBR-P2A-puroR(CD8ストーク) | DNA |
| 115 | Meso-z-LTBR-P2A-puroR(CD8ストーク) | AA |

【０２４３】

ＣＡＲの表面発現を見るとき、ＣＤ１９系における本発明者らのデータとは対照的に、メソテリンＣＡＲ内の任意の位置でＬＴＢＲ尾部を融合させることがＣＡＲの著しく減少した表面発現をもたらすことを観察した（図２８Ｂ）。

【０２４４】

ＬＴＢＲとの融合時に低減したＣＡＲ発現の機能的影響を評価するために、メソテリン陽性がん細胞に対するＣＡＲ駆動応答の主要な機能出力を測定した：Ｔ細胞増殖、直接がん細胞殺滅、及び主要サイトカインの分泌。抗原駆動増殖に関して、全長ＬＴＢＲの共発現は、最も強い拡張をもたらしたが、ＣＡＲ－ＬＴＢＲ融合は、依然として通常の非改変ＣＡＲを上回った（図２８Ｃ）。がん細胞殺滅に関して、ＣＤ２８を欠いているが、ＣＤ

３ｚの下流にＬＴＢＲ尾部を含んでいるＣＡＲ設計（Ｍｅｓｏ－ｚ－ＬＴＢＲ）は、全長ＬＴＢＲと共発現した通常のＣＡＲと同様の殺滅を示した（図２８Ｄ）。驚くべきことに、増殖及び殺滅に関してメソテリンＣＡＲ－ＬＴＢＲ融合のより良好な又は同等の機能活性にもかかわらず、試験された３つの構築物のうちの２つ（Ｍｅｓｏ－２８－ｚ－ＬＴＢＲ及びＭｅｓｏ－ＬＴＢＲ－ｚ）は、サイトカイン分泌を測定するときにほとんど活性を示さなかった（図２８Ｅ）。Ｍｅｓｏ－ｚ－ＬＴＢＲ　Ｔ細胞は、メソテリン＋がん細胞との共インキュベーション時にサイトカインを産生することができたが、通常のＭｅｓｏ－２８－ｚ　ＣＡＲ　Ｔ細胞よりも少ない程度であった。

【０２４５】

ＣＡＲ特異的機能がＬＴＢＲ尾部との融合時に低減したことを考慮すると、これらの構築物のＬＴＢＲ特異的機能について疑問に思われた。ＬＴＢＲ活性の主要なマーカー、すなわち、ＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現（図２８Ｆ）、並びに転写因子ＴＣＦ１の細胞内／核内発現（図２８Ｇ）を見るとき、３つのＣＡＲ－ＬＴＢＲ融合構築物全てが、ＣＡＲ及び全長ＬＴＢＲの共発現よりも強いＬＴＢＲプログラムを駆動することを観察した。この現象は、ＣＤ２８及び４－１ＢＢの設計の両方で観察された。したがって、メソテリンＣＡＲ－ＬＴＢＲ融合は、ＣＡＲとして機能するのに準最適であり得るが、ＬＴＢＲの優れた非天然バージョンであると仮定した。それを更に試験するために、ＣＡＲ－メソテリン結合を使用するよりも、シグナル１を提供する代替として、それらの内因性Ｔ細胞受容体を介して操作されたＴ細胞を刺激した。本発明者らの仮定を支持して、ＣＡＲ－ＬＴＢＲ融合が、ＣＡＲ様シグナル１刺激を提供する必要なしに、ＬＴＢＲ様シグナル２共刺激を提供するためにのみ必要とされた、その文脈において、ＣＡＲ－ＬＴＢＲ融合Ｔ細胞機能的応答は、２つの独立した分子としてＣＡＲ及びＬＴＢＲを発現するＴ細胞においてよりも優れていることを観察した（図２８Ｈ）。

【０２４６】

独立した抗原受容体と併せて使用される優れたＬＴＢＲ様分子としてＣＡＲ－ＬＴＢＲ融合を使用することの有用性を実証するために、天然ＬＴＢＲ又はＭｅｓｏ－ｚ－ＬＴＢＲを、Ｍｅｓｏ－２８－ｚ　ＣＡＲ　Ｔと一緒にＴ細胞に共送達した（図２８Ｉ）。試験された全ての構築物は、表面上で同じＣＡＲ発現を示し（図２８Ｊ）、また、別個のウイルス上でのＣＡＲ及びＬＴＢＲの共送達は、ＣＡＲウイルスではなくＬＴＢＲウイルスでのみ形質導入されたＴ細胞におけるものと同様に、ＬＴＢＲの強い表面発現をもたらし、抗原受容体と同じレンチウイルスカセットからの共発現の代替としての別個のレンチウイルス上でのＬＴＢＲ送達の潜在性を強調した（図２８Ｋ）。

【０２４７】

この共送達設定において、ＣＡＲ＋Ｍｅｓｏ－ｚ－ＬＴＢＲ　Ｔ細胞は、ＣＡＲ＋ＬＴＢＲ　Ｔ細胞と同様の程度までＬＴＢＲマーカー遺伝子ＣＤ５４及びＣＤ７４を上方調節した（図２８Ｌ）。ＣＡＲ＋Ｍｅｓｏ－ｚ－ＬＴＢＲ　Ｔ細胞はまた、ＣＡＲのみのＴ細胞に対してメソテリン＋がん細胞への優れた抗原特異的応答を示し、ＩＦＮγ分泌に関してＣＡＲ＋天然ＬＴＢＲ　Ｔ細胞をも上回った（図２８Ｍ、図２８Ｎ）。総合して、天然に存在する全長ＬＴＢＲの代替としてのＭｅｓｏ－ｚ－ＬＴＢＲ合成融合受容体の有用性を示した。

【０２４８】

実施例１３：ＴＣＲ－ＣＤ３複合体のメンバーへのＬＴＢＲシグナル伝達尾部融合。

全長ＬＴＢＲとＮＹ－ＥＳＯ－１を標的とするαβＴＣＲとの共発現が、操作されたＴ細胞の抗腫瘍反応性を促進すること、並びに４－１ＢＢ及びＣＤ２８の両方の設計を利用して、ＬＴＢＲの細胞内尾部をＣＤ１９を標的とするＣＡＲに融合させることが、２つの独立した分子としての通常のＣＤ１９を標的とするＣＡＲ及びＬＴＢＲの共発現よりも優れた表現型及び機能をもたらすことを以前に示した。

【０２４９】

この観察を拡張するために、ＬＴＢＲの細胞内尾部を、ＴＣＲヘテロ二量体のα若しくはβ鎖、又はＣＤ３複合体のδ、ε、γ、若しくはζ鎖に融合させた。ＣＤ３は、ＴＣＲ

と構成的に会合し、その表面発現及び下流シグナル伝達に必要である（ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｐｎａｓ．ｏｒｇ／ｄｏｉ／１０．１０７３／ｐｎａｓ．１４２０９３６１１１）。

【０２５０】

ＬＴＢＲシグナル伝達尾部が直接融合としてＴＣＲ活性を促進することができるかをまず試験するために、ＴＣＲα又はＴＣＲβの短い細胞内尾部のＣ末端に結合したＬＴＢＲ細胞内尾部を含む構築物を生成し（図２９Ａ）、それらを全長ＬＴＢＲ又は無関連な遺伝子ｔＮＧＦＲのいずれかと共発現した非改変ＴＣＲとともに試験した。

【表１２】

| 配列番号 | 名称 | タイプ |
|---|---|---|
| 116 | TCRa:LTBR-P2A-TCRb | DNA |
| 117 | TCRa:LTBR-P2A-TCRb | AA |
| 118 | TCRa-P2A-TCRb:LTBR | DNA |
| 119 | TCRa-P2A-TCRb:LTBR | AA |
| 120 | CD3D:LTBR-P2A-puroR | DNA |
| 121 | CD3D:LTBR-P2A-puroR | AA |
| 122 | CD3E:LTBR-P2A-puroR | DNA |
| 123 | CD3E:LTBR-P2A-puroR | AA |
| 124 | CD3G:LTBR-P2A-puroR | DNA |
| 125 | CD3G:LTBR-P2A-puroR | AA |
| 126 | CD3Z:LTBR-P2A-puroR | DNA |
| 127 | CD3Z:LTBR-P2A-puroR | AA |

【０２５１】

まず、ＬＴＢＲ融合がＴＣＲの表面発現に影響を与えるかを調べた。ＴＣＲ－αではなく、ＴＣＲ－βへのＬＴＢＲ融合が、その表面発現を強く低減させることに気づいた（図２９Ｂ）。次いで、ＬＴＢＲ活性の主要な表現型特性、すなわち、ＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現を調べた。ＬＴＢＲ－ＴＣＲ－βのみが、ＬＴＢＲ－ＴＣＲ－αではなく、全長ＬＴＢＲよりも少ない程度ではあるが、ＣＤ５４及びＣＤ７４の増加した発現をもたらした（図２９Ｃ）。抗原特異的活性の観点から、ＬＴＢＲ－ＴＣＲ－α及びＬＴＢＲ－ＴＣＲ－β融合の両方が非機能的であることが証明され、ＮＹ－ＥＳＯ－１＋黒色腫細胞株Ａ３７５との共インキュベーション時に、非形質導入細胞と同様のレベルのサイトカイン分泌をもたらした（図２９Ｄ）。したがって、ＴＣＲ鎖への直接ＬＴＢＲ尾部融合は、ＴＣＲの発現及び／又は機能の破壊をもたらすと結論付けた。

【０２５２】

ＣＤ３分子は、ＴＣＲシグナル伝達を媒介するために必要である。したがって、ＬＴＢＲシグナル伝達尾部との４つのＣＤ３ポリペプチド全ての融合を操作し（図２９Ｅ）、ＣＤ３－ＬＴＢＲ融合、又は非改変ＣＤ３遺伝子を、ＮＹ－ＥＳＯ－１　ＴＣＲと一緒にＴ細胞に連続的に形質導入した（図２９Ｆ）。ＴＣＲ表面発現に関して、Ｔ細胞が既に全てのＣＤ３遺伝子を発現することを考慮すると、予想されるように、異なる条件間に大きな差はなかった（図２９Ｇ）。ＬＴＢＲ活性の表現型特性を調べると、ＣＤ３－ＬＴＢＲ融合が、該当した非改変ＣＤ３構築物よりもＣＤ５４及びＣＤ７４の全体的により高い発現をもたらすことを観察した（図２９Ｈ）。ＮＹ－ＥＳＯ－１＋黒色腫株Ａ３７５との共インキュベーション時の抗原特異的応答に関して、ＣＤ３－ＬＴＢＲ融合は、ＴＣＲ操作Ｔ細胞の活性を対照レベルを上回って促進することができなかった（図２９Ｉ）。興味深いことに、非改変ＣＤ３ε又はＣＤ３ζの過剰発現は、全長ＬＴＢＲの過剰発現よりも少ない程度ではあるが、抗原特異的応答の小さいが有意な増加をもたらした。全体として、Ｌ

ＴＢＲ－ＣＤ３融合は、おそらくＣＤ３複合体の内因性の高発現成分との競合に起因して、表現型及び機能的アッセイにわたって天然の全長ＬＴＢＲを上回ることができなかった。

【０２５３】

実施例１４：ＣＤ８複合体のメンバーへのＬＴＢＲシグナル伝達尾部融合。

全長ＬＴＢＲとＮＹ－ＥＳＯ－１を標的とするαβＴＣＲとの共発現が、操作されたＴ細胞（ＷＯ　２０２３／２７９０４９）の抗腫瘍反応性を促進すること、並びに４－１ＢＢ及びＣＤ２８の両方の設計を利用して、ＬＴＢＲの細胞内尾部をＣＤ１９を標的とするＣＡＲに融合させることが、２つの独立した分子としての通常のＣＤ１９を標的とするＣＡＲ及びＬＴＢＲの共発現よりも優れた表現型及び機能をもたらすことを示した。

【０２５４】

この観察を拡張するために、ＬＴＢＲの細胞内尾部をＣＤ８α又はＣＤ８β分子に融合させた（図３０Ａ）。ＣＤ８α－ＣＤ８βヘテロ二量体は、ＭＨＣ－Ｉ分子（この場合はＨＬＡ－Ａ２）によって提示されるペプチド抗原（この場合はＮＹ－ＥＳＯ－１由来ペプチドＳＬＬＭＷＩＴＱＣ）とのＴＣＲ（本明細書で使用されるＮＹ－ＥＳＯ－１を標的とするαβＴＣＲなど）の産生関与にとって重要である。

【表１３】

| 配列番号 NN | 名称 | タイプ |
|---|---|---|
| 128 | CD8a:LTBR-P2A-puroR | DNA |
| 129 | CD8a:LTBR-P2A-puroR | AA |
| 130 | CD8b:LTBR-P2A-puroR | DNA |
| 131 | CD8b:LTBR-P2A-puroR | AA |

【０２５５】

この実験では、内因性ＣＤ８α－ＣＤ８βヘテロ二量体を発現するＣＤ８　Ｔ細胞を、ＴＣＲを標的とするＮＹ－ＥＳＯ－１、及び過剰発現する修飾遺伝子：対照遺伝子ｔＮＧＦＲ、全長ＬＴＢＲ、ＣＤ８α（野生型若しくはＬＴＢＲシグナル伝達尾部と融合）、又はＣＤ８β（野生型若しくはＬＴＢＲシグナル伝達尾部と融合）で連続的に形質導入した（図３０Ｂ）。

【０２５６】

まず、ＬＴＢＲ活性のマーカー、ＣＤ５４及びＣＤ７４の表面発現、並びに主要な転写因子ＴＣＦ１の細胞内発現を測定した。予想通り、ＬＴＢＲを共発現するＮＹ－ＥＳＯ－１　ＴＣＲ形質導入Ｔ細胞は、対照遺伝子ｔＮＧＦＲと比較して、表面マーカー及び転写因子の両方の発現の顕著な増加を示した（図３０Ｃ～図３０Ｅ）。ＣＤ８－ＬＴＢＲ融合で形質導入されたＴ細胞は、野生型対応物と比較して、ＣＤ５４及びＣＤ７４発現のわずかな増加を示したが、ＴＣＦ１は示さず、ＬＴＢＲシグナル伝達がこれらの構築物において少なくとも部分的に活性であったことを示した。

【０２５７】

最後に、操作されたＴ細胞の機能的応答に対するＣＤ８－ＬＴＢＲ融合の影響を試験した。ＮＹ－ＥＳＯ－１抗原は、様々な腫瘍型で発現される（Ｔｈｏｍａｓ　ｅｔ　ａｌ，ＮＹ－ＥＳＯ－１　Ｂａｓｅｄ　Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ　ｏｆ　Ｃａｎｃｅｒ：Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｅｒｓｐｅｃｔｉｖｅｓ，Ｆｒｏｎｔ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，０１　Ｍａｙ　２０１８，Ｓｅｃ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｍｍｕｎｉｔｙ　ａｎｄ　Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ，Ｖｏｌｕｍｅ　９－２０１８）。この抗原に対するＬＴＢＲ操作Ｔ細胞の感受性及び応答の大きさを試験するために、異なる濃度のＮＹ－ＥＳＯ－１タンパク質、ＳＬＬＭＷＩＴＱＣに由来する免疫優性ペプチドエピトープを有するＨＬＡ－Ａ２＋細胞株をパルスした。Ｔ細胞応答は、Ｔ細胞のペプチド提示細胞株との２４時間の共インキュベー

ション後の、ＩＦＮγ及びＩＬ２という２つの主要なサイトカインの分泌として測定した（図３０Ｆ、図３０Ｇ）。予想通り、全長ＬＴＢＲの共発現は、該当した対照であるｔＮＧＦＲよりも、$１０^{－７}$Ｍと低いペプチド濃度でも、抗原に対するはるかに強いＴ細胞応答を誘導した。ＬＴＢＲ形質導入Ｔ細胞も、ペプチド濃度に対する感受性において＞３倍の増加を示した（ＬＴＢＲでは$６×１０^{－７}$Ｍ、ｔＮＧＦＲでは$２×１０^{－６}$ＭのＩＦＮγ分泌の$ＩＣ_{５０}$）。重要なことに、ＣＤ８－ＬＴＢＲ融合はまた、該当した対照に対して、測定された両方のサイトカインについて、応答の大きさを増加させた。よって、全長天然ＬＴＢＲの代替としての合成ＣＤ８－ＬＴＢＲ融合の機能性及び有用性を実証した。

【０２５８】

実施例１５：形質導入効率を改善するためのＯＲＦライブラリベクター操作

＞１２，０００個のヒト遺伝子を含むプールされたバーコード化レンチウイルスライブラリを使用して、主要なＴ細胞機能の新しいモジュレーターを発見することができることを以前に示している（例えば、Ｌｅｇｕｔ ｅｔ ａｌ，Ｎａｔｕｒｅ ２０２２を参照されたい）。ここでは、レンチウイルスベクター骨格の操作が、ライブラリウイルスの機能的力価を劇的に促進し、アプローチのスケーラビリティを改善することを示す。改善したＯＲＦライブラリベクター（配列番号１３２）は、形質導入効率の点で元のベクターよりも＞５倍の増加を示し、わずか５０ｕｌのレンチウイルスで約３０％の形質導入率（プールされたスクリーニングに望ましい）に達することを可能にした（図３１）。予想されるように、ＯＲＦライブラリを含まない操作されたベクター骨格は、そのより小さいサイズのために、更に高い形質導入効率を示した。

【０２５９】

参考文献

１．Ａｂｒａｍｓｏｎ，Ｊ．Ｓ．ｅｔ ａｌ．Ｔｒａｎｓｃｅｎｄ ＮＨＬ ００１：ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ ｗｉｔｈ ｔｈｅ ＣＤ１９－ｄｉｒｅｃｔｅｄ ＣＡＲＴ－ｃｅｌｌ ｐｒｏｄｕｃｔ ＪＣＡＲ０１７ ｒｅｓｕｌｔｓ ｉｎ ｈｉｇｈ ｃｏｍｐｌｅｔｅ ｒｅｓｐｏｎｓｅ ｒａｔｅｓ ｉｎ ｒｅｌａｐｓｅｄ ｏｒ ｒｅｆｒａｃｔｏｒｙ Ｂ－ｃｅｌｌ ｎｏｎ－Ｈｏｄｇｋｉｎ ｌｙｍｐｈｏｍａ．Ｂｌｏｏｄ １２８，４１９２－４１９２（２０１６）．

２．Ｓｈｉｆｒｕｔ，Ｅ．ｅｔ ａｌ．Ｇｅｎｏｍｅ－ｗｉｄｅ ＣＲＩＳＰＲ ｓｃｒｅｅｎｓ ｉｎ ｐｒｉｍａｒｙ ｈｕｍａｎ Ｔ ｃｅｌｌｓ ｒｅｖｅａｌ ｋｅｙ ｒｅｇｕｌａｔｏｒｓ ｏｆ ｉｍｍｕｎｅ ｆｕｎｃｔｉｏｎ．Ｃｅｌｌ １７５，１９５８－１９７１（２０１８）．

３．Ｄｏｎｇ，Ｍ．Ｂ．ｅｔ ａｌ．Ｓｙｓｔｅｍａｔｉｃ ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ ｔａｒｇｅｔ ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ｕｓｉｎｇ ｇｅｎｏｍｅ－ｓｃａｌｅ ｉｎ ｖｉｖｏ ＣＲＩＳＰＲ ｓｃｒｅｅｎｓ ｉｎ ＣＤ８ Ｔ ｃｅｌｌｓ．Ｃｅｌｌ １７８，１１８９－１２０４（２０１９）．

４．Ｃｈｅｎ，Ｚ．ｅｔ ａｌ．Ｉｎ ｖｉｖｏ ＣＤ８＋ Ｔ ｃｅｌｌ ＣＲＩＳＰＲ ｓｃｒｅｅｎｉｎｇ ｒｅｖｅａｌｓ ｃｏｎｔｒｏｌ ｂｙ Ｆｌｉ１ ｉｎ ｉｎｆｅｃｔｉｏｎ ａｎｄ ｃａｎｃｅｒ．Ｃｅｌｌ １８４，１２６２－１２８０（２０２１）．

５．Ｋａｂｅｌｉｔｚ，Ｄ．，Ｓｅｒｒａｎｏ，Ｒ．，Ｋｏｕａｋａｎｏｕ，Ｌ．，Ｐｅｔｅｒｓ，Ｃ．＆ Ｋａｌｙａｎ，Ｓ．Ｃａｎｃｅｒ ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ ｗｉｔｈ γδ Ｔ ｃｅｌｌｓ：ｍａｎｙ ｐａｔｈｓ ａｈｅａｄ ｏｆ ｕｓ．Ｃｅｌｌ．Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１７，９２５－９３９（２０２０）．

６．Ｍｕｎｓｈｉ，Ｎ．Ｃ．ｅｔ ａｌ．Ｉｄｅｃａｂｔａｇｅｎｅ ｖｉｃｌｅｕｃｅｌ ｉｎ ｒｅｌａｐｓｅｄ ａｎｄ ｒｅｆｒａｃｔｏｒｙ ｍｕｌｔｉｐｌｅ ｍｙｅｌｏｍａ．Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３８４，７０５－７１６（２０２１）．

７．Ｆｒａｉｅｔｔａ，Ｊ．Ａ．ｅｔ ａｌ．Ｄｅｔｅｒｍｉｎａｎｔｓ ｏｆ ｒｅｓｐｏｎｓｅ ａｎｄ ｒｅｓｉｓｔａｎｃｅ ｔｏ ＣＤ１９ ｃｈｉｍｅｒｉｃ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ（ＣＡＲ） Ｔ ｃｅｌｌ ｔｈｅｒａｐｙ ｏｆ ｃ

hronic lymphocytic leukemia. Nat. Med. 24, 563-571 (2018).
8. Singer, M. et al. A distinct gene module for dysfunction uncoupled from activation in tumor-infiltrating T cells. Cell 166, 1500-1511 (2016).
9. Gurusamy, D. et al. Multi-phenotype CRISPR-Cas9 screen identifies p38 kinase as a target for adoptive immunotherapies. Cancer Cell 37, 818-833 (2020).
10. Legut, M., Dolton, G., Mian, A. A., Ottmann, O. G. & Sewell, A. K. CRISPR-mediated TCR replacement generates superior anticancer transgenic T cells. Blood 131, 311-322 (2018).
11. Ren, J. et al. Multiplex genome editing to generate universal CAR T cells resistant to PD1 inhibition. Clin. Cancer Res. 23, 2255-2266 (2017).
12. Wagner, D. L. et al. High prevalence of Streptococcus pyogenes Cas9-reactive T cells within the adult human population. Nat. Med. 25, 242-248 (2019).
13. Wu, X. et al. Genome-wide binding of the CRISPR endonuclease Cas9 in mammalian cells. Nat. Biotechnol. 32, 670-676 (2014).
14. Sack, L. M. et al. Profound tissue specificity in proliferation control underlies cancer drivers and aneuploidy patterns. Cell 173, 499-514 (2018).
15. Yuan, J. et al. CTLA-4 blockade enhances polyfunctional NY-ESO-1 specific T cell responses in metastatic melanoma patients with clinical benefit. Proc. Natl Acad. Sci. USA 105, 20410-20415 (2008).
16. Sommermeyer, D. et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells derived from defined CD8+ and CD4+ subsets confer superior antitumor reactivity in vivo. Leukemia 30, 492-500 (2016).
17. Fischer, A. M., Katayama, C. D., Pages, G., Pouyssegur, J. & Hedrick, S. M. The role of Erk1 and Erk2 in multiple stages of T cell development. Immunity 23, 431-443 (2005).
18. Lipp, A. M. et al. Lck mediates signal transmission from CD59 to the TCR/CD3 pathway in Jurkat T cells. PLoS One 9, e85934 (2014).
19. Ma, X. et al. Interleukin-23 engineering improves CAR T cell function in solid t

umors. Nat. Biotechnol. 38, 448−459 (2020).
20. Seo, H. et al. BATF and IRF4 cooperate to counter exhaustion in tumor−infiltrating CAR T cells. Nat. Immunol. 22, 983−995 (2021).
21. Jamali, A. et al. Highly efficient and selective CAR−gene transfer using CD4− and CD8−targeted lentiviral vectors. Mol. Ther. Methods Clin. Dev. 13, 371−379 (2019).
22. Stoeckius, M. et al. Simultaneous epitope and transcriptome measurement in single cells. Nat. Methods 14, 865−868 (2017).
23. Mimitou, E. P. et al. Multiplexed detection of proteins, transcriptomes, clonotypes and CRISPR perturbations in single cells. Nat. Methods 16, 409−412 (2019).
24. Gil−Yarom, N. et al. CD74 is a novel transcription regulator. Proc. Natl Acad. Sci. USA 114, 562−567 (2017).
25. Ataide, M. A. et al. BATF3 programs CD8+ T cell memory. Nat. Immunol. 21, 1397−1407 (2020).
26. Katagiri, T., Kameda, H., Nakano, H. & Yamazaki, S. Regulation of T cell differentiation by the AP−1 transcription factor JunB. Immunol. Med. 44, 197−203 (2021).
27. Zhao, X., Shan, Q. & Xue, H.−H. TCF1 in T cell immunity: a broadened frontier. Nat. Rev. Immunol. https://doi.org/10.1038/s41577−021−00563−6 (2021).
28. Sudhamsu, J. et al. Dimerization of LTβR by LTα1β2 is necessary and sufficient for signal transduction. Proc. Natl Acad. Sci USA 110, 19896−19901 (2013).
29. Li, C. et al. Structurally distinct recognition motifs in lymphotoxin−β receptor and CD40 for tumor necrosis factor receptor−associated factor (TRAF)−mediated signaling. J. Biol. Chem. 278, 50523−50529 (2003).
30. Wu, M.−Y., Wang, P.−Y., Han, S.−H. & Hsieh, S.−L. The cytoplasmic domain of the lymphotoxin−β receptor mediates cell death in HeLa cells. J. Biol. Chem. 274, 11868−11873 (1999).
31. Macian, F. NFAT proteins: key regulators of T−cell development and function. Nat. Rev. Immunol. 5, 472−484 (2005).
32. Dejardin, E. et al. The lymphotoxin−β receptor induces different patterns of ge

ne expression via two NF－κB pathways. Immunity 17, 525－535（2002）.
33. Saoulli, K. et al. CD28－independent, TRAF2－dependent costimulation of resting T cells by 4－1BB ligand. J. Exp. Med. 187, 1849－1862（1998）.
34. Thommen, D. S. & Schumacher, T. N. T cell dysfunction in cancer. Cancer Cell 33, 547－562（2018）.
35. Roth, T. L. et al. Pooled knockin targeting for genome engineering of cellular immunotherapies. Cell 181, 728－744（2020）.
36. VanArsdale, T. L. et al. Lymphotoxin－ receptor signaling complex: role of tumor necrosis factor receptor－associated factor 3 recruitment in cell death and activation of nuclear factor B. Proc. Natl Acad. Sci. USA 94, 2460－2465（1997）.
37. Yilmaz, Z. B. et al. Quantitative dissection and modeling of the NF－κB p100－p105 module reveals interdependent precursor proteolysis. Cell Rep. 9, 1756－1769（2014）.
38. Hu, B. et al. Augmentation of antitumor immunity by human and mouse CAR T cells secreting IL－18. Cell Rep. 20, 3025－3033（2017）.
39. Yeku, O. O., Purdon, T. J., Koneru, M., Spriggs, D. & Brentjens, R. J. Armored CAR T cells enhance antitumor efficacy and overcome the tumor microenvironment. Sci. Rep. 7, 10541（2017）.
40. Lynn, R. C. et al. c－Jun overexpression in CAR T cells induces exhaustion resistance. Nature 576, 293－300（2019）.
41. Schmiedel, B. J. et al. Impact of genetic polymorphisms on human immune cell gene expression. Cell 175, 1701－1715（2018）.
42. Legut et al, A genome－scale screen for synthetic drivers of T cell proliferation. Nature 603, 728－723（March 2022）.
43. Theruvath et al, Locoregionally administered B7－H3－targeted CAR T cells for treatment of atypical teratoid／rhaboid tumors. Nature Medicine 26, 712－719（April 2020）.

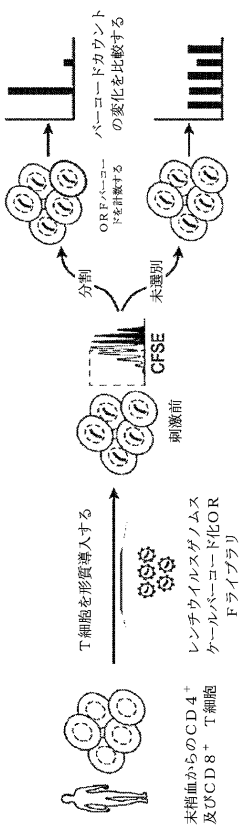
【0260】

本明細書に引用される全ての刊行物は、参照により本明細書に組み込まれる。2022年3月15日に出願された米国仮特許出願第63／320，100号は、参照により本明細書に組み込まれる。本発明は、特定の実施形態を参照して記載されているが、本発明の趣旨から逸脱することなく修正を行うことができることが理解されよう。かかる修正は、

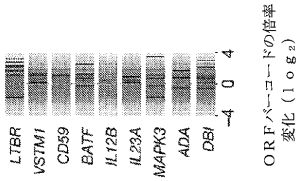
添付の特許請求の範囲の範囲に収まることが意図される。

【図面】

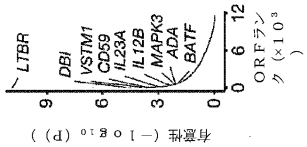
【図１Ａ】



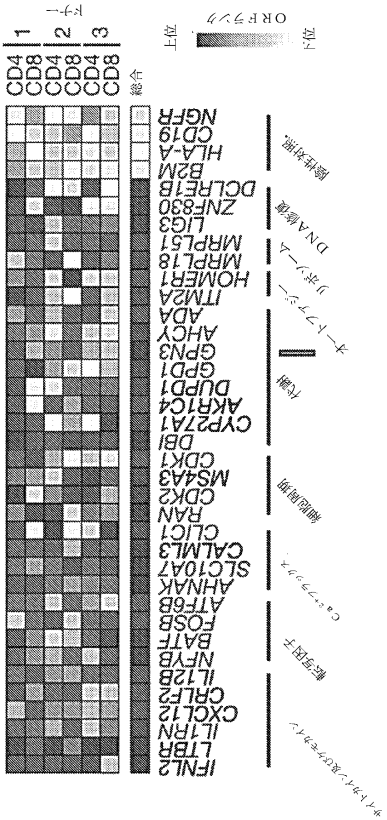

【図１Ｂ】



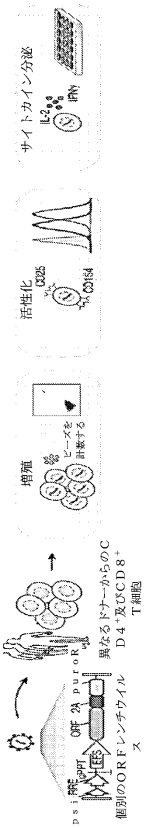

【図１Ｃ】



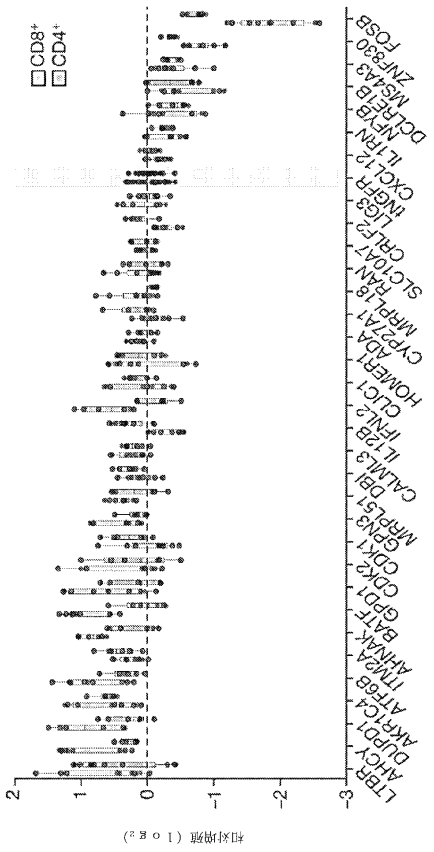

【図１Ｄ】



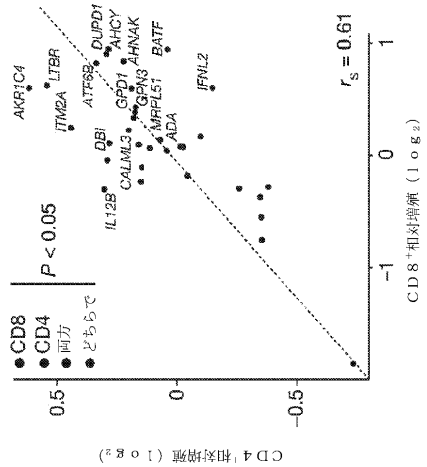
【図２Ａ】



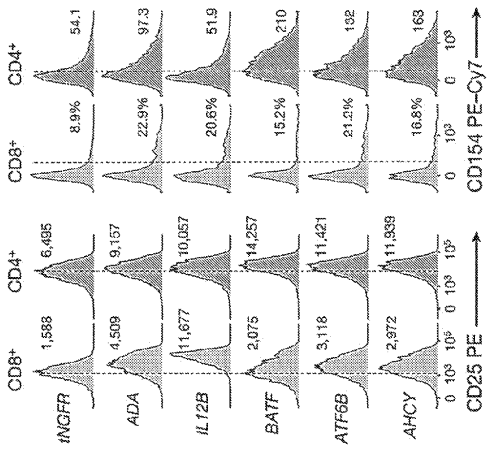

【図２Ｂ】



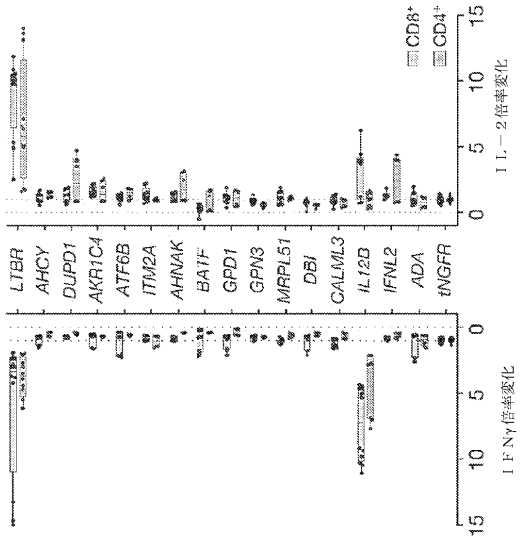

【図２Ｃ】



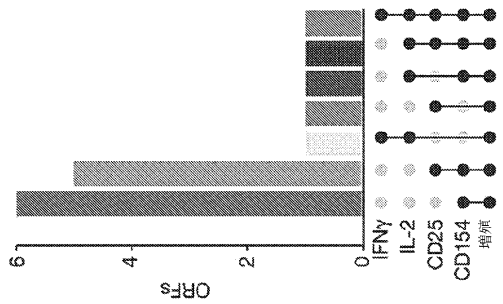

【図２Ｄ】



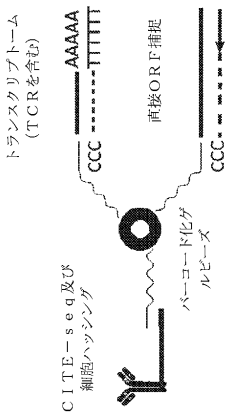
【図２Ｅ】



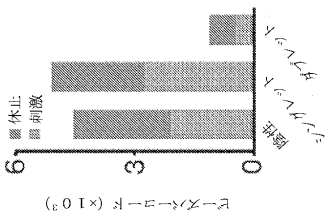

【図２Ｆ】



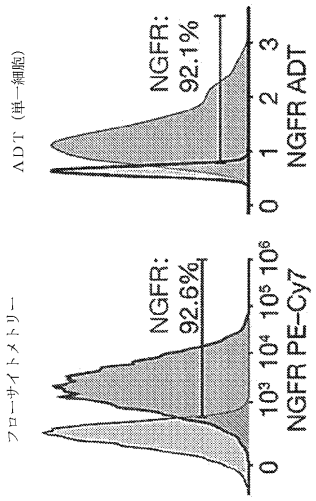

【図３Ａ】



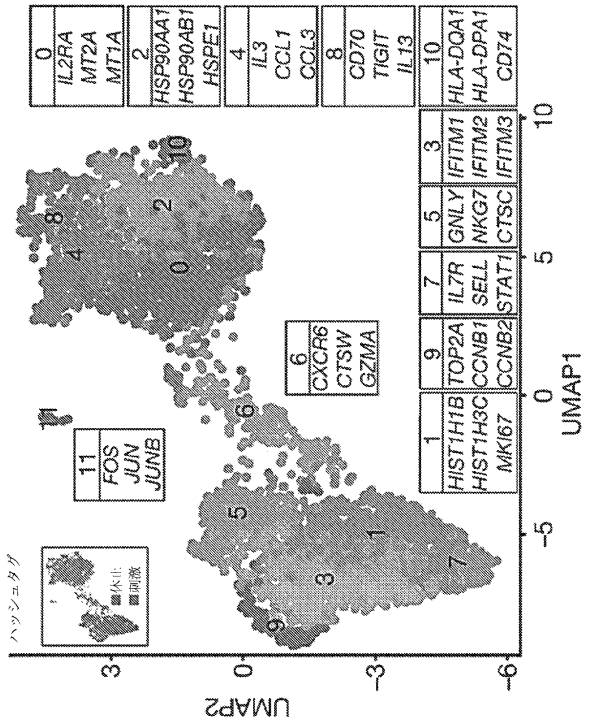

【図３Ｂ】



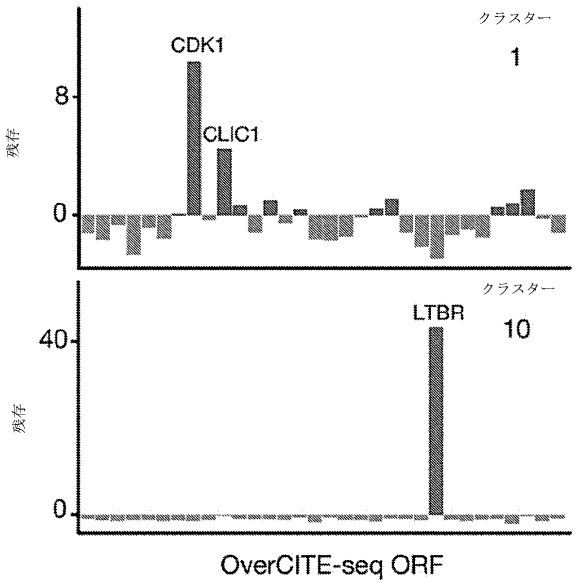
【図３Ｃ】



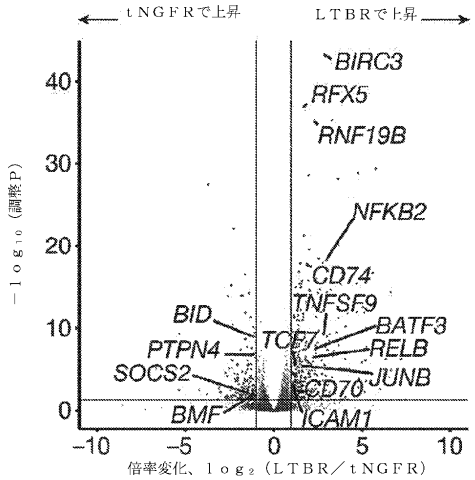

【図３Ｄ】



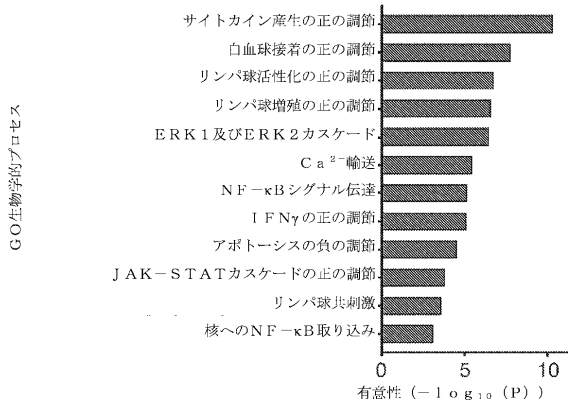

【図３Ｅ】



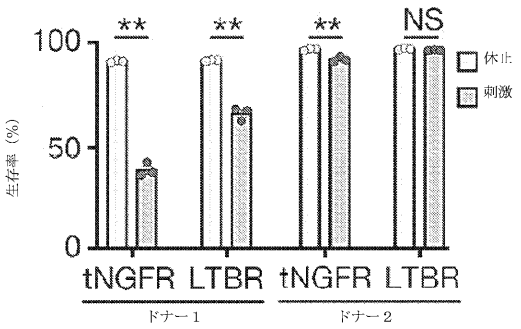

【図４Ａ】



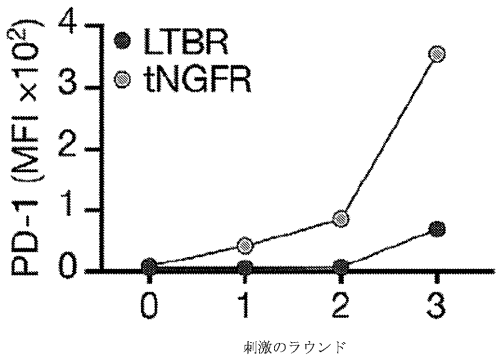
【図４Ｂ】



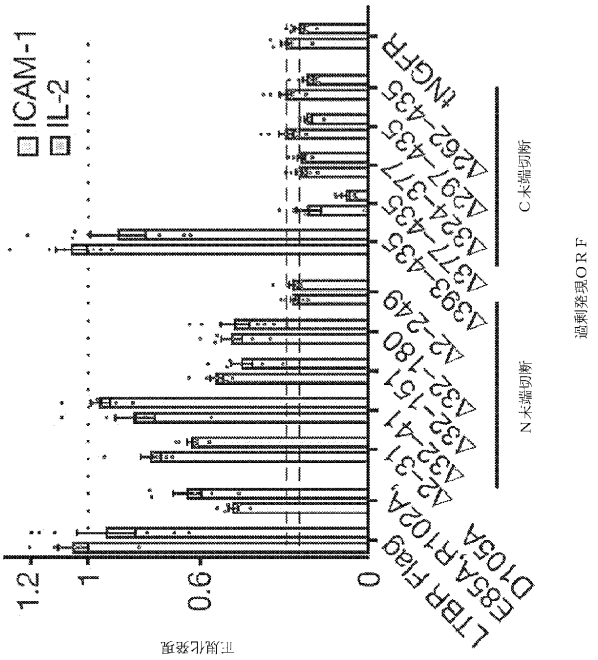

【図４Ｃ】



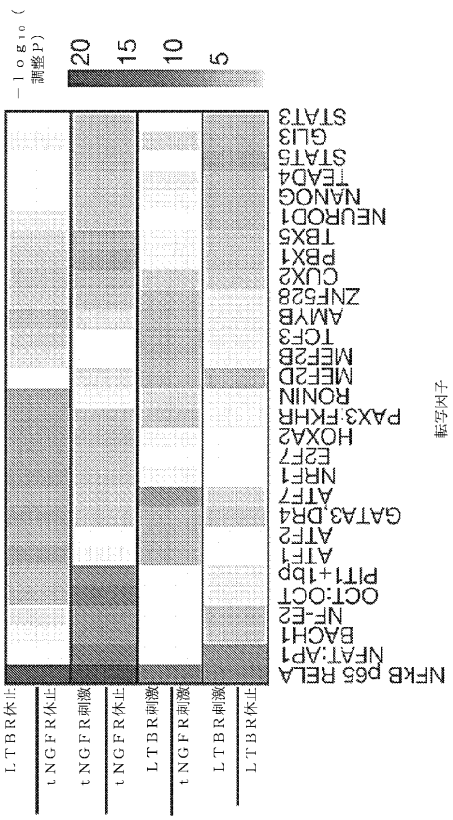

【図４Ｄ】



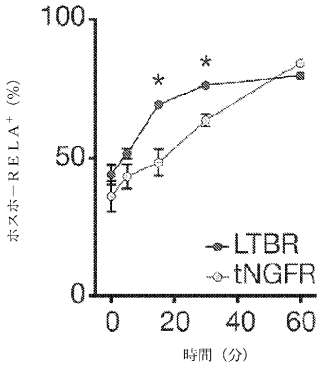

【図４Ｅ】



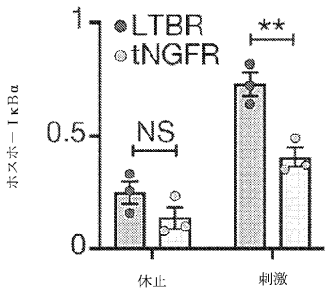
【図４Ｆ】



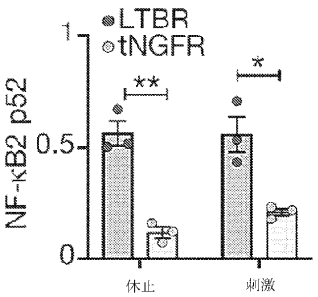

【図４Ｇ】



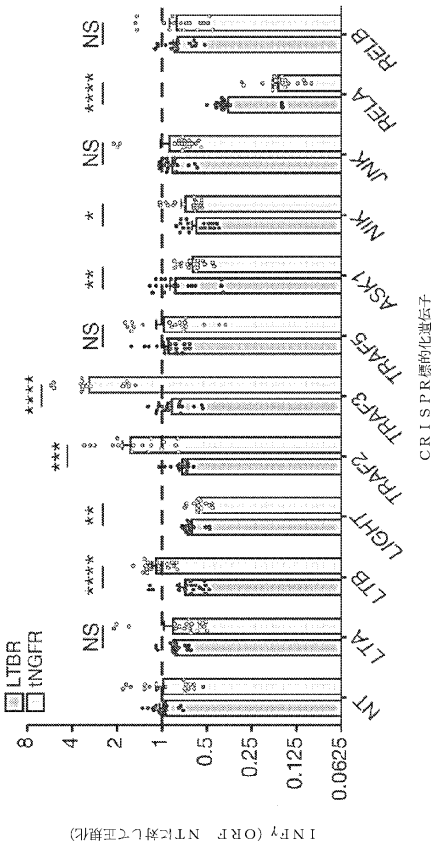

【図４Ｈ】



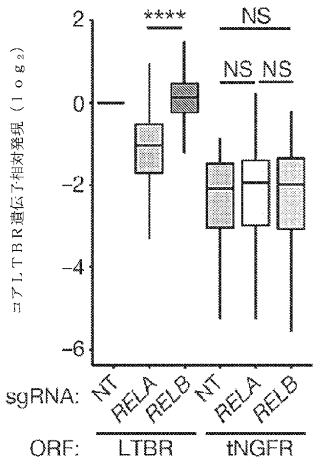

【図４Ｉ】



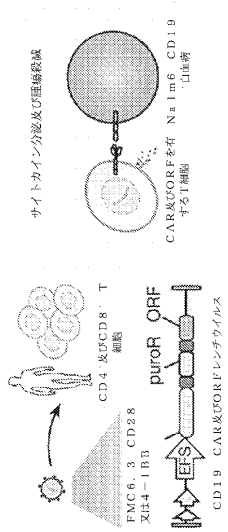
【図４Ｊ】



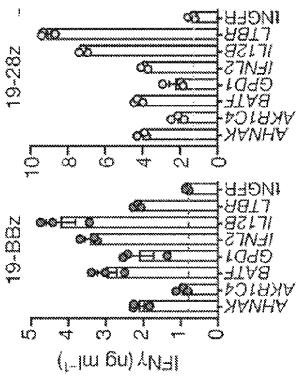

【図４Ｋ】



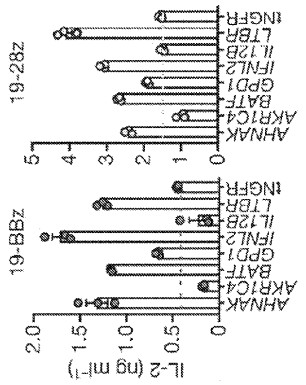

【図５Ａ】



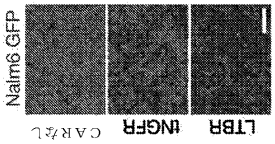

【図５Ｂ】



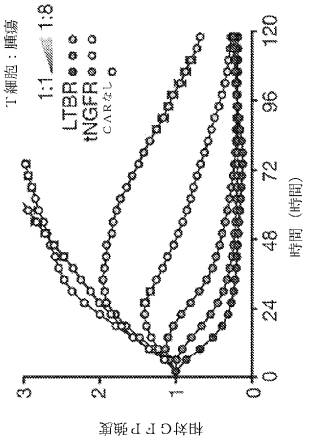
【図５Ｃ】



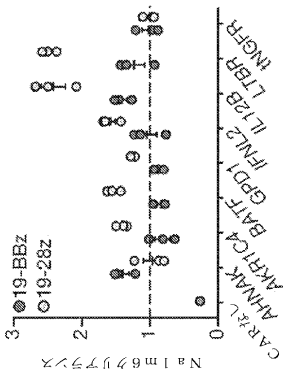

【図５Ｄ】



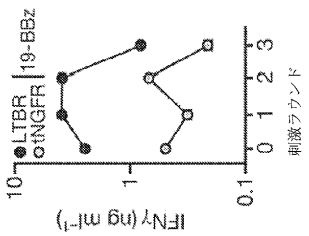

【図５Ｅ】



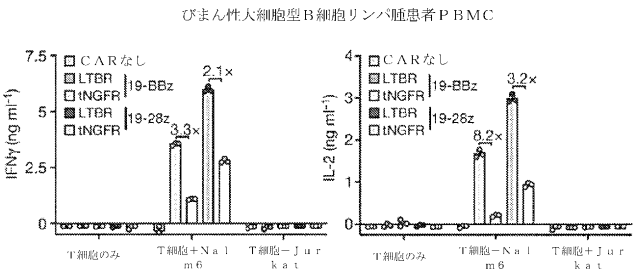

【図５Ｆ】



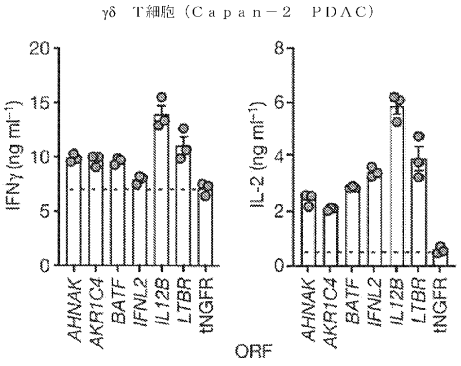

【図５Ｇ】



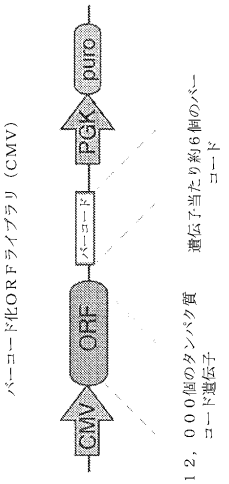

【図５Ｈ】



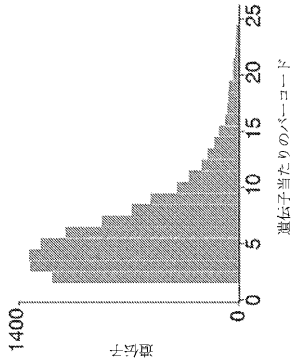
【図５Ｉ】



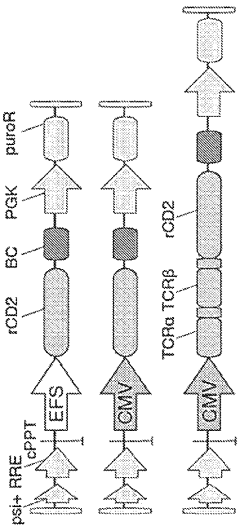

【図６Ａ】



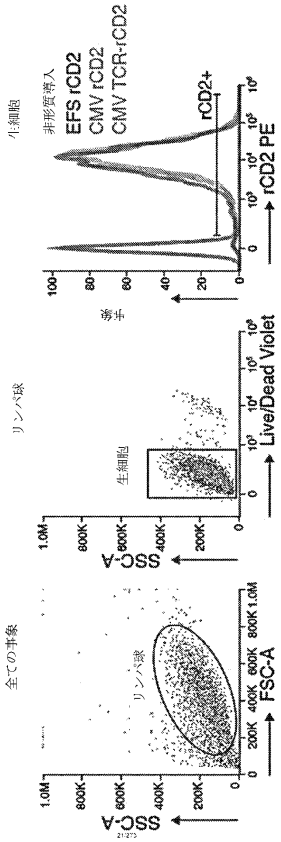

【図６Ｂ】



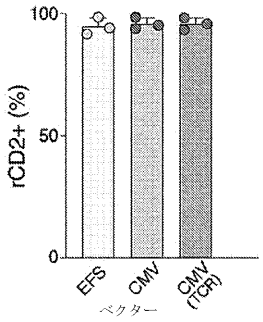

【図６Ｃ】



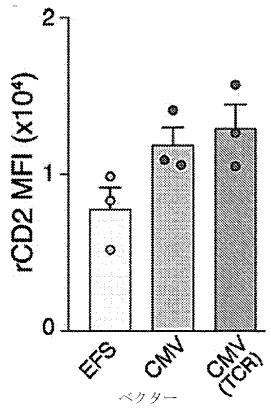
【図６Ｄ】



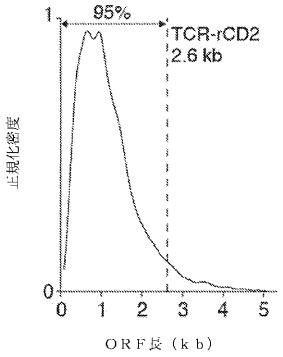

【図６Ｅ】



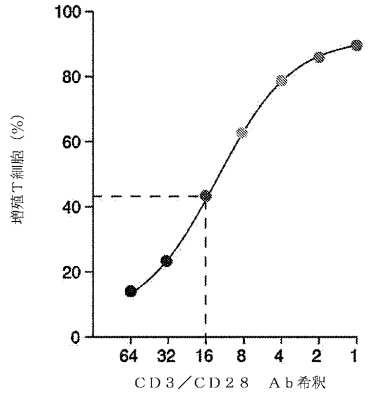

【図６Ｆ】



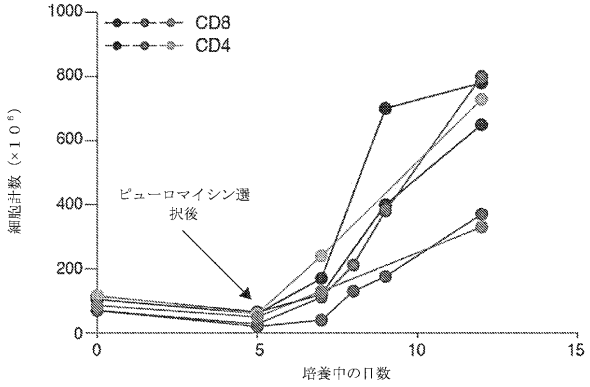

【図６Ｇ】



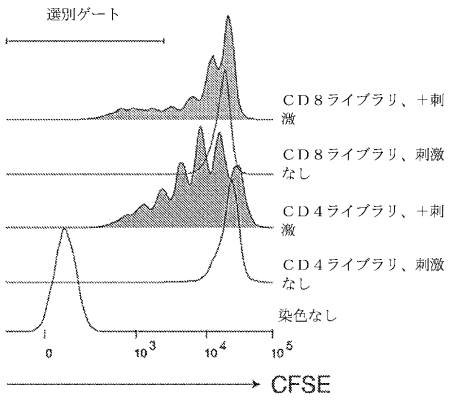
【図６Ｈ】



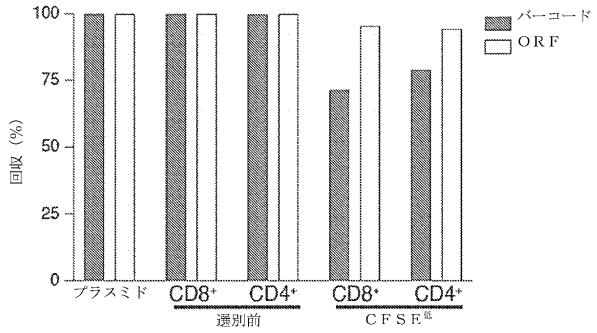

【図６Ｉ】



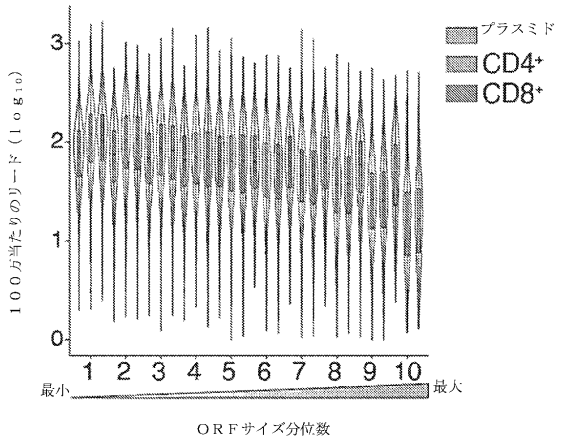

【図６Ｊ】



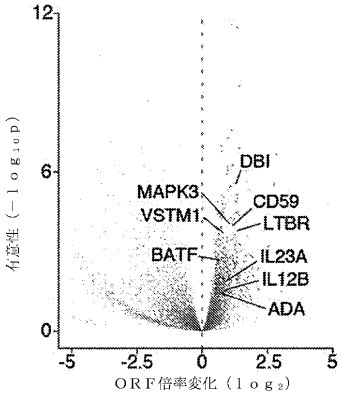

【図６Ｋ】



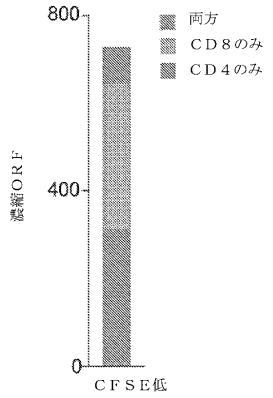
【図６Ｌ】



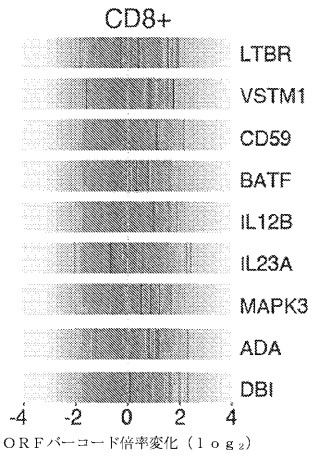

【図６Ｍ】



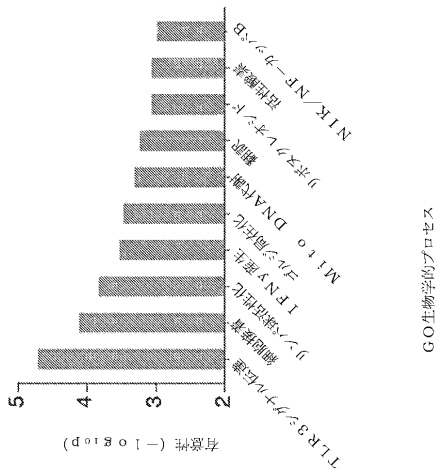

【図６Ｎ】



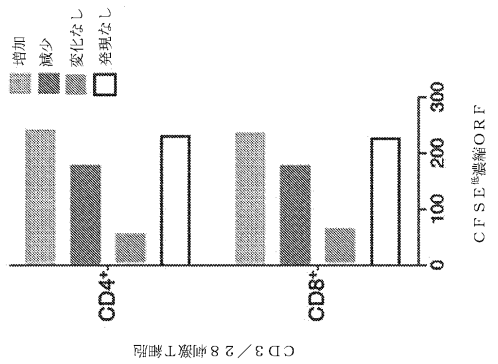

【図６Ｏ】



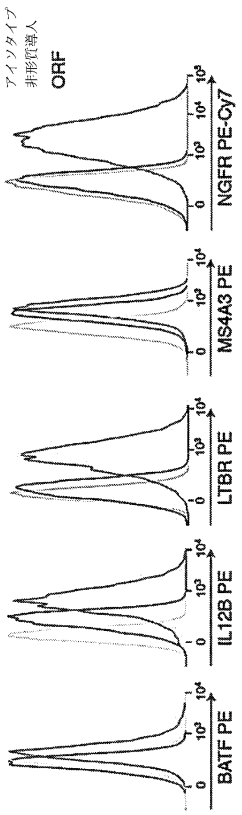
【図６Ｐ】



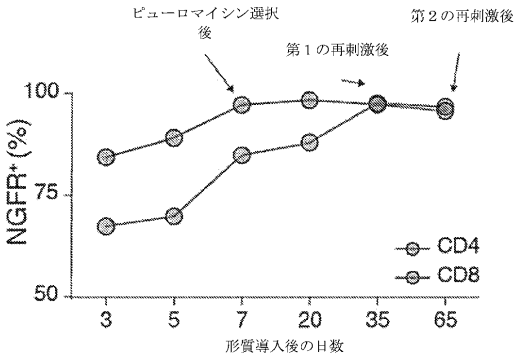

【図６Ｑ】



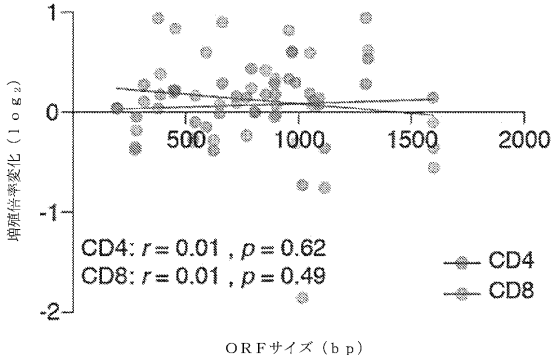

【図７Ａ】



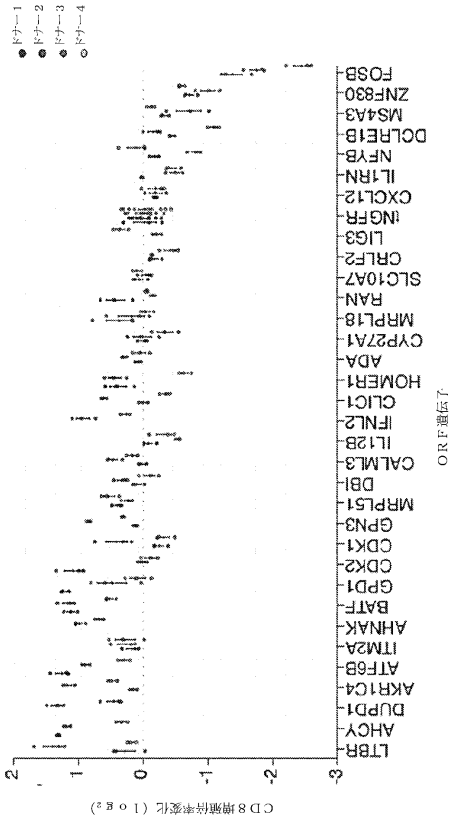

【図７Ｂ】



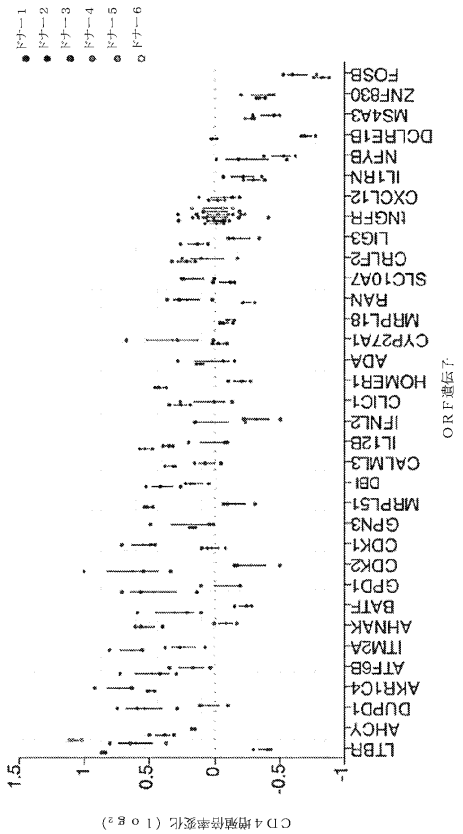
【図７Ｃ】



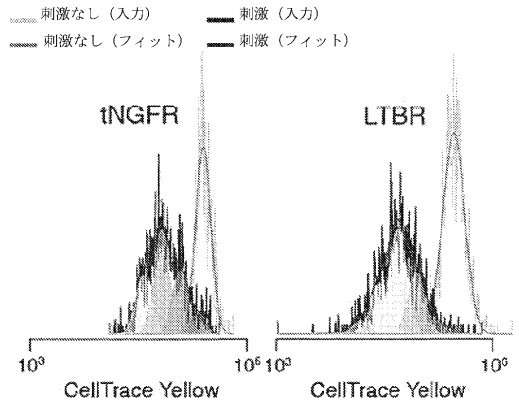

【図７Ｄ】



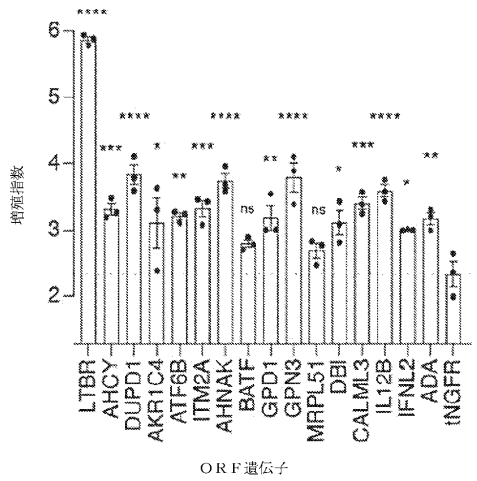

【図７Ｅ】



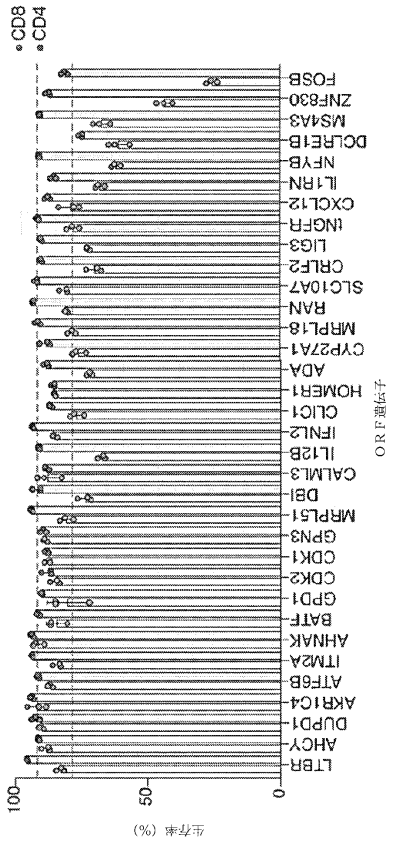

【図７Ｆ】



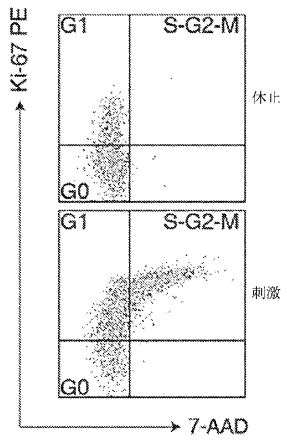
【図７Ｇ】



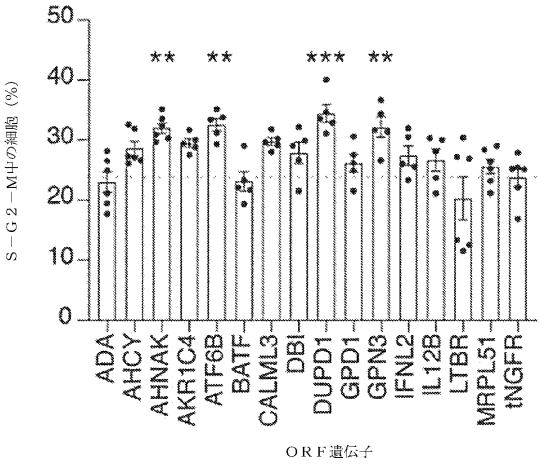

【図７Ｈ】



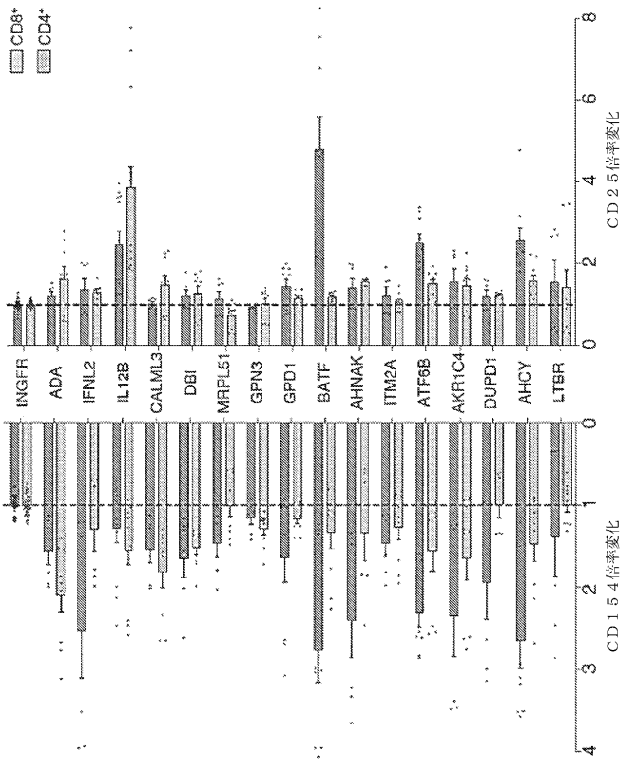

【図７Ｉ】



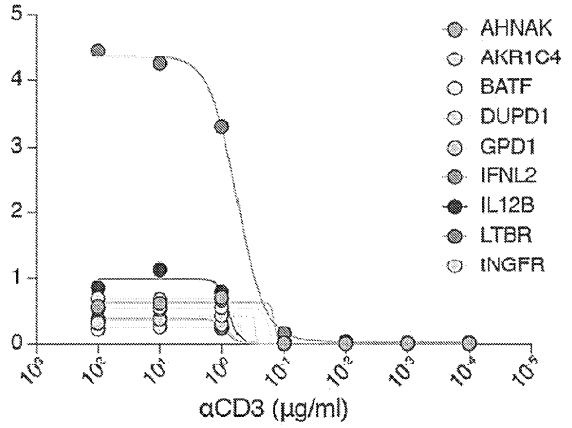

【図７Ｊ】



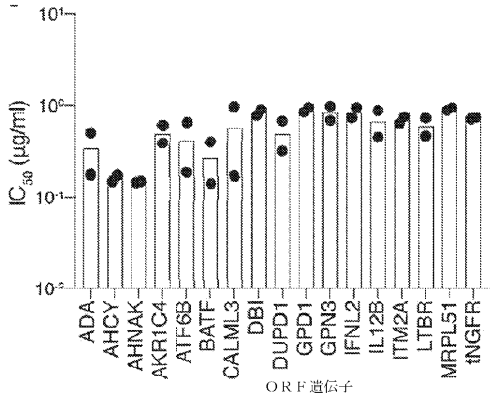
【図８Ａ】



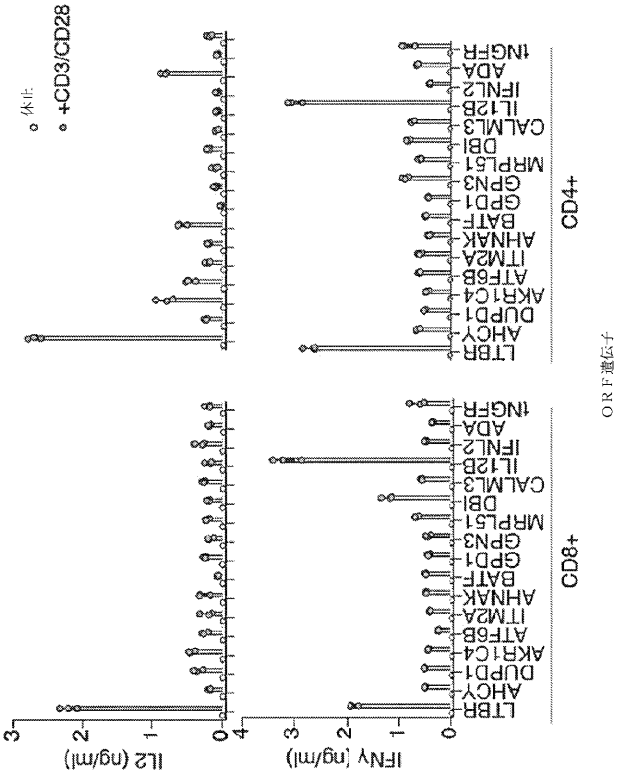

【図８Ｂ】



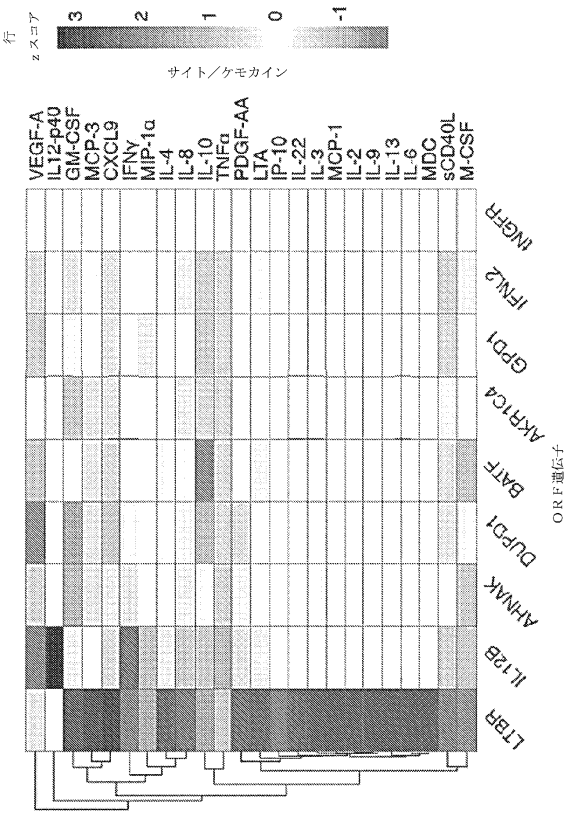

【図８Ｃ】



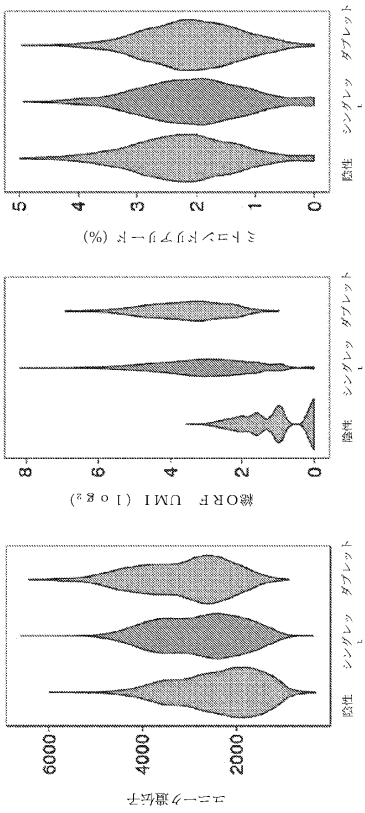

【図８Ｄ】



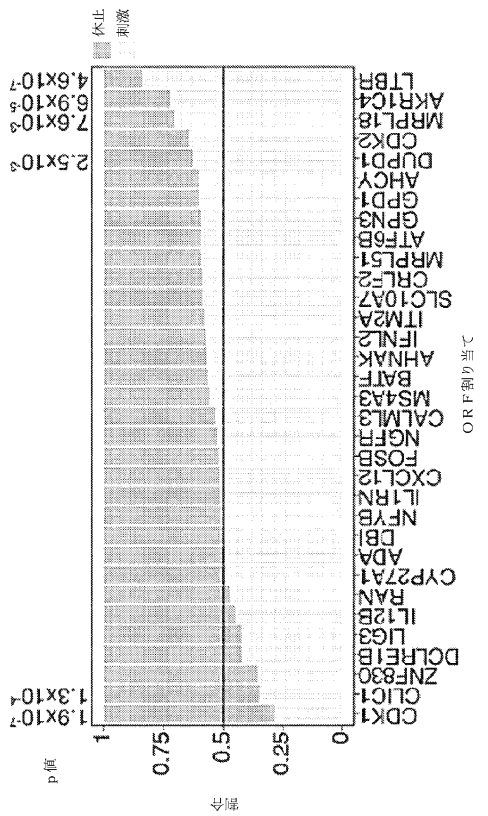
【図８Ｅ】



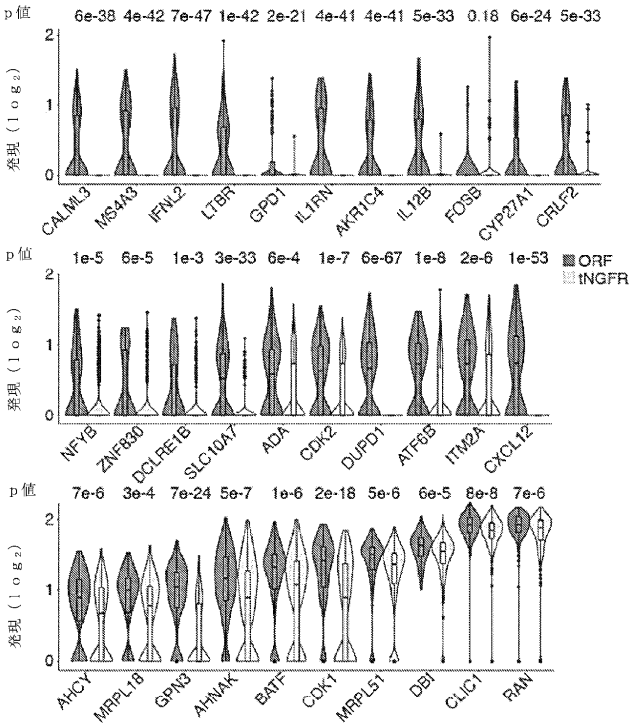

【図９Ａ】



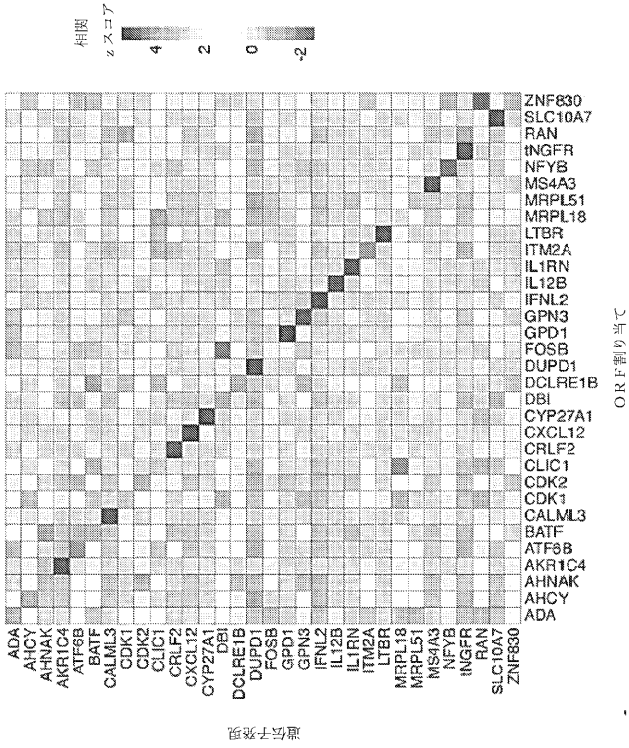

【図９Ｂ】



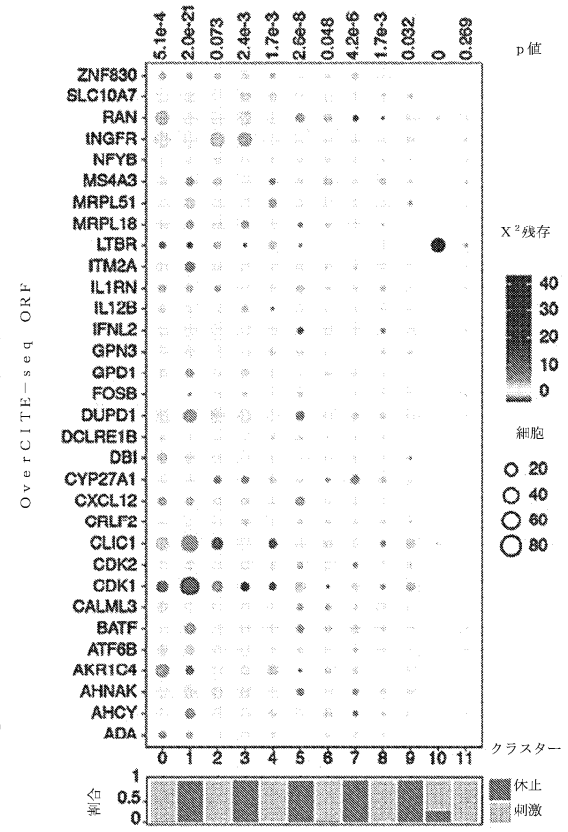

【図９Ｃ】



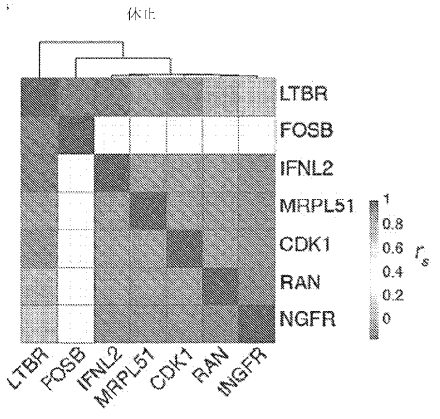
【図９Ｄ】



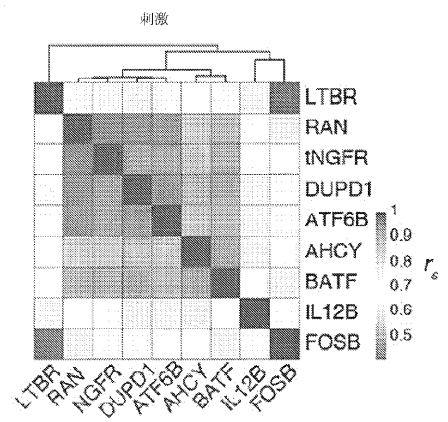

【図９Ｅ】



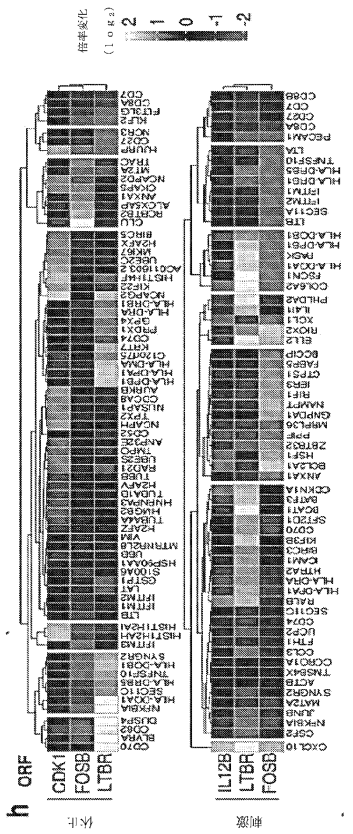

【図９Ｆ】



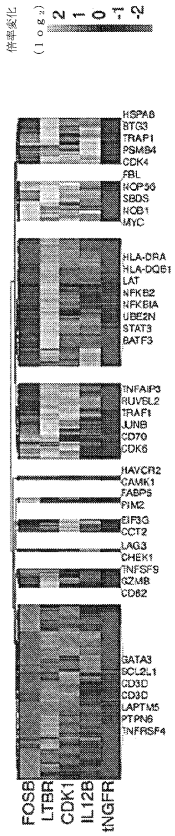

【図９Ｇ】



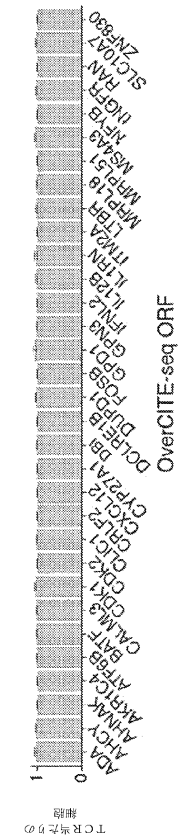
【図９Ｈ】



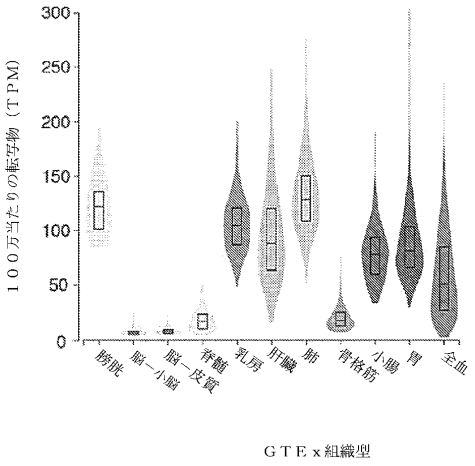

【図９Ｉ】



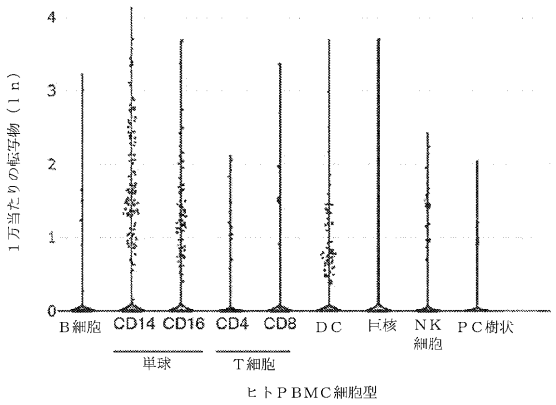

【図９Ｊ】



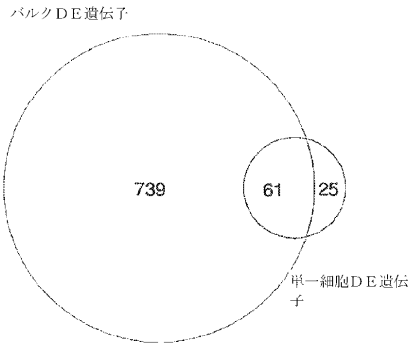

【図１０Ａ】



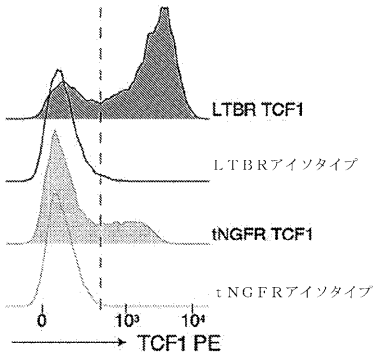
【図１０Ｂ】



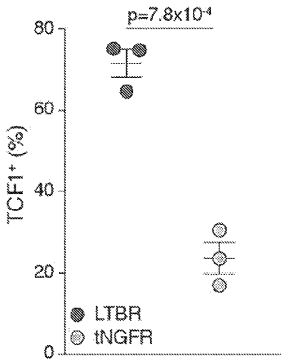

【図１０Ｃ】



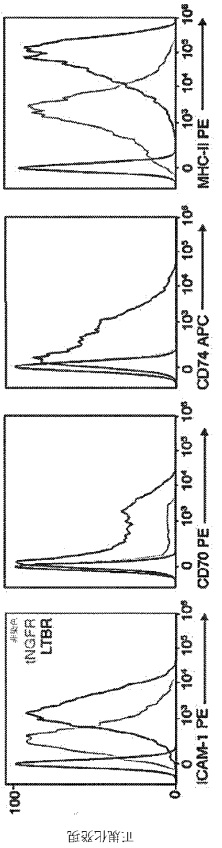

【図１０Ｄ】



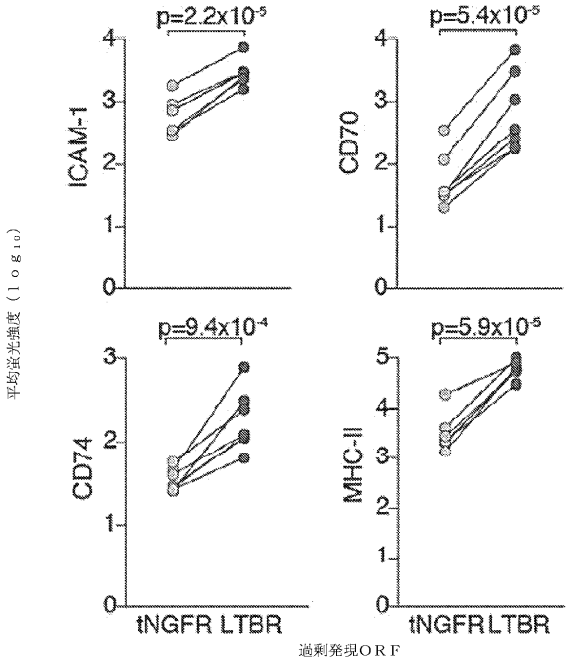

【図１０Ｅ】



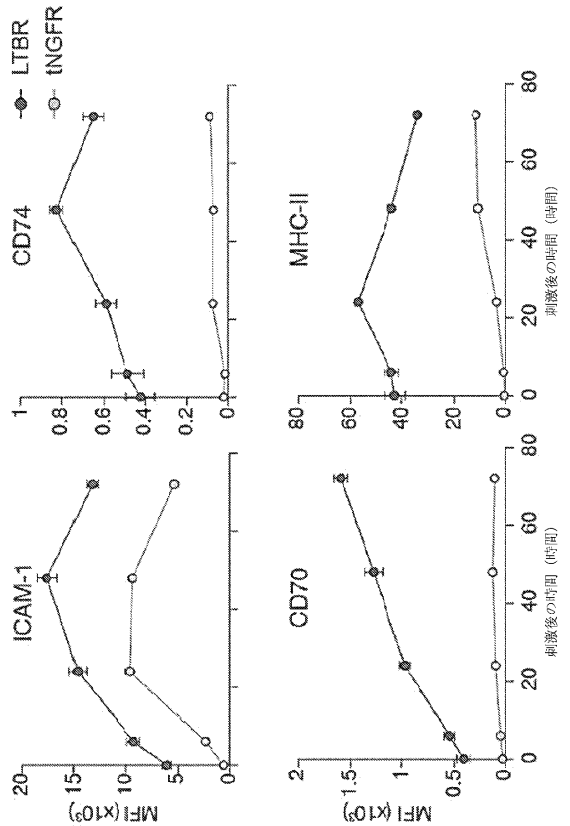
【図１０Ｆ】



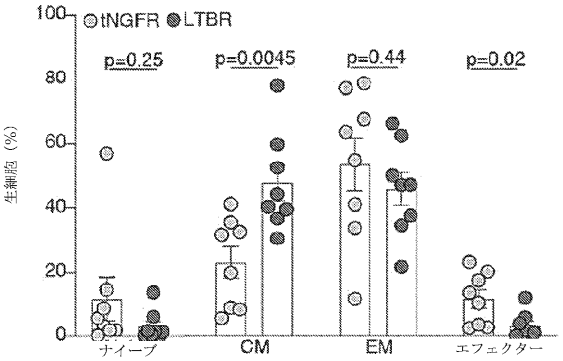

【図１０Ｇ】



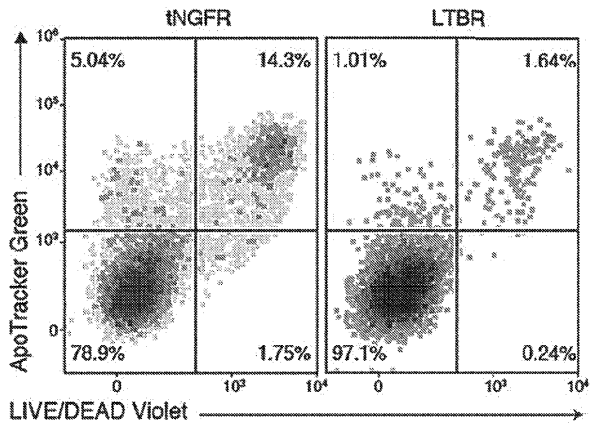

【図１０Ｈ】



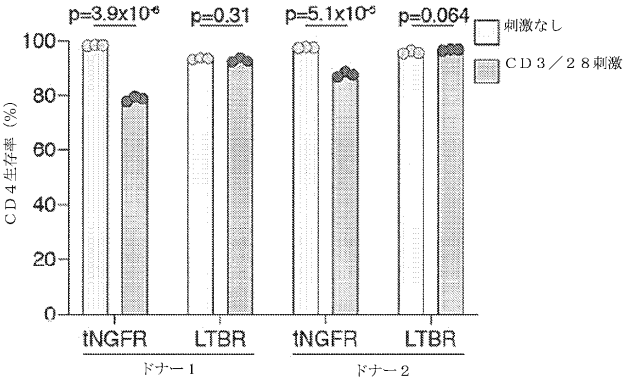

【図１０Ｉ】



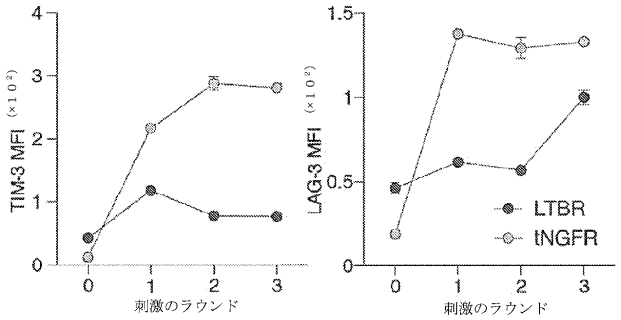
【図１０Ｊ】



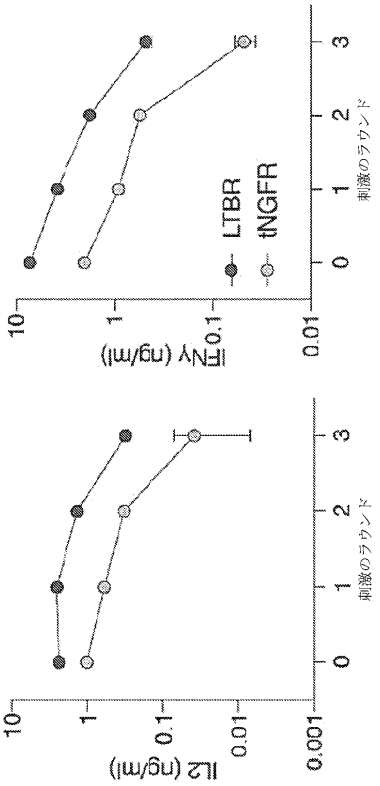

【図１０Ｋ】



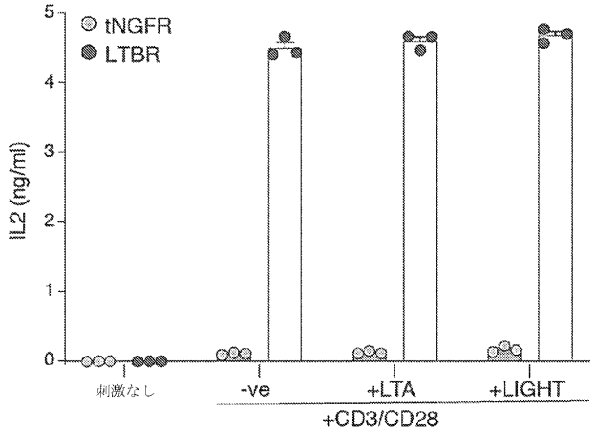

【図１０Ｌ】



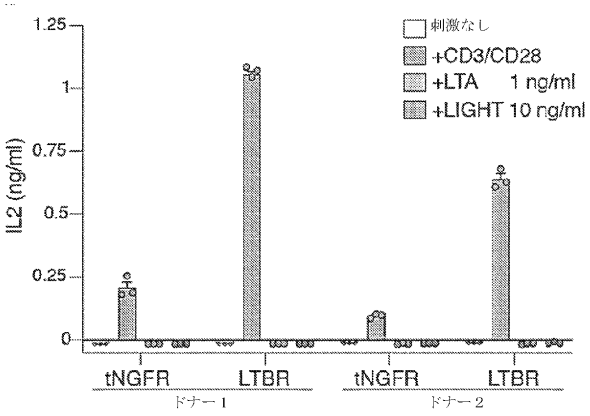

【図１０Ｍ】



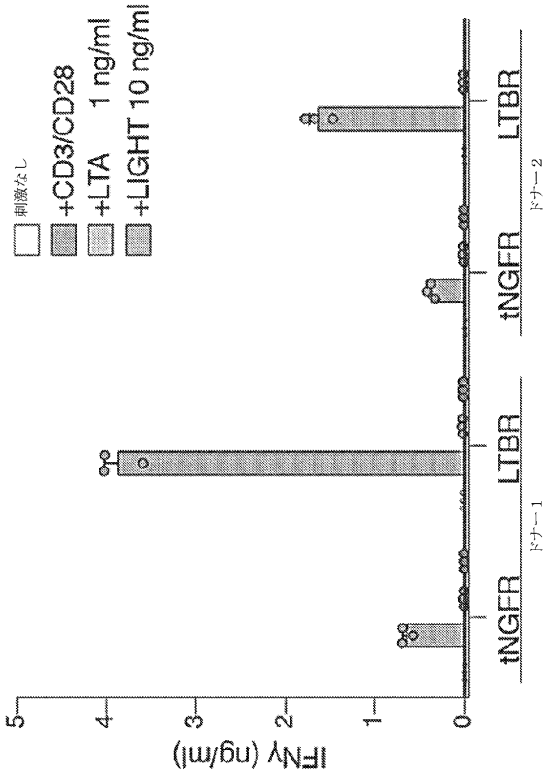
【図１１Ａ】



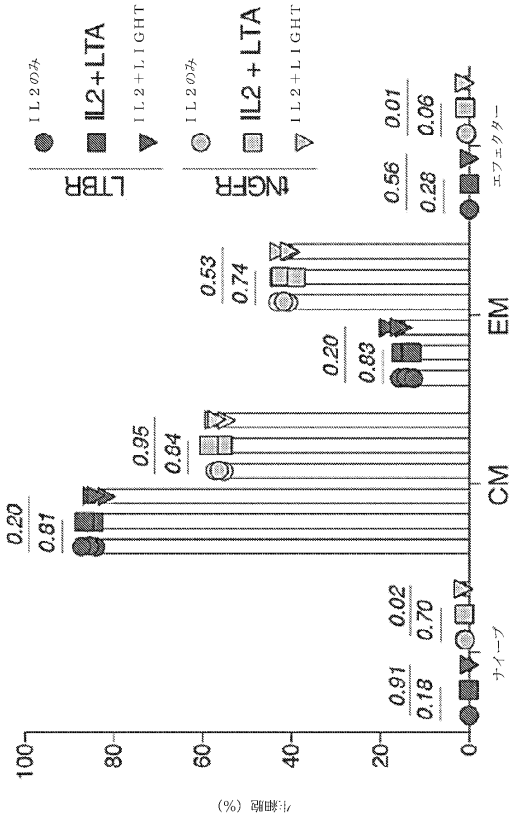

【図１１Ｂ】



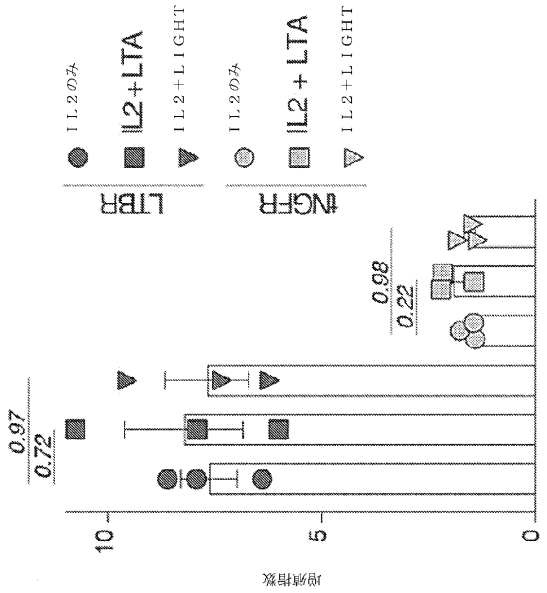

【図１１Ｃ】



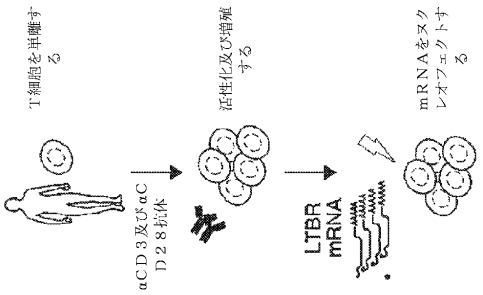

【図１１Ｄ】



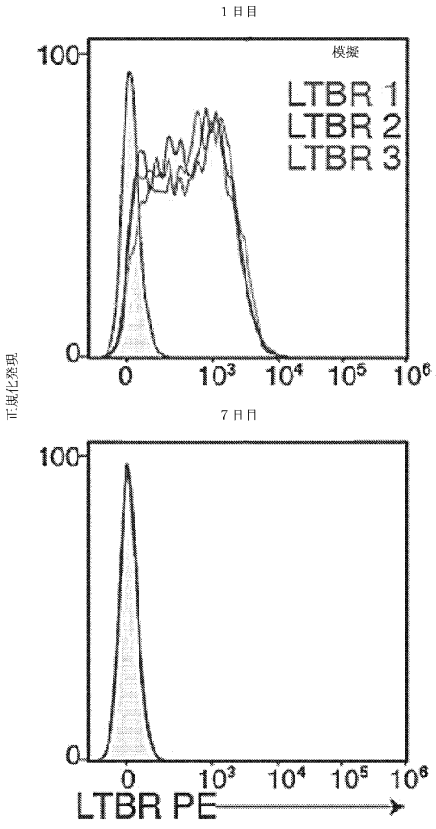
【図１１Ｅ】



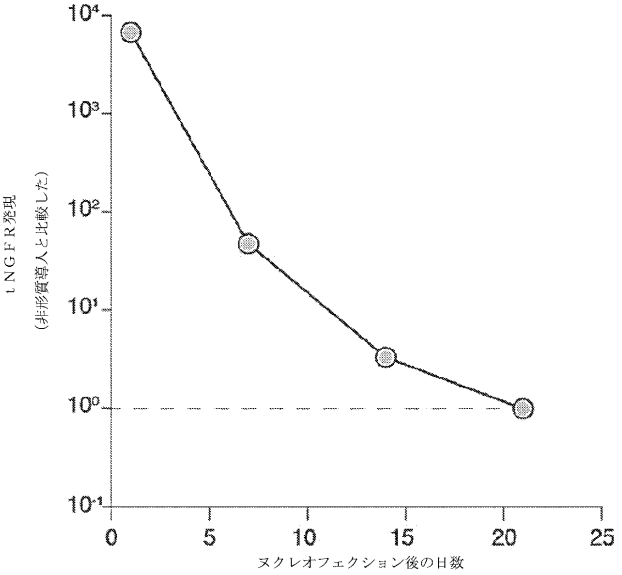

【図１１Ｆ】



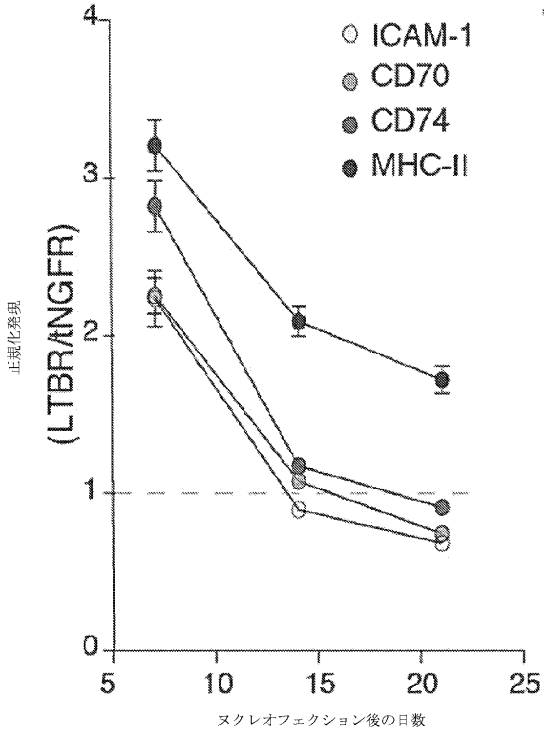

【図１１Ｇ】



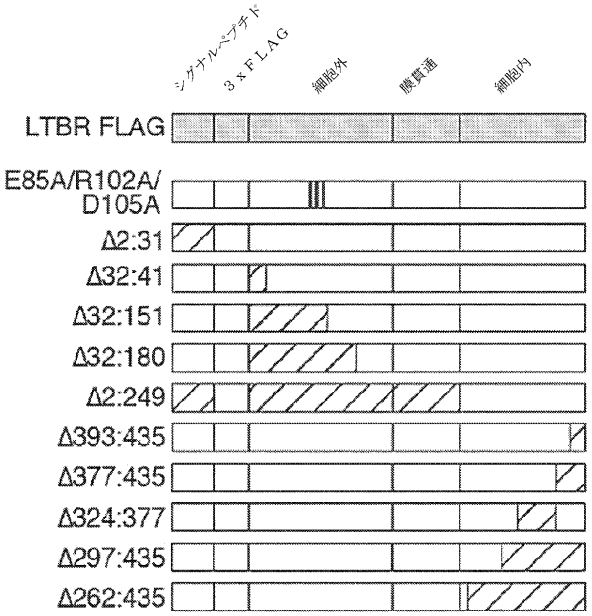

【図１１Ｈ】



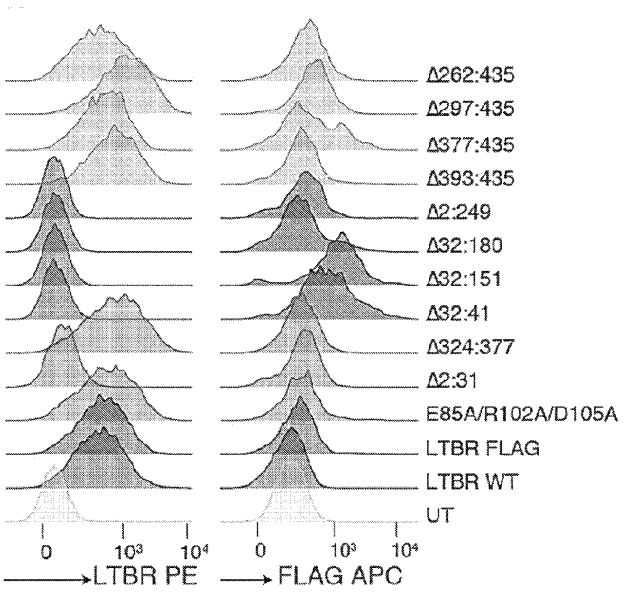
【図１１Ｉ】



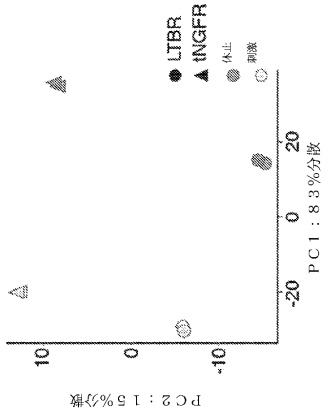

【図１１Ｊ】



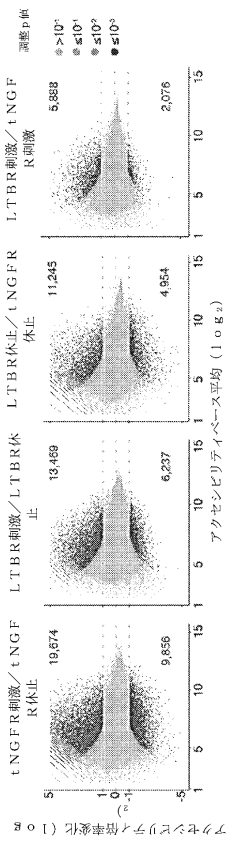

【図１１Ｋ】



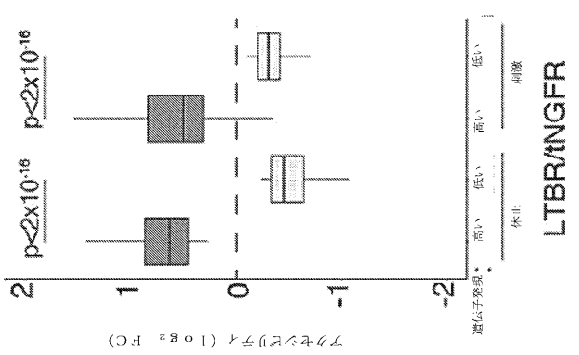

【図１２Ａ】



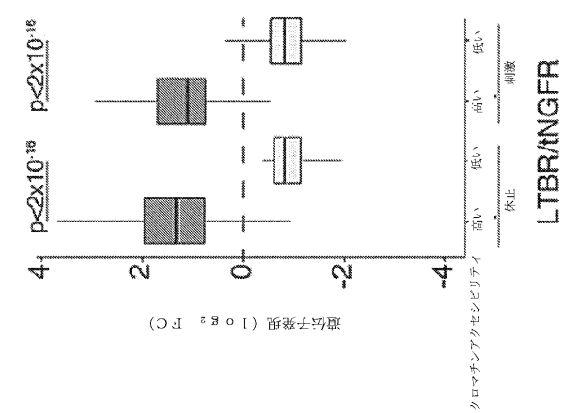
【図１２Ｂ】



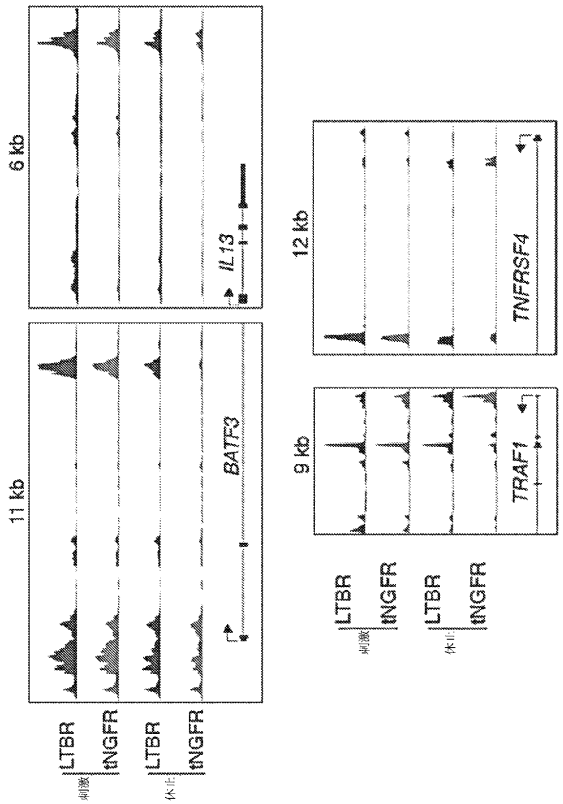

【図１２Ｃ】



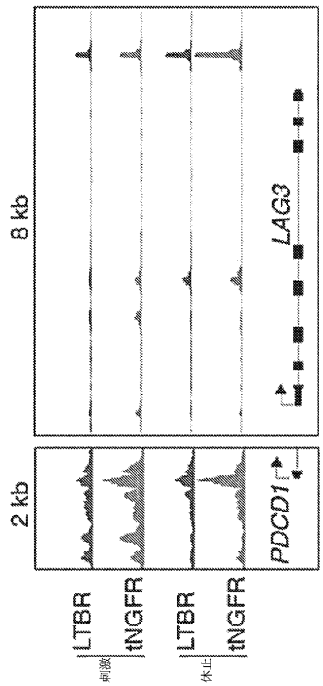

【図１２Ｄ】



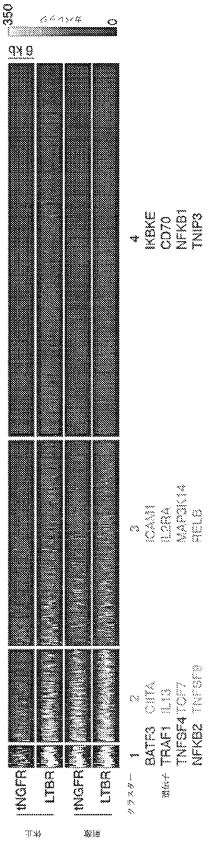

【図１２Ｅ】



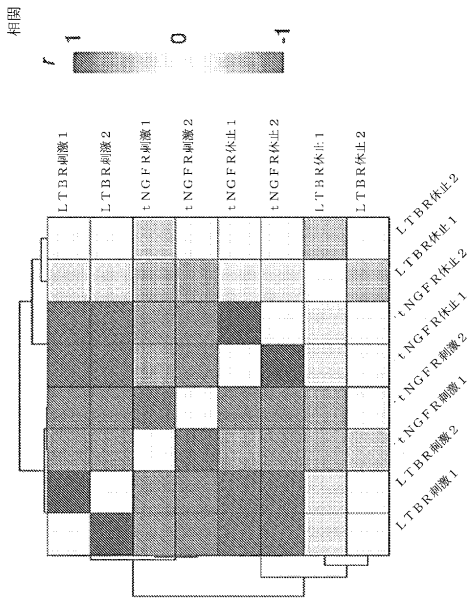
【図１２Ｆ】



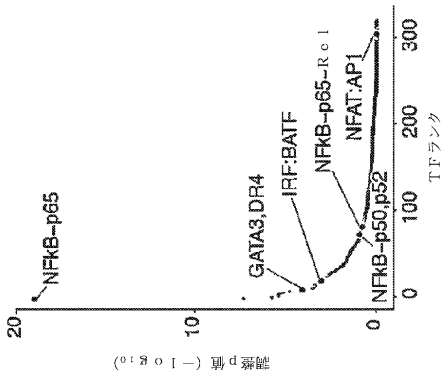

【図１２Ｇ】



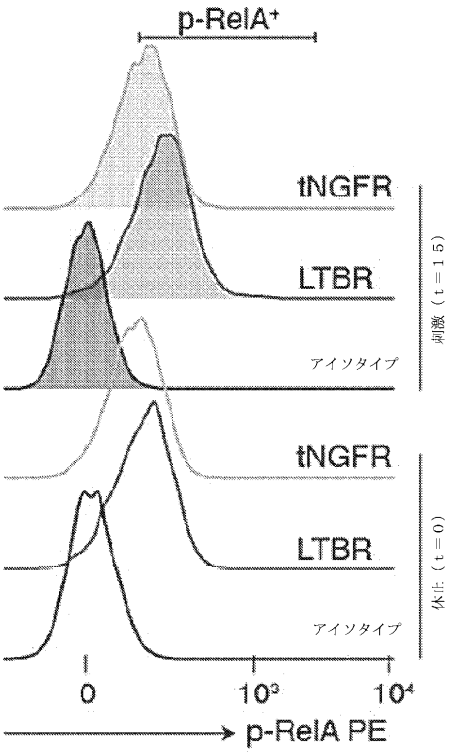

【図１２Ｈ】



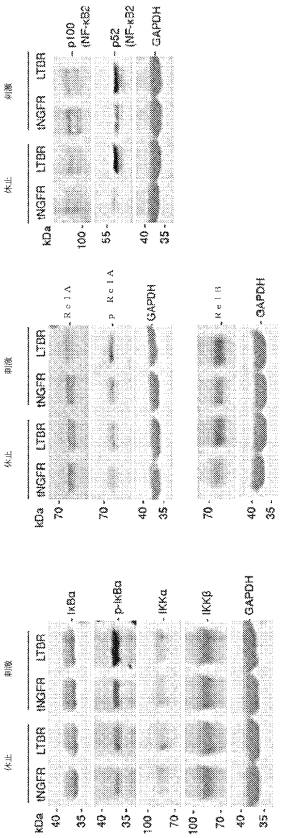

【図１２Ｉ】



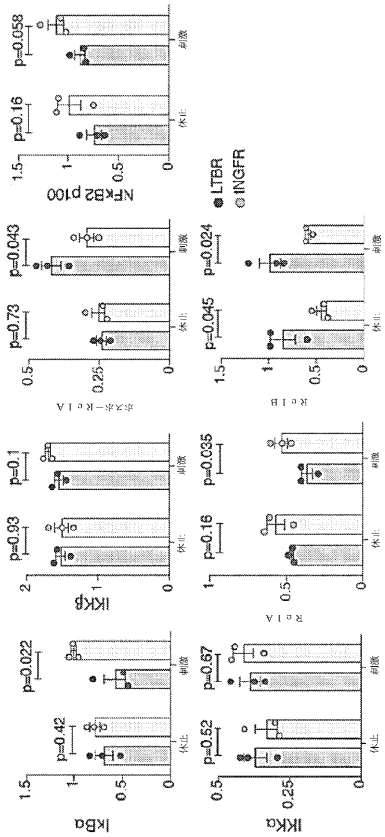
【図１３Ａ】



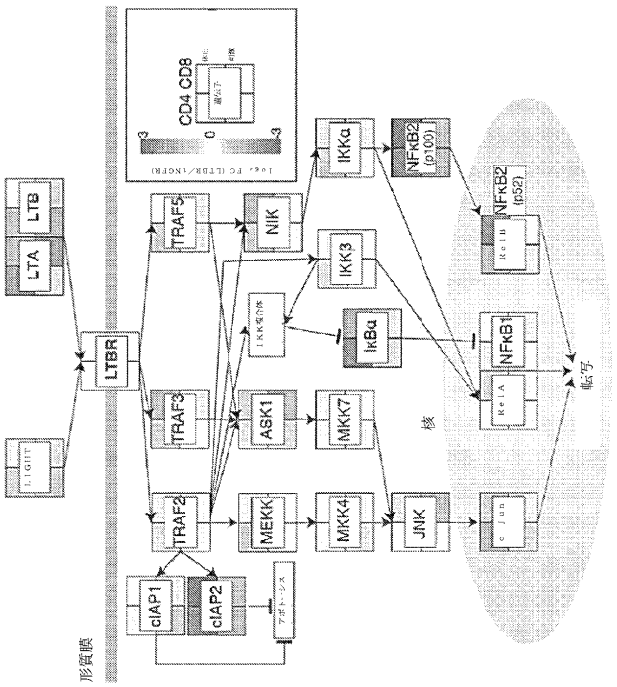

【図１３Ｂ】



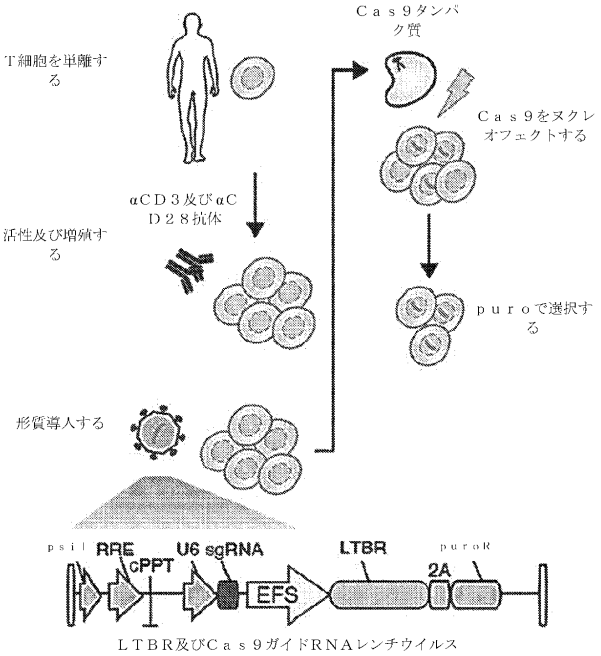

【図１３Ｃ】




【図１３Ｄ】

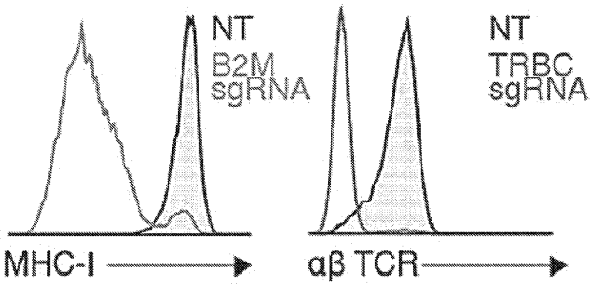


【図１３Ｅ】

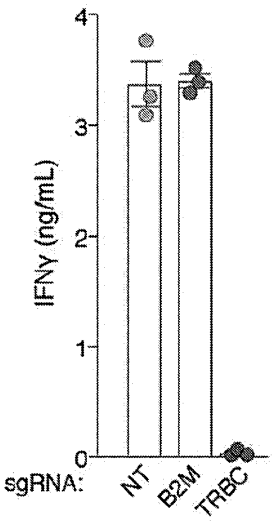



ＬＴＢＲ及びＣａｓ９ガイドＲＮＡレンチウイルス

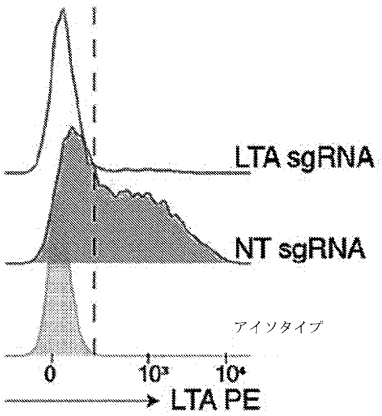
【図１３Ｆ】



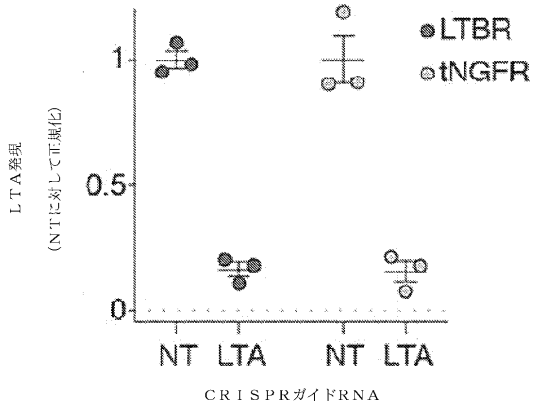

【図１３Ｇ】



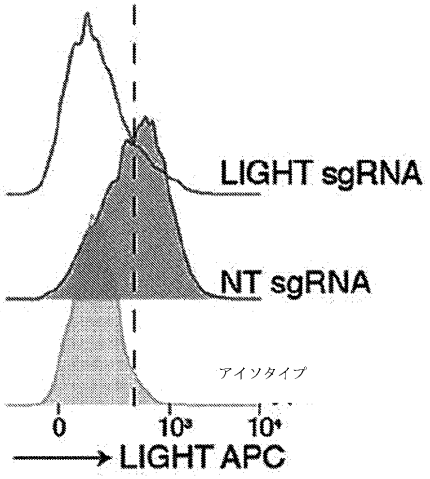

【図１３Ｈ】



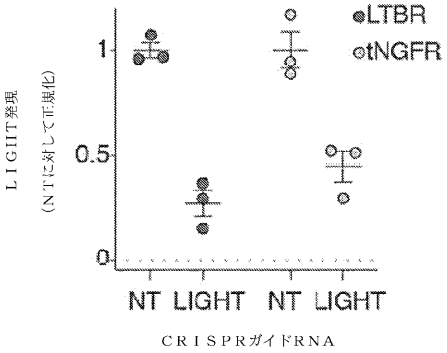
【図１３Ｉ】



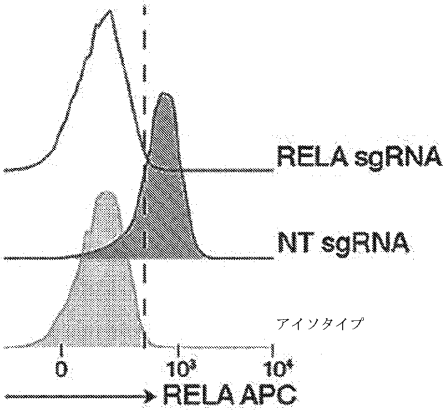

【図１３Ｊ】



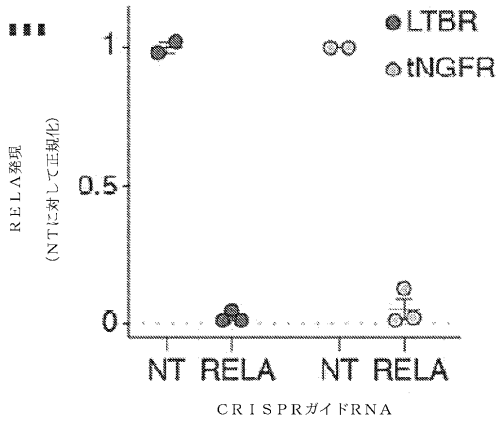

【図１３Ｋ】



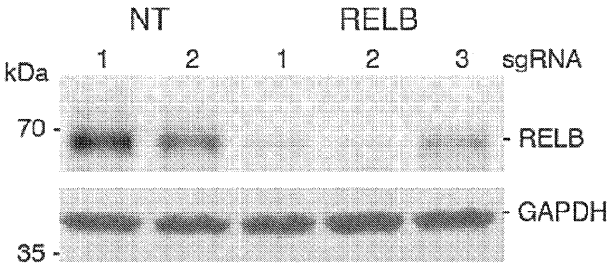

【図１３Ｌ】



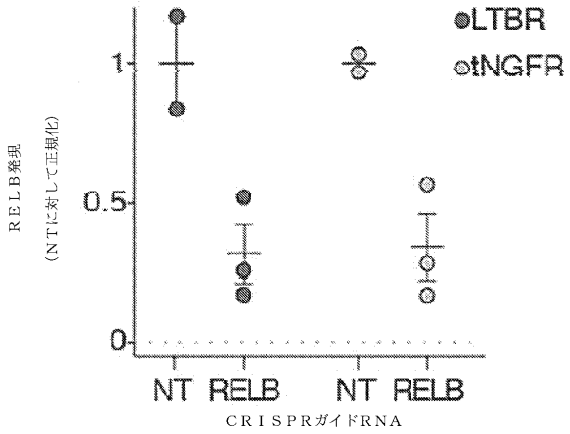
【図１３Ｍ】



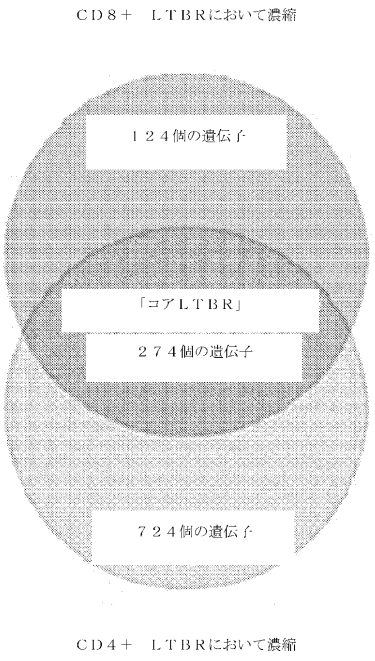

【図１３Ｎ】



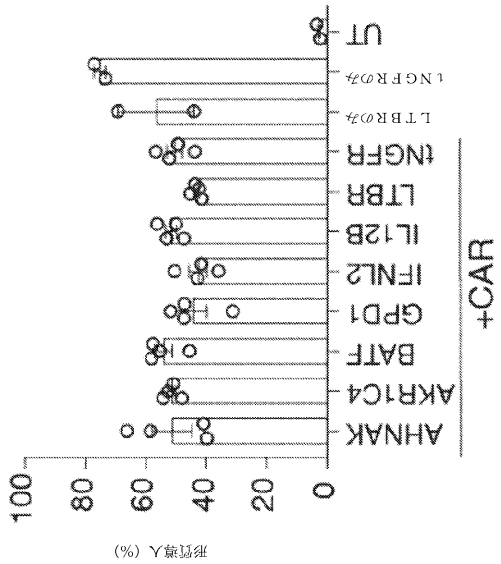

【図１３Ｏ】



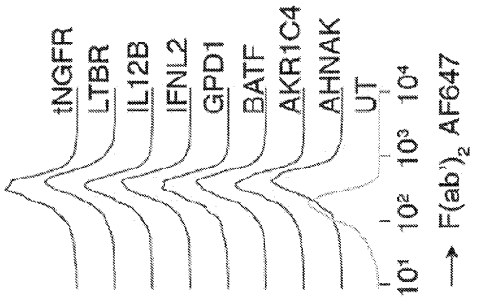

【図１３Ｐ】



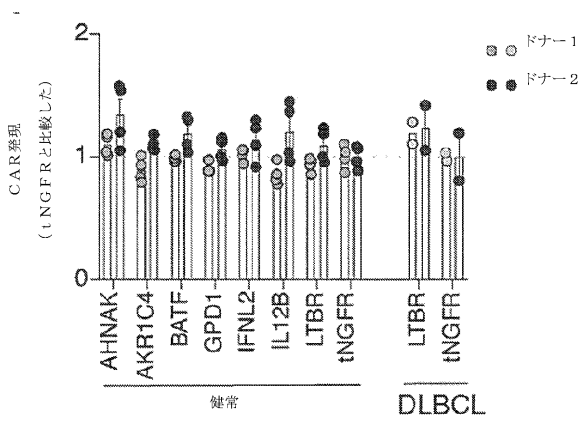
【図１４Ａ】



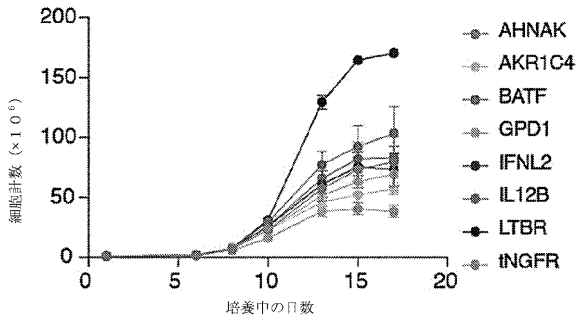

【図１４Ｂ】



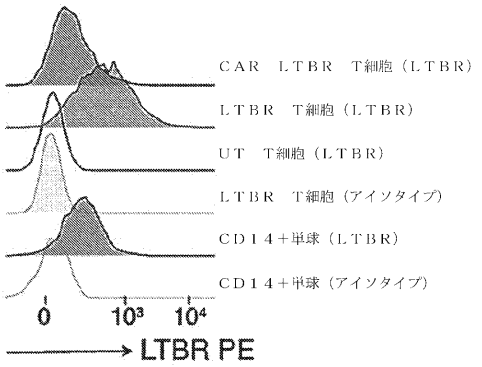

【図１４Ｃ】



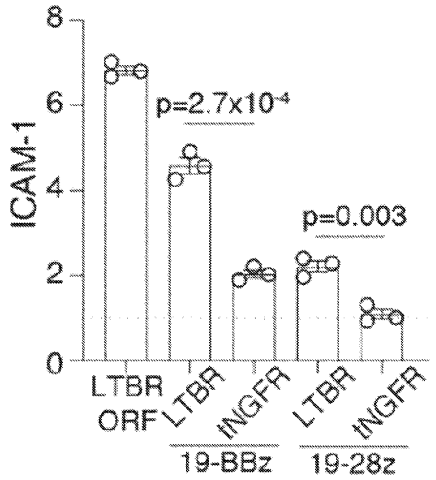

【図１４Ｄ】



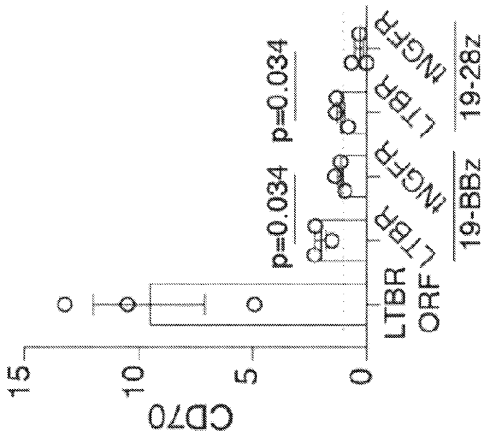
【図１４Ｅ】



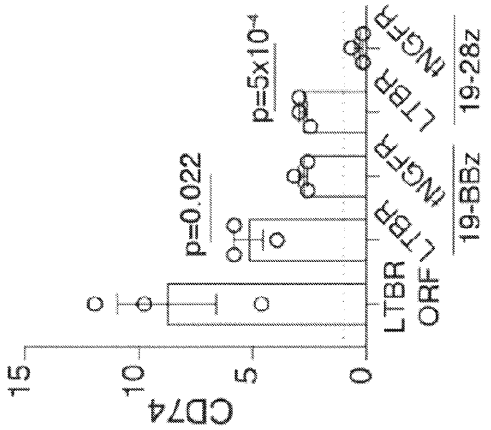

【図１４Ｆ】



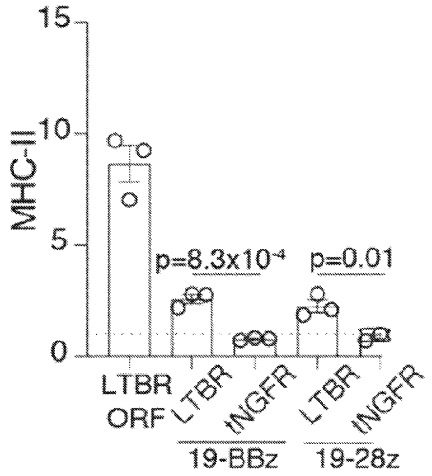

【図１４Ｇ】



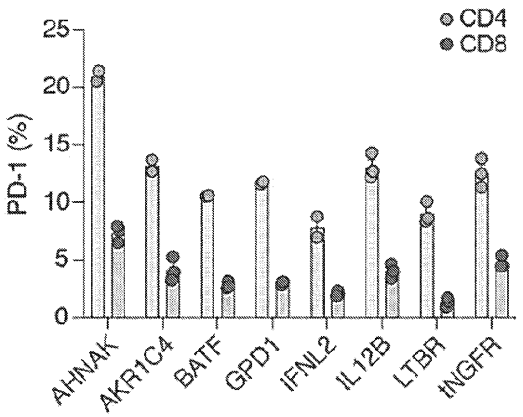

【図１４Ｈ】



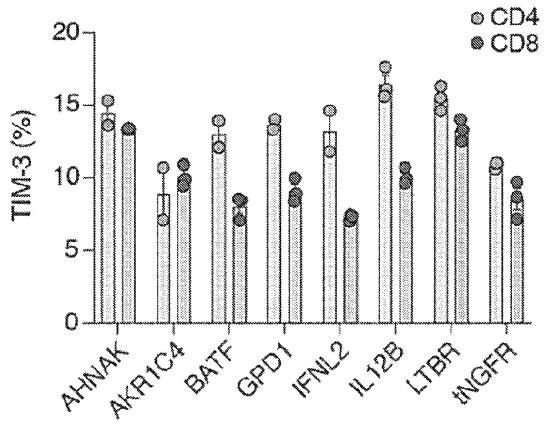
【図１４Ｉ】



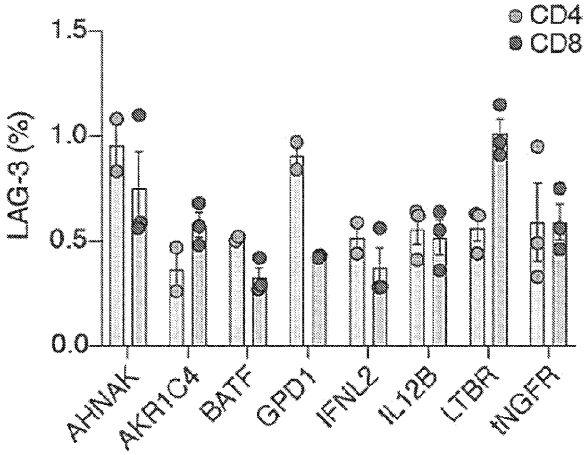

【図１４Ｊ】



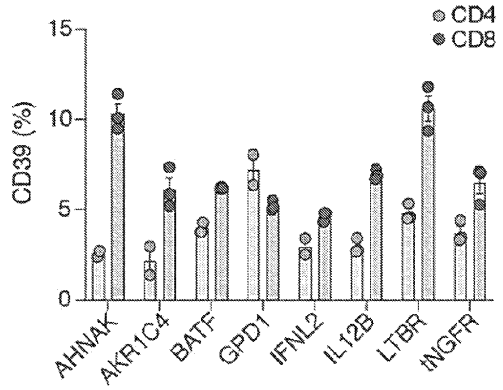

【図１４Ｋ】



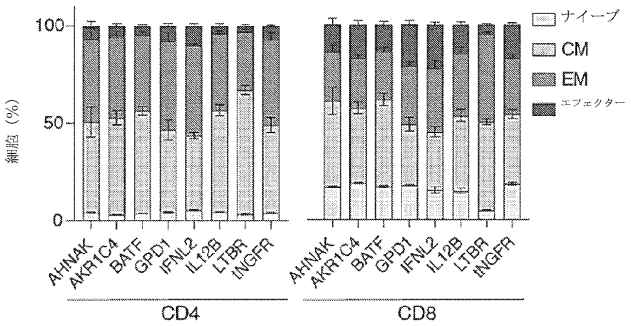

【図１４Ｌ】



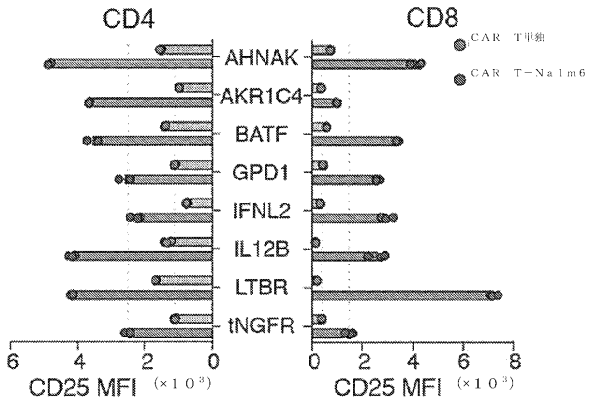
【図１４Ｍ】



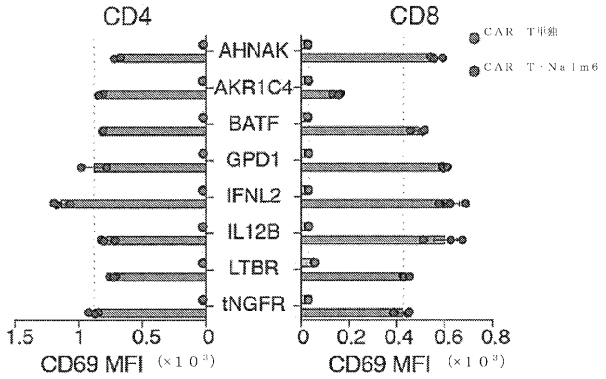

【図１４Ｎ】



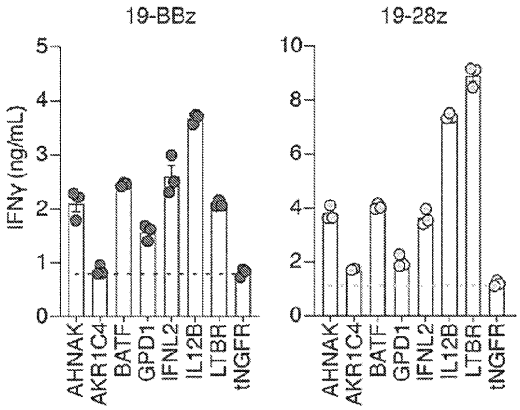

【図１４Ｏ】



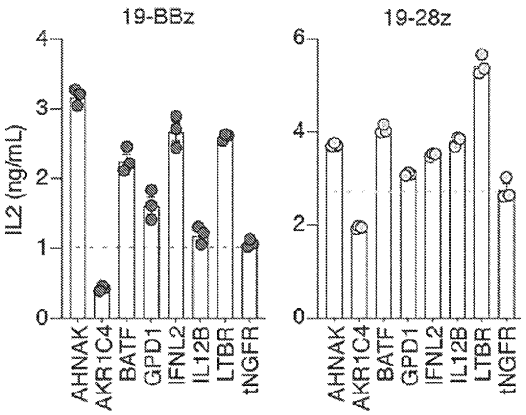

【図１４Ｐ】



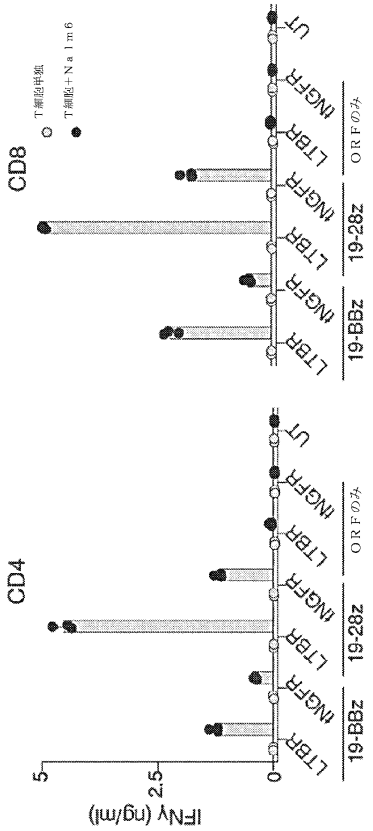
【図１５Ａ】



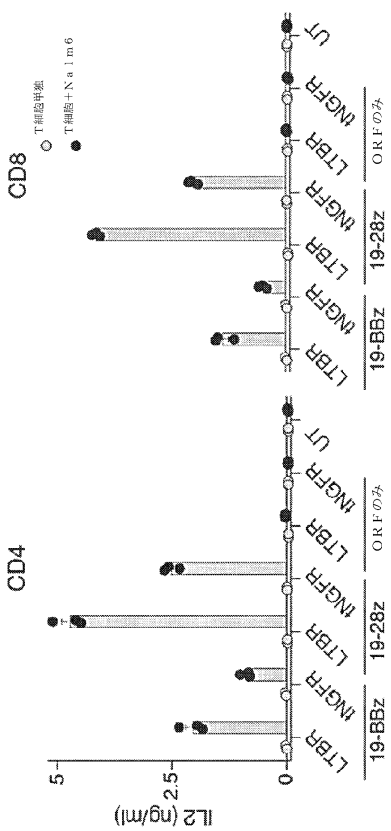

【図１５Ｂ】



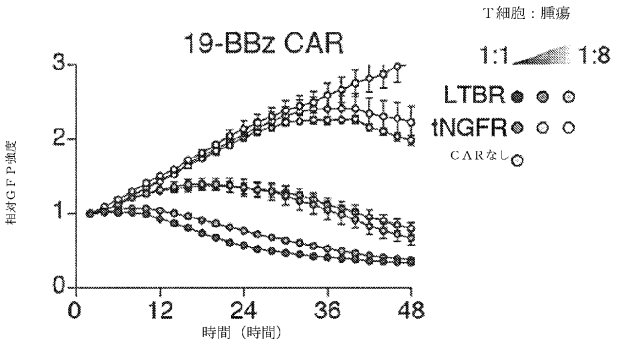

【図１５Ｃ】



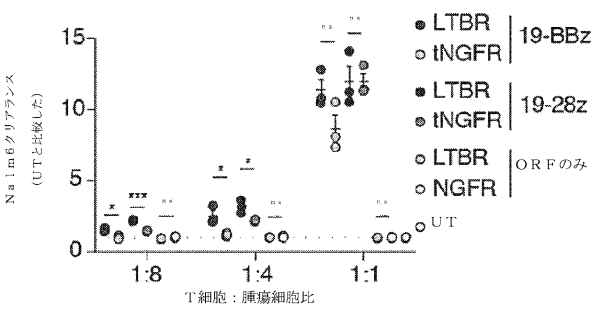

【図１５Ｄ】



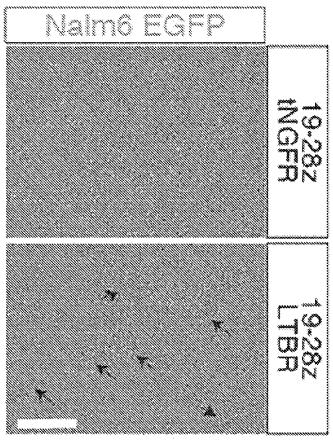
【図１５Ｅ】



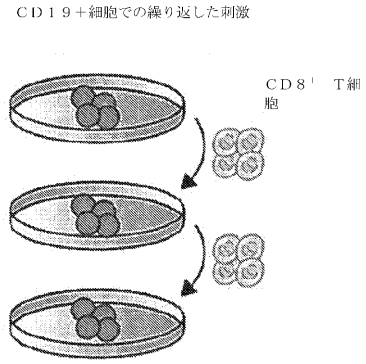

【図１５Ｆ】



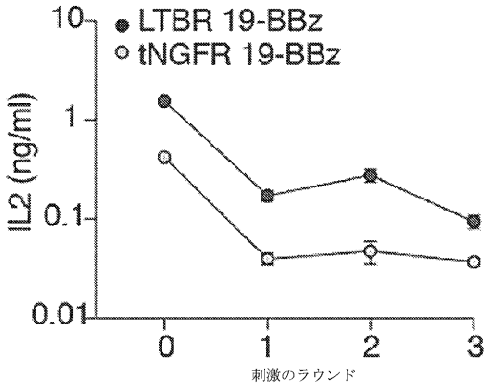

【図１５Ｇ】



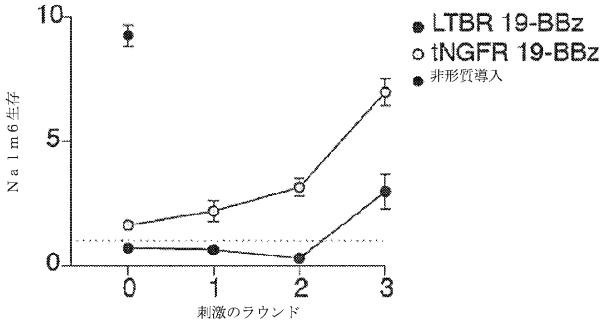

【図１５Ｈ】



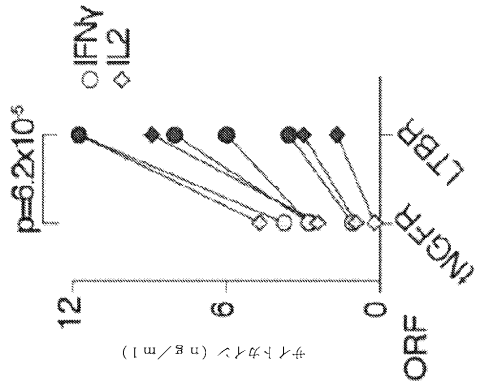

【図１５Ｉ】



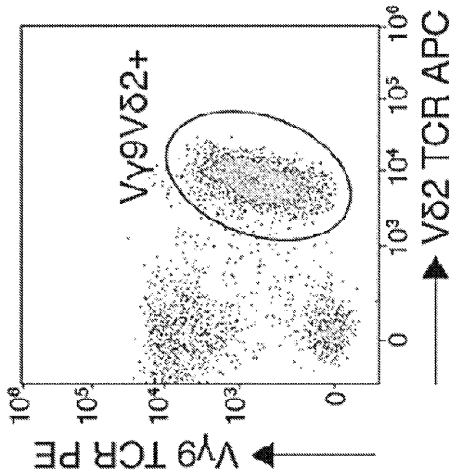

【図１５Ｊ】



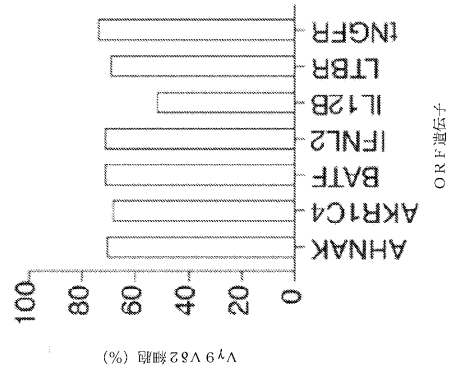
【図１５Ｋ】



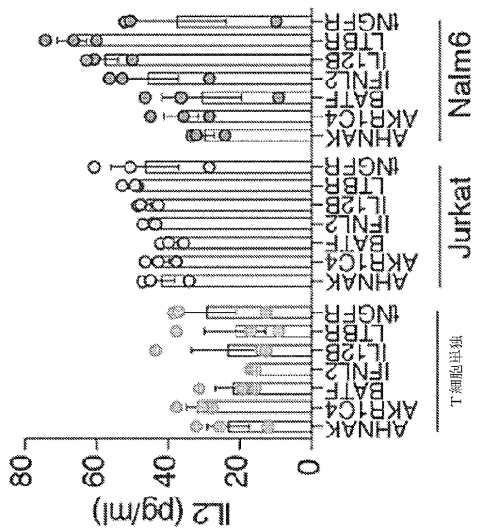

【図１５Ｌ】



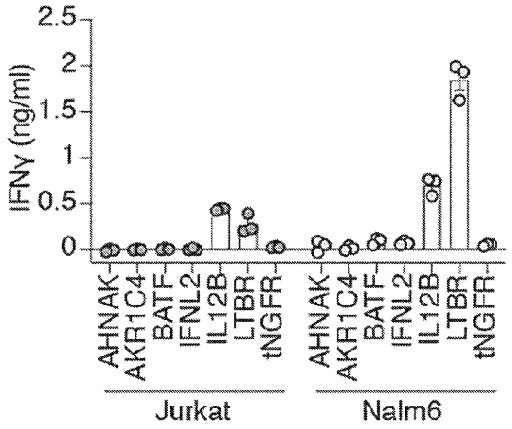

【図１５Ｍ】



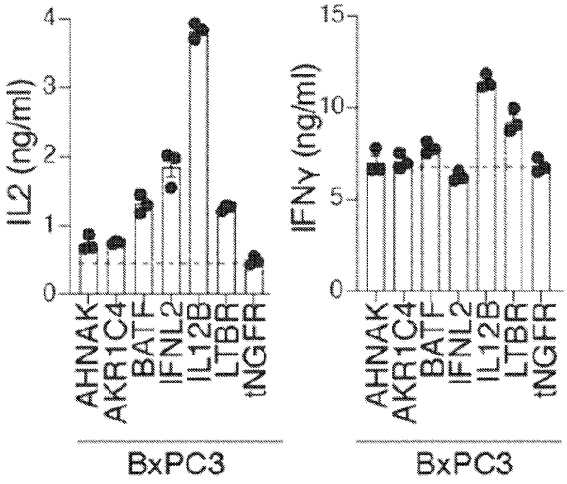

【図１５Ｎ】



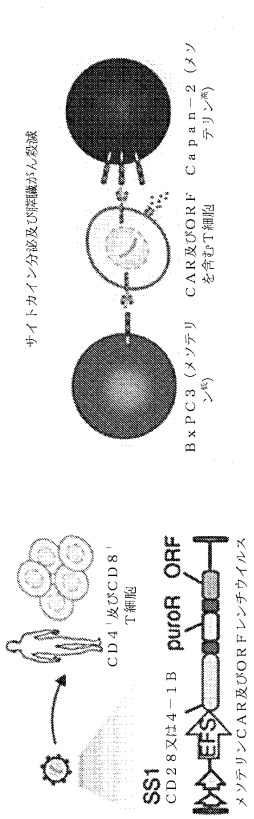
【図１５Ｏ】



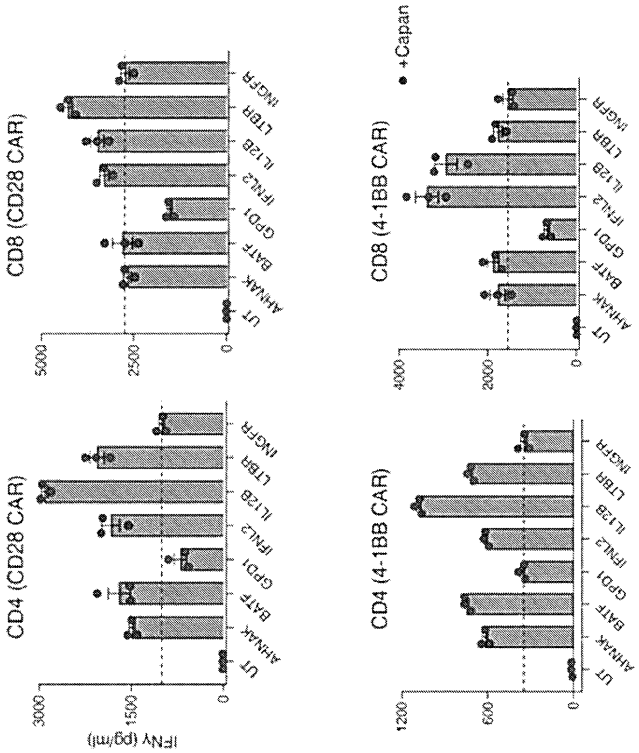

【図１５Ｐ】



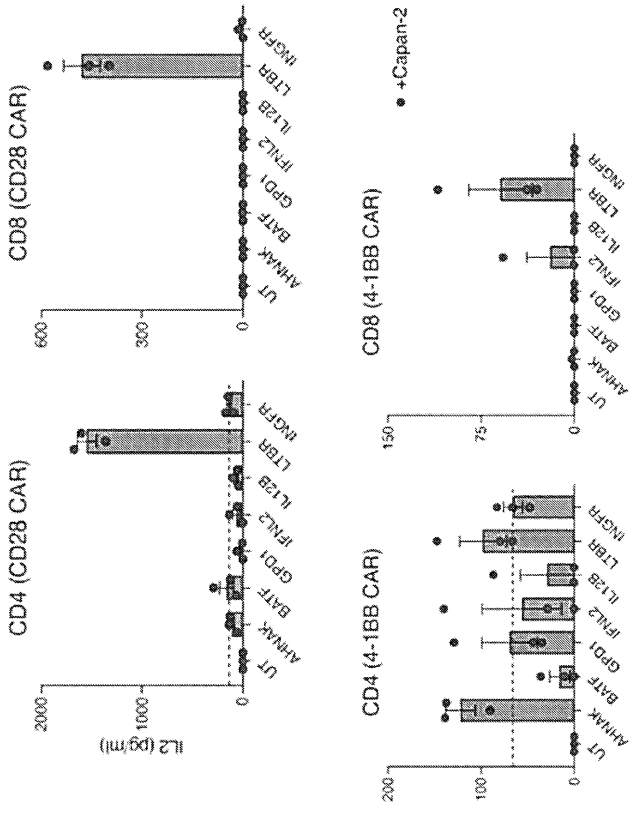

【図１６Ａ】



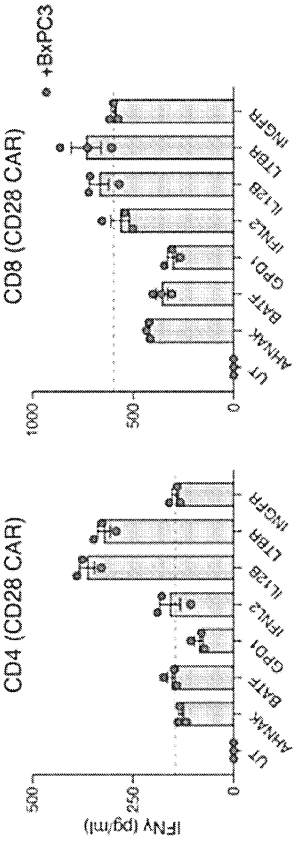

【図１６Ｂ】



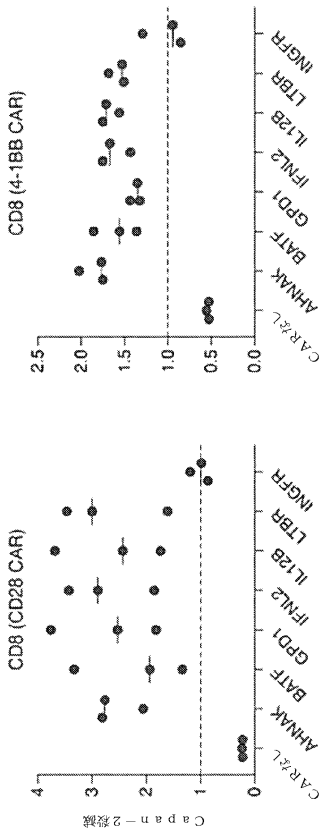
【図１６Ｃ】



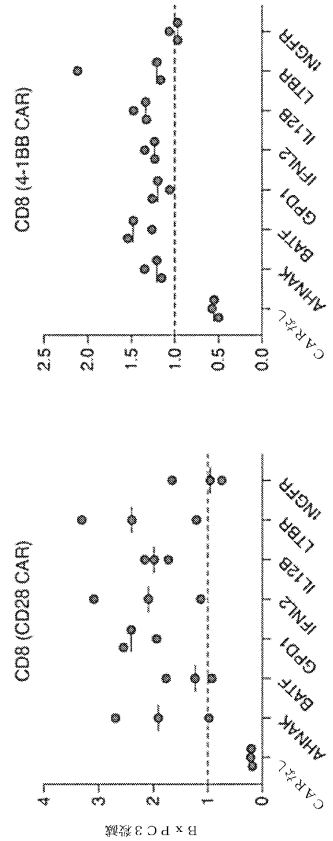

【図１６Ｄ】



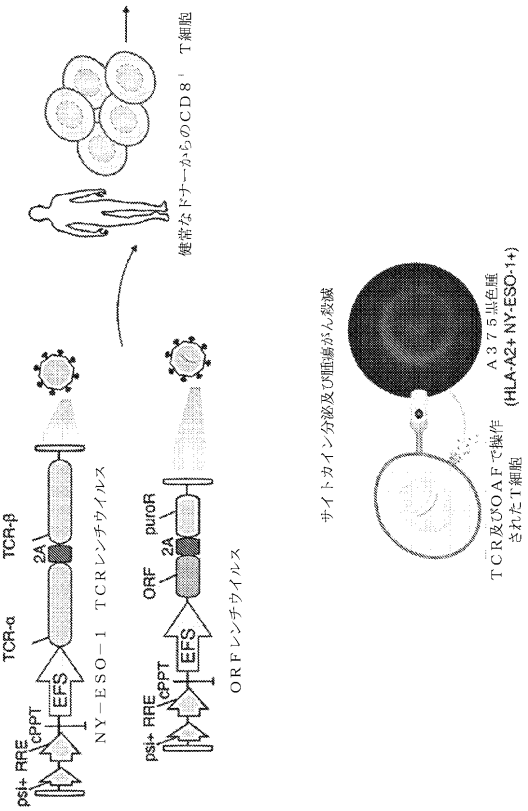

【図１６Ｅ】



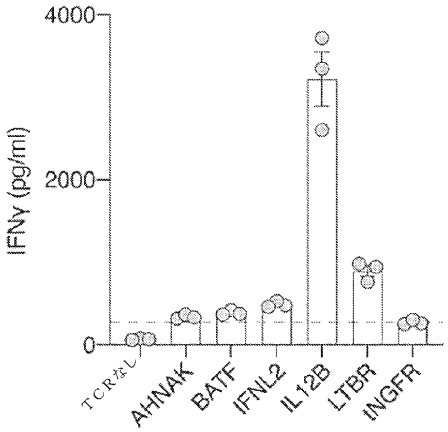

【図１６Ｆ】



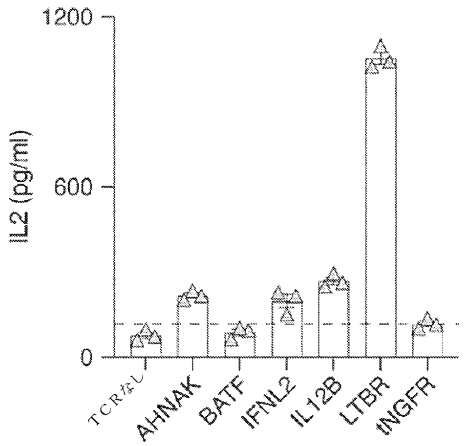
【図１７Ａ】



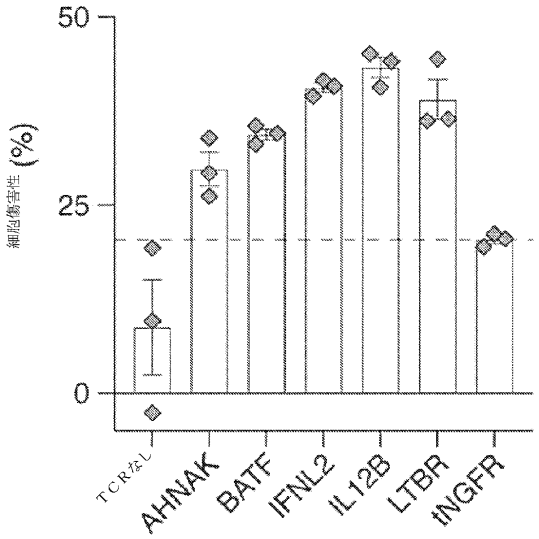

【図１７Ｂ】




【図１７Ｃ】




【図１７Ｄ】



【図１８Ａ】

ＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑでのＯＲＦ捕捉

ＯＲＦ捕捉は、３つのステップで行われる：

ステップ：

1. 逆転写及び鋳型切替－１０Ｘビーズ（併用）上でトランスクリプトーム及びＯＲＦの捕捉すること
2. トランスクリプトーム及びＯＲＦ増幅（併用）
3. トランスクリプトーム及びＯＲＦの増幅（別個）
   - ステップ２の出力を２つのアリコートに分割し、各々をトランスクリプトーム／ＯＲＦに使用する：
     - アリコート１（トランスクリプトームｃＤＮＡ）は、遺伝子発現ライブラリのために（１０×プロトコルに従って）直接
     - アリコート２（ＯＲＦ）は、ＤＮＡプールからＯＲＦを特異的に増幅するために更に２つのＰＣＲを受ける（プールのほとんどはトランスクリプトームであるため、ＯＲＦを特異的に促進／増幅するために二段階ＰＣＲが必要であることに留意されたい）

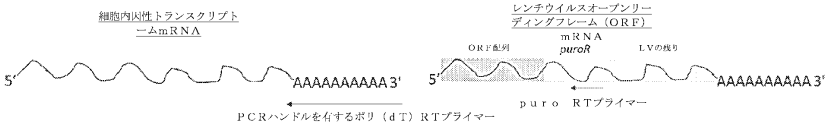
ＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑの異なるバージョンを試し、異なる収率を得た。最適化されたバージョン（「バージョン３」）は、最良のデータをもたらした。

概略図に加えて、バージョン１～３間の試薬の違いを要約した表、及びプライマー配列への特異的な変化を詳述した別の表を提示する。全てのバージョンについてステップ３（「トランスクリプトーム及びＯＲＦの増幅」）で使用されるＰＣＲプロトコルも提供する。

【図１８Ｂ】

ＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑでの１０ｘビーズ上でのＯＲＦの概要及び捕捉－ステップ１及び２

1. 逆転写及び鋳型切替－１０Ｘビーズ上でのトランスクリプトーム及びＯＲＦの捕捉




- 転写物の５’末端は、鋳型切替によって１０Ｘビーズ上に捕捉される（１０ｘ　Ｇｅｎｏｍｉｃｓ　５’キット）
- 主なアイデア：レンチウイルス（ＯＲＦ）転写物は非常に長いため、逆転写及びビーズ捕捉は非効率であり、したがって、ＯＲＦの下流の定常配列に結合するプライマーが使用される
- ＯＲＦ捕捉を最適化するために、試験されたｐｕｒｏ　ＲＴ対ポリ（ｄＴ）ＲＴプライマーの複数の比を試験した：１：１０（バージョン１）、１：３及び１：１（バージョン２及びバージョン３）
  - 初期（逆転写、ＲＴ）ステップでは、ポリ（ｄＴ）ＲＴプライマーを、ｐｕｒｏ　ＲＴプライマー（ＯＲＦを捕捉する）及びポリ（ｄＴ）ＲＴプライマー（細胞トランスクリプトームを捕捉する）の混合に置換する

2. トランスクリプトーム及びＯＲＦ増幅（併用）

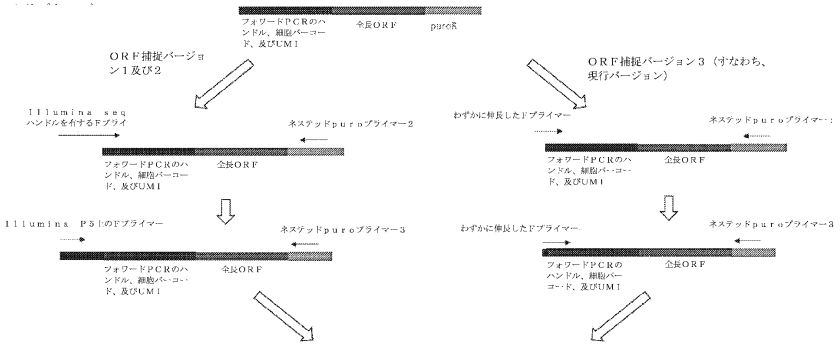
- １０Ｘビーズ上に捕捉されたｃＤＮＡを、定常フォワードプライマー及びリバースプライマー（一方はポリ（ｄＴ）プライマーの末端に付加されたハンドルを使用し、他方はｐｕｒｏＲ内にネストされる）を使用して（量を増やすために）増幅させる

【図１８Ｃ】

ＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑでの１０ｘビーズ上でのＯＲＦの概要及び捕捉－ステップ３

3. トランスクリプトーム及びＯＲＦの増幅（別個）

ステップ２から２つのアリコートをとること：１つは、遺伝子発現ライブラリ（トランスクリプトーム）のために直接処理され、１つは、ＤＮＡプールからＯＲＦを特異的に増幅するための２つの更なるＰＣＲに供される（プールのほとんど＝トランス



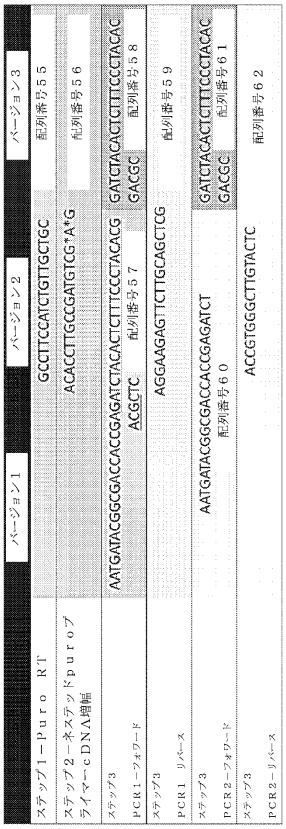

【図１８Ｄ】

ＲＴプライマースパイクイン及びＰＣＲ戦略

ＯｖｅｒＣＩＴＥ－ｓｅｑバージョン番号

| | バージョン１ | バージョン２ | バージョン３ |
|---|---|---|---|
| Ｐｕｒｏ　ＲＴ対ポリ（ｄＴ）ＲＴ | 1:10 | | １：１又は１：３ |
| Ｐｕｒｏ　ＲＴプライマー最終濃度 | 0.18 uM | | ０．９ｕＭ（１：１）又は０．５ｕＭ（１：３） |
| ポリ（ｄＴ）ＲＴプライマー最終濃度 | 1.8 uM | | ０．９ｕＭ（１：１）又は１．４ｕＭ（１：３） |
| | | | |
| ＯＲＦ増幅ステップ３のためのプライマー | ステップ３のＰＣＲのための２つの異なるフォワードプライマー | ステップ３のＰＣＲのための２つの異なるフォワードプライマー | バージョン１又はバージョン２とは異なるフォワードプライマー配列．．．．<br><br>．．．．しかし同じフォワードプライマーが両方のステップ３のＰＣＲで使用される |

【図１８Ｅ】




ステップ１及び２の反応は、トランスクリプトーム（１０ｘ５’プロトコル）と同じ方法で行われ、ＯＲＦライブラリは、まだ分離されていない（１つのチューブ内の全て－ＯＲＦ及びトランスクリプトーム）。

【図１８Ｆ】

各バージョンのＯＲＦ増幅（ステップ３）のためのＰＣＲプロトコル

ステップ３は、ＯＲＦ及びトランスクリプトームを分離する。

ＰＣＲプロトコル（Ｖ１、Ｖ２、Ｖ３について同じ－唯一の違いはプライマー配列にある）：

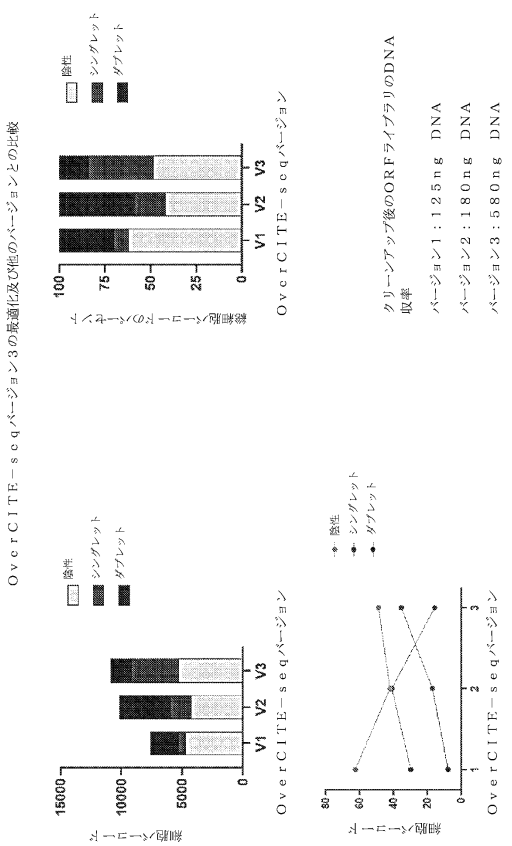
**PCR1:**
組成：５０ｎｇ　ｃＤＮＡ（ステップ２）、２０ｕｌ　５Ｘ　Ｑ５緩衝液、２ｕｌ　１０ｍＭ　ｄＮＴＰ、４ｕｌ　１０ｕＭフォワードプライマー（ステップ３－ＰＣＲ１フォワード）、４ｕｌ　１０ｕＭリバースプライマー（ステップ３－ＰＣＲ１リバース）、１ｕｌ　Ｑ５ポリメラーゼ、ｄｄＨ２Ｏ　１００ｕｌまで

０．８Ｘ　ＳＰＲＩビーズを使用してＰＣＲ反応を精製し、３５ｕｌの水で溶出し、ＰＣＲ２に進む。

**PCR2:**
組成：３５ｕｌ溶出（ステップ３　ＰＣＲ１）、２０ｕｌ　５Ｘ　Ｑ５緩衝液、２ｕｌ　１０ｍＭ　ｄＮＴＰ、４ｕｌ　１０ｕＭフォワードプライマー（ステップ３－ＰＣＲ２フォワード）、４ｕｌ　１０ｕＭリバースプライマー（ステップ３－ＰＣＲ２リバース）、１ｕｌ　Ｑ５ポリメラーゼ、ｄｄＨ２Ｏ　１００ｕｌまで

ＰＣＲ反応を、０．８Ｘ　ＳＰＲＩビーズを使用して精製し、３５μｌの水で溶出し、ライブラリ構築に進む（１０Ｘトランスクリプトームライブラリ構築と同じ）。

【図１８Ｇ】




【図１９－１】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT03423992 | 再発悪性神経膠腫を有する患者のための腫瘍化キメラ抗原受容体Ｔ細胞免疫療法 | 神経膠腫｜脳の悪性神経膠腫｜再発腫瘍 | 生物学的：キメラ抗原受容体Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03423992 |
| NCT04650724 | ＢＣＭＡキメラ抗原受容体を標的とするＴ細胞注入の臨床試験 | 多発性骨髄腫 | 薬物：ＢＣＭＡキメラ抗原受容体を標的とするＴ細胞注入剤 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04650724 |
| NCT02644655 | 再発／難治性Ｂ細胞白血病の治療のためのＣＤ１９特異的キメラ抗原受容体で操作された自己Ｔ細胞を使用する免疫療法 | 再発Ｂ細胞腫瘍｜難治性Ｂ細胞腫瘍 | 生物学的：ＣＤ１９特異的キメラ抗原受容体 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02644655 |
| NCT04107142 | 再発又は難治性固形腫瘍のためのウロ／膵臓ＮＫＧ２ＤＬを標的とするキメラ抗体受容体修飾γδＴ細胞 | 結腸直腸がん｜トリプルネガティブ乳がん｜肉腫｜上咽頭がん｜前立腺がん｜胃がん | 生物学的：ＮＫＧ２ＤＬを標的とするキメラ抗原受容体修飾ガンマデルタＴ細胞の養子細胞移入 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04107142 |
| NCT03758417 | 再発又は難治性多発性骨髄腫を有する中国人患者におけるＢ細胞成熟抗原（ＢＣＭＡ）に対して指向されるキメラ抗原受容体Ｔ細胞（ＣＡＲ－Ｔ）療法であるＬＣＡＲ－Ｂ３８Ｍ　ＣＡＲ－Ｔ細胞の試験 | 多発性骨髄腫 | 生物学的：ＬＣＡＲ－Ｂ３８Ｍ　ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03758417 |
| NCT03874897 | 固形腫瘍におけるｃｌａｕｄｉｎ１８．２を標的とするキメラ抗原受容体Ｔ細胞。 | 進行性固形腫瘍 | 薬物：ＣＡＲ－ＣＬＤＮ１８．２　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03874897 |
| NCT03958987 | 再発／難治性成熟性リンパ腫又は急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）を有する患者におけるＢＣＯＮ１９、二重共刺激（４－１ＢＢ、ＣＤ３ζ）キメラ抗原受容体Ｔ細胞 | 再発非ホジキンリンパ腫｜再発成人ＡＬＬ｜再発小児ＡＬＬ | 生物学的：自己ＣＤ１９指向性キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03958987 |
| NCT03241940 | 再発又は難治性Ｂ細胞悪性腫瘍を有する小児及び若年成人におけるＣＤ１９／ＣＤ２２キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞の第Ｉ相用量漸増試験 | Ｂ急性リンパ芽球性白血病｜ＣＤ１９陽性｜微小残存病変｜フィラデルフィア染色体陰性｜再発成人急性リンパ芽球性白血病｜再発小児急性リンパ芽球性白血病｜難治性急性リンパ芽球性白血病 | 生物学的：キメラ抗原受容体Ｔ細胞療法｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：リン酸フルダラビン｜その他：実験室バイオマーカー分析｜その他：質困悪管理 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241940 |
| NCT02659943 | Ｂ細胞悪性腫瘍を治療するための完全ヒト抗ＣＤ１９キメラ抗原受容体を発現するＴ細胞。 | リンパ腫、Ｂ細胞｜リンパ腫、非ホジキン | 生物学的：抗分化抗原群１９（ＣＤ１９）－キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659943 |
| NCT03884751 | グリピカン－３を標的とするキメラ抗原受容体Ｔ細胞 | 肝細胞がん | 生物学的：ＣＡＲ－ＧＰＣ３　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03884751 |

【図１９－２】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT02442297 | ＨＥＲ２陽性ＣＮＳ腫瘍を有するⅢ患者のためのＨＥＲ２特異的キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現するＴ細胞 | 脳腫瘍、再発｜脳腫瘍、難治性 | 生物学的：ＨＥＲ２特異的Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02442297 |
| NCT03233854 | 再発／難治性Ｂ細胞悪性腫瘍患者を有する成人におけるＣＤ１９／ＣＤ２２キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞 | Ｂ急性リンパ芽球性白血病｜ＣＤ１９陽性｜慢性炎症に伴うびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、非特定型｜高齢者のエプスタインバーウイルス関連びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜微小残存病変｜フィラデルフィア染色体陽性｜再発びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜再発濾胞（飜転）大細胞型Ｂ細胞細胞リンパ腫｜難治性ぴまん性大細胞型Ｂ細胞細胞リンパ腫｜Ｔ細胞／組織球豊富型大細胞型Ｂ細胞リンパ腫 | 生物学的：キメラ抗原受容体Ｔ細胞療法｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン｜その他：実験室／バイオマーカー分析｜その他：質問票管理 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03233854 |
| NCT03434769 | 再発又は難治性非ホジキンリンパ腫のためのＣＤ１９キメラ抗原受容体Ｔ細胞 | 非ホジキンリンパ腫 | 薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン｜生物学的：ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03434769 |
| NCT04153799 | 進行性非小細胞肺がんを有するＥＧＦＲ陽性患者におけるＣＸＣＲ５改変ＥＧＦＲキメラ抗原受容体自己Ｔ細胞の試験 | 非小細胞肺がん | 生物学的：ＣＸＣＲ５改変ＥＧＦＲキメラ抗原受容体ＢＣＭＡ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04153799 |
| NCT03118180 | Ｂ細胞リンパ腫のためのＣＤ１９標的化キメラ抗原受容体Ｔ細胞 | リンパ腫 | 生物学的：ＣＤ１９標的化キメラ抗原受容体Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03118180 |
| NCT04858338 | 血液悪性腫瘍のためのキメラ抗原受容体療法及び放射線療法後の転帰 | 造血器及びリンパ性組織腫瘍 | その他：データ評価｜その他：電子医療記録 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04858338 |
| NCT02932834 | ＣＤ１９＋Ｂ細胞リンパ腫のための治療における抗ＣＤ１９：ＴＣＳＥキメラ抗原受容体－Ｔ細胞 | リンパ腫、Ｂ細胞 | 生物学的：ＩＬ－２細胞処理ＣＤ１９細胞｜生物学的：ＩＬ－７／ＩＬ－１５刺激処理ＣＤ１９細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02932834 |
| NCT04480788 | 増加用量及び非盲検試験でのｒ／ｒ　ＣＤ７陽性血リンパ系悪性腫瘍の治療におけるＣＤ７－ＣＡＲＴ | Ｔリンパ芽球性白血病／リンパ腫｜髄外性ＮＫ－Ｔ細胞リンパ腫、鼻型｜皮膚性Ｔ細胞リンパ腫｜移植関連Ｔ細胞リンパ腫｜未分化大細胞型リンパ腫、ＡＬＫ陰性｜Ｔ細胞リンパ芽球性白血病 | 生物学的：ＣＤ７キメラ抗原受容体を標的とするＴ細胞治療 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04480788 |
| NCT02349698 | ＣＤ１９陽性悪性Ｂ細胞由来白血病及びリンパ腫を標的とするＣＡＲ　Ｔ細胞の臨床研究 | 白血病｜リンパ腫 | 生物学的：ＣＤ１９を標的とするキメラ抗原受容体改変Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349698 |

【図１９－３】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT04205838 | 再発又は難治性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫を有する患者における重度キメラ抗原受容体Ｔ細胞関連毒性症候群を予防することにおけるアナキンラ | びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、非特定型｜高悪性度Ｂ細胞リンパ腫｜進行性疾患｜再発びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜再発高悪性度Ｂ細胞リンパ腫｜再発原発性縦隔（胸腺）大細胞型Ｂ細胞縦細胞リンパ腫｜再発形質転換濾胞性リンパ腫～びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜難治性原発性縦隔（胸腺）大細胞型Ｂ細胞縦細胞リンパ腫｜難治性形質転換濾胞性リンパ腫～びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫 | 生物学的：アナキンラ｜生物学的：アキシカブタゲンシロルユーセル｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン｜薬物：リンパ節フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04205838 |
| NCT04140154 | 白血病小児を治療する遺伝子ＣＡＲ－Ｔ細胞の試験 | 急性リンパ芽球性白血病｜急性リンパ芽球性白血病、再発｜難治性急性リンパ性白血病 | 生物学的：キメラ抗原受容体Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04340154 |
| NCT03624686 | 難治性Ｂ細胞悪性腫瘍のための臨床グレード抗ＣＤ１９キメラ抗原受容体Ｔ細胞の産生 | 白血病 | その他：末梢血 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624686 |
| NCT04870853 | 標準治療キメラ抗原受容体Ｔ細胞療法で治療された再発又は難治性悪性Ｂ細胞リンパ腫を有する成人患者間での心血管事象 | 再発侵襲性Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫｜再発びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜再発高悪性度Ｂ細胞リンパ腫｜再発原発性縦隔（胸腺）大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜難治性濾胞性リンパ腫～びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜難治性悪性度Ｂ細胞リンパ腫｜難治性原発性縦隔（胸腺）大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜難治性形質転換濾胞性リンパ腫～びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫 | その他：電子健康記録再調査 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04870853 |
| NCT04864821 | ＣＤ２７５陽性進行性固形腫瘍を有する患者におけるＣＤ２７５標的化自己キメラ抗原受容体Ｔ細胞注入の臨床試験 | 骨肉腫｜神経芽腫｜胃がん｜肺がん | 薬物：ＣＤ２７６を標的とするＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04864821 |
| NCT04279470 | がん又は血液疾患の治療のためのキメラ抗原受容体Ｔ細胞及び細胞療法：有害事象の報告の評価 | 薬物有害反応｜がん | 薬物：ＣＡＲ　Ｔ細胞及び細胞療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04279470 |
| NCT03291444 | 再発／難治性白血病／ＭＤＳにおけるペプチド特異的樹状細胞と組み合わされたＣＡＲ－Ｔ細胞 | 白血病、急性リンパ球性（ＡＬＬ）｜白血病、急性骨髄性（ＡＭＬ）｜骨髄異形成症候群 | 生物学的：キメラ抗原受容体Ｔ細胞｜生物学的：ペプチド特異的樹状細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03291444 |
| NCT04082910 | キメラ抗原受容体Ｔ細胞で治療された患者におけるサイトカイン放出症候群の治療のためのメトプロロール | 固形腫瘍｜血液悪性腫瘍 | 薬物：メトプロロール｜薬物：抗ＴＮＦα抗体 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04082910 |

【図１９－４】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT02959151 | 進行性肝臓悪性腫瘍における介入療法と組み合わされたキメラ抗原受容体Ｔ細胞の試験 | がん、肝細胞｜膵臓がん転移性｜結腸直腸がん転移性 | 薬物：ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959151 |
| NCT04189022 | キメラ抗原受容体Ｔ細胞を使用するＡＭＬ細胞免疫療法 | 急性骨髄性白血病 | その他：試料収集 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04189022 |
| NCT04049513 | ＥＮＡＢＬＥ（Ｂ細胞リンパ腫キメラ抗原受容体療法のためのＴｏｌｌ様受容体シグナル伝達の関与） | リンパ腫非ホジキンＢ細胞｜びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）｜原発性縦隔Ｂ細胞リンパ腫（ＰＭＢＣＬ）｜形質転換型濾胞性リンパ腫（ＴＦＬ）｜濾胞性リンパ腫（ＦＬ）｜マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ） | 生物学的：ＷＺＴＬ００２－１（１９２８Ｔ２ｚ　ＣＡＲ－Ｔ細胞）｜薬物：シクロホスファミド及びフルダラビンリンパ球除去化学療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04049513 |
| NCT03086954 | ＣＤ１９陽性リンパ腫のためのＣＡＲ－Ｔの免疫療法での有効性及び安全性を評価する試験 | リンパ腫 | 生物学的：キメラ抗原受容体Ｔ細胞免疫療法（ＣＡＲ－Ｔ） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03086954 |
| NCT03267173 | 膵臓がんの治療におけるＣＡＲ－Ｔの安全性及び有効性を評価する | 膵臓がん｜ＣＡＲ | 薬物：キメラ抗原受容体Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267173 |
| NCT01593696 | Ｂ細胞白血病又はリンパ腫を有する小児及び若年成人のための抗ＣＤ１９自血球 | ＡＬＬ｜Ｂ細胞リンパ腫｜白血病｜大細胞型リンパ腫｜非ホジキンリンパ腫 | 生物学的：抗ＣＤ１９－キメラ抗原受容体（ＣＡＲ） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01593696 |
| NCT04223765 | 再発／難治性カッパ＋非ホジキンリンパ腫及び慢性リンパ球性白血病／小リンパ球性リンパ腫のためのカッパ及びＣＤ２８ＣＡＲを共発現するカッパキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔリンパ球の試験。 | マントル細胞リンパ腫｜濾胞性リンパ腫｜脾性辺縁帯リンパ腫｜粘膜関連リンパ性組織の節外性辺縁帯リンパ腫｜顕性辺縁帯リンパ腫｜緩慢性非ホジキンリンパ腫 | 薬物：ＣＡＲ．ｋ．２８｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：ベンダムスチン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04223765 |
| NCT02742727 | ＣＤ７陽性白血病及びリンパ腫におけるＣＡＲ－ｐＮＫ細胞免疫療法 | 急性骨髄性白血病｜前駆Ｔ細胞リンパ芽球性白血病－リンパ腫｜Ｔ細胞前リンパ球性白血病｜Ｔ細胞大顆粒リンパ球性白血病｜末梢性Ｔ細胞リンパ腫、ＮＯＳ｜血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫｜節外性ＮＫ／Ｔ細胞リンパ腫、鼻型｜腸症型腸管Ｔ細胞リンパ腫｜肝脾Ｔ細胞リンパ腫 | 生物学的：抗ＣＤ７　ＣＡＲ－ｐＮＫ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02742727 |
| NCT04219163 | ＣＬＬ－１抗原を発現するＡＭＬの治療のためのキメラ抗原受容体Ｔ細胞 | 急性骨髄性白血病 | 生物学的：ＣＬＬ－１．ＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04219163 |
| NCT04214392 | ＭＭＰ２＋再発又は進行性膠芽腫の治療のためのクロトキシン脂質を標的とするリポソームを有するキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞 | 再発膠芽腫｜再発悪性神経膠腫｜再発ＷＨＯグレードＩＩ神経膠腫｜再発ＷＨＯグレードＩＩＩ神経膠腫 | 生物学的：クロロトキシン（ＥＱ）－ＣＤ２８－ＣＤ３ゼータ－ＣＤ１９：発現ＣＡＲ　Ｔリンパ球 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04214392 |
| NCT04691349 | 小児におけるｒ／ｒ悪性腫瘍のためのＣＡＲ－Ｔ | ＣＡＲ－Ｔ｜小児のみ｜悪性腫瘍 | 薬物：ＣＡＲ－Ｔ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04691349 |

【図１９－５】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT02439788 | 神経芽腫のための第３世代ＧＤ２特異的キメラ抗原受容体形質導入自己ナチュラルキラーＴ細胞 | 神経芽腫 | 薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン｜遺伝子：ＧＩＮＡＫＩＴ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02439788 |
| NCT04029038 | 再発又は難治性ＣＤ１９陽性、ＣＤ２２陽性白血病又はリンパ腫を有する患者を治療することにおける改変免疫細胞（ＣＤ１９－ＣＤ２２　ＣＡＲＴ細胞） | ＣＤ１９陽性｜ＣＤ２２陽性｜微小残存病変｜進行性疾患｜再発Ｂ急性リンパ芽球性白血病｜再発慢性リンパ球性白血病｜再発非ホジキンリンパ腫｜難治性Ｂ急性リンパ芽球性白血病｜難治性非ホジキンリンパ腫 | 生物学的：自己ＣＤ１９／ＣＤ２２キメラ抗原受容体Ｔ細胞｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04029038 |
| NCT03327285 | ＨＳＣＴ後にＡＬＬを有する対象におけるＣ－ＣＡＲ０１１治療 | 急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ） | 生物学的：Ｃ－ＣＡＲ０１１ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327285 |
| NCT04796688 | ＣＤ１９＋再発／難治性血液悪性腫瘍のためのユニバーサルキメラ抗原受容体改変ＡＴ１９細胞 | 急性リンパ芽球性白血病｜慢性リンパ芽球性白血病｜Ｂ細胞リンパ腫 | 薬物：フルダラビン＋シクロホスファミド＋ＣＡＲ－ＮＫ－ＣＤ１９細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04796688 |
| NCT03980288 | グリピカン－３を標的とする第４世代キメラ抗原受容体Ｔ細胞 | 進行性肝細胞がん | 薬物：ＣＡＲ－ＧＰＣ３Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03980288 |
| NCT04545762 | 再発又は難治性非ホジキンリンパ腫の治療のための抗ＣＤ１９キメラ抗原受容体Ｔ細胞 | 難治性非ホジキンリンパ腫｜バーキットリンパ腫｜マントル細胞リンパ腫｜濾胞性リンパ腫｜リンパ芽球細胞性リンパ腫｜原発縦隔大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜小リンパ球性リンパ腫｜形質転換リンパ腫 | 薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド｜生物学的：抗ＣＤ１９　ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04545762 |
| NCT04231747 | 再発又は難治性Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫を有する対象における、ＣＣ－９７５４０、ＣＤ１９標的化ＮＥＸ－Ｔキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞の試験 | リンパ腫非ホジキン｜侵襲性リンパ腫｜びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ） | 生物学的：ＣＣ－９７５４０ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04231747 |
| NCT04151022 | 再発又は難治性急性骨髄性白血病におけるＣＤ３標的化キメラ抗原受容体Ｔ細胞（ＣＡＲＴ） | 急性骨髄性白血病 | 生物学的：ＣＡＲＴ－３８ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04151022 |
| NCT04626908 | 再発又は難治性Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫の治療におけるＣＤ１９及びＣＤ２２キメラ抗原受容体Ｔリンパ球を標的とする臨床試験 | 再発及び難治性｜リンパ性血液悪性腫瘍 | 薬物：ＧＣ０２２Ｆ　ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626908 |
| NCT02813837 | 難治性／再発Ｂ細胞血液悪性腫瘍におけるキメラ抗原受容体Ｔ細胞（ＣＡＲＴ）療法 | 白血病、Ｂ細胞｜リンパ腫、Ｂ細胞 | 生物学的：ＣＤ１９ＣＡＲ－Ｔ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02813837 |

【図１９－６】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT04702841 | 再発及び難治性ＣＤ７陽性Ｔ細胞由来悪性腫瘍の治療におけるＣＡＲ－γδ Ｔ細胞 | ＣＡＲ｜悪性腫瘍 | 薬物：キメラ抗原受容体改変γδＴ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04702841 |
| NCT04691713 | 進行性ＣＤ２７６＋固形腫瘍を有する患者のためのＣＤ２７６　ＣＡＲ－Ｔ | ＣＡＲ｜固形腫瘍 | 薬物：ＣＤ２７６自己キメラ抗原受容体Ｔ細胞を標的とすること | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04691713 |
| NCT04337606 | キメラ抗原受容体に再発した非ホジキンリンパ腫におけるデシタビンと組み合わされたチグミド | 非ホジキンリンパ腫 | 薬物：チグミド｜薬物：デシタビン｜薬物：カムシリズマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04337606 |
| NCT04692948 | 再発／難治性急性骨髄性白血病を有する患者の治療におけるＴＡＡ６細胞注射 | ＣＡＲ｜急性骨髄性白血病 | その他：キメラ抗原受容体Ｔ細胞（ｃａｒ－ｔ） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04692948 |
| NCT02259556 | 再発及び難治性ＣＤ３０陽性リンパ腫におけるＣＤ３０指向性キメラ抗原受容体Ｔ（ＣＡＲＴ３０）療法 | ホジキンリンパ腫｜非ホジキンリンパ腫 | 生物学的：ＣＡＲＴ３０ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259556 |
| NCT02107963 | ＧＤ２＋固形腫瘍を有する小児及び青年成人における抗ＧＤ２キメラ抗原受容体を発現するＴ細胞の第１相試験 | 肉腫｜骨肉腫｜神経芽腫｜黒色腫 | 生物学的：ＧＤ２ＣＡＲ－ＣＡＬ操作Ｔ細胞｜医薬：ＡＰＩ９０３｜薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107963 |
| NCT04404595 | 胃又は食道腺がんを有する患者におけるＣｌａｕｄｉｎ１８．２　ＣＡＲ－Ｔ（ＣＴ０４１） | 胃がん｜膵臓がん | 生物学的：ＣＴ０４１ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04404595 |
| NCT03087299 | 同種幹細胞移植後の再発又は持続性Ｂ細胞悪性腫瘍を有する患者への元の移植ドナーからの抗ＣＤ１９キメラ抗体受容体形質導入Ｔ細胞の投与 | 白血病、Ｂ細胞｜リンパ腫、ホジキン｜リンパ腫、非ホジキン｜リンパ腫、Ｂ細胞 | 手順：同種幹細胞移植｜生物学的：抗ＣＤ１９キメラ抗原受容体形質導入Ｔ細胞｜手順：白血球アフェレーシス | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03087299 |
| NCT04209829 | 腫瘍特性に応じた血液悪性腫瘍を有する患者におけるキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）－Ｔ細胞療法への応答 | 血液疾患 | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04209829 |
| NCT03829540 | ＣＤ４＋自血病及びリンパ腫のためのＣＤ４ＣＡＲ | Ｔ細胞リンパ腫｜Ｔ細胞白血病 | 生物学的：ＣＤ４ＣＡＲ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03829540 |
| NCT02209376 | ＥＧＦＲｖＩＩＩ＋膵単種を有する患者におけるキメラ抗原受容体を有するＥＧＦＲｖＩＩＩに再指向される自己Ｔ細胞 | 残存又は再発ＥＧＦ　Ｒｖ１１１＋神経膠腫を有する患者 | 生物学的：ＣＡＲＴ－ＥＧＦＲｖＩＩＩ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02209376 |

【図１９－７】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT04394650 | 再発及び／又は難治性多発性骨髄腫を有する初患における、ＣＣ－９８６３３、ＢＣＭＡ標的化キメラ抗体受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞の試験 | 多発性骨髄腫 | 生物学的：ＣＣ－９８６３３ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04394650 |
| NCT03076437 | Ｂ細胞悪性腫瘍を有する患者のための抗ＣＤ１９キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）形質導入Ｔ細胞療法 | 急性リンパ球性白血病｜慢性リンパ球性白血病｜リンパ腫 | 併用製品：薬物及び抗ＣＤ１９－ＣＡＲ形質導入Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03076437 |
| NCT02203825 | ＮＫＧ２Ｄ－リガンド-を標的とするキメラ抗原受容体改変Ｔ細胞の安全性試験 | 急性骨髄性白血病｜骨髄異形成症候群｜多発性骨髄腫 | 生物学的：ＣＭ－ＣＳ１Ｔ細胞注入 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203825 |
| NCT03971799 | 再発／難治性急性骨髄性白血病を有する小児及び青年成人における抗ＣＤ３３キメラ抗原受容体発現Ｔ細胞（ＣＤ３３ＣＡＲＴ）の試験 | 急性骨髄性白血病 | 生物学的：ＣＤ３３ＣＡＲＴ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03971799 |
| NCT02588456 | 化学療法抵抗性又は難治性急性リンパ芽球性白血病を有する患者における自己抗ＣＤ２２キメラ抗原受容体再指向性Ｔ細胞のパイロット試験 | 再発又は難治性Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病 | 生物学的：ＣＡＲＴ２２細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588456 |
| NCT02186860 | 急性リンパ芽球性白血病を有する患者を治療することにおけるキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）改変Ｔ細胞療法 | 急性リンパ芽球性白血病 | 生物学的：ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02186860 |
| NCT04785833 | ＣＤ７陽性難治性再発急性白血病の治療におけるＣＤ７　ＣＡＲ－Ｔ | Ｔ－ＡＬＬ | 薬物：ＣＤ７キメラ抗原受容体を標的とするＴ細胞注射 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04785833 |
| NCT04555551 | 多発性骨髄腫の治療のためのＭＣＡＲＨ１０９キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）改変Ｔ細胞 | 多発性骨髄腫 | 生物学的：ＭＣＡＲＨ１０９　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04555551 |
| NCT02905188 | 肝細胞がんのためのグリピカン３特異的キメラ抗原受容体発現Ｔ細胞（ＧＬＹＣＡＲ） | 肝細胞がん | 遺伝子：ＧＬＹＣＡＲ　Ｔ細胞｜薬物：サイトキサン｜薬物：フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02905188 |
| NCT02932956 | 小児固形腫瘍（ＧＡＰ）を有する患者のためのＴ細胞において発現したグリピカン３特異的キメラ抗原受容体 | 肝臓がん | 遺伝子：ＧＡＰ　Ｔ細胞｜薬物：サイトキサン｜薬物：フルダラ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02932956 |
| NCT04377932 | 小児固形腫瘍のためのＴ細胞において発現したインターロイキン－１５装甲グリピカン３特異的キメラ抗原受容体 | 肝臓がん｜横紋筋肉腫｜悪性ラブドイド腫瘍｜脳幹神経膠腫｜ウィルムス腫瘍｜肝芽腫髄腫 | 遺伝子：ＡＧＡＲ　Ｔ細胞｜薬物：サイトキサン｜薬物：フルダラ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04377932 |

【図１９－８】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT02456350 | Ｂ細胞悪性腫瘍を有する患者のための抗ＣＤ１９キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）形質導入Ｔ細胞療法 | 慢性リンパ球性白血病｜急性リンパ球性白血病｜リンパ腫 | 薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド｜生物学的：抗ＣＤ１９－ＣＡＲ形質導入Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02456350 |
| NCT04715191 | 小児固形腫瘍のための同種抗原において発現したインターロイキン－１５及び－２１装着グリピカン－３特異的キメラ抗原受容体 | 肝臓がん｜横紋筋肉腫｜悪性ラブドイド腫瘍｜脳幹肉腫｜ウィルムス腫瘍｜神経芽腫瘍 | 遺伝子：ＣＡＲＥ　Ｔ細胞｜薬物：サイトキサン｜薬物：フルダラ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04715191 |
| NCT04325841 | 白血病小児を治療する抗ＣＤ１９　ＣＡＲ－Ｔ細胞の第１Ｉ相試験 | 急性リンパ芽球性白血病、小児｜急性リンパ芽球性白血病、再発｜難治性急性リンパ芽球性白血病 | 生物学的：マウス自己抗ＣＤ１９キメラ抗原受容体Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04325841 |
| NCT04093648 | 肝臓がんを有する患者のための免疫療法としての第２世代グリピカン３特異的キメラ抗原受容体をサイトカインインターロイキン－２１及び１５と共発現するＴ細胞（ＴＥＧＡＲ） | 肝細胞がん｜肝芽腫 | 遺伝子：ＴＥＧＡＲ　Ｔ細胞｜薬物：サイトキサン｜薬物：フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04093648 |
| NCT04340167 | 白血病小児を治療する抗ＣＤ２２　ＣＡＲ－Ｔ細胞の試験 | 急性リンパ芽球性白血病｜急性リンパ芽球性白血病、再発｜難治性急性リンパ芽球性白血病 | 生物学的：自己Ｔ抗抗ＣＤ２２キメラ抗原受容体Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04340167 |
| NCT04500431 | ＭＭの治療におけるｓｐＣＡＲＴ－２６９抗体の安全性及び実現可能性を評価するための臨床試験 | 多発性骨髄腫 | 生物学的：ＣＤ２６９キメラ抗原受容体操作Ｔ細胞を標的とすること | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04500431 |
| NCT03548207 | 再発又は難治性多発性骨髄腫を有する参加者におけるＢ細胞成熟抗原（ＢＣＭＡ）に対して指向されるキメラ抗原受容体Ｔ細胞（ＣＡＲ－Ｔ）療法であるＪＮＪ－６８２８４５２８の試験 | 多発性骨髄腫 | 生物学的：ＪＮＪ－６８２８４５２８ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03548207 |
| NCT04452994 | 多発性骨髄腫を有する参加者のためのキメラ抗原受容体Ｔ細胞（ＣＡＲ－Ｔ）療法であるＪＮＪ－６８２８４５２８の劇別患者研究用新変（ＩＮＤ）拡大アクセスプログラム | 多発性骨髄腫 | 薬物：ＪＮＪ－６８２８４５２８ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04452994 |
| NCT04151186 | ＴＭ４ＳＦ１及びＥｐＣＡＭ陽性腫瘍のためのＣＡＲ－Ｔ療法の安全性及び有効性に関する臨床試験 | 進行性頭形腫瘍｜腫瘍 | 生物学的：ＴＭ４ＳＦ１及びＥｐＣＡＭ陽性キメラ抗体受容体Ｔ細胞療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04151186 |
| NCT03302403 | 感性腫瘍を有する患者におけるキメラ抗原受容体を有する再指向性自己Ｔ細胞の臨床試験 | Ｂ細胞リンパ腫｜Ｂ細胞白血病｜骨髄腫｜肝細胞がん｜膵臓がん｜食道胃接合部の腺がん | 遺伝子：ＣＡＲ－ＣＤ１９　Ｔ細胞｜遺伝子：ＣＡＲ－ＢＣＭＡ　Ｔ細胞｜遺伝子：ＣＡＲ－ＧＰＣ３　Ｔ細胞｜遺伝子：ＣＡＲ－ＣＬＤ１８　Ｔ細胞｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03302403 |

【図１９－９】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT01822652 | 第３世代ＧＤ－２キメラ抗原受容体及びＣａｓｐａｓｅ自殺遺伝スイッチ、神経芽腫、ＧＲＡＩＮ | 神経芽腫 | 遺伝子：ｉＣ９－ＧＤ２Ｔ細胞－冷凍｜遺伝子：ｉＣ９－ＧＤ２　Ｔ細胞－新鮮｜薬物：サイトキサン｜薬物：フルダラ｜薬物：Ｋｅｙｔｒｕｄａ｜遺伝子：ｉＣ９－ＧＤ２　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822652 |
| NCT04778579 | 催出抵抗性又は難治性のＣＤ１９＋急性リンパ性白血病を有する患者におけるＡＲＩ－０００１細胞の注入の試験 | 急性リンパ性白血病 | 薬物：ＡＲＩ－０００１細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04778579 |
| NCT04767308 | 再発／難治性ＣＤ５＋遺血型慢性腫瘍の治療のためのＣＴ１２５Ａ細胞の安全性及び有効性 | ＣＤ５＋再発／難治性遺血型慢性腫瘍｜慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）｜マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）｜びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）｜濾胞性リンパ腫（ＦＬ）｜末梢性Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ） | 生物学的：ＣＴ１２５Ａ細胞｜薬物：シクロホスファミド、フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04767308 |
| NCT02723942 | ＧＰＣ３を標的とするＨＣＣのためのＣＡＲ－Ｔ細胞免疫療法 | ＧＰＣ３陽性肝細胞がん｜ＣＡＲ－Ｔ細胞免疫療法 | 生物学的：ＣＡＲ－Ｔ細胞免疫療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723942 |
| NCT03500991 | ＨＥＲ２陽性再発／難治性小児ＣＮＳ腫瘍のための社ＥＲ２特異的ＣＡＲＴ細胞抗肝腫瘍免疫療法 | 中枢神経系腫瘍、小児｜神経膠腫｜上衣腫｜髄芽腫｜肝細胞腫瘍｜非定型奇形腫瘍／ラブドイド腫瘍｜末梢性神経外胚葉性腫瘍｜脳幹膠腫がん｜松果体平腫 | 生物学的：ＨＥＲ２特異的キメラ抗体受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03500991 |
| NCT00902044 | 進行性肉腫におけるＨｅｒ２キメラ抗原受容体革新Ｔ細胞 | 肉腫 | 遺伝子：自己ＨＥＲ２特異的Ｔ細胞｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド｜遺伝子：自己ＣＡＲ陽性Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00902044 |
| NCT03696030 | 再発限又は軟髄関転移を有する患者を治療すること における５ＨＥＲ２－ＣＡＲ　Ｔ細胞 | 感性腫瘍｜脳における転移性感性腫瘍｜軟髄膜における転移性悪性腫瘍｜乳がん｜ＨＥＲ２陽性乳がん | 生物学的：キメラ抗原受容体Ｔ細胞療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696030 |
| NCT03144583 | 催出難治性のＣＤ１９＋自血病又はリンパ腫を有する患者におけるＡＲＩ－０００１細胞の注入に関するパイロット試験 | 白血病｜リンパ腫 | 生物学的：成人分化自己Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03144583 |
| NCT02839954 | ＭＵＣ１陽性再発又は難治性頭形腫瘍におけるＣＡＲ－ｐＮＫ細胞免疫療法 | 肝細胞がん｜赤小腸胞腺がん｜膵臓がん｜トリプルネガティブ浸潤性乳がん｜脳の悪性神経膠腫｜結腸直腸がん｜胃がん | 生物学的：抗ＭＵＣ１ＣＡＲ－ｐＮＫ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02839954 |
| NCT04892277 | 再発／難治性Ｂ細胞悪性腫瘍の治療のためのＣＤ１９指向性ＣＡＲ－Ｔ細胞療法 | 再発Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫｜再発慢性リンパ球性白血病｜再発小リンパ球性リンパ腫｜難治性Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫｜難治性慢性リンパ球性白血病｜難治性小リンパ球性リンパ腫｜リヒター症候群 | 生物学的：キメラ自己受容体Ｔ細胞療法｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04892277 |
| NCT03448978 | 骨髄腫を有する患者における抗ＢＣＭＡ　ＣＡＲを発現する自己ＣＤ８＋Ｔ細胞 | 多発性骨髄腫 | 生物学的：Ｄｅｓｃａｒｔａｕ－０８｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03448978 |
| NCT04817774 | 生体ドナー腎移植レシピエントにおけるキメラ抗原受容体Ｔ－Ｒｅｇ細胞療法の安全性及び忍容性試験 | 腎臓移植拒絶反応｜末期腎不全 | 生物学的：ＴＸ２００－ＴＲ１０１ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04817774 |

【図１９－１０】

| NCT番号 | タイトル | 条件 |介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT03277729 | 再発又は難治性Ｂ細胞性非ホジキンリンパ腫を有する患者のためのＣＤ２０特異的キメラ抗原受容体を発現するように操作された自己Ｔ細胞を使用する細胞免疫療法の安全性を評価するための第Ｉ／ＩＩ相試験 | 再発Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫｜再発慢性リンパ球性白血病｜再発びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜再発濾胞性リンパ腫｜再発リンパ形質細胞性リンパ腫｜再発マントル細胞リンパ腫｜再発辺縁帯リンパ腫｜難治性Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫｜慢性びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜難治性濾胞性リンパ腫｜難治性リンパ形質細胞性リンパ腫｜難治性マントル細胞リンパ腫｜難治性形質転換濾胞非ホジキンリンパ腫｜再発形質転換慢性リンパ球性白血病｜再発形質転換慢性リンパ球性リンパ腫｜難治性慢性リンパ腫｜再発小リンパ球性リンパ腫｜難治性慢性リンパ球性白血病｜難治性小リンパ球性リンパ腫 | 生物学的：キメラ抗原受容体Ｔ細胞療法｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277729 |
| NCT03294954 | 神経芽腫を有する小児を治療するためのＧＤ２特異的ＣＡＲ及びインターロイキン－１５発現自己ＮＫＴ細胞 | 神経芽腫 | 遺伝子：ＧＩＮＡＫＩＴ細胞｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03294954 |
| NCT04025216 | ＴｒｍＭＵＣ１陽性進行性がんを有する患者におけるＣＡＲＴ－ＴｒｍＭＵＣ１の試験 | 非小細胞肺がん｜卵巣がん｜膵管がん｜トリプルネガティブ乳がん｜多発性骨髄腫｜膵管腺がん | 生物学的：ＣＡＲＴ－ＴｒｍＵＣ１｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04025216 |
| NCT02547961 | 乳がんのためのキメラ抗体改変Ｔ細胞 | 乳がん | 生物学的：ＨＥＲ－２を標的とするＣＡＲ　Ｔ細胞注入 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02547961 |
| NCT04403685 | 再発／難治性（Ｒ／Ｒ）Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫（Ｂ－ＮＨＬ）を有する成人対象におけるＵＣＤ１９キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞の実現可能性及び安全性の試験 | 非ホジキンリンパ腫 | 生物学的：ＵＣＤ１９ＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04403685 |
| NCT03614858 | Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病におけるＣＤ１９／ＣＤ２２標的化キメラ抗原受容体操作Ｔ細胞（ＣＡＲＴ）。 | 白血病、Ｂ細胞 | 生物学的：ＣＡＲＴ－１９／２２ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03614858 |
| NCT04089215 | 再発及び難治性（Ｒ／Ｒ）非ホジキンリンパ腫のためのＣＤ１９標的化ＣＡＲ　Ｔ細胞 | リンパ腫、非ホジキン｜びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜濾胞性リンパ腫 | 生物学的：ＣＤ１９標的化キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04089215 |
| NCT04923919 | 骨髄性白血病の治療におけるキメラ抗原受容体Ｔリンパ球（ＣＡＲ－Ｔ）の臨床試験 | 急性骨髄性白血病 | 薬物：抗ＣＬＬ１　ＣＡＲＴ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04923919 |
| NCT04718883 | 再発及び難治性（Ｒ／Ｒ）マントル細胞リンパ腫のためのＣＤ１９標的化ＣＡＲ　Ｔ細胞 | マントル細胞リンパ腫 | 生物学的：ＣＤ１９標的化キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04718883 |

【図１９－１１】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT03999697 | Ｂ細胞悪性腫瘍患者におけるＣＤ２２標的化ＣＡＲ－Ｔの臨床研究 | びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜縦隔性リンパ腫｜原発性皮膚濾胞中心リンパ腫｜結節関連リンパ性組織の節外性辺縁帯リンパ腫｜マントル細胞リンパ腫｜形質細胞腫瘍｜Ｂ細胞リンパ腫 | 薬物：ＣＤ２２を標的とするＢ己己ネメラ抗原受容体Ｔ細胞注入剤 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03999697 |
| NCT04007029 | 再発若しくは難治性Ｂ細胞リンパ腫又は慢性リンパ球性白血病を有する患者を治療するためにおける改変免疫細胞（ＣＤ１９／ＣＤ２０　ＣＡＲ－Ｔ細胞） | ＣＤ１９陽性｜ＣＤ２０陽性｜再発慢性リンパ球性白血病｜再発びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜再発濾胞性リンパ腫｜再発マントル細胞リンパ腫｜再発原発性縦隔（胸腺）大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜再発原発性縦隔（胸腺）大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜難治性慢性リンパ球性白血病｜難治性濾胞性リンパ腫｜難治性マントル細胞リンパ腫｜難治性原発性縦隔（胸腺）大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜難治性小リンパ球性リンパ腫 | 生物学的：キメラ抗原受容体Ｔ細胞療法｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：リン酸フルダラビン｜生物学的：トシリズマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007029 |
| NCT04409314 | キメラ抗原受容体Ｔ細胞療法の転帰を予測するための低酸素特異的イメージング | 再発侵襲性非ホジキンリンパ腫｜再発びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜再発濾胞性Ｂ細胞リンパ腫｜再発原発性縦隔（胸腺）大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜難治性濾胞性Ｂ細胞リンパ腫｜難治性びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜難治性辺縁性Ｂ細胞リンパ腫｜難治性慢性リンパ球性白血病｜難治性小リンパ球性リンパ腫 | 薬物：フッ素Ｆ　１８－フルオログリメインジアフロピノンド｜手術：腫瘍手技出験層撮影 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04409314 |
| NCT04214886 | 再発又は難治性Ｂ細胞悪性腫瘍を有する成人のためのＣＤ１９キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞 | Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病、成人｜Ｂ細胞リンパ腫難治性｜Ｂ細胞リンパ腫再発 | 薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド｜生物学的：ＣＤ１９－ＣＤ３４　ＣＡＲ形質導入Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04214886 |
| NCT04003649 | 再発又は難治性膠芽腫を有する患者を治療することにおけるニボルマブ及びイピリムマブありＸはなしでのＩＬ１３ＲアルファＺ特異的化キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞 | 再発膠芽腫｜難治性膠芽腫 | 生物学的：ＩＬ１３Ｒアルファ２特異的ヒンジ最適化４－１ＢＢ－共刺激ＣＡＲ／切断ＣＤ１９発現自己ＴＮ／ＭＥＭ細胞｜生物学的：イピリムマブ｜生物学的：ニボルマブ｜その他：作成の管理値｜その他：質問票管理 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04003649 |
| NCT04897321 | 固形腫瘍を有する小児患者のためのＢ７－Ｈ３特異的キメラ抗原受容体Ｔ細胞療法（ＪＣＡＲ） | 小児固形腫瘍｜骨肉腫｜横紋筋肉腫｜神経芽腫｜ユーイング肉腫｜ウィルムス腫瘍｜副腎皮質がん｜線維形成性小円形細胞腫瘍｜転移性骨肉腫がん｜ラブドイド腫瘍｜明細胞肉腫｜肝芽腫｜黒色腫｜がん｜原性末梢神経鞘腫瘍｜軟部横紋筋肉腫 | 薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：ＭＥＳＮＡ｜薬物：Ｂ７－Ｈ３　ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04897321 |

【図１９－１２】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT02765243 | 難治性及び／又は再発神経芽腫を標的とする抗ＧＤ２第４世代ＣＡＲＴ細胞 | 神経芽腫｜免疫療法の効果 | 生物学的：抗ＧＤ２　ＣＡＲＴ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02765243 |
| NCT04008251 | Ｂ細胞悪性腫瘍を有する患者の治療することにおけるヒト化ＣＤ１９キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）改変Ｔ細胞療法 | 急性リンパ芽球性白血病｜Ｂ細胞リンパ腫 | 遺伝子：第２世代ヒト化ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04008251 |
| NCT02965092 | Ｂ細胞悪性腫瘍を有する患者の治療することにおけるＣＤ１９キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）改変Ｔ細胞療法 | 急性リンパ芽球性白血病｜Ｂ細胞リンパ腫 | 遺伝子：第２世代ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965092 |
| NCT04464200 | Ｂ細胞がんを有する人々における１９（Ｔ２）２８ｚ１ｘｘキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞 | びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜原発性縦隔大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜形質転換濾胞性リンパ腫～びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜慢性リンパ球性白血病｜緩慢性非ホジキンリンパ腫｜辺縁帯リンパ腫｜フルデシュットレームマクログロブリン血症｜バーキットリンパ腫｜原発性ＣＮＳリンパ腫 | 薬物：１９（Ｔ２）２８ｚ１ｘｘ　ＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04464200 |
| NCT03203369 | ＢＰＤＣＮを有する患者におけるＵＣＡＲＴ１２３の安全性及び臨床活性を評価するための試験 | 芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍（ＢＰＤＣＮ） | 生物学的：ＵＣＡＲＴ１２３ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03203369 |
| NCT04732845 | 再発又は難治性リンパ性悪性腫瘍のためのヒト抗ＣＤ１９キメラ抗原受容体Ｔ細胞 | 非ホジキンリンパ腫｜急性リンパ芽球性白血病｜慢性リンパ球性白血病 | 生物学的：完全ヒト抗ＣＤ１９　ＣＡＲ－Ｔ細胞用量｜薬物：フルダラビン｜医物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04732845 |
| NCT04184414 | ＣＤ１９陽性再発難治性Ｂ細胞急性白血病患者の治療におけるキメラ抗原受容体Ｔ細胞の臨床適用 | Ｂ急性リンパ芽球性白血病｜マントル細胞リンパ腫｜濾胞性リンパ腫 | 薬物：ＣＤ１９－ＣＡＲＴ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04184414 |
| NCT03614987 | キメラ抗原受容体改変Ｔ療法を受けている個体における服転値のためのマーカーとしての血清ニューロフィラメント軽鎖（Ｎｆｌ） | 神経毒性 | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03614987 |
| NCT04712864 | 再発又は難治性Ｔ細胞リンパ腫を有する対象におけるＣＤ４標的化キメラ抗原受容体Ｔ細胞（ＣＤ４－ＣＡＲ－Ｔ）の試験 | Ｔ細胞リンパ腫｜未熟性Ｔ細胞リンパ腫寛治性｜皮膚Ｔ細胞リンパ腫再発｜皮膚Ｔ細胞リンパ腫再発｜末梢性Ｔ細胞リンパ腫再発 | 生物学的：ＬＢ１９０１ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04712864 |
| NCT02349724 | ＣＥＡ陽性がんを標的とするＣＡＲ　Ｔ細胞の臨床研究 | 肺がん｜結腸直腸がん｜胃がん｜乳がん｜膵臓がん | 生物学的：抗ＣＥＡ－ＣＡＲ　Ｔ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349724 |
| NCT04150195 | Ｂ細胞悪性腫瘍及びホジキンリンパ腫を治療するための完全ヒト抗ＣＤ１９及び抗ＣＤ２０キメラ抗原受容体を発現するＴ細胞 | リンパ腫、Ｂ細胞｜リンパ腫、非ホジキン｜慢性リンパ球性白血病｜Ｂ細胞慢性リンパ球性白血病 | 生物学的：抗ＣＤ１９－ＣＡＲ及び抗ＣＤ２０－ＣＡＲ　Ｔ細胞｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04150195 |

【図１９－１３】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT04205409 | 血液悪性腫瘍を有する患者における抗ＣＤ４７ヒト化モノクローナル抗体ＨＵ５Ｆ９－Ｇ４の第Ｉ相試験 | 再発慢性リンパ球性白血病｜再発びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜再発濾胞性リンパ腫｜再発グレード１濾胞性リンパ腫｜再発グレード２濾胞性リンパ腫｜再発グレード３ａ濾胞性リンパ腫｜再発グレードＢｚ濾胞性リンパ腫｜再発辺縁帯リンパ腫｜再発非ホジキンリンパ腫｜再発形質細胞性腫瘍｜難治性慢性リンパ球性白血病｜難治性濾胞性リンパ腫｜難治性辺縁帯リンパ腫｜難治性非ホジキンリンパ腫｜難治性マントル細胞リンパ腫 | 生物学的：ニボルマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04205409 |
| NCT03851146 | 再発悪性腫瘍を有する患者における抗ルイスＹキメラ抗原受容体Ｔ細胞（ＬｅＹ－ＣＡＲ－Ｔ）の試験 | 進行性がん | 生物学的：ＬｅＹ　ＣＡＲＴ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03851146 |
| NCT04133636 | 多発性骨髄腫を有する参加者における抗ＢＣＭＡ抗原（ＢＣＭＡ）に対して指向されるキメラ抗原受容体Ｔ細胞（ＣＡＲ－Ｔ）製品であるＪＮＪ－６８２８４５２８の試験 | 多発性骨髄腫 | 薬物：ＪＮＪ－６８２８４５２８｜薬物：レナリドミド｜薬物：ダラツムマブ｜薬物：ボルテゾミブ｜薬物：デキサメタゾン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04133636 |
| NCT03448393 | 再発又は難治性ＣＤ１９／ＣＤ２２発現Ｂ細胞悪性腫瘍を有する小児及び若年成人におけるＣＤ１９／ＣＤ２２キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞 | 急性リンパ性白血病｜Ｂ細胞白血病｜白血病、リンパ球性、Ｂ細胞｜Ｂ細胞リンパ腫｜リンパ腫、非ホジキン | 生物学的：ＣＤ１９／ＣＤ２２　ＣＡＲ　Ｔ細胞｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03448393 |
| NCT02772198 | Ｂ細胞悪性腫瘍を有する小児及び若年成人におけるＣＤ１９　ＣＡＲを発現するＴ細胞 | 急性リンパ芽球性白血病、Ｂ細胞腫｜非ホジキンリンパ腫、Ｂ細胞 | 生物学的：ＣＤ１９　ＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02772198 |
| NCT02830724 | ＣＤ７０発現がんを有する人々にＣＤ７０結合キメラ抗原受容体で形質導入された末梢血リンパ球を投与すること | 膠腫がん｜腎細胞がん｜乳がん｜黒色腫｜卵巣がん | 薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン｜医物：アルデスロイキン｜生物学的：抗ｈＣＤ７０　ＣＡＲ形質導入ＰＢＬ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02830724 |
| NCT03954106 | キメラ抗原受容体Ｔ細胞関連神経毒性の予防におけるデフィブロチドの安全性及び有効性試験 | ＤＬＢＣＬ｜神経毒性症候群 | 薬物：デフィブロチド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03954106 |
| NCT04121273 | ＧＰＣ３陽性進行性ＨＣＣを治療するためのＧＰＣ３標的化ＣＡＲ－Ｔ細胞 | 肝細胞がん | 生物学的：ＣＡＲ－Ｔ細胞免疫療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04121273 |
| NCT03638167 | ＥＧＦＲ変異陽性再発又は難治性小児ＣＮＳ腫瘍のためのＥＧＦＲ８０６特異的ＣＡＲ　Ｔ細胞｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン | 中枢神経系腫瘍、小児｜神経膠腫｜上衣腫｜髄芽腫｜転移性腫瘍｜非定型奇形腫横グラブドイド腫瘍｜末熟性神経外胚葉性腫瘍｜脈絡叢がん｜松果体芽腫 | 生物学的：ＥＧＦＲ８０６特異的キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03638167 |

【図１９－１４】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT03497819 | 膵臓がんに対する自己CARTmeso／１９ | 膵臓がん | 生物学的：CARTmeso CART19 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03497819 |
| NCT01454596 | EGFRvIIIを発現する悪性神経膠腫を有する患者のためのEGFRvIIIを標的とするCAR T細胞受容体免疫療法 | 悪性神経膠腫｜膠芽腫｜脳がん｜膠肉腫 | 生物学的：上皮成長因子受容体（EGFRv）IIIキメラ抗原受容体（CAR）形質導入PBL｜薬物：アルデスロイキン｜薬物：フルダラビン｜要物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01454596 |
| NCT03252171 | GD2陽性神経膠腫患者のためのCAR－T細胞免疫療法 | GD2陽性神経膠腫｜CAR－T革細胞免疫療法 | 生物学的：CAR－T細胞免疫療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03252171 |
| NCT03126864 | 再発又は難治性CD33陽性急性骨髄性白血病を有する患者におけるCD33特異的キメラ抗原受容体を発現するようにレンチウイルスで形質導入された自己T細胞を使用する養子細胞療法の試験 | 造血器／リンパ性がん｜急性骨髄性白血病 | 手順：自家アフェレシス｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド｜生物学的：CD33－CAR－T細胞注入 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126864 |
| NCT03502577 | 再発又は持続性多発性骨髄腫を治療するための分泌センチレターゼ促進新（JSMD194）と組み合わされたBCMA特異的CAR T細胞 | 再発形質細胞骨髄腫｜確治性形質細胞骨髄腫 | 生物学的：BCMA特異的CAR発現リンパ球｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン｜要物：ガンマーセクレターゼ促進剤LY3039478｜その他：実験室バイオマーカー分析｜その他：薬物動態試験 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502577 |
| NCT02640209 | 再発若しくは難治性CD19＋慢性リンパ球性白血病（CLL）又はリンパ球性リンパ腫（SLL）を有する患者におけるフルダラビンと組み合わされた抗CD19キメラ抗原受容体を発現するように操作された自己T細胞（CART19）のパイロット試験 | リンパ球性白血病（CLL）又は小リンパ球性リンパ腫（SLL） | 生物学的：CART 19 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640209 |
| NCT03018093 | r／r CD19＋B－ALLを有する成人対象におけるC－CAR011指標の安全性及び有効性を評価する第1相試験 | 再発又は難治性急性リンパ球芽性白血病 | 生物学的：C－CAR－011 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03018093 |

【図１９－１５】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT04185038 | びまん性内在性橋神経膠腫／びまん性正中神経膠腫及び再発又は難治性小児中脳神経系腫瘍のためのB7－H3特異的CAR T細胞局所領域免疫療法の試験 | 中枢神経系腫瘍｜びまん性内在性橋神経膠腫｜びまん性正中神経膠腫｜上衣腫｜髄芽腫、小児｜胚細胞腫瘍｜非定型奇形腫瘍／ラブドイド腫瘍｜未熟性神経外胚葉性腫瘍｜脳幹膠がん｜松果体芽腫、小児｜神経膠腫 | 生物学的：SCRI－CARB7H3（s）－B7H3特異的キメラ抗原受容体（CAR）T細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04185038 |
| NCT02575261 | EphA2陽性悪性神経膠腫患者のためのCAR－T細胞免疫療法 | EphA2陽性悪性神経膠腫｜CAR－T細胞免疫療法 | 生物学的：CAR－T細胞免疫療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575261 |
| NCT02919046 | 小児における再発又は難治性神経芽腫のためのCAR－Tの有効性及び安全性を評価する試験 | 再発又は難治性神経芽腫 | 生物学的：GD2標的化CAR－T細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02919046 |
| NCT02529813 | 進行性リンパ性悪性腫瘍を有する患者を治療することにおけるCD19特異的T細胞 | 急性二重表現型白血病｜急性リンパ芽球性白血病｜骨髄表現細胞の5％以上の芽球｜CD19陽性｜微小残存病変｜非ホジキンリンパ腫｜小リンパ球性リンパ腫｜ステージIII慢性リンパ球性白血病｜ステージIV慢性リンパ球性白血病 | 薬物：シクロホスファミド｜薬物：リン酸フルダラビン｜その他：実験室バイオマーカー分析｜生物学的：テサケンレクルユーセル | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02529813 |
| NCT03355859 | 再発及び難治性B細胞非ホジキンリンパ腫を有する成人対象におけるJWCAR029の安全性及び有効性を評価する試験 | 非ホジキンリンパ腫 | 生物学的：JWCAR029 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03355859 |
| NCT03344367 | 再発及び難治性B細胞非ホジキンリンパ腫を有する成人対象におけるJWCAR029の安全性及び有効性を評価する試験 | 非ホジキンリンパ腫 | 生物学的：JWCAR029 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344367 |
| NCT01840566 | 再発及び難治性移植性B細胞非ホジキンリンパ腫のための高用量療法及び自己骨髄細胞移植、続いてCD19＋B細胞に対して指向されるキメラ抗原受容体（CAR）改変T細胞の注入 | 非ホジキンリンパ腫 | 薬物：カルムスチン｜要物：エトポシド｜薬物：シクラビン｜薬物：メルファラン｜生物学的：ペグフィルグラスチム｜生物学的：19－28z T細胞｜手順：自己骨髄細胞移植 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01840566 |
| NCT01747486 | CD19再指向性自己T細胞の用量最適化試験 | 再発若しくは難治性CLL（サードライン）又はSLLを有する成人患者 | 生物学的：CART－19 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01747486 |
| NCT04787263 | 再発／難治性CD19＋ALL及びDLBCL又はPMLに罹患した小児患者におけるCD19－CAR_Lenti T細胞 | 急性リンパ芽球性白血病｜びまん性大細胞型B細胞リンパ腫｜原発性縦隔リンパ腫 | 生物学的：CD19－CAR_Lenti T細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04787263 |

【図１９－１６】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT04186052 | BCMA陽性r／r多発性骨髄腫を有する患者におけるBCMA CAR T細胞注入の臨床試験 | 多発性骨髄腫 | 生物学的：BCMA－CART細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04186052 |
| NCT03919240 | R／R ALLのためのCD19養物とするCAR－T細胞療法 | 寛解に失敗した急性リンパ芽球性白血病 | 生物学的：CAR T細胞療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03919240 |
| NCT03154775 | B－NHL患者におけるC－CAR011の安全性及び有効性の試験 | 確治性又は再発非ホジキンリンパ腫 | 生物学的：C－CAR011 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03154775 |
| NCT02944162 | 再発／難治性CD33＋AMLのためのCAR－pNK細胞免疫療法 | 急性骨髄性（Myelogenous）白血病｜急性骨髄性（Myeloid）白血病｜成熟を伴う急性骨髄性白血病｜成熟を伴わない急性骨髄性白血病｜ANLL | 生物学的：抗CD33CAR－NK細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02944162 |
| NCT04768608 | 去勢抵抗性前立腺がんを有する患者の治療することにおけるPD1複合抗PSMA CART | 去勢抵抗性前立腺がん | 薬物：PD1－PSMA－CART細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04768608 |
| NCT03483688 | B－NHL対象におけるC－CAR011治療の安全性及び有効性を評価する第1b相試験 | B細胞非ホジキンリンパ腫 | 生物学的：CD19指向性CAR－T細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03483688 |
| NCT02915445 | 上咽頭がん及び乳がんの治療のためのEpCAM CAR－T | 上咽頭の悪性腫瘍TNM病期分類遠隔転移（M）｜乳がん再発 | 生物学的：EpCAMを認識するCAR－T細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02915445 |
| NCT04288726 | 再発又は難治性CD30陽性リンパ腫を有する患者における同種CD30．CAR－EBVST | 節外性ナチュラルキラー／T細胞リンパ腫，鼻型｜古典的ホジキンリンパ腫 | 生物学的：CD30．CAR－EBVST細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04288726 |
| NCT03373097 | 高リスク及び／若しくは再発／難治性神経芽腫又は絶のGD2陽性固形腫瘍に罹患した児患者における抗GD2 CAR T細胞 | 神経芽腫｜神経芽腫再発｜GD2陽性固形腫瘍 | 生物学的：GD2－CART01 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03373097 |
| NCT02892695 | CD19陽性白血病及びリンパ腫を有する患者を治療することにおける移植移植前のPCAR－119ブリッジ免疫療法 | 急性リンパ球性白血病｜慢性リンパ球性白血病｜濾胞性リンパ腫｜マントル細胞リンパ腫｜B細胞前リンパ球性白血病｜びまん性大細胞型リンパ腫 | 生物学的：抗CD19CAR－NK細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02892695 |
| NCT04227275 | 転移性去勢抵抗性前立腺がんを有する患者におけるCART－PSMA－TGFβRDNの試験 | 転移性去勢抵抗性前立腺がん | 生物学的：CART－PSMA－TGFβRDN｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン｜要物：アナキンラ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04227275 |
| NCT02664363 | 新たに診断されたWHOグレードIV悪性神経膠腫のためのEGFRvIII CAR T細胞 | 膠芽腫｜膠肉腫 | 生物学的：EGFRvIII CAR T細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02664363 |
| NCT03373071 | 再発／難治性CD19＋ALL及びNHLに罹患した小児患者における抗CD19 CAR T細胞 | CD19－ALL｜CD19－LNH | 生物学的：CD19－CAR T細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03373071 |

【図１９－１７】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT04309981 | プロテアソーム阻害剤、免疫調節剤、及び抗CD38抗体に対する再発／難治性多発性骨髄腫を有する患者における抗BCMAに対して固有的なヒト化CARTを使用する臨床試験（ARI0002h）。 | 再発／難治性多発性骨髄腫 | 生物学的：抗BCMA特異性を有する成人分化自己T細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04309981 |
| NCT03344705 | JM19細胞の安全及び有効性評価 | 血液悪性腫瘍 | 生物学的：JM19 CAR－T｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344705 |
| NCT04206943 | ALL及びNHLにおけるCD19特異的キメラ抗原受容体細胞T細胞（CAR－T）の試験 | 急性リンパ芽球性白血病｜非ホジキンリンパ腫 | 生物学的：Car－T細胞療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04206943 |
| NCT03873805 | PSCA＋転移性去勢抵抗性前立腺がんを有する患者をPSCA－CAR T細胞 | 去勢抵抗性前立腺がん｜転移性前立腺がん｜ステージIV前立腺がんAJCC v8｜ステージIVA前立腺がんAJCC v8｜ステージIVB前立腺がんAJCC v8 | 生物学的：自己抗PSCA－CAR－41BB／TCRゼーターCD19＋発現T(リンパ球)｜薬物：シクロホスファミド｜要物：フルダラビン｜薬物：リン酸フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03873805 |
| NCT04792489 | DALY 2．0 USA／DLBCLのためのMB－CART2019．1 | DLBCL | 生物学的：MB－CART2019．1 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04792489 |
| NCT04835519 | 再発又は難治性急性骨髄性白血病を有する対象における機能的に増強されたCD33 CAR T細胞の安全性及び忍容性を評価するための非盲検、非無作為化、シングルアーム第1相試験 | 急性骨髄性白血病｜再発白血病｜難治性急性骨髄性白血病 | 生物学的：キメラ抗原受容体T細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04835519 |
| NCT02706392 | 進行性ROR1＋悪性腫瘍を有する患者を治療することにおける遺伝子改変T細胞療法 | 造血器及びリンパ性細胞腫瘍｜悪性固形腫瘍｜転移性肺非小細胞がん｜転移性トリプルネガティブ乳がん｜再発急性リンパ芽球性白血病｜再発マントル細胞リンパ腫｜難治性慢性リンパ球性白血病｜ステージIII進非小細胞がんAJCC v7｜ステージIIIA肺非小細胞がんAJCC v7｜ステージIIB肺非小細胞がんAJCC v7及びv7｜ステージIV肺非小細胞がんAJCC v7｜切除不能肺非小細胞がん | その他：実験室バイオマーカー分析｜生物学的：ROR1 CAR特異的自己T リンパ球 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706392 |
| NCT03599375 | B細胞急性リンパ芽球性白血病のためのCD19CART細胞での免疫療法 | 白血病、B細胞 | 生物学的：CD19標的化CART細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03599375 |
| NCT04840875 | 高リスク急性T細胞白血病／リンパ腫の治療における自己CD7－CART細胞の第1相臨床試験 | T細胞リンパ腫｜T細胞白血病 | 生物学的：キメラ抗原受容体T細胞治療 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04840875 |

【図１９－１８】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT04689659 | 再発又は難治性Ｔ細胞悪性腫瘍を有する対象におけるドナー由来ＣＤ７ＣＡＲ　Ｔ細胞の有効性及び安全性を評価するための多施設非盲検第２相試験 | Ｔ細胞白血病｜難治性白血病｜再発白血病 | 生物学的：キメラ抗原受容体Ｔ細胞治療 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04689659 |
| NCT04142619 | 再発／難治性多発性骨髄腫を有する患者におけるＣＳ１を標的とするＵＣＡＲＴの安全性及び有効性を評価するための多施設共同試験（ＭＥＬＡＮ－０１） | 骨髄／難治性多発性骨髄腫 | 生物学的：ＵＣＡＲＴＣＳ１Ａ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04142619 |
| NCT01683279 | 再発ＣＤ１９＋急性リンパ芽球性白血病のためのＣＤ１９に対して指向される遺伝子改変自己Ｔ細胞の小児試験 | Ｂ細胞白血病 | 生物学的：自己ＣＤ１９ＣＡＲ＋ＥＧＦＲｔ＋Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01683279 |
| NCT04237428 | Ｒ／Ｒ　ＣＤ１９陽性非ホジキンリンパ腫の治療におけるＣＤ１９－ＣＡＲＴ | 非ホジキンリンパ腫 | 生物学的：ＣＤ１９　ＣＡＲ－Ｔ細胞注入 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04237428 |
| NCT04556266 | ＣＤ１９悪性腫瘍の治療のための同種移植後のドナー由来１９－２８ｚ　ＣＡＲ　Ｔ細胞の第Ｉ相試験 | 白血病｜リンパ腫｜リンパ腫，Ｂ細胞 | 生物学的：ＣＡＲ　Ｔ細胞注入 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04556266 |
| NCT03840317 | ｒ／ｒ急性Ｂリンパ球性白血病の治療におけるＳｅｎｌ＿１９０４及びＳｅｎ１＿１９０４Ｂキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞 | 急性リンパ球性白血病 | 生物学的：自己ＣＤ１９を標的とするＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03840317 |
| NCT04780529 | 消化器系腫瘍におけるＣＡＲＴ療法 | 消化管の感性腫瘍 | 生物学的：ｇｕｃｙ２ｃｃａｒｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04780529 |
| NCT04605666 | ＣＤ１９陽性急性リンパ芽球性白血病のためのＣＤ１９－ＣＡＲ－Ｔ２細胞 | 急性リンパ芽球性白血病，再発｜寛解を達成していない急性リンパ芽球性白血病｜急性リンパ芽球性白血病，成人 | 生物学的：ＣＤ１９－ＣＡＲ－Ｔ２細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04605666 |
| NCT04762485 | ｒ／ｒ　ＣＤ７＋急性白血病のためのヒト化ＣＤ７　ＣＡＲ　Ｔ細胞療法 | Ｔリンパ芽球性白血病／リンパ腫｜混合表現型急性白血病｜急性骨髄性白血病 | 生物学的：ヒト化ＣＤ７ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04762485 |
| NCT04385173 | 再発及び難治性膠芽腫を有する患者を治療することにおけるＢ７－Ｈ３ＣＡＲ－Ｔのパイロット試験 | 再発膠芽腫｜難治性膠芽腫 | 薬物：Ｂ７－Ｈ３　ＣＡＲ－Ｔ｜薬物：テモゾロミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04385173 |
| NCT03114670 | Ａｌｌｏ－ＨＳＣＴ後の再発ＡＭＬのためのドナー由来抗ＣＤ１２３－ＣＡＲＴ細胞 | 成人急性骨髄性白血病 | 生物学的：ＣＤ１２３ＣＡＲ－４１ＢＢ－ＣＤ３ゼータ－ＥＧＦＲｔ発現Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03114670 |
| NCT03240328 | ＨＩＶ特異的免疫機能の再構築に対するキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）－Ｔ細胞療法の効果 | HIV/AIDS | 生物学的：ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03240328 |

【図１９－１９】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT04150497 | 再発又は難治性ＣＤ２２＋Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病を有する患者における第１相試験（ＢＡＬＬＩ－０１） | Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病 | 生物学的：ＵＣＡＲＴ２２ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04150497 |
| NCT03190278 | 再発／難治性急性骨髄性白血病を有する患者におけるＵＣＡＲＴ１２３の安全性及び有効性を評価する試験 | 再発／難治性急性骨髄性白血病 | 生物学的：ＵＣＡＲＴ１２３ｖ１．２ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03190278 |
| NCT04203459 | 膵マイクロバイオータ調節によりＣＡＲ－ＴのＰＤに対する抗腫瘍効果を増強する作用機序 | 膵臓がん｜膵マイクロバイオータ｜ＣＡＲ－Ｔ | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04203459 |
| NCT03262298 | Ｂ細胞悪性腫瘍を標的とする抗ＣＤ２２　ＣＡＲ－Ｔ細胞療法 | 白血病｜リンパ腫 | 生物学的：抗ＣＤ２２－ＣＡＲ形質導入Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03262298 |

【図１９－２０】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT02761915 | 抗ＧＤ２　Ｔ細胞（１ＲＧ－ＣＡＲＴ）のＣａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　ＵＫ試験 | 再発又は難治性神経芽腫 | 遺伝子：１ＲＧ－ＣＡＲＴ／ｍｉＲ－２（用量レベル１）｜遺伝子：１ＲＧ－ＣＡＲＴ／ｍｉＲ－２（用量レベル２）｜遺伝子：１ＲＧ－ＣＡＲＴ／ｍｉＲ－２（用量レベル３）｜遺伝子：１ＲＧ－ＣＡＲＴ／ｍｉＲ－２（用量レベル４）｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン｜遺伝子：１ＲＧ－ＣＡＲＴ／ｍｉＲ－２（用量レベル５） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02761915 |
| NCT03275493 | ｒ／ｒ　ＣＤ１９＋急性リンパ芽球性白血病のためのＣＲＳ抑制技術でのヒト化ＣＤ１９　ＣＡＲ－Ｔ細胞 | 急性リンパ芽球性白血病｜ＣＤ１９陽性｜再発｜難治性 | 生物学的：ヒト化ＣＤ１９　ＣＡＲ－Ｔ細胞｜生物学的：ＣＲＳ抑制技術でのヒト化ＣＤ１９　ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275493 |
| NCT03298828 | ＣＤ１９陽性悪性Ｂ細胞由来自血病及びリンパ腫のためのＣＤ１９　ＣＡＲ及びＰＤ－１ノックアウト操作Ｔ細胞 | 急性リンパ芽球性白血病｜バーキットリンパ腫 | 生物学的：ＣＤ１９　ＣＡＲ及びＰＤ－１ノックアウト操作Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03298828 |
| NCT02844062 | 再発多形性膠芽腫における自己抗ＥＧＦＲｖＩＩＩ　ＣＡＲ　Ｔ細胞のパイロット試験 | 多形性膠芽腫 | 生物学的：抗ＥＧＦＲｖＩＩＩ　ＣＡＲ　Ｔ細胞｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02844062 |
| NCT03706547 | Ｒ／Ｒ　ＭＭのための抗ＣＤ１９／ＢＣＭＡ二重特異性ＣＡＲ－Ｔ細胞療法 | 多発性骨髄腫再発｜多発性骨髄腫進行 | 生物学的：抗ＣＤ１９／ＢＣＭＡ　ＣＡＲ－Ｔ細胞｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03706547 |
| NCT03030001 | メソテリン陽性進行性悪性腫瘍のためのＰＤ－１抗体発現ＣＡＲ　Ｔ細胞 | 肉形腫瘍，成人｜進行性がん | 生物学的：ＰＤ－１抗体発現メソテリン特異的ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03030001 |
| NCT04884984 | ＣＬＬ１陽性再発／難治性急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）における抗ＣＬＬ１　ＣＡＲ　Ｔ細胞療法 | 急性骨髄性白血病 | 生物学的：抗ＣＬＬ１　ＣＡＲＴ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04884984 |
| NCT02799550 | 再発／難治性ＣＤ３３＋ＡＭＬのための同種ＣＡＲＴ－３３ | 再発及び／又は難治性ＣＤ３３＋ＡＭＬ | 生物学的：同種ＣＡＲＴ－３３ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799550 |
| NCT02796550 | 高齢者再発／難治性ＣＤ１９＋ＡＬＬのための同種ＣＡＲＴ－１９ | 白血病 | 生物学的：同種ＣＡＲＴ－１９ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02796550 |
| NCT04106076 | 有害遺伝的リスク急性骨髄性白血病を有する患者におけるＵＣＡＲＴ１２３の第Ｉ相試験 | 急性骨髄性白血病 | 生物学的：ＵＣＡＲＴ１２３ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04106076 |
| NCT04020575 | ＭＵＣ１の切断形態（ＭＵＣ１＊）を標的とする乳がんのための自己ｈｕＭＮＣ２－ＣＡＲ４４Ｔ細胞 | 転移性乳がん | 生物学的：ｈｕＭＮＣ２－ＣＡＲ４４　ＣＡＲ　Ｔ細胞＠ＲＰ２ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04020575 |

【図１９－２１】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT03710421 | 再発又は難治性ＣＳ１陽性多発性骨髄腫を有する患者を治療することにおける化学療法後のＣＳ１－ＣＡＲ　Ｔ療法 | 再発形質細胞骨髄腫｜難治性形質細胞骨髄腫 | 手順：ＣＳ１－ＣＡＲＴ療法｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン｜手順：自家移アフェレーシス | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03710421 |
| NCT03896854 | ＣＤ１９陽性再発又は難治性急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）におけるＣＡＲＴ－１９　Ｔ細胞 | 急性骨髄性白血病 | 生物学的：ＣＡＲＴ－１９ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03896854 |
| NCT04094766 | ＫＭＲ急性Ｂリンパ芽球性白血病における　重特異性ＣＤ１９及びＣＤ２２　ＣＡＲ－Ｔ細胞免疫療法の安全性及び有効性 | 難治性Ｂ急性リンパ芽球性白血病｜再発Ｂ急性リンパ芽球性白血病 | 薬物：二重特異性ＣＤ１９及びＣＤ２２　ＣＡＲ－Ｔ細胞免疫療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04094766 |
| NCT03049449 | ＣＤ３０発現リンパ腫を治療するための完全ヒト抗ＣＤ３０キメラ抗原受容体を発現するＴ細胞 | リンパ腫，大細胞型，未分化｜腫瘍関連Ｔ細胞リンパ腫｜リンパ腫，大細胞型Ｂ細胞，びまん性｜リンパ腫，節外性ＮＫ－Ｔ細胞｜リンパ腫，Ｔ細胞，末梢性 | 生物学的：抗ＣＤ３０－ＣＡＲ　Ｔ細胞｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03049449 |
| NCT04923786 | 再発／難治性Ｂ細胞リンパ腫におけるＡＳＣＴＧリッジングＣＡＲＴ細胞療法の試験 | 再発非ホジキンリンパ腫｜難治性非ホジキンリンパ腫 | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04923786 |
| NCT04099797 | ＧＤ２発現脳腫瘍（ＧＡＬＬ－Ｂ）を有する患者のためのＣ７Ｒ－ＧＤ２．ＣＡＲ　Ｔ細胞 | びまん性内在性橋神経膠腫｜悪性胜皮神経膠腫｜脳実性腫瘍｜上衣系腫瘍 | 遺伝子：（Ｃ７Ｒ）－ＧＤ２．ＣＡＲＴ細胞｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04099797 |
| NCT03545815 | メソテリン陽性多発性固形腫瘍を有する患者におけるＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９媒介ＰＤ－１及びＴＣＲ遺伝子ノックアウトメソテリン指向性ＣＡＲ－Ｔ細胞の試験。 | 固形腫瘍，成人 | 生物学的：抗メソテリンＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03545815 |
| NCT04173988 | 再発／難治性Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病を有する小児患者におけるａｌｌｏＣＡＲＴ－１９細胞療法の試験 | ＡＬＬ，小児Ｂ細胞 | 遺伝子：ａｌｌｏＣＡＲＴ－１９｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04173988 |
| NCT02706405 | 再発又は難治性Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫を有する患者における第Ｉ／ＩＩ相試験 | びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫，非特定型｜再発びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜再発原発性縦隔（胸腺）大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜難治性びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜ＭＹＣ，ＢＣＬ２，及びＢＣＬ６再構成を伴う難治性高悪性度Ｂ細胞リンパ腫｜難治性原発性縦隔（胸腺）大細胞型Ｂ細胞リンパ腫 | 生物学的：自己抗ＣＤ１９ＣＡＲ－４－１ＢＢ－ＣＤ３ゼータ－ＥＧＦＲｔ発現ＣＤ４＋／ＣＤ８＋セントラルメモリーＴリンパ球ＪＣＡＲ０１４｜薬物：シクロホスファミド｜生物学的：ゲムパルマブ｜薬物：フルダラビン｜リン酸塩｜その他：実験室パイオマーカー分析｜その他：臨理学的試験 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706405 |
| NCT03854994 | 再発／難治性Ｂ細胞リンパ腫及びＢ細胞急性リンパ芽球性白血病のためのＣＤ１９　ＣＡＲ－Ｔ細胞療法 | Ｂ細胞リンパ腫｜Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病 | 生物学的：抗ＣＤ１９ＣＡＲ－Ｔ細胞作射 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03854994 |

【図１９－２２】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT02842138 | 再発又は難治性Ｂ細胞リンパ腫における自己ＣＤ１９　ＣＡＲ　Ｔ細胞 | Ｂ細胞リンパ腫 | 生物学的：自己抗ＣＤ１９　ＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02842138 |
| NCT03473496 | 再発／難治性多発性骨髄腫におけるＣＡＲ－Ｔ細胞療法 | 再発／難治性多発性骨髄腫（ＭＭ） | 生物学的：再発／難治性多発形骨髄腫におけるＣＡＲＴ療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473496 |
| NCT02930993 | 再発又は転移性悪性腫瘍を有する患者のための抗メソテリンＣＡＲ　Ｔ細胞 | メソテリン陽性腫瘍 | 生物学的：抗メソテリンＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02930993 |
| NCT03283631 | 再発ＧＢＭのための静脈ＥＧＦＲｖＩＩＩ　ＣＡＲ－Ｔ細胞 | 再発膠芽腫｜再発膠肉腫 | 生物学的：ＥＧＦＲｖＩＩＩ－ＣＡＲ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03283631 |
| NCT04134325 | 再発／難治性ホジキンリンパ腫におけるＣＤ２０．ＣＡＲ　Ｔ細胞療法後のＰＤ－１阻害剤の試験 | 再発ホジキンリンパ腫｜難治性ホジキンリンパ腫 | 生物学的：ニボルマブ｜生物学的：ペンブロリズマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04134325 |
| NCT02431988 | 同種移植への最適なブリッジとしてのＣＡＲ１９Ｔ細胞の評価 | びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫 | 手順：自血球アフェレーシス｜薬物：シクロホスファミド｜ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431988 |
| NCT02134252 | ＣＤ１９　ＣＡＲ遺伝子形質導入Ｔリンパ球を使用するＢ細胞非ホジキンリンパ腫のための遺伝子療法 | 再発又は難治性Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫 | 薬物：シクロホスファミド又はペンダムスチン｜遺伝子：用量レベル－１｜遺伝子：用量レベル２｜遺伝子：用量レベル３ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02134252 |
| NCT03635632 | 再発又は難治性神経芽腫及び他のＧＤ２陽性がん（ＧＡＩＬＬ－Ｎ）を有する患者のためのＣ７Ｒ－ＧＤ２．ＣＡＲＴ細胞 | 再発神経芽腫｜難治性神経芽腫｜再発骨肉腫｜再発ユーイング肉腫｜再発横紋筋肉腫｜ブドウ膜黒色腫｜フィロダス乳房腫瘍 | 遺伝子：Ｃ７Ｒ－ＧＤ２．ＣＡＲＴ細胞｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03635632 |
| NCT02935543 | ＡＬＬのための先行治療中に微小残存病変を有する成人患者におけるＣＡＲＴ１９ | 白血病、急性リンパ芽球性 | 生物学的：ＣＡＲＴ　１９ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935543 |
| NCT04526739 | 再発又は難治性ＮＨＬを有する患者を治療することにおけるＣＡＲ－Ｔ細胞 | 難治性緩慢性成人非ホジキンリンパ腫 | 薬物：ＣＤ１９　ＣＡＲ－Ｔ｜処理：ＣＤ２２　ＣＡＲ－Ｔ｜薬物：ＣＤ１９＋ＣＤ２２　ＣＡＲ－Ｔ｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04526739 |
| NCT02650414 | ＡＬＬのためのＣＤ２２再指向性自己Ｔ細胞 | Ｂ細胞白血病｜Ｂ細胞リンパ腫 | 生物学的：抗ＣＤ２２ｓｃＦｖ　ＴＣＲｚ：４１ＢＢを発現するようにレンチウイルスベクターで形質導入されたＣＡＲ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650414 |
| NCT03721068 | 再発／難治性神経芽腫又は骨髄／難治性骨肉腫のための１－１５＋｜Ｃａｓｐａｓｅ９を伴うＧＤ２を標的とするＣＡＲＴ細胞の試験 | 神経芽腫｜骨肉腫 | 生物学的：ｉＣ９．ＧＤ２．ＣＡＲ．ＩＬ－１５Ｔ細胞｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03721068 |

【図１９－２３】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT04067414 | 再発及び難治性Ｂ細胞リンパ腫のためのＣＤ１９指標的化キメラ抗原受容体Ｔ細胞（Ｂｚ０１９）の探索的試験 | びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜高悪性度Ｂ細胞リンパ腫｜形質転換リンパ腫｜原発性縦隔大細胞型Ｂ細胞リンパ腫 | 生物学的：ＢＺ０１９ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04067414 |
| NCT02537977 | 再発／難治性Ｂ細胞悪性腫瘍におけるＣＤ１９指向性ＣＡＲ　Ｔ細胞療法 | 白血病｜リンパ腫 | 生物学的：ＣＤ１９指向性ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02537977 |
| NCT03602157 | ｒ／ｒ　ＣＤ３０＋　ＨＬ及びＣＴＣＬのためのＣＤ３０及びＣＣＲ４を装着するＣＡＲ－Ｔ細胞の試験 | リンパ腫｜免疫系疾患｜免疫増殖性障害｜リンパ疾患｜リンパ増殖性障害｜ | 生物学的：ＡＴＬＣＡＬ．ＣＤ３０．ＣＣＲ４細胞｜生物学的：ＡＬＴＣＡＲ．ＣＤ３０細胞｜薬物：ペンダムスチン｜薬物：フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602157 |
| NCT04289220 | 再発／難治性Ｂ細胞リンパ腫又はＢ細胞急性リンパ芽球性白血病のＰｉｇｇｙＢａｃトランスポゾン操作Ｔ細胞における抗ＣＤ１９　ＣＡＲ | 腫瘍｜皮膚リンパ腫｜皮膚未分化大細胞型リンパ腫｜菌状息肉症｜セザリー症候群｜リンパ腫様丘疹症｜皮膚Ｔ細胞リンパ腫｜グレーゾーンリンパ腫 | Ｂ細胞リンパ腫｜Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病 | 生物学的：抗ＣＤ１９ＣＡＲ－Ｔ細胞注射 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04289220 |
| NCT04700319 | 進行性ＣＤ１９／ＣＤ２０＋　Ｂ細胞株再発又は難治性白血病患性腫瘍を有する患者のためのＣＡＲ－Ｔ　ＣＤ１９／ＣＤ２０ | ＣＡＲ | 薬物：ＣＤ１９／ＣＤ２０　ＣＡＲ－Ｔ細胞注入 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04700319 |
| NCT04275154 | ＣＡＲ－Ｔ細胞療法を受けている血液悪性腫瘍患者における免疫学的パラメータ、神経認知変化、活動性レベル、及び運転適性を評価すること | 血液腫瘍 | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04275154 |
| NCT04484012 | 再発又は難治性マントル細胞リンパ腫の治験のための改変免疫機能（ＣＤ１９　ＣＡＲ　Ｔ細胞）及びアカラブルチニブ | 再発マントル細胞リンパ腫｜難治性マントル細胞リンパ腫 | 薬物：アカラブルチニブ｜生物学的：ＣＤ１９ＣＡＲ－ＣＤ２８－ＣＤ３ゼーターＥＧＦＲｔ発現Ｔｃｍｍ濃縮Ｔリンパ球 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04484012 |
| NCT02976857 | ＤＬＢＣＬ対象におけるＣ－ＣＡＲ０１１治療の安全性及び有効性を評価する第１相試験 | 難治性びまん性大細胞型Ｂ細胞｜リンパ腫 | 生物学的：Ｃ－ＣＡＲ－０１１ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02976857 |
| NCT02617134 | ＭＵＣ１陽性固形腫瘍におけるＣＡＲ－Ｔ細胞免疫療法 | 肺の悪性神経膠腫｜結腸直腸がん｜胃がん | 生物学的：抗ＭＵＣ１ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02617134 |
| NCT03473457 | 再発／難治性急性骨髄性白血病におけるＣＡＲ－Ｔ細胞療法 | 再発／難治性急性骨髄性白血病（ＡＭＬ） | 生物学的：急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）におけるＣＡＲＴ療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473457 |
| NCT04146051 | 全身型重症筋無力症（ＭＧ）におけるＤｅｓｃａｒｔｅｓ－０８　ＣＡＲ－Ｔ細胞 | 重症筋無力症、全身型 | 薬物：Ｄｅｓｃａｒｔｅｓ－０８ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04146051 |

【図１９－２４】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT02851589 | ＣＤ１９陽性再発又は難治性白血病及びリンパ腫における５ＣＡＲ－０１９の有効性及び安全性を評価する試験 | 急性リンパ球性白血病｜慢性リンパ球性白血病｜濾胞性リンパ腫<br>マントル細胞リンパ腫｜Ｂ細胞前リンパ球性白血病｜びまん性大細胞型リンパ腫 | 生物学的：ＰＣＡＲ－０１９（抗ＣＤ１９　ＣＡＲ－Ｔ細胞） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02851589 |
| NCT02819583 | ＣＤ１９陽性再発又は難治性白血病及びリンパ腫におけるＣＡＲ－Ｔ細胞免疫療法 | 急性リンパ球性白血病｜慢性リンパ球性白血病｜濾胞性リンパ腫<br>マントル細胞リンパ腫｜Ｂ細胞前リンパ球性白血病｜びまん性大細胞型リンパ腫 | 生物学的：ＰＣＡＲ－０１９（抗ＣＤ１９　ＣＡＲ－Ｔ細胞） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02819583 |
| NCT03904069 | ＦＬＴ３陽性再発／難治性ＡＭＬにおけるＦＬＴ３　ＣＡＲ－Ｔ　ＡＭＧ５５３０の安全性、忍容性、及び有効性を評価する試験 | 再発／難治性急性骨髄性白血病 | 薬物：ＡＭＧ　５５３ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03904069 |
| NCT02311621 | 操作神経芽腫細胞免疫療法（ＥＮＣＩＴ）－０１ | 神経芽腫｜神経節芽腫 | 生物学的：ＥＧＦＲｔを発現する患者由来ＣＤ１７１特異的ＣＡＲ　Ｔ細胞（第２世代Ｔ細胞）｜生物学的：ＥＧＦＲｔを発現する患者由来ＣＤ１７１特異的ＣＡＲ　Ｔ細胞（第３世代Ｔ細胞）｜生物学的：ＥＧＦＲｔを発現する患者由来ＣＤ１７１特異的ＣＡＲ　Ｔ細胞（ロングスペーサー第２世代Ｔ細胞） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02311621 |
| NCT03617198 | ＨＩＶ療法におけるＣＤ４　ＣＡＲ＋ＺＦＮ改変Ｔ細胞 | Ｈｉｖ | 生物学的：ＣＤ４　ＣＡＲ＋ＣＣＲ５　ＺＦＮ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617198 |
| NCT04846439 | ＡＬＳを有する患者におけるｐＴＲを改善するためのＣＤ１９及びＢＣＭＡＣＡＲ－Ｔ細胞の遺伝注 | 血小板輸血不応｜重解急性白血病 | 生物学的：ＣＡＲ－Ｔ注入 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04846439 |
| NCT03030976 | ＣＤ１９陽性全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）のためのＣＤ１９再指向性自己Ｔ細胞の試験 | 全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ） | 薬物：シクロホスファミド｜薬物：抗ＣＤ１９－ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03030976 |
| NCT02572501 | 再発又は難治性ＣＤ１９＋Ｂ細胞白血病を有する患者におけるＣＤ１９標的化免疫療法Ｔ細胞を評価するための試験 | 白血病、Ｂ細胞 | 薬物：抗ＣＤ１９－ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572501 |
| NCT02690545 | 再発／難治性ＣＤ３０＋ＨＬ及びＣＤ３０＋ＮＨＬのためのＣＤ３０　ＣＡＲの試験 | リンパ腫｜リンパ腺、非ホジキン｜免疫系疾患｜免疫増殖性障害｜<br>リンパ疾患｜リンパ増殖性障害｜腫瘍｜組織型別腫瘍 | 生物学的：ＡＴＬＣＡＲ．ＣＤ３０細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02690545 |
| NCT04633148 | 膜性ＰＳＭＡマーカーを有するがんにおける標準全身療法後に進行性疾患を有する患者におけるＵｎｉＣＡＲ０２－Ｔ細胞及びＰＳＭＡ標的モジュール（ＴＭｏｐＰＳＭＡ）の用量漸増試験 | 腎がん｜腎臓及び尿管の移行上皮がん｜前立腺がん｜非小細胞肺がん｜乳がん｜結腸直腸がん | 薬物：Ｕｎｉ　ＣＡＲ０２－Ｔ－ｐＰＳＭＡ｜薬物：Ｕｎｉ　ＣＡＲ０２－Ｔ（ＩＭＰ） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04633148 |

【図１９－２５】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT04230265 | 血液及びリンパ悪性腫瘍を有する患者におけるＵｎｉＣＡＲＴ０２－Ｔ細胞及びＣＤ１２３標的キメール（ＴＭＩ２３）での用量漸増試験 | 急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）｜Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病（ｂ－ＡＬＬ）｜芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍（ＢＰＤＣＮ） | 薬物：シクロホスファミド（非ＩＭＰ）｜薬物：ＴＭＩ２３（ＩＭＰ）｜薬物：ＵｎｉＣＡＲ０２－Ｔ（ＩＭＰ） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04230265 |
| NCT02933775 | ＣＤ１９再指向性自己細胞（ＣＡＲ－ＣＤ１９　Ｔ細胞） | ＣＤ１９陽性悪性Ｂ細胞白血病及びリンパ腫 | 遺伝子：ＣＡＲ－ＣＤ１９　Ｔ細胞｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02933775 |
| NCT01953900 | １Ｇ９－ＧＤ２－ＣＡＲ－ＶＺＶ－ＣＴＬ／難治性又は転移性ＧＤ２陽性肉腫及び神経芽腫 | 骨肉腫｜神経芽腫 | 遺伝子：ＧＤ２　Ｔ細胞｜生物学的：ＶＺＶワクチン｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953900 |
| NCT02663297 | リンパ腫の再発の予防のためのＴリンパ球の投与 | ホジキン病｜リンパ腫｜リンパ腫、非ホジキン｜免疫系疾患｜免疫増殖性障害｜リンパ腺症｜リンパ増殖性障害｜腺腫｜新生物型別腫瘍 | 薬物：ＡＴＬＣＡＲ．ＣＤ３０細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02663297 |
| NCT04539444 | 再発／難治性Ｂ細胞リンパ腫におけるＰＤ－１阻害剤と組み合わされたＣＤ１９／２２　ＣＡＲＴ細胞の試験 | 再発非ホジキンリンパ腫｜難治性非ホジキンリンパ腫 | 生物学的：ＣＤ１９／２２　ＣＡＲＴ｜薬物：チスレリズマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04539444 |
| NCT04844086 | 進行性リンパ性悪性腫瘍を有する患者におけるＲＰＭ－ＣＤ１９－ｍｂＩＬ１５－ＣＡＲ－Ｔ細胞 | Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病｜非ホジキンリンパ腫、再発｜非ホジキンリンパ腫再発｜原発性縦隔大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜濾胞性リンパ腫｜マントル細胞リンパ腫｜高悪性度Ｂ細胞リンパ腫 | 生物学的：ＲＰＭ－ＣＤ１９－ｍｂＩＬ１５－ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04844086 |
| NCT05146234 | 難治性肝細胞がんを有する患者におけるＣＡＲ－ＧＰＣ３　Ｔ細胞 | 肝細胞がん | 遺伝子：ＣＡＲ－ＧＰＣ３　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05146234 |
| NCT03281551 | ｒ／ｒ　ＣＤ１９＋　Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病／Ｂ細胞リンパ腫を有する患者におけるＰＺ０１治療の有効性及び安全性 | Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病｜Ｂ細胞リンパ腫 | 薬物：ＰＺ０１　ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03281551 |
| NCT03159819 | 進行性胃腺がん及び膵腺がんを有する患者におけるＣＡＲ－ＣＬＤ１８　Ｔ細胞の臨床試験 | 進行性胃腺がん｜膵腺がん | 遺伝子：ＣＡＲ－ＣＬＤ１８　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03159819 |
| NCT03692429 | ａｌｏｓＨＲＩＮＫ－標準化学療法レジメン及び同種ＮＫＧ２ＤベースのｃｙＡＤ－１０１キメラ抗原受容体Ｔ細胞での免疫療法 | 切除不能転移性結腸直腸がん | 薬物：ＣＹＡＤ－１０１｜薬物：ＦＯＬＦＯＸ｜薬物：ＦＯＬＦＩＲＩ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03692429 |
| NCT03716856 | 難治性又は再発多発性骨髄腫を有する患者におけるＣＡＲ－ＢＣＭＡ　Ｔの臨床試験 | 難治性又は再発多発性骨髄腫 | 遺伝子：ＣＡＲ－ＢＣＭＡ　Ｔ細胞｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03716856 |

【図１９－２６】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT02050347 | ＣＡＲを発現する活性化Ｔリンパ球、自己ＨＳＣＴ後再発ＣＤ１９＋悪性腫瘍（ＣＡＲＰＡＲＣＩＯ） | 非ホジキンリンパ腫｜Ｂ細胞ＡＬＬ｜Ｂ細胞ＣＬＬ | 遺伝子：ＣＤ１９、ＣＡＲ－ＣＤ２８Ｚ　Ｔ細胞－用量漸増２｜遺伝子：ＣＤ１９、ＣＡＲ－ＣＤ２８Ｚ　Ｔ細胞－用量漸増１ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02050347 |
| NCT03380039 | 腫瘤性又は再発多発性骨髄腫 | 腫瘤性又は再発多発性骨髄腫 | 遺伝子：ＣＡＲ－ＢＣＭＡ　Ｔ細胞｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03380039 |
| NCT03585786 | Ｂ細胞悪性腫瘍のＭＲＤのＣＡＲＴ１９細胞治療、及び次いで自己ＨＳＣＴ | 白血病、リンパ球性、急性、Ｂ細胞 | 生物学的：ＣＡＲＴ１９細胞及び自己ＨＳＣＴ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03585786 |
| NCT01109095 | ＧＢＭを有する患者におけるＨＥＲ２を標的とするＣＡＲを発現するＣＭＶ特異的細胞傷害性Ｔリンパ球 | 多形性膠芽腫（ＧＢＭ） | 生物学的：ＨＥＲ．ＣＡＲ　ＣＭＶ特異的ＣＴＬ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01109095 |
| NCT03642626 | ＭＴ２０１７－４５：ヘルス悪性腫瘍のためのＣＡＲ－Ｔ細胞療法 | 急性リンパ芽球性白血病｜大細胞型Ｂ細胞リンパ腫 | 薬物：ＫＹＭＲＩＡＨ｜薬物：ＹＥＳＣＡＲＴＡ｜薬物：フルダラビン３０ｍｇ／ｍ２　４用量｜薬物：シクロホスファミド５００ｍｇ／ｍ２、２用量｜薬物：フルダラビン３０ｍｇ／ｍ２　３用量｜薬物：シクロホスファミド５００ｍｇ／ｍ２、３用量｜薬物：フルダラビン２５ｍｇ／ｍ２３日｜薬物：シクロホスファミド２５０ｍｇ／ｍ２、３日｜薬物：Ｔｅｃａｒｔｕｓ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642626 |
| NCT01316146 | 非ホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫のためのＴリンパ球の疫今（ＣＡＲＴ　ＣＤ３０） | 非ホジキンリンパ腫｜ホジキンリンパ腫 | 薬物：ＣＡＲ．ＣＤ３０　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316146 |
| NCT02081937 | マントル細胞リンパ腫におけるＣＡＲＴ－１９免疫療法 | 造血器／リンパ性がん｜非ホジキンリンパ腫、Ｂ細胞｜マントル細胞リンパ腫 | 生物学的：抗ＣＤ１９－ＣＡＲベクター形質導入Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02081937 |
| NCT04923893 | ＡＳＣＴが初期療法として計画されていない新しく診断された多発性骨髄腫を有する参加者における、ボルテゾミブ、レナリドミド、及びデキサメタゾン（ＶＲｄ）、続いてＣｉｔａｃｅｌ、ＢＣＭＡ対ＶＥＧＦに対して指向されるＣＡＲ－Ｔ療法、続いてレナリドミド及びデキサメタゾン（Ｒｄ）療法の試験 | 多発性骨髄腫 | 薬物：ボルテゾミブ｜薬物：デキサメタゾン｜薬物：レナリドミド｜薬物：Ｃｉｔａｃｅｌ｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04923893 |
| NCT04257175 | ｔ　８：２１及びＣＤ１９発現を有する急性骨髄性白血病のためのＣＡＲ－Ｔ　ＣＤ１９ | 急性骨髄性白血病 | 生物学的：ＣＡＲ－Ｔ　ＣＤ１９ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04257175 |

【図１９－２７】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT04181827 | 再発及びレナリドミド難治性多発性骨髄腫を有する参加者における抗Ｂ細胞成熟抗原（ＢＣＭＡ）に対して指向されるＣＡＲ－Ｔ療法であるＪＮＪ－６８２８４５２８を、ボリドミド、ボルテゾミブ、及びデキサメタゾン（ＰＶｄ）又はダラツムマブ、ボリドミド、及びデキサメタゾン（ＤＰｄ）に対して比較する試験 | 多発性骨髄腫 | 薬物：ＪＮＪ－６８２８４５２８｜薬物：ボルテゾミブ｜薬物：デキサメタゾン｜薬物：ダラツムマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04181827 |
| NCT04318327 | 再発及び／又は難治性多発性骨髄腫を有する成人患者におけるＢＣＭＡ指向性ＣＡＲ－Ｔ細胞療法 | 多発性骨髄腫 | 生物学的：ＰＨＥ８８５ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04318327 |
| NCT04088890 | 再発又は難治性Ｂ細胞悪性腫瘍を有する成人における自己ＣＤ２２　ＣＡＲ　Ｔ細胞 | Ｂ－ＡＬＬ｜Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫｜ＤＬＢＣＬ | 薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：ＣＤ２２　ＣＡＲ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04088890 |
| NCT04196413 | びまん性内在性橋神経膠腫（ＤＩＰＧ）及び脊髄びまん性正中神経膠腫（ＤＭＧ）のためのＧＤ２　ＣＡＲ　Ｔ細胞 | 脊髄の神経膠腫｜脳幹の神経膠腫 | 薬物：ＧＤ２　ＣＡＲ　Ｔ細胞｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04196413 |
| NCT04088864 | Ｂ細胞悪性腫瘍を有する小児及び若年成人におけるＣＤ２２－ＣＡＲ　Ｔ細胞 | Ｂ細胞リンパ腫｜急性リンパ芽球性白血病、小児｜リンパ腫 | 薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：白己ＣＤ２２　ＣＡＲ　Ｔ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04088864 |
| NCT04257578 | Ｂ細胞リンパ腫の治療のためのアカラブルチニブ及び抗ＣＤ１９　ＣＡＲ－Ｔ細胞療法 | Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫｜びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜原発性縦隔（胸腺）大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫への形質細胞漏出性リンパ腫 | 薬物：アカラブルチニブ｜生物学的：ブキャカブタゲンシセルユーセル | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04257578 |
| NCT03093168 | 多発性骨髄腫におけるＢＣＭＡキメラ抗原受容体発現Ｔ細胞 | 多発性骨髄腫 | 生物学的：抗ＢＣＭＡ　ＣＡＲ－Ｔ細胞｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093168 |
| NCT03774654 | 再発又は難治性Ｂ細胞悪性腫瘍を有する患者のためのＣＤ１９．ＣＡＲ同種ＮＫＴ（ＡＮＣＨＯＲ） | 難治性Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫｜難治性Ｂ細胞小リンパ球性リンパ腫｜再発成人ＡＬＬ｜再発ＣＬＬ｜再発非ホジキンリンパ腫 | 遺伝子：ＣＤ１９．ＣＡＲ－ｚＮＫＴ細胞｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03774654 |
| NCT03943472 | 再発／難治性多発性骨髄腫のためのＢＣＭＡキメラ抗原受容体発現Ｔ細胞療法 | 多発性骨髄腫 | 生物学的：抗ＢＣＭＡ　ＣＡＲ－Ｔ細胞｜薬物：ペンダムスチン｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03943472 |
| NCT04083495 | 再発／難治性ＣＤ３０＋Ｔ細胞リンパ腫のためのＣＤ３０　ＣＡＲ | 末梢性Ｔ細胞リンパ腫 | 生物学的：ＡＴＬＣＡＲ．ＣＤ３０　Ｔ細胞｜薬物：ペンダムスチン｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04083495 |

【図１９－２８】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT03599109 | ＣＤ１９及び／又はＣＤ２２陽性再発／難治性Ｂ細胞リンパ腫を有する患者におけるＣＤ１９及びＣＤ２２を標的とするＬＣＡＲ－Ｌ１０Ｄ細胞製剤の安全性、忍容性、及びＰＫ特性を評価するための用量設定臨床試験 | リンパ腫、Ｂ細胞 | 薬物：　遺伝異性ＣＤ１９及びＣＤ２２　ＣＡＲ－Ｔ細胞免疫療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03599109 |
| NCT03070327 | 多発性骨髄腫の治療のためのレナリドミドあり又はなしでのＢＣＭＡ標的化ＣＡＲ　Ｔ細胞 | 多発性骨髄腫 | 生物学的：ＥＧＦＲｔ／ＢＣＭＡ－４１ＢＢｚＣＡＲ　Ｔ細胞｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：レナリドミド、 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070327 |
| NCT03244306 | ＣＤ２２＋白血病及びリンパ腫のためのＣＤ２２－ＣＡＲ　Ｔ細胞免疫療法の第１相試験 | 白血病 | 生物学的：ＥＧＦＲｔも発現する患者由来ＣＤ２２特異的ＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03244306 |
| NCT03598179 | 再発／難治性／高リスクＢ細胞悪性腫瘍対象におけるＸＬＣＡＲＴ００１治療 | リンパ腫、Ｂ細胞｜白血病、Ｂ細胞 | 生物学的：キメラ抗原受容体Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03598179 |
| NCT04007978 | 再発難治性Ｂ細胞悪性腫瘍のための抗ＣＤ２２キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）改変Ｔ細胞療法 | Ｂ細胞リンパ腫｜急性リンパ芽球性白血病 | 遺伝子：第３世代ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007978 |
| NCT04034446 | Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病（Ｂ－ＡＬＬ）の治療のためのＣＤ１９－ＣＤ２２キメラ抗原受容体Ｔ（ＣＡＲ－Ｔ）細胞 | 再発又は難治性Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病 | 生物学的：ＣＤ１９－ＣＤ２２　ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04034446 |
| NCT04513431 | ＣＥＡ陽性結腸直腸がん（ＣＲＣ）を標的とするＣＡＲ　Ｔ細胞の臨床研究 | ステージＩＩＩ結腸直腸がん｜結腸直腸がん肝臓転移 | 生物学的：抗ＣＥＡ－ＣＡＲ　Ｔ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04513431 |
| NCT03585517 | ＩＭ２３　ＣＡＲ－Ｔ細胞（ＩＭ２３ＣＡＲ－Ｔ）の安全性及び有効性 | ＡＭＬ | 薬物：ＩＭ２３ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03585517 |
| NCT04100187 | Ｂ細胞リンパ腫のためのＣＤ１９　ＣＡＲ　Ｔ細胞の免疫療法 | リンパ腫 | 生物学的：抗ＣＤ１９－ＣＡＲ－ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04100187 |
| NCT01715364 | 骨髄腫、急性骨髄性白血病、又は骨髄異形成症候群における抗ＬｅｗｉｓＹキメラ抗原受容体の安全性試験 | 多発性骨髄腫｜急性骨髄性白血病｜骨髄異形成症候群 | 生物学的：抗ＬｅＹ－ｓｃＦｖ－ＣＤ２８－ζベクター、。 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01715364 |
| NCT03186118 | ＣＤ１９＋白血病のためのＣＡＲ　Ｔ細胞免疫療法後のＴ－ＡＰＣのパイロット試験 | ＣＤ　１９＋急性白血病 | 生物学的：刺激ＣＤ１９（Ｔ－ＡＰＣ） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03186118 |
| NCT03915184 | 再発及び／又は難治性多発性骨髄腫を有する患者におけるＣＴ０５３を評価するための臨床試験（ＬＵＭＭＩＣＡＲ試験２） | 多発性骨髄腫 | 生物学的：ＣＴ０５３ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03915184 |

【図１９－２９】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT03430011 | 再発及び／又は難治性多発性骨髄腫を有する対象におけるＪＣＡＲＨ１２５の安全性及び有効性を評価する試験 | 多発性骨髄腫 | 生物学的：ＪＣＡＲＨ１２５｜生物学的：ＪＣＡＲＨ１２５＋アナキンラ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03430011 |
| NCT04650451 | ＨＥＲ２陽性固形腫瘍を有する対象におけるＨＥＲ２抗体ヒートメッセンジャーＲＮＡ－Ｔ細胞（ＢＰＸ－６０３）の安全性及び活性試験 | ＨＥＲ－２遺伝子増幅｜ＨＥＲ２陽性胃がん｜ＨＥＲ－２タンパク質過剰発現｜固形腫瘍、成人 | 生物学的：キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04650451 |
| NCT01865617 | 再発若しくは難治性慢性リンパ球性白血病、非ホジキンリンパ腫、又は急性リンパ芽球性白血病を有する患者を治療するときにおける実験室で処理されたＴ細胞 | ＣＤ１９陽性補助性細胞存在｜再発成人急性リンパ芽球性白血病｜再発慢性リンパ球性白血病｜再発びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜再発リンパ形質細胞リンパ腫｜再発マントル細胞リンパ腫｜再発非ホジキンリンパ腫｜再発小リンパ球性リンパ腫｜難治性急性リンパ芽球性白血病｜難治性慢性リンパ球性白血病｜難治性びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜難治性マントル細胞リンパ腫｜難治性非ホジキンリンパ腫｜難治性小リンパ球性リンパ腫 | 生物学的：自己抗ＣＤ１９ＣＡＲ－１ＢＢ－ＣＤ３ゼーターＥＧＦＲｔ発現Ｔリンパ球｜その他：実験室バイオマーカー分析 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865617 |
| NCT03720496 | ＣＤ１９－ＴｒｉＣＡＲ－Ｔ細胞療法での難治性／再発非ホジキンリンパ腫の治療 | 非ホジキンリンパ腫、Ｂ細胞 | 生物学的：ＣＤ１９－ＴｒｉＣＡＲ－Ｔ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03720496 |
| NCT03497533 | ＴｒｉＣＡＲ－Ｔ＿ＣＤ１９での難治性／再発非ホジキンリンパ腫の治療 | 非ホジキンリンパ腫、Ｂ細胞 | 生物学的：ＴｒｉＣＡＲ－Ｔ－ＣＤ１９ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03497533 |
| NCT03056339 | Ｂリンパ性悪性腫瘍のための標準在（ＣＢ）由来ＣＡＲ陶ＩＮＫ細胞 | Ｂ－リンパ性悪性腫瘍｜急性リンパ球性白血病｜慢性リンパ球性白血病｜非ホジキンリンパ腫 | 薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：メスナ｜生物学的：ｉＣＤ９．ＣＡＲ．１９／ＩＬ１５形質導入ＣＢ－ＮＫ細胞｜薬物：ＡＰ１９０３ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03056339 |
| NCT02631044 | Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫におけるＪＣＡＲ０１７の安全性及び薬物動態を評価する試験（ＴＲＡＮＳＣＥＮＤ－ＮＨＬ－００１） | 非ホジキンリンパ腫｜びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜濾胞性リンパ腫｜マントル細胞リンパ腫｜原発性縦隔Ｂ細胞リンパ腫 | 生物学的：ＪＣＡＲ０１７（リソカブタゲンマラルユーセル）単一用量スケジュール｜生物学的：ＪＣＡＲ０１７（リソカブタゲンマラルユーセル）９併着時キメラ… | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631044 |
| NCT04011293 | 分化抗原群１９（ＣＤ１９）陽性再発又は難治性Ｂ細胞悪性腫瘍の治療における抗ＣＤ１９キメラ抗原受容体Ｔ細胞注射（ＣＮＣＴ１９）の臨床試験 | 再発又は難治性血液悪性腫瘍 | 生物学的：ＣＮＣＴ１９ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04011293 |

【図１９－３０】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT02792114 | 進行性乳がんのためのＴ細胞療法 | 乳がん｜転移性ＨＥＲ２陰性乳 | 薬物：シクロホスファミド｜生物学的：メソテリン標的化Ｔ細胞｜薬物：ＡＰ１９０３ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792114 |
| NCT04077866 | 再発又は難治性膠芽腫のためのＢ７－Ｈ３　ＣＡＲ－Ｔ | 再発膠芽腫｜難治性膠芽腫 | 薬物：デキソロイド｜生物学的：Ｂ７－Ｈ３　ＣＡＲ－Ｔ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04077866 |
| NCT04406610 | ＧＤ２陽性神経膠腫患者のためのＣＡＲ－Ｔ細胞免疫療法 | 脳の神経膠腫｜ＣＡＲ－Ｔ細胞免疫療法 | 生物学的：ＧＤ２　ＣＡＲ－Ｔ免疫療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04406610 |
| NCT03060356 | ＭＥＴ　ｓｃＦｖ　ＣＡＲを発現するＢ己Ｔ細胞（ＲＮＡ　ＣＡＲＴ－ｃ | 基性乳癌｜乳がん | 生物学的：ＲＮＡ抗ｃＭＥＴ　ＣＡＲで改変された丁細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03060356 |
| NCT02277522 | ホジキンリンパ腫のためのＣＤ１９再指向性自己Ｔ細胞 | 限られた予後を有する利用可能な治療の治療選択肢を有さないホジキンリンパ腫 | 生物学的：ＲＮＡ抗ＣＤ１９　ＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277522 |
| NCT02729493 | 肝臓がんについてＣＡＲ－Ｔでの有効性及び安全性を評価する試験 | 肝臓腫瘍 | 生物学的：ＥＰＣＡＭ標的化ＥＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729493 |
| NCT02725125 | 胃がんについてＣＡＲ－Ｔでの有効性及び安全性を評価する試験 | 胃腫瘍 | 生物学的：ＥＰＣＡＭ標的化ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02725125 |
| NCT02735291 | 再発又は難治性急性非Ｔリンパ球白血病についてＣＡＲ－Ｔでの有効性及び安全性を評価する試験 | 白血病 | 生物学的：ＣＤ１９標的化ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02735291 |
| NCT04213469 | ｒ／ｒ　Ｂ細胞リンパ腫を有する患者におけるＱｕｉｋｉｎ　ＣＤ１９－ＣＡＲＴ | Ｂ細胞リンパ腫 | 生物学的：ＰＤ１ノックアウトを有するＣＤ１９特異的ネオ抗原受容体Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04213469 |
| NCT01475058 | 同種移植後のＢ細胞悪性腫瘍のためのＣＤ１９ＣＡＲ　Ｔ細胞 | フィラデルフィア染色体陰性成人前駆急性リンパ芽球性白血病｜フィラデルフィア染色体陽性成人前駆急性リンパ芽球性白血病｜再発成人急性リンパ芽球性白血病｜再発成人びまん性大細胞型リンパ腫｜再発マントル細胞リンパ腫｜難治性慢性リンパ球性白血病 | 生物学的：同種サイトメガロウイルス特異的細胞傷害性Ｔリンパ球 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01475058 |
| NCT04812691 | 原発性難治性びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫のためのＣＤ１９標的化ＣＡＲ　Ｔ細胞（利益不能）ＪＷＣＡＲ０２９（利益不能） | びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫 | 生物学的：ＪＷＣＡＲ０２９（ＣＤ１９標的化キメラ抗原受容体細胞） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04812691 |
| NCT02728882 | 再発又は難治性びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫についてＣＡＲ－Ｔでの有効性及び安全性を評価する試験 | リンパ腫 | 生物学的：ＣＤ１９標的化ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02728882 |
| NCT00924326 | Ｂ細胞リンパ腫を有する患者のためのＣＡＲ　Ｔ細胞受容体免疫療法 | 原発性縦隔Ｂ細胞リンパ腫｜びまん性、大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜濾胞性リンパ腫から形質転換されたびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜マントル細胞 | 薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド｜生物学的：抗分化抗原群１９（ＣＤ１９）－ＣＡＲ　ＰＢＬ｜薬物：アルデスロイキン | 生物学的：ＣＡＲ－ＴＣＤ１９ ow/NCT00924326 |

【図１９－３１】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT04163575 | Ｂ細胞リンパ腫、ＡＬＬ、及びＣＬＬのためのＣＤ２２　ＣＡＲ　Ｔ細胞での免疫療法 | 白血病｜リンパ腫 | 生物学的：：抗ＣＤ２２－ＣＡＲ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04163575 |
| NCT02893189 | 同種移植後の再発ＣＤ１９＋悪性腫瘍のためのＣＡＲ１９ドナーリンパ球 | ＣＤ１９＋悪性腫瘍；同種移植後の再発 | 遺伝子：改変ＣＡＲ１９Ｔ細胞（ａＧＴ－ＣＡＲＤ　Ｔ細胞）の注入 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02893189 |
| NCT02546739 | Ｂ細胞リンパ腫、ＡＬＬ、及びＣＬＬのためのＣＤ１９　ＣＡＲ　Ｔ細胞での免疫療法 | 白血病｜リンパ腫 | 生物学的：抗ＣＤ１９－ＣＡＲ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546739 |
| NCT02656147 | Ｂ細胞リンパ腫、ＡＬＬ、及びＣＬＬのためのＣＤ１９　ＣＡＲγδＴ細胞での免疫療法 | 白血病｜リンパ腫 | 生物学的：抗ＣＤ１９－ＣＡＲγδＴ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656147 |
| NCT03173417 | ＩＭ１９　ＣＡＲ－Ｔ細胞（ＩＭ１９ＣＡＲ－Ｔ）の安全性及び有効性 | 白血病 | 生物学的：ＩＭ１９　ＣＡＲ－Ｔ｜薬物：フルダラビン及びシクロホスフ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03173417 |
| NCT01886976 | ＣＡＲＴ－１３８による化学療法難治性多発性骨髄腫の治療 | 多発性骨髄腫 | 生物学的：ＣＡＲＴ－１３８細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01886976 |
| NCT03361748 | 再発及び難治性多発性骨髄腫を有する対象におけるｂｂ２１２１の有効性及び安全性試験 | 多発性骨髄腫 | 生物学的：ｂｂ２１２１ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361748 |
| NCT04026737 | ＣＡＲＴ細胞療法の心血管効果 | 白血病｜リンパ腫｜心毒性｜リスク因子、心血管｜免疫療法 | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04026737 |
| NCT04562298 | 再発及び難治性上皮性非常がんを有する患者におけるＭＳＬＮを標的とするＬＣＡＲ－Ｍ２３、ＣＡＲ－Ｔ細胞療法の安全性、忍容性、及び有効性を評価するための単施設第Ｉ相臨床試験 | 上皮性非扁がん | 生物学的：ＬＣＡＲ－Ｍ２３細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04562298 |
| NCT03356795 | 子宮頸がんに対するＣＡＲ－Ｔの介入 | 子宮頸がん | 生物学的：Ｔ宮頸がん特異的ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356795 |
| NCT03901910 | ＣＤ５抗原を発現するＴ細胞悪性腫瘍の治療のための第２世代ＣＡＲを発現する自己Ｔ細胞 | Ｔ細胞急性リンパ芽球性リンパ腫｜Ｔ非ホジキンリンパ腫｜Ｔ細胞急性リンパ芽球性白血病 | 遺伝子：自己ＣＤ５．ＣＡＲ／２８ゼータＣＡＲＴ細胞｜薬物：フルダラビン｜薬物：サイトキサン｜遺伝子：同毛ＣＤ５．ＣＡＲ／２８ゼータＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03901910 |
| NCT02159716 | メソテリン発現がんにおけるＣＡＲＴ－ｍｅｓｏ | 転移性膵（管）腺がん｜上皮性卵巣がん｜悪性上皮性胸膜中皮腫 | 生物学的：ＣＡＲＴ－ｍｅｓｏ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159716 |
| NCT03196830 | Ｒ／Ｒ　Ｂ－ＮＨＬのためのＣＡＲ－Ｔ | 再発非ホジキンリンパ腫｜難治性非ホジキンリンパ腫｜ＣＡＲ－Ｔ　ＣＤ１９／ＣＤ２０／ＣＤ２２／ＣＤ３０ | 生物学的：ＣＡＲ－Ｔ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196830 |
| NCT03323944 | 膵臓がんのためのＣＡＲ－Ｔ細胞免疫療法 | 膵臓がん｜膵臓のがん | 生物学的：ｈｕＣＡＲＴ－ｍｅｓｏ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03323944 |

【図１９－３２】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT03054298 | メソテリン発現がんにおけるＣＡＲ　Ｔ細胞 | 膵腺がん｜卵巣がん<br>頭頸がん｜卵巣がん | 生物学的：ｈｕＣＡＲＴ－ｍｅｓｏ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03054298 |
| NCT04803929 | Ｒ／Ｒ　ＡＭＬ（Ｍ４／Ｍ５）のための抗ＩＬＴ３　ＣＡＲ－Ｔ療法の臨 | ＡＭＬ Ｍ４|ＡＭＬ Ｍ５ | 生物学的：抗ＩＬＴ３ＣＡＲ－Ｔ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04803929 |
| NCT03207178 | 再発及び難治性Ｂ細胞リンパ腫に対するＣＤ１９及びＣＤ２２　ＣＡＲ－Ｔ細胞の連続注入 | 再発又は難治性Ｂ細胞悪性腫瘍 | 生物学的：混合ＣＤ１９／ＣＤ２０　ＣＡＲ－Ｔ挿入 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03207178 |
| NCT04577452 | ＲＲＭＭのためのＪＷＣＡＲ１２９、ＢＣＭＡ標的化ＣＡＲＴの用量探索試験 | 安全性及び有効性 | 生物学的：ＪＷＣＡＲ１２９ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04577452 |
| NCT02030847 | 化学療法抵抗性又は難治性急性リンパ芽球性白血病を有する患者におけるＴＣＲ及びγ－１ＢＢシグナル伝達ドメインに結合した抗ＣＤ１９を含むように操作された再指向性自己Ｔ細胞の試験 | Ｂ細胞ＡＬＬ、再発又は難治性を有し、利用可能な治癒的治療選択肢を有さない患者 | 生物学的：ＣＡＲＴ－１９ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030847 |
| NCT03638193 | 転移性膵臓がんを有する患者における自己Ｔ細胞の試験 | 膵臓がん | 生物学的：ＣＡＲＴ－ｍｅｓｏ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03638193 |
| NCT03815383 | ｒ／ｒ多発性骨髄腫を有する対象におけるＢＣＭＡ指向性ＣＡＲ－Ｔ細胞治療の試験 | 再発又は難治性多発性骨髄腫 | 生物学的：Ｃ－ＣＡＲ０８８ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03815383 |
| NCT04134117 | 原発性ＣＮＳリンパ腫におけるチサゲンレクルユーセル | 原発性ＣＮＳリンパ腫｜難治性原発性ＣＮＳリンパ腫｜再発原発性ＣＮＳリンパ腫 | 生物学的：チサゲンレクルユーセル | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04134117 |
| NCT04697940 | ｒ／ｒ　Ｂ－ＮＨＬにおけるデシタビンプライミングタンデムＣＤ１９／ＣＤ２０　ＣＡＲ　Ｔ細 | 再発及び難治性Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫｜デシタビンプライミングタンデムＣＤ１９／ＣＤ２０　ＣＡＲ　Ｔ細胞 | 生物学的：デシタビンプライミングタンデムＣＡＲ１９／２０操作Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04697940 |
| NCT03751293 | ｒ／ｒ多発性骨髄腫を有する対象におけるＢＣＭＡ指向性ＣＡＲ－Ｔ細胞治療の試験 | 再発又は難治性多発性骨髄腫 | 生物学的：Ｃ－ＣＡＲ０８８ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03751293 |
| NCT04863066 | ＨＩＶ－１感染症を有する個体における第３世代ＣＡＲ－Ｔ細胞療法 | HIV-1 | 生物学的：ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04863066 |
| NCT04250324 | （Ｒ／Ｒ）大細胞型Ｂ細胞リンパ腫に対するＢＺ０１９の安全性及び有効性の試験 | 大細胞型Ｂ細胞リンパ腫 | 生物学的：ＢＺ０１９ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04250324 |
| NCT02993743 | 非常に進行性の肝細胞がんのための肝動脈注入によるＣＤ１４７標的化ＣＡＲ－Ｔの試験 | 進行性肝細胞がん | 生物学的：ＣＤ１４７－ＣＡＲＴ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02993743 |

【図１９－３３】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT04045847 | 再発型/難治性膵臓癌を有する患者におけるＣＤ１４７　ＣＡＲＴ細胞。 | 再発膠芽腫｜ＣＤ１４７陽性 | 生物学的：ＣＤ１４７　ＣＡＲＴ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04045847 |
| NCT04661384 | 軟組織腫瘍肺癌、上皮腫、又は脳腫瘍転移の治療のための組織適特異的免疫細胞（ＩＬ１３Ｒアルファ２－ＣＡＲ　Ｔ細胞） | 軟組織転移 | 生物学的：ＩＬ１３Ｒアルファ２特異的ヒンジ最適化４１ＢＢ共刺激ＣＡＲ切除ＣＤ１９発現自己Ｔ－リンパ球 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04661384 |
| NCT03299738 | Ｂ－ＮＨＬを有する対象におけるＣ－ＣＡＲ０１１の安全性及び有効性を評価する試験 | 難治性又は再発Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫 | 生物学的：Ｃ－ＣＡＲ０１１ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03299738 |
| NCT03767725 | 再発多発性骨髄腫のためＢＣＭＡ（ＣＬＬ及びＣＤ１９　ＣＡＲＴ細胞治療 | 再発多発性骨髄腫 | 生物学的：治療 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03767725 |
| NCT04488354 | ＣＬＢＲ００１　ＣＡＲ－Ｔで治療された患者のための拡張フォローアップ試験 | 再発／難治性Ｂ細胞リンパ腫（びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）｜濾胞性リンパ腫（ＦＬ）｜慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）｜辺縁帯リンパ腫（ＭＺＬ）｜マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）｜小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）｜原発性縦隔大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜形質転換濾胞性リンパ腫 | 研究製品：ＣＬＢＲ００１及びＳＭＪ０１９ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04488354 |
| NCT03090659 | 再発／難治性（Ｒ／Ｒ）多発性骨髄腫を治療することにおけるＬＣＡＲ　Ｂ３８Ｍ細胞 | 難治性又は再発多発性骨髄腫 | 生物学的：ＬＣＡＲ－Ｂ３８ＭＣＡＲ－Ｔ細胞注射 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03090659 |
| NCT04599556 | 再発又は難治性ＣＤ７陽性血液悪性腫瘍を有する患者のためのＣＤ７　ＣＡＲ－Ｔ細胞療法の安全性及び有効性についての臨床試験 | ＣＤ７に急性白血病｜ＣＤ７－リンパ腫 | 生物学的：抗ＣＤ７　ＣＡＲ－Ｔ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04599556 |
| NCT04412889 | 再発又は難治性ＭＭのためのＢＣＭＡ／ＣＤ１９二重靶向ＣＡＲ－Ｔ細胞免疫療法の試験 | 多発性骨髄腫 | 生物学的：ＢＣＭＡ／ＣＤ１９二重靶向ＣＡＲ－Ｔ細胞免疫療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04412889 |
| NCT03792633 | 小児Ｂ－ＡＬＬの超高リスク（ＶＨＲ）デアセットのためのｈｕＣＡＲＴ１９の試験 | 急性リンパ性白血病 | 生物学的：ｈｕＣＡＲＴ１９ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03792633 |
| NCT04182581 | 再発又は難治性多発性骨髄腫のためのＢＣＭＡ／ＣＤ１９二重靶向ＣＡＲ－Ｔ細胞免疫療法の試験 | 多発性骨髄腫 | 生物学的：ＢＣＭＡ／ＣＤ１９二重靶向ＣＡＲ　Ｔ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04182581 |
| NCT04276870 | ＣＤ１９再指向性自己Ｔ細胞の第２相試験 | 低（倍体又は４（１７；１９）Ｂ－ＡＬＬを有する小児及び若年成人患者｜寒家に高リスクのＫＭＴ２Ａ　Ｂ－ＡＬＬを有する乳児｜頭蓋放射線又は骨髄移植を受けなかった中枢神経系再発を有する患者 | 生物学的：マウスＣＡＲＴ１９ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04276870 |

【図１９－３４】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT02744287 | 選択された進行性固形腫瘍を有する対象におけるＰＳＣＡ標的化ＣＡＲ－Ｔ細胞（ＢＰＸ－６０１）の安全性及び活性試験 | 転移性去勢抵抗性前立腺がん｜転移性前立腺がん｜転移性膵管腺がん　転移性膵がん｜転移性膵がん | 生物学的：ＢＰＸ－６０１｜薬物：ＳＥＤＥｎｄ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02744287 |
| NCT04560920 | ＨＥＲ２遺伝子増幅固形腫瘍の治療のためのＣＡＲ－マクロファージ | ＨＥＲ２陽性｜膵がん｜卵管がん｜卵巣がん｜肝臓がん｜胃がん｜乳がん｜乳房腫瘍｜がん、転移｜がん、再発腫瘍｜がん、肺転移｜がん、小細胞｜がん、扁平上皮｜がん、神経膠　結腸直腸がん｜食道胃接合部腺癌｜炎症性乳がん　間脳腫｜悪性腫瘍｜卵巣腫瘍　膵臓がん｜ＨＥＲ２陽性固形腫瘍｜ＨＥＲ２陽性乳がん　ＨＥＲ２陽性がん｜ＨＥＲ２タンパク質過剰発現｜ＨＥＲ－２遺伝子増幅｜自立脳がん｜腫瘍脳がん　子宮内膜がん　肺がん、小細胞 | 生物学的：ＣＴ－０５０８ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04560920 |
| NCT03960060 | 再発又は難治性濾胞腫瘍を有する成人被験におけるＣＣＴ３８１－５９　ＣＡＲ　Ｔ療法の試験 | 濾胞腫瘍｜敏感卵巣内腫｜胃がん｜卵巣がん｜膵がん | 生物学的：ＣＣＴ３８１－５９ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03960060 |
| NCT03672305 | ＨＣＣの治療におけるｃ－Ｍｅｔ／ＰＤ－Ｌ１　ＣＡＲ－Ｔ細胞注射の有効性及び安全性に関する臨床試験 | 原発性肝細胞がん | 生物学的：ｃ－Ｍｅｔ／ＰＤ－Ｌ１　ＣＡＲ－Ｔ細胞注射 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03672305 |
| NCT02924753 | Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病（ｒ－ＡＬＬ）におけるＣＡＲ－Ｔ－１９細胞の安全性及び有効性。 | Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病 | 薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン｜生物学的：ＣＡＲＴ　１９細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924753 |
| NCT02455883 | 転移性膵臓がんを有する患者におけるＢ７－Ｈ３特異的ヒトＩｇＧ４モノクローナル抗体ＭＩＧＨＴ２０１の第Ｉ相試験 | 膵臓がん | 生物学的：ＣＡＲＴ－ｍｅｓｏ－１９　下線部　薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02455883 |
| NCT04553393 | 広大な腫瘍負荷を持つ侵襲性ＢＣＬ再発後難治ｍｙｃ－ＮＨＬにおけるデンタンデンプライミングタンデムＣＡＲＴ１９／ＣＤ２０　ＣＡＲ　Ｔ細胞＋ナビシネクティック条約 | 巨大な腫瘍負荷を伴う難治性ＸＩＩ再発侵襲性ｍｙｃ－ＤＢ　ＮＨＬ | 薬物：テダミド｜薬物：デシタビン｜薬物：テダミド及びデシタビン｜生物学的：デシタビンプライミングタンデムＣＡＲＴ１９／２０操作Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04553393 |
| NCT04501831 | 末／Ｒ　ＮＨＬにおけるＣＡＲ－Ｔに対する不完全奏効後の「再プライミング」ＲＴ | 非ホジキンリンパ腫 | 放射線：局所放射線療法（ＲＴ） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04501831 |
| NCT04626765 | 再発及び難治性急性リンパ芽球性白血病を有する小児のためのＣＡＲ－Ｔ | 小児急性リンパ芽球性白血病 | 実物：ＣＤ１９　ＣＡＲ－Ｔ実物：ＣＤ２２　ＣＡＲ－Ｔ実物：ＣＤ　１９＋２２実物：フルダラビン｜実物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626765 |

【図１９－３５】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT04119024 | ステージⅡＩＣＲⅢＩＶ悪性腫の治療のためのコンディショニングレジメン後の最低平均安全用量細胞（ＴＬＬ１９ＲＡ２陽性｜転移性悪性腫｜皮膚黒色腫、ステージＩＩＩ｜皮膚悪性腫、ステージⅣ | 臨床ステージⅣ皮膚悪性腫ＡＪＣＣ　ｖＮ｜ＴＬＬ３ＲＡ２陽性｜転移性悪性腫｜皮膚黒色腫、ステージＩＩＩ｜皮膚悪性腫、ステージⅣ | 薬物：シクロホスファミド　薬物：ジン酸フルダラビン　生物学的：ＩＬ１３Ｒアルファ２特異的ヒンジ最適化４　１８８表皮細ＣＡＲ／切断ＣＤ１９発現はＣＴＮ／ＭＥＭ機能　薬物：誘導タインターロイキン２ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04119024 |
| NCT02903810 | Ｂ細胞血液悪性腫瘍のためのａＣＤ１９－ＴＣＲｚ－４１ＢＢ及びａＣＤ２２－ＦＣｅｒ－ＩＬ１ＢＢ　ＣＡＲ－Ｔ細胞の許可移入 | 遺血器／リンパ性がん | 生物学的：混合ＣＡＲ－Ｔ挿入 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903810 |
| NCT04384393 | 難治性又は再発Ｂ細胞悪性腫瘍を有する患者におけるこのＣＡＲＴ１９の安全性及び有効性 | Ｂ細胞悪性腫瘍 | 生物学的：このＣＡＲＴ１９細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04384393 |
| NCT03752541 | ＢＣＭＡ　ＵＣＡＲＴの有効性及びＡＥ試験評価 | 多発性骨髄腫 | 生物学的：ＢＣＭＡ　ＵＣＡＲＴ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03752541 |
| NCT03013712 | ＥｐＣＡＭ陽性がん全般的上すらＣＡＲ　Ｔ細胞の臨床研究 | 結腸がん｜食道がん｜膵臓がん｜前立腺がん｜胃がん｜肝がん | 生物学的：ＣＡＲ－Ｔ細胞免疫療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03013712 |
| NCT04440436 | 再発又は難治性（Ｓ／Ｒ）非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）患者のためのＩＭ１９の安全性及び有効性の評価 | ＮＨＬ | 薬物：ＩＭ１９　ＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04440436 |
| NCT02706782 | 進行性膵がんのためのメソテリン再指向性自己Ｔ細胞の試験 | 膵臓がん | 薬物：ＴＡＩ－ｍｅｓｏ－ＣＡＲＴ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706782 |
| NCT04626752 | 再発又は難治性多発性骨髄腫を有する患者を治療することにおけるＣＡＲ－Ｔ細胞 | 再発又は難治性多発性骨髄腫 | 奨物：ＢＣＭＡ　ＣＡＲ－Ｔ｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626752 |
| NCT04511871 | 再発又は難治性ＨＥＲ２陽性肉腫患者を対象におけるＣＣＴ３０３－４０６の第Ｉ相試験 | 固形腫瘍｜肺がん｜乳がん｜卵巣がん｜肉腫 | 生物学的：ＣＣＴ３０３－４０６ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04511871 |
| NCT03768330 | 血縁減輔ＨＳＣＴを受けているＣＤ１９＋Ｂ－ＡＬＬ又はＮＨＬを対する患者のためのＣＤ１９．ＣＡＲ－マルチＶＳＴ（ＣＡＲＭＡ） | 非ホジキンリンパ腫｜急性リンパ芽球性白血病 | 生物学的：Ａ群のＣＤ１９．ＣＡＲ－マルチＶＳＴ｜生物学的：Ｂ群のＣＤ１９．ＣＡＲ－マルチＶＳＴ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03768330 |
| NCT03130712 | 進行性ＨＣＣのための膜係内注射によるＧＰＣＳ標的化Ｔ細胞の試験（ＧＰＣＳ－ＣＡＲＴ） | がん、肝細胞 | 薬物：ＧＰＣ３－ＣＡＲＴ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03130712 |
| NCT02992210 | ４ＳＣＡＲ－ＧＤよによるＧＤ２抗性固形腫瘍についての試験 | 固形腫瘍 | 遺伝子：４ＳＣＡＲ－ＧＤ２ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02992210 |
| NCT03085173 | 再発ＣＤ１９＋血液悪性腫瘍を有する患者のためのＣＤ１９を標的とする「装甲」ＣＡＲ－Ｔ細胞の試験 | 慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）｜再発｜難治性｜ | 生物学的：ＥＧＦＲｔ／１９－２８ｚ／４－１ＢＢＬＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085173 |

【図１９－３６】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT02876978 | 再発又は難治性膵臓ＧＰＣ３陽性がんのためのＭＧＰＣ３　ＣＡＲ－Ｔ | 肺扁平上皮がん | 遺伝子：ＣＡＲ－ＧＰＣ３　Ｔ細胞｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02876978 |
| NCT04053062 | 免疫抵抗性前立腺がんを有する患者を治療するためにおけるＩＧＨＴ－ＰＳＭＡ－ＣＡＲＴ | 去勢抵抗性前立腺がん | 生物学的：ＩＧＨＴ－ＰＳＭＡ　ＣＡＲＴ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04053062 |
| NCT03229876 | ＣＤ１９　ＵＣＡＲＴの安全性及び有効性評価 | 急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）　非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ） | 生物学的：ＣＤ１９－ＵＣＡＲＴ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229876 |
| NCT02735083 | 立法にＵＣＡＲＴ１９が投与された急性性リンパ性悪性腫瘍を有する患者の長期安全性を評価するための試験 | 進行性リンパ性悪性腫瘍 | 生物学的：ＵＣＡＲＴ１９フォローアップ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02735083 |
| NCT02585570 | Ｂ細胞白血病／リンパ腫のための抗ｍｃＤ１９　ＴＣＲ－ＣＤ２８及びｍＣＤ１９　ＴＣＲ－ＣＤ１３７　ＣＡＲ　Ｔ細胞の組合体入 | 造血器／リンパ性がん｜胃部成人急性リンパ芽球性白血病｜Ｂ細胞成人急性リンパ芽球性白血病　Ｂ細胞慢性リンパ球性白血病　再発成人びまん性大細胞型リンパ腫｜再発グレード１濾胞性リンパ腫　再発グレード２濾胞性リンパ腫<br>再発グレード３濾胞性リンパ腫｜再発マントル細胞リンパ腫｜難治性慢性リンパ球性白血病　ステージⅠＩ成人びまん性大細胞型リンパ腫｜ステージⅠＩ慢性リンパ球性白血病　ステージⅠＩグレード１濾胞性リンパ腫｜ステージⅠＩグレード２濾胞性リンパ腫｜ステージⅠＩＩグレード３濾胞性リンパ腫｜ステージⅠＩＩマントル細胞リンパ腫｜ステージⅠＶ成人びまん性大細胞型リンパ腫｜ステージⅠＶ慢性リンパ球性白血病｜ステージⅠＶグレード１濾胞性リンパ腫｜ステージⅠＶグレード２濾胞性リンパ腫｜ステージⅠＶグレード３濾胞性リンパ腫｜ステージⅠＶマントル細胞リンパ腫 | 生物学的：抗ＣＤ１９　ＣＡＲ－Ｔ｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02585570 |
| NCT03110640 | Ｂ細胞白血病／リンパ腫のための同種幹細胞移植と組み合わされた抗ＣＤ１９　ＣＡＲ－ＴＬＡ | Ｂ細胞成人急性リンパ芽球性白血病　Ｂ細胞悪性リンパ球性白血病｜変異型人急性リンパ球性白血病｜濾胞腫リンパ性がん　難治性慢性リンパ球性白血病 | 生物学的：抗ＣＤ１９　ＣＡＲ－Ｔ｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110640 |
| NCT04534634 | 再発及び難治性急性リンパ芽球性白血病（Ｒ／ｒ　ＡＬＬ）におけるＣＡＲ－Ｔ細胞製品と組み合わされたＩＦＮ　ａの試験 | Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病 | 併用製品：ＣＡＲ－Ｔ細胞療法と組み合わされた｜ＩＦＮ　ａ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04534634 |
| NCT04881240 | 再発／難治性ＣＤ１９陽性白血病のためのＣＤ１９陽性同種ＣＡＲ－Ｔ細胞療法の試験 | 急性リンパ芽球性白血病、再発｜急性リンパ芽球性白血病、難治性｜小児ＡＬＬ | 生物学的：ＣＤ１９－ＣＡＲ（Ｍｅｍ）｜細胞｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン　薬物：メスナ：アバスＣＩｎｍＡＣＳ　オ物：自血球アフェーシス | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04881240 |

【図１９－３７】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT03765177 | 再発／難治性ＣＤ１９陽性血液悪性腫瘍を有する患者の治療のためのＣＬＩＣ－１９０１ | 急性リンパ芽球性白血病｜非ホジキンリンパ腫 | 生物学的：ＣＬＩＣ　１９０１ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03765177 |
| NCT03338972 | ＢＣＭＡ陽性再発又は難治性多発性骨髄腫を有する患者を治療することにおけるＢＣＭＡ　ＣＡＲ－Ｔ細胞での免疫療法 | 再発形質細胞骨髄腫　難治性形質細胞骨髄腫 | 生物学的：自己抗ＢＣＭＡ－ＣＡＲ発現ＣＤ４＋／ＣＤ８＋Ｔリンパ球ＦＣＡＲＨ１４８　薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン｜その他：実験室バイオマーカー分析｜干渉：白血球アフェーシス | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338972 |
| NCT02715362 | 進行性ＨＣＣのためのＧＰＣ３男性ホルモン自己Ｔ細胞の試験 | がん、肝細胞 | 薬物：ＴＡＩ－ＧＰＣ３－ＣＡＲＴ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02715362 |
| NCT02650999 | 再発又は難治性リンパ腫のためのＣＡＲ　Ｔ細胞療法に反応しなかったかまたはその後再発した患者におけるペンブリズマブ | ＣＤ１８＋びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫　濾胞性リンパ腫｜マントル細胞リンパ腫 | 薬物：ペンブロリズマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650999 |
| NCT02794246 | 多発性骨髄腫のためのＡＳＣＴ後のＣＡＲＴ－１９ | 多発性骨髄腫 | 生物学的：ＣＡＲＴ－１９細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02794246 |
| NCT02862704 | 強行性ＭＧＴ結核肝臓転移のためのＭＧＴ再指向性自己Ｔ細胞の試験（ＭＧＴ－ＣＡＲＴ） | 肝臓転移 | 生物学的：ＭＧＴ　ＣＡＲＴ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02862704 |
| NCT03366324 | ＭＲＤ＋Ｍ細胞過性腫瘍を治療するためにＨＳＣＴと組み合わされた抗ＣＤ１９　ＣＡＲ－Ｔ療法 | 急性リンパ芽球性白血病｜Ｂ細胞リンパ腫 | 遺伝子：第２世代ＣＡＲ－Ｔ細胞｜手術：血液幹細胞移植 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03366324 |
| NCT04148430 | ＣＡＲ－Ｔ細胞療法を受けている患者のＣＲＳの重度の発作発生を予防又は治療するためのアナキンラの試験 | Ｂ細胞ＡＬＬ｜Ｂ細胞リンパ腫｜Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫 | 薬物：アナキンラ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04148430 |
| NCT03366350 | ＣＤ１９＋Ｂ細胞悪性腫瘍のためのＨＳＣＴ－ＯＮＣＬＥＡＲ　ＣＡＲ－Ｔ療法プリッジング | 急性リンパ芽球性白血病｜Ｂ細胞リンパ腫 | 手順：同種血液幹細胞移植 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03366350 |
| NCT03060343 | 再発又は難治性非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）のためのＺｅｕｓｈｉｅｌｄ細胞傷害性Ｔリンパ球（ＺＣＴＬ） | 非小細胞肺がん | 生物学的：Ｚｅｕｓｈｉｅｌｄ細胞傷害性Ｔリンパ球 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03060343 |
| NCT01853631 | 第２又は第３世代ＣＤ１９特異的ＣＡＲ、強化性細胞ＮＨＬ、ＡＬＬ、及びＣＬＬを発現する感性化Ｔ細胞（ＳＡＧＡＮ） | 非ホジキンリンパ腫　慢性リンパ球性白血病｜急性リンパ球性白血病 | 生物学的：ＣＤ１９　ＣＡＲ　Ｔ細胞｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスパミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01853631 |
| NCT03393936 | 再発又は難治性ステージⅠＶ胃癌腺がんを有する成人患者におけるＣＣＴ３９１－ＣＡＲ－Ｔの安全性及び有効性 | 胃癌腺がん | 生物学的：ＣＣＴ３０１－３８｜生物学的：ＣＣＴ３０１－５９ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03393936 |

【図１９－３８】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT03103971 | 再発若しくは難治性Ｂ細胞性ホジキンリンパ腫又は急性リンパ芽球性白血病を有する成人患者を治療することにおけるｈｕＪＣＡＲ０１４　ＣＡＲ－Ｔ細胞 | 再発性ＣＤ２０陽性Ｂ細胞性ホジキンリンパ腫｜再発びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜再発原発性縦隔（胸腺）大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜再発成人急性リンパ芽球性白血病｜再発Ｂ細胞性ホジキンリンパ腫｜難治性びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜濾胞性原発性縦隔（胸腺）大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜再発形質転換非ホジキンリンパ腫，ＭＹＣ，ＢＣＬ２，及びＢＣＬ６再構成を伴う濾胞性悪性Ｂ細胞リンパ腫，再発Ｂ急性リンパ芽球性白血病，再発びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜ＭＹＣ及びＢＣＬ２又はＢＣＬ６再構成を伴う再発悪性Ｂ細胞リンパ腫，難治性Ｂ急性リンパ芽球性白血病，難治性びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫，体制型型　ＭＹＣ及びＢＣＬ２又はＢＣＬ６再構成を伴う難治性悪性Ｂ細胞リンパ腫 | 生物学的：自己ヒト化ＣＤ１９ＣＡＲ－４－ＩＢＢ－ＣＤ３ゼーダーＥＧＦＲｔ発現ＣＤ４／ＣＤ８＋　Ｔリンパ球　電物：シクロホスファミド　薬物：フルダラビン｜その他：薬事審査パイオマーカー分析　手順：白血球アフェーシス　その他：薬理学的試験 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03103971 |
| NCT03620058 | ＡＬＬのための単流ＵｎｕＣＡＲＴ１９と続みわされたＣＡＲＴ２２ | 化学療法抵抗性急性リンパ芽球性白血病　難治性急性リンパ芽球性白血病 | 生物学的：ＣＡＲＴ２２－６５ｓ細胞｜生物学的：ｈｕＣＡＲＴ１９細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03620058 |
| NCT04287660 | 新しく診断された多発性骨髄腫（ＮＭ）患者におけるｈＣＭＡＣＡＲ　Ｔ細胞療法と組み合わされたｂＩＲｄレンダムの試験 | 多発性骨髄腫 | 薬物：クリリスロマイシン，レナリドミド，デキサメタゾン，及びＢＣＭＡ指向性ＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04287660 |
| NCT04815356 | 再発／難治性有毛細胞白血病及びバリアント患者における抗ＣＤ２２キメラ受容体Ｔ細胞の第１相試験 | 有毛細胞白血病｜有毛細胞白血病バリアント | 生物学的：ＣＤ２２ＣＡＲ　Ｔ細胞注入 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04815356 |
| NCT00881920 | カッパーＣＤ２８　Ｔリンパ球，操作リンパ球性白血病，Ｂ細胞リンパ腫，又は多発性骨髄腫，ＣＨＡＲＫＡＬＬ | リンパ腫｜骨髄腫｜白血病 | 生物学的：カッパＣＤ２８Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00881920 |
| NCT04381741 | 再発又は難治性びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫のためのＰＤ１ｍａｂと組み合わされたＩＬ７及びＣＣＬ１９を発現するＣＤ１９　ＣＡＲ－Ｔ | びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫 | 生物学的：ＣＤ１９－７Ｘ１９　ＣＡＲ－Ｔ＋ＰＤ１モノクローナル抗体 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04381741 |
| NCT04499573 | ｅｚｒ　Ｂ－ＡＬＬを有する小児及び若年成人の治療のための二重特異性ＣＤ１９／ＣＤ２２ＣＡＲ－Ｔ | Ｂ－ＡＬＬ | 薬物：ＣＤ１９／ＣＤ２２ＣＡＲ－Ｔ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04499573 |
| NCT01460901 | 再発／難治性神経芽腫のためのドナー由来、マルチウイルス特異的、細胞傷害性Ｔリンパ球の試験 | 神経芽腫 | 生物学的：ＧＤ２　ＣＡＲ改変Ｔｒｉ－ウイルス特異的細胞傷害性Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01460901 |

【図１９－３９】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT02159495 | 再発／難治性急性骨髄性白血病及び神経性／再発早期性形質様樹状細胞新鮮細胞腫瘍を有する患者を治療することにおける変更ＣＤ３３ゼーダーＥＧＦＲｔ発現ＣＤ４／ＣＤ８＋　Ｔリンパ球　電物：シクロホスファミド　薬物：フルダラビン｜その他：薬理学的試験 | 再発成人急性骨髄性白血病｜急性＿重表型白血病｜急性骨髄性白血病の単型再発｜急性骨髄性白血病の微型再発｜再発成人急性骨髄性白血病　二次性急性骨髄性白血病｜非成性形質細胞樹状細胞腫瘍｜急性骨髄性白血病｜成人急性リンパ芽球性白血病　インターフェキシー３受容体ポジユニットアルファ陽性｜再小性急性白血病｜難治性急性骨髄性白血病｜末治療成人急性骨髄性白血病 | 薬物：シクロホスファミド｜生物学的：自己ＣＤ１２３ＣＡＲ－ＣＤ２８－ＣＤ３ゼーダ－ＥＧＦＲｔ発現Ｔリンパ球｜その他：薬事審査パイオマーカー分析｜生物学的：同種ＣＤ１２３ＣＡＲ－ＣＤ２８－ＣＤ３ゼーダ－ＥＧＦＲｔ発現Ｔリンパ球｜薬物：リン酸フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159495 |
| NCT02746952 | 再発／難治性Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病を有する成人患者におけるＵＣＡＲＴ１９の用量漸増試験 | Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病 | 生物学的：ＵＣＡＲＴ１９ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02746952 |
| NCT04467853 | 進行性胃がんの治療におけるＣＡＲ　Ｔ細胞ベースの新薬品を評価するための臨床試験 | 胃がん | 生物学的：ＬＣＡＲ－Ｃ１８Ｓ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04467853 |
| NCT03930198 | 進行性胃がん及び膵管癌がんの治療におけるＬＣＡＲ－Ｃ１８２Ａ細胞の第１相試験 | 胃がん｜膵管癌がん | 生物学的：ＬＣＡＲ－Ｃ１８２Ａ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03930198 |
| NCT03179007 | ＭＵＣ１陽性進行性固形腫瘍のためのＣＴＬＡ　４及びＰＤ１抗体発現ＭＵＣ１　ＣＡＲ　Ｔ細胞 | 進行性固形腫瘍 | 生物学的：抗ＣＴＬＡ　４／ＰＤ　１発現ＭＵＣ１　ＣＡＲ　Ｔ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179007 |
| NCT03182803 | メソテリン陽性進行性固形腫瘍のためのＣＴＬＡ－４及びＰＤ－１抗体発現ｍｅｓｏＣＡＲ－Ｔ細胞 | 進行性固形腫瘍 | 生物学的：ＣＴＬＡ－４／ＰＤ－１抗体発現ｍｅｓｏＣＡＲ－Ｔ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03182803 |
| NCT03182816 | ＥＧＦＲ陽性進行性固形腫瘍のためのＣＴＬＡ　４及びＰＤ１抗体発現ＥＧＦＲ　ＣＡＲ　Ｔ細胞 | 進行性固形腫瘍 | 生物学的：抗ＣＴＬＡ　４／ＰＤ　１発現ＥＧＦＲ　ＣＡＲ　Ｔ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03182816 |
| NCT01864902 | ＣＡＲＴ－３３による再発及び／又は化学療法難治性ＣＤ３３陽性急性骨髄性白血病の治療 | 再発成人骨髄性白血病｜化学療法難治性成人骨髄性白血病 | 生物学的：ＣＡＲＴ３３細胞｜生物学的：抗ＣＤ３３　ＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864902 |
| NCT04653493 | 再発／難治性Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）を有する患者におけるＣＤ１９陽性化ＣＡＲ　Ｔ細胞療法 | 再発Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）｜難治性Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ） | 生物学的：ＣＤ１９　ＣＡＲ操作自己Ｔ細胞　薬物：シクロホスファミド　薬物：フルダラビン｜薬物：メスナ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04653493 |

【図１９－４０】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT03579927 | Ｂ細胞リンパ腫を有する参加者を治療することにおけるＣＡＲ　ＣＤ１９　ＣＤ２８　セータ　２Ａ　ｉＣａｓｐ９　ＩＬ１５所望導入酵素及びＮＫＧ２Ｄ、共同重化学療法、及び移植前処置 | ＣＤ１９陽性　マントル細胞リンパ腫｜再発びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜再発濾胞性リンパ腫｜難治性Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫　難治性びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜難治性濾胞性リンパ腫 | 手順：自己造血幹細胞移植｜薬物：ホルムスチン｜薬物：シクロビン｜薬物：ストボシド｜生物学的：フィルグラスチム｜薬物：メルファラン｜生物学的：リツキシマブ　生物学的：顕著血液光ナチュラルキラー細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03579927 |
| NCT03155191 | 再発又は難治性急性リンパ球性白血病のためのＴＢＩ－１５０１の試験 | リンパ芽球性白血病，急性成人 | 生物学的：ＴＢＩ－１５０１ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03155191 |
| NCT04561557 | 神経系の再発／難治性抗体関連疾患性急性疾患のためのＣＴ１０３Ａ細胞の安全性及び有効性 | 自己免疫疾患　神経系の自己免疫疾患｜視神経脊髄炎スペクトラム障害 | 生物学的：ＣＴ１０３Ａ細胞｜薬物：シクロホスファミド及びフルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04561557 |
| NCT01818323 | 第Ｉ相試験：播種腹膜がんのＴ４免疫療法 | 播種腹がん | その他：腫瘍内Ｔ４免疫療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01818323 |
| NCT04136275 | 血液悪性腫瘍におけるＣＡＲ　３７　Ｔ細胞 | 血液悪性腫瘍｜自血病，リンパ腫｜リンパ腫，Ｂ細胞リンパ腫，Ｔ細胞｜リンパ腫，非ホジキン | 生物学的：ＣＡＲ－３７　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04136275 |
| NCT02782351 | Ｂ細胞恶性腫瘍の治療のためのヒトＥＣＡＲ　Ｔ療法 | 自血病，リンパ球性，慢性，Ｂ細胞 | 生物学的：ＣＡＲ－Ｔ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02782351 |
| NCT04789408 | 再発／難治性急性骨髄性白血病を有する参加者における５ＫＩＴＥ－２２２の安全性を評価する試験 | 急性骨髄性白血病 | 薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン　生物学的：ＫＩＴＥ－２２２ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04789408 |
| NCT02535364 | 成人Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病（Ｂ－ＡＬＬ）におけるＪＣＡＲ０１５の有効性及び安全性を評価する試験 | 急性リンパ芽球性白血病 | 生物学的：ＪＣＡＲ０１５（ＣＤ１９標的化ＣＡＲ　Ｔ細胞） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02535364 |
| NCT04699339 | 多発性骨髄腫における自己ＳＬＡＭＦ７　ＣＡＲ　Ｔ細胞の実現可能性，安全性，及び抗腫瘤活性を評価するための第１／１ａ相臨床試験 | 多発性骨髄腫 | 薬物：ＳＬＡＭＦ７　ＣＡＲ－Ｔ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04699339 |
| NCT03166878 | 再発又は難治性ＣＤ１９＋白血病及びリンパ腫を有する患者におけるＵＣＡＲＴ０１９を評価する試験 | Ｂ細胞白血病｜Ｂ細胞リンパ腫 | 生物学的：ＵＣＡＲＴ０１９ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03166878 |
| NCT02963038 | 難治性Ｂ細胞悪性腫瘍のためのＣＡＲ　Ｔ細胞 | Ｂ細胞白血病｜Ｂ細胞リンパ腫 | 生物学的：ＢｃｌＣＤ１９性的ヒトＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963038 |

【図１９－４１】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT03573700 | 再発／難治性ＣＤ１９＋急性リンパ芽球性白血病の治療のためのＣＤ１９特異的ＣＡＲ操作自己Ｔ細胞の評価 | 急性リンパ芽球性白血病，再発　急性リンパ芽球性白血病，難治性 | 薬物：シクロホスファミド　薬物：フルダラビン｜薬物：メスナ　デバイス：ＣｌｉｎｉＭＡＣＳ　生物学的：ＣＤ１９特異的ＵＣＡＲ操作自己Ｔ細胞（ＳＪＣＡＲ１９製品） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03573700 |
| NCT02028455 | 再発／難治性ＣＤ１９＋白血病のためのＣＤ１９に対して指向された遺伝子改変Ｔ細胞の作製及び臨床投入試験 | ＣＤ１９＋急性白血病 | 生物学的：同種にＥＧＦＲｔを発現する患者由来ＣＤ１９特異的ＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028455 |
| NCT04488672 | 自己ヒト化抗分化抗原群１９／２０（ＣＤ１９／ＣＤ２０）二重特異性ＣＡＲ　Ｔ細胞注射の探索的臨床試験 | びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫 | 生物学的：自己ヒト化抗ＣＤ１９及び抗ＣＤ２０二重特異性ＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04488672 |
| NCT03980691 | ＨＩＶ－１感染性リザーバに対するＣＡＲ－Ｔ／ＴＣＲ－Ｔ細胞療法と組み合わされたチダイドの効果 | ＨＩＶ／ＡＩＤＳ | 生物学的：ＣＡＲ　Ｔ又はＴＣＲ　Ｔ細胞療法を作りチダイド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03980691 |
| NCT03068416 | 難治性Ｂ細胞悪性腫瘍のためのＣＤ１９を標的とする第２世代ＣＡＲ　Ｔ細胞 | Ｂ細胞白血病　Ｂ細胞リンパ腫 | 生物学的：ＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068416 |
| NCT03064269 | 寒取神経系Ｂ細胞急性リンパ球性白血病のためのＣＡＲ－Ｔ療法 | Ｂ細胞急性リンパ球性白血病 | 生物学的：ＣＤ１９　ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03064269 |
| NCT04303520 | ＣＤ１９陽性ＡＬＬのための抗ＣＤ１９／ＣＤ２２二重特異性ＣＡＲ－Ｔ細胞療法 | ＣＤ１９陽性ＡＬＬ | 生物学的：ＢＣＤ１９／ＣＤ２２　ＣＡＲ－Ｔ細胞｜薬物：フルダラビン　薬物：シクロホスパミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04303520 |
| NCT03142646 | ＩＭ１９　ＣＡＲ－Ｔ細胞の安全性及び有効性評価 | 白血病 | 生物学的：ＩＭ１９　ＣＡＲ－Ｔ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03142646 |
| NCT03084380 | ＧＰＣ３陽性進行性肝細胞がん（ＨＣＣ）を治療するための抗ＧＰＣ３　ＣＡＲ－Ｔ | 肝細胞がん | 生物学的：ＨＧＰＣ３　ＣＡＲを発現するためのレトロウイルスベクター形質導入自己Ｔ細胞｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03084380 |
| NCT03831447 | 難治性一再発肺転がんのための第１世代ＣＡＲ－Ｔ細胞療法 | 肺癌がん | 薬物：ｈＭＥＳＯ　ＣＡＲ－Ｔ細胞｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスパミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03831447 |
| NCT03271515 | Ｂ細胞リンパ腫，ＡＬＬ，及びＣＬＬのための二重特異性ＣＡＲ　Ｔ細胞でｉｎ先端療法 | 白血病｜リンパ腫 | 生物学的：抗ＣＤ１９抗ＣＤ２０二重特異性ＣＡＲ　Ｔ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03271515 |
| NCT02958384 | 骨髄性悪性腫瘍におけるＬｅＹ－ＣＡＲ形質導入Ｔ細胞 | 骨髄性悪性腫瘍 | 生物学的：抗ＬｅＹ－ＣＡＲ形質導入Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02958384 |
| NCT02958397 | 骨髄性悪性腫瘍におけるＣＤ３３標的化ＣＡＲ－Ｔの臨床研究 | 骨髄性悪性腫瘍 | 生物学的：抗ＣＤ３３－ＣＡＲ形質導入Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02958397 |

【図１９－４２】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT03101709 | ＣＤ１９＋Ｂ細胞リンパ腫を有する再発及び難治性患者におけるＣＡＲ－Ｔ－１９細胞の安全性及び有効性 | Ｂ細胞リンパ腫 | 薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン｜生物学的：ＣＡＲＴ－１９ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101709 |
| NCT03879382 | Ｒ／Ｒ　ＰＯＭＥＳのための抗ＣＤ１９／ＢＣＭＡ二重特異性ＣＡＲ－Ｔ細胞療法 | ＰＯＭＥＳ症候群｜再発及び難治性ＰＯＭＥＳ症候群 | 生物学的：抗ＣＤ１９／ＢＣＭＡ　ＣＡＲ－Ｔ細胞｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03879382 |
| NCT02937103 | 骨髄性悪性腫瘍におけるＣＤ１２３標的化ＣＡＲ－Ｔの臨床研究 | 白血病 | 生物学的：抗ＣＤ１２３－ＣＡＲ形質導入Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02937103 |
| NCT02710149 | Ｂ細胞悪性腫瘍におけるＣＤ１２０標的化ＣＡＲ－Ｔの臨床研究 | 白血病｜リンパ腫 | 生物学的：抗ＣＤ２０－ＣＡＲ形質導入Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02710149 |
| NCT04008394 | 腫瘤性／再発リンパ球性悪性腫瘍を有する患者における抗ＣＤ３０　ＣＡＲ　Ｔ療法 | 成人Ｔ細胞リンパ腫／白血病　未分化大細胞型リンパ腫｜血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫｜ＮＫ／Ｔ細胞リンパ腫｜末梢性Ｔ細胞リンパ腫　ホジキンリンパ腫 | 遺伝子：抗ＣＤ３０　ＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04008394 |
| NCT03375619 | ＣＡＲ－２０／１９－Ｔ細胞を受けた患者の長期フォロー・アップ試験 | 慢性リンパ球性白血病｜リンパ腫非ホジキンＢ細胞リンパ腫、ホジキン病 | その後：ＣＡＲ－２０／１９－Ｔ細胞を受けた参加者の長期フォローアップ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03375619 |
| NCT02954445 | Ｂ細胞恶性腫瘤におけるＢＣＭＡ標的のＣＡＲ　Ｔの臨床研究 | 白血病　リンパ腫｜多発性骨髄腫 | 生物学的：抗ＢＣＭＡ　ＣＡＲ形質導入Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954445 |
| NCT04627740 | 肺転及び子宮内膜がんのためのｈＡＬＰＰ　ＣＡＲ－Ｔ細胞免疫療法 | 肺癌がん　子宮内膜がん | 薬物：抗ＡＬＰＰ　ＣＡＲを発現するためのレトロウイルスベクター形質導入自己Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04627740 |
| NCT02958410 | リンパ球悪性腫瘍におけるＣＤ３０標的化ＣＡＲ－Ｔの臨床研究 | 白血病｜リンパ腫 | 生物学的：抗ＣＤ３０－ＣＡＲ形質導入Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02958410 |
| NCT03994705 | 多発性骨髄腫におけるＤａｒｅａｒｔｅａ　１１ | 多発性骨髄腫 | 生物学的：Ｄａｒｃａｒｔｅａ－１１　薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03994705 |
| NCT03467256 | ｒ／ｒ　Ｂ　ＡＬＬを有する小児及び若年成人の治療のための　ＣＤ１９　Ｔ　ＣＡＲ | Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病｜急性リンパ球性白血病、小児 | 生物学的：キメラ抗原受容体Ｔ細胞療法｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：トリメサド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03467256 |
| NCT03559439 | 再発又は難治性ＣＤ１９陽性Ｂ細胞悪性腫瘍におけるＣＤ１９を標的とするＣＡＲ－Ｔ細胞 | Ｂ細胞悪性腫瘍｜Ｂ細胞リンパ腫　Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病 | 生物学的：ＣＤ１９　ＣＡＲ　Ｔ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559439 |
| NCT03542799 | 転移性肺腫瘍病巣がんを有する患者のためのＥＧＦＲ　ｌｌ１２　ＣＡＲ細胞 | 転移性結腸直腸がん | 生物学的：ＥＧＦＲ　ｌｌ１２　ＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03542799 |
| NCT04626726 | ＣＡＲＴ細胞ブリッジング同種造血幹細胞移植によって治療された成人Ｂ－ＡＬＬ | 成人Ｂ急性リンパ芽球性白血病 | 実物：ＣＤ１９　ＣＡＲ－Ｔ実物：ＣＤ２２　ＣＡＲ－Ｔ実物：ＣＤ１９＋ＣＤ２２　ＣＡＲ－Ｔ　実物：フルダラビン｜実物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626726 |
| NCT04796675 | Ｂ７ファミリー分子のための膜表面表現ＣＤ１９　ＣＡＲ陽性ＮＫ細胞 | 急性リンパ球性白血病｜悪性リンパ球性白血病｜非ホジキンリンパ腫 | 実物：フルダラビン－シクロホスファミド｜ＣＡＲ　ＮＫ　ＣＤ１９細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04796675 |

【図１９－４３】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT04823091 | リンパ球悪性腫瘍のための自己誘能血液抗ＣＤ７　ＣＡＲ陽性Ｔ細胞 | Ｔ細胞リンパ球性白血病｜Ｔ細胞悪性リンパ球性白血病｜Ｔ細胞非ホジキンリンパ腫 | 実物：フルダラビン｜シクロホスファミド｜ＣＡＲＴ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04823091 |
| NCT03152435 | 転移性肺腫瘍病巣がんを有する患者のためのＥＧＦＲ　ＣＡＲＴ細胞 | ＥＧＦＲ陽性結腸直腸がん | 生物学的：ＥＧＦＲ　ＣＡＲＴ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03152435 |
| NCT04420754 | 再発／難治性甲状腺がんにおけるＡｉＣＩＧＧの試験 | 未分化甲状腺がん｜再発／難治性低分化甲状腺がん | 生物学的：ＡｉＣＩＧＧ　ＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04420754 |
| NCT02935153 | Ｂ細胞悪性腫瘍におけるＣＤ２２標的化ＣＡＲ－Ｔの臨床研究 | 白血病｜リンパ腫 | 生物学的：抗ＣＤ２２－ＣＡＲ形質導入Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935153 |
| NCT04404660 | 再発又は難治性Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）を有する成人患者におけるＣＤ１９標的化ＣＡＲ－Ｔ細胞療法の試験 | 再発又は難治性Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病 | 生物学的：ＡＵＴＯ１ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04404660 |
| NCT02822326 | 化学療法抗抗性又は難治性ＣＤ１９＋急性白血病を有する患者のＣＤ１９　ＣＡＲ－Ｔ細胞の第１相試験 | 急性白血病 | 生物学的：ＣＤ１９－ＣＡＲ－Ｔ２細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02822326 |
| NCT03146533 | 再発及び難治性ＣＤ１９＋Ｂ細胞リンパ腫を有する患者のためのＣＤ１９　ＣＡＲＴ細胞。 | Ｂ細胞リンパ腫 | 実物：フルダラビン｜実物：シクロホスファミド｜生物学的：ＣＤ１９　ＣＡＲＴ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03146533 |
| NCT02737085 | びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）のためのＣＤ１９標的化及びＣＤ２０標的化ＣＡＲ　Ｔ細胞製品の遺伝療法 | リンパ腫、大細胞型非細胞、びまん性 | 生物学的：抗ＣＤ１９　ＣＡＲ－Ｔ細胞及び抗ＣＤ２０　ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02737085 |
| NCT04503980 | ＭＳＬＮ陽性進行性固形腫瘍の治療のためのａＰＤ１－ＭＳＬＮ－ＣＡＲ　Ｔ細胞 | 胰腺癌がん　肺癌がん | 生物学的：ａＰＤ１－ＭＳＬＮ－ＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04503980 |
| NCT04489862 | ＭＳＬＮ陽性進行性固形腫瘍の治療のためのａＰＤ１－ＭＳＬＮ－ＣＡＲ　Ｔ細胞 | 非小細胞肺がん｜中皮腫 | 生物学的：ａＰＤ１－ＭＳＬＮ－ＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04489862 |
| NCT04215016 | びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫を有する成人患者におけるＢｅｃｔ－化ＣＤ１９及びＲＣＤ２０二重特異性ＣＡＲ　Ｔ細胞の安全性 | ＣＤ１９又はＣＤ２０陽性のいずれかを有する再発又は難治性ＤＬＢＣＬ患者 | 生物学的：Ｂｅｃｔ－を抗ＣＤ１９及びＲＣＤ２０二重特異性ＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215016 |
| NCT02443831 | ＣＡＲＰＡＬＬ：ＣＤ１９＋血液悪性腫瘍のためのＣＤ１９　ＣＡＲ　Ｔ細胞でのＭＲＤ後の免疫逃走 | 急性リンパ芽球性白血病｜バーキットリンパ腫 | 手順：白血球アフェレーシス実物：フルダラビンでのリンパ球除去｜実物：シクロホスファミドでのリンパ球除去｜生物学的：ＣＤ１９　ＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443831 |
| NCT02587689 | ＭＵＣ１＋進行性膵外性固形腫瘍を有する患者のための抗ムチン１（ＭＵＣ１）ＣＡＲ　Ｔ細胞の第１／Ｉ相試験 | 肺癌転移　卵巣癌がん　膵臓がん｜トリプルネガティブ乳腺性転がん | 生物学的：抗ＭＵＣ１　ＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02587689 |
| NCT02395250 | 進行性ＳＣＣを有する患者を治療するための抗ＨＰＣＳ　ＣＡＲ　Ｔ | 肝細胞がん | 生物学的：抗ＧＰＣ３　ＣＡＲ－Ｔ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02395250 |

【図１９－４４】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT02331693 | ＥＧＦＲを過剰発現する悪性神経膠腫を有する患者を治療することにおけるＣＡＲ　Ｔ細胞 | 進行性神経膠腫 | 生物学的：ＥＧＦＲ　ＣＡＲＴ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02331693 |
| NCT04678336 | 小児対象におけるＡＭＬのための抗ＣＤ１２３典型的Ｔ細胞 | 急性骨髄性白血病、再発｜急性骨髄性白血病、小児急性骨髄性白血病、難治性 | 生物学的：ＣＡＲＴ１２３細胞、シクロホスファミド、フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04678336 |
| NCT03765126 | ＡＭＬにおけるランデブウイルス再指向性ＣＤ１２３自己Ｔ細胞 | 急性骨髄性白血病、再発　急性骨髄性白血病、成人｜急性骨髄性白血病、難治性 | 生物学的：ＣＡＲＴ１２３細胞、シクロホスファミド、フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03765126 |
| NCT03574158 | Ｒ／Ｒ　Ｂ－ＡＬＬを有する患者におけるＣＤ１９－ＣＡＲ－Ｔ細胞 | Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病 | 生物学的：ＣＤ１９－ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574158 |
| NCT04186520 | 再発難治性Ｂ細胞悪性腫瘍を有する患者におけるＣＡＲ－２０／１９－Ｔ細胞 | 非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）｜マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ） | 生物学的：Ｃａｒ－Ｔ細胞のＢ１２ｉ産生｜生物学的：Ｃａｒ－Ｔ細胞のＩＬ２Ｒ産生 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04186520 |
| NCT03747965 | メソテリン陽性多発性膠芽腫患者におけるＩＣＯのコンディショニングを有するＣＡＲ－Ｔ遺伝子エンゲソゲートされたメソテリン指向性ＣＡＲ－Ｉ細胞の試験 | 膠芽腫瘤、成人 | 生物学的：メソテリン指向性ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747965 |
| NCT02623582 | ＡＭＬのためのＣＤ１２３再指向性自己Ｔ細胞 | 再発又は難治性急性骨髄性白血病 | 生物学的：自己抗ＣＤ　１２３ＣＡＲ　ＴＣＲノイ－１８多発増立リンパ球｜薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623582 |
| NCT02968472 | 再発及び難治性Ｂ細胞白血病の治療におけるＡＳＣＡＲ１９細胞の第１相試験 | Ｂ急性リンパ球性白血病 | 養伝子：中枢的１ＳＣＡＲ１９細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968472 |
| NCT03796390 | 急性骨髄球性白血病を有する患者におけるＣＤ１２３を標的とするＣＡＲ－Ｔ細胞の安全性及び有効性を評価する試験 | 急性骨髄球性白血病 | 生物学的：ＣＤ１２３　ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03796390 |
| NCT03885076 | ＡＭＬにおけるガンマデルタＴ細胞 | 急性骨髄性白血病 | 手順：白血及び骨髄穿刺液 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03885076 |
| NCT03121625 | 再発又は難治性造血及びリンパ性悪性腫瘍におけるＣＡＲ　Ｔ療法 | 白血病｜リンパ腫 | 生物学的：自己ＣＡＲ　Ｔ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03121625 |
| NCT03312205 | 再発又は難治性造血及びリンパ性悪性腫瘍のためのＣＡＲ－Ｔ細胞 | 白血病｜リンパ腫｜骨の多発性骨髄腫（除外） | 生物学的：自己ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03312205 |
| NCT04390542 | ＨＳＣＴ又はＣＡＲ　Ｔ細胞療法を受けている患者の介護者のための介入 | 血液がん | 行動：心理教育 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04390542 |
| NCT02794961 | Ｂ細胞血液悪性腫瘍に対するＣＳ２２を標的とするＣＡＲ－Ｔ療法 | 再発又は難治性Ｂ細胞悪性腫瘍 | 生物学的：ＣＤ２２　ＣＡＲ－Ｔ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02794961 |
| NCT04658649 | 再発／難治性ホジキン及びＴ細胞リンパ腫のためのＣＤ３０に対するＣＡＲ　Ｔ細胞（ＨＳＰ－ＣＡＲ３０） | ホジキンリンパ腫、成人　Ｔ細胞リンパ腫 | 生物学的：ＨＳＰ－ＣＡＲ３０ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04658649 |
| NCT03258047 | 再発／難治性Ｂ細胞リンパ腫のための新規自己ＣＡＲ－Ｔ療法 | Ｂ細胞リンパ腫 | 使用製品：ＣＡＲ　Ｔ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258047 |

【図１９－４５】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT03191773 | 陽治性／再発Ｂ細胞悪性腫瘍のための抗ＣＤ１９　ＣＡＲ－Ｔ細胞免疫療法の試験 | 急性リンパ球性白血病｜慢性リンパ球性白血病｜リンパ腫 | 併用製品：実物及び抗ＣＤ１９ＣＡＲ形質導入Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03191773 |
| NCT03318861 | 再発／難治性多発性骨髄腫を有する参加者におけるＫＩＴＥ－５８５の安全性及び有効性を評価するための試験 | 再発／難治性多発性骨髄腫 | 養伝子：ＫＩＴＥ－５８５｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03318861 |
| NCT03960840 | ＣＬＬ／ＳＬＬ及びＤＬＢＣＬにおけるＣＤ１９特異的ＣＡＲ－Ｔ細胞 | 慢性リンパ球性白血病：小リンパ球性リンパ腫；びまん性大細胞型非細胞リンパ腫；急性リンパ芽球性白血病 | 薬物：ＹＴＢ３２３及びイブルチニブ　薬物：ＹＴＢ３２３単剤 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03960840 |
| NCT04795882 | 骨髄腫のためのモジュラーＣＡＲ　Ｔの活性を評価する新しい試験 | 多発性骨髄腫 | 生物学的：ＢＣＭＡ　ＣＡＲ　Ｔ細胞　生物学的：ＢＣＭＡ／ＣＤ１９　ＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04795882 |
| NCT02624258 | 陽治性又は再発ホジキンリンパ腫を有する患者における単クローン性抗ＣＤ１９指向性自己Ｔ細胞のパイロット試験 | ホジキンリンパ腫 | 生物学的：ＣＤ１９　ＲＮＡ再指向性自己Ｔ細胞（ＲＮＡ　ＣＡＲＴ１９細胞） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624258 |
| NCT03907527 | 進行性、再発白金抵抗性卵巣がん、白金抵抗性原発性腹膜がん、再発卵管がん｜再発卵巣がん｜再発原発性腹膜がん　難治性卵管がん｜難治性卵巣がん｜難治性原発性腹膜がん｜ステージＩＩＩ卵管がんＡＪＣＣ　ｖ８｜ステージＩＩＩ原発性腹膜がんＡＪＣＣ　ｖ８｜ステージＩＩＩＡ卵管がんＡＪＣＣ　ｖ８｜ステージＩＩＩＡ原発性腹膜がんＡＪＣＣ　ｖ８｜ステージＩＩＩＡ１卵管がんＡＪＣＣ　ｖ８｜ステージＩＩＩＡ１原発性腹膜がんＡＪＣＣ　ｖ８　ステージＩＩＩＡ２卵管がんＡＪＣＣ　ｖ８　ステージＩＩＩＢ卵管がんＡＪＣＣ　ｖ８｜ステージＩＩＩＢ原発性腹膜がんＡＪＣＣ　ｖ８　ステージＩＩＩＣ卵管がんＡＪＣＣ　ｖ８　ステージＩＩＩＣ原発性腹膜がんＡＪＣＣ　ｖ８　ステージＩＩＩＣ術後残存病変なし卵管、又は原発性腹膜がんＡＪＣＣ　ｖ８　ステージＩＶ卵管がんＡＪＣＣ　ｖ８｜ステージＩＶ原発性腹膜がんＡＪＣＣ　ｖ８　ステージＩＶＡ卵管がんＡＪＣＣ　ｖ８｜ステージＩＶＡ | 生物学的：ＰＲＧＮ－３００５Ｕｒｒａｃａｎ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03907527 |
| NCT02666248 | がん試験におけるレンチウイルスベースのＣＡＲＴ－ＥＧＦＲｖＩＩＩ遺伝子改変細胞療法産物に曝露された対象の長期フォローアップ | このプロトコルに入る対象に、初期ＣＡＲＴ－ＥＧＦＲｖＩＩＩ注入後最長１５年間追跡される。 | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666248 |
| NCT04155749 | 多発性骨髄腫における細胞療法の第１相試験のためのマスタープロトコル | 再発及び難治性多発性骨髄腫 | 薬物：ＣＡＲ－４４ＢＣＭＡ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04155749 |

【図１９－４６】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT02965157 | 化学療法抵抗性又は難治性ＣＤ２０＋リンパ腫を有する患者におけるＥＣＤ２０－ＣＡＲ操作Ｔ細胞のパイロット試験 | リンパ腫，Ｂ細胞 | 生物学的：ＣＡＲＴ２０ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965157 |
| NCT02713984 | ＨＥＲ２陽性がんを標的とするＣＡＲ－Ｔ細胞の臨床研究 | 乳がん｜卵巣がん｜膵がん｜胃がん｜結腸直腸がん｜神経膠腫，膠芽腫 | 生物学的：抗ＨＥＲ２　ＣＡＲ－Ｔ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02713984 |
| NCT04503538 | ガストリン放出受容体及びＰＤ－Ｌ１発現を標的とするＥＢＶ陰性胃がんの早期発見のための遺伝子検出 | 大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜原発性縦隔大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜高悪性度Ｂ細胞リンパ腫｜濾胞型リンパ腫 | その他：遺伝医療部門 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04503538 |
| NCT04670068 | 再発上皮性卵巣におけるＢ７－Ｈ３発現を標的とするＥＧＦＲ　Ｔ細胞の第１相試験 | 上皮性卵巣がん | 薬物：ＣＡＲ　Ｂ７－Ｈ３　変換：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04670068 |
| NCT03050190 | 再発及び難治性Ｂ細胞悪性腫瘍の治療における４ＳＣＡＲ１９細胞の第１／ＩＩ相多施設試験 | Ｂ細胞悪性腫瘍 | 遺伝子：治療用４ＳＣＡＲ１９細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050190 |
| NCT02132624 | 難治性Ｂ細胞悪性腫瘍のためのＣＤ１９を標的とする第３世代ＣＡＲ　Ｔ細胞－第１／ＩＩａ相試験。 | Ｂ細胞リンパ腫｜Ｂ細胞白血病 | 生物学的：自己振３世代ＣＤ１９を標的とするＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02132624 |
| NCT04008524 | 再発及び難治性血液悪性腫瘍の治療におけるＣＡＲ－Ｔ細胞の臨床試験 | 再発及び難治性血液悪性腫瘍 | 生物学的：ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04008524 |
| NCT04430530 | ＣＤ１９標的化免疫療法後の４ＳＣＡＲ－Ｔ療法 | ＣＤ１９陽性Ｂ細胞悪性腫瘍 | 生物学的：４ＳＣＡＲ－ＣＤ２２／ＣＤ１２３／ＣＤ３８／ＣＤ１０／ＣＤ２０に特異的な４ＳＣＡＲ　Ｔの注入 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04430530 |
| NCT04016129 | ＣＤ１９　ＡＬＬを標的とするＣＡＲ　Ｔ免疫療法 | Ｂ細胞白血病 | 生物学的：４ＳＣＡＲ－ＣＤ２／ＣＤ１２３／ＣＤ３８／ＣＤ１０／ＣＤ２０／ＴＳＬＰＲ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04016129 |
| NCT04359784 | ＣＤ１９標的化ＣＡＲ－Ｔ細胞療法を受ける患者におけるサイトカイン放出症候群及び神経毒性の予防のためのアナキンラ | Ｂ細胞急ホジキンリンパ腫 | 生物学的：アナキンラ｜生物学的：アキシカブタゲンシロルユーセル | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04359784 |
| NCT03125577 | 血液悪性腫瘍を標的とする併用ＣＡＲ－Ｔ細胞療法 | Ｂ細胞悪性腫瘍 | 生物学的：４ＳＣＡＲ１９及び４ＳＣＡＲ２２　生物学的：４ＳＣＡＲ１９及び４ＳＣＡＲ３８｜生物学的：４ＳＣＡＲ１９及び４ＳＣＡＲ２０　生物学的：４ＳＣＡＲ１９及び４ＳＣＡＲ１２３｜生物学的：４ＳＣＡＲ１９及び４ＳＣＡＲ１０　生物学的：４ＳＣＡＲ１９及び４ＳＣＡＲ３０ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125577 |
| NCT02546167 | 多発性骨髄腫のためのＣＡＲＴ－ＢＣＭＡ細胞 | 多発性骨髄腫 | 生物学的：ＣＡＲＴ－ＢＣＭＡ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546167 |

【図１９－４７】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT02030834 | 化学療法再発又は難治性ＣＤ１９－リンパ腫を有する被験者におけるＴＣＲαβ及びキメラ抗原受容体Ｔ細胞（ＣＡＲ－Ｔ）を含むように操作された再発時特有自己Ｔ細胞の第ＩＩｂ相試験 | ＣＤ１９＋Ｂ細胞リンパ腫を伴う、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）患者 | 生物学的：ＣＡＲＴ　１９ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030834 |
| NCT04429438 | Ｂ細胞リンパ腫を標的とするキメラＣＡＲ－Ｔ細胞 | Ｂ細胞リンパ腫（ＢＣＬ） | 生物学的：４ＳＣＡＲ１９及び４ＳＣＡＲ２０／２２／７０／ＰＳＭＡ／１３／７９ｂ／ＧＤ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04429438 |
| NCT03423706 | 新モダル単合致遺血幹細胞移植の臨床試験 | ＣＤ１９キメラ抗原受容体Ｔ細胞｜再発及びＶＳ抗難治性急性リンパ芽球性白血病｜半合致造血幹細胞移植 | 治療：ｅ／ｔ　Ｂ－ＡＬＬのためのハプロ－ＨＳＣＴの新モダル | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03423706 |
| NCT02215967 | 以前に治療された多発性骨髄腫のための抗細胞成熟抗原を標的とするＴ細胞の試験 | 骨髄腫，形質細胞｜骨髄腫－多発性 | 薬物：シクロホスファミド　薬物：フルダラビン｜生物学的：抗ＢＣＭＡキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02215967 |
| NCT04893031 | ＣＯＶＩＤ－１９感染を有する悪性血液患者に対するトシリズマブの効果、後ろ向きコホート試験 | トシリズマブ｜ＣＯＶＩＤ－１９｜致命的疾　死亡率 | 薬物：トシリズマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04893031 |
| NCT03601078 | 再発及び難治性多発性骨髄腫を有する対象におけるＣＤ３／ＣＤ２８共刺激ドメインおよびＴＮＦＲＳＦ１９シグナル伝達ドメインを有するＢＣＭＡ－ＣＡＲ－Ｔ細胞（ｂｂ２１２１）の有効性及び安全性試験 | 多発性骨髄腫 | 生物学的：ｂｂ２１２１ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601078 |
| NCT04442022 | 再発／難治性びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫を有する患者におけるセリネクソール（ＳＮＡＰＩＮＺＡ）の有効性及び安全性を評価するための第２相試験 | 再発／難治性びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫 | 薬物：セリネクソール（併用療法）｜薬物：セリネクソール（併用療法）のためのフラセボマッチング｜薬物：ゴルキシマブ（併用療法）　薬物：ゲムシタビン（併用療法）　薬物：デキサメタゾン（併用療法）　薬物：シスプラチン（併用療法）｜薬物：セリネクソール（持続療法）｜薬物：セリネクソールのフラセボマッチング（継続療法） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04442022 |
| NCT04051216 | ＳＭＡＲＴ　ＣＡＲＴ試験：臨床管理病院 | 白血病，急性｜白血病，リンパ芽球性 | 行動：教育講習システム｜その他：遺伝モニター　その他：インタビュー｜その他：調査管理｜その他：実験室バイオマーカー分析 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04051216 |

【図１９－４８】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT02247609 | 悪リスク及び難治性Ｂ細胞リンパ腫を標的とする第４世代安全性設計ＣＡＲ　Ｔ細胞の評価 | Ｂ細胞リンパ腫 | 遺伝子：ＲＣＤ１９　ＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02247609 |
| NCT04608487 | ＣＮＳリンパ腫におけるＡｘｉ－ｃｅｌ | リンパ腫　リンパ腫Ｃｎｓ | 薬物：フルダラビン　薬物：シクロホスファミド　生物学的：アキシカブタゲンシロルユーセル | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04608487 |
| NCT03117751 | 急性リンパ芽球性白血病及びＢリンパ腫を有する新たに診断された患者のための経静脈ＸＶＩＪ | 急性リンパ芽球性白血病　急性リンパ芽球性リンパ腫 | 薬物：ワンドロゾン　薬物：ビンクリスチン｜薬物：ダウノルビシン｜薬物：ペガスパルガーゼ｜薬物：Ｅｒｗｉｎａｓｅ（静脈投与）｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：シタラビン｜薬物：メルカプトプリン｜薬物：デサチニブ　薬物：メトトレキサート｜薬物：プリマフセプ｜薬物：ルキソリチニブ｜薬物：ボルテゾミブ　薬物：デキサメタゾン｜薬物：ドキソルビシン｜薬物：メトホルミン｜薬物：ジョフラビン　薬物：ポリソルベート｜薬物：イブルビシン｜薬物：ホラフビン｜薬物：ナオグアニン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03117751 |
| NCT04410900 | ＣＡＲ－Ｔ細胞療法後のリクナンビ投与 | Ｂ細胞腫瘍 | 生物学的：Ｗｉｓｔａｒ猿大腸ウイルスｍｅｐＭＬ　１５９．３　ＭＶクナンビ｜結：生物療法投与 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04410900 |
| NCT04264039 | Ｂ細胞急速悪性腫瘍のための抗ＣＤ１９　Ｕ－ＣＡＲ－Ｔ細胞療法 | Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病｜Ｂ細胞リンパ腫 | 生物学的：抗ＣＤ１９　ＵＣＡＲ　Ｔ細胞｜薬物：フルダラビン｜薬物：サイトキサン｜薬物：メルファラン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04264039 |
| NCT03747093 | Ｂ細胞悪性腫瘍のための誘導性Ｔ細胞保ＫＭ細胞 | Ｂ細胞白血病｜Ｂ細胞リンパ腫｜Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病｜Ｂ細胞リンパ腫再発｜Ｂ細胞リンパ腫難治性 | 生物学的：ＣＡＲ－ｉＴＮＫ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747093 |
| NCT04264078 | ＴノＮＫ細胞血液悪性腫瘍のための抗ＣＤ７　Ｕ－ＣＡＲ－Ｔ療法療法 | Ｔ細胞白血病｜Ｔ細胞リンパ腫 | 生物学的：ＣＤ７　ＵＣＡＲ　Ｔ細胞　薬物：フルダラビン｜薬物：サイトキサン｜薬物：メルファラン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04264078 |
| NCT04892433 | ＣＡＲ－Ｔ細胞療法を受けている患者における麗環試験（ＣＡＲ＿２１＿０１） | ＣＡＲ－Ｔ療法合併症 | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04892433 |
| NCT03468153 | ＣＤ１９＋ＣＤ２２＋再発及び難治性リンパ腫のための二重特異性ＣＤ１９及びＣＤ２２　ＣＡＲ－Ｔ細胞免疫療法 | リンパ腫 | 生物学的：二重特異性ＣＤ１９及びＣＤ２２　ＣＡＲ－Ｔ細胞免疫療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03468153 |
| NCT04432649 | ４ＳＣＡＲ－２７６によってＣＤ２７６（Ｂ７－Ｈ３）陽性固形腫瘍を標的とすること | 固形腫瘍 | 生物学的：４ＳＣＡＲ－２７６ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04432649 |
| NCT04571138 | 再発／難治性白血病又はリンパ腫のためのＣＤ２２に対して指向うれる養性変更Ｔ細胞の研究及び非寄成人試験 | 白血病｜リンパ腫 | 生物学的：ＳＣＲ１　ＣＡＲ２ｖ２ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04571138 |



【図１９－４９】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT02274584 | ＣＤ３０陽性リンパ腫を標的とするＣＡＲ　Ｔ細胞（４ＳＣＡＲ３０２７３） | リンパ腫 | 遺伝子：ＲＣＤ３０　ＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02274584 |
| NCT03330691 | ＣＤ１９｜ＣＤ２２自由のための二重特異性ＣＤ１９及びＣＤ２２　ＣＡＲ　Ｔ細胞免疫療法の実現可能性及び安全性試験 | 自由病　リンパ腫 | 生物学的：患者自来ＣＤ１９及びＣＤ２２特異的ＣＡＲ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03330691 |
| NCT03684889 | ＣＤ１９＋白血病又はリンパ腫についての完全ヒト誘導ドメインを有するＣＤ１９特異的ＣＡＲ－Ｔ細胞 | 白血病　リンパ腫 | 生物学的：ＳＣＲ－ｈｕＣＡＲ１９ｖ１｜生物学的：ＳＣＲ－ｈｕＣＡＲ１９ｖ２ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684889 |
| NCT03484702 | 侵襲性Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫を有する成人対象におけるＪＣＡＲ０１７の有効性及び安全性を決定するための試験 | リンパ腫，非ホジキン | 薬物：ＪＣＡＲ０１７ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03484702 |
| NCT02786511 | ｂｂ２１２１で治療された対象の長期フォローアップ | 多発性骨髄腫 | 薬物：安全性及び有効性評価 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02786511 |
| NCT02721407 | ＣＤ１９難治性又は脱落性急性リンパ腫患者のための抗ＣＤ２２ＣＡＲ－Ｔ療法 | 再発成人びまん性大細胞型リンパ腫｜再発濾胞性リンパ腫　再発マントル細胞リンパ腫｜ステージＩＩＩ／ＩＶ成人びまん性大細胞型リンパ腫｜ステージＩＩＩ／ＩＶ濾胞性リンパ腫　ステージＩＩＩ／ＩＶマントル細胞リンパ腫 | 薬物：ＣＤ２２特異的ＣＡＲを発現するためのレトロウイルスベクター形質導入ＣＤ３Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721407 |
| NCT03208556 | 再発又は難治性Ｂ細胞リンパ腫におけるＵＰＤＩ　ＣＤ１９ｓｃＣＡＲ　Ｔ細胞の安全性及び有効性 | 再発又は難治性Ｂ細胞リンパ腫 | 生物学的：ＵＰＤＩ　ＣＤ１９ｓｃＣＡＲ　Ｔ細胞｜薬物：フルダラビン及びシクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03208556 |
| NCT04557435 | Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病（Ｂ－ＡＬＬ）のための１ＴＳＧＣＡＲ１９療法 | Ｂ急性リンパ芽球性白血病 | 薬物：ＰＢＬＴＴ５２ＣＡＲ１９ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04557435 |
| NCT04690595 | 再発又は難治性Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病の治療のための自成熟神経的免疫細胞（ＢＡＦＦＲ－ＣＡＲ－Ｔ細胞） | 再発又は難治性Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病 | 生物学的：ＢＡＦＦＲ－ＣＡＲＴ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04690595 |
| NCT03844865 | リンパ腫患者におけるＭＢ－ＣＡＲＴ２０１９．１ＮＳｏｃの有効性及び安全性 | びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫 | 遺伝子：ＭＢ－ＣＡＲＴ２０１９．１　薬物：Ｒ－ＣｈｏＰ又はＢＲ＋ポラツズマブ－ＣＨＰ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03844865 |
| NCT03594162 | ＣＤ１９抗原を標的とし、誘導性カスペーゼ９立遺メイッチを含むＣＡＲ　Ｔ細胞のコンバッションホート使用 | 急性リンパ芽球性白血病｜免疫系疾患｜免疫増殖性疾患 | 薬物：ｉＣ９－ＣＡＲ１９細胞｜薬物：ＡＰ１９０３｜薬物：シクロホスファミド　薬物：フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03594162 |
| NCT04483778 | 小児及び非成人における再発／難治性固形腫瘍のためのＡＬＰＨ３　ＣＡＲ－Ｔ細胞免疫療法 | 小児固形腫瘍　肝細胞腫瘍｜網膜芽腫｜肝芽腫｜ウィルムス腫瘍　ラブドイド腫瘍　がん｜骨肉腫｜ユーイング肉腫　横紋筋肉腫｜滑膜肉腫　明細胞肉腫｜悪性末梢神経鞘腫瘍｜神経芽腫性不形線細胞腫瘍｜軟部組織肉腫｜神経芽腫｜黒色腫 | 生物学的：第２世代４－１ＢＢ　ＣＨ７Ｈ３－ＣＧＫＲ－ＤＨＦＲ（急性）及び第２世代４－１ＢＢ　ＣＨ７Ｈ３－ＣＧＦＫＥ－ＤＨＦＲ（急性）及び第２世代４－１ＢＢ　ＣＤ１９－ＨｅｒＩｔＧ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04483778 |

【図１９－５０】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT02652910 | Ｂ細胞リンパ腫のためのメラテーン遺伝子ＣＡＲ－Ｔ細胞免疫療法 | ステージⅣ濾胞性リンパ腫　ステージⅣマントル細胞リンパ腫 | 薬物：ＣＤ１９．ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652910 |
| NCT03740256 | ＨＥＲ２陽性の自己ＣＡＲ－ＶＳＴと組み合わされたパイナップル－膵臓癌特異的アデノウイルス、指示性ＨＥＲ２陽性固形腫瘍 | 膵臓がん　物質誘導平上皮がん　横紋筋のがん｜肺がん｜乳がん　黒がん｜皮膚がん　前腸血腫がん｜膵臓がん｜固形腫瘍 | 生物学的：ＣＡｄＶＥＣ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03740256 |
| NCT04684563 | ＮＨＬ／ＣＬＬ患者におけるｈｕＣＡＲＴ１９－［ＩＬ１８ | 悪性リンパ球性白血病｜非ホジキンリンパ腫 | 生物学的：ｈｕＣＡＲＴ１９－ＩＬ１８ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04684563 |
| NCT03618381 | 小児及び再発成人における再発／難治性濾胞腫瘍のためのＫＧＦＫＲ１８　ＣＡＲ　Ｔ細胞免疫療法 | 小児濾胞腫瘍　結節辺縁帯腫｜肝移植｜ウィルムス腫瘍　ラブドイド腫瘍　がん｜骨肉腫｜ユーイング肉腫　横紋筋肉腫｜滑膜肉腫　神経筋肉腫｜悪性末梢神経鞘腫瘍｜網膜芽細胞腫｜横紋筋融解腫｜神経芽腫 | 生物学的：第２世代４－１ＢＢ［ＣＫＧＦＫＲ１８－ＫＧＦＫＲＣＫＧＦＫ８０５－ＫＧＦＫＩｇＧ７Ｍ２世代４．１ＢＢ［ＣＤ１９－Ｈｅｒ２ｔｇ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03618381 |
| NCT02388828 | ＣＡＲＴ－ｍｅｓｏ費用フォローアップ | レンザウイルスベースのＣＡＲＴ－ｍｅｓｏ療法を受けた対象 | 生物学的：レンテウイルスベースのＣＡＲＴ　ｍｅｓｏ療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02388828 |
| NCT02842320 | 慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）における１．１ＡＡタンパク質を発現する自血幹前細胞を標的とすること | 慢性骨髄性白血病 | その他：午後試料 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02842320 |
| NCT03488160 | ジンバ鎖の再発／難治性型安全性及び有効性のためのＣＡＲ－Ｔ治療 | リンパ腫 | 生物学的：ＣＤ１９標的化ＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03488160 |
| NCT03492268 | 多発性骨髄腫を治療するためのＢＣＭＡ　ＣＡＲＴの安全性及び有効性評価 | 多発性骨髄腫 | 生物学的：ＢＣＭＡ－ＣＡＲＴ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492268 |
| NCT01722149 | 治療（ＦＡＰ）難件悪性腫瘍中枢弾のための再指向性Ｔ細胞 | 悪性腫瘍中皮腫 | 遺伝子：再指向性Ｔ細胞の寿子移入 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01722149 |
| NCT03811457 | 再発又は難治性ＣＤ１９｜自血病及びリンパ腫を有する患者におけるＣＤ１９　ＣＡＲ　Ｔ細胞での免疫療法 | リンパ腫白血病 | 遺伝子：ウェルゲナルユーセル | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03811457 |
| NCT03975907 | 再発及び／又は難治性多発性骨髄腫を有する患者におけるＣＴ０５３を評価するための臨床試験（ＬＤＭＭＩＣＡＲ試験１） | 多発性骨髄腫 | 生物学的：ＣＡＲ－ＢＣＭＡ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03975907 |
| NCT03914885 | コンパッションネート使用ＡＴＬＣＡＲ．ＣＤ３０の再注入 | ホジキンリンパ腫，成人 | 遺伝子：ＡＴＬＣＡＲ．ＣＤ３０　薬物：ベンダムスチン　薬物：フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03914885 |
| NCT03672318 | 再発／難治性多発性骨髄腫のためのＡＴＬＣＡＲ．ＣＤ１３８　細胞の試験 | 多発性骨髄腫｜免疫系疾患 | 薬物：ＣＡＲ１３８　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03672318 |

【図１９－５１】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT04903080 | 上皮腫を有する小児のためのＥＧＦＲ特異的ＣＡＲ　Ｔ細胞 | 上皮腫 | 生物学的：ＨＥＲ－２特異的ＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04903080 |
| NCT04314843 | 再発又は難治性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫を有する参加者におけるレンジルキップ及びアキュタダゲンシルユーセルの試験 | 再発／難治性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫 | 薬物：シクロホスファミド　薬物：フルダラビン｜生物学的：アキシカブタゲンシルユーセル | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04314843 |
| NCT03696784 | Ｂ細胞リンパ腫のための腫瘍作カスパーゼ９安全スイッチを有するＲＣＤ１９　ＣＡＲ－Ｔ細胞 | リンパ腫｜リンパ腫，Ｂ細胞｜免疫系疾患｜免疫機構性構害｜リンパ系疾患 | 生物学的：ｉＣ９－ＣＡＲ１９　Ｔ細胞｜薬物：ベンダムスチン｜薬物：フルダラビン｜薬物：ＡＰ１９０３　薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696784 |
| NCT01626495 | 化学療法抵抗性又は難治性ＣＤ１９＋白血病及びリンパ腫を有する患者のためのＣＡＲＴ１９細胞の第１／２ＩＩＡ相試験 | Ｂ細胞白血病　Ｂ細胞リンパ腫 | 生物学的：ＣＡＲＴ　１９ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626495 |
| NCT04734678 | ＣＯＶＩＤ　１９関連サイトカインストーム症候群を有する患者におけるトリリマブ対トシズマブインフリキシマブの比較 | Ｃｏｖｉｄ１９｜サイトカインストーム｜コロナウイルス感染症 | 薬物：トシリズマブ　薬物：インフリキシマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04734678 |
| NCT03226704 | ＣＡＲ又は異子細胞療法製造のための白血病アフェレーシス | 自血病｜リンパ腫｜急性リンパ球性白血病｜ＢまたＴ強入細胞型白細胞リンパ腫　非ホジキンリンパ腫 | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226704 |
| NCT03321123 | Ｒ／Ｒ　ＡＬＬを有する患者におけるＭＢ－ＣＡＲＴ１９．１ | 治療Ｂリンパ球性リンパ腫／白血病難治性 | 薬物：ＭＢ－ＣＡＲＴ１９．１ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03321123 |
| NCT03016377 | 再発／難治性ＡＬＬを有する患者におけるＣＤ１９標的化ＣＡＲ－Ｔ細胞での臨床評価 | 急性リンパ球様性白血病｜免疫系疾患　免疫機構性疾患 | 生物学的：ｉＣ９－ＣＡＲ１９　細胞｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03016377 |
| NCT03605238 | ＣＤ１９及びＣＤ２０を標的とするタンデムＣＡＲ　Ｔ細胞による再発及び／又は難治性ＡＱＰ４　ＩｇＧ自身調性ＮＭＯＳＤの治療 | 視神経脊髄炎スペクトラム障害 | 生物学的：コルチコステロイド及びＴａｃＣＡＲＴ１９／２０ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03605238 |
| NCT03941626 | 遺伝型性腫瘍のための自己ＣＡＲ　Ｔ／ＴＣＲ　Ｔ細胞免疫療法 | 食道がん｜肝がん　神経膠腫｜胃がん | 生物学的：ＣＡＲ　Ｔ／ＴＣＲ　Ｔ細胞免疫療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03941626 |
| NCT03389035 | ＨＳＣＴ後のＴ／Ｔ　ＡＬＬを有する小児及び成人患者におけるトランスポン移作用種ＣＡＲＣＩＫ－ＣＤ１９細胞 | 急性リンパ球様性白血病，再発 | 生物学的：ＣＡＲＣＩＫ－ＣＤ１９ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389035 |
| NCT03893019 | ＭＢ　ＣＡＲＴ２０．１黒色腫（改善） | 黒色腫（皮膚） | 生物学的：ＭＢ－ＣＡＲＴ２０．１ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03893019 |
| NCT03638206 | 悪性腫瘍のための自己ＣＡＲ－Ｔ／ＴＣＲ　Ｔ細胞免疫療法 | Ｂ細胞急性リンパ球様性白血病｜リンパ腫｜骨髄性白血病｜多発性骨髄腫　肝臓｜胃がん　膵臓がん｜中皮腫｜結腸直腸がん　食道がん｜肺がん　神経膠腫｜黒色腫｜頭頂内腫　肝臓がん｜腎がん | 生物学的：ＣＡＲ　Ｔ細胞免疫療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03638206 |

【図１９－５２】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT04332913 | ＳＡＲＳ　Ｃｏｖ　２関連肺炎の治療におけるトシリズマブの実物性及び安全性 | ＣＯＶＩＤ－１９肺炎 | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04332913 |
| NCT03664635 | ＭＢ－ＣＡＲＴ２０．１リンパ腫 | 再発又は難治性Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫｜非ホジキンリンパ腫｜Ｂ細胞リンパ腫濾胞性｜Ｂ細胞リンパ腫再発 | 生物学的：ＭＢ－ＣＡＲＴ２０．１ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03664635 |
| NCT03853616 | ＭＢ－ＣＡＲＴ１９．１　ｉ／ｒ　ＣＤ１９＋　Ｂ細胞悪性腫瘍（ＢＣＭ） | 急性リンパ球様性白血病再発｜Ｂ細胞リンパ腫再発｜Ｂ細胞リンパ腫難治性　慢性リンパ球性白血病再発｜慢性リンパ球性白血病難治性 | 生物学的：ＭＢ－ＣＡＲＴ１９．１ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03853616 |
| NCT01318117 | 表ラスク、中表性度、Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫を有する患者を治療することにおける末梢血単核細胞移植後の遺伝子操作ランダム様療法 | 再発成人びまん性大細胞型リンパ腫　再発成人びまん性濾胞細胞リンパ腫，再発成人ＣＤ２０陽性小児びまん性細胞型リンパ腫｜再発グレード３濾胞性リンパ腫｜再発マントル細胞リンパ腫 | 手順：末梢血幹細胞移植（ＰＢＳＣＴ）　生物学的：フィルグラスチム　遺伝子：ポリメラーゼ連鎖反応　生物学的：ラフキシップ｜生物学的：遺伝子操作リンパ球療法　その他：実験室バイオマーカー分析｜薬物：プレリキサフォル｜手順：自己造血幹細胞移植 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01318117 |
| NCT04419909 | ＣＴＬＯ１９／ＣＴＬ１１９Ｓ１の再治療 | リンパ腫，Ｂ細胞 | 薬物：ＣＤ１９再指向性自己Ｔ細胞（ＣＴＬＯ１９ＡＣＴまたはＣＴＬ１１９細胞） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04419909 |
| NCT03274219 | 多発性骨髄腫におけるｈｂｚ１２１７の試験 | 多発性骨髄腫 | 生物学的：ｈｂｚ１２１７ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03274219 |
| NCT03289455 | Ｂ細胞急性リンパ球様性白血病（ＡＬＬ）の治療のためのＣＤ１９／２２　ＣＡＲ　Ｔ細胞（ＡＵＴＯ３） | Ｂ急性ランパ球様性白血病，再発小児急性ランパ球様性白血病，難治性小児急性ランパ球様性白血病　Ｂ細胞急性ランパ球様性白血病 | 生物学的：ＡＵＴＯ３（ＣＤ１９／２２　ＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03289455 |
| NCT03287817 | びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫の治療のためのＣＤ１９／２２　ＣＡＲ　Ｔ細胞（ＡＵＴＯ３） | びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜再発びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫　難治性びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜ＤＬＢＣＬ | 生物学的：ＡＵＴＯ３ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03287817 |
| NCT02625480 | 再発／難治性Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病又は再発／難治性Ｂ細胞型非ホジキンリンパ腫を有する小児及び青年参加者におけるブレクスカブタゲンオートルユーセル（ＫＴＥ－Ｘ１９）を評価する試験 | 急性リンパ芽球性白血病｜再発非ホジキンリンパ腫　難治性非ホジキンリンパ腫 | 生物学的：ブレクスカブタゲンオートルユーセル（ＫＴＥ－Ｘ１９）｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625480 |
| NCT04880434 | 有効性を評価するための試験　再発／難治性マントル細胞リンパ腫を有する参加者（コホート３）におけるブレクスカブタゲンオートルユーセル（ＫＴＥ－Ｘ１９）の | 再発／難治性マントル細胞型リンパ腫 | 薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド｜生物学的：ブレクスカブタゲンオートルユーセル | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04880434 |

【図１９－５３】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT04888442 | 成ＡＣＤ１９陽性再発／難治性Ｂ－ＡＬＬの治療におけるｐＣＡＲ－１９Ｂの第１相試験 | 急性リンパ芽球性白血病，再発｜難治性急性リンパ芽球性白血病 | 生物学的：ｐＣＡＲ－１９Ｂ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04888442 |
| NCT03994913 | 再発及び／又は難治性非ホジキンＢ細胞リンパ腫を有する参加者におけるＣＤ１９　ＣＡＲ－Ｔ（ＣＴ０３２）を評価するための臨床試験 | 難治性Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫｜再発Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫 | 生物学的：ＣＡＲ　ＣＤ１９　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03994913 |
| NCT04720313 | ＨＲ１０１０１多発性骨髄腫 | 用量漸増及び安全性 | 薬物：ＣＡＲＴ　ＢＣＭＡ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04720313 |
| NCT03661554 | 難治性及び再発多発性骨髄腫を有する患者のためのＢＣＭＡＲ指標ＣＡＲ－Ｔ細胞 | 再発及び難治性多発性骨髄腫 | 生物学的：ＢＣＭＡ　ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03661554 |
| NCT04295018 | ｒ／ｒ多発性骨髄腫を有する対象におけるＢＣＭＡ指定ＣＡＲ　Ｔ細胞治療の試験 | 多発性骨髄腫 | 薬物：Ｃ－ＣＡＫＤ８８ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04295018 |
| NCT02601313 | 再発／難治性マントル細胞リンパ腫を受ける参加者におけるブレクスカブタゲンオートルユーセル（ＫＴＥ－Ｘ１９）の安全性を評価するための試験 | 再発／難治性マントル細胞リンパ腫 | 生物学的：ブレクスカブタゲンオートルユーセル｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン｜薬物：アキシカブタゲンシルユーセル | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601313 |
| NCT02926833 | 難治性びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）をもつ合成人における７アジスマブと組み合わされたＫＴＥ－Ｃ１９の安全性及び有効性 | 難治性びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫 | 生物学的：ＸＴＥ－Ｃ１９｜生物学的：アテゾリズマブ｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02926833 |
| NCT04706936 | 多発性骨髄腫のための新規ＢＣＭＡ標的化ＣＡＲ　Ｔ細胞療法 | 再発又は難治性多発性骨髄腫 | 生物学的：ＢＣＭＡ　ＣＡＲ－Ｔ細胞｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04706936 |
| NCT04272151 | 再発／難治性多発性骨髄腫のためのＢＣＭＡ標的化ＣＡＲ　Ｔ療法の安全性及び有効性 | 多発性骨髄腫｜再発多発性骨髄腫｜骨髄，形質細胞 | 生物学的：ＢＣＭＡ　ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04272151 |
| NCT04271644 | 再発／難治性多発性骨髄腫のためのＢＣＭＡ標的化ＣＡＲ　Ｔ細胞療法 | 多発性骨髄腫｜骨髄，形質細胞｜再発多発性骨髄腫 | 生物学的：ＢＣＭＡ　ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04271644 |
| NCT03690011 | 自己Ｔ細胞に発現したＣＤ７特異的ＣＡＲを使用する養リスクＴ細胞療法関係のための細胞療法 | Ｔ細胞急性ランパ芽球性白血病　Ｔ細胞急性リンパ芽球性リンパ腫　Ｔ非ホジキンリンパ腫 | 遺伝子：ＣＤ７．ＣＡＲ／２８ベクターＣＡＲ　Ｔ細胞｜薬物：フルダラビン　薬物：サイトキサン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03690011 |

【図１９－５４】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT03019055 | 再発難治性Ｂ細胞を有する患者におけるＣＡＲ－２０／１９－Ｔ細胞の試験 | リンパ腫，非ホジキン　リンパ腫，Ｂ細胞　慢性リンパ球性白血病｜小リンパ球性リンパ腫 | 生物学的：ＣＡＲ－２０／１９－Ｔ細胞（１．０×１０５　ＣＡＲ－２０／１９－Ｔ細胞／ｋｇ），生物学的：ＣＡＲ－２０／１９－Ｔ細胞（２．５×１０５　ＣＡＲ－２０／１９－Ｔ細胞／ｋｇ），生物学的：ＣＡＲ－２０／１９－Ｔ細胞（５．０×１０５　ＣＡＲ－２０／１９－Ｔ細胞／ｋｇ），生物学的：ＣＡＲ－２０／１９－Ｔ細胞（１．５×１０６　ＣＡＲ－２０／１９－Ｔ細胞／ｋｇ） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03019055 |
| NCT00889954 | Ｈｅｒ２陽性悪性腫瘍の治療におけるＥｂｖ及びＴＧＦベータ抵抗陽性Ｔ細胞 | ＨＥＲ２陽性悪性腫瘍 | 生物学的：ＴＧＦベータ抵抗性ＨＥＲ２／ＥＢＶ－ＣＴＬ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00889954 |
| NCT04322292 | ｒ／ｒ多発性骨髄腫を有する対象におけるｂＣＭＡ指向性ＣＡＲ－Ｔ細胞治療の試験 | 多発性骨髄腫 | 薬物：Ｃ－ＣＡＲ０８８ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04322292 |
| NCT04776330 | 再発／難治性多発性骨髄腫におけるＢＣＭＡ標的化ＰｒｉｍｅＣＡＲ－Ｔ細胞療法の臨床研究 | 多発性骨髄腫｜髄腫，形質細胞｜再発多発性骨髄腫 | 生物学的：ＢＣＭＡ標的化ｐｒｉｍｅ　ＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04776330 |
| NCT04836507 | 成人大細胞型Ｂ細胞リンパ腫患者におけるＣＲＣＤ１９有効性及び安全性の試験 | 再発大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜難治性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）　原発性縦隔大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＰＭＢＣＬ）　高悪性度Ｂ細胞リンパ腫｜形質転換濾胞性リンパ腫（ＴＦＬ） | 生物学的：ＣＲＣ０１｜薬物：フルダラビン　薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04836507 |
| NCT02813252 | ＪＣＡＲ０１５で以前に治療された患者のための反応アセスアップ試験 | 急性リンパ芽球性白血病 | 遺伝子：ＪＣＡＲ０１５ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02813252 |
| NCT03642496 | 難治性／再発Ｂ細胞悪性腫瘍のためのＥＴ０１９００２　下肢投薬量の臨床試験 | Ｂ細胞悪性腫瘍 | 生物学的：活用量ＥＴ０１９００２－Ｔ細胞｜生物学的：中用量ＥＴ０１９０２－Ｔ細胞｜生物学的：高用量ＥＴ０１９００２－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642496 |
| NCT04249947 | 転移性去勢抵抗性前立腺がん（ｍＣＲＰＣ）を有する対象の治療におけるＰ－ＰＳＭＡ－１０１　ＣＡＲ－Ｔ細胞 | 前立腺腺癌，去勢抵抗性　局所限制腺癌｜腺癌，前立腺｜前立腺がん｜転移性去勢抵抗性前立腺がん　腺癌｜前立腺腺癌｜生殖器腺癌，男性｜結果生殖器腺癌　副促腎腺癌　前立腺疾患 | 生物学的：Ｐ－ＰＳＭＡ－１０１　ＣＡＲ－Ｔ細胞　薬物：リンデタンド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04249947 |
| NCT04637503 | 神経管種を治療するためのＣＤ２，ＰＳＭＡ，及びＣＤ２７６を標的とするＳＡＳＣＡＲ　Ｔ療法 | 神経芽腫 | 生物学的：ＧＤ２，ＰＳＭＡ，及びＣＤ２７６　ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04637503 |
| NCT03958656 | 多発性骨髄腫を治療するための抗ＳＬＡＭＦ７　ＣＡＲを発現するＴ細胞 | 骨髄腫－多発性｜骨髄腫，形質細胞 | 薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン｜薬物：ドクセタンド　生物学的：抗ＳＬＡＭＦ７　ＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03958656 |
| NCT04556669 | 固形腫瘍を有する患者を標的とする抗ＥＰＨＡ２　ＣＡＲ－Ｔ／ＣＡＲ－ＴＩＬ | 固形腫瘍，成人｜子宮頸がん　肉腫｜ＮＳＣＬＣ | 生物学的：内ａＰＩＤ－１｜薬剤ＥＣＤ２２　ＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04556669 |

【図１９－５５】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT03602612 | 多発性骨髄腫を治療するための新規光ヒト抗ＢＣＭＡ　ＣＡＲを発現するＴ細胞 | 骨髄腫－多発性｜骨髄腫，形質細胞 | 薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン　生物学的：抗ＢＣＭＡ　ＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602612 |
| NCT01430390 | Ｂ細胞悪性腫瘍におけるＣＤ１９抗原に遺伝子機的化されたインビトロ拡大増殖ウイルスペンバーウイルス特異的細胞療法剤Ｔリンパ球［ＥＢＶ－ＣＴＬ］ | 急性リンパ球性白血病｜リンパ腫 | 生物学的：生物学的／遺伝子改変Ｔ細胞｜薬物：シクロホスファミドベースの化学療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01430390 |
| NCT03388493 | 多発性骨髄腫（ＭＭ）を有する患者の治療におけるＰ－ＢＣＭＡ－１０１　Ｔｓｃｍ　ＣＡＲ－Ｔ細胞 | 多発性骨髄腫 | 生物学的：Ｐ－ｂＣＭＡ－１０１　ＣＡＲ－Ｔ細胞　薬物：リミアンド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03388493 |
| NCT03579888 | ＡＩｌｏ５Ｃで従のＣＤ１９特異的Ｔ細胞 | ｔ（ｙ；１１ｑ２３．３）：ＫＭＴ２Ａ再編成を伴う急性リンパ球芽性白血病｜再発Ｂ急性リンパ芽球性白血病｜再発慢性リンパ腫性白血病｜再発びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫，非特定型　再発マントル細胞リンパ腫　再発非ホジキンリンパ腫｜再発Ｂ慢急性リンパ芽球性白血病　再発性ＣＤ２０陽性濾胞性リンパ腫｜再発性びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫，非特定型　慢性セントル細胞リンパ腫｜慢性性非ホジキンリンパ腫｜慢性性ＥＢＡ陽急性リンパ芽球性白血病｜慢性性ＥＢＡ陽急性リンパ芽球性白血病（映様）人細胞型Ｂ細胞細胞リンパ腫｜慢性性ホジンパ球性リンパ腫 | 生物学的：自己ＣＤ１９－ＣＤ２８－ＣＤ２８－ＣＤ３ゼータ－ＣＡＲ－ｍｂＩＬ１５－ＨＫＩｌ　Ｔ細胞｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03579888 |
| NCT03563326 | 視標転移を伴う進行性胃がんにおけるＥｐＣＡＭ　ＣＡＲ－Ｔ細胞の臨床的投入（ＷＣＨ－ＥＣ－ＣＡＲＴ） | 腺癌，胃　転移，腺癌｜腺癌播種 | 生物学的：ＥｐＣＡＭを標的とするＣＡＲ－Ｔ細胞｜生物学的：化学療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563326 |
| NCT03436771 | Ｊｕｎｏ　ＣＡＲ　Ｔ療法製品以前に治療された患者のための応用フォローアップ試験 | 非ホジキンリンパ腫｜多発性骨髄腫｜慢性リンパ球性白血病｜びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜マントル細胞リンパ腫　濾胞性リンパ腫 | 遺伝子：ＪＣＡＲ０１７　遺伝子：ＪＣＡＲＨ１２５ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03436771 |
| NCT04513557 | 再発又は難治性多発性骨髄腫を有する患者におけるＣＹＡＤ２１１の安全性，活性，及び推奨用量 | 再発／難治性多発性骨髄腫 | 生物学的：ＣＹＡＤ　２１１　薬物：エンドキサン｜薬物：フルダラ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04513557 |
| NCT04157595 | ＣＹＡＯ－０２の推奨用量を決定するための再発／難治性急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）患者および骨髄異形成症候群患者における試験 | 急性骨髄性白血病｜骨髄異形成症候群 | 生物学的：ＣＹＡＯ－０２｜薬物：エンドキサン｜薬物：フルダラ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157595 |

【図１９－５６】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT04162756 | 再発／難治性Ｂ細胞悪性腫瘍を有する個体の治療のためのプラスカプダゲンオートルーセル（ＫＴＥ－Ｘ１９）の試験 | 再発／難治性マントル細胞リンパ腫 | 生物学的：ブレクスカプダゲンオートルーセル［ＫＴＥ－Ｘ１９］｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04162756 |
| NCT03761056 | 高リスク大細胞型Ｂ細胞リンパ腫を有する参加者におけるファーストライン療法としてのアキシカプダゲンシロルーセルの有効性及び安全性 | Ｂ細胞リンパ腫 | 生物学的：アキシカプダゲンシロルーセル　薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03761056 |
| NCT03624036 | 再発／難治性慢性リンパ球性白血病及び再発／難治性小リンパ球性リンパ腫 | 再発／難治性慢性リンパ球性白血病及び再発／難治性小リンパ球性リンパ腫 | 生物学的：ブレクスカプダゲンオートルーセル［ＫＴＥ－Ｘ１９］｜薬物：フルダラビン　薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624036 |
| NCT04355780 | 小児造血細胞移植（ＨＣＴ）レシピエント及び同居人患者における呼吸不全の発症７日の物質 | 呼吸不全｜呼吸器疾患 | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04355780 |
| NCT04405778 | 以前に治療された濾胞腫瘍を有する成人における［ＴＡＫ－１０２の試験 | 固形腫瘍 | 生物学的：ＴＡＫ－１０２ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04405778 |
| NCT02348216 | 難治性末梢性非ホジキンリンパ腫を有する成人におけるＫＴＥ－Ｃ１９の安全性及び有効性 | 難治性びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）｜再発びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜形質転換濾胞性リンパ腫（ＴＦＬ）　原発性縦隔Ｂ細胞リンパ腫（ＰＭＢＣＬ）｜高悪性度Ｂ細胞リンパ腫（ＨＧＢＣＬ） | 生物学的：ＭＴ－１０２｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02348216 |
| NCT04109482 | ＢＰＤＣＮを有する患者におけるＭＢ－１０２の安全性及び有効性を評価するための試験。 | 芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍（ＢＰＤＣＮ） | 生物学的：Ｍｂ－１０２｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04109482 |
| NCT04163302 | 再発／難治性Ｂ細胞リンパ腫におけるＣＤ１９　ＰＤ１　ＣＡＲＴ細胞の安全性及び有効性試験 | リンパ腫，Ｂ細胞 | 生物学的：ＣＤ１９－ＰＤ１－ＣＡＲＴ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04163302 |
| NCT04236011 | 抗ＣＭＡ４難治性／再発多発性骨髄腫のためのＢＣＭＡおよびＣＤ１９標的化異種二重ＣＡＲ－Ｔ | 多発性骨髄腫 | 生物学的：ＧＣ０１２Ｆ注射 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04236011 |
| NCT01860937 | 再発Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病 | 再発Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病 | 千細，白血球アフェレーシス又はＰＢＭＣの収集｜薬物：シクロホスファミド－ベースの化学療法レジメン　生物学的：改変Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01860937 |
| NCT04032401 | 難治性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫を有する参加者におけるリジオシップと組み合わされたアキシカプダゲンロルーセルの安全性及び有効性 | 難治性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫 | 生物学的：アキシカプダゲンシロルーセル　薬物：リツキシマブ｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04032401 |

【図１９－５７】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT03704298 | 難治性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫を有する成人におけるウトミルマブと組み合わされたアキシカプダゲンシロルーセルの安全性及び有効性 | 再発／難治性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫 | 薬物：シクロホスファミド　薬物：フルダラビン｜生物学的：アキシカプダゲンシロルーセル　生物学的：ウトミルマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03704298 |
| NCT03391466 | 再発／難治性びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）患者における前治療の有効性 | 再発／難治性びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ） | 生物学的：アキシカプダゲンシロルーセル｜薬物：レスキンダーにおける自家全身サルベージ化学療法（例えば，Ｒ－ＩＣＥ），続いて高用量療法（例えば，ＢＥＡＭ）及び自己幹細胞移植，｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391466 |
| NCT04074330 | 再発又は難治性ＣＤ２０陽性非ホジキンリンパ腫を有する成人におけるラツキシマブおよびＴＡＫ－９８１の試験 | リンパ腫，非ホジキン | 薬物：ＴＡＫ　９８１｜薬物：リツキシマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04074330 |
| NCT04162119 | 再発／難治性多発性骨髄腫におけるＢＣＭＡ　ＰＤ１　ＣＡＲ－Ｔ細胞の安全性及び有効性試験 | 多発性骨髄腫 | 生物学的：ＢＣＭＡ－ＰＤ１－ＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04162119 |
| NCT03271632 | 多発性骨髄腫の治療におけるペルチＣＡＲ　Ｔ細胞療法 | 多発性骨髄腫 | 生物学的：ＣＡＲ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03271632 |
| NCT02917083 | ＣＤ３０　ＣＡＲ　Ｔ細胞，再発ＣＤ３０陽性リンパ腫（ＳＥＬＹ－３０） | 非ホジキンリンパ腫｜非ホジキンリンパ腫 | 遺伝子：ＣＡＲ　Ｔ細胞｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02917083 |
| NCT04429451 | ＰＳＭＡ特異的ＣＡＲ　Ｔ細胞療法 | ＰＳＭＡ陽性腫瘍又は神経膠芽腫 | 生物学的：４ＳＣＡＲ－ＰＳＭＡ　Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04429451 |
| NCT04617704 | 骨転移高疾患リスクＢＣＭＡ＋多発性骨髄腫のためのＢＣＭＡおよびＣＤ１９標的化異種二重ＣＡＲＴ | 多発性骨髄腫 | 生物学的：ＧＣ０１２Ｆ注射 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04617704 |
| NCT04234061 | マントル細胞リンパ腫におけるサザンシクルーセルおよびイブルチニブの組み合わせの有効性および安全性を評価するための臨床試験 | マントル細胞リンパ腫再発 | 併用製品：イブルチニブ及びサザンシクルーセル | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234061 |
| NCT03389230 | 再発または難治性グレードＩＩＩａ［ＶＰ神経膠腫を有する患者を治療することにおけるメモチー連続ＩＩ細胞 | 膠芽腫　悪性神経膠腫　再発神経膠腫<br>星細胞性神経膠腫｜ＷＨＯグレードＩＩＩ神経膠腫 | 生物学的：ＩＥＲ２（ＥＱ）ＢＢＺ／ＣＤ１９ＣＡＲ－Ｔ細胞　その他：実験室バイオマーカー分析｜手術：自由脈アフェレーシス | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389230 |
| NCT03483103 | セカンドライン療法としてのリツカプタンマウカユーセル（ＪＣＡＲ０１７）（ＴＲＡＮＳＣＥＮＤ－Ｐ１ＬＯＴ－００１７００６） | リンパ腫，非ホジキン（Ｎｏｎ－Ｈｏｄｇｋｉｎ）<br>リンパ腫，非ホジキン（Ｎｏｎｈｏｄｇｋｉｎ）　リンパ腫，Ｂ細胞｜リンパ腫，大細胞型Ｂ細胞，びまん性 | 生物学的：リツカプタンマウカユーセル | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03483103 |

【図１９－５８】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT03310619 | 再発／難治性Ｂ細胞悪性腫瘍を有する患者における５ＪＣＡＲ０１７併用の安全性及び有効性試験（ＰＬＡＴＦＯＲＭ） | リンパ腫，非ホジキン　リンパ腫，大細胞型Ｂ細胞，びまん性｜リンパ腫，濾胞性 | 生物学的：ＪＣＡＲ０１７｜薬物：ＧＣ　１２２　薬物：イブルチニブ｜薬物：ＣＣ　２２０｜薬物：シクロフォスファミド｜薬物：ニボルマブ｜薬物：ＣＣ　９９２８２ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310619 |
| NCT03744676 | 外来診療における再発及び難治性（Ｒ／Ｒ）Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）のためのリソカブタゲンマラルユーセル（ＪＣＡＲ０１７）の安全性試験（ＴＲＡＮＳＣＥＮＤ－ＯＵＴＲＥＡＣＨ－００７） | リンパ腫，非ホジキン｜リンパ腫　リンパ腫，Ｂ細胞型｜リンパ腫，大細胞型Ｂ細胞，びまん性｜腫瘍｜悪性腫瘍　リンパ増殊性疾患　リンパ疾患｜免疫増殖性障害｜免疫不順障害 | 生物学的：リソカブタゲンマラルユーセル | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03744676 |
| NCT03601442 | ＡＬＬ又はＤＬＢＣＬ患者のためのＣＴＬ０１９使用ホップ型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ） | 急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）　びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ） | 生物学的：ＣＴＬ０１９ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601442 |
| NCT03558461 | 難治性又は再発濾胞性リンパ腫を有する成人患者におけるチサゲンレクルユ－セルの有効性及び安全性 | 濾胞性リンパ腫 | 生物学的：チサゲンレクルユーセル | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03558461 |
| NCT02445248 | 再ＡＤＬＢＣＬ患者におけるＣＴＬ０１９の有効性及び安全性の試験 | びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ） | 生物学的：ＣＴＬ０１９ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445248 |
| NCT02858310 | ヒトパピローマウイルス関連がんのためのＥ７　ＴＣＲ　Ｔ細胞 | パピローマウイルス感染症｜下咽頭部上皮内腫瘍｜上皮内がん｜外陰部腫瘍｜外陰部疾患 | 生物学的：ＥＤ－ＴＢＩ｜薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858310 |
| NCT03181126 | 再発／難治性急性リンパ芽球性白血病又は再発／難治性リンパ芽球性リンパ腫をもつ対象におけるベネトクラクスの試験 | 急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）｜リンパ芽球性リンパ腫 | 薬物：ナビクラクス　薬物：化学療法｜薬物：ベネトクラクス | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03181126 |
| NCT02208362 | 再発又は難治性悪性神経膠腫を有する患者を治療することにおける遺伝子改変Ｔ細胞 | 再発膠芽腫　再発悪性神経膠腫　再発ＷＨＯグレードＩＩＩ神経膠腫　再発ＷＨＯグレードＩＩＩ神経膠腫　難治性膠芽腫　難治性悪性神経膠腫　難治性ＷＨＯグレードＩＩＩ神経膠腫｜難治性ＷＨＯグレードＩＩＩ神経膠腫 | 生物学的：ＩＬ１３Ｒアルファ２特異的ヒンジ最適化１－ＢＢ共刺激ＣＡＲ／可動ＣＤ１９発現自己ＴＮ／ＭＥＭ細胞　生物学的：［ＩＬ１３Ｒアルファ２特異的ヒンジ最適化１１ＢＢ共刺激ＣＡＲ細胞ＣＤ１９発現自己Ｔ－コンパ球｜その他：次験薬バイオマ－カ－分析　その他：偏光共焦点イメ－ジング　その他：生活の質評価 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02208362 |

【図１９－５９】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT02303821 | 再発又は難治性急性Ｂ前駆リンパ芽球性白血病を有する小児における導入化学療法と組み合わされたカルフィルゾミブの試験 | 急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ） | 薬物：カルフィルゾミブ　薬物：ドキサゾラミン｜薬物：ＥＧＦＲ－ＴＫＩｓ｜薬物：ＰＥＧ－アスパラギナーゼ｜薬物：シンクリスチン｜薬物：髄腔内（ＩＴ）メトトレキサート　薬物：髄腔内トリプル療法（髄腔内シタラビン、ヒドロコルチゾン、及びメトトレキサート）｜薬物：６－メルカプトプリン｜薬物：シクロホスファミド　薬物：シタラビン｜薬物：ダウノルビシン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303821 |
| NCT04456959 | Ｉｎｏ－ａｌａ病を有する高齢の患者の後ろ向き試験 | 前駆細胞リンパ芽球性白血病－リンパ腫 | 薬物：イノツズマブオゾガイシン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04456959 |
| NCT03648372 | 再発／難治性前駆細胞又は非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）を有する参加者におけるＴＡＫ－９８１の試験 | 腫瘍　リンパ腫｜血液腫瘍 | 薬物：ＴＡＫ－９８１ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03648372 |
| NCT01188343 | 台湾の幼児における麻疹　流行性耳下腺炎　風疹ワクチンとともに与えられたＢＡ細胞をメタクウイルスリアチンの試験 | 日本脳炎　麻疹｜流行性耳下腺炎　風疹 | 生物学的：ＢＡ細胞をメタクウイルス、麻疹、流行性耳下腺炎、風疹弱毒化生ウイルス | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01188343 |
| NCT03651128 | 再発及び難治性多発性骨髄腫（ＲＲＭＭ）を有する対象におけるｂｂ２１２１別標準ジメシンの安全及びＰＫ性試験 | 多発性骨髄腫 | 生物学的：ｂｂ１２１Ｉ｜薬物：ダラツムマブ　薬物：ボルテゾミブ｜薬物：デキサメタゾン｜薬物：ポルテゾミブ｜薬物：イキサゾミブ　薬物：レナリドミド｜薬物：カルフィルゾミブ｜薬物：エロラメマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03651128 |
| NCT04539366 | 再発／難治性骨肉腫及び神経芽腫を有する小児、青年、及び壁年成人における、新しい免疫細胞療法、ＧＤ２標的化改変Ｔ細胞（ＧＤ２ＣＡＲ）を試験すること、ＧＤ２　ＣＡＲ　ＰＥＲＳＩＳＴ試験 | 再発神経芽腫｜再発骨肉腫　難治性神経芽腫　難治性骨肉腫 | 薬物：シクロホスファミド　薬物：ジノ酸フルダラビン　生物学的：ＧＤ２－ＣＡＲ発現自己Ｔリンパ球 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04539366 |
| NCT01644565 | ＥＴＥＣＴ病予防するためのキメラワクチンの安全性試験 | Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ　Ｃｏｌｉ感染症 | 生物学的：最検と最をアドヘンｄｓｅｌ４ＣｉａＥｓＣＴＡＩ２／ＬＴＢ５｜生物学的：最検入陽をアドヘンジョｄｓｅＣｌａＥ　生物学的：改毛、ｃｏｌｉ熱ヶ定変性ベンテトキセンＬＴＲ１９２Ｇ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644565 |
| NCT02580747 | ＣＡＲＴ－ｍｅｓｏによる再発及び／又は化学療法難治性Ｂ細胞性急性リンパ芽球性腫瘍の治療 | 悪性中皮腫｜胆嚢がん　膵臓癌｜トリプルネガティブ乳がん｜子宮内膜がん　他のメソリン陽性腫瘍 | 生物学的：ＥＭｅｓｏ－ＣＡＲベクター形質導入Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02580747 |

【図１９－６０】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT01935843 | 化学療法難治性ヒト上皮成長因子受容体－２（ＨＥＲ－２）陽性固形腫瘍の治療 | 進行性ＨＥＲ－２陽性固形腫瘍　化学療法難治性　ＨＥＲ－２陽性固形腫瘍の治療 | 生物学的：ＣＡＲＴ－ＨＥＲ－２ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01935843 |
| NCT01869166 | 化学療法難治性ＥＧＦＲ（上皮成長因子受容体）陽性進行性固形腫瘍の治療（ＣＡＲＴ－ＥＧＦＲ） | 進行性ＥＧＦＲ陽性固形腫瘍 | 生物学的：ＣＡＲＴ－ＥＧＦＲ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01869166 |
| NCT02541370 | ＣＡＲＴ１３３による再発及び／又は化学療法難治性Ｂ細胞性急性白血病の治療 | 肝臓がん｜膵臓がん｜卵巣癌｜乳がん｜卵巣腫瘍｜胆嚢癌｜結腸直腸がん｜急性骨髄性及びリンパ性白血病 | 生物学的：抗ＣＤ１３３－ＣＡＲ－ベクター形質導入Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02541370 |
| NCT01864889 | ＣＡＲＴ１９による再発及び／又は化学療法難治性Ｂ細胞悪性腫瘍の治療 | 造血器／リンパ性がん｜寛解成人急性リンパ芽球性白血病｜Ｂ細胞成人急性リンパ芽球性白血病｜Ｂ細胞腫瘍性リンパ球性白血病｜前リンパ球性白血病｜再発成人びまん性大細胞型リンパ腫｜再発グレードＩ濾胞性リンパ腫｜再発グレードＩＩ濾胞性リンパ腫｜再発グレードＩＩＩ濾胞性リンパ腫｜再発マントル細胞リンパ腫　難治性慢性リンパ球性白血病｜ステージＩＩＩ成人びまん性大細胞型リンパ腫｜ステージＩＩＩ慢性リンパ球性白血病　ステージＩＩＩグレードＩ濾胞性リンパ腫｜ステージＩＩＩグレードＩＩ濾胞性リンパ腫｜ステージＩＩＩグレードＩＩＩａ濾胞性リンパ腫｜ステージＩＩＩマントル細胞リンパ腫｜ステージＩＶ成人びまん性大細胞型リンパ腫｜ステージＩＶ慢性リンパ球性白血病｜ステージＩＶグレードＩ濾胞性リンパ腫｜ステージＩＶグレードＩＩ濾胞性リンパ腫　ステージＩＶグレードＩＩＩａ濾胞性リンパ腫｜ステージＩＶマントル細胞リンパ腫 | 生物学的：抗ＣＤ１９－ＣＡＲベクター形質導入Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864889 |
| NCT00291447 | ８０６抗原を発現する進行性腫瘍を有する患者における１１１Ｉｎ－ｃｈ８０６ | 腫瘍 | 生物学的：ｃｈ８０６ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00291447 |
| NCT02772822 | 未治療のＣＤ２０（分化抗原群２０）陽性ＤＬＢＣＬ患者におけるＳ－ＣＨＯＰ（シクロホスファミド、ヒドロキシダウノマイシン、オンコビン、及びプレドニゾン）対Ｒ－ＣＨＯＰの有効性及び安全性を比較する試験 | びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫 | 薬物：ＳＣＴ４００－ＣＨＯＰ｜薬物：リツキシマブ＋ＣＨＯＰ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02772822 |
| NCT00433446 | ＳＤ３５１，ホルモン療法に応答しなかった転移性前立腺がんを有する患者における抗ＩＬ－６キメラモノクローナル抗体 | 前立腺がん | 生物学的：ＣＮＴＯ　３２８ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00433446 |

【図１９－６１】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT00735644 | タイ及びフィリピンの幼児における Ｃｈｉｒｉｖａｘ（修復）ＢＡ脳炎ワクチンの試験 | ＢＡ脳炎｜Ａ型肝炎 | 生物学的：ＢＡ脳炎ワクチン｜生物学的：ＢＡ脳炎ワクチン（Ａｃｅｌａｌｙｓ）｜生物学的：Ａ型肝炎ワクチン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00735644 |
| NCT01196416 | 化学療法難治性及び再発多発性骨髄腫のためのＣＤ１３８／ＢＣＭＡ／ＣＤ１９／他の抗原（ＣＡＲＴ－１３８／ＢＣＭＡ／１９／他）を標的とするＴ細胞の試験 | 多発性骨髄腫 | 生物学的：ＣＡＲＴ－１３８／ＢＣＭＡ／１９／他 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01196416 |
| NCT01140373 | 去勢転移性前立腺がん（ＣＭＰＣ）の治療のための前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）に標的化されたＣＤ３陽性の養Ｔ株入 | 前立腺がん | 生物学的：操作自己Ｔ細胞｜薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01140373 |
| NCT02973672 | 結腸、直腸、又は膵臓のがんを有する患者におけるＳＧＭ－１０１の第Ｉ相 | 結腸がん｜直腸がん｜膵臓がん｜転移性結腸直腸がん　再発結腸直腸がん | 薬物：ＳＧＭ－１０１ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973672 |
| NCT01040000 | ＧＵＩＬＴ－３，０１９：膵臓及び胆管直腸がんを治療するためのＮＰＣ－１Ｃキメラヌクレオ－ナル抗体の第２相試験 | 転移性膵臓がん｜転移性結腸直腸がん | 薬物：ＮＰＣ　１Ｃ／ＮＥＯ　１０２ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01040000 |
| NCT01493453 | ＣＤ１９陽性患者集団におけるＣＤ１９特異的Ｔ細胞の第Ｉ相試験 | ＣＤ１９陽性非ホジキンリンパ腫 | 遺伝子：ｓＣＤ１９ａ抗体、ＩＬ２、プンコンディショニングシクロホスファミド及びフルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01493453 |
| NCT01044069 | Ｂ細胞特異的抗原ＣＤ１９に遺伝子操作化された自己Ｔ細胞で治療された前Ｂ細胞悪性ＴニンパＩ球性白血病（Ｂ－ＡＬＬ） | 白血病｜急性リンパ芽球性白血病 | 生物学的：短時化された遺伝子改変Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01044069 |

【図２０－１】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT04725643 | 悪色雌及び睾丸癌を治療するためのMAGE C2 TCR T細胞試験 | 黒色腫｜黒色腫、ブドウ膜｜頭頸部がん | 生物学的：自己MC2 TCR T細胞での養子療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04729543 |
| NCT03925896 | 再発及び転移性SPC患者のためのLMP2抗原特異的TCR T細胞療法の第Ⅰ相試験 | 上咽頭がん | 薬物：LMP2抗原特異的TCR T細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03925896 |
| NCT04476251 | ステージⅡB－ⅣA子宮頸がんのためのE7 TCR T細胞調達免疫療法 | 子宮頸部腫瘍 | 生物学的：E7 TCR | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04476251 |
| NCT02654821 | 転移性黒色腫における T-cell 受容体遺伝子療法での試験 | ステージⅣ皮膚黒色腫 黒、黒色腫 | 生物学的：TCR形質導入T細胞｜千晴：生検｜千晴：採血 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02654821 |
| NCT04368182 | 切除不能肝細胞がんにおけるAFP特異的T細胞受容体形質導入T細胞注射（C－TCR055） | 肝細胞がん | 生物学的：自己C－TCR055 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04368182 |
| NCT04015336 | ステージⅠ及びステージⅢ HPV関連中咽頭がんのためのE7 TCR細胞調達免疫療法 | ヒトパピローマウイルス感染症｜中咽頭腫瘍 | 生物学的：E7 TCR | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04015336 |
| NCT04044950 | 最良適切除可能及び切除不能ステージⅠ HPV関連中咽頭がんのためのネオアジュバントとE7 TCR T細胞免疫療法の第Ⅰ相試験 | ヒトパピローマウイルス感染症｜中咽頭腫瘍 | 生物学的：E7 TCR | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04044950 |
| NCT03326921 | ドナー幹細胞移植後の再発又は難治性急性白血病を有する患者の治療のためのHA－1 TCR T細胞免疫療法 | 骨髄単球性白血病｜再発急性二重表現型白血病 再発急性単芽性白血病 再発小児急性リンパ芽球性白血病｜再発小児急性骨髄性白血病 難治性急性リンパ芽球性白血病｜難治性成人急性リンパ芽球性白血病 再発急性骨髄性白血病 平衡細胞性急性白血病 BCR－ABL1陽性｜再発芽球性形質細胞様 | 生物学的：CD8＋及びCD4＋ドナーメモリーT細胞発現抗HA－1特異的TCR 薬物：フルダラビン｜その他：末梢血バイオマーカー分析 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03326921 |
| NCT03971747 | 切除不能肝細胞がんにおけるAFP特異的T細胞受容体T細胞注射（C TCR055） | 肝細胞がん | 生物学的：AFP特異的T細胞受容体T細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03971747 |
| NCT04677088 | 肝臓移植後の再発HBV関連肝細胞がん含有する患者におけるTCR再指向性T細胞治療 | 再発肝細胞がん | 生物学的：TCR－T細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04677088 |
| NCT01778814 | 肺がん及び他の固形腫瘍の免疫療法のためのTCR－T細胞 | 非小細胞肺がん 扁形腫瘍、成人 | 生物学的：TCR T細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03778814 |

【図２０－２】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT02550535 | MDS及びAML患者における遺伝子改変WT1 TCR療法の第Ⅰ/Ⅱ相試験 | 骨髄異形成症候群（MDS） 急性骨髄性白血病（AML） | 遺伝子：自己WT1 TCR形質導入T細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02550535 |
| NCT04411134 | 高悪性度子宮頸部上皮内腫瘍のためのE7 TCR T細胞免疫療法 | 子宮頸部上皮内腫瘍 | 生物学的：E7 TCR | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04411134 |
| NCT02988258 | Allo－HSCTのレシピエントのためのドナー由来CMV特異的T細胞での養子免疫療法の試験 | 造血要件摂取｜CMV感染症 | 遺伝子：CMV－TCR形質導入ドナー由来T細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02988258 |
| NCT04146298 | 進行性膵臓がんのための変異体KRAS G12V特異的TCR形質導入自己T細胞療法 | 膵臓がん｜膵臓腫瘍｜膵管腺がん｜進行性がん | 薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン｜生物学的：変異特異的KRAS G12V特異的TCR形質導入自己T細胞 薬物：抗PD－1モノクローナル抗体 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04146298 |
| NCT03462316 | 肉腫におけるNY－ESO－1特異的T細胞受容体（TCR）T細胞 | 骨肉腫 軟部組織肉腫 | 生物学的：NY－ESO－1（TCR親和性増強特異的T細胞療法） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462316 |
| NCT03029273 | 進行性NSCLCを有する患者のためのNY－ESO－1 TCR（TAE S T1600 1）T細胞療法 | 肺がん、非小細胞、再発 | 薬物：シクロホスファミド及びフルダラビン｜生物学的：抗NY－ESO－1 TCR形質導入T細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029273 |
| NCT03899415 | HBV関連HCCを有する患者におけるTCR再指向性T細胞療法 | 肝細胞がん | 生物学的：TCR再指向性T細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03899415 |
| NCT03047811 | 進行性固形腫瘍の標的化NY－ESO－1 T細胞受容体（TCR）遺伝子改変自己T細胞治療の試験 | 進行性悪性固形腫瘍 | その他：TCR－T細胞療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03047811 |
| NCT03937791 | 外陰癌高悪性度扁平上皮内病変のためのE7 T細胞受容体T細胞での免疫療法 | 外陰癌の扁平上皮内病変｜腫瘍、扁平上皮 外陰部HSIL | 生物学的：K7 T細胞受容体（TCR） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03937791 |
| NCT03648697 | HBV陽性再発又は転移性NPCを有する患者のためのHBV－TCR－T（YT－EQ01）試験 | 上咽頭がん | 生物学的：EBV－TCR－T（YT－EQ01）試験 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03648697 |
| NCT02686372 | 肝臓移植後の肝細胞がん再発を予防するためのTCR再指向性T細胞注入 | 肝細胞がん | その他：生物学的：HBV抗原特異的TCR再指向性T細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02686372 |
| NCT01810120 | ALL又はAMLに罹患し、HSCTを受ける非児におけるTCEアルファソース形成移植片の有効性を評価するための試験 | 急性リンパ球性白血病 白血病急性骨髄性－AML｜非ホジキンリンパ腫｜骨髄異形成症候群 | 生物学的：TCRアルファペータT細胞枯渇 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01810120 |
| NCT04153279 | HSCT後のCMVウイルス感染のためのCMV TCR T細胞 | 同種HSCT後のCMV感染又は再活性化 | 生物学的：CMV－TCR－T細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04153279 |
| NCT03197025 | 外陰部高悪性度扁平上皮内病変のためのHPV－16 E7 T細胞受容体（TCR）T細胞での免疫療法 | ヒトパピローマウイルス16 HPV－16 感染性器扁平上皮内病変 | 薬物：アルデスロイキン｜生物学的：E7 T細胞受容体（TCR） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197025 |

【図２０－３】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT02719782 | 肝臓移植後の再発日BV関連HCCを有する対象におけるTCR再指向性T細胞注入の試験 | 再発肝細胞がん | 生物学的：生物学的：TCR－T | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02719782 |
| NCT04156217 | HSCT後のEBウイルス感染症のためのEBV－TCR－T細胞 | 同種HSCT後のEBV Emia及びEBV陽性PTLD | 生物学的：EBV－TCR－T細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04156217 |
| NCT01621724 | 白血病のためのWT1 TCR遺伝子療法，第Ⅰ/Ⅱ相安全性及び毒性試験 | 急性骨髄性白血病｜慢性骨髄性白血病 | 遺伝子：WT1 TCR形質導入T細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621724 |
| NCT03575767 | Allo－HSCT後の血液悪性腫瘍を有する患者におけるTCRレパトリの特性及び動態 | 血液腫瘍｜造血幹細胞移植 移植片対宿主病 再発 | その他：骨髄移植の造血幹細胞移植 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03575767 |
| NCT02327351 | PIDの治療における半合致及び非血縁ドナーからのHSCTのためのTCEアルファ/ベータ枯渇 | 原発性免疫不全障害｜造血幹細胞移植 | その他：生物学的：TCRアルファペータT細胞枯渇 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02327351 |
| NCT04139057 | EBV陽性NHSCCの治療におけるEBV特異的抗PD1 TCR－T細胞 | 頭頸部扁平上皮がん | 薬物：拡PD1作已分泌エレメントを有するEBV特異的TCR－T細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04139057 |
| NCT04356469 | 本児における赤血性血液障害の治療におけるTCRアルファ/ベータ T細胞枯渇半合致HCT | ヘモグロビン異常症（障害）｜重度免疫不全性貧血｜骨髄不全症候群 | 生物学的：半合致造血幹細胞移植 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04356469 |
| NCT04140461 | 小児における悪性性血液腫瘍の治療におけるTCRアルファ/ベータ T細胞枯渇半合致HCT | 再発性免疫不全障害｜代謝性疾患 | 生物学的：半合致造血幹細胞移植 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04140461 |
| NCT03980691 | HIV 1型伴性リーバーに対するCAR T又はTCR T細胞療法と組み合わされたチオテパの効果 | HIV/AIDS | 生物学的：CAR TXはTCR T細胞療法を伴うチオテパ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03980691 |
| NCT03891705 | 進行性固形腫瘍の治療における腫瘍化腫瘍特異的TCR T細胞 | 固形腫瘍 | 薬物：腫瘍特異的TCR－T細胞 薬物：インターロイキン－2｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03891705 |
| NCT03578406 | HPV陽性NHSCC又は子宮頸がんの治療におけるHPV－E6特異的抗PD1 TCR－T細胞 | 子宮頸がん｜頭頸部扁平上皮がん | 薬物：HPV E6特異的TCR T細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03578406 |
| NCT04745403 | HBV関連HCCを有する患者における再指向性HBV特異的T細胞（SAPE T HBV） | 肝細胞がん | 薬物：mRNA HBV/TCR T細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04745403 |
| NCT01694472 | 悪性腫瘍を治療するためのMAGE－A4 TCR遺伝子改変T細胞の臨床的安全性及び予備的有効性 | 悪性固形腫瘍 | 生物学的：MAGE A4 TCR遺伝子改変T細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01694472 |
| NCT02200718 | 本児多発性硬化症のための新規治療用TCRベクチドワクチンであるNeuroVax（商標）の試験 | 多発性硬化症 | 生物学的：NeuroVax 生物学的：IFA不完全フロイントブンバント | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02200718 |
| NCT04509726 | EBV陽性転移性／難治性上咽頭がんの治療におけるLMP2特異的IL12分泌TCR－T細胞 | 上咽頭がん | 薬物：IL12を已分泌エレメントを有するLMP2特異的TCR－T細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04509726 |

【図２０－４】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT01982266 | 変形性股関節症の治療におけるGRADION（商標）Hip Total Cartilage Replacement（TCR）（商標）の安全性及び性能の前向き、多施設、シングルアーム実現可能性試験 | 変形性股関節疾患 | デバイス：GRADION（商標）Hip Total Cartilage Replacement（TCR）（商標） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01982266 |
| NCT03747484 | 転移性又は切除不能メルケル細胞がんを有する患者を治療することにおける遺伝子改変免疫細胞（自己－MCVA2TCR） | その他の疾患 | 生物学的：自己MCPyV特異的HLA－A02制御TCR形質導入CD4及びCD8－T細胞PH－MCVA2TCR｜薬物：アベルマブ 生物学的：ペンブロリズマブ｜放射線：放射線療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747484 |
| NCT02858310 | コトパピローマウイルス関連がんのためのE7 TCR T細胞 | パピローマウイルス感染症｜子宮頸部上皮内腫瘍｜外陰部がん｜外陰部腫瘍 外陰部疾患 | 生物学的：E7 TCR細胞｜薬物：アルデスロイキン｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858310 |
| NCT02775292 | NY－ESO－1を発現するステージⅣ又は局所進行性固形腫瘍を有する患者を治療することにおけるT遺伝子改変細胞、ワクチン療法、及びヒドロゲル | 成人固形腫瘍 小児固形腫瘍｜転移性腫瘍 | 生物学的：アルデスロイキン｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：リン酸フルダラビン｜その他：実験室バイオマーカー分析｜生物学的：ニボルマブ｜生物学的：NY－ESO－1 尻在性TCRヒトウイルスベクター－形質導入自己PBMC 生物学的：NY－ESO－1（1 3 8－1 6 5）ペプチドワクル共已前状細胞ワクチン＋助：顆粒予防的造血因子 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02775292 |
| NCT04809766 | 転移性膵管腺がんの治療のためのメソテリン特異的T細胞（TH TCR Tun.） | 転移性膵管腺がん メソテリンⅣ期膵がん AJCC v8 | 生物学的：自己メソテリン特異的TCR T細胞 薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04809766 |
| NCT03431311 | 転移性結腸直腸がんの子細胞受容体ベースの治療 | 結腸直腸がん | 生物学的：養子細胞療法（ACT） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03431311 |
| NCT03717480 | 血液悪性腫瘍のためのスマッチドナー末梢血幹細胞移植における移植片対宿主病予防のためのカスピポテCRad T細胞投与 | 血液悪性腫瘍 | デバイス：ClinicMAC | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03717480 |
| NCT04614571 | グルテンチャレンジを受けている成人セリアック病患者における T細胞受容体（TCR）配列決定及び転写プロファイリング | セリアック病 | 栄養補助食品：グルテン粉末 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04614571 |
| NCT00910650 | 進行性卵巣癌を有する患者における遺伝子改変免疫細胞の試験 | 転移性漿液癌 | 生物学的：ES TCRトランスジェニック細胞及びIMA91 ペプチドワクル共已前処置薬物：骨髄抑制療法のコンディショニング化学療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00910650 |

【図２０－５】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT04464889 | 同種幹細胞移植後の再発／持続性血液悪性腫瘍のためのＨＡ－１Ｈ　ＴＣＲ　Ｔ細胞 | 急性骨髄性白血病｜急性リンパ性白血病｜骨髄異形成症候群｜骨髄増殖性疾患｜慢性骨髄性白血病｜骨髄異形成症候群｜多発性骨髄腫｜慢性リンパ腫 | 薬物：ＭＤＧ１０２１用量１　薬物：ＭＤＧ１０２１用量２　薬物：ＭＤＧ１０２１用量３　薬物：ＭＤＧ１０２１最適用量 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04464889 |
| NCT03545815 | メソテリン陽性多発性固形腫瘍を有する患者におけるＣＫ１５ＰＲ－Ｃａｓ９媒介ＰＤ－１及びＴＣＲ遺伝子ノックアウトメソテリン指向性ＣＡＲ－Ｔ細胞の試験。 | 固形腫瘍、成人 | 生物学的：抗メソテリンＣＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03545815 |
| NCT03503968 | 高リスク骨髄性及びリンパ性腫瘍におけるＴＣＲ改変Ｔ細胞ＭＩＧＧ１０１１ | 安全性　忍容性｜実現可能性　治療有効性 | 薬物：ＭＩＧＧ１０１１｜その他：責任医師裁量療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03503968 |
| NCT03240861 | 進行性がんを有する患者を治療するための骨髄除去リンパ球コンディショニング後のＮＹＥＳＯ－１　ＴＣＲを発現する遺伝子操作ＰＢＭＣ及びＰＢＳＣ | ＩＬＡ　Ａ＊０２０１陽性固形がん｜転移進行性悪性腫瘍｜ＮＹＥＳＯ－１陽性｜可検不適切な腫瘍｜再発 | その他：１８Ｆ　ＦＨＢＧ｜生物学的：アルデスロイキン　薬物：グルカファン　生物学的：細胞療法　手順：コンピュータ断層撮影｜生物学的：フィルグラスチム｜薬物：フルダラビン｜手順：白血球アフェレーシス　薬物：プレリキサフォル　手順：陽電子放出断層撮影 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03240861 |
| NCT03941626 | 固形悪性腫瘍のための自己ＣＡＲ－Ｔ／ＴＣＲ－Ｔ細胞免疫療法 | 食道がん｜肝がん｜肺腺癌　胃がん | 生物学的：ＣＡＲ　Ｔ／ＴＣＲ　Ｔ細胞免疫療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03941626 |
| NCT03228368 | ＮＳＣＬＣ患者における抗ＰＤ－Ｌ１治療における定量的Ｔ細胞レパートリー（ＴＣＲ）の予測的価値 | 非小細胞肺がん | 薬物：アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228368 |
| NCT03993028 | リンパ球除去コンディショニング、続いて抗ＰＤ－１　ＴＣＲ遺伝子操作リンパ球の注入を使用するＰ５３を選択免疫する転移性がんの第Ｉ／Ⅱ相試験 | 扁平上皮がん｜ＴＣＲ遺伝子 | 生物学的：抗サンバク蛋白５３又は腫瘍テンパク質５３（ｐ５３）Ｔ細胞受容体転移遺入対抗血清ＩＧＭ抗体｜生物学的：アルデスロイキン｜生物学的：フィルグラスチム｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：テン酸フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03993028 |
| NCT03506802 | 再発及び難治性多発性骨髄腫を有する参加者を治療することにおけるマルファランコンディショニングレジメン後のＴＣＲ遺伝子操作ＰＢＭＣ及びＰＢＳＣ | ＩＬＡ　Ａ＊０２０１陽性固形がん｜ＮＹＥＳＯ－１陽性腫瘍｜陽性骨髄腫｜再発性骨髄腫｜難治性骨髄腫 | 放射剤：１８Ｆ－ＦＨＢＧ｜生物学的：アルデスロイキン　生物学的：細胞療法　手順：コンピュータ断層撮影｜生物学的：フィルグラスチム｜その他：高解像バイオマーカー分析｜薬物：シクロホスファミド｜手順：白血球アフェレーシス｜薬物：メルファラン｜薬物：プレリキサフォル｜手順：陽電子放出断層撮影 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506802 |
| NCT04878484 | 進行性固形腫瘍を有する対象におけるＮＹ－ＥＳＯ－１に特異的なＴＣＲを発現するＴＣＲＴ－ＥＳＯ－Ａ２自己Ｔ細胞を評価する | 進行性固形腫瘍 | 生物学的：ＴＣＲＴ－ＥＳＯ－Ａ２ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04878484 |

【図２０－６】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT03691376 | 再発又は難治性肺癌がん、卵管がん、又は原発性腹膜がんを有する患者を治療することにおけるメルファランコンディショニングレジメン後の遺伝子操作細胞（ＮＹ－ＥＳＯ－１　ＴＣＲ操作Ｔ細胞及びＩＬ２） | 卵管がん｜白金抵抗性卵巣がん｜白金感受性再発性腹膜がん　白金感受性卵管がん　白金感受性卵巣がん　白金感受性原発性腹膜がん｜再発卵管がん　再発卵巣がん｜難治性卵管がん｜難治性卵巣 | 生物学的：アルデスロイキン｜生物学的：自己ＮＹ－ＥＳＯ－１抗原特異的ＣＤ４陽性Ｔリンパ球｜その他：細胞療法　薬物：メルファラン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03691376 |
| NCT00509496 | リンパ球除去コンディショニング及びＨｇｐ１００－１５４－１６２　ＴＣＲ遺伝子操作リンパ球での転移性黒色腫の第Ｉ／Ⅱ相試験 | 皮膚がん｜黒色腫 | 薬物：リン酸フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド｜生物学的：アルデスロイキン　生物学的：自己Ｈｇｐ　１００：１５４－１６２Ｔ細胞受容体遺伝子操作末梢血リンパ球 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00509496 |
| NCT02457650 | ＮＹ－ＥＳＯ－１発現悪性腫瘍を有する患者の治療のためのＮＹ－ＥＳＯ－１を標的とするＴ細胞受容体転移導入Ｔ細胞 | 膵臓がん｜乳がん｜食道がん　肺がん｜黒色腫　多発性骨髄腫｜神経芽腫　肺がん｜滑膜肉腫　その他の転移性固形がん | 薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン｜生物学的：ＮＹ　ＥＳＯ－１　ＴＣＲ転移導入Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02457650 |
| NCT01957823 | ＮＹ　ＥＳＯ　１発現がんを有する患者のためのＮＹ　ＥＳＯ　１を標的とするＴ細胞受容体免疫療法 | 黄色腫　髄膜腫｜乳がん　甲状腺癌肺がん｜肝細胞がん | 生物学的：ＨＮＹ　ＥＳＯ－１　ｍＴＣＲ　ＰＢＬ｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン｜薬物：アルデスロイキン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01957823 |

【図２０－７】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT04539245 | 転移性トリプルネガティブ乳がん、原発上皮ＳＴＡＮ、又は卵巣細胞がんの治療のための遺伝子操作細胞（ＭＡＧＥ　Ａ１特異的Ｔ細胞受容体ＡＢ己Ｔ細胞）及びアテゾリズマブ | 解剖学的ステージⅣＡ乳がんＡＪＣＣ　ｖ８　転移性肺甲状腺胚がん　転移性原発脳腫瘍　転移性トリプルネガティブ乳がん｜転移性扁平上皮がん｜予後ステージⅣＡ乳がんＡＪＣＣ　ｖ８｜ステージⅣＢ肺がんＡＪＣＣ　ｖ８　ステージⅣＡ肺がんＡＪＣＣ　ｖ８　ステージⅣＢ肺がんＡＪＣＣ　ｖ８ | 薬物：アテゾリズマブ　薬物：シクロホスファミド　薬物：フルダラビン　生物学的：ＭＡＧＥ　Ａ１特異的Ｔ細胞受容体ＡＢ己Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04539245 |
| NCT03801168 | ＴＣＲアルファベータ陽性造血幹細胞移植後の養伝子改変Ｔ－Ｔ細胞の試験 | 急性リンパ芽球性白血病　白血病、急性骨髄性（ＡＭＬ）、小児｜リンパ腫、非ホジキンリンパ腫　多発性免疫不全症候群｜欠損な骨病｜血球減少症　小児におけるヘモグロビン異常症｜貧血、再生不良 | 生物学的：ＢＰＸ－５０１　Ｔ細胞｜薬物：リンデュシド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03801168 |
| NCT03939585 | ＡＳＣＴ後のＴＣＲ＋　Ｔ細胞＋ＣＤ１９＋Ｂ細胞が枯渇したドナーリンパ球の光観注入 | 同種幹細胞移植後急性骨髄性／リンパ芽球性白血病｜骨髄異形成症候群｜骨髄増殖性腫瘍｜リンパ増殖性腫瘍 | 生物学的：補助療法製品 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03939585 |

【図２０－８】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT02065869 | ＴＣＲアルファベータ抗遺伝子操作Ｔ細胞を用いた同種幹細胞移植後の急性移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）の予防を目的とした第Ⅰ／Ⅱ相試験 | 急性リンパ芽球性白血病　白血病、急性骨髄性（ＡＭＬ）、小児｜リンパ腫、非ホジキンリンパ腫　骨髄異形成症候群｜骨髄異形成／骨髄増殖性疾患｜再生不良性貧血　血球減少症｜ファンコニ貧血｜ダイアモンド・ブラックファン貧血｜サラセミア　被虫、鎌状赤血球 | 生物学的：ＢＰＸ－５０１　Ｔ細胞｜薬物：リンデュシド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02065869 |
| NCT03391791 | 遺伝子操作Ｔ細胞受容体に導置された対象の長期フォローアップ | 固形及び血液悪性腫瘍 | 遺伝子：遺伝子操作Ｔ細胞受容体 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391791 |
| NCT00509288 | リンパ球除去コンディショニング及びＨＭＡＲＴ１　ＥＳ　ＴＣＲ遺伝子操作リンパ球の注入での転移性黒色腫の第Ｉ／Ⅱ相試験 | 黒色腫　皮膚がん | 生物学的：ＢＩＸ－５０１　Ｔ細胞受容体遺伝子操作リンパ球　薬物：フルダラビン｜生物学的：アルデスロイキン｜生物学的：自己ＨＭＡＲＴ－Ⅰ　ＥＳ　Ｔ細胞受容体遺伝子操作リンパ球 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00509288 |
| NCT03354390 | 転移性腎細胞腎細胞がんを有する人々におけるＨＥＲＶ　ＥＳ　ＴＣＲ形質導入自己Ｔ細胞 | 腎臓がん | 生物学的：細胞注入 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03354390 |
| NCT02030847 | 化学療法抵抗性又は難治性急性リンパ芽球性白血病を有する患者におけるＴＣＲ及びｔｒｕＢ１９シグナル伝達ドメインに結合した抗ＣＤ１９を含むように操作された再誘向性自己Ｔ細胞の試験 | Ｂ細胞ＡＬＬ、再発又は難治性ＡＬＬ、利用可能な治療的治療選択肢を有さない患者 | 生物学的：ＣＡＲＴ－１９ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030847 |
| NCT00991224 | ＨＩＶ遺伝子療法のための再指向性高親和性Ｇａｇ特異的自己Ｔ細胞 | ＨＩＶ感染症 | 生物学的：ＷＴ　ｇａｇ　ＴＣＲ改変Ｔ細胞｜生物学的：ａｄＶｐｒｇａｇ－ＴＣＲ改変Ｔ細胞｜その他：ＳＴＩＸ注体累Ｂ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00991224 |
| NCT03047746 | ＤＭＦを有する患者のためのＴＣＲαβ抗原を有する非自律及び造血マッチ血縁ドナーＰＢＳＣＴ | 後天性再生不良性貧血｜発作性夜間ヘモグロビン尿症　遺伝性骨髄不全症候群 | デバイス：ＣｌｉｎｉＭＡＣｓ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03047746 |
| NCT03019809 | ＷＡＳ患者におけるＴＣＲアルファ／ベータ抗血ＨＳＣＴ前のコンディショニングのための近傍薬剤としてのプレリキサフォル／Ｇ－ＣＳＦの試験 | ウィスコットーアルドリッチ症候群　遺伝性骨髄不全症候群　移植片不全 | 生物学的：ＨＳＣＴ前のコンディショニングのためのＧ－ＣＳＦ。　生物学的：ＨＳＣＴ前のコンディショニングのためのプレリキサフォル。 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03019809 |

【図２０－９】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT02280811 | HPV関連がんのためのHPV－16　E6を標的とするT細胞受容体免疫療法 | 膣がん｜子宮頸がん｜肛門がん｜陰茎がん｜中咽頭がん | 薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド｜生物学的：E6　TCR　遺伝：アルデスロイキン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280811 |
| NCT04194190 | 単一の患者は個別の患者TCR形質導入PBLで治療される | | 薬物：個別の患者TCR形質導入PBL | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04194190 |
| NCT02153905 | HLA－A*01陽性である転移性がんを有する患者のためのMAGE－A3を標的とするT細胞受容体免疫療法 | 乳がん｜子宮頸がん｜腎がん｜黒色腫　膵臓がん | 薬物：アルデスロイキン｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド　生物学的：IL－2　大血清型標（HLA－A*01）制限T細胞受容体（TCR）内の抗MAGE－A3セット自由線形用血清型 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02153905 |
| NCT02057159 | 多発性硬化症のSPMSのための治療用TCRベクチドドクチンであるNeuroVax（商標）の試験 | 二次性進行性多発性硬化症　多発性硬化症 | 生物学的：NeuroVax　生物学的：JFAワクセ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057159 |
| NCT00510311 | 進行性悪色腫を治療するための抗gp100融脂－ALVAC　gp100ワクチン | 転移性悪色腫｜皮膚がん | 薬物：シクロホスファミド｜薬物：リン酸フルダラビン　生物学的：アルデスロイキン｜生物学的：ALVAC　gp100ワクチン｜生物学的：Ex　gp100－1fc　T細胞受容体（TCR）形性血リンパ球（PBL） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00510311 |
| NCT02070406 | 局所進行性又は転移性悪性腫瘍を有する患者を治療することにおける遺伝子改変T細胞、ワクチン療法、及びイピリムマブ | 膵臓下部の成人腺癌｜皮膚がん | 薬物：シクロホスファミド｜薬物：リン酸フルダラビン　生物学的：NY－ESO－1反応性TCRトロウイルスベクター形質導入自己PBL　生物学的：Ad5－gp100－1fc－2　T細胞受容体（TCR）形性血リンパ球（PBL） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070406 |
| NCT02149706 | 多発性硬化症のSPMSのための新規治療用TCRペプチドワクチンであるNeuroVax（商標）の試験 | 多発性硬化症 | 生物学的：NeuroVax　生物学的：HA不完全フロイントアジュバント | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02149706 |
| NCT04616482 | ブライマタアプローチにおけるテクノロジーでの治療効果 | 食事改変 | 行動：デジタル治療用水化物制限（TCR）プログラム | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04616482 |
| NCT00612222 | 進行性悪色腫を治療するための抗MART－1　F5　T細胞＋ALVAC　MART－1ワクチン | 転移性黒色腫｜皮膚がん | 生物学的：自己抗MART－1　F5　T細胞受容体遺伝子操作末梢血リンパ球　生物学的：ALVAC　MART－1ワクチン｜生物学的：アルデスロイキン｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：リン酸フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612222 |
| NCT02111850 | HLA－DP0401陽性である転移性がんを有する患者のためのMAGE　A3を標的とするT細胞受容体免疫療法 | 子宮頸がん｜腎がん｜固形上皮がん｜黒色腫　乳がん | 生物学的：抗MAGE　A3　DP4　TCR　PBL　薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン｜薬物：アルデスロイキン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02111850 |
| NCT00923390 | DR1受容体に結合したTRAILを標的とするT細胞受容体で形質導入された T細胞を転移性腎がんの第1／2相試験 | 腎がん　腎臓がん | 遺伝子：sIG－1　TCRントロウイルスベクター形質導入ン｜薬物：アルデスロイキン｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン｜薬物：IFG13－A（FZK－FSIGSG－フェーR［epi］（2G－1　TCR）レトロウイルスベクター形質導入リンパ球 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00923390 |

【図２０－１０】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT01273181 | 抗MAGE　A3/12　TCR遺伝子操作リンパ球でのMAGE　A3/12転移性がん治療 | 転移性がん　転移性腎がん｜転移性黒色腫 | 生物学的：PG13　MAGE　A3　TCR　9W11（抗MAGE　A3/12　TCR）形質導入自己末梢血リンパ球｜薬物：アルデスロイキン｜薬物：シクロホスファミド　薬物：フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01273181 |
| NCT02623582 | AMLのためのCD123再指向性自己T細胞 | 再発又は難治性急性骨髄性白血病 | 生物学的：自己抗CD　123　CAR　TCエノビー1日B受容Tリンパ球｜薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623582 |
| NCT04379466 | COVID－19に曝した患者におけるエフェクター及び調節性T細胞受容体レパトア分析 | COVID－19 | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04379466 |
| NCT02366546 | 進行悪性腫が開始した TBI－1301の第1相試験 | 固形腫瘍 | 薬物：TBI－1301｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02366546 |
| NCT04665388 | 選択されたがんのためのエピトープ及び T細胞受容体のランドスケープ・プロファイリング | 固形腫瘍 | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04665388 |
| NCT02096614 | 責任医師が開始した TBI－1201の第1相試験 | 固形腫瘍 | 薬物：TBI－1201｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02096614 |
| NCT00670748 | 転移性がんを治療するための化学療法、続いてESO　1リンパ球及びアルデスロイキン | 転移性黒色腫｜転移性腎細胞がん｜転移性がん | 生物学的：抗NY　ESO－1　T細胞受容体PBL｜薬物：アルデスロイキン｜薬物：シクロホスファミド　薬物：リン酸フルダラビン｜生物学的：ALVAC　NY　ESO－1ワクチン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00670748 |
| NCT01697527 | 進行性悪性腫瘍を有する患者を治療することにおける遺伝子及びワクチン療法 | 進性腫瘍 | 生物学的：アルデスロイキン｜薬物：リン酸フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド　その他：実験室バイオマーカー分析｜生物学的：NY－ESO－1反応性TCRトロウイルスベクター形質導入自己PBL｜生物学的：組換腺ウイルスベクター形質導入自己PBL｜生物学的：MART－1　18－mer　腫瘍干渉抗原質酸酸 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01697527 |
| NCT02869217 | 固形腫瘍を有する患者におけるTBI　1301（NY　ESO　1特異的TCR遺伝子形質導入自己T リンパ球）の試験 | HLA　A2陽性患者におけるNY　ESO　1発現進行腫瘍（滑膜肉腫｜黒色腫｜食道がん｜肝臓がん｜膵臓がん　肝臓がん） | 薬物：シクロホスファミド｜生物学的：TBI　1301｜薬物：フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02869217 |
| NCT01350401 | 転移性悪性腫瘍における標識されたTCR形質導入自己T細胞の安全性及び活性を評価するための第1／／1相試験 | 悪性腫 | 遺伝子：自己遺伝子改変T細胞、NY－ESO－1[***] | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01350401 |
| NCT01306188 | 再発乳がん又は肺がん患者におけるDlvpeia及びCD1数の手術 | 乳がん｜肺がん | 生物学的：乳がんコホート｜生物学的：肺がんコホート | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306188 |
| NCT01350401 | 転移性悪色腫における標識されたTCR形質導入自己T細胞の安全性及び活性を評価するための第1／／1相試験 | 悪色腫 | 遺伝子：自己遺伝子改変T細胞、NY－ESO－1[***] | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01350401 |

【図２０－１１】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT01306188 | 再発乳がん又は肺がん患者におけるDlvpeia及びCD1数の手術 | 乳がん｜肺がん | 生物学的：乳がんコホート｜生物学的：肺がんコホート | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306188 |
| NCT02646839 | ALL／AML／MDS　Allo　IECT小児におけるKIR2DL1受容体陽性血液DK｜R多型 | 急性リンパ芽球性白血病｜骨髄異形成症候群 | デバイス：ClinMacs　TCRアルファ－ベータ－セパテシステム | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646839 |
| NCT04102436 | 非ウイルスTCR遺伝子療法 | 膵臓癌　肺小細胞肺がん　乳がん｜胃腸がん｜悪性腫瘍　肺癌がん | 薬物：フルダラビン　薬物：シクロホスファミド｜薬物：アルデスロイキン｜生物学的：Sleeping　Beauty転位PBL | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04102436 |
| NCT02652468 | 再発リンパ腫におけるHSCTのためのハプロドナーからのTCR　α／β及びCD19枯渇幹細胞移植片 | リンパ腫 | 薬物：リン酸フルダラビン｜薬物：メスナ｜薬物：シクロホスファミド｜放射線：幼若照射｜生物学的：T細胞枯渇造血幹細胞移植｜手順：末梢血幹細胞移植｜薬物：ミコフェノール酸モフェチル｜薬物：タクロリムス　生物学的：ラプキンマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652468 |
| NCT03159585 | 固形腫瘍における特異的T細胞を増強するNY　ESO　1特異的T細胞受容体遺伝子組み換えの有効性を評価するため | 肺腺がんステージⅠV　胃がんステージⅠV　食道がん、ステージⅠV　骨及び軟部肉腫　腫瘍　乳がんステージⅠV　膵臓がんステージⅠV　前立腺がんステージⅠV　甲状腺がんステージⅠV　肝臓がんステージⅠV　結腸がん、ステージⅠV　悪性腫瘍 | 薬物：TAEST16001 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03159585 |
| NCT03638206 | 悪性腫瘍のための自己CAR－T／TCR－T細胞免疫療法 | B細胞急性リンパ芽球性白血病｜リンパ腫｜骨髄性白血病｜多発性骨髄腫　肝臓｜胃がん　膵臓がん｜中皮腫　前立腺がん｜食道がん　肺がん｜神経膠腫　悪性腫　卵胞性腫｜卵巣がん｜腎がん | 生物学的：CAR－T細胞免疫療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03638206 |

【図２０－１２】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT02337595 | TCR－アルファ／ベータ枯渇造血幹細胞移植後の免疫を改善するためのメモリーT細胞注入 | 急性下垂型リンパ芽球性白血病－リンパ腫　白血病　骨髄性　急性｜免疫不全症候群｜白血病患者｜移植片対宿主病 | 生物学的：CD45RA枯渇末梢血単核細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02337595 |
| NCT04680416 | 急性チェックポイント阻害剤に応答する腫瘍患者からのTCR特異的T細胞の組織収集 | 腎細胞がん | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04680416 |
| NCT04249830 | 小児及び若年成人におけるアルファベータ細胞枯渇造血のドナーからの新細胞移植 | 血液疾患 | 生物学的：間種幹細胞移植　デバイス：CliniMACS　TCRαβ試薬キット及びCliniMACS　CD19 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04249830 |
| NCT00923806 | 転移性がんを治療するための抗CEA細胞を使用する遺伝子療法 | 転移性がん | 生物学的：PG13－CEA　TCR（抗CEA　TCR　PBL） 薬物：アルデスロイキ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00923806 |
| NCT02062359 | NY－ESO－1陽性悪色腫を有する患者のためのNY－ESO－1を標的とするT細胞受容体免疫療法 | 転移性がん　転移性黒色腫 | 生物学的：抗NY　ESO－1　T細胞受容体（TCR）分化抗原群81L（CD62L）－細胞　薬物：アルデスロイキン｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02062359 |
| NCT02743611 | 以前に治療されたAML／MDS又は転移性ブドウ膜黒色腫における制御可能FRAME　TCE標的の安全性及び忍性 | 急性骨髄性白血病｜骨髄異形成症候群｜ブドウ膜黒色腫 | 生物学的：BPX－701　薬物：リミグェジド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743611 |
| NCT01029366 | 化学療法に抵抗性又は難治性であるB細胞白血病又はリンパ腫を治療するためのCART19 | リンパ性がん　胃癌成人急性リンパ芽球性白血病｜B細胞成人急性リンパ芽球性白血病｜B細胞慢性リンパ球性白血病｜前リンパ球性白血病｜再発成人びまん性大細胞型リンパ腫｜再発グレードI濾胞性リンパ腫　再発グレードII濾胞性リンパ腫　再発マントル細胞リンパ腫｜脳幼性 | 生物学的：CART－19 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029366 |

【図２０－１３】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT04520711 | 治癒不能なびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）患者を対象としたCD40刺激作動性CAR T細胞（CT-0508）の第1相試験 | 再発または難治性の非ホジキンリンパ腫 | 生物学的：CD40刺激作動性CAR T細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04520711 |
| NCT04323657 | 再発または難治性の非ホジキンリンパ腫を有する成人におけるTC-110同種異系NK細胞の安全性と有効性を評価する第1相試験 | 非ホジキンリンパ腫 \| 慢性リンパ球性白血病（CLL）/小リンパ球性リンパ腫（SLL） \| 再発性濾胞性B細胞リンパ腫 \| 再発性辺縁帯B細胞リンパ腫 \| マントル細胞リンパ腫 \| 濾胞性リンパ腫 | 薬物：TC-110 T細胞 \| 薬物：フルダラビン 薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04323657 |
| NCT03907852 | 進行性メソテリン発現がんを有する患者におけるGavo-cel（TC-210）の第1/2相試験 | 中皮腫 中皮腫、悪性 中皮腫、臨床 \| 中皮腫肉腫 中皮腫良悪性腫瘍 \| 悪性がん 再発 肺癌がん \| 非小細胞肺がん \| 非小細胞肺がん転移性 | 生物学的：gavo cel 薬物：フルダラビン \| 薬物：シクロホスファミド 生物学的：抗PD1 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03907852 |
| NCT01892293 | 骨髄腫のためのCT抗原TCR操作T細胞 | 多発性骨髄腫 | 薬物：NY-ESO-1c259改変T細胞での治療 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01892293 |
| NCT04536922 | 転移性がんを有する患者における変異及びウイルス性腫瘍抗原に対して反応性のT細胞受容体を発現するように遺伝子操作された自己T細胞の投与とペンブロリズマブの投与 | 転移性扁平上皮癌 \| 転移性HPV-16陽性扁平上皮癌 \| 転移性肛門がん | 薬物：シクロホスファミド \| 薬物：フルダラビン \| 薬物：アルデスロイキン 薬物：ペンブロリズマブ（KEYTRUDA（登録商標）） \| 生物学的：個別の患者TCR遺伝子改変ヒトPBL | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04536922 |
| NCT01352286 | 進行性骨髄腫のための再指向性自己T細胞 | 多発性骨髄腫 | 遺伝子：自己遺伝子改変T細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01352286 |
| NCT00704938 | 進行性又は再発転移性がんを有する患者を治療するためにおける遺伝子改変リンパ球、高用量アルデスロイキン、及びワクチン療法 | 腎臓がん \| 黒色腫（皮膚） \| 非ホジキンリンパ腫 \| 成人白血病 \| 急性骨髄性白血病 \| 慢性骨髄性白血病 \| 多発性骨髄腫 \| 前立腺がん \| 乳がん \| 膵臓がん \| 肺がん \| 卵巣がん \| 転移がん | 生物学的：グルデスロイキン 生物学的：抗p53 T細胞受容体発現導入末梢血リンパ球 \| 生物学的：自己腫瘍細胞 アデノウイルスp53ワクチン 生物学的：フルダラビン \| 薬物：シクロホスファミド \| 薬物：リン酸フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00704938 |

【図２０－１４】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT02550986 | NY-ESO-1を発現する進行性悪性腫瘍を有する患者を治療するにあたりデシタビンおよびムロセレンの遺伝子改変T細胞 | 悪がん 進行性悪性黒色腫 進行性黒色腫 進行性再発がん \| 進行性再発性腹膜がん \| 進行性卵巣癌 \| 臨床ステージIII 皮膚黒色腫入AJCC v8 \| 臨床ステージIV皮膚黒色腫入AJCC v8 \| 転移性膵がん \| 転移性胆管がん \| 転移性肝がん 転移性再発性胸膜 | 薬物：シクロホスファミド 薬物：デシタビン その他：実験室/バイオマーカー分析 \| 手順：白血球アフェレーシス 生物学的：TGFbDNRIII型変異ヒト白血球保護リンパ球 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02550986 |
| NCT03399448 | NY-ESO-1再指向性CRISPR（TCRendo及びPD1）編集T細胞（NYCT細胞） | 多発性骨髄腫 黒色腫 頭頸部癌 \| 転移型/再発頭部悪性腫瘍 | 生物学的：CRISPR編集内因性TCR及びPD-1を有するNY-ESO-1再指向性自己T細胞 薬物：シクロホスファミド \| 薬物：フルダラビン デバイス：NY-ESO-1発現試験 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399448 |
| NCT02774291 | NY-ESO-1を発現する転移性がんを有する患者を治療することにおけるHLA-A2陽性細胞存在 転移性悪性腫瘍 新しく診断された転移性悪性腫瘍 | HLA-A2陽性細胞存在 転移性悪性腫瘍 新しく診断された転移性悪性腫瘍 | 生物学的：アルデスロイキン 生物学的：抗サイログロブリンmTCR形質導入自己末梢血リンパ球 \| 薬物：シクロホスファミド \| 生物学的：フィルグラスチム \| 薬物：リン酸フルダラビン \| その他：実験室/バイオマーカー分析 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02774291 |
| NCT03297697 | 初回化学療法リンパ腫における微小残存病変 | 末梢性T細胞リンパ腫 | 千頭：腫瘍生検 千頭：末梢血採取 千頭：Lymphotrack TCRクローン性アッセイ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03297697 |
| NCT01567891 | 膵癌のためのCT抗原TCR再指向性T細胞。 | 膵癌がん | 生物学的：NYESO-1c259 T細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01567891 |
| NCT03970382 | 固形腫瘍を有する患者における抗PD-1および/またはCTLA-4抗体治療後に新生抗原標的化TCR T細胞の試験 | 固形腫瘍 | 生物学的：NeoTCR-P1患子細胞療法 \| 生物学的：ニボルマブ \| 生物学的：IL-2 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03970382 |
| NCT03579875 | ファンコニ貧血を有する患者における T細胞全種移アルファ/ベータTCD HCT | ファンコニ貧血 \| 重度再生不良性貧血 \| 骨髄異形成症候群 | 薬物：骨髄照射（TBI）（クラン1） \| 薬物：シクロホスファミド（CY）（クラン1） \| 薬物：フルダラビン（FLU） \| 薬物：メチルプレドニゾロン（MP） デバイス：ドナー動員PBSC注入 薬物：G-CSF \| 薬物：シクロホスファミド（CY）（クラン2） \| 薬物：ミコフェノラート \| 薬物：プスルファン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03579875 |
| NCT03412877 | 転移性がんを有する人々における抗生抗原に対して反応性のT細胞受容体を発現するように遺伝子操作された自己T細胞の投与 | 内分泌腫瘍 \| 非小細胞肺がん 肺臓がん \| 乳がん 胃腸/泌尿生殖器がん 神経内分泌腫瘍 | 薬物：シクロホスファミド 薬物：フルダラビン 薬物：アルデスロイキン \| 生物学的：個別の患者TCR形質導入PBL \| 薬物：ヘンプロンズマブ（KEYTRUDA） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03412877 |

【図２０－１５】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT03441100 | 固形腫瘍におけるTCR操作T細胞：IMA202-101 | 固形腫瘍、成人 がん \| 肝細胞がん（Cancer） \| 非小細胞肺がん（Cancer） 肝臓がん \| 肺がん \| 膵がん | 薬物：IMA202製品 \| デバイス：IMA__Detect | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03441100 |
| NCT03247309 | 固形腫瘍におけるTCR操作T細胞（ACTengine IMA201-101） | 固形腫瘍 \| がん \| 頭頸部扁平上皮がん \| 非小細胞肺がん | 有効性予想：IMA201製品 \| 診断検査：IMA__Detect | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03247309 |
| NCT01457131 | 転移性がんのための、ILe-2を分泌し、ESO-1腫瘍ターゲット抗原を標的とするタンパク質を発現する改変自家 | 転移性がん \| 転移性黒色腫 転移性肝がん | 薬物：フルダラビン \| 薬物：シクロホスファミド \| その他：ILe-12及びNY ESO1 TCR PBL | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457131 |
| NCT00001350 | 自己免疫性リンパ増殖症候群（ALPS）の試験 | 良性リンパ増殖性障害 | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001350 |
| NCT03686124 | 固形腫瘍におけるTCR操作T細胞 | 悪性がん \| 肉腫がん 固形腫瘍、成人 \| がん | 生物学的：IMA203製品 デバイス：IMADetect \| 薬物：アテゾリズマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03686124 |
| NCT00411723 | 多発性骨髄腫患者におけるRTL1000（組換えT細胞受容体リガンド）の安全性試験 | 多発性骨髄腫、慢性進行性 多発性骨髄腫、再発悪性 | 薬物：RTL1000（組換えT細胞受容体リガンド） 薬物：RTL1000プラキボ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00411723 |
| NCT00923195 | 転移性黒色腫を有する患者のための放射線、化学療法、ワクチン、及びIMART 1、及びIL2 | 黒色腫 \| 皮膚がん | 薬物：MART 1:26 35（27L）ペプチド \| 薬物： montanide ISA 51 VG \| 薬物：gp100：154 162ペプチド \| 放射線：放射線 \| 薬物：フルダラビン \| 薬物：フルダラビン \| 薬物：シクロホスファミド \| 遺伝子：IL2 gp 100:154 TCR PBL 遺伝子：IL2 gp 100:154 TCR PBL 遺伝子：IMART 1 F5 TCR PBL | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00923195 |
| NCT00753051 | CLZ \| ヘクベリドール対CLZ \| 電気けいれん療法（ECT）を比較してクエチアピン（CLZ）追加投与統合治療症を治療する | 統合失調症 | 薬物：クエチピンキノロンヒドール \| 薬物：クロザピン、電気けいれん療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00753051 |
| NCT03996018 | 抗特II V及びヘルペスウイルス感染に対するT細胞応答 | II IV III V感染症 | その他：T細胞リンパ球応答 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03996018 |
| NCT04390070 | 治療に応答しなかった血球減少症を有する新型患者において免疫機能を新規する | 先天性免化不全症 \| ファンコニ貧血 骨髄異形成症候群 ビダンツ骨髄機能低下 \| シュワッハマンダイアモンド症候群 | 遺伝子：ポンメラ-せ連鎖反応 その他：フローサイトメトリー \| その他：免疫学的技法 手術：生検 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04390070 |
| NCT03139370 | 進行性がんを有するHLA DPB1*04:01陽性成人におけるMAGE A3/A6 T細胞受容体操作T細胞（KITE 718）の安全性及び有効性 | 固形腫瘍 | 薬物：KITE-718 薬物：シクロホスファミド \| 薬物：フルダラビン \| デバイス：MAGE-A3/A6スクリーニング検査 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03139370 |

【図２０－１６】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT04135092 | 単一患者プロトコル：転移性がんを有する患者における変異新生抗原に対して反応性のT細胞受容体を発現するように遺伝子操作された自己T細胞の投与＋ペンブロリズマブの投与を使用する第I I相試験 | | 生物学的：個別の患者TCR形質導入PBL \| 薬物：シクロホスファミド 薬物：フルダラビン \| 薬物：アルデスロイキン 薬物：ペンブロリズマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04135092 |
| NCT03709706 | NY-ESO-1/LAGE-1a陽性進行性NSCLC単独又はペンブロリズマブとの組み合わせのいずれかに特異的な自己T細胞でのハイブリット免疫療法試験 | 肺癌 | 薬物：レクトレスゲンオートルユーセル \| 薬物：ペンブロリズマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03709705 |
| NCT02820259 | 肝臓特異患者のためのタクロリムスの肌作量成 治療変モニタリング（STABILE） | タクロリムスの肌作量成 | 薬物：タクロリムス | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02820259 |
| NCT04806347 | 小児及び若年成人における血液疾患のための血縁又は非血縁ドナーからのアルファ/ベータT細胞枯渇末梢血幹細胞移植 | 血液疾患 | 生物学的：TCRαβ/CD19 \| 枯渇造血幹細胞（[ISC）移植片 \| デバイス：CliniMACS [登録商標] システム | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04806347 |
| NCT04746209 | TCRアルファベータ/CD19枯渇HCT後のプラテクモマブ | 14歳超急性リンパ芽球性白血病 \| 14歳超小児急性リンパ芽球性白血病 B細胞ALL、小児 | デバイス：アルファ/ベータT細胞及びB細胞枯渇HCT \| 薬物：プラテクセマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04746209 |
| NCT02870244 | 操作されたリンパ球を使用する進行性悪性腫のための異子T細胞免疫療法 | 黒色腫 | 生物学的：無増用量 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02870244 |
| NCT03615144 | マッチ又はミスマッチ、血縁又は非血縁ドナーからの若悪性血液障害を有する患者のためのIIIaIMACSシステムを使用するTCRアルファベータT細胞及びCD19 B細胞枯渇末梢血造幹細胞移植 | 若悪性血液疾患 | 薬物：メルファラン \| 薬物：チオテパ \| 薬物：クロファラビン \| 薬物：フルダラビン \| 薬物：抗胸腺細胞グロブリン（ウサギ） [AThymoglobulin（登録商標）] \| 手順：CliniMACS装置 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03615144 |
| NCT03236558 | 1型糖尿病における胸腺の役割。 | 1型糖尿病 | 手順：採血 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236558 |
| NCT03603002 | 膵がんにおける優れた放射線後の病理学的及び免疫学的応答 | 非小細胞肺がんステージ3 | 形態検査：SADR及び核 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03603002 |
| NCT02568038 | 小児血液悪性腫瘍及び関連障害のためのアルファ/ベータCD19+枯渇単核球移植+メノタ | 悪性骨髄性白血病 \| 急性リンパ芽球性白血病 \| ホジキンリンパ腫 \| 非ホジキンリンパ腫 骨髄異形成症候群 \| 骨髄増殖性症候群 \| 濾胞性腫瘍 \| ユーイング肉腫 \| 未熟性神経外胚葉性腫瘍 \| 骨肉腫 \| 神経芽腫 | 手順：TCRαβ+/CD19+枯渇中合致HSCT 薬物：プレドニン製剤 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02568038 |

【図２０－１７】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT03250325 | 移植用腎を有する患者における ＴＢＩ－１３０１（ＮＹ－ＥＳＯ－１ Ｔ細胞受容体遺伝子形質導入自己Ｔリンパ球）の試験 | 腎移植 | 生物学的：ＴＢＩ－１３０１｜薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03250325 |
| NCT02040337 | １型糖尿病におけるＴ細胞を起因疾患特異的決定すること | 糖尿病、１型｜糖尿病、２型 | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02040337 |
| NCT03422224 | 腎臓移植における同種反応性Ｔ細胞受容体レパトア | 腎移植後拒絶｜免疫レパトア 特徴、急性拒絶、移植 同種反応性 | 診断検査：抗ホリンパ球反応 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422224 |
| NCT01218867 | 転移性がんを有する患者のためのＶＥＧＦＲ２ ＣＡＲ Ｔ細胞受容体集団療法 | 転移性がん｜転移性黒色腫 腎がん | 生物学的：抗ＶＥＧＦＲ２ ＣＡＲ ＣＤ８＋ＦＲＬ 薬物：シクロホスファミド｜生物学的：アルデスロイキン 薬物：フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01218867 |
| NCT01586403 | 黒色腫患者における養子腫瘍リンパ球の移入 | 黒色腫 | 生物学的：用量１｜生物学的：用量２｜生物学的：用量３ 生物学的：用量４ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01586403 |
| NCT00087594 | メチオニン枯渇治療プログラムにおいて登録された悪性Ｃ型肝炎（ＨＣＣ）を有する患者におけるＣｏｐｅｇｕｓ（リバビリン）と組み合わされたＰＥＧＡＳＹＳ（ペグインターフェロンアルファー２ａ（４０ＫＤ））の試験。 | Ｃ型肝炎、慢性 | 薬物：ペグインターフェロンアルファー２ａ［Ｐｅｇａｓｙｓ］｜薬物：リバビリン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087594 |
| NCT04526509 | ＮＹ－ＥＳＯ－１及びパスＩＬＡＧＥ－１ａ操作遺伝子改変赤血球における ヒト抗ＣＤ３ 単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）の発現 | 腫瘍 | 薬物：ＧＳＫ３９０１９６１｜薬物：ＧＳＫ３８１５９７ 薬物：フルダラビン 薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04526509 |
| NCT03745326 | ＨＬＡ Ａ＊１１：０１患者における変異ＲＡＳのＧ１２Ｄバリアントを認識するマウスＴ細胞受容体で形質導入された末梢血リンパ球を投与すること | 胃癌がん 膵臓がん｜胃がん｜結腸がん｜直腸がん | 薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン｜薬物：フルダラビン｜生物学的：ＭＶＡ ＲＡＳ Ｇ１２Ｄ ｍＴＣＲ ＰＢＬ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03745326 |
| NCT03190941 | 対ＨＬＡ－Ａ＊１１：０１患者における変異ＲＡＳのＧ１２Ｖバリアントを認識するマウスＴ細胞受容体で形質導入された末梢血リンパ球を投与すること | 膵臓がん 胃がん｜胃がん｜結腸がん｜直腸がん | 薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン｜生物学的：対ＲＡＳ Ｇ１２Ｖ ｍＴＣＲ ＰＢＬ 薬物：アルデスロイキン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03190941 |
| NCT02390739 | ヒトサイトグロブリンを認識するマウスＴ細胞受容体で形質導入された末梢血リンパ球と、サイトグロブリン発現がんを有する人々に投与すること | 転移性甲状腺がん | 薬物：アルデスロイキン｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド｜有物学的：抗サイログロブリンｍＴＣＲ ＰＢＬ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390739 |
| NCT04364828 | ＣＯＶＩＤ－１９肺炎におけるＮＧＳ診断一般患者PIの経過に関連する重症の原因 | ＣＯＶＩＤ－１９ | 遺伝子：全ゲノム分析｜遺伝子：Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）シバトア｜遺伝子：ＳＡＲＳ ＣｏＶ ２クイルス株成物 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04364828 |
| NCT03145545 | アルファ／ベータ及びＣＤ１９＋抗菌ＰＢＳＣを使用する拡大アクセスプロトコル | 白血病｜骨髄不全症候群｜免疫不全 | デバイス：ＣｌｉｎｉＭＡＣＳデバイスを使用するアルファ／ベータＴＣＤ（ＣＤ１９＋細胞枯渇 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03145545 |

【図２０－１８】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT02275522 | ホジキンリンパ腫のためのＣＤ１９再指向性自己Ｔ細胞 | 限られた予後を有するか再発可能な治療的治療選択肢を有さないホジキンリンパ腫 | 生物学的：ＲＮＡ抗ＣＤ１９ ＣＡＲ Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275522 |
| NCT00085930 | 神経芽腫患者に対するＧＤ－２特異的キメラＴ細胞受容体を発現する自家Ｔ細胞及びＥＢＶ特異的ＣＴＬ | 神経芽腫 | 生物学的：ＥＢＶ特異的ＣＴＬ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085930 |
| NCT01583686 | 転移性がんを有する患者のためのメソテリンを標的とするＣＡＲ Ｔ細胞受容体免疫療法 | 子宮頸がん｜膵臓がん｜中皮腫｜肺がん | 薬物：フルダラビン｜生物学的：抗メソテリンキメラＴ細胞受容体（ＣＡＲ）形質導入末梢血リンパ球（ｆｈｌ）｜薬物：シクロホスファミド 薬物：アルデスロイキン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01583686 |
| NCT02748902 | 非の高異性核製のためのメチオン酸インダノール０．０５％ゲル製剤の有効性及び安全性の探索的試験。 | Ｖｅｒｒｕｃａ Ｖｕｌｇａｒｉｓ｜疣状な病変 | 薬物：メチオン酸インダノール０．０５％ゲル | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02748902 |
| NCT03733249 | ＢＰ－００４臨床試験に登録された患者のための長期フォローアップ試験 | 急性リンパ球芽性白血病、白血病、急性骨髄性（ＡＭＬ）、小児｜リンパ腫、非ホジキン｜骨髄異形成症候群｜原発性免疫不全｜貧血、再生不良性｜ヘモグロビン異常症｜血球減少症 ファンコニ貧血 ダイアモンドブラックファン貧血｜骨ラセミア｜貧血、鎌状赤血球 | 薬物：リミデュンド｜生物学的：ゴボグンレクルユーセル | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03733249 |
| NCT03639844 | ＢＰＵＯＯ４試験に不適格な非悪性障害を有する小児科における骨髄細移植後に迷入された ＢＰＸ－５０１ Ｔ細胞 | ハーラー症候群｜重症性複合型免疫不全｜リンパ球増殖症｜異染性白質ジストロフィー｜先天性代謝異常 | 生物学的：ゴボグンレクルユーセル｜薬物：リミデュンド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639844 |
| NCT01747486 | ＣＤ１９再指向性自己Ｔ細胞の用量最適化試験 | 再発性しくは難治性ＣＬＬ（キードライン）又はＳＬＬを有する成人患者 | 生物学的：ＣＡＲＴ－１９ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01747486 |
| NCT02624258 | 難治性又は再発ホジキンリンパ腫を有する患者におけるエクイルス株ＥＢＶＮＡ再指向性自己Ｔ細胞のパイロット試験 | ホジキンリンパ腫 | 生物学的：ＣＤ１９ ＲＮＡ再指向性自己Ｔ細胞（ＲＮＡ ＣＡＲＴ１９細胞） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624258 |
| NCT04640987 | Ｔ－ａｌｌｏ１０細胞アドベックを有する小児及び成人におけるアルファ－ベータ細胞枯渇後のドナーからの幹細胞移植 | 血液疾患 | 生物学的：同種幹細胞移植｜デバイス：ＣｌｉｎｉＭＡＣＳ Ｐｒｏｄｉｇｙ Ｓｙｓｔｅｍ｜薬物：Ｔ ａｌｌｏ１０細胞アドバンタ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04640987 |

【図２０－１９】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT03017131 | 再発又は難治性胚細、原発性胸腺、又は肺癌がんを有する患者を治療することにおける遺伝子改変Ｔ細胞及びデシタビン | 再発期腎がん 再発原発性胸腺がん | 生物学的：アルデスロイキン 薬物：シクロホスファミド 薬物：デシタビン 生物学的：遺伝子操作ＮＹ－ＥＳＯ－１特異的Ｔリンパ球｜その他：互換性バイオマーカー分析 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03017131 |
| NCT01154387 | 腎臓移植片拒絶を予防するためのＴＯＬ１０１誘導対抗胸腺細胞グロブリンの安全性及び有効性を評価すること | 実質腎不全｜腎移植 | 薬物：抗胸腺細胞グロブリン 薬物：ＴＯＬ１０１｜薬物：スロイド｜薬物：タクロリムス｜薬物：ミコフェノール酸モフェチル（ＭＭＦ） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01154387 |
| NCT01551043 | Ａｌｌｏ ＣＡＲＴ－１９プロトコル | 急性リンパ球性白血病 | 生物学的：ＣＡＲＴ－１９ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01551043 |
| NCT03338567 | がんの治療のための細胞及び遺伝子療法（ＣＧＴ）の認識 | 神痛 | その他：電話インタビュー | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338567 |
| NCT04558736 | 農医再生不良性貧血のための半合致ＩＣＴ | 再生不良性貧血｜骨髄不全症候群｜発生不全症先天性 | 薬物：抗胸腺細胞グロブリン（ウサギ）｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド 薬物：メスナ｜薬物：ＧｒａｎｏＣＳＦ｜放射線：総リンパ照射（ＴＬＩ）｜デバイス：ＣｌｉｎｉＭＡＣＳ｜生物学的：ＨＰＣ、Ａ注入 生物学的：ＣＤ４５ＲＡ枯渇ＤＬＩ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04558736 |
| NCT00852527 | ＶＡの外傷性脳損傷（ＴＢＩ）臨床リマインダーの評価及び治療のＴＢＩ評価（ＣＴＢＩＥ） | 外傷性脳損傷 | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00852527 |
| NCT03587378 | ＪＮＪ－５４８６１９１１（アタベセスタット）で以前に治療された参加者における１細胞応答の特性評価 | アルツハイマー病 | 薬物：アタベセスタット | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587378 |
| NCT02588612 | ＮＹ ＥＳＯ １細胞遺伝性骨小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）におけるレテトスタンソートルユーセル（Ｇ３Ｋ３３７７９４）｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン | 腫瘍 | 薬物：レテトレメグンポートルユーセル（Ｇ３Ｋ３３７７９４）｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588612 |
| NCT03634683 | 肝臓移植後の再発ＨＢＶ関連ＨＣＣを有する患者におけるＬｉｏＣｙｘの試験 | 再発肝細胞がん | 生物学的：ＬｉｏＣｙｘ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03634683 |
| NCT01700192 | チリダー誘導アレルギー性鼻炎／鼻結膜炎を有する小児及び成人における ＳＣＨ ９００２３７／ＭＫ－８２３７の有効性及び安全性試験（Ｐ０５６０７） | 鼻炎、アレルギー性、通年性｜鼻炎、アレルギー性、季節性 | 生物学的：ＭＫ－８２３７錠剤 生物学的：プラセボ錠剤 薬物：抗生素：自己注射可能なヒドロクラン 薬物：抗生素：ハラダシン 錠剤｜薬物：抗生素：オリバシン点眼液｜薬物：抗ヒスタミン：フランカルボン酸ベタメタゾン鼻スプレー | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01700192 |
| NCT03912831 | 再発／難治性ＨＰＶ１６ ／がん を有するＨＬＡ－Ａ＊０２：０１１成人における ＫＴＥ－４３９の安全性及びＰＫ有効性 | ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）１６＋再発／難治性がん | 薬物：ＫＩＴＥ－１３９｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03912831 |
| NCT04245124 | 軽度外傷性脳損傷のための認知機能増強技法の検証 | 軽度外傷性脳損傷 | その他：報酬が配偶高度意識トレーニング｜その他：従来の認知リハビリテーション | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04245124 |
| NCT04402892 | ＣＯＶＩＤ－１９：ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２特異的メモリ－Ｂ及びＣＤ４＋細胞 | ＣＯＶＩＤ－１９｜ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染症 | その他：血液３５ｍｌ、ハバシン酸リチウム３チューブ／同（入院患者）｜その他：血液３５ｍｌ、ハバシン酸リチウム３チューブ／同（治療患者） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04402892 |

【図２０－２０】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT02055521 | 血管拘付き複合同種移植片における臨床寛容シグネチャー | 手及び顔同種移植 | 手術：血液供料、生検 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02055521 |
| NCT04550724 | ＢＣＭＡキメラ抗原受容体を標的とするＴ細胞療法人前 | 多発性骨髄腫 | 薬物：ＢＣＭＡキメラ抗原受容体を標的とするＴ細胞療法人前 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04550724 |
| NCT01982890 | 経時的な定常状態における末梢血からのクロアノア及びＴ細胞受容体切除サークル（ＴＲＥＣ） | 健常な初期におけるアロメノ族 | その他：対照 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01982890 |
| NCT04858628 | 急性型ＳＬＥにおける疾患活動性の予測分子マーカーに関する研究 | バイオマーカー | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04858628 |
| NCT04447053 | ＳＬＥにおける濾過的なヘリムマブ及びＩ細胞 | 全身性エリテマトーデス | 薬物：ヘリムマブ注射［Ｂａｎｌｙｓｔａ］ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04447053 |
| NCT03549529 | ＧＰＡ－ＴｒｉＭＡＲ－Ｔ細胞療法での慢性型急病の治療 | 慢性活動期 | 生物学的：ＧＰＡ－ＴｒｉＭＡＲ－Ｔ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03549529 |
| NCT02770820 | 近たに診断された又は再発した急性骨髄性白血病を有する患者を治療することにおける細胞療知用（セントラルメモリー／ナイーブ）ＣＤ８＋ Ｔ細胞 | 急性骨髄性白血病｜ＨＩＶ陽性細胞感染性ＨＬＡ－Ａ＊０２０１陽性細胞存在｜骨髄再発細胞のカーセント未満の寛解｜ＷＴ１上昇 | 生物学的：アルデスロイキン 生物学的：自己骨髄細胞ＡＣＩＤ細胞「ｒｅｍ／Ｔｒｏンパ球｜その他：実験室バイオマーカー分析 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02770820 |
| NCT03132792 | 進行性ＳＣＬＣにおけるＡＦＰ***Ｔ | 肝細胞がん｜ＡＦＰ発現腫瘍 | 薬品チ：自己養伝子改変ＡＦＰ***Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03132792 |
| NCT03392545 | 免疫神経疾患のための免疫化及び強制調整法の組み合わせ（ｉｎＳｉｔｕＶａｃ１） | 表層性尿神経腫瘍｜膀胱癌 膀胱の神経腫瘍神経腫瘍、悪性 | 併用製品：組み合わされた免疫アジュバント及び点材癌 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03392545 |
| NCT04638047 | 免疫療法でのＮＳＣＬＣにおけるＧＳ－ベースの包括的ゲノムｃｒＤＮＡパネル | 肺がん | その他：最低下変異検出の方法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04638047 |
| NCT04494893 | ＩｍｍｕｎｅＲＡＣＥ－ＣＯＶＩＤ－１９単発に対する免疫応答アクション | Ｃｏｖｉｄ１９ | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04494893 |
| NCT04906382 | 再発ミスマッチ修復欠損子宮内膜がんの治療のためのオスリミダブ | リンチ症候群｜再発子宮内膜がん（Ｃａｒｃｉｎｏｍａ）｜再発子宮内膜間質肉腫がん｜再発子宮腺肉腫がん｜再発子宮腺癌がん｜ミスマッチ修復欠損｜再発子宮内膜がん（Ｃａｎｃｅｒ）｜転移性子宮内膜がん | 手術：生検 薬物：カルボプラチン｜薬物：パクリタキセル 生物学的：ドスレリズマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04906382 |
| NCT00709982 | 高リスク悪性腫瘍者を治療するための対ＭＡＲＧＥ １ ＰＳリンパ球 | 悪性腫 | 生物学的：ＡＬＶＡＣ－ＭＡＲＴ－１クアクチン｜生物学的：ＭＡＲＴ－１ ２６－３８（２７Ｌ）ペプチドワクチン｜生物学的：アルデスロイキン｜生物学的：自己対ＭＡＲＴ－１ ＦＥＴ細胞受容体遺伝子操作末梢血リンパ球｜生物学的：不完全フロイントアジュバント | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00709982 |

【図２０－２１】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT04201873 | 外科的にアクセス可能な再発膠芽腫の治療のためのペンブロリズマブ及びリクチン（ＡＴＬＤＣ） | 再発膠芽腫 | 生物学的：樹状細胞腫瘍細胞溶解物ワクチン｜生物学的：ペンブロリズマブ　その他：ワクセボ投与｜薬物：ポリＩＣＬＣ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04201873 |
| NCT04892948 | 再発／難治性急性骨髄性白血病を有する患者の治療におけるＴＡＡ６細胞注射 | ＣＡＲ　急性骨髄性白血病 | その他：キメラ抗原受容体Ｔ細胞（ｃａｒ－ｔ） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04892948 |
| NCT02636855 | 遺伝性疾患のための編集ＡＤＡＲ変異プリファイリング及びＨＬＡタイピングのためのスクリーニングプロトコル | 固形及び血液悪性腫瘍 | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02636855 |
| NCT03409796 | グルテンチャンネンジ中のセリアック病における免疫活性及び薬学的評価 | セリアック病 | 栄養補助食品：グルテン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03409796 |
| NCT04318964 | 軟部組織肉腫の治療におけるＴＡＥＳＴ１６００１ | 軟部組織肉腫 | 生物学的：ＴＡＥＳＴ１６００１細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04318964 |
| NCT00091104 | 転移性黒色腫を有する患者を治療することにおけるシクロホスファミド及びフルダラビン、続いてワクチン増強、遺伝子改変自家腫瘍浸潤リンパ球、およびアルデスロイキン | 黒色腫（皮膚） | 生物学的：ＭＡＲＴ　１：２７　３５ペプチドワクチン　生物学的：アルデスロイキン｜生物学的：フィルグラスチム｜生物学的：下垂体ゴナドトロピン｜生物学的：インターフェロンアルファ２ｂ｜薬物：シクロホスファミド　薬物：リン酸フルダラビン　手順：自己造血幹細胞移植｜手順：インジセドロ性骨転移骨移植｜放射線：全身照射 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00091104 |
| NCT00085462 | 転移性黒色腫を有する患者を治療することにおける遺伝子改変自血球、続いてインターロイキン－２及びワクチン療法 | 黒色腫（皮膚） | 生物学的：アルデスロイキン　生物学的：ＭＥＬＡＮＯＭＡ　生物学的：ｇｐ１００－ｆｏｗｌｐｏｘワクチン｜生物学的：外傷由来自己リンパ球｜生物学的：指標関連造血幹細胞リンパ球｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：リン酸フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085462 |
| NCT01284504 | 結腸がんにおける胃排出率に対するセレコキシブの効果 | 結腸直腸がん　｜結腸がん | 薬物：セレコキシブ｜その他：プラセボ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01284504 |

【図２０－２２】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT02408016 | ステージＩＩＩ－ＩＶ卵小細胞肺がん又は中皮腫を有する患者を治療することにおける遺伝子改変Ｔ細胞 | 悪性中皮腫｜ＨＬＡ－Ａ＊０２０１陽性細胞存在　再発卵小細胞肺がん、再発胸膜悪性中皮腫　ステージＩＩＩ卵小細胞肺がんＡＪＣＣ　ｖ７｜ステージＩＩＩＢ卵小細胞肺がんＡＪＣＣ　ｖ７｜ステージＩＩＩＡ卵小細胞肺がんＡＪＣＣ　ｖ７｜ステージＩＩＩＢ小細胞肺がんＡＪＣＣ　ｖ７　ステージＩＶ　小細胞肺がんＡＪＣＣ　ｖ７　ステージＩＶ　悪性中皮腫 | 生物学的：アルデスロイキン　生物学的：自己ＷＴ１－ＴＣＲｃ４遺伝子改変ＣＤＲ細胞ｔｅｌｏｔｏｎｉｂ｜薬物：シクロホスファミド｜その他：薬物室バイオマーカー分析｜手順：治療的な従事の予防 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02408016 |
| NCT01370213 | 急性骨髄性疾患におけるＮＫ細胞ベースの骨髄移植療法 | 急性骨髄性白血病｜骨髄異形成症候群 | 薬物：爆殺レゲメン｜生物学的：ＮＫ細胞｜薬物：インターロイキン－２｜生物学的：ＣＤ３４陽性ヒト造血幹細胞ドロプジン　生物学的：ヒトｒ－ＴＣＲα／β包絡移植片／ＡＴＧ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01370213 |
| NCT03453801 | ワクチン候補及び感染におけるＣＤ４メモリー応答型、メモリー、及びエフェクターＴ細胞の役割 | インフルエンザ｜髄膜 | 生物学的：ＦｌｕｚｏｎｅⓇ（髄膜炎標）｜生物学的：ＦｌｕＭｉｓｔ（髄膜炎標） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03453801 |
| NCT03156101 | Ｒ／Ｒ　ＡＬＬ及びリンパ腫対象におけるＢｉｎＤ１９治療の安全性及び有効性を評価する臨床試験 | 再発Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病｜難治性Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病｜再発／難治性Ｂ細胞リンパ腫 | 生物学的：ＢｉｎＤ１９ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03156101 |
| NCT03265106 | 小児Ｒ／Ｒ　ＡＬＬ及びリンパ腫対象におけるＢｉｎＤ１９治療の安全性及び有効性を評価する臨床試験 | 再発Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病、小児｜難治性Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病、小児　再発／難治性Ｂ細胞リンパ腫、小児 | 生物学的：ＢｉｎＤ１９ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03265106 |
| NCT04222595 | ＨｉｐＰＫＮＴ試験：ＬＡＩＶに対する免疫及び転写応答の特性評価 | 免疫化 | その他：Ｆｌｕｅｎｚ　Ｔｅｔｒａ春ワクシン－酢酸塩 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04222595 |
| NCT02571166 | ＨＳＶ－２血清陽性成人におけるＨＳＶ８２９ワクチン | 単純ヘルペスウイルス２型 | 生物学的：ＨＳＶ８２９｜薬物：パラシクロビル | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02571166 |

【図２０－２３】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT01640301 | ドナー駆動型移植で以前に治療された高リスク再発急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、又は慢性骨髄性白血病を有する患者を治療することにおけるＺ欠陥変化置Ｔ細胞 | 再発成人急性骨髄性白血病　再発小児急性骨髄性白血病｜二次性急性骨髄性白血病｜無治療急性骨髄性白血病　ドナー｜造血細胞移植レシピエント｜ＨＬＡ－Ａ＊０２０１陽性細胞存在｜再発性骨髄性白血病 | 生物学的：アルデスロイキン｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：テン酸フルダラビン｜その他：支験室バイオマーカー分析｜生物学的：ＷＴ１癌形成種リンパ球 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01640301 |
| NCT02340845 | ヒトにおける様々なタイプのがんを治療及び予防するための新薬としてのプロメライン、ユモサイン | がん | 生物学的：プロメライン及びユモサイン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02340845 |
| NCT02942173 | ＴＣＲａｂ／ＣＤ１９抗凍Ａｌｌｏ　ＨＳＣＴ後の感染症の予防のためのＣＤ４５ＲＡ枯渇Ｔ細胞注入 | 白血病　リンパ腫｜骨髄異形成症候群｜Ｇｖ　ＨＤ　Ｄ有意感染症｜移植片対宿主病 | 生物学的：ＣＤ４５ＲＡ枯渇形相血単核細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02942173 |
| NCT04534322 | トリアルタラス難治性多発性骨髄腫におけるメルファランフルフェナミド（メルフルフォン）の拡大アクセスプログラム | 再発及び／又は難治性多発性骨髄腫 | 薬物：メルファランフルフェナミド｜薬物：デキサメタゾン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04534322 |
| NCT03738228 | リンパ腫転移腫性ステージＩＢ３、ＩＥ、ＩＩＥＢ、ヌロＩＶＡ子宮頸がんを有する患者における免疫系活性化における化学放射線療法前の及びノ又はこれを伴うアテゾリズマブ | 子宮頸部腺平上皮がん｜子宮頸部扁平上皮がん、可物定型｜ステージＩＢ２子宮頸がんＡＪＣＣ　ｖ８｜ステージＩＩＩ子宮頸がんＡＪＣＣ　ｖ８｜ステージＩＩＡ２宮頸がんＡＪＣＣ　ｖ８｜ステージＩＩＡ１子宮頸がんＡＪＣＣ　ｖ８｜ステージＩＩＡ２宮頸がんＡＪＣＣ　ｖ８｜ステージＩＩＢ宮頸がんＡＪＣＣ　ｖ８｜ステージＩＩＢ１子宮頸がんＡＪＣＣ　ｖ８｜ステージＩＶＡ子宮頸がんＡＪＣＣ　ｖ８ | 薬物：アテゾリズマブ｜放射療：小線源療法｜薬物：シスプラチン｜放射療：放射線療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03738228 |

【図２０－２４】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT04877613 | ＭＴＣ患者におけるＧＰＲａ４　ＣＡＲ　Ｔ細胞 | 転移性甲状腺髄様がん | 薬物：ＣＡＲＴ　ＧＰＲａ４細胞の第一用量｜薬物：フルダラジン｜薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04877613 |
| NCT03369353 | 炎症性腸疾患、細胞療法、及び移植におけるＤＮＡ遺伝診断（ＰＫＥＤＩＣＴ試験） | 移植片対宿主病｜炎症性腸疾患｜機能性胃腸障害 | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03369353 |
| NCT03365661 | ＱＵＩＬＴ　３．０３４：ＡＭＬのためのＡＬＴ－８０３後を伴う骨髄非破壊のＴＣＲａ／ｂ低免疫ハプロＨＳＣＴ | 高リスク急性骨髄性白血病　治療関連急性骨髄性白血病｜二次性急性骨髄性白血病｜骨髄異形成症候群 | 生物学的：ＡＬＴ－８０３ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03365661 |
| NCT04646837 | マルチプルオミクスモデルに基づく卵小細胞肺がん患者における｜ＭＦ｜ＫＺ｜ネオアジュバント療法への応答の作用機序 | 非小細胞肺がん | 薬物：ゲムシタビン＋シスプラチン　薬物：カルボプラチン／シスプラチン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04646837 |
| NCT02617108 | 子宮頸上皮著剤融後の組著再形成の予防における子宮内バルーン及び術後エストロゲン療法 | 子宮中膜 | デバイス：フォーリーバルーン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02617108 |
| NCT02809560 | 慢性炎の急症細胞におけるＣａｖ１カルシウムチャネルの脱活 | 痛覚 | 手術：高張食消を使用する鼓膜形成 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02809560 |
| NCT03391778 | ＧＳＫ３３７７７９４に機着された対象の長期フォローアップ | 腫瘍 | 遺伝子：ＧＳＫ３３７７７９４（ＮＹ－ＥＳＯ－１ｃＴＣ） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391778 |
| NCT02133195 | 転移性非小細胞肺がんを有する患者のための下顎胎症前除危険療法 | 進行性非小細胞肺がん　扁平上皮がん｜進行性ＮＳＣＬＣ｜腺扁平上皮がん｜肺がん | 薬物：アルデスロイキン｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド　生物学的：若年ＩＬ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02133195 |
| NCT03397185 | 転移性又は切除不能肉腫を有する患者におけるトラベクテジン後の免疫変化 | 粘液型脂肪肉腫｜円形細胞型脂肪肉腫｜ステージＩＩＩ軟部組織肉腫ＡＪＣＣ　ｖ７｜ステージＩＶ軟部組織肉腫ＡＪＣＣ　ｖ７｜転移性神経膠腫肉腫｜切除不能軟部組織肉腫 | 手順：生検｜その他：薬物室バイオマーカー分析｜薬物：トラベクテジン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03397185 |

【図２０－２５】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT03849651 | 血液悪性腫瘍のためのサイープ T細胞治療法臨床試験プロトコル並びにNCI-CTEP、造血のメモリーT細胞を含むTCRαβ枯渇同種造血幹細胞ドナーDLI、加えてブリナツモマブの選択された使用 | 急性リンパ芽球性白血病（ALL）｜急性骨髄性白血病（AML）｜骨髄異形成症候群（MDS）｜NK細胞白血病｜ホジキンリンパ腫｜非ホジキンリンパ腫（NHL）｜若年性骨髄単球性白血病（JMML）｜慢性骨髄性白血病（CML） | 薬物：シクロホスファミド｜生物学的：フルダラビン｜薬物：ナオゼリ｜薬物：メルファラン｜生物学的：Ｏｎｃａｒ｜薬物：メスナ デバイス：ＣｌｉｎｉＭＡＣＳ｜生物学的：ＡＴＧ（ひト平）｜薬物：ブリナツモマブ 生物学的：ＴＣＲαβ－ 生物学的：ＣＤ４５ＲＡ枯渇ＤＬＩ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849651 |
| NCT03953599 | Ｂ細胞悪性腫瘍患者におけるＣＤ１９－ＣＡＲ－Ｔ細胞（ＳＴＡＲ）－Ｔ | Ｂ細胞悪性腫瘍 | 生物学的：ＣＤ１９－ＳＴＡＲ－Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03953599 |
| NCT00924326 | Ｂ細胞リンパ腫を有する患者のためのＣＡＲ－Ｔ細胞受容体免疫療法 | 再発性縮小４細胞リンパ腫｜びまん性、大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜濾胞性リンパ腫から形質転換されたびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜マントル細胞 | 薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド｜生物学的：抗分化抗原群１９（ＣＤ１９）ＣＡＲ－ＦＤＬ｜薬物：アルデスロイキン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00924326 |
| NCT02719405 | 牛乳アレルギーの解消に対する乳児用調合乳の影響 | 乳アレルギー | 栄養補助食品：ラクトバチルスＧＧ｜栄養補助食品：広範囲加水分解タイプ製剤｜栄養補助食品：アミノ酸製剤 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02719405 |
| NCT03118687 | ニトイムノームプログラム | 糖尿 | その他：生物検体及び臨床採取集 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03118687 |
| NCT01454595 | ＥＧＦＲｖＩＩＩを発現する悪性神経膠腫を有する患者のためのＥＧＦＲｖＩＩＩを標的とするＣＡＲ－Ｔ細胞受容体免疫療法 | 悪性神経膠腫｜膠芽腫｜脳がん｜原発腫 | 薬物：シクロホスファミド｜生物学的：ＣＡＲ－ＥＧＦＲｖＩＩＩ形質導入ＰＢＬ 薬物：アルデスロイキン｜薬物：フルダラビン 薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01454595 |
| NCT01209676 | 進行性切除不能黒色腫におけるＩＭＣｇｐ１００ | 黒色腫 進行性疾患｜切除不能 | 薬物：ＩＭＣｇｐ１００注射 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01209676 |
| NCT03568058 | 進行性がんを有する成人における制御比免疫療法進行性がんを有する成人における免疫療法 | 進行性がん | 薬物：制御比ワクチン 薬物：パンフリリマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568058 |
| NCT03551795 | 悪性固形腫瘍を持つ認識の包括的治療に関する臨床研究 | 悪性固形腫瘍 | 生物学的：ＩＮＫＴ細胞の注入 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03551795 |
| NCT01723305 | 転移のための第２世代抗ＣＥＡデザイナーＴ細胞の第１相／パイパット試験 | 転移性がん | 遺伝子：遺伝子改変Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01723305 |
| NCT02570308 | 進行性ブドウ膜黒色腫を有する患者におけるＩＭＣｇｐ１００での患者内単増投与レジメンの試験 | ブドウ膜黒色腫 | 薬物：ＩＭＣｇｐ１００ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02570308 |

【図２０－２６】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT02776813 | 再発又は難治性Ｂ細胞リンパ腫を有する対象におけるＡＣＴＲ０８７の試験 | リンパ腫 | 生物学的：ＡＣＴＲ０８７ 生物学的：リツキシマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02776813 |
| NCT04713163 | ＣＯＶＩＤ－１９ワクチン誘導免疫 | Ｃｏｖｉｄ１９ | 薬物：ｃｏｖｉｄ１９ワクチン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04713163 |
| NCT03267641 | 切除された肺腺癌がんの臨床転帰に関する前向きコホート試験 | 肺腺癌がん | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267641 |
| NCT02135406 | 多発性骨髄腫のためのＣＡＲＴ－１９ | 多発性骨髄腫 | 生物学的：ＣＡＲＴ－１９ Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135406 |
| NCT02546167 | 多発性骨髄腫のためのＣＡＲＴ－ＢＣＭＡ細胞 | 多発性骨髄腫 | 生物学的：ＣＡＲＴ－ＢＣＭＡ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546167 |
| NCT02030834 | 化学療法再発又は難治性ＣＤ１９＋リンパ腫を有する患者におけるＵＣＨＴ１及びＣＤ３イプシロン遺伝子に標的した抗ＣＤ１９を変わるように操作された再指向性自己Ｔ細胞の第Ｉ／ＩＩａ相試験 | ＣＤ１９＋Ｂ細胞リンパ腫を扱う、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）患者 | 生物学的：ＣＡＲＴ １９ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030834 |
| NCT02711696 | セリアック病下の制限されたグルテン摂取除去食の効果に関する無作為化臨床試験【ＧｌｕＣＥＤ】 | セリアック病 | 行動：ＧＣＥＤ、グルテン摂取除去食 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02711696 |
| NCT03093688 | 進行性固形腫瘍を有する患者におけるｉＮＫＴ細胞及びＣＤ８＋ Ｔ細胞の注入の臨床的安全性及び有効性試験 | 非小細胞肺がん｜小細胞肺がん｜膵臓がん｜胃がん｜胃腺がん | 生物学的：ｉＮＫＴ細胞及びＣＤ８＋ Ｔ細胞の注入 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093688 |
| NCT02681302 | 移植後再発のリスクが高い患者における自己幹細胞移植後のチェックポイント阻害 | 多発性骨髄腫｜リンパ腫 | 薬物：イピリムマブ｜薬物：ニボルマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02681302 |
| NCT02840110 | ＡＣＴＲ Ｔ細胞療法で治療された対象の長期フォローアップ試験 | Ｂ細胞リンパ腫 多発性骨髄腫｜固形腫瘍 ＨＥＲ－２タンパク質過剰発現 | その他：ＡＣＴＲ Ｔ細胞製品 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02840110 |
| NCT00622232 | ＶＲＸ４９８－ＵＳＡ－０５－０９２試験における参加を完了した対象のためのロールオーバー試験 | ＨＩＶ感染症 | 遺伝子：ＶＲＸ４９８形質導入ＢおよびＣＤ４ Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00622232 |
| NCT03921047 | 多アーム静脈瘤移植を受けている急性骨髄性白血病を有する患者におけるＴ細胞レパトアの特性評価 | 急性骨髄性白血病 | 手順：生物検体収集｜その他：実験室バイオマーカー分析 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03921047 |
| NCT02333760 | ウィスコット・アルドリッチ症候群のための造血幹細胞遺伝子導出の長期安全性フォーローアップ | ウィスコット アルドリッチ症候群 | 遺伝子：ＷＡＳＰレンチウイルスベクターで形質導入された自己ＣＤ３４＋細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333760 |
| NCT03515551 | 進行性ＮＹ－ＥＳＯ－１及び／又はＬＡＧＥ－１Ａ陽性がんにおけるＩＭＣｎｙｅｓｏの安全性及び有効性 | 進行性固形腫瘍を選択する | 薬物：ＩＭＣｎｙｅｓｏ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515551 |
| NCT01921036 | 心臓リハビリテーションにおける運動能力に対する漸進運動トレーニングの効果 | 運動制限疾患 | 診断：従来の心臓リハビリテーション｜手順：漸進運動 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01921036 |
| NCT04556474 | ［米国ＦＤＡによって承認又は認可されていないデバイスの試験］ | | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04556474 |
| NCT00004178 | がんを有する患者を治療することにおける遺伝子療法 | がん | 生物学的：治療用自己ワクチン研 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004178 |

【図２０－２７】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT04783038 | 多発性骨髄腫患者の中でＱＯＬ及び免疫を毒物した患者に対する造腫ノイキの影響を決定すること | 多発性骨髄腫｜自己肺線維症 | その他：造腫レイキ｜その他：偽造腫レイキ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04783038 |
| NCT02661659 | ファーストライン化学療法後の進行を伴わない切除不能悪性胸膜中皮腫を有する患者における臨時マルチペプチドワクチン（ＳＳＡ８２１０）のＲｃｔ相試験 | 悪性胸膜中皮腫（ＭＰＭ） | 生物学的：マルチペプチドワクチンＳＳＡ８２１０ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661659 |
| NCT02112262 | 悪性黒色腫における二重陽性性質の化生物学的ＩＭＣｇｐ１００の悪容性を評価するための試験 | 悪性黒色腫 | 薬物：ＩＭＣｇｐ１００ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02112262 |
| NCT01036399 | 再発／難治性未特性Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）患者におけるプリドミド（Ｒｅｖｌｉｍｉｄ）の試験 | 未特性Ｔ細胞リンパ腫 | 薬物：レナリドミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01036399 |
| NCT04790409 | 病な薬薬を伴う進行性ＮＳＣＬＣにおけるアンカニブと組み合わされたシンチリマブ | 肺がん | 薬物：ＰＤ －１阻害剤及びアンロチニブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04790409 |
| NCT02244450 | 重症複合免疫不全症の新生児スクリーニング | 重症複合免疫不全症、新生児 | 生物学的：ＳＣＩＤスクリーニング | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02244450 |
| NCT03559803 | 局所進行性下雲肌がんにおける免疫応答をオニタリングする前向き試験 | 子宮頸がん | 薬物：シスプラチン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559803 |
| NCT02702427 | 間質肺線維性病変のウイルス特異的免疫療法 | サイトメガロウイルス感染症｜アデノウイルス感染症 | 生物学的：ウイルス特異的Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02702427 |
| NCT01884168 | 遺伝子発現プロファイリング及び免疫学的作用機序の試験が免疫療法の応答に影響を与える | 悪性腫瘍 | 生物学的：ＤｅＣＩＫ免疫療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01884168 |
| NCT02941744 | 臨床試験：黒色腫マクロ転移の切除後のアジュバント抗黒色イピリムマブ＋ニボルマブ | ステージＩＩＩＣ皮膚黒色腫 ステージＩＶ皮膚黒色腫 | 薬物：ニボルマブ｜薬物：イピリムマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941744 |
| NCT00019136 | 骨髄上皮がんを有する患者を治療することにおける遺伝子療法及び免疫学的療法 | 卵巣がん | 生物学的：ＭＤｗ－ガンマカメラ受容体遺伝子－生物学的｜アルデスロイキン｜生物学的：指導用自己リンパ球 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019136 |
| NCT02472704 | リンパ球性脳炎及びセリアック病の疑い：グルテン対プラセボ | セリアック病｜非セリアックグルテン感受性 | 栄養補助食品：グルテンチャレンジ 栄養補助食品：プラセボチャレンジ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02472704 |
| NCT03541083 | 成人における再発Ｂ－急性リンパ芽球性白血病におけるアレフェーズ及びコンソリデーション療法に加えられるブリナツモマブ | ＡＬＬ、成人 | 実物：ブリナツモマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03541083 |
| NCT01050295 | 固形腫瘍の分子分析 | 小児固形腫瘍 | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01050295 |
| NCT04411043 | 前リンパ球性白血病下の監視所 | 前リンパ球性白血病｜Ｔ細胞白血病 | 行動：分子特性評価 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04411043 |
| NCT00341146 | 上咽頭がんの分子遺伝学試験：ＮＣＰ感受性遺伝子の特性評価 | 上咽頭がん | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00341146 |
| NCT03709719 | 高リスクＢ細胞悪性急性リンパ芽球性白血病におけるブリナツモマブ | 急性リンパ芽球性白血病、成人Ｂ細胞 | 薬物：ブリナツモマブ注射 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03709719 |
| NCT04729452 | ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に対する免疫応答の特性評価 | Ｃｏｖｉｄ１９ | その他：血液検査 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04729452 |

【図２０－２８】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT02980146 | ＴＩＬ細胞療法後の生物学に対する臨床組織による３Ｔ１－Ｅ造影増強の影響 | 結腸直腸がん | その他：非介入試験 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02980146 |
| NCT03166878 | 再発又は難治性ＣＤ１９＋白血病及びリンパ腫を有する患者におけるＵＣＡＲＴ０１９を評価する試験 | Ｂ細胞白血病｜Ｂ細胞リンパ腫 | 生物学的：ＣＡＲＴ０１９ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03166878 |
| NCT03038334 | アルツハイマー病患者を有する患者における認知の改善のための硫酸マグネシウム | アルツハイマー病 | 栄養補助食品：硫酸マグネシウム | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03038334 |
| NCT03644043 | エビデンスアミロイドスキャンＥＥＧ試験 | アルツハイマー病｜認知症前症｜軽度認知障害 | デバイス：ＥＥＧスキャン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03644043 |
| NCT03038282 | アルツハイマー病におけるインスリン感受性に対するクロムの効果 | アルツハイマー病 | 栄養補助食品：塩化クロムその他：個別運動 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03038282 |
| NCT00172666 | 関節リウマチ（ＲＡ）及び全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）におけるデコイ受容体Ｄ（ＤｃＲ３）多型 | 関節リウマチ｜全身性エリテマトーデス | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00172666 |
| NCT02898661 | ＩＭＣｇｐ１００－４０１ドールオーバー試験 | 悪性黒色腫 | 薬物：ＩＭＣｇｐ１００ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02898661 |
| NCT02102893 | 台湾における胃腸様疼神経内分泌腫瘍 | この試験は５００人のＧＥＰ－ＮＥＴ患者を含める予定である | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02102893 |
| NCT03209245 | 歯肺患者におけるチリダニ住射免疫療法。 | 歯肺患者におけるアレルゲン免疫療法 | 生物学的：Ｐｕｒｅｔｈａ Ｍｉｔｅｓ｜その他：プラセボ注射溶解液食アレルゲン物質のＩｇＥをモニタリングすること自然曝露：アレルゲン特異的ＩｇＧ４をモニタリングすること | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03209245 |
| NCT03842201 | 胃前腫瘍及び腫瘍の共悪点内視鏡検査検出 | 胃腸上皮化生 | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03842201 |
| NCT03523429 | PETHEMA-BLIN-01/PETG89014 (BLIN-01) | フィラデルフィア染色体陰性又はＢＣＲ－ＡＢＬ陽性、ＣＤ１９陽性ＡＬＬ | 薬物：ブリナツモマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523429 |
| NCT03396695 | 外傷影響の神経免疫学的モデル | ストレス障害、心的外傷後 | 手順：血液検査 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396695 |
| NCT04908514 | 骨髄性軟腫を有する対象の安全性、忍容性、及び有効性を評価するための臨床試験 | 骨髄性軟腫 | 薬物：ＡＤＸ－６２９ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04908514 |
| NCT02590328 | 重症複合免疫不全症の新生児スクリーニング | 重症複合免疫不全症新生児スクリーニング | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02590328 |
| NCT00924287 | 転移性がんを治療するための抗ＩｅｒＩ－２細胞を使用する遺伝子療法 | 転移性がん | 薬物：インビトロ増殖況比性、キメラＴ細胞受容体（ＣＡＲ）遺伝子形質導入ＰＢＬ＋ＩＶアルデスロイキン｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン｜薬物：メスナ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00924287 |
| NCT03088904 | インフルエンザワクチン接種に対する応答における遺伝及び環境因子 | インフルエンザ｜鼻炎 | 生物学的：ＦｌｕＭｉｓｔ（登録商標）指導｜生物学的：Ｆｌｕｚｏｎｅ（登録商標）四価ワクチン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088904 |
| NCT04262466 | 単剤として及びチェックポイント阻害剤との組み合わせでのＩＭＩＣ－Ｆ１０６Ｃの安全性及び有効性 | 進行性固形腫瘍を選択する | 薬物：ＩＭＣ－Ｆ１０６Ｃ｜薬物：抗ＰＤ（Ｌ）１ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04262466 |
| NCT01231841 | 寒度再生不良性貧血を有する患者を治療することにおけるファーストライン療法としての抗胸腺細胞グロブリン及びシクロスポリン | 再生不良性貧血 | 薬物：シクロスポリン｜生物学的：抗胸腺細胞グロブリン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231841 |

【図２０－２９】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT01207388 | B前駆急性リンパ芽球性白血病（ALL）の微小残存病変を有する患者における ブリナツモマブ（MT１０３）の第ＩＩ相臨床試験 | B細胞急性リンパ芽球性白血病 | 薬物：ブリナツモマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01207388 |
| NCT04622423 | 肝臓転移のための先進療法 | 膵管腺がん（PDAC）結腸直腸がん（CRC）肝臓転移 | その他：線量試験 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04622423 |
| NCT04034225 | 転移性/再発ＳＣＣＨＮにおけるチェックポイント阻害剤治療へのＳＮＳ－３０１の追加 | 頭頸部の扁平上皮がん | 薬物：ＳＮＳ－３０１｜薬物：ペンブロリズマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04034225 |
| NCT01020396 | 線維性隆起の治療におけるメトロニダゾールゲル、０．７５％の生物学的同等性 | 脂漏性角化症 | 薬物：メトロニダゾール | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01020396 |
| NCT01906632 | 悪性腫瘍の遺伝子発現プロファイリングはＤＣ－ＣＩＫ免疫療法の治療応答を予測する | 悪性腫瘍 | 生物学的：ＤＣ－ＣＩＫ免疫療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01906632 |
| NCT03325465 | 頭頸部の扁平上皮がんの治癒的外科治療後のネオアジュバントペンブロリズマブ±エベカドスタット | 頭頸部の扁平上皮がん | 薬物：ペンブロリズマブ｜薬物：エベカドスタット | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325465 |
| NCT00894842 | 統合失調症を有する患者における神経認知機能増強剤の試験 | 統合失調症 | 薬物：プレグネノロン薬物：プラセボ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00894842 |
| NCT04337515 | 骨髄移植におけるアルファ/ベータ T細胞枯渇のためのCLINIMACS Graft Vs Host Disease）移植 | 移植片対宿主病（デバイス：ＣｌｉｎｉＭａｃｓ（登録商標） | デバイス：ＣｌｉｎｉＭａｃｓ（登録商標） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04337515 |
| NCT03397355 | 腫瘍細胞療法後及び後の脳脊髄液バイオマーカーの変化をモニタリングすること。 | 肺がん | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03397355 |
| NCT03070392 | 進行性ブドウ膜黒色腫におけるＩＭＣｅｐ１００特異的ＴＣＲ療法の安全性及び有効性 | ブドウ膜黒色腫 | 生物学的：ＩＭＣｇｐ１００｜薬物：ダカルバジン｜生物学的：イピリムマブ｜生物学的：ペンブロリズマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070392 |
| NCT04206943 | ＡＬＬ及びＮＨＬにおけるＣＤ１９特異的キメラ抗原受容体細胞（ＣＡＲ－Ｔ）の試験 | 急性リンパ芽球性白血病｜非ホジキンリンパ腫 | 生物学的：Ｃａｒ－Ｔ細胞療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04206943 |
| NCT04405272 | 外科的アクセス可能な再発／進行性ＧＢＭにおけるＶＢ－１１１ | 膠芽腫｜再発膠芽腫 | 薬物：ＶＢ１１１手術：手術｜その他：プラセボ｜薬物：ペンブロリズマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04405272 |
| NCT04691713 | 進行性ＣＤ２７６＋固形腫瘍を有する患者のためのＣＤ２７６ ＣＡＲ－Ｔ | ＣＡＲ｜固形腫瘍 | 実物：ＣＤ２７６自己キメラ抗原受容体Ｔ細胞を標的とすること | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04691713 |
| NCT04691149 | 小児におけるｒｒＴ悪性腫瘍のためのＣＡＲ－Ｔ | ＣＡＲ－Ｔ｜小児、悪性腫瘍のみ | 薬物：ＣＡＲ－Ｔ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04691149 |
| NCT03132922 | 多発性腫瘍のためのＭＡＧＥ－Ａ４ｃｌｐｘｘＴ | 膵腺がん｜黒色腫｜頭頸部がん｜卵巣がん｜非小細胞肺がん｜食道がん｜胃がん｜滑膜肉腫｜粘液円形細胞型脂肪肉腫｜胃食道接合部 | 遺伝子：自己遺伝子改変ＭＡＧＥ－Ａ４：ｃｌｐｘｘ－Ｔ細胞｜放射線：低線量放射線と組み合わされた自己遺伝子改変ＭＡＧＥ－Ａ４１０３２Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03132922 |
| NCT02370212 | 性器及び動静脈に対するインターバルトレーニング＋クレアチン効果 | 健常 | 栄養補助食品：クレアチン｜栄養補助食品、プラセボその他：高強度インターバルトレーニング | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02370212 |

【図２０－３０】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT04405154 | 局所進行性頭頸部がんのための化学放射線を伴う併用カムレリズマブの試験 | 頭頸部腫瘍 | 生物学的：カムレリズマブ｜薬物：シスプラチン｜放射線：ＩＭＲＴ又はＶＭＡＴ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04405154 |
| NCT00871481 | 転移性黒色腫を有する患者を治療することにおける実験室処理Ｔ細胞及びイピリムマブ | 再発黒色腫｜ステージＩＶ黒色腫 | 生物学的：イピリムマブ｜薬物：シクロホスファミド｜手順：生検｜生物学的：アルデスロイキン｜その他：免疫組織化学染色法｜遺伝子：ポリメラーゼ連鎖反応｜その他：免疫酵素技法｜生物学的：溶血用補助療養性Ｔリンパ球 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00871481 |
| NCT01077531 | 関節リウマチにおけるＧＳＫ２１３６５２５反復用量の安全性、薬力学、及び薬物動態 | 関節リウマチ | 薬物：オテリキシズマブ｜薬物：マッチングプラセボ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01077531 |
| NCT03619551 | 早期診断されたＳＣＩＤ乳児をコンディショニングすること | SCID | 薬物：ブスルファン｜デバイス：ＴＣＲαβ＋／ＣＤ１９＋枯渇のための細胞処理 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03619551 |
| NCT04844489 | 免疫無防備状態の人々におけるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアントに対する体液性応答及びＣＯＶＩＤ－１９に対するワクチン接種後の細胞応答の試験 | 自己免疫又は自己炎症性疾患｜ＨＩＶ｜多発性硬化症｜固形腫瘍又はがん｜固形臓器移植 | その他：ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアントに対する体液性応答及びＣＯＶＩＤ－１９に対するワクチン接種後の細胞応答の試験のための血液試料 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04844489 |
| NCT01863888 | 多発性硬化症を有する患者の血液中の免疫細胞サブセットに対するテリフルノミドの効果 | 多発性硬化症 | 実物：テリフルノミドＴＩＭＲ１７２６｜薬物：コレステラミン｜薬物：炭 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863888 |
| NCT01430390 | Ｂ細胞悪性腫瘍におけるＣＤ１９抗原に遺伝子標的化されたインビトロ増殖同種エプスタインーバーウイルス特異的細胞傷害性Ｔリンパ球（ＥＢＶ－ＣＴＬＳ） | 急性リンパ球性白血病｜リンパ腫 | 生物学的：生物学的／遺伝子改変Ｔ細胞｜薬物：シクロホスファミドベースの化学療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01430390 |
| NCT03335605 | 分類不能型免疫不全症の診断を改善すること | ＣＶＩ－分類不能型免疫不全症 | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03335605 |
| NCT03340155 | 皮膚疾患における光線（化学）療法の作用機序 | 乾癬|皮膚Ｔ細胞リンパ腫｜リンパ増殖性障害｜湿疹｜扁平苔癬｜掻痒｜膿痂｜多形日光疹｜移植片対宿主病｜肥満細胞症｜白斑 | その他：光線（化学）療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03340155 |
| NCT04523376 | ヘモグロビン異常症のためのＴＣＲα鎖導入造血幹細胞サブセットパイロット試験 | 鎌状赤血球症｜サラセミアメジャー | デバイス：ＣｌｉｎｉＭＡＣＳ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04523376 |
| NCT00113464 | 原発性免疫不全症を有する乳児のための新生児スクリーニングを開発すること | 免疫系疾患 | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00113464 |
| NCT04913519 | 男性型脱毛症（ＡＧＡ）を有する男性対象におけるＴＤＭ－１０５７９５局所溶液の第２相試験 | 脱毛症、アンドロゲン性 | 薬物：ＴＤＭ－１０５７９５｜薬物：プラセボ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04913519 |
| NCT01355965 | 自己再指向型ＥＮＡ Ｍｅｓｏ－ＣＩＲ Ｔ細胞 | 悪性胸膜中皮腫 | 生物学的：自己Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01355965 |

【図２０－３１】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT02319226 | ヒトにおける寛容及びＧｖＨＤのための免疫バイオマーカーに向けて | 骨髄移植片対宿主病｜造血幹細胞移植 | ＨＬＡ 一致同胞ドナーからのその他の移植 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319226 |
| NCT01440413 | 膠芽腫がんにおける抗腫瘍免疫応答に基づくネオアジュバント化学療法に対する応答の試験 | 乳がん | 生物学的：血液及び腫瘍試料 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440413 |
| NCT01175239 | Ｘ連鎖重症複合免疫不全症（ＳＣＩＤ－Ｘ１）のための遺伝子治療 | Ｘ連鎖重症複合免疫不全症 | 遺伝子：自己不活性化（ＳＩＮ）ガンマレトロウイルスベクターｐＳＲＳ１１．ＥＦＳ．ＩＬ２ＲＧ．ｐｒｅで形質導入された自己ＣＤ３４＋細胞の静脈注入 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01175239 |
| NCT03973333 | 単剤療法として及びアテゾリズマブと組み合わされたＩＭＣ－Ｃ１０３０の安全性及び有効性 | 進行性固形腫瘍を選択する | 薬物：ＩＭＣ－Ｃ１０３Ｃ｜薬物：アテゾリズマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03973333 |
| NCT02028819 | ＨＩＶ感染症の治療のためのインバリズマブのコンパッショネート使用 | ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ） | 薬物：ドルテグラビルナトリウム一水和物｜薬物：イバリズマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028819 |
| NCT04105932 | 収血性心疾患のための免疫リスク因子のモジュレーターとしての運動 | 心臓疾患 | その他：運動トレーニング | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04105932 |
| NCT00560794 | Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）の微小疾存病変を有する患者におけるＢｌＴＥ（二重特異性）ブリナツモマブ（ＭＴ１０３）の第ＩＩ相試験 | 急性リンパ芽球性白血病 | 生物学的：ブリナツモマブ（ＭＴ１０３） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00560794 |
| NCT04326751 | 多発性悪性腺がんの進行（進行） | 多発性悪性腫瘍がん｜肺がん｜非小細胞肺がん | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04326751 |
| NCT00845416 | 高リスク集団における常証複合免疫不全症（ＳＣＩＤ）のための新生児スクリーニング | 常証複合免疫不全症で細胞ＴリンパＴ球減少症 | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00845416 |
| NCT03587285 | 進行性前立腺がんを有する患者のためのセントラルメモリーＴ細胞（Ｔｃｍ）と組み合わされたホルモン療法のパイロット試験 | 前立腺腫瘍 | 生物学的：Ｔｃｍ＋ゴセレリン酢酸塩＋ビカルタミド｜生物学的：Ｔｃｍ＋ゴセレリン酢酸塩＋アビラテロン酢酸塩 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587285 |
| NCT01174875 | 健常転帰に向けてシンガポールで成長すること | 代謝性疾患｜神経学的及び精神的健康状態 | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174875 |
| NCT04727151 | ＨＥＲ２陽性固形腫瘍の治療のための ＴＡＣ Ｔ細胞 | ＨＥＲ２陽性固形腫瘍 | 生物学的：ＴＡＣＯ１－ＨＥＲ２ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04727151 |
| NCT03407170 | 進行性黒色腫におけるペンブロリズマブ（ＭＫ－３４７５）への応答の免疫学的決定因子（ＭＫ－３４７５－１６１／ＫＥＹＮＯＴＥ－１５１） | 進行性黒色腫 | 生物学的：ペンブロリズマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407170 |
| NCT04864379 | 固形腫瘍を有する患者における核ＰＯ－１及びＲＦＡと組み合わされた個別化新生抗原がんワクチンの臨床試験 | 進行性悪性固形腫瘍 | 生物学的：（Ｎｅｏ－Ｖａｒ－Ｐ０１｜その他：ＧＭ－ＣＳＦ｜薬物：ＰＤ－１｜手順：ＲＦＡ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04864379 |
| NCT03680279 | Ｒ／Ｒ大細胞型Ｂ細胞リンパ腫におけるＣＤ１９を標的とする自己ＴＡＣＴ細胞 | リンパ腫、Ｂ細胞 | 生物学的：ＴＡＣ０１－ＣＤ１９ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03680279 |
| NCT04134325 | 再発／難治性ホジキンリンパ腫におけるＣＤ３０．ＣＡＲ Ｔ細胞療法後のＰＤ－１阻害剤の試験 | 再発ホジキンリンパ腫｜難治性ホジキンリンパ腫 | 生物学的：ニボルマブ｜生物学的：ペンブロリズマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04134325 |

【図２０－３２】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT04354038 | 養殖性線維症肺増悪中の宿主及び細菌作用機序 | 養殖性線維症 | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04354038 |
| NCT03697824 | ニューヨーク食道抗原－１（ＮＹ－ＥＳＯ－１）及び／又はＬＡＧＥ－１ａを発現する再発及び難治性悪性腫瘍患における抗がん剤と組み合わされた遺伝子操作Ｔ細胞の安全性、忍容性、及び抗腫瘍活性の臨床試験 | 肺癌 | 薬物：ＧＳＫ３３７７７９４｜薬物：ペンブロリズマブ｜薬物：アルダラビン｜薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03697824 |
| NCT02799901 | 進行性黒色腫におけるニボルマブ＋放射線療法 | 黒色腫 | 生物学的：ニボルマブ｜放射線：低分割放射線療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799901 |
| NCT00545493 | ラスムッセン脳炎におけるタクロリムス及びＩ．Ｖ．免疫グロブリンの有効性 | ラスムッセン脳炎 | 薬物：タクロリムス｜薬物：Ｉ．ｖ．免疫グロブリン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00545493 |
| NCT03802955 | 進行性若しくは転移性固形腫瘍及び／又は非ホジキンリンパ腫でのＡＤＧ１０６の試験 | 固形腫瘍｜非ホジキンリンパ腫 | 薬物：ＡＤＧ１０６ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03802955 |
| NCT00694551 | 初期決定的治療後に上昇したＰＳＡを有するＩＬＡ－Ａ２（＋）患者におけるポリＩＣ－ＬＣアジュバントを伴うＰＳＭＡ及びＴＡＲＰペプチドワクチン | 前立腺がん | 生物学的：ペプチドワクチン薬物：ポリＩＣ－ＬＣ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00694551 |
| NCT03707093 | 進行性若しくは転移性固形腫瘍及び／又は非ホジキンリンパ腫でのＣＤ１３７アゴニストＡＤＧ１０６の試験 | 固形腫瘍、非ホジキンリンパ腫 | 薬物：ＡＤＧ１０６ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03707093 |
| NCT04145232 | Ａｉｍｍｕｎｅ－免疫療法に対する患者の応答を予測及び促進するためのがんの免疫原性ネオエピトープの特定のための人工知能アルゴリズム。 | 非小細胞肺がん｜ネオエピトープ｜新生抗原｜免疫療法｜次世代配列決定（ＮＧＳ）｜個別化新生抗原がんワクチン | 生物学的：生検（ＦＦＰＥ）血液（ＰＢＭＣ）及び糞便の収集 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04145232 |
| NCT03878589 | 高齢者における認知、オキシトシン、及び疼痛を理解すること | 変形性関節症｜変形性関節症 | 薬物：オキシトシン（ＯＴ）｜薬物：プラセボ（Ｐ） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03878589 |
| NCT00785967 | マルチグラビルで治療された患者における免疫応答 | ＨＩＶ感染 | 生物学的：谷種ワクチン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00785967 |
| NCT04397900 | 免疫抵抗ウイルスエピトープを特定するために以前に入院していたＣＯＶＩＤ－１９回復期患者からの採血試験 | ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染から回復した個体からのメモリーＣＤ８＋Ｔ細胞のウイルスエピトープを特定する｜異なるＨＬＡタイプを有する患者における Ｔ細胞によってどのＳＡＲＳ－ＣＯＶ－１２タンパク質が頻繁に認識されるかを決定する | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04397900 |

【図２０－３３】

| ＮＣＴ番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT02706392 | 進行性ＲＯＲ１＋悪性腫瘍を有する患者を治療することにおける遺伝子改変Ｔ細胞療法 | リンパ性細胞腫瘍｜悪性固形腫瘍｜転移性肺非小細胞がん｜転移性トリプルネガティブ乳がん｜再発急性リンパ芽球性白血病｜再発マントル細胞リンパ腫｜難治性慢性リンパ球性白血病｜ステージＩＩＩ肺非小細胞がんＡＪＣＣｖ７｜ステージＩＩＩＡ肺非小細胞がんＡＪＣＣｖ７｜ステージＩＩＩＢ肺非小細胞がんＡＪＣＣｖ７｜ステージＩＶ乳 | その他：薬物動態バイオマーカー分析｜生物学的：ＲＯＲ１　ＣＡＲ特異的自ｅＴリンパ球 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706392 |
| NCT03904069 | ＦＬＴ３陽性再発／難治性ＡＭＬにおけるＦＬＴ３　ＣＡＲ－Ｔ再発／難治性ＡＭＧ　５５３の安全性、忍容性、及び有効性を評価する試験 | 再発／難治性急性骨髄性白血病 | 薬物：ＡＭＧ　５５３ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03904069 |
| NCT02210741 | グレーブス病における末梢血免疫レパトアの次世代配列決定（ＮＧＳ） | グレーブス病 | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02210741 |
| NCT04362293 | 血症膿状赤血球症のための強度減弱移植 | 鎌状赤血球症 | 薬物：ヒドロキシ尿素、アザチオプリン、アレムツズマブ、チオテパ、低線量全身照射、及びシロリムス　薬物：ヒドロキシ尿素、アザチオプリン、アレムツズマブ、チオテパ、アルデスロイキン、低線量全身照射、シクロホスファミド、及びシロリムス | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04362293 |
| NCT01260532 | 台湾における共刺激分子及びＰＰＡＲ多型の自己免疫性甲状腺疾患との関連 | 異なる多型を有するＡＩＴｄ患者 | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01260532 |
| NCT00001688 | 併用リトナビル、ネビラピン、及びスタブジンでの高活性抗レトロウイルス療法を受けているＨＩＶ－１に感染した小児における免疫学的再構成のパイロット試験 | ＨＩＶ感染症 | 薬物：リトナビル｜薬物：ネビラピン｜薬物：スタブジン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001688 |
| NCT04340401 | 高リスク直腸がんのためのトータルネオアジュバント治療＋ＳＨＲ１２１０及び新生抗原に基づくバイオマーカースクリーニング | 直腸がん | 薬物：ＳＨＲ－１２１０｜薬物：オキサリプラチン｜薬物：カペシタビン｜放射線：強度変調放射線療法｜手順：直腸間膜全切除 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04340401 |
| NCT00081783 | 非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）患者のためのＸｃｅｌｌｅｒａｔｅｄ　Ｔ　Ｃｅｌｌｓ（商標） | 非ホジキンリンパ腫 | 薬物：Ｘｃｅｌｌｅｒａｔｅｄ　Ｔ　Ｃｅｌｌｓ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00081783 |
| NCT00327496 | 自己肝細胞がん細胞に対する植物溶解物パルス樹状細胞によって誘導される細胞傷害性 | がん、肝細胞 | 生物学的：ＤＣワクチン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00327496 |

【図２０－３４】

| ＮＣＴ番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT01410019 | Ｘ連鎖重症複合免疫不全症のための遺伝子療法 | Ｘ連鎖重症複合免疫不全症 | その他：遺伝子導入 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01410019 |
| NCT04065776 | 低悪性度神経膠腫における陽子線療法を使用する局所照射の評価 | 神経膠腫｜毛様細胞性星状細胞腫｜乏突起神経膠腫｜多形黄色星状細胞腫｜神経節膠腫｜視絨毛膜膠腫｜びまん性星状細胞腫 | 放射線：陽子線療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04065776 |
| NCT00678886 | 新しく診断された１型糖尿病（自己免疫）を有する成人のためのオテリキシズマブの試験：ＤＥＦＥＮＤ－１ | 糖尿病、１型 | 生物学的：オテリキシズマブ注入＋医師が決定した標準治療　生物学的：プラセボ注入＋医師が決定した標準治療 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00678886 |
| NCT04422314 | ImmuneSense Lyme試験 | ライム病 | 診断検査：ＩｍｍｕｎｅＳｅｎｓｅ　Ｌｙｍｅ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04422314 |
| NCT04482699 | ＣＯＶＩＤ－１９－ＡＲＤＳのＲＡＰＡ－５０１－Ａｌｌｏ療法 | 重度ＣＯＶＩＤ－１９肺炎 | 生物学的：ＣＯＶＩＤ－１９のＲＡＰＡ－５０１－Ａｌｌｏオフザシェルフ療法）｜その他：プラセボ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04482699 |
| NCT04207320 | 重症鎌状赤血球症を有する患者のための半合致造血幹細胞移植（ＨＳＣＴ） | 鎌状赤血球症 | デバイス：Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　ＣｌｉｎＭＡＣＳシステムでの紙十　Ｔ細胞枯渇 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04207320 |
| NCT02219165 | 重症性ショック症候群における静脈内免疫グロブリンの有効性：小児パイロット試験 | 重症性ショック症候群 | 薬物：静脈内ヒト免疫グロブリン｜薬物：アルブミン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219165 |
| NCT02466217 | 自己免疫及び炎症性疾患におけるフェノミクス | 糖尿病ボランティア｜関節リウマチ｜強直性脊椎炎｜全身性エリテマトーデス／抗リン脂質抗体症候群｜ＦＭＦ｜クリオピリン関連周期熱症候群／ＴＮＦ受容体関連周期熱症候群｜血管炎｜ブドウ膜炎｜筋炎｜クローン病｜潰瘍性直腸結腸炎｜１型糖尿病｜大分類１ＡＤ疾及び／又は２疾関節炎、筋ジストロフィー | その他：１：ＡＩＤ群｜その他：２：対照群 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02466217 |
| NCT02889016 | ＰＡＮＳを有する著者における神経生物学的、免疫学的、及びリウマチ学的マーカー | 小児急性発症神経精神症候群｜レンサ球菌感染症に関連する小児自己免疫性神経精神障害｜ＰＡＮＳ｜ＰＡＮＤＡＳ | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02889016 |
| NCT00342134 | 多発性硬化症における造血幹細胞移植の免疫学的作用機序 | 多発性硬化症 | 手順幹細胞移植 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00342134 |

【図２０－３５】

| ＮＣＴ番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT01982487 | 罹患している上皮性卵巣、卵管、又は原発性腹膜がんを有する患者を治療することにおけるワクチン療法及びＩＤＯ１阻害剤ＩＮＣＢ０２４３６０ | 管がん｜再発卵巣上皮がん｜再発原発性腹膜癌がん｜ステージＩＡ卵管がん｜ステージＩＡ卵巣上皮がん｜ステージＩＡ原発性腹膜癌がん｜ステージＩＢ卵管がん｜ステージＩＢ卵巣上皮がん｜ステージＩＢ原発性腹膜癌がん｜ステージＩＣ卵管がん｜ステージＩＣ卵巣上皮がん｜ステージＩＣ原発性腹膜癌 | 生物学的：ＡＬＶＡＣ（２）－ＮＹ－ＥＳＯ－１（Ｍ）／ＴＲＩＣＯＭワクチン｜薬物：ＩＤＯ１阻害剤ＩＮＣＢ０２４３６０｜その他：薬理学的試験 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01982487 |
| NCT02169905 | 卵巣卵巣、卵管、又は原発性腹膜がんを有する患者を治療することにおけるＤＥＣ－２０６／ＮＹ－ＥＳＯ－１融合タンパク質ＣＤＸ－１４０１、ポリＩＣＬＣ、及びＩＤＯ１阻害剤ＩＮＣＢ０２４３６０ | 卵管がん｜卵巣がん｜原発性腹膜がん | 生物学的：ＤＥＣ－２０５／ＮＹ－ＥＳＯ－１融合タンパク質ＣＤＸ－１４０１｜薬物：エバカドスタット｜その他：実験室バイオマーカー分析｜その他：薬理学的試験｜薬物：ポリＩＣＬＣ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169905 |
| NCT02535078 | 皮膚黒色腫におけるＩＭＣｇｐ１００とデュルバルマブ及び／又はトレメリムマブとの組み合わせの第１ｂ／２相試験 | 悪性黒色腫 | 薬物：ＩＭＣｇｐ１００｜薬物：デュルバルマブ｜薬物：トレメリムマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02535078 |
| NCT04658303 | Ｉｎ－ｔｒａｎｓｉｔ黒色腫における代謝及び免疫機能障害の進行 | 黒色腫 | その他：ピモニダゾール | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04658303 |
| NCT00001941 | 自血病の治療のための抗Ｔａｃ | ＨＴＬＶ－Ｉ感染症｜Ｔ細胞白血病 | 生物学的：ダクリズマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001941 |
| NCT02618109 | 小児Ｂ系統急性リンパ芽球性白血病における再発に特異的な新しい免疫因子の特定 | Ｂ急性リンパ芽球性白血病｜白血病再発 | 生物学的：血液試料の収集 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02618109 |
| NCT03948763 | 単剤療法としての及びベンブロリズマブと組み合わされたｍＲＮＡ－５６７１／Ｖ９４１の試験（Ｖ９４１－００１） | 腫瘍｜がん、参小細胞癌｜膀胱腫瘍｜結腸直腸腫瘍 | 生物学的：Ｖ９４１｜生物学的：ベンブロリズマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03948763 |
| NCT02761122 | ヒトにおける苔癬生扁病巣におけるヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）の関与（ＨＰＶＬｉｃｈｅｎ） | 扁平苔癬 | 手順：ヒト生体試料 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02761122 |
| NCT01744223 | 部分ミスマッチ幹細胞移植後の遺伝子改変ドナーＴ細胞の安全性試験 | 急性リンパ芽球性白血病｜急性骨髄性白血病｜リンパ腫｜骨髄異形成症候群 | 生物学的：ＢＰＸ－５０１用量１｜薬物：リミデュシド｜生物学的：ＢＰＸ－５０１用量２｜生物学的：ＢＰＸ－５０１用量３｜生物学的：ＢＰＸ－５０１用量４｜手順：ＳＣＴ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01744223 |

【図２０－３６】

| ＮＣＴ番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT00839436 | 特発性ＣＤ４リンパ球減少症のインターロイキン－７（ＣＹＴ１０７）の治療：ＣＤ４　Ｔ細胞の増殖（ＩＣＩＣ） | 特発性ＣＤ４＋Ｔ－リンパ球減少症 | 薬物：ＣＹＴ１０７ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00839436 |
| NCT04451980 | ＨＩＶ、脂肪組織免疫学、及び代謝試験 | ＨＩＶ｜糖尿病、２型 | 手順：皮下脂肪組織生検：放射線：ＣＴスキャン診断検査：経ログルコース耐性検査診断検査：採血 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04451980 |
| NCT04369963 | 腸案内視鏡検査試験 | 炎症性腸疾患｜機能性胃腸障害 | 手順：生検での食道胃｜二指腸内視鏡検査及び結腸内視鏡検査 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04369963 |
| NCT00924001 | 転移性黒色腫を治療するための化学療法、続いてＤＭＦＳ細胞の注入 | 黒色腫｜悪性黒色腫｜黒色腫、実験的 | 薬物：ＤＭＦＳ黒色腫反応性ＴＩＬ｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン｜薬物：アルデスロイキン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00924001 |
| NCT03578185 | 免疫療法の予測バイオマーカーを特定するためのゲノム分析 | 肺がん | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03578185 |
| NCT01883804 | ３型糖尿病におけるＭＨＣクラスＩＩ抗体経示に対するメチルドパの効果 | 糖尿病、１型 | 薬物：メチルドパ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01883804 |
| NCT04697940 | ｒ／ｒ　Ｂ－ＮＨＬにおけるデシタビンプライミングタンデムＣＤ１９／ＣＤ２０　ＣＡＲＴ細胞治療 | 再発及び難治性Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫｜デシタビンプライミングタンデムＣＤ１９／ＣＤ２０　ＣＡＲＴ細胞 | 生物学的：デシタビンプライミングタンデムＣＡＲ　１９／２０操作Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04697940 |
| NCT00213629 | 炎症性ミオパチーの診断のためのｍｙｏＡＲＲＡＹ及びＴｅｌａｎｄｓｃａｐｅ分析 | 多発性筋炎皮膚筋炎 | その他、トランスクリプトーム分析｜その他、下細胞レパトア分析 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00213629 |
| NCT01192464 | ＣＯ　３０＋リンパ腫のためのＣＤ３０キメラ受容体を発現するＥＢＶ　ＣＴＬＳ | ホジキンリンパ腫｜非ホジキンリンパ腫 | 薬物：自己ＣＡＲ．ＣＤ３０　ＦＢＶ特異的ＣＴＬ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01192464 |
| NCT00597441 | 膀胱癌移植、続いて第三者胸腺移植の第１相試験 | 肺腫瘍移植 | 生物学的：ＵＣＢ移植のレシピエントのための胸腺移植 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00597441 |
| NCT01413022 | 切除可能境界及び切術進行性膵臓がんを有する患者におけるＦＯＬＦＩＲＩＮＯＸ＋ＰＦ－０４１３６３０９ | 膵臓腫瘍 | 薬物：オキサリプラチン｜薬物：イリノテカン塩酸：ロイコボリン｜薬物：フルオロウラシル｜その他：実験室バイオマーカー分析｜その他：フローサイトメトリー｜その他：免疫組織化学染色法｜その他：薬理学的試験｜薬物：ＰＦ－０４１３６３０９ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01413022 |
| NCT03680560 | ＨＥＲ２陽性進行性消形腫瘍がんを有する対象におけるトラスツズマブと組み合わされたＡＣＴＲ　Ｔ細胞製品の試験 | 消形腫瘍｜ＨＥＲ－２タンパク質過剰発現 | 生物学的：ＡＣＴＲ　Ｔ細胞製品｜薬物：トラスツズマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03680560 |
| NCT01114503 | 甲状腺摘出におけるオテリキシズマブの安全性及び忍容性試験 | グレーブス病症 | 薬物：オテリキシズマブ低用量｜薬物：オテリキシズマブ中低用量｜薬物：オテリキシズマブ中高用量｜薬物：オテリキシズマブ高用量｜薬物：オテリキシズマブ｜薬物：メチルプレドニゾロン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01114503 |
| NCT04549142 | 西暦の大気汚染暴露による妊娠中の免疫寛容機能不全 | 大気汚染｜妊娠 | その他：介入はない | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04549142 |

【図２０－３７】

| ＮＣＴ番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT00324623 | 転移性黒色腫を有する患者におけるシクロホスファミド及びフルダラビン、続いて細胞養子免疫療法及びワクチン療法 | 黒色腫（皮膚） | 生物学的：Ｍｅｌａｎ－Ａ　ＶＬＰワクチン、ＩＭＰ３２１アジュバント｜生物学的：養子免疫療法｜生物学的：治療用自己リンパ球｜薬物：<br><br>シクロホスファミド｜薬物：フルダラビンリン酸塩 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324623 |
| NCT04354584 | ＣＯＶＩＤ－１９を有する機械的に換気される患者における区画表症 | ＣＯＶＩＤ－１９｜呼吸不全 | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04354584 |
| NCT00379119 | 膵臓性前立腺がんの根治的前立腺全摘除術を受けた術患者における制精機能に対するアンドロゲン遮断療法の効果 | 前立腺がん | その他：診断実験室バイオマーカー分析｜その他：フローサイトメトリー｜その他：生理学的検査｜手順：コンピュータ断層撮影 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00379119 |
| NCT00471887 | ステージＩＩＩＣ又はステージＩＶ黒色腫を有する患者を治療することにおけるチシリムマブ（ＣＰ－６７５，２０６ | 黒色腫（皮膚） | 生物学的：ＣＰ－６７５，２０６ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00471887 |
| NCT03795610 | 局所進行性ＨＰＶ＋及びＨＰＶ－頭頸部扁平上皮がんを有する患者におけるＩＰＩ－５４９の併用機会の忽試験 | 頭頸部扁平上皮がん｜頭頸部がん（Ｃａｎｃｅｒ）｜頭頸部がん（Ｃａｒｃｉｎｏｍａ）｜頭頸部がんステージＩＶ｜頭頸部がんステージＩＩＩ｜ＨＰＶ関連がん｜ＨＰＶ関連悪性腫瘍｜ＨＰＶ関連扁平上皮がん | 薬物：ＩＰＩ－５４９ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03795610 |
| NCT04903795 | グレードＩＶ悪性神経膠腫を有する患者のための二重特異性Ｔ細胞エンゲージャーＢＬＩＮＴＥ | 悪性神経膠腫｜膠芽腫 | 薬物：ｈＥＧＦＲｖＩＩＩ－ＣＤ３（ＢｒＩＴＥ）｜生物学的：活性化細胞療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04903795 |
| NCT03396575 | 単独ではは用量強化アモゾロミドとともに局所放射線療法回復中に養子細胞療法で治療された脳幹神経膠腫（第Ｉ相） | びまん性内在性橋膠腫（ＤＩＰＧ）｜脳幹神経膠腫 | 生物学的：ＧＭ－ＣＳＦを伴うＴＴＲＮＡ－ｄＡＬＴ｜薬物：シクロホスファミド＆フルダラビンリンパ球除去コンディショニング｜薬物：用量強化ＴＭＺ｜薬物：Ｔｅｗａクチン｜生物学的：自己造血幹細胞（ＨＳＣ） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396575 |
| NCT03129061 | 頭頸部の扁平上皮がん（ＳＣＣＨＮ）におけるＰＤ－１阻害に対する免疫学的応答を評価するための試験 | 頭頸部の扁平上皮がん | 薬物：［１８Ｆ］Ｆ－ＡｒａＧ　ＰＥＴスキャン、ペースライント抗ＰＤ－１療法後。 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03129061 |
| NCT00520130 | 血液及び免疫系のがんを有する患者のための化学療法及び非血縁ドナー幹細胞移植 | 骨髄異形成症候群｜ホジキンリンパ腫｜非ホジキン病｜急性白血病｜多発性骨髄腫 | 生物学的：リツキシンブ｜薬物：シクロスポリン｜薬物：同種骨髄胞移植（ＡＳＣＴ）｜薬物：コンディショニング化学療法｜薬物：ＴＭＳ｜薬物：ＦＬＡＧ｜薬物：ＥＰＯＣＨ－Ｆ｜生物学的：アレムツズマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00520130 |

【図２０－３８】

| ＮＣＴ番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT04445844 | 転移性トリプルネガティブ乳がんの治療のためのＩＮＣＭＧＡ００１２及びパラレオレブ、ＩＲＥＮＥ試験 | 解剖学的ステージＩＶ乳がんＡＪＣＣ　ｖ８｜局所進行性乳がん｜転移性トリプルネガティブ乳がん｜予後ステージＩＶ乳がんＡＪＣＣ　ｖ８｜トリプルネガティブ乳がん | 生物学的：パラレオレブ｜その他：生活の質評価｜その他：質問票管理｜生物学的：レチファリマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04445844 |
| NCT02846376 | 同種幹細胞移植後の患者及び併用薬害 | 急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群 | 薬物：ニボルマブ｜薬物：イピリムマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02846376 |
| NCT03156845 | 血液悪性腫瘍のための幹細胞移植後の免疫回復におけるエンハンサーとしての亜鉛 | 幹細胞移植合併症 | 薬物：硫酸亜鉛経口製品｜薬物：レボフロキサシン５００ＭＧ経口錠剤｜薬物：フルコナゾール２００ｍｇ　ｔａｂ｜薬物：アシクロビル４００ＭＧ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03156845 |
| NCT04792437 | マルチオミクス配列決定データに基づく神経膠腫の正確な免疫予防及び治療の研究 | トランスクリプトミクス｜ラジオミクス｜神経膠腫 | 手順：手術 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04792437 |
| NCT01911065 | 水痘基状疱疹ウイルス（ＶＺＶ）ワクチンＳＬＶＰ０２０に対するＴ細胞応答 | 帯状疱疹 | 生物学的：Ｚｏｓｔａｖａｘ（商標） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01911065 |
| NCT01583972 | 免疫機能を改善することにおける新生児ビタミンＡ補給の有効性 | ビタミンＡ欠乏症 | 栄養補助食品：パルミチン酸レチニル｜栄養補助食品：プラセボ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01583972 |
| NCT04224558 | クローン病における幹細胞移植 | クローン病 | 薬物：メスナ｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フィルグラスチム｜手順：アフェレーシスカテーテル配置｜手順：自血球アフェレーシス｜薬物：フルダラビン｜薬物：メチルプレドニゾロン｜薬物：ジフェンヒドラミン｜薬物：アセトアミノフェン｜薬物：抗胸腺細胞グロブリン（ウサギ）｜薬物：リンパ球免疫グロブリン｜生物学的：末梢血幹細胞注入｜薬物：サイトキサン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04224558 |
| NCT00439465 | 多発性骨髄腫のための自己末梢血幹細胞移植後の養子細胞免疫療法 | 黒色腫｜移植適格患者 | 生物学的：エクスビボ拡大エフェクター細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00439465 |
| NCT04626440 | 次世代配列決定（ＮＧＳ）ツールによる合併の乳がん患者のその他の性の研究 | 次世代配列決定（ＮＧＳ）｜乳がん | 手順：診断ステージ又は臨床転帰 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626440 |
| NCT03877250 | ＰＤ－１又はＰＤ－Ｌ１療法への応答を試験するための生検検体の分析 | 非小細胞肺がん | 診断検査：治療前生検｜診断検査：肺生検｜診断検査：疾患進行時生検｜診断検査：末梢血ベースの試験 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03877250 |
| NCT03601286 | Ｘ連鎖重症複合免疫不全症のためのレンチウイルス遺伝子療法 | 重症複合免疫不全症、Ｘ連鎖 | 薬物：レンチウイルスベクター形質導入ＣＤ３４＋細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601286 |

【図２０－３９】

| ＮＣＴ番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT00621452 | 再発若しくは難治性マントル細胞リンパ腫又は緩慢性Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫を有する患者を治療することにおける遺伝子操作リンパ球、シクロホスファミド、及びアルデスロイキン | リンパ球性白血病｜肺臓周囲リンパ組織の部外性辺縁帯Ｂ様細リンパ腫｜節性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫｜再発グレードＩＩＩ濾胞性リンパ腫｜再発グレード２濾胞性リンパ腫｜再発マントル様細リンパ腫｜再発辺縁帯リンパ腫｜再発ホリンパ球性リンパ腫｜慢脂性慢性リンパ球性白血病｜脾性辺縁帯 | 生物学的：治療用自己リンパ球｜薬物：シクロホスファミド｜生物学的：アルデスロイキン｜遺伝子：ポリメラーゼ連鎖反応｜遺伝子：遺伝子再構成分析｜手順：リンパ節生検｜生物学的：遺伝子操作リンパ球療法｜手順：骨髄吸引｜その他：フローサイトメトリー｜その他：実験室バイオマーカー分析　その他：酵素結合免疫吸着アッセイ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00621452 |
| NCT04708535 | 内臓及び皮下脂肪における適応免疫応答：ヒトインスリン感受性｜肥満｜炎症 | インスリン抵抗性｜インスリン感受性｜肥満｜炎症 | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04708535 |
| NCT01670994 | ＱＵＩＬＴ－３．０２０：再発又は難治性多発性骨髄腫を有する患者におけるＡＬＴ－８０１の試験 | 再発又は難治性多発性骨髄腫 | 生物学的：ＡＬＴ－８０１ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01670994 |
| NCT01625260 | Ｂａｃｉｌｌｕｓ　Ｃａｌｍｅｔｔｅ－Ｇｕｅｒｉｎ（ＢＣＧ）筋肉性筋層非浸潤性膀胱がんを有する患者におけるＡＬＴ－８０１試験 | 筋層非浸潤性膀胱がん | 生物学的：ＡＬＴ－８０１｜薬物：ゲムシタビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01625260 |
| NCT02055196 | 再発高悪性度神経膠腫を有する患者を治療することにおける遺伝子改変幹細胞及びイリノテカン塩酸塩 | 成人未分化星状細胞腫｜成人未分化乏突起神経膠腫｜成人脳幹神経膠腫｜成人脳胚腫瘍｜成人膠芽腫｜成人膠芽腫｜再発成人脳腫瘍 | 生物学的：カルボキシルエステラーゼ発現同種神経幹細胞｜薬物：イリノテカン塩酸塩｜その他：実験室バイオマーカー分析 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02055196 |
| NCT01326871 | 筋層浸潤性又は転移性尿路上皮がんにおけるシスプラチン及びゲムシタビンと組み合わされたＡＬＴ－８０１の試験 | 膵状の移行上皮がん｜尿道がん｜尿管がん｜腎盤の悪性腫瘍 | 薬物：シスプラチン｜薬物：ゲムシタビン｜生物学的：ＡＬＴ－８０１ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01326871 |
| NCT01025873 | ＱＵＩＬＴ－２．００８：転移性黒色腫を有する患者におけるシスプラチンを伴うＡＬＴ－８０１の試験 | 転移性黒色腫 | 薬物：シスプラチン｜生物学的：ＡＬＴ－８０１ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01025873 |
| NCT00496860 | 進行性転移性悪性腫瘍を治療するためのＡＬＴ－８０１の安全性及び有効性試験 | 進行性転移性悪性腫瘍 | 生物学的：ＡＬＴ－８０１ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00496860 |

【図２０－４０】

| ＮＣＴ番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT02737046 | 成人Ｔ細胞白血病－リンパ腫のためのジドブジンでのベリノスタット療法 | 成人Ｔ細胞白血病－リンパ腫｜ＡＴＬＬ | 薬物：ベリノスタット｜薬物：ジドブジン｜薬物：インターフェロンアルファ－２ｂ｜薬物：ペグ化インターフェロンアルファ－２ｂ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02737046 |
| NCT04562623 | 手術可能乳がん及び術陽がんにおける免疫改変の前向き試験 | 腫瘍がん｜乳がん | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04562623 |
| NCT02923180 | 扁前性中及び高リスク前立腺がんを有する男性におけるネオアジュバントエンブリツズマブ（ＭＧＡ２７１） | 前立腺がん | 薬物：エノブリツズマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02923180 |
| NCT03168464 | 転移性ＮＳＣＬＣにおける放射線及び免疫チェックポイント遮断（ＢＭＳ＃　ＣＡ２０９－６３２） | 非小細胞肺がん転移性 | 薬物：イピリムマブ｜薬物：ニボルマブ｜放射線：放射線療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03168464 |
| NCT04215471 | 切除可能食道扁平上皮がんの免疫抗薬（ＳＨＲ－１３１６）でのネオアジュバント療法 | 食道扁平上皮がん | 薬物：ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＨＲ－１３１６ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215471 |
| NCT01750879 | ピーナッツ経口免疫療法後の寛容 | ピーナッツアレルギー | 薬物：ピーナッツ粉｜薬物：オーツ麦粉 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01750879 |
| NCT04052334 | 軟部組織肉腫を有する青年及び若年成人患者におけるリンパ球除去＋高用量１Ｌ－２での養子細胞療法 | 肉腫 | 薬物：ＴＩＬ｜薬物：インターロイキン－２｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04052334 |
| NCT01215682 | 青年未決選手におけるビタミンＤ補給及び上気道感染症 | 上気道感染症 | 栄養補助食品：ビタミンＤ｜栄養補助食品：プラセボ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215682 |
| NCT04042415 | 多発性硬化症におけるカロリー制限 | 多発性硬化症、再発寛解｜カロリー制限 | その他：カロリー制限｜その他：牛乳及びグルテンを含まないカロリー制限 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04042415 |
| NCT03491683 | 新しく診断された膠芽腫（ＧＢＭ）におけるセミプリマブ（ＲＥＧＮ２８１０）と組み合わされたオレクトロポレーション（ＥＰ）によって送達されるＮＥＯ－１ | 膠芽腫 | 生物学的：ＩＮＯ－５４０１｜生物学的：ＩＮＯ－９０１２｜生物学的：セミプリマブ｜放射線：放射線療法｜薬物：テモゾロミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03491683 |
| NCT04355780 | 小児流血期脳移植（ＨＣＴ）レシピエント及び小児がん患者における呼吸不全の免疫学的特徴 | 肺疾不全｜呼吸器疾患 | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04355780 |
| NCT03168438 | ＮＹ－ＥＳＯ－１操作多発性骨髄腫における単独及びペンブロリズマブと組み合わされたレテトレスゲンオートルユーセル操作Ｔ細胞 | 腫瘍 | 薬物：レテトレスゲンオートルユーセル｜薬物：ペンブロリズマブを伴うレテトレスゲンオートルユーセル｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：ペンブロリズマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03168438 |
| NCT02992743 | 進行性黒色腫／円形細胞型脂肪肉腫を有するＮＹ－ＥＳＯ－１陽性参加者における レテトレスゲンオートルユーセル操作Ｔ細胞 | 腫瘍 | 薬物：レテトレスゲンオートルユーセル（ＧＳＫ３３７７７９４）｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02992743 |
| NCT01827579 | 非血縁ドナー幹細胞移植（ＩＣＡＴ）後の新鮮Ｔ細胞の注入 | 血液悪性腫瘍 | 生物学的：ＣＤ２５／７１阿種胎易ドナーＴ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01827579 |

【図２０－４１】

| ＮＣＴ番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT02921269 | 再発、持続性、又は転移性子宮頸がんを有する患者を治療することにおけるアテゾリズマブ及びベバシズマブ | 子宮頸部腺がん｜子宮頸部扁平上皮がん、非特定型｜再発子宮頸がん｜ステージＩＶ子宮頸がんＡＪＣＣ ｖ８及びｖ７｜ステージＩＶＡ子宮頸がんＡＪＣＣ ｖ８及びｖ７｜ステージＩＶＢ子宮頸がんＡＪＣＣ ｖ８及びｖ７ | 薬物：アテゾリズマブ｜生物学的：ベバシズマブ｜その他：実験室バイオマーカー分析 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02921269 |
| NCT01339000 | 化学療法を受けた高齢対象においてヒトＩＬ－７ワクチンで免疫系を改善すること | 乳がん｜結腸がん｜膵臓がん | 薬物：グリコシル化組換えヒトインターロイキン－７｜生物学的：ジフテリア／破傷風ワクチン｜生物学的：ポリオワクチン｜生物学的：肺炎球菌ワクチン｜生物学的：Ａ型肝炎ワクチン｜生物学的：Ｂ型肝炎ワクチン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01339000 |
| NCT03318900 | 再発膵癌がんを有する患者を治療することにおける Ｔ細胞注入、アルデスロイキン、及びウトミルマブ | ＣＯＬ６Ａ３陽性｜ＨＬＡ－Ａ＊０２０１陽性細胞存在｜ＰＲＡＭＥ陽性｜再発卵巣がん | 生物学的：アルデスロイキン｜薬物：ＣＤ８陽性Ｔリンパ球｜薬物：シクロホスファミド｜手順：自由選択アフェレーシス｜生物学的：ウトミルマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03318900 |
| NCT02015819 | 再発高悪性度神経膠腫を有する患者を治療するための遺伝子改変神経幹細胞、フルントシン、及びパゾポリン | 成人未分化星状細胞腫｜成人未分化乏突起神経膠細胞｜成人脳脱髄型疾患｜成人膠芽腫｜成人膠肉腫｜再発成人脳腫瘍｜未分化乏突起星状神経膠腫 | 生物学的：Ｅ．ｃｏｌｉ ＣＤを発現する遺伝子改変神経幹細胞｜薬物：フルシトシン｜薬物：ロイコボリンカルシウム｜その他：実世界的試験｜その他：実験室バイオマーカー分析 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015819 |
| NCT01446016 | アントラサイクリン失政後の進行性又は転移乳がんのためのタキサンに化学療法を伴うクロロキン（ＣＡＴ） | 乳腺腫瘍｜乳がん | 薬物：パクリタキセル¥薬物：ドセタキセル｜薬物：アプラキサン｜薬物：イキサベピロン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01446016 |
| NCT03628859 | ＢＩＯＲＥＮ（転移性腎がんにおける予測バイオマーカー） | 腎がん転移性 | 生物学的：免疫学的及び臨床病性評価 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628859 |

【図２０－４２】

| ＮＣＴ番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT03425461 | ステージＩＩＩ又はＩＶ黒色腫を有する患者を治療することにおけるニボルマブ又はイピリムマブでの抗ＳＥＭＡ４Ｄモノクローナル抗体ＶＸ１５／２５０３ | 転移性黒色腫｜ステージＩＩＩ皮膚黒色腫ＡＪＣＣ ｖ７｜ステージＩＩＡ皮膚黒色腫ＡＪＣＣ ｖ７｜ステージＩＩＢ皮膚黒色腫ＡＪＣＣ ｖ７｜ステージＩＩＩＣ皮膚黒色腫ＡＪＣＣ ｖ８及びｖ７｜ステージＩＶ皮膚黒色腫ＡＪＣＣ ｖ８及びｖ７ | 生物学的：抗ＳＥＭＡ４Ｄモノクローナル抗体ＶＸ１５／２５０３｜生物学的：イピリムマブ｜その他：実験室バイオマーカー分析｜生物学的：ニボルマブ｜その他：薬理学的試験 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425461 |
| NCT04588038 | 手術を受けている頭頸部の再発扁平上皮がんの治療のためのＮＴ－１７ | 再発頭頸部扁平上皮がん｜再発下咽頭扁平上皮がん｜再発喉頭扁平上皮がん｜再発上咽頭扁平上皮がん｜再発中咽頭扁平上皮がん｜切除可能中咽頭扁平上皮がん | 生物学的：ヒフィネブタキンアルファ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04588038 |
| NCT03584828 | 運動心臓リハビリテーションプログラム | 心臓疾患 | 行動：運動と心臓リハビリテーション | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03584828 |
| NCT04086290 | 国家デンマークプロトコル、Ｍ１前立腺がん患者のための手術＋ＳＢＲＴ | 前立腺がん転移性 | 手順：ＲＡＲＰ｜放射線：ＳＢＲＴ｜薬物：ＡＤＴ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04086290 |
| NCT00004918 | 慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、又は骨髄異形成症候群を有する患者を治療することにおけるワクチン療法＋免疫アジュバント | 加速期慢性骨髄性白血病｜再発成人急性骨髄性白血病｜静性増悪性骨髄性白血病｜以前に治療された骨髄異形成症候群｜遺伝形態を伴う難治性貧血｜悪質転換急骨髄芽球を伴う難治性貧血｜再発慢性骨髄性白血病 | 生物学的：ＰＲ１Ｏ血病ペプチドワクチン｜薬物：モンタニドＩＳＡ ５１ＶＧ｜生物学的：サルグラモスチム｜その他：実験室バイオマーカー分析 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004918 |

【図２０－４３】

| ＮＣＴ番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT03030352 | 小児のメンタルヘルスを推進すること：子育てプログラムの効果 | 小児の発達 | 行動：ハウツー子育てプログラム | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03030352 |
| NCT03714490 | 切除不能再燃がんのための拍い経過の術前放射線療法におけるＭＲＩシミュレーションガイド下尿道 | 直腸腫瘍 | 放射線：ＳＣＰＲＴ｜放射線：ＣＲＴ｜薬物：ＣＡＰＯＸ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03714490 |
| NCT04532944 | ＭＳにおける神経変性のエネルギー起源 | 多発性硬化症 | 診断検査：エネルギー機能障害のイメージング | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04532944 |
| NCT03879876 | ＳＣＩＤ患者における部分的ＨＬＡ適合性同種造血幹細胞移植後のヒトＴリンパ球系前駆細胞（ｈＴＬＰ）注射の安全性及び有効性試験 | 小児患者｜任意のタイプの重症複合免疫不全症（ＳＣＩＤ）｜部分ＨＬＡ不適合性同種造血幹細胞移植（ｈＳＣＴ） | 薬物：ヒトＴリンパ系前駆細胞（ｈＴＬＰ）注射 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03879876 |
| NCT02375711 | 慢性腎疾患患者における免疫老化及びＢ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）ワクチン有効性 | 慢性腎疾患 | 生物学的：血液試料 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02375711 |
| NCT02856087 | 先天性魚鱗癬における局所ＰＡＴ－００１の安全性及び忍容性試験 | 先天性魚鱗癬 | 薬物：ＰＡＴ－００１、０．１％｜薬物：ＰＡＴ－００１、０．２％｜薬物：ビヒクル | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02856087 |
| NCT02682238 | 半年多汗症を有する対象におけるＢＢＩ－４０００ゲルの安全性、忍容性、及び有効的非活性試験 | 多汗症 | 薬物：ＢＢＩ－４０００，１５％｜その他：ビヒクルゲル | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02682238 |
| NCT01368107 | 転移性乳がん患者におけるＣＤ４リンパ球減少症、重度有害事性のリスク、及び腫瘍進行に対するＩＬ－７の影響を評価する試験 | 転移性乳がん | 薬物：プラセボ｜薬物：インターロイキン７｜薬物：インターロイキン７ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01368107 |
| NCT03978624 | 膵転がんにおける単独及び組み合わされたペンブロリズマブの治療機会の意試験 | 膵転がん | 薬物：ペンブロリズマブ｜薬物：エンチノスタット | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03978624 |
| NCT03223155 | 転移性肺がんを有する患者における同時又は連続免疫療法及び放射線療法 | ステージＩＶ非小細胞肺がん | 薬物：ニボルマブ｜薬物：イピリムマブ｜放射線：体幹部定位放射線療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03223155 |
| NCT00451321 | １型糖尿病（Ｔ１ ＤＭ）におけるＴＸＡ４モノクローナル抗体 | 糖尿病、１型 | 薬物：オテリキシズマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00451321 |
| NCT02010203 | ＴＵＲＢＴ後の筋層非浸潤性膀胱がんを有する患者におけるＩＳ－４１０の第１／２相試験 | 膀胱がん | 生物学的：ＩＳ－４１０｜生物学的：プラセボ｜生物学的：ＢＣＧ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02010203 |
| NCT01460160 | 小児フィラデルフィア陽性急性リンパ芽球性白血病 | 白血病、小児 | 薬物：ダサチニブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01460160 |
| NCT03953794 | 炎症性腸疾患トラッカー（ＩＢＤトラッカー） | 炎症性腸疾患｜潰瘍性大腸炎｜クローン病 | デバイス：Ｆｉｔｂｉｔ Ｃｈａｒｇｅ ３ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03953794 |
| NCT01280955 | 骨髄破壊的同種移植後のプレリキサフォルでのドナー増強 | 骨髄の生着不全 | 薬物：プレリキサフォル | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01280955 |
| NCT03341143 | 黒色腫患者における糞便マイクロバイオータ移植（ＦＭＴ） | 黒色腫 | 薬物：ペンブロリズマブでの糞便マイクロバイオータ移植 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341143 |
| NCT04373200 | ＣＯＶＩＤ－１９患者のヒトＡｂ応答及び免疫モニタリング | ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２コロナウイルス｜急性呼吸窮迫症候群 | 生物学的：血液試料収集｜その他：唾液収集 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04373200 |

【図２０－４４】

| ＮＣＴ番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT01536054 | ステージＩＩ～ＩＶ肺血上皮、肺胃、又は原発性腹膜がんを有する患者を治療することにおけるシロリムス及びワクチン療法 | 胃がん｜再発肺癌上皮がん｜再発原発性腹膜癌がん｜ステージＩＩＡ肺胃がん｜ステージＩＩＡ原発性腹膜癌がん｜ステージＩＩＡ肺癌上皮がん｜ステージＩＩＢ膵胃がん｜ステージＩＩＢ肺癌上皮がん｜ステージＩＩＢ原発性腹膜癌がん｜ステージＩＩＣ肺胃がん｜ステージＩＩＣ肺癌上皮がん｜ステージＩＩＣ原発性腹膜癌 | 生物学的：ＡＬＶＡＣ（２）－ＮＹ－ＥＳＯ－１（Ｍ）／ＴＲＩＣＯＭワクチン｜薬物：シロリムス｜その他：実験室バイオマーカー分析｜生物学的：サルグラモスチム | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536054 |
| NCT03618641 | 臨床的に明らかなリンパ腫疾患を有するステージＩＩＢ／Ｃ／Ｄ黒色腫患者におけるニボルマブと組み合わされたＣＭＰ－００１ | 黒色腫｜リンパ腫がん | 薬物：ＣＭＰ－００１｜生物学的：ニボルマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03618641 |
| NCT00301990 | 転移性腎臓がんを有する患者を治療することにおけるベバシズマブ及びインターロイキン－２ | 腎臓がん | 生物学的：アルデスロイキン｜生物学的：ベバシズマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301990 |
| NCT03249870 | フィラデルフィア染色体陰性ＣＤ２２＋Ｂ細胞前駆ＡＬＬを有する前期患者における化学療法に組み合わされたイノツズマブオゾガマイシンの試験 | 急性リンパ球芽性白血病（ＡＬＬ）－フィラデルフィア染色体（Ｐｈ）陰性ＣＤ２２＋Ｂ細胞前駆体（ＢＣＰ） | 薬物：イノツズマブオゾガマイシン（ＩＮＯ） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03249870 |
| NCT04714983 | 切除可能結腸直腸肝臓転移のためのＤＮＸ－２４４０ | 肝臓転移｜肝臓転移結腸がん｜結腸直腸がん｜乳がん｜胃がん｜膵大部胃癌がん<br><br>黒色腫｜腎細胞がん｜肉腫｜扁平上皮がん｜消化管間質腫瘍 | 生物学的：ＤＮＸ－２４４０ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04714983 |
| NCT04495894 | 非小細胞肺がん及び腎細胞がんのための手術を受けている患者のための切断ケトコラク | 非小細胞肺がん｜腎細胞がん | 薬物：術前ケトコラク | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04495894 |
| NCT03167151 | 中リスク再発筋層非浸潤性膀胱がん（ＮＭＩＢＣ）におけるペンブロリズマブ | 筋層非浸潤性膀胱がん（ＮＭＩＢＣ） | 薬物：ペンブロリズマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167151 |

【図２０－４５】

| ＮＣＴ番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT04102150 | 再発又は難治性成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫におけるパレメトスタットトシル酸塩（ＤＳ－３２０１ｂ）第２相試験 | 成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫 | 薬物：パレメトスタットトシル酸塩 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04102150 |
| NCT04196491 | 高リスク、新しく診断された多発性骨髄腫（ＮＤＭＭ）を有する対象におけるｂｂ２１２１の安全性を評価するための試験 | 多発性骨髄腫 | 生物学的：ｂｂ２１２１カルフィルゾミブ｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：レナリドミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04196491 |
| NCT03927898 | 少数転移を有する結腸直腸がん患者におけるトリパリマブ＋体幹部定位放射線療法の第１１相試験 | 転移性結腸直腸がん | 薬物：トリパリマブ｜放射線：体幹部定位放射線療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03927898 |
| NCT04765462 | 固形腫瘍の治療のための同種γδ Ｔ細胞療法 | 悪性固形腫瘍 | 生物学的：同種γδ Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04765462 |
| NCT04553393 | 巨大な腫瘤負荷を伴う微弱性ｔ／ｒＢ－ＮＨＬにおけるデシタビンプライミングタンデムＣＤ１９／ＣＤ２０ＣＡＲ Ｔ細胞＋ネビジェネティクス | 巨大な腫瘤負荷を伴う微弱性ｔ／ｒＢ－ＮＨＬ | 薬物：チダミド｜薬物：デシタビン｜薬物：チダミド及びデシタビン｜生物学的：デシタビンプライミングタンデムＣＡＲ１９／２０操作Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04553393 |
| NCT03971214 | 進展期小細胞肺がんにおけるＰＤ－１阻害剤コンソリデーション | 進展期小細胞肺がん｜放射線療法｜免疫療法 | 薬物：ＰＤ－１阻害剤ＪＳ００１ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03971214 |
| NCT02118270 | 加速免疫老化及び慢性腎臓病 | 腎不全 | 生物学的：血液試料 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02118270 |
| NCT04285815 | Ｘ連鎖重症複合免疫不全症のための遺伝子療法 | 遺伝子療法 | ディバイス：レンチウイルスベクター遺伝子療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04285815 |
| NCT04330118 | ＤＲＥＳＳ症候群中の好酸球性多核の起源及び機能 | 薬物誘発症｜ＤＲＥＳＳ症候群 | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04330118 |
| NCT04394884 | ＣＯＶＩＤ－１９におけるＢＴＫ阻害性過剰炎症応答の病因（ＲＥＳＰＯＮＤ） | ＣＯＶＩＤ－１９ | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04394884 |
| NCT04888611 | 再発膠芽腫のための単独又はＤＣワクチンと組み合わされたネオアジュバントＰＤ－１抗体 | 再発膠芽腫 | 生物学的：カムレリズマブ＋ＧＳＣ－ＤＣＶ｜生物学的：カムレリズマブ＋プラセボ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04888611 |
| NCT01488552 | 進行性膵臓がんを有する患者のためのゲムシタビン＋Ｎａｂ－パクリタキセル及びＦＯＬＦＩＲＩＮＯＸ並びに分子プロファイリング | ステージＩＶ膵臓がん | 薬物：ゲムシタビン｜薬物：ｎａｂ－パクリタキセル｜薬物：ＦＯＬＦＩＲＩＮＯＸ｜遺伝子：免疫組織化学（ＩＨＣ）分析｜薬物：メトホルミン｜薬物：ｍＦＯＬＦＩＲＩ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01488552 |
| NCT02741323 | ＨＩＶ＋腎臓移植レシピエントにおけるＣＣＲ５遮断の影響 | ＨＩＶ感染症｜腎臓疾患 | 薬物：マラビロク｜薬物：プラセボ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02741323 |
| NCT02014506 | 小児及び青年における半合致同種造血幹細胞移植 | 半合致造血幹細胞移植｜悪性疾患｜非悪性疾患 | 薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド｜生物学的：抗胸腺細胞グロブリン｜生物学的：フィルグラスチム｜放射線：全身照射｜手順：ＴＣＲ αβ枯渇造血幹細胞移植｜デバイス：ＣｌｎｉＭＡＣＳ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02014506 |
| NCT04133948 | ＩＰＮガンマシグネチャー低及びＩＰＮガンマシグネチャー高ＲＥＣＩＳＴ１．１固定可能なステージＩＩＩ皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）における新規治療薬ボリノスタット、ロミデプシン、及びイピリムマブのネオアジュバント併用を試験する多施設第１ｂ相試験 | 進行期皮膚Ｔ細胞リンパ腫｜ステージＩＩＢ皮膚Ｔ細胞リンパ腫｜ステージＩＶＡ皮膚Ｔ細胞リンパ腫｜ステージＩＶＢ皮膚Ｔ細胞リンパ腫 | 薬物：ロミデプシン｜薬物：ボリノスタット｜薬物：イピリムマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04133948 |

【図２０－４６】

| ＮＣＴ番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT03312244 | ＨＩＶとともに生きる人々における免疫脂肪としてのピリドスチグミン | ＨＩＶ－１感染症｜ＣＤ４＋ Ｔリンパ球減少症｜免疫不全｜免疫老化 | 薬物：ピリドスチグミン臭化物｜薬物：プラセボ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03312244 |
| NCT03361101 | Ｘ４指向性ウイルスを保有するＨＩＶに感染した患者におけるＡＭＤ１１０７０の試験 | ＨＩＶ感染症｜Ｘ４指向性ウイルス | 薬物：ＡＭＤ１１０７０ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361101 |
| NCT03827967 | 膵癌がんにおけるＰａｌｌｏＶ－ＣＣの試験 | 膵臓がん | 生物学的：Ｐａｌｌｏｖ－ＣＣ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03827967 |
| NCT03754014 | 進行性軟部組織肉腫の分子プロファイリング | 軟部組織肉腫 | 薬物：ニロチニブ｜薬物：セリチニブ｜薬物：カプマチニブ｜薬物：ラパチニブ｜薬物：トラメチニブ｜併用製品：トラメチニブ及びダブラフェニブ｜併用製品：オラパリブ及びデュルバルマブ｜薬物：バルボシクリブ｜薬物：グラスデギブ｜薬物：ＴＡＳ－１２０｜その他：次世代配列決定エクソーム | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03754014 |
| NCT01607216 | 高酸素呼吸型における呼吸器障害患者の機能及びリンパ球マーカー | 未発児｜症候性呼吸器疾患｜気管支肺異形成症 | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01607216 |
| NCT01343043 | 頭頸肉腫を有するＨＬＡ－Ａ２＋患者における遺伝子操作ＮＹ－ＥＳＯ－１発現のＮＹ－ＥＳＯ－１ᶜ²⁵⁹Ｔのパイロット試験 | 肉腫 | 生物学的：ＮＹ－ＥＳＯ－１（ｃ２５９）Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01343043 |
| NCT01066377 | ＰＲＩＭＡＧＥ（プロバイオティクス、免疫及び加齢） | インフルエンザ | 栄養補助食品：プレバイオティクス及びプロバイオティクスの混合 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01066377 |
| NCT02967223 | ＮＹ－ＥＳＯ－１及び／又はＬＡＧＥ－１ａ陽性固形腫瘍における遺伝子操作Ｔ細胞の安全性及び抗腫瘍活性を評価するためのマスタープロトコル | 腫瘍 | 薬物：レテトレスゲンオートルユーセル（ｌｅｔａｒｃｅｌ、ＧＳＫ３３７７７９４）｜薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02967223 |
| NCT02989064 | 扁脈上皮がん、扁色腫、又は膵腫部がんのためのＭＡＧＥ－Ａ１０ᶜ⁺Ｔ | 梁路上皮がん｜膵腫部がん｜黒色腫｜胆嚢尿腫上皮がん | 遺伝子：自己遺伝子改変ＭＡＧＥ Ａ１０ᶜ⁺Ｔ細胞 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02989064 |
| NCT02592577 | 進行性ＮＳＣＬＣのためのＭＡＧＥＡ１０ᶜ⁺Ｔ | 非小細胞肺がん｜がん | 生物学的：自己遺伝子改変Ｔ細胞、ＭＡＧＥＡ１０ᶜ⁺Ｔ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592577 |
| NCT02870530 | 膵形がんを有する患者におけるＡＣＴｏｌｏｇ | がん｜膵形腫瘍 | 薬物：フルダラビン｜薬物：シクロホスファミド｜生物学的：ＩＭＡ１０１製品｜生物学的：組換えヒトインターロイキン－２｜診断検査：ＩＭＡＤｅｔｅｃｔ｜薬物：アプリリマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02870530 |
| NCT03260712 | 扁通がんにおけるペンブロリズマブ | 膵通がん｜転移性がん｜進行性がん｜扁置がん | 薬物：ペンブロリズマブ｜薬物：シスプラチン｜薬物：ゲムシタビン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260712 |
| NCT03738800 | 薬検血膵癌を有する成人及び青年におけるＣＤ５７８９クリームの安全性、有効性、及び全身曝露試験 | 薬状血膵癌 | 薬物：ＣＤ５７８９クリーム２００μｇ／ｇ｜薬物：ＣＤ５７８９クリーム１００μｇ／ｇ｜薬物：ＣＤ５７８９クリームビヒクル | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03738800 |
| NCT02842021 | 非発性炎症性脆型型足白癬を有する患者における製品Ｓ２Ｇ６Ｔ－１の有効性及び安全性 | 足白癬 | 薬物：Ｓ２Ｇ６Ｔ－１｜薬物：Ｓ２Ｇ６Ｔ－２｜薬物：Ｓ２Ｇ６Ｔ－３｜薬物：Ｓ２Ｇ６Ｔ－４ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02842021 |
| NCT02630901 | 乾癬を有する対象におけるＰＲＸ００３の反復用量漸増試験 | 乾癬 | 薬物：ＰＲＸ００３｜その他：プラセボ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02630901 |

【図２０－４７】

| ＮＣＴ番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT00816413 | 血液がんを有する患者を治療することにおけるドナー幹細胞移植、ベントスタチン、及び全身照射 | 慢性骨髄増殖性障害｜白血病<br>リンパ腫｜骨髄異形成症候群｜非悪性腫瘍 | 薬物：シクロスポリン｜薬物：ミコフェノール酸モフェチル｜薬物：ベントスタチン｜遺伝子：細胞遺伝学的分析｜遺伝子：蛍光ｉｎ ｓｉｔｕハイブリダイゼーション｜遺伝子：タンパク質分析｜その他：フローサイトメトリー｜その他：免疫酵素技法｜その他：末梢血バイオマーカー分析｜その他：強度減弱移植コンディショニング手順｜手順：骨髄移植後の胃腸造血幹細胞移植｜手順：末梢血幹細胞移植（ＰＢＳＣ）｜放射線：全身照射 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00816413 |
| NCT03139981 | アトピー性皮膚炎を有する対象におけるＡＳＮ００２を評価するための試験 | 皮膚炎、アトピー性｜皮膚炎湿疹｜皮膚炎、湿疹性 | 薬物：ＡＳＮ００２｜薬物：プラセボ経口錠剤 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03139981 |
| NCT03349060 | 中等度～重度アトピー性皮膚炎を有する１２歳以上の対象におけるＰＦ－０４９６５８４２の有効性及び安全性を評価するための試験 | 皮膚炎、アトピー性 | 薬物：ＰＦ－０４９６５８４２ １００ｍｇ｜薬物：ＰＦ－０４９６５８４２ ２００ｍｇ｜薬物：プラセボ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03349060 |
| NCT03259620 | 皮膚感染性壮観を有する２歳以上の対象におけるＣＬＳ００６ポビルクの安全性及び有効性を評価するための試験 | 皮膚感染性壮観 | 薬物：ＣＬＳ００８｜薬物：ＣＬＳ００６ビヒクル | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259620 |
| NCT03721172 | 軽度～中等度尋常性乾癬のための直接治療としてのアプレミラスト対プラセボ：臨床安全性及び有効性の分析 | 乾癬 | 薬物：アプレミラスト｜その他：プラセボ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03721172 |
| NCT02611804 | 顔又はほぼ頭皮の光線角化症の治療におけるジクロフェナクナトリウムゲル、３％をＳｏｌａｒａｚｅ（登録商標）ゲル、３％を比較する無作為化、二重盲検、並行群、ビヒクル対照、多施設試験 | 光線角化症 | 薬物：ジクロフェナクナトリウム｜薬物：プラセボ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02611804 |
| NCT02303821 | 再発又は難治性急性リンパ芽球性白血病を有する小児における導入化学療法と組み合わさせたカルフィルゾミブの試験 | 急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ） | 薬物：カルフィルゾミブ｜薬物：デキサメタゾン<br>薬物：ミトキサントロン｜薬物：ＰＥＧ－アスパラギナーゼ｜薬物：ピンクリスチン｜薬物：髄腔内（ＩＴ）メトトレキサート｜薬物：髄腔内トリプル療法（髄腔内シタラビン、ヒドロコルチゾン、及びメトトレキサート）｜薬物：６－メルカプトプリン｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：シタラビン｜薬物：ダウノルビシン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303821 |
| NCT03443024 | 中等度～重度アトピー性皮膚炎を有する参加者におけるレブリキズマブ（ＬＹ３６５０１５０）の試験 | アトピー性皮膚炎 | 生物学的：レブリキズマブ｜薬物：プラセボ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03443024 |
| NCT02780167 | 中等度～重度アトピー性皮膚炎を有する対象におけるＰＦ－０４９６５８４２を評価するための試験 | アトピー性皮膚炎 | 薬物：ＰＦ－０４９６５８４２｜薬物：プラセボ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780167 |
| NCT03127956 | 尋常性ざ瘡を有する対象におけるオルマコスタットグラサレチルゲルの長期安全性試験 | 尋常性ざ瘡 | 薬物：オルマコスタットグラサレチルゲル、５．０％ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03127956 |

【図２０－４８】

| ＮＣＴ番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT03073486 | 尋常性ざ瘡を有する対象におけるオルマコスタットグラサレチルゲルの試験 | 尋常性ざ瘡 | 薬物：オルマコスタットグラサレチルゲル、５．０％｜その他：オルマコスタットグラサレチルゲル、ビヒクル | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03073486 |
| NCT04015700 | 新しく診断された非メチル化膵芽腫を有する患者における新生抗原ベースの個別化ＤＮＡワクチン | 膠芽腫 | 生物学的：Ｇｅｎｅｏｓ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓによって供給される個別化新生抗原ＤＮＡワクチン｜デバイス：Ｇｅｎｅｏｓ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓによって供給されるＣＥＬＬＥＣＴＲＡ（登録商標）２０００ ＳＰデバイス｜薬物：プラスミドニコ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04015700 |
| NCT02640625 | ＨＩＶ感染における子宮を改善すること | ヒト免疫不全ウイルス | 栄養補助食品：プロバイオティクス化合物 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640625 |
| NCT03449108 | 再発又は難治性神経芽腫、トリプルネガティブ乳がん（ＴＮＢＣ）、未分化甲状腺がん、骨肉腫、又は他の骨及び軟部組織肉腫を有する患者を治療することにおけるＬＮ－１４５又はＬＮ－１４５－Ｓ１ | 肉腫｜扁分化軟骨肉腫｜骨巨細胞腫｜悪性末梢神経鞘腫｜胞巣状軟部肉腫｜白血抵抗性卵巣がん｜低分化甲状腺がん｜再発卵巣がん｜難治性骨肉腫｜軟部組織肉腫｜甲状腺未分化がん｜甲状腺髄平上皮 | 生物学的：アルデスロイキン｜生物学的：自己腫瘍浸潤リンパ球ＬＮ－１４５｜生物学的：自己腫瘍浸潤リンパ球ＬＮ－１４５－Ｓ１｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン｜生物学的：イピリムマブ｜生物学的：ニボルマブ｜その他：生活の質評価｜その他：質問票管理 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03449108 |
| NCT03969446 | 新しく診断された、再発、又は難治性である急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群を有する患者を治療することにおけるペントクロクスカリ又はなしでのペンブロリズマブ及びデシタビン | 急性骨髄性白血病｜高リスク骨髄異形成症候群｜再発急性骨髄性白血病｜再発高リスク骨髄異形成症候群｜難治性急性骨髄性白血病｜慢性骨髄増殖性白血病｜骨髄異形成症候群｜二次性急性骨髄性白血病｜慢性骨髄増殖性白血病 | 薬物：デシタビン｜生物学的：ペンブロリズマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03969446 |
| NCT02716233 | 小児及び青年における急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）の治療のためのフランスのプロトコル | 急性リンパ芽球性白血病 | 薬物：ペガスパルガーゼ１２５０ＩＵ／ｍ２ｘ２｜薬物：ペガスパルガーゼ２５００ＩＵ／ｍ２ｘ１ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716233 |

【図２０－４９】

| ＮＣＴ番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT04419467 | 糖尿病性腎臓病を有する対象におけるモクローラル抗体ＣＳＬ３４６での血管内皮成長因子Ｂ（ＶＥＧＦ－Ｂ）遮断 | 糖尿病性腎臓病（ＤＫＤ） | 生物学的：ＣＳＬ３４６｜薬物：プラセボ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04419467 |
| NCT03921021 | 食道胃接がんにおけるペンプロリズマブと組み合わされたテロメライシン（ＯＢＰ－３０１）の第２相試験 | 食道胃腺がん | 薬物：テロメライシン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03921021 |
| NCT03361800 | 新しく診断されたステージＩ～ＩＩＩＣ，ＴＮＢＣを有する患者におけるエンシナノスタットの治療機会の悪試験 | 乳がん｜浸潤性乳がん｜ＥＲ陰性ＰＲ陰性ＨＥＲ２陰性乳がん | 薬物：エンチノスタット | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361800 |
| NCT02965716 | ステージＩＩＩ～ＩＶ黒色腫を有する患者を治療することにおけるタリモジェンラヘルパレプベク及びペンプロリズマブ | 進行性黒色腫<br><br>再発黒色腫｜ステージＩＩＩ皮膚黒色腫ＡＪＣＣ ｖ７｜ステージＩＩＩＡ皮膚黒色腫ＡＪＣＣ ｖ７｜ステージＩＩＩＢ皮膚黒色腫ＡＪＣＣ ｖ７｜ステージＩＩＩＣ皮膚黒色腫ＡＪＣＣ ｖ７｜ステージＩＶ皮膚黒色腫ＡＪＣＣ ｖ８及びｖ７｜切除不能黒色腫 | 生物学的：ペンプロリズマブ｜生物学的：タリモジェンラヘルパレプベク | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965716 |
| NCT04911621 | 高悪性度神経膠腫又はびまん性内在性橋膠腫を有する小児患者のためのアジュバント樹状細胞免疫療法 | 成熟性疫神経膠腫（びまん性内在性橋膠腫 | 生物学的：樹状細胞ワクチン接種＋テモゾロミドベースの化学放射線｜生物学的：樹状細胞ワクチン接種＋一従来のネクストライン治療 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04911621 |
| NCT04930055 | 新規コロナウイルスワクチン（ＩＲＯＣ）に対するがん患者における免疫応答 | がん | 生物学的：ＣＯＶＩＤ－１９ワクチン接種 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04930055 |
| NCT01712945 | 多発性硬化症のアレムツズマブ治療後の自己免疫を予防するためのケラチノサイト成長因子 | 多発性硬化症 | 薬物：パリフェルミン｜薬物：アレムツズマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01712945 |
| NCT00521339 | 結節な骨髄性肉腫におけるアブレミラスト安全性及びＰＫ試験 | 骨髄型骨髄｜骨肉腫性骨髄 | 薬物：アブレミラスト | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00521339 |
| NCT00217763 | 軽度～中等度アルツハイマー病患者における３ＡＰＳの欧州試験 | アルツハイマー病 | 薬物：３ＡＰＳ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00217763 |

【図２０－５０】

| ＮＣＴ番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT03357757 | ウイルス関連がんにおけるバルプロ酸を作うアベルマブ | 腫性ウイルス感染症に関連するがん｜ｐ１６陽性ＳＣＣＩＮ｜下咽頭部の扁平上皮がん｜陰又は外陰部のｐ１６陽性扁平上皮がん｜陰茎のｐ１６陽性扁平上皮がん｜肛門又は肛門管のｐ１６陽性扁平上皮がん｜ＥＢＥＲ陽性ＮＰＣ｜ＥＢＶＲ陽生ホジキン及びホジキンリンパ腫 | 薬物：バルプロ酸｜生物学的：アベルマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357757 |
| NCT03082534 | 再発／転移性頭頸部扁平上皮がんの治療のためのセツキシマブと組み合わされたペンプロリズマブ | ＨＮＳＣＣ｜口唇ＳＣＣ｜口腔がん｜中咽頭がん｜副鼻腔がん｜喉頭がん｜下咽頭がん｜上咽頭がん｜耳下腺がん｜顎顔面癌腫｜頭頸部扁平上皮がん | 薬物：ペンプロリズマブ、セツキシマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03082534 |
| NCT04858607 | 免疫寄訪腐状態及び糖尿血体における ＣＯＶＩＤ－１９ワクチンに対する体液性及び細胞性免疫応答 | Ｃｏｖｉｄ１９｜免疫抑制 | 診断検査：血液試料｜診断検査：唾液試料 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04858607 |
| NCT03615105 | ＨＬＡミスマッチドナーからのα/β+ＴＣＲリンパ球除去移植片を使用するドナー幹細胞移植 | 急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）｜急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）｜慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）｜ホジキンリンパ腫｜非ホジキンリンパ腫｜骨髄性リンパ球性白血病 | 放射線：超分割全身照射｜薬物：チオテパ｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：ブスルファン｜薬物：フルダラビン｜薬物：メルファラン｜薬物：クロファラビン｜手順：ＨＰＣ（Ａ）幹細胞同種移植片｜薬物：リツキシマブ｜デバイス：ウサギ抗胸腺細胞グロブリン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03615105 |

【図２０－５１】

| ＮＣＴ番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT01757639 | 再発若しくは難治性高リスク骨髄異形成症候群又は急性骨髄性白血病を有する患者を治療することにおけるイピリムマブ | 以前の骨髄異形成症候群から生じる急性骨髄性白血病｜慢性骨髄単球性白血病｜骨髄異形成症候群｜以前に治療された骨髄異形成症候群｜再発成人急性骨髄性白血病｜二次性骨髄異形成症候群 | 生物学的：イピリムマブ｜その他：実験室バイオマーカー分析 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01757639 |
| NCT00852618 | ＡＳ２４８の集中的なウイルス動態下位試験 | ＨＩＶ感染｜治療ナイーブ | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00852618 |
| NCT02963610 | 非小細胞肺がんにおける拡大を伴う扁形種腫を有する患者におけるシナリドミドトペンプロリズマブの第Ｉ／ＩＩ相試験 | 再発又は難治性扁形種腫｜非小細胞肺がん | 薬物：レナリドミド｜薬物：ペンプロリズマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963610 |
| NCT02027610 | バングラデシュの乳児におけるビタミンＡ、麦便マイクロバイオータ、及びワクチン応答 | ビタミンＡ欠乏症 | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02027610 |
| NCT03601455 | 切除不能、局所進行性、又は転移性膵脈がんを有する参加者を治療することにおけるトレメリムマブあり又はなしでの放射線療法及びデュルバルマブ | 膵頭尾部｜皮がん｜ステージＩＶ膵腺がんＡＪＣＣ ｖ８｜ステージＩＶＡ膵腺がんＡＪＣＣ ｖ８｜ステージＩＶＢ膵腺がんＡＪＣＣ ｖ８ | 生物学的：デュルバルマブ｜放射線：外部ビーム放射線療法｜生物学的：トレメリムマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601455 |
| NCT03634332 | ＨＡ高転移性ＰＤＡＣのためのＰＥＧＰＨ２０及びＰｅｍｂｒｏのセカンドライン試験 | 膵管腺がん｜腺腺がん｜膵臓腫瘍 | 薬物：ＰＥＧＰＨ２０｜生物学的：ペンプロリズマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03634332 |
| NCT02536794 | 転移性ＨＥＲ２陰性乳がんを有する患者を治療することにおけるＭＥＤＩ４７３６及びトレメリムマブ | エストロゲン受容体陰性｜エストロゲン受容体陽性｜ＨＥＲ２／Ｎｅｕ陰性｜再発乳がん｜ステージＩＶ乳がん | 生物学的：抗ＢＴＨ１モノクローナル抗体ＭＥＤＩ４７３６｜その他：実験室バイオマーカー分析｜その他：薬理学的試験｜生物学的：トレメリムマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02536794 |
| NCT01579318 | 皮膚リンパ腫における第ＩＩ相腫瘍内ＩＬ１２プラスミドエレクトロポレーション | 皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）｜菌状息肉症（ＭＦ） | 生物学的：タボキノゲンテルセプラスミド（ｔａｖｏ）｜デバイス：ＯｎｃｏＳｅｃ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｓｙｓｔｅｍ（ＯＭＳ） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579318 |

【図２０－５２】

| ＮＣＴ番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT02978625 | 難治性リンパ腫又は進行性若しくは難治性非扁色腫皮膚がんを有する患者を治療することにおけるタリモジェンラヘルパレプベク及びニボルマブ | がん｜付属器がん｜未分化大細胞型リンパ腫、ＡＬＫ陰性｜未分化大細胞型リンパ腫、ＡＬＫ陽性｜アポクリンがん｜円柱腫から生じるがん｜らせん腺腫から生じるがん｜デジタル乳腺腺がん｜内分泌ムチン産生汗腺がん｜乳外ページェット病｜限外腫瘍がん｜汗腺がん｜ケラトアカントーマ｜悪性汗腺腫瘍｜メルケル細胞がん｜陰小 | 手順：生検｜手順：生物検体収集｜手術：コンピュータ断層撮影｜その他：実験室バイオマーカー分析｜生物学的：ニボルマブ｜手術：腫瘍下放出マンモグラフィー｜生物学的：タリモジェンラヘルパレプベク | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978625 |
| NCT04301076 | 成人Ｔ細胞白血病－リンパ腫（ＡＴＬ）のための通常の併用化学療法治療（「ＥＰＯＣＨ」）への、抗がん剤物、レナリドミドの添加を試験すること | 急性成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫｜成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫｜慢性成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫｜ＨＴＬＶ－１感染症 | 薬物：シクロホスファミド｜薬物：ドキソルビシン塩酸塩｜薬物：エトポシド｜薬物：レナリドミド｜薬物：プレドニゾン｜薬物：ビンクリスチン硫酸塩 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04301076 |
| NCT02860559 | 重症複合免疫不全症を有する患者におけるＴＢＸ－１４００の安全性及び早期有効性試験 | 重症複合免疫不全症 | 生物学的：ＴＢＸ－１４００ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02860559 |
| NCT02981914 | 間質幹細胞移植後の疾患再発のためのペンプロリズマブ治療のパイロット試験 | 古典的ホジキンリンパ腫｜非濾胞性ホジキンリンパ腫｜急性骨髄性白血病｜骨髄異形成症候群 | 薬物：ペンプロリズマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981914 |
| NCT02215707 | 健常なマラリアナイーブ成人における筋肉内静脈投種によって投与されるＰｆＳＰＺワクチンの臨床試験：筋種射相同対照ヒトマラリア感染及び用量の数の影響 | マラリア | 生物学的：ＰｆＳＰＺワクチン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02215707 |
| NCT03852823 | 進行性固形腫瘍を有する患者における養換えヒト抗ＰＤ－１モノクローナル抗体の試験 | 進行性固形腫瘍｜子宮頸がん｜悪性中皮腫｜リンパ腫｜非小細胞肺がん | 薬物：ＳＧ００１ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03852823 |

【図２０－５３】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT04300244 | 悪性中皮腫を有する患者におけるセカンドライン治療としてのニボルマブ及びイピリムマブ＋/－ＵＶ１ワクチン接種 | がん｜がん，肺｜肺のがん｜中皮腫｜中皮腫，胸膜｜中皮腫胸膜 | 生物学的：ＵＶ１ワクチン＋ワイシン｜生物学的：イピリムマブ｜生物学的：ニボルマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04300244 |
| NCT03812549 | ステージＩＶ　ＮＳＣＬＣ患者における放射線と組み合わされたシンチリマブの安全性及び忍容性評価 | ステージＩＶ　ＮＳＣＬＣ | 薬物：シンチリマブ｜放射線：体幹部定位放射線療法｜放射線：低線量放射線療法 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03812549 |
| NCT04120454 | ＥＧＦＲ変異型再発又は転移性非小細胞肺がんの治療のためのラムシルマブ及びペンブロリズマブ | 転移性腫瘍非小細胞がん｜再発肺非小細胞がん｜ステージＩＶ期がん　ＡＪＣＣ　ｖ８｜ステージＩＶＡ肺がん　ＡＪＣＣ　ｖ８｜ステージＩＶＢ肺がん　ＡＪＣＣ　ｖ８ | 生物学的：ペンブロリズマブ｜生物学的：ラムシルマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04120454 |
| NCT03526185 | 細胞毒性Ｔリンパ球を使用するパイロット試験 | 転移性黒色腫 | 薬物：腫瘍浸潤リンパ球｜薬物：ニボルマブ及びイピリムマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03526185 |
| NCT04630353 | 新たに診断されたＨＰＶ１６＋中間期又は扁平上皮癌の進行性子宮頸がんを有する思春期におけるＨＢ－２０１試験 | ＨＰＶ　１６＋癌前中間癌がん及び子宮頸がん | 薬物：ＨＢ－２０１　ＩＴ｜薬物：ＨＢ－２０１　ＩＶ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04630353 |
| NCT01479296 | 健康な、ＨＩＶに感染していない成人における３つの異なる方法で投与されたｒＡｄ５　ＨＩＶワクチンに対する免疫応答を評価すること | ＨＩＶ感染 | 生物学的：ＶＲＣ　ｒＡｄ５ワクチン（ｒＡｄ５　ｇａｇ－ｐｏｌ－ｅｎｖ－Ａ／Ｂ／Ｃ）｜生物学的：ｒＡｄ５　ｅｎｖ　Ａ｜生物学的：ｒＡｄ５　ｅｎｖ　Ｂ｜生物学的：ｒＡｄ５　ｅｎｖ　Ｃ｜生物学的：ｒＡｄ５　ｇａｇ－ｐｏｌ－ＭＥＮ４９Ａ｜生物学的：ｒＡｄ５ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01479296 |
| NCT03007147 | 新しく診断されたフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ芽球性白血病を有する患者を治療することにおけるイマチニブメシル酸塩及び併用化学療法 | 急性リンパ芽球性白血病｜急性リンパ芽球性白血病｜混合型急性白血病｜Ｔ急性リンパ芽球性白血病 | 手順：同種造血幹細胞移植｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：シタラビン｜薬物：ダウノルビシン塩酸塩｜薬物：デキサメタゾン｜薬物：ダクスリプキサン塩酸塩｜薬物：ドキソルビシン｜薬物：エトポシド｜生物学的：ツイルグラスチム｜薬物：イホスファミド｜薬物：イマチニブメシル酸塩｜その他：実験室バイオマーカー分析｜薬物：ロイコボリンカルシウム｜薬物：メルカプトプリン｜薬物：メルカプトプリン｜薬物：メトトレキサート｜薬物：メチルプレドニゾロン｜薬物：ペガスパルガーゼ<br><br>薬物：プレドニゾロン｜その他：質問票管理｜薬物：治療用ヒドロコルチゾン｜薬物：チオグアニン｜薬物：ビンクリスチン硫酸塩 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03007147 |

【図２０－５４】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT03389802 | 小児ＣＮＳ腫瘍におけるＡＰＸ００６Ｍの第Ｉ相試験 | 多形性膠芽腫｜高悪性度星状細胞腫ＮＯＳ｜ＣＮＳ発生腫瘍，Ｎｏｓ｜上衣腫，ＮＯＳ｜びまん性内在性橋膠腫（ＤＩＰＧ）｜髄芽腫 | 生物学的：再発又は難治性悪性ＣＮＳ腫瘍患者のためのＡＰＸ００６Ｍ治療｜生物学的：新しく診断されたＤＩＰＧ患者のためのＡＰＸ００６Ｍ治療 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389802 |
| NCT02129075 | ステージＩＢ－ＩＶ黒色腫を有する患者を治療することにおけるＣＤＸ－３０１ありまたはなしでのＣＤＸ－１４０１及びポリ－ＩＣＬＣワクチン療法 | 皮膚黒色腫｜転移黒色腫｜脳内黒色腫｜ステージＩＩＢ皮膚黒色腫ＡＪＣＣ　ｖ６及びｖ７｜ステージＩＩＣ皮膚黒色腫ＡＪＣＣ　ｖ６及びｖ７｜ステージＩＩＩ皮膚黒色腫ＡＪＣＣ　ｖ７｜ステージＩＩＩＡ皮膚黒色腫ＡＪＣＣ　ｖ７｜ステージＩＩＩＢ皮膚黒色腫ＡＪＣＣ　ｖ７｜ステージＩＩＩＣ皮膚黒色腫ＡＪＣＣ　ｖ７｜ステージＩＶ皮膚黒色腫ＡＪＣＣ　ｖ８及びｖ７ | 生物学的：ＤＥＣ－２０５／ＮＹ－ＥＳＯ－１融合タンパク質ＣＤＸ－１４０１｜その他：実験室バイオマーカー分析｜生物学的：新生抗原ベースの黒色腫－ポリ－ＩＣＬＣワクチン｜その他：薬理学的試験｜生物学的：組換えＦｌｔ３リガンド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129075 |
| NCT03220022 | ＨＩＶ陽性ステージＩ～ＩＶびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫を有する患者を治療することにおけるイブルチニブ、リツキシマブ、エトポシド、プレドニゾン、ピンクリスチン硫酸塩、シクロホスファミド、及びドキソルビシン塩酸塩 | ＡＩＤＳ関連リンパ腫｜Ａｎｎ　Ａｒｂｏｒステージ　ＩＩＩびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜Ａｎｎ　Ａｒｂｏｒステージ　ＩＩびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫｜Ａｎｎ　Ａｒｂｏｒステージ　Ｉびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫 | 薬物：シクロホスファミド｜薬物：ドキソルビシン塩酸塩｜薬物：エトポシド｜生物学的：フィルグラスチム｜薬物：イブルチニブ｜その他：実験室バイオマーカー分析｜生物学的：ペグフィルグラスチム｜その他：薬理学的試験｜薬物：プレドニゾン｜生物学的：リツキシマブ｜薬物：ビンクリスチン硫酸塩 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03220022 |
| NCT01976182 | 大顆粒リンパ球白血病における２つの免疫抑制薬物（メトトレキサート、シクロホスファミド）の有効性を比較する２つの並行群に関する前向き、多施設、第Ｉ相無作為化対照試験 | 大顆粒リンパ球白血病 | 薬物：メトトレキサート｜薬物：シクロホスファミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01976182 |
| NCT03083158 | Ｂ型肝炎ワクチンに対する免疫 | Ｂ型肝炎｜免疫化、感染 | 薬物：Ｂ型肝炎ワクチン | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03083158 |
| NCT00086359 | ＨＩＶの伸び感染を予防するための新ＨＩＶ薬物の組み合わせの比較 | ＨＩＶ感染 | 薬物：アバカビル硫酸塩、ラミブジン、ジドブジン｜薬物：ラミブジン／ジドブジン｜薬物：ロピナビル／リトナビル | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086359 |
| NCT03475134 | 転移性黒色腫（ｍＭＥＬ）におけるＩＬ－２及びＮｉｖｏＬｓｋｕｅｒでのＮＭＡ化学療法後のＴＩＬ－ＡＣＴ | 転移性黒色腫 | その他：ＴＩＬ｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：フルダラビン｜薬物：インターロイキン－２｜薬物：ニボルマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475134 |

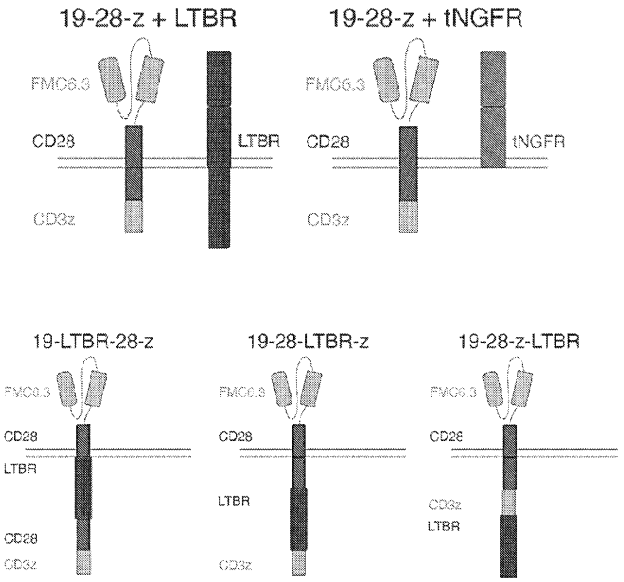
【図２０－５５】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT04659486 | ＨＣＦＭＵＳＰでＣＯＶＩＤ－１９／ＭＩＳ－Ｃを有する青年 | Ｃｏｖｉｄ１９｜コロナウイルス感染症｜ＳＡＲＳ（重症急性呼吸器症候群）｜ＳＡＲＳ－ＣｏＶ感染症 | 行動：在宅運動トレーニング | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04659486 |
| NCT02869295 | 局所進行性又は転移性扁形腫瘍を有する対象におけるＮＫＴＲ－２１４の第１／２相多施設用量漸増及び拡大試験 | 評価手順の成人固形腫瘍、プロトコル特異的 | 薬物：ＮＫＴＲ－２１４ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02869295 |
| NCT04810910 | 外科的切除及びアジュバント化学療法後の膵臓がん患者における個別化新生抗原ワクチン | 切除可能な膵臓がん | 生物学的：｜Ｎｅｏ－Ｖａｃ－Ｐ０１｜その他：ＧＭ－ＣＳＦ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04810910 |
| NCT03662815 | 進行性悪性腫瘍を有する患者を治療することにおける個別化新生抗原がんワクチンの臨床試験 | 進行性悪性固形腫瘍 | 生物学的：ｉＮｅｏ－Ｖａｃ－Ｐ０１｜その他：ＧＭ－ＣＳＦ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03662815 |
| NCT03645148 | 進行性膵臓がんを有する患者を治療することにおける個別化新生抗原がんワクチンの臨床試験 | 膵臓がん（Ｃａｎｃｅｒ）｜膵臓がん（Ｃａｒｃｉｎ | 生物学的：ｉＮｅｏ－Ｖａｃ－Ｐ０１｜その他：ＧＭ－ＣＳＦ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03645148 |
| NCT02775851 | 手術によって除去することができるか、又はできない扁平形成性黒色腫を有する患者を治療することにおけるペンブロリズマブ | 網膜形成性黒色腫 | 生物学的：ペンブロリズマブ｜手順：治療的な延来の手術 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02775851 |
| NCT04193189 | ＨＩＶとともに生きる人々におけるＨＩＶワクチン接種の Ｂ－細胞（ＢＥｎｖ－ＨＩＶｃ）：ＨＥＰＬＩＳＡＶ－Ｂの評価 | ＨＩＶ感染｜Ｂ型肝炎 | 生物学的：ＨＥＰＬＩＳＡＶ－Ｂ｜生物学的：ＥＮＧＥＲＩＸ－Ｂ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04193189 |
| NCT03739996 | ＨＩＶ－１とともに生きる成人におけるウイルス抑制のための長時間作用型カボテグラビル＋ＮＣ－ＨＩＶＭＡＢ０７５－００－ＡＢ（ＶＲＣ０７－５２３ＬＳ） | ＨＩＶ感染 | 薬物：経口カボテグラビル（ＣＡＢ）｜薬物：ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤（ＮＲＴＩ）｜薬物：長時間作用型筋肉内カボテグラビル（ＣＡＢ　ＬＡ）｜生物学的：ＶＲＣ０７－５２３ＬＳ｜薬物：標準治療（ＳＯＣ）経口ＡＲＴ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03739996 |
| NCT03705169 | ＳＡＲ４４１２３６の薬物動態 | ＨＩＶ－１感染 | 生物学的：ＳＡＲ４４１２３６｜生物学的：プラセボ｜薬物：抗レトロウイルス治療 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03705169 |
| NCT03635788 | ＬＡＴＩＴＵＤＥ試験：日常生活における治療成功を改善するための長時間作用型療法 | ＨＩＶ感染 | 薬物：標準治療（ＳＯＣ）経口ＡＲＴ｜薬物：経口ＲＰＶ｜薬物：経口ＣＡＢ｜薬物：ＲＰＶ－ＬＡ負荷用量｜薬物：ＲＰＶ－ＬＡ維持用量｜薬物：ＣＡＢ－ＬＡ負荷用量｜薬物：ＣＡＢ－ＬＡ維持用量 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03635788 |
| NCT03560258 | 抗レトロウイルス療法に対するウイルス抑制を有するＨＩＶに感染した人々における治療的ワクチン接種としてのＨＩＶ－１－Ｇａｇ保存エレメントＤＮＡワクチン | ＨＩＶ感染 | 生物学的：ｐ２４ＣＥ１／２　ｐＤＮＡワクチン｜生物学的：今度ｇ５５：ｒｅｇ　ｐＤＮＡワクチンと混合されたｐ２４ＣＥ１／２　ｐＤＮＡワクチン｜生物学的：全長ｐ５５　ｇａｇ　ｐＤＮＡワクチン｜生物学的：プラセボ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03560258 |
| NCT03006676 | プログラム細胞死タンパク質１（ＰＤ１）遮断後に進行する進行性又は切除不能黒色腫を有する患者における、最終的なＯＮＣＯＳ－１０２、ＧＭＣＳＦを発現する操作された腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、及びペンブロリズマブのパイロット試験 | ＰＤ１遮断後に進行する進行性又は切除不能黒色腫 | 生物学的：ＯＮＣＯＳ－１０２｜薬物：シクロホスファミド｜薬物：ペンブロリズマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006676 |

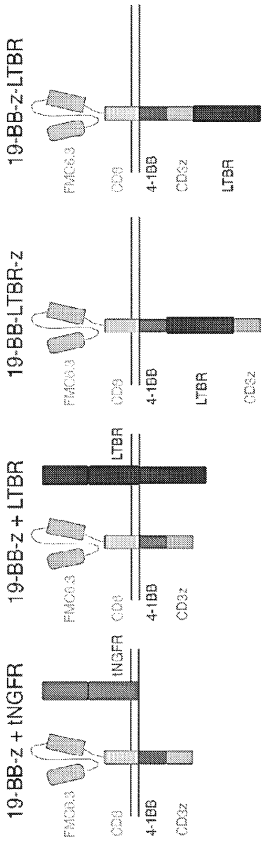
【図２０－５６】

| NCT番号 | タイトル | 条件 | 介入 | URL |
|---|---|---|---|---|
| NCT04375527 | 局所進行性切除不能又は転移性ＢＲＡＦ　Ｖ６００野生型黒色腫の治療のためのビニメチニブ及びニボルマブ | 皮膚黒色腫ＡＪＣＣ　ｖ８｜臨床ステージＩＶ皮膚黒色腫ＡＪＣＣ　ｖ８｜局所進行性皮膚黒色腫｜転移性皮膚黒色腫｜術理ステージＩＩＩ皮膚黒色腫ＡＪＣＣ　ｖ８｜術理ステージＩＩＩＡ皮膚黒色腫ＡＪＣＣ　ｖ８｜術理ステージＩＩＩＢ皮膚黒色腫ＡＪＣＣ　ｖ８｜術理ステージＩＩＩＣ皮膚黒色腫ＡＪＣＣ　ｖ８｜術理 | 薬物：ビニメチニブ｜生物学的：ニボルマブ｜その他：質問票管理 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04375527 |
| NCT03123055 | 局所進行性又は転移性尿路上皮癌腺がんの治療におけるペンブロリズマブと組み合わされたＢ－７０１の試験 | 局所進行性又は転移性尿路上皮癌腺がん｜膀胱疾患｜泌尿器疾患 | 薬物：Ｂ－７０１｜薬物：ペンブロリズマブ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123055 |
| NCT02344290 | ＨＩＶに感染した成人における心血管疾患のリスクを低減するためのピタバスタチンの使用を評価すること | ＨＩＶ感染症｜心血管疾患 | 薬物：ピタバスタチン｜薬物：プラセボ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02344290 |
| NCT01949116 | ＡＲＶ投薬中のＨＩＶ感染成人における炎症を低減するための低用量メトトレキサートの安全性及び有効性 | ＨＩＶ感染 | 薬物：ＬＤＭＴＸ｜薬物：プラセボ｜栄養補助食品：葉酸 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949116 |
| NCT01256616 | ＨＩＶ－１に感染した成人におけるインターロイキン－１２（ＩＬ－１２）ありまたはなしでの経皮用ＨＩＶ－１ワクチンの忍容性及び免疫応答 | ＨＩＶ感染 | 生物学的：Ｐｒｅｆｅｃｔｕｓ　ＨＩＶ　ＭＡＧ　ｐＤＮＡワクチン｜生物学的：ＩＬ－１２｜その他：プラセボ | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01256616 |
| NCT01482757 | ＨＩＶ及びＨＣＶ感染を有する成人におけるＣ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）感染を治療することにおけるボセプレビル、ペグ化インターフェロンアルファ２ｂ、及びリバビリンの有効性を評価 | ＨＩＶ感染症｜Ｃ型肝炎 | 薬物：ペグ化インターフェロンアルファ２ｂ（ＰＥＧ－ＩＦＮ）｜薬物：リバビリン（ＲＢＶ）｜薬物：ボセプレビル（ＢＧＣ） | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01482757 |
| NCT00660972 | ラルテグラビル（ＲＡＬ）及びエムトリシタビン／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（ＴＤＦ）での治療を開始するＨＩＶに感染した参加者におけるウイルス量抑制の試験 | ＨＩＶ感染 | 薬物：ラルテグラビル｜薬物：エムトリシタビン／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00660972 |
| NCT00537394 | 治療経験のある、ＨＩＶに感染した人々のための治療を最適化すること | ＨＩＶ感染 | 薬物：エンフビルチド｜薬物：ラルテグラビル｜薬物：ダルナビル｜薬物：ラミブジン｜薬物：マラビロク | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537394 |
| NCT04212416 | ステロイド依存性慢性移植片対宿主病を有する患者を治療することにおけるレフルノミド | 慢性移植片対宿主病｜ステロイド難治性移植片対宿主病 | 薬物：レフルノミド | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04212416 |

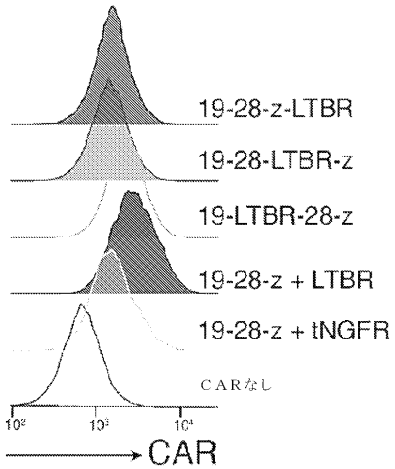
【図２１Ａ】



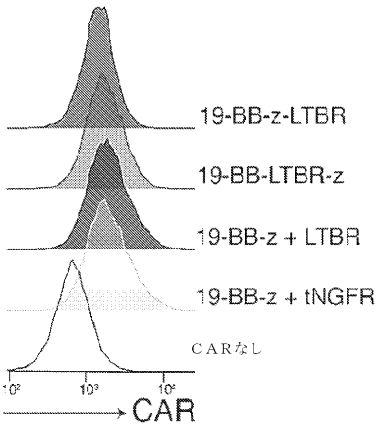

【図２１Ｂ】



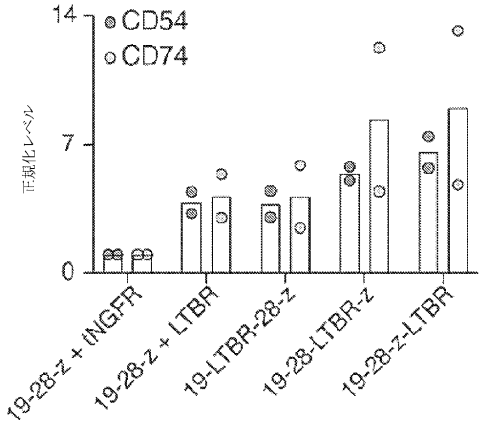

【図２１Ｃ】



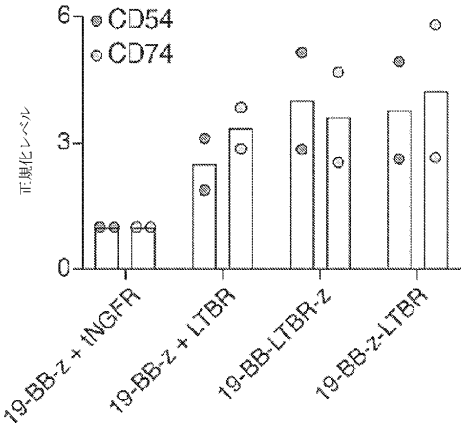

【図２１Ｄ】



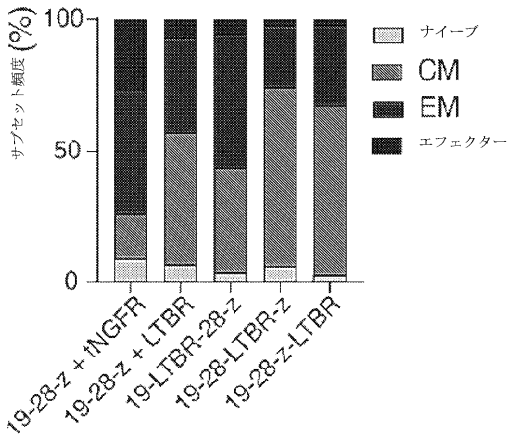
【図２１Ｅ】



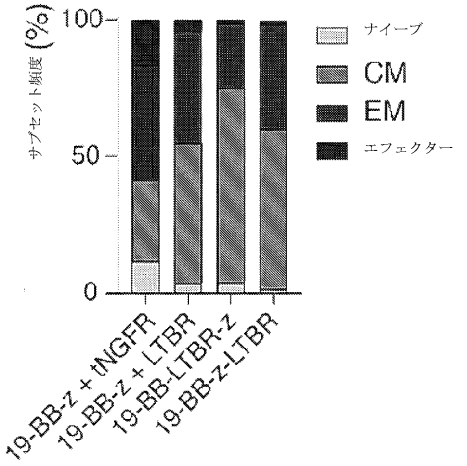

【図２１Ｆ】



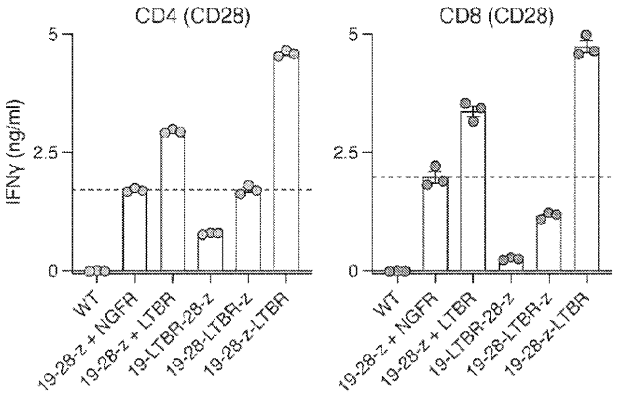

【図２１Ｇ】



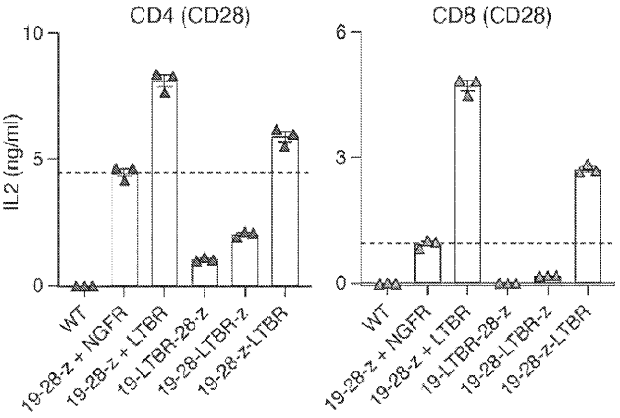

【図２１Ｈ】



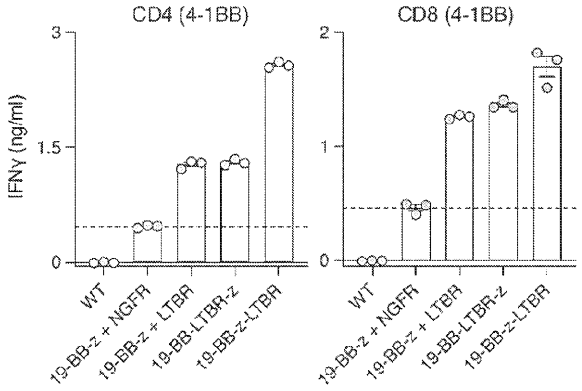
【図２１Ｉ】



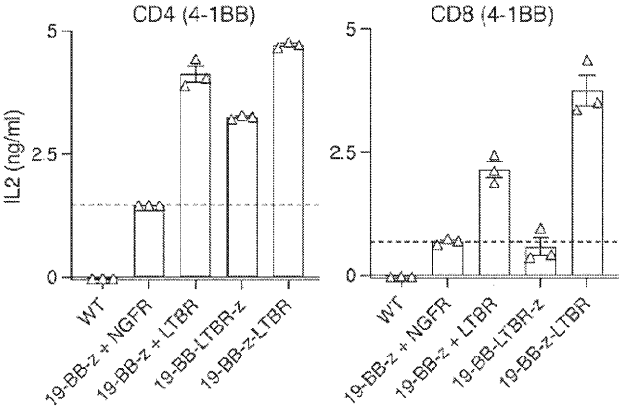

【図２１Ｊ】



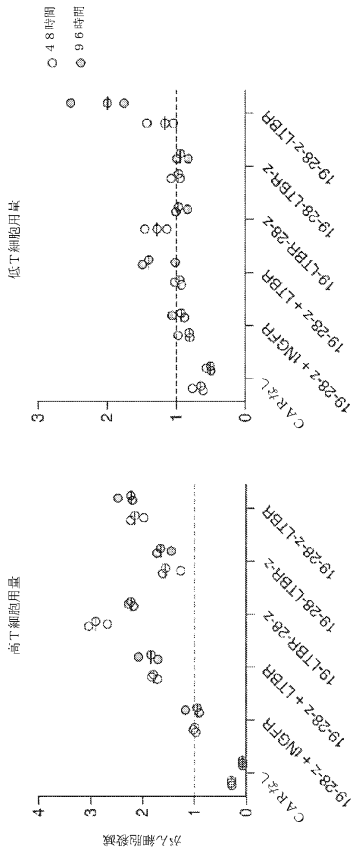

【図２１Ｋ】



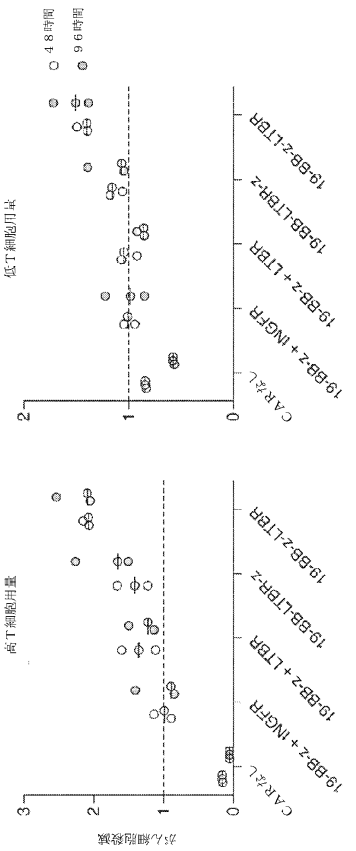

【図２１Ｌ】



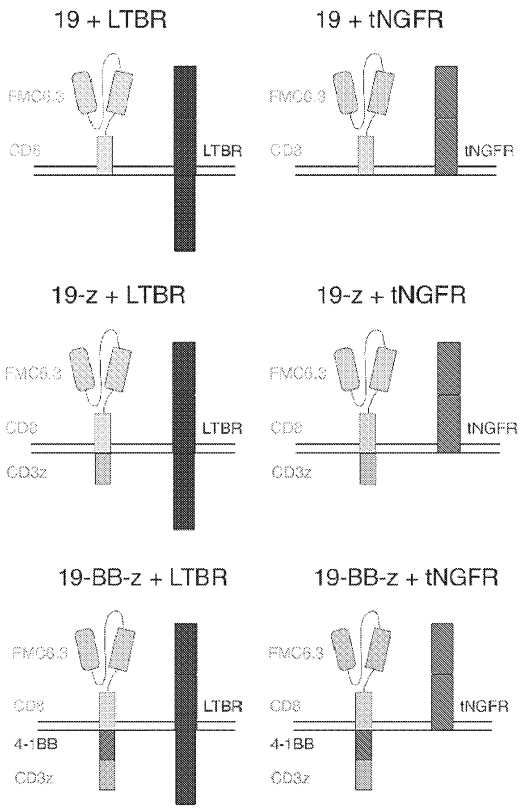
【図２１Ｍ】



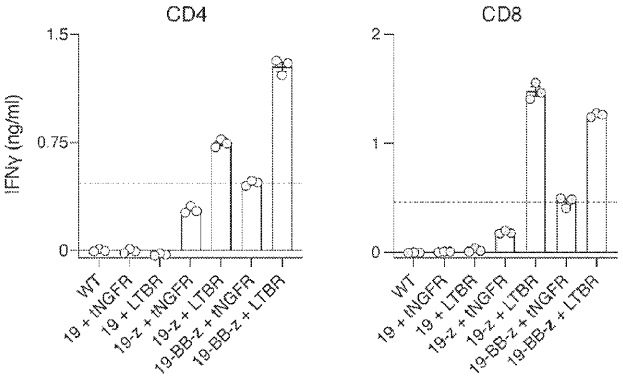

【図２１Ｎ】



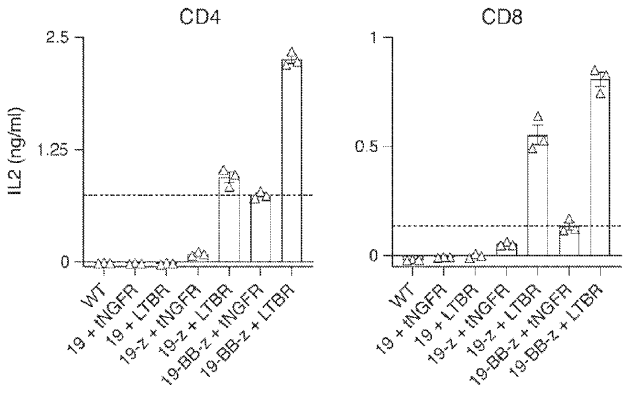

【図２２Ａ】



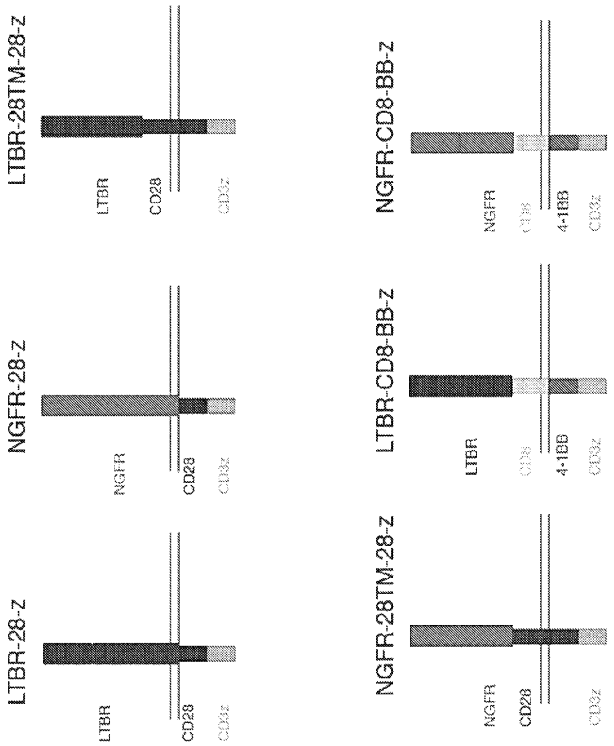

【図２２Ｂ】



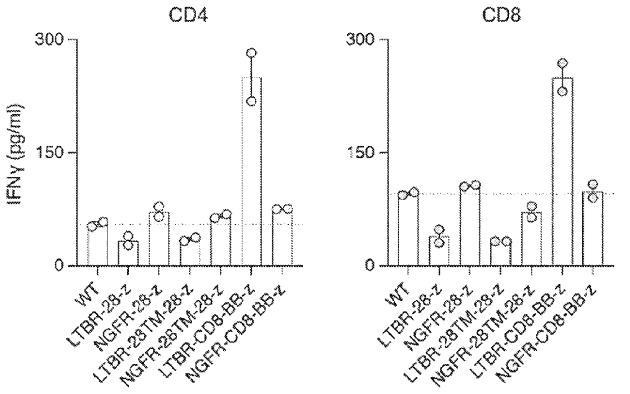
【図２２Ｃ】



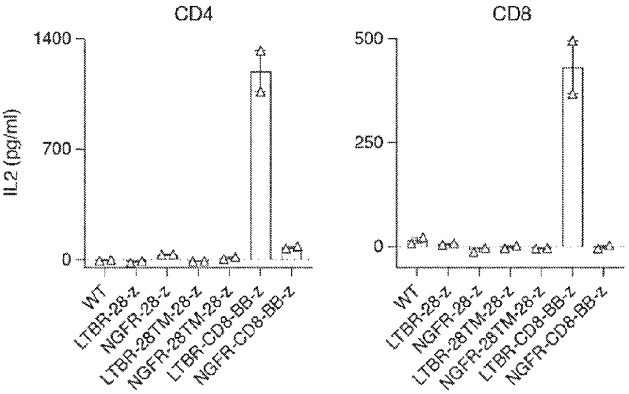

【図２３Ａ】



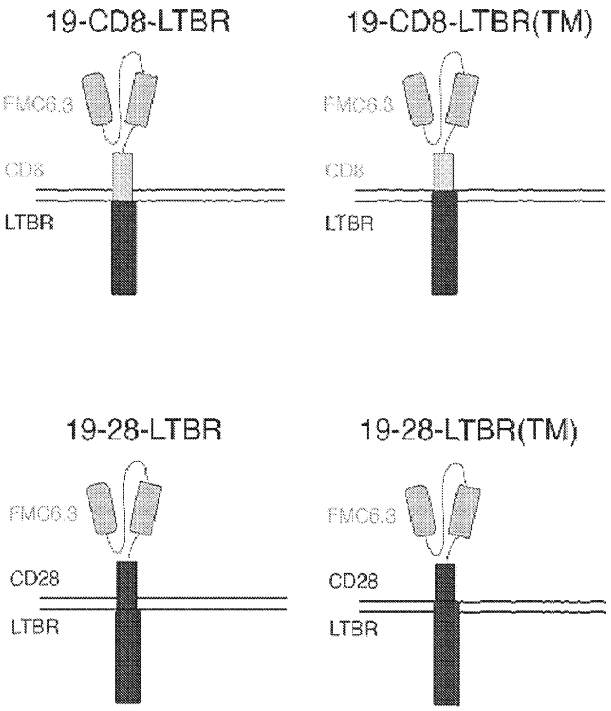

【図２３Ｂ】



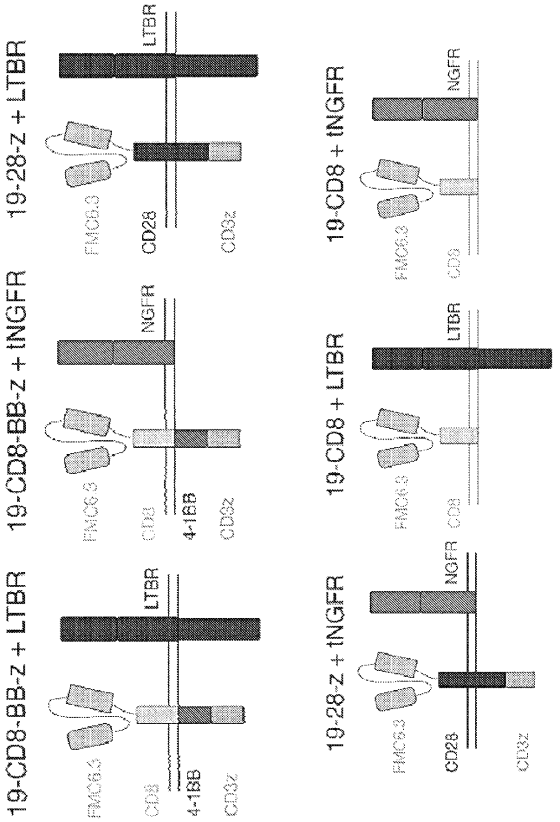

【図２３Ｃ】



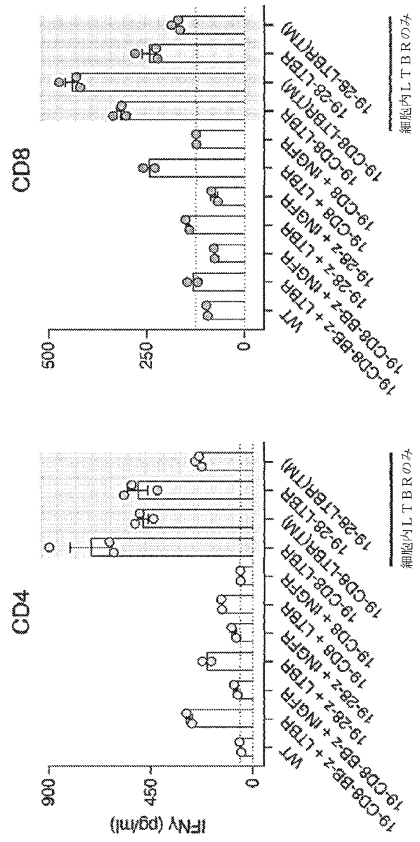
【図２４Ａ】



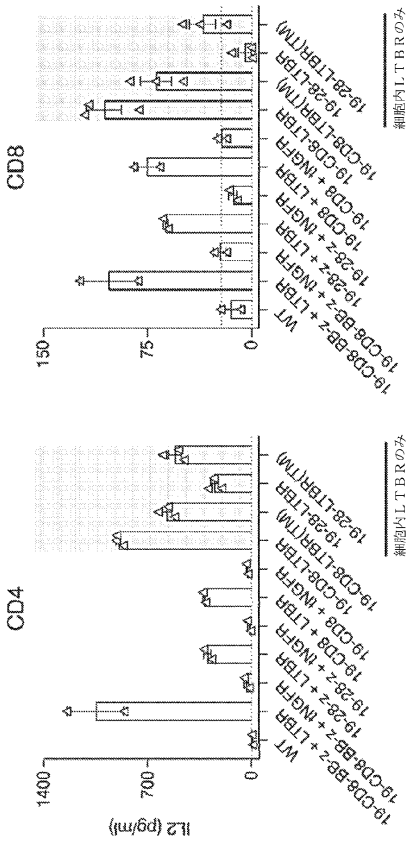

【図２４Ｂ】



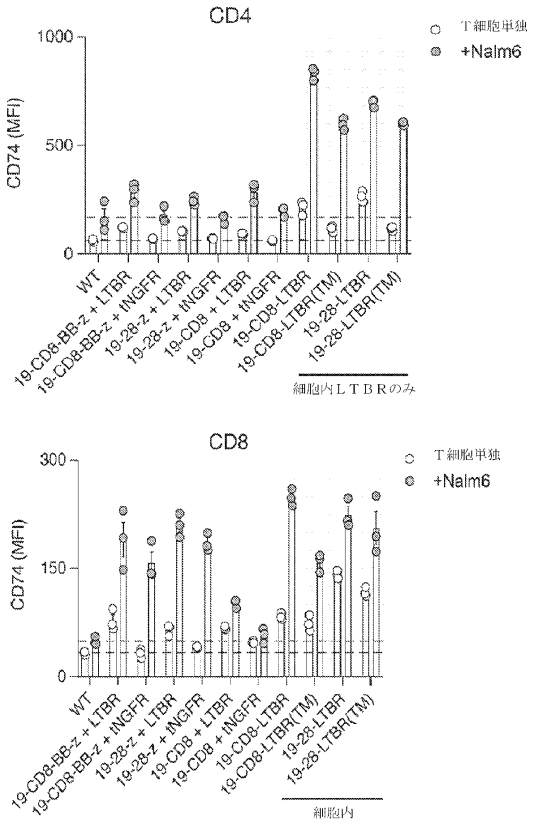

【図２４Ｃ】



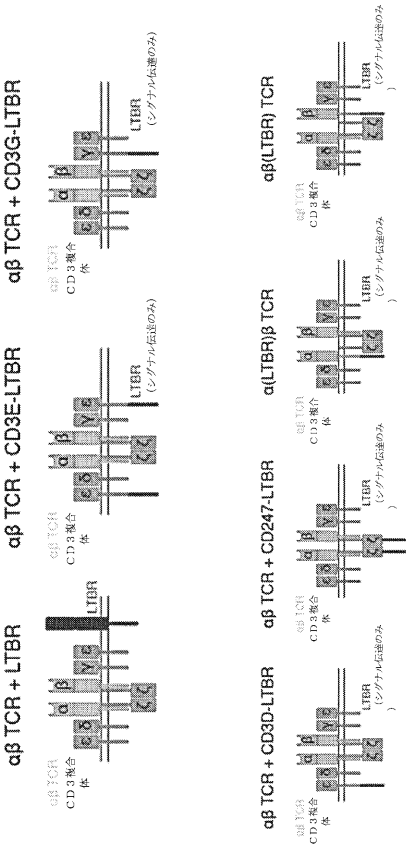

【図２４Ｄ】



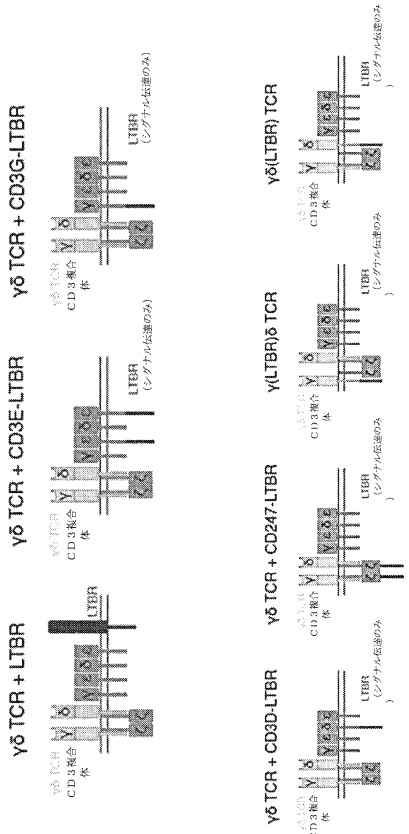
【図２４Ｅ】



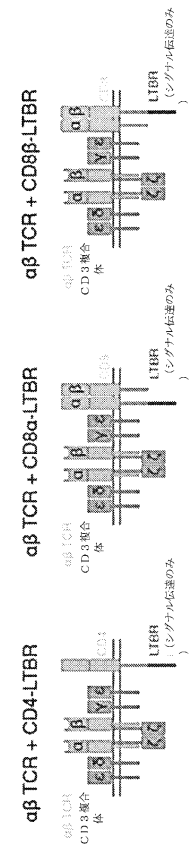

【図２５Ａ】



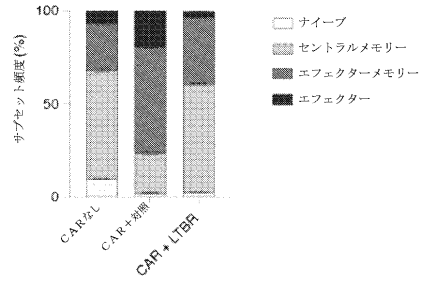

【図２５Ｂ】



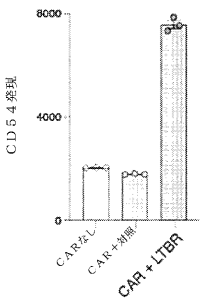

【図２５Ｃ】



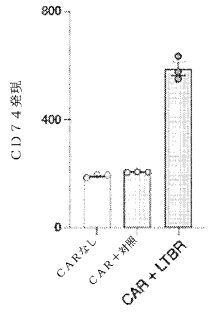
【図２６Ａ】



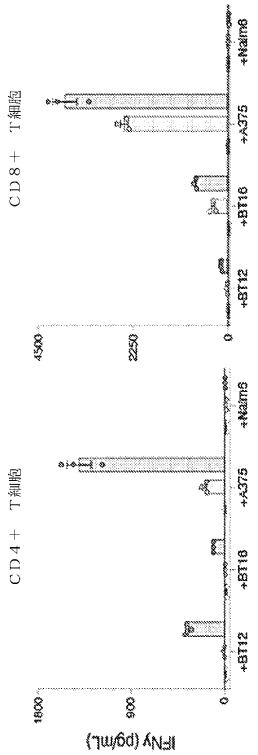

【図２６Ｂ】



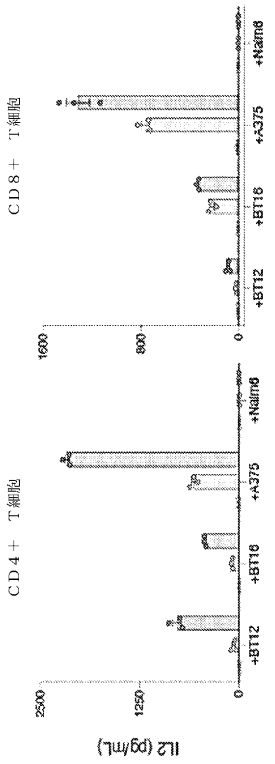

【図２６Ｃ】



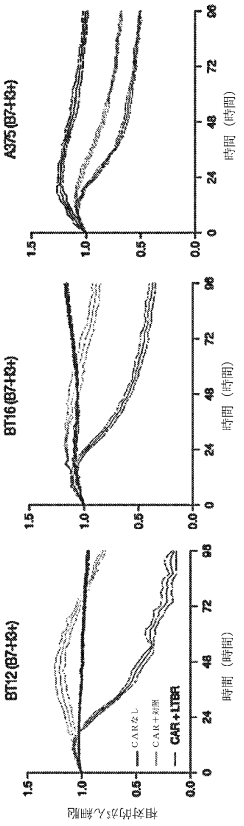

【図２６Ｄ】



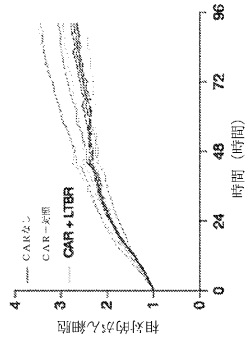
【図２６Ｅ】



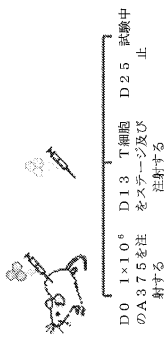

【図２６Ｆ】



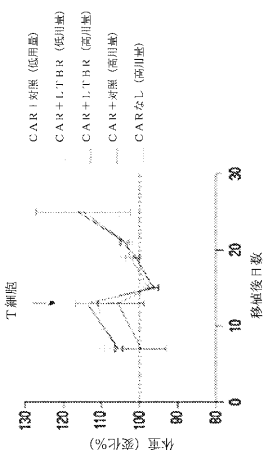

【図２６Ｇ】



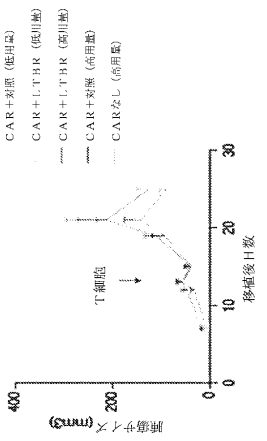

【図２６Ｈ】



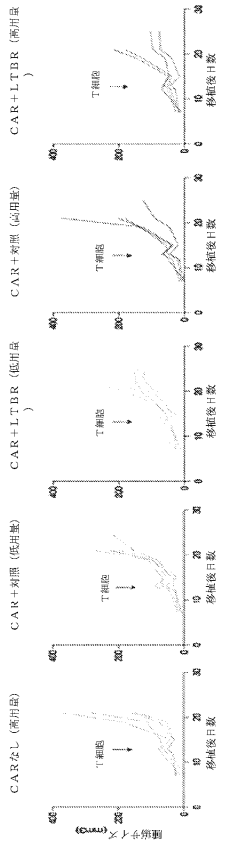
【図２６Ｉ】



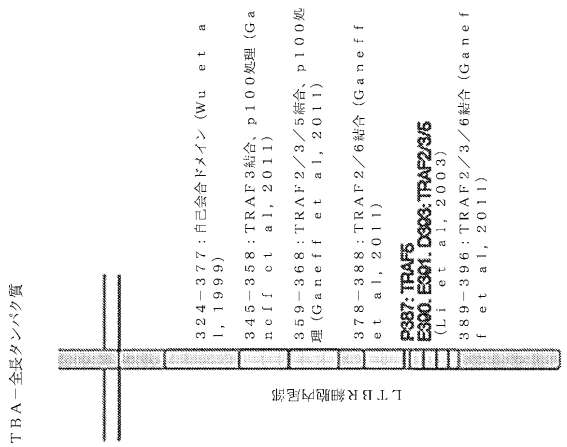

【図２６Ｊ】



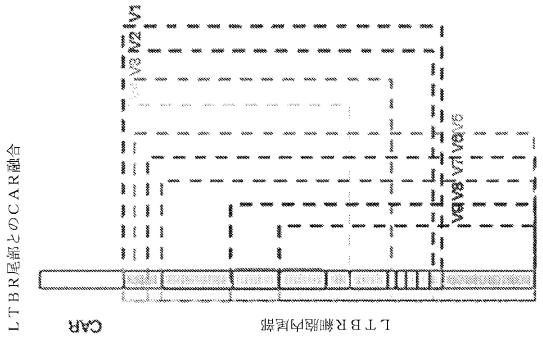

【図２６Ｋ】



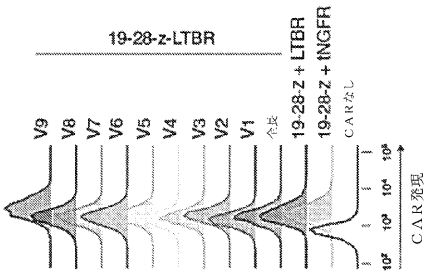

【図２７Ａ】



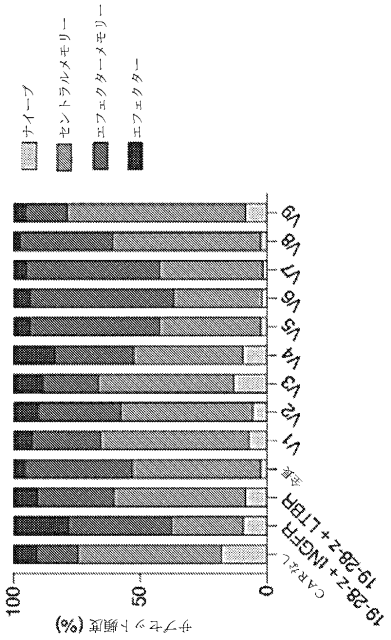
【図２７Ｂ】



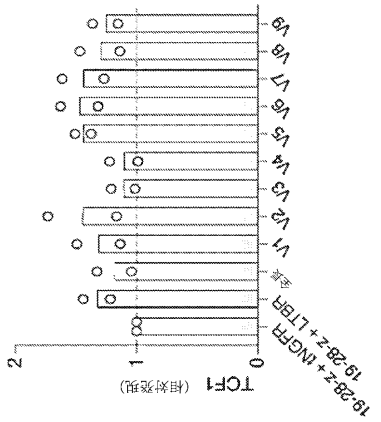

【図２７Ｃ】



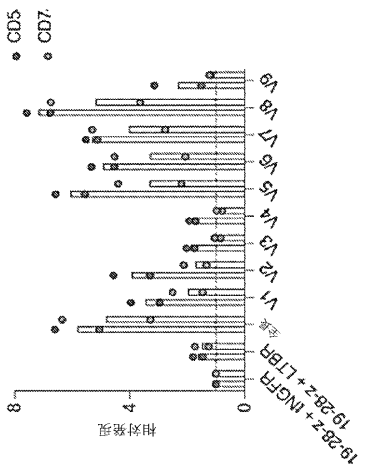

【図２７Ｄ】



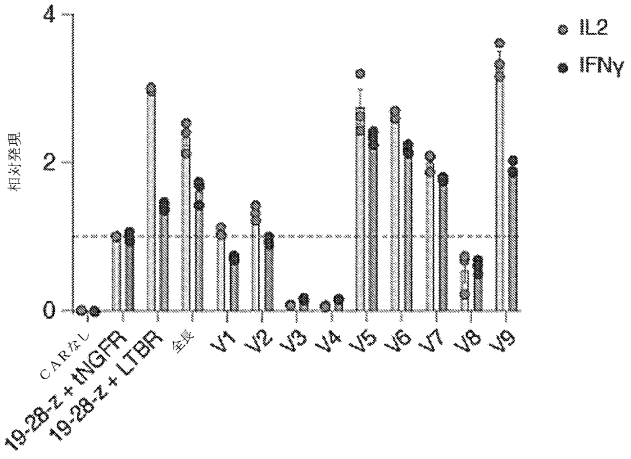

【図２７Ｅ】



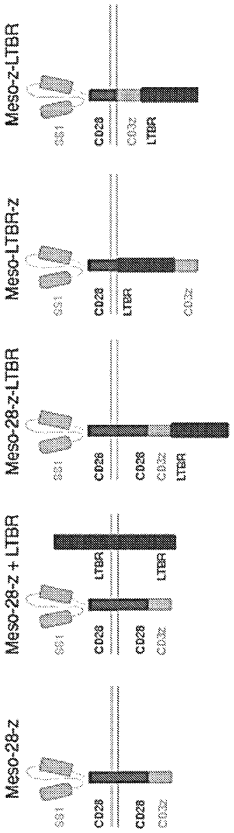
【図２７Ｆ】



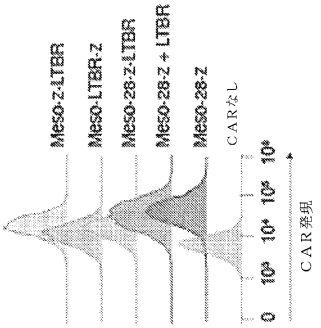

【図２７Ｇ】



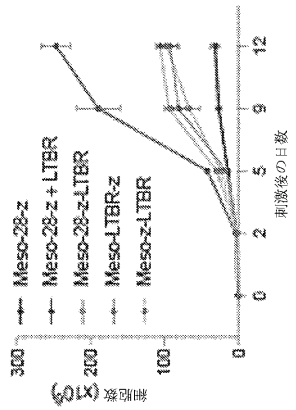

【図２８Ａ】



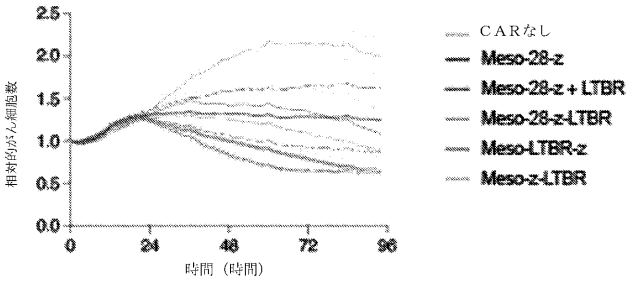

【図２８Ｂ】



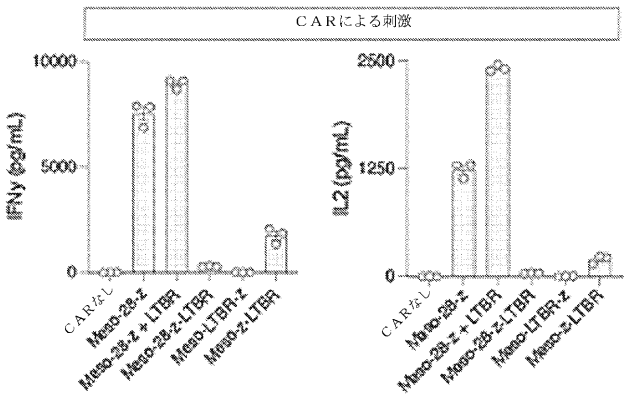
【図２８Ｃ】



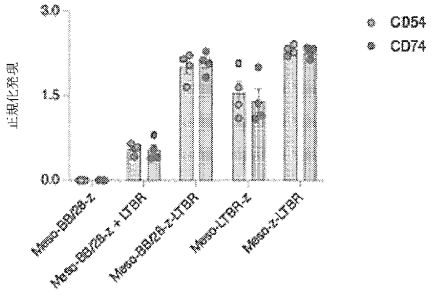

【図２８Ｄ】



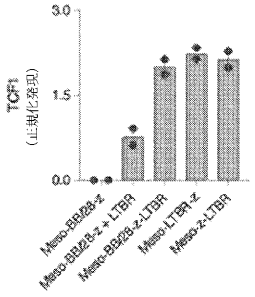

【図２８Ｅ】



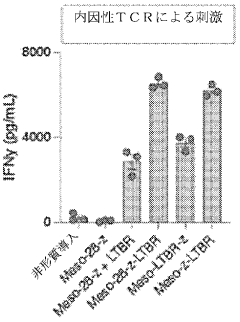

【図２８Ｆ】



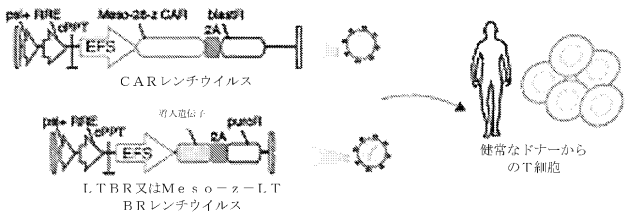

【図２８Ｇ】



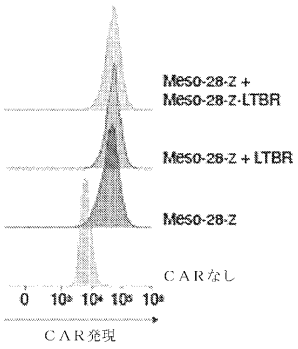

【図２８Ｈ】



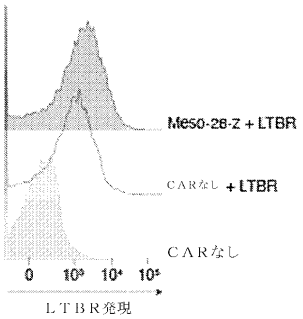
【図２８Ｉ】



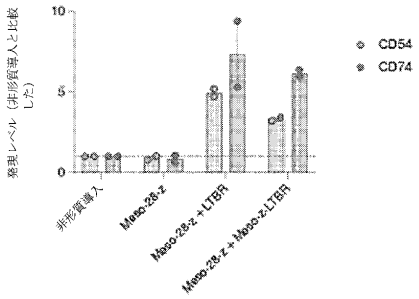

【図２８Ｊ】



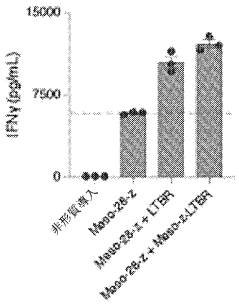

【図２８Ｋ】



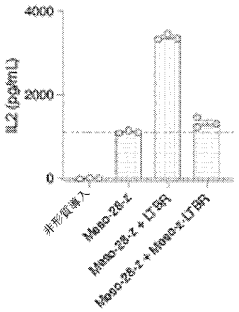

【図２８Ｌ】



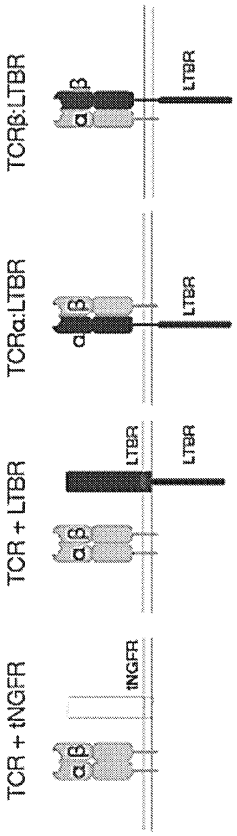

【図２８Ｍ】



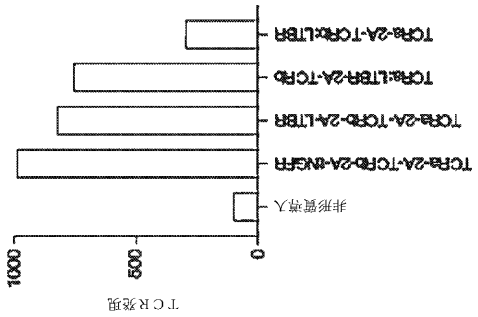

【図２８Ｎ】



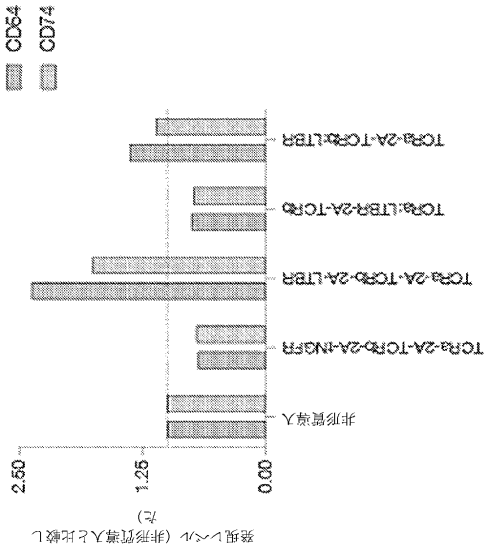
【図２９Ａ】



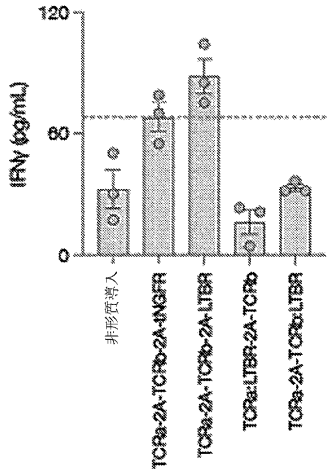

【図２９Ｂ】



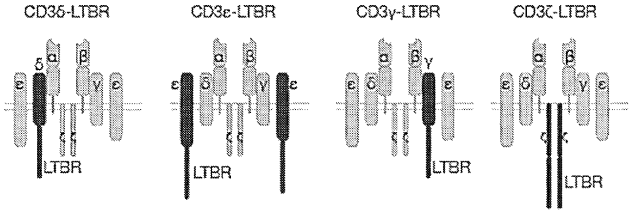

【図２９Ｃ】



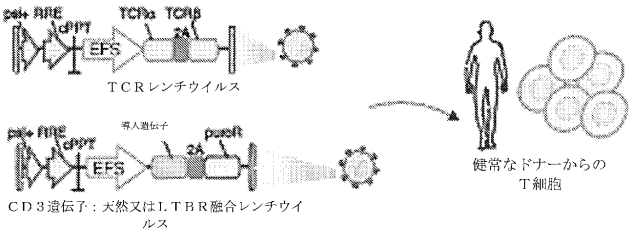

【図２９Ｄ】



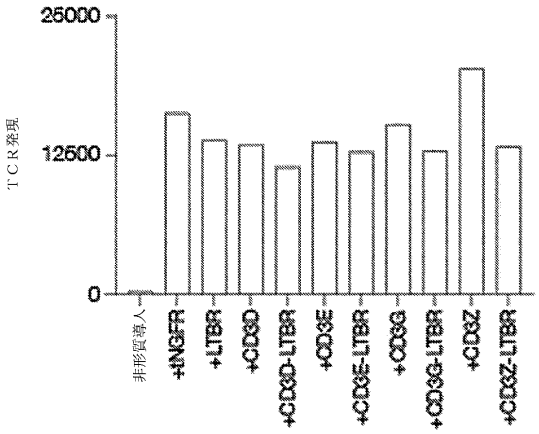
【図２９Ｅ】



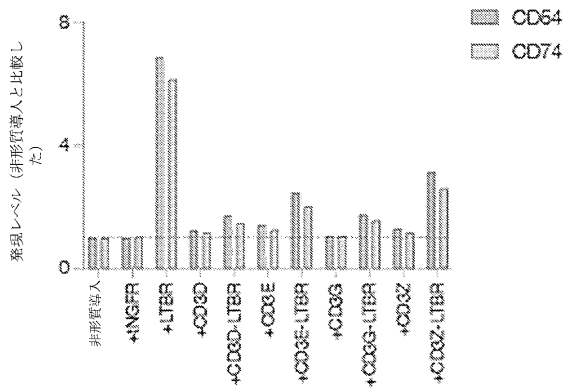

【図２９Ｆ】



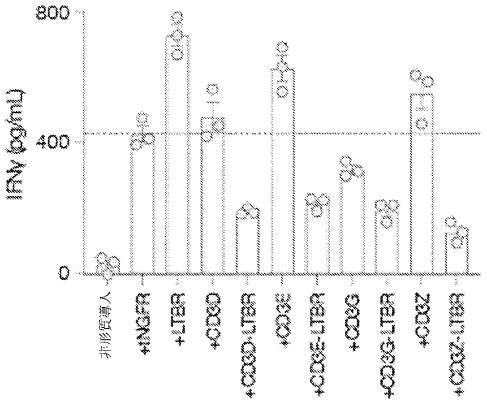

【図２９Ｇ】



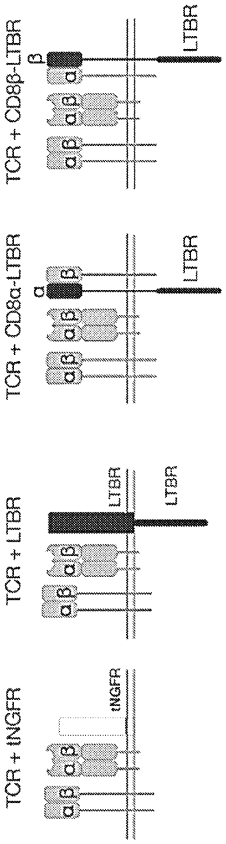

【図２９Ｈ】



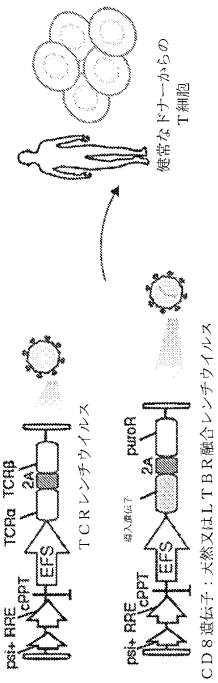
【図２９Ｉ】



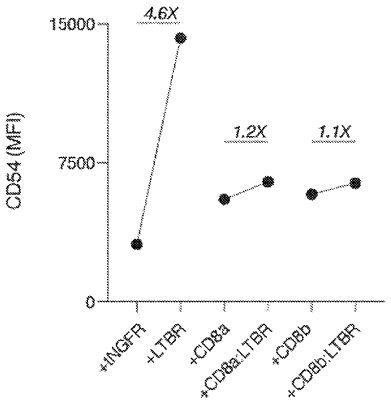

【図３０Ａ】



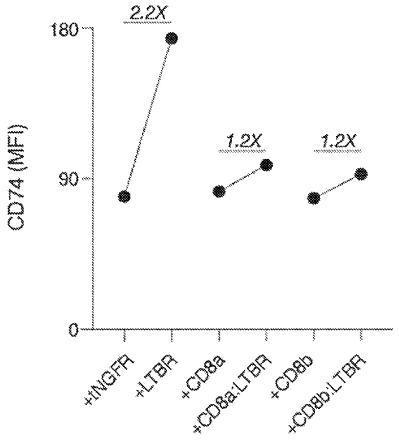

【図３０Ｂ】



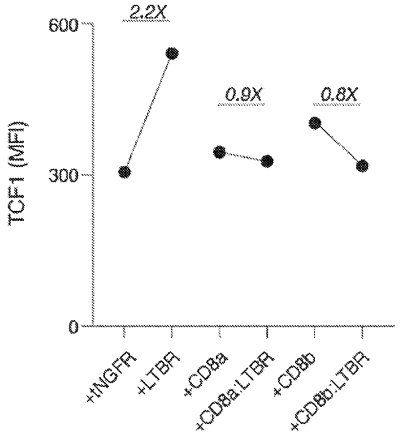

【図３０Ｃ】



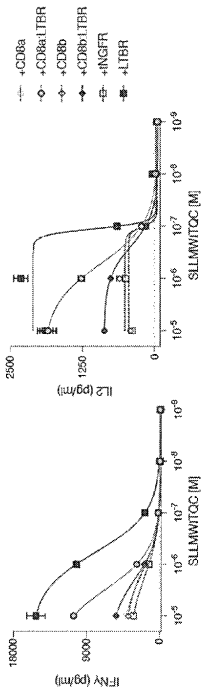
【図３０Ｄ】




【図３０Ｅ】



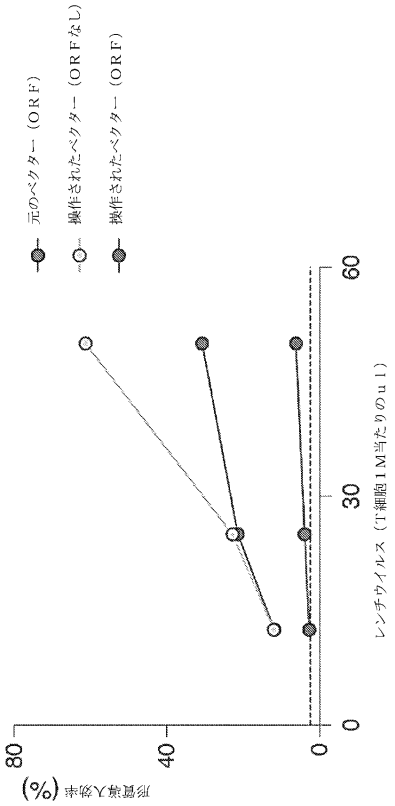

【図３０Ｆ】




【図３０Ｇ】

| $IC_{50}$ [M] | IL2 | IFNγ |
|---|---|---|
| +CD8a | 1x10$^{-7}$ | 2x10$^{-9}$ |
| +CD8a:LTBR | 5x10$^{-7}$ | 3x10$^{-8}$ |
| +CD8b | 1x10$^{-7}$ | 1x10$^{-8}$ |
| +CD8b:LTBR | 2x10$^{-7}$ | 2x10$^{-8}$ |
| +tNGFR | 1x10$^{-7}$ | 2x10$^{-8}$ |
| +LTBR | 1x10$^{-7}$ | 6x10$^{-7}$ |

【図３１】




【配列表】

2025509769000001.xml

【国際調査報告】

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/US 23/64452

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. A61K 35/17, C12N 5/078, C12N 5/10 (2023.01)
ADD. C12N 15/90, C12N 15/85, G01N 33/68, G01N 33/577 (2023.01)

CPC - INV. C12N 5/0636, A61K 39/0011, C07K 14/7051, C07K 14/70578
ADD. G01N 33/505, C12N 15/907, C12N 2510/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X<br>---<br>Y | US 2018/0305452 A1 (MILTENYI BIOTEC TECHNOLOGY INC.) 25 October 2018 (25.10.2018) abstract, para [0065], [0068], [0079], [0117], [0118], [0135], [0219], FIG. 1, FIG. 4, Table 1 | 1, 12<br>---<br>2-4, 13-15 |
| Y | WO 2021/051195 A1 (MCMASTER UNIVERSITY) 25 March 2021 (25.03.2021) Claim 1, para [0006], [00120], [00155] | 2-4, 13-15 |
| Y | GANEFF et al. "Induction of the Alternative NF-kB Pathway by Lymphotoxin alpha-beta (LT-alpha-beta ) Relies on Internalization of LT-beta Receptor" MOLECULAR AND CELLULAR BIOLOGY, Nov. 2011, Vol. 31, No. 21, pp. 4319-4334; pg 4321, col 2, para 2, FIG. 1 | 3-4, 14-15 |

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

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

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 25 July 2023 | AUG 31 2023 |
| Name and mailing address of the ISA/US<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450<br>Facsimile No. 571-273-8300 | Authorized officer<br>Kari Rodriquez<br>Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300 |

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

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/US 23/64452

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

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

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

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

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

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

3. Additional comments:

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/US 23/64452

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

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

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

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

3. ☒ Claims Nos.: 5-11, 16-24, 29-32, 37-62, 72-76, 83-87, 92-108, 118-121, 126-130
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
- see extra sheet for Box No. III Observations where unity of invention is lacking -

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

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

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

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-4, 12-15

**Remark on Protest**

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

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

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/64452

Continuation of:
Box No. III. Observations where unity of invention is lacking

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

Group I: claims 1-4, 12-15, drawn to a lymphocyte genetically modified to express a chimeric antigen receptor (CAR).

Group II: claims 25-28, 63-71, 110-117, drawn to a fusion protein comprising an LTBR domain and at least one domain from a second protein, that is not LTBR.

Group III: claims 33-36, 88-91, 109, drawn to a nucleic acid molecule comprising a sequence that encodes a CAR.

Group IV: claims 77-82, 122-125, drawn to a lymphocyte genetically modified to express a T cell receptor (TCR).

Group V: claims 131-132, drawn to an engineered lentiviral vector.

The inventions listed as Groups I through V do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features

Group I includes the special technical feature of a lymphocyte genetically modified to express a CAR, not required by Groups II-V.

Group II includes the special technical feature of a fusion protein, not required by Groups I and III-V.

Group III includes the special technical feature of a nucleic acid molecule, not required by Groups I-II and IV-V.

Group IV includes the special technical feature of a lymphocyte genetically modified to express a TCR, not required by Groups I-III and V.

Group V includes the special technical feature of an engineered lentiviral vector, not required by Groups I-IV.

Common Technical Features

The inventions of Groups I-IV share the technical feature of an LTBR domain.
The inventions of Groups I, II and III share the technical feature of a CAR.
The inventions of Groups I and IV share the technical feature of a genetically modified lymphocyte.
The inventions of Groups III and V share the technical feature of a nucleic acid molecule.

However, these shared technical features do not represent a contribution over prior art in view of US 2018/0305452 A1 to Miltenyi Biotec Technology Inc. (hereinafter "Miltenyi").

Miltenyi teaches a lymphocyte genetically modified to express a chimeric antigen receptor (CAR) (abstract, Chimeric antigen receptors containing tumor necrosis factor receptor superfamily member transmembrane domains are disclosed.; para [0219], the host cell may be a peripheral blood lymphocyte (PBL) or a peripheral blood mononuclear cell (PBMC). The host cell may be a T cell.), wherein the CAR comprises:
a) an antigen binding domain;
b) a transmembrane domain; and
c) a signaling domain (para [0065], FIG. 1 depicts a schematic of a chimeric antigen receptor (CAR). The CAR contains an antigen binding domain, a linkage domain, a transmembrane domain and an intracellular signaling domain.).
wherein at least one domain comprises an LTBR domain (para [0068], FIG. 4 depicts a schematic of the general domain structure of CARs with novel transmembrane sequences. Depicted is a series of unique CARs utilizing an anti-CD19 antibody FMC63 (binding domain A). Binding domains were linked to CD8 linkers and CD8 transmembrane domains, CAR format (A), CD4 (B), TNFRSF19 (C) transmembrane domains, or to a TNFRSF19 linker and transmembrane domain (D).; [0079], chimeric antigen receptors (CARs) having tumor necrosis factor receptor superfamily (TNFRSF) member transmembrane domains and/or a modified linkage domain for linking the transmembrane domain to the extracellular antigen binding domain.; [0117], While the disclosure has been illustrated with TNFRSF16 and TNFRSF19 as exemplary transmembrane domains, other members within the tumor necrosis factor receptor superfamily may be used to derive the TNFRSF transmembrane domains and/or linker or spacer domains for use in the CARs described herein. Table 1 infra depicts the members within the tumor necrosis factor receptor superfamily.; [0118] Table 1.....LTBR (lymphotoxin beta receptor (TNFR superfamily, member 3)).

---continued on next sheet---

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/US 23/64452

Continuation of:
Box No. III. Observations where unity of invention is lacking

Miltenyi teaches a nucleic acid molecule comprising a sequence that encodes a chimeric antigen receptor (CAR) (Claim 1, An isolated nucleic acid molecule encoding a chimeric antigen receptor (CAR) comprising at least one extracellular antigen binding domain, at least one transmembrane tumor necrosis factor receptor superfamily (TNFRSF) domain, and at least one intracellular signaling domain.).

Miltenyi teaches a fusion protein (para [0087], A chimeric antigen receptor (CAR) is an artificially constructed hybrid protein or polypeptide containing the antigen binding domains of an antibody (e.g., single chain variable fragment (scFv)) linked to T-cell signaling domains via the novel tumor necrosis factor receptor superfamily (TNFRSF) member transmembrane domain.) comprising:
a. an antigen binding domain;
b. LTBR;
c. and at least one domain from a second protein that is not LTBR (para [0068], FIG. 4 depicts a schematic of the general domain structure of CARs with novel transmembrane sequences. Depicted is a series of unique CARs utilizing an anti-CD19 antibody FMC63 (binding domain A). Binding domains were linked to CD8 linkers and CD8 transmembrane domains, CAR format (A), CD4 (B), TNFRSF19 (C) transmembrane domains, or to a TNFRSF19 linker and transmembrane domain (D).; [0117], While the disclosure has been illustrated with TNFRSF16 and TNFRSF19 as exemplary transmembrane domains, other members within the tumor necrosis factor receptor superfamily may be used to derive the TNFRSF transmembrane domains and/or linker or spacer domains for use in the CARs described herein. Table 1 infra depicts the members within the tumor necrosis factor receptor superfamily.; [0118] Table 1.....LTBR (lymphotoxin beta receptor (TNFR superfamily, member 3)).

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

Groups I through V therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

Item 4 (continued):
Claims 5-11, 16-24, 29-32, 37-62, 72-76, 83-87, 92-108, 118-121, 126-130 are improper multiple dependent claims because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Note, Claim 109 is reconstrued as though depending from "The nucleic acid molecule according to claim 88", since the current claim 109, as written "The nucleic acid molecule according to XX", does not disclose specific claim dependency.

フロントページの続き

| (51)国際特許分類 | | FI | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| *Ｃ１２Ｎ* | *15/63 (2006.01)* | Ｃ１２Ｎ | 15/63 | Ｚ | |
| *Ｃ０７Ｋ* | *19/00 (2006.01)* | Ｃ０７Ｋ | 19/00 | | |
| *Ｃ０７Ｋ* | *14/705(2006.01)* | Ｃ０７Ｋ | 14/705 | | |
| *Ｃ０７Ｋ* | *14/73 (2006.01)* | Ｃ０７Ｋ | 14/73 | | |
| *Ｃ１２Ｎ* | *15/867(2006.01)* | Ｃ１２Ｎ | 15/867 | Ｚ | |
| *Ａ６１Ｋ* | *35/17 (2025.01)* | Ａ６１Ｋ | 35/17 | | |
| *Ａ６１Ｐ* | *35/00 (2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 35/00 | | |
| *Ａ６１Ｐ* | *35/02 (2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 35/02 | | |
| *Ａ６１Ｐ* | *31/12 (2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 31/12 | | |
| *Ａ６１Ｐ* | *31/18 (2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 31/18 | | |
| *Ａ６１Ｐ* | *37/02 (2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 37/02 | | |
| *Ａ６１Ｐ* | *43/00 (2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 43/00 | １０５ | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/7088(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/7088 | | |
| *Ａ６１Ｋ* | *48/00 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 48/00 | | |
| *Ａ６１Ｋ* | *38/02 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 38/02 | | |

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,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,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,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

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＮＯＮＩＤＥＴ

２．ＴＷＥＥＮ

ル・ワシントンスクエアビレッジ４

(72)発明者　レグート，マテウス

アメリカ合衆国ニュージャージー州０７３０２ジャージーシティ・アパートメント４０２・ニューアークアベニュー２４５

Ｆターム（参考）　4B065　AA90X AA90Y AB01 AC14 BA02 CA44 CA46

4C084　AA02 AA13 CA53 NA14 ZB26 ZB27 ZB33 ZC01

4C086　AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZB27 ZB33 ZC01 ZC75

4C087　AA01 AA02 BB43 BB65 NA14 ZB26 ZB27 ZB33 ZC01

4H045　AA10 AA30 BA09 BA41 CA40 DA50 DA76 EA20 EA50 FA74