

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7700039号
(P7700039)

(45)発行日 令和7年6月30日(2025.6.30)

(24)登録日 令和7年6月20日(2025.6.20)

(51)国際特許分類		F I	
C 1 2 N	15/62 (2006.01)	C 1 2 N	15/62 Z
C 1 2 N	5/0783(2010.01)	C 1 2 N	5/0783 Z N A
C 1 2 N	5/10 (2006.01)	C 1 2 N	5/10
C 1 2 N	15/13 (2006.01)	C 1 2 N	15/13
C 1 2 N	15/12 (2006.01)	C 1 2 N	15/12
請求項の数 22 (全309頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号 特願2021-539095(P2021-539095)		(73)特許権者 521131317	
(86)(22)出願日 令和2年1月3日(2020.1.3)		マレンゴ・セラピューティクス、インコ	
(65)公表番号 特表2022-524692(P2022-524692 A)		ーポレーテッド	
(43)公表日 令和4年5月10日(2022.5.10)		アメリカ合衆国マサチューセッツ州02	
(86)国際出願番号 PCT/US2020/012162		139, ケンブリッジ, メモリアル・ド	
(87)国際公開番号 WO2020/142672		ライブ 840, フォース・フロア	
(87)国際公開日 令和2年7月9日(2020.7.9)		(74)代理人 100118902	
審査請求日 令和5年1月4日(2023.1.4)		弁理士 山本 修	
(31)優先権主張番号 62/788,497		(74)代理人 100106208	
(32)優先日 平成31年1月4日(2019.1.4)		弁理士 宮前 徹	
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)		(74)代理人 100196508	
(31)優先権主張番号 62/803,893		弁理士 松尾 淳一	
(32)優先日 平成31年2月11日(2019.2.11)		(74)代理人 100122644	
最終頁に続く		弁理士 寺地 拓己	
		(72)発明者 レーウ, アンドレアス	
		最終頁に続く	
(54)【発明の名称】 抗TCR抗体分子およびその使用			

(57)【特許請求の範囲】
【請求項1】

e x v i v oのT細胞集団において、T細胞受容体ベータ鎖可変（TCRβV）領域を含む、T細胞受容体（TCR）を発現するT細胞を拡大および活性化させる方法であって、

T細胞集団のT細胞によって発現されるTCRのTCRβV領域に結合する抗体ドメインまたは抗原結合ドメインを含む第1のドメインを含む第1の物質とT細胞集団のT細胞を接触させること、および抗CD28抗体の非存在下でT細胞を培養することを含み、

第1の物質に接触した時にT細胞集団のTCRβV領域を含むTCRを発現するT細胞が拡大および活性化し、

T細胞集団がe x v i v oのT細胞集団であり；
拡大および活性化したT細胞集団のT細胞が：

（i）抗CD3剤によりT細胞集団を拡大および活性化する方法により得られた拡大および活性化したT細胞集団と比較して、CD27、CD28、CD96、CD40LG、ICOS、TNFRSF9（4-1BB）、CD276、CSF2（GM-CSF）、CD80、CD86、CCL3、CCL4、CXCR3、CXCL9、CXCL10、またはそれらの組合せの主成分分析に基づいてより活性化されたシグナチャーを示す、または

（ii）抗CD3剤によりT細胞集団を拡大および活性化する方法により得られた拡大したT細胞集団と比較して、PD-1（PDCD1）、LAG3、Tim-3（HAVCR2）、CTLA4、BTLA、CD244（2B4）、CD160、CD39（ENT

P D 1)、T I G I T、またはそれらの組合せの主成分分析に基づいてより少ないシグナチャーを示し、および
拡大および活性化したT細胞集団のT細胞が細胞障害性である、
前記方法。

【請求項2】

T細胞集団を第1の物質の存在下で、少なくとも10分間、20分間、30分間、1時間、6時間、10時間、12時間、24時間、36時間、48時間、72時間、5日間、7日間、10日間、14日間、15日間または30日間培養することをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

T細胞集団のT細胞が、キメラ抗原受容体(CAR)または組み替えT細胞受容体を発現する、請求項1または2に記載の方法。

【請求項4】

第1のドメインが、TCRβV6サブファミリー、TCRβV12サブファミリー、TCRβV5サブファミリー、またはTCRβV20サブファミリーに属するTCRβVのTCRβV領域に結合する、請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項5】

第1のドメインが、TCRβV6-5のTCRβV領域、TCRβV20-1のTCRβV領域、またはTCRβV5-1のTCRβV領域に結合する、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項6】

TCRβVが、TCRβV2、TCRβV3、TCRβV4、TCRβV5、TCRβV6、TCRβV7、TCRβV8、TCRβV9、TCRβV10、TCRβV11、TCRβV12、TCRβV19、TCRβV20、TCRβV24、TCRβV25、TCRβV27、TCRβV28、TCRβV29、またはTCRβV30である、請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項7】

TCRβVが、TCRβV2、TCRβV4-1、TCRβV4-2、TCRβV5-1、TCRβV5-5、TCRβV5-6、TCRβV6、TCRβV6-5、TCRβV6-6、TCRβV6-9、TCRβV7-2、TCRβV7-3、TCRβV7-8、TCRβV7-9、TCRβV9、TCRβV10-1、TCRβV10-2、TCRβV10-3、TCRβV11-2、TCRβV12-3、TCRβV12-4、TCRβV12-5、TCRβV19、TCRβV20-1、TCRβV24-1、TCRβV25-1、またはTCRβV28である、請求項1～3および6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項8】

TCRβVが、TCRβV2、TCRβV3-1、TCRβV4-1、TCRβV4-2、TCRβV5-1、TCRβV5-4、TCRβV5-5、TCRβV5-6、TCRβV6-1、TCRβV6-5、TCRβV6-6、TCRβV7-3、TCRβV7-6、TCRβV7-8、TCRβV9、TCRβV11-2、TCRβV19、TCRβV20-1、TCRβV24-1、TCRβV27、TCRβV28、TCRβV29-1、またはTCRβV30である、請求項1～3および6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項9】

抗原結合ドメインが、一本鎖Fv(scFv)またはFabを含む、請求項1～8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項10】

T細胞集団を第2の物質と接触させる工程をさらに含み、第2の物質が、TCRβV領域に結合するドメインを含み、第1および第2の物質が、異なるTCRβVサブファミリーに属するTCRβV、または同じTCRβVサブファミリーの異なるメンバーであるTCRβV領域に結合する、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 1 1】

T細胞集団が、血液、末梢血単核細胞（P B M C）、骨髓、リンパ節組織、臍帯血、胸腺組織、感染部位からの組織、腹水、胸水、脾臓組織、またはヒト対象の腫瘍に由来する、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 2】

第 1 の物質が、T細胞集団のT細胞の表面に発現したタンパク質に結合する第 2 のドメインをさらに含む、請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 3】

第 2 のドメインが、T細胞受容体ベータ鎖可変（T C R β V）領域に結合する、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

第 2 のドメインおよび第 1 のドメインが、異なるサブファミリーに属する T C R β V、または同じ T C R β V サブファミリーの異なるメンバーに結合する、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

第 2 のドメインが、C D 1 9、4 - 1 B B、または抗体分子に結合する、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 6】

第 2 のドメインが抗体分子に結合し、

- (i) 第 2 のドメインがT細胞により発現される抗体分子に結合する；
- (i i) 第 2 のドメインが可変重鎖および可変軽鎖を含む抗体分子に結合する；
- (i i i) 第 2 のドメインが s c F v または F a b である抗体分子に結合する；
- (i v) 第 2 のドメインが抗体分子の軽鎖に結合する；
- (v) 第 2 のドメインが抗体分子の κ 軽鎖領域に結合する、または
- (v i) 第 2 のドメインがプロテイン L を含む、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

第 1 の物質が固体表面にカップリングされる、請求項 1 ～ 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 8】

固体表面が、ビーズ、または細胞培養プレートである、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

請求項 1 ～ 1 8 のいずれか 1 項に記載の方法により製造される e x v i v o T細胞集団の少なくとも一部を含む、がんの治療を必要とする患者において癌を治療する方法において使用するための医薬組成物であって、

対象における癌を治療するための有効量で対象に投与される、前記医薬組成物。

【請求項 2 0】

(i) がんが固形がんまたは血液がんである；

(i i) がんが、前立腺がん、肺がん、腎臓がん、胃がん、結腸がん、卵巣がん、膀胱がん、乳がん、子宮頸がん、食道がん、精巣がん、肝臓がん、脾臓がん、直腸がん、甲状腺がん、子宮がん、皮膚がん、筋肉がん、軟骨がん、骨がん、内皮がん、上皮がん、真皮がん、基底がん、網膜がん、皮膚がんおよび脳がんからなる群から選択される固形がんである；

(i i i) がんが、白血病、リンパ腫、および骨髓腫からなる群から選択される血液がんである；または

(i v) がんが、B細胞急性リンパ性白血病（B - A L L）、T細胞急性リンパ性白血病（T - A L L）、急性リンパ芽球性白血病（A L L）、慢性骨髓性白血病（C M L）、慢性リンパ性白血病（C L L）、B細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞新生物、パーキットリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、有毛細胞白血病、小細胞濾胞性リンパ腫、大細胞濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、M A L T リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髓腫、骨髓異形成、

10

20

30

40

50

骨髓異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、形質芽細胞リンパ腫、形質細胞様樹状細胞新生物、ワルデンストレームマクログロブリン血症、および前白血病からなる群から選択される血液がんである

請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

サイトカイン放出症候群（CRS）の予防または軽減を必要とするヒト対象における CRS の予防または軽減方法において使用するための、請求項 1 ～ 18 のいずれか 1 項に記載の方法により製造された *ex vivo* T 細胞集団の少なくとも一部を含む医薬組成物であって、

対象において CRS を予防または軽減するための有効量で医薬組成物が対象に投与され；および

投与後に、対象は、サイトカイン放出症候群の症状を示さないか、または複数の T 細胞を CD3 ϵ と結合する物質と接触させることによって T 細胞を拡大および活性化させることにより生成される同等の T 細胞集団の少なくとも一部が投与されるヒト対象と比較して、CRS の少なくとも 1 つの症状がより重度ではなく、対象において CRS が予防または軽減される、医薬組成物。

【請求項 22】

T 細胞が対象に対して自家または同種異系である、請求項 19 ～ 21 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

[0001]本出願は、2019 年 1 月 4 日に提出された米国仮特許出願第 62/788,497 号、および 2019 年 2 月 11 日に提出された米国仮特許出願 62/803,893 号の利益を主張し、これらの各々の開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

[0002]がん免疫療法のための外因性受容体（例えば、CAR T 細胞、外因性 TCR を発現する T 細胞）を *ex vivo* でコードする T 細胞を活性化および拡大するように設計された現在の分子は、典型的には、T 細胞受容体（TCR）の CD3 イプシロン（CD3 ϵ ）サブユニットを単独で、または共刺激受容体 CD28 を標的とすることと組み合わせて標的化する。しかしながら、このアプローチには限界がある。以前の研究は、これらの抗 CD3 ϵ 標的分子の使用が、対象に注入された場合に、サイトカイン放出症候群（CRS）、マクロファージ活性化症候群、神経毒性および腫瘍溶解症候群などの炎症状態に関連する炎症誘発性サイトカイン（例えば、IL-1、IL-6 および TNF α ）を産生するかまたは産生するために他の細胞を刺激する T 細胞を産生することができることを示している。したがって、現在、患者にこれらの重大なリスクをもたらさない、*ex vivo* で T 細胞を活性化および拡大するさらなる方法を開発する必要性が存在する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

[0003]この開示は、少なくとも部分的には、T 細胞が抗 TCR V β 抗体を用いて *ex vivo* で活性化および拡大され得；これらの T 細胞が、*in vivo* でサイトカイン放出症候群（CRS）、マクロファージ活性化症候群、神経毒性、および腫瘍溶解症候群の誘導に関連する炎症誘発性サイトカイン、例えば、IFN γ 、IL-10、IL-17A、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6 および TNF α の実質的に低いレベルを分泌し；一方で、より高いレベルまたは類似のレベルの IL-2 を分泌するという予期せぬ発見に基づいている。

【0004】

【0004】特に、TCRのβサブユニットの可変鎖（TCRβV）に指向された抗体を用いて、*ex vivo*でT細胞を拡大する（expanding：増殖させる）方法が本明細書に開示される。一部の実施形態では、本明細書に記載される方法は、サイトカイン放出症候群（CRS）に関連するサイトカイン、例えば、IL-6、IL-1ベータおよびTNFアルファの産生をさほどかまたは全くもたらさず；IL-2およびIFNγの産生を増強および／または遅延させる。一部の実施形態では、本明細書に記載される方法は、CRS、例えば、抗CD3e標的化に関連するCRSの望ましくない副作用を限定する。

【課題を解決するための手段】

【0005】

【0005】したがって、一態様では、本明細書では、複数のT細胞を第1の物質に接触させる工程を含む、*ex vivo*でT細胞を拡大する方法が提供され、第1の物質は、T細胞受容体ベータ可変β鎖（TCRβV）領域に特異的に結合する第1のドメインを含み、それによって、T細胞の第1の集団を生成する。

【0006】

【0006】一部の実施形態では、第1の物質は、複数のT細胞集団の表面に発現されるタンパク質に結合する第2のドメインをさらに含む。

【0007】一部の実施形態では、第1の物質は二特異性抗体分子である。

【0007】

【0008】一部の実施形態では、第2のドメインは、T細胞受容体可変ベータ鎖（TCRβV）領域に特異的に結合する。

【0009】一部の実施形態では、第2のドメインおよび第1のドメインは、異なるT細胞受容体可変ベータ鎖（TCRβV）領域に特異的に結合する。

【0008】

【0010】一部の実施形態では、第2のドメインおよび第1のドメインは、異なるサブファミリー、または同じTCRβVサブファミリーの異なるメンバーに属するTCRβVに特異的に結合する。

【0009】

【0011】一部の実施形態では、第1のドメインは、TCRβV6サブファミリー、TCRβV10サブファミリー、TCRβV12サブファミリー、TCRβV5サブファミリー、TCRβV7サブファミリー、TCRβV11サブファミリー、TCRβV14サブファミリー、TCRβV16サブファミリー、TCRβV18サブファミリー、TCRβV9サブファミリー、TCRβV13サブファミリー、TCRβV4サブファミリー、TCRβV3サブファミリー、TCRβV2サブファミリー、TCRβV15サブファミリー、TCRβV30サブファミリー、TCRβV19サブファミリー、TCRβV27サブファミリー、TCRβV28サブファミリー、TCRβV24サブファミリー、TCRβV20サブファミリー、TCRβV25サブファミリーまたはTCRβV29サブファミリーに属するTCRβVのTCRβV領域に特異的に結合し、第2のドメインが、TCRβV6サブファミリー、TCRβV10サブファミリー、TCRβV12サブファミリー、TCRβV5サブファミリー、TCRβV7サブファミリー、TCRβV11サブファミリー、TCRβV14サブファミリー、TCRβV16サブファミリー、TCRβV18サブファミリー、TCRβV9サブファミリー、TCRβV13サブファミリー、TCRβV4サブファミリー、TCRβV3サブファミリー、TCRβV2サブファミリー、TCRβV15サブファミリー、TCRβV30サブファミリー、TCRβV19サブファミリー、TCRβV27サブファミリー、TCRβV28サブファミリー、TCRβV24サブファミリー、TCRβV20サブファミリー、TCRβV25サブファミリーまたはTCRβV29サブファミリーに属するTCRβVのTCRβV領域に特異的に結合する。

【0010】

【0012】一部の実施形態では、第1のドメインは、TCRβV12サブファミリーに属す

10

20

30

40

50

る T C R β V の T C R β V 領域に特異的に結合する。

[0013]一部の実施形態では、第2のドメインおよび第1のドメインは、異なるサブファミリーに属する T C R β V に特異的に結合する。

【0011】

[0014]一部の実施形態では、第2のドメインおよび第1のドメインは、同じ T C R β V サブファミリーの異なるメンバーに特異的に結合する。

[0015]一部の実施形態では、第2のドメインは、抗体分子に特異的に結合する。一部の実施形態では、抗体分子は、複数の T 細胞集団によって発現される。一部の実施形態では、抗体分子は可変重鎖および可変軽鎖を含む。一部の実施形態では、抗体分子は s c F v または F a b である。

【0012】

[0016]一部の実施形態では、第2のドメインは、抗体分子の軽鎖領域に特異的に結合する。一部の実施形態では、第2のドメインは、抗体分子のカッパ軽鎖領域に特異的に結合する。一部の実施形態では、第2のドメインはプロテイン L を含む。

【0013】

[0017]一部の実施形態では、第1のドメインは、表2、表3、表4または表5に記載される抗体の L C C D R 1、L C C D R 2、L C C D R、H C C D R 1、H C C D R 2 および H C C D R 3 を含む。一部の実施形態では、第1のドメインは、表2、表3、表4または表5に開示される抗体の V H および V L 鎖配列を含む。

【0014】

[0018]一部の実施形態では、第1の物質は、表2、表3、表4または表5に記載される抗体の L C C D R 1、L C C D R 2、L C C D R、H C C D R 1、H C C D R 2 および H C C D R 3 を含む。一部の実施形態では、第1の物質は、表2、表3、表4または表5に開示される抗体の V H および V L 鎖配列を含む。

【0015】

[0019]一部の実施形態では、前記第1の物質は、異なるサブファミリーに属する少なくとも2種の T C R β V に特異的に結合する。

[0020]一部の実施形態では、前記第1の物質は、異なるサブファミリーに属する少なくとも3、4、5または6種の T C R β V に特異的に結合する。

【0016】

[0021]一部の実施形態では、前記第1の物質は、同じ T C R β V サブファミリーの少なくとも2種の異なるメンバーに特異的に結合する。

[0022]一部の実施形態では、前記第1の物質は、同じ T C R β V サブファミリーの少なくとも3、4、5、6または7種の異なるメンバーに特異的に結合する。

【0017】

[0023]一部の実施形態では、本方法は、複数の T 細胞を第2の物質と接触させる工程をさらに含み、第2の物質は、T細胞受容体可変ベータ鎖 (T C R β V) 領域に特異的に結合するドメインを含み、第1および第2の物質は、異なる T C R β V 領域に特異的に結合する。

【0018】

[0024]一部の実施形態では、第1の物質は、第1の T C R β V の T C R β V 領域に特異的に結合するドメインを含み、第2の物質は、第2の T C R β V の T C R β V 領域に特異的に結合するドメインを含み、第1の物質および第2の T C R β V は、異なる T C R β V サブファミリーに属するか、または同じ T C R β V サブファミリーの異なるメンバーである。

【0019】

[0025]一部の実施形態では、第1のドメインは、T C R β V 6 サブファミリー、T C R β V 10 サブファミリー、T C R β V 12 サブファミリー、T C R β V 5 サブファミリー、T C R β V 7 サブファミリー、T C R β V 11 サブファミリー、T C R β V 14 サブファミリー、T C R β V 16 サブファミリー、T C R β V 18 サブファミリー、T C R β V

10

20

30

40

50

9サブファミリー、TCRβV13サブファミリー、TCRβV4サブファミリー、TCRβV3サブファミリー、TCRβV2サブファミリー、TCRβV15サブファミリー、TCRβV30サブファミリー、TCRβV19サブファミリー、TCRβV27サブファミリー、TCRβV28サブファミリー、TCRβV24サブファミリー、TCRβV20サブファミリー、TCRβV25サブファミリーまたはTCRβV29サブファミリーに属するTCRβVのTCRβV領域に特異的に結合し、第2のドメインが、TCRβV6サブファミリー、TCRβV10サブファミリー、TCRβV12サブファミリー、TCRβV5サブファミリー、TCRβV7サブファミリー、TCRβV11サブファミリー、TCRβV14サブファミリー、TCRβV16サブファミリー、TCRβV18サブファミリー、TCRβV9サブファミリー、TCRβV13サブファミリー、TCRβV4サブファミリー、TCRβV3サブファミリー、TCRβV2サブファミリー、TCRβV15サブファミリー、TCRβV30サブファミリー、TCRβV19サブファミリー、TCRβV27サブファミリー、TCRβV28サブファミリー、TCRβV24サブファミリー、TCRβV20サブファミリー、TCRβV25サブファミリーまたはTCRβV29サブファミリーに属するTCRβVのTCRβV領域に特異的に結合する。

10

【0020】

[0026]一部の実施形態では、第1の物質は、TCRβV12サブファミリーに属する第1のTCRβVのTCRβV領域に特異的に結合するドメインを含む。

[0027]一部の実施形態では、第1および第2の物質は、各々、異なるサブファミリーに属するTCRβVに特異的に結合する。

20

【0021】

[0028]一部の実施形態では、第1および第2の物質は、各々、同じTCRβVサブファミリーの異なるメンバーに特異的に結合する。

[0029]一部の実施形態では、第1のT細胞集団は、CD3εに特異的に結合するドメインを含む物質（例えば、抗CD3ε抗体）と接触した同等のT細胞集団と比較して、低レベルのIL-1β発現、低レベルのIL-6発現、低レベルのTNFα発現、低レベルのIFNγ発現、低レベルのIL-10発現、低レベルのIL-17発現、高レベルのIL-2発現、または高レベルのIL-15発現のうちの少なくとも1個（例えば、少なくとも2、3、4、5、6、7または8個）を示す。

30

【0022】

[0030]一部の実施形態では、発現は、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、T細胞集団から分泌されるタンパク質レベルを決定することによって測定される。

[0031]一部の実施形態では、IL-1β発現レベルは、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、CD3εに特異的に結合するドメインを含む物質と接触した同等のT細胞集団によって発現されるレベルよりも少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%または75%少ない。

【0023】

[0032]一部の実施形態では、IL-6発現レベルは、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、CD3εに特異的に結合するドメインを含む物質と接触した同等のT細胞集団によって発現されるレベルよりも少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%または75%少ない。

40

【0024】

[0033]一部の実施形態では、IL-10発現レベルは、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、CD3εに特異的に結合するドメインを含む物質と接触した同等のT細胞集団によって発現されるレベルよりも少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%または75%少ない。

50

【0025】

【0034】一部の実施形態では、IL-17 発現レベルは、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、CD3ε に特異的に結合するドメインを含む物質と接触した同等のT細胞集団によって発現されるレベルよりも少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%または75%少ない。

【0026】

【0035】一部の実施形態では、IFN-γ 発現レベルは、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、CD3ε に特異的に結合するドメインを含む物質と接触した同等のT細胞集団によって発現されるレベルよりも少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%または75%少ない。

10

【0027】

【0036】一部の実施形態では、TNF-α 発現レベルは、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、CD3ε に特異的に結合するドメインを含む物質と接触した同等のT細胞集団によって発現されるレベルよりも少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%または75%少ない。

【0028】

【0037】一部の実施形態では、IL-15 発現レベルは、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、CD3ε に特異的に結合するドメインを含む物質と接触した同等のT細胞集団によって発現されるレベルよりも少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%または75%高い。

20

【0029】

【0038】一部の実施形態では、IL-2 発現レベルは、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、CD3ε に特異的に結合するドメインを含む物質と接触した同等のT細胞集団によって発現されるレベルよりも少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%または75%大きい。

30

【0030】

【0039】一部の実施形態では、第1のT細胞集団におけるT細胞数は、複数のT細胞におけるT細胞数よりも少なくとも約10倍高い（例えば、少なくとも50、100、500、1000、または10000倍高い）。

【0031】

【0040】一部の実施形態では、CD45Rを発現し、CD95を発現し、CCR7の低発現または検出不可能な発現を示す第1のT細胞集団におけるT細胞数は、CD3ε に特異的に結合するドメインを含む物質（例えば、抗CD3ε 抗体）と接触させた、CD45Rを発現し、CD95を発現し、CCR7の低発現または検出不可能な発現を示す同等の集団におけるT細胞数と比較して高い。

40

【0032】

【0041】一部の実施形態では、CD45Rを発現し、CD95を発現し、CCR7の低発現または検出不可能な発現を示す第1集団におけるT細胞数は、CD3ε に特異的に結合するドメインを含む物質（例えば、抗CD3抗体）と接触させた、CD45Rを発現し、CD95を発現し、CCR7の低発現または検出不可能な発現を示す同等の集団におけるT細胞数と比較して少なくとも2、3、4、5、10、15、20、50、100、500または1000倍高い。

【0033】

【0042】一部の実施形態では、CD45R、CD95およびCCR7の発現は、細胞表面上のタンパク質レベルを決定することによって測定される（例えば、フローサイトメトリ

50

ーによって測定される)。

【0034】

[0043]一部の実施形態では、第1の集団におけるTEMRA T細胞数は、CD3εに特異的に結合するドメインを含む物質（例えば、抗CD3ε抗体）と接触した同等のT細胞集団におけるTEMRA T細胞数よりも高い。

【0035】

[0044]一部の実施形態では、第1の集団におけるTEMRA T細胞数は、CD3εに特異的に結合するドメインを含む物質（例えば、抗CD3ε抗体）と接触した同等のT細胞集団におけるTEMRA T細胞数よりも少なくとも2、3、4、5、10、15、20、50、100、500または1000倍高い。

【0036】

[0045]一部の実施形態では、接触させる工程は、複数のT細胞を第1の物質とインキュベートする工程を含む。

[0046]一部の実施形態では、接触させる工程は、複数のT細胞を第1の物質とともに少なくとも約10分間、20分間、30分間、1時間、6時間、10時間、12時間、24時間、36時間、48時間、72時間、5日間、7日間、10日間、14日間、15日間または30日間インキュベートまたは培養する工程を含む。

【0037】

[0047]一部の実施形態では、接触させる工程は、複数のT細胞を第1の物質とともに最大約10分間、20分間、30分間、1時間、6時間、10時間、12時間、24時間、36時間、48時間、72時間、5日間、7日間、10日間、12日間、14日間、15日間、21日間、30日間、45日間または60日間インキュベートまたは培養する工程を含む。

【0038】

[0048]一部の実施形態では、接触させる工程は、複数のT細胞を第1の物質とともに約10～90分間、10～60分間、10～30分間、1～30日間、1～21日間、1～14日間、1～7日間、1～5日間、1～3日間、21～30日間、14～30日間、7～30日間、5～30日間または3～30日間インキュベートまたは培養する工程を含む。

【0039】

[0049]一部の実施形態では、第1の物質は固体表面（例えば、ビーズ、細胞培養プレート）にカップリングされる。一部の実施形態では、前記カップリングは、第1の物質によって特異的に結合された複数のT細胞表面上のTCRの架橋を可能にする。

【0040】

[0050]一部の実施形態では、第1の物質は抗体ドメインを含む。一部の実施形態では、第1の物質は抗イディオタイプ抗体ドメインを含む。一部の実施形態では、第1の物質はヒトまたはヒト化抗体ドメインを含む。一部の実施形態では、第1の物質は、一本鎖Fv（scFv）またはFabを含む抗原結合ドメインを含む。一部の実施形態では、第1の物質は、2つの重鎖の各々が可変領域および定常領域を含む2つの抗体重鎖と、2つの軽鎖の各々が可変領域および定常領域を含む2つの抗体軽鎖とを含む抗体を含む。

【0041】

[0051]一部の実施形態では、複数のT細胞は、外因性核酸を含むT細胞集団を含む。一部の実施形態では、外因性核酸は細胞表面受容体をコードする。一部の実施形態では、細胞表面受容体はキメラ抗原受容体（CAR）またはT細胞受容体（TCR）である。一部の実施形態では、本方法は、複数のT細胞を第1の物質と接触させる前に、複数のT細胞の少なくとも一部に外因性核酸を導入する工程をさらに含む。一部の実施形態では、本方法は、複数のT細胞を第1の物質と接触させた後、複数のT細胞の少なくとも一部に外因性核酸を導入する工程をさらに含む。一部の実施形態では、外因性核酸は形質導入またはトランスフェクションによって導入される。

【0042】

[0052]一部の実施形態では、複数のT細胞はヒトである。一部の実施形態では、複数の

10

20

30

40

50

T細胞は、該細胞が取り出された場合に健康であったヒト対象（例えば、所定の疾患または状態、例えば、がんを有しないかまたはそれと診断されていない対象）由来のT細胞を含む。一部の実施形態では、複数のT細胞は、該細胞が取り出された場合に疾患または状態を有するかまたはそれと診断された（例えば、所定の疾患または状態、例えば、がんを診断された）ヒト対象由来のT細胞を含む。一部の実施形態では、疾患はがんである。

【0043】

【0053】一態様では、本明細書で提供される方法は、*ex vivo*でT細胞を拡大させる（*expanding*：増殖させる）方法であって、複数のT細胞を複数の物質に接触させる工程を含み、複数の物質が少なくとも第1および第2の物質を含み、複数の物質の各々が異なるT細胞受容体可変ベータ鎖（TCRβV）領域に特異的に結合するドメインを含み、それによって第1のT細胞集団を生成する工程を含む。

10

【0044】

【0054】一部の実施形態では、前記第1の物質もしくは前記第2の物質または両方は、異なるサブファミリーに属する少なくとも2種のTCRβVに特異的に結合する。

【0055】一部の実施形態では、前記第1の物質もしくは前記第2の物質または両方は、異なるサブファミリーに属する少なくとも3、4、5または6種のTCRβVに特異的に結合する。

【0045】

【0056】一部の実施形態では、前記第1の物質もしくは前記第2の物質または両方は、同じTCRβVサブファミリーの少なくとも2種の異なるメンバーに特異的に結合する。

20

【0057】一部の実施形態では、前記第1の物質もしくは前記第2の物質または両方は、同じTCRβVサブファミリーの少なくとも3、4、5、6または7種の異なるメンバーに特異的に結合する。

【0046】

【0058】一部の実施形態では、複数の物質は、少なくとも3、4、5、6、7、8、9または10種の物質を含み、複数の物質の各々が、異なるT細胞受容体可変ベータ鎖（TCRβV）領域に特異的に結合するドメインを含む。

【0047】

【0059】一部の実施形態では、複数の物質の各々は、異なるTCRβVに特異的に結合し、各TCRβVが異なるTCRβVサブファミリーに属するか、または同じTCRβVサブファミリーの異なるメンバーである。

30

【0048】

【0060】一部の実施形態では、複数の物質の各々は、TCRβV6サブファミリー、TCRβV10サブファミリー、TCRβV12サブファミリー、TCRβV5サブファミリー、TCRβV7サブファミリー、TCRβV11サブファミリー、TCRβV14サブファミリー、TCRβV16サブファミリー、TCRβV18サブファミリー、TCRβV9サブファミリー、TCRβV13サブファミリー、TCRβV4サブファミリー、TCRβV3サブファミリー、TCRβV2サブファミリー、TCRβV15サブファミリー、TCRβV30サブファミリー、TCRβV19サブファミリー、TCRβV27サブファミリー、TCRβV28サブファミリー、TCRβV24サブファミリー、TCRβV20サブファミリー、TCRβV25サブファミリー、またはTCRβV29サブファミリーに属するTCRβVのTCRβV領域に特異的に結合するドメインを含む。

40

【0049】

【0061】一部の実施形態では、前記複数の薬剤の少なくとも1つは、TCRβV12サブファミリーに属するTCRβVのTCRβV領域に特異的に結合するドメインを含む。

【0062】一部の実施形態では、複数の物質の各々は、異なるTCRβVに特異的に結合し、各TCRβVが異なるTCRβVサブファミリーに属する。

【0050】

【0063】一部の実施形態では、複数の物質の各々は、異なるTCRβVに特異的に結合し、各TCRβVが同一のTCRβVサブファミリーの異なるメンバーである。

50

【0064】一部の実施形態では、第1のT細胞集団は、CD3εに特異的に結合するドメインを含む物質（例えば、抗CD3ε抗体）と接触した同等のT細胞集団と比較して、低レベルのIL-1β発現、低レベルのIL-6発現、低レベルのTNFα発現、低レベルのIFNγ発現、低レベルのIL-10発現、低レベルのIL-17発現、高レベルのIL-2発現、または高レベルのIL-15発現のうちの少なくとも1個（例えば、少なくとも2、3、4、5、6、7または8個）を示す。

【0051】

【0065】一部の実施形態では、発現は、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、T細胞集団から分泌されるタンパク質レベルを決定することによって測定される。

【0066】一部の実施形態では、IL-1β発現レベルは、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、CD3εに特異的に結合するドメインを含む物質と接触した同等のT細胞集団によって発現されるレベルよりも少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%または75%少ない。

【0052】

【0067】一部の実施形態では、IL-6発現レベルは、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、CD3εに特異的に結合するドメインを含む物質と接触した同等のT細胞集団によって発現されるレベルよりも少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%または75%少ない。

【0053】

【0068】一部の実施形態では、IL-10発現レベルは、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、CD3εに特異的に結合するドメインを含む物質と接触した同等のT細胞集団によって発現されるレベルよりも少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%または75%少ない。

【0054】

【0069】一部の実施形態では、IL-17発現レベルは、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、CD3εに特異的に結合するドメインを含む物質と接触した同等のT細胞集団によって発現されるレベルよりも少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%または75%少ない。

【0055】

【0070】一部の実施形態では、IFN-γ発現レベルは、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、CD3εに特異的に結合するドメインを含む物質と接触した同等のT細胞集団によって発現されるレベルよりも少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%または75%少ない。

【0056】

【0071】一部の実施形態では、TNF-α発現レベルは、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、CD3εに特異的に結合するドメインを含む物質と接触した同等のT細胞集団によって発現されるレベルよりも少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%または75%少ない。

【0057】

【0072】一部の実施形態では、IL-15発現レベルは、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、CD3εに特異的に結合するドメインを含む物質と接触した同等のT細胞集団によって発現されるレベルよりも少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%または75%高い。

【0058】

【0073】一部の実施形態では、IL-2発現レベルは、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、CD3εに特異的に結合するドメインを含む物質と接触した同等のT細胞集団によって発現されるレベルよりも少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%または75%大きい。

【0059】

【0074】一部の実施形態では、第1のT細胞集団におけるT細胞数は、複数のT細胞におけるT細胞数よりも少なくとも約10倍高い（例えば、少なくとも50、100、500、1000、または10000倍高い）。

10

【0060】

【0075】一部の実施形態では、CD45Rを発現し、CD95を発現し、CCR7の低発現または検出不可能な発現を示す第1のT細胞集団におけるT細胞数は、CD3εに特異的に結合するドメインを含む物質（例えば、抗CD3ε抗体）と接触させた、CD45Rを発現し、CD95を発現し、CCR7の低発現または検出不可能な発現を示す同等の集団におけるT細胞数と比較して高い。

【0061】

【0076】一部の実施形態では、CD45Rを発現し、CD95を発現し、CCR7の低発現または検出不可能な発現を示す第1集団におけるT細胞数は、CD3εに特異的に結合するドメインを含む物質（例えば、抗CD3抗体）と接触させた、CD45Rを発現し、CD95を発現し、CCR7の低発現または検出不可能な発現を示す同等の集団におけるT細胞数と比較して少なくとも2、3、4、5、10、15、20、50、100、500または1000倍高い。

20

【0062】

【0077】一部の実施形態では、CD45R、CD95およびCCR7の発現は、細胞表面上のタンパク質レベルを決定することによって測定される（例えば、フローサイトメトリーによって測定される）。

【0063】

【0078】一部の実施形態では、第1の集団におけるTEMRA T細胞数は、CD3εに特異的に結合するドメインを含む物質（例えば、抗CD3ε抗体）と接触した同等のT細胞集団におけるTEMRA T細胞数よりも高い。

30

【0064】

【0079】一部の実施形態では、第1の集団におけるTEMRA T細胞数は、CD3εに特異的に結合するドメインを含む物質（例えば、抗CD3ε抗体）と接触した同等のT細胞集団におけるTEMRA T細胞数よりも少なくとも2、3、4、5、10、15、20、50、100、500または1000倍高い。

【0065】

【0080】一部の実施形態では、接触させる工程は、複数のT細胞を第1の物質とインキュベートする工程を含む。

【0081】一部の実施形態では、接触させる工程は、複数のT細胞を第1の物質とともに少なくとも約10分間、20分間、30分間、1時間、6時間、10時間、12時間、24時間、36時間、48時間、72時間、5日間、7日間、10日間、14日間、15日間または30日間インキュベートまたは培養する工程を含む。

40

【0066】

【0082】一部の実施形態では、接触させる工程は、複数のT細胞を第1の物質とともに最大約10分間、20分間、30分間、1時間、6時間、10時間、12時間、24時間、36時間、48時間、72時間、5日間、7日間、10日間、12日間、14日間、15日間、21日間、30日間、45日間または60日間インキュベートまたは培養する工程を含む。

【0067】

50

【0083】一部の実施形態では、接触させる工程は、複数のT細胞を第1の物質とともに約10～90分間、10～60分間、10～30分間、1～30日間、1～21日間、1～14日間、1～7日間、1～5日間、1～3日間、21～30日間、14～30日間、7～30日間、5～30日間または3～30日間インキュベートまたは培養する工程を含む。
【0068】

【0084】一部の実施形態では、第1の物質は固体表面（例えば、ビーズ、細胞培養プレート）にカップリングされる。一部の実施形態では、前記カップリングは、第1の物質によって特異的に結合された複数のT細胞表面上のTCRの架橋を可能にする。

【0069】

【0085】一部の実施形態では、第1の物質は抗体ドメインを含む。一部の実施形態では、第1の物質は抗イディオタイプ抗体ドメインを含む。一部の実施形態では、第1の物質はヒトまたはヒト化抗体ドメインを含む。一部の実施形態では、第1の物質は、一本鎖Fv（scFv）またはFabを含む抗原結合ドメインを含む。一部の実施形態では、第1の物質は、2つの重鎖の各々が可変領域および定常領域を含む2つの抗体重鎖と、2つの軽鎖の各々が可変領域および定常領域を含む2つの抗体軽鎖とを含む抗体を含む。

【0070】

【0086】一部の実施形態では、複数のT細胞は、外因性核酸を含むT細胞集団を含む。一部の実施形態では、外因性核酸は細胞表面受容体をコードする。一部の実施形態では、細胞表面受容体はキメラ抗原受容体（CAR）またはT細胞受容体（TCR）である。一部の実施形態では、本方法は、複数のT細胞を第1の物質と接触させる前に、複数のT細胞の少なくとも一部に外因性核酸を導入する工程をさらに含む。一部の実施形態では、本方法は、複数のT細胞を第1の物質と接触させた後、複数のT細胞の少なくとも一部に外因性核酸を導入する工程をさらに含む。一部の実施形態では、外因性核酸は形質導入またはトランスフェクションによって導入される。

【0071】

【0087】一部の実施形態では、複数のT細胞はヒトである。一部の実施形態では、複数のT細胞は、該細胞が取り出された場合に健康であったヒト対象（例えば、所定の疾患または状態、例えば、がんを有しないかまたはそれと診断されていない対象）由来のT細胞を含む。一部の実施形態では、複数のT細胞は、該細胞が取り出された場合に疾患または状態を有するかまたはそれと診断された（例えば、所定の疾患または状態、例えば、がんと診断された）ヒト対象由来のT細胞を含む。一部の実施形態では、疾患はがんである。

【0072】

【0088】一態様では、対象におけるがんを治療する方法が本明細書で提供され、本明細書に記載される第1の細胞集団の少なくとも一部、または本明細書に記載される第1の細胞集団の少なくとも一部を含む医薬組成物を投与する工程を含む。

【0073】

【0089】一部の実施形態では、複数のT細胞は、外因性細胞表面受容体を発現する。一部の実施形態では、外因性細胞表面受容体は、キメラ抗原受容体（CAR）または外因性T細胞受容体（TCR）である。

【0074】

【0090】一部の実施形態では、細胞は、前記細胞を投与された対象に対して自家または同種異系である。

【0091】一部の実施形態では、がんは固形がんまたは血液がんである。

【0075】

【0092】がんが固形がんである、請求項81のいずれか一項に記載の方法。

【0093】一部の実施形態では、固形がんは、前立腺がん、肺がん、腎臓がん、胃がん、結腸がん、卵巣がん、膀胱がん、乳がん、子宮頸がん、食道がん、精巣がん、肝臓がん、膵臓がん、直腸がん、甲状腺がん、子宮がん、皮膚がん、筋肉がん、軟骨がん、骨がん、内皮がん、上皮がん、真皮がん、基底がん、網膜がん、皮膚がんまたは脳がんである。

【0076】

【0094】一部の実施形態では、がんは血液がんである。

【0095】一部の実施形態では、血液がんは、白血病、リンパ腫または骨髄腫である。

【0096】一部の実施形態では、血液がんは、B細胞急性リンパ性白血病（B－ALL）、T細胞急性リンパ性白血病（T－ALL）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、B細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞新生物、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、有毛細胞白血病、小細胞濾胞性リンパ腫、大細胞濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、MALTリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成、骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、形質芽細胞リンパ腫、形質細胞様樹状細胞新生物、ワルデンストレームマクログロブリン血症または前白血病である。

10

【0077】

【0097】一態様では、本明細書で提供される方法は、対象におけるがんを治療する方法であって、ヒト対象から複数のT細胞を取り出す工程、本明細書に記載される方法によりヒト対象から複数のT細胞の少なくとも一部を拡大して、それによって第1のT細胞集団を生成する工程、第1のT細胞集団の少なくとも一部をヒト対象に投与する工程を含み、それによって対象におけるがんを治療する方法。

【0078】

【0098】一部の実施形態では、複数のT細胞は、外因性細胞表面受容体を発現する。一部の実施形態では、外因性細胞表面受容体は、キメラ抗原受容体（CAR）または外因性T細胞受容体（TCR）である。

20

【0079】

【0099】一部の実施形態では、細胞は、前記細胞を投与された対象に対して自家または同種異系である。

【0100】一部の実施形態では、がんは固形がんまたは血液がんである。

【0080】

【0101】がんが固形がんである、請求項81のいずれか一項に記載の方法。

【0102】一部の実施形態では、固形がんは、前立腺がん、肺がん、腎臓がん、胃がん、結腸がん、卵巣がん、膀胱がん、乳がん、子宮頸がん、食道がん、精巣がん、肝臓がん、膵臓がん、直腸がん、甲状腺がん、子宮がん、皮膚がん、筋肉がん、軟骨がん、骨がん、内皮がん、上皮がん、真皮がん、基底がん、網膜がん、皮膚がんまたは脳がんである。

30

【0081】

【0103】一部の実施形態では、がんは血液がんである。

【0104】一部の実施形態では、血液がんは、白血病、リンパ腫または骨髄腫である。

【0105】一部の実施形態では、血液がんは、B細胞急性リンパ性白血病（B－ALL）、T細胞急性リンパ性白血病（T－ALL）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、B細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞新生物、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、有毛細胞白血病、小細胞濾胞性リンパ腫、大細胞濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、MALTリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成、骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、形質芽細胞リンパ腫、形質細胞様樹状細胞新生物、ワルデンストレームマクログロブリン血症または前白血病である。

40

【0082】

【0106】一態様では、本明細書で提供される方法は、ヒト対象におけるサイトカイン放出症候群（CRS）を予防または軽減する方法であって、ヒト対象から複数のT細胞を取り出す工程、本明細書に記載される方法によってヒト対象から複数のT細胞の少なくとも一部を拡大して、それによって第1のT細胞集団を生成する工程、第1のT細胞集団の少なくとも一部をヒト対象に投与する工程を含み、投与後（例えば、24時間、48時間、72時間、4日、5日、6日、7日、14日、21日または30日以内）に、対象は、サイ

50

トカイン放出症候群の症状を示さないか、または複数のT細胞をCD3εと結合する物質（例えば、抗CD3ε抗体）と接触させることによってT細胞を拡大させることにより生成される同等のT細胞集団の少なくとも一部が投与されるヒト対象と比較して、CRSの少なくとも1つの症状がより重度ではない方法。

【0083】

[0107]一部の実施形態では、少なくとも1つの症状は、表8、表9または表10に列挙されたものから選択される。

[0108]一部の実施形態では、少なくとも1つの症状は、血球貪食性リンパ組織球症（HLH）、発熱、悪心、嘔吐、悪寒、低血圧、頻脈、不整脈、心筋症、急性心不全、無力症、頭痛、発疹、呼吸困難、脳症、失語症、振戦、運動失調、片麻痺、麻痺、ディスメトリア、発作、運動衰弱、意識喪失、幻覚、脳浮腫、肝腫大、低フィブリノゲン血症、肝不全、下痢、浮腫、硬直、関節痛、筋肉痛、急性腎不全、脾腫、呼吸不全、肺水腫、低酸素症、毛細血管漏出症候群、マクロファージ活性化症候群、または頻呼吸から選択される。

【0084】

[0109]対象が、第1のT細胞集団の少なくとも一部の投与から1、2、3、4、5、6、7、10、14、21または30日以内に、CRSの少なくとも1つの症状（例えば、本明細書に記載される）を示さない、請求項87～89のいずれか一項に記載の方法。

【0085】

[0110]一部の実施形態では、対象は少なくとも1つの症状グレード4またはグレード5のCRS（例えば、本明細書に記載される）を示さない。

[0111]一部の実施形態では、対象は症状グレード4またはグレード5のCRS（例えば、本明細書に記載される）のいずれも示さない。

【0086】

[0112]一部の実施形態では、第1のT細胞集団の少なくとも一部の投与（例えば、1時間、6時間、12時間、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、14日、21日、30日）後の対象の血清中のIL-6、IL-1β、IL-8、IL-10、IFNγ、TNFα、sIL2Rα、sgp130、sIL6R、MCP1、MIP1α、MIP1βおよびGM-CSFからなる群から選択される1つ以上のタンパク質のレベルは、第1のT細胞集団の少なくとも一部の投与（例えば、10分、30分、1時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間）前の対象の血清中の1つ以上のタンパク質レベルの±20%、±15%、±10%、±9%、±8%、±7%、±6%、±5%、±4%、±3%、±2%または±1%以内である。

【0087】

[0113]一部の実施形態では、本方法は、以下：CRSを発症する対象のリスク、CD3ζシグナル伝達ドメインを含むCARを発現する細胞を投与した場合のCRSを発症する対象のリスク、CRSの対象の診断、またはCD3ζシグナル伝達ドメインを含むCARを発現する細胞の投与と関連するかもしくは投与によって誘導されるCRSの対象の診断のうちの少なくとも1つの決定に基づいて、本明細書に記載される第1のT細胞集団の投与のために対象を選択する工程をさらに含む。

【0088】

[0114]一部の実施形態では、対象は、対象がCRSを発症するリスクがある場合、CAR-CD3ζシグナル伝達ドメインを発現する細胞を含むCARを投与した場合に、対象がCRSを発症するリスクがある場合、対象がCRSと診断された場合、または対象がCD3ζシグナル伝達ドメインを含むCARを発現する細胞の投与と関連するかもしくは投与によって誘導されるCRSと診断された場合、対象は投与のために選択される。

【0089】

[0115]一部の実施形態では、細胞は、前記細胞を投与された対象に対して自家または同種異系である。

[0116]一部の実施形態では、がんは固形がんまたは血液がんである。

【0090】

【0117】一部の実施形態では、がんは固形がんである。

【0118】一部の実施形態では、固形がんは、前立腺がん、肺がん、腎臓がん、胃がん、結腸がん、卵巣がん、膀胱がん、乳がん、子宮頸がん、食道がん、精巣がん、肝臓がん、膵臓がん、直腸がん、甲状腺がん、子宮がん、皮膚がん、筋肉がん、軟骨がん、骨がん、内皮がん、上皮がん、真皮がん、基底がん、網膜がん、皮膚がんまたは脳がんである。

【0091】

【0119】一部の実施形態では、がんは血液がんである。

【0120】一部の実施形態では、血液がんは、白血病、リンパ腫または骨髄腫である。

【0121】一部の実施形態では、血液がんは、B細胞急性リンパ性白血病（B-ALL）、T細胞急性リンパ性白血病（T-ALL）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、B細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞新生物、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、有毛細胞白血病、小細胞濾胞性リンパ腫、大細胞濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、MALTリンパ腫、マンツル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成、骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、形質芽細胞リンパ腫、形質細胞様樹状細胞新生物、ワルデンストレームマクログロブリン血症または前白血病である。

【0092】

【0122】一態様では、本明細書では、キメラ抗原受容体（CAR）をコードする組換え核酸分子が提供され、CARは、（a）抗原結合ドメインであって、抗原結合ドメインがT細胞受容体 α （TCR α ）可変領域またはT細胞受容体 β （TCR β ）可変領域を含まない抗原結合ドメイン；（b）膜貫通ドメイン；および（c）TCR β 定常領域細胞内ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインであって、細胞内シグナル伝達ドメインが機能的なCD3 ζ シグナル伝達ドメインを含まない細胞内シグナル伝達ドメインを含む。

【0093】

【0123】一部の実施形態では、キメラ抗原受容体（CAR）は、T細胞受容体 α （TCR α ）可変領域またはT細胞受容体 β （TCR β ）可変領域を含まない。一部の実施形態では、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞内シグナル伝達ドメインは作動可能に連結されている。一部の実施形態では、CARは、TCR β 1定常ドメインまたはTCR β 2定常ドメインをさらに含む。一部の実施形態では、膜貫通ドメインは、TCR β 定常1ドメインまたはTCR β 定常2ドメインを含む。一部の実施形態では、抗原結合ドメインは、リンカーによって膜貫通ドメインに連結される。一部の実施形態では、TCR β 定常細胞内ドメインは、TCR β 定常1細胞内ドメインまたはTCR β 定常2細胞内ドメインを含む。一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激性シグナル伝達ドメインをさらに含む。一部の実施形態では、抗原結合ドメインは、ヒトもしくはヒト化一本鎖可変断片（scFv）または単ドメイン抗体（sdAb）である。一部の実施形態では、抗原結合ドメインは腫瘍関連抗原に特異的に結合する。一部の実施形態では、コードされたキメラ抗原受容体（CAR）はインフレーションであり、単一のポリペプチド鎖として発現される。

【0094】

【0124】一態様では、本明細書では、キメラ抗原受容体（CAR）をコードする組換え核酸が提供され、CARは、（a）抗原結合ドメインであって、抗原結合ドメインが一本鎖可変断片（scFv）または単ドメイン抗体である抗原結合ドメイン；（b）膜貫通ドメイン；および（c）TCR β 細胞内ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインであって、細胞内シグナル伝達ドメインが機能的なCD3 ζ シグナル伝達ドメインを含まない細胞内シグナル伝達ドメインを含む。

【0095】

【0125】一部の実施形態では、キメラ抗原受容体（CAR）は、T細胞受容体 α （TCR α ）可変領域またはT細胞受容体 β （TCR β ）可変領域を含まない。一部の実施形態では、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞内シグナル伝達ドメインは作動可能に

連結されている。一部の実施形態では、CARは、TCRβ 1定常ドメインまたはTCRβ 2定常ドメインをさらに含む。一部の実施形態では、膜貫通ドメインは、TCRβ 定常1ドメインまたはTCRβ 定常2ドメインを含む。一部の実施形態では、抗原結合ドメインは、リンカーによって膜貫通ドメインに連結される。一部の実施形態では、TCRβ 定常細胞内ドメインは、TCRβ 定常1細胞内ドメインまたはTCRβ 定常2細胞内ドメインを含む。一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激性シグナル伝達ドメインをさらに含む。一部の実施形態では、抗原結合ドメインは、ヒトもしくはヒト化一本鎖可変断片 (scFv) または単一ドメイン抗体 (sdAb) である。一部の実施形態では、抗原結合ドメインは腫瘍関連抗原に特異的に結合する。一部の実施形態では、コードされたキメラ抗原受容体 (CAR) はインフレーションであり、単一のポリペプチド鎖として発現される。

10

【0096】

[0126]一態様では、本明細書では、本明細書に記載される組換え核酸によってコードされるポリペプチドが提供される。

[0127]一態様では、本明細書では、本明細書に記載される組換え核酸分子を含むベクターが提供される。

【0097】

[0128]一態様では、本明細書では、本明細書に記載されるベクターで複数の免疫エフェクター細胞を形質導入する工程を含む、免疫エフェクター細胞集団を作製する方法が提供される。

20

【0098】

[0129]一態様では、本明細書では、免疫エフェクター細胞集団が提供され、免疫エフェクター細胞は、本明細書に記載される組換え核酸を含む。

[0130]一部の実施形態では、免疫エフェクター細胞集団は、本明細書に記載される方法によって作製される。

【0099】

[0131]一部の実施形態では、細胞によって発現される同族抗原に対するCARの抗原結合ドメインの結合に際して、集団免疫エフェクター細胞による少なくとも1つの炎症誘発性サイトカインの発現レベルが、CD3ζ細胞内シグナル伝達ドメインを含むCARをコードする核酸を含む同等の免疫エフェクター細胞集団による少なくとも1つの炎症誘発性サイトカインの発現レベルと比較して低い免疫エフェクター細胞集団である。

30

【0100】

[0132]一部の実施形態では、細胞によって発現される同族抗原に対するCARの抗原結合ドメインの結合に際して、免疫エフェクター細胞集団による少なくとも1つの炎症誘発性サイトカインの発現レベルが、CD3ζ細胞内シグナル伝達ドメインを含むCARをコードする核酸を含む同等の免疫エフェクター細胞集団による少なくとも1つの炎症誘発性サイトカインの発現レベルと比較して少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%または99%低い免疫エフェクター細胞集団である。

40

【0101】

[0133]一部の実施形態では、抗原提示細胞集団の存在下で細胞によって発現される同族抗原に対するCARの抗原結合ドメインの結合に際して、抗原提示細胞集団による少なくとも1つの炎症誘発性サイトカインの発現レベルは、CD3ζ細胞内シグナル伝達ドメインを含むCARをコードする核酸を含む同等の免疫エフェクター細胞集団の存在下で同等の抗原提示細胞集団による少なくとも1つの炎症誘発性サイトカインの発現レベルと比較して低い免疫エフェクター細胞集団である。

【0102】

[0134]一部の実施形態では、抗原提示細胞集団の存在下で細胞によって発現される同族抗原に対するCARの抗原結合ドメインの結合に際して、抗原提示細胞集団による少なく

50

とも1つの炎症誘発性サイトカインの発現レベルは、CD3 ζ 細胞内シグナル伝達ドメインを含むCARをコードする核酸を含む同等の免疫エフェクター細胞集団の存在下で同等の抗原提示細胞集団による少なくとも1つの炎症誘発性サイトカインの発現レベルと比較して少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%または99%低い免疫エフェクター細胞集団である。

【0103】

[0135]一部の実施形態では、少なくとも1つの炎症誘発性サイトカインは、IFN γ 、TNF α 、IL-6、IL-1 β 、IL-8、IL-10、IL-17、sIL-2R α 、sgp130、sIL6R、MCP1、MIP1 α 、MIP1 β およびGM-CSFからなる群から選択される。

10

【0104】

[0136]一部の実施形態では、少なくとも1つの炎症誘発性サイトカインの発現は、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、免疫エフェクター細胞の集団から分泌されるサイトカインのレベルを決定することによって測定される。

【0105】

[0137]一部の実施形態では、少なくとも1つの炎症誘発性サイトカインの発現は、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、抗原提示細胞の集団から分泌されるサイトカインレベルを決定することによって測定される。

【0106】

20

[0138]一部の実施形態では、前記抗原提示細胞集団は、樹状細胞、マクロファージまたは単球を含む。

[0139]一態様では、本明細書では、本明細書に記載される免疫エフェクター細胞集団の少なくとも一部を含む医薬組成物が提供される。

【0107】

[0140]一態様では、本明細書では、本明細書に記載される免疫エフェクター細胞集団の少なくとも一部を対象に投与する工程を含む、対象におけるがんを治療する方法が提供される。

【0108】

[0141]一態様では、本明細書では、ヒト対象におけるサイトカイン放出症候群(CRS)を予防するかまたはその重症度を軽減する方法が提供され、本明細書に記載される免疫エフェクター細胞集団の少なくとも一部を対象に投与する工程を含む。

30

【0109】

[0142]一部の実施形態では、対象はがんを有する。

[0143]一部の実施形態では、対象は、免疫細胞の投与から1、2、3、4、5、6、7、10、14、21または30日以内にCRSの少なくとも1つの症状(例えば、本明細書に記載される)を示さない。

【0110】

[0144]一部の実施形態では、対象は、少なくとも1つの症状グレード4またはグレード5のCRS(例えば、本明細書に記載される)を示さない。

40

[0145]一部の実施形態では、対象は、症状グレード4またはグレード5のCRS(例えば、本明細書に記載される)のいずれも示さない。

【0111】

[0146]一部の実施形態では、細胞(例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞集団)の投与(例えば、1時間、6時間、12時間、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、14日、21日、30日)後の対象の血清中のIL-6、IL-1 β 、IL-8、IL-10、IFN γ 、TNF α 、sIL2R α 、sgp130、sIL6R、MCP1、MIP1 α 、MIP1 β 、およびGM-CSFからなる群から選択される1つ以上のタンパク質レベルは、免疫細胞の投与(例えば、10分、30分、1時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間)前の対象の血清中の1つ以上のタンパ

50

ク質レベルの±20%、±15%、±10%、±9%、±8%、±7%、±6%、±5%、±4%、±3%、±2%または±1%以内である。

【0112】

【0147】一部の実施形態では、本方法は、以下：CRSを発症する対象のリスク、CD3 ζ シグナル伝達ドメインを含むCARを発現する細胞を投与した場合のCRSを発症する対象のリスク、CRSの対象の診断、またはCD3 ζ シグナル伝達ドメインを含むCARを発現する細胞と関連するかもしれないその投与によって誘導されるCRSの対象の診断のうちの少なくとも1つの決定に基づいて、請求項86～100のいずれか一項に記載の免疫細胞を投与するために対象を選択する工程をさらに含む。

【0113】

【0148】一部の実施形態では、対象は、対象がCRSを発症するリスクがある場合、CAR CD3 ζ シグナル伝達ドメインを発現する細胞を含むCARを投与した場合に、対象がCRSを発症するリスクがある場合、対象がCRSと診断された場合、または対象がCD3 ζ シグナル伝達ドメインを含むCARを発現する細胞の投与と関連するかもしれない投与によって誘導されるCRSと診断された場合、対象は投与のために選択される。

【0114】

【0149】一部の実施形態では、細胞は、前記細胞を投与された対象に対して自家または同種異系である。

【0150】一部の実施形態では、がんは固形がんまたは血液がんである。

【0115】

【0151】一部の実施形態では、がんは固形がんである。

【0152】一部の実施形態では、固形がんは、前立腺がん、肺がん、腎臓がん、胃がん、結腸がん、卵巣がん、膀胱がん、乳がん、子宮頸がん、食道がん、精巣がん、肝臓がん、膵臓がん、直腸がん、甲状腺がん、子宮がん、皮膚がん、筋肉がん、軟骨がん、骨がん、内皮がん、上皮がん、真皮がん、基底がん、網膜がん、皮膚がんまたは脳がんである。

【0116】

【0153】一部の実施形態では、がんは血液がんである。

【0154】一部の実施形態では、血液がんは、白血病、リンパ腫または骨髄腫である。

【0155】一部の実施形態では、血液がんは、B細胞急性リンパ性白血病（B-ALL）、T細胞急性リンパ性白血病（T-ALL）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、B細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞新生物、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、有毛細胞白血病、小細胞濾胞性リンパ腫、大細胞濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、MALTリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成、骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、形質芽細胞リンパ腫、形質細胞様樹状細胞新生物、ワルデンストレームマクログロブリン血症または前白血病である。

【0117】

【0156】一態様では、本明細書では、外因性T細胞受容体（TCR）をコードする組換え核酸が提供され、TCRは、i）免疫グロブリン可変重ドメイン、ii）TCR α 膜貫通ドメイン、およびiii）必要に応じてTCR α 細胞内ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含むTCR α 鎖；i）免疫グロブリン可変軽ドメイン、ii）TCR β 膜貫通ドメイン、およびiii）TCR β 細胞内ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含むTCR β 鎖を含み、免疫グロブリン可変重ドメインおよび免疫グロブリン可変軽ドメインは、抗原結合ドメインを形成し、TCRは、機能的なCD3 ζ 細胞内シグナル伝達ドメインを含まず、TCRは、T細胞受容体 α （TCR α ）可変領域またはT細胞受容体 β （TCR β ）可変領域を含まない。

【0118】

【0157】一部の実施形態では、TCR α 鎖は、TCR α 定常ドメインをさらに含む。

【0158】一態様では、本明細書では、外因性T細胞受容体（TCR）をコードする組換え

10

20

30

40

50

核酸が提供され、TCRは、i) 免疫グロブリン可変軽ドメイン、ii) TCR α 膜貫通ドメイン、およびiii) 必要に応じてTCR α 細胞内ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含むTCR α 鎖；i) 免疫グロブリン可変重ドメイン、ii) TCR β 膜貫通ドメイン、およびiii) TCR β 細胞内ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含むTCR β 鎖を含み、免疫グロブリン可変重ドメインおよび免疫グロブリン可変軽ドメインは、抗原結合ドメインを形成し、TCRは、機能的なCD3 ζ 細胞内シグナル伝達ドメインを含まず、TCRは、T細胞受容体 α (TCR α) 可変領域またはT細胞受容体 β (TCR β) 可変領域を含まない。

【0119】

[0159]一部の実施形態では、TCR α 鎖は、TCR α 定常ドメインをさらに含む。

10

[0160]一態様では、本明細書では、外因性T細胞受容体 (TCR) をコードする組換え核酸が提供され、TCRは、i) 抗原結合ドメイン (例えば、scFv)、ii) TCR α 可変ドメイン、iii) TCR α 定常ドメイン、iv) TCR α 膜貫通ドメイン、およびiii) 必要に応じてTCR α 細胞内ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含むTCR α 鎖；i) TCR β 可変ドメイン、ii) TCR β 定常ドメイン、iii) TCR β 膜貫通ドメイン、およびiv) TCR β 細胞内ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含むTCR β 鎖を含み、TCRは、機能的なCD3 ζ 細胞内シグナル伝達ドメインを含まない。

【0120】

[0161]一態様では、本明細書では、外因性T細胞受容体 (TCR) をコードする組換え核酸が提供され、TCRは、i) TCR α 可変ドメイン、ii) TCR α 定常ドメイン、iii) TCR α 膜貫通ドメイン、およびiv) 必要に応じてTCR α 細胞内ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含むTCR α 鎖；i) 抗原結合ドメイン (例えば、scFv)、ii) TCR β 可変ドメイン、iii) TCR β 定常ドメイン、iii) TCR β 膜貫通ドメイン、およびiv) TCR β 細胞内ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含むTCR β 鎖を含み、TCRは、機能的なCD3 ζ 細胞内シグナル伝達ドメインを含まない。

20

【0121】

[0162]一態様では、本明細書では、本明細書に記載される組換え核酸によってコードされるポリペプチドが提供される。

30

[0163]一態様では、本明細書では、本明細書に記載される組換え核酸を含むベクターが提供される。

【0122】

[0164]一態様では、本明細書では、本明細書に記載されるベクターで免疫エフェクター細胞集団を形質導入する工程を含む、免疫エフェクター細胞集団を作製する方法が提供される。

【0123】

[0165]一態様では、本明細書では、免疫エフェクター細胞集団が提供され、免疫エフェクター細胞は本明細書に記載される組換え核酸を含む。

[0166]一部の実施形態では、免疫エフェクター細胞は、本明細書に記載される方法によって作製される。

40

【0124】

[0167]一部の実施形態では、細胞によって発現される同族抗原に対するTCRの抗原結合ドメインの結合に際して、集団免疫エフェクター細胞による少なくとも1つの炎症誘発性サイトカインの発現レベルが、CD3 ζ 細胞内シグナル伝達ドメインを含むTCRをコードする核酸を含む同等の免疫エフェクター細胞集団による少なくとも1つの炎症誘発性サイトカインの発現レベルと比較して低い免疫エフェクター細胞である。

【0125】

[0168]一部の実施形態では、細胞によって発現される同族抗原に対するTCRの抗原結合ドメインの結合に際して、免疫エフェクター細胞集団による少なくとも1つの炎症誘発

50

性サイトカインの発現レベルが、CD3 ζ 細胞内シグナル伝達ドメインを含むTCRをコードする核酸を含む同等の免疫エフェクター細胞集団による少なくとも1つの炎症誘発性サイトカインの発現レベルと比較して少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%または99%低い免疫エフェクター細胞である。

【0126】

[0169]一部の実施形態では、抗原提示細胞集団の存在下で細胞によって発現される同族抗原に対するTCRの抗原結合ドメインの結合に際して、抗原提示細胞集団による少なくとも1つの炎症誘発性サイトカインの発現レベルは、CD3 ζ 細胞内シグナル伝達ドメインを含むTCRをコードする核酸を含む同等の免疫エフェクター細胞集団の存在下で同等の抗原提示細胞集団による少なくとも1つの炎症誘発性サイトカインの発現レベルと比較して低い免疫エフェクター細胞である。

10

【0127】

[0170]一部の実施形態では、抗原提示細胞集団の存在下で細胞によって発現される同族抗原に対するTCRの抗原結合ドメインの結合に際して、抗原提示細胞による少なくとも1つの炎症誘発性サイトカインの発現レベルは、CD3 ζ 細胞内シグナル伝達ドメインを含むTCRをコードする核酸を含む同等の免疫エフェクター細胞集団の存在下で同等の抗原提示細胞集団による少なくとも1つの炎症誘発性サイトカインの発現レベルと比較して少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%または99%低い免疫エフェクター細胞である。

20

【0128】

[0171]一部の実施形態では、少なくとも1つの炎症誘発性サイトカインは、IFN γ 、TNF α 、IL-6、IL-1 β 、IL-8、IL-10、IL-17、sIL2R α 、sgp130、sIL6R、MCP1、MIP1 α 、MIP1 β およびGM-CSFからなる群から選択される。

【0129】

[0172]一部の実施形態では、少なくとも1つの炎症誘発性サイトカインの発現は、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、免疫エフェクター細胞の集団から分泌されるサイトカインのレベルを決定することによって測定される。

30

【0130】

[0173]一部の実施形態では、少なくとも1つの炎症誘発性サイトカインの発現は、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、抗原提示細胞の集団から分泌されるサイトカインレベルを決定することによって測定される。

【0131】

[0174]一部の実施形態では、前記抗原提示細胞集団は、樹状細胞、マクロファージまたは単球を含む。

[0175]一態様では、本明細書では、本明細書に記載される免疫エフェクター細胞集団の少なくとも一部を含む医薬組成物が提供される。

40

【0132】

[0176]一態様では、本明細書では、本明細書に記載される免疫エフェクター細胞集団の少なくとも一部を対象に投与する工程を含む、対象におけるがんを治療する方法が提供される。

【0133】

[0177]一態様では、本明細書では、ヒト対象におけるサイトカイン放出症候群(CRS)を予防するかまたはその重症度を軽減する方法が提供され、本明細書に記載される免疫エフェクター細胞集団の少なくとも一部を対象に投与する工程を含む。

【0134】

[0178]一部の実施形態では、対象はがんを有する。

50

[0179]一部の実施形態では、対象は、免疫細胞の投与から1、2、3、4、5、6、7、10、14、21または30日以内にCRSの少なくとも1つの症状（例えば、本明細書に記載される）を示さない。

【0135】

[0180]一部の実施形態では、対象は、少なくとも1つの症状グレード4またはグレード5のCRS（例えば、本明細書に記載される）を示さない。

[0181]一部の実施形態では、対象は、症状グレード4またはグレード5のCRS（例えば、本明細書に記載される）のいずれも示さない。

【0136】

[0182]一部の実施形態では、細胞（例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞集団）の投与（例えば、1時間、6時間、12時間、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、14日、21日、30日）後の対象の血清中のIL-6、IL-1 β 、IL-8、IL-10、IFN γ 、TNF α 、sIL2R α 、sgp130、sIL6R、MCP1、MIP1 α 、MIP1 β 、およびGM-CSFからなる群から選択される1つ以上のタンパク質レベルは、免疫細胞の投与（例えば、10分、30分、1時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間）前の対象の血清中の1つ以上のタンパク質レベルの $\pm 20\%$ 、 $\pm 15\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 9\%$ 、 $\pm 8\%$ 、 $\pm 7\%$ 、 $\pm 6\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 4\%$ 、 $\pm 3\%$ 、 $\pm 2\%$ または $\pm 1\%$ 以内である。

【0137】

[0183]一部の実施形態では、本方法は、以下：CRSを発症する対象のリスク、CD3 ζ シグナル伝達ドメインを含むCARを発現する細胞を投与した場合のCRSを発症する対象のリスク、CRSの対象の診断、またはCD3 ζ シグナル伝達ドメインを含むCARを発現する細胞と関連するかもしれないその投与によって誘導されるCRSの対象の診断のうちの少なくとも1つの決定に基づいて、本明細書に記載される免疫細胞を投与するために対象を選択する工程をさらに含む。

【0138】

[0184]一部の実施形態では、対象は、対象がCRSを発症するリスクがある場合、CAR-CD3 ζ シグナル伝達ドメインを発現する細胞を含むCARを投与した場合に、対象がCRSを発症するリスクがある場合、対象がCRSと診断された場合、または対象がCD3 ζ シグナル伝達ドメインを含むCARを発現する細胞の投与と関連するかもしれないその投与によって誘導されるCRSと診断された場合、対象は投与のために選択される。

【0139】

[0185]一部の実施形態では、細胞は、前記細胞を投与された対象に対して自家または同種異系である。

[0186]一部の実施形態では、がんは固形がんまたは血液がんである。

【0140】

[0187]一部の実施形態では、がんは固形がんである。

[0188]一部の実施形態では、固形がんは、前立腺がん、肺がん、腎臓がん、胃がん、結腸がん、卵巣がん、膀胱がん、乳がん、子宮頸がん、食道がん、精巣がん、肝臓がん、膵臓がん、直腸がん、甲状腺がん、子宮がん、皮膚がん、筋肉がん、軟骨がん、骨がん、内皮がん、上皮がん、真皮がん、基底がん、網膜がん、皮膚がんまたは脳がんである。

【0141】

[0189]一部の実施形態では、がんは血液がんである。

[0190]一部の実施形態では、血液がんは、白血病、リンパ腫または骨髄腫である。

[0191]一部の実施形態では、血液がんは、B細胞急性リンパ性白血病（B-ALL）、T細胞急性リンパ性白血病（T-ALL）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、B細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞新生物、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、有毛細胞白血病、小細胞濾胞性リンパ腫、大細胞濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、MALTリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発

10

20

30

40

50

性骨髓腫、骨髓異形成、骨髓異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、形質芽細胞リンパ腫、形質細胞様樹状細胞新生物、ワルデンストレームマクログロブリン血症または前白血病である。

【0142】

[0192]一態様では、本明細書では、T細胞集団を1つ以上の抗TCRβV抗体と接触させる工程を含む、*ex vivo*でT細胞集団を拡大する方法、および上述の拡大された細胞集団を使用して、疾患または障害、例えばがんを治療する方法が提供される。

【0143】

[0193]本明細書に記載される方法は、複数のT細胞を第1の物質と接触させる工程を含む、*ex vivo*でT細胞を活性化または拡大（または活性化および拡大）する方法を含み、第1の物質は、T細胞受容体ベータ可変鎖（TCRβV）領域に特異的に結合する第1のドメインを含み、それによって第1のT細胞集団を生成する。

【0144】

[0194]一部の実施形態では、本方法は、複数のT細胞を第2の物質と接触させる工程をさらに含み、第2の物質は、T細胞受容体ベータ可変鎖（TCRβV）領域に特異的に結合するドメインを含み、第1および第2の物質は異なるTCRβV領域に特異的に結合する。

【0145】

[0195]一部の実施形態では、第1の物質は、第1のTCRβVのTCRβV領域に特異的に結合するドメインを含み、第2の物質は、第2のTCRβVのTCRβV領域に特異的に結合するドメインを含み、第1および第2のTCRβVは、異なるTCRβVサブファミリーに属するか、または同じTCRβVサブファミリーの異なるメンバーである。

【0146】

[0196]一部の実施形態では、第1の物質は、TCRβ V6サブファミリー、TCRβ V10サブファミリー、TCRβ V12サブファミリー、TCRβ V5サブファミリー、TCRβ V7サブファミリー、TCRβ V11サブファミリー、TCRβ V14サブファミリー、TCRβ V16サブファミリー、TCRβ V18サブファミリー、TCRβ V9サブファミリー、TCRβ V13サブファミリー、TCRβ V4サブファミリー、TCRβ V3サブファミリー、TCRβ V2サブファミリー、TCRβ V15サブファミリー、TCRβ V30サブファミリー、TCRβ V19サブファミリー、TCRβ V27サブファミリー、TCRβ V28サブファミリー、TCRβ V24サブファミリー、TCRβ V20サブファミリー、TCRβ V25サブファミリーまたはTCRβ V29サブファミリーに属する第1のTCRβVのTCRβV領域に特異的に結合するドメインを含み；第2の物質は、TCRβ V6サブファミリー、TCRβ V10サブファミリー、TCRβ V12サブファミリー、TCRβ V5サブファミリー、TCRβ V7サブファミリー、TCRβ V11サブファミリー、TCRβ V14サブファミリー、TCRβ V16サブファミリー、TCRβ V18サブファミリー、TCRβ V9サブファミリー、TCRβ V13サブファミリー、TCRβ V4サブファミリー、TCRβ V3サブファミリー、TCRβ V2サブファミリー、TCRβ V15サブファミリー、TCRβ V30サブファミリー、TCRβ V19サブファミリー、TCRβ V27サブファミリー、TCRβ V28サブファミリー、TCRβ V24サブファミリー、TCRβ V20サブファミリー、TCRβ V25サブファミリーまたはTCRβ V29サブファミリーに属するTCRβVの第2のTCRβV領域に特異的に結合するドメインを含み、第1および第2の物質は、各々、異なるサブファミリーに属するTCRβV、または同じTCRβVサブファミリーの異なるメンバーに特異的に結合する。

【0147】

[0197]一部の実施形態では、第1および第2の物質は、各々、異なるサブファミリーに属するTCRβVに特異的に結合する。一部の実施形態では、第1および第2の物質は、各々、同じTCRβVサブファミリーの異なるメンバーに特異的に結合する。

【0148】

[0198]一部の実施形態では、本方法は、複数のT細胞を1種以上（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10種またはそれ以上）の物質と接触させる工程をさらに含み、1種以上の物質の各々は、T細胞受容体ベータ可変鎖（TCR β V）領域に特異的に結合するドメインを含み、1種以上の物質の各々は、異なるT細胞受容体ベータ可変鎖（TCR β V）領域に特異的に結合し、1種以上の物質が特異的に結合するTCR β V領域の各1つは、第1および第2の物質が特異的に結合するTCR β V領域とは異なる。

【0149】

[0199]一部の実施形態では、1種以上（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10種またはそれ以上）の物質の各々は、異なるTCR β Vサブファミリーに属するTCR β Vに特異的に結合するか、または同一のTCR β Vサブファミリーの異なるメンバーであり；1種以上の物質の各々は、第1および第2の物質によって結合されたTCR β Vとは異なるTCR β Vサブファミリーに属するTCR β Vに特異的に結合し、または1種以上の物質の各々は、第1の物質、第2の物質もしくはその両方によって結合されたTCR β Vと同じTCR β Vサブファミリーの異なるメンバーと特異的に結合する。

【0150】

[0200]一部の実施形態では、1種以上（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10種またはそれ以上の）物質は、各々、TCR β V6サブファミリー、TCR β V10サブファミリー、TCR β V12サブファミリー、TCR β V5サブファミリー、TCR β V7サブファミリー、TCR β V11サブファミリー、TCR β V14サブファミリー、TCR β V16サブファミリー、TCR β V18サブファミリー、TCR β V9サブファミリー、TCR β V13サブファミリー、TCR β V4サブファミリー、TCR β V3サブファミリー、TCR β V2サブファミリー、TCR β V15サブファミリー、TCR β V30サブファミリー、TCR β V19サブファミリー、TCR β V27サブファミリー、TCR β V28サブファミリー、TCR β V24サブファミリー、TCR β V20サブファミリー、TCR β V25サブファミリーまたはTCR β V29サブファミリーに属するTCR β VのTCR β V領域に特異的に結合するドメインを含む。

【0151】

[0201]一部の実施形態では、1種以上の（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10種またはそれ以上の）物質の各々は、異なるサブファミリーに属するTCR β Vに特異的に結合し、1種以上の物質の各々は、第1の物質および第2の物質によって結合されたTCR β Vとは異なるサブファミリーに属するTCR β Vに特異的に結合する。

【0152】

[0202]一部の実施形態では、第1の物質は、複数の1つ以上のT細胞表面上に発現されるタンパク質に結合する第2のドメインをさらに含む。一部の実施形態では、第1の物質は、二特異性抗体分子である。

【0153】

[0203]一部の実施形態では、第2のドメインは、T細胞受容体ベータ可変鎖（TCR β V）領域に特異的に結合する。一部の実施形態では、第2のドメインおよび第1のドメインは、異なるT細胞受容体ベータ可変鎖（TCR β V）領域に特異的に結合する。一部の実施形態では、第2のドメインおよび第1のドメインは、異なるサブファミリー、または同じTCR β Vサブファミリーの異なるメンバーに属するTCR β Vに特異的に結合する。一部の実施形態では、第1のドメインは、TCR β V6サブファミリー、TCR β V10サブファミリー、TCR β V12サブファミリー、TCR β V5サブファミリー、TCR β V7サブファミリー、TCR β V11サブファミリー、TCR β V14サブファミリー、TCR β V16サブファミリー、TCR β V18サブファミリー、TCR β V9サブファミリー、TCR β V13サブファミリー、TCR β V4サブファミリー、TCR β V3サブファミリー、TCR β V2サブファミリー、TCR β V15サブファミリー、TCR β V30サブファミリー、TCR β V19サブファミリー、TCR β V27サブファミリー、TCR β V28サブファミリー、TCR β V24サブフ

ファミリー、TCR β V20サブファミリー、TCR β V25サブファミリーまたはTCR β V29サブファミリーに属するTCR β VのTCR β V領域に特異的に結合し、第2のドメインは、TCR β V6サブファミリー、TCR β V10サブファミリー、TCR β V12サブファミリー、TCR β V5サブファミリー、TCR β V7サブファミリー、TCR β V11サブファミリー、TCR β V14サブファミリー、TCR β V16サブファミリー、TCR β V18サブファミリー、TCR β V9サブファミリー、TCR β V13サブファミリー、TCR β V4サブファミリー、TCR β V3サブファミリー、TCR β V2サブファミリー、TCR β V15サブファミリー、TCR β V30サブファミリー、TCR β V19サブファミリー、TCR β V27サブファミリー、TCR β V28サブファミリー、TCR β V24サブファミリー、TCR β V20サブファミリー、TCR β V25サブファミリーまたはTCR β V29サブファミリーに属するTCR β VのTCR β V領域に特異的に結合する。一部の実施形態では、第2のドメインおよび第1のドメインは、異なるサブファミリーに属するTCR β Vに特異的に結合する。一部の実施形態では、第2のドメインおよび第1のドメインは、同じTCR β Vサブファミリーの異なるメンバーに特異的に結合する。

【0154】

[0204]一部の実施形態では、第2のドメインは、CD19または4-1BBに特異的に結合する。

[0205]一部の実施形態では、第2のドメインは、抗体分子に特異的に結合する。一部の実施形態では、抗体分子は、複数のT細胞の1つ以上によって発現される。一部の実施形態では、抗体分子は可変重鎖および可変軽鎖を含む。一部の実施形態では、抗体分子はscFvまたはFabである。一部の実施形態では、第2のドメインは、抗体分子の軽鎖に特異的に結合する。一部の実施形態では、第2のドメインは、抗体分子の κ 軽鎖領域に特異的に結合する。一部の実施形態では、第2のドメインはプロテインLを含む。

【0155】

[0206]一部の実施形態では、第1のT細胞集団は、CD3に特異的に結合するドメイン（例えば、CD3 ϵ ）を含む物質と接触した複数のT細胞と比較して、(i) IL-1 β の発現低減、(ii) IL-6の発現レベル低減、(iii) TNF α の発現低減、(iv) IL-2の発現増加、(v) IFN γ の発現増加、(vi) IFN γ の発現維持、および(vii) 4-1BBの発現増加のうちの1つ以上を示す。

【0156】

[0207]一部の実施形態では、接触させる工程は、複数のT細胞を第1の物質とともにインキュベートする工程を含む。

[0208]一部の実施形態では、接触させる工程は、複数のT細胞を第1の物質とともに少なくとも約10分間、20分間、30分間、1時間、6時間、10時間、12時間、24時間、36時間、48時間、72時間、5日間、7日間、10日間、14日間、15日間または30日間インキュベートまたは培養する工程を含む。一部の実施形態では、接触させる工程は、複数のT細胞を第1の物質とともに最大約10分間、20分間、30分間、1時間、6時間、10時間、12時間、24時間、36時間、48時間、72時間、5日間、7日間、10日間、12日間、14日間、15日間、21日間、30日間、45日間または60日間インキュベートまたは培養する工程を含む。一部の実施形態では、接触させる工程は、複数のT細胞を第1の物質とともに約10~90分間、10~60分間、10~30分間、1~30日間、1~21日間、1~14日間、1~7日間、1~5日間、1~3日間、21~30日間、14~30日間、7~30日間、5~30日間または3~30日間インキュベートまたは培養する工程を含む。

【0157】

[0209]一部の実施形態では、第1の物質は固体表面（例えば、ビーズ）にカップリングされる。一部の実施形態では、第1の物質は抗体ドメインを含む。

[0210]一部の実施形態では、第1の物質は抗イディオタイプ抗体ドメインを含む。一部の実施形態では、第1の物質はマウス抗体ドメインを含む。一部の実施形態では、第1の

10

20

30

40

50

物質はヒト抗体ドメインを含む。一部の実施形態では、第1の物質はヒト化抗体ドメインを含む。一部の実施形態では、第1の物質は、一本鎖Fv (scFv) またはFabを含む抗原結合ドメインを含む。一部の実施形態では、第1の物質は、各重鎖が可変領域および定常領域を含む2つの抗体重鎖と、各軽鎖が可変領域および定常領域を含む2つの抗体軽鎖とを含む抗体を含む。

【0158】

[0211]一部の実施形態では、複数のT細胞は、外因性核酸を含む1つ以上のT細胞を含む。

[0212]一部の実施形態では、複数のT細胞は、キメラポリペプチドをコードする外因性核酸を含む1つ以上のT細胞を含む。一部の実施形態では、本方法は、複数のT細胞を第1の物質と接触させる前に、複数のT細胞の1つ以上に外因性核酸を導入する工程を含む。一部の実施形態では、本方法は、複数のT細胞を第1の物質と接触させた後に、複数のT細胞の1つ以上に外因性核酸を導入する工程を含む。一部の実施形態では、本方法は、複数のT細胞を第1の物質と接触させる前に、複数のT細胞の1つ以上にキメラポリペプチドをコードする外因性核酸を導入する工程をさらに含む。一部の実施形態では、本方法は、複数のT細胞を第1の物質と接触させた後に、複数のT細胞の1つ以上にキメラポリペプチドをコードする外因性核酸を導入する工程をさらに含む。一部の実施形態では、外因性核酸は、形質導入またはトランスフェクションによって導入される。

【0159】

[0213]一部の実施形態では、キメラポリペプチドはキメラ抗原受容体(CAR)である。一部の実施形態では、キメラ抗原受容体(CAR)は、抗原結合領域、膜貫通領域および細胞内シグナル伝達領域を含む。一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達領域は1つ以上のシグナル伝達ドメインを含む。一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、CD27、CD28、4-1BB、ICOS、OX40、DAP10、DAP12、CD134、CD3-ゼータまたはそれらの断片もしくは組み合わせ由来のシグナル伝達ドメインを含む。一部の実施形態では、膜貫通領域は、CD8、CD28またはCTLA4由来の膜貫通領域を含む。

【0160】

[0214]一部の実施形態では、抗原結合領域は抗体ドメインを含む。一部の実施形態では、抗体ドメインはscFvまたはFabを含む。一部の実施形態では、抗原結合領域は、腫瘍関連抗原(例えば、本明細書に記載される)に特異的に結合する。

【0161】

[0215]一部の実施形態では、キメラポリペプチドはキメラT細胞受容体(TCR)である。一部の実施形態では、キメラTCRは抗原結合領域を含む。一部の実施形態では、キメラTCRは膜貫通領域をさらに含む。一部の実施形態では、キメラTCRは細胞内シグナル伝達領域をさらに含む。一部の実施形態では、キメラTCRは、TCR α ポリペプチドおよびTCR β ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、キメラTCRは、TCR γ ポリペプチドおよびTCR δ ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、抗原結合領域は腫瘍関連抗原に特異的に結合する。

【0162】

[0216]一部の実施形態では、複数のT細胞は、ヒト対象由来の1つ以上のT細胞を含む。

[0217]一部の実施形態では、1つ以上のT細胞は、アフエーシスを介してヒト対象から取り出される。

【0163】

[0218]一部の実施形態では、複数のT細胞は、健康であるヒト対象(例えば、特定の疾患または状態、例えば、がんを有しないかまたはがんと診断されていない対象)由来の1つ以上のT細胞を含む。一部の実施形態では、複数のT細胞は、疾患または状態を有するかまたはそれと診断された(例えば、特定の疾患または状態、例えば、がんと診断された)哺乳動物(例えば、ヒト)対象由来の1つ以上のT細胞を含む。一部の実施形態では、

疾患はがんである。一部の実施形態では、がんは、固形腫瘍または血液がんである。一部の実施形態では、がんは、白血病、リンパ腫、骨髄腫、前立腺、肺、腎臓、胃、結腸、卵巣、膀胱、乳房、子宮頸部、食道、精巣、肝臓、脾臓、直腸、甲状腺、子宮、皮膚、筋肉、軟骨、骨、内皮、上皮、真皮、基底、網膜、皮膚または脳からなる群から選択される。

【0164】

[0219]一部の実施形態では、複数のT細胞は1つ以上の自家T細胞を含む。一部の実施形態では、複数のT細胞は1つ以上の同種異系T細胞を含む。

[0220]一部の実施形態では、第1のT細胞集団中の細胞数は、第1の物質と接触させる前に、複数のT細胞中の細胞数よりも少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、50、100または1000倍大きい。

【0165】

[0221]一部の実施形態では、CD3（例えば、CD3 ϵ ）に特異的に結合する物質は、抗体ドメイン（例えば、抗CD3抗体（例えば、抗CD3 ϵ 抗体））を含む。

[0222]一部の実施形態では、CD3と特異的に結合する物質はCD3 ϵ と特異的に結合する。

【0166】

[0223]一部の実施形態では、第1の物質は、TCR β V領域への結合に際して、以下：

(i) IL-1 β のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の低減；(ii) IL-6のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の低減；(iii) TNF α のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の低減；(iv) IL-2のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の増加；(v) IL-2のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の増加における遅延、例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10時間もしくはそれ以上の遅延；(vi) IFN γ のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の増加における遅延、例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10時間の遅延；(vii) T細胞増殖動態の低減；もしくは(viii) 例えば本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、サイトカインストーム、例えばサイトカイン放出症候群(CRS)の低減；(ix) 例えば本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、細胞殺傷、例えば標的細胞殺傷、例えばがん細胞殺傷；(x) IL-15のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の増加；または(xi) CD3分子、例えばCD3イプシロン(CD3 ϵ)分子；もしくはTCRアルファ(TCR α)分子に結合する抗体と比較して、ナチュラルキラー(NK)細胞増殖、例えば拡大の増加のうちの1、2、3、4、5、6、7、8、9、10またはそれ以上（例えば、全て）をもたらす。

【0167】

[0224]一部の実施形態では、第1の物質は、TCR β V領域への結合に際して、メモリーT細胞集団、例えばTエフェクターメモリー(TEM)細胞、例えばCD45RAを発現するTEM細胞(TEMRA)の拡大、例えば、少なくとも約1.1~10倍の拡大（例えば、少なくとも約1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9または10倍の拡大）をもたらす。

【0168】

[0225]一部の実施形態では、第1のT細胞集団におけるメモリーエフェクターT細胞、例えばTEM細胞、例えばTEMRA細胞の集団の拡大は、CD3分子に結合する抗体を有する類似の細胞集団の拡大と比較して増加する。

【0169】

[0226]一部の実施形態では、拡大されたTエフェクターメモリー細胞集団は、(i) 検出可能なレベルのCD45RAを有し、例えばCD45RAを発現もしくは再発現し；(ii) CCR7の発現が低いまたは全くない；および／または(iii) 検出可能なレベルのCD95を有し、例えばCD95、例えばCD45RA+、CCR7-、CD95+T細胞の集団を発現する細胞を含み、T細胞は、場合によりCD3+、CD4+またはCD8+T細胞を含む。

【0170】

[0227]一部の実施形態では、第1の物質のTCRβV領域への結合は、以下：(i) IL-1βのレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の低減；(ii) IL-6のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の低減；(iii) TNFαのレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の低減；(iv) IL-2のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の増加；(v) IL-2のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の増加における遅延、例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10時間もしくはそれ以上の遅延；(vi) IFNγのレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の増加における遅延、例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10時間の遅延；(vii) T細胞増殖動態の低減、もしくは(viii) 10例えば本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、サイトカインストーム、例えばサイトカイン放出症候群(CRS)の低減；(ix) 10例えば本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、細胞殺傷、例えば標的細胞殺傷、例えばがん細胞殺傷；(x) IL-15のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の増加；または(xi) CD3分子、例えばCD3イプシロン(CD3ε)分子；もしくはTCRアルファ(TCRα)分子に結合する抗体と比較して、ナチュラルキラー(NK)細胞増殖、例えば拡大の増加のうちの1、2、3、4、5、6、7、8、9、10またはそれ以上(例えば、全て)をもたらす。

10

【0171】

[0228]一部の実施形態では、第1の物質のTCRβV領域への結合は、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、IL-1βの発現レベルおよび／または活性において、少なくとも2、5、10、20、50、100もしくは200倍、または少なくとも2～200倍(例えば、5～150、10～100、20～50倍)の低減をもたらす。

20

【0172】

[0229]一部の実施形態では、第1の物質のTCRβV領域への結合は、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、IL-6の発現レベルおよび／または活性において、少なくとも2、5、10、20、50、100、200、300、400、500、600、700、800、900もしくは1000倍、または少なくとも2～1000倍(例えば、5～900、10～800、20～700、50～600、100～500もしくは200～400倍)の低減をもたらす。

30

【0173】

[0230]一部の実施形態では、第1の物質のTCRβV領域への結合は、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、TNFαの発現レベルおよび／または活性において、少なくとも2、5、10、20、50、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000もしくは2000倍、または少なくとも2～2000倍(例えば、5～1000、10～900、20～800、50～700、100～600、200～500もしくは300～400倍)の低減をもたらす。

【0174】

[0231]一部の実施形態では、第1の物質のTCRβV領域への結合は、本明細書に記載されるアッセイにより測定した場合、IL-2の発現レベルおよび／または活性において、少なくとも2、5、10、20、50、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000もしくは2000倍、または少なくとも2～2000倍(例えば、5～1000、10～900、20～800、50～700、100～600、200～500もしくは300～400倍)の増加をもたらす。

40

【0175】

[0232]本明細書に記載される方法は、複数のT細胞を複数の物質に接触させる工程を含む、ex vivoでT細胞を拡大する方法を含み、複数の物質は、2、3、4、5またはそれ以上の物質を含み、複数の物質の各々は、異なるT細胞受容体ベータ可変鎖(TCRβV)領域に特異的に結合するドメインを含み、それによって第1のT細胞集団を生成する。

50

【0176】

[0233]一部の実施形態では、複数の物質の各々は、異なるTCRβVに特異的に結合し、各TCRβVは、異なるTCRβVサブファミリーに属するか、または同じTCRβVサブファミリーの異なるメンバーである。

【0177】

[0234]一部の実施形態では、複数の物質の各々は、TCRβV6サブファミリー、TCRβV10サブファミリー、TCRβV12サブファミリー、TCRβV5サブファミリー、TCRβV7サブファミリー、TCRβV11サブファミリー、TCRβV14サブファミリー、TCRβV16サブファミリー、TCRβV18サブファミリー、TCRβV9サブファミリー、TCRβV13サブファミリー、TCRβV4サブファミリー、TCRβV3サブファミリー、TCRβV2サブファミリー、TCRβV15サブファミリー、TCRβV30サブファミリー、TCRβV19サブファミリー、TCRβV27サブファミリー、TCRβV28サブファミリー、TCRβV24サブファミリー、TCRβV20サブファミリー、TCRβV25サブファミリー、またはTCRβV29サブファミリーに属するTCRβVのTCRβVに特異的に結合するドメインを含む。

10

【0178】

[0235]一部の実施形態では、複数の物質の各々は、異なるTCRβVに特異的に結合し、各TCRβVは異なるTCRβVサブファミリーに属する。

[0236]本明細書に記載される方法は、複数のT細胞を複数の物質に接触させる工程を含む、*ex vivo*でT細胞を拡大する方法を含み、複数の物質は、少なくとも第1および第2の物質を含み、複数の物質の各々は、異なるT細胞受容体ベータ可変鎖（TCRβV）領域に特異的に結合するドメインを含み、それによって第1のT細胞集団を生成する。

20

【0179】

[0237]一部の実施形態では、複数の物質は、少なくとも3、4、5、6、7、8、9、10種またはそれ以上の物質を含む。

[0238]一部の実施形態では、本方法は、複数のT細胞を第2の物質と接触させる工程をさらに含み、第2の物質は、T細胞受容体ベータ可変鎖（TCRβV）領域に特異的に結合するドメインを含み、第1および第2の物質は異なるTCRβV領域に特異的に結合する。

【0180】

[0239]一部の実施形態では、第1の物質は、第1のTCRβVのTCRβV領域に特異的に結合するドメインを含み、第2の物質は、第2のTCRβVのTCRβV領域に特異的に結合するドメインを含み、第1および第2のTCRβVは、異なるTCRβVサブファミリーに属するか、または同じTCRβVサブファミリーの異なるメンバーである。

30

【0181】

[0240]一部の実施形態では、第1の物質は、TCRβV6サブファミリー、TCRβV10サブファミリー、TCRβV12サブファミリー、TCRβV5サブファミリー、TCRβV7サブファミリー、TCRβV11サブファミリー、TCRβV14サブファミリー、TCRβV16サブファミリー、TCRβV18サブファミリー、TCRβV9サブファミリー、TCRβV13サブファミリー、TCRβV4サブファミリー、TCRβV3サブファミリー、TCRβV2サブファミリー、TCRβV15サブファミリー、TCRβV30サブファミリー、TCRβV19サブファミリー、TCRβV27サブファミリー、TCRβV28サブファミリー、TCRβV24サブファミリー、TCRβV20サブファミリー、TCRβV25サブファミリーまたはTCRβV29サブファミリーに属する第1のTCRβVのTCRβV領域に特異的に結合するドメインを含み；第2の物質は、TCRβV6サブファミリー、TCRβV10サブファミリー、TCRβV12サブファミリー、TCRβV5サブファミリー、TCRβV7サブファミリー、TCRβV11サブファミリー、TCRβV14サブファミリー、TCRβV16サブファミリー、TCRβV18サブファミリー、TCRβV9サブファミリー、TCRβV13サブファミリー、TCRβV4サブファミリー、

40

50

TCR β V3サブファミリー、TCR β V2サブファミリー、TCR β V15サブファミリー、TCR β V30サブファミリー、TCR β V19サブファミリー、TCR β V27サブファミリー、TCR β V28サブファミリー、TCR β V24サブファミリー、TCR β V20サブファミリー、TCR β V25サブファミリーまたはTCR β V29サブファミリーに属するTCR β Vの第2のTCR β V領域に特異的に結合するドメインを含み、第1および第2の物質は、各々、異なるサブファミリーに属するTCR β V、または同じTCR β Vサブファミリーの異なるメンバーに特異的に結合する。

【0182】

【0241】一部の実施形態では、第1および第2の物質は、各々、異なるサブファミリーに属するTCR β Vに特異的に結合する。一部の実施形態では、第1および第2の物質は、各々、同じTCR β Vサブファミリーの異なるメンバーに特異的に結合する。

10

【0183】

【0242】一部の実施形態では、本方法は、複数のT細胞を1種以上（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10種またはそれ以上）の物質と接触させる工程をさらに含み、1種以上の物質の各々は、T細胞受容体ベータ可変鎖（TCR β V）領域に特異的に結合するドメインを含み、1種以上の物質の各々は、異なるT細胞受容体ベータ可変鎖（TCR β V）領域に特異的に結合し、1種以上の物質が特異的に結合するTCR β V領域の各1つは、第1および第2の物質が特異的に結合するTCR β V領域とは異なる。

【0184】

【0243】一部の実施形態では、1種以上（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10種またはそれ以上）の物質の各々は、異なるTCR β Vサブファミリーに属するTCR β Vに特異的に結合するか、または同一のTCR β Vサブファミリーの異なるメンバーであり；1種以上の物質の各々は、第1および第2の物質によって結合されたTCR β Vとは異なるTCR β Vサブファミリーに属するTCR β Vに特異的に結合し、または1種以上の物質の各々は、第1の物質、第2の物質もしくはその両方によって結合されたTCR β Vと同じTCR β Vサブファミリーの異なるメンバーと特異的に結合する。

20

【0185】

【0244】一部の実施形態では、1種以上（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10種またはそれ以上）の物質は、各々、TCR β V6サブファミリー、TCR β V10サブファミリー、TCR β V12サブファミリー、TCR β V5サブファミリー、TCR β V7サブファミリー、TCR β V11サブファミリー、TCR β V14サブファミリー、TCR β V16サブファミリー、TCR β V18サブファミリー、TCR β V9サブファミリー、TCR β V13サブファミリー、TCR β V4サブファミリー、TCR β V3サブファミリー、TCR β V2サブファミリー、TCR β V15サブファミリー、TCR β V30サブファミリー、TCR β V19サブファミリー、TCR β V27サブファミリー、TCR β V28サブファミリー、TCR β V24サブファミリー、TCR β V20サブファミリー、TCR β V25サブファミリーまたはTCR β V29サブファミリーに属するTCR β VのTCR β V領域に特異的に結合するドメインを含む。

30

【0186】

【0245】一部の実施形態では、1種以上の（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10種またはそれ以上の）物質の各々は、異なるサブファミリーに属するTCR β Vに特異的に結合し、1種以上の物質の各々は、第1の物質および第2の物質によって結合されたTCR β Vとは異なるサブファミリーに属するTCR β Vに特異的に結合する。

40

【0187】

【0246】一部の実施形態では、第1の物質および／または第2の物質は、複数の1つ以上のT細胞表面上に発現されるタンパク質に結合する第2のドメインを含む。一部の実施形態では、第1の物質は、二特異性抗体分子である。

【0188】

【0247】一部の実施形態では、第2のドメインは、T細胞受容体ベータ可変鎖（TCR β

50

V) 領域に特異的に結合する。一部の実施形態では、第2のドメインおよび第1のドメインは、異なるT細胞受容体ベータ可変鎖(TCRβV)領域に特異的に結合する。一部の実施形態では、第2のドメインおよび第1のドメインは、異なるサブファミリー、または同じTCRβVサブファミリーの異なるメンバーに属するTCRβVに特異的に結合する。一部の実施形態では、第1のドメインは、TCRβ V6サブファミリー、TCRβ V10サブファミリー、TCRβ V12サブファミリー、TCRβ V5サブファミリー、TCRβ V7サブファミリー、TCRβ V11サブファミリー、TCRβ V14サブファミリー、TCRβ V16サブファミリー、TCRβ V18サブファミリー、TCRβ V9サブファミリー、TCRβ V13サブファミリー、TCRβ V4サブファミリー、TCRβ V3サブファミリー、TCRβ V2サブファミリー、TCRβ V15サブファミリー、TCRβ V30サブファミリー、TCRβ V19サブファミリー、TCRβ V27サブファミリー、TCRβ V28サブファミリー、TCRβ V24サブファミリー、TCRβ V20サブファミリー、TCRβ V25サブファミリーまたはTCRβ V29サブファミリーに属するTCRβVのTCRβV領域に特異的に結合し、第2のドメインは、TCRβ V6サブファミリー、TCRβ V10サブファミリー、TCRβ V12サブファミリー、TCRβ V5サブファミリー、TCRβ V7サブファミリー、TCRβ V11サブファミリー、TCRβ V14サブファミリー、TCRβ V16サブファミリー、TCRβ V18サブファミリー、TCRβ V9サブファミリー、TCRβ V13サブファミリー、TCRβ V4サブファミリー、TCRβ V3サブファミリー、TCRβ V2サブファミリー、TCRβ V15サブファミリー、TCRβ V30サブファミリー、TCRβ V19サブファミリー、TCRβ V27サブファミリー、TCRβ V28サブファミリー、TCRβ V24サブファミリー、TCRβ V20サブファミリー、TCRβ V25サブファミリーまたはTCRβ V29サブファミリーに属するTCRβVのTCRβV領域に特異的に結合する。一部の実施形態では、第2のドメインおよび第1のドメインは、異なるサブファミリーに属するTCRβVに特異的に結合する。一部の実施形態では、第2のドメインおよび第1のドメインは、同じTCRβVサブファミリーの異なるメンバーに特異的に結合する。

【0189】

[0248]一部の実施形態では、第2のドメインは、CD19または4-1BBに特異的に結合する。

[0249]一部の実施形態では、第2のドメインは、抗体分子に特異的に結合する。一部の実施形態では、抗体分子は、複数のT細胞の1つ以上によって発現される。一部の実施形態では、抗体分子は可変重鎖および可変軽鎖を含む。一部の実施形態では、抗体分子はscFvまたはFabである。一部の実施形態では、第2のドメインは、抗体分子の軽鎖に特異的に結合する。一部の実施形態では、第2のドメインは、抗体分子のκ軽鎖領域に特異的に結合する。一部の実施形態では、第2のドメインはプロテインLを含む。

【0190】

[0250]一部の実施形態では、第1のT細胞集団は、CD3に特異的に結合するドメイン(例えば、CD3ε)を含む物質と接触した複数のT細胞と比較して、(i)IL-1βの発現低減、(ii)IL-6の発現レベル低減、(iii)TNFαの発現低減、(iv)IL-2の発現増加、(v)IFNγの発現増加、(vi)IFNγの発現維持、および(vii)4-1BBの発現増加のうちの1つ以上を示す。

【0191】

[0251]一部の実施形態では、接触させる工程は、複数のT細胞を第1の物質とともにインキュベートする工程を含む。

[0252]一部の実施形態では、接触させる工程は、複数のT細胞を第1の物質とともに少なくとも約10分間、20分間、30分間、1時間、6時間、10時間、12時間、24時間、36時間、48時間、72時間、5日間、7日間、10日間、14日間、15日間または30日間インキュベートまたは培養する工程を含む。一部の実施形態では、接触させる工程は、複数のT細胞を第1の物質とともに最大約10分間、20分間、30分間、

1 時間、6 時間、1 0 時間、1 2 時間、2 4 時間、3 6 時間、4 8 時間、7 2 時間、5 日間、7 日間、1 0 日間、1 2 日間、1 4 日間、1 5 日間、2 1 日間、3 0 日間、4 5 日間または6 0 日間インキュベートまたは培養する工程を含む。一部の実施形態では、接触させる工程は、複数の T 細胞を第 1 の物質とともに約 1 0 ～ 9 0 分間、1 0 ～ 6 0 分間、1 0 ～ 3 0 分間、1 ～ 3 0 日間、1 ～ 2 1 日間、1 ～ 1 4 日間、1 ～ 7 日間、1 ～ 5 日間、1 ～ 3 日間、2 1 ～ 3 0 日間、1 4 ～ 3 0 日間、7 ～ 3 0 日間、5 ～ 3 0 日間または 3 ～ 3 0 日間インキュベートまたは培養する工程を含む。

【0192】

[0253] 一部の実施形態では、第 1 の物質は固体表面（例えば、ビーズ）にカップリングされる。一部の実施形態では、第 1 の物質は抗体ドメインを含む。一部の実施形態では、複数の各物質は 1 つ以上の固体表面（例えば、1 つ以上のビーズ）に結合される。一部の実施形態では、複数の各物質は抗体ドメインを含む。

10

【0193】

[0254] 一部の実施形態では、第 1 の物質は抗イディオタイプ抗体ドメインを含む。一部の実施形態では、第 1 の物質はマウス抗体ドメインを含む。一部の実施形態では、第 1 の物質はヒト抗体ドメインを含む。一部の実施形態では、第 1 の物質はヒト化抗体ドメインを含む。一部の実施形態では、第 1 の物質は、一本鎖 F v (s c F v) または F a b を含む抗原結合ドメインを含む。一部の実施形態では、第 1 の物質は、各重鎖が可変領域および定常領域を含む 2 つの抗体重鎖と、各軽鎖が可変領域および定常領域を含む 2 つの抗体軽鎖とを含む抗体を含む。

20

【0194】

[0255] 一部の実施形態では、複数の各物質は抗イディオタイプ抗体ドメインを含む。一部の実施形態では、複数の各物質はマウス抗体ドメインを含む。一部の実施形態では、複数の各物質はヒト抗体ドメインを含む。一部の実施形態では、複数の各物質はヒト化抗体ドメインを含む。一部の実施形態では、複数の各物質は、一本鎖 F v (s c F v) または F a b を含む抗原結合ドメインを含む。一部の実施形態では、複数の各物質は、各重鎖が可変領域および定常領域を含む 2 つの抗体重鎖と、各軽鎖が可変領域および定常領域を含む 2 つの抗体軽鎖とを含む抗体を含む。

【0195】

[0256] 一部の実施形態では、複数の T 細胞は、外因性核酸を含む 1 つ以上の T 細胞を含む。

30

[0257] 一部の実施形態では、複数の T 細胞は、キメラポリペプチドをコードする外因性核酸を含む 1 つ以上の T 細胞を含む。一部の実施形態では、本方法は、複数の T 細胞を第 1 の物質と接触させる前に、複数の T 細胞の 1 つ以上に外因性核酸を導入する工程を含む。一部の実施形態では、本方法は、複数の T 細胞を第 1 の物質と接触させた後に、複数の T 細胞の 1 つ以上に外因性核酸を導入する工程を含む。一部の実施形態では、本方法は、複数の T 細胞を第 1 の物質と接触させる前に、複数の T 細胞の 1 つ以上にキメラポリペプチドをコードする外因性核酸を導入する工程をさらに含む。一部の実施形態では、本方法は、複数の T 細胞を第 1 の物質と接触させた後に、複数の T 細胞の 1 つ以上にキメラポリペプチドをコードする外因性核酸を導入する工程をさらに含む。一部の実施形態では、外因性核酸は、形質導入またはトランスフェクションによって導入される。

40

【0196】

[0258] 一部の実施形態では、キメラポリペプチドはキメラ抗原受容体 (C A R) である。一部の実施形態では、キメラ抗原受容体 (C A R) は、抗原結合領域、膜貫通領域および細胞内シグナル伝達領域を含む。一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達領域は 1 つ以上のシグナル伝達ドメインを含む。一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、C D 2 7、C D 2 8、4-1 B B、I C O S、O X 4 0、D A P 1 0、D A P 1 2、C D 1 3 4、C D 3-ゼータまたはそれらの断片もしくは組み合わせ由来のシグナル伝達ドメインを含む。一部の実施形態では、膜貫通領域は、C D 8、C D 2 8 または C T L A 4 由来の膜貫通領域を含む。

50

【0197】

[0259]一部の実施形態では、抗原結合領域は抗体ドメインを含む。一部の実施形態では、抗体ドメインはs c F vまたはF a bを含む。一部の実施形態では、抗原結合領域は、腫瘍関連抗原に特異的に結合する。

【0198】

[0260]一部の実施形態では、キメラポリペプチドはキメラT細胞受容体(T C R)である。一部の実施形態では、キメラT C Rは抗原結合領域を含む。一部の実施形態では、キメラT C Rは膜貫通領域をさらに含む。一部の実施形態では、キメラT C Rは細胞内シグナル伝達領域をさらに含む。一部の実施形態では、キメラT C Rは、T C R αポリペプチドおよびT C R βポリペプチドを含む。一部の実施形態では、キメラT C Rは、T C R γポリペプチドおよびT C R δポリペプチドを含む。一部の実施形態では、抗原結合領域は腫瘍関連抗原に特異的に結合する。

10

【0199】

[0261]一部の実施形態では、複数のT細胞は、ヒト対象由来の1つ以上のT細胞を含む。一部の実施形態では、1つ以上のT細胞は、アフエレーシスを介してヒト対象から取り出される。一部の実施形態では、複数のT細胞は、健康であるヒト対象(例えば、特定の疾患または状態、例えば、がんを有しないかまたはがんと診断されていない対象)由来の1つ以上のT細胞を含む。一部の実施形態では、複数のT細胞は、疾患または状態を有するかまたはそれと診断された(例えば、特定の疾患または状態、例えば、がんと診断された)哺乳動物(例えば、ヒト)対象由来の1つ以上のT細胞を含む。一部の実施形態では、疾患はがんである。一部の実施形態では、がんは、固形腫瘍または血液がんである。一部の実施形態では、がんは、白血病、リンパ腫、骨髄腫、前立腺、肺、腎臓、胃、結腸、卵巣、膀胱、乳房、子宮頸部、食道、精巣、肝臓、膵臓、直腸、甲状腺、子宮、皮膚、筋肉、軟骨、骨、内皮、上皮、真皮、基底、網膜、皮膚または脳からなる群から選択される。

20

【0200】

[0262]一部の実施形態では、複数のT細胞は1つ以上の自家T細胞を含む。一部の実施形態では、複数のT細胞は1つ以上の同種異系T細胞を含む。

[0263]一部の実施形態では、第1のT細胞集団中の細胞数は、第1の物質と接触させる前に、複数のT細胞中の細胞数よりも少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、50、100または1000倍大きい。

30

【0201】

[0264]一部の実施形態では、C D 3(例えば、C D 3 ε)に特異的に結合する物質は、抗体ドメイン(例えば、抗C D 3抗体(例えば、抗C D 3 ε抗体))を含む。

[0265]一部の実施形態では、C D 3と特異的に結合する物質はC D 3 εと特異的に結合する。

【0202】

[0266]一部の実施形態では、第1の物質は、T C R β V領域への結合に際して、以下：
(i) I L-1 βのレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の低減；(i i) I L-6のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の低減；(i i i) T N F αのレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の低減；(i v) I L-2のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の増加；(v) I L-2のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の増加における遅延、例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10時間もしくはそれ以上の遅延；(v i) I F N γのレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の増加における遅延、例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10時間の遅延；(v i i) T細胞増殖動態の低減；もしくは(v i i i) 例えば本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、サイトカインストーム、例えばサイトカイン放出症候群(C R S)の低減；(i x) 例えば本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、細胞殺傷、例えば標的細胞殺傷、例えばがん細胞殺傷；(x) I L-15のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の増加；または(x i) C D 3分子、例えばC D 3 イプシロン(C D 3 e)分子；もしくはT C R

40

50

アルファ（TCR α ）分子に結合する抗体と比較して、ナチュラルキラー（NK）細胞増殖、例えば拡大の増加のうちの1、2、3、4、5、6、7、8、9、10またはそれ以上（例えば、全て）をもたらす。

【0203】

【0267】一部の実施形態では、第1の物質は、TCR β V領域への結合に際して、メモリーT細胞集団、例えばTエフェクターメモリー（TEM）細胞、例えばCD45RAを発現するTEM細胞（TEMRA）の拡大、例えば、少なくとも約1.1～10倍の拡大（例えば、少なくとも約1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9または10倍の拡大）をもたらす。

【0204】

【0268】一部の実施形態では、第1のT細胞集団におけるメモリーエフェクターT細胞、例えばTEM細胞、例えばTEMRA細胞の集団の拡大は、CD3分子に結合する抗体を有する類似の細胞集団の拡大と比較して増加する。

【0205】

【0269】一部の実施形態では、拡大されたTエフェクターメモリー細胞集団は、（i）検出可能なレベルのCD45RAを有し、例えばCD45RAを発現もしくは再発現し；（ii）CCR7の発現が低いかまたは全くない；および／または（iii）検出可能なレベルのCD95を有し、例えばCD95、例えばCD45RA+、CCR7-、CD95+T細胞の集団を発現する細胞を含み、T細胞は、場合によりCD3+、CD4+またはCD8+T細胞を含む。

【0206】

【0270】一部の実施形態では、第1の物質のTCR β V領域への結合は、以下：（i）IL-1 β のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の低減；（ii）IL-6のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の低減；（iii）TNF α のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の低減；（iv）IL-2のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の増加；（v）IL-2のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の増加における遅延、例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10時間もしくはそれ以上の遅延；（vi）IFN γ のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の増加における遅延、例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10時間の遅延；（vii）T細胞増殖動態の低減、もしくは（viii）例えば本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、サイトカインストーム、例えばサイトカイン放出症候群（CRS）の低減；（ix）例えば本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、細胞殺傷、例えば標的細胞殺傷、例えばがん細胞殺傷；（x）IL-15のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の増加；または（xi）CD3分子、例えばCD3イプシロン（CD3e）分子；もしくはTCRアルファ（TCR α ）分子に結合する抗体と比較して、ナチュラルキラー（NK）細胞増殖、例えば拡大の増加のうちの1、2、3、4、5、6、7、8、9、10またはそれ以上（例えば、全て）をもたらす。

【0207】

【0271】一部の実施形態では、第1の物質のTCR β V領域への結合は、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、IL-1 β の発現レベルおよび／または活性において、少なくとも2、5、10、20、50、100もしくは200倍、または少なくとも2～200倍（例えば、5～150、10～100、20～50倍）の低減をもたらす。

【0208】

【0272】一部の実施形態では、第1の物質のTCR β V領域への結合は、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、IL-6の発現レベルおよび／または活性において、少なくとも2、5、10、20、50、100、200、300、400、500、600、700、800、900もしくは1000倍、または少なくとも2～1000倍（例えば、5～900、10～800、20～700、50～600、100～500もしくは200～400倍）の低減をもたらす。

【0209】

[0273]一部の実施形態では、第1の物質のTCRβV領域への結合は、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、TNFαの発現レベルおよび／または活性において、少なくとも2、5、10、20、50、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000もしくは2000倍、または少なくとも2～2000倍（例えば、5～1000、10～900、20～800、50～700、100～600、200～500もしくは300～400倍）の低減をもたらす。

【0210】

[0274]一部の実施形態では、第1の物質のTCRβV領域への結合は、本明細書に記載されるアッセイにより測定した場合、IL-2の発現レベルおよび／または活性において少なくとも2、5、10、20、50、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000もしくは2000倍、または少なくとも2～2000倍（例えば、5～1000、10～900、20～800、50～700、100～600、200～500もしくは300～400倍）の増加をもたらす。

【0211】

[0275]本明細書に開示される方法は、対象におけるがんを治療する方法を含み、該方法は、ヒト対象から複数のT細胞を取り出す工程、複数のT細胞を第1の物質と接触させる工程を含む、ヒト対象から複数のT細胞を拡大させる工程であって、第1の物質はT細胞受容体ベータ可変鎖（TCRβV）領域に特異的に結合するドメインを含み、それによって第1のT細胞集団を生成する工程、第1のT細胞集団の少なくとも一部をヒト対象に注入して、それによって対象におけるがんを治療する工程を含む。

【0212】

[0276]一部の実施形態では、本方法は、複数のT細胞を第2の物質と接触させる工程をさらに含み、第2の物質は、T細胞受容体ベータ可変鎖（TCRβV）領域に特異的に結合するドメインを含み、第1および第2の物質は異なるTCRβV領域に特異的に結合する。

【0213】

[0277]一部の実施形態では、第1の物質は、第1のTCRβVのTCRβV領域に特異的に結合するドメインを含み、第2の物質は、第2のTCRβVのTCRβV領域に特異的に結合するドメインを含み、第1および第2のTCRβVは、異なるTCRβVサブファミリーに属するか、または同じTCRβVサブファミリーの異なるメンバーである。

【0214】

[0278]一部の実施形態では、第1の物質は、TCRβ V6サブファミリー、TCRβ V10サブファミリー、TCRβ V12サブファミリー、TCRβ V5サブファミリー、TCRβ V7サブファミリー、TCRβ V11サブファミリー、TCRβ V14サブファミリー、TCRβ V16サブファミリー、TCRβ V18サブファミリー、TCRβ V9サブファミリー、TCRβ V13サブファミリー、TCRβ V4サブファミリー、TCRβ V3サブファミリー、TCRβ V2サブファミリー、TCRβ V15サブファミリー、TCRβ V30サブファミリー、TCRβ V19サブファミリー、TCRβ V27サブファミリー、TCRβ V28サブファミリー、TCRβ V24サブファミリー、TCRβ V20サブファミリー、TCRβ V25サブファミリーまたはTCRβ V29サブファミリーに属する第1のTCRβVのTCRβV領域に特異的に結合するドメインを含み；第2の物質は、TCRβ V6サブファミリー、TCRβ V10サブファミリー、TCRβ V12サブファミリー、TCRβ V5サブファミリー、TCRβ V7サブファミリー、TCRβ V11サブファミリー、TCRβ V14サブファミリー、TCRβ V16サブファミリー、TCRβ V18サブファミリー、TCRβ V9サブファミリー、TCRβ V13サブファミリー、TCRβ V4サブファミリー、TCRβ V3サブファミリー、TCRβ V2サブファミリー、TCRβ V15サブファミリー、TCRβ V30サブファミリー、TCRβ V19サブファミリー、TCRβ V27サブファミリー、TCRβ V28サブファミリー、TCRβ V24サブファミリ

一、TCR β V20サブファミリー、TCR β V25サブファミリーまたはTCR β V29サブファミリーに属するTCR β Vの第2のTCR β V領域に特異的に結合するドメインを含み、第1および第2の物質は、各々、異なるサブファミリーに属するTCR β V、または同じTCR β Vサブファミリーの異なるメンバーに特異的に結合する。

【0215】

[0279]一部の実施形態では、第1および第2の物質は、各々、異なるサブファミリーに属するTCR β Vに特異的に結合する。一部の実施形態では、第1および第2の物質は、各々、同じTCR β Vサブファミリーの異なるメンバーに特異的に結合する。

【0216】

[0280]一部の実施形態では、本方法は、複数のT細胞を1種以上（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10種またはそれ以上）の物質と接触させる工程をさらに含み、1種以上の物質の各々は、T細胞受容体ベータ可変鎖（TCR β V）領域に特異的に結合するドメインを含み、1種以上の物質の各々は、異なるT細胞受容体ベータ可変鎖（TCR β V）領域に特異的に結合し、1種以上の物質が特異的に結合するTCR β V領域の各1つは、第1および第2の物質が特異的に結合するTCR β V領域とは異なる。

【0217】

[0281]一部の実施形態では、1種以上（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10種またはそれ以上）の物質の各々は、異なるTCR β Vサブファミリーに属するTCR β Vに特異的に結合するか、または同一のTCR β Vサブファミリーの異なるメンバーであり；1種以上の物質の各々は、第1の物質および第2の物質によって結合されたTCR β Vとは異なるTCR β Vサブファミリーに属するTCR β Vに特異的に結合し、または1種以上の物質の各々は、第1の物質、第2の物質もしくはその両方によって結合されたTCR β Vと同じTCR β Vサブファミリーの異なるメンバーと特異的に結合する。

【0218】

[0282]一部の実施形態では、1種以上（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10種またはそれ以上）の物質は、各々、TCR β V6サブファミリー、TCR β V10サブファミリー、TCR β V12サブファミリー、TCR β V5サブファミリー、TCR β V7サブファミリー、TCR β V11サブファミリー、TCR β V14サブファミリー、TCR β V16サブファミリー、TCR β V18サブファミリー、TCR β V9サブファミリー、TCR β V13サブファミリー、TCR β V4サブファミリー、TCR β V3サブファミリー、TCR β V2サブファミリー、TCR β V15サブファミリー、TCR β V30サブファミリー、TCR β V19サブファミリー、TCR β V27サブファミリー、TCR β V28サブファミリー、TCR β V24サブファミリー、TCR β V20サブファミリー、TCR β V25サブファミリーまたはTCR β V29サブファミリーに属するTCR β VのTCR β V領域に特異的に結合するドメインを含む。

【0219】

[0283]一部の実施形態では、1種以上の（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10種またはそれ以上の）物質の各々は、異なるサブファミリーに属するTCR β Vに特異的に結合し、1種以上の物質の各々は、第1の物質および第2の物質によって結合されたTCR β Vとは異なるサブファミリーに属するTCR β Vに特異的に結合する。

【0220】

[0284]一部の実施形態では、第1の物質は、複数の1つ以上のT細胞表面上に発現されるタンパク質に結合する第2のドメインをさらに含む。一部の実施形態では、第1の物質は、二特異性抗体分子である。

【0221】

[0285]一部の実施形態では、第2のドメインは、T細胞受容体ベータ可変鎖（TCR β V）領域に特異的に結合する。一部の実施形態では、第2のドメインおよび第1のドメインは、異なるT細胞受容体ベータ可変鎖（TCR β V）領域に特異的に結合する。一部の実施形態では、第2のドメインおよび第1のドメインは、異なるサブファミリー、または

同じTCRβVサブファミリーの異なるメンバーに属するTCRβVに特異的に結合する。一部の実施形態では、第1のドメインは、TCRβ V6サブファミリー、TCRβ V10サブファミリー、TCRβ V12サブファミリー、TCRβ V5サブファミリー、TCRβ V7サブファミリー、TCRβ V11サブファミリー、TCRβ V14サブファミリー、TCRβ V16サブファミリー、TCRβ V18サブファミリー、TCRβ V9サブファミリー、TCRβ V13サブファミリー、TCRβ V4サブファミリー、TCRβ V3サブファミリー、TCRβ V2サブファミリー、TCRβ V15サブファミリー、TCRβ V30サブファミリー、TCRβ V19サブファミリー、TCRβ V27サブファミリー、TCRβ V28サブファミリー、TCRβ V24サブファミリー、TCRβ V20サブファミリー、TCRβ V25サブファミリーまたはTCRβ V29サブファミリーに属するTCRβVのTCRβV領域に特異的に結合し、第2のドメインは、TCRβ V6サブファミリー、TCRβ V10サブファミリー、TCRβ V12サブファミリー、TCRβ V5サブファミリー、TCRβ V7サブファミリー、TCRβ V11サブファミリー、TCRβ V14サブファミリー、TCRβ V16サブファミリー、TCRβ V18サブファミリー、TCRβ V9サブファミリー、TCRβ V13サブファミリー、TCRβ V4サブファミリー、TCRβ V3サブファミリー、TCRβ V2サブファミリー、TCRβ V15サブファミリー、TCRβ V30サブファミリー、TCRβ V19サブファミリー、TCRβ V27サブファミリー、TCRβ V28サブファミリー、TCRβ V24サブファミリー、TCRβ V20サブファミリー、TCRβ V25サブファミリーまたはTCRβ V29サブファミリーに属するTCRβVのTCRβV領域に特異的に結合する。一部の実施形態では、第2のドメインおよび第1のドメインは、異なるサブファミリーに属するTCRβVに特異的に結合する。一部の実施形態では、第2のドメインおよび第1のドメインは、同じTCRβVサブファミリーの異なるメンバーに特異的に結合する。

【0222】

[0286]一部の実施形態では、第2のドメインは、CD19または4-1BBに特異的に結合する。

[0287]一部の実施形態では、第2のドメインは、抗体分子に特異的に結合する。一部の実施形態では、抗体分子は、複数のT細胞の1つ以上によって発現される。一部の実施形態では、抗体分子は可変重鎖および可変軽鎖を含む。一部の実施形態では、抗体分子はscFvまたはFabである。一部の実施形態では、第2のドメインは、抗体分子の軽鎖に特異的に結合する。一部の実施形態では、第2のドメインは、抗体分子のκ軽鎖領域に特異的に結合する。一部の実施形態では、第2のドメインはプロテインLを含む。

【0223】

[0288]一部の実施形態では、第1のT細胞集団は、CD3に特異的に結合するドメイン（例えば、CD3ε）を含む物質と接触した複数のT細胞と比較して、(i) IL-1βの発現低減、(ii) IL-6の発現レベル低減、(iii) TNFαの発現低減、(iv) IL-2の発現増加、(v) IFNγの発現増加、(vi) IFNγの発現維持、および(vii) 4-1BBの発現増加のうちの1つ以上を示す。

【0224】

[0289]一部の実施形態では、接触させる工程は、複数のT細胞を第1の物質とともにインキュベートする工程を含む。

[0290]一部の実施形態では、接触させる工程は、複数のT細胞を第1の物質とともに少なくとも約10分間、20分間、30分間、1時間、6時間、10時間、12時間、24時間、36時間、48時間、72時間、5日間、7日間、10日間、14日間、15日間または30日間インキュベートまたは培養する工程を含む。一部の実施形態では、接触させる工程は、複数のT細胞を第1の物質とともに最大約10分間、20分間、30分間、1時間、6時間、10時間、12時間、24時間、36時間、48時間、72時間、5日間、7日間、10日間、12日間、14日間、15日間、21日間、30日間、45日間または60日間インキュベートまたは培養する工程を含む。一部の実施形態では、接触さ

せる工程は、複数のT細胞を第1の物質とともに約10～90分間、10～60分間、10～30分間、1～30日間、1～21日間、1～14日間、1～7日間、1～5日間、1～3日間、21～30日間、14～30日間、7～30日間、5～30日間または3～30日間インキュベートまたは培養する工程を含む。

【0225】

[0291]一部の実施形態では、第1の物質は固体表面（例えば、ビーズ）にカップリングされる。一部の実施形態では、第1の物質は抗体ドメインを含む。

[0292]一部の実施形態では、第1の物質は抗イディオタイプ抗体ドメインを含む。一部の実施形態では、第1の物質はマウス抗体ドメインを含む。一部の実施形態では、第1の物質はヒト抗体ドメインを含む。一部の実施形態では、第1の物質はヒト化抗体ドメインを含む。一部の実施形態では、第1の物質は、一本鎖Fv（scFv）またはFabを含む抗原結合ドメインを含む。一部の実施形態では、第1の物質は、各重鎖が可変領域および定常領域を含む2つの抗体重鎖と、各軽鎖が可変領域および定常領域を含む2つの抗体軽鎖とを含む抗体を含む。

【0226】

[0293]一部の実施形態では、複数のT細胞は、外因性核酸を含む1つ以上のT細胞を含む。

[0294]一部の実施形態では、複数のT細胞は、キメラポリペプチドをコードする外因性核酸を含む1つ以上のT細胞を含む。一部の実施形態では、本方法は、複数のT細胞を第1の物質と接触させる前に、複数のT細胞の1つ以上に外因性核酸を導入する工程を含む。一部の実施形態では、本方法は、複数のT細胞を第1の物質と接触させた後に、複数のT細胞の1つ以上に外因性核酸を導入する工程を含む。一部の実施形態では、本方法は、複数のT細胞を第1の物質と接触させる前に、複数のT細胞の1つ以上にキメラポリペプチドをコードする外因性核酸を導入する工程をさらに含む。一部の実施形態では、本方法は、複数のT細胞を第1の物質と接触させた後に、複数のT細胞の1つ以上にキメラポリペプチドをコードする外因性核酸を導入する工程をさらに含む。一部の実施形態では、外因性核酸は、形質導入またはトランスフェクションによって導入される。

【0227】

[0295]一部の実施形態では、キメラポリペプチドはキメラ抗原受容体（CAR）である。一部の実施形態では、キメラ抗原受容体（CAR）は、抗原結合領域、膜貫通領域および細胞内シグナル伝達領域を含む。一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達領域は1つ以上のシグナル伝達ドメインを含む。一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、CD27、CD28、4-1BB、ICOS、OX40、DAP10、DAP12、CD134、CD3-ゼータまたはそれらの断片もしくは組み合わせ由来のシグナル伝達ドメインを含む。一部の実施形態では、膜貫通領域は、CD8、CD28またはCTLA4由来の膜貫通領域を含む。

【0228】

[0296]一部の実施形態では、抗原結合領域は抗体ドメインを含む。一部の実施形態では、抗体ドメインはscFvまたはFabを含む。一部の実施形態では、抗原結合領域は、腫瘍関連抗原に特異的に結合する。

【0229】

[0297]一部の実施形態では、キメラポリペプチドはキメラT細胞受容体（TCR）である。一部の実施形態では、キメラTCRは抗原結合領域を含む。一部の実施形態では、キメラTCRは膜貫通領域をさらに含む。一部の実施形態では、キメラTCRは細胞内シグナル伝達領域をさらに含む。一部の実施形態では、キメラTCRは、TCR α ポリペプチドおよびTCR β ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、キメラTCRは、TCR γ ポリペプチドおよびTCR δ ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、抗原結合領域は腫瘍関連抗原に特異的に結合する。

【0230】

[0298]一部の実施形態では、複数のT細胞は、ヒト対象由来の1つ以上のT細胞を含む

。一部の実施形態では、1つ以上のT細胞は、アフェレーシスを介してヒト対象から取り出される。一部の実施形態では、複数のT細胞は、健康であるヒト対象（例えば、特定の疾患または状態、例えば、がんを有しないかまたはがんと診断されていない対象）由来の1つ以上のT細胞を含む。一部の実施形態では、複数のT細胞は、疾患または状態を有するかまたはそれと診断された（例えば、特定の疾患または状態、例えば、がんと診断された）哺乳動物（例えば、ヒト）対象由来の1つ以上のT細胞を含む。一部の実施形態では、疾患はがんである。一部の実施形態では、がんは、固形腫瘍または血液がんである。一部の実施形態では、がんは、白血病、リンパ腫、骨髄腫、前立腺、肺、腎臓、胃、結腸、卵巣、膀胱、乳房、子宮頸部、食道、精巣、肝臓、膵臓、直腸、甲状腺、子宮、皮膚、筋肉、軟骨、骨、内皮、上皮、真皮、基底、網膜、皮膚または脳からなる群から選択される。

10

【0231】

[0299]一部の実施形態では、複数のT細胞は1つ以上の自家T細胞を含む。一部の実施形態では、複数のT細胞は1つ以上の同種異系T細胞を含む。

[0300]一部の実施形態では、第1のT細胞集団中の細胞数は、第1の物質と接触させる前に、複数のT細胞中の細胞数よりも少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、50、100または1000倍大きい。

【0232】

[0301]一部の実施形態では、CD3（例えば、CD3 ϵ ）に特異的に結合する物質は、抗体ドメイン（例えば、抗CD3抗体（例えば、抗CD3 ϵ 抗体））を含む。

[0302]一部の実施形態では、CD3と特異的に結合する物質はCD3 ϵ と特異的に結合する。

20

【0233】

[0303]一部の実施形態では、第1の物質は、TCR β V領域への結合に際して、以下：（i）IL-1 β のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の低減；（ii）IL-6のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の低減；（iii）TNF α のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の低減；（iv）IL-2のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の増加；（v）IL-2のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の増加における遅延、例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10時間もしくはそれ以上の遅延；（vi）IFN γ のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の増加における遅延、例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10時間の遅延；（vii）T細胞増殖動態の低減；もしくは（viii）例えば本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、サイトカインストーム、例えばサイトカイン放出症候群（CRS）の低減；（ix）例えば本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、細胞殺傷、例えば標的細胞殺傷、例えばがん細胞殺傷；（x）IL-15のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の増加；または（xi）CD3分子、例えばCD3イプシロン（CD3 ϵ ）分子；もしくはTCRアルファ（TCR α ）分子に結合する抗体と比較して、ナチュラルキラー（NK）細胞増殖、例えば拡大の増加のうちの1、2、3、4、5、6、7、8、9、10またはそれ以上（例えば、全て）をもたらす。

30

【0234】

[0304]一部の実施形態では、第1の物質は、TCR β V領域への結合に際して、メモリーT細胞集団、例えばTエフェクターメモリー（TEM）細胞、例えばCD45RAを発現するTEM細胞（TEMRA）の拡大、例えば、少なくとも約1.1~10倍の拡大（例えば、少なくとも約1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9または10倍の拡大）をもたらす。

40

【0235】

[0305]一部の実施形態では、第1のT細胞集団におけるメモリーエフェクターT細胞、例えばTEM細胞、例えばTEMRA細胞の集団の拡大は、CD3分子に結合する抗体を有する類似の細胞集団の拡大と比較して増加する。

【0236】

50

[0306]一部の実施形態では、拡大されたTエフェクターメモリー細胞集団は、(i) 検出可能なレベルのCD45RAを有し、例えばCD45RAを発現もしくは再発現し；(ii) CCR7の発現が低いかまたは全くない；および／または(iii) 検出可能なレベルのCD95を有し、例えばCD95、例えばCD45RA+、CCR7-、CD95+T細胞の集団を発現する細胞を含み、T細胞は、場合によりCD3+、CD4+またはCD8+T細胞を含む。

[0237]

[0307]一部の実施形態では、第1の物質のTCRβV領域への結合は、以下：(i) IL-1βのレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の低減；(ii) IL-6のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の低減；(iii) TNFαのレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の低減；(iv) IL-2のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の増加；(v) IL-2のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の増加における遅延、例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10時間もしくはそれ以上の遅延；(vi) IFNγのレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の増加における遅延、例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10時間の遅延；(vii) T細胞増殖動態の低減、もしくは(viii) 例えば本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、サイトカインストーム、例えばサイトカイン放出症候群(CRS)の低減；(ix) 例えば本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、細胞殺傷、例えば標的細胞殺傷、例えばがん細胞殺傷；(x) IL-15のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の増加；または(xi) CD3分子、例えばCD3イプシロン(CD3ε)分子；もしくはTCRアルファ(TCRα)分子に結合する抗体と比較して、ナチュラルキラー(NK)細胞増殖、例えば拡大の増加のうちの1、2、3、4、5、6、7、8、9、10またはそれ以上(例えば、全て)をもたらす。

[0238]

[0308]一部の実施形態では、第1の物質のTCRβV領域への結合は、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、IL-1βの発現レベルおよび／または活性において、少なくとも2、5、10、20、50、100もしくは200倍、または少なくとも2~200倍(例えば、5~150、10~100、20~50倍)の低減をもたらす。

[0239]

[0309]一部の実施形態では、第1の物質のTCRβV領域への結合は、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、IL-6の発現レベルおよび／または活性において、少なくとも2、5、10、20、50、100、200、300、400、500、600、700、800、900もしくは1000倍、または少なくとも2~1000倍(例えば、5~900、10~800、20~700、50~600、100~500もしくは200~400倍)の低減をもたらす。

[0240]

[0310]一部の実施形態では、第1の物質のTCRβV領域への結合は、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、TNFαの発現レベルおよび／または活性において、少なくとも2、5、10、20、50、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000もしくは2000倍、または少なくとも2~2000倍(例えば、5~1000、10~900、20~800、50~700、100~600、200~500もしくは300~400倍)の低減をもたらす。

[0241]

[0311]一部の実施形態では、第1の物質のTCRβV領域への結合は、本明細書に記載されるアッセイにより測定した場合、IL-2の発現レベルおよび／または活性において少なくとも2、5、10、20、50、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000もしくは2000倍、または少なくとも2~2000倍(例えば、5~1000、10~900、20~800、50~700、100~600、200~500もしくは300~400倍)の増加をもたらす。

【0242】

[0312]本明細書に記載される方法は、ヒト対象におけるサイトカイン放出症候群（CRS）を予防または軽減する方法を含み、該方法は、ヒト対象から複数のT細胞を取り出す工程、複数のT細胞を第1の物質と接触させる工程を含む、ヒト対象から複数のT細胞を拡大させる工程であって、第1の物質はT細胞受容体ベータ可変鎖（TCRβV）領域に特異的に結合するドメインを含み、それによって第1のT細胞集団を生成する工程、第1のT細胞集団の少なくとも一部をヒト対象に注入する工程であって、対象から複数のT細胞を取り出すことによって生成した少なくとも第1のT細胞集団を注入されたヒト対象と比較して、対象は、CRSの症状を示さないかまたは重症な症状（本明細書に記載される1つ以上の症状）が少ない、工程、ならびに複数のT細胞をCD3に結合する物質（例えば、CD3e）と接触させることによって複数のT細胞を拡大させる工程を含む。

10

【0243】

[0313]一部の実施形態では、ヒト対象は、がんを有する。

[0314]一部の実施形態では、第1の物質は、第1のTCRβVのTCRβV領域に特異的に結合するドメインを含み、第2の物質は、第2のTCRβVのTCRβV領域に特異的に結合するドメインを含み、第1および第2のTCRβVは、異なるTCRβVサブファミリーに属するか、または同じTCRβVサブファミリーの異なるメンバーである。

【0244】

[0315]一部の実施形態では、第1の物質は、TCRβ V6サブファミリー、TCRβ V10サブファミリー、TCRβ V12サブファミリー、TCRβ V5サブファミリー、TCRβ V7サブファミリー、TCRβ V11サブファミリー、TCRβ V14サブファミリー、TCRβ V16サブファミリー、TCRβ V18サブファミリー、TCRβ V9サブファミリー、TCRβ V13サブファミリー、TCRβ V4サブファミリー、TCRβ V3サブファミリー、TCRβ V2サブファミリー、TCRβ V15サブファミリー、TCRβ V30サブファミリー、TCRβ V19サブファミリー、TCRβ V27サブファミリー、TCRβ V28サブファミリー、TCRβ V24サブファミリー、TCRβ V20サブファミリー、TCRβ V25サブファミリーまたはTCRβ V29サブファミリーに属する第1のTCRβVのTCRβV領域に特異的に結合するドメインを含み；第2の物質は、TCRβ V6サブファミリー、TCRβ V10サブファミリー、TCRβ V12サブファミリー、TCRβ V5サブファミリー、TCRβ V7サブファミリー、TCRβ V11サブファミリー、TCRβ V14サブファミリー、TCRβ V16サブファミリー、TCRβ V18サブファミリー、TCRβ V9サブファミリー、TCRβ V13サブファミリー、TCRβ V4サブファミリー、TCRβ V3サブファミリー、TCRβ V2サブファミリー、TCRβ V15サブファミリー、TCRβ V30サブファミリー、TCRβ V19サブファミリー、TCRβ V27サブファミリー、TCRβ V28サブファミリー、TCRβ V24サブファミリー、TCRβ V20サブファミリー、TCRβ V25サブファミリーまたはTCRβ V29サブファミリーに属するTCRβVの第2のTCRβV領域に特異的に結合するドメインを含み、第1および第2の物質は、各々、異なるサブファミリーに属するTCRβV、または同じTCRβVサブファミリーの異なるメンバーに特異的に結合する。

20

30

40

【0245】

[0316]一部の実施形態では、第1および第2の物質は、各々、異なるサブファミリーに属するTCRβVに特異的に結合する。一部の実施形態では、第1および第2の物質は、各々、同じTCRβVサブファミリーの異なるメンバーに特異的に結合する。

【0246】

[0317]一部の実施形態では、本方法は、複数のT細胞を1種以上（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10種またはそれ以上）の物質と接触させる工程をさらに含み、1種以上の物質の各々は、T細胞受容体ベータ可変鎖（TCRβV）領域に特異的に結合するドメインを含み、1種以上の物質の各々は、異なるT細胞受容体ベータ可変鎖（TCRβV）領域に特異的に結合し、1種以上の物質が特異的に結合するTCRβV領域

50

の各1つは、第1および第2の物質が特異的に結合するTCR β V領域とは異なる。

【0247】

[0318]一部の実施形態では、1種以上（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10種またはそれ以上）の物質の各々は、異なるTCR β Vサブファミリーに属するTCR β Vに特異的に結合するか、または同一のTCR β Vサブファミリーの異なるメンバーであり；1種以上の物質の各々は、第1の物質および第2の物質によって結合されたTCR β Vとは異なるTCR β Vサブファミリーに属するTCR β Vに特異的に結合し、または1種以上の物質の各々は、第1の物質、第2の物質もしくはその両方によって結合されたTCR β Vと同じTCR β Vサブファミリーの異なるメンバーと特異的に結合する。

【0248】

[0319]一部の実施形態では、1種以上（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10種またはそれ以上）の物質は、各々、TCR β V6サブファミリー、TCR β V10サブファミリー、TCR β V12サブファミリー、TCR β V5サブファミリー、TCR β V7サブファミリー、TCR β V11サブファミリー、TCR β V14サブファミリー、TCR β V16サブファミリー、TCR β V18サブファミリー、TCR β V9サブファミリー、TCR β V13サブファミリー、TCR β V4サブファミリー、TCR β V3サブファミリー、TCR β V2サブファミリー、TCR β V15サブファミリー、TCR β V30サブファミリー、TCR β V19サブファミリー、TCR β V27サブファミリー、TCR β V28サブファミリー、TCR β V24サブファミリー、TCR β V20サブファミリー、TCR β V25サブファミリーまたはTCR β V29サブファミリーに属するTCR β VのTCR β V領域に特異的に結合するドメインを含む。

【0249】

[0320]一部の実施形態では、1種以上の（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10種またはそれ以上の）物質の各々は、異なるサブファミリーに属するTCR β Vに特異的に結合し、1種以上の物質の各々は、第1の物質および第2の物質によって結合されたTCR β Vとは異なるサブファミリーに属するTCR β Vに特異的に結合する。

【0250】

[0321]一部の実施形態では、第1の物質は、複数の1つ以上のT細胞表面上に発現されるタンパク質に結合する第2のドメインをさらに含む。一部の実施形態では、第1の物質は、二特異性抗体分子である。

【0251】

[0322]一部の実施形態では、第2のドメインは、T細胞受容体ベータ可変鎖（TCR β V）領域に特異的に結合する。一部の実施形態では、第2のドメインおよび第1のドメインは、異なるT細胞受容体ベータ可変鎖（TCR β V）領域に特異的に結合する。一部の実施形態では、第2のドメインおよび第1のドメインは、異なるサブファミリー、または同じTCR β Vサブファミリーの異なるメンバーに属するTCR β Vに特異的に結合する。一部の実施形態では、第1のドメインは、TCR β V6サブファミリー、TCR β V10サブファミリー、TCR β V12サブファミリー、TCR β V5サブファミリー、TCR β V7サブファミリー、TCR β V11サブファミリー、TCR β V14サブファミリー、TCR β V16サブファミリー、TCR β V18サブファミリー、TCR β V9サブファミリー、TCR β V13サブファミリー、TCR β V4サブファミリー、TCR β V3サブファミリー、TCR β V2サブファミリー、TCR β V15サブファミリー、TCR β V30サブファミリー、TCR β V19サブファミリー、TCR β V27サブファミリー、TCR β V28サブファミリー、TCR β V24サブファミリー、TCR β V20サブファミリー、TCR β V25サブファミリーまたはTCR β V29サブファミリーに属するTCR β VのTCR β V領域に特異的に結合し、第2のドメインは、TCR β V6サブファミリー、TCR β V10サブファミリー、TCR β V12サブファミリー、TCR β V5サブファミリー、TCR β V7サブファミリー、TCR β V11サブファミリー、TCR β V14サブファミリー、TCR β V

16サブファミリー、TCRβ V18サブファミリー、TCRβ V9サブファミリー、TCRβ V13サブファミリー、TCRβ V4サブファミリー、TCRβ V3サブファミリー、TCRβ V2サブファミリー、TCRβ V15サブファミリー、TCRβ V30サブファミリー、TCRβ V19サブファミリー、TCRβ V27サブファミリー、TCRβ V28サブファミリー、TCRβ V24サブファミリー、TCRβ V20サブファミリー、TCRβ V25サブファミリーまたはTCRβ V29サブファミリーに属するTCRβ VのTCRβ V領域に特異的に結合する。一部の実施形態では、第2のドメインおよび第1のドメインは、異なるサブファミリーに属するTCRβ Vに特異的に結合する。一部の実施形態では、第2のドメインおよび第1のドメインは、同じTCRβ Vサブファミリーの異なるメンバーに特異的に結合する。

10

【0252】

[0323]一部の実施形態では、第2のドメインは、CD19または4-1BBに特異的に結合する。

[0324]一部の実施形態では、第2のドメインは、抗体分子に特異的に結合する。一部の実施形態では、抗体分子は、複数のT細胞の1つ以上によって発現される。一部の実施形態では、抗体分子は可変重鎖および可変軽鎖を含む。一部の実施形態では、抗体分子はscFvまたはFabである。一部の実施形態では、第2のドメインは、抗体分子の軽鎖に特異的に結合する。一部の実施形態では、第2のドメインは、抗体分子のκ軽鎖領域に特異的に結合する。一部の実施形態では、第2のドメインはプロテインLを含む。

【0253】

20

[0325]一部の実施形態では、第1のT細胞集団は、CD3に特異的に結合するドメイン（例えば、CD3ε）を含む物質と接触した複数のT細胞と比較して、（i）IL-1βの発現低減、（ii）IL-6の発現レベル低減、（iii）TNFαの発現低減、（iv）IL-2の発現増加、（v）IFNγの発現増加、（vi）IFNγの発現維持、および（vii）4-1BBの発現増加のうちの1つ以上を示す。

【0254】

[0326]一部の実施形態では、接触させる工程は、複数のT細胞を第1の物質とともにインキュベートする工程を含む。

[0327]一部の実施形態では、接触させる工程は、複数のT細胞を第1の物質とともに少なくとも約10分間、20分間、30分間、1時間、6時間、10時間、12時間、24時間、36時間、48時間、72時間、5日間、7日間、10日間、14日間、15日間または30日間インキュベートまたは培養する工程を含む。一部の実施形態では、接触させる工程は、複数のT細胞を第1の物質とともに最大約10分間、20分間、30分間、1時間、6時間、10時間、12時間、24時間、36時間、48時間、72時間、5日間、7日間、10日間、12日間、14日間、15日間、21日間、30日間、45日間または60日間インキュベートまたは培養する工程を含む。一部の実施形態では、接触させる工程は、複数のT細胞を第1の物質とともに約10～90分間、10～60分間、10～30分間、1～30日間、1～21日間、1～14日間、1～7日間、1～5日間、1～3日間、21～30日間、14～30日間、7～30日間、5～30日間または3～30日間インキュベートまたは培養する工程を含む。

30

【0255】

[0328]一部の実施形態では、第1の物質は固体表面（例えば、ビーズ）にカップリングされる。一部の実施形態では、第1の物質は抗体ドメインを含む。

[0329]一部の実施形態では、第1の物質は抗イディオタイプ抗体ドメインを含む。一部の実施形態では、第1の物質はマウス抗体ドメインを含む。一部の実施形態では、第1の物質はヒト抗体ドメインを含む。一部の実施形態では、第1の物質はヒト化抗体ドメインを含む。一部の実施形態では、第1の物質は、一本鎖Fv（scFv）またはFabを含む抗原結合ドメインを含む。一部の実施形態では、第1の物質は、各重鎖が可変領域および定常領域を含む2つの抗体重鎖と、各軽鎖が可変領域および定常領域を含む2つの抗体軽鎖とを含む抗体を含む。

40

50

【0256】

[0330]一部の実施形態では、複数のT細胞は、外因性核酸を含む1つ以上のT細胞を含む。

[0331]一部の実施形態では、複数のT細胞は、キメラポリペプチドをコードする外因性核酸を含む1つ以上のT細胞を含む。一部の実施形態では、本方法は、複数のT細胞を第1の物質と接触させる前に、複数のT細胞の1つ以上に外因性核酸を導入する工程を含む。一部の実施形態では、本方法は、複数のT細胞を第1の物質と接触させた後に、複数のT細胞の1つ以上に外因性核酸を導入する工程を含む。一部の実施形態では、本方法は、複数のT細胞を第1の物質と接触させる前に、複数のT細胞の1つ以上にキメラポリペプチドをコードする外因性核酸を導入する工程をさらに含む。一部の実施形態では、本方法は、複数のT細胞を第1の物質と接触させた後に、複数のT細胞の1つ以上にキメラポリペプチドをコードする外因性核酸を導入する工程をさらに含む。一部の実施形態では、外因性核酸は、形質導入またはトランスフェクションによって導入される。

10

【0257】

[0332]一部の実施形態では、キメラポリペプチドはキメラ抗原受容体(CAR)である。一部の実施形態では、キメラ抗原受容体(CAR)は、抗原結合領域、膜貫通領域および細胞内シグナル伝達領域を含む。一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達領域は1つ以上のシグナル伝達ドメインを含む。一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、CD27、CD28、4-1BB、ICOS、OX40、DAP10、DAP12、CD134、CD3-ゼータまたはそれらの断片もしくは組み合わせ由来のシグナル伝達ドメインを含む。一部の実施形態では、膜貫通領域は、CD8、CD28またはCTLA4由来の膜貫通領域を含む。

20

【0258】

[0333]一部の実施形態では、抗原結合領域は抗体ドメインを含む。一部の実施形態では、抗体ドメインはscFvまたはFabを含む。一部の実施形態では、抗原結合領域は、腫瘍関連抗原に特異的に結合する。

【0259】

[0334]一部の実施形態では、キメラポリペプチドはキメラT細胞受容体(TCR)である。一部の実施形態では、キメラTCRは抗原結合領域を含む。一部の実施形態では、キメラTCRは膜貫通領域をさらに含む。一部の実施形態では、キメラTCRは細胞内シグナル伝達領域をさらに含む。一部の実施形態では、キメラTCRは、TCR α ポリペプチドおよびTCR β ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、キメラTCRは、TCR γ ポリペプチドおよびTCR δ ポリペプチドを含む。

30

【0260】

[0335]一部の実施形態では、複数のT細胞は、ヒト対象由来の1つ以上のT細胞を含む。一部の実施形態では、1つ以上のT細胞は、アフエレーシスを介してヒト対象から取り出される。一部の実施形態では、複数のT細胞は、健康であるヒト対象(例えば、特定の疾患または状態、例えば、がんを有しないかまたはがんと診断されていない対象)由来の1つ以上のT細胞を含む。一部の実施形態では、複数のT細胞は、疾患または状態を有するかまたはそれと診断された(例えば、特定の疾患または状態、例えば、がんと診断された)哺乳動物(例えば、ヒト)対象由来の1つ以上のT細胞を含む。一部の実施形態では、疾患はがんである。一部の実施形態では、がんは、固形腫瘍または血液がんである。一部の実施形態では、がんは、白血病、リンパ腫、骨髄腫、前立腺、肺、腎臓、胃、結腸、卵巣、膀胱、乳房、子宮頸部、食道、精巣、肝臓、脾臓、直腸、甲状腺、子宮、皮膚、筋肉、軟骨、骨、内皮、上皮、真皮、基底、網膜、皮膚または脳からなる群から選択される。

40

【0261】

[0336]一部の実施形態では、複数のT細胞は1つ以上の自家T細胞を含む。一部の実施形態では、複数のT細胞は1つ以上の同種異系T細胞を含む。

[0337]一部の実施形態では、第1のT細胞集団中の細胞数は、第1の物質と接触させる前に、複数のT細胞中の細胞数よりも少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、

50

10、50、100または1000倍大きい。

【0262】

[0338]一部の実施形態では、CD3（例えば、CD3 ϵ ）に特異的に結合する物質は、抗体ドメイン（例えば、抗CD3抗体（例えば、抗CD3 ϵ 抗体））を含む。

[0339]一部の実施形態では、CD3と特異的に結合する物質はCD3 ϵ と特異的に結合する。

【0263】

[0340]一部の実施形態では、第1の物質は、TCR β V領域への結合に際して、以下：
（i）IL-1 β のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の低減；（ii）IL-6のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の低減；（iii）TNF α のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の低減；（iv）IL-2のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の増加；（v）IL-2のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の増加における遅延、例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10時間もしくはそれ以上の遅延；（vi）IFN γ のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の増加における遅延、例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10時間の遅延；（vii）T細胞増殖動態の低減；もしくは（viii）例えば本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、サイトカインストーム、例えばサイトカイン放出症候群（CRS）の低減；（ix）例えば本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、細胞殺傷、例えば標的細胞殺傷、例えばがん細胞殺傷；（x）IL-15のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の増加；または（xi）CD3分子、例えばCD3イプシロン（CD3 ϵ ）分子；もしくはTCRアルファ（TCR α ）分子に結合する抗体と比較して、ナチュラルキラー（NK）細胞増殖、例えば拡大の増加のうちの1、2、3、4、5、6、7、8、9、10またはそれ以上（例えば、全て）をもたらす。

【0264】

[0341]一部の実施形態では、第1の物質は、TCR β V領域への結合に際して、メモリーT細胞集団、例えばTエフェクターメモリー（TEM）細胞、例えばCD45RAを発現するTEM細胞（TEMRA）の拡大、例えば、少なくとも約1.1～10倍の拡大（例えば、少なくとも約1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9または10倍の拡大）をもたらす。

【0265】

[0342]一部の実施形態では、第1のT細胞集団におけるメモリーエフェクターT細胞、例えばTEM細胞、例えばTEMRA細胞の集団の拡大は、CD3分子に結合する抗体を有する類似の細胞集団の拡大と比較して増加する。

【0266】

[0343]一部の実施形態では、拡大されたTエフェクターメモリー細胞集団は、（i）検出可能なレベルのCD45RAを有し、例えばCD45RAを発現もしくは再発現し；（ii）CCR7の発現が低いまたは全くない；および／または（iii）検出可能なレベルのCD95を有し、例えばCD95、例えばCD45RA+、CCR7-、CD95+T細胞の集団を発現する細胞を含み、T細胞は、場合によりCD3+、CD4+またはCD8+T細胞を含む。

【0267】

[0344]一部の実施形態では、第1の物質のTCR β V領域への結合は、以下：（i）IL-1 β のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の低減；（ii）IL-6のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の低減；（iii）TNF α のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の低減；（iv）IL-2のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の増加；（v）IL-2のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の増加における遅延、例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10時間もしくはそれ以上の遅延；（vi）IFN γ のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の増加における遅延、例えば、少なくとも1、2、3、4、5、

6、7、8、9、10時間の遅延；(v i i) T細胞増殖動態の低減、もしくは(v i i i) 例えば本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、サイトカインストーム、例えばサイトカイン放出症候群(C R S)の低減；(i x) 例えば本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、細胞殺傷、例えば標的細胞殺傷、例えばがん細胞殺傷；(x) I L-15のレベル、例えば発現レベルおよび／もしくは活性の増加；または(x i) C D 3分子、例えばC D 3 イプシロン(C D 3 e) 分子；もしくはT C R アルファ(T C R α) 分子に結合する抗体と比較して、ナチュラルキラー(N K) 細胞増殖、例えば拡大の増加のうちの1、2、3、4、5、6、7、8、9、10またはそれ以上(例えば、全て)をもたらす。

【0268】

[0345]一部の実施形態では、第1の物質のT C R β V領域への結合は、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、I L-1 β の発現レベルおよび／または活性において、少なくとも2、5、10、20、50、100もしくは200倍、または少なくとも2～200倍(例えば、5～150、10～100、20～50倍)の低減をもたらす。

【0269】

[0346]一部の実施形態では、第1の物質のT C R β V領域への結合は、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、I L-6の発現レベルおよび／または活性において、少なくとも2、5、10、20、50、100、200、300、400、500、600、700、800、900もしくは1000倍、または少なくとも2～1000倍(例えば、5～900、10～800、20～700、50～600、100～500もしくは200～400倍)の低減をもたらす。

【0270】

[0347]一部の実施形態では、第1の物質のT C R β V領域への結合は、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、T N F α の発現レベルおよび／または活性において、少なくとも2、5、10、20、50、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000もしくは2000倍、または少なくとも2～2000倍(例えば、5～1000、10～900、20～800、50～700、100～600、200～500もしくは300～400倍)の低減をもたらす。

【0271】

[0348]一部の実施形態では、第1の物質のT C R β V領域への結合は、本明細書に記載されるアッセイにより測定した場合、I L-2の発現レベルおよび／または活性において少なくとも2、5、10、20、50、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000もしくは2000倍、または少なくとも2～2000倍(例えば、5～1000、10～900、20～800、50～700、100～600、200～500もしくは300～400倍)の増加をもたらす。

【0272】

[0349]本明細書では、特に、キメラ抗原受容体(C A R)をコードする組換え核酸が提供され、C A Rは、(a) T細胞受容体α(T C R α) 可変領域またはT細胞受容体β(T C R β) 可変領域を含まない抗原結合ドメイン；(b) 膜貫通ドメイン；および(c) 機能的なC D 3 ζシグナル伝達ドメインを含まない、T C R β 定常領域細胞内ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含む。また、本明細書では、特に、キメラ抗原受容体(C A R)をコードする組換え核酸が提供され、C A Rは、(a) 一本鎖可変断片(s c F v) または単一ドメイン抗体である抗原結合ドメイン；(b) 膜貫通ドメイン；および(c) 機能的なC D 3 ζシグナル伝達ドメインを含まない、T C R β 細胞内ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含む。

【0273】

[0350]一部の実施形態では、キメラ抗原受容体(C A R)は、T細胞受容体α(T C R α) 可変領域またはT細胞受容体β(T C R β) 可変領域を含まない。

[0351]一部の実施形態では、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞内シグナル伝達ドメインは、作動可能に連結されている。

10

20

30

40

50

【0274】

[0352]一部の実施形態では、CARはTCRβ定常ドメインをさらに含む。一部の実施形態では、TCRβ定常ドメインはTCRβ1定常ドメインである。一部の実施形態では、TCRβ定常ドメインは、TCRβ2定常ドメインである。一部の実施形態では、CARは、配列番号296と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%相同なTCRβ定常ドメイン1を含む。

【0275】

[0353]一部の実施形態では、CARは、配列番号297と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%相同なTCRβ定常ドメイン1を含む。

【0276】

[0354]一部の実施形態では、CARは、配列番号300と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%相同なTCRβ定常ドメイン2を含む。

【0277】

[0355]一部の実施形態では、CARは、配列番号301と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%相同なTCRβ定常ドメイン2を含む。

【0278】

[0356]一部の実施形態では、膜貫通ドメインは、T細胞受容体β鎖、T細胞受容体α鎖、CD28、CD3ε、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137またはCD154からなる群から選択されるタンパク質の膜貫通ドメインを含む。

【0279】

[0357]一部の実施形態では、膜貫通ドメインはTCRβ定常1ドメインを含む。一部の実施形態では、膜貫通ドメインはTCRβ定常2ドメインを含む。

[0358]一部の実施形態では、膜貫通ドメインは、配列番号302と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%相同なアミノ酸配列をコードする核酸を含む。

【0280】

[0359]一部の実施形態では、膜貫通ドメインは、配列番号298と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%相同なアミノ酸配列をコードする核酸を含む。

【0281】

[0360]一部の実施形態では、抗原結合ドメインは、リンカーによって膜貫通ドメインに接続される。一部の実施形態では、リンカーは、グリシンおよびセリンを含むかまたはそれらからなる。

【0282】

[0361]一部の実施形態では、TCRβ定常細胞内ドメインはTCRβ定常1細胞内ドメインを含む。一部の実施形態では、TCRβ定常細胞内ドメインはTCRβ定常2細胞内ドメインを含む。

【0283】

[0362]一部の実施形態では、TCRβ細胞内ドメインは、配列番号299と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%相同なアミノ酸配列をコードする核酸を含む。

【0284】

[0363]一部の実施形態では、TCRβ細胞内ドメインは、配列番号303と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%相同なアミノ酸配列をコードする核酸を含む。

【0285】

10

20

30

40

50

[0364]一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは共刺激シグナル伝達ドメインをさらに含む。一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、N末端からC末端の1つ以上の共刺激性シグナル伝達ドメインおよびTCR β 定常領域細胞内ドメインを含む。

【0286】

[0365]一部の実施形態では、共刺激シグナル伝達ドメインは、4-1BB (CD137)、OX40、CD2、CD7、CD27、CD28、CD30、CD40、CDS、ICAM-1、B7-H3、ICOS (CD278)、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM (LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKP80 (KLRF1)、NKP44、NKP30、NKP46、CD19、CD4、CD8アルファ、CD8ベータ、IL2Rベータ、IL2Rガンマ、IL7Rアルファ、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、ITGB7、NKG2D、NKG2C、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (触覚)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a、CD83と特異的に結合するリガンド、MHCクラスI分子、TNF受容体タンパク質、免疫グロブリン様タンパク質、サイトカイン受容体、インテグリン、シグナル伝達リンパ球活性化分子 (SLAMタンパク質)、活性化NK細胞受容体、BTLAおよびTollリガンド受容体からなる群から選択される1種以上のタンパク質の1つ以上の機能的シグナル伝達ドメインを含む。

【0287】

[0366]一部の実施形態では、抗原結合ドメインは、ヒトもしくはヒト化一本鎖可変断片 (scFv) または単ドメイン抗体 (sdAb) である。一部の実施形態では、抗原結合ドメインは一本鎖可変断片 (scFv) を含む。一部の実施形態では、抗原結合ドメインは単ドメイン抗体 (sdAb) を含む。

【0288】

[0367]一部の実施形態では、抗原結合ドメインは腫瘍関連抗原に結合する。

[0368]一部の実施形態では、コードされたキメラ抗原受容体 (CAR) はインフレーションであり、単一のポリペプチド鎖として発現される。

【0289】

[0369]本明細書では、特に、本明細書に記載される核酸分子を含むベクターが提供される。一部の実施形態では、ベクターは、DNAベクター、RNAベクター、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またはレトロウイルスベクターである。

【0290】

[0370]本明細書では、特に、本明細書に記載されるベクターで免疫エフェクター細胞を形質導入する工程を含む、免疫エフェクター細胞を作製する方法が提供される。一部の実施形態では、免疫エフェクター細胞はT細胞またはNK細胞である。一部の実施形態では、免疫エフェクター細胞は、自家または同種異系免疫エフェクター細胞である。

【0291】

[0371]本明細書では、特に、本明細書に記載される核酸分子を含む免疫エフェクター細胞が提供される。

[0372]一部の実施形態では、免疫エフェクター細胞は、本明細書に記載される方法によって作製される。一部の実施形態では、免疫エフェクター細胞はT細胞またはNK細胞である。一部の実施形態では、免疫エフェクター細胞は自家または同種異系免疫エフェクター細胞である。

10

20

30

40

50

【0292】

[0373]一部の実施形態では、細胞によって発現される同族抗原に対する抗原結合ドメインの結合に際して、免疫エフェクター細胞による1つ以上の炎症誘発性サイトカイン（例えば、 $IFN\gamma$ 、 $TNF\alpha$ 、 $IL-6$ 、 $IL-1\beta$ 、 $IL-8$ 、 $IL-10$ 、 $sIL2R\alpha$ 、 $sgp130$ 、 $sIL6R$ 、 $MCP1$ 、 $MIP1\alpha$ 、 $MIP1\beta$ および $GM-CSF$ ）の発現（例えば、放出）レベルは、 $CD3\zeta$ 細胞内シグナル伝達ドメインを含むCARをコードする核酸を含む免疫エフェクター細胞による1つ以上の炎症誘発性サイトカイン（例えば、 $IFN\gamma$ 、 $TNF\alpha$ 、 $IL-6$ 、 $IL-1\beta$ 、 $IL-8$ 、 $IL-10$ 、 $sIL2R\alpha$ 、 $sgp130$ 、 $sIL6R$ 、 $MCP1$ 、 $MIP1\alpha$ 、 $MIP1\beta$ および $GM-CSF$ ）の発現（例えば、放出）レベルと比較して低い。

10

【0293】

[0374]一部の実施形態では、細胞によって発現される同族抗原に対する抗原結合ドメインの結合に際して、免疫エフェクター細胞による1つ以上の炎症誘発性サイトカイン（例えば、 $IFN\gamma$ 、 $TNF\alpha$ 、 $IL-6$ 、 $IL-1\beta$ 、 $IL-8$ 、 $IL-10$ 、 $sIL2R\alpha$ 、 $sgp130$ 、 $sIL6R$ 、 $MCP1$ 、 $MIP1\alpha$ 、 $MIP1\beta$ および $GM-CSF$ ）の発現（例えば、放出）レベルは、 $CD3\zeta$ 細胞内シグナル伝達ドメインを含むCARをコードする核酸を含む免疫エフェクター細胞による1つ以上の炎症誘発性サイトカイン（例えば、 $IFN\gamma$ 、 $TNF\alpha$ 、 $IL-6$ 、 $IL-1\beta$ 、 $IL-8$ 、 $IL-10$ 、 $sIL2R\alpha$ 、 $sgp130$ 、 $sIL6R$ 、 $MCP1$ 、 $MIP1\alpha$ 、 $MIP1\beta$ および $GM-CSF$ ）の発現（例えば、放出）レベルと比較して少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%または99%低い。

20

【0294】

[0375]一部の実施形態では、1つ以上の抗原提示細胞の存在下で細胞によって発現される同族抗原に対する抗原結合ドメインの結合に際して、1つ以上の（例えば、集団）抗原提示細胞（例えば、樹状細胞またはマクロファージ）による1つ以上の炎症誘発性サイトカイン（例えば、 $IL-6$ 、 $IFN\gamma$ 、 $TNF\alpha$ 、 $IL-6$ 、 $IL-1\beta$ 、 $IL-8$ 、 $IL-10$ 、 $sIL2R\alpha$ 、 $sgp130$ 、 $sIL6R$ 、 $MCP1$ 、 $MIP1\alpha$ 、 $MIP1\beta$ および $GM-CSF$ ）の発現（例えば、放出）レベルは、 $CD3\zeta$ 細胞内シグナル伝達ドメインを含むCARをコードする核酸を含む免疫エフェクター細胞の存在下で1つ以上の（例えば、集団）抗原提示細胞による1つ以上の炎症誘発性サイトカイン（例えば、 $IL-6$ 、 $IFN\gamma$ 、 $TNF\alpha$ 、 $IL-6$ 、 $IL-1\beta$ 、 $IL-8$ 、 $IL-10$ 、 $sIL2R\alpha$ 、 $sgp130$ 、 $sIL6R$ 、 $MCP1$ 、 $MIP1\alpha$ 、 $MIP1\beta$ および $GM-CSF$ ）の発現（例えば、放出）レベルと比較して低い。

30

【0295】

[0376]一部の実施形態では、1つ以上の抗原提示細胞の存在下で細胞によって発現される同族抗原に対する抗原結合ドメインの結合に際して、1つ以上の（例えば、集団）抗原提示細胞（例えば、樹状細胞またはマクロファージ）による1つ以上の炎症誘発性サイトカイン（例えば、 $IL-6$ 、 $IFN\gamma$ 、 $TNF\alpha$ 、 $IL-6$ 、 $IL-1\beta$ 、 $IL-8$ 、 $IL-10$ 、 $sIL2R\alpha$ 、 $sgp130$ 、 $sIL6R$ 、 $MCP1$ 、 $MIP1\alpha$ 、 $MIP1\beta$ および $GM-CSF$ ）の発現（例えば、放出）レベルは、 $CD3\zeta$ 細胞内シグナル伝達ドメインを含むCARをコードする核酸を含む免疫エフェクター細胞の存在下で1つ以上の（例えば、集団）抗原提示細胞による1つ以上の炎症誘発性サイトカイン（例えば、 $IL-6$ 、 $IFN\gamma$ 、 $TNF\alpha$ 、 $IL-6$ 、 $IL-1\beta$ 、 $IL-8$ 、 $IL-10$ 、 $sIL2R\alpha$ 、 $sgp130$ 、 $sIL6R$ 、 $MCP1$ 、 $MIP1\alpha$ 、 $MIP1\beta$ および $GM-CSF$ ）の発現（例えば、放出）レベルと比較して少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%または99%低い。

40

【0296】

50

【0377】一部の実施形態では、1つ以上の抗原提示細胞の存在下で、*in vitro*での細胞によって発現される同族抗原に対する抗原結合ドメインの結合に際して、1つ以上の（例えば、集団）抗原提示細胞（例えば、樹状細胞またはマクロファージ）による1つ以上の炎症誘発性サイトカイン（例えば、 $IL-6$ 、 $IFN\gamma$ 、 $TNF\alpha$ 、 $IL-6$ 、 $IL-1\beta$ 、 $IL-8$ 、 $IL-10$ 、 $sIL2R\alpha$ 、 $sgp130$ 、 $sIL6R$ 、 $MCP1$ 、 $MIP1\alpha$ 、 $MIP1\beta$ および $GM-CSF$ ）の発現（例えば、放出）レベルは、 $CD3\zeta$ 細胞内シグナル伝達ドメインを含むCARをコードする核酸を含む免疫エフェクター細胞の存在下で1つ以上の（例えば、集団）抗原提示細胞による1つ以上の炎症誘発性サイトカイン（例えば、 $IL-6$ 、 $IFN\gamma$ 、 $TNF\alpha$ 、 $IL-6$ 、 $IL-1\beta$ 、 $IL-8$ 、 $IL-10$ 、 $sIL2R\alpha$ 、 $sgp130$ 、 $sIL6R$ 、 $MCP1$ 、 $MIP1\alpha$ 、 $MIP1\beta$ および $GM-CSF$ ）の発現（例えば、放出）レベルと比較して低い。

10

【0297】

【0378】一部の実施形態では、1つ以上の抗原提示細胞の存在下で、*in vitro*での細胞によって発現される同族抗原に対する抗原結合ドメインの結合に際して、1つ以上の（例えば、集団）抗原提示細胞（例えば、樹状細胞またはマクロファージ）による1つ以上の炎症誘発性サイトカイン（例えば、 $IL-6$ 、 $IFN\gamma$ 、 $TNF\alpha$ 、 $IL-6$ 、 $IL-1\beta$ 、 $IL-8$ 、 $IL-10$ 、 $sIL2R\alpha$ 、 $sgp130$ 、 $sIL6R$ 、 $MCP1$ 、 $MIP1\alpha$ 、 $MIP1\beta$ および $GM-CSF$ ）の発現（例えば、放出）レベルは、 $CD3\zeta$ 細胞内シグナル伝達ドメインを含むCARをコードする核酸を含む免疫エフェクター細胞の存在下で1つ以上の（例えば、集団）抗原提示細胞による1つ以上の炎症誘発性サイトカイン（例えば、 $IL-6$ 、 $IFN\gamma$ 、 $TNF\alpha$ 、 $IL-6$ 、 $IL-1\beta$ 、 $IL-8$ 、 $IL-10$ 、 $sIL2R\alpha$ 、 $sgp130$ 、 $sIL6R$ 、 $MCP1$ 、 $MIP1\alpha$ 、 $MIP1\beta$ および $GM-CSF$ ）の発現（例えば、放出）レベルと比較して少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%または99%低い。

20

【0298】

【0379】本明細書では、特に、本明細書に記載される免疫エフェクター細胞を含む医薬組成物が提供される。

【0380】本明細書では、特に、本明細書に記載される組換え核酸によってコードされるポリペプチドが提供される。

30

【0299】

【0381】本明細書では、特に、*in vitro*で転写されたRNAまたは合成RNAを細胞に導入する工程を含む、RNA操作された細胞集団を生成する方法が提供され、RNAは本明細書に記載される核酸分子を含む。

【0300】

【0382】本明細書では、特に、（a）T細胞受容体 α （ $TCR\alpha$ ）可変領域またはT細胞受容体 β （ $TCR\beta$ ）可変領域を含まない抗原結合ドメイン；（b）膜貫通ドメイン；および（c） $TCR\beta$ 定常領域細胞内ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含むキメラ抗原受容体（CAR）が提供され、細胞内シグナル伝達ドメインは機能的な $CD3\zeta$ 細胞内シグナル伝達ドメインを含まない。また、本明細書では、特に、（a）一本鎖可変断片（ $scFv$ ）または単ドメイン抗体である抗原結合ドメイン；（b）膜貫通ドメイン；および（c） $TCR\beta$ 細胞内ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含むキメラ抗原受容体（CAR）が提供され、細胞内シグナル伝達ドメインは機能的な $CD3\zeta$ 細胞内シグナル伝達ドメインを含まない。

40

【0301】

【0383】一部の実施形態では、CARは、T細胞受容体 α （ $TCR\alpha$ ）可変領域またはT細胞受容体 β （ $TCR\beta$ ）可変領域を含まない。

【0384】一部の実施形態では、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞内シグナル伝達ドメインは、作動可能に連結されている。一部の実施形態では、膜貫通ドメインは、

50

T細胞受容体β鎖、T細胞受容体α鎖、CD28、CD3ε、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137およびCD154からなる群から選択されるタンパク質の膜貫通ドメインを含む。

【0302】

【0385】一部の実施形態では、膜貫通ドメインはTCRβ膜貫通ドメインを含む。一部の実施形態では、膜貫通ドメインはTCRβ1膜貫通ドメインを含む。一部の実施形態では、膜貫通ドメインはTCRβ2膜貫通ドメインを含む。

【0303】

【0386】一部の実施形態では、膜貫通ドメインは、配列番号298と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%相同なアミノ酸配列をコードする核酸を含む。

【0304】

【0387】一部の実施形態では、膜貫通ドメインは、配列番号302と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%相同なアミノ酸配列をコードする核酸を含む。

【0305】

【0388】一部の実施形態では、抗原結合ドメインは、リンカーによって膜貫通ドメインに接続される。一部の実施形態では、リンカーはグリシンおよびセリンを含む。

【0389】一部の実施形態では、TCRβ定常細胞内ドメインはTCRβ定常1細胞内ドメインを含む。一部の実施形態では、TCRβ定常細胞内ドメインはTCRβ定常2細胞内ドメインを含む。

【0306】

【0390】一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号299と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%相同なアミノ酸配列をコードする核酸を含む。

【0307】

【0391】一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号303と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%相同なアミノ酸配列をコードする核酸を含む。

【0308】

【0392】一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは共刺激シグナル伝達ドメインをさらに含む。一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、N末端からC末端の1つ以上の共刺激性シグナル伝達ドメインおよびTCRβ定常領域細胞内ドメインを含む。一部の実施形態では、共刺激シグナル伝達ドメインは、4-1BB (CD137)、OX40、CD2、CD7、CD27、CD28、CD30、CD40、CDS、ICAM-1、B7-H3、ICOS (CD278)、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM (LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKP80 (KLRF1)、NKP44、NKP30、NKP46、CD19、CD4、CD8アルファ、CD8ベータ、IL2Rベータ、IL2Rガンマ、IL7Rアルファa、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、ITGB7、NKG2D、NKG2C、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (触覚)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a、CD83と特異的に結合するリガンド、MHC

10

20

30

40

50

クラスⅠ分子、TNF受容体タンパク質、免疫グロブリン様タンパク質、サイトカイン受容体、インテグリン、シグナル伝達リンパ球活性化分子（SLAMタンパク質）、活性化NK細胞受容体、BTLAおよびTollリガンド受容体からなる群から選択される1種以上のタンパク質の1つ以上の機能的シグナル伝達ドメインを含む。

【0309】

[0393]一部の実施形態では、抗原結合ドメインは、ヒトまたはヒト化一本鎖可変断片（scFv）および単ドメイン抗体である。

[0394]一部の実施形態では、抗原結合ドメインは一本鎖可変断片（scFv）を含む。一部の実施形態では、抗原結合ドメインは単ドメイン抗体（sdAb）を含む。

【0310】

[0395]一部の実施形態では、抗原結合ドメインは腫瘍関連抗原に結合する。

[0396]一部の実施形態では、CARは、本明細書に記載される方法によって製造される。

【0311】

[0397]本明細書では、特に、対象におけるがんを治療する方法が提供され、本明細書に記載されるキメラ抗原受容体（CAR）を発現する細胞（例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞集団）を対象に投与する工程を含む。

【0312】

[0398]一部の実施形態では、キメラ抗原受容体（CAR）は、本明細書に記載される核酸分子によってコードされる。

[0399]本明細書では、特に、がんを有する対象におけるサイトカイン放出症候群（CRS）（例えば、キメラ抗原受容体（CAR）細胞療法の投与と関連するかまたは投与によって誘導されるCRS）を予防する方法が提供され、本方法は、本明細書に記載されるキメラ抗原受容体（CAR）を発現する細胞（例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞集団）を対象に投与する工程を含む。

【0313】

[0400]一部の実施形態では、キメラ抗原受容体（CAR）は、本明細書に記載される核酸分子によってコードされる。

[0401]一部の実施形態では、対象は、細胞（例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞集団）の投与から1、2、3、4、5、6、7、10、14、21または30日以内にCRSの1つ以上の症状（例えば、本明細書に記載される）を示さない。一部の実施形態では、対象は、1つ以上の症状グレード4またはグレード5のCRS（例えば、本明細書に記載される）を示さない。一部の実施形態では、対象は、いずれの症状グレード4またはグレード5のCRS（例えば、本明細書に記載される）も示さない。一部の実施形態では、細胞（例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞集団）の投与（例えば、1時間、6時間、12時間、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、14日、21日、30日）後の対象の血清中のIL-6、IL-1β、IL-8、IL-10、IFNγ、TNFα、sIL2Rα、sgp130、sIL6R、MCP1、MIP1α、MIP1β、およびGM-CSFからなる群から選択される1つ以上のタンパク質レベルは、細胞（例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞集団）の投与（例えば、10分、30分、1時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間）前の対象の血清中の1つ以上のタンパク質レベルの±20%、±15%、±10%、±9%、±8%、±7%、±6%、±5%、±4%、±3%、±2%または±1%以内である。

【0314】

[0402]一部の実施形態では、本方法は、以下：CRSを発症する対象のリスク、CD3ζシグナル伝達ドメインを含むCARを発現する細胞を投与した場合のCRSを発症する対象のリスク、CRSの対象の診断、またはCD3ζシグナル伝達ドメインを含むCARを発現する細胞の投与と関連するかもしくは投与によって誘導されるCRSの対象の診断のうちの少なくとも1つの決定に基づいて、細胞（例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞集団）の投与のために対象を選択する工程をさらに含む。

10

20

30

40

50

【0315】

[0403]一部の実施形態では、対象は、対象がCRSを発症するリスクがある場合、CAR CD3ζシグナル伝達ドメインを発現する細胞を含むCARを投与した場合に、対象がCRSを発症するリスクがある場合、対象がCRSと診断された場合、対象がCD3ζシグナル伝達ドメインを含むCARを発現する細胞の投与と関連するかまたは投与によって誘導されるCRSと診断された場合、投与のために選択される。

【0316】

[0404]一部の実施形態では、細胞（例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞集団）は、本明細書に記載される細胞である。一部の実施形態では、細胞（例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞集団）はT細胞またはNK細胞である。一部の実施形態では、細胞（例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞集団）は、自家または同種異系免疫エフェクター細胞である。

10

【0317】

[0405]一部の実施形態では、対象は、哺乳動物、例えばヒトである。

[0406]一部の実施形態では、細胞（例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞集団）は、さらなる治療剤と組み合わせて投与される。

【0318】

[0407]一部の実施形態では、がんは固形がんまたは血液がんである。一部の実施形態では、がんは固形がんである。一部の実施形態では、固形がんは、前立腺がん、肺がん、腎臓がん、胃がん、結腸がん、卵巣がん、膀胱がん、乳がん、子宮頸がん、食道がん、精巣がん、肝臓がん、膵臓がん、直腸がん、甲状腺がん、子宮がん、皮膚がん、筋肉がん、軟骨がん、骨がん、内皮がん、上皮がん、真皮がん、基底がん、網膜がん、皮膚がんまたは脳がんである。一部の実施形態では、血液がんは、白血病、リンパ腫または骨髄腫である。一部の実施形態では、血液がんは、B細胞急性リンパ性白血病（B-ALL）、T細胞急性リンパ性白血病（T-ALL）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、B細胞前リンパ球性白血病、芽球形形質細胞様樹状細胞新生物、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、有毛細胞白血病、小細胞濾胞性リンパ腫、大細胞濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、MALTリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成、骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、形質芽細胞リンパ腫、形質細胞様樹状細胞新生物、ワルデンストレームマクログロブリン血症または前白血病である。

20

30

【0319】

[0408]本明細書では、特に、(a) i) 免疫グロブリン可変重ドメイン、ii) TCR α膜貫通ドメイン、およびiii) 場合によりTCR α細胞内ドメインを含む、細胞内シグナル伝達ドメインを含むTCR α鎖と、(b) i) 免疫グロブリン可変軽ドメイン、ii) TCR β膜貫通ドメイン、およびiii) TCR β細胞内ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含むTCR β鎖とを含む組換えT細胞受容体（TCR）が提供され、免疫グロブリン可変重ドメインおよび免疫グロブリン可変軽ドメインは抗原結合ドメインを形成し、組換えTCRは、機能的なCD3ζ細胞内シグナル伝達ドメインを含まず、組換えTCRは、T細胞受容体α（TCR α）可変領域またはT細胞受容体β（TCR β）可変領域を含まない。

40

【0320】

[0409]また、本明細書では、特に、(a) i) 免疫グロブリン可変軽ドメイン、ii) TCR α膜貫通ドメイン、およびiii) 場合によりTCR α細胞内ドメインを含む、細胞内シグナル伝達ドメインを含むTCR α鎖と、(b) i) 免疫グロブリン可変重ドメイン、ii) TCR β膜貫通ドメイン、およびiii) TCR β細胞内ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含むTCR β鎖とを含む組換えT細胞受容体（TCR）が提供され、免疫グロブリン可変重ドメインおよび免疫グロブリン可変軽ドメインは抗原結合ドメインを形成し、組換えTCRは、機能的なCD3ζ細胞内シグナル伝達ドメインを含まず、組換えTCRは、T細胞受容体α（TCR α）可変領域またはT細胞受容体β（TC

50

R β) 可変領域を含まない。

【0321】

[0410]一部の実施形態では、TCR α 鎖はTCR α 定常ドメインをさらに含む。

[0411]一部の実施形態では、TCR α 鎖は、配列番号293と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%相同なTCR α 定常ドメインをさらに含む。

【0322】

[0412]一部の実施形態では、TCR β 鎖はTCR β 定常ドメインをさらに含む。

[0413]一部の実施形態では、TCR β 定常ドメインはTCR β 定常ドメイン1を含む。

[0414]一部の実施形態では、TCR β 定常ドメインはTCR β 定常ドメイン2を含む。

10

【0323】

[0415]一部の実施形態では、TCR β 鎖は、配列番号296と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%相同なTCR β 定常ドメイン1を含む。

【0324】

[0416]一部の実施形態では、TCR β 鎖は、配列番号297と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%相同なTCR β 定常ドメイン1を含む。

【0325】

[0417]一部の実施形態では、TCR β 鎖は、配列番号300と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%相同なTCR β 定常ドメイン2をさらに含む。

20

【0326】

[0418]一部の実施形態では、TCR β 鎖は、配列番号301と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%相同なTCR β 定常ドメイン2を含む。

【0327】

[0419]一部の実施形態では、TCR β 膜貫通ドメインは、配列番号302と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%相同なアミノ酸配列をコードする核酸を含む。

30

【0328】

[0420]一部の実施形態では、TCR β 膜貫通ドメインは、配列番号298と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%相同なアミノ酸配列をコードする核酸を含む。

【0329】

[0421]一部の実施形態では、TCR α 膜貫通ドメインは、配列番号294と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%相同なアミノ酸配列をコードする核酸を含む。

【0330】

[0422]一部の実施形態では、抗原結合ドメインは、リンカーによって膜貫通ドメインに接続される。一部の実施形態では、接続されることは、グリシンおよびセリンを含むかまたはそれらからなる。

40

【0331】

[0423]一部の実施形態では、TCR β 細胞内ドメインはTCR β 1細胞内ドメインを含む。一部の実施形態では、TCR β 細胞内ドメインはTCR β 2細胞内ドメインを含む。

[0424]一部の実施形態では、TCR β 細胞内ドメインは、配列番号299と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%相同なアミノ酸配列をコードする核酸を含む。

【0332】

[0425]一部の実施形態では、TCR β 細胞内ドメインは、配列番号303と少なくとも

50

90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%相同なアミノ酸配列をコードする核酸を含む。

【0333】

[0426]一部の実施形態では、TCR α 細胞内ドメインは、配列番号295と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%相同なアミノ酸配列をコードする核酸を含む。

【0334】

[0427]一部の実施形態では、TCR α 細胞内シグナル伝達ドメインは共刺激シグナル伝達ドメインをさらに含む。一部の実施形態では、TCR β 細胞内シグナル伝達ドメインは共刺激性シグナル伝達ドメインをさらに含む。

【0335】

[0428]一部の実施形態では、共刺激シグナル伝達ドメインは、4-1BB (CD137)、OX40、CD2、CD7、CD27、CD28、CD30、CD40、CDS、ICAM-1、B7-H3、ICOS (CD278)、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM (LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKP80 (KLRF1)、NKP44、NKP30、NKP46、CD19、CD4、CD8アルファ、CD8ベータ、IL2Rベータ、IL2Rガンマ、IL7Rアルファ、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、ITGB7、NKG2D、NKG2C、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (触覚)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a、CD83と特異的に結合するリガンド、MHCクラスI分子、TNF受容体タンパク質、免疫グロブリン様タンパク質、サイトカイン受容体、インテグリン、シグナル伝達リンパ球活性化分子 (SLAMタンパク質)、活性化NK細胞受容体、BTLAおよびT α 1リガンド受容体からなる群から選択される1種以上のタンパク質の1つ以上の機能的シグナル伝達ドメインを含む。

【0336】

[0429]一部の実施形態では、i) 免疫グロブリン可変重ドメインおよび免疫グロブリン可変軽ドメインはヒト化される；またはii) 免疫グロブリン可変重ドメインおよび免疫グロブリン可変軽ドメインはヒトである。

【0337】

[0430]一部の実施形態では、抗原結合ドメインは腫瘍関連抗原に結合する。

[0431]一部の実施形態では、組換えT細胞受容体 (TCR) は、本明細書に記載される方法によって製造される。

【0338】

[0432]本明細書では、特に、本明細書に記載される組換えTCRをコードする組換え核酸が提供される。

[0433]本明細書では、特に、本明細書に記載される核酸によってコードされる本明細書に記載される組換えTCRをコードするポリペプチドが提供される。

【0339】

[0434]本明細書では、特に、本明細書に記載される組換えTCRをコードする核酸分子を含むベクターが提供される。一部の実施形態では、ベクターは、DNAベクター、RNAベクター、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またはレトロウイルスベクターである。

【0340】

[0435]本明細書では、特に、本明細書に記載されるベクターで免疫エフェクター細胞を形質導入する工程を含む、免疫エフェクター細胞を作製する方法が提供される。一部の実施形態では、免疫エフェクター細胞はT細胞またはNK細胞である。一部の実施形態では、免疫エフェクター細胞は自家または同種異系免疫エフェクター細胞である。

【0341】

[0436]本明細書では、特に、本明細書に記載される組換えTCRをコードする本明細書に記載される核酸分子を含む免疫エフェクター細胞が提供される。

[0437]一部の実施形態では、免疫エフェクター細胞は、本明細書に記載される方法によって作製される。一部の実施形態では、免疫エフェクター細胞はT細胞またはNK細胞である。一部の実施形態では、免疫エフェクター細胞は自家または同種異系免疫エフェクター細胞である。一部の実施形態では、細胞によって発現される同族抗原に対する抗原結合ドメインの結合に際して、免疫エフェクター細胞による1つ以上の炎症誘発性サイトカイン（例えば、IFN γ 、TNF α 、IL-6、IL-1 β 、IL-8、IL-10、sIL2R α 、sgp130、sIL6R、MCP1、MIP1 α 、MIP1 β およびGM-CSF）の発現（例えば、放出）レベルは、CD3 ζ 細胞内シグナル伝達ドメインを含むTCRをコードする核酸を含む免疫エフェクター細胞による1つ以上の炎症誘発性サイトカイン（例えば、IFN γ 、TNF α 、IL-6、IL-1 β 、IL-8、IL-10、sIL2R α 、sgp130、sIL6R、MCP1、MIP1 α 、MIP1 β およびGM-CSF）の発現（例えば、放出）レベルと比較して低い。

【0342】

[0438]一部の実施形態では、細胞によって発現される同族抗原に対する抗原結合ドメインの結合に際して、免疫エフェクター細胞による1つ以上の炎症誘発性サイトカイン（例えば、IFN γ 、TNF α 、IL-6、IL-1 β 、IL-8、IL-10、sIL2R α 、sgp130、sIL6R、MCP1、MIP1 α 、MIP1 β およびGM-CSF）の発現（例えば、放出）レベルは、CD3 ζ 細胞内シグナル伝達ドメインを含むTCRをコードする核酸を含む免疫エフェクター細胞による1つ以上の炎症誘発性サイトカイン（例えば、IFN γ 、TNF α 、IL-6、IL-1 β 、IL-8、IL-10、sIL2R α 、sgp130、sIL6R、MCP1、MIP1 α 、MIP1 β およびGM-CSF）の発現（例えば、放出）レベルと比較して少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%または99%低い。

【0343】

[0439]一部の実施形態では、1つ以上の抗原提示細胞の存在下で細胞によって発現される同族抗原に対する抗原結合ドメインの結合に際して、1つ以上の（例えば、集団）抗原提示細胞（例えば、樹状細胞またはマクロファージ）による1つ以上の炎症誘発性サイトカイン（例えば、IL-6、IFN γ 、TNF α 、IL-6、IL-1 β 、IL-8、IL-10、sIL2R α 、sgp130、sIL6R、MCP1、MIP1 α 、MIP1 β およびGM-CSF）の発現（例えば、放出）レベルは、CD3 ζ 細胞内シグナル伝達ドメインを含むTCRをコードする核酸を含む免疫エフェクター細胞の存在下で1つ以上の（例えば、集団）抗原提示細胞による1つ以上の炎症誘発性サイトカイン（例えば、IL-6、IFN γ 、TNF α 、IL-6、IL-1 β 、IL-8、IL-10、sIL2R α 、sgp130、sIL6R、MCP1、MIP1 α 、MIP1 β およびGM-CSF）の発現（例えば、放出）レベルと比較して低い。

【0344】

[0440]一部の実施形態では、1つ以上の抗原提示細胞の存在下で細胞によって発現される同族抗原に対する抗原結合ドメインの結合に際して、1つ以上の（例えば、集団）抗原提示細胞（例えば、樹状細胞またはマクロファージ）による1つ以上の炎症誘発性サイトカイン（例えば、IL-6、IFN γ 、TNF α 、IL-6、IL-1 β 、IL-8、IL-10、sIL2R α 、sgp130、sIL6R、MCP1、MIP1 α 、MIP1

β および GM-CSF) の発現 (例えば、放出) レベルは、CD3ζ 細胞内シグナル伝達ドメインを含む TCR をコードする核酸を含む免疫エフェクター細胞の存在下で 1 つ以上の (例えば、集団) 抗原提示細胞による 1 つ以上の炎症誘発性サイトカイン (例えば、IL-6、IFNγ、TNFα、IL-6、IL-1β、IL-8、IL-10、sIL2Rα、sgp130、sIL6R、MCP1、MIP1α、MIP1β および GM-CSF) の発現 (例えば、放出) レベルと比較して少なくとも 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98% または 99% 低い。
【0345】

【0441】一部の実施形態では、1 つ以上の抗原提示細胞の存在下で、*in vitro* で細胞によって発現される同族抗原に対する抗原結合ドメインの結合に際して、1 つ以上の (例えば、集団) 抗原提示細胞 (例えば、樹状細胞またはマクロファージ) による 1 つ以上の炎症誘発性サイトカイン (例えば、IL-6、IFNγ、TNFα、IL-6、IL-1β、IL-8、IL-10、sIL2Rα、sgp130、sIL6R、MCP1、MIP1α、MIP1β および GM-CSF) の発現 (例えば、放出) レベルは、CD3ζ 細胞内シグナル伝達ドメインを含む TCR をコードする核酸を含む免疫エフェクター細胞の存在下で 1 つ以上の (例えば、集団) 抗原提示細胞による 1 つ以上の炎症誘発性サイトカイン (例えば、IL-6、IFNγ、TNFα、IL-6、IL-1β、IL-8、IL-10、sIL2Rα、sgp130、sIL6R、MCP1、MIP1α、MIP1β および GM-CSF) の発現 (例えば、放出) レベルと比較して低い。

【0346】

【0442】一部の実施形態では、1 つ以上の抗原提示細胞の存在下で、*in vitro* で細胞によって発現される同族抗原に対する抗原結合ドメインの結合に際して、1 つ以上の (例えば、集団) 抗原提示細胞 (例えば、樹状細胞またはマクロファージ) による 1 つ以上の炎症誘発性サイトカイン (例えば、IL-6、IFNγ、TNFα、IL-6、IL-1β、IL-8、IL-10、sIL2Rα、sgp130、sIL6R、MCP1、MIP1α、MIP1β および GM-CSF) の発現 (例えば、放出) レベルは、CD3ζ 細胞内シグナル伝達ドメインを含む TCR をコードする核酸を含む免疫エフェクター細胞の存在下で 1 つ以上の (例えば、集団) 抗原提示細胞による 1 つ以上の炎症誘発性サイトカイン (例えば、IL-6、IFNγ、TNFα、IL-6、IL-1β、IL-8、IL-10、sIL2Rα、sgp130、sIL6R、MCP1、MIP1α、MIP1β および GM-CSF) の発現 (例えば、放出) レベルと比較して少なくとも 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98% または 99% 低い。

【0347】

【0443】本明細書では、特に、本明細書に記載される免疫エフェクター細胞を含む医薬組成物が提供される。

【0444】本明細書では、特に、対象におけるがんを治療する方法が提供され、該方法は、本明細書に記載される TCR を発現する細胞 (例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞集団) を対象に投与する工程を含む。

【0348】

【0445】一部の実施形態では、組換え T 細胞受容体 (TCR) は、本明細書に記載される核酸分子によってコードされる。

【0446】本明細書では、特に、がんを有する対象におけるサイトカイン放出症候群 (CRS) (例えば、組換え T 細胞受容体 (TCR) 細胞療法 of 投与と関連するかまたは投与によって誘導される CRS) を予防する方法が提供され、本方法は、本明細書に記載される組換え T 細胞受容体 (TCR) を発現する細胞 (例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞集団) を対象に投与する工程を含む。

【0349】

10

20

30

40

50

[0447]一部の実施形態では、組換えT細胞受容体（TCR）は、本明細書に記載される核酸分子によってコードされる。

[0448]一部の実施形態では、対象は、細胞（例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞集団）の投与から1、2、3、4、5、6、7、10、14、21または30日以内に、CRSの1つ以上の症状（例えば、本明細書に記載される）を示さない。一部の実施形態では、対象は、1つ以上の症状グレード4またはグレード5のCRS（例えば、本明細書に記載される）を示さない。一部の実施形態では、対象は、いずれの症状グレード4またはグレード5のCRS（例えば、本明細書に記載される）も示さない。一部の実施形態では、細胞（例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞集団）の投与（例えば、1時間、6時間、12時間、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、14日、21日、30日）後の対象の血清中のIL-6、IL-1 β 、IL-8、IL-10、IFN γ 、TNF α 、sIL2R α 、sgp130、sIL6R、MCP1、MIP1 α 、MIP1 β 、およびGM-CSFからなる群から選択される1つ以上のタンパク質レベルは、細胞（例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞集団）の投与（例えば、10分、30分、1時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間）前の対象の血清中の1つ以上のタンパク質レベルの $\pm 20\%$ 、 $\pm 15\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 9\%$ 、 $\pm 8\%$ 、 $\pm 7\%$ 、 $\pm 6\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 4\%$ 、 $\pm 3\%$ 、 $\pm 2\%$ または $\pm 1\%$ 以内である。

【0350】

[0449]一部の実施形態では、本方法は、以下：CRSを発症する対象のリスク、CD3 ζ シグナル伝達ドメインを含む組換えTCRを発現する細胞を投与された場合にCRSを発症する対象のリスク、対象のCRS診断、CD3 ζ シグナル伝達ドメインを含む組換えTCRを発現する細胞の投与と関連するかまたは投与によって誘導されるCRSの対象の診断のうちの1つ以上の決定に基づいて、細胞（例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞集団）を投与するために対象を選択する工程をさらに含む。

【0351】

[0450]一部の実施形態では、対象は、対象がCRSを発症するリスクがある場合、対象がCD3 ζ シグナル伝達ドメインを含む組換えTCRを発現する細胞を投与された場合に対象がCRSを発症するリスクがある場合、対象がCRSと診断された場合、対象が、CD3 ζ シグナル伝達ドメインを含む組換えTCRを発現する細胞の投与と関連するかもしれない投与によって誘導されるCRSと診断された場合に投与のために選択される。

【0352】

[0451]一部の実施形態では、細胞（例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞集団）は本明細書に記載される細胞である。一部の実施形態では、細胞（例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞集団）はT細胞またはNK細胞である。一部の実施形態では、細胞（例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞集団）は、自家または同種異系免疫エフェクター細胞である。

【0353】

[0452]一部の実施形態では、対象は、哺乳動物、例えばヒトである。

[0453]一部の実施形態では、細胞（例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞集団）は、さらなる治療剤と組み合わせて投与される。

【0354】

[0454]一部の実施形態では、がんは、固形がんまたは血液がんである。一部の実施形態では、がんは固形がんである。一部の実施形態では、固形がんは、前立腺がん、肺がん、腎臓がん、胃がん、結腸がん、卵巣がん、膀胱がん、乳がん、子宮頸がん、食道がん、精巣がん、肝臓がん、膵臓がん、直腸がん、甲状腺がん、子宮がん、皮膚がん、筋肉がん、軟骨がん、骨がん、内皮がん、上皮がん、真皮がん、基底がん、網膜がん、皮膚がんまたは脳がんである。一部の実施形態では、がんは血液がんである。一部の実施形態では、血液がんは、白血病、リンパ腫または骨髄腫である。一部の実施形態では、血液がんは、B細胞急性リンパ性白血病（B-ALL）、T細胞急性リンパ性白血病（T-ALL）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性リンパ性白血病（

C L L)、B細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞新生物、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、有毛細胞白血病、小細胞濾胞性リンパ腫、大細胞濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、M A L Tリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成、骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、形質芽細胞リンパ腫、形質細胞様樹状細胞新生物、ワルデンストレームマクログロブリン血症または前白血病である。

【0355】

[0455]本明細書では、特に、組換えT細胞受容体(TCR)が提供され、(a) i) 抗原結合ドメイン(例えば、s c F v)、i i) TCR α 可変ドメイン、i i i) TCR α 定常ドメイン、i v) TCR α 膜貫通ドメイン、およびi i i) 場合によりTCR α 細胞内ドメインを含む、細胞内シグナル伝達ドメインを含むTCR α 鎖と; (b) i) TCR β 可変ドメイン、i i) TCR β 定常ドメイン; i i i) TCR β 膜貫通ドメイン; およびi v) TCR β 細胞内ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含むTCR β 鎖とを含み、組換えTCRは、機能的なCD3 ζ 細胞内シグナリングドメインを含まない。本明細書では、特に、以下を含む組換えT細胞受容体(TCR)が提供される。

10

【0356】

[0456] (a) i) TCR α 可変ドメイン、i i) TCR α 定常ドメイン、i i i) TCR α 膜貫通ドメイン、およびi v) 場合によりTCR α 細胞内ドメインを含む、細胞内シグナル伝達ドメインをTCR α 鎖; (b) i) 抗原結合ドメイン(例えば、s c F v)、i i) TCR β 可変ドメイン、i i i) TCR β 定常ドメイン、i i i) TCR β 膜貫通ドメイン、およびi v) TCR β 細胞内ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含むTCR β 鎖; 組換えTCRは、機能的なCD3 ζ 細胞内シグナル伝達ドメインを含まない。

20

【0357】

[0457]一部の実施形態では、TCR α 定常ドメインは、配列番号293と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%相同である。

【0358】

[0458]一部の実施形態では、TCR β 定常ドメインはTCR β 定常ドメイン1を含む。

[0459]一部の実施形態では、TCR β 定常ドメインはTCR β 定常ドメイン2を含む。

30

[0460]一部の実施形態では、TCR β 定常ドメイン1は、配列番号296と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%相同である。

【0359】

[0461]一部の実施形態では、TCR β 定常ドメイン1は、配列番号297と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%相同である。

【0360】

[0462]一部の実施形態では、TCR β 定常ドメイン2は、配列番号300と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%相同である。

40

【0361】

[0463]一部の実施形態では、TCR β 定常ドメイン2は、配列番号301と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%相同である。

【0362】

[0464]一部の実施形態では、TCR β 膜貫通ドメインは、配列番号302と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%相同なアミノ酸配列をコードする核酸を含む。

【0363】

50

【0465】一部の実施形態では、TCRβ膜貫通ドメインは、配列番号298と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%相同なアミノ酸配列をコードする核酸を含む。

【0364】

【0466】一部の実施形態では、TCRα膜貫通ドメインは、配列番号294と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%相同なアミノ酸配列をコードする核酸を含む。

【0365】

【0467】一部の実施形態では、抗原結合ドメインは、リンカーによって膜貫通ドメインに接続される。一部の実施形態では、接続されることは、グリシンおよびセリンを含むかまたはそれらからなる。

【0366】

【0468】一部の実施形態では、TCRβ細胞内ドメインはTCRβ1細胞内ドメインを含む。一部の実施形態では、TCRβ細胞内ドメインはTCRβ2細胞内ドメインを含む。

【0469】一部の実施形態では、TCRβ細胞内ドメインは、配列番号299と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%相同なアミノ酸配列をコードする核酸を含む。

【0367】

【0470】一部の実施形態では、TCRβ細胞内ドメインは、配列番号303と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%相同なアミノ酸配列をコードする核酸を含む。

【0368】

【0471】一部の実施形態では、TCRα細胞内ドメインは、配列番号295と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%相同なアミノ酸配列をコードする核酸を含む。

【0369】

【0472】一部の実施形態では、TCRα細胞内シグナル伝達ドメインは共刺激シグナル伝達ドメインをさらに含む。一部の実施形態では、TCRβ細胞内シグナル伝達ドメインは共刺激性シグナル伝達ドメインをさらに含む。一部の実施形態では、共刺激シグナル伝達ドメインは、4-1BB (CD137)、OX40、CD2、CD7、CD27、CD28、CD30、CD40、CDS、ICAM-1、B7-H3、ICOS (CD278)、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM (LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKP80 (KLRF1)、NKP44、NKP30、NKP46、CD19、CD4、CD8アルファ、CD8ベータ、IL2Rベータ、IL2Rガンマ、IL7Rアルファa、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、ITGB7、NKG2D、NKG2C、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (触覚)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a、CD83と特異的に結合するリガンド、MHCクラスI分子、TNF受容体タンパク質、免疫グロブリン様タンパク質、サイトカイン受容体、インテグリン、シグナル伝達リンパ球活性化分子 (SLAMタンパク質)、活性化NK細胞受容体、BTLAおよびTollリガンド受容体からなる群から選択される1種以上のタンパク質の1つ以上の機能的シグナル伝達ドメインを含む。

【0370】

10

20

30

40

50

[0473]一部の実施形態では、抗原結合ドメインは、s c F v、単ドメイン抗体またはナノボディである。一部の実施形態では、抗原結合ドメインは腫瘍関連抗原に結合する。

[0474]一部の実施形態では、T C Rは、本明細書に記載される方法によって製造される。

【0371】

[0475]本明細書では、特に、本明細書に記載される組換えT C Rをコードする組換え核酸が提供される。

[0476]本明細書では、特に、本明細書に記載される核酸によってコードされるポリペプチドが提供される。

【0372】

[0477]本明細書では、特に、本明細書に記載される核酸分子を含むベクターが提供される。

[0478]一部の実施形態では、ベクターは、D N Aベクター、R N Aベクター、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またはレトロウイルスベクターである。

【0373】

[0479]本明細書では、特に、本明細書に記載されるベクターで免疫エフェクター細胞を形質導入する工程を含む、免疫エフェクター細胞を作製する方法が提供される。一部の実施形態では、免疫エフェクター細胞はT細胞またはN K細胞である。一部の実施形態では、免疫エフェクター細胞は、自家または同種異系免疫エフェクター細胞である。

【0374】

[0480]本明細書では、特に、本明細書に記載される核酸分子を含む免疫エフェクター細胞が提供される。一部の実施形態では、免疫エフェクター細胞は、本明細書に記載される方法によって作製される。一部の実施形態では、免疫エフェクター細胞はT細胞またはN K細胞である。一部の実施形態では、免疫エフェクター細胞は、自家または同種異系免疫エフェクター細胞である。

【0375】

[0481]一部の実施形態では、細胞によって発現される同族抗原に対する抗原結合ドメインの結合に際して、免疫エフェクター細胞による1つ以上の炎症誘発性サイトカイン（例えば、I F N γ 、T N F α 、I L - 6、I L - 1 β 、I L - 8、I L - 10、s I L 2 R α 、s g p 130、s I L 6 R、M C P 1、M I P 1 α 、M I P 1 β およびG M - C S F）の発現（例えば、放出）レベルは、C D 3 ζ 細胞内シグナル伝達ドメインを含むT C Rをコードする核酸を含む免疫エフェクター細胞による1つ以上の炎症誘発性サイトカイン（例えば、I F N γ 、T N F α 、I L - 6、I L - 1 β 、I L - 8、I L - 10、s I L 2 R α 、s g p 130、s I L 6 R、M C P 1、M I P 1 α 、M I P 1 β およびG M - C S F）の発現（例えば、放出）レベルと比較して低い。

【0376】

[0482]一部の実施形態では、細胞によって発現される同族抗原に対する抗原結合ドメインの結合に際して、免疫エフェクター細胞による1つ以上の炎症誘発性サイトカイン（例えば、I F N γ 、T N F α 、I L - 6、I L - 1 β 、I L - 8、I L - 10、s I L 2 R α 、s g p 130、s I L 6 R、M C P 1、M I P 1 α 、M I P 1 β およびG M - C S F）の発現（例えば、放出）レベルは、C D 3 ζ 細胞内シグナル伝達ドメインを含むT C Rをコードする核酸を含む免疫エフェクター細胞による1つ以上の炎症誘発性サイトカイン（例えば、I F N γ 、T N F α 、I L - 6、I L - 1 β 、I L - 8、I L - 10、s I L 2 R α 、s g p 130、s I L 6 R、M C P 1、M I P 1 α 、M I P 1 β およびG M - C S F）の発現（例えば、放出）レベルと比較して少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%または99%低い。

【0377】

【0483】一部の実施形態では、1つ以上の抗原提示細胞の存在下で細胞によって発現される同族抗原に対する抗原結合ドメインの結合に際して、1つ以上の（例えば、集団）抗原提示細胞（例えば、樹状細胞またはマクロファージ）による1つ以上の炎症誘発性サイトカイン（例えば、IL-6、IFN γ 、TNF α 、IL-6、IL-1 β 、IL-8、IL-10、sIL2R α 、sgp130、sIL6R、MCP1、MIP1 α 、MIP1 β およびGM-CSF）の発現（例えば、放出）レベルは、CD3 ζ 細胞内シグナル伝達ドメインを含むTCRをコードする核酸を含む免疫エフェクター細胞の存在下で1つ以上の（例えば、集団）抗原提示細胞による1つ以上の炎症誘発性サイトカイン（例えば、IL-6、IFN γ 、TNF α 、IL-6、IL-1 β 、IL-8、IL-10、sIL2R α 、sgp130、sIL6R、MCP1、MIP1 α 、MIP1 β およびGM-CSF）の発現（例えば、放出）レベルと比較して低い。

10

【0378】

【0484】一部の実施形態では、1つ以上の抗原提示細胞の存在下で細胞によって発現される同族抗原に対する抗原結合ドメインの結合に際して、1つ以上の（例えば、集団）抗原提示細胞（例えば、樹状細胞またはマクロファージ）による1つ以上の炎症誘発性サイトカイン（例えば、IL-6、IFN γ 、TNF α 、IL-6、IL-1 β 、IL-8、IL-10、sIL2R α 、sgp130、sIL6R、MCP1、MIP1 α 、MIP1 β およびGM-CSF）の発現（例えば、放出）レベルは、CD3 ζ 細胞内シグナル伝達ドメインを含むTCRをコードする核酸を含む免疫エフェクター細胞の存在下で1つ以上の（例えば、集団）抗原提示細胞による1つ以上の炎症誘発性サイトカイン（例えば、IL-6、IFN γ 、TNF α 、IL-6、IL-1 β 、IL-8、IL-10、sIL2R α 、sgp130、sIL6R、MCP1、MIP1 α 、MIP1 β およびGM-CSF）の発現（例えば、放出）レベルと比較して少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%または99%低い。

20

【0379】

【0485】一部の実施形態では、1つ以上の抗原提示細胞の存在下で、*in vitro*での細胞によって発現される同族抗原に対する抗原結合ドメインの結合に際して、1つ以上の（例えば、集団）抗原提示細胞（例えば、樹状細胞またはマクロファージ）による1つ以上の炎症誘発性サイトカイン（例えば、IL-6、IFN γ 、TNF α 、IL-6、IL-1 β 、IL-8、IL-10、sIL2R α 、sgp130、sIL6R、MCP1、MIP1 α 、MIP1 β およびGM-CSF）の発現（例えば、放出）レベルは、CD3 ζ 細胞内シグナル伝達ドメインを含むTCRをコードする核酸を含む免疫エフェクター細胞の存在下で1つ以上の（例えば、集団）抗原提示細胞による1つ以上の炎症誘発性サイトカイン（例えば、IL-6、IFN γ 、TNF α 、IL-6、IL-1 β 、IL-8、IL-10、sIL2R α 、sgp130、sIL6R、MCP1、MIP1 α 、MIP1 β およびGM-CSF）の発現（例えば、放出）レベルと比較して低い。

30

【0380】

【0486】一部の実施形態では、1つ以上の抗原提示細胞の存在下で、*in vitro*での細胞によって発現される同族抗原に対する抗原結合ドメインの結合に際して、1つ以上の（例えば、集団）抗原提示細胞（例えば、樹状細胞またはマクロファージ）による1つ以上の炎症誘発性サイトカイン（例えば、IL-6、IFN γ 、TNF α 、IL-6、IL-1 β 、IL-8、IL-10、sIL2R α 、sgp130、sIL6R、MCP1、MIP1 α 、MIP1 β およびGM-CSF）の発現（例えば、放出）レベルは、CD3 ζ 細胞内シグナル伝達ドメインを含むTCRをコードする核酸を含む免疫エフェクター細胞の存在下で1つ以上の（例えば、集団）抗原提示細胞による1つ以上の炎症誘発性サイトカイン（例えば、IL-6、IFN γ 、TNF α 、IL-6、IL-1 β 、IL-8、IL-10、sIL2R α 、sgp130、sIL6R、MCP1、MIP1 α 、MIP1 β およびGM-CSF）の発現（例えば、放出）レベルと比較して少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、

40

50

30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%または99%低い。

【0381】

[0487]本明細書では、特に、本明細書に記載される免疫エフェクター細胞を含む医薬組成物が提供される。

[0488]本明細書では、特に、対象におけるがんを治療する方法が提供され、該方法は、本明細書に記載されるTCRを発現する細胞（例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞集団）を対象に投与する工程を含む。一部の実施形態では、組換えT細胞受容体（TCR）は、本明細書に記載される核酸分子によってコードされる。

【0382】

[0489]本明細書では、特に、がんを有する対象におけるサイトカイン放出症候群（CRS）（例えば、組換えT細胞受容体（TCR）細胞療法の投与と関連するかまたは投与によって誘導されるCRS）を予防する方法が提供され、該方法は、本明細書に記載される組換えT細胞受容体（TCR）を発現する細胞（例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞集団）を対象に投与する工程を含む。

【0383】

[0490]一部の実施形態では、組換えT細胞受容体（TCR）は、本明細書に記載される核酸分子によってコードされる。

[0491]一部の実施形態では、対象は、細胞（例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞集団）の投与から1、2、3、4、5、6、7、10、14、21または30日以内に、CRSの1つ以上の症状（例えば、本明細書に記載される）を示さない。一部の実施形態では、対象は、1つ以上の症状グレード4またはグレード5のCRS（例えば、本明細書に記載される）を示さない。一部の実施形態では、対象は、いずれの症状グレード4またはグレード5のCRS（例えば、本明細書に記載される）も示さない。一部の実施形態では、細胞（例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞集団）の投与（例えば、1時間、6時間、12時間、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、14日、21日、30日）後の対象の血清中のIL-6、IL-1 β 、IL-8、IL-10、IFN γ 、TNF α 、sIL2R α 、sgp130、sIL6R、MCP1、MIP1 α 、MIP1 β 、およびGM-CSFからなる群から選択される1つ以上のタンパク質レベルは、細胞（例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞集団）の投与（例えば、10分、30分、1時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間）前の対象の血清中の1つ以上のタンパク質レベルの $\pm 20\%$ 、 $\pm 15\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 9\%$ 、 $\pm 8\%$ 、 $\pm 7\%$ 、 $\pm 6\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 4\%$ 、 $\pm 3\%$ 、 $\pm 2\%$ または $\pm 1\%$ 以内である。

【0384】

[0492]一部の実施形態では、本方法は、以下：CRSを発症する対象のリスク、CD3 ζ シグナル伝達ドメインを含む組換えTCRを発現する細胞を投与された場合にCRSを発症する対象のリスク、対象のCRS診断、CD3 ζ シグナル伝達ドメインを含む組換えTCRを発現する細胞の投与と関連するかまたは投与によって誘導されるCRSの対象の診断のうちの1つ以上の決定に基づいて、細胞（例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞集団）を投与するために対象を選択する工程をさらに含む。

【0385】

[0493]一部の実施形態では、対象は、対象がCRSを発症するリスクがある場合、対象がCD3 ζ シグナル伝達ドメインを含む組換えTCRを発現する細胞を投与された場合に対象がCRSを発症するリスクがある場合、対象がCRSと診断された場合、対象が、CD3 ζ シグナル伝達ドメインを含む組換えTCRを発現する細胞の投与と関連するかもしれない投与によって誘導されるCRSと診断された場合に投与のために選択される。

【0386】

[0494]一部の実施形態では、細胞（例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞集団）は本明細書に記載される細胞である。一部の実施形態では、細胞（例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞集団）はT細胞またはNK細胞である。一部の実施形

10

20

30

40

50

態では、細胞（例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞集団）は、自家または同種異系免疫エフェクター細胞である。

【0387】

【0495】一部の実施形態では、対象は、哺乳動物、例えばヒトである。

【0496】一部の実施形態では、細胞（例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞集団）は、さらなる治療剤と組み合わせて投与される。

【0388】

【0497】一部の実施形態では、がんは、固形がんまたは血液がんである。一部の実施形態では、がんは固形がんである。一部の実施形態では、固形がんは、前立腺がん、肺がん、腎臓がん、胃がん、結腸がん、卵巣がん、膀胱がん、乳がん、子宮頸がん、食道がん、精巣がん、肝臓がん、膵臓がん、直腸がん、甲状腺がん、子宮がん、皮膚がん、筋肉がん、軟骨がん、骨がん、内皮がん、上皮がん、真皮がん、基底がん、網膜がん、皮膚がんまたは脳がんである。一部の実施形態では、がんは血液がんである。一部の実施形態では、血液がんは、白血病、リンパ腫または骨髄腫である。一部の実施形態では、血液がんは、B細胞急性リンパ性白血病（B-ALL）、T細胞急性リンパ性白血病（T-ALL）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、B細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞新生物、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、有毛細胞白血病、小細胞濾胞性リンパ腫、大細胞濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、MALTリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成、骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、形質芽細胞リンパ腫、形質細胞様樹状細胞新生物、ワルデンストレームマクログロブリン血症または前白血病である。

【図面の簡単な説明】

【0389】

【図1】【0498】図1は、対応する抗体をマッピングしたTCRβVの遺伝子ファミリーおよびサブファミリーの系統発生学ツリーを表している。サブファミリーのアイデンティティは以下の通りである。サブファミリーA：TCRβV6；サブファミリーB：TCRβV10；サブファミリーC：TCRβV12；サブファミリーD：TCRβV5；サブファミリーE：TCRβV7；サブファミリーF：TCRβV11；サブファミリーG：TCRβV14；サブファミリーH：TCRβV16；サブファミリーI：TCRβV18；サブファミリーJ：TCRβV9；サブファミリーK：TCRβV13；サブファミリーL：TCRβV4；サブファミリーM：TCRβV3；サブファミリーN：TCRβV2；サブファミリーO：TCRβV15；サブファミリーP：TCRβV30；サブファミリーQ：TCRβV19；サブファミリーR：TCRβV27；サブファミリーS：TCRβV28；サブファミリーT：TCRβV24；サブファミリーU：TCRβV20；サブファミリーV：TCRβV25；およびサブファミリーW：TCRβV29サブファミリー。サブファミリーメンバーは、本明細書の「TCRベータV（TCRβV）」と題するセクションに詳細に記載している。

【図2A】【0499】図2A～2Cは、抗TCR Vβ13.1抗体（BHM1709）によって6日間活性化したヒトCD3+ T細胞を示す。ヒトCD3+ T細胞は、磁気ビーズ分離（陰性選択）を使用して単離し、100nMの固定化（プレートコート）抗TCR Vβ13.1抗体（BHM1709）または抗CD3ε（OKT3）抗体によって6日間活性化した。図2Aは、フローサイトメトリー分析のための抗TCR Vβ13.1（BHM1709）およびそれに続く二次フルオロクロームコンジュゲート抗体を使用してTCR Vβ13.1の表面発現について評価した拡大したT細胞の2つの散乱プロット（左：OKT3で活性化、右：BHM1709で活性化）を示す。

【図2B】図2Bは、全T細胞（CD3+）に対してプロットした、抗TCR Vβ13.1（BHM1709）または抗CD3ε（OKT3）によって活性化されたTCR Vβ13.1陽性T細胞のパーセンテージ（%）を示す。

【図2C】図2Cは、各々のT細胞サブセットゲート（CD3またはTCR Vβ13.1

1) における事象の数を $60 \mu\text{L}$ / 分の一定速度で 20 秒間計数することによって取得した相対的細胞数を示す。データは、3 名のドナーからの平均値として示している。

【図 3 A】[0500] 図 3 A ~ 3 B は、抗 TCR $V\beta 13.1$ 抗体 (BHM1709) によって活性化されたヒト CD3+ T 細胞の、形質転換した細胞株 RPMI 8226 に対する細胞溶解活性を示す。図 3 A は、BHM1709 または OKT3 によって活性化されたヒト CD3+ T 細胞の標的細胞溶解を表している。ヒト CD3+ T 細胞は、磁気ビーズ分離 (陰性選択) を使用して単離し、示された濃度の固定化 (プレートコート) した BHM1709 または OKT3 で 4 日間活性化し、次いで RPMI 8226 細胞と (E : T) 比 5 : 1 で 2 日間共培養した。試料は次にフローサイトメトリー分析を使用して CFSE / CD138 標識、膜不透過性 DNA 色素 (DRAQ7) についての FACS 染色によって、RPMI 8226 細胞の細胞溶解について分析した。

10

【図 3 B】図 3 B は、BHM1709 または OKT3 によって活性化されたヒト CD3+ T 細胞の、RPMI 8226 と (E : T) 比 5 : 1 での 6 日間のインキュベーションおよびそれに続く上記の RPMI 8226 細胞の細胞溶解分析による標的細胞溶解を示す。標的細胞溶解のパーセンテージ (%) は、以下の式 (x - ベース) / (100% - ベース)、ここで x は試料の細胞溶解である) を使用してベースの標的細胞溶解 (即ち抗体処理なし) に対して正規化することによって決定した。示したデータは $n = 1$ ドナーの代表値である。

【図 4 A】[0501] 図 4 A ~ 4 B は、示された抗体によって活性化されたヒト PBMC による IFN γ の産生を示す。ヒト PBMC は、示された数のドナーからの全血から単離し、 100 Nm の示された抗体による固相 (プレートコート) 刺激を行なった。1、2、3、5、または 6 日目に上清を収集した。図 4 A は、示された抗体、抗 TCR $V\beta 13.1$ 抗体 (BHM1709 または BHM1710) または抗 CD3e 抗体 (OKT3 または SP34-2) によって活性化されたヒト PBMC における IFN γ の産生を活性化後 1、2、3、5、または 6 日目で比較するグラフである。

20

【図 4 B】図 4 B は、示された抗体、抗 TCR $V\beta 13.1$ 抗体または抗 CD3e 抗体 (OKT3) によって活性化されたヒト PBMC における IFN γ の産生を活性化後 1、2、3、5、または 6 日目で示す。

【図 5 A】[0502] 図 5 A は、示された抗体によって活性化されたヒト PBMC による IL-2 の産生を示す。図 4 A ~ 4 B について記載したものと同様の実験設定を使用した。

30

【図 5 B】図 5 B は、示された抗体によって活性化されたヒト PBMC による IL-2 の産生を示す。図 4 A ~ 4 B について記載したものと同様の実験設定を使用した。

【図 6 A】[0503] 図 6 A は、示された抗体によって活性化されたヒト PBMC による IL-6 の産生を示す。図 4 A ~ 4 B について記載したものと同様の実験設定を使用した。

【図 6 B】図 6 B は、示された抗体によって活性化されたヒト PBMC による IL-6 の産生を示す。図 4 A ~ 4 B について記載したものと同様の実験設定を使用した。

【図 7 A】[0504] 図 7 A は、示された抗体によって活性化されたヒト PBMC による TNF- α の産生を示す。図 4 A ~ 4 B について記載したものと同様の実験設定を使用した。

【図 7 B】図 7 B は、示された抗体によって活性化されたヒト PBMC による TNF- α の産生を示す。図 4 A ~ 4 B について記載したものと同様の実験設定を使用した。

40

【図 8 A】[0505] 図 8 A は、示された抗体によって活性化されたヒト PBMC による IL-1 β の産生を示す線図である。

【図 8 B】図 8 B は、示された抗体によって活性化されたヒト PBMC による IL-1 β の産生を示す線図である。図 4 A ~ 4 B について記載したものと同様の実験設定を使用した。

【図 9 A】[0506] 図 9 A は、抗 CD3e 抗体 OKT3 によって活性化された PBMC と比較した、抗 TCR $V\beta 13.1$ 抗体 BHM1709 によって活性化された 4 名のドナーからのヒト PBMC における IFN γ 分泌の動態の遅延を示すグラフである。

【図 9 B】図 9 B は、抗 CD3e 抗体 OKT3 によって活性化された PBMC と比較した

50

、抗TCR V β 13.1抗体BHM1709によって活性化された4名のドナーからのヒトPBMCにおけるIFN γ 分泌の動態の遅延を示すグラフである。示したデータはn=8ドナーを表す。

【図10】[0507]図10は、抗CD3 ϵ 抗体(OKT3またはSP34-2)によって活性化されたPBMCと比較した、抗TCR V β 13.1抗体(BHM1709またはBHM1710)によって活性化されたヒトPBMCにおけるCD8 $^{+}$ TSCMおよびTEMRA T細胞のサブセットの増大を表す。

【図11A】[0508]図11Aは、例示的なT細胞刺激方法を表す。

【図11B】図11Bは、示された抗体によって活性化されたヒトPBMCによるIFN γ の産生のグラフを表す。

10

【図11C】図11Cは、図11Aに示す方法を使用して示された抗体によって活性化したヒトPBMCによるIFN γ の産生のグラフを表す。

【図12A】[0509]図12Aは、例示的なT細胞刺激方法を表す。

【図12B】図12Bは、図12Aに示す方法を使用して示された抗体で活性化したヒトPBMCによるIL-6の産生のグラフを表す。

【図12C】図12Cは、図12Aに示す方法を使用して示された抗体で活性化したヒトPBMCによるIL-1 β の産生のグラフを表す。

【図12D】図12Dは、図12Aに示す方法を使用して示された抗体で活性化したヒトPBMCによるIFN γ の産生のグラフを表す。

【図13】[0510]図13は、本明細書に記載した例示的なT細胞受容体(TCR)を表す。TCRは、免疫グロブリン可変重鎖または免疫グロブリン可変軽鎖、TCR α 定常ドメイン、TCR α 膜貫通ドメイン、TCR α 細胞内ドメイン、および必要に応じて1つ以上(例えば2または3)の共刺激ドメインを含むTCR α ポリペプチド鎖、ならびに免疫グロブリン可変重鎖または免疫グロブリン可変軽鎖、TCR β 定常ドメイン(TCR β 定常1ドメインまたはTCR β 定常2ドメイン)、TCR α 膜貫通ドメイン、TCR β 細胞内ドメイン、および必要に応じて1つ以上(例えば2または3)の共刺激ドメインを含むTCR β ポリペプチド鎖を含み、ここで免疫グロブリンドメインは抗原結合ドメインを形成している。

20

【図14】[0511]図14は、本明細書に記載した例示的なキメラ抗原受容体(CAR)を表す。CARは、抗原結合ドメイン(例えばscFv)、TCR β 定常ドメイン(TCR β 定常1ドメインまたはTCR β 定常2ドメイン)、TCR α 膜貫通ドメイン、TCR β 細胞内ドメイン、および必要に応じて1つ以上(例えば2または3)の共刺激ドメインを含む。

30

【図15】[0512]図15は、実施例3で使用した抗CD19キメラ抗原受容体(CAR)カセットを表す。CARは、EF1Aプロモーター、CD8 α シグナルペプチド、CD19に結合するFMC63一本鎖Fv、FLAGタグ、CD28細胞内共刺激ドメイン、およびCD3 ζ 細胞内シグナル伝達ドメインを含む。

【図16】[0513]図16は、3名のドナー(ドナー010、ドナー541、ドナー871)のうち1名からのT細胞またはCAR T細胞の培養の活性化後6日目の生存細胞の数を示す棒グラフである。3つの活性化条件のうち1つを使用した。条件1：等量のTCR β Vクロータイプ特異的抗体H131および16G8(PBS中各々50nM)を使用する活性化。条件2：等量のTCR β Vクロータイプ特異的抗体H131および16G8(PBS中各々50nM)ならびにIL2(300U/mLのrIL-2(cat #Pr21269、ProMab社)を含む培養培地)を使用する活性化。条件3：等量の抗CD3 ϵ 抗体および抗CD28抗体(PBS中各々50nM)を使用する活性化。生存細胞の数は、FACS分析によって決定した。

40

【図17】[0514]図17は、3名のドナー(ドナー010、ドナー541、ドナー871)のうち1名からのT細胞またはCAR T細胞の培養の活性化後9日目の生存細胞の数を示す棒グラフである。3つの活性化条件のうち1つを使用した。条件1：等量のTCR β Vクロータイプ特異的抗体H131および16G8(PBS中各々50nM)を使用す

50

る活性化。条件2：等量のTCRβVクロノタイプ特異的抗体H131および16G8（PBS中各々50nM）ならびにIL2（300U/mLのrIL-2（cat # Pr21269、ProMab社）を含む培養培地）を使用する活性化。条件3：等量の抗CD3ε抗体および抗CD28抗体（PBS中各々50nM）を使用する活性化。生存細胞の数は、FACS分析によって決定した。

【図18】[0515]図18は、3名のドナー（ドナー010、ドナー541、ドナー871）のうち1名からのT細胞またはCAR T細胞の培養の活性化後9日目のCD3+細胞の数を示す棒グラフである。3つの活性化条件のうち1つを使用した。条件1：等量のTCRβVクロノタイプ特異的抗体H131および16G8（PBS中各々50nM）を使用する活性化。条件2：等量のTCRβVクロノタイプ特異的抗体H131および16G8（PBS中各々50nM）ならびにIL2（300U/mLのrIL-2（cat # Pr21269、ProMab社）を含む培養培地）を使用する活性化。条件3：等量の抗CD3ε抗体および抗CD28抗体（PBS中各々50nM）を使用する活性化。CD3+細胞の数は、FACS分析によって決定した。

10

【図19】[0516]図19は、3名のドナー（ドナー010、ドナー541、ドナー871）のうち1名からのT細胞またはCAR T細胞の培養の活性化後9日目のCD4+ T細胞とCD8+ T細胞の比を示す棒グラフである。3つの活性化条件のうち1つを使用した。条件1：等量のTCRβVクロノタイプ特異的抗体H131および16G8（PBS中各々50nM）を使用する活性化。条件2：等量のTCRβVクロノタイプ特異的抗体H131および16G8（PBS中各々50nM）ならびにIL2（300U/mLのrIL-2（cat # Pr21269、ProMab社）を含む培養培地）を使用する活性化。条件3：等量の抗CD3ε抗体および抗CD28抗体（PBS中各々50nM）を使用する活性化。CD4+ T細胞とCD8+ T細胞の比は、FACS分析によって決定した。

20

【図20】[0517]図20は、3名のドナー（ドナー010、ドナー541、ドナー871）のうち1名からのT細胞またはCAR T細胞の培養の活性化後9日目のTCRβV+細胞のパーセンテージを示す棒グラフである。3つの活性化条件のうち1つを使用した。条件1：等量のTCRβVクロノタイプ特異的抗体H131および16G8（PBS中各々50nM）を使用する活性化。条件2：等量のTCRβVクロノタイプ特異的抗体H131および16G8（PBS中各々50nM）ならびにIL2（300U/mLのrIL-2（cat # Pr21269、ProMab社）を含む培養培地）を使用する活性化。条件3：等量の抗CD3ε抗体および抗CD28抗体（PBS中各々50nM）を使用する活性化。CD4+ T細胞とCD8+ T細胞の比は、16G8-PE標識抗体を使用するFACS分析によって決定した。

30

【図21】[0518]図21は、3名のドナー（ドナー010、ドナー541、ドナー871）のうち1名からのT細胞の活性化後9日目のCAR+ T細胞のパーセンテージを示す棒グラフである。3つの活性化条件のうち1つを使用した。条件1：等量のTCRβVクロノタイプ特異的抗体H131および16G8（PBS中各々50nM）を使用する活性化。条件2：等量のTCRβVクロノタイプ特異的抗体H131および16G8（PBS中各々50nM）ならびにIL2（300U/mLのrIL-2（cat # Pr21269、ProMab社）を含む培養培地）を使用する活性化。条件3：等量の抗CD3ε抗体および抗CD28抗体（PBS中各々50nM）を使用する活性化。CD4+ T細胞とCD8+ T細胞の比は、図15に示すFLAGタグを含むCAR構築物としてFLAG染色を使用するFACS分析によって決定した。

40

【図22】[0519]図22は、本明細書に記載したT細胞（例えばCAR T細胞）の拡大のプロトコールのグラフ描写である。全てのT細胞を活性化する抗CD3ε抗体の使用とは対照的に、クロノタイプ抗TCRβV抗体を使用して拡大させたT細胞は、T細胞の特定のサブセットのみを標的として拡大させた。抗TCRβV抗体を使用するT細胞の活性化および拡大は、対象に投与した場合に毒性（例えばCRS）をもたらし得るサイトカインの全身的放出を防止する。

50

【図23】[0520]図23は、抗TCRVb 6-5 v1を使用した8日間にわたるTCRVb 6-5+ T細胞の拡大を示すFACSプロットである。

【図24】[0521]図24は、抗CD3ε抗体OKT3（100nM）を使用した8日間にわたるTCRVb 6-5+ CD4+ T細胞およびTCRVb 6-5+ CD8+ T細胞の拡大を示す棒グラフである。

【図25】[0522]図25は、抗TCRVb 6-5 v1抗体（100nM）を使用した8日間にわたるTCRVb 6-5+ CD4+ T細胞およびTCRVb 6-5+ CD8+ T細胞の拡大を示す棒グラフである。

【図26】[0523]図26は、抗TCRVb 6-5 v1または抗CD3ε抗体OKT3を使用した8日間にわたるTCRVb 6-5+ T細胞の拡大を示すFACSプロットである。

10

【図27A】[0524]図27Aは、示された抗体と8日間培養した後のPBMC培養中のTCRβV 6-5+ T細胞のパーセンテージを示す棒グラフである。5回の反復実験についてのデータを示す。

【図27B】図27Bは、示された抗体と8日間培養した後の精製したT細胞培養中のTCRβV 6-5+ T細胞のパーセンテージを示す棒グラフである。5回の反復実験についてのデータを示す。

【図28A】[0525]図28Aは、示された抗体と8日間培養した後のPBMC培養中のTCRβV 6-5+ T細胞の相対数を示す棒グラフである。

【図28B】図28Bは、示された抗体と8日間培養した後のPBMC培養中のTCRβV 6-5+ T細胞の相対数を示す棒グラフである。

20

【図29A】[0526]図29Aは、示された抗体と8日間培養した後の精製したT細胞培養中のTCRβV 6-5+ T細胞の相対数を示す棒グラフである。

【図29B】図29Bは、示された抗体と8日間培養した後の精製したT細胞培養中のTCRβV 6-5+ T細胞の相対数を示す棒グラフである。

【図30】[0527]図30は、抗CD3ε抗体OKT3または抗TCRVb 6-5 v1抗体のいずれかと8日間T細胞培養した後の全CD3+ T細胞数（倍数増加）を示す線グラフである。

【図31】[0528]図31は、TCRβV 6-5 v1活性化T細胞または抗CD3ε（OKT3）活性化T細胞による標的細胞の動態を示す一連の線グラフである。3名の異なるドナーからのT細胞を使用した（ドナー6769、ドナー9880、ドナー5411）。

30

【図32A】[0529]図32Aは、T細胞の事前活性化なしの、TCRβV 6-5 v1活性化T細胞または抗CD3ε（OKT3）活性化T細胞による標的細胞溶解のパーセントを示す散乱プロットである。データは、標的細胞とエフェクターT細胞の共培養の6日目に提示している。

【図32B】図32Bは、4日間のT細胞の事前活性化を伴う、TCRβV 6-5 v1活性化T細胞または抗CD3ε（OKT3）活性化T細胞による標的細胞溶解のパーセントを示す散乱プロットである。データは、標的細胞とエフェクターT細胞の共培養の2日目（T細胞の事前活性化の4日後）に提示している。

【図33】[0530]図33は、4日間のT細胞の事前活性化を伴う、TCRβV 6-5 v1活性化T細胞または抗CD3ε（OKT3）活性化T細胞による標的細胞溶解のパーセントを示す散乱プロットである。データは、標的細胞とエフェクターT細胞の共培養の2日目（T細胞の事前活性化の4日後）に提示している。

40

【図34】[0531]図34は、TCRβV 6-5 v1活性化T細胞または抗CD3ε（OKT3）活性化T細胞（各抗体100nM）による標的細胞溶解を示す棒グラフである。データは、各実験条件における7回の反復実験を含む。

【図35】[0532]図35は、SP34-2（抗CD3ε抗体）または抗TCRβV 6-5 v1（抗TCRβV 6-5抗体）のいずれかによって活性化されたCD4+ TCRβV 6-5-またはCD4+ TCRβV 6-5+のT細胞における、抗体活性化後0、1、2、4、6、または8日目のCD3εの細胞表面発現を示す一連のFACSプロッ

50

トである。

【図36】[0533]図36は、SP34-2（抗CD3ε抗体）または抗TCRβV 6-5 v1（抗TCRβV 6-5抗体）のいずれかによって活性化されたCD8+ TCRβV 6-5⁻またはCD8+ TCRβV 6-5⁺のT細胞における、抗体活性化の0、1、2、4、6、または8日後のCD3εの細胞表面発現を示す一連のFACSプロットである。

【図37】[0534]図37は、SP34-2（抗CD3ε抗体）または抗TCRβV 6-5 v1（抗TCRβV 6-5抗体）のいずれかによって活性化されたCD4+ TCRβV 6-5⁻またはCD4+ TCRβV 6-5⁺のT細胞における、抗体活性化後0、1、2、4、6、または8日目のTCRβVの細胞表面発現を示す一連のFACSプロットである。

10

【図38】[0535]図38は、SP34-2（抗CD3ε抗体）または抗TCRβV 6-5 v1（抗TCRβV 6-5抗体）のいずれかによって活性化されたCD8+ TCRβV 6-5⁻またはCD8+ TCRβV 6-5⁺のT細胞における、抗体活性化の0、1、2、4、6、または8日目のTCRβVの細胞表面発現を示す一連のFACSプロットである。

【図39A】[0536]図39Aは、未刺激の（左）または抗TCRβV 6-5 v1で刺激された（右）カニクイザルPBMCの活性化7日後のTCRβV 6-5⁺カニクイザルT細胞拡大のFACSプロットを示す。ドナーDW8NからのPBMC（新鮮なPBMC試料、雄、8歳、体重7.9kg）を使用した。

20

【図39B】図39Bは、未刺激の（左）または抗TCRβV 6-5 v1で刺激された（右）カニクイザルPBMCの活性化7日後のTCRβV 6-5⁺カニクイザルT細胞拡大のFACSプロットを示す。ドナーG709からのPBMC（凍結保存試料、雄、6歳、体重4.7kg）を使用した。

【図40】[0537]図40は、未刺激の（左）、SP34-2（抗CD3ε抗体）で刺激された（中）、または抗TCRβV 6-5 v1で刺激された（右）、凍結保存したドナーDW8NカニクイザルPBMCの活性化後のTCRβV 6-5⁺カニクイザルT細胞拡大のFACSプロットおよび対応する顕微鏡画像を示す。顕微鏡画像は、細胞クラスターの形成（円で表す）を示す。

【図41】[0538]図41は、γδT細胞の精製前のPBMCのFACSゲーティング／染色を示すFACSプロットの概略図を示す。

30

【図42】[0539]図42は、精製したγδT細胞集団のFACSゲーティング／染色を示すFACSプロットの概略図を示す。

【図43】[0540]図43は、抗CD3ε抗体（SP34-2）（左）または抗TCRβV抗体（抗TCRβV 6-5 v1）（右）による精製したγδT細胞集団の活性化を示す。

【図44A】[0541]図44Aは、抗CD3ε抗体（SP34-2）によって活性化された、抗TCRβV抗体（抗TCRβV 6-5 v1）によって活性化された、または刺激されていない、精製されたγδT細胞集団からのIFNγの放出を示す。

【図44B】図44Bは、抗CD3ε抗体（SP34-2）によって活性化された、抗TCRβV抗体（抗TCRβV 6-5 v1）によって活性化された、または刺激されていない、精製されたγδT細胞集団からのTNFαの放出を示す。

40

【図44C】図44Cは、抗CD3ε抗体（SP34-2）によって活性化された、抗TCRβV抗体（抗TCRβV 6-5 v1）によって活性化された、または刺激されていない、精製されたγδT細胞集団からのIL-2の放出を示す。

【図44D】図44Dは、抗CD3ε抗体（SP34-2）によって活性化された、抗TCRβV抗体（抗TCRβV 6-5 v1）によって活性化された、または刺激されていない、精製されたγδT細胞集団からのIL-17Aの放出を示す。

【図44E】図44Eは、抗CD3ε抗体（SP34-2）によって活性化された、抗TCRβV抗体（抗TCRβV 6-5 v1）によって活性化された、または刺激されていない、精製されたγδT細胞集団からのIL-1αの放出を示す。

50

【図44F】図44Fは、抗CD3 ϵ 抗体（SP34-2）によって活性化された、抗TCR β V抗体（抗TCR β V 6-5 V1）によって活性化された、または刺激されていない、精製された $\gamma\delta$ T細胞集団からのIL-1 β の放出を示す。

【図44G】図44Gは、抗CD3 ϵ 抗体（SP34-2）によって活性化された、抗TCR β V抗体（抗TCR β V 6-5 V1）によって活性化された、または刺激されていない、精製された $\gamma\delta$ T細胞集団からのIL-6の放出を示す。

【図44H】図44Hは、抗CD3 ϵ 抗体（SP34-2）によって活性化された、抗TCR β V抗体（抗TCR β V 6-5 V1）によって活性化された、または刺激されていない、精製された $\gamma\delta$ T細胞集団からのIL-10の放出を示す。

【図45】[0542]図45は、全TCRアルファV断片（遺伝子のTRAVグループ）およびそのバリエーション（上）、全TCRベータV断片6-5バリエーション（TRBV6-5遺伝子）（下左）、ならびに全TCRベータV断片および6-5を除くバリエーション（下右）の相対的表示を示す。

10

【図46A】[0543]図46Aは、抗TCR β V抗体（抗TCR β V 6-5 v1）によって拡大したCD4+ T細胞の表現型マーカーを示すFACSプロットである。定義した表現型には、TEMRA（上左）、ナイーブ/TSCM（上右）、TEM（下左）、およびTCM（下右）が含まれる。

【図46B】図46Bは、抗CD3 ϵ 抗体（OKT3）によって拡大したCD4+ T細胞の表現型マーカーを示すFACSプロットである。定義した表現型には、TEMRA（上左）、ナイーブ/TSCM（上右）、TEM（下左）、およびTCM（下右）が含まれる。

20

【図47A】[0544]図47Aは、抗TCR β V抗体（抗TCR β V 6-5 v1）によって拡大したCD8+ T細胞の表現型マーカーを示すFACSプロットである。定義した表現型には、TEMRA（上左）、ナイーブ/TSCM（上右）、TEM（下左）、およびTCM（下右）が含まれる。

【図47B】図47Bは、抗CD3 ϵ 抗体（OKT3）によって拡大したCD8+ T細胞の表現型マーカーを示すFACSプロットである。定義した表現型には、TEMRA（上左）、ナイーブ/TSCM（上右）、TEM（下左）、およびTCM（下右）が含まれる。

【図48A】[0545]図48Aは、抗TCR β V抗体（抗TCR β V 6-5 v1）によって活性化された、抗CD3 ϵ 抗体（OKT3）によって活性化された、または刺激されていない、T細胞培養からのPD1発現CD4+ T細胞のパーセンテージを示す棒グラフである。

30

【図48B】図48Bは、抗TCR β V抗体（抗TCR β V 6-5 v1）によって活性化された、抗CD3 ϵ 抗体（OKT3）によって活性化された、または刺激されていない、T細胞培養からのPD1発現CD8+ T細胞のパーセンテージを示す棒グラフである。

【図49A】[0546]図49Aは、抗TCR β V抗体（抗TCR β V 6-5 v1）によって活性化された、抗CD3 ϵ 抗体（OKT3）によって活性化された、または刺激されていない、T細胞培養からのCD4+ T細胞によるKi-67の発現を示す棒グラフである。

40

【図49B】図49Bは、抗TCR β V抗体（抗TCR β V 6-5 v1）によって活性化された、抗CD3 ϵ 抗体（OKT3）によって活性化された、または刺激されていない、T細胞培養からのCD8+ T細胞によるKi-67の発現を示す棒グラフである。

【図50A】[0547]図50Aは、抗TCR β V抗体（抗TCR β V 6-5 v1）を使用して活性化したCD57（18.7%）を発現するTEMRA様CD8+ T細胞のパーセンテージを示すFACSプロットである。

【図50B】図50Bは、抗CD3 ϵ 抗体（OKT3）を使用して活性化したCD57（46.8%）を発現するTEM様CD8+ T細胞のパーセンテージおよび抗CD3 ϵ 抗体（OKT3）を使用して活性化したCD57（18.9%）を発現するTCM様CD8+ T細胞のパーセンテージを示すFACSプロットである。

50

【図51】[0548]図51は、抗TCRβV抗体（抗TCRβV 6-5 v1）によって活性化された、抗CD3ε抗体（OKT3）によって活性化された、または刺激されていない、T細胞培養からのCD4+（上）またはCD8+（下）のT細胞によるCD27の発現を示す一連のFACSプロットを示す。

【図52】[0549]図52は、抗TCRβV抗体（抗TCRβV 6-5 v1）によって活性化された、抗CD3ε抗体（OKT3）によって活性化された、または刺激されていない、T細胞培養からのCD4+（上）またはCD8+（下）のT細胞によるOX40、41BB、およびICOSの発現を示す一連のFACSプロットを示す。

【図53】[0550]図53は、11回（P11）、15回（P15）、および21回（P21）継代したJurkat細胞によるTCRβV 6-5の発現レベルを示す一連のFACSプロットを示す。

10

【図54】[0551]図54は、BCMAおよび抗TCR Vβ抗体（抗TCRVβ 6-5 v1）による活性化の1、2、3、4、5、6、および8日後のCD3+（CD4ゲート）TCRβV 6-5+ T細胞のパーセンテージを示す一連のFACSプロットを示す。

【図55A】[0552]図55Aは、アイソタイプ対照（IgG1 N297A）、抗TCRβV（抗TCRβV 6-5 v1）、または抗CD3ε（OKT3）抗体を使用して拡大した活性化後0日目のCD4+ T細胞のパーセンテージを示す一連のFACSプロットを示す。

【図55B】図55Bは、アイソタイプ対照（IgG1 N297A）、抗TCRβV（抗TCRβV 6-5 v1）、または抗CD3ε（OKT3）抗体を使用して拡大した活性化後1日目のCD4+ T細胞のパーセンテージを示す一連のFACSプロットを示す。

20

【図55C】図55Cは、アイソタイプ対照（IgG1 N297A）、抗TCRβV（抗TCRβV 6-5 v1）、または抗CD3ε（OKT3）抗体を使用して拡大した活性化後2日目のCD4+ T細胞のパーセンテージを示す一連のFACSプロットを示す。

【図55D】図55Dは、アイソタイプ対照（IgG1 N297A）、抗TCRβV（抗TCRβV 6-5 v1）、または抗CD3ε（OKT3）抗体を使用して拡大した活性化後3日目のCD4+ T細胞のパーセンテージを示す一連のFACSプロットを示す。

【図55E】図55Eは、アイソタイプ対照（IgG1 N297A）、抗TCRβV（抗TCRβV 6-5 v1）、または抗CD3ε（OKT3）抗体を使用して拡大した活性化後4日目のCD4+ T細胞のパーセンテージを示す一連のFACSプロットを示す。

30

【図55F】図55Fは、アイソタイプ対照（IgG1 N297A）、抗TCRβV（抗TCRβV 6-5 v1）、または抗CD3ε（OKT3）抗体を使用して拡大した活性化後5日目のCD4+ T細胞のパーセンテージを示す一連のFACSプロットを示す。

【図55G】図55Gは、アイソタイプ対照（IgG1 N297A）、抗TCRβV（抗TCRβV 6-5 v1）、または抗CD3ε（OKT3）抗体を使用して拡大した活性化後6日目のCD4+ T細胞のパーセンテージを示す一連のFACSプロットを示す。

【図55H】図55Hは、アイソタイプ対照（IgG1 N297A）、抗TCRβV（抗TCRβV 6-5 v1）、または抗CD3ε（OKT3）抗体を使用して拡大した活性化後8日目のCD4+ T細胞のパーセンテージを示す一連のFACSプロットを示す。

【図56A】[0553]図56Aは、抗TCRvβ 6-5 v1抗体によって活性化された細胞と刺激されていない細胞との遺伝子発現の相違を示すマップである。

40

【図56B】図56Bは、OKT3によって活性化された細胞と刺激されていない細胞との遺伝子発現の相違を示すマップである。

【図56C】図56Cは、SP34-2によって活性化された細胞と刺激されていない細胞との遺伝子発現の相違を示すマップである。

【図56D】図56Dは、抗TCRvβ 6-5 v1抗体およびOKT3によって活性化された細胞の遺伝子発現の相違を示すマップである。

【図56E】図56Eは、OKT3およびSP34-2によって活性化された細胞の間に遺伝子発現の相違が検出されなかったことを示すマップである。

【図57A】[0554]図57Aは、示された抗体によるT細胞の刺激の後で異なる上方制御

50

を受けた遺伝子の分布を示す。

【図 5 7 B】図 5 7 B は、示された抗体による T 細胞の刺激の後で異なる下方制御を受けた遺伝子の分布を示す。

【図 5 7 C】図 5 7 C は、示された抗体による T 細胞の刺激の後で異なる上方制御または下方制御を受けた遺伝子の分布を示す。

【図 5 7 D】図 5 7 D は、示された抗体による T 細胞の刺激の後で異なる上方制御または下方制御を受けた遺伝子の分布を示す。

【図 5 8】[0555]図 5 8 は、異なる制御を受け、種々の細胞経路に関連する遺伝子についての経路スコアのヒートマップを示す。精製された T 細胞の試料は、非刺激 ($n = 3$)、OKT3 刺激 ($n = 3$)、SP34-2 刺激 ($n = 3$)、および抗 TCR β V 6-5 v 1 刺激 ($n = 3$) を含む。

10

【図 5 9 A】[0556]図 5 9 A は、示された抗体による活性化によって上方制御もしくは下方制御されたまたは刺激されていないサイトカインおよびケモカインの経路のプロットを示す。

【図 5 9 B】図 5 9 B は、示された抗体による活性化によって上方制御もしくは下方制御されたまたは刺激されていない TNF スーパーファミリーおよびインターロイキンの経路のプロットを示す。

【図 5 9 C】図 5 9 C は、示された抗体による活性化によって上方制御もしくは下方制御されたまたは刺激されていない T 細胞機能および老化の経路のプロットを示す。

20

【図 5 9 D】図 5 9 D は、示された抗体による活性化によって上方制御もしくは下方制御されたまたは刺激されていない細胞周期および細胞傷害性の経路のプロットを示す。

【図 6 0 A】[0557]図 6 0 A は、示された抗体による活性化によって上方制御もしくは下方制御されたまたは刺激されていない T 細胞機能の経路のプロットを示す。

【図 6 0 B】図 6 0 B は、示された抗体による活性化によって上方制御もしくは下方制御されたまたは刺激されていない老化の経路のプロットを示す。

【図 6 1 A】[0558]図 6 1 A は、示された抗体によって活性化されたまたは刺激されていない細胞におけるグランザイム B の制御の相違を示す。 $P \leq 0.01^{****}$; $p \leq 0.05^{***}$; $p \leq 0.5^*$; $p \leq 0.5^{ns}$ 。

【図 6 1 B】図 6 1 B は、示された抗体によって活性化されたまたは刺激されていない細胞におけるパーフォリンの制御の相違を示す。 $P \leq 0.01^{****}$; $p \leq 0.05^{***}$; $p \leq 0.5^*$; $p \leq 0.5^{ns}$ 。

30

【図 6 1 C】図 6 1 C は、示された抗体によって活性化されたまたは刺激されていない細胞における IL-2 の制御の相違を示す。 $P \leq 0.01^{****}$; $p \leq 0.05^{***}$; $p \leq 0.5^*$; $p \leq 0.5^{ns}$ 。

【図 6 1 D】図 6 1 D は、示された抗体によって活性化されたまたは刺激されていない細胞における LIF の制御の相違を示す。 $P \leq 0.01^{****}$; $p \leq 0.05^{***}$; $p \leq 0.5^*$; $p \leq 0.5^{ns}$ 。

【図 6 1 E】図 6 1 E は、示された抗体によって活性化されたまたは刺激されていない細胞における IFN γ の制御の相違を示す。 $P \leq 0.01^{****}$; $p \leq 0.05^{***}$; $p \leq 0.5^*$; $p \leq 0.5^{ns}$ 。

40

【図 6 1 F】図 6 1 F は、示された抗体によって活性化されたまたは刺激されていない細胞における IL-22 の制御の相違を示す。 $P \leq 0.01^{****}$; $p \leq 0.05^{***}$; $p \leq 0.5^*$; $p \leq 0.5^{ns}$ 。

【図 6 1 G】図 6 1 G は、示された抗体によって活性化されたまたは刺激されていない細胞における CD40LG の制御の相違を示す。 $P \leq 0.01^{****}$; $p \leq 0.05^{***}$; $p \leq 0.5^*$; $p \leq 0.5^{ns}$ 。

【図 6 1 H】図 6 1 H は、示された抗体によって活性化されたまたは刺激されていない細胞における ICOS の制御の相違を示す。 $P \leq 0.01^{****}$; $p \leq 0.05^{***}$; $p \leq 0.5^*$; $p \leq 0.5^{ns}$ 。

【図 6 1 I】図 6 1 I は、示された抗体によって活性化されたまたは刺激されていない細

50

胞におけるC X C L 9の制御の相違を示す。 $P \leq 0.01^{***}$; $p \leq 0.05^{**}$; $p \leq 0.5^*$; $p \leq 0.5^{ns}$ 。

【図61J】図61Jは、示された抗体によって活性化されたまたは刺激されていない細胞におけるC X C L 10の制御の相違を示す。 $P \leq 0.01^{***}$; $p \leq 0.05^{**}$; $p \leq 0.5^*$; $p \leq 0.5^{ns}$ 。

【図62】[0559]図62は、示された抗体によるT細胞の活性化の後で異なって発現したT細胞の活性化および消耗に関連する遺伝子の主成分分析(P C A)からのグラフを示す。

【図63】[0560]図63は、示された抗体によるT細胞の活性化の後で発現した共刺激分子に関連する遺伝子の主成分分析(P C A)からのグラフを示す。

【図64】[0561]図64は、示された抗体によるT細胞の活性化の後で発現した制御機能に関連する遺伝子の主成分分析(P C A)からのグラフを示す。

10

【図65A】[0562]図65Aは、示された抗体によって活性化されたT細胞培養の解糖によるA T Pの産生を示す棒グラフである。

【図65B】図65Bは、示された抗体によって活性化されたT細胞培養の酸化的リン酸化によるA T Pの産生を示す棒グラフである。

【図66】[0563]図66は、示された抗体によって約0〜75分間活性化したT細胞の酸素消費速度(O C R)を示す線グラフである。

【図67A】[0564]図67Aは、示された抗体によって活性化されたT細胞の基礎呼吸の間の酸素消費速度(O C R)を示す。

【図67B】図67Bは、示された抗体によって活性化されたT細胞の最大呼吸の間の酸素消費速度(O C R)を示す。

20

【図67C】図67Cは、示された抗体によって活性化されたT細胞の予備呼吸容量の間の酸素消費速度(O C R)を示す。

【図67D】図67Dは、それぞれ図67Aおよび図67Bに示す基礎呼吸および最大呼吸の面積を示す線グラフである。

【図68A】[0565]図68Aは、抗T C R β V 6-5 v 1によって活性化し、示された抗体によって再刺激したT細胞培養の解糖によるA T Pの産生を示す棒グラフである。

【図68B】図68Bは、抗T C R β V 6-5 v 1によって活性化し、示された抗体によって再刺激したT細胞培養の酸化的リン酸化によるA T Pの産生を示す棒グラフである。

【図69A】[0566]図69Aは、示されたドナー(ドナー14497またはドナー14693)からのC M V (p p 6 5) 特異的抗T C R β V 6-5 v 1活性化T C R γ β 6-5+ C D 8+ T細胞のパーセンテージを示すF A C Sプロットである。

30

【図69B】図69Bは、示されたドナー(ドナー14497またはドナー14693)からのE B V (L M P 2) 特異的抗T C R β V 6-5 v 1活性化T C R γ β 6-5+ C D 8+ T細胞のパーセンテージを示すF A C Sプロットである。

【図69C】図69Cは、示されたドナー(ドナー14497またはドナー14693)からのE B V (混合ペプチド) 特異的抗T C R β V 6-5 v 1活性化T C R γ β 6-5+ C D 8+ T細胞のパーセンテージを示すF A C Sプロットである。

【図69D】図69Dは、示されたドナー(ドナー14497またはドナー14693)からのインフルエンザ特異的抗T C R β V 6-5 v 1活性化T C R γ β 6-5+ C D 8+ T細胞のパーセンテージを示すF A C Sプロットである。

40

【図69E】図69Eは、示されたドナー(ドナー11011)からのインフルエンザ特異的抗T C R β V 6-5 v 1活性化T C R γ β 6-5+ C D 8+ T細胞のパーセンテージを示すF A C Sプロットである。

【図69F】図69Fは、示されたウイルスについてのウイルスペプチド特異的(C D 8+ T細胞)のパーセントを示す棒グラフである。

【図70】[0567]図70は、示された抗体によって活性化されたT細胞培養から拡大したN K細胞のパーセンテージを示すF A C Sプロットである。

【図71】[0568]図71は、示された抗体によって活性化されたT細胞培養から拡大したN K細胞の数を示す棒グラフである。

50

【図 7 2】[0569]図 7 2 は、示された抗体によって活性化された T 細胞培養によって誘導された NK 細胞の拡大を示す一連の FACS プロットを示す。

【図 7 3】[0570]図 7 3 は、標的 K 5 6 2 細胞の NK 細胞媒介細胞溶解を決定するための実施例に記載したアッセイを示す概略図である。

【図 7 4】[0571]図 7 4 は、示された抗体によって活性化された P B M C によって活性化された NK 細胞によって媒介された標的細胞溶解のパーセントを示す棒グラフである。

【図 7 5】[0572]図 7 5 は、示された抗体（抗 T C R β V 6-5 v 1、O K T 3、または S P 3 4）によって活性化され／拡大し、示された日数（1、3、または 5 日）前記抗体とともに培養した T 細胞によって分泌された I F N γ のレベルを示す棒グラフである。

【図 7 6】[0573]図 7 6 は、示された抗体（抗 T C R β V 6-5 v 1、O K T 3、または S P 3 4）によって活性化され／拡大し、示された日数（1、3、または 5 日）前記抗体とともに培養した T 細胞によって分泌された I L - 2 のレベルを示す棒グラフである。

【図 7 7】[0574]図 7 7 は、示された抗体（抗 T C R β V 6-5 v 1、O K T 3、または S P 3 4）によって活性化され／拡大し、示された日数（1、3、または 5 日）前記抗体とともに培養した T 細胞によって分泌された I L - 1 5 のレベルを示す棒グラフである。

【図 7 8】[0575]図 7 8 は、示された抗体（抗 T C R β V 6-5 v 1、O K T 3、または S P 3 4）によって活性化され／拡大し、示された日数（1、3、または 5 日）前記抗体とともに培養した T 細胞によって分泌された I L - 1 β のレベルを示す棒グラフである。

【図 7 9】[0576]図 7 9 は、示された抗体（抗 T C R β V 6-5 v 1、O K T 3、または S P 3 4）によって活性化され／拡大し、示された日数（1、3、または 5 日）前記抗体とともに培養した T 細胞によって分泌された I L - 6 のレベルを示す棒グラフである。

【図 8 0】[0577]図 8 0 は、示された抗体（抗 T C R β V 6-5 v 1、O K T 3、または S P 3 4）によって活性化され／拡大し、示された日数（1、3、または 5 日）前記抗体とともに培養した T 細胞によって分泌された I L - 1 0 のレベルを示す棒グラフである。

【図 8 1】[0578]図 8 1 は、示された抗体（抗 T C R β V 6-5 v 1 または S P 3 4）によって活性化され／拡大した T 細胞によって分泌された示されたサイトカインのレベルを示す棒グラフである。データは、17名の個別の P B M C ドナーの使用を含む。

【図 8 2 A】[0579]図 8 2 A は、示された抗体（抗 T C R β V 6-5 v 1 または O K T 3）によって活性化され／拡大し、示された日数（1、2、3、5、または 6 日）前記抗体とともに培養した T 細胞によって分泌された I F N γ のレベルを示す棒グラフである。

【図 8 2 B】図 8 2 B は、示された抗体（抗 T C R β V 6-5 v 1 または O K T 3）によって活性化され／拡大し、示された日数（1、2、3、5、または 6 日）前記抗体とともに培養した T 細胞によって分泌された I L - 1 β のレベルを示す棒グラフである。

【図 8 2 C】図 8 2 C は、示された抗体（抗 T C R β V 6-5 v 1 または O K T 3）によって活性化され／拡大し、示された日数（1、2、3、5、または 6 日）前記抗体とともに培養した T 細胞によって分泌された I L - 4 のレベルを示す棒グラフである。

【図 8 2 D】図 8 2 D は、示された抗体（抗 T C R β V 6-5 v 1 または O K T 3）によって活性化され／拡大し、示された日数（1、2、3、5、または 6 日）前記抗体とともに培養した T 細胞によって分泌された I L - 6 のレベルを示す棒グラフである。

【図 8 2 E】図 8 2 E は、示された抗体（抗 T C R β V 6-5 v 1 または O K T 3）によって活性化され／拡大し、示された日数（1、2、3、5、または 6 日）前記抗体とともに培養した T 細胞によって分泌された I L - 1 0 のレベルを示す棒グラフである。

【図 8 2 F】図 8 2 F は、示された抗体（抗 T C R β V 6-5 v 1 または O K T 3）によって活性化され／拡大し、示された日数（1、2、3、5、または 6 日）前記抗体とともに培養した T 細胞によって分泌された T N F α のレベルを示す棒グラフである。

【図 8 2 G】図 8 2 G は、示された抗体（抗 T C R β V 6-5 v 1 または O K T 3）によって活性化され／拡大し、示された日数（1、2、3、5、または 6 日）前記抗体と

10

20

30

40

50

もに培養したT細胞によって分泌されたIL-2のレベルを示す棒グラフである。

【図83A】[0580]図83Aは、示された抗体（抗TCRβV 6-5 v1、抗TCRβV 6-5 v1、OKT3、SP34-2、またはアイソタイプ対照）によって活性化され／拡大し、示された日数（1、2、3、5、または6日）前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたIFNγのレベルを示す棒グラフである。

【図83B】図83Bは、示された抗体（抗TCRβV 6-5 v1、抗TCRβV 6-5 v1、OKT3、SP34-2、またはアイソタイプ対照）によって活性化され／拡大し、示された日数（1、2、3、5、または6日）前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたIL-1βのレベルを示す棒グラフである。

【図83C】図83Cは、示された抗体（抗TCRβV 6-5 v1、抗TCRβV 6-5 v1、OKT3、SP34-2、またはアイソタイプ対照）によって活性化され／拡大し、示された日数（1、2、3、5、または6日）前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたIL-4のレベルを示す棒グラフである。

【図83D】図83Dは、示された抗体（抗TCRβV 6-5 v1、抗TCRβV 6-5 v1、OKT3、SP34-2、またはアイソタイプ対照）によって活性化され／拡大し、示された日数（1、2、3、5、または6日）前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたIL-6のレベルを示す棒グラフである。

【図83E】図83Eは、示された抗体（抗TCRβV 6-5 v1、抗TCRβV 6-5 v1、OKT3、SP34-2、またはアイソタイプ対照）によって活性化され／拡大し、示された日数（1、2、3、5、または6日）前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたIL-10のレベルを示す棒グラフである。

【図83F】図83Fは、示された抗体（抗TCRβV 6-5 v1、抗TCRβV 6-5 v1、OKT3、SP34-2、またはアイソタイプ対照）によって活性化され／拡大し、示された日数（1、2、3、5、または6日）前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたTNFαのレベルを示す棒グラフである。

【図83G】図83Gは、示された抗体（抗TCRβV 6-5 v1、抗TCRβV 6-5 v1、OKT3、SP34-2、またはアイソタイプ対照）によって活性化され／拡大し、示された日数（1、2、3、5、または6日）前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたIL-2のレベルを示す棒グラフである。

【図84A】[0581]図84Aは、示された抗体（抗TCRβV 6-5 v1、抗TCRβV 6-5 v1、OKT3、またはSP34-2）によって活性化され／拡大し、示された日数（1、2、3、4、5、6、または8日）前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたIFNγのレベルを示す棒グラフである。

【図84B】図84Bは、示された抗体（抗TCRβV 6-5 v1、抗TCRβV 6-5 v1、OKT3、またはSP34-2）によって活性化され／拡大し、示された日数（1、2、3、4、5、6、または8日）前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたIL-1βのレベルを示す棒グラフである。

【図84C】図84Cは、示された抗体（抗TCRβV 6-5 v1、抗TCRβV 6-5 v1、OKT3、またはSP34-2）によって活性化され／拡大し、示された日数（1、2、3、4、5、6、または8日）前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたIL-4のレベルを示す棒グラフである。

【図84D】図84Dは、示された抗体（抗TCRβV 6-5 v1、抗TCRβV 6-5 v1、OKT3、またはSP34-2）によって活性化され／拡大し、示された日数（1、2、3、4、5、6、または8日）前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたIL-6のレベルを示す棒グラフである。

【図84E】図84Eは、示された抗体（抗TCRβV 6-5 v1、抗TCRβV 6-5 v1、OKT3、またはSP34-2）によって活性化され／拡大し、示された日数（1、2、3、4、5、6、または8日）前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたIL-10のレベルを示す棒グラフである。

【図84F】図84Fは、示された抗体（抗TCRβV 6-5 v1、抗TCRβV 6

10

20

30

40

50

－5 v 1、O K T 3、またはS P 3 4－2）によって活性化され／拡大し、示された日数（1、2、3、4、5、6、または8日）前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたT N F αのレベルを示す棒グラフである。

【図84G】図84Gは、示された抗体（抗T C R β V 6－5 v 1、抗T C R β V 6－5 v 1、O K T 3、またはS P 3 4－2）によって活性化され／拡大し、示された日数（1、2、3、4、5、6、または8日）前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたI L－2のレベルを示す棒グラフである。

【図85A】[0582]図85Aは、示された抗体（抗T C R β V 6－5 v 1、O K T 3、またはS P 3 4－2）によって活性化され／拡大し、示された日数（2、5、または7日）前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたI L－1 7 Aのレベルを示す棒グラフである。

10

【図85B】図85Bは、示された抗体（抗T C R β V 6－5 v 1、O K T 3、またはS P 3 4－2）によって活性化され／拡大し、示された日数（2、5、または8日）前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたI L－1 7 Aのレベルを示す棒グラフである。

【図85C】図85Cは、示された抗体（抗T C R β V 6－5 v 1、O K T 3、またはS P 3 4－2）によって活性化され／拡大し、示された日数（2、5、または7日）前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたI L－1 7 Aのレベルを示す棒グラフである。

【図85D】図85Dは、示された抗体（抗T C R β V 6－5 v 1またはS P 3 4－2）によって活性化され／拡大し、示された日数（1、3、5、または7日）前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたI L－1 7 Aのレベルを示す棒グラフである。

20

【図86A】[0583]図86Aは、示された抗体（アイソタイプ対照、抗T C R β V 6－5 v 1および抗B C M A抗体、抗T C R β V 6－5 v 1、抗T C R β V 1 2 3／4 v 1、またはS P 3 4－2）によって活性化され／拡大し、示された日数（1、2、3、4、5、6、または8日）前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたI F N γのレベルを示す棒グラフである。

【図86B】図86Bは、示された抗体（アイソタイプ対照、抗T C R β V 6－5 v 1および抗B C M A抗体、抗T C R β V 6－5 v 1、抗T C R β V 1 2 3／4 v 1、またはS P 3 4－2）によって活性化され／拡大し、示された日数（1、2、3、4、5、6、または8日）前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたI L－1 βのレベルを示す棒グラフである。

30

【図86C】図86Cは、示された抗体（アイソタイプ対照、抗T C R β V 6－5 v 1および抗B C M A抗体、抗T C R β V 6－5 v 1、抗T C R β V 1 2 3／4 v 1、またはS P 3 4－2）によって活性化され／拡大し、示された日数（1、2、3、4、5、6、または8日）前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたI L－4のレベルを示す棒グラフである。

【図86D】図86Dは、示された抗体（アイソタイプ対照、抗T C R β V 6－5 v 1および抗B C M A抗体、抗T C R β V 6－5 v 1、抗T C R β V 1 2 3／4 v 1、またはS P 3 4－2）によって活性化され／拡大し、示された日数（1、2、3、4、5、6、または8日）前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたI L－6のレベルを示す棒グラフである。

40

【図86E】図86Eは、示された抗体（アイソタイプ対照、抗T C R β V 6－5 v 1および抗B C M A抗体、抗T C R β V 6－5 v 1、抗T C R β V 1 2 3／4 v 1、またはS P 3 4－2）によって活性化され／拡大し、示された日数（1、2、3、4、5、6、または8日）前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたI L－1 0のレベルを示す棒グラフである。

【図86F】図86Fは、示された抗体（アイソタイプ対照、抗T C R β V 6－5 v 1および抗B C M A抗体、抗T C R β V 6－5 v 1、抗T C R β V 1 2 3／4 v 1、またはS P 3 4－2）によって活性化され／拡大し、示された日数（1、2、3、4、5

50

、6、または8日)前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたTNF α のレベルを示す棒グラフである。

【図86G】図86Gは、示された抗体(アイソタイプ対照、抗TCR β V 6-5 v1および抗BCMA抗体、抗TCR β V 6-5 v1、抗TCR β V 123/4 v1、またはSP34-2)によって活性化され/拡大し、示された日数(1、2、3、4、5、6、または8日)前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたIL-2のレベルを示す棒グラフである。

【図86H】図86Hは、示された抗体(アイソタイプ対照、抗TCR β V 6-5 v1および抗BCMA抗体、抗TCR β V 6-5 v1、抗TCR β V 123/4 v1、またはSP34-2)によって活性化され/拡大し、示された日数(1、2、3、4、5、6、または8日)前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたIL-12p70のレベルを示す棒グラフである。

10

【図86I】図86Iは、示された抗体(アイソタイプ対照、抗TCR β V 6-5 v1および抗BCMA抗体、抗TCR β V 6-5 v1、抗TCR β V 123/4 v1、またはSP34-2)によって活性化され/拡大し、示された日数(1、2、3、4、5、6、または8日)前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたIL-13のレベルを示す棒グラフである。

【図86J】図86Jは、示された抗体(アイソタイプ対照、抗TCR β V 6-5 v1および抗BCMA抗体、抗TCR β V 6-5 v1、抗TCR β V 123/4 v1、またはSP34-2)によって活性化され/拡大し、示された日数(1、2、3、4、5、6、または8日)前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたIL-8のレベルを示す棒グラフである。

20

【図86K】図86Kは、示された抗体(アイソタイプ対照、抗TCR β V 6-5 v1および抗BCMA抗体、抗TCR β V 6-5 v1、抗TCR β V 123/4 v1、またはSP34-2)によって活性化され/拡大し、示された日数(1、2、3、4、5、6、または8日)前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたエキソタキシンのレベルを示す棒グラフである。

【図86L】図86Lは、示された抗体(アイソタイプ対照、抗TCR β V 6-5 v1および抗BCMA抗体、抗TCR β V 6-5 v1、抗TCR β V 123/4 v1、またはSP34-2)によって活性化され/拡大し、示された日数(1、2、3、4、5、6、または8日)前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたエキソトキシン-3のレベルを示す棒グラフである。

30

【図86M】図86Mは、示された抗体(アイソタイプ対照、抗TCR β V 6-5 v1および抗BCMA抗体、抗TCR β V 6-5 v1、抗TCR β V 123/4 v1、またはSP34-2)によって活性化され/拡大し、示された日数(1、2、3、4、5、6、または8日)前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたIL-8のレベルを示す棒グラフである。

【図86N】図86Nは、示された抗体(アイソタイプ対照、抗TCR β V 6-5 v1および抗BCMA抗体、抗TCR β V 6-5 v1、抗TCR β V 123/4 v1、またはSP34-2)によって活性化され/拡大し、示された日数(1、2、3、4、5、6、または8日)前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたIP-10のレベルを示す棒グラフである。

40

【図86O】図86Oは、示された抗体(アイソタイプ対照、抗TCR β V 6-5 v1および抗BCMA抗体、抗TCR β V 6-5 v1、抗TCR β V 123/4 v1、またはSP34-2)によって活性化され/拡大し、示された日数(1、2、3、4、5、6、または8日)前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたMCP-1のレベルを示す棒グラフである。

【図86P】図86Pは、示された抗体(アイソタイプ対照、抗TCR β V 6-5 v1および抗BCMA抗体、抗TCR β V 6-5 v1、抗TCR β V 123/4 v1、またはSP34-2)によって活性化され/拡大し、示された日数(1、2、3、4、5

50

、6、または8日)前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたMCP-4のレベルを示す棒グラフである。

【図86Q】図86Qは、示された抗体(アイソタイプ対照、抗TCRβV 6-5 v1および抗BCMA抗体、抗TCRβV 6-5 v1、抗TCRβV 123/4 v1、またはSP34-2)によって活性化され/拡大し、示された日数(1、2、3、4、5、6、または8日)前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたMDCのレベルを示す棒グラフである。

【図86R】図86Rは、示された抗体(アイソタイプ対照、抗TCRβV 6-5 v1および抗BCMA抗体、抗TCRβV 6-5 v1、抗TCRβV 123/4 v1、またはSP34-2)によって活性化され/拡大し、示された日数(1、2、3、4、5、6、または8日)前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたMIP-1aのレベルを示す棒グラフである。

10

【図86S】図86Sは、示された抗体(アイソタイプ対照、抗TCRβV 6-5 v1および抗BCMA抗体、抗TCRβV 6-5 v1、抗TCRβV 123/4 v1、またはSP34-2)によって活性化され/拡大し、示された日数(1、2、3、4、5、6、または8日)前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたMIP-1bのレベルを示す棒グラフである。

【図86T】図86Tは、示された抗体(アイソタイプ対照、抗TCRβV 6-5 v1および抗BCMA抗体、抗TCRβV 6-5 v1、抗TCRβV 123/4 v1、またはSP34-2)によって活性化され/拡大し、示された日数(1、2、3、4、5、6、または8日)前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたTARCのレベルを示す棒グラフである。

20

【図86U】図86Uは、示された抗体(アイソタイプ対照、抗TCRβV 6-5 v1および抗BCMA抗体、抗TCRβV 6-5 v1、抗TCRβV 123/4 v1、またはSP34-2)によって活性化され/拡大し、示された日数(1、2、3、4、5、6、または8日)前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたGMCSFのレベルを示す棒グラフである。

【図86V】図86Vは、示された抗体(アイソタイプ対照、抗TCRβV 6-5 v1および抗BCMA抗体、抗TCRβV 6-5 v1、抗TCRβV 123/4 v1、またはSP34-2)によって活性化され/拡大し、示された日数(1、2、3、4、5、6、または8日)前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたIL-12-23p40のレベルを示す棒グラフである。

30

【図86W】図86Wは、示された抗体(アイソタイプ対照、抗TCRβV 6-5 v1および抗BCMA抗体、抗TCRβV 6-5 v1、抗TCRβV 123/4 v1、またはSP34-2)によって活性化され/拡大し、示された日数(1、2、3、4、5、6、または8日)前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたIL-15のレベルを示す棒グラフである。

【図86X】図86Xは、示された抗体(アイソタイプ対照、抗TCRβV 6-5 v1および抗BCMA抗体、抗TCRβV 6-5 v1、抗TCRβV 123/4 v1、またはSP34-2)によって活性化され/拡大し、示された日数(1、2、3、4、5、6、または8日)前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたIL-16のレベルを示す棒グラフである。

40

【図86Y】図86Yは、示された抗体(アイソタイプ対照、抗TCRβV 6-5 v1および抗BCMA抗体、抗TCRβV 6-5 v1、抗TCRβV 123/4 v1、またはSP34-2)によって活性化され/拡大し、示された日数(1、2、3、4、5、6、または8日)前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたIL-17aのレベルを示す棒グラフである。

【図86Z】図86Zは、示された抗体(アイソタイプ対照、抗TCRβV 6-5 v1および抗BCMA抗体、抗TCRβV 6-5 v1、抗TCRβV 123/4 v1、またはSP34-2)によって活性化され/拡大し、示された日数(1、2、3、4、5

50

、6、または8日)前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたIL-1aのレベルを示す棒グラフである。

【図86AA】図86AAは、示された抗体(アイソタイプ対照、抗TCRβV 6-5 v1および抗BCMA抗体、抗TCRβV 6-5 v1、抗TCRβV 123/4 v1、またはSP34-2)によって活性化され/拡大し、示された日数(1、2、3、4、5、6、または8日)前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたIL-5のレベルを示す棒グラフである。

【図86BB】図86BBは、示された抗体(アイソタイプ対照、抗TCRβV 6-5 v1および抗BCMA抗体、抗TCRβV 6-5 v1、抗TCRβV 123/4 v1、またはSP34-2)によって活性化され/拡大し、示された日数(1、2、3、4、5、6、または8日)前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたIL-7のレベルを示す棒グラフである。

10

【図86CC】図86CCは、示された抗体(アイソタイプ対照、抗TCRβV 6-5 v1および抗BCMA抗体、抗TCRβV 6-5 v1、抗TCRβV 123/4 v1、またはSP34-2)によって活性化され/拡大し、示された日数(1、2、3、4、5、6、または8日)前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたTNF-Bのレベルを示す棒グラフである。

【図86DD】図86DDは、示された抗体(アイソタイプ対照、抗TCRβV 6-5 v1および抗BCMA抗体、抗TCRβV 6-5 v1、抗TCRβV 123/4 v1、またはSP34-2)によって活性化され/拡大し、示された日数(1、2、3、4、5、6、または8日)前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたVEGFのレベルを示す棒グラフである。

20

【図87A】[0584]図87Aは、示された抗体(抗TCRβV 6-5 v1(プレートコート)、抗CD3ε(プレートコート)、抗TCRβV 6-5 v1(溶液中)、または抗CD3ε(溶液中))によって活性化され/拡大し、示された日数(1、3、5、または7日)前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたIFNγのレベルを示す棒グラフである。

【図87B】図87Bは、示された抗体(抗TCRβV 6-5 v1(プレートコート)、抗CD3ε(プレートコート)、抗TCRβV 6-5 v1(溶液中)、または抗CD3ε(溶液中))によって活性化され/拡大し、示された日数(1、3、5、または7日)前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたIFNγのレベルを示す棒グラフである。

30

【図87C】図87Cは、示された抗体(抗TCRβV 6-5 v1(プレートコート)、抗CD3ε(プレートコート)、抗TCRβV 6-5 v1(溶液中)、または抗CD3ε(溶液中))によって活性化され/拡大し、示された日数(1、3、5、または7日)前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたIL-1bのレベルを示す棒グラフである。

【図87D】図87Dは、示された抗体(抗TCRβV 6-5 v1(プレートコート)、抗CD3ε(プレートコート)、抗TCRβV 6-5 v1(溶液中)、または抗CD3ε(溶液中))によって活性化され/拡大し、示された日数(1、3、5、または7日)前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたIL-6のレベルを示す棒グラフである。

40

【図87E】図87Eは、示された抗体(抗TCRβV 6-5 v1(プレートコート)、抗CD3ε(プレートコート)、抗TCRβV 6-5 v1(溶液中)、または抗CD3ε(溶液中))によって活性化され/拡大し、示された日数(1、3、5、または7日)前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたIL-10のレベルを示す棒グラフである。

【図87F】図87Fは、示された抗体(抗TCRβV 6-5 v1(プレートコート)、抗CD3ε(プレートコート)、抗TCRβV 6-5 v1(溶液中)、または抗CD3ε(溶液中))によって活性化され/拡大し、示された日数(1、3、5、または7日

50

）前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたIL-15のレベルを示す棒グラフである。

【図87G】図87Gは、示された抗体（抗TCRβV 6-5 v1（プレートコート）、抗CD3ε（プレートコート）、抗TCRβV 6-5 v1（溶液中）、または抗CD3ε（溶液中））によって活性化され／拡大し、示された日数（1、3、5、または7日）前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたIL-17Aのレベルを示す棒グラフである。

【図87H】図87Hは、示された抗体（抗TCRβV 6-5 v1（プレートコート）、抗CD3ε（プレートコート）、抗TCRβV 6-5 v1（溶液中）、または抗CD3ε（溶液中））によって活性化され／拡大し、示された日数（1、3、5、または7日）前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたIL-1αのレベルを示す棒グラフである。

10

【図87I】図87Iは、示された抗体（抗TCRβV 6-5 v1（プレートコート）、抗CD3ε（プレートコート）、抗TCRβV 6-5 v1（溶液中）、または抗CD3ε（溶液中））によって活性化され／拡大し、示された日数（1、3、5、または7日）前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたIL-1βのレベルを示す棒グラフである。

【図87J】図87Jは、示された抗体（抗TCRβV 6-5 v1（プレートコート）、抗CD3ε（プレートコート）、抗TCRβV 6-5 v1（溶液中）、または抗CD3ε（溶液中））によって活性化され／拡大し、示された日数（1、3、5、または7日）前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたIL-2のレベルを示す棒グラフである。

20

【図87K】図87Kは、示された抗体（抗TCRβV 6-5 v1（プレートコート）、抗CD3ε（プレートコート）、抗TCRβV 6-5 v1（溶液中）、または抗CD3ε（溶液中））によって活性化され／拡大し、示された日数（1、3、5、または7日）前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたIL-4のレベルを示す棒グラフである。

【図87L】図87Lは、示された抗体（抗TCRβV 6-5 v1（プレートコート）、抗CD3ε（プレートコート）、抗TCRβV 6-5 v1（溶液中）、または抗CD3ε（溶液中））によって活性化され／拡大し、示された日数（1、3、5、または7日）前記抗体とともに培養したT細胞によって分泌されたTNF-αのレベルを示す棒グラフである。

30

【図88】[0585]図88は、異なるTCRVBクロータイプサブファミリーの間の配列の関係の図式的表示を示す。

【図89A】[0586]図89Aは、示された抗体（抗TCRβV 12-3/4 v1またはSP34-2）を使用して8日間活性化され／拡大したPBMCからのサイトカインの放出のパーセンテージを示す棒グラフである。

【図89B】図89Bは、示された抗体（抗TCRβV 5またはSP34-2）を使用して8日間活性化され／拡大したPBMCからのサイトカインの放出のパーセンテージを示す棒グラフである。

40

【図89C】図89Cは、示された抗体（抗TCRβV 10またはSP34-2）を使用して8日間活性化され／拡大したPBMCからのサイトカインの放出のパーセンテージを示す棒グラフである。

【図90】[0587]図90は、示された抗体（アイソタイプ対照またはOKT3）によって活性化され／拡大したPBMC培養からのNK細胞の増殖を示す一連のFACSプロットを示す。3名のドナー（D1、D2、およびD3）からのPBMCを分析した。

【図91】[0588]図91は、示された抗体（抗TCRvβ 12-3/4 v1または抗TCRvβ 12-3/4 v2）によって活性化され／拡大したPBMC培養からのNK細胞の増殖を示す一連のFACSプロットを示す。3名のドナー（D1、D2、およびD3）からのPBMCを分析した。

50

【図 9 2】 [0589] 図 9 2 は、示された抗体（抗 T C R ν β 1 2 - 3 / 4 ν 3 または S P 3 4 - 2）によって活性化され／拡大した P B M C 培養からの N K 細胞の増殖を示す一連の F A C S プロットを示す。3 名のドナー（D 1、D 2、および D 3）からの P B M C を分析した。

【図 9 3 A】 [0590] 図 9 3 A は、示された日数（3 または 6 日）示された抗体によって活性化され／拡大した T 細胞によって分泌された I F N γ のレベルを示す棒グラフである。

【図 9 3 B】 図 9 3 B は、示された日数（3 または 6 日）示された抗体によって活性化され／拡大した T 細胞によって分泌された I L - 1 0 のレベルを示す棒グラフである。

【図 9 3 C】 図 9 3 C は、示された日数（3 または 6 日）示された抗体によって活性化され／拡大した T 細胞によって分泌された I L - 1 7 A のレベルを示す棒グラフである。

10

【図 9 3 D】 図 9 3 D は、示された日数（3 または 6 日）示された抗体によって活性化され／拡大した T 細胞によって分泌された I L - 1 α のレベルを示す棒グラフである。

【図 9 3 E】 図 9 3 E は、示された日数（3 または 6 日）示された抗体によって活性化され／拡大した T 細胞によって分泌された I L - 1 β のレベルを示す棒グラフである。

【図 9 3 F】 図 9 3 F は、示された日数（3 または 6 日）示された抗体によって活性化され／拡大した T 細胞によって分泌された I L - 6 のレベルを示す棒グラフである。

【図 9 3 G】 図 9 3 G は、示された日数（3 または 6 日）示された抗体によって活性化され／拡大した T 細胞によって分泌された T N F α のレベルを示す棒グラフである。

【図 9 3 H】 図 9 3 H は、示された日数（3 または 6 日）示された抗体によって活性化され／拡大した T 細胞によって分泌された I L - 2 のレベルを示す棒グラフである。

20

【図 9 4】 [0591] 図 9 4 は、示された抗 T C R ν β 抗体を使用して 6 日間活性化され／拡大した P B M C の F A C S 分析からのデータをまとめた棒グラフである。

【図 9 5 A】 [0592] 図 9 5 A は、示された日数（1、3、5、または 7 日）示された抗体によって活性化され／拡大した T 細胞によって分泌された I F N γ のレベルを示す棒グラフである。

【図 9 5 B】 図 9 5 B は、示された日数（1、3、5、または 7 日）示された抗体によって活性化され／拡大した T 細胞によって分泌された I L - 1 0 のレベルを示す棒グラフである。

【図 9 5 C】 図 9 5 C は、示された日数（1、3、5、または 7 日）示された抗体によって活性化され／拡大した T 細胞によって分泌された I L - 1 7 A のレベルを示す棒グラフである。

30

【図 9 5 D】 図 9 5 D は、示された日数（1、3、5、または 7 日）示された抗体によって活性化され／拡大した T 細胞によって分泌された I L - 1 α のレベルを示す棒グラフである。

【図 9 5 E】 図 9 5 E は、示された日数（1、3、5、または 7 日）示された抗体によって活性化され／拡大した T 細胞によって分泌された I L - 1 β のレベルを示す棒グラフである。

【図 9 5 F】 図 9 5 F は、示された日数（1、3、5、または 7 日）示された抗体によって活性化され／拡大した T 細胞によって分泌された I L - 6 のレベルを示す棒グラフである。

40

【図 9 5 G】 図 9 5 G は、示された日数（1、3、5、または 7 日）示された抗体によって活性化され／拡大した T 細胞によって分泌された I L - 4 のレベルを示す棒グラフである。

【図 9 5 H】 図 9 5 H は、示された日数（1、3、5、または 7 日）示された抗体によって活性化され／拡大した T 細胞によって分泌された I L - 2 のレベルを示す棒グラフである。

【図 9 6】 [0593] 図 9 6 は、示された抗 T C R ν β 抗体を使用して 7 日間活性化され／拡大した P B M C の F A C S 分析からのデータをまとめた棒グラフである。

【図 9 7 A】 [0594] 図 9 7 A は、示された日数（3 または 6 日）示された抗体によって活性化され／拡大した T 細胞によって分泌された I F N γ のレベルを示す棒グラフである。

50

【図 9 7 B】図 9 7 B は、示された日数（3 または 6 日）示された抗体によって活性化され／拡大した T 細胞によって分泌された I L - 1 0 のレベルを示す棒グラフである。

【図 9 7 C】図 9 7 C は、示された日数（3 または 6 日）示された抗体によって活性化され／拡大した T 細胞によって分泌された I L - 1 7 A のレベルを示す棒グラフである。

【図 9 7 D】図 9 7 D は、示された日数（3 または 6 日）示された抗体によって活性化され／拡大した T 細胞によって分泌された I L - 1 α のレベルを示す棒グラフである。

【図 9 7 E】図 9 7 E は、示された日数（3 または 6 日）示された抗体によって活性化され／拡大した T 細胞によって分泌された I L - 1 β のレベルを示す棒グラフである。

【図 9 7 F】図 9 7 F は、示された日数（3 または 6 日）示された抗体によって活性化され／拡大した T 細胞によって分泌された I L - 6 のレベルを示す棒グラフである。

10

【図 9 7 G】図 9 7 G は、示された日数（3 または 6 日）示された抗体によって活性化され／拡大した T 細胞によって分泌された I L - 4 のレベルを示す棒グラフである。

【図 9 7 H】図 9 7 H は、示された日数（3 または 6 日）示された抗体によって活性化され／拡大した T 細胞によって分泌された T N F α のレベルを示す棒グラフである。

【図 9 7 I】図 9 7 I は、示された日数（3 または 6 日）示された抗体によって活性化され／拡大した T 細胞によって分泌された I L - 2 のレベルを示す棒グラフである。

【図 9 8】[0595]図 9 8 は、P B M C が T M 2 3 とプレインキュベートされた場合またはされなかった場合（M H 3 - 2 単独）の、M H 3 - 2 が 2 名のドナーのうち 1 名からの P B M C に結合する能力を示す F A C S プロットである。

【図 9 9】[0596]図 9 9 は、P B M C が T M 2 3 とプレインキュベートされた場合またはされなかった場合（M H 3 - 2 単独）の、M H 3 - 2 が 2 名のドナーのうち 1 名からの P B M C に結合する能力を示す F A C S プロットである。

20

【図 1 0 0 A】[0597]図 1 0 0 A は、P B M C の C D 4 + T 細胞、抗 C D 3 抗体によって拡大した C D 4 + T 細胞（C D 3 拡大 T 細胞）、および抗 T C R V β 6 - 5 抗体によって拡大した C D 4 + T 細胞（薬物拡大 T 細胞）の多機能強度指数（P S I）を示す棒グラフである。エフェクターメディエーターはグランザイム B、I F N γ 、M I P - 1 α 、パーフォリン、T N F α 、および T N F β である。刺激メディエーターは I L - 5 である。化学的誘引メディエーターは M I P - 1 b である。

【図 1 0 0 B】図 1 0 0 B は、P B M C の C D 8 + T 細胞、抗 C D 3 抗体によって拡大した C D 8 + T 細胞（C D 3 拡大 T 細胞）、および抗 T C R V β 6 - 5 抗体によって拡大した C D 8 + T 細胞（薬物拡大 T 細胞）の多機能強度指数（P S I）を示す棒グラフである。エフェクターメディエーターはグランザイム B、I F N γ 、M I P - 1 α 、パーフォリン、および T N F β である。化学的誘引メディエーターは M I P - 1 b および R A N T E S である。

30

【図 1 0 1 A】[0598]図 1 0 1 A は、ドナー 1 7 7 の P B M C から産生され、示された抗体および培地（またはウイルスを含まない対照）とともに培養した C A R T 細胞の 0 日目、7 日目、9 日目、および 1 1 日目における細胞数を示す線グラフである。

【図 1 0 1 B】図 1 0 1 B は、ドナー 1 7 8 の P B M C から産生され、示された抗体および培地（またはウイルスを含まない対照）とともに培養した C A R T 細胞の 0 日目、7 日目、9 日目、および 1 1 日目における細胞数を示す線グラフである。

40

【図 1 0 1 C】図 1 0 1 C は、ドナー 8 9 0 の P B M C から産生され、示された抗体および培地（またはウイルスを含まない対照）とともに培養した C A R T 細胞の 0 日目、7 日目、9 日目、および 1 1 日目における細胞数を示す線グラフである。

【図 1 0 2】[0599]図 1 0 2 は、1 1 日目における C A R - T 細胞を染色するフローサイトメトリーのプロトコールの概略図である。

【図 1 0 3】[0600]図 1 0 3 は、示された抗体および培地（またはウイルスを含まない対照）とともに培養した C A R T 細胞の 1 1 日目における C A R - T 細胞の頻度を示す棒グラフである。

【図 1 0 4 A】[0601]図 1 0 4 A は、ドナー 1 7 7 の P B M C から産生された C A R - T 細胞の 1 1 日目における C D 4 5 R O - A P C および C D 6 2 L - F I T C 染色に基づく

50

Teff、Tem、Tcm、およびTn表現型のCAR-T細胞のパーセンテージを示す棒グラフである。

【図104B】図104Bは、ドナー178のPBMCから産生されたCAR-T細胞の11日目におけるCD45RO-APCおよびCD62L-FITC染色に基づくTeff、Tem、Tcm、およびTn表現型のCAR-T細胞のパーセンテージを示す棒グラフである。

【図104C】図104Cは、ドナー890のPBMCから産生されたCAR-T細胞の11日目におけるCD45RO-APCおよびCD62L-FITC染色に基づくTeff、Tem、Tcm、およびTn表現型のCAR-T細胞のパーセンテージを示す棒グラフである。

【図105A】[0602]図105Aは、ドナー177のPBMCから示された抗体および培地による活性化によって作製したCAR-T細胞の細胞傷害性を示す。

【図105B】図105Bは、ドナー178のPBMCから示された抗体および培地による活性化によって作製したCAR-T細胞の細胞傷害性を示す。

【図105C】図105Cは、ドナー890のPBMCから示された抗体および培地による活性化によって作製したCAR-T細胞の細胞傷害性を示す。

【図105D】図105Dは、標的細胞の添加の8時間後に示された抗体および培地による活性化によって作製したCAR-T細胞の細胞傷害性のまとめを示す棒グラフである。

【図105E】図105Eは、標的細胞の添加の24時間後に示された抗体および培地による活性化によって作製したCAR-T細胞の細胞傷害性のまとめを示す棒グラフである。

【図106】[0603]図106は、示された抗体によって活性化され、細胞傷害性アッセイに使用したCAR-T細胞によるIFN γ の産生を示す棒グラフである。

【図107】[0604]図107は、8種の機能性ヒトTCRV β 6ファミリー配列の配列アラインメントを示す。ボックスはサブファミリー6-5における3種の固有のアミノ酸を示す。

【図108A】[0605]図108Aは、WT TCR受容体へのH131抗体の結合を示す線グラフである。

【図108B】図108Bは、Q78A TCR受容体へのH131抗体の結合を示す線グラフである。

【図108C】図108Cは、L101A TCR受容体へのH131抗体の結合を示す線グラフである。

【図108D】図108Dは、S102A TCR受容体へのH131抗体の結合を示す線グラフである。

【発明を実施するための形態】

【0390】

[0606]T細胞をex vivoで拡大させる現行の方法は、T細胞を、T細胞受容体(TCR)のCD3 ϵ サブユニットに特異的に結合する抗体分子と単独で、または共刺激受容体CD28への標的化と組み合わせて接触させる工程を含む。しかし、このアプローチには、そのようなT細胞療法の治療可能性の完全な実現を阻害し得る制限がある。以前の研究により、低い「活性化」用量の抗CD3 ϵ モノクローナル抗体(mAb)であっても、長期のT細胞機能障害を惹起し、免疫抑制効果を及ぼす可能性があることが示されていた。さらに、抗CD3 ϵ 抗体によって活性化され／拡大したT細胞の投与は、サイトカイン放出症候群(CRS)、マクロファージ活性化症候群、神経傷害性、および腫瘍溶解症候群を含む炎症性副反応を伴っていた。抗CD3 ϵ 抗体によって活性化されたT細胞は、IFN γ 、IL-1、IL-6、およびTNF- α 等の炎症誘発性サイトカインを分泌し、あるいはサイトカイン放出症候群(CRS)、マクロファージ活性化症候群、神経傷害性、または腫瘍溶解症候群を誘導するIL-1、IL-6、およびTNF- α 等の炎症誘発性サイトカインを分泌するマクロファージ等の抗原提示細胞を活性化する炎症誘発性サイトカイン(例えばIFN γ)を分泌する。したがって、例えばCRSを低減するために、エフェクターT細胞のサブセットのみに結合してこれを活性化することができる抗体の

10

20

30

40

50

開発に対するニーズが存在する。

【0391】

[0607]本開示は、抗TCRV β 抗体を使用してex vivoでT細胞を活性化して拡大させることができ、これらのT細胞がin vivoでIFN γ 、IL-10、IL-17A、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6、およびTNF α 等のサイトカイン放出症候群(CRS)、マクロファージ活性化症候群、神経傷害性、および腫瘍溶解症候群の誘導を伴う炎症誘発性サイトカインの実質的に低いレベルを分泌する一方、高いまたは同様のレベルのIL-2をも分泌するという予期しない発見に、少なくとも部分的に基づいている。本開示はとりわけ、T細胞をex vivoで拡大させるための抗TCRV β 抗体の使用を指向した抗体の使用方法を提供する。本明細書に開示される抗TCRV β 抗体分子の使用により、CRSを伴うサイトカイン、例えばIL-6、IL-1ベータ、およびTNFアルファがより少なく産生もしくは産生せず、IL-2およびIFN γ の産生が増強されおよび／または遅延する。一部の実施形態では、本明細書に開示される抗TCRV β 抗体は、TEMRAとして知られるメモリーエフェクターT細胞のサブセットの拡大をもたらす。一部の実施形態では、拡大した細胞は疾患(例えばがん)の処置のために対象に注入される。一部の実施形態では、本開示の抗TCRV β 抗体分子を含む組成物を使用して、がんの免疫療法のための腫瘍細胞溶解を促進するために、例えばT細胞(CAR-T細胞)をex vivoで拡大させることができる。一部の実施形態では、本明細書に開示したようにT細胞を抗TCRV β 抗体分子に接触させる工程を含むT細胞をex vivoで拡大させる方法は、CRS、例えば抗CD3e標的および／またはCD28標的に伴うCRSの有害な副反応を限定する。

【0392】

参照による組み込み

[0608]本明細書で述べた全ての出版物および特許は、各々の個別の出版物または特許が参照により組み込まれると具体的かつ個別に指示されたかのように、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0393】

定義

[0609]他に定義しない限り、本明細書で使用する全ての技術用語および科学用語は、当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。

【0394】

[0610]範囲：本開示を通して、種々の態様は範囲フォーマットで提示され得る。範囲フォーマットにおける記載は便利さおよび簡潔さのためだけであって、範囲を不動的に限定するものと解釈すべきではない。したがって、範囲の記載は全ての可能な部分範囲ならびにその範囲内の個別の数値を具体的に開示したと考えるべきである。例えば、1~6等の範囲の記載は、1~3、1~4、1~5、2~4、2~6、3~6等、ならびにその範囲内の個別の数、例えば1、2、2.7、3、4、5、5.3、および6等の部分範囲を具体的に開示したと考えるべきである。別の例として、95~99%の同一性等の範囲は、95%、96%、97%、98%、または99%の同一性を有するものを含み、96~99%、96~98%、96~97%、97~99%、97~98%、および98~99%の同一性等の部分範囲を含む。これは、範囲の幅に関係なく適用される。

【0395】

[0611]用語「a」および「an」は、その冠詞の文法的対象の1つまたは2つ以上(即ち、少なくとも1つ)を指す。例として、「エレメント」は、1つのエレメントまたは2つ以上のエレメントを意味する。

【0396】

[0612]本明細書で使用される場合、用語「T細胞受容体ベータ可変鎖」、「TCRV β 」、「TCRV β V」、「TCRV β V」、「TCRV β V」、「TCRV β v」、「TCRV β v」、「T細胞受容体可変ベータ鎖」、「TCRV β V」、「TCRV β V β 」、「TCRV β V β 」、「TCRV β V β 」または「TCRV β v β 」は本明細書におい

て相互交換可能に使用され、T細胞受容体の抗原認識ドメインを含むT細胞受容体ベータ鎖の細胞外領域を指す。用語TCRβVはアイソフォーム、哺乳動物、例えばヒトのTCRβV、TCRβVと少なくとも1つの共通のエピトープを含むヒトの種ホモログおよびアナログを含む。ヒトTCRβVは、TCRβ V6サブファミリー、TCRβ V10サブファミリー、TCRβ V12サブファミリー、TCRβ V5サブファミリー、TCRβ V7サブファミリー、TCRβ V11サブファミリー、TCRβ V14サブファミリー、TCRβ V16サブファミリー、TCRβ V18サブファミリー、TCRβ V9サブファミリー、TCRβ V13サブファミリー、TCRβ V4サブファミリー、TCRβ V3サブファミリー、TCRβ V2サブファミリー、TCRβ V15サブファミリー、TCRβ V30サブファミリー、TCRβ V19サブファミリー、TCRβ V27サブファミリー、TCRβ V28サブファミリー、TCRβ V24サブファミリー、TCRβ V20サブファミリー、TCRβ V25サブファミリー、またはTCRβ V29サブファミリーを含むがこれらに限定されないサブファミリーを含む遺伝子ファミリーを含む。一部の実施形態では、TCRβ V6サブファミリーは、TCRβ V6-4*01、TCRβ V6-4*02、TCRβ V6-9*01、TCRβ V6-8*01、TCRβ V6-5*01、TCRβ V6-6*02、TCRβ V6-6*01、TCRβ V6-2*01、TCRβ V6-3*01、またはTCRβ V6-1*01を含む。一部の実施形態では、TCRβ VはTCRβ V6-5*01を含む。TCRβ V6-5*01は、TRBV65、TCRβ V 6S5、TCRβ V 13S1、またはTCRβ V 13.1としても知られている。TCRβ V6-5*01、例えばヒトTCRβ V6-5*01のアミノ酸配列は、例えばIMGT ID L36092によって提供されているように、当技術分野で公知である。

【0397】

【0613】本明細書で使用される場合、用語「分子」は、改変されていない（例えば完全長の、天然に存在する）分子の少なくとも1つの機能および／または活性が残存している限り、完全長の、天然に存在する分子ならびにバリエーション、例えば機能性バリエーション（例えば短縮、断片、変異（例えば実質的に同様の配列）またはその誘導された形態）を含む。

【0398】

【0614】用語「抗体」および「抗体分子」は、本明細書において相互交換可能に使用され、少なくとも1つの免疫グロブリン可変ドメイン配列を含むタンパク質を指す。用語「抗体」は完全長の抗体、抗体断片（例えばその機能性断片）、およびバリエーション（例えばその機能性バリエーション）を包含する。抗体はポリクローナルもしくはモノクローナル、複数鎖もしくは単一鎖、または元のままの免疫グロブリンであってよく、天然源からまたは組換え源から誘導されてもよい。抗体は免疫グロブリン分子のテトラマーであってよい。一実施形態では、抗体分子は完全長抗体の抗原結合性断片もしくは機能性断片、または完全長の免疫グロブリン鎖を含む。例えば、完全長抗体は、天然に存在する、または正常な免疫グロブリン遺伝子断片組換えプロセスによって形成された免疫グロブリン（Ig）分子（例えばIgG抗体）である。実施形態では、抗体分子は、抗体断片等の免疫学的に活性な免疫グロブリン分子の抗原結合部分を指す。用語「抗体断片」は、元のままの抗体の少なくとも一部、またはその組換えバリエーションを指し、抗体断片に抗原等の標的を認識させ特異的結合をさせるために十分な抗原結合ドメイン、例えば元のままの抗体の抗原性決定可変領域を指す。抗体断片、例えば機能性断片は、抗体の一部、例えばFab、Fab'、F(ab')₂、F(ab)₂、可変断片(Fv)、ドメイン抗体(dAb)、または一本鎖可変断片(scFv)である。機能性抗体断片は元のままの（例えば完全長の）抗体によって認識されるものと同じ抗原に結合する。用語「抗体断片」または「機能性断片」は、可変領域からなる単離された断片、例えば重鎖および軽鎖の可変領域からなる「Fv」断片または軽鎖および重鎖の可変領域がペプチドリinkerによって連結された組換え一本鎖ポリペプチド分子（「scFvタンパク質」）も含む。一部の実施形態では、抗体断片は、Fc断片または単一のアミノ酸残基等の抗原結合活性を有しない抗体の部分を含まない。例示的な抗体分子には、完全長抗体および抗体断片、例えばdAb（ドメイン抗体）

、一本鎖、F a b、F a b'、およびF (a b')₂断片、ならびに一本鎖可変断片(s c F v)が含まれる。抗体断片の例には、F a b、F a b'、F (a b')₂、およびF v断片、s c F v抗体断片、直線状抗体、s d A b (V_LまたはV_H)等の単ドメイン抗体、ラクダ科V_HHドメイン、およびヒンジ領域でジスルフィド架橋によって連結された2つのF a b断片を含む二価断片等の抗体断片から形成された多特異性抗体、ならびに単離されたC D Rまたはその他の抗体のエピトープ結合断片が含まれるが、これらに限定されない。抗原結合性断片は、単ドメイン抗体、マキシボディ、ミニボディ、ナノボディ、イントラボディ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、v-N A R、およびビス-s c F vに組み込むこともできる。抗原結合性断片は、I I I型フィブロンネクチン(F n 3)等のポリペプチドに基づくスカフォールドにグラフトすることもできる(例えば米国特許第6,703,199号を参照されたい。これはフィブロンネクチンポリペプチドミニボディについて記述しており、参照により本明細書に組み込まれる)。抗原結合性ドメインはナノボディを含んでよい。一部の実施形態では、抗原結合性ドメインは非抗体標的ドメインであってよい。一部の実施形態では、抗原結合性ドメインはナノボディであってよい。【0399】

10

【0615】用語「s c F v」は、軽鎖の可変領域を含む少なくとも1つの抗体断片と、重鎖の可変領域を含む少なくとも1つの抗体断片とを含む融合タンパク質であって、軽鎖および重鎖の可変領域が短い可撓性のポリペプチドリinkerを介して隣接して連結されていて一本鎖ポリペプチドとして表現することができ、s c F vが、それが誘導された元の抗体の特異性を保っている、融合タンパク質を指す。特定しない限り、本明細書で使用される場合、s c F vは、例えばポリペプチドのN末端およびC末端に関していずれかの順序でV_LおよびV_H可変領域を有してよく、s c F vはV_L-リンカー-V_Hを含んでよく、V_H-リンカー-V_Lを含んでもよい。

20

【0400】

【0616】用語「相補性決定領域」または「C D R」は本明細書で相互交換可能に使用され、抗原特異性および結合親和性を付与する抗体可変領域内のアミノ酸の配列を指す。例えば一般に、各々の重鎖可変領域には3つのC D R(例えばH C D R 1、H C D R 2、およびH C D R 3)があり、各々の軽鎖可変領域には3つのC D R(例えばL C D R 1、L C D R 2、およびL C D R 3)がある。所与のC D Rの正確なアミノ酸配列の境界は、K a b a tら、(1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 第5版、Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (「K a b a t」番号付けスキーム); Al-Lazikaniら、(1997) JMB 273,927-948 (「C h o t h i a」番号付けスキーム)によって記載されたものを含むいくつかの公知のスキームのいずれか、またはその組み合わせを使用して決定することができる。K a b a t番号付けスキームにおいては、一部の実施形態では、重鎖可変ドメイン(V_H)中のC D Rアミノ酸残基は、31~35(H C D R 1)、50~65(H C D R 2)、および95~102(H C D R 3)と番号付けられ、軽鎖可変ドメイン(V_L)中のC D Rアミノ酸残基は、24~34(L C D R 1)、50~56(L C D R 2)、および89~97(L C D R 3)と番号付けられる。C h o t h i a番号付けスキームにおいては、一部の実施形態では、V_H中のC D Rアミノ酸は、26~32(H C D R 1)、52~56(H C D R 2)、および95~102(H C D R 3)と番号付けられ、V_L中のC D Rアミノ酸残基は、26~32(L C D R 1)、50~52(L C D R 2)、および91~96(L C D R 3)と番号付けられる。K a b a tおよびC h o t h i aの組み合わせ番号付けスキームにおいては、一部の実施形態では、C D RはK a b a t C D R、C h o t h i a C D R、またはその両方の一部であるアミノ酸残基に対応する。例えば一部の実施形態では、C D RはV_H、例えば哺乳動物のV_H、例えばヒトV_Hのアミノ酸残基26~35(H C D R 1)、50~65(H C D R 2)、および95~102(H C D R 3)、ならびにV_L、例えば哺乳動物のV_L、例えばヒトV_Lのアミノ酸残基24~34(L C D R 1)、50~56(L C D R 2)、および89~97(L C D R 3)に対応する。

30

40

【0401】

50

[0617]非ヒト（例えばマウス）抗体の「ヒト化」形は、非ヒト免疫グロブリンから誘導された最小の配列を含むキメラ免疫グロブリン、免疫グロブリン鎖、またはその断片（Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂、または抗体のその他の抗原結合性部分配列）である。ヒト化抗体およびその抗体断片は大部分、レシピエントの相補性決定領域（CDR）の残基が、所望の特異性、親和性、および容量を有するマウス、ラット、またはウサギ等の非ヒト種のCDR（ドナー抗体）の残基によって置き換えられたヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体または抗体断片）である。一部の場合では、ヒト免疫グロブリンのFvフレームワーク領域（FR）残基が、対応する非ヒト残基によって置き換えられている。さらに、ヒト化抗体／抗体断片は、レシピエント抗体にも導入されたCDRまたはフレームワーク配列にも見られない残基を含んでもよい。これらの改変は、抗体または抗体断片の性能をさらに洗練し最適化することができる。一般に、ヒト化抗体またはその抗体断片は、その中でCDR領域の全てまたは実質的に全てが非ヒト免疫グロブリンのCDR領域に対応し、FR領域の全てまたはかなりの部分がヒト免疫グロブリン配列のFR領域である、少なくとも1つ、典型的には2つの可変ドメインの実質的に全てを含むことになる。ヒト化抗体または抗体断片は、免疫グロブリンの定常領域（Fc）、典型的にはヒト免疫グロブリンの定常領域の少なくとも一部を含んでもよい。さらなる詳細については、Jonesら、Nature, 321: 522-525, 1986；Reichmannら、Nature, 332: 323-329, 1988；Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 2: 593-596, 1992を参照されたい。

【0402】

[0618]「完全にヒトの」は、分子全体がヒト起源のものであるか、またはヒト形の抗体もしくは免疫グロブリンと同一のアミノ酸配列からなる、抗体または抗体断片等の免疫グロブリンを指す。

【0403】

[0619]用語「特異的に結合する」は、試料中に存在する関連した結合パートナー（例えばT細胞上に存在する刺激および／または共刺激分子）を認識してこれと結合するが、試料中の他の分子を実質的に認識せず、またはこれと結合しない抗体またはリガンドを指す。

【0404】

[0620]本明細書で使用される場合、「免疫細胞」は、例えば感染源および異物に対して保護するために免疫系において機能する種々の細胞のいずれかを指す。実施形態では、この用語には白血球、例えば好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、および単球が含まれる。生得の白血球には貪食細胞（例えばマクロファージ、好中球、および樹状細胞）、肥満細胞、好酸球、好塩基球、およびナチュラルキラー細胞が含まれる。生得の白血球は接触によってより大きな病原体を攻撃し、または微生物を飲み込んで死滅させることによって病原体を特定して排除する。白血球は適応免疫応答の活性化のメディエーターである。適応免疫応答の細胞は、リンパ球と呼ばれる特別の型の白血球である。B細胞およびT細胞はリンパ球の重要な型であり、骨髄において造血幹細胞から誘導される。B細胞は液性免疫応答に関与しており、T細胞は細胞媒介性免疫応答に関与している。用語「免疫細胞」は免疫エフェクター細胞を含む。

【0405】

[0621]本明細書で使用される場合、用語「免疫エフェクター細胞」は、免疫応答、例えば免疫エフェクター応答の促進に関与する細胞を指す。免疫エフェクター細胞の例には、T細胞（例えばアルファ／ベータT細胞、ガンマ／デルタT細胞、CD4⁺ T細胞、CD8⁺ T細胞）、B細胞、ナチュラルキラー（NK）細胞、ナチュラルキラーT（NKT）細胞、単球、マクロファージ、好中球、好塩基球、樹状細胞、および肥満細胞が含まれるが、これらに限定されない。

【0406】

[0622]用語「エフェクター機能」または「エフェクター応答」は、細胞の特別化された機能を指す。例えばT細胞のエフェクター機能は、サイトカインの分泌を含む細胞溶解活性（例えばCD8⁺ T細胞）またはヘルパー活性（例えばCD4⁺ T細胞）であってよい。

【0407】

[0623]用語「抗原提示細胞」または「APC」は、主要組織適合性複合体（MHC）と複合した外来抗原をその表面上に呈示するアクセサリ細胞（例えばB細胞、樹状細胞、その他）等の免疫系細胞を指す。T細胞はそのT細胞受容体（TCR）を使用してこれらの複合体を認識し得る。APCは抗原をプロセッシングしてそれらをT細胞に提示する。

【0408】

[0624]用語「実質的に精製された細胞」または「実質的に精製された細胞集団」は、実質的に他の細胞型を含まない細胞または細胞集団を指す。実質的に精製された細胞はまた、それが天然に存在する状態で通常随伴する他の細胞型から分離された細胞を指す。一部の
10
場合では、実質的に精製された細胞の集団は、細胞の均一な集団を指す。他の場合では、この用語は単にその天然の状態で天然に随伴する細胞から分離された細胞を指す。一部の
10
態様では、細胞は*in vitro*で培養される。他の態様では、細胞は*in vitro*で培養されない。

【0409】

[0625]「から誘導された」は、この用語が本明細書で使用される場合、第1および第2の分子の間の関係を指示する。これは一般に、第1の分子と第2の分子との間の構造的類似性を指し、第2の分子から誘導された第1の分子に対するプロセスまたは供給源の限定を暗示せずまたはこれを含まない。例えば、CD3ゼータ分子から誘導された細胞内シグナル伝達ドメインの場合には、細胞内シグナル伝達ドメインは、これが必要な機能、即ち適切な条件下でシグナルを生成する能力を有するために十分なCD3ゼータ構造を保持している。これは細胞内シグナル伝達ドメインを生成する特定のプロセスに対する限定を暗示せずまたはこれを含まない。例えば、これは細胞内シグナル伝達ドメインを提供するためにCD3ゼータ配列から出発して望ましくない配列を削除し、または変異を課して、細胞内シグナル伝達ドメインに到達しなければならないということを意味しない。

【0410】

[0626]用語「コードする」は、定義したヌクレオチドの配列（例えばrRNA、tRNA、およびmRNA）または定義したアミノ酸の配列、およびそれに起因する生物学的特性を有する生物学的プロセスにおける他のポリマーおよび高分子の合成の鋳型として働く、遺伝子、cDNA、またはmRNA等のポリヌクレオチドにおける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、またはRNAは、その遺伝子に対応するmRNAの転写および翻訳によって細胞内または他の生物学的システム内でタンパク質が産生されるならば、そのタンパク質をコードしている。そのヌクレオチド配列がmRNA配列と同一であって通常配列表に提供されているコーディングストランドと、遺伝子またはcDNAの転写のための鋳型として使用される非コーディングストランドの両方は、タンパク質またはその遺伝子もしくはcDNAの他の産物をコードしていると称することができる。

【0411】

[0627]他に特定しない限り、「アミノ酸の配列をコードするヌクレオチド配列」は、互いの縮重バージョンであって同じアミノ酸配列をコードする全てのヌクレオチド配列を含む。タンパク質またはRNAをコードするヌクレオチド配列という語句は、そのタンパク質をコードするヌクレオチド配列が一部のバージョンでイントロンを含み得るという程度に、イントロンも含み得る。

【0412】

[0628]用語「単離された」は、本明細書で使用される場合、その元々のまたは自然の環境（例えばそれば天然に存在する天然の環境）から取り出された材料を指す。例えば、生きている動物の中に存在する天然に存在するポリヌクレオチドまたはポリペプチドは単離されていないが、天然の系において共存する材料の一部または全部から人の介入によって分離された同じポリヌクレオチドまたはポリペプチドは単離されている。そのようなポリヌクレオチドはベクターの一部であってよく、および／またはそのようなポリヌクレオチドもしくはポリペプチドは組成物の一部であってよく、それでもそのようなベクターまた
50

は組成物はそれが天然に見出される環境の一部ではないという意味で単離されている。単離された核酸またはタンパク質は実質的に精製された形態で存在してよく、または例えば宿主細胞のような非天然環境に存在してもよい。

【0413】

[0629]本明細書に記載したいくつかの組成物および方法は、特定した配列またはそれと実質的に同一もしくは同様の配列、例えば特定した配列と少なくとも80%、85%、90%、もしくは95%またはそれ以上同一の配列を有するポリペプチドおよび核酸を包含する。アミノ酸配列に関して、用語「実質的に同一」は、本明細書において、i) 第2のアミノ酸配列と同一、またはii) 第2のアミノ酸配列におけるアラインされたアミノ酸残基の保存的置換である十分なまたは最小限の数のアミノ酸残基を含み、それにより第1および第2のアミノ酸配列が共通の構造ドメインおよび／または共通の機能活性を有し得る第1のアミノ酸を指すために使用される。例えば、参照配列、例えば本明細書で提供した配列と少なくとも約80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の同一性を有する共通の構造ドメインを含むアミノ酸配列。ヌクレオチド配列に関して、用語「実質的に同一」は、本明細書において、第2の核酸配列におけるアラインされたヌクレオチドと同一である十分なまたは最小限の数のヌクレオチドを含み、それにより第1および第2のヌクレオチド配列が共通の機能活性を有するポリペプチドをコードするか、または共通の構造ポリペプチドドメインもしくは共通の機能性ポリペプチド活性をコードする第1の核酸配列を指すために使用される。例えば、参照配列、例えば本明細書で提供した配列と少なくとも約80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の同一性を有するヌクレオチド配列。

【0414】

[0001]用語「相同性」または「配列同一性」は本明細書において相互交換可能に使用され、2つのポリマー分子の間、例えば2つのDNA分子もしくは2つのRNA分子等の2つの核酸分子の間、または2つのポリペプチド分子の間のサブユニット配列同一性を指す。2つの分子の両方におけるサブユニット位置が同じモノマーサブユニットによって占められている場合、例えば2つのDNA分子の各々における位置がアデニンによって占められている場合は、それらは相同であるか、その位置において同一である。2つの配列の間の相同性はマッチング数または相同性位置の直接の関数であり、例えば2つの配列における位置の半分（例えば長さ10サブユニットのポリマーのうち5つの位置）が相同であれば、2つの配列は50%相同であり、位置の90%（例えば10のうち9）が一致または相同であれば、2つの配列は90%相同である。配列の間の相同性の計算は下記のようにして実施される。2つのアミノ酸配列または2つの核酸配列の相同性パーセントを決定するため、最適比較目的のために配列をアラインさせる（例えば、最適のアラインメントのために第1および第2のアミノ酸または核酸の配列の一方または両方にギャップを導入することができ、比較の目的のために相同でない配列を無視することができる）。好ましい実施形態では、比較目的のためにアラインさせる参照配列の長さは、参照配列の長さの少なくとも30%、好ましくは少なくとも40%、より好ましくは少なくとも50%、60%、さらにより好ましくは少なくとも70%、80%、90%、100%である。次いで対応するアミノ酸位置またはヌクレオチド位置におけるアミノ酸残基またはヌクレオチドを比較する。第1の配列における位置が第2の配列における対応する位置と同じアミノ酸残基またはヌクレオチドで占められていれば、分子はその位置において同一である（本明細書で使用される場合、アミノ酸または核酸の「同一性」はアミノ酸または核酸の「相同性」と等価である）。2つの配列の間の同一性パーセントは、ギャップの数を考慮に入れた配列によって共有される同一の位置の数ならびに2つの配列の最適なアラインメントのために導入する必要がある各ギャップの長さの関数である。配列の比較および2つの配列の間の同一性パーセントの決定は、数学的アルゴリズムを使用して達成することができる。好ましい実施形態では、2つのアミノ酸配列の間の同一性パーセントはNeedlemanおよびWunsch ((1970) J. Mol. Biol. 48:444-453) のアルゴリズムを使用

10

20

30

40

50

して決定される。これはB l o s s u m 6 2マトリックスまたはP A M 2 5 0マトリックスのいずれか、ならびに16、14、12、10、8、6、もしくは4のギャップウェイトおよび1、2、3、4、5、もしくは6の長さウェイトを使用するG C Gソフトウェアパッケージ (<http://www.gcg.com>で入手可能) におけるG A Pプログラムに組み込まれている。さらに別の好ましい実施形態では、2つのヌクレオチド配列の間の同一性パーセントは、N W S g a p d n a . C M Pマトリックスならびに40、50、60、70、もしくは80のギャップウェイトおよび1、2、3、4、5、もしくは6の長さウェイトを使用するG C Gソフトウェアパッケージ (<http://www.gcg.com>で入手可能) におけるG A Pプログラムを使用して決定される。特に好ましいパラメーターの組 (および他に特定しない限り使用すべきパラメーターの組) は、ギャップペナルティ12、ギャップ延長ペナルティ4、フレームシフトギャップペナルティ5としたB l o s s u m 6 2スコアリングマトリックスである。2つのアミノ酸またはヌクレオチドの配列の間の同一性パーセントは、E . M e y e r sおよびW . M i l l e r ((1989) C A B I O S, 4:11-17) のアルゴリズムを使用して決定することができる。これはP A M 1 2 0ウェイト残基表、ギャップ長さペナルティ12、およびギャップペナルティ4を使用してA L I G Nプログラム (バージョン2.0) に組み込まれている。本明細書に記載した核酸およびタンパク質の配列を「クエリー配列」として使用し、公衆データベースに対する検索を実施して、例えば他のファミリーメンバーまたは関連する配列を特定することができる。そのような検索は、Altschulら、(1990) J. Mol. Biol. 215:403-10のN B L A S TおよびX B L A S Tプログラム (バージョン2.0) を使用して実施することができる。N B L A S Tプログラムでスコア=100、ワード長=12としてB L A S Tヌクレオチド検索を実施し、核酸分子に相同のヌクレオチド配列を得ることができる。X B L A S Tプログラムでスコア=50、ワード長=3としてB L A S Tタンパク質検索を実施し、タンパク質分子に相同のアミノ酸配列を得ることができる。比較目的のためのギャップのあるアラインメントを得るために、Altschulら、(1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402に記載されているようにG a p p e d B L A S Tを利用することができる。B L A S TおよびG a p p e d B L A S Tプログラムを利用する場合には、それぞれのプログラム (例えばX B L A S TおよびN B L A S T) のデフォルトパラメーターを使用することができる。分子は、その機能に実質的な影響を有しないさらなる保存的または非本質的なアミノ酸置換を有してもよいことが理解される。

【0415】

[0002]用語「アミノ酸」は、天然であっても合成であっても、アミノ官能性と酸官能性の両方を含み、天然に存在するアミノ酸のポリマーに含まれることができる全ての分子を包含することを意図している。例示的なアミノ酸には、天然に存在するアミノ酸、その類似体、誘導體、および同族体、バリエーション側鎖を有するアミノ酸類似体、ならびに前記のいずれかの全ての立体異性体が含まれる。本明細書で使用される場合、用語「アミノ酸」は、D-またはL-光学異性体およびペプチド模倣体を含む。

【0416】

[0003]「保存的アミノ酸置換」は、アミノ酸残基が同様の側鎖を有するアミノ酸残基で置き換えられる置換である。同様の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当技術分野で定義されている。これらのファミリーには、塩基性側鎖 (例えばリジン、アルギニン、ヒスチジン)、酸性側鎖 (例えばアスパラギン酸、グルタミン酸)、非荷電極性側鎖 (例えばグリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン)、非極性側鎖 (例えばアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン)、ベータ分枝側鎖 (例えばスレオニン、バリン、イソロイシン)、および芳香族側鎖 (例えばチロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン) を有するアミノ酸が含まれる。そのような保存的変化には、アミノ酸の置換、付加、および欠失が含まれる。変化は、部位特異的変異生成およびP C R媒介変異生成等の当技術分野で公知の標準的な手法によって抗体または抗体断片に導入することができる。保存的置換は、アミノ酸残基が同様の側鎖を有するアミノ酸残基で置き換

えられる置換である。同様の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当技術分野で定義されている。これらのファミリーには、塩基性側鎖（例えばリジン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖（例えばアスパラギン酸、グルタミン酸）、非荷電極性側鎖（例えばグリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン、トリプトファン）、非極性側鎖（例えばアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン）、ベータ分枝側鎖（例えばスレオニン、バリン、イソロイシン）、および芳香族側鎖（例えばチロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）を有するアミノ酸が含まれる。したがって、C A Rの中の1つ以上のアミノ酸残基は同じ側鎖ファミリーからの他のアミノ酸残基で置き換えることができ、改変されたC A Rは本明細書に記載した機能性アッセイを使用して試験することができる。

10

【0417】

[0004]用語「ポリペプチド」、「ペプチド」、および「タンパク質」（一本鎖であれば）は、本明細書で任意の長さのアミノ酸のポリマーを指すために相互交換可能に使用される。ポリマーは直鎖状でも分枝状でもよく、改変されたアミノ酸を含んでもよく、非アミノ酸で中断されていてもよい。この用語は、例えばジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質化、アセチル化、リン酸化、または標識成分とのコンジュゲート化等の任意の他の操作によって改変されたアミノ酸ポリマーをも包含する。ポリペプチドは天然源から単離することができ、真核宿主または原核宿主から組換え手法によって産生することができ、または合成手順の産物であってもよい。

【0418】

20

[0005]用語「核酸」、「核酸配列」、「ヌクレオチド配列」、「ポリヌクレオチド配列」、および「ポリヌクレオチド」は、本明細書で相互交換可能に使用される。これらは、デオキシリボヌクレオチドもしくはリボヌクレオチドの任意の長さのヌクレオチドのポリマー形態、またはその類似体を指す。ポリヌクレオチドは一本鎖または二本鎖であってもよく、一本鎖の場合にはコーディングストランドまたは非コーディングストランド（アンチセンス）であってもよい。ポリヌクレオチドは改変されたヌクレオチド、例えばメチル化されたヌクレオチドまたはヌクレオチド類似体を含んでもよい。ヌクレオチドの配列は非ヌクレオチド成分によって中断されていてもよい。ポリヌクレオチドは、重合後に、例えば標識成分とのコンジュゲート化によって、さらに改変されてもよい。核酸は、組換えポリヌクレオチド、または天然には生起せずもしくは非天然の配置で別のポリヌクレオチドに連結されたゲノム、cDNA、半合成、または合成の起源のポリヌクレオチドであってもよい。一般に生起する核酸塩基について以下の略号が使用される。「A」はアデノシンを指し、「C」はシトシンを指し、「G」はグアノシンを指し、「T」はチミジンを指し、「U」はウリジンを指す。

30

【0419】

[0006]用語「内因性」は、生命体、細胞、組織、もしくはシステムからの、またはそれらの内部で産生される任意の材料を指す。

[0007]用語「外因性」は、生命体、細胞、組織、もしくはシステムから導入され、またはそれらの外部で産生される任意の材料を指す。

【0420】

40

[0008]用語「発現」は、プロモーターによって駆動される特定のヌクレオチド配列の転写および／または翻訳を指す。

[0009]用語「転移ベクター」は、単離された核酸を含み、単離された核酸を細胞の内部に送達するために使用することができる物質の組成物を指す。直鎖状ポリヌクレオチド、イオン性または両性化合物に付随するポリヌクレオチド、プラスミド、およびウイルスを含むがこれらに限定されない多くのベクターが当技術分野で公知である。即ち、用語「転移ベクター」は、自発的に複製するプラスミドまたはウイルスを含む。この用語は、細胞内への核酸の移送を容易にする非プラスミドおよび非ウイルス化合物、例えばポリリジン化合物、リボソーム、その他をさらに含むと解釈すべきである。ウイルス性転移ベクターの例には、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター、レトロウイルスベク

50

ター、レンチウイルスベクター、その他が含まれるが、これらに限定されない。

【0421】

【0010】用語「発現ベクター」は、発現すべき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に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によって、または *in vitro* 発現システムで供給することができる。発現ベクターは、組換えポリヌクレオチドを組み込むコスミド、プラスミド（例えば裸のまたはリポソームに含まれる）、およびウイルス（例えばレンチウイルス、レトロウイルス、アデノウイルス、およびアデノ随伴ウイルス）を含む当技術分野で公知のものの全てを含む。

【0422】

【0011】用語「ベクター」は、本明細書で使用される場合、核酸分子を送達しおよび／または発現するために使用することができる任意のビヒクルを指す。これは本明細書に記載したように転移ベクターまたは発現ベクターであり得る。

【0423】

【0012】用語「レンチウイルス」は、レトロウイルス科ファミリーの属を指す。レンチウイルスは非分割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も独特であり、これらは宿主細胞のDNAにかなりの量の遺伝情報を送達することができる。したがって、これらは遺伝子送達ベクターの最も有効な方法の1つである。

【0424】

【0013】用語「レンチウイルスベクター」は、特にMiloneら、Mol. Ther. 17(8): 1453-1464 (2009)において提供された自己不活性化レンチウイルスベクターを含むレンチウイルスゲノムの少なくとも一部から誘導されるベクターを指す。臨床で使用され得るレンチウイルスベクターの他の例には、例えばOxford Biomedica社のLENTIVECTOR(登録商標)遺伝子送達技術、Lentigen社のLENTIMAX(商標)ベクターシステム等が含まれるが、これらに限定されない。非臨床的なレンチウイルスベクターの型も利用可能であり、当業者には公知であろう。

【0425】

【0014】用語「操作可能に連結された」または「転写制御」は、異種核酸配列の発現をもたらす制御配列と異種核酸配列との機能的リンケージを指す。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ある場合には、第1の核酸配列は第2の核酸配列に操作可能に連結されている。例えば、プロモーターがコーディング配列の転写または発現に影響する場合には、プロモーターはコーディング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配列は互いに隣接していることができ、例えば2つのタンパク質コーディング領域を接合するために必要な場合には、同じリーディングフレームの中に存在する。

【0426】

【0015】免疫原性組成物の用語「非経口」投与には、例えば皮下(s.c.)、静脈内(i.v.)、筋肉内(i.m.)、もしくは胸骨内の注射、腫瘍内、または注入手技が含まれる。

【0427】

【0016】用語「プロモーター」は、ポリヌクレオチド配列の特定の転写を開始するために必要な、細胞の合成機構または導入された合成機構によって認識されるDNA配列を指す。

【0428】

【0017】用語「プロモーター／制御配列」は、プロモーター／制御配列に操作可能に連結された遺伝子産物の発現のために必要な核酸配列を指す。一部の場合ではこの配列はコアプロモーター配列であってよく、他の場合ではこの配列は遺伝子産物の発現に必要なエンハンサー配列および他の制御エレメントを含んでもよい。プロモーター／制御配列は、例えば組織特異的な様式で遺伝子産物を発現する配列であってよい。

【0429】

【0018】用語「構成的プロモーター」は、遺伝子産物をコードしまたは特定するポリヌク

10

20

30

40

50

レオチドに操作可能に連結された場合に、細胞の大部分のまたは全ての生理学的条件の下に細胞内における遺伝子産物の産生を惹起するヌクレオチド配列を指す。

【0430】

【0019】用語「誘導プロモーター」は、遺伝子産物をコードしまたは特定するポリヌクレオチドに操作可能に連結された場合、実質的に、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、細胞内における遺伝子産物の産生を惹起するヌクレオチド配列を指す。

【0431】

【0020】用語「組織特異的プロモーター」は、遺伝子をコードしまたはそれによって特定されるポリヌクレオチドに操作可能に連結された場合、実質的に、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、細胞内における遺伝子産物の産生を惹起するヌクレオチド配列を指す。

【0432】

【0021】本明細書で使用される場合、「一時的」は、ある時間、日、または週の組み込まれていない導入遺伝子の発現であって、発現の期間が、ゲノムに組み込まれまたは宿主細胞中の安定なプラスミドレプリコンの中に含まれている場合の遺伝子の発現の期間より短い発現を指す。

【0433】

【0022】用語「トランスフェクトされた」、または「形質転換された」、または「形質導入された」は、外因性の核酸が宿主細胞の中に移送されまたは導入されるプロセスを指す。「トランスフェクトされた」、または「形質転換された」、または「形質導入された」細胞は、外因性核酸によってトランスフェクトされた、形質転換された、または形質導入された細胞である。細胞には初代対象細胞およびその子孫が含まれる。

【0434】

【0023】用語「キメラ抗原受容体」あるいは「CAR」は本明細書において相互交換可能に使用され、少なくとも細胞外抗原結合性ドメイン、膜貫通ドメイン、および以下に定義する刺激分子から誘導された機能性シグナル伝達ドメインを含む細胞質シグナル伝達ドメイン（本明細書では「細胞内シグナル伝達ドメイン」とも称する）を含む組換えポリペプチド構築物を指す。一部の実施形態では、CARポリペプチド構築物中のドメインは同じポリペプチド鎖の中にあり、例えばキメラ融合タンパク質を含む。一部の実施形態では、CARポリペプチド構築物中のドメインは互いに隣接しておらず、例えば異なるポリペプチド鎖の中にある。一態様では、CARの刺激分子はT細胞受容体複合体に随伴するゼータ鎖である。一態様では、細胞質シグナル伝達ドメインは、一次シグナル伝達ドメイン（例えばCD3ゼータの一次シグナル伝達ドメイン）を含む。一態様では、細胞質シグナル伝達ドメインは、以下に定義する少なくとも1つの共刺激分子から誘導された1つ以上の機能性シグナル伝達ドメインをさらに含む。一態様では、共刺激分子は、4-1BB（即ちCD137）、CD27、ICOS、および／またはCD28から選ばれる。一態様では、CARは、細胞外抗原認識ドメイン、膜貫通ドメイン、および刺激分子から誘導された機能性シグナル伝達ドメイン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。一態様では、CARは、細胞外抗原認識ドメイン、膜貫通ドメイン、ならびに共刺激分子から誘導された機能性シグナル伝達ドメインおよび刺激分子から誘導された機能性シグナル伝達ドメイン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。一態様では、CARは、細胞外抗原認識ドメイン、膜貫通ドメイン、ならびに1つ以上の共刺激分子から誘導された2つの機能性シグナル伝達ドメインおよび刺激分子から誘導された機能性シグナル伝達ドメイン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。一態様では、CARは、細胞外抗原認識ドメイン、膜貫通ドメイン、ならびに1つ以上の共刺激分子から誘導された少なくとも2つの機能性シグナル伝達ドメインおよび刺激分子から誘導された機能性シグナル伝達ドメイン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。一態様では、CARは、CAR融合タンパク質のアミノ末端（N-ter）に必要に応じてリーダー配列を含む。一

10

20

30

40

50

態様では、CARは細胞外抗原認識ドメインのN末端にリーダー配列をさらに含み、リーダー配列は、細胞のプロセッシングおよび細胞膜へのCARの局在化の間に、必要に応じて抗原認識ドメイン（例えばscFv）から切断される。

【0435】

[0024]用語「シグナル伝達ドメイン」は、本明細書で使用される場合、第2のメッセンジャーを生成するか、またはそのようなメッセンジャーに応答することによってエフェクターとして機能することにより、定義されたシグナル伝達経路を介して細胞内の情報を伝達することによって細胞活性を制御するように作用するタンパク質の機能性部分を指す。

【0436】

[0025]「細胞内シグナル伝達ドメイン」は、この用語が本明細書で使用される場合、分子の細胞内部分を指す。細胞内シグナル伝達ドメインは、CARを含む細胞、例えばCAR T細胞またはCAR発現NK細胞の免疫エフェクター機能を促進するシグナルを生成することができる。例えばCAR T細胞またはCAR発現NK細胞における免疫エフェクター機能の例には、サイトカインの分泌を含む細胞溶解活性およびヘルパー活性が含まれる。実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインはエフェクター機能シグナルを導入し、細胞に特別の機能を実施するように指令する。細胞内シグナル伝達ドメインの全体を採用することができるが、多くの場合には鎖全体を使用する必要はない。細胞内シグナル伝達ドメインの切断された部分を使用される程度には、そのような切断された部分は、それがエフェクター機能シグナルを導入する限り、元の鎖の代わりに使用してよい。したがって細胞内シグナル伝達ドメインという用語は、エフェクター機能シグナルを導入するために十分な細胞内シグナル伝達ドメインの任意の切断された部分を含むことを意味している。一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、一次細胞内シグナル伝達ドメインを含む。例示的な一次細胞内シグナル伝達ドメインは、一次刺激または抗原依存性刺激に關与する分子から誘導されたドメインを含む。一実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激細胞内ドメインを含み得る。例示的な共刺激細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激シグナルまたは抗原非依存性刺激に關与する分子から誘導されたドメインを含む。例えば、CAR発現免疫エフェクター細胞、例えばCAR T細胞またはCAR発現NK細胞の場合には、一次細胞内シグナル伝達ドメインはT細胞受容体の細胞質配列を含んでよく、共刺激細胞内シグナル伝達ドメインは共受容体または共刺激分子からの細胞質配列を含んでよい。一次細胞内シグナル伝達ドメインは、免疫受容体チロシン系活性化モチーフまたはITAMとして知られているシグナル伝達モチーフを含み得る。ITAM含有一次細胞質シグナル伝達配列の例には、CD3ゼータ、FcRガンマ、FcRベータ、CD3ガンマ、CD3デルタ、CD3イプシロン、CDS、CD22、CD79a、CD79b、CD278（「ICOS」）、FcεRI、CD66d、DAP10、およびDAP12から誘導される配列が含まれるが、これらに限定されない。

【0437】

[0026]用語「ゼータ」あるいは「ゼータ鎖」、「CD3ゼータ」、または「TCRゼータ」は、GenBank受託番号BAG36664.1として提供されるタンパク質、または非ヒト種、例えばマウス、げっ歯類、サル、類人猿、その他からの等価の残基として定義され、「ゼータ刺激ドメイン」あるいは「CD3ゼータ刺激ドメイン」または「TCRゼータ刺激ドメイン」は、T細胞の活性化に必要な初期シグナルを機能的に伝達するために十分なゼータ鎖の細胞質ドメインからのアミノ酸残基として定義される。一態様では、ゼータの細胞質ドメインは、GenBank受託番号36664.1の残基52～164、またはその機能的オルソログである非ヒト種、例えばマウス、げっ歯類、サル、類人猿、その他からの等価の残基を含む。

【0438】

[0027]用語「共刺激分子」は、共刺激リガンドと特異的に結合し、それにより増殖等であるがこれに限定されないT細胞による共刺激応答を媒介する、T細胞上の類似した結合パートナーを指す。共刺激分子は、効果的な免疫応答のために必要な抗原受容体またはそのリガンド以外の細胞表面分子である。共刺激分子には、MHCクラスI分子、TNF受

10

20

30

40

50

容体タンパク質、免疫グロブリン様タンパク質、サイトカイン受容体、インテグリン、シグナル伝達リンパ球活性化分子（SLAMタンパク質）、活性化NK細胞受容体、BTLA、Tollリガンド受容体、OX40、CD2、CD7、CD27、CD28、CD30、CD40、CDS、ICAM-1、LFA-1（CD11a／CD18）、4-1BB（CD137）、B7-H3、CDS、ICAM-1、ICOS（CD278）、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM（LIGHTR）、KIRDS2、SLAMF7、NKP80（KLRF1）、NKP44、NKP30、NKP46、CD19、CD4、CD8アルファ、CD8ベータ、IL2Rベータ、IL2Rガンマ、IL7Rアルファ、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、NKG2D、NKG2C、TNFR2、TRANCE／RANKL、DNAM1（CD226）、SLAMF4（CD244、2B4）、CD84、CD96（Tactile）、CEACAM1、CRTAM、Ly9（CD229）、CD160（BY55）、PSGL1、CD100（SEMA4D）、CD69、SLAMF6（NTB-A、Ly108）、SLAM（SLAMF1、CD150、IPO-3）、BLAME（SLAMF8）、SELP1G（CD162）、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG／Cbp、CD19a、およびCD83に特異的に結合するリガンドが含まれるが、これらに限定されない。

【0439】

【0028】「共刺激細胞内シグナル伝達ドメイン」は、共刺激分子の細胞内部分を指す。細胞内シグナル伝達ドメインは、それから細胞内シグナル伝達ドメインが誘導される分子の細胞内部分の全体もしくは天然の細胞内シグナル伝達ドメインの全体、またはその機能性断片を含み得る。

【0440】

【0029】用語「シグナル導入経路」は、本明細書で使用される場合、細胞のある部分から細胞の別の部分へのシグナルの伝達において役割を果たす種々のシグナル導入分子の間の生化学的な関係を指す。

【0441】

【0030】用語「細胞表面受容体」は、本明細書で使用される場合、シグナルを受容し、細胞の膜を通してシグナルを伝達することができる分子および分子の複合体を含む。

【0031】用語「抗腫瘍効果」または「抗がん効果」は、本明細書で相互交換可能に使用され、例えば腫瘍体積の減少、腫瘍細胞数の減少、転移数の減少、生存期待期間の延長、腫瘍細胞の増殖の低減、腫瘍細胞の生存の低減、またはがん状態に付随する種々の生理学的症状の改善を含むがこれらに限定されない、種々の手段によって明示することができる生物学的効果を指す。「抗腫瘍効果」はそもそも、腫瘍の再発の防止におけるペプチド、ポリヌクレオチド、細胞、および抗体の能力によって明示することもできる。

【0442】

【0032】用語「がん」または「腫瘍」は、本明細書で相互交換可能に使用され、腫瘍学的プロセスおよび／またはがんの成長の全ての型を包含する。実施形態では、がんは初発腫瘍ならびに転移組織または悪性に転換した細胞、組織、または臓器を含む。実施形態では、がんは、がんの全ての組織病理学およびステージ、例えば侵襲性／重症度のステージを包含する。実施形態では、がんは、再発した、および／または抵抗性のがんを含む。例えば、両方の用語は固形および液性の腫瘍を包含する。本明細書で使用される場合、がんという用語は前癌状態ならびに悪性のがんおよび腫瘍を含む。

【0443】

【0033】用語「自己」は、その個体にその材料が後に再導入される同じ個体から誘導された任意の材料を指す。

【0034】用語「同種」は、その材料が導入される個体と同じ種の異なる動物から誘導され

10

20

30

40

50

た任意の材料を指す。1つ以上の遺伝子座における遺伝子が同一でない場合には、2つ以上の個体は互いに同種であると称される。一部の態様では、同じ種の個体からの同種材料は、抗原として相互作用するには十分に遺伝的に異なり得る。

【0444】

[0035]用語「異種」は、異なる種の動物から誘導された移植片を指す。

[0036]用語「アフエーシス」は、本明細書で使用される場合、ドナーまたは患者の血液をドナーまたは患者から取り出し、選択された特定の成分を分離して残りを例えば再灌流によってドナーまたは患者の循環に返す装置を通過させる、当技術分野で認められている体外プロセスを指す。したがって、「アフエーシス」に関しては、試料はアフエーシスを使用して得られた試料を指す。

10

【0445】

[0037]用語「組み合わせ」は、1つの用量単位形態における固定された組み合わせ、または化合物および組み合わせパートナー（例えば「治療剤」または「共薬剤」とも称される以下に説明する別の薬物）が同時に独立に、または時間間隔内で個別に投与され、特にこれらの時間間隔によって組み合わせパートナーが協同効果、例えば相乗効果を示すことが可能になる、組み合わせ投与を指す。単一の成分はキットの中に、または個別に包装してよい。成分（例えば粉末または液体）の一方または両方は、投与の前に再構成し、または所望の用量に希釈してよい。本明細書で利用される用語「共投与」または「組み合わせ投与」等は、それを必要とする単一の対象（例えば患者）への選択された組み合わせパートナーの投与を包含し、薬剤が必ずしも同じ投与経路でまたは同時に投与されない処置レジメンを含むことが意図されている。用語「薬学的組み合わせ」は、本明細書で使用される場合、2つ以上の活性成分の混合または組み合わせに起因し、活性成分の固定されたまたは固定されていない組み合わせの両方を含む製品を意味する。用語「固定された組み合わせ」は、活性成分、例えば化合物および組み合わせパートナーの両方が単一の実体または用量の形態で同時に患者に投与されることを意味する。用語「固定されていない組み合わせ」は、活性成分、例えば化合物および組み合わせパートナーの両方が、特定の時間制限なしに同時に、一斉に、または逐次的に、個別の実体として患者に投与されることを意味し、そのような投与によって、治療有効レベルの2つの化合物が患者の体内に提供される。後者はカクテル療法、例えば3つ以上の活性成分の投与にも適用される。

20

【0446】

[0038]用語「有効量」または「治療有効量」は本明細書において相互交換可能に使用され、特定の生物学的効果を達成するために有効な、本明細書に記載した化合物、製剤、材料、または組成物の量を指す。

30

【0447】

[0039]本明細書で使用される場合、用語「処置する」、「処置」、および「処置すること」は、増殖性障害の進行、重症度、および／もしくは継続の低減もしくは改善、または1つ以上の療法（例えばCAR等の1つ以上の治療剤）の投与に起因する増殖性障害の1つ以上の症状（好ましくは1つ以上の認識できる症状）の改善を指す。特定の実施形態では、用語「処置する」、「処置」、および「処置すること」は、増殖性障害の少なくとも1つの測定可能な身体的パラメーター、例えば必ずしも患者によって認識されない腫瘍の成長の改善を指す。他の実施形態では、用語「処置する」、「処置」、および「処置すること」は、例えば認識される症状の安定化によって身体的に、または例えば身体的パラメーターの安定化によって生理学的に、またはその両方によって、増殖性障害の進行を阻害することを指す。他の実施形態では、用語「処置する」、「処置」、および「処置すること」は、腫瘍の大きさまたはがん細胞の数の低減または安定化を指す。

40

【0448】

[0040]用語「治療」は、本明細書で使用される場合、処置を意味する。治療効果は、疾患状態の低減、抑制、寛解、または根絶によって得られる。

[0041]用語「予防」は、本明細書で使用される場合、疾患または疾患状態の防止または保護的処置を意味する。

50

【0449】

[0042]用語「対象」は、免疫応答を誘引することができる生体（例えば哺乳動物、ヒト）を含むことを意図している。

T細胞の供給源および単離

[0043]本明細書に記載される一部の態様では、活性化および拡大の前に、T細胞は対象（例えば、ヒト対象）から得られる。対象の例としては、ヒト、イヌ、ネコ、マウス、ラット、およびそれらのトランスジェニック種が挙げられる。T細胞は、限定されないが、血液、末梢血単核細胞（PBMC）、骨髓、リンパ節組織、臍帯血、胸腺組織、感染部位からの組織、腹水、胸水、脾臓組織および腫瘍を含む多数の供給源から得ることができる。一部の実施形態では、T細胞は、フィコール分離などの当業者に公知である任意の数の技術を用いて、対象から回収された血液の単位から得られる。

10

【0450】

[0044]一部の実施形態では、個体の循環血液由来の細胞は、アフエレーシスまたは白血球アフエレーシスによって得られる。アフエレーシス生成物は、リンパ球、例えば、T細胞、単球、顆粒球、B細胞、他の有核白血球、赤血球および血小板を含むことができる。一部の実施形態では、アフエレーシスによって回収された細胞を洗浄して、血漿画分を除去し、次の処理工程のために細胞を適切な緩衝剤または培地に入れる。一部の実施形態では、細胞は、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）で洗浄される。一部の実施形態では、洗浄溶液は、カルシウムを欠き、マグネシウムを欠き、カルシウムとマグネシウムの両方を欠き、または全ての二価陽イオンを欠く。当業者が容易に理解できるように、洗浄工程は、製造業者の指示説明書に従って、半自動化された「フロースルー」遠心分離機（例えば、Cobe 2991細胞プロセッサ、Baxter Cytomate、またはHaemonetics Cell Saver 5）を使用するなど、当業者に公知である方法によって達成することができる。一部の実施形態では、洗浄後、細胞は、種々の生体適合性緩衝剤、例えば、Ca不含、Mg不含PBS、PlasmaLyte A、または緩衝剤の有無を問わず他の生理食塩水に再懸濁される。あるいは、一部の実施形態では、アフエレーシス試料の望ましくない成分を除去し、細胞を培養培地中に直接再懸濁する。

20

【0451】

[0045]回収されたアフエレーシス生成物は、下流の手順に応じて様々な方法で処理され得る。Haemonetics Cell Saver 5+、COBE 2991およびFresenius Kabi LOVOなどのデバイスは、全赤血球および血小板夾雑物を除去する能力を有する。Terumo ElutraおよびBiosafe Sepaxシステムは、単球の枯渇およびリンパ球の単離のためのサイズに基づく細胞分画を提供する。CliniMACS PlusおよびProdigyシステムなどの器具は、細胞洗浄後のMiltenyiビーズを使用して、CD4⁺、CD8⁺、CD25⁺またはCD62L⁺T細胞などのT細胞の特異的サブセットの濃縮を可能にする。

30

【0452】

[0046]負の選択によるT細胞集団の濃縮は、負に選択された細胞に固有の表面マーカーに指向される抗体の組み合わせを用いて達成することができる。例えば、1つの方法は、負に選択された細胞上に存在する細胞表面マーカーに指向されるモノクローナル抗体のカクテルを使用する陰性磁気免疫接着またはフローサイトメトリーを介する細胞選別および／または選択である。例えば、陰性選択によってCD4⁺細胞を濃縮するために、モノクローナル抗体カクテルは、典型的には、CD14、CD20、CD11b、CD16、HLA-DRおよびCD8に対する抗体を含む。ある特定の実施形態では、CD4⁺、CD25⁺、CD62L^{hi}、GITR⁺およびFoxP3⁺を典型的に発現する調節性T細胞に対して濃縮または正に選択することが望ましい場合がある。あるいは、ある特定の実施形態では、T調節性細胞は、抗CD25をコンジュゲートしたビーズまたは他の類似の選択方法によって枯渇させる。

40

【0453】

[0047]陽性または陰性選択による所望の細胞集団を単離するために、細胞および表面（

50

例えば、ビーズなどの粒子)の濃度を变化させることができる。ある特定の実施形態では、細胞およびビーズの最大接触を確実にするために、ビーズおよび細胞と一緒に混合される体積を有意に減少させること(即ち、細胞の濃度を増加させること)が望ましい場合がある。例えば、一実施形態では、20億細胞/mlの濃度が使用される。一実施形態では、10億細胞/mlの濃度が使用される。さらなる実施形態では、1億個/mlを超える細胞が使用される。さらなる実施形態では、1000万、1500万、2000万、2500万、3000万、3500万、4000万、4500万または5000万細胞/mlの細胞の濃度が使用される。さらに別の実施形態では、7500万、8000万、8500万、9000万、9500万または1億個の細胞/mlからの濃度の細胞が使用される。さらなる実施形態では、1億2,500万または1億5,000万細胞/mlの濃度を使用することができる。高濃度の使用は、細胞収量の増加、細胞の活性化、および細胞の拡大をもたらすことができる。さらに、高細胞濃度の使用は、CD28陰性T細胞などの、または多数の腫瘍細胞が存在する試料(即ち、白血病血液、腫瘍組織など)から、目的の標的抗原を弱く発現し得る細胞のより効率的な捕捉を可能にする。このような細胞集団は、治療的価値を有することができ、得られることが望ましい。例えば、高濃度の細胞の使用は、通常、弱いCD28発現を有するCD8+T細胞のより効率的な選択を可能にする。

【0454】

[0048]一部の実施形態では、単球集団(即ち、CD14+細胞)は、種々の方法、例えば、抗CD14被覆ビーズもしくはカラム、または除去を容易にするためのこれらの細胞の食作用活性の利用によって、あるいはカウンターフロー遠心分離の使用によって、*ex vivo*での拡大の前に血液調製物から枯渇される。一部の実施形態では、食作用性単球によって飲み込まれるのに十分なサイズの常磁性粒子が使用される。ある特定の実施形態では、常磁性粒子は、市販のビーズ、例えば、Dynabeads(商標)の商品名でDynal ASによって製造されたビーズである。この点に関する例示的なDynabeads(商標)は、M-280、M-450およびM-500である。一部の実施形態では、他の非特異的細胞は、常磁性粒子を「無関係な」タンパク質(例えば、血清タンパク質または抗体)で被覆することによって除去される。無関係なタンパク質および抗体には、拡大させるT細胞を特異的に標的としないタンパク質およびそれらの抗体または断片が含まれる。ある特定の実施形態では、無関係なビーズは、ヒツジ抗マウス抗体、ヤギ抗マウス抗体、およびヒト血清アルブミンで被覆されたビーズを含む。

【0455】

[0049]一部の実施形態では、T細胞は、治療剤(例えば、がんを治療するために対象に投与される物質)の後に直接に患者から得られる。この点に関し、ある特定のがん処置、特に免疫系を損傷する薬物による処置後、患者が通常処置から回復する期間の処置直後に、得られたT細胞の質は、*ex vivo*で拡大するそれらの能力のために最適であるかまたは改善され得ることが観察されている。同様に、本明細書に記載される方法を用いた*ex vivo*操作の後、これらの細胞は、増強された生着および*in vivo*での拡大のための好ましい状態であり得る。したがって、この回復相の間に、T細胞、樹状細胞、または造血系統の他の細胞を含む血液細胞を回収することが文脈内で意図される。さらに、ある特定の実施形態では、動員(例えば、GM-CSFによる動員)および調整レジメンを使用して、特に、治療後の規定された時間ウィンドウの間、特定の細胞型の再増殖、再循環、再生、および/または拡大が好ましい対象における状態を作り出すことができる。例示的な細胞型には、T細胞、B細胞、樹状細胞、および免疫系の他の細胞が含まれる。

【0456】

[0050]一部の実施形態では、T細胞は、生体適合性の実質的に無毒性表面上で、*ex vivo*で培養される。一部の実施形態では、表面は、表面に結合する薬剤/またはリガンドを含む。生体適合性表面は、生分解性であるかまたは非生分解性であり得る。表面は、天然または合成(例えば、ポリマー)であり得る。

【0457】

【0051】一部の実施形態では、物質は、当技術分野において公知であり、利用可能な種々の方法によって、表面に結合もしくはカップリングされ、または表面内に組み込まれる。一部の実施形態では、物質は、天然リガンド、タンパク質リガンドまたは合成リガンドである。結合は、共有結合もしくは非共有結合、静電的、または疎水性であり得、例えば、化学的、機械的、酵素的、静電的、またはリガンドが細胞を刺激することができる他の手段を含む、種々の結合手段によって達成され得る。例えば、リガンドに対する抗体は、最初に表面に結合され得、またはアビジンもしくはストレプトアビジンは、ビオチン化リガンドへの結合のために表面に結合され得る。リガンドに対する抗体は、抗イディオタイプ抗体を介して表面に結合され得る。別の例は、抗体に結合するために表面に結合されたプロテインAもしくはプロテインG、または他の非特異的抗体結合分子を使用することを含む。あるいは、リガンドは、市販の架橋試薬（Pierce、Rockford、Ill.）または他の手段を用いて、表面への架橋などの化学的手段によって表面に付着させ得る。ある特定の実施形態では、リガンドは、表面に共有結合的に結合される。

【0458】

【0052】一部の実施形態では、ある特定のリガンドなどの物質は、単数の起源または複数の起源を有する。一部の実施形態では、物質は、抗体またはその機能的断片である。さらに、当業者は、T細胞のサブセットの活性化および増殖の誘導に有用な任意のリガンドがまた、生体適合性物質の表面上に固定化されることを認識する。さらに、表面へのリガンドの共有結合が好ましい方法の1つであるが、二次モノクローナル抗体による吸着または捕捉もまた使用することができる。表面に結合した特定のリガンドの量は、表面がビーズのものである場合はフローサイトメトリー分析によって、または表面が、例えば組織培養ディッシュ、メッシュ、繊維、バッグである場合は酵素結合免疫吸着検定法（ELISA）によって容易に決定することができる。

【0459】

【0053】一部の実施形態では、血液試料または白血球除去生成物は、本明細書に記載されるように拡大された細胞が必要とされる前の期間に、対象から回収される。このように、拡大させる細胞の供給源は、必要な任意の時点で収集することができ、所望の細胞、例えば、T細胞を、本明細書に記載されるものなどの、T細胞治療から恩恵を受ける任意の数の疾患または状態のためのT細胞治療において後に使用するために単離し、凍結することができる。一実施形態では、血液試料または白血球アフェレーシスは、一般に健康な対象から採取される。ある特定の実施形態では、血液試料または白血球除去は、疾患を発症するリスクがあるが、まだ疾患を発症していない一般に健康な対象から採取され、目的の細胞は、後の使用のために単離および凍結される。ある特定の実施形態では、T細胞は、増殖され、凍結され、後の時間に使用され得る。ある特定の実施形態では、試料は、本明細書に記載される特定の疾患の診断の直後であるが、いずれもの処置前に患者から回収される。さらなる実施形態では、細胞は、限定されないが、抗ウイルス剤、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、ミコフェノール酸およびFK506、抗体、または他の免疫除去剤、例えばCAMPATH、抗CD3抗体、シトキシリン、フルダリビン、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および照射などの物質による処置などの任意数の関連処置法前に、対象から血液試料または白血球アフェレーシスから単離される。これらの薬物は、カルシウム依存性ホスファターゼであるカルシニューリン（シクロスポリンおよびFK506）を阻害するか、増殖因子誘導性シグナル伝達に重要なp70S6キナーゼ（ラパマイシン）を阻害する。（Liuら、Cell 66巻：807～815頁、1991年；Hendersonら、Immun. 73巻：316～321頁、1991年；Biererら、Curr. Opin. Immun. 5巻：763～773頁、1993年；Isoniemi（前出））。さらなる実施形態では、細胞は、患者のために単離され、骨髄移植、フルダラビンなどの化学療法剤、体外ビーム照射療法（XRT）、シクロホスファミド、またはOKT3もしくはCAMPATHなどの抗体のいずれかを使用するT細胞除去療法とともに（例えば、骨髄移植の前、同時または後に）後の使用の

ために凍結される。別の実施形態では、細胞は、C D 2 0 と反応する物質、例えばリツキサンなどのB細胞除去療法後の処置前に単離され、後に使用するために凍結することができる。

【0460】

[0054] 一部の実施形態では、単離後、T細胞は、細胞を別の培養装置に通過させる前に、一定期間または細胞がコンフルエントに達するまで、培養装置中の細胞培地中でインキュベートされる。培養装置は、*in vitro*で細胞を培養するために一般的に使用される任意の培養装置であり得る。一定期間は、*in vitro*での細胞の培養に適した任意の時間であり得る。T細胞培地は、任意の時間でT細胞の培養中に置換することができる。一部の実施形態では、T細胞培地は、約2〜3日ごとに置換される。一部の実施形態では、次に、T細胞を培養装置から採取し、その際、T細胞を直ちに使用することができるか、または後の時間に使用のために保存するために凍結保存することができる。一部の実施形態では、T細胞は、トリプシン処理、EDTA処理、または培養装置から細胞を採取するために使用される任意の他の手順によって採取される。

10

【0461】

T細胞の活性化および拡大

[0055] 本明細書では、特に、*ex vivo*でT細胞を活性化および拡大する方法が提供される。一部の実施形態では、本方法は、抗TCRβV剤、例えば、抗TCRβV抗体またはその機能性断片もしくは機能性バリエーションを用いて、*ex vivo*でT細胞を増殖させる工程を含む。したがって、一部の実施形態では、本明細書に記載される方法は、*ex vivo*で任意のT細胞集団の活性化および拡大し、その後の拡大後の使用のためにT細胞の数を実質的に増加させることを可能にする。したがって、一部の態様では、本明細書では、本明細書に開示される方法を使用して、対象から単離されたT細胞を*ex vivo*で増殖、拡大または他には培養する方法が提供される。

20

【0462】

[0056] 一部の実施形態では、抗TCRβV剤、例えば、抗TCRβV抗体は、固体表面、例えば、ビーズ、細胞培養プレートなどにカップリングされる。

[0057] 一部の実施形態では、拡大される少なくとも複数のT細胞は、外因性核酸またはポリペプチドを含む。一部の実施形態では、外因性核酸はキメラポリペプチドをコードする。一部の実施形態では、外因性核酸は外因性ポリペプチドをコードする。一部の実施形態では、キメラポリペプチドは、キメラ抗原受容体またはキメラT細胞受容体をコードする。一部の実施形態では、外因性核酸は外因性細胞受容体をコードする。一部の実施形態では、前記外因性細胞受容体は外因性T細胞受容体である。一部の実施形態では、ポリペプチドは、キメラ抗原受容体またはキメラT細胞受容体を含む。一部の実施形態では、ポリペプチドは外因性細胞受容体を含む。一部の実施形態では、前記外因性細胞受容体は外因性T細胞受容体である。

30

【0463】

[0058] 一部の実施形態では、本明細書に記載される方法は、複数のT細胞を抗TCRβV剤、例えば抗TCRβV抗体と接触させる前に、複数のT細胞に外因性核酸を導入する工程を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される方法は、複数のT細胞を抗TCRβV剤、例えば抗TCRβV抗体と接触させた後に、複数のT細胞に外因性核酸を導入する工程を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される方法は、複数のT細胞を抗TCRβV剤、例えば抗TCRβV抗体と接触させ、次に、複数のT細胞を抗TCRβV剤、例えば抗TCRβV抗体と接触させ続けながら、複数のT細胞に外因性核酸を導入する工程を含む。一部の実施形態では、外因性核酸は、キメラ抗原受容体(CAR)をコードする。一部の実施形態では、外因性核酸はT細胞受容体をコードする。

40

【0464】

[0059] 一部の実施形態では、*ex vivo*でT細胞を拡大させる方法は、複数のT細胞を第1の物質と接触させる工程を含み、第1の物質は、TCRβV領域に特異的に結合するドメインを含み、それによって第1のT細胞集団を生成する。一部の実施形態では、

50

第1のT細胞集団は、CD3εと特異的に結合するドメインを含む物質と接触させた複数のT細胞と比較して、IL-1βの発現の低減、IL-6の発現レベルの低減、TNFαの発現の低減、IL-2の発現の増加、IFNγの発現の低減のうちの1つ以上を示す。

【0465】

[0060]一部の実施形態では、接触させる工程は、複数のT細胞を抗TCRβV抗体（例えば、本明細書に記載される）とともに少なくとも約10分間、20分間、30分間、1時間、6時間、10時間、12時間、24時間、36時間、48時間、72時間、5日間、7日間、10日間、14日間、15日間または30日間インキュベートまたは培養する工程を含む。一部の実施形態では、接触させる工程は、複数のT細胞を抗TCRβV抗体（例えば、本明細書に記載される）とともに最大約10分間、20分間、30分間、1時間、6時間、10時間、12時間、24時間、36時間、48時間、72時間、4日間、5日間、6日間、7日間、8日間、9日間、10日間、11日間、12日間、13日間、14日間、15日間、21日間、30日間、45日間または60日間インキュベートまたは培養する工程を含む。一部の実施形態では、接触させる工程は、複数のT細胞を抗TCRβV抗体（例えば、本明細書に記載される）とともに約10～60分間、10～30分間、1～30日間、1～21日間、1～14日間、1～10日間、1～9日間、1～8日間、1～7日間、1～6日間、1～5日間、1～4日間、1～3日間、1～2日間、21～30日間、14～30日間、7～30日間、5～30日間または3～30日間インキュベートまたは培養する工程を含む。

【0466】

[0061]一部の実施形態では、T細胞を活性化または拡大する方法は、複数のT細胞を複数の抗TCRβV抗体（例えば、本明細書に記載される）と接触させる工程を含み、複数の物質は、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9または10種の物質を含み、複数の抗TCRβV抗体の各々は、異なるTCRβV領域に特異的に結合するドメインを含み、それによって第1のT細胞集団を生成する。一部の実施形態では、複数の抗TCRβV抗体の各々は、異なるTCRβVに特異的に結合し、各TCRβVは異なるTCRβVサブファミリーに属するかまたは同じTCRβVサブファミリーの異なるメンバーである。一部の実施形態では、複数の各抗TCRβ抗体は、TCRβ V6サブファミリー、TCRβ V10サブファミリー、TCRβ V12サブファミリー、TCRβ V5サブファミリー、TCRβ V7サブファミリー、TCRβ V11サブファミリー、TCRβ V14サブファミリー、TCRβ V16サブファミリー、TCRβ V18サブファミリー、TCRβ V9サブファミリー、TCRβ V13サブファミリー、TCRβ V4サブファミリー、TCRβ V3サブファミリー、TCRβ V2サブファミリー、TCRβ V15サブファミリー、TCRβ V30サブファミリー、TCRβ V19サブファミリー、TCRβ V27サブファミリー、TCRβ V28サブファミリー、TCRβ V24サブファミリー、TCRβ V20サブファミリー、TCRβ V25サブファミリーまたはTCRβ V29サブファミリーに属するTCRβVのTCRβV領域に特異的に結合するドメインを含む。一部の実施形態では、複数の物質の各々は、異なるTCRβVに特異的に結合し、各TCRβVは、異なるTCRβVサブファミリーに属する。

【0467】

[0062]一部の実施形態では、第1の抗TCRβV抗体は、複数のT細胞集団の表面上に発現されるタンパク質に結合する第2のドメインをさらに含む。一部の実施形態では、第1の抗TCRβV抗体は二特異性抗体分子である。一部の実施形態では、第2のドメインはTCRβV領域に特異的に結合する。一部の実施形態では、第2のドメインおよび第1のドメインは、異なるTCRβV領域に特異的に結合する。一部の実施形態では、第2のドメインおよび第1のドメインは、異なるサブファミリー、または同じTCRβVサブファミリーの異なるメンバーに属するTCRβVに特異的に結合する。一部の実施形態では、第1のドメインは、TCRβ V6サブファミリー、TCRβ V10サブファミリー、TCRβ V12サブファミリー、TCRβ V5サブファミリー、TCRβ V7サブファミリー、TCRβ V11サブファミリー、TCRβ V14サブファミリー、TCRβ

V16サブファミリー、TCRβ V18サブファミリー、TCRβ V9サブファミリー、TCRβ V13サブファミリー、TCRβ V4サブファミリー、TCRβ V3サブファミリー、TCRβ V2サブファミリー、TCRβ V15サブファミリー、TCRβ V30サブファミリー、TCRβ V19サブファミリー、TCRβ V27サブファミリー、TCRβ V28サブファミリー、TCRβ V24サブファミリー、TCRβ V20サブファミリー、TCRβ V25サブファミリーまたはTCRβ V29サブファミリーに属するTCRβ VのTCRβ V領域に特異的に結合し、第2のドメインは、TCRβ V6サブファミリー、TCRβ V10サブファミリー、TCRβ V12サブファミリー、TCRβ V5サブファミリー、TCRβ V7サブファミリー、TCRβ V11サブファミリー、TCRβ V14サブファミリー、TCRβ V16サブファミリー、TCRβ V18サブファミリー、TCRβ V9サブファミリー、TCRβ V13サブファミリー、TCRβ V4サブファミリー、TCRβ V3サブファミリー、TCRβ V2サブファミリー、TCRβ V15サブファミリー、TCRβ V30サブファミリー、TCRβ V19サブファミリー、TCRβ V27サブファミリー、TCRβ V28サブファミリー、TCRβ V24サブファミリー、TCRβ V20サブファミリー、TCRβ V25サブファミリーまたはTCRβ V29サブファミリーに属するTCRβ VのTCRβ V領域に特異的に結合する。一部の実施形態では、第2のドメインおよび第1のドメインは、異なるサブファミリーに属するTCRβ Vに特異的に結合する。一部の実施形態では、第2のドメインおよび第1のドメインは、同じTCRβ Vサブファミリーの異なるメンバーと特異的に結合する。一部の実施形態では、第2のドメインはCD19または4-1BBに特異的に結合する。

【0468】

ヒトT細胞受容体（TCR）複合体

【0063】T細胞受容体（TCR）はT細胞の表面上に発現する。TCRは、細胞、例えば抗原提示細胞の表面上の主要組織適合性複合体（MHC）分子上に提示された、例えば、結合したペプチドなどの抗原を認識する。TCRはヘテロ二量体分子であり、アルファ鎖、ベータ鎖、ガンマ鎖またはデルタ鎖を含むことができる。アルファ鎖およびベータ鎖を含むTCRはTCRαβとも称される。TCRベータ鎖は、以下の領域（セグメントとしても公知である）：可変（V）、多様性（D）、接続（J）および定常（C）からなる（Mayer G. およびNyland J.（2010年）10章：Major Histocompatibility Complex and T-cell Receptors-Role in Immune Responses. In: Microbiology and Immunology on-line, University of South Carolina School of Medicineを参照されたい）。TCRアルファ鎖は、V、JおよびC領域からなる。V（可変）、D（多様性）、J（接続）およびC（定常）領域の体細胞組換えによるT細胞受容体（TCR）の再編成は、T細胞の発生および成熟における決定的事象である。TCR遺伝子再編成は胸腺で起こる。

【0469】

【0064】TCRは、アルファ鎖およびベータ鎖を含むTCRヘテロ二量体、ならびに二量体シグナル伝達分子、例えばCD3共受容体、例えばCD3δ/εおよび/またはCD3γ/εを含むTCR複合体として公知である受容体複合体を含むことができる。

【0470】

TCRβ V

【0065】免疫系の多様性は、膨大な数の病原体に対する防御を可能にする。生殖細胞系ゲノムの大きさは限られているため、多様性はV（D）J組換えの過程だけでなく、ヌクレオチドの接合部（V-DセグメントとD-Jセグメントの間の接合部）の欠失、および疑似ランダムで鋳型化されていないヌクレオチドの付加によっても達成される。TCRベータ遺伝子は多様性を生み出すために遺伝子配列を受ける。

【0471】

【0066】TCRVベータレパートリーは、例えば、機能的遺伝子セグメントにおいて7つ

の頻繁に起こる不活性化多型、および2つのVベータ遺伝子セグメントを包含する大きな挿入／欠失関連多型のために個体と集団の間で変動する。

【0472】

【0067】本開示は、特に、ヒトTCRβV鎖(TCRβV)、例えばTCRβV遺伝子ファミリー、例えばTCRβVサブファミリー、例えば本明細書に記載されてものに、結合する、例えば特異的に結合する抗体分子およびその機能的断片を提供する。TCRベータVファミリーおよびサブファミリーは、当技術分野において、例えば、Yassaiら、(2009年) Immunogenetics 61巻(7号) 493～502頁; Weiss. および Concannon P. (1994年) Human Immunology 41巻(3号) 201～206頁に記載されるように公知である。本明細書に記載される抗体は、組換え抗体、例えば組換え非マウス抗体、例えば組換えヒトまたはヒト化抗体であり得る。

10

【0473】

【0068】ある態様では、本開示は、ヒトTCRβV、例えばTCRβVファミリー、例えば遺伝子ファミリーに結合する抗TCRβV抗体分子を提供する。一部の実施形態では、TCRβV遺伝子ファミリーは、1つ以上のサブファミリー、例えば、本明細書に記載され、例えば図1におけるものを含む。一部の実施形態では、TCRβV遺伝子ファミリーは、TCRβ V6サブファミリー、TCRβ V10サブファミリー、TCRβ V12サブファミリー、TCRβ V5サブファミリー、TCRβ V7サブファミリー、TCRβ V11サブファミリー、TCRβ V14サブファミリー、TCRβ V16サブファミリー、TCRβ V18サブファミリー、TCRβ V9サブファミリー、TCRβ V13サブファミリー、TCRβ V4サブファミリー、TCRβ V3サブファミリー、TCRβ V2サブファミリー、TCRβ V15サブファミリー、TCRβ V30サブファミリー、TCRβ V19サブファミリー、TCRβ V27サブファミリー、TCRβ V28サブファミリー、TCRβ V24サブファミリー、TCRβ V20サブファミリー、TCRβ V25サブファミリーまたはTCRβ V29サブファミリーを含むサブファミリーを含む。

20

【0474】

【0069】TCRβ V6サブファミリーはまたTCRβ V13.1としても公知である。一部の実施形態では、TCRβ V6サブファミリーは、TCRβ V6-4*01、TCRβ V6-4*02、TCRβ V6-9*01、TCRβ V6-8*01、TCRβ V6-5*01、TCRβ V6-6*02、TCRβ V6-6*01、TCRβ V6-2*01、TCRβ V6-3*01またはTCRβ V6-1*01を含む。一部の実施形態では、TCRβ V6はTCRβ V6-5*01を含む。一部の実施形態では、TCRβ V6、例えばTCRβ V6-5*01は、配列番号11および／または配列番号10によって認識され、例えば結合される。

30

【0475】

【0070】TCRβ V10サブファミリーはまたTCRβ V12としても公知である。一部の実施形態では、TCRβ V10サブファミリーは、TCRβ V10-1*01、TCRβ V10-1*02、TCRβ V10-3*01またはTCRβ V10-2*01を含む。

40

【0476】

【0071】TCRβ V12サブファミリーはまたTCRβ V8.1としても公知である。一部の実施形態では、TCRβ V12サブファミリーは、TCRβ V12-4*01、TCRβ V12-3*01またはTCRβ V12-5*01を含む。一部の実施形態では、TCRβ V12は、配列番号58によって認識され、例えば結合される。

【0477】

【0072】一部の実施形態では、TCRβ V5サブファミリーは、TCRβ V5-5*01、TCRβ V5-6*01、TCRβ V5-4*01、TCRβ V5-8*01、TCRβ V5-1*01から選択される。一部の実施形態では、TCRβ V7サブフ

50

ファミリーは、TCRβ V7-7*01、TCRβ V7-6*01、TCRβ V7-8*02、TCRβ V7-4*01、TCRβ V7-2*02、TCRβ V7-2*03、TCRβ V7-2*01、TCRβ V7-3*01、TCRβ V7-9*03またはTCRβ V7-9*01を含む。一部の実施形態では、TCRβ V11サブファミリーは、TCRβ V11-1*01、TCRβ V11-2*01またはTCRβ V11-3*01を含む。

【0478】

[0073]一部の実施形態では、TCRβ V14サブファミリーはTCRβ V14*01を含む。一部の実施形態では、TCRβ V16サブファミリーはTCRβ V16*01を含む。一部の実施形態では、TCRβ V18サブファミリーはTCRβ V18*01を含む。一部の実施形態では、TCRβ V9サブファミリーはTCRβ V9*01またはTCRβ V9*02を含む。一部の実施形態では、TCRβ V13サブファミリーはTCRβ V13*01を含む。一部の実施形態では、TCRβ V4サブファミリーはTCRβ V4-2*01、TCRβ V4-3*01またはTCRβ V4-1*01を含む。一部の実施形態では、TCRβ V3サブファミリーはTCRβ V3-1*01を含む。一部の実施形態では、TCRβ V2サブファミリーはTCRβ V2*01を含む。一部の実施形態では、TCRβ V15サブファミリーはTCRβ V15*01を含む。一部の実施形態では、TCRβ V30サブファミリーはTCRβ V30*01またはTCRβ V30*02を含む。一部の実施形態では、TCRβ V19サブファミリーはTCRβ V19*01またはTCRβ V19*02を含む。一部の実施形態では、TCRβ V27サブファミリーはTCRβ V27*01を含む。一部の実施形態では、TCRβ V28サブファミリーはTCRβ V28*01を含む。一部の実施形態では、TCRβ V24サブファミリーはTCRβ V24-1*01を含む。一部の実施形態では、TCRβ V20サブファミリーはTCRβ V20-1*01またはTCRβ V20-1*02を含む。一部の実施形態では、TCRβ V25サブファミリーはTCRβ V25-1*01を含む。一部の実施形態では、TCRβ V29サブファミリーはTCRβ V29-1*01を含む。

【0479】

10

20

30

40

50

【表 1】

表1. TCRβVサブファミリーおよびサブファミリーメンバーのリスト

図1における参照	サブファミリー	サブファミリーメンバー
A	TCRβ V6 とも称する <i>TCR VB 13.1</i>	TCRβ V6-4*01, TCRβ V6-4*02, TCRβ V6-9*01, TCRβ V6-8*01, TCRβ V6-5*01, TCRβ V6-6*02, TCRβ V6-6*01, TCRβ V6-2*01, TCRβ V6-3*01またはTCRβ V6-1*01.
B	TCRβ V10 とも称する <i>TCRβ V12</i>	TCRβ V10-1*01, TCRβ V10-1*02, TCRβ V10-3*01またはTCRβ V10-2*01
C	TCRβ V12 とも称する <i>TCRβ V8.1</i>	TCRβ V12-4*01, TCRβ V12-3*01,またはTCRβ V12-5*01
D	TCRβ V5	TCRβ V5-5*01, TCRβ V5-6*01, TCRβ V5-4*01, TCRβ V5-8*01, TCRβ V5-1*01
E	TCRβ V7	TCRβ V7-7*01, TCRβ V7-6*01, TCRβ V7 -8*02, TCRβ V7 -4*01, TCRβ V7-2*02, TCRβ V7-2*03, TCRβ V7-2*01, TCRβ V7-3*01, TCRβ V7-9*03,またはTCRβ V7-9*01
F	TCRβ V11	TCRβ V11-1*01, TCRβ V11-2*01またはTCRβ V11-3*01
G	TCRβ V14	TCRβ V14*01
H	TCRβ V16	TCRβ V16*01
I	TCRβ V18	TCRβ V18*01
J	TCRβ V9	TCRβ V9*01またはTCRβ V9*02
K	TCRβ V13	TCRβ V13*01
L	TCRβ V4	TCRβ V4-2*01, TCRβ V4-3*01,またはTCRβ V4-1*01
M	TCRβ V3	TCRβ V3-1*01
N	TCRβ V2	TCRβ V2*01
O	TCRβ V15	TCRβ V15*01
P	TCRβ V30	TCRβ V30*01,またはTCRβ V30*02
Q	TCRβ V19	TCRβ V19*01,またはTCRβ V19*02
R	TCRβ V27	TCRβ V27*01.
S	TCRβ V28	TCRβ V28*01.
T	TCRβ V24	TCRβ V24-1*01
U	TCRβ V20	TCRβ V20-1*01,またはTCRβ V20-1*02
V	TCRβ V25	TCRβ V25-1*01
W	TCRβ V29	TCRβ V29-1*01

【0480】

抗TCRβV抗体

[0074]一部の実施形態では、本明細書で提供される方法は、ヒトTCRβV、例えばTCRβV遺伝子ファミリー、例えば1つ以上のTCRβVサブファミリー、例えば本明細書中に記載されるもの、例えば図1；表1に記載されるものに結合する少なくとも1つの抗TCRβV抗体分子に *ex vivo* でT細胞集団を接触させる工程を含む。一部の実施形態では、表1に開示されるファミリーまたはサブファミリーのヒトTCRβVタンパク質に結合する、本明細書に記載される抗TCRβV抗体。一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子はTCRβ V6サブファミリー、TCRβ V10サブファミリー、TC

R β V12サブファミリー、TCR β V5サブファミリー、TCR β V7サブファミリー、TCR β V11サブファミリー、TCR β V14サブファミリー、TCR β V16サブファミリー、TCR β V18サブファミリー、TCR β V9サブファミリー、TCR β V13サブファミリー、TCR β V4サブファミリー、TCR β V3サブファミリー、TCR β V2サブファミリー、TCR β V15サブファミリー、TCR β V30サブファミリー、TCR β V19サブファミリー、TCR β V27サブファミリー、TCR β V28サブファミリー、TCR β V24サブファミリー、TCR β V20サブファミリー、TCR β V25サブファミリーまたはTCR β V29サブファミリーから選択される1つ以上のTCR β Vサブファミリーに結合する。一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子は、TCR β V6-4*01、TCR β V6-4*02、TCR β V6-9*01、TCR β V6-8*01、TCR β V6-5*01、TCR β V6-6*02、TCR β V6-6*01、TCR β V6-2*01、TCR β V6-3*01またはTCR β V6-1*01を含むTCR β V6サブファミリーに結合する。一部の実施形態では、TCR β V6サブファミリーはTCR β V6-5*01を含む。一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子は、TCR β V10-1*01、TCR β V10-1*02、TCR β V10-3*01またはTCR β V10-2*01を含むTCR β V10サブファミリーに結合する。一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子は、TCR β V12-4*01、TCR β V12-3*01またはTCR β V12-5*01を含むTCR β V12サブファミリーに結合する。一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子は、TCR β V5-5*01、TCR β V5-6*01、TCR β V5-4*01、TCR β V5-8*01、TCR β V5-1*01を含むTCR β V5サブファミリーに結合する。

【0481】

[0075]一部の実施形態では、抗TCR β V抗体は、表1におけるサブファミリーの少なくとも2つのTCR β Vサブファミリーに結合する。例えば、一部の実施形態では、抗TCR β V抗体は、TCR β V6-4*01、TCR β V6-4*02、TCR β V6-9*01、TCR β V6-8*01、TCR β V6-5*01、TCR β V6-6*02、TCR β V6-6*01、TCR β V6-2*01、TCR β V6-3*01またはTCR β V6-1*01のうちの少なくとも2つ（例えば、少なくとも3つ、4つ、5つまたは6つ）に結合する。一部の実施形態では、抗TCR β V抗体は、TCR β V10-1*01、TCR β V10-1*02、TCR β V10-3*01またはTCR β V10-2*01のうちの少なくとも2つ（例えば、少なくとも3つ、4つ、5つまたは6つ）に結合する。一部の実施形態では、抗TCR β V抗体は、TCR β V12-4*01、TCR β V12-3*01またはTCR β V12-5*01のうちの少なくとも2つ（例えば、少なくとも3つ、4つ、5つまたは6つ）に結合する。一部の実施形態では、抗TCR β V抗体は、TCR β V5-5*01、TCR β V5-6*01、TCR β V5-4*01、TCR β V5-8*01、TCR β V5-1*01のうちの少なくとも2つ（例えば、少なくとも3つ、4つ、5つまたは6つ）に結合する。一部の実施形態では、抗TCR β V抗体は、TCR β V7-7*01、TCR β V7-6*01、TCR β V7-8*02、TCR β V7-4*01、TCR β V7-2*02、TCR β V7-2*03、TCR β V7-2*01、TCR β V7-3*01、TCR β V7-9*03またはTCR β V7-9*01のうちの少なくとも2つ（例えば、少なくとも3つ、4つ、5つまたは6つ）に結合する。一部の実施形態では、抗TCR β V抗体は、TCR β V11-1*01、TCR β V11-2*01またはTCR β V11-3*01のうちの少なくとも2つ（例えば、少なくとも3つ、4つ、5つまたは6つ）に結合する。一部の実施形態では、抗TCR β V抗体は、TCR β V9*01またはTCR β V9*02のうちの少なくとも2つに結合する。一部の実施形態では、抗TCR β V抗体は、TCR β V4-2*01、TCR β V4-3*01またはTCR β V4-1*01のうちの少なくとも2つ（例えば、少なくとも3つ）に結合する。一部の実施形態では、抗TCR β V抗体は、TCR β V30*01またはTCR β V3

0 * 0 2 のうちの少なくとも 2 つに結合する。一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体は、T C R β V 1 9 * 0 1 または T C R β V 1 9 * 0 2 のうちの少なくとも 2 つに結合する。一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体は、T C R β V 2 0 - 1 * 0 1 または T C R β V 2 0 - 1 * 0 2 のうちの少なくとも 2 つに結合する。

【0482】

[0076] 一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体は、T C R V B のうちの少なくとも 2 つの異なるサブファミリーに結合する。例えば、一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体は、T C R β V 6 サブファミリー、T C R β V 1 0 サブファミリー、T C R β V 1 2 サブファミリー、T C R β V 5 サブファミリー、T C R β V 7 サブファミリー、T C R β V 1 1 サブファミリー、T C R β V 1 4 サブファミリー、T C R β V 1 6 サブファミリー、T C R β V 1 8 サブファミリー、T C R β V 9 サブファミリー、T C R β V 1 3 サブファミリー、T C R β V 4 サブファミリー、T C R β V 3 サブファミリー、T C R β V 2 サブファミリー、T C R β V 1 5 サブファミリー、T C R β V 3 0 サブファミリー、T C R β V 1 9 サブファミリー、T C R β V 2 7 サブファミリー、T C R β V 2 8 サブファミリー、T C R β V 2 4 サブファミリー、T C R β V 2 0 サブファミリー、T C R β V 2 5 サブファミリーまたは T C R β V 2 9 サブファミリーに属する T C R β V の第 1 の T C R β V 領域に結合し、第 2 のドメインは、T C R β V 6 サブファミリー、T C R β V 1 0 サブファミリー、T C R β V 1 2 サブファミリー、T C R β V 5 サブファミリー、T C R β V 7 サブファミリー、T C R β V 1 1 サブファミリー、T C R β V 1 4 サブファミリー、T C R β V 1 6 サブファミリー、T C R β V 1 8 サブファミリー、T C R β V 9 サブファミリー、T C R β V 1 3 サブファミリー、T C R β V 4 サブファミリー、T C R β V 3 サブファミリー、T C R β V 2 サブファミリー、T C R β V 1 5 サブファミリー、T C R β V 3 0 サブファミリー、T C R β V 1 9 サブファミリー、T C R β V 2 7 サブファミリー、T C R β V 2 8 サブファミリー、T C R β V 2 4 サブファミリー、T C R β V 2 0 サブファミリー、T C R β V 2 5 サブファミリーまたは T C R β V 2 9 サブファミリーに属する T C R β V の T C R β V 領域に特異的に結合し；また、T C R β V 6 サブファミリー、T C R β V 1 0 サブファミリー、T C R β V 1 2 サブファミリー、T C R β V 5 サブファミリー、T C R β V 7 サブファミリー、T C R β V 1 1 サブファミリー、T C R β V 1 4 サブファミリー、T C R β V 1 6 サブファミリー、T C R β V 1 8 サブファミリー、T C R β V 9 サブファミリー、T C R β V 1 3 サブファミリー、T C R β V 4 サブファミリー、T C R β V 3 サブファミリー、T C R β V 2 サブファミリー、T C R β V 1 5 サブファミリー、T C R β V 3 0 サブファミリー、T C R β V 1 9 サブファミリー、T C R β V 2 7 サブファミリー、T C R β V 2 8 サブファミリー、T C R β V 2 4 サブファミリー、T C R β V 2 0 サブファミリー、T C R β V 2 5 サブファミリーまたは T C R β V 2 9 サブファミリーに属する T C R β V の第 2 の T C R β V 領域に結合し、第 2 のドメインは、T C R β V 6 サブファミリー、T C R β V 1 0 サブファミリー、T C R β V 1 2 サブファミリー、T C R β V 5 サブファミリー、T C R β V 7 サブファミリー、T C R β V 1 1 サブファミリー、T C R β V 1 4 サブファミリー、T C R β V 1 6 サブファミリー、T C R β V 1 8 サブファミリー、T C R β V 9 サブファミリー、T C R β V 1 3 サブファミリー、T C R β V 4 サブファミリー、T C R β V 3 サブファミリー、T C R β V 2 サブファミリー、T C R β V 1 5 サブファミリー、T C R β V 3 0 サブファミリー、T C R β V 1 9 サブファミリー、T C R β V 2 7 サブファミリー、T C R β V 2 8 サブファミリー、T C R β V 2 4 サブファミリー、T C R β V 2 0 サブファミリー、T C R β V 2 5 サブファミリーまたは T C R β V 2 9 サブファミリーに属する T C R β V の T C R β V 領域に特異的に結合し、第 1 および第 2 の T C R β V 領域は、異なる T C R β V サブファミリー（例えば、T C R β V 5 サブファミリーおよび T C R β V 7 サブファミリー）に属する。

【0483】

[0077] 一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体は、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第 2 0 1 8 / 0 2 5 6 7 1 6 号に開示される抗体配列、例えば、C D R、V H、V L、ヒト化 V H およびヒト化 V L 鎖配列を含む。

【0484】

[0078]一部の実施形態では、抗TCRβV抗体はイディオタイプ抗体である。一部の実施形態では、抗TCRβV抗体はヒト抗体である。一部の実施形態では、抗TCRβV抗体はマウス抗体である。一部の実施形態では、抗TCRβV抗体はヒト化抗体である。一部の実施形態では、抗TCRβV抗体は一本鎖Fv（scFv）またはFabである。一部の実施形態では、抗TCRβV抗体は、各重鎖が可変領域および定常領域を含む2つの抗体重鎖と、各軽鎖が可変領域および定常領域を含む2つの抗体軽鎖とを含む完全抗体である。

【0485】

[0079]一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子は、TCRβ V12に結合しないか、または参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5,861,155号に記載される16G8マウス抗体またはそのヒト化バージョンの親和性および／または結合特異性より小さい（例えば、約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%未満、または約2、5もしくは10倍未満の）親和性および／または結合特異性でTCRβ V12に結合する。

10

【0486】

[0080]一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子は、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5,861,155号に記載される16G8マウス抗体またはそのヒト化バージョンの親和性および／または結合特異性より大きい（例えば、約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%大きい、または約2、5もしくは10倍大きい）親和性および／または結合特異性でTCRβ V12に結合する。

20

【0487】

[0081]一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子は、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5,861,155号に記載される16G8マウス抗体またはそのヒト化バージョンの親和性および／または結合特異性より大きい（例えば、約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%大きい、または約2、5もしくは10倍大きい）親和性および／または結合特異性で、TCRβ V12以外のTCRβV領域（例えば本明細書に記載されるTCRβV領域、例えばTCRβ V6サブファミリー（例えばTCRβ V6-5*01））に結合する。

【0488】

[0082]一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子は、TCRβ V5-5*01もしくはTCRβ V5-1*01に結合しないか、あるいは参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5,861,155号に記載されるTM23マウス抗体もしくはそのヒト化バージョンの親和性および／または結合特異性より小さい（例えば、約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%未満、または約2倍、5倍もしくは10倍未満の）親和性および／または結合特異性でTCRβ V5-5*01またはTCRβ V5-1*01に結合する。

30

【0489】

[0083]一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子は、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5,861,155号に記載されるTM23マウス抗体もしくはそのヒト化バージョンの親和性および／または結合特異性より大きい（例えば、約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%大きい、または約2、5もしくは10倍大きい）親和性および／または結合特異性でTCRβ V5-5*01またはTCRβ V5-1*01に結合する。

40

【0490】

[0084]一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子は、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5,861,155号に記載されるTM23マウス抗体またはそのヒト化バージョンの親和性および／または結合特異性より大きい（例えば、約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%大きい、または約2、5もしくは10倍大きい）親和性および／または結合特異性で、TCRβ V5-5*01また

50

はTCRβV5-1*01以外のTCRβV領域（例えば本明細書に記載されるTCRβV領域、例えばTCRβV6サブファミリー（例えばTCRβV6-5*01））に結合する。

【0491】

[0085]一実施形態では、第1の抗TCRβV抗体は抗TCRβV6抗体である。一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子は、ヒトTCRβV6、例えば、TCRβV6-4*01、TCRβV6-4*02、TCRβV6-9*01、TCRβV6-8*01、TCRβV6-5*01、TCRβV6-6*02、TCRβV6-6*01、TCRβV6-2*01、TCRβV6-3*01またはTCRβV6-1*01を含むTCRβV6サブファミリーに結合する。一部の実施形態では、TCRβV6サブファミリーはTCRβV6-5*01を含む。一部の実施形態では、抗TCRβV6（例えば、抗TCRβV6-5*01）抗体は、本明細書中に記載される抗体、例えば表2に記載される抗体の軽鎖可変領域由来の少なくとも1つ、2つもしくは3つの相補性決定領域（CDR）、または前述の配列のいずれかと実質的に同一の（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の）配列を含む。一部の実施形態では、抗TCRβV6（例えば、抗TCRβV6-5*01）抗体は、表2に示されるアミノ酸配列を含むか、または表2に示されるヌクレオチド配列によってコードされる軽鎖可変領域由来の少なくとも1つ、2つもしくは3つのCDR（または集合的にCDRの全て）を含む。一実施形態では、1つ以上のCDR（または集合的にCDRの全て）は、表2に示されるアミノ酸配列、または表2に示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列に対して1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つまたはそれ以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。

【0492】

[0086]一部の実施形態では、抗TCRβV6（例えば、抗TCRβV6-5*01）抗体は、CDR1、CDR2およびCDR3を有する重鎖（HC）を含み、CDR1、CDR2およびCDR3は、組み合わされたCDR1、CDR2、およびCDR3の定義に従って、配列番号1、配列番号2および配列番号3にそれぞれ示される配列を有する。一部の実施形態では、抗TCRβV6（例えば、抗TCRβV6-5*01）抗体分子は、CDR1、CDR2およびCDR3を有する重鎖（HC）を含み、CDR1、CDR2およびCDR3は、Kabati CDR1、CDR2およびCDR3定義に従って、配列番号4、配列番号2および配列番号3にそれぞれ示される配列を有する。一部の実施形態では、抗TCRβV6（例えば、抗TCRβV6-5*01）抗体分子は、CDR1、CDR2およびCDR3を有する重鎖（HC）を含み、CDR1、CDR2およびCDR3は、Chothia CDR1、CDR2およびCDR3定義に従って、配列番号5、配列番号6および配列番号3にそれぞれ示される配列を有する。

【0493】

[0087]一部の実施形態では、抗TCRβV6（例えば、抗TCRβV6-5*01）抗体は、CDR1、CDR2およびCDR3を有する軽鎖（LC）を含み、CDR1、CDR2およびCDR3は、組み合わされたCDR1、CDR2およびCDR3の定義に従って、配列番号7、配列番号8および配列番号9にそれぞれ示される配列を有する。一部の実施形態では、抗TCRβV6（例えば、抗TCRβV6-5*01）抗体分子は、CDR1、CDR2およびCDR3を有する軽鎖（LC）を含み、CDR1、CDR2およびCDR3は、Kabati CDR1、CDR2およびCDR3定義に従って、配列番号7、配列番号8および配列番号9にそれぞれ示される配列を有する。一部の実施形態では、抗TCRβV6（例えば、抗TCRβV6-5*01）抗体は、CDR1、CDR2およびCDR3を有する軽鎖（LC）を含み、CDR1、CDR2およびCDR3は、Chothia CDR1、CDR2およびCDR3定義に従って、配列番号7、配列番号8および配列番号9にそれぞれ示される配列を有する。一部の実施形態では、抗TCRβV6（例えば、抗TCRβV6-5*01）抗体は、配列番号12に示される重鎖（HC）可変領域（VH）、または配列番号12と実質的に同一の（例えば、少なくとも

80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の)配列を含む。一部の実施形態では、抗TCRβ V6 (例えば、抗TCRβ V6-5*01)抗体分子は、配列番号13に示される軽鎖可変領域(VL)、または配列番号13と実質的に同一の(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の)配列を含む。一部の実施形態では、抗TCRβ V6 (例えば、抗TCRβ V6-5*01)抗体分子は、配列番号14に示される重鎖(HC)可変領域(VH)、または配列番号14と実質的に同一の(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の)配列を含む。一部の実施形態では、抗TCRβ V6 (例えば、抗TCRβ V6-5*01)抗体分子は、配列番号15に示される重鎖(HC)可変領域(VH)、または配列番号15と実質的に同一の(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の)配列を含む。一部の実施形態では、抗TCRβ V6 (例えば、抗TCRβ V6-5*01)抗体分子は、配列番号12に示される重鎖(HC)可変領域(VH)、または配列番号12と実質的に同一の(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の)配列を含む。一部の実施形態では、抗TCRβ V6 (例えば、抗TCRβ V6-5*01)抗体分子は、配列番号17に示される軽鎖(LC)可変領域(VL)、または配列番号17と実質的に同一の(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の)配列を含む。一部の実施形態では、抗TCRβ V6 (例えば、抗TCRβ V6-5*01)抗体分子は、配列番号16に示される軽鎖(LC)可変領域(VL)、または配列番号16と実質的に同一の(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の)配列を含む。

【0494】

[0088]一部の実施形態では、抗TCRβ抗体は、表3に記載される配列、または表3に記載される配列と実質的に同一の(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の)配列を含む。

【0495】

[0089]一部の実施形態では、抗TCRβ V抗体分子は、CDR1、CDR2およびCDR3を有する重鎖(HC)を含み、CDR1、CDR2およびCDR3は、組み合わされたCDR1、CDR2およびCDR3の定義に従って、配列番号49、配列番号50および配列番号51にそれぞれ示される配列を有する。一部の実施形態では、抗TCRβ V抗体分子は、CDR1、CDR2およびCDR3を有する重鎖(HC)を含み、CDR1、CDR2およびCDR3は、Kabat CDR1、CDR2、およびCDR3定義に従って、配列番号52、配列番号50および配列番号51にそれぞれ示される配列を有する。一部の実施形態では、抗TCRβ V抗体分子は、CDR1、CDR2およびCDR3を有する重鎖(HC)を含み、CDR1、CDR2およびCDR3は、Chothia CDR1、CDR2、およびCDR3定義に従って、配列番号53、配列番号54および配列番号51にそれぞれ示される配列を有する。

【0496】

[0090]一部の実施形態では、抗TCRβ V抗体分子は、CDR1、CDR2およびCDR3を有する軽鎖(LC)を含み、CDR1、CDR2およびCDR3は、組み合わされたCDR1、CDR2およびCDR3の定義に従って、配列番号55、配列番号56および配列番号57にそれぞれ示される配列を有する。一部の実施形態では、抗TCRβ V抗体分子は、CDR1、CDR2およびCDR3を有する軽鎖(LC)を含み、CDR1、CDR2およびCDR3は、Kabat CDR1、CDR2およびCDR3定義に従って、配列番号55、配列番号56および配列番号57にそれぞれ示される配列を有する。一部の実施形態では、抗TCRβ V抗体分子は、CDR1、CDR2およびCDR3を有する軽鎖(LC)を含み、CDR1、CDR2およびCDR3は、Chothia CDR1、CDR2、およびCDR3定義に従って、配列番号55、配列番号56および配列

番号 57 にそれぞれ示される配列を有する。一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体分子は、配列番号 61 に示される重鎖 (H C) 可変領域 (V H)、または配列番号 61 と実質的に同一の (例えば、少なくとも 80 %、85 %、90 %、92 %、95 %、97 %、98 %、99 % またはそれより高い同一の) 配列を含む。一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体分子は、配列番号 60 に示される軽鎖 (L C) 可変領域 (V L)、または配列番号 60 と実質的に同一の (例えば、少なくとも 80 %、85 %、90 %、92 %、95 %、97 %、98 %、99 % またはそれより高い同一の) 配列を含む。一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体分子は、配列番号 63 に示される重鎖 (H C) 可変領域 (V H)、または配列番号 64 と実質的に同一の (例えば、少なくとも 80 %、85 %、90 %、92 %、95 %、97 %、98 %、99 % またはそれより高い同一の) 配列を含む。一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体分子は、配列番号 66 に示される重鎖 (H C) 可変領域 (V L)、または配列番号 66 と実質的に同一の (例えば、少なくとも 80 %、85 %、90 %、92 %、95 %、97 %、98 %、99 % またはそれより高い同一の) 配列を含む。一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体分子は、配列番号 64 に示される重鎖 (H C) 可変領域 (V L)、または配列番号 64 と実質的に同一の (例えば、少なくとも 80 %、85 %、90 %、92 %、95 %、97 %、98 %、99 % またはそれより高い同一の) 配列を含む。一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体分子は、配列番号 63 に示される重鎖 (H C) 可変領域 (V L)、または配列番号 63 と実質的に同一の (例えば、少なくとも 80 %、85 %、90 %、92 %、95 %、97 %、98 %、99 % またはそれより高い同一の) 配列を含む。一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体分子は、配列番号 62 に示される軽鎖 (L C) 可変領域 (V L)、または配列番号 62 と実質的に同一の (例えば、少なくとも 80 %、85 %、90 %、92 %、95 %、97 %、98 %、99 % またはそれより高い同一の) 配列を含む。一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体分子は、配列番号 65 に示される軽鎖 (L C) 可変領域 (V L)、または配列番号 65 と実質的に同一の (例えば、少なくとも 80 %、85 %、90 %、92 %、95 %、97 %、98 %、99 % またはそれより高い同一の) 配列を含む。一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体分子は、配列番号 67 に示される軽鎖 (L C) 可変領域 (V L)、または配列番号 67 と実質的に同一の (例えば、少なくとも 80 %、85 %、90 %、92 %、95 %、97 %、98 %、99 % またはそれより高い同一の) 配列を含む。一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体分子は、配列番号 68 に示される軽鎖 (L C) 可変領域 (V L)、または配列番号 68 と実質的に同一の (例えば、少なくとも 80 %、85 %、90 %、92 %、95 %、97 %、98 %、99 % またはそれより高い同一の) 配列を含む。一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体分子は、配列番号 69 に示される軽鎖 (L C) 可変領域 (V L)、または配列番号 69 と実質的に同一の (例えば、少なくとも 80 %、85 %、90 %、92 %、95 %、97 %、98 %、99 % またはそれより高い同一の) 配列を含む。

【0497】

【0091】一部の実施形態では、抗 T C R β 抗体は、表 4 に記載される配列、または表 4 に記載される配列と実質的に同一の (例えば、少なくとも 80 %、85 %、90 %、92 %、95 %、97 %、98 %、99 % またはそれより高い同一の) 配列を含む。

【0498】

【0092】一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体分子は、C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を有する重鎖 (H C) を含み、C D R 1、C D R 2 および C D R 3 は、組み合わせられた C D R 1、C D R 2 および C D R 3 の定義に従って、配列番号 70、配列番号 71 および配列番号 72 にそれぞれ示される配列を有する。一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体分子は、C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を有する重鎖 (H C) を含み、C D R 1、C D R 2 および C D R 3 は、K a b a t C D R 1、C D R 2、および C D R 3 定義に従って、配列番号 73、配列番号 74 および配列番号 72 にそれぞれ示される配列を有する。一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体分子は、C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を有する重鎖 (H C) を含み、C D R 1、C D R 2 および C D R 3 は、C h o t h i a C D R 1、C D R 2 および C D R 3 定義に従って、配列番号 75、配列番号 71 および配列

10

20

30

40

50

番号 72 にそれぞれ示される配列を有する。

【0499】

[0093] 一部の実施形態では、抗 TCR β V 抗体分子は、CDR1、CDR2 および CDR3 を有する軽鎖 (LC) を含み、CDR1、CDR2 および CDR3 は、組み合わせられた CDR1、CDR2 および CDR3 の定義に従って、配列番号 76、配列番号 77 および配列番号 78 にそれぞれ示される配列を有する。一部の実施形態では、抗 TCR β V 抗体分子は、CDR1、CDR2 および CDR3 を有する軽鎖 (LC) を含み、CDR1、CDR2 および CDR3 は、Kabat CDR1、CDR2 および CDR3 定義に従って、配列番号 76、配列番号 77 および配列番号 78 にそれぞれ示される配列を有する。一部の実施形態では、抗 TCR β V 抗体分子は、CDR1、CDR2 および CDR3 を有する軽鎖 (LC) を含み、CDR1、CDR2 および CDR3 は、Chothia CDR1、CDR2 および CDR3 定義に従って、配列番号 76、配列番号 77 および配列番号 78 にそれぞれ示される配列を有する。一部の実施形態では、抗 TCR β V 抗体分子は、配列番号 82 に示される重鎖 (HC) 可変領域 (VH)、または配列番号 82 と実質的に同一の (例えば、少なくとも 80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99% またはそれより高い同一の) 配列を含む。一部の実施形態では、抗 TCR β V 抗体分子は、配列番号 81 に示される軽鎖 (LC) 可変領域 (VL)、または配列番号 81 と実質的に同一の (例えば、少なくとも 80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99% またはそれより高い同一の) 配列を含む。一部の実施形態では、抗 TCR β V 抗体分子は、配列番号 83 に示される重鎖 (HC) 可変領域 (VH)、または配列番号 83 と実質的に同一の (例えば、少なくとも 80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99% またはそれより高い同一の) 配列を含む。一部の実施形態では、抗 TCR β V 抗体分子は、配列番号 84 に示される重鎖 (HC) 可変領域 (VH)、または配列番号 84 と実質的に同一の (例えば、少なくとも 80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99% またはそれより高い同一の) 配列を含む。一部の実施形態では、抗 TCR β V 抗体分子は、配列番号 85 に示される重鎖 (HC) 可変領域 (VH)、または配列番号 85 と実質的に同一の (例えば、少なくとも 80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99% またはそれより高い同一の) 配列を含む。一部の実施形態では、抗 TCR β V 抗体分子は、配列番号 86 に示される重鎖 (HC) 可変領域 (VH)、または配列番号 86 と実質的に同一の (例えば、少なくとも 80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99% またはそれより高い同一の) 配列を含む。一部の実施形態では、抗 TCR β V 抗体分子は、配列番号 87 に示される重鎖 (HC) 可変領域 (VH)、または配列番号 87 と実質的に同一の (例えば、少なくとも 80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99% またはそれより高い同一の) 配列を含む。一部の実施形態では、抗 TCR β V 抗体分子は、配列番号 88 に示される軽鎖 (LC) 可変領域 (VL)、または配列番号 88 と実質的に同一の (例えば、少なくとも 80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99% またはそれより高い同一の) 配列を含む。一部の実施形態では、抗 TCR β V 抗体分子は、配列番号 89 に示される軽鎖 (LC) 可変領域 (VL)、または配列番号 89 と実質的に同一の (例えば、少なくとも 80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99% またはそれより高い同一の) 配列を含む。一部の実施形態では、抗 TCR β V 抗体分子は、配列番号 90 に示される軽鎖 (LC) 可変領域 (VL)、または配列番号 90 と実質的に同一の (例えば、少なくとも 80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99% またはそれより高い同一の) 配列を含む。一部の実施形態では、抗 TCR β V 抗体分子は、配列番号 91 に示される軽鎖 (LC) 可変領域 (VL)、または配列番号 91 と実質的に同一の (例えば、少なくとも 80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99% またはそれより高い同一の) 配列を含む。一部の実施形態では、抗 TCR β V 抗体分子は、配列番号 92 に示される軽鎖 (LC) 可変領域 (VL)、または配列番号 92 と実質的に同一の (例えば、少なくとも 80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99% またはそれより高い同一の) 配列を含む。一部

10

20

30

40

50

の実施形態では、抗TCR β V抗体分子は、配列番号93に示される軽鎖(LC)可変領域(VL)、または配列番号93と実質的に同一の(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の)配列を含む。一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子は、配列番号94に示される軽鎖(LC)可変領域(VL)、または配列番号94と実質的に同一の(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の)配列を含む。一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子は、配列番号95に示される軽鎖(LC)可変領域(VL)、または配列番号95と実質的に同一の(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の)配列を含む。

10

【0500】

[0094]一部の実施形態では、抗TCR β 抗体は、表5に記載される配列、または表5に記載される配列と実質的に同一の(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の)配列を含む。

【0501】

[0095]一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子は、配列番号108に示される重鎖(HC)可変領域(VH)、または配列番号108と実質的に同一の(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の)配列を含む。一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子は、配列番号109に示される重鎖(HC)可変領域(VH)、または配列番号109と実質的に同一の(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の)配列を含む。一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子は、配列番号110に示される重鎖(HC)可変領域(VH)、または配列番号110と実質的に同一の(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の)配列を含む。一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子は、配列番号111に示される重鎖(HC)可変領域(VH)、または配列番号111と実質的に同一の(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の)配列を含む。一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子は、配列番号112に示される軽鎖(LC)可変領域(VL)、または配列番号112と実質的に同一の(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の)配列を含む。一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子は、配列番号113に示される軽鎖(LC)可変領域(VL)、または配列番号113と実質的に同一の(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の)配列を含む。一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子は、配列番号114に示される軽鎖(LC)可変領域(VL)、または配列番号114と実質的に同一の(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の)配列を含む。

20

30

【0502】

[0096]一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子は、配列番号127に示される重鎖(HC)可変領域(VH)、または配列番号127と実質的に同一の(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の)配列を含む。一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子は、配列番号128に示される重鎖(HC)可変領域(VH)、または配列番号128と実質的に同一の(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の)配列を含む。一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子は、配列番号129に示される重鎖(HC)可変領域(VH)、または配列番号129と実質的に同一の(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の)配列を含む。一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子は、配列番号130に示される重鎖(HC)可変領域(VH)、または配列番

40

50

【 0 5 0 3 】

20

【 0 5 0 4 】

30

【 0 5 0 5 】

50

【 0 5 0 6 】

【 0 5 0 7 】

【 0 5 0 8 】

[0102] 一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子は、配列番号194に示される重鎖(HC)可変領域(VH)、または配列番号194と実質的に同一の(例えば、少なくと

50

10

20

30

40

50

【 0 5 1 1 】

20

40

50

たはそれより高い同一の) 配列を含む。一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子は、配列番号284に示される重鎖(HC)可変領域(VH)、または配列番号284と実質的に同一の(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の) 配列を含む。

【0517】

【0111】一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子は、配列番号285に示される軽鎖(LC)可変領域(VL)、または配列番号285と実質的に同一の(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の) 配列を含む。一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子は、配列番号286に示される軽鎖(LC)可変領域(VL)、または配列番号286と実質的に同一の(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の) 配列を含む。一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子は、配列番号287に示される軽鎖(LC)可変領域(VL)、または配列番号287と実質的に同一の(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の) 配列を含む。一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子は、配列番号288に示される軽鎖(LC)可変領域(VL)、または配列番号288と実質的に同一の(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の) 配列を含む。

【0518】

【0112】一部の実施形態では、第1の物質は、TCR β V領域への結合に際して、*ex vivo*でT細胞の拡大をもたらす。一部の実施形態では、第1の物質のTCR β V領域への結合は、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、IL-2の発現レベルおよび/または活性において、少なくとも2、5、10、20、50、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000もしくは2000倍、または少なくとも2~2000倍(例えば、5~1000、10~900、20~800、50~700、100~600、200~500または300~400倍)の増加をもたらす。

【0519】

【0113】一部の実施形態では、本明細書に記載される方法は、*ex vivo*でのT細胞の拡大をもたらす、CRSに関連するサイトカイン、例えばIL-6、IL-1 β およびTNF α の生成が少なくまたは全くなく、ならびにIL-2およびIFN γ の生成が増強および/または遅延する。一部の実施形態では、第1の物質は、CD3分子、例えばCD3イプシロン(CD3 ϵ)分子；もしくはTCR α 分子に結合する抗体と比較して、TCR β V領域への結合に際して、以下：(i) IL-1 β のレベル、例えば発現レベルおよび/もしくは活性の低減；(ii) IL-6のレベル、例えば発現レベルおよび/もしくは活性の低減；(iii) TNF α のレベル、例えば発現レベルおよび/もしくは活性の低減；(iv) IL-2のレベル、例えば発現レベルおよび/もしくは活性の増加；(v) IL-2のレベル、例えば発現レベルおよび/もしくは活性の増加における遅延、例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10時間もしくはそれより長い遅延；(vi) IFN γ のレベル、例えば発現レベルおよび/もしくは活性の増加における遅延、例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10時間の遅延；(vii) T細胞増殖動態の低減；または(viii) 例えば本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、サイトカインストーム、例えばサイトカイン放出症候群(CRS)の低減；(ix) 例えば本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、細胞殺傷、例えば標的細胞殺傷、例えばがん細胞殺傷；(x) IL-15のレベル、例えば発現レベルおよび/もしくは活性の増加；または(xi) ナチュラルキラー(NK)細胞増殖、例えば拡大の増加のうちの1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれを超える(例えば、全部)をもたらす。

【0520】

【0114】一部の実施形態では、本明細書に記載される*ex vivo*でT細胞を拡大する

方法は、メモリーエフェクターT細胞、例えば、TEフェクターメモリー（TEM）細胞、例えば、CD45RAを発現するTEM細胞（TEMRA）のサブセットの拡大をもたらす。一部の実施形態では、第1の物質は、TCRβV領域への結合に際して、メモリーT細胞集団、例えばTEMRA細胞集団の拡大、例えば、少なくとも約1.1～10倍の拡大（例えば、少なくとも約1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9または10倍の拡大）をもたらす。一部の実施形態では、拡大TEフェクターメモリー細胞集団は、（i）検出可能なレベルのCD45RAを有し、例えば、CD45RAを発現または再発現し；（ii）CCR7の発現が低いもしくは全くなく、および／または（iii）検出可能なレベルのCD95を有し、例えば、CD95を発現する細胞を含み、例えば、CD45RA+、CCR7-、CD95+T細胞集団を含み、場合により、T細胞はCD3+、CD4+またはCD8+T細胞を含む。一部の実施形態では、第1の物質のTCRβV領域への結合は、本明細書に記載されるアッセイにより測定した場合、第1の物質の非存在下で拡大されるメモリーT細胞集団と比較して、IL-1βの発現レベルおよび／または活性において、少なくとも2、5、10、20、50、100もしくは200倍、または少なくとも2～200倍（例えば、5～150、10～100、20～50倍）の低減をもたらす。

【0521】

【0115】一部の実施形態では、第1の物質のTCRβV領域への結合は、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、第1の物質の非存在下で拡大されたメモリーT細胞集団と比較して、IL-6の発現レベルおよび／または活性において、少なくとも2、5、10、20、50、100、200、300、400、500、600、700、800、900もしくは1000倍、または少なくとも2～1000倍（例えば、5～900、10～800、20～700、50～600、100～500または200～400倍）の低減をもたらす。

【0522】

【0116】一部の実施形態では、第1の物質のTCRβV領域への結合は、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、第1の物質の非存在下で拡大されるメモリーT細胞集団と比較して、TNFαの発現レベルおよび／または活性において、少なくとも2、5、10、20、50、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000もしくは2000倍、または少なくとも2～2000倍（例えば、5～1000、10～900、20～800、50～700、100～600、200～500または300～400倍）の低減をもたらす。

【0523】

【0117】一部の実施形態では、T細胞は、本明細書に記載される抗TCRβV抗体を用いて、ex vivoで活性化され、拡大される。一部の実施形態では、TCRβV抗体は、表2、3、4もしくは5に列挙されるヒト化抗体CDRまたは可変領域、あるいは前述の配列のいずれかと実質的に同一の（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の）配列を含む。一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子は、IgG4、例えばヒトIgG4に対する重鎖定常領域を含む。さらに別の実施形態では、抗TCRβV抗体分子は、IgG1、例えばヒトIgG1に対する重鎖定常領域を含む。一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子は、例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgDおよびIgEの重鎖定常領域から選択される重鎖定常領域（Fc）を有する。一部の実施形態では、Fc領域は、IgG1、IgG2、IgG3およびIgG4の重鎖定常領域から選択される。一部の実施形態では、Fc領域は、IgG1またはIgG2（例えば、ヒトIgG1またはIgG2）の重鎖定常領域から選択される。一部の実施形態では、重鎖定常領域はヒトIgG1である。一実施形態では、重鎖定常領域は、表6に示されるアミノ配列、またはそれと実質的に同一の（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の）配列を含む。

【0524】

[0118]一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子またはその一部は、BHM1709、H131、H131-3、TM29、16G8、TM23、MPB2D5、CAS1.1.3、IMU222、REA1062、JOVI-3、S511、MH3-2および4H11と称される抗体から選択されるヒト化バージョンであり得る。

【0525】

[0119]一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子は、完全な抗体またはその断片（例えば、Fab、F(ab')₂、Fvまたは一本鎖Fv断片(scFv)）である。実施形態では、抗TCR β V抗体分子は、モノクローナル抗体または単一の特異性を有する抗体である。一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子はまた、ヒト化、キメラ、ラクダ、サメまたはin vitroで生成される抗体分子であり得る。一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子はヒト化抗体分子である。抗TCR β V抗体分子の重鎖および軽鎖は全長であり得る（例えば、抗体は、少なくとも1つ、好ましくは2つの完全重鎖、および少なくとも1つ、好ましくは2つの完全軽鎖を含み得る）か、あるいは抗原結合断片（例えば、Fab、F(ab')₂、Fv、一本鎖Fv断片、単ドメイン抗体、ダイアボディ(dAb)、二価抗体またはその二特異性抗体もしくは断片、その単ドメインバリエーション、またはラクダ抗体）を含み得る。

【0526】

[0120]一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子は、多特異性分子、例えば二特異性分子、例えば本明細書に記載されるものの形態である。

抗TCR β V6抗体

[0121]一部の実施形態では、抗TCR β 抗体分子は、ヒトTCR β V6、例えば、TCR β V6-4*01、TCR β V6-4*02、TCR β V6-9*01、TCR β V6-8*01、TCR β V6-5*01、TCR β V6-6*02、TCR β V6-6*01、TCR β V6-2*01、TCR β V6-3*01またはTCR β V6-1*01を含むTCR β V6サブファミリーに結合する。一部の実施形態では、TCR β V6サブファミリーは、TCR β V6-5*01を含む。

【0527】

[0122]一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子、例えば、抗TCR β V6（例えば、抗TCR β V6-5*01）抗体分子は、非マウス抗体分子、例えば、ヒトまたはヒト化抗体分子である。一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子、例えば、抗TCR β V6（例えば、抗TCR β V6-5*01）抗体分子はヒト抗体分子である。一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子、例えば、抗TCR β V6（例えば、抗TCR β V6-5*01）抗体分子はヒト化抗体分子である。

【0528】

[0123]一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子、例えば、抗TCR β V6（例えば、抗TCR β V6-5*01）抗体分子は単離され、または組換え体である。

[0124]一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子、例えば、抗TCR β V6（例えば、抗TCR β V6-5*01）抗体分子は、本明細書に記載される抗体由来の、例えば、表2に記載される、少なくとも1つの抗原結合領域、例えば、可変領域もしくはその抗原結合断片、または前述の配列のいずれかと実質的に同一の（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の）配列を含む。

【0529】

[0125]一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子、例えば、抗TCR β V6（例えば、抗TCR β V6-5*01）抗体分子は、本明細書に記載される抗体由来の、例えば、表2に記載される、少なくとも1つ、2つ、3つもしくは4つの可変領域、または前述の配列のいずれかと実質的に同一の（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の）配列を含む。

【0530】

[0126]一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子、例えば、抗TCR β V6（例えば

、抗TCRβV6-5*01)抗体分子は、本明細書に記載される抗体由来の、例えば、表2に記載される、少なくとも1つもしくは2つの重鎖可変領域、または前述の配列のいずれかと実質的に同一の(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の)配列を含む。

【0531】

【0127】一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV6(例えば、抗TCRβV6-5*01)抗体分子は、本明細書に記載される抗体由来の、例えば、表2に記載される、少なくとも1つもしくは2つの軽鎖可変領域、または前述の配列のいずれかと実質的に同一の(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の)配列を含む。

10

【0532】

【0128】一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV6(例えば、抗TCRβV6-5*01)抗体分子は、IgG4、例えば、ヒトIgG4に対する重鎖定常領域を含む。さらに別の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV6(例えば、抗TCRβV6-5*01)抗体分子は、IgG1、例えば、ヒトIgG1に対する重鎖定常領域を含む。一実施形態では、重鎖定常領域は、表6に示されるアミノ配列、またはそれと実質的に同一(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の)の配列を含む。

【0533】

【0129】一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV6(例えば、抗TCRβV6-5*01)抗体分子は、カップ軽鎖定常領域、例えば、ヒトカップ軽鎖定常領域を含む。一実施形態では、軽鎖定常領域は、表6に示されるアミノ配列、またはそれと実質的に同一(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の)の配列を含む。

20

【0534】

【0130】一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV6(例えば、抗TCRβV6-5*01)抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、BHM1709もしくはBHM1710から選択される抗体の重鎖可変領域由来の、あるいは表2に記載されるか、または表2におけるヌクレオチド配列によってコードされる、少なくとも1つ、2つまたは3つの相補性決定領域(CDR)、あるいは前述の配列のいずれかと実質的に同一の(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の)配列を含む。

30

【0535】

【0131】一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV6(例えば、抗TCRβV6-5*01)抗体分子は、表2に示されるアミノ酸配列を含むか、または表2に示されるヌクレオチド配列によってコードされる重鎖可変領域由来の少なくとも1つ、2つもしくは3つのCDR(または集合的にCDRの全て)を含む。一実施形態では、1つ以上のCDR(または集合的にCDRの全て)は、表2に示されるアミノ酸配列、または表2に示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列に対して1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つまたはそれ以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。

40

【0536】

【0132】一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV6(例えば、抗TCRβV6-5*01)抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば表2に記載される抗体の軽鎖可変領域由来の少なくとも1つ、2つもしくは3つの相補性決定領域(CDR)、または前記の配列のいずれかと実質的に同一の(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の)配列を含む。

【0537】

【0133】一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV6(例えば

50

、抗TCRβV6-5*01)抗体分子は、表2に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域由来の、または表2に示されるヌクレオチド配列によってコードされる、少なくとも1つ、2つまたは3つのCDR(または集合的にCDRの全て)を含む。一実施形態では、1つ以上のCDR(または集合的にCDRの全て)は、表2に示されるアミノ酸配列、または表2に示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列に対して1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つまたはそれ以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。

【0538】

[0134]一実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV6(例えば、抗TCRβV6-5*01)抗体分子は、表2に示されるアミノ酸配列を含むか、または表2に示されるヌクレオチド配列によってコードされる重鎖および軽鎖可変領域由来の少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つまたは6つのCDR(または集合的にCDRの全て)を含む。一実施形態では、1つ以上のCDR(または集合的にCDRの全て)は、表2に示されるアミノ酸配列、または表2に示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列に対して1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つまたはそれ以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。

10

【0539】

[0135]一実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV6(例えば、抗TCRβV6-5*01)抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表2に記載される抗体由来の全6つのCDR、または密接に関連したCDR、例えば、同一であるか、もしくは少なくとも1つのアミノ酸変更を有するが、2つ、3つまたは4つを超えない変更(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)を有するCDRを含む。一実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV6(例えば、抗TCRβV6-5*01)抗体分子は、本明細書に記載される任意のCDRを含み得る。

20

【0540】

[0136]一実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV6(例えば、抗TCRβV6-5*01)抗体分子は、本明細書に記載される、例えば、表2に記載される、抗体の重鎖可変領域由来のKabatraに従った少なくとも1つ、2つもしくは3つのCDR(例えば、表2に定められるKabataの定義に従った少なくとも1つ、2つもしくは3つのCDR)、または前述の配列のいずれかと実質的に同一の(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%、99%またはそれより高い同一の)配列を含む;あるいは表2に示されるKabatraに従った1つ、2つまたは3つのCDRと比較して、少なくとも1つのアミノ酸変更を有するが、2つ、3つまたは4つを超えない変更(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)を有するCDRを含む。

30

【0541】

[0137]一実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV6(例えば、抗TCRβV6-5*01)抗体分子は、本明細書に記載される、例えば、表2に記載される、抗体の軽鎖可変領域由来のKabatraに従った少なくとも1つ、2つもしくは3つのCDR(例えば、表2に定められるKabataの定義に従った少なくとも1つ、2つもしくは3つのCDR)、または前述の配列のいずれかと実質的に同一の(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の)配列を含む;あるいは表2に示されるKabatraに従った1つ、2つまたは3つのCDRと比較して、少なくとも1つのアミノ酸変更を有するが、2つ、3つまたは4つを超えない変更(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)を有するCDRを含む。

40

【0542】

[0138]一実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV6(例えば、抗TCRβV6-5*01)抗体分子は、本明細書に記載される、例えば、表2に記載される、または表2におけるヌクレオチド配列によってコードされる、抗体の重鎖および

50

軽鎖可変領域由来の、K a b a tらに従った少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つもしくは6つのCDR（例えば、表2に定められるK a b a tの定義に従った少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つもしくは6つのCDR）、あるいは前述の配列のいずれかと実質的に同一の（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の）配列を含む；あるいは表2に示されるK a b a tらに従った1つ、2つ、3つ、4つ、5つもしくは6つのCDRと比較して、少なくとも1つのアミノ酸変更を有するが、2つ、3つまたは4つを超えない変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有するCDRを含む。

【0543】

[0139]一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV6（例えば、抗TCRβV6-5*01）抗体分子は、本明細書に記載される、例えば、表2に記載される、または表2におけるヌクレオチド配列によってコードされる、；または表2におけるヌクレオチド配列によってコードされる、抗体の重鎖および軽鎖可変領域由来の、K a b a tらに従った全6つのCDR（例えば、表2に定められるK a b a tの定義に従った全6つのCDR）；または前述の配列のいずれかと実質的に同一の（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の）配列を含む；あるいは表2に示されるK a b a tらに従った全6つのCDRと比較して、少なくとも1つのアミノ酸変更を有するが、2つ、3つまたは4つを超えない変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有するCDRを含む。一実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV6（例えば、抗TCRβV6-5*01）抗体分子は、本明細書に記載される任意のCDRを含み得る。

【0544】

[0140]一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV6（例えば、抗TCRβV6-5*01）抗体分子は、本明細書に記載される抗体の対応する超可変ループと同じカノニカル構造、例えば、本明細書に記載される抗体の重鎖および／または軽鎖可変ドメインの少なくともループ1および／またはループ2と同じカノニカル構造を有する、少なくとも1つ、2つまたは3つの超可変ループを含む。例えば、超可変ループカノニカル構造の記載については、Ch o t h i aら（1992年）J. M o l. B i o l. 227巻：799～817頁；T o m l i n s o nら（1992年）J. M o l. B i o l. 227巻：776～798頁を参照されたい。これらの構造は、これらの参考文献に記載される表の調査によって決定することができる。

【0545】

[0141]一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV6（例えば、抗TCRβV6-5*01）抗体分子は、本明細書に記載される、例えば、表2に記載される、抗体の重鎖可変領域由来のCh o t h i aらに従った少なくとも1つ、2つもしくは3つのCDR（例えば、表2に定められるCh o t h i aの定義に従った少なくとも1つ、2つもしくは3つのCDR）、または前述の配列のいずれかと実質的に同一の（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%、99%またはそれより高い同一の）配列を含む；あるいは表2に示されるCh o t h i aに従った1つ、2つまたは3つのCDRと比較して、少なくとも1つのアミノ酸変更を有するが、2つ、3つまたは4つを超えない変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有するCDRを含む。

【0546】

[0142]一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV6（例えば、抗TCRβV6-5*01）抗体分子は、本明細書に記載される、例えば、表2に記載される、抗体の軽鎖可変領域由来のCh o t h i aらに従った少なくとも1つ、2つもしくは3つのCDR（例えば、表2に定められるCh o t h i aの定義に従った少なくとも1つ、2つもしくは3つのCDR）、または前述の配列のいずれかと実質的に同一の（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の）配列を含む；あるいは表2に示されるCh o t h i aらに従っ

た1つ、2つまたは3つのCDRと比較して、少なくとも1つのアミノ酸変更を有するが、2つ、3つまたは4つを超えない変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有するCDRを含む。

【0547】

[0143]一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV6（例えば、抗TCRβV6-5*01）抗体分子は、本明細書に記載される、例えば、表2に記載される、または表2におけるヌクレオチド配列によってコードされる、抗体の重鎖および軽鎖可変領域由来の、Chothiaらに従った少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つもしくは6つのCDR（例えば、表2に定められるChothiaの定義に従った少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つもしくは6つのCDR）、または前述の配列のいずれかと実質的に同一の（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の）配列を含む；あるいは表2に示されるChothiaらに従った1つ、2つ、3つ、4つ、5つもしくは6つのCDRと比較して、少なくとも1つのアミノ酸変更を有するが、2つ、3つまたは4つを超えない変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有するCDRを含む。

10

【0548】

[0144]一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV6（例えば、抗TCRβV6-5*01）抗体分子は、本明細書に記載される、例えば、表2に記載される、または表2におけるヌクレオチド配列によってコードされる、；または表2におけるヌクレオチド配列によってコードされる、抗体の重鎖および軽鎖可変領域由来の、Chothiaらに従った全6つのCDR（例えば、表8に定められるChothiaの定義に従った全6つのCDR）；または前述の配列のいずれかと実質的に同一の（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれより高い同一の）配列を含む；あるいは表2に示されるChothiaらに従った全6つのCDRと比較して、少なくとも1つのアミノ酸変更を有するが、2つ、3つまたは4つを超えない変更（例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換）を有するCDRを含む。一実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV6（例えば、抗TCRβV6-5*01）抗体分子は、本明細書に記載される任意のCDRを含み得る。

20

【0549】

[0145]一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV6（例えば、抗TCRβV6-5*01）抗体分子は、Kabattら、Chothiaらに従って定義される、または表2に記載されるCDRもしくは超可変ループの組み合わせを含む。

30

【0550】

[0146]一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV6（例えば、抗TCRβV6-5*01）抗体分子は、KabattおよびChothia定義に従って、CDRまたは超可変ループの任意の組み合わせを含有することができる。

【0551】

[0147]一部の実施形態では、表2に定められる組み合わせられたCDRは、Kabatt CDRおよびChothia CDRを含むCDRである。

[0148]一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV6（例えば、抗TCRβV6-5*01）抗体分子は、表2において組み合わせられたCDRとして同定されたCDRまたは超可変ループの組み合わせを含む。一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV6（例えば、抗TCRβV6-5*01）抗体分子は、表2に記載される「組み合わせられた」CDRに従ったCDRまたは超可変ループの任意の組み合わせを含むことができる。

40

【0552】

[0149]一実施形態、例えば、可変領域、CDR（例えば、組み合わせられたCDR、Chothia CDRまたはKabatt CDR）、または本明細書、例えば表2に言及される他の配列を含む実施形態では、抗体分子は、単一特異性抗体分子、二特異性抗体分子、二価抗体分子、二パラトープ抗体分子、または抗体の抗原結合断片、例えば、半抗体もし

50

くは半抗体の抗原結合断片を含む抗体分子である。ある特定の実施形態では、抗体分子は、多特異性分子、例えば、二特異性分子、例えば、本明細書に記載されるものを含む。

【0553】

[0150]一実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV6（例えば、抗TCRβV6-5*01）抗体分子は、（i）配列番号10の軽鎖相補性決定領域1（LC CDR1）、軽鎖相補性決定領域2（LC CDR2）、および軽鎖相補性決定領域3（LC CDR3）のうちの1つ、2つまたは全て、ならびに／または（ii）配列番号11の重鎖相補性決定領域1（HC CDR1）、重鎖相補性決定領域2（HC CDR2）、および重鎖相補性決定領域3（HC CDR3）のうちの1つ、2つもしくは全てを含む。

10

【0554】

[0151]一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV6（例えば、抗TCRβV6-5*01）抗体分子は、配列番号10のLC CDR1、LC CDR2およびLC CDR3、ならびに配列番号11のHC CDR1、HC CDR2およびHC CDR3を含む。

【0555】

[0152]一実施形態では、抗TCRβ抗体分子、例えば、抗TCRβV6（例えば、抗TCRβV6-5*01）抗体分子の軽鎖または重鎖可変フレームワーク（例えば、少なくともFR1、FR2、FR3、および場合によりFR4を包含する領域）は、（a）ヒト軽鎖もしくは重鎖可変フレームワーク由来のアミノ酸残基、例えば、ヒト成熟抗体、ヒト生殖細胞系配列、またはヒトコンセンサス配列由来の軽鎖もしくは重鎖可変フレームワーク残基の少なくとも80%、85%、87%、90%、92%、93%、95%、97%、98%または100%を含む軽鎖もしくは重鎖可変フレームワーク；（b）ヒト軽鎖もしくは重鎖可変フレームワーク由来のアミノ酸残基、例えば、ヒト成熟抗体、ヒト生殖細胞系配列、またはヒトコンセンサス配列からの軽鎖もしくは重鎖可変フレームワーク残基の20%~80%、40%~60%、60%~90%、または70%~95%を含む軽鎖もしくは重鎖可変フレームワーク；（c）非ヒトフレームワーク（例えば、げっ歯類フレームワーク）；あるいは（d）例えば、抗原性または細胞毒性決定基を除去するように改変された、例えば、脱免疫化された、または部分的にヒト化された非ヒトフレームワークから選択することができる。一実施形態では、軽鎖または重鎖可変フレームワーク領域（特にFR1、FR2および／またはFR3）は、ヒト生殖細胞系遺伝子のVLまたはVHセグメントのフレームワークと少なくとも70、75、80、85、87、88、90、92、94、95、96、97、98、99%同一の軽鎖または重鎖可変フレームワーク配列を含む。

20

30

【0556】

[0153]一部の実施形態では、抗体は、配列番号19~21と少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%または100%同一性を共有する重鎖を含み；抗体は、配列番号22~23と少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%または100%同一性を共有する軽鎖を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号24~48と少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%または100%同一性を共有する一本鎖Fvを含む。

40

【0557】

50

【表 2 - 1】

表2. マウス、キメラおよびヒト化抗体分子のアミノ酸およびヌクレオチド配列。

抗体分子には、マウスモノクローナル抗体H131、H131のいくつかのヒト化バージョン、およびH131のヒト化バージョンを使用するいくつかのscFvが含まれる。

H131(マウス)		
ヒトTCRVβ6-5に結合する		
配列番号 1	HC CDR1 (組み合わせられた)	GYSFTTYIIH
配列番号 2	HC CDR2 (組み合わせられた)	WFFPGSGNIKYNEKFKG
配列番号 3	HC CDR3 (組み合わせられた)	SYYSYDVLDY
配列番号 4	HC CDR1 (Kabat)	TYIIH
配列番号 2	HC CDR2 (Kabat)	WFFPGSGNIKYNEKFKG
配列番号 3	HC CDR3 (Kabat)	SYYSYDVLDY
配列番号 5	HC CDR1 (Chothia)	GYSFTTY
配列番号 6	HC CDR2 (Chothia)	FPGSGN
配列番号 3	HC CDR3 (Chothia)	SYYSYDVL.DY
配列番号 7	LC CDR1 (組み合わせられた)	KASQNVGINVV
配列番号 8	LC CDR2 (組み合わせられた)	SSSHRYS
配列番号 9	LC CDR3 (組み合わせられた)	QQFKSYPLT
配列番号 7	LC CDR1 (Kabat)	KASQNVGINVV
配列番号 8	LC CDR2 (Kabat)	SSSHRYS
配列番号 9	LC CDR3 (Kabat)	QQFKSYPLT
配列番号 7	LC CDR1 (Chothia)	KASQNVGINVV
配列番号 8	LC CDR2 (Chothia)	SSSHRYS
配列番号 9	LC CDR3 (Chothia)	QQFKSYPLT
配列番号 10	VL	DILMTQSQKFMSTSLGDRVSVSCKASQNVG INVVWHQQKPGQSPKALIYSSSHRYSGVPD RFTGSGSGTDFLTINNVSQSEDLAEYFCQQF KSYPLTFGAGTKLELK
配列番号 11	VH	QVQLQQSGPELVKPGTSVKISCKASGYSFTT YYIHWVKQRPQGQLEWIGWFFPGSGNIKYN EKFKGKATLTADTSSSTAYMQLSSLTSEESA VYFCAG SYYSYDVLDYWGHGTTTLTVSS
BHM1709(ヒト化)本明細書ではTRVβ6-5 v1とも称され、BJM0816は ヒトTCRVβ6-5に結合する		
配列番号 1	HC CDR1(組み合わせられた)	GYSFTTYIIH
配列番号 2	HC CDR2(組み合わせられた)	WFFPGSGNIKYNEKFKG

【 0 5 5 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

配列番号 3	HC CDR3(組み合わせられた)	SYYSYDVLDY
配列番号 4	HC CDR1 (Kabat)	TYYIH
配列番号 2	HC CDR2 (Kabat)	WFFPGSGNIKYNEKFKG
配列番号 3	HC CDR3 (Kabat)	SYYSYDVLDY
配列番号 5	HC CDR1 (Chothia)	GYSFTTY
配列番号 6	HC CDR2 (Chothia)	FPGSGN
配列番号 3	HC CDR3 (Chothia)	SYYSYDVLDY
配列番号 7	LC CDR1(組み合わせられた)	KASQNVGINVV
配列番号 8	LC CDR2(組み合わせられた)	SSSHRYS
配列番号 9	LC CDR3(組み合わせられた)	QQFKSYPLT
配列番号 7	LC CDR1 (Kabat)	KASQNVGINVV
配列番号 8	LC CDR2 (Kabat)	SSSHRYS
配列番号 9	LC CDR3 (Kabat)	QQFKSYPLT
配列番号 7	LC CDR1 (Chothia)	KASQNVGINVV
配列番号 8	LC CDR2 (Chothia)	SSSHRYS
配列番号 9	LC CDR3 (Chothia)	QQFKSYPLT
配列番号 12	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSF TTYIHWVRQAPGQGLEWMGWFFPGSGNI KYNEKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAGSYYSYDVLDYWQGTTVT VSS
配列番号 13	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTTCAGTCTGGCGCCG AAGTGAAGAAACCTGGCTCCTCCGTGAA GGTGTCTCTGCAAGGCTCCGGCTACTCCT TCACCACCTACTACATCCACTGGGTCCGA CAGGCCCCCTGGACAAGGATTGGAATGGA TGGGCTGGTCTTCCCCGGCTCCGGCAAC ATCAAGTACAACGAGAAGTTCAAGGGCC GCGTGACCATCACCGCCGACACCTCTAC CTCTACCGCCTACATGGAAGTGTCCAGCC TGAGATCTGAGGACACCGCCGTGTACTA CTGCGCCGGCTCCTACTACTCTTACGACG TGCTGGATTACTGGGGCCAGGGCACCAC AGTGACAGTGTCTCT

【 0 5 5 9 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

配列番号 14	VL	DIQMTQSPSFLSASVGDRVITITCKASQNVGI NVVWHQKPGKAPKALIISSSHRYSGVPS RFSGSGSGTEFTLTITSSLPEDFATYFCQQF KSYPLTFGQGTKLEIK
配列番号 15	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTT CCTGTCCGCCTCTGTGGGCGACAGAGTG ACCATCACATGCAAGGCCTCTCAGAACG TGGGCATCAACGTCGTGTGGCACCAGCA GAAGCCTGGCAAGGCTCCTAAGGCTCTG ATCTACTCCTCCAGCCACCGGTACTCTGG CGTGCCCTCTAGATTTTCCGGCTCTGGCT CTGGCACCAGTTTACCCTGACAATCTCC AGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCT ACTTTTGCCAGCAGTTCAAGAGCTACCCT CTGACCTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGG AAATCAAG
BHM1710(ヒト化)本明細書ではTRVβ6-5 v2とも称され、 ヒトTCRVβ6-5に結合する		
配列番号 1	HC CDR1(組み合わせられた)	GYSFTTYIYIH
配列番号 2	HC CDR2(組み合わせられた)	WFFPGSGNIKYNEKFKG
配列番号 3	HC CDR3(組み合わせられた)	SYYSYDVLDY
配列番号 4	HC CDR1 (Kabat)	TYIYIH
配列番号 2	HC CDR2 (Kabat)	WFFPGSGNIKYNEKFKG
配列番号 3	HC CDR3 (Kabat)	SYYSYDVLDY
配列番号 5	HC CDR1 (Chothia)	GYSFTTY
配列番号 6	HC CDR2 (Chothia)	FPGSGN
配列番号 3	HC CDR3 (Chothia)	SYYSYDVLDY
配列番号 7	LC CDR1(組み合わせられた)	KASQNVGINVV
配列番号 8	LC CDR2(組み合わせられた)	SSSHRYYS
配列番号 9	LC CDR3(組み合わせられた)	QQFKSYPLT
配列番号 7	LC CDR1 (Kabat)	KASQNVGINVV
配列番号 8	LC CDR2 (Kabat)	SSSHRYYS
配列番号 9	LC CDR3 (Kabat)	QQFKSYPLT
配列番号 7	LC CDR1 (Chothia)	KASQNVGINVV

【 0 5 6 0 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

配列番号 8	LC CDR2 (Chothia)	SSSHRYS
配列番号 9	LC CDR3 (Chothia)	QQFKSYPLT
配列番号 12	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSF TTYIHWVRQAPGQGLEWMGWFFPGSGNI KYNEKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAGSYYSYDVL DYWGQGT T V T VSS
配列番号 13	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTTCAGTCTGGCGCCG AAGTGAAGAAACCTGGCTCCTCCGTGAA GGTGTCTGCAAGGCTTCCGGCTACTCCT TCACCACCTACTACATCCACTGGGTCCGA CAGGCCCTGGACAAGGATTGGAATGGA TGGGCTGGTTCTTCCCCGGCTCCGGCAAC ATCAAGTACAACGAGAAGTTCAAGGGCC GCGTGACCATCACCGCCGACACCTCTAC CTCTACCGCCTACATGGAAGTGTCCAGCC TGAGATCTGAGGACACCGCCGTGTACTA CTGCGCCGGCTCCTACTACTCTTACGACG TGCTGGATTACTGGGGCCAGGGCACCAC AGTGACAGTGTCTCT
配列番号 16	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCKASQNVGI NVVWHQKPKGKVPKALYSSSHRYSGVPS RFSGSGSGTDFLTISLQPEDVATYFCQQF KSYPLTFGQGTKLEIK
配列番号 17	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTC TCTGTCCGCTCTGTGGGCGACAGAGTGA CCATCACATGCAAGGCCTCTCAGAACGT GGGCATCAACGTCGTGTGGCACCAGCAG AAACCTGGCAAGGTGCCCAAGGCTCTGA TCTACTCCTCCAGCCACAGATACTCCGGC GTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTC TGGCACC GACTTTACCCTGACAATCTCCA GCCTGCAGCCTGAGGACGTGGCCACCTA CTTTTGCCAGCAGTTCAAGAGCTACCCCTC

10

20

30

40

【 0 5 6 1】

【表 2 - 5】

		TGACCTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGA AATCAAG
H131-3(ヒト化) ヒトTCRVβ6-5に結合する		
配列番号 1	HC CDR1 (組み合わされた)	GYSFTTYIH
配列番号 2	HC CDR2 (組み合わされた)	WFFPGSGNIKYNEKFKG
配列番号 3	HC CDR3 (組み合わされた)	SYYSYDVLDY
配列番号 4	HC CDR1 (Kabat)	TYYIH
配列番号 2	HC CDR2 (Kabat)	WFFPGSGNIKYNEKFKG
配列番号 3	HC CDR3 (Kabat)	SYYSYDVLDY
配列番号 5	HC CDR1 (Chothia)	GYSFTTY
配列番号 6	HC CDR2 (Chothia)	FPGSGN
配列番号 3	HC CDR3 (Chothia)	SYYSYDVLDY
配列番号 7	LC CDR1 (組み合わされた)	KASQNVGINVV
配列番号 8	LC CDR2 (組み合わされた)	SSSHRYS
配列番号 9	LC CDR3 (組み合わされた)	QQFKSYPLT
配列番号 7	LC CDR1 (Kabat)	KASQNVGINVV
配列番号 8	LC CDR2 (Kabat)	SSSHRYS
配列番号 9	LC CDR3 (Kabat)	QQFKSYPLT
配列番号 7	LC CDR1 (Chothia)	KASQNVGINVV
配列番号 8	LC CDR2 (Chothia)	SSSHRYS
配列番号 9	LC CDR3 (Chothia)	QQFKSYPLT
配列番号 12	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSF TTYIHWVRQAPGQGLEWMGWFFPGSGNI KYNEKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAGSYYSYDVLDYWGQGTTVT VSS
配列番号 18	VL	QSVLTQPPSVSEAPRQRVTISCKASQNVGIN VVWHQQLPGKAPKALYSSSHRYSGVSDR FSGSGSGTSFSLAISGLQSEDEADYFCQQFK SYPLTFGTG'IKVTVL
H131(ヒト化-成熟)VH ヒトTCRVβ6-5に結合する		

【 0 5 6 2 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

配列番号 19	VH - 1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGTD KLTYIHWVRQAPGQGLEWMGRIFPGSGNV KYNEKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAGSYYSYDVL DYWGQGT TVT VSS
配列番号 20	VH - 2	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGTD KLTYIHWVRQAPGQGLEWMGRIFPGSGNV KYNEKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAVSYYSYDVL DYWGQGT TVT VSS
配列番号 21	VH - 3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGHDF RLTYIHWVRQAPGQGLEWMGRISAGSGNV KYNEKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAVSYYSYDVL DYWGQGT TVT VSS
H131(ヒト化-成熟)VL ヒトTCRVβ6-5に結合する		
配列番号 22	VL - 1	DIQMTQSPSFLSASVGDRVITITCKASQNV NRVAWYQQKPGKAPKALYSSSHRYKGV SRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQ FKSYPLTFGQGTKLEIK
配列番号 23	VL - 2	DIQMTQSPSFLSASVGDRVITITCKASQNV DRVAWYQQKPGKAPKALYSSSHRYKGV SRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQ FKSYPLTFGQGTKLEIK
H131 scFv' ヒトTCRVβ6-5に結合する		
配列番号 24	ScFv - 1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGTD DKIYIHWVRQAPGQGLEWMGRISAGSGNV KYNEKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAGSYYSYDVL DYWGQGT TVT VSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQ SPSFLSASVGDRVITITCKASQNVDRVAWY QQKPGKAPKALYSSSHRYKGVPSRFSGSG

【 0 5 6 3 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 7】

		SGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQFKSYPLT FGQGTKLEIK
配列番号 25	ScFv - 2	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGHDF RDFYIHWVRQAPGQGLEWMGRVYPGSGS YRYNEKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCAGSYYSYDVL DYWGQGT TV TVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMT QSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVDDRVA WYQQKPGKAPKALIYSSSHRYKGVPSRFS GSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQFKSY PLTFGQGTKLEIK
配列番号 26	ScFv - 3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGHDF KLT YIHWVRQAPGQGLEWMGRISAGSGNV KYNEKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAGSYYSYDVL DYWGQGT TVT VSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQ SPSFLSASVGDRVTITCKASQNV DNRVAW YQQKPGKAPKALIYSSSHRYKGVPSRFSGS GSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQFKSYPL TFGQGTKLEIK
配列番号 27	ScFv - 4	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGTD KLT YIHWVRQAPGQGLEWMGRIFPGSGNV KYNEKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAGSYYSYDVL DYWGQGT TVT VSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQ SPSFLSASVGDRVTITCKASQNV ENKVAW HQQKPGKAPKALIYSSSHRYKGVPSRFSGS GSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQFKSYPL TFGQGTKLEIK
配列番号 28	ScFv - 5	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGHDF DKFYIHWVRQAPGQGLEWMGRVSAGSGN VKYNEKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCAGSYYSYDVL DYWGQGT TV TVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMT

【 0 5 6 4】

10

20

30

40

50

【表 2 - 8】

		QSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGNRVA WYQQKPGKAPKALIYSSSHRYKGVPSRFS GSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQFKSY PLTFGQGTKLEIK
配列番号 29	ScFv - 6	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGHDF DKFYIHWRQAPGQGLEWMGRIFAGSGN VKYNEKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCAGSYYSYDVL DYWGQTTV TVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMT QSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGDRVA WYQQKPGKAPKALIYSSSHRYKGVPSRFS GSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQFKSY PLTFGQGTKLEIK
配列番号 30	ScFv - 7	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGTD KLTYIHWRQAPGQGLEWMGRVSPGSGN VKYNEKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCAGSYYSYDVL DYWGQTTV TVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMT QSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGDRVA WYQQKPGKAPKALIYSSSHRYKGVPSRFS GSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQFKSY PLTFGQGTKLEIK
配列番号 31	ScFv - 8	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGTD KLTYIHWRQAPGQGLEWMGRIFPGSGNV KYNEKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAGSYYSYDVL DYWGQTTVT VSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQ SPSFLSASVGDRVTITCKASQNVNDRVAW YQQKPGKAPKALIYSSSHRYKGVPSRFSGS GSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQFKSYPL TFGQGTKLEIK
配列番号 32	ScFv - 9	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTF RLTYIHWRQAPGQGLEWMGRISAGSGNV KYNEKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRS

【 0 5 6 5 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 9】

		EDTAVYYCAGSYYSYDVLDYWGQTTVT VSSGGGSGGGGSGGGGSGGGSDIQMTQ SPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGDRVAW YQQKPGKAPKALIYSSSHRYKGVPSRFSGS GSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQFKSYPL TFGQGTKLEIK
配列番号 33	ScFv - 10	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGTD KLTYIHWVRQAPGQGLEWMGRISAGSGNV KYNEKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAGSYYSYDVLDYWGQTTVT VSSGGGSGGGGSGGGGSGGGSDIQMTQ SPSFLSASVGDRVTITCKASQNVNDKVAW HQQKPGKAPKALIYSSSHRYKGVPSRFSGS GSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQFKSYPL TFGQGTKLEIK
配列番号 34	ScFv - 11	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGTD KLTYIHWVRQAPGQGLEWMGRISAGSGNV KYNEKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAGSYYSYDVLDYWGQTTVT VSSGGGSGGGGSGGGGSGGGSDIQMTQ SPSFLSASVGDRVTITCKASQNVNDKVAW HQQKPGKAPKALIYSSSHRYKGVPSRFSGS GSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQFKSYPL TFGQGTKLEIK
配列番号 35	ScFv - 12	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGHDF RLTYIHWVRQAPGQGLEWMGRISAGSGNV KYNEKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAGSYYSYDVLDYWGQTTVT VSSGGGSGGGGSGGGGSGGGSDIQMTQ SPSFLSASVGDRVTITCKASQNVADRVAVW YQQKPGKAPKALIYSSSHRYKGVPSRFSGS GSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQFKSYPL TFGQGTKLEIK

10

20

30

40

【 0 5 6 6 】

50

【表 2 - 1 0】

配列番号 36	ScFv - 13	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGHDF HLWYIHWVRQAPGQGLEWMGRVSAAGSGN VKYNEKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCAGSYYSYDVLDYWGQGTTV TVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIOMT QSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVNKA WHQKPGKAPKALYSSSHRYKGVPSRFS GSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQFKSY PLTFGQGTKLEIK
配列番号 37	ScFv - 14	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGTDF KLTYIHWVRQAPGQGLEWMGRVSAAGSGN VKYNEKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCAGSYYSYDVLDYWGQGTTV TVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIOMT QSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGNRVA WYQKPGKAPKALYSSSHRYKGVPSRFS GSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQFKSY PLTFGQGTKLEIK
配列番号 38	ScFv - 15	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGHDF HLWYIHWVRQAPGQGLEWMGRISPGSGN VKYNEKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCAGSYYSYDVLDYWGQGTTV TVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIOMT QSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGDRVA WHQKPGKAPKALYSSSHRYKGVPSRFS GSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQFKSY PLTFGQGTKLEIK
配列番号 39	ScFv - 16	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGHDF KLTYIHWVRQAPGQGLEWMGRISAGSGNV KYNEKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAGSYYSYDVLDYWGQGTTVT VSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIOMTQ SPSFLSASVGDRVTITCKASQNVDDRVAW YQKPGKAPKALYSSSHRYKGVPSRFSGS

10

20

30

40

【 0 5 6 7 】

50

【表 2 - 1 1】

		GSGTEFTLTISSLQPEDFATYFCQQFKSYPL TFGQGTKLEIK
配列番号 40	ScFv - 17	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGTD HLWYIHWVRQAPGQGLEWMGRVFAGSGS YRYNEFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCAGSYYSYDVL DYWGQGTTV TVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDI QMT QSPSFLSASVGDRVTITCKASQNV DDRVA WYQQKPGKAPKALIISSSHRYK GVPSRFS GSGSGTEFTLTISSLQPED FATYFCQQFKSY PLTFGQGTKLEIK
配列番号 41	ScFv - 18	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGHDF DKTYIHWVRQAPGQGLEWMGRVSAGSGN VKYNEFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCAGSYYSYDVL DYWGQGTTV TVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDI QMT QSPSFLSASVGDRVTITCKASQNV EDRVAW YQQKPGKAPKALIISSSHRYK GVPSRFSGS GSGTEFTLTISSLQPED FATYFCQQFKSYPL TFGQGTKLEIK
配列番号 42	ScFv - 19	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGHDF DKTYIHWVRQAPGQGLEWMGRIYPSGN VKYNEFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCAGSYYSYDVL DYWGQGTTV TVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDI QMT QSPSFLSASVGDRVTITCKASQNV ADRVA WYQQKPGKAPKALIISSSHRYK GVPSRFS GSGSGTEFTLTISSLQPED FATYFCQQFKSY PLTFGQGTKLEIK
配列番号 43	ScFv - 20	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGTD DKTYIHWVRQAPGQGLEWMGRISAGSGN VKYNEFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCAGSYYSYDVL DYWGQGTTV TVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDI QMT

【 0 5 6 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 2】

		QSPSFLSASVGDRVITITCKASQNVDDRVA WYQQKPGKAPKALIYSSSHRYKGVPSRFS GSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQFKSY PLTFGQGTKLEIK
配列番号 44	ScFv - 21	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGTD DKIYIHWVRQAPGQGLEWMGRISAGSGNI KYNEKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAGSYYSYDVL DYWGQGT TVT VSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQ SPSFLSASVGDRVITITCKASQNVDDRVAW YQQKPGKAPKALIYSSSHRYKGVPSRFSGS GSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQFKSYPL TFGQGTKLEIK
配列番号 45	ScFv - 22	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGTD DKIYIHWVRQAPGQGLEWMGRISAGSGNV KYNEKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAGSYYSYDVL DYWGQGT TVT VSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQ SPSFLSASVGDRVITITCKASQNVGDRVAW YQQKPGKAPKALIYSSSHRYKGVPSRFSGS GSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQFKSYPL TFGQGTKLEIK
配列番号 46	ScFv - 23	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTF KLTYIHWVRQAPGQGLEWMGRVSAGSGN VKYNEKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCAGSYYSYDVL DYWGQGT TV TVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMT QSPSFLSASVGDRVITITCKASQNVDDRVA WYQQKPGKAPKALIYSSSHRYKGVPSRFS GSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQFKSY PLTFGQGTKLEIK
配列番号 47	ScFv - 24	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGTD KLTYIHWVRQAPGQGLEWMGRISPGSGNV KYNEKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRS

10

20

30

40

【 0 5 6 9】

50

【表 2 - 1 3】

		EDTAVYYCAGSYYSYDVLDYWGQGTTVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQ SPSFLSASVGDRVTITCKASQNVNDRVAW HQQKPGKAPKALIIYSSSHRYKGVPSRFSGS GSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQFKSYPL TFGQGTKLEIK
配列番号 48	ScFv - 25	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGTD DKFYIHVVRQAPGQGLEWMGRVSAGSGN VKYNEKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCAGSYYSYDVLDYWGQGTTV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMT QSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGDRVV WYQQKPGKAPKALIIYSSSHRYKGVPSRFS GSGSGTEFTLTISLQPEDFATYFCQQFKSY PLTFGQGTKLEIK

10

20

【0570】

抗TCRβV12抗体

[0154]したがって、一態様では、本開示は、ヒトTCRβV12、例えば、TCRβV12-4*01、TCRβV12-3*01またはTCRβV12-5*01を含むTCRβV12サブファミリーに結合する抗TCRβV抗体分子を提供する。一部の実施形態では、TCRβV12サブファミリーはTCRβV12-4*01を含む。一部の実施形態では、TCRβV12サブファミリーはTCRβV12-3*01を含む。

30

【0571】

[0155]一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子は非マウス抗体分子、例えば、ヒトまたはヒト化抗体分子である。一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子はヒト抗体分子である。一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子はヒト化抗体分子である。

【0572】

[0156]一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子は単離されているかまたは組換えである。

[0157]一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表3に記載されるか、あるいは表3におけるヌクレオチド配列、または前述の配列のいずれかと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、もしくは99%以上同一）の配列によってコードされる抗体からの少なくとも1つの抗原結合領域、例えば、可変領域またはその抗原結合性断片を含む。

40

【0573】

[0158]一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表3に記載されるか、あるいは表3におけるヌクレオチド配列、または前述の配列のいずれかと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、もしくは99%以上同一）の

50

配列によってコードされる抗体からの少なくとも1つ、2つ、3つまたは4つの可変領域を含む。

【0574】

[0159]一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表3に記載されるか、あるいは表3におけるヌクレオチド配列、または前述の配列のいずれかと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、もしくは99%以上同一）の配列によってコードされる抗体からの少なくとも1または2つの重鎖可変領域を含む。

【0575】

[0160]一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表3に記載されるか、あるいは表3におけるヌクレオチド配列、または前述の配列のいずれかと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、もしくは99%以上同一）の配列によってコードされる抗体からの少なくとも1または2つの軽鎖可変領域を含む。

【0576】

[0161]一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子は、IgG4、例えば、ヒトIgG4の重鎖定常領域を含む。さらに別の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子は、IgG1、例えば、ヒトIgG1の重鎖定常領域を含む。一実施形態では、重鎖定常領域は、表6に示されるアミノ配列、またはそれと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、もしくは99%以上同一）の配列を含む。

【0577】

[0162]一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子は、カップ軽鎖定常領域、例えば、ヒトカップ軽鎖定常領域を含む。一実施形態では、軽鎖定常領域は、表6に示されるアミノ配列、またはそれと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、もしくは99%以上同一）の配列を含む。

【0578】

[0163]一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表3に記載されるか、あるいは表3におけるヌクレオチド配列、または前述の配列のいずれかと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、もしくは99%以上同一）の配列によってコードされる抗体の重鎖可変領域からの少なくとも1つ、2つ、または3つの相補性決定領域（CDR）を含む。

【0579】

[0164]一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子は、表3に示されるかまたは表3に示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域からの少なくとも1つ、2つ、もしくは3つのCDR（または集合的に全てのCDR）を含む。一実施形態では、1つ以上のCDR（または集合的に全てのCDR）は、表3に示されるかまたは表3に示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列と比較して1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つ以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。

【0580】

[0165]一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表3に記載されるか、あるいは表3におけるヌクレオチド配列、または前述の配列のいずれかと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、もしくは99%以上同一）の配列によってコードされる抗体の軽鎖可変領域からの少なくとも1つ、2つ、または3つの相補性決定領域（CDR）を含む。

【0581】

10

20

30

40

50

【0166】一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子は、表3に示されるかまたは表3に示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域からの少なくとも1つ、2つ、もしくは3つのCDR（または集合的に全てのCDR）を含む。一実施形態では、1つ以上のCDR（または集合的に全てのCDR）は、表3に示されるかまたは表3に示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列と比較して1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つ以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。

【0582】

【0167】一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子は、表3に示されるかまたは表3に示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む重および軽鎖可変領域からの少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、もしくは6つのCDR（または集合的に全てのCDR）を含む。一実施形態では、1つ以上のCDR（または集合的に全てのCDR）は、表3に示されるかまたは表3に示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列と比較して1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つ以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。

10

【0583】

【0168】一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表3に記載されるかまたは表3におけるヌクレオチド配列によってコードされる抗体からの6つのCDRの全て、あるいは密接に関連しているCDR、例えば、同一であるかまたは少なくとも1つのアミノ酸変更だが、2、3もしくは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失、もしくは挿入、例えば、保存的置換）を有するCDRを含む。一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子は、本明細書に記載される任意のCDRを含み得る。

20

【0584】

【0169】一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表3に記載される選択される抗体、または前述の配列のいずれかと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、もしくは99%以上同一）の配列の重鎖可変領域からのKabattらに従った少なくとも1つ、2つ、または3つのCDR（例えば、表3に定められるKabattの定義に従った少なくとも1つ、2つ、または3つのCDR）；あるいは表3に示されるKabattらに従った1つ、2つ、または3つのCDRと比較して少なくとも1つのアミノ酸変更だが、2つ、3つまたは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失、または挿入、例えば、保存的置換）を有する少なくとも1つ、2つ、または3つのCDRを含む。

30

【0585】

【0170】一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表3に記載される抗体、または前述の配列のいずれかと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、もしくは99%以上同一）の配列の軽鎖可変領域からのKabattらに従った少なくとも1つ、2つ、または3つのCDR（例えば、表3に定められるKabattの定義に従った少なくとも1つ、2つ、または3つのCDR）；あるいは表3に示されるKabattらに従った1つ、2つ、または3つのCDRと比較して少なくとも1つのアミノ酸変更だが、2つ、3つまたは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失、または挿入、例えば、保存的置換）を有する少なくとも1つ、2つ、または3つのCDRを含む。

40

【0586】

【0171】一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表3に記載されるか、あるいは表3におけるヌクレオチド配列、または前述の配列のいずれかと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、もしくは99%以上同一）の配列によってコードされる抗体の重および軽鎖可変領域からのKabattらに従った少な

50

くとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つのCDR（例えば、表3に定められるKabatの定義に従った少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つのCDR）；あるいは表3に示されるKabatらに従った1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つのCDRと比較して少なくとも1つのアミノ酸変更だが、2つ、3つまたは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失、または挿入、例えば、保存的置換）を有する少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つのCDRを含む。

【0587】

【0172】一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表3に記載されるか、あるいは表3におけるヌクレオチド配列によってコードされるか、あるいは表3におけるヌクレオチド配列、または前述の配列のいずれかと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、もしくは99%以上同一）の配列によってコードされる抗体の重および軽鎖可変領域からのKabatらに従った6つのCDRの全て（例えば、表9に定められるKabatの定義に従った6つのCDRの全て）；あるいは表3に示されるKabatらに従った6つのCDRの全てと比較して少なくとも1つのアミノ酸変更だが、2つ、3つまたは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失、または挿入、例えば、保存的置換）を有する6つのCDRの全てを含む。一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子は、本明細書に記載される任意のCDRを含み得る。

【0588】

【0173】一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表3に記載される抗体の対応する超可変ループと同じカノニカル構造、例えば、本明細書に記載される抗体の重および／または軽鎖可変ドメインの少なくともループ1および／またはループ2と同じカノニカル構造を有する少なくとも1つ、2つ、または3つの超可変ループを含む。超可変ループカノニカル構造の記載に関しては、例えば、Chothiaら、(1992) J. Mol. Biol. 227: 799~817; Tomlinsonら、(1992) J. Mol. Biol. 227: 776~798を参照のこと。これらの構造は、これらの参考文献に記載される表の調査によって決定することができる。

【0589】

【0174】一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表3に記載される選択される抗体、または前述の配列のいずれかと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、もしくは99%以上同一）の配列の重鎖可変領域からのChothiaらに従った少なくとも1つ、2つ、または3つのCDR（例えば、表3に定められるChothiaの定義に従った少なくとも1つ、2つ、または3つのCDR）；あるいは表3に示されるChothiaらに従った1つ、2つ、または3つのCDRと比較して少なくとも1つのアミノ酸変更だが、2つ、3つまたは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失、または挿入、例えば、保存的置換）を有する少なくとも1つ、2つ、または3つのCDRを含む。

【0590】

【0175】一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表3に記載される抗体、または前述の配列のいずれかと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、もしくは99%以上同一）の配列の軽鎖可変領域からのChothiaらに従った少なくとも1つ、2つ、または3つのCDR（例えば、表3に定められるChothiaの定義に従った少なくとも1つ、2つ、または3つのCDR）；あるいは表3に示されるChothiaらに従った1つ、2つ、または3つのCDRと比較して少なくとも1つのアミノ酸変更だが、2つ、3つまたは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失、または挿入、例えば、保存的置換）を有する少なくとも1つ、2つ、または3つのCD

Rを含む。

【0591】

【0176】一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表3に記載されるか、あるいは表3におけるヌクレオチド配列、または前述の配列のいずれかと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、もしくは99%以上同一）の配列によってコードされる抗体の重および軽鎖可変領域からのChothiaらに従った少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つのCDR（例えば、表3に定められるChothiaの定義に従った少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つのCDR）；あるいは表3に示されるChothiaらに従った1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つのCDRと比較して少なくとも1つのアミノ酸変更だが、2つ、3つまたは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失、または挿入、例えば、保存的置換）を有する少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つのCDRを含む。

10

【0592】

【0177】一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表3に記載されるか、あるいは表3におけるヌクレオチド配列によってコードされるか、あるいは表3におけるヌクレオチド配列、または前述の配列のいずれかと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、もしくは99%以上同一）の配列によってコードされる抗体の重および軽鎖可変領域からのChothiaらに従った6つのCDRの全て（例えば、表9に定められるChothiaの定義に従った6つのCDRの全て）；あるいは表3に示されるChothiaらに従った6つのCDRの全てと比較して少なくとも1つのアミノ酸変更だが、2つ、3つまたは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失、または挿入、例えば、保存的置換）を有する6つのCDRの全てを含む。一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子は、本明細書に記載される任意のCDRを含み得る。

20

【0593】

【0178】一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表3に記載される選択される抗体、または前述の配列のいずれかと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、もしくは99%以上同一）の配列の重鎖可変領域からの組み合わせられたCDRに従った少なくとも1つ、2つ、または3つのCDR（例えば、表3に定められる組み合わせられたCDRの定義に従った少なくとも1つ、2つ、または3つのCDR）；あるいは表3に示される組み合わせられたCDRに従った1つ、2つ、または3つのCDRと比較して少なくとも1つのアミノ酸変更だが、2つ、3つまたは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失、または挿入、例えば、保存的置換）を有する少なくとも1つ、2つ、または3つのCDRを含む。

30

【0594】

【0179】一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表3に記載される抗体、または前述の配列のいずれかと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、もしくは99%以上同一）の配列の軽鎖可変領域からの組み合わせられたCDRに従った少なくとも1つ、2つ、または3つのCDR（例えば、表3に定められる組み合わせられたCDRの定義に従った少なくとも1つ、2つ、または3つのCDR）；あるいは表3に示される組み合わせられたCDRに従った1つ、2つ、または3つのCDRと比較して少なくとも1つのアミノ酸変更だが、2つ、3つまたは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失、または挿入、例えば、保存的置換）を有する少なくとも1つ、2つ、または3つのCDRを含む。

40

【0595】

【0180】一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分

50

子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表3に記載されるか、あるいは表3におけるヌクレオチド配列、または前述の配列のいずれかと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、もしくは99%以上同一）の配列によってコードされる抗体の重および軽鎖可変領域からの組み合わせられたCDRに従った少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つのCDR（例えば、表3に定められる組み合わせられたCDRの定義に従った少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つのCDR）；あるいは表3に示される組み合わせられたCDRに従った1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つのCDRと比較して少なくとも1つのアミノ酸変更だが、2つ、3つまたは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失、または挿入、例えば、保存的置換）を有する少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つのCDRを含む。

10

【0596】

【0181】一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表3に記載されるか、あるいは表3におけるヌクレオチド配列によってコードされるか、あるいは表3におけるヌクレオチド配列、または前述の配列のいずれかと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、もしくは99%以上同一）の配列によってコードされる抗体の重および軽鎖可変領域からの組み合わせられたCDRに従った6つのCDRの全て（例えば、表3に定められる組み合わせられたCDRの定義に従った6つのCDRの全て）；あるいは表3に示される組み合わせられたCDRに従った6つのCDRの全てと比較して少なくとも1つのアミノ酸変更だが、2つ、3つまたは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失、または挿入、例えば、保存的置換）を有する6つのCDRの全てを含む。一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子は、本明細書に記載される任意のCDRを含み得る。

20

【0597】

【0182】一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子は、表3において組み合わせられたCDRとして同定されるCDRまたは超可変ループの組み合わせを含む。一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子は、表3に記載される「組み合わせられた」CDRに従ったCDRまたは超可変ループの任意の組み合わせを含有することができる。

30

【0598】

【0183】一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子は、KabatらおよびChothiaらに従って定義されるか、または表3に記載されるCDRまたは超可変ループの組み合わせを含む。

【0599】

【0184】一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子は、KabatおよびChothiaの定義に従ったCDRまたは超可変ループの任意の組み合わせを含有することができる。

【0600】

【0185】ある実施形態、例えば、本明細書、例えば、表3で言及される可変領域、CDR（例えば、組み合わせられたCDR、Chothia CDRもしくはKabat CDR）、または他の配列を含む実施形態では、抗体分子は、単一特異性抗体分子、二特異性抗体分子、二価抗体分子、二パラトープ抗体分子、または抗体の抗原結合性断片、例えば、半抗体もしくは半抗体の抗原結合性断片を含む抗体分子である。ある特定の実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載される多特異性分子、例えば、二特異性分子を含む。

40

【0601】

【0186】一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子は、(i) 配列番号59の軽鎖相補性決定領域1（LC CDR1）、軽鎖相補性決定領域2（LC CDR2）、および軽鎖相補性決定領域3（LC CDR3）のうちの1、2もしくは全て、ならびに／または(ii) 配列番号58の重鎖相補性決定領域1（HC

50

C D R 1)、重鎖相補性決定領域 2 (H C C D R 2)、および重鎖相補性決定領域 3 (H C C D R 3) のうちの 1、2 もしくは全てを含む。

【0602】

[0187] 一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体分子、例えば、抗 T C R β V 1 2 抗体分子の重もしくは軽鎖可変ドメイン、または両方は、本明細書に開示されるアミノ酸と実質的に同一、例えば、本明細書に記載される抗体、例えば、表 3 に記載されるかもしくは表 3 におけるヌクレオチド配列によってコードされる抗体の可変領域と少なくとも 80 %、85 %、90 %、92 %、95 %、97 %、98 %、もしくは 99 % 以上同一であるか；または本明細書に記載される抗体の可変領域と少なくとも 1 もしくは 5 つの残基だが、40、30、20、もしくは 10 未満の残基が異なるアミノ酸配列を含む。

10

【0603】

[0188] 一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体分子、例えば、抗 T C R β V 1 2 抗体分子は、表 3 に示されるアミノ酸配列、またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも約 85 %、90 %、95 %、もしくは 99 % 以上同一の配列、または表 3 に示される配列と 1、2、5、10、もしくは 15 以下のアミノ酸残基が異なるアミノ酸配列を有する少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つの抗原結合領域、例えば、可変領域を含む。別の実施形態では、抗 T C R β V 抗体分子、例えば、抗 T C R β V 1 2 抗体分子は、表 3 に示されるヌクレオチド配列、またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも約 85 %、90 %、95 %、もしくは 99 % 以上同一の配列、または表 3 に示される配列と 3、6、15、30、もしくは 45 以下のヌクレオチドが異なるヌクレオチド配列を有する核酸によってコードされる V H および／または V L ドメインを含む。

20

【0604】

[0189] 一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体分子、例えば、抗 T C R β V 1 2 抗体分子は、完全抗体またはその断片（例えば、F a b、F (a b')₂、F v、もしくは一本鎖 F v 断片 (s c F v)）である。複数の実施形態では、抗 T C R β V 抗体分子、例えば、抗 T C R β V 6（例えば、抗 T C R β V 6-5*01）抗体分子は、モノクローナル抗体または単一の特異性を有する抗体である。一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体分子、例えば、抗 T C R β V 1 2 抗体分子はまた、ヒト化、キメラ、ラクダ、サメ、または i n v i t r o 生成抗体分子であってもよい。一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体分子、例えば、抗 T C R β V 1 2 抗体分子はヒト化抗体分子である。抗 T C R β V 抗体分子、例えば、抗 T C R β V 1 2 抗体分子の重および軽鎖は、全長であってもよく（例えば、抗体は、少なくとも 1 つ、好ましくは 2 つの完全な重鎖と、少なくとも 1 つ、好ましくは 2 つの完全な軽鎖とを含んでもよく）、抗原結合性断片（例えば、F a b、F (a b')₂、F v、一本鎖 F v 断片、単ドメイン抗体、ダイアボディ (d A b)、二価抗体、または二特異性抗体もしくはその断片、その単ドメインバリエーション、またはラクダ抗体）を含んでもよい。

30

【0605】

[0190] 一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体分子、例えば、抗 T C R β V 1 2 抗体分子は、例えば、本明細書に記載される多特異性分子、例えば、二特異性分子の形態である。

【0606】

40

[0191] 一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体分子、例えば、抗 T C R β V 1 2 抗体分子は、例えば、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g M、I g A 1、I g A 2、I g D、および I g E の重鎖定常領域から選択される重鎖定常領域 (F c) を有する。一部の実施形態では、F c 領域は、I g G 1、I g G 2、I g G 3、および I g G 4 の重鎖定常領域から選択される。一部の実施形態では、F c 領域は、I g G 1 または I g G 2（例えば、ヒト I g G 1 または I g G 2）の重鎖定常領域から選択される。一部の実施形態では、重鎖定常領域はヒト I g G 1 である。

【0607】

[0192] 一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体分子は、T C R β V 1 2 に結合しないか、あるいは米国特許第 5,861,155 号に記載される 16 G 8 マウス抗体またはその

50

ヒト化バージョンの親和性および／または結合特異性よりも小さい（例えば、約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、または約 2、5、もしくは 10 分の 1 未満の）親和性および／または結合特異性で T C R β V 1 2 に結合する。

【0608】

[0193] 一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体分子は、米国特許第 5,861,155 号に記載される 16G8 マウス抗体またはそのヒト化バージョンの親和性および／または結合特異性よりも大きい（例えば、約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、または約 2、5、もしくは 10 倍超の）親和性および／または結合特異性で T C R β V 1 2 に結合する。

10

【0609】

[0194] 一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体分子は、米国特許第 5,861,155 号に記載される 16G8 マウス抗体またはそのヒト化バージョンの親和性および／または結合特異性よりも大きい（例えば、約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、または約 2、5、もしくは 10 倍超の）親和性および／または結合特異性で T C R β V 1 2 以外の T C R β V 領域（例えば、本明細書に記載される T C R β V 領域、例えば、T C R β V 6 サブファミリー（例えば、T C R β V 6-5*01））に結合する。

【0610】

[0195] 一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体分子は、16G8 マウス抗体の C D R を含まない。

20

[0196] 一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体分子は、T C R β V 5-5*01 にも T C R β V 5-1*01 にも結合しないか、あるいは米国特許第 5,861,155 号に記載される T M 2 3 マウス抗体またはそのヒト化バージョンの親和性および／または結合特異性よりも小さい（例えば、約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、または約 2、5、もしくは 10 分の 1 未満の）親和性および／または結合特異性で T C R β V 5-5*01 または T C R β V 5-1*01 に結合する。

【0611】

[0197] 一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体分子は、米国特許第 5,861,155 号に記載される T M 2 3 マウス抗体またはそのヒト化バージョンの親和性および／または結合特異性よりも大きい（例えば、約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、または約 2、5、もしくは 10 倍超の）親和性および／または結合特異性で T C R β V 5-5*01 または T C R β V 5-1*01 に結合する。

30

【0612】

[0198] 一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体分子は、米国特許第 5,861,155 号に記載される T M 2 3 マウス抗体またはそのヒト化バージョンの親和性および／または結合特異性よりも大きい（例えば、約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、または約 2、5、もしくは 10 倍超の）親和性および／または結合特異性で T C R β V 5-5*01 または T C R β V 5-1*01 以外の T C R β V 領域（例えば、本明細書に記載される T C R β V 領域、例えば、T C R β V 6 サブファミリー（例えば、T C R β V 6-5*01））に結合する。

40

【0613】

[0199] 一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体分子は、T M 2 3 マウス抗体の C D R を含まない。

[0200] 一部の実施形態では、抗体は、配列番号 63、64、または 66 と少なくとも 80 %、85 %、90 %、92 %、95 %、97 %、98 %、99 %、または 100 % の同一性を共有する重鎖を含み、配列番号 62、65、または 67～69 と少なくとも 80 %、85 %、90 %、92 %、95 %、97 %、98 %、99 %、または 100 % の同一性を共有する軽鎖を含む。

【0614】

50

[0201]

【0615】

【表3-1】

表3. マウスおよびヒト化抗体分子のアミノ酸およびヌクレオチド配列。

抗体分子には、マウスモノクローナル抗体16G8および16G8のいくつかのヒト化バージョン含まれる。

16G8(マウス)(TM27とも称される)		
ヒトTCRVβ12-3/12-4に結合する		
配列番号 49	HC CDR1 (組み合わされた)	GFTFSNFGMH
配列番号 50	HC CDR2 (組み合わされた)	YISSGSSTIYYADTLKG
配列番号 51	HC CDR3 (組み合わされた)	RGEGAMDY
配列番号 52	HC CDR1 (Kabat)	NFGMH
配列番号 50	HC CDR2 (Kabat)	YISSGSSTIYYADTLKG
配列番号 51	HC CDR3 (Kabat)	RGEGAMDY
配列番号 53	HC CDR1 (Chothia)	GFTFSNF
配列番号 54	HC CDR2 (Chothia)	SSGSST
配列番号 51	HC CDR3 (Chothia)	RGEGAMDY
配列番号 55	LC CDR1 (組み合わされた)	RASSSVNYIY
配列番号 56	LC CDR2 (組み合わされた)	YTSNLAP
配列番号 57	LC CDR3 (組み合わされた)	QQFTSSPFT

【0616】

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

配列番号 55	LC CDR1 (Kabat)	RASSSVNYIY
配列番号 56	LC CDR2 (Kabat)	YTSNLAP
配列番号 57	LC CDR3 (Kabat)	QQFTSSPFT
配列番号 55	LC CDR1 (Chothia)	RASSSVNYIY
配列番号 56	LC CDR2 (Chothia)	YTSNLAP
配列番号 57	LC CDR3 (Chothia)	QQFTSSPFT
配列番号 58	VH	DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAAS GFTFSNFGMHWVRQAPDKGLEWVA YISSGSSTIYYADTLKGRFTISRDNP NTLFLQMTSLRSEDTAMYYCARRGE GAMDYWGQGTSVTVSS
配列番号 59	VL	ENVLTQSPAIMSASLGEKVTMSCRAS SSVNYIYWYQQSDASPKLWIYYTS NLAPGVPTRFSGSGSGNSYSLTISME GEDAATYYCQQFTSSPFTFGSGTKLE IK
TM29(ヒト化)		
ヒトTCRVβ12-3/12-4と結合する		
配列番号 49	HC CDR1 (組み合わせられた)	GFTFSNFGMH
配列番号 50	HC CDR2 (組み合わせられた)	YISSGSSTIYYADTLKG
配列番号 51	HC CDR3 (組み合わせられた)	RGEGAMDY
配列番号 52	HC CDR1 (Kabat)	NFGMH
配列番号 50	HC CDR2 (Kabat)	YISSGSSTIYYADTLKG
配列番号 51	HC CDR3 (Kabat)	RGEGAMDY
配列番号 53	HC CDR1 (Chothia)	GFTFSNF
配列番号 54	HC CDR2 (Chothia)	SSGSST
配列番号 51	HC CDR3 (Chothia)	RGEGAMDY
配列番号 55	LC CDR1 (組み合わせられた)	RASSSVNYIY
配列番号 56	LC CDR2 (組み合わせられた)	YTSNLAP
配列番号 57	LC CDR3 (組み合わせられた)	QQFTSSPFT
配列番号 55	LC CDR1 (Kabat)	RASSSVNYIY
配列番号 56	LC CDR2 (Kabat)	YTSNLAP
配列番号 57	LC CDR3 (Kabat)	QQFTSSPFT
配列番号 55	LC CDR1 (Chothia)	RASSSVNYIY

【 0 6 1 7 】

【表 3 - 3】

配列番号 56	LC CDR2 (Chothia)	YTSNLAP
配列番号 57	LC CDR3 (Chothia)	QQFTSSPFT
配列番号 60	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASS SVNYIYWYQQTPGKAPKLLIYYTSNL APGVPSRFSGSGSGTDYFTISLQPE DIATYYCQQFTSSPFTFGQGTLQIT
配列番号 61	VH	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSSSG FTFSNFGMHWVRQAPGKGLEWVAYI SSGSSTIYYADTLKGRFTISRDNSKNT LFLQMDSLRLPEDTGVYFCARRGEGA MDYWGQG TPVTVSS
16G8(ヒト化-1) ヒトTCRVβ12-3/12-4と結合する		
配列番号 49	HC CDR1 (組み合わせられた)	GFTFSNFGMH
配列番号 50	HC CDR2 (組み合わせられた)	YISSGSSTIYYADTLKG
配列番号 51	HC CDR3 (組み合わせられた)	RGEGAMDY
配列番号 52	HC CDR1 (Kabat)	NFGMH
配列番号 50	HC CDR2 (Kabat)	YISSGSSTIYYADTLKG
配列番号 51	HC CDR3 (Kabat)	RGEGAMDY
配列番号 53	HC CDR1 (Chothia)	GFTFSNF
配列番号 54	HC CDR2 (Chothia)	SSGSST
配列番号 51	HC CDR3 (Chothia)	RGEGAMDY
配列番号 55	LC CDR1 (組み合わせられた)	RASSSVNYIY
配列番号 56	LC CDR2 (組み合わせられた)	YTSNLAP
配列番号 57	LC CDR3 (組み合わせられた)	QQFTSSPFT
配列番号 55	LC CDR1 (Kabat)	RASSSVNYIY
配列番号 56	LC CDR2 (Kabat)	YTSNLAP
配列番号 57	LC CDR3 (Kabat)	QQFTSSPFT
配列番号 55	LC CDR1 (Chothia)	RASSSVNYIY
配列番号 56	LC CDR2 (Chothia)	YTSNLAP
配列番号 57	LC CDR3 (Chothia)	QQFTSSPFT
配列番号 62	VL	DNQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASS SVNYIYWYQQKPGKAPKLLIYYTSN LAPGVPSRFSGSGSGNEYTLTISSLQP

【 0 6 1 8 】

【表 3 - 4】

		EDFATYYCQQTSSPFTFGQGTKLEI K
配列番号 63	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS GFTFSNFGMHWVRQAPGKGLEWVA YISSGSSTIYYADTLKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGE GAMDYWGQGTTTVTVSS
16G8(ヒト化-2)本明細書ではTCRVβ12-3/4 v1およびBHM1675とも称され、 ヒトTCRVβ12-3/12-4と結合する		
配列番号 62	VL	DNQLTQSPSFLSASVGDRVITICRASS SVNYIYWYQQKPGKAPKLLIYYTSN LAPGVPSRFSGSGSGNEYTLTISSLQP EDFATYYCQQTSSPFTFGQGTKLEI K
配列番号 64	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSNFGMHWVRQAPGKGLEWVS YISSGSSTIYYADTLKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGE GAMDYWGQGTTTVTVSS
16G8(ヒト化-3)本明細書ではTCRVβ12-3/4 v2とも称され、 ヒトTCRVβ12-3/12-4と結合する		
配列番号 62	VL	DNQLTQSPSFLSASVGDRVITICRASS SVNYIYWYQQKPGKAPKLLIYYTSN LAPGVPSRFSGSGSGNEYTLTISSLQP EDFATYYCQQTSSPFTFGQGTKLEI K
配列番号 63	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS GFTFSNFGMHWVRQAPGKGLEWVA YISSGSSTIYYADTLKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGE GAMDYWGQGTTTVTVSS
16G8(ヒト化-4)本明細書ではTCRVβ12-3/4 v3とも称され、 ヒトTCRVβ12-3/12-4と結合する		

10

20

30

40

【 0 6 1 9 】

50

【表 3 - 5】

配列番号 65	VL	DNQLTQSPSSLASVGDRVITICRASS SVNYIYWYQQKPGKAPKLLIYYTSN LAPGVPSRFSGSGSGNDYTLTISSLQP EDFATYYCQFTSSPFTFGQGTKLEI K
配列番号 63	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS GFTFSNFGMHWVRQAPGKGLEWVA YISSGSSTIYYADTLKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGE GAMDYWGQGTTTVTVSS
16G8(ヒト化)VH ヒトTCRVβ12-3/12-4と結合する		
配列番号 66	VH - 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSNFGMHWVRQAPGKGLEWVS YISSGSSTIYYADTLKGRFTISRDNAK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGE GAMDYWGQGTTTVTVSS
配列番号 64	VH - 2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSNFGMHWVRQAPGKGLEWVS YISSGSSTIYYADTLKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGE GAMDYWGQGTTTVTVSS
配列番号 63	VH - 3	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS GFTFSNFGMHWVRQAPGKGLEWVA YISSGSSTIYYADTLKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGE GAMDYWGQGTTTVTVSS
16G8(ヒト化)VL ヒトTCRVβ12-3/12-4と結合する		
配列番号 62	VL - 1	DNQLTQSPSFLSASVGDRVITICRASS SVNYIYWYQQKPGKAPKLLIYYTSN LAPGVPSRFSGSGSGNEYTLTISSLQP EDFATYYCQFTSSPFTFGQGTKLEI K

【 0 6 2 0 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 6】

配列番号 65	VL - 2	DNQLTQSPSSLSASVGDRVITTCRASS SVNYIYWYQQKPGKAPKLLIYYTSN LAPGVPSRFSGSGSGNDYTLTISSLQP EDFATYYCQQFTSSPFTFGQGTKLEI K
配列番号 67	VL - 3	ENVLTQSPATLSVSPGERATLSCRAS SSVNYIYWYQQKPGQAPRLIYYTSN LAPGIPARFSGSGSGNEYTLTISSLQS EDFAVYYCQQFTSSPFTFGQGTKLEI K
配列番号 68	VL - 4	QNVLTQPPSASGTPGQRTISCRASSS VNYIYWYQQLPGTAPKLLIYYTSNLA PGVPDRFSGSGSGNSYSLAISGLRSED EADYYCQQFTSSPFTFGTGKVTVL
配列番号 69	VL - 5	SNELTQPPSVSVSPGQTARITCRASSS VNYIYWYQQKSGQAPVLVIYYTSNL APGIPERFSGSGSGNMYTLTISGAQV EDEADYYCQQFTSSPFTFGTGKVTV L

【0621】

【0202】一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表4または表5に記載されるか、あるいは表4もしくは表5におけるヌクレオチド配列、または前述の配列のいずれかと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、もしくは99%以上同一）の配列によってコードされる抗体からの少なくとも1つの抗原結合領域、例えば、可変領域またはその抗原結合性断片を含む。

【0622】

【0203】一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表4または表5に記載されるか、あるいは表4もしくは表5におけるヌクレオチド配列、または前述の配列のいずれかと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、もしくは99%以上同一）の配列によってコードされる抗体からの少なくとも1つ、2つ、3つまたは4つの可変領域を含む。

【0623】

【0204】一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表4または表5に記載されるか、あるいは表4もしくは表5におけるヌクレオチド配列、または前述の配列のいずれかと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、もしくは99%以上同一）の配列によってコードされる抗体からの少なくとも1または2つの重鎖可変領域を含む。

【0624】

【0205】一部の実施形態では、抗TCR β V抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表4または表5に記載されるか、あるいは表4もしくは表5におけるヌクレオチド

配列、または前述の配列のいずれかと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、もしくは99%以上同一）の配列によってコードされる抗体からの少なくとも1または2つの軽鎖可変領域を含む。

【0625】

【0206】一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子は、IgG4、例えば、ヒトIgG4の重鎖定常領域を含む。さらに別の実施形態では、抗TCRβV抗体分子は、IgG1、例えば、ヒトIgG1の重鎖定常領域を含む。一実施形態では、重鎖定常領域は、表6に示されるアミノ配列、またはそれと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、もしくは99%以上同一）の配列を含む。

【0626】

【0207】一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子は、カップ軽鎖定常領域、例えば、ヒトカップ軽鎖定常領域を含む。一実施形態では、軽鎖定常領域は、表6に示されるアミノ配列、またはそれと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、もしくは99%以上同一）の配列を含む。

【0627】

【0208】一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表4または表5に記載されるか、あるいは表4もしくは表5におけるヌクレオチド配列、または前述の配列のいずれかと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、もしくは99%以上同一）の配列によってコードされる抗体の重鎖可変領域からの少なくとも1つ、2つ、または3つの相補性決定領域（CDR）を含む。

【0628】

【0209】一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子は、表4もしくは表5に示されるかまたは表4もしくは表5に示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域からの少なくとも1つ、2つ、もしくは3つのCDR（または集合的に全てのCDR）を含む。一実施形態では、1つ以上のCDR（または集合的に全てのCDR）は、表4もしくは表5に示されるかまたは表4もしくは表5に示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列と比較して1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つ以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。

【0629】

【0210】一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表4または表5に記載されるか、あるいは表4もしくは表5におけるヌクレオチド配列、または前述の配列のいずれかと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、もしくは99%以上同一）の配列によってコードされる抗体の軽鎖可変領域からの少なくとも1つ、2つ、または3つの相補性決定領域（CDR）を含む。

【0630】

【0211】一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子は、表4もしくは表5に示されるかまたは表4もしくは表5に示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域からの少なくとも1つ、2つ、もしくは3つのCDR（または集合的に全てのCDR）を含む。一実施形態では、1つ以上のCDR（または集合的に全てのCDR）は、表4もしくは表5に示されるかまたは表4もしくは表5に示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列と比較して1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つ以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。

【0631】

【0212】一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子は、表4もしくは表5に示されるかまたは表4もしくは表5に示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む重および軽鎖可変領域からの少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つもしくは6つのCDR（または集合的に全てのCDR）を含む。一実施形態では、1つ以上のCDR（または集合的に全てのCDR）は、表4もしくは表5に示されるかまたは表4もしくは

表 5 に示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列と比較して 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つ以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。

【0632】

[0213] 一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表 4 もしくは表 5 に記載されるかまたは表 4 もしくは表 5 におけるヌクレオチド配列によってコードされる抗体からの 6 つの C D R の全て、あるいは密接に関連している C D R、例えば、同一であるかまたは少なくとも 1 つのアミノ酸変更だが、2、3 もしくは 4 つ以下の変更（例えば、置換、欠失、もしくは挿入、例えば、保存的置換）を有する C D R を含む。一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体分子は、本明細書に記載される任意の C D R を含み得る。

10

【0633】

[0214] 一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表 4 もしくは表 5 に記載される選択される抗体、または前述の配列のいずれかと実質的に同一（例えば、少なくとも 80 %、85 %、90 %、92 %、95 %、97 %、98 %、もしくは 99 % 以上同一）の配列の重鎖可変領域からの K a b a t らに従った少なくとも 1 つ、2 つ、または 3 つの C D R（例えば、表 4 または表 5 に定められる K a b a t の定義に従った少なくとも 1 つ、2 つ、または 3 つの C D R）；あるいは表 4 または表 5 に示される K a b a t らに従った 1 つ、2 つ、または 3 つの C D R と比較して少なくとも 1 つのアミノ酸変更だが、2 つ、3 つまたは 4 つ以下の変更（例えば、置換、欠失、または挿入、例えば、保存的置換）を有する少なくとも 1 つ、2 つ、または 3 つの C D R を含む。

20

【0634】

[0215] 一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表 4 もしくは表 5 に記載される抗体、または前述の配列のいずれかと実質的に同一（例えば、少なくとも 80 %、85 %、90 %、92 %、95 %、97 %、98 %、もしくは 99 % 以上同一）の配列の軽鎖可変領域からの K a b a t らに従った少なくとも 1 つ、2 つ、または 3 つの C D R（例えば、表 4 または表 5 に定められる K a b a t の定義に従った少なくとも 1 つ、2 つ、または 3 つの C D R）；あるいは表 4 または表 5 に示される K a b a t らに従った 1 つ、2 つ、または 3 つの C D R と比較して少なくとも 1 つのアミノ酸変更だが、2 つ、3 つまたは 4 つ以下の変更（例えば、置換、欠失、または挿入、例えば、保存的置換）を有する少なくとも 1 つ、2 つ、または 3 つの C D R を含む。

30

【0635】

[0216] 一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表 4 または表 5 に記載されるか、あるいは表 4 もしくは表 5 におけるヌクレオチド配列、または前述の配列のいずれかと実質的に同一（例えば、少なくとも 80 %、85 %、90 %、92 %、95 %、97 %、98 %、もしくは 99 % 以上同一）の配列によってコードされる抗体の重および軽鎖可変領域からの K a b a t らに従った少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの C D R（例えば、表 4 または表 5 に定められる K a b a t の定義に従った少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの C D R）；あるいは表 4 または表 5 に示される K a b a t らに従った 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの C D R と比較して少なくとも 1 つのアミノ酸変更だが、2 つ、3 つまたは 4 つ以下の変更（例えば、置換、欠失、または挿入、例えば、保存的置換）を有する少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの C D R を含む。

40

【0636】

[0217] 一部の実施形態では、抗 T C R β V 抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表 4 または表 5 に記載されるか、あるいは表 4 または表 5 におけるヌクレオチド配列によってコードされるか、あるいは表 4 もしくは表 5 におけるヌクレオチド配列、または前述の配列のいずれかと実質的に同一（例えば、少なくとも 80 %、85 %、90 %、92 %、95 %、97 %、98 %、もしくは 99 % 以上同一）の配列によってコードされ

50

る抗体の重および軽鎖可変領域からのK a b a tらに従った6つのC D Rの全て（例えば、表2に定められるK a b a tの定義に従った6つのC D Rの全て）；あるいは表4または表5に示されるK a b a tらに従った6つのC D Rの全てと比較して少なくとも1つのアミノ酸変更だが、2つ、3つまたは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失、または挿入、例えば、保存的置換）を有する6つのC D Rの全てを含む。一部の実施形態では、抗T C R β V抗体分子、例えば、抗T C R β V 1 2抗体分子は、本明細書に記載される任意のC D Rを含み得る。

【0637】

【0218】一部の実施形態では、抗T C R β V抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表4または表5に記載される抗体の対応する超可変ループと同じカノニカル構造、例えば、本明細書に記載される抗体の重および／または軽鎖可変ドメインの少なくともループ1および／またはループ2と同じカノニカル構造を有する少なくとも1つ、2つ、または3つの超可変ループを含む。超可変ループカノニカル構造の記載に関しては、例えば、C h o t h i aら、(1992) J. M o l. B i o l. 227: 799~817; T o m l i n s o nら、(1992) J. M o l. B i o l. 227: 776~798を参照のこと。これらの構造は、これらの参考文献に記載される表の調査によって決定することができる。

【0638】

【0219】一部の実施形態では、抗T C R β V抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表4もしくは表5に記載される選択される抗体、または前述の配列のいずれかと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、もしくは99%以上同一）の配列の重鎖可変領域からのC h o t h i aらに従った少なくとも1つ、2つ、または3つのC D R（例えば、表4または表5に定められるC h o t h i aの定義に従った少なくとも1つ、2つ、または3つのC D R）；あるいは表4または表5に示されるC h o t h i aらに従った1つ、2つ、または3つのC D Rと比較して少なくとも1つのアミノ酸変更だが、2つ、3つまたは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失、または挿入、例えば、保存的置換）を有する少なくとも1つ、2つ、または3つのC D Rを含む。

【0639】

【0220】一部の実施形態では、抗T C R β V抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表4もしくは表5に記載される抗体、または前述の配列のいずれかと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、もしくは99%以上同一）の配列の軽鎖可変領域からのC h o t h i aらに従った少なくとも1つ、2つ、または3つのC D R（例えば、表4または表5に定められるC h o t h i aの定義に従った少なくとも1つ、2つ、または3つのC D R）；あるいは表4または表5に示されるC h o t h i aらに従った1つ、2つ、または3つのC D Rと比較して少なくとも1つのアミノ酸変更だが、2つ、3つまたは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失、または挿入、例えば、保存的置換）を有する少なくとも1つ、2つ、または3つのC D Rを含む。

【0640】

【0221】一部の実施形態では、抗T C R β V抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表4または表5に記載されるか、あるいは表4もしくは表5におけるヌクレオチド配列、または前述の配列のいずれかと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、もしくは99%以上同一）の配列によってコードされる抗体の重および軽鎖可変領域からのC h o t h i aらに従った少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つのC D R（例えば、表4または表5に定められるC h o t h i aの定義に従った少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つのC D R）；あるいは表4または表5に示されるC h o t h i aらに従った1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つのC D Rと比較して少なくとも1つのアミノ酸変更だが、2つ、3つまたは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失、または挿入、例えば、保存的置

10

20

30

40

50

換)を有する少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つのCDRを含む。

【0641】

【0222】一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表4または表5に記載されるか、あるいは表4または表5におけるヌクレオチド配列によってコードされるか、あるいは表4もしくは表5におけるヌクレオチド配列、または前述の配列のいずれかと実質的に同一(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、もしくは99%以上同一)の配列によってコードされる抗体の重および軽鎖可変領域からのChothiaらに従った6つのCDRの全て(例えば、表9に定められるChothiaらの定義に従った6つのCDRの全て)；あるいは表4または表5に示されるChothiaらに従った6つのCDRの全てと比較して少なくとも1つのアミノ酸変更だが、2つ、3つまたは4つ以下の変更(例えば、置換、欠失、または挿入、例えば、保存的置換)を有する6つのCDRの全てを含む。一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子、例えば、抗TCRβV12抗体分子は、本明細書に記載される任意のCDRを含み得る。

【0642】

【0223】一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表4もしくは表5に記載される選択される抗体、または前述の配列のいずれかと実質的に同一(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、もしくは99%以上同一)の配列の重鎖可変領域からの組み合わせられたCDRに従った少なくとも1つ、2つ、または3つのCDR(例えば、表4または表5に定められる組み合わせられたCDRの定義に従った少なくとも1つ、2つ、または3つのCDR)；あるいは表4または表5に示される組み合わせられたCDRに従った1つ、2つ、または3つのCDRと比較して少なくとも1つのアミノ酸変更だが、2つ、3つまたは4つ以下の変更(例えば、置換、欠失、または挿入、例えば、保存的置換)を有する少なくとも1つ、2つ、または3つのCDRを含む。

【0643】

【0224】一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表4もしくは表5に記載される抗体、または前述の配列のいずれかと実質的に同一(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、もしくは99%以上同一)の配列の軽鎖可変領域からの組み合わせられたCDRに従った少なくとも1つ、2つ、または3つのCDR(例えば、表4または表5に定められる組み合わせられたCDRの定義に従った少なくとも1つ、2つ、または3つのCDR)；あるいは表4または表5に示される組み合わせられたCDRに従った1つ、2つ、または3つのCDRと比較して少なくとも1つのアミノ酸変更だが、2つ、3つまたは4つ以下の変更(例えば、置換、欠失、または挿入、例えば、保存的置換)を有する少なくとも1つ、2つ、または3つのCDRを含む。

【0644】

【0225】一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表4または表5に記載されるか、あるいは表4もしくは表5におけるヌクレオチド配列、または前述の配列のいずれかと実質的に同一(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、もしくは99%以上同一)の配列によってコードされる抗体の重および軽鎖可変領域からの組み合わせられたCDRに従った少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つのCDR(例えば、表4または表5に定められる組み合わせられたCDRの定義に従った少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つのCDR)；あるいは表4または表5に示される組み合わせられたCDRに従った1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つのCDRと比較して少なくとも1つのアミノ酸変更だが、2つ、3つまたは4つ以下の変更(例えば、置換、欠失、または挿入、例えば、保存的置換)を有する少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つのCDRを含む。

【0645】

[0226]一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、表4または表5に記載されるか、あるいは表4または表5におけるヌクレオチド配列によってコードされるか、あるいは表4もしくは表5におけるヌクレオチド配列、または前述の配列のいずれかと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、もしくは99%以上同一）の配列によってコードされる抗体の重および軽鎖可変領域からの組み合わせられたCDRに従った6つのCDRの全て（例えば、表4または表5に定められる組み合わせられたCDRの定義に従った6つのCDRの全て）；あるいは表4または表5に示される組み合わせられたCDRに従った6つのCDRの全てと比較して少なくとも1つのアミノ酸変更だが、2つ、3つまたは4つ以下の変更（例えば、置換、欠失、または挿入、例えば、保存的置換）を有する6つのCDRの全てを含む。一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子は、本明細書に記載される任意のCDRを含み得る。

10

【0646】

[0227]一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子は、表4または表5において組み合わせられたCDRとして同定されるCDRまたは超可変ループの組み合わせを含む。一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子は、表4または表5に記載される「組み合わせられた」CDRに従ったCDRまたは超可変ループの任意の組み合わせを含有する。

【0647】

[0228]一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子は、KabataらおよびChothiaらに従って定義されるか、または表4もしくは表5に記載されるCDRまたは超可変ループの組み合わせを含む。

20

【0648】

[0229]一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子は、KabataおよびChothiaの定義に従ったCDRまたは超可変ループの任意の組み合わせを含有することができる。

【0649】

[0230]ある実施形態、例えば、本明細書、例えば、表4または表5で言及される可変領域、CDR（例えば、組み合わせられたCDR、Chothia CDRもしくはKabata CDR）、または他の配列を含む実施形態では、抗体分子は、単一特異性抗体分子、二特異性抗体分子、二価抗体分子、二パラトープ抗体分子、または抗体の抗原結合性断片、例えば、半抗体もしくは半抗体の抗原結合性断片を含む抗体分子である。ある特定の実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載される多特異性分子、例えば、二特異性分子を含む。

30

【0650】

[0231]一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子の重もしくは軽鎖可変ドメイン、または両方は、本明細書に開示されるアミノ酸と実質的に同一、例えば、本明細書に記載される抗体、例えば、表4もしくは表5に記載されるかまたは表4もしくは表5におけるヌクレオチド配列によってコードされる抗体の可変領域と少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、または99%以上同一であるか；あるいは本明細書に記載される抗体の可変領域と少なくとも1または5つの残基だが、40、30、20、または10未満の残基が異なるアミノ酸配列を含む。

40

【0651】

[0232]一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子は、表4もしくは表5に示されるアミノ酸配列、またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、もしくは99%以上同一の配列、または表4もしくは表5に示される配列と1、2、5、10、もしくは15以下のアミノ酸残基が異なるアミノ酸配列を有する少なくとも1つ、2つ、3つ、または4つの抗原結合領域、例えば、可変領域を含む。別の実施形態では、抗TCRβV抗体分子は、表4もしくは表5に示されるヌクレオチド配列、またはそれと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、もしくは99%以上同一の配列、または表4もしくは表5に示される配列と3、6、15、30、もしくは45以下のヌクレオチドが異なるヌクレオチド配列を有する核酸に

50

よってコードされるVHおよび／またはVLドメインを含む。

【0652】

[0233]一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子は、完全抗体またはその断片（例えば、Fab、F(ab')₂、Fv、もしくは一本鎖Fv断片（scFv））である。複数の実施形態では、抗TCRβV抗体分子は、モノクローナル抗体または単一の特異性を有する抗体である。一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子はまた、ヒト化、キメラ、ラクダ、サメ、またはin vitro生成抗体分子であってもよい。一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子はヒト化抗体分子である。抗TCRβV抗体分子の重および軽鎖は、全長であってもよく（例えば、抗体は、少なくとも1つ、好ましくは2つの完全な重鎖と、少なくとも1つ、好ましくは2つの完全な軽鎖とを含んでもよく）、抗原結合性断片（例えば、Fab、F(ab')₂、Fv、一本鎖Fv断片、単ドメイン抗体、ダイアボディ（dAb）、二価抗体、または二特異性抗体もしくはその断片、その単ドメインバリエーション、またはラクダ抗体）を含んでもよい。

10

【0653】

[0234]一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子は、例えば、本明細書に記載される多特異性分子、例えば、二特異性分子の形態である。

[0235]一部の実施形態では、抗TCRβV抗体分子は、例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD、およびIgEの重鎖定常領域から選択される重鎖定常領域（Fc）を有する。一部の実施形態では、Fc領域は、IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4の重鎖定常領域から選択される。一部の実施形態では、Fc領域は、IgG1またはIgG2（例えば、ヒトIgG1またはIgG2）の重鎖定常領域から選択される。一部の実施形態では、重鎖定常領域はヒトIgG1である。

20

【0654】

[0236]一部の実施形態では、抗体は、配列番号83～87と少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%、または100%の同一性を共有する重鎖を含み、配列番号88～95と少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%、または100%の同一性を共有する軽鎖を含む。

【0655】

[0237]一部の実施形態では、抗体は、配列番号108～111と少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%、または100%の同一性を共有する重鎖を含み、配列番号112～114と少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%、または100%の同一性を共有する軽鎖を含む。

30

【0656】

[0238]一部の実施形態では、抗体は、配列番号127～131と少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%、または100%の同一性を共有する重鎖を含み、配列番号132～136と少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%、または100%の同一性を共有する軽鎖を含む。

【0657】

[0239]一部の実施形態では、抗体は、配列番号149～153と少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%、または100%の同一性を共有する重鎖を含み、配列番号154～158と少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%、または100%の同一性を共有する軽鎖を含む。

40

【0658】

[0240]一部の実施形態では、抗体は、配列番号170～174と少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%、または100%の同一性を共有する重鎖を含み、配列番号175～181と少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%、または100%の同一性を共有する軽鎖を含む。

【0659】

[0241]一部の実施形態では、抗体は、配列番号194～199と少なくとも80%、8

50

5%、90%、92%、95%、97%、98%、99%、または100%の同一性を共有する重鎖を含み、配列番号200～204と少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%、または100%の同一性を共有する軽鎖を含む。

【0660】

[0242]一部の実施形態では、抗体は、配列番号217～221と少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%、または100%の同一性を共有する重鎖を含み、配列番号222～227と少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%、または100%の同一性を共有する軽鎖を含む。

【0661】

[0243]一部の実施形態では、抗体は、配列番号240～243と少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%、または100%の同一性を共有する重鎖を含み、配列番号244～249と少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%、または100%の同一性を共有する軽鎖を含む。

【0662】

[0244]一部の実施形態では、抗体は、配列番号262～265と少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%、または100%の同一性を共有する重鎖を含み、配列番号266～269と少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%、または100%の同一性を共有する軽鎖を含む。

【0663】

[0245]一部の実施形態では、抗体は、配列番号282～284と少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%、または100%の同一性を共有する重鎖を含み、配列番号285～288と少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%、または100%の同一性を共有する軽鎖を含む。

【0664】

10

20

30

40

50

【表 4 - 1】

表4. マウスおよびヒト抗体分子のアミノ酸配列。抗体分子には、マウスモノクローナル抗体TM23(4H11としても公知)およびヒト化モノクローナル抗体が含まれる。TM23は、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5,861,155号にも開示される。

TM23(マウス)(4H11およびBJM1162とも称される)		
ヒトTCRVβ5-5、5-6に結合する		
配列番号 70	HC CDR1 (Kabat)	AYGVN
配列番号 71	HC CDR2 (Kabat)	MIWGDGNTDYN SALKS
配列番号 72	HC CDR3 (Kabat)	DRV TATLYAMDY
配列番号 73	HC CDR1 (Chothia)	GFSLTAY
配列番号 74	HC CDR2 (Chothia)	WGDGN
配列番号 72	HC CDR3 (Chothia)	DRV TATLYAMDY
配列番号 75	HC CDR1 (組み合わせられた)	GFSLTAYGVN
配列番号 71	HC CDR2 (組み合わせられた)	MIWGDGNTDYN SALKS
配列番号 72	HC CDR3 (組み合わせられた)	DRV TATLYAMDY
配列番号 76	LC CDR1 (Kabat)	SASQGISNYLN
配列番号 77	LC CDR2 (Kabat)	YTSSLHS
配列番号 78	LC CDR3 (Kabat)	QQYSKL PRT
配列番号 76	LC CDR1 (Chothia)	SASQGISNYLN
配列番号 77	LC CDR2 (Chothia)	YTSSLHS
配列番号 78	LC CDR3 (Chothia)	QQYSKL PRT
配列番号 76	LC CDR1 (組み合わせられた)	SASQGISNYLN
配列番号 77	LC CDR2 (組み合わせられた)	YTSSLHS
配列番号 78	LC CDR3 (組み合わせられた)	QQYSKL PRT
配列番号 79	VL	DIQMTQTSSLSASLGDRV TISC SASQ GISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSS LHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEP EDIATYYCQQYSKL PRTFGGGTKVEI K
配列番号 80	VH	QVQLKESGPGLVAPSQLSITCTVSGF SLTAYGVN WVRQPPGKGLEWLGMI WGDGNTDYN SALKSRLSISKDNSKS QVFLKMNSLQTDDTARYYCARDRV TATLYAMDYWGQGTSTVTVSS
TM23(ヒト化-1)		
ヒトTCRVβ5-5、5-6に結合する		
配列番号 70	HC CDR1 (Kabat)	AYGVN
配列番号 71	HC CDR2 (Kabat)	MIWGDGNTDYN SALKS
配列番号 72	HC CDR3 (Kabat)	DRV TATLYAMDY
配列番号 73	HC CDR1 (Chothia)	GFSLTAY
配列番号 74	HC CDR2 (Chothia)	WGDGN

【 0 6 6 5 】

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

配列番号 72	HC CDR3 (Chothia)	DRV TATLYAMDY
配列番号 75	HC CDR1 (組み合わせられた)	GFSLTAYGVN
配列番号 71	HC CDR2 (組み合わせられた)	MIWGDGNTDYN SALKS
配列番号 72	HC CDR3 (組み合わせられた)	DRV TATLYAMDY
配列番号 76	LC CDR1 (Kabat)	SASQGISNYLN
配列番号 77	LC CDR2 (Kabat)	YTSSLHS
配列番号 78	LC CDR3 (Kabat)	QQYSKLPRT
配列番号 76	LC CDR1 (Chothia)	SASQGISNYLN
配列番号 77	LC CDR2 (Chothia)	YTSSLHS
配列番号 78	LC CDR3 (Chothia)	QQYSKLPRT
配列番号 76	LC CDR1 (組み合わせられた)	SASQGISNYLN
配列番号 77	LC CDR2 (組み合わせられた)	YTSSLHS
配列番号 78	LC CDR3 (組み合わせられた)	QQYSKLPRT
配列番号 81	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASQ GISNYLNWYQQTPGKAPKLLIYYTSS LHSGVPSRFSGSGSGTDYFTISSLQP EDIATYYCQQYSKLPRTFGQGTLKQI T
配列番号 82	VH	QVQLQESGPGLVRPSQTLSTCTVSG FSLTAYGVNWVRQPPGRLGLEWLGMI WGDGNTDYN SALKSRVTMLKDTSK NQFSLRLSSVTAADTAVYYCARDRV TATLYAMDYWGQSLTVSS
TM23(ヒト化)VH ヒトTCRVβ5-5、5-6に結合する		
配列番号 83	VH - 1	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSG FSLTAYGVNWVRQPPGKALEWLGMI WGDGNTDYN SALKSRLTISKDNSKS QVVLMTNMDPVDTATYYCARDRV TATLYAMDYWGQGLTVSS
配列番号 84	VH - 2	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTVSG FSLTAYGVNWVRQPPGKALEWLGMI WGDGNTDYN SALKSRLTISKDNSKS

【 0 6 6 6 】

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

		QVVLMTNMDPVDATYYCARDRV TATLYAMDYWGQGTLVTVSS
配列番号 85	VH - 3	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCAVSG FSLTAYGVNWVRQPPGKGLEWLGMI WGDGNTDYNALKSRLTISKDNSKS QVSLKLSSVTAADTAVYYCARDRV ATLYAMDYWGQGTLVTVSS
配列番号 86	VH - 4	EVQLVESGGGLVQPGPSLRSLCTVSG FSLTAYGVNWVRQAPGKGLEWLGMI IWGDGNTDYNALKSRLTISKDNSKS IVYQLQMNSLKTEDTAVYYCARDRV ATLYAMDYWGQGTLVTVSS
配列番号 87	VH - 5	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAVSG FSLTAYGVNWVRQSPSRGLEWLGMI WGDGNTDYNALKSRLTINKDNSKS QVSLQLNSVTPEDTAVYYCARDRV ATLYAMDYWGQGTLVTVSS
TM23(ヒト化)VL ヒトTCRVβ5-5、5-6に結合する		
配列番号 88	VL - 1	DIQMTQSPSFLSASVGDRVITCSASQ GISNYLNWYQQKPGKAVKLLIYYTS SLHSGVPSRFSGSGSTEYTLTISSLQ PEDFATYYCQQYSKLPRTFGGGTKV EIK
配列番号 89	VL - 2	DIQMTQSPSSLASVGDRVITCSASQ GISNYLNWYQQKPGKAVKLLIYYTS SLHSGVPSRFSGSGSDYTLTISSLQ PEDFATYYCQQYSKLPRTFGGGTKV EIK
配列番号 90	VL - 3	DIQMTQSPSSLASVGDRVITCSASQ GISNYLNWYQQKPGKVVKLLIYYTS SLHSGVPSRFSGSGSDYTLTISSLQ PEDVATYYCQQYSKLPRTFGGGTKV EIK

【 0 6 6 7 】

10

20

30

40

50

【表 4 - 4】

配列番号 91	VL - 4	AIRMTQSPFSLSASVGDRVTTITCSASQ GISNYLNWYQQKPAKAVKLFIYYTSS LHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQP EDFATYYCQQYSKLPRTFGGGTKVEI K
配列番号 92	VL - 5	DIQMTQSPSAMSASVGDRVTTITCSAS QGISNYLNWYQQKPGKVVKRLIYYT SSLHSGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSL QPEDFATYYCQQYSKLPRTFGGGTK VEIK
配列番号 93	VL - 6	EIVMTQSPPTLSLSPGERVTLSCSASQ GISNYLNWYQQKPGQAVKLLIYYTS SLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQP EDFAVYYCQQYSKLPRTFGGGTKVEI K
配列番号 94	VL - 7	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCSASQ GISNYLNWYLQKPGQSVKLLIYYTSS LHSGVPDRFSGSGSGTDYTLKISRVE AEDVGYYCQQYSKLPRTFGGGTKV EIK
配列番号 95	VL - 8	DIVMTQSPAFLSVTPGEKVTITCSASQ GISNYLNWYQQKPDQAVKLLIYYTS SLHSGVPSRFSGSGSGTDYFTISSLE AEDAATYYCQQYSKLPRTFGGGTKV EIK

【 0 6 6 8 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 1】

表5. マウスおよびヒト抗体分子のアミノ酸配列。抗体分子には、ヒトTCRβVと結合するマウスおよびヒト抗体が含まれる。この表に開示される抗体には、MPB2D5、CAS1.1.3、IMMU222、REA1062、JOVI-3、S5111、MH3-2、4H11が含まれる。MPB2D5はヒトTCRβV2(TRβV20-1)と結合する。CAS1.1.3はヒトTCRβV14(TRβV27)と結合する。IMMU222はヒトTCRβV13.1(TRβV6-5、6-6、6-9)と結合する。REA1062はヒトTCRβV5.1(TRβV5-1)と結合する。JOVI-3はヒトTCRβV3.1(TRβV28)と結合する。S5111はヒトTCRβV12(TRβV10-1、10-2、10-3)と結合する。MH3はヒトTCRβV5(TRβV5-5、5-6)と結合する。4H11はヒトTCRβV5(TRβV5-5、5-6)と結合する。

MPB2D5(マウス)、本明細書でBJI188、BJI190およびREA654とも称され、ヒトTCRβV20-1に結合する		
配列番号 96	HC CDR1 (Kabat)	SAYMH
配列番号 97	HC CDR2 (Kabat)	RIDPATGKTKYAPKFQA
配列番号 98	IIC CDR3 (Kabat)	SLNWDYGLDY
配列番号 99	HC CDR1 (Chothia)	GFNIKSA
配列番号 100	IIC CDR2 (Chothia)	DPATGK
配列番号 98	HC CDR3 (Chothia)	SLNWDYGLDY
配列番号 101	HC CDR1 (組み合わせられた)	GFNIKSA YMH
配列番号 97	HC CDR2 (組み合わせられた)	RIDPATGKTKYAPKFQA
配列番号 98	HC CDR3 (組み合わせられた)	SLNWDYGLDY
配列番号 102	LC CDR1 (Kabat)	RASKSVSILGTHLIH
配列番号 103	LC CDR2 (Kabat)	AASNLES
配列番号 104	LC CDR3 (Kabat)	QQSIEDPWT
配列番号 105	LC CDR1 (Chothia)	SKSVSILGTHL
配列番号 103	LC CDR2 (Chothia)	AASNLES
配列番号 104	LC CDR3 (Chothia)	QQSIEDPWT
配列番号 102	LC CDR1 (組み合わせられた)	RASKSVSILGTHLIH
配列番号 103	LC CDR2 (組み合わせられた)	AASNLES
配列番号 104	LC CDR3 (組み合わせられた)	QQSIEDPWT
配列番号 106	VL	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASK SVSILGTHLIHWYQKPGQPPKLLIY AASNLESGVPARFSGSGSETVFTLNIII PVEEEDAATYFCQQSIEDPWTFGGGT KLGIK
配列番号 107	VH	EVQLQQSVADLVKPGASLKLSTAS GFNIKSA YMHVVIQRPDQGPECLGRI DPATGKTKYAPKFQAKATITADTSSN TAYLQLSSLTSEDTAIYYCTRLNWD YGI.DYWGQGTSTVTVSS
MPB2D5(ヒト化)VH ヒトTCRβV20-1に結合する		
配列番号 108	VH - 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GFNIKSA YMHVVRQAPGQGI.EWMG

【 0 6 6 9 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

		RIDPATGKTKYAPKFQARVTMTADT STNTAYMELSSLRSEDNAVYYCARSL NWDYGLDYWGQGTLLTVSS
配列番号 109	VH - 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKAS GFNIKSAYMHWVRQAPGQEPGCMG RIDPATGKTKYAPKFQARVTMTADT SINTAYTELSSLRSEDATYYCARSL NWDYGLDYWGQGTLLTVSS
配列番号 110	VH - 3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKAS GFNIKSAYMHWVRQAPGQGLEWMG RIDPATGKTKYAPKFQARVTITADTS TNTAYMELSSLRSEDNAVYYCARSL NWDYGLDYWGQGTLLTVSS
配列番号 111	VH - 4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKAS GFNIKSAYMHWVRQAPGQRLEWMG RIDPATGKTKYAPKFQARVTITADTS ANTAYMELSSLRSEDNAVYYCARSL NWDYGLDYWGQGTLLTVSS
MPB2D5(ヒト化)VL ヒトTCRVβ20-1に結合する		
配列番号 112	VL - 1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASK SVSILGTHLIHWYQQKPGQAPRLLIY AASNLESGIPARFSGSGSETDFTLTIS LEPEDFAVYFCQQSIEDPFGGGTKVEI K
配列番号 113	VL - 2	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASK SVSILGTHLIHWYQQKPGAPRLLIY AASNLESGIPDRFSGSGSETDFTLTISR LEPEDFAVYFCQQSIEDPFGGGTKVEI K
配列番号 114	VL - 3	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASK SVSILGTHLIHWYQQKPGQAPRLLIY AASNLESGIPDRFSGSGSETDFTLTISR

【 0 6 7 0 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 3】

		LEPEDFAVYFCQQSIEDPFGGGTKVEIK
CASI.1.3(マウス)本明細書ではBJ1460とも称され、ヒトTCRVβ27に結合する		
配列番号 115	HC CDR1 (Kabat)	DTYMY
配列番号 116	HC CDR2 (Kabat)	RIDPANGNTKYDPKFQD
配列番号 117	HC CDR3 (Kabat)	GSYYYAMDY
配列番号 118	HC CDR1 (Chothia)	GFKTEDT
配列番号 119	HC CDR2 (Chothia)	DPANGN
配列番号 117	HC CDR3 (Chothia)	GSYYYAMDY
配列番号 120	HC CDR1 (組み合わされた)	GFKTEDTYMY
配列番号 116	HC CDR2 (組み合わされた)	RIDPANGNTKYDPKFQD
配列番号 117	HC CDR3 (組み合わされた)	GSYYYAMDY
配列番号 121	LC CDR1 (Kabat)	RASESVDSYGNSFMH
配列番号 122	LC CDR2 (Kabat)	RASNLES
配列番号 123	LC CDR3 (Kabat)	QQSNEPYPY
配列番号 124	LC CDR1 (Chothia)	SESVDSYGNSF
配列番号 122	LC CDR2 (Chothia)	RASNLES
配列番号 123	LC CDR3 (Chothia)	QQSNEPYPY
配列番号 121	LC CDR1 (組み合わされた)	RASESVDSYGNSFMH
配列番号 122	LC CDR2 (組み合わされた)	RASNLES
配列番号 123	LC CDR3 (組み合わされた)	QQSNEPYPY
配列番号 125	VL	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASE SVDSYGNSFMHWYQQKPGQPPKLLI YRASNLESGIPARFSGSGSRDFTLTI NPVEADDVATYYCQQSNEPYPYTFGG GTKLEIK
配列番号 126	VH	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTAS GFKTEDTYMYWVKQRPEQGLEWIG RIDPANGNTKYDPKFQDKATITADSS SNTAYLQLSSLPSEDTAVYYCARGSY YYAMDYWGQGTSTVTVSS
CASI.1.3(ヒト化)VH ヒトTCRVβ27に結合する		

【 0 6 7 1 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 4】

配列番号 127	VH - 1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS GFKTEDTYMYWVRQAPGQGLEWIG RIDPANGNTKYDPKFQDRATITADSS TNTAYMELSSLRSEDVAVYYCARG YYYAMDYWGQGTLLTVSS
配列番号 128	VH - 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GFKTEDTYMYWVRQAPGQRLEWIG RIDPANGNTKYDPKFQDRATITADSS ANTAYMELSSLRSEDVAVYYCARG YYYAMDYWGQGTLLTVSS
配列番号 129	VH - 3	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSKAAS GFKTEDTYMYWVRQASGKGLEWIG RIDPANGNTKYDPKFQDRATISADSS KNTAYLQMNSLKTEDVAVYYCARG SYYYAMDYWGQGTLLTVSS
配列番号 130	VH - 4	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKASG FKTEDTYMYWVRQMPGKGLEWIGRI DPANGNTKYDPKFQDQATISADSSIN TAYLQWSSLKASDTAMYYCARGSY YYAMDYWGQGTLLTVSS
配列番号 131	VH - 5	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKAS GFKTEDTYMYWVRQAPGQGLEWIG RIDPANGNTKYDPKFQDRAVISADSS VNTAYLQISSLKAEDVAVYYCARG YYYAMDYWGQGTLLTVSS
CASI.1.3(ヒト化)VL ヒトTCRVβ27に結合する		
配列番号 132	VL - 1	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASE SVDSYGNSFMHWYQQKPGQPPKLLI YRASNLSESGVPDRFSGSGSRDFTLTI SSLQAEDVAVYYCQQSNEDPYTFGQ GTKLEIK
配列番号 133	VL - 2	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASE SVDSYGNSFMHWYQQKPGQAPKLLI

【 0 6 7 2 】

【表 5 - 5】

		YRASNLESGIPARFSGSGSRTDFTLTI SRLEPEDFAVYYCQQSNEDPYTFGQ GTKLEIK
配列番号 134	VL - 3	DIQLTQSPSSLASVGDRVITICRASE SVDSYGNSFMHWYQQKPGQAPKLLI YRASNLESGVPSRFSGSGSRTDFTLTI SSLQPEDVATYYCQQSNEDPYTFGQ GTKLEIK
配列番号 135	VL - 4	AIQLTQSPSSLASVGDRVITICRASE SVDSYGNSFMHWYQQKPGKAPKLLI YRASNLESGVPSRFSGSGSRTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSNEDPYTFGQG TKLEIK
配列番号 136	VL - 5	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASE SVDSYGNSFMHWYQQKPDQSPKLLI YRASNLESGVPSRFSGSGSRTDFTLTI NSLEAEDAATYYCQQSNEDPYTFGQ GTKLEIK
IMMU222(マウス)BJ1461とも称され、 ヒトTCRVβ6-5、6-6、6-9に結合する		
配列番号 137	HC CDR1 (Kabat)	SYAMS
配列番号 138	HC CDR2 (Kabat)	HISNGGDYIYYADTVKG
配列番号 139	HC CDR3 (Kabat)	PSYYSDPWFFDV
配列番号 140	HC CDR1 (Chothia)	GFTFRSY
配列番号 141	HC CDR2 (Chothia)	SNGGDY
配列番号 139	HC CDR3 (Chothia)	PSYYSDPWFFDV
配列番号 142	HC CDR1 (組み合わせられた)	GFTFRSYAMS
配列番号 138	HC CDR2 (組み合わせられた)	HISNGGDYIYYADTVKG
配列番号 139	HC CDR3 (組み合わせられた)	PSYYSDPWFFDV
配列番号 143	LC CDR1 (Kabat)	SAGSSVSFMH
配列番号 144	LC CDR2 (Kabat)	DTSKLAS
配列番号 145	LC CDR3 (Kabat)	LQSGGFPLT
配列番号 146	LC CDR1 (Chothia)	GSSVSF
配列番号 144	LC CDR2 (Chothia)	DTSKLAS

【 0 6 7 3 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 6】

配列番号 145	LC CDR3 (Chothia)	LQGS GFPLT
配列番号 143	LC CDR1 (組み合わせられた)	SAGSSVSFMH
配列番号 144	LC CDR2 (組み合わせられた)	DTSK LAS
配列番号 145	LC CDR3 (組み合わせられた)	LQGS GFPLT
配列番号 147	VL	ENVLTQSPA IMSASPGEKVMTCSAG SSVSFMH WYQKSSTSPKLWIYDTS KLASGV PGRFSGSGSGNSFSLTISSME AEDVAIYYCLQGS GFPLTFGSGTKLEI K
配列番号 148	VH	DVKLVESGEGLVKPGGSLKLSAAS GFTFRSYAMSWVRQTPEKRLEWVA HISNGGDYIYYADTVKGRFTISR DNA RNTLYLQMSSLKSEDTAMY YCTRPS YYSDPWFFDVWGTTTVTVSS
IMMU222(ヒト化)VH ヒトTCRVβ6-5、6-6、6-9に結合する		
配列番号 149	VH - 1	EVQLVESGGGLVQP GGSRLRLSCAAS GFTFRSYAMSWVRQAPGKLEWVA HISNGGDYIYYADTVKGRFTISR DNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRPS YYSDPWFFDVWGQGT TVTVSS
配列番号 150	VH - 2	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS GFTFRSYAMSWVRQAPGKLEWVA HISNGGDYIYYADTVKGRFTISR DNS KNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCTRPS YYSDPWFFDVWGQGT TVTVSS
配列番号 151	VH - 3	EVQLVESGGGLVQP GGSRLRLSCAAS GFTFRSYAMSWVRQAPGKLEWVA HISNGGDYIYYADTVKGRFTISR DNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRPS YYSDPWFFDVWGQGT TVTVSS
配列番号 152	VH - 4	QVQLVQSGSELKKPGASVKV SCKAS GFTFRSYAMSWVRQAPGQGLEWVA HISNGGDYIYYADTVKGRFVISR DNS

【 0 6 7 4】

10

20

30

40

50

【表 5 - 7】

		VNTLYLQISSLKAEDTAVYYCTRPSY YSDPWFFDVWGQGTTTVTVSS
配列番号 153	VH - 5	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GFTFRSYAMSWVRQAPGQRLEWVA HISNGGDYIYYADTVKGRFTITRDN ANTLYMELSSLRSEDVAVYYCTRPSY YSDPWFFDVWGQGTTTVTVSS
IMMU222(ヒト化)VL ヒトTCRVβ6-5、6-6、6-9に結合する		
配列番号 154	VL - 1	ENVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAGS SVSFMHWYQQKPGQAPKLLIYDTSK LASGIPARFSGSGSGNDFTLTISSEPE DFAVYYCLQSGGFPLTFGQGCKLEIK
配列番号 155	VL - 2	ENVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSAG SSVSFMHWYQQKPDQSPKLLIYDTS KLASGVPSRFSGSGSGNDFTLTINSLE AEDAATYYCLQSGGFPLTFGQGCKL EIK
配列番号 156	VL - 3	DNQLTQSPSSLSASVGDRVITITCSAG SSVSFMHWYQQKPGKVPKLLIYDTS KLASGVPSRFSGSGSGNDFTLTISLQ PEDVATYYCLQSGGFPLTFGQGCKLE IK
配列番号 157	VL - 4	ANQLTQSPSSLSASVGDRVITITCSAG SSVSFMHWYQQKPGKAPKLLIYDTS KLASGVPSRFSGSGSGNDFTLTISLQ PEDFATYYCLQSGGFPLTFGQGCKLE IK
配列番号 158	VL - 5	DNVLTQSPDSLAVSLGERATINCSAG SSVSFMHWYQQKPGQPPKLLIYDTS KLASGVPDRLFSGSGSGNDFTLTISLQ AEDVAVYYCLQSGGFPLTFGQGCKL EIK
REA1062(マウス)、BJ1189とも称され、		

【 0 6 7 5 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 8】

ヒトTCRVβ5-1に結合する		
配列番号 159	HC CDR1 (Kabat)	DYNIH
配列番号 160	HC CDR2 (Kabat)	YINPYNGRTGYNQKFKA
配列番号 161	HC CDR3 (Kabat)	WDGSSYFDY
配列番号 162	HC CDR1 (Chothia)	GYTFTDYNIH
配列番号 163	HC CDR2 (Chothia)	NPYNGR
配列番号 161	HC CDR3 (Chothia)	WDGSSYFDY
配列番号 162	HC CDR1 (組み合わせられた)	GYTFTDYNIH
配列番号 160	HC CDR2 (組み合わせられた)	YINPYNGRTGYNQKFKA
配列番号 161	HC CDR3 (組み合わせられた)	WDGSSYFDY
配列番号 164	LC CDR1 (Kabat)	SASSSVSYMH
配列番号 165	LC CDR2 (Kabat)	EISKLAS
配列番号 166	LC CDR3 (Kabat)	QQWNYPLLT
配列番号 167	LC CDR1 (Chothia)	SSSVSY
配列番号 165	LC CDR2 (Chothia)	EISKLAS
配列番号 166	LC CDR3 (Chothia)	QQWNYPLLT
配列番号 164	LC CDR1 (組み合わせられた)	SASSSVSYMH
配列番号 165	LC CDR2 (組み合わせられた)	EISKLAS
配列番号 166	LC CDR3 (組み合わせられた)	QQWNYPLLT
配列番号 168	VL	EIVLTQSPAITAASLGQKVTITCSASSS VSYMHWYQQSGTSPKPWIYEISKL ASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAE DAAIYYCQQWNYPLLTFGAGTKLEL K
配列番号 169	VH	EVQLQQSGPVLVKPGASVRMSCKAS GYTFTDYNIHWVKQSHGRSLEWVG YINPYNGRTGYNQKFKAKATLTVDK SSSTAYMDLRSLTSEDSAVYYCARW DGSSYFDYWGQGTTLTVSS
REA1062(ヒト化)VH ヒトTCRVβ5-1に結合する		
配列番号 170	VH - 1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCCKAS GYTFTDYNIHWVRQAPGQGLEWVG YINPYNGRTGYNQKFKAKATLTVDK

【 0 6 7 6 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 9】

		STSTAYMELSSLRSED TAVYYCARW DGSSYFDYWGQGTTVTVSS
配列番号 171	VH - 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYNHWVRQAPGQGLEWVG YINPYNGRTGYNQKFKARATLTVDK STSTAYMELRSLRSDDMAVYYCAR WDGSSYFDYWGQGTTVTVSS
配列番号 172	VH - 3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYNHWVRQATGQGLEWVG YINPYNGRTGYNQKFKARATLTVNK SISTAYMELSSLRSED TAVYYCARW DGSSYFDYWGQGTTVTVSS
配列番号 173	VH - 4	EVQLVESGGGLVQPGRLRLSCTASG YTFTDYNHWVRQAPGKGLEWVG NPYNGRTGYNQKFKARATLSVDKSK SIAYLQMNSLKTED TAVYYCARWDG SSYFDYWGQGTTVTVSS
配列番号 174	VH - 5	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYNHWVRQAPGQGLEWVG YINPYNGRTGYNQKFKARAVLSVDK SVSTAYLQISSLKAED TAVYYCARW DGSSYFDYWGQGTTVTVSS
REA1062(ヒト化)VL ヒトTCRVβ5-1に結合する		
配列番号 175	VL - 1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASS VSYMHWYQQKPGQAPKLLIYEISKL ASGIPARFSGSGGTDTLTISLEPE DFAVYYCQQWNYPLLTFGQGTKLEI K
配列番号 176	VL - 2	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASS VSYMHWYQQKPGQAPKLLIYEISKL ASGIPARFSGSGGTDTLTISRLEPE DFAVYYCQQWNYPLLTFGQGTKLEI K

【 0 6 7 7 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 10】

配列番号 177	VL - 3	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSASS SVSYMHWHYQQKPDQSPKLLIYEISKL ASGVPSRFSGSGSGTDYTLTINSLEAE DAATYYCQQWNYPLLTFGQGTKLEI K
配列番号 178	VL - 4	DIQLTQSPSFLSASVGDRVITITCSASS SVSYMHWHYQQKPGKAPKLLIYEISK LASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQP EDFATYYCQQWNYPLLTFGQGTKLE IK
配列番号 179	VL - 5	AIQLTQSPSSLASVGDRVITITCSASS SVSYMHWHYQQKPGKAPKLLIYEISK LASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQP EDFATYYCQQWNYPLLTFGQGTKLE IK
配列番号 180	VL - 6	AIRLTQSPFSLASVGDRVITITCSASSS VSYMHWHYQQKPAKAPKLLIYEISKL ASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPE DFATYYCQQWNYPLLTFGQGTKLEI K
配列番号 181	VL - 7	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCSASS SVSYMHWHYQQKPGQPPKLLIYEISKL ASGVPDRLFSGSGSGTDYTLTISSLQAE DVAVYYCQQWNYPLLTFGQGTKLEI K
JOVI-3(マウス)、BJ1187とも称され、 ヒトTCRVβ28に結合する		
配列番号 182	HC CDR1 (Kabat)	GSWMN
配列番号 183	HC CDR2 (Kabat)	RIYPGDGDTDYSKFKG
配列番号 184	HC CDR3 (Kabat)	SGYFNYPVPFDY
配列番号 185	HC CDR1 (Chothia)	GYTFSGS
配列番号 186	HC CDR2 (Chothia)	YPGDGD
配列番号 184	HC CDR3 (Chothia)	SGYFNYPVPFDY
配列番号 187	HC CDR1 (組み合わされた)	GYTFSGSWMN

【0678】

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 1】

配列番号 183	HC CDR2 (組み合わせられた)	RIYPGDGDDTDYSGKFKG
配列番号 184	HC CDR3 (組み合わせられた)	SGYFNYPVFDY
配列番号 188	LC CDR1 (Kabat)	SANSTVGYIH
配列番号 189	LC CDR2 (Kabat)	TTSNLAS
配列番号 190	LC CDR3 (Kabat)	HQWSFYPT
配列番号 191	LC CDR1 (Chothia)	NSTVGY
配列番号 189	LC CDR2 (Chothia)	TTSNLAS
配列番号 190	LC CDR3 (Chothia)	HQWSFYPT
配列番号 188	LC CDR1 (組み合わせられた)	SANSTVGYIH
配列番号 189	LC CDR2 (組み合わせられた)	TTSNLAS
配列番号 190	LC CDR3 (組み合わせられた)	HQWSFYPT
配列番号 192	VL	QIVLTQSPA IMSASL GEEIALTCSANS TVGYIHWYQQSGTSPKLLIYTTSNL ASGVPSRFSGSGSGTFYSLTISSVEAE DAADYFCHQWSFYPTFGGGTKLEIK
配列番号 193	VH	QIQLQQSGPEVVKPGASVQISCKASG YTFSGSWMNWVKQRPKGLEWIGRI YPGDGDDTDYSGKFKGRATLTADKSS STAYMRLSSLTSEDSAVYFCARSGYF NYVPVFDYWGQGTTLVSS
JOVI-3(ヒト化)VH ヒトTCRVβ28に結合する		
配列番号 194	VH - 1	QIQLVQSGAEVKKPGASVKVSCCAS GYTFSGSWMNWVRQAPGGLEWIG RIYPGDGDDTDYSGKFKGRATLTADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSG YFNYPVFDYWGQGTTLTVSS
配列番号 195	VH - 2	QIQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCCAS GYTFSGSWMNWVRQAPGGLEWIG RIYPGDGDDTDYSGKFKGRATLTADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSG YFNYPVFDYWGQGTTLTVSS
配列番号 196	VH - 3	EIQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASG YTFSGSWMNWVRQMPKGLEWIGR

【 0 6 7 9 】

【表 5 - 1 2】

		IYPGDGDTDYSGKFKGQATLSADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCARSGY FNYVPVFDYWGQGTTTVTVSS
配列番号 197	VH - 4	QIQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASG YTFSGSWMNWVRQAPQGLEWIGRI YPGDGD TDYSGKFKGRAVLSADKSV STAYLQISSLKAEDTAVYYCARSGYF NYPVPVFDYWGQGTTTVTVSS
配列番号 198	VH - 5	QIQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASG YTFSGSWMNWVRQAPQGLEWIGRI YPGDGD TDYSGKFKGRAVLSADKSV SMAYLQISSLKAEDTAVYYCARSGY FNYVPVFDYWGQGTTTVTVSS
配列番号 199	VH - 6	EIQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASG YTFSGSWMNWVRQAPGKLEWIGRI YPGDGD TDYSGKFKGRATLSADKSK SIAYLQMNSLKTEDTAVYYCARSGY FNYVPVFDYWGQGTTTVTVSS
JOVI-3(ヒト化)VL ヒトTCRVβ28に結合する		
配列番号 200	VL - 1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSANS TVGYIHWHYQQKPGQAPKLLIYTTSNL ASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPE DFAVYFCHQWSFYPTFGQGTKLEIK
配列番号 201	VL - 2	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSANS TVGYIHWHYQQKPGKAPKLLIYTTSNL ASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPE DFATYFCHQWSFYPTFGQGTKLEIK
配列番号 202	VL - 3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSANS TVGYIHWHYQQKPGQAPKLLIYTTSNL ASGIPARFSGSGPGTDYTLTISSLEPE DFAVYFCHQWSFYPTFGQGTKLEIK
配列番号 203	VL - 4	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCSANS TVGYIHWHYQQKPGQPPKLLIYTTSNL

【 0 6 8 0 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 3】

		ASGVDPDRFSGSGSGTDYTLTISSLQAE DVAVYFCHQWSFYPTFGQGTKLEIK
配列番号 204	VL - 5	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSANS TVGYIHQYQKPDQSPKLLIYTTSNL ASGVPSRFSGSGSGTDYTLTINSLEAE DAATYFCHQWSFYPTFGQGTKLEIK
S511(マウス)本明細書ではTCR α 10とも称され、 ヒトTCRV β 10-1、10-2、10-3に結合する		
配列番号 205	HC CDR1 (Kabat)	SYGMS
配列番号 206	HC CDR2 (Kabat)	LISSGGSYTYTDSVKG
配列番号 207	HC CDR3 (Kabat)	HGGNFFDY
配列番号 208	HC CDR1 (Chothia)	GFTFRSY
配列番号 209	HC CDR2 (Chothia)	SSGGSY
配列番号 207	HC CDR3 (Chothia)	HGGNFFDY
配列番号 210	HC CDR1 (組み合わせられた)	GFTFRSYGMS
配列番号 206	HC CDR2 (組み合わせられた)	LISSGGSYTYTDSVKG
配列番号 207	HC CDR3 (組み合わせられた)	HGGNFFDY
配列番号 211	LC CDR1 (Kabat)	SVSSSVSYMH
配列番号 212	LC CDR2 (Kabat)	DTSKLAS
配列番号 213	LC CDR3 (Kabat)	QQWSSNPQYT
配列番号 214	LC CDR1 (Chothia)	SSSVSY
配列番号 212	LC CDR2 (Chothia)	DTSKLAS
配列番号 213	LC CDR3 (Chothia)	QQWSSNPQYT
配列番号 211	LC CDR1 (組み合わせられた)	SVSSSVSYMH
配列番号 212	LC CDR2 (組み合わせられた)	DTSKLAS
配列番号 213	LC CDR3 (組み合わせられた)	QQWSSNPQYT
配列番号 215	VL	QIVLTQSPSIMSASPGEKVTMTCSVSS SVSYMHWYQKSGTSPKRWIYDTSK LASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEA EDAATYYCQQWSSNPQYTFGGGTKL EIK
配列番号 216	VH	EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSCAVS GFTFRSYGMSWVRQTPDKRLEWVA LISSGGSYTYTDSVKGRFTISRDN

【 0 6 8 1】

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 4】

		KNTLYLQMSSLKSEDTAIYYCSRHG GNFFDYWGQGTTTLTVSS
S511(ヒト化)VH ヒトTCRVβ10-1、10-2、10-3に結合する		
配列番号 217	VH - 1	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAVS GFTFRSYGMSWVRQAPGKGLEWVA LISSGGSYTYYTDSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLKTEDTAVYYCSRHGG NFFDYWGQGTTTVTVSS
配列番号 218	VH - 2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVS GFTFRSYGMSWVRQAPGKGLEWVA LISSGGSYTYYTDSVKGRFTISRDNK KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCSRHG GNFFDYWGQGTTTVTVSS
配列番号 219	VH - 3	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCAVSG FTFRSYGMSWVRQPPGKGLEWVALI SSGGSYTYYTDSVKGRFTISRDNK QLSLKLSSVTAADTAVYYCSRHGGN FFDYWGQGTTTVTVSS
配列番号 220	VH - 4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVS GFTFRSYGMSWVRQAPGQRLEWVA LISSGGSYTYYTDSVKGRFTITRDNK NTLYMELSSLRSEDTAVYYCSRHGG NFFDYWGQGTTTVTVSS
配列番号 221	VH - 5	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKVSG FTFRSYGMSWVRQMPGKGLEWVALI SSGGSYTYYTDSVKGQFTISRDNPI NTLYLQWSSLKASDTAMYYCSRHGGN FDYWGQGTTTVTVSS
SH11(ヒト化)VL ヒトTCRVβ10-1、10-2、10-3に結合する		
配列番号 222	VL - 1	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSS SVSYMHWYQKPGKAPKLLIYDTS KLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSL

【 0 6 8 2 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 5】

		QPEDFATYYCQQWSSNPQYTFGQG TKLEIK
配列番号 223	VL - 2	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSVSS SVSYMHWYQQKPGKAPKLLIYDTSK LASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQP EDFATYYCQQWSSNPQYTFGQGTKL EIK
配列番号 224	VL - 3	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSVSS SVSYMHWYQQKPDQSPKLLIYDTSK LASGVPSRFSGSGSGTDYTLTINSLEA EDAATYYCQQWSSNPQYTFGQGTKL EIK
配列番号 225	VL - 4	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSVSSS VSYMHWYQQKPGQAPKLLIYDTSKL ASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPE DFAVYYCQQWSSNPQYTFGQGTKLE IK
配列番号 226	VL - 5	DIVLTQSPLSLPVTGPGEASISCSVSSS VSYMHWYLQKPGQSPKLLIYDTSKL ASGVDPDRFSGSGSGTDYTLKISRVEA EDVGYYCQQWSSNPQYTFGQGGTK LEIK
配列番号 227	VL - 6	EITLTQSPAFMSATPGDKVNISCSVSS SVSYMHWYQQKPGEAPKFIYDTSKL ASGIPPRFSGSGYGTDTLTINNIESE DAAYYYCQQWSSNPQYTFGQGTKL EIK
MH3-2(マウス)本明細書ではTCR α 5とも称され、 ヒトTCRV β 5-5、5-6に結合する		
配列番号 228	HC CDR1 (Kabat)	SSWMN
配列番号 229	HC CDR2 (Kabat)	RIYPGDGDTKYNGKFKG
配列番号 230	HC CDR3 (Kabat)	RGTGGWYFDV
配列番号 231	HC CDR1 (Chothia)	GYAFSSS
配列番号 232	HC CDR2 (Chothia)	YPGDGD

【 0 6 8 3 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 6】

配列番号 230	HC CDR3 (Chothia)	RGTGGWYFDV
配列番号 233	HC CDR1 (組み合わせられた)	GYAFSSSWMN
配列番号 229	HC CDR2 (組み合わせられた)	RIYPGDGDTKYNGKFKG
配列番号 230	HC CDR3 (組み合わせられた)	RGTGGWYFDV
配列番号 234	LC CDR1 (Kabat)	RASESVDSSGNSFMH
配列番号 235	LC CDR2 (Kabat)	RASNLES
配列番号 236	LC CDR3 (Kabat)	QQSFDDPFT
配列番号 237	LC CDR1 (Chothia)	SESVDSSGNSF
配列番号 235	LC CDR2 (Chothia)	RASNLES
配列番号 236	LC CDR3 (Chothia)	QQSFDDPFT
配列番号 234	LC CDR1 (組み合わせられた)	RASESVDSSGNSFMH
配列番号 235	LC CDR2 (組み合わせられた)	RASNLES
配列番号 236	LC CDR3 (組み合わせられた)	QQSFDDPFT
配列番号 238	VL	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASE SVDSSGNSFMHWYQQKPGQPQLLI YRASNLESGIPARFSGSGSRTDFTLTI NPVEADDVATFYCQQSFDDPFTFGSG TKLEIK
配列番号 239	VH	QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASG YAFSSSWMNWVKQRPGQGLEWIGRI YPGDGDTKYNGKFKGKATLTADKSS STAYMHLSSLTSVDSAVYFCARRGT GGWYFDVWGAGTTVTVSS
MH3-2(ヒト化)VH ヒトTCRVβ5-5、5-6に結合する		
配列番号 240	VH - 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYAFSSSWMNWVRQAPGQGLEWIG RIYPGDGDTKYNGKFKGRATLTADK STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARR GTGGWYFDVWGQGTITVTVSS
配列番号 241	VH - 2	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS GYAFSSSWMNWVRQAPGQGLEWIG RIYPGDGDTKYNGKFKGRATLTADK

【 0 6 8 4】

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 7】

		STSTAYMELSSLRSED TAVYYCARR GTGGWYFDVWGQGTTVTVSS
配列番号 242	VH - 3	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASG YAFSSSWMNWVRQMPGKGLEWIGR IYPGDGDTKYNGKFKGQATLSADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCARRGT GGWYFDVWGQGTTVTVSS
配列番号 243	VH - 4	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKAS GYAFSSSWMNWVRQAPQGLEWIG RIYPGDGDTKYNGKFKGRAVLSADK SVSMAYLQISSLKAEDTAVYYCARR GTGGWYFDVWGQGTTVTVSS
MH3-2(ヒト化)VL ヒトTCRVβ5-5、5-6に結合する		
配列番号 244	VL - 1	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRAS ESVDSSGNSFMHWYQQKPGQPPQL LIYRASNL ESGVPDRFSGSGSRDFT LTISSLQAEDVAVYYCQQSFDDPFTF GQGTKLEIK
配列番号 245	VL - 2	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASE SVDSSGNSFMHWYQQKPGQAPQLLI YRASNL ESGIPARFSGSGSRDFTLTI SSLEPEDFAVYYCQQSFDDPFTFGQG TKLEIK
配列番号 246	VL - 3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASE SVDSSGNSFMHWYQQKPGQAPQLLI YRASNL ESGIPARFSGSGSRDFTLTI SRLEPEDFAVYYCQQSFDDPFTFGQG TKLEIK
配列番号 247	VL - 4	DIQLTQSPSSLASVGDRVITICRASE SVDSSGNSFMHWYQQKPGKVPQLLI YRASNL ESGVPSRFSGSGSRDFTLTI SSLQPEDVATYYCQQSFDDPFTFGQG TKLEIK

【 0 6 8 5】

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 8】

配列番号 248	VL - 5	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASE SVDSSGNSFMHWYQQKPDQSPQLLI YRASNLESGVPSRFSGSGSRTDFTLTI NSLEAEDAATYYCQQSFDDPFTFGQ GTKLEIK
配列番号 249	VL - 6	DIVLTQTPLSLPVTGPGEPAISCRASES VDSSGNSFMHWYLQKPGQSPQLLIY RASNLESGVPDRFSGSGSRTDFTLKIS RVEAEDVGYYCQQSFDDPFTFGQG TKLEIK
ZOE(マウス)、BJ1538とも称され、 ヒトTCRVβ4-1、4-2、4-3に結合する		
配列番号 250	HC CDR1 (Kabat)	DYYMY
配列番号 251	HC CDR2 (Kabat)	TISGGGSYTYSPDSVKG
配列番号 252	HC CDR3 (Kabat)	ERDIYYGNFNAMVY
配列番号 253	HC CDR1 (Chothia)	GFTFSDY
配列番号 254	HC CDR2 (Chothia)	SGGGSY
配列番号 252	HC CDR3 (Chothia)	ERDIYYGNFNAMVY
配列番号 255	HC CDR1 (組み合わされた)	GFTFSDYYMY
配列番号 251	HC CDR2 (組み合わされた)	TISGGGSYTYSPDSVKG
配列番号 252	HC CDR3 (組み合わされた)	ERDIYYGNFNAMVY
配列番号 256	LC CDR1 (Kabat)	RASKSVSTSGYSYMH
配列番号 257	LC CDR2 (Kabat)	LASNLES
配列番号 258	LC CDR3 (Kabat)	QHSRDLPWT
配列番号 259	LC CDR1 (Chothia)	SKSVSTSGYSY
配列番号 257	LC CDR2 (Chothia)	LASNLES
配列番号 258	LC CDR3 (Chothia)	QHSRDLPWT
配列番号 256	LC CDR1 (組み合わされた)	RASKSVSTSGYSYMH
配列番号 257	LC CDR2 (組み合わされた)	LASNLES
配列番号 258	LC CDR3 (組み合わされた)	QHSRDLPWT
配列番号 260	VL	DIVLTQSPVSLTVSLGQRATISCRASK SVSTSGYSYMHYQQKPGQPPKLLI YLASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLNI

【 0 6 8 6 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 9】

		HPVEEEDAATYYCQHSRDLPWTFGG GTKLEIK
配列番号 261	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAAS GFTFSDYYMYWVRQTPEKRLEWVA TISGGGSYTYSPDSVKGRFTISRDN KNNLYLQMSSLRSEDAMFYCARER DIYYGNFNAMVYWGRGTSVTVSS
ZOE(ヒト化)VH ヒトTCRVβ4-1、4-2、4-3に結合する		
配列番号 262	VH - 1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSDYYMYWVRQAPGKGLEWVAT ISGGGSYTYSPDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERDI YYGNFNAMVYWGRGTLVTVSS
配列番号 263	VH - 2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSDYYMYWVRQAPGKGLEWVA TISGGGSYTYSPDSVKGRFTISRDN KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARER DIYYGNFNAMVYWGRGTLVTVSS
配列番号 264	VH - 3	QVQLVESGGGVVQGRSLRLSCAAS GFTFSDYYMYWVRQAPGKGLEWV ATISGGGSYTYSPDSVKGRFTISRD N SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR ERDIYYGNFNAMVYWGRGTLVTVS S
配列番号 265	VH - 4	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS GFTFSDYYMYWIRQAPGKGLEWVA TISGGGSYTYSPDSVKGRFTISRDN KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARER DIYYGNFNAMVYWGRGTLVTVSS
ZOE(ヒト化)VL ヒトTCRVβ4-1、4-2、4-3に結合する		
配列番号 266	VL - 1	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASK SVSTSGYSYMHWYQQKPGQAPRLLI

【 0 6 8 7 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 2 0】

		YLASNLESGIPDRFSGSGSGTDFTLTI SRLEPEDFAVYYCQHSRDLPWTFGG GTKVEIK
配列番号 267	VL - 2	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASK SVSTSGYSYMHWYQQKPGQAPRLLI YLASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLTI SSLEPEDFAVYYCQHSRDLPWTFGG GTKVEIK
配列番号 268	VL - 3	DIQLTQSPSTLSASVGDRVITITCRASK SVSTSGYSYMHWYQQKPGKAPKLLI YLASNLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTI SSLQPDDFATYYCQHSRDLPWTFGG GTKVEIK
配列番号 269	VL - 4	AIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCRASK SVSTSGYSYMHWYQQKPGKAPKLLI YLASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQHSRDLPWTFGG GTKVEIK
抗TCR α 19(マウス)、BJ1465とも称され、 ヒトTCRV β 19に結合する		
配列番号 270	HC CDR1 (Kabat)	GYFWN
配列番号 271	HC CDR2 (Kabat)	YISYDGSNNYNPSLKN
配列番号 272	HC CDR3 (Kabat)	PSPGTGYAVDY
配列番号 273	HC CDR1 (Chothia)	GYSITSGY
配列番号 274	HC CDR2 (Chothia)	SYDGSN
配列番号 272	HC CDR3 (Chothia)	PSPGTGYAVDY
配列番号 275	HC CDR1 (組み合わせられた)	GYSITSGYFWN
配列番号 271	HC CDR2 (組み合わせられた)	YISYDGSNNYNPSLKN
配列番号 272	HC CDR3 (組み合わせられた)	PSPGTGYAVDY
配列番号 276	LC CDR1 (Kabat)	RSSQSLVHSNGNTYLH
配列番号 277	LC CDR2 (Kabat)	KVSNRFS
配列番号 278	LC CDR3 (Kabat)	SQSTHVPFT
配列番号 279	LC CDR1 (Chothia)	SQSLVHSNGNTY
配列番号 277	LC CDR2 (Chothia)	KVSNRFS

【 0 6 8 8 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 2 1】

配列番号 278	LC CDR3 (Chothia)	SQSTHVPFT
配列番号 276	LC CDR1 (組み合わせられた)	RSSQSLVHSNGNTYLH
配列番号 277	LC CDR2 (組み合わせられた)	KVSNRFS
配列番号 278	LC CDR3 (組み合わせられた)	SQSTHVPFT
配列番号 280	VL	NVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSS QSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKF LIYKVSNRFSGVPDRFSGGGSGTEFT LKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPFTF GSGTKLEIK
配列番号 281	VH	NVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVAG YSITSGYFWNWIRQFPGNKLEWMGY ISYDGSNNYNPSLKNRISITRDTSKNQ FFLKLNSVTTEDTATYYCASPSPGTG YAVDYWGQGTSTVTVSS
抗TCR α 19(ヒト化)VH ヒトTCRV β 19に結合する		
配列番号 282	VH - 1	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG YSITSGYFWNWIRQPPGKGLEWIGYI SYDGSNNYNPSLKNRVTISRDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCASPSPGTG YAVDYWGQGTSLTVTVSS
配列番号 283	VH - 2	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG YSITSGYFWNWIRQPPGKGLEWIGYI SYDGSNNYNPSLKNRVTISRDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCASPSPGTG YAVDYWGQGTSLTVTVSS
配列番号 284	VH - 3	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCSVS GYSITSGYFWNWVRQAPGKLEWV GYISYDGSNNYNPSLKNRFTISRDT KNTFYLMNSLRAEDTAVYYCASPS PGTGYAVDYWGQGTSLTVTVSS
抗TCR α 19(ヒト化)VL ヒトTCRV β 19に結合する		

【 0 6 8 9 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 2 2】

配列番号 285	VL - 1	VVMTQSPGTLSPGERATLSCRSSQ SLVHSNGNTYLHWYQQKPGQAPRFL IYKVSNRFSGIPDRFSGSGSGTDFTLTI SRLEPEDFAVYFCSQSTHVPFTFGQG TKLEIK
配列番号 286	VL - 2	EVVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSS QSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQAPRF LIYKVSNRFSGIPARFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFAVYFCSQSTHVPFTFGQ GTKLEIK
配列番号 287	VL - 3	EVVMTQSPATLSVSPGERATLSCRSS QSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQAPRF LIYKVSNRFSGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYFCSQSTHVPFTFGQ GTKLEIK
配列番号 288	VL - 4	DVQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSS QSLVHSNGNTYLHWYQQKPGKAPK FLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDF FTISLQPEDIAITYFCSQSTHVPFTFGQ GTKLEIK
BL37.2(マウス)、BJ1539とも称され、 ヒトTCRVβ9に結合する		
配列番号 314	HC CDR1 (Kabat)	DYIVH
配列番号 315	HC CDR2 (Kabat)	WINTYTGTPTYADDFEG
配列番号 316	HC CDR3 (Kabat)	SWRRGIRGIGFDY
配列番号 317	HC CDR1 (Chothia)	GYTFTDY
配列番号 318	HC CDR2 (Chothia)	NTYTGT
配列番号 316	HC CDR3 (Chothia)	SWRRGIRGIGFDY
配列番号 319	HC CDR1 (組み合わせられた)	GYTFTDYIVH
配列番号 315	HC CDR2 (組み合わせられた)	WINTYTGTPTYADDFEG
配列番号 316	HC CDR3 (組み合わせられた)	SWRRGIRGIGFDY
配列番号 320	LC CDR1 (Kabat)	KASKSINKYLA
配列番号 321	LC CDR2 (Kabat)	DGSTLQS
配列番号 322	LC CDR3 (Kabat)	QQHNEYPPT

【 0 6 9 0 】

【表 5 - 2 3】

配列番号 323	LC CDR1 (Chothia)	SKSINKY
配列番号 321	LC CDR2 (Chothia)	DGSTLQS
配列番号 322	LC CDR3 (Chothia)	QQHNEYPPT
配列番号 320	LC CDR1 (組み合わせられた)	KASKSINKYLA
配列番号 321	LC CDR2 (組み合わせられた)	DGSTLQS
配列番号 322	LC CDR3 (組み合わせられた)	QQHNEYPPT
配列番号 324	VL	DVQMTQSPYNLAASPGESVSINCKAS KSINKYLAWYQQKPGKPNKLLIYDG STLQSGIPSRFSGSGSGTDFTLTIRGLE PEDFGLYYCQQHNEYPPTFGAGTKL ELK
配列番号 325	VH	QLQLVQSGPELREPGEVKISCKASG YTFTDYIVHWVKQAPGKGLKWMG WINTYTGTPTYADDFEGRFVFSLEAS ASTANLQISNLKNEDTATYFCARSW RRGIRGIGFDYWGGQGMVTVSS
BL37.2(ヒト化)VH ヒトTCRVβ9に結合する		
配列番号 326	VH - 1	QLQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAS GYTFTDYIVHWVRQAPGQGLEWMG WINTYTGTPTYADDFEGWVTMTLDA SISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARS WRRGIRGIGFDYWGGQGMVTVSS
配列番号 327	VH - 2	QLQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAS GYTFTDYIVHWVRQAPGQGLEWMG WINTYTGTPTYADDFEGRVTMTLDA STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARS WRRGIRGIGFDYWGGQGMVTVSS
配列番号 328	VH - 3	QLQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAS GYTFTDYIVHWVRQAPGQRLEWMG WINTYTGTPTYADDFEGRVTITLDAS ASTAYMELSSLRSEDMAVYYCARSW RRGIRGIGFDYWGGQGMVTVSS

【 0 6 9 1】

10

20

30

40

50

【表 5 - 2 4】

配列番号 329	VH - 4	QLQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAS GYTFTDYIVHWVRQATGQGLEWMG WINTYTGTPTYADDFEGRVTMTLNA SISTAYMELSSLRSED TAVYYCARSW RRGIRGIGFDYWGQGTMTVTVSS
BL37.2(ヒト化)VL ヒトTCRVβ9に結合する		
配列番号 330	VL - 1	EVVMTQSPGTLSPGERATLSCAS KSINKYLAWYQQKPGQAPRLLIYDG STLQSGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQHNEYPPTFGQGTKL EIK
配列番号 331	VL - 2	EVVMTQSPATLSPGERATLSCAS KSINKYLAWYQQKPGQAPRLLIYDG STLQSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSE PEDFAVYYCQQHNEYPPTFGQGTKL EIK
配列番号 332	VL - 3	DVQMTQSPSSLSASVGDRVITCKAS KSINKYLAWYQQKPGKAPKLLIYDG STLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISL QPEDFATYYCQQHNEYPPTFGQGTK LEIK
配列番号 333	VL - 4	AVRMTQSPSSFSASTGDRVITCKAS KSINKYLAWYQQKPGKAPKLLIYDG STLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISCL QSEDFATYYCQQHNEYPPTFGQGTK LEIK
IG125(マウス) TRVβ11-2に結合する		
配列番号 334	HC CDR1 (Kabat)	NYGVH
配列番号 335	HC CDR2 (Kabat)	VIWSDGSTDYDTAFIS
配列番号 336	HC CDR3 (Kabat)	RAVVADFDY
配列番号 337	HC CDR1 (Chothia)	GFSLTN
配列番号 338	HC CDR2 (Chothia)	VIWSDGSTD

【 0 6 9 2 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 2 5】

配列番号 336	HC CDR3 (Chothia)	RAVVADFDY
配列番号 339	HC CDR1 (組み合わせられた)	GFSLTNYGVH
配列番号 335	HC CDR2 (組み合わせられた)	VIWSDGSTDYDTAFIS
配列番号 336	HC CDR3 (組み合わせられた)	RAVVADFDY
配列番号 340	LC CDR1 (Kabat)	KASKEVTIFGSISALH
配列番号 341	LC CDR2 (Kabat)	NGAKLES
配列番号 342	LC CDR3 (Kabat)	LQNKEVPFT
配列番号 340	LC CDR1 (Chothia)	KASKEVTIFGSISALH
配列番号 341	LC CDR2 (Chothia)	NGAKLES
配列番号 342	LC CDR3 (Chothia)	LQNKEVPFT
配列番号 340	LC CDR1 (組み合わせられた)	KASKEVTIFGSISALH
配列番号 341	LC CDR2 (組み合わせられた)	NGAKLES
配列番号 342	LC CDR3 (組み合わせられた)	LQNKEVPFT
配列番号 343	VH	QVQLKQSGPGLLQPSQSLITCTVSGF SLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVI WSDGSTDYDTAFISRLISKDNSKSQ VFFKLNSLQADDTAIYYCARRAVVA DFDYWGQGTTTLTVSS
配列番号 344	VL	DIVLTQSPASLAVSLGQKATISCKAS KEVTIFGSISALHWYQQKPGQPPLI YNGAKLESGVSARFSDSGSQNRSPF GNQLSFTLTIAPVEADDAATYYCLQ NKEVPFTFGSGTKLEIK
IG125(ヒト化)VH TRVβ11-2に結合する		
配列番号 345	VH-1	QVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSG FSLTNYGVHWVRQPPGKALEWLGVI IWSDGSTDYDTAFISRLTISKDNSKS QVVLMTNMDPVDTATYYCARRA VVADFDYWGQGTTTVTVSS
配列番号 346	VH-2	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCAVS GFSLTNYGVHWVRQPPGKGLEWLG VIWSDGSTDYDTAFISRLTISKDNSK

【 0 6 9 3 】

【表 5 - 2 6】

		SQVSLKLSSVTAADTAVYYCARRA VVADFDYWGGGTTTVTVSS
配列番号 347	VH-3	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAVS GFSLTNYGVHWVRQSPSRGLEWLG VIWSDGSTDYDTAFISRLTINKDNSK SQVSLQLNSVTPEDTAVYYCARRAV VADFDYWGGGTTTVTVSS
配列番号 348	VH-4	EVQLVESGGGLVQPGPSRLSCTVS GFSLTNYGVHWVRQAPGKGLEWLG VIWSDGSTDYDTAFISRLTISKDNSK SIVYLMNSLKTEDTAVYYCARRA VVADFDYWGGGTTTVTVSS
配列番号 349	VH-5	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKVS GFSLTNYGVHWVRQMPGKGLEWL GVIWSDGSTDYDTAFISQLTISKDNSI STVYLQWSSLKASDTAMYYCARRA VVADFDYWGGGTTTVTVSS
IG125(ヒト化)VL TRVβ11-2に結合する		
配列番号 350	VL-1	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKAS KEVTIFGSISALHWYQQKPGQPPKLL YNGAKLESGVSARFGVPDRFSRSGS GLDFTLTISSLQAEDVAVYYCLQNK EVPFTFGQGTKLEIK
配列番号 351	VL-2	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKAS KEVTIFGSISALHWYQQKPDQSPKLL YNGAKLESGVSARFGVPSRFSRSGS GLDFTLTINSLEAEDAATYYCLQNK EVPFTFGQGTKLEIK
配列番号 352	VL-3	AIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCKAS KEVTIFGSISALHWYQQKPGKAPKL LYNGAKLESGVSARFGVPSRFSRSG SGLDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNK EVPFTFGQGTKLEIK

【 0 6 9 4】

10

20

30

40

50

【表 5 - 2 7】

配列番号 353	VL-4	DIVLTQTPLSLSVTPGQPASISCKASK EVTIFGSISALHWYLQKPGQPPKLLY NGAKLESGVSARFGVPDRFSRSGSG LDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQNKE VPFTFGQGTKLEIK
Medi - 1		
配列番号 354	HC CDR1	TFTEN
配列番号 355	HC CDR2	IDPEDGTTDYVEKFKN
配列番号 356	HC CDR3	GVGSGDYVMDA
配列番号 357	LC CDR1	RASQSVSISRHNLIH
配列番号 358	LC CDR2	RASNLAS
配列番号 359	LC CDR3	QQSGESPRT
Medi - 2		
配列番号 360	VL	LSLGQRATISCRASQSVSISRHNLIH WYQQKPGQKPKLLIYRASNLASGIP ARFSGSGSGTDFLTINPVQADDVA TYYCQQSGESPRTFGGGTKLELK
配列番号 361	VH	GRGRAQSVVVQASGYTFTENYIYW VKQRPKQGLELIGRIDPEDGTTDYV EKFKNKATLTVDTSSKTAYMQLSSL TSEDASYFCARGVGSGDYVMDAW GQGASVTVSS
Medi - 3		
配列番号 362	HC CDR1	GYTFTAYYIS
配列番号 363	HC CDR2	RIDPEDGSTDYVEKFK
配列番号 364	HC CDR3	GNSDYVMDA
配列番号 365	LC CDR1	RASQSVSISGINLMH
配列番号 366	LC CDR2	RASSLAS
配列番号 367	LC CDR3	QQSWESPRT
Medi -4		
配列番号 368	HC CDR1	GYTFTAYY
配列番号 369	HC CDR2	IDPEDGST
配列番号 370	HC CDR3	CARGNSD
配列番号 371	LC CDR1	QSVSISGINL

【 0 6 9 5】

10

20

30

40

50

【表 5 - 2 8】

配列番号 366	LC CDR2	RASSLAS
配列番号 372	LC CDR3	CQQSWESPRT
Medi - 5		
配列番号 373	VL	LCLRQRATISCRASQSVSISGINLMH WYQQRPGQQPKLLIYRASSLASGIP ARFSGRGS GTDFTLTIDPVQADDIAA YFCQQSWESPRTF GGGTQLELKR
配列番号 374	VH	DWNSRTGLSQVSC KASGYTFTAYYI SWVKQRPKQGLELIG RIDPEDGSTD YVEKFKIKATLTADTSSNTAYMQFS SLTFEDTATYFCARGNSDYVMDAW GQGASVTVSS

10

【 0 6 9 6】

20

30

40

50

【表 6】

表6. ヒトIgG重鎖およびヒトカッパ軽鎖の定常領域アミノ酸配列。

ヒトカッパ 定常領域 配列番号 289	LC	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
IgG4(S228P) 変異定常領域 (EU番号付け) 配列番号 290	HC	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCN VDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVSVLTVHLQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLG
IgG1野生型 配列番号 291	HC	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVESKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVHLQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
IgG1(N297A) 変異定常領域 (EU番号付け) 配列番号 292	HC	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVESKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVSVLTVHLQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0697】

キメラ抗原受容体（CAR）

【0246】一部の実施形態では、本明細書に記載されるT細胞は、キメラ抗原受容体（CAR）を発現し、本明細書ではCAR T細胞と称される。一部の実施形態では、本明細書に記載される方法は、キメラ抗原受容体（CAR）をコードする1つ以上の外因性核酸分子をT細胞集団に導入する工程を含む。一部の実施形態では、キメラ抗原受容体（CAR）をコードする1つ以上の外因性核酸分子は、本明細書に記載される方法による拡大後に、T細胞集団に導入される。一部の実施形態では、キメラ抗原受容体（CAR）をコードする1つ以上の外因性核酸分子は、本明細書に記載される方法による拡大前に、T細胞集団に導入される。

【0698】

[0247]一部の実施形態では、CARポリペプチドは、抗原結合領域を含む細胞外領域（外部ドメイン）、膜貫通領域、および必要に応じて細胞内（内部ドメイン）領域を含む。一部の実施形態では、細胞内領域は、1つ以上の細胞内シグナル伝達領域をさらに含む。一部の実施形態では、本明細書に記載されるCARは、抗原結合領域、膜貫通領域、1つ以上の共刺激領域またはドメイン、およびT細胞活性化のためのシグナル伝達領域を含む。

【0699】

[0248]一部の実施形態では、抗原結合領域は、モノクローナル抗体の相補的決定領域（例えば、3つの重鎖CDRおよび3つの軽鎖CDR）、モノクローナル抗体の可変領域、ならびに／またはそれらの抗原結合性断片を含む。一部の場合では、抗原結合領域は、F（ab'）₂、Fab'、Fab、Fv、またはscFvを含む。一部の実施形態では、抗原結合領域はscFvである。一部の実施形態では、抗原結合領域はFabである。一部の実施形態では、抗原結合領域はFab'である。一部の実施形態では、抗原結合領域はF（ab'）₂である。一部の実施形態では、抗原結合領域はFvである。

【0700】

[0249]一部の実施形態では、CARは、CD19、CD123、CD22、CD30、CD171、CS-1、C型レクチン様分子-1、CD33、表皮増殖因子受容体バリエーションIII（EGFRvIII）、ガングリオシドG2（GD2）、ガングリオシドGD3、TNF受容体ファミリーメンバーB細胞成熟（BCMA）、Tn抗原（（Tn Ag）もしくは（GalNAcα-Ser/Thr））、前立腺特異的膜抗原（PSMA）、受容体型チロシンキナーゼ様オーファン受容体1（ROR1）、Fms様チロシンキナーゼ3（FLT3）、腫瘍関連糖タンパク質72（TAG72）、CD38、CD44v6、癌胎児性抗原（CEA）、上皮細胞接着分子（EPCAM）、B7H3（CD276）、KIT（CD117）、インターロイキン-13受容体サブユニットアルファ-2、メソテリン、インターロイキン11受容体アルファ（IL-11Ra）、前立腺幹細胞抗原（PSCA）、プロテアーゼセリン21、血管内皮増殖因子受容体2（VEGFR2）、ルイス（Y）抗原、CD24、血小板由来増殖因子受容体ベータ（PDGFR-ベータ）、ステージ特異的胚抗原-4（SSEA-4）、CD20、葉酸受容体アルファ、受容体型チロシントランスポーターキナーゼERBB2（Her2/neu）、ムチン1、細胞表面結合型（MUC1）、表皮増殖因子受容体（EGFR）、神経細胞接着分子（NCAM）、プロスターゼ（Prostate）、前立腺酸性ホスファターゼ（PAP）、伸長因子2変異型（ELF2M）、エフリンB2、線維芽細胞活性化タンパク質アルファ（FAP）、インスリン様増殖因子1受容体（IGF-I受容体）、炭酸脱水酵素IX（CAIX）、プロテアソーム（プロソーム、マクロペイン）サブユニット、ベータ型、9（LMP2）、糖タンパク質100（gp100）、切断点集中領域（BCR）およびアベルソンマウス白血病ウイルス癌遺伝子相同体1（Abl）からなる癌遺伝子融合タンパク質（bcr-abl）、チロシナーゼ、エフリンA型受容体2（EphA2）、フコシルGM1、シアリルルイス接着分子（sLe）、ガングリオシドGM3、トランスグルタミナーゼ5（TGS5）、高分子量黒色腫関連抗原（HMWMAA）、o-アセチル-GD2ガングリオシド（OAcGD2）、葉酸受容体ベータ、腫瘍内皮マーカー1（TEM1/CD248）、腫瘍内皮マーカー7関連（TEM7R）、クローディン6（CLDN6）、甲状腺刺激ホルモン受容体（TSHR）、Gタンパク質共役型受容体クラスC第5群、メンバーD（GPRC5D）、X染色体オープンリーディングフレーム61（CXORF61）、CD97、CD179a、未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）、ポリシアル酸、胎盤特異的1（PLAC1）、glob H糖セラミドの六糖部分（Glob H）、乳腺分化抗原（NY-BR-1）、ウロプラキン2（UPK2）、A型肝炎ウイルス細胞受容体1（HAVCR1）、アドレナリン受容体ベータ3（ADRB3）、パネキシン3（PANX3）、Gタンパク質共役型受容体20（GPR20）、リンパ球抗原6複合体、座位K9（LY6K）、嗅覚受容体51E2（OR51E2）、TCRガンマ選択的リーディングフレームタンパク質（TARP）、ウィルムス腫瘍タンパク質（WT1）、がん／精巣

10

20

30

40

50

抗原1 (NY-ESO-1)、がん／精巣抗原2 (LAGE-1a)、黒色腫関連抗原1 (MAGE-A1)、12p染色体に位置するETS転座バリエーション遺伝子6 (ETV6-AML)、精子タンパク質17 (SPA17)、X抗原ファミリー、メンバー1A (XAGE1)、アンジオポエチン結合細胞表面受容体2 (Tie2)、黒色腫がん精巣抗原-1 (MAD-CT-1)、黒色腫がん精巣抗原-2 (MAD-CT-2)、Fos関連抗原1、腫瘍タンパク質p53 (p53)、p53変異体、プロステイン (prostet in)、サバイビン (surviving)、テロメラゼ、前立腺癌腫瘍抗原-1、T細胞1によって認識される黒色腫抗原、ラット肉腫 (Ras) 変異体、ヒトテロメラゼ逆転写酵素 (hTERT)、肉腫転座切断点、黒色腫アポトーシス阻害因子 (ML-IP)、ERG (膜貫通プロテアーゼ、セリン2 (TMPRSS2) ETS融合遺伝子)、N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼV (NA17)、ペアードボックスタンパク質Pax-3 (PAX3)、アンドロゲン受容体、サイクリンB1、v-mycトリ骨髄球腫症ウイルス癌遺伝子神経芽腫由来相同体 (MYCN)、Ras相同体ファミリーメンバーC (RhoC)、チロシナーゼ関連タンパク質2 (TRP-2)、シトクロムP450 1B1 (CYP1B1)、CCCTC結合因子 (ジンクフィンガータンパク質) 様、T細胞3によって認識される扁平上皮癌抗原 (SART3)、ペアードボックスタンパク質Pax-5 (PAX5)、プロアクロシン結合タンパク質sp32 (OY-TES1)、リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ (LCK)、Aキナーゼアンカータンパク質4 (AKAP-4)、滑膜肉腫、X切断点2 (SSX2)、終末糖化産物のための受容体 (RAGE-1)、腎ユビキタス1 (RU1)、腎ユビキタス2 (RU2)、レグマイン、ヒトパピローマウイルスE6 (HPV E6)、ヒトパピローマウイルスE7 (HPV E7)、腸内カルボキシルエステラーゼ、熱ショックタンパク質70-2変異型 (mut hsp70-2)、CD79a、CD79b、CD72、白血球関連免疫グロブリン様受容体1 (LAIR1)、IgA受容体のFc断片 (FCARもしくはCD89)、白血球免疫グロブリン様受容体サブファミリーAメンバー2 (LILRA2)、CD300分子様ファミリーメンバーf (CD300LF)、C型レクチンドメインファミリー12メンバーA (CLEC12A)、骨髄間質細胞抗原2 (BST2)、EGF様モジュール含有ムチン様ホルモン受容体様2 (EMR2)、リンパ球抗原75 (LY75)、グリピカン-3 (GPC3)、Fc受容体様5 (FCRL5)、または免疫グロブリンラムダ様ポリペプチド1 (IGLL1) のエピトープに結合する抗原結合領域を含む。

【0701】

【0250】一部の実施形態では、ポリペプチドは、天然供給源または合成供給源のいずれかに由来する膜貫通領域または膜貫通ドメインを含む。供給源が天然である場合、領域はいかなる膜結合または膜貫通タンパク質に由来していてもよい。好適な膜貫通領域としては、T細胞受容体のアルファ、ベータもしくはゼータ鎖の膜貫通領域、またはCD28、CD3イプシロン、CD3ζ、CD45、CD4、CD5、CD8アルファ、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD152 (CTLA-4) もしくはCD154からの膜貫通領域を挙げることができるが、これらに限定されない。あるいは、膜貫通領域またはドメインは、合成であってもよく、ロイシンおよびバリン等の疎水性残基を含んでもよい。一部の実施形態では、フェニルアラニン、トリプトファンおよびバリンの3つ組が合成膜貫通ドメインの一方または両方の末端に見出される。必要に応じて、一部の実施形態では2~10アミノ酸長の短鎖オリゴヌクレオチドまたはポリペプチドリンカーは、CARの膜貫通ドメインと細胞質シグナル伝達ドメインとの間の連結を形成してもよい。一部の実施形態では、リンカーはグリシン-セリンリンカーである。一部の実施形態では、膜貫通領域は、CD8α膜貫通ドメイン、CD152 (CTLA-4)、TCRα、TCRβ、TCRγ1、TCRδまたはCD3ζ膜貫通ドメインを含む。

【0702】

【0251】一部の実施形態では、CARは細胞内領域を含む。一部の実施形態では、前記細胞内領域は一次シグナル伝達ドメインを含む。例示的な一次シグナル伝達ドメインとして

は、これらに限定されないが、CD3 ζ 、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またはCD66dの細胞内ドメインが挙げられる。一部の実施形態では、一次シグナル伝達ドメインはCD3 ζ の細胞内ドメインを含む。一部の実施形態では、前記細胞内領域は一次シグナル伝達ドメインおよび1つ以上の共刺激ドメインを含む。例示的な共刺激ドメインとしては、これらに限定されないが、CD3 ζ 、CD8、CD27、CD28、4-1BB（CD137）、ICOS、DAP10、DAP12、OX40（CD134）またはそれらの機能的断片もしくはバリエーション、またはそれらの任意の組み合わせが挙げられる。一部の 경우에는、本明細書に記載されるCARは2、3、4、または5つの共刺激ドメインを含む。

【0703】

[0252]一部の実施形態では、CD3 ζ シグナル伝達ドメインを含まないキメラ抗原受容体が本明細書において提供される。一部の実施形態では、CARは、(a) 抗原結合ドメインであって、抗原結合ドメインがT細胞受容体 α （TCR α ）可変領域、T細胞受容体 β （TCR β ）可変領域、または両方を含まない抗原結合ドメイン；(b) 膜貫通ドメイン；および(c) TCR β 定常領域細胞内シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含み、CARはCD3 ζ 細胞内シグナル伝達ドメインを含まない。一部の実施形態では、CARは、(a) 抗原結合ドメインであって、抗原結合ドメインが一本鎖可変断片（scFv）または単ドメイン抗体である抗原結合ドメイン；(b) 膜貫通ドメイン；および(c) TCR β 細胞内シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含み、CARはCD3 ζ 細胞内シグナル伝達ドメインを含まない。

【0704】

[0253]一部の実施形態では、CARにおけるCD3 ζ シグナル伝達ドメインの非存在は、免疫エフェクター細胞（例えば、T細胞およびNK細胞）集団の注入によって誘導されるサイトカイン放出症候群を予防する。一部の実施形態では、CARにおけるCD3 ζ シグナル伝達ドメインの非存在は、免疫エフェクター細胞（例えば、T細胞およびNK細胞）集団の注入によって誘導されるサイトカイン放出症候群を予防し、抗原提示細胞は、より低いレベルの1種以上の炎症誘発性サイトカイン（例えば、IL-6、IFN γ 、TNF α 、IL-6、IL-1 β 、IL-8、IL-10、sIL2R α 、sgp130、sIL6R、MCP1、MIP1 α 、MIP1 β 、およびGM-CSF）を放出する。一部の実施形態では、CARにおけるCD3 ζ シグナル伝達ドメインの非存在は、免疫エフェクター細胞（例えば、T細胞およびNK細胞）集団の注入によって誘導されるサイトカイン放出症候群を予防し、CARを発現する免疫エフェクター細胞は、より低いレベルの1種以上の炎症誘発性サイトカイン（例えば、IFN γ 、TNF α 、IL-6、IL-1 β 、IL-8、IL-10、sIL2R α 、sgp130、sIL6R、MCP1、MIP1 α 、MIP1 β 、およびGM-CSF）を放出する。一部の実施形態では、CARはTCR β 細胞内ドメインを含む。

【0705】

[0254]一部の実施形態では、本明細書に記載されるCARをコードする核酸分子は、ベクターを使用してT細胞に導入される。一部の実施形態では、ベクターは、プラスミド、ウイルスベクター、または非ウイルスベクターである。一部の実施形態では、ウイルスベクターは、レンチウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター、またはレトロウイルスベクターである。一部の実施形態では、CARをコードする核酸分子は、トランスフェクションまたは形質導入によって細胞集団に導入される。一部の実施形態では、核酸分子は宿主ゲノムに組み込まれる。一部の実施形態では、核酸分子は、トランスポゾン／トランスポザーゼシステム、CRISPRシステム、ジンクフィンガーヌクレアーゼシステム、またはTALENシステムによって宿主ゲノムに組み込まれる。一部の実施形態では、CRISPRシステムは、少なくとも1つのgRNAおよびエンドヌクレアーゼ（例えば、Cas9）を含む。一部の実施形態では、核酸分子は、ウイルスベクター（例えば、レンチウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノ随伴

ウイルスベクター、またはレトロウイルスベクター)を介して宿主ゲノムに組み込まれる。
【0706】

【0255】一部の実施形態では、前記CARをコードする核酸が宿主ゲノムに組み込まれる。一部の実施形態では、核酸は、特定のゲノム座位における組み込みを標的とする。一部の実施形態では、核酸は、TRACまたはTCRB遺伝子配列への組み込みを標的とする。一部の実施形態では、核酸は、免疫チェックポイント遺伝子配列(例えば、本明細書に記載される免疫チェックポイント遺伝子)内への組み込みを標的とする。一部の実施形態では、核酸は、特定のゲノム座位における組み込みを標的としない。

【0707】

外因性T細胞受容体(TCR)

【0256】一部の実施形態では、本明細書に記載されるT細胞は外因性T細胞受容体を発現する。一部の実施形態では、本明細書に記載される方法は、外因性T細胞受容体(TCR)をコードする1つ以上の核酸分子を導入する工程を含む。一部の実施形態では、外因性T細胞受容体をコードする1つ以上の核酸分子は、T細胞が本明細書に記載される方法によって拡大した後に、T細胞集団に導入される。一部の実施形態では、外因性T細胞受容体をコードする1つ以上の核酸分子は、T細胞が本明細書に記載される方法によって拡大する前に、T細胞集団に導入される。

【0708】

【0257】T細胞受容体は、T細胞の表面において対形成してヘテロ二量体受容体($\alpha\beta$ 対または $\gamma\delta$ 対)を形成する2つの鎖($\alpha\beta$ または $\gamma\delta$)から構成される。各鎖(α 、 β 、 γ 、および δ)は、2つのドメイン:タンパク質を細胞膜に固定し、CD3シグナル伝達装置の不変サブユニットと関連する定常ドメイン(C)、および相補性決定領域(CDR)と称される6つのループを介して抗原認識を付与する可変ドメイン(V)から構成される。一部の場合では、Vドメインの各々は3つのCDR、例えば、CDR1、CDR2およびCDR3を含み、CDR3は超可変領域である。これらのCDRは、主要組織適合遺伝子複合体によってコードされるタンパク質に結合した抗原性ペプチド(pepMHC)間で形成される複合体(例えば、HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-DPA1、HLA-DPB1、HLA-DQA1、HLA-DQB1、HLA-DRA、またはHLA-DRB1複合体)と相互作用する。一部の場合では、定常ドメインは、定常ドメインを可変ドメインに接続する連結領域をさらに含む。一部の場合では、ベータ鎖は、連結領域の部分を構成する短い多様性領域をさらに含む。

【0709】

【0258】一部の実施形態では、前記外因性T細胞受容体はペプチド/MHC複合体に結合し、前記ペプチドは、CD19、CD123、CD22、CD30、CD171、CS-1、C型レクチン様分子-1、CD33、表皮増殖因子受容体バリエーションII(EGFRvIII)、ガングリオシドG2(GD2)、ガングリオシドGD3、TNF受容体ファミリーメンバーB細胞成熟(BCMA)、Tn抗原((Tn Ag)もしくは(GalNAc α -Ser/Thr))、前立腺特異的膜抗原(PSMA)、受容体型チロシンキナーゼ様オーファン受容体1(ROR1)、Fms様チロシンキナーゼ3(FLT3)、腫瘍関連糖タンパク質72(TAG72)、CD38、CD44v6、癌胎児性抗原(CEA)、上皮細胞接着分子(EPCAM)、B7H3(CD276)、KIT(CD117)、インターロイキン-13受容体サブユニットアルファ-2、メソテリン、インターロイキン11受容体アルファ(IL-11Ra)、前立腺幹細胞抗原(PSCA)、プロテアーゼセリン21、血管内皮増殖因子受容体2(VEGFR2)、ルイス(Y)抗原、CD24、血小板由来増殖因子受容体ベータ(PDGFR-ベータ)、ステージ特異的胚抗原-4(SSEA-4)、CD20、葉酸受容体アルファ、受容体型チロシンタンパク質キナーゼERBB2(Her2/neu)、ムチン1、細胞表面結合型(MUC1)、表皮増殖因子受容体(EGFR)、神経細胞接着分子(NCAM)、プロステアゼ、前立腺酸性ホスファターゼ(PAP)、伸長因子2変異型(ELF2M)、エフリンB2、線維芽細胞活性化タンパク質アルファ(FAP)、インスリン様増殖因子1受容体(IGF

10

20

30

40

50

-I受容体)、炭酸脱水酵素IX(CAIX)、プロテアソーム(プロソーム、マクロペ
 イン)サブユニット、ベータ型、9(LMP2)、糖タンパク質100(gp100)、
 切断点集中領域(BCR)およびアベルソンマウス白血病ウイルス癌遺伝子相同体1(A
 bl)からなる癌遺伝子融合タンパク質(bcr-abl)、チロシナーゼ、エフリンA
 型受容体2(EphA2)、フコシルGM1、シアリルルイス接着分子(sLe)、ガン
 グリオシドGM3、トランスグルタミナーゼ5(TGS5)、高分子量黒色腫関連抗原(
 HMWMAA)、o-アセチル-GD2ガングリオシド(OAcGD2)、葉酸受容体ベ
 ータ、腫瘍内皮マーカー1(TEM1/CD248)、腫瘍内皮マーカー7関連(TEM
 7R)、クローディン6(CLDN6)、甲状腺刺激ホルモン受容体(TSHR)、Gタ
 ンパク質共役型受容体クラスC第5群、メンバーD(GPRC5D)、X染色体オープン
 リーディングフレーム61(CXORF61)、CD97、CD179a、未分化リンパ
 腫キナーゼ(ALK)、ポリシアル酸、胎盤特異的1(PLAC1)、globoH糖セ
 ラミドの六糖部分(GloboH)、乳腺分化抗原(NY-BR-1)、ウロブラキン2
 (UPK2)、A型肝炎ウイルス細胞受容体1(HAVCR1)、アドレナリン受容体ベ
 ータ3(ADRB3)、パネキシン3(PANX3)、Gタンパク質共役型受容体20(
 GPR20)、リンパ球抗原6複合体、座位K9(LY6K)、嗅覚受容体51E2(O
 R51E2)、TCRガンマ選択的リーディングフレームタンパク質(TARP)、ウィ
 ルムス腫瘍タンパク質(WT1)、がん/精巣抗原1(NY-ESO-1)、がん/精巣
 抗原2(LAGE-1a)、黒色腫関連抗原1(MAGE-A1)、12p染色体に位置
 するETS転座バリエーション遺伝子6(ETV6-AML)、精子タンパク質17(SPA
 17)、X抗原ファミリー、メンバー1A(XAGE1)、アンジオポエチン結合細胞表
 面受容体2(Tie2)、黒色腫がん精巣抗原-1(MAD-CT-1)、黒色腫がん精
 巣抗原-2(MAD-CT-2)、Fos関連抗原1、腫瘍タンパク質p53(p53)
 、p53変異体、プロステイン、サバイピン、テロメラーゼ、前立腺癌腫瘍抗原-1、T
 細胞1によって認識される黒色腫抗原、ラット肉腫(Ras)変異体、ヒトテロメラーゼ
 逆転写酵素(hTERT)、肉腫転座切断点、黒色腫アポトーシス阻害因子(ML-IA
 P)、ERG(膜貫通プロテアーゼ、セリン2(TMPPRSS2)ETS融合遺伝子)、
 N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼV(NA17)、ペアードボックスタン
 パク質Pax-3(PAX3)、アンドロゲン受容体、サイクリンB1、v-mycトリ
 骨髄球腫症ウイルス癌遺伝子神経芽腫由来相同体(MYCN)、Ras相同体ファミリー
 メンバーC(RhoC)、チロシナーゼ関連タンパク質2(TRP-2)、シトクロムP
 450 1B1(CYP1B1)、CCCTC結合因子(ジンクフィンガータンパク質)
 様、T細胞3によって認識される扁平上皮癌抗原(SART3)、ペアードボックスタン
 パク質Pax-5(PAX5)、プロアクロシン結合タンパク質sp32(OY-TES
 1)、リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ(LCK)、Aキナーゼアンカータン
 パク質4(AKAP-4)、滑膜肉腫、X切断点2(SSX2)、終末糖化産物のための
 受容体(RAGE-1)、腎ユビキタス1(RU1)、腎ユビキタス2(RU2)、レグ
 マイン、ヒトパピローマウイルスE6(HPV E6)、ヒトパピローマウイルスE7(
 HPV E7)、腸内カルボキシルエステラーゼ、熱ショックタンパク質70-2変異型
 (mut hsp70-2)、CD79a、CD79b、CD72、白血球関連免疫グロ
 ブリン様受容体1(LAIR1)、IgA受容体のFc断片(FCARもしくはCD89
)、白血球免疫グロブリン様受容体サブファミリーAメンバー2(LILRA2)、CD
 300分子様ファミリーメンバーf(CD300LF)、C型レクチンドメインファミリ
 ー12メンバーA(CLEC12A)、骨髄間質細胞抗原2(BST2)、EGF様モジ
 ュール含有ムチン様ホルモン受容体様2(EMR2)、リンパ球抗原75(LY75)、
 グリピカン-3(GPC3)、Fc受容体様5(FCRL5)、または免疫グロブリンラ
 ムダ様ポリペプチド1(IGLL1)に由来する。一部の実施形態では、外因性TCRは
 、MHCの文脈において患者の腫瘍内に発現されたがん抗原(即ち腫瘍によって発現され
 た患者特異的、体細胞、非同義変異)に結合する。一部の実施形態では、外因性TCRは
 、MHCの文脈において患者の腫瘍内に発現されたがん新抗原(即ち腫瘍によって発現さ

10

20

30

40

50

れた患者特異的、体細胞、非同義変異)に結合する。一部の実施形態では、操作されたTCRは親和性が増強されている。

【0710】

[0259]一部の実施形態では、TCRは、国際免疫遺伝学(IMG T)TCR命名法を使用して記載され、TCR配列のIMG T公開データベースに関連付けられる。例えば、フレームワーク、CDR1、CDR2、およびCDR3配列によって識別される数種類のアルファ鎖可変(V α)領域および数種類のベータ鎖可変(V β)領域が存在し得る。したがって、V α 型は、IMG T命名法において特有のTRAV番号によって言及され得る。例えば、「TRAV21」は、特有のフレームワークおよびCDR1およびCDR2配列、ならびにTCR間で保存されているアミノ酸配列によって部分的に定義されるがTCR間で変動するアミノ酸配列も含むCDR3配列を有するTCR V α 領域を定義する。同様に、「TRBV5-1」は、特有のフレームワークおよびCDR1およびCDR2配列と、部分的に定義されるのみのCDR3配列とを有するTCR V β 領域を定義する。一部の場合では、ベータ鎖多様性領域は、IMG T命名法においてTRBDという略記によって言及される。一部の場合では、IMG T命名法によって定義される特有の配列は広く知られており、TCR分野の当業者に利用可能である。例えば、それらの配列はIMG T公開データベースおよび「T cell Receptor Factsbook」、(2001) LeFrancおよびLeFranc、Academic Press、ISBN 0-12-441352-8に見出すことができる。

10

【0711】

[0260]一部の実施形態では、 $\alpha\beta$ ヘテロ二量体TCRは、細胞質ドメインと膜貫通ドメインの両方を有する全長鎖としてトランスフェクトされる。一部の実施形態では、TCRは、例えば、WO2006/000830に記載されるそれぞれの定常ドメインの残基間に導入されたジスルフィド結合を含有する。

20

【0712】

[0261]一部の実施形態では、本明細書に記載されるTCRは一本鎖形式であり、例えばWO2004/033685を参照のこと。一本鎖形式としては、V α -L-V β 、V β -L-V α 、V α -C α -L-V β 、V α -L-V β -C β 、V α -C α -L-V β -C β 型の $\alpha\beta$ TCRポリペプチドが挙げられ、V α およびV β はそれぞれTCR α および β 可変領域であり、C α およびC β はそれぞれTCR α および β 定常領域であり、Lはリンカー配列である。ある特定の実施形態では、本発明の一本鎖TCRは、参照により本明細書に組み込まれるWO2004/033685に記載されるそれぞれの定常ドメインの残基間に導入されたジスルフィド結合を有し得る。

30

【0713】

[0262]一部の実施形態では、本明細書に記載される外因性TCRをコードする核酸分子は、ベクターを使用してT細胞に導入される。一部の実施形態では、ベクターは、プラスミド、ウイルスベクター、または非ウイルスベクターである。一部の実施形態では、ウイルスベクターは、レンチウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター、またはレトロウイルスベクターである。一部の実施形態では、外因性TCRをコードする核酸分子は、トランスフェクションまたは形質導入によって細胞集団に導入される。一部の実施形態では、核酸分子は宿主ゲノムに組み込まれる。一部の実施形態では、核酸分子は、トランスポゾン/トランスポザーゼシステム、CRISPRシステム、ジンクフィンガーヌクレアーゼシステム、またはTalenシステムによって宿主ゲノムに組み込まれる。一部の実施形態では、CRISPRシステムは、少なくとも1つのgRNAおよびエンドヌクレアーゼ(例えば、Cas9)を含む。一部の実施形態では、核酸分子は、ウイルスベクター(例えば、レンチウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター、またはレトロウイルスベクター)を介して宿主ゲノムに組み込まれる。

40

【0714】

[0263]一部の実施形態では、前記外因性T細胞受容体をコードする核酸が宿主ゲノムに

50

組み込まれる。一部の実施形態では、核酸は、特定のゲノム座位における組み込みを標的とする。一部の実施形態では、核酸は、T R A CまたはT C R B遺伝子配列への組み込みを標的とする。一部の実施形態では、核酸は、免疫チェックポイント遺伝子配列（例えば、本明細書に記載される免疫チェックポイント遺伝子）内への組み込みを標的とする。一部の実施形態では、核酸は、特定のゲノム座位における組み込みを標的としない。

【0715】

[0264]例示的なT C R配列は表7に開示される。

【0716】

【表7】

表7. 例示的なTCR配列

TCR α 定常ドメイン	IQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQ TNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL	293
TCR α 膜貫通ドメイン	VIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLW	294
TCR α 細胞内ドメイン	SS	295
TCR β 定常1ドメイン (シグナル配列を有しない)	PEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPD HVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPA LNSRYCLSSRLRVSAFWQNPRNHFRCQ VQFYGLSENDEWTQDRAKPVT	296
TCR β 定常1ドメイン (シグナル配列を有する)	DLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVC LATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDP QPLKEQPALNSRYCLSSRLRVSAFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQ IVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILY E	297
TCR β 定常1膜貫通ドメイン	ILLGKATLYAVLVSAVLMMAM	298
TCR β 定常1細胞内ドメイン	VKRKDF	299
TCR β 定常2ドメイン (シグナル配列を有しない)	PKVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP DHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQP ALNSRYCLSSRLRVSAFWQNPRNHFRC QVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSESYQQGVLSA	300
TCR β 定常2ドメイン (シグナル配列を有する)	DLKNVFPKVAVFEPSEAEISHTQKATLVC LATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDP QPLKEQPALNSRYCLSSRLRVSAFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQ IVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSA	301
TCR β 定常2膜貫通ドメイン	TILYEILLGKATLYAVLVSAVL	302
TCR β 定常2細胞内ドメイン	MAMVKRKDSRG	303

【0717】

異種標的構築物

[0265]一部の実施形態では、本明細書に記載されるT細胞は、細胞外抗原結合ドメインと、抗原結合ドメインに作動可能に連結されている膜貫通ドメインとを含む異種標的構築物を発現し、異種標的構築物は、細胞を活性化することができる細胞内ドメインを欠く。

一部の実施形態では、構築物は、抗原結合ドメインを膜貫通ドメインに作動可能に連結されているトークドメインをさらに含む。一部の実施形態では、抗原結合ドメインは、一本鎖可変断片 (s c F v)、モノクローナル抗体、F a b断片、B細胞受容体、T細胞受容体、抗体足場、受容体特異的リガンド、またはリガンド特異的受容体を含む。一部の実施形態では、標的抗原に対する抗原結合ドメインの結合に際した異種標的構築物のクラスター化は、操作されたT細胞におけるT C R経路を実質的に活性化しない。一部の実施形態では、抗原結合ドメインは腫瘍関連抗原 (例えば、本明細書に記載される) と結合する。一部の実施形態では、健康な細胞に発現された標的抗原に対する抗原結合ドメインの結合は、機能的な細胞内ドメインを有する参照細胞と比較して実質的に少ない、操作されたT細胞による細胞溶解を惹起する。一部の実施形態では、健康な細胞に発現された標的抗原に対する抗原結合ドメインの結合は、操作されたT細胞による細胞溶解を実質的に惹起しない。一部の実施形態では、腫瘍細胞または感染細胞に発現された標的抗原に対する抗原結合ドメインの結合は、操作されたT細胞による細胞溶解を実質的に惹起する。

【0718】

免疫チェックポイントタンパク質

[0266]一部の実施形態では、本明細書に記載されるT細胞は、免疫チェックポイントタンパク質の発現の減少または完全な阻害をもたらすゲノム変更を含む。一部の実施形態では、前記免疫チェックポイントタンパク質は通常では細胞の表面に発現する。一部の実施形態では、前記免疫チェックポイントタンパク質は通常では細胞内に発現する。一部の実施形態では、前記免疫チェックポイントタンパク質は、アデノシンA2a受容体 (A D O R A)、サイトカイン誘導性S H 2含有タンパク質 (C I S H)、C D 2 7 6、Vセットドメイン含有T細胞活性化阻害因子1 (V T C N 1)、BおよびTリンパ球関連 (B T L A)、インドールアミン2, 3-ジオキシゲナーゼ1 (I D O 1)、キラー細胞免疫グロブリン様受容体、3ドメイン、長細胞質尾部、1 (K I R 3 D L 1)、リンパ球活性化遺伝子3 (L A G 3)、A型肝炎ウイルス細胞受容体2 (H A V C R 2)、T細胞活性化のVドメイン免疫グロブリン抑制因子 (V I S T A)、ナチュラルキラー細胞受容体2 B 4 (C D 2 4 4)、ヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ1 (H P R T)、アデノ随伴ウイルス組み込み部位1 (A A V S 1)、またはケモカイン (C - Cモチーフ) 受容体5 (遺伝子/偽遺伝子) (C C R 5)、C D 1 6 0分子 (C D 1 6 0)、I gおよびI T I Mドメインを有するT細胞免疫受容体 (T I G I T)、C D 9 6分子 (C D 9 6)、細胞傷害性および制御性T細胞分子 (C R T A M)、白血球関連免疫グロブリン様受容体1 (L A I R 1)、シアル酸結合I g様レクチン7 (S I G L E C 7)、シアル酸結合I g様レクチン9 (S I G L E C 9)、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー10b (T N F R S F 1 0 B)、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー10a (T N F R S F 1 0 A)、カスパーゼ8 (C A S P 8)、カスパーゼ10 (C A S P 1 0)、カスパーゼ3 (C A S P 3)、カスパーゼ6 (C A S P 6)、カスパーゼ7 (C A S P 7)、デスドメイン媒介F a s関連 (F A D D)、F a s細胞表面死受容体 (F A S)、トランスフォーミング増殖因子ベータ受容体I I (T G F B R I I)、トランスフォーミング増殖因子ベータ受容体I (T G F B R 1)、S M A Dファミリーメンバー2 (S M A D 2)、S M A Dファミリーメンバー3 (S M A D 3)、S M A Dファミリーメンバー4 (S M A D 4)、S K I癌原遺伝子 (S K I)、S K I様癌原遺伝子 (S K I L)、T G F B誘導因子ホメオボックス1 (T G I F 1)、プログラム細胞死1 (P D - 1)、細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4 (C T L A 4)、インターロイキン10受容体サブユニットアルファ (I L 1 0 R A)、インターロイキン10受容体サブユニットベータ (I L 1 0 R B)、ヘムオキシゲナーゼ2 (H M O X 2)、インターロイキン6受容体 (I L 6 R)、インターロイキン6シグナル伝達因子 (I L 6 S T)、c - s r cチロシンキナーゼ (C S K)、糖スフィンゴ脂質ミクロドメインを有するリントタンパク質膜アンカー1 (P A G 1)、シグナル伝達閾値制御膜貫通アダプター1 (S I T 1)、フォークヘッドボックスP3 (F O X P 3)、P R Dドメイン1 (P R D M 1)、基本ロイシンジッパー転写因子、A T F様 (B A T F)、グアニル酸シクラーゼ1、可溶性、アルファ2 (G

10

20

30

40

50

UCY1A2)、グアニル酸シクラーゼ1、可溶性、アルファ3 (GUCY1A3)、グアニル酸シクラーゼ1、可溶性、ベータ2 (GUCY1B2)、プロリン水酸化酵素ドメイン (PHD1、PHD2、PHD3) ファミリーのタンパク質、またはグアニル酸シクラーゼ1、可溶性、ベータ3 (GUCY1B3)、egl-9ファミリー低酸素誘導因子1 (EGLN1)、egl-9ファミリー低酸素誘導因子2 (EGLN2)、egl-9ファミリー低酸素誘導因子3 (EGLN3)、ならびにタンパク質ホスファターゼ1制御性サブユニット12C (PPP1R12C) からなる群から選択される。

【0719】

リンカー

【0267】「リンカー」という用語は、ポリペプチドの文脈で使用される場合、ポリペプチドの2つの領域を一緒に連結するアミノ酸からなるペプチドリンカーを指す。一部の実施形態では、リンカーは、グリシン残基、セリン残基、またはグリシンおよびセリン残基を含むかまたはそれからなる。一部の実施形態では、リンカーは、Gly/Serリンカーであり、アミノ酸配列 (Gly-Gly-Gly-Ser)_n (ここでnは1以上の正の整数である) を含む。例えば、n=1、n=2、n=3。n=4、n=5およびn=6、n=7、n=8、n=9およびn=10。一部の実施形態では、リンカーは (Gly₄Ser)₄ または (Gly₄Ser)₃ を含む。一部の実施形態では、リンカーは、(Gly₂Ser)、(GlySer) または (Gly₃Ser) の複数の繰り返しを含む。参照により本明細書に組み込まれるWO2012/138475に記載されるリンカーもまた範囲内に含まれる)。

【0720】

【0268】他の例示的なリンカーとしては、これらに限定されないが、以下のアミノ酸配列：GGG、DGGGS (配列番号304)、TGEKP (配列番号305)、GGRR (配列番号306)、(GGGS)_n (ここでn=1、2、3、4または5) (配列番号307)、EGKSSGSGSESKVD (配列番号308)、KESGSSVSSQLAQFRSLD (配列番号309)、GGRRGGGS (配列番号310)、LRQRDGERP (配列番号311)、LRQKDGGGSERP (配列番号312)、LRQKD (GGGS)₂ERP (配列番号313) が挙げられる。あるいは、可動性リンカーが、DNA結合部位とペプチドそれ自体の両方をモデル化することができるコンピュータプログラムを使用して、またはファージディスプレイ法によって合理的に設計され得る。

【0721】

使用の方法および医薬組成物

【0269】全体として、本明細書に記載されるように活性化および拡大されるT細胞は、様々な疾患の治療において利用され得る。医薬組成物は、治療される疾患に適切な方法で投与され得る。分量および投与回数は患者の状態、ならびに患者の疾患の種類および重症度のような因子によって決定することができるが、適切な投薬量は臨床試験によって決定してもよい。

【0722】

【0270】一部の実施形態では、本明細書に記載される方法は、がん、自己免疫疾患等の過剰増殖性疾患の治療のため、またはウイルス、細菌もしくは寄生虫感染症等の感染症の治療のためのポリヌクレオチドおよび/またはポリペプチドを発現する細胞を製造するために使用することができる。一部の実施形態では、抗原は、がん細胞、自己免疫細胞、またはウイルス、細菌もしくは寄生虫に感染している細胞において増加する抗原である。標的とされ得る病原体としては、限定されないが、Plasmodium、トリパノソーマ、Aspergillus、Candida、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、HSV、HPV、RSV、EBV、CMV、JCウイルス、BKウイルス、またはエボラ病原体が挙げられる。自己免疫疾患としては、移植片対宿主病、関節リウマチ、狼瘡、セリアック病、クローン病、シェーグレン症候群、リウマチ性多発筋痛、多発性硬化症、視神経脊髄炎、強直性脊椎炎、1型糖尿病、円形脱毛症、血管炎、側頭動脈炎、水疱性類天疱瘡、乾癬、尋常性天疱瘡または自己免疫性ぶどう膜炎を挙げることができる。

【0723】

【0271】一部の実施形態では、疾患はがんまたは感染症である。一部の実施形態では、がんは、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、再生不良性貧血、慢性骨髄性白血病、線維形成性小円形細胞腫瘍、ユーイング肉腫、ホジキン病、多発性骨髄腫、骨髄異形成、非ホジキンリンパ腫、発作性夜間ヘモグロビン尿症、放射線中毒、慢性リンパ性白血病、ALアミロイドーシス、本態性血小板増加症、真性多血症、重症再生不良性貧血、神経芽腫、乳房腫瘍、卵巣腫瘍、腎細胞癌、自己免疫障害、例えば全身性硬化症、大理石骨病、遺伝性代謝障害、若年性慢性関節炎、副腎白質ジストロフィー、無巨核球性血小板減少症、鎌状赤血球症、重症先天性免疫不全、グリセリ症候群ⅠⅡ型、ハーラー症候群、コストマン症候群、クラッペ病、異染性白質ジストロフィー、サラセミア、血球貪食性リンパ組織球症、およびウィスコット・アルドリッチ症候群、白血病、リンパ腫、黒色腫、神経内分泌腫瘍、癌腫ならびに肉腫である。本明細書において提供される化合物、医薬組成物、または方法を用いて治療され得る例示的ながんとしては、リンパ腫、肉腫、膀胱がん、骨がん、脳腫瘍、子宮頸がん、結腸がん、食道がん、胃がん、頭頸部がん、腎がん、骨髄腫、甲状腺がん、白血病、前立腺がん、乳がん（例えばトリプルネガティブ、ER陽性、ER陰性、化学療法耐性、ハーセプチン耐性、HER2陽性、ドキシソルビシン耐性、タモキシフェン耐性、管癌、小葉癌、原発性、転移性）、卵巣がん、膵臓がん、肝臓がん（例えば、肝細胞癌）、肺がん（例えば非小細胞肺癌、扁平上皮肺癌、腺癌、大細胞肺癌、小細胞肺癌、カルチノイド、肉腫）、多形神経膠芽腫、神経膠腫、黒色腫、前立腺がん、去勢抵抗性前立腺がん、乳がん、トリプルネガティブ乳がん、神経膠芽腫、卵巣がん、肺がん、扁平上皮癌（例えば、頭部、頸部、もしくは食道）、結腸直腸がん、白血病、急性骨髄白血病、リンパ腫、B細胞リンパ腫、または多発性骨髄腫が挙げられる。追加の例としては、甲状腺、内分泌系、脳、乳房、子宮頸部、結腸、頭頸部、食道、肝臓、腎臓、肺、非小細胞肺、黒色腫、中皮腫、卵巣、肉腫、胃、子宮もしくは髄芽腫のがん、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、神経芽腫、神経膠腫、多形神経膠芽腫、卵巣がん、横紋筋肉腫、原発性血小板増加症、原発性マクロプロブリン血症、原発性脳腫瘍、がん、悪性膵臓インスリノーマ（insulinoma）、悪性カルチノイド、膀胱がん、前悪性皮膚病変、精巣がん、リンパ腫、甲状腺がん、神経芽腫、食道がん、泌尿生殖器がん、悪性高カルシウム血症、子宮内膜がん、副腎皮質がん、膵内分泌もしくは膵外分泌の新生物、髄様甲状腺がん、髄様甲状腺癌、黒色腫、結腸直腸がん、乳頭甲状腺がん、肝細胞癌、乳頭のパジェット病、葉状腫瘍、小葉癌、管癌、膵星細胞のがん、肝星細胞のがん、または前立腺がんが挙げられる。一部の実施形態では、がんは固形腫瘍である。一部の実施形態では、がんは血液がんである。

【0724】

【0272】一部の実施形態では、感染症は、真菌、細菌、またはウイルス感染症である。例示的な病原体としては、アデノウイルス科、エプスタイン・バーウイルス（EBV）、サイトメガロウイルス（CMV）、呼吸器多核体ウイルス（RSV）、JCウイルス、BKウイルス、HSV、HHV科のウイルス、ピコルナウイルス科、ヘルペスウイルス科、ヘパドナウイルス科、フラビウイルス科、レトロウイルス科、オルトミクソウイルス科、パラミクソウイルス科、パポバウイルス科、ポリオーマウイルス、ラブドウイルス科、およびトガウイルス科のファミリーの病原体が挙げられる。例示的な病原性ウイルスは、天然痘、インフルエンザ、流行性耳下腺炎、麻疹、水疱、エボラ、および風疹を引き起こす。例示的な病原性真菌としては、Candida、Aspergillus、Cryptococcus、Histoplasma、Pneumocystis、およびStachybotrysが挙げられる。例示的な病原性細菌としては、Streptococcus、pseudomonas、赤痢菌、Campylobacter、ブドウ球菌、Helicobacter、大腸菌、Rickettsia、Bacillus、Bordetella、Chlamydia、Spirochetes、およびSalmonellaが挙げられる。一部の実施形態では、病原体受容体デクチン-1は、Aspergillus等の真菌の細胞壁の炭水化物構造を認識するCARを生成するために使用され得る。

10

20

30

40

50

【0725】

【0273】刺激され治療レベルまで拡大されている、活性化および拡大したT細胞を投与することによって対象に誘導される免疫応答としては、腫瘍および感染細胞を死滅させることができる細胞傷害性T細胞、制御性T細胞によって媒介される細胞性免疫応答、ならびにヘルパーT細胞応答を挙げることができる。B細胞を活性化させ、したがって抗体産生を導くことができるヘルパーT細胞によって主に媒介される液性免疫応答もまた誘導することができる。多様な技法が組成物によって誘導される免疫応答の種類を分析するために使用することができ、これらの技法は当技術分野、例えば、Coliganら、Current Protocols in Immunology、John Wiley & Sons Inc. (1994)に十分に記載される。

10

【0726】

【0274】全体として、本明細書に記載されるT細胞を含む医薬組成物は、全ての整数値をその範囲内に含む $10^4 \sim 10^9$ 細胞/kg体重、好ましくは $10^5 \sim 10^6$ 細胞/kg体重の投薬量において投与され得ると述べるができる。T細胞組成物はまた、これらの投薬量において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公知である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ら、New Eng. J. of Med. 319:1676、1988を参照のこと）。特定の患者に最適な投薬量および治療レジメンは、疾患の徴候に関して患者をモニタリングし、それに応じて治療を調整することにより、医学の技術分野の当業者によって容易に決定することができる。

20

【0727】

【0275】典型的には、養子免疫療法研究では、抗原特異的T細胞は、およそ $2 \times 10^9 \sim 2 \times 10^{11}$ 個の細胞において患者に投与される。（例えば、米国特許第5,057,423号を参照のこと）。一部の態様、特に同種または異種細胞の使用では、 10^6 /キログラム（患者1人当たり $10^6 \sim 10^{11}$ 個）の範囲のより少ない数の細胞が投与されてもよい。ある特定の実施形態では、T細胞は、 1×10^5 、 1×10^6 、 1×10^7 、 1×10^8 、 2×10^8 、 2×10^9 、 1×10^{10} 、 2×10^{10} 、 1×10^{11} 、 5×10^{11} 、または 1×10^{12} 個の細胞において対象に投与される。T細胞組成物は、これらの範囲内の投薬量において複数回投与されてもよい。細胞は、療法を受ける患者に対して自家であっても異種性であってもよい。所望される場合、治療には、免疫応答の誘導を増強するための本明細書に記載される分裂促進因子（例えば、PHA）またはリンホカイン、サイトカイン、および/またはケモカイン（例えば、GM-CSF、IL-4、IL-7、IL-13、FIt3-L、RANTES、MIP1 α 等）の投与も含まれ得る。

30

【0728】

【0276】ある特定の実施形態では、活性化T細胞を対象に投与し、次いでその後再び採血（または白血球除去を実施）し、そこからのT細胞を活性化させ、患者にこれらの活性化および拡大したT細胞を再注入することが所望され得る。このプロセスは数週間ごとに複数回実行することができる。ある特定の実施形態では、T細胞は10cc～400ccの採血から活性化させることができる。ある特定の実施形態では、T細胞は20cc、30cc、40cc、50cc、60cc、70cc、80cc、90cc、または100ccの採血から活性化される。理論に拘束されるものではないが、この複数回採血/複数回再注入プロトコルを使用することは、ある特定のT細胞集団を選択することができる。

40

【0729】

【0277】対象組成物の投与は、エアロゾル吸入、注射、経口摂取、輸血、埋込または移植術を含むいかなる簡便な方法において実行してもよい。本明細書に記載される組成物は、患者に皮下、皮内、腫瘍内、結節内、髄腔内、筋肉内、静脈内(i.v.)注射、または腹腔内投与され得る。一実施形態では、T細胞組成物は患者に皮内または皮下注射によって投与される。別の実施形態では、T細胞組成物は好ましくはi.v.注射によって投与される。T細胞の組成物は、腫瘍、リンパ節、または感染部位に直接注射されてもよい。

【0730】

50

[0278]さらに別の実施形態では、医薬組成物は放出制御システムにおいて送達することができる。一実施形態では、ポンプが使用され得る（Langer、1990、Science 249:1527~1533; Sefton 1987、CRC Crit. Rev. Biomed. Eng. 14:201; Buchwaldら、1980; Surgery 88:507; Saudekら、1989、N. Engl. J. Med. 321:574を参照のこと）。別の実施形態では、ポリマー材料が使用され得る（Medical Applications of Controlled Release、1974、LangerおよびWise（編）、CRC Pres.、Boca Raton、Fla.; Controlled Drug Bioavailability、Drug Product Design and Performance、1984、Smolen およびBall（編）、Wiley、New York; RangerおよびPeppas、1983; J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61を参照のこと; また、Levyら、1985、Science 228:190; Duringら、1989、Ann. Neurol. 25:351; Howardら、1989、J. Neurosurg. 71:105も参照のこと）。さらに別の実施形態では、放出制御システムは、治療標的の近傍に配置することができ、したがってわずかな全身用量のみを必要とする（例えば、Medical Applications of Controlled Release、1984、LangerおよびWise（編）、CRC Pres.、Boca Raton、Fla.、第2巻、115~138頁を参照のこと）。

10

20

[0731]

[0279]T細胞組成物はまた、任意の数のマトリックスを使用して投与されてもよい。マトリックスは、組織操作の文脈において長年利用されている（例えば、Principles of Tissue Engineering（Lanza、Langer、およびChick（編））、1997を参照のこと。組成物、デバイスおよび方法において使用され得るマトリックスの種類はほぼ無制限であり、生体マトリックスと合成マトリックスの両方を含み得る。特定の一例では、米国特許第5,980,889号、同第5,913,998号、同第5,902,745号、同第5,843,069号、同第5,787,900号、または同第5,626,561号によって示される組成物およびデバイスが利用される。マトリックスは、一般的に哺乳動物宿主に投与される場合に生体適合性であることと関連する特色を含む。マトリックスは天然材料または合成材料の両方から形成することができる。マトリックスは、埋込剤等の永続する構造体もしくは除去可能な構造体を動物の体内に残すことが望ましい場合には非生分解性であってもよく、または生分解性であってもよい。マトリックスは、スポンジ、埋込剤、管、teflonパッド、繊維、中空繊維、凍結乾燥構成成分、ゲル、粉末、多孔性組成物、またはナノ粒子の形態を取り得る。加えて、マトリックスは、播種された細胞または産生されたサイトカインもしくは他の活性物質の徐放を可能にするように設計することができる。ある特定の実施形態では、マトリックスは、可撓性および弾性であり、物質、例えば無機塩、水性液、および酸素を含む溶存気体剤を透過させる半固体足場として記載され得る。

30

[0732]

[0280]ある特定の実施形態では、本明細書に記載される方法、またはT細胞が治療レベルまで拡大される当技術分野で公知の他の方法を使用して活性化および拡大した細胞は、抗ウイルス療法、シドフォビルおよびインターロイキン-2、シタラビン（ARA-Cとしても公知）等の薬剤を用いた治療、またはMS患者のためのナタリズマブ治療、または乾癬患者のためのエファリズマブ治療、またはPML患者のための他の治療を含むがこれらに限定されない任意の数の関連する治療モダリティとともに（例えば、その前、同時または後に）患者に投与される。さらなる実施形態では、T細胞は、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、ミコフェノレート、およびFK506、抗体、または他の免疫除去剤、例えばCAMPATH、抗CD3抗体もしくは他の抗体療法、シトキサン（cytoxine）、フルダラビン（fluda

40

50

ribine)、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、ならびに照射と組み合わせて使用され得る。これらの薬物は、カルシウム依存性ホスファターゼであるカルシニューリンを阻害する(シクロスポリンおよびFK506)か、または増殖因子誘導シグナル伝達のために重要であるp70S6キナーゼを阻害する(ラパマイシン)。(Liuら、Cell 66:807~815、1991; Hendersonら、Immun. 73:316~321、1991; Biererら、Curr. Opin. Immun. 5:763~773、1993; Isoniemi(前出))。さらなる実施形態では、細胞組成物は、骨髓移植、化学療法剤、例えば、フルダラビン、体外照射療法(XRT)、シクロホスファミド、またはOKT3もしくはCAMPATH等の抗体のいずれかを使用するT細胞除去療法とともに(例えば、その前、同時または後に)患者に投与される。別の実施形態では、細胞組成物は、B細胞除去療法、例えばCD20と反応する薬剤、例えばリツキサンの後に投与される。例えば、一実施形態では、対象は、高用量化学療法を用いた標準的な治療とそれに続く末梢血幹細胞移植とを受けてもよい。ある特定の実施形態では、移植後、対象は拡大した免疫細胞の注入を受ける。追加の実施形態では、拡大した細胞は外科的処置の前または後に投与される。

【0733】

[0281]患者に投与される上記治療の投薬量は、治療される状態および治療のレシピエントの正確な性質とともに変動し得る。ヒト投与のための投薬量のスケールリングは、当技術分野で受け入れられている慣例に従って実施することができる。例えば、CAMPATHの用量は全体として、成人患者の場合1~約100mgの範囲であり、通例1~30日の期間毎日投与され得る。好ましい1日用量は1日当たり1~10mgであるが、場合によっては1日当たり最大40mgというより大きな用量が使用されてもよい(米国特許第6,120,766号に記載される)。

【0734】

[0282]一実施形態では、取得される拡大した抗原特異的T細胞集団は、CD8+細胞集団を産生することに向けられる。一実施形態では、取得される拡大した抗原特異的T細胞集団は、CD4+細胞集団を産生することに向けられる。一実施形態では、本開示の方法は、CD4+T細胞集団、例えばTh1集団を含む細胞集団を提供するために用いられる。Th1集団とは、本明細書で用いられる場合、5%の細胞またはそれ以上、例えば10、20、30、40、50、60、70、80、もしくは90%以上がTh1として分類されるCD4+集団を指すと意図される。メモリーT細胞はTh1細胞の構成成分である。一実施形態では、本開示の方法は、CD8+T細胞集団を含む細胞集団を提供するために用いられる。

【0735】

[0283]一実施形態では、方法から取得される細胞集団はメモリーT細胞の亜集団を含む、例えばメモリーT細胞は、拡大した細胞の10、20、30、40、50または60%を占め、全体としてエフェクターメモリーマーカー、例えばCD27、CD28、CD62LおよびCD45ROを発現することができる。これは拡大前のメモリー細胞集団よりも有意に高くなり得る。

【0736】

[0284]一部の実施形態では、最終細胞集団に残留するCD3-、CD56+、およびNK細胞は、潜在的に有益であるために許容される。

[0285]一部の実施形態では、本開示の方法を使用して拡大した細胞集団は、所望のT細胞集団および最小のパーセンテージの所望されない細胞集団を含む。一部の実施形態では、患者に投与される最終産物は、方法がその拡大を標的としなかった最小のパーセンテージの他の細胞を含む。一部の実施形態では、最終産物は少なくとも90%、95%、98%、99%、または100%の所望のCD4+および/またはCD8+T細胞集団を含む。細胞集団の発生頻度は、例えば、当業者に公知のサイトカインアッセイ(例えば、IFN γ ELISPOTアッセイ)を用いることによって、または細胞表面タンパク質の発

10

20

30

40

50

現を測定することによって測定され得る。

【0737】

[0286]一部の実施形態では、本明細書に記載される方法から取得されるT細胞集団は、血清型同定によって分析される場合に多様であり、主要なクローンの出現を伴わない。一部の実施形態では、出発試料におけるT細胞多様性は、拡大したT細胞に実質的に反映される、即ち拡大は全体として単一クローンの拡大ではない。一部の実施形態では、本明細書に記載される方法から取得されるT細胞集団は、血清型同定によって分析される場合に多様ではなく、主要なクローンの出現によって特徴付けられる。

【0738】

[0287]一部の実施形態では、本明細書に記載される方法によって産生されるT細胞集団は、T細胞受容体を表面に発現する複数のT細胞を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される方法によって作製されるT細胞集団は、抗CD3ε抗体を用いた活性化／拡大を使用して調製された細胞との比較において1つ以上の好都合な特性を有する。一部の実施形態では、1つ以上の好都合な特性は、抗CD3ε抗体を用いた活性化／拡大を使用して細胞を調製する方法と比較して、サイトカイン放出症候群(CRS)と関連するサイトカイン、例えば、IL-6、IL-1ベータおよびTNFアルファをより少なく産生するかまたはそれらを産生しないこと、ならびにIL-2およびIFNγの産生の増強および／または遅延を含む。例えば、一部の実施形態では、IL-6産生は、抗CD3ε抗体を用いた活性化／拡大を使用して調製されたT細胞の2分の1、3分の1、4分の1、5分の1、6分の1、7分の1、8分の1、9分の1、10分の1、11分の1、12分の1、13分の1、14分の1、15分の1、16分の1、17分の1、18分の1、19分の1、20分の1、21分の1、22分の1、23分の1、24分の1、25分の1、26分の1、26分の1、27分の1、28分の1、29分の1、30分の1、31分の1、32分の1、33分の1、34分の1、35分の1、36分の1、37分の1、38分の1、39分の1、39分の1、40分の1、41分の1、42分の1、43分の1、44分の1、45分の1、46分の1、47分の1、48分の1、49分の1または50分の1以下であり得る。例えば、一部の実施形態では、IL-1ベータ産生は、抗CD3ε抗体を用いた活性化／拡大を使用して調製されたT細胞の2分の1、3分の1、4分の1、5分の1、6分の1、7分の1、8分の1、9分の1、10分の1、11分の1、12分の1、13分の1、14分の1、15分の1、16分の1、17分の1、18分の1、19分の1、20分の1、21分の1、22分の1、23分の1、24分の1、25分の1、26分の1、26分の1、27分の1、28分の1、29分の1、30分の1、31分の1、32分の1、33分の1、34分の1、35分の1、36分の1、37分の1、38分の1、39分の1、39分の1、40分の1、41分の1、42分の1、43分の1、44分の1、45分の1、46分の1、47分の1、48分の1、49分の1または50分の1以下であり得る。例えば、一部の実施形態では、TNFアルファ産生は、抗CD3ε抗体を用いた活性化／拡大を使用して調製されたT細胞の2分の1、3分の1、4分の1、5分の1、6分の1、7分の1、8分の1、9分の1、10分の1、11分の1、12分の1、13分の1、14分の1、15分の1、16分の1、17分の1、18分の1、19分の1、20分の1、21分の1、22分の1、23分の1、24分の1、25分の1、26分の1、26分の1、27分の1、28分の1、29分の1、30分の1、31分の1、32分の1、33分の1、34分の1、35分の1、36分の1、37分の1、38分の1、39分の1、39分の1、40分の1、41分の1、42分の1、43分の1、44分の1、45分の1、46分の1、47分の1、48分の1、49分の1または50分の1以下であり得る。一部の実施形態では、抗CD3ε抗体を用いた活性化／拡大を使用して調製されたT細胞の少なくとも1.1倍、2倍、5倍、10倍または約20倍または約50倍超のIL-2の増強は、本明細書に記載される方法によって調製されたT細胞において観察され得る。一部の実施形態では、IL-2の増加したレベル、例えば発現レベル、および／または活性の遅延、例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10時間以上の遅延が観察され得る。一部の実施形態では、I

10

20

30

40

50

IFN γ の増加したレベル、例えば発現レベル、および／または活性の遅延、例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10時間の遅延が観察され得る。一部の実施形態では、1つ以上の好都合な特性には、CRS、例えば、抗CD3 ϵ 標的化と関連するCRSの望まない副作用を限定することが含まれる。

【0739】

【0288】好都合な特性としては、これらに限定されないが、低レベルのIFN γ 分泌、集団における抗原特異的T細胞の総数と比較して高くてもよいT細胞活性化マーカー（例えばT細胞受容体）の*in vivo*での増殖、即ち上方制御が挙げられる。

【0740】

【0289】一部の実施形態では、本明細書に記載される方法によって調製されたT細胞は、抗CD3 ϵ 抗体を用いた活性化／拡大を使用して調製された細胞との比較において増強した抗原特異性を示す。

【0741】

【0290】一部の実施形態では、本明細書に記載される方法によって調製されたT細胞は、抗CD3 ϵ 抗体を用いた活性化／拡大を使用して調製された細胞集団と同等のアビディティ（有意には異なる）を示す。

【0742】

【0291】一部の実施形態では、対象に投与され、本明細書に開示される方法によって作製される治療T細胞集団は厳密には、組成物において治療用量以下であることがある。しかしながら、対象への注入後に細胞は拡大し、T細胞が*in vivo*で拡大することに好適であるか否かに関するさらなる分析は、*in vitro*試験を用いて、例えば細胞増殖アッセイ、例えばCFSEアッセイを使用して試験することができる。細胞増殖は、細胞を、蛍光化合物CFSEを用いて標識して、所与の刺激に対する分裂をモニタリングすることによってアッセイすることができる。手短に述べると、細胞がCFSEを用いて標識され、一部の細胞を刺激して分裂させる抗原が添加される。これらの細胞は、分裂する場合、各娘細胞における色素の量が半減し、したがってフローサイトメトリーによって検出される細胞の輝度を半減させるため、モニタリングすることができる。したがって、細胞集団が経た分裂の数が決定され得る。一部の実施形態では、拡大したT細胞は*in vitro*および*in vivo*でのさらなる拡大が可能であり、有意なレベルの拡大としては、例えば2、3、4、または5倍以上の拡大が挙げられる。一部の実施形態では、色素排除またはフローサイトメトリーによって測定する場合、少なくとも70%の関連する細胞が生存細胞であり、例えば少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%の細胞が生存細胞である。

【0743】

【0292】一部の実施形態では、最終製剤は、調製されると、好適な容器、例えば注入バッグまたは凍結バイアルに充填され得る。一部の実施形態では、本開示の方法は、T細胞集団またはその医薬製剤を好適な容器、例えば注入バッグに充填し、それを封止するさらなる工程を含む。一部の実施形態では、本開示のT細胞集団またはそれを含む医薬組成物を充填した容器は、保存および輸送のために凍結され、例えば約-135℃で保存される。一部の実施形態では、本開示の方法は、本開示のT細胞集団またはそれを含む医薬組成物を凍結するさらなる工程を含む。一部の実施形態では、「産物」は、温度を1分当たり1℃低下させることによって凍結されて、形成される結晶が細胞構造を破壊しないことを確実にする。このプロセスは試料が約-100℃に達するまで継続され得る。本開示の産物は、本開示の培養細胞集団またはそれを含む医薬組成物を指すと意図される。一部の実施形態では、産物は凍結形態において患者の元に移送、運搬、輸送される。一部の実施形態では、本開示の産物は、非経口投与、例えば、注入、緩徐注射またはボラス注射に好適な形態において提供される。一実施形態では、製剤は静脈内注入に好適な形態において提供される。一部の実施形態では、本開示は、製造場所または都合のよい採取所から所期の患者の近辺まで本開示の産物を輸送する方法を提供し、例えば、ここでT細胞産物は運送中0℃以下、例えば-100℃未満で保存される。一部の実施形態では、タンパク質安定

10

20

30

40

50

化剤、例えば安定化剤として作用し得るアルブミン、特にヒト血清アルブミン (a l b u m) が製造後の細胞培養に添加される。製剤に用いられるアルブミンの量は、1 ~ 5 0 % w / w、例えば 1 0 ~ 5 0 % w / w、例えば約 2 . 2 5、4 . 5 または 1 2 . 5 % w / w であり得る。一部の実施形態では、製剤は、凍結保存剤、例えばグリセロールまたは D M S O も含有する。D M S O の分量は全体として 1 2 % 以下、例えば約 1 0 % w / w である。一部の実施形態では、方法は、薬学的に許容される賦形剤、特に本明細書に記載される賦形剤、例えば希釈剤、安定剤および／または保存剤を添加することによって医薬製剤を調製するさらなる工程を含む。賦形剤とは、本明細書で用いられる場合、包括的な用語であり、生物学的機能も生理機能も有しない、T 細胞集団に添加されるあらゆる成分を包含する。

10

【 0 7 4 4 】

[0293] 一部の実施形態では、本明細書に記載される方法によって産生される T 細胞は、最大細胞直径の 9 5 % 以下、例えば 9 0 % 以下、例えば 8 5 % 以下、より詳細には 8 0 % 以下の平均細胞直径を有する。一部の実施形態では、関連する T 細胞集団における細胞の平均細胞直径は 1 0 ~ 1 4 ミクロンの範囲であり、平均細胞直径は約 1 0、1 1、1 2、1 3 または 1 4 ミクロンである。

【 0 7 4 5 】

C R S グレード分け

[0294] 本明細書に記載される方法には、ヒト対象におけるサイトカイン放出症候群 (C R S) を予防するかまたはその重症度を軽減する方法が含まれる。一部の実施形態では、方法は、ヒト対象から複数の T 細胞を取り出す工程、ヒト対象からの複数の T 細胞を拡大させる工程であって、複数の T 細胞を第 1 の物質に接触させる工程を含み、第 1 の物質が T 細胞受容体ベータ可変鎖 (T C R β V) 領域に特異的に結合するドメインを含み、それによって第 1 の T 細胞集団を生成する工程、第 1 の T 細胞集団の少なくとも一部をヒト対象に注入する工程を含み、対象は、C R S の症状を示さないか、または対象から複数の T 細胞を取り出すこと、および複数の T 細胞を C D 3 (例えば、C D 3 e) と結合する物質と接触させることによって複数の T 細胞を拡大させることにより生成される少なくとも第 1 の T 細胞集団が注入されるヒト対象と比較してより重度ではない C R S の症状 (例えば、本明細書に記載される 1 つ以上の症状) を示す。

20

【 0 7 4 6 】

[0295] 一部の実施形態では、本明細書に記載される方法は、本明細書に記載される方法によって作製される細胞を対象に投与する工程を含む。一部の実施形態では、C R S が予防される。一部の実施形態では、対象は C R S を有しないかまたはより重度ではない C R S を有する。一部の実施形態では、対象は、細胞の投与の 1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 4、2 1、または 3 0 日以上後に C R S を有しないかまたはより重度ではない C R S を有する。C R S は以下のように 1 ~ 5 の重症度にグレード分けすることができる。グレード 1 ~ 3 は重度未満の C R S である。グレード 4 ~ 5 は重度の C R S である。グレード 1 の C R S の場合、対症治療のみが必要とされ (例えば、悪心、発熱、疲労、筋肉痛、倦怠感、頭痛)、症状は生命を脅かすものではない。グレード 2 の C R S の場合、症状は中程度の介入を必要とし、全体として中程度の介入に応答する。グレード 2 の C R S を有する対象は、輸液もしくは 1 種の低用量の血管収縮薬のいずれかに応答性の低血圧を発症するか、またはグレード 2 の臓器毒性もしくは低流量酸素 (4 0 % 未満の酸素) に応答性の軽度の呼吸症状を発症する。グレード 3 の C R S の対象では、低血圧は全体として輸液療法によっても 1 種の低用量の血管収縮薬によっても逆転させることができない。これらの対象は全体として低流量よりも多い酸素を必要とし、グレード 3 の臓器毒性 (例えば、腎もしくは心機能不全または凝固障害) および／あるいはグレード 4 の高トランスアミナーゼ血症を有する。グレード 3 の C R S の対象は、より積極的な介入、例えば、4 0 % 以上の酸素、高用量の血管収縮薬 (複数可)、および／または複数の血管収縮薬を必要とする。グレード 4 の C R S の対象は、グレード 4 の臓器毒性または機械換気の必要性を含む直ちに生命を脅かす症状に罹患している。グレード 4 の C R S の対象は全体と

30

40

50

して高トランスアミナーゼ血症を有しない。グレード5のCRSの対象では、毒性は死亡を引き起こす。CRSをグレード分けするための複数組の基準が本明細書において表8、表9、および表10として提供される。別段の指定がない限り、CRSは、本明細書で 사용되는場合、表9の基準に従ったCRSを指す。複数の実施形態では、CRSは表8に従ってグレード分けされる。複数の実施形態では、CRSは表9に従ってグレード分けされる。複数の実施形態では、CRSは表10に従ってグレード分けされる。

【0747】

【表8】

表8. CRSグレード分け

Gr1	支持療法のみ
Gr2	IV療法+/-入院加療。
Gr3	IV輸液もしくは低用量の血管作動薬を必要とする低血圧、または酸素、CPAP、もしくはBIPAPを必要とする低酸素血症。
Gr4	高用量の血管作動薬を必要とする低血圧、または機械換気を必要とする低酸素血症。
Gr 5	死亡

10

【0748】

【表9】

表9. CTCAE v4.0 CRSグレード分け尺度

CRSグレード	特徴
グレード1	軽度;点滴の中断なし;介入なし
グレード2	点滴の中断が必要であるが、対症治療(例えば、抗ヒスタミン薬、NSAID、麻酔薬、IV輸液)に迅速に応答する;24時間以下の予防的投薬が必要
グレード3	延長(例えば、対症投薬および/または点滴の短時間の中断に急速には応答性でない);最初の改善後の症状の再発;臨床的続発症(例えば、腎障害、肺浸潤)のための入院加療が必要
グレード4	生命を脅かす結果;昇圧薬または人工呼吸器による補助

20

30

【0749】

40

50

【表 10】

表10. NCI CRSグレード分け尺度

CRSグレード	特徴
グレード1	症状は生命を脅かすものではなく、対症治療のみを必要とする;例えば、発熱、悪心、疲労、頭痛、筋肉痛、倦怠感
グレード2	症状は中程度の介入を必要とし、それに応答する;40%未満の酸素要求量、または輸液もしくは低用量の昇圧薬に応答性の低血圧、またはグレード2の臓器毒性
グレード3	症状は積極的な介入を必要とし、それに応答する;40%以上の酸素要求量、または高用量もしくは複数の昇圧薬を必要とする低血圧、またはグレード3の臓器毒性、またはグレード4の高トランスアミナーゼ血症
グレード4	生命を脅かす症状、人工呼吸器による補助の必要性、またはグレード4;臓器毒性(高トランスアミナーゼ血症を除く)

10

【0750】

マクロファージ活性化症候群、神経毒性、および腫瘍融解症候群

20

[0296]本明細書に記載される方法には、ヒト対象におけるマクロファージ活性化症候群、神経毒性、または腫瘍融解症候群を予防するかまたはその重症度を軽減する方法が含まれる。

【0751】

[0297]一部の実施形態では、方法は、ヒト対象から複数のT細胞を取り出す工程、ヒト対象からの複数のT細胞を拡大させる工程であって、複数のT細胞を第1の物質に接触させる工程を含み、第1の物質がT細胞受容体ベータ可変鎖(TCRβV)領域に特異的に結合するドメインを含み、それによって第1のT細胞集団を生成する工程、第1のT細胞集団の少なくとも一部をヒト対象に注入する工程を含み、対象は、マクロファージ活性化症候群の症状を示さないか、または対象から複数のT細胞を取り出すこと、および複数のT細胞をCD3(例えば、CD3e)と結合する物質と接触させることによって複数のT細胞を拡大させることにより生成される少なくとも第1のT細胞集団が注入されるヒト対象と比較してより重度ではないマクロファージ活性化症候群の症状(例えば、本明細書に記載される1つ以上の症状)を示す。マクロファージ活性化症候群の症状としては、これらに限定されないが、発熱、頭痛、リンパ節腫脹、肝脾腫、凝固障害、発疹、頻脈、不整脈、心筋症、嗜眠、汎血球減少症、肝機能不全、播種性血管内凝固、低フィブリノゲン血症、高フェリチン血症、または高トリグリセリド血症が挙げられる。一部の実施形態では、少なくとも1つの症状は、発熱、頭痛、リンパ節腫脹、肝脾腫、凝固障害、発疹、頻脈、不整脈、心筋症、嗜眠、汎血球減少症、肝機能不全、播種性血管内凝固、低フィブリノゲン血症、高フェリチン血症、または高トリグリセリド血症である。

30

40

【0752】

[0298]一部の実施形態では、方法は、ヒト対象から複数のT細胞を取り出す工程、ヒト対象からの複数のT細胞を拡大させる工程であって、複数のT細胞を第1の物質に接触させる工程を含み、第1の物質がT細胞受容体ベータ可変鎖(TCRβV)領域に特異的に結合するドメインを含み、それによって第1のT細胞集団を生成する工程、第1のT細胞集団の少なくとも一部をヒト対象に注入する工程を含み、対象は、神経毒性の症状を示さないか、または対象から複数のT細胞を取り出すこと、および複数のT細胞をCD3(例えば、CD3e)と結合する物質と接触させることによって複数のT細胞を拡大させることにより生成される少なくとも第1のT細胞集団が注入されるヒト対象と比較してより重度ではない神経毒性の症状(例えば、本明細書に記載される1つ以上の症状)を示す。神

50

経毒性の症状としては、これらに限定されないが、脳症、失語症、振戦、運動失調、片麻痺、麻痺、ディスメトリア、発作、運動衰弱、意識喪失、または脳浮腫が挙げられる。一部の実施形態では、少なくとも1つの症状は、脳症、失語症、振戦、運動失調、片麻痺、麻痺、ディスメトリア、発作、運動衰弱、意識喪失、または脳浮腫である。

【0753】

[0299]一部の実施形態では、方法は、ヒト対象から複数のT細胞を取り出す工程、ヒト対象からの複数のT細胞を拡大させる工程であって、複数のT細胞を第1の物質に接触させる工程を含み、第1の物質がT細胞受容体ベータ可変鎖(TCRβV)領域に特異的に結合するドメインを含み、それによって第1のT細胞集団を生成する工程、第1のT細胞集団の少なくとも一部をヒト対象に注入する工程を含み、対象は、腫瘍融解症候群の症状を示さないか、または対象から複数のT細胞を取り出すこと、および複数のT細胞をCD3(例えば、CD3ε)と結合する物質と接触させることによって複数のT細胞を拡大させることにより生成される少なくとも第1のT細胞集団が注入されるヒト対象と比較してより重度ではない腫瘍融解症候群の症状(例えば、本明細書に記載される1つ以上の症状)を示す。神経毒性の症状としては、これらに限定されないが、悪心、嘔吐、下痢、筋痙攣、筋攣縮、衰弱、知覚麻痺、刺痛、疲労、嗜眠、排尿減少、脳症、失語症、振戦、運動失調、片麻痺、麻痺、ディスメトリア、発作、運動衰弱、意識喪失、脳浮腫、または幻覚が挙げられる。一部の実施形態では、少なくとも1つの症状は、悪心、嘔吐、下痢、筋痙攣、筋攣縮、衰弱、知覚麻痺、刺痛、疲労、嗜眠、排尿減少、脳症、失語症、振戦、運動失調、片麻痺、麻痺、ディスメトリア、発作、運動衰弱、意識喪失、脳浮腫、または幻覚である。

【実施例】

【0754】

実施例1：抗TCRβV抗体の特徴

[0300]磁気ビーズ分離(陰性選択)を使用してヒトCD3+ T細胞を分離し、100 nMの固定化(プレートコート)BHM1709抗体またはOKT3(抗CD3ε)抗体によって6日間活性化した。BHM1709による陽性染色によって定義したT細胞を(細胞培養の0日目のT細胞約5%から6日目の全T細胞ほぼ60%まで)拡大させた(図2A~2C)。拡大したVb13.1+ T細胞は、精製したCD3+ T細胞と共培養した場合に、形質転換した細胞株RPMI-8226に対して細胞溶解活性を呈する(図3A~3B)。

【0755】

[0301]抗TCRβV抗体によって活性化したPBMCのサイトカイン産生を、(i)抗CD3ε抗体(OKT3またはSP34-2)、(ii)抗TCRAV抗体(抗TCRAV 12.1抗体6D6.6、抗TCRAV 24JA18抗体6B11)、(iii)抗TCRαβ抗体(T10B9)、または(iv)アイソタイプ対照(BGM0109)によって活性化したPBMCのサイトカイン産生と比較した。試験した抗TCRβV抗体には、ヒト化抗TCRβV 13.1抗体BHM1709およびBHM1710、マウス抗TCRβV 5抗体MH3-2、マウス抗TCRβV 8.1抗体16G8、ならびにマウス抗TCRβV 12抗体S511が含まれていた。示された抗体によるPBMCの活性化後1、2、3、5、および6日目に上清試料を採取した。

【0756】

[0302]プレートに結合したBHM1709またはBHM1710を使用して活性化したPBMCは、ヒトPBMCを活性化するために使用した抗CD3ε抗体(OKT3またはSP34-2)を使用して活性化したPBMCと比較して、IFNγの分泌の低下を示した(図4Aおよび図5B)。抗TCRβV抗体BHM1709によって活性化したCD3+ T細胞によるIFNγ産生の動態は、抗CD3ε抗体(OKT3およびSP34-2)によって活性化したCD3+ T細胞によって産生されるものと比較して遅延していた(図9Aおよび9B)。

【0757】

10

20

30

40

50

【0303】BHM1709およびBHM1710によって活性化したPBMCは、抗CD3 ϵ 抗体（OKT3またはSP34-2）によって活性化したPBMCと比較して遅延した動態（図5B）で、増大したIL-2の産生（図5A）をもたらした。抗TCR β V抗体によって活性化したPBMCは、活性化後5日目または6日目に、IL-2の産生のピークを示す（図5B）。対照的に、OKT3によって活性化したPBMCにおけるIL-2の産生は、活性化後2日目にピークとなった（図5B）。IFN γ の場合と同様に、IL-2の効果（例えばIL-2の産生の増強および動態の遅延）は、試験した全ての抗TCR β V抗体にわたって同様であった（図5B）。

【0758】

【0304】サイトカインストーム（例えばCRS）に関連するサイトカイン、IL-6、IL-1 β 、およびTNF- α の産生も、同様の条件下で評価した。図6A、7A、および8Aは、抗CD3 ϵ 抗体によって活性化したPBMCはIL-6（図6A）、TNF- α （図7A）、およびIL-1 β （図8A）の産生を示す一方、抗TCR β V抗体BHM1709またはBHM1710によって活性化したPBMCではこれらのサイトカインの誘導は全くまたは殆ど観察されなかったことを示している。図7Bおよび図8Bに示すように、抗TCR β V抗体のいずれによるPBMCの活性化によっても、TNF- α およびIL-1 β の産生は誘導されなかった。

【0759】

【0305】TEMRA細胞として知られるメモリーエフェクターT細胞のサブセットは、抗TCR β V抗体BHM1709またはBHM1710によって活性化したCD8+ T細胞の中で優先的に拡大した（図10）。単離したヒトPBMCを、100nMの固定化（プレートコート）抗CD3 ϵ 抗体または抗TCR β V 13.1抗体によって6日間活性化した。6日間のインキュベーションの後、T細胞のサブセットを、ナイーブT細胞（CD8+、CD95-、CD45RA+、CCR7+）、T幹細胞メモリー（TSCM；CD8+、CD95+、CD45RA+、CCR7+）、Tセントラルメモリー（TCM；CD8+、CD95+、CD45RA-、CCR7+）、Tエフェクターメモリー（TEM；CD8+、CD95+、CD45RA-、CCR7-）、およびTエフェクターメモリー再発現CD45RA（即ちTEMRA）（CD8+、CD95+、CD45RA+、CCR7-）に対する表面マーカーについてのFACS染色によって同定した。抗TCR β V 13.1抗体（BHM1709またはBHM1710）によって活性化したヒトPBMCは、抗CD3 ϵ 抗体（OKT3またはSP34-2）によって活性化したPBMCと比較してCD8+ TSCMおよびTEMRA T細胞のサブセットを増加させた（図10）。CD4+ T細胞についても同様の拡大が観察された。

【0760】

【0306】本実施例で提供したデータは、抗TCR β V抗体がT細胞のサブセットを優先的に活性化し、TEMRA細胞の拡大に導くことができることを示している。これらの細胞は、サイトカインストーム（例えばサイトカイン放出症候群）を誘導することなしに腫瘍細胞の溶解を促進することができる。したがって、抗TCR β V抗体を使用して、対象に投与したときにCRSなしにまたはその重症度を低減して、*ex vivo*でT細胞（例えばCAR T細胞、TIL、外因性受容体（例えば外因性TCR）を発現するT細胞）を活性化して拡大させることができる。

【0761】

実施例2：抗TCR β V抗体によって活性化され拡大した精製T細胞の*in vitro*における再活性化は、CRS関連サイトカインを誘導しない。

【0307】健康なドナーのPBMCまたは精製したT細胞を、最初に*ex vivo*でプレート結合抗体により、抗TCR β V抗体によって5日間活性化した。次いで、抗TCR β V抗体によって活性化し拡大した細胞を、T細胞を枯渇させた自己PBMCの存在下（図11A）または非存在下（図12A）に、新鮮なプレート結合抗TCR β V抗体または抗CD3 ϵ 抗体で2日間刺激した。

【0762】

10

20

30

40

50

[0308]ヒトPBMCを活性化するために一次刺激としてプレート結合抗TCR β V抗体を使用した場合には、T細胞サイトカインIFN γ が誘導された(図11B)。一次刺激の後、プレート結合抗TCR β V抗体または抗CD3 ϵ 抗体(OKT3)を使用して一次刺激からのヒトPBMCを再刺激した。抗TCR β V抗体によって活性化したT細胞を抗TCR β V抗体によって再刺激すると、抗TCR β V抗体によって活性化し抗CD3 ϵ 抗体によって再刺激したT細胞と比較して高いIFN γ の誘導がもたらされた(図11C)。
【0763】

[0309]一次刺激としてプレート結合抗TCR β V抗体を使用してヒトPBMCを活性化し、続いてプレート結合抗TCR β V抗体によって再刺激すると、T細胞は、一次刺激としてプレート結合抗CD3 ϵ 抗体によって活性化し、続いてプレート結合抗CD3 ϵ 抗体によって再刺激したヒトPBMCと比較して低いレベルのIL-6およびIL-1 β を誘導した(図12Bおよび図12C)。さらに、一次刺激としてプレート結合抗TCR β V抗体を使用してヒトPBMCを活性化し、続いてプレート結合抗TCR β V抗体によって再刺激すると、T細胞は、一次刺激としてプレート結合抗TCR β V抗体によって活性化し、続いてプレート結合抗CD3 ϵ 抗体によって再刺激したヒトPBMCと同様にIFN γ を誘導した(図12D)。このデータは、抗TCR β V抗体によって拡大したT細胞が、抗TCR β V抗体または抗CD3抗体のいずれかによる再チャレンジに際して、機能的に活性を保ち、CRSに関連するサイトカインを誘導しないことを示している。

【0764】

実施例3：抗TCR β V抗体によって活性化され拡大したCAR T細胞のex vivo 拡大

[0310]以下の全ての条件について、活性化抗体は100nM(PBS中)、37℃、2時間で、24ウェルBD Falcon平底プレートにコートした。続いて、使用前にプレートを500 μ lの新鮮なPBSで1回洗浄した。試験した3つの個別の条件は以下を含んでいた。条件1：等量のTCR β Vクロノタイプ特異的抗体H131および16G8(PBS中各々50nM)；条件2：等量のTCR β Vクロノタイプ特異的抗体H131および16G8(PBS中各々50nM)ならびにIL2(300U/mLのrIL-2(cat.#Pr21269、Promab社)を含む培養培地；条件3：等量の抗CD3 ϵ 抗体および抗CD28抗体(PBS中各々50nM)を使用。

【0765】

[0311]3名の個別の健康なヒトドナーからのPBMCを、10%のFBSおよび10ng/mLのIL-2(ThermoFisher社)を含む培養培地(AIM V-ALbuMAX培地(ThermoFisher社)中で 1×10^6 細胞/mLに希釈した。活性化の1日目に、0.5mL(0.5×10^6 /ウェル)のPBMCを抗体コートした24ウェルプレートに播種(条件は上記)し、24時間インキュベートした。活性化の2日目に、PBMCを、抗CD19キメラ抗原受容体(CAR)カセット(Promab社cat.#PM-CAR1007、CD19SCFV-FLAG-CD28-CD3 ζ)を含むレンチウイルス粒子で形質導入した(図15)。形質導入の前に、培養培地を吸引して、TransPlus形質導入エンハンサー(培養培地500 μ l中1 μ lのTransPlus、Promab社cat.#V050)を含む新鮮な培地に置き換えた。CD19 CAR T構築物を含むレンチウイルス粒子を各ウェルに10:1のMOIで添加し、プレートを振盪してよく混合した。全ての条件の細胞をIL2の存在下にこの時点からさらに拡大させた(培養培地は300U/mLのrIL-2(cat.#Pr21269、Promab社)を含む)。T細胞の拡大を9日間継続し、活性化後5日目および9日目に試料を収集してT細胞数を決定した。活性化の9日後に細胞を収集してCAR-Tの発現をフローサイトメトリーによって分析した。16G8-PE標識抗体を使用してクロノタイプ β V陽性CAR-T細胞のパーセンテージの増大を決定した。レンチウイルスによって形質導入した細胞上の全CAR発現(抗CD19-Flag-CAR)を分析し、CD3+ T細胞中のCD4/CD8 T細胞の比を決定した。

【0766】

【0312】活性化後6日目（図16）および9日目（図17）では、条件2および条件3の培養における生存細胞の数は、条件1におけるものと同様または同程度であった。活性化後9日目では、条件2および条件3の培養におけるCD3+ T細胞の数は、条件1におけるものと同様または同程度であった（図18）。活性化後9日目では、条件2および条件3の培養におけるCD4：CD8+ T細胞の比は、条件1におけるものと同様または同程度であった（図19）。上記のように、16G8-PE標識抗体を使用してクロノタイプβV陽性CAR-T細胞のパーセンテージの増大を決定した。図20に示すように、クロノタイプβV陽性CAR-T細胞のパーセンテージは、条件1と比較して条件2および条件3で増大する。上記のように、CAR構築物におけるFLAGタグを使用して、CARを発現したT細胞のパーセンテージを決定した。図21に提示するデータは、条件1および条件2の下に活性化されたT細胞が、キメラ抗原受容体を発現する同じまたはより大きなパーセンテージのT細胞を含んでいたことを示している。

10

【0767】

【0313】活性化9日後に、各条件における細胞の数を分析した（表11）。表11に示すように、CAR-T細胞は実験条件1および条件2で拡大した。

【0768】

【表11】

表11. 活性化9日後の細胞数

細胞	活性化の方法		
	抗CD3/CD28抗体 (条件1)	抗TCRβV抗体 +IL2(条件2)	抗TCRβ抗体 (条件3)
	細胞数 (100万)		
ドナー010 T細胞	72	38.7	32.2
ドナー010 CAR T細胞	69.6	34.4	36.9
ドナー541 T細胞	62.4	39.4	29.6
ドナー541 CAR T細胞	63.6	45.3	38.4
ドナー871 T細胞	31.2	17	20
ドナー871 CAR T細胞	39.6	21.9	23.1

20

30

【0769】

実施例4：TCRβV 6-5刺激後のT細胞拡大の動態

【0314】抗TCRβV 6-5によって拡大したT細胞の動態および絶対数を評価するため、PBMCまたは精製T細胞を、100nMのT細胞活性化抗体により、プレート固定化抗TCRvβ 6-5抗体によって8日間にわたって刺激した。試験したT細胞活性化抗体は、i) 抗TCRvβ 6-5 v1抗体、ii) 抗TCRvβ 6-5 v2、iii) OKT3（抗CD3ε抗体）、iv) SP34-2（抗CD3ε抗体）、および（v）IgG1 N297A（アイソタイプ対照）を含んでいた。細胞ペレットを毎日収集し、フロー分析のためにCD3、CD4、CD8、およびTCRvβ 6-5について染色した。

40

【0770】

【0315】フローサイトメトリーによって評価した、抗TCRvβ 6-5 v1を使用した8日間にわたるTCRvβ 6-5+ T細胞の拡大を図23に示す。データは単一の代

50

表的なドナーについてのものであり、他の2名の独立したドナーからのPBM Cについても同様の結果が見られた。図25は、TCRVb 6-5 v1によるTCRVb 6-5 + CD4+ T細胞およびTCRVb 6-5 + CD8+ T細胞の特異的拡大をさらに示す。対照的に、OKT3によるTCRVb 6-5 + T細胞の特異的拡大はなかった(図24、図26)。図27Aおよび27Bは、ヒトPBM C(図27A)および精製T細胞(図27B)におけるTCRβV 6-5 + T細胞の選択的拡大を示す。

【0771】

[0316]図28A~30は、抗TCRβV抗体および抗CD3ε抗体が、PBM C培養(図28Aおよび28B)または精製T細胞培養(図29Aおよび29B)において、TCRVb 6-5 + T細胞の相対数(図28A~29B)および全CD3+ T細胞の相対数(図28A~30)の両方によって測定して、8日後に同程度のレベルにT細胞を拡大させることを示す。

【0772】

実施例5：活性化されたTCRVb 6-5 + T細胞は、細胞溶解機能を発揮する。

[0317]抗TCRVβによって活性化され／拡大したT細胞が腫瘍細胞の溶解を媒介する能力を評価するため、精製したT細胞を100nMの固定化したT細胞活性化抗体によって6日間にわたって刺激した。試験したT細胞活性化抗体は、i) TCRVb 6-5 v1抗体、ii) OKT3(抗CD3ε抗体)、または(iii) IgG1 N297A(アイソタイプ対照)を含んでいた。標的細胞(RPMI-8226細胞)を毎日添加し、初期のエフェクターT細胞：標的(E：T)細胞比を5：1として活性化T細胞と48時間インキュベートした。標的細胞溶解の定量は、CFSE/CD138およびDRAQ7 FACS染色を使用して測定した。3名の異なるT細胞ドナーを使用した(ドナー6769、ドナー9880、ドナー54111)。データは、TCRVb 6-5 v1によって活性化したT細胞による標的細胞溶解の動態がTCRVb 6-5 + T細胞の拡大と相關することを示している(図31)。

【0773】

[0318]標的細胞の溶解をさらに評価するため、精製T細胞(全CD3単離)の活性化のためにOKT3抗体またはTCRVb 6-5 v1抗体を100nMの最大用量濃度から1/2ログの段階希釈で固定化(プレートコート)した。精製したT細胞を活性化プレートで0日(即ち抗体プレ活性化なし)から4日(即ち抗体プレ活性化あり)まで刺激し、次いで標的細胞を添加した。標的細胞(RPMI8226)を活性化プレートに(初期E：T細胞比5：1で)6日目まで添加し(即ちプレート0についてはE：T共培養6日、プレート4についてはE：T共培養2日)、続いてCFSE/CD138およびDRAQ7 FACS染色によって標的細胞の溶解を定量した。データは、T細胞のプレ活性化がない場合にはVb細胞のほぼ3%が6日目に(より高い濃度で)標的細胞を死滅させることができ(図32A)、T細胞のプレ活性化がある場合にはVb細胞のほぼ25%が6日目に標的細胞を死滅させることができることを示している(死滅曲線は左にシフトしている)(図32B)。T細胞を4日間プレ活性化した場合には、TCRVb 6-5 v1活性化T細胞は、抗CD3εと比較して同程度の最大標的細胞溶解を呈する(図33)。100nMで、TCRVb 6-5 v1活性化は、抗CD3ε活性化と同程度の標的細胞死滅を示す(図34)(ドナーおよび標的細胞の存在下に48時間培養した培養に応じて4~6日間プレ活性化)。

【0774】

実施例6：抗TCRVb 6-5抗体によるTCRVbの下方制御／内在化の評価

[0319]抗TCRVb 6-5介在T細胞活性化がTCRVbの細胞表面における発現に対して有する効果を評価するために、精製したT細胞を、100nMの示されたT細胞活性化抗体(プレート結合)で8日間にわたって刺激した。T細胞活性化抗体は、i) 抗TCRVb 6-5 v1抗体、またはii) SP34-2(抗CD3ε抗体)を含んでいた。細胞ペレットを毎日収集し、フローサイトメトリー分析のためにCD3、CD4、CD8、およびTCRβV 6-5について染色した。全部で3名のドナーを試験し、各々同

様の結果を示した。

【0775】

[0320]結果は、抗CD3 ϵ 抗体と抗TCR ν b抗体の両方がCD4 $+$ T細胞を活性化し（図35）、活性化されたCD8 $+$ T細胞（図36）がCD3 ϵ の細胞表面における発現の低減を示す一方、CD4 $+$ T細胞（図37）およびCD8 $+$ T細胞（図38）におけるTCR ν b 6-5の細胞表面発現がT細胞の活性化後に検出可能のままであることを示している。結果は、抗CD3 ϵ 抗体または抗TCR ν b抗体によって活性化されたT細胞においてCD3 ϵ サブユニットが下方制御／内在化される一方、TCR ν b 6-5がT細胞の活性化後に検出可能のままであることを示している。さらに、CD4およびCD8の染色は、いずれかの抗体によるこれらの受容体の下方制御のいずれの兆候も示さ

10

【0776】

実施例7：抗TCR β V抗体のカニクイザル交差反応性

[0321]抗TCR β V抗体のカニクイザルTCR β Vクロノタイプとの交差反応性を評価するため、濃度100 nMの抗TCR β V 6-5 v1または抗CD3 ζ 抗体でプレコートした組織培養処理した平底96ウェルプレート中の完全培地（10% FBS添加RPMI）中で、新鮮なおよび凍結保存したカニクイザルPBMCを培養した。陰性対照または非刺激ウェルには、PBSのみを入れた。TCR β V 6-5の発現は、培養の6日後にCyt o F l e x フローサイトメーター（Beckmann Coulter社）を使用して評価し、画像化した。2頭のドナーの試料を使用した。ドナーDW8N、新鮮PBMC試料、雄、8歳、体重7.9 kg（データを図39Aに提示する）；ドナーG709、凍結保存試料、雄、6歳、体重4.7 kg（データを図39Bに提示する）。データは、カニクイザルT細胞が抗TCR β V 6-5 v1によって活性化され拡大したことを示す（図39Aおよび図39B）。TCR ν b 6-5による拡大を示したドナーDW8Nからの新鮮なカニクイザルPBMCを凍結保存し、1週間凍結保存した後、細胞を解凍して抗CD3 ζ および抗TCR ν b 6-5 v1を使用して7日間刺激した。クラスターの形成および拡大は、図40に示すようにいずれも再現性があった。

20

【0777】

実施例8：抗TCR β V抗体による γ δ T細胞の活性化なし

[0322]抗TCR ν b抗体が γ δ T細胞を活性化させることができるか否かを決定するため、ヒトPBMCから磁性ビーズ分離によって γ δ T細胞を精製した。 γ δ T細胞を、プレートコートした抗CD3 ϵ （SP34-2）抗体または抗TCR ν b 6-5（抗TCR ν b 6-5 v1）抗体に24時間固定化し、フローサイトメトリーによってCD69およびCD25の発現について分析した。活性化の2日、5日、および7日後に上清を収集し、Meso Scale Discovery（MSD）アッセイを使用してサイトカインについて分析した。 γ δ T細胞の精製の前にPBMCについてFACSゲーティング／染色を行ない、 γ δ T細胞が ν β 6-5陰性であることを示した（ドナー12657。FMOに基づき γ δ TおよびTCR ν β 6-5についてゲーティング）（図41）。精製した γ δ T細胞についてFACSゲーティング／染色を行ない、精製した γ δ T細胞が ν β 6-5陰性であることを示した（ドナー12657。FMOに基づき γ δ TおよびTCR ν β 6-5についてゲーティング）（図42）。図43に示すように、抗TCR ν β 6-5抗体（抗TCR ν b 6-5 v1）は γ δ T細胞を活性化しなかった一方、抗CD3 ϵ 抗体（SP34-2）はこれを活性化した。サイトカイン分析により、抗TCR β V 6-5 v1は γ δ T細胞によるサイトカインの放出を誘導しないことが示された。分析したサイトカインには、IFN γ 、TNF α 、IL-2、IL-17A、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、およびIL-10が含まれている（図44A～44H）。

30

40

【0778】

実施例9：抗TCRV β 抗体によるポリクローナルT細胞拡大

[0323]抗TCRV β 抗体がポリクローナルT細胞拡大を誘導する能力を評価するため、

50

磁気ビーズ分離（陰性選択）を使用してヒトCD3+ T細胞を単離し、100 nMの固定化（プレートコート）抗TCRβV 6-5 v1によって6日間活性化した。拡大したT細胞集団を洗浄し、SMART(er) TCR cDNA合成およびシーケンシングのためにTakara単一細胞溶解緩衝液を使用して溶解した。TCRシーケンシングを行ない、様々なTCRアルファVおよびJ断片ならびにTCRベータV、D、およびJ断片の絶対数および相対的発現量、ならびにV(D)J組換えの間のArtemis/TdT活性から生じ、T細胞の独自のクローンに対応する断片の各々の様々なバリエーションを決定した。図45は、全てのTCRアルファV断片（遺伝子のTRAV群）およびそれらのバリエーション（上）、全てのTCRベータV断片6-5バリエーション（TRBV6-5遺伝子）（下左）、ならびに6-5を除く全てのTCRベータV断片およびバリエーション（下右）の相対的発現量を示す。TRBV6-5陽性集団におけるクローン発現量の相対的な差異がTRBV6-5陰性集団ならびに全TRAV使用と同程度であるので、データは抗TCR Vβ抗体による刺激がTRBV6-5陽性集団の中の特異的T細胞クローンの増殖を誘導しないことを示している。

【0779】

実施例10：抗TCRβVによって拡大したT細胞は、最近活性化されたエフェクターT細胞の新規なサブセットを表す。

[0324]抗TCRβVによって拡大したT細胞の表現型を評価するため、精製したT細胞を100 nMの示されたT細胞活性化抗体、i) 抗TCRvβ 6-5 v1抗体、ii) 抗TCRvβ 6-5 v2、iii) OKT3（抗CD3ε抗体）、またはiv) IgG1 N297A（アイソタイプ対照）により、固相抗TCRβV抗体によって8日間にわたって刺激した。T細胞のサブセットを、ナイーブT細胞（CD4/CD8+、CD45RA+、CCR7+）；T幹細胞メモリー（TSCM；CD4/CD8+、CD95+、CD45RA+、CCR7+）；Tセントラルメモリー（TCM；CD4/CD8+、CD95+、CD45RA-、CCR7+）；Tエフェクターメモリー（TEM；CD4/CD8+、CD95+、CD45RA-、CCR7-）；Tエフェクターメモリー再発現CD45RA（TEMRA；CD4/CD8+、CD95+、CD45RA+、CCR7-）；ならびにCD27、CD28、4-1BB、OX40、およびICOSに対する特異的表面マーカーについてのFACS染色によって同定した。データは6個以上の独立の実験を表す。

【0780】

[0325]データは、抗TCR Vβ抗体によって拡大したCD4+ T細胞がTEMRAサブセットと表現型マーカーを共有している（図46A）が、OKT3によって拡大したCD4+ T細胞はそうでない（図46B）ことを示している。同様に、データは、抗TCR Vβ抗体によって拡大したCD4+ T細胞がTEMRAサブセットと表現型マーカーを共有している（図47A）が、OKT3によって拡大したCD4+ T細胞はそうでない（図47B）ことを示している。PD1の発現のさらなる分析は、抗TCR Vβによって活性化されたCD4+ T細胞（図48A）およびCD8+ T細胞（図48B）が、抗CD3εによって活性化されたCD4+ T細胞（図48A）およびCD8+ T細胞（図48B）と比較して増大したPD1の発現を呈することを示した。これらの抗TCR Vβによって活性化されたCD4+ T細胞（図49A）（PD-1+ TEMRA表現型）および抗TCR Vβによって活性化されたCD8+ T細胞（図49B）（PD-1+ TEMRA表現型）は、抗CD3εによって活性化されたCD4+ T細胞（図49A）およびCD8+ T細胞（図49B）と比較してKi-67が富化された表現型を示している。

【0781】

[0326]CD57の発現に関するさらなる分析により、抗TCR Vβによって活性化されたCD8+ T細胞（図50A）が、抗CD3εによって活性化されたCD8+ T細胞（図50B）と比較してCD57の発現の増大を呈しないことが示された。同様に、CD27およびCD28の発現に関する分析により、抗TCR Vβによって活性化されたC

10

20

30

40

50

CD4⁺ T細胞（図51上）および抗TCR Vβによって活性化されたCD8⁺ T細胞（図51下）が、抗CD3εによって活性化されたCD8⁺ T細胞と比較してCD27およびCD28の発現の増大を呈しないことが示された（図51）。

【0782】

[0327] OX40、41BB、およびICOSの発現に関するさらなる分析により、抗TCR Vβによって活性化されたCD4⁺ T細胞（図52上）および抗TCR Vβによって活性化されたCD8⁺ T細胞（図52下）が、抗CD3εによって活性化されたCD8⁺ T細胞と比較してOX40、41BB、およびICOSの発現の増大を呈することが示された（図52）。

【0783】

[0328] 抗TCR Vβによって拡大したT細胞のTEMRA様表現型を、タイムラプスフローサイトメトリーを使用してさらに分析し、活性化後の様々な時点におけるCD45RAおよびCCR7の発現を評価した。単離したヒトT細胞を、100 nMの固定化（プレートコート）抗CD3εまたは抗TCR Vβによって1～8日間活性化した。各々の（1、2、3、4、5、6、8）日の活性化の後、T細胞のサブセットを、ナイーブ／TSCM T細胞（CD4⁺/CD8⁺、CD45RA⁺、CCR7⁺）、Tセントラルメモリー（TCM；CD4⁺/CD8⁺、CD95⁺、CD45RA⁻、CCR7⁺）、Tエフェクターメモリー（TEM；CD4⁺/CD8⁺、CD95⁺、CD45RA⁻、CCR7⁻）、およびTエフェクターメモリー再発現CD45RA（TEMRA；CD4⁺/CD8⁺、CD95⁺、CD45RA⁺、CCR7⁻）に対する表面マーカーについてのFACS染色によって同定した。TCRβV⁺ T細胞は、TCR Vβ⁺染色によって同定される。FACS染色試料は、フローサイトメトリー分析によって分析した。示したデータは3名のドナーのうち1名からのCD4⁺ T細胞を表す。

【0784】

[0329] 図54は、BCMAおよび抗TCR Vβ抗体、抗TCR Vβ 6-5 v1による活性化の1、2、3、4、5、6、および8日後のCD3⁺（CD4ゲート）TCRβV 6-5⁺ T細胞のパーセンテージを示す一連のFACSプロットを示す。アイソタイプ対照（IgG1 N297A）抗体、抗TCRβV（抗TCR Vβ 6-5 v1）抗体、または抗CD3ε（OKT3）抗体を使用して拡大した、活性化0日後（図55A）、活性化1日後（図55B）、活性化2日後（図55C）、活性化3日後（図55D）、活性化4日後（図55E）、活性化5日後（図55F）、活性化6日後（図55G）、および活性化8日後（図55H）におけるCD4⁺ T細胞のパーセンテージの分析。CD45RAおよびCCR7の両方を発現するTEMRA様T細胞のパーセンテージは、抗TCR Vβ 6-5 v1抗体によって拡大したCD4⁺ TCR Vβ 6-5⁺ T細胞の培養におけるTEMRA様細胞の集団の、OKT3抗体によって拡大したTEMRA様細胞の集団と比較した増大を示す。同様の結果がCD8⁺ T細胞でも見られた。結果は、抗TCRβV 6-5によって活性化された精製ヒトT細胞が、抗CD3ε（OKT3）によって活性化された精製T細胞と比較して、TEMRAサブセットに直接分化して増殖することをさらに示している。

【0785】

[0330] まとめて、データは、抗TCRβV抗体によって活性化され拡大したT細胞が、表現型マーカーをTEMRAと共有する最近活性化されたエフェクターT細胞の新規なサブセットを表すことを示している。これは、TCMおよびTEMに分化した抗CD3ε拡大T細胞と対照的である。TCRβVによって拡大したT細胞は高度に増殖性であり、老化マーカーCD57を上方制御しない。OX40、4-1BB、およびICOSは抗TCRβVによって活性化されたT細胞の上で上方制御される。

【0786】

実施例11：多数継代によるJurkat細胞上のTCRβV6-5の発現レベル

[0331] TCRβV6-5の発現レベルに対するTCRβV6-5⁺ Jurkatの継代数および培養条件の影響を評価するため、TCRβV⁺ Jurkat細胞を、10%

10

20

30

40

50

の H i - F B S、2 m M の L - G l u、1 % の P e n / S t r e p、5 5 μ M の B M E、および 1 0 % の H i - F B S を含む R P M I 増殖培地中の親 E 6 . 1 J u r k a t 細胞を $1 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 細胞 / m L の細胞密度で含む I M D M 増殖培地中で維持した。細胞を収穫し、A O P i 染色溶液 (N e x c e l o m 社) を使用して計数した。ウェルあたり 2×10^5 個の細胞 (生存率 9 6 ~ 9 7 %) を、9 6 ウェルの V 底プレートに播種し、P B S で 2 回洗浄した。細胞を 1 0 0 μ L の生存率色素 (e B i o s c i e n c e 社、F i x a b l e V i a b i l i t y D y e e F l u o r 7 8 0、C a t # 6 5 - 0 8 6 5 - 1 4、P B S 中 1 : 1 0 0 0 希釈) 中で、暗所、4 ° C で 3 0 分間インキュベートした。細胞を P B S 中で 2 回洗浄し、1 0 0 μ L の市販の抗 T C R β V 6 - 5 P E 抗体 (B e c k m a n C o u l t e r 社、C a t # I M 2 2 9 2、F A C S 緩衝液 (P B S + 0 . 5 % B S A) 中 1 : 1 0 希釈) 中で、暗所、4 ° C で 3 0 分間インキュベートした。補正のため、ビーズを生存率色素または抗体で個別に染色し、暗所、4 ° C で 3 0 分間インキュベートした。細胞およびビーズを F A C S 緩衝液中で 2 回洗浄し、1 0 0 μ L の固定緩衝液 (P B S 中 4 % の P F A、B i o l e g e n d 社、C a t # 4 2 0 8 0 1) 中でインキュベートし、暗所、4 ° C で 3 0 分間インキュベートした。細胞を F A C S 緩衝液中で 2 回洗浄し、細胞およびビーズを 1 2 0 μ L の F A C S 緩衝液中に再懸濁し、分析のために C y t o f l e x S に取得した。データは、T C R β V 6 - 5 ⁺ J u r k a t 細胞の継代数および培養条件が T C R β V 6 - 5 の発現レベルに影響しないことを示している (図 5 3)。

10

【 0 7 8 7 】

20

実施例 1 2 : 抗 T C R β V 活性化細胞における遺伝子発現の相違

[0 3 3 2] 精製した T 細胞を 1 0 0 n M の示された T 細胞活性化抗体、i) 抗 T C R v b 6 - 5 v 1 抗体、i i) O K T 3 (抗 C D 3 ε 抗体)、または i i i) S P 3 4 - 2 (抗 C D 3 ε 抗体) により、固相抗 T C R β V 抗体によって 6 日間にわたって刺激した。拡大した T 細胞を遠心分離によって収集し、続いて R N A 抽出を行なった。n C o u n t e r T e c h n o l o g y (N a n o s t r i n g 社) を使用して 7 7 8 個の免疫関連遺伝子を計数し、続いて n S o l v e r 分析ツールを使用して遺伝子発現の分析を行なった。データは 3 名のドナーを表している。遺伝子は、抗 T C R v b 6 - 5 v 1 抗体によって活性化した細胞と非刺激 (図 5 6 A)、O K T 3 によって活性化した細胞と非刺激 (図 5 6 B)、S P 3 4 - 2 によって活性化した細胞と非刺激 (図 5 6 C)、および抗 T C R v b 6 - 5 v 1 抗体によって活性化した細胞と O K T 3 によって活性化した細胞 (図 5 6 D) の間で異なる発現をしていることが見出された。一方、O K T 3 と S P 3 4 - 2 で活性化した細胞の間では遺伝子発現の相違は検出されなかった (図 5 6 E)。発現が異なる遺伝子の大部分は、異なる活性化 T 細胞の間で同様であることが見出された (図 5 7 A ~ 5 7 D)。図 5 8 は、異なる制御を受け、種々の細胞経路に関連する遺伝子についての経路スコアのヒートマップを示す。精製した T 細胞試料は、非刺激 (n = 3)、O K T 3 刺激 (n = 3)、S P 3 4 - 2 刺激 (n = 3)、および抗 T C R β V 6 - 5 v 1 刺激 (n = 3) を含む。O K T 3 で刺激された T 細胞と S P 3 4 - 2 で刺激された T 細胞の間には、同様のパターンが観察された。

30

【 0 7 8 8 】

40

[0 3 3 3] 図 5 9 A ~ 5 9 D は、サイトカインおよびケモカインの経路 (図 5 9 A)、T N F スーパーファミリーおよびインターロイキンの経路 (図 5 9 B)、T 細胞の機能および老化の経路 (図 5 9 C)、ならびに細胞周期および細胞傷害性の経路 (図 5 9 D) を含む、示された抗体による活性化によって上方制御もしくは下方制御されたまたは刺激されていない経路を示す。

【 0 7 8 9 】

[0 3 3 4] 図 6 0 A は、示された抗体による活性化によって異なる発現をした T 細胞機能経路における遺伝子の全経路スコアを示し、図 6 0 B は、示された抗体による活性化によって異なる発現をした老化経路における遺伝子の全経路スコアを示す。データは、α T C R β V 6 - 5 v 1 によって活性化された T 細胞が機能的で生存能力があることを示してい

50

る。

【0790】

[0335]図61A～61Jは、示された抗体、OKT3、SP34-2、または抗TCRβV 6-5 v1によって活性化されたまたは刺激されていない細胞における遺伝子の異なる制御を示す。分析した遺伝子はグランザイムB（図61A）およびパーフォリン（図61B）を含み、αTCRβV 6-5 v1抗体によって活性化された細胞における細胞傷害性機能に関連する遺伝子の上方制御を示す。抗TCRβV 6-5 v1抗体によって活性化されたT細胞によるIL-2（図61C）およびLIF（図61D）の発現の増大は、抗TCRβV 6-5 v1によって拡大したT細胞の増殖性が高いことを示している。抗TCRβV 6-5 v1抗体によって活性化されたT細胞によるIFNγ（図61E）およびIL-22（図61F）の発現の増大は、抗TCRβV 6-5 v1によって拡大したT細胞の活性が高いことを示している。抗TCRβV 6-5 v1抗体によって活性化されたT細胞は、共刺激分子CD40LG（図61G）およびICOS（図61H）の発現の増大も示す。抗TCRβV 6-5 v1抗体によって活性化されたT細胞は、IFNγ媒介抗腫瘍サイトカインCXCL9（図61I）およびCXCL10（図61J）の発現の増大も示す。

10

【0791】

[0336]活性化および消耗のチェックポイントマーカーであるPD-1（PDCD1）、LAG3、Tim-3（HAVCR2）、CTLA4、BTLA、CD244（2B4）、CD160、CD39（ENTPD1）、およびTIGITの主成分分析は、αTCRβV 6-5 v1によって拡大したT細胞が、抗CD3ε抗体によって活性化されたT細胞と比較してあまり消耗しないようであることを示している（図62）。共刺激マーカーであるCD27、CD28、CD96、CD40LG、ICOS、TNFRSF9（4-1BB）、CD276、CSF2（GM-CSF）、CD80、CD86、CCL3、およびCCL4の主成分分析は、αTCRβV 6-5 v1抗体によって活性化されたT細胞において上方制御されるCSF2（GM-CSF）、CD80、CD86、CCL3、およびCCL4、ならびに抗CD3εによって活性化されたT細胞において上方制御されるCD27、CD28、CD96、CD40LG、ICOS、TNFRSF9（4-1BB）、およびCD276による分化上方制御を示している（図63）。分析はさらに、αTCRβV 6-5 v1抗体によって活性化されたT細胞におけるケモカイン媒介活性化遺伝子CXCR3、CXCL9、およびCXCL10の上方制御を示した（図63）。制御遺伝子の主成分分析は、αTCRβV 6-5 v1によって拡大したT細胞が制御機能を欠いていることを示した（図64）。

20

30

【0792】

[0337]まとめると、データは、CD3εまたはαTCRβV 6-5 v1によって拡大したT細胞が異なって発現される多くの遺伝子を共有し、αTCRβV 6-5 v1によって活性化されたT細胞が高レベルの細胞溶解性エフェクター、増殖マーカーを発現し、CD3εによって活性化されたT細胞と比較してあまり消耗しないようであることを示している。

【0793】

40

実施例13：αTCRβVによって活性化されたT細胞の代謝状態

[0338]αTCRβV抗体によって活性化されたT細胞の代謝表現型を評価するため、PBMCからのナイーブT細胞を、プレート結合した抗CD3抗体（OKT3）または抗TCRβV抗体（抗TCRβV 6-5 v1抗体）によって5日間刺激し、拡大させた。次いで活性化されたT細胞をIL-2含有培地中で2日間休息させ、次いで凍結保存した。アッセイの設定の前に、細胞を解凍し、それぞれプレート結合した抗CD3抗体（クローンOKT3）または抗TCRβV抗体（抗TCRβV 6-5 v1抗体）で3日間再刺激した。同数の生存細胞を Seahorse カートリッジに播種し、メーカーの説明書に従って Real-Time ATP Rare Assay を実施した。データは、抗TCRβV 6-5 v1抗体によって活性化された3名のドナーからのT細胞における解糖（図

50

65A) および酸化的リン酸化 (図65B) によるATPの産生 (単一のドナーからの代表的な結果を図65A~65Bに提示する) が、OKT3によって活性化されたT細胞と比較して増大したことを示した (平均して3倍のATP産生の増大が観察された)。1名のドナーは、抗TCRβV 6-5 v1抗体とOKT3抗体で刺激された細胞において等しいレベルのATP産生を示した (データは示していない)。

【0794】

[0339]抗TCRβV 6-5 v1抗体によって活性化されたT細胞におけるミトコンドリア呼吸の増大を、OKT3抗体によって活性化されたT細胞と比較して、図66にさらに示す。この図は、示された抗体によって活性化されたT細胞における約0分~75分の酸素消費速度 (OCR) を示す。図66のデータは単一ドナーからのものであり、試験した第2のドナーは、抗TCRβV 6-5 v1抗体およびOKT3抗体で刺激した細胞において等しいレベルのATP産生を示した (データは示していない)。図67A~67Cは、示された抗体によって活性化されたT細胞の、基礎呼吸 (図67A)、最大呼吸 (図67B)、および予備呼吸容量 (図67C) の間の酸素消費速度 (OCR) を示す。基礎OCRを測定するために、グルコースおよびグルタミンを含む培地中に細胞を播種した。最大呼吸容量/最大OCRを決定するために、FCCP (ETC促進剤) を細胞培養培地に添加した。予備呼吸容量および非ミトコンドリア酸素消費量を決定するために、アンチマイシンAおよびロテノン (ETC阻害剤) を細胞培養培地に添加した。図67A~67Cに提示したデータは、αTCRβV 6-5 v1によって活性化されたT細胞が、αCD3 (OKT3) によって活性化されたT細胞と比較して、顕著に増大した基礎呼吸、最大呼吸、および予備呼吸容量を有していることを示した (データは単一のドナーからのものである)。試験した第2のドナーは、抗TCRβV 6-5 v1抗体およびOKT3抗体で刺激した細胞において等しいレベルのATP産生を示した (データは示していない)。図67Dは、それぞれ図67Aおよび図67Bで示した基礎呼吸および最大呼吸の面積を示す。

【0795】

[0340]観察された代謝の増大がT細胞の刺激の相違によるものか、またはこれが抗TCRβV抗体によって活性化されたT細胞の分化ステージに固有のものかを判定するため、TCRβV 6-5 + T細胞を、プレート結合した抗TCRβV 6-5 v1抗体によって5日間拡大させた。次いで細胞をIL-2含有培地中で2日間休息させ、次いで凍結保存した。解凍に際して、細胞を抗TCRβV 6-5 v1で3日間再刺激した。次いで細胞を計数し、同数の生存細胞を再播種し、それぞれプレート結合した抗CD3抗体 (クローンOKT3) または抗TCRβV 6-5 v1で24時間刺激した。同数の生存細胞をSeahorseカートリッジに播種し、Real-time ATP Rate Assayを実施した。

【0796】

[0341]結果は、抗TCRβV 6-5 v1によって活性化されたT細胞による解糖 (図68A) および酸化的リン酸化 (図68B) によるATPの産生が、αTCRβV 6-5 v1抗体に対するαCD3抗体OKT3による再刺激に際して顕著に増大することを示している。抗TCRβV 6-5 v1によって活性化されたT細胞の代謝における観察された増大は、これらの細胞への分化に際する固有の相違によるものと思われる。抗TCRβV 6-5 v1によって活性化されたT細胞は、CD3によって活性化されたT細胞と比較して代謝の増大を有しており、これはOKT3を介する強力なT細胞刺激によってさらに増強され得る。

【0797】

[0342]まとめると、結果は、抗TCRβV抗体によって活性化されたT細胞が代謝メモリー表現型を有していることを示している。消耗したT細胞は代謝が低下するので、細胞は代謝的に消耗していない。αTCRβV 6-5 v1による刺激はT細胞の分化ステージを誘導し、これは代謝的に高度に活性で、エフェクターメモリー表現型を示している。これらの細胞が他のT細胞エンゲージャー (OKT3) によって再刺激されたときには、

この代謝表現型が維持される。

【0798】

実施例14：TCRβV 6-5+ T細胞は、ウイルス特異的メモリーT細胞を表さない。

【0343】TCRβV 6-5+ T細胞がウイルス特異的メモリーT細胞を表すか否かを評価するため、2つの異なる方法を使用してTCRβV 6-5+ T細胞を調製した。方法1：磁性ビーズ陰性選択（Miltenyi Biotec社）によって全CD3 T細胞を最初に単離し、次いでFACSによって選別したTCRβV 6-5+ T細胞（純度>95%）または汎T細胞を、抗CD2/CD3/CD28抗体および組換えヒトIL-2（Roche社、20U/ml）でコートしたマイクロビーズ（Miltenyi Biotec社、ビーズ1億個あたり抗体10μg）（T細胞：ビーズ比2：1）で6日間活性化し、活性化され/拡大したTCRβV 6-5+ T細胞を、ドナー細胞とHLAが一致したウイルス特異的テトラマーについて染色し、フローサイトメトリーによって分析した。方法2：磁性ビーズ陰性選択（Miltenyi Biotec社）によって全CD3 T細胞を最初に単離し、次いで全T細胞を、プレート結合した抗TCRβV 6-5v1（100nM）またはOKT3（100nM）で6日間刺激し、続いてrhIL-2（Roche社、50U/ml）をさらに2日間添加した。活性化され/拡大したTCRβV 6-5+ T細胞を、ドナー細胞とHLAが一致したウイルス特異的テトラマーについて染色し、フローサイトメトリーによって分析した。

【0799】

【0344】データは、TCRvβ 6-5+ CD8+ T細胞が、CMV（pp65）特異的（図69A）（方法1）、EBV（LMP2）特異的（図69B）（方法1）、EBV（混合ペプチド）特異的（図69C）（方法1）、インフルエンザ特異的（図69D（方法1）、図69E（方法2））でないことを示している。結果のまとめを図69Fにさらに提供する。まとめると、データは、TCRβV 6-5+ T細胞が、一般的にウイルス（CMV、EBV、およびインフルエンザ）特異的なCD8+ T細胞を表していないようであることを示している。上記の両方の方法（方法1および方法2）は、同様のペプチド結合の結果を示している。

【0800】

実施例15：抗TCRβVによって刺激されたPBMCは、NK細胞の拡大の刺激を媒介した。

【0345】抗TCRβVによって刺激されたPBMCが*in vitro*でNK細胞の拡大を媒介するか否かを評価するため、ヒトPBMCを、100nMのプレートコートした抗TCRβV 6-5v1または抗CD3ε（OKT3およびSP34-2）によって7日まで刺激した。NK細胞はCD3- / CD56+ / CD16+ / NKp46+集団についてのFACS染色によって同定した。NK細胞数は、一定μlの試料（各ドナーの相対数として提示する）によって決定した。NK細胞媒介標的細胞溶解は刺激の6日後に判定した。ここではPBMCを収穫してK562標的細胞と4時間共培養し、DRAQ7生存率FACS染色によって細胞死滅を判定した。

【0801】

【0346】結果は、抗TCRβVによる刺激によって、OKT3による刺激と比較してNK細胞数が増加することを示している（図70、図71）。FACS CFSE染色はさらに、NK細胞の増殖を示している（図72）。図73および図74は、標的K562細胞のNK細胞媒介溶解を示している。まとめると、抗TCRβV 6-5抗体はPBMC中のNK細胞の拡大を誘導し、抗CD3ε抗体はNK細胞を拡大させなかったため、この効果がNK細胞上のFcRによって媒介されている可能性は低い。抗TCRβV 6-5v1によって拡大したNK細胞は、*in vitro*において強力な標的細胞（K562）溶解を媒介する。

【0802】

【0347】抗TCRβV 6-5v1抗体を使用して上で実施した実験に加えて、様々なクロータイプを認識する抗TCRβV抗体を使用して同様の実験を行なった。1つの実験

10

20

30

40

50

では、抗TCRβV 12抗体、即ち抗TCRvβ 12-3/4 v1、抗TCRvβ 12-3/4 v2、および抗TCRvβ 12-3/4 v3を使用して、上記のように100nMの固相刺激（プレートコート）した示されたT細胞活性化抗体で6日間、PBMCを活性化／拡大させた。NKp46およびCD56（CD3陰性）を使用して、NK細胞についてフロー分析を実施した。データは3名のドナーから生成し、1つの独立した実験を表した。

【0803】

[0348]アイソタイプ対照または抗CD3ε抗体OKT3もしくはSP34-2によるPBMCの活性化／拡大は、NK細胞の拡大を誘導しなかった（図90、図92）。しかし、抗TCRvβ 12-3/4 v1（図91）、抗TCRvβ 12-3/4 v2（図91）、および抗TCRvβ 12-3/4 v3（図92）によるPBMCの活性化／拡大は、全てNK細胞の拡大を誘導した。まとめると、データは、抗TCRvβ 12抗体が*in vitro*でPBMCの培養からのNK細胞の間接的拡大を誘導できることを示している。

【0804】

実施例16：in vitroにおける抗TCRβV刺激に対する濃度応答

[0349]ヒトPBMCを、示された異なる濃度の示されたT細胞活性化抗体、i) 抗TCRvβ 6-5 v1抗体、ii) OKT3（抗CD3ε抗体）、またはiii) SP34-2（抗CD3ε抗体）によって固相刺激（プレートコート）した。1日目、3日目、および5日目に上清を収集し、Meso Scale Discovery (MSD) アッセイを使用してサイトカインを定量した。サイトカインIFNγ（図75）、IL-2（図76）、IL-15（図77）、IL-1β（図78）、IL-6（図79）、およびIL-10（図80）の産生を分析した。結果は、抗TCRvβによって活性化されたT細胞によるCRS関連サイトカインの誘導の欠如は、高い抗体濃度による阻害または毒性の結果ではないことを示している。

【0805】

実施例17：抗TCRβV抗体によって活性化されたT細胞は、抗CD3ε抗体によって活性化されたT細胞と比較して、異なるサイトカイン放出プロファイルを有している。

[0350]抗TCRβV抗体を使用して活性化し／拡大したT細胞のサイトカイン放出プロファイルを抗CD3ε抗体と比較して評価するため、固定化した抗TCRβV抗体、即ち抗TCRβV 6-5 v1、または抗CD3ε抗体、即ちOKT3もしくはSP37-2をコートした細胞培養プレートで、PBMCを培養した。細胞を1～8日間培養し、上清を収集し、Meso Scale Discovery (MSD) アッセイを使用してサイトカインを分析した。多くの異なるヒトドナーからのT細胞試料を試験した。

【0806】

[0351]図81に17名のドナーからのデータのまとめを示す。時点（3日目およびそれ以降）からの最大全サイトカイン分泌をさらなる分析に使用した。各データ点をドナーごとの最大分泌に対して正規化し、最大値の相対%として示した（信頼区間0.95パーセントイル）。データは、抗TCRβV抗体によって活性化され／拡大したT細胞が抗CD3ε抗体と比較してより少ないIFNγ、TNFα、IL-1β、IL-4、IL-6、IL-10、およびIL-17を放出し、増大した量のIL-2を放出することを示している（図81）。

【0807】

[0352]既述の方法を使用するが培養期間が異なる一連の実験を、様々なドナーからのPBMCを用いて実施した。1つの実験では、4名の異なるドナーからのPBMCを、固定化した抗TCRβV抗体、即ち抗TCRβV 6-5 v1、または抗CD3ε抗体、即ちOKT3もしくはSP37-2をコートしたプレートで1～6日間培養した。データは、抗TCRβV抗体によって活性化され／増幅したT細胞が抗CD3ε抗体と比較してより低いレベルのIFNγ（図82A）、IL-1β（図82B）、IL-4（図82C）、IL-6（図82D）、IL-10（図82E）、およびTNFα（図82F）、ならびに

より高いレベルのIL-2（図82G）を放出することを確認している。

【0808】

[0353]第2の実験では、6名の異なるドナーからのPBMCを、固定化した抗TCRβV抗体、即ち抗TCRβV 6-5 v1もしくは抗TCRβV 6-5 v1、または抗CD3ε抗体、即ちOKT3もしくはSP37-2をコートしたプレートで1～6日間、またはアイソタイプ対照と培養した。データは、抗TCRβV抗体によって活性化され／増幅したT細胞が抗CD3ε抗体と比較してより低いレベルのIFNγ（図83A）、IL-1β（図83B）、IL-4（図83C）、IL-6（図83D）、IL10（図83E）、およびTNFα（図83F）、ならびにより高いレベルのIL-2（図83G）を放出することを確認している。

10

【0809】

[0354]第3の実験では、3名の異なるドナーからのPBMCを、固定化した抗TCRβV抗体、即ち抗TCRβV 6-5 v1もしくは抗TCRβV 6-5 v1、または抗CD3ε抗体、即ちOKT3もしくはSP37-2をコートしたプレートで1～8日間、またはアイソタイプ対照と培養した。データは、抗TCRβV抗体によって活性化され／増幅したT細胞が抗CD3ε抗体と比較してより低いレベルのIFNγ（図84A）、IL-1β（図84B）、IL-4（図84C）、IL-6（図84D）、IL10（図84E）、およびTNFα（図84F）、ならびにより高いレベルのIL-2（図84G）を放出することを確認している。

20

【0810】

[0355]第4の実験では、2名の異なるドナーからのPBMCを、固定化した抗TCRβV抗体、即ち抗TCRβV 6-5 v1もしくは抗TCRβV 6-5 v1、または抗CD3ε抗体、即ちOKT3もしくはSP37-2をコートしたプレートで2～7日間、またはアイソタイプ対照と培養した。データは、抗TCRβV抗体によって活性化され／増幅したT細胞が抗CD3ε抗体と比較してより低いレベルのIL-17A（図85A）を放出することを確認している。第5の実験では、4名の異なるドナーからのPBMCを、固定化した抗TCRβV抗体、即ち抗TCRβV 6-5 v1もしくは抗TCRβV 6-5 v1、または抗CD3ε抗体、即ちOKT3もしくはSP37-2をコートしたプレートで2～8日間、またはアイソタイプ対照と培養した。データは、抗TCRβV抗体によって活性化され／増幅したT細胞が抗CD3ε抗体と比較してより低いレベルのIL-17A（図85B）を放出することを確認している。第6の実験では、2名の異なるドナーからのPBMCを、固定化した抗TCRβV抗体、即ち抗TCRβV 6-5 v1もしくは抗TCRβV 6-5 v1、または抗CD3ε抗体、即ちOKT3もしくはSP37-2をコートしたプレートで2～7日間、またはアイソタイプ対照と培養した。データは、抗TCRβV抗体によって活性化され／増幅したT細胞が抗CD3ε抗体と比較してより低いレベルのIL-17A（図85C）を放出することを確認している。第7の実験では、2名の異なるドナーからのPBMCを、固定化した抗TCRβV抗体、即ち抗TCRβV 6-5 v1もしくは抗TCRβV 6-5 v1、または抗CD3ε抗体、即ちOKT3もしくはSP37-2をコートしたプレートで2～7日間、またはアイソタイプ対照と培養した。データは、抗TCRβV抗体によって活性化され／増幅したT細胞が抗CD3ε抗体と比較してより低いレベルのIL-17A（図85D）を放出することを確認している。

30

40

【0811】

[0356]抗TCRβV抗体を使用して活性化した／拡大したT細胞のサイトカイン放出プロファイルを抗CD3ε抗体と比較してさらに評価するため、TCRβV抗体、即ち抗TCRβV 6-5 v1または抗TCRβV 12-3/4 v1を使用して同様の一連の実験を行なった。上述のように、PBMCは、固定化した抗TCRβV抗体、即ち抗TCRβV 6-5 v1もしくは抗TCRβV 12-3/4 v1、または抗CD3ε抗体、即ちOKT3もしくはSP37-2、アイソタイプ対照、または組み合わされた抗TCRβV 6-5 v1をコートした細胞培養プレートで培養した。細胞を1～8日間培養し

50

、上清を収集し、Meso Scale Discovery (MSD) アッセイを使用してサイトカインを分析した。データは2名のドナーから生成し、2回の独立した実験を表す。

【0812】

[0357]データは、抗TCR β V抗体、即ち抗TCR β V 6-5 v1または抗TCR v b 12-3/4 v1によって活性化され／増幅したT細胞が、抗CD3 ϵ 抗体(OK T3またはSP37-2)と比較して低いレベルのIFN γ (図86A)、IL-1 β (図86B)、IL-4(図86C)、IL-6(図86D)、IL10(図86E)、TNF α (図86F)、および高いレベルのIL-2(図86G)を分泌したことを確認した。IL-12p70(図86H)、IL-13(図86I)、IL-8(図86J)、エキソタキシン(図86K)、エキソタキシン-3(図86L)、IL-8(図86M)、IP-10(図86N)、MCP-1(図86O)、MCP-4(図86P)、MDC(図86Q)、MIP-1a(図86R)、MIP-1b(図86S)、TARC(図86T)、GMCSF(図86U)、IL-12-23p40(図86V)、IL-15(図86W)、IL-16(図86X)、IL-17a(図86Y)、IL-1a(図86Z)、IL-5(図86AA)、IL-7(図86BB)、TNF-B(図86CC)、およびVEGF(図86DD)の分泌も試験した。

10

【0813】

[0358] α TCR β V抗体、即ち α TCR β V 6-5 v1および α TCR β V 6-5 v2(上記)によって活性化されたT細胞のサイトカインプロファイルの決定に加えて、様々なクロノタイプを認識するさらなる α TCR β V抗体についてアッセイを行なった。

20

【0814】

[0359]一連の実験において試験した抗体には、抗TCR v b 12-3/4 v1、抗TCR v b 10、および抗TCR v b 5が含まれていた。上記のプロトコールに従って、ヒトPBMCを100nMの示されたT細胞活性化抗体(抗TCR v b 12-3/4 v1、抗TCR v b 10、抗TCR v b 5、または抗CD3 ϵ 抗体SP34)で固相刺激(プレートコート)した。1日目から8日目に上清を収集し、Meso Scale Discovery (MSD) アッセイを使用してサイトカインを定量した。図88に様々なクロノタイプの間の配列のグラフ表示を提供し、この実験のシリーズで試験した4つのサブファミリーを強調表示する。抗TCR v b 12-3/4 v1抗体(図89A)、抗TCR v b 10抗体(図89B)、または抗TCR v b抗体(図89C)によって活性化され／拡大したPBMCは、抗CD3 ϵ 抗体SP34-2によって活性化され／拡大したPBMCと比較して、IFN γ 、TNF α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6、およびIL-10を含むサイトカイン放出症候群に関連するサイトカインの低いレベルの分泌を呈した。

30

【0815】

[0360]第2の実験のシリーズでは、試験した抗体は、抗TCRV β 抗体(BJ1460、BJ1461、BJ1465、BJ1187、BJM1709)、抗CD3 ϵ 抗体OK T3、および細胞のみの対照を含んでいた。0日目にドナー10749からのPBMCを解凍し、2名の新鮮なドナー(13836および14828)からのPBMCとともに計数した。180 μ LのX-vivo培地／ウェル中の20万個のPBMC(1×10^6 細胞/mL)を丸底96ウェルプレートに添加した(プレートの1/3について1名のドナー)。100nM即ち15 μ g/mLの10 $\times$ TCRV β 抗体20 μ Lをプレートのウェルに添加し、ウェルの1つの三重測定を細胞のみに添加した。5%のCO₂を含む37℃のインキュベーター中にプレートを保存した。選択した抗体で細胞を3日間刺激し、50 μ Lの上清をプレートから収穫して-20℃で保存した。50 μ Lの培地を各ウェルに戻し添加し、5%のCO₂を含む37℃のインキュベーター中にプレートを保存した。6日目に50 μ Lの上清をプレートの各ウェルから収穫して-20℃で保存した。三重測定のうち2つのウェルからの細胞を合わせて、huIL-2を補充した培地を添加した。各ドナーについての細胞懸濁液を12ウェルのプレートに移した。細胞を一夜インキュベート

40

50

して、IL-2中で休息させ拡大させた。その後、FACS分析による特異的V β クローン拡大の検出のために、細胞を特異的V β クローンについて染色した。培地中のサイトカイン(IFN γ 、IL-10、IL-17A、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6、およびTNF α を含む)の濃度を、Meso Scale Discovery (MSD) アッセイを使用して、3日目および6日目の上清試料について分析した。データは、抗TCR β V抗体(BJ1460、BJ1461、BJ1465、BJ1187、BJM1709)のいずれかを使用して活性化され／拡大したPBMC細胞が、低いレベルのIFN γ (図93A)、IL-10(図93B)、IL-17A(図93C)、IL-1 α (図93D)、IL-1 β (図93E)、IL-6(図93F)、TNF α (図93G)および高いレベルのIL-2(図93H)を分泌したことを確認した。FACS分析はさらに、示されたTCRV β クローンを発現するT細胞の拡大を示した(図94)。

【0816】

[0361]第3の実験のシリーズでは、試験した抗体は抗TCRV β 抗体(BHM1675、BJM0816、BJ1188、BJ1189、BJ1190)、および抗CD3 ϵ 抗体SP34-2を含んでいた。示された抗体を、100nM即ち15 μ g/mLの濃度、PBS中200 μ L/ウェルで、96ウェルの丸底プレートに4℃で一夜、または37℃で2時間以上、コートした。翌日、プレートを200 μ LのPBSおよびドナー:CTL__123、CTL__323、およびCTL__392からの0.2 $\times$ 10⁶個のPBMC/ウェルで洗浄した。1、3、5、および7日目に上清試料を収集した。上清について10-plexのMeso Scale Discovery (MSD) アッセイを行なってサイトカイン(IFN γ 、IL-10、IL-17A、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-4、およびIL-2を含む)の濃度を決定した。7日目以後に細胞をペレット化し、さらに1日、IL-2を補助した培養培地に添加して拡大させた。TCRV β クローンを発現しているT細胞の拡大は、同じ活性化抗体およびそれに続く二次抗ヒト/マウスFITC抗体を使用するFACS染色によって分析した。生/死、CD4+、およびCD8+ T細胞も、BHM1675、BJM0816、BJ1189、およびBJ1190抗体を使用して染色した。データは、抗TCR β V抗体(BHM1675、BJM0816、BJ1188、BJ1189、BJ1190)のいずれかを使用して活性化させ／拡大したPBMC細胞が、低いレベルのIFN γ (図95A)、IL-10(図95B)、IL-17A(図95C)、IL-1 α (図95D)、IL-1 β (図95E)、IL-6(図95F)、IL-4(図95G)、および高いレベルのIL-2(図95H)を分泌したことを確認した。FACS分析はさらに、TCRV β サブクローンT細胞がそれらのそれぞれの抗体によって拡大することを示した(図96)。

【0817】

[0362]第4の実験のシリーズでは、試験した抗体は抗TCRV β 抗体(BJ1538、BJ1539、BJ1558、BJ1559、BHM1709)および抗CD3 ϵ 抗体OKT3を含んでいた。示された抗体を、100nM即ち15 μ g/mLの濃度、PBS中200 μ L/ウェルで、96ウェルの丸底プレートに4℃で一夜、または37℃で2時間以上、コートした。翌日、プレートを200 μ LのPBSおよびドナー:10749、5078、および15562(凍結解糖した試料)からの0.2 $\times$ 10⁶個のPBMC/ウェルで洗浄した。3日目および6日目に上清試料を収集した。上清について10-plexのMeso Scale Discovery (MSD) アッセイを行なってサイトカイン(IFN γ 、IL-10、IL-17A、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-4、TNF α 、およびIL-2を含む)の濃度を決定した。データは、抗TCR β V抗体(BJ1538、BJ1539、BJ1558、BJ1559、BHM1709)のいずれかを使用して活性化させ／拡大したPBMC細胞が、低いレベルのIFN γ (図97A)、IL-10(図97B)、IL-17A(図97C)、IL-1 α (図97D)、IL-1 β (図97E)、IL-6(図97F)、IL-4(図97G)、TNF α (図97H)および高いレベルのIL-2(図97I)を分泌したことを確認した。

【0818】

[0363]まとめると、データは、様々なTCRVbサブタイプを認識する抗TCRVb抗体が、CRSに関連するサイトカインを誘導しないことを示している。

実施例18：抗TCRVbは架橋なしにT細胞を活性化しない。

【0819】

[0364]二価抗TCRVb抗体が架橋なしにT細胞を活性化するか否かを評価するため、2名のドナーからの精製T細胞を、プレートコートしたまたは溶液中の抗TCRVb (TCRVb 6-5 v1) または抗CD3ε (SP34) によって刺激した。活性化後1、3、5、および7日目に上清を収集した。サイトカインの分泌はMSD 10plexキットを使用して検出した (IFN-γ、IL-10、IL-15、IL-17A、IL-1a、IL-1b、IL-2、IL-4、IL-6、およびTNF-a)。

10

【0820】

[0365]結果は、溶液中の抗TCRVb 6-5 v1抗体によって活性化され／拡大したPBMCが、固定化した (架橋を可能にする) 抗TCRVb 6-5 v1抗体によって活性化され／拡大したPBMCと比較して、IFNγの分泌を殆ど誘導しないことを示している (図87Aおよび図87B)。結果は、溶液中の抗TCRVb 6-5 v1抗体によって活性化され／拡大したPBMCが、IL-1b (図87Cおよび図87D)、IL-10 (図87E)、IL-15 (図87F)、IL-17A (図87G)、IL-1a (図87H)、IL-1b (図87I)、IL-2 (図87J)、IL-4 (図87K)、IL-6 (図87L)、およびTNF-a (図87M) の分泌を殆どまたは全く誘導しないことを示している。まとめると、データは、抗CD3εは溶液中で (架橋なしに) T細胞を活性化する一方、抗TCRVb抗体は溶液中でT細胞を活性化しないことを示している。

20

【0821】

実施例19：抗TCRVβ 5-5、5-6抗体は結合について競合する。

[0366]TCRVβ 5-5および5-6に結合し、実質的な配列相同性を共有しない2つの抗体、TM23とMH3-2が重複するエピトープへの結合について競合するか否かを評価するため、精製したMH3-2抗体をAF647にコンジュゲートし、2名のドナーからのT細胞を500nMのTM23とプレインキュベートしまたはせずに、MH3-2 AF647によって染色した。データは、TM23とのプレインキュベーションによってMH3-2の結合がブロックされることを示している (図98および図99)。

30

【0822】

実施例20：抗TCRVβ 6-5抗体によって拡大したT細胞の多機能性強度指数

[0367]PBMCの多機能性強度指数 (PSI) を、抗CD3ε抗体によって拡大したCD4+ T細胞 (図100A) およびCD8+ T細胞 (図100B)、ならびに抗TCRVβ 6-5抗体によって拡大した (薬物拡大T細胞) CD4+ T細胞 (図100A) およびCD8+ T細胞 (図100B) と比較した。PSIは、試料中の多機能性細胞のパーセンテージに分泌されたサイトカインの強度を乗じたものとして定義される。データは、抗TCRVβ 6-5抗体によって拡大した群にわたってCD4+ T細胞 (図100A) およびCD8+ T細胞 (図100B) においてPSIのより大きな上方制御があることを示している。

40

【0823】

実施例21：抗TCRVβ抗体によって活性化され拡大したCAR T細胞のex vivo拡大

[0368]0日目にプレートを抗体でコートし、凍結保存したPBMC (NK細胞が枯渇) を解凍してプレートに添加した。6ウェルを0.1 μg/mlのCD3/CD28モノクローナル抗体でコートし、6ウェルを抗TCRVβ抗体BHM1675およびBHM1709でコートした。PBMCは3名のドナー、177、178、および890のうち1名からであった。PBMCは、IL-2 (10ng/ml) ありまたはなしのCAR-T細胞培地中、100万または200万細胞/mlで懸濁した。12種の培養の概略を下の表12に示す。1日目にウイルスを形質導入増強剤とともに添加した。23 μlのPMC1

50

52 ウイルス（FLAGタグ付けした抗CD19 CAR）をIL-2とともに各ウェルに添加した（0日目にIL-2とインキュベートしなかったウェルにのみ）。2日目にPMC152ウイルス（FLAGタグ付けした抗CD19 CAR）を添加した（17 μ l）。4～11日目に細胞を培養中で拡大させ、7、9、および11日目に細胞数をカウントした。11日目に細胞を分析した。細胞は、CARならびに（1）CD45RAおよびCCR7、または（2）CD26LおよびCD45ROの発現についてフローサイトメトリーによって分析した。フローサイトメトリー染色のプロトコールを図102に示す。細胞は、PE-抗FLAG A-AADならびにCCR7-APC+CD45RA-FITCまたはCD26L-FITCおよびCD45RO-APCによって染色した。ゲーティングは生存細胞について行なった。細胞は、xCELLigenceリアルタイム細胞分析（RTCA）細胞傷害性アッセイを使用してさらに分析した。HeLa-CD19標的細胞を使用し、アッセイ培地のIFN γ およびIL-2のレベルをELISAによってアッセイした。細胞はまた凍結保存した（各培養について6バイアル、バイアルあたり5～600万細胞）。

【0824】

【表12】

表12. 12種の培養条件

抗体	細胞	ウイルス	0日目のIL-2
α -CD3/CD28	100万/ml PBMC #177	ウイルスなし	+IL-2
α -CD3/CD28	100万/ml PBMC #177	PMC152	+IL-2
BHM1675/BHM1709	200万/ml PBMC #177	PMC152	+IL-2
BHM1675/BHM1709	200万/ml PBMC #177	PMC152	IL-2なし
α -CD3/CD28	100万/ml PBMC #178	ウイルスなし	+IL-2
α -CD3/CD28	100万/ml PBMC #178	PMC152	+IL-2
BHM1675/BHM1709	200万/ml PBMC #178	PMC152	+IL-2
BHM1675/BHM1709	200万/ml PBMC #178	PMC152	IL-2なし
α -CD3/CD28	100万/ml PBMC #890	ウイルスなし	+IL-2
α -CD3/CD28	100万/ml PBMC #890	PMC152	+IL-2
BHM1675/BHM1709	200万/ml PBMC #890	PMC152	+IL-2
BHM1675/BHM1709	200万/ml PBMC #890	PMC152	IL-2なし

【0825】

[0369]図101A～101Cに示すように、CAR-T細胞は、抗TCRV β 抗体BHM1675およびBHM1709によって活性化した場合に、 α CD3/CD28抗体によって活性化したCAR-T細胞と比較して、同様に（やや低く）拡大した。データはさらに、抗TCRV β 抗体BHM1675およびBHM1709によってCAR-T細胞を活性化する場合、IL-2は最初の日に必要でないことを示している（図101A～101C）。図103は、CAR-T細胞の頻度が、抗TCRV β 抗体BHM1675およびBHM1709によって細胞を活性化する場合、 α CD3/CD28抗体によって活性化したCAR-T細胞と比較して、（フローサイトメトリーによって決定して）やや高いこと、およびIL-2が用量依存的にCAR-Tの頻度に影響しないことを示している。図

104A～104Cは、CAR-T細胞が、細胞を抗TCRV β 抗体BHM1675およびBHM1709によって活性化する場合、 α CD3/CD28抗体によって活性化したCAR-T細胞と比較してより分化していること、およびIL-2がドナーに応じてCAR-T細胞の分化を増大させ得ることを示している。図105A～図105Eは、抗TCRV β 抗体BHM1675およびBHM1709によって活性化されたCAR-T細胞が、 α CD3/CD28抗体によって活性化されたCAR-T細胞と比較して同程度の細胞傷害性を呈すること、およびIL-2がドナーに応じてCAR-T細胞の細胞傷害性を増大させ得ることを示している。図106は、抗TCRV β 抗体BHM1675およびBHM1709によって活性化されたCAR-T細胞が、 α CD3/CD28抗体によって活性化されたCAR-T細胞と比較してより少ないIFN γ を産生することを示している。

10

【0826】

実施例22：H131のエピトープマッピング

【0370】抗hFcバイオセンサーをPBSで平衡化した。リガンド：BJM0898-20191004をPBSで10 μ g/mLに希釈した。分析物質：BIM0444またはBJM1170またはBJM1171またはBJM1172をPBSで250nMに希釈し、プレートに2倍連続希釈した。アッセイは表13の工程に従って行なった。

【0827】

【表13】

表13. アッセイ工程

20

工程時間	工程型名
30	ベースライン
0.5nmまで	ローディング
30	ベースライン
60	会合
300	解離

30

【0828】

【0371】8種の機能性ヒトTCRV β 6ファミリー配列の配列アラインメントは、サブファミリー6-5において3つの特有のアミノ酸を示した(図107)。Q79位、L101位、およびS102位がTCRV β 6-5に特有である。Q79位、L101位、およびS102位におけるアラニン置換は、野生型受容体と比較してTCRに対する抗体H131の結合を顕著に低減させた(図108A～108D)。本明細書は以下の発明の開示を包含する。

【項目1】*ex vivo*でT細胞を拡大させる方法であって、複数のT細胞を第1の物質に接触させる工程を含み、第1の物質がT細胞受容体ベータ可変ベータ鎖(TCR β V)領域に特異的に結合する第1のドメインを含み、それによって第1のT細胞集団を生成する方法。

40

【項目2】第1の物質が、複数のT細胞集団の表面に発現されたタンパク質に結合する第2のドメインをさらに含む、項目1に記載の方法。

【項目3】第1の物質が二特異性抗体分子である、項目2に記載の方法。

【項目4】第2のドメインがT細胞受容体可変ベータ鎖(TCR β V)領域に特異的に結合する、項目2または3に記載の方法。

【項目5】第2のドメインおよび第1のドメインが、異なるT細胞受容体可変ベータ鎖(TCR β V)領域に特異的に結合する、項目4に記載の方法。

50

〔項目 6〕 第 2 のドメインおよび第 1 のドメインが、異なるサブファミリー、または同じ TCRβV サブファミリーの異なるメンバーに属する TCRβV に特異的に結合する、項目 4 または 5 に記載の方法。

〔項目 7〕 第 1 のドメインが、TCRβV6 サブファミリー、TCRβV10 サブファミリー、TCRβV12 サブファミリー、TCRβV5 サブファミリー、TCRβV7 サブファミリー、TCRβV11 サブファミリー、TCRβV14 サブファミリー、TCRβV16 サブファミリー、TCRβV18 サブファミリー、TCRβV9 サブファミリー、TCRβV13 サブファミリー、TCRβV4 サブファミリー、TCRβV3 サブファミリー、TCRβV2 サブファミリー、TCRβV15 サブファミリー、TCRβV30 サブファミリー、TCRβV19 サブファミリー、TCRβV27 サブファミリー、TCRβV28 サブファミリー、TCRβV24 サブファミリー、TCRβV20 サブファミリー、TCRβV25 サブファミリーまたは TCRβV29 サブファミリーに属する TCRβV の TCRβV 領域に特異的に結合し、第 2 のドメインが、TCRβV6 サブファミリー、TCRβV10 サブファミリー、TCRβV12 サブファミリー、TCRβV5 サブファミリー、TCRβV7 サブファミリー、TCRβV11 サブファミリー、TCRβV14 サブファミリー、TCRβV16 サブファミリー、TCRβV18 サブファミリー、TCRβV9 サブファミリー、TCRβV13 サブファミリー、TCRβV4 サブファミリー、TCRβV3 サブファミリー、TCRβV2 サブファミリー、TCRβV15 サブファミリー、TCRβV30 サブファミリー、TCRβV19 サブファミリー、TCRβV27 サブファミリー、TCRβV28 サブファミリー、TCRβV24 サブファミリー、TCRβV20 サブファミリー、TCRβV25 サブファミリーまたは TCRβV29 サブファミリーに属する TCRβV の TCRβV 領域に特異的に結合する、項目 4～6 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

〔項目 8〕 第 1 のドメインが、TCRβV12 サブファミリーに属する TCRβV の TCRβV 領域に特異的に結合する、項目 7 に記載の方法。

〔項目 9〕 第 2 のドメインおよび第 1 のドメインが、異なるサブファミリーに属する TCRβV に特異的に結合する、項目 7 または 8 に記載の方法。

〔項目 10〕 第 2 のドメインおよび第 1 のドメインが、同じ TCRβV サブファミリーの異なるメンバーに特異的に結合する、項目 7 または 8 に記載の方法。

30

〔項目 11〕 第 2 のドメインが抗体分子に特異的に結合する、項目 2 または 3 に記載の方法。

〔項目 12〕 抗体分子が、複数の T 細胞集団によって発現される、項目 11 に記載の方法。

〔項目 13〕 抗体分子が可変重鎖および可変軽鎖を含む、項目 11 または 12 に記載の方法。

〔項目 14〕 抗体分子が scFv または Fab である、項目 11～13 のいずれか一項に記載の方法。

〔項目 15〕 第 2 のドメインが抗体分子の軽鎖領域に特異的に結合する、項目 11～14 のいずれか一項に記載の方法。

40

〔項目 16〕 第 2 のドメインが抗体分子の κ 軽鎖領域に特異的に結合する、項目 11～15 のいずれか一項に記載の方法。

〔項目 17〕 第 2 のドメインがプロテイン L を含む、項目 16 に記載の方法。

〔項目 18〕 前記第 1 の物質が、異なるサブファミリーに属する少なくとも 2 種の TCRβV に特異的に結合する、項目 1～17 のいずれか一項に記載の方法。

〔項目 19〕 前記第 1 の物質が、異なるサブファミリーに属する少なくとも 3、4、5 または 6 種の TCRβV に特異的に結合する、項目 18 に記載の方法。

〔項目 20〕 前記第 1 の物質が、同じ TCRβV サブファミリーの少なくとも 2 種の異なるメンバーに特異的に結合する、項目 1～19 のいずれか一項に記載の方法。

〔項目 21〕 前記第 1 の物質が、同じ TCRβV サブファミリーの少なくとも 3、4、

50

5、6または7種の異なるメンバーに特異的に結合する、項目20に記載の方法。

〔項目22〕複数のT細胞を第2の物質と接触させる工程をさらに含み、第2の物質が、T細胞受容体可変ベータ鎖（TCRβV）領域に特異的に結合するドメインを含み、第1および第2の物質が異なるTCRβV領域に特異的に結合する、項目1～21のいずれか一項に記載の方法。

〔項目23〕第1の物質が、第1のTCRβVのTCRβV領域に特異的に結合するドメインを含み、第2の物質が、第2のTCRβVのTCRβV領域に特異的に結合するドメインを含み、第1および第2のTCRβVが、異なるTCRβVサブファミリーに属するか、または同一のTCRβVサブファミリーの異なるメンバーである、項目22に記載の方法。

10

〔項目24〕第1のドメインが、TCRβV6サブファミリー、TCRβV10サブファミリー、TCRβV12サブファミリー、TCRβV5サブファミリー、TCRβV7サブファミリー、TCRβV11サブファミリー、TCRβV14サブファミリー、TCRβV16サブファミリー、TCRβV18サブファミリー、TCRβV9サブファミリー、TCRβV13サブファミリー、TCRβV4サブファミリー、TCRβV3サブファミリー、TCRβV2サブファミリー、TCRβV15サブファミリー、TCRβV30サブファミリー、TCRβV19サブファミリー、TCRβV27サブファミリー、TCRβV28サブファミリー、TCRβV24サブファミリー、TCRβV20サブファミリー、TCRβV25サブファミリーまたはTCRβV29サブファミリーに属するTCRβVのTCRβV領域に特異的に結合し、第2のドメインが、TCRβV6サブファミリー、TCRβV10サブファミリー、TCRβV12サブファミリー、TCRβV5サブファミリー、TCRβV7サブファミリー、TCRβV11サブファミリー、TCRβV14サブファミリー、TCRβV16サブファミリー、TCRβV18サブファミリー、TCRβV9サブファミリー、TCRβV13サブファミリー、TCRβV4サブファミリー、TCRβV3サブファミリー、TCRβV2サブファミリー、TCRβV15サブファミリー、TCRβV30サブファミリー、TCRβV19サブファミリー、TCRβV27サブファミリー、TCRβV28サブファミリー、TCRβV24サブファミリー、TCRβV20サブファミリー、TCRβV25サブファミリーまたはTCRβV29サブファミリーに属するTCRβVのTCRβV領域に特異的に結合する、項目22または23に記載の方法。

20

30

〔項目25〕第1の物質が、TCRβV12サブファミリーに属する第1のTCRβVのTCRβV領域に特異的に結合するドメインを含む、項目24に記載の方法。

〔項目26〕第1および第2の物質が各々、異なるサブファミリーに属するTCRβVに特異的に結合する、項目22～25のいずれか一項に記載の方法。

〔項目27〕第1および第2の物質が各々、同じTCRβVサブファミリーの異なるメンバーに特異的に結合する、項目22～25のいずれか一項に記載の方法。

〔項目28〕*ex vivo*でT細胞を拡大させる方法であって、複数のT細胞を複数の物質に接触させる工程を含み、複数の物質が少なくとも第1および第2の物質を含み、複数の物質の各々が異なるT細胞受容体可変ベータ鎖（TCRβV）領域に特異的に結合するドメインを含み、それによって第1のT細胞集団を生成する方法。

40

〔項目29〕前記第1の物質もしくは前記第2の物質または両方が、異なるサブファミリーに属する少なくとも2種のTCRβVに特異的に結合する、項目28に記載の方法。

〔項目30〕前記第1の物質もしくは前記第2の物質または両方が、異なるサブファミリーに属する少なくとも3、4、5または6種のTCRβVに特異的に結合する、項目29に記載の方法。

〔項目31〕前記第1の物質もしくは前記第2の物質または両方が、同じTCRβVサブファミリーの少なくとも2種の異なるメンバーに特異的に結合する、項目28に記載の方法。

〔項目32〕前記第1の物質もしくは前記第2の物質または両方が、同じTCRβVサブファミリーの少なくとも3、4、5、6または7種の異なるメンバーに特異的に結合す

50

る、項目 3 1 に記載の方法。

〔項目 3 3〕 複数の物質が、少なくとも 3、4、5、6、7、8、9 または 10 種の物質を含み、複数の物質の各々が、異なる T 細胞受容体可変ベータ鎖 (TCR β V) 領域に特異的に結合するドメインを含む、項目 2 8 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の方法。

〔項目 3 4〕 複数の物質の各々が、異なる TCR β V に特異的に結合し、各 TCR β V が異なる TCR β V サブファミリーに属するか、または同じ TCR β V サブファミリーの異なるメンバーである、項目 2 8 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

〔項目 3 5〕 複数の物質の各々が、TCR β V 6 サブファミリー、TCR β V 1 0 サブファミリー、TCR β V 1 2 サブファミリー、TCR β V 5 サブファミリー、TCR β V 7 サブファミリー、TCR β V 1 1 サブファミリー、TCR β V 1 4 サブファミリー、TCR β V 1 6 サブファミリー、TCR β V 1 8 サブファミリー、TCR β V 9 サブファミリー、TCR β V 1 3 サブファミリー、TCR β V 4 サブファミリー、TCR β V 3 サブファミリー、TCR β V 2 サブファミリー、TCR β V 1 5 サブファミリー、TCR β V 3 0 サブファミリー、TCR β V 1 9 サブファミリー、TCR β V 2 7 サブファミリー、TCR β V 2 8 サブファミリー、TCR β V 2 4 サブファミリー、TCR β V 2 0 サブファミリー、TCR β V 2 5 サブファミリー、または TCR β V 2 9 サブファミリーに属する TCR β V の TCR β V 領域に特異的に結合するドメインを含む、項目 2 8 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

〔項目 3 6〕 前記複数の物質の少なくとも 1 つが、TCR β V 1 2 サブファミリーに属する TCR β V の TCR β V 領域に特異的に結合するドメインを含む、項目 2 8 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

〔項目 3 7〕 複数の物質の各々が、異なる TCR β V に特異的に結合し、各 TCR β V が異なる TCR β V サブファミリーに属する、項目 3 4 に記載の方法。

〔項目 3 8〕 複数の物質の各々が、異なる TCR β V に特異的に結合し、各 TCR β V が同一の TCR β V サブファミリーの異なるメンバーである、項目 3 4 に記載の方法。

〔項目 3 9〕 第 1 の T 細胞集団が、CD 3 ϵ に特異的に結合するドメインを含む物質 (例えば、抗 CD 3 ϵ 抗体) と接触した同等の T 細胞集団と比較して、

- (i) 低レベルの IL-1 β 発現、
- (ii) 低レベルの IL-6 発現、
- (iii) 低レベルの TNF α 発現、
- (iv) 低レベルの IFN γ 発現、
- (v) 低レベルの IL-1 0 発現、
- (vi) 低レベルの IL-1 7 発現、
- (vii) 高レベルの IL-2 発現、または
- (viii) 高レベルの IL-1 5 発現

のうちの少なくとも 1 つ (例えば、少なくとも 2、3、4、5、6、7 または 8 つ) を示す、項目 1 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

〔項目 4 0〕 発現が、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、T 細胞集団から分泌されるタンパク質レベルを決定することによって測定される、項目 3 9 に記載の方法。

〔項目 4 1〕 IL-1 β 発現レベルが、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、CD 3 ϵ に特異的に結合するドメインを含む物質と接触した同等の T 細胞集団によって発現されるレベルよりも少なくとも 5 %、1 0 %、1 5 %、2 0 %、2 5 %、3 0 %、3 5 %、4 0 %、4 5 %、5 0 %、5 5 %、6 0 %、6 5 %、7 0 % または 7 5 % 少ない、項目 3 9 または 4 0 に記載の方法。

〔項目 4 2〕 IL-6 発現レベルが、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、CD 3 ϵ に特異的に結合するドメインを含む物質と接触した同等の T 細胞集団によって発現されるレベルよりも少なくとも 5 %、1 0 %、1 5 %、2 0 %、2 5 %、3 0 %、3 5 %、4 0 %、4 5 %、5 0 %、5 5 %、6 0 %、6 5 %、7 0 % または 7 5 % 少ない、項目 3 9 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

〔項目４３〕ＩＬ－１０発現レベルが、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、ＣＤ３εに特異的に結合するドメインを含む物質と接触した同等のＴ細胞集団によって発現さ

れるレベルよりも少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％または７５％少ない、項目３９～４２のいずれか一項に記載の方法。

〔項目４４〕ＩＬ－１７発現レベルが、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、ＣＤ３εに特異的に結合するドメインを含む物質と接触した同等のＴ細胞集団によって発現されるレベルよりも少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％または７５％少ない、項目３９～４３のいずれか一項に記載の方法。

10

〔項目４５〕ＩＦＮ－γ発現レベルが、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、ＣＤ３εに特異的に結合するドメインを含む物質と接触した同等のＴ細胞集団によって発現されるレベルよりも少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％または７５％少ない、項目３９～４４のいずれか一項に記載の方法。

〔項目４６〕ＴＮＦ－α発現レベルが、本明細書に記載されるアッセイにより測定した場合、ＣＤ３εに特異的に結合するドメインを含む物質と接触した同等のＴ細胞集団によって発現されるレベルよりも少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％または７５％少ない、項目３９～４５のいずれか一項に記載の方法。

20

〔項目４７〕ＩＬ－１５発現レベルが、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、ＣＤ３εに特異的に結合するドメインを含む物質と接触した同等のＴ細胞集団によって発現されるレベルよりも少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％または７５％高い、項目３９～４６のいずれか一項に記載の方法。

〔項目４８〕ＩＬ－２発現レベルが、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、ＣＤ３εに特異的に結合するドメインを含む物質と接触した同等のＴ細胞集団によって発現されるレベルよりも少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％または７５％大きい、項目３９～４７のいずれか一項に記載の方法。

30

〔項目４９〕第１のＴ細胞集団におけるＴ細胞数が、複数のＴ細胞におけるＴ細胞数よりも少なくとも約１０倍高い（例えば、少なくとも５０、１００、５００、１０００または１００００倍高い）、項目１～４８のいずれか一項に記載の方法。

〔項目５０〕ＣＤ４５Ｒを発現し、ＣＤ９５を発現し、ＣＣＲ７の低発現または検出不可可能な発現を示す第１の集団のＴ細胞におけるＴ細胞数が、ＣＤ３εに特異的に結合するドメインを含む物質（例えば、抗ＣＤ３ε抗体）と接触させた、ＣＤ４５Ｒを発現し、ＣＤ９５を発現し、ＣＣＲ７の低発現または検出不可可能な発現を示す同等の集団におけるＴ細胞数と比較して高い、項目１～４９のいずれか一項に記載の方法。

〔項目５１〕ＣＤ４５Ｒを発現し、ＣＤ９５を発現し、ＣＣＲ７の低発現または検出不可可能な発現を示す第１の集団におけるＴ細胞数が、ＣＤ３εに特異的に結合するドメインを含む物質（例えば、抗ＣＤ３ε抗体）と接触させた、ＣＤ４５Ｒを発現し、ＣＤ９５を発現し、ＣＣＲ７の低発現または検出不可可能な発現を示す同等の集団におけるＴ細胞数と比較して少なくとも２、３、４、５、１０、１５、２０、５０、１００、５００または１０００倍高い、項目５０に記載の方法。

40

〔項目５２〕ＣＤ４５Ｒ、ＣＤ９５およびＣＣＲ７の発現が、細胞表面上のタンパク質レベルを決定することによって測定される（例えば、フローサイトメトリーによって測定される）、項目５０または５１に記載の方法。

〔項目５３〕第１の集団におけるＴＥＭＲＡ Ｔ細胞数が、ＣＤ３εに特異的に結合するドメインを含む物質（例えば、抗ＣＤ３ε抗体）と接触させた同等のＴ細胞集団におけ

50

る T E M R A

T細胞数よりも高い、項目1～52のいずれか一項に記載の方法。

〔項目54〕第1の集団におけるT E M R A T細胞数が、C D 3 εに特異的に結合するドメインを含む物質（例えば、抗C D 3 ε抗体）と接触させた同等のT細胞集団におけるT E M R A

T細胞数よりも少なくとも2、3、4、5、10、15、20、50、100、500または1000倍高い、項目53に記載の方法。

〔項目55〕接触させる工程が、複数のT細胞を第1の物質とともにインキュベートする工程を含む、項目1～54のいずれか一項に記載の方法。

〔項目56〕接触させる工程が、複数のT細胞を第1の物質とともに少なくとも約10分間、20分間、30分間、1時間、6時間、10時間、12時間、24時間、36時間、48時間、72時間、5日間、7日間、10日間、14日間、15日間または30日間インキュベートまたは培養する工程を含む、項目1～55のいずれか一項に記載の方法。

〔項目57〕接触させる工程が、複数のT細胞を第1の物質とともに最大約10分間、20分間、30分間、1時間、6時間、10時間、12時間、24時間、36時間、48時間、72時間、5日間、7日間、10日間、12日間、14日間、15日間、21日間、30日間、45日間または60日間インキュベートまたは培養する工程を含む、項目1～56のいずれか一項に記載の方法。

〔項目58〕接触させる工程が、複数のT細胞を第1の物質とともに約10～90分間、10～60分間、10～30分間、1～30日間、1～21日間、1～14日間、1～7日間、1～5日間、1～3日間、21～30日間、14～30日間、7～30日間、5～30日間または3～30日間インキュベートまたは培養する工程を含む、項目1～57のいずれか一項に記載の方法。

〔項目59〕第1の物質が固体表面（例えば、ビーズ、細胞培養プレート）にカップリングされる、項目1～58のいずれか一項に記載の方法。

〔項目60〕前記カップリングが、第1の物質によって特異的に結合された複数のT細胞表面上のT C Rの架橋を可能にする、項目59に記載の方法。

〔項目61〕第1の物質が抗体ドメインを含む、項目1～60のいずれか一項に記載の方法。

〔項目62〕第1の物質が抗イディオタイプ抗体ドメインを含む、項目1～61のいずれか一項に記載の方法。

〔項目63〕第1の物質がヒトまたはヒト化抗体ドメインを含む、項目1～62のいずれか一項に記載の方法。

〔項目64〕第1の物質が、一本鎖F v（s c F v）またはF a bを含む抗原結合ドメインを含む、項目1～63のいずれか一項に記載の方法。

〔項目65〕第1の物質が、2つの重鎖の各々が可変領域および定常領域を含む2つの抗体重鎖と、2つの軽鎖の各々が可変領域および定常領域を含む2つの抗体軽鎖とを含む抗体を含む、項目1～64のいずれか一項に記載の方法。

〔項目66〕複数のT細胞が、外因性核酸を含むT細胞集団を含む、項目1～65のいずれか一項に記載の方法。

〔項目67〕外因性核酸が細胞表面受容体をコードする、項目66に記載の方法。

〔項目68〕細胞表面受容体がキメラ抗原受容体（C A R）またはT細胞受容体（T C R）である、項目67に記載の方法。

〔項目69〕複数のT細胞を第1の物質と接触させる前に、複数のT細胞の少なくとも一部に外因性核酸を導入する工程をさらに含む、項目1～68のいずれか一項に記載の方法。

〔項目70〕複数のT細胞を第1の物質と接触させた後に、複数のT細胞の少なくとも一部に外因性核酸を導入する工程をさらに含む、項目1～69のいずれか一項に記載の方法。

〔項目71〕外因性核酸が形質導入またはトランスフェクションによって導入される、

10

20

30

40

50

項目 6 6 ～ 7 0 のいずれか一項に記載の方法。

〔項目 7 2〕複数の T 細胞がヒトである、項目 1 ～ 7 1 のいずれか一項に記載の方法。

〔項目 7 3〕複数の T 細胞が、該細胞が取り出された場合に健康であったヒト対象（例えば、所定の疾患または状態、例えば、がんを有しないかまたはそれと診断されていない対象）由来の T 細胞を含む、項目 1 ～ 7 2 のいずれか一項に記載の方法。

〔項目 7 4〕複数の T 細胞が、該細胞が取り出された場合に疾患または状態を有するかまたはそれと診断された（例えば、所定の疾患または状態、例えば、がんと診断された）ヒト対象由来の T 細胞を含む、項目 1 ～ 7 2 のいずれか一項に記載の方法。

〔項目 7 5〕疾患ががんである、項目 7 4 に記載の方法。

〔項目 7 6〕対象におけるがんを治療する方法であって、項目 1 ～ 7 5 のいずれか一項に記載の第 1 の細胞集団の少なくとも一部、または項目 1 ～ 7 5 のいずれか一項に記載の第 1 の細胞集団の少なくとも一部を含む医薬組成物を投与する工程を含む方法。

〔項目 7 7〕対象におけるがんを治療する方法であって、ヒト対象から複数の T 細胞を取り出す工程、項目 1 ～ 7 5 のいずれか一項に記載の方法によりヒト対象から複数の T 細胞の少なくとも一部を拡大して、それによって第 1 の T 細胞集団を生成する工程、第 1 の T 細胞集団の少なくとも一部をヒト対象に投与する工程を含み、それによって対象におけるがんを治療する方法。

〔項目 7 8〕複数の T 細胞が外因性細胞表面受容体を発現する、項目 7 7 に記載の方法。

〔項目 7 9〕外因性細胞表面受容体がキメラ抗原受容体（CAR）または外因性 T 細胞受容体（TCR）である、項目 7 8 に記載の方法。

〔項目 8 0〕細胞が、前記細胞を投与された対象に対して自家または同種異系である、項目 7 7 ～ 7 9 のいずれか一項に記載の方法。

〔項目 8 1〕がんが固形がんまたは血液がんである、項目 7 7 ～ 7 9 のいずれか一項に記載の方法。

〔項目 8 2〕がんが固形がんである、項目 8 1 に記載の方法。

〔項目 8 3〕固形がんが、前立腺がん、肺がん、腎臓がん、胃がん、結腸がん、卵巣がん、膀胱がん、乳がん、子宮頸がん、食道がん、精巣がん、肝臓がん、膵臓がん、直腸がん、甲状腺がん、子宮がん、皮膚がん、筋肉がん、軟骨がん、骨がん、内皮がん、上皮がん、真皮がん、基底がん、網膜がん、皮膚がんまたは脳がんである、項目 8 2 に記載の方法。

〔項目 8 4〕がんが血液がんである、項目 8 1 に記載の方法。

〔項目 8 5〕血液がんが白血病、リンパ腫または骨髄腫である、項目 8 4 に記載の方法。

〔項目 8 6〕血液がんが、B 細胞急性リンパ性白血病（B-ALL）、T 細胞急性リンパ性白血病（T-ALL）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、B 細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞新生物、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、有毛細胞白血病、小細胞濾胞性リンパ腫、大細胞濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、MALT リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成、骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、形質芽細胞リンパ腫、形質細胞様樹状細胞新生物、ワルデンストレームマクログロブリン血症または前白血病である、項目 8 4 に記載の方法。

〔項目 8 7〕ヒト対象におけるサイトカイン放出症候群（CRS）を予防または軽減する方法であって、ヒト対象から複数の T 細胞を取り出す工程、項目 1 ～ 7 3 のいずれか一項に記載の方法によってヒト対象から複数の T 細胞の少なくとも一部を拡大して、それによって第 1 の T 細胞集団を生成する工程、第 1 の T 細胞集団の少なくとも一部をヒト対象に投与する工程を含み、投与後（例えば、24 時間、48 時間、72 時間、4 日、5 日、6 日、7 日、14 日、21 日または 30 日以内）に、対象は、サイトカイン放出症候群の症状を示さないか、または複数の T 細胞を CD3ε と結合する物質（例えば、抗 CD3ε 抗体）と接触させることによって T 細胞を拡大させることにより生成される同等の T 細胞集団の少なくとも一部が投与されるヒト対象と比較して、CRS の少なくとも 1 つの症状

10

20

30

40

50

がより重度ではない方法。

〔項目 8 8〕少なくとも 1 つの症状が、表 8、表 9 または表 1 0 に列挙されたものから選択される、項目 8 7 に記載の方法。

〔項目 8 9〕少なくとも 1 つの症状が、血球貪食性リンパ組織球症（H L H）、発熱、悪心、嘔吐、悪寒、低血圧、頻脈、不整脈、心筋症、急性心不全、無力症、頭痛、発疹、呼吸困難、脳症、失語症、振戦、運動失調、片麻痺、麻痺、ディスメトリア、発作、運動衰弱、意識喪失、幻覚、脳浮腫、肝腫大、低フィブリノゲン血症、肝不全、下痢、浮腫、硬直、関節痛、筋肉痛、急性腎不全、脾腫、呼吸不全、肺水腫、低酸素症、毛細血管漏出症候群、マクロファージ活性化症候群、または頻呼吸から選択される、項目 8 8 に記載の方法。

10

〔項目 9 0〕対象が、第 1 の T 細胞集団の少なくとも一部の投与から 1、2、3、4、5、6、7、1 0、1 4、2 1 または 3 0 日以内に、C R S の少なくとも 1 つの症状（例えば、本明細書に記載される）を示さない、項目 8 7 ～ 8 9 のいずれか一項に記載の方法。

〔項目 9 1〕対象が少なくとも 1 つの症状グレード 4 またはグレード 5 の C R S（例えば、本明細書に記載される）を示さない、項目 8 7 ～ 9 0 のいずれか一項に記載の方法。

〔項目 9 2〕対象が症状グレード 4 またはグレード 5 の C R S（例えば、本明細書に記載される）を示さない、項目 8 7 ～ 9 1 のいずれか一項に記載の方法。

〔項目 9 3〕第 1 の T 細胞集団の少なくとも一部の投与（例えば、1 時間、6 時間、1 2 時間、1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、7 日、1 0 日、1 4 日、2 1 日、3 0 日）後の対象の血清中の I L - 6、I L - 1 β 、I L - 8、I L - 1 0、I F N γ 、T N F α 、s I L 2 R α 、s g p 1 3 0、s I L 6 R、M C P 1、M I P 1 α 、M I P 1 β および G M - C S F からなる群から選択される 1 つ以上のタンパク質のレベルが、第 1 の T 細胞集団の少なくとも一部の投与（例えば、1 0 分、3 0 分、1 時間、6 時間、1 2 時間、2 4 時間、4 8 時間、7 2 時間）前の対象の血清中の 1 つ以上のタンパク質レベルの $\pm$ 2 0 %、 $\pm$ 1 5 %、 $\pm$ 1 0 %、 $\pm$ 9 %、 $\pm$ 8 %、 $\pm$ 7 %、 $\pm$ 6 %、 $\pm$ 5 %、 $\pm$ 4 %、 $\pm$ 3 %、 $\pm$ 2 % または $\pm$ 1 % 以内である、項目 8 7 ～ 9 2 のいずれか一項に記載の方法。

20

〔項目 9 4〕（a）C R S を発症する対象のリスク、

（b）C D 3 ζ シグナル伝達ドメインを含む C A R を発現する細胞を投与した場合の C R S を発現する対象のリスク、

（c）C R S の対象の診断、または

（d）C D 3 ζ シグナル伝達ドメインを含む C A R を発現する細胞の投与と関連するかもしれない投与によって誘導される C R S の対象の診断
のうちの少なくとも 1 つの決定に基づいて、項目 1 ～ 7 5 のいずれか一項に記載の第 1 の T 細胞集団を投与するために対象を選択する工程をさらに含む、項目 8 7 ～ 9 3 のいずれか一項に記載の方法。

30

〔項目 9 5〕対象が、

（a）対象が C R S を発症するリスクがある場合、

（b）C A R C D 3 ζ シグナル伝達ドメインを発現する細胞を含む C A R を投与した場合に、対象が C R S を発症するリスクがある場合、

（c）対象が C R S と診断された場合、または

（d）対象が、C D 3 ζ シグナル伝達ドメインを含む C A R を発現する細胞の投与と関連するかもしれない投与によって誘導される C R S と診断された場合に投与のために選択される、項目 9 4 に記載の方法。

40

〔項目 9 6〕細胞が、前記細胞を投与された対象に対して自家または同種異系である、項目 8 7 ～ 9 5 のいずれか一項に記載の方法。

〔項目 9 7〕がんが固形がんまたは血液がんである、項目 8 7 ～ 9 6 のいずれか一項に記載の方法。

〔項目 9 8〕がんが固形がんである、項目 9 7 に記載の方法。

〔項目 9 9〕固形がんが、前立腺がん、肺がん、腎臓がん、胃がん、結腸がん、卵巣がん、膀胱がん、乳がん、子宮頸がん、食道がん、精巣がん、肝臓がん、膵臓がん、直腸が

50

ん、甲状腺がん、子宮がん、皮膚がん、筋肉がん、軟骨がん、骨がん、内皮がん、上皮がん、真皮がん、基底がん、網膜がん、皮膚がんまたは脳がんである、項目 98 に記載の方法。

〔項目 100〕 がんが血液がんである、項目 97 に記載の方法。

〔項目 101〕 血液がんが白血病、リンパ腫または骨髄腫である、項目 100 に記載の方法。

〔項目 102〕 血液がんが、B 細胞急性リンパ性白血病 (B-ALL)、T 細胞急性リンパ性白血病 (T-ALL)、急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、慢性骨髄性白血病 (CML)、慢性リンパ性白血病 (CLL)、B 細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞新生物、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、有毛細胞白血病、小細胞濾胞性リンパ腫、大細胞濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、MAL T リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成、骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、形質芽細胞リンパ腫、形質細胞様樹状細胞新生物、ワルデンストレームマクログロブリン血症または前白血病である、項目 100 に記載の方法。

〔項目 103〕 キメラ抗原受容体 (CAR) をコードする組換え核酸分子であって、CAR が、

(a) 抗原結合ドメインであって、抗原結合ドメインが T 細胞受容体 α (TCR α) 可変領域または T 細胞受容体 β (TCR β) 可変領域を含まない抗原結合ドメイン；

(b) 膜貫通ドメイン；および

(c) TCR β 定常領域細胞内ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインであって、細胞内シグナル伝達ドメインが機能的な CD3 ζ シグナル伝達ドメインを含まない細胞内シグナル伝達ドメインを含む組換え核酸分子。

〔項目 104〕 キメラ抗原受容体 (CAR) をコードする組換え核酸であって、CAR が、

(a) 抗原結合ドメインであって、抗原結合ドメインが一本鎖可変断片 (scFv) または単一ドメイン抗体である抗原結合ドメイン；

(b) 膜貫通ドメイン；および

(c) TCR β 細胞内ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインであって、細胞内シグナル伝達ドメインが機能的な CD3 ζ シグナル伝達ドメインを含まない細胞内シグナル伝達ドメインを含む組換え核酸。

〔項目 105〕 キメラ抗原受容体 (CAR) が、T 細胞受容体 α (TCR α) 可変領域または T 細胞受容体 β (TCR β) 可変領域を含まない、項目 103 または 104 に記載の組換え核酸。

〔項目 106〕 抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞内シグナル伝達ドメインが作動可能に連結されている、項目 103 ~ 105 のいずれか一項に記載の組換え核酸。

〔項目 107〕 CAR が TCR β 1 定常ドメインまたは TCR β 2 定常ドメインをさらに含む、項目 103 ~ 106 のいずれか一項に記載の組換え核酸。

〔項目 108〕 膜貫通ドメインが TCR β 定常 1 ドメインまたは TCR β 定常 2 ドメインを含む、項目 103 ~ 107 のいずれか一項に記載の組換え核酸。

〔項目 109〕 抗原結合ドメインがリンカーによって膜貫通ドメインに接続されている、項目 103 ~ 108 のいずれか一項に記載の組換え核酸。

〔項目 110〕 TCR β 定常細胞内ドメインが TCR β 定常 1 細胞内ドメインまたは TCR β 定常 2 細胞内ドメインを含む、項目 103 ~ 109 のいずれか一項に記載の組換え核酸。

〔項目 111〕 細胞内シグナル伝達ドメインが共刺激シグナル伝達ドメインをさらに含む、項目 103 ~ 110 のいずれか一項に記載の組換え核酸。

〔項目 112〕 抗原結合ドメインが、ヒトもしくはヒト化された一本鎖可変断片 (sc

10

20

30

40

50

Fv) または単ドメイン抗体 (sdAb) である、項目 103～111 のいずれか一項に記載の組換え核酸。

〔項目 113〕 抗原結合ドメインが腫瘍関連抗原に特異的に結合する、項目 103～112 のいずれか一項に記載の組換え核酸。

〔項目 114〕 コードされたキメラ抗原受容体 (CAR) がインフレーションであり、単一のポリペプチド鎖として発現される、項目 103～113 のいずれか一項に記載の組換え核酸。

〔項目 115〕 項目 103～114 のいずれか一項に記載の組換え核酸によってコードされるポリペプチド。

〔項目 116〕 項目 103～114 のいずれか一項に記載の組換え核酸分子を含むベクター。

〔項目 117〕 免疫エフェクター細胞集団を作製する方法であって、複数の免疫エフェクター細胞を項目 116 に記載のベクターで形質導入する工程を含む方法。

〔項目 118〕 免疫エフェクター細胞集団であって、免疫エフェクター細胞が項目 103～114 のいずれか一項に記載の組換え核酸を含む免疫エフェクター細胞集団。

〔項目 119〕 免疫エフェクター細胞が項目 117 に記載の方法によって作製される、項目 118 に記載の免疫エフェクター細胞集団。

〔項目 120〕 細胞によって発現される同族抗原に対する CAR の抗原結合ドメインの結合に際して、集団免疫エフェクター細胞による少なくとも 1 つの炎症誘発性サイトカインの発現レベルが、CD3ζ 細胞内シグナル伝達ドメインを含む CAR をコードする核酸を含む同等の免疫エフェクター細胞集団による少なくとも 1 つの炎症誘発性サイトカインの発現レベルと比較して低い、項目 118 または 119 に記載の免疫エフェクター細胞集団。

〔項目 121〕 細胞によって発現される同族抗原に対する CAR の抗原結合ドメインの結合に際して、免疫エフェクター細胞集団による少なくとも 1 つの炎症誘発性サイトカインの発現レベルが、CD3ζ 細胞内シグナル伝達ドメインを含む CAR をコードする核酸を含む同等の免疫エフェクター細胞集団による少なくとも 1 つの炎症性サイトカインの発現レベルと比較して少なくとも 1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 % または 99 % 低い、項目 118～120 のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞集団。

〔項目 122〕 抗原提示細胞集団の存在下で細胞によって発現される同族抗原に対する CAR の抗原結合ドメインの結合に際して、抗原提示細胞集団による少なくとも 1 つの炎症誘発性サイトカインの発現レベルは、CD3ζ 細胞内シグナル伝達ドメインを含む CAR をコードする核酸を含む同等の免疫エフェクター細胞集団の存在下で同等の抗原提示細胞集団による少なくとも 1 つの炎症誘発性サイトカインの発現レベルと比較して低い、項目 118～121 のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞集団。

〔項目 123〕 抗原提示細胞集団の存在下で細胞によって発現される同族抗原に対する CAR の抗原結合ドメインの結合に際して、抗原提示細胞集団による少なくとも 1 つの炎症誘発性サイトカインの発現レベルは、CD3ζ 細胞内シグナル伝達ドメインを含む CAR をコードする核酸を含む同等の免疫エフェクター細胞集団の存在下で同等の抗原提示細胞集団による少なくとも 1 つの炎症誘発性サイトカインの発現レベルと比較して少なくとも 1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 % または 99 % 低い、項目 118～122 のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞集団。

〔項目 124〕 少なくとも 1 つの炎症誘発性サイトカインが、IFNγ、TNFα、IL-6、IL-1β、IL-8、IL-10、IL-17、sIL-2Rα、sgp130、sIL6R、MCP1、MIP1α、MIP1β および GM-CSF からなる群から選択される、項目 118～123 のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞集団。

10

20

30

40

50

〔項目125〕少なくとも1つの炎症誘発性サイトカインの発現が、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、免疫エフェクター細胞集団から分泌されるサイトカインレベルを決定することによって測定される、項目120または121に記載の免疫エフェクター細胞集団。

〔項目126〕少なくとも1つの炎症誘発性サイトカインの発現が、本明細書に記載のアッセイによって測定した場合、抗原提示細胞集団から分泌されるサイトカインレベルを決定することによって測定される、項目122または123に記載の免疫エフェクター細胞集団。

〔項目127〕前記抗原提示細胞集団が、樹状細胞、マクロファージまたは単球を含む、項目122、123または126のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞集団。

〔項目128〕項目118～127のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞集団の少なくとも一部を含む医薬組成物。

〔項目129〕対象におけるがんを治療する方法であって、項目118～128のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞集団の少なくとも一部を対象に投与する工程を含む方法。

〔項目130〕ヒト対象におけるサイトカイン放出症候群(CRS)を予防するかまたはその重症度を軽減する方法であって、項目118～128のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞集団の少なくとも一部を対象に投与する工程を含む方法。

〔項目131〕対象ががんを有する、項目131に記載の方法。

〔項目132〕対象が、免疫細胞の投与から1、2、3、4、5、6、7、10、14、21または30日以内にCRSの少なくとも1つの症状(例えば、本明細書に記載される)を示さない、項目129～131のいずれか一項に記載の方法。

〔項目133〕対象が、少なくとも1つの症状グレード4またはグレード5のCRS(例えば、本明細書に記載される)を示さない、項目129～132のいずれか一項に記載の方法。

〔項目134〕対象が症状グレード4またはグレード5のCRS(例えば、本明細書に記載される)を示さない、項目129～133のいずれか一項に記載の方法。

〔項目135〕細胞(例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞集団)の投与(例えば、1時間、6時間、12時間、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、14日、

21日、30日)後の対象の血清中のIL-6、IL-1 β 、IL-8、IL-10、IFN γ 、TNF α 、sIL2R α 、sgp130、sIL6R、MCP1、MIP1 α 、MIP1 β 、およびGM-CSFからなる群から選択される1つ以上のタンパク質レベルが、免疫細胞の投与(例えば、10分、30分、1時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間)前の対象の血清中の1つ以上のタンパク質レベルの $\pm 20\%$ 、 $\pm 15\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 9\%$ 、 $\pm 8\%$ 、 $\pm 7\%$ 、 $\pm 6\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 4\%$ 、 $\pm 3\%$ 、 $\pm 2\%$ または $\pm 1\%$ 以内である、項目129～134のいずれか一項に記載の方法。

〔項目136〕(a) CRSを発症する対象のリスク、

(b) CD3 ζ シグナル伝達ドメインを含むCARを発現する細胞を投与した場合のCRSを発現する対象のリスク、

(c) CRSの対象の診断、または

(d) CD3 ζ シグナル伝達ドメインを含むCARを発現する細胞の投与と関連するかもしれない投与によって誘導されるCRSの対象の診断
のうちの少なくとも1つの決定に基づいて、項目86～100のいずれか一項に記載の免疫細胞を投与するために対象を選択する工程をさらに含む、項目129～135のいずれか一項に記載の方法。

〔項目137〕対象が、

(a) 対象がCRSを発症するリスクがある場合、

(b) CAR CD3 ζ シグナル伝達ドメインを発現する細胞を含むCARを投与した場合に、対象がCRSを発症するリスクがある場合、

10

20

30

40

50

(c) 対象が C R S と診断された場合、または

(d) 対象が、C D 3 ζ シグナル伝達ドメインを含む C A R を発現する細胞の投与と関連するかもしれない投与によって誘導される C R S と診断された場合に投与のために選択される、項目 1 3 6 に記載の方法。

[項目 1 3 8] 細胞が、前記細胞を投与された対象に対して自家または同種異系である、項目 1 2 9 ~ 1 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 1 3 9] がんが固形がんまたは血液がんである、項目 1 2 9 ~ 1 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 1 4 0] がんが固形がんである、項目 1 3 9 に記載の方法。

[項目 1 4 1] 固形がんが、前立腺がん、肺がん、腎臓がん、胃がん、結腸がん、卵巣がん、膀胱がん、乳がん、子宮頸がん、食道がん、精巣がん、肝臓がん、膵臓がん、直腸がん、甲状腺がん、子宮がん、皮膚がん、筋肉がん、軟骨がん、骨がん、内皮がん、上皮がん、真皮がん、基底がん、網膜がん、皮膚がんまたは脳がんである、項目 1 4 0 に記載の方法。

[項目 1 4 2] がんが血液がんである、項目 1 3 9 に記載の方法。

[項目 1 4 3] 血液がんが白血病、リンパ腫または骨髄腫である、項目 1 4 2 に記載の方法。

[項目 1 4 4] 血液がんが、B 細胞急性リンパ性白血病 (B - A L L)、T 細胞急性リンパ性白血病 (T - A L L)、急性リンパ芽球性白血病 (A L L)、慢性骨髄性白血病 (C M L)、慢性リンパ性白血病 (C L L)、B 細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞新生物、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、有毛細胞白血病、小細胞濾胞性リンパ腫、大細胞濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、M A L T リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成、骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、形質芽細胞リンパ腫、形質細胞様樹状細胞新生物、ワルデンストレームマクログロブリン血症または前白血病である、項目 1 4 2 に記載の方法。

[項目 1 4 5] 外因性 T 細胞受容体 (T C R) をコードする組換え核酸であって、T C R は、

(a) i) 免疫グロブリン可変重ドメイン、i i) T C R α 膜貫通ドメイン、および i i i) 必要に応じて T C R α 細胞内ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含む T C R α 鎖；

(b) i) 免疫グロブリン可変軽ドメイン、i i) T C R β 膜貫通ドメイン、および i i i) T C R β 細胞内ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含む T C R β 鎖を含み、

免疫グロブリン可変重ドメインおよび免疫グロブリン可変軽ドメインは、抗原結合ドメインを形成し、

T C R は、機能的な C D 3 ζ 細胞内シグナル伝達ドメインを含まず、

T C R は、T 細胞受容体 α (T C R α) 可変領域または T 細胞受容体 β (T C R β) 可変領域を含まない組換え核酸。

[項目 1 4 6] 外因性 T 細胞受容体 (T C R) をコードする組換え核酸であって、T C R は、

(a) i) 免疫グロブリン可変軽ドメイン、i i) T C R α 膜貫通ドメイン、および i i i) 必要に応じて T C R α 細胞内ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含む T C R α 鎖；

(b) i) 免疫グロブリン可変重ドメイン、i i) T C R β 膜貫通ドメイン、および i i i) T C R β 細胞内ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含む T C R β 鎖を含み、免疫グロブリン可変重ドメインおよび免疫グロブリン可変軽ドメインは抗原結合ドメインを形成し、

T C R は、機能的な C D 3 ζ 細胞内シグナル伝達ドメインを含まず、

T C R は、T 細胞受容体 α (T C R α) 可変領域または T 細胞受容体 β (T C R β) 可

10

20

30

40

50

変領域を含まない組換え核酸。

〔項目 147〕 TCR α 鎖が TCR α 定常ドメインをさらに含む、項目 145 または 146 に記載の組換え核酸。

〔項目 148〕 外因性 T 細胞受容体 (TCR) をコードする組換え核酸であって、TCR は、

(a) i) 抗原結合ドメイン (例えば、scFv)、ii) TCR α 可変ドメイン、iii) TCR α 定常ドメイン、iv) TCR α 膜貫通ドメイン、および iii) 必要に応じて TCR α 細胞内ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含む TCR α 鎖；

(b) i) TCR β 可変ドメイン、ii) TCR β 定常ドメイン、iii) TCR β 膜貫通ドメイン、および iv) TCR β 細胞内ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含む TCR β 鎖を含み、TCR は、機能的な CD3 ζ 細胞内シグナル伝達ドメインを含まない組換え核酸。

10

〔項目 149〕 外因性 T 細胞受容体 (TCR) をコードする組換え核酸であって、TCR は、

(a) i) TCR α 可変ドメイン、ii) TCR α 定常ドメイン、iii) TCR α 膜貫通ドメイン、および iv) 必要に応じて TCR α 細胞内ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含む TCR α 鎖；

(b) i) 抗原結合ドメイン (例えば、scFv)、ii) TCR β 可変ドメイン、iii) TCR β 定常ドメイン、iv) TCR β 膜貫通ドメイン、および v) TCR β 細胞内ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含む TCR β 鎖

20

を含み、TCR は、機能的な CD3 ζ 細胞内シグナル伝達ドメインを含まない組換え核酸。

〔項目 150〕 項目 145～149 のいずれか一項に記載の組換え核酸によってコードされるポリペプチド。

〔項目 151〕 項目 145～149 のいずれか一項に記載の組換え核酸を含むベクター。

〔項目 152〕 免疫エフェクター細胞集団を作製する方法であって、免疫エフェクター細胞の集団を項目 151 に記載のベクターで形質導入する工程を含む方法。

〔項目 153〕 免疫エフェクター細胞集団であって、免疫エフェクター細胞が項目 145～149 のいずれか一項に記載の組換え核酸を含む免疫エフェクター細胞集団。

〔項目 154〕 免疫エフェクター細胞が項目 152 に記載の方法によって作製される、項目 153 に記載の免疫エフェクター細胞集団。

30

〔項目 155〕 細胞によって発現される同族抗原に対する TCR の抗原結合ドメインの結合に際して、集団免疫エフェクター細胞による少なくとも 1 つの炎症誘発性サイトカインの発現レベルが、CD3 ζ 細胞内シグナル伝達ドメインを含む TCR をコードする核酸を含む同等の免疫エフェクター細胞集団による少なくとも 1 つの炎症誘発性サイトカインの発現レベルと比較して低い、項目 153 または 154 に記載の免疫エフェクター細胞集団。

〔項目 156〕 細胞によって発現される同族抗原に対する TCR の抗原結合ドメインの結合に際して、免疫エフェクター細胞集団による少なくとも 1 つの炎症誘発性サイトカインの発現レベルが、CD3 ζ 細胞内シグナル伝達ドメインを含む TCR をコードする核酸を含む同等の免疫エフェクター細胞集団による少なくとも 1 つの炎症性サイトカインの発現レベルと比較して少なくとも 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98% または 99% 低い、項目 153～155 のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞集団。

40

〔項目 157〕 抗原提示細胞集団の存在下で細胞によって発現される同族抗原に対する TCR の抗原結合ドメインの結合に際して、抗原提示細胞集団による少なくとも 1 つの炎症誘発性サイトカインの発現レベルは、CD3 ζ 細胞内シグナル伝達ドメインを含む TCR をコードする核酸を含む同等の免疫エフェクター細胞集団の存在下で同等の抗原提示細胞集団による少なくとも 1 つの炎症誘発性サイトカインの発現レベルと比較して低い、項目 153～156 のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞集団。

50

〔項目158〕抗原提示細胞集団の存在下で細胞によって発現される同族抗原に対するT C Rの抗原結合ドメインの結合に際して、抗原提示細胞による少なくとも1つの炎症誘発性サイトカインの発現レベルは、C D 3 細胞内シグナル伝達ドメインを含むT C Rをコードする核酸を含む同等の免疫エフェクター細胞集団の存在下で同等の抗原提示細胞集団による少なくとも1つの炎症誘発性サイトカインの発現レベルと比較して少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%または99%低い、項目153～157のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞集団。

〔項目159〕少なくとも1つの炎症誘発性サイトカインが、I F N γ 、T N F α 、I L - 6、I L - 1 β 、I L - 8、I L - 10、I L - 17、s I L - 2 R α 、s g p 130、s I L 6 R、M C P 1、M I P 1 α 、M I P 1 β およびG M - C S Fからなる群から選択される、項目153～158のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞集団。

10

〔項目160〕少なくとも1つの炎症誘発性サイトカインの発現が、本明細書に記載されるアッセイによって測定した場合、免疫エフェクター細胞集団から分泌されるサイトカインレベルを決定することによって測定される、項目155または156に記載の免疫エフェクター細胞集団。

〔項目161〕少なくとも1つの炎症誘発性サイトカインの発現が、本明細書に記載のアッセイによって測定した場合、抗原提示細胞集団から分泌されるサイトカインレベルを決定することによって測定される、項目157または158に記載の免疫エフェクター細胞集団。

20

〔項目162〕前記抗原提示細胞集団が、樹状細胞、マクロファージまたは単球を含む、項目157、158または161のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞集団。

〔項目163〕項目153～162のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞集団の少なくとも一部を含む医薬組成物。

〔項目164〕対象におけるがんを治療する方法であって、項目153～163のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞集団の少なくとも一部を対象に投与する工程を含む方法。

〔項目165〕ヒト対象におけるサイトカイン放出症候群(C R S)を予防するかまたはその重症度を軽減する方法であって、項目153～163のいずれか一項に記載の免疫エフェクター細胞集団の少なくとも一部を対象に投与する工程を含む方法。

30

〔項目166〕対象ががんを有する、項目165に記載の方法。

〔項目167〕対象が、免疫細胞の投与から1、2、3、4、5、6、7、10、14、21または30日以内にC R Sの少なくとも1つの症状(例えば、本明細書に記載される)を示さない、項目164～166のいずれか一項に記載の方法。

〔項目168〕対象が、少なくとも1つの症状グレード4またはグレード5のC R S(例えば、本明細書に記載される)を示さない、項目164～167のいずれか一項に記載の方法。

〔項目169〕対象が症状グレード4またはグレード5のC R S(例えば、本明細書に記載される)をいずれも示さない、項目164～168のいずれか一項に記載の方法。

40

〔項目170〕細胞(例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞集団)の投与(例えば、1時間、6時間、12時間、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、14日、21日、30日)後の対象の血清中のI L - 6、I L - 1 β 、I L - 8、I L - 10、I F N γ 、T N F α 、s I L 2 R α 、s g p 130、s I L 6 R、M C P 1、M I P 1 α 、M I P 1 β 、およびG M - C S Fからなる群から選択される1つ以上のタンパク質レベルが、免疫細胞の投与(例えば、10分、30分、1時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間)前の対象の血清中の1つ以上のタンパク質レベルの $\pm 20\%$ 、 $\pm 15\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 9\%$ 、 $\pm 8\%$ 、 $\pm 7\%$ 、 $\pm 6\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 4\%$ 、 $\pm 3\%$ 、 $\pm 2\%$ または $\pm 1\%$ 以内である、項目164～169のいずれか一項に記載の方法。

〔項目171〕(a) C R Sを発症する対象のリスク、

50

(b) CD3ζシグナル伝達ドメインを含むCARを発現する細胞を投与した場合のCRSを発現する対象のリスク、

(c) CRSの対象の診断、または

(d) CD3ζシグナル伝達ドメインを含むCARを発現する細胞の投与と関連するかもしれない投与によって誘導されるCRSの対象の診断

のうちの少なくとも1つの決定に基づいて、項目86～100のいずれか一項に記載の免疫細胞を投与するために対象を選択する工程をさらに含む、項目164～170のいずれか一項に記載の方法。

〔項目172〕対象が、

(a) 対象がCRSを発症するリスクがある場合、

(b) CAR CD3ζシグナル伝達ドメインを発現する細胞を含むCARを投与した場合に、対象がCRSを発症するリスクがある場合、

(c) 対象がCRSと診断された場合、または

(d) 対象が、CD3ζシグナル伝達ドメインを含むCARを発現する細胞の投与と関連するかもしれない投与によって誘導されるCRSと診断された場合に投与のために選択される、項目171に記載の方法。

〔項目173〕細胞が、前記細胞を投与された対象に対して自家または同種異系である、項目164～172のいずれか一項に記載の方法。

〔項目174〕がんが固形がんまたは血液がんである、項目164～173のいずれか一項に記載の方法。

〔項目175〕がんが固形がんである、項目174に記載の方法。

〔項目176〕固形がんが、前立腺がん、肺がん、腎臓がん、胃がん、結腸がん、卵巣がん、膀胱がん、乳がん、子宮頸がん、食道がん、精巣がん、肝臓がん、膵臓がん、直腸がん、甲状腺がん、子宮がん、皮膚がん、筋肉がん、軟骨がん、骨がん、内皮がん、上皮がん、真皮がん、基底がん、網膜がん、皮膚がんまたは脳がんである、項目175に記載の方法。

〔項目177〕がんが血液がんである、項目174に記載の方法。

〔項目178〕血液がんが白血病、リンパ腫または骨髄腫である、項目177に記載の方法。

〔項目179〕血液がんが、B細胞急性リンパ性白血病(B-ALL)、T細胞急性リンパ性白血病(T-ALL)、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性リンパ性白血病(CLL)、B細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞新生物、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、有毛細胞白血病、小細胞濾胞性リンパ腫、大細胞濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、MALTリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成、骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、形質芽細胞リンパ腫、形質細胞様樹状細胞新生物、ワルデンストレームマクログロブリン血症または前白血病である、項目177に記載の方法。

10

20

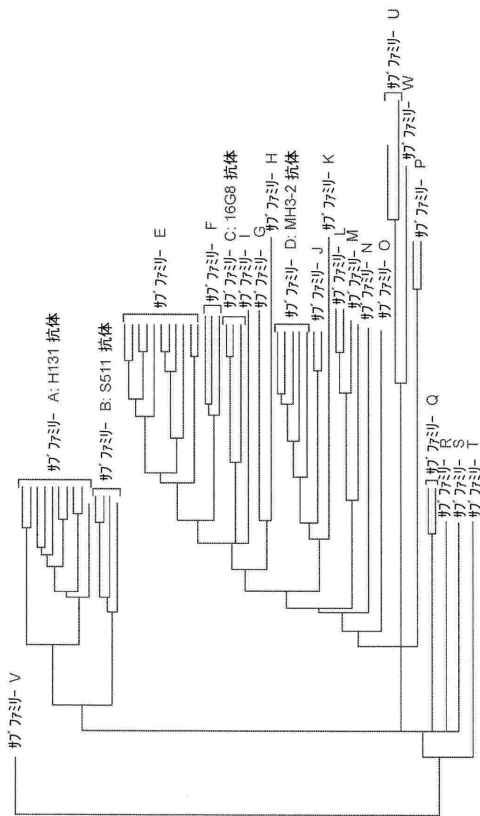
30

40

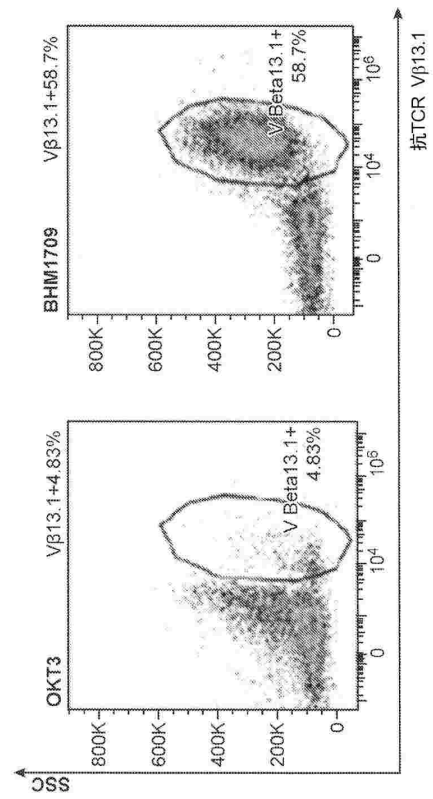
50

【図面】

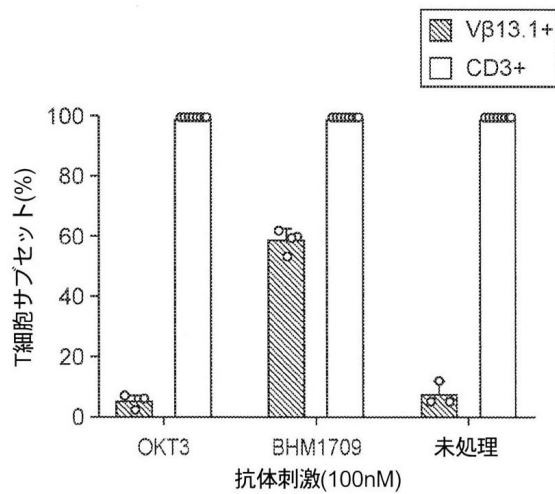
【図 1】



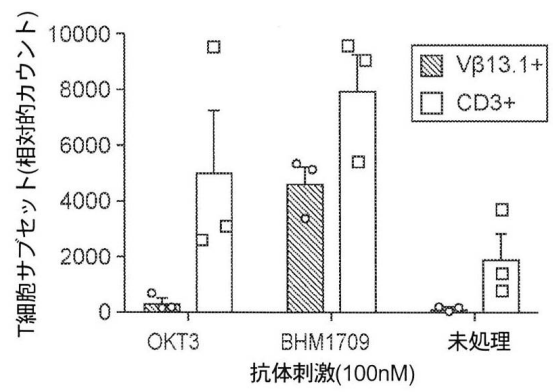
【図 2 A】



【図 2 B】



【図 2 C】



10

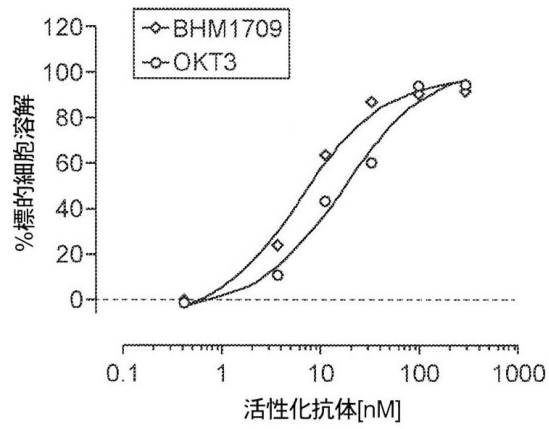
20

30

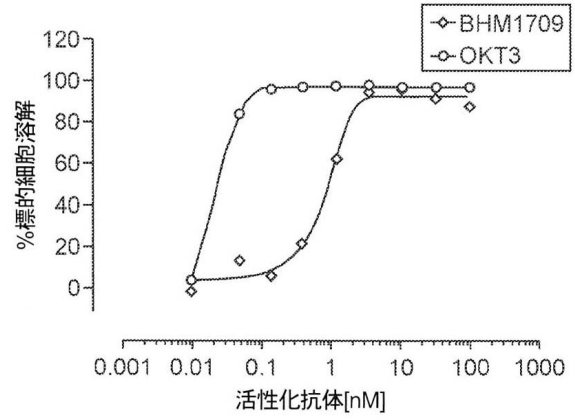
40

50

【図 3 A】

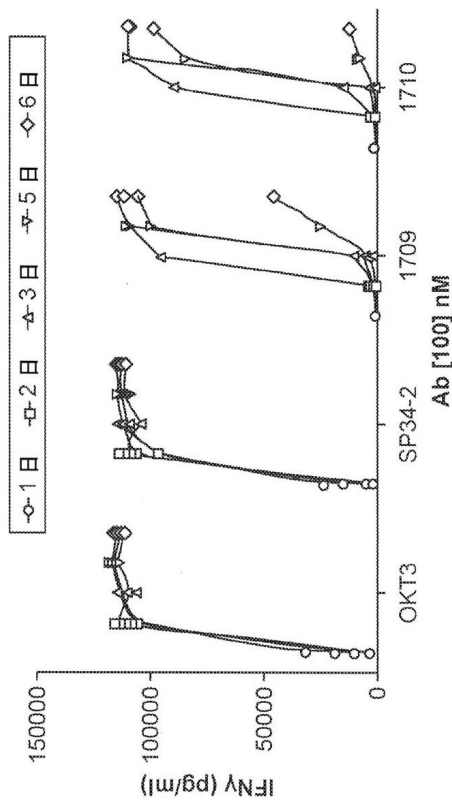


【図 3 B】

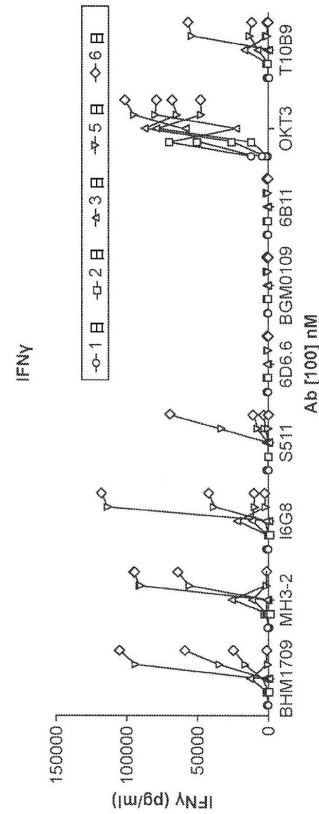


10

【図 4 A】



【図 4 B】



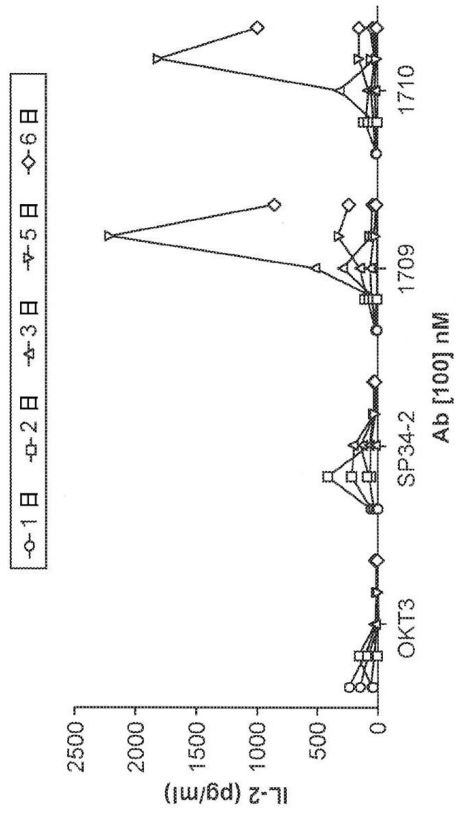
20

30

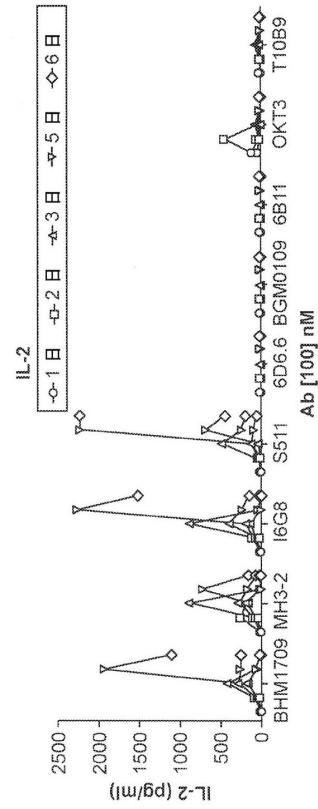
40

50

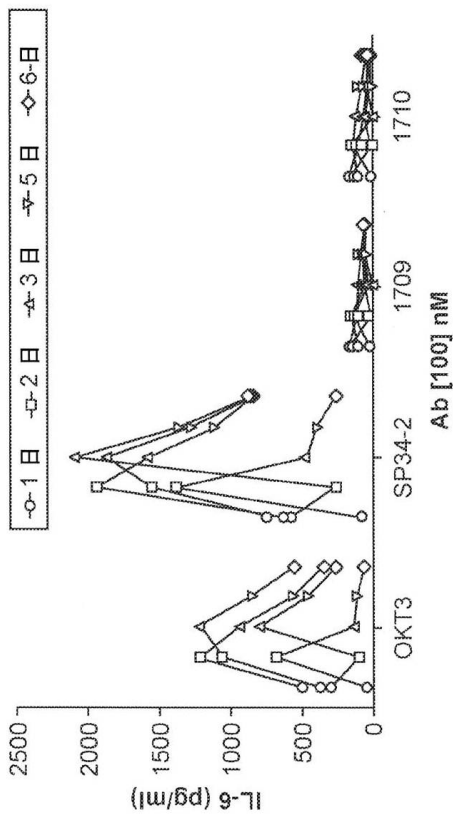
【図 5 A】



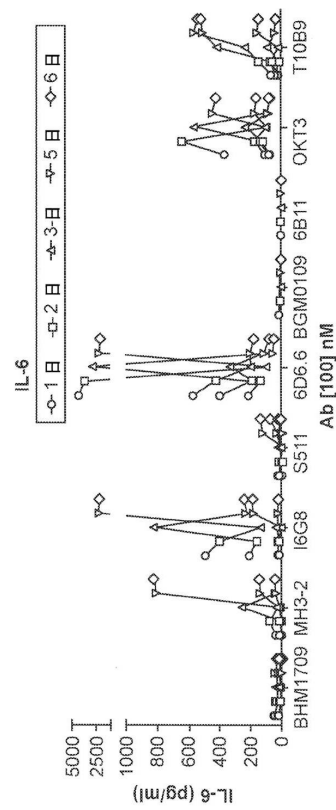
【図 5 B】



【図 6 A】



【図 6 B】



10

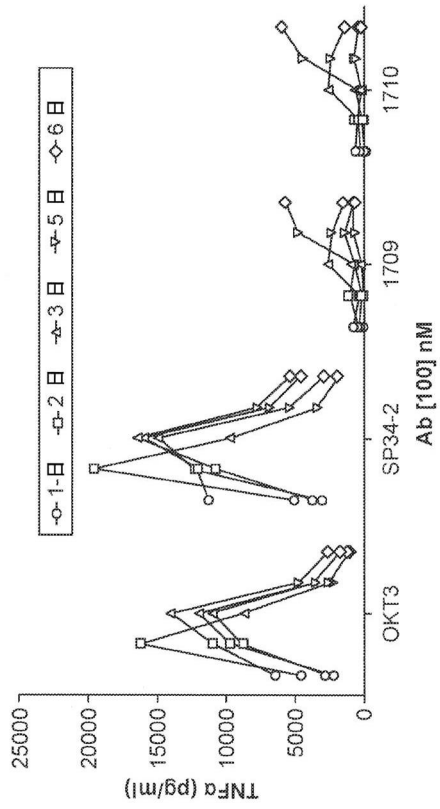
20

30

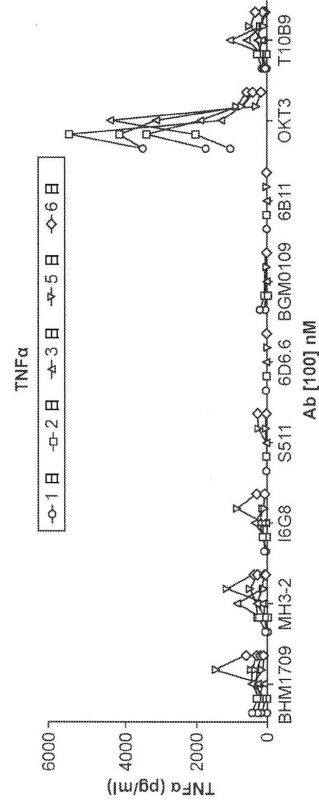
40

50

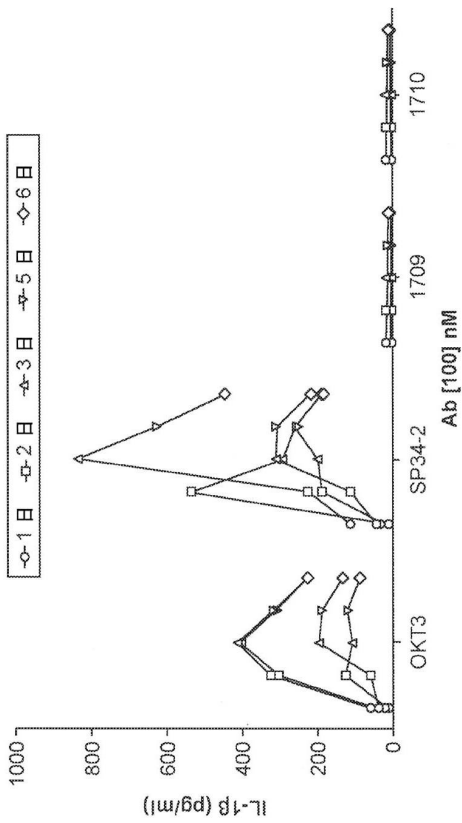
【図 7 A】



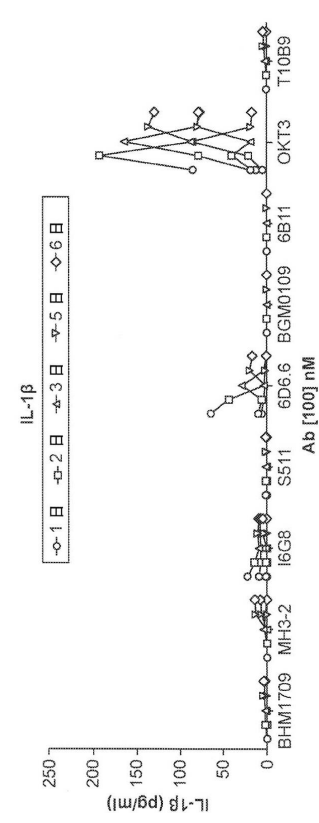
【図 7 B】



【図 8 A】



【図 8 B】



10

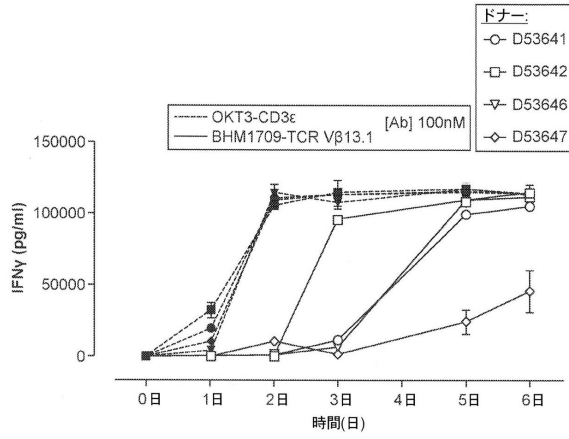
20

30

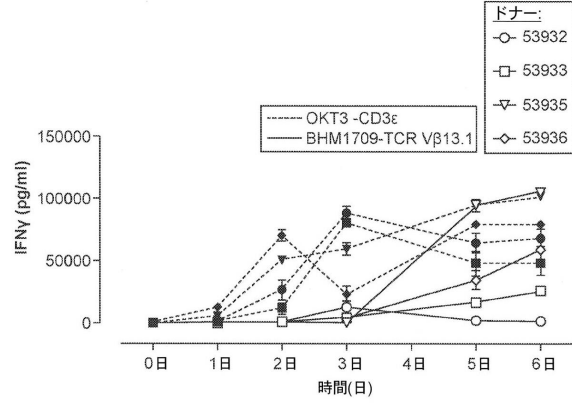
40

50

【図 9 A】

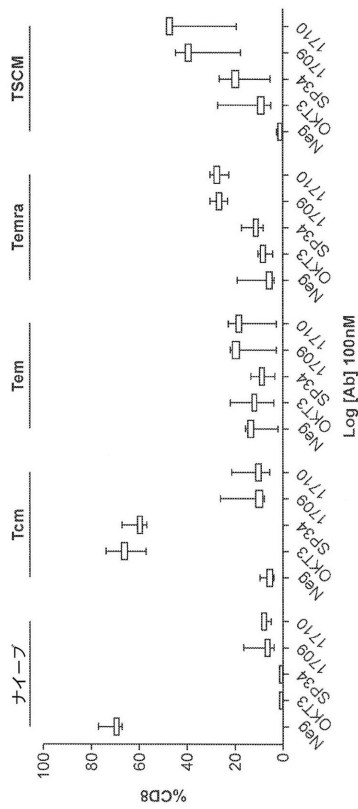


【図 9 B】

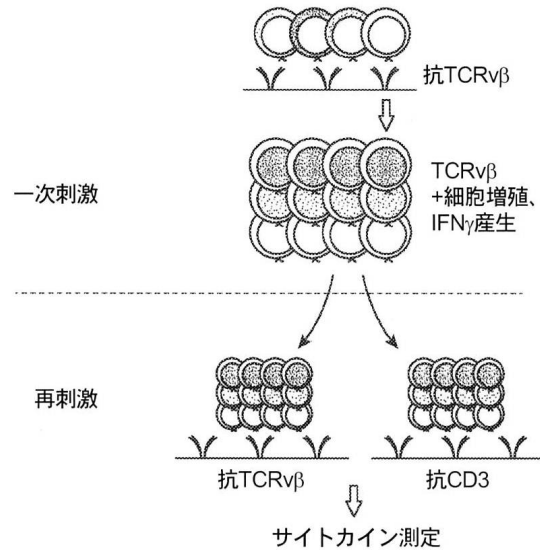


10

【図 10】



【図 11 A】



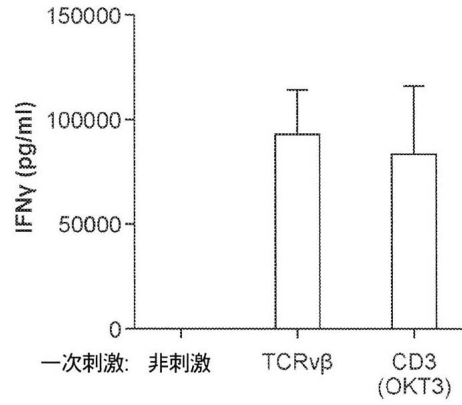
20

30

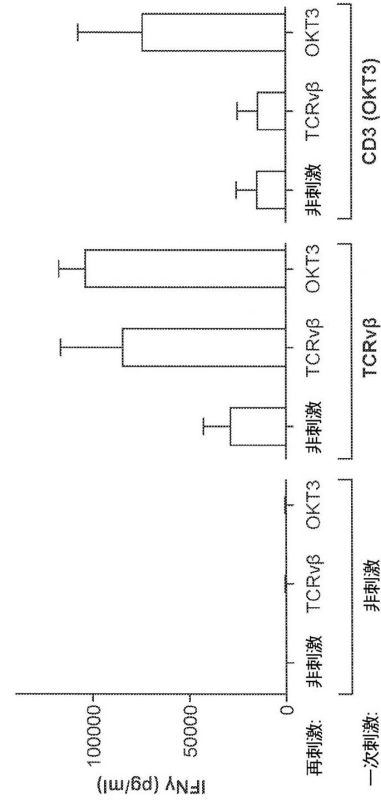
40

50

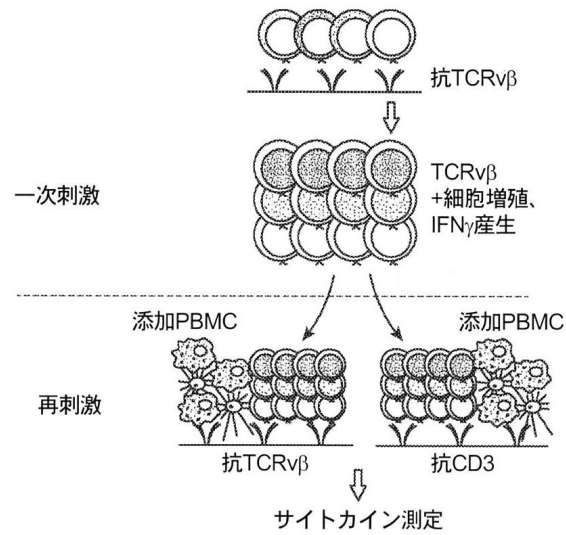
【図 1 1 B】



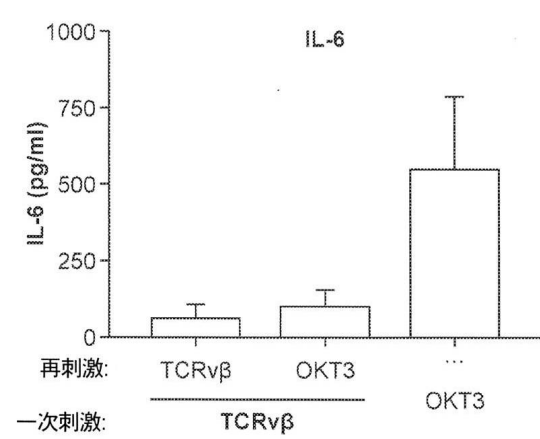
【図 1 1 C】



【図 1 2 A】



【図 1 2 B】



10

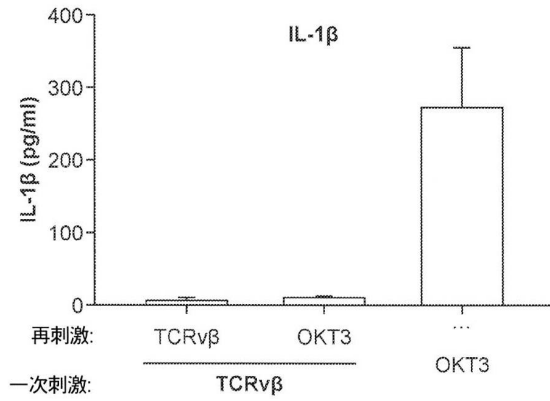
20

30

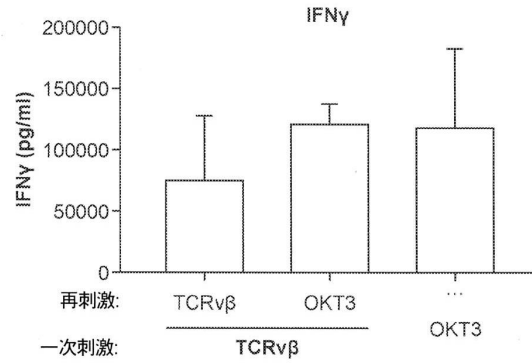
40

50

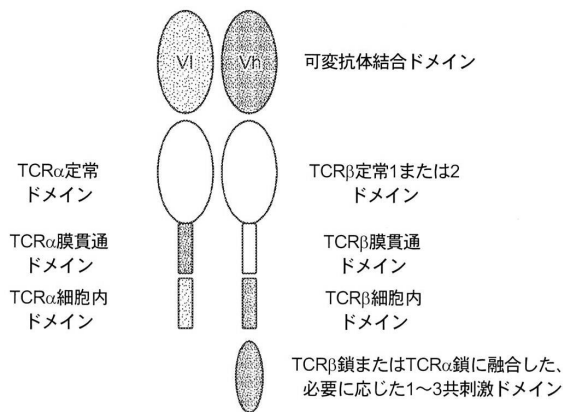
【図 1 2 C】



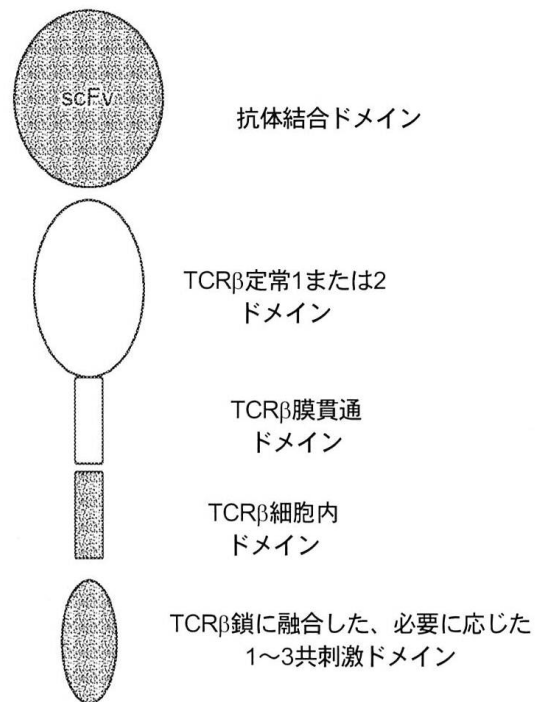
【図 1 2 D】



【図 1 3】



【図 1 4】



10

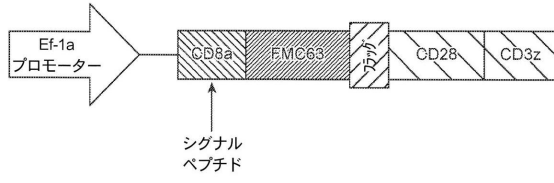
20

30

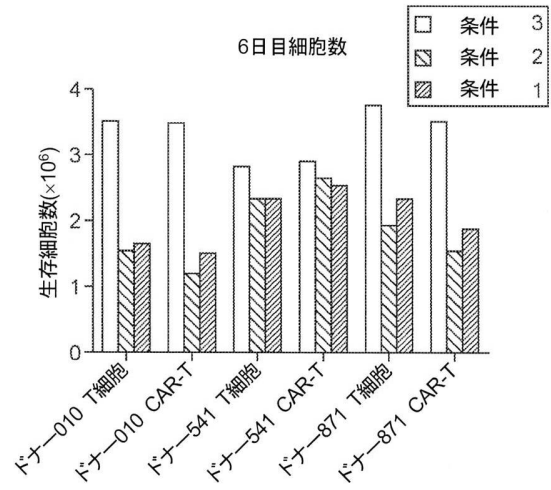
40

50

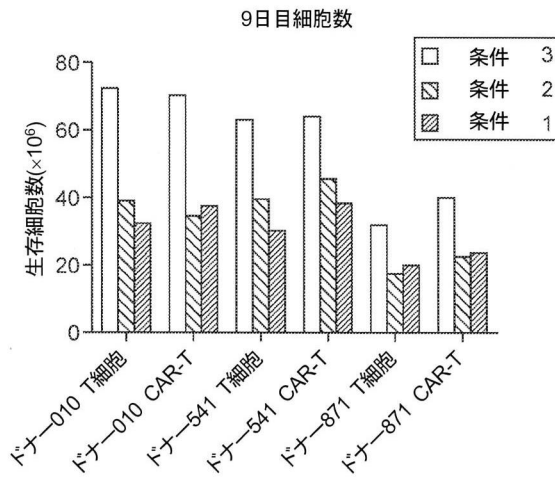
【図 15】



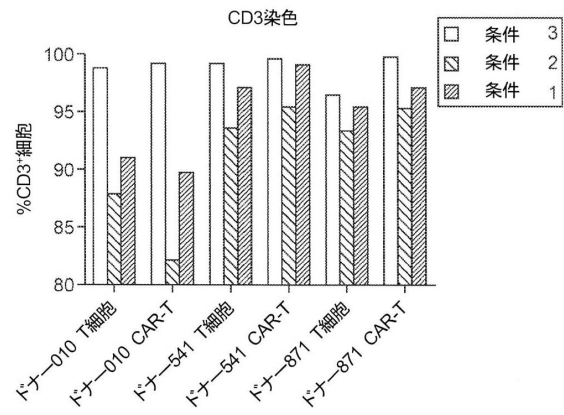
【図 16】



【図 17】



【図 18】



10

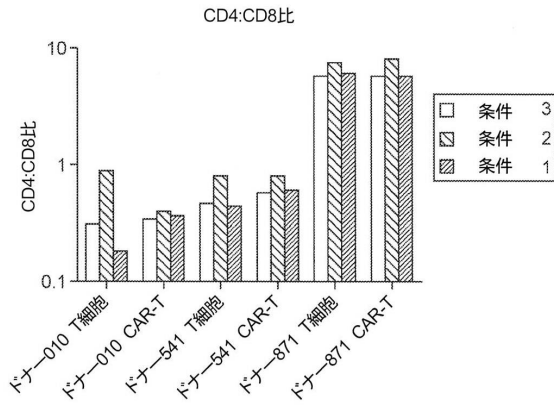
20

30

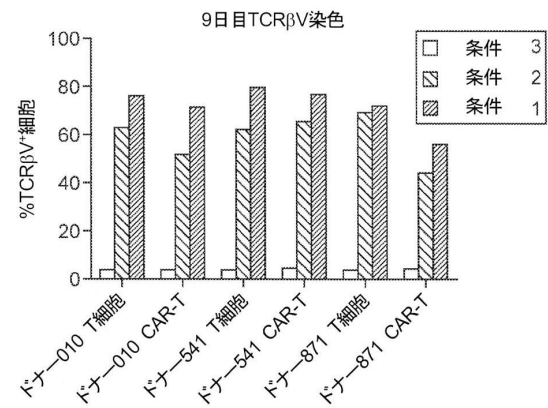
40

50

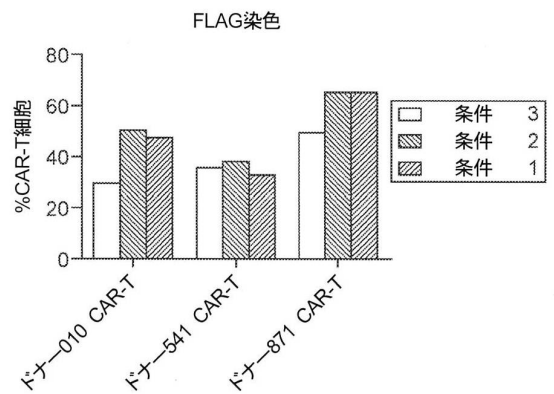
【図 19】



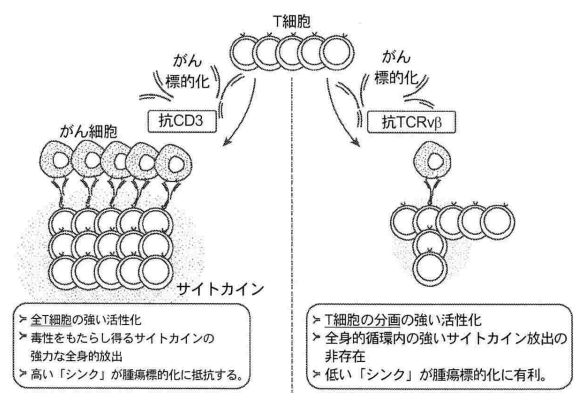
【図 20】



【図 21】



【図 22】



10

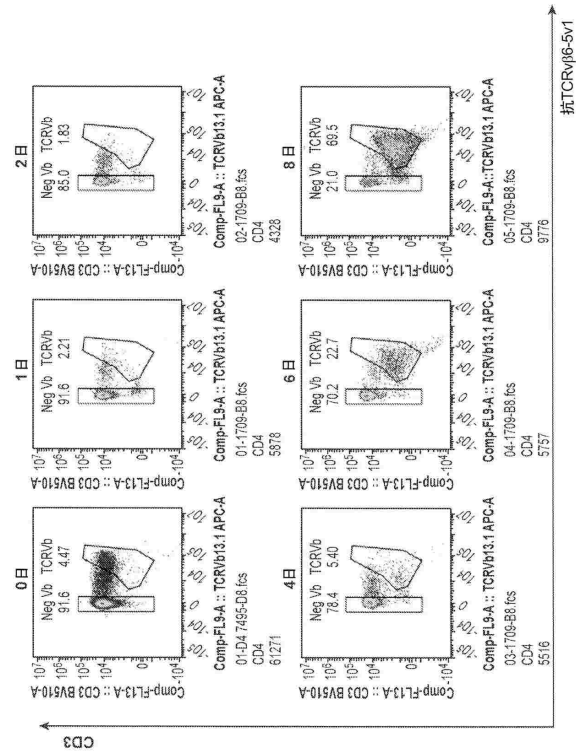
20

30

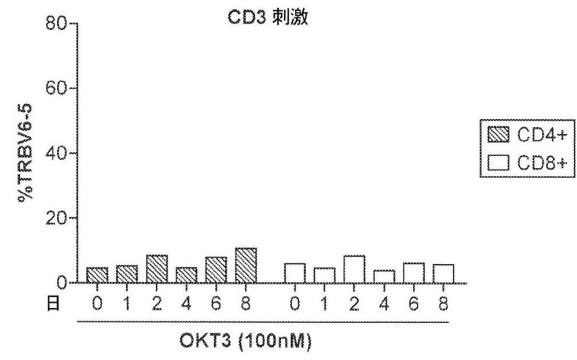
40

50

【図 2 3】



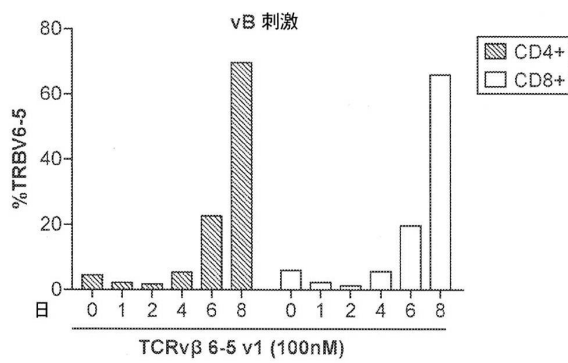
【図 2 4】



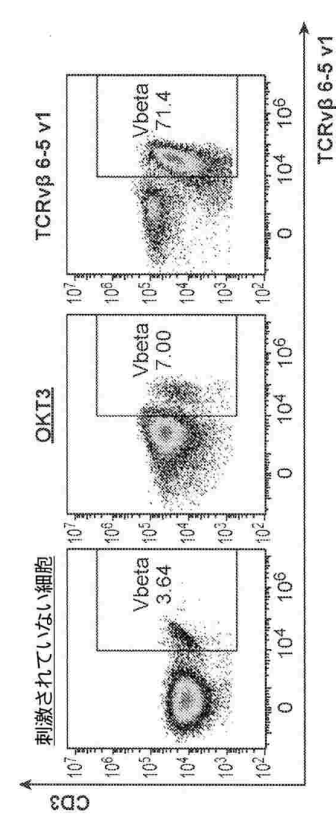
10

20

【図 2 5】



【図 2 6】

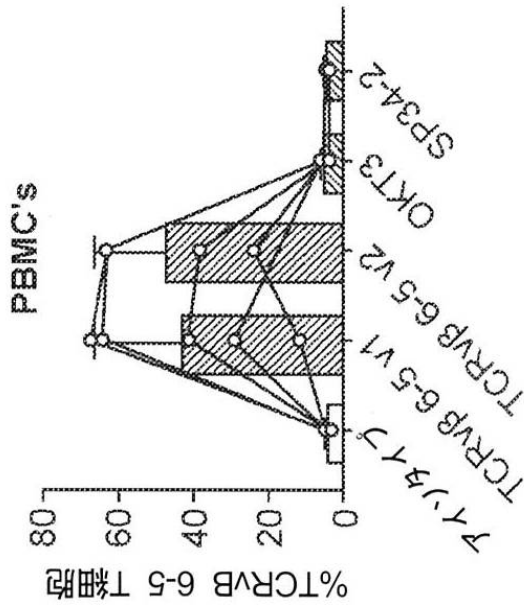


30

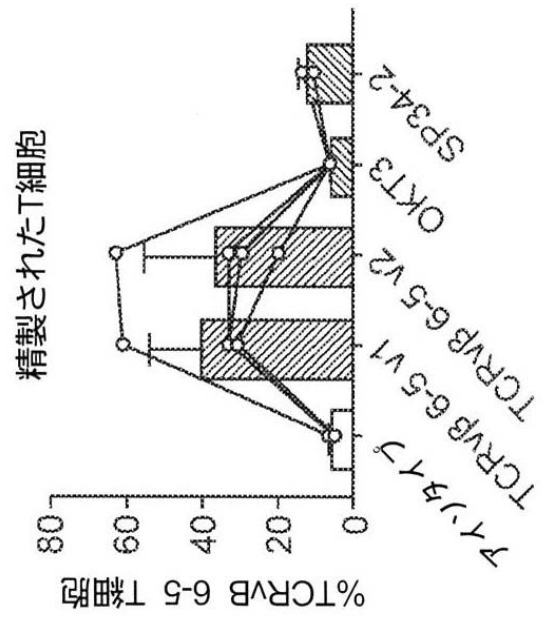
40

50

【図 27 A】



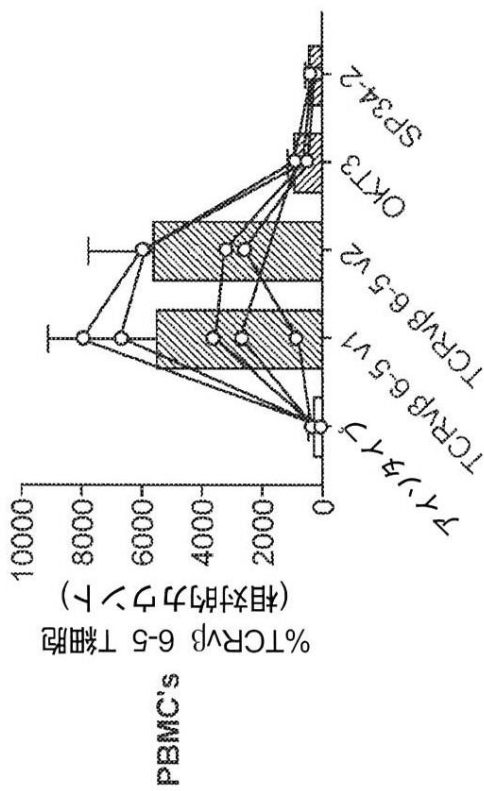
【図 27 B】



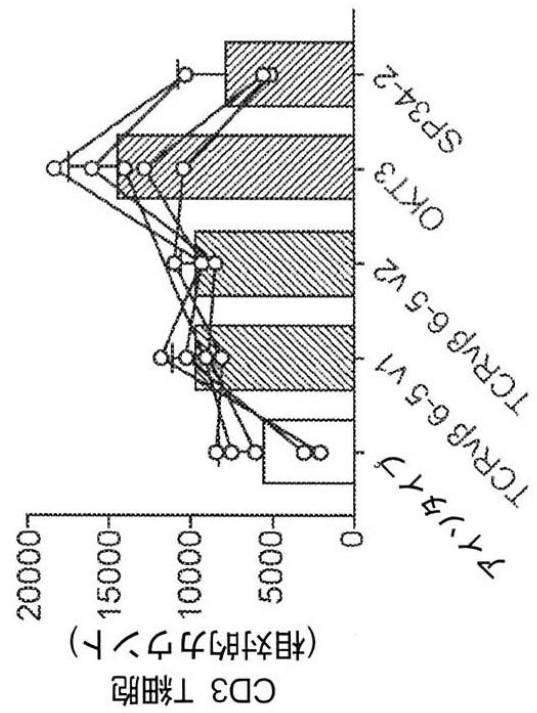
10

20

【図 28 A】



【図 28 B】

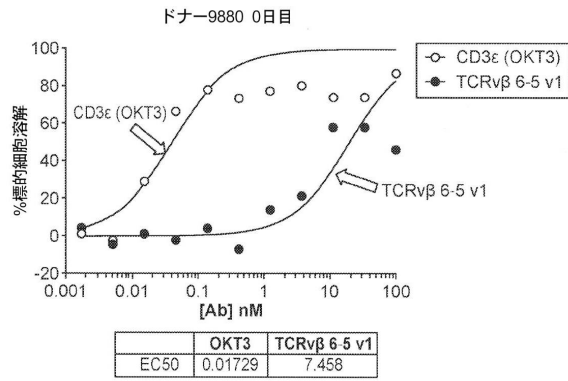


30

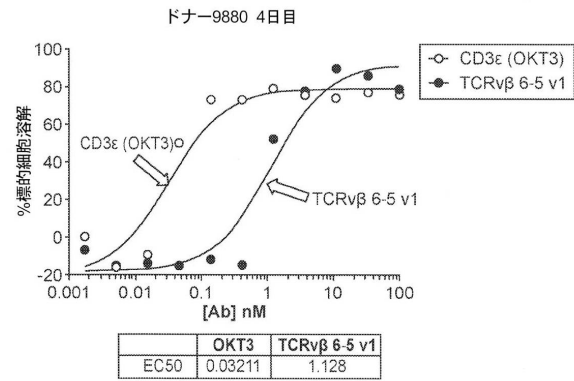
40

50

【図 3 2 A】

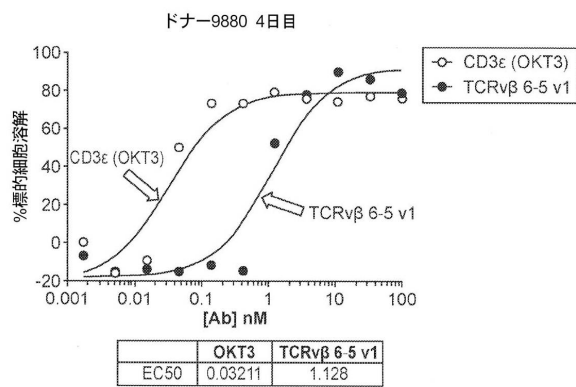


【図 3 2 B】

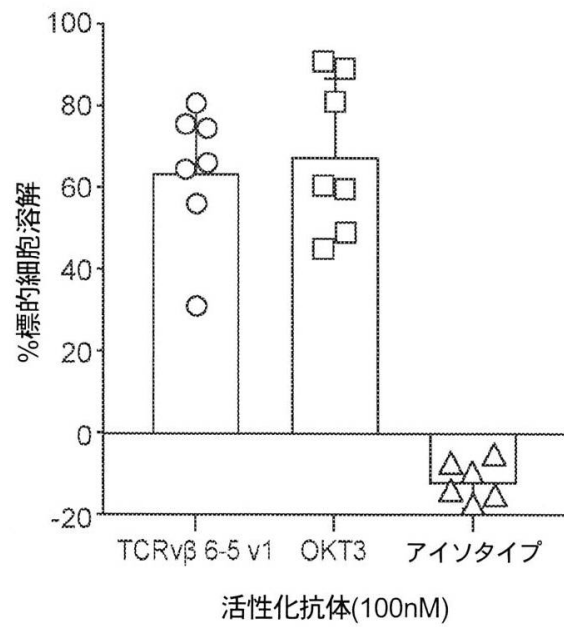


10

【図 3 3】



【図 3 4】



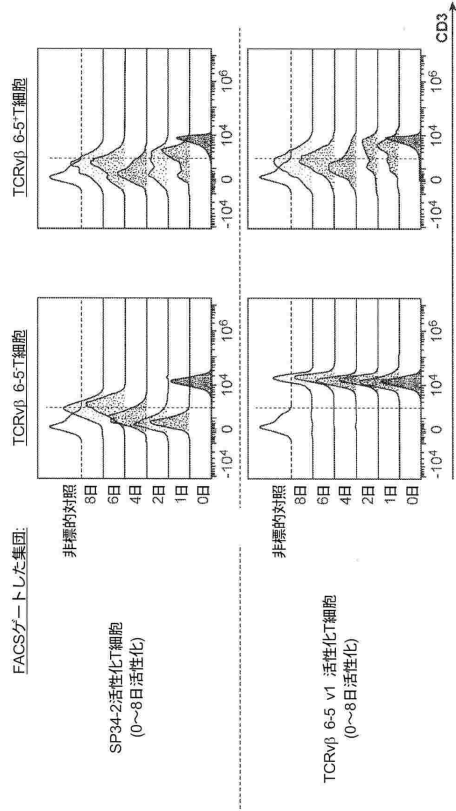
20

30

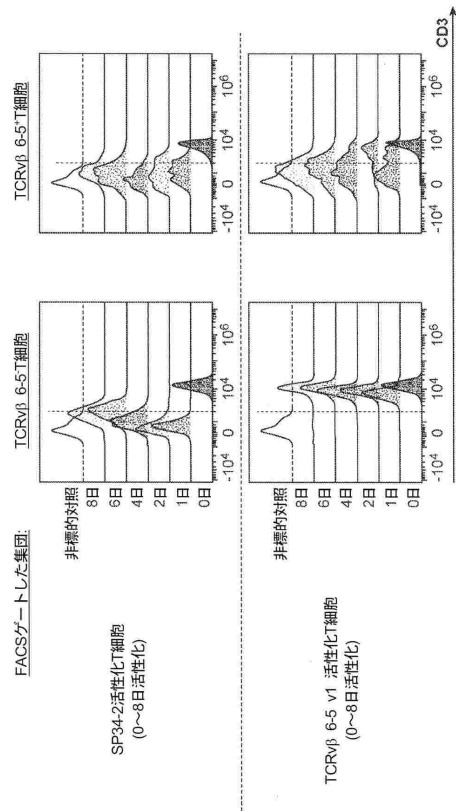
40

50

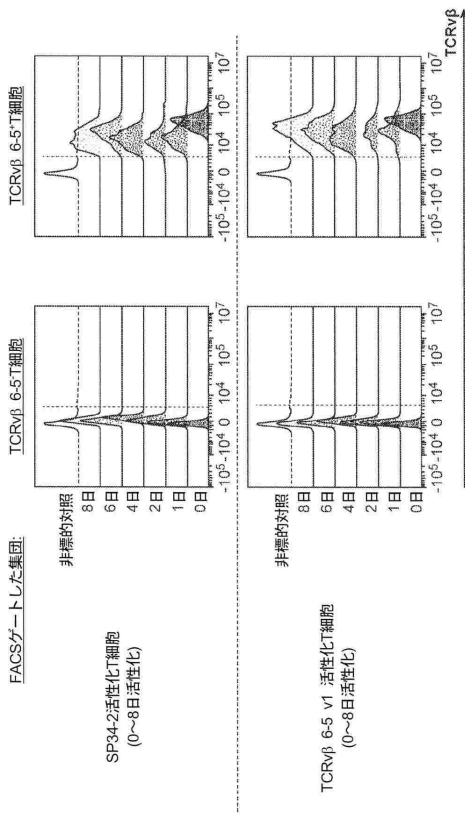
【図 3 5】



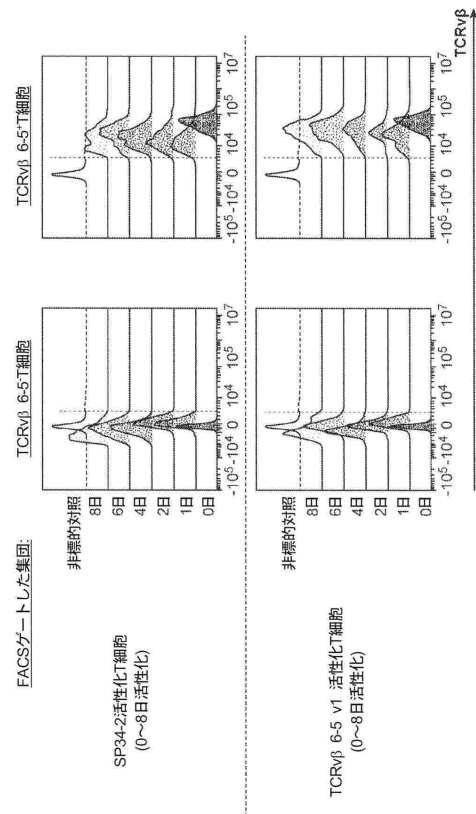
【図 3 6】



【図 3 7】



【図 3 8】



10

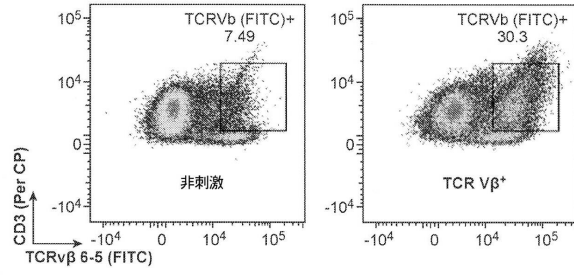
20

30

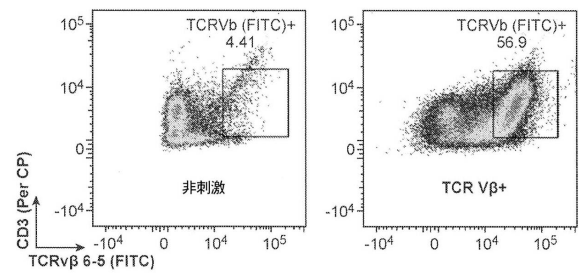
40

50

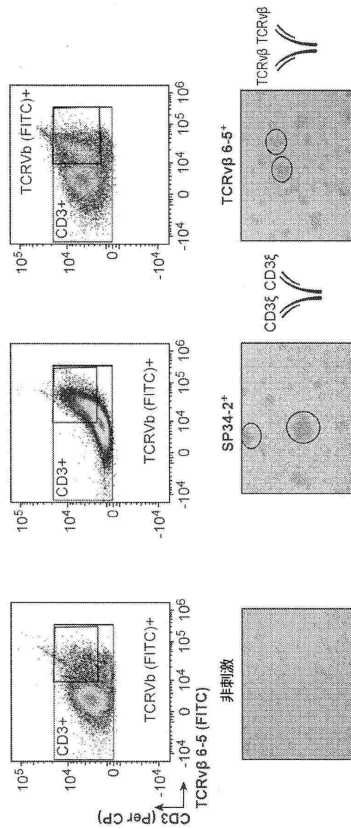
【図 39 A】



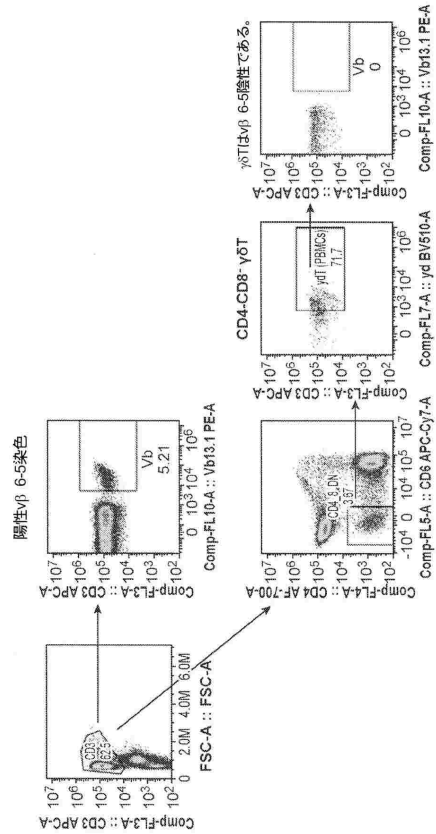
【図 39 B】



【図 40】



【図 41】



10

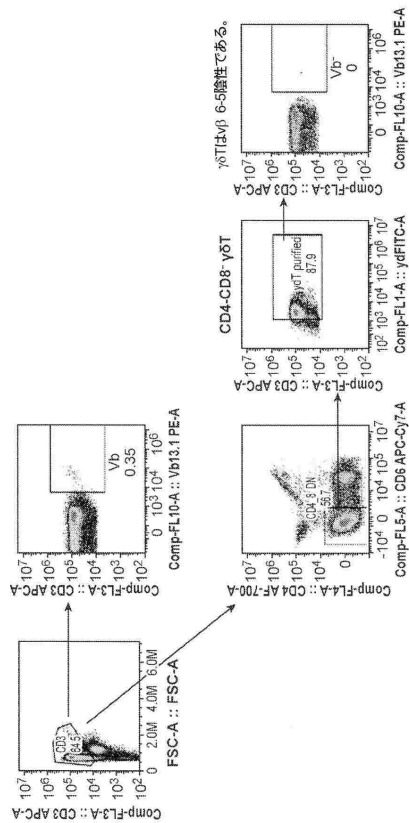
20

30

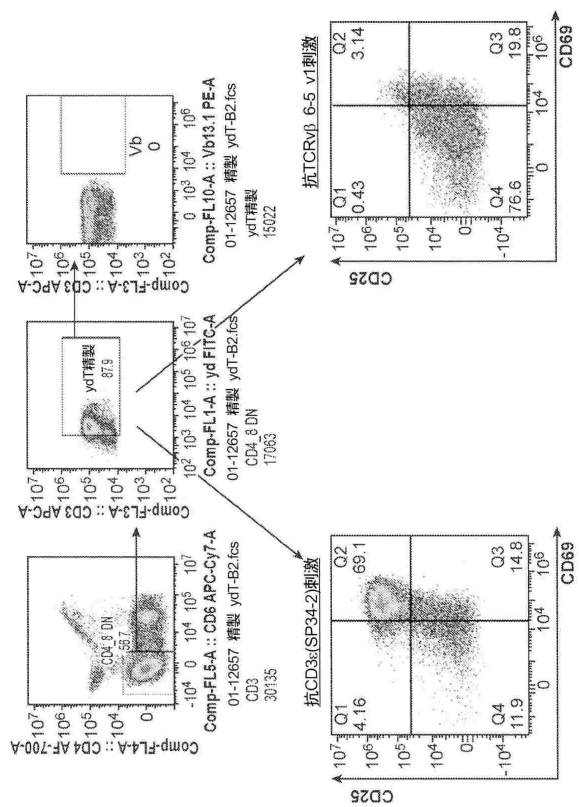
40

50

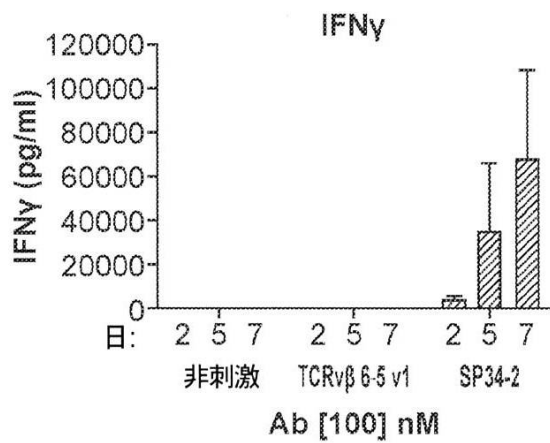
【図 4 2】



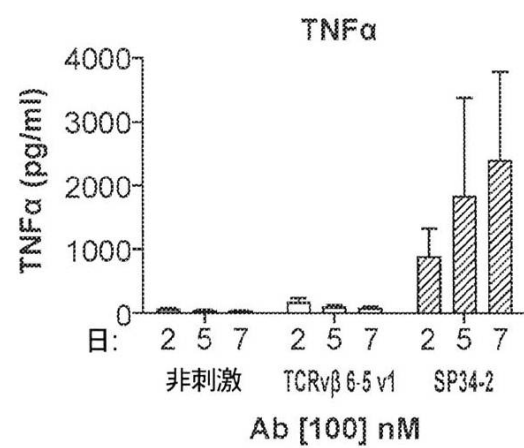
【図 4 3】



【図 4 4 A】



【図 4 4 B】



10

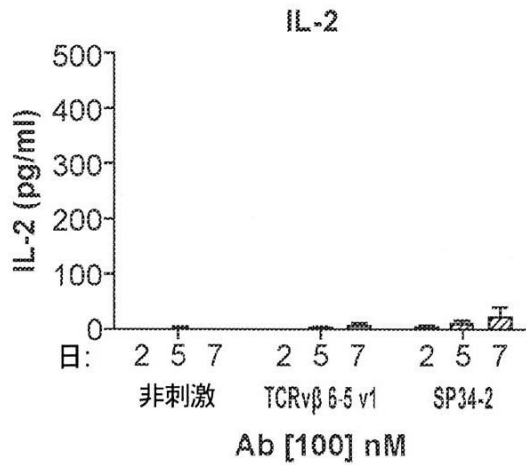
20

30

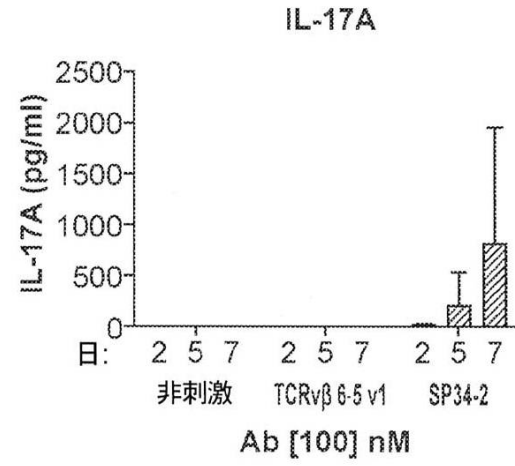
40

50

【図 4 4 C】

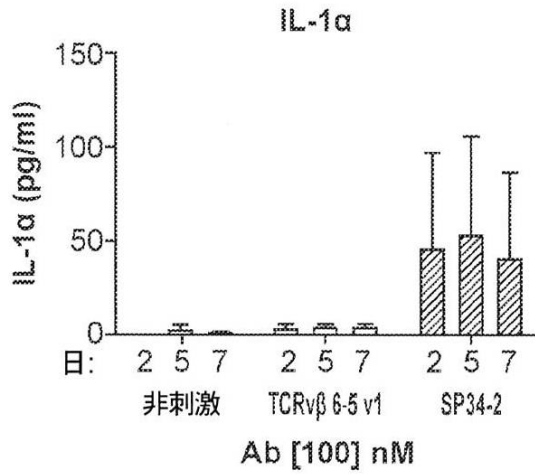


【図 4 4 D】

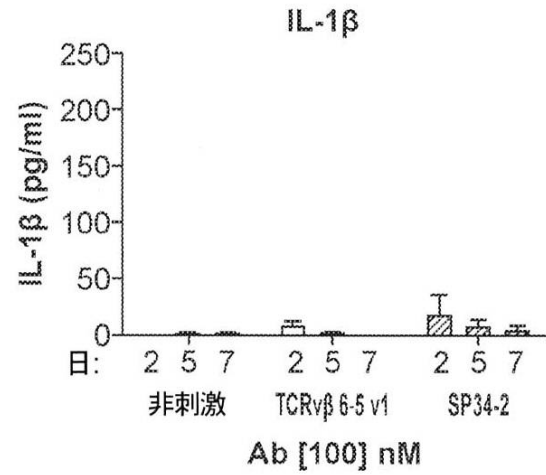


10

【図 4 4 E】



【図 4 4 F】



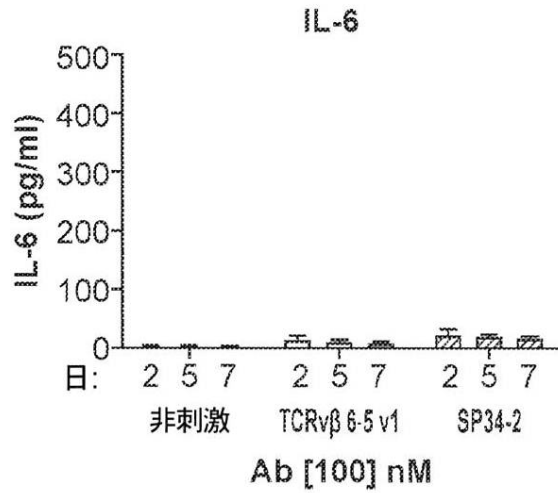
20

30

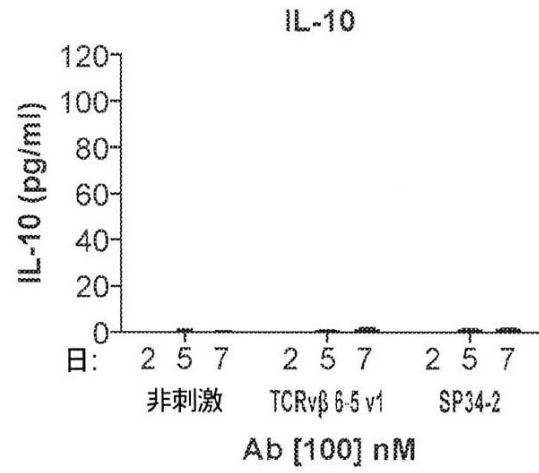
40

50

【図 4 4 G】

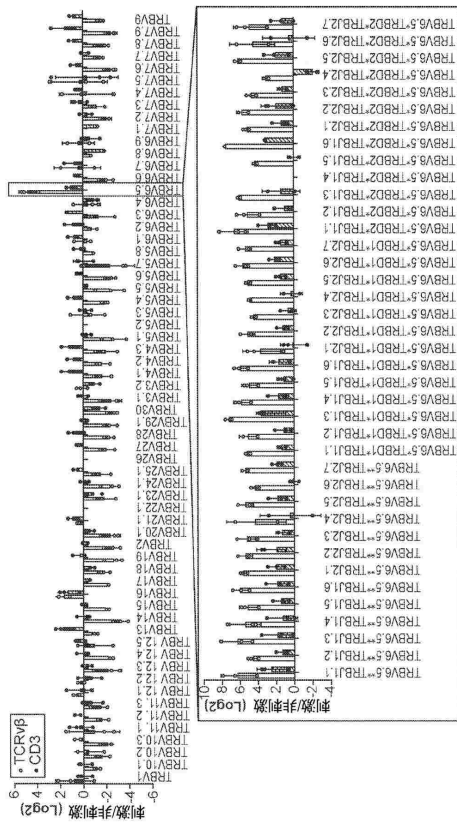


【図 4 4 H】

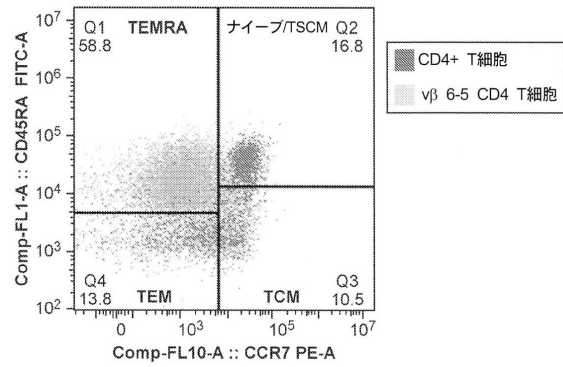


10

【図 4 5】



【図 4 6 A】



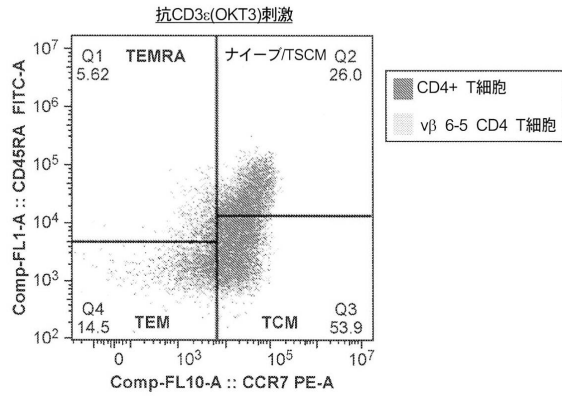
20

30

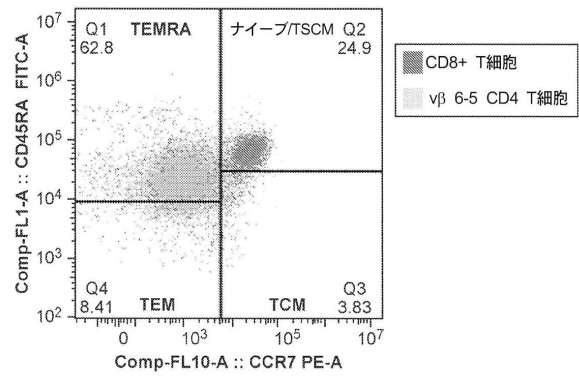
40

50

【図 4 6 B】

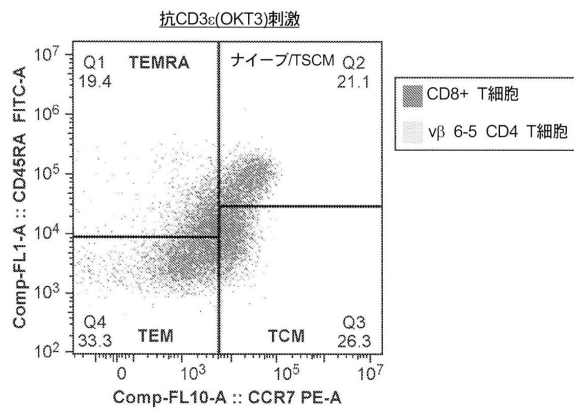


【図 4 7 A】

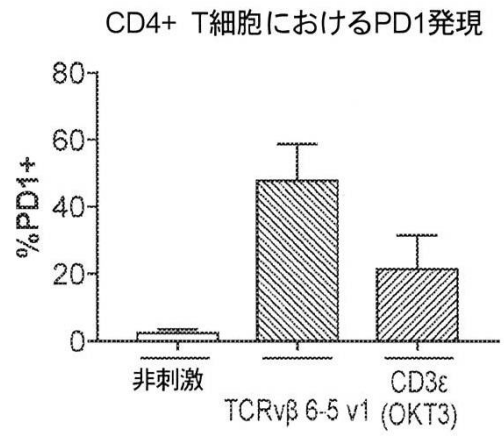


10

【図 4 7 B】



【図 4 8 A】



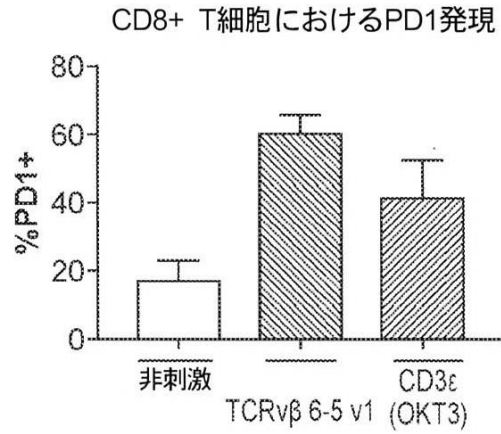
20

30

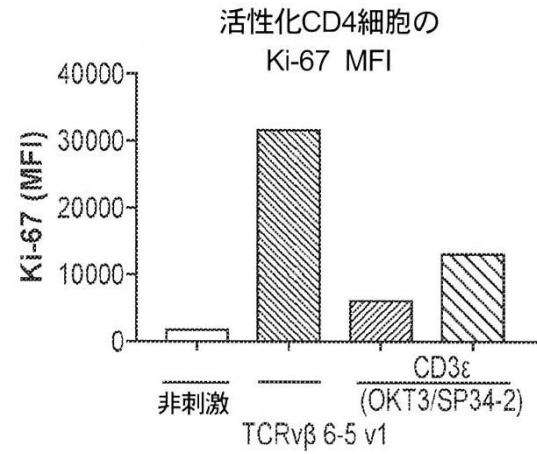
40

50

【図 4 8 B】

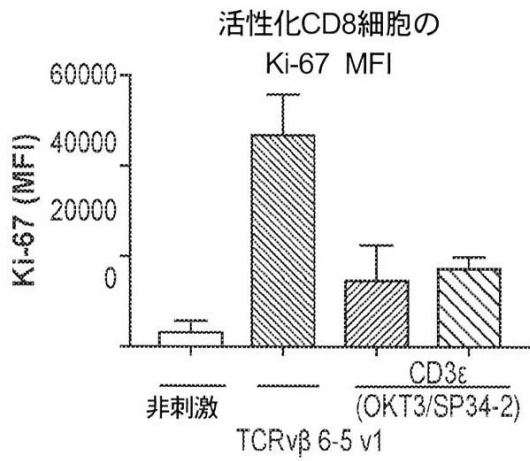


【図 4 9 A】

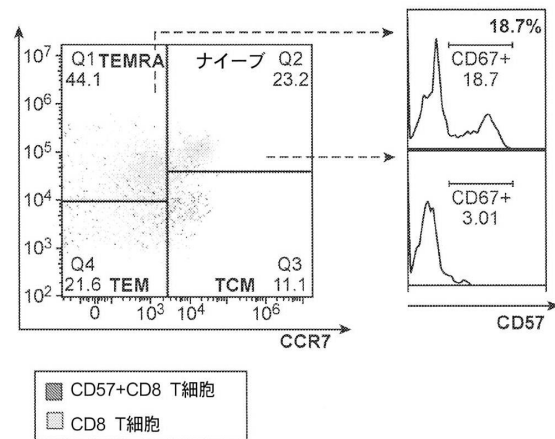


10

【図 4 9 B】



【図 5 0 A】



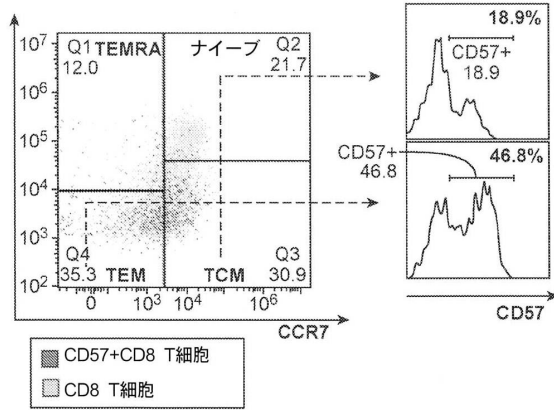
20

30

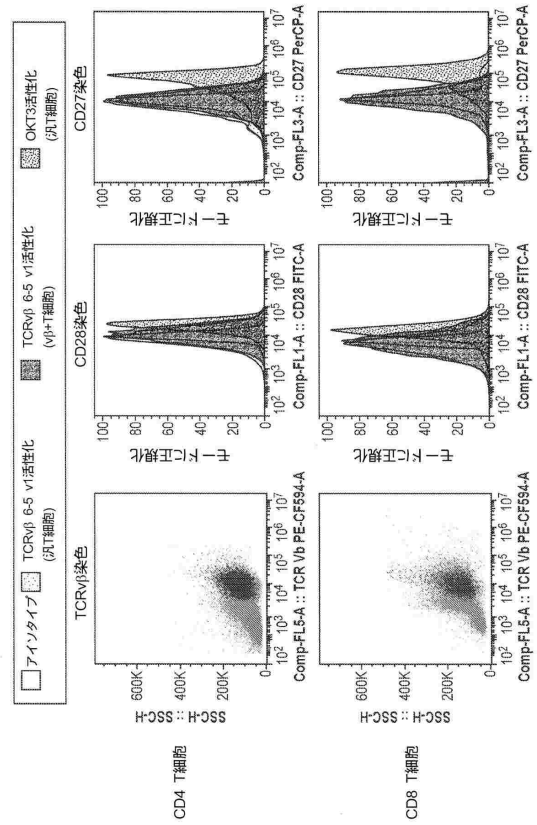
40

50

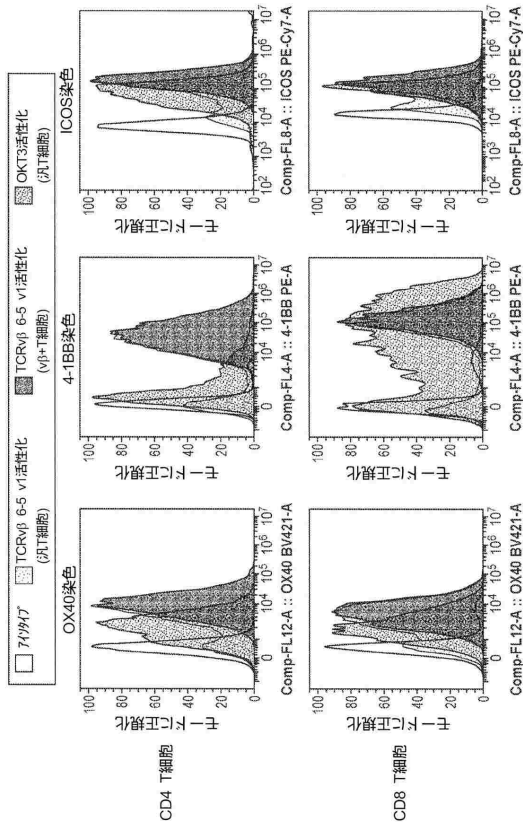
【図 50 B】



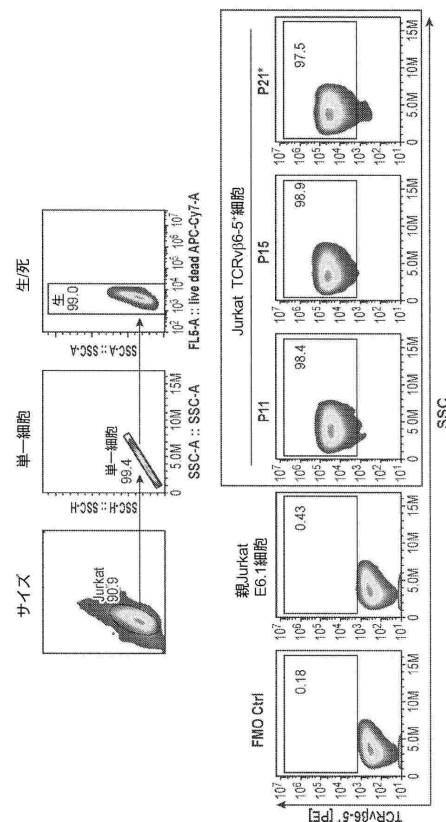
【図 51】



【図 52】



【図 53】



10

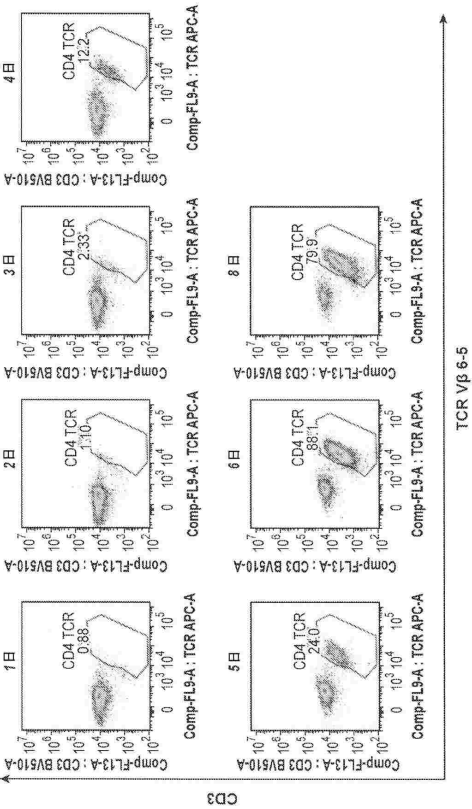
20

30

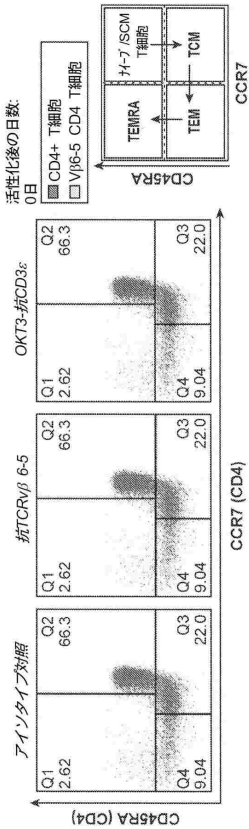
40

50

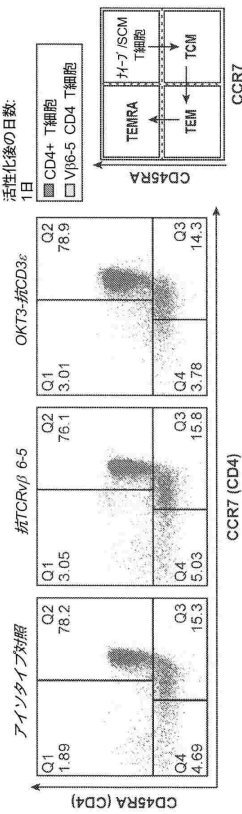
【図 5 4】



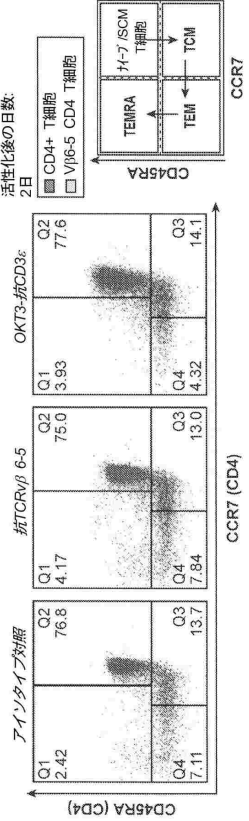
【図 5 5 A】



【図 5 5 B】



【図 5 5 C】



10

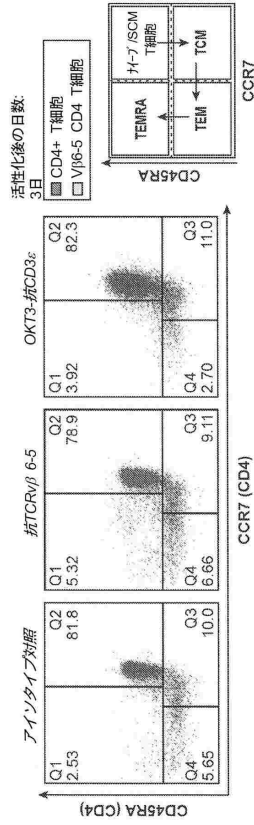
20

30

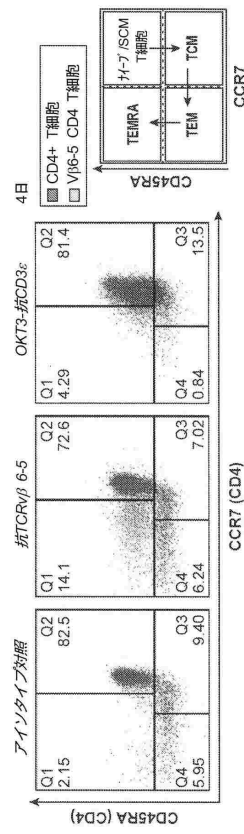
40

50

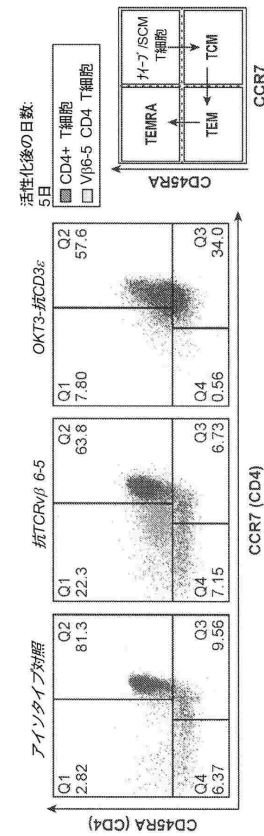
【図 5 5 D】



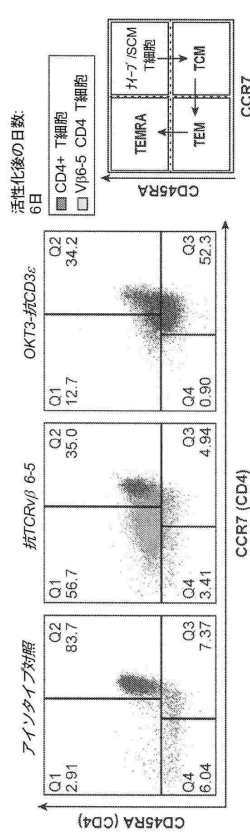
【図 5 5 E】



【図 5 5 F】



【図 5 5 G】



10

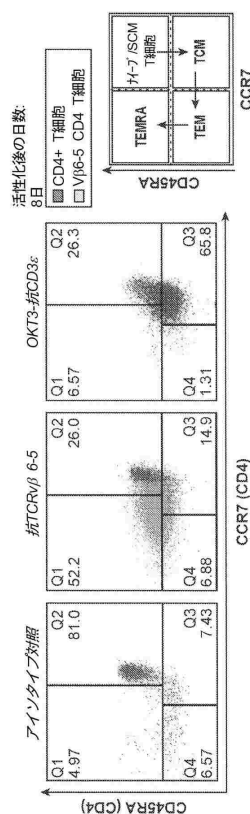
20

30

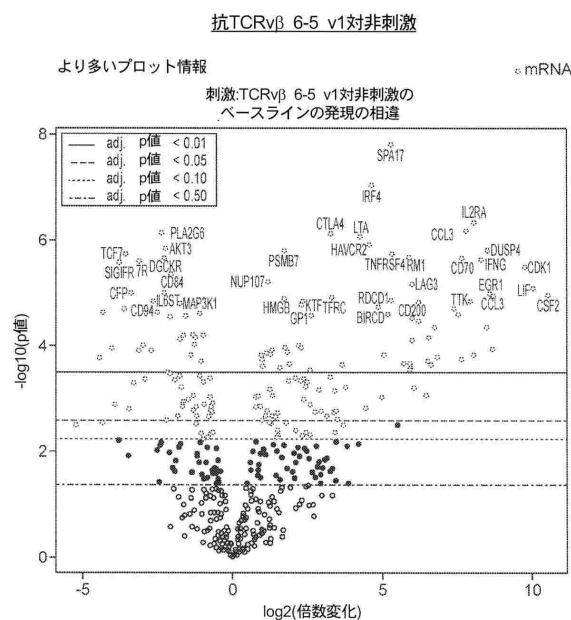
40

50

【図 5 5 H】



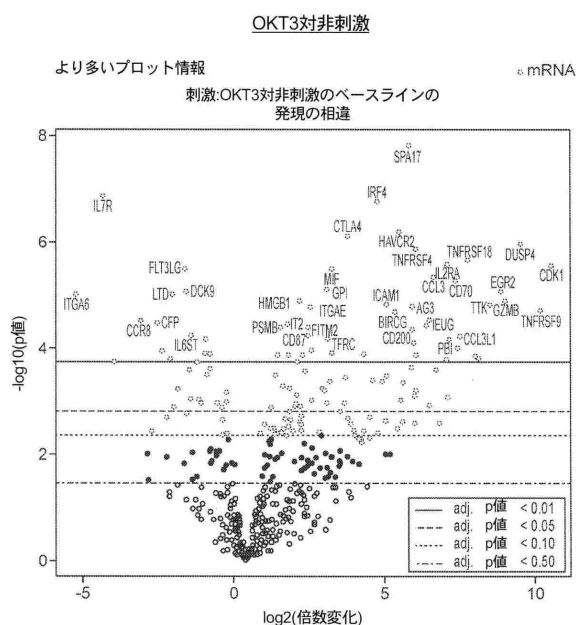
【図 5 6 A】



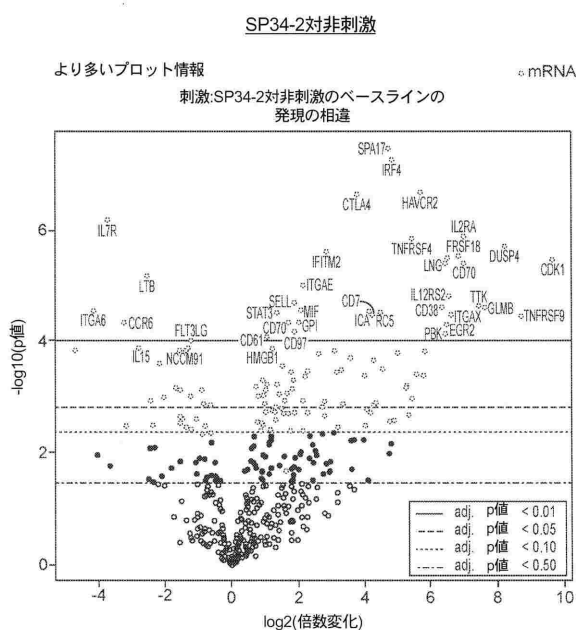
10

20

【図 5 6 B】



【図 5 6 C】

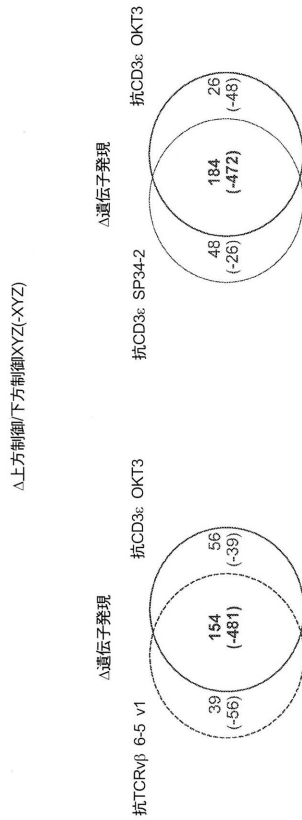


30

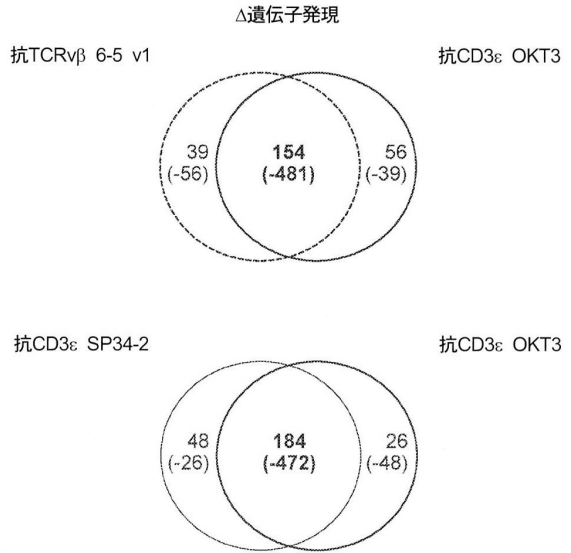
40

50

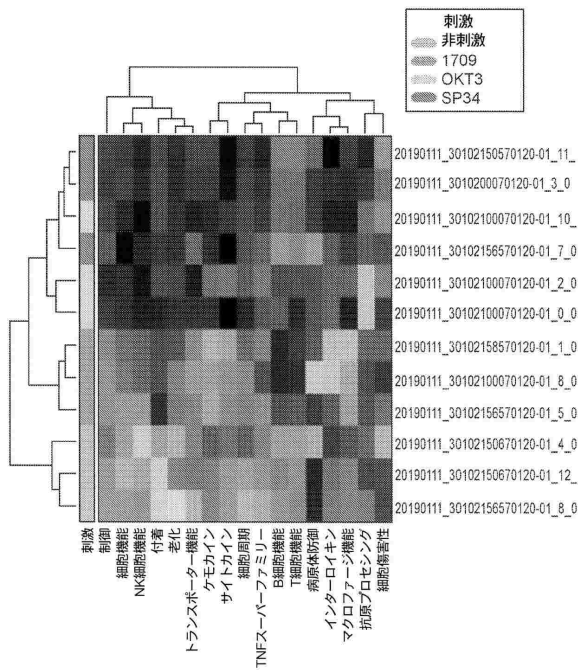
【図 5 7 C】



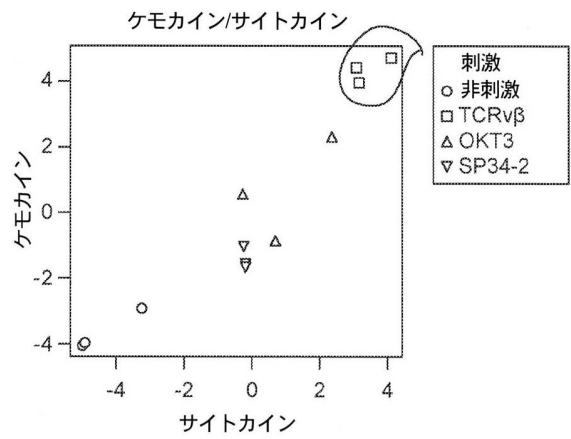
【図 5 7 D】



【図 5 8】



【図 5 9 A】



10

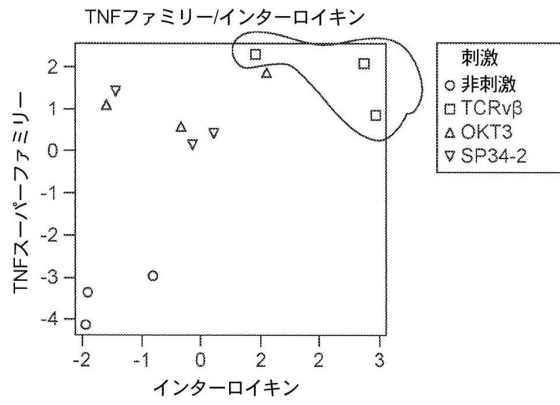
20

30

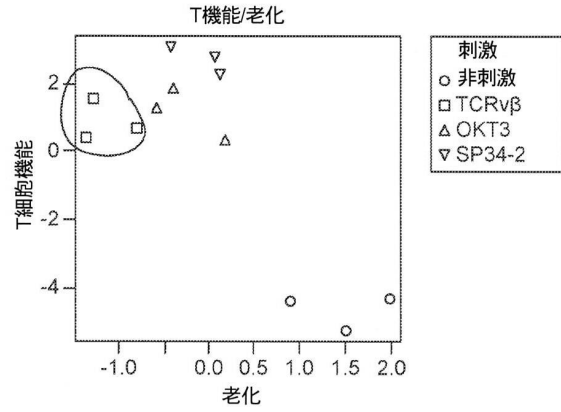
40

50

【図 5 9 B】

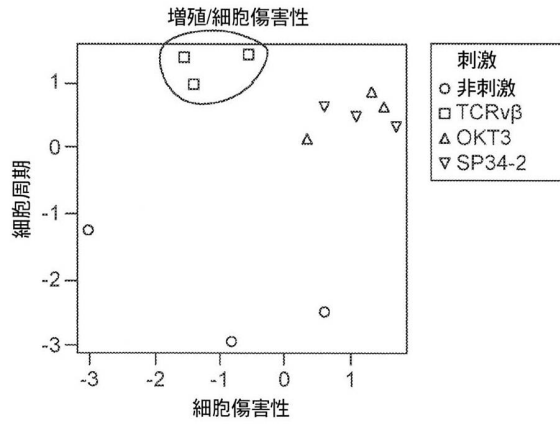


【図 5 9 C】

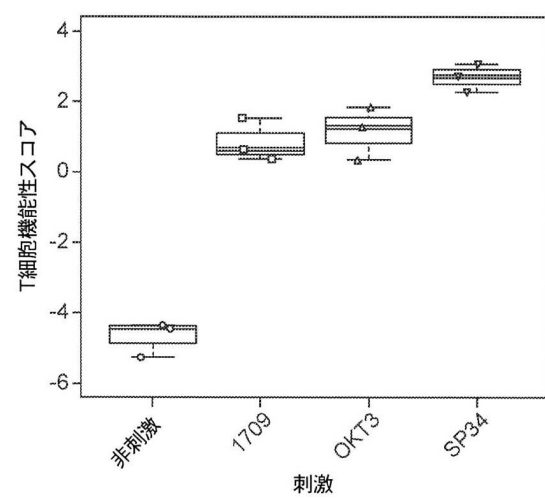


10

【図 5 9 D】



【図 6 0 A】



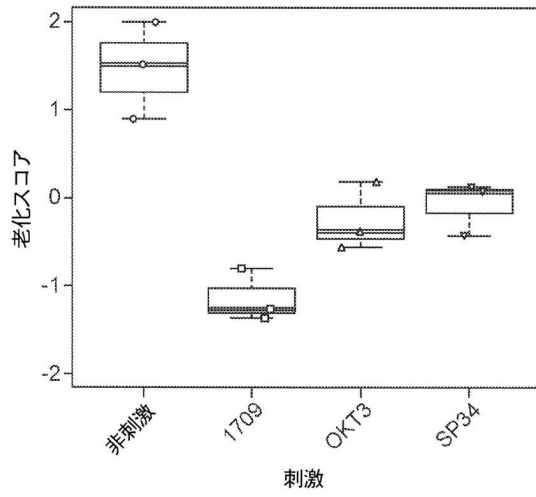
20

30

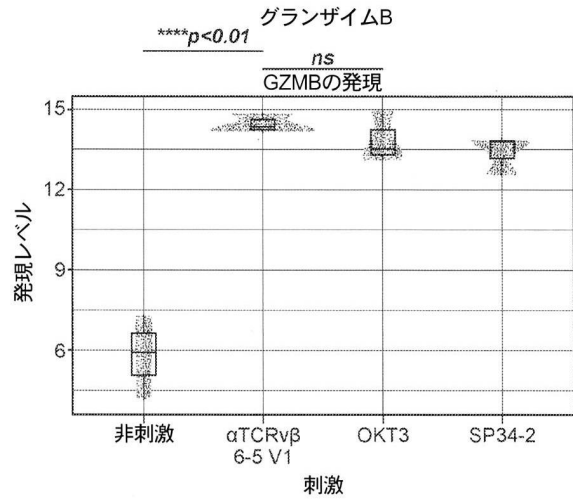
40

50

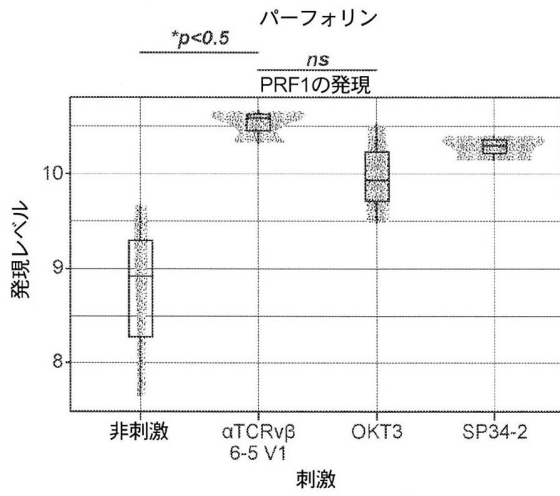
【図 6 0 B】



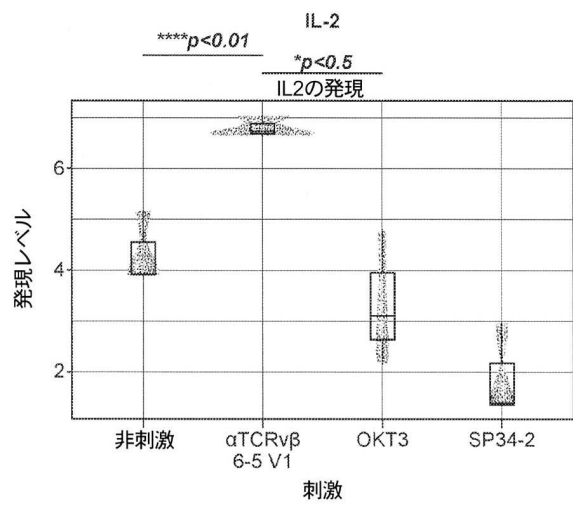
【図 6 1 A】



【図 6 1 B】



【図 6 1 C】



10

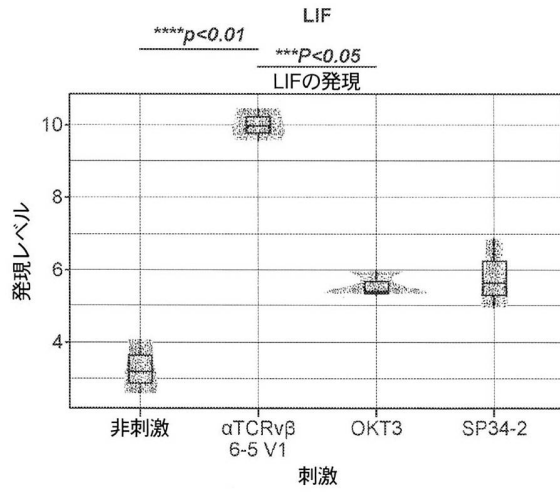
20

30

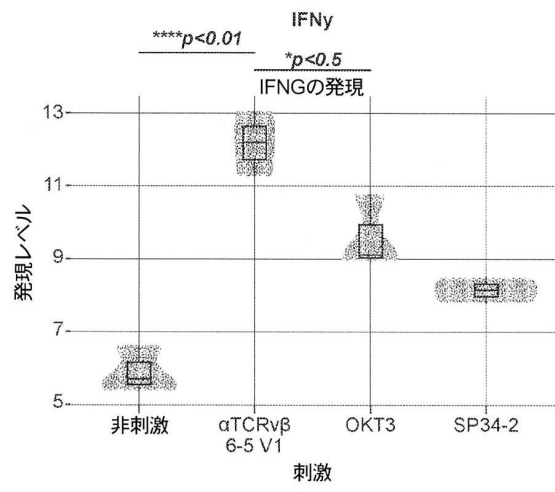
40

50

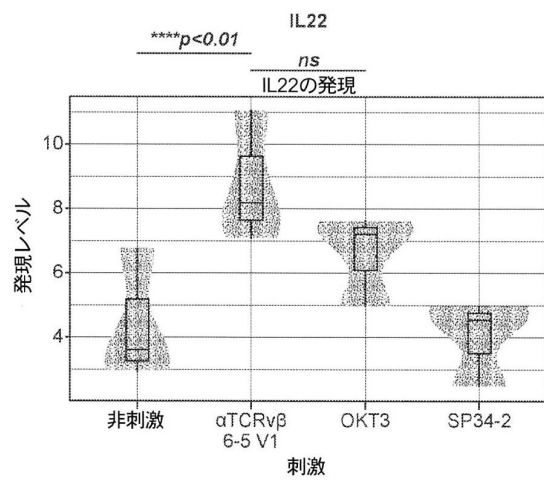
【図 6 1 D】



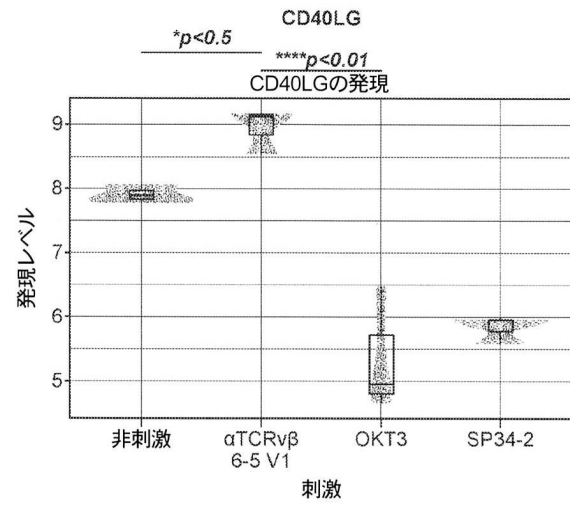
【図 6 1 E】



【図 6 1 F】



【図 6 1 G】



10

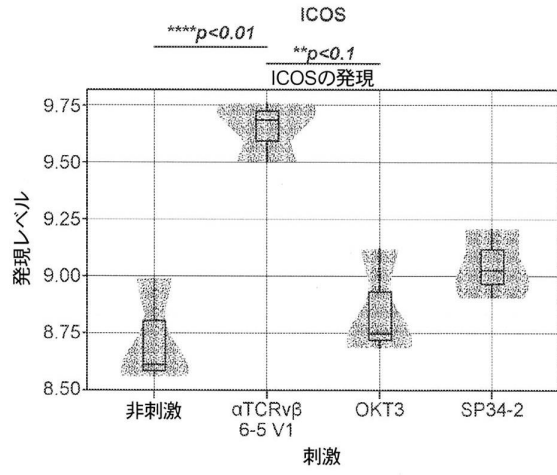
20

30

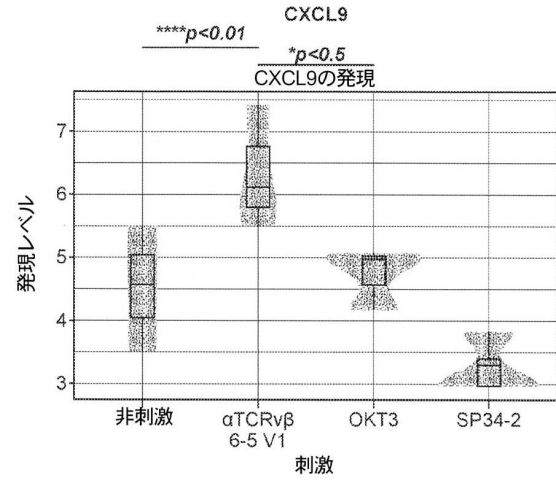
40

50

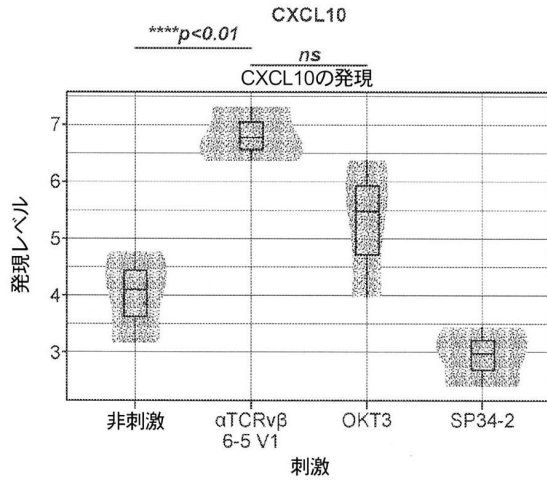
【図 6 1 H】



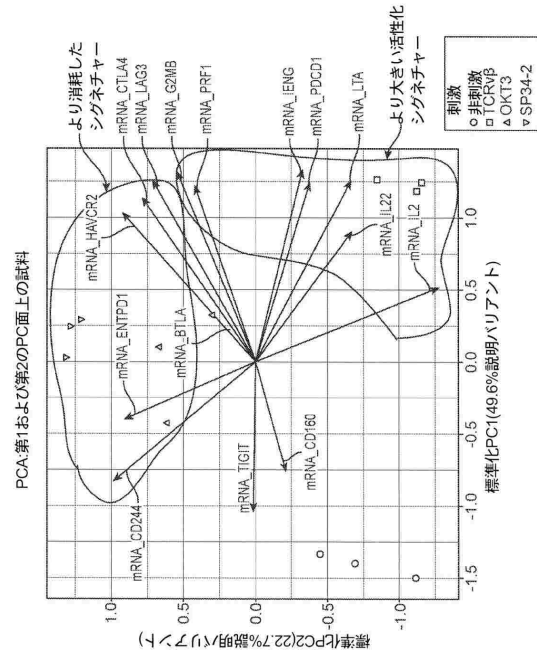
【図 6 1 I】



【図 6 1 J】



【図 6 2】



活性化消耗チェック
ポイントマーカー:
○ PD-1 (PDCD1)
○ LAG3
○ Tim-3 (HAVCR2)
○ CTLA4
○ BTLA
○ CD244 (2B4)
○ CD160
○ CD39 (ENTDP1)
○ TIGIT

10

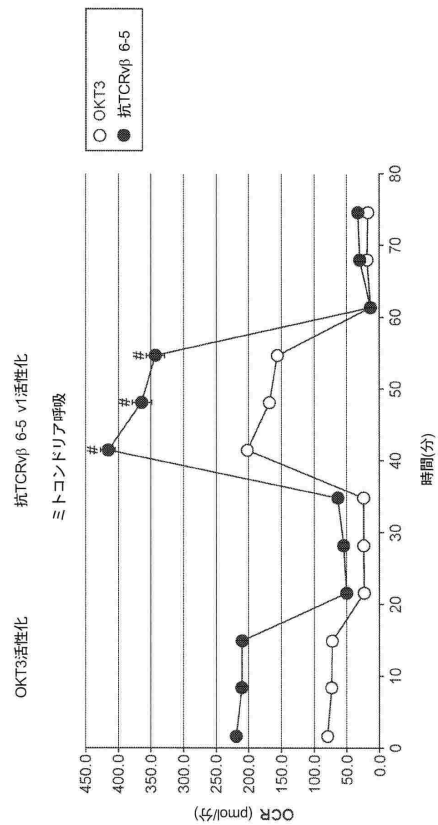
20

30

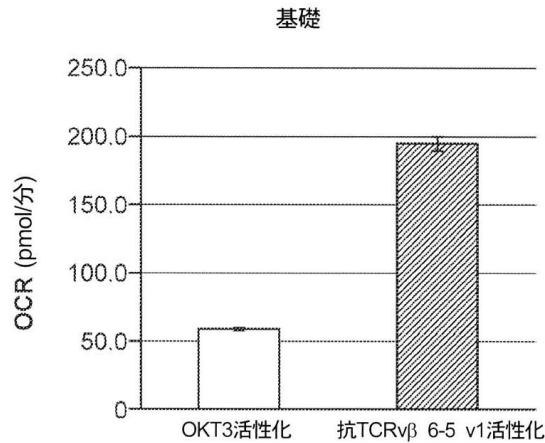
40

50

【図 6 6】



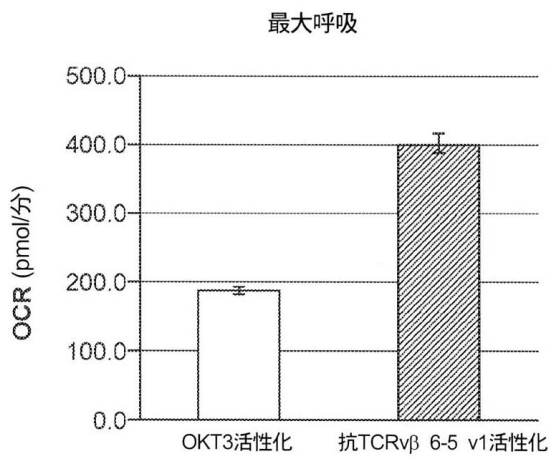
【図 6 7 A】



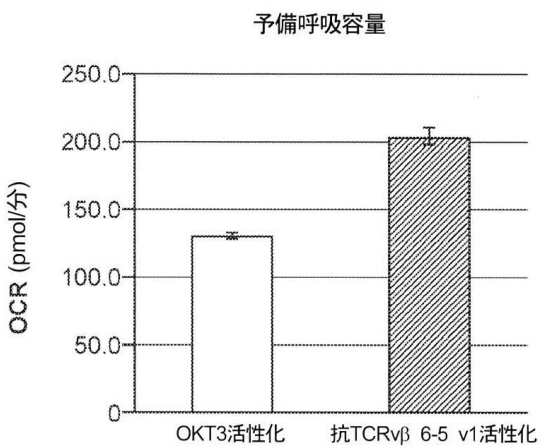
10

20

【図 6 7 B】



【図 6 7 C】

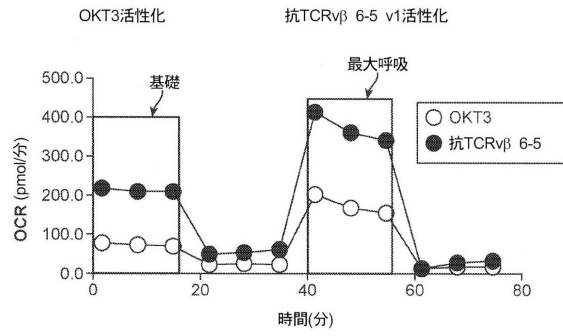


30

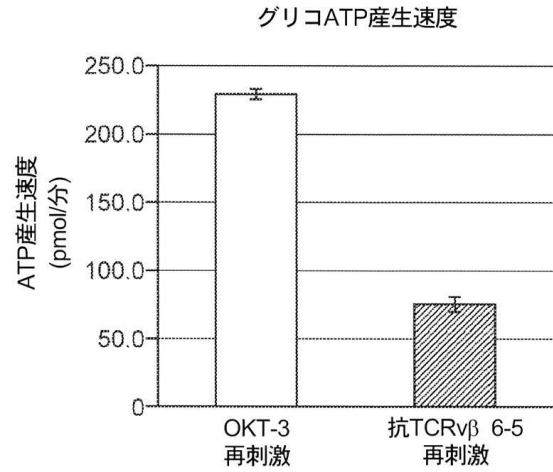
40

50

【図 6 7 D】

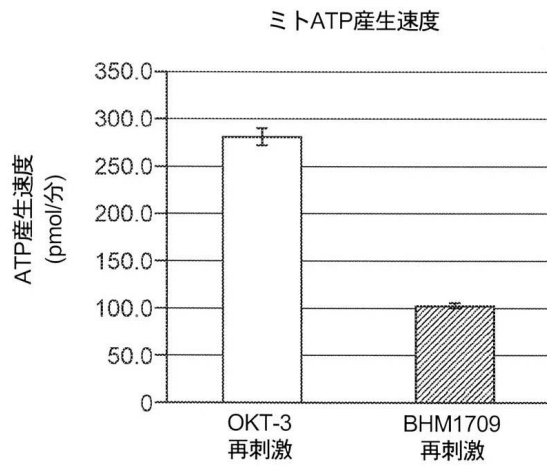


【図 6 8 A】

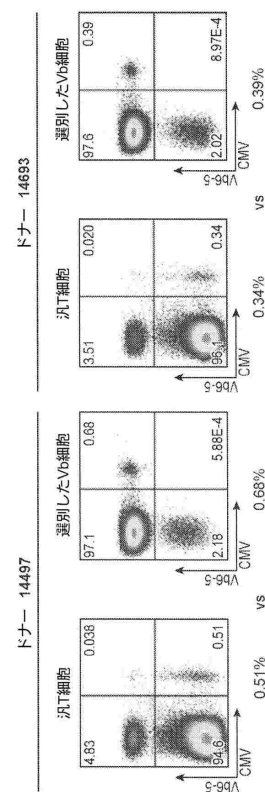


10

【図 6 8 B】



【図 6 9 A】



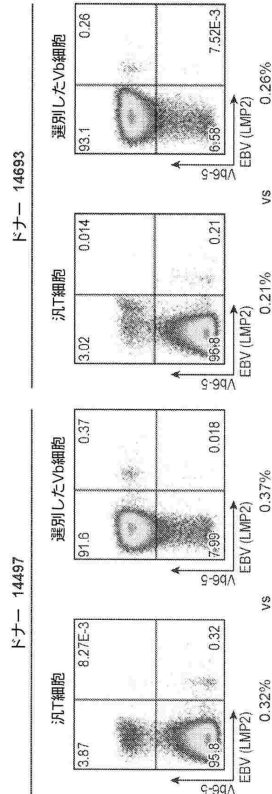
20

30

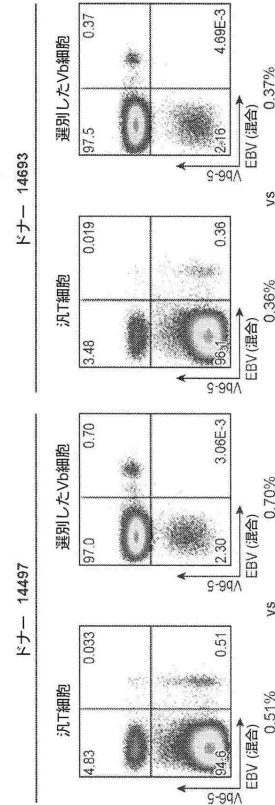
40

50

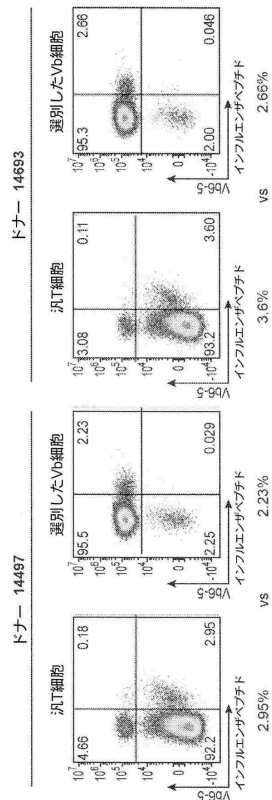
【図 6 9 B】



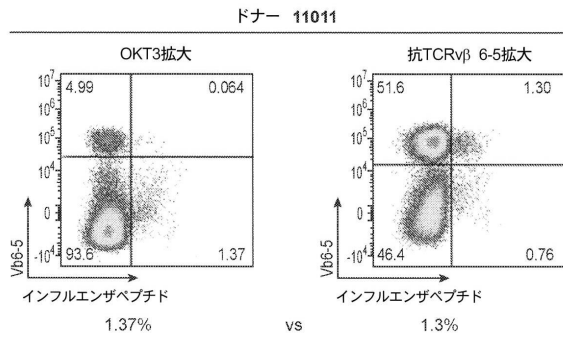
【図 6 9 C】



【図 6 9 D】



【図 6 9 E】



10

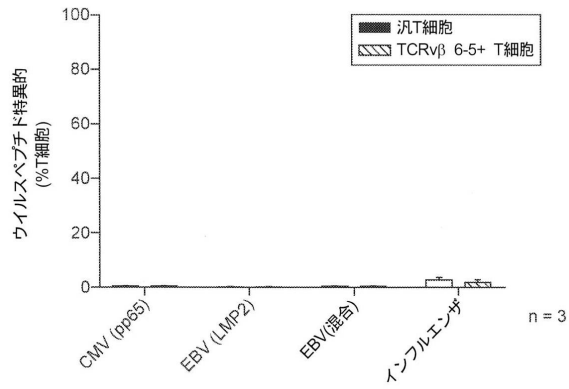
20

30

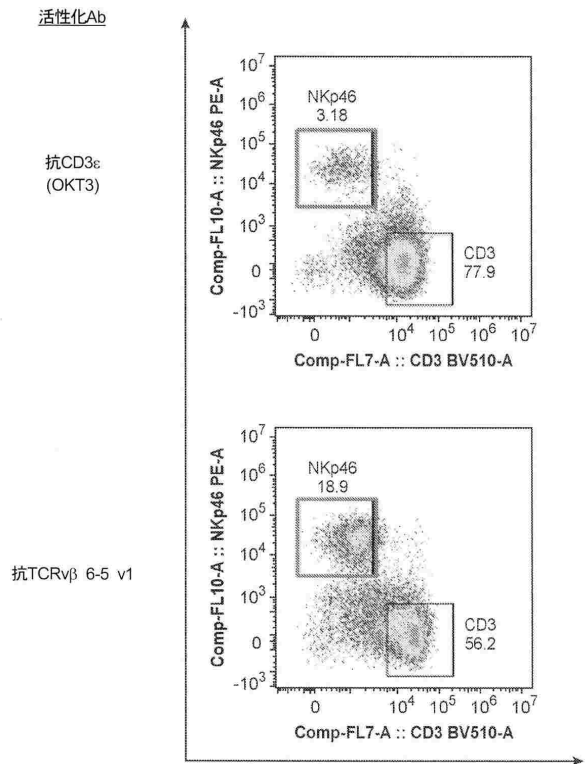
40

50

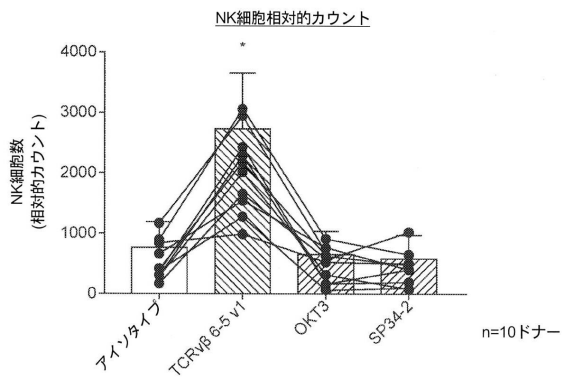
【図 69 F】



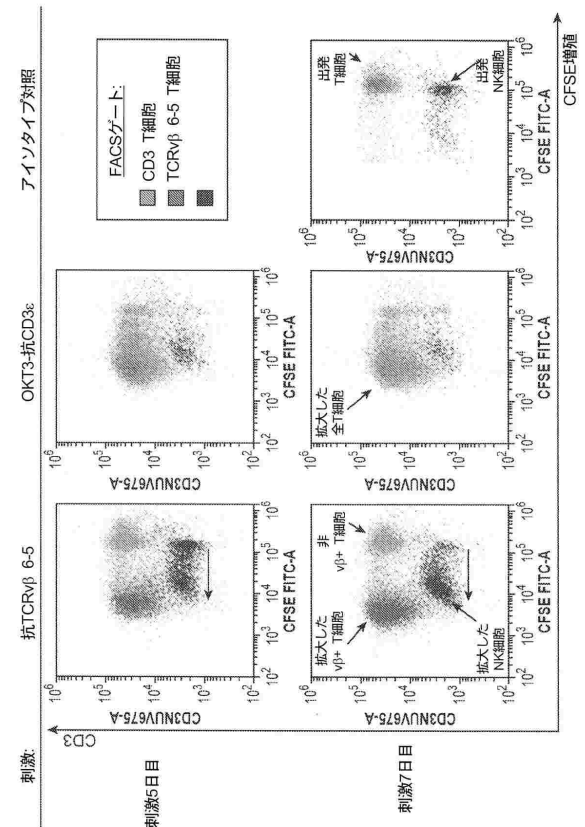
【図 70】



【図 71】



【図 72】



10

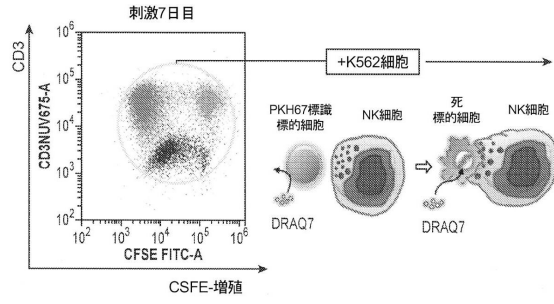
20

30

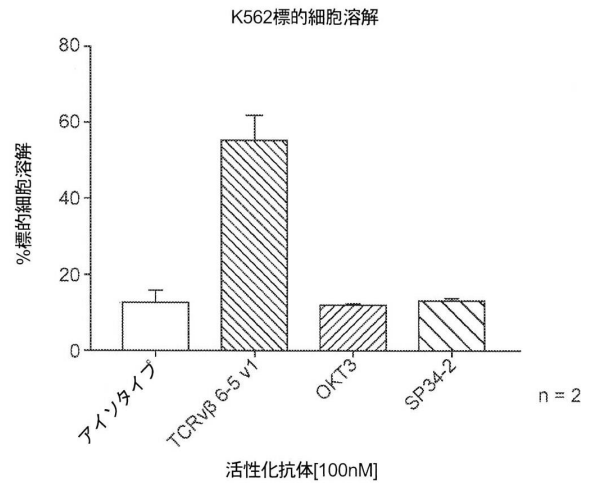
40

50

【図 7 3】

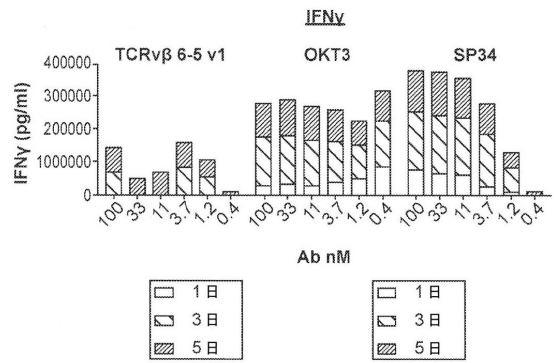


【図 7 4】

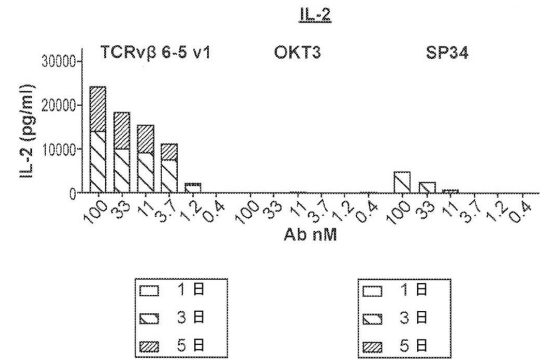


10

【図 7 5】



【図 7 6】



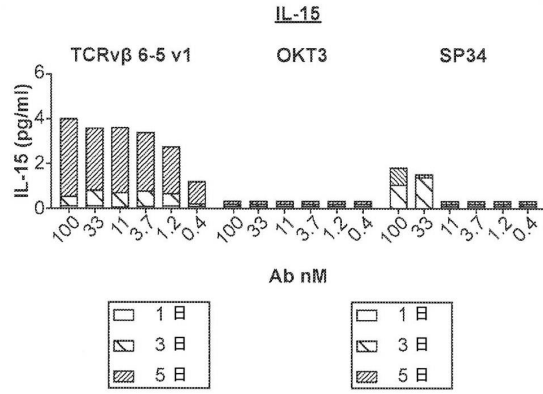
20

30

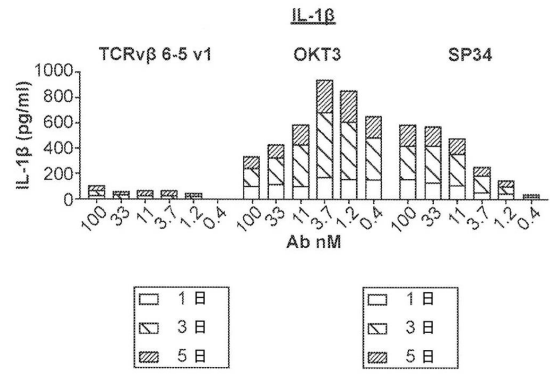
40

50

【図 7 7】

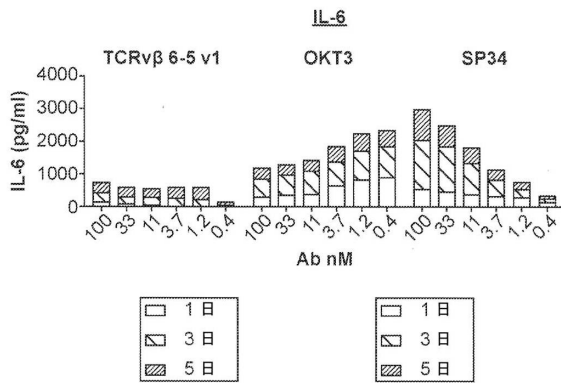


【図 7 8】

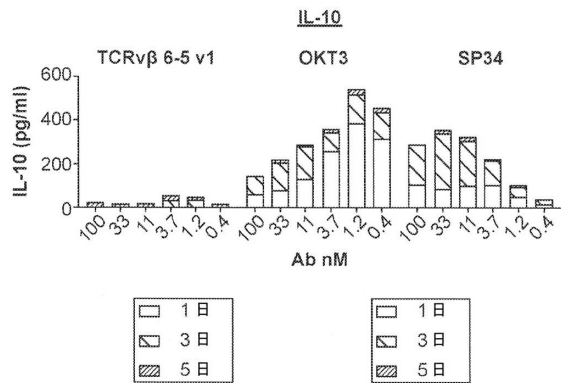


10

【図 7 9】



【図 8 0】



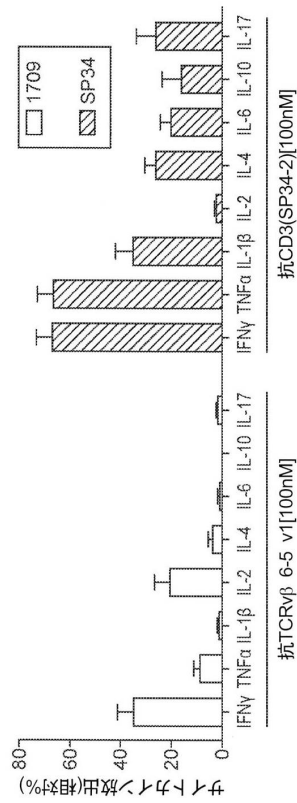
20

30

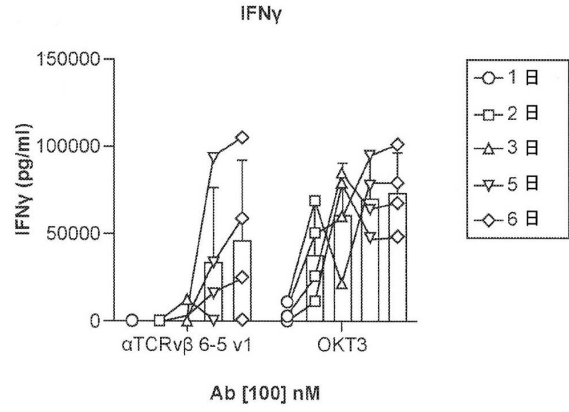
40

50

【図 8 1】



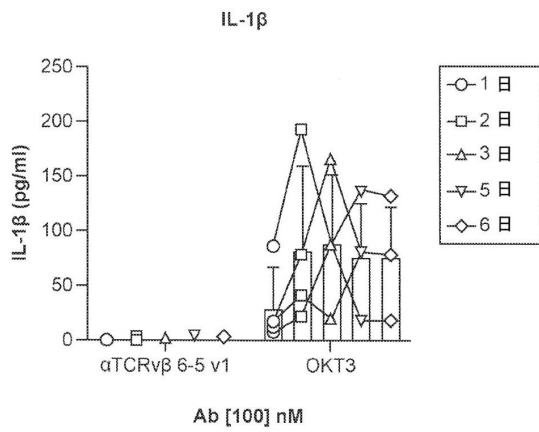
【図 8 2 A】



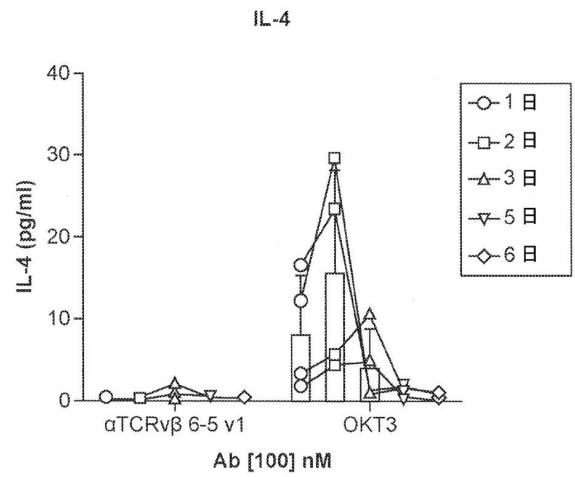
10

20

【図 8 2 B】



【図 8 2 C】

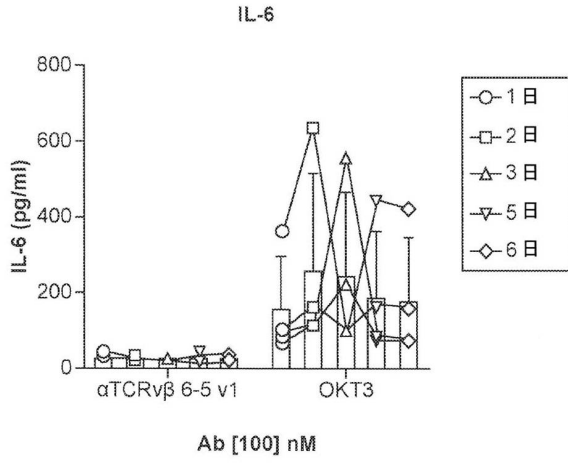


30

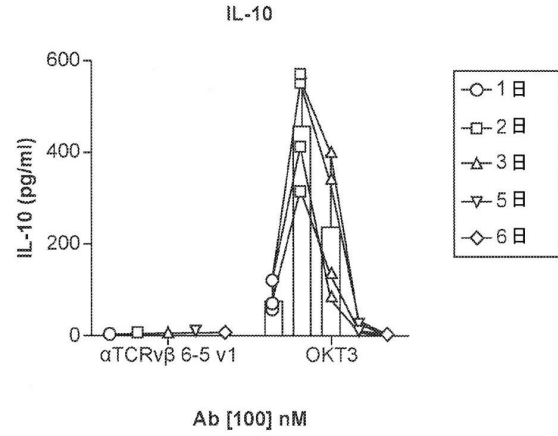
40

50

【図 8 2 D】

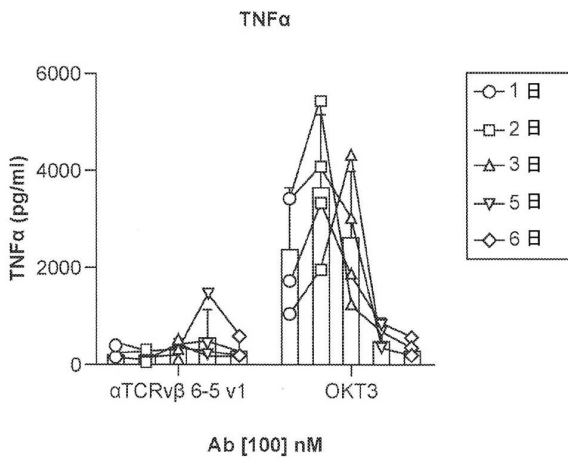


【図 8 2 E】

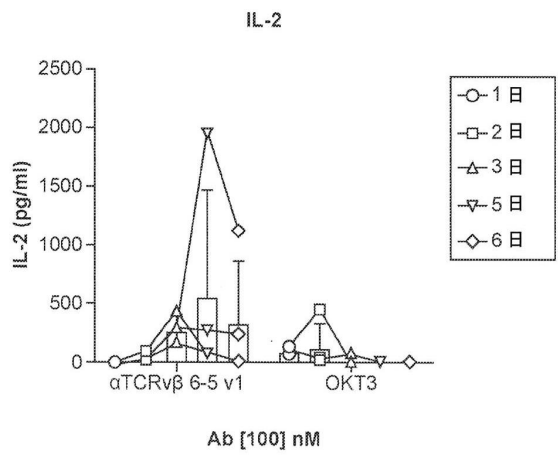


10

【図 8 2 F】



【図 8 2 G】



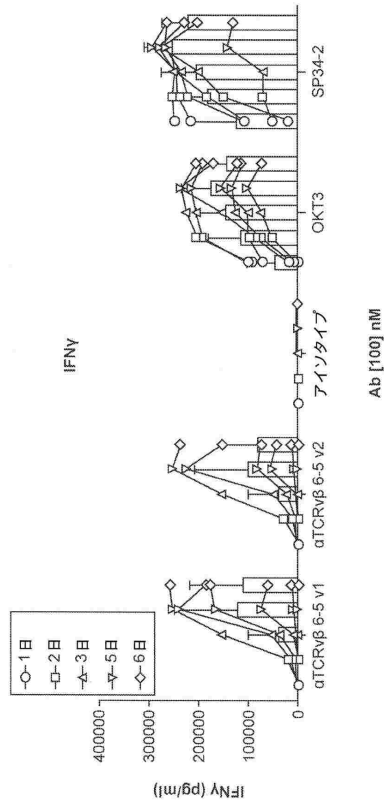
20

30

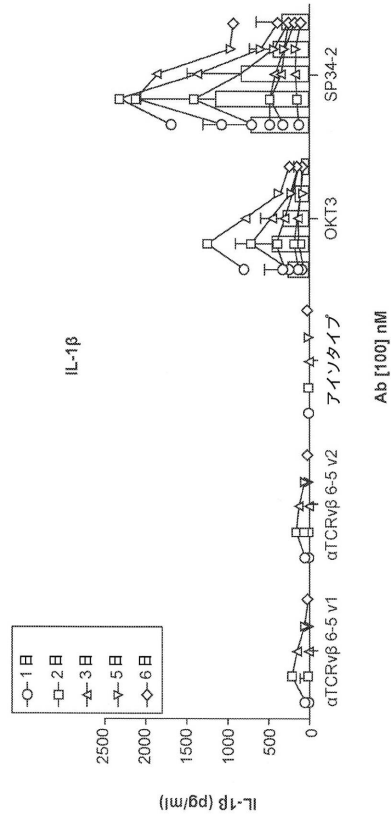
40

50

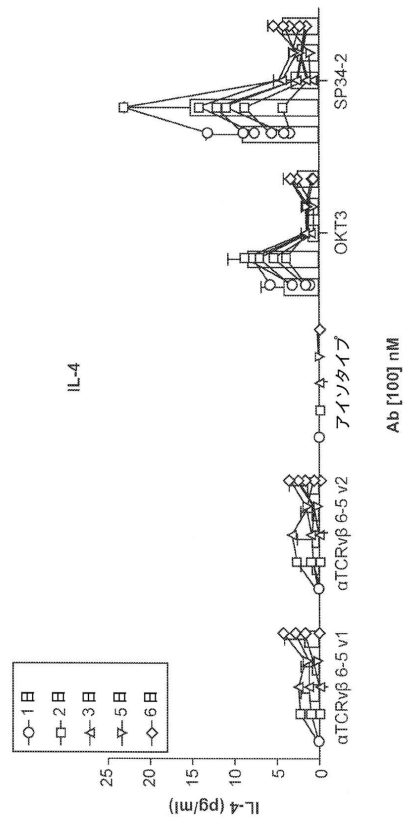
【図 8 3 A】



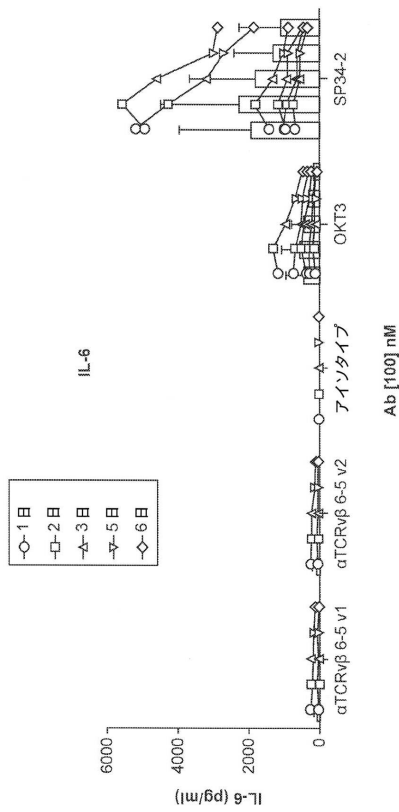
【図 8 3 B】



【図 8 3 C】



【図 8 3 D】



10

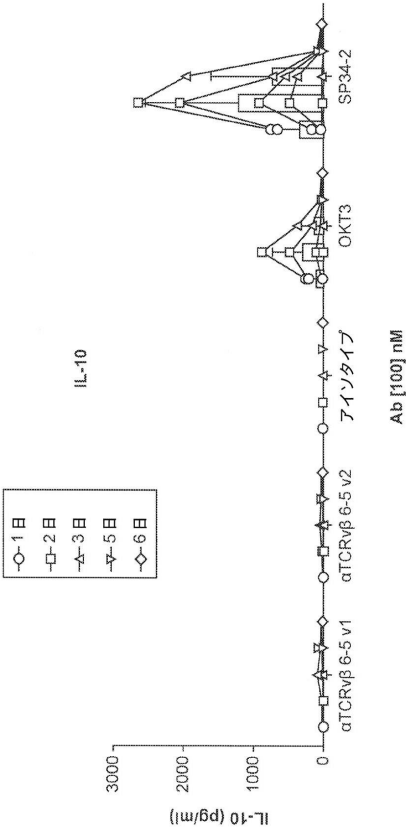
20

30

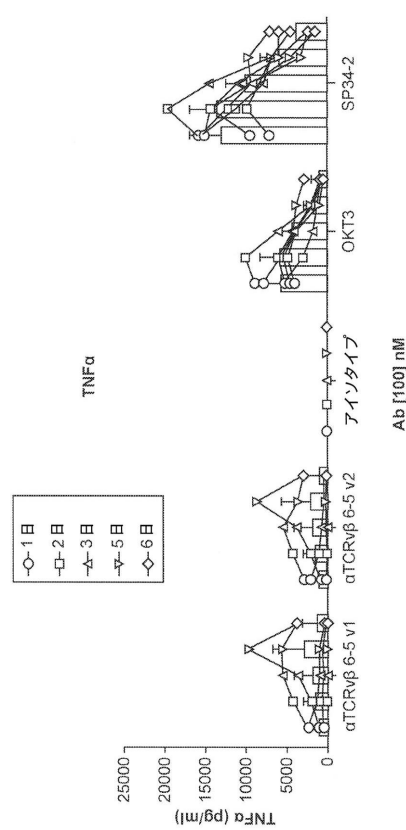
40

50

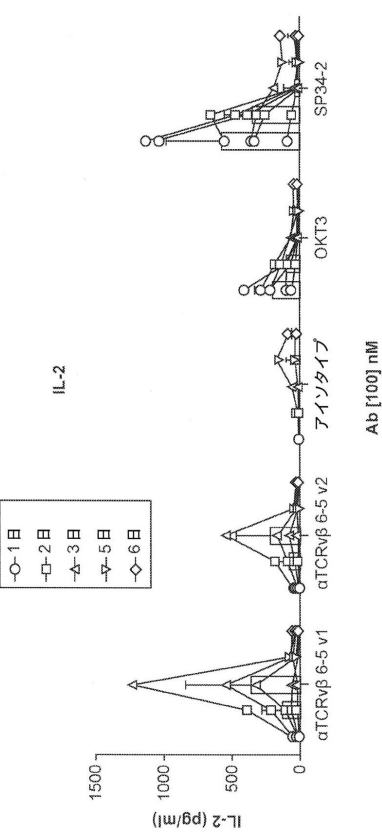
【図 8 3 E】



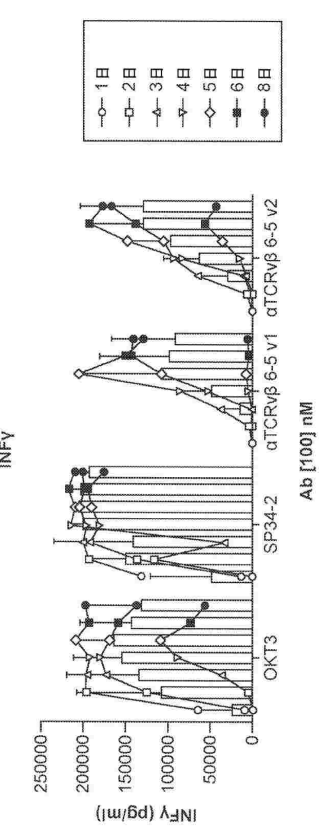
【図 8 3 F】



【図 8 3 G】



【図 8 4 A】



10

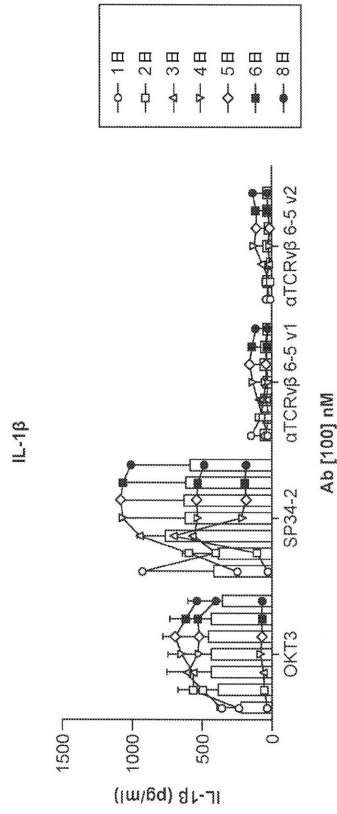
20

30

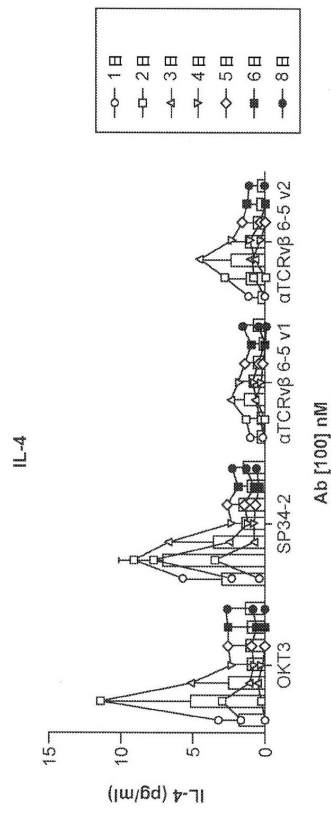
40

50

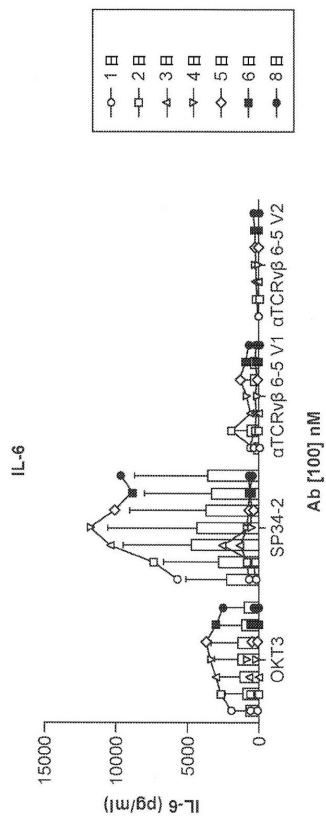
【図 8 4 B】



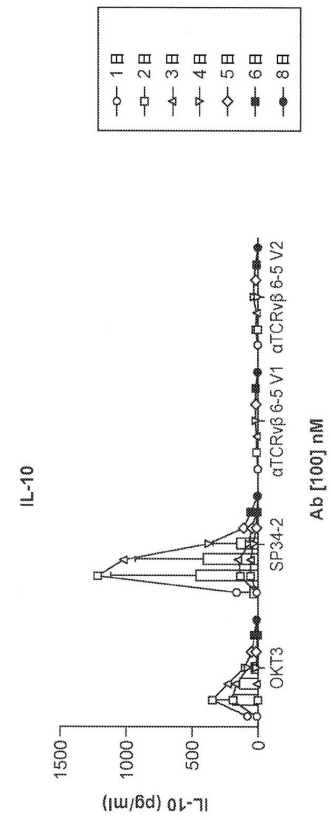
【図 8 4 C】



【図 8 4 D】



【図 8 4 E】



10

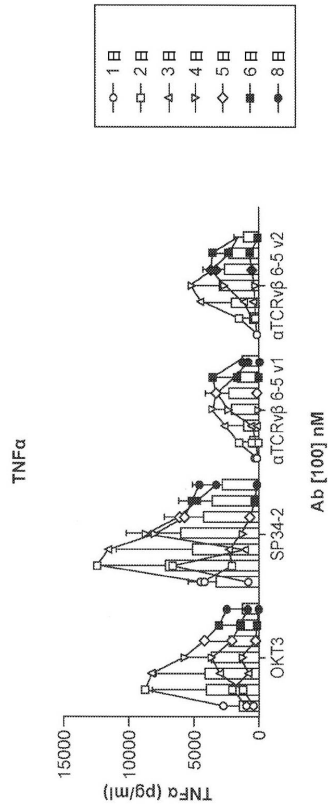
20

30

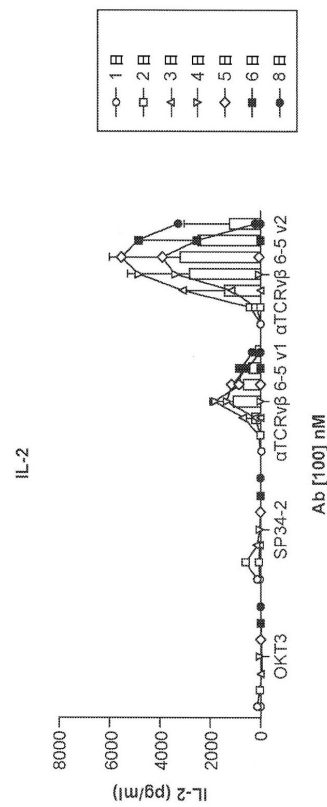
40

50

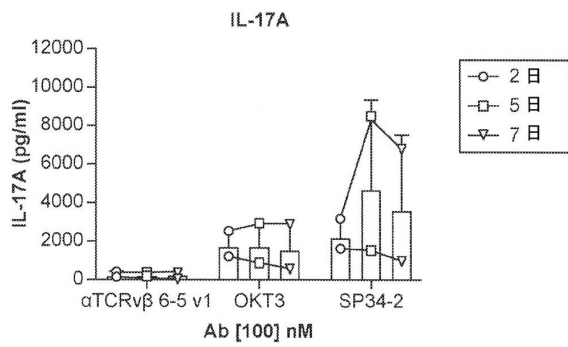
【図 8 4 F】



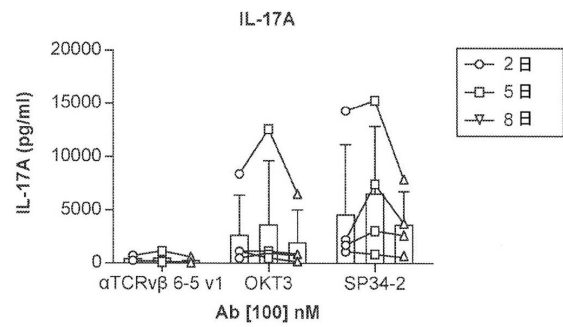
【図 8 4 G】



【図 8 5 A】



【図 8 5 B】



10

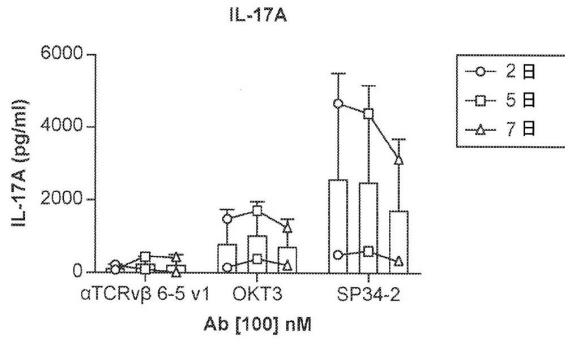
20

30

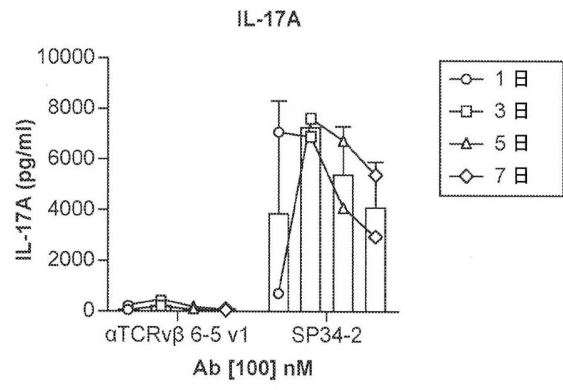
40

50

【図 8 5 C】

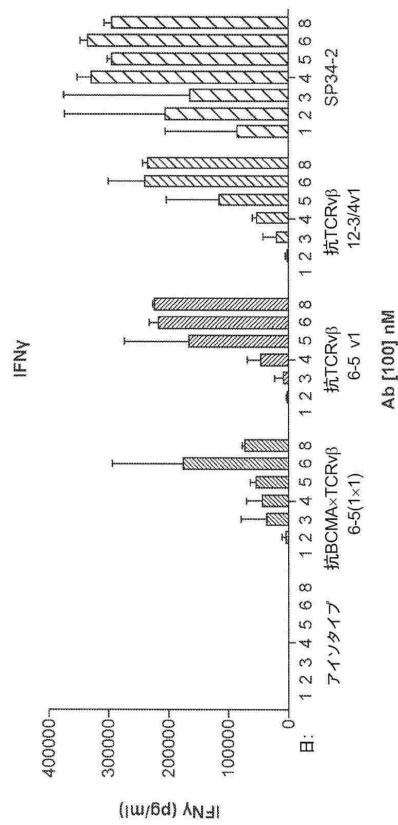


【図 8 5 D】

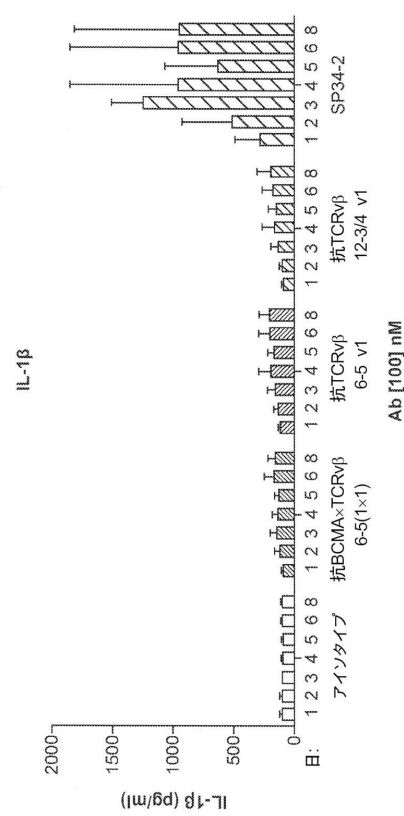


10

【図 8 6 A】



【図 8 6 B】



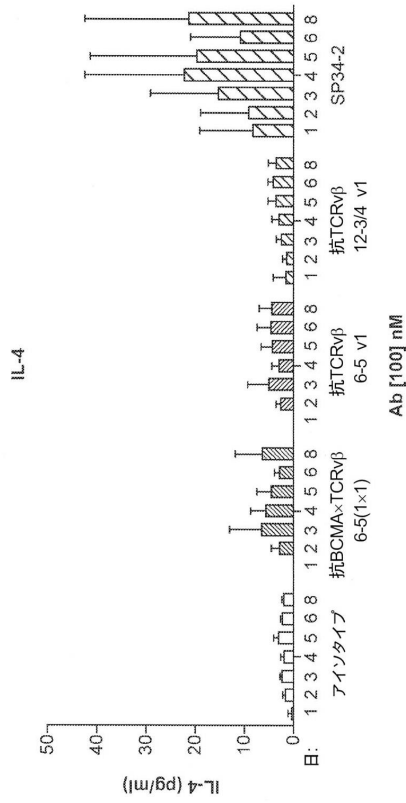
20

30

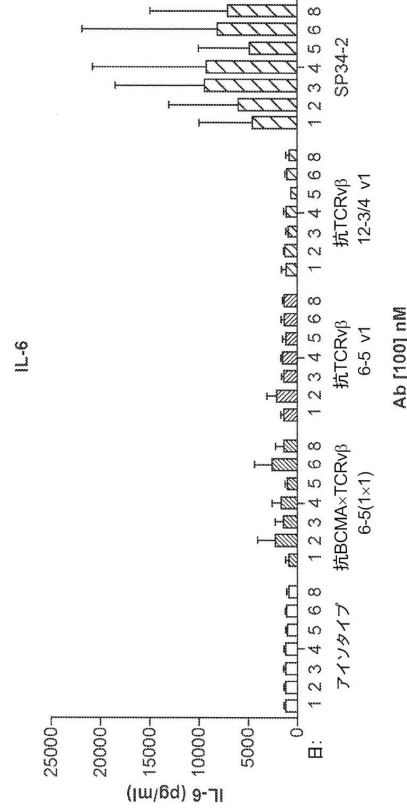
40

50

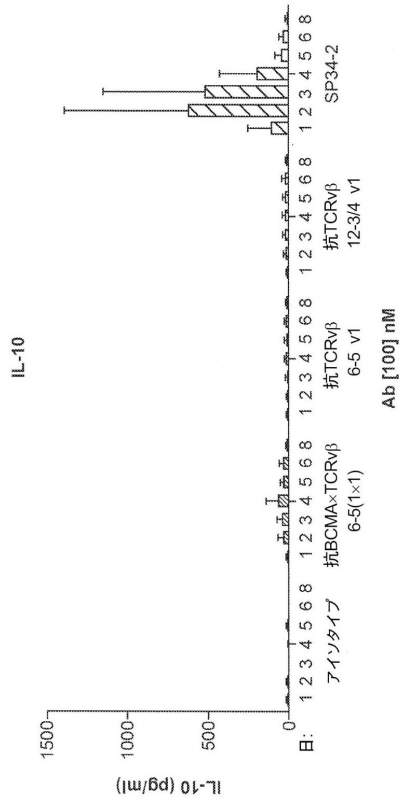
【図 8 6 C】



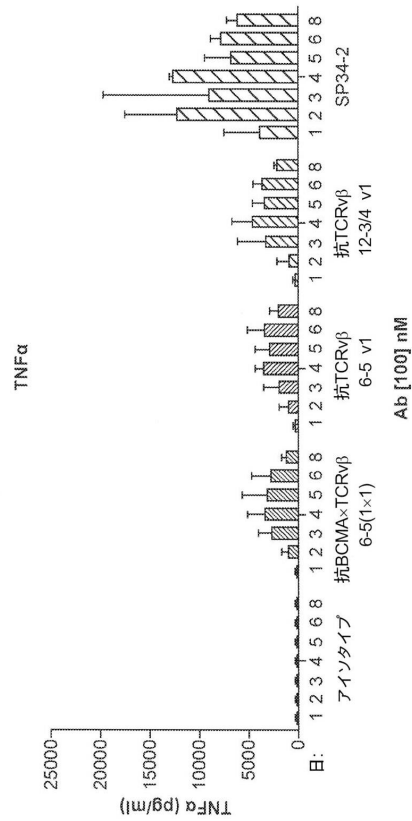
【図 8 6 D】



【図 8 6 E】



【図 8 6 F】



10

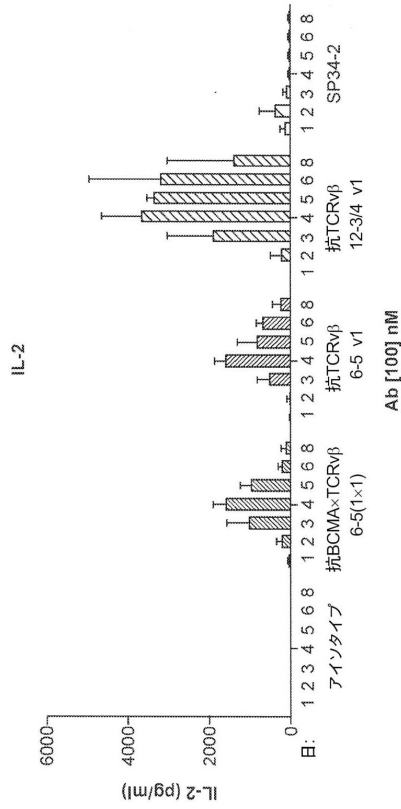
20

30

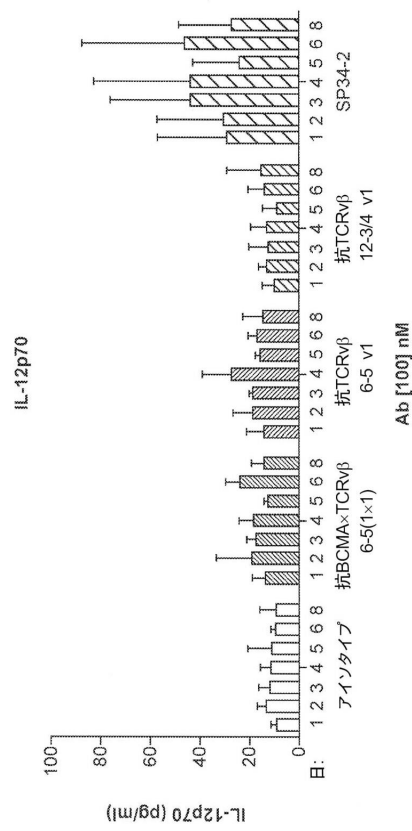
40

50

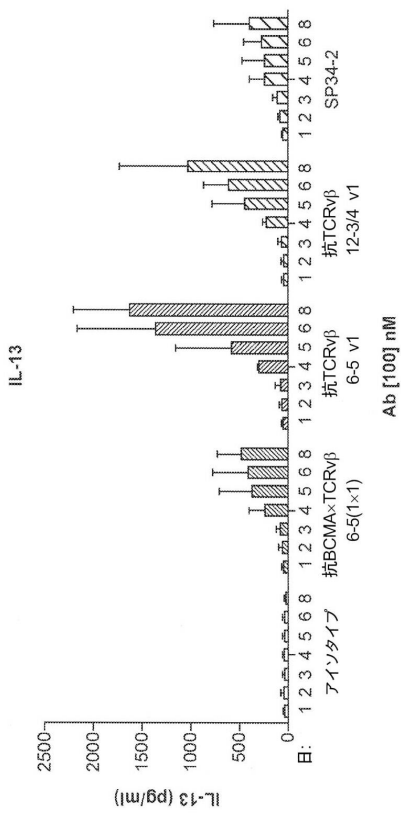
【図 8 6 G】



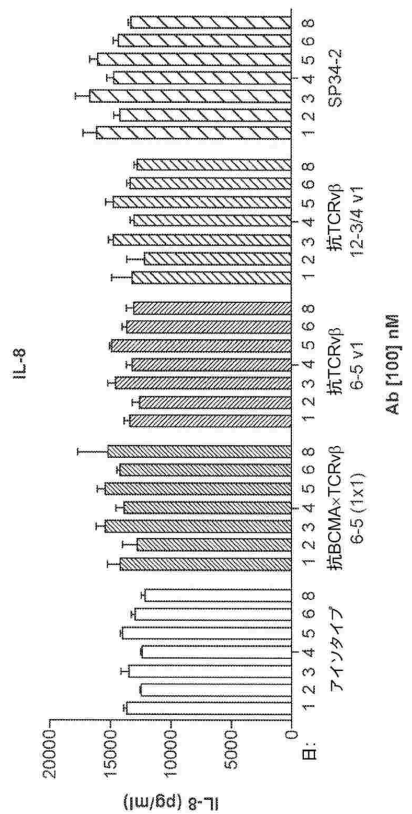
【図 8 6 H】



【図 8 6 I】



【図 8 6 J】



10

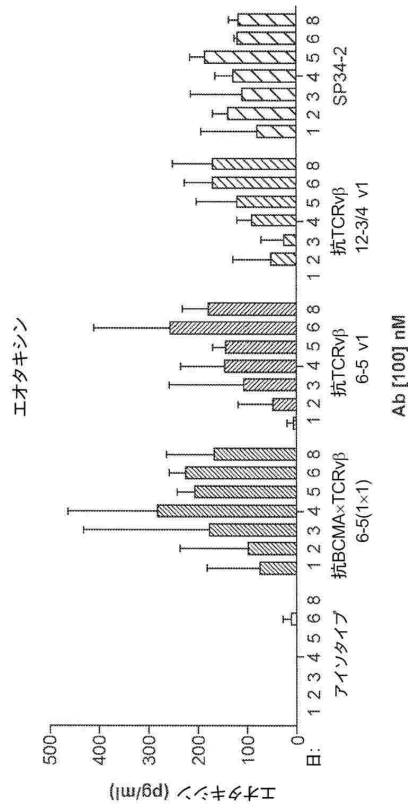
20

30

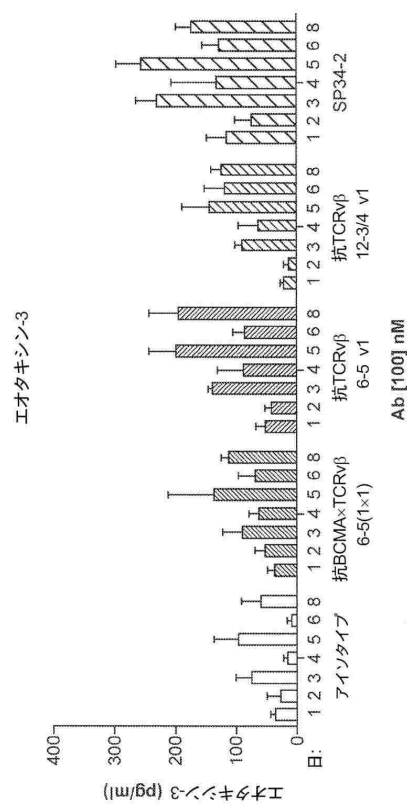
40

50

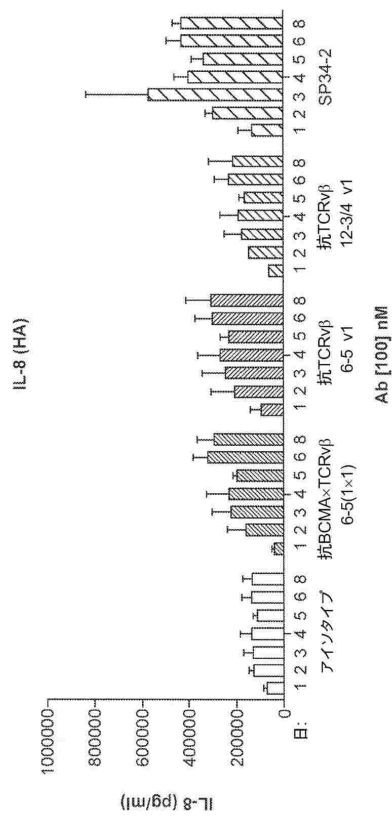
【図 8 6 K】



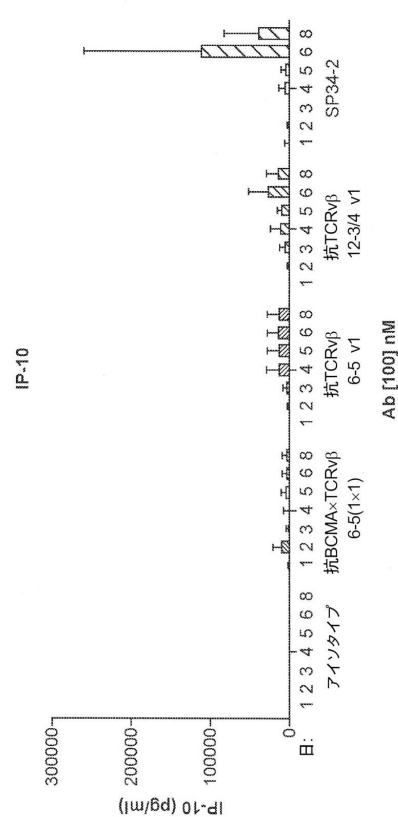
【図 8 6 L】



【図 8 6 M】



【図 8 6 N】



10

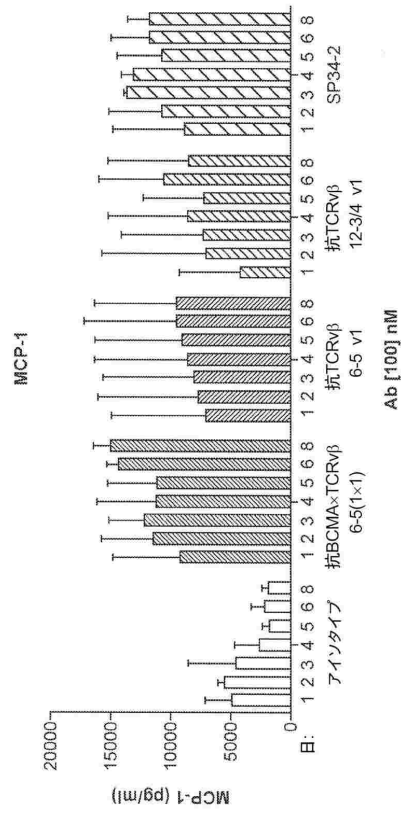
20

30

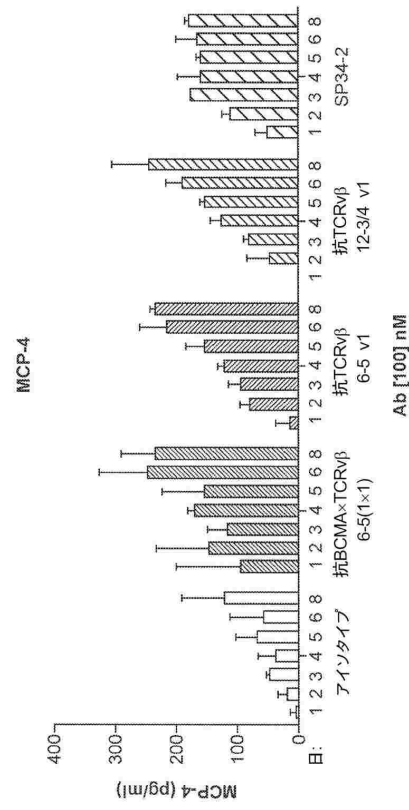
40

50

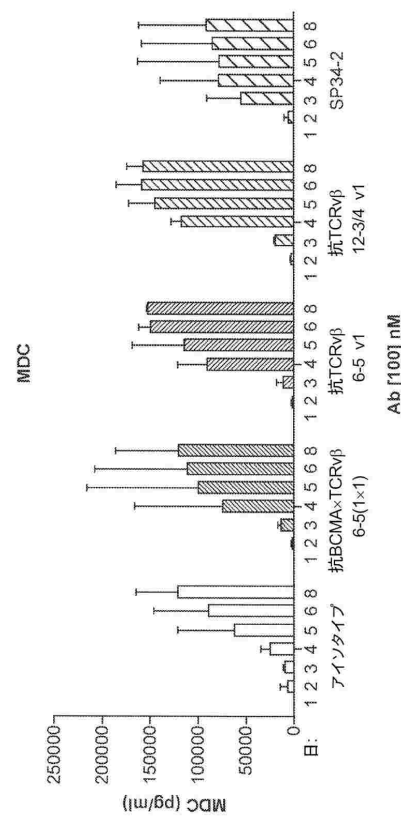
【図 8 6 O】



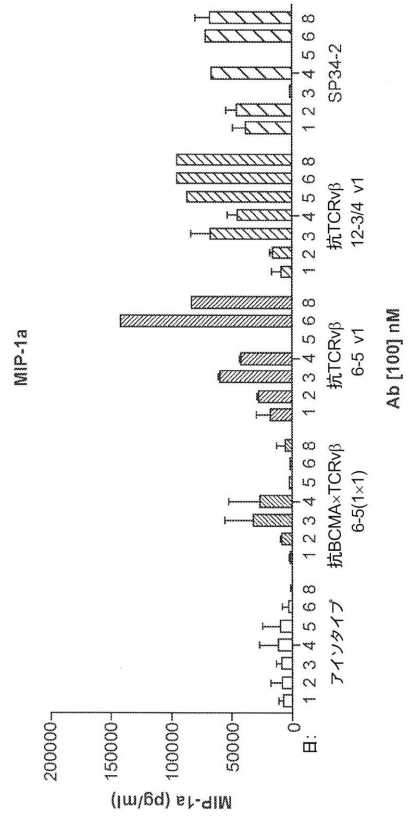
【図 8 6 P】



【図 8 6 Q】



【図 8 6 R】



10

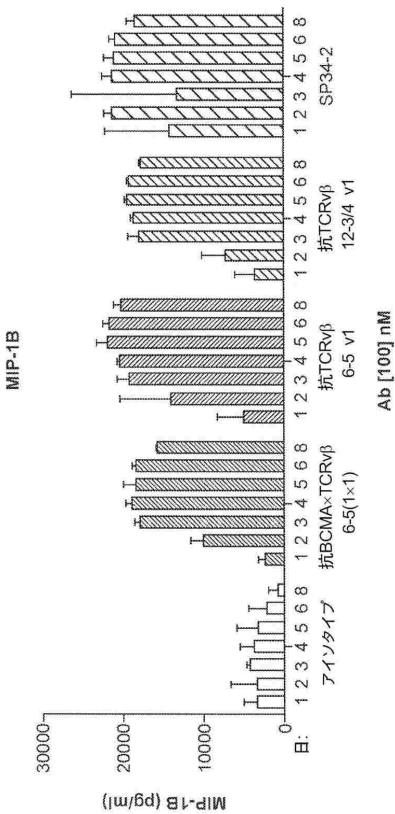
20

30

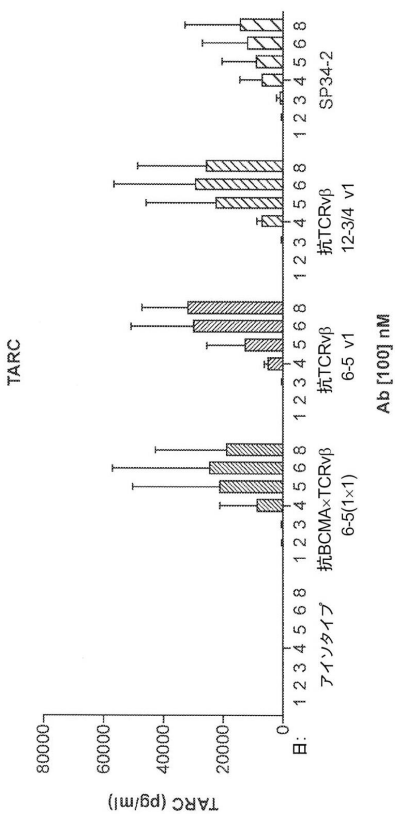
40

50

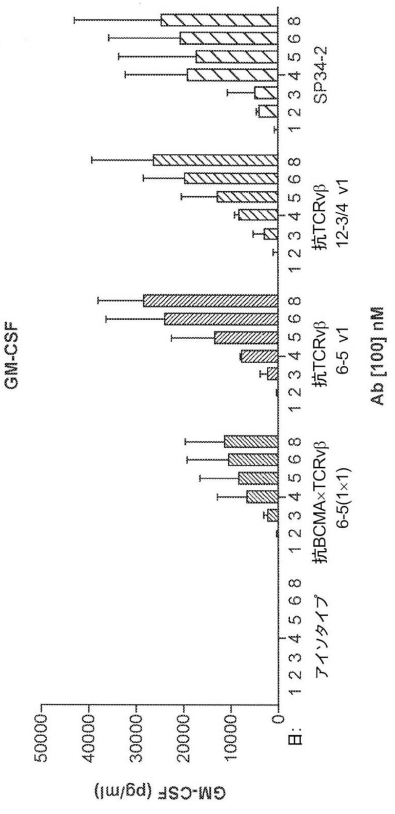
【図 8 6 S】



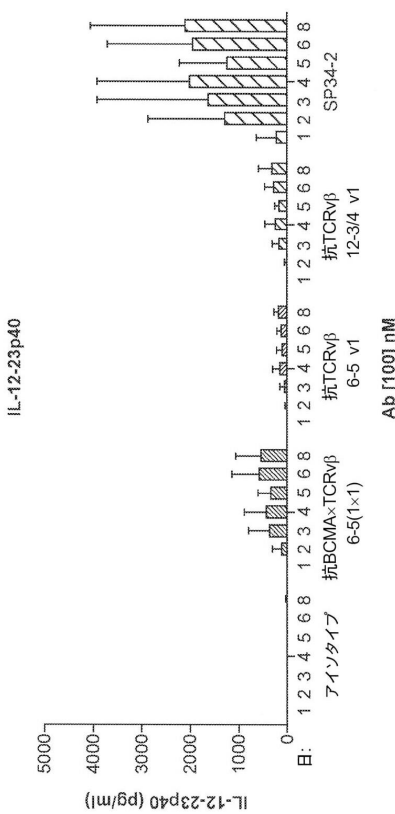
【図 8 6 T】



【図 8 6 U】



【図 8 6 V】



10

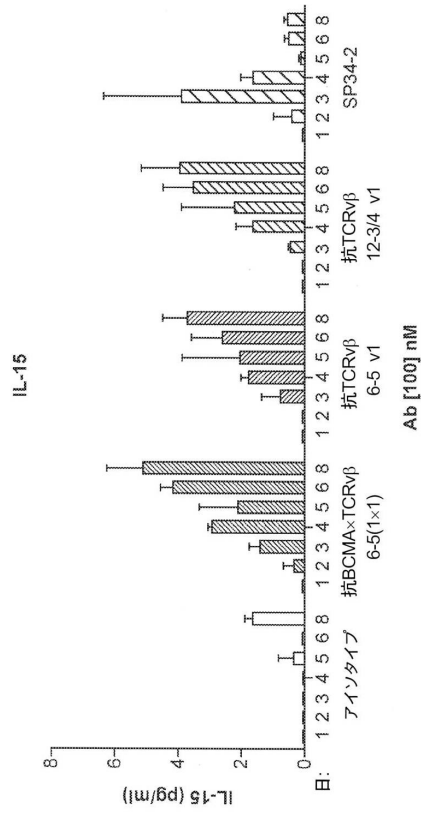
20

30

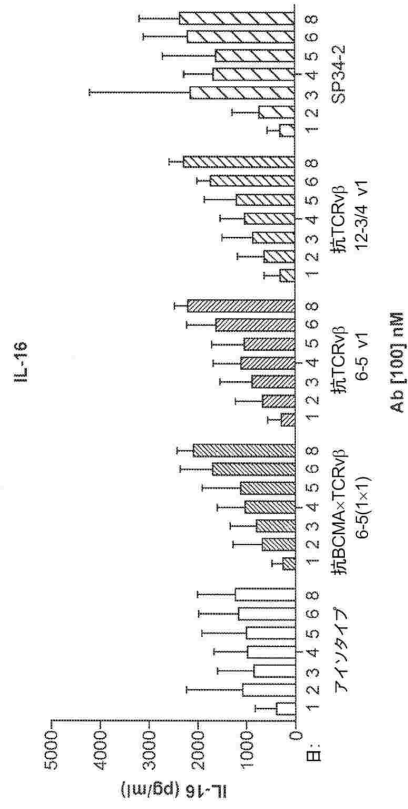
40

50

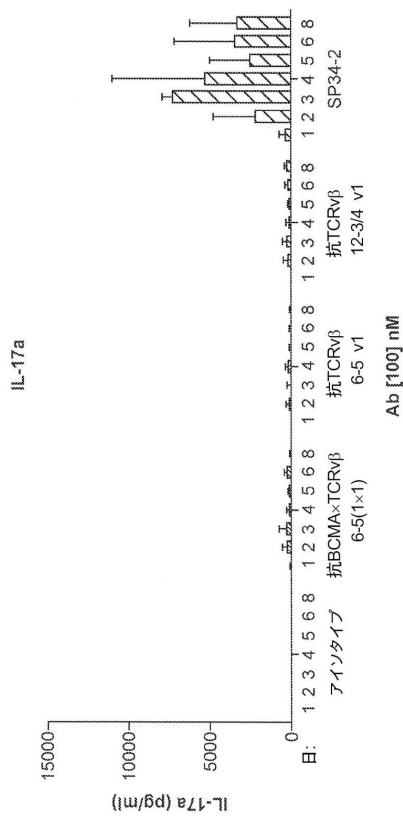
【図 8 6 W】



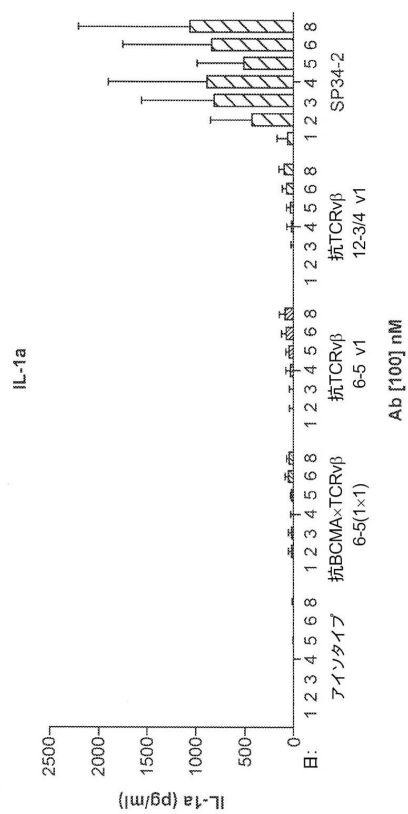
【図 8 6 X】



【図 8 6 Y】



【図 8 6 Z】



10

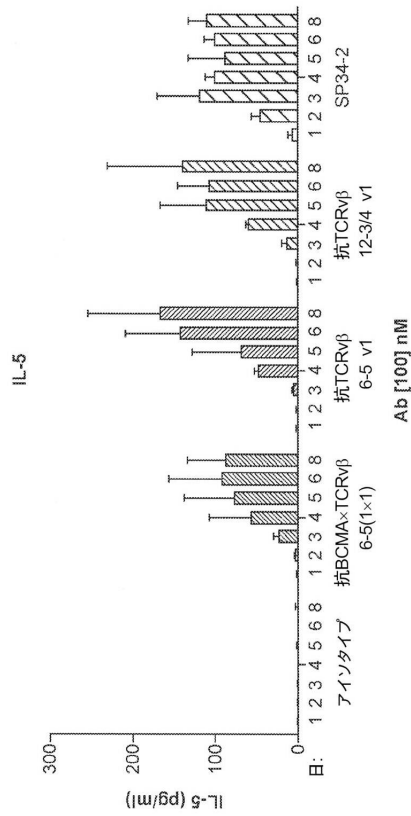
20

30

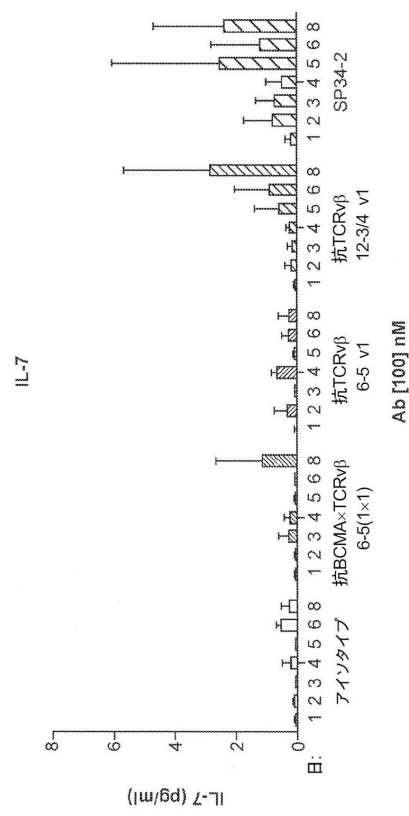
40

50

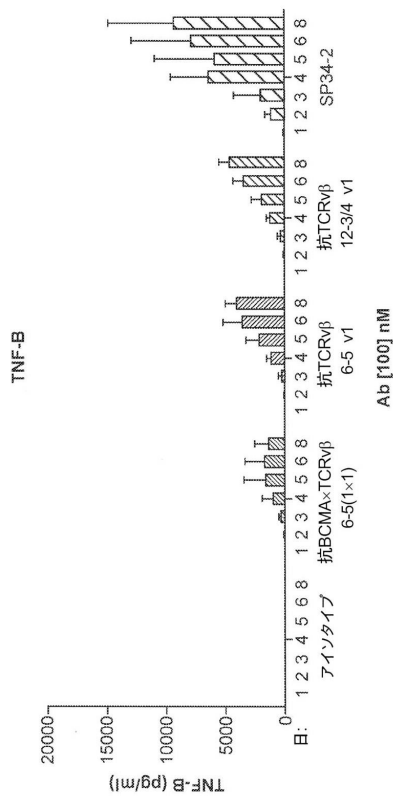
【図 8 6 A A】



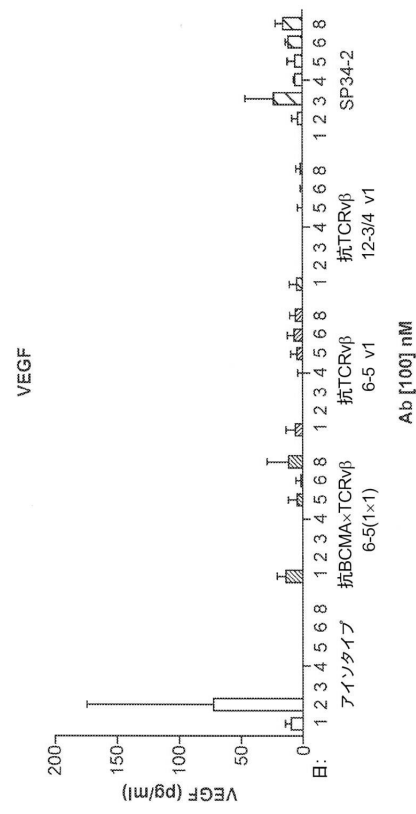
【図 8 6 B B】



【図 8 6 C C】



【図 8 6 D D】



10

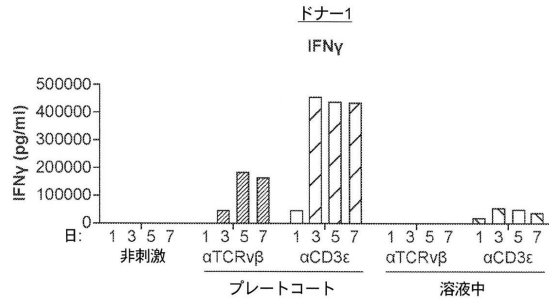
20

30

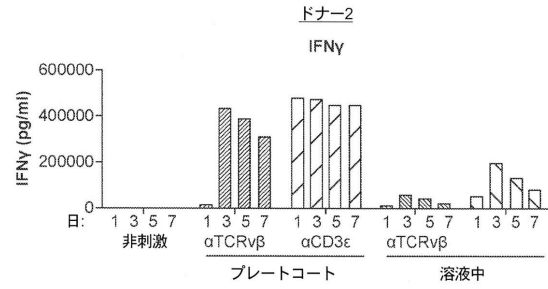
40

50

【図 8 7 A】

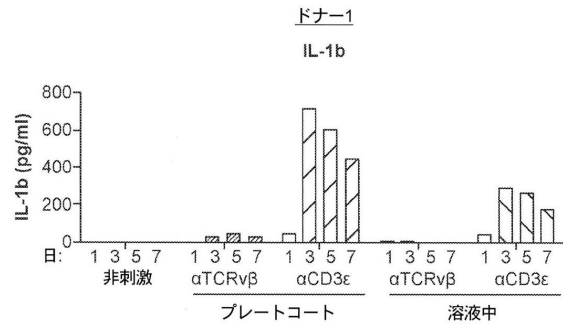


【図 8 7 B】

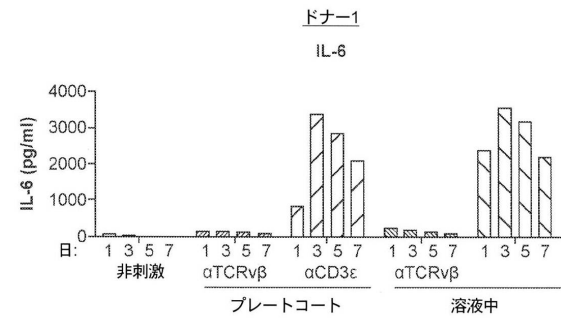


10

【図 8 7 C】

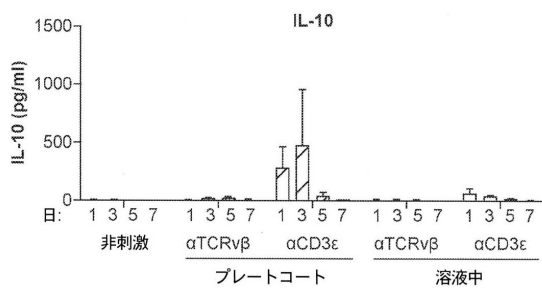


【図 8 7 D】

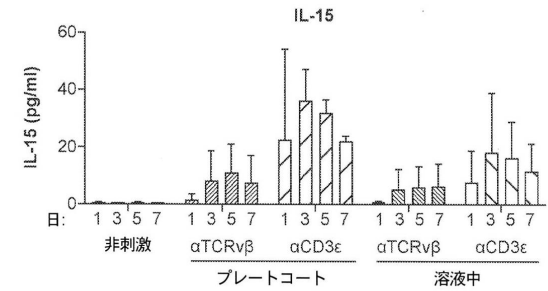


20

【図 8 7 E】



【図 8 7 F】

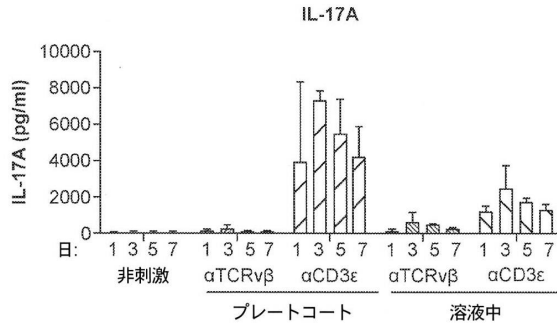


30

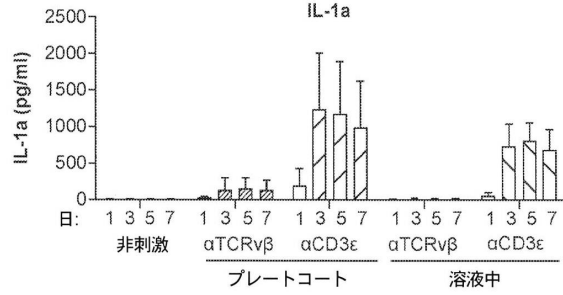
40

50

【図 8 7 G】

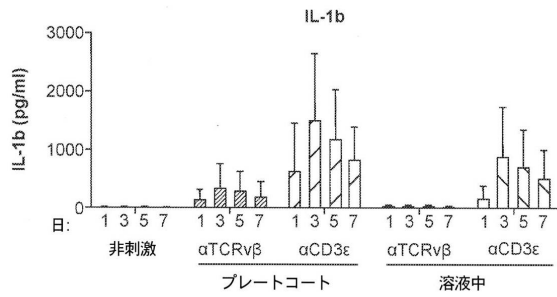


【図 8 7 H】

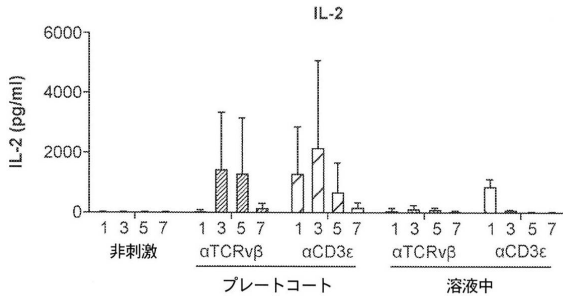


10

【図 8 7 I】

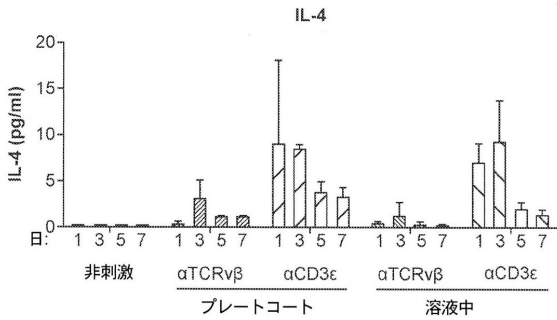


【図 8 7 J】

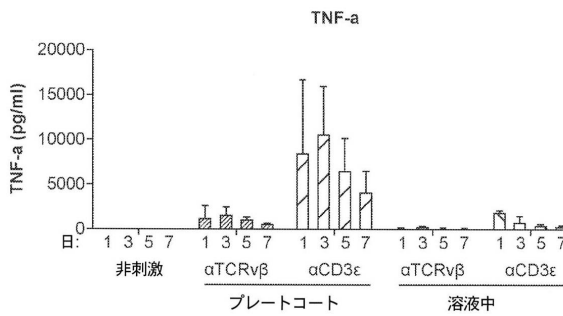


20

【図 8 7 K】



【図 8 7 L】

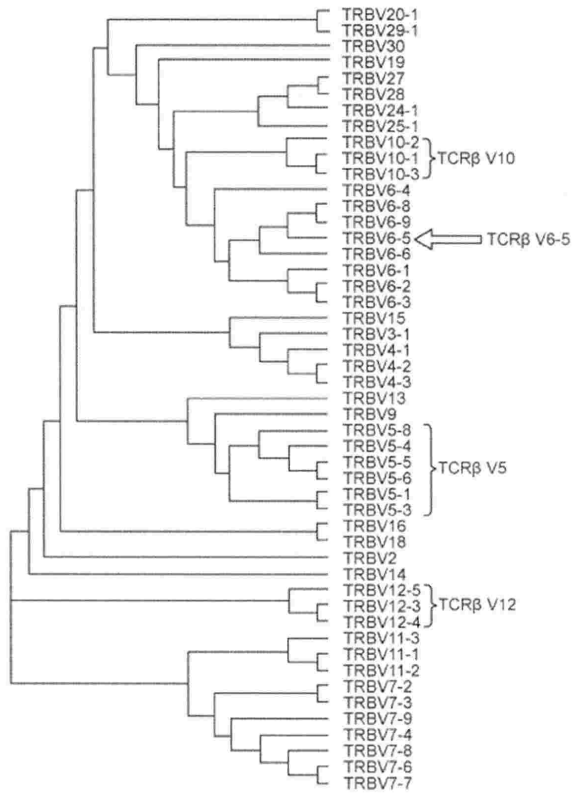


30

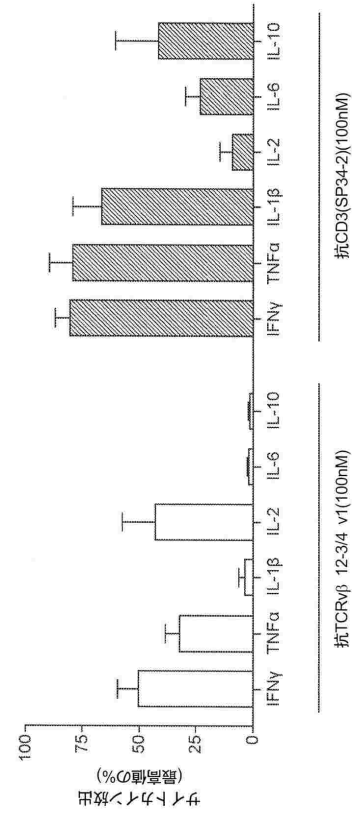
40

50

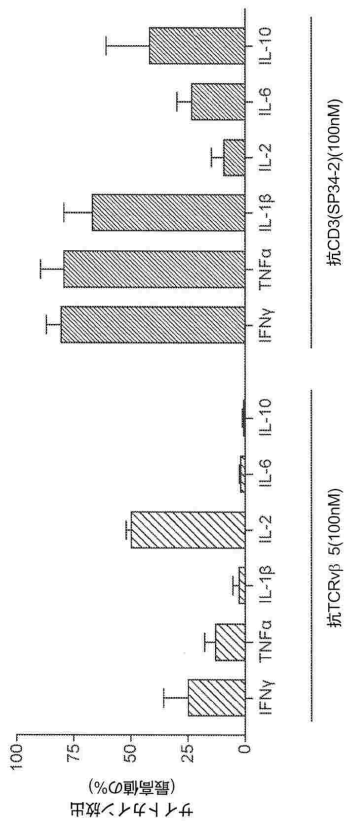
【図 8 8】



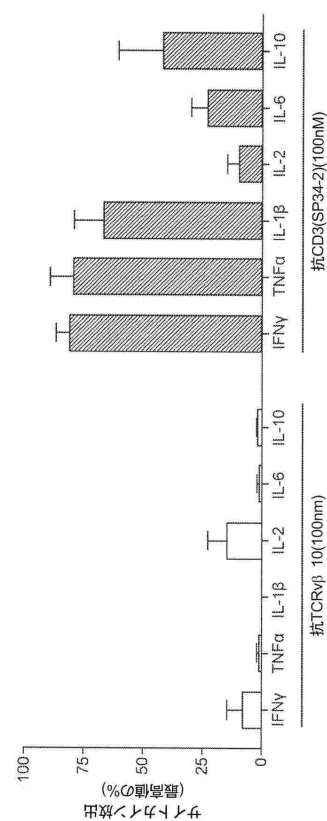
【図 8 9 A】



【図 8 9 B】



【図 8 9 C】



10

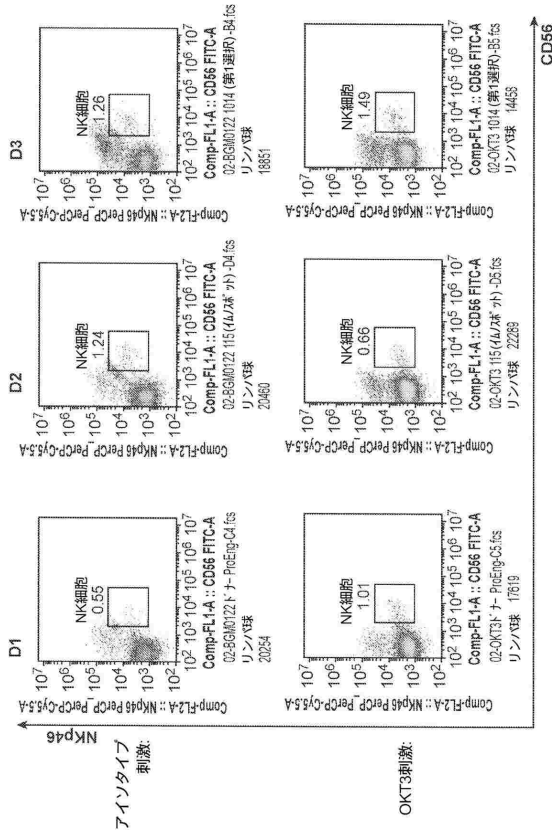
20

30

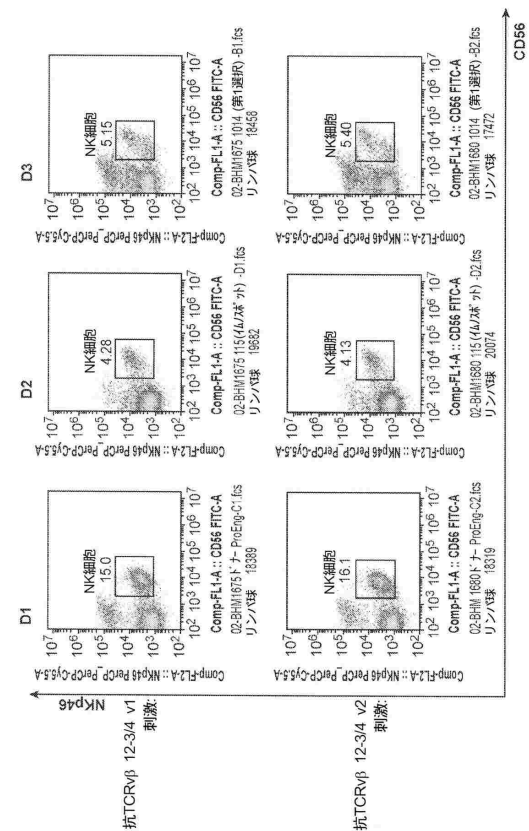
40

50

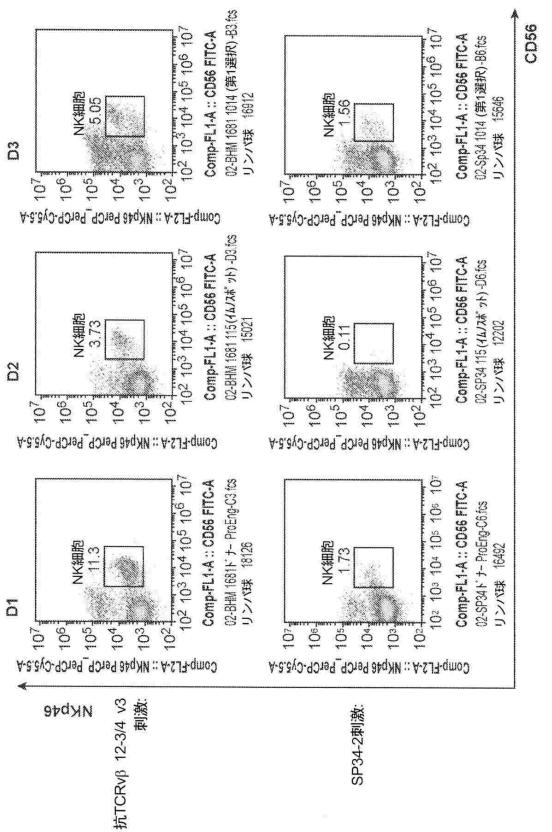
【図 9 0】



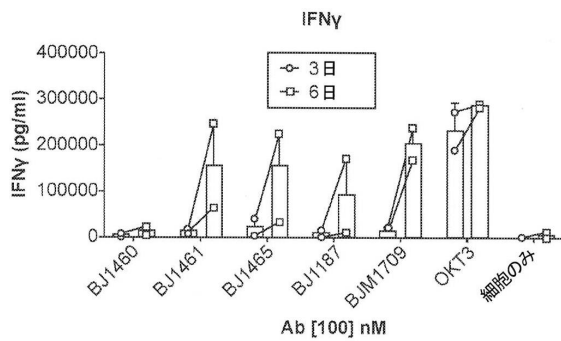
【図 9 1】



【図 9 2】



【図 9 3 A】



10

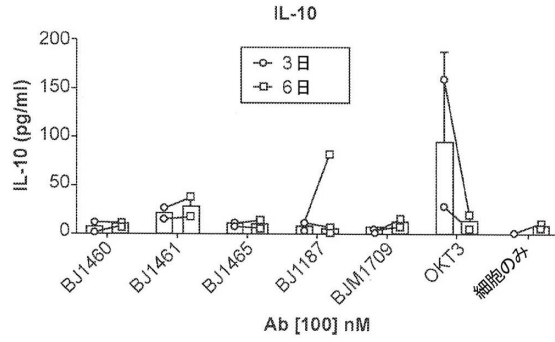
20

30

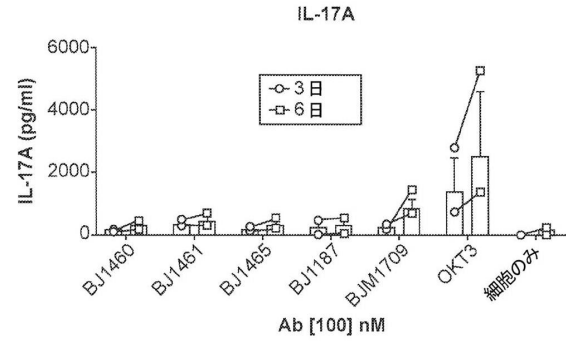
40

50

【図 9 3 B】

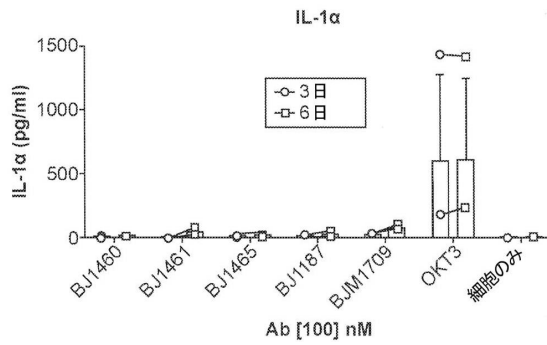


【図 9 3 C】

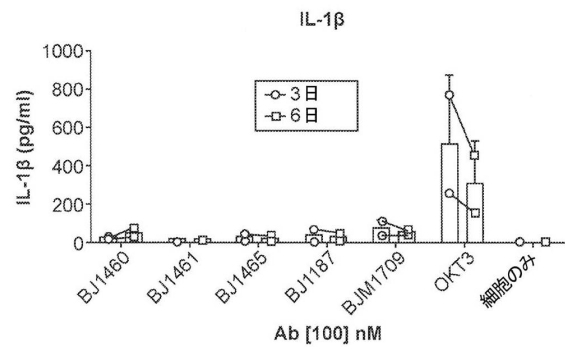


10

【図 9 3 D】

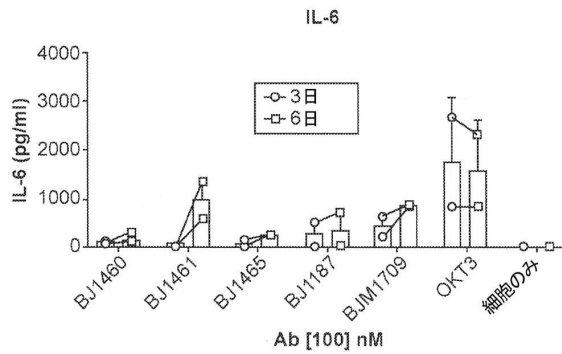


【図 9 3 E】

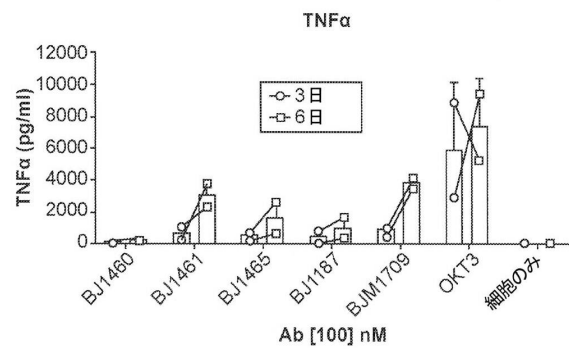


20

【図 9 3 F】



【図 9 3 G】

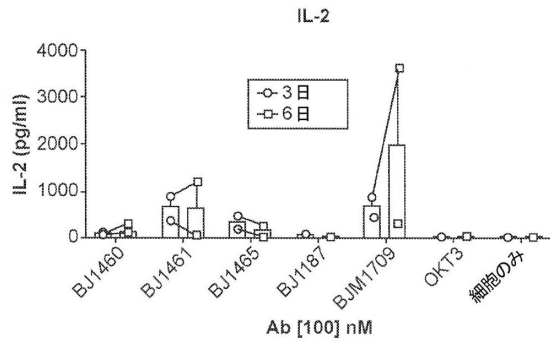


30

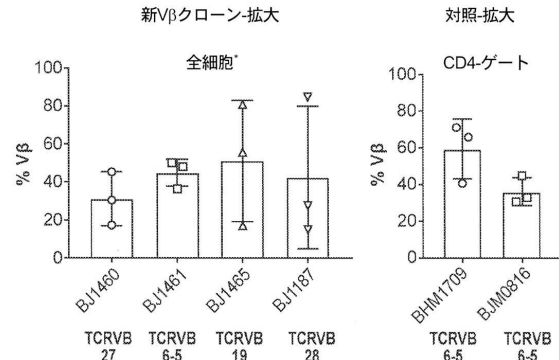
40

50

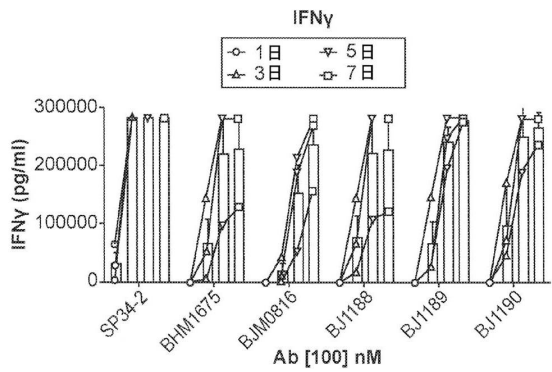
【図 9 3 H】



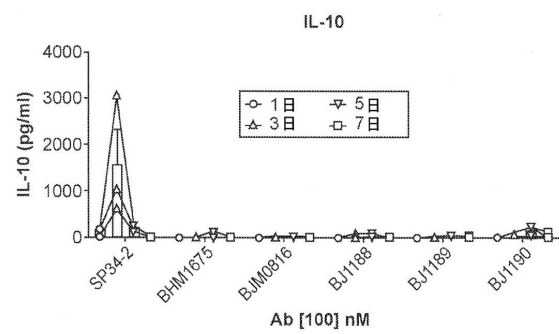
【図 9 4】



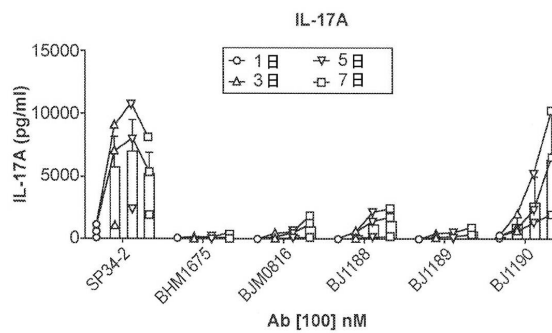
【図 9 5 A】



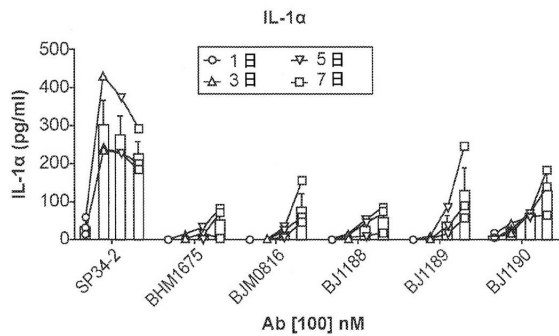
【図 9 5 B】



【図 9 5 C】



【図 9 5 D】



10

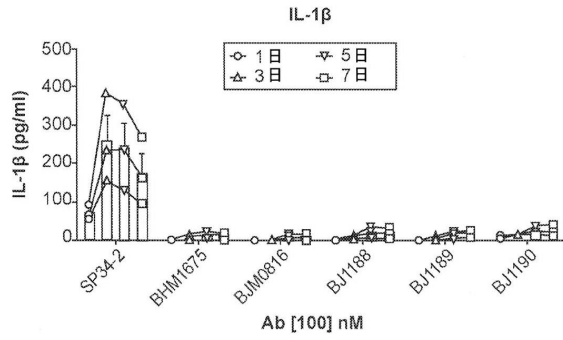
20

30

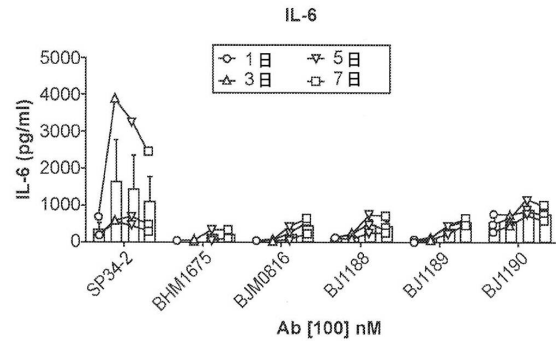
40

50

【図 9 5 E】

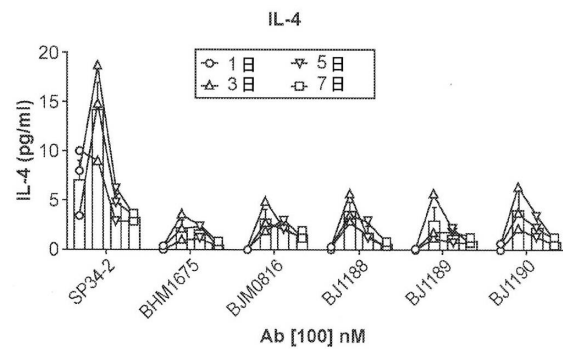


【図 9 5 F】

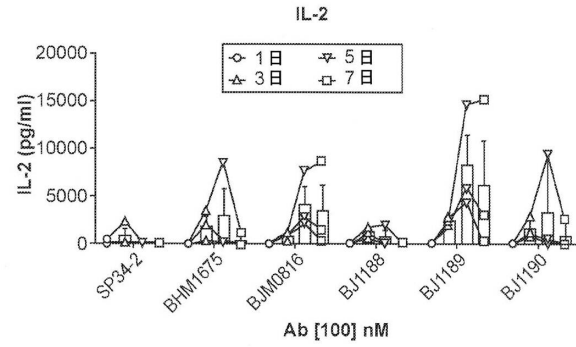


10

【図 9 5 G】

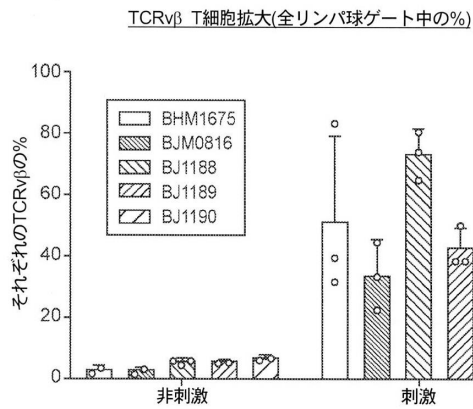


【図 9 5 H】

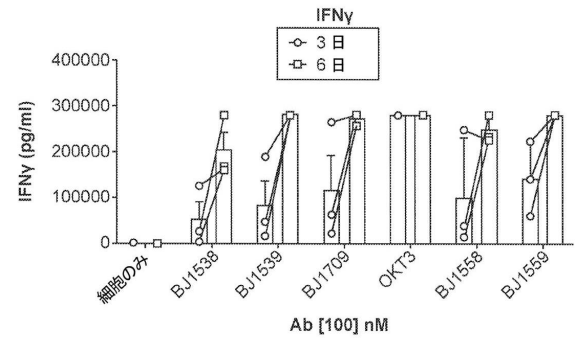


20

【図 9 6】



【図 9 7 A】

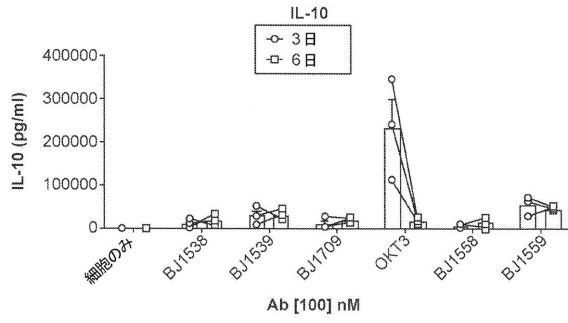


30

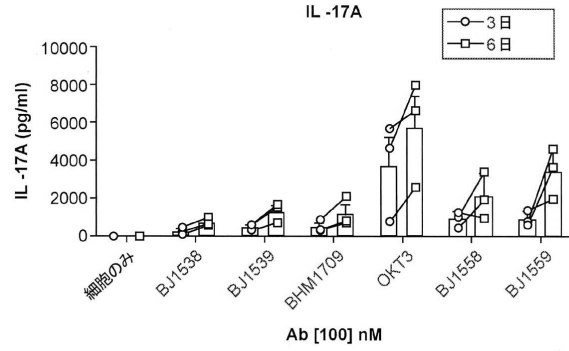
40

50

【図 9 7 B】

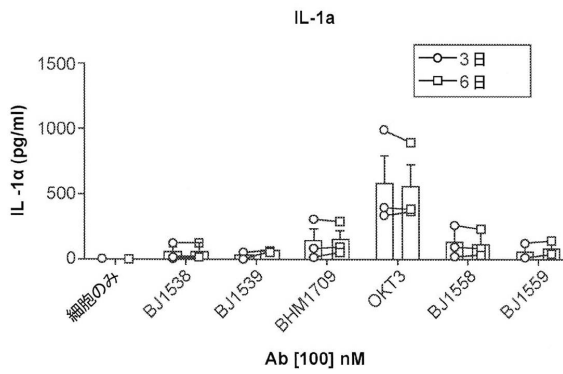


【図 9 7 C】

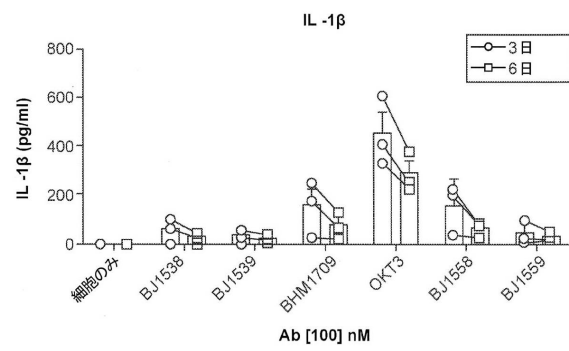


10

【図 9 7 D】

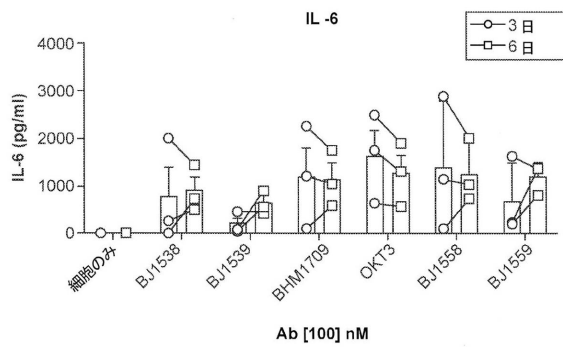


【図 9 7 E】

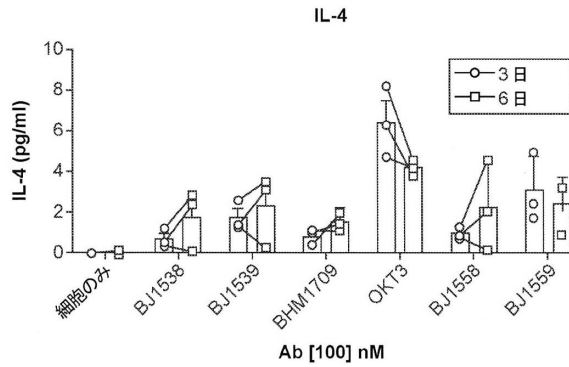


20

【図 9 7 F】



【図 9 7 G】

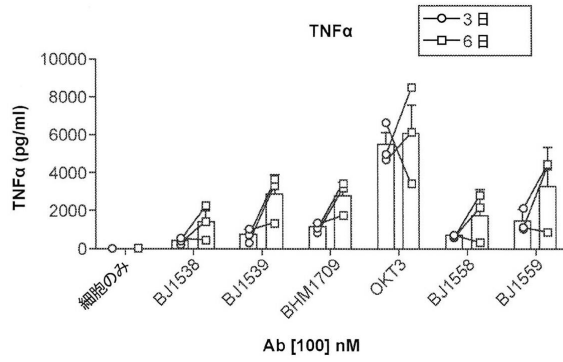


30

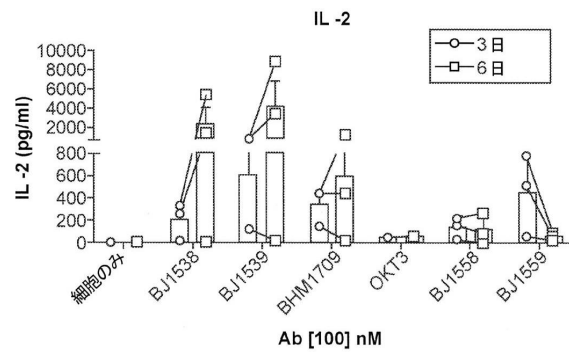
40

50

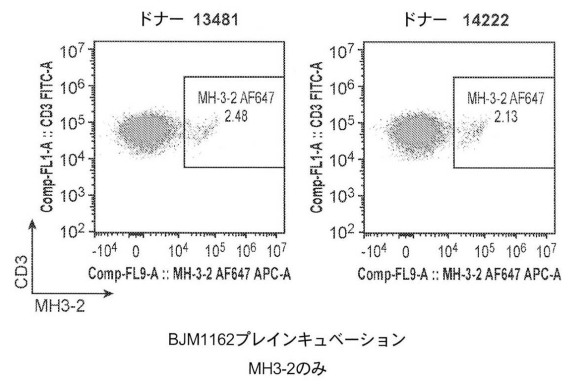
【図 97 H】



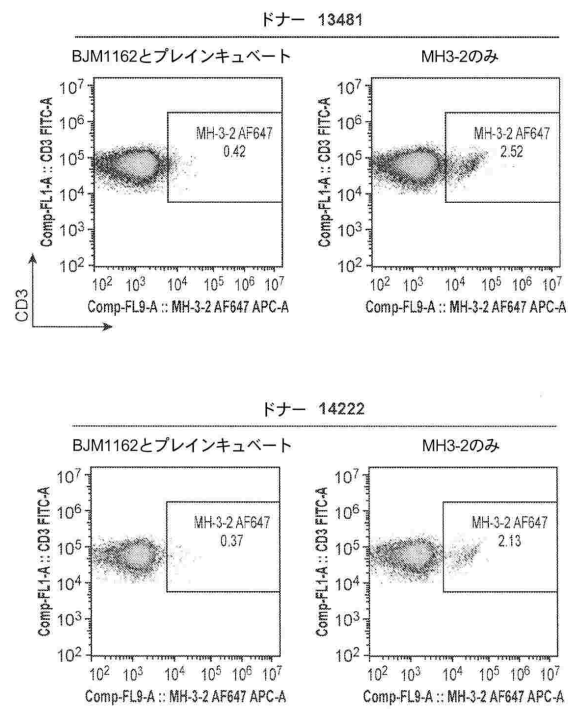
【図 97 I】



【図 98】



【図 99】



10

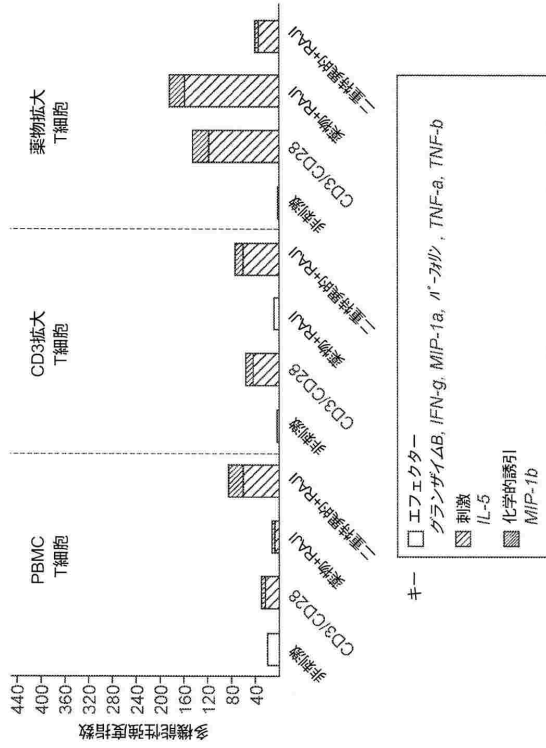
20

30

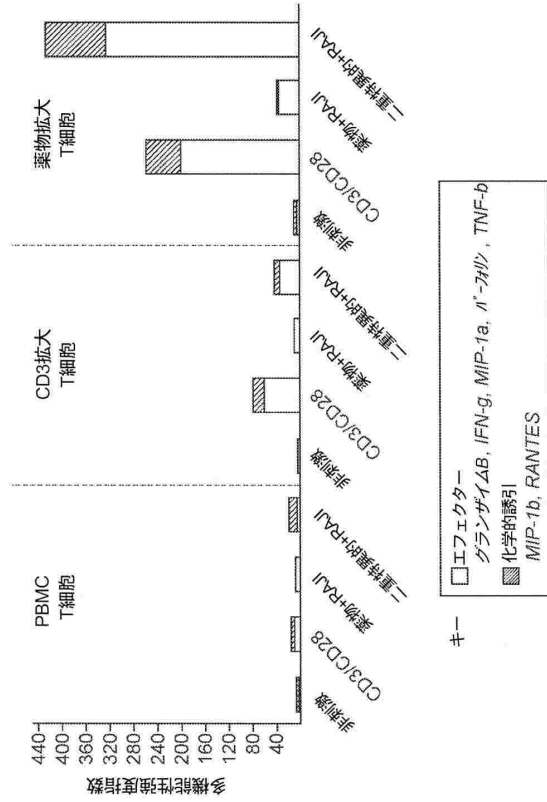
40

50

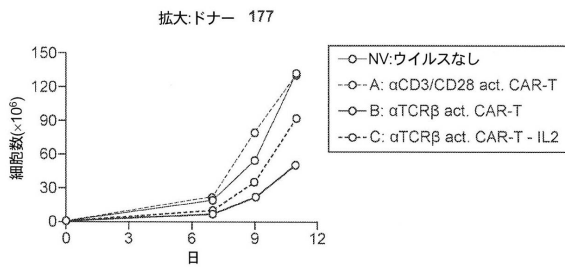
【図100A】



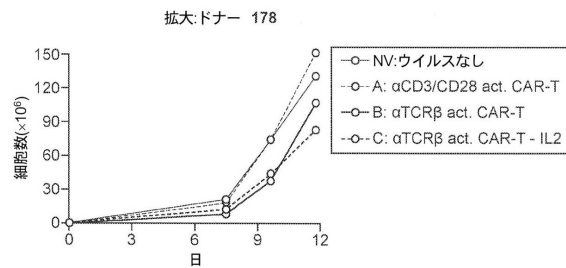
【図100B】



【図101A】



【図101B】



10

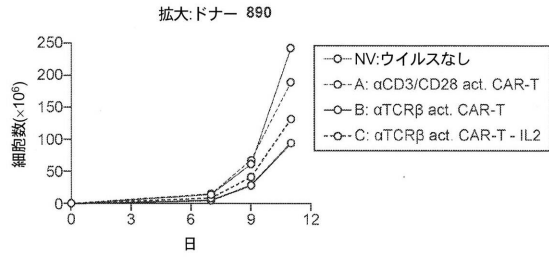
20

30

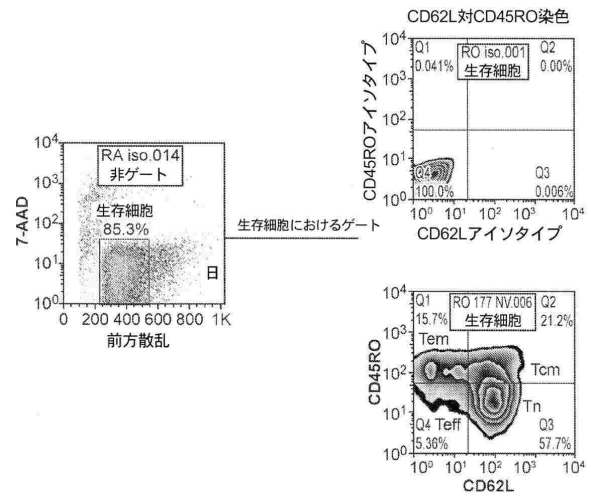
40

50

【図 101C】

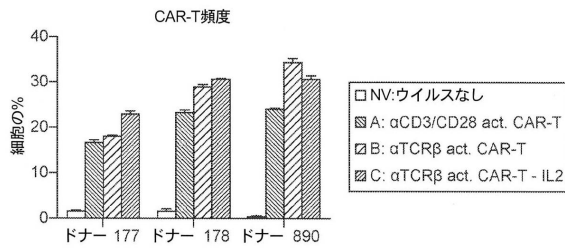


【図 102】

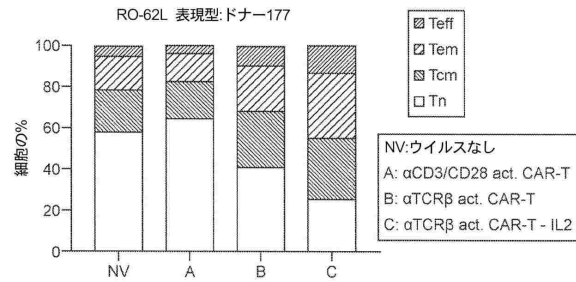


10

【図 103】



【図 104 A】



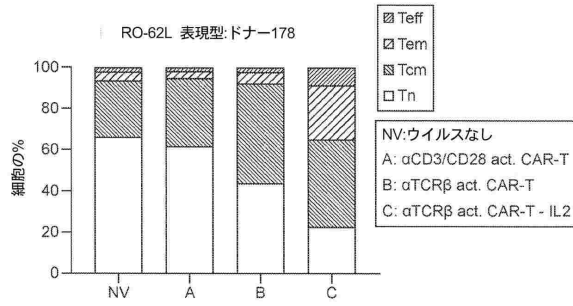
20

30

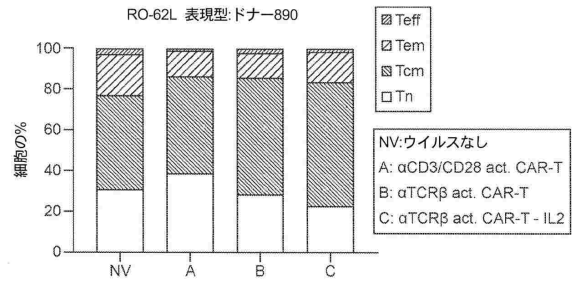
40

50

【図104B】

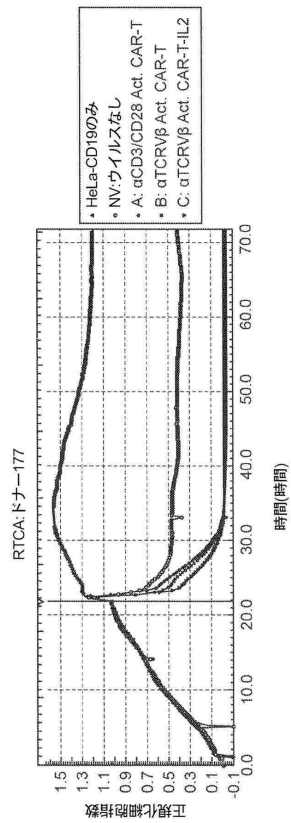


【図104C】

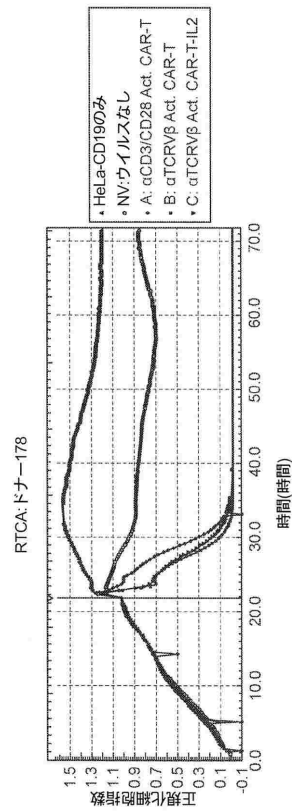


10

【図105A】



【図105B】



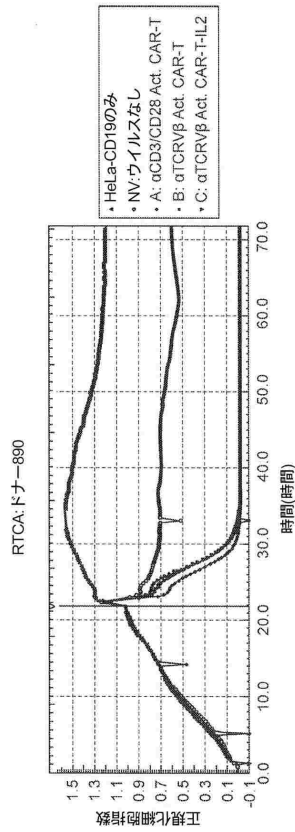
20

30

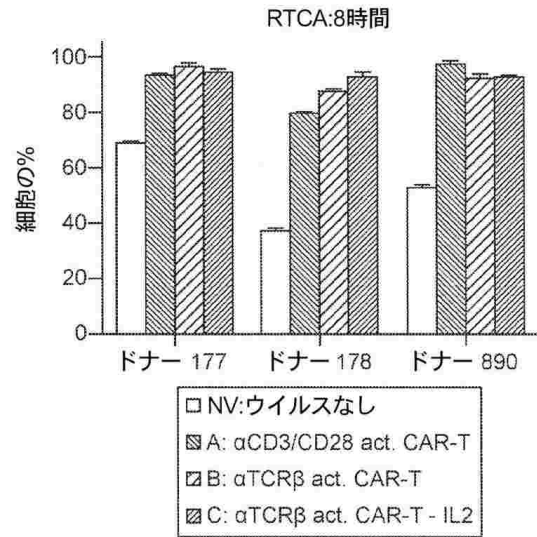
40

50

【図105C】



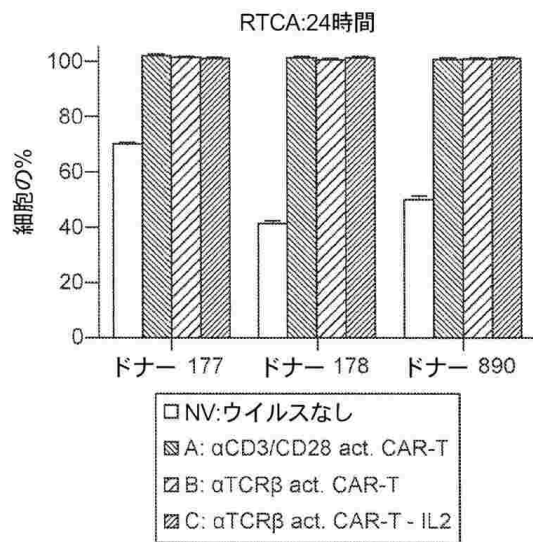
【図105D】



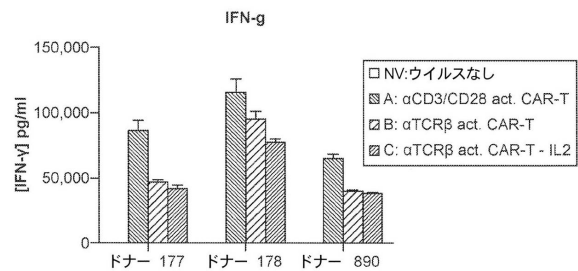
10

20

【図105E】



【図106】



30

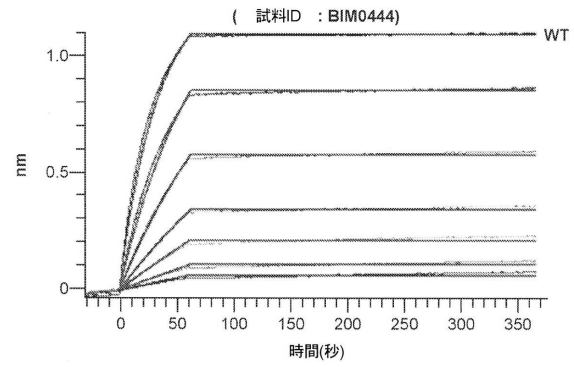
40

50

【図 1 0 7】

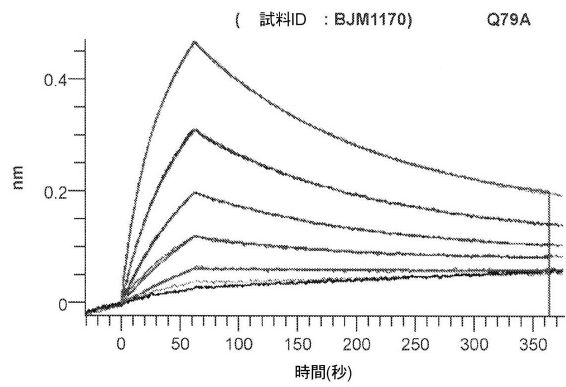
TRBV6-4 IAGITQAPTSQILAAGSRMTLACTQDMRHNAMWYRQDGLGLRLHYSTAGTTGGEVPGVSVSRANTDDEFLILSAVPSQTSVYFCASSD
TRBV6-8 NAGVTQTFKFEILATGQSMTLQCAQDMHNGMNVYRQDPMGLRLIYSSAGGTTTGEVPGVSVSRANTEDEFLILSAVPSQTSVYFCASSY
TRBV6-6 NAGVTQTFKFEILATGQSMTLQCAQDMHNGMNVYRQDPMGLRLIYSSAGGTTTGEVPGVSVSRANTEDEFLILSAVPSQTSVYFCASSY
TRBV6-5 NAGVTQTFKFEILATGQSMTLQCAQDMHNGMNVYRQDPMGLRLIYSSAGGTTTGEVPGVSVSRANTEDEFLILSAVPSQTSVYFCASSY
TRBV6-9 NAGVTQTFKFEILATGQSMTLQCAQDMHNGMNVYRQDPMGLRLIYSSAGGTTTGEVPGVSVSRANTEDEFLILSAVPSQTSVYFCASSY
TRBV6-1 NAGVTQTFKFEILATGQSMTLQCAQDMHNGMNVYRQDPMGLRLIYSSAGGTTTGEVPGVSVSRANTEDEFLILSAVPSQTSVYFCASSY
TRBV6-2 NAGVTQTFKFEILATGQSMTLQCAQDMHNGMNVYRQDPMGLRLIYSSAGGTTTGEVPGVSVSRANTEDEFLILSAVPSQTSVYFCASSY
TRBV6-3 NAGVTQTFKFEILATGQSMTLQCAQDMHNGMNVYRQDPMGLRLIYSSAGGTTTGEVPGVSVSRANTEDEFLILSAVPSQTSVYFCASSY

【図 1 0 8 A】

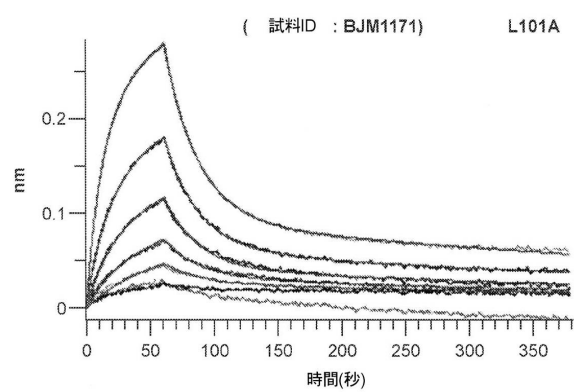


10

【図 1 0 8 B】

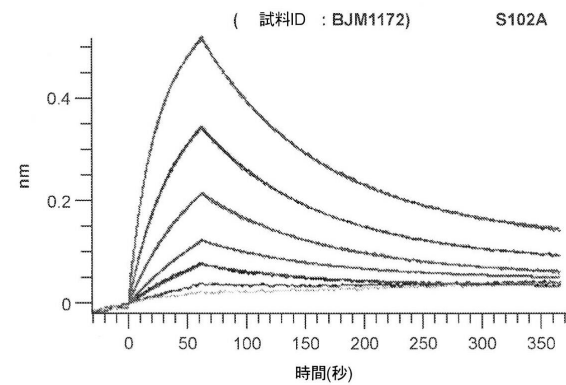


【図 1 0 8 C】



20

【図 1 0 8 D】



30

【配列表】

0007700039000001.app

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 K	19/00 (2006.01)	C 0 7 K	19/00	
C 0 7 K	14/725 (2006.01)	C 0 7 K	14/725	
C 1 2 N	15/63 (2006.01)	C 1 2 N	15/63	Z
C 0 7 K	16/32 (2006.01)	C 0 7 K	16/32	
C 0 7 K	16/28 (2006.01)	C 0 7 K	16/28	
A 6 1 K	35/17 (2025.01)	A 6 1 K	35/17	
A 6 1 K	48/00 (2006.01)	A 6 1 K	48/00	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	38/19 (2006.01)	A 6 1 K	38/19	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	U
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	37/04 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 7
		A 6 1 P	37/04	

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02139, ケンブリッジ, メモリアル・ドライブ 840,
フォース・フロア

(72)発明者 アーキンストール, スティーブン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02139, ケンブリッジ, メモリアル・ドライブ 840,
フォース・フロア

審査官 齊藤 貴子

(56)参考文献

特表平08-502246 (JP, A)

特開平07-087994 (JP, A)

国際公開第98/014206 (WO, A1)

MEILLEUR, C. E. et. al., Bacterial Superantigens Expand and Activate, Rather than Delete or Incapacitate, Preexisting Antigen-Specific Memory CD8+ T Cells, Journal of Infectious Diseases, 2018年11月12日, Vol. 219, No. 8, P. 1307-1317, DOI:10.1093/infdis/jiy647

CHOI, Y. et. al., A method for production of antibodies to human T-cell receptor beta-chain variable regions, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1991年, Vol. 88, No. 19, P. 8357-8361, DOI:10.1073/pnas.88.19.8357

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 1 2 N

C 0 7 K

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)