【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第１部門第１区分
【発行日】令和6年11月18日(2024.11.18)

【国際公開番号】WO2022/099100
【公表番号】特表2023-549765(P2023-549765A)
【公表日】令和5年11月29日(2023.11.29)
【年通号数】公開公報(特許)2023-224
【出願番号】特願2023-528001(P2023-528001)
【国際特許分類】
C12N 15/12(2006.01)
C07K 14/725(2006.01)
C07K 19/00(2006.01)
C12N 15/63(2006.01)
C12N 15/113(2010.01)
C12N 5/10(2006.01)
C12N 1/00(2006.01)
C12Q 1/04(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)
A61K 47/68(2017.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61K 38/02(2006.01)
A61K 31/7088(2006.01)
A61K 48/00(2006.01)
A61K 35/12(2015.01)
A61K 35/17(2015.01)
A61K 35/51(2015.01)
A61K 38/19(2006.01)
G01N 33/53(2006.01)
G01N 33/536(2006.01)
【FI】
C12N 15/12
C07K 14/725 ZNA
C07K 19/00
C12N 15/63 Z
C12N 15/113 Z
C12N 5/10
C12N 1/00 B
C12Q 1/04
A61P 35/00
A61P 35/02
A61K 47/68
A61K 39/395 C
A61K 39/395 L
A61K 38/02
A61K 31/7088
A61K 48/00
A61K 35/12
A61K 35/17

Ａ６１Ｋ ３５/５１
Ａ６１Ｋ ３８/１９
Ｇ０１Ｎ ３３/５３ Ｄ
Ｇ０１Ｎ ３３/５３６ Ｂ
Ｇ０１Ｎ ３３/５３ Ｙ

【手続補正書】
【提出日】令和６年１１月８日(２０２４.１１.８)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下を含む結合タンパク質：
１) a)配列番号(SEQ ID NO)：３の残基４６-５１を有するＣＤＲ１と、配列番号(SEQ ID NO)：３の残基６９-７５を有するＣＤＲ２と、配列番号(SEQ ID NO)：３の残基１０９-１２３を有するＣＤＲ３とを含むＴ細胞レセプター(TCR)アルファ鎖可変ドメイン；及び
b)配列番号(SEQ ID NO)：４の残基４６-５０を有するＣＤＲ１と、配列番号(SEQ ID NO)：４の残基６８-７３を有するＣＤＲ２と、配列番号(SEQ ID NO)：４の残基１１１-１２３を有するＣＤＲ３とを含むＴＣＲベータ鎖可変ドメイン；
２) a)配列番号(SEQ ID NO)：３の残基１-１３４を含むＴＣＲアルファ鎖可変(V_{α})ドメイン；及び
b)配列番号(SEQ ID NO)：４の残基１-１３２を含むＴＣＲベータ鎖可変(V_{β})ドメイン；
３) a)配列番号(SEQ ID NO)：３の配列を含むＴＣＲアルファ鎖；及び
b)配列番号(SEQ ID NO)：４の配列を含むＴＣＲ ベータ鎖；
４) a)配列番号(SEQ ID NO)：１９の残基４６-５１を有するＣＤＲ１と、配列番号(SEQ ID NO)：１９の残基６９-７５を有するＣＤＲ２と、配列番号(SEQ ID NO)：１９の残基１０９-１２１を有するＣＤＲ３とを含むＴＣＲアルファ鎖可変ドメイン；及び
b)配列番号(SEQ ID NO)：２０の残基４６-５０を有するＣＤＲ１と、配列番号(SEQ ID NO)：２０の残基６８-７３を有するＣＤＲ２と、配列番号(SEQ ID NO)：２０の残基１１０-１２３を有するＣＤＲ３とを含むＴＣＲ ベータ鎖可変ドメイン；
５) a)配列番号(SEQ ID NO)：１９の残基１-１３２を含むＴＣＲアルファ鎖可変(V_{α})ドメイン；及び
b)配列番号(SEQ ID NO)：２０の残基１-１３２を含むＴＣＲベータ鎖可変(V_{β})ドメイン；
６) a)配列番号(SEQ ID NO)：１９の配列を含むＴＣＲアルファ鎖；及び
b)配列番号(SEQ ID NO)：２０の配列を含むＴＣＲベータ鎖；
７) a)表１に列挙されるＴ細胞レセプター(TCR)アルファ鎖ＣＤＲ配列からなる群より選択されるＴＣＲアルファ鎖ＣＤＲ配列に対して、少なくとも約８０％の同一性を有するＴＣＲアルファ鎖ＣＤＲ配列；及び／又は、
b)表１に列挙されるＴＣＲベータ鎖ＣＤＲ配列からなる群より選択されるＴＣＲベータ鎖ＣＤＲ配列に対して、少なくとも約８０％の同一性を有するＴＣＲベータ鎖ＣＤＲ配列、ここで、前記結合タンパク質は、ＨＡ-１免疫原性ペプチド-ＭＨＣ(pMHC)複合体に結合することができる、任意選択的に、ここで、その結合親和性は、約5×10^{-4} Ｍ以下のK_dを有する；
８) a)表１に列挙されるＴＣＲアルファ鎖可変(V_{α})ドメイン配列からなる群より選択されるＴＣＲ V_{α}ドメイン配列に対して、少なくとも約８０％の同一性を有するＴＣＲ V_{α}ドメイン配列；及び／又は、
b)表１に列挙されるＴＣＲ ベータ鎖可変(V_{β})ドメイン配列からなる群より選択され

るTCR Vβドメイン配列に対して、少なくとも約80%の同一性を有するTCR Vβドメイン配列、ここで、前記結合タンパク質は、HA-1免疫原性ペプチド-MHC(pMHC)複合体に結合することができる、任意選択的に、ここで、その結合親和性は、約5×10^{-4} M以下のK_dを有する；

9) a)表１に列挙されるTCRアルファ鎖配列からなる群より選択されるTCRアルファ鎖配列に対して、少なくとも約80%の同一性を有するTCRアルファ鎖配列；及び／又は、

b)表１に列挙されるTCRベータ鎖配列からなる群より選択されるTCRベータ鎖配列に対して、少なくとも約80%の同一性を有するTCRベータ鎖配列、ここで、前記結合タンパク質は、HA-1免疫原性ペプチド-MHC(pMHC)複合体に結合することができる、任意選択的に、ここで、その結合親和性は、約5×10^{-4} M以下のK_dを有する；

10) a)表１に列挙されるTCRアルファ鎖CDR配列からなる群より選択されるTCRアルファ鎖CDR配列；及び／又は、

b)表１に列挙されるTCRベータ鎖CDR配列からなる群より選択されるTCRベータ鎖CDR配列、ここで、前記結合タンパク質は、HA-1免疫原性ペプチド-MHC(pMHC)複合体に結合することができる、任意選択的に、ここで、その結合親和性は、約5×10^{-4} M以下のK_dを有する；

11) a)表１に列挙されるTCRアルファ鎖可変(Vα)ドメイン配列からなる群より選択されるTCR Vαドメイン配列；及び／又は、

b)表１に列挙されるTCRベータ鎖可変(Vβ)ドメイン配列からなる群より選択されるTCR Vβドメイン配列、ここで、前記結合タンパク質は、HA-1免疫原性ペプチド-MHC(pMHC)複合体に結合することができる、任意選択的に、ここで、その結合親和性は、約5×10^{-4} M以下のK_dを有する；

12) a)表１に列挙されるTCRアルファ鎖配列からなる群より選択されるTCRアルファ鎖配列；及び／又は、

b)表１に列挙されるTCRベータ鎖配列からなる群より選択されるTCRベータ鎖配列、ここで、前記結合タンパク質は、HA-1免疫原性ペプチド-MHC(pMHC)複合体に結合することができる、任意選択的に、ここで、その結合親和性は、約5×10^{-4} M以下のK_dを有する；並びに／又は、

13) 表１に列挙されるTCRアルファ鎖配列及びTCRベータ鎖配列からなる群より選択されるTCRアルファ鎖及び／若しくはTCRはベータ鎖。

【請求項２】

請求項１に記載の結合タンパク質、ここで、

1)前記TCRアルファ鎖CDR、TCR Vαドメイン、及び／若しくはTCRアルファ鎖は、表１に列挙されるTRAV、TRAJ、及びTRAC遺伝子の群より選択される、TRAV、TRAJ、及び／若しくはTRAC遺伝子、若しくはそれらフラグメント、によってコードされる；

2)前記TCRベータ鎖CDR、TCR Vβドメイン、及び／若しくはTCRベータ鎖は、表１に列挙されるTRBV、TRBJ、及びTRBC遺伝子の群より選択される、TRBV、TRBJ、及び／若しくはTRBC遺伝子、若しくはそれらのフラグメント、によってコードされる；

3)前記結合タンパク質のそれぞれのCDRは、表１に列挙される同種の参考CDR配列と比較して、最大5個の、アミノ酸置換、挿入、欠失、若しくはそれらの組み合わせ、を有する；

4)前記HA-1免疫原性ペプチドは、アミノ酸配列VLHDDLLEAを含む；

5)前記結合タンパク質は、キメラ、ヒト化、若しくはヒトである；

6)前記結合タンパク質は、TCR、TCRの抗原-結合フラグメント、単鎖TCR(scTCR)、キメラ抗原レセプター(CAR)、若しくはTCR及びエフェクター・ドメインを含む融合タンパク質、である、任意選択的に、ここで、前記結合ドメインは、膜貫通ドメイン及び細胞内にあるエフェクター・ドメイン、を含む；

7)前記TCRアルファ鎖、及び前記TCRベータ鎖は、共有結合している、任意選択的に、ここで、前記TCRアルファ鎖、及び前記TCRベータ鎖は、リンカー・ペプチドを介し

て共有結合している；
8)前記TCRアルファ鎖、及び／若しくは前記TCRベータ鎖は、部分構造に共有結合的に連結している、任意選択的に、ここで、その共有結合的に連結した部分構造は：
a)親和性タグ若しくは標識、を含む、さらに任意選択的に、ここで、前記親和性タグは、CD34濃縮タグ、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ(GST)、カルモジュリン結合タンパク質(CBP)、タンパク質Cタグ、Mycタグ、Haloタグ、HAタグ、Flagタグ、Hisタグ、ビオチン・タグ、及びV5タグ、からなる群より選択される、並びに／若しくは、ここで、前記標識は、蛍光タンパク質である；並びに／又は、
b)炎症性薬剤、サイトカイン、毒素、細胞傷害性分子、放射性同位体、若しくは抗体若しくはその抗原-結合フラグメント、からなる群より選択される；
9)前記結合タンパク質は、細胞表面上にある前記pMHC複合体に結合する；
10)前記MHCは、MHC多量体である、任意選択的に、ここで、前記MHC多量体は、四量体である；
11)前記MHCは、MHCクラスI分子である；
12)前記MHCは、HLA血清型HLA-A*02であるMHCアルファ鎖を含む、任意選択的に、ここで、前記MHCアルファ鎖は、HLA-A*0201、HLA-A*0202、HLA-A*0203、HLA-A*0205、HLA-A*0206、及びHLA-A*207対立遺伝子、からなる群より選択されるHLA対立遺伝子によってコードされる；
13)前記結合タンパク質の、前記HA-1ペプチド-MHC(pMHC)複合体への結合は、免疫応答を誘発する、任意選択的に、ここで、前記免疫応答は、T細胞応答である、さらに任意選択的に、ここで、前記T細胞応答は、T細胞増殖、サイトカイン放出、及び／若しくは細胞傷害性傷害、からなる群より選択される；
14)前記結合タンパク質は、前記HA-1免疫原性ペプチド-MHC(pMHC)複合体に、約1×10^{-4} M以下、約5×10^{-5} M以下、約1×10^{-5}M以下、約5×10^{-6} M以下、約1×10^{-6}M以下、約5×10^{-7} M以下、約1×10^{-7}M以下、約5×10^{-8} M以下、約1×10^{-8}M以下、約5×10^{-9} M以下、約1×10^{-9}M以下、約5×10^{-10} M以下、約1×10^{-10}M以下、約5×10^{-11} M以下、約1×10^{-11}M以下、約5×10^{-12} M以下、若しくは約1×10^{-12} M以下、のK_dで、特異的に及び／若しくは選択的に、結合することができる；
15)前記結合タンパク質は、前記ペプチド-MHC(pMHC)に対して、既知のT-細胞レセプターよりも、より高い結合親和性を有する、任意選択的に、ここで、前記結合タンパク質は、前記ペプチド-MHC(pMHC)に対して、既知のT-細胞レセプターよりも、少なくとも1.05倍高い結合親和性を有する；
16)前記結合タンパク質は、HA-1をヘテロ接合性に発現するターゲット細胞と接触した場合に、既知のT-細胞レセプターよりも、より高い、T細胞増殖、サイトカイン放出、及び／若しくは細胞傷害性傷害、を誘導する、任意選択的に、ここで、前記結合タンパク質は、HA-1をヘテロ接合性に発現するターゲット細胞と接触した場合に、既知のT-細胞レセプターよりも、少なくとも1.05倍増加した、T細胞増殖、サイトカイン放出、及び／若しくは細胞傷害性傷害、を誘導する、さらに任意選択的に、ここで、前記ターゲット細胞は：
a)THP-1又はTF1細胞株、である；又は
b)がん細胞である、任意選択的に、ここで、前記がん細胞は、造血系がん細胞、白血病細胞、リンパ腫細胞、骨髄異形成障害細胞、骨髄増殖性新生物細胞、若しくは骨髄腫細胞、である；
17)前記結合タンパク質は、HA-1^Rペプチド-MHC(pMHC)複合体に結合しない、ここで、前記HA-1^Rペプチドは、アミノ酸配列VLRDDLLEAを含む；並びに／又は、
18)前記結合タンパク質は、CCDC114ペプチド-MHC(pMHC)複合体に結合しない、任意選択的に、ここで、前記CCDC114ペプチドは、SMIDDLLGVである。
【請求項３】
表１に列挙されるポリペプチド配列からなる群より選択されるポリペプチドをコードする核酸の相補体と、又は表１に列挙されるポリペプチド配列からなる群より選択されるポ

リペプチドをコードする核酸に対して、少なくとも約80%の相同性を有する配列と、ストリンジェントな条件(stringent condition)下で、ハイブリダイズする単離された核酸分子、

任意選択的に、ここで、前記単離された核酸分子は、

1）表１に列挙されるTRAV、TRAJ、及びTRAC 遺伝子の群より選択される、TRAV、TRAJ、及び／若しくはTRAC遺伝子、若しくはそれらのフラグメント、並びに／又は、

2）表１に列挙されるTRBV、TRBJ、及びTRBC遺伝子の群より選択される、TRBV、TRBJ、及び／若しくはTRBC遺伝子、若しくはそれらのフラグメント、

を含む、さらに任意選択的に、ここで、前記核酸は、宿主細胞における発現の為に、コドンが最適化されている。

【請求項４】

請求項３に記載の単離された核酸を含むベクター、任意選択的に、ここで：

1)前記ベクターは、クローニング・ベクター、発現ベクター、又はウイルス・ベクター、である；

2)前記ベクターは、CD8αを及び／又はCD8βをコードする核酸配列、を更に含む、任意選択的に、ここで、CD8αを又はCD8βをコードする核酸配列は、タグをコードする核酸に作動可能に連結されている、任意選択的に、ここで、前記タグをコードする核酸は、前記CD8αを又はCD8βをコードする核酸配列の5'上流にあり、その結果、前記タグは、CD8αの又はCD8βの、N末端で融合している、さらに任意選択的に、ここで、前記タグは、CD34濃縮タグである；

3)単離された核酸、並びに、前記CD8αを及び／又はCD8βをコードする核酸配列は、配列内リボソーム進入部位(internal ribosome entry site)と、又は自己切断ペプチドをコードする核酸配列と、相互連結している、任意選択的に、ここで、前記自己切断ペプチドは、P2A、E2A、F2A、又はT2A、である。

【請求項５】

宿主細胞又は宿主細胞の集団、ここで、前記宿主細胞は、請求項３に記載の単離された核酸を含む、請求項４に記載のベクターを含む、及び／又は請求項１若しくは２に記載の結合タンパク質を発現する、任意選択的に、ここで、前記宿主細胞は、遺伝子操作されている。

【請求項６】

請求項５に記載の宿主細胞又は宿主細胞の集団、ここで、前記宿主細胞は：

1)TCR遺伝子の、HLA遺伝子の、若しくはその両方の、染色体遺伝子の、ノックアウトを含む；

2)αlマクログロブリン遺伝子、α2マクログロブリン遺伝子、α3マクログロブリン遺伝子、β1ミクログロブリン遺伝子、β2ミクログロブリン遺伝子、及びそれらの組み合わせ、より選択されるHLA遺伝子、のノックアウトを含む；

3)TCRα可変領域遺伝子、TCRβ可変領域遺伝子、TCR定常領域遺伝子、及びそれらの組み合わせ、より選択されるTCR遺伝子、のノックアウトを含む；

4)CD8αを及び／若しくはCD8βを、発現する、任意選択的に、ここで、前記CD8αは及び／若しくはCD8βは、CD34濃縮タグに融合している、さらに任意選択的に、ここで、宿主細胞は、CD34濃縮タグを用いて富化されている；

5)造血始原細胞（progenitor cell）、末梢血単核細胞(peripheral blood mononuclear cell (PBMC))、臍帯血細胞、若しくは免疫細胞、である、任意選択的に、ここで、前記免疫細胞は、細胞傷害性リンパ球、細胞傷害性リンパ球前駆細胞（precursor cell）、細胞傷害性リンパ球始原細胞（progenitor cell）、細胞傷害性リンパ球幹細胞、$CD4^+$ T細胞、$CD8^+$ T細胞、CD4/CD8ダブル・ネガティブT細胞、ガンマ・デルタ(γδ)T細胞、ナチュラル・キラー(NK)細胞、NK-T細胞、樹状細胞、若しくはそれらの組合せ、である、さらに任意選択的に、ここで、前記T細胞は：

a)ナイーブT細胞、セントラル・メモリーT細胞(central memory T cell)、エ

フェクター・メモリーT細胞(effector memory T cell)、若しくはそれらの組み合わせ、である；
b)初代T細胞、若しくはT細胞株の細胞、である；並びに／又は、
c)内因性のTCRを発現しない、若しくは内因性のTCRの細胞表面発現がより低い；並びに／又は、
6)MHC分子の中にHA-1ペプチド・エピトープを含むペプチド-MHC(pMHC)複合体、を含むターゲット細胞と接触した場合に、サイトカイン若しくは細胞傷害性分子を産生することができる、任意選択的に、ここで：
a)前記宿主細胞は、in vitro、ex vivo、若しくはin vivo、でターゲット細胞と接触する；
b)前記サイトカインは、TNF-α、IL-2、及び／若しくはIFN-γ、である；
c)前記細胞傷害性分子は、パーフォリン類及び／若しくはグランザイム類である、任意選択的に、ここで、前記細胞傷害性分子は、グランザイムBである；
d)前記宿主細胞は、HA-1をヘテロ接合性に発現するターゲット細胞と接触した場合に、より高いレベルの、サイトカイン若しくは細胞傷害性分子を産生することができる、任意選択的に、ここで、前記宿主細胞は、少なくとも1.05倍高いレベルの、サイトカイン若しくは細胞傷害性分子を産生することができる；
e)前記宿主細胞は、MHC分子の中にHA-1ペプチド・エピトープを含むペプチド-MHC(pMHC)複合体、を含むターゲット細胞を傷害することができる、任意選択的に、ここで：
i)前記傷害を、傷害アッセイによって測定する；
ii)前記傷害アッセイにおける、前記宿主細胞と前記ターゲット細胞との比率は、20:1から0.625:1である；
iii)ターゲット細胞は、1 μg/mLから50 pg/mLのHA-1ペプチドでパルスしたT2細胞である；
iv)前記宿主細胞は、HA-1をヘテロ接合性に発現するターゲット細胞と接触した場合に、より多数のターゲット細胞を傷害することができる、任意選択的に、ここで、前記宿主細胞は、少なくとも1.05倍多数のターゲット細胞を傷害することができる；並びに／又は、
v)前記ターゲット細胞は、THP-1若しくはTF1細胞株である；
f)前記HA-1免疫原性ペプチドは、アミノ酸配列VLHDDLLEAを含む；
g)前記MHC分子は、MHCクラスI分子である；
h)前記MHC分子は、HLA血清型HLA-A*02であるMHCアルファ鎖を含む；
i)前記MHCアルファ鎖は、HLA-A*02:01、HLA-A*02:02、HLA-A*02:03、HLA-A*02:05、HLA-A*02:06、及びHLA-A*02:07対立遺伝子、からなる群より選択されるHLA対立遺伝子によってコードされる；
j)前記ターゲット細胞は、SupM2、THP-1、及びTF1細胞株からなる群より選択される細胞株である、HA-1を発現する造血系がん細胞である、若しくはSU-DHL1ではない、任意選択的に、ここで、前記がん細胞は、白血病、リンパ腫、骨髄異形成障害、骨髄増殖性新生物、若しくは骨髄腫、からなる群より選択される血液悪性腫瘍(hematological malignancy)の細胞である；並びに／又は、
k) i)前記宿主細胞は、MHC分子の中にCCDC114ペプチド・エピトープを含むペプチド-MHC(pMHC)複合体、を含むターゲット細胞と接触させた場合に、T細胞増殖、サイトカイン放出、若しくは細胞傷害性傷害を誘導しない、並びに／又は、
ii)前記宿主細胞は、HA-1抗原を発現しない、請求項１若しくは２に記載の結合タンパク質によって認識されない、血清型HLA-A*02の細胞ではない、及び／若しくはHLA-A*02対立遺伝子を発現しない、任意選択的に、ここで、前記HLA-A*02対立遺伝子は、HLA-A*02:01及び／若しくはHLA-A*02:06である。
【請求項７】
以下を含む組成物：

a)請求項１若しくは２に記載の結合タンパク質、
b)請求項３に記載の単離された核酸、
c)請求項４に記載のベクター、及び／又は、
d)請求項５若しくは６に記載の宿主細胞又は宿主細胞の集団、
並びに担体。

【請求項８】

以下を含むデバイス又はキット：
a)請求項１若しくは２に記載の結合タンパク質、
b)請求項３に記載の単離された核酸、
c)請求項４に記載のベクター、及び／又は、
d)請求項５若しくは６に記載の宿主細胞又は宿主細胞の集団、
ここで、前記デバイス又はキットは、任意選択的に、a)及び／又はd)がpMHC複合体に結合すること、を検出する為の試薬、を含む。

【請求項９】

請求項１又は２に記載の結合タンパク質を産生する方法、ここで、前記方法は、以下のステップを含む：
(i)請求項１又は２に記載の結合タンパク質をコードする配列を含む核酸によって形質転換された、形質転換済み宿主細胞を、前記結合タンパク質が発現することが可能になるのに適した条件下で、培養するステップ；及び、
(ii)発現した結合タンパク質を回収するステップ。

【請求項１０】

請求項１又は２に記載の結合タンパク質を発現する宿主細胞を産生する方法、ここで、前記方法は、以下のステップを含む：
(i)請求項１又は２に記載の結合タンパク質をコードする配列を含む核酸を、前記宿主細胞に導入するステップ；
(ii)その形質転換済み宿主細胞を、前記結合タンパク質が発現することが可能になるのに適した条件下で、培養するステップ。

【請求項１１】

HA-1抗原の、及び／又はHA-1を発現する細胞の、存在を又は不存在を、検出する方法、任意選択的に、ここで、前記細胞は、過剰増殖性細胞である、前記方法は、請求項１若しくは２に記載の少なくとも1種の結合タンパク質、又は請求項５若しくは６に記載の少なくとも1種の宿主細胞、を使用することによって、サンプル中の前記HA-1抗原の、存在を又は不存在を、検出するステップを含む、ここで、前記HA-1抗原を検出することは、HA-1抗原、及び／又はHA-1を発現する細胞、が存在することの指標である、任意選択的に、ここで：
1)前記少なくとも1種の結合タンパク質、若しくは前記少なくとも1種の宿主細胞は、MHC分子の中の前記HA-1ペプチドと複合体を形成する、及び前記複合体を、蛍光活性化細胞選別(fluorescence activated cell sorting)(FACS)、酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)、放射免疫アッセイ(RIA)、免疫化学的、ウェスタン・ブロット、若しくは細胞内フロー・アッセイ、の形態で検出する；
2)前記方法は、対象から前記サンプルを得るステップを更に含む、任意選択的に、ここで、前記対象は、HA-1の発現を特徴とする障害の動物モデル、及び／若しくは哺乳動物である、さらに任意選択的に、ここで、前記哺乳動物は、ヒト、霊長類、齧歯類、である；並びに／又は、
3)前記方法は、骨髄生検によって、HA-1を発現する細胞を確認するステップを更に含む。

【請求項１２】

以下を含む、対象におけるHA-1抗原の発現を特徴とする、非-悪性障害、過剰増殖性障害、又は過剰増殖性障害の再発、のレベルを検出する方法：
a)前記対象から得られたサンプルを、請求項１若しくは２に記載の少なくとも1種の

結合タンパク質、請求５若しくは６に記載の少なくとも1種の宿主細胞又は宿主細胞の集団と接触させるステップ；及び、

b)応答性のレベルを検出するステップ、ここで、コントロールのレベルと比較して、より高いレベルの応答性は、前記対象におけるHA-1抗原の発現を特徴とする、非-悪性障害、過剰増殖性障害、又は過剰増殖性障害の再発、のレベルを示す、任意選択的に、ここで：

i)前記コントロールのレベルは：

A)参考数字である、又は

B)HA-1抗原の発現を特徴とする、非-悪性障害、過剰増殖性障害、若しくは過剰増殖性障害の再発、を有さない対象のレベルである；

ii)前記応答性のレベルは、以下によって示される：

A)結合の存在；並びに／又は、

B)T細胞活性化、及び／若しくはエフェクター機能、任意選択的に、ここで：

1)前記T細胞活性化は、若しくはエフェクター機能は、T細胞増殖、傷害、若しくはサイトカイン放出、である；並びに／又は、

2)前記T細胞結合を、活性化を、及び／若しくはエフェクター機能を、蛍光活性化細胞選別(fluorescence activated cell sorting)(FACS)、酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)、放射性免疫アッセイ(RIA)、免疫化学的、ウェスタン・ブロット、若しくは細胞内フロー・アッセイ、を使用して検出する；

iii)前記過剰増殖性障害は、血液悪性腫瘍(hematological malignancy)を含む、任意選択的に、ここで、前記血液悪性腫瘍(hematological malignancy)は、白血病、リンパ腫、骨髄異形成障害、骨髄増殖性新生物、若しくは骨髄腫、を含む；

任意選択的に、ここで、前記血液悪性腫瘍(hematological malignancy)は、以下を含む：

A)白血病、任意選択的に、ここで、前記白血病は、急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia (AML))、急性リンパ球性白血病(acute lymphocytic leukemia (ALL))、混合表現型急性白血病(mixed phenotype acute leukemia (MPAL))、慢性骨髄性白血病(chronic myeloid leukemia (CML))、B細胞前リンパ球性白血病(prolymphocytic leukemia)、ヘアリー細胞白血病(hairy cell leukemia)、若しくは慢性リンパ球性白血病(chronic lymphocytic leukemia (CLL))、より選択される；

B)リンパ腫、任意選択的に、ここで、前記リンパ腫は、ホジキン・リンパ腫(Hodgkin's lymphoma (HL))、非-ホジキン・リンパ腫(non-Hodgkin's lymphoma (NHL))、中枢神経系リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫(small lymphocytic lymphoma (SLL))、CD37+樹状細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾臓辺縁帯リンパ腫、粘膜関連（MALT）リンパ組織の節外辺縁帯B-細胞リンパ腫、節性辺縁帯B-細胞リンパ腫、濾胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B-細胞リンパ腫、縦隔（胸腺）大細胞型B-細胞リンパ腫、前駆B-リンパ芽球性リンパ腫、免疫芽球性大細胞リンパ腫、血管内大細胞型B-細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、若しくはバーキット・リンパ腫、より選択される；又は

C)骨髄異形成障害(myelodysplastic disorder (MDS))、任意選択的に、ここで、前記MDSは、単一血球系統の異形成を伴う不応性血球減少症(不応性貧血、不応性好中球減少症、及び不応性血小板減少症)、環状鉄芽球を伴う不応性貧血(refractory anemia with ring sideroblasts (RARS))、環状鉄芽球を伴う不応性貧血-血小板増加症(refractory anemia with ring sideroblasts - thrombocytosis (RARS-t))、多血球系統の異形成を伴う不応性血球減少症(refractory cytopenia with multilineage dysplasia (RCMD))、多血球系統の異形成と環状鉄芽球を伴う不応性血球減少症(refractory cytopenia with multilineage dysplasia and ring sideroblasts (RCMD-RS))、芽球増加を伴う不応性貧血(refractory anemia with excess blasts (RAEB))、分類不能型骨髄異形成症候群、小児不応性血球減少症、若しくは5番染色体長腕の単独欠失を伴う骨髄異形成症候群(MDS with isolated del(5q))、より選択され

る；

iv)前記非-悪性障害は、以下である：

A)免疫不全障害、任意選択的に、ここで、前記免疫不全障害は、重度複合免疫不全症(SCID)、ウィスコット-アルドリッチ症候群(Wiskott-Aldrich syndrome)、オーメン症候群（Omenn syndrome）、X-連鎖リンパ増殖症候群、慢性肉芽腫病、白血球接着不全症、ディジョージ症候群(DiGeorge syndrome)、及び造血幹細胞移植(hematopoietic stem cell transplantation (HCT))の適応症、からなる群より選択される；

B)非-悪性血液障害、任意選択的に、ここで、前記非-悪性血液障害は、鎌状赤血球貧血，サラセミア、再生不良性貧血、血球貪食性リンパ組織症(hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH))、重度の再生不良性貧血、骨髄不全症候群、ファンコニ貧血(Fanconi anemia)、ダイアモンド-ブラックファン貧血(Diamond-Blackfan anemia)、及びシュワックマン・ダイアモンド症候群(Schwachman Diamond syndrome)、からなる群より選択される；又は

v)自己免疫障害、任意選択的に、ここで、前記自己免疫障害は、全身性硬化症若しくは多発性硬化症である；並びに／又は、

vi)前記対象は、HA-1の発現を特徴とする障害の動物モデル、及び／若しくは哺乳動物である、任意選択的に、ここで、前記哺乳動物は、ヒト、霊長類、若しくは齧歯類、である。

【請求項１３】

対象におけるHA-1抗原の発現を特徴とする、非-悪性障害、過剰増殖性障害、又は過剰増殖性障害の再発、の進行をモニタリングする為の方法、ここで、前記方法は、以下を含む：

a)請求項１１若しくは１２に記載の、HA-1抗原のレベルを、又はHA-1を発現する関心とする細胞のレベルを、対象のサンプルにおいて、第1の時点で、検出するステップ；

b)後続の時点で、ステップa)を反復するステップ；並びに、

c)前記対象におけるHA-1抗原の発現を特徴とする、非-悪性障害、過剰増殖性障害、又は過剰増殖性障害の再発、の進行をモニタリングする為に、ステップa)及びステップb)において検出した、HA-1抗原のレベルを、又はHA-1を発現する関心とする細胞のレベルを、比較するステップ、ここで、ステップa)と比較した、ステップb)において検出した、HA-1抗原の、又はHA-1を発現する関心とする細胞の、存在しない、又は減少したレベルは、前記対象におけるHA-1抗原の発現を特徴とする、非-悪性障害、過剰増殖性障害、又は過剰増殖性障害の再発、の進行が、阻害されていることを示す、任意選択的に、ここで：

i)前記第1の時点と前記後続の時点との間で、前記対象は、HA-1抗原の発現を特徴とする、非-悪性障害、過剰増殖性障害、又は過剰増殖性障害の再発、を治療する為の治療を受けたことがある；

ii)前記過剰増殖性障害は、血液悪性腫瘍(hematological malignancy)を含む、任意選択的に、ここで、前記血液悪性腫瘍(hematological malignancy)は、白血病、リンパ腫、骨髄異形成障害、骨髄増殖性新生物、若しくは骨髄腫、を含む；

任意選択的に、ここで、前記血液悪性腫瘍(hematological malignancy)は、以下を含む：

A)白血病、任意選択的に、ここで、前記白血病は、急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia (AML))、急性リンパ球性白血病(acute lymphocytic leukemia (ALL))、混合表現型急性白血病(mixed phenotype acute leukemia (MPAL))、慢性骨髄性白血病(chronic myeloid leukemia (CML))、B細胞前リンパ球性白血病(prolymphocytic leukemia)、ヘアリー細胞白血病(hairy cell leukemia)、若しくは慢性リンパ球性白血病(chronic lymphocytic leukemia (CLL))、より選択される；

B)リンパ腫、任意選択的に、ここで、前記リンパ腫は、ホジキン・リンパ腫(Ho

dgkin's lymphoma (HL))、非-ホジキン・リンパ腫(non-Hodgkin's lymphoma (NHL))、中枢神経系リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫(small lymphocytic lymphoma (SLL))、CD37+樹状細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾臓辺縁帯リンパ腫、粘膜関連（MALT）リンパ組織の節外辺縁帯B-細胞リンパ腫、節性辺縁帯B-細胞リンパ腫、濾胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B-細胞リンパ腫、縦隔（胸腺）大細胞型B-細胞リンパ腫、前駆B-リンパ芽球性リンパ腫、免疫芽球性大細胞リンパ腫、血管内大細胞型B-細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、若しくはバーキット・リンパ腫、より選択される；又は

C)骨髄異形成障害(myelodysplastic disorder (MDS))、任意選択的に、ここで、前記MDSは、単一血球系統の異形成を伴う不応性血球減少症(不応性貧血、不応性好中球減少症、及び不応性血小板減少症)、環状鉄芽球を伴う不応性貧血(refractory anemia with ring sideroblasts (RARS))、環状鉄芽球を伴う不応性貧血-血小板増加症(refractory anemia with ring sideroblasts - thrombocytosis (RARS-t))、多血球系統の異形成を伴う不応性血球減少症(refractory cytopenia with multineage dysplasia (RCMD))、多血球系統の異形成と環状鉄芽球を伴う不応性血球減少症(refractory cytopenia with multineage dysplasia and ring sideroblasts (RCMD-RS))、芽球増加を伴う不応性貧血(refractory anemia with excess blasts (RAEB))、分類不能型骨髄異形成症候群、小児不応性血球減少症、若しくは5番染色体長腕の単独欠失を伴う骨髄異形成症候群(MDS with isolated del(5q))、より選択される；

iii)前記非-悪性障害は、以下である：

A)免疫不全障害、任意選択的に、ここで、前記免疫不全障害は、重度複合免疫不全症(SCID)、ウィスコット-アルドリッチ症候群(Wiskott-Aldrich syndrome)、オーメン症候群（Omenn syndrome）、X-連鎖リンパ増殖症候群、慢性肉芽腫病、白血球接着不全症、ディジョージ症候群(DiGeorge syndrome)、及び造血幹細胞移植(hematopoietic stem cell transplantation (HCT))の適応症、からなる群より選択される；

B)非-悪性血液障害、任意選択的に、ここで、前記非-悪性血液障害は、鎌状赤血球貧血，サラセミア、再生不良性貧血、血球貪食性リンパ組織症(hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH))、重度の再生不良性貧血、骨髄不全症候群、ファンコニ貧血(Fanconi anemia)、ダイアモンド-ブラックファン貧血(Diamond-Blackfan anemia)、及びシュワックマン・ダイアモンド症候群(Schwachman Diamond syndrome)、からなる群より選択される；又は

C)自己免疫障害、任意選択的に、ここで、前記自己免疫障害は、全身性硬化症若しくは多発性硬化症である；並びに／又は、

iv)前記対象は、HA-1の発現を特徴とする障害の動物モデル、及び／若しくは哺乳動物である、任意選択的に、ここで、前記哺乳動物は、ヒト、霊長類、若しくは齧歯類、である。

【請求項１４】

以下を含む、HA-1抗原の発現を特徴とする、非-悪性障害、過剰増殖性障害、又は過剰増殖性障害の再発、に対する療法の有効性を評価する方法：

a)前記対象から得られたサンプルと、HA-1抗原の発現を特徴とする、非-悪性障害、過剰増殖性障害、又は過剰増殖性障害の再発、に対する療法の少なくとも1部を対象に提供する前に、前記対象から取得した第1のサンプルにおける、請求項１若しくは２に記載の少なくとも1種の結合タンパク質、請求項５若しくは６の少なくとも1種の宿主細胞、又は宿主細胞の集団、との間の、応答性の、存在又はレベル、を決定するステップ、並びに、

b）前記対象から得られたサンプルと、HA-1抗原の発現を特徴とする、非-悪性障害、過剰増殖性障害、又は過剰増殖性障害の再発、に対する療法の1部を提供した後に、前記対象から取得した第2のサンプルにおける、請求項１若しくは２に記載の少なくとも1

種の結合タンパク質、請求項５若しくは６に記載の少なくとも１種の宿主細胞、又は宿主細胞の集団、との間の、応答性の、存在又はレベル、を決定するステップ、

ここで、前記第２のサンプルにおける応答性が、第１のサンプルと比較して、存在しないことは、又はレベルが減少していることは、前記療法が、前記対象におけるＨＡ-１抗原の発現を特徴とする、非-悪性障害、過剰増殖性障害、又は過剰増殖性障害の再発、を治療することに対して有効である、ことを示す、

任意選択的に、ここで：

i)前記応答性のレベルは、以下によって示される：

A)結合の存在；並びに／又は、

B)Ｔ細胞活性化、及び／若しくはエフェクター機能、任意選択的に、ここで：

1)前記Ｔ細胞活性化は、若しくはエフェクター機能は、Ｔ細胞増殖、傷害、若しくはサイトカイン放出、である；並びに／又は、

2)前記Ｔ細胞結合を、活性化を、及び／若しくはエフェクター機能を、蛍光活性化細胞選別(fluorescence activated cell sorting)(FACS)、酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)、放射性免疫アッセイ(RIA)、免疫化学的、ウェスタン・ブロット、若しくは細胞内フロー・アッセイ、を使用して検出する；

ii)前記過剰増殖性障害は、血液悪性腫瘍(hematological malignancy)を含む、任意選択的に、ここで、前記血液悪性腫瘍(hematological malignancy)は、白血病、リンパ腫、骨髄異形成障害、骨髄増殖性新生物、若しくは骨髄腫、を含む；

任意選択的に、ここで、前記血液悪性腫瘍(hematological malignancy)は、以下を含む：

A)白血病、任意選択的に、ここで、前記白血病は、急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia (AML))、急性リンパ球性白血病(acute lymphocytic leukemia (ALL))、混合表現型急性白血病(mixed phenotype acute leukemia (MPAL))、慢性骨髄性白血病(chronic myeloid leukemia (CML))、Ｂ細胞前リンパ球性白血病(prolymphocytic leukemia)、ヘアリー細胞白血病(hairy cell leukemia)、若しくは慢性リンパ球性白血病(chronic lymphocytic leukemia (CLL))、より選択される；

B)リンパ腫、任意選択的に、ここで、前記リンパ腫は、ホジキン・リンパ腫(Hodgkin's lymphoma (HL))、非-ホジキン・リンパ腫(non-Hodgkin's lymphoma (NHL))、中枢神経系リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫(small lymphocytic lymphoma (SLL))、ＣＤ３７+樹状細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾臓辺縁帯リンパ腫、粘膜関連（ＭＡＬＴ）リンパ組織の節外辺縁帯Ｂ-細胞リンパ腫、節性辺縁帯Ｂ-細胞リンパ腫、濾胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ-細胞リンパ腫、縦隔（胸腺）大細胞型Ｂ-細胞リンパ腫、前駆Ｂ-リンパ芽球性リンパ腫、免疫芽球性大細胞リンパ腫、血管内大細胞型Ｂ-細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、若しくはバーキット・リンパ腫、より選択される；又は

C)骨髄異形成障害(myelodysplastic disorder (MDS))、任意選択的に、ここで、前記ＭＤＳは、単一血球系統の異形成を伴う不応性血球減少症(不応性貧血、不応性好中球減少症、及び不応性血小板減少症)、環状鉄芽球を伴う不応性貧血(refractory anemia with ring sideroblasts (RARS))、環状鉄芽球を伴う不応性貧血-血小板増加症(refractory anemia with ring sideroblasts - thrombocytosis (RARS-t))、多血球系統の異形成を伴う不応性血球減少症(refractory cytopenia with multilineage dysplasia (RCMD))、多血球系統の異形成と環状鉄芽球を伴う不応性血球減少症(refractory cytopenia with multilineage dysplasia and ring sideroblasts (RCMD-RS))、芽球増加を伴う不応性貧血(refractory anemia with excess blasts (RAEB))、分類不能型骨髄異形成症候群、小児不応性血球減少症、若しくは５番染色体長腕の単独欠失を伴う骨髄異形成症候群(MDS with isolated del(5q))、より選択される；

iii)前記非-悪性障害は、以下である：

A)免疫不全障害、任意選択的に、ここで、前記免疫不全障害は、重度複合免疫不

全症(SCID)、ウィスコット-アルドリッチ症候群(Wiskott-Aldrich syndrome)、オーメン症候群（Omenn syndrome）、X-連鎖リンパ増殖症候群、慢性肉芽腫病、白血球接着不全症、ディジョージ症候群(DiGeorge syndrome)、及び造血幹細胞移植(hematopoietic stem cell transplantation (HCT))の適応症、からなる群より選択される；

B)非-悪性血液障害、任意選択的に、ここで、前記非-悪性血液障害は、鎌状赤血球貧血，サラセミア、再生不良性貧血、血球貪食性リンパ組織症(hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH))、重度の再生不良性貧血、骨髄不全症候群、ファンコニ貧血(Fanconi anemia)、ダイアモンド-ブラックファン貧血(Diamond-Blackfan anemia)、及びシュワックマン・ダイアモンド症候群(Schwachman Diamond syndrome)、からなる群より選択される；又は

C)自己免疫障害、任意選択的に、ここで、前記自己免疫障害は、全身性硬化症若しくは多発性硬化症である；並びに／又は、

iv)前記対象は、HA-1の発現を特徴とする障害の動物モデル、及び／若しくは哺乳動物である、任意選択的に、ここで、前記哺乳動物は、ヒト、霊長類、若しくは齧歯類、である。

【請求項１５】

対象におけるHA-1抗原の発現を特徴とする、非-悪性障害、過剰増殖性障害、又は過剰増殖性障害の再発、を予防する、及び／又は治療する、方法において使用するための、請求項１又は２に記載の少なくとも1種の結合タンパク質を発現する細胞を含む組成物、任意選択的に、ここで：

1)前記細胞は、同種異系細胞、同系細胞、若しくは自己細胞、である；

2)前記細胞は、遺伝子改変をされている；

3)前記細胞は、TCR遺伝子の、HLA遺伝子の、若しくはTCR遺伝子及びHLA遺伝子の両方の、染色体遺伝子の、ノックアウトを含む；

4)前記細胞は、αlマクログロブリン遺伝子、α2マクログロブリン遺伝子、α3マクログロブリン遺伝子、β1ミクログロブリン遺伝子、β2ミクログロブリン遺伝子、及びそれらの組み合わせ、より選択されるHLA遺伝子、のノックアウトを含む；

5)前記細胞は、TCRα可変領域遺伝子、TCRβ可変領域遺伝子、TCR定常領域遺伝子、及びそれらの組み合わせ、より選択されるTCR遺伝子、のノックアウトを含む；

6)前記細胞は、CD8αを及び／若しくはCD8βを、発現する、任意選択的に、ここで、前記CD8αは及び／若しくはCD8βは、CD34濃縮タグに融合している、さらに任意選択的に、ここで、細胞は、CD34濃縮タグを用いて富化されている；

7)前記細胞は、造血始原細胞（progenitor cell）、末梢血単核細胞(peripheral blood mononuclear cell (PBMC))、臍帯血細胞、若しくは免疫細胞、である、任意選択的に、ここで、前記免疫細胞は、細胞傷害性リンパ球、細胞傷害性リンパ球前駆細胞（precursor cell）、細胞傷害性リンパ球始原細胞（progenitor cell）、細胞傷害性リンパ球幹細胞、$CD4^+$ T細胞、$CD8^+$ T細胞、CD4/CD8ダブル・ネガティブT細胞、ガンマ・デルタ(γδ)T細胞、ナチュラル・キラー(NK)細胞、NK-T細胞、樹状細胞、若しくはそれらの組合せ、である、さらに任意選択的に、ここで、前記T細胞は：

a)ナイーブT細胞、セントラル・メモリーT細胞(central memory T cell)、エフェクター・メモリーT細胞(effector memory T cell)、若しくはそれらの組み合わせ、である；

b)初代T細胞、若しくはT細胞株の細胞、である；並びに／又は、

c)内因性のTCRを発現しない、若しくは内因性のTCRの細胞表面発現がより低い；

8)前記細胞は、MHC分子の中にHA-1ペプチド・エピトープを含むペプチド-MHC(pMHC)複合体、を含むターゲット細胞と接触した場合に、サイトカイン若しくは細胞傷害性分子を産生することができる、任意選択的に、ここで：

a)前記サイトカインは、TNF-α、IL-2、及び／若しくはIFN-γ、である；並びに／又は、

b)前記細胞傷害性分子は、パーフォリン類及び／若しくはグランザイム類である、任意選択的に、ここで、前記細胞傷害性分子は、グランザイムBである；
9)前記細胞は、HA-1をヘテロ接合性に発現するターゲット細胞と接触した場合に、より高いレベルの、サイトカイン若しくは細胞傷害性分子を産生することができる、任意選択的に、ここで、前記細胞は、少なくとも1.05倍高いレベルの、サイトカイン若しくは細胞傷害性分子を産生することができる；
10)前記宿主細胞は、MHC分子の中にHA-1ペプチド・エピトープを含むペプチド-MHC(pMHC)複合体、を含むターゲット細胞を傷害することができる；
11)前記宿主細胞は、HA-1をヘテロ接合性に発現するターゲット細胞と接触した場合に、より多数のターゲット細胞を傷害することができる、任意選択的に、ここで、前記宿主細胞は、少なくとも1.05倍多数のターゲット細胞を傷害することができる；
12)前記HA-1免疫原性ペプチドは、アミノ酸配列VLHDDLLEAを含む；
13)前記MHC分子は、MHCクラスI分子である；
14)前記MHC分子は、HLA血清型HLA-A*02であるMHCアルファ鎖を含む；
15)前記HLA対立遺伝子は、HLA-A*02:01、HLA-A*02:02、HLA-A*02:03、HLA-A*02:05、HLA-A*02:06、及びHLA-A*02:07対立遺伝子、からなる群より選択される；
16)前記ターゲット細胞は、前記対象において前記HA-1抗原を発現する、非-悪性細胞若しくは過剰増殖性細胞、である；
17)前記組成物は、薬学的に許容可能な担体を更に含む；
18)前記組成物は、前記対象において前記HA-1抗原を発現する、前記非-悪性細胞若しくは前記過剰増殖性細胞、に対する、免疫応答を誘導する、任意選択的に、ここで、前記組成物は、前記対象において前記HA-1抗原を発現する、前記非-悪性細胞若しくは前記過剰増殖性細胞、に対する、抗原-特異的なT細胞免疫応答を誘導する、さらに、ここで、前記抗原-特異的なT細胞免疫応答は、$CD4^+$ヘルパーTリンパ球(Th)応答及びCD8+細胞傷害性Tリンパ球(CTL)応答のうちの少なくとも1種を含む；
19)前記過剰増殖性障害は、血液悪性腫瘍(hematological malignancy)を含む、任意選択的に、ここで、前記血液悪性腫瘍(hematological malignancy)は、白血病、リンパ腫、骨髄異形成障害、骨髄増殖性新生物、若しくは骨髄腫、を含む；
任意選択的に、ここで、前記血液悪性腫瘍(hematological malignancy)は、以下を含む：
a)白血病、任意選択的に、ここで、前記白血病は、急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia (AML))、急性リンパ球性白血病(acute lymphocytic leukemia (ALL))、混合表現型急性白血病(mixed phenotype acute leukemia (MPAL))、慢性骨髄性白血病(chronic myeloid leukemia (CML))、B細胞前リンパ球性白血病(prolymphocytic leukemia)、ヘアリー細胞白血病(hairy cell leukemia)、若しくは慢性リンパ球性白血病(chronic lymphocytic leukemia (CLL))、より選択される；
b)リンパ腫、任意選択的に、ここで、前記リンパ腫は、ホジキン・リンパ腫(Hodgkin's lymphoma (HL))、非-ホジキン・リンパ腫(non-Hodgkin's lymphoma (NHL))、中枢神経系リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫(small lymphocytic lymphoma (SLL))、CD37+樹状細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾臓辺縁帯リンパ腫、粘膜関連（MALT）リンパ組織の節外辺縁帯B-細胞リンパ腫、節性辺縁帯B-細胞リンパ腫、濾胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B-細胞リンパ腫、縦隔（胸腺）大細胞型B-細胞リンパ腫、前駆B-リンパ芽球性リンパ腫、免疫芽球性大細胞リンパ腫、血管内大細胞型B-細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、若しくはバーキット・リンパ腫、より選択される；又は
c)骨髄異形成障害(myelodysplastic disorder (MDS))、任意選択的に、ここで、前記MDSは、単一血球系統の異形成を伴う不応性血球減少症(不応性貧血、不応性好中球減少症、及び不応性血小板減少症)、環状鉄芽球を伴う不応性貧血(refractory anemia with ring sideroblasts (RARS))、環状鉄芽球を伴う不応性貧血-血小板増加症(r

efractory anemia with ring sideroblasts - thrombocytosis (RARS-t))、多血球系統の異形成を伴う不応性血球減少症(refractory cytopenia with multinieage dysplasia (RCMD))、多血球系統の異形成と環状鉄芽球を伴う不応性血球減少症(refractory cytopenia with multinieage dysplasia and ring sideroblasts (RCMD-RS))、芽球増加を伴う不応性貧血(refractory anemia with excess blasts (RAEB))、分類不能型骨髄異形成症候群、小児不応性血球減少症、若しくは5番染色体長腕の単独欠失を伴う骨髄異形成症候群(MDS with isolated del(5q))、より選択される；

20)前記非-悪性障害は、以下である：

a)免疫不全障害、任意選択的に、ここで、前記免疫不全障害は、重度複合免疫不全症(SCID)、ウィスコット-アルドリッチ症候群(Wiskott-Aldrich syndrome)、オーメン症候群（Omenn syndrome）、X-連鎖リンパ増殖症候群、慢性肉芽腫病、白血球接着不全症、ディジョージ症候群(DiGeorge syndrome)、及び造血幹細胞移植(hematopoietic stem cell transplantation (HCT))の適応症、からなる群より選択される；

b)非-悪性血液障害、任意選択的に、ここで、前記非-悪性血液障害は、鎌状赤血球貧血，サラセミア、再生不良性貧血、血球貪食性リンパ組織症(hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH))、重度の再生不良性貧血、骨髄不全症候群、ファンコニ貧血(Fanconi anemia)、ダイアモンド-ブラックファン貧血(Diamond-Blackfan anemia)、及びシュワックマン・ダイアモンド症候群(Schwachman Diamond syndrome)、からなる群より選択される；又は

c)自己免疫障害、任意選択的に、ここで、前記自己免疫障害は、全身性硬化症若しくは多発性硬化症である；

21)前記対象は、造血細胞移植(HCT)を受けている、若しくは以前に受けたことがある、任意選択的に、ここで、前記HCTは、HA-1抗原を発現しない、請求項１若しくは２に記載の結合タンパク質によって認識されない、血清型HLA-A*02の細胞ではない、及び／若しくはHLA-A*02:01対立遺伝子を発現しない、細胞を含む、任意選択的に、ここで、前記HCTは、HLA構成要素をコードする遺伝子の染色体ノックアウト、TCR構成要素をコードする遺伝子の染色体ノックアウト、若しくはその両方、を含むドナー(donor)造血細胞を含む；

22)前記対象は、以前にリンパ球除去化学療法を受けたことがある、任意選択的に、ここで、前記リンパ球除去化学療法は、シクロフォスファミド、フルダラビン、抗-胸腺細胞グロブリン、若しくはそれらの組み合わせ、を含む；

23)前記方法は、非-悪性障害、過剰増殖性障害、若しくは過剰増殖性障害の再発、に対する少なくとも1種の追加的な治療を、前記対象に、処方するステップを更に含む、任意選択的に、ここで、非-悪性障害、過剰増殖性障害、若しくは過剰増殖性障害の再発、に対する前記少なくとも1種の追加的な治療は、前記組成物と、同時に、若しくは連続して、処方される；並びに／又は、

24)前記対象は、HA-1の発現を特徴とする障害の動物モデル、及び／若しくは哺乳動物である、任意選択的に、ここで、前記哺乳動物は、ヒト、霊長類、若しくは齧歯類、である。

【請求項１６】

ＣＤ８αを及び／若しくはＣＤ８βをコードする核酸配列に、作動可能に連結されたプロモーター、を含む発現ベクター、任意選択的に、ここで：

１)ＣＤ８αを若しくはＣＤ８βをコードする核酸配列は、タグをコードする核酸に作動可能に連結し、その結果、前記タグは、ＣＤ８αに若しくはＣＤ８βに、融合している；

２)前記タグをコードする核酸は、前記ＣＤ８αを若しくはＣＤ８βをコードする核酸配列の5'上流にあり、その結果、前記タグは、ＣＤ８αの若しくはＣＤ８βの、Ｎ末端で融合している；

３)前記タグは、ＣＤ３４濃縮タグである；

４)前記ベクターは、ＴＣＲαを及び／若しくはＴＣＲβをコードする核酸配列、を更に含む

；
5)前記ＴＣＲαは及び／若しくはＴＣＲβは、変異を有する膜貫通ドメインを、及び／若しくは変異を有する定常ドメインを、含む；
6)前記変異を有する膜貫通ドメイン、及び／若しくは変異を有する定常ドメインは、内因性の、ＴＣＲαの及び／若しくはＴＣＲβの発現を減少させながらも、ＴＣＲαの及び／若しくはＴＣＲβの細胞表面発現を増強する；
7)ＣＤ８αを及び／若しくはＣＤ８βをコードする核酸配列は、並びに、ＴＣＲαを及び／若しくはＴＣＲβをコードする核酸配列は、配列内リボソーム進入部位(internal ribosome entry site)と、若しくは自己切断ペプチドをコードする核酸配列と、相互連結している；
8)前記自己切断ペプチドは、Ｐ２Ａ、Ｅ２Ａ、Ｆ２Ａ、若しくはＴ２Ａ、である；
9)前記ベクターは、表１に列挙されるポリペプチド配列からなる群より選択されるポリペプチドをコードする核酸配列、若しくは表１に列挙されるポリペプチド配列からなる群より選択されるポリペプチドをコードする核酸に対して、少なくとも約８０％の相同性を有する配列、を更に含む、任意選択的に、ここで、前記単離された核酸分子は：
a)表１に列挙されるＴＲＡＶ、ＴＲＡＪ、及びＴＲＡＣ遺伝子の群より選択される、ＴＲＡＶ、ＴＲＡＪ、及び／若しくはＴＲＡＣ遺伝子、若しくはそれらのフラグメント、並びに／又は
b)表１に列挙されるＴＲＢＶ、ＴＲＢＪ、及びＴＲＢＣ遺伝子の群より選択される、ＴＲＢＶ、ＴＲＢＪ、及び／若しくはＴＲＢＣ遺伝子、若しくはそれらのフラグメント、を含む；
１０)前記ベクターは、表３に記載の核酸配列を有する。