(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-508738
(P2025-508738A)
(43)公表日　令和7年4月10日(2025.4.10)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）	
C07K	*14/725 (2006.01)*	C07K	14/725	ZNA	4B065
C07K	*19/00 (2006.01)*	C07K	19/00		4C084
C12N	*15/12 (2006.01)*	C12N	15/12		4C087
C12N	*5/0783(2010.01)*	C12N	5/0783		4H045
C12N	*5/10 (2006.01)*	C12N	5/10		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全47頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-548572(P2024-548572)
(86)(22)出願日　令和5年2月20日(2023.2.20)
(85)翻訳文提出日　令和6年10月16日(2024.10.16)
(86)国際出願番号　PCT/EP2023/054236
(87)国際公開番号　WO2023/156663
(87)国際公開日　令和5年8月24日(2023.8.24)
(31)優先権主張番号　63/312,077
(32)優先日　令和4年2月20日(2022.2.20)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　17/938,321
(32)優先日　令和4年10月5日(2022.10.5)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ
最終頁に続く

(71)出願人　510019129
イムノコア リミテッド
イギリス、アビンドン オックスフォードシャー オーエックス１４ ４アールワイ、ミルトン パーク、パーク ドライブ ９２
９２ Ｐａｒｋ Ｄｒｉｖｅ Ｍｉｌｔｏｎ Ｐａｒｋ，Ａｂｉｎｇｄｏｎ Ｏｘｆｏｒｄｓｈｉｒｅ ＯＸ１４ ４ＲＹ，Ｕｎｉｔｅｄ Ｋｉｎｇｄｏｍ
(74)代理人　110000796
弁理士法人三枝国際特許事務所
(72)発明者　デンベク マルチン
イギリス国 オーエックス１４ ４アールワイ オックスフォードシャー アビンド
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＨＩＶ特異的結合分子及びＴＣＲ

(57)【要約】
ＨＩＶ Ｇａｇ遺伝子産物ｐ１７に由来するＨＬＡ－Ａ＊０２制限ペプチドＳＬＹＮＴＶＡＴＬ（配列番号１）に結合する、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）を含む特異的結合分子を提示する。本発明のＴＣＲは、天然ＴＣＲに対して、α可変ドメイン及び／又はβ可変ドメイン内に非天然突然変異を含む。本発明の特異的結合分子は、改善された安定性及び／又は収量を有し、更に予期せぬことに、これらが由来する特異的結合分子の好適な特性を保持する。こうした特異的結合分子は、ＨＩＶ感染個体の治療のための可溶性免疫療法試薬の開発に特に有用である。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ＨＬＡ－Ａ＊０２と複合体を形成するＳＬＹＮＴＶＡＴＬ（配列番号１）に結合する特性を有し、ＴＣＲα鎖可変ドメインとＴＣＲβ鎖可変ドメインとを含む特異的結合分子であって、
前記α鎖可変ドメインが、
ａ）
ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ　ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ　ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ　ＱＳＦＦＷＹＲ
ＱＹＳ　ＧＫＳＰＥＬＩＭＫＬ　ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ　ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ　ＹＶＳ
ＬＬＩＲＤＳＱ　ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ　ＶＲＴＮＳＧＹＡＬＮ　ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ
Ｐ（配列番号２）、
ｂ）
ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ　ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ　ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ　ＱＳＦＦＷＹＲ
ＱＹＳ　ＧＫＳＰＥＬＩＭＦＬ　ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ　ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ　ＹＶＳ
ＬＬＩＲＤＳＱ　ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ　ＶＲＴＮＡＧＹＡＬＮ　ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ
Ｐ（配列番号３）、又は、
ｃ）
ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ　ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ　ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ　ＱＳＦＦＷＹＲ
ＱＹＳ　ＧＫＳＰＥＬＩＭＫＬ　ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ　ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ　ＹＶＳ
ＬＬＩＲＤＳＱ　ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ　ＶＲＴＮＡＧＹＡＬＮ　ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ
Ｐ（配列番号４）、
より選択され、任意選択でＮ末端メチオニンを有するアミノ酸配列（配列番号４１～配列番号４３）を含み、
前記β鎖可変ドメインが、
ＤＡＧＶＴＱＳＰＴＨ　ＬＩＫＴＲＧＱＱＶＴ　ＬＲＣＳＰＫＳＧＨＤ　ＴＶＳＷＹＱＱ
ＡＬＧ　ＱＧＰＱＦＩＦＱＡＶ　ＲＧＶＥＲＱＲＧＮＦ　ＰＤＲＦＳＧＨＱＦＰ　ＮＹＳ
ＳＥＬＮＶＮＡ　ＬＬＬＧＤＳＡＬＹＬ　ＣＡＳＳＤＴＶＳＹＥ　ＱＹＦＧＰＧＴＲＬＴ
ＶＴ（配列番号５）と、任意選択でＮ末端メチオニンを有するアミノ酸配列（配列番号４４）を含む、
特異的結合分子。
【請求項２】
前記α鎖可変ドメインが、アミノ酸配列：
ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ　ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ　ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ　ＱＳＦＦＷＹＲ
ＱＹＳ　ＧＫＳＰＥＬＩＭＫＬ　ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ　ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ　ＹＶＳ
ＬＬＩＲＤＳＱ　ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ　ＶＲＴＮＳＧＹＡＬＮ　ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ
Ｐ（配列番号２）、
を含む、請求項１に記載の特異的結合分子。
【請求項３】
前記α鎖可変ドメインが、アミノ酸配列：
ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ　ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ　ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ　ＱＳＦＦＷＹＲ
ＱＹＳ　ＧＫＳＰＥＬＩＭＦＬ　ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ　ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ　ＹＶＳ
ＬＬＩＲＤＳＱ　ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ　ＶＲＴＮＡＧＹＡＬＮ　ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ
Ｐ（配列番号３）、
を含む、請求項１に記載の特異的結合分子。
【請求項４】
前記α鎖可変ドメインが、アミノ酸配列：
ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ　ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ　ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ　ＱＳＦＦＷＹＲ
ＱＹＳ　ＧＫＳＰＥＬＩＭＫＬ　ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ　ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ　ＹＶＳ
ＬＬＩＲＤＳＱ　ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ　ＶＲＴＮＡＧＹＡＬＮ　ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ
Ｐ（配列番号４）、

を含む、請求項１に記載の特異的結合分子。
【請求項５】
前記α鎖可変ドメインのアミノ酸配列が、以下の突然変異：
Ａ２Ｑ
Ｖ７３Ｉ
Ｑ８１Ｋ
Ｐ８２Ｌ
の１つ以上を含む、請求項１～４のいずれか一項に記載の特異的結合分子。
【請求項６】
α鎖ＴＲＡＣ定常ドメイン及びβ鎖ＴＲＢＣ１定常ドメイン又はβ鎖ＴＲＢＣ２定常ドメインを有する、αβヘテロ二量体である、請求項１～５のいずれか一項に記載の特異的結合分子。
【請求項７】
前記α鎖定常ドメイン及びβ鎖定常ドメインのアミノ酸配列が、切除又は置換によって修飾されて、ＴＲＡＣのエクソン２のＣｙｓ４とＴＲＢＣ１又はＴＲＢＣ２のエクソン２のＣｙｓ２の間の天然ジスルフィド結合が欠失している、請求項６に記載の特異的結合分子。
【請求項８】
前記α鎖定常ドメイン及びβ鎖定常ドメインのアミノ酸配列（複数の場合もある）が、ＴＲＡＣのＴｈｒ４８及びＴＲＢＣ１又はＴＲＢＣ２のＳｅｒ５７に対するシステイン残基の置換によって修飾され、前記システインが前記ＴＣＲαとβの定常ドメイン間でジスルフィド結合を形成する、請求項６又は７に記載の特異的結合分子。
【請求項９】
Ｖα－Ｌ－Ｖβ型、Ｖβ－Ｌ－Ｖα型、Ｖα－Ｃα－Ｌ－Ｖβ型、Ｖα－Ｌ－Ｖβ－Ｃβ型、Ｖα－Ｃα－Ｌ－Ｖβ－Ｃβ型、又はＶβ－Ｃβ－Ｌ－Ｖα－Ｃα型の単一鎖形式であり、Ｖα及びＶβが、それぞれ、ＴＣＲα可変領域及びβ可変領域であり、Ｃα及びＣβが、それぞれ、ＴＣＲα定常領域及びβ定常領域であり、Ｌがリンカー配列である、請求項１～８のいずれか一項に記載の特異的結合分子。
【請求項１０】
検出可能標識、療法剤、又はＰＫ修飾部分と会合している、請求項１～９のいずれか一項に記載の特異的結合分子。
【請求項１１】
前記ＴＣＲα鎖又はβ鎖のＣ末端又はＮ末端に共有結合している抗ＣＤ３抗体と会合している、請求項１０に記載の特異的結合分子。
【請求項１２】
前記抗ＣＤ３抗体が、リンカー配列を通じて、ＴＣＲβ鎖のＣ末端又はＮ末端に共有結合している、請求項１１に記載の特異的結合分子。
【請求項１３】
前記リンカー配列が、ＧＧＧＧＳ（配列番号１６）、ＧＧＧＳＧ（配列番号１７）、ＧＧＳＧＧ（配列番号１８）、ＧＳＧＧＧ（配列番号１９）、ＧＳＧＧＧＰ（配列番号２０）、ＧＧＥＰＳ（配列番号２１）、ＧＧＥＧＧＧＰ（配列番号２２）、及びＧＧＥＧＧＧＳＥＧＧＧＳ（配列番号２３）からなる群より選択される、請求項１２に記載の特異的結合分子。
【請求項１４】
前記β鎖が、アミノ酸配列：
ＡＩＱＭＴＱＳＰＳ ＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶ ＴＩＴＣＲＡＳＱＤＩ ＲＮＹＬＮＷＹＱ
ＱＫ ＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹ ＹＴＳＲＬＥＳＧＶＰ ＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴ ＤＹＴＬ
ＴＩＳＳＬＱ ＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱ ＱＧＮＴＬＰＷＴＦＧ ＱＧＴＫＶＥＩＫＧＧ
ＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧ ＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧ ＧＳＥＶＱＬＶＥＳＧ ＧＧＬＶＱＰＧ
ＧＳＬ ＲＬＳＣＡＡＳＧＹＳ ＦＴＧＹＡＭＮＷＶＲ ＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶ ＡＬＩ

ＮＰＹＫＧＶＳ　ＴＹＮＱＫＦＫＤＲＦ　ＴＦＳＶＤＫＳＫＮＴ　ＡＹＬＱＭＮＳＬＲＡ
ＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲ　ＳＧＹＹＧＤＳＤＷＹ　ＦＤＶＷＧＱＧＴＬＶ　ＴＶＳＳＧＧＧ
ＧＳＤ　ＡＧＶＴＱＳＰＴＨＬ　ＩＫＴＲＧＱＱＶＴＬ　ＲＣＳＰＫＳＧＨＤＴ　ＶＳＷ
ＹＱＱＡＬＧＱ　ＧＰＱＦＩＦＱＡＶＲ　ＧＶＥＲＱＲＧＮＦＰ　ＤＲＦＳＧＨＱＦＰＮ
ＹＳＳＥＬＮＶＮＡＬ　ＬＬＧＤＳＡＬＹＬＣ　ＡＳＳＤＴＶＳＹＥＱ　ＹＦＧＰＧＴＲ
ＬＴＶ　ＴＥＤＬＫＮＶＦＰＰ　ＥＶＡＶＦＥＰＳＥＡ　ＥＩＳＨＴＱＫＡＴＬ　ＶＣＬ
ＡＴＧＦＹＰＤ　ＨＶＥＬＳＷＷＶＮＧ　ＫＥＶＨＳＧＶＣＴＤ　ＰＱＰＬＫＥＱＰＡＬ
ＮＤＳＲＹＡＬＳＳＲ　ＬＲＶＳＡＴＦＷＱＤ　ＰＲＮＨＦＲＣＱＶＱ　ＦＹＧＬＳＥＮ
ＤＥＷ　ＴＱＤＲＡＫＰＶＴＱ　ＩＶＳＡＥＡＷＧＲＡ　Ｄ（配列番号３０）、
を含む、請求項１２又は１３に記載の特異的結合分子。

【請求項１５】
前記β鎖が、アミノ酸配列：
ＡＩＱＭＴＱＳＰＳ　ＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶ　ＴＩＴＣＲＡＳＱＤＩ　ＲＮＹＬＮＷＹＱ
ＱＫ　ＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹ　ＹＴＳＲＬＥＳＧＶＰ　ＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴ　ＤＹＴＬ
ＴＩＳＳＬＱ　ＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱ　ＱＧＮＴＬＰＷＴＦＧ　ＱＧＴＫＶＥＩＫＧＧ
ＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧ　ＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧ　ＧＳＥＶＱＬＶＥＳＧ　ＧＧＬＶＱＰＧ
ＧＳＬ　ＲＬＳＣＡＡＳＧＹＳ　ＦＴＧＹＴＭＮＷＶＲ　ＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶ　ＡＬＩ
ＮＰＹＫＧＶＳ　ＴＹＮＱＫＦＫＤＲＦ　ＴＩＳＶＤＫＳＫＮＴ　ＡＹＬＱＭＮＳＬＲＡ
ＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲ　ＳＧＹＹＧＤＳＤＷＹ　ＦＤＶＷＧＱＧＴＬＶ　ＴＶＳＳＧＧＧ
ＧＳＤ　ＡＧＶＴＱＳＰＴＨＬ　ＩＫＴＲＧＱＱＶＴＬ　ＲＣＳＰＫＳＧＨＤＴ　ＶＳＷ
ＹＱＱＡＬＧＱ　ＧＰＱＦＩＦＱＡＶＲ　ＧＶＥＲＱＲＧＮＦＰ　ＤＲＦＳＧＨＱＦＰＮ
ＹＳＳＥＬＮＶＮＡＬ　ＬＬＧＤＳＡＬＹＬＣ　ＡＳＳＤＴＶＳＹＥＱ　ＹＦＧＰＧＴＲ
ＬＴＶ　ＴＥＤＬＫＮＶＦＰＰ　ＥＶＡＶＦＥＰＳＥＡ　ＥＩＳＨＴＱＫＡＴＬ　ＶＣＬ
ＡＴＧＦＹＰＤ　ＨＶＥＬＳＷＷＶＮＧ　ＫＥＶＨＳＧＶＣＴＤ　ＰＱＰＬＫＥＱＰＡＬ
ＮＤＳＲＹＡＬＳＳＲ　ＬＲＶＳＡＴＦＷＱＤ　ＰＲＮＨＦＲＣＱＶＱ　ＦＹＧＬＳＥＮ
ＤＥＷ　ＴＱＤＲＡＫＰＶＴＱ　ＩＶＳＡＥＡＷＧＲＡ　Ｄ（配列番号３１）、
を含む、請求項１２又は１３に記載の特異的結合分子。

【請求項１６】
前記α鎖が、アミノ酸配列：
ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ　ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ　ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ　ＱＳＦＦＷＹＲ
ＱＹＳ　ＧＫＳＰＥＬＩＭＫＬ　ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ　ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ　ＹＶＳ
ＬＬＩＲＤＳＱ　ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ　ＶＲＴＮＡＧＹＡＬＮ　ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ
ＰＨＩＱＫＰＤＰＡＶ　ＹＱＬＲＤＳＫＳＳＤ　ＫＳＶＣＬＦＴＤＦＤ　ＳＱＴＮＶＳＱ
ＳＫＤ　ＳＤＶＹＩＴＤＫＣＶ　ＬＤＭＲＳＭＤＦＫＳ　ＮＳＡＶＡＷＳＮＫＳ　ＤＦＡ
ＣＡＮＡＦＮＮ　ＳＩＩＰＥＤＴ（配列番号３２）、
を含む、請求項１４又は１５に記載の特異的結合分子。

【請求項１７】
請求項１～１６のいずれか一項に定義されるようなＴＣＲα鎖及び／又はＴＣＲβ鎖をコードする核酸分子。

【請求項１８】
請求項１７の核酸を含む発現ベクター。

【請求項１９】
（ａ）それぞれ、α鎖及びβ鎖をコードする、単一オープンリーディングフレーム若しくは２つの別個のオープンリーディングフレーム中に、請求項１７に記載の核酸を含む、ＴＣＲ発現ベクター、又は、
（ｂ）請求項１～１６のいずれか一項に記載のＴＣＲのα鎖をコードする核酸を含む第一の発現ベクターと、請求項１～１６のいずれか一項に記載のＴＣＲのβ鎖をコードする核酸を含む第二の発現ベクターと、
を宿する細胞。

【請求項２０】

請求項１～１０のいずれか一項に記載のＴＣＲを提示する、単離又は非天然存在細胞、特にＴ細胞。
【請求項２１】
請求項１～１６のいずれか一項に記載の特異的結合分子、請求項１７に記載の核酸、請求項１８に記載のベクター、及び／又は請求項１９若しくは２０に記載の細胞を、１つ以上の医薬的に許容され得る担体又は賦形剤と共に含む医薬組成物。
【請求項２２】
ヒト被験体において医薬で使用される、請求項１～１６のいずれか一項に記載の特異的結合分子、請求項１７に記載の核酸、請求項１８に記載のベクター、及び／又は請求項１９若しくは２０に記載の細胞。
【請求項２３】
ヒト被験体においてＨＩＶ感染又はＡＩＤＳを治療する方法で使用される、請求項１～１６のいずれか一項に記載の特異的結合分子、請求項１７に記載の核酸、請求項１８に記載のベクター、及び／又は請求項１９若しくは２０に記載の細胞。
【請求項２４】
請求項１～１６のいずれか一項に記載の特異的結合分子を療法的有効量、投与することを含む、ヒト被験体においてＨＩＶ感染又はＡＩＤＳを治療する方法。
【発明の詳細な説明】
【発明の概要】
【０００１】
本発明は、ＨＩＶ　Ｇａｇ遺伝子産物ｐ１７に由来するＨＬＡ－Ａ＊０２制限ペプチドＳＬＹＮＴＶＡＴＬ（配列番号１）に結合する特異的結合分子、例えばＴ細胞受容体（ＴＣＲ）に関する。上記特異的結合分子は、フレームワーク配列内に包埋されるＣＤＲ配列を含み得る。ＣＤＲ及びフレームワーク配列は、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）可変ドメインに対応し得るものであり、天然ＴＣＲ可変ドメインに対する非天然突然変異を更に含み得る。本発明の特異的結合分子は、改善された安定性及び／又は収量を有し、更に予期せぬことに、これらが由来する特異的結合分子の好適な特性（配列番号１とＨＬＡ－Ａ＊０２との複合体に対する高い親和性、特異性及び感度を有し、特に強力なＴ細胞応答を駆動する）を保持する。こうした特異的結合分子は、ＨＩＶ感染個体の治療のための可溶性免疫療法試薬の開発に特に有用である。
【０００２】
ＨＬＡ－Ａ＊０２と複合体を形成するＳＬＹＮＴＶＡＴＬ（配列番号１）に結合する特性を有し、ＴＣＲα鎖可変ドメインとＴＣＲβ鎖可変ドメインとを含む特異的結合分子であって、α鎖可変ドメインが、
（ａ）
ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ　ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ　ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ　ＱＳＦＦＷＹＲＱＹＳ　ＧＫＳＰＥＬＩＭＫＬ　ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ　ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ　ＹＶＳＬＬＩＲＤＳＱ　ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ　ＶＲＴＮＳＧＹＡＬＮ　ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴＰ（配列番号２）、
（ｂ）
ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ　ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ　ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ　ＱＳＦＦＷＹＲＱＹＳ　ＧＫＳＰＥＬＩＭＦＬ　ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ　ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ　ＹＶＳＬＬＩＲＤＳＱ　ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ　ＶＲＴＮＡＧＹＡＬＮ　ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴＰ（配列番号３）、又は、
（ｃ）
ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ　ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ　ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ　ＱＳＦＦＷＹＲＱＹＳ　ＧＫＳＰＥＬＩＭＫＬ　ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ　ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ　ＹＶＳＬＬＩＲＤＳＱ　ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ　ＶＲＴＮＡＧＹＡＬＮ　ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴＰ（配列番号４）、
より選択され、任意選択でＮ末端メチオニンを有するアミノ酸配列（配列番号４１～配列

番号４３）を含み、
β鎖可変ドメインが、
ＤＡＧＶＴＱＳＰＴＨ　ＬＩＫＴＲＧＱＱＶＴ　ＬＲＣＳＰＫＳＧＨＤ　ＴＶＳＷＹＱＱ
ＡＬＧ　ＱＧＰＱＦＩＦＱＡＶ　ＲＧＶＥＲＱＲＧＮＦ　ＰＤＲＦＳＧＨＱＦＰ　ＮＹＳ
ＳＥＬＮＶＮＡ　ＬＬＬＧＤＳＡＬＹＬ　ＣＡＳＳＤＴＶＳＹＥ　ＱＹＦＧＰＧＴＲＬＴ
ＶＴ（配列番号５）と、任意選択でＮ末端メチオニンを有するアミノ酸配列（配列番号４４）を含む、特異的結合分子を本明細書に開示する。
【０００３】
いくつかの実施の形態において、特異的結合分子は、ＨＬＡ－Ａ＊０２と複合体を形成するＳＬＹＮＴＶＡＴＬ（配列番号１）に結合する特性を有し、ＴＣＲα鎖可変ドメインとＴＣＲβ鎖可変ドメインとを含み、ここで、α鎖可変ドメインは、
（ａ）
ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ　ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ　ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ　ＱＳＦＦＷＹＲ
ＱＹＳ　ＧＫＳＰＥＬＩＭＫＬ　ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ　ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ　ＹＶＳ
ＬＬＩＲＤＳＱ　ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ　ＶＲＴＮＳＧＹＡＬＮ　ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ
Ｐ（配列番号２）、
（ｂ）
ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ　ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ　ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ　ＱＳＦＦＷＹＲ
ＱＹＳ　ＧＫＳＰＥＬＩＭＦＬ　ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ　ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ　ＹＶＳ
ＬＬＩＲＤＳＱ　ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ　ＶＲＴＮＡＧＹＡＬＮ　ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ
Ｐ（配列番号３）、又は、
（ｃ）
ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ　ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ　ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ　ＱＳＦＦＷＹＲ
ＱＹＳ　ＧＫＳＰＥＬＩＭＫＬ　ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ　ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ　ＹＶＳ
ＬＬＩＲＤＳＱ　ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ　ＶＲＴＮＡＧＹＡＬＮ　ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ
Ｐ（配列番号４）、
より選択され、任意選択でＮ末端メチオニンを有するアミノ酸配列（配列番号４１～配列番号４３）を有し、
β鎖可変ドメインは、
ＤＡＧＶＴＱＳＰＴＨ　ＬＩＫＴＲＧＱＱＶＴ　ＬＲＣＳＰＫＳＧＨＤ　ＴＶＳＷＹＱＱ
ＡＬＧ　ＱＧＰＱＦＩＦＱＡＶ　ＲＧＶＥＲＱＲＧＮＦ　ＰＤＲＦＳＧＨＱＦＰ　ＮＹＳ
ＳＥＬＮＶＮＡ　ＬＬＬＧＤＳＡＬＹＬ　ＣＡＳＳＤＴＶＳＹＥ　ＱＹＦＧＰＧＴＲＬＴ
ＶＴ（配列番号５）と、任意選択でＮ末端メチオニンを有するアミノ酸配列：
ＭＤＡＧＶＴＱＳＰＴ　ＨＬＩＫＴＲＧＱＱＶ　ＴＬＲＣＳＰＫＳＧＨ　ＤＴＶＳＷＹＱ
ＱＡＬ　ＧＱＧＰＱＦＩＦＱＡ　ＶＲＧＶＥＲＱＲＧＮ　ＦＰＤＲＦＳＧＨＱＦ　ＰＮＹ
ＳＳＥＬＮＶＮ　ＡＬＬＬＧＤＳＡＬＹ　ＬＣＡＳＳＤＴＶＳＹ　ＥＱＹＦＧＰＧＴＲＬ
ＴＶＴ（配列番号４４）、
を有する。
【０００４】
別の態様において、ＴＣＲα鎖及び／又はＴＣＲβ鎖をコードする核酸分子であって、ＴＣＲα鎖が、
（ａ）
ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ　ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ　ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ　ＱＳＦＦＷＹＲ
ＱＹＳ　ＧＫＳＰＥＬＩＭＫＬ　ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ　ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ　ＹＶＳ
ＬＬＩＲＤＳＱ　ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ　ＶＲＴＮＳＧＹＡＬＮ　ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ
Ｐ（配列番号２）、
（ｂ）
ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ　ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ　ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ　ＱＳＦＦＷＹＲ
ＱＹＳ　ＧＫＳＰＥＬＩＭＦＬ　ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ　ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ　ＹＶＳ
ＬＬＩＲＤＳＱ　ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ　ＶＲＴＮＡＧＹＡＬＮ　ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ

Ｐ（配列番号３）、又は、
（ｃ）
ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ　ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ　ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ　ＱＳＦＦＷＹＲ
ＱＹＳ　ＧＫＳＰＥＬＩＭＫＬ　ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ　ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ　ＹＶＳ
ＬＬＩＲＤＳＱ　ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ　ＶＲＴＮＡＧＹＡＬＮ　ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ
Ｐ（配列番号４）、
より選択され、任意選択でＮ末端メチオニンを有する可変ドメインアミノ酸配列（配列番号４１～配列番号４３）を含み、及び／又は、
ＴＣＲβ鎖が、
ＤＡＧＶＴＱＳＰＴＨ　ＬＩＫＴＲＧＱＱＶＴ　ＬＲＣＳＰＫＳＧＨＤ　ＴＶＳＷＹＱＱ
ＡＬＧ　ＱＧＰＱＦＩＦＱＡＶ　ＲＧＶＥＲＱＲＧＮＦ　ＰＤＲＦＳＧＨＱＦＰ　ＮＹＳ
ＳＥＬＮＶＮＡ　ＬＬＬＧＤＳＡＬＹＬ　ＣＡＳＳＤＴＶＳＹＥ　ＱＹＦＧＰＧＴＲＬＴ
ＶＴ（配列番号５）と、任意選択でＮ末端メチオニンを有する可変ドメインアミノ酸配列（配列番号４４）を含む、核酸分子を本明細書に開示する。
【０００５】
いくつかの実施の形態において、核酸分子はＴＣＲα鎖及び／又はＴＣＲβ鎖をコードし、ここで、ＴＣＲα鎖は、
（ａ）
ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ　ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ　ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ　ＱＳＦＦＷＹＲ
ＱＹＳ　ＧＫＳＰＥＬＩＭＫＬ　ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ　ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ　ＹＶＳ
ＬＬＩＲＤＳＱ　ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ　ＶＲＴＮＳＧＹＡＬＮ　ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ
Ｐ（配列番号２）、
（ｂ）
ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ　ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ　ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ　ＱＳＦＦＷＹＲ
ＱＹＳ　ＧＫＳＰＥＬＩＭＦＬ　ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ　ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ　ＹＶＳ
ＬＬＩＲＤＳＱ　ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ　ＶＲＴＮＡＧＹＡＬＮ　ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ
Ｐ（配列番号３）、又は、
（ｃ）
ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ　ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ　ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ　ＱＳＦＦＷＹＲ
ＱＹＳ　ＧＫＳＰＥＬＩＭＫＬ　ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ　ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ　ＹＶＳ
ＬＬＩＲＤＳＱ　ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ　ＶＲＴＮＡＧＹＡＬＮ　ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ
Ｐ（配列番号４）、
より選択され、任意選択でＮ末端メチオニンを有する可変ドメインアミノ酸配列（配列番号４１～配列番号４３）を含み、及び／又は、
ＴＣＲβ鎖は、
ＤＡＧＶＴＱＳＰＴＨ　ＬＩＫＴＲＧＱＱＶＴ　ＬＲＣＳＰＫＳＧＨＤ　ＴＶＳＷＹＱＱ
ＡＬＧ　ＱＧＰＱＦＩＦＱＡＶ　ＲＧＶＥＲＱＲＧＮＦ　ＰＤＲＦＳＧＨＱＦＰ　ＮＹＳ
ＳＥＬＮＶＮＡ　ＬＬＬＧＤＳＡＬＹＬ　ＣＡＳＳＤＴＶＳＹＥ　ＱＹＦＧＰＧＴＲＬＴ
ＶＴ（配列番号５）と、任意選択でＮ末端メチオニンを有する可変ドメインアミノ酸配列（配列番号４４）を含む。
【０００６】
別の態様において、ＨＬＡ－Ａ＊０２と複合体を形成するＳＬＹＮＴＶＡＴＬ（配列番号１）に結合する特性を有し、ＴＣＲα鎖可変ドメインとＴＣＲβ鎖可変ドメインとを含む特異的結合分子を含む医薬組成物であって、α鎖可変ドメインアミノ酸配列が、
（ａ）
ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ　ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ　ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ　ＱＳＦＦＷＹＲ
ＱＹＳ　ＧＫＳＰＥＬＩＭＫＬ　ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ　ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ　ＹＶＳ
ＬＬＩＲＤＳＱ　ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ　ＶＲＴＮＳＧＹＡＬＮ　ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ
Ｐ（配列番号２）、
（ｂ）

ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ　ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ　ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ　ＱＳＦＦＷＹＲ
ＱＹＳ　ＧＫＳＰＥＬＩＭＦＬ　ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ　ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ　ＹＶＳ
ＬＬＩＲＤＳＱ　ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ　ＶＲＴＮＡＧＹＡＬＮ　ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ
Ｐ（配列番号３）、又は、
（ｃ）
ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ　ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ　ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ　ＱＳＦＦＷＹＲ
ＱＹＳ　ＧＫＳＰＥＬＩＭＫＬ　ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ　ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ　ＹＶＳ
ＬＬＩＲＤＳＱ　ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ　ＶＲＴＮＡＧＹＡＬＮ　ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ
Ｐ（配列番号４）、
より選択され、任意選択でＮ末端メチオニンを有するアミノ酸配列（配列番号４１～配列番号４３）を含み、
β鎖可変ドメインが、
ＤＡＧＶＴＱＳＰＴＨ　ＬＩＫＴＲＧＱＱＶＴ　ＬＲＣＳＰＫＳＧＨＤ　ＴＶＳＷＹＱＱ
ＡＬＧ　ＱＧＰＱＦＩＦＱＡＶ　ＲＧＶＥＲＱＲＧＮＦ　ＰＤＲＦＳＧＨＱＦＰ　ＮＹＳ
ＳＥＬＮＶＮＡ　ＬＬＬＧＤＳＡＬＹＬ　ＣＡＳＳＤＴＶＳＹＥ　ＱＹＦＧＰＧＴＲＬＴ
ＶＴ（配列番号５）と、任意選択でＮ末端メチオニンを有するアミノ酸配列（配列番号４４）を含む、医薬組成物を本明細書に開示する。

【０００７】

いくつかの実施の形態において、医薬組成物は、ＴＣＲα鎖可変ドメイン及びＴＣＲβ鎖可変ドメインを含み、ここで、α鎖可変ドメインは、ＴＣＲα可変ドメイン及びＴＣＲβ鎖可変ドメインを有し、α鎖可変ドメインは、
（ａ）
ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ　ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ　ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ　ＱＳＦＦＷＹＲ
ＱＹＳ　ＧＫＳＰＥＬＩＭＫＬ　ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ　ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ　ＹＶＳ
ＬＬＩＲＤＳＱ　ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ　ＶＲＴＮＳＧＹＡＬＮ　ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ
Ｐ（配列番号２）、
（ｂ）
ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ　ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ　ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ　ＱＳＦＦＷＹＲ
ＱＹＳ　ＧＫＳＰＥＬＩＭＦＬ　ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ　ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ　ＹＶＳ
ＬＬＩＲＤＳＱ　ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ　ＶＲＴＮＡＧＹＡＬＮ　ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ
Ｐ（配列番号３）、又は、
（ｃ）
ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ　ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ　ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ　ＱＳＦＦＷＹＲ
ＱＹＳ　ＧＫＳＰＥＬＩＭＫＬ　ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ　ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ　ＹＶＳ
ＬＬＩＲＤＳＱ　ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ　ＶＲＴＮＡＧＹＡＬＮ　ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ
Ｐ（配列番号４）、
より選択され、任意選択でＮ末端メチオニンを有するアミノ酸配列（配列番号４１～配列番号４３）を有し、
β鎖可変ドメインは、
ＤＡＧＶＴＱＳＰＴＨ　ＬＩＫＴＲＧＱＱＶＴ　ＬＲＣＳＰＫＳＧＨＤ　ＴＶＳＷＹＱＱ
ＡＬＧ　ＱＧＰＱＦＩＦＱＡＶ　ＲＧＶＥＲＱＲＧＮＦ　ＰＤＲＦＳＧＨＱＦＰ　ＮＹＳ
ＳＥＬＮＶＮＡ　ＬＬＬＧＤＳＡＬＹＬ　ＣＡＳＳＤＴＶＳＹＥ　ＱＹＦＧＰＧＴＲＬＴ
ＶＴ（配列番号５）と、任意選択でＮ末端メチオニンを有するアミノ酸配列（配列番号４４）を含む。

【０００８】

本明細書には、ヒト被験体においてＨＩＶ感染又はＡＩＤＳを治療する方法であって、ＨＬＡ－Ａ＊０２と複合体を形成するＳＬＹＮＴＶＡＴＬ（配列番号１）に結合する特性を有し、ＴＣＲα鎖可変ドメイン及びＴＣＲβ鎖可変ドメインを含む特異的結合分子を療法的有効量、投与することを含み、α鎖可変ドメインが、
（ａ）

ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ　ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ　ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ　ＱＳＦＦＷＹＲ
ＱＹＳ　ＧＫＳＰＥＬＩＭＫＬ　ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ　ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ　ＹＶＳ
ＬＬＩＲＤＳＱ　ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ　ＶＲＴＮＳＧＹＡＬＮ　ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ
Ｐ（配列番号２）、
（ｂ）
ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ　ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ　ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ　ＱＳＦＦＷＹＲ
ＱＹＳ　ＧＫＳＰＥＬＩＭＦＬ　ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ　ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ　ＹＶＳ
ＬＬＩＲＤＳＱ　ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ　ＶＲＴＮＡＧＹＡＬＮ　ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ
Ｐ（配列番号３）、又は、
（ｃ）
ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ　ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ　ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ　ＱＳＦＦＷＹＲ
ＱＹＳ　ＧＫＳＰＥＬＩＭＫＬ　ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ　ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ　ＹＶＳ
ＬＬＩＲＤＳＱ　ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ　ＶＲＴＮＡＧＹＡＬＮ　ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ
Ｐ（配列番号４）、
より選択され、任意選択でＮ末端メチオニンを有するアミノ酸配列（配列番号４１～配列番号４３）を含み、
β鎖可変ドメインが、
ＤＡＧＶＴＱＳＰＴＨ　ＬＩＫＴＲＧＱＱＶＴ　ＬＲＣＳＰＫＳＧＨＤ　ＴＶＳＷＹＱＱ
ＡＬＧ　ＱＧＰＱＦＩＦＱＡＶ　ＲＧＶＥＲＱＲＧＮＦ　ＰＤＲＦＳＧＨＱＦＰ　ＮＹＳ
ＳＥＬＮＶＮＡ　ＬＬＬＧＤＳＡＬＹＬ　ＣＡＳＳＤＴＶＳＹＥ　ＱＹＦＧＰＧＴＲＬＴ
ＶＴ（配列番号５）と、任意選択でＮ末端メチオニンを有するアミノ酸配列（配列番号４４）を含む、方法も開示される。

【０００９】

いくつかの実施の形態において、本方法は、ＨＬＡ－Ａ＊０２と複合体を形成するＳＬＹＮＴＶＡＴＬ（配列番号１）に結合する特性を有し、ＴＣＲα鎖可変ドメイン及びＴＣＲβ鎖可変ドメインを含む特異的結合分子を療法的有効量、投与することを含み、ここで、α鎖可変ドメインは、
（ａ）
ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ　ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ　ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ　ＱＳＦＦＷＹＲ
ＱＹＳ　ＧＫＳＰＥＬＩＭＫＬ　ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ　ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ　ＹＶＳ
ＬＬＩＲＤＳＱ　ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ　ＶＲＴＮＳＧＹＡＬＮ　ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ
Ｐ（配列番号２）、
（ｂ）
ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ　ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ　ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ　ＱＳＦＦＷＹＲ
ＱＹＳ　ＧＫＳＰＥＬＩＭＦＬ　ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ　ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ　ＹＶＳ
ＬＬＩＲＤＳＱ　ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ　ＶＲＴＮＡＧＹＡＬＮ　ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ
Ｐ（配列番号３）、又は、
（ｃ）
ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ　ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ　ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ　ＱＳＦＦＷＹＲ
ＱＹＳ　ＧＫＳＰＥＬＩＭＫＬ　ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ　ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ　ＹＶＳ
ＬＬＩＲＤＳＱ　ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ　ＶＲＴＮＡＧＹＡＬＮ　ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ
Ｐ（配列番号４）、
より選択され、任意選択でＮ末端メチオニンを有するアミノ酸配列（配列番号４１～配列番号４３）を有し、
β鎖可変ドメインは、
ＤＡＧＶＴＱＳＰＴＨ　ＬＩＫＴＲＧＱＱＶＴ　ＬＲＣＳＰＫＳＧＨＤ　ＴＶＳＷＹＱＱ
ＡＬＧ　ＱＧＰＱＦＩＦＱＡＶ　ＲＧＶＥＲＱＲＧＮＦ　ＰＤＲＦＳＧＨＱＦＰ　ＮＹＳ
ＳＥＬＮＶＮＡ　ＬＬＬＧＤＳＡＬＹＬ　ＣＡＳＳＤＴＶＳＹＥ　ＱＹＦＧＰＧＴＲＬＴ
ＶＴ（配列番号５）と、任意選択でＮ末端メチオニンを有するアミノ酸配列（配列番号４４）を含む。

【００１０】
更に別の態様において、本明細書には、（ａ）それぞれ、α鎖及びβ鎖をコードする、単一オープンリーディングフレーム若しくは２つの別個のオープンリーディングフレーム中に、本明細書に開示されるような核酸を含む、ＴＣＲ発現ベクター、又は（ｂ）本明細書に開示されるようなＴＣＲのα鎖をコードする核酸を含む第一の発現ベクターと、本明細書に開示されるようなＴＣＲのβ鎖をコードする核酸を含む第二の発現ベクターとを含む細胞が開示される。
【００１１】
更に別の態様において、本明細書には、本明細書に開示されるようなＴＣＲを提示する単離又は非天然存在細胞、特にＴ細胞が開示される。
【背景技術】
【００１２】
ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）は、後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）の原因病原体である。このウイルスは、レンチウイルス群に属する、エンベロープを持つレトロウイルスである。２０２０年、世界中で、およそ４０００万人の成人及び小児がＨＩＶを有していると概算された（非特許文献１；２０２１年６月２９日にアクセス。https://www.unaids.org）。現在の治療は、ウイルス感染を制御するための併用抗レトロウイルス療法（ＡＲＴ）の使用に頼っている。しかし、ウイルス遺伝子が宿主細胞染色体に安定して組み込まれた結果、長期生存潜伏感染ＣＤ４＋　Ｔ細胞のリザーバーが迅速に確立されるため、これらの治療は有効ではあるが、感染を完全に根絶することができていない（非特許文献２）。典型的には、治療中止に際してウイルスリバウンドが起こり、これは、生涯にわたる治療が必要であることを意味する。ＨＩＶと共に生きるヒトの大部分は、感染経過中にＨＩＶ　Ｇａｇタンパク質に対する激しいＴ細胞応答を起こすが、これらのＴ細胞は、複製可能プロウイルスを宿する長期生存ＣＤ４＋　Ｔ細胞を排除することはできない。今日までに試験されている免疫療法戦略は、治療後管理及び／又はＨＩＶリザーバーの減少に関して、意味のある臨床的利益を生じていない（非特許文献３、非特許文献４）。したがって、ウイルスリザーバーを根絶し、機能的治癒を達成する潜在能力を有する、新規治療が必要である。
【００１３】
新規免疫療法アプローチは、操作Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）を使用することでＨＩＶ感染細胞に対する強力な免疫応答を生じさせることを含む。実際は、Ｔ細胞及びＴＣＲは、典型的には、抗原に対して、低マイクロモルからナノモル範囲の弱い親和性を有する。抗原認識部位を突然変異させることによるＴＣＲの操作は、抗原親和性の増加を生じさせることができ、これはｉｎ　ｖｉｖｏでの免疫応答増進を導き得る。ＨＩＶの背景において、増進された応答は、抗原発現が低レベルであるウイルスリザーバーから複製可能ウイルスを根絶させるために十分なものでなければならない。こうした操作ＴＣＲは、遺伝子改変Ｔ細胞と共に、細胞療法の適用において使用され得る（非特許文献５を参照されたい）。代替的に、操作ＴＣＲは、感染細胞に、細胞傷害性剤又は免疫刺激剤を送達する目的のため、可溶性試薬として産生され得る（非特許文献６、非特許文献７、非特許文献８、特許文献１）。特定の癌の治療のため、類似のアプローチが成功裡に開発されてきている（非特許文献９）。
【００１４】
療法剤として使用される可溶性ＴＣＲに関しては、抗原に対する親和性（K_D）及び／又は結合半減期が特に高いことが望ましく、例えばピコモル範囲のK_D及び／又は数時間の結合半減期が望ましい。こうした高い親和性は、低レベルの抗原を提示する標的細胞に対して、強力な応答を駆動するために必要である。親和性操作ＴＣＲを伴う全ての適用において、ＴＣＲが、対応する野生型ＴＣＲよりも、抗原に対してより高い親和性を有するだけでなく、高レベルの抗原特異性を保持することも必須である。この背景で特異性が失われると、こうしたＴＣＲが患者に投与された際に、オフターゲット効果が生じる可能性がある。

【００１５】
親和性成熟では、典型的には、当業者が、抗原認識力を増加させるためにＷＴ　ＴＣＲ配列に対して行い得る、限定されるわけではないが、置換、挿入及び／又は欠失を含む、特定の突然変異及び／又は突然変異の組み合わせを同定する必要がある。親和性増進を与える、所定のＴＣＲの突然変異を同定する方法は、当該技術分野において知られており、例えば、ディスプレイライブラリーの使用がある（非特許文献１０、非特許文献１１）。しかし、所定の標的に対する所定のＴＣＲの親和性の大幅な増加を生じるためには、当業者が、可能性のある代替物の大きなプールから、特定の突然変異及び／又は突然変異の組み合わせを選択する必要がある。多くの場合、所望の親和性及び特異性を達成することは不可能であり得る。高親和性及び高特異性に必要とされる突然変異はまた、妥当な収量で発現され、再フォールドされ、精製されることが可能であり、精製型で非常に安定であるＴＣＲを産生する。

【００１６】
ペプチド配列ＳＬＹＮＴＶＡＴＬ（配列番号１）は、Ｇａｇ遺伝子のｐ１７遺伝子産物に由来し、この遺伝子は、ＨＩＶウイルスを構成する９つの遺伝子の１つであり、これに対するＴ細胞応答がウイルス負荷を制御する際に特に有効であることが分かっていることから、このエピトープは免疫優性であることが示される（非特許文献１２、非特許文献１３、非特許文献１４）。このペプチド（本明細書においてＧａｇと称される）は、ＨＩＶ感染細胞表面上にＨＬＡ－Ａ＊０２によって提示される。Ｇａｇ特異的Ｔ細胞はまた、頻度はより低いものの、ＡＲＴ治療（非ウイルス血症（aviremic））個体においても検出されている（非特許文献１５、非特許文献１６、非特許文献１７）。したがって、Ｇａｇ－ＨＬＡ－Ａ＊０２複合体は、ＨＩＶ感染細胞のＴＣＲに基づく認識のための理想的な標的を提供する。

【００１７】
特許文献２は、Ｇａｇ－ＨＬＡ－Ａ＊０２複合体を認識する、ＷＴ　ＴＣＲに対して突然変異されているＴＣＲを開示する。上記親和性増進ＴＣＲで形質導入されたＣＤ８＋細胞傷害性Ｔ細胞は、Ｔ細胞療法のため、適切なエフェクター標的比でｉｎ　ｖｉｔｒｏでＨＩＶ感染を制御可能であった。これらのＴＣＲは、最も一般的なウイルスエスケープペプチドを全て認識可能であった（非特許文献１８）。こうしたＴＣＲは、養子Ｔ細胞療法、並びに可溶性ＴＣＲに基づく療法剤に有用性を有する。さらに、Yang et al.は、特許文献２に開示されるＴＣＲを組み込んだ二重特異性分子が、ポリクローナル（非ＨＩＶ特異的）ＣＤ８＋　Ｔ細胞をリダイレクトし、ＨＩＶ特異的免疫エフェクターが機能不全になる可能性を回避することによって、ＡＲＴ治療個体から、ＨＩＶ感染ＣＤ４＋　Ｔ細胞を排除し得ることを示すｉｎ　ｖｉｖｏ研究を記載する（非特許文献１９）。

【００１８】
本発明者らは、特許文献２に開示されるＴＣＲの特定の突然変異が、予期せぬことに、標的結合に影響を及ぼすことなく、大腸菌（E. coli）における産生中の収量及び／又は安定性を増加させ得ることを見出した。こうした分子は、臨床開発のための理想的な特性を有する。

【先行技術文献】
【特許文献】
【００１９】
【特許文献１】国際公開第０３／０２０７６３号
【特許文献２】国際公開第２０１７１６３０６４号
【非特許文献】
【００２０】
【非特許文献１】AIDS by the Numbers. UNAIDS. 2020
【非特許文献２】Siliciano et al. 2003 Nat Med, 9, 727
【非特許文献３】Ward AR et al., Semin Immunol. 2020: 101412
【非特許文献４】Barr L, et al., Journal of Virus Eradication. 2020; 6: 100010

【非特許文献５】Vonderheide and June, 2014, Immunol Rev, 257, 7-13
【非特許文献６】Lissin, et al., (2013). "High-Affinity Monocloncal T-cell receptor (mTCR) Fusions. Fusion Protein Technologies for Biophamaceuticals: Applications and Challenges". S. R. Schmidt, Wiley
【非特許文献７】Boulter, et al., (2003), Protein Eng 16(9): 707-711
【非特許文献８】Liddy, et al., (2012), Nat Med 8: 980-987
【非特許文献９】Nathan, P. et al. New Engl J Med 385, 1196-1206 (2021)
【非特許文献１０】Li et al., (2005) Nat Biotechnol. 23(3): 349-354
【非特許文献１１】Holler et al., (2000). Proc Natl Acad Sci U S A; 97(10): 5387-5392
【非特許文献１２】Rolland et al. 2008, PLoS One, 3:e1424
【非特許文献１３】Streeck H, et al. J Virol. 2009; 83(15): 7641-7648
【非特許文献１４】Pereyra et al. J Virol. 2014;88(22): 12937-12948
【非特許文献１５】Gray CM, et al. J Immunol. 1999; 162(3): 1780-1788
【非特許文献１６】Ogg GS, et al. J Virol. 1999; 73(1): 797-800
【非特許文献１７】Seth A, et al. J Infect Dis. 2001; 183(5): 722-729
【非特許文献１８】Varela-Rohena et al. 2008, Nat Med, 14(12): 1390-5
【非特許文献１９】Yang H, et al. Mol Ther. 2016; 24(11): 1913-1925

【図面の簡単な説明】

【００２１】

【図１】図１ａは、特許文献２に開示されるＴＣＲのＴＣＲα鎖可変領域及びβ鎖可変領域のアミノ酸配列であり、図１ｂは、特許文献２に開示される二重特異性タンパク質のアミノ酸配列である。

【図２】Ｆ５０Ｋ突然変異が灰色で強調された、本発明の特異的結合分子のＴＣＲα鎖可変領域のアミノ酸配列である。

【図３】培養体積当たりの、異なる突然変異を有する二重特異性タンパク質の収量を示すグラフである。

【図４】Ｍ４９Ｋ及びＦ５０Ｋ突然変異体の結合動力学を示すグラフである。

【図５】Ｆ５０Ｋ及びＳ９６Ａ突然変異が灰色で強調された、本発明の特異的結合分子のＴＣＲα鎖可変領域のアミノ酸配列である。

【図６】本発明の二重特異性タンパク質のアミノ酸配列である。

【図７】ＩＦＮγ（上図）及びＧｒＢ（下図）放出によって決定されるようなＴ細胞リダイレクションの効力を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【００２２】

第一の態様において、本発明は、ＨＬＡ－Ａ＊０２と複合体を形成するＳＬＹＮＴＶＡＴＬ（配列番号１）に結合する特性を有し、ＴＣＲα鎖可変ドメインとＴＣＲβ鎖可変ドメインとを含む特異的結合分子であって、

α鎖可変ドメインが、

ａ）

ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ ＱＳＦＦＷＹＲ ＱＹＳ ＧＫＳＰＥＬＩＭＫＬ ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ ＹＶＳ ＬＬＩＲＤＳＱ ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ ＶＲＴＮＳＧＹＡＬＮ ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ Ｐ（配列番号２）、

ｂ）

ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ ＱＳＦＦＷＹＲ ＱＹＳ ＧＫＳＰＥＬＩＭＦＬ ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ ＹＶＳ ＬＬＩＲＤＳＱ ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ ＶＲＴＮＡＧＹＡＬＮ ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ Ｐ（配列番号３）、又は、

ｃ）

ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ　ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ　ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ　ＱＳＦＦＷＹＲ
ＱＹＳ　ＧＫＳＰＥＬＩＭＫＬ　ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ　ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ　ＹＶＳ
ＬＬＩＲＤＳＱ　ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ　ＶＲＴＮＡＧＹＡＬＮ　ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ
Ｐ（配列番号４）、
より選択され、任意選択でＮ末端メチオニンを有するアミノ酸配列（配列番号４１～配列番号４３）を含み、
　β鎖可変ドメインが、
ＤＡＧＶＴＱＳＰＴＨ　ＬＩＫＴＲＧＱＱＶＴ　ＬＲＣＳＰＫＳＧＨＤ　ＴＶＳＷＹＱＱ
ＡＬＧ　ＱＧＰＱＦＩＦＱＡＶ　ＲＧＶＥＲＱＲＧＮＦ　ＰＤＲＦＳＧＨＱＦＰ　ＮＹＳ
ＳＥＬＮＶＮＡ　ＬＬＬＧＤＳＡＬＹＬ　ＣＡＳＳＤＴＶＳＹＥ　ＱＹＦＧＰＧＴＲＬＴ
ＶＴ（配列番号５）と、任意選択でＮ末端メチオニンを有するアミノ酸配列（配列番号４４）を含む、特異的結合分子を提供する。

【００２３】

　本発明の特異的結合分子のＴＣＲα鎖可変ドメイン及びＴＣＲβ鎖可変ドメインの上記アミノ酸配列において、網かけの残基はＣＤＲを示し、下線残基は特許文献２に開示されるＴＣＲのＴＣＲα鎖可変ドメイン及びＴＣＲβ鎖可変ドメインに対する突然変異を示す（それぞれ、本明細書の図１ａ及び図１ｂを参照されたい）。数字による位置によって本明細書でアミノ酸が言及される場合、その位置の番号付けは、任意選択のＮ末端メチオニンが存在するものと仮定する。

【００２４】

　本発明は、増加した収量で産生可能であり、及び／又は予期せぬ高い安定性を有する一方、また、予期せぬことに、由来した特異的結合分子の好ましい特性を保持する特異的結合分子を提供する。これらには、ピコモル抗原親和性、長い結合半減期、活性化部分と融合された際、極端に低レベルの抗原を提示するＨＩＶ感染細胞に対して強力な免疫活性化を仲介する能力、及び高レベルの特異性を含む、優れた抗原結合特性が含まれる。本発明の特異的結合分子は、ＨＩＶ感染個体を治療する際の可溶性ターゲティング試薬としての使用に特に適している。

【００２５】

　特異的結合分子又はその結合断片を用いて、標的に対する超生理学的親和性、長い結合半減期、標的に対する高い特異性及び優れた安定性等の理想的な療法特性を持つ分子を産生することができる。本発明にはまた、特異的結合分子又はその結合断片及びＴ細胞リダイレクト部分が組み込まれた、二重特異性分子、又は二官能性分子、又は融合分子も含まれる。こうした分子は、ポリクローナルＴ細胞応答をリダイレクトし、活性化することによって、ＨＩＶ感染細胞に対する強力で特異的な応答を仲介し得る。さらに、超生理学的親和性を持つ特異的結合分子の使用は、低レベルのペプチド－ＨＬＡを提示するＨＩＶ感染細胞の認識及びクリアランスを促進する。代替的に、特異的結合分子又は結合断片を他の療法剤、及び／又は診断剤に融合させてもよく、及び／又は養子療法のため、操作Ｔ細胞に組み込んでもよい。

【００２６】

　ＴＣＲドメイン配列は、ＴＣＲ分野で研究するものには広く知られ、利用可能である、ＩＭＧＴ命名法に準拠して定義され得る。例えば、LeFranc and LeFranc, (2001). "T cell Receptor Factsbook", Academic Press、Lefranc, (2011), Cold Spring Harb Protoc 2011(6): 595-603、Lefranc, (2001), Curr Protoc Immunol Appendix 1: Appendix 10、及びLefranc, (2003), Leukemia 17(1): 260-266を参照されたい。簡潔には、αβ　ＴＣＲは、２つのジスルフィド連結鎖からなる。各鎖（α及びβ）は、一般に、２つのドメイン、即ち可変ドメイン及び定常ドメインを有すると見なされる。短い連結領域が可変ドメインと定常ドメインとを繋ぎ、この連結領域は、典型的には、α可変領域の一部と見なされる。さらに、β鎖は、通常、連結領域の隣に、短い多様性領域を含有し、これもまた、典型的には、β可変領域の一部と見なされる。各鎖の可変ドメインはＮ末端に位置し、フレームワーク配列（ＦＲ）中に包埋された３

つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む。ＣＤＲは、ペプチド－ＭＨＣ結合のための認識部位を含む。α鎖可変（Ｖα）領域をコードするいくつかの遺伝子及びβ鎖可変（Ｖβ）領域をコードするいくつかの遺伝子があり、これらはフレームワーク、ＣＤＲ１配列及びＣＤＲ２配列によって、かつ部分的に定義されるＣＤＲ３配列によって区別される。Ｖα遺伝子及びＶβ遺伝子は、ＩＭＧＴ命名法において、それぞれ、接頭辞ＴＲＡＶ及びＴＲＢＶによって言及される（Folch and Lefranc, (2000), Exp Clin Immunogenet 17(1): 42-54、Scaviner and Lefranc, (2000), Exp Clin Immunogenet 17(2): 83-96、LeFranc and LeFranc, (2001), "T cell Receptor Factsbook", Academic Press）。同様に、いくつかの結合部遺伝子、即ちＪ遺伝子があり、それぞれα鎖及びβ鎖に関して、ＴＲＡＪ又はＴＲＢＪと称され、β鎖に関しては多様性遺伝子、即ちＤ遺伝子があり、ＴＲＢＤと称される（Folch and Lefranc, (2000), Exp Clin Immunogenet 17(2): 107-114、Scaviner and Lefranc, (2000), Exp Clin Immunogenet 17(2): 97-106、LeFranc and LeFranc, (2001), "T cell Receptor Factsbook", Academic Press）。Ｔ細胞受容体鎖の大きな多様性は、多様なＶ遺伝子、Ｊ遺伝子及びＤ遺伝子の間の組み合わせ再編成から生じ、これには、アレル変異体、及び結合部多様性が含まれる（Arstila, et al., (1999), Science 286(5441): 958-961、Robins et al., (2009), Blood 114(19): 4099-4107）。ＴＣＲα鎖及びβ鎖の定常領域、即ちＣ領域は、それぞれＴＲＡＣ及びＴＲＢＣと称される（Lefranc, (2001), Curr Protoc Immunol Appendix 1: Appendix 10）。

【００２７】

本明細書で使用される場合、用語「特異的結合分子」は、標的抗原に特異的に結合可能な分子を指す。こうした分子は、本明細書に論じられるようないくつかの異なる形式を採用し得るものであり、二重特異性であってもよく、即ち、これらは第一の標的抗原に特異的に結合する第一の結合領域及び第二の標的抗原に特異的に結合する第二の結合領域を有していてもよい。さらに、本発明の特異的結合分子の断片もまた想定される。断片は、標的抗原に対する特異的結合を保持する特異的結合分子の一部を指す。

【００２８】

用語「突然変異」は、置換、挿入及び欠失を含む。天然（親、自然、非突然変異、野生型、又は足場とも称される）特異的結合分子に対する突然変異は、有益な療法特性、例えば高親和性、高特異性及び高い効力を与え得る。例えば、突然変異には、ＳＬＹＮＴＶＡＴＬ（配列番号１）－ＨＬＡ－Ａ＊０２複合体に対する特異的結合分子の結合親和性（k_D）及び／又は結合半減期（$t_{1/2}$）を増加させるものが含まれ得る。本発明において、突然変異は、予期せぬことに、上述の有益な特性を保持しながら、収量及び／又は安定性を更に増加させ得る。

【００２９】

α鎖可変ドメインは、アミノ酸配列：

ａ）

AＫＥＶＥＱＮＳＧＰ ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ ＱＳＦＦＷＹＲ ＱＹＳ ＧＫＳＰＥＬＩＭKＬ ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ ＹＶＳ ＬＬＩＲＤＳＱ ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ ＶＲＴＮＳＧＹＡＬＮ ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ Ｐ（配列番号２）、

を含み得る。

【００３０】

本発明者らは、５０位のＦ残基をＫに突然変異させると、予期せぬことに、標的結合に影響を及ぼすことなく、大腸菌における産生中の収量が改善されることを見出した。

【００３１】

代替的に、α鎖可変ドメインは、アミノ酸配列：

ｂ）

AＫＥＶＥＱＮＳＧＰ ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ ＱＳＦＦＷＹＲ ＱＹＳ ＧＫＳＰＥＬＩＭＦＬ ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ ＹＶＳ

ＬＬＩＲＤＳＱ ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ ＶＲＴＮＡＧＹＡＬＮ ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴＰ（配列番号３）、
を含む。
【００３２】
本発明者らは、９６位のＳ残基をＡに突然変異させると、再び予期せぬことに、標的結合に影響を及ぼすことなく、安定性が改善されることを見出した。
【００３３】
好ましくは、α鎖可変ドメインは、アミノ酸配列：
ｃ）
ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ ＱＳＦＦＷＹＲ ＱＹＳ ＧＫＳＰＥＬＩＭＫＬ ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ ＹＶＳ ＬＬＩＲＤＳＱ ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ ＶＲＴＮＡＧＹＡＬＮ ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴＰ（配列番号４）、
を含む。
【００３４】
こうしたα鎖可変ドメインを含む特異的結合メンバーは、予期せぬことに、標的結合が影響を受けぬまま、改善された収量及び改善された安定性の両方を有する。
【００３５】
本発明の特異的結合分子、特に可溶性形式の特異的結合分子は、特に大腸菌で発現された場合、高収量精製に適している。収量は、元来の培養体積に対して、精製プロセス終了時に得られる正しくフォールディングされた材料の量に基づいて決定され得る。場合によって、収量は、本明細書の実施例１におけるように決定される。高収量は、典型的には、２ｍｇ／Ｌより多く、又はより好ましくは３ｍｇ／Ｌより多く、又は４ｍｇ／Ｌより多く、又は５ｍｇ／Ｌより多く、又はそれより多い収量を意味する。
【００３６】
本発明の特異的結合分子は、特に精製型で、改善された安定性を有し得る。この背景における安定性は、典型的には、経時的な分解産物の集積及び／又は精製材料の不均一性の増加を意味する。典型的には、加速安定性研究を行って、長期分子安定性の指標を提供することができる。こうした場合、精製材料をストレス条件、例えば極端な温度又はｐＨに曝露してもよい。例えば、高ｐＨ条件下での酸性種の集積は、分子不安定性の尺度として使用され得る。このプロセスは、実施例２に更に記載される。実施例２に記載される条件下で測定された場合、主ピークの相対的な減少及び酸性種の対応する増加は、好ましくは３５％未満、３０％未満、２５％未満、２０％未満、より好ましくは１５％未満である。付加的に、又は代替的に、安定性は、経時的に、アミノ酸修飾、例えば脱アミドの相対存在量を測定することによって評価され得る。好ましくは、１５％未満、１０％未満、７％未満、５％未満、３％未満、より好ましくは１％未満の相対存在量変化がある。臨床開発を成功させるには、分子不安定性のリスクを最小限にすることが必須である。
【００３７】
上に論じる突然変異に加えて、本発明の特異的結合分子は、そのα鎖可変ドメイン中に１つ以上の更なる突然変異を有し得る。これらの突然変異は、Ａ２Ｑ、Ｖ７３Ｉ、Ｑ８１Ｋ及びＰ８２Ｌより選択され得る。
【００３８】
これらの突然変異の組み合わせは以下の通りとすることができる：
Ａ２Ｑ、
Ｖ７３Ｉ、
Ｑ８１Ｋ、
Ｐ８２Ｌ、
Ａ２Ｑ及びＶ７３Ｉ、
Ａ２Ｑ及びＱ８１Ｋ、
Ａ２Ｑ及びＰ８２Ｌ、

Ｖ７３Ｉ及びＱ８１Ｋ、
Ｖ７３Ｉ及びＰ８２Ｌ、
Ｑ８１Ｋ及びＰ８２Ｌ、
Ａ２Ｑ、Ｖ７３Ｉ、及びＱ８１Ｋ、
Ａ２Ｑ、Ｖ７３Ｉ、及びＰ８２Ｌ、
Ｖ７３Ｉ、Ｑ８１Ｋ、及びＰ８２Ｌ、又は、
Ａ２Ｑ、Ｖ７３Ｉ、Ｑ８１Ｋ、及びＰ８２Ｌ。
これらの突然変異は、配列番号２、配列番号３、配列番号４、配列番号４１、配列番号４２、及び配列番号４３のいずれか１つに対して行われ得る。

【００３９】

本発明の範囲内には、本明細書に開示される本発明の任意の特異的結合分子の表現型的にサイレントな変異体がある。本明細書で使用される場合、用語「表現型的にサイレントな変異体」は、上述のものに加えて、置換、挿入及び欠失を含む１つ以上の更なるアミノ酸変化が組み込まれた特異的結合分子であって、上記変化（複数の場合もある）を含まない対応する特異的結合分子に類似の表現型を有する特異的結合分子を指すと理解される。本出願の目的のため、特異的結合分子の表現型は、抗原結合親和性（K_D及び／又は結合半減期）、抗原特異性、収量及び安定性を含む。表現型的にサイレントな変異体は、同一条件下（例えば２５℃及び同じＳＰＲチップ上）で測定された際、上記変化（複数の場合もある）を含まない対応する特異的結合分子の測定されたK_D及び／又は結合半減期の５０％以内、又はより好ましくは２０％以内の、ＳＬＹＮＴＶＡＴＬ（配列番号１）ＨＬＡ－Ａ＊０２複合体に対するK_D及び／又は結合半減期を有し得る。適切な条件は、特許文献２の実施例３に更に提供される。収量及び安定性は、上に更に定義される。抗原特異性は以下に更に定義される。当業者に知られるように、ＳＬＹＮＴＶＡＴＬ（配列番号１）ＨＬＡ－Ａ＊０２複合体との相互作用の親和性を改変することなく、上に詳述されるものと比較して、その可変ドメイン中に変化が組み込まれた特異的結合分子を産生することが可能であり得る。特に、こうしたサイレント突然変異は、抗原結合に直接は関与しないことが知られる配列部分（例えばフレームワーク領域、又はペプチド抗原と接触しないＣＤＲ部分）内に組み込まれ得る。こうした些細な（trivial）変異体は本発明の範囲に含まれる。

【００４０】

表現型的にサイレントな変異体は、１つ以上の保存的置換及び／又は１つ以上の許容される置換を組み込むことによって産生され得る。許容される置換とは、以下に提供されるような保存的の定義には属さないが、それにもかかわらず表現型的にサイレントである置換を意味する。保存的置換とは、類似の特性を共有する代替アミノ酸での１つ以上のアミノ酸の置換を意味する。当業者は、多様なアミノ酸が、類似の特性を有し、したがって「保存的」であることを知っている。タンパク質、ポリペプチド又はペプチドの１つ以上のこうしたアミノ酸は、しばしば、そのタンパク質、ポリペプチド又はペプチドの所望の活性を排除することなく、１つ以上の他のこうしたアミノ酸によって置換することができる。したがって、アミノ酸、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン及びイソロイシンは、しばしば、互いに置換され得る（脂肪族側鎖を有するアミノ酸）。これらの可能な置換のうち、グリシン及びアラニンが互いを置換するのに使用され（これらは比較的短い側鎖を有するため）、バリン、ロイシン及びイソロイシンが互いを置換するのに使用される（これらは疎水性であるより大きな脂肪族側鎖を有するため）ことが好ましい。しばしば互いに置換され得る他のアミノ酸には、フェニルアラニン、チロシン及びトリプトファン（芳香族側鎖を有するアミノ酸）；リジン、アルギニン及びヒスチジン（塩基性側鎖を有するアミノ酸）；アスパラギン酸及びグルタミン酸（酸性側鎖を有するアミノ酸）；アスパラギン及びグルタミン（アミド側鎖を有するアミノ酸）；並びにシステイン及びメチオニン（イオウ含有側鎖を有するアミノ酸）が含まれる。本発明の範囲内のアミノ酸置換は、天然存在アミノ酸又は非天然存在アミノ酸を使用して行われ得ることを認識されたい。例えば、本明細書において、アラニン上のメチル基はエチル基で置き換えてもよく、及び／又

は重要でない変化をペプチド主鎖に加えてもよいことが意図される。天然アミノ酸又は合成アミノ酸を使用する場合であってもなくても、Ｌ－アミノ酸のみが存在することが好ましい。

【００４１】

限定されるわけではないが、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）、制限酵素に基づくクローニング、又はライゲーション非依存性クローニング（ＬＩＣ）法に基づくものを含む、任意の適切な方法を使用して、提供される配列内に、保存的で許容される置換、挿入及び欠失を含む突然変異を導入してもよい。これらの方法は、標準的な分子生物学の教科書の多くに詳述される。ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）及び制限酵素に基づくクローニングに関する更なる詳細に関しては、Sambrook & Russell, (2001) Molecular Cloning - A Laboratory Manual (3rd Ed.) CSHL Pressを参照されたい。ライゲーション非依存性クローニング（ＬＩＣ）法に関する更なる情報は、Rashtchian, (1995) Curr Opin Biotechnol 6(1): 30-6に見出され得る。本発明によって提供される特異的結合分子配列は、固相合成、又は当該技術分野において既知の任意の他の適切な方法から得ることができる。

【００４２】

本発明の特異的結合分子は、ＳＬＹＮＴＶＡＴＬ－ＨＬＡ－Ａ＊０２複合体（配列番号１として開示される「ＳＬＹＮＴＶＡＴＬ」）に結合する特性を有する。本発明の特異的結合分子は、ＳＬＹＮＴＶＡＴＬ－ＨＬＡ－Ａ＊０２複合体（配列番号１として開示される「ＳＬＹＮＴＶＡＴＬ」）に対する高い度合いの特異性を示し、したがって、療法使用に特に適している。特異性は、本発明の特異的結合分子が、抗原陽性である標的細胞を認識する能力がある一方、抗原陰性である標的細胞を認識する能力は最小限であることに関する。抗原陽性細胞は、ＨＩＶに感染していると決定されているもの、及び／又はＳＬＹＮＴＶＡＴＬ－ＨＬＡ－Ａ＊０２複合体（配列番号１として開示される「ＳＬＹＮＴＶＡＴＬ」）、又は本明細書に論じられるような、ＨＬＡ－Ａ＊０２によって提示されるＳＬＹＮＴＶＡＴＬ（配列番号１）のエスケープ変異体を提示すると決定されているものである。本発明の特異的結合分子は、１つ以上のＨＬＡ－Ａ＊０２サブタイプに結合した際、標的ペプチドの複合体に結合することができ、例えば、本発明の特異的結合分子は、ＨＬＡ－Ａ＊０２：０１に結合した際、標的ペプチドの複合体に結合することができ、及び／又は本発明の特異的結合分子は、ＨＬＡ－Ａ＊０２：０５及び／又はＨＬＡ－Ａ＊０２：０６及び／又はＨＬＡ－Ａ＊０２：０７及び／又はＨＬＡ－Ａ＊０２：０２に結合した際、標的ペプチドの複合体に結合することができる。

【００４３】

特異性は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで、例えば特許文献２の実施例５に記載されるもの等の細胞アッセイで測定することができる。特異性を試験するため、特異的結合分子は、可溶性型で、免疫エフェクターと会合していてもよく、及び／又は細胞、例えばＴ細胞の表面上で発現されていてもよい。特異性は、上に定義されるような抗原陽性及び抗原陰性標的細胞の存在下で、Ｔ細胞活性化のレベルを測定することによって決定され得る。抗原陰性標的細胞の最小限の認識は、同じ条件下で、かつ療法的に適切な特異的結合分子濃度で測定された際、抗原陽性標的細胞の存在下で生じるレベルの２０％未満、好ましくは１０％未満、好ましくは５％未満、より好ましくは１％未満のＴ細胞活性化レベルと定義される。免疫エフェクターと会合した可溶性ＴＣＲに関して、療法的に適切な濃度は、10^{-9}Ｍ以下の濃度、及び／又は対応するＥＣ５０値又はＩＣ５０値よりも最大１００倍、好ましくは最大１０００倍大きい濃度と定義され得る。好ましくは、免疫エフェクターと会合した可溶性特異的結合分子に関しては、抗原陰性細胞と比較した抗原陽性細胞に対するＴ細胞活性化のＥＣ５０値又はＩＣ５０値の間には、少なくとも１００倍、少なくとも１０００倍、少なくとも１００００倍の相違がある。この相違は、療法ウィンドウと称され得る。付加的に又は代替的に、療法ウィンドウは、正常細胞及びＨＩＶ感染細胞に関して観察された最低有効濃度（「ＬＯＥＬ」）に基づいて計算され得る。抗原陽性細胞は、適切なペプチド濃度を使用したペプチドパルスによって得られ、潜伏感染細胞に匹敵する、低レ

ベルの抗原提示をもたらすことができるか（例えば、Bossi et al., (2013) Oncoimmunol. 1; 2(11): e26840に記載されるような１０－９Ｍペプチド）、又はこれらは天然に上記ペプチドを提示することができる。好ましくは、抗原陽性細胞及び抗原陰性細胞はどちらもヒト細胞である。好ましくは、抗原陽性細胞はヒト細胞、例えばＨＩＶ感染ＣＤ４＋　Ｔ細胞である。抗原陰性細胞には、好ましくは、健康なヒト組織由来のもの、又は非ＨＩＶ感染ＣＤ４＋　Ｔ細胞が含まれる。

【００４４】

特異性は、付加的に、又は代替的に、特異的結合分子がＳＬＹＮＴＶＡＴＬ－ＨＬＡ－Ａ＊０２複合体（配列番号１として開示される「ＳＬＹＮＴＶＡＴＬ」）に結合し、別のペプチド－ＨＬＡ複合体のパネルには結合しない能力に関し得る。好ましくは、別のペプチド－ＨＬＡ複合体は、ＨＬＡ－Ａ＊０２を含む。これは、例えば、特許文献２の実施例３のＢｉａｃｏｒｅ法によって決定され得る。上記パネルは、少なくとも５つ、好ましくは少なくとも１０の別のペプチド－ＨＬＡ複合体を含有し得る。別のペプチドは、ＳＬＹＮＴＶＡＴＬ（配列番号１）と低レベルの配列同一性を共有することがあり、天然に存在するものであってもよい。別のペプチドは、好ましくは、健康なヒト組織（即ちＨＩＶに感染していない細胞）で発現されるタンパク質に由来する。ＳＬＹＮＴＶＡＴＬ－ＨＬＡ－Ａ＊０２複合体（配列番号１として開示される「ＳＬＹＮＴＶＡＴＬ」）に対する特異的結合分子の結合は、他の天然存在ペプチドＨＬＡ複合体に対するよりも少なくとも２倍大きい、より好ましくは少なくとも１０倍、又は少なくとも１００倍、又は少なくとも１０００倍大きい、又は少なくとも３０００倍大きいものであり得る。

【００４５】

特異的結合分子の特異性を決定する代替的な又は付加的なアプローチは、標的ペプチドの連続突然変異誘発、例えばアラニンスキャニングを使用して、特異的結合分子のペプチド認識モチーフを同定することであり得る。結合モチーフの一部を形成する残基は、置換が許容され得ないものである。非許容性置換は、特異的結合分子の結合親和性が、非突然変異ペプチドに関する結合親和性に対して、少なくとも５０％、又は少なくとも８０％減少するペプチド位置と定義され得る。こうしたアプローチは、ＴＣＲと関連して、Cameron et al., (2013), Sci Transl Med. 2013 Aug 7; 5 (197): 197ra103及び国際公開第２０１４０９６８０３号に更に記載されるが、こうした方法も、本発明の特異的結合分子に適用され得ることが認識されるであろう。この場合の特異的結合分子の特異性は、代替モチーフ含有ペプチド、特にヒトプロテオーム中の代替モチーフ含有ペプチドを同定することと、特異的結合分子への結合に関してこれらのペプチドを試験することによって決定され得る。１つ以上の代替ペプチドへの特異的結合分子の結合は、特異性の欠如を示し得る。この場合、細胞アッセイを通じた特異的結合分子の特異性の更なる試験が必要とされ得る。ペプチドの中央部分において（アラニン）置換に関する許容性が低ければ、特異的結合分子が、高い特異性を有し、したがって、代替ペプチドとの交差反応性に関するリスクが低いことが示される。

【００４６】

本発明の特異的結合分子は、ＨＬＡ－Ａ＊０２によって提示されるＳＬＹＮＴＶＡＴＬ（配列番号１）の天然エスケープ変異体を含有する複合体に更に結合し得る。ペプチドＳＬＹＮＴＶＡＴＬ（配列番号１）のエスケープ変異体は、ＡＩＤＳ患者から単離されており、以下を含む（Sewell et al., (1997) Eur J Immunol. 27: 2323-2329）：

ＳＬＦＮＴＶＡＴＬ（配列番号６）
ＳＬＦＮＴＶＡＶＬ（配列番号７）
ＳＬＳＮＴＶＡＴＬ（配列番号８）
ＳＳＦＮＴＶＡＴＬ（配列番号９）
ＳＬＬＮＴＶＡＴＬ（配列番号１０）
ＳＬＹＮＴＩＡＴＬ（配列番号１１）
ＳＬＹＮＴＩＡＶＬ（配列番号１２）
ＳＬＦＮＴＩＡＴＬ（配列番号１３）

ＳＬＦＮＴＩＡＶＬ（配列番号１４）
ＳＬＹＮＦＶＡＶＬ（配列番号１５）。
【００４７】
本発明の特異的結合分子は、療法試薬としての使用のための理想的な安全性プロファイルを有し得る。この場合、特異的結合分子は、可溶性型であってもよく、好ましくは免疫エフェクターに融合され得る。適切な免疫エフェクターには、限定されるわけではないが、サイトカイン、例えばＩＬ－２及びＩＦＮ－γ；スーパー抗原及びその突然変異体；ケモカイン、例えばＩＬ－８、血小板因子４、黒色腫増殖刺激タンパク質；免疫細胞、例えばＴ細胞又はＮＫ細胞上の抗原に結合する、抗体、並びに抗体の断片、誘導体及び変異体を含む抗体様足場（例えば抗ＣＤ３、抗ＣＤ２８又は抗ＣＤ１６）；並びにＦｃ受容体又は補体活性化因子が含まれる。理想的な安全性プロファイルは、優れた特異性を示すことに加えて、本発明の特異的結合分子が、更なる前臨床安全性試験に合格し得ることを意味する。こうした試験の例には、全血の存在下でサイトカイン放出が最小限であり、したがってｉｎ　ｖｉｖｏで潜在的なサイトカイン放出症候群を引き起こすリスクが低いことを確認する全血アッセイ、及び別のＨＬＡ型の認識に関する潜在的可能性が低いことを確認するアロ反応性試験が含まれる。
【００４８】
本発明の特異的結合分子は、好ましくは、１００ｎＭ未満、例えば約５０ｎＭ～約１ｐＭの、ＳＬＹＮＴＶＡＴＬ－ＨＬＡ－Ａ＊０２複合体（配列番号１として開示される「ＳＬＹＮＴＶＡＴＬ」）に対するK_Dを有し、及び／又は約１分～約５０時間以上の範囲の複合体に対する結合半減期（Ｔ１／２）を有する。本発明の特定の特異的結合分子は、約１ｐＭ～約１ｎＭ、約１ｐＭ～約５００ｐＭ、約１ｐＭ～約３００ｐＭの複合体に対するK_Dを有し得る。本発明の特定のＴＣＲは、約５０ｐＭ～約２００ｐＭの複合体に対するK_Dを有し得る。本発明の特異的結合分子は、約１分～約５０時間以上（例えば１００時間）、約３０分～約５０時間以上（例えば１００時間）、又は約６時間～約５０時間以上（例えば１００時間）の範囲の複合体に対する結合半減期（Ｔ１／２）を有し得る。全てのこうした特異的結合分子は、検出可能標識又は療法剤とカップリングされた際、療法剤及び／又は診断剤としての使用に非常に適している。本発明の特定の特異的結合分子には、養子療法適用に適し得るものもあり、こうした特異的結合分子は、約５０ｎＭ～約２００ｎＭの複合体に対するK_D、及び／又は約３秒～約１２分の複合体に対する結合半減期を有し得る。
【００４９】
結合親和性（平衡定数K_Dと反比例）及び結合半減期（Ｔ１／２と表される）を決定する方法は、当業者に知られている。好ましい実施形態において、結合親和性及び結合半減期は、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）又はバイオレイヤー干渉（ＢＬＩ）を使用して、例えばそれぞれ、ＢＩＡｃｏｒｅ装置又はＯｃｔｅｔ装置を使用して決定される。好ましい方法は、特許文献２の実施例３に提供される。特異的結合分子の親和性が２倍になるとK_Dが半分になることが認識されるであろう。Ｔ１／２は、ｌｎ２を解離速度（k_{off}）で割ったものとして計算される。したがって、Ｔ１／２が２倍になるとk_{off}は半分になる。ＴＣＲに関するK_D及びk_{off}値は、通常、ＴＣＲの可溶性型、即ち、切断されて、細胞質及び膜貫通ドメイン残基が除去された型（一本鎖ＴＣＲ及び／又は非天然ジスルフィド結合若しくは他の二量体化ドメインが組み込まれたＴＣＲ）に関して測定される。独立の測定間での変動、及び特に２０時間を超える解離時間を伴う相互作用を考慮して、所定の特異的結合分子の結合親和性及び／又は結合半減期は、同じアッセイプロトコルを使用して数回、例えば３回以上測定して、結果の平均を取ってもよい。２つの試料（即ち、２つの異なる特異的結合分子及び／又は同じ特異的結合分子の２つの調製物）間の結合データを比較するため、同じアッセイ条件（例えば温度）、例えば特許文献２の実施例３に記載されるものを使用して、測定を行うことが好ましい。
【００５０】
本発明の特定の好ましい突然変異特異的結合分子は、抗原陽性細胞、特にＨＩＶ感染Ｃ

Ｄ４細胞に典型的な低レベルの抗原（即ち５～１００程度）を提示している細胞に対して、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで非常に強力なＴ細胞応答を生成可能である。こうした特異的結合分子は、可溶性型で、抗ＣＤ３抗体等の免疫エフェクターに連結されていてもよい。測定されるＴ細胞応答は、Ｔ細胞活性化マーカー、例えばインターフェロンγ若しくはグランザイムＢの放出、又は標的細胞殺傷、又はＴ細胞活性化の他の尺度、例えばＴ細胞増殖であり得る。好ましくは、非常に強力な応答は、ｐＭ範囲、例えば１００ｐＭ以下、好ましくは５０ｐＭ以下、例えば５０ｐＭ～１ｐＭの間のＥＣ５０又はＩＣ５０値のものである。

【００５１】

本発明の特異的結合分子は、ＴＣＲ可変ドメインを含み得る。好ましくは、ＴＣＲ可変ドメインは、α鎖及びβ鎖のヘテロ二量体を含む。

【００５２】

本発明の特異的結合分子において、可変ドメイン、及び存在する場合、定常ドメイン、及び／又は任意の他のドメインは、任意の適切な形式／配置で編成され得る。こうした配置の例は、抗体の技術分野においてよく知られている。当業者は、抗体とＴＣＲとの間の類似性を知っており、こうした配置をＴＣＲ可変ドメイン及び定常ドメインに適用可能である（Brinkman et al., MAbs. 2017 Feb-Mar; 9(2): 182-212）。例えば、可変ドメインは、モノクローナルＴＣＲ形式で配置されてもよく、ここで、２つの鎖はジスルフィド結合によって、定常ドメイン内若しくは可変ドメイン内のいずれかで連結されるか、又は可変ドメインは、１つ以上の二量体化ドメインに融合される。代替的に、可変ドメインは、１つ以上の定常ドメインの存在下若しくは非存在下にて一本鎖形式で配置されてもよいし、又は可変ドメインは、ダイアボディ形式で配置されてもよい。

【００５３】

本発明の特異的結合分子は、少なくとも１つのＴＣＲ定常ドメイン又はその断片、例えばα鎖ＴＲＡＣ定常ドメイン及び／又はβ鎖ＴＲＢＣ１定常ドメイン若しくはＴＲＢＣ２定常ドメインを含み得る。当業者に認識されるであろうように、用語ＴＲＡＣ及びＴＲＢＣ１／２はまた、天然多型変異体、例えばＴＲＡＣの４位でのＮからＫへの変異体も含む（Bragado et al International immunology. 1994 Feb; 6(2): 223-30）。

【００５４】

存在する場合、定常ドメインの一方又は両方は、天然定常ドメイン配列に対して、突然変異、置換又は欠失を含有し得る。定常ドメインは、切除されていてもよく、即ち、膜貫通ドメイン又は細胞質ドメインを持たなくてもよい。代替的に、定常ドメインは全長であってもよく、これは、細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン及び細胞質ドメインが全て存在することを意味する。ＴＲＡＣドメイン配列及びＴＲＢＣドメイン配列は、ＴＲＡＣのエクソン２のＣｙｓ４とＴＲＢＣ１又はＴＲＢＣ２のエクソン２のＣｙｓ２との間の天然ジスルフィド結合を欠失させる切除又は置換によって修飾され得る。α鎖定常ドメイン配列及び／又はβ鎖定常ドメイン配列（複数の場合もある）は、例えば特許文献１に記載されるように、それぞれの定常ドメインの残基間にジスルフィド結合が導入されていてもよい。好ましくは、α定常ドメイン及びβ定常ドメインは、ＴＲＡＣのＴｈｒ４８位及びＴＲＢＣ１又はＴＲＢＣ２のＳｅｒ５７位でのシステイン残基の置換によって修飾されていてもよく、上記システインが、ＴＣＲαとβの定常ドメイン間で非天然ジスルフィド結合を形成し得る。ＴＲＢＣ１又はＴＲＢＣ２には、定常ドメインの７５位のシステインからアラニンへの突然変異及び定常ドメインの８９位のアスパラギンからアスパラギン酸への突然変異が更に含まれ得る。本発明のαβヘテロ二量体に存在する細胞外定常ドメインの一方又は両方は、単数又は複数のＣ末端で、例えば最大１５、又は最大１０、又は最大８以下のアミノ酸が更に切除され得る。本発明のαβヘテロ二量体に存在する細胞外定常ドメインの一方又は両方は、単数又は複数のＣ末端で、例えば最大１５、又は最大１０、又は最大８アミノ酸が切除され得る。α鎖細胞外定常ドメインのＣ末端は、８アミノ酸が切除され得る。

【００５５】

代替的に、全長又は切除定常ドメインではなく、ＴＣＲ定常ドメインが全く存在しなく

てもよい。したがって、本発明の特異的結合分子は、任意選択で本明細書に記載されるような更なるドメインを伴い、ＴＣＲα鎖及びβ鎖の可変ドメインで構成され得る。更なるドメインには、限定されるわけではないが、免疫エフェクタードメイン（例えば抗体ドメイン）、Ｆｃドメイン又はアルブミン結合ドメイン、療法剤又は検出可能標識が含まれる。

【００５６】

一本鎖形式には、限定されるわけではないが、Ｖα－Ｌ－Ｖβ型、Ｖβ－Ｌ－Ｖα型、Ｖα－Ｃα－Ｌ－Ｖβ型、Ｖα－Ｌ－Ｖβ－Ｃβ型、又はＶα－Ｃα－Ｌ－Ｖβ－Ｃβ型のαβ　ＴＣＲポリペプチドが含まれ、ここでＶα及びＶβは、それぞれ、ＴＣＲα可変領域及びβ可変領域であり、Ｃα及びＣβは、それぞれ、ＴＣＲα定常領域及びβ定常領域であり、Ｌはリンカー配列である（Weidanz et al., (1998) J Immunol Methods. Dec 1; 221(1-2): 59-76、Epel et al., (2002), Cancer Immunol Immunother. Nov; 51(10): 565-73、国際公開第２００４／０３３６８５号、国際公開第９９１８１２９号）。リンカー配列は、通常、柔軟性を制限する可能性が高い嵩張る側鎖を持たないグリシン、アラニン及びセリン等のアミノ酸で主に構成されるため、柔軟である。代替的に、より大きな剛直性を持つリンカーが望ましい場合もある。リンカー配列の使用可能な長さ又は最適な長さは、容易に決定され得る。しばしば、リンカー配列は、長さ約１２未満、例えば１０未満、又は２～１０のアミノ酸をとる。リンカーは、長さ１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０のアミノ酸であり得る。本発明のマルチドメイン結合分子に使用され得る適切なリンカーの例には、限定されるわけではないが、ＧＧＧＧＳ（配列番号１６）、ＧＧＧＳＧ（配列番号１７）、ＧＧＳＧＧ（配列番号１８）、ＧＳＧＧＧ（配列番号１９）、ＧＳＧＧＧＰ（配列番号２０）、ＧＧＥＰＳ（配列番号２１）、ＧＧＥＧＧＧＰ（配列番号２２）、及びＧＧＥＧＧＧＳＥＧＧＧＳ（配列番号２３）（国際公開第２０１０／１３３８２８号に記載される通り）並びにＧＧＧＳＧＧＧＧ（配列番号２４）が含まれる。更なるリンカーには、以下の配列モチーフ：ＧＧＧＳ（配列番号２５）、ＧＧＧＧＳ（配列番号２６）、ＴＶＬＲＴ（配列番号２７）、ＴＶＳＳＡＳ（配列番号２８）及びＴＶＬＳＳＡＳ（配列番号２９）の１つ以上を有する配列が含まれ得る。存在する場合、定常ドメインの一方若しくは両方は、全長であってもよく、又は、これらは、切除されていてもよく、及び／又は上述のような突然変異を含有していてもよい。好ましくは、一本鎖ＴＣＲは可溶性である。或る特定の実施形態において、本発明の一本鎖ＴＣＲは、国際公開第２００４／０３３６８５号に記載されるように、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。一本鎖ＴＣＲは、国際公開第２００４／０３３６８５号、国際公開第９８／３９４８２号、国際公開第０１／６２９０８号、Weidanz et al. (1998) J Immunol Methods 221(1-2): 59-76、Hoo et al. (1992) Proc Natl Acad Sci U S A 89(10): 4759-4763、Schodin (1996) Mol Immunol 33(9): 819-829に更に記載される。

【００５７】

ＴＣＲ可変ドメインは、ダイアボディ形式に配置され得る。ダイアボディ形式では、２つの一本鎖断片が、ヘッドトゥテール配置で二量体化し、タンデムｓｃＦｖに類似の分子質量（約５０ｋＤａ）のコンパクトな分子を生じる。

【００５８】

本発明にはまた、本発明の特異的結合分子を呈する粒子、及び粒子ライブラリー内への上記粒子の包含も含まれる。こうした粒子には、限定されるわけではないが、ファージ、酵母細胞、リボソーム、又は哺乳動物細胞が含まれる。こうした粒子及びライブラリーを産生する方法は、当該技術分野において知られている（例えば国際公開第２００４／０４４００４号、国際公開第０１／４８１４５号、Chervin et al. (2008) J. Immuno. Methods 339.2: 175-184を参照されたい）。

【００５９】

本発明の特異的結合分子は、抗原提示細胞及び抗原提示細胞を含有する組織に、検出可能標識又は療法剤を送達するために有用である。これらはしたがって、検出可能標識（特異的結合分子を、例えば同族（cognate）抗原を提示する細胞の存在を検出するために使用する、診断目的のため）；及び／又は免疫エフェクターを含む療法剤；及び／又は薬物動態（ＰＫ）修飾部分と会合（共有的又は他の方式で）し得る。

【００６０】

ＰＫ修飾部分の例には、限定されるわけではないが、ＰＥＧ（Dozier et al., (2015) Int J Mol Sci. Oct 28; 16(10): 25831-64及びJevsevar et al., (2010) Biotechnol J.Jan; 5(1): 113-28）、ＰＡＳ化（Schlapschy et al., (2013) Protein Eng Des Sel. Aug; 26(8): 489-501）、アルブミン、及びアルブミン結合ドメイン（Dennis et al., (2002) J Biol Chem. Sep 20; 277(38): 35035-43）、及び／又は非構造化ポリペプチド（Schellenberger et al., (2009) Nat Biotechnol. Dec; 27(12): 1186-90）が含まれる。更なるＰＫ修飾部分には、抗体Ｆｃ断片が含まれる。ＰＫ修飾部分は、本発明の特異的結合分子のｉｎ　ｖｉｖｏ半減期を延長するために利用され得る。

【００６１】

免疫グロブリンＦｃドメインを使用する場合、任意の抗体Ｆｃ領域であってもよい。Ｆｃ領域は、細胞表面Ｆｃ受容体及び補体系のいくつかのタンパク質と相互作用する抗体のテール領域である。Ｆｃ領域は、典型的には、どちらも２つ又は３つの重鎖定常ドメイン（ＣＨ２、ＣＨ３及びＣＨ４と称される）を有する２つのポリペプチド鎖、及びヒンジ領域を含む。２つの鎖は、ヒンジ領域内のジスルフィド結合によって連結される。免疫グロブリンサブクラスＩｇＧ１、ＩｇＧ２及びＩｇＧ４由来のＦｃドメインは、ＦｃＲｎに結合して、ＦｃＲｎ仲介性リサイクリングを経て、長い循環半減期を得る（３週間～４週間）。ＩｇＧとＦｃＲｎの相互作用は、ＣＨ２ドメイン及びＣＨ３ドメインのＦｃ領域を含む部分に局在化する。本発明で使用される好ましい免疫グロブリンＦｃには、限定されるわけではないが、ＩｇＧ１又はＩｇＧ４由来のＦｃドメインが含まれる。好ましくは、Ｆｃドメインは、ヒト配列に由来する。Ｆｃ領域にはまた、好ましくは二量体化を促進するＫｉＨ突然変異、並びに活性化受容体との相互作用を防止する突然変異、即ち機能的にサイレントな分子も含まれ得る。免疫グロブリンＦｃドメインは、任意の適切な順序又は配置で、他のドメイン（即ちＴＣＲ可変ドメイン及び／又はＴＣＲ定常ドメイン及び／又は免疫エフェクタードメイン）のＣ末端又はＮ末端に融合され得る。免疫グロブリンＦｃは、リンカーを通じて、他のドメイン（即ちＴＣＲ可変ドメイン及び／又はＴＣＲ定常ドメイン及び／又は免疫エフェクタードメイン）の１つ以上に融合され得る。リンカー配列は、通常、柔軟性を制限する可能性が高い嵩張る側鎖を持たないグリシン、アラニン及びセリン等のアミノ酸で主に構成されるため、柔軟である。代替的に、より大きな剛直性を持つリンカーが望ましい場合もある。リンカー配列の使用可能な長さ又は最適な長さは、容易に決定され得る。しばしば、リンカー配列は、長さ約１２未満、例えば１０未満、又は２～１０のアミノ酸をとる。リンカーは、長さ１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０のアミノ酸であり得る。本発明のマルチドメイン結合分子に使用され得る適切なリンカーの例には、限定されるわけではないが、ＧＧＧＧＳ（配列番号１６）、ＧＧＧＳＧ（配列番号１７）、ＧＧＳＧＧ（配列番号１８）、ＧＳＧＧＧ（配列番号１９）、ＧＳＧＧＧＰ（配列番号２０）、ＧＧＥＰＳ（配列番号２１）、ＧＧＥＧＧＧＰ（配列番号２２）、及びＧＧＥＧＧＧＳＥＧＧＧＳ（配列番号２３）（国際公開第２０１０／１３３８２８号に記載される通り）並びにＧＧＧＳＧＧＧＧ（配列番号２４）が含まれる。更なるリンカーには、以下の配列モチーフ：ＧＧＧＳ（配列番号２５）、ＧＧＧＧＳ（配列番号２６）、ＴＶＬＲＴ（配列番号２７）、ＴＶＳＳＡＳ（配列番号２８）及びＴＶＬＳＳＡＳ（配列番号２９）の１つ以上を有する配列が含まれ得る。免疫グロブリンＦｃがＴＣＲに融合する場合、リンカーを伴い又は伴わず、α鎖又はβ鎖いずれに融合されてもよい。さらに、Ｆｃの個々の鎖を、ＴＣＲの個々の鎖に

融合させてもよい。
【００６２】
好ましくは、Ｆｃ領域は、ＩｇＧ１又はＩｇＧ４サブクラスに由来し得る。２つの鎖は、ＣＨ２定常ドメイン及びＣＨ３定常ドメイン、並びにヒンジ領域の全て又は一部を含み得る。ヒンジ領域は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３又はＩｇＧ４由来のヒンジ領域に実質的に又は部分的に対応し得る。ヒンジは、コアヒンジドメインの全て又は一部及び下部ヒンジ領域の全て又は一部を含み得る。好ましくは、ヒンジ領域は、２つの鎖を連結する少なくとも１つのジスルフィド結合を含有する。
【００６３】
Ｆｃ領域は、ＷＴ配列に対する突然変異を含み得る。突然変異には、置換、挿入及び欠失が含まれる。こうした突然変異は、所望の療法特性を導入する目的のために行われ得る。例えば、ヘテロ二量体化を促進するため、ノブイントゥホール（ＫｉＨ）突然変異をＣＨ３ドメインに操作してもよい。この場合、一方の鎖は、嵩張る突出残基（即ちノブ）、例えばＹを含有するように操作され、もう一方の鎖は、相補するポケット（即ちホール）を含有するように操作される。ＫｉＨ突然変異に適した位置は当該技術分野において知られている。付加的に又は代替的に、Ｆｃγ受容体への結合を消失させるか又は減少させる、及び／又はＦｃＲｎへの結合を増加させる、及び／又はＦａｂアーム交換を防止する、又はプロテアーゼ部位を除去する突然変異を導入してもよい。付加的に又は代替的に、例えばグリコシル化部位を除去するか又は改変して、製造可能性を改善する突然変異を行ってもよい。
【００６４】
ＰＫ修飾部分はまた、アルブミン結合ドメインであってもよく、これはまた、半減期を延長するようにも作用し得る。当該技術分野に知られるように、アルブミンは、一つには腎閾値を超えるそのサイズのため、かつＦｃＲｎを通じた特異的相互作用及びリサイクリングにより、１９日間の長い循環半減期を有する。アルブミンへの付着は、ｉｎ ｖｉｖｏで療法分子の循環半減期を改善するための既知の戦略である。アルブミンは、特異的アルブミン結合ドメインの使用を通じて、非共有的に、又はコンジュゲート化若しくは直接遺伝子融合により、共有的に付着され得る。半減期改善のため、アルブミンへの付着を利用している療法分子の例は、Sleep et al., Biochim Biophys Acta. 2013 Dec; 1830(12): 5526-34に提供される。
【００６５】
アルブミン結合ドメインは、任意の既知のアルブミン結合部分を含む、アルブミンへの結合が可能な任意の部分であり得る。アルブミン結合ドメインは、アルブミンに特異的に結合する、内因性又は外因性リガンド、有機小分子、脂肪酸、ペプチド及びタンパク質より選択され得る。好ましいアルブミン結合ドメインの例には、Dennis et al., J Biol Chem. 2002 Sep 20; 277(38): 35035-43に記載されるような短いペプチド（例えばペプチドＱＲＬＭＥＤＩＣＬＰＲＷＧＣＬＷＥＤＤＦ（配列番号３７））；アルブミンに結合するよう操作されているタンパク質、例えば抗体、抗体断片及び抗体様足場、例えば、GSKによって市販されているＡｌｂｕｄａｂ（商標）（O'Connor-Semmes et al., Clin Pharmacol Ther. 2014 Dec; 96(6): 704-12）、及びAblynxによって市販されているＮａｎｏｂｏｄｙ（商標）（Van Roy et al., Arthritis Res Ther. 2015 May 20; 17: 135）、及び連鎖球菌プロテインＧタンパク質等の天然に見られるアルブミン結合ドメインに基づくタンパク質（Stork et al., Eng Des Sel. 2007 Nov; 20(11): 569-76）、例えばAffibodyによって市販されているＡｌｂｕｍｏｄ（商標）が含まれる。
【００６６】
好ましくは、アルブミンはヒト血清アルブミン（ＨＳＡ）である。ヒトアルブミンに対するアルブミン結合ドメインの親和性は、ピコモルからマイクロモルの範囲であり得る。ヒト血清中のアルブミンが非常に高濃度である（３５ｍｇ／ｍｌ～５０ｍｇ／ｍｌ、およそ０．６ｍＭ）ことを考慮して、アルブミン結合ドメインの実質的に全てがｉｎ ｖｉｖ

ｏでアルブミンに結合すると計算される。

【００６７】

アルブミン結合部分は、任意の適切な順序又は配置で、他のドメイン（即ちＴＣＲ可変ドメイン及び／又はＴＣＲ定常ドメイン及び／又は免疫エフェクタードメイン）のＣ末端又はＮ末端に融合され得る。アルブミン結合部分は、リンカーを通じて、他のドメイン（即ちＴＣＲ可変ドメイン及び／又はＴＣＲ定常ドメイン及び／又は免疫エフェクタードメイン）の１つ以上に融合され得る。リンカー配列は、通常、柔軟性を制限する可能性が高い嵩張る側鎖を持たないグリシン、アラニン及びセリン等のアミノ酸で主に構成されるため、柔軟である。代替的に、より大きな剛直性を持つリンカーが望ましい場合もある。リンカー配列の使用可能な長さ又は最適な長さは、容易に決定され得る。しばしば、リンカー配列は、長さ約１２未満、例えば１０未満、又は２～１０のアミノ酸をとる。リンカーは、長さ１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０のアミノ酸であり得る。本発明のマルチドメイン結合分子に使用され得る適切なリンカーの例には、限定されるわけではないが、ＧＧＧＧＳ（配列番号１６）、ＧＧＧＳＧ（配列番号１７）、ＧＧＳＧＧ（配列番号１８）、ＧＳＧＧＧ（配列番号１９）、ＧＳＧＧＧＰ（配列番号２０）、ＧＧＥＰＳ（配列番号２１）、ＧＧＥＧＧＧＰ（配列番号２２）、及びＧＧＥＧＧＧＳＥＧＧＧＳ（配列番号２３）（国際公開第２０１０／１３３８２８号に記載される通り）並びにＧＧＧＳＧＧＧＧ（配列番号２４）が含まれる。更なるリンカーには、以下の配列モチーフ：ＧＧＧＳ（配列番号２５）、ＧＧＧＧＳ（配列番号２６）、ＴＶＬＲＴ（配列番号２７）、ＴＶＳＳＡＳ（配列番号２８）及びＴＶＬＳＳＡＳ（配列番号２９）の１つ以上を有する配列が含まれ得る。アルブミン結合部分が特異的結合分子に連結される場合、リンカーを伴い又は伴わず、α鎖又はβ鎖いずれに融合されてもよい。

【００６８】

診断目的のための検出可能標識には、例えば、蛍光標識、放射標識、酵素、核酸プローブ及び造影試薬が含まれる。

【００６９】

いくつかの目的のため、本発明の特異的結合分子は、いくつかの特異的結合分子を含む複合体に凝集して、多価特異的結合分子複合体を形成し得る。多価特異的結合分子複合体を産生する際に使用可能な多量体化ドメインを含有するヒトタンパク質がいくつかある。例えば、単量体型ｓｃＦｖ断片と比較して、血清持続性の増加及びオフ速度の有意な減少を示す、ｓｃＦｖ抗体断片の四量体を産生するために利用されているｐ５３の四量体化ドメイン（Willuda et al. (2001) J. Biol. Chem. 276 (17) 14385-14392）。ヘモグロビンもまた、この種の適用に使用され得る四量体化ドメインを有する。本発明の多価特異的結合分子複合体は、本発明の非多量体化天然（親、自然、非突然変異、野生型、又は足場とも称される）Ｔ細胞受容体ヘテロ二量体と比較して、複合体に対する増進された結合能を有し得る。したがって、本発明の特異的結合分子の多価複合体もまた、本発明に含まれる。本発明によるこうした多価特異的結合分子複合体は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ又はｉｎ　ｖｉｖｏの特定の抗原を提示する細胞を追跡するか又は標的とするために特に有用であり、また、こうした使用を有する更なる多価特異的結合分子複合体の産生のための中間体としても有用である。

【００７０】

本発明の特異的結合分子と会合し得る療法剤には、免疫調節剤及びエフェクター、放射性化合物、酵素（例えばパーフォリン）又は化学療法剤（例えばシスプラチン）が含まれる。療法効果が所望の位置で発揮されることを確実にするために、化合物がゆっくり放出されるように、療法剤を、特異的結合分子に連結されたリポソーム又は他のナノ粒子構造内に入れてもよい。これは、体内での輸送中の損傷の影響を防ぎ、適切な抗原提示細胞に特異的結合分子が結合した後、療法剤が最大の効果を有することを確実にするであろう。

【００７１】

適切な療法剤の例には、限定されるわけではないが、以下が含まれる：
抗Ｔ細胞又はＮＫ細胞決定基抗体を含む、抗体又はその断片（例えば抗ＣＤ３、抗ＣＤ２８又は抗ＣＤ１６）；
抗体様結合特性を有する代替タンパク質足場（例えば、ＤＡＲＰｉｎ）；
免疫刺激剤、即ち免疫応答を刺激する免疫エフェクター分子。例えばサイトカイン、例えばＩＬ－２及びＩＦＮ－γ；
ケモカイン、例えばＩＬ－８、血小板因子４、黒色腫増殖刺激タンパク質等；
補体経路活性化因子又はＦｃ受容体；
チェックポイント阻害剤、例えばＰＤ１又はＰＤ－Ｌ１を標的とするもの；
小分子細胞傷害性剤、即ち７００ダルトン未満の分子量を有する哺乳動物細胞を殺す能力を持つ化合物。こうした化合物はまた、細胞傷害効果を有することが可能な毒性金属も含有し得る。さらに、これらの小分子細胞傷害性剤にはまた、プロドラッグ、即ち生理学的条件下で崩壊するか又は変換されて、細胞傷害性剤を放出する化合物も含まれることが理解されるものとする。こうした細胞傷害性剤の例には、シスプラチン、メイタンシン誘導体、ラケルマイシン、カリケアマイシン、ドセタキセル、エトポシド、ゲムシタビン、イホスファミド、イリノテカン、メルファラン、ミトキサントロン、ポルフィマーナトリウムフォトフリンＩＩ（porfimer sodiumphotofrin II）、テモゾロミド、トポテカン、トリメトリエートアーボウレート（trimetreate arbourate）、オーリスタチンＥ、ビンクリスチン及びドキソルビシンが含まれる；
ペプチド細胞毒、即ち哺乳動物細胞を殺す能力を持つタンパク質又はその断片。例えば、リシン、ジフテリア毒素、シュードモナス細菌外毒素Ａ、ＤＮアーゼ及びＲＮアーゼ；
放射性核種、即ちα粒子若しくはβ粒子、又はγ線の１つ以上の同時放出を伴って崩壊する元素の不安定同位体。例えば、ヨウ素１３１、レニウム１８６、インジウム１１１、イットリウム９０、ビスマス２１０及び２１３、アクチニウム２２５並びにアスタチン２１３；キレート剤を使用して、ＴＣＲ又はその多量体へのこれらの放射性核種の会合を促進してもよい；
スーパー抗原及びその突然変異体；
一般的なヒト病原体、例えばエプスタインバーウイルス（ＥＢＶ）に由来する、ペプチド－ＨＬＡ複合体；
異種タンパク質ドメイン、同種異系タンパク質ドメイン、ウイルス／細菌タンパク質ドメイン、ウイルス／細菌ペプチド。

【００７２】

免疫エフェクターと会合する（通常、任意の適切な立体配置のα鎖若しくはβ鎖、又は両方のＮ末端又はＣ末端への融合によって）本発明の可溶性特異的結合分子が好ましい。ＴＣＲのＮ末端を免疫エフェクターポリペプチドのＣ末端に連結させてもよい。

【００７３】

特に好ましい免疫エフェクターは、抗ＣＤ３抗体、又は該抗ＣＤ３抗体の機能的断片若しくは変異体である。こうした抗体を含む本発明の特異的結合分子は二重特異性であり、本明細書において、「融合分子」と称され得る。本明細書で使用される場合、用語「抗体」は、こうした断片及び変異体を含む。抗ＣＤ３抗体の例には、限定されるわけではないが、ＯＫＴ３、ＵＣＨＴ－１、ＢＭＡ－０３１及び１２Ｆ６が含まれる。本明細書に記載の組成物及び方法での使用に適する抗体断片及び変異体／類似体には、ミニボディ、ダイアボディ、Ｆａｂ断片、Ｆ（ａｂ’）$_2$断片、ｄｓＦｖ及びｓｃＦｖ断片が含まれる。抗体という用語に含まれる更なる例には、ナノボディ（商標）（ラクダ科（例えばラクダ又はラマ）抗体由来の合成単一免疫グロブリン可変重鎖ドメインを含む、Ablynx（Belgium）によって市販されるこれらの構築物）、親和性成熟単一免疫グロブリン可変重鎖ドメイン又は免疫グロブリン可変軽鎖ドメインを含む、ドメイン抗体（Domantis、Belgium）、及び抗体様結合特性を示す代替タンパク質足場、例えば操作プロテインＡ足場を含む、アフィボディ（Affibody、Sweden）、又は操作アンチカリンを含むアンチカリン（Pieris、Germany）、又は設計アンキリンリピートタンパク質を含む、ＤＡＲＰｉ

ｎ（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐａｒｔｎｅｒｓ、Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ）が含まれる。
【００７４】
抗ＣＤ３抗体をＴＣＲα鎖又はβ鎖のＣ末端又はＮ末端に共有結合させてもよい。抗ＣＤ３抗体を、リンカー配列を通じて、ＴＣＲのＴＣＲβ鎖のＣ末端又はＮ末端に共有結合させてもよい。
【００７５】
好ましくは、抗ＣＤ３はｓｃＦｖ断片である。代替的に、重鎖可変ドメイン断片及び軽鎖可変ドメイン断片はダイアボディ配向で配置され得る。特に好ましい抗ＣＤ３配列は、国際公開第２０２０１５７２１０号及び特許文献２に提供される。
【００７６】
融合分子の好ましい配置の例には、国際公開第２０１０１３３８２８号、国際公開第２０２０１５７２１１号、国際公開第２０１９０１２１３８号及び国際公開第２０１９０１２１４１号に開示されるものが含まれる。国際公開第２０１０１３３８２８号に記載される形式が特に好ましい。
【００７７】
本発明の特異的結合分子は、
α鎖可変ドメインと抗体の可変ドメインの第一の結合領域とを含む第一のポリペプチド鎖と、
β鎖可変ドメインと上記抗体の可変ドメインの第二の結合領域とを含む第二のポリペプチド鎖と、
を含み得るものであり、
特異的結合分子が、ＳＬＹＮＴＶＡＴＬ－ＨＬＡ－Ａ２複合体（配列番号１として開示される「ＳＬＹＮＴＶＡＴＬ」）と抗体の抗原とに同時に結合可能であるように、それぞれのポリペプチド鎖が会合する。
【００７８】
第一のポリペプチド鎖と第二のポリペプチド鎖とを含む分子の群から選択される二重特異性ポリペプチド分子であって、第一のポリペプチド鎖が、ヒト免疫エフェクター細胞の細胞表面抗原に特異的に結合する抗体の可変ドメインの第一の結合領域（ＶＤ１）と、
ＭＨＣ会合ペプチドエピトープに特異的に結合するＴＣＲの可変ドメインの第一の結合領域（ＶＲ１）と、
上記ドメインを連結する第一のリンカー（ＬＩＮＫ１）と、
を含み、
第二のポリペプチド鎖が、ＭＨＣ会合ペプチドエピトープに特異的に結合するＴＣＲの可変ドメインの第二の結合領域（ＶＲ２）と、
ヒト免疫エフェクター細胞の細胞表面抗原に特異的に結合する抗体の可変ドメインの第二の結合領域（ＶＤ２）と、
上記ドメインを連結する第二のリンカー（ＬＩＮＫ２）と、
を含み、
上記第一の結合領域（ＶＤ１）及び上記第二の結合領域（ＶＤ２）が会合して、ヒト免疫エフェクター細胞の細胞表面抗原に結合する第一の結合部位（ＶＤ１）（ＶＤ２）を形成し、
上記第一の結合領域（ＶＲ１）及び上記第二の結合領域（ＶＲ２）が会合して、上記ＭＨＣ会合ペプチドエピトープに結合する第二の結合部位（ＶＲ１）（ＶＲ２）を形成し、
上記２つのポリペプチド鎖が、ヒトＩｇＧヒンジドメイン及び／又はヒトＩｇＧ　Ｆｃドメイン又はその二量体化部分に融合し、
上記２つのポリペプチド鎖が上記ヒンジドメイン及び／又はＦｃドメインの間の共有結合及び／又は非共有結合によって連結され、
上記二重特異性ポリペプチド分子が、細胞表面分子及びＭＨＣ会合ペプチドエピトープに同時結合することが可能であり、二重特異性ポリペプチド分子において、２つのポリペプチド鎖中の結合領域の順序が、ＶＤ１－ＶＲ１及びＶＲ２－ＶＤ２又はＶＤ１－ＶＲ２及

びＶＲ１－ＶＤ２、又はＶＤ２－ＶＲ１及びＶＲ２－ＶＤ１又はＶＤ２－ＶＲ２及びＶＲ１－ＶＤ１より選択され、ドメインがＬＩＮＫ１又はＬＩＮＫ２のいずれかによって連結され、ＭＨＣ会合ペプチドエピトープがＳＬＹＮＴＶＡＴＬ（配列番号１）複合体であり、ＭＨＣがＨＬＡ－Ａ＊０２である、
二重特異性ポリペプチド分子もまた、本明細書に提供する。

【００７９】

特異的結合分子及び抗ＣＤ３抗体の連結は、共有結合又は非共有結合を通じてなすことができる。共有結合は、直接又はリンカー配列を通じて間接的であってもよい。リンカー配列は、通常、柔軟性を制限する可能性が高い嵩張る側鎖を持たないグリシン、アラニン及びセリン等のアミノ酸で主に構成されるため、柔軟である。代替的に、より大きな剛直性を持つリンカーが望ましい場合もある。リンカー配列の使用可能な長さ又は最適な長さは、容易に決定され得る。しばしば、リンカー配列は、長さ約１２未満、例えば１０未満、又は２～１０のアミノ酸をとる。本発明のマルチドメイン結合分子に使用され得る適切なリンカーの例には、限定されるわけではないが、ＧＧＧＧＳ（配列番号１６）、ＧＧＧＳＧ（配列番号１７）、ＧＧＳＧＧ（配列番号１８）、ＧＳＧＧＧ（配列番号１９）、ＧＳＧＧＧＰ（配列番号２０）、ＧＧＥＰＳ（配列番号２１）、ＧＧＥＧＧＧＰ（配列番号２２）、及びＧＧＥＧＧＧＳＥＧＧＧＳ（配列番号２３）（国際公開第２０１０／１３３８２８号に記載される通り）並びにＧＧＧＳＧＧＧＧ（配列番号２４）が含まれる。更なるリンカーには、以下の配列モチーフ：ＧＧＧＳ（配列番号２５）、ＧＧＧＧＳ（配列番号２６）、ＴＶＬＲＴ（配列番号２７）、ＴＶＳＳＡＳ（配列番号２８）及びＴＶＬＳＳＡＳ（配列番号２９）の１つ以上を有する配列が含まれ得る。

【００８０】

本発明の好ましい特異的結合分子は、アミノ酸配列：
ＡＩＱＭＴＱＳＰＳ　ＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶ　ＴＩＴＣＲＡＳＱＤＩ　ＲＮＹＬＮＷＹＱ
ＱＫ　ＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹ　ＹＴＳＲＬＥＳＧＶＰ　ＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴ　ＤＹＴＬ
ＴＩＳＳＬＱ　ＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱ　ＱＧＮＴＬＰＷＴＦＧ　ＱＧＴＫＶＥＩＫＧＧ
ＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧ　ＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧ　ＧＳＥＶＱＬＶＥＳＧ　ＧＧＬＶＱＰＧ
ＧＳＬ　ＲＬＳＣＡＡＳＧＹＳ　ＦＴＧＹＡＭＮＷＶＲ　ＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶ　ＡＬＩ
ＮＰＹＫＧＶＳ　ＴＹＮＱＫＦＫＤＲＦ　ＴＦＳＶＤＫＳＫＮＴ　ＡＹＬＱＭＮＳＬＲＡ
ＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲ　ＳＧＹＹＧＤＳＤＷＹ　ＦＤＶＷＧＱＧＴＬＶ　ＴＶＳＳＧＧＧ
ＧＳＤ　ＡＧＶＴＱＳＰＴＨＬ　ＩＫＴＲＧＱＱＶＴＬ　ＲＣＳＰＫＳＧＨＤＴ　ＶＳＷ
ＹＱＱＡＬＧＱ　ＧＰＱＦＩＦＱＡＶＲ　ＧＶＥＲＱＲＧＮＦＰ　ＤＲＦＳＧＨＱＦＰＮ
ＹＳＳＥＬＮＶＮＡＬ　ＬＬＧＤＳＡＬＹＬＣ　ＡＳＳＤＴＶＳＹＥＱ　ＹＦＧＰＧＴＲ
ＬＴＶ　ＴＥＤＬＫＮＶＦＰＰ　ＥＶＡＶＦＥＰＳＥＡ　ＥＩＳＨＴＱＫＡＴＬ　ＶＣＬ
ＡＴＧＦＹＰＤ　ＨＶＥＬＳＷＷＶＮＧ　ＫＥＶＨＳＧＶＣＴＤ　ＰＱＰＬＫＥＱＰＡＬ
ＮＤＳＲＹＡＬＳＳＲ　ＬＲＶＳＡＴＦＷＱＤ　ＰＲＮＨＦＲＣＱＶＱ　ＦＹＧＬＳＥＮ
ＤＥＷ　ＴＱＤＲＡＫＰＶＴＱ　ＩＶＳＡＥＡＷＧＲＡ　Ｄ（配列番号３０）、
を含むβ鎖を有する。

【００８１】

本発明の代替的な特異的結合分子は、アミノ酸配列：
ＡＩＱＭＴＱＳＰＳ　ＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶ　ＴＩＴＣＲＡＳＱＤＩ　ＲＮＹＬＮＷＹＱ
ＱＫ　ＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹ　ＹＴＳＲＬＥＳＧＶＰ　ＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴ　ＤＹＴＬ
ＴＩＳＳＬＱ　ＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱ　ＱＧＮＴＬＰＷＴＦＧ　ＱＧＴＫＶＥＩＫＧＧ
ＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧ　ＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧ　ＧＳＥＶＱＬＶＥＳＧ　ＧＧＬＶＱＰＧ
ＧＳＬ　ＲＬＳＣＡＡＳＧＹＳ　ＦＴＧＹＴＭＮＷＶＲ　ＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶ　ＡＬＩ
ＮＰＹＫＧＶＳ　ＴＹＮＱＫＦＫＤＲＦ　ＴＩＳＶＤＫＳＫＮＴ　ＡＹＬＱＭＮＳＬＲＡ
ＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲ　ＳＧＹＹＧＤＳＤＷＹ　ＦＤＶＷＧＱＧＴＬＶ　ＴＶＳＳＧＧＧ
ＧＳＤ　ＡＧＶＴＱＳＰＴＨＬ　ＩＫＴＲＧＱＱＶＴＬ　ＲＣＳＰＫＳＧＨＤＴ　ＶＳＷ
ＹＱＱＡＬＧＱ　ＧＰＱＦＩＦＱＡＶＲ　ＧＶＥＲＱＲＧＮＦＰ　ＤＲＦＳＧＨＱＦＰＮ
ＹＳＳＥＬＮＶＮＡＬ　ＬＬＧＤＳＡＬＹＬＣ　ＡＳＳＤＴＶＳＹＥＱ　ＹＦＧＰＧＴＲ

ＬＴＶ ＴＥＤＬＫＮＶＦＰＰ ＥＶＡＶＦＥＰＳＥＡ ＥＩＳＨＴＱＫＡＴＬ ＶＣＬ
ＡＴＧＦＹＰＤ ＨＶＥＬＳＷＷＶＮＧ ＫＥＶＨＳＧＶＣＴＤ ＰＱＰＬＫＥＱＰＡＬ
ＮＤＳＲＹＡＬＳＳＲ ＬＲＶＳＡＴＦＷＱＤ ＰＲＮＨＦＲＣＱＶＱ ＦＹＧＬＳＥＮ
ＤＥＷ ＴＱＤＲＡＫＰＶＴＱ ＩＶＳＡＥＡＷＧＲＡ Ｄ（配列番号３１）、
を含むβ鎖を有する。

【００８２】

好ましいα鎖は、アミノ酸配列：
ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ ＱＳＦＦＷＹＲ
ＱＹＳ ＧＫＳＰＥＬＩＭＫＬ ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ ＹＶＳ
ＬＬＩＲＤＳＱ ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ ＶＲＴＮＡＧＹＡＬＮ ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ
ＰＨＩＱＫＰＤＰＡＶ ＹＱＬＲＤＳＫＳＳＤ ＫＳＶＣＬＦＴＤＦＤ ＳＱＴＮＶＳＱ
ＳＫＤ ＳＤＶＹＩＴＤＫＣＶ ＬＤＭＲＳＭＤＦＫＳ ＮＳＡＶＡＷＳＮＫＳ ＤＦＡ
ＣＡＮＡＦＮＮ ＳＩＩＰＥＤＴ（配列番号３２）、
を含む。

【００８３】

本発明の好ましい特異的結合分子は、配列番号３０及び配列番号３２のアミノ酸配列を含む。

【００８４】

本発明の範囲内には、抗ＣＤ３を含む上記特異的結合分子の機能的変異体（表現型的にサイレントな変異体としても知られる）も含まれる。

【００８５】

更なる態様において、本発明は、本発明のＴＣＲα鎖及び／又はＴＣＲβ鎖をコードする核酸を提供する。抗ＣＤ３抗体又はその断片に融合された分子を含む、本発明の特異的結合分子をコードする核酸も提供される。いくつかの実施形態において、核酸はｃＤＮＡである。いくつかの実施形態において、核酸は、ｍＲＮＡ、例えば二重特異性分子をコードするｍＲＮＡであり得る（Stadler et al., Nat Med. 2017 Jul; 23(7): 815-817）。いくつかの実施形態において、本発明は、本発明の特異的結合分子のＴＣＲα鎖可変ドメインをコードする配列を含む核酸を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、本発明の特異的結合分子のＴＣＲβ鎖可変ドメインをコードする配列を含む核酸を提供する。核酸は、非天然存在であってもよく、及び／又は精製及び／又は操作されていてもよい。核酸配列は、利用する発現系に従って、コドン最適化されていてもよい。当業者に知られるように、発現系には、大腸菌等の細菌細胞、若しくは酵母細胞、若しくは哺乳動物細胞、若しくは昆虫細胞を含むことができ、又はこれらは細胞不含発現系であってもよい。いくつかの実施形態において、分子は、二重特異性抗体をコードするｍＲＮＡであり得る。

【００８６】

別の態様において、本発明は、本発明の核酸を含むベクターを提供する。好ましくは、ベクターはＴＣＲ発現ベクターである。適切なＴＣＲ発現ベクターには、例えばγ－レトロウイルスベクター、又はより好ましくはレンチウイルスベクターが含まれる。更なる詳細は、Zhang 2012及び該文献中の参考文献に見出され得る（Zhang et al,. Adv Drug Deliv Rev. 2012 Jun 1; 64(8): 756-762）。

【００８７】

本発明はまた、本発明のベクター、好ましくはＴＣＲ発現ベクターを宿する細胞も提供する。適切な細胞には、哺乳動物細胞、好ましくは免疫細胞、更により好ましくはＴ細胞が含まれる。ベクターは、単一のオープンリーディングフレーム、又は２つの別個のオープンリーディングフレーム中に、それぞれ、α鎖及びβ鎖をコードする、本発明の核酸を含み得る。別の態様は、本発明の特異的結合分子のα鎖をコードする核酸を含む第一の発現ベクターと、本発明の特異的結合分子のβ鎖をコードする核酸を含む第二の発現ベクターとを宿する細胞を提供する。こうした細胞は、養子療法に特に有用である。本発明の細胞は、単離されていても、及び／又は組換えられていても、及び／又は非天然存在であっ

ても、及び／又は操作されていてもよい。

【００８８】

本発明の特異的結合分子は養子療法において有用性を有するため、本発明には、本発明の特異的結合分子を提示する、非天然存在及び／又は精製及び／又は操作細胞、特にＴ細胞が含まれる。本発明はまた、本発明の特異的結合分子を提示するＴ細胞の拡大された集団も提供する。本発明の特異的結合分子をコードする核酸（例えばＤＮＡ、ｃＤＮＡ又はＲＮＡ）でＴ細胞をトランスフェクトするのに適したいくつかの方法がある（例えば、Robbins et al., (2008) J Immunol. 180: 6116-6131を参照されたい）。本発明の特異的結合分子を発現するＴ細胞は、癌の養子療法に基づく治療において使用するのに適しているであろう。当業者に知られるように、養子療法を実行し得るいくつかの適切な方法がある（例えば、Rosenberg et al., (2008) Nat Rev Cancer 8(4)を参照されたい）。

【００８９】

当該技術分野において既知であるように、本発明の特異的結合分子を含むものを含む、タンパク質のｉｎ　ｖｉｖｏ産生は、翻訳後修飾をもたらし得る。グリコシル化はこうした修飾の１つであり、ポリペプチド鎖中の定義されたアミノ酸へのオリゴ糖部分の共有結合を含む。例えば、アスパラギン残基、又はセリン／スレオニン残基が、オリゴ糖結合のためのよく知られた位置である。特定のタンパク質のグリコシル化状態は、タンパク質配列、タンパク質コンホメーション及び特定の酵素の利用可能性を含む、いくつかの要因に依存する。さらに、グリコシル化状態（即ちオリゴ糖タイプ、共有結合及び付着の総数）は、タンパク質機能に影響し得る。したがって、組換えタンパク質を産生する場合、グリコシル化制御がしばしば望ましい。制御されたグリコシル化は、抗体に基づく療法剤を改善するために使用されている（Jefferis et al., (2009) Nat Rev Drug Discov Mar; 8(3): 226-34）。本発明の特異的結合分子に関しては、例えば特定の細胞株（限定されるわけではないが哺乳動物細胞株、例えばチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞又はヒト胚性腎（ＨＥＫ）細胞を含む）を使用することによって、又は化学的修飾によって、グリコシル化が制御され得る。グリコシル化は、薬物動態を改善し、免疫原性を減少させ、天然ヒトタンパク質をより緊密に模倣し得るため、こうした修飾が望ましい場合もある（Sinclair and Elliott, (2005) Pharm Sci.Aug; 94(8): 1626-35）。場合によっては、翻訳後修飾を制御及び／又は修飾するために、突然変異を導入してもよい。

【００９０】

患者に投与するため、本発明の特異的結合分子（好ましくは検出可能標識若しくは療法剤、例えば抗ＣＤ３と会合するか、又はトランスフェクトされたＴ細胞上に発現する）、本発明の核酸、発現ベクター又は細胞は、１つ以上の医薬的に許容され得る担体又は賦形剤と共に、無菌医薬組成物の一部として提供され得る。この医薬組成物は、（患者に投与する所望の方法に応じて）任意の適切な型をとることができる。これは、単位剤形で提供されてもよいし、一般的には密封容器中で提供され、キットの一部として提供されてもよい。こうしたキットは、通常（必ずしもではないが）使用のための説明書を含む。キットには、上記単位剤形が複数含まれ得る。

【００９１】

医薬組成物は、任意の適切な経路、例えば非経口（皮下、筋内、クモ膜下腔内又は静脈内を含む）、経腸（経口又は直腸を含む）、吸入又は鼻内経路による投与のために適応され得る。こうした組成物は、医薬業に知られる任意の方法によって、例えば無菌条件下で、有効成分を、担体（複数の場合もある）又は賦形剤（複数の場合もある）と共に混合することによって調製され得る。

【００９２】

本発明の物質の投薬量は、治療される疾患又は障害、治療される個体の年齢及び状態等に応じて、広い範囲で多様であり、特異的結合分子－抗ＣＤ３融合分子に関する適切な用量範囲は、２５ｎｇ／ｋｇ～５０μｇ／ｋｇ、又は１μｇ～１ｇの範囲であり得る。医師

は、最終的に、使用されるべき適切な投薬量を決定するであろう。適切な投薬レジメンの例は、国際公開第２０１７２０８０１８号に提供される。

【００９３】

単一用量を投与することができる。代替的に、複数の用量、例えば２回以上、又は３回以上の用量を投与してもよい。多数の用量を投与する場合、各回で同じ用量を投与してもよいし、第一及び／又は続く用量のために、減らした用量を投与してもよい。

【００９４】

本発明の特異的結合分子、医薬組成物、ベクター、核酸及び細胞は、実質的に純粋な型、例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％又は１００％純粋な形で提供され得る。

【００９５】

本発明によって、以下のものも提供される：

好ましくはヒト被験体において医薬において使用される、好ましくはヒト被験体においてＨＩＶ感染又はＡＩＤＳを治療する方法において使用される特異的結合分子、核酸、ベクター、医薬組成物又は細胞；

ヒト被験体においてＨＩＶ感染又はＡＩＤＳを治療するための医薬品の製造における、本発明の特異的結合分子、核酸、ベクター、医薬組成物又は細胞の使用；

ＨＩＶ感染又はＡＩＤＳを治療する方法であって、本発明の特異的結合分子、核酸、ベクター、医薬組成物又は細胞を療法的有効量、治療の必要がある被験体に投与することを含む、方法；

本発明の特異的結合分子、核酸、ベクター、医薬組成物又は細胞を含む、ヒト被験体への投与のための注射可能配合物。

【００９６】

本発明の特異的結合分子、核酸、ベクター、医薬組成物又は細胞は、注射又は注入によって投与され得る。特に好ましいのは、静脈内注入又は皮下注射による投与である。ヒト被験体は、ＨＬＡ－Ａ＊０２サブタイプのものであってもよい。

【００９７】

治療法は、１つ以上の更なる抗ウイルス剤及び／又は１つ以上の更なる免疫療法剤及び／又は１つ以上の可溶性二重特異性結合タンパク質を、別個に、組み合わせて、又は連続して投与することを更に含み得る。例えば、治療法は、本発明の特異的結合分子及び別のＨＩＶタンパク質を認識する更なる特異的結合分子を含む、２つ以上の二重特異性結合タンパク質の投与を含むものであってもよい。

【００９８】

治療される患者は、抗レトロウイルス療法（ＡＲＴ）を受けていてもよい。代替的に、治療される患者は、ＡＲＴ使用をやめていてもよく、例えばこうした患者は、分析的療法中断（ＡＴＩ）を経ていてもよい。代替的に、治療される患者は、ＡＲＴ未経験であってもよい。

【００９９】

用語「治療」、「治療する」、「治療している」等は、ＨＩＶ及び／又はＡＩＤＳの進行を遅延させるか、停止させるか又は逆転させることを含むような意味がある。これらの用語にはまた、障害又は状態が実際に排除されなくても、かつ障害又は状態の進行自体が遅延するか、停止するか又は逆転しなくても、障害又は状態の１つ以上の症状の軽減、改善、減弱化、除去、又は減少が含まれる。

【０１００】

「療法的有効量」は、被験体の生物学的若しくは医学的応答、又は被験体に対する所望の療法効果を誘発するであろう、被験体に投与される、化合物、又はその医薬的に許容され得る塩の量を意味する。

【０１０１】

療法的有効量は、既知の技術の使用により、かつ類似の状況下で得られる結果を観察することによって、当業者である主治医によって、容易に決定され得る。被験体に関する有効量を決定する際、主治医によって、限定されるわけではないが、体格、年齢、及び全身健康状態；関与する特定の疾患又は障害；疾患又は障害の度合い又は関与又は重症度；個体被験体の応答；投与される特定の化合物；投与様式；投与される調製物の生物学的利用能特性；選択される投薬レジメン；併用薬の使用；及び他の関連状況を含む、いくつかの要因が考慮される。

【０１０２】

本発明の各態様の好ましい特徴は、他の態様各々に関しても当てはまり、変更すべきところは変更される。本明細書に言及される先行技術文書は、法律によって許容される最高の度合いまで、引用することにより本明細書の一部をなす。

【０１０３】

以下の非限定的な実施例において本発明を更に説明する。添付の図面を参照されたい。

【実施例】

【０１０４】

実施例１－標的に対する結合親和性に負の影響を及ぼさず、より高い収量を生じる、単一ＴＣＲα鎖突然変異の同定

抗ＣＤ３　ｓｃＦｖに融合した高親和性ＨＩＶ　ＴＣＲ配列を含む二重特異性分子を、以前に記載されるように産生した（非特許文献１９、特許文献２）。分子のＴＣＲ端は、ＨＩＶ　Ｇａｇタンパク質（Ｇａｇ$_{78-85}$）由来のＨＬＡ－Ａ＊０２制限９量体ペプチドＳＬＹＮＴＶＡＴＬ（配列番号１）を認識する。ＴＣＲドメインの配列を図１ａに示し（配列番号３３及び配列番号３４）、全長二重特異性分子を図１ｂに示す（配列番号３５及び配列番号３６）。前臨床研究中、この分子は、大腸菌で産生された際、低い収量を有することが見出された（約１ｍｇ／Ｌ）。この範囲の産生収量は、分子の臨床開発を支持するための試薬の製造には適切とは見なされなかった。標準法を使用して再フォールド及び精製条件を最適化することを通じて、収量を改善する試みがなされたが、成功しなかった。予期せぬことに、ＴＣＲα鎖可変ドメイン中の単一の突然変異が、同族ｐＭＨＣ標的への結合親和性を減少させずに収量を増加させることが見出された。

【０１０５】

方法

単一部位突然変異誘発を行って、図２に示される配列中に示されるように、ＴＣＲα鎖可変ドメインの５０位でＦからＫへの突然変異を導入した（注－本実施例において、残基の番号付けは、Ｎ末端メチオニンの包含に基づく）。この突然変異を含有する二重特異性タンパク質を大腸菌中で産生した。突然変異体の収量及び結合パラメータを、対応する非突然変異型と比較した。

【０１０６】

以前に記載されるように、二重特異性タンパク質を生成した。簡潔には、対数中期に０．５ｍＭ　ＩＰＴＧで誘導することによって、大腸菌株ＢＬ２１－ＤＥ３（ｐＬｙｓＳ）中の封入体として、α鎖及びβ鎖を別個に発現させた。封入体を超音波処理によって単離した後、０．５％Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００を使用して連続洗浄及び遠心分離工程を行った。溶解したα鎖及びβ鎖封入体の混合物を５Ｍ尿素、０．４Ｍ　Ｌ－アルギニン、１００ｍＭ　Ｔｒｉｓ　ｐＨ８．１、３．７ｍＭシスタミン、６．６ｍＭ　β－メルカプトエチルアミンに迅速に希釈することによって、可溶性タンパク質を再フォールドした。再フォールド混合物を１０体積の脱塩水に対して２４時間透析し、次いで、１０体積の１０ｍＭ　Ｔｒｉｓ　ｐＨ８．１に対して透析した。再フォールドタンパク質を濾過し、３つの連続クロマトグラフィ工程、即ち陰イオン交換（ＡＩＥＸ）、陽イオン交換（ＣＩＥＸ）及びリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）にあらかじめ平衡化したサイズ排除（ＳＥＣ）を通じて精製した。主ピークを含む画分をプールし、更に分析した。最終精製分子を還元条件及び非還元条件下でＳＤＳ－ＰＡＧＥによって分析した。全ての精製工程（ＡＩＥＸ、ＣＩＥＸ及びＳＥＣ）にわたって、収量及び回収率を決定した。

【０１０７】

精製二重特異性分子を、以前に記載されるようなＢＩＡｃｏｒｅ（商標）システムを使用した表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）分析に供して（例えば、非特許文献１９、特許文献２を参照されたい）、その標的ペプチドＨＬＡ複合体（ＳＬＹＮＴＶＡＴＬ（配列番号１）ＨＬＡ－Ａ＊０２）への分子のＴＣＲ端の結合を決定した。簡潔には、ビオチン化ｐＨＬＡをストレプトアビジンカップリングＣＭ５センサーチップ上に固定した。フローセル１に遊離ビオチンのみを装填し、これを対照表面とした。Ｌａｎｇｍｕｉｒ結合を仮定してＫ$_D$値を計算し、１：１結合モデルを使用してデータを分析した（単一サイクル動力学分析のためのＢｉａｃｏｒｅ　Ｉｎｓｉｇｈｔ　Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ　ｖ２．０．１５．１２９３３）。

【０１０８】

結果

表Ａは、全ての精製工程にわたる総収量及び回収％を示す。図３は、培養体積当たりの収量を示す。Ｆ５０Ｋに関しては、全ての精製工程にわたる総収量及び回収％が、非突然変異（ＷＴ）型に対して実質的に改善され、さらに、培養体積当たりの収量は、野生型に対して、Ｆ５０Ｋに関し、４．５倍の改善を示した。表Ｂは、各二重特異性タンパク質に関する標的結合パラメータを示す。これらのデータは、Ｆ５０Ｋが、Ｋ$_D$及びＴ１／２を含めて（Ｋ$_D$＝低ｐＭ、及びＴ１／２≧２４時間）、非突然変異ＷＴタンパク質に対して類似の結合特性を保持することを示す。

【０１０９】

比較として、Ｆ５０と同じ領域で３つの更なる単一部位突然変異（Ｌ４７Ｐ、Ｍ４９Ｋ、Ａ５３Ｅ）を行い、同じ方法を使用して試験した。表Ａ及び図３に示されるように、突然変異Ｌ４７Ｐ及びＡ５３Ｅは、Ｆ５０Ｋと比較して収量の実質的な改善は生じさせなかった一方、Ｍ４９Ｋは、Ｆ５０Ｋよりもわずかにより高い改善を示した（４．９倍）。興味深いことに、Ｍ４９Ｋを含めて、３つ全ての代替突然変異は、ＷＴと比較して、標的に対する結合特性の実質的な減少を示した。図４は、Ｍ４９Ｋ及びＦ５０Ｋの結合動力学の並列比較を示す。

【０１１０】

表Ａ－各クロマトグラフィ工程後の二重特異性タンパク質の総収量及び回収％

二重特異性タンパク質	ＡＩＥＸ収量（ｍｇ）	ＡＩＥＸ％回収	ＣＩＥＸ収量（ｍｇ）	ＣＩＥＸ％回収	ＳＥＣ収量（ｍｇ）	ＳＥＣ％回収
WT	6.66	15.66%	1.16	2.73%	0.51	1.19%
L47P	5.81	13.67%	1.26	2.96%	0.58	1.36%
M49K	10.94	25.73%	5.34	12.56%	2.42	5.71%
F50K	10.02	23.59%	5.06	11.91%	2.25	5.30%
A53E	8.46	19.92%	1.99	4.68%	0.87	2.05%

【０１１１】

表Ｂ－ＳＰＲによって求めた各二重特異性タンパク質の結合パラメータ

二重特異性タンパク質	K_D (pM)	k_a	k_d	$t_{1/2}$ (h)	Rmax	SE(ka) (1/Ms)	SE(kd) (1/s)	動力学χ^2（ＲＵ^2）
WT	15.2	7.41E+04	1.12E-06	171.2	83.3	4.92E+01	1.35E-08	9.92E-03
L47P	217	5.75E+04	1.25E-05	15.4	70.5	7.34E+01	2.10E-08	1.08E-02
M49K	3970	6.10E+04	2.42E-04	0.8	87.8	1.21E+02	1.83E-07	1.68E-02
F50K	28.2	9.39E+04	2.65E-06	72.7	84.3	4.07E+01	1.22E-08	1.15E-02
A53E	2590	3.39E+04	8.78E-05	2.2	55.6	1.03E+02	4.03E-08	5.72E-03

【０１１２】
これらのデータは、開発可能性が改善された二重特異性タンパク質を同定することの難しさを示している。ＴＣＲα鎖可変ドメイン中の単一突然変異（Ｆ５０Ｋ）は、改善された収量を与え、かつ標的への高親和性結合を保持することが示された。
【０１１３】
実施例２－標的に対する結合親和性に負の影響を及ぼさず、タンパク質安定性を増加させる、更なるＴＣＲα鎖突然変異の同定
Ｆ５０Ｋ二重特異性タンパク質の更なる評価は、分子の開発可能性が、安定性減少によって影響を受け得ることを示した。予期せぬことに、ＴＣＲα鎖可変領域中の単一突然変異は、タンパク質安定性を改善することが見出された。
【０１１４】
方法
図５に示されるように、単一部位突然変異誘発を行って、ＴＣＲα鎖可変ドメインの９６位にＳからＡへの突然変異を導入した（注－本実施例において、残基の番号付けは、Ｎ末端メチオニンの包含に基づく）。この突然変異を含有する二重特異性タンパク質を大腸菌中で産生し、以前に記載されるように結合パラメータを分析した。
【０１１５】
分析陰イオン交換クロマトグラフィ（ＡＩＥＸ－ＵＰＬＣ）を使用して、高ｐＨ（Ｔｒｉｓ　ｐＨ９）に３日間曝露した後、タンパク質安定性を評価した。陰イオン交換ＵＰＬＣカラム上でタンパク質を分離し、正味の表面負電荷が増加する順に溶出させ、ＦＬＤ検出によって検出した（励起２９５ｎｍ、発光３４８ｎｍ）。試験試料の電荷プロファイルを、全てのピークの曲線下面積を積分することによって監視した。主ピークの相対減少及び酸性種の対応する増加を安定性の尺度として使用した。非還元ペプチドマッピングを使用して、脱アミドを評価した。簡潔には、試験試料及び参照タンパク質を、トリプシン及びＬｙｓＣの組み合わせを用いて＋３７℃で変性及び消化させた。生じたペプチドをＣ１８　ＨＰＬＣカラム上で分離し、２１４ｎｍのＵＶ吸光によって検出した。ＰＭＩ　Ｂｙｏｎｉｃソフトウェアを使用して、タンパク質配列、質量精度及び潜在的な修飾に基づいて、潜在的ペプチドライブラリーに対して、各ペプチドに関して生成された断片化スペクトルを検索した。
【０１１６】
結果
表Ｃは、標的結合パラメータを示す。これらのデータは、Ｓ９６ＡがＦ５０Ｋ単独と比較して、類似の標的結合パラメータを生じることを示す。比較として、３つの代替単一部位突然変異を、Ｓ９６Ａと同じタンパク質領域中に導入した。これらのうち、Ｔ９４Ｌのみが、Ｆ５０Ｋ単独と比較して、類似の標的結合パラメータを生じたが、Ｎ９５Ｑ又はＳ９６Ｖは生じなかった。
【０１１７】

表Ｃ－ＳＰＲによって求めた各二重特異性タンパク質の結合パラメータ

二重特異性タンパク質	K_D（pM）	Ka	kd	tc	t 1/2 (h)	SE(ka)（1/Ms）	SE(kd)（1/s）	Rmax	動力学 χ^2（RU^2）
F50K	**116**	4.95E+04	5.75E-06	3.51E+12	**34**	9.17E+00	4.34E-09	116.7	1.99E-01
F50K + T94L	**66**	5.12E+04	3.37E-06	2.99E+12	**57**	1.59E+00	1.06E-10	104.1	1.90E-01
F50K + N95Q	**3300**	5.07E+04	1.68E-04	2.12E+12	**1.2**	9.36E+00	1.01E-08	111.5	1.79E-01
F50K + S96A	**85**	5.00E+04	4.25E-06	5.41E+10	**45**	4.70E+01	4.35E-09	117.4	2.07E-01
F50K + S96V	**350**	4.02E+04	1.41E-05	1.60E+12	**14**	6.45E+00	3.80E-09	111.2	1.23E-01

【０１１８】

表Ｄは、ＡＩＥＸ－ＵＰＬＣ分析の結果を要約したものである。これらのデータは、Ｓ９６ＡがＦ５０Ｋ単独又はＴ９４Ｌよりも安定であることを示す。ペプチドマッピングによるＳ９６Ａ及びＴ９４Ｌの両方の更なる分析は、安定性増加が、Ｎ９５位での脱アミド減少の結果である可能性が高いことを示した。

【０１１９】

表Ｄ－ＡＥ－ＵＰＬＣ分析

	相対％			Ｔ０からの変化（試料％－Ｔ０）		
二重特異性タンパク質	塩基性ピーク	主ピーク	酸性ピーク	塩基性ピーク	主ピーク	酸性ピーク
F50K（参照）	0	85.4	14.5	0	36.5	-36.5
F50K（高ｐＨ）	0	48.9	51			
F50K + T94L（参照）	0.1	76.9	23	0.1	36.5	-36.5
F50K + T94L（高ｐＨ）	0	40.4	59.5			
F50K + S96A（参照）	0.1	76.3	23.6	0.1	**29.4**	**-29.5**
F50K + S96A（高ｐＨ）	0	46.9	53.1			

【０１２０】

表Ｅ－ペプチドマッピング

		Ｎ９４の脱アミド％	
α鎖	αCDR3	対照	高ｐＨ
F50K	CAVRTNSGYALNF（配列番号３８）	1.08	16.7
F50K + S96A	CAVRTNAGYALNF（配列番号３９）	0.17	**6.07**

【０１２１】
実施例３－改善された二重特異性分子は、一般的なウイルスエスケープ変異体を認識し、ＨＩＶ感染細胞の強力で特異的な殺傷を示す
Ｆ５０Ｋ＋Ｓ９６Ａが組み込まれた二重特異性タンパク質を更に分析して、一般的なウイルスエスケープ変異体の認識及び抗原陽性細胞株に対する効力を含む、更なる特性を評価した。本実施例では、ＴＣＲを、国際公開第２０２０１５７２１０号に更に記載される代替抗ＣＤ３ドメインに融合させた。二重特異性分子の全長を図６に示す。
【０１２２】
方法
以前に記載されるように、Ｂｉａｃｏｒｅ装置上で、ＳＰＲ分析を行った。簡潔には、ここに列挙されるＨＩＶペプチドの変異体を、ＨＬＡＡ＊０２：０１の可溶性形式と複合体化し、これらのビオチン化複合体を、次いで、ストレプトアビジンをあらかじめ装填したＢｉａｃｏｒｅ　ＣＭ５チップ上に固定した。５段階の漸増濃度で、可溶性二重特異性タンパク質を固定ｐＨＬＡ上に注入した。５回目の注入後、解離を２時間測定した。Ｂｉａｃｏｒｅ装置を用いて、各ＨＬＡ複合体からの分子の会合及び解離を測定した。ＨＬＡＡ＊０２：０１中の指標ペプチドに対して、各相互作用の相対半減期を較正した。
【０１２３】
サイトカイン酵素連結免疫吸着スポット（ＥＬＩＳＰＯＴ）アッセイを使用して、効力を決定し、活性化に際してＴ細胞によって分泌されるインターフェロンγ（ＩＦＮ－γ）又はグランザイムＢ（ＧｒＢ）を検出した。ＨＩＶ　Ｇａｇ$_{77-85}$ペプチドでパルス処理したＨＬＡＡ＊０２：０１リンパ腫由来癌細胞株（Ｔ２）及びペプチドパルス処理ＨＬＡＡ＊０２：０１／β２ｍ形質導入Ｔ細胞株（Ｃ８１６６　Ａ２Ｂ２Ｍ）を、それぞれ、ＩＦＮ－γアッセイ及びＧｒＢアッセイに関する標的細胞として使用した。ＨＩＶ未感染ドナーから得られたＰＢＭＣをエフェクターとして使用した。サイトカイン放出（ＩＦＮ－γ）を使用して、Ｔ細胞活性化を測定し、ＧｒＢ放出をＴ細胞仲介性標的細胞殺傷の代理として使用した。標的細胞を、異なるＨＩＶ未感染ドナー（ＣＴＬ０１３、ＣＴＬ０１４、ＣＴＬ０１８、ＳＣ００９、ＳＣ００１Ｂ）由来のＰＢＭＣ及び漸増濃度のＩＭＣＭ１１３Ｖと、一晩（ＩＦＮ－γ特異的、上図）、又は４０－４８時間（ＧｒＢ特異的、下図）インキュベートした。
【０１２４】
結果
表Ｆは、二重特異性タンパク質が、低ナノモルからピコモル範囲の親和性（K_D）、及び数時間の半減期（ｔ１／２）で、試験した変異体ペプチド各々に結合したことを示す。変異体、特にＹ３Ｆ置換及びＴ８Ｖ置換を含有するものに対する親和性は減少する一方、ＩＭＣＭ１１３Ｖ及びペプチドＨＬＡ複合体間の最も弱い相互作用（Ｙ３Ｆ　Ｔ８Ｖ）は、野生型ＴＣＲと比較して、依然として非常に強いと見なされた。これらのデータは、二重特異性タンパク質が、一般的なエスケープ変異体を強く認識することを示す。
【０１２５】

表Ｆ－ペプチド変異体に対する二重特異性タンパク質の結合パラメータ

ペプチド配列	配列番号	変異体名	ka（1/Ms）	kd（1/s）	K_D（M）	$t_{1/2}$（h）	指標と比較した$t_{1/2}$
SLYNTVATL	1	野生型	6.04E+04	5.79E-06	9.59E-11	33.33	1.00
SLYNTIAVL	12	V6I T8V	5.12E+04	8.40E-06	1.64E-10	22.92	0.69
SLYNTIATL	11	V6I	5.84E+04	1.15E-05	1.97E-10	16.72	0.50
SLFNTIATL	13	Y3F V6I	3.76E+04	2.38E-05	6.32E-10	8.08	0.24
SLFNTIAVL	14	Y3F V6I T8V	5.81E+04	2.72E-05	4.68E-10	7.08	0.21
SLYNTVAVL	40	T8V	6.04E+04	3.44E-05	5.69E-10	5.58	0.17
SLFNTVATL	6	Y3F	3.78E+04	4.96E-05	1.31E-09	3.89	0.12
SLFNTVAVL	7	Y3F T8V	3.93E+04	6.36E-05	1.62E-09	3.03	0.09

【０１２６】

図７は、ＨＬＡＡ＊０２：０１陽性ペプチド（ＨＩＶ　Ｇａｇ$_{77-85}$）パルス処理Ｔ２及びＣ８１６６　Ａ２Ｂ２Ｍ標的細胞と培養した際、二重特異性タンパク質が、エフェクターＴ細胞をリダイレクトし、用量依存的に、ＩＦＮ－γ及びＧｒＢを放出することを示す。応答性ドナーから得られるＥＣ$_{50}$値がグラフ上に示され、ＩＦＮ－γ放出に関しては１．０ｐＭ～１２．３ｐＭ、ＧｒＢ放出に関しては０．５ｐＭ～８１．１ｐＭの範囲である。これらのデータは、二重特異性タンパク質が、ＨＬＡＡ＊０２：０１陽性Ｇａｇ$_{77-85}$陽性細胞の存在下でＴ細胞活性を特異的にリダイレクトしてＴ細胞を活性化し、低ピコモル範囲で効力を発揮して用量依存的にサイトカインを放出し得ることを示す。

【図面】

【図１Ａ】

Figure 1A

TCRα鎖可変領域及びTCRβ鎖可変領域のアミノ酸配列

α

AKEVEQNSGP LSVPEGAIAS LNCTYSSWEG QSFFWYRQYS GKSPELIMFL YADPDKEDGR
FTAQLNKASQ YVSLLIRDSQ PSDSATYLCA VRTNSGYALN FGKGTSLLVT P（配列番号33）

β

DAGVTQSPTH LIKTRGQQVT LRCSPKSGHD TVSWYQQALG QGPQFIFQAV RGVERQRGNF
PDRFSGHQFP NYSSELNVNA LLLGDSALYL CASSDTVSYE QYFGPGTRLT VT（配列番号34）

【図１Ｂ】

Figure 1B

二重特異性タンパク質のアミノ酸配列

α

AKEVEQNSGP LSVPEGAIAS LNCTYSSWEG QSFFWYRQYS GKSPELIMFL YADPDKEDGR
FTAQLNKASQ YVSLLIRDSQ PSDSATYLCA VRTNSGYALN FGKGTSLLVT PHIQKPDPAV
YQLRDSKSSD KSVCLFTDFD SQTNVSQSKD SDVYITDKCV LDMRSMDFKS NSAVAWSNKS
DFACANAFNN SIIPEDT（配列番号35）

β

AIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIR NYLNWYQQKP GKAPKLLIYY TSRLESGVPS
RFSGSGSGTD YTLTISSLQP EDFATYYCQQ GNTLPWTFGQ GTKVEIKGGG GSGGGGSGGG
GSGGGGSGGG SEVQLVESGG GLVQPGGSLR LSCAASGYSF TGYTMNWVRQ APGKGLEWVA
LINPYKGVST YNQKFKDRFT ISVDKSKNTA YLQMNSLRAE DTAVYYCARS GYYGDSDWYF
DVWGQGTLVT VSSGGGGSDA GVTQSPTHLI KTRGQQVTLR CSPKSGHDTV SWYQQALGQG
PQFIFQAVRG VERQRGNFPD RFSGHQFPNY SSELNVNALL LGDSALYLCA SSDTVSYEQY
FGPGTRLTVT EDLKNVFPPE VAVFEPSEAE ISHTQKATLV CLATGFYPDH VELSWWVNGK
EVHSGVCTDP QPLKEQPALN DSRYALSSRL RVSATFWQDP RNHFRCQVQF YGLSENDEWT
QDRAKPVTQI VSAEAWGRAD（配列番号36）

【図２】

Figure 2

F50K突然変異が灰色で強調された、TCRα鎖可変領域のアミノ酸配列

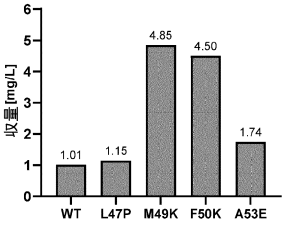
AKEVEQNSGP LSVPEGAIAS LNCTYSSWEG QSFFWYRQYS GKSPELIMKL YADPDKEDGR

FTAQLNKASQ YVSLLIRDSQ PSDSATYLCA VRTNSGYALN FGKGTSLLVT P（配列番号2）

【図３】

Figure 3

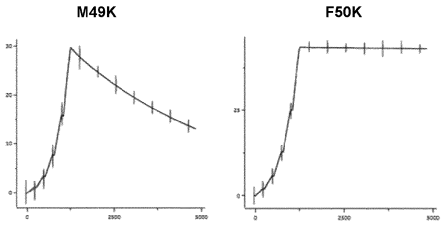
培養体積当たりの二重特異性タンパク質の収量



【図４】

Figure 4

M49K突然変異体及びF50K突然変異体の結合動力学



【図５】

Figure 5

F50K突然変異及びS96A突然変異が灰色で強調された、TCRα鎖可変領域のアミノ酸配列

AKEVEQNSGP LSVPEGAIAS LNCTYSSWEG QSFFWYRQYS GKSPELIMKL YADPDKEDGR

FTAQLNKASQ YVSLLIRDSQ PSDSATYLCA VRTNAGYALN FGKGTSLLVT P（配列番号4）

【図６】

Figure 6

代替抗CD3を含むF50K+S96A二重特異性タンパク質のアミノ酸配列

α

AKEVEQNSGP LSVPEGAIAS LNCTYSSWEG QSFFWYRQYS GKSPELIMKL YADPDKEDGR
FTAQLNKASQ YVSLLIRDSQ PSDSATYLCA VRTNAGYALN FGKGTSLLVT PHIQKPDPAV
YQLRDSKSSD KSVCLFTDFD SQTNVSQSKD SDVYITDKCV LDMRSMDFKS NSAVAWSNKS
DFACANAFNN SIIPEDT（配列番号32）

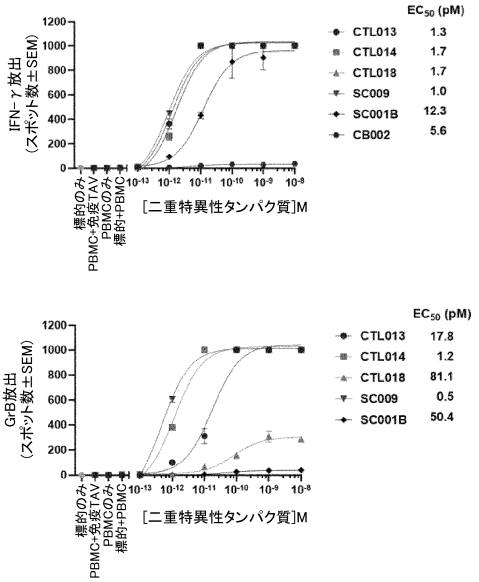
β

AIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIR NYLNWYQQKP GKAPKLLIYY TSRLESGVPS
RFSGSGSGTD YTLTISSLQP EDFATYYCQQ GNTLPWTFGQ GTKVEIKGGG GSGGGGSGGG
GSGGGGSGGG SEVQLVESGG GLVQPGGSLR LSCAASGYSF TGYAMNWVRQ APGKGLEWVA
LINPYKGVST YNQKFKDRFT FSVDKSKNTA YLQMNSLRAE DTAVYYCARS GYYGDSDWYF
DVWGQGTLVT VSSGGGGSDA GVTQSPTHLI KTRGQQVTLR CSPKSGHDTV SWYQQALGQG
PQFIFQAVRG VERQRGNFPD RFSGHQFPNY SSELNVNALL LGDSALYLCA SSDTVSYEQY
FGPGTRLTVT EDLKNVFPPE VAVFEPSEAE ISHTQKATLV CLATGFYPDH VELSWWVNGK
EVHSGVCTDP QPLKEQPALN DSRYALSSRL RVSATFWQDP RNHFRCQVQF YGLSENDEWT
QDRAKPVTQI VSAEAWGRAD（配列番号30）

【図７】

Figure 7

IFNγ（上図）及びGrB（下図）放出によって決定されるようなT細胞リダイレクションの効力



【配列表】

2025508738000001.xml

【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】
ＨＬＡ－Ａ＊０２と複合体を形成するＳＬＹＮＴＶＡＴＬ（配列番号１）に結合する特性を有し、ＴＣＲα鎖可変ドメインとＴＣＲβ鎖可変ドメインとを含む特異的結合分子であって、
前記α鎖可変ドメインが、
ａ）
ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ　ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ　ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ　ＱＳＦＦＷＹＲ
ＱＹＳ　ＧＫＳＰＥＬＩＭＫＬ　ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ　ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ　ＹＶＳ
ＬＬＩＲＤＳＱ　ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ　ＶＲＴＮＳＧＹＡＬＮ　ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ
Ｐ（配列番号２）、
ｂ）
ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ　ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ　ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ　ＱＳＦＦＷＹＲ
ＱＹＳ　ＧＫＳＰＥＬＩＭＦＬ　ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ　ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ　ＹＶＳ
ＬＬＩＲＤＳＱ　ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ　ＶＲＴＮＡＧＹＡＬＮ　ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ
Ｐ（配列番号３）、又は、
ｃ）
ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ　ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ　ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ　ＱＳＦＦＷＹＲ
ＱＹＳ　ＧＫＳＰＥＬＩＭＫＬ　ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ　ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ　ＹＶＳ
ＬＬＩＲＤＳＱ　ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ　ＶＲＴＮＡＧＹＡＬＮ　ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ
Ｐ（配列番号４）、
より選択され、任意選択でＮ末端メチオニンを有するアミノ酸配列（配列番号４１～配列番号４３）を含み、
前記β鎖可変ドメインが、
ＤＡＧＶＴＱＳＰＴＨ　ＬＩＫＴＲＧＱＱＶＴ　ＬＲＣＳＰＫＳＧＨＤ　ＴＶＳＷＹＱＱ
ＡＬＧ　ＱＧＰＱＦＩＦＱＡＶ　ＲＧＶＥＲＱＲＧＮＦ　ＰＤＲＦＳＧＨＱＦＰ　ＮＹＳ
ＳＥＬＮＶＮＡ　ＬＬＬＧＤＳＡＬＹＬ　ＣＡＳＳＤＴＶＳＹＥ　ＱＹＦＧＰＧＴＲＬＴ
ＶＴ（配列番号５）と、任意選択でＮ末端メチオニンを有するアミノ酸配列（配列番号４４）を含む、
特異的結合分子。
【請求項２】
前記α鎖可変ドメインが、アミノ酸配列：
ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ　ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ　ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ　ＱＳＦＦＷＹＲ
ＱＹＳ　ＧＫＳＰＥＬＩＭＫＬ　ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ　ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ　ＹＶＳ
ＬＬＩＲＤＳＱ　ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ　ＶＲＴＮＳＧＹＡＬＮ　ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ
Ｐ（配列番号２）、
を含む、請求項１に記載の特異的結合分子。
【請求項３】
前記α鎖可変ドメインが、アミノ酸配列：
ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ　ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ　ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ　ＱＳＦＦＷＹＲ
ＱＹＳ　ＧＫＳＰＥＬＩＭＦＬ　ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ　ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ　ＹＶＳ
ＬＬＩＲＤＳＱ　ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ　ＶＲＴＮＡＧＹＡＬＮ　ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ
Ｐ（配列番号３）、

を含む、請求項１に記載の特異的結合分子。
【請求項４】
前記α鎖可変ドメインが、アミノ酸配列：
ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ ＱＳＦＦＷＹＲ ＱＹＳ ＧＫＳＰＥＬＩＭＫＬ ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ ＹＶＳ ＬＬＩＲＤＳＱ ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ ＶＲＴＮＡＧＹＡＬＮ ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ Ｐ（配列番号４）、
を含む、請求項１に記載の特異的結合分子。
【請求項５】
α鎖ＴＲＡＣ定常ドメイン及びβ鎖ＴＲＢＣ１定常ドメイン又はβ鎖ＴＲＢＣ２定常ドメインを有する、αβヘテロ二量体である、請求項１～４のいずれか一項に記載の特異的結合分子。
【請求項６】
前記α鎖定常ドメイン及びβ鎖定常ドメインのアミノ酸配列が、切除又は置換によって修飾されて、ＴＲＡＣのエクソン２のＣｙｓ４とＴＲＢＣ１又はＴＲＢＣ２のエクソン２のＣｙｓ２の間の天然ジスルフィド結合が欠失している、請求項５に記載の特異的結合分子。
【請求項７】
前記α鎖定常ドメイン及びβ鎖定常ドメインのアミノ酸配列（複数の場合もある）が、ＴＲＡＣのＴｈｒ４８及びＴＲＢＣ１又はＴＲＢＣ２のＳｅｒ５７に対するシステイン残基の置換によって修飾され、前記システインが前記ＴＣＲαとβの定常ドメイン間でジスルフィド結合を形成する、請求項５に記載の特異的結合分子。
【請求項８】
Ｖα－Ｌ－Ｖβ型、Ｖβ－Ｌ－Ｖα型、Ｖα－Ｃα－Ｌ－Ｖβ型、Ｖα－Ｌ－Ｖβ－Ｃβ型、Ｖα－Ｃα－Ｌ－Ｖβ－Ｃβ型、又はＶβ－Ｃβ－Ｌ－Ｖα－Ｃα型の単一鎖形式であり、Ｖα及びＶβが、それぞれ、ＴＣＲα可変領域及びβ可変領域であり、Ｃα及びＣβが、それぞれ、ＴＣＲα定常領域及びβ定常領域であり、Ｌがリンカー配列である、請求項１～４、６及び７のいずれか一項に記載の特異的結合分子。
【請求項９】
検出可能標識、療法剤、又はＰＫ修飾部分と会合している、請求項１～４のいずれか一項に記載の特異的結合分子。
【請求項１０】
前記ＴＣＲα鎖又はβ鎖のＣ末端又はＮ末端に共有結合している抗ＣＤ３抗体と会合している、請求項９に記載の特異的結合分子。
【請求項１１】
前記抗ＣＤ３抗体が、リンカー配列を通じて、ＴＣＲβ鎖のＣ末端又はＮ末端に共有結合している、請求項１０に記載の特異的結合分子。
【請求項１２】
前記リンカー配列が、ＧＧＧＧＳ（配列番号１６）、ＧＧＧＳＧ（配列番号１７）、ＧＧＳＧＧ（配列番号１８）、ＧＳＧＧＧ（配列番号１９）、ＧＳＧＧＧＰ（配列番号２０）、ＧＧＥＰＳ（配列番号２１）、ＧＧＥＧＧＧＰ（配列番号２２）、及びＧＧＥＧＧＧＳＥＧＧＧＳ（配列番号２３）からなる群より選択される、請求項１１に記載の特異的結合分子。
【請求項１３】
前記β鎖が、アミノ酸配列：
ＡＩＱＭＴＱＳＰＳ ＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶ ＴＩＴＣＲＡＳＱＤＩ ＲＮＹＬＮＷＹＱ ＱＫ ＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹ ＹＴＳＲＬＥＳＧＶＰ ＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴ ＤＹＴＬ ＴＩＳＳＬＱ ＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱ ＱＧＮＴＬＰＷＴＦＧ ＱＧＴＫＶＥＩＫＧＧ ＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧ ＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧ ＧＳＥＶＱＬＶＥＳＧ ＧＧＬＶＱＰＧ ＧＳＬ ＲＬＳＣＡＡＳＧＹＳ ＦＴＧＹＡＭＮＷＶＲ ＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶ ＡＬＩ

ＮＰＹＫＧＶＳ　ＴＹＮＱＫＦＫＤＲＦ　ＴＦＳＶＤＫＳＫＮＴ　ＡＹＬＱＭＮＳＬＲＡ
ＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲ　ＳＧＹＹＧＤＳＤＷＹ　ＦＤＶＷＧＱＧＴＬＶ　ＴＶＳＳＧＧＧ
ＧＳＤ　ＡＧＶＴＱＳＰＴＨＬ　ＩＫＴＲＧＱＱＶＴＬ　ＲＣＳＰＫＳＧＨＤＴ　ＶＳＷ
ＹＱＱＡＬＧＱ　ＧＰＱＦＩＦＱＡＶＲ　ＧＶＥＲＱＲＧＮＦＰ　ＤＲＦＳＧＨＱＦＰＮ
ＹＳＳＥＬＮＶＮＡＬ　ＬＬＧＤＳＡＬＹＬＣ　ＡＳＳＤＴＶＳＹＥＱ　ＹＦＧＰＧＴＲ
ＬＴＶ　ＴＥＤＬＫＮＶＦＰＰ　ＥＶＡＶＦＥＰＳＥＡ　ＥＩＳＨＴＱＫＡＴＬ　ＶＣＬ
ＡＴＧＦＹＰＤ　ＨＶＥＬＳＷＷＶＮＧ　ＫＥＶＨＳＧＶＣＴＤ　ＰＱＰＬＫＥＱＰＡＬ
ＮＤＳＲＹＡＬＳＳＲ　ＬＲＶＳＡＴＦＷＱＤ　ＰＲＮＨＦＲＣＱＶＱ　ＦＹＧＬＳＥＮ
ＤＥＷ　ＴＱＤＲＡＫＰＶＴＱ　ＩＶＳＡＥＡＷＧＲＡ　Ｄ（配列番号３０）、
を含む、請求項１１に記載の特異的結合分子。

【請求項１４】
前記β鎖が、アミノ酸配列：
ＡＩＱＭＴＱＳＰＳ　ＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶ　ＴＩＴＣＲＡＳＱＤＩ　ＲＮＹＬＮＷＹＱ
ＱＫ　ＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹ　ＹＴＳＲＬＥＳＧＶＰ　ＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴ　ＤＹＴＬ
ＴＩＳＳＬＱ　ＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱ　ＱＧＮＴＬＰＷＴＦＧ　ＱＧＴＫＶＥＩＫＧＧ
ＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧ　ＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧ　ＧＳＥＶＱＬＶＥＳＧ　ＧＧＬＶＱＰＧ
ＧＳＬ　ＲＬＳＣＡＡＳＧＹＳ　ＦＴＧＹＴＭＮＷＶＲ　ＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶ　ＡＬＩ
ＮＰＹＫＧＶＳ　ＴＹＮＱＫＦＫＤＲＦ　ＴＩＳＶＤＫＳＫＮＴ　ＡＹＬＱＭＮＳＬＲＡ
ＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲ　ＳＧＹＹＧＤＳＤＷＹ　ＦＤＶＷＧＱＧＴＬＶ　ＴＶＳＳＧＧＧ
ＧＳＤ　ＡＧＶＴＱＳＰＴＨＬ　ＩＫＴＲＧＱＱＶＴＬ　ＲＣＳＰＫＳＧＨＤＴ　ＶＳＷ
ＹＱＱＡＬＧＱ　ＧＰＱＦＩＦＱＡＶＲ　ＧＶＥＲＱＲＧＮＦＰ　ＤＲＦＳＧＨＱＦＰＮ
ＹＳＳＥＬＮＶＮＡＬ　ＬＬＧＤＳＡＬＹＬＣ　ＡＳＳＤＴＶＳＹＥＱ　ＹＦＧＰＧＴＲ
ＬＴＶ　ＴＥＤＬＫＮＶＦＰＰ　ＥＶＡＶＦＥＰＳＥＡ　ＥＩＳＨＴＱＫＡＴＬ　ＶＣＬ
ＡＴＧＦＹＰＤ　ＨＶＥＬＳＷＷＶＮＧ　ＫＥＶＨＳＧＶＣＴＤ　ＰＱＰＬＫＥＱＰＡＬ
ＮＤＳＲＹＡＬＳＳＲ　ＬＲＶＳＡＴＦＷＱＤ　ＰＲＮＨＦＲＣＱＶＱ　ＦＹＧＬＳＥＮ
ＤＥＷ　ＴＱＤＲＡＫＰＶＴＱ　ＩＶＳＡＥＡＷＧＲＡ　Ｄ（配列番号３１）、
を含む、請求項１１に記載の特異的結合分子。

【請求項１５】
前記α鎖が、アミノ酸配列：
ＡＫＥＶＥＱＮＳＧＰ　ＬＳＶＰＥＧＡＩＡＳ　ＬＮＣＴＹＳＳＷＥＧ　ＱＳＦＦＷＹＲ
ＱＹＳ　ＧＫＳＰＥＬＩＭＫＬ　ＹＡＤＰＤＫＥＤＧＲ　ＦＴＡＱＬＮＫＡＳＱ　ＹＶＳ
ＬＬＩＲＤＳＱ　ＰＳＤＳＡＴＹＬＣＡ　ＶＲＴＮＡＧＹＡＬＮ　ＦＧＫＧＴＳＬＬＶＴ
ＰＨＩＱＫＰＤＰＡＶ　ＹＱＬＲＤＳＫＳＳＤ　ＫＳＶＣＬＦＴＤＦＤ　ＳＱＴＮＶＳＱ
ＳＫＤ　ＳＤＶＹＩＴＤＫＣＶ　ＬＤＭＲＳＭＤＦＫＳ　ＮＳＡＶＡＷＳＮＫＳ　ＤＦＡ
ＣＡＮＡＦＮＮ　ＳＩＩＰＥＤＴ（配列番号３２）、
を含む、請求項１３に記載の特異的結合分子。

【請求項１６】
請求項１～４のいずれか一項に定義されるようなＴＣＲα鎖及び／又はＴＣＲβ鎖をコードする核酸分子。

【請求項１７】
請求項１６の核酸を含む発現ベクター。

【請求項１８】
（ａ）それぞれ、α鎖及びβ鎖をコードする、単一オープンリーディングフレーム若しくは２つの別個のオープンリーディングフレーム中に、請求項１６に記載の核酸を含む、ＴＣＲ発現ベクター、又は、
（ｂ）請求項１～４のいずれか一項に記載のＴＣＲのα鎖をコードする核酸を含む第一の発現ベクターと、請求項１～４のいずれか一項に記載のＴＣＲのβ鎖をコードする核酸を含む第二の発現ベクターと、
を宿する細胞。

【請求項１９】

請求項１～４のいずれか一項に記載のＴＣＲを提示する、単離又は非天然存在細胞、特にＴ細胞。
【請求項２０】
請求項１～４のいずれか一項に記載の特異的結合分子を、１つ以上の医薬的に許容され得る担体又は賦形剤と共に含む医薬組成物。
【請求項２１】
請求項１６に記載の核酸を、１つ以上の医薬的に許容され得る担体又は賦形剤と共に含む医薬組成物。
【請求項２２】
請求項１７に記載のベクターを、１つ以上の医薬的に許容され得る担体又は賦形剤と共に含む医薬組成物。
【請求項２３】
請求項１８に記載の細胞を、１つ以上の医薬的に許容され得る担体又は賦形剤と共に含む医薬組成物。
【請求項２４】
請求項１９に記載の細胞を、１つ以上の医薬的に許容され得る担体又は賦形剤と共に含む医薬組成物。
【請求項２５】
ヒト被験体におけるＨＩＶ感染又はＡＩＤＳの治療用の、請求項１～４のいずれか一項に記載の特異的結合分子を含む組成物。
【請求項２６】
ヒト被験体におけるＨＩＶ感染又はＡＩＤＳの治療用の、請求項１６に記載の核酸を含む組成物。
【請求項２７】
ヒト被験体におけるＨＩＶ感染又はＡＩＤＳの治療用の、請求項１７に記載のベクターを含む組成物。
【請求項２８】
ヒト被験体におけるＨＩＶ感染又はＡＩＤＳの治療用の、請求項１８に記載の細胞を含む組成物。
【請求項２９】
ヒト被験体におけるＨＩＶ感染又はＡＩＤＳの治療用の、請求項１９に記載の細胞を含む組成物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/054236

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K14/725 A61P31/18
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, COMPENDEX, Sequence Search, EMBASE, FSTA, INSPEC, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2017/163064 A1 (IMMUNOCORE LTD [GB]) 28 September 2017 (2017-09-28) cited in the application the whole document claims, examples, SEQ ID NO: ID NO: 6, 8	1-24
A	WO 2006/103429 A2 (AVIDEX LTD [GB]; JAKOBSEN BENT KARSTEN [GB] ET AL.) 5 October 2006 (2006-10-05) the whole document	1-24
A	WO 2005/114215 A2 (AVIDEX LTD [GB]; DUNN STEVEN MARK [GB] ET AL.) 1 December 2005 (2005-12-01) the whole document pages 45-46; claims; example 9; sequence 53	1-24

-/--

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

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 May 2023	26/05/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Madruga, Jaime

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/054236

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 101 155 829 A (AVIDEX LTD [GB]) 2 April 2008 (2008-04-02) the whole document -----	1-24
A	LAUGEL BRUNO ET AL: "Design of soluble recombinant T cell receptors for antigen targeting and T cell inhibition", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY FOR BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, US, vol. 280, no. 3, 4 November 2004 (2004-11-04), pages 1882-1892, XP002449078, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/JBC.M409427200 the whole document -----	1-24
A	VARELA-ROHENA ANGEL ET AL: "Control of HIV-1 immune escape by CD8 T cells expressing enhanced T-cell receptor", NATURE MEDICINE, NATURE PUBLISHING GROUP US, NEW YORK, vol. 14, no. 12, 9 November 2008 (2008-11-09), pages 1390-1395, XP009130465, ISSN: 1078-8956, DOI: 10.1038/NM.1779 the whole document -----	1-24

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2023/054236

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

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

   a. [X] forming part of the international application as filed.

   b. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

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

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2023/054236

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2017163064 A1	28-09-2017	AU 2017236415 A1	15-11-2018
		BR 112018069275 A2	22-01-2019
		CA 3018467 A1	28-09-2017
		CN 109563147 A	02-04-2019
		EP 3433270 A1	30-01-2019
		JP 7051699 B2	11-04-2022
		JP 2019512252 A	16-05-2019
		US 2019106475 A1	11-04-2019
		WO 2017163064 A1	28-09-2017
WO 2006103429 A2	05-10-2006	AU 2006228308 A1	05-10-2006
		CA 2602463 A1	05-10-2006
		CN 103059128 A	24-04-2013
		CN 105461802 A	06-04-2016
		CY 1118160 T1	28-06-2017
		DK 2275441 T3	12-12-2016
		EP 1863842 A2	12-12-2007
		EP 2275441 A1	19-01-2011
		EP 2301964 A1	30-03-2011
		EP 2985291 A1	17-02-2016
		ES 2599010 T3	31-01-2017
		ES 2699320 T3	08-02-2019
		HU E032037 T2	28-08-2017
		JP 5612623 B2	22-10-2014
		JP 5885220 B2	15-03-2016
		JP 2008535826 A	04-09-2008
		JP 2012144543 A	02-08-2012
		JP 2014205671 A	30-10-2014
		LT 2275441 T	12-12-2016
		NZ 561338 A	30-04-2010
		NZ 584523 A	26-11-2010
		PL 2275441 T3	31-07-2017
		PT 2275441 T	18-11-2016
		US 2009214551 A1	27-08-2009
		US 2013295063 A1	07-11-2013
		WO 2006103429 A2	05-10-2006
WO 2005114215 A2	01-12-2005	AT 408684 T	15-10-2008
		AU 2005246073 A1	01-12-2005
		CA 2567349 A1	01-12-2005
		EP 1756278 A2	28-02-2007
		HK 1105995 A1	29-02-2008
		JP 4972549 B2	11-07-2012
		JP 2007537743 A	27-12-2007
		NZ 550815 A	30-04-2009
		US 2009054257 A1	26-02-2009
		WO 2005114215 A2	01-12-2005
		ZA 200609462 B	30-04-2008
CN 101155829 A	02-04-2008	CN 101155829 A	02-04-2008
		ZA 200708037 B	29-10-2008

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ	*15/63 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/63	Ｚ	
Ｃ０７Ｋ	*14/155 (2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	14/155		
Ａ６１Ｋ	*38/16 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/16		
Ａ６１Ｋ	*48/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	48/00		
Ａ６１Ｋ	*35/12 (2015.01)*	Ａ６１Ｋ	35/12		
Ａ６１Ｋ	*35/17 (2025.01)*	Ａ６１Ｋ	35/17		
Ａ６１Ｐ	*31/18 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/18		
Ｃ０７Ｋ	*16/28 (2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/28		

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

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＲＩＴＯＮ

ン ミルトン パーク パーク ドライブ ９２ シー／オー イムノコア リミテッド

(72)発明者 ゴディンホ ルイス
イギリス国 オーエックス１４ ４アールワイ オックスフォードシャー アビンドン ミルトン パーク パーク ドライブ ９２ シー／オー イムノコア リミテッド

(72)発明者 シング プラヴィーン
イギリス国 オーエックス１４ ４アールワイ オックスフォードシャー アビンドン ミルトン パーク パーク ドライブ ９２ シー／オー イムノコア リミテッド

(72)発明者 バストン エマ
イギリス国 オーエックス１４ ４アールワイ オックスフォードシャー アビンドン ミルトン パーク パーク ドライブ ９２ シー／オー イムノコア リミテッド

(72)発明者 クリース アンドリュー
イギリス国 オーエックス１４ ４アールワイ オックスフォードシャー アビンドン ミルトン パーク パーク ドライブ ９２ シー／オー イムノコア リミテッド

(72)発明者 ミンスハル トーマス
イギリス国 オーエックス１４ ４アールワイ オックスフォードシャー アビンドン ミルトン パーク パーク ドライブ ９２ シー／オー イムノコア リミテッド

(72)発明者 ベアマドゥ プラナフ
イギリス国 オーエックス１４ ４アールワイ オックスフォードシャー アビンドン ミルトン パーク パーク ドライブ ９２ シー／オー イムノコア リミテッド

Ｆターム（参考） 4B065 AA90X AA90Y AB01 AC14 BA02 BD17 BD18 CA44 CA46
4C084 AA02 AA07 AA13 BA02 NA14 ZB33
4C087 AA01 AA02 BB37 BB65 CA12 NA14 ZB33
4H045 AA10 AA30 BA09 BA41 CA40 DA50 DA76 EA20 EA50 FA74
GA21