

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-511936

(P2020-511936A)

(43) 公表日 令和2年4月23日(2020.4.23)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/12 (2006.01)	C 1 2 N 15/12	4 B 0 6 5
C 0 7 K 16/30 (2006.01)	C 0 7 K 16/30 Z N A	4 C 0 8 4
C 0 7 K 14/725 (2006.01)	C 0 7 K 14/725	4 C 0 8 5
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 1 2 N 15/13	4 C 0 8 7
C 1 2 N 15/63 (2006.01)	C 1 2 N 15/63 Z	4 H 0 4 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求		(全 44 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-528908 (P2019-528908)	(71) 出願人	506258073 イマティクス バイオテクノロジーズ ゲーエムペーハー
(86) (22) 出願日	平成29年12月7日 (2017.12.7)		ドイツ, 72076 テュービンゲン, パウル-エンリヒ-シュトラッセ 15
(85) 翻訳文提出日	令和1年5月29日 (2019.5.29)	(74) 代理人	100088904 弁理士 庄司 隆
(86) 国際出願番号	PCT/EP2017/081893	(74) 代理人	100124453 弁理士 資延 由利子
(87) 国際公開番号	W02018/104478	(74) 代理人	100135208 弁理士 大杉 卓也
(87) 国際公開日	平成30年6月14日 (2018.6.14)	(74) 代理人	100163544 弁理士 平田 緑
(31) 優先権主張番号	102016123859.7		
(32) 優先日	平成28年12月8日 (2016.12.8)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	ドイツ (DE)		
(31) 優先権主張番号	62/431,580		
(32) 優先日	平成28年12月8日 (2016.12.8)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規T細胞受容体およびそれを用いた免疫療法

(57) 【要約】

本発明は、標的タンパク質 DDB1 および CUL4 関連因子 4 様 2 (DCAF4L2) に由来する、腫瘍関連抗原 (TAA) に対する抗原認識コンストラクトに関する。本発明は、特に本発明の TAA に選択的かつ特異的である、新規 T 細胞受容体 (TCR) ベースの分子を提供する。本発明の TCR、およびそれに由来する TAA 結合断片は、がん性疾患を発現する TAA の診断、治療、および予防に有用である。さらに、本発明の抗原認識コンストラクトをコードする核酸、これらの核酸を含んでなるベクター、抗原認識コンストラクトを発現する組換え細胞、および本発明の化合物を含んでなる医薬組成物が提供される。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

配列番号 3、9、15、21、27、および 33 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 50% の配列同一性を有する、少なくとも 1 つの相補性決定領域 (CDR) 3 を含んでなる抗原認識コンストラクト。

**【請求項 2】**

請求項 1 に記載の抗原認識コンストラクトであって、前記抗原認識コンストラクトが、配列番号 49、および 50 ~ 57 から選択されるアミノ酸配列を含んでなり、またはそれからなるエピトープに、特異的におよび / または選択的に結合できる、抗原認識コンストラクト。

10

**【請求項 3】**

請求項 1 または 2 に記載の抗原認識コンストラクトであって、前記抗原認識コンストラクトが、抗体、またはその誘導体もしくは断片、または T 細胞受容体 (TCR)、またはその誘導体もしくは断片である、抗原認識コンストラクト。

**【請求項 4】**

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の抗原認識コンストラクトであって、前記 TCR または鎖が、配列番号 3、15、および 27 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 50% の配列同一性を有する CDR 3 を含んでなり ; および / または前記 TCR または鎖が、配列番号 9、21、および 33 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 50% の配列同一性を有する CDR 3 を含んでなる、TCR または鎖および / または TCR または鎖を含んでなる、抗原認識コンストラクト。

20

**【請求項 5】**

請求項 4 に記載の抗原認識コンストラクトであって、前記 TCR または鎖が、配列番号 1、13、および 25 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 50% の配列同一性を有する CDR 1 ; および / または配列番号 2、14、および 26 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 50% の配列同一性を有する CDR 2 をさらに含んでなる、抗原認識コンストラクト。

**【請求項 6】**

請求項 4 または 5 に記載の抗原認識コンストラクトであって、前記 TCR または鎖が、配列番号 7、19、および 31 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 50% の配列同一性を有する CDR 1 ; および / または配列番号 8、20、および 32 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 50% の配列同一性を有する CDR 2 をさらに含んでなる、抗原認識コンストラクト。

30

**【請求項 7】**

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の抗原認識コンストラクトであって、配列番号 4、10、16、22、28、および 34 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 50% の配列同一性を有する TCR 可変鎖領域を含んでなる、抗原認識コンストラクト。

**【請求項 8】**

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の抗原認識コンストラクトであって、TCR 結合断片を含んでなり、前記結合断片が、任意選択的に、配列番号 1、2、3、または 7、8、9 または 13、14、15、または 19、20、21、または 25、26、27 または 31、32、33 のアミノ酸配列を有する CDR 1 ~ CDR 3 配列から選択される CDR 1 ~ CDR 3 を含んでなる、抗原認識コンストラクト。

40

**【請求項 9】**

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の抗原認識コンストラクトをコードする核酸、または前記核酸を含んでなるベクター。

**【請求項 10】**

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の抗原認識コンストラクト、または請求項 9 に記載の核酸もしくはベクター、好ましくはリンパ球、好ましくは Tリンパ球もしくはリンパ球前駆体、より好ましくは CD 4 もしくは CD 8 陽性 T 細胞、なおもより好ましくは /

50

T細胞であるT細胞を含んでなる、宿主細胞。

【請求項11】

請求項1～8のいずれか一項に記載の抗原認識コンストラクト、または請求項9に記載の核酸もしくはベクター、または請求項10に記載の宿主細胞、および薬学的に許容可能な担体、安定剤および/または賦形剤を含んでなる、医薬組成物。

【請求項12】

医療で使用するための、好ましくは増殖性疾患、特にがんの診断、予防、および/または治療で使用するための、請求項1～8のいずれか一項に記載の抗原認識コンストラクト、または請求項9に記載の核酸、または請求項10に記載のベクター、または請求項11に記載の宿主細胞、または請求項12に記載の医薬品組成物であって、前記がんが、好ましくは、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、腎細胞、脳がん、胃がん、結腸直腸がん、肝細胞がん、頭頸部がん、膵臓がん、前立腺がん、白血病、乳がん、メルケル細胞がん、黒色腫、卵巣がん、膀胱がん、子宮がん、胆嚢および胆管がん、食道がん、またはそれらの組み合わせから選択される、医薬品組成物。

10

【請求項13】

a) 前記生物学的サンプルを請求項3～8のいずれか一項に記載のTCRに接触させるステップと、

b) 前記生物学的サンプルへの前記TCRの結合を検出するステップとを含んでなる、生物学的サンプル中のがんを検出する方法。

【請求項14】

前記TCRが検出可能な標識を含んでなる、請求項13に記載の方法。

20

【請求項15】

前記検出可能な標識が、放射性核種、フルオロフォア、およびビオチンからなる群から選択される、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

前記検出が、生体外、生体内または原位置で実施される、請求項13～15のいずれかに記載の方法。

【請求項17】

前記がんが、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、腎細胞、脳がん、胃がん、結腸直腸がん、肝細胞がん、頭頸部がん、膵臓がん、前立腺がん、白血病、乳がん、メルケル細胞がん、黒色腫、卵巣がん、膀胱がん、子宮がん、胆嚢および胆管がん、食道がん、またはそれらの組み合わせである、請求項13～16のいずれか一項に記載の方法

30

【請求項18】

請求項3～8のいずれか一項に記載のTCRである抗原認識コンストラクトであって、前記TCRが可溶性TCRである、抗原認識コンストラクト。

【請求項19】

請求項3～8のいずれか一項に記載のTCRである抗原認識コンストラクトであって、前記鎖が配列番号4のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるTCR可変ドメインを含んでなり、前記鎖が配列番号10と少なくとも10%同一であるTCR可変ドメインを含んでなり、前記TCRがITAA-ペプチド-MHC分子複合体に特異的に結合する、抗原認識コンストラクト。

40

【請求項20】

請求項3～8のいずれか一項に記載のTCRであって、配列番号4に対して前記鎖に少なくとも1つの変異を有し、および/または配列番号10に対して前記鎖に少なくとも1つの変異を有し、前記TCRが、TAAペプチド-HLA分子複合体に対して、非変異TCRの少なくとも2倍の結合親和性および/または結合半減期を有する、TCR。

【請求項21】

請求項3～8に記載の抗原認識コンストラクトであって、配列番号4に対して鎖中に少なくとも1つの変異を有し、および/または配列番号10に対して鎖中に少なくとも1つの変異を有し、前記TCRが非変異TCRと比較して修飾グリコシル化を有する、抗

50

原認識コンストラクト。

【請求項 2 2】

配列番号 4 の 鎖 C D R 1、C D R 2、および C D R 3 からなる群から選択される少なくとも 1 つの 鎖相補性決定領域 ( C D R ) および / または配列番号 1 0 の 鎖 C D R 1、C D R 2 および C D R 3 からなる群から選択される少なくとも 1 つの 鎖相補性決定領域 ( C D R ) を含んでなり、T A A ペプチド - M H C 分子複合体に特異的に結合する、T C R。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、標的タンパク質 D D B 1 および C U L 4 関連因子 4 様 2 ( D C A F 4 L 2 ) に由来する、腫瘍関連抗原 ( T A A ) に対する抗原認識コンストラクトに関する。本発明は、特に本発明の T A A に対して選択的かつ特異的である、新規 T 細胞受容体 ( T C R ) ベースの分子を提供する。本発明の T C R、およびそれに由来する T A A 結合断片は、がん性疾患を発現する T A A の診断、治療、および予防に有用である。さらに、本発明の抗原認識コンストラクトをコードする核酸、これらの核酸を含んでなるベクター、抗原認識コンストラクトを発現する組換え細胞、および本発明の化合物を含んでなる医薬組成物が提供される。

10

【背景技術】

【0002】

T 細胞ベースの免疫療法標的は、主要組織適合遺伝子複合体 ( M H C ) の分子によって提示される腫瘍関連または腫瘍特異的タンパク質に由来する、ペプチドエピトープに相当する。これらの腫瘍関連抗原 ( T A A ) は、酵素、受容体、転写因子などの全てのタンパク質クラスに由来するペプチドであり得て、それらは各腫瘍細胞内で発現され、同一起源の非改変細胞内と比較して、通常、上方制御される。

20

【0003】

細胞性免疫応答の特異的要素は、腫瘍細胞を選択的に認識して破壊できる。腫瘍浸潤性細胞集団からの、または末梢血からの T 細胞の単離は、がんに対する自然免疫防御において、このような細胞が重要な役割を果たすことを示唆する。特に、細胞質ゾル内に位置するタンパク質または欠陥リボソーム産物 ( D R i P ) に由来する、通常は 8 ~ 1 0 アミノ酸残基の主要組織適合性複合体 ( M H C ) 保有ペプチドのクラス I 分子を認識する C D 8 陽性 T 細胞が、この応答において重要な役割を果たす。ヒトの M H C 分子はまた、ヒト白血球抗原 ( H L A ) とも称される。

30

【0004】

M H C 分子には、M H C クラス I および M H C クラス I I の 2 つのクラスがある。ペプチドと M H C クラス I の複合体が、適切な T 細胞受容体 ( T C R ) を有する C D 8 陽性 T 細胞によって認識される一方で、ペプチドと M H C クラス I I 分子の複合体は、適切な T C R を有する C D 4 陽性ヘルパー T 細胞によって認識される。C D 8 依存性および C D 4 依存性の双方のタイプの応答が、抗腫瘍効果と共同して相乗的に寄与するので、腫瘍関連抗原および対応する T 細胞受容体の同定と特性解析は、ワクチンおよび細胞療法などのがん免疫療法の開発において重要である。

40

【0005】

M H C クラス I 依存免疫反応において、ペプチドは腫瘍細胞によって発現される特定の M H C クラス I 分子に結合できるだけでなく、それらはまた、引き続いて特異的 T 細胞受容体 ( T C R ) を有する T 細胞によって認識されなくてはならない。したがって、T A A は、腫瘍ワクチンおよび細胞療法をはじめとするが、これに限定されるものではない、T 細胞ベースの治療法開発の出発点である。

【0006】

末梢血 T 細胞の約 9 0 % は、ポリペプチドとポリペプチドからなる T C R を発現する。T 細胞の他にも、低百分率の T 細胞 ( 全 T 細胞の約 5 % ) が、ポリペプチドお

50

よびポリペプチドからなるTCRを発現することが示されている。T細胞は、上皮内リンパ球(IEL)として知られているリンパ球の集団内で、腸粘膜中に最も豊富に見られる。T細胞を活性化する抗原性分子は、未だに広く知られていない。しかしT細胞はMHC拘束されておらず、ペプチドが抗原提示細胞上のMHC分子によって提示されることを要求せず、むしろ全タンパク質を認識できるようであるが、いくつかはMHCクラスII分子を認識する。末梢血中の主要なT細胞集団を構成するヒトV<sub>9</sub>/V<sub>2</sub>T細胞は、小型の非ペプチド性微生物代謝産物であるイソペンテニルピロリン酸前駆体、HMB-P Pに、それらが特異的かつ迅速に応答するという点で独特である。

#### 【0007】

T細胞クローンのT細胞抗原受容体の鎖はそれぞれ、可変(V)、[多様性(D)]、結合(J)、および定常(C)と命名されたドメインの独自の組み合わせからなる。各T細胞クローンにおいて、鎖および鎖双方のまたは鎖および鎖双方のV、D、およびJドメインの組み合わせは、そのT細胞クローンの独特の特徴である様式で抗原認識に関与し、T細胞クローンのイデオタイプとしても知られる独特の結合部位を規定する。対照的に、Cドメインは抗原結合に関与しない。

#### 【0008】

TCRは、シグナル伝達媒介に関与するCD3複合体のインバリアントタンパク質に関連する、免疫グロブリンスーパーファミリーのヘテロ二量体細胞表面タンパク質である。TCRは および 形態で存在し、それらは構造的に類似しているが、かなり異なる解剖学的位置と、恐らくは機能とを有する。天然のヘテロ二量体 TCRおよび TCRの細胞外部分は、それぞれ2つのポリペプチドを含有し、そのそれぞれは膜近位定常ドメインおよび膜遠位可変ドメインを有する。定常ドメインおよび可変ドメインのそれぞれは、鎖内ジスルフィド結合を含む。可変ドメインは、抗体の相補性決定領域(CDR)に類似した、高度に多型のループを含有する。TCR遺伝子治療の使用は、いくつかの現在のハードルを克服する。それは、患者自身のT細胞に所望の特異性を与えて、十分な数のT細胞を短期間で生成できるようにし、それらの枯渇を回避する。TCRは、中央記憶T細胞または幹細胞の特徴を有するT細胞に形質導入され、それは移植時におけるより良好な持続性と機能を確実にしてもよい。TCR操作T細胞は、化学療法または照射によってリンパ球減少症になったがん患者に注入され、効率的な生着を可能にするが、免疫抑制は阻害する。

#### 【0009】

遺伝子DCAF4L2は、DDB1およびCUL4関連因子4様2をコードする。このタンパク質の特異的機能は未だに解明されていない；それにもかかわらず、DCAF4L2遺伝子は、視神経乳頭形態および口唇裂発生と関連することが示されたSpringer et al. *Meta-analysis of Genome-Wide Association Studies Identifies Novel Loci Associated With Optic Disc Morphology*. *Genet Epidemiol*. 2015 Mar; 39(3): 207-16. Beaty TH et al. *Confirming genes influencing risk to cleft lip with/without cleft palate in a case-parent trio study*. *Hum Genet*. 2013 Jul; 132(7): 771-81)。

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0010】

がん治療のための分子標的薬の開発が進歩しているものの、当該技術分野において、がん細胞に高度に特異的な分子を特異的に標的化する新たな抗がん剤を開発する必要性がなおある。本明細書は、DCAF4L2由来のTAAエピトープを標的化する新規TCR、開示されるようなTAAエピトープ特異的に結合するそれぞれの組換え体TCRコンストラクト、核酸、ベクター、および宿主細胞と；がんの治療においてこのような分子を使

10

20

30

40

50

用する方法とを提供することによって、その必要性に対処する。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明の目的は、配列番号3、9、15、21、27、および33から選択されるアミノ酸配列と少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、または好ましくは100%の配列同一性を有する、少なくとも1つの相補性決定領域(CDR)3を含んでなる抗原認識コンストラクトによって、その第1の態様において解決される。

【0012】

本発明による抗原認識コンストラクトは、本明細書で「DCAF4L2-001」と命名され、または時には単に本発明の「ペプチド」または「エピトープ」と命名される、配列番号49に記載のアミノ酸配列「ILQDGQFLV」(一文字コード)を含んでなり、またはそれからなる、本発明のエピトープを認識し、特異的に認識する。ペプチドは、好ましくはMHCに結合した際に認識される。米国特許第2016-0280738A1号明細書(その全体が本明細書に援用される)は、DCAF4L2-001ペプチド、およびその使用を開示する)。

10

【0013】

いくつかの実施形態では(以下もまた参照されたい)、本発明の抗原認識コンストラクトは、TAA-ペプチド-HLA分子複合体に特異的に結合し、TAAペプチドは、本発明の配列番号49に記載のTAAのアミノ酸配列と少なくとも66%、好ましくは少なくとも77%、より好ましくは少なくとも88%相同的な(好ましくは少なくとも77%、または少なくとも88%同一の)TAAの変異型を含んでなり、または代案としてはそれからなり、前記変異型は、HLAクラスIまたはクラスII分子に結合し、および/または前記ペプチドまたはその薬学的に許容可能な塩と交差反応するT細胞を誘導し、前記ペプチドは、基礎となる完全長ポリペプチドでない。

20

【0014】

本明細書の用法では、「同一の」またはパーセント「同一性」という用語は、2つ以上の核酸またはタンパク質/ポリペプチド配列の文脈において本明細書の任意の箇所で使用される場合、配列比較アルゴリズムを用いた測定で、または手動アライメントと目視検査によって(例えば、NCBIウェブサイト参照されたい)、指定された百分率の同一アミノ酸残基またはヌクレオチドを有する(または少なくとも有する)(すなわち、比較ウィンドウまたは指定された領域で最大の一致が得られるように比較および整列されたときに、特定の領域にわたり、好ましくはそれらの完全長配列にわたり、少なくとも約60%同一であり、好ましくは少なくとも約65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%または94%同一である、より好ましくは少なくとも約95%、96%、97%、98%、99%以上同一である)、2つ以上の配列または部分配列を指す。特定の実施形態では、例えば、本発明の抗原認識コンストラクトのタンパク質または核酸配列が、その他のタンパク質/遺伝子と比較される場合、同一性百分率は、Human Olfactory Data Explorer(例えば、<https://genome.weizmann.ac.il/cgi-bin/horde/blastHorde.pl>)でサポートされているBlast検索によって判定され得て;特にアミノ酸同一性については、BLASTP 2.2.28+が以下のパラメータで用いられる:マトリックス: BLOSUM62;ギャップペナルティ: 存在: 11、伸長: 1;隣接する単語の閾値: 11;複数のヒットウィンドウ: 40。

30

40

【0015】

本発明の文脈では、本発明の特定の特徴「を含んでなる」と言及される任意の実施形態は、いくつかのより好ましい実施形態において、本発明の全く同じ特徴「からなる」または「から本質的になる」という、より限定された記述を含むものと理解される。

【0016】

別の追加的または代替的实施形態では、抗原認識コンストラクトは、CDR1および/

50

またはCDR2ドメイン配列をさらに含んでなってもよい。可変ドメイン内で、CDR1およびCDR2は、ポリペプチド鎖の可変(V)領域に見いだされ、CDR3は、Vの一部と、多様性(D)および連結(J)領域の全てとを含む。CDR3は最も可変性であり、抗原を特異的かつ選択的に認識することに関与する主要CDRである。CDR1およびCDR2配列は、ヒト可変鎖対立遺伝子のCDR配列から選択されてもよい。

【0017】

天然ヘテロ二量体TCRは、鎖および鎖を有する。各鎖は可変領域、連結領域、および定常領域を含んでなり、鎖は通常、可変領域と連結領域の間の短い多様性領域もまた含有するが、この多様性領域はしばしば連結領域の一部と見なされる。各可変領域はフレームワーク配列に埋め込まれた3つのCDR(相補性決定領域)を含んでなり、そのうちの1つはCDR3と命名される超可変領域である。それらのフレームワークによって、CDR1およびCDR2配列によって、ならびに部分的に定義されたCDR3配列によって区別される、数種類の鎖可変(V)領域および数種類の鎖可変(V)領域がある。V型は、IMGT命名法では固有のTRAV番号によって示され、V型は固有のTRBV番号によって示される。(免疫グロブリン抗体およびTCR遺伝子についてより詳しくは、国際Immunogenetic Information System(登録商標)、Lefranc M-Petal, Nucleic Acids Res. 2015 Jan; 43(Database issue): D413-22; およびhttp://www.imgt.org/を参照されたい)。

10

【0018】

したがって、1つの追加的または代替的实施形態では、本発明の抗原認識コンストラクトは、以下の表1に示すように組み合わされたCDR1、CDR2、およびCDR3配列を含んでなり、それはCDR3配列と共にそれぞれの可変鎖対立遺伝子を提示する。したがって、少なくとも1つの、好ましくは3つ全てのCDR配列CDR1、CDR2、およびCDR3を含んでなる本発明の抗原認識コンストラクトが好ましい。好ましくは、本発明の抗原認識コンストラクトは、本明細書で開示される本発明のTCR可変領域の一個体の各CDR1~CDR3を含んでなる(下記の表1および実施例のセクションを参照されたい)。

20

【0019】

「特異性」または「抗原特異性」または所与の抗原「に特異的な」という用語は、本明細書の用法では、前記抗原がHLAによって、好ましくはHLA A2によって提示される場合、抗原認識コンストラクトが、前記抗原に、好ましくはTAA抗原に、より好ましくは高い結合活性で特異的に結合し得ることを意味する。例えば、抗原認識コンストラクトとしてのTCRは、以下に提供されるTAAエピトープおよび抗原などの低濃度のTAA抗原でパルスされた標的細胞との共培養に際して、TCRを発現するT細胞が、少なくとも200pg/ml以上(例えば、250pg/ml以上、300pg/ml以上、400pg/ml以上、500pg/ml以上、600pg/ml以上、700pg/ml以上、1000pg/ml以上、2,000pg/ml以上、2,500pg/ml以上、5,000pg/ml以上)のインターフェロン(IFN-)を分泌する場合に、TAAに対する「抗原性特異性」を有すると見なされてもよい(例えば、約 $10^{-11}$ mol/L、 $10^{-10}$ mol/L、 $10^{-9}$ mol/L、 $10^{-8}$ mol/L、 $10^{-7}$ mol/L、 $10^{-6}$ mol/L、 $10^{-5}$ mol/L)。代案としては、またはそれに加えて、TCRを発現する細胞が、低濃度のTAA抗原でパルス処理された標的細胞との同時培養時に、IFN-の非形質導入バックグラウンドレベルの少なくとも2倍量のIFN-を分泌する場合、TCRはTAAに対する「抗原特異性」を有すると見なされてもよい。上記のこのような「特異性」は、例えば、ELISAを用いて分析され得る。

30

40

【0020】

本発明の代替または追加の一実施形態では、抗原認識コンストラクトはTAA由来抗原ペプチドに選択的に結合し;好ましくはTAA抗原性ペプチドは、配列番号49に示されるアミノ酸配列またはそれらの変異型を有するタンパク質エピトープまたはペプチドであ

50

る。変異型は、3つ以下、好ましくは2つ、最も好ましくは1つ以下のアミノ酸位置のアミノ酸の欠失、付加、挿入または置換である。抗原認識コンストラクトは、TAAペプチドDCAF4L2-001\_\_A1~A9(配列番号50~58に示される)の修飾型(変異型)に、およびDCAF4L2-001\_\_T1~T9(配列番号70~78に示される)に選択的に結合してもよい。対照的に、抗原認識コンストラクトは、DCAF4L2-001(配列番号59~68に示される)と類似した配列を有するペプチドに結合しない。

#### 【0021】

「選択性」または「選択的に認識/結合する」という用語は、好ましくは1つの特異的エピトープのみを選択的に認識しまたはそれに結合し、好ましくは別のエピトープに対する交差反応性を示さないかまたは実質的に示さない、TCRまたは抗体などの抗原認識コンストラクトの特性を指すものと理解される。好ましくは「選択性」または「選択的に認識/結合する」は、好ましくは1つの特異的エピトープのみを選択的に認識しまたはそれに結合し、好ましくは別のエピトープに対する交差反応性を示さないかまたは実質的に示さない、抗原認識コンストラクト(例えばTCR)を意味し、前記エピトープは1つのタンパク質に固有であり、その結果、抗原認識コンストラクトは、その他のエピトープおよびその他のタンパク質に対して交差反応性を示さないかまたは実質的に示さない。

10

#### 【0022】

本発明によるコンストラクトを認識する抗原は、好ましくは抗体、またはその誘導体もしくは断片、またはT細胞受容体(TCR)、またはその誘導体もしくは断片から選択される。本発明の抗体またはTCRの誘導体または断片は、好ましくは、親分子の抗原結合/認識能力、特に上で説明したようなその特異性および/または選択性を保持しなければならない。そのような結合機能は、本明細書で定義されるCDR3領域の存在によって保持されてもよい。

20

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0023】

本発明の一実施形態では、本発明のTCRは、主要組織適合遺伝子複合体(MHC)クラスI依存性様式でTAA抗原を認識できる。「MHCクラスI依存性様式」は、本明細書の用法では、TCRが、MHCクラスI分子の文脈内で、TAA抗原への結合時に免疫応答を誘発することを意味する。MHCクラスI分子は、例えば、HLA-A分子などの当該技術分野で公知の任意のMHCクラスI分子であり得る。本発明の好ましい実施形態では、MHCクラスI分子は、HLA-A2分子である。

30

#### 【0024】

本発明は、一本鎖抗原を認識するコンストラクトと、二本鎖を認識するコンストラクトとの双方を提供する。

#### 【0025】

一実施形態では、TCR可変ドメインは、表1に示されるTCRドメインに対して少なくとも1つの変異を有し;および/またはTCR可変ドメインは、表1に示されるTCRドメインに対して少なくとも1つの変異を有する。一実施形態では、TCR可変ドメインおよび/またはTCR可変ドメインに少なくとも1つの変異を含んでなるTCRは、TAAペプチド-HLA分子複合体に対して、非変異TCRドメインおよび/または非変異TCR可変ドメインを含んでなるTCRの少なくとも倍の結合親和性および/または結合半減期を有する。

40

#### 【0026】

本明細書のTCR鎖は、TCR膜貫通ドメインおよび/またはTCR細胞内ドメインをさらに含んでなってもよい。本明細書のTCR鎖は、TCR膜貫通ドメインおよび/またはTCR細胞内ドメインをさらに含んでなってもよい。

#### 【0027】

本発明は、特に抗原認識コンストラクトとしてのTCRまたはその断片もしくは誘導体を提供する。TCRは、好ましくはヒトTCRであり、ヒトTCR遺伝子座から生じ、し

50

たがってヒト T C R 配列を含んでなるものとして理解される。さらに、本発明の T C R は、ヒト起源であること、そして本発明の T A A 抗原を特異的に認識することを特徴としてもよい。

【 0 0 2 8 】

本発明の別の実施形態は、それに加えてまたは代案として、免疫応答を誘導する上述の抗原認識コンストラクトを提供し、好ましくは免疫応答は、インターフェロン ( I F N ) レベルの増加によって特徴付けられる。

【 0 0 2 9 】

本発明の T C R は、一本鎖 または 、または および 、分子として、または代案としては、鎖および鎖双方、または および鎖双方から構成される、二本鎖コンストラクトとして提供されてもよい。

10

【 0 0 3 0 】

本発明の抗原認識コンストラクトは、T C R または鎖 ; および / または T C R または鎖を含んでなってもよく ; T C R または鎖は、配列番号 3、15、および 27 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、または 100% の配列同一性を有する C D R 3 を含んでなり、および / または T C R または鎖は、配列番号 9、21、および 33 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、または 100% の配列同一性を有する C D R 3 を含んでなる。

【 0 0 3 1 】

最も好ましくは、本開示が、本明細書で開示される T C R 鎖 ( 表 1 を参照されたい ) の C D R 1 ~ C D R 3 領域の任意の 1 つ、2 つまたは全てを含んでなる抗原認識コンストラクトに言及するいくつかの追加的な実施形態では、3 つ以下、2 つ、好ましくは 1 つのみの修飾アミノ酸残基を有する本発明の各 C D R 配列を含んでなる抗原認識コンストラクトが、好ましくあってもよい。修飾されたアミノ酸残基は、アミノ酸の挿入、欠失または置換から選択されてもよい。最も好ましくは、3 つ、2 つ、好ましくは唯一の修飾アミノ酸残基は、それぞれの C D R 配列の最初または最後のアミノ酸残基である。修飾が置換である場合、いくつかの実施形態では、置換は保存的アミノ酸置換であることが好ましい。

20

【 0 0 3 2 】

本発明の抗原認識コンストラクトが、二本鎖 T C R などの少なくとも 2 つのアミノ酸鎖またはその抗原結合断片から構成される場合、抗原認識コンストラクトは、第 1 のポリペプチド鎖中の配列番号 3 に記載のアミノ酸配列、および第 2 のポリペプチド鎖中の配列番号 9 に記載のアミノ酸配列 ; または第 1 のポリペプチド鎖中の配列番号 15 に記載のアミノ酸配列、および第 2 のポリペプチド鎖中の配列番号 21 に記載のアミノ酸配列 ; または第 1 のポリペプチド鎖中の配列番号 27 に記載のアミノ酸配列、および第 2 のポリペプチド鎖中の配列番号 33 に記載のアミノ酸配列を含んでなってもよい。上記二本鎖 T C R、またはその抗原結合断片のいずれか 1 つが、本発明の好ましい T C R である。いくつかの態様において、本発明の二本鎖 T C R の C D R 3 は変異していてもよい。上記の配列番号 9 ~ 28 の C D R 3 配列の変異は、好ましくは 3 つ以下、好ましくは 2 つ、そして最も好ましくは 1 つ以下のアミノ酸残基の置換、欠失、付加または挿入を含む。いくつかの実施形態では、第 1 のポリペプチド鎖は T C R または鎖であってもよく、第 2 のポリペプチド鎖は T C R または鎖であってもよい。または T C R の組み合わせが好ましい。

30

40

【 0 0 3 3 】

T C R、またはその抗原結合断片は、いくつかの実施形態では、T C R 鎖と T C R 鎖、または鎖と鎖から構成される。このような二本鎖 T C R は各鎖内に可変領域を含んでなり、可変領域はそれぞれ 1 つの C D R 1、1 つの C D R 2、および 1 つの C D R 3 配列を含んでなる。T C R は、配列番号 4 および配列番号 10 ( R 3 6 P 3 F 9 ) ; または配列番号 16 および配列番号 22 ( R 5 2 P 2 G 1 1 ) ; または配列番号 28 および配列番号 34 ( R 5 3 P 2 A 9 ) の可変鎖アミノ酸配列に含まれる C D R 3 ~ C D R 9 の配

50

列を含んでなる。

【0034】

本発明のいくつかの実施形態は、TCR および TCR 鎖から構成される TCR、またはその断片に関し、前記 TCR は、それぞれ配列番号 4 および 10、またはそれぞれ 16 および 22；またはそれぞれ 28 および 34 に記載の 鎖および 鎖から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、または好ましくは 100% の配列同一性を有する可変領域配列を含んでなる。

【0035】

本発明の TCR は、例えば、ヒト、ラット、サル、ウサギ、ロバ、またはマウスなどの任意の哺乳類などの任意の適切な生物種に由来する、定常領域をさらに含んでなってもよい。本発明の一実施形態では、本発明の TCR は、ヒト定常領域をさらに含んでなる。いくつかの好ましい実施形態では、本発明の TCR の定常領域は、例えば、好ましくはマウス配列である、TCR 発現および安定性を増加させてもよい異種配列の導入によって、わずかに修飾されてもよい。

10

【0036】

本発明のいくつかの実施形態は、TCR および TCR 鎖から構成される TCR、またはその断片に関し、前記 TCR は、それぞれ配列番号 5 および 11、またはそれぞれ 17 および 23；またはそれぞれ 29 および 35 に記載の 鎖および 鎖から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、または好ましくは 100% の配列同一性を有する定常領域配列を含んでなる。

20

【0037】

本発明の TCR または 鎖は、配列番号 1、13、および 25 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、または 100% の配列同一性を有する CDR1；および / または配列番号 2、14、および 26 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、または 100% の配列同一性を有する CDR2 をさらに含んでなってもよい。

【0038】

本発明によれば、TCR または 鎖は、配列番号 1、19、および 31 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、または 100% の配列同一性を有する CDR1；および / または配列番号 8、20、および 32 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、または 100% の配列同一性を有する CDR2 をさらに含んでなってもよい。

30

【0039】

抗原認識コンストラクトは、さらなる実施形態では、TCR 結合断片を含んでなってもよく、前記結合断片は、任意選択的に、配列番号 1、2、3、または 7、8、9 または 13、14、15、または 19、20、21、または 25、26、27 または 31、32、33 のアミノ酸配列を有する CDR1 ~ CDR3 配列から選択される CDR1 ~ CDR3 を含んでなる。

40

【0040】

本発明のさらなる実施形態では、本明細書の他の場所に記載される抗原認識コンストラクトは、少なくとも 1 つの TCR 鎖配列および 1 つの TCR 鎖配列から構成される、TCR またはその断片であり、前記 TCR 鎖配列は、配列番号 1 ~ 3 のアミノ酸配列を有する CDR1 ~ CDR3 配列を含んでなり、前記 TCR 鎖配列は、配列番号 7 ~ 9 のアミノ酸配列を有する CDR1 ~ CDR3 配列を含んでなり；または前記 TCR 鎖配列は、配列番号 13 ~ 15 のアミノ酸配列を有する CDR1 ~ CDR3 配列を含んでなり、前記 TCR 鎖配列は、配列番号 19 ~ 21 のアミノ酸配列を有する CDR1 ~ CDR3 配列を含んでなり；または前記 TCR 鎖配列は、配列番号 25 ~ 27 のアミノ酸配列を有する CDR1 ~ CDR3 配列を含んでなり、前記 TCR 鎖配列は、配列番号 31 ~ 3

50

3のアミノ酸配列を有するCDR1～CDR3配列を含んでなる。

【0041】

本発明のさらなる実施形態では、本明細書で前述した抗原認識コンストラクトは、少なくとも1つのTCR鎖配列および1つのTCR鎖配列を含んでなる、TCRまたはその断片であり、前記TCR鎖配列は、配列番号4のアミノ酸配列を有する可変領域配列を含んでなり、前記TCR鎖配列は、配列番号10のアミノ酸配列を有する可変領域配列を含んでなり、または前記TCR鎖配列は、配列番号16のアミノ酸配列を有する可変領域配列を含んでなり、前記TCR鎖配列は、配列番号22のアミノ酸配列を有する可変領域配列を含んでなり、または前記TCR鎖配列は、配列番号28のアミノ酸配列を有する可変領域配列を含んでなり、前記TCR鎖配列は、配列番号34のアミノ酸配列を有する可変領域配列を含んでなる。

10

【0042】

本発明のさらなる実施形態では、本明細書で前述した抗原認識コンストラクトは、TCRまたはその断片であり、配列番号5、11、17、23、29、および35から選択されるアミノ酸配列と少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、または100%の配列同一性を有するTCR定常領域をさらに含んでなり、好ましくはTCRは、少なくとも1つのTCR鎖および1つのTCR鎖配列から構成され、TCR鎖配列は、配列番号5、17、および29から選択されるアミノ酸配列と少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、または100%の配列同一性を有する定常領域を含んでなる。

20

【0043】

配列番号6のアミノ酸配列と少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、または100%の配列同一性を有する第1のTCR鎖と、配列番号12のアミノ酸配列と少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、または100%の配列同一性を有する第2のTCR鎖とを含んでなる、本明細書で前述した抗原認識コンストラクトもまた開示される。本発明はまた、配列番号18のアミノ酸配列と少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、または100%の配列同一性を有する第1のTCR鎖と、配列番号24のアミノ酸配列と少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、または100%の配列同一性を有する第2のTCR鎖とを含んでなるTCRも提供する。さらなる実施形態では、本発明は、TCRである抗原認識コンストラクトを提供し、それは、配列番号30のアミノ酸配列と少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、または100%の配列同一性を有する第1のTCR鎖と、配列番号36のアミノ酸配列と少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、または100%の配列同一性を有する第2のTCR鎖とを含んでなる。

30

【0044】

本明細書の用法では、「マウス」または「ヒト」という用語は、抗原認識コンストラクト、またはTCR、または本明細書に記載のTCRの任意の構成要素（例えば、相補性決定領域（CDR）、可変領域、定常領域、鎖、および/または鎖）に言及する場合、それぞれ、マウスまたはヒト非再構成型TCR遺伝子座に由来するTCR（またはその構成要素）を意味する。

40

【0045】

本発明の一実施形態では、キメラTCRが提供され、TCR鎖は複数の生物種からの配列を含んでなる。好ましくは、本発明のTCRは、鎖のヒト可変領域と、例えば、マウスTCR鎖のマウス定常領域とを含んでなる、鎖を含んでなってもよい。

【0046】

一実施形態では、本発明のTCRは、上記の実施形態に従ったヒト可変領域と、ヒト定常領域とを含んでなるヒトTCRである。

【0047】

50

いくつかの実施形態では、抗原認識コンストラクトは、マウス化またはヒト化される。これらの用語は、異種由来のアミノ酸配列が本発明のコンストラクトに導入される場合に使用される。マウス化は、ヒトTCR およびTCR 定常領域をそれらのマウス対応物で置換してもよく、または機能的効果の増強を媒介する必須のマウス（アミノ酸）残基を配列に導入してもよい。ヒト化配列では、マウスの配列は、ヒト対応物または残基を導入することによって修飾される。

**【0048】**

本発明のTCRは、TCR鎖の誤対合を避けるために修飾されてもよい。「誤対合」という用語は、それぞれ本発明のTCR / または / 導入遺伝子のTCR鎖と内在性TCR / または / 鎖との間の不正確な対合に関し、それは遺伝子組換えTCR / ヘテロ二量体の細胞表面発現の希釈をもたらし、修飾T細胞の機能的結合活性を低下させる。好ましくは、IMGT番号付けによるTCR可変ドメインの44位のQは、本発明のTCRの片方または双方の鎖において別のアミノ酸によって置換されている。置換は、好ましくは、R、D、E、K、I、W、およびVからなる群から選択される。

10

**【0049】**

本発明のTCRは、一本鎖TCR (s c TCR) として提供されてもよい。s c TCRは、第1のTCR鎖（例えば、鎖）の可変領域のポリペプチドと、全（完全長）第2のTCR鎖（例えば、鎖）のポリペプチドとを含んでなり得て、または逆もまた然りである。さらに、s c TCRは、任意選択的に、2つ以上のポリペプチドを一緒に連結する、1つまたは複数のリンカーを含んでなり得る。リンカーは、例えば、本明細書に記載されるように、2つの一本鎖を一緒に結合するペプチドであり得る。また、IL-2、IL-7またはIL-15などのヒトサイトカインに融合された、本発明のs c TCRも提供される。

20

**【0050】**

本発明による抗原認識コンストラクトはまた、少なくとも2つのs c TCR分子を含んでなる多量体複合体の形態で提供され得て、前記s c TCR分子は、それぞれ、少なくとも1つのビオチン部分に、またはその他の相互接続分子/リンカーに融合され、前記s c TCRは、ビオチン-ストレプトアビジン相互作用によって相互連結され、前記多量体複合体が形成できるようにする。多量体TCRを生成するための当該技術分野で公知の同様のアプローチも可能であり、本開示に含まれる。本発明のs c TCRを2つを超えて含んでなる、より高次の多量体複合体もまた提供される。

30

**【0051】**

本発明の目的で、TCRは、少なくとも1つのTCR または および / またはTCR または 可変ドメインを有する部分である。一般に、それらは、TCR 可変ドメイン およびTCR 可変ドメインの双方を含んでなり、代案としては、TCR 可変ドメイン およびTCR 可変ドメインの双方を含んでなる。それらは、 / ヘテロ二量体であってもよく、または一本鎖形態であってもよい。養子療法における使用のために、または ヘテロ二量体TCRは、例えば、細胞質ドメインおよび膜貫通ドメインの双方を有する完全長鎖として形質移入されてもよい。所望ならば、導入されたジスルフィド結合が、それぞれの定常ドメインの残基間に存在してもよい。

40

**【0052】**

好ましい実施形態では、抗原認識コンストラクトは、ヒトTCR、その断片または誘導体である。ヒトTCRまたはその断片もしくは誘導体は、対応するヒトTCR配列の50%超を含んでなるTCRである。好ましくは、TCR配列のごく一部のみが人工起源であり、またはその他の生物種に由来する。しかし、例えば、ヒト起源に由来して定常ドメインにマウス配列を有するものなどのキメラTCRが有利であることが知られている。したがって、それらの定常ドメインの細胞外部分にマウス配列を含有する、本発明によるTCRが特に好ましい。

**【0053】**

したがって、本発明の抗原認識コンストラクトが、ヒト白血球抗原（HLA）依存的様

50

式、好ましくは H L A - A 0 2 依存的様式で、その抗原を認識できることもまた好ましい。「H L A 依存的様式」という用語は、本発明の文脈では、抗原ペプチドが前記 H L A によって提示される場合にのみ、抗原認識コンストラクトが抗原に結合することを意味する。

【 0 0 5 4 】

本発明による抗原認識コンストラクトは、一実施形態では、好ましくは免疫応答を誘導し、好ましくは免疫応答は、インターフェロン ( I F N ) レベルの増加によって特徴付けられる。

【 0 0 5 5 】

例えば、実施例セクションおよび表 1 に記載の R 3 6 P 3 F 9、R 5 2 P 2 G 1 1、および R 5 3 P 2 A 9 から選択される T C R のいずれか 1 つなどの、本明細書に記載の T C R (またはそれらの機能的変異型) のいずれかの機能的部分を含んでなるポリペプチドもまた、本発明によって提供される。「ポリペプチド」という用語は、本明細書の用法では、オリゴペプチドを含み、1 つまたは複数のペプチド結合によって連結されたアミノ酸の一本鎖を指す。本発明のポリペプチドについて、機能的部分は、それがその一部である T C R (またはその機能的変異型) の連続アミノ酸を含んでなる任意の部分であり得るが、ただし機能的部分は、T A A 抗原由来ペプチド D C A F 4 L 2 - 0 0 1 (配列番号 4 9、および配列番号 5 0 ~ 5 8 の変異型) に特異的に結合する。「機能的部分」という用語は、T C R (またはその機能的変異型) に関して使用される場合、本発明の T C R (またはその機能的変異型) の任意の部分または断片を指し、その部分または断片は、それがその一部である (親 T C R またはその親機能的変異型)、T C R (またはその機能的変異型) の生物学的活性を保持する。機能的部分は、例えば、T C R (またはその機能的変異型) の部分を包含する親 T C R (またはその機能的変異型) と同様の程度に、同一程度に、またはより高い程度に、T A A 抗原に (H L A 依存的様式で) 特異的に結合する能力を保持し、またはがんを検出し、治療し、または予防する。親 T C R (またはその機能的変異型) に関して、機能的部分は、例えば、約 1 0 %、2 5 %、3 0 %、5 0 %、6 8 %、8 0 %、9 0 %、9 5 % 以上の親 T C R の可変配列 (またはその機能的変異型) を含んでなり得る。

【 0 0 5 6 】

機能的部分は、部分のアミノまたはカルボキシ末端に、または双方の末端に、追加的なアミノ酸を含んでなり得て、追加的なアミノ酸は、親 T C R またはその機能的変異型のアミノ酸配列中に見いだされない。望ましくは、追加的なアミノ酸は、例えば、T A A 抗原に特異的に結合する；および/またはがんを検出し、がんを治療または予防するなどの能力を有する、機能的部分の生物学的機能に干渉しない。より望ましくは、追加的なアミノ酸は、親 T C R またはその機能的変異型の生物学的活性と比較して、生物学的活性を増強する。

【 0 0 5 7 】

ポリペプチドは、本発明の T C R またはその機能的変異型の鎖および/または鎖の可変領域の C D R 1、C D R 2、および (好ましくは) C D R 3 の 1 つまたは複数を含んでなる機能的部分などの、本発明の T C R またはその機能的変異型の鎖および鎖のどちらかまたは双方の機能的部分を含んでなり得る。本発明の一実施形態では、ポリペプチドは、配列番号 3、9、15、21、27、および 33 のアミノ酸配列を含んでなる機能的部分 (本発明の T C R の可変領域の C D R 3)、またはそれらの組み合わせを含んでなり得る。本発明の一実施形態では、本発明のポリペプチドは、例えば、上記の C D R 領域の組み合わせを含んでなる、本発明の T C R の可変領域またはその機能的変異型を含んでなり得る。この点において、ポリペプチドは、配列番号 4、10、16、22、28、および 34 のいずれかのアミノ酸配列 (本発明の T C R または鎖の可変領域) を含んでなり得る。

【 0 0 5 8 】

場合によっては、本発明のコンストラクトは、配列番号 1 ~ 36 のいずれかに記載の配

10

20

30

40

50

列（CDR配列、定常領域、可変領域、および完全長配列）、またはその機能的断片を含んでなる、1つまたは2つのポリペプチド鎖を含んでなってもよく、例えば、免疫グロブリンまたはその一部をコードするアミノ酸配列などのその他のアミノ酸配列をさらに含んでなり、本発明のタンパク質は融合タンパク質であり得る。この点において、本発明はまた、少なくとも1つの他のポリペプチドと共に、本明細書に記載される本発明のポリペプチドの少なくとも1つを含んでなる融合タンパク質も提供する。もう1つのポリペプチドは、融合タンパク質の別個のポリペプチドとして存在し得るか、または本明細書に記載される本発明のポリペプチドの1つと共にフレーム（タンデム）で発現されるポリペプチドとして存在し得る。もう1つのポリペプチドは、免疫グロブリン、CD3、CD4、CD8、MHC分子、例えば、CD1a、CD1b、CD1c、CD1dなどのCD1分子をはじめとするが、これに限定されるものではない、任意のペプチド分子またはタンパク分子、またはその一部を含んでもよい。

10

**【0059】**

融合タンパク質は、本発明のポリペプチドの1つまたは複数のコピーおよび/またはもう1つのポリペプチドの1つまたは複数のコピーを含んでなり得る。例えば、融合タンパク質は、本発明のポリペプチドおよび/またはもう1つのポリペプチドの1つ、2つ、3つ、4つ、5つ以上のコピーを含んでなり得る。融合タンパク質を作製する適切な方法は、当該分野で公知であり、例えば、組換え法が挙げられる。本発明のいくつかの実施形態では、本発明のTCR（およびそれらの機能的部分および機能的変異型）、ポリペプチド、およびタンパク質は、鎖および鎖を連結し、鎖および鎖を連結するリンカーペプチドを含んでなる、単一タンパク質として発現されてもよい。この点において、本発明のTCR（およびそれらの機能的変異型および機能的部分）、ポリペプチド、およびタンパク質は、本発明のTCRの可変領域のアミノ酸配列を含んでなり、リンカーペプチドをさらに含んでなってもよい。リンカーペプチドは、宿主細胞内で、組換えTCR（それらの機能的部分および機能的変異型を含む）、ポリペプチド、および/またはタンパク質の発現を有利に促進してもよい。リンカーペプチドは、任意の適切なアミノ酸配列を含んでなってもよい。一本鎖TCRコンストラクトのためのリンカー配列は、当該技術分野で周知である。このような一本鎖コンストラクトは、1つまたは2つの定常ドメイン配列をさらに含んでなってもよい。リンカーペプチドを含むコンストラクトの宿主細胞による発現に際して、リンカーペプチドもまた切断されて、鎖と鎖が分離され、鎖と鎖が分離されてもよい。

20

30

**【0060】**

既に上述したように、本発明のTCRの結合機能性は、抗体のフレームワークにおいて提供されてもよい。例えば、おそらく3、2または1つの追加的なNおよび/またはC末端フレームワーク残基を含む、本発明のTCRのCDR配列は、抗体可変重鎖/軽鎖配列に直接グラフトされてもよい。その様々な文法的形態における「抗体」という用語は、免疫グロブリン分子を指すために、および免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分、すなわち抗原結合部位またはパラトープを含有する分子を指すために、本明細書で使用される。このような分子は、免疫グロブリン分子の「抗原結合断片」とも称される。本発明は、本明細書に記載の抗原に特異的に結合する、抗体またはその抗原結合部分をさらに提供する。抗体は、当該技術分野で公知の任意のタイプの免疫グロブリンであり得る。例えば、抗体は、例えば、IgA、IgD、IgE、IgG、IgMなどの任意のアイソタイプであり得る。抗体は、モノクローナルまたはポリクローナルであり得る。抗体は、例えば、マウス、ウサギ、ヤギ、ウマ、ニワトリ、ハムスター、ヒトなどの哺乳類から単離されたおよび/または精製された抗体などの天然抗体であり得る。代案としては、抗体は、例えば、ヒト化抗体またはキメラ抗体などの遺伝子改変抗体であり得る。抗体は、単量体または重合体形態であり得る。

40

**【0061】**

「抗体」という用語は、細胞内抗体、キメラ抗体、完全ヒト抗体、ヒト化抗体（例えば、「CDR-グラフト」によって作製される）、抗体断片、およびヘテロコンジュゲート

50

抗体（例えば、二重特異性抗体、二特異性抗体、三特異性抗体、四特異性抗体など）などの遺伝子操作されまたは別の様式で修飾された形態の免疫グロブリンを含むが、これに限定されるものではない。「抗体」という用語は、c y s二特異性抗体およびミニ抗体を含む。したがって、本明細書で提供されるありとあらゆる実施形態は、「抗体」または「抗体様コンストラクト」に関し、他に明確に示されていない限り、二重特異性抗体、二特異性抗体、s c F v断片、キメラ抗体受容体（C A R）コンストラクト、二特異性抗体および/または小型抗体実施形態であることも想定される。「抗体」という用語は、免疫グロブリンファミリーのポリペプチドを含み、または本明細書に開示されるように、好ましくは本発明のT A Aである対応する抗原に、非共有結合的、可逆的、および特異的様式で結合できる免疫グロブリンの断片を含んでなるポリペプチドを含む。例示的な抗体構造単位は、四量体を構成する。いくつかの実施形態では、完全長抗体は2つの同一対のポリペプチド鎖から構成され得て、各対は、1つの「軽」鎖および1つの「重」鎖（ジスルフィド結合を介して連結される）を有する。抗体の構造およびアイソタイプは、当業者に周知である（例えばJ a n e w a y ' s I m m u n o b i o l o g y , 9 t h e d i t i o n , 2 0 1 6）。

10

#### 【0062】

哺乳類の認識された免疫グロブリン遺伝子としては、  
、  
、  
、  
、  
、  
および  
μ定常領域遺伝子、ならびに無数の免疫グロブリン可変領域遺伝子が挙げられる。（免疫グロブリン遺伝子についてより詳しくは、国際Im - M u n o G e n e T i c s I n f o r m a t i o n S y s t e m（登録商標）、L e f r a n c M - P e t a l , N u c l e i c A c i d s R e s . 2 0 1 5 J a n ; 4 3（Database issue）：D 4 1 3 - 2 2；およびhttp：//www.imgt.org/を参照されたい）完全長鎖では、軽鎖は または のどちらかに分類される。完全長鎖では、重鎖は、  
、  
、  
μ、  
、  
または に分類され、それは次に、それぞれ免疫グロブリンクラス、I g G、I g M、I g A、I g D、およびI g Eを規定する。各鎖のN末端は、抗原認識に主に関与する、約100～110以上のアミノ酸の可変領域を規定する。可変軽鎖（V L）および可変重鎖（V H）という用語は、それぞれ軽鎖および重鎖のこれらの領域を指す。本発明における用法では、「抗体」は、抗体およびその断片の全ての変異型を包含する。したがって、この概念の範囲内で、完全長抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、一本鎖抗体（s c F v）、F a b、F a b '、およびこれらの断片の多量体バージョン（例えば、F（a b '）<sub>2</sub>）は、本質的に同一または類似結合特異性を有する。いくつかの実施形態では、抗体は、本発明のペプチドT A Aに特異的に結合する。本発明による好ましい抗原認識コンストラクトとしては、抗体重鎖、好ましくはその可変ドメイン、またはその抗原結合断片、および/または抗体軽鎖、好ましくはその可変ドメイン、またはその抗原結合断片が挙げられる。同様に、ジスルフィド安定化可変領域断片（d s F v）は、組換えD N A技術によって調製され得るが、本発明の抗体断片は、これらの例示的なタイプの抗体断片に限定されない。また、抗体、またはその抗原結合部分は、例えば、放射性同位体、フルオロフォア（例えば、イソチオシアン酸フルオレセイン（F I T C）、フィコエリトリン（P E））、酵素（例えば、アルカリホスファターゼ、西洋ワサビペルオキシダーゼ）、および元素粒子（例えば、金粒子）などの検出可能な標識を含んでなるように修飾され得る。場合によっては、T C R C D R 3配列は、配列番号3、9、15、21、27、および33に提供されるC D R 9配列と比較して、好ましくは3つ以下のアミノ酸残基で、好ましくは2つのみ、最も好ましくは1つのみのアミノ酸位置で、わずかに修飾されてもよい。好ましくは、抗体は、表1の本発明のT C Rについて示されるように、C D R 3、好ましくは全てのC D R 1～C D R 1領域の組合せを含んでなり、いずれの場合にも独立して、これらの配列と比較して、任意選択的に、それぞれ3つまたは2つ以下、好ましくは1つのアミノ酸置換、挿入および/または欠失を有する。

20

30

40

#### 【0063】

抗体を作製する適切な方法は、当該技術分野で公知である。例えば、標準的なハイブリドーマ法は、例えば、K o h l e r a n d M i l s t e i n , E u r . J . I m m u

50

nol, 5, 511-519 (1976), Harlow and Lane (eds.), Antibodies: A Laboratory Manual, CSH Press (1988), and C. A. Janeway et al. (eds.), Immunobiology, 8 Ed., Garland Publishing, New York, NY (2011))に記載される。代案としては、EBV-ハイブリドーマ法 (Haskard and Archer, J. Immunol. Methods, 74 (2), 361-67 (1984)、および Roder et al., Methods Enzymol, 121, 140-67 (1986))、バクテリオファージベクター発現系 (例えば、Huse et al., Science, 246, 1275-81 (1989)を参照されたい)などのその他の方法が当該技術分野で公知である。さらに、非ヒト動物において抗体を製造する方法は、例えば、米国特許第5,545,806号明細書、米国特許第5,569,825号明細書、および米国特許第5,714,352号明細書、および米国特許出願公開第2002/0197266号明細書に記載される。

10

20

30

40

50

**【0064】**

本発明のいくつかの実施形態はまたTCRまたはその機能的断片およびポリペプチドにも関し、それらは可溶性TCRである。本明細書の用法では、「可溶性T細胞レセプター」という用語は、天然TCRのヘテロ二量体切断変異型を指し、それは、例えばジスルフィド結合によって連結されているが、天然タンパク質の膜貫通および細胞質ゾルドメインを欠く、TCR鎖および鎖の細胞外部分を含んでなる。「可溶性T細胞受容体鎖配列および可溶性T細胞受容体鎖配列」という用語は、膜貫通および細胞質ドメインを欠くTCR鎖および鎖配列を指す。可溶性TCR鎖および鎖の配列(アミノ酸または核酸)は、天然TCR中の対応する配列と同一であってもよく、または対応する天然TCR配列と比較して、変異型の可溶性TCR鎖および鎖配列を含んでなってもよい。「可溶性T細胞受容体」という用語は、本明細書の用法では、変異型または非変異型の可溶性TCR鎖および鎖配列を有する、可溶性TCRを包含する。変異型は、可溶性TCR鎖および鎖配列の可変領域または定常領域にあってもよく、アミノ酸の欠失、挿入、置換変異、ならびにアミノ酸配列を変化させない核酸配列変化を含み得るが、これに限定されるものではない。いずれにしても、本発明の可溶性TCRは、それらの親分子の結合機能を保持する。

**【0065】**

上記の問題は、本発明の抗原認識コンストラクトをコードする核酸、または上記タンパク質もしくはポリペプチドコンストラクトのいずれかによってさらに解決される。核酸は、好ましくは、(a)本発明による抗原認識コンストラクトをコードする鎖を有し；(b)(a)の鎖に相補的な鎖を有し；または(c)ストリンジェントな条件下で(a)または(b)に記載の分子にハイブリダイズする鎖を有する。ストリンジェントな条件は、特に Sambrook et al., "Molecular Cloning" から当業者に知られている。それに加えて、核酸は、タンパク質に対応する核酸配列を発現するために、特に哺乳類/ヒト細胞における発現のために必要なさらなる配列を任意選択的に有する。使用される核酸は、細胞内のペプチドに対応する核酸配列の発現を可能にするのに適したベクターに含まれ得る。しかし、核酸は、それら自体がそれらの細胞表面に対応タンパク質を産生するように、樹状細胞などの古典的抗原提示細胞に限定されなくてもよい抗原提示細胞を形質転換するためにも使用され得る。

**【0066】**

いくつかの実施形態では、抗原認識コンストラクトのポリペプチドは核酸によってコードされ、生体内または体外で発現され得る。したがって、いくつかの実施形態では、抗原認識コンストラクトをコードする核酸が提供される。いくつかの実施形態では、核酸は、本発明の抗原認識コンストラクトの一部またはモノマー(例えば、本発明のTCRの2本の鎖の1つ)をコードし、および/または別の核酸が、本発明の抗原認識コンストラクトの別の部分またはモノマー(例えば、TCRの2つの鎖のもう1つ)をコードする。いくつかの実施形態では、核酸は、2つ以上の抗原認識コンストラクトポリペプチド鎖、例

えば、少なくとも2つのTCR鎖をコードする。複数の抗原認識コンストラクト鎖をコードする核酸は、少なくとも2つの鎖配列間の核酸切断部位を含み得て、2つ以上の鎖配列間の転写または翻訳開始部位をコードし得て、および/または2つ以上の抗原認識コンストラクト鎖間のタンパク質分解性標的部位をコードし得る。

【0067】

「核酸」は、本明細書の用法では、「ポリヌクレオチド」、「オリゴヌクレオチド」、および「核酸分子」を含み、一般にDNAまたはRNAのポリマーを意味し、それは、合成されたまたは天然原料から取得された（例えば、単離および/または精製された）一本鎖または二本鎖であり得て、天然、非天然または改変ヌクレオチドを含有し得て、未修飾オリゴヌクレオチドのヌクレオチド間に見いだされるリン酸ジエステルの代わりに、ホスホロアミデート結合またはホスホロチオエート結合などの天然、非天然または改変ヌクレオチド間結合を含有し得る。

10

【0068】

好ましくは、本発明の核酸は組換え体である。本明細書の用法では、「組換え体」という用語は、(i)天然または合成核酸セグメントを生きている細胞内で自己複製し得る核酸分子に連結することで、生きている細胞の外部に構築される分子、または(ii)上記(i)に記載されるものの複製から生じる分子を指す。本明細書の目的のために、自己複製は生体外複製または生体内複製であり得る。核酸は、本明細書に記載のTCR、ポリペプチド、またはタンパク質、またはそれらの機能的部分または機能的変異型のいずれかをコードする、任意のヌクレオチド配列を含んでなり得る。

20

【0069】

さらに、本発明は、上記の本発明による核酸を含んでなるベクターを提供する。望ましくは、ベクターは、発現ベクターまたは組換え発現ベクターである。「組換え発現ベクター」という用語は、本発明の文脈では、適切な宿主細胞におけるmRNA、タンパク質またはポリペプチドの発現を可能にする核酸コンストラクトを指す。本発明の組換え発現ベクターは、任意の適切な組換え発現ベクターであり得て、任意の適切な宿主を形質転換または形質移入するために使用され得る。適切なベクターとしては、例えば、プラスミドおよびウイルスなどの、増殖および拡張のために、または発現またはその双方のために、設計されたものなどのベクターが挙げられる。動物発現ベクターの例としては、pEUK-C1、pMAM、およびpMAMneoが挙げられる。好ましくは、組換え発現ベクターは、例えば、レトロウイルスベクターなどのウイルスベクターである。組換え発現ベクターは、その中にベクターが導入され、その中で本発明の核酸の発現が実施されてもよい、宿主細胞のタイプ（例えば、細菌、真菌、植物、または動物）に特異的な、転写および翻訳開始および終止コドンなどの制御配列を含んでなる。さらに、本発明のベクターは、形質転換または形質移入された宿主の選択を可能にする、1つまたは複数のマーカー遺伝子を含んでもよい。組換え発現ベクターは、天然または規範的プロモーターを含んでなり得て、それは本発明のコンストラクトをコードするヌクレオチド配列に、または本発明のコンストラクトをコードするヌクレオチド配列と相補的なまたはそれとハイブリダイズするヌクレオチド配列に、作動可能に連結される。プロモーターの選択肢としては、例えば、強いプロモーター、弱いプロモーター、誘導性プロモーター、組織特異的プロモーター、および発達特異的プロモーターが挙げられる。プロモーターは、非ウイルスプロモーターまたはウイルスプロモーターであり得る。本発明の組換え発現ベクターは、一過性発現、安定発現のどちらか、またはその双方のために設計され得る。また、組換え発現ベクターは、構成的発現または誘導的発現のために作製され得る。

30

40

【0070】

本発明はまた、本発明による抗原認識コンストラクトを含んでなる宿主細胞にも関する。具体的には、本発明の宿主細胞は、本明細書中で上に記載されるような核酸またはベクターを含んでなる。宿主細胞は、例えば、植物、動物、真菌、または藻類などの真核細胞であり得て、または例えば、細菌または原虫など原核細胞であり得る。宿主細胞は、培養細胞または初代細胞、すなわち、例えば、ヒトなどの生物から直接単離された細胞であり

50

得る。宿主細胞は、接着細胞または懸濁細胞、すなわち、懸濁状態で増殖する細胞であり得る。組換えTCR、ポリペプチド、またはタンパク質を生成する目的のために、宿主細胞は、好ましくは哺乳類細胞である。最も好ましくは、宿主細胞はヒト細胞である。宿主細胞は任意の細胞型であり得て、任意の種類型に由来し得て、任意の発達段階であり得るものの、宿主細胞は好ましくは、末梢血白血球(PBL)または末梢血単核細胞(PBMC)である。より好ましくは、宿主細胞はT細胞である。T細胞は、例えば、初代T細胞などの培養T細胞などの任意のT細胞；または例えば、ジャーカット、SupT1などの培養T細胞株由来のT細胞；または哺乳類から得られたT細胞、好ましくはヒト患者由来のT細胞またはT細胞前駆体であり得る。哺乳類から得られた場合、T細胞は、血液、骨髓、リンパ節、胸腺、またはその他の組織または体液をはじめとするが、これに限定されるものではない多数の起源から得られ得る。T細胞はまた、富化または精製され得る。好ましくは、T細胞はヒトT細胞である。より好ましくは、T細胞はヒトから単離されたT細胞である。T細胞は、CD4陽性および/またはCD8陽性、CD4陽性ヘルパーT細胞、例えば、Th1およびTh2細胞、CD8陽性T細胞(例えば、細胞傷害性T細胞)、腫瘍浸潤性細胞(TIL)、記憶T細胞、未感作T細胞などをはじめとするが、これに限定されるものではない、任意のT細胞型であり得て、任意の発達段階のものであり得る。好ましくは、T細胞は、CD8陽性T細胞またはCD4陽性T細胞である。

10

**【0071】**

好ましくは、本発明の宿主細胞は、リンパ球、好ましくはCD4陽性またはCD8陽性T細胞などのTリンパ球である。宿主細胞は、さらに好ましくは、TAA発現腫瘍細胞に特異的な腫瘍反応性T細胞である。

20

**【0072】**

本発明の目的は、

- a) 適切な宿主細胞を提供するステップと、
  - b) 本明細書で開示される発明による抗原認識コンストラクトをコードするコード配列を含んでなる遺伝子コンストラクトを提供するステップと、
  - c) 前記遺伝子コンストラクトを前記適切な宿主細胞に導入するステップと、
  - d) 前記適切な宿主細胞によって前記遺伝子コンストラクトを発現させるステップと
- を含んでなる、TAA特異的抗原認識コンストラクトの製造、またはTAA特異的抗原認識コンストラクト発現細胞株の製造方法によっても解決される。

30

**【0073】**

方法はさらに、前記適切な宿主細胞上で、前記抗原認識コンストラクトを細胞表面提示させるステップをさらに含んでなってもよい。

**【0074】**

その他の好ましい実施形態では、遺伝子コンストラクトは、前記コード配列に作動可能に連結されたプロモーター配列を含んでなる、発現コンストラクトである。

**【0075】**

好ましくは、前記抗原認識コンストラクトは、哺乳類起源、好ましくはヒト起源である。本発明の方法で使用するための好ましい適切な宿主細胞は、ヒト細胞、特にヒTリンパ球などの哺乳類細胞である。本発明で使用するためのT細胞は、本明細書中で上に詳述される。

40

**【0076】**

前記抗原認識コンストラクトが修飾TCRであり、前記修飾が標識または治療活性物質などの機能ドメインの付加である実施形態もまた、本発明に包含される。さらに、内在性膜貫通領域の代わりに代案の膜アンカードメインなどの代案のドメインを有する、TCRが包含される。

**【0077】**

望ましくは、遺伝子コンストラクトを前記適切な宿主細胞に導入するための形質移入システムは、レトロウイルスベクターシステムである。このようなシステムは、当業者に周知である。

50

## 【0078】

一実施形態における、細胞からの抗原認識コンストラクトの単離および精製の追加的方法段階、任意選択的に、T細胞中の翻訳された抗原認識コンストラクト断片の再構成もまた、本発明に含まれる。

## 【0079】

本発明の代案の態様では、T細胞は、本明細書中で上に記載されるように、腫瘍細胞に特異的であり高い結合活性を有するT細胞受容体(TCR)を製造する方法によって提供され、入手され、または入手可能である。このようなT細胞は、本発明の方法で使用される宿主細胞、例えば、ヒトまたは非ヒトT細胞、好ましくはヒトTCRに依存する。

## 【0080】

抗原認識コンストラクト(その一例は抗体であり得る)などのポリペプチドの文脈において本明細書で使用される「単離された」という用語は、その治療的、診断的、予防的、研究的またはその他の使用を妨害するであろう、タンパク質またはポリペプチドまたはその他の混入物から精製されたポリペプチドを指す。本発明による抗原認識コンストラクトは、組換え体、合成または修飾された(非天然)抗原結合コンストラクトであってもよい。核酸または細胞の文脈において本明細書で使用される「単離された」という用語は、その治療的、診断的、予防的、研究的またはその他の使用を妨害するであろう、DNA、RNA、タンパク質またはポリペプチドまたはその他の混入物(その他の細胞など)から精製された核酸または細胞を指し、またはそれは組換え体、合成または修飾された(非天然)核酸を指す。この文脈で、「組換え」タンパク質/ポリペプチドまたは核酸は、組換え技術を用いて作製されたものである。組換え核酸およびタンパク質の製造方法および技術は、当該技術分野で周知である。

## 【0081】

本発明のさらなる一態様は、医療で使用するための本明細書で開示された抗原認識コンストラクト、核酸、ベクター、医薬組成物および/または宿主細胞に関する。医療における使用は、好ましい一実施形態では、悪性または良性腫瘍疾患などの腫瘍疾患の診断、予防および/または治療における使用を含む。腫瘍疾患は、例えば、前記腫瘍疾患のがんまたは腫瘍細胞におけるTAAの発現によって特徴付けられる腫瘍疾患である。

## 【0082】

本開示に従って、抗原認識性コンストラクトおよびそれに由来する、またはそれをコードするその他の物質の上述の医学的用途に関して、治療および/または診断される疾患は、任意の増殖性疾患であり得て、好ましくは、本発明のTAAまたはTAAエピトープ配列の発現によって、例えば、急性リンパ球性がん、急性骨髄性白血病、肺胞横紋筋肉腫、骨がん、脳がん、乳がん、肛門がん、肛門管または直腸がん、眼のがん、肝内胆管がん、関節がん、頸部がん、胆嚢または胸膜がん、鼻がん、鼻腔がん、中耳がん、口腔がん、膣がん、外陰部がん、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性がん、結腸がん、食道がん、子宮頸がん、消化管カルチノイド腫瘍、神経膠腫、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、腎臓がん、喉頭がん、肝臓がん、肺がん、悪性中皮腫、黒色腫、多発性骨髄腫、鼻咽頭がん、非ホジキンリンパ腫、口腔咽頭がん、卵巣がん、陰茎がん、膵臓がん、腹膜がん、大網腸間膜がん、咽頭がん、前立腺がん、直腸がん、腎臓がん、皮膚がん、小腸がん、軟部組織がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、尿管がん、および膀胱がんのいずれかなどの任意のがんによって特徴付けられる。好ましいがんは、子宮頸部、口腔咽頭、肛門、肛門管、肛門直腸、膣、外陰部、または陰茎のがんである。特に好ましいがんは、好ましくは胃腸および胃がんなどのTAA陽性(すなわち、DCAF4L2-001-ペプチド提示)がんである。

## 【0083】

本発明のコンストラクト、タンパク質、TCR抗体、ポリペプチドおよび核酸は、特に免疫療法、好ましくは養子T細胞療法における使用のためのものである。本発明の化合物の投与は、例えば、前記患者への本発明のT細胞の注入を伴い得る。好ましくは、このようなT細胞は患者の自己T細胞であり、本発明の核酸または抗原認識コンストラクトで生

10

20

30

40

50

体外形質導入されたものである。

【0084】

本明細書で以後、集合的に「本発明のTCR材料」と称される、本発明の抗原認識コンストラクト、TCR、ポリペプチド、タンパク質（それらの機能的変異型を含む）、核酸、組換え発現ベクター、宿主細胞（それらの集団を含む）、および抗体（その抗原結合部分を含む）は、医薬組成物などの組成物に調合され得る。この点において、本発明は、本明細書に記載の抗原認識コンストラクト、TCR、ポリペプチド、タンパク質、機能的部分、機能的変異型、核酸、発現ベクター、宿主細胞（それらの集団を含む）、および抗体（それらの抗原結合部分を含む）のいずれかと、薬学的に許容可能な担体、賦形剤および/または安定剤とを含んでなる、医薬組成物を提供する。本発明のTCR材料のいずれかを含有する本発明の医薬組成物は、例えば、ポリペプチドおよび核酸などの2つ以上の発明のTCR材料、または、2つ以上の異なるTCR（それらの機能的部分および機能的変異型を含む）を含んでなり得る。代案としては、医薬組成物は、例えば、アスパラギナーゼ、ブスルファン、カルボプラチン、シスプラチン、ダウノルビシン、ドキシソルビシン、フルオロウラシル、ゲムシタピン、ヒドロキシ尿素、メトトレキサート、パクリタキセル、リツキシマブ、ピンブラスチン、ピンクリスチンなどの化学療法剤のような別の薬学的に活性な薬剤または薬物と組み合わせられた、発明のTCR材料を含んでなり得る。好ましくは、担体は、薬学的に許容可能な担体である。医薬組成物に関して、担体は、検討中の特定の本発明のTCR材料のために従来使用されているもののいずれかであり得る。このような薬学的に許容可能な担体は当業者に周知であり、一般に容易に入手可能である。薬学的に許容可能な担体は、使用条件下で有害な副作用または毒性がないものであることが好ましい。

10

20

【0085】

したがって、本明細書に記載される本発明の任意の生成物および本発明のTCR材料、具体的には任意のタンパク質、核酸または宿主細胞を含んでなる医薬組成物もまた提供される。好ましい実施形態では、医薬組成物は、免疫療法、好ましくは養子細胞療法のためのものである。

【0086】

好ましくは、本発明のTCR材料は、例えば静脈内などの注射によって投与される。本発明のTCR材料が本発明のTCR（またはその機能的変異型）を発現する宿主細胞である場合、注射用細胞のための薬学的に許容可能な担体は、例えば、生理食塩水（水中の約0.90% w/vのNaCl、水中の約300mOsm/LのNaCl、または水1リットルあたり約9.0gのNaCl）、NORMOSOLR電解質溶液（Abbott, Chicago, IL）、PLASMA-LYTE A（Baxter, Deerfield, IL）、水中の約5%デキストロース、または乳酸リンゲル液などの任意の等張性担体を含んでもよい。一実施形態では、薬学的に許容可能な担体にはヒト血清卵白が添加されている。

30

【0087】

本発明の目的のために、投与される本発明のTCR材料の量または用量（例えば、本発明のTCR材料が1つまたは複数の細胞である場合は細胞数）は、妥当な時間枠にわたり対象または動物において、例えば、治療的または予防的応答などの影響を及ぼすのに十分であってもよい。例えば、本発明のTCR材料の用量は、投与時から例えば12~24時間以上などの約2時間以上の期間において、がん抗原に結合し、またはがんを検出し、治療または予防するのに十分であるべきである。特定の実施形態では、期間はさらに長くなり得る。用量は、特定の本発明のTCR材料の有効性および動物（例えば、ヒト）の病状、ならびに治療される動物（例えば、ヒト）の体重によって決定されるであろう。

40

【0088】

本発明の医薬組成物、抗原認識コンストラクト、TCR（それらの機能的変異型を含む）、ポリペプチド、タンパク質、核酸、組換え発現ベクター、宿主細胞、または細胞集団は、がんまたはTAA陽性前がんを治療または予防する方法で使用され得ることが検討さ

50

れる。本発明の T C R ( およびそれらの機能的変異型 ) は、本発明の T A A と特異的に結合すると考えられ、その結果、T C R ( または関連する発明のポリペプチドまたはタンパク質およびそれらの機能的変異型 ) は、T 細胞などの細胞によって発現される、または細胞上に発現される場合、本発明の T A A を発現する、好ましくは前記標的細胞の表面の M H C I または I I を通じて T A A ペプチドを提示する、標的細胞に対する免疫応答を媒介できる。この点において、本発明は、本明細書に記載の医薬組成物、特に T C R ( およびそれらの機能的変異型 ) である抗原認識コンストラクト、ポリペプチド、またはタンパク質 ; 本明細書に記載の T C R ( およびそれらの機能的変異型 ) とポリペプチドとタンパク質とのいずれかをコードするヌクレオチド配列を含んでなる、任意の核酸または組換え発現ベクター ; または本明細書に記載の本発明のコンストラクト ( およびそれらの機能的変異型 ) またはポリペプチドまたはタンパク質のいずれかをコードする核酸または組換えベクターを含んでなる、任意の宿主細胞または細胞集団のいずれかを哺乳類において病状を治療または予防するのに有効な量で、哺乳類に投与するステップを含んでなる、哺乳類における病状、特にがんを治療または予防する方法を提供し、病状は、好ましくは、本発明の T A A を発現するがんなどのがんである。

10

20

30

40

50

#### 【 0 0 8 9 】

本発明で有用な薬学的に許容可能な担体または希釈剤の例としては、S P G A、炭水化物 ( 例えば、ソルビトール、マンニトール、デンプン、スクロース、グルコース、デキストラン )、アルブミンまたはカゼインなどのタンパク質、ウシ乳清または脱脂乳などのタンパク質含有作用物質などの安定剤および緩衝剤 ( 例えば、リン酸緩衝液 ) が挙げられる。

#### 【 0 0 9 0 】

「治療する」および「予防する」という用語、ならびにそれから生じる用語は、本明細書の用法では、必ずしも 1 0 0 % または完全な治療または予防を暗示しない。むしろ、当業者が潜在的利益または治療効果を有すると認識する、様々な程度の治療または予防がある。この点において、本発明の方法は、哺乳類における病状の任意の量の任意のレベルの治療または予防を提供し得る。さらに、本発明の方法によって提供される治療または予防は、例えば、治療または予防されるがんなどの 1 つまたは複数の病状または病状の症状の治療または予防を含み得る。例えば、治療または予防としては、腫瘍退縮の促進が挙げられる。また、本明細書の目的のために、「予防」は、病状または症状またはその病状の発生を遅延させることを包含し得る。

#### 【 0 0 9 1 】

本発明はまた、少なくとも 1 つの化学療法剤および / または放射線療法と組み合わせて、本明細書の T C R、核酸、または宿主細胞を投与するステップを含んでなる、がんを治療する方法にも関する。

#### 【 0 0 9 2 】

本発明のもう一つの態様は、サンプルを前記 T A A ペプチドに特異的に結合する抗原認識コンストラクトと、または T A A ペプチド / M H C 複合体と、接触させるステップと、前記抗原認識コンストラクトと前記 T A A ペプチドの間の結合、または T A A ペプチド / M H C 複合体に対する結合を検出するステップとを含んでなる、対象または患者から得られたものなどの ( 生物学的 ) サンプル中で、T A A タンパク質、または M H C と T A A タンパク質 ( T A A のタンパク質エピトープ ) との複合体を検出する方法にさらに関する。いくつかの実施形態では、抗原認識コンストラクトは T C R もしくは抗体、または類似したコンストラクト、または好ましくは本明細書に記載の発明による抗原認識コンストラクトである。いくつかの実施形態では、( 生物学的 ) サンプルは、腫瘍またはがん ( 本明細書の他の箇所に記載されるものの 1 つなど ) のサンプル、例えば、腫瘍またはがん細胞を含んでなるサンプルである。

#### 【 0 0 9 3 】

- a ) 細胞を前記対象から単離するステップと ;
- b ) 細胞を本発明の抗原認識コンストラクトをコードする少なくとも 1 つのベクターで

形質転換して、形質転換細胞を生成するステップと；

c) 形質転換細胞を増殖させて、複数の形質転換細胞を生成するステップと；

d) 複数の形質転換細胞を前記対象に投与するステップと

を含んでなる、それを必要とする対象においてがんを治療する方法もまた提供される。

【0094】

a) 細胞を健常ドナーから単離するステップと；

b) 細胞を本発明の抗原認識コンストラクトをコードするベクターで形質転換して、形質転換細胞を生成するステップと；

c) 形質転換細胞を増殖させて、複数の形質転換細胞を生成するステップと；

d) 複数の形質転換細胞を前記対象に投与するステップと

を含んでなる、それを必要とする対象においてがんを治療する方法もまた提供される。

【0095】

それを必要とする対象においてがんを治療する方法もまた提供され、本明細書のいずれかのTCR、本明細書の核酸、本明細書の発現ベクター、本明細書の宿主細胞または本明細書の医薬組成物が、少なくとも24時間隔てられた少なくとも2回の投与によって投与される。

【0096】

それを必要とする対象においてがんを治療する方法もまた提供され、本明細書のいずれかのTCR、本明細書の核酸、本明細書の発現ベクター、本明細書の宿主細胞または本明細書の医薬組成物が、数日間、数週間または数ヶ月にわたって対象に投与される。

【0097】

それを必要とする対象においてがんを治療する方法もまた提供され、本明細書のいずれかのTCR、本明細書の核酸、本明細書の発現ベクター、本明細書の宿主細胞または本明細書の医薬組成物が、局所注入によって投与される。好ましくは、局所注入は、注入ポンプおよび/またはカテーテルシステムによって投与される。より好ましくは、前記局所注入は、固形腫瘍、固形腫瘍に栄養供給する血管、および/または固形腫瘍を周囲の領域への注入である。

【0098】

それを必要とする対象においてがんを治療する方法もまた提供され、本明細書のTCR、本明細書の核酸、本明細書の発現ベクター、本明細書の宿主細胞または本明細書の医薬組成物は、1用量当たり約 $10^4$  ~ 約 $10^{10}$ 個の細胞の用量で投与される。

【0099】

a) 生物学的サンプルを本明細書の抗原認識コンストラクト(例えば、TCR)に接触させるステップと；

b) 抗原認識コンストラクト(例えば、TCR)の生物学的サンプルへの結合を検出するステップと

を含んでなる、生物学的サンプルにおいてがんを検出する方法もまた提供される。

【0100】

いくつかの実施形態では、がんを検出する方法は、生体外、生体内または原位置で実施される。

【0101】

哺乳類において病状の存在を検出する方法もまた提供される。方法は、(i)哺乳類由来の1つまたは複数の細胞を含んでなるサンプルを、本発明のTCR(およびそれらの機能的変異型)、ポリペプチド、タンパク質、核酸、組換え発現ベクター、宿主細胞、細胞集団、抗体、またはその抗原結合部分、または本明細書に記載される医薬組成物のいずれかに接触させ、それによって複合体を形成し、複合体を検出するステップを含んでなり、複合体の検出は、哺乳類における病状の存在の指標となり、病状は、TAA発現悪性腫瘍などのがんである。

【0102】

哺乳類における病状を検出する本発明の方法に関して、細胞サンプルは、全細胞、その

10

20

30

40

50

溶解産物、または例えば、核もしくは細胞質画分、全タンパク質画分、または核酸画分などのホールセル溶解産物の画分を含んでなる、サンプルであり得る。

【0103】

本発明の検出法の目的のために、接触は哺乳類に関して生体外または生体内で行われ得る。好ましくは、接触は生体外である。

【0104】

また、複合体の検出は、当該技術分野で公知の多数の様式を通じて行い得る。例えば、本明細書に記載される、本発明の抗原認識コンストラクト（およびそれらの機能的変異型）、ポリペプチド、タンパク質、核酸、組換え発現ベクター、宿主細胞、細胞集団、または抗体またはTCR、またはその抗原結合部分は、例えば、放射性同位体、フルオロフォア（例えば、イソチオシアン酸フルオレセイン（FITC）、フィコエリトリン（PE））、酵素（例えば、アルカリホスファターゼ、西洋ワサビペルオキシダーゼ）、および元素粒子（例えば、金粒子）などの検出可能な標識で標識され得る。

10

【0105】

宿主細胞または細胞集団が投与される本発明の方法の目的のために、細胞は哺乳類にとって同種異系または自己由来の細胞であり得る。好ましくは、細胞は哺乳類に対して自己由来である。

【0106】

本発明のTCR材料の前述の医療用途に関して、治療および/または診断されるがんは、急性リンパ球性がん、急性骨髄性白血病、肺胞横紋筋肉腫、骨がん、脳がん、乳がん、肛門がん、肛門管または直腸がん、眼のがん、肝内胆管がん、関節がん、頸部がん、胆嚢または胸膜がん、鼻がん、鼻腔がん、中耳がん、口腔がん、膣がん、外陰部がん、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性がん、結腸がん、食道がん、子宮頸がん、消化管カルチノイド腫瘍、神経膠腫、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、腎臓がん、喉頭がん、肝臓がん、肺がん、悪性中皮腫、黒色腫、多発性骨髄腫、鼻咽頭がん、非ホジキンリンパ腫、口腔咽頭がん、卵巣がん、陰茎がん、膵臓がん、腹膜がん、大網腸間膜がん、咽頭がん、前立腺がん、直腸がん、腎臓がん、皮膚がん、小腸がん、軟部組織がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、尿管がん、および膀胱がんのいずれかなどの任意のがんであり得る。好ましいがんは、子宮頸部、口腔咽頭、肛門、肛門管、肛門直腸、膣、外陰部、または陰茎のがんである。特に好ましいがんは、結腸がん、直腸がん、胃腸または胃がんなどのTAA陽性がんである。

20

30

【0107】

一般に、本発明は、本発明によって開示されるような抗原認識コンストラクト、核酸、ベクター、医薬組成物および/または宿主細胞を投与するステップを含んでなる、腫瘍または腫瘍疾患に罹患している対象を治療する方法を提供する。好ましくは、対象は、このような治療を必要とする対象である。好ましい実施形態では対象は、TAA陽性の腫瘍または腫瘍疾患に罹患している哺乳類対象、好ましくはヒト患者である。

【0108】

本明細書の開示を考慮すると、本発明は以下の事項にさらに関することであることが理解されるであろう：

40

項目1：配列番号3、9、15、21、27、および33から選択されるアミノ酸配列と少なくとも50%の配列同一性を有する、少なくとも1つの相補性決定領域(CDR)3を含んでなる抗原認識コンストラクト。

【0109】

項目2：前記抗原認識コンストラクトが、本発明の抗原ペプチドのTAAに特異的におよび/または選択的に結合できる、項目1に記載の抗原認識コンストラクト。

【0110】

項目3：抗原認識コンストラクトが、抗体、またはその誘導体もしくは断片、またはT細胞受容体(TCR)、またはその誘導体もしくは断片である、項目1または2に記載の抗原認識コンストラクト。

50

## 【0111】

項目4：前記抗原認識コンストラクトがTAA抗原ペプチドを提示するヒト白血球抗原（HLA）に結合し、前記HLAが任意選択的にA2型である、項目1～3のいずれか一項に記載の抗原認識コンストラクト。

## 【0112】

項目5：コンストラクトが、配列番号49、および50～57から選択されるアミノ酸配列を含んでなり、またはそれからなるエピトープに特異的におよび/または選択的に結合する、項目1～4のいずれか1項に記載の抗原認識コンストラクト。

## 【0113】

項目6：コンストラクトが / -TCRまたはその断片もしくは誘導体であり、またはコンストラクトが / -TCRまたはその断片もしくは誘導体である、項目1～5のいずれか一項に記載の抗原認識コンストラクト。

10

## 【0114】

項目7：コンストラクトがヒト起源であり、TAA抗原ペプチドを特異的におよび/または選択的に認識することを特徴とする、項目1～6のいずれか一項に記載の抗原認識コンストラクト。

## 【0115】

項目8：前記抗原認識コンストラクトが、対象において免疫応答を誘導でき、任意選択的に、免疫応答がインターフェロン（IFN）レベルの増加によって特徴付けられる、項目1～7のいずれか一項に記載の抗原認識コンストラクト。

20

## 【0116】

項目9：TCR または 鎖；および/またはTCR および 鎖を含んでなり、TCR または 鎖が、配列番号3、15、および27から選択されるアミノ酸配列と少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、または100%の配列同一性を有するCDR3を含んでなり、および/またはTCR または 鎖が、配列番号9、21、および33から選択されるアミノ酸配列と少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、または100%の配列同一性を有するCDR3を含んでなる、項目1～8のいずれか1項に記載の抗原認識コンストラクト。

## 【0117】

項目10：TCR または 鎖が、配列番号1、13、および25から選択されるアミノ酸配列と少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、または100%の配列同一性を有するCDR1；および/または配列番号2、14、および26から選択されるアミノ酸配列と少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、または100%の配列同一性を有するCDR2をさらに含んでなる、項目9に記載の抗原認識コンストラクト。

30

## 【0118】

項目11：TCR または 鎖が、配列番号7、19、および31から選択されるアミノ酸配列と少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、または100%の配列同一性を有するCDR1；および/または配列番号8、20、および32から選択されるアミノ酸配列と少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、または100%の配列同一性を有するCDR2をさらに含んでなる、項目9または10に記載の抗原認識コンストラクト。

40

## 【0119】

項目12：配列番号4、10、16、22、28、および34から選択されるアミノ酸配列と少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、または100%の配列同一性を有するTCR可変鎖領域を含んでなる、項目1～11のいずれかに記載の抗原認識コンストラクト。

## 【0120】

項目13：コンストラクトが、ヒト化、キメラ化および/またはマウス化されている、

50

項目 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の抗原認識コンストラクト。

【 0 1 2 1 】

項目 14 : TCR 結合断片を含んでなり、前記結合断片が、任意選択的に、配列番号 1、2、3、または 7、8、9 または 13、14、15、または 19、20、21、または 25、26、27 または 31、32、33 のアミノ酸配列を有する CDR1 ~ CDR3 配列から選択される CDR1 ~ CDR3 を含んでなる、項目 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の抗原認識コンストラクト。

【 0 1 2 2 】

項目 15 : コンストラクトが、少なくとも 1 つの TCR 鎖および 1 つの TCR 鎖配列から構成される TCR またはその断片であり、前記 TCR 鎖配列が、配列番号 1 ~ 3 のアミノ酸配列を有する CDR1 ~ CDR3 配列を含んでなり、前記 TCR 鎖配列が、配列番号 7 ~ 9 のアミノ酸配列を有する CDR1 ~ CDR3 配列を含んでなり；または前記 TCR 鎖配列が、配列番号 13 ~ 15 のアミノ酸配列を有する CDR1 ~ CDR3 配列を含んでなり、前記 TCR 鎖配列が、配列番号 19 ~ 21 のアミノ酸配列を有する CDR1 ~ CDR3 配列を含んでなり；または前記 TCR 鎖配列が、配列番号 25 ~ 27 のアミノ酸配列を有する CDR1 ~ CDR3 配列を含んでなり、前記 TCR 鎖配列が、配列番号 31 ~ 33 のアミノ酸配列を有する CDR1 ~ CDR3 配列を含んでなる、項目 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の抗原認識コンストラクト。

10

【 0 1 2 3 】

項目 16 : コンストラクトが、少なくとも 1 つの TCR 鎖および 1 つの TCR 鎖配列からなる TCR またはその断片であり、前記 TCR 鎖配列が、配列番号 4 のアミノ酸配列を有する可変領域配列を含んでなり、前記 TCR 鎖配列が、配列番号 10 のアミノ酸配列を有する可変領域配列を含んでなり、または前記 TCR 鎖配列が、配列番号 16 のアミノ酸配列を有する可変領域配列を含んでなり、前記 TCR 鎖配列が、配列番号 22 のアミノ酸配列を有する可変領域配列を含んでなり、または前記 TCR 鎖配列が、配列番号 28 のアミノ酸配列を有する可変領域配列を含んでなり、前記 TCR 鎖配列が、配列番号 34 のアミノ酸配列を有する可変領域配列を含んでなる、項目 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の抗原認識コンストラクト。

20

【 0 1 2 4 】

項目 17 : コンストラクトが、配列番号 5、11、17、23、29 および 35 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、および 100% の配列同一性を有する TCR 定常領域をさらに含んでなる、TCR またはその断片であり；好ましくは TCR が、少なくとも 1 つの TCR および 1 つの TCR 鎖配列から構成され、TCR 鎖配列が、配列番号 5、17、および 29 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、または 100% の配列同一性を有する定常領域を含んでなる、項目 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の抗原認識コンストラクト。

30

【 0 1 2 5 】

項目 18 : 配列番号 6 のアミノ酸配列と少なくとも 50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、または 100% の配列同一性を有する第 1 の TCR 鎖と、配列番号 12 のアミノ酸配列と少なくとも 50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、または 100% の配列同一性を有する第 2 の TCR 鎖とを含んでなる、項目 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の抗原認識コンストラクト。

40

【 0 1 2 6 】

項目 19 : 配列番号 18 のアミノ酸配列と少なくとも 50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、または 100% の配列同一性を有する第 1 の TCR 鎖と、配列番号 24 のアミノ酸配列と少なくとも 50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、または 100% の配列同一性を有する第 2 の TCR 鎖とを含んでなる、項目 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の抗原認識コンストラクト。

【 0 1 2 7 】

50

項目 20 : 配列番号 30 のアミノ酸配列と少なくとも 50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、98 %、99 %、または 100 % の配列同一性を有する第 1 の TCR 鎖と、配列番号 36 のアミノ酸配列と少なくとも 50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、98 %、99 %、または 100 % の配列同一性を有する第 2 の TCR 鎖とを含んでなる、項目 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の抗原認識コンストラクト。

【 0 1 2 8 】

項目 21 : 項目 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の抗原認識コンストラクトをコードする核酸。

【 0 1 2 9 】

項目 22 : 項目 21 に記載の核酸を含んでなるベクター。

10

【 0 1 3 0 】

項目 23 : 項目 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の抗原認識コンストラクト、または項目 21 に記載の核酸または、または項目 22 に記載のベクターを含んでなる、宿主細胞。

【 0 1 3 1 】

項目 24 : 細胞が、リンパ球、好ましくは Tリンパ球または Tリンパ球前駆体、より好ましくは CD4 または CD8 陽性 T細胞である、項目 23 に記載の宿主細胞。

【 0 1 3 2 】

項目 25 : 項目 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の抗原認識コンストラクト、または項目 21 に記載の核酸、または項目 22 に記載のベクター、または項目 23 または 24 に記載の宿主細胞、および薬学的に許容可能な担体、安定剤および / または賦形剤を含んでなる、医薬組成物。

20

【 0 1 3 3 】

項目 26 : 医療で使用するための、項目 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の抗原認識コンストラクト、または項目 21 に記載の核酸、または項目 22 に記載のベクター、または項目 23 もしくは 24 に記載の宿主細胞、または項目 25 に記載の医薬組成物。

【 0 1 3 4 】

項目 27 : 悪性または良性の腫瘍疾患を含んでなる増殖性疾患の診断、予防および / または治療における使用のための、項目 26 に記載の使用のための抗原認識コンストラクト、または核酸、またはベクター、または宿主細胞、または医薬組成物。

【 0 1 3 5 】

項目 28 : 腫瘍疾患が、腫瘍疾患の腫瘍細胞内の TAA の発現によって特徴付けられる、項目 27 に記載の使用のための抗原認識コンストラクト、または核酸、またはベクター、または宿主細胞、または医薬組成物。

30

【 0 1 3 6 】

項目 29 : 医学における使用が、任意選択的に養子細胞移入を含んでなる免疫療法における使用であり、免疫療法が、養子自己または異種 T細胞療法を含んでなる、項目 26 ~ 28 のいずれか一項に記載の使用のための抗原認識コンストラクト、または核酸、またはベクター、または宿主細胞、または医薬組成物。

【 0 1 3 7 】

項目 30 : a . 適切な宿主細胞を提供するステップと、  
b . 項目 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の抗原認識コンストラクトをコードするコード配列を含んでなる遺伝子コンストラクトを提供するステップと、  
c . 前記遺伝子コンストラクトを前記適切な宿主細胞に導入するステップと、  
d . 前記適切な宿主細胞によって前記遺伝子コンストラクトを発現させるステップと  
を含んでなる、細胞株を発現する TAA 特異的抗原認識コンストラクトを製造する方法。

40

【 0 1 3 8 】

項目 31 : 前記抗原認識コンストラクトの細胞表面提示をさらに含んでなる、項目 30 に記載の方法。

【 0 1 3 9 】

項目 32 : 遺伝子コンストラクトが、前記コード配列と作動可能に連結されたプロモ-

50

ター配列を含んでなる発現コンストラクトである、項目 30 または 31 に記載の方法。

【0140】

項目 33：前記抗原認識コンストラクトが、哺乳類起源、好ましくはヒト起源である、項目 30 ~ 32 のいずれか一項に記載の方法。

【0141】

項目 34：前記適切な宿主細胞が、任意選択的にヒト細胞またはヒ T リンパ球から選択される哺乳類細胞である、項目 30 ~ 33 のいずれか一項に記載の方法。

【0142】

項目 35：前記抗原認識コンストラクトが修飾 TCR であり、前記修飾が、標識を含んでなる機能ドメインの付加、または膜アンカードメインを含んでなる代替ドメインの付加を含んでなる、項目 30 ~ 34 のいずれか一項に記載の方法。

10

【0143】

項目 36：前記抗原認識コンストラクトが / TCR、 / TCR、または一本鎖 TCR (scTCR) である、項目 35 に記載の方法。

【0144】

項目 37：前記遺伝子コンストラクトが、レトロウイルス形質移入によって前記適切な宿主細胞に導入される、項目 30 ~ 36 のいずれか一項に記載の方法。

【0145】

項目 38：適切な宿主細胞からの抗原認識コンストラクトの単離および精製と、任意選択的に、T 細胞内の抗原認識コンストラクトの再構成とをさらに含んでなる、項目 30 ~ 37 のいずれか一項に記載の方法。

20

【0146】

項目 39：上記の項目のいずれか一項に記載の TCR、核酸または発現ベクター、宿主細胞、および / または医薬組成物をそれを必要とする対象に投与するステップを含んでなる、がんを治療する方法。

【0147】

項目 40：TCR が宿主細胞の表面で発現される、項目 39 に記載の方法。

【0148】

項目 41：宿主細胞が、T 細胞または T 細胞前駆体からなる群から選択される、項目 40 に記載の方法。

30

【0149】

項目 42：T 細胞または T 細胞前駆体が自己由来である、項目 41 に記載の方法。

【0150】

項目 43：T 細胞または T 細胞前駆体が同種異系である、項目 42 に記載の方法。

【0151】

項目 44：TCR が治療効果のある薬剤にコンジュゲートされている、項目 43 に記載の方法。

【0152】

項目 45：治療効果のある薬剤が、放射性核種、化学療法剤、および毒素からなる群から選択される、項目 44 に記載の方法。

40

【0153】

項目 46：がんが、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、腎細胞、脳がん、胃がん、結腸直腸がん、肝細胞がん、頭頸部がん、膵臓がん、前立腺がん、白血病、乳がん、メルケル細胞がん、黒色腫、卵巣がん、膀胱がん、子宮がん、胆嚢および胆管がん、食道がん、またはそれらの組み合わせである、項目 39 ~ 45 のいずれか一項に記載の方法。

【0154】

項目 47：少なくとも 1 つの化学療法剤を対象に投与することをさらに含んでなる、項目 39 ~ 46 のいずれか一項に記載の方法。

【0155】

項目 48：放射線療法を対象に施すステップをさらに含んでなる、項目 46 ~ 47 のい

50

ずれか一項に記載の方法。

【0156】

項目49：

a) 細胞を前記対象から単離するステップと；

b) 細胞を上記の項目のいずれか一項に記載のTCRをコードするベクターで形質転換して形質転換細胞を生成するステップと；

c) 形質転換細胞を増殖させて、複数の形質転換細胞を生成するステップと；

d) 複数の形質転換細胞を前記対象に投与するステップと

を含んでなる、それを必要とする対象においてがんを治療する方法。

【0157】

項目50：細胞がT細胞またはT細胞前駆体から選択される、項目49に記載の方法。

【0158】

項目51：

a) 細胞を健常ドナーから単離するステップと；

b) 細胞を上記の項目のいずれか一項に記載のTCRをコードするベクターで形質転換して形質転換細胞を生成するステップと；

c) 形質転換細胞を増殖させて、複数の形質転換細胞を生成するステップと；

d) 複数の形質転換細胞を前記対象に投与するステップと

を含んでなる、それを必要とする対象においてがんを治療する方法。

【0159】

項目52：細胞がT細胞またはT細胞前駆体から選択される、項目51に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【0160】

添付の図面および配列を参照しながら、本発明を以下の実施例においてさらに説明するが、それでもなおそれらに限定されるものではない。本発明の目的で、本明細書で引用される全ての参考文献は、その内容全体が参照により援用される。図面および配列において：

【図1】DCAF4L2-001ペプチド(配列番号49)、または配列番号1(配列番号50~58)の1~9位における様々なDCAF4L2-001アラニン置換変異型、または対照ペプチドNESO1-001(配列番号69)が負荷されたT2標的細胞との同時インキュベーション後における、TCR R36P3F9(表1)の鎖および鎖RNAで電気穿孔されたCD8+T細胞からのIFN放出である。IFN放出データは、2人の異なる健常ドナーに由来するCD8+T細胞を用いて得られた。RNA電気穿孔CD8+T細胞単独、または未負荷標的細胞との同時インキュベーションが、対照の役割を果たした。

【図2】DCAF4L2-001ペプチド(配列番号49)、または配列番号1(配列番号50~58)の1~9位における様々なDCAF4L2-001アラニン置換変異型、または対照ペプチドNESO1-001(配列番号69)が負荷されたT2標的細胞との同時インキュベーション後における、TCR R52P2G11(表1)の鎖および鎖RNAで電気穿孔されたCD8+T細胞からのIFN放出である。IFN放出データは、2人の異なる健常ドナーに由来するCD8+T細胞を用いて得られた。RNA電気穿孔CD8+T細胞単独、または未負荷標的細胞との同時インキュベーションが、対照の役割を果たした。

【図3】DCAF4L2-001ペプチド(配列番号49)、または配列番号1(配列番号50~58)の1~9位における様々なDCAF4L2-001アラニン置換変異型、または対照ペプチドNESO1-001(配列番号69)が負荷されたT2標的細胞との同時インキュベーション後における、TCR R53P2A9(表1)の鎖および鎖RNAで電気穿孔されたCD8+T細胞からのIFN放出である。IFN放出データは、2人の異なる健常ドナーに由来するCD8+T細胞を用いて得られた。RNA電気穿孔CD8+T細胞単独、または未負荷標的細胞との同時インキュベーションが、対照の

10

20

30

40

50

役割を果たした。

【図4】標的細胞 D C A F 4 L 2 - 0 0 1 ペプチド (配列番号 4 9)、または同種であるが無関係のペプチド G R B 1 4 - 0 0 2 (配列番号 5 9)、S N R - 0 0 4 (配列番号 6 0)、W R N - 0 0 2 (配列番号 6 1)、M U C - 0 0 9 (配列番号 6 2)、G S T A 4 - 0 0 1 (配列番号 6 3)、P F N 1 - 0 0 1 (配列番号 6 4)、V P S 3 9 - 0 0 1 (配列番号 6 5)、A H R - 0 0 2 (配列番号 6 6)、K C M - 0 0 1 (配列番号 6 7) または V P S 5 1 - 0 0 1 (配列番号 6 8) または対照ペプチド N Y E S O 1 - 0 0 1 (配列番号 6 9) が負荷された T 2 標的細胞との同時インキュベーション後における、T C R R 3 6 P 3 F 9 の鎖および鎖 R N A で電気穿孔された C D 8 + T 細胞からの I F N 放出である。I F N 放出データは、2人の異なる健常ドナーに由来する C D 8 + T 細胞を用いて得られた。R N A 電気穿孔 C D 8 + T 細胞単独、または未負荷標的細胞との同時インキュベーションが、対照の役割を果たした。

10

【図5】標的細胞 D C A F 4 L 2 - 0 0 1 ペプチド (配列番号 4 9)、または同種であるが無関係のペプチド G R B 1 4 - 0 0 2 (配列番号 5 9)、S N R - 0 0 4 (配列番号 6 0)、W R N - 0 0 2 (配列番号 6 1)、M U C - 0 0 9 (配列番号 6 2)、G S T A 4 - 0 0 1 (配列番号 6 3)、P F N 1 - 0 0 1 (配列番号 6 4)、V P S 3 9 - 0 0 1 (配列番号 6 5)、A H R - 0 0 2 (配列番号 6 6)、K C M - 0 0 1 (配列番号 6 7) または V P S 5 1 - 0 0 1 (配列番号 6 8) または対照ペプチド N Y E S O 1 - 0 0 1 (配列番号 6 9) が負荷された T 2 標的細胞との同時インキュベーション後における、T C R R 5 2 P 2 G 1 1 の鎖および鎖 R N A で電気穿孔された C D 8 + T 細胞からの I F N 放出である。I F N 放出データは、2人の異なる健常ドナーに由来する C D 8 + T 細胞を用いて得られた。R N A 電気穿孔 C D 8 + T 細胞単独、または未負荷標的細胞との同時インキュベーションが、対照の役割を果たした。

20

【図6】標的細胞 D C A F 4 L 2 - 0 0 1 ペプチド (配列番号 4 9)、または同種であるが無関係のペプチド G R B 1 4 - 0 0 2 (配列番号 5 9)、S N R - 0 0 4 (配列番号 6 0)、W R N - 0 0 2 (配列番号 6 1)、M U C - 0 0 9 (配列番号 6 2)、G S T A 4 - 0 0 1 (配列番号 6 3)、P F N 1 - 0 0 1 (配列番号 6 4)、V P S 3 9 - 0 0 1 (配列番号 6 5)、A H R - 0 0 2 (配列番号 6 6)、K C M - 0 0 1 (配列番号 6 7) または V P S 5 1 - 0 0 1 (配列番号 6 8) または対照ペプチド N Y E S O 1 - 0 0 1 (配列番号 6 9) が負荷された T 2 標的細胞との同時インキュベーション後における、T C R R 5 3 P 2 A 9 の鎖および鎖 R N A で電気穿孔された C D 8 + T 細胞からの I F N 放出である。I F N 放出データは、2人の異なる健常ドナーに由来する C D 8 + T 細胞を用いて得られた。R N A 電気穿孔 C D 8 + T 細胞単独、または未負荷標的細胞との同時インキュベーションが、対照の役割を果たした。

30

【図7】それぞれ T C R R 5 2 P 2 G 1 1 および T C R R 5 3 P 2 A 9 の鎖および鎖 R N A で電気穿孔された、C D 8 + T 細胞の H L A - A \* 0 2 / D C A F 4 L 2 - 0 0 1 四量体または H L A - A \* 0 2 / N Y E S O 1 - 0 0 1 四量体染色である。H L A - A \* 0 2 / N Y E S O 1 - 0 0 1 複合体に特異的に結合する 1 G 4 T C R の R N A で電気穿孔された C D 8 + T 細胞、および模擬電気穿孔された C D 8 + T 細胞が、対照の役割を果たした。

40

【図8】10  $\mu$ M ~ 10 pM の様々なペプチド負荷濃度における、D C A F 4 L 2 - 0 0 1 ペプチド (配列番号 4 9) が負荷された T 2 標的細胞との同時インキュベーション後における、T C R R 5 2 P 2 G 1 1 (表 1) の鎖および鎖 R N A で電気穿孔された C D 8 + T 細胞からの I F N 放出である。I F N 放出データは、2人の異なる健常ドナーに由来する C D 8 + T 細胞を用いて得られた。R N A 電気穿孔 C D 8 + T 細胞単独、または未負荷標的細胞との同時インキュベーションが、対照の役割を果たした。ドナー 1 (T C R A - 0 0 0 6) は左の Y 軸上に、ドナー 2 (T C R A - 0 0 0 7) は右の Y 軸上にそれぞれ示される。

【図9】10  $\mu$ M ~ 10 pM の様々なペプチド負荷濃度における、標的細胞 D C A F 4 L 2 - 0 0 1 ペプチド (配列番号 4 9) が負荷された T 2 標的細胞との同時インキュベ

50

オン後における、TCR R53P2A9 (表1) の鎖および鎖RNAで電気穿孔されたCD8+T細胞からのIFN放出である。IFN放出データは、2人の異なる健常ドナーに由来するCD8+T細胞を用いて得られた。RNA電気穿孔CD8+T細胞単独、または未負荷標的細胞との同時インキュベーションが、対照の役割を果たした。ドナー1 (TCRA-0006) は左のY軸上に、ドナー2 (TCRA-0007) は右のY軸上にそれぞれ示される。

【図10】10μM~10pMの様々なペプチド負荷濃度における、DCAF4L2-001ペプチド (配列番号49) が負荷されたT2標的細胞との同時インキュベーション後における、TCR R36P3F9 (表1) の鎖および鎖RNAで電気穿孔されたCD8+T細胞からのIFN放出である。RNA電気穿孔CD8+T細胞単独、または未負荷標的細胞との同時インキュベーションが、対照の役割を果たした。

【図11】DCAF4L2-001ペプチド (配列番号49)、または配列番号1 (配列番号70~78) の1~9位における様々なDCAF4L2-001スレオニン置換変異型、または対照ペプチドNYESO1-001 (配列番号69) が負荷されたT2標的細胞との同時インキュベーション後における、TCR R52P2G11 (表1) の鎖および鎖RNAで電気穿孔されたCD8+T細胞からのIFN放出である。IFN放出データは、2人の異なる健常ドナーに由来するCD8+T細胞を用いて得られた。RNA電気穿孔CD8+T細胞単独、または未負荷標的細胞との同時インキュベーションが、対照の役割を果たした。

【図12】DCAF4L2-001ペプチド (配列番号49)、または配列番号1 (配列番号70~78) の1~9位における様々なDCAF4L2-001スレオニン置換変異型、または対照ペプチドNYESO1-001 (配列番号69) が負荷されたT2標的細胞との同時インキュベーション後における、TCR R53P2A9 (表1) の鎖および鎖RNAで電気穿孔されたCD8+T細胞からのIFN放出である。IFN放出データは、2人の異なる健常ドナーに由来するCD8+T細胞を用いて得られた。RNA電気穿孔CD8+T細胞単独、または未負荷標的細胞との同時インキュベーションが、対照の役割を果たした。

【図13】DCAF4L2-発現A375細胞 (B、D、F) における内在性にプロセスされ提示されたDCAF4L2-001のTCR媒介認識を評価するための、TCR R52P2G11またはTCR R53P2A9の鎖および鎖を含有する異なるコンストラクトによるレンチウイルス形質導入後における、腫瘍増殖 (A、B、C、D) およびT細胞のIFN放出 (E、F) に対する効果である。標的陰性A375細胞が、対照の役割を果たした (A、C、E)。2人のドナーからのデータ、141540 (A、B、E、F) および105 (C、D、E、F) が示される。

【0161】

表1: 本発明のTCR配列

【表1-1】

配列番号	TCR名称	鎖	領域	配列
1	R36P3F9	α	CDR1	TSINN
2	R36P3F9	α	CDR2	IRS
3	R36P3F9	α	CDR3	CATVSNYQLIW
4	R36P3F9	α	可変ドメイン	METLLGVSLVILWLQLARVNSQQGEEDPQALSIQEGENATMNCYKTSINNLQWYRQNSGRGLVHLILIRSNEREKHS GRLRVTLDTSKSSLLITASRAADTASYFCATVSNYQLIWGAGTKLIIKP
5	R36P3F9	α	定常ドメイン	DIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSNSAVWSNKSDFACANAFN NSIIPEDTFPPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFNQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
6	R36P3F9	α	完全長	METLLGVSLVILWLQLARVNSQQGEEDPQALSIQEGENATMNCYKTSINNLQWYRQNSGRGLVHLILIRSNEREKHS GRLRVTLDTSKSSLLITASRAADTASYFCATVSNYQLIWGAGTKLIIKPDIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSNSAVAWS

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

				NKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFE TDNLNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTRLRWSS
7	R36P3F9	$\beta$	CDR1	MNHEY
8	R36P3F9	$\beta$	CDR2	SMNVEV
9	R36P3F9	$\beta$	CDR3	CASSSTSGLSGETQYF
10	R36P3F9	$\beta$	可変ドメイン	MGPQLLGYVVLCLLGGAGPLEAQVTQNPRLITVTGKKLT VTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKGD VPEGYKVRKEKRNFPLLILESPSPNQTSLYFCASSSTSG GLSGETQYFPGPTRLVL
11	R36P3F9	$\beta$	定常ドメイン	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPD HVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSS RLRVSATFWQNPРНHFRQVQFYGLSENDEWTDRAKPV TQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGLSATILYEILLGKA TLYAVLVSALVLMAMVKRKRDSRG
12	R36P3F9	$\beta$	完全長	MGPQLLGYVVLCLLGGAGPLEAQVTQNPRLITVTGKKLT VTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKGD VPEGYKVRKEKRNFPLLILESPSPNQTSLYFCASSSTSG GLSGETQYFPGPTRLVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEI SHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDP QLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPРНHFRQVQ FYGLSENDEWTDRAKPV TQIVSAEAWGRADCGFTSESY QQGLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKRDS RG
13	R52P2G11	$\alpha$	CDR1	VSPFSN
14	R52P2G11	$\alpha$	CDR2	MTF
15	R52P2G11	$\alpha$	CDR3	CVVSAYGKLQF
16	R52P2G11	$\alpha$	可変ドメイン	MKKHLTTFVLVILWLYFYRGNKQVEQSPQSLIILEGKN CTLQCNYTVSPFSNLRWYKQDTGRGPVSLTIMTFSENTK SNGRYTATLDADTKQSSLHITASQLSDSASYICVVSAYG KLQFGAGTQVVVTP
17	R52P2G11	$\alpha$	定常ドメイン	DIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKD SDVYITDKTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFACANAFN NSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDNLNLFQNLV IGFRILLKLVAGFNLLMTRLRWSS
18	R52P2G11	$\alpha$	完全長	MKKHLTTFVLVILWLYFYRGNKQVEQSPQSLIILEGKN CTLQCNYTVSPFSNLRWYKQDTGRGPVSLTIMTFSENTK SNGRYTATLDADTKQSSLHITASQLSDSASYICVVSAYG KLQFGAGTQVVVTPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLF TDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSAVA WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKS FETDNLNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTRLRWSS
19	R52P2G11	$\beta$	CDR1	SGHNS
20	R52P2G11	$\beta$	CDR2	FNNNVP
21	R52P2G11	$\beta$	CDR3	CASSLGS PDGNQPQHF
22	R52P2G11	$\beta$	可変ドメイン	MDSWTFCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEV LRCKPISGHNSLFWYRQTMGRGLELLIYFNNNVPIDDSG MPEDRFS AKMPNASFSTLKIQSPERDSAVYFCASSLGS PDGNQPQHF GDGTRLSIL
23	R52P2G11	$\beta$	定常ドメイン	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPD

10

20

30

【表 1 - 3】

				HVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSS RLRVSAATFWQNPARNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPV TQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKA TLYAVLVSALVLMAMVKKRDF
24	R52P2G11	β	完全長	MDSWTFCCVSLCLVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEV LRCKPISGHNSLFWYRQTMRRGLELLIYFNNNVPIDDSG MPEDRFSAKMPNASFSTLKIQSEPRDSAVYFCASSLGS PDGNQPHFGDGTLSILEDLNKVFPEVAVFEPSEAEI SHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDP QPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAATFWQNPARNHFRQCQV FYGLSENDEWTQDRAKPVQIVSAEAWGRADCGFTSVSY QQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDF
25	R53P2A9	α	CDR1	TSESDYY
26	R53P2A9	α	CDR2	QEAY
27	R53P2A9	α	CDR3	CAYNSYAGGTSYGKLT
28	R53P2A9	α	可変ドメイン	MACPGFLWALVISTCLEFSMAQVTQSQPEMSVQEAETV TLSCYDTSSESDYLLFWYKQPPSRQMLVIRQEAQKQN ATENRFSVNFQKAAKSFSLKISDSQLGDAAMYFCAYNSY AGGTSYGKLTFGQGTILTVP
29	R53P2A9	α	定常ドメイン	NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKD SDVYITDKTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFACANAFN NSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLV IGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
30	R53P2A9	α	完全長	MACPGFLWALVISTCLEFSMAQVTQSQPEMSVQEAETV TLSCYDTSSESDYLLFWYKQPPSRQMLVIRQEAQKQN ATENRFSVNFQKAAKSFSLKISDSQLGDAAMYFCAYNSY AGGTSYGKLTFGQGTILTVPNIQNPDPAVYQLRDSKSS DKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDF KNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCD VKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMT LRLWSS
31	R53P2A9	β	CDR1	SGHKS
32	R53P2A9	β	CDR2	YYEKEE
33	R53P2A9	β	CDR3	CASSLDGTSEQYF
34	R53P2A9	β	可変ドメイン	MGPGLLCWVLLCCLGAGPVDAGVTQSPHTLIKTRGQV LRCSPISGHKSVSWYQVVGQPFIFQYEEKEERGRN FPDRFSARQFPNYSSELNVNALLGDSALYLCASSLDGT SEQYFGPGTRLT
35	R53P2A9	β	定常ドメイン	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPD HVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSS RLRVSAATFWQNPARNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPV TQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKA TLYAVLVSALVLMAMVKKRDSRG
36	R53P2A9	β	完全長	MGPGLLCWVLLCCLGAGPVDAGVTQSPHTLIKTRGQV LRCSPISGHKSVSWYQVVGQPFIFQYEEKEERGRN FPDRFSARQFPNYSSELNVNALLGDSALYLCASSLDGT SEQYFGPGTRLTVEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQ KATLVCLATGFYPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLK EQPALNDSRYCLSSRLRVSAATFWQNPARNHFRQCQVQFYGL

10

20

30

【表 1 - 4】

				SENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGV LSATILYEILLGKATLYAVLVLSALVLMAMVKKRDSRG
37	1G4	$\alpha$	CDR1	DSAIYN
38	1G4	$\alpha$	CDR2	IQS
39	1G4	$\alpha$	CDR3	CAVRPTSGGSYIPTF
40	1G4	$\alpha$	可変ドメイン	METLLGLLILWLQLQWVSSKQEVTVIPAALSVPEGENLV LNCSFTDSAIYNLQWFRQDPGRGLTSLLLIQSSQREQTS GRLNASLDKSSGRSTLYIAASQPGDSATYLC AVRPTSGG SYIPTFGRGTS LIVHP
41	1G4	$\alpha$	定常ドメイン	YIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKD SDVYITDKTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKDFACANAFN NSIIPEDTFPPSPESCDVKLVEKSFETDTNLFNQNLV IGFRILLKLVAGFNLLMTRLRWS
42	1G4	$\alpha$	完全長	METLLGLLILWLQLQWVSSKQEVTVIPAALSVPEGENLV LNCSFTDSAIYNLQWFRQDPGRGLTSLLLIQSSQREQTS GRLNASLDKSSGRSTLYIAASQPGDSATYLC AVRPTSGG SYIPTFGRGTS LIVHPYIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVC LFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSA VAWSNKDFACANAFNNSIIPEDTFPPSPESCDVKLVE KSFETDTNLFNQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTRLRWS S
43	1G4	$\beta$	CDR1	MNHEY
44	1G4	$\beta$	CDR2	SVGAGI
45	1G4	$\beta$	CDR3	CASSYVGTGELFF
46	1G4	$\beta$	可変ドメイン	MSIGLLCCAALSLLWAGPVNAGVTQTPKFQVLKGTQSMT LQCAQDMNHEYMSWYRQDPGMGLRLIHYSVGAGITDQGE VPNGYNVSRSTTEDFPLRLLSAAPSQTSVYFCASSYVGN TGELFFGEGSRLTVL
47	1G4	$\beta$	定常ドメイン	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPD HVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSS RLRVSATFWQPNRHFRCVQVQFYGLSENDEWTQDRAKPV TQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQVLSATILYEILLGKA TLYAVLVLSALVLMAMVKKRDSRG
48	1G4	$\beta$	完全長	MSIGLLCCAALSLLWAGPVNAGVTQTPKFQVLKGTQSMT LQCAQDMNHEYMSWYRQDPGMGLRLIHYSVGAGITDQGE VPNGYNVSRSTTEDFPLRLLSAAPSQTSVYFCASSYVGN TGELFFGEGSRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHT QKATLVCLATGFYPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQL KEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQPNRHFRCVQVQFYG LSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQG VLSATILYEILLGKATLYAVLVLSALVLMAMVKKRDSRG

10

20

【0162】

表2: 本発明のペプチド配列および関連配列

30

【表 2】

ペプチドコード	配列	配列番号
DCAF4L2-001	ILQDGQFLV	49
DCAF4L2-001_A1	ALQDGQFLV	50
DCAF4L2-001_A2	IAQDGQFLV	51
DCAF4L2-001_A3	ILADGQFLV	52
DCAF4L2-001_A4	ILQAGQFLV	53
DCAF4L2-001_A5	ILQDAQFLV	54
DCAF4L2-001_A6	ILQDGAFLV	55
DCAF4L2-001_A7	ILQDGGALV	56
DCAF4L2-001_A8	ILQDGGFAV	57
DCAF4L2-001_A9	ILQDGGFLA	58
GRB14-002	GLVDGVFLV	59
SNR-004	ILQDGRIFI	60
WRN-002	ILQDLQPFL	61
MUC-009	ILQEGTFKA	62
GSTA4-001	KLQDGNHLL	63
PFN1-001	LLQDGEFSM	64
VPS39-001	LLQDKQFEL	65
AHR-002	NLQEGEFLL	66
KCM-001	TLQNSQFLL	67
VPS51-001	TLTDEQFLV	68
NYES01-001	SLLMWITQV	69
DCAF4L2-001_T1	TLQDGQFLV	70
DCAF4L2-001_T2	ITQDGQFLV	71
DCAF4L2-001_T3	ILTDGQFLV	72
DCAF4L2-001_T4	ILQTGQFLV	73
DCAF4L2-001_T5	ILQDTQFLV	74
DCAF4L2-001_T6	ILQDGTFLV	75
DCAF4L2-001_T7	ILQDGGTLV	76
DCAF4L2-001_T8	ILQDGGFTV	77
DCAF4L2-001_T9	ILQDGGFLT	78

10

20

30

## 【 0 1 6 3 】

## 実施例

## 【 0 1 6 4 】

## 背景

それぞれ、腫瘍特異的 TCR - および TCR - 鎖をコードする 3 つの DCAF4L2-001 特異的 TCR (R36P3F9、R52P2G11、および R53P2A9、表 1 を参照されたい) を健常ドナーの T 細胞から単離し、増幅した。健常ドナーに由来する細胞は、以前記載された方法に従って生体外で刺激し (Walter et al., 2003 J Immunol., Nov 15; 171(10): 4974-8)、HLA-A\*02 多量体を用いて標的特異的細胞を単細胞ソートし、次に引き続く TCR 単離のために使用した。例えば、Molecular Cloning a laboratory manual fourth edition by Green and Sambrook に記載されるように、標準法によって 5' RACE を通じて TCR 配列を単離した。TCR R36P3F9、TCR R52P2G11、および TCR R53P2A9 の および 可変領域を配列決定し、さらなる機能特性解析のために、発現コンストラクトを遺伝子合成によって作製した。R36P3F9 は HLA-A\*02 陽性ドナーに由来し、R52P2G11 および R53P2A9 は HLA-A\*02 陰性ドナーに

40

50

由来する（アロ反応性設定）。

【0165】

目的のTCRを例えば、mRNA電気穿孔またはレンチウイルス形質導入による形質導入によって、ヒトT細胞で発現させた。レンチウイルス形質導入のために、PBMCを解凍し、一晩休ませ、次に固定化抗体を用いて活性化した。活性化細胞をDCAF4L2特異的TCRをコードするレンチウイルスベクターを用いて形質導入し、そしてサイトカインの存在下で増殖させた。T細胞を収集し、遠心分離によって濃縮し、次に凍結保存した。

【0166】

異なるペプチドを負荷したT2細胞などの異なる標的細胞との共培養後におけるIFN-放出について、T細胞を評価した。TCR R52P2G11およびTCR R53P2A9を発現するCD8+T細胞の効力は、非修飾A375細胞と比較して、例えば、T細胞活性化研究（IFN放出）によって、またはDCAF4L2形質導入A375腫瘍細胞株を標的細胞として用いる死滅アッセイによって判定した。

【0167】

実施例1：T細胞受容体R36P3F9

TCR R36P3F9（配列番号1～12）は、HLA-A\*02を提示するDCAF4L2-001に対して拘束されている（図4参照）。

【0168】

R36P3F9は、DCAF4L2-001ペプチドまたはDCAF4L2-001のアラニン置換変異型のどちらかが負荷されたHLA-A\*02+標的細胞との同時インキュベーションに際して、このTCR放出IFNを再発現するヒト初代CD8+T細胞としてDCAF4L2-001を特異的に認識する（図1）。TCR R36P3F9はDCAF4L2-001を特異的に認識するが、DCAF4L2-001との高度な配列類似性を示す異なるペプチドは認識しない（図4）。NYESO1-001ペプチドを陰性対照として使用する。

【0169】

R36P3F9の標的ペプチド滴定分析（図10）は、3.6nMの範囲のEC50を示した。

【0170】

実施例2：T細胞受容体R52P2G11

TCR R52P2G11（配列番号13～24）は、HLA-A\*02を提示するDCAF4L2-001に対して拘束されている（図5参照）。

【0171】

R52P2G11は、DCAF4L2-11ペプチドまたはDCAF4L2-001のアラニンおよびスレオニン置換変異型のどちらかが負荷されたHLA-A\*02+標的細胞との同時インキュベーションに際して、このTCR放出IFNを再発現するヒト初代CD8+T細胞としてDCAF4L2-001を特異的に認識する（図2および11）。TCR R52P2G11は、DCAF4L2-001を特異的に認識するが、DCAF4L2-001との高度な配列類似性を示す異なるペプチドは認識しない（図5）。NYESO1-001ペプチドを陰性対照として使用する。

【0172】

R52P2G11の再発現は、ヒト初代CD8+T細胞においてHLA-A\*02/DCAF4L2-001四量体の選択的結合をもたらすが、HLA-A\*02/NYESO1-001四量体の結合はもたらさない（図7）。NYESO1-001特異的TCR1G4の再発現および模擬発現を対照として使用する。

【0173】

R52P2G11の標的ペプチド滴定分析（図8）は、約8.5nMの範囲のEC50を示した。

【0174】

10

20

30

40

50

ヒト初代CD8+T細胞におけるR52P2G11の再発現は、DCAF4L2形質導入A375腫瘍細胞株の選択的認識をもたらすが、非修飾A375細胞ではもたらさない(図13)。非形質導入T細胞を対象として使用した。HLA-A\*02およびDCAF4L2-001を発現する細胞株との共培養時におけるT細胞活性化は、TCR R52P2G11による内在性に提示された標的pHLAの認識を反映する(図13)。

【0175】

実施例3：T細胞受容体R53P2A9

TCR R53P2A9(配列番号25~36)は、HLA-A\*02を提示するDCAF4L2-001に対して拘束されている(図6参照)。

【0176】

R53P2A9は、DCAF4L2-001ペプチドまたはDCAF4L2-001のアラニンおよびスレオニン置換変異型のどちらかが負荷されたHLA-A\*02+標的細胞との同時インキュベーションに際して、このTCR放出IFNを再発現するヒト初代CD8+T細胞としてDCAF4L2-001を特異的に認識する(図3および12)。TCR R53P2A9はDCAF4L2-001を特異的に認識するが、DCAF4L2-001との高度な配列類似性を示す異なるペプチドは認識しない(図6)。NYESO1-001ペプチドを陰性対照として使用する。

10

【0177】

R53P2A9の再発現は、ヒト初代CD8+T細胞においてHLA-A\*02/DCAF4L2-001四量体の選択的結合をもたらすが、HLA-A\*02/NYESO1-001四量体の結合はもたらさない(図7)。NYESO1-001特異的TCR1G4の再発現および模擬発現を対照として使用する。

20

【0178】

R53P2A9の標的ペプチド滴定分析(図9)は、約11.8nMの範囲のEC50を示した。

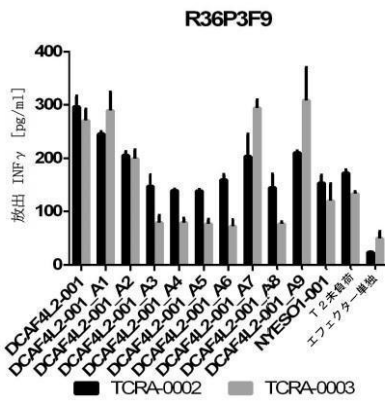
【0179】

ヒト初代CD8+T細胞におけるR53P2A9の再発現は、DCAF4L2形質導入A375腫瘍細胞株の選択的認識をもたらすが、非修飾A375細胞ではもたらさない(図13)。非形質導入細胞を対象として使用した。HLA-A\*02およびDCAF4L2-001を発現する細胞株との共培養時におけるT細胞活性化は、TCR R53P2A9による内在性にプロセスされた標的pHLAの認識を反映する(図13)。

30

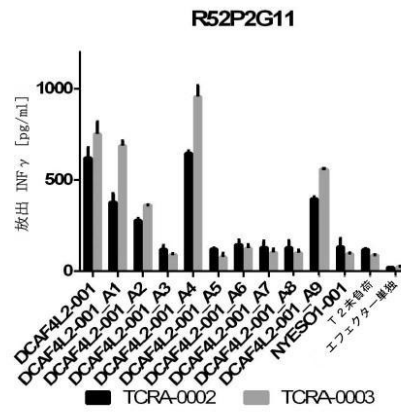
【 図 1 】

図1



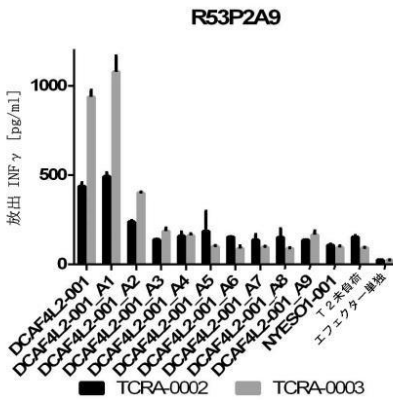
【 図 2 】

図2



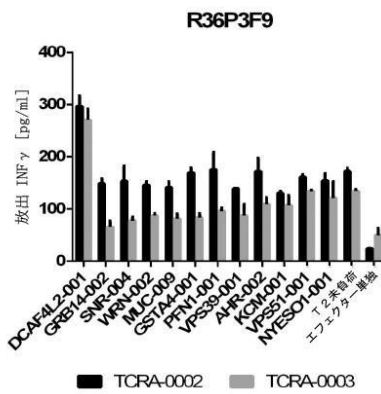
【 図 3 】

図3



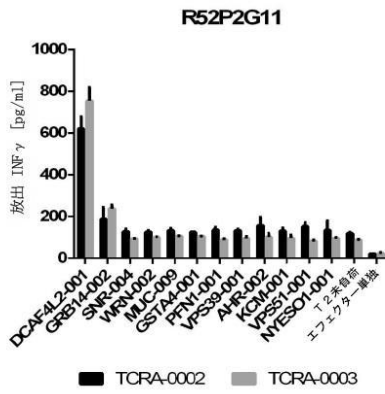
【 図 4 】

図4



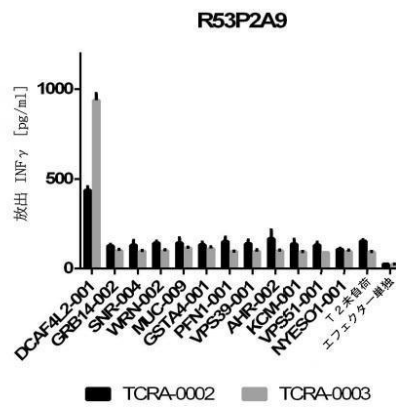
【 図 5 】

図5



【 図 6 】

図6



【 図 7 】

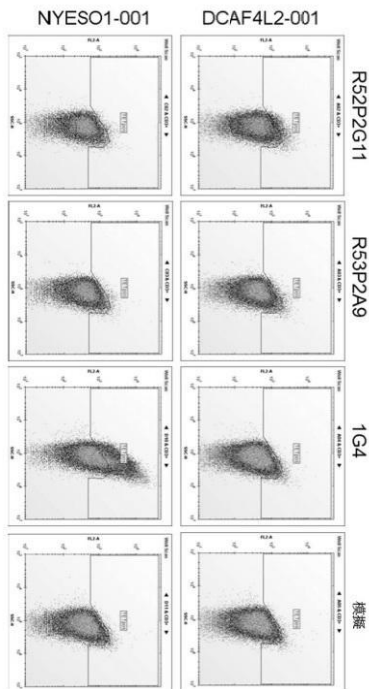
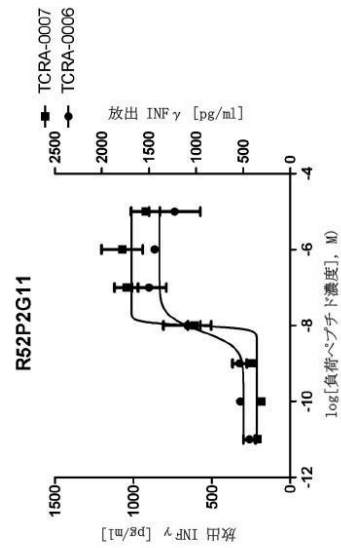


図7

【 図 8 】

図8



【 図 9 】

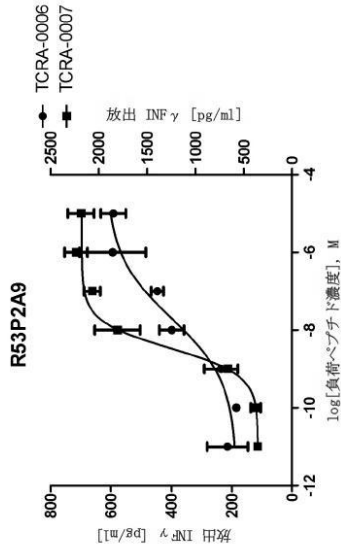


図9

【 図 10 】

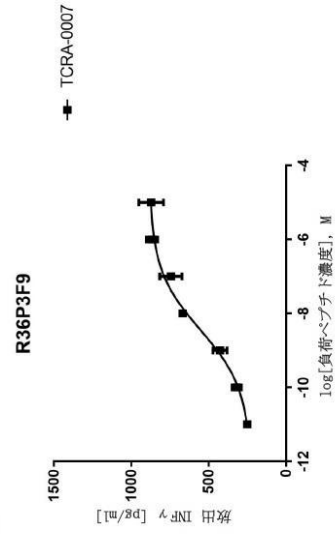
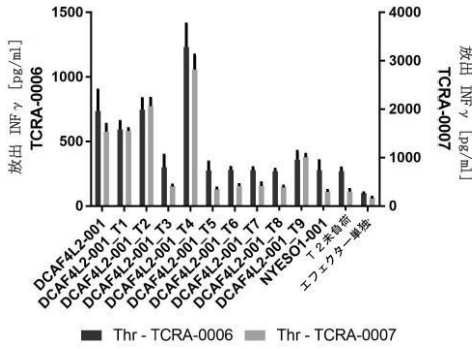


図10

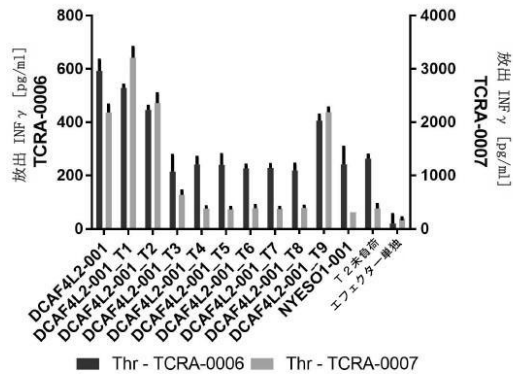
【 図 11 】

図11



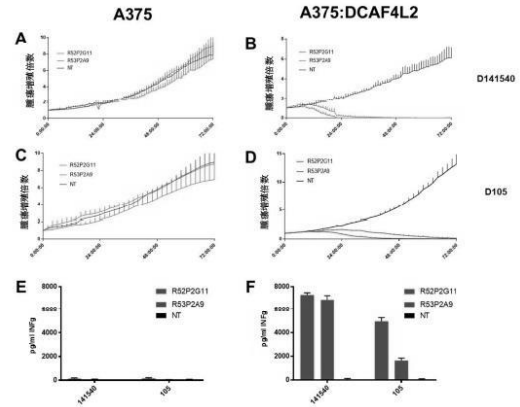
【 図 12 】

図12



【 図 13 】

図13



【配列表】

2020511936000001.app

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2017/081893

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07K14/725 C07K16/30 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K		
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, EMBASE, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2014/043441 A1 (US HEALTH [US]) 20 March 2014 (2014-03-20)	1,3-5, 7-18, 20-22
Y	claims 1, 3, 4, 5, 7, 8-18, 20-2227-29, 34, 33, 36; sequence 19 -----	1-22
X	EP 2 660 250 A1 (DEUTSCHES RHEUMA FORSCHUNGSZENTRUM BERLIN [DE]) 6 November 2013 (2013-11-06)	1,3,4, 8-10,18, 21
Y	claims 1-15; sequence 45 -----	1-22
X	WO 2015/075939 A1 (REPERTOIRE GENESIS INC [JP]) 28 May 2015 (2015-05-28)	1
Y	claim 39; sequence 1946 -----	1-22
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> 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		*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
*E* earlier application or patent but published on or after the international filing date		*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
*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)		*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
*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*R* document member of the same patent family
*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
23 March 2018	09/04/2018	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Offermann, Stefanie	

1

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No  
PCT/EP2017/081893

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2016/279215 A1 (MAHR ANDREA [DE] ET AL) 29 September 2016 (2016-09-29) paragraphs [0097], [0216] - [0241]; table 8; sequence 157 -----	1-22
X,P	WO 2017/089763 A1 (IMMUNOCORE LTD [GB]; ADAPTIMMUNE LTD [GB]) 1 June 2017 (2017-06-01) the whole document -----	1-22

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/081893

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 2014043441	A1	20-03-2014	AU 2013315391 A1	02-04-2015
			AU 2017219019 A1	14-09-2017
			CA 2884743 A1	20-03-2014
			CN 104968675 A	07-10-2015
			EP 2895509 A1	22-07-2015
			JP 2015535816 A	17-12-2015
			KR 20150052086 A	13-05-2015
			US 2015246959 A1	03-09-2015
			WO 2014043441 A1	20-03-2014
			-----	
EP 2660250	A1	06-11-2013	NONE	
-----				
WO 2015075939	A1	28-05-2015	CN 106103711 A	09-11-2016
			EP 3091074 A1	09-11-2016
			JP 6164759 B2	19-07-2017
			JP 2017212988 A	07-12-2017
			JP WO2015075939 A1	16-03-2017
			US 2016289760 A1	06-10-2016
			WO 2015075939 A1	28-05-2015
			-----	
US 2016279215	A1	29-09-2016	AU 2016239920 A1	24-08-2017
			CA 2980805 A1	06-10-2016
			CN 107531754 A	02-01-2018
			EA 201791925 A1	28-02-2018
			EP 3273986 A1	31-01-2018
			KR 20170129787 A	27-11-2017
			PE 14422017 A1	29-09-2017
			SG 11201706681V A	30-10-2017
			TW 201700496 A	01-01-2017
			US 2016279214 A1	29-09-2016
			US 2016279215 A1	29-09-2016
			US 2016279216 A1	29-09-2016
			US 2016279217 A1	29-09-2016
			US 2016279218 A1	29-09-2016
			US 2016280738 A1	29-09-2016
			US 2016280752 A1	29-09-2016
			US 2016280757 A1	29-09-2016
			US 2016280758 A1	29-09-2016
			US 2016280759 A1	29-09-2016
			US 2016280760 A1	29-09-2016
			US 2017145072 A1	25-05-2017
			US 2017145073 A1	25-05-2017
			US 2017158750 A1	08-06-2017
			US 2017305992 A1	26-10-2017
			US 2017305993 A1	26-10-2017
			US 2017313760 A1	02-11-2017
			US 2018030113 A1	01-02-2018
			US 2018037626 A1	08-02-2018
			US 2018037627 A1	08-02-2018
			US 2018037628 A1	08-02-2018
US 2018037629 A1	08-02-2018			
WO 2016156202 A1	06-10-2016			
-----				
WO 2017089763	A1	01-06-2017	NONE	
-----				

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 1 2 N 5/10 (2006.01)	C 1 2 N 5/10	
C 1 2 N 5/0783 (2010.01)	C 1 2 N 5/0783	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	E
A 6 1 K 48/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	D
A 6 1 K 35/17 (2015.01)	A 6 1 K 39/395	N
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	T
G 0 1 N 33/574 (2006.01)	A 6 1 K 48/00	
	A 6 1 K 35/17	Z
	G 0 1 N 33/53	Y
	G 0 1 N 33/574	A

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

(72)発明者 アルテン, レオニー  
ドイツ, 7 2 0 7 6 テューピングエン, アーピーピー. 1 6 1, ヴァイスドルンヴェーグ 1 4

(72)発明者 バンク, ゼバスティアン  
ドイツ, 7 2 0 7 4 テューピングエン, ゲルトルート - ボイマーエステーエル. 1 9 / 1

(72)発明者 マウラー, ドミニク  
ドイツ, 7 2 1 1 6 メッシンゲン, フレイネルヴェーグ 7

(72)発明者 ワーグナー, クラウディア  
ドイツ, 7 2 0 7 4 テューピングエン, ニュルティンガー シュトラーセ 3 2

Fターム(参考) 4B065 AA94X AA94Y AB01 AC14 BA02 CA24 CA25 CA44 CA46  
4C084 AA13 NA14 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272  
4C085 AA13 AA14 BB36 CC22 CC23 EE01 GG02  
4C087 AA01 AA02 BB37 BB64 BB65 CA04 NA14 ZB26 ZB27  
4H045 AA10 AA11 AA30 BA10 CA42 DA50 DA76 EA28 EA51 FA74

专利名称(译)	新型t细胞受体及其免疫疗法		
公开(公告)号	<a href="#">JP2020511936A</a>	公开(公告)日	2020-04-23
申请号	JP2019528908	申请日	2017-12-07
[标]申请(专利权)人(译)	伊玛提克斯生物技术有限公司		
申请(专利权)人(译)	Imatikusu生物技术有限公司		
[标]发明人	マウラードミニク ワーグナークラウディア		
发明人	アルテン,レオニー バンク,ゼバスティアン マウラー,ドミニク ワーグナー,クラウディア		
IPC分类号	C12N15/12 C07K16/30 C07K14/725 C12N15/13 C12N15/63 C12N5/10 C12N5/0783 A61P35/00 A61P35/02 A61K39/395 A61K48/00 A61K35/17 G01N33/53 G01N33/574		
CPC分类号	A61K39/0011 A61P35/00 C07K14/7051 C07K16/30 C07K14/705 G01N33/57492 A61K35/17 A61K39 /39558 C07K16/2809 G01N33/574 G01N33/58		
FI分类号	C12N15/12 C07K16/30.ZNA C07K14/725 C12N15/13 C12N15/63.Z C12N5/10 C12N5/0783 A61P35/00 A61P35/02 A61K39/395.E A61K39/395.D A61K39/395.N A61K39/395.T A61K48/00 A61K35/17.Z G01N33/53.Y G01N33/574.A		
F-TERM分类号	4B065/AA94X 4B065/AA94Y 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/BA02 4B065/CA24 4B065/CA25 4B065 /CA44 4B065/CA46 4C084/AA13 4C084/NA14 4C084/ZB261 4C084/ZB262 4C084/ZB271 4C084 /ZB272 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/BB36 4C085/CC22 4C085/CC23 4C085/EE01 4C085/GG02 4C087/AA01 4C087/AA02 4C087/BB37 4C087/BB64 4C087/BB65 4C087/CA04 4C087/NA14 4C087 /ZB26 4C087/ZB27 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/CA42 4H045/DA50 4H045/DA76 4H045/EA28 4H045/EA51 4H045/FA74		
代理人(译)	庄司隆 Shinobe百合子		
优先权	102016123859 2016-12-08 DE 62/431580 2016-12-08 US		
其他公开文献	JP2020511936A5		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

#### 摘要(译)

本发明涉及针对源自靶蛋白DDB1和CUL4相关因子4-样2 ( DCAF4L2 ) 的肿瘤相关抗原 ( TAA ) 的抗原识别构建体。 本发明尤其提供对本发明的TAA具有选择性和特异性的基于新的T细胞受体 ( TCR ) 的分子。 本发明的TCR以及由其衍生的TAA结合片段可用于诊断, 治疗和预防表达TAA的癌性疾病。 还提供了编码本发明的抗原识别构建体的核酸, 包含这些核酸的载体, 表达该抗原识别构建体的重组细胞以及包含本发明的化合物的药物组合物。

(5) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/12 (2006.01)	C 1 2 N 15/12	4 B 0 6 5
C O 7 K 16/30 (2006.01)	C O 7 K 18/30	Z N A 4 C 0 8 4
C O 7 K 14/725 (2006.01)	C O 7 K 14/725	4 C 0 8 5
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 1 2 N 15/13	4 C 0 8 7
C 1 2 N 15/63 (2006.01)	C 1 2 N 15/63	Z 4 H 0 4 5
	審査請求 未請求 予備審査請求 未請求	(全 44 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-528908 (P2019-528908)	(71) 出願人	506258073
(86) (22) 出願日	平成29年12月7日 (2017.12.7)		イマテイクス バイオテクノロジーズ
(85) 翻訳文提出日	令和1年5月29日 (2019.5.29)		ーエムペーハー
(86) 国際出願番号	PCT/EP2017/081893		ドイツ、72076 テュービンゲン、パ
(87) 国際公開番号	W02018/104478		ウルーエンリヒェンシュトラーセ 15
(87) 国際公開日	平成30年6月14日 (2018.6.14)	(74) 代理人	100088904
(31) 優先権主張番号	102016123859.7		弁理士 任司 隆
(32) 優先日	平成28年12月8日 (2016.12.8)	(74) 代理人	弁理士 實延 由利子
(33) 優先権主張国・地域又は機関	ドイツ (DE)	(74) 代理人	100124453
(31) 優先権主張番号	62/431,580		弁理士 大杉 卓也
(32) 優先日	平成28年12月8日 (2016.12.8)	(74) 代理人	100135208
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		100163544
			弁理士 平田 緑

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規T細胞受容体およびそれを用いた免疫療法