

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7362596号

(P7362596)

(45)発行日 令和5年10月17日(2023.10.17)

(24)登録日 令和5年10月6日(2023.10.6)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 47/64 (2017.01)

A 6 1 K 47/64

A 6 1 K 47/68 (2017.01)

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 31/4985(2006.01)

A 6 1 K 31/4985

A 6 1 K 31/519(2006.01)

A 6 1 K 31/519

請求項の数 41 (全609頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-517774(P2020-517774)

(86)(22)出願日 平成30年6月12日(2018.6.12)

(65)公表番号 特表2020-525536(P2020-525536
A)

(43)公表日 令和2年8月27日(2020.8.27)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/037005

(87)国際公開番号 WO2018/231759

(87)国際公開日 平成30年12月20日(2018.12.20)

審査請求日 令和3年6月8日(2021.6.8)

(31)優先権主張番号 62/518,078

(32)優先日 平成29年6月12日(2017.6.12)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/523,850

(32)優先日 平成29年6月23日(2017.6.23)

最終頁に続く

(73)特許権者 519318535

オブシディアン セラピューティクス、
インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
138, ケンブリッジ, マサチューセ
ッツ アベニュー 1030, フォース
フロア

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(74)代理人 100181674

弁理士 飯田 貴敏

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 免疫療法のためのPDE5組成物及び方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

エフェクターモジュールを含むポリペプチドであって、前記エフェクターモジュールが、少なくとも1つのペイロードに作動可能に連結された刺激応答エレメント(SRE)を含み、前記SREが、不安定化ドメイン(DD)を含み、前記DDが、全体的または部分的に、cGMP特異的3',5'-環式ホスホジエステラーゼ(hPDE5;配列番号1)を含み、前記DDが、配列番号1の732位(R732)のアミノ酸の変異をさらに含み、前記732位(R732)のアミノ酸の変異が、R732L、R732A、R732G、R732V、R732I、R732F、R732Y、R732H、R732T、R732D、R732E、R732Q、R732N、R732M、R732C、及びR732Kからなる群から選択される、ポリペプチド。

【請求項2】

前記DDが、hPDE5の触媒ドメイン(配列番号3)を含む、請求項1に記載のポリペプチド。

【請求項3】

前記732位(R732)のアミノ酸の変異が、R732Lである、請求項1または2に記載のポリペプチド。

【請求項4】

前記R732位のアミノ酸の変異が、R732Lである、請求項3に記載のポリペプチド。

【請求項 5】

前記 D D が、配列番号 1 の 7 6 4 位 (D 7 6 4) のアミノ酸の変異をさらに含み、前記 D 7 6 4 の変異が、D 7 6 4 N 及び D 7 6 4 A からなる群から選択される、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

【請求項 6】

前記 D D が、配列番号 1 の 6 1 2 位 (Y 6 1 2) のアミノ酸の変異をさらに含み、前記 Y 6 1 2 の変異が、Y 6 1 2 A、Y 6 1 2 F、及び Y 6 1 2 W からなる群から選択される、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

【請求項 7】

前記 D D が、配列番号 1 の 7 3 6 位 (F 7 3 6) のアミノ酸の変異 F 7 3 6 A をさらに含む、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

10

【請求項 8】

前記 D D が、配列番号 1 の 6 5 3 位 (H 6 5 3) のアミノ酸の変異 H 6 5 3 A をさらに含む、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

【請求項 9】

エフェクターモジュールを含むポリペプチドであって、前記エフェクターモジュールが、少なくとも 1 つのペイロードに作動可能に連結された刺激応答エレメント (S R E) を含み、前記 S R E が、不安定化ドメイン (D D) を含み、前記 D D が、全体的または部分的に、c G M P 特異的 3', 5'-環式ホスホジエステラーゼ (h P D E 5; 配列番号 1) を含み、前記 D D が、配列番号 1 と比較して、変異 F 7 3 6 A 及び変異 D 7 6 4 N をさらに含む、ポリペプチド。

20

【請求項 10】

前記ペイロードが、免疫治療剤である、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

【請求項 11】

前記免疫治療剤が、キメラ抗原受容体 (C A R) 及びサイトカイン-サイトカイン受容体融合ポリペプチドから選択される、請求項 10 に記載のポリペプチド。

【請求項 12】

前記免疫治療剤が、
(a) 細胞外標的部分；
(b) 膜貫通ドメイン；
(c) 細胞内シグナル伝達ドメイン；及び
(d) 任意に、1 つ以上の共刺激ドメイン
を含むキメラ抗原受容体 (C A R) である、請求項 11 に記載のポリペプチド。

30

【請求項 13】

前記細胞外標的部分が、がん細胞の表面上の標的分子に結合する s c F v である、請求項 12 に記載のポリペプチド。

【請求項 14】

前記標的分子が、C D 19 である、請求項 13 に記載のポリペプチド。

【請求項 15】

前記免疫治療剤が、I L 15-I L 15 R a 融合ポリペプチドであるサイトカイン-サイトカイン受容体融合ポリペプチドである、請求項 11 に記載のポリペプチド。

40

【請求項 16】

前記 S R E が、1 つ以上の刺激物質に応答し、前記 1 つ以上の刺激物質が、タダラフィル、バルデナフィル、シルデナフィル、アバナフィル、ロデナフィル、ミロデナフィル、ウデナフィル、ベンザミデナフィル、ダサンタフィル、及びベミナフィルから選択される、請求項 1 ～ 15 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

【請求項 17】

請求項 1 ～ 16 のいずれか 1 項に定義されるエフェクターモジュールをコードするポリヌクレオチド。

50

【請求項 18】

請求項 1～16 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド。

【請求項 19】

請求項 17 または 18 に記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

【請求項 20】

前記ベクターが、ウイルスベクターまたはプラスミドである、請求項 19 に記載のベクター。

【請求項 21】

ウイルスベクターである請求項 20 に記載のベクターであって、前記ウイルスベクターが、レトロウイルスベクター、レンチウイルスベクター、ガンマレトロウイルスベクター、組換え AAV ベクター、アデノウイルスベクターまたは腫瘍崩壊ウイルスベクターである、ベクター。

10

【請求項 22】

レトロウイルスベクターまたはレンチウイルスベクターである、請求項 21 に記載のベクター。

【請求項 23】

請求項 1～16 のいずれか 1 項に定義されるエフェクターモジュールを発現する、及び／または請求項 17 もしくは 18 に記載のポリヌクレオチドを含む、及び／または請求項 19～22 のいずれか一項に記載のベクターを含む、細胞。

20

【請求項 24】

前記細胞が、養子細胞移入 (ACT) のための免疫細胞である、請求項 23 に記載の細胞。

【請求項 25】

前記細胞が、CD8⁺T 細胞、CD4⁺T 細胞、メモリ T 細胞、最終分化したエフェクター T 細胞、ナチュラルキラー (NK) 細胞、NK T 細胞、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL)、細胞毒性 T リンパ球 (CTL)、制御性 T 細胞 (Treg)、または樹状細胞 (DC) である、請求項 23 に記載の細胞。

【請求項 26】

前記細胞が、キメラ抗原受容体 (CAR) を発現するように修飾された T 細胞である、請求項 23～25 のいずれか一項に記載の細胞。

30

【請求項 27】

薬学的組成物であって、

(i) 請求項 1～16 のいずれか一項に記載のポリペプチド；

(ii) 請求項 17 または 18 に記載のポリヌクレオチド；

(iii) 請求項 19～22 のいずれか一項に記載のベクター；または

(iii) 請求項 23～26 のいずれか一項に記載の細胞

と、

薬学的に許容される賦形剤と、を含む、薬学的組成物。

【請求項 28】

修飾された細胞を生成する方法であって、前記方法が、請求項 17 または 18 に記載のポリヌクレオチドを含む核酸分子を細胞に導入することを含む、方法。

40

【請求項 29】

請求項 23～26 のいずれか一項に記載の細胞におけるペイロードの発現、機能及び／またはレベルを調節するインビトロ又はエキスピボでの方法であって、前記方法が、前記細胞に刺激物質を投与することを含み、前記 SRE が、前記刺激物質に応答し、前記ペイロードの発現、機能及び／またはレベルは、前記刺激物質に応答して調節される、方法。

【請求項 30】

前記刺激物質が、前記 SRE に結合する小分子である、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

それを必要とする対象における腫瘍負荷を軽減する及び／または対象における疾患を治

50

療する方法における使用のための、請求項 1～16 のいずれか一項に記載のポリペプチドを含む組成物、請求項 17 もしくは 18 に記載のポリヌクレオチドを含む組成物、請求項 19～22 のいずれか一項に記載のベクターを含む組成物、または請求項 23～26 のいずれか一項に記載の細胞を含む組成物であって、前記方法が、

(a) 前記対象に前記組成物を投与することと、

(b) 前記対象に刺激物質を投与することと

を含み、前記 S R E が、前記刺激物質に応答し、前記ペイロードの発現が、前記刺激物質に応答して調節され、それにより、前記疾患が治療される、組成物。

【請求項 32】

請求項 23～26 のいずれか一項に記載の細胞におけるペイロードの発現、機能及び／またはレベルを調節するためのキットの製造における刺激物質の使用であって、前記 S R E が、前記刺激物質に応答し；前記刺激物質が、前記 S R E に結合する小分子であり；前記ペイロードの発現、機能及び／またはレベルが、前記刺激物質に応答して調節される、使用。

10

【請求項 33】

疾患の治療のための医薬の製造における、請求項 1～16 のいずれか一項に記載のポリペプチド、請求項 17 もしくは 18 に記載のポリヌクレオチド、請求項 19～22 のいずれか一項に記載のベクター、または請求項 23～26 のいずれか一項に記載の細胞の使用。

【請求項 34】

がんの治療及び／または腫瘍負荷の軽減のための医薬の製造における、請求項 1～16 のいずれか一項に記載のポリペプチド、請求項 17 もしくは 18 に記載のポリヌクレオチド、請求項 19～22 のいずれか一項に記載のベクター、または請求項 23～26 のいずれか一項に記載の細胞の使用。

20

【請求項 35】

それを必要とする対象における腫瘍負荷を軽減する及び／または疾患を治療するための医薬の製造における、請求項 1～16 のいずれか一項に記載のポリペプチド、請求項 17 もしくは 18 に記載のポリヌクレオチド、請求項 19～22 のいずれか一項に記載のベクター、または請求項 23～26 のいずれか一項に記載の細胞の使用であって、前記ポリペプチド、ポリヌクレオチド、ベクターまたは細胞が、刺激物質と組み合わせて使用されることを特徴とし；前記 S R E が、前記刺激物質に応答し；前記刺激物質が、前記 S R E に結合する小分子であり；前記ペイロードの発現が、前記刺激物質に応答して調節され、それにより、前記腫瘍負荷が軽減され、及び／または前記疾患が治療される、使用。

30

【請求項 36】

前記刺激物質が、タダラフィル、バルデナフィル、シルデナフィル、アバナフィル、ロデナフィル、ミロデナフィル、ウデナフィル、ベンザミデナフィル、ダサントフィル、及びベミナフィルから選択される、請求項 35 に記載の使用。

【請求項 37】

請求項 23～26 のいずれか一項に記載の細胞におけるペイロードの発現、機能及び／またはレベルを調節するためのキットであって、前記キットが、刺激物質を含み、前記 S R E が、前記刺激物質に応答し；前記刺激物質が、前記 S R E に結合する小分子であり；前記ペイロードの発現、機能及び／またはレベルが、前記刺激物質に応答して調節される、キット。

40

【請求項 38】

疾患の治療のための、請求項 1～16 のいずれか一項に記載のポリペプチドを含む組成物、請求項 17 もしくは 18 に記載のポリヌクレオチドを含む組成物、請求項 19～22 のいずれか一項に記載のベクターを含む組成物、または請求項 23～26 のいずれか一項に記載の細胞を含む組成物。

【請求項 39】

がんの治療及び／または腫瘍負荷の軽減のための、請求項 1～16 のいずれか一項に記載のポリペプチドを含む組成物、請求項 17 もしくは 18 に記載のポリヌクレオチドを含

50

む組成物、請求項 19～22 のいずれか一項に記載のベクターを含む組成物、または請求項 23～26 のいずれか一項に記載の細胞を含む組成物。

【請求項 40】

それを必要とする対象における腫瘍負荷を軽減する及び／または疾患を治療するための、請求項 1～16 のいずれか一項に記載のポリペプチドを含む組成物、請求項 17 もしくは 18 に記載のポリヌクレオチドを含む組成物、請求項 19～22 のいずれか一項に記載のベクターを含む組成物、または請求項 23～26 のいずれか一項に記載の細胞を含む組成物であって、前記組成物が、刺激物質と組み合わせて使用されることを特徴とし；前記 SRE が、前記刺激物質に応答し；前記刺激物質が、前記 SRE に結合する小分子であり；前記ペイロードの発現が、前記刺激物質に応答して調節され、それにより、前記腫瘍負荷が軽減され、及び／または前記疾患が治療される、組成物。

10

【請求項 41】

前記刺激物質が、タダラフィル、バルデナフィル、シルデナフィル、アバナフィル、ロデナフィル、ミロデナフィル、ウデナフィル、ベンザミデナフィル、ダサントフィル、及びベミナフィルから選択される、請求項 40 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2017 年 6 月 12 日に出願された「PDE5 Tunable Protein Regulation」という表題の 62/518,078、2017 年 6 月 23 日に出願された「PDE5 Tunable Protein Regulation」という表題の 62/523,850、2017 年 6 月 23 日に出願された「PDE5 Compositions and Methods for Immunotherapy」という表題の 62/523,862、2017 年 9 月 7 日に出願された「PDE5 Tunable Protein Regulation」という表題の 62/555,313 の優先権を主張し、当該出願の各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

20

【0002】

配列表への参照

本出願は、電子形式での配列表とともに出願されている。配列表は、サイズが 18,074,972 バイトである、2018 年 6 月 12 日に作成された、2095__1003 PCT__SL.txt という表題のファイルとして提供されている。配列表の電子形式での情報は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれている。

30

【0003】

本発明は、制御及び／または調節された治療システムの開発のための調節可能なバイオサーキットシステムに関する。特に、変異体ヒト cGMP 特異的ホスホジエステラーゼ 5 型 (PDE5) に由来する不安定化ドメイン (DD) を含有する調節可能なバイオサーキットが、開示されている。本発明はまた、免疫療法のための組成物及び方法に関する。

【0004】

バイオサーキットシステム、エフェクターモジュール、刺激応答エレメント (SRE)、及び免疫治療剤のポリペプチド、それらをコードするポリヌクレオチド、がん免疫療法で用いるためのポリペプチド及び／またはポリヌクレオチドを含有するベクター及び細胞が、本発明に提供される。一実施形態において、本組成物は、タンパク質安定性を調節する不安定化ドメイン (DD) を含む。

40

【背景技術】

【0005】

安全かつ有効な遺伝子療法は、トランスジェニック産物 (例えば、タンパク質産物) の高度に調節された発現を必要とする。同様に、開発における遺伝子機能、細胞分化、及び他の生理学的活性の分析は、開発中でタンパク質の制御可能な発現を必要とする。しかし

50

ながら、現行の技術は、誘導された標的タンパク質または誘導の動態のレベルの滴定を許容しない。不適切な外因性及び／または内因性遺伝子制御は、エキスビボ及びインビボ遺伝子治療を含む多くの設定において重大な問題である。この同調性の欠如もまた、狭いまたは不確定の治療ウィンドウまたはより滴定され、制御される、もしくはは一時的発現を必要とするものを有するタンパク質を安全に発現するのを困難にする。

【0006】

調節されたタンパク質の発現または機能に対する1つのアプローチが、不安定化ドメイン（DD）の使用である。不安定化ドメインは、対象となるタンパク質（POI）などのペイロードに付加され得る低分子タンパク質ドメインである。DDは、タンパク質が、細胞のユビキチン-プロテアソームシステムによって急速に分解されるように、DD結合リガンドの不在下で、結合した対象となるタンパク質（POI）を不安定にし、それによりタンパク質が、細胞のユビキチン-プロテアソームシステムによって急速に分解される（Stankunas, K., et al., (2003). *Mol. Cell* 12, 1615-1624、Banaszynski, L. A., et al., (2006) *Cell* 126 (5): 995-1004、Banaszynski, L. A., and Wandless, T. J. (2006) *Chem. Biol.* 13, 11-21における総説、Iwamoto, M., et al. (2010). *Chem Biol.* 17 (9): 981-8、Egeler, E. L. et al. (2011). *J Biol Chem.* 286 (36): 31328-36、及びRakhit R, Navarro R, Wandless TJ (2014) *Chem Biol. Sep* 18; 21 (9): 1238-52、Navarro, R. et al. (2016) *ACS Chem Biol.* 11 (8): 2101-2104)。場合によっては、対象となるタンパク質は、完全に処理されず、DD結合リガンドの不在下では、分泌されない、または膜上に提示されない場合がある（Sellmeyer et al., (2012), doi.org/10.1371/journal.pone.0043297、その内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。しかしながら、特定の小分子リガンドがリガンド結合パートナーとしてその意図されたDDに結合すると、不安定性が覆され、タンパク質機能が復元され、または場合によっては、処理が復元され、対象となるタンパク質が膜上に提示もしくは分泌される。このようなシステムは、本明細書では、バイオサーキットと称され、上記の正準なDDを含有するバイオサーキットがプロトタイプのモデルバイオサーキットである。

【0007】

DDを含有するものを含むバイオサーキットの改善が、遺伝子発現及び機能の同調可能な時間的制御を用いる新種の細胞及び遺伝子治療の基礎を形成し得る。このような新規の部分は、刺激物質から生じ、最終的にシグナルまたは結果をもたらすバイオサーキットを完成するために、エフェクターモジュールとの関連を示す刺激応答エレメント（SRE）として本発明者らによって説明されている。ポリペプチドペイロードを適切にフォーマットするとき、及び特定の刺激物質、例えば、小分子によって活性化されるとき、バイオサーキットシステムは、安定化シグナルまたは不安定化シグナルを持続させることによって上方または下方のいずれかでトランス遺伝子及び／またはタンパク質レベルを調節するために使用することができる。このアプローチは、現在、誘導性プロモーターを介した最上位の転写調節に集中している、タンパク質の機能及び／または発現を調節する既存の方法を上回る多くの利点がある。

【0008】

本発明は、新規のタンパク質ドメイン、具体的には、変異体ヒトcGMP特異的ホスホジエステラーゼ5型（PDE5）に由来する不安定化ドメイン（DD）、特に、小分子依存性の安定性、このようなDDを含むバイオサーキットシステム及びエフェクターモジュールを示すヒトPDE5の触媒ドメインを提供する。それを使用したトランス遺伝子機能を同調するための方法もまた、提供される。

【0009】

がん免疫療法は、腫瘍反応性免疫細胞、主にT細胞の殺腫瘍性機能を活性化することによってがん細胞を根絶することを目的とする。チェックポイント封鎖、養子細胞移入（A C T）、及び抗腫瘍免疫エフェクター細胞を増大させることができるがんワクチンを含むがん免疫療法の戦略は、いくつかの腫瘍において目覚ましい結果をもたらしている。

【0010】

宿主抗腫瘍免疫及びがん免疫療法の効果は、1）クローン除去による腫瘍抗原特異的なT細胞の低下、2）腫瘍内微小環境における先天性免疫細胞の活性化及び寛容原性抗原提示細胞の蓄積の不足、ならびに3）免疫抑制性の腫瘍内微小環境の形成、の3つの主な障害によって妨げられている。特に、固形腫瘍において、免疫療法レジメンの治療効果は、免疫抑制性の腫瘍内微小環境における有効な抗腫瘍応答の欠如により不十分なままである。腫瘍細胞は、しばしば、免疫寛容または抑制を誘導し、このような寛容は、事実の通りに外来腫瘍抗原が寛容であるため、必要とされる。このような寛容はまた、がんワクチン及び予め活性化された免疫エフェクター細胞（例えば、T細胞）の養子移入が、腫瘍内微小環境（TME）における阻害因子による抑制に供されるため、活性かつ有力である。

10

【0011】

加えて、操作したT細胞の投与は、オン／オフターゲット毒性ならびにサイトカイン放出症候群をもたらし得る（Tey Clin. Transl. Immunol., 2014, 3:e17 10.1038による総説）。

【0012】

トランスジェニック免疫治療剤発現を始めるまたは中止することができる同調可能なスイッチの開発は、もし有害事象が起こった場合に必要とされる。例えば、養子細胞療法は、非常に長い、無期限の半減期を有し得る。毒性が進行性であり得るため、安全スイッチは、注入された細胞を除去するために求められている。高い柔軟性を有するトランスジェニックタンパク質レベル及び発現ウィンドウを同調し得るシステム及び方法は、治療的有用性を増強し、潜在的な副作用を軽減し得る。

20

疾患療法、特にがん免疫療法のための調節可能な治療剤を開発する目的で、本発明は、免疫治療剤の発現を制御するためにバイオサーキットシステムを提供する。バイオサーキットシステムは、刺激物質及び刺激物質に応答する少なくとも1つのエフェクターモジュールを含む。エフェクターモジュールは、SREに作動可能に連結された刺激物質及び免疫治療剤と結合し、それらに応答する刺激応答エレメント（SRE）を含み得る。一例では、SREは、その特定のリガンドの不在下で不安定化されており、その特定のリガンドに結合することによって安定化され得る、不安定化ドメイン（DD）である。

30

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0013】

【文献】Stankunas, K., et al., (2003). Mol. Cell 12, 1615-1624

Banaszynski, L. A., et al., (2006) Cell; 126 (5) : 995-1004

Banaszynski, L. A., and Wandless, T. J. (2006) Chem. Biol. 13, 11-21

40

Iwamoto, M., et al. (2010). Chem Biol. 17 (9) : 81-8

Egeler, E. L. et al. (2011). J Biol Chem. 286 (36) : 31328-36

Rakhit R, Navarro R, Wandless TJ (2014) Chem Biol. Sep 18; 21 (9) : 1238-52

Navarro, R. et al. (2016) ACS Chem Biol. 11 (8) : 2101-2104

Sellmeyer et al., (2012), doi.org/10.1371/j

50

ournal.pone.0043297

Tey Clin. Transl. Immunol., 2014, 3:e17 10.1038

【発明の概要】

【0014】

本発明は、免疫療法のための組成物及び方法を提供する。本組成物は、細胞または対象における抗がん免疫応答を誘導する調節可能なシステム及び薬剤に関する。調節可能なシステム及び薬剤は、少なくとも1つの刺激に応答する少なくとも1つのエフェクターモジュールを含むバイオサーキットシステムであり得る。バイオサーキットシステムは、不安定化ドメイン（DD）バイオサーキットシステム、二量化バイオサーキットシステム、受容体バイオサーキットシステム、及び細胞バイオサーキットシステムであり得るが、これらに限定されない。これらのシステムは、2016年4月11日に出願された共同所有の米国仮特許出願第62/320,864号、2017年3月3日に出願された第62/466,596号、及び国際特許公開第WO2017/180587号（当該出願の各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）においてさらに教示されている。

10

【0015】

本発明は、細胞または対象における誘導する免疫応答のための組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本組成物は、刺激応答エレメント（SRE）及び少なくとも1つのペイロードを含み得る。いくつかの実施形態において、ペイロードは、SREに結合し、付加し、またはそれと関連し得る。SREは、不安定化ドメイン（DD）を含み得る。いくつかの実施形態において、DDは、全体的または部分的に、cGMP特異的3',5'-環式ホスホジエステラーゼ（hPDE5；配列番号1）を含み得る。いくつかの実施形態において、ペイロードは、SREに付加し得る。

20

【0016】

いくつかの実施形態において、DDは、hPDE5の触媒ドメイン（配列番号3）を含み得る。いくつかの態様において、触媒ドメインは、hPDE5（配列番号1）のアミノ酸535～860を含み得る。いくつかの実施形態において、DDは、配列番号1の732位（R732）のアミノ酸の変異を含み得る。R732位の変異は、R732L、R732A、R732G、R732V、R732I、R732P、R732F、R732W、R732Y、R732H、R732S、R732T、R732D、R732E、R732Q、R732N、R732M、R732C、及びR732Kを含み得るが、これらに限定されない。

30

【0017】

いくつかの態様において、DDは、hPDE5（WTのアミノ酸535～860、R732L）（配列番号12）、hPDE5（WTのアミノ酸535～860、R732A）（配列番号384）、hPDE5（WTのアミノ酸535～860、R732G）（配列番号383）、hPDE5（WTのアミノ酸535～860、R732V）（配列番号385）、hPDE5（WTのアミノ酸535～860、R732I）（配列番号386）、hPDE5（WTのアミノ酸535～860、R732P）（配列番号387）、hPDE5（WTのアミノ酸535～860、R732F）（配列番号388）、hPDE5（WTのアミノ酸535～860、R732W）（配列番号389）、hPDE5（WTのアミノ酸535～860、R732Y）（配列番号390）、hPDE5（WTのアミノ酸535～860、R732H）（配列番号391）、hPDE5（WTのアミノ酸535～860、R732S）（配列番号392）、hPDE5（WTのアミノ酸535～860、R732T）（配列番号393）、hPDE5（WTのアミノ酸535～860、R732D）（配列番号394）、hPDE5（WTのアミノ酸535～860、R732E）（配列番号395）、hPDE5（WTのアミノ酸535～860、R732Q）（配列番号396）、hPDE5（WTのアミノ酸535～860、R732N）（配列番号397）、hPDE5（WTのアミノ酸535～860、R732M）（配列番号

40

50

398)、hPDE5(WTのアミノ酸535~860、R732C)(配列番号399)、及びhPDE5(WTのアミノ酸535~860、R732K)(配列番号400)を含むが、これらに限定されない、群から選択され得る。

【0018】

いくつかの実施形態において、R732位のアミノ酸の変異は、R732Lであり得る。一実施形態において、DDは、配列番号12のアミノ酸配列を含み得る。いくつかの実施形態において、R732位のアミノ酸の変異は、R732Aであり得る。一実施形態において、DDは、配列番号384のアミノ酸配列を含み得る。いくつかの実施形態において、R732位のアミノ酸の変異は、R732Gであり得る。一実施形態において、DDは、配列番号383のアミノ酸配列を含み得る。

10

【0019】

本発明のDDは、H653A、F736A、D764A、D764N、Y612F、Y612W、Y612A、W853F、I821A、Y829A、F787A、D656L、Y728L、M625I、E535D、E536G、Q541R、K555R、F559L、F561L、F564L、F564S、K591E、N587S、K604E、K608E、N609H、K630R、K633E、N636S、N661S、Y676D、Y676N、C677R、H678R、D687A、T712S、D724N、D724G、L738H、N742S、A762S、D764G、D764V、S766F、K795E、L797F、I799T、T802P、S815C、M816A、I824T、C839S、K852E、S560G、V585A、I599V、I648V、S663P、L675P、T711A、F744L、L746S、F755L、L804P、M816T、及びF840Sからなる群から独立して選択される1つ以上の変異をさらに含み得る。

20

【0020】

一実施形態において、DDは、変異H653Aを含み得る。一実施形態において、DDは、配列番号509のアミノ酸配列を含み得る。一実施形態において、DDは、変異F736Aを含み得る。一実施形態において、DDは、配列番号227のアミノ酸配列を含み得る。一実施形態において、DDは、変異D764Aを含み得る。一実施形態において、DDは、配列番号510を含み得る。一実施形態において、DDは、変異Y612Fを含み得る。一態様において、DDは、配列番号506のアミノ酸配列を含み得る。一実施形態において、DDは、Y612W変異を含み得る。一態様において、DDは、配列番号507のアミノ酸配列を含み得る。一実施形態において、DDは、変異Y612Aを含み得る。一実施形態において、DDは、配列番号508のアミノ酸配列を含み得る。一実施形態において、DDは、変異D64Nを含み得る。いくつかの態様において、DDは、配列番号505のアミノ酸配列を含み得る。

30

【0021】

いくつかの実施形態において、本発明のSREは、ペイロードに付加され得る。いくつかの態様において、ペイロードは、免疫治療剤であり得る。いくつかの態様において、免疫治療剤は、キメラ抗原受容体(CAR)及びサイトカイン-サイトカイン受容体融合ポリペプチドから選択され得る。

40

【0022】

いくつかの実施形態において、CARは、細胞外標的部分、ヒンジ及び膜貫通ドメイン、細胞内シグナル伝達ドメイン、ならびに任意に、1つ以上の共刺激ドメインを含み得る。いくつかの実施形態において、CARは、標準CAR、スプリットCAR、オフスイッチCAR、オンスイッチCAR、第一世代CAR、第二世代CAR、第三世代CAR、または第四世代CARであり得る。

【0023】

CARの細胞外標的部分は、がん細胞の表面上の標的分子への結合の親和性を有し得る。いくつかの態様において、CARの細胞外標的部分は、scFvであり得る。一態様において、標的分子は、CD19であり得る。いくつかの実施形態において、CARの細胞

50

外標的部分は、CD19 s c F v (配列番号8233)である。いくつかの実施形態において、CARのヒンジ及び膜貫通ドメインは、対合され得る。対合されたヒンジ及び膜貫通ドメインは、CD8a、CD5、CD4、CD9、CD16、CD22、CD33、CD28、CD37、CD45、CD64、CD80、CD86、CD148、DAP10、EpoRI、GITR、LAG3、ICOS、Her2、OX40 (CD134)、4-1BB (CD137)、CD152、CD154、PD-1、またはCTLA-4に由来し得る。いくつかの実施形態において、対合されたドメインは、T細胞受容体のアルファ、ベータ、もしくはゼータ鎖の膜貫通領域、またはIgG1、IgD、IgG4、及びIgG4 Fc領域から選択される免疫グロブリン、またはT細胞受容体のCD3イプシロン鎖に由来し得る。一実施形態において、CARの対合されたヒンジ及び膜貫通ドメインは、CD8aに由来し得る。一態様において、対合されたヒンジ及び膜貫通ドメインは、配列番号8235のアミノ酸配列を含み得る。いくつかの実施形態において、本発明のCARは、細胞内ドメインを含み得る。細胞内ドメインは、CD3ゼータ、またはFcRガンマ、FcRベータ、CD3ガンマ、CD3デルタ、CD3イプシロン、CD5、CD22、CD79a、CD79b、及びCD66dからなる群から選択される、細胞表面分子に由来し得る。いくつかの実施形態において、共刺激ドメインは、存在し得る。共刺激ドメインは、4-1BB (CD137) 2B4、HVEM、ICOS、LAG3、DAP10、DAP12、CD27、CD28、OX40 (CD134)、CD30、CD40、ICOS (CD278)、グルココルチコイド誘導性腫瘍壊死因子受容体 (GITR)、リンパ球機能関連抗原-1 (LFA-1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、及びB7-H3に由来し得る。一態様において、細胞内ドメインは、CD3ゼータ配列番号8236に由来し得る。いくつかの実施形態において、CARは、4-1BB (配列番号8237) に由来する共刺激ドメインを含み得る。いくつかの態様において、さらなるCARはまた、シグナル配列を含み得る。シグナル配列は、CD8αに由来し得る。いくつかの態様において、シグナル配列は、配列番号278のアミノ酸配列を含み得る。

【0024】

いくつかの実施形態において、免疫治療剤は、サイトカイン-サイトカイン受容体融合ポリペプチドであり得る。サイトカイン-サイトカイン受容体融合ポリペプチドは、IL15-IL15Ra融合ポリペプチドを生成するために、IL15Raの全体または一部に融合したIL15の全体または一部を含み得る。一実施形態において、サイトカイン-サイトカイン受容体融合ポリペプチドは、融合ポリペプチドを生成するために、配列番号8324のアミノ酸配列に融合した配列番号8324のアミノ酸配列を含み得る。

【0025】

いくつかの実施形態において、本発明のエフェクターモジュールは、DD-CD19 CAR融合ポリペプチドであり得る。融合ポリペプチドは、配列番号8283、8271~8282、または8284のアミノ酸配列を含み得る。いくつかの実施形態において、本発明のエフェクターモジュールは、DD-IL15-IL15Ra融合ポリペプチド (配列番号8338、8334~8337、または8339~8343) であり得る。

【0026】

いくつかの実施形態において、SREは、1つ以上の刺激物質に応答し得る。刺激は、タダラフィル、バルデナフィル、シルデナフィル、アバナフィル、ロデナフィル、ミロデナフィル、ウデナフィル、ベンザミデナフィル、ダサンタフィル、及びベミナフィルなどであるが、これらに限定されない、小分子であり得る。一態様において、小分子は、タダラフィルであり得る。

【0027】

本発明はまた、本明細書に記載の組成物及び薬学的に許容される賦形剤を含み得る薬学的組成物も提供する。

【0028】

本発明はまた、本明細書に記載の組成物及び薬学的組成物をコードするポリヌクレオチドも提供する。

10

20

30

40

50

【0029】

養子移入のための免疫細胞もまた、本明細書に提供される。免疫細胞は、本明細書に記載の組成物、薬学的組成物、ポリヌクレオチド、またはベクターを発現し得る。

【0030】

本発明はまた、細胞における免疫応答を誘導する方法も提供する。このような方法は、免疫治療剤の発現を調節するために、細胞に、治療上有効量の薬学的組成物のうちのいずれかを投与することと、細胞に、治療上有効量の刺激物質を投与することと、を含み得る。いくつかの実施形態において、刺激物質は、リガンドであり得る。いくつかの態様において、免疫治療剤は、刺激物質に応答して、細胞における免疫応答を誘導可能であり得る。

【0031】

本明細書に記載の組成物を使用して腫瘍負荷を軽減する方法もまた、提供される。このような方法は、対象に、治療上有効量の本明細書に記載の免疫細胞を投与することと、対象に、治療上有効量の刺激物質を投与することと、を含み得る。いくつかの実施形態において、刺激物質は、リガンドであり得る。いくつかの実施形態において、刺激物質は、免疫治療剤の発現を調節し、それによって腫瘍負荷を軽減することができ得る。いくつかの実施形態において、リガンドは、タダラフィルである。いくつかの態様において、タダラフィルは、約0.1mg/kg～約100mg/kg（対象の体重の）範囲の用量で、対象に投与され得る。いくつかの態様において、タダラフィルは、10mg/kg（対象の体重）の用量で、対象に投与され得る。いくつかの態様において、タダラフィルは、30mg/kg（対象の体重）の用量で、対象に投与され得る。いくつかの態様において、タダラフィルは、100mg/kg（対象の体重）の用量で、対象に投与され得る。

【0032】

上述及び他の目的、特性、及び利点は、添付の図面に例示されるように、本発明の特定の実施形態の以下の図面から明らかであろう。図面は、必ずしも縮尺ではなく、むしろ本発明の様々な実施形態の原理を例示することに重点が置かれている。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

（項目1）

エフェクターモジュールを含む細胞または対象における免疫応答を誘導する組成物であって、前記エフェクターモジュールが、

（a）刺激応答エレメント（SRE）と、

（b）前記SREに結合する、付加される、またはそれと関連する、少なくとも1つのペイロードと、を含み、

前記SREが、不安定化ドメイン（DD）を含み、前記DDが、全体的または部分的に、cGMP特異的3',5'-環式ホスホジエステラーゼ（hPDE5；配列番号1）を含む、前記組成物。

（項目2）

前記ペイロードが、前記SREに付加される、項目1に記載の組成物。

（項目3）

前記DDが、hPDE5の触媒ドメイン（配列番号3）を含み、前記触媒ドメインが、hPDE5（配列番号1）のアミノ酸535～860を含む、項目1に記載の組成物。

（項目4）

前記DDが、配列番号1の732位（R732）のアミノ酸の変異を含む、項目3に記載の組成物。

（項目5）

前記732位（R732）のアミノ酸の変異が、R732L、R732A、R732G、R732V、R732I、R732P、R732F、R732W、R732Y、R732H、R732S、R732T、R732D、R732E、R732Q、R732N、R732M、R732C、及びR732Kからなる群から選択される、項目4に記載の組成物。

（項目6）

前記DDが、hPDE5（WTのアミノ酸535～860、R732L）（配列番号12）、hPDE5（WTのアミノ酸535～860、R732A）（配列番号384）、hPDE5（WTのアミノ酸535～860、R732G）（配列番号383）、hPDE5（WTのアミノ酸535～860、R732V）（配列番号385）、hPDE5（WTのアミノ酸535～860、R732I）（配列番号386）、hPDE5（WTのアミノ酸535～860、R732P）（配列番号387）、hPDE5（WTのアミノ酸535～860、R732F）（配列番号388）、hPDE5（WTのアミノ酸535～860、R732W）（配列番号389）、hPDE5（WTのアミノ酸535～860、R732Y）（配列番号390）、hPDE5（WTのアミノ酸535～860、R732H）（配列番号391）、hPDE5（WTのアミノ酸535～860、R732S）（配列番号392）、hPDE5（WTのアミノ酸535～860、R732T）（配列番号393）、hPDE5（WTのアミノ酸535～860、R732D）（配列番号394）、hPDE5（WTのアミノ酸535～860、R732E）（配列番号395）、hPDE5（WTのアミノ酸535～860、R732Q）（配列番号396）、hPDE5（WTのアミノ酸535～860、R732N）（配列番号397）、hPDE5（WTのアミノ酸535～860、R732M）（配列番号398）、hPDE5（WTのアミノ酸535～860、R732C）（配列番号399）、及びhPDE5（WTのアミノ酸535～860、R732K）（配列番号400）からなる群から選択される、項目4または項目5に記載の組成物。

（項目7）

前記R732位のアミノ酸の変異が、R732Lであり、前記DDが、配列番号12のアミノ酸配列を含む、項目4に記載の組成物。

（項目8）

前記R732位のアミノ酸の変異が、R732Aであり、前記DDが、配列番号384のアミノ酸配列を含む、項目4に記載の組成物。

（項目9）

前記R732位のアミノ酸の変異が、R732Gであり、前記DDが、配列番号383を含む、項目4に記載の組成物。

（項目10）

前記DDが、H653A、F736A、D764A、D764N、Y612F、Y612W、Y612A、W853F、I821A、Y829A、F787A、D656L、Y728L、M625I、E535D、E536G、Q541R、K555R、F559L、F561L、F564L、F564S、K591E、N587S、K604E、K608E、N609H、K630R、K633E、N636S、N661S、Y676D、Y676N、C677R、H678R、D687A、T712S、D724N、D724G、L738H、N742S、A762S、D764G、D764V、S766F、K795E、L797F、I799T、T802P、S815C、M816A、I824T、C839S、K852E、S560G、V585A、I599V、I648V、S663P、L675P、T711A、F744L、L746S、F755L、L804P、M816T、及びF840Sからなる群から独立して選択される、1つ以上の変異をさらに含む、項目5に記載の組成物。

（項目11）

前記DDが、前記変異H653Aを含み、かつ前記DDが、配列番号509のアミノ酸配列を含む、項目10に記載の組成物。

（項目12）

前記DDが、前記変異F736Aを含み、かつ前記DDが、配列番号227のアミノ酸配列を含む、項目10に記載の組成物。

（項目13）

前記DDが、前記変異D764Aを含み、かつ前記DDが、配列番号510のアミノ酸配列を含む、項目10に記載の組成物。

(項目 1 4)

前記 D D が、前記変異 Y 6 1 2 F を含み、かつ前記 D D が、配列番号 5 0 6 のアミノ酸配列を含む、項目 1 0 に記載の組成物。

(項目 1 5)

前記 D D が、前記変異 Y 6 1 2 W を含み、かつ前記 D D が、配列番号 5 0 7 のアミノ酸配列を含む、項目 1 0 に記載の組成物。

(項目 1 6)

前記 D D が、前記変異 Y 6 1 2 A を含み、かつ前記 D D が、配列番号 5 0 8 のアミノ酸配列を含む、項目 1 0 に記載の組成物。

(項目 1 7)

前記 D D が、前記変異 D 7 6 4 N を含み、かつ前記 D D が、配列番号 5 0 5 のアミノ酸配列を含む、項目 1 0 に記載の組成物。

(項目 1 8)

前記ペイロードが、免疫治療剤である、項目 2 に記載の組成物。

(項目 1 9)

前記免疫治療剤が、キメラ抗原受容体 (C A R) 及びサイトカインーサイトカイン受容体融合ポリペプチドから選択される、項目 1 8 に記載の組成物。

(項目 2 0)

前記免疫治療剤が、キメラ抗原受容体であり、
前記キメラ抗原受容体が、

(a) 細胞外標的部分と、

(b) ヒンジ及び膜貫通ドメインと、

(c) 細胞内シグナル伝達ドメインと、

(d) 任意に、1 つ以上の共刺激ドメインと、を含む、項目 1 9 に記載の組成物。

(項目 2 1)

前記 C A R が、標準 C A R、スプリット C A R、オフスイッチ C A R、オンスイッチ C A R、第一世代 C A R、第二世代 C A R、第三世代 C A R、または第四世代 C A R である、項目 2 0 に記載の組成物。

(項目 2 2)

前記 C A R 部分の細胞外標的が、がん細胞の表面上の標的分子に対する親和性を有するか、または前記標的分子に結合する、項目 2 0 に記載の組成物。

(項目 2 3)

前記 C A R の前記細胞外標的部分が、s c F v である、項目 2 2 に記載の組成物。

(項目 2 4)

前記標的分子が、C D 1 9 である、項目 2 2 に記載の組成物。

(項目 2 5)

前記 C A R の前記細胞外標的部分が、C D 1 9 s c F v (配列番号 8 2 3 3) である、項目 2 3 または項目 2 4 に記載の組成物。

(項目 2 6)

前記 C A R の前記ヒンジ及び前記膜貫通ドメインが、対合され、
前記対合されたヒンジ及び前記膜貫通ドメインが、

(a) C D 8 a、C D 5、C D 4、C D 9、C D 1 6、C D 2 2、C D 3 3、C D 2 8、C D 3 7、C D 4 5、C D 6 4、C D 8 0、C D 8 6、C D 1 4 8、D A P 1 0、E p o R I、G I T R、L A G 3、I C O S、H e r 2、O X 4 0 (C D 1 3 4)、4-1 B B (C D 1 3 7)、C D 1 5 2、C D 1 5 4、P D-1、または C T L A-4 から選択される分子と、

(b) T 細胞受容体の C D 3 イプシロン鎖と、

(c) T 細胞受容体のアルファ、ベータ、またはゼータ鎖の膜貫通領域と、

(d) I g G 1、I g D、I g G 4、及び I g G 4 F c 領域から選択される免疫グロブリンと、からなる群のメンバーのうちのいずれかに由来する、項目 2 0 に記載の組成物。

10

20

30

40

50

(項目 2 7)

前記 C A R の前記対合されたヒンジ及び膜貫通ドメインが、C D 8 a に由来し、前記対合されたヒンジ及び膜貫通ドメインが、配列番号 8 2 3 5 のアミノ酸配列を含む、項目 2 6 に記載の組成物。

(項目 2 8)

(a) 前記 C A R の前記細胞内シグナル伝達ドメインが、C D 3 ゼータ、または F c R ガンマ、F c R ベータ、C D 3 ガンマ、C D 3 デルタ、C D 3 イプシロン、C D 5、C D 2 2、C D 7 9 a、C D 7 9 b、及び C D 6 6 d からなる群から選択される細胞表面分子に由来するシグナル伝達ドメインであり、

(b) 前記共刺激ドメインが、存在し、かつ 4-1 B B (C D 1 3 7) 2 B 4、H V E M、I C O S、L A G 3、D A P 1 0、D A P 1 2、C D 2 7、C D 2 8、O X 4 0 (C D 1 3 4)、C D 3 0、C D 4 0、I C O S (C D 2 7 8)、グルココルチコイド誘導性腫瘍壊死因子受容体 (G I T R)、リンパ球機能関連抗原-1 (L F A-1)、C D 2、C D 7、L I G H T、N K G 2 C、及び B 7-H 3 からなる群に由来する、項目 2 0 に記載の組成物。

(項目 2 9)

前記 C A R の前記細胞内シグナル伝達ドメインが、C D 3 ゼータに由来し、前記細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号 8 2 3 6 のアミノ酸配列を含む、項目 2 8 に記載の組成物。

(項目 3 0)

前記 C A R の前記共刺激ドメインが、存在し、前記共刺激ドメインが、4-1 B B に由来し、前記共刺激ドメインが、配列番号 8 2 3 7 のアミノ酸配列を含む、項目 2 8 に記載の組成物。

(項目 3 1)

前記キメラ抗原受容体が、シグナル配列をさらに含む、項目 2 0 に記載の組成物。

(項目 3 2)

前記シグナル配列が、C D 8 α に由来し、前記シグナル配列が、配列番号 2 7 8 のアミノ酸配列を含む、項目 3 1 に記載の組成物。

(項目 3 3)

前記免疫治療剤が、サイトカイン-サイトカイン受容体融合ポリペプチドである、項目 1 9 に記載の組成物。

(項目 3 4)

前記サイトカイン-サイトカイン受容体融合ポリペプチドが、I L 1 5-I L 1 5 R a 融合ポリペプチドを生成するために、I L 1 5 R a の全体またはその一部に融合した I L 1 5 の全体またはその一部を含む、項目 3 3 に記載の組成物。

(項目 3 5)

前記サイトカイン-サイトカイン受容体融合ポリペプチドが、融合ポリペプチドを生成するために、配列番号 8 3 2 9 のアミノ酸配列に融合した配列番号 8 3 2 4 のアミノ酸配列を含む、項目 3 4 に記載の組成物。

(項目 3 6)

前記エフェクターモジュールが、配列番号 8 2 8 3、配列番号 8 2 7 1~8 2 8 2、及び配列番号 8 2 8 4 からなる群から選択される D D-C D 1 9 C A R 融合ポリペプチドである、項目 1~3 2 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 3 7)

前記エフェクターモジュールが、配列番号 8 3 3 8、配列番号 8 3 3 4~8 3 3 7、及び配列番号 8 3 3 9~8 3 4 3 からなる群から選択される D D-I L 1 5-I L 1 5 R a 融合ポリペプチドである、項目 1~1 9 及び項目 3 3~3 5 に記載の組成物。

(項目 3 8)

前記 S R E が、1 つ以上の刺激物質に応答する、項目 1~3 7 に記載の組成物。

(項目 3 9)

10

20

30

40

50

前記刺激物質が、小分子であり、前記小分子が、タダラフィル、バルデナフィル、シルデナフィル、アバナフィル、ロデナフィル、ミロデナフィル、ウデナフィル、ベンザミデナフィル、ダサントフィル、及びベミナフィルから選択される、項目 38 に記載の組成物。
(項目 40)

前記小分子が、タダラフィルである、項目 39 に記載の組成物。
(項目 41)

項目 1 ～ 40 のいずれか 1 項に記載の組成物と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、薬学的組成物。
(項目 42)

項目 1 ～ 40 に記載の組成物のいずれか、または項目 41 に記載の薬学的組成物をコードする、ポリヌクレオチド。
(項目 43)

項目 42 に記載のポリヌクレオチドを含む、ベクター。
(項目 44)

項目 1 ～ 40 のいずれかに記載の組成物、項目 41 に記載の薬学的組成物、項目 42 に記載のポリヌクレオチドを発現する、及び／または項目 43 に記載のベクターで形質導入もしくはトランスフェクトされる、養子細胞移入 (ACT) のための免疫細胞。
(項目 45)

細胞における免疫応答を誘導する方法であって、
(a) 前記細胞に、治療上有効量の項目 41 に記載の薬学的組成物のいずれかを投与することと、

(b) 前記免疫治療剤の発現を調節するために、前記細胞に、治療上有効量の刺激物質を投与することであって、前記刺激物質がリガンドであり、前記免疫治療剤が、前記刺激物質に応答して、前記細胞における免疫応答を誘導することができる、前記刺激物質を投与することと
を含む、前記方法。

(項目 46)
対象における腫瘍負荷を軽減する方法であって、
(a) 前記対象に、治療上有効量の項目 44 に記載の免疫細胞を投与することと、
(b) 前記免疫治療剤の発現を調節し、前記腫瘍負荷を軽減するように、前記対象に、治療上有効量のリガンドである刺激物質を投与することと、を含む、前記方法。

(項目 47)
前記リガンドが、タダラフィルである、項目 46 に記載の方法。
(項目 48)

タダラフィルが、約 0.1 mg / kg ～ 約 100 mg / kg (前記対象の体重) の範囲の用量で、前記対象に投与される、項目 47 に記載の方法。
(項目 49)

前記タダラフィルが、10 mg / kg (前記対象の体重) の用量で、前記対象に投与される、項目 48 に記載の方法。
(項目 50)

前記タダラフィルが、30 mg / kg (前記対象の体重) の用量で、前記対象に投与される、項目 48 に記載の方法。
(項目 51)

前記タダラフィルが、100 mg / kg (前記対象の体重) の用量で、前記対象に投与される、項目 48 に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【0033】

【図 1】本発明のバイオサーキットシステムの総括ダイヤグラムを示す。バイオサーキットは、刺激物質への応答は、シグナルまたは結果をもたらす場合、刺激物質及び刺激物質に応答する少なくとも 1 つのエフェクターモジュールを含む。エフェクターモジュールは

10

20

30

40

50

、少なくとも1つの刺激応答エレメント（SRE）及び1つのペイロードを含む。

【図2】ペイロードを運ぶ代表的なエフェクターモジュールを示す。シグナル配列（SS）、SRE、及びペイロードは、切断部位がない（A～F）または切断部位がある（G～Z、及びAA～DD）様々な配置に位置し得るか、または配置され得る。任意のリンカーは、エフェクターモジュールの各成分間に挿入され得る。

【図3】切断部位がない2つのペイロードを運ぶ代表的なエフェクターモジュールを示す。2つのペイロードは、互いに直接連結され得るか、または分離され得る。

【図4】切断部位がある2つのペイロードを運ぶ代表的なエフェクターモジュールを示す。一実施形態において、SSは、構築物のN末端で配置されるが、他の成分：SRE、2つのペイロード及び切断部位は、異なる位置（A～L）に位置され得る。別の実施形態において、切断部位は、構築物（M～X）のN末端で配置される。任意のリンカーは、エフェクターモジュールの各成分間に挿入され得る。

【図5】SREが構築物（A～L）のN末端で配置されるが、SS、2つのペイロード及び切断部位が、任意の配置であり得る場合の、2つのペイロードを運ぶ本発明のエフェクターモジュールを示す。任意のリンカーは、エフェクターモジュールの各成分間に挿入され得る。

【図6】2つのペイロード（A～F）または2つのペイロードの1つ（G～X）が、構築物（A～L）のN末端で配置されるが、SS、SRE、及び切断部位が、任意の配置であり得る場合、2つのペイロードを運ぶ本発明のエフェクターモジュールを示す。任意のリンカーは、エフェクターモジュールの各成分間に挿入され得る。

【図7】バイオサーキットシステム内の刺激及びエフェクターモジュールの代表的な構造を示す。膜貫通エフェクターモジュールは、刺激がない（A）またはSREに結合する膜結合刺激（B）によって活性化される。刺激物質への応答は、細胞内シグナル／ペイロードの切断を引き起こし、下流エフェクター／ペイロードを活性化する。

【図8】2つの異なるプレゼンター（例えば、異なる細胞）からの2つの結合刺激物質（A及びB）が、単一のレシーバー（例えば、別の単一細胞）における2つの異なるエフェクターモジュールに同時に結合し、下流ペイロードへの二重シグナルを形成する、二重刺激物質－二重プレゼンターのバイオサーキットシステムを示す。

【図9】同じプレゼンター（例えば、単一細胞）からの2つの結合刺激物質（A及びB）が、別の単一細胞における2つの異なるエフェクター分子に同時に結合し、二重シグナルを形成する、二重刺激物質－単一プレゼンターのバイオサーキットシステムを示す。

【図10】単一刺激物質を架橋したレシーバーのバイオサーキットシステムを示す。この構造において、結合刺激物質（A）は、架橋細胞におけるエフェクターモジュールに結合し、最終レシーバー（例えば、別の細胞）における別のエフェクターモジュールに対する刺激物質（B）であるペイロードを活性化するシグナルを生じる。

【図11】単一レシーバーが、単一刺激物質によって連続的に活性化される、2つのエフェクターモジュールを含む、単一刺激物質－単一レシーバーのバイオサーキットシステムを示す。

【図12】二重活性化を必要とするバイオサーキットシステムを示す。この実施形態において、ある刺激物質は、まず、膜貫通エフェクターモジュールに結合して、他の刺激物質によって活性化されるレシーバー細胞を準備しなければならない。レシーバーは、両方の刺激物質（B）を感知するときのみ活性化する。

【図13】SREとして抗原結合ドメインと、ペイロードとしてシグナル伝達ドメイン（複数可）とを含む、キメラ抗原受容体（CAR）システムの標準エフェクターモジュールを示す。

【図14】膜貫通エフェクターモジュールは、抗原を感知する抗原結合ドメイン及び第1のスイッチドメインを含み、細胞内モジュールは、第2のスイッチドメイン及びシグナル伝達ドメインを含む、調節可能なCARシステムの構造設計を示す。刺激物質（例えば、二量化小分子）は、第1及び第2のスイッチドメインを二量化し、活性化CARシステムを組み立てることができる。

10

20

30

40

50

【図15】エフェクターモジュールに組み込まれる1つ(A)または2つ(B及びC)のSREを有する、CARシステムの概略図を示す。

【図16】二重刺激物質(例えば、抗原及び小分子)によってT細胞の活性化を制御するためのスプリットCAR設計を示す。(A)は、TCR及び共刺激受容体の二重の活性化を必要とする正常なT細胞の活性化を示す。一般のCAR設計(B)は、単一分子において、抗原認識ドメインを、TCRシグナル伝達モチーフ及び共刺激モチーフと組み合わせる。スプリットCARシステムは、一般のCARの成分を、2つの別々のエフェクターモジュールに分離して、ヘテロ二量化小分子(刺激物質)が存在するときに再び組み立てることができる。

【図17】CAR操作したT細胞の活性化の正及び負の調節を示す。第2の刺激物質の存在または不在は、T細胞の活性化を負に(A)または正に(B)制御することができる。

10

【図18】CAR操作したT細胞のゲート活性化の概略図を示す。刺激物質(例えば、抗原)を有しない正常細胞(A)、または膜貫通エフェクターモジュールに結合することができない抗原を有する正常細胞(B)、またはエフェクターモジュールを活性化し、第2のエフェクターを発現するようにレシーバーT細胞を準備する抗原のみを有する正常細胞(C)である場合、レシーバーT細胞が、不活性なままである。膜貫通エフェクターモジュール及びプライミングエフェクターに結合する両方の刺激物質(例えば、2つの抗原)が、プレゼンター細胞(例えば、がん細胞)に提示されると、T細胞は、活性化される(D)。

【図19A】CAR構築物に関連する異なる体積のウイルスで形質導入される細胞で得られたCAR陽性細胞の割合を示す。

20

【図19B】バルデナフィル処理によるCAR陽性細胞の割合を示す。

【図19C】CD3/CD28ビーズ再刺激によるCARの発現を示す。

【図19D】CD3/CD28ビーズ再刺激の存在または不在下で、異なる濃度のウイルスによるCAR陽性細胞の割合を示す。

【図19E】シルデナフィル、バルデナフィル、及びタダラフィルに対するCD19 CAR構築物の用量応答を示す。

【図19F】異なるリガンドに対して及びリガンド処理の持続時間に応じて異なる、CD19 CAR構築物の用量応答を示す。

【図19G】バルデナフィルの存在下で、エフェクター及び標的細胞の共培養の上清から得られたIL2及びIFN γ レベルを示す。

30

【図19H】タダラフィル処理によるCAR陽性細胞の割合を示す。

【図19I】タダラフィルの存在下で、エフェクター及び標的細胞の共培養の上清から得られたIL2及びIFN γ レベルを示す。

【図19J】バルデナフィルの存在下で、T細胞を発現するCARによる標的細胞死滅を示す。

【図19K】バルデナフィルの存在下で、T細胞を発現するCARで共培養した標的細胞の増殖を示す。

【図20A】タダラフィルの存在下で、マウスにおける全フラックスのNaI⁶Luc細胞を示す。

40

【図20B】指示された用量でリガンドの注入後に、マウスの血漿中のバルデナフィル及びタダラフィルの薬物動態を示す。

【図20C】指示された用量でリガンドの注入後に、マウスの血漿中のバルデナフィル及びタダラフィルの薬物動態を示す。

【発明を実施するための形態】

【0034】

本発明の1つ以上の実施形態の詳細は、以下の添付の説明に記載されている。本明細書に記載のものと同様または同等の任意の材料及び方法は、本発明の実践または試験において使用することができるが、好ましい材料及び方法及び材料をこれより説明する。本発明の他の特性、目的、及び利点は、説明から明白になるであろう。説明において、単数形は

50

また、文脈上例外が明記されていない限り、複数形も含む。特に定義されていない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。不一致の場合、本発明の説明が、制御するであろう。

【0035】

I. 序論

タンパク質調節

タンパク質レベルを条件付きで制御する能力は、遺伝子及び細胞療法において有力なツールである。遺伝子レベルにおけるタンパク質発現を制御する技術は、幅広く研究されている。Cre-Lox技術は、遺伝子を活性化または不活性化するのに有用なアプローチを提供する。組織または細胞特異的プロモーターは、対象となる遺伝子の空間的及び時間的発現を制御するために使用することができる。しかしながら、このシステムは、擾乱の不可逆的性質により適用において制限されている。対象となる遺伝子の転写は、ドキシサイクリン(Dox)誘導性システムなどのツールを使用して条件付きで調節され得る。あるいは、mRNAの安定性は、RNA干渉技術を使用して調節され得る。しかしながら、DNAまたはRNAを標的化する方法は、遅効性かつ不可逆的であり、低効率を有する。

【0036】

タンパク質レベルで活性の直接操作は、柔軟性、可逆性、及び速度において重要な利点を提供する。細胞の天然分解システムを直接引き起こす戦略が、開発されている。Sztakらは、小ペプチド配列が、タンパク質安定性を調節するために、対象となるタンパク質のN末端に融合し得る(Park, E-C., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1992, 89: 1249-1252)。Varshavskyらは、非許容温度でジヒドロ葉酸還元酵素(DHFR)の半減期を著しく低下させる温度感受性ペプチド配列を単離した(Dohmen et al. Science 1994, 263: 1273-1276)。これらの変異体は、酵母菌におけるタンパク質機能を試験するために幅広く使用されている(Labib et al. Science 2000, 288: 1643-1646及びKanemaki et al. Nature 2003, 423: 720-724)。

【0037】

その後、FRBドメイン(FRB*)の不安定な三重変異体に融合したGSK-3 β キナーゼの調節のためにラパマイシン誘導体を用いる可逆的システムが、開発された。ラパマイシン誘導体は、FRB*-GSK-3 β 及び内因性FKBP12の二量化を誘導し、FRB*融合を安定化し、そのため、融合キナーゼの機能を回復する。(Stankunas et al., Mol. Cell. 2003; 12: 1615-1624及びLiu et al., Nature. 2007; 446: 79-82)。

【0038】

FRB*ドメインシステムにおいて構築して、Banaszynskiらは、高親和性リガンドの不在下で不安定であるように操作されたFKBP12タンパク質の変異体、Shield-1を使用して細胞透過性リガンドシステムを開発した。(Banaszynski et al., Cell. 2006; 126: 995-1004)。それらは、これらの不安定なドメイン、不安定化ドメイン(DD)と呼ばれる。

【0039】

FKBP/shield-1調節システムは、標的タンパク質を制御するためにいくつかの研究において首尾よく使用されている。例えば、Dettwilerらは、NADPH P450酸化還元酵素(POR)の発現を調節するようにFKBPを融合した(Dettwiler et al., PLoS One, 2014, 9(11): e113540)。

【0040】

FKBP DD-shieldシステムは、対象となるタンパク質の活性を調査するために、細胞株、トランスジェニックマウス、protozoan Entamoeba histolytica、flatworm Caenorhabditis elegans

s、medaka、及びトランスジェニック異種移植片において使用されている (Maynard-Smith et al., J Biol Chem. 2007, 282 (34) : 24866-24872、Liu et al., Int J Parasitol. 2014, 44 (10) : 729-735、Cho et al., PLoS One. 2013, 8 (8) : e72393)、Banaszynski et al. Nat Med. 2008, 14 (10) : 1123-1127、Rodriguez and Wolfgang, Chem Biol. 2011, 19 (3) : 391-398、及びFroschauer et al., PLoS One, 2015, 10 (7) : e0131252)、iPSC再プログラミングにおいては (Sui et al., Stem cell Reports., 2014, 2 (5) : 721-733)。

10

【0041】

加えて、不安定化ドメインは、不安定化ドメインで融合した標的遺伝子の条件付きのノックダウンまたはノックアウトのために使用されている。Parkらは、CRISPR/Cas9媒介性相同的組換えならびに耐性カセット及びDDタグ付きTCOF1配列をコードするドナー鋳型によって、このゲノム工学を達成した (Park et al., PLoS One. 2014, 9 (4) : e95101)。

【0042】

つい最近では、バイオセンサーとして有用なタンパク質スイッチ、ならびに新規のキメラ抗原受容体及び他の小分子安定化フレームワークが、開示されている (An W, et al. PLoS ONE, 2015, 10 (12) : e0145783. doi:10.1371/journal.pone.0145783、Nicholes, et al., Protein Engineering, Design&Selection, 2016, vol. 29 no. 2, pp. 77-85、Nath, et al., Biochemical and Biophysical Research Communications, 2016, 470 : 411e416)、Stevens, et al., PNAS, 2016, vol. 119, no. 9, pp. E112-1161、Juillerat, A. et al., Sci. Rep. 2016, 6 : 18950、Roybal, Cell, 2016, vol. 164, pp. 1-10、及びMorsut, Cell, 2016, vol. 164, pp. 1-12)。

20

【0043】

FKBP/Shield-1の1つの欠点は、Shield-1が、生体内分布が完全に特徴付けられず、Shield-1が血液脳関門をどの程度まで横断することが知られていない、新規の薬物であることである。

30

【0044】

他のDDRリガンド対は、いくつかのエストロゲン受容体アンタゴニストによって調節され得るエストロゲン受容体 (Miyazaki et al., J AmChem. Soc., 2012, 134 (9) : 3942-3945) を含み、蛍光性不安定化ドメイン (FDD) は、ビリルビン誘導性蛍光タンパク質、UnaGに由来する。FDD及びその同種リガンドビリルビン (BR) は、FDDに融合したタンパク質の分解を含み得る (Navarro et al., ACS Chem Biol., 2016, June 6, Epub)。

タンパク質安定性における他の既知のDD及びそれらの適用は、米国特許第8, 173, 792号及び米国特許第8, 530, 636号 (これらの内容は、それぞれ、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

40

【0045】

直行アプローチでは、細菌性ジヒドロ葉酸還元酵素 (ecDHFR) の不安定化ドメインが、研究された。(Iwamoto et al., Chem Biol. 2010, 17 (9) : 981-988及びTai et al., PLoS One. 2012, 7 (9) : e46269)。DHFRの多数の阻害剤は、薬物として開発されており、1つのこのような阻害剤トリメトプリム (TMP) は、相互作用への特異性を提供する哺乳動物DHFRよりもさらに強力にecDHFRを阻害する。さらに、TMPは、市販されてお

50

り、バイオサーキットとして使用のための開発に理想的なこのタンパク質ーリガンド対を作製する望ましい薬理学的特性を有する (Iwamoto, et al., Chem Biol. (2010) September 24; 17 (9) : 981-988)。

【0046】

本発明は、小分子依存性の安定性を示す新規のタンパク質ドメインを提供する。このようなタンパク質ドメインは、不安定化ドメイン (DD) と呼ばれる。その結合リガンドの不在下で、DDは、不安定であり、DD (例えば、対象となるタンパク質 (POI) に融合したペイロードの分解を引き起こすが、その結合リガンドの存在下で、融合したDD及びペイロードは、安定化し得、その安定性は、用量依存性である。本発明のDD、エフェクターモジュール、バイオサーキットシステム、及び組成物を使用した対象となるタンパク質の発現レベル及び活性を調節するための方法もまた、提供される。いくつかの実施形態において、SREは、不安定化ドメイン (DD) であり得る。いくつかの例では、DDは、ヒトタンパク質PDE5の一部または領域であり得る。この文脈において、バイオサーキットシステムは、DDバイオサーキットシステムである。

【0047】

本発明は、ヒトPDE5タンパク質に由来する新規の不安定化ドメインを使用してタンパク質の安定性を調節する技術をさらに説明する。対象となるタンパク質の不安定化及び安定化、例えば、遺伝子療法のためのトランス遺伝子は、不安定化または安定化の特性及びそれらのリガンドを有するPDE5変異体DD、例えば、シルデナフィル及びバルデナフィルによって制御され得る。小分子リガンドの存在及び／または不在は、不安定化ドメインに作動可能に連結されたペイロード (例えば、対象となるタンパク質) の活性を調節することができる。

【0048】

免疫療法

がん免疫療法は、がんに関する免疫系の反応性の誘導または回復を目的とする。免疫療法研究における有意な進歩は、広範には、能動免疫療法及び受動免疫療法に分類され得る様々な戦略の開発につながる。全般に、これらの戦略は、がん細胞を直接死滅させるか、または免疫抑制性腫瘍内微小環境に対抗するために利用され得る。能動免疫療法は、内因性の長続きする腫瘍抗原特異性免疫応答の誘導を目的とする。応答は、さらに、サイトカインなどの免疫応答修飾因子の非特異的な刺激によって増強され得る。対照的に、受動免疫療法は、腫瘍抗原特異的な細胞毒性T細胞または抗体などの免疫エフェクター分子が宿主に投与される場合のアプローチを含む。このアプローチは、長続きせず、複合投与を必要とする。

【0049】

大幅な進歩にもかかわらず、現行の免疫療法戦略の効力は、関連した毒性によって制限される。これらは、しばしば、免疫療法と関連する狭い治療窓に関し、一部分において、臨床的に重要な治療効果を得るために、命にかかわる可能性のある毒性寸前まで用量療法を強いる必要性から抜け出す。さらに、養子導入免疫細胞が、しばしば、予測できないほど、患者内で急速に増殖し続けるため、用量は、インビボで拡大する。

【0050】

免疫療法に関与する主なリスクは、腫瘍関連抗原 (TAA) の正常な組織発現に応答して、T細胞の活性化から生じる的確であるが、的外れである腫瘍の副作用である。特異的TAAに対するT細胞受容体を発現するT細胞を利用する臨床試験は、免疫療法に応答して皮疹、大腸炎、及び難聴を報告した。

【0051】

免疫療法はまた、腫瘍細胞が、免疫療法に応答して死滅した場合に出現する的確な腫瘍内毒性を生じ得る。有害影響は、腫瘍溶解症候群、サイトカイン放出症候群、及び関連マクロファージ活性化症候群を含む。重要なことには、これらの有害影響は、腫瘍の破壊時に生じ得、したがって、成功した腫瘍内免疫療法でさえ、毒性をもたらし得る。したがって、免疫療法が、毒性を軽減し、効力を最大限にする可能性を有するため、免疫療法を調

節可能に制御するアプローチが、非常に望ましい。

【0052】

本発明は、がん免疫療法のためのシステム、組成物、免疫治療剤、及び方法を提供する。これらの組成物は、免疫療法における遺伝子発現及び機能の調節可能な調節を提供する。本発明はまた、バイオサーキットシステム、エフェクターモジュール、刺激応答エレメント（SRE）、及びペイロード、ならびに前述のうちのいずれかをコードするポリヌクレオチドも提供する。一態様において、本発明のシステム、組成物、免疫治療剤、及び他の成分は、がん免疫療法を調節するための有意な柔軟性を提供する別々に加えられた刺激によって制御することができる。さらに、本発明のシステム、組成物、及び方法はまた、化学療法剤などの治療剤、小分子、遺伝子療法、及び抗体と組み合わせてもよい。

10

【0053】

本発明のシステム及び組成物の調節可能な性質は、免疫療法の効力の潜在性及び持続を改善する可能性を有する。本発明の組成物を使用した養子導入細胞の生物学的活性を可逆的にサイレンシングすることは、回復できないほど死滅させ、治療法を終止させることなく細胞療法の可能性を最大限にする。

【0054】

具体的には、本発明は、患者への投与後、免疫療法の微調整のための方法を提供する。次いで、これは、免疫療法の安全性及び効力を改善し、免疫療法が有効であり得る対象の集団を増大させる。

【0055】

20

II. 本発明の組成物

タンパク質、例えば、トランス遺伝子、発現、及び機能を直接制御し得る様々な戦略が、利用可能である。本発明は、小分子依存性の安定性を示す新規のタンパク質ドメインを提供する。このようなタンパク質ドメインは、不安定化ドメイン（DD）と呼ばれる。その結合リガンドの不在下で、DDは、DDに作動可能に連結された対象となるタンパク質（POI）などのペイロードの分解を引き起こすが、その結合リガンドの存在下で、融合したDD及びペイロードは、安定化し得、その安定性は、用量依存性である。

【0056】

本発明によれば、ヒトhPDE5（cGMP特異的ホスホジエステラーゼ5型；cGMP特異的3',5'-環式ホスホジエステラーゼ）タンパク質に由来する新規の不安定化ドメインが、提供される。不安定化ドメイン（DD）変異体は、（配列番号2の核酸配列によってコードされる）配列番号1のアミノ酸配列を含む、ヒトPDE5タンパク質に由来する。hPDE5 DD変異体はまた、配列番号339の核酸配列によってコードされるヒトPDE5の触媒ドメイン（配列番号3）の1つを超える変異、例えば、2つ、3つ、4つ、5つまたはそれ以上の変異も含み得る。これらのhPDE5 DDは、シルデナフィル及び／またはバルデナフィルに結合し、安定化され得る。いくつかの実施形態において、hPDE5 DDは、配列番号4によってコードされる、触媒ドメイン（配列番号237）のN末端に付加されるメチオニンを含み得る。

30

【0057】

本発明によれば、それらのコアで少なくとも1つのエフェクターモジュールシステムを含むバイオサーキットシステムが、提供される。このようなエフェクターモジュールシステムは、1つ以上の刺激応答エレメント（SRE）と関連するまたは一体となる、少なくとも1つのエフェクターモジュールを含む。本発明のバイオサーキットシステムの全体構造を、図1中に例示する。全般に、刺激応答エレメント（SRE）は、エフェクターモジュールを形成するために、任意の対象となるタンパク質（POI）（例えば、免疫治療剤）であり得るペイロード構築物に作動可能に連結され得る。特定の刺激物質、例えば、小分子によって活性化されるとき、SREは、安定化シグナルまたは不安定化シグナルを持続させることによって上方または下方のいずれかで連結したペイロードの転写及び／またはタンパク質レベルを調節するために、あるいは任意の他のタイプの調節へのシグナルまたは結果をもたらすことができる。バイオサーキットシステムのさらに詳細な説明は、2

40

50

016年4月11日に出願された共同所有の米国仮特許出願第62／320,864号、2017年3月3日に出願された第62／466,596号、及び国際特許公開第WO2017／180587号（当該出願の各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）において見出され得る。本発明に従って、免疫療法のために使用される任意の薬剤の発現レベル及び活性を調節する、バイオサーキットシステム、エフェクターモジュール、SRE、及び成分が、提供される。具体的には、本明細書で論じられる新規のhPDE5不安定化ドメインを含むバイオサーキットシステム及びエフェクターモジュールが、提供される。

【0058】

本明細書で使用される場合、「バイオサーキット」または「バイオサーキットシステム」は、刺激物質への応答が、生物学的システム内の、生物学的システムの間、生物学的システムのインジケータとして、または生物学的システム上に少なくとも1つのシグナルまたは結果をもたらす場合には、刺激物質及び刺激物質に応答する少なくとも1つのエフェクターモジュールを含む生物学的システム内のまたは生物学的システムにおいて有用なサーキットとして定義される。生物学的システムは、概して、任意の細胞、組織、臓器、臓器系、または生物、動物、植物、菌、細菌、またはウイルス性であり得ることが理解される。また、バイオサーキットが、本発明によって教示され、例えば、診断的、レポーターシステム、デバイス、アッセイ、またはキットを用いて、無細胞環境においてシグナルまたは結果に影響を及ぼす、刺激物質またはエフェクターモジュールを使用する人工サーキットであり得ることも理解される。人工サーキットは、1つ以上の電子、磁気性、または放射性成分もしくは部品と連通し得る。

【0059】

本発明に従って、バイオサーキットシステムは、不安定化ドメイン（DD）バイオサーキットシステム、二量化バイオサーキットシステム、受容体バイオサーキットシステム、及び細胞バイオサーキットシステムであり得る。これらのシステムのいずれかは、これらのバイオサーキットシステムの任意の他のシステムへのシグナルとしての役割を果たし得る。いくつかの実施形態において、本発明は、本発明のDDを含む、バイオサーキットシステム、エフェクターモジュール、及び組成物を提供する。一態様において、バイオサーキットシステムは、DDバイオサーキットシステムである。

【0060】

本発明の一態様において、バイオサーキットシステムは、DDバイオサーキットシステムである。DDは、hPDE5由来のDDである。

【0061】

免疫療法のためのエフェクターモジュール及びSRE

本発明に従って、免疫療法のために使用される任意の薬剤の発現レベル及び活性を調節する、バイオサーキットシステム、エフェクターモジュール、SRE、及び成分が、提供される。非限定的な例として、免疫治療剤は、抗体ならびにそれらの断片及びバリエーション、癌特異的T細胞受容体（TCR）及びそのバリエーション、抗腫瘍特異的キメラ抗原受容体（CAR）、キメラスイッチ受容体、共抑制性受容体もしくはリガンドの阻害剤、共刺激受容体及びリガンドのアゴニスト、サイトカイン、ケモカイン、サイトカイン受容体、ケモカイン受容体、可溶性成長因子、代謝因子、自殺遺伝子、ホーミング受容体、または細胞及び対象における免疫応答を誘導する任意の薬剤であり得る。

【0062】

上記のように、本発明のバイオサーキットは、エフェクターモジュールシステムの成分として少なくとも1つのエフェクターモジュールを含む。本明細書で使用される場合、「エフェクターモジュール」は、少なくとも（a）1つ以上の刺激応答エレメント（SRE）及び（b）1つ以上のペイロード（すなわち、対象となるタンパク質（POI））を含む、単一または多成分構築物または複合体である。本発明との関係においては、SREは、ヒトPDE5タンパク質に由来するDDである。

【0063】

本明細書で使用される場合、「刺激応答エレメント（SRE）」は、エフェクターモジュールの1つ以上のペイロードに接合、結合、連結、または連通するエフェクターモジュールの成分であり、場合によっては、1つ以上の刺激物質へのエフェクターモジュールの応答性に関与する。本明細書で使用される場合、刺激へのSREの「応答性」の性質は、共有結合性相互作用または非共有結合性相互作用、直接もしくは間接連通、または刺激への構造的もしくは化学反応に特徴付けられ得る。さらに、刺激物質への任意のSREの応答は、程度または種類の問題であり得る。応答は、部分応答であり得る。応答は、可逆的応答であり得る。応答は、最終的に、調節シグナルまたは出力をもたらし得る。このような出力シグナルは、刺激物質への相対的な性質、例えば、1%～100%の調節効果、または例えば、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍またはそれ以上の要因の増加または減少をもたらし得る。

10

【0064】

いくつかの実施形態において、本発明の刺激物質及びエフェクターモジュールを含む本発明のバイオサーキットシステム。エフェクターモジュールのDDは、刺激物質に結合し、連結したペイロードの安定性を調節する。DDは、0～0.09の不安定化の比率によって対象となるタンパク質を不安定化し得、不安定化の比率は、DDに特異的な刺激物質の不在下で、対象となるタンパク質の発現、機能、またはレベルと、構造的に発現しており、DDに特異的な刺激物質の不在下で、対象となるタンパク質の発現、機能、またはレベルの比率を含む。いくつかの実施形態において、DDは、1以上の安定化の比率によって対象となるタンパク質を安定化し得、安定化の比率は、刺激物質の存在下で、対象となるタンパク質の発現、機能、またはレベルと、刺激物質の不在下で、対象となるタンパク質の発現、機能、またはレベルの比率を含む。

20

【0065】

いくつかの実施形態において、本発明は、タンパク質の発現、機能、またはレベルを調節するための方法を提供する。いくつかの態様において、タンパク質の発現、機能、またはレベルの調節は、少なくとも約20%、例えば、少なくとも約30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、及び100%、または少なくとも20～30%、20～40%、20～50%、20～60%、20～70%、20～80%、20～90%、20～95%、20～100%、30～40%、30～50%、30～60%、30～70%、30～80%、30～90%、30～95%、30～100%、40～50%、40～60%、40～70%、40～80%、40～90%、40～95%、40～100%、50～60%、50～70%、50～80%、50～90%、50～95%、50～100%、60～70%、60～80%、60～90%、60～95%、60～100%、70～80%、70～90%、70～95%、70～100%、80～90%、80～95%、80～100%、90～95%、90～100%、または95～100%の発現、機能、またはレベルの調節を指す。

30

【0066】

本発明によれば、本発明のバイオサーキットシステム及びエフェクターモジュールは、バイオサーキットシステム及びエフェクターモジュール内に一体化されたDDに特異的に結合するリガンの存在または不在に応答してペイロードの発現及び活性を調節するために使用することができる。

40

【0067】

いくつかの態様において、本発明のDD、エフェクターモジュール、及びバイオサーキットシステムは、細胞または対象におけるペイロードの発現、機能、及び活性を調節するために使用され得る。調節は、少なくとも約10%、または少なくとも約20%、または少なくとも約30%、または少なくとも約40%、または少なくとも約50%、または少なくとも約60%、または少なくとも約70%、または少なくとも約80%、または少なくとも約85%、または少なくとも約90%、または少なくとも約95%、または少なくとも約100%、または少なくとも20～30%、20～40%、20～50%、20～60%、20～70%、20～80%、20～90%、20～95%、20～100%、

50

30～40%、30～50%、30～60%、30～70%、30～80%、30～90%、30～95%、30～100%、40～50%、40～60%、40～70%、40～80%、40～90%、40～95%、40～100%、50～60%、50～70%、50～80%、50～90%、50～95%、50～100%、60～70%、60～80%、60～90%、60～95%、60～100%、70～80%、70～90%、70～95%、70～100%、80～90%、80～95%、80～100%、90～95%、90～100%、または95～100%のその発現、機能、及び活性の変化のレベルを指す。

【0068】

いくつかの実施形態において、本発明のバイオサーキットの変異係数はまた、タンパク質の発現、機能、またはレベルを調節するためのDDの能力を評価する手段として測定され得る。本明細書で使用される場合、「変異係数」は、SREに特異な刺激の不在下で、特定のDD変異体に付加される、対象となるタンパク質の発現、機能、またはレベル、及び刺激の不在下で、特定のDD変異体が由来する対応する野生型配列に付加される対象となるタンパク質のタンパク質発現、機能、またはレベルを指す。変異係数は、対応する野生型タンパク質は、いかなる変異もなく、不安定であり得るかどうかに関係するタンパク質の基本的発現に対して不安定化する変異の貢献を示す。いくつかの態様において、変異係数比は、少なくとも0、例えば、少なくとも0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、または少なくとも、0～0.1、0～0.2、0～0.3、0～0.4、0～0.5、0～0.6、0～0.7、0～0.8、0～0.9、0.1～0.2、0.1～0.3、0.1～0.4、0.1～0.5、0.1～0.6、0.1～0.7、0.1～0.8、0.1～0.9、0.2～0.3、0.2～0.4、0.2～0.5、0.2～0.6、0.2～0.7、0.2～0.8、0.2～0.9、0.3～0.4、0.3～0.5、0.3～0.6、0.3～0.7、0.3～0.8、0.3～0.9、0.4～0.5、0.4～0.6、0.4～0.7、0.4～0.8、0.4～0.9、0.5～0.6、0.5～0.7、0.5～0.8、0.5～0.9、0.6～0.7、0.6～0.8、0.6～0.9、0.7～0.8、0.7～0.9、または0.8～0.9である。

【0069】

いくつかの実施形態において、本発明は、安定化比、不安定化比、及び／または不安定化変異係数を測定することによってタンパク質、発現、機能、またはレベルを調節するための方法を提供する。本明細書で使用される場合、「安定化比」は、刺激に応答して対象となるタンパク質の発現、機能、またはレベルと、SREに特異的な刺激の不在下で、対象となるタンパク質の発現、機能、またはレベルの比率である。いくつかの態様において、安定化比は、少なくとも1、例えば、少なくとも1～10、1～20、1～30、1～40、1～50、1～60、1～70、1～80、1～90、1～100、20～30、20～40、20～50、20～60、20～70、20～80、20～90、20～95、20～100、30～40、30～50、30～60、30～70、30～80、30～90、30～95、30～100、40～50、40～60、40～70、40～80、40～90、40～95、40～100、50～60、50～70、50～80、50～90、50～95、50～100、60～70、60～80、60～90、60～95、60～100、70～80、70～90、70～95、70～100、80～90、80～95、80～100、90～95、90～100、または95～100である。本明細書で使用される場合、「不安定化比」は、エフェクターモジュールに特異的な刺激の不在下で、対象となるタンパク質の発現、機能、またはレベルと、SREに特異的な刺激の不在下で、構造的に発現する、対象となるタンパク質の発現、機能、またはレベルの比率である。本明細書で使用される場合、「構造的に」とは、SREに連結されず、したがって、SREへの刺激の存在及び不在下で発現される対象となるタンパク質の発現、機能、またはレベルを指す。本明細書で使用される場合、「不安定化変異係数」は、エフェクターモジュールに特異的な刺激の不在下で、DDに付加される対象となるタンパク質の発

10

20

30

40

50

現、機能、またはレベルと、DDが由来する野生型タンパク質に付加されるタンパク質の発現、機能、またはレベルの比率として定義され得る。いくつかの態様において、不安定化比及び／または不安定化変異係数は、少なくとも0、例えば、少なくとも0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、または少なくとも、0～0.1、0～0.2、0～0.3、0～0.4、0～0.5、0～0.6、0～0.7、0～0.8、0～0.9、0.1～0.2、0.1～0.3、0.1～0.4、0.1～0.5、0.1～0.6、0.1～0.7、0.1～0.8、0.1～0.9、0.2～0.3、0.2～0.4、0.2～0.5、0.2～0.6、0.2～0.7、0.2～0.8、0.2～0.9、0.3～0.4、0.3～0.5、0.3～0.6、0.3～0.7、0.3～0.8、0.3～0.9、0.4～0.5、0.4～0.6、0.4～0.7、0.4～0.8、0.4～0.9、0.5～0.6、0.5～0.7、0.5～0.8、0.5～0.9、0.6～0.7、0.6～0.8、0.6～0.9、0.7～0.8、0.7～0.9、または0.8～0.9である。

【0070】

エフェクターモジュールのSREは、ペプチド、ペプチド複合体、ペプチド-タンパク質複合体、タンパク質、タンパク質複合体、タンパク質-タンパク質複合体から選択され得るが、これらに限定されない。SREは、任意の天然または変異タンパク質または抗体に由来する1つ以上の領域を含み得る。この態様において、SREは、刺激に応答するとき、細胞内局在性、分子内活性化、及び／またはペイロードの分解を調節することができるエレメントである。

【0071】

いくつかの実施形態において、本発明のエフェクターモジュールは、1つ以上のシグナル配列(SS)、1つ以上の切断及び／または加工部位、1つ以上の標的及び／または浸透性ペプチド、1つ以上のタグ、及び／または1つ以上のリンカーなどのエフェクターモジュールの発現及び調節を促進するというさらなる特性を含み得る。さらに、本発明のエフェクターモジュールは、誘導性プロモーター、エンハンサー配列、マイクロRNA部位、及び／またはマイクロRNA標的部位などの他の調節部分をさらに含み得る。各態様または同調したモダリティは、エフェクターモジュールまたはバイオサーキットを特異的に同調した特性にし得る。例えば、SREは、不安定化ドメインを表し得るが、一方、タンパク質ペイロードにおける変異体は、その切断部位または二量化特性または半減期を変化させ得、1つ以上のマイクロRNAまたはマイクロRNA結合部位の封入体は、細胞の脱標的化またはトラフィッキング特性に影響を及ぼし得る。その結果、本発明は、それらの持続可能性において多因子であるバイオサーキットを包含する。このようなバイオサーキットは、1つ、2つ、3つ、4つ、またはそれ以上の同調特性を含むように操作され得る。

【0072】

図2に示すように、1つのペイロード、すなわち、1つの免疫治療剤を含む代表的なエフェクターモジュールが、例示される。エフェクターモジュールの各成分は、切断部位がない(A～F)または切断部位がある(G～Z、及びAA～DD)様々な配置に位置し得るか、または配置され得る。任意のリンカーは、エフェクターモジュールの各成分間に挿入され得る。

【0073】

図3～6は、2つのペイロード、すなわち、2つの免疫治療剤を含む代表的なエフェクターモジュール実施形態を例示する。いくつかの態様において、2つを超える免疫治療剤(ペイロード)は、同じSRE(例えば、同じDD)の調節下で、エフェクターモジュールに含まれ得る。2つ以上の薬剤は、互いに直接連結され得るか、または分離され得る(図3)。SREは、構築物のN末端で、または構築物のC末端で、または内部位置に配置され得る。

【0074】

いくつかの態様において、2種以上の免疫治療剤は、2つの抗体などの同じタイプ、またはCAR構築物及びサイトカインIL12などの異なるタイプであり得る。バイオサー

10

20

30

40

50

キット及びこのようなエフェクターモジュールを使用する成分を、図 7 ～ 12 に示されている。

【0075】

本明細書で使用される場合、「ペイロード」または「標的ペイロード」は、機能が変化されている任意のタンパク質または核酸として定義される。ペイロードは、任意のコードするもしくは非コードの遺伝子、任意のタンパク質もしくはその断片、または融合構築物、または抗体を含み得る。

【0076】

ペイロードは、しばしば、1つ以上のSRE（例えば、DD）と関連しており、本発明のポリヌクレオチドにおいて、単独でまたは1つ以上のDDと組み合わせてコードされ得る。ペイロード自体が、（タンパク質または核酸レベルで）変化され、それによってエフェクターモジュールの持続可能性のさらなる層を提供し得る。例えば、ペイロードは、分解、切断、またはトラフィッキングに対してペイロードの安定性またはその感受性に影響を及ぼす、単一または多重の変異体を含むように操作または設計され得る。出力シグナル、例えば、発現レベルの様々な応答または階調を示すように変化されるペイロードによる刺激物質への応答のスペクトルを有し得るDDの組み合わせは、当該技術分野におけるものよりも優れているバイオサーキットを提供する。例えば、WO2016048903（具体的には、その中の実施例1において）（当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）においてIL12のために作製されたものなどの変異体または置換型設計は、二重の同調可能なバイオサーキットを作製するために、本発明のDDと併せて任意のタンパク質ペイロードにおいて使用され得る。DD及びペイロードの両方を独立して同調する能力は、本発明のエフェクターモジュールの使用の範囲を大いに増大させる。

【0077】

エフェクターモジュールは、1つ以上のペイロード、1つ以上のDD、1つ以上の切断部位、1つ以上のシグナル配列、1つ以上のタグ、1つ以上の標的化ペプチド、及び1つ以上のリンカーの存在または不在を含む1つ以上のさらなる特性を含むように設計され得る。本発明の代表的なエフェクターモジュール実施形態を、図2～6中に例示する。いくつかの態様において、DDは、エフェクターモジュール構築物のN末端、またはC末端、または内部に配置され得る。DD、ペイロード、及びさらなる特性などのエフェクターモジュールの異なる成分は、1つの構築物において直線的に組織されるか、または別々の構築物において別々に構成される。

【0078】

さらに、本発明のエフェクターモジュールは、ペイロードの活性を制御する際に柔軟性を提供する、誘導性プロモーター、エンハンサー配列、マイクロRNA部位、及び／またはマイクロRNA標的部位などの他の調節部分をさらに含み得る。本発明のペイロードは、任意の天然タンパク質及びそれらのバリエーション、または融合ポリペプチド、抗体及びそれらのバリエーション、トランス遺伝子、ならびに治療剤であり得る。

【0079】

バイオサーキットシステムの刺激は、リガンド、小分子、環境シグナル（例えば、pH、温度、光、及び細胞内位置）、ペプチド、または代謝産物であり得るが、これらに限定されない。本発明の一態様において、刺激物質は、シルデナフィル及びバルデナフィルを含むhPDE5 DD結合リガンドである。

【0080】

DDのポリペプチド、このようなDD及びペイロード構築物を含むバイオサーキットシステム及びエフェクターモジュール、これらのポリペプチド及びそれらのバリエーションをコードする他の成分、ポリヌクレオチド、これらのポリヌクレオチドを含むベクターが、本発明において提供される。ベクターは、レンチウイルスベクター、レトロウイルスベクター、組換えAAVベクター、及び腫瘍溶解性ウイルスベクターを含むが、これらに限定されない、プラスミドまたはウイルスベクターであり得る。

【0081】

S R E内のD Dに対するペイロードの位置は、最適なD D調節を達成するように異なり得る。いくつかの実施形態において、ペイロードは、D DのN末端に融合し得る。別の実施形態において、ペイロードは、D DのC末端に融合し得る。メチオニンをコードする任意の開始コドンヌクレオチド配列は、D D及び／またはペイロードに付加され得る。

【0082】

いくつかの実施形態において、1つを超えるバイオサーキットシステムは、同じ細胞または生物において様々なタンパク質機能を制御するように組み合わせて使用され得、これらの各々は、異なるD D及びリガンド対を使用し、別々に調節され得る。

【0083】

いくつかの実施形態において、本発明のバイオサーキットは、それらの免疫原性を軽減するように修飾され得る。免疫原性は、外来として受容している物質に対する複雑な一連の応答の結果であり、中和抗体及び非中和抗体の生成、免疫複合体の形成、補体活性化、肥満細胞の活性化、炎症、過敏性反応、ならびにアナフィラキシーを含み得る。いくつかの因子は、タンパク質配列、投与の経路及び頻度、ならびに患者集団が含まれるが、これらに限定されない、タンパク質免疫原性に寄与し得る。好ましい実施形態において、プロテインエンジニアリングは、本発明の組成物の免疫原性を軽減するために使用され得る。いくつかの実施形態において、免疫原性を軽減するための修飾は、M H Cタンパク質への、本発明の組成物の配列に由来する処理ペプチドの結合を軽減するものを含み得る。例えば、アミノ酸は、任意の一般的なM H C対立遺伝子に結合することが予想される免疫エピトープがほとんどないまたは最小数の免疫エピトープが本発明の組成物中に存在するように修飾され得る。既知のタンパク質配列のM H C結合エピトープを特定するためのいくつかの方法が、当該技術分野で周知であり、本発明の組成物中のエピトープを採点するために使用され得る。このような方法は、米国特許出願第U S 2 0 0 2 0 1 1 9 4 9 2号、同第U S 2 0 0 4 0 2 3 0 3 8 0号、及び同第U S 2 0 0 6 0 1 4 8 0 0 9号（当該出願の各々の内容は、参照によりそれらの全体が組み込まれる）において開示されている。

【0084】

エピトープの特定及びその後の配列修飾は、免疫原性を軽減するために適用され得る。免疫原性エピトープの特定は、物理的にまたは計算論的に達成され得る。エピトープの特定の物理的方法は、例えば、質量分析法及び組織培養／細胞技術を含み得る。抗原処理、負荷、及び提示に関連する情報、抗原処理をもたらし得るペプチドを特定するための構造及び／またはプロテオミクスデータを利用し、かつM H Cの溝において良好な結合特徴付けを有する可能性がある計算論的アプローチもまた、利用してもよい。1つ以上の変異体は、特定されたエピトープが、機能性を維持しつつ、免疫原性がより少ないまたは免疫原性がないことを示すように、本発明のバイオサーキットに導入され得る。

【0085】

いくつかの実施形態において、グリコシル化及びP E G化などの抗原処理及びペプチド負荷を妨げるように本発明の組成物の構造に操作されたタンパク質修飾もまた、本発明において有用であり得る。本発明の組成物はまた、非古典的なアミノ酸側鎖を含むように操作され得る。免疫原性を軽減するための国際特許公開第W O 2 0 0 5 0 5 1 9 7 5号で論じられる方法のうちのいずれかは、本発明において有用であり得る（当該出願の内容は、参照によりその全体が組み込まれる）。

【0086】

一実施形態において、患者はまた、それらの免疫細胞によって提示される免疫原性ペプチドに従って層別化され得、本発明の組成物が治療的に有効であり得る患者コホートを決定するためのパラメータとして利用され得る。

【0087】

いくつかの実施形態において、免疫原性の軽減は、免疫プロテアソーム処理を制限することによって達成され得る。プロテアソームは、すべての細胞型において発現され、かつ触媒サブユニットを含む構造的プロテアソームと、造血系の細胞において発現され、かつ低分子量タンパク質（L M P）と称される異なる活性サブユニット、すなわち、L M P－

2、LMP-7、及びLMP-10を含む免疫プロテアソームの2つの形態で見出される重要な細胞プロテアーゼである。免疫プロテアソームは、多くのMHCクラスIエピートプのより有効な遊離をもたらす改変ペプチダーゼ活性及び切断部位選択を示す。免疫プロテアソームのよく説明された機能は、MHCクラスI分子の溝に適合するように処理され得る疎水性C末端でペプチドを生成することである。Deo et al. (2007) J Immunol 178 (12) 7557-7562、その内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。この研究は、免疫プロテアソーム処理の軽減は、免疫原性の軽減を伴い得る。いくつかの実施形態において、本発明の組成物の免疫原性は、免疫プロテアソームを妨げるために本発明の組成物をコードする配列を修飾することによって軽減され得る。本発明のバイオサーキットはまた、免疫プロテアソーム選択的阻害剤と組み合わせ、同じ効果を達成し得る。本発明において有用な阻害剤の例は、UK-101 (B1i選択的化合物)、IPSI-001、ONX 0914 (PR-957)、及びPR-924 (IPSI)を含む。

【0088】

いくつかの実施形態において、本発明のエフェクターモジュールは、発現を同調するために1つ以上のデグロンを含んでもよい。本明細書で使用される場合、「デグロン」は、タンパク質分解システムによる認識及び分解に十分であるタンパク質内の最小配列を指す。デグロンの重要な特性は、デグロンが移入可能であり、すなわち、配列へのデグロンの付加は、配列の分解をもたらす。いくつかの実施形態において、デグロンは、不安定化ドメイン、ペイロードまたは両方に付加され得る。本発明のエフェクターモジュール内のデグロンの組み込みは、エフェクターモジュールへのさらなるタンパク質不安定性をもたらす。基本的発現を軽減するために使用してもよい。いくつかの実施形態において、デグロンは、N-デグロン、ホスホデグロン、熱誘導性デグロン、感光性デグロン、酸素依存性デグロンであり得る。非限定的な例として、デグロンは、Takeuchiらによって記載される、オルニチンデカルボキシラーゼデグロンであり得る (Takeuchi et al. (2008) Biochem J. 2008 Mar 1; 410 (2): 401-7、その内容は、参照によりその全体が組み込まれる)。本発明において有用なデグロンの他の例は、国際特許公開第WO2017004022号、同第WO2016210343号、及び同第WO2011062962号 (当該出願の内容は、参照によりそれらの全体が組み込まれる) において記載されるデグロンを含む。

【0089】

いくつかの実施形態において、本発明のエフェクターモジュールは、それらのC末端でデグロンを含み得る。デグロンは、SREの最後から2番目として-GG、-RG、-KG、-QG、-WG、-PG、及び-AG、ならびに最終的なアミノ酸として含み得る。さらに、ある特定の-2アミノ酸(D、E、V、I、及びL)は、エフェクターモジュールのC末端においてより濃縮され得る。他のデグロンには、RxxGモチーフ (式中、xは任意のアミノ酸である、C末端の対のグルタミン酸(E E)モチーフ、及び-3位でアルギニンを含むモチーフが含まれるが、これらに限定されない。デグロンはまた、R-3モチーフ、G末端、-3でR、A端、-2でA、-2位でVから選択され得る。Koren et al., 2018, Cell 173, 1-14に記載されるデグロンのうちのいずれかは、本発明において有用であり得る (その内容は、参照によりその全体が組み込まれる)。いくつかの態様において、エフェクターモジュールの発現は、その全体のアミノ酸組成を変化させることによって同調され得る。いくつかの態様において、エフェクターモジュールのアミノ酸組成は、基本的発現を軽減するために同調され得る。いくつかの実施形態において、基本的発現は、エフェクターモジュールにおけるトリプトファン(W)、フェニルアラニン(F)、及びチロシン(Y)などの大量の芳香族残基の数を増加させることによって同調され得る。このような大量のアミノ酸は、タンパク質安定性を軽減することが周知である。いくつかの実施形態において、SREのアミノ酸組成は、SR

Eの基本的発現の像化が望ましい場合、アスパラギン酸（D）及びグルタミン酸（E）、ならびに正電荷を持つリジン（K）などであるが、これらに限定されない、酸性残基で濃縮され得る。

【0090】

いくつかの実施形態において、小胞体関連分解（ERAD）経路は、本明細書に記載のペイロード、例えば、分泌及び膜カーゴの分解を最適化するために使用され得る。一実施形態において、本発明のエフェクターモジュールは、アダプタータンパク質またはタンパク質ドメインを使用することによってER E3リガーゼを対象にし得る。小胞体は、遠位分泌経路に配備されているタンパク質が天然オリゴマー複合体に正しく折り畳まれ、組み立てられることを確実にするために特殊化した機構に恵まれている。この立体配座標準を満たすことができないタンパク質は、折り畳み欠陥タンパク質が選択され、ユビキチンプロテアソームシステムによって最終的に分解されるプロセスであるERAD経路によって分解される。ERADは、基質選択、ER膜を横断する転位、ポリユビキチンとの共有結合、及びプロテアソーム分解を含む4つの主なステップを通して始める。これらのステップのうちのいずれかは、本明細書に記載のペイロードの分解及びエフェクターモジュールを最適化するために調節され得る。ER膜内のタンパク質アダプターは、基質認識を、ERからのタンパク質の転位を生じるERAD機構（本明細書では、「dislocon」と称される）に結び付ける。ERAD経路の分解を最適化するために使用され得るタンパク質アダプターの非限定的な例には、SEL1L（グリカン認識をdisloconに結び付けるアダプター）、ErLins（膜間基質アダプター）、Insig（クライアント特異的アダプター）、F-boxタンパク質（細胞質において転位した糖タンパク質のためのアダプターとして作用する）、及びウイルスコードしたアダプターが含まれるが、これらに限定されない。

【0091】

本発明によれば、ヒトhPDE5（cGMP特異的ホスホジエステラーゼ5型）タンパク質に由来する新規の不安定化ドメインが、提供される。不安定化変異体は、（配列番号2の核酸配列によってコードされる）配列番号1のアミノ酸配列を含む、ヒトPDE5タンパク質に由来する。hPDE5 DD変異体はまた、（配列番号339の核酸配列によってコードされる）配列番号3のヒトPDE5の触媒ドメインの1つを超える変異、例えば、2つ、3つ、4つ、5つまたはそれ以上の変異も含み得る。これらのhPDE5 DDは、シルデナフィル及び／またはバルデナフィルに結合し、安定化され得る。

【0092】

不安定化ドメイン（DD）

本明細書で使用される場合、「不安定化ドメイン（DD）」という用語は、リガンドの不在下で、不安定かつ分解するが、安定性が、高親和性細胞透過性リガンドに結合することによって救助される、タンパク質ドメインを指す。不安定化ドメイン（DD）は、対象となる標的タンパク質（POI）に付加され得、タンパク質分解を引き起こす、対象となるタンパク質へのその不安定化の特定を伝える。DDに結合するまたはそれと相互作用する小分子リガンドの存在、不在、または量は、結合または相互作用の際に、ペイロード（複数可）の安定性、続いて、ペイロードの機能を調節し得る。不安定化特性を有するタンパク質ドメイン（例えば、DD）を、細胞透過性リガンドと併せて使用して、不安定化ドメインで融合するとき、任意の対象となるタンパク質を調節する。DDは、タンパク質が、細胞のユビキチンプロテアソームシステムによって急速に分解されるように、DD結合リガンドの不在下で不安定な結合した対象となるタンパク質を表す。しかしながら、特定の小分子リガンドを回復し、タンパク質機能を復元する。DD安定性の条件付き性質は、急速かつ非摂動スイッチが、安定したタンパク質から不安定な基質に分解を可能にする。さらに、そのリガンドの濃度におけるその依存性は、分解率の調節可能な制御をさらに提供する。結合の度合い及び／または相互作用に応じて、ペイロードの変化した機能は、変化し得、そのため、ペイロード機能の「同調性」を提供する。

【0093】

タンパク質レベルにおけるその可逆性、特異性、ならびに迅速及び容易な調節により、転写後の同調システムは、遺伝子調節に有用なシステムを提供する。さらに、調節は、用量依存性であり得、それによってタンパク質の代謝回転率を変化させて、短期間または検出不可能なタンパク質を、正確に制御された期間中機能するタンパク質に変換する (Iwamoto et al., Chem. Biol. 2010, 17: 981-988)。

【0094】

いくつかの実施形態において、DDの所望の特徴付けは、DDのリガンドの不在下で低いタンパク質レベル（すなわち、低い基本的安定性）、広範なダイナミックレンジ、ロバストかつ予測可能な用量反応挙動、及び分解の迅速な動力学を含み得るが、これらに限定されない。所望のリガンドに結合するが、内因性分子に結合しない候補DDは、好ましくあり得る。

【0095】

既知の野生型タンパク質（鑄型として）のタンパク質ドメインから特定された候補不安定化ドメイン配列は、鑄型候補ドメイン配列に基づいて変異体のライブラリーを生成するように変異され得る。DDライブラリーを生成するために使用される変異誘発戦略は、例えば、構造に指南された情報を使用することによって部位特異的突然変異誘発、または例えば、変異性PCRを使用したランダム変異誘発、または両方の組み合わせを含み得る。いくつかの実施形態において、ランダム変異誘発を使用して特定される不安定化ドメインは、不安定化に必要とされ得る候補DDの構造特性を特定するために使用され得、次いで、部位特異的突然変異誘発を使用して変異体のライブラリーをさらに生成するために使用され得る。

【0096】

いくつかの実施形態において、新規のDDは、候補不安定化ドメイン中の1つ以上のアミノ酸を、変異部位に隣接するアミノ酸に変異することによって特定され得る。本明細書で使用される場合、隣接アミノ酸は、候補不安定化ドメインの直鎖状配列及び／または結晶構造において変異部位の1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、またはそれ以上のアミノ酸の上流もしくは下流に位置するアミノ酸を指す。いくつかの実施形態において、隣接アミノ酸は、保存アミノ酸（変異部位でアミノ酸として類似の物理化学特性を有する）、半保存アミノ酸（例えば、負電荷から正電荷を持つアミノ酸）、または非保存アミノ酸（変異部位でアミノ酸とは異なる物理化学特性を有する）であり得る。

【0097】

いくつかの実施形態において、DD変異体ライブラリーは、野生型タンパク質と比較して、リガンドに対して変化した、好ましくはより高い結合親和性を有する変異に対してスクリーニングし得る。DDライブラリーはまた、2つ以上のリガンドを使用してスクリーニングされ得、他のリガンドではなく一部のリガンドによって安定化されるDD変異体は、優先的に選択され得る。天然タンパク質と比較して、リガンドに優先的に結合するDD変異体もまた、選択され得る。このような方法は、DDのリガンド選択及びリガンド結合親和性を最適化するために使用され得る。さらに、このようなアプローチは、オフターゲットリガンド結合によって生じる有害な効果を最小限にするために使用することができる。

【0098】

いくつかの実施形態において、好適なDDは、バーコードを使用する変異体ライブラリーをスクリーニングすることによって特定され得る。このような方法は、異種変異体ライブラリー内で個々の変異体クローンを検出し、特定し、定量化するために使用され得る。ライブラリー内の各DD変異体は、異なるバーコード配列（互いに対して）を有し得る。他の例では、ポリヌクレオチドはまた、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10またはそれ以上の核酸対に対して異なるバーコード配列も有し得る。ライブラリー内の各DD変異体はまた、複数のバーコード配列も有し得る。複数のバーコードで使用されるときには、各バーコードが任意の他のバーコードに特有であるように使用され得る。あるいは、使用された各バーコードは、特有であり得るが、使用されたバーコードの組み合わせは、個々に追跡され得る固有の配列を生成し得る。バーコード配列は、SREの

10

20

30

40

50

上流、S R Eの下流に置かれ得るか、または場合によっては、S R E内に置かれ得る。D D変異体は、S a n g e rシーケンシング及び次世代シーケンシングなどのシーケンシングアプローチを使用したバーコードによってだけでなく、ポリメラーゼ連鎖反応及び定量的ポリメラーゼ連鎖反応によっても特定され得る。いくつかの実施形態において、各バーコードに対して異なるサイズ産物を増幅するポリメラーゼ連鎖反応プライマーは、アガロースゲル上の各バーコードを特定するために使用され得る。他の例では、各バーコードは、各バーコードの標的化された増幅を可能にする固有の定量的ポリメラーゼ連鎖反応を有し得る。

【0099】

本発明の発明者らは、いくつかのヒトタンパク質を研究し、融合したペイロードへのその不安定な特性をもたらし、そのリガンドの不在下で融合ポリペプチドの急速分解を促進するが、そのリガンドへの結合に応答して融合したペイロードを安定させ得る、新規のヒトD Dを特定した。具体的には、新規のD Dは、ヒトP D E 5タンパク質に由来する。

【0100】

ヒトP D E 5変異体

いくつかの実施形態において、本発明のD Dは、ヒトc G M P特異的ホスホジエステラーゼ5型(P D E 5)；遺伝子名：P D E 5 A(本明細書では、「h P D E 5」と称される)に由来し得る。h P D E 5(ホスホジエステラーゼ5)は、環式G M P(c G M P)をその不活性形G M Pに分解／加水分解し、c G M Pシグナル伝達を調節する3, 5'-環式ヌクレオチドホスホジエステラーゼファミリーのメンバーである。c G M P/P D E 5シグナル伝達は、血管系、中枢神経系、及び腎臓の高血圧の発症の一因となる。h P D E 5は、シルデナフィル、バルデナフィル、タダラフィル、アバナフィル、ロデナフィル、ミロデナフィル、ウデナフィル、ベンザミデナフィル、ダサンタフィル、ベミナフィル、S L x-2101、L A S 34179、U K-343, 664、U K-357903、U K-371800、及びB M S-341400などの小分子に結合することが知られている。シルデナフィル、バルデナフィル、アバナフィル、及びタダラフィルは、勃起障害の治療用に臨床的に認可されているh P D E 5阻害剤である。具体的には、これらの小分子のh P D E 5への結合は、触媒ドメイン内に生じる。いくつかの実施形態において、本発明のD Dは、h P D E 5の小分子阻害剤などのリガンド、例えば、シルデナフィル及びバルデナフィルによって安定化され得るh P D E 5(配列番号1；G e n B a n k受入番号076074.2)の残基535～860を含むh P D E 5の触媒ドメイン(配列番号3)に由来し得る。本明細書で使用される場合、「P D E 5 W T」または「h P D E 5 W T」という用語は、G e n B a n k受入番号076074.2を有する配列番号1として定義される、ヒト野生型P D E 5タンパク質配列を指す。いくつかの実施形態において、本発明のD Dは、h P D E 5阻害剤のカクテルを使用することによって特定され得る。他の例では、好適なD Dは、まず、1つのh P D E 5阻害剤でスクリーニングし、その後、第2のh P D E 5阻害剤でスクリーニングすることによって特定され得る。

【0101】

一実施形態において、h P D E 5由来のD Dは、U n i P r o t番号076074(配列番号1)のアミノ酸配列またはその一部もしくは断片を含み得る。別の実施形態において、h P D E 5由来のD Dは、アミノ酸535位～860位(配列番号3)に及び、配列番号339によってコードされる、U n i P r o t番号076074の触媒ドメインを含み得る。触媒ドメインに加えて、h P D E 5由来のD Dはまた、1つ以上のG A Fドメイン及び／または触媒ドメインを超えて拡大するC末端部も含み得る。いくつかの実施形態において、h P D E 5由来のD Dは、h P D E 5の5'及び／または3'末端を切断することによって生成される構築物を試験することによって特定され得る。一実施形態において、h P D E 5由来のD Dは、切断され得、最小のh P D E 5ベースのD Dは、特定され得る。別の実施形態において、h P D E 5由来のD Dは、C末端らせんを除去する配列番号1の535～836位からのアミノ酸を含み得る。別の実施形態において、h P D E 5由来のD Dは、U n i P r o t番号076074(配列番号1)の567～860位、また

10

20

30

40

50

はN末端ドメインの一部を除去するUniProt番号O76074（配列番号1）の590～860位からのアミノ酸からなり得る。別の実施形態において、hPDE5由来のDDは、N末端ドメイン及びC末端らせんの一部を除去するUniProt番号O76074（配列番号1）の590～836位からのアミノ酸からなり得る。DDは、UniProt番号O76074（配列番号1）の535位～875位からのアミノ酸を含み得る。別の実施形態において、hPDE5由来のDDは、UniProt番号O76074（配列番号1）の466～875位またはUniProt番号O76074（配列番号1）の420～875位からのアミノ酸からなり得る。

【0102】

本発明によれば、いくつかのhPDE5不安定化変異体は、部位特異的突然変異誘発を使用した野生型ヒトPDE5の触媒ドメインの部位特異的突然変異誘発によって発見された。その結合リガンドの不在下で変異体の不安定化が、試験される。hPDE5リガンド、シルデナフィル、タダラフィル、及びバルデナフィルへのヒトPDE5への結合を試験し、リガンド依存性の安定化が、特徴付けられた。シルデナフィルに結合したhPDE5の構造的分析に基づいて、いくつかの残基は、変異誘発のために選択された。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の残基のうちの1つ以上に、変異を起こさせて、hPDE5由来のDDを得ることができる。配列番号1の853位のトリプトファンは、フェニルアラニンに変異して、結合部位付近に疎水性パッキングを誘導するが、772位の近隣のトリプトファンで π 結合を維持し得る。821位のイソロイシンは、バリンまたはアラニンに変異して、結合部位付近に疎水性パッキングをもたらし得る。829位のチロシンは、イソロイシン、バリン、またはアラニンに変異して、結合部位付近に疎水性パッキングをもたらし得る。656位のアスパルテートは、アスパラギンまたはロイシンに変異して、ループ／らせん上の電荷及び塩架橋を破壊し得る。728位のチロシンは、フェニルアラニンまたはロイシンに変異して、732位の塩架橋を破壊し、疎水性パッキングに影響を及ぼし得る。あるいは、732位のアルギニンは、リジンまたはロイシンに変異して、728位のチロシンを変異する効果の逆を生じ得る。625位のメチオニンは、ロイシンまたはイソロイシンに変異して、結合部位から離れて疎水性パッキングを変化させ得る。いくつかの実施形態において、リガンド結合に影響を及ぼさない不安定化変異体が、優先的に選択され得る。

【0103】

いくつかの実施形態において、本発明の新規の不安定化ドメインは、配列番号3のアミノ酸配列を含むヒトPDE5タンパク質の触媒ドメインに由来する。いくつかの態様において、不安定化変異体ドメインは、M625I、D656L、Y728L、R732L、F736A、F787A、I821A、Y829A、及びW853Fなどであるが、これらに限定されない、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、またはそれ以上を含み得る。本発明のDDは、さらなる変異体、例えば、E535D、E536G、Q541R、K555R、S560G、F559L、F561L、F564L、F564S、S766F、V585A、N587S、K591E、I599V、K604E、K608E、N609H、K630R、K633E、N636S、I648V、N661S、S663P、L675P、Y676D、Y676N、C677R、H678R、D687A、T711A、T712S、D724N、L738H、N742S、F744L、L746S、F755L、A762S、D764V、D764N、D764G、K795E、L797F、I799T、L804P、T802P、S815C、M816A、M816T、I824T、C839S、F840S、及びK852Eをさらに含み得る。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される変異部位のいずれかは、ヒスチジン、アラニン、イソロイシン、アルギニン、ロイシン、アスパラギン酸、リジン、システイン、メチオニン、グルタミン酸、フェニルアラニン、グルタミン、スレオニン、グリシン、トリプトファン、プロリン、バリン、セリン、チロシン、アスパラギン、セレノシステイン、ピロリシンなどの既知のアミノ酸のいずれかに変異され得る。いくつかの実施形態において、本発明のDDは、シルデナフィル、バルデナフィル、タダラフィル、アバナフィル、ロデナフィル、ミロデナフ

10

20

30

40

50

イル、ウデナフィル、ベンザミデナフィル、ダサンタフィル、及びベミナフィルなどのリガンドによって安定化され得る。

【0104】

本発明に包含される不安定化ドメインのアミノ酸配列は、その中に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも約40%、50、または60%の同一性、さらに少なくとも約70%の同一性、好ましくは少なくとも約75%または80%の同一性、より好ましくは少なくとも約85%、86%、87%、88%、89%、または90%の同一性、及びさらに好ましくは少なくとも約91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の同一性を有する。同一性の割合は、例えば、国立衛生研究所から入手できるバージョン Magic-BLAST 1.2.0を含む、最新のBLASTコンピュータプログラムを使用して配列情報を比較することによって決定され得る。BLASTプログラムは、Karl and Altschul (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87:2264-68 (その内容は、参照によりその全体が組み込まれる)において論じられているアライメント法に基づいている。

【0105】

いくつかのhPDE5不安定化変異体が、特定され、表1中に提供される。表1中に列挙された変異アミノ酸の位置は、配列番号1の完全長hPDE5に関連している。表1中に記載されるドメインは、hPDE5の触媒ドメイン（例えば、配列番号1の535～860）を含む。いくつかの実施形態において、表1中に記載されるhPDE5 DDは、hPDE5の触媒ドメイン、すなわち、PDE5 WTのアミノ酸535～860のN末端にメチオニンを含み得る。表1中において、変異アミノ酸は、太字に下線が付いている。

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1 : h P D E 5 D D

h P D E 5 変異体の説明	アミノ酸配列	A A 配 列 番号	N A 配 列 番号
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、W 8 5 3 F)	EETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSDFELSDLETALCTI RMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRK ~~N~~ VAYHN WRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNK ~~L~~ TDLEILALLIAALSH DLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMIL NSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFF ELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQQ RIAE ~~L~~ VATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPSM QVGFI ~~D~~ AICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQK ~~F~~ EQAL AEQQ	5	3 5 0
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、I 8 2 1 A)	EETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSDFELSDLETALCTI RMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRK ~~N~~ VAYHN WRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNK ~~L~~ TDLEILALLIAALSH DLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMIL NSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFF ELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQQ RIAE ~~L~~ VATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPSM QVGFI ~~D~~ AICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQA LAEQQ	6	3 5 1
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、Y 8 2 9 A)	EETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSDFELSDLETALCTI RMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRK ~~N~~ VAYHN WRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNK ~~L~~ TDLEILALLIAALSH DLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMIL NSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFF ELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQQ RIAE ~~L~~ VATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPSM QVGFI ~~D~~ AICLQL ~~A~~ EALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQA LAEQQ	7	3 5 2

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、F 7 8 7 A)	EETRELQSLAAAVVPSAQTLLKITDFSDFELSDLETALCTI RMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHN WRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSH DLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMIL NSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFF ELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQQ RIAELVATEFAADQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPSM QVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQA LAEQQ	8	3 5 3
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、F 7 3 6 A)	EETRELQSLAAAVVPSAQTLLKITDFSDFELSDLETALCTI RMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHN WRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSH DLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMIL NSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFF AELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQ QRIAELVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPS MQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQ ALAEQQ	9	3 5 4、3 5 5
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、D 6 5 6 L)	EETRELQSLAAAVVPSAQTLLKITDFSDFELSDLETALCTI RMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHN WRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSH DLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMIL NSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFF ELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQQ RIAELVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPSM QVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQA LAEQQ	1 0	3 5 6
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、Y 7 2 8 L)	EETRELQSLAAAVVPSAQTLLKITDFSDFELSDLETALCTI RMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHN WRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSH DLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMIL NSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFF ELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQQ RIAELVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPSM QVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQA LAEQQ	1 1	3 5 7
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、R 7 3 2 L)	EETRELQSLAAAVVPSAQTLLKITDFSDFELSDLETALCTI RMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHN WRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSH DLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMIL NSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRLGEFF ELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQQ RIAELVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPSM QVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQA LAEQQ	1 2	3 5 8、3 5 9
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、M 6 2 5 I)	EETRELQSLAAAVVPSAQTLLKITDFSDFELSDLETALCTI RMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHN WRHAFNTAQCFIAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHD LDHRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILN SPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFE LIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRI AELVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQV GFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAE QQ	1 3	3 6 0

10

20

30

40

【表 1 - 3】

メチオニン、hPD E5 (WT) のアミノ酸 535~860、W853F)	MEETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSFSDFELSDLETALC TIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRK ~~N~~ VAY HNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDL ~~E~~ ILALLIAAL SHDL ~~D~~ HRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL MILNSPGNQILSGLSIEEYK ~~T~~ TLKIIKQAILATDLALYIKRR GEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLA ~~M~~ MTACDLSAITKPW PIQQRIAELVATEFFDQGD ~~R~~ ERKELNIEPTDLMNREKKNKI PSMQVGFIDAICLQLYEAL ~~T~~ HVSEDCFPLLDGCRKNRQK ~~F~~ QALAEQQ	3 4 0	1 4
メチオニン、hPD E5 (WT) のアミノ酸 535~860、I821A)	MEETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSFSDFELSDLETALC TIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRK ~~N~~ VAY HNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDL ~~E~~ ILALLIAAL SHDL ~~D~~ HRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL MILNSPGNQILSGLSIEEYK ~~T~~ TLKIIKQAILATDLALYIKRR GEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLA ~~M~~ MTACDLSAITKPW PIQQRIAELVATEFFDQGD ~~R~~ ERKELNIEPTDLMNREKKNKI PSMQVGF ~~A~~ DAICLQLYEAL ~~T~~ HVSEDCFPLLDGCRKNRQK WQALAEQQ	3 4 1	1 5
メチオニン、hPD E5 (WT) のアミノ酸 535~860、Y829A)	MEETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSFSDFELSDLETALC TIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRK ~~N~~ VAY HNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDL ~~E~~ ILALLIAAL SHDL ~~D~~ HRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL MILNSPGNQILSGLSIEEYK ~~T~~ TLKIIKQAILATDLALYIKRR GEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLA ~~M~~ MTACDLSAITKPW PIQQRIAELVATEFFDQGD ~~R~~ ERKELNIEPTDLMNREKKNKI PSMQVGFIDAICLQ ~~L~~ ~~A~~ EAL ~~T~~ HVSEDCFPLLDGCRKNRQK ~~W~~ QALAEQQ	3 4 2	1 6
メチオニン、hPD E5 (WT) のアミノ酸 535~860、F787A)	MEETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSFSDFELSDLETALC TIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRK ~~N~~ VAY HNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDL ~~E~~ ILALLIAAL SHDL ~~D~~ HRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL MILNSPGNQILSGLSIEEYK ~~T~~ TLKIIKQAILATDLALYIKRR GEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLA ~~M~~ MTACDLSAITKPW PIQQRIAELVATEF ~~A~~ DQGD ~~R~~ ERKELNIEPTDLMNREKKNKI PSMQVGFIDAICLQLYEAL ~~T~~ HVSEDCFPLLDGCRKNRQK ~~W~~ QALAEQQ	3 4 3	1 7
メチオニン、hPD E5 (WT) のアミノ酸 535~860、F736A)	MEETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSFSDFELSDLETALC TIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRK ~~N~~ VAY HNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDL ~~E~~ ILALLIAAL SHDL ~~D~~ HRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL MILNSPGNQILSGLSIEEYK ~~T~~ TLKIIKQAILATDLALYIKRR GEF ~~A~~ ELIRKNQFNLEDPHQKELFLA ~~M~~ MTACDLSAITKPW PIQQRIAELVATEFFDQGD ~~R~~ ERKELNIEPTDLMNREKKNKI PSMQVGFIDAICLQLYEAL ~~T~~ HVSEDCFPLLDGCRKNRQK ~~W~~ QALAEQQ	3 4 4	1 8
メチオニン、hPD E5 (WT) のアミノ酸 535~860、D656L)	MEETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSFSDFELSDLETALC TIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRK ~~N~~ VAY HNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDL ~~E~~ ILALLIAAL SHDL ~~L~~ H ~~R~~ GVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL MILNSPGNQILSGLSIEEYK ~~T~~ TLKIIKQAILATDLALYIKRR GEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLA ~~M~~ MTACDLSAITKPW PIQQRIAELVATEFFDQGD ~~R~~ ERKELNIEPTDLMNREKKNKI PSMQVGFIDAICLQLYEAL ~~T~~ HVSEDCFPLLDGCRKNRQK ~~W~~ QALAEQQ	3 4 5	1 9

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

メチオニン、h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、Y 7 2 8 L)	MEETRELQSLAAAVVPSAQTLLKITDFSDFELSDLETALC TIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAY HNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAAL SHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL MILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALIKRRG EFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPI QQRIAELVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPS MQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQ ALAEQQ	3 4 6	2 0
メチオニン、h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、R 7 3 2 L)	MEETRELQSLAAAVVPSAQTLLKITDFSDFELSDLETALC TIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAY HNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAAL SHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL MILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRL GEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPW PIQQRIAELVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKI PSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKW QALAEQQ	2 3 8	2 1
メチオニン、h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、M 6 2 5 I)	MEETRELQSLAAAVVPSAQTLLKITDFSDFELSDLETALC TIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAY HNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALS HDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMI LNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEF FELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQ QRIAELVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPS MQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQ ALAEQQ	3 4 7	2 2
h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、H 6 5 3 A)	EETRELQSLAAAVVPSAQTLLKITDFSDFELSDLETALCTI RMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHN WRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSA DLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMIL NSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFF ELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQQ RIAELVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPSM QVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQA LAEQQ	3 4 8	3 6 1
h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、D 7 6 4 A)	EETRELQSLAAAVVPSAQTLLKITDFSDFELSDLETALCTI RMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHN WRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSH DLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMIL NSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFF ELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACALSAITKPWPIQQ RIAELVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPSM QVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQA LAEQQ	3 4 9	3 6 2

【0106】

いくつかの実施形態において、h P D E 5 に由来する D D は、前述の表（表 1）中に記載される変異のうちの 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、またはそれ以上を含み得る。

【0107】

いくつかの実施形態において、h P D E 5 に由来する D D は、h P D E 5 の触媒ドメインに対して 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、またはそれ以上をさらに含み得、（表 2 中に列挙されるように）E 5 3 5 D、E 5 3 6 G、Q 5 4 1 R、K 5 5 5 R、S 5 6 0 G、F 5 5 9 L、F 5 6 1 L、F 5 6 4 L、F 5 6 4 S、S 7 6 6 F、V 5 8 5 A、N 5 8 7 S、K 5 9 1 E、I 5 9 9 V、K 6 0 4 E、K 6 0 8 E、N 6 0 9 H、K 6 3 0 R、K 6 3

10

20

30

40

50

3 E、N 6 3 6 S、I 6 4 8 V、N 6 6 1 S、S 6 6 3 P、L 6 7 5 P、Y 6 7 6 D、Y 6 7 6 N、C 6 7 7 R、H 6 7 8 R、D 6 8 7 A、T 7 1 1 A、T 7 1 2 S、D 7 2 4 N、L 7 3 8 H、N 7 4 2 S、F 7 4 4 L、L 7 4 6 S、F 7 5 5 L、A 7 6 2 S、D 7 6 4 V、D 7 6 4 N、D 7 6 4 G、K 7 9 5 E、L 7 9 7 F、I 7 9 9 T、L 8 0 4 P、T 8 0 2 P、S 8 1 5 C、M 8 1 6 A、M 8 1 6 T、I 8 2 4 T、C 8 3 9 S、F 8 4 0 S、及び K 8 5 2 E から選択され得る。変異アミノ酸の位置は、配列番号 1 の h P D E 5 に関連している。表 2 中において、変異アミノ酸は、太字に下線が付いている。表 2 中に列挙された変異アミノ酸の位置は、配列番号 1 の完全長 h P D E 5 に関連している。

【表 2 - 1】

表 2 : さ ら な る h P D E 5 D D

h P D E 5 変異体の説明	アミノ酸配列	A A 配列番号
h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、E 5 3 5 D)	<u>D</u> ETRELQSLAAAVVPSAQT L KITDFSFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGDREKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDG CRKNRQKWQALAEQQ	2 3
h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、E 5 3 6 G)	<u>E</u> ETRELQSLAAAVVPSAQT L KITDFSFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGDREKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDG CRKNRQKWQALAEQQ	2 4
h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、Q 5 4 1 R)	EETREL <u>R</u> SLAAAVVPSAQT L KITDFSFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGDREKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDG CRKNRQKWQALAEQQ	2 5
h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、K 5 5 5 R)	EETRELQSLAAAVVPSAQT L RITDFSFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGDREKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDG CRKNRQKWQALAEQQ	2 6

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、F 5 5 9 L)	EETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDLSFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDG CRKNRQKWQALAEQQ	2 7
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、F 5 6 1 L)	EETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDFSLSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDG CRKNRQKWQALAEQQ	2 8
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、F 5 6 4 L)	EETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDFSFSDELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDG CRKNRQKWQALAEQQ	2 9
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、F 5 6 4 S)	EETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDFSFSDELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDG CRKNRQKWQALAEQQ	3 0
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、K 5 9 1 E)	EETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDFSFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDG CRKNRQKWQALAEQQ	3 1
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、N 5 8 7 S)	EETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDFSFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQSFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVAYHNWRHAFNTA QCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQ RSEHPLAQLYCHSIMHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKT TLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLA MLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEPT DLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGC RKNRQKWQALAEQQ	3 2

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、K 6 0 4 E)	EETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVK ~~E~~ NYRK ~~N~~ VAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGDREKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDG CRKNRQKWQALAEQQ	3 3
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、K 6 0 8 E)	EETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYR ~~E~~ NVAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGDREKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDG CRKNRQKWQALAEQQ	3 4
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、N 6 0 9 H)	EETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRK ~~H~~ VAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGDREKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDG CRKNRQKWQALAEQQ	3 5
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、K 6 3 0 R)	EETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRK ~~N~~ VAYHNWRHAFNT AQCMFAAL ~~R~~ AGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGDREKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDG CRKNRQKWQALAEQQ	3 6
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、K 6 3 3 E)	EETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRK ~~N~~ VAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAG ~~E~~ IQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGDREKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDG CRKNRQKWQALAEQQ	3 7
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、N 6 3 6 S)	EETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRK ~~N~~ VAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQ ~~S~~ KLTDLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGDREKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDG CRKNRQKWQALAEQQ	3 8

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、N 6 6 1 S)	EETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRK ~~N~~ VAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNKLTDL ~~E~~ ILALLIAALSHDL ~~D~~ H ~~R~~ GVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLED ~~P~~ HQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGD ~~R~~ ERKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFP ~~L~~ LDG CRKNRQKWQALAEQQ	3 9
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、Y 6 7 6 D)	EETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRK ~~N~~ VAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNKLTDL ~~E~~ ILALLIAALSHDL ~~D~~ H ~~R~~ GVNNSYI QRSEHPLAQL ~~D~~ CHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLED ~~P~~ HQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGD ~~R~~ ERKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFP ~~L~~ LDG CRKNRQKWQALAEQQ	4 0
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、Y 6 7 6 N)	EETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRK ~~N~~ VAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNKLTDL ~~E~~ ILALLIAALSHDL ~~D~~ H ~~R~~ GVNNSYI QRSEHPLAQL ~~N~~ CHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLED ~~P~~ HQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGD ~~R~~ ERKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFP ~~L~~ LDG CRKNRQKWQALAEQQ	4 1
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、C 6 7 7 R)	EETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRK ~~N~~ VAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNKLTDL ~~E~~ ILALLIAALSHDL ~~D~~ H ~~R~~ GVNNSYI QRSEHPLAQLY ~~R~~ H ~~S~~ IMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLED ~~P~~ HQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGD ~~R~~ ERKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFP ~~L~~ LDG CRKNRQKWQALAEQQ	4 2
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、H 6 7 8 R)	EETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRK ~~N~~ VAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNKLTDL ~~E~~ ILALLIAALSHDL ~~D~~ H ~~R~~ GVNNSYI QRSEHPLAQLY ~~C~~ ~~R~~ SIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLED ~~P~~ HQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGD ~~R~~ ERKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFP ~~L~~ LDG CRKNRQKWQALAEQQ	4 3
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、D 6 8 7 A)	EETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRK ~~N~~ VAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNKLTDL ~~E~~ ILALLIAALSHDL ~~D~~ H ~~R~~ GVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFA ~~Q~~ CCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLED ~~P~~ HQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGD ~~R~~ ERKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFP ~~L~~ LDG CRKNRQKWQALAEQQ	4 4

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、T 7 1 2 S)	EETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TSLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQORIAELVATEFFDQGDREKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDG CRKNRQKWQALAEQQ	4 5
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、D 7 2 4 N)	EETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQORIAELVATEFFDQGDREKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDG CRKNRQKWQALAEQQ	4 6
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、D 7 2 4 G)	EETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATGLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQORIAELVATEFFDQGDREKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDG CRKNRQKWQALAEQQ	4 7
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、L 7 3 8 H)	EETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQORIAELVATEFFDQGDREKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDG CRKNRQKWQALAEQQ	4 8
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、N 7 4 2 S)	EETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKSQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQORIAELVATEFFDQGDREKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDG CRKNRQKWQALAEQQ	4 9
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、A 7 6 2 S)	EETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTSCDLSAITKPWPIQQORIAELVATEFFDQGDREKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDG CRKNRQKWQALAEQQ	5 0

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、D 7 6 4 N)	EETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRK ~~N~~ VAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNK ~~L~~ TDLEILALLIAALSHDL ~~D~~ H ~~R~~ GVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLED ~~P~~ HQKELFL AMLMTAC ~~N~~ LSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGD ~~R~~ ERKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFP ~~L~~ LDG CRKNRQKWQALAEQQ	5 1
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、D 7 6 4 G)	EETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRK ~~N~~ VAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNK ~~L~~ TDLEILALLIAALSHDL ~~D~~ H ~~R~~ GVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLED ~~P~~ HQKELFL AMLMTAC ~~G~~ LSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGD ~~R~~ ERKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFP ~~L~~ LDG CRKNRQKWQALAEQQ	5 2
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、D 7 6 4 V)	EETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRK ~~N~~ VAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNK ~~L~~ TDLEILALLIAALSHDL ~~D~~ H ~~R~~ GVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLED ~~P~~ HQKELFL AMLMTAC ~~V~~ LSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGD ~~R~~ ERKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFP ~~L~~ LDG CRKNRQKWQALAEQQ	5 3
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、S 7 6 6 F)	EETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRK ~~N~~ VAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNK ~~L~~ TDLEILALLIAALSHDL ~~D~~ H ~~R~~ GVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLED ~~P~~ HQKELFL AMLMTAC ~~D~~ LEAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGD ~~R~~ ERKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFP ~~L~~ LDG CRKNRQKWQALAEQQ	5 4
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、K 7 9 5 E)	EETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRK ~~N~~ VAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNK ~~L~~ TDLEILALLIAALSHDL ~~D~~ H ~~R~~ GVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLED ~~P~~ HQKELFL AMLMTAC ~~D~~ LSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGD ~~R~~ ER ~~E~~ ELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFP ~~L~~ LDG CRKNRQKWQALAEQQ	5 5
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、L 7 9 7 F)	EETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRK ~~N~~ VAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNK ~~L~~ TDLEILALLIAALSHDL ~~D~~ H ~~R~~ GVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLED ~~P~~ HQKELFL AMLMTAC ~~D~~ LSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGD ~~R~~ ERKE ~~E~~ NIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFP ~~L~~ LDG CRKNRQKWQALAEQQ	5 6

10

20

30

40

50

【表 2 - 7】

h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、I 7 9 9 T)	EETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRK ~~N~~ VAYHNWRHAFNT AQC ~~M~~ FAALKAGKIQNK ~~L~~ TDLEILALLIAALSHDL ~~D~~ H ~~R~~ GVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLED ~~P~~ HQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQ ~~R~~ IAELVATEFFDQGD ~~R~~ ERKELNTE PTDLMNREKKNKIPSMQVG ~~F~~ IDAICLQLYEAL ~~T~~ HVSEDCFP ~~L~~ LD GCRKNRQKWQALAEQQ	5 7
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、T 8 0 2 P)	EETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRK ~~N~~ VAYHNWRHAFNT AQC ~~M~~ FAALKAGKIQNK ~~L~~ TDLEILALLIAALSHDL ~~D~~ H ~~R~~ GVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLED ~~P~~ HQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQ ~~R~~ IAELVATEFFDQGD ~~R~~ ERKELNIEP ~~P~~ DLMNREKKNKIPSMQVG ~~F~~ IDAICLQLYEAL ~~T~~ HVSEDCFP ~~L~~ LDG CRKNRQKWQALAEQQ	5 8
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、S 8 1 5 C)	EETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRK ~~N~~ VAYHNWRHAFNT AQC ~~M~~ FAALKAGKIQNK ~~L~~ TDLEILALLIAALSHDL ~~D~~ H ~~R~~ GVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLED ~~P~~ HQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQ ~~R~~ IAELVATEFFDQGD ~~R~~ ERKELNIEP TDLMNREKKNKIP ~~C~~ MQVG ~~F~~ IDAICLQLYEAL ~~T~~ HVSEDCFP ~~L~~ LDG CRKNRQKWQALAEQQ	5 9
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、M 8 1 6 A)	EETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRK ~~N~~ VAYHNWRHAFNT AQC ~~M~~ FAALKAGKIQNK ~~L~~ TDLEILALLIAALSHDL ~~D~~ H ~~R~~ GVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLED ~~P~~ HQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQ ~~R~~ IAELVATEFFDQGD ~~R~~ ERKELNIEP TDLMNREKKNKIPSA ~~Q~~ VG ~~F~~ IDAICLQLYEAL ~~T~~ HVSEDCFP ~~L~~ LDG RKNRQKWQALAEQQ	6 0
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、I 8 2 4 T)	EETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRK ~~N~~ VAYHNWRHAFNT AQC ~~M~~ FAALKAGKIQNK ~~L~~ TDLEILALLIAALSHDL ~~D~~ H ~~R~~ GVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLED ~~P~~ HQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQ ~~R~~ IAELVATEFFDQGD ~~R~~ ERKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVG ~~F~~ IDA ~~T~~ CLQLYEAL ~~T~~ HVSEDCFP ~~L~~ LDG CRKNRQKWQALAEQQ	6 1
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、C 8 3 9 S)	EETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRK ~~N~~ VAYHNWRHAFNT AQC ~~M~~ FAALKAGKIQNK ~~L~~ TDLEILALLIAALSHDL ~~D~~ H ~~R~~ GVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLED ~~P~~ HQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQ ~~R~~ IAELVATEFFDQGD ~~R~~ ERKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVG ~~F~~ IDAICLQLYEAL ~~T~~ HVSEDS ~~F~~ FP ~~L~~ LDG CRKNRQKWQALAEQQ	6 2

10

20

30

40

50

【表 2 - 8】

h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、K 8 5 2 E)	EETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNT AQCMAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQRI ~~A~~ ELVATEFFDQGDREKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFP ~~L~~ LDG CRKNRQK ~~W~~ QALAEQQ	6 3
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、S 5 6 0 G)	EETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFGFSDFELSDLETALCTIRMFT TDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNT AQCMAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQRI ~~A~~ ELVATEFFDQGDREKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFP ~~L~~ LDG CRKNRQK ~~W~~ QALAEQQ	6 4
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、V 5 8 5 A)	EETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNT AQCMAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQRI ~~A~~ ELVATEFFDQGDREKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFP ~~L~~ LDG CRKNRQK ~~W~~ QALAEQQ	6 5
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、I 5 9 9 V)	EETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWYLSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNT AQCMAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQRI ~~A~~ ELVATEFFDQGDREKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFP ~~L~~ LDG CRKNRQK ~~W~~ QALAEQQ	6 6
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、I 6 4 8 V)	EETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNT AQCMAALKAGKIQNKLTDLLEILALL ~~V~~ AALSHDLDRGVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQRI ~~A~~ ELVATEFFDQGDREKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFP ~~L~~ LDG CRKNRQK ~~W~~ QALAEQQ	6 7
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、S 6 6 3 P)	EETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNT AQCMAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNS ~~P~~ YI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQRI ~~A~~ ELVATEFFDQGDREKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFP ~~L~~ LDG CRKNRQK ~~W~~ QALAEQQ	6 8

10

20

30

40

50

【表 2 - 9】

h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、L 6 7 5 P)	EETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDFSFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYI QRSEHPLAQPYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQORIAELVATEFFDQGDREKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDG CRKNRQKWQALAEQQ	6 9
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、T 7 1 1 A)	EETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDFSFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK ATLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQORIAELVATEFFDQGDREKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDG CRKNRQKWQALAEQQ	7 0
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、F 7 4 4 L)	EETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDFSFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQORIAELVATEFFDQGDREKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDG CRKNRQKWQALAEQQ	7 1
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、L 7 4 6 S)	EETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDFSFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQORIAELVATEFFDQGDREKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDG CRKNRQKWQALAEQQ	7 2
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、F 7 5 5 L)	EETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDFSFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELLL AMLMTACDLSAITKPWPIQQORIAELVATEFFDQGDREKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDG CRKNRQKWQALAEQQ	7 3
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、L 8 0 4 P)	EETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDFSFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQORIAELVATEFFDQGDREKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDG CRKNRQKWQALAEQQ	7 4

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 0】

h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、M 8 1 6 T)	EETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRK ~~N~~ VAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNK ~~L~~ TDLEILALLIAALSHDL ~~D~~ H ~~R~~ GVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGD ~~R~~ ERKELNIEP TDLMNREKKNKIPST ~~I~~ QVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFP ~~L~~ LDGC RKNRQKWQALAEQQ	7 5
h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、F 8 4 0 S)	EETRELQSLAAAVVPSAQT ~~L~~ KITDFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRK ~~N~~ VAYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNK ~~L~~ TDLEILALLIAALSHDL ~~D~~ H ~~R~~ GVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGD ~~R~~ ERKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDC ~~S~~ P ~~L~~ LDG CRKNRQKWQALAEQQ	7 6

10

【0 1 0 8】

いくつかの実施形態において、h P D E 5 に由来する D D は、表 1 中に列挙される少なくとも 0、1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、またはそれ以上の変異体と、表 2 中に列挙される少なくとも 0、1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、またはそれ以上の変異体の組み合わせを含み得る。

20

【0 1 0 9】

いくつかの実施形態において、D D は、ヒト P D E 5（配列番号 1）の触媒ドメインの 5 3 0 ~ 5 5 0 位、5 5 0 ~ 5 7 0 位、5 7 0 ~ 5 9 0 位、5 9 0 ~ 6 1 0 位、6 2 0 ~ 6 4 0 位、6 4 0 ~ 6 6 0 位、6 6 0 ~ 6 8 0 位、6 8 0 ~ 7 0 0 位、7 1 0 ~ 7 3 0 位、7 3 0 ~ 7 5 0 位、7 5 0 ~ 7 7 0 位、7 7 0 ~ 7 9 0 位、7 9 0 ~ 8 1 0 ~ 8 3 0 位、8 3 0 ~ 8 5 0 位、8 5 0 ~ 8 6 0 位の 1 つ以上のアミノ酸残基を変異することによって、h P D E 5（配列番号 3）に由来し得る。いくつかの実施形態において、変異は、保存（変異部位でアミノ酸として類似の物理化学特性を有する）、半保存（例えば、負電荷から正電荷を持つアミノ酸）、または非保存（変異部位でアミノ酸とは異なる物理化学特性を有するアミノ酸）であり得る。いくつかの実施形態において、アミノ酸リジンは、グルタミン酸もしくはアルギニンに変異され得る、アミノ酸フェニルアラニンは、ロイシンに変異され得る、アミノ酸ロイシンは、フェニルアラニンに変異され得るか、またはアミノ酸アスパラギンは、セリンに変異され得る。野生型タンパク質の領域または一部またはドメインは、全体的または部分的に、S R E / D D として使用され得る。それらは、組み合わせて、または再配置されて、新規のペプチド、タンパク質、領域、またはドメインを作製することができ、これらのうち、いずれかは、S R E / D D として、あるいはさらなる S R E 及び / または D D の設計の出発点として使用することができる。

30

【0 1 1 0】

いくつかの実施形態において、D D は、P D E ファミリーのすべてのメンバー内に保存されるアミノ酸残基を変異することによって、h P D E 5 に由来し得る。例示的な保存残基には、完全長ヒト P D E 5（配列番号 1）の E 6 8 2、H 6 1 3、H 6 1 7、H 6 5 3、D 6 5 4、及び H 6 5 7 残基が含まれるが、これらに限定されず、Sung et al. Nature (2003) 425, 98-102（その内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）において教示されている。他の実施形態において、亜鉛及びマグネシウムなどの金属に結合するために重要である残基は、変異して、新規の h P D E 5 D D を特定し得る。いくつかの実施形態において、h P D E 5 由来の D D は、変異性 P C R 及びランダム変異誘発を介したヌクレオチド類似体の変異誘発の組み合わせを使用して生成された h P D E 5 触媒ドメインの変異体のライブラリーから特定され得る。部位特異

40

50

的突然変異誘発によって特定された変異体のうちのいずれかは、ランダム変異誘発によって特定された変異体と組み合わせられ得る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載のDDは、hPDE5（配列番号1）のY612アミノ酸を変異することによって得られ得る。いくつかの実施形態において、Y612アミノ酸に対する変異体は、本明細書に記載の変異体のうちのいずれかと組み合わせられ得る。hPDE5とバルデナフィルと及びシルデナフィルとの独立した共結晶は、両方のリガンドの環の1つが、hPDE5のY612、hPDE5の触媒部位内に位置するアミノ酸と相互作用することを示す。相互作用は、水分子との水素結合を介して及び疎水結合を介して生じる。水素結合潜在性を除去するY612F変異体は、両方のリガンドによってhPDE5活性の阻害を増大させる。Y612A変異体は、水素結合及び疎水結合潜在性の両方の除去をもたらす、バルデナフィル及びシルデナフィルによってより少ない程度までhPDE5触媒活性の阻害を弱めることを示している。これらの研究は、Y612を含む疎水結合がシルデナフィルに対してよりもバルデナフィルに対してより強力であることを示唆している（Corbin et al. 2006, International Journal of Impotence Research 18, 251-257、その内容は、参照によりその全体が組み込まれる）。

10

【0111】

本明細書に記載の不安定化ドメインはまた、保存置換、非保存置換、及びまたは多型性を含む、安定性に影響を及ぼさないアミノ酸置換及びヌクレオチド置換も含み得る。

【0112】

20

いくつかの実施形態において、本明細書に記載のhPDE5 DDはまた、バリエーションアミノ酸配列を含む断片を含む、上記の不安定化ドメインの断片であり得る。好ましい断片は、刺激物質の不在下で不安定であり、刺激物質の添加時に安定化される。好ましい断片は、本明細書に記載のDDと同様の効率を有する刺激物質と相互作用する能力を保持する。

【0113】

一実施形態において、hPDE5変異体は、融合構築物のN末端またはC末端のいずれかのリンカー配列を通してAcGFPに融合する。Uniprot番号BAE93141（配列番号363）のAcGFPは、GFP鑄型として使用してもよく、AcGFPの野生型または「WT」バージョンと称される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載のhPDE5変異体はまた、蛍光タンパク質（Fluc）またはウミシイタケルシフェラーゼ（Rluc）などのルシフェラーゼ（Luc）遺伝子に作動可能に連結されてもよい。本明細書に記載のFlucタンパク質配列中の変異体の位置は、配列番号223と、配列番号364のアミノ酸配列を含む、Photinus pyralis（Uniprot番号P08659.1）の野生型ルシフェラーゼ配列または「Fluc WT」との比較に基づいている。融合タンパク質の不安定化及びリガンド依存性安定化特性は、ウェスタンブロット及びFACSなどの方法によって評価され得る。GFPのN末端に融合するhPDE5変異体を、表3に提供する。すべての構築物は、pLVX-IRES Purベクターなどであるが、これに限定されない、当該技術分野で周知の及び／または本明細書に記載の任意のベクターにクローン化され得る。OT-hPDE5C-036（OT-001232）は、EF1aプロモーターの転写制御下に置かれたが、一方、表3に記載の他の構築物は、CMVプロモーターの転写制御下に置かれた。表3において、アスタリスクは、終止コドンの翻訳を示す。表3はまた、所与の構築物番号の代替のエイリアスも提供する。これらのエイリアスは、接頭辞OTによって特定される。

30

40

50

表 3 : h P D E 5 - A c G F P 構築物

構築物番号／ 説明	アミノ酸配列	A A 配 列 番号	N A 配 列 番号
リンカー	G G S G G G S G G	7 7	9 2
リンカー	G G S G G G	7 8	9 3、 3 0 0
リンカー	S G	—	A G T G G T
A c G F P (W Tのアミ ノ酸 2 ～ 2 3 9)	VSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGEDATYG KLTLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMKQ HDFFKSAMPEGYIQERTIFFEDDGNYSRAEVKFEGDTLV NRIELTGTD FKEDGNILGNKMEYNNAHN VYIMTDKAKN GIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNH YLSTQSALS KDPNEKRDHMIYFGFV TAAATHGMDELYK	7 9	3 7 2
A c G F P (W Tのアミ ノ酸 1 ～ 2 3 9)	MVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGEDATY GKLT LKFICTTGKLPVPWPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMK QHDFFKSAMPEGYIQERTIFFEDDGNYSRAEVKFEGDTLV NRIELTGTD FKEDGNILGNKMEYNNAHN VYIMTDKAK NGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDN HYLSTQSALS KDPNEKRDHMIYFGFV TAAATHGMDELY K	3 6 5	9 4、 3 7 3
F l u c (W Tのアミノ 2 ～ 5 4 9、N 5 0 D、N 1 1 9 G、S 5 4 8 I、K 5 4 9 A、L 5 5 0 V)	EDAKNIKKGPAPFYPLEDGTAGEQLHKAMKRYALVPGTI AFTDAHIEVDITYAEYFEMS VRLAEAMKRYGLNTNHRIV VCSENSLQFFMPVLGALFIGVAVAPANDIYNERELLSMG ISQPTVV FVS K KGLQKILNVQKKLP I I Q K I I I M D S K T D Y Q G F Q S M Y T F V T S H L P P G F N E Y D F V P E S F D R D K T I A L I M N S S G S T G L P K G V A L P H R T A C V R F S H A R D P I F G N Q I I P D T A I L S V V P F H H G F G M F T T L G Y L I C G F R V V L M Y R F E E E L F L R S L Q D Y K I Q S A L L V P T L F S F F A K S T L I D K Y D L S N L H E I A S G G A P L S K E V G E A V A K R F H L P G I R Q G Y G L T E T T S A I L I T P E G D D K P G A V G K V V P F F E A K V V D L D T G K T L G V N Q R G E L C V R G P M I M S G Y V N N P E A T N A L I D K D G W L H S G D I A Y W D E D E H F F I V D R L K S L I K Y K G Y Q V A P A E L S I L L Q H P N I F D A G V A G L P D D D A G E L P A A V V V L E H G K T M T E K E I V D Y V A S Q V T T A K K L R G G V V F V D E V P K G L T G K L D A R K I R E I L I K A K K G G K I A V	3 6 6	3 7 4

50

【表 3 - 2】

OT-hPD E5N-00 1 (OT-0 01075、 OT-hPD E5-00 1) メチオニン、 hPDE5 (WTのアミ ノ酸535～ 860)、リン カー (GGS GGS G)、AcGF P (WTのア ミノ酸2～2 39)、終止	MEETRELQSLAAAVVPSAQTLLKIDFSFSDFELSDLETALC TIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAY HNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAAL SHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL MILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRR GEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPW PIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKI PSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKW QALAEQGGSGGGSGGVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNG HKFSVSGEGEGDATYGKLTLLKFICTTGKLPVPWPTLVTTL SYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQERTIFFEDDG NYKSRAEVKFEGDTLVNRIELTGTDKEDGNILGNKMEY NYNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSLADHY QQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMIYFG FVTAAATHGMDELYK*	80	95
OT-hPD E5N-00 2 (OT-0 01078、 OT-hPD E5-00 2) メチオニン、 hPDE5 (WTのアミ ノ酸535～ 860、W8 53F)、リン カー (GGS GGS G)、AcGF P (WTのア ミノ酸2～2 39)、終止)	MEETRELQSLAAAVVPSAQTLLKIDFSFSDFELSDLETALC TIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAY HNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAAL SHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL MILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRR GEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPW PIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKI PSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKF QALAEQGGSGGGSGGVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNG HKFSVSGEGEGDATYGKLTLLKFICTTGKLPVPWPTLVTTL SYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQERTIFFEDDG NYKSRAEVKFEGDTLVNRIELTGTDKEDGNILGNKMEY NYNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSLADHY QQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMIYFG FVTAAATHGMDELYK*	81	96

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

OT-hPD E5N-00 3 (OT-0 01080、 OT-hPD E5-00 3) メチオニン、 hPDE5 (WTのアミ ノ酸535～ 860、I8 21A)、リン カー (GGS GGS G)、AcGF P (WTのア ミノ酸2～2 39)、終止	MEETRELQSLAAAVVPSAQT KITDFSDFELSDLETALC TIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNAVY HNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAAL SHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL MILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIKQAILATDLALYIKRR GEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPW PIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKI PSMQVGFADAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRCNRQK WQALAEQQGGSGGGSGGVSKGAELFTGIVPILIELNGDVN GHKFSVSGEGEGDATYGKLTCLKFICTTGKLPVPWPTLVTT LSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQERTIFFEDD GNYKSRAEVKFEGDTLVNRIELTGDFKEDGNILGNKME YNNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADH YQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMIYF GFVTAATHGMDELYK*	82	97
OT-hPD E5N-00 4 (OT-0 01081、 OT-hPD E5-00 4) メチオニン、 hPDE5 (WTのアミ ノ酸535～ 860、Y8 29A)、リン カー (GGS GGS G)、AcGF P (WTのア ミノ酸2～2 39)、終止	MEETRELQSLAAAVVPSAQT KITDFSDFELSDLETALC TIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNAVY HNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAAL SHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL MILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIKQAILATDLALYIKRR GEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPW PIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKI PSMQVGFADAICLQLAELTHVSEDCFPLLDGCRCNRQKW QALAEQQGGSGGGSGGVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNG HKFSVSGEGEGDATYGKLTCLKFICTTGKLPVPWPTLVTT LSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQERTIFFEDDG NYKSRAEVKFEGDTLVNRIELTGDFKEDGNILGNKMEY NNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHY QQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMIYFG FVTAATHGMDELYK*	83	98

10

20

30

40

【表 3 - 4】

OT-hPD E5N-00 5 (OT-0 01074、 OT-hPD E5-00 5) メチオニン、 hPDE5 (WTのアミ ノ酸535～ 860、F7 87A)、リン カー (GGS GGGSG G)、AcGF P (WTのア ミノ酸2～2 39)、終止	MEETRELQSLAAAVVPSAQTLLKIDFSFSDFELSDLETALC TIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAY HNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAAL SHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL MILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLLKIIKQAILATDLALYIKRR GEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPW PIQQRIAEVATEFADQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKI PSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKW QALAEQQGGSGGGSGGVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNG HKFSVSGEGEGDATYGLTLKFICTTGKLPVPWPTLVTTL SYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQERTIFFEDDG NYKSRAEVKFEGDTLVNRIELTGDFKEDGNILGNKMEY NNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGQSVQLADHY QQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMIYFG FVTAATHGMDELYK*	84	99
OT-hPD E5N-00 6 (OT-0 01076、 OT-hPD E5-00 6) メチオニン、 hPDE5 (WTのアミ ノ酸535～ 860、F7 36A)、リン カー (GGS GGGSG G)、AcGF P (WTのア ミノ酸2～2 39)、終止	MEETRELQSLAAAVVPSAQTLLKIDFSFSDFELSDLETALC TIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAY HNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAAL SHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL MILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLLKIIKQAILATDLALYIKRR GEFAELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPW PIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKI PSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKW QALAEQQGGSGGGSGGVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNG HKFSVSGEGEGDATYGLTLKFICTTGKLPVPWPTLVTTL SYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQERTIFFEDDG NYKSRAEVKFEGDTLVNRIELTGDFKEDGNILGNKMEY NNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGQSVQLADHY QQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMIYFG FVTAATHGMDELYK*	85	100

10

20

30

40

50

【表 3 - 5】

O T - h P D E 5 N - 0 0 7 (O T - 0 0 1 0 8 2、 O T - h P D E 5 - 0 0 7) メチオニン、 h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、D 6 5 6 L)、リン カー (G G S G G G S G G)、A c G F P (W T のア ミノ酸 2 ~ 2 3 9)、終止	MEETRELQSLAAAVVPSAQT KITDFSDFELSDLETALC TIRMFDTLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNAVY HNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDEILALLIAAL SHDLLHRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL MILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKHKQAILATDLALYIKRR GEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPW PIQQRIAE LVATEFFDQGDREKELNIEPTDL MNREKKNKI PSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGC RKNRQKW QALAEQQGGSGGGSGGVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNG HKFSVSGEGEGDATY GKLTLKFICTTGKLPVPWPTLV TTL SYGVQCFSTRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQERTIFFEDDG NYKSRAEVKFEGDTLVNRIELTG TDFKEDGNILGNKMEY NYNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDG SVQLADHY QQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALS KDPNEKRDHMIYFG FVTAATHGMDLYK*	8 6	1 0 1
O T - h P D E 5 N - 0 0 8 (O T - 0 0 1 0 8 3、 O T - h P D E 5 - 0 0 8) メチオニン、 h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、Y 7 2 8 L)、リン カー (G G S G G G S G G)、A c G F P (W T のア ミノ酸 2 ~ 2 3 9)、終止	MEETRELQSLAAAVVPSAQT KITDFSDFELSDLETALC TIRMFDTLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNAVY HNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDEILALLIAAL SHDLLHRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL MILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKHKQAILATDLALLIKRRG EFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPI QQRIAE LVATEFFDQGDREKELNIEPTDL MNREKKNKIPS MQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGC RKNRQKWQ ALAEQQGGSGGGSGGVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGH KFSVSGEGEGDATY GKLTLKFICTTGKLPVPWPTLV TTL YGVQCFSTRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQERTIFFEDDGN YKSRAEVKFEGDTLVNRIELTG TDFKEDGNILGNKMEYN YNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDG SVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALS KDPNEKRDHMIYFG VTAATHGMDLYK*	8 7	1 0 2

10

20

30

40

50

【表 3 - 6】

OT-hPD E5N-00 9 (OT-0 01084、 OT-hPD E5-00 9) メチオニン、 hPDE5 (WTのアミ ノ酸535～ 860、R7 32L)、リン カー (GGS GGS G)、AcGF P (WTのア ミノ酸2～2 39)、終止	MEETRELQSLAAVPSAQTALKITDFSDFELSDLETALC TIRMFDTLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAY HNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAAL SHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL MILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRLG EFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPI QQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPS MQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQ ALAEQGGSGGGSGGVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGH KFSVSGEGEGDATYGKLTCLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLS YGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQERTIFFEDDGN YKSRAEVKFEGDTLVNRIELTGDFKEDGNILGNKMEYN YNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMIYFGF VTAAAIHGMDEL YK*	88	103
OT-hPD E5N-01 0 (OT-0 01070、 OT-hPD E5-01 0) メチオニン、 hPDE5 (WTのアミ ノ酸535～ 860、M6 25I)、リン カー (GGS GGS G)、AcGF P (WTのア ミノ酸2～2 39)、終止	MEETRELQSLAAVPSAQTALKITDFSDFELSDLETALC TIRMFDTLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAY HNWRHAFNTAQCFI AALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALS HDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMI LNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEF FELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQ QRIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPS MQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQ ALAEQGGSGGGSGGVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGH KFSVSGEGEGDATYGKLTCLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLS YGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQERTIFFEDDGN YKSRAEVKFEGDTLVNRIELTGDFKEDGNILGNKMEYN YNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMIYFGF VTAAAIHGMDEL YK*	89	104

10

20

30

40

50

【表 3 - 7】

O T - h P D E 5 - 0 2 8 (O T - 0 0 1 2 2 4) メチオニン、 h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0)、リン カー (G G S G G G)、A c G F P (W T のアミノ酸 2 ~ 2 3 9)、終 止	MEETRELQSLAAAVVPSAQTLCITDFSFSDFELSDLETALC TIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAY HNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAAL SHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL MILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRR GEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPW PIQQRIAELVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKI PSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFLLDGCRCNRQKW QALAEQGGSGGGVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGHKF SVSGEGEDATYGKLTCLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLSYG VQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQERTIFFEDDGNKY SRAEVKFEGDTLVNRIELTGTDKEDGNILGNKMEYNYN AHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQN TPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALS KDPNEKRDHMIYFGFVT AAAITHGMDELYK*	9 0	1 0 5
O T - h P D E 5 C - 0 3 6 (O T - 0 0 1 2 3 2、 O T - h P D E 5 - 0 3 6) A c G F P (W T のアミ ノ酸 1 ~ 2 3 9)、リンカー (S G)、h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0)、終止	MVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGEDATY GKLTCLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMK QHDFFKSAMPEGYIQERTIFFEDDGNKYSRAEVKFEGDTL VNRIELTGTDKEDGNILGNKMEYNYN AHNVYIMTDKAK NGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDN HYLSTQSALS KDPNEKRDHMIYFGFVTAAAITHGMDELY KSGEETRELQSLAAAVVPSAQTLCITDFSFSDFELSDLETA LCTIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVA YHNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAA LSHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL MILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRR GEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPW PIQQRIAELVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKI PSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFLLDGCRCNRQKW QALAEQQ*	9 1	1 0 6

10

20

30

40

50

【表 3 - 8】

OT-hPD E5-031 (OT-00 1227)メ チオニン、h PDE5(W Tのアミノ酸 535~86 0)、リンカー (SG)、Fl uc(N50 D、N119 G、S548 I、K549 A、L550 V)、終止	MEETRELQSLAAAVVPSAQTLIKITDFSDFELSDLETALC TIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAY HNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAAL SHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL MILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLIKQAILATDLALYIKRR GEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPW PIQQRIAELVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKI PSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKW QALAEQQSGEDAKNIKKGPAPFYPLEDGTAGEQLHKAMK RYALVPGTIAFTDAHIEVDITYAEYFEMSURLAEAMKRYG LNTNHRIVVCSSENSLQFFMPVLGALFIGVAVAPANDIYNE RELLNSMGISOPTVVFVSKKGLQKILNVQKKLPIHQIIMD SKTDYQGFQSMYTFVTSHLPPGFNEYDFVPESFDRDKTIA LIMNSSGSTGLPKGVALPHRTACVRFSHARDPIFGNQIIPD TAILSVVPFHHGFGMFTTLGYLICGFRVVLMYRFEELFLR SLQDYKIQSALLVPTLFSFFAKSTLIDKYDLSNLHEIASGG APLSKEVGEAVAKRFHLPGRQGYGLTETTSAILITPEGDD KPGAVGKVVPFFFAKVVLDLDTGKTLGVNQRGELCVRGP MIMSGYVNNPEATNALIDKDGWLHSGDIAYWDEDEHFFI VDRLKSLIKYKGYQVAPAELESILLQHPNIFDAGVAGLPD DDAGELPAAVVVLEHGKTMTEKEIVDYVASQVTTAKKLR GGVVFVDEVPKGLTGKLDARKIREILIAKKGGKIAV*	3 6 7	3 7 5
OT-hPD E5-032 (OT-00 1228)メ チオニン、 hPDE5 (WTのアミ ノ酸535~ 860、F7 36A)、リン カー(SG)、 Fluc(N 50D、N1 19G、S5 48I、K5 49A、L5 50V)、終止	MEETRELQSLAAAVVPSAQTLIKITDFSDFELSDLETALC TIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAY HNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAAL SHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL MILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLIKQAILATDLALYIKRR GEFAELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPW PIQQRIAELVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKI PSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKW QALAEQQSGEDAKNIKKGPAPFYPLEDGTAGEQLHKAMK RYALVPGTIAFTDAHIEVDITYAEYFEMSURLAEAMKRYG LNTNHRIVVCSSENSLQFFMPVLGALFIGVAVAPANDIYNE RELLNSMGISOPTVVFVSKKGLQKILNVQKKLPIHQIIMD SKTDYQGFQSMYTFVTSHLPPGFNEYDFVPESFDRDKTIA LIMNSSGSTGLPKGVALPHRTACVRFSHARDPIFGNQIIPD TAILSVVPFHHGFGMFTTLGYLICGFRVVLMYRFEELFLR SLQDYKIQSALLVPTLFSFFAKSTLIDKYDLSNLHEIASGG APLSKEVGEAVAKRFHLPGRQGYGLTETTSAILITPEGDD KPGAVGKVVPFFFAKVVLDLDTGKTLGVNQRGELCVRGP MIMSGYVNNPEATNALIDKDGWLHSGDIAYWDEDEHFFI VDRLKSLIKYKGYQVAPAELESILLQHPNIFDAGVAGLPD DDAGELPAAVVVLEHGKTMTEKEIVDYVASQVTTAKKLR GGVVFVDEVPKGLTGKLDARKIREILIAKKGGKIAV*	3 6 8	3 7 6

10

20

30

40

50

【表 3 - 9】

OT-hPD E5-033 (OT-00 1229) メチオニン、 hPDE5 (WTのアミ ノ酸535～ 860、R7 32L)、リン カー(SG)、 Fluc(N 50D、N1 19G、S5 48I、K5 49A、L5 50V)、終止	MEETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDFSFSDFELSDLETALC TIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAY HNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAAL SHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL MILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRLG EFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPI QQRIAEVLVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPS MQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRCNRQKWQ ALAEQQSGEDAKNIKKGPAPFYPLEDGTAGEQLHKAMKR YALVPGTIAFTDAHIEVDITYAEYFEMSVRLAEAMKRYGL NTNHRIVVCSSENSLQFFMPVLGALFIGVAVAPANDIYNER ELLNSMGISQPTVVVFSKGLQKILNVQKKLPPIQKIIIMDS KTDYQGFQSMYTFVTSHLPPGFNEYDFVPESFDRDKTIALI MNSSGSTGLPKGVALPHRTACVRFSHARDPIFGNQIIPDTA ILSVVPFHHGFGMFTTLGYLICGFRVVLMYRFEELFLRSL QDYKIQSALLVPTLFSFFAKSTLIDKYDLNLHEIASGGAP LSKEVGEAVAKRFHLPGRQGYGLTETTSAILITPEGDDKP GAVGKVVPFFEAKVVDLDTGKTLGVNQRGELCVRGPMI MSGYVNNPEATNALIDKDWLHSGDIAYWDEDEHFFIVD RLKSLIKYKGQVAPAELESILLQHPNIFDAGVAGLPDDD AGELPAAVVLEHGKTMTEKEIVDYVASQVTTAKKLRRG VVVDEVKGLTGKLDARKIREILIKAKKGKIAV*	3 6 9	3 7 7
OT-hPD E5-086 (OT-00 1211)A cGFP(W Tのアミノ酸 1～239)、 リンカー(S G)、hPDE 5(WTのア ミノ酸535 ～860、H 653A)、終 止	MVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGEDATY GKLTCLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMK QHDFFKSAMPEGYIQERTIFFEDDGNYSRAEVKFEGDTL VNRIELTGTFKEDGNILGNKMEYNNAHNVYIMTDKAK NGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQNTPIGDGPVLLPDN HYLSTQSALSKDPNEKRDHMIYFGFVTAATHGMDELY KSGEETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDFSFSDFELSDLETA LCTIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNV YHNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAA LSADLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL MILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRR GEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPW PIQQRIAEVLVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKI PSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRCNRQKW QALAEQQ*	3 7 0	3 7 8

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 0】

OT-hPD E5-087 (OT-00 1208)A cGFP(W Tのアミノ酸 1~239)、 リンカー(S G)、hPDE 5(WTのア ミノ酸535 ~860、D 764A)、終 止	MVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGEDATY GKLTCLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMK QHDFKFSAMPEGYIQUERTIFFEDDGNYSRAEVKFEGDTL VNRIELTGTDKEDGNILGNKMEYNNYNAHNVYIMTDKAK NGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDN HYLSTQSALS KDPNEKRDMYIFGFVTAAATHGMDELY KSGEETRELQSLAAAVVPSAQTLKITDFSFSDFELSDLETA LCTIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLRCRWILSVKKNYRKNVA YHNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAA LSHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL MILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIKQAILATDLALYIKRR GEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACALSAITKPW PIQQRIAEVLATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKI PSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKW QALAEQQ*	3 7 1	3 7 9

10

【0114】

ヒトPDE5に加えて、他のホスホジエステラーゼもまた、新規の不安定化ドメインを生成するために使用され得る。ヒトPDEスーパーファミリーは、11の構造的に関連しているが、機能的に異なる遺伝子ファミリー(hPDE1~hPDE11)を含む。これらは、それらの細胞機能、一次構造、cAMP及びcGMPに対する親和性、特定の活性剤、阻害剤、エフェクター、及び調節機構に対する触媒特性及び応答が異なる。調節タンパク質として、hPDEは、分岐アミノ末端調節領域及び保存カルボキシ末端触媒コアを有する一般的な構造的構成を示す。hPDEファミリータンパク質は、N末端調節領域及びC末端触媒領域を含む。N末端調節領域は、個々のhPDEを異なる細胞内部位に標的とする構造的決定要因を含み、個々のhPDEが異なる翻訳後修飾に対して特異的に応答することが可能である。構造要素は、二量化ドメイン、自己阻害モジュール、リガンド及びアロステリックエフェクターの結合部位を含む。対照的に、9つのhPDEファミリー(hPDE1~hPDE5及びhPDE7~hPDE10)のX線結晶構造を単離した触媒ドメインは、hPDEの触媒ドメインが16のらせんに折り畳まれた約350個のアミノ酸からなる同様の地形を共有することを示している。hPDEファミリーにわたって、活性部位は、hPDE特異的なヒスチジンを含有するシグネチャーモチーフ、HD(X₂)H(X₄)N(配列番号8377)と、触媒機能に必須である2つの二価金属イオンのための結合部位とを含む深い疎水性ポケットを形成する。特定の環式ヌクレオチドに対するhPDEの親和性は、cAMPを特異的に加水分解する一部のファミリーhPDE(hPDE4、hPDE7、及びhPDE8)によって異なるが、一方、他は、cGMPに加水分解し(hPDE5、hPDE6、及びhPDE9)、一部は、cAMP及びcGMPの両方を加水分解する(hPDE1、hPDE2、hPDE3、hPDE10、及びhPDE11)。

20

30

40

【0115】

hPDE5と同様に、任意のhPDEファミリーメンバーの触媒ドメインまたは他の機能ドメインは、不安定化変異体に対して変異し、スクリーニングされ得る。各hPDEタンパク質に対して既知の阻害剤はまた、リガンド依存性安定化に対して試験され得る。

【0116】

いくつかの実施形態において、タンパク質安定性に影響を及ぼすホスホジエステラーゼにおける既知の変異体は、新規のhPDE由来のDDを特定するために利用され得る。予め特定された変異としては、hPDE5(I778T)、またはhPDE6C(H602L)、hPDE6C(E790K)、hPDE6C(R104W)、hPDE6C(Y3

50

23N)、及びhPDE6C(P391L)またはhPDE4D(S752A)、hPDE4D(S754A)、hPDE4D(S752A、S754A)、及びhPDE4D(E757A、E758A、D759A)が挙げられるが、これらに限定されない(Zhu et al. (2010) Mol Cell Biol. 4379-4390、Alexandre et al. (2015) Endocr. Relat. Cancer 22(4):519-30、Chegur P. et al. (2015) Mol Cell Neurosci; 64:1-8、その内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる)。

【0117】

いくつかの実施形態において、新規のDDは、カルシウム及びカルモジュリン依存性ホスホジエステラーゼとしても周知であるhPDE1から生成され得る。hPDE1は、3つのサブタイプであるhPDE1A、hPDE1B、及びhPDE1Cを有する。酵素は、3つの機能ドメインである保存触媒コア、調節N末端及びC末端を含む。hPDE1の触媒ドメインは、3つのらせんサブドメインであるN末端サイクリン折り畳み領域、リンカー領域、及びC末端らせん束を有する。ビンボセチンは、hPDE1の既知の阻害剤である。

【0118】

いくつかの実施形態において、新規のDDは、cAMP及びcGMPの両方を加水分解する二重基質酵素であるhPDE2から生成され得る。このhPDEの特徴的な特性は、そのGAFドメインのうちの1つに結合するcGMPによってアロステリックに刺激されることである。hPDE2 GAF-Bドメインの結晶構造は、GAF-Bドメインが高い親和性及び選択性を有するcGMPに結合することを示す。例示的なhPDE2阻害剤は、EHNA(エリスロ-9-(2-ヒドロキシ-3-ノニル)アデニン)、オキシインドール、PDP、及びBAY60-7550を含む。hPDE2アイソフォームを選択的に阻害する阻害剤はまた、例えば、hPDE2A選択的阻害作用を有する置換されたピリド(2,3-b)ピラジンを使用してもよい(例えば、米国特許第9,527,841号、当該出願の内容は、参照によりその全体が組み込まれる)。

【0119】

いくつかの実施形態において、新規のDDは、cAMPを優先的に加水分解するhPDE3から生成され得る。他のhPDEファミリーメンバーと同様に、このDDは、3つの機能ドメインである保存触媒コア、調節末端、及びC末端を含む。hPDEの触媒コアは、固有の44-アミノ酸挿入に特徴付けられる。アムリノン、シロスタゾール、ミルリノン、エノキシモン、及びピモベンダンは、hPDE3酵素に対する阻害剤である。

【0120】

いくつかの実施形態において、新規のDDは、免疫応答調節のための主要な二次メッセンジャーであるhPDE4から生成され得、cAMPの加水分解に関与する。hPDE4の4つのアイソフォームは、各アイソフォームが上流保存領域(UCR)をさらに含み得る足場タンパク質との相互作用を媒介することによって細胞局在を特定する固有のN末端領域を有して存在する。すべてのアイソフォームは、不変の触媒ドメインを共有する。触媒ポケットは、基質と極めて重要な水素結合を形成する不変のグルタミン(Q369)を含む、高度に保存され、不変の残基が並んでいる。hPDE阻害剤複合体の結晶構造の分析は、2つの保存残基が阻害剤結合に必須であることを示唆している。不変のグルタミンによる水素結合の形成は、阻害剤の配向性を決定し、保存された疎水性残基(I336及びF340)は、ポケット中で阻害剤を固定する疎水性クランプを形成する。多くの小分子は、hPDE4活性を阻害することができ、これらのいくつかは、FDAに承認されており、例えば、AN2728(4-[(1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロ-2,1-ベンゾオキサボロール-5-イル)オキシ]ベンゾニトリル)、Aprémilast/C10004(N-{2-[(1S)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル}アセトアミド)、及びロフルミラストである。hPDE4を阻害

10

20

30

40

50

する他の小分子はまた、E 6 0 0 5 / R V T 5 0 1、シロミラスト / S B - 2 0 7、4 9 9、イブジラスト (A V - 4 1 1 または M N - 1 6 6)、メセンブレノン、ピクラミラスト / R P 7 3 4 0 1、ロリプラム、アチゾラム / C P - 8 0 6 3 3、アロフィリン、C C - 1 0 8 8、カトラミラスト、C G H - 2 4 6 6、シパンフィリン、ドロタベリン、フィラミナスト / W A Y - P D A 6 4 1、H T - 0 7 1 2、D N S - 0 0 1、I C I - 6 3 1 9 7、インディミラスト、イルソグラジン / M N 1 6 9 5、リリミラスト / B A Y 1 9 - 8 0 0 4、オグレミラスト、レバミラスト、R o 2 0 - 1 7 2 4、ロノミラスト、G S K 2 5 6 0 6 6、D C - T A - 4 6、A W D 1 2 - 2 8 1、及び Y M - 9 7 6 も含む。

【0121】

いくつかの実施形態において、新規の D D は、h P D E 6 から生成され得る。このホロ酵素は、h P D E 6 アルファ、h P D E 6 ベータ、及び / または h P D E 6 ガンマの 2 つの同一の阻害サブユニットを含む。h P D E 6 アルファ及びベータ型は、2 つの N 末端 G A F ドメイン及び 1 つの C 末端触媒ドメインの 3 つのドメインを含む。非触媒 G A F ドメインは、c G M P 結合に関与する。

【0122】

いくつかの実施形態において、新規の D D は、h P D E 7 A 及び h P D E 7 B の 2 つの遺伝子からなる c A M P 特異的 h P D E である h P D E 7 から生成され得る。コンセンサス P K A リン酸化部位がこの領域に存在するが、他の h P D E ファミリーの大部分に構築されるため、N 末端上に既知の調節ドメインが存在しない。いくつかの小分子は、B R L - 5 0 4 8 1 (N, N, 2-トリメチル-5-ニトロベンゼンスルホンアミド) 及び A S B 1 6 1 6 5 (1H-チエノ (2, 3-C) ピラゾール-5-カルボキサミド、1-シクロヘキシル-N-(6-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)-3-ピリジニル)-3-メチル) を含む、P D E 7 を阻害し得る。

【0123】

いくつかの実施形態において、新規の D D は、h P D E 8 から生成され得る。h P D E 8 の 2 つのサブファミリーが存在し、それらは共に、基質 c A M P に対して非常に高い親和性を有し、非特異的 P D E 阻害剤 I B M X に無感受性である。各タンパク質は、触媒コア、P A S (P e r、A r n t、及び S i m) ならびに R E C (レシーバー) ドメインを含む。h P D E 8 の触媒コアの結晶構造は、h P D E 8 阻害剤結合と阻害剤に結合した他の h P D E タンパク質を区別する固有の残基として、T y r 7 4 8 残基を特定した。P F - 0 4 9 5 7 3 2 5 (P f i z e r) は、h P D E 8 の小分子阻害剤である。

【0124】

いくつかの実施形態において、新規の D D は、c G M P に対して最高の親和性を有する h P D E 9 から生成され得る。h P D E 9 A の一次構造は、いかなる G A F ドメインも他の h P D E に見出される他の N 末端調節配列も含むとは思われないため、単純である。触媒ポケットは、基質と極めて重要な水素結合を形成する h P D E 9 A 2 中に不変のグルタミン G l n 4 5 3 を含む、高度に保存され、不変の残基が並んでいる。不変のグルタミンによる水素結合の形成は、阻害剤の配向性を決定し、保存された疎水性残基は、ポケット中で阻害剤を固定する疎水性クランプを形成し、h P D E 9 A 中の F 4 5 6 に対してそれらの環構造を押し込む。試験した h P D E 9 阻害剤は、B A Y 7 3 - 6 6 9 1 (1-(2-クロロフェニル)-6-[(2 R) -3, 3, 3-トリフルオロ-2-メチルプロピル]-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン)、P F - 0 4 4 4 7 9 4 3 (6-[(3 S, 4 S) -4-メチル-1-(ピリミジン-2-イルメチル) ピロリジン-3-イル]-1-(オキサ-4-イル)-2H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン)、及び W Y Q - C 2 8 L を含んでもよい。

【0125】

いくつかの実施形態において、新規の D D は、c A M P 及び c G M P の両方を加水分解することができる h P D E 1 0 から生成され得る。いくつかの他の h P D E ファミリータンパク質と同様に、h P D E 1 0 は、N 末端領域に 2 つの G A F ドメイン、タンパク質キナーゼ A リン酸化部位及び触媒ドメインを含む。触媒ポケットは、基質と極めて重要な水

10

20

30

40

50

素結合を形成する、h P D E 1 0 A 2 中に不変のグルタミン Q 7 2 6 を含む、高度に保存され、不変の残基が並んでいる。いくつかの P D E 1 0 阻害剤は、臨床試験下で、O M S 8 2 4、パパベリン、及び P F - 2 5 4 5 9 2 0 (2 - (4 - (1 - メチル - 4 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) フェノキシメチル) キノロン) を含んでいる。

【 0 1 2 6 】

いくつかの実施形態において、新規の D D は、h P D E 1 1 から生成され得る。h P D E 1 0 と同様に、最近発見された h P D E 1 1 は、c A M P 及び c G M P の両方を加水分解することができる。それは、4つのアイソフォームバリエーションを有する1つの遺伝子のみからなる。最長のバリエーションである h P D E 1 1 A 4 は、2つの N 末端 G A F ドメインを有するが、一方、他のバリエーションは、可変長のこのバリエーションを切断する。

10

【 0 1 2 7 】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の h P D E 5 に関連する不安定化変異は、不安定化ドメインを生成するために他のホスホジエステラーゼに構造的にマッピングされ得る。一実施形態において、h P D E 5 を不安定化し、続いて、シルデナフィル及び／またはバルデナフィルの存在下で安定化をもたらす変異は、h P D E 6 に操作され得る。一実施形態において、h P D E 5 を不安定化し、続いて、タダラフィルの存在下で安定化をもたらす変異は、h P D E 1 1 に操作され得る。

【 0 1 2 8 】

新規の D D を得るために利用され得る完全長 h P D E 及びそれらの触媒ドメインを、表 4 に列挙する。

20

30

40

50

【表 4 - 1】

表 4 : ヒト P D E タンパク質の配列及びそれらの触媒ドメイン

P D E タンパク質 (U n i p r o t 番号またはドメインの説明)	アミノ酸配列	A A 配列番号
h P D E 1 A (U n i p r o t 番号 : P 5 4 7 5 0)	MDDHVTIRKKHLQRPIFRLRCLVKQLERGDVNVVDLKKNIEYAA SVLEAVYIDETRRLDTEDELSDIQTDSVPSEVRDWLASTFTRKM GMTKKKPEEKPKFRSIVHAVQAGIFVERMYRKTYHVMVGLAYPA AVIVTLKDVKWSFDVFALNEASGEHSLKFMIYELFTRYDLINRF KIPVSLITFAEALVGVSKYKNPYHNLIIHAADVTQTQVHYIMLHT GIMHWLTELILAMVFAAAIHDIYEHTGTTNNFHIQTRSDVAILYN DRSVLENHHVSAAYRLMQEEEMNILINLSKDDWRDLRNLVIEMV LSTDMSGHFQQIKNIRNSLQQPEGIDRAKTMSLILHAADISHPAKS WKLHYRWTMALMEEFFLQGDKEAELGLPFSPLCDRKSTMVAQS QIGFIDFIVEPTFSLLTDSTEKIVPLIEEASKAETSSYVASSSTTIVG LHIADALRRSNTKGSMDSGSPDYSLAAVDLKSFKNNLVDIIQQ NKERWKELAAQEARTSSQKCEFIHQ	1 0 7
h P D E 1 A 触媒ドメイン (P D E 1 A のアミノ酸 1 9 3 ~ 5 1 5)	FKIPVSLITFAEALVGVSKYKNPYHNLIIHAADVTQTQVHYIMLH TGIMHWLTELILAMVFAAAIHDIYEHTGTTNNFHIQTRSDVAILY NDRSVLENHHVSAAYRLMQEEEMNILINLSKDDWRDLRNLVIEM VLSTDMSGHFQQIKNIRNSLQQPEGIDRAKTMSLILHAADISHPAK SWKLHYRWTMALMEEFFLQGDKEAELGLPFSPLCDRKSTMVAQ SQIGFIDFIVEPTFSLLTDSTEKIVPLIEEASKAETSSYVASSSTTIVG LHIADALRRSNTKGSMDSGSPDYSLAAVDLKSFKNNLVDIIQQ NKERW	1 0 8
h P D E 1 B (U n i p r o t 番号 : Q 0 1 0 6 4)	MELSPRSPPEMLEESDCPSPLELKSAPSKKMWIKLRSLRLRYMVKQ LENGEINIEELKKNLEYTASLLEAVYIDETRQILDTEDELQELRSD AVPSEVRDWLASTFTQARAKGRRAEEKPKFRSIVHAVQAGIFV ERMFRRTYTSVGPTYSTAVLNCLKNLDLWCFDVFSLNQAADDH ALRTIVFELLTRHNLISRFKIPTVFLMSFLDALETGYGKYKNPYHN QIHAADVTQTQVHCFLLRGTGMVHCLSEIELLAIIFAAAIHDIYEHTGT TNSFHIQTKSECAIVYNDRSVLENHHISSVFRLMQDDMNIFINLT KDEFVELRALVIEMVLATDMSCHFQQVKTMKTALQQLERIDKPK ALSLLLHAADISHPTKQWLVHSRWTKALMEEFFRQGDKEAELGL PFSPLCDRTSTLVAQSQIGFIDFIVEPTFSVLTDAEKSQVQPLADED SKSKNQPSFQWRQPSLDVEVGDPNPDVVSFRSTWVKRIQENKQK WKERAASGITNQMSIDELSPCEEEAPPSPAEDEHNQNGNLD	1 0 9
h P D E 1 B 触媒ドメイン (P D E 1 B のアミノ酸 1 9 7 ~ 4 9 6)	FKIPTVFLMSFLDALETGYGKYKNPYHNQIHAADVTQTQVHCFLLR TGMVHCLSEIELLAIIFAAAIHDIYEHTGTTNSFHIQTKSECAIVYND RSVLENHHISSVFRLMQDDMNIFINLTDEFVELRALVIEMVLA TDMSCHFQQVKTMKTALQQLERIDKPKALSLLLHAADISHPTKQ WLVHSRWTKALMEEFFRQGDKEAELGLPFSPLCDRTSTLVAQSQ IGFIDFIVEPTFSVLTDAEKSQVQPLADED SKSKNQPSFQWRQPSL DVEVGDPNPDVVSFRSTWVKRIQENKQKW	1 1 0

10

20

30

40

【表 4 - 2】

h P D E 1 C (U n i p r o t 番号: Q 1 4 1 2 3)	MESPTKEIEEFESNSLKYLOPEQIEKIWLRLRGLRKYKTSQRLRS LVKQLERGEASVVDLKKNLEYAATVLESVYIDETRRLLDTEDELS DIQSDAVPSEVRDWLASTFTROMGMMLRRSDEKPRFSIVHAVQ AGIFVERMYRRTSNMVGLSYPPAVIEALKDVKWSFDVFSLEA SGDHALKFIFYELLTRYDLISRFKIPISALVSFVEALEVGYSKHKNP YHNLMAADVTQTVHYLLYKTGVANWLTELEIFAIIFSAAIHDE HTGTTNNFHIQTRSDPAILYNDRSVLENHHLAAYRLLQDDEEM NILINLSKDDWREFRTLVIEMVMATDMSCHFQQIKAMKTALQQP EAIEKPKALSMLHTADISHPAKAWDLHHRWTMSLLEEFFRQGD REAEGLPFSPLCDRKSTMVAQSQVGFIDFIVEPTFTVL TDMTEKI VSPLIDETSQTGGTGQRRSSLNSISSDAKRSGVKTSGSEGSAPINN SVISVDYKSFKATWTEVVHINRERWRAKVPKEEKAKKEAEEKAR LAAEEQQKEMEAKSQAEEGASGKAEEKTSGETKNQVNGTRANK SDNPRGKNSKAEEKSSGEQQQNGDFKDGKNKTDKKDHSNIGNDS KKTDGTKQRSHGSPAPSTSSTCRLTLPVIKPPLRHFKRPAYASSSY APSVSKKTDEHPARYKMLDQRIKMKKIQNISHNWNRK	1 1 1
h P D E 1 C 触媒ドメイン (P D E 1 C のアミノ酸 2 0 2 ~ 5 2 1)	FKIPISALVSFVEALEVGYSKHKNPYHNLMAADVTQTVHYLLY KTGVANWLTELEIFAIIFSAAIHDEYHTGTTNNFHIQTRSDPAILYN DRSVLENHHLAAYRLLQDDEEMNILINLSKDDWREFRTLVIEM VMATDMSCHFQQIKAMKTALQQPEAIEKPKALSMLHTADISHP AKAWDLHHRWTMSLLEEFFRQGDREAEGLPFSPLCDRKSTMV AQSQVGFIDFIVEPTFTVL TDMTEKIVSPLIDETSQTGGTGQRRSSL NSISSDAKRSGVKTSGSEGSAPINNSVISVDYKSFKATWTEVVHI NRERW	1 1 2
h P D E 2 A (U n i p r o t 番号: O 0 0 4 0 8)	MGQACGHSILCRSQQYPAARPAEPRGQQVFLKPDEPPPPQPCAD SLQDALLSLGVIDISGLQRAVKEALS AVLPRVETVYTYLLDGES QLVCEDPPHEL PQEGK VREAIISQKRLGCNGLGFSDLPGKPLARL VAPLAPDTQVL VMPLADKEAGAVA AVILVHCGQLSDNEEWSLQ AVEKH TLVALRRVQVLQQRGPRAVQNPPEGTAEQKGGGA AYTDRDRKILQLCGELYDL DASSLQLKVLQYLQQETRASRCCLL LVSEDNQLSCKVIGDKVLGEEVSFPLTGCLGQVVEDKKSIQLKD LTSEDVQQLQSM LGCELQAMLCVPVISRATDQVVALACAFNKLE GDLFTDEDEHVIOHCFHYTSTVL TSTLAFQKEQKLKCECQALLQV AKNLFTHLDDVS VLLQEII TEARNLSNAEICS VFLLDQNELVAKVF DGGVVDDDES YEIRIPADQGIAGHVATTGQILNIPDAYAHPLFYRG VDDSTGFRTRNLCFPIKNENQEVIGVAELVNKINGPWFSKFDEDL ATAFSIYCGISIAHSLLYKKVNEAQYRSHLANEMMMYHMKVSD EYTKLLHDGIQPVAAIDSNFASFTYTPRSLPEDDTSMAILSMQD MNFINN KYIDCPTLARFCLMVKKGYRDPPIYHNWMHAFSVSHFC YLLYKNLELTNYLEDIEIFALFISCMCHDL DHRGTNNSFQVASKS VLAALYSSEG SVMERHHFAQAIAILNTHGCNIFDHF SRKDYQRML DLMRDILATDLAHLRIFKDLQKMAEVGYDRNNKQHHRLLLCL LMTSCDLSDQTKGWKTTRKIAELIYKEFFSQGDLEKAMGNRPME MMDREKAYIPELQISFMEHIAMPIYKLLQDLFPKAAELYERVASN REHWTKVSHKFTIRGLPSNNSLDFLDEEYEVDPDLGTRAPINGCC SLDAE	1 1 3
h P D E 2 A 触媒ドメイン (P D E 2 A のアミノ酸 6 3 3 ~ 8 9 1)	KIDCPTLARFCLMVKKGYRDPPIYHNWMHAFSVSHFCYLLYKNL ELTNYLEDIEIFALFISCMCHDL DHRGTNNSFQVASKSVLAALYSS EGSVMERHHFAQAIAILNTHGCNIFDHF SRKDYQRMLDLMRDIL ATDLAHLRIFKDLQKMAEVGYDRNNKQHHRLLLCLLMTSCDL SDQTKGWKTTRKIAELIYKEFFSQGDLEKAMGNRPME MMDREKAYIPELQISFMEHIAMPIYKLLQDLFPKAAELYERVASN	1 1 4

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

h P D E 3 A (U n i p r o t 番号: Q 1 4 4 3 2)	MAVPGDAARVRDKPVHSGVSQAPTAGRDCCHRADPASPRDSGC RGCWGDVLQPLRSSRKLSSALCAGSLSFLLALLVRLVRGEVGC DLEQCKEAAAAEEEEAAPGAEGGVFPGRGGAPGGGARLSPWL QPSALLFSLLCAFFWMGLYLLRAGVRLPLAVALLAACCGGEALV QIGLGVGEDHLLSLPAAGVVLSCLAATWLVLRLRLGVLMIALT SAVRTVSLISLERFKVAWRPYLAYLAGVLGILLARYVEQILPQSA EAAPREHLGSQLIAGTKEDIPVFKRRRRSSSVSAEMSGCSSKSHR RTSLPCIPREQLMGHSEWDHKRGRGSGSSGTSITVDIAVMGEAH GLITDLLADPSLPPNVCTSLRAVSNLLSTQLTFQAIHKPRVNPVTS LSENYTCSDESSEKDKLAIPKRLRRSLPPGLRRVSTWTTTTS ATGLPTLEPAPVRRDRSTSIKLEAPSSSPDSWNNPVMMTLTKSR SFTSSYAISAANHVKAKKQSRPGALAKISPLSSPCSSPLQGTASSL VSKISAVQFPESADTTAKQSLGSHRALTYTQSAPDLSPQILTPPVIC SSCGRPYSQGNPADEPLERSGVATRTPSRDDTAQVTSYETNNN SDSSDIVQNEDETECLREPLRKASACSTYAPETMMFLDKPILAPEP LVMDNLDIMEQLNTWNFPIFDLVENIGRKCGRILSQVSYRLFED MGLFEAFKIPIREFMNYFHALEIGYRDIPYHNRIHATDVLHAVWY LTTQPIGGLSTVINDHGSTSDSDSGFTHGHMGYVFSKTYNVTD DKYGCLSGNIPALELMALYVAAAMHDYDHPGRTNAFLVATSAP QAVLYNDRSVLENHHAAAAWNLFMSRPEYNFLINLDHVEFKHF RFLVIEAILATDLKKHFDVAKFNGKVNDDVGIDWTNENDRLLV CQMCIKLADINGPAKCKELHLQWTDGIVNEFYEQGDEEASLGLPI SPFMDRSAPQLANLQESFISHIVGPLCNSYDSAGLMPGKWVEDSD ESGDTDDPEEEEEAPAPNEEETCENNESPKKKTFKRRKIYQKITQ HLLQNHKMWKKVIEEQRLAGIENQSLDQTPQSHSSEQIQAIEE EEEKGKPRGEEIPTQKPDQ	1 1 5
h P D E 3 A 触媒ドメイン (P D E 3 A のアミノ酸 7 2 8 ~ 1 0 8 6)	FKIPIREFMNYFHALEIGYRDIPYHNRIHATDVLHAVWYLTTPQIP GLSTVINDHGSTSDSDSGFTHGHMGYVFSKTYNVTD SGNIPALELMALYVAAAMHDYDHPGRTNAFLVATSAPQAVLYN DRSVLENHHAAAAWNLFMSRPEYNFLINLDHVEFKHFRFLVIEAI LATDLKKHFDVAKFNGKVNDDVGIDWTNENDRLLVCQMCIKL ADINGPAKCKELHLQWTDGIVNEFYEQGDEEASLGLPISPFMDRS APQLANLQESFISHIVGPLCNSYDSAGLMPGKWVEDSDESGDTDD PEEEEEAPAPNEEETCENNESPKKKTFKRRKIYQKITQHLLQNHK MW	1 1 6

10

20

30

40

50

【表 4 - 4】

h P D E 3 B (U n i p r o t 番号 : Q 1 3 3 7 0)	MRRDERDAKAMRSLQPPDGAGSPPESLRNGYVKSCVSPLRQDPP RGFFFHLCRCFNVLRPPASPQQPRRCSPFCRARLSLGALAAFVL ALLLGAEPESWAAGAAWLRLLSVCSHLSPLFSIACAFFFLTCFL TRTKRGPGPRSCGWSWLLALPACCYLGDFLVWQWWSWPWGD GDAGSAAPHTPPEAAAGRLLLVLSCVGLLLTLAHLRLRHCVLV LLLASFVWVVSFTSLGSLPSALRPLL SGLVGGAGCLLALGLDHFF QIREAPLHPRLSSAAEEKVPVIRPRRRSSCVSLGETAASYYGSKIF RRPSLPCISREQMILWDWDLKQWYKPHYQNSGGNGVDLSVLN EARNMVSDDLTDPSLPPQVISSLSISSLMGAFSGSCRPKINLTPF PGFYPCSEIEDPAEKGDRKLNKGLNRNSLPTPQLRRSSGTSGLLPV EQSSRWDRNNGKRPHQEFGISSQGCYLNPFNSNLLTIPKQRSSS VSLTHHVGLRRAGVLSLSPVNSSNHGPVSTGSLTNRSPIEFPDTA DFLNKPSVILQRLGNAPNTPDFYQQLRNSDSNLCNSCGHOMLK YVSTSESDGTDCSGKSGEEENIFSKEFKLMETQEEETEKKDSR KLQEGDKWLTTEAQSEQTNIEQEVSLDLILVEEYDSLIEKMSN WNFPFELVEKMGEKSGRILSQVMYTLFQDTGLLEIFKIPTQQFMN YFRALENGYRDIPYHNRIHATDVLHAVVWYLTTRPVPLQOIHNG CGTGNETDSDGRINHGR IAYISSKSCSNPDES YGCLSSNIPALELM ALYVAAAMHDYDHPGR TNAFLVATNAPQAVLYNDRSVLENHH AASAWNLYLSRPEYNFLLHLDHVEFKRFRFLVIEAILATDLKKHF DFLAEFNAKANDVNSNGIEWSNENDRLLVCQVCIKLADINGPAK VRDLHLKWTEGIVNEFYEQGDEEANLGLPISPFMDRSSQLAKLQ ESFITHIVGPLCNSYDAAGLLPGQWLEAEEDNDTESGDDEDGEEL DTEDEEMENNLNPKPPRRKSRRRIFCQLMHHLTENHKIWKIEVEE EEKCKADGNKLOVENSSLPQADEIQVIEEADEEE	1 1 7
h P D E 3 B 触媒ドメイン (P D E 3 B のアミノ酸 7 1 3 ~ 1 0 7 2)	FKIPTQQFMNYFRALENGYRDIPYHNRIHATDVLHAVVWYLTTRP VPLQOIHNGCGTGNETDSDGRINHGR IAYISSKSCSNPDES YGCL SSNIPALELMALYVAAAMHDYDHPGR TNAFLVATNAPQAVLYN DRSVLENHHAASAWNLYLSRPEYNFLLHLDHVEFKRFRFLVIEAI LATDLKKHFDLAEFNAKANDVNSNGIEWSNENDRLLVCQVCIK LADINGPAKVRDLHLKWTEGIVNEFYEQGDEEANLGLPISPFMDR SSPQLAKLQESFITHIVGPLCNSYDAAGLLPGQWLEAEEDNDTES GDDEDGEELDTEDEEMENNLNPKPPRRKSRRRIFCQLMHHLTEN HKIW	1 1 8
h P D E 4 A (U n i p r o t 番号 : P 2 7 8 1 5)	MEPPTVPSESLSLSLPGPREGQATLKPPPQHLWRQPRTPIRIQQR GYSDSAERAERERQPHRIERADAMDTSDRPGLRTTRMSWPSSFH GTGTGSGGAGGGSSRRFEAENGPTSPGRSPLDSQASPGLVLHAG AATSQRRESFLYRSDSDYDMSPKTMSRNSSVTSEAHAE DLIVTPF AQVLASLRSVRNFSLLTNVPVPSNKRSP LGGPTPVCKATLSEETC QQLARETLEELDWCLEQLETMTYRSVSEMASHKFKRMLNREL THLSEMSRSGNQVSEYISTTFLDKQNEVEIPSPTMKEREKQAPRP RPSQPPPPVPHLQPM SQITGLKKLMHSNSLNNSNIPRFVKT DQE ELLAQEL ENLKNWGLNIFCVSDYAGGRSLTCIMYMIFQERDLLK KFRIPVDTMVTYMLTLEDHYHADVA YHNSLHAADVLQSTHVLL ATPALDAVFTDLEILAALFAAAIHDVDHPGVSNOFLINTNSELAL MYNDESVLNHHLA VGFKLLQEDNCDIFQNL SKRQRQSLRKMVI DMVLATDMSKHMTLLADLKT MVETKKTSSGVLLLDNYS DRIQ VLRNMVHCADLSNPTKPLELYRQWTDRI MAEFFQQGDRERERG MEISPMCDKHTASVEKSQVGFIDYIVHPLWETWADLVHPDAQEIL DTLEDNRDWYYSAIRQSPSPPEEESRGP GHPPLPDKFQFELTEE EEEEIEISMAQIPCTAQEALTAQGLSGVEEALDATI AWEASPAQESL EVMAQEASLEAELEAVYLTQQAQSTGSAPVAPDEFSSREEFVVA VSHSSPSALALQSPLLPAWRTL SVSEHAPGLPGLPSTAAEVEAQR EHQA AKRACSACAGTFGEDTSALPAPGGGGSGGDPT	1 1 9

10

20

30

40

50

【表 4 - 5】

h P D E 4 A 触媒ドメイン (P D E 4 A のアミノ酸 3 3 0 ~ 7 2 3)	QPMSQITGLKKLMHNSLNNNSNIPRFGVKTDQEELLAQELENLNK WGLNIFCVSDYAGGRSLTCIMYMIFQERDLLKKFRIPVDTMVTY MLTLEDHYHADVAHYHNSLHAADVQLQSTHVLLATPALDAVFTDL EILAAALFAAAIHDVDHPGVSNOFLINTNSELALMYNDESVLNHH LAVGFKLLQEDNCDFQNLKSRQRQSLRKMVIDMVLATDMSKH MTLLADLKTMTVETKKVTSSGVLLLDNYSDRIQVLRNMVHCADL SNPTKPLELYRQWTDRIMAEFFQQGDRERERGMESPMCDKHTA SVEKSQVGFIDYIVHPLWETWADLVHPDAQEILDTELDNRDWYY SAIRQSPSPPEEESRGPGLPPLDKFQFELTEEEEEEEISM	1 2 0
h P D E 4 B (U n i p r o t 番号 : Q 0 7 3 4 3)	MKKSRSVMTVMADDNVKDYFECSLSKSYSSSSNTLGIDLWRGR CCSGNLQPLPQRSQSERARTPEGDGSRPTTLPLTTLPSIAITTVSQ ECFDVENGSPGRSPLDPQASSAGLVHATFPGHSQRRESFLYRS DSDYDLSPKAMSRNSSLPSEQHGDDLIVTPFAQVLAASLRVNRNF TILTNLHGTSNKRSPAASQPPVSRVNPQEEYQKLAMETLEELD CLDQLETIQYRSVSEMASNFKRMLNRELTHLSEMSRSGNQVS EYISNTFLDKQNDVEIPSPTQKDREKKKKQQLMTQISGVKKLMHS SSLNNTSISRFGVNTENEDHLAKELEDLNKWLGNIFNVAGYSHNR PLTCIMYAIFQERDLLKTRISSDTFITYMMTLEDHYHSDVAHYNS LHAADVAQSTHVLLSTPALDAVFTDLEILAAIFAAAIHDVDHPGV SNQFLINTNSELALMYNDESVLNHHHLAVGFKLLQEEHCDIFMNL TKKQRQTLRKMVIDMVLATDMSKHMSSLADLKTMTVETKKVTSS GVLLLDNYTDRIQVLRNMVHCADLSNPTKSLELYRQWTDRI MEEFFQGDKERERGMESPMCDKHTASVEKSQVGFIDYIVHPLWET WADLVQPDADQDILDTLEDNRNWWYQSMIPQSPSPPLDEQNRDCQ GLMEKFQFELTDEEDSEGPEKEGEGHSYFSSTKTLCTVIDPENRDSL GETDIDIATEDKSPVDT	1 2 1
h P D E 4 B 触媒ドメイン (P D E 4 B のアミノ酸 3 3 0 ~ 6 8 2)	VNTENEDHLAKELEDLNKWLGNIFNVAGYSHNRPLTCIMYAIFQ ERDLLKTRISSDTFITYMMTLEDHYHSDVAHYHNSLHAADVAQS THVLLSTPALDAVFTDLEILAAIFAAAIHDVDHPGVSNOFLINTNS ELALMYNDESVLNHHHLAVGFKLLQEEHCDIFMNLTKKQRQTLR KMVIDMVLATDMSKHMSSLADLKTMTVETKKVTSSGVLLLDNYT DRIQVLRNMVHCADLSNPTKSLELYRQWTDRI MEEFFQGDKERERGMESPMCDKHTASVEKSQVGFIDYIVHPLWETWADLVQPD ADQDILDTLEDNRNWWYQSMIPQSPSPPLDEQNRDCQGLMEKFQFEL	1 2 2
h P D E 4 C (U n i p r o t 番号 : Q 0 8 4 9 3)	MENLGVGEGAEACSRLSRSRGRHSMTRAPKHLWRQPRRPIRIQ RFYSDPKSAGCRERDLSRPELRKSRLSWPVSSCRRFDLENGLS CGRRALDPQSSPGLGRIMQAPVPHSQRRESFLYRSDSYELSPKA MSRNSSVASDLHGEDMIVTPFAQVLAASLRVRSNVAALARQQCL GAAKQGPVGNPSSSNQLPPAEDTGQKLALETDELWDCLDQLET LQTRHVSVMASNFKRILNRELTHLSETSRSGNQVSEYISRTFLD QQTEVELPKVTAEAPQPMRSISGLHGLCHSASLSSATVPRFGVQ TDQEEQLAKELEDTNKWGLDVFKVAELSGNRPLTAIIFSIFQERDL LKTFQIPADTLATYLLMLEGHYHANVAHYHNSLHAADVAQSTHV LLATPALEAVFTDLEILAAALFAAAIHDVDHPGVSNOFLINTNSEL ALMYNDASVLNHHHLAVGFKLLQAENCDFQNLKSAQRLSLRRM VIDMVLATDMSKHMNLLADLKTMTVETKKVTSLGVLLLDNYSDR IQVLQNLVHCADLSNPTKPLPLYRQWTDRI MAEFFQGDKERERGLDISPMCDKHTASVEKSQVGFIDYIAHPLWETWADLVHPDAQD LLDTLEDNRNWWYQSKIPRSPDLTNPERDGPDRFQFELTEEAEEE DEEEEEEGEETALAKEALELPDTELLSPEAGPDGDLPLDNQRT	1 2 3

10

20

30

40

50

【表 4 - 6】

h P D E 4 C 触媒ドメイン (P D E 4 C のアミノ酸 3 1 2 ~ 6 7 7)	VQTDQEEQLAKELEDTNKWGLDVFKVAELSGNRPLTAIIFSIFQE RDLLKTFQIPADTLATYLLMLEGHYHANVAYHNSLHAADVAQST HVLLATPALEAVFTDLEILAAALFASAIHVDVHPGVSNOFLINTNSE LALMYNDASVLENHHLAVGFKLLQAENCDFQNLQSAKQRLSLRR MVIDMVLATDMSKHMNLLADLKTMTVETKKVTSGLGVLLLDNYS DRIQVLQNLVHCADLSNPTKPLPLYRQWTDRIMAEFFQOQDRER ESGLDISPMCDKHTASVEKSQVGFIDYIAHPLWETWADLVHPDA QDLLDTLEDNREWYQSKIPRSPSDLTNPERDGPDRFQFELTLEEA EEEEEEEEEEGE	1 2 4
h P D E 4 D (U n i p r o t 番号: Q 0 8 4 9 9)	MEAEGSSAPARAGSGEGSDSAGGATLKAPKHLWRHEQHHQYPL RQPQFRLHPPHHLP PPPPPSPQPQCPLQPPPPPLPPPPPPGAA RGRYASSGATGRVRHRGYS DTERLYCRAMDRTSYAVETGHRP GLKKSRMSWPSSFQGLRRFDVDNGTSAGRSPLDPMTSPGSGILQ ANFVHSQRRESFLYRSDSDYDLSPKSMSRNSSIASDIHGDDLIVTP FAQVFLASLRTVRNNFAALTNLQDRAPSKRSPMCNOPSINKATITE EAYQKLASETLEELDWCLDQLETLQTRHSVSEMASNKFKRMLNR ELTHLSEMSRSGNQVSEFISNTFLDKQHEVEIPSPTQKEKEKKRKP MSQISGVKKLMHSSSLTNSSIPRFGVKTEQEDVLAKELEDVNKW GLHVFRIAELSGNRPLTVIMHTIFQERDLLKTFKIPVDLTITYLMTL EDHYHADVAYHNNIHAADVQSTHVLLSTPALEAVFTDLEILAAI FASAIHVDVHPGVSNOFLINTNSELALMYNDSSVLENHHLAVGFK LLQEENCDFQNLTKKQQRSLRKMVIDIVLATDMSKHMNLLADL KTMVETKKVTSSGVLLLDNYS DRIQVLQNMVHCADLSNPTKPLQ LYRQWTDRIEIEFFRQOQDRERERGMEISPMCDKHNASVEKSQVG FIDYIVHPLWETWADLVHPDAQDILDLEDNREWYQSTIPQSPSP APDDPEEGRQOQTEKFQFELTLEEDGESDTEKDSGSQVEEDTSCS DSKTLCTQDSESTEIPLDEQVEEEAVGEEESQPEACVIDDRSPDT	1 2 5
h P D E 4 D 触媒ドメイン (P D E 4 D のアミノ酸 3 8 6 ~ 7 5 1)	VKTEQEDVLAKELEDVNKWGLHVFRIAELSGNRPLTVIMHTIFQE RDLLKTFKIPVDLTITYLMTLEDHYHADVAYHNNIHAADVQST HVLLSTPALEAVFTDLEILAAIFASAIHVDVHPGVSNOFLINTNSEL ALMYNDSSVLENHHLAVGFKLLQEENCDFQNLTKKQQRSLRKM VIDIVLATDMSKHMNLLADLKTMTVETKKVTSSGVLLLDNYS DRI QVLQNMVHCADLSNPTKPLQLYRQWTDRIEIEFFRQOQDRERER GMEISPMCDKHNASVEKSQVGFIDYIVHPLWETWADLVHPDAQD ILDLEDNREWYQSTIPQSPSPAPDDPEEGRQOQTEKFQFELTLEE DGESDTEKD	1 2 6
h P D E 6 A (U n i p r o t 番号: P 1 6 4 9 9)	MGEVTAEEVEKFLDSNIGFAKQYYNLHYRAKLISDLLGAKEAAV DFSNYHSPSSMEESEIIFDILLRDFQENLQTEKCFNVMKKLCFLQ ADRMSLFMYRTRNGIAELATRLFNVHKDAVLEDCLVMPDQEIFV PLDMGIVGHVAHSHKIANVPNTEEDEHFCDFVDILTEYKTKNILA SPIMNGKDVVAIIMAVNKKVDGSHFTKRDEEILLKYLNFANLIMKV YHL SYLHNCETRRGQILLWSGSKVFEELTDIERQFHKALYTVRAF LNCDRYSVGLLDMTKQKEFFDVWPVLMGEVPPYSGPRTPDGREI NFKYVIDYILHGKEDIKVIPNPPDHVALVSGLPAYVAQNGLICNI MNA PAEDFFAFQKEPLDESGWMIKNVLSMPIVNKKEEIVGVATF YNRKDGKPFDEMDETLMESLTQFLGWSVLNPDYTESMNKLENR KDIFQDIVKYHVKCDNEEQKILKTREVVYKKEPWECEEEELAEILQ AELPADKYEINKFHFSDLPLTELELVKCGIQMYELKVVDKFHI PQEALVRFMYSLSKGYRKITYHNWRHGFNVGQTMFSLVTGKL KRYFTDLEALAMVTAAFCHDIDHRGTNNLYQMKSQNPLAKLHG SSILERHHLEFGKTLRDESLNIFQNLNRRQHEHAHMMDIAIIAT DLALYFKKRTMFQKIVDQSKTYESEQEWQYMMLEQTRKEIVM AMMMTACDLSAITKPWEVQSQVALLVAAEFWEQDGLERTVLLQ NPIMPMDRNKADEL PKLQVGFIDFVCTFVYKEFSRFHEEITPMLD GITNNRKEWKALADEYDAKMKVQEEKKQKQSAKSAAGNQ GGNPSPGGATTSCCICQ	1 2 7

10

20

30

40

50

【表 4 - 7】

h P D E 6 A 触媒ドメイン (P D E 6 A のアミノ酸 4 8 3 ~ 8 1 9)	EEEEAEILQAELPDADKYEINKFHFSDLPLETELVKCGIQMYYE LKVVDFKHIPQEALVRFRMYSLSKGYRKITYHNWRHGFNVGQTM FSLLVTKGLKRYFTDLEALAMVTAAFCHDIDHRGTNNLYQMKSQ NPLAKLHGSSILERHHLEFGKTLRDESLNIFQNLNRRQHEHAH MMDIAIATDLALYFKKRTMFQKIVDQSKTYESEQEWQYMMLE QTRKEIVMAMMMTACDLSAITKPWEVQSQVALLVAAEFWEQGD LERTVLQQNPIPMMDRINKADELPKLQVGFIDFVCTFVYKEFSRFH EEITPMLDGITNNRKEWKALADEYDAK	1 2 8
h P D E 6 B (U n i p r o t 番号 : P 3 5 9 1 3)	MSLSEEQARSFLDQNPDFARQYFGKCLSPENVAAACEDGCPPDC DSLRDLQCVEESTALLELVQDMQESINMERVVFKVLRRLCTLLQ ADRCSLFMYRQRNGVAELATRLFSVQPDVLEDCLVPPDSEIVFP LDIGVVGHVAQTKKMVNVEDVAECPHFSSFADELTDYKTKNML ATPIMNGKDVAVIMAVNKLNGPFFTSEDEDVFLKYLNFATLYL KIYHLSYLNHCETRGRQVLLWSANKVFEELTDIERQFHKAFTYVR AYLNCERYSVGLLDMTKEKEFFDVWSVLMGESQPYSGPRTPDGR EIVFYKVIDYVLHGKEEIKVIPTPSADHWALASGLPSYVAESGFIC NIMNASADEMFKFQEGALDDSGWLKKNVLSMPIVNKKEEIVGVA TFYNRKDGKPFDEQDEVLMESLTQFLGWSVMNTDTYDKMNKLE NRKDIAQDMVLYHVKCDRDEIQLIPTRARLGKEPADCDEDELG EILKEELPGPTTFDIYEFHFSLECTELDLVKCGIQMYYELGVVRK FQIPQEVLRFLFSISKGYRRITYHNWRHGFNVQTMFTLLMTGK LKSYYTDLEAFAMVTAGLCHDIDHRGTNNLYQMKSQNPLAKLH GSSILERHHLEFGKFLSEETLNIYQNLNRRQHEHVIHLMIDIAIAT DLALYFKKRAMFQKIVDESKNYQDKKSWVEYLSLETTRKEIVMA MMMTACDLSAITKPWEVQSKVALLVAAEFWEQGDLERTVLDDQ PIPMMDRNKAAELPKLQVGFIDFVCTFVYKEFSRFHEILPMFDR LQNNRKEWKALADEYEAKVKALEEKEEEERVAACKVGTEICNGG PAPKSSTCCIL	1 2 9
h P D E 6 B 触媒ドメイン (P D E 6 B のアミノ酸 4 7 6 ~ 8 1 7)	PADCDEDELGEILKEELPGPTTFDIYEFHFSLECTELDLVKCGIQ MYYELGVVRKFQIPQEVLRFLFSISKGYRRITYHNWRHGFNV QTMFTLLMTGKLKSYTDLAFAMVTAGLCHDIDHRGTNNLYQ MKSQNPLAKLHGSSILERHHLEFGKFLSEETLNIYQNLNRRQHE HVIHLMIDIAIATDLALYFKKRAMFQKIVDESKNYQDKKSWVEY LSLETTRKEIVMAMMMTACDLSAITKPWEVQSKVALLVAAEFW EQGDLERTVLDDQPIPMMDRNKAAELPKLQVGFIDFVCTFVYKE FSRFHEILPMFDRLQNNRKEWKALADEYEAK	1 3 0
h P D E 6 C (U n i p r o t 番号 : P 5 1 1 6 0)	MGEINQVAVEKYLEENPQFAKEYFDRKLRVEVLGEIFKNSQVPV QSSMSFSELTQVEESALCLELLWTVQEEGGTPEQGVHRAQRLA HLLQADRCSMFLCRSRNGIPEVASRLLDVTPTSKFEDNLVGPDK EVFPLDIGVGAHATKKTNNVDPVKKNSHFSDFMDKQGTGYVT KNLLATPIVVGKEVLAVIMAVNKNVASEFSKQDEEVFSKYLNFV SIILRLHHTSYMNISSRRSQILMWSANKVFEELTDVEROFHKAL YTVRSYLNCERYSIGLLDMTKEKEFYDEWPILGEVEPYKGPKT PDGRENVFYKIIDYILHGKEEIKVIPTPPADHWTLISGLPTYVAENG FICNMMNAPADEYFTFQKGPVDETGWVIKKNVLSLPVKNKEDIVG VATFYNRKDGKPFDEHDEYITETLTQFLGWSLLNTDTYDKMNKL ENRKDIAQEMLMNQTKATPEEIKSILKFQEKLVNDVIDDCEEKQL VAILEKEDLPDRSAELYEFRFSDFPTEHGLIKGIRLFFFEINVEK FKVPVEVLTRWMTYVRKGYRAVTYHNWRHGFNVGQTMFTLLM TGRLKKYYTDLEAFAMLAFAFCHDIDHRGTNNLYQMKSTSPLA RLHGSSILERHHLEYSKTLQDESLNIFQNLNKRQFETVIHLFEVAI IATDLALYFKKRTMFQKIVDACEQMOTEEEAIKYVTVDPTKKEII MAMMMTACDLSAITKPWEVQSQVALMVANEFWEQGDLERTVL QQQPIPMMDRNKRDELPLKQVGFIDFVCTFVYKEFSRFHKEITPM LSGLQNNRVEWKSALADEYDAKMKVIEEEAKKQEGGAEKAAEDS GGGDDKKSKTCLML	1 3 1

10

20

30

40

50

【表 4 - 8】

h P D E 6 C 触媒ドメイン (P D E 6 C のアミノ酸 4 8 3 ~ 8 2 2)	DDCEEKQLVAILKEDLPDRSAELYEFRFSDFLTEHGLIKCGIRLF FEINVVEKFKVPVEVLTRWMTYVRKGYRAVTYHNWRHGFNVG QTMFTLLMTGRLLKKYYTDLEAFAMLAFAFCHDIDHRGTNNLYQ MKSTSPALARLHGSSILRHHLEYSKTLLQDESLNIFQNLNKRQFET VIHLFEVAIIATDLALYFKKRTMFQKIVDACEQMQTEEEAIKYVT VDPTKKEIIMAMMMTACDLSAITKPWEVQSQVALMVANEFWEQ GDLERTVLQQQPIPMMDRNRDEL PKLQVGFIDFVCTFVYKEFSR FHKEITPMLSGLQNNRVEWKS LADEYDAK	1 3 2
h P D E 7 A (U n i p r o t 番号: Q 1 3 9 4 6)	MEVCYQLPVLPLDRPVPQHVL SRRGAISFSSSSALFGCPNPRQLSQ RRGAISYDSSDQTALYIRMLGDVRVRSRAGFESERRGSHPYIDFRI FHSQSEIEVSVSARNIRRLLSFQRYLRSSRFFRGTA VSNLSNILD YNGQAKCMLEKVGWNWDFDIFLFDRLTNGNSLVSLTFHLFSLHGLI EYFHLDMMKLRRFLVMIQEDYHSQNPYHNVAHADVTQAMHC YLKEPKLANSVTPWDILLSLIAAATHDL DHPGVNQPFLLIKTNHYL ATLYKNTSVLENHHWRS AVGLLRESGLFSLPLESRQQMETQIG ALILATDISRQNEYL SLFRSHLDRGDL CLEDTRHRHLVLQMAKLC ADICNPCRTWELSKQWSEKVTEEFFHQGDIEKKYHLGVSPCLDR HTESIANIQIGFMTYLVEPLFTEWARFSNTRLSQTMLGHVGLNKA SWKGLQREQSSSED TDA AFELNSQLLPQENRLS	1 3 3
h P D E 7 A 触媒ドメイン (P D E 7 A のアミノ酸 1 8 7 ~ 4 5 1)	FHLDMMKLRRFLVMIQEDYHSQNPYHNVAHADVTQAMHCYL KEPKLANSVTPWDILLSLIAAATHDL DHPGVNQPFLLIKTNHYL ATLYKNTSVLENHHWRS AVGLLRESGLFSLPLESRQQMETQIGALI LATDISRQNEYL SLFRSHLDRGDL CLEDTRHRHLVLQMAKLCADI CNPCRTWELSKQWSEKVTEEFFHQGDIEKKYHLGVSPCLDRHTE SIANIQIGFMTYLVEPLFTEWARFSNTRLSQTMLGHVGLNKA SW	1 3 4
h P D E 7 B (U n i p r o t 番号: Q 9 N P 5 6)	MSCLMVERCGEILFENPDQNAKVCMLGDRLRGQTGVRAERRG SYPFIDFRLLNSTTYSGEIGTKKKVKRLLSFQRYFHASRLLRGIIPQ APLHLLDEDYLGQARHMLSKVGMWDFDIFLFDRLTNGNSLVTL CHLFNTHGLIHFKLDMVTLHRFLVMVQEDYHSQNPYHNVAHAD ADVTQAMHCYLKEPKLASFLTPLDIMLGLLAAAAHDVDHPGVN QPFLLIKTNHHLANLYQNMSVLENHHWRSTIGMLRESRLLAHLPK EMTQDIEQQLGSLILATDINRQNEFLTRLKAHLHNKDLRLDAQD RHFMLQIALKCADICNPCRIWEMSKQWSEKVCEEFYRQGELEQK FELEISPLCNQKDSIPSIQIGFMSYIVEPLFREWAHFTGNSTLSEN MLGHLAHNKAQWKSLLPRQHRSRGSSGSGPDHDHAGQGTESEE QEGDSP	1 3 5
h P D E 7 B 触媒ドメイン (P D E 7 B のアミノ酸 1 7 2 ~ 4 1 0)	YHNVAHADVTQAMHCYLKEPKLASFLTPLDIMLGLLAAAAHD VDHPGVNQPFLLIKTNHHLANLYQNMSVLENHHWRSTIGMLRESR LLAHLPKEMTQDIEQQLGSLILATDINRQNEFLTRLKAHLHNKDL RLDAQDRHFMLQIALKCADICNPCRIWEMSKQWSEKVCEEFYR QGELEQKFELEISPLCNQKDSIPSIQIGFMSYIVEPLFREWAHFTG NSTLSENMLGHLAHNK	1 3 6

10

20

30

40

50

【表 4 - 9】

h P D E 8 A (U n i p r o t 番号 : O 6 0 6 5 8)	MGCAPSIHISERLVAEDAPSPAAPPLSSGGPRLPQGQKTAALPRTR GAGLLESELRDGSGKKVAVADVQFGPMRFHQDQLQVLLVFTKE DNQCNGFCRACEKAGFKCTVTKEAQAVALACFLDKHHDIIIDHRN PRQLDAEALCRSIRSSKLSSENTVIVGVVRRVDREELSVMPFISAGF TRRYVENPNIMACYNELLQLEFGEVRSQKLKLRACNSVFTALENSE DAIEITSEDRFIQYANPAFETTMGYQSGELIGKELGEVPINEKKAD LLDTINSCIRIGKEWQGIYYAKKKNGDNIQQNVKIIPVIGQGGKIR HYVSIIRVCNGNNAEKISECVQSDTHTDNQTGKHKDRRKGSLD VKAVASRATEVSSQRRHSSMARIHSMTEAPITKVINIINAAQESSP MPVTEALDRVLEILRTTELYSPQFGAKDDDPHANDLVGGLMSDG LRRLSGNEYVLSTKNTQMVSSNIITPISLDDVPPRIARAMENEEYW DFDIFELEAATHNRPLIYLGLKMFARFGICEFLHCSESTLRSWLQII EANYHSSNPYHNSTHSADVLHATAYFLSKERIKETLDPIDEVAALI AATHIDVDHPGRTNSFLCNAGSELAILYNDTAVLESHHAALAFQL TTGDDKCNIFKNMERNDYRTLROGIIDMVLAITEMTKHFEHVNKF VNSINKPLATLEENGETDKNQEVINTMLRTPENRTLIKRMILKCA DVSNPCRPLQYCIWEAARISEEYFSQTDEEKQQGLPVVMPVFDNRN TCSIPKSQISFIDYFITDMFDAWDAFVDLPDLMQHLDDNNFKYWK LDEMKLRLNLRPPPE	1 3 7
h P D E 8 A 触媒ドメイン (P D E 8 A のアミノ酸 5 3 1 ~ 8 1 3)	LHCSESTLRSWLQIEANYHSSNPYHNSTHSADVLHATAYFLSKE RIKETLDPIDEVAALIAATHIDVDHPGRTNSFLCNAGSELAILYND TAVLESHHAALAFQLTTGDDKCNIFKNMERNDYRTLROGIIDMV LAITEMTKHFEHVNKFVNSINKPLATLEENGETDKNQEVINTMLR TPENRTLIKRMILKCADVSNPCRPLQYCIWEAARISEEYFSQTDEE KQGLPVVMPVFDNRNTCSIPKSQISFIDYFITDMFDAWDAFVDLP DLMQHLDDNNFKYW	1 3 8
h P D E 8 B (U n i p r o t 番号 : O 9 5 2 6 3)	MGCAPSIHVSQSGVIYCRDSESSSPRQTTSVSQGAAPLPGLFVQ TDAADAIPPSRASGPPSVARVRRARTELGSGSSAGSAAPAATTSR GRRRHCCSSAEAEQTCTYTSVKQVSSAEVRIGPMRLTQDPIQVLLI FAKEDSQSDGFWWACDRAGYRCNIARTPESALECFLDKHHEIIVI DHRQTQNFDAEAVCRSIRATNPSEHTVILAVVSRVSDDHHEASVL PLLHAGFNRRFMENSSIIACYNELIQIEHGEVRSQFKLRACNSVFT ALDHCHAEIITSDDHVIQYVNPFAFERMMGYHKGELLGKELADL PKSDKNRADLLDTINTCIKKGKEWQGVYYARRKSGDSIQQHVKI TPVIGQGGKIRHFVSLKKLCCTTDNNKQIHKIHRDSDGNSQTEPHS FRYKNRRKESIDVKSISRGSDAPSLQNRRYPSMARIHSMTEAPIT KVINIINAAQENSPVTVAEALDRVLEILRTTELYSPQLGKDEDPH TSDLVGGLMTDGLRRLSGNEYVFTKNVHQSHSLAMPITINDVPP CISQLLDNEESWDFNIFELEAITHKRPLVYLGLKVFSRFGVCEFLN CSETTLRAWFQVIEANYHSSNAYHNSTHAADVLHATAFFLGKER VKGSLDQLDEVAALIAATVHDVDHPGRTNSFLCNAGSELAVLYN DTAVLESHHTALAFQLTVKDTKCNIFKNIDRNHYRTLROGIIDMV LAITEMTKHFEHVNKFVNSINKPMAAEIEGSDCECNPAGKNFPEN QILIKRMMIKCADVANPCRPLDLCEWAGRISSEYFAQTDEEKRO GLPVVMPVFDNRNTCSIPKSQISFIDYFITDMFDAWDAFAHLPALM QHLADNYKHWKTLDDLKCKSLRLPSDS	1 3 9
h P D E 8 B 触媒ドメイン (P D E 8 B のアミノ酸 5 9 0 ~ 8 6 8)	LNCSETTLRAWFQVIEANYHSSNAYHNSTHAADVLHATAFFLGK ERVKGSLDQLDEVAALIAATVHDVDHPGRTNSFLCNAGSELAVL YNDTAVLESHHTALAFQLTVKDTKCNIFKNIDRNHYRTLROGIID MVLAITEMTKHFEHVNKFVNSINKPMAAEIEGSDCECNPAGKNFP ENQILIKRMMIKCADVANPCRPLDLCEWAGRISSEYFAQTDEEK RQGLPVVMPVFDNRNTCSIPKSQISFIDYFITDMFDAWDAFAHLPAL MQHLADNYKHW	1 4 0

10

20

30

40

50

【表 4 - 10】

h P D E 9 A (U n i p r o t 番号 : O 7 6 0 8 3)	MGSGSSSYRPKAIYLDIDGRIQKVIFSKYCNSSDIMDLFCIATGLPR NTTISLLTTDDAMVSDPTMPANSERTPYKVRPVAIKQLSAGVED KRTTSRGQSAERPLRDRRVVGLEQPRREGAFESGQVEPRPREPQG CYQEGQRIPPEREELIQSVLAQVAEQFSRAFKINELKAEVANHLA VLEKRVELEGLKVVEIEKCKSDIKKMREELAARSSRTNCPCKYSF LDNHKKLTTPRRDVPTYPKYLLSPETIEALRKPTFDVWLWEPNEM LSCLEHMYHDLGLVRDFSINPVTLLRRWLCVVDNYRNNPFHNFR HCFQVAQMMYSMVWLCSLQEKFSQTDILILMTAAICHDLDPGY NNTYQINARTELAVERYNDISPLENHHC AVAFQILAEPECNIFSNIPP DGFKQIRQGMITLILATDMARHAEIMDSFKEKMEFNDYSNEEHM TLLKMILIKCCDISNEVRPMEVAEPWVDCLLEEFYMQSDREKSEG LPVAPFMDRDKVTKATAQIGFIKFLIPMFETVTKLFPMVEEIML QPLWESRDYEEELKRIDDAMKELQKKTDSLTSKGATEKSRERSRD VKNSEGDCA	1 4 1
h P D E 9 A 触媒ドメイン (P D E 9 A のアミノ酸 2 8 8 ~ 5 5 0)	FSINPVTLLRRWLCVVDNYRNNPFHNFRHCFQVAQMMYSMVWL CSLQEKFSQTDILILMTAAICHDLDPGYNNTYQINARTELAVERY NDISPLENHHC AVAFQILAEPECNIFSNIPPDGFKQIRQGMITLILAT DMARHAEIMDSFKEKMEFNDYSNEEHMTLLKMILIKCCDISNEV RPMEVAEPWVDCLLEEFYMQSDREKSEGLPVAPFMDRDKVTKA TAQIGFIKFLIPMFETVTKLFPMVEEIMLQPLWESRDY	1 4 2
h P D E 1 0 A (U n i p r o t 番号 : Q 9 Y 2 3 3)	MRIEERKSQHLTGLTDEKVKAYLSLHPQVLDEFVSESVAETVEK WLKRKNKSEDESAPKEVSRYQDTNMQGVVYELNSYIEQRLDT GGDNQLLLYELSSIIKIATKADGFALYFLGECNNSLCIFTPPGIKEG KPRLIPAGPITQGTTVSAYVAKSRKTLLVEDILGDERFPRGTGLES GTRIQSVLCLPIVTAIGDLIGILELYRHWGKEAFCLSHQEVATANL AWASVAIHQVQVCRGLAKQTELNDFLLDVSKTYFDNIVAIDSLL HIMIYAKNLVNADRCALFQVDHKNKELYSDLFDIGEEKEGKPVF KKTKEIRFSIEKGIAGQVARTGEVLNIPDAYADPRFNREVDLYTG YTTRNILCMPIVSRGSVIGVVQMVNKGSAFSTDENNFKMFAV FCALALHCANMYHRIRHSECIYRVTMKLSYHSICTSEEWQGLM QFTLPVRLCKEIELFHFDIGPFENMWPGIFVYMVHRSCGTSCFELE KLCRFIMSVKKNYRRVPYHNWKHAVTVAHCMYAILQNNHTLFT DLERKGLLIAACLCHDLDRGFSNSYLQKFDHPLAALYSTSTMEQ HHFSQTVSILQLEGHNIFSTLSSEYEQVLEIIRKAIATDLALYFGN RKQLEEMYQTGSLNLNNQSHRDRVIGLMMTACDLC SVTKLWPV TKLTANDIYAEFWAEGDEMKKLGIQPIPMMDRDKKDEVPGQQL GFYNAVAIPCYTTLTQILPPTPELLKACRDNLSQWEK VIRGEETAT WISSPSVAQKAAASED	1 4 3
h P D E 1 0 A触媒ドメイ ン (P D E 1 0 Aのアミノ 酸 4 5 8 ~ 7 6 0)	CKEIELFHFDIGPFENMWPGIFVYMVHRSCGTSCFELEKLCRFIMS VKKNYRRVPYHNWKHAVTVAHCMYAILQNNHTLFTDLERKGLL IACLCHDLDRGFSNSYLQKFDHPLAALYSTSTMEQHHSQTVSI LQLEGHNIFSTLSSEYEQVLEIIRKAIATDLALYFGNRKQLEEMY QTGSLNLNNQSHRDRVIGLMMTACDLC SVTKLWPVTKLTANDIY AEFWAEGDEMKKLGIQPIPMMDRDKKDEVPGQQLGFYNAVAIP CYTTLTQILPPTPELLKACRDNLSQWEK VIRGEE	1 4 4

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 1】

h P D E 1 1 A (U n i p r o t 番号: Q 9 H C R 9)	MAASRLDFGEVETFLDRHPELFEDYLMRK GKQEMVEKWLQRHS QGQ GALGPRPSLAGTSSLAHSTCRGGSSVGGGTGPNQSAHSQPLP GGGDCGGVPLSPSWAGGSRGDG NLQRRASQKELRKSFARSKAIH VNRTYDEQVTSRAQEPLSSVRRRALLRKASSLPPTTAHILSALLES RVNLPRYPPTAIDYKCHLKKHNERQFFLELVKDISNDLDTLSLY KILIFVCLMVDADRC SLFLVEGAAAGKKT LVSKFFDVHAGTPLL CSSTENSNEVQVPWGKGIIGYVGEHGETVNIPDAYQDRRFNDEID KLTGYKTKSLLCMPIRSSDGEIIGVAQAINKIPEGAPFTEDDEKVM QMYLPFCGIAISNAQLFAASRKEYERSRALLEVVNDLFEEQTDLE KIVKKIMHRAQTLLKCERCSVLLEDIESPVVKFTKSFELMSPKCS ADAENSFKESMEKSSYSDWLINNSIAELVASTGLPVNISDAYQDP RFD AEADQISGFHIRSVLCVPIWNSNHQIIGVAQVLNRLDGKPFDD ADQRLFEAFVIFCGLGINNTIMYDQVKKSWAKQSVALDVL SYHA TCSKAEVDKFKAA NIPLVSELAIDDIHFDDFSLDVDAMITAALRM FMELGMVQKFKIDYETLCRWLLTVRK NYRMVLYHNWRHAFNV CQLMFAMLT TAGFQDILTEVEILAVIVGCLCHDL DHRGTNNAFQ AKSGSALAQL YGTSATLEHHHFNHAVMILQSEGHNIFANLSSKEY SDLMQLLKQSILATDLTLYFERRTEFFELVSKGEYDWNKNHRDI FRSMLMTACDLGAVTKPWEISRQVAELVTSEFFEQGDRELERLEK LTPSAIFDRNRKDELPRQLQLEWIDSICMPLYQALVKVNVKLPML DSVATNRSKWEELHQKRLLASTASSSPASVMVAKEDRN	1 4 5
h P D E 1 1 A触媒ドメイ ン (P D E 1 1 Aのアミノ 酸 6 4 0 ~ 9 0 5)	FKIDYETLCRWLLTVRK NYRMVLYHNWRHAFNV CQLMFAMLT TAGFQDILTEVEILAVIVGCLCHDL DHRGTNNAFQAKSGSALAQL YGTSATLEHHHFNHAVMILQSEGHNIFANLSSKEYSDLMQLLKQS ILATDLTLYFERRTEFFELVSKGEYDWNKNHRDIFRSMLMTACD LGAVTKPWEISRQVAELVTSEFFEQGDRELERLEK LTPSAIFDRNRK DELPRQLQLEWIDSICMPLYQALVKVNVKLPMLDSVATNRSKW	1 4 6

【0 1 2 9】

いくつかの実施形態において、h P D E 5 由来の不安定化ドメインは、h P D E 5 のバリエーション及び／またはアイソフォームに由来し得る。h P D E 5 アイソフォーム 1、h P D E 5 アイソフォーム 2、及び h P D E 5 アイソフォーム 3 の 3 つのアイソフォームは、それらの N 末端領域が異なり、3 つすべて、固有の第 1 のエクソン、続いて、8 2 3 個のアミノ酸の一般的な配列を有する。したがって、h P D E 5 由来の D D は、h P D E 5 アイソフォーム 1 (配列番号 2 のヌクレオチド配列によってコードされる、配列番号 1、h P D E 5 アイソフォーム 2 (配列番号 1 4 8 のヌクレオチド配列もしくは配列番号 3 8 0 のヌクレオチド配列のヌクレオチド 1 1 3 ~ 2 6 1 1 によってコードされる、配列番号 1 4 7)、及び／または h P D E 5 アイソフォーム 3 (配列番号 1 5 0 もしくは配列番号 3 8 1 のヌクレオチド 9 5 ~ 2 5 6 3 によってコードされる、配列番号 1 4 9) に由来し得る。いくつかの実施形態において、h P D E 5 D D は、h P D E 5 アイソフォーム X 1 (配列番号 3 8 2) に由来し得る。

【0 1 3 0】

いくつかの実施形態において、本明細書で特定される D D 変異は、h P D E 5 配列に戻ってマッピングして、D D ホットスポットを特定することができる。本明細書で使用される、D D ホットスポットは、変異が h P D E 5 から生成された刺激応答エレメントの「応答性」の性質をもたらす配列番号 1 の h P D E 5 内のアミノ酸を指す。D D 特徴付けは、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン、メチオニン、トリプトファン、アラニン、イソロイシン、ロイシン、フェニルアラニン、バリン、プロリン、及びグリシンを含むが、これらに限定されない、既知のアミノ酸のうちのいずれかに、ホットスポット位置でアミノ酸を変異することを含む、飽和突然変異誘発によって改善され得る。場合によっては、ホットスポット変異のライブラリーは、部位特異的突然変異誘発によって生成され得、ライ

ブラリー内の変異体のそれぞれが、レポータータンパク質、例えば、SGなどのリンカーを介してAcGFP（配列番号79）に融合する。DDの特定は、シルデナフィル、バルデナフィル、及びタダラフィルなどのリガンドの存在及び不在下で分析され得る。いくつかの実施形態において、配列番号1のhPDE5の732位（R732とも称される）のアルギニンを、既知のアミノ酸のうちのいずれかに変異し得、表5Aに提供する。アミノ酸R732の変異は、R732L、R732A、R732G、R732V、R732I、R732P、R732F、R732W、R732Y、R732H、R732S、R732T、R732D、R732E、R732Q、R732N、R732M、R732C、及びR732Kを含み得るが、これらに限定されない。N末端またはC末端のいずれかでリンカー及びGFPに融合したhPDE5変異体を、表6に提供する。表5A中において、変異は、太字である。表5Bは、表6に記載される構築物を生成するために、表5Aに列挙された変異体と組み合わせてもよいさらなる成分を提供する。表6において、アスタリスクは、終止コドンの翻訳を示す。表6はまた、所与の構築物番号の代替のエイリアスも提供する。これらのエイリアスは、接頭辞OTによって特定される。

【表5A-1】

表5A：hPDE5 R732変異体

構築物番号 ／説明	配列	AA配 列番号	NA配 列番号
hPDE5 (WTのア ミノ酸59 0～83 6、R73 2G)	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVAYHNWRHAFNTAQCMA ALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSE HPLAQLYCHSIMHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKT TLKIIKQAILATDLALYIKRGGEFFELIRKNQFNLEDPHQKEL FLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGDREK ELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVS	151	169
hPDE5 (WTのア ミノ酸59 0～83 6、R73 2A)	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVAYHNWRHAFNTAQCMA ALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSE HPLAQLYCHSIMHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKT TLKIIKQAILATDLALYIKRAGEFFELIRKNQFNLEDPHQKEL FLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGDREK ELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVS	152	170
hPDE5 (WTのア ミノ酸59 0～83 6、R73 2V)	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVAYHNWRHAFNTAQCMA ALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSE HPLAQLYCHSIMHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKT TLKIIKQAILATDLALYIKRVGEFFELIRKNQFNLEDPHQKEL FLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGDREK ELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVS	153	171

【表 5 A - 2】

h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 9 0 ~ 8 3 6、R 7 3 2 I)	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNAVYHNWRHAFNTAQCMFA ALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSE HPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKT TLKIIKQAILATDLALYIKRIGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELF LAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGDREKKE LNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVS	1 5 4	1 7 2
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 9 0 ~ 8 3 6、R 7 3 2 P)	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNAVYHNWRHAFNTAQCMFA ALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSE HPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKT TLKIIKQAILATDLALYIKRPGEFFELIRKNQFNLEDPHQKEL FLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGDREK ELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVS	1 5 5	1 7 3
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 9 0 ~ 8 3 6、R 7 3 2 F)	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNAVYHNWRHAFNTAQCMFA ALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSE HPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKT TLKIIKQAILATDLALYIKRFGEFFELIRKNQFNLEDPHQKEL FLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGDREK ELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVS	1 5 6	1 7 4
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 9 0 ~ 8 3 6、R 7 3 2 W)	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNAVYHNWRHAFNTAQCMFA ALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSE HPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKT TLKIIKQAILATDLALYIKRWGEFFELIRKNQFNLEDPHQKEL FLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGDREK ELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVS	1 5 7	1 7 5
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 9 0 ~ 8 3 6、R 7 3 2 Y)	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNAVYHNWRHAFNTAQCMFA ALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSE HPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKT TLKIIKQAILATDLALYIKRYGEFFELIRKNQFNLEDPHQKEL FLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGDREK ELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVS	1 5 8	1 7 6
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 9 0 ~ 8 3 6、R 7 3 2 H)	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNAVYHNWRHAFNTAQCMFA ALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSE HPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKT TLKIIKQAILATDLALYIKRHGEFFELIRKNQFNLEDPHQKEL FLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGDREK ELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVS	1 5 9	1 7 7
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 9 0 ~ 8 3 6、R 7 3 2 S)	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNAVYHNWRHAFNTAQCMFA ALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSE HPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKT TLKIIKQAILATDLALYIKRSGEFFELIRKNQFNLEDPHQKEL FLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGDREK ELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVS	1 6 0	1 7 8

10

20

30

40

50

【表 5 A - 3】

h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 9 0 ~ 8 3 6、R 7 3 2 T)	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNAVYHNWRHAFNTAQCMA ALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSE HPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKT TLKIIKQAILATDLALYIKRTGEFFELIRKNQFNLEDPHQKEL FLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGDREK ELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVS	1 6 1	1 7 9
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 9 0 ~ 8 3 6、R 7 3 2 D)	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNAVYHNWRHAFNTAQCMA ALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSE HPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKT TLKIIKQAILATDLALYIKRDEFFELIRKNQFNLEDPHQKEL FLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGDREK ELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVS	1 6 2	1 8 0
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 9 0 ~ 8 3 6、R 7 3 2 E)	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNAVYHNWRHAFNTAQCMA ALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSE HPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKT TLKIIKQAILATDLALYIKREGEFFELIRKNQFNLEDPHQKEL FLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGDREK ELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVS	1 6 3	1 8 1
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 9 0 ~ 8 3 6、R 7 3 2 Q)	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNAVYHNWRHAFNTAQCMA ALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSE HPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKT TLKIIKQAILATDLALYIKRQGEFFELIRKNQFNLEDPHQKEL FLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGDREK ELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVS	1 6 4	1 8 2
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 9 0 ~ 8 3 6、R 7 3 2 N)	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNAVYHNWRHAFNTAQCMA ALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSE HPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKT TLKIIKQAILATDLALYIKRNGEFFELIRKNQFNLEDPHQKEL FLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGDREK ELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVS	1 6 5	1 8 3
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 9 0 ~ 8 3 6、R 7 3 2 M)	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNAVYHNWRHAFNTAQCMA ALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSE HPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKT TLKIIKQAILATDLALYIKRMGEFFELIRKNQFNLEDPHQKEL FLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGDREK ELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVS	1 6 6	1 8 4
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 9 0 ~ 8 3 6、R 7 3 2 C)	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNAVYHNWRHAFNTAQCMA ALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSE HPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKT TLKIIKQAILATDLALYIKRCGEFFELIRKNQFNLEDPHQKEL FLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGDREK ELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVS	1 6 7	1 8 5

10

20

30

40

50

【表 5 A - 4】

h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 9 0 ~ 8 3 6、R 7 3 2 K)	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNAVYHNWRHAFNTAQCMFA ALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSE HPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKT TLKIIKQAILATDLALYIKRKGEFFELIRKNQFNLEDPHQKEL FLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGDREK ELNIEPTDLMNREKKNIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVS	1 6 8	1 8 6
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、R 7 3 2 G)	EETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDFSDFELSDLETALCTIR MFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNAVYHNWR HAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDR RGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGN QILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRGGEFFELIRKN QFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVATE FFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNIPSMQVGFIDAICLQ LYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQ	3 8 3	4 0 1、4 0 2
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、R 7 3 2 A)	EETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDFSDFELSDLETALCTIR MFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNAVYHNWR HAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDR RGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGN QILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRAGEFFELIRKN QFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVATE FFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNIPSMQVGFIDAICLQ LYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQ	3 8 4	4 0 3、4 0 4
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、R 7 3 2 L)	EETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDFSDFELSDLETALCTIR MFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNAVYHNWR HAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDR RGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGN QILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRLGEFFELIRKN QFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVATE FFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNIPSMQVGFIDAICLQ LYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQ	1 2	4 0 5
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、R 7 3 2 V)	EETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDFSDFELSDLETALCTIR MFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNAVYHNWR HAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDR RGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGN QILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRVGEFFELIRKN QFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVATE FFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNIPSMQVGFIDAICLQ LYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQ	3 8 5	4 0 6、4 0 7
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、R 7 3 2 I)	EETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDFSDFELSDLETALCTIR MFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNAVYHNWR HAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDR RGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGN QILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRIGEFFELIRKNQ FNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVATE FFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNIPSMQVGFIDAICLQ LYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQ	3 8 6	4 0 8

10

20

30

40

50

【表 5 A - 5】

h P D E 5 (WT のア ミノ酸 53 5 ~ 86 0、R 73 2 P)	EETRELQSLAAAVVPSAQTLLKITDFSDFELSDLETALCTIR MFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWR HAFNTAQCMAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDH RGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGN QILSGLSIEEYKTTLLKIIKQAILATDLALYIKRPGFEFFELIRKN QFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVA TEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAIC LQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQ	3 8 7	4 0 9、4 10
h P D E 5 (WT のア ミノ酸 53 5 ~ 86 0、R 73 2 F)	EETRELQSLAAAVVPSAQTLLKITDFSDFELSDLETALCTIR MFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWR HAFNTAQCMAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDH RGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGN QILSGLSIEEYKTTLLKIIKQAILATDLALYIKRFGFEFFELIRKN QFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVA TEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAIC LQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQ	3 8 8	4 1 1
h P D E 5 (WT のア ミノ酸 53 5 ~ 86 0、R 73 2 W)	EETRELQSLAAAVVPSAQTLLKITDFSDFELSDLETALCTIR MFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWR HAFNTAQCMAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDH RGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGN QILSGLSIEEYKTTLLKIIKQAILATDLALYIKRWGEFFELIRKN QFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVA TEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAIC LQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQ	3 8 9	4 1 2
h P D E 5 (WT のア ミノ酸 53 5 ~ 86 0、R 73 2 Y)	EETRELQSLAAAVVPSAQTLLKITDFSDFELSDLETALCTIR MFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWR HAFNTAQCMAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDH RGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGN QILSGLSIEEYKTTLLKIIKQAILATDLALYIKRYGEFFELIRKN QFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVA TEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAIC LQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQ	3 9 0	4 1 3、4 14
h P D E 5 (WT のア ミノ酸 53 5 ~ 86 0、R 73 2 H)	EETRELQSLAAAVVPSAQTLLKITDFSDFELSDLETALCTIR MFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWR HAFNTAQCMAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDH RGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGN QILSGLSIEEYKTTLLKIIKQAILATDLALYIKRHGEFFELIRKN QFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVA TEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAIC LQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQ	3 9 1	4 1 5、4 16
h P D E 5 (WT のア ミノ酸 53 5 ~ 86 0、R 73 2 S)	EETRELQSLAAAVVPSAQTLLKITDFSDFELSDLETALCTIR MFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWR HAFNTAQCMAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDH RGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGN QILSGLSIEEYKTTLLKIIKQAILATDLALYIKRSGFEFFELIRKN QFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVA TEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAIC LQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQ	3 9 2	4 1 7、4 18

10

20

30

40

50

【表 5 A - 6】

h P D E 5 (WT のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、R 7 3 2 T)	EETRELQSLAAAVVPSAQTALKITDFSDFELSDLETALCTIR MFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVAYHNWR HAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDH RGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGN QILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRTGEFFELIRKN QFNLEDPHQKELFLAAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVA TEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAIC LQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQ	3 9 3	4 1 9
h P D E 5 (WT のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、R 7 3 2 D)	EETRELQSLAAAVVPSAQTALKITDFSDFELSDLETALCTIR MFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVAYHNWR HAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDH RGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGN QILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRDGEFFELIRKN QFNLEDPHQKELFLAAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVA TEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAIC LQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQ	3 9 4	4 2 0、4 2 1
h P D E 5 (WT のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、R 7 3 2 E)	EETRELQSLAAAVVPSAQTALKITDFSDFELSDLETALCTIR MFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVAYHNWR HAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDH RGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGN QILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKREGEFFELIRKN QFNLEDPHQKELFLAAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVA TEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAIC LQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQ	3 9 5	4 2 2、4 2 3
h P D E 5 (WT のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、R 7 3 2 Q)	EETRELQSLAAAVVPSAQTALKITDFSDFELSDLETALCTIR MFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVAYHNWR HAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDH RGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGN QILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRQGEFFELIRKN QFNLEDPHQKELFLAAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVA TEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAIC LQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQ	3 9 6	4 2 4、4 2 5
h P D E 5 (WT のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、R 7 3 2 N)	EETRELQSLAAAVVPSAQTALKITDFSDFELSDLETALCTIR MFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVAYHNWR HAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDH RGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGN QILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRNGEFFELIRKN QFNLEDPHQKELFLAAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVA TEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAIC LQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQ	3 9 7	4 2 6
h P D E 5 (WT のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、R 7 3 2 M)	EETRELQSLAAAVVPSAQTALKITDFSDFELSDLETALCTIR MFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVAYHNWR HAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDH RGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGN QILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRMGEFFELIRKN QFNLEDPHQKELFLAAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVA TEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAIC LQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQ	3 9 8	4 2 7

10

20

30

40

50

【表 5 A - 7】

h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、R 7 3 2 C)	EETRELQSLAAAVVPSAQTLKITDFSDFELSDLETALCTIR MFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWR HAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDH RGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMHHHFDQCLMILNSPGN QILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRCGEFFELIRKN QFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAE LVA TEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAIC LQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQ	3 9 9	4 2 8
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、R 7 3 2 K)	EETRELQSLAAAVVPSAQTLKITDFSDFELSDLETALCTIR MFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWR HAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDH RGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMHHHFDQCLMILNSPGN QILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRKGFEFFELIRKN QFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAE LVA TEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAIC LQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQ	4 0 0	4 2 9

10

【表 5 B】

表 5 B : さ ら な る h P D E 5 R 7 3 2 構 築 物 成 分

成分	アミノ酸配列	A A 配列 番号	N A 配列 番号
A c G F P (W T のア ミノ酸 2 ~ 2 3 9)	VSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGHKFSVSGE GEGDA TYGKLTCLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLSYGVQCFSRY PDHMKQHDFFKSAMPEGYIQERTIFFEDDGNYSRA EVKFEGDTLVNRIELTGDFKEDGNILGNKMEYNYN AHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHY QQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALS KDPNEKRDHMI YFGFVTAAAI THGMDELYK	7 9	3 7 2
A c G F P (W T のア ミノ酸 1 ~ 2 3 9)	MVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGHKFSVSGE GEGD ATYGKLTCLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLSYGVQCFSR YPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQERTIFFEDDGNYSR AEVKFEGDTLVNRIELTGDFKEDGNILGNKMEYNY NAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADH YQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALS KDPNEKRDH MIYFGFVTAAAI THGMDELYK	3 6 5	3 7 3
リンカー (S G)	S G	—	A G T G G T
リンカー (G S)	G S	—	G G A T C C

20

30

【表 6 - 1】

表 6 : h P D E 5 R 7 3 2 構 築 物

構 築 物 番 号 / 説 明	配 列	A A 配 列 番 号	N A 配 列 番 号

40

50

【表 6 - 2】

O T - h P D E 5 N - 0 3 7 (O T - 0 0 1 2 3 3、O T - h P D E 5 - 0 3 7) h P D E 5 (W T の ア ミ ノ 酸 5 9 0 ~ 8 3 6、R 7 3 2 G)、リンカー (S G)、A c G F P (W T の ア ミ ノ 酸 2 ~ 2 3 9)、終止	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMAAL KAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPL AQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIK QAILATDLALYIKRGGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAML TACDLSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDL MNREKKNKIPSMQVGFDAICLQLYEALTHVSSGVSKGAELFT GIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGEDATYGKLTLKFICTTGKL PVPWPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQE RTIFFEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGDTFKEDGNILG NKMEYNYNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLA DHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALS KDPNEKRDHMIYF GFVTAAAI THGMDELYK*	1 8 7	2 0 5
O T - h P D E 5 N - 0 3 8 (O T - 0 0 1 2 3 4、O T - h P D E 5 - 0 3 8) h P D E 5 (W T の ア ミ ノ 酸 5 9 0 ~ 8 3 6、R 7 3 2 A)、リンカー (S G)、A c G F P (W T の ア ミ ノ 酸 2 ~ 2 3 9)、終止	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMAAL KAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPL AQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKI QAILATDLALYIKRAGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAML TACDLSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDL MNREKKNKIPSMQVGFDAICLQLYEALTHVSSGVSKGAELFT GIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGEDATYGKLTLKFICTTGKL PVPWPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQE RTIFFEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGDTFKEDGNILG NKMEYNYNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLA DHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALS KDPNEKRDHMIYF GFVTAAAI THGMDELYK*	1 8 8	2 0 6

10

20

30

40

50

【表 6 - 3】

O T - h P D E 5 N - 0 3 9 (O T - 0 0 1 2 3 5、O T - h P D E 5 - 0 3 9) h P D E 5 (W T の ア ミ ノ 酸 5 9 0 ~ 8 3 6、R 7 3 2 V)、リンカー (S G)、A c G F P (W T の ア ミ ノ 酸 2 ~ 2 3 9)、終止	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMFAA KAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPL AQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKII QAILATDLALYIKRVGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLN TACDLSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDI MNREKKNKIPSMQVGFDAICLQLYEALTHVSSGVSKGAELF GIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTCLKFICTTGK PVPWPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQI RTIFFEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGDFKEDGNILC NKMEYNNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLA DHYQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDMHIYF GFVTAATHGMDELYK*	1 8 9	2 0 7
O T - h P D E 5 N - 0 4 0 (O T - 0 0 1 2 3 6、O T - h P D E 5 - 0 4 0) h P D E 5 (W T の ア ミ ノ 酸 5 9 0 ~ 8 3 6、R 7 3 2 I)、リンカー (S G)、A c G F P (W T の ア ミ ノ 酸 2 ~ 2 3 9)、終止	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMFAAL KAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPL AQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIK QAILATDLALYIKRIGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMT ACDLSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDLM NREKKNKIPSMQVGFDAICLQLYEALTHVSSGVSKGAELFTGI VPILIELNGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTCLKFICTTGKLP VVPWPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQER TIFFEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGDFKEDGNILGN KMEYNNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLAD HYQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDMHIYFGF VTAAATHGMDELYK*	1 9 0	2 0 8

10

20

30

40

50

【表 6 - 4】

O T - h P D E 5 N - 0 4 1 (O T - 0 0 1 2 3 7、O T - h P D E 5 - 0 4 1) h P D E 5 (W T の ア ミ ノ 酸 5 9 0 ~ 8 3 6、R 7 3 2 P)、リンカー (S G)、A c G F P (W T の ア ミ ノ 酸 2 ~ 2 3 9)、終止	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNAVYHNWRHAFNTAQCMFAAL KAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPL AQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIK QAILATDLALYIKRPGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAAML TACDLSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDL MNREKKNIPSMQVGFDAICLQLYEALTHVSSGVSKGAELFT GIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTCLKFICTTGKL PVPWPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQE RTIFFEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGDTFKEDGNILG NKMEYNNYNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGVSQLA DHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALS KDPNEKRDHMIYF GFVTAAAI THGMDELYK*	1 9 1	2 0 9
O T - h P D E 5 N - 0 4 2 (O T - 0 0 1 2 3 8、O T - h P D E 5 - 0 4 2) h P D E 5 (W T の ア ミ ノ 酸 5 9 0 ~ 8 3 6、R 7 3 2 F)、リンカー (S G)、A c G F P (W T の ア ミ ノ 酸 2 ~ 2 3 9)、終止	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNAVYHNWRHAFNTAQCMFAAL KAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPL AQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIK QAILATDLALYIKRPGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAAML TACDLSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDL MNREKKNIPSMQVGFDAICLQLYEALTHVSSGVSKGAELFT GIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTCLKFICTTGKL PVPWPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQE RTIFFEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGDTFKEDGNILG NKMEYNNYNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGVSQLA DHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALS KDPNEKRDHMIYF GFVTAAAI THGMDELYK*	1 9 2	2 1 0

10

20

30

40

50

【表 6 - 5】

O T - h P D E 5 N - 0 4 3 (O T - 0 0 1 2 3 9、O T - h P D E 5 - 0 4 3) h P D E 5 (W T の ア ミ ノ 酸 5 9 0 ~ 8 3 6、R 7 3 2 W)、リンカー (S G)、A c G F P (W T の ア ミ ノ 酸 2 ~ 2 3 9)、終止	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMFAAL KAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPL AQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIK QAILATDLALYIKRWGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAAML TACDLSAITKPWPIQQRIAEVLATEFFDQGDREKELNIEPTDL MNREKKNKIPSMQVGFDAICLQLYEALTHVSSGVSKGAELFT GIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFICTTGKL PVPWPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQE RTIFFEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGDTDFKEDGNILG NKMEYNYNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLA DHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALS KDPNEKRDHMIYF GFVTAATHGMDELYK*	1 9 3	2 1 1
O T - h P D E 5 N - 0 4 4 (O T - 0 0 1 2 4 0、O T - h P D E 5 - 0 4 4) h P D E 5 (W T の ア ミ ノ 酸 5 9 0 ~ 8 3 6、R 7 3 2 Y)、リンカー (S G)、A c G F P (W T の ア ミ ノ 酸 2 ~ 2 3 9)、終止	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMFAAL KAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPL AQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIK QAILATDLALYIKRYGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAAML TACDLSAITKPWPIQQRIAEVLATEFFDQGDREKELNIEPTDL MNREKKNKIPSMQVGFDAICLQLYEALTHVSSGVSKGAELFT GIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFICTTGKL PVPWPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQE RTIFFEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGDTDFKEDGNILG NKMEYNYNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLA DHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALS KDPNEKRDHMIYF GFVTAATHGMDELYK*	1 9 4	2 1 2

10

20

30

40

50

【表 6 - 6】

O T - h P D E 5 N - 0 4 5 (O T - 0 0 1 2 4 1、O T - h P D E 5 - 0 4 5) h P D E 5 (W T の ア ミ ノ 酸 5 9 0 ~ 8 3 6、R 7 3 2 H)、リンカー (S G)、A c G F P (W T の ア ミ ノ 酸 2 ~ 2 3 9)、終止	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMAAL KAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPL AQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIK QAILATDLALYIKRHGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAAML TACDLSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDL MNREKKNKIPSMQVGFDAICLQLYEALTHVSSGVSKGAELFT GIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTCLKFICTTGKL PVPWPTLVTTLSYGVQCFSTRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQE RTIFFEDDGNYKSRAEVKFEGDTLVNRIELTGDTFKEDGNILG NKMEYNYNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLA DHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALS KDPNEKRDHMIYF GFVTA AAI THGMD ELYK*	1 9 5	2 1 3
O T - h P D E 5 N - 0 4 6 (O T - 0 0 1 2 4 2、O T - h P D E 5 - 0 4 6) h P D E 5 (W T の ア ミ ノ 酸 5 9 0 ~ 8 3 6、R 7 3 2 S)、リンカー (S G)、A c G F P (W T の ア ミ ノ 酸 2 ~ 2 3 9)、終止	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMAAL KAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPL AQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIK QAILATDLALYIKRSGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAAML TACDLSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDL MNREKKNKIPSMQVGFDAICLQLYEALTHVSSGVSKGAELFT GIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTCLKFICTTGKL PVPWPTLVTTLSYGVQCFSTRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQE RTIFFEDDGNYKSRAEVKFEGDTLVNRIELTGDTFKEDGNILG NKMEYNYNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLA DHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALS KDPNEKRDHMIYF GFVTA AAI THGMD ELYK*	1 9 6	2 1 4

10

20

30

40

50

【表 6 - 7】

O T - h P D E 5 N - 0 4 7 (O T - 0 0 1 2 4 3、O T - h P D E 5 - 0 4 7) h P D E 5 (W T の ア ミ ノ 酸 5 9 0 ~ 8 3 6、R 7 3 2 T)、リンカー (S G)、A c G F P (W T の ア ミ ノ 酸 2 ~ 2 3 9)、終止	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNAVYHNWRHAFNTAQCMFAAL KAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPL AQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIK QAILATDLALYIKRTGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLM TACDLSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQDRERKELNIEPTDL MNREKKNKIPSMQVGFDAICLQLYEALTHVSSGVSKGAELFT GIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGGDATYGKLTCLKFICTTGKL PVPWPTLVTTLSYGVQCFSTRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQE RTIFFEDDGNYKSRAEVKFEGDTLVNRIELTGDFKEDGNILG NKMEYNYNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLA DHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDMIIYF GFVTAAAIHGMDELYK*	1 9 7	2 1 5
O T - h P D E 5 N - 0 4 8 (O T - 0 0 1 2 4 4、O T - h P D E 5 - 0 4 8) h P D E 5 (W T の ア ミ ノ 酸 5 9 0 ~ 8 3 6、R 7 3 2 D)、リンカー (S G)、A c G F P (W T の ア ミ ノ 酸 2 ~ 2 3 9)、終止	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNAVYHNWRHAFNTAQCMFAAL KAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPL AQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIK QAILATDLALYIKRDGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLM TACDLSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQDRERKELNIEPTDL MNREKKNKIPSMQVGFDAICLQLYEALTHVSSGVSKGAELFT GIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGGDATYGKLTCLKFICTTGKL PVPWPTLVTTLSYGVQCFSTRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQE RTIFFEDDGNYKSRAEVKFEGDTLVNRIELTGDFKEDGNILG NKMEYNYNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLA DHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDMIIYF GFVTAAAIHGMDELYK*	1 9 8	2 1 6

10

20

30

40

50

【表 6 - 8】

O T - h P D E 5 N - 0 4 9 (O T - 0 0 1 2 4 5, O T - h P D E 5 - 0 4 9) h P D E 5 (W T の ア ミ ノ 酸 5 9 0 ~ 8 3 6, R 7 3 2 E)、リンカー (S G)、A c G F P (W T の ア ミ ノ 酸 2 ~ 2 3 9)、終止	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMAAL KAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQSEHPL AQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIK QAILATDLALYIKREGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAML TACDLSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDL MNREKKNKIPSMQVGFDAICLQLYEALTHVSSGVSKGAELFT GIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGGDATYGKLTLCFICTTGKL PVPWPTLVTTLSYGVQCFSTRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQE RTIFFEDDGNYKSRAEVKFEGDTLVNRIELTGTDKEDGNILG NKMEYNYNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGQSVQLA DHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMIYF GFVTAATHGMDELYK*	1 9 9	2 1 7
O T - h P D E 5 N - 0 5 0 (O T - 0 0 1 2 4 6, O T - h P D E 5 - 0 5 0) h P D E 5 (W T の ア ミ ノ 酸 5 9 0 ~ 8 3 6, R 7 3 2 Q)、リンカー (S G)、A c G F P (W T の ア ミ ノ 酸 2 ~ 2 3 9)、終止	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMAAL KAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQSEHPL AQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIK QAILATDLALYIKRQGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAML TACDLSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDL MNREKKNKIPSMQVGFDAICLQLYEALTHVSSGVSKGAELFT GIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGGDATYGKLTLCFICTTGKL PVPWPTLVTTLSYGVQCFSTRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQE RTIFFEDDGNYKSRAEVKFEGDTLVNRIELTGTDKEDGNILG NKMEYNYNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGQSVQLA DHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMIYF GFVTAATHGMDELYK*	2 0 0	2 1 8

10

20

30

40

50

【表 6 - 9】

O T - h P D E 5 N - 0 5 1 (O T - 0 0 1 2 4 7、O T - h P D E 5 - 0 5 1) h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 9 0 ~ 8 3 6、R 7 3 2 N)、リンカー (S G)、A c G F P (W T の アミノ酸 2 ~ 2 3 9)、終止	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAOCMFAAL KAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPL AQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIK QAILATDLALYIKRNGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLM TACDLSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDL MNREKKNKIPSMQVGFDAICLQLYEALTHVSSGVSKGAELFT GIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTCLKFICTTGKL PVPWPTLVTTLSYGVQCFSTRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQE RTIFFEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGDTFKEDGNILG NKMEYNYNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLA DHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMIYF GFVTAATHGMDELYK*	2 0 1	2 1 9
O T - h P D E 5 N - 0 5 2 (O T - 0 0 1 2 4 8、O T - h P D E 5 - 0 5 2) h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 9 0 ~ 8 3 6、R 7 3 2 M)、リンカー (S G)、A c G F P (W T の アミノ酸 2 ~ 2 3 9)、終止	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAOCMFAAL KAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPL AQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIK QAILATDLALYIKRNGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLM TACDLSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDL MNREKKNKIPSMQVGFDAICLQLYEALTHVSSGVSKGAELFT GIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTCLKFICTTGKL PVPWPTLVTTLSYGVQCFSTRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQE RTIFFEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGDTFKEDGNILG NKMEYNYNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLA DHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMIYF GFVTAATHGMDELYK*	2 0 2	2 2 0

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 0】

O T - h P D E 5 N - 0 5 3 (O T - 0 0 1 2 4 9、O T - h P D E 5 - 0 5 3) h P D E 5 (W T の ア ミ ノ 酸 5 9 0 ~ 8 3 6、R 7 3 2 C)、リンカー (S G)、A c G F P (W T の ア ミ ノ 酸 2 ~ 2 3 9)、終止	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMFAAL KAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPL AQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIK QAILATDLALYIKRCGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAAML TACDLSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDL MNREKKNKIPSMQVGFDAICLQLYEALTHVSSGVSKGAELFT GIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGGDATYGKLTLKFICTTGKL PVPWPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQE RTIFFEDDGNYKSRAEVKFEGDTLVNRIELTGDFKEDGNILG NKMEYNYNAHNVIYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLA DHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMIYF GFVTAATHGMDELYK*	2 0 3	2 2 1
O T - h P D E 5 N - 0 5 4 (O T - 0 0 1 2 5 0、O T - h P D E 5 - 0 5 4) h P D E 5 (W T の ア ミ ノ 酸 5 9 0 ~ 8 3 6、R 7 3 2 K)、リンカー (S G)、A c G F P (W T の ア ミ ノ 酸 2 ~ 2 3 9)、終止	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMFAAL KAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPL AQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIK QAILATDLALYIKRCGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAAML TACDLSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDL MNREKKNKIPSMQVGFDAICLQLYEALTHVSSGVSKGAELFT GIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGGDATYGKLTLKFICTTGKL PVPWPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQE RTIFFEDDGNYKSRAEVKFEGDTLVNRIELTGDFKEDGNILG NKMEYNYNAHNVIYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLA DHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMIYF GFVTAATHGMDELYK*	2 0 4	2 2 2

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 1】

O T - h P D E 5 - 0 6 4 (O T - 0 0 1 1 8 6) メチ オニン、h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、R 7 3 2 G)、リン カー (S G)、 A c G F P (W T のアミノ酸 2 ~ 2 3 9)、 終止	MEETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDFSFSDFELSDLETALCTIR MFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRH AFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRHG VNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILS GLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRGGEFFELIRKNQFNLE DPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQORIAELVATEFFDQG DRERKELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFDAICLQLYEALT HVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQSGVSKGAELFTGIVP ILIELNGDVNGHKFSVSGEGEDATYGKLTCLKFICTTGKLPVP WPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQUERTIF FEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGTDKEDGNILGNKM EYNNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALS KDPNEKRDHMIYFGFVTA AAITHGMDELYK*	4 3 0	4 6 7
O T - h P D E 5 - 0 6 5 (O T - 0 0 1 1 8 7) メチ オニン、h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、R 7 3 2 A)、リン カー (S G)、 A c G F P (W T のアミノ酸 2 ~ 2 3 9)、 終止	MEETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDFSFSDFELSDLETALCTIR MFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRH AFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRHG VNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILS GLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRAGEFFELIRKNQFNLE DPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQORIAELVATEFFDQG DRERKELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFDAICLQLYEALT HVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQSGVSKGAELFTGIVP ILIELNGDVNGHKFSVSGEGEDATYGKLTCLKFICTTGKLPVP WPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQUERTIF FEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGTDKEDGNILGNKM EYNNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALS KDPNEKRDHMIYFGFVTA AAITHGMDELYK*	4 3 1	4 6 8
O T - h P D E 5 - 0 6 6 (O T - 0 0 1 1 8 8) メチ オニン、h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、R 7 3 2 V)、リン カー (S G)、 A c G F P (W T のアミノ酸 2 ~ 2 3 9)、 終止	MEETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDFSFSDFELSDLETALCTIR MFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRH AFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRHG VNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILS GLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRVGEFFELIRKNQFNLE DPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQORIAELVATEFFDQG DRERKELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFDAICLQLYEALT HVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQSGVSKGAELFTGIVP ILIELNGDVNGHKFSVSGEGEDATYGKLTCLKFICTTGKLPVP WPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQUERTIF FEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGTDKEDGNILGNKM EYNNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALS KDPNEKRDHMIYFGFVTA AAITHGMDELYK*	4 3 2	4 6 9

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 2】

O T - h P D E 5 - 0 6 7 (O T - 0 0 1 1 8 9) メチ オニン、h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ～ 8 6 0、R 7 3 2 I)、リン カー (S G)、 A c G F P (W T のアミノ酸 2 ～ 2 3 9)、 終止	MEETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDFSFSDFELSDLETALCTIR MFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNAVYHNWRH AFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRG VNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILS GLSIEEYKTTCLKIKQAILATDLALYIKRIGEFFELIRKNQFNLED PHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGD RERKELNIEPTDLNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTH VSEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQSGVSKGAELFTGIVPIL IELNGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTCLKFICTTGKLPVPWP TLVTTLVSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQUERTIFFE DDGNYKSRAEVKFEGDTLVNRIELTGDFKEDGNILGNKMEY NYNNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQ NTPIGDGPVLLPDNHLYSTQSALS KDPNEKRDMHYFGFVTA AITHGMDELYK*	4 3 3	4 7 0
O T - h P D E 5 - 0 6 8 (O T - 0 0 1 1 9 0) メチ オニン、h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ～ 8 6 0、R 7 3 2 P)、リン カー (S G)、 A c G F P (W T のアミノ酸 2 ～ 2 3 9)、 終止	MEETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDFSFSDFELSDLETALCTIR MFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNAVYHNWRH AFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRG VNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILS GLSIEEYKTTCLKIKQAILATDLALYIKRPGEFFELIRKNQFNLE DPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGD DRERKELNIEPTDLNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALT HVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQSGVSKGAELFTGIVP ILIELNGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTCLKFICTTGKLPVP WPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQUERTIF FEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGDFKEDGNILGNKM EYNNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQ QNTPIGDGPVLLPDNHLYSTQSALS KDPNEKRDMHYFGFVTA AITHGMDELYK*	4 3 4	4 7 1
O T - h P D E 5 - 0 6 9 (O T - 0 0 1 1 9 1) メチ オニン、h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ～ 8 6 0、R 7 3 2 F)、リン カー (S G)、 A c G F P (W T のアミノ酸 2 ～ 2 3 9)、 終止	MEETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDFSFSDFELSDLETALCTIR MFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNAVYHNWRH AFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRG VNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILS GLSIEEYKTTCLKIKQAILATDLALYIKRFGEFFELIRKNQFNLE DPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGD DRERKELNIEPTDLNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALT HVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQSGVSKGAELFTGIVP ILIELNGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTCLKFICTTGKLPVP WPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQUERTIF FEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGDFKEDGNILGNKM EYNNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQ QNTPIGDGPVLLPDNHLYSTQSALS KDPNEKRDMHYFGFVTA AITHGMDELYK*	4 3 5	4 7 2

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 3】

O T - h P D E 5 - 0 7 0 (O T - 0 0 1 1 9 2) メチ オニン、h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ～ 8 6 0、R 7 3 2 W)、リン カー (S G)、 A c G F P (W T のアミノ酸 2 ～ 2 3 9)、 終止	MEETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDFSFSDFELSDLETALCTIR MFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRH AFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRG VNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILS GLSIEEYKTTCLKIKQAILATDLALYIKRWGEFFELIRKNQFNLE DPHQKELFLAAMLMTACDLSAITKPWPIQQRJAEVLVATEFFDQG DRERKELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALT HVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQSGVSKGAELFTGIVP ILIELNGDVNGHKFSVSGEGEDATYGLTLKFICTTGKLPVP WPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQUERTIF FEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGTDKEDGNILGNKM EYNNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALS KDPNEKR DHMIYFGFVTA AAITHGMDELYK*	4 3 6	4 7 3
O T - h P D E 5 - 0 7 1 (O T - 0 0 1 1 9 3) メチ オニン、h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ～ 8 6 0、R 7 3 2 Y)、リン カー (S G)、 A c G F P (W T のアミノ酸 2 ～ 2 3 9)、 終止	MEETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDFSFSDFELSDLETALCTIR MFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRH AFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRG VNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILS GLSIEEYKTTCLKIKQAILATDLALYIKRYGEFFELIRKNQFNLE DPHQKELFLAAMLMTACDLSAITKPWPIQQRJAEVLVATEFFDQG DRERKELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALT HVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQSGVSKGAELFTGIVP ILIELNGDVNGHKFSVSGEGEDATYGLTLKFICTTGKLPVP WPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQUERTIF FEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGTDKEDGNILGNKM EYNNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALS KDPNEKR DHMIYFGFVTA AAITHGMDELYK*	4 3 7	4 7 4
O T - h P D E 5 - 0 7 2 (O T - 0 0 1 1 9 5) メチ オニン、h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ～ 8 6 0、R 7 3 2 H)、リン カー (S G)、 A c G F P (W T のアミノ酸 2 ～ 2 3 9)、 終止	MEETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDFSFSDFELSDLETALCTIR MFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRH AFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRG VNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILS GLSIEEYKTTCLKIKQAILATDLALYIKRHGEFFELIRKNQFNLE DPHQKELFLAAMLMTACDLSAITKPWPIQQRJAEVLVATEFFDQG DRERKELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALT HVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQSGVSKGAELFTGIVP ILIELNGDVNGHKFSVSGEGEDATYGLTLKFICTTGKLPVP WPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQUERTIF FEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGTDKEDGNILGNKM EYNNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALS KDPNEKR DHMIYFGFVTA AAITHGMDELYK*	4 3 8	4 7 5

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 4】

O T - h P D E 5 - 0 7 3 (O T - 0 0 1 1 9 6) メチ オニン、h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、R 7 3 2 S)、リン カー (S G)、 A c G F P (W T のアミノ酸 2 ~ 2 3 9)、 終止	MEETRELQSLAAAVVPSAQTLLKIDFSFSDFELSDLETALCTIR MFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRH AFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRHG VNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILS GLSIEEYKTTLLKIIKQAILATDLALYIKRSGEFFELIRKNQFNLE DPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQG DRERKELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFDAICLQLYEALT HVSEDCFPLLDGCRCNRQKWQALAEQQSGVSKGAELFTGIVP ILIELNGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLLKFICTTGKLPVP WPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQUERTIF FEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGTDKEDGNILGNKM EYNNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALS KDPNEKRDHMIYFGFVTA AAITHGMDELYK*	4 3 9	4 7 6
O T - h P D E 5 - 0 7 4 (O T - 0 0 1 1 9 7) メチ オニン、h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、R 7 3 2 T)、リン カー (S G)、 A c G F P (W T のアミノ酸 2 ~ 2 3 9)、 終止	MEETRELQSLAAAVVPSAQTLLKIDFSFSDFELSDLETALCTIR MFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRH AFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRHG VNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILS GLSIEEYKTTLLKIIKQAILATDLALYIKRTGEFFELIRKNQFNLE DPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQG DRERKELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFDAICLQLYEALT HVSEDCFPLLDGCRCNRQKWQALAEQQSGVSKGAELFTGIVP ILIELNGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLLKFICTTGKLPVP WPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQUERTIF FEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGTDKEDGNILGNKM EYNNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALS KDPNEKRDHMIYFGFVTA AAITHGMDELYK*	4 4 0	4 7 7
O T - h P D E 5 - 0 7 5 (O T - 0 0 1 1 9 8) メチ オニン、h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、R 7 3 2 D)、リン カー (S G)、 A c G F P (W T のアミノ酸 2 ~ 2 3 9)、 終止	MEETRELQSLAAAVVPSAQTLLKIDFSFSDFELSDLETALCTIR MFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRH AFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRHG VNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILS GLSIEEYKTTLLKIIKQAILATDLALYIKRDGEFFELIRKNQFNLE DPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQG DRERKELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFDAICLQLYEALT HVSEDCFPLLDGCRCNRQKWQALAEQQSGVSKGAELFTGIVP ILIELNGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLLKFICTTGKLPVP WPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQUERTIF FEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGTDKEDGNILGNKM EYNNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALS KDPNEKRDHMIYFGFVTA AAITHGMDELYK*	4 4 1	4 7 8

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 5】

O T - h P D E 5 - 0 7 6 (O T - 0 0 1 1 9 9) メチ オニン、h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ～ 8 6 0、R 7 3 2 E)、リン カー (S G)、 A c G F P (W T のアミノ酸 2 ～ 2 3 9)、 終止	MEETRELQSLAAAVVPSAQTLLKIDFSFSDFELSDLETALCTIR MFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVAYHNWRH AFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRHG VNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILS GLSIEEYKTTLLKIIKQAILATDLALYIKREGEFFELIRKNQFNLE DPHQKELFLAAMLMTACDLSAITKPWPIQRIAEVATEFFDQG DRERKELNIEPTDLNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALT HVSEDCFPLLDGCRRNRQKWQALAEQQSGVSKGAELFTGIVP ILIELNGDVNGHKFSVSGEGEDATYGKLTLLKFICTTGKLPVP WPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQUERTIF FEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGTDKFEDGNILGNKM EYNNYAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALS KDPNEKRDMHYFGFVTA AAITHGMDELYK*	4 4 2	4 7 9
O T - h P D E 5 - 0 7 7 (O T - 0 0 1 2 0 0) メチ オニン、h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ～ 8 6 0、R 7 3 2 Q)、リン カー (S G)、 A c G F P (W T のアミノ酸 2 ～ 2 3 9)、 終止	MEETRELQSLAAAVVPSAQTLLKIDFSFSDFELSDLETALCTIR MFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVAYHNWRH AFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRHG VNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILS GLSIEEYKTTLLKIIKQAILATDLALYIKRQGEFFELIRKNQFNLE DPHQKELFLAAMLMTACDLSAITKPWPIQRIAEVATEFFDQG DRERKELNIEPTDLNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALT HVSEDCFPLLDGCRRNRQKWQALAEQQSGVSKGAELFTGIVP ILIELNGDVNGHKFSVSGEGEDATYGKLTLLKFICTTGKLPVP WPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQUERTIF FEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGTDKFEDGNILGNKM EYNNYAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALS KDPNEKRDMHYFGFVTA AAITHGMDELYK*	4 4 3	4 8 0
O T - h P D E 5 - 0 7 8 (O T - 0 0 1 2 0 1) メチ オニン、h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ～ 8 6 0、R 7 3 2 N)、リン カー (S G)、 A c G F P (W T のアミノ酸 2 ～ 2 3 9)、 終止	MEETRELQSLAAAVVPSAQTLLKIDFSFSDFELSDLETALCTIR MFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVAYHNWRH AFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRHG VNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILS GLSIEEYKTTLLKIIKQAILATDLALYIKRNGEFFELIRKNQFNLE DPHQKELFLAAMLMTACDLSAITKPWPIQRIAEVATEFFDQG DRERKELNIEPTDLNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALT HVSEDCFPLLDGCRRNRQKWQALAEQQSGVSKGAELFTGIVP ILIELNGDVNGHKFSVSGEGEDATYGKLTLLKFICTTGKLPVP WPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQUERTIF FEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGTDKFEDGNILGNKM EYNNYAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALS KDPNEKRDMHYFGFVTA AAITHGMDELYK*	4 4 4	4 8 1

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 6】

O T - h P D E 5 - 0 7 9 (O T - 0 0 1 2 0 2) メチ オニン、h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ～ 8 6 0、R 7 3 2 M)、リン カー (S G)、 A c G F P (W T のアミノ酸 2 ～ 2 3 9)、 終止	MEETRELQSLAAAVVPSAQTLLKIDFSFSDFELSDLETALCTIR MFTDLNLVQNFQMKHEVLRCRWILSVKKNYRKNAVYHNWRH AFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRG VNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILS GLSIEEYKTTLLKIKQAILATDLALYIKRMGEFFELIRKNQFNLE DPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPQQRIAEVLVATEFFDQG DRERKELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALT HVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQSGVSKGAELFTGIVP ILIELNGDVNGHKFSVSGEGEDATYGKLTLLKFICTTGKLPVP WPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQUERTIF FEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGTDKEDGNILGNKM EYNNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALS KDPNEKRDMHYFGFVTA AAITHGMDELYK*	4 4 5	4 8 2
O T - h P D E 5 - 0 8 0 (O T - 0 0 1 2 0 3) メチ オニン、h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ～ 8 6 0、R 7 3 2 C)、リン カー (S G)、 A c G F P (W T のアミノ酸 2 ～ 2 3 9)、 終止	MEETRELQSLAAAVVPSAQTLLKIDFSFSDFELSDLETALCTIR MFTDLNLVQNFQMKHEVLRCRWILSVKKNYRKNAVYHNWRH AFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRG VNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILS GLSIEEYKTTLLKIKQAILATDLALYIKRCGEFFELIRKNQFNLE DPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPQQRIAEVLVATEFFDQG DRERKELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALT HVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQSGVSKGAELFTGIVP ILIELNGDVNGHKFSVSGEGEDATYGKLTLLKFICTTGKLPVP WPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQUERTIF FEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGTDKEDGNILGNKM EYNNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALS KDPNEKRDMHYFGFVTA AAITHGMDELYK*	4 4 6	4 8 3
O T - h P D E 5 - 0 8 1 (O T - 0 0 1 2 0 4) メチ オニン、h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ～ 8 6 0、R 7 3 2 K)、リン カー (S G)、 A c G F P (W T のアミノ酸 2 ～ 2 3 9)、 終止	MEETRELQSLAAAVVPSAQTLLKIDFSFSDFELSDLETALCTIR MFTDLNLVQNFQMKHEVLRCRWILSVKKNYRKNAVYHNWRH AFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRG VNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILS GLSIEEYKTTLLKIKQAILATDLALYIKRKGEFFELIRKNQFNLE DPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPQQRIAEVLVATEFFDQG DRERKELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALT HVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQSGVSKGAELFTGIVP ILIELNGDVNGHKFSVSGEGEDATYGKLTLLKFICTTGKLPVP WPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQUERTIF FEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGTDKEDGNILGNKM EYNNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALS KDPNEKRDMHYFGFVTA AAITHGMDELYK*	4 4 7	4 8 4

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 7】

O T - h P D E 5 - 0 9 6 (O T - 0 0 1 2 7 9) A c G F P (W T の アミノ酸 1 ~ 2 3 9) 、 リン カー (G S) 、 h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0 、 R 7 3 2 G) 、 X b a I 部位 (T C T A G A) 、 終止	M V S K G A E L F T G I V P I L I E L N G D V N G H K F S V S G E G E G D A T Y G K L T L K F I C T T G K L P V P W P T L V T T L S Y G V Q C F S R Y P D H M K Q H D F F K S A M P E G Y I Q E R T I F F E D D G N Y K S R A E V K F E G D T L V N R I E L T G T D F K E D G N I L G N K M E Y N Y N A H N V Y I M T D K A K N G I K V N F K I R H N I E D G S V Q L A D H Y Q Q N T P I G D G P V L L P D N H Y L S T Q S A L S K D P N E K R D H M I Y F G F V T A A A I T H G M D E L Y K G S E E T R E L Q S L A A A V V P S A Q T L K I T D F S F S D F E L S D L E T A L C T I R M F T D L N L V Q N F Q M K H E V L C R W I L S V K K N Y R K N V A Y H N W R H A F N T A Q C M F A A L K A G K I Q N K L T D L E I L A L L I A A L S H D L D H R G V N N S Y I Q R S E H P L A Q L Y C H S I M E H H H F D Q C L M I L N S P G N Q I L S G L S I E E Y K T T L K I I K Q A I L A T D L A L Y I K R G G E F F E L I R K N Q F N L E D P H Q K E L F L A M L M T A C D L S A I T K P W P I Q Q R I A E L V A T E F F D Q G D R E R K E L N I E P T D L M N R E K K N K I P S M Q V G F I D A I C L Q L Y E A L T H V S E D C F P L L D G C R K N R Q K W Q A L A E Q Q S R *	4 4 8	4 8 5
O T - h P D E 5 - 0 9 7 (O T - 0 0 1 2 8 0) A c G F P (W T の アミノ酸 1 ~ 2 3 9) 、 リン カー (G S) 、 h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0 、 R 7 3 2 A) 、 X b a I 部位 (T C T A G A) 、 終止	M V S K G A E L F T G I V P I L I E L N G D V N G H K F S V S G E G E G D A T Y G K L T L K F I C T T G K L P V P W P T L V T T L S Y G V Q C F S R Y P D H M K Q H D F F K S A M P E G Y I Q E R T I F F E D D G N Y K S R A E V K F E G D T L V N R I E L T G T D F K E D G N I L G N K M E Y N Y N A H N V Y I M T D K A K N G I K V N F K I R H N I E D G S V Q L A D H Y Q Q N T P I G D G P V L L P D N H Y L S T Q S A L S K D P N E K R D H M I Y F G F V T A A A I T H G M D E L Y K G S E E T R E L Q S L A A A V V P S A Q T L K I T D F S F S D F E L S D L E T A L C T I R M F T D L N L V Q N F Q M K H E V L C R W I L S V K K N Y R K N V A Y H N W R H A F N T A Q C M F A A L K A G K I Q N K L T D L E I L A L L I A A L S H D L D H R G V N N S Y I Q R S E H P L A Q L Y C H S I M E H H H F D Q C L M I L N S P G N Q I L S G L S I E E Y K T T L K I I K Q A I L A T D L A L Y I K R A G E F F E L I R K N Q F N L E D P H Q K E L F L A M L M T A C D L S A I T K P W P I Q Q R I A E L V A T E F F D Q G D R E R K E L N I E P T D L M N R E K K N K I P S M Q V G F I D A I C L Q L Y E A L T H V S E D C F P L L D G C R K N R Q K W Q A L A E Q Q S R *	4 4 9	4 8 6

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 8】

O T - h P D E 5 - 0 9 8 (O T - 0 0 1 2 8 1) A c G F P (W T の アミノ酸 1 ~ 2 3 9) 、 リン カー (G S) 、 h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0 、 R 7 3 2 L) 、 X b a I 部位 (T C T A G A) 、 終止	MVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGDATYGKL TLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLSYGVCFSRYPDHMKQHDFFK SAMPEGYIQERTIFFEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGT DFKEDGNILGNKMEYNYNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRH NIEDGSQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPN EKRDHMIYFGFVTAATHGMDELKYGSEETRELQSLAAAVV PSAQLTKITDFSDFELSDLETALCTIRMFTDLNLVQNFQMKH EVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMFAALKAG KIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYQORSEHPLAQLY CHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAIL ATDLALYIKRLGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACD LSAITKPWPIQQRJAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNRE KKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQ KWQALAEQQR*	4 5 0	4 8 7
O T - h P D E 5 - 0 9 9 (O T - 0 0 1 2 8 2) A c G F P (W T の アミノ酸 1 ~ 2 3 9) 、 リン カー (G S) 、 h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0 、 R 7 3 2 M) 、 X b a I 部位 (T C T A G A) 、 終止	MVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGDATYGKL TLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLSYGVCFSRYPDHMKQHDFFK SAMPEGYIQERTIFFEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGT DFKEDGNILGNKMEYNYNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRH NIEDGSQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPN EKRDHMIYFGFVTAATHGMDELKYGSEETRELQSLAAAVV PSAQLTKITDFSDFELSDLETALCTIRMFTDLNLVQNFQMKH EVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMFAALKAG KIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYQORSEHPLAQLY CHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAIL ATDLALYIKRMGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTAC DLSAITKPWPIQQRJAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNR EKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNR QKWQALAEQQR*	4 5 1	4 8 8

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 9】

O T - h P D E 5 - 1 0 0 (O T - 0 0 1 2 8 3) A c G F P (W T の アミノ酸 1 ~ 2 3 9) 、 リン カー (G S) 、 h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0 、 R 7 3 2 F) 、 X b a I 部位 (T C T A G A) 、 終止	MVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGGDATYGKL TLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFK SAMPEGYIQERTIFFEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGT DFKEDGNILGNKMEYNYNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRH NIEDGSVQLADHYQQNTPIGDPVLLPDNHYLSTQSALSKDPN EKRDHMIYFGFVTAATHGMDLEYKGSEETRELQSLAAAVV PSAQLTKITDFSDFELSDLETALCTIRMFTDLNLVQNFQMKH EVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMFAALKAG KIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLY CHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAIL ATDLALYIKRFGFEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACD LSAITKPWPIQQRIAEVLATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNRE KKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQ KWQALAEQQR*	4 5 2	4 8 9
O T - h P D E 5 - 1 0 1 (O T - 0 0 1 2 8 4) A c G F P (W T の アミノ酸 1 ~ 2 3 9) 、 リン カー (G S) 、 h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0 、 R 7 3 2 W) 、 X b a I 部位 (T C T A G A) 、 終止	MVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGGDATYGKL TLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFK SAMPEGYIQERTIFFEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGT DFKEDGNILGNKMEYNYNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRH NIEDGSVQLADHYQQNTPIGDPVLLPDNHYLSTQSALSKDPN EKRDHMIYFGFVTAATHGMDLEYKGSEETRELQSLAAAVV PSAQLTKITDFSDFELSDLETALCTIRMFTDLNLVQNFQMKH EVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMFAALKAG KIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLY CHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAIL ATDLALYIKRWGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTAC DLSAITKPWPIQQRIAEVLATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNR EKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNR QKWQALAEQQR*	4 5 3	4 9 0

10

20

30

40

50

【表 6 - 2 0】

O T - h P D E 5 - 1 0 2 (O T - 0 0 1 2 8 5) A c G F P (W T の アミノ酸 1 ~ 2 3 9) 、 リン カー (G S) 、 h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0 、 R 7 3 2 K) 、 X b a I 部位 (T C T A G A) 、 終止	MVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGEDATYGKL TLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLSYGVCFSRYPDHMKQHDFFK SAMPEGYIQERTIFFEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGT DFKEDGNILGNKMEYNYNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRH NIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPN EKRDHMIYFGFVTAATHGMDELKYGSEETREQLSLAAAVV PSAQLTKITDFSDFELSDLETALCTIRMFTDLNLVQNFQMKH EVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMFAALKAG KIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLY CHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIKQAIL ATDLALYIKRKGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACD LSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNRE KKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRCNRQ KWQALAEQQSR*	4 5 4	4 9 1
O T - h P D E 5 - 1 0 3 (O T - 0 0 1 2 8 6) A c G F P (W T の アミノ酸 1 ~ 2 3 9) 、 リン カー (G S) 、 h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0 、 R 7 3 2 Q) 、 X b a I 部位 (T C T A G A) 、 終止	MVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGEDATYGKL TLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLSYGVCFSRYPDHMKQHDFFK SAMPEGYIQERTIFFEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGT DFKEDGNILGNKMEYNYNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRH NIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPN EKRDHMIYFGFVTAATHGMDELKYGSEETREQLSLAAAVV PSAQLTKITDFSDFELSDLETALCTIRMFTDLNLVQNFQMKH EVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMFAALKAG KIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLY CHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIKQAIL ATDLALYIKRQGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACD LSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNRE KKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRCNRQ KWQALAEQQSR*	4 5 5	4 9 2

10

20

30

40

50

【表 6 - 2 1】

O T - h P D E 5 - 1 0 4 (O T - 0 0 1 2 8 7) A c G F P (W T の アミノ酸 1 ~ 2 3 9) 、 リン カー (G S) 、 h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0 、 R 7 3 2 E) 、 X b a I 部位 (T C T A G A) 、 終止	M V S K G A E L F T G I V P I L I E L N G D V N G H K F S V S G E G E G D A T Y G K L T L K F I C T T G K L P V P W P T L V T T L S Y G V Q C F S R Y P D H M K Q H D F F K S A M P E G Y I Q E R T I F F E D D G N Y K S R A E V K F E G D T L V N R I E L T G T D F K E D G N I L G N K M E Y N Y N A H N V Y I M T D K A K N G I K V N F K I R H N I E D G S V Q L A D H Y Q Q N T P I G D G P V L L P D N H Y L S T Q S A L S K D P N E K R D H M I Y F G F V T A A A I T H G M D E L Y K G S E E T R E L Q S L A A A V V P S A Q T L K I T D F S F S D F E L S D L E T A L C T I R M F T D L N L V Q N F Q M K H E V L C R W I L S V K K N Y R K N V A Y H N W R H A F N T A Q C M F A A L K A G K I Q N K L T D L E I L A L L I A A L S H D L D H R G V N N S Y I Q R S E H P L A Q L Y C H S I M E H H H F D Q C L M I L N S P G N Q I L S G L S I E E Y K T T L K I I K Q A I L A T D L A L Y I K R E G E F F E L I R K N Q F N L E D P H Q K E L F L A M L M T A C D L S A I T K P W P I Q Q R I A E L V A T E F F D Q G D R E R K E L N I E P T D L M N R E K K N K I P S M Q V G F I D A I C L Q L Y E A L T H V S E D C F P L L D G C R K N R Q K W Q A L A E Q Q S R *	4 5 6	4 9 3
O T - h P D E 5 - 1 0 5 (O T - 0 0 1 2 8 8) A c G F P (W T の アミノ酸 1 ~ 2 3 9) 、 リン カー (G S) 、 h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0 、 R 7 3 2 S) 、 X b a I 部位 (T C T A G A) 、 終止	M V S K G A E L F T G I V P I L I E L N G D V N G H K F S V S G E G E G D A T Y G K L T L K F I C T T G K L P V P W P T L V T T L S Y G V Q C F S R Y P D H M K Q H D F F K S A M P E G Y I Q E R T I F F E D D G N Y K S R A E V K F E G D T L V N R I E L T G T D F K E D G N I L G N K M E Y N Y N A H N V Y I M T D K A K N G I K V N F K I R H N I E D G S V Q L A D H Y Q Q N T P I G D G P V L L P D N H Y L S T Q S A L S K D P N E K R D H M I Y F G F V T A A A I T H G M D E L Y K G S E E T R E L Q S L A A A V V P S A Q T L K I T D F S F S D F E L S D L E T A L C T I R M F T D L N L V Q N F Q M K H E V L C R W I L S V K K N Y R K N V A Y H N W R H A F N T A Q C M F A A L K A G K I Q N K L T D L E I L A L L I A A L S H D L D H R G V N N S Y I Q R S E H P L A Q L Y C H S I M E H H H F D Q C L M I L N S P G N Q I L S G L S I E E Y K T T L K I I K Q A I L A T D L A L Y I K R S G E F F E L I R K N Q F N L E D P H Q K E L F L A M L M T A C D L S A I T K P W P I Q Q R I A E L V A T E F F D Q G D R E R K E L N I E P T D L M N R E K K N K I P S M Q V G F I D A I C L Q L Y E A L T H V S E D C F P L L D G C R K N R Q K W Q A L A E Q Q S R *	4 5 7	4 9 4

10

20

30

40

50

【表 6 - 2 2】

O T - h P D E 5 - 1 0 6 (O T - 0 0 1 2 8 9) A c G F P (W T の アミノ酸 1 ~ 2 3 9) 、 リン カー (G S) 、 h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0 、 R 7 3 2 P) 、 X b a I 部位 (T C T A G A) 、 終止	MVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKL TLKFICTTGKLPVPWPTLVTLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFK SAMPEGYIQERTIFFEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGT DFKEDGNILGNKMEYNYNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRH NIEDGSVQLADHYQQNTPIGDPVLLPDNHYLSTQSALSKDPN EKRDHMIYFGFVTAATHGMDLEYKGSEETRELSLAAAVV PSAQLTKITDFSDFELSDLETALCTIRMFTDLNLVQNFQMKH EVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMFAALKAG KIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLY CHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTLKIKQAIL ATDLALYIKRPGFEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACD LSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNRE KKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQ KWQALAEQQR*	4 5 8	4 9 5
O T - h P D E 5 - 1 0 7 (O T - 0 0 1 2 9 0) A c G F P (W T の アミノ酸 1 ~ 2 3 9) 、 リン カー (G S) 、 h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0 、 R 7 3 2 V) 、 X b a I 部位 (T C T A G A) 、 終止	MVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKL TLKFICTTGKLPVPWPTLVTLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFK SAMPEGYIQERTIFFEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGT DFKEDGNILGNKMEYNYNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRH NIEDGSVQLADHYQQNTPIGDPVLLPDNHYLSTQSALSKDPN EKRDHMIYFGFVTAATHGMDLEYKGSEETRELSLAAAVV PSAQLTKITDFSDFELSDLETALCTIRMFTDLNLVQNFQMKH EVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMFAALKAG KIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLY CHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTLKIKQAIL ATDLALYIKRVGFEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACD LSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNRE KKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQ KWQALAEQQR*	4 5 9	4 9 6

10

20

30

40

50

【表 6 - 2 3】

O T - h P D E 5 - 1 0 8 (O T - 0 0 1 2 9 1) A c G F P (W T の アミノ酸 1 ~ 2 3 9) 、 リン カー (G S) 、 h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0 、 R 7 3 2 I) 、 X b a I 部位 (T C T A G A) 、 終止	MVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGDATYGKL TLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFK SAMPEGYIQERTIFFEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGT DFKEDGNILGNKMEYNYNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRH NIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPN EKRDHMIYFGFVTAATHGMDELYKGSEETREQLSLAAAVV PSAQLTKITDFSDFELSDLETALCTIRMFTDLNLVQNFQMKH EVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMFAALKAG KIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQSEHPLAQLY CHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAIL ATDLALYIKRIGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACD LSAITKPWPIQQRIAEVLATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNRE KKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQ KWQALAEQQSR*	4 6 0	4 9 7
O T - h P D E 5 - 1 0 9 (O T - 0 0 1 2 9 2) A c G F P (W T の アミノ酸 1 ~ 2 3 9) 、 リン カー (G S) 、 h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0 、 R 7 3 2 C) 、 X b a I 部位 (T C T A G A) 、 終止	MVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGDATYGKL TLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFK SAMPEGYIQERTIFFEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGT DFKEDGNILGNKMEYNYNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRH NIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPN EKRDHMIYFGFVTAATHGMDELYKGSEETREQLSLAAAVV PSAQLTKITDFSDFELSDLETALCTIRMFTDLNLVQNFQMKH EVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMFAALKAG KIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQSEHPLAQLY CHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAIL ATDLALYIKRCGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACD LSAITKPWPIQQRIAEVLATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNRE KKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQ KWQALAEQQSR*	4 6 1	4 9 8

10

20

30

40

50

【表 6 - 2 4】

O T - h P D E 5 - 1 1 0 (O T - 0 0 1 2 9 3) A c G F P (W T の アミノ酸 1 ~ 2 3 9) 、 リン カー (G S) 、 h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0 、 R 7 3 2 Y) 、 X b a I 部位 (T C T A G A) 、 終止	MVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGDATYGKL TLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFK SAMPEGYIQERTIFFEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGT DFKEDGNILGNKMEYNYNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRH NIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPN EKRDHMIYFGFVTAATHGMDLEYKGSEETREQLSAAAVV PSAQLTKITDFSDFELSDLETALCTIRMFTDLNLVQNFQMKH EVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMFAALKAG KIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLY CHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTLKIIKQAIL ATDLALYIKRYGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACD LSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNRE KKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRCNRQ KWQALAEQQSR*	4 6 2	4 9 9
O T - h P D E 5 - 1 1 1 (O T - 0 0 1 2 9 4) A c G F P (W T の アミノ酸 1 ~ 2 3 9) 、 リン カー (G S) 、 h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0 、 R 7 3 2 H) 、 X b a I 部位 (T C T A G A) 、 終止	MVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGDATYGKL TLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFK SAMPEGYIQERTIFFEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGT DFKEDGNILGNKMEYNYNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRH NIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPN EKRDHMIYFGFVTAATHGMDLEYKGSEETREQLSAAAVV PSAQLTKITDFSDFELSDLETALCTIRMFTDLNLVQNFQMKH EVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMFAALKAG KIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLY CHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTLKIIKQAIL ATDLALYIKRYGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACD LSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNRE KKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRCNRQ KWQALAEQQSR*	4 6 3	5 0 0

10

20

30

40

50

【表 6 - 2 5】

O T - h P D E 5 - 1 1 2 (O T - 0 0 1 2 9 5) A c G F P (W T の アミノ酸 1 ~ 2 3 9) 、 リン カー (G S) 、 h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0 、 R 7 3 2 N) 、 X b a I 部位 (T C T A G A) 、 終止	M V S K G A E L F T G I V P I L I E L N G D V N G H K F S V S G E G E D A T Y G K L T L K F I C T T G K L P V P W P T L V T T L S Y G V Q C F S R Y P D H M K Q H D F F K S A M P E G Y I Q E R T I F F E D D G N Y K S R A E V K F E G D T L V N R I E L T G T D F K E D G N I L G N K M E Y N Y N A H N V Y I M T D K A K N G I K V N F K I R H N I E D G S V Q L A D H Y Q Q N T P I G D G P V L L P D N H Y L S T Q S A L S K D P N E K R D H M I Y F G F V T A A A I T H G M D E L Y K G S E E T R E L Q S L A A A V V P S A Q T L K I T D F S F S D F E L S D L E T A L C T I R M F T D L N L V Q N F Q M K H E V L C R W I L S V K K N Y R K N V A Y H N W R H A F N T A Q C M F A A L K A G K I Q N K L T D L E I L A L L I A A L S H D L D H R G V N N S Y I Q R S E H P L A Q L Y C H S I M E H H H F D Q C L M I L N S P G N Q I L S G L S I E E Y K T T L K I I K Q A I L A T D L A L Y I K R N G E F F E L I R K N Q F N L E D P H Q K E L F L A M L M T A C D L S A I T K P W P I Q Q R I A E L V A T E F F D Q G D R E R K E L N I E P T D L M N R E K K N K I P S M Q V G F I D A I C L Q L Y E A L T H V S E D C F P L L D G C R K N R Q K W Q A L A E Q Q S R *	4 6 4	5 0 1
O T - h P D E 5 - 1 1 3 (O T - 0 0 1 2 9 6) A c G F P (W T の アミノ酸 1 ~ 2 3 9) 、 リン カー (G S) 、 h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0 、 R 7 3 2 D) 、 X b a I 部位 (T C T A G A) 、 終止	M V S K G A E L F T G I V P I L I E L N G D V N G H K F S V S G E G E D A T Y G K L T L K F I C T T G K L P V P W P T L V T T L S Y G V Q C F S R Y P D H M K Q H D F F K S A M P E G Y I Q E R T I F F E D D G N Y K S R A E V K F E G D T L V N R I E L T G T D F K E D G N I L G N K M E Y N Y N A H N V Y I M T D K A K N G I K V N F K I R H N I E D G S V Q L A D H Y Q Q N T P I G D G P V L L P D N H Y L S T Q S A L S K D P N E K R D H M I Y F G F V T A A A I T H G M D E L Y K G S E E T R E L Q S L A A A V V P S A Q T L K I T D F S F S D F E L S D L E T A L C T I R M F T D L N L V Q N F Q M K H E V L C R W I L S V K K N Y R K N V A Y H N W R H A F N T A Q C M F A A L K A G K I Q N K L T D L E I L A L L I A A L S H D L D H R G V N N S Y I Q R S E H P L A Q L Y C H S I M E H H H F D Q C L M I L N S P G N Q I L S G L S I E E Y K T T L K I I K Q A I L A T D L A L Y I K R D G E F F E L I R K N Q F N L E D P H Q K E L F L A M L M T A C D L S A I T K P W P I Q Q R I A E L V A T E F F D Q G D R E R K E L N I E P T D L M N R E K K N K I P S M Q V G F I D A I C L Q L Y E A L T H V S E D C F P L L D G C R K N R Q K W Q A L A E Q Q S R *	4 6 5	5 0 2

10

20

30

40

50

【表 6 - 2 6】

O T - h P D E 5 - 1 1 4 (O T - 0 0 1 2 9 7) A c G F P (W T の アミノ酸 1 ~ 2 3 9)、リン カー (G S)、 h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、R 7 3 2 T)、X b a I 部位 (T C T A G A)、終止	MVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGGDATYGKL TLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFK SAMPEGYIQERTIFFEDDGNYKSRAEVKFEGDTLVNRIELTGT DFKEDGNILGNKMEYNNYNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRH NIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALS KDPN EKRDHMIYFGFVTA AATHGMDELYKGSEETRELQSLAAAVV PSAQLKITDFSDFELSDLETALCTIRMFTDLNLVQNFQMKH EVL CRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTA QCMFAALKAG KIQNKLTDL EILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLY CHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAIL ATDLALYIKRTGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACD LSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNRE KKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQ KWQALAEQQSR*	4 6 6	5 0 3

10

【0 1 3 1】

20

いくつかの実施形態において、表 1、2、及び 5 A で教示された変異のうちのいずれかが、組み合わせられ得る。一実施形態において、組み合わせ変異を、表 7 に提供する。組み合わせ変異は、配列番号 3 7 2 のヌクレオチド配列によってコードされる A c G F P (W T のアミノ酸 2 ~ 2 3 9) (配列番号 7 9)、配列番号 9 4 のヌクレオチド配列によってコードされる A c G F P (W T のアミノ酸 1 ~ 2 3 9) (配列番号 3 6 5)、または配列番号 2 2 4 のヌクレオチド配列によってコードされる蛍ルシフェラーゼ、F l u c (N 5 0 D、N 1 1 9 G、S 5 4 8 I、K 5 4 9 A、L 5 5 0 V) (配列番号 2 2 3) に連結され得る。いくつかの実施形態において、構築物の部分は、例えば、ヌクレオチド配列によってコードされる S G リンカー (A G T G G T) を通して連結され得る。いくつかの実施形態において、表 7 に記載される構築物は、ヌクレオチド配列によってコードされる、X b a I 制限酵素認識部位である S R、T C T A G A を含み得る。表 7 は、組み合わせ変異を含む構築物を提供する。表 7 において、終止コドンの翻訳は、アスタリスクによって示される。所与の構築物番号の代替のエイリアスも、表 7 に提供する。これらのエイリアスは、接頭辞 O T によって特定される。

30

【表 7 - 1】

表 7 : h P D E 5 の組み合わせ変異

構築物番号 ／説明	配列	A A 配 列番号	N A 配 列番号
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、F 7 3 6 A、D 7 6 4 N)	EETRELQSLAAAVVPSAQLKITDFSDFELSDLETALCT IRMFTDLNLVQNFQMKHEVL CRWILSVKKNYRKNVAYH NWRHAFNTA QCMFAALKAGKIQNKLTDL EILALLIAALS HDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLM ILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRRG EFAELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACNLSAITKPW PIQQRIAELVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNK IPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQK WQALAEQQ	5 0 4	5 1 9

40

50

【表 7 - 2】

メチオニン、h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、F 7 3 6 A、D 7 6 4 N)	MEETRELQSLAAAVVPSAQT KITDFS FSDFELSDLETALCTIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVA YHNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDEILALLIAA LSHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQC LMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKR RGEFAELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACNLSAITKP WPIQQRIAE LVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKN KIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQ KWQALAEQQ	2 2 5	2 3 1
h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、R 7 3 2 L、D 7 6 4 N)	EETRELQSLAAAVVPSAQT KITDFS FSDFELSDLETALCTIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVAYH NWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDEILALLIAALS HDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQC LM ILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRLG EFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACNLSAITKPWP IQQRIAE LVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKI PSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQ KWQALAEQQ	5 0 5	5 2 0
メチオニン、h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、R 7 3 2 L、D 7 6 4 N)	MEETRELQSLAAAVVPSAQT KITDFS FSDFELSDLETALCTIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVA YHNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDEILALLIAA LSHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQC LMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKR LGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACNLSAITKP WPIQQRIAE LVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKN KIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQ KWQALAEQQ	2 2 6	2 3 2
h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、R 7 3 2 L、F 7 3 6 A)	EETRELQSLAAAVVPSAQT KITDFS FSDFELSDLETALCTIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVAYH NWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDEILALLIAALSH DLDHRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQC LMIL NSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRLGEF AELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWP IQQRIAE LVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIP SMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQ KWQ ALAEQQ	2 2 7	2 3 3
h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、Y 6 1 2 F、R 7 3 2 L)	EETRELQSLAAAVVPSAQT KITDFS FSDFELSDLETALCTIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVAFHN WRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDEILALLIAALSH DLDHRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQC LMIL NSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRLGEF F ELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWP IQQRIAE LVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIP SMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQ KWQ ALAEQQ	5 0 6	5 2 1

10

20

30

40

50

【表 7 - 3】

h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、Y 6 1 2 W、R 7 3 2 L)	EETRELQSLAAAVVPSAQTLLKITDFSFSDFELSDLETALCTI RMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAWH NWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALS HDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMI LNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRLGEF FELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQ QRIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPS MQVGFDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQ ALAEQQ	5 0 7	5 2 2
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、Y 6 1 2 A、R 7 3 2 L)	EETRELQSLAAAVVPSAQTLLKITDFSFSDFELSDLETALCTI RMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAAHN WRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSH DLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMIL NSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRLGEFF ELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQQ RIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPSM QVGFDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQA LAEQQ	5 0 8	5 2 3
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、H 6 5 3 A、R 7 3 2 L)	EETRELQSLAAAVVPSAQTLLKITDFSFSDFELSDLETALCTI RMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHN WRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSA DLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMIL NSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRLGEFF ELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQQ RIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPSM QVGFDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQA LAEQQ	5 0 9	5 2 4
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、R 7 3 2 L、D 7 6 4 A)	EETRELQSLAAAVVPSAQTLLKITDFSFSDFELSDLETALCTI RMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHN WRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSH DLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMIL NSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRLGEFF ELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACALSAITKPWPIQQ RIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPSM QVGFDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQA LAEQQ	5 1 0	5 2 5

10

20

30

40

50

【表 7 - 4】

O T - h P D E 5 N - 0 2 5 (O T - 0 0 1 2 2 2、O T - h P D E 5 - 0 2 5) メ チ オ ニ ン、h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、F 7 3 6 A、D 7 6 4 N)、 リ ン カ ー (S G)、A c G F P (W T の ア ミノ酸 2 ~ 2 3 9)、終 止	MEETRELQSLAAAVVPSAQTLLKITDFSDFELSDLETALC TIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAY HNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAAL SHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL MILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLLKIIKQAILATDLALYIKRR GEFAELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACNLSAITKPW PIQQRIAELVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKI PSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKW QALAEQQSGVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGHKFSVSGE GEGDATYGKLTLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLSYGVQCFS RYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQERTIFFEDDGNYKSRAE VKFEGDTLVNRIELTGDFKEDGNILGNKMEYNYNAHNV YIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGD GPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMIYFGFVTA AAIT HGMDELYK*	2 2 8	2 3 4

10

20

30

40

50

【表 7 - 5】

O T - h P D E 5 N - 0 2 6 (O T - 0 0 1 2 2 3、O T - h P D E 5 - 0 2 6) メ チ オ ニ ン、h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、R 7 3 2 L、D 7 6 4 N)、 リ ン カ ー (S G)、A c G F P (W T の ア ミノ酸 2 ~ 2 3 9)、終 止	MEETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDFSDFELSDLETALC TIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNNVAY HNWRHAFNTAQCMAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAAL SHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL MILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIHKQAILATDLALYIKRLG EFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACNLSAITKPWPI QQRIAEVLATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPS MQVGFIDAICQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQ ALAEQQSGVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEG EGDATYGKLTCLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLSYGVQCFSR YPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQERTIFFEDDGNYKSRAEV KFEGDTLVNRIELTGTDKEDGNILGNKMEYNNYNAHNVY IMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDG PVLLPDNHVLTQSALSKDPNEKRDHMIYFGFVTAATH GMDELYK*	2 2 9	2 3 5

10

20

30

40

50

【表 7 - 6】

OT-hP	MEDAKNIKKGPAPFYPLEDGTAGEQLHKAMKRYALVPGT	2 3 0	2 3 6
DE5C-	IAFTDAHIEVDITYAEYFEMSVRLAEAMKRYGLNTNHRIV		
035(O	VCSENSLQFFMPVLGALFIGVAVAPANDIYNERELLNSMG		
T-001	ISQPTVVVFSKKGLQKILNVQKKLPJIIQKIIIMDSKTDYQGF		
231、O	QSMYTFVTSHLPPGFNEYDFVPESFDRDKTIALIMNSSGST		
T-hPD	GLPKGVALPHRTACVRFSHARDPIFGNQIIPDTAILSVPFPH		
E5-03	HGFGMFTTLGYLICGFRVVLMYRFEELFLRSLQDYKIQS		
5)	ALLVPTLFSFFAKSTLIDKYDLSNLHEIASGGAPLSKEVGE		
F1uc	AVAKRFHLPGIRQGYGLTETTSAILITPEGDDKPGAVGKV		
(N50	VPFEEKVVDLDTGKTLGVNQRGELCVRGPMIMSGYVNN		
D、N11	PEATNALIDKDGWLHSGDIAYWDEDEHFFIVDRLKSLIKY		
9G、S5	KGYQVAPAELESILLQHPNIFDAGVAGLPDDDAGELPAAV		
48I、K	VVLEHGKTMTEKEIVDYVASQVTTAKKL RGGVVVFDEV		
549A、	KGLTGKLDARKIREILKAKKGGKIAVSGEETRELQSLAA		
L550	AVVPSAQTLLKITDFSDFELSDLETALCTIRMFTDLNLVQ		
V)、リンカ	NFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQ		
ー(SG)、	CMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNS		
hPDE5	YIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGL		
(WTのア	SIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRLGEFAELIRKNQFNL		
ミノ酸53	EDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQORIAELVATEF		
5~86	FDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICL		
0、R73	QLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQ*		
2L、F7			
36A)、終			
止			

10

20

30

40

50

【表 7 - 7】

OT-h P DE 5-0 29 (OT -0012 25) メチオニ ン、h P D E 5 (WT のアミノ酸 535~8 60、R 7 32 L、F 736 A)、 リンカー (S G)、A c G F P (WTのア ミノ酸2~ 239)、終 止	MEETRELQSLAAAVVPSAQTlKITDFSDFELSDLETALC TIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNAVY HNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAAL SHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL MILNSPGNQILSGLSIEEYKTTlKlIKQAILATDLALYIKRLG EFAELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWP IQQRIAE LVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIP SMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKW QALAEQQSGVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGHKFSVSGE GEGDATY GKLTLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLSYGVQCFS RYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQERTIFFEDDGNYSRAE VKFEGDTLVNRIELTGDFKEDGNILGNKMEYNYNAHNV YIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSLADHYQQNTPIGD GPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMIYFGFVTAATAIT HGMDLEYK*	5 1 1	5 2 6
OT-h P DE 5-0 30 (OT -0012 26) A c G F P (WTのア ミノ酸1~ 239)、リ ンカー (S G)、P D E 5 (WTの アミノ酸5 35~86 0、R 7 3 2 L、F 7 36 A)、終 止	MVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGEGDATY GKLTLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMK QHDFFKSAMPEGYIQERTIFFEDDGNYSRAEVKFEGDTL VNRIELTGDFKEDGNILGNKMEYNYNAHNVYIMTDKAK NGIKVNFKIRHNIEDGSLADHYQQNTPIGDGPVLLPDN HYLSTQSALSKDPNEKRDHMIYFGFVTAATAITHGMDLEY KSGEETRELQSLAAAVVPSAQTlKITDFSDFELSDLETA LCTIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNAV YHNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAA LSHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL MILNSPGNQILSGLSIEEYKTTlKlIKQAILATDLALYIKRLG EFAELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWP IQQRIAE LVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIP SMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKW QALAEQQ*	5 1 2	5 2 7

10

20

30

40

50

【表 7 - 8】

O T - h P D E 5 - 0 8 3 (O T - 0 0 1 2 0 5) A c G F P (W T のアミノ 酸 1 ~ 2 3 9)、リンカ ー (S G)、 h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、Y 6 1 2 F、R 7 3 2 L)、終 止	MVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGEDATY GKLTCLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMK QHDFFKSAMPEGYIQERTIFFEDDGNYSRAEVKFEGDTL VNRIELTGDFKEDGNILGNKMEYNYNAHNVYIMTDKAK NGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQONTPIGDGPVLLPDN HYLSTQSALSKDPNEKRDHMIYFGFVTAATHGMDELY KSGEETRELQSLAAAVVPSAQTLKITDFSDFELSDLETA LCTIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVA FHNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAA LSHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL MILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRLG EFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAAMLMTACDLSAITKPWPI QQRIAEVLATEFFDQGDREKELNIEPTDLNREKKNKIPS MQVGFDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQ ALAEQQ*	5 1 3	5 2 8
O T - h P D E 5 - 0 8 4 (O T - 0 0 1 2 0 6) A c G F P (W T のアミノ 酸 1 ~ 2 3 9)、リンカ ー (S G)、 h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、Y 6 1 2 W、R 7 3 2 L)、終 止	MVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGEDATY GKLTCLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMK QHDFFKSAMPEGYIQERTIFFEDDGNYSRAEVKFEGDTL VNRIELTGDFKEDGNILGNKMEYNYNAHNVYIMTDKAK NGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQONTPIGDGPVLLPDN HYLSTQSALSKDPNEKRDHMIYFGFVTAATHGMDELY KSGEETRELQSLAAAVVPSAQTLKITDFSDFELSDLETA LCTIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVA WHNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAA LSHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL MILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRLG EFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAAMLMTACDLSAITKPWPI QQRIAEVLATEFFDQGDREKELNIEPTDLNREKKNKIPS MQVGFDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQ ALAEQQ*	5 1 4	5 2 9

10

20

30

40

50

【表 7 - 9】

O T - h P D E 5 - 0 8 5 (O T - 0 0 1 2 0 7) A c G F P (W T のアミノ 酸 1 ~ 2 3 9)、リンカ ー (S G)、 h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、Y 6 1 2 A、R 7 3 2 L)、終 止	MVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGEDATY GKLTTLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMK QHDFFKSAMPEGYIQERTIFFEDDGNYSRAEVKFEGDTL VNRIELTGDFKEDGNILGNKMEYNYNAHNVYIMTDKAK NGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDN HYLSTQSALS KDPNEKRDHMIYFGFVTA AATHGMDELY KSGEETRELQSLAAAVVPSAQTLKITDFSDFELSDLETA LCTIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRK NVA AHNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDL EILALLIAA LSHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL MILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRLG EFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPI QQRI AELVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPS MQVGFIDAICLQLYEAL THVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQ ALAEQQ*	5 1 5	5 3 0
O T - h P D E 5 - 0 9 0 (O T - 0 0 1 2 1 2) A c G F P (W T のアミノ 酸 1 ~ 2 3 9)、リンカ ー (S G)、 h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、H 6 5 3 A、R 7 3 2 L)、終 止	MVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGEDATY GKLTTLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMK QHDFFKSAMPEGYIQERTIFFEDDGNYSRAEVKFEGDTL VNRIELTGDFKEDGNILGNKMEYNYNAHNVYIMTDKAK NGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDN HYLSTQSALS KDPNEKRDHMIYFGFVTA AATHGMDELY KSGEETRELQSLAAAVVPSAQTLKITDFSDFELSDLETA LCTIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRK NVA YHNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDL EILALLIAA LSADLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL MILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRLG EFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPI QQRI AELVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPS MQVGFIDAICLQLYEAL THVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQ ALAEQQ*	5 1 6	5 3 1

10

20

30

40

50

【表 7 - 1 0】

O T - h P D E 5 - 0 9 1 (O T - 0 0 1 2 1 3) A c G F P (W T の ア ミ ノ 酸 1 ~ 2 3 9)、リンカ ー (S G)、 h P D E 5 (W T の ア ミ ノ 酸 5 3 5 ~ 8 6 0、R 7 3 2 L、D 7 6 4 A)、終 止	MVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGEDATY GKLTCLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMK QHDFFKSAMPEGYIQERTIFFEDDGNYKSRAEVKFEGDTL VNRIELTGDFKEDGNILGNKMEYNYNAHNVYIMTDKAK NGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDN HYLSTQSALS KDPNEKRDMYFGFVTAATHGMDLEY KSGEETRELQSLAAAVVPSAQTLKITDFSFSDFELSDLETA LCTIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNA YHNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAA LSHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL MILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIKQAILATDLALYIKRLG EFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLTACALSAITKPWPI QQRIAE LVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPS MQVGFIDAICLQLYEAL THVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQ ALAEQQ*	5 1 7	5 3 2
O T - h P D E 5 - 0 9 4 (O T - 0 0 1 2 5 3) A c G F P (W T の ア ミ ノ 酸 1 ~ 2 3 9)、リンカ ー (S G)、 h P D E 5 (W T の ア ミ ノ 酸 5 3 5 ~ 8 6 0、R 7 3 2 L)、X b a I 部位 (T C T A G A)、終止	MVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGEDATY GKLTCLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMK QHDFFKSAMPEGYIQERTIFFEDDGNYKSRAEVKFEGDTL VNRIELTGDFKEDGNILGNKMEYNYNAHNVYIMTDKAK NGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDN HYLSTQSALS KDPNEKRDMYFGFVTAATHGMDLEY KSGEETRELQSLAAAVVPSAQTLKITDFSFSDFELSDLETA LCTIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNA YHNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAA LSHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL MILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIKQAILATDLALYIKRLG EFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLTACDLSAITKPWPI QQRIAE LVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPS MQVGFIDAICLQLYEAL THVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQ ALAEQQSR*	5 1 8	5 3 3

【 0 1 3 2 】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の変異は、切断型 h P D E 5 ドメインとの関連において試験され得る。本明細書で使用される場合、切断型 h P D E 5 ドメインは、配列番号 1 の h P D E 5 の領域及び／または部分を指し、表 8 に例示される。リンカーを介して A c G F P に融合した h P D E 5 の領域または部分を使用する構築物も、表 8 に提供する。表 8 において、終止コドンの翻訳は、アスタリスクによって示される。表 8 はまた、所与の構築物番号の代替のエイリアスも提供する。これらのエイリアスは、接頭辞 O T によって特定される。

10

20

30

40

50

【表 8 - 1】

表 8 : h P D E 5 切断構築物及びその成分

構築物番号 ／説明	配列	A A 配 列 番号	N A 配 列 番号
メチオニン、h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0)	MEETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDFSDFELSDLETALCTIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRCNRQKWQALAEQQ	2 3 7	4
メチオニン、h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、R 7 3 2 L)	MEETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDFSDFELSDLETALCTIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRLGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRCNRQKWQALAEQQ	2 3 8	2 5 0
メチオニン、h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、R 7 3 2 L)	MEETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDFSDFELSDLETALCTIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRLGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVS	2 3 9	2 5 1
メチオニン、h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 6 7 ~ 8 6 0、R 7 3 2 L)	MSDLETALCTIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRLGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRCNRQKWQALAEQQ	2 4 0	2 5 2
h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 9 0 ~ 8 6 0、R 7 3 2 L)	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRLGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRCNRQKWQALAEQQ	2 4 1	2 5 3

10

20

30

40

50

【表 8 - 2】

h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 9 0 ~ 8 3 6、R 7 3 2 L)	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNAVYHNWRHAFNTAQCMFAALK AGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQL YCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAIL ATDLALYIKRLGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDL SAITKPWPIQQORIAELVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKK NKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVS	2 4 2	2 5 4
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0)	EETRELQSLAAAVVPSAQLKITDFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNAVYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDL SAITKPWPIQQORIAELVATEFFDQGDREKELNIEP TDL MNREKK NKIPSMQVGFIDAICLQLYEAL THVSEDCFPLLDG CRKNRQKWQALAEQQ	3	3 3 9
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、R 7 3 2 L)	EETRELQSLAAAVVPSAQLKITDFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNAVYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRLGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDL SAITKPWPIQQORIAELVATEFFDQGDREKELNIEP TDL MNREKK NKIPSMQVGFIDAICLQLYEAL THVSEDCFPLLDG CRKNRQKWQALAEQQ	1 2	5 3 6
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 3 5 ~ 8 3 6、R 7 3 2 L)	EETRELQSLAAAVVPSAQLKITDFSDFELSDLETALCTIRMFT DLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNAVYHNWRHAFNT AQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYI QRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRLGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDL SAITKPWPIQQORIAELVATEFFDQGDREKELNIEP TDL MNREKK NKIPSMQVGFIDAICLQLYEAL THVS	5 3 4	5 3 7
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 6 7 ~ 8 6 0、R 7 3 2 L)	SDLETALCTIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNAVYHNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALS HDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSP GNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRLGEFFELIRKNQ FNLEDPHQKELFLAMLMTACDL SAITKPWPIQQORIAELVATEFFD QGDREKELNIEPTDLMNREKK NKIPSMQVGFIDAICLQLYEALT HVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQ	5 3 5	5 3 8
リンカー (S G)	S G	—	A G T G G T
A c G F P	VSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGGDATYGKLT FICTTGKLPVPWPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFSAMP EGYIQERTIFFEDDGNYSRAEVKFEGLTVNRIELTGTDKEDG NILGNKMEYNNYNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQ LADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALS KDPNEKRDHMIYF GFVTAAAI THGMDELYK	7 9	3 7 2

10

20

30

40

50

【表 8 - 3】

O T - h P D E 5 N - 0 1 9 (O T - 0 0 1 2 1 6、O T - h P D E 5 - 0 1 9) メ チ オ ニ ン、h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0)、リ ンカー (S G)、A c G F P (W Tのアミノ 酸 2 ~ 2 3 9)、終止	MEETRELQSLAAAVVPSAQTLLKIDFSFSDFELSDLETALCTIRM FTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFN TAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSY IQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDG CRKNRQKWQALAEQQSGVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGHKF SVSGEGEGDATYGKLTCLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLSYGVQCF SRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQERTIFFEDDGNYKSRAEVKFE GDTLVNRIELTGDFKEDGNILGNKMEYNYNAHNVYIMTDKAK NGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLS TQSALSKDPNEKRDHMIYFGFVTAATHGMDELYK*	2 4 3	2 5 5
O T - h P D E 5 N - 0 2 0 (O T - 0 0 1 2 1 7、O T - h P D E 5 - 0 2 0) メ チ オ ニ ン、h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、R 7 3 2 L)、 リンカー (S G)、 A c G F P、終止(W Tのアミノ 酸 2 ~ 2 3 9)、終止	MEETRELQSLAAAVVPSAQTLLKIDFSFSDFELSDLETALCTIRM FTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFN TAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSY IQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRLGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDG CRKNRQKWQALAEQQSGVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGHKF SVSGEGEGDATYGKLTCLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLSYGVQCF SRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQERTIFFEDDGNYKSRAEVKFE GDTLVNRIELTGDFKEDGNILGNKMEYNYNAHNVYIMTDKAK NGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLS TQSALSKDPNEKRDHMIYFGFVTAATHGMDELYK*	2 4 4	2 5 6

10

20

30

40

50

【表 8 - 4】

O T - h P D E 5 N - 0 2 1 (O T - 0 0 1 2 1 8、O T - h P D E 5 - 0 2 1) メ チ オ ニ ン、h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 3 5 ~ 8 3 6、R 7 3 2 L)、 リ ン カ ー (S G)、 A c G F P (W T のア ミノ酸 2 ~ 2 3 9)、 終 止	MEETRELQSLAAAVVPSAQTLLKIDFSFSDFELSDLETALCTIRM FTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFN TAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSY IQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYK TTLKIIKQAILATDLALYIKRLGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFL AMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEP TDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSSGVSKGAEL FTGIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGGDATYCKLTTLKFICTTGK LPVPWPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQR TIFFEDDGNYKSRAEVKFEGDTLVNRIELTGTDKEDGNILGNK MEYNYNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMIYFGFVTAA AITHGMDLYK*	2 4 5	2 5 7

10

20

30

40

50

【表 8 - 5】

O T - h P D E 5 N - 0 2 2 (O T - 0 0 1 2 1 9、O T - h P D E 5 - 0 2 2) メ チ オ ニ ン、h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 6 7 ~ 8 6 0、R 7 3 2 L)、 リ ン カ ー (S G)、 A c G F P (W T のア ミノ酸 2 ~ 2 3 9)、 終 止	MSDLETALCTIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRK NVAYHNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAAL SHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNS PGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRLGEFFELIRKN QFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVATEFF DQGDREKELNIEPTDLNREKKNKIPSMQVGFDAICLQLYEA LTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQSGVSKGAEFTGIV PILIELNGDVNGHKFSVSGEGEDATYGKLTCLKFICTTGKLPVPW PTLVTTLSTYGVQCFSTRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQERTIFFED DGNYSRAEVKFEGDTLVNRIELTGTDKFEDGNILGNKMEYNY NAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIG DGPVLLPDNHYLSTQSALS KDPNEKRDMIMYFGFVTAATHGM DELYK*	2 4 6	2 5 8
O T - h P D E 5 N - 0 2 3 (O T - 0 0 1 2 2 0、O T - h P D E 5 - 0 2 3) h P D E 5 (W T のア ミノ酸 5 9 0 ~ 8 6 0、R 7 3 2 L)、リ ン カ ー (S G)、A c G F P (W T のアミノ 酸 2 ~ 2 3 9)、終 止	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMFAALK AGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQL YCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAIL ATDLALYIKRLGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDL SAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDLNREKKN NKIPSMQVGFDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQ ALAEQQSGVSKGAEFTGIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGED ATYGKLTCLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLSTYGVQCFSTRYPDHMKQ HDFFKSAMPEGYIQERTIFFEDDGNYSRAEVKFEGDTLVNRIEL TGTDKFEDGNILGNKMEYNYNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIR HNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALS KDPN EKRDMIMYFGFVTAATHGMDELYK*	2 4 7	2 5 9

10

20

30

40

50

【表 8 - 6】

OT-hP DEN- 024 (O T-001 221、O T-hPD E5-02 4) hPDE5 (WTのア ミノ酸59 0～83 6、R73 2L)、リ ンカー (S G)、Ac GFP (W Tのアミノ 酸2～23 9)、終止	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMFAALK AGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQL YCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAIL ATDLALYIKRLGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDL SAITKPWPQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKK NKIPSMQVGFDAICLQLYEALTHVSSGVSKGAELFTGIVPILIEL NGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTCLKFICTTGKLPVPWPTLV TSLSYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIERTIFFEDDGN KSRAEVKFEGDTLVNRIELTGDFKEDGNILGNKMEYNYNAHN VYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPV LLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMIYFGFVTAATAITHGMDELY K*	2 4 8	2 6 0

10

20

【0133】

刺激物質

本発明のバイオサーキットは、1つ以上の刺激物質によって引き起こされる。刺激物質は、リガンド、外部から加えられたまたは内因性の代謝産物、明確なリガンド、pH、温度、光、イオン強度、放射能、細胞部位、対象部位、微環境の存在または不在、1つ以上の金属イオンの存在または濃度から選択され得る。

30

【0134】

いくつかの実施形態において、刺激物質は、リガンドである。リガンドは、核酸ベース、タンパク質ベース、リガンドベース、有機、無機、または上述の任意の組み合わせであり得る。いくつかの実施形態において、リガンドは、タンパク質、ペプチド、核酸、脂質、脂質誘導体、ステロール、代謝産物誘導体、及び小分子からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、刺激物質は、小分子である。いくつかの実施形態において、小分子は、細胞透過性である。本発明において有用なリガンドは、2016年4月11日に出願された共同所有の米国仮特許出願第62/320,864号、2017年3月3日に出願された第62/466,596号、及び国際特許公開第WO2017/180587号（当該出願の各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）において教示されているもののうちのいずれかを含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、小分子は、FDAで承認されており、安全に経口投与される。

40

【0135】

いくつかの実施形態において、リガンドは、ホスホジエステラーゼに結合する。いくつかの実施形態において、リガンドは、ホスホジエステラーゼに結合し、ホスホジエステラーゼ機能を阻害し、これは、本明細書において、ホスホジエステラーゼ阻害剤と称される。

【0136】

いくつかの実施形態において、リガンドは、ホスホジエステラーゼ5に結合する小分子である。一実施形態において、小分子は、hPDE5阻害剤である。hPDE5阻害剤の

50

例としては、シルデナフィル、バルデナフィル、タダラフィル、アバナフィル、ロデナフィル、ミロデナフィル、ウデナフィル、ベンザミデナフィル、ダサントフィル、ベミナフィル、SLx-2101、LAS 34179、UK-343, 664、UK-357903、UK-371800、及びBMS-341400が挙げられるが、これらに限定されない。

【0137】

いくつかの実施形態において、リガンドは、hPDE5への結合を媒介することが周知であるリガンドの部分を含むシルデナフィル由来のリガンドを含む。リガンドはまた、ホスホジエステラーゼへのオフターゲット結合を軽減し、hPDE5に特異的な結合を増加させるように修飾されてもよい。

【0138】

hPDE5阻害剤は、承認された用量及び作用のそれらの持続時間に対して広範な薬物動態空間を網羅し、表9に記載されている。表9において、POは、経口（すなわち、口によって）を表し、QDは、*quaque die*（すなわち、毎日）を表し、IVは、静脈内を表し、TIDは、*ter undie*（すなわち、1日3回）を表し、Cmaxは、投与後に、薬物が達成するピーク血清濃度を表す。

【表9】

表9：hPDE5阻害剤の薬物動態

薬物	承認された用量	Cmax	作用の持続時間
シルデナフィル	PO: 100mg QD または 20mg TID IV: 10mg TID	PO: 1 μ M IV: 1 μ M	4～8時間
バルデナフィル	PO: 20mg QD	0.1 μ M	2～8時間
タダラフィル	PO: 40 QD	1.5 μ M	24～36時間

【0139】

いくつかの実施形態において、リガンドの選択は、表9に記載のPKパラメータを使用して本発明のエフェクターモジュールの発現の大きさ及び持続時間によって決定される。いくつかの実施形態において、ペイロードの高いレベルの発現は、短期の持続時間、所望であり得る。このような場合に、バルデナフィルが、リガンドとして選択され得る。いくつかの実施形態において、ペイロードの高いレベルの発現は、長期の持続時間、所望であり得る。このような場合に、リガンドであるタダラフィルが、選択され得る。いくつかの実施形態において、ペイロードの低いレベルの発現が、長期の持続時間、所望であり得る。このような場合に、シルデナフィルが、リガンドとして選択され得る。

【0140】

いくつかの実施形態において、さらなるhPDE5阻害剤は、特定のホスホジエステラーゼタンパク質に対する選択性を示すため、リガンドによる処理の持続時間を軽減または増加させるため、リガンドの発現率を向上させるために開発され得る。

【0141】

リガンドはまた、構造活性相関（SAR）研究を通して、その分子／化学構造における既知のhPDE5リガンドの活性への依存性の分析から選択され得る。当該技術分野で既知のSARに関連した方法のうちのいずれかは、本発明の安定化リガンドを特定するために利用され得る。SARは、特異性、有効性、薬物動態、バイオアベイラビリティ、及び安定性などのリガンドの特性を向上させるように利用され得る。既知のhPDE5阻害剤のSAR分析はまた、リガンドと複合体形成されたhPDE5の高解像度X線構造と組み合わせられ得る。シルデナフィル、タダラフィル、及びバルデナフィルと共結晶化したhPDE5のX線構造が、研究され、阻害剤の結合様式が、特定されている（Zhang, K. Y. J. et al. (2004) Mol. Cell., 15, 279; Card,

10

20

30

40

50

G. L. et al. (2004) Structure. 12, 2233、それらの各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる)。記載のいくつかのクラスのhPDE5阻害剤がある。これらは、異なる骨格構造を有するアリール、ベリル、ヘテロアリール、またはヘテロビアリールのクラスを含む。アリールクラスは、置換ニトロアニリンを含み、ビアリールクラスは、置換ナフタレンを含む。ヘテロビアリール及びヘテロトリアリールは、その融合システムに基づいて、ピラゾロピリミジノン、トリアゾロピリミジノン、イミダゾトリアジン、プリン、ピロロピリミジノン、トリアゾロトリジノン、イソキサゾロピリミジノン、 β -カルボリン、ピロロキノロン、イソキノリン、キナゾリン、イミダゾキナゾリン、ピラゾロピリジン、ピラゾロピリドピリミジノンにさらに亜分類される。これらの大きく異なる化学構造は、hPDE5酵素の結合部位で異なる配向性を有することが示唆されている。シルデナフィルは、ピラゾロピリミジノン環、エトキシフェニル環、及びメチルピペラジン環の3つの主な化学基を有する。ピラゾロピリミジノン基は、hPDE5の活性結合部位への薬物の結合に関与する。

【0142】

多くのhPDE5阻害剤は、酵素の触媒部位において、基質cGMPと競合することによって作用する。シルデナフィル及びバルデナフィルは、cGMPのプリン環を模倣するために使用される複素環式環系が異なる。それらはまた、ピペラジン側鎖の置換基（エチル／メチル）も異なる。これらは、唯一の構造差であるが、バルデナフィルは、シルデナフィルよりもさらに強力である。いくつかの実施形態において、hPDE5の異なる既知の阻害剤の間の構造差は、より良好なhPDE5阻害剤ベースのリガンドを設計するために利用され得る。例えば、Corbinらは、シルデナフィル環系を含むが、バルデナフィルに見出される付加されたエチル基を有するシルデナフィルの類似体を合成し、バルデナフィル環系を含むが、シルデナフィルに見出される付加されたメチル基を有するバルデナフィル（ジメチルバルデナフィル）もまた生成された。これらの研究は、この環系が、シルデナフィルを上回ってバルデナフィルのより高度な力価において重要な役割を担うことを特定した（Corbin JD et al. (2004) Neurochem Int; 45 (6): 859-63、その内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)。シルデナフィルと複合体形成されたhPDE5のX線結晶構造に基づいて、活性部位領域は、参照リガンドであるシルデナフィルから6.5オングストローム内の球として定義された。hPDE5活性部位の潜在的に物理化学的な特性マップである表面疎水性（親油性）が、この情報に基づいて生成され得る。シルデナフィルのエトキシフェニル基は、Phe786、Ala783、Leu804、及びVal782によって形成された疎水性ポケットに適合し、ピラゾロピリミジノン環はまた、結合ポケットにおいて、Val782、Tyr612、及びPhe820の側鎖との疎水性相互作用も形成する。

【0143】

新規のhPDE5阻害剤はまた、既知のhPDE5阻害剤の一連の類似体を使用して開発され得る。3D-定量的構造活性分析（QSAR）、CoMFA（比較分子磁場分析）、及びCoMSIA（比較分子類似性指数）は、この目的のために実施され得る。一実施形態において、hPDE5阻害剤の構造は、N5位でピロロピリミジノン環中のNエチル基及び置換基を担持するプロボキシフェニル基、シルデナフィルの対応する位置と比較して、それぞれ、より長い1つのメチレンユニットを優先的に組み込み得る。Koo Jらによって教示されるシルデナフィル構造への修飾のうちのいずれかは、本発明において有用であり得る（Koo J et al. (2007) Bioorg. & Med. Chem Lett 17; 4271-4274、その内容は、参照によりその全体が組み込まれる）。

【0144】

いくつかの実施形態において、刺激物質は、1つを超えるホスホジエステラーゼに結合するリガンドであり得る。一実施形態において、刺激物質は、2つ以上のhPDE、例えば、アミノフィリン、パラキサンチン、ペントキシフィリン、テオブロミン、ジピリダモール、テオフィリン、ザプリナスト、イカリイン、CDP-840、エタゾレート、及び

グラウシンに結合し得る、汎ホスホジエステラーゼ阻害剤である。

【0145】

いくつかの実施形態において、リガンドは、hPDE1阻害剤である。例示的なhPDE1阻害剤であるビンボセチンは、場合によっては、本発明におけるリガンドとして使用してもよい。いくつかの実施形態において、リガンドは、hPDE2阻害剤である。例示的なhPDE2阻害剤は、EHNA（エリスロ-9-（2-ヒドロキシ-3-ノニル）アデニン）、オキシインドール、PDP、及びBAY60-7550を含む。hPDE2アイソフォームを選択的に阻害する阻害剤はまた、例えば、hPDE2A選択的阻害作用を有する置換ピリド（2，3-b）ピラジンを使用してもよい（例えば、米国特許第9，527，841号、当該出願の内容は、参照によりその全体が組み込まれる）。いくつかの実施形態において、リガンドは、hPDE3阻害剤である。本発明において有用なhPDE3阻害剤には、アムリノン、シロスタゾール、ミルリノン、エノキシモン、及びピモベンダンが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、リガンドは、hPDE4阻害剤である。例示的なhPDE4阻害剤は、AN2728（4-〔（1-ヒドロキシ-1，3-ジヒドロ-2，1-ベンゾオキサボロール-5-イル）オキシ〕ベンゾニトリル）、Aprémilast／CC10004（N-〔2-〔（1S）-1-（3-エトキシ-4-メトキシフェニル）-2-（メチルスルホニル）エチル〕-1，3-ジオキソ-2，3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル〕アセトアミド）、及びロフルミラストなどであるが、これらに限定されない、FDAで承認された小分子を含む。他の例示的なhPDE4阻害剤は、hPDE4を阻害する他の小分子はまた、E6005／RVT501、シロミラスト／SB-207，499、イブジラスト（AV-411またはMN-166）、メセンブレノン、ピクラミラスト／RP73401、ロリプラム、アチゾラム／CP-80633、アロフィリン、CC-1088、カトラミラスト、CGH-2466、シパンフィリン、ドロタベリン、フィラミナスト／WAY-PDA641、HT-0712、DNS-001、ICE-63197、インディミラスト、イルソグラジン／MN1695、リリミラスト／BAY19-8004、オグレミラスト、レバミラスト、Ro20-1724、ロノミラスト、GSK256066、DC-TA-46、AWD 12-281、及びYM-976を含む。も含む。国際特許公開第WO2014078220A1号及び米国特許公開第US20170129887A1号に記載のhPDE4阻害剤のうちのいずれかは、本発明において有用され得る（当該出願の各々の内容は、参照によりそれらの全体が組み込まれる）。いくつかの実施形態において、リガンドは、hPDE6阻害剤である。いくつかの実施形態において、リガンドは、hPDE7阻害剤である。例示的なhPDE7阻害剤は、BRL-50481（N，N，2-トリメチル-5-ニトロベンゼンスルホンアミド）及びASB16165（1H-チエノ（2，3-C）ピラゾール-5-カルボキサミド、1-シクロヘキシル-N-（6-（4-ヒドロキシ-1-ペリジニル）-3-ピリジニル）-3-メチル）を含む。いくつかの実施形態において、リガンドは、PF-04957325（Pfizer）などのhPDE8阻害剤である。いくつかの実施形態において、リガンドは、hPDE9阻害剤である。例示的なhPDE9阻害剤には、BAY73-6691（1-（2-クロロフェニル）-6-〔（2R）-3，3，3-トリフルオロ-2-メチルプロピル〕-1，5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔3，4-d〕ピリミジン-4-オン）、PF-04447943（6-〔（3S，4S）-4-メチル-1-（ピリミジン-2-イルメチル）ピロリジン-3-イル〕-1-（オキサソ-4-イル）-2H-ピラゾロ〔3，4-d〕ピリミジン-4-オン）、及びWYQ-C28Lが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、リガンドは、hPDE10阻害剤である。例示的なPDE10阻害剤には、OMS824、パパベリン、及びPF-2545920（2-（4-（1-メチル-4-ピリジン-4-イル-1H-ピラゾール-3-イル）フェノキシメチル）キノロン）、及びGS-5759（Gilead）が含まれるが、これらに限定されない。

【0146】

一実施形態において、本発明の刺激物質は、特異性DDまたはDD内の標的領域に結合

10

20

30

40

50

することができるFDAで承認されたりガンドであり得る。他の実施形態において、FDAで承認されたりガンドは、ヒトタンパク質における潜在的な結合剤をスクリーニングするために使用してもよい。DDは、リガンドに結合するタンパク質の一部を使用してスクリーニングからのポジティブヒットに基づいて設計されてもよい。一実施形態において、オフターゲット相互作用としてFDAで承認されたりガンドに結合するタンパク質は、本発明のDDを設計するために使用してもよい。

【0147】

いくつかの実施形態において、免疫細胞及び／またはキメラ抗原受容体の活性に影響を及ぼさないリガンドは、SREの不在下で優先的に選択され得る。

【0148】

安定化ドメイン

いくつかの実施形態において、刺激応答エレメントは、刺激物質の不在下で安定化され得るが、刺激物質によって不安定化され得る。いくつかの実施形態において、SREは、少なくとも1つのタンパク質間相互作用を含むタンパク質複合体に由来し得る。他の態様において、SREは、細胞内の天然タンパク質を用いてタンパク質間相互作用を形成し得る。タンパク質複合体は、遊離単量体状態の濃度を軽減することによって望ましくないオリゴマー化のリスクに構成タンパク質の曝露を軽減する。このようなSREに付加されたペイロードは、刺激物質の不在下で安定化され得る。いくつかの態様において、刺激物質は、SREに関連したタンパク質間相互作用を妨げるまたは分断することができる小分子であり得る。このような場合に、刺激物質の付加は、ペイロードの軽減した発現及び／または機能をもたらす。いくつかの実施形態において、SREの構造変化を誘導する刺激物質が、使用され得る。一態様において、SREは、構造変化によって安定化され得る。別の態様において、SREは、構造変化によって不安定化され得る。刺激物質はまた、SREに関連したタンパク質間相互作用の分断をもたらし得るSREの翻訳後修飾を分断する小分子であり得る。いくつかの実施形態において、SREは、当該技術分野で周知のタンパク質相互作用技術を使用して特定され得る。このような方法は、治療的に関連性のあるタンパク質相互作用の特定を可能にし得る。国際特許公開第WO2017210427A1号、同第WO2016196994A9号、及び同第WO2014200987A3号に記載の大規模の定量的プロテオミクス法のうちのいずれかは、本発明において有用され得る（当該出願の各々の内容は、参照によりそれらの全体が組み込まれる）。

【0149】

ペイロード

いくつかの実施形態において、ペイロードは、生物ゲノム、融合ポリペプチド、抗体、またはそのバリエーション、変異体、及び誘導体における任意の天然タンパク質であり得る。いくつかの実施形態において、本発明のエフェクターモジュールは、少なくとも1つのペイロードに作動可能に連結された本発明のDDを含む融合構築物である。一態様において、ペイロードは、任意の天然の対象となるタンパク質（POI）もしくはそれらのバリエーション、抗体及びそれらのバリエーション、治療剤、または任意の人工ペプチドもしくはポリペプチドであり得る。

【0150】

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、免疫治療剤であり得る。本明細書で使用される場合、免疫治療剤は、生物における免疫応答を誘導する任意の薬剤である。免疫治療剤は、生物における天然タンパク質であり得るか、またはそれは、融合タンパク質もしくは抗体などの人工タンパク質であり得る。免疫治療剤は、抗体ならびにそれらの断片及びバリエーション、MHC分子、その抗原及び断片、T細胞受容体（TCR）、例えば、腫瘍特異的TCR及びそのバリエーション、キメラ抗原受容体（CAR）、キメラスイッチ受容体、共刺激分子、共抑制性分子、共抑制性受容体もしくはリガンドの阻害剤、共刺激受容体及びリガンドのアゴニスト、サイトカイン、ケモカイン、サイトカイン受容体、ケモカイン受容体、可溶性成長因子、代謝因子、ホーミング受容体、安全スイッチ（例えば、自殺遺伝子）、または免疫応答を誘導する任意の薬剤であり得るが、これらに限定さ

10

20

30

40

50

れない。一実施形態において、免疫治療剤は、細胞または対象における抗がん免疫応答を誘導する。いくつかの態様において、免疫治療剤は、対象における腫瘍負荷を軽減する。

【0151】

ペイロードは、がん免疫療法のために使用される任意の免疫治療剤、例えば、T細胞受容体（TCR）、キメラ受容体（CAR）、例えば、腫瘍細胞の任意の分子を標的にするCD19 CAR、抗体、抗原結合ドメインまたは抗原結合ドメインの組み合わせ、サイトカイン、例えば、IL2、IL12、IL15、またはIL15／IL15Ra融合体、免疫チェックポイントのアンタゴニスト、共刺激分子のアゴニスト、キメラスイッチ受容体、安全スイッチ、代謝因子、成長因子、ケモカイン、ケモカイン受容体、ホーミング受容体、または免疫応答を誘導することができる任意の薬剤であり得る。SRE及びペイロードは、1つ以上のリンカーを通して作動可能に連結され得、成分の位置は、エフェクターモジュール内で変化し得る。

【0152】

1. 対象となるタンパク質

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、生物ゲノム、またはそのバリエーション、変異体、及び誘導体における天然タンパク質であり得る。天然タンパク質は、例えば、哺乳動物生物、細菌、及びウイルスからのものであり得る。

【0153】

一例において、ペイロードは、対象となるタンパク質、またはヒトゲノムからのポリペプチドであり得る。

【0154】

2. 抗体

いくつかの実施形態において、抗体、その断片及びバリエーションは、本発明のペイロードである。抗体は、無傷抗体、抗体軽鎖、抗体重鎖、抗体断片、抗体バリエーション、または抗体誘導体であり得る。

【0155】

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、抗体またはその断片であり得る。この方法において有用な抗体は、2016年4月11日に出願された共同所有の米国仮特許出願第62／320,864号、2017年3月3日に提出された第62／466,596号、及び国際特許公開第WO2017／180587号（当該出願の各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）において教示されているもののうちのいずれかを含むが、これらに限定されない。

【0156】

抗体断片及びバリエーション

いくつかの実施形態において、抗体断片及びバリエーションは、無傷抗体からの抗原結合領域を含み得る。抗体断片及びバリエーションの例は、Fab、Fab'、F(ab')₂、及びFv断片；ダイアボディ；線形抗体；単一鎖抗体分子、例えば、単一鎖可変断片（scFv）；ならびに抗体断片から形成された多重特異性抗体を含み得るが、これらに限定されない。抗体のパイン消化は、「Fab」断片と呼ばれる2つの同一の抗原結合断片を生成し、それぞれ、単一抗原結合部位を有する。名称が容易に結晶化するための能力に反映する、残渣の「Fc」断片もまた、生成される。ペプシン処理により、2つの抗原結合部位を有し、依然として抗原により架橋結合することができる、F(ab')₂断片を得る。本発明の、薬学的組成物、バイオサーキット、バイオサーキット成分、エフェクターモジュール（それらのSREまたはペイロードを含む）は、これらの断片のうちの1つ以上を含み得る。

【0157】

本明細書での目的のために、「抗体」は、重鎖及び軽鎖可変ドメイン、ならびにFc領域を含み得る。本明細書で使用される場合、「天然抗体」という用語は、通常、2つの同一の軽（L）鎖及び2つの同一の重（H）鎖からなる、約150,000ダルトンのヘテロ四量体糖タンパク質を指す。抗体の重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子は、周知であり、

作製するセグメントは、それぞれ、よく特徴付けられ、説明されている (Matsuda et al., The Journal of Experimental Medicine. 1998, 188 (11): 2151-62 及び Li et al., Blood, 2004, 103 (12): 4602-4609、それらの各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる)。各軽鎖は、1つの共有ジスルフィド結合によって重鎖に連結されているが、一方、異なる免疫グロブリンアイソタイプの重鎖中でジスルフィド結合の数は、異なる。各重鎖及び軽鎖はまた、規則的に離間した鎖内ジスルフィド架橋も有する。各重鎖は、一端に可変ドメイン (VH)、続いて、多くの定常ドメインを有する。各軽鎖は、一端に可変ドメイン (VL) を、他端に定常ドメインを有し、軽鎖の定常ドメインは、重鎖の第1の定常ドメインと整列し、軽鎖の可変ドメインは、重鎖の可変ドメインと整列している。

10

【0158】

本明細書で使用される場合、「可変ドメイン」という用語は、抗体間で配列が広範に異なる抗体重鎖及び軽鎖の両方に見出される特定の抗体ドメインを指し、特定の抗原に対する各特定の抗体の結合及び特異性において使用される。可変ドメインは、超可変領域を含む。本明細書で使用される場合、「超可変領域」という用語は、抗原結合に關与するアミノ酸残基を含む可変ドメイン内での領域を指す。超可変領域内に存在するアミノ酸は、抗体の抗原結合部位の一部となる相補性決定領域 (CDR) の構造を決定する。本明細書で使用される場合、「CDR」という用語は、その標的抗原またはエピトープに対して相補的な構造を含む抗体の領域を指す。抗原と相互作用しない、可変ドメインの他の部分は、フレームワーク (FW) 領域と称される。抗原結合部位 (抗原結合部位またはパラトープとしても知られている) は、特定の抗原と相互作用することが必要であるアミノ酸残基を含む。抗原結合部位を作製する正確な残基は、典型的には、結合抗原と共結晶によって解明されるが、他の抗体との比較に基づいて計算評価はまた、使用することができる (Stroh, W. R. Therapeutic Antibody Engineering. Woodhead Publishing, Philadelphia PA. 2012. Ch. 3, p 47-54、その内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)。CDRを作製する残基の決定は、Kabata (Wu et al., JEM, 1970, 132 (2): 211-250 及び Johnson et al., Nucleic Acids Res. 2000, 28 (1): 214-218、それらの各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる)、Chothia (Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 1987, 196, 901、Chothia et al., Nature, 1989, 342, 877、及び Al-Lazikani et al., J. Mol. Biol. 1997, 273 (4): 927-948、それらの各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる)、Lefranc (Lefranc et al., Immunome Res. 2005, 1: 3)、及び Honegger (Honegger and Pluckthun, J. Mol. Biol. 2001, 309 (3): 657-70、それらの内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる) によって教示されるものが含まれるが、これらに限定されない、番号付けスキームの使用を含み得る。

20

30

40

【0159】

VH及びVLドメインは、それぞれ、3つのCDRを有する。VL CDRは、可変ドメインポリペプチドの間でN末端からC末端に移動するときの出現の順に、本明細書では、CDR-L1、CDR-L2、及びCDR-L3と称する。VH CDRは、可変ドメインポリペプチドの間でN末端からC末端に移動するときの出現の順に、本明細書では、CDR-H1、CDR-H2、及びCDR-H3と称する。CDRの各々は、抗原結合ドメインにおける様々な三次元構造をもたらす抗体間の配列及び長さにおいて高度に可変し得るアミノ酸配列を含むCDR-H3を除いて、好ましい標準的構造を有する (Nikoloudis, et al., Peer J. 2014, 2: e456)。場合によっては、CDR-H3は、抗体多様性を評価するために関連抗体のパネル間で分析され得る。C

50

DR配列を決定する様々な方法は、当該技術分野で周知であり、既知の抗体配列に適用され得る（Strohl, W. R. Therapeutic Antibody Engineering. Woodhead Publishing, Philadelphia PA. 2012. Ch. 3, p 47-54、その内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。

【0160】

本明細書で使用される場合、「Fv」という用語は、完全抗原結合部位を形成するために要求とされる抗体上の最小限の断片を含む抗体断片を指す。これらの領域は、密に非共有会合において、1つの重鎖及び1つの軽鎖可変ドメインの二量体からなる。Fv断片は、タンパク質分解的切断によって生成され得るが、大部分は不安定である。組換え方法は、典型的には、軽鎖可変ドメインと重鎖可変ドメイン（単一鎖Fv（scFv）を形成するために）の間の可撓性リンカーの挿入を介して、または重鎖可変ドメインと軽鎖可変ドメインの間にジスルフィド架橋の導入を通して安定したFv断片を生成するために当該技術分野で周知である（Strohl, W. R. Therapeutic Antibody Engineering. Woodhead Publishing, Philadelphia PA. 2012. Ch. 3, p 46-47、その内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。

【0161】

本明細書で使用される場合、「軽鎖」という用語は、定常ドメインのアミノ酸配列に基づいてカップ及びラムダと呼ばれる、2つの明らかに異なる型のうちの1つに割り当てられる任意の脊椎動物種からの抗体の成分を指す。それらの重鎖の定常ドメインのアミノ酸配列に依存して、抗体は、異なるクラスに割り当てられ得る。IgA、IgD、IgE、IgG、及びIgMの5つの主要なクラスの無傷抗体があり、これらのうちのいくつかは、サブクラス（イソタイプ）、例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、及びIgA2にさらに分類され得る。

【0162】

本明細書で使用される場合、「単一鎖Fv」または「scFv」は、VH及びVL抗体ドメインの融合タンパク質を指し、これらのドメインは、可撓性ペプチドリンカーによって単一のポリペプチド鎖と一緒に連結される。いくつかの実施形態において、Fvポリペプチドリンカーは、scFvが抗原結合のための所望の構造を形成することを可能にする。いくつかの実施形態において、scFvは、ファージディスプレイ、酵母ディスプレイ、または他のディスプレイ方法と併せて利用され、これらは、表面メンバー（例えば、ファージコートタンパク質）と関連して発現し、所与の抗原についての高親和性ペプチドの同定において使用され得る。

【0163】

分子遺伝子学を使用して、2つのscFvは、リンカードメインによって分離され「タンデムscFv」（tasCFv）と呼ばれる、単一ポリペプチドに縦一列で操作することができる。2つの異なるscFvに対する遺伝子を有するtasCFvの構造により、「二重特異性単一鎖可変断片」（bis-scFv）を得る。ただ、2つのtasCFvが、商業的な企業によって臨床的に開発され、両方は腫瘍兆候に対してMicrometによる活性初期段階発達において二重特異性製剤であり、「二重特異性T細胞エンゲージャー（engager）」（BiTE）として記載されている。ブリナツモマブは、2相でB細胞非ホジキンリンパ腫に対するT細胞応答を強化させる抗CD19／抗CD3二重特異性tasCFvである。MT110は、1相で固形腫瘍に対するT細胞応答を強化させる抗EP-CAM／抗CD3二重特異性tasCFvである。二重特異性、4価「TandAbs」はまた、Affimedによって研究されている（Nelson, A. L., Mabs., 2010, Jan-Feb; 2 (1): 77-83）。IgGのマキシボディ（Fc（CH2-CH3ドメインのアミノ末端に融合した2価scFv）もまた、含まれ得る。

【0164】

本明細書で使用される場合、「二重特異性抗体」という用語は、2つの異なる抗原を結合することができる抗体を指す。このような抗体は、典型的には、少なくとも2つの異なる抗体からの領域を含む。二重特異性抗体は、Riethmuller, G. Cancer Immunity. 2012, 12:12-18、Marvin et al., 2005. Acta Pharmacologica Sinica. 2005, 26(6): 649-658、及びSchaefer et al., PNAS. 2011, 108(27): 11187-11192（それらの各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）に記載されたもののうちのいずれかを含む。いくつかの態様において、二重特異性抗体は、三官能性抗体（3 func t）及びBiTE（二重特異性T細胞エンゲージャー）であり得る。

10

【0165】

本明細書で使用される場合、「ダイアボディ」という用語は、2つの抗原結合部位を有する小さい抗体断片を指す。ダイアボディは、官能性二重特異性単鎖抗体（bscAb）である。ダイアボディは、同じポリペプチド鎖上で軽鎖可変ドメインVLに接続された重鎖可変ドメインVHを含む。同じ鎖上で2つのドメイン間での対合を可能にするには短いリンカーを使用することで、ドメインを、別の鎖の相補的なドメインと対合させ、2つの抗原結合部位を生じさせることができる。ダイアボディは、例えば、EP 404, 097、WO93/11161、及びHollinger et al. (Hollinger, P. et al., "Diabodies": Small bivalent and bispecific antibody fragments. PNAS, 1993. 90: 6444-6448)（それらの各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）にさらに十分に記載されている。

20

【0166】

「イントラボディ」という用語は、これが生成される細胞から分泌されず、代わりに1つ以上の細胞内タンパク質を標的にする抗体の形態を指す。イントラボディは、細胞内輸送（trafficking）、転写、翻訳、代謝過程、増殖シグナル伝達、及び細胞分裂を含むが、これらに限定されない、多数の細胞過程に影響を及ぼすために使用され得る。いくつかの実施形態において、本発明の方法は、イントラボディに基づいた治療法を含み得る。いくつかのこのような実施形態において、本明細書に開示される可変ドメイン配列及び／またはCDR配列は、細胞内抗体に基づいた治療法のために1つ以上の構造体に組み込まれ得る。

30

【0167】

本明細書で使用される場合、「モノクローナル抗体」という用語は、実質的に均質な細胞（またはクローン）の集団から得られた抗体を指し、すなわち、集団を含む個々の抗体は、モノクローナル抗体の生成中に発生し得る可能なバリエーション、一般的に少量に存在するようなバリエーションを除いて、同一である、及び／または同じエピトープに結合する。典型的に異なる決定基（エピトープ）に対する異なる抗体を含むポリクローナル抗体調製物とは対照的に、各モノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定基に対するものである。

【0168】

「モノクローナル」という修飾語は、実質的に均質な抗体集団から得られた抗体の特性を示し、任意の特定の方法によって抗体の産生を要求するとは解釈されない。本出願において、モノクローナル抗体は、重鎖及び／または軽鎖の一部が特定の種に由来する、または特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体に対応する配列と同一であるか、または相同性であるが、鎖（複数可）の残りは、他の種に由来する、または他の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体、ならびにこのような抗体の断片に対応する配列と同一であるか、または相同性である「キメラ」抗体（免疫グロブリン）を含む。

40

【0169】

本明細書で使用される場合、「ヒト化抗体」という用語は、1つ以上のヒト免疫グロブリンに由来する残りをを用いて1つ以上の非ヒト（例えば、マウス）抗体源（複数可）からの最小限の部分を含むキメラ抗体を指す。大部分において、ヒト化抗体は、レシピエント

50

の抗体からの超可変領域からの残基が、マウス、ラット、ウサギ、または所望の特異性、親和性、及び／または能力を有する非ヒト霊長類のような非ヒト種の抗体（ドナー抗体）からの超可変領域からの残基によって置換されたヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）である。一実施形態において、抗体は、ヒト化完全長抗体であり得る。非限定的な例として、抗体は、米国特許出願第US 20130303399号（当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に教示される方法を使用してヒト化され得る。

【0170】

本明細書で使用される場合、「抗体バリエーション」という用語は、修飾抗体（天然または開始抗体に関して）、あるいは生体分子構造及び／または機能において天然または開始抗体に類似している（例えば、抗体模倣体）を指す。抗体バリエーションは、天然抗体と比較して、それらのアミノ酸配列、組成、または構造において変化され得る。抗体バリエーションは、変化したイソタイプを有する抗体（例えば、IgA、IgD、IgE、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、またはIgM）、ヒト化バリエーション、最適化バリエーション、多重特異性抗体バリエーション（例えば、二重特異性バリエーション）、及び抗体断片が含まれ得るが、これらに限定されない。

【0171】

いくつかの実施形態において、本発明の、薬学的組成物、バイオサーキット、バイオサーキット成分、エフェクターモジュール（それらのSREまたはペイロードを含む）は、抗体模倣体であり得る。本明細書で使用される場合、「抗体模倣体」という用語は、抗体の機能または効果を模倣して、この分子標的に特異的に及び高親和性で結合する任意の分子を指す。いくつかの実施形態において、抗体模倣体は、タンパク質骨格としてフィブロネクチンIII型ドメイン（Fn3）に組み込むように設計されたモノボディであり得る（US 6,673,901、US 6,348,584）。いくつかの実施形態において、抗体模倣体は、アフィボディ分子、アフィリン、アフィチン、アンチカリン、アビマー、Centyrins、DARPINSTM、フィノマー及びクニッツ及びドメインペプチドを含むが、これらに限定されない、当該技術分野で周知のものであり得る。他の実施形態において、抗体模倣体は、1つ以上の非ペプチド領域を含み得る。

【0172】

一実施形態において、抗体は、修飾されたFc領域を含み得る。非限定的な例として、修飾されたFc領域は、米国特許出願第US 20150065690号（当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載の方法によって作製され得るか、またはそれに記載の領域のうちのいずれかであり得る。

【0173】

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、1つを超えるエピトープに結合する多重特異性抗体をコードし得る。本明細書で使用される場合、「マルチボディ」または「多重特異性抗体」という用語は、2つ以上の可変領域が異なるエピトープに結合する抗体を指す。エピトープは、同じまたは異なる標的上に存在し得る。一実施形態において、多重特異性抗体は、国際特許公開第WO 2011109726号及び米国特許出願第US 20150252119号（当該出願の各々の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載の方法によって作製及び最適化され得る。これらの抗体は、高特異性及び高親和性を有する複数の抗原に結合することができる。

【0174】

ある特定の実施形態において、多重特異性抗体は、同じまたは異なる抗原上に2つの異なるエピトープを認識する「二重特異性抗体」である。一態様において、二重特異性抗体は、2つの異なる抗原に結合することができる。このような抗体は、典型的には、少なくとも2つの異なる抗体からの抗原結合領域を含む。例えば、二重特異性モノクローナル抗体（BsMAb、BsAb）は、2つの異なるモノクローナル抗体の断片からなり、それ故に、BsAbが2つの異なるタイプの抗原に結合させる、人工タンパク質である。二重特異性抗体フレームワークは、Rietz et al., G., 2012, Cancer Immunity, 2012, 12:12-18, Marvin et al., Acta

10

20

30

40

50

Pharmacologica Sinica. 2005, 26 (6) : 649-658、及び Schaefer et al., PNAS. 2011, 108 (27) : 11187-11192 (それらの各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる)に記載されたもののうちのいずれかを含み得る。「三官能性二重特異性」抗体と呼ばれる BsMAb の新世代が、開発されている。これらは、2つの重鎖及び2つの軽鎖からなり、2つの異なる抗体のそれぞれの1つで、2つの Fab 領域(腕)は、2つの抗原に対して向けられており、Fc 領域(足)は、2つの重鎖を含み、第3の結合部位を形成する。

【0175】

いくつかの実施形態において、ペイロードは、単一の抗原結合ドメインを含む抗体をコードし得る。これらの分子は、極小であり、フルサイズ mAb において観察されている分子量の約10分の1の分子量を有する。さらなる抗体は、軽鎖を欠いている、ラクダ及びラマに見出される重鎖抗体の抗原結合可変重鎖領域(VHH)に由来する「ナノボディ」を含み得る(Nelson, A. L., MAb s. 2010. Jan-Feb; 2(1) : 77-83)。

【0176】

いくつかの実施形態において、抗体は、「小型化」され得る。mAb 小型化の最も良い例は、Trubion Pharmaceuticals からの小分子免疫増強因子(SMIP)である。1価または2価であり得るこれらの分子は、1つのVL、1つのVH 抗原結合ドメイン、1つまたは2つの定常「エフェクター」ドメインを含有し、このすべてがリンカードメインによって連結されている組換え単一鎖分子である。おそらく、このような分子は、定常ドメインによって与えられた免疫エフェクター機能を保有するとともに、断片によって主張された増加した組織または腫瘍浸透の利点を提供し得る。少なくとも3つの「小型化」SMIPは、臨床開発段階に進入している。Wyethと共同で開発した抗CD20 SMIPであるTRU-015は、リウマチ性関節炎(RA)に対する2相を進行中の最も発展されたプロジェクトである。全身性エリテマトーデス(SLE)及びB細胞リンパ腫における初期の試みは、結局中断された。Trubion及びFacet Biotechnologyは、CLL及びその他のリンパ性腫瘍の治療のために抗CD37 SMIPであるTRU-016の開発を共同で進めており、このプロジェクトは2相に到達している。Wyethは、RA、SLE、及び可能性がある多発性硬化症を含む自己免疫疾患の治療のための抗CD20 SMIP SBI-087の許可を取得したが、このようなプロジェクトは臨床試験の初期段階にとどまっている(Nelson, A. L., MAb s, 2010. Jan-Feb; 2(1) : 77-83)。

【0177】

小型化された抗体の例は、ヒンジ領域がIgG4分子から除去された、「ユニボディ(unibody)」と呼ばれる。IgG4分子は、不安定であり、互いに軽鎖-重鎖のヘテロ二量体を交換することができるが、ヒンジ領域の除去は、重鎖-重鎖の対合を完全に遮断して、高度に特異的な1価軽鎖/重鎖ヘテロ二量体が残されるが、インビボでの安定性及び半減期を保障するFc領域は維持される。この形態は、IgG4がFcRと不良に相互作用して1価のユニボディが細胞内シグナル伝達複合体の形成を促進させないことにより、免疫活性化または発がん成長の危険を最小限に抑えることができる(例えば、Nelson, A. L., MAb s, 2010. Jan-Feb; 2(1) : 77-83を参照のこと)。

【0178】

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、単一の単量体可変抗体ドメインからなる抗体断片である単一ドメイン抗体(sdAbまたはナノボディ)をコードし得る。全抗体と同様に、特異的抗原に選択的に結合することができる。一態様において、sdAbは、「ラクダIg」または「ラクダ科VHH」であり得る。本明細書で使用される場合、「ラクダIg」という用語は、重鎖抗体の最小の既知の抗原結合ユニットを指す(Koch-No lte, et al., FASEB J., 2007, 21:3490-3

10

20

30

40

50

498)。「重鎖抗体」または「ラクダ科抗体」は、2つのVHドメインを含み、軽鎖がない抗体を指す(Riechmann L. et al., J. Immunol. Methods, 1999, 231: 25-38、国際特許公開第WO1994/04678号及び同第WO1994/025591号、ならびに米国特許第6,005,079号)。別の態様において、sdAbは、「免疫グロブリン新規抗原受容体」(IgNAR)であり得る。本明細書で使用される場合、「免疫グロブリン新規抗原受容体」という用語は、1つの可変新規抗原受容体(VNAR)ドメイン及び5つの定常新規抗原受容体(CNAR)ドメインのホモ二量体からなるサメ免疫レパートリーからの抗体のクラスを指す。IgNARは、最小の既知の免疫グロブリンに基づくタンパク質骨格のいくつかを表し、高度に安定であり、効率的な結合特性を有する。固有の安定性は、(i)マウス抗体において見出される従来の抗体VH及びVLドメインと比較して、相当数の、荷電しかつ表面に露出した親水性の残基をもたらず、基礎をなすIg骨格、ならびに(ii)ループ間ジスルフィド架橋、及びループ内水素結合のパターンを含む相補性決定領域(CDR)ループ内の安定化構造的特徴の両方に起因し得る。

【0179】

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、イントラボディをコードし得る。イントラボディは、これが生成さ「細胞内抗体」という用語はれる細胞から分泌されず、代わりに1つ以上の細胞内タンパク質を標的にする抗体の形態である。イントラボディは、細胞内に発現し、機能し、細胞内輸送(trafficking)、転写、翻訳、代謝過程、増殖シグナル伝達、及び細胞分裂を含むが、これらに限定されない、多数の細胞過程に影響を及ぼすために使用され得る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の方法は、イントラボディに基づいた治療法を含む。いくつかのこのような実施形態において、本明細書に開示される可変ドメイン配列及び／またはCDR配列は、イントラボディに基づいた治療法のために1つ以上の構造体に組み込まれる。例えば、イントラボディは、1つ以上の糖化された細胞内タンパク質を標的することができるか、または1つ以上の糖化された細胞内タンパク質と代替のタンパク質間の相互作用を調節することができる。

【0180】

哺乳動物細胞の異なる区画におけるイントラボディの細胞内の発現は、内因性分子の機能を遮断または調節することができる(Biocca, et al., EMBO J. 1990, 9: 101-108, Colby et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2004, 101: 17616-17621)。イントラボディは、タンパク質の折り畳み、タンパク質-タンパク質、タンパク質-DNA、タンパク質-RNAの相互作用及びタンパク質修飾を変更させることができる。これらは、表現型ノックアウトを誘導し得、標的抗原に直接結合するか、またはこれの細胞内の輸送を迂回するか、またはこれの結合パートナーとの結合を抑制することによって中和剤として働き得る。標的抗原に対する高特異性及び親和性を有する、イントラボディは、他の分子を節約しつつ、特定の標的分子のある特定の結合相互作用を遮断する利点を有する。

【0181】

ドナー抗体からの配列は、イントラボディを開発するために使用してもよい。イントラボディは、しばしば、例えば、単離されたVH及びVLドメインなどの単一ドメイン断片としてまたは細胞内の単一鎖可変断片(scFv)抗体として組換え的に発現される。例えば、イントラボディは、しばしば、可撓性リンカーのポリペプチドによって結合された重鎖及び軽鎖の可変ドメインを含む単一鎖抗体を形成するために単一ポリペプチドとして発現される。イントラボディは、典型的には、ジスルフィド結合が欠如されており、この特異的な結合活性を通して標的遺伝子の発現または活性を調節することができる。単一鎖イントラボディは、しばしば、組換え核酸分子から発現され、細胞内に保持される(例えば、細胞質、小胞体、またはペリプラズムに保持される)ように操作される。イントラボディは、例えば、以下に開示されて検討されたもののような、当該技術分野で周知の方法を使用して生成され得る(Marasco et al., PNAS, 1993, 90: 7889-7893, Chen et al., Hum. Gene Ther. 1994, 5

: 595-601、Chen et al., 1994, PNAS, 91: 5932-5936、Maciejewski et al., 1995, Nature Med., 1: 667-673、Marasco, 1995, Immunotech, 1: 1-19、Mhashilkar, et al., 1995, EMBOJ. 14: 1542-51、Chen et al., 1996, Hum. Gene Therap., 7: 1515-1525、Marasco, Gene Ther. 4: 11-15, 1997、Rondon and Marasco, 1997, Annu. Rev. Microbiol. 51: 257-283、Cohen, et al., 1998, Oncogene 17: 2445-56、Proba et al., 1998, J. Mol. Biol. 275: 245-253、Cohen et al., 1998, Oncogene 17: 2445-2456、Hassanzadeh, et al., 1998, FEBS Lett. 437: 81-6、Richardson et al., 1998, Gene Ther. 5: 635-44、Ohage and Steipe, 1999, J. Mol. Biol. 291: 1119-1128、Ohage et al., 1999, J. Mol. Biol. 291: 1129-1134、Wirtz and Steipe, 1999, Protein Sci. 8: 2245-2250、Zhu et al., 1999, J. Immunol. Methods 231: 207-222、Arafat et al., 2000, Cancer Gene Ther. 7: 1250-6、der Maur et al., 2002, J. Biol. Chem. 277: 45075-85、Mhashilkar et al., 2002, Gene Ther. 9: 307-19、及びWheeler et al., 2003, FASEBJ. 17: 1733-5、ならびにこれらに引用された参考文献)。

【0182】

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、米国特許第5,091,513号(当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)に記載の生合成抗体をコードし得る。このような抗体は、生合成抗体結合部位(BABS)として働く領域を構成するアミノ酸の1つ以上の配列を含み得る。これらの部位は、1)非共有結合的に結合されているか、もしくはジスルフィドで結合された合成VH及びVL二量体、2)VH及びVLがポリペプチドリンカーによって付着されたVH-VLもしくはVL-VH単鎖、または3)個々のVHもしくはVLドメインを含む。結合ドメインは、別々の免疫グロブリンに由来し得る連結されたCDR及びFR領域を含む。生合成抗体はまた、例えば、酵素、毒素、結合部位、または固定化媒質または放射性原子に対する付着部位として機能する他のポリペプチド配列も含み得る。生合成を生成するため、インビボでの抗体の作製によって引き起こされ得る任意の特異性を有するBABSを設計するため、及びその類似体を生成するための方法が、開示されている。

【0183】

いくつかの実施形態において、ペイロードは、米国特許第8,399,625号に教示される抗体受容体フレームワークを有する抗体をコードし得る。このような抗体受容体フレームワークは、対象となる抗体からの特に適切に受容するCDRであり得る。

【0184】

一実施形態において、抗体は、条件付きで活性な生物学的タンパク質であり得る。抗体は、野生型の正常な生理学的条件で、ならびにこのような条件付きで活性な生物学的タンパク質に可逆的または不可逆的に不活性化される、条件付きで活性な生物学的タンパク質を作製するために使用され得、このような条件付きで活性な生物学的タンパク質の使用が提供される。このような方法及び条件付きで活性なタンパク質は、例えば、国際特許出願第WO2015175375号及び同第WO2016036916号ならびに米国特許出願第US20140378660号(当該出願の各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる)において教示される。

【0185】

抗体調製物

モノクローナルまたはポリクローナルである、抗体の調製物は、当該技術分野で周知である。抗体の生成のための技術は、当該技術分野で公知であり、例えば、Harlow and Lane “Antibodies, A Laboratory Manual”, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988、Harlow and Lane “Using Antibodies: A Laboratory Manual” Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999 and “Therapeutic Antibody Engineering: Current and Future Advances Driving the Strongest Growth Area in the Pharmaceutical Industry” Woodhead Publishing, 2012において記載されている。

10

【0186】

本明細書に記載の抗体ならびにそれらの断片及びバリエーションは、組換えポリヌクレオチドを使用して生成され得る。一実施形態において、ポリヌクレオチドは、抗体ならびにそれらの断片及びバリエーションのうちの少なくとも1つをコードするための分子設計を有する。非限定的な例として、ポリヌクレオチド構築物は、(1) 抗体の重鎖、(2) 抗体の軽鎖、(3) 抗体の重鎖及び軽鎖、(4) リンカーによって分離された重鎖及び軽鎖、(5) VH1、CH1、CH2、CH3ドメイン、リンカー、及び軽鎖、または(6) VH1、CH1、CH2、CH3ドメイン、VL領域、及び軽鎖、の設計のうちのいずれかをコードし得る。これらの設計のうちのいずれかはまた、任意のドメイン及び／または領域の間で任意のリンカーも含み得る。本発明のポリヌクレオチドは、本明細書に記載の抗体または出発分子としてその成分部分のうちのいずれかを使用して任意の標準クラスの免疫グロブリンを生成するために操作され得る。

20

【0187】

免疫療法のために使用される抗体

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、腫瘍特異的抗原(TSA)及び腫瘍関連抗原(TAA)に特異的である、抗体、それらの断片及びバリエーションであり得る。抗体は、TSA/TAAを見出し、それらに結合するまで本体を通して循環する。一旦結合すると、それらは、免疫系の他の部分を動員し、腫瘍細胞を破壊するためにADCC(抗体依存性細胞媒介性細胞傷害)及びADCP(抗体依存性細胞媒介性ファゴサイトーシス)を増加させる。本明細書で使用される場合、「腫瘍特異的抗原(TSA)」という用語は、宿主生物において抗腫瘍免疫応答を引き起こし得る、腫瘍細胞に生成される抗原性物質を意味する。一実施形態において、TSAは、腫瘍新抗原であり得る。腫瘍抗原特異性抗体は、同じ抗原を発現する腫瘍細胞に対して補体依存性細胞毒性応答を媒介する。

30

【0188】

乳癌抗原、卵巣癌抗原、前立腺癌抗原、子宮頸癌抗原、膵臓癌抗原、肺癌抗原、膀胱癌抗原、結腸癌抗原、精巣癌抗原、膠芽腫癌抗原、B細胞悪性腫瘍と関連する抗原、多発性骨髄腫と関連する抗原、非ホジキンリンパ腫と関連する抗原、または慢性リンパ球性白血病と関連する抗原であるTSAが、特に興味深い。

【0189】

TSAに免疫活性に結合することができる好適な抗体は、5T4、707-AP、A33、AFP(α -フェトプロテイン)、AKAP-4(Aキナーゼアンカータンパク質4)、ALK、 $\alpha 5 \beta 1$ -インテグリン、アンドロゲン受容体、アネキシンII、アルファ-アクチニン-4、ART-4、B1、B7H3、B7H4、BAGE(Bメラノーマ抗原)、BCMA、BCR-ABL融合タンパク質、ベーターカテニン、BKT-抗原、BTAA、CA-I(カルボニックアンヒドラーゼI)、CA50(癌抗原50)、CA125、CA15-3、CA195、CA242、カルレチニン、CAIX(カルボニックアンヒドラーゼ)、CAMEL(メラノーマ上の細胞毒性T-リンパ球認識抗原)、CAM43、CAP-1、カスパーゼ-8/m、CD4、CD5、CD7、CD19、CD20、CD22、CD23、CD25、CD27/m、CD28、CD30、CD33、C

40

50

D34、CD36、CD38、CD40／CD154、CD41、CD44v6、CD44v7／8、CD45、CD49f、CD56、CD68／KP1、CD74、CD79a／CD79b、CD103、CD123、CD133、CD138、CD171、cd c27／m、CDK4（サイクリン依存性キナーゼ4）、CDKN2A、CDS、CEA（癌胎児性抗原）、CEACAM5、CEACAM6、クロモグラニン、c-Met、c-Myc、coa-1、CSAp、CT7、CT10、サイクロフィリンB、サイクリンB1、細胞質チロシンキナーゼ、サイトケラチン、DAM-10、DAM-6、dekan融合タンパク質、デスミン、DEPDC1（DEPドメイン含有1）、E2A-PRR、EBNA、EGF-R（上皮成長因子受容体）、EGP-1（上皮糖タンパク質-1）（TROP-2）、EGP-2、EGP-40、EGFR（上皮成長因子受容体）、EGFRvIII、EF-2、ELF2M、EMMPRIN、EpCAM（上皮細胞接着分子）、EphA2、エプスタインバーウイルス抗原、Erb（ErbB1；ErbB3；ErbB4）、ETA（上皮腫瘍抗原）、ETV6-AML1融合タンパク質、FAP（線維芽細胞活性化タンパク質）、FBP（葉酸結合タンパク質）、FGF-5、葉酸受容体α、FOS関連抗原1、フコシルGM1、G250、GAGE（GAGE-1；GAGE-2）、ガラクトシン、GD2（ガングリオシド）、GD3、GFAP（グリア細胞繊維性酸性タンパク質）、GM2（腫瘍胎児抗原-免疫原性-1；OFA-I-1）、GnT-V、Gp100、H4-RET、HAGE（ヘリカーゼ抗原）、HER-2／neu、HIF（低酸素誘導因子）、HIF-1α、HIF-2α、HLA-A2、HLA-A*0201-R170I、HLA-ALL、HMWMAA、Hom／Mel-40、HSP70-2M（熱ショックタンパク質70）、HST-2、HTgp-175、hTERT（またはhTRT）、ヒトパピローマウイルス-E6／ヒトパピローマウイルス-E7及びE6、iCE（免疫捕捉EIA）、IGF-1R、IGH-IGK、IL2R、IL5、ILK（インテグリン結合キナーゼ）、IMP3（インスリン様成長因子II mRNA結合タンパク質3）、IRF4（インターフェロン調節因子4）、KDR（キナーゼ挿入ドメイン受容体）、KIAA0205、KRAB-亜鉛フィンガータンパク質（KID）-3；KID31、KSA（17-1A）、K-ras、LAGE、LCK、LDLR／FUT（LDLR-フコシルトランスフェラーゼAS融合タンパク質）、LeY（ルイスY）、MAD-CT-1、MAGE（チロシナーゼ、メラノーマ関連抗原）（MAGE-1；MAGE-3）、メラノーマ腫瘍抗原（MART）、MART-2／Ski、MC1R（メラノコルチン1受容体）、MDM2、メソテリン、MPHOSPH1、MSA（筋肉特異的アクチン）、mTOR（ラパマイシンの哺乳動物標的）、MUC-1、MUC-2、MUM-1（メラノーマ関連抗原（変異）1）、MUM-2、MUM-3、ミオシン／m、MYL-RAR、NA88-A、N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ、ネオ-PAP、NF-KB（核因子カッパB）、ニューロフィラメント、NSE（ニューロン特異的エノラーゼ）、ノッチ受容体、NuMa、N-Ras、NY-BR-1、NY-CO-1、NY-ESO-1、オンコスタチンM、OS-9、OY-TES1、p53変異体、p190 minor bcr-abl、p15（58）、p185erbB2、p180erbB-3、PAGE（前立腺関連遺伝子）、PAP（前立腺酸性ホスファターゼ）、PAX3、PAX5、PDGFR（血小板由来成長因子受容体）、ペペリジン及びピロリジンの利用（PIPA）に關与するチトクロームP450、Pml-RARアルファ融合タンパク質、PR-3（プロテイナーゼ3）、PSA（前立腺特異的抗原）、PSM、PSMA（前立腺幹細胞抗原）、PRAME（メラノーマ優先発現抗原）、PTPRK、RAGE（腎腫瘍抗原）、Raf（A-Raf、B-Raf、及びC-Raf）、Ras、受容体チロシンキナーゼ、RCAS1、RGSS、ROR1（受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体1）、RU1、RU2、SAGE、SART-1、SART-3、SCP-1、SDCCAG16、SP-17（精子タンパク質17）、srcファミリー、SSX（滑膜肉腫Xブレイクポイント）-1、SSX-2（HOM-MEL-40）、SSX-3、SSX-4、SSX-5、STAT-3、STAT-5、STAT-6、STEAD、STn、スルビビン、syk-ZAP70、TA-90（Mac-

10

20

30

40

50

2 結合タンパク質¥サイクロフィリンC関連タンパク質)、T A A L 6、T A C S T D 1 (腫瘍関連カルシウムシグナル伝達物質1)、T A C S T D 2、T A G - 7 2 - 4、T A G E、T A R P (T細胞受容体ガンマ代替リーディングフレームタンパク質)、T E L / A M L 1 融合タンパク質、T E M 1、T E M 8 (エンドシアリンもしくはC D 2 4 8)、T G F β 、T I E 2、T L P、T M P R S S 2 E T S 融合遺伝子、T N F 受容体 (T N F - α 受容体、T N F - β 受容体; またはT N F - γ 受容体)、トランスフェリン受容体、T P S、T R P - 1 (チロシン関連タンパク質1)、T R P - 2、T R P - 2 / I N T 2、T S P - 1 8 0、V E G F 受容体、W N T、W T - 1 (ウィルム腫瘍抗原)、ならびにX A G E に特異的なものを含み得るが、これらに限定されない。

【0190】

一実施形態において、本発明のペイロードは、抗C D 4 7 抗体であり得る。C D 4 7 は、免疫系によって健康な細胞の食細胞の除去を防ぐ遍在的に発現した免疫調節タンパク質である。C D 4 7 は、多くの型のがん細胞の表面上に発現し、それによって抗がん免疫応答を破壊する。C D 4 7 はまた、様々な他の重要な細胞過程、例えば、血管新生、がん細胞死、及びT細胞免疫の調節に関与する。いくつかの臨床前研究における抗C D 4 7 抗体は、固形がん及び最も顕著にB細胞悪性腫瘍において治療的有用性を示している。

【0191】

一実施形態において、本発明のペイロードは、抗C D 2 2 抗体であり得る。非限定的な例として、抗C D 2 2 抗体は、米国特許出願第U S 2 0 1 5 0 0 8 6 5 6 2 号に記載の抗体、その断片またはバリエーションのうちのいずれかである。抗C D 2 2 抗体は、U S 2 0 1 5 0 0 8 6 5 6 2 の配列番号4 9 ~ 6 4 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、及び/またはU S 2 0 1 5 0 0 8 6 5 6 2 の配列番号1 7 ~ 3 2 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含み得、当該出願の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【0192】

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、免疫阻害シグナルを特異的に遮断することができる、抗体、それらの断片及びバリエーションであり得る。これらの遮断抗体 (アンタゴニストとも称される) は、共抑制性受容体に結合し、したがって、それらのシグナル変換を遮断する。非限定的な例として、遮断抗体は、C T L A - 4、P D - 1、及びP D - L 1 / L 2 に特異的であり得る。一実施形態において、抗C T L A - 4 抗体は、イピリムマブである。別の実施形態において、抗P D - 1 抗体は、ニボルマブである。P D - L 1 に結合し、T細胞免疫応答を増強する抗体は、米国特許出願第2 0 1 6 / 0 1 0 8 1 2 3 号 (当該出願の内容は、参照によりその全体が組み込まれる) に教示される抗体を含み得る。他の阻害免疫調節標的は、グルコース取り込み及び乳酸産生などのがん細胞代謝を増加し得る、B 7 - H 3 を含み得る (L i m e t a l . , C a n c e r R e s . , 2 0 1 6 , 7 6 (8) : 1 - 1 2) 。 B 7 - H 3 を遮断する抗体は、米国特許第9 , 1 5 0 , 6 5 6 号 (当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる) において開示されている。

【0193】

一態様において、本発明のペイロードは、米国特許出願第U S 2 0 1 6 / 0 1 5 9 9 2 7 号 (当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる) の配列番号1、2、及び3のアミノ酸配列を含むV S I G 8 (8 を含有するv - s e t 及び免疫グロブリンドメイン) に特異的な拮抗抗体であり得る。拮抗抗体はまた、キメラI L 2 受容体 (C D 2 5) 抗体 (バシリキシマブ) (米国特許出願第2 0 0 8 0 1 7 1 0 1 7 号 (当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる) 及びヒトT I M - 3 に結合する拮抗抗体 (米国特許出願第U S 2 0 1 5 / 0 2 1 8 2 7 4 号 (当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる) 、B T L A、V I S T A、及びL A G - 3 (例えば、米国特許出願第U S 2 0 1 5 / 0 2 5 9 4 2 0 号 (当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる) も含み得る。

【0194】

一態様において、本発明のペイロードは、ヒトC S F - I R の細胞外ドメインの二量化

10

20

30

40

50

ドメインD4～D5への結合に特徴付けられる抗CSF-IR抗体であり得る。この抗体阻害剤は、CSF-IRリガンド依存性及びCSF-1リガンド依存性CSF-IR発現腫瘍細胞、単球、及び浸潤性マクロファージにおいて細胞増殖及び生存を阻害し得る（例えば、国際特許公開第WO2013/132044号（当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）を参照のこと）。

【0195】

別の態様において、本発明のペイロードは、CXCL12に対する拮抗抗体であり得る。抗CXCL12抗体は、その受容体CXCR4とのCXCL12の相互作用を遮断し、それによってCXCR4シグナル伝達を阻害する。CXCR4シグナル伝達阻害剤は、腫瘍組織中のがん細胞におけるT細胞の近接性または頻度を増加させる（国際特許公開第WO2015/019284号（当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）を参照のこと）。

【0196】

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、4-1BB（CD137）、OX40（CD134）、CD40、GITR、及びCD27が含まれるが、これらに限定されない、共刺激分子に特異的な抗体を含む、免疫応答を引き起こす、アゴニスト抗体、それらの断片及びバリエーションであり得る。

【0197】

一実施形態において、本発明のペイロードは、アゴニストCD40抗体であり得る。別の実施形態において、4-1BB（CD137）に特異的なアゴニスト抗体は、ウレマブ、免疫細胞を発現し、免疫応答、特に、腫瘍細胞に対する細胞毒性T細胞応答を刺激する4-1BB（CD137）に特異的に結合し、活性化する完全ヒトIgG4モノクローナル抗体、またはウトミルマブ、完全ヒトIgG2モノクローナル抗体、または国際特許公開第WO2006/088447号（当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載の抗CD137抗体であり得る。

【0198】

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、アンフィレグリンに対するアンタゴニスト抗体であり得る。アンフィレグリン（AREG）は、EGFR受容体に結合し、T細胞調節機能を増強するEGF様成長因子である。AREGは、異なるT細胞受容体（TCR）レパートリーを有し、IL33Rを発現する、表現的及び機能的に異なるサブタイプのCD4⁺制御性T細胞（Treg）に生成される。AREGは、腫瘍環境内に免疫抑制を促進する。抗アンフィレグリン抗体は、米国特許第7,223,393号の配列番号2、4、及び12のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、及び／または米国特許第7,223,393号の配列番号3、5、及び14のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含み得、当該出願の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【0199】

いくつかの実施形態において、共抑制性分子及び共刺激分子に特異的な抗体は、scFv抗体を分泌され得る。

【0200】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体ペイロードは、T細胞二重特異性抗体（例えば、T細胞エンゲージャーBiTE（商標）抗体CDS-CD19、CD3-EpCam、及びCD3-EGFR）であり得る。免疫療法のために使用された他の二重特異性抗体はまた、本発明のペイロード、例えば、二重特異性抗TNF- α 及び抗IL6抗体（EP3062818）、免疫細胞抗原及びTAG-72への二重特異性抗体（WO2016/089610）、米国特許第7,262,276号における抗卵巣及びD3二重特異性抗体WO2014/128185におけるCD133及びCD3に対する二重特異性抗体、US2016/0145355において論じられるCTLA-4及びPD-1に対する二重特異性抗体、WO2015/006749、米国特許第7,635,472号、同第7,112,324号において論じられるCD3及びCD19に対する二重特異性抗体、US2014/0170149におけるHer2及びCD3に対する二重特異性抗体、U

10

20

30

40

50

S 2 0 0 5 / 0 0 8 9 5 1 9 における C D 1 9 及び C D 1 6 に対する二重特異性抗体として含まれ得る。

【 0 2 0 1 】

いくつかの実施形態において、親和性の低下を有する抗体は、同じ抗原に対して高親和性を有する抗体に選択され得る。このような低親和性抗体は、より低いレベルで同じ抗原を発現する高いレベルの抗原及び正常組織を発現する腫瘍を識別するが、同様の抗腫瘍応答を維持するのにより効果的である。

【 0 2 0 2 】

いくつかの実施形態において、本発明の標的部分は、表 1 0 中のものから選択されるアミノ酸配列を含む可変重鎖及び可変軽鎖を含んでもよい。

【表 1 0 - 1】

表 1 0 : 可変重鎖及び軽鎖配列

標的	抗体鎖	配列番号	供給源
5 T 4	VH	5 3 9	WO 2 0 1 6 0 2 2 9 3 9 の配列番号 2
5 T 4	VH	5 4 0	WO 2 0 1 6 0 2 2 9 3 9 の配列番号 4
A G R 2	VH	5 4 1	WO 2 0 1 6 0 4 0 3 2 1 の配列番号 1 0
A G R 2	VH	5 4 2	WO 2 0 1 6 0 4 0 3 2 1 の配列番号 1 8
A L K	VH	5 4 3	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 1 1
A L K	VH	5 4 4	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 1 3
A L K	VH	5 4 5	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 1 5
A L K	VH	5 4 6	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 7
A L K	VH	5 4 7	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 9
A L K	VH	5 4 8	US 2 0 1 6 0 2 8 0 7 9 8 A 1 の配列番号 1
A L K	VH	5 4 9	US 2 0 1 6 0 2 8 0 7 9 8 A 1 の配列番号 1 1

【表 10 - 2】

AL K	VH	5 5 0	US 2 0 1 6 0 2 8 0 7 9 8 A 1 の配列番号 1 3
AL K	VH	5 5 1	US 2 0 1 6 0 2 8 0 7 9 8 A 1 の配列番号 1 5
AL K	VH	5 5 2	US 2 0 1 6 0 2 8 0 7 9 8 A 1 の配列番号 3
AL K	VH	5 5 3	US 2 0 1 6 0 2 8 0 7 9 8 A 1 の配列番号 5
AL K	VH	5 5 4	US 2 0 1 6 0 2 8 0 7 9 8 A 1 の配列番号 7
AL K	VH	5 5 5	US 2 0 1 6 0 2 8 0 7 9 8 A 1 の配列番号 9
AL K	VH	5 5 6	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 1
AL K	VH	5 5 7	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 3
AL K	VH	5 5 8	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 5
AMC	VH	5 5 9	WO 2 0 1 6 1 6 1 3 9 0 の配列番号 1 7
AMC	VH	5 6 0	WO 2 0 1 6 1 6 1 3 9 0 の配列番号 1 8
AMC	VH	5 6 1	WO 2 0 1 6 1 6 1 3 9 0 の配列番号 1 9
AMC	VH	5 6 2	WO 2 0 1 6 1 6 1 3 9 0 の配列番号 2 0
AMC	VH	5 6 3	WO 2 0 1 6 1 6 1 3 9 0 の配列番号 2 1
AMC	VH	5 6 4	WO 2 0 1 6 1 6 1 3 9 0 の配列番号 2 2
AMC	VH	5 6 5	WO 2 0 1 6 1 6 1 3 9 0 の配列番号 2 3
AMC	VH	5 6 6	WO 2 0 1 6 1 6 1 3 9 0 の配列番号 2 4
AMC	VH	5 6 7	WO 2 0 1 6 1 6 1 3 9 0 の配列番号 2 5
AMC	VH	5 6 8	WO 2 0 1 6 1 6 1 3 9 0 の配列番号 2 6
ANG 2	VH	5 6 9	WO 2 0 1 5 0 9 1 6 5 5 の配列番号 1
ANG 2	VH	5 7 0	WO 2 0 1 5 0 9 1 6 5 5 の配列番号 3
A P C D D 1	VH	5 7 1	WO 2 0 1 2 0 1 9 0 6 1 の配列番号 1 0
A P C D D 1	VH	5 7 2	WO 2 0 1 2 0 1 9 0 6 1 の配列番号 1 0 2
A P C D D 1	VH	5 7 3	WO 2 0 1 2 0 1 9 0 6 1 の配列番号 1 0 6
A P C D D 1	VH	5 7 4	WO 2 0 1 2 0 1 9 0 6 1 の配列番号 1 1 0
A P C D D 1	VH	5 7 5	WO 2 0 1 2 0 1 9 0 6 1 の配列番号 1 1 4
A P C D D 1	VH	5 7 6	WO 2 0 1 2 0 1 9 0 6 1 の配列番号 1 1 8
A P C D D 1	VH	5 7 7	WO 2 0 1 2 0 1 9 0 6 1 の配列番号 1 2 2

10

20

30

40

50

【表 10 - 3】

A P C D D 1	VH	5 7 8	WO 2 0 1 2 0 1 9 0 6 1 の配列番号 1 2 6
A P C D D 1	VH	5 7 9	WO 2 0 1 2 0 1 9 0 6 1 の配列番号 1 3 0
A P C D D 1	VH	5 8 0	WO 2 0 1 2 0 1 9 0 6 1 の配列番号 1 3 4
A P C D D 1	VH	5 8 1	WO 2 0 1 2 0 1 9 0 6 1 の配列番号 1 4
A P C D D 1	VH	5 8 2	WO 2 0 1 2 0 1 9 0 6 1 の配列番号 6
A P C D D 1	VH	5 8 3	WO 2 0 1 2 0 1 9 0 6 1 の配列番号 9 8
A P R I L	VH	5 8 4	US 2 0 1 6 0 2 6 4 6 7 4 の配列番号 1 2
A P R I L	VH	5 8 5	US 2 0 1 6 0 2 6 4 6 7 4 の配列番号 1 4
A P R I L	VH	5 8 6	US 2 0 1 6 0 2 6 4 6 7 4 の配列番号 1 6
A P R I L	VH	5 8 7	US 2 0 1 6 0 2 6 4 6 7 4 の配列番号 1 8
A P R I L	VH	5 8 8	US 2 0 1 6 0 2 6 4 6 7 4 の配列番号 3
A P R I L	VH	5 8 9	US 2 0 1 6 0 2 6 4 6 7 4 の配列番号 3 2
A P R I L	VH	5 9 0	US 2 0 1 6 0 2 6 4 6 7 4 の配列番号 3 4
A P R I L	VH	5 9 1	US 2 0 1 6 0 2 6 4 6 7 4 の配列番号 3 6
A P R I L	VH	5 9 2	US 2 0 1 6 0 2 6 4 6 7 4 の配列番号 3 8
A P R I L	VH	5 9 3	US 2 0 1 6 0 2 6 4 6 7 4 の配列番号 4 0
A P R I L	VH	5 9 4	US 2 0 1 6 0 2 6 4 6 7 4 の配列番号 4 2
A P R I L	VH	5 9 5	US 2 0 1 6 0 2 6 4 6 7 4 の配列番号 4 4
A P R I L	VH	5 9 6	US 2 0 1 6 0 2 6 4 6 7 4 の配列番号 4 6
A P R I L	VH	5 9 7	US 2 0 1 6 0 2 6 4 6 7 4 の配列番号 4 8
A P R I L	VH	5 9 8	US 2 0 1 6 0 2 6 4 6 7 4 の配列番号 5 2
A X L	VH	5 9 9	WO 2 0 1 6 0 9 7 3 7 0 の配列番号 2 1
A X L	VH	6 0 0	WO 2 0 1 6 0 9 7 3 7 0 の配列番号 3
A X L	VH	6 0 1	WO 2 0 1 6 0 9 7 3 7 0 の配列番号 4 5
B 2 M G	VH	6 0 2	WO 2 0 1 6 1 2 6 2 1 3 A 1 の配列番号 2 8
B 7 H 1	VH	6 0 3	US 2 0 1 3 0 0 3 4 5 5 9 の配列番号 1 2
B 7 H 1	VH	6 0 4	US 2 0 1 3 0 0 3 4 5 5 9 の配列番号 3 2
B 7 H 1	VH	6 0 5	US 2 0 1 3 0 0 3 4 5 5 9 の配列番号 4 2
B 7 H 1	VH	6 0 6	US 2 0 1 3 0 0 3 4 5 5 9 の配列番号 5 2
B 7 H 1	VH	6 0 7	US 2 0 1 3 0 0 3 4 5 5 9 の配列番号 7 2
B 7 H 1	VH	6 0 8	US 2 0 1 3 0 0 3 4 5 5 9 の配列番号 2
B 7 H 1	VH	6 0 9	US 2 0 1 3 0 0 3 4 5 5 9 の配列番号 6 2
B 7 H 3	VH	6 1 0	WO 2 0 1 6 0 3 3 2 2 5 の配列番号 1 0
B 7 H 3	VH	6 1 1	WO 2 0 1 6 0 3 3 2 2 5 の配列番号 1 1

10

20

30

40

50

【表 10 - 4】

B 7 H 3	VH	6 1 2	WO 2 0 1 6 0 3 3 2 2 5 の配列番号 1 2
B 7 H 3	VH	6 1 3	WO 2 0 1 6 0 3 3 2 2 5 の配列番号 1 3
B 7 H 3	VH	6 1 4	WO 2 0 1 6 0 3 3 2 2 5 の配列番号 1 4
B 7 H 3	VH	6 1 5	WO 2 0 1 6 0 3 3 2 2 5 の配列番号 1 5
B 7 H 3	VH	6 1 6	WO 2 0 1 6 0 3 3 2 2 5 の配列番号 1 6
B 7 H 3	VH	6 1 7	WO 2 0 1 6 0 3 3 2 2 5 の配列番号 9
B 7 H 3 (C D 2 7 6)	VH	6 1 8	WO 2 0 1 6 0 4 4 3 8 3 の配列番号 1 7
B 7 H 3 (C D 2 7 6)	VH	6 1 9	WO 2 0 1 6 0 4 4 3 8 3 の配列番号 2 6
B 7 H 3 (C D 2 7 6)	VH	6 2 0	WO 2 0 1 6 0 4 4 3 8 3 の配列番号 7
B 7 H 4	VH	6 2 1	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 1 0 0
B 7 H 4	VH	6 2 2	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 1 0 1
B 7 H 4	VH	6 2 3	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 1 0 2
B 7 H 4	VH	6 2 4	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 1 0 3
B 7 H 4	VH	6 2 5	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 1 0 7
B 7 H 4	VH	6 2 6	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 1 0 8
B 7 H 4	VH	6 2 7	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 1 0 9
B 7 H 4	VH	6 2 8	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 1 1 0
B 7 H 4	VH	6 2 9	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 1 1 1
B 7 H 4	VH	6 3 0	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 1 1 2
B 7 H 4	VH	6 3 1	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 1 1 3
B 7 H 4	VH	6 3 2	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 1 1 4
B 7 H 4	VH	6 3 3	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 1 2
B 7 H 4	VH	6 3 4	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 1 2 7
B 7 H 4	VH	6 3 5	WO 2 0 1 6 1 6 0 6 2 0 の配列番号 1 3
B 7 H 4	VH	6 3 6	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 1 3

10

20

30

40

50

【表 10 - 5】

			0
B 7 H 4	VH	6 3 7	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 1 3 1
B 7 H 4	VH	6 3 8	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 1 3 2
B 7 H 4	VH	6 3 9	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 1 3 3
B 7 H 4	VH	6 4 0	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 1 3 7
B 7 H 4	VH	6 4 1	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 2
B 7 H 4	VH	6 4 2	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 2 0
B 7 H 4	VH	6 4 3	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 2 8
B 7 H 4	VH	6 4 4	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 3 6
B 7 H 4	VH	6 4 5	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 3 7
B 7 H 4	VH	6 4 6	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 3 8
B 7 H 4	VH	6 4 7	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 4
B 7 H 4	VH	6 4 8	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 5 6
B 7 H 4	VH	6 4 9	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 9 9
B 7 H 4	VH	6 5 0	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 1 4 4
B 7 H 4	VH	6 5 1	WO 2 0 1 6 1 6 0 6 2 0 の配列番号 1 5
B 7 H 4	VH	6 5 2	WO 2 0 1 6 1 6 0 6 2 0 の配列番号 1 7
B A T 1	VH	6 5 3	WO 2 0 1 3 0 1 4 6 6 8 の配列番号 5
B A T 1	VH	6 5 4	WO 2 0 1 3 0 1 4 6 6 8 の配列番号 6
B A T 1	VH	6 5 5	WO 2 0 1 3 0 1 4 6 6 8 の配列番号 7
B A T 1	VH	6 5 6	WO 2 0 1 3 0 1 4 6 6 8 の配列番号 8
B A T 1	VH	6 5 7	WO 2 0 1 3 0 1 4 6 6 8 の配列番号 9
B C M A	VH	6 5 8	WO 2 0 1 6 1 6 8 7 7 3 A 3 の配列番号 2 6
B C M A	VH	6 5 9	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 1 4 2
B C M A	VH	6 6 0	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 1 4 8
B C M A	VH	6 6 1	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 1 5 4
B C M A	VH	6 6 2	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 1 6 0
B C M A	VH	6 6 3	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 1 6 6
B C M A	VH	6 6 4	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 1 7 2

10

20

30

40

50

【表 10 - 6】

BCMA	VH	6 6 5	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 1 7 8
BCMA	VH	6 6 6	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 1 8 4
BCMA	VH	6 6 7	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 1 9 0
BCMA	VH	6 6 8	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 1 9 6
BCMA	VH	6 6 9	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 0 2
BCMA	VH	6 7 0	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 0 8
BCMA	VH	6 7 1	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 1 4
BCMA	VH	6 7 2	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 2 0
BCMA	VH	6 7 3	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 2 6
BCMA	VH	6 7 4	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 3 2
BCMA	VH	6 7 5	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 3 8
BCMA	VH	6 7 6	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 4 4
BCMA	VH	6 7 7	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 5 0
BCMA	VH	6 7 8	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 5 6
BCMA	VH	6 7 9	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 6 2
BCMA	VH	6 8 0	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 6 8
BCMA	VH	6 8 1	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 7 4
BCMA	VH	6 8 2	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 8 0
BCMA	VH	6 8 3	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 8 6
BCMA	VH	6 8 4	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 9 2
BCMA	VH	6 8 5	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 9 8

10

20

30

40

50

【表 10 - 7】

BCMA	VH	6 8 6	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 3 0 4
BCMA	VH	6 8 7	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 3 1 0
BCMA	VH	6 8 8	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 3 1 6
BCMA	VH	6 8 9	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 3 2 2
BCMA	VH	6 9 0	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 3 2 8
BCMA	VH	6 9 1	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 3 3 4
BCMA	VH	6 9 2	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 3 4 0
BCMA	VH	6 9 3	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 3 4 6
BCMA	VH	6 9 4	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 3 5 2
BCMA	VH	6 9 5	WO 2 0 1 6 0 9 4 3 0 4 A 3 の配列番号 8
BCMA	VH	6 9 6	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 7 1
BCMA	VH	6 9 7	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 7 2
BCMA	VH	6 9 8	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 7 3
BCMA	VH	6 9 9	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 7 4
BCMA	VH	7 0 0	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 7 5
BCMA	VH	7 0 1	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 7 6
BCMA	VH	7 0 2	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 7 7
BCMA	VH	7 0 3	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 7 8
BCMA	VH	7 0 4	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 7 9
BCMA	VH	7 0 5	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 8 0
BCMA	VH	7 0 6	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 8 1
BCMA	VH	7 0 7	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 8 2
BCMA	VH	7 0 8	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 8 3
BCMA	VH	7 0 9	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 8 4
BCMA	VH	7 1 0	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 8 5
BCMA	VH	7 1 1	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 8 6
BCMA	VH	7 1 2	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 8 7
BCMA	VH	7 1 3	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 9 0
BCMA	VH	7 1 4	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 2 5 5
BCMA	VH	7 1 5	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 2 5 7
BCMA	VH	7 1 6	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 2 5 8
BCMA	VH	7 1 7	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 6 9

10

20

30

40

50

【表 10 - 8】

BCMA	VH	7 1 8	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 7 0
BCMA	VH	7 1 9	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 7 1
BCMA	VH	7 2 0	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 7 2
BCMA	VH	7 2 1	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 7 3
BCMA	VH	7 2 2	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 7 4
BCMA	VH	7 2 3	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 7 5
BCMA	VH	7 2 4	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 7 6
BCMA	VH	7 2 5	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 7 7
BCMA	VH	7 2 6	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 7 8
BCMA	VH	7 2 7	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 7 9
BCMA	VH	7 2 8	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 8 0
BCMA	VH	7 2 9	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 8 1
BCMA	VH	7 3 0	EP 3 0 5 7 9 9 4 A 1 の配列番号 3 8
BCMA	VH	7 3 1	WO 2 0 1 6 1 8 7 3 4 9 A 1 の配列番号 5 5
BCMA	VH	7 3 2	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 2 0 の配列番号 1
BCMA	VH	7 3 3	WO 2 0 1 6 0 1 4 7 8 9 の配列番号 1 0
BCMA	VH	7 3 4	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 1 0 1
BCMA	VH	7 3 5	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 1 1
BCMA	VH	7 3 6	WO 2 0 1 6 0 1 4 7 8 9 の配列番号 1 1
BCMA	VH	7 3 7	WO 2 0 1 6 0 1 4 7 8 9 の配列番号 1 2
BCMA	VH	7 3 8	WO 2 0 1 6 0 1 4 7 8 9 の配列番号 1 3
BCMA	VH	7 3 9	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 2 0 の配列番号 1 3
BCMA	VH	7 4 0	WO 2 0 1 6 0 1 4 7 8 9 の配列番号 1 4
BCMA	VH	7 4 1	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 1 7
BCMA	VH	7 4 2	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 2 0 の配列番号 1 7
BCMA	VH	7 4 3	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 1 7 4
BCMA	VH	7 4 4	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 2 0 の配列番号 2 1
BCMA	VH	7 4 5	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 2 0 の配列番号 2 5
BCMA	VH	7 4 6	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 2 0 の配列番号 2 9
BCMA	VH	7 4 7	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 2 0 の配列番号 3 3
BCMA	VH	7 4 8	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 2 0 の配列番号 3 7
BCMA	VH	7 4 9	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 2 0 の配列番号 4 1
BCMA	VH	7 5 0	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 2 0 の配列番号 4 5
BCMA	VH	7 5 1	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 2 0 の配列番号 4 9
BCMA	VH	7 5 2	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 2 0 の配列番号 5
BCMA	VH	7 5 3	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 2 0 の配列番号 5 3
BCMA	VH	7 5 4	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 2 0 の配列番号 5 7
BCMA	VH	7 5 5	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 2 0 の配列番号 6 1

10

20

30

40

50

【表 10 - 9】

BCMA	VH	7 5 6	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 2 0 の配列番号 6 5
BCMA	VH	7 5 7	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 2 0 の配列番号 9
BCMA	VH	7 5 8	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 9 5
BCMA	VH	7 5 9	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 9 7
BCMA	VH	7 6 0	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 9 9
BCMA	VH	7 6 1	WO 2 0 1 6 1 6 8 7 6 6 A 1 の配列番号 1 5
BM P R 1 A	VH	7 6 2	WO 2 0 1 1 1 6 2 1 2 の配列番号 1 2
CA 1 9 . 9	VH	7 6 3	US 2 0 1 6 0 3 3 3 1 1 4 A 1 の配列番号 1 1 7
C a m p a t h 1	VH	7 6 4	US 2 0 1 6 0 3 3 3 1 1 4 A 1 の配列番号 3 4
CD 1 0 5	VH	7 6 5	WO 2 0 1 4 0 3 9 6 8 2 の配列番号 1 3
CD 1 0 5	VH	7 6 6	WO 2 0 1 4 0 3 9 6 8 2 の配列番号 1 4
CD 1 0 5	VH	7 6 7	WO 2 0 1 4 0 3 9 6 8 2 の配列番号 1 6
CD 1 2 3	VH	7 6 8	WO 2 0 1 5 1 4 0 2 6 8 A 1 の配列番号 1 1
CD 1 2 3	VH	7 6 9	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 1 1 3
CD 1 2 3	VH	7 7 0	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 1 1 5
CD 1 2 3	VH	7 7 1	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 2
CD 1 2 3	VH	7 7 2	WO 2 0 1 5 1 4 0 2 6 8 A 1 の配列番号 1 3
CD 1 2 3	VH	7 7 3	WO 2 0 1 5 1 4 0 2 6 8 A 1 の配列番号 1 4
CD 1 2 3	VH	7 7 4	WO 2 0 1 5 1 4 0 2 6 8 A 1 の配列番号 2 1
CD 1 2 3	VH	7 7 5	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 2 4
CD 1 2 3	VH	7 7 6	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 2 5
CD 1 2 3	VH	7 7 7	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 2 6
CD 1 2 3	VH	7 7 8	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 2 7
CD 1 2 3	VH	7 7 9	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 2 8
CD 1 2 3	VH	7 8 0	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 2 9
CD 1 2 3	VH	7 8 1	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 3 0
CD 1 2 3	VH	7 8 2	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 5 7
CD 1 2 3	VH	7 8 3	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 5 9
CD 1 2 3	VH	7 8 4	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 6 3
CD 1 2 3	VH	7 8 5	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 2 1 6
CD 1 2 3	VH	7 8 6	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 2 1 7
CD 1 2 3	VH	7 8 7	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 2 1 8
CD 1 2 3	VH	7 8 8	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 2 1 9

10

20

30

40

50

【表 10 - 10】

CD 1 2 3	VH	7 8 9	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 2 7 4
CD 1 2 3	VH	7 9 0	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 9
CD 1 2 3	VH	7 9 1	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 9
CD 1 2 3	VH	7 9 2	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 9
CD 1 2 3	VH	7 9 3	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 9
CD 1 4 8	VH	7 9 4	WO 2 0 0 5 1 1 8 6 4 3 の配列番号 1 0
CD 1 4 8	VH	7 9 5	WO 2 0 0 5 1 1 8 6 4 3 の配列番号 1 4
CD 1 4 8	VH	7 9 6	WO 2 0 0 5 1 1 8 6 4 3 の配列番号 1 8
CD 1 4 8	VH	7 9 7	WO 2 0 0 5 1 1 8 6 4 3 の配列番号 2
CD 1 4 8	VH	7 9 8	WO 2 0 0 5 1 1 8 6 4 3 の配列番号 2 2
CD 1 4 8	VH	7 9 9	WO 2 0 0 5 1 1 8 6 4 3 の配列番号 2 6
CD 1 4 8	VH	8 0 0	WO 2 0 0 5 1 1 8 6 4 3 の配列番号 3 0
CD 1 4 8	VH	8 0 1	WO 2 0 0 5 1 1 8 6 4 3 の配列番号 6
CD 1 6	VH	8 0 2	WO 2 0 1 5 1 5 8 8 6 8 の配列番号 2 5
CD 1 9	VH	8 0 3	WO 2 0 1 6 1 6 8 7 7 3 A 3 の配列番号 2 8
CD 1 9	VH	8 0 4	WO 2 0 1 6 1 6 8 7 7 3 A 3 の配列番号 2 9
CD 1 9	VH	8 0 5	WO 2 0 1 6 1 6 8 7 7 3 A 3 の配列番号 3 2
CD 1 9	VH	8 0 6	WO 2 0 1 6 1 6 8 7 7 3 A 3 の配列番号 3 3
CD 1 9	VH	8 0 7	WO 2 0 1 6 1 6 8 7 7 3 A 3 の配列番号 3 4
CD 1 9	VH	8 0 8	WO 2 0 1 6 1 6 8 7 7 3 A 3 の配列番号 3 5
CD 1 9	VH	8 0 9	WO 2 0 1 6 1 8 7 3 4 9 A 1 の配列番号 5 1
CD 1 9	VH	8 1 0	US 2 0 1 6 0 0 3 9 9 4 2 の配列番号 2 0
CD 1 9	VH	8 1 1	WO 2 0 1 4 1 8 4 1 4 3 の配列番号 1
CD 1 9	VH	8 1 2	US 2 0 1 6 0 1 4 5 3 3 7 A 1 の配列番号 5
CD 1 9	VH	8 1 3	US 2 0 1 6 0 3 1 9 0 2 0 の配列番号 1 5
CD 1 9	VH	8 1 4	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 1 6 6
CD 1 9	VH	8 1 5	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 1 6 7
CD 1 9	VH	8 1 6	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 1 6 8
CD 1 9	VH	8 1 7	EP 3 0 5 7 9 9 1 A 1 の配列番号 1 7
CD 1 9	VH	8 1 8	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 1 7

10

20

30

40

50

【表 10 - 11】

			2
CD 19	VH	8 1 9	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 1 7 6
CD 19	VH	8 2 0	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 1 7 7
CD 19	VH	8 2 1	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 1 8 1
CD 19	VH	8 2 2	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 1 8 3
CD 19	VH	8 2 3	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 1 8 4
CD 19	VH	8 2 4	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 1 8 5
CD 19	VH	8 2 5	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 6 2
CD 19	VH	8 2 6	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 6 2
CD 19	VH	8 2 7	WO 2 0 1 6 1 3 4 2 8 4 の配列番号 1 2
CD 19	VH	8 2 8	US 2 0 1 6 0 3 3 3 1 1 4 A 1 の配列番号 1 1 1
CD 19	VH	8 2 9	US 2 0 1 6 0 3 3 3 1 1 4 A 1 の配列番号 1 1 3
CD 19	VH	8 3 0	EP 3 0 5 7 9 9 4 A 1 の配列番号 3 3
CD 19	VH	8 3 1	EP 3 0 5 7 9 9 4 A 1 の配列番号 3 4
CD 19	VH	8 3 2	EP 3 0 5 7 9 9 4 A 1 の配列番号 3 5
CD 2	VH	8 3 3	WO 2 0 1 6 1 2 2 7 0 1 の配列番号 1 0 3
CD 2	VH	8 3 4	WO 2 0 1 6 1 2 2 7 0 1 の配列番号 1 1 7
CD 2	VH	8 3 5	WO 2 0 1 6 1 2 2 7 0 1 の配列番号 1 1 9
CD 20	VH	8 3 6	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 4 5
CD 20	VH	8 3 7	WO 2 0 1 7 0 0 4 0 9 1 の配列番号 1 1
CD 20	VH	8 3 8	WO 2 0 1 7 0 0 4 0 9 1 の配列番号 1 3
CD 20	VH	8 3 9	WO 2 0 1 7 0 0 4 0 9 1 の配列番号 1 4
CD 20	VH	8 4 0	WO 2 0 1 7 0 0 4 0 9 1 の配列番号 1 5
CD 20	VH	8 4 1	WO 2 0 1 7 0 0 4 0 9 1 の配列番号 1 6
CD 20	VH	8 4 2	WO 2 0 1 7 0 0 4 0 9 1 の配列番号 1 7
CD 20	VH	8 4 3	WO 2 0 1 7 0 0 4 0 9 1 の配列番号 1 8
CD 20	VH	8 4 4	WO 2 0 1 7 0 0 4 0 9 1 の配列番号 1 9
CD 20	VH	8 4 5	WO 2 0 1 7 0 0 4 0 9 1 の配列番号 2 0
CD 20	VH	8 4 6	WO 2 0 1 7 0 0 4 0 9 1 の配列番号 2 1
CD 20	VH	8 4 7	WO 2 0 1 7 0 0 4 0 9 1 の配列番号 2 2
CD 20	VH	8 4 8	WO 2 0 1 7 0 0 4 0 9 1 の配列番号 2 3
CD 20	VH	8 4 9	WO 2 0 1 7 0 0 4 0 9 1 の配列番号 2 4
CD 20	VH	8 5 0	WO 2 0 1 7 0 0 4 0 9 1 の配列番号 2 5

10

20

30

40

50

【表 10 - 12】

CD 20	VH	8 5 1	WO 2017004091 の配列番号 2 6
CD 20	VH	8 5 2	WO 2017004091 の配列番号 2 7
CD 20	VH	8 5 3	WO 2017004091 の配列番号 2 8
CD 20	VH	8 5 4	WO 2017004091 の配列番号 2 9
CD 20	VH	8 5 5	WO 2017004091 の配列番号 3 0
CD 20	VH	8 5 6	WO 2017004091 の配列番号 3 1
CD 20	VH	8 5 7	WO 2017004091 の配列番号 3 2
CD 20	VH	8 5 8	WO 2017004091 の配列番号 3 3
CD 20	VH	8 5 9	WO 2017004091 の配列番号 7
CD 20	VH	8 6 0	WO 2017004091 の配列番号 9
CD 20 (オフ ァツムマ ブ)	VH	8 6 1	US 20160333114A1 の配列番号 5 4
CD 22	VH	8 6 2	US 20150239974 の配列番号 1 0
CD 22	VH	8 6 3	US 20150239974 の配列番号 1 1
CD 22	VH	8 6 4	US 20150239974 の配列番号 1 2
CD 22	VH	8 6 5	US 20150239974 の配列番号 7
CD 22	VH	8 6 6	US 20150239974 の配列番号 9
CD 22	VH	8 6 7	US 20150299317 の配列番号 8
CD 22	VH	8 6 8	WO 2016164731A2 の配列番号 2 0 1
CD 22	VH	8 6 9	WO 2016164731A41 の配列番号 6 7 1
CD 22	VH	8 7 0	WO 2016164731A42 の配列番号 6 7 2
CD 22	VH	8 7 1	WO 2016164731A43 の配列番号 6 7 3
CD 22	VH	8 7 2	WO 2016164731A46 の配列番号 6 7 6
CD 22	VH	8 7 3	WO 2016164731A48 の配列番号 6 7 8
CD 22	VH	8 7 4	WO 2016164731A49 の配列番号 6 7 9
CD 22	VH	8 7 5	WO 2016164731A50 の配列番号 6 8 0
CD 22	VH	8 7 6	WO 2016164731A2 の配列番号 7 0 0
CD 22	VH	8 7 7	WO 2016164731A3 の配列番号 7 0 1
CD 22	VH	8 7 8	WO 2016164731A4 の配列番号 7 0 2

10

20

30

40

50

【表 10 - 13】

CD 2 2	VH	8 7 9	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 5 の配列番号 7 0 3
CD 2 2	VH	8 8 0	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 6 の配列番号 7 0 4
CD 2 2	VH	8 8 1	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 7 の配列番号 7 0 5
CD 2 2	VH	8 8 2	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 8 の配列番号 7 0 6
CD 2 2	VH	8 8 3	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 9 の配列番号 7 0 7
CD 2 2	VH	8 8 4	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 1 0 の配列番号 7 0 8
CD 2 2	VH	8 8 5	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 1 1 の配列番号 7 0 9
CD 2 2	VH	8 8 6	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 1 3 の配列番号 7 1 1
CD 2 2	VH	8 8 7	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 1 4 の配列番号 7 1 2
CD 2 2	VH	8 8 8	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 1 5 の配列番号 7 1 3
CD 2 2	VH	8 8 9	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 1 6 の配列番号 7 1 4
CD 2 2	VH	8 9 0	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 1 7 の配列番号 7 1 5
CD 2 2	VH	8 9 1	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 1 8 の配列番号 7 1 6
CD 2 2	VH	8 9 2	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 1 9 の配列番号 7 1 7
CD 2 2	VH	8 9 3	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 0 の配列番号 7 1 8
CD 2 2	VH	8 9 4	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 1 の配列番号 7 1 9
CD 2 2	VH	8 9 5	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 2 の配列番号 7 2 0
CD 2 2	VH	8 9 6	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 3 の配列番号 7 2 1
CD 2 2	VH	8 9 7	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 4 の配列番号 7 2 2
CD 2 2	VH	8 9 8	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 5 の配列番号 7 2 3
CD 2 2	VH	8 9 9	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 6 の配列番号 7 2 4

10

20

30

40

50

【表 10 - 14】

CD 2 2	VH	9 0 0	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 7 の配列番号 7 2 5
CD 2 2	VH	9 0 1	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 8 の配列番号 7 2 6
CD 2 2	VH	9 0 2	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 9 の配列番号 7 2 7
CD 2 2	VH	9 0 3	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 3 0 の配列番号 7 2 8
CD 2 2	VH	9 0 4	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 3 1 の配列番号 7 2 9
CD 2 2	VH	9 0 5	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 3 2 の配列番号 7 3 0
CD 2 2	VH	9 0 6	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 3 3 の配列番号 7 3 1
CD 2 2	VH	9 0 7	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 3 4 の配列番号 7 3 2
CD 2 2	VH	9 0 8	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 3 5 の配列番号 7 3 3
CD 2 2	VH	9 0 9	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 3 6 の配列番号 7 3 4
CD 2 2	VH	9 1 0	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 3 7 の配列番号 7 3 5
CD 2 2	VH	9 1 1	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 3 8 の配列番号 7 3 6
CD 2 2	VH	9 1 2	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 3 9 の配列番号 7 3 7
CD 2 2	VH	9 1 3	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 4 0 の配列番号 7 3 8
CD 2 7 6	VH	9 1 4	US 2 0 1 6 0 0 5 3 0 1 7 の配列番号 1 7
CD 2 7 6	VH	9 1 5	US 2 0 1 6 0 0 5 3 0 1 7 の配列番号 2 6
CD 2 7 6	VH	9 1 6	US 2 0 1 6 0 0 5 3 0 1 7 の配列番号 7
CD 3	VH	9 1 7	WO 2 0 1 6 1 2 2 7 0 1 の配列番号 1 0 8
CD 3	VH	9 1 8	WO 2 0 1 6 1 2 2 7 0 1 の配列番号 1 1 2
CD 3	VH	9 1 9	WO 2 0 1 6 1 2 2 7 0 1 の配列番号 1 1 5
CD 3	VH	9 2 0	WO 2 0 1 4 1 4 4 7 2 2 A 2 の配列番号 2 9
CD 3	VH	9 2 1	WO 2 0 1 6 1 2 6 2 1 3 A 1 の配列番号 1 2
CD 3 0	VH	9 2 2	WO 2 0 1 6 1 3 4 2 8 4 の配列番号 1 4
CD 3 0	VH	9 2 3	WO 2 0 1 6 1 3 4 2 8 4 の配列番号 1 6
CD 3 2 4	VH	9 2 4	US 9 5 3 4 0 5 8 の配列番号 2 1

10

20

30

40

50

【表 10 - 15】

CD324	VH	925	US9534058の配列番号23
CD324	VH	926	US9534058の配列番号25
CD324	VH	927	US9534058の配列番号27
CD324	VH	928	US9534058の配列番号29
CD324	VH	929	US9534058の配列番号31
CD324	VH	930	US9534058の配列番号33
CD324	VH	931	US9534058の配列番号35
CD324	VH	932	US9534058の配列番号37
CD324	VH	933	US9534058の配列番号39
CD324	VH	934	US9534058の配列番号41
CD324	VH	935	US9534058の配列番号43
CD324	VH	936	US9534058の配列番号45
CD324	VH	937	US9534058の配列番号47
CD324	VH	938	US9534058の配列番号49
CD324	VH	939	US9534058の配列番号51
CD324	VH	940	US9534058の配列番号53
CD324	VH	941	US9534058の配列番号55
CD324	VH	942	US9534058の配列番号57
CD324	VH	943	US9534058の配列番号59
CD324	VH	944	US9534058の配列番号61
CD324	VH	945	US9534058の配列番号63
CD324	VH	946	US9534058の配列番号65
CD324	VH	947	US9534058の配列番号67
CD324	VH	948	US9534058の配列番号69
CD324	VH	949	US9534058の配列番号71
CD32B	VH	950	WO2016122701の配列番号127
CD33	VH	951	WO2015150526A2の配列番号11
CD33	VH	952	WO2015150526A2の配列番号13
CD33	VH	953	WO2015150526A2の配列番号15
CD33	VH	954	WO2015150526A2の配列番号17
CD33	VH	955	WO2016014576の配列番号57
CD33	VH	956	WO2016014576の配列番号58
CD33	VH	957	WO2016014576の配列番号59
CD33	VH	958	WO2016014576の配列番号60
CD33	VH	959	WO2016014576の配列番号61
CD33	VH	960	WO2016014576の配列番号62
CD33	VH	961	WO2016014576の配列番号63

10

20

30

40

50

【表 10 - 16】

CD 3 3	VH	9 6 2	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 7 6 の配列番号 6 4
CD 3 3	VH	9 6 3	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 7 6 の配列番号 6
CD 3 8	VH	9 6 4	WO 2 0 0 9 0 8 0 8 3 0 の配列番号 2
CD 3 8	VH	9 6 5	WO 2 0 1 5 1 2 1 4 5 4 の配列番号 1 0
CD 3	VH	9 6 6	WO 2 0 1 4 1 4 4 7 2 2 A 2 の配列番号
CD 4 0	VH	9 6 7	WO 2 0 1 6 0 6 9 9 1 9 の配列番号 1
CD 4 0	VH	9 6 8	WO 2 0 1 5 0 9 1 6 5 5 の配列番号 5
CD 4 0	VH	9 6 9	WO 2 0 1 5 0 9 1 6 5 5 の配列番号 7
CD 4 0	VH	9 7 0	WO 2 0 1 5 0 9 1 6 5 5 の配列番号 8
CD 4 5	VH	9 7 1	WO 2 0 1 6 1 2 6 2 1 3 A 1 の配列番号 2 4
CD 4 6	VH	9 7 2	WO 2 0 1 2 0 3 1 2 7 3 の配列番号 3 9
CD 4 6	VH	9 7 3	WO 2 0 1 2 0 3 1 2 7 3 の配列番号 4 7
CD 4 6	VH	9 7 4	WO 2 0 1 2 0 3 1 2 7 3 の配列番号 5 9
CD 4 6	VH	9 7 5	WO 2 0 1 2 0 3 1 2 7 3 の配列番号 1 5
CD 4 6	VH	9 7 6	WO 2 0 1 2 0 3 1 2 7 3 の配列番号 1 9
CD 4 6	VH	9 7 7	WO 2 0 1 2 0 3 1 2 7 3 の配列番号 2 3
CD 4 6	VH	9 7 8	WO 2 0 1 2 0 3 1 2 7 3 の配列番号 2 7
CD 4 6	VH	9 7 9	WO 2 0 1 2 0 3 1 2 7 3 の配列番号 3 1
CD 4 6	VH	9 8 0	WO 2 0 1 2 0 3 1 2 7 3 の配列番号 3 5
CD 4 6	VH	9 8 1	WO 2 0 1 2 0 3 1 2 7 3 の配列番号 4 3
CD 4 6	VH	9 8 2	WO 2 0 1 2 0 3 1 2 7 3 の配列番号 5 1
CD 4 6	VH	9 8 3	WO 2 0 1 2 0 3 1 2 7 3 の配列番号 5 5
CD 4 6	VH	9 8 4	WO 2 0 1 2 0 3 1 2 7 3 の配列番号 6 3
CD 4 6	VH	9 8 5	WO 2 0 1 2 0 3 1 2 7 3 の配列番号 6 7
CD 4 6	VH	9 8 6	WO 2 0 1 2 0 3 1 2 7 3 の配列番号 7 1
CD 4 6	VH	9 8 7	WO 2 0 1 2 0 3 1 2 7 3 の配列番号 7 5
CD 4 6	VH	9 8 8	WO 2 0 1 2 0 3 1 2 7 3 の配列番号 7 9
CD 4 6	VH	9 8 9	WO 2 0 1 2 0 3 1 2 7 3 の配列番号 8 3
CD 4 6	VH	9 9 0	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号 1
CD 4 6	VH	9 9 1	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号 1 0
CD 4 6	VH	9 9 2	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号 1 1
CD 4 6	VH	9 9 3	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号 1 2
CD 4 6	VH	9 9 4	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号 1 3
CD 4 6	VH	9 9 5	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号 1 4
CD 4 6	VH	9 9 6	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号 1 5
CD 4 6	VH	9 9 7	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号 1 6
CD 4 6	VH	9 9 8	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号 1 7
CD 4 6	VH	9 9 9	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号 3
CD 4 6	VH	1 0 0 0	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号 5
CD 4 6	VH	1 0 0 1	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号 6

10

20

30

40

50

【表 10 - 17】

CD 4 6	VH	1 0 0 2	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号 7
CD 4 6	VH	1 0 0 3	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号 9
CD 4 6	VH	1 0 0 4	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号 1 8
CD 4 6	VH	1 0 0 5	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号 1 9
CD 4 6	VH	1 0 0 6	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号 2 0
CD 4 6	VH	1 0 0 7	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号 2 1
CD 4 6	VH	1 0 0 8	WO 2 0 1 2 0 3 1 2 7 3 の配列番号 6 9
CD 4 6	VH	1 0 0 9	WO 2 0 1 2 0 3 1 2 7 3 の配列番号 7 1
CD 4 6	VH	1 0 1 0	WO 2 0 1 2 0 3 1 2 7 3 の配列番号 8 3
CD 4 BS	VH	1 0 1 1	US 2 0 1 6 0 1 9 4 3 7 5 A 1 の配列番号 1 5
CD 4 BS	VH	1 0 1 2	US 2 0 1 6 0 1 9 4 3 7 5 A 1 の配列番号 3
CD 4 i	VH	1 0 1 3	US 2 0 1 6 0 1 9 4 3 7 5 A 1 の配列番号 5
CD 5 2	VH	1 0 1 4	WO 2 0 1 0 1 3 2 6 5 9 の配列番号 1 0 3
CD 5 2	VH	1 0 1 5	WO 2 0 1 0 1 3 2 6 5 9 の配列番号 1 3 6
CD 5 2	VH	1 0 1 6	WO 2 0 1 0 1 3 2 6 5 9 の配列番号 1 3 7
CD 6 4	VH	1 0 1 7	WO 2 0 1 6 1 2 2 7 0 1 の配列番号 1 2 9
CD 7	VH	1 0 1 8	WO 2 0 1 6 1 2 6 2 1 3 A 1 の配列番号 1 6
CD 7	VH	1 0 1 9	WO 2 0 1 6 1 2 6 2 1 3 A 1 の配列番号 2 0
CD 7 0	VH	1 0 2 0	WO 2 0 1 5 1 2 1 4 5 4 の配列番号 8 1
CD 7 0	VH	1 0 2 1	WO 2 0 1 5 1 2 1 4 5 4 の配列番号 8 5
CD 7 0	VH	1 0 2 2	WO 2 0 1 5 1 2 1 4 5 4 の配列番号 8 9
CD 7 1	VH	1 0 2 3	US 2 0 1 6 0 3 5 5 5 9 9 の配列番号 1
CD 7 1	VH	1 0 2 4	US 2 0 1 6 0 3 5 5 5 9 9 の配列番号 3
CD 7 1	VH	1 0 2 5	US 2 0 1 6 0 3 5 5 5 9 9 の配列番号 3 2 5
CD 7 1	VH	1 0 2 6	US 2 0 1 6 0 3 5 5 5 9 9 の配列番号 4
CD 7 1	VH	1 0 2 7	US 2 0 1 6 0 3 5 5 5 9 9 の配列番号 5
CD 7 1	VH	1 0 2 8	US 2 0 1 6 0 3 5 5 5 9 9 の配列番号 6 9 9
CD 7 3	VH	1 0 2 9	US 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 0 の配列番号 1 3 5
CD 7 3	VH	1 0 3 0	US 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 0 の配列番号 4 0
CD 7 3	VH	1 0 3 1	WO 2 0 1 6 0 5 5 6 0 9 A 1 の配列番号 2 1
CD 7 3	VH	1 0 3 2	WO 2 0 1 6 0 5 5 6 0 9 A 1 の配列番号 3
CD 7 3	VH	1 0 3 3	WO 2 0 1 6 0 5 5 6 0 9 A 1 の配列番号 2

10

20

30

40

50

【表 10 - 18】

			8
CD73	VH	1034	WO2016055609A1の配列番号36
CD74	VH	1035	WO2003074567の図1A
CD74	VH	1036	WO2003074567の図2A
CD74	VH	1037	WO2003074567の図4A
CD74	VH	1038	US20100284906A1の配列番号6
CD74	VH	1039	US20040115193A1の配列番号10
CD74	VH	1040	US20040115193A1の配列番号11
CD74	VH	1041	US20040115193A1の配列番号9
CD76b	VH	1042	US20160159906の配列番号15
CD76b	VH	1043	US20160159906の配列番号17
CD76b	VH	1044	US20160159906の配列番号19
CD76b	VH	1045	US20160159906の配列番号23
CD76b	VH	1046	US20160159906の配列番号27
CD76b	VH	1047	US20160159906の配列番号29
CD76b	VH	1048	US20160159906の配列番号37
CD76b	VH	1049	US20160159906の配列番号57
CD76b	VH	1050	US20160159906の配列番号59
CD76b	VH	1051	US20160159906の配列番号61
CD80	VH	1052	WO2016122701の配列番号131
CDIM	VH	1053	WO2013120012の配列番号1
CDIM	VH	1054	WO2013120012の配列番号10
CDIM	VH	1055	WO2013120012の配列番号11
CDIM	VH	1056	WO2013120012の配列番号12
CDIM	VH	1057	WO2013120012の配列番号13
CDIM	VH	1058	WO2013120012の配列番号14
CDIM	VH	1059	WO2013120012の配列番号15
CDIM	VH	1060	WO2013120012の配列番号16
CDIM	VH	1061	WO2013120012の配列番号17
CDIM	VH	1062	WO2013120012の配列番号18
CDIM	VH	1063	WO2013120012の配列番号19
CDIM	VH	1064	WO2013120012の配列番号2
CDIM	VH	1065	WO2013120012の配列番号20
CDIM	VH	1066	WO2013120012の配列番号21
CDIM	VH	1067	WO2013120012の配列番号22
CDIM	VH	1068	WO2013120012の配列番号3

10

20

30

40

50

【表 10 - 19】

CDIM	VH	1069	WO2013120012の配列番号4
CDIM	VH	1070	WO2013120012の配列番号5
CDIM	VH	1071	WO2013120012の配列番号6
CDIM	VH	1072	WO2013120012の配列番号7
CDIM	VH	1073	WO2013120012の配列番号8
CDIM	VH	1074	WO2013120012の配列番号9
CEA	VH	1075	US8287865の配列番号8
クローディン	VH	1076	WO2016073649A1の配列番号101
クローディン	VH	1077	WO2016073649A1の配列番号103
クローディン	VH	1078	WO2016073649A1の配列番号105
クローディン	VH	1079	WO2016073649A1の配列番号107
クローディン	VH	1080	WO2016073649A1の配列番号109
クローディン	VH	1081	WO2016073649A1の配列番号111
クローディン	VH	1082	WO2016073649A1の配列番号113
クローディン	VH	1083	WO2016073649A1の配列番号115
クローディン	VH	1084	WO2016073649A1の配列番号117
クローディン	VH	1085	WO2016073649A1の配列番号119
クローディン	VH	1086	WO2016073649A1の配列番号121
クローディン	VH	1087	WO2016073649A1の配列番号122
クローディン	VH	1088	WO2016073649A1の配列番号123
クローディン	VH	1089	WO2016073649A1の配列番号124
クローディン	VH	1090	WO2016073649A1の配列番号125
クローディン	VH	1091	WO2016073649A1の配列番号126
クローディン	VH	1092	WO2016073649A1の配列番号127

10

20

30

40

50

【表 10 - 20】

クローディン	VH	1093	WO2016073649A1の配列番号128
クローディン	VH	1094	WO2016073649A1の配列番号129
クローディン	VH	1095	WO2016073649A1の配列番号130
クローディン	VH	1096	WO2016073649A1の配列番号131
クローディン	VH	1097	WO2016073649A1の配列番号132
クローディン	VH	1098	WO2016073649A1の配列番号133
クローディン	VH	1099	WO2016073649A1の配列番号134
クローディン	VH	1100	WO2016073649A1の配列番号135
クローディン	VH	1101	WO2016073649A1の配列番号136
クローディン	VH	1102	WO2016073649A1の配列番号137
クローディン	VH	1103	WO2016073649A1の配列番号138
クローディン	VH	1104	WO2016073649A1の配列番号139
クローディン	VH	1105	WO2016073649A1の配列番号140
クローディン	VH	1106	WO2016073649A1の配列番号141
クローディン	VH	1107	WO2016073649A1の配列番号142
クローディン	VH	1108	WO2016073649A1の配列番号143
クローディン	VH	1109	WO2016073649A1の配列番号144
クローディン	VH	1110	WO2016073649A1の配列番号145
クローディン	VH	1111	WO2016073649A1の配列番号146
クローディン	VH	1112	WO2016073649A1の配列番号147
クローディン	VH	1113	WO2016073649A1の配列番号148

10

20

30

40

50

【表 10 - 21】

クローディン	VH	1 1 1 4	WO 2 0 1 6 0 7 3 6 4 9 A 1 の配列番号 1 4 9
クローディン	VH	1 1 1 5	WO 2 0 1 6 0 7 3 6 4 9 A 1 の配列番号 1 5 0
クローディン	VH	1 1 1 6	WO 2 0 1 6 0 7 3 6 4 9 A 1 の配列番号 2 3
クローディン	VH	1 1 1 7	WO 2 0 1 6 0 7 3 6 4 9 A 1 の配列番号 2 7
クローディン	VH	1 1 1 8	WO 2 0 1 6 0 7 3 6 4 9 A 1 の配列番号 3 1
クローディン	VH	1 1 1 9	WO 2 0 1 6 0 7 3 6 4 9 A 1 の配列番号 3 5
クローディン	VH	1 1 2 0	WO 2 0 1 6 0 7 3 6 4 9 A 1 の配列番号 3 9
クローディン	VH	1 1 2 1	WO 2 0 1 6 0 7 3 6 4 9 A 1 の配列番号 4 3
クローディン	VH	1 1 2 2	WO 2 0 1 6 0 7 3 6 4 9 A 1 の配列番号 4 7
クローディン	VH	1 1 2 3	WO 2 0 1 6 0 7 3 6 4 9 A 1 の配列番号 5 1
クローディン	VH	1 1 2 4	WO 2 0 1 6 0 7 3 6 4 9 A 1 の配列番号 5 5
クローディン	VH	1 1 2 5	WO 2 0 1 6 0 7 3 6 4 9 A 1 の配列番号 5 9
クローディン	VH	1 1 2 6	WO 2 0 1 6 0 7 3 6 4 9 A 1 の配列番号 6 3
クローディン	VH	1 1 2 7	WO 2 0 1 6 0 7 3 6 4 9 A 1 の配列番号 6 7
クローディン	VH	1 1 2 8	WO 2 0 1 6 0 7 3 6 4 9 A 1 の配列番号 7 1
クローディン	VH	1 1 2 9	WO 2 0 1 6 0 7 3 6 4 9 A 1 の配列番号 7 5
クローディン	VH	1 1 3 0	WO 2 0 1 6 0 7 3 6 4 9 A 1 の配列番号 7 9
クローディン	VH	1 1 3 1	WO 2 0 1 6 0 7 3 6 4 9 A 1 の配列番号 8 1
クローディン	VH	1 1 3 2	WO 2 0 1 6 0 7 3 6 4 9 A 1 の配列番号 8 3
クローディン	VH	1 1 3 3	WO 2 0 1 6 0 7 3 6 4 9 A 1 の配列番号 8 5
クローディン	VH	1 1 3 4	WO 2 0 1 6 0 7 3 6 4 9 A 1 の配列番号 8 7

10

20

30

40

50

【表 10 - 22】

クローディン	VH	1 1 3 5	WO 2 0 1 6 0 7 3 6 4 9 A 1 の配列番号 8 9
クローディン	VH	1 1 3 6	WO 2 0 1 6 0 7 3 6 4 9 A 1 の配列番号 9 1
クローディン	VH	1 1 3 7	WO 2 0 1 6 0 7 3 6 4 9 A 1 の配列番号 9 3
クローディン	VH	1 1 3 8	WO 2 0 1 6 0 7 3 6 4 9 A 1 の配列番号 9 5
クローディン	VH	1 1 3 9	WO 2 0 1 6 0 7 3 6 4 9 A 1 の配列番号 9 7
クローディン	VH	1 1 4 0	WO 2 0 1 6 0 7 3 6 4 9 A 1 の配列番号 9 9
CLL 1	VH	1 1 4 1	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 9 の配列番号 1 3
CLL 1	VH	1 1 4 2	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 9 の配列番号 1 4
CLL 1	VH	1 1 4 3	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 9 の配列番号 1 5
CLL 1	VH	1 1 4 4	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 9 の配列番号 1 7
CLL 1	VH	1 1 4 5	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 9 の配列番号 1 9
CLL 1	VH	1 1 4 6	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 の配列番号 1 9 5
CLL 1	VH	1 1 4 7	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 9 の配列番号 2 1
CLL 1	VH	1 1 4 8	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 9 の配列番号 2 3
CLL 1	VH	1 1 4 9	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 9 の配列番号 2 5
CLL 1	VH	1 1 5 0	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 9 の配列番号 2 7
CLL 1	VH	1 1 5 1	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 9 の配列番号 2 9
CLL 1	VH	1 1 5 2	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 9 の配列番号 3 1
CLL 1	VH	1 1 5 3	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 9 の配列番号 3 3
CLL 1	VH	1 1 5 4	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 9 の配列番号 3 5
CLL 1	VH	1 1 5 5	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 の配列番号 6 5
CLL 1	VH	1 1 5 6	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 の配列番号 6 6
CLL 1	VH	1 1 5 7	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 の配列番号 6 7
CLL 1	VH	1 1 5 8	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 の配列番号 6 8
CLL 1	VH	1 1 5 9	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 の配列番号 6 9
CLL 1	VH	1 1 6 0	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 の配列番号 7 0
CLL 1	VH	1 1 6 1	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 の配列番号 7 1
CLL 1	VH	1 1 6 2	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 の配列番号 7 2
CLL 1	VH	1 1 6 3	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 の配列番号 7 3
CLL 1	VH	1 1 6 4	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 の配列番号 7 4
CLL 1	VH	1 1 6 5	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 の配列番号 7 5
CLL 1	VH	1 1 6 6	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 の配列番号 7 6
CLL 1	VH	1 1 6 7	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 の配列番号 7 7
CLL 1	VH	1 1 6 8	US 2 0 1 6 0 0 7 5 7 8 7 の配列番号 3 1
CLL 1	VH	1 1 6 9	US 2 0 1 6 0 0 7 5 7 8 7 の配列番号 3 3

10

20

30

40

50

【表 10 - 23】

CLL1	VH	1170	US20160075787の配列番号34
CLL1	VH	1171	US20160075787の配列番号36
CLL1	VH	1172	US20160075787の配列番号38
CLL1	VH	1173	US20160075787の配列番号40
CLL1	VH	1174	US20160075787の配列番号42
CLL1	VH	1175	US20160075787の配列番号46
CLL1	VH	1176	WO2016179319A1の配列番号150
CLL1	VH	1177	WO2016179319A1の配列番号103
CLL1	VH	1178	WO2016179319A1の配列番号105
CLL1	VH	1179	WO2016179319A1の配列番号107
CLL1	VH	1180	WO2016179319A1の配列番号109
CLL1	VH	1181	WO2016179319A1の配列番号111
CLL1	VH	1182	WO2016179319A1の配列番号113
CLL1	VH	1183	WO2016179319A1の配列番号115
CLL1	VH	1184	WO2016179319A1の配列番号117
CLL3	VH	1185	US20170000901の配列番号101
CLL3	VH	1186	US20170000901の配列番号103
CLL3	VH	1187	US20170000901の配列番号105
CLL3	VH	1188	US20170000901の配列番号107
CLL3	VH	1189	US20170000901の配列番号109
CLL3	VH	1190	US20170000901の配列番号111
CLL3	VH	1191	US20170000901の配列番号113
CLL3	VH	1192	US20170000901の配列番号115
CLL3	VH	1193	US20170000901の配列番号117

10

20

30

40

50

【表 10 - 24】

CLL3	VH	1194	US20170000901の配列番号119
CLL3	VH	1195	US20170000901の配列番号121
CLL3	VH	1196	US20170000901の配列番号123
CLL3	VH	1197	US20170000901の配列番号125
CLL3	VH	1198	US20170000901の配列番号127
CLL3	VH	1199	US20170000901の配列番号129
CLL3	VH	1200	US20170000901の配列番号131
CLL3	VH	1201	US20170000901の配列番号133
CLL3	VH	1202	US20170000901の配列番号135
CLL3	VH	1203	US20170000901の配列番号137
CLL3	VH	1204	US20170000901の配列番号139
CLL3	VH	1205	US20170000901の配列番号141
CLL3	VH	1206	US20170000901の配列番号145
CLL3	VH	1207	US20170000901の配列番号147
CLL3	VH	1208	US20170000901の配列番号149
CLL3	VH	1209	US20170000901の配列番号151
CLL3	VH	1210	US20170000901の配列番号153
CLL3	VH	1211	US20170000901の配列番号155
CLL3	VH	1212	US20170000901の配列番号157
CLL3	VH	1213	US20170000901の配列番号159
CLL3	VH	1214	US20170000901の配列番号161

10

20

30

40

50

【表 10 - 25】

CLL3	VH	1215	US20170000901の配列番号163
CLL3	VH	1216	US20170000901の配列番号165
CLL3	VH	1217	US20170000901の配列番号167
CLL3	VH	1218	US20170000901の配列番号169
CLL3	VH	1219	US20170000901の配列番号171
CLL3	VH	1220	US20170000901の配列番号173
CLL3	VH	1221	US20170000901の配列番号175
CLL3	VH	1222	US20170000901の配列番号177
CLL3	VH	1223	US20170000901の配列番号179
CLL3	VH	1224	US20170000901の配列番号181
CLL3	VH	1225	US20170000901の配列番号183
CLL3	VH	1226	US20170000901の配列番号185
CLL3	VH	1227	US20170000901の配列番号187
CLL3	VH	1228	US20170000901の配列番号191
CLL3	VH	1229	US20170000901の配列番号193
CLL3	VH	1230	US20170000901の配列番号195
CLL3	VH	1231	US20170000901の配列番号197
CLL3	VH	1232	US20170000901の配列番号199
CLL3	VH	1233	US20170000901の配列番号201
CLL3	VH	1234	US20170000901の配列番号203
CLL3	VH	1235	US20170000901の配列番号205

10

20

30

40

50

【表 10 - 26】

CLL3	VH	1236	US20170000901の配列番号207
CLL3	VH	1237	US20170000901の配列番号209
CLL3	VH	1238	US20170000901の配列番号21
CLL3	VH	1239	US20170000901の配列番号211
CLL3	VH	1240	US20170000901の配列番号213
CLL3	VH	1241	US20170000901の配列番号23
CLL3	VH	1242	US20170000901の配列番号25
CLL3	VH	1243	US20170000901の配列番号27
CLL3	VH	1244	US20170000901の配列番号29
CLL3	VH	1245	US20170000901の配列番号31
CLL3	VH	1246	US20170000901の配列番号33
CLL3	VH	1247	US20170000901の配列番号35
CLL3	VH	1248	US20170000901の配列番号37
CLL3	VH	1249	US20170000901の配列番号39
CLL3	VH	1250	US20170000901の配列番号41
CLL3	VH	1251	US20170000901の配列番号43
CLL3	VH	1252	US20170000901の配列番号45
CLL3	VH	1253	US20170000901の配列番号47
CLL3	VH	1254	US20170000901の配列番号49
CLL3	VH	1255	US20170000901の配列番号51
CLL3	VH	1256	US20170000901の配列番号53
CLL3	VH	1257	US20170000901の配列番号55
CLL3	VH	1258	US20170000901の配列番号57
CLL3	VH	1259	US20170000901の配列番号59
CLL3	VH	1260	US20170000901の配列番号61
CLL3	VH	1261	US20170000901の配列番号63
CLL3	VH	1262	US20170000901の配列番号65
CLL3	VH	1263	US20170000901の配列番号67
CLL3	VH	1264	US20170000901の配列番号69
CLL3	VH	1265	US20170000901の配列番号71
CLL3	VH	1266	US20170000901の配列番号73
CLL3	VH	1267	US20170000901の配列番号75
CLL3	VH	1268	US20170000901の配列番号77
CLL3	VH	1269	US20170000901の配列番号79
CLL3	VH	1270	US20170000901の配列番号81
CLL3	VH	1271	US20170000901の配列番号83
CLL3	VH	1272	US20170000901の配列番号85

10

20

30

40

50

【表 10 - 27】

CLL3	VH	1273	US20170000901の配列番号87
CLL3	VH	1274	US20170000901の配列番号89
CLL3	VH	1275	US20170000901の配列番号91
CLL3	VH	1276	US20170000901の配列番号93
CLL3	VH	1277	US20170000901の配列番号95
CLL3	VH	1278	US20170000901の配列番号97
CLL3	VH	1279	US20170000901の配列番号99
コラーゲン	VH	1280	WO2007024921の配列番号21
コラーゲン	VH	1281	WO2007024921の配列番号4
コラーゲン	VH	1282	WO2007024921の配列番号15
コラーゲン	VH	1283	WO2007024921の配列番号17
コラーゲン	VH	1284	WO2007024921の配列番号18
コラーゲン	VH	1285	WO2007024921の配列番号19
コラーゲン	VH	1286	WO2007024921の配列番号20
コラーゲン	VH	1287	WO2007024921の配列番号5
コラーゲン	VH	1288	WO2007024921の配列番号6
コラーゲン	VH	1289	WO2007024921の配列番号7
コラーゲン	VH	1290	WO2007024921の配列番号1
コラーゲン	VH	1291	WO2007024921の配列番号2
コラーゲン	VH	1292	WO2007024921の配列番号3
CS1	VH	1293	WO2016168773A3の配列番号22
CS1	VH	1294	WO2016120216の配列番号103
CS1	VH	1295	WO2016120216の配列番号105
CS1	VH	1296	WO2016120216の配列番号107
CS1	VH	1297	WO2016120216の配列番号109
CS1	VH	1298	WO2015166056A1の配列番号13
CS1	VH	1299	WO2015166056A1の配列番号15
CS1	VH	1300	WO2015166056A1の配列番号17
CS1	VH	1301	WO2015166056A1の配列番号19
CS1	VH	1302	WO2015121454の配列番号38
CS1	VH	1303	WO2015121454の配列番号40
CS1	VH	1304	WO2015121454の配列番号42
CS1	VH	1305	WO2015121454の配列番号44
CS1	VH	1306	WO2015121454の配列番号46
CS1	VH	1307	US20160075784A1の配列番号26

10

20

30

40

50

【表 10 - 28】

CSF	VH	1308	US20050059113A1の配列番号 10
CSF	VH	1309	US20050059113A1の配列番号 102
CSF	VH	1310	US20050059113A1の配列番号 14
CSF	VH	1311	US20050059113A1の配列番号 18
CSF	VH	1312	US20050059113A1の配列番号 2
CSF	VH	1313	US20050059113A1の配列番号 22
CSF	VH	1314	US20050059113A1の配列番号 26
CSF	VH	1315	US20050059113A1の配列番号 30
CSF	VH	1316	US20050059113A1の配列番号 34
CSF	VH	1317	US20050059113A1の配列番号 38
CSF	VH	1318	US20050059113A1の配列番号 46
CSF	VH	1319	US20050059113A1の配列番号 50
CSF	VH	1320	US20050059113A1の配列番号 54
CSF	VH	1321	US20050059113A1の配列番号 58
CSF	VH	1322	US20050059113A1の配列番号 6
CSF	VH	1323	US20050059113A1の配列番号 62
CSF	VH	1324	US20050059113A1の配列番号 66
CSF	VH	1325	US20050059113A1の配列番号 70
CSF	VH	1326	US20050059113A1の配列番号 74
CSF	VH	1327	US20050059113A1の配列番号 78
CSF	VH	1328	US20050059113A1の配列番号 82

10

20

30

40

50

【表 10 - 29】

CSF	VH	1329	US20050059113A1の配列番号 86
CSF	VH	1330	US20050059113A1の配列番号 90
CSF	VH	1331	US20050059113A1の配列番号 94
CSF	VH	1332	US20050059113A1の配列番号 98
CSPG4	VH	1333	WO2016164429の配列番号8
CTLA4	VH	1334	US20140105914の配列番号3
CTLA4	VH	1335	US20140105914の配列番号31
CTLA4	VH	1336	US20140105914の配列番号32
CTLA4	VH	1337	US20140105914の配列番号33
CTLA4	VH	1338	US20140105914の配列番号34
CTLA4	VH	1339	US20140105914の配列番号35
CTLA4	VH	1340	US8697845の配列番号4
CTLA4	VH	1341	US20140105914の配列番号41
CTLA4	VH	1342	US20140105914の配列番号42
CTLA4	VH	1343	US20140105914の配列番号43
CTLA4	VH	1344	US20140105914の配列番号44
CTLA4	VH	1345	US20140105914の配列番号45
CTLA4	VH	1346	US20140105914の配列番号7
CTLA4 (イピリム マブ)	VH	1347	US20150283234の配列番号19
CTLA4 (イピリム マブ)	VH	1348	WO2014066532の配列番号17
CXCR4	VH	1349	US20110020218の配列番号72
CXCR4	VH	1350	US20110020218の配列番号73
CXCR4	VH	1351	US20110020218の配列番号74
CXCR4	VH	1352	US20110020218の配列番号75
CXCR4	VH	1353	US20110020218の配列番号84
ダクリズマ ブ	VH	1354	US20160333114A1の配列番号 44
ダクリズマ ブ	VH	1355	US20160333114A1の配列番号 46
DR5	VH	1356	WO2016122701の配列番号18
DR5	VH	1357	WO2016122701の配列番号82
DR5	VH	1358	WO2016122701の配列番号90
DR5	VH	1359	WO2016122701の配列番号98

10

20

30

40

50

【表 10 - 30】

DR 5	VH	1 3 6 0	WO 2 0 1 6 1 2 2 7 0 1 の配列番号 8
DR 5 (コナ ツムマブ)	VH	1 3 6 1	WO 2 0 1 6 1 2 2 7 0 1 の配列番号 6 6
DR 5 (ドロ ジツムマブ)	VH	1 3 6 2	WO 2 0 1 6 1 2 2 7 0 1 の配列番号 5 8
DR 5 (ティ ガツズマブ)	VH	1 3 6 3	WO 2 0 1 6 1 2 2 7 0 1 の配列番号 7 4
E 7 MC	VH	1 3 6 4	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 1 5
E 7 MC	VH	1 3 6 5	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 1 6
E 7 MC	VH	1 3 6 6	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 1 7
E 7 MC	VH	1 3 6 7	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 1 8
E 7 MC	VH	1 3 6 8	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 1 9
E 7 MC	VH	1 3 6 9	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 2 0
E 7 MC	VH	1 3 7 0	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 2 1
E 7 MC	VH	1 3 7 1	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 2 2
E 7 MC	VH	1 3 7 2	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 2 3
E 7 MC	VH	1 3 7 3	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 2 3 3
E 7 MC	VH	1 3 7 4	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 2 3 4
E 7 MC	VH	1 3 7 5	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 2 3 5
E 7 MC	VH	1 3 7 6	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 2 3 6
E 7 MC	VH	1 3 7 7	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 2 3 7
E 7 MC	VH	1 3 7 8	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 2 4
E 7 MC	VH	1 3 7 9	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 2 5
E 7 MC	VH	1 3 8 0	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 2 6
E 7 MC	VH	1 3 8 1	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 2

10

20

30

40

50

【表 10 - 31】

			7
E 7 M C	V H	1 3 8 2	W O 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 2 8
E 7 M C	V H	1 3 8 3	W O 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 2 9
E 7 M C	V H	1 3 8 4	W O 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 3 0
E 7 M C	V H	1 3 8 5	W O 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 3 1
E 7 M C	V H	1 3 8 6	W O 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 3 2
E 7 M C	V H	1 3 8 7	W O 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 3 3
E 7 M C	V H	1 3 8 8	W O 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 3 4
E 7 M C	V H	1 3 8 9	W O 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 3 5
E F N A	V H	1 3 9 0	W O 2 0 1 2 1 1 8 5 4 7 の配列番号 1 4 9
E F N A	V H	1 3 9 1	W O 2 0 1 2 1 1 8 5 4 7 の配列番号 1 5 3
E F N A	V H	1 3 9 2	W O 2 0 1 2 1 1 8 5 4 7 の配列番号 1 5 7
E F N A	V H	1 3 9 3	W O 2 0 1 2 1 1 8 5 4 7 の配列番号 1 6 1
E F N A 4	V H	1 3 9 4	U S 2 0 1 5 0 1 2 5 4 7 2 の配列番号 1 3
E F N A 4	V H	1 3 9 5	U S 2 0 1 5 0 1 2 5 4 7 2 の配列番号 3 9
E G F R	V H	1 3 9 6	W O 2 0 1 5 1 4 3 3 8 2 の配列番号 1 4
E G F R	V H	1 3 9 7	W O 2 0 1 5 1 4 3 3 8 2 の配列番号 5 0
E G F R	V H	1 3 9 8	W O 2 0 1 5 1 4 3 3 8 2 の配列番号 9
E G F R	V H	1 3 9 9	U S 2 0 1 0 0 0 0 8 9 7 8 A 1 の配列番号 1 2
E G F R	V H	1 4 0 0	U S 2 0 1 0 0 0 0 8 9 7 8 A 1 の配列番号 1 4
E G F R	V H	1 4 0 1	U S 2 0 1 0 0 0 0 8 9 7 8 A 1 の配列番号 1 5
E G F R	V H	1 4 0 2	U S 2 0 1 0 0 0 0 8 9 7 8 A 1 の配列番号 2 1
E G F R	V H	1 4 0 3	
E G F R	V H	1 4 0 4	
E G F R	V H	1 4 0 5	
E G F R	V H	1 4 0 6	
E G F R	V H	1 4 0 7	
E G F R	V H	1 4 0 8	
E G F R	V H	1 4 0 9	

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 3 2】

EGFR	VH	1 4 1 0	
EGFR	VH	1 4 1 1	
EGFR	VH	1 4 1 2	
EGFR	VH	1 4 1 3	
EGFR	VH	1 4 1 4	
EGFR	VH	1 4 1 5	
EGFR	VH	1 4 1 6	
EGFR	VH	1 4 1 7	
EGFR	VH	1 4 1 8	
EGFR	VH	1 4 1 9	
EGFR	VH	1 4 2 0	
EGFR	VH	1 4 2 1	
EGFR	VH	1 4 2 2	
EGFR	VH	1 4 2 3	
EGFR	VH	1 4 2 4	
EGFR	VH	1 4 2 5	
EGFR	VH	1 4 2 6	
EGFR	VH	1 4 2 7	
EGFR	VH	1 4 2 8	
EGFR	VH	1 4 2 9	
EGFR	VH	1 4 3 0	
EGFR	VH	1 4 3 1	
EGFR	VH	1 4 3 2	
EGFR	VH	1 4 3 3	
EGFR	VH	1 4 3 4	
EGFR	VH	1 4 3 5	
EGFR	VH	1 4 3 6	
EGFR	VH	1 4 3 7	
EGFR	VH	1 4 3 8	
EGFR	VH	1 4 3 9	
EGFR	VH	1 4 4 0	
EGFR	VH	1 4 4 1	
EGFR	VH	1 4 4 2	
EGFR	VH	1 4 4 3	
EGFR	VH	1 4 4 4	
EGFR	VH	1 4 4 5	
EGFR	VH	1 4 4 6	
EGFR	VH	1 4 4 7	
EGFR	VH	1 4 4 8	
EGFR	VH	1 4 4 9	
EGFR	VH	1 4 5 0	

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 3 3】

EGFR	VH	1 4 5 1	
EGFR	VH	1 4 5 2	
EGFR	VH	1 4 5 3	
EGFR	VH	1 4 5 4	
EGFR	VH	1 4 5 5	
EGFR	VH	1 4 5 6	
EGFR	VH	1 4 5 7	
EGFR	VH	1 4 5 8	
EGFR	VH	1 4 5 9	
EGFR	VH	1 4 6 0	
EGFR	VH	1 4 6 1	
EGFR	VH	1 4 6 2	
EGFR	VH	1 4 6 3	
EGFR	VH	1 4 6 4	
EGFR	VH	1 4 6 5	
EGFR	VH	1 4 6 6	
EGFR	VH	1 4 6 7	
EGFR	VH	1 4 6 8	
EGFR	VH	1 4 6 9	
EGFR	VH	1 4 7 0	
EGFR	VH	1 4 7 1	
EGFR	VH	1 4 7 2	
EGFR	VH	1 4 7 3	
EGFR	VH	1 4 7 4	
EGFR	VH	1 4 7 5	
EGFR	VH	1 4 7 6	
EGFR	VH	1 4 7 7	
EGFR	VH	1 4 7 8	
EGFR	VH	1 4 7 9	
EGFR	VH	1 4 8 0	
EGFR	VH	1 4 8 1	
EGFR	VH	1 4 8 2	
EGFR	VH	1 4 8 3	
EGFR	VH	1 4 8 4	
EGFR	VH	1 4 8 5	
EGFR	VH	1 4 8 6	
EGFR	VH	1 4 8 7	
EGFR	VH	1 4 8 8	
EGFR	VH	1 4 8 9	
EGFR	VH	1 4 9 0	
EGFR	VH	1 4 9 1	

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 3 4】

EGFR	VH	1 4 9 2	
EGFR	VH	1 4 9 3	
EGFR	VH	1 4 9 4	
EGFR	VH	1 4 9 5	
EGFR	VH	1 4 9 6	
EGFR	VH	1 4 9 7	
EGFR	VH	1 4 9 8	
EGFR	VH	1 4 9 9	
EGFR	VH	1 5 0 0	
EGFR	VH	1 5 0 1	
EGFR	VH	1 5 0 2	
EGFR	VH	1 5 0 3	
EGFR	VH	1 5 0 4	
EGFR	VH	1 5 0 5	
EGFR	VH	1 5 0 6	
EGFR	VH	1 5 0 7	
EGFR	VH	1 5 0 8	
EGFR	VH	1 5 0 9	
EGFR	VH	1 5 1 0	
EGFR	VH	1 5 1 1	
EGFR	VH	1 5 1 2	
EGFR	VH	1 5 1 3	
EGFR	VH	1 5 1 4	
EGFR	VH	1 5 1 5	
EGFR	VH	1 5 1 6	
EGFR	VH	1 5 1 7	
EGFR	VH	1 5 1 8	
EGFR	VH	1 5 1 9	
EGFR	VH	1 5 2 0	
EGFR	VH	1 5 2 1	
EGFR	VH	1 5 2 2	
EGFR	VH	1 5 2 3	
EGFR	VH	1 5 2 4	
EGFR	VH	1 5 2 5	
EGFR	VH	1 5 2 6	
EGFR	VH	1 5 2 7	
EGFR	VH	1 5 2 8	
EGFR	VH	1 5 2 9	
EGFR	VH	1 5 3 0	
EGFR	VH	1 5 3 1	
EGFR	VH	1 5 3 2	

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 3 5】

EGFR	VH	1 5 3 3	
EGFR	VH	1 5 3 4	
EGFR	VH	1 5 3 5	
EGFR	VH	1 5 3 6	
EGFR	VH	1 5 3 7	
EGFR	VH	1 5 3 8	
EGFR	VH	1 5 3 9	
EGFR	VH	1 5 4 0	
EGFR	VH	1 5 4 1	
EGFR	VH	1 5 4 2	
EGFR	VH	1 5 4 3	
EGFR	VH	1 5 4 4	
EGFR	VH	1 5 4 5	
EGFR	VH	1 5 4 6	
EGFR	VH	1 5 4 7	
EGFR	VH	1 5 4 8	
EGFR	VH	1 5 4 9	
EGFR	VH	1 5 5 0	
EGFR	VH	1 5 5 1	
EGFR	VH	1 5 5 2	
EGFR	VH	1 5 5 3	
EGFR	VH	1 5 5 4	
EGFR	VH	1 5 5 5	
EGFR	VH	1 5 5 6	
EGFR	VH	1 5 5 7	
EGFR	VH	1 5 5 8	
EGFR	VH	1 5 5 9	
EGFR	VH	1 5 6 0	
EGFR	VH	1 5 6 1	
EGFR	VH	1 5 6 2	
EGFR	VH	1 5 6 3	
EGFR	VH	1 5 6 4	
EGFR	VH	1 5 6 5	
EGFR	VH	1 5 6 6	
EGFR	VH	1 5 6 7	
EGFR	VH	1 5 6 8	
EGFR	VH	1 5 6 9	
EGFR	VH	1 5 7 0	
EGFR	VH	1 5 7 1	
EGFR	VH	1 5 7 2	
EGFR	VH	1 5 7 3	

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 3 6】

EGFR	VH	1 5 7 4	
EGFR	VH	1 5 7 5	
EGFR	VH	1 5 7 6	
EGFR	VH	1 5 7 7	
EGFR	VH	1 5 7 8	
EGFR	VH	1 5 7 9	
EGFR	VH	1 5 8 0	
EGFR	VH	1 5 8 1	
EGFR	VH	1 5 8 2	
EGFR	VH	1 5 8 3	
EGFR	VH	1 5 8 4	
EGFR	VH	1 5 8 5	
EGFR	VH	1 5 8 6	
EGFR	VH	1 5 8 7	
EGFR	VH	1 5 8 8	
EGFR	VH	1 5 8 9	
EGFR	VH	1 5 9 0	
EGFR	VH	1 5 9 1	
EGFR	VH	1 5 9 2	
EGFR	VH	1 5 9 3	
EGFR	VH	1 5 9 4	
EGFR	VH	1 5 9 5	
EGFR	VH	1 5 9 6	
EGFR	VH	1 5 9 7	
EGFR	VH	1 5 9 8	
EGFR	VH	1 5 9 9	
EGFR	VH	1 6 0 0	
EGFR	VH	1 6 0 1	
EGFR	VH	1 6 0 2	
EGFR	VH	1 6 0 3	
EGFR	VH	1 6 0 4	
EGFR	VH	1 6 0 5	
EGFR	VH	1 6 0 6	
EGFR	VH	1 6 0 7	
EGFR	VH	1 6 0 8	
EGFR	VH	1 6 0 9	
EGFR	VH	1 6 1 0	
EGFR	VH	1 6 1 1	
EGFR	VH	1 6 1 2	
EGFR	VH	1 6 1 3	
EGFR	VH	1 6 1 4	

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 3 7】

EGFR	VH	1 6 1 5	
EGFR	VH	1 6 1 6	
EGFR	VH	1 6 1 7	
EGFR	VH	1 6 1 8	
EGFR	VH	1 6 1 9	
EGFR	VH	1 6 2 0	
EGFR	VH	1 6 2 1	
EGFR	VH	1 6 2 2	
EGFR	VH	1 6 2 3	
EGFR	VH	1 6 2 4	
EGFR	VH	1 6 2 5	
EGFR	VH	1 6 2 6	
EGFR	VH	1 6 2 7	
EGFR	VH	1 6 2 8	
EGFR	VH	1 6 2 9	
EGFR	VH	1 6 3 0	
EGFR	VH	1 6 3 1	
EGFR	VH	1 6 3 2	
EGFR	VH	1 6 3 3	
EGFR	VH	1 6 3 4	
EGFR	VH	1 6 3 5	
EGFR	VH	1 6 3 6	
EGFR	VH	1 6 3 7	
EGFR	VH	1 6 3 8	
EGFR	VH	1 6 3 9	
EGFR	VH	1 6 4 0	
EGFR	VH	1 6 4 1	
EGFR	VH	1 6 4 2	
EGFR	VH	1 6 4 3	
EGFR	VH	1 6 4 4	
EGFR	VH	1 6 4 5	
EGFR	VH	1 6 4 6	
EGFR	VH	1 6 4 7	
EGFR	VH	1 6 4 8	
EGFR	VH	1 6 4 9	
EGFR	VH	1 6 5 0	
EGFR	VH	1 6 5 1	
EGFR	VH	1 6 5 2	
EGFR	VH	1 6 5 3	
EGFR	VH	1 6 5 4	
EGFR	VH	1 6 5 5	

10

20

30

40

50

【表 10 - 38】

EGFR	VH	1 6 5 6	
EGFR	VH	1 6 5 7	
EGFR	VH	1 6 5 8	
EGFR	VH	1 6 5 9	
EGFR	VH	1 6 6 0	
EGFR	VH	1 6 6 1	
EGFR	VH	1 6 6 2	
EGFR	VH	1 6 6 3	
EGFR	VH	1 6 6 4	
EGFR	VH	1 6 6 5	
EGFR	VH	1 6 6 6	
EGFR	VH	1 6 6 7	
EGFR	VH	1 6 6 8	
EGFR	VH	1 6 6 9	
EGFR	VH	1 6 7 0	
EGFR	VH	1 6 7 1	
EGFR	VH	1 6 7 2	
EGFR	VH	1 6 7 3	
EGFR	VH	1 6 7 4	
EGFR	VH	1 6 7 5	
EGFR	VH	1 6 7 6	
EGFR	VH	1 6 7 7	
EGFR	VH	1 6 7 8	
EGFR	VH	1 6 7 9	
EGFR	VH	1 6 8 0	
EGFR	VH	1 6 8 1	
EGFR	VH	1 6 8 2	
EGFR	VH	1 6 8 3	
EGFR	VH	1 6 8 4	
EGFR	VH	1 6 8 5	
EGFR	VH	1 6 8 6	
EGFR	VH	1 6 8 7	
EGFR	VH	1 6 8 8	
EGFR	VH	1 6 8 9	
EGFR	VH	1 6 9 0	
EGFR	VH	1 6 9 1	
EGFR	VH	1 6 9 2	
EGFR	VH	1 6 9 3	
EGFR	VH	1 6 9 4	
EGFR	VH	1 6 9 5	
EGFR	VH	1 6 9 6	

10

20

30

40

50

【表 10 - 39】

EGFR	VH	1 6 9 7	
EGFR	VH	1 6 9 8	
EGFR	VH	1 6 9 9	
EGFR	VH	1 7 0 0	
EGFR	VH	1 7 0 1	
EGFR	VH	1 7 0 2	
EGFR	VH	1 7 0 3	
EGFR	VH	1 7 0 4	
EGFR	VH	1 7 0 5	
EGFR	VH	1 7 0 6	
EGFR	VH	1 7 0 7	
EGFR	VH	1 7 0 8	
EGFR	VH	1 7 0 9	
EGFR	VH	1 7 1 0	
EGFR	VH	1 7 1 1	
EGFR	VH	1 7 1 2	
EGFR	VH	1 7 1 3	
EGFR	VH	1 7 1 4	
EGFR	VH	1 7 1 5	
EGFR	VH	1 7 1 6	
EGFR	VH	1 7 1 7	
EGFR	VH	1 7 1 8	
EGFR	VH	1 7 1 9	
EGFR	VH	1 7 2 0	
EGFR	VH	1 7 2 1	
EGFR	VH	1 7 2 2	
EGFR	VH	1 7 2 3	
EGFR	VH	1 7 2 4	
EGFR	VH	1 7 2 5	
EGFR	VH	1 7 2 6	
EGFR	VH	1 7 2 7	
EGFR	VH	1 7 2 8	
EGFR	VH	1 7 2 9	
EGFR	VH	1 7 3 0	
EGFR	VH	1 7 3 1	
EGFR	VH	1 7 3 2	
EGFR	VH	1 7 3 3	
EGFR	VH	1 7 3 4	
EGFR	VH	1 7 3 5	
EGFR	VH	1 7 3 6	
EGFR	VH	1 7 3 7	

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 4 0】

EGFR	VH	1 7 3 8	
EGFR	VH	1 7 3 9	
EGFR	VH	1 7 4 0	
EGFR	VH	1 7 4 1	
EGFR	VH	1 7 4 2	
EGFR	VH	1 7 4 3	
EGFR	VH	1 7 4 4	
EGFR	VH	1 7 4 5	
EGFR	VH	1 7 4 6	
EGFR	VH	1 7 4 7	
EGFR	VH	1 7 4 8	
EGFR	VH	1 7 4 9	
EGFR	VH	1 7 5 0	
EGFR	VH	1 7 5 1	
EGFR	VH	1 7 5 2	
EGFR	VH	1 7 5 3	
EGFR	VH	1 7 5 4	
EGFR	VH	1 7 5 5	
EGFR	VH	1 7 5 6	
EGFR	VH	1 7 5 7	
EGFR	VH	1 7 5 8	
EGFR	VH	1 7 5 9	
EGFR	VH	1 7 6 0	
EGFR	VH	1 7 6 1	
EGFR	VH	1 7 6 2	
EGFR	VH	1 7 6 3	
EGFR	VH	1 7 6 4	
EGFR	VH	1 7 6 5	
EGFR	VH	1 7 6 6	
EGFR	VH	1 7 6 7	
EGFR	VH	1 7 6 8	
EGFR	VH	1 7 6 9	
EGFR	VH	1 7 7 0	
EGFR	VH	1 7 7 1	
EGFR	VH	1 7 7 2	
EGFR	VH	1 7 7 3	
EGFR	VH	1 7 7 4	
EGFR	VH	1 7 7 5	
EGFR	VH	1 7 7 6	
EGFR	VH	1 7 7 7	
EGFR	VH	1 7 7 8	

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 4 1】

EGFR	VH	1 7 7 9	
EGFR	VH	1 7 8 0	
EGFR	VH	1 7 8 1	
EGFR	VH	1 7 8 2	
EGFR	VH	1 7 8 3	
EGFR	VH	1 7 8 4	
EGFR	VH	1 7 8 5	
EGFR	VH	1 7 8 6	
EGFR	VH	1 7 8 7	
EGFR	VH	1 7 8 8	
EGFR	VH	1 7 8 9	
EGFR	VH	1 7 9 0	
EGFR	VH	1 7 9 1	
EGFR	VH	1 7 9 2	
EGFR	VH	1 7 9 3	
EGFR	VH	1 7 9 4	
EGFR	VH	1 7 9 5	
EGFR	VH	1 7 9 6	
EGFR	VH	1 7 9 7	
EGFR	VH	1 7 9 8	
EGFR	VH	1 7 9 9	
EGFR	VH	1 8 0 0	
EGFR	VH	1 8 0 1	
EGFR	VH	1 8 0 2	
EGFR	VH	1 8 0 3	
EGFR	VH	1 8 0 4	
EGFR	VH	1 8 0 5	
EGFR	VH	1 8 0 6	
EGFR	VH	1 8 0 7	
EGFR	VH	1 8 0 8	
EGFR	VH	1 8 0 9	
EGFR	VH	1 8 1 0	
EGFR	VH	1 8 1 1	
EGFR	VH	1 8 1 2	
EGFR	VH	1 8 1 3	
EGFR	VH	1 8 1 4	
EGFR	VH	1 8 1 5	
EGFR	VH	1 8 1 6	
EGFR	VH	1 8 1 7	
EGFR	VH	1 8 1 8	
EGFR	VH	1 8 1 9	

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 4 2】

EGFR	VH	1 8 2 0	
EGFR	VH	1 8 2 1	
EGFR	VH	1 8 2 2	
EGFR	VH	1 8 2 3	
EGFR	VH	1 8 2 4	
EGFR	VH	1 8 2 5	
EGFR	VH	1 8 2 6	
EGFR	VH	1 8 2 7	
EGFR	VH	1 8 2 8	
EGFR	VH	1 8 2 9	
EGFR	VH	1 8 3 0	
EGFR	VH	1 8 3 1	
EGFR	VH	1 8 3 2	
EGFR	VH	1 8 3 3	
EGFR	VH	1 8 3 4	
EGFR	VH	1 8 3 5	
EGFR	VH	1 8 3 6	
EGFR	VH	1 8 3 7	
EGFR	VH	1 8 3 8	
EGFR	VH	1 8 3 9	
EGFR	VH	1 8 4 0	
EGFR	VH	1 8 4 1	
EGFR	VH	1 8 4 2	
EGFR	VH	1 8 4 3	
EGFR	VH	1 8 4 4	
EGFR	VH	1 8 4 5	
EGFR	VH	1 8 4 6	
EGFR	VH	1 8 4 7	
EGFR	VH	1 8 4 8	
EGFR	VH	1 8 4 9	
EGFR	VH	1 8 5 0	
EGFR	VH	1 8 5 1	
EGFR	VH	1 8 5 2	
EGFR	VH	1 8 5 3	
EGFR	VH	1 8 5 4	
EGFR	VH	1 8 5 5	
EGFR	VH	1 8 5 6	
EGFR	VH	1 8 5 7	
EGFR	VH	1 8 5 8	
EGFR	VH	1 8 5 9	
EGFR	VH	1 8 6 0	

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 4 3】

EGFR	VH	1 8 6 1	
EGFR	VH	1 8 6 2	
EGFR	VH	1 8 6 3	
EGFR	VH	1 8 6 4	
EGFR	VH	1 8 6 5	
EGFR	VH	1 8 6 6	
EGFR	VH	1 8 6 7	
EGFR	VH	1 8 6 8	
EGFR	VH	1 8 6 9	
EGFR	VH	1 8 7 0	
EGFR	VH	1 8 7 1	
EGFR	VH	1 8 7 2	
EGFR	VH	1 8 7 3	
EGFR	VH	1 8 7 4	
EGFR	VH	1 8 7 5	
EGFR	VH	1 8 7 6	
EGFR	VH	1 8 7 7	
EGFR	VH	1 8 7 8	
EGFR	VH	1 8 7 9	
EGFR	VH	1 8 8 0	
EGFR	VH	1 8 8 1	
EGFR	VH	1 8 8 2	
EGFR	VH	1 8 8 3	
EGFR	VH	1 8 8 4	
EGFR	VH	1 8 8 5	
EGFR	VH	1 8 8 6	
EGFR	VH	1 8 8 7	
EGFR	VH	1 8 8 8	
EGFR	VH	1 8 8 9	
EGFR	VH	1 8 9 0	
EGFR	VH	1 8 9 1	
EGFR	VH	1 8 9 2	
EGFR	VH	1 8 9 3	
EGFR	VH	1 8 9 4	
EGFR	VH	1 8 9 5	
EGFR	VH	1 8 9 6	
EGFR	VH	1 8 9 7	
EGFR	VH	1 8 9 8	
EGFR	VH	1 8 9 9	
EGFR	VH	1 9 0 0	
EGFR	VH	1 9 0 1	

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 4 4】

EGFR	VH	1 9 0 2	
EGFR	VH	1 9 0 3	
EGFR	VH	1 9 0 4	
EGFR	VH	1 9 0 5	
EGFR	VH	1 9 0 6	
EGFR	VH	1 9 0 7	
EGFR	VH	1 9 0 8	
EGFR	VH	1 9 0 9	
EGFR	VH	1 9 1 0	
EGFR	VH	1 9 1 1	
EGFR	VH	1 9 1 2	
EGFR	VH	1 9 1 3	
EGFR	VH	1 9 1 4	
EGFR	VH	1 9 1 5	
EGFR	VH	1 9 1 6	
EGFR	VH	1 9 1 7	
EGFR	VH	1 9 1 8	
EGFR	VH	1 9 1 9	
EGFR	VH	1 9 2 0	
EGFR	VH	1 9 2 1	
EGFR	VH	1 9 2 2	
EGFR	VH	1 9 2 3	
EGFR	VH	1 9 2 4	
EGFR	VH	1 9 2 5	
EGFR	VH	1 9 2 6	
EGFR	VH	1 9 2 7	
EGFR	VH	1 9 2 8	
EGFR	VH	1 9 2 9	
EGFR	VH	1 9 3 0	
EGFR	VH	1 9 3 1	
EGFR	VH	1 9 3 2	
EGFR	VH	1 9 3 3	
EGFR	VH	1 9 3 4	
EGFR	VH	1 9 3 5	
EGFR	VH	1 9 3 6	
EGFR	VH	1 9 3 7	
EGFR	VH	1 9 3 8	
EGFR	VH	1 9 3 9	
EGFR	VH	1 9 4 0	
EGFR	VH	1 9 4 1	
EGFR	VH	1 9 4 2	

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 4 5】

EGFR	VH	1 9 4 3	
EGFR	VH	1 9 4 4	
EGFR	VH	1 9 4 5	
EGFR	VH	1 9 4 6	
EGFR	VH	1 9 4 7	
EGFR	VH	1 9 4 8	
EGFR	VH	1 9 4 9	
EGFR	VH	1 9 5 0	
EGFR	VH	1 9 5 1	
EGFR	VH	1 9 5 2	
EGFR	VH	1 9 5 3	
EGFR	VH	1 9 5 4	
EGFR	VH	1 9 5 5	
EGFR	VH	1 9 5 6	
EGFR	VH	1 9 5 7	
EGFR	VH	1 9 5 8	
EGFR	VH	1 9 5 9	
EGFR	VH	1 9 6 0	
EGFR	VH	1 9 6 1	
EGFR	VH	1 9 6 2	
EGFR	VH	1 9 6 3	
EGFR	VH	1 9 6 4	
EGFR	VH	1 9 6 5	
EGFR	VH	1 9 6 6	
EGFR	VH	1 9 6 7	
EGFR	VH	1 9 6 8	
EGFR	VH	1 9 6 9	
EGFR	VH	1 9 7 0	
EGFR	VH	1 9 7 1	
EGFR	VH	1 9 7 2	
EGFR	VH	1 9 7 3	
EGFR	VH	1 9 7 4	
EGFR	VH	1 9 7 5	
EGFR	VH	1 9 7 6	
EGFR	VH	1 9 7 7	
EGFR	VH	1 9 7 8	
EGFR	VH	1 9 7 9	
EGFR	VH	1 9 8 0	
EGFR	VH	1 9 8 1	
EGFR	VH	1 9 8 2	
EGFR	VH	1 9 8 3	

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 4 6】

EGFR	VH	1 9 8 4	
EGFR	VH	1 9 8 5	
EGFR	VH	1 9 8 6	
EGFR	VH	1 9 8 7	
EGFR	VH	1 9 8 8	
EGFR	VH	1 9 8 9	
EGFR	VH	1 9 9 0	
EGFR	VH	1 9 9 1	
EGFR	VH	1 9 9 2	
EGFR	VH	1 9 9 3	
EGFR	VH	1 9 9 4	
EGFR	VH	1 9 9 5	
EGFR	VH	1 9 9 6	
EGFR	VH	1 9 9 7	
EGFR	VH	1 9 9 8	
EGFR	VH	1 9 9 9	
EGFR	VH	2 0 0 0	
EGFR	VH	2 0 0 1	
EGFR	VH	2 0 0 2	
EGFR	VH	2 0 0 3	
EGFR	VH	2 0 0 4	
EGFR	VH	2 0 0 5	
EGFR	VH	2 0 0 6	
EGFR	VH	2 0 0 7	
EGFR	VH	2 0 0 8	
EGFR	VH	2 0 0 9	
EGFR	VH	2 0 1 0	
EGFR	VH	2 0 1 1	
EGFR	VH	2 0 1 2	
EGFR	VH	2 0 1 3	
EGFR	VH	2 0 1 4	
EGFR	VH	2 0 1 5	
EGFR	VH	2 0 1 6	
EGFR	VH	2 0 1 7	
EGFR	VH	2 0 1 8	
EGFR	VH	2 0 1 9	
EGFR	VH	2 0 2 0	
EGFR	VH	2 0 2 1	
EGFR	VH	2 0 2 2	
EGFR	VH	2 0 2 3	
EGFR	VH	2 0 2 4	

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 4 7】

EGFR	VH	2 0 2 5	
EGFR	VH	2 0 2 6	
EGFR	VH	2 0 2 7	
EGFR	VH	2 0 2 8	
EGFR	VH	2 0 2 9	
EGFR	VH	2 0 3 0	
EGFR	VH	2 0 3 1	
EGFR	VH	2 0 3 2	
EGFR	VH	2 0 3 3	
EGFR	VH	2 0 3 4	
EGFR	VH	2 0 3 5	
EGFR	VH	2 0 3 6	
EGFR	VH	2 0 3 7	
EGFR	VH	2 0 3 8	
EGFR	VH	2 0 3 9	
EGFR	VH	2 0 4 0	
EGFR	VH	2 0 4 1	
EGFR	VH	2 0 4 2	
EGFR	VH	2 0 4 3	
EGFR	VH	2 0 4 4	
EGFR	VH	2 0 4 5	
EGFR	VH	2 0 4 6	
EGFR	VH	2 0 4 7	
EGFR	VH	2 0 4 8	
EGFR	VH	2 0 4 9	
EGFR	VH	2 0 5 0	
EGFR	VH	2 0 5 1	
EGFR	VH	2 0 5 2	
EGFR	VH	2 0 5 3	
EGFR	VH	2 0 5 4	
EGFR	VH	2 0 5 5	
EGFR	VH	2 0 5 6	
EGFR	VH	2 0 5 7	
EGFR	VH	2 0 5 8	
EGFR	VH	2 0 5 9	
EGFR	VH	2 0 6 0	
EGFR	VH	2 0 6 1	
EGFR	VH	2 0 6 2	
EGFR	VH	2 0 6 3	
EGFR	VH	2 0 6 4	
EGFR	VH	2 0 6 5	

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 4 8】

EGFR	VH	2 0 6 6	
EGFR	VH	2 0 6 7	
EGFR	VH	2 0 6 8	
EGFR	VH	2 0 6 9	
EGFR	VH	2 0 7 0	
EGFR	VH	2 0 7 1	
EGFR	VH	2 0 7 2	
EGFR	VH	2 0 7 3	
EGFR	VH	2 0 7 4	
EGFR	VH	2 0 7 5	
EGFR	VH	2 0 7 6	
EGFR	VH	2 0 7 7	
EGFR	VH	2 0 7 8	
EGFR	VH	2 0 7 9	
EGFR	VH	2 0 8 0	
EGFR	VH	2 0 8 1	
EGFR	VH	2 0 8 2	
EGFR	VH	2 0 8 3	
EGFR	VH	2 0 8 4	
EGFR	VH	2 0 8 5	
EGFR	VH	2 0 8 6	
EGFR	VH	2 0 8 7	
EGFR	VH	2 0 8 8	
EGFR	VH	2 0 8 9	
EGFR	VH	2 0 9 0	
EGFR	VH	2 0 9 1	
EGFR	VH	2 0 9 2	
EGFR	VH	2 0 9 3	
EGFR	VH	2 0 9 4	
EGFR	VH	2 0 9 5	
EGFR	VH	2 0 9 6	
EGFR	VH	2 0 9 7	
EGFR	VH	2 0 9 8	
EGFR	VH	2 0 9 9	
EGFR	VH	2 1 0 0	
EGFR	VH	2 1 0 1	
EGFR	VH	2 1 0 2	
EGFR	VH	2 1 0 3	
EGFR	VH	2 1 0 4	
EGFR	VH	2 1 0 5	
EGFR	VH	2 1 0 6	

10

20

30

40

50

【表 10 - 49】

EGFR	VH	2 1 0 7	
EGFR	VH	2 1 0 8	
EGFR	VH	2 1 0 9	
EGFR	VH	2 1 1 0	
EGFR	VH	2 1 1 1	
EGFR	VH	2 1 1 2	
EGFR	VH	2 1 1 3	
EGFR	VH	2 1 1 4	
EGFR	VH	2 1 1 5	
EGFR	VH	2 1 1 6	
EGFR	VH	2 1 1 7	
EGFR	VH	2 1 1 8	
EGFR	VH	2 1 1 9	
EGFR	VH	2 1 2 0	
EGFR	VH	2 1 2 1	
EGFR	VH	2 1 2 2	
EGFR (セ ツキシマブ)	VH	2 1 2 3	
EGFR (セ ツキシマブ)	VH	2 1 2 4	
EGFR (E GFR v I I I)	VH	2 1 2 5	
EGFR (E GFR v I I I)	VH	2 1 2 6	
EGFR (E GFR v I I I)	VH	2 1 2 7	
EGFR (E GFR v I I I)	VH	2 1 2 8	
EGFR (E GFR v I I I)	VH	2 1 2 9	
EGFR (E GFR v I I I)	VH	2 1 3 0	
EGFR (E GFR v I I I)	VH	2 1 3 1	

10

20

30

40

50

【表 10 - 50】

EGFR(E GFR v I I I)	VH	2 1 3 2	
EGFR(E GFR v I I I)	VH	2 1 3 3	
EGFR(E GFR v I I I)	VH	2 1 3 4	
EGFR(E GFR v I I I)	VH	2 1 3 5	
EGFR(E GFR v I I I)	VH	2 1 3 6	
EGFR(E GFR v I I I)	VH	2 1 3 7	
EGFR(E GFR v I I I)	VH	2 1 3 8	
EGFR(E GFR v I I I)	VH	2 1 3 9	
EGFR(E GFR v I I I)	VH	2 1 4 0	
EGFR(E GFR v I I I)	VH	2 1 4 1	
EGFR(E GFR v I I I)	VH	2 1 4 2	
EGFR(E GFR v I I I)	VH	2 1 4 3	
EGFR(E GFR v I I I)	VH	2 1 4 4	
EGFR(E GFR v I I I)	VH	2 1 4 5	

10

20

30

40

50

【表 10 - 51】

EGFR (E GFR v I I I)	VH	2 1 4 6	
EGFR v I I I	VH	2 1 4 7	WO 2 0 1 6 0 1 6 3 4 1 の配列番号 1 3
EGFR v I I I	VH	2 1 4 8	WO 2 0 1 6 1 6 8 7 7 3 A 3 の配列番号 2 4
EGFR v I I I	VH	2 1 4 9	US 2 0 1 6 0 3 0 4 6 1 5 の配列番号 3 4
EGFR v I I I	VH	2 1 5 0	US 2 0 1 6 0 2 0 0 8 1 9 A 1 の配列番号 2
エンドグリ ン	VH	2 1 5 1	US 2 0 1 6 0 0 0 9 8 1 1 の配列番号 4 1
エンドグリ ン	VH	2 1 5 2	US 2 0 1 6 0 0 0 9 8 1 1 の配列番号 4 2
エンドグリ ン	VH	2 1 5 3	US 2 0 1 6 0 0 0 9 8 1 1 の配列番号 4 3
エンドグリ ン	VH	2 1 5 4	US 2 0 1 6 0 0 0 9 8 1 1 の配列番号 7 1
エンドグリ ン	VH	2 1 5 5	US 2 0 1 6 0 0 0 9 8 1 1 の配列番号 7 3
エンドグリ ン	VH	2 1 5 6	US 2 0 1 6 0 0 0 9 8 1 1 の配列番号 7 5
エンドグリ ン	VH	2 1 5 7	US 2 0 1 6 0 0 0 9 8 1 1 の配列番号 8 8
エンドグリ ン	VH	2 1 5 8	US 2 0 1 6 0 0 0 9 8 1 1 の配列番号 8 9
エンドグリ ン	VH	2 1 5 9	US 2 0 1 6 0 0 0 9 8 1 1 の配列番号 9 0
エンドグリ ン	VH	2 1 6 0	US 2 0 1 6 0 0 0 9 8 1 1 の配列番号 9 1
エンドグリ ン	VH	2 1 6 1	US 2 0 1 6 0 0 0 9 8 1 1 の配列番号 9 2
E p h A 2 受容体	VH	2 1 6 2	US 2 0 1 5 0 2 7 4 8 2 4 の配列番号 2 0
E p h A 2 受容体	VH	2 1 6 3	US 2 0 1 5 0 2 7 4 8 2 4 の配列番号 2 2
E p h A 2 受容体	VH	2 1 6 4	US 2 0 1 5 0 2 7 4 8 2 4 の配列番号 2 4
E p h A 2 受容体	VH	2 1 6 5	US 2 0 1 5 0 2 7 4 8 2 4 の配列番号 3 2
E p h A 2	VH	2 1 6 6	US 2 0 1 5 0 2 7 4 8 2 4 の配列番号 3 4

10

20

30

40

50

【表 10 - 52】

受容体			
E p h A 2 受容体	VH	2 1 6 7	US 2 0 1 5 0 2 7 4 8 2 4 の配列番号 3 6
E p h A 2 受容体	VH	2 1 6 8	US 2 0 1 5 0 2 7 4 8 2 4 の配列番号 3 7
E p h A 2 受容体	VH	2 1 6 9	US 2 0 1 5 0 2 7 4 8 2 4 の配列番号 3 8
E p h A 2 受容体	VH	2 1 7 0	US 2 0 1 5 0 2 7 4 8 2 4 の配列番号 4 0
E p h A 2 受容体	VH	2 1 7 1	US 2 0 1 5 0 2 7 4 8 2 4 の配列番号 4 2
E p h A 2 受容体	VH	2 1 7 2	US 2 0 1 5 0 2 7 4 8 2 4 の配列番号 4 3
E p h A 2 受容体	VH	2 1 7 3	US 2 0 1 5 0 2 7 4 8 2 4 の配列番号 4 5
E p h A 2 受容体	VH	2 1 7 4	US 2 0 1 5 0 2 7 4 8 2 4 の配列番号 7 4
E p h A 2 受容体	VH	2 1 7 5	US 2 0 1 5 0 2 7 4 8 2 4 の配列番号 7 6
ERBB2	VH	2 1 7 6	US 2 0 1 1 0 1 2 9 4 6 4 の配列番号 2
ERBB2	VH	2 1 7 7	US 2 0 1 1 0 1 2 9 4 6 4 の配列番号 4
ERBB2	VH	2 1 7 8	US 2 0 1 3 0 0 8 9 5 4 4 の配列番号 1 0
ERBB2	VH	2 1 7 9	US 2 0 1 3 0 0 8 9 5 4 4 の配列番号 2
ERBB2	VH	2 1 8 0	US 2 0 1 3 0 0 8 9 5 4 4 の配列番号 2 6
ERBB2	VH	2 1 8 1	US 2 0 1 3 0 0 8 9 5 4 4 の配列番号 3 0
ERBB2	VH	2 1 8 2	US 2 0 1 3 0 0 8 9 5 4 4 の配列番号 3 8
ERBB2	VH	2 1 8 3	US 2 0 1 3 0 0 8 9 5 4 4 の配列番号 4
ERBB2	VH	2 1 8 4	US 2 0 1 3 0 0 8 9 5 4 4 の配列番号 4 0
ERBB2	VH	2 1 8 5	US 2 0 1 3 0 0 8 9 5 4 4 の配列番号 4 2
ERBB2	VH	2 1 8 6	US 2 0 1 3 0 0 8 9 5 4 4 の配列番号 5 2
ERBB2	VH	2 1 8 7	US 2 0 1 3 0 0 8 9 5 4 4 の配列番号 5 4
ERBB2	VH	2 1 8 8	US 2 0 1 3 0 0 8 9 5 4 4 の配列番号 5 6
ERBB2	VH	2 1 8 9	US 2 0 1 3 0 0 8 9 5 4 4 の配列番号 5 7
ERBB2	VH	2 1 9 0	US 2 0 1 3 0 0 8 9 5 4 4 の配列番号 5 8
ERBB2	VH	2 1 9 1	US 2 0 1 3 0 0 8 9 5 4 4 の配列番号 6
ERBB2	VH	2 1 9 2	US 2 0 1 3 0 2 6 6 5 6 4 の配列番号 8
ERBB2	VH	2 1 9 3	US 2 0 1 5 0 1 0 4 4 4 3 の配列番号 1
第D因子	VH	2 1 9 4	US 2 0 1 6 0 0 1 7 0 5 2 の配列番号 1 7
第D因子	VH	2 1 9 5	US 2 0 1 6 0 0 1 7 0 5 2 の配列番号 2 0
第D因子	VH	2 1 9 6	US 2 0 1 6 0 0 1 7 0 5 2 の配列番号 2 7
第D因子	VH	2 1 9 7	US 2 0 1 6 0 0 1 7 0 5 2 の配列番号 2 9

10

20

30

40

50

【表 10 - 53】

第D因子	VH	2 1 9 8	US 2 0 1 6 0 0 1 7 0 5 2 の配列番号 3 0
第D因子	VH	2 1 9 9	US 2 0 1 6 0 0 1 7 0 5 2 の配列番号 3 1
第D因子	VH	2 2 0 0	US 2 0 1 6 0 0 1 7 0 5 2 の配列番号 3 2
第D因子	VH	2 2 0 1	US 2 0 1 6 0 0 1 7 0 5 2 の配列番号 3 3
第D因子	VH	2 2 0 2	US 2 0 1 6 0 0 1 7 0 5 2 の配列番号 4
第X I I 因子	VH	2 2 0 3	WO 2 0 1 4 0 8 9 4 9 3 の配列番号 1 5
F A P	VH	2 2 0 4	WO 2 0 1 5 1 1 8 0 3 0 の配列番号 1
F A P	VH	2 2 0 5	WO 2 0 1 5 1 1 8 0 3 0 の配列番号 5
F A P	VH	2 2 0 6	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 1 7 0
F A P	VH	2 2 0 7	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 1 7 2
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	VH	2 2 0 8	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 1 2
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	VH	2 2 0 9	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 1 6
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	VH	2 2 1 0	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 2 0
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	VH	2 2 1 1	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 2 4
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	VH	2 2 1 2	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 2 8
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	VH	2 2 1 3	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 3 2
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	VH	2 2 1 4	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 3 6
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	VH	2 2 1 5	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 4
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	VH	2 2 1 6	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 4 0
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	VH	2 2 1 7	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 4 4
F c R L 5	VH	2 2 1 8	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 4 8

10

20

30

40

50

【表 10 - 54】

(Fc受容体様5)			
FcRL5 (Fc受容体様5)	VH	2219	WO2016090337の配列番号8
FcRL5 (Fc受容体様5)	VH	2220	WO2016090337の配列番号915
FcRL5 (Fc受容体様5)	VH	2221	WO2016090337の配列番号919
FGFR3	VH	2222	US9499623の配列番号132
FGFR3	VH	2223	US9499623の配列番号134
FGFR3	VH	2224	US9499623の配列番号136
FGFR4	VH	2225	US20160237157の配列番号7
Frizzled受容体	VH	2226	WO2010037041の配列番号10
GAH	VH	2227	US20060057147A1の配列番号7
GCC1	VH	2228	US20160030595A1の配列番号1
GD2	VH	2229	WO2015132604の配列番号10
GD2	VH	2230	US20130216528の配列番号3
GD2	VH	2231	US20130216528の配列番号4
GD2	VH	2232	US20130216528の配列番号6
GD2	VH	2233	US20130216528の配列番号8
GD2	VH	2234	WO2015132604の配列番号9
GD3	VH	2235	WO2016185035A1の配列番号11
GD3	VH	2236	WO2016185035A1の配列番号13
GD3	VH	2237	WO2016185035A1の配列番号15
GD3	VH	2238	WO2016185035A1の配列番号17
グリコエピトープ及びErbbBBI特異的	VH	2239	WO2012007167A1の配列番号7
グリコエピ	VH	2240	WO2012007167A1の配列番号9

10

20

30

40

50

【表 10 - 55】

トープ及び E r b B B I 特異的			
GM2	VH	2 2 4 1	US 2 0 0 9 0 0 2 8 8 7 7 の配列番号 2 0
GM2	VH	2 2 4 2	US 2 0 0 9 0 0 2 8 8 7 7 の配列番号 2 2
GM2	VH	2 2 4 3	US 2 0 0 9 0 0 2 8 8 7 7 の配列番号 2 3
GM2	VH	2 2 4 4	US 2 0 0 9 0 0 2 8 8 7 7 の配列番号 2 6
GM2	VH	2 2 4 5	US 2 0 0 9 0 0 2 8 8 7 7 の配列番号 2 7
GM2	VH	2 2 4 6	US 2 0 0 9 0 0 2 8 8 7 7 の配列番号 2 8
GM2	VH	2 2 4 7	US 2 0 0 9 0 0 2 8 8 7 7 の配列番号 2 9
GM2	VH	2 2 4 8	US 2 0 0 9 0 0 2 8 8 7 7 の配列番号 3 0
G P C 3	VH	2 2 4 9	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 5 A 1 の配列番号 1 0
G P C 3	VH	2 2 5 0	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 5 A 1 の配列番号 1 4
G P C 3	VH	2 2 5 1	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 5 A 1 の配列番号 2
G P C 3	VH	2 2 5 2	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 5 A 1 の配列番号 3
G P C 3	VH	2 2 5 3	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 5 A 1 の配列番号 4
G P C 3	VH	2 2 5 4	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 5 A 1 の配列番号 5
G P C 3	VH	2 2 5 5	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 5 A 1 の配列番号 6
G P C 3	VH	2 2 5 6	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 5 A 1 の配列番号 7
G P C 3	VH	2 2 5 7	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 5 A 1 の配列番号 8
G P C 3	VH	2 2 5 8	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 5 A 1 の配列番号 9
G P R C 5 D	VH	2 2 5 9	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 1 3
G P R C 5 D	VH	2 2 6 0	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 1 7
G P R C 5 D	VH	2 2 6 1	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 2 1
G P R C 5 D	VH	2 2 6 2	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 2 5
G P R C 5 D	VH	2 2 6 3	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 2 9

10

20

30

40

50

【表 10 - 56】

G P R C 5 D	VH	2 2 6 4	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 3 1 4
G P R C 5 D	VH	2 2 6 5	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 3 2 6
G P R C 5 D	VH	2 2 6 6	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 3 3
G P R C 5 D	VH	2 2 6 7	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 3 3 8
G P R C 5 D	VH	2 2 6 8	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 3 5 0
G P R C 5 D	VH	2 2 6 9	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 3 6 2
G P R C 5 D	VH	2 2 7 0	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 3 7
G P R C 5 D	VH	2 2 7 1	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 3 7 4
G P R C 5 D	VH	2 2 7 2	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 3 8 6
G P R C 5 D	VH	2 2 7 3	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 4 1
G P R C 5 D	VH	2 2 7 4	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 4 5
G P R C 5 D	VH	2 2 7 5	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 4 9
G P R C 5 D	VH	2 2 7 6	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 5
G P R C 5 D	VH	2 2 7 7	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 5 3
G P R C 5 D	VH	2 2 7 8	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 5 7
G P R C 5 D	VH	2 2 7 9	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 6 1
G P R C 5 D	VH	2 2 8 0	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 6 5
G P R C 5 D	VH	2 2 8 1	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 6 9
G P R C 5 D	VH	2 2 8 2	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 7 3
G P R C 5 D	VH	2 2 8 3	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 7 7
G P R C 5 D	VH	2 2 8 4	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 8 1

10

20

30

40

50

【表 10 - 57】

G P R C 5 D	VH	2 2 8 5	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 8 5
G P R C 5 D	VH	2 2 8 6	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 8 9
G P R C 5 D	VH	2 2 8 7	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 9 3
G P R C 5 D	VH	2 2 8 8	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 1
G P R C 5 D	VH	2 2 8 9	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 9
H e r 1 / h e r 3	VH	2 2 9 0	WO 2 0 1 6 0 7 3 6 2 9 の配列番号 8
H e r 2	VH	2 2 9 1	WO 2 0 1 6 0 5 4 5 5 5 A 2 の配列番号 1 4 1
H e r 2	VH	2 2 9 2	WO 2 0 1 6 1 6 8 7 7 3 A 3 の配列番号 2 6 2
H e r 2	VH	2 2 9 3	WO 2 0 1 6 1 6 8 7 7 3 A 3 の配列番号 2 6 4
H e r 2	VH	2 2 9 4	WO 2 0 1 6 1 6 8 7 7 3 A 3 の配列番号 2 6 6
H e r 2	VH	2 2 9 5	WO 2 0 1 6 1 6 8 7 7 3 A 3 の配列番号 2 6 8
H e r 2	VH	2 2 9 6	WO 2 0 1 6 1 6 8 7 7 3 A 3 の配列番号 2 7 0
HER 2	VH	2 2 9 7	US 9 5 1 8 1 1 8 の配列番号 1 1
HER 2	VH	2 2 9 8	US 2 0 1 6 0 3 3 3 1 1 4 A 1 の配列番号 6 2
H L A G	VH	2 2 9 9	WO 2 0 1 6 1 6 0 6 2 2 A 2 の配列番号 1 0
H L A G	VH	2 3 0 0	WO 2 0 1 6 1 6 0 6 2 2 A 2 の配列番号 8
H S P 7 0	VH	2 3 0 1	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 7 の配列番号 1 1
H S P 7 0	VH	2 3 0 2	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 7 の配列番号 1 2
ヒト C D 7 9 b	VH	2 3 0 3	WO 2 0 1 6 1 1 2 8 7 0 の配列番号 2 7
ヒト C D 7 9 b	VH	2 3 0 4	WO 2 0 1 6 1 1 2 8 7 0 の配列番号 2 9
ヒト絨毛性 ゴナドトロ ピン	VH	2 3 0 5	WO 2 0 0 7 0 1 9 5 4 1 の配列番号 2
ヒト絨毛性 ゴナドトロ ピン	VH	2 3 0 6	WO 2 0 0 7 0 1 9 5 4 1 の配列番号 4

10

20

30

40

50

【表 10-58】

ヒト絨毛性 ゴナドトロ ピン	VH	2307	WO2007019541の配列番号6
ヒトコラー ゲンVII	VH	2308	WO2016112870の配列番号31
ヒトERB B3	VH	2309	WO2013052745の配列番号19
ヒトERB B3	VH	2310	WO2013052745の配列番号29
ヒトERB B3	VH	2311	WO2013052745の配列番号38
ヒトERB B3	VH	2312	WO2013052745の配列番号45
ヒトERB B3	VH	2313	WO2013052745の配列番号55
ヒトERB B3	VH	2314	WO2013052745の配列番号61
ヒトERB B3	VH	2315	WO2013052745の配列番号9
ICOS	VH	2316	US20160215059の配列番号15
ICOS	VH	2317	US20160215059の配列番号16
ICOS	VH	2318	US20160215059の配列番号19
ICOS	VH	2319	US20160215059の配列番号23
ICOS	VH	2320	US20160215059の配列番号7
IGFI	VH	2321	WO2007118214の配列番号1
IGFI	VH	2322	WO2007118214の配列番号3
IGFI	VH	2323	WO2007118214の配列番号7
IGFR1	VH	2324	WO2015073575A2の配列番号7
IL13	VH	2325	US20160168242の配列番号30 2
IL13R a2	VH	2326	WO2016123143の配列番号7
IL13R a2	VH	2327	WO2016123143の配列番号8
IL1RA P	VH	2328	WO2016020502の配列番号1
IL1RA P	VH	2329	WO2016020502の配列番号10
IL1RA P	VH	2330	WO2016020502の配列番号19
IL1RA	VH	2331	WO2016020502の配列番号8

10

20

30

40

50

【表 10 - 59】

P			
I L 1 R A P	VH	2 3 3 2	WO 2 0 1 6 0 2 0 5 0 2 の配列番号 9
I L 1 R A P	VH	2 3 3 3	WO 2 0 1 6 1 7 9 3 1 9 A 1 の配列番号 1 2 0
I L 1 R A P	VH	2 3 3 4	WO 2 0 1 6 1 7 9 3 1 9 A 1 の配列番号 1 2 2
I L 1 R A P	VH	2 3 3 5	WO 2 0 1 6 1 7 9 3 1 9 A 1 の配列番号 1 2 4
I L 2 1	VH	2 3 3 6	US 2 0 1 6 0 1 4 5 3 3 2 の配列番号 2
I L 2 1	VH	2 3 3 7	US 2 0 1 6 0 1 4 5 3 3 2 の配列番号 3
I L 3 3	VH	2 3 3 8	US 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 1 3 4
I L 3 3	VH	2 3 3 9	US 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 1 3 6
I L 3 3	VH	2 3 4 0	US 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 1 3 8
I L 3 3	VH	2 3 4 1	US 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 1 8 3
I L 3 3	VH	2 3 4 2	US 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 1 8 5
I L 3 3	VH	2 3 4 3	US 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 1 8 7
I L 3 3	VH	2 3 4 4	US 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 1 8 9
I L 3 3	VH	2 3 4 5	US 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 2 1 6
I L 3 3	VH	2 3 4 6	US 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 2 1 8
I L 3 3	VH	2 3 4 7	US 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 2 2 0
I L 3 3	VH	2 3 4 8	US 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 2 2 1
I L 3 3	VH	2 3 4 9	US 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 2 3 6
I L 3 3	VH	2 3 5 0	US 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 2 4 6
I L 3 3	VH	2 3 5 1	US 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 2 8 2
I L 3 3	VH	2 3 5 2	US 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 2 8 4

10

20

30

40

50

【表 10 - 60】

I L 3 3	VH	2 3 5 3	US 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 2 8 6
I L 3 3	VH	2 3 5 4	US 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 3 6
I L 3 3	VH	2 3 5 5	US 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 3 8
I L 3 3	VH	2 3 5 6	US 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 4 0
I L 3 3	VH	2 3 5 7	US 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 8 4
I L 3 3	VH	2 3 5 8	US 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 8 6
I L 3 3	VH	2 3 5 9	US 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 8 8
I L 3 アル ファ	VH	2 3 6 0	WO 2 0 0 8 1 2 7 7 3 5 の配列番号 2 2
インテグ リ ン	VH	2 3 6 1	US 2 0 1 4 0 1 6 1 7 9 4 の配列番号 3
インテグ リ ン	VH	2 3 6 2	US 2 0 1 4 0 1 6 1 7 9 4 の配列番号 4
インテグ リ ン	VH	2 3 6 3	US 2 0 1 4 0 1 6 1 7 9 4 の配列番号 5
KDR	VH	2 3 6 4	WO 2 0 0 3 0 7 5 8 4 0 の配列番号 2 0
KDR	VH	2 3 6 5	WO 2 0 0 3 0 7 5 8 4 0 の配列番号 2 4
KDR	VH	2 3 6 6	WO 2 0 0 3 0 7 5 8 4 0 の配列番号 2 6
KDR	VH	2 3 6 7	WO 2 0 0 3 0 7 5 8 4 0 の配列番号 2 9
KDR	VH	2 3 6 8	WO 2 0 0 3 0 7 5 8 4 0 の配列番号 3 1
KDR	VH	2 3 6 9	WO 2 0 0 3 0 7 5 8 4 0 の配列番号 3 3
K I R (リ ルマブ)	VH	2 3 7 0	US 2 0 1 5 0 2 9 0 3 1 6 の配列番号 3
K I R (リ ルマブ)	VH	2 3 7 1	WO 2 0 1 4 0 5 5 6 4 8 の配列番号 1
K I R 2 D L 1 及び K I R 2 D L 2 / 3	VH	2 3 7 2	WO 2 0 1 6 1 2 6 2 1 3 A 1 の配列番号 3 6
K l o n 4 3	VH	2 3 7 3	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 4 7
KMA	VH	2 3 7 4	WO 2 0 1 6 1 7 2 7 0 3 A 2 の配列番号 2 2
LAG 3	VH	2 3 7 5	US 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 1 0 0
LAG 3	VH	2 3 7 6	US 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 1 0 4
LAG 3	VH	2 3 7 7	US 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 1 0 8
LAG 3	VH	2 3 7 8	US 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 2 8

10

20

30

40

50

【表 10 - 61】

LAG3	VH	2379	US20150259420の配列番号64
LAG3	VH	2380	US20150259420の配列番号68
LAG3	VH	2381	US20150259420の配列番号72
LAG3	VH	2382	US20150259420の配列番号76
LAG3	VH	2383	US20150259420の配列番号8
LAG3	VH	2384	US20150259420の配列番号80
LAG3	VH	2385	WO2015042246の配列番号1
leukocyte enA0	VH	2386	WO2010065962A2の配列番号9
leukocyte enA2	VH	2387	WO2010065962A2の配列番号25
LGR4	VH	2388	US20160046723の配列番号12
LGR4	VH	2389	US20160046723の配列番号13
LGR4	VH	2390	US20160046723の配列番号5
LGR4	VH	2391	US20160046723の配列番号9
LGR5	VH	2392	US20160102146の配列番号10
LGR5	VH	2393	US20160102146の配列番号12
LGR5	VH	2394	US20160102146の配列番号16
LGR5	VH	2395	US20160102146の配列番号18
LGR5	VH	2396	US20160102146の配列番号20
LGR5	VH	2397	US20160102146の配列番号22
LGR5	VH	2398	US20160102146の配列番号24
LGR5	VH	2399	US20160102146の配列番号26
LGR5	VH	2400	US20160102146の配列番号4
LHR	VH	2401	WO2016160618A3の配列番号1
LHR	VH	2402	WO2016160618A3の配列番号2
LHR	VH	2403	WO2016160618A3の配列番号3
LHR	VH	2404	WO2016160618A3の配列番号4
LHR	VH	2405	WO2016160618A3の配列番号5
LHR	VH	2406	WO2016160618A3の配列番号6
LHR	VH	2407	WO2016160618A3の配列番号7
LHR	VH	2408	WO2016160618A3の配列番号8
1L4R	VH	2409	WO2009121847の配列番号10
1L4R	VH	2410	WO2009121847の配列番号11
1L4R	VH	2411	WO2009121847の配列番号14
1L4R	VH	2412	WO2009121847の配列番号15
1L4R	VH	2413	WO2009121847の配列番号9
リンホトキ シンペータ	VH	2414	WO2004002431の配列番号10

10

20

30

40

50

【表 10 - 62】

受容体			
リンホトキシ シンペータ 受容体	VH	2 4 1 5	WO 2 0 0 4 0 0 2 4 3 1 の配列番号 1 2
リンホトキシ シンペータ 受容体	VH	2 4 1 6	WO 2 0 0 4 0 0 2 4 3 1 の配列番号 1 4
リンホトキシ シンペータ 受容体	VH	2 4 1 7	WO 2 0 0 4 0 0 2 4 3 1 の配列番号 1 6
リンホトキシ シンペータ 受容体	VH	2 4 1 8	WO 2 0 0 4 0 0 2 4 3 1 の配列番号 2
リシロオキシ ンダーゼ様 2	VH	2 4 1 9	WO 2 0 1 1 0 9 7 5 1 3 の配列番号 4 2
リシロオキシ ンダーゼ様 2	VH	2 4 2 0	WO 2 0 1 1 0 9 7 5 1 3 の配列番号 4 4
悪性可変受 容体	VH	2 4 2 1	WO 2 0 1 5 1 3 3 8 1 7 A 1 の配列番号 1
MCAM	VH	2 4 2 2	US 2 0 1 5 0 2 5 9 4 1 9 の配列番号 1 1 5
MCAM	VH	2 4 2 3	US 2 0 1 5 0 2 5 9 4 1 9 の配列番号 1 1 6
MCAM	VH	2 4 2 4	US 2 0 1 5 0 2 5 9 4 1 9 の配列番号 1 1 7
MCAM	VH	2 4 2 5	US 2 0 1 5 0 2 5 9 4 1 9 の配列番号 1 1 8
MCAM	VH	2 4 2 6	US 2 0 1 5 0 2 5 9 4 1 9 の配列番号 1 1 9
MCAM	VH	2 4 2 7	US 2 0 1 5 0 2 5 9 4 1 9 の配列番号 1 5 7
MCAM	VH	2 4 2 8	US 2 0 1 5 0 2 5 9 4 1 9 の配列番号 1 5 8
MCAM	VH	2 4 2 9	US 2 0 1 5 0 2 5 9 4 1 9 の配列番号 1 5 9
MCAM	VH	2 4 3 0	US 2 0 1 5 0 2 5 9 4 1 9 の配列番号 1 6 0
MCAM	VH	2 4 3 1	US 2 0 1 5 0 2 5 9 4 1 9 の配列番号 1 6 1
MCAM	VH	2 4 3 2	US 2 0 1 5 0 2 5 9 4 1 9 の配列番号 1 7

10

20

30

40

50

【表 10 - 63】

			8
MCAM	VH	2433	US20150259419の配列番号179
MCAM	VH	2434	US20150239980の配列番号35
MCAM	VH	2435	US20150239980の配列番号45
MCAM	VH	2436	US20150239980の配列番号55
MCAM	VH	2437	US20150239980の配列番号65
MCAM	VH	2438	US20150239980の配列番号77
MCAM	VH	2439	US20150239980の配列番号89
MCSF	VH	2440	WO2005030124の配列番号102
MCSF	VH	2441	WO2005030124の配列番号10
MCSF	VH	2442	WO2005030124の配列番号14
MCSF	VH	2443	WO2005030124の配列番号18
MCSF	VH	2444	WO2005030124の配列番号2
MCSF	VH	2445	WO2005030124の配列番号22
MCSF	VH	2446	WO2005030124の配列番号26
MCSF	VH	2447	WO2005030124の配列番号30
MCSF	VH	2448	WO2005030124の配列番号34
MCSF	VH	2449	WO2005030124の配列番号38
MCSF	VH	2450	WO2005030124の配列番号46
MCSF	VH	2451	WO2005030124の配列番号50
MCSF	VH	2452	WO2005030124の配列番号54
MCSF	VH	2453	WO2005030124の配列番号58
MCSF	VH	2454	WO2005030124の配列番号6
MCSF	VH	2455	WO2005030124の配列番号66
MCSF	VH	2456	WO2005030124の配列番号70
MCSF	VH	2457	WO2005030124の配列番号74
MCSF	VH	2458	WO2005030124の配列番号78
MCSF	VH	2459	WO2005030124の配列番号82
MCSF	VH	2460	WO2005030124の配列番号86
MCSF	VH	2461	WO2005030124の配列番号90
MCSF	VH	2462	WO2005030124の配列番号94
MCSF	VH	2463	WO2005030124の配列番号98
メソテリン	VH	2464	WO2015188141の配列番号1
メソテリン	VH	2465	WO2015188141の配列番号6
メソテリン	VH	2466	US20160333114A1の配列番号119
メソテリン	VH	2467	WO2013142034の配列番号5
メソテリン	VH	2468	US20160333114A1の配列番号50
メソテリン	VH	2469	WO2013142034の配列番号6

10

20

30

40

50

【表 10 - 64】

メソテリン	VH	2 4 7 0	US 9 4 1 6 1 9 0 B 2 の配列番号 1 5
メソテリン	VH	2 4 7 1	US 9 4 1 6 1 9 0 B 2 の配列番号 2
MN	VH	2 4 7 2	WO 2 0 0 7 0 7 0 5 3 8 の配列番号 1 3 3
MN	VH	2 4 7 3	WO 2 0 0 7 0 7 0 5 3 8 の配列番号 1 3 5
MN	VH	2 4 7 4	WO 2 0 0 7 0 7 0 5 3 8 の配列番号 1 3 7
MN	VH	2 4 7 5	WO 2 0 0 7 0 7 0 5 3 8 の配列番号 1 3 9
MN	VH	2 4 7 6	WO 2 0 0 7 0 7 0 5 3 8 の配列番号 1 4 1
MN	VH	2 4 7 7	WO 2 0 0 7 0 7 0 5 3 8 の配列番号 1 4 3
MN	VH	2 4 7 8	WO 2 0 0 7 0 7 0 5 3 8 の配列番号 1 4 5
MN	VH	2 4 7 9	WO 2 0 0 7 0 7 0 5 3 8 の配列番号 1 4 7
MN	VH	2 4 8 0	WO 2 0 0 7 0 7 0 5 3 8 の配列番号 1 4 9
MN	VH	2 4 8 1	WO 2 0 0 7 0 7 0 5 3 8 の配列番号 1 5 1
M P E R	VH	2 4 8 2	US 2 0 1 6 0 1 9 4 3 7 5 A 1 の配列番号 1 3
MUC 1	VH	2 4 8 3	US 2 0 1 6 0 1 3 0 3 5 7 の配列番号 5
MUC 1	VH	2 4 8 4	WO 2 0 1 3 0 2 3 1 6 2 の配列番号 2
MUC 1	VH	2 4 8 5	WO 2 0 1 3 0 2 3 1 6 2 の配列番号 1 4
MUC 1	VH	2 4 8 6	WO 2 0 1 5 1 1 6 7 5 3 の配列番号 1 5
MUC 1	VH	2 4 8 7	WO 2 0 1 5 1 1 6 7 5 3 の配列番号 1 9
MUC 1	VH	2 4 8 8	WO 2 0 1 5 1 1 6 7 5 3 の配列番号 2 3
MUC 1	VH	2 4 8 9	WO 2 0 1 5 1 1 6 7 5 3 の配列番号 6 0
MUC 1	VH	2 4 9 0	WO 2 0 1 5 1 1 6 7 5 3 の配列番号 6 4
MUC 1	VH	2 4 9 1	WO 2 0 1 5 1 1 6 7 5 3 の配列番号 6 8
MUC 1 6	VH	2 4 9 2	WO 2 0 1 6 1 4 9 3 6 8 の配列番号 1
MUC 1 6	VH	2 4 9 3	US 2 0 1 3 0 1 7 1 1 5 2 の配列番号 1 1
MUC 1 6	VH	2 4 9 4	WO 2 0 1 6 1 4 9 3 6 8 の配列番号 2 1
MUC 1 6	VH	2 4 9 5	WO 2 0 1 6 1 4 9 3 6 8 の配列番号 4 1
MUC 1 6	VH	2 4 9 6	WO 2 0 1 6 1 4 9 3 6 8 の配列番号 8 1
MUC 1 6	VH	2 4 9 7	US 2 0 1 3 0 1 7 1 1 5 2 の配列番号 4
MUC 1 6	VH	2 4 9 8	US 2 0 1 3 0 1 7 1 1 5 2 の配列番号 6
MUC 1 6	VH	2 4 9 9	WO 2 0 1 6 1 4 9 3 6 8 の配列番号 6 1
MUC 1 6	VH	2 5 0 0	US 2 0 1 3 0 1 7 1 1 5 2 の配列番号 8
ムチン 1	VH	2 5 0 1	EP 3 0 4 9 8 1 2 A 2 の配列番号 1 0 1
ムチン 1	VH	2 5 0 2	EP 3 0 4 9 8 1 2 A 2 の配列番号 1 0 6
ムチン 1	VH	2 5 0 3	EP 3 0 4 9 8 1 2 A 2 の配列番号 1 0 9
ムチン 1	VH	2 5 0 4	EP 3 0 4 9 8 1 2 A 2 の配列番号 1 1 5
ムチン 1	VH	2 5 0 5	EP 3 0 4 9 8 1 2 A 2 の配列番号 1 1 9
ムチン 1	VH	2 5 0 6	EP 3 0 4 9 8 1 2 A 2 の配列番号 1 2 3
ムチン 1	VH	2 5 0 7	EP 3 0 4 9 8 1 2 A 2 の配列番号 1 2 7
ムチン 1	VH	2 5 0 8	EP 3 0 4 9 8 1 2 A 2 の配列番号 1 4 1
ムチン 1	VH	2 5 0 9	EP 3 0 4 9 8 1 2 A 2 の配列番号 1 5

10

20

30

40

50

【表 10 - 65】

ムチン1	VH	2 5 1 0	EP 3 0 4 9 8 1 2 A 2 の配列番号 2 3
ムチン1	VH	2 5 1 1	EP 3 0 4 9 8 1 2 A 2 の配列番号 2 8
ムチン1	VH	2 5 1 2	EP 3 0 4 9 8 1 2 A 2 の配列番号 3 3
ムチン1	VH	2 5 1 3	EP 3 0 4 9 8 1 2 A 2 の配列番号 3 9
ムチン1	VH	2 5 1 4	EP 3 0 4 9 8 1 2 A 2 の配列番号 4 2
ムチン1	VH	2 5 1 5	EP 3 0 4 9 8 1 2 A 2 の配列番号 4 7
ムチン1	VH	2 5 1 6	EP 3 0 4 9 8 1 2 A 2 の配列番号 5
ムチン1	VH	2 5 1 7	EP 3 0 4 9 8 1 2 A 2 の配列番号 5 7
ムチン1	VH	2 5 1 8	EP 3 0 4 9 8 1 2 A 2 の配列番号 6 6
ムチン1	VH	2 5 1 9	EP 3 0 4 9 8 1 2 A 2 の配列番号 7 0
ムチン1	VH	2 5 2 0	EP 3 0 4 9 8 1 2 A 2 の配列番号 7 5
ムチン1	VH	2 5 2 1	EP 3 0 4 9 8 1 2 A 2 の配列番号 8 0
ムチン1	VH	2 5 2 2	EP 3 0 4 9 8 1 2 A 2 の配列番号 8 3
ムチン1	VH	2 5 2 3	EP 3 0 4 9 8 1 2 A 2 の配列番号 8 7
ムチン1	VH	2 5 2 4	EP 3 0 4 9 8 1 2 A 2 の配列番号 9 2
MVR	VH	2 5 2 5	US 2 0 1 6 0 2 5 7 7 6 2 A 1 の配列番号 1
Nグリカン	VH	2 5 2 6	US 2 0 1 6 0 1 9 4 3 7 5 A 1 の配列番号 7
Nグリカン	VH	2 5 2 7	US 2 0 1 6 0 1 9 4 3 7 5 A 1 の配列番号 9
NKG 2 A	VH	2 5 2 8	WO 2 0 1 6 1 2 6 2 1 3 A 1 の配列番号 3 2
NKG 2 A	VH	2 5 2 9	WO 2 0 1 6 0 4 1 9 4 7 の配列番号 2
NKG 2 A	VH	2 5 3 0	WO 2 0 1 6 0 4 1 9 4 7 の配列番号 3
NKG 2 A	VH	2 5 3 1	WO 2 0 1 6 0 4 1 9 4 7 の配列番号 4
NKG 2 A	VH	2 5 3 2	WO 2 0 1 6 0 4 1 9 4 7 の配列番号 5
NKG 2 A	VH	2 5 3 3	WO 2 0 1 6 0 4 1 9 4 7 の配列番号 6
NKG 2 D	VH	2 5 3 4	WO 2 0 1 6 1 2 2 7 0 1 の配列番号 1 3 5
NKG 2 D	VH	2 5 3 5	WO 2 0 1 6 1 2 2 7 0 1 の配列番号 1 3 7
ノッチ1	VH	2 5 3 6	WO 2 0 1 3 0 7 4 5 9 6 の配列番号 1 2
ノッチ2 / 3	VH	2 5 3 7	WO 2 0 1 3 0 7 4 5 9 6 の配列番号 2 9
ノッチ1	VH	2 5 3 8	US 2 0 1 6 0 3 3 3 1 1 4 A 1 の配列番号 5 8
No tum	VH	2 5 3 9	WO 2 0 1 2 0 2 7 7 2 3 の配列番号 5 6
No tum	VH	2 5 4 0	WO 2 0 1 2 0 2 7 7 2 3 の配列番号 3 3 1
O l f m l 3	VH	2 5 4 1	WO 2 0 1 5 0 5 4 4 4 1 A 1 の配列番号 1
O l f m l 3	VH	2 5 4 2	WO 2 0 1 5 0 5 4 4 4 1 A 1 の配列番号 1 9

10

20

30

40

50

【表 10 - 66】

Ol f m l 3	VH	2 5 4 3	WO 2 0 1 5 0 5 4 4 4 1 A 1 の配列番号 3
オステオネ クチン	VH	2 5 4 4	WO 2 0 1 6 1 1 2 8 7 0 の配列番号 5 8
OX 4 0	VH	2 5 4 5	WO 2 0 1 6 1 9 6 2 2 8 の配列番号 1 0 1
OX 4 0	VH	2 5 4 6	WO 2 0 1 6 1 9 6 2 2 8 の配列番号 1 0 3
OX 4 0	VH	2 5 4 7	WO 2 0 1 6 1 9 6 2 2 8 の配列番号 1 0 5
OX 4 0	VH	2 5 4 8	WO 2 0 1 6 1 9 6 2 2 8 の配列番号 1 0 7
OX 4 0	VH	2 5 4 9	WO 2 0 1 6 1 9 6 2 2 8 の配列番号 1 0 9
OX 4 0	VH	2 5 5 0	WO 2 0 1 6 1 9 6 2 2 8 の配列番号 1 1 1
OX 4 0	VH	2 5 5 1	WO 2 0 1 6 1 9 6 2 2 8 の配列番号 1 1 3
OX 4 0	VH	2 5 5 2	WO 2 0 1 6 1 9 6 2 2 8 の配列番号 1 1 5
OX 4 0	VH	2 5 5 3	WO 2 0 1 6 1 9 6 2 2 8 の配列番号 1 1 7
OX 4 0	VH	2 5 5 4	WO 2 0 1 6 1 9 6 2 2 8 の配列番号 1 1 9
OX 4 0	VH	2 5 5 5	WO 2 0 1 6 1 9 6 2 2 8 の配列番号 1 2 1
OX 4 0	VH	2 5 5 6	WO 2 0 1 6 1 9 6 2 2 8 の配列番号 1 2 3
OX 4 0	VH	2 5 5 7	WO 2 0 1 6 1 9 6 2 2 8 の配列番号 1 2 4
OX 4 0	VH	2 5 5 8	WO 2 0 1 6 1 9 6 2 2 8 の配列番号 1 2 5
OX 4 0	VH	2 5 5 9	US 9 4 2 8 5 7 0 の配列番号 1 5
OX 4 0	VH	2 5 6 0	WO 2 0 1 6 1 9 6 2 2 8 の配列番号 1 7
OX 4 0	VH	2 5 6 1	WO 2 0 1 6 1 9 6 2 2 8 の配列番号 2 8
OX 4 0	VH	2 5 6 2	WO 2 0 1 6 1 9 6 2 2 8 の配列番号 2 9
OX 4 0	VH	2 5 6 3	US 2 0 1 5 0 1 9 0 5 0 6 の配列番号 3 1
OX 4 0	VH	2 5 6 4	WO 2 0 1 6 1 9 6 2 2 8 の配列番号 3 1 8
OX 4 0	VH	2 5 6 5	US 2 0 1 6 0 1 3 7 7 4 0 の配列番号 3 3
OX 4 0	VH	2 5 6 6	US 2 0 1 5 0 1 9 0 5 0 6 の配列番号 3 4
OX 4 0	VH	2 5 6 7	US 2 0 1 6 0 1 3 7 7 4 0 の配列番号 3 5
OX 4 0	VH	2 5 6 8	US 2 0 1 5 0 1 9 0 5 0 6 の配列番号 3 6
OX 4 0	VH	2 5 6 9	US 2 0 1 6 0 1 3 7 7 4 0 の配列番号 3 7
OX 4 0	VH	2 5 7 0	WO 2 0 1 6 1 9 6 2 2 8 の配列番号 3 7
OX 4 0	VH	2 5 7 1	US 2 0 1 5 0 1 9 0 5 0 6 の配列番号 3 8
OX 4 0	VH	2 5 7 2	US 2 0 1 6 0 1 3 7 7 4 0 の配列番号 3 9
OX 4 0	VH	2 5 7 3	US 2 0 1 5 0 1 9 0 5 0 6 の配列番号 4 0
OX 4 0	VH	2 5 7 4	US 2 0 1 6 0 1 3 7 7 4 0 の配列番号 4 1
OX 4 0	VH	2 5 7 5	US 2 0 1 5 0 1 9 0 5 0 6 の配列番号 4 2
OX 4 0	VH	2 5 7 6	US 2 0 1 6 0 1 3 7 7 4 0 の配列番号 4 3
OX 4 0	VH	2 5 7 7	US 2 0 1 5 0 1 9 0 5 0 6 の配列番号 4 4
OX 4 0	VH	2 5 7 8	US 8 2 8 3 4 5 0 の配列番号 4 4
OX 4 0	VH	2 5 7 9	US 2 0 1 6 0 1 3 7 7 4 0 の配列番号 4 5
OX 4 0	VH	2 5 8 0	US 2 0 1 5 0 1 9 0 5 0 6 の配列番号 4 6
OX 4 0	VH	2 5 8 1	US 8 2 8 3 4 5 0 の配列番号 4 6

10

20

30

40

50

【表 10 - 67】

OX40	VH	2582	US20160137740の配列番号47
OX40	VH	2583	US20150190506の配列番号48
OX40	VH	2584	US8283450の配列番号48
OX40	VH	2585	WO2016196228の配列番号48
OX40	VH	2586	US20160137740の配列番号49
OX40	VH	2587	US20150190506の配列番号50
OX40	VH	2588	WO2016196228の配列番号50
OX40	VH	2589	US20160137740の配列番号51
OX40	VH	2590	US20150190506の配列番号53
OX40	VH	2591	US20160137740の配列番号53
OX40	VH	2592	US20150190506の配列番号54
OX40	VH	2593	US20150190506の配列番号55
OX40	VH	2594	US20160137740の配列番号55
OX40	VH	2595	US20160137740の配列番号57
OX40	VH	2596	US20150190506の配列番号58
OX40	VH	2597	WO2016196228の配列番号58
OX40	VH	2598	US20150190506の配列番号59
OX40	VH	2599	US20160137740の配列番号59
OX40	VH	2600	US20150190506の配列番号61
OX40	VH	2601	US20160137740の配列番号61
OX40	VH	2602	US20160137740の配列番号63
OX40	VH	2603	US20160137740の配列番号65
OX40	VH	2604	WO2016196228の配列番号66
OX40	VH	2605	US20160137740の配列番号67
OX40	VH	2606	US8283450の配列番号7
OX40	VH	2607	US20160137740の配列番号71
OX40	VH	2608	WO2016196228の配列番号74
OX40	VH	2609	WO2016196228の配列番号85
OX40	VH	2610	US9428570の配列番号9
OX40	VH	2611	US8283450の配列番号9
OX40	VH	2612	WO2016196228の配列番号93
OX40	VH	2613	WO2016196228の配列番号95
OX40	VH	2614	WO2016196228の配列番号97
OX40	VH	2615	WO2016196228の配列番号99
PD1	VH	2616	US20150290316の配列番号19
PD1	VH	2617	US20130291136の配列番号25
PD1	VH	2618	US20130291136の配列番号26
PD1	VH	2619	US20130291136の配列番号27
PD1	VH	2620	US20130291136の配列番号28
PD1	VH	2621	US20160159905の配列番号29
PD1	VH	2622	US20130291136の配列番号29

10

20

30

40

50

【表 10 - 68】

PD 1	VH	2 6 2 3	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 0 5 の配列番号 3
PD 1	VH	2 6 2 4	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 0 5 の配列番号 3 8
PD 1	VH	2 6 2 5	WO 2 0 1 5 1 1 2 9 0 0 の配列番号 3 8
PD 1	VH	2 6 2 6	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 0 5 の配列番号 4
PD 1	VH	2 6 2 7	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 0 5 の配列番号 5
PD 1	VH	2 6 2 8	WO 2 0 1 5 1 1 2 9 0 0 の配列番号 5 0
PD 1	VH	2 6 2 9	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 0 5 の配列番号 6
PD 1	VH	2 6 3 0	WO 2 0 1 5 1 1 2 9 0 0 の配列番号 8 2
PD 1	VH	2 6 3 1	WO 2 0 1 5 1 1 2 9 0 0 の配列番号 8 6
PD 1	VH	2 6 3 2	WO 2 0 1 4 0 5 5 6 4 8 の配列番号 1 7
PD 1 (ニボルマブ)	VH	2 6 3 3	WO 2 0 1 6 0 4 0 8 9 2 の配列番号 2
PD 1 (ニボルマブ)	VH	2 6 3 4	US 2 0 1 5 0 1 9 0 5 0 6 の配列番号 1 0
PD 1 (ペンプロリズマブ)	VH	2 6 3 5	WO 2 0 1 6 0 4 0 8 9 2 の配列番号 4
PD 1 (ペンプロリズマブ)	VH	2 6 3 6	US 2 0 1 5 0 1 9 0 5 0 6 の配列番号 1 2
PDK 1	VH	2 6 3 7	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 6 5 の配列番号 2
PDL 1	VH	2 6 3 8	US 2 0 1 6 0 3 1 9 0 2 2 の配列番号 1 0
PDL 1	VH	2 6 3 9	WO 2 0 1 6 0 6 1 1 4 2 の配列番号 1 8
PDL 1	VH	2 6 4 0	US 2 0 1 5 0 1 9 0 5 0 6 の配列番号 2 9
PDL 1	VH	2 6 4 1	WO 2 0 1 6 0 6 1 1 4 2 の配列番号 3 0
PDL 1	VH	2 6 4 2	US 2 0 1 6 0 3 1 9 0 2 2 の配列番号 3 2
PDL 1	VH	2 6 4 3	WO 2 0 1 6 0 6 1 1 4 2 の配列番号 3 8
PDL 1	VH	2 6 4 4	WO 2 0 1 6 0 6 1 1 4 2 の配列番号 4 6
PDL 1	VH	2 6 4 5	WO 2 0 1 6 0 6 1 1 4 2 の配列番号 5 0
PDL 1	VH	2 6 4 6	WO 2 0 1 6 0 6 1 1 4 2 の配列番号 5 4
PDL 1	VH	2 6 4 7	WO 2 0 1 6 0 6 1 1 4 2 の配列番号 6 2
PDL 1	VH	2 6 4 8	US 2 0 1 5 0 1 9 0 5 0 6 の配列番号 7
PDL 1	VH	2 6 4 9	WO 2 0 1 6 0 6 1 1 4 2 の配列番号 7 0
PDL 1	VH	2 6 5 0	WO 2 0 1 6 0 6 1 1 4 2 の配列番号 7 8
PDL 1	VH	2 6 5 1	US 2 0 1 6 0 3 1 9 0 2 2 の配列番号 8
PDL 1	VH	2 6 5 2	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 1 6
PDL 1	VH	2 6 5 3	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 1 8
PDL 1	VH	2 6 5 4	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 1 9 7
PDL 1	VH	2 6 5 5	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 2 4 7

10

20

30

40

50

【表 10 - 69】

PDL 1	VH	2 6 5 6	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 2 4 8
PDL 1	VH	2 6 5 7	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 2 5 0
PDL 1	VH	2 6 5 8	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 2 5 1
PDL 1	VH	2 6 5 9	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 2 5 2
PDL 1	VH	2 6 6 0	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 2 5 3
PDL 1	VH	2 6 6 1	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 2 5 4
PDL 1	VH	2 6 6 2	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 2 5 5
PDL 1	VH	2 6 6 3	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 2 5 6
PDL 1	VH	2 6 6 4	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 2 5 7
PDL 1	VH	2 6 6 5	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 2 5 8
PDL 1	VH	2 6 6 6	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 2 5 9
PDL 1	VH	2 6 6 7	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 2 6 0
PDL 1	VH	2 6 6 8	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 3 0
PDL 1	VH	2 6 6 9	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 3 0 8
PDL 1	VH	2 6 7 0	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 3 1 0
PDL 1	VH	2 6 7 1	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 3 1 2
PDL 1	VH	2 6 7 2	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 3 1 9
PDL 1	VH	2 6 7 3	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 3 2
PDL 1	VH	2 6 7 4	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 3 2 4
PDL 1	VH	2 6 7 5	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 3 3 9
PDL 1	VH	2 6 7 6	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 3 5 6
PDL 1	VH	2 6 7 7	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 3 8

10

20

30

40

50

【表 10 - 70】

PDL 1	VH	2 6 7 8	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 4 0
PDL 1	VH	2 6 7 9	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 4 6
PDL 1	VH	2 6 8 0	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 4 8
PDL 1	VH	2 6 8 1	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 5 0
PDL 1	VH	2 6 8 2	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 5 2
PDL 1	VH	2 6 8 3	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 5 4
PDL 1	VH	2 6 8 4	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 6
PDL 1	VH	2 6 8 5	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 6 2
PDL 1	VH	2 6 8 6	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 7 0
PDL 1	VH	2 6 8 7	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 7 2
PDL 1	VH	2 6 8 8	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 7 8
PDL 1	VH	2 6 8 9	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 8 0
PDL 1	VH	2 6 9 0	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 9 1
PDL 1	VH	2 6 9 1	US 2 0 1 6 0 1 0 8 1 2 3 の配列番号 9 6
PDL 2	VH	2 6 9 2	US 2 0 1 3 0 2 9 1 1 3 6 の配列番号 4 3
PDL 2	VH	2 6 9 3	US 2 0 1 3 0 2 9 1 1 3 6 の配列番号 4 4
PDL 2	VH	2 6 9 4	US 2 0 1 3 0 2 9 1 1 3 6 の配列番号 4 5
PDL 2	VH	2 6 9 5	US 2 0 1 3 0 2 9 1 1 3 6 の配列番号 4 6
PG 1 6	VH	2 6 9 6	EP 3 0 7 4 4 1 9 A 2 の配列番号 1 3
PG 9	VH	2 6 9 7	EP 3 0 7 4 4 1 9 A 2 の配列番号 1 1
PGT 1	VH	2 6 9 8	EP 3 0 7 4 4 1 9 A 2 の配列番号 1 5
PGT 2	VH	2 6 9 9	EP 3 0 7 4 4 1 9 A 2 の配列番号 1 7
PGT 3	VH	2 7 0 0	EP 3 0 7 4 4 1 9 A 2 の配列番号 1 9
PGT 4	VH	2 7 0 1	EP 3 0 7 4 4 1 9 A 2 の配列番号 2 1
PGT 5	VH	2 7 0 2	EP 3 0 7 4 4 1 9 A 2 の配列番号 2 3
PRAME	VH	2 7 0 3	WO 2 0 1 6 1 9 1 2 4 6 A 2 の配列番号 5 0
PRAME	VH	2 7 0 4	WO 2 0 1 6 1 9 1 2 4 6 A 2 の配列番号 5 2
PRAME	VH	2 7 0 5	WO 2 0 1 6 1 9 1 2 4 6 A 2 の配列番号 5 4
PRAME	VH	2 7 0 6	WO 2 0 1 6 1 9 1 2 4 6 A 2 の配列番号 5 6
PRAME	VH	2 7 0 7	WO 2 0 1 6 1 9 1 2 4 6 A 2 の配列番号 5 8
PRAME	VH	2 7 0 8	WO 2 0 1 6 1 9 1 2 4 6 A 2 の配列番号 6 0
PRAME	VH	2 7 0 9	WO 2 0 1 6 1 9 1 2 4 6 A 2 の配列番号 6 2
PRP	VH	2 7 1 0	US 2 0 1 6 0 3 3 3 1 1 4 A 1 の配列番号 4 2

10

20

30

40

50

【表 10 - 71】

P S M A	V H	2 7 1 1	W O 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 4 3
P T K 7	V H	2 7 1 2	W O 2 0 1 2 1 1 2 9 4 3 A 1 の配列番号 2 1
P T K 7	V H	2 7 1 3	W O 2 0 1 2 1 1 2 9 4 3 A 1 の配列番号 2 3
P T K 7	V H	2 7 1 4	W O 2 0 1 2 1 1 2 9 4 3 A 1 の配列番号 2 5
P T K 7	V H	2 7 1 5	W O 2 0 1 2 1 1 2 9 4 3 A 1 の配列番号 2 7
P T K 7	V H	2 7 1 6	W O 2 0 1 2 1 1 2 9 4 3 A 1 の配列番号 2 9
P T K 7	V H	2 7 1 7	W O 2 0 1 2 1 1 2 9 4 3 A 1 の配列番号 3 1
P T K 7	V H	2 7 1 8	W O 2 0 1 2 1 1 2 9 4 3 A 1 の配列番号 3 3
P T K 7	V H	2 7 1 9	W O 2 0 1 2 1 1 2 9 4 3 A 1 の配列番号 3 5
P T K 7	V H	2 7 2 0	W O 2 0 1 2 1 1 2 9 4 3 A 1 の配列番号 3 7
P T K 7	V H	2 7 2 1	W O 2 0 1 2 1 1 2 9 4 3 A 1 の配列番号 3 9
P T K 7	V H	2 7 2 2	W O 2 0 1 2 1 1 2 9 4 3 A 1 の配列番号 4 1
P T K 7	V H	2 7 2 3	W O 2 0 1 2 1 1 2 9 4 3 A 1 の配列番号 4 3
P T K 7	V H	2 7 2 4	W O 2 0 1 2 1 1 2 9 4 3 A 1 の配列番号 4 5
P T K 7	V H	2 7 2 5	W O 2 0 1 2 1 1 2 9 4 3 A 1 の配列番号 4 7
P T K 7	V H	2 7 2 6	W O 2 0 1 2 1 1 2 9 4 3 A 1 の配列番号 4 9
P T K 7	V H	2 7 2 7	W O 2 0 1 2 1 1 2 9 4 3 A 1 の配列番号 5 1
P T K 7	V H	2 7 2 8	W O 2 0 1 2 1 1 2 9 4 3 A 1 の配列番号 5 3
P T K 7	V H	2 7 2 9	W O 2 0 1 2 1 1 2 9 4 3 A 1 の配列番号 5 5
P T K 7	V H	2 7 3 0	W O 2 0 1 2 1 1 2 9 4 3 A 1 の配列番号 5 7
P T K 7	V H	2 7 3 1	W O 2 0 1 2 1 1 2 9 4 3 A 1 の配列番号 5 9
P T K 7	V H	2 7 3 2	W O 2 0 1 2 1 1 2 9 4 3 A 1 の配列番号 6

10

20

30

40

50

【表 10 - 72】

			1
PTK 7	VH	2 7 3 3	WO 2 0 1 2 1 1 2 9 4 3 A 1 の配列番号 6 3
PTK 7	VH	2 7 3 4	WO 2 0 1 2 1 1 2 9 4 3 A 1 の配列番号 6 5
PTK 7	VH	2 7 3 5	WO 2 0 1 2 1 1 2 9 4 3 A 1 の配列番号 6 7
PTK 7	VH	2 7 3 6	WO 2 0 1 2 1 1 2 9 4 3 A 1 の配列番号 6 9
RAS	VH	2 7 3 7	WO 2 0 1 6 1 5 4 0 4 7 の配列番号 1 7
RAS	VH	2 7 3 8	WO 2 0 1 6 1 5 4 0 4 7 の配列番号 4 7
RAS	VH	2 7 3 9	WO 2 0 1 6 1 5 4 0 4 7 の配列番号 5 7
RAS	VH	2 7 4 0	WO 2 0 1 6 1 5 4 0 4 7 の配列番号 6 7
RAS	VH	2 7 4 1	WO 2 0 1 6 1 5 4 0 4 7 の配列番号 7
RAS	VH	2 7 4 2	WO 2 0 1 6 1 5 4 0 4 7 の配列番号 7 7
RHAMM	VH	2 7 4 3	US 2 0 0 2 0 1 2 7 2 2 7 A 1 の配列番号 4
RHAMM アンタゴニ ストボディ 重鎖	VH	2 7 4 4	WO 2 0 0 0 0 2 9 4 4 7 の配列番号 2
リツキシマ ブ	VH	2 7 4 5	US 2 0 1 6 0 3 3 3 1 1 4 A 1 の配列番号 6 6
ROR 1	VH	2 7 4 6	WO 2 0 1 6 0 1 6 3 4 3 A 1 の配列番号 1 2
ROR 1	VH	2 7 4 7	WO 2 0 1 6 0 1 6 3 4 3 A 1 の配列番号 2 0
ROR 1	VH	2 7 4 8	WO 2 0 1 6 0 1 6 3 4 3 A 1 の配列番号 2 8
ROR 1	VH	2 7 4 9	WO 2 0 1 6 0 1 6 3 4 3 A 1 の配列番号 3 6
ROR 1	VH	2 7 5 0	WO 2 0 1 6 0 1 6 3 4 3 A 1 の配列番号 4 4
ROR 1	VH	2 7 5 1	WO 2 0 1 6 0 1 6 3 4 3 A 1 の配列番号 6 0
ROR 1	VH	2 7 5 2	WO 2 0 1 6 0 1 6 3 4 3 A 1 の配列番号 6 8
ROR 1	VH	2 7 5 3	WO 2 0 1 6 0 1 6 3 4 4 A 1 の配列番号 5 7
ROR 1	VH	2 7 5 4	WO 2 0 1 6 0 1 6 3 4 4 A 1 の配列番号 1 9

10

20

30

40

50

【表 10 - 73】

ROR 1	VH	2 7 5 5	WO 2 0 1 6 0 1 6 3 4 4 A 1 の配列番号 3 1
ROR 1	VH	2 7 5 6	WO 2 0 1 6 0 1 6 3 4 4 A 1 の配列番号 4 5
ROR 1	VH	2 7 5 7	WO 2 0 1 6 0 1 6 3 4 4 A 1 の配列番号 5 3
ROR 1	VH	2 7 5 8	WO 2 0 1 6 0 1 6 3 4 4 A 1 の配列番号 7 1
ROR 1	VH	2 7 5 9	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 8 5
ROR 1	VH	2 7 6 0	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 8 7
ROR 1	VH	2 7 6 1	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 8 9
ROR 1	VH	2 7 6 2	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 1 2 2
ROR 1	VH	2 7 6 3	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 1 2 5
ROR 1	VH	2 7 6 4	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 1 7 5
ROR 1	VH	2 7 6 5	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 1 7 6
ROR 1	VH	2 7 6 6	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 1 7 9
ROR 1	VH	2 7 6 7	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 1 8 0
ROR 1	VH	2 7 6 8	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 1 8 1
ROR 1	VH	2 7 6 9	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 1 8 2
ROR 1	VH	2 7 7 0	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 1 8 3
ROR 1	VH	2 7 7 1	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 1 8 4
ROR 1	VH	2 7 7 2	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 1 8 5
ROR 1	VH	2 7 7 3	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 1 8 6
ROR 1	VH	2 7 7 4	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 1 8 7
ROR 1	VH	2 7 7 5	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 1 8 8
ROR 1	VH	2 7 7 6	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 1 8 9

10

20

30

40

50

【表 10 - 74】

ROR 1	VH	2 7 7 7	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 1 9 0
ROR 1	VH	2 7 7 8	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 1 9 1
ROR 1	VH	2 7 7 9	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 1 9 2
ROR 1	VH	2 7 8 0	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 1 9 3
ROR 1	VH	2 7 8 1	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 1 9 4
ROR 1	VH	2 7 8 2	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 1 9 5
ROR 1	VH	2 7 8 3	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 1 9 6
ROR 1	VH	2 7 8 4	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 1 9 7
ROR 1	VH	2 7 8 5	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 1 9 8
ROR 1	VH	2 7 8 6	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 1 9 9
ROR 1	VH	2 7 8 7	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 2 0 0
ROR 1	VH	2 7 8 8	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 2 0 1
ROR 1	VH	2 7 8 9	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 2 0 2
ROR 1	VH	2 7 9 0	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 2 0 3
ROR 1	VH	2 7 9 1	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 2 0 4
ROR 1	VH	2 7 9 2	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 2 0 5
ROR 1	VH	2 7 9 3	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 2 0 6
ROR 1	VH	2 7 9 4	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 2 0 7
ROR 1	VH	2 7 9 5	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 2 0 8
ROR 1	VH	2 7 9 6	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 2 0 9
ROR 1	VH	2 7 9 7	EP 3 0 8 3 6 7 1 A 1 の配列番号 5 5
ROR 1	VH	2 7 9 8	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A の配列番号 1 0

10

20

30

40

50

【表 10 - 75】

			4
ROR 1	VH	2 7 9 9	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 1 1 2
ROR 1	VH	2 8 0 0	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 1 2 0
ROR 1	VH	2 8 0 1	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 1 2 8
ROR 1	VH	2 8 0 2	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 1 5 2
ROR 1	VH	2 8 0 3	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 1 6
ROR 1	VH	2 8 0 4	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 1 6 0
ROR 1	VH	2 8 0 5	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 1 6 8
ROR 1	VH	2 8 0 6	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 1 7 6
ROR 1	VH	2 8 0 7	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 1 8 4
ROR 1	VH	2 8 0 8	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 1 9 2
ROR 1	VH	2 8 0 9	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 2 0 0
ROR 1	VH	2 8 1 0	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 2 0 8
ROR 1	VH	2 8 1 1	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 2 1 6
ROR 1	VH	2 8 1 2	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 2 2 4
ROR 1	VH	2 8 1 3	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 2 3 2
ROR 1	VH	2 8 1 4	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 2 4
ROR 1	VH	2 8 1 5	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 2 4 0
ROR 1	VH	2 8 1 6	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 2 4 8
ROR 1	VH	2 8 1 7	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 2 5 6
ROR 1	VH	2 8 1 8	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 2 6 4
ROR 1	VH	2 8 1 9	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 2

10

20

30

40

50

【表 10 - 76】

			7 2
ROR 1	VH	2 8 2 0	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 2 8 0
ROR 1	VH	2 8 2 1	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 2 8 8
ROR 1	VH	2 8 2 2	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 2 9 6
ROR 1	VH	2 8 2 3	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 3 0 4
ROR 1	VH	2 8 2 4	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 3 1 2
ROR 1	VH	2 8 2 5	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 3 2
ROR 1	VH	2 8 2 6	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 3 2 0
ROR 1	VH	2 8 2 7	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 3 3 6
ROR 1	VH	2 8 2 8	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 3 4 4
ROR 1	VH	2 8 2 9	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 3 5 2
ROR 1	VH	2 8 3 0	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 3 6 0
ROR 1	VH	2 8 3 1	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 4 0
ROR 1	VH	2 8 3 2	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 4 8
ROR 1	VH	2 8 3 3	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 5 6
ROR 1	VH	2 8 3 4	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 6 4
ROR 1	VH	2 8 3 5	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 7 2
ROR 1	VH	2 8 3 6	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 8
ROR 1	VH	2 8 3 7	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 8 0
ROR 1	VH	2 8 3 8	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 8 8
セマホリン 4 D	VH	2 8 3 9	US 2 0 1 6 0 1 1 5 2 4 0 A 1 の配列番号 1 0
セマホリン 4 D	VH	2 8 4 0	US 2 0 1 6 0 1 1 5 2 4 0 A 1 の配列番号 2 5

10

20

30

40

50

【表 10 - 77】

セマホリン 4D	VH	2841	US20160115240A1の配列番号 9
TAG72	VH	2842	US20160333114A1の配列番号 115
TCR	VH	2843	WO2016122701の配列番号133
TEM8	VH	2844	US20160264662A1の配列番号 1
TEM8	VH	2845	US20160264662A1の配列番号 3
TEM8	VH	2846	US20160264662A1の配列番号 5
TEM8	VH	2847	US20160264662A1の配列番号 7
Tie	VH	2848	US20060057138A1の配列番号 723
TIGIT	VH	2849	US20160355589の配列番号10
TIGIT	VH	2850	US20160355589の配列番号11
TIGIT	VH	2851	US20160355589の配列番号12
TIGIT	VH	2852	US20160355589の配列番号12 4
TIGIT	VH	2853	US20160355589の配列番号12 5
TIGIT	VH	2854	US20160355589の配列番号12 6
TIGIT	VH	2855	US20160355589の配列番号12 7
TIGIT	VH	2856	US20160355589の配列番号12 8
TIGIT	VH	2857	US20160355589の配列番号12 9
TIGIT	VH	2858	US20160355589の配列番号13
TIGIT	VH	2859	US20160355589の配列番号13 6
TIGIT	VH	2860	US20160355589の配列番号13 8
TIGIT	VH	2861	US20160355589の配列番号14
TIGIT	VH	2862	US20160355589の配列番号14 3
TIGIT	VH	2863	US20160355589の配列番号14 4
TIGIT	VH	2864	US20160355589の配列番号14

10

20

30

40

50

【表 10 - 78】

			9
T I G I T	V H	2 8 6 5	U S 2 0 1 6 0 3 5 5 5 8 9 の配列番号 1 5
T I G I T	V H	2 8 6 6	U S 2 0 1 6 0 3 5 5 5 8 9 の配列番号 1 5 0
T I G I T	V H	2 8 6 7	U S 2 0 1 6 0 3 5 5 5 8 9 の配列番号 1 6
T I G I T	V H	2 8 6 8	U S 2 0 1 6 0 3 5 5 5 8 9 の配列番号 1 7
T I G I T	V H	2 8 6 9	U S 2 0 1 6 0 3 5 5 5 8 9 の配列番号 1 8
T I G I T	V H	2 8 7 0	U S 2 0 1 6 0 3 5 5 5 8 9 の配列番号 1 9
T I G I T	V H	2 8 7 1	U S 2 0 1 6 0 3 5 5 5 8 9 の配列番号 2 0
T I G I T	V H	2 8 7 2	U S 2 0 1 6 0 3 5 5 5 8 9 の配列番号 2 1
T I G I T	V H	2 8 7 3	U S 2 0 1 6 0 3 5 5 5 8 9 の配列番号 2 2
T I G I T	V H	2 8 7 4	U S 2 0 1 6 0 3 5 5 5 8 9 の配列番号 2 3
T I G I T	V H	2 8 7 5	U S 2 0 1 6 0 3 5 5 5 8 9 の配列番号 2 4
T I G I T	V H	2 8 7 6	U S 2 0 1 6 0 3 5 5 5 8 9 の配列番号 3 7
T I G I T	V H	2 8 7 7	U S 2 0 1 6 0 3 5 5 5 8 9 の配列番号 3 8
T I G I T	V H	2 8 7 8	U S 2 0 1 6 0 3 5 5 5 8 9 の配列番号 3 9
T I G I T	V H	2 8 7 9	U S 2 0 1 6 0 3 5 5 5 8 9 の配列番号 4 0
T I G I T	V H	2 8 8 0	U S 2 0 1 6 0 3 5 5 5 8 9 の配列番号 4 1
T I G I T	V H	2 8 8 1	U S 2 0 1 6 0 3 5 5 5 8 9 の配列番号 4 2
T I G I T	V H	2 8 8 2	U S 2 0 1 6 0 3 5 5 5 8 9 の配列番号 4 3
T I G I T	V H	2 8 8 3	U S 2 0 1 6 0 3 5 5 5 8 9 の配列番号 4 4
T I G I T	V H	2 8 8 4	U S 2 0 1 6 0 3 5 5 5 8 9 の配列番号 4 5
T I G I T	V H	2 8 8 5	U S 2 0 1 6 0 3 5 5 5 8 9 の配列番号 4 6
T I G I T	V H	2 8 8 6	U S 2 0 1 6 0 3 5 5 5 8 9 の配列番号 4 7
T I G I T	V H	2 8 8 7	U S 2 0 1 6 0 3 5 5 5 8 9 の配列番号 6 3
T I G I T	V H	2 8 8 8	U S 2 0 1 6 0 3 5 5 5 8 9 の配列番号 9 4
T I G I T	V H	2 8 8 9	U S 2 0 1 6 0 3 5 5 5 8 9 の配列番号 7
T I G I T	V H	2 8 9 0	U S 2 0 1 6 0 3 5 5 5 8 9 の配列番号 9
T I M 3	V H	2 8 9 1	W O 2 0 1 3 0 0 6 4 9 0 の配列番号 8 2
T I M 3	V H	2 8 9 2	W O 2 0 1 6 1 7 9 3 1 9 A 1 の配列番号 1 3
T I M 3	V H	2 8 9 3	W O 2 0 1 6 1 7 9 3 1 9 A 1 の配列番号 2 1
T I M 3	V H	2 8 9 4	W O 2 0 1 6 1 7 9 3 1 9 A 1 の配列番号 2 9
T I M 3	V H	2 8 9 5	W O 2 0 1 6 1 7 9 3 1 9 A 1 の配列番号 3 7
T I M 3	V H	2 8 9 6	W O 2 0 1 6 1 7 9 3 1 9 A 1 の配列番号 4 5
T I M 3	V H	2 8 9 7	W O 2 0 1 6 1 7 9 3 1 9 A 1 の配列番号 5
T I M 3	V H	2 8 9 8	W O 2 0 1 6 1 7 9 3 1 9 A 1 の配列番号 5

10

20

30

40

50

【表 10 - 79】

			3
TIM3	VH	2899	WO2016179319A1の配列番号61
TIM3	VH	2900	WO2016179319A1の配列番号69
TIM3	VH	2901	WO2016179319A1の配列番号77
TIM3	VH	2902	WO2016179319A1の配列番号85
TIM3	VH	2903	WO2016179319A1の配列番号93
組織因子	VH	2904	WO2004094475の配列番号10
組織因子	VH	2905	WO2004094475の配列番号19
組織因子	VH	2906	WO2004094475の配列番号23
組織因子	VH	2907	WO2004094475の配列番号27
組織因子	VH	2908	WO2004094475の配列番号29
組織因子	VH	2909	WO2004094475の配列番号6
組織因子	VH	2910	US20160333114A1の配列番号38
Tn グリコ ペプチド	VH	2911	WO2015120180の配列番号20
Tn グリコ ペプチド	VH	2912	WO2015120180の配列番号19
TRBC1	VH	2913	WO2015132598の配列番号1
トロホブラ スト糖タン パク質5T 4	VH	2914	WO2016034666A1の配列番号17
トロホブラ スト糖タン パク質5T 4VH	VH	2915	WO2016034666A1の配列番号13
トロホブラ スト糖タン パク質5T 4VH	VH	2916	WO2016034666A1の配列番号15
トロホブラ スト糖タン パク質5T 4VH	VH	2917	WO2016034666A1の配列番号11
uPAR	VH	2918	US20160333114A1の配列番号72

10

20

30

40

50

【表 10 - 80】

V 2	VH	2 9 1 9	US 2 0 1 6 0 1 9 4 3 7 5 A 1 の配列番号 1 1
VEGF	VH	2 9 2 0	WO 2 0 0 0 0 3 4 3 3 7 の配列番号 4
VEGF	VH	2 9 2 1	WO 2 0 0 0 0 3 4 3 3 7 の配列番号 8
VEGF	VH	2 9 2 2	WO 2 0 0 6 0 1 2 6 8 8 A 1 の配列番号 1 2
VEGF	VH	2 9 2 3	WO 2 0 0 6 0 1 2 6 8 8 A 1 の配列番号 2 0
VEGF	VH	2 9 2 4	WO 2 0 0 6 0 1 2 6 8 8 A 1 の配列番号 4
VEGF	VH	2 9 2 5	WO 2 0 0 6 0 1 2 6 8 8 A 1 の配列番号 4 4
VEGF	VH	2 9 2 6	US 2 0 0 3 0 1 7 5 2 7 6 A 1 の配列番号 7
VEGF	VH	2 9 2 7	US 2 0 1 6 0 0 9 0 4 2 7 の配列番号 1 5 2
VEGF	VH	2 9 2 8	US 2 0 1 6 0 0 9 0 4 2 7 の配列番号 1 5 3
VEGF	VH	2 9 2 9	US 2 0 1 6 0 0 9 0 4 2 7 の配列番号 1 5 4
VEGF	VH	2 9 3 0	US 2 0 1 6 0 0 9 0 4 2 7 の配列番号 1 5 5
VEGF	VH	2 9 3 1	US 2 0 1 6 0 0 9 0 4 2 7 の配列番号 1 5 6
VEGF	VH	2 9 3 2	US 2 0 1 6 0 0 9 0 4 2 7 の配列番号 1 5 7
VEGF	VH	2 9 3 3	US 2 0 1 6 0 0 9 0 4 2 7 の配列番号 1 5 8
VEGF	VH	2 9 3 4	US 2 0 1 6 0 0 9 0 4 2 7 の配列番号 1 5 9
VEGF R 2	VH	2 9 3 5	WO 2 0 1 7 0 0 4 2 5 4 の配列番号 1 0 0
VEGF R 2	VH	2 9 3 6	WO 2 0 1 7 0 0 4 2 5 4 の配列番号 1 0 1
VEGF R 2	VH	2 9 3 7	WO 2 0 1 7 0 0 4 2 5 4 の配列番号 1 0 2
VEGF R 2	VH	2 9 3 8	WO 2 0 1 7 0 0 4 2 5 4 の配列番号 1 0 3
VEGF R 2	VH	2 9 3 9	WO 2 0 1 7 0 0 4 2 5 4 の配列番号 1 1 4
VEGF R 2	VH	2 9 4 0	WO 2 0 1 7 0 0 4 2 5 4 の配列番号 1 1 5

10

20

30

40

50

【表 10 - 81】

VEGFR 2	VH	2941	WO2017004254の配列番号116
VEGFR 2	VH	2942	WO2017004254の配列番号117
VEGFR 2	VH	2943	WO2017004254の配列番号118
VEGFR 2	VH	2944	WO2017004254の配列番号119
VEGFR 2	VH	2945	WO2017004254の配列番号120
VEGFR 2	VH	2946	WO2017004254の配列番号121
VEGFR 2	VH	2947	WO2017004254の配列番号122
VEGFR 2	VH	2948	WO2017004254の配列番号123
VEGFR 2	VH	2949	WO2017004254の配列番号124
VEGFR 2	VH	2950	WO2017004254の配列番号95
VEGFR 2	VH	2951	WO2017004254の配列番号96
VEGFR 2	VH	2952	WO2017004254の配列番号97
VEGFR 2	VH	2953	WO2017004254の配列番号98
VEGFR 2	VH	2954	WO2017004254の配列番号99
VISTA	VH	2955	WO2015097536の配列番号37
VISTA	VH	2956	WO2015097536の配列番号38
VISTA	VH	2957	WO2015097536の配列番号39
VISTA	VH	2958	WO2015097536の配列番号40
VMS2	VH	2959	WO2000058363の図1
WT1/H LA二重特 異性	VH	2960	WO2015070061の配列番号104
WT1/H LA二重特 異性	VH	2961	WO2015070061の配列番号111
WT1/H LA二重特 異性	VH	2962	WO2015070061の配列番号128

10

20

30

40

50

【表 10-82】

WT 1 / H LA 二重特 異性	VH	2963	WO 2015070061 の配列番号 14
WT 1 / H LA 二重特 異性	VH	2964	WO 2015070061 の配列番号 32
WT 1 / H LA 二重特 異性	VH	2965	WO 2015070061 の配列番号 50
WT 1 / H LA 二重特 異性	VH	2966	WO 2015070061 の配列番号 68
WT 1 / H LA 二重特 異性	VH	2967	WO 2015070061 の配列番号 86
CD 19	VH	2968	WO 2016120216 の配列番号 53
CD 19	VH	2969	WO 2016120216 の配列番号 55
CD 20 (オ ファツムマ ブ)	VH	2970	US 20170000900 の配列番号 25
CD 20 (リ ツキシマブ)	VH	2971	US 20170000900 の配列番号 24
CD 20 (ペ ルツズマブ)	VH	2972	US 20170000900 の配列番号 23
CD 22	VH	2973	WO 2013059593 の配列番号 3
CD 22	VH	2974	WO 2013059593 の配列番号 4
CD 28	VH	2975	WO 2015158868 の配列番号 19
CD 33	VH	2976	WO 2016120216 の配列番号 65
CD 33	VH	2977	WO 2016120216 の配列番号 67
CD 33	VH	2978	WO 2016120216 の配列番号 69
CD 33	VH	2979	WO 2016120216 の配列番号 71
CD 33	VH	2980	WO 2016120216 の配列番号 77
CD 33	VH	2981	WO 2016120216 の配列番号 79
CD 33	VH	2982	WO 2016120216 の配列番号 81
CD 33	VH	2983	WO 2016120216 の配列番号 83
CD 33	VH	2984	WO 2016120216 の配列番号 84
CD 37	VH	2985	US 20170000900 の配列番号 11
CD 37	VH	2986	US 20170000900 の配列番号 12
CD 37	VH	2987	US 20170000900 の配列番号 18
CD 73	VH	2988	US 20160145350 の配列番号 10 0

10

20

30

40

50

【表 10 - 83】

CD73	VH	2989	US20160145350の配列番号103
CD73	VH	2990	US20160145350の配列番号107
CD73	VH	2991	US20160145350の配列番号109
CD73	VH	2992	US20160145350の配列番号112
CD73	VH	2993	US20160145350の配列番号114
CD73	VH	2994	US20160145350の配列番号116
CD73	VH	2995	US20160145350の配列番号119
CD73	VH	2996	US20160145350の配列番号121
CD73	VH	2997	US20160145350の配列番号16
CD73	VH	2998	US20160145350の配列番号32
CD73	VH	2999	US20160145350の配列番号4
CD73	VH	3000	US20160145350の配列番号52
CD73	VH	3001	US20160145350の配列番号60
CD73	VH	3002	US20160145350の配列番号68
CD73	VH	3003	US20160145350の配列番号80
CD73	VH	3004	US20160145350の配列番号88
CD74	VH	3005	US20130171064の配列番号23
CD74	VH	3006	US20130171064の配列番号27
CD74	VH	3007	US20130171064の配列番号30
CD74	VH	3008	US20130171064の配列番号33
CLDN1 8.2	VH	3009	US20160347815A1の配列番号12
CLDN1 8.2	VH	3010	US20160347815A1の配列番号2
CSPG4	VH	3011	WO2016077638の配列番号10
CSPG4	VH	3012	WO2016077638の配列番号16
CSPG4	VH	3013	WO2016077638の配列番号18
CSPG4	VH	3014	WO2016077638の配列番号4
CSPG4	VH	3015	WO2016077638の配列番号6
CSPG4	VH	3016	WO2016077638の配列番号8
EGFR _v III	VH	3017	WO2016120216の配列番号91
EGFR _v	VH	3018	WO2016120216の配列番号93

10

20

30

40

50

【表 10 - 84】

I I I			
F A P	V H	3 0 1 9	U S 2 0 1 6 0 3 2 6 2 6 5 A 1 の配列番号 8
G D 2	V H	3 0 2 0	W O 2 0 1 6 1 3 4 2 8 4 の配列番号 1 7
G P C 3	V H	3 0 2 1	W O 2 0 1 6 0 4 9 4 5 9 の配列番号 2 2
G P C 3	V H	3 0 2 2	U S 9 4 0 9 9 9 4 B 2 の配列番号 1 2
G P C 3	V H	3 0 2 3	U S 9 4 0 9 9 9 4 B 2 の配列番号 1 6
G P C 3	V H	3 0 2 4	U S 9 4 0 9 9 9 4 B 2 の配列番号 2 0
G P C 3	V H	3 0 2 5	U S 9 4 0 9 9 9 4 B 2 の配列番号 3 7
G P C 3	V H	3 0 2 6	U S 9 4 0 9 9 9 4 B 2 の配列番号 8
H E R 2	V H	3 0 2 7	U S 9 5 1 8 1 1 8 の配列番号 1 9
H E R 2	V H	3 0 2 8	U S 9 5 1 8 1 1 8 の配列番号 2 4
L A G 3	V H	3 0 2 9	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 1 0 2
L A G 3	V H	3 0 3 0	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 1 0 6
L A G 3	V H	3 0 3 1	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 1 1 0
L A G 3	V H	3 0 3 2	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 1 1 3
L A G 3	V H	3 0 3 3	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 1 2 2
L A G 3	V H	3 0 3 4	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 1 8
L A G 3	V H	3 0 3 5	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 3 0
L A G 3	V H	3 0 3 6	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 6 6
L A G 3	V H	3 0 3 7	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 7 0
L A G 3	V H	3 0 3 8	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 7 4
L A G 3	V H	3 0 3 9	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 7 8
M C A M	V H	3 0 4 0	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 1 9 の配列番号 1 0 1
M C A M	V H	3 0 4 1	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 1 9 の配列番号 1 0 2
M C A M	V H	3 0 4 2	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 1 9 の配列番号 1 0 3
M C A M	V H	3 0 4 3	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 1 9 の配列番号 1 0 4
M C A M	V H	3 0 4 4	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 1 9 の配列番号 1 0 5
M C A M	V H	3 0 4 5	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 1 9 の配列番号 1 0 6
M C A M	V H	3 0 4 6	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 1 9 の配列番号 1 0

10

20

30

40

50

【表 10 - 85】

			7
メソテリン	VH	3047	US20160229919A1の配列番号 13
メソテリン	VH	3048	US20160229919A1の配列番号 17
メソテリン	VH	3049	US20160229919A1の配列番号 21
メソテリン	VH	3050	US20160229919A1の配列番号 25
メソテリン	VH	3051	US20160229919A1の配列番号 29
メソテリン	VH	3052	US20160229919A1の配列番号 9
MUC1C /ECD	VH	3053	US20160340442A1の配列番号 15
MUC1C /ECD	VH	3054	US20160340442A1の配列番号 19
MUC1C /ECD	VH	3055	US20160340442A1の配列番号 23
MUC1C /ECD	VH	3056	US20160340442A1の配列番号 60
MUC1C /ECD	VH	3057	US20160340442A1の配列番号 64
MUC1C /ECD	VH	3058	US20160340442A1の配列番号 68
MUC1C /ECD	VH	3059	US20160340442A1の配列番号 72
NYBR1	VH	3060	US20160333422A1の配列番号 19
OTK3	VH	3061	WO2015158868の配列番号17
OX40	VH	3062	US8748585の配列番号19
OX40	VH	3063	US8748585の配列番号21
OX40	VH	3064	US8748585の配列番号22
OX40	VH	3065	US8748585の配列番号23
OX40	VH	3066	US8748585の配列番号29
OX40	VH	3067	US8748585の配列番号58
OX40	VH	3068	US8748585の配列番号59
OX40	VH	3069	US8748585の配列番号7
OX40	VH	3070	US8748585の配列番号77
OX40	VH	3071	US8748585の配列番号78
OX40	VH	3072	US8748585の配列番号79

10

20

30

40

50

【表 10 - 86】

OX40	VH	3073	US8748585の配列番号80
PDL1	VH	3074	US20160108123の配列番号358
PDL1	VH	3075	US20160108123の配列番号56
PDL1	VH	3076	US20160108123の配列番号64
PTK7	VH	3077	US20150315293の配列番号1
PTK7	VH	3078	US20150315293の配列番号25
PTK7	VH	3079	US20150315293の配列番号49
TIM3	VH	3080	US20150086574の配列番号102
TIM3	VH	3081	US20150086574の配列番号112
TIM3	VH	3082	US20150086574の配列番号12
TIM3	VH	3083	US20150086574の配列番号2
TIM3	VH	3084	US20150086574の配列番号22
TIM3	VH	3085	US20150086574の配列番号32
TIM3	VH	3086	US20150086574の配列番号42
TIM3	VH	3087	US20150086574の配列番号52
TIM3	VH	3088	US20150086574の配列番号62
TIM3	VH	3089	US20150086574の配列番号72
TIM3	VH	3090	US20150086574の配列番号82
TIM3	VH	3091	US20150086574の配列番号92
CD20 (オビヌツズマブ)	VH	3092	US20170000900の配列番号26
GD2		3093	US20130216528の配列番号1
GPDL1	VH	3094	US20160108123の配列番号20
CD19	VK	3095	US20160319020の配列番号13
CD19	VK	3096	US20160319020の配列番号6
hBAT1	VL	3097	WO2013014668の配列番号1
hBAT1	VL	3098	WO2013014668の配列番号2
hBAT1	VL	3099	WO2013014668の配列番号3
hBAT1	VL	3100	WO2013014668の配列番号4
AGR2	VL	3101	WO2016040321の配列番号11
AGR2	VL	3102	WO2016040321の配列番号19
ALK	VL	3103	US20160280798A1の配列番号10
ALK	VL	3104	US20160280798A1の配列番号12
ALK	VL	3105	US20160280798A1の配列番号14

10

20

30

40

50

【表 10 - 87】

AL K	VL	3 1 0 6	US 2 0 1 6 0 2 8 0 7 9 8 A 1 の配列番号 1 6
AL K	VL	3 1 0 7	US 2 0 1 6 0 2 8 0 7 9 8 A 1 の配列番号 2
AL K	VL	3 1 0 8	US 2 0 1 6 0 2 8 0 7 9 8 A 1 の配列番号 4
AL K	VL	3 1 0 9	US 2 0 1 6 0 2 8 0 7 9 8 A 1 の配列番号 6
AL K	VL	3 1 1 0	US 2 0 1 6 0 2 8 0 7 9 8 A 1 の配列番号 8
AM C	VL	3 1 1 1	WO 2 0 1 6 1 6 1 3 9 0 の配列番号 2 7
AM C	VL	3 1 1 2	WO 2 0 1 6 1 6 1 3 9 0 の配列番号 2 8
AM C	VL	3 1 1 3	WO 2 0 1 6 1 6 1 3 9 0 の配列番号 2 9
AM C	VL	3 1 1 4	WO 2 0 1 6 1 6 1 3 9 0 の配列番号 3 1
AM C	VL	3 1 1 5	WO 2 0 1 6 1 6 1 3 9 0 の配列番号 3 2
AM C	VL	3 1 1 6	WO 2 0 1 6 1 6 1 3 9 0 の配列番号 3 3
AM C	VL	3 1 1 7	WO 2 0 1 6 1 6 1 3 9 0 の配列番号 3 4
AM C	VL	3 1 1 8	WO 2 0 1 6 1 6 1 3 9 0 の配列番号 3 5
AM C	VL	3 1 1 9	WO 2 0 1 6 1 6 1 3 9 0 の配列番号 3 6
ANG 2	VL	3 1 2 0	WO 2 0 1 5 0 9 1 6 5 5 の配列番号 2
ANG 2	VL	3 1 2 1	WO 2 0 1 5 0 9 1 6 5 5 の配列番号 4
A P C D D 1	VL	3 1 2 2	WO 2 0 1 2 0 1 9 0 6 1 の配列番号 1 3 6
A P C D D 1	VL	3 1 2 3	WO 2 0 1 2 0 1 9 0 6 1 の配列番号 1 0 0
A P C D D 1	VL	3 1 2 4	WO 2 0 1 2 0 1 9 0 6 1 の配列番号 1 0 4
A P C D D 1	VL	3 1 2 5	WO 2 0 1 2 0 1 9 0 6 1 の配列番号 1 0 8
A P C D D 1	VL	3 1 2 6	WO 2 0 1 2 0 1 9 0 6 1 の配列番号 1 1 2
A P C D D 1	VL	3 1 2 7	WO 2 0 1 2 0 1 9 0 6 1 の配列番号 1 1 6
A P C D D 1	VL	3 1 2 8	WO 2 0 1 2 0 1 9 0 6 1 の配列番号 1 2
A P C D D 1	VL	3 1 2 9	WO 2 0 1 2 0 1 9 0 6 1 の配列番号 1 2 0
A P C D D 1	VL	3 1 3 0	WO 2 0 1 2 0 1 9 0 6 1 の配列番号 1 2 4
A P C D D 1	VL	3 1 3 1	WO 2 0 1 2 0 1 9 0 6 1 の配列番号 1 2 8

10

20

30

40

50

【表 10 - 88】

APCDD 1	VL	3132	WO2012019061の配列番号132
APCDD 1	VL	3133	WO2012019061の配列番号16
APCDD 1	VL	3134	WO2012019061の配列番号8
APRIL	VL	3135	US20160264674の配列番号20
APRIL	VL	3136	US20160264674の配列番号22
APRIL	VL	3137	US20160264674の配列番号24
APRIL	VL	3138	US20160264674の配列番号26
APRIL	VL	3139	US20160264674の配列番号28
APRIL	VL	3140	US20160264674の配列番号30
APRIL	VL	3141	US20160264674の配列番号4
APRIL	VL	3142	US20160264674の配列番号50
AXL	VL	3143	WO2016097370の配列番号22
AXL	VL	3144	WO2016097370の配列番号4
B2MG	VL	3145	WO2016126213A1の配列番号29
B7H1	VL	3146	US20130034559の配列番号17
B7H1	VL	3147	US20130034559の配列番号37
B7H1	VL	3148	US20130034559の配列番号47
B7H1	VL	3149	US20130034559の配列番号57
B7H1	VL	3150	US20130034559の配列番号7
B7H1	VL	3151	US20130034559の配列番号77
B7H1	VL	3152	US20130034559の配列番号27
B7H1	VL	3153	US20130034559の配列番号67
B7H3	VL	3154	WO2016033225の配列番号1
B7H3	VL	3155	WO2016033225の配列番号2
B7H3	VL	3156	WO2016033225の配列番号3
B7H3	VL	3157	WO2016033225の配列番号4
B7H3	VL	3158	WO2016033225の配列番号5
B7H3	VL	3159	WO2016033225の配列番号6
B7H3	VL	3160	WO2016033225の配列番号7
B7H3	VL	3161	WO2016033225の配列番号8
B7H3(C D276)	VL	3162	WO2016044383の配列番号18
B7H3(C D276)	VL	3163	WO2016044383の配列番号27
B7H3(C D276)	VL	3164	WO2016044383の配列番号8
B7H4	VL	3165	US20160159910の配列番号10

10

20

30

40

50

【表 10 - 89】

			4
B 7 H 4	V L	3 1 6 6	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 1 1
B 7 H 4	V L	3 1 6 7	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 1 2 6
B 7 H 4	V L	3 1 6 8	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 1 3 4
B 7 H 4	V L	3 1 6 9	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 1 3 8
B 7 H 4	V L	3 1 7 0	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 1 9
B 7 H 4	V L	3 1 7 1	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 2 7
B 7 H 4	V L	3 1 7 2	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 3
B 7 H 4	V L	3 1 7 3	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 3 5
B 7 H 4	V L	3 1 7 4	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 5 5
B 7 H 4	V L	3 1 7 5	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 9 3
B 7 H 4	V L	3 1 7 6	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 9 5
B 7 H 4	V L	3 1 7 7	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 9 7
B 7 H 4	V L	3 1 7 8	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 9 8
B 7 H 4	V L	3 1 7 9	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 1 4 5
B 7 H 4	V L	3 1 8 0	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 1 4 6
B 7 H 4	V L	3 1 8 1	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 1 4 7
B 7 H 4	V L	3 1 8 2	US 2 0 1 6 0 1 5 9 9 1 0 の配列番号 1 4 8
B 7 H 4	V L	3 1 8 3	WO 2 0 1 6 1 6 0 6 2 0 の配列番号 2 9
B 7 H 4	V L	3 1 8 4	WO 2 0 1 6 1 6 0 6 2 0 の配列番号 3 1
B 7 H 4	V L	3 1 8 5	WO 2 0 1 6 1 6 0 6 2 0 の配列番号 3 3
BCMA	V L	3 1 8 6	WO 2 0 1 6 1 6 8 7 7 3 A 3 の配列番号 2 5
BCMA	V L	3 1 8 7	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 4 2
BCMA	V L	3 1 8 8	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 1 4 3
BCMA	V L	3 1 8 9	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 1 4 9
BCMA	V L	3 1 9 0	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 1 5 5
BCMA	V L	3 1 9 1	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 1 6 1
BCMA	V L	3 1 9 2	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 1 6 7

10

20

30

40

50

【表 10 - 90】

BCMA	VL	3 1 9 3	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 1 7 3
BCMA	VL	3 1 9 4	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 1 7 9
BCMA	VL	3 1 9 5	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 1 8 5
BCMA	VL	3 1 9 6	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 1 9 1
BCMA	VL	3 1 9 7	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 1 9 7
BCMA	VL	3 1 9 8	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 0 3
BCMA	VL	3 1 9 9	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 0 9
BCMA	VL	3 2 0 0	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 1 5
BCMA	VL	3 2 0 1	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 2 1
BCMA	VL	3 2 0 2	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 2 7
BCMA	VL	3 2 0 3	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 3 3
BCMA	VL	3 2 0 4	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 3 9
BCMA	VL	3 2 0 5	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 4 5
BCMA	VL	3 2 0 6	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 5 1
BCMA	VL	3 2 0 7	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 5 7
BCMA	VL	3 2 0 8	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 6 3
BCMA	VL	3 2 0 9	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 6 9
BCMA	VL	3 2 1 0	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 7 5
BCMA	VL	3 2 1 1	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 8 1
BCMA	VL	3 2 1 2	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 8 7
BCMA	VL	3 2 1 3	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 9 3

10

20

30

40

50

【表 10 - 91】

BCMA	VL	3 2 1 4	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 9 9
BCMA	VL	3 2 1 5	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 3 0 5
BCMA	VL	3 2 1 6	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 3 1 1
BCMA	VL	3 2 1 7	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 3 1 7
BCMA	VL	3 2 1 8	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 3 2 3
BCMA	VL	3 2 1 9	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 3 2 9
BCMA	VL	3 2 2 0	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 3 3 5
BCMA	VL	3 2 2 1	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 3 4 1
BCMA	VL	3 2 2 2	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 3 4 7
BCMA	VL	3 2 2 3	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 3 5 3
BCMA	VL	3 2 2 4	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 9 2
BCMA	VL	3 2 2 5	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 9 3
BCMA	VL	3 2 2 6	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 9 4
BCMA	VL	3 2 2 7	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 9 5
BCMA	VL	3 2 2 8	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 9 6
BCMA	VL	3 2 2 9	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 9 7
BCMA	VL	3 2 3 0	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 9 8
BCMA	VL	3 2 3 1	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 9 9
BCMA	VL	3 2 3 2	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 2 0 0
BCMA	VL	3 2 3 3	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 2 0 1
BCMA	VL	3 2 3 4	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 2 0 4
BCMA	VL	3 2 3 5	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 2 0 5
BCMA	VL	3 2 3 6	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 2 0 7
BCMA	VL	3 2 3 7	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 2 0 8
BCMA	VL	3 2 3 8	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 2 1 1
BCMA	VL	3 2 3 9	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 2 5 9
BCMA	VL	3 2 4 0	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 2 6 0
BCMA	VL	3 2 4 1	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 8 4
BCMA	VL	3 2 4 2	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 8 5
BCMA	VL	3 2 4 3	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 8 6
BCMA	VL	3 2 4 4	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 8 7

10

20

30

40

50

【表 10 - 92】

BCMA	VL	3 2 4 5	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 8 8
BCMA	VL	3 2 4 6	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 8 9
BCMA	VL	3 2 4 7	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 9 0
BCMA	VL	3 2 4 8	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 9 1
BCMA	VL	3 2 4 9	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 9 2
BCMA	VL	3 2 5 0	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 9 3
BCMA	VL	3 2 5 1	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 9 4
BCMA	VL	3 2 5 2	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 9 5
BCMA	VL	3 2 5 3	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 9 6
BCMA	VL	3 2 5 4	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 9 7
BCMA	VL	3 2 5 5	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 9 8
BCMA	VL	3 2 5 6	WO 2 0 1 6 1 8 7 3 4 9 A 1 の配列番号 5 3
BCMA	VL	3 2 5 7	WO 2 0 1 6 0 9 4 3 0 4 A 3 の配列番号 7
BCMA	VL	3 2 5 8	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 2 0 の配列番号 1 0
BCMA	VL	3 2 5 9	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 1 0 0
BCMA	VL	3 2 6 0	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 1 0 2
BCMA	VL	3 2 6 1	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 1 2
BCMA	VL	3 2 6 2	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 1 4
BCMA	VL	3 2 6 3	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 2 0 の配列番号 1 4
BCMA	VL	3 2 6 4	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 1 6
BCMA	VL	3 2 6 5	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 1 7 5
BCMA	VL	3 2 6 6	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 1 8
BCMA	VL	3 2 6 7	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 2 0 の配列番号 1 8
BCMA	VL	3 2 6 8	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 2 0 の配列番号 2
BCMA	VL	3 2 6 9	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 2 0 の配列番号 2 2
BCMA	VL	3 2 7 0	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 2 0 の配列番号 2 6
BCMA	VL	3 2 7 1	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 2 0 の配列番号 3 0
BCMA	VL	3 2 7 2	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 2 0 の配列番号 3 4
BCMA	VL	3 2 7 3	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 2 0 の配列番号 3 8
BCMA	VL	3 2 7 4	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 2 0 の配列番号 4 2
BCMA	VL	3 2 7 5	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 2 0 の配列番号 4 6
BCMA	VL	3 2 7 6	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 2 0 の配列番号 5 0
BCMA	VL	3 2 7 7	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 2 0 の配列番号 5 4
BCMA	VL	3 2 7 8	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 2 0 の配列番号 5 8
BCMA	VL	3 2 7 9	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 2 0 の配列番号 6
BCMA	VL	3 2 8 0	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 2 0 の配列番号 6 2

10

20

30

40

50

【表 10 - 93】

BCMA	VL	3281	WO2016090320の配列番号66
BCMA	VL	3282	WO2016014789の配列番号7
BCMA	VL	3283	WO2016014789の配列番号8
BCMA	VL	3284	WO2016014789の配列番号9
BCMA	VL	3285	WO2016120216の配列番号96
BCMA	VL	3286	WO2016120216の配列番号98
BCMA	VL	3287	WO2016168766A1の配列番号14
CA19.9	VL	3288	US20160333114A1の配列番号118
C a m p a t h l	VL	3289	US20160333114A1の配列番号31
C a m p a t h l	VL	3290	US20160333114A1の配列番号33
CD105	VL	3291	WO2014039682の配列番号1
CD105	VL	3292	WO2014039682の配列番号17
CD105	VL	3293	WO2014039682の配列番号20
CD105	VL	3294	WO2014039682の配列番号22
CD105	VL	3295	WO2014039682の配列番号23
CD123	VL	3296	WO2016120220の配列番号11
CD123	VL	3297	WO2015140268A1の配列番号12
CD123	VL	3298	WO2015140268A1の配列番号16
CD123	VL	3299	WO2015140268A1の配列番号18
CD123	VL	3300	WO2016120220の配列番号18
CD123	VL	3301	WO2015140268A1の配列番号19
CD123	VL	3302	WO2016120220の配列番号19
CD123	VL	3303	WO2016120220の配列番号20
CD123	VL	3304	WO2016120220の配列番号21
CD123	VL	3305	WO2015140268A1の配列番号22
CD123	VL	3306	WO2016120220の配列番号22
CD123	VL	3307	WO2016120220の配列番号23
CD123	VL	3308	WO2016028896の配列番号275
CD123	VL	3309	WO2016028896の配列番号276
CD123	VL	3310	WO2016028896の配列番号277
CD123	VL	3311	WO2016028896の配列番号278
CD123	VL	3312	WO2016028896の配列番号307

10

20

30

40

50

【表 10 - 94】

CD123	VL	3313	WO2016028896の配列番号308
CD123	VL	3314	WO2016028896の配列番号309
CD123	VL	3315	WO2016028896の配列番号310
CD123	VL	3316	US20160333108A1の配列番号 5
CD123	VL	3317	WO2016120220の配列番号9
CD123	VL	3318	WO2016120220の配列番号9
CD123	VL	3319	WO2016120220の配列番号9
CD123	VL	3320	WO2016120220の配列番号9
CD123	VL	3321	WO2016120220の配列番号9
CD123	VL	3322	WO2016120220の配列番号9
CD123	VL	3323	WO2016120220の配列番号9
CD123	VL	3324	WO2016120220の配列番号9
CD148	VL	3325	WO2005118643の配列番号12
CD148	VL	3326	WO2005118643の配列番号16
CD148	VL	3327	WO2005118643の配列番号20
CD148	VL	3328	WO2005118643の配列番号24
CD148	VL	3329	WO2005118643の配列番号28
CD148	VL	3330	WO2005118643の配列番号32
CD148	VL	3331	WO2005118643の配列番号4
CD148	VL	3332	WO2005118643の配列番号8
CD19	VL	3333	WO2016168773A3の配列番号2 7
CD19	VL	3334	WO2016168773A3の配列番号3 1
CD19	VL	3335	WO2016187349A1の配列番号4 9
CD19	VL	3336	WO2016134284の配列番号11
CD19	VL	3337	US20140134142A1の配列番号 194
CD19	VL	3338	WO2016120216の配列番号54
CD19	VL	3339	WO2016120216の配列番号56
CD19	VL	3340	US20160152723の配列番号13
CD19	VL	3341	US20160152723の配列番号14
CD19	VL	3342	US20160152723の配列番号15
CD19	VL	3343	US20160152723の配列番号16
CD19	VL	3344	US20160152723の配列番号17
CD19	VL	3345	US20160152723の配列番号18 6
CD19	VL	3346	US20160152723の配列番号18 7

10

20

30

40

50

【表 10 - 95】

CD19	VL	3347	US20160152723の配列番号188
CD19	VL	3348	US20160152723の配列番号189
CD19	VL	3349	US20160152723の配列番号192
CD19	VL	3350	US20160152723の配列番号196
CD19	VL	3351	US20160152723の配列番号197
CD19	VL	3352	US20160152723の配列番号198
CD19	VL	3353	US20160152723の配列番号199
CD19	VL	3354	US20160152723の配列番号200
CD19	VL	3355	US20160152723の配列番号201
CD19	VL	3356	US20160152723の配列番号202
CD19	VL	3357	US20160152723の配列番号203
CD19	VL	3358	US20160152723の配列番号204
CD19	VL	3359	US20160152723の配列番号205
CD19	VL	3360	US20160039942の配列番号22
CD19	VL	3361	WO2016097231の配列番号63
CD19	VL	3362	US20160152723の配列番号64
CD19	VL	3363	US20160152723の配列番号66
CD19	VL	3364	US20160152723の配列番号67
CD19	VL	3365	US20160152723の配列番号68
CD19	VL	3366	US20160152723の配列番号69
CD19	VL	3367	US20160152723の配列番号70
CD19	VL	3368	US20160152723の配列番号71
CD19	VL	3369	US20160152723の配列番号91
CD19	VL	3370	US20160145337A1の配列番号3
CD19	VL	3371	US20160333114A1の配列番号112
CD19	VL	3372	US20160333114A1の配列番号

10

20

30

40

50

【表 10 - 96】

			1 1 4
CD 2	VL	3 3 7 3	WO 2 0 1 6 1 2 2 7 0 1 の配列番号 1 0 2
CD 2	VL	3 3 7 4	WO 2 0 1 6 1 2 2 7 0 1 の配列番号 1 1 6
CD 2 0	VL	3 3 7 5	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 4 6
CD 2 0	VL	3 3 7 6	WO 2 0 1 7 0 0 4 0 9 1 の配列番号 1 0
CD 2 0	VL	3 3 7 7	WO 2 0 1 7 0 0 4 0 9 1 の配列番号 1 2
CD 2 0	VL	3 3 7 8	WO 2 0 1 7 0 0 4 0 9 1 の配列番号 8
CD 2 0 (オ ファツムマ ブ)	VL	3 3 7 9	US 2 0 1 6 0 3 3 3 1 1 4 A 1 の配列番号 5 1
CD 2 2	VL	3 3 8 0	US 2 0 1 5 0 2 3 9 9 7 4 の配列番号 1 7
CD 2 2	VL	3 3 8 1	US 2 0 1 5 0 2 3 9 9 7 4 の配列番号 8
CD 2 2	VL	3 3 8 2	US 2 0 1 5 0 2 9 9 3 1 7 の配列番号 7
CD 2 2	VL	3 3 8 3	US 2 0 1 5 0 2 3 9 9 7 4 の配列番号 1 4
CD 2 2	VL	3 3 8 4	US 2 0 1 5 0 2 3 9 9 7 4 の配列番号 1 5
CD 2 2	VL	3 3 8 5	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 9 0 の配列番号 6 8 1
CD 2 2	VL	3 3 8 6	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 9 1 の配列番号 6 8 2
CD 2 2	VL	3 3 8 7	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 9 2 の配列番号 6 8 3
CD 2 2	VL	3 3 8 8	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 9 3 の配列番号 6 8 4
CD 2 2	VL	3 3 8 9	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 9 4 の配列番号 6 8 5
CD 2 2	VL	3 3 9 0	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 9 5 の配列番号 6 8 6
CD 2 2	VL	3 3 9 1	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 9 6 の配列番号 6 8 7
CD 2 2	VL	3 3 9 2	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 9 7 の配列番号 6 8 8
CD 2 2	VL	3 3 9 3	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 9 9 の配列番号 6 9 0
CD 2 2	VL	3 3 9 4	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 5 2 の配列番号 7 4 0
CD 2 2	VL	3 3 9 5	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 5 3 の配列番号 7 4 1
CD 2 2	VL	3 3 9 6	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 5 4 の配列番号 7 4 2
CD 2 2	VL	3 3 9 7	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 5 5 の配列番号 7 4 3

10

20

30

40

50

【表 10 - 97】

CD 2 2	VL	3 3 9 8	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 5 6 の配列番号 7 4 4
CD 2 2	VL	3 3 9 9	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 5 7 の配列番号 7 4 5
CD 2 2	VL	3 4 0 0	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 5 8 の配列番号 7 4 6
CD 2 2	VL	3 4 0 1	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 5 9 の配列番号 7 4 7
CD 2 2	VL	3 4 0 2	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 6 0 の配列番号 7 4 8
CD 2 2	VL	3 4 0 3	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 6 1 の配列番号 7 4 9
CD 2 2	VL	3 4 0 4	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 6 2 の配列番号 7 5 0
CD 2 2	VL	3 4 0 5	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 6 4 の配列番号 7 5 2
CD 2 2	VL	3 4 0 6	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 6 5 の配列番号 7 5 3
CD 2 2	VL	3 4 0 7	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 6 6 の配列番号 7 5 4
CD 2 2	VL	3 4 0 8	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 6 7 の配列番号 7 5 5
CD 2 2	VL	3 4 0 9	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 6 8 の配列番号 7 5 6
CD 2 2	VL	3 4 1 0	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 6 9 の配列番号 7 5 7
CD 2 2	VL	3 4 1 1	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 7 0 の配列番号 7 5 8
CD 2 2	VL	3 4 1 2	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 7 1 の配列番号 7 5 9
CD 2 2	VL	3 4 1 3	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 7 2 の配列番号 7 6 0
CD 2 2	VL	3 4 1 4	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 7 3 の配列番号 7 6 1
CD 2 2	VL	3 4 1 5	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 7 4 の配列番号 7 6 2
CD 2 2	VL	3 4 1 6	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 7 5 の配列番号 7 6 3
CD 2 2	VL	3 4 1 7	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 7 6 の配列番号 7 6 4
CD 2 2	VL	3 4 1 8	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 7 7 の配列番号 7 6 5

10

20

30

40

50

【表 10 - 98】

CD 2 2	VL	3 4 1 9	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 7 8 の配列番号 7 6 6
CD 2 2	VL	3 4 2 0	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 7 9 の配列番号 7 6 7
CD 2 2	VL	3 4 2 1	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 8 0 の配列番号 7 6 8
CD 2 2	VL	3 4 2 2	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 8 1 の配列番号 7 6 9
CD 2 2	VL	3 4 2 3	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 8 2 の配列番号 7 7 0
CD 2 2	VL	3 4 2 4	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 8 3 の配列番号 7 7 1
CD 2 2	VL	3 4 2 5	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 8 4 の配列番号 7 7 2
CD 2 2	VL	3 4 2 6	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 8 5 の配列番号 7 7 3
CD 2 2	VL	3 4 2 7	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 8 6 の配列番号 7 7 4
CD 2 2	VL	3 4 2 8	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 8 7 の配列番号 7 7 5
CD 2 2	VL	3 4 2 9	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 8 8 の配列番号 7 7 6
CD 2 2	VL	3 4 3 0	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 8 9 の配列番号 7 7 7
CD 2 2	VL	3 4 3 1	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 2 0 2
CD 2 2 (エ ブラツズマ ブ)	VL	3 4 3 2	WO 2 0 1 6 1 2 2 7 0 1 の配列番号 1 2 4
CD 3	VL	3 4 3 3	WO 2 0 1 6 1 2 2 7 0 1 の配列番号 1 0 4
CD 3	VL	3 4 3 4	WO 2 0 1 6 1 2 6 2 1 3 A 1 の配列番号 1 3
CD 3 0	VL	3 4 3 5	WO 2 0 1 6 1 3 4 2 8 4 の配列番号 1 3
CD 3 0	VL	3 4 3 6	WO 2 0 1 6 1 3 4 2 8 4 の配列番号 1 5
CD 3 2 4	VL	3 4 3 7	US 9 5 3 4 0 5 8 の配列番号 2 0
CD 3 2 4	VL	3 4 3 8	US 9 5 3 4 0 5 8 の配列番号 2 2
CD 3 2 4	VL	3 4 3 9	US 9 5 3 4 0 5 8 の配列番号 2 4
CD 3 2 4	VL	3 4 4 0	US 9 5 3 4 0 5 8 の配列番号 2 6
CD 3 2 4	VL	3 4 4 1	US 9 5 3 4 0 5 8 の配列番号 2 8
CD 3 2 4	VL	3 4 4 2	US 9 5 3 4 0 5 8 の配列番号 3 0
CD 3 2 4	VL	3 4 4 3	US 9 5 3 4 0 5 8 の配列番号 3 2

10

20

30

40

50

【表 10 - 99】

CD324	VL	3444	US9534058の配列番号34
CD324	VL	3445	US9534058の配列番号36
CD324	VL	3446	US9534058の配列番号38
CD324	VL	3447	US9534058の配列番号40
CD324	VL	3448	US9534058の配列番号42
CD324	VL	3449	US9534058の配列番号44
CD324	VL	3450	US9534058の配列番号46
CD324	VL	3451	US9534058の配列番号48
CD324	VL	3452	US9534058の配列番号50
CD324	VL	3453	US9534058の配列番号52
CD324	VL	3454	US9534058の配列番号54
CD324	VL	3455	US9534058の配列番号56
CD324	VL	3456	US9534058の配列番号58
CD324	VL	3457	US9534058の配列番号60
CD324	VL	3458	US9534058の配列番号62
CD324	VL	3459	US9534058の配列番号64
CD324	VL	3460	US9534058の配列番号66
CD324	VL	3461	US9534058の配列番号68
CD324	VL	3462	US9534058の配列番号70
CD32B	VL	3463	WO2016122701の配列番号126
CD33	VL	3464	WO2015150526A2の配列番号12
CD33	VL	3465	WO2015150526A2の配列番号14
CD33	VL	3466	WO2015150526A2の配列番号16
CD33	VL	3467	WO2015150526A2の配列番号18
CD33	VL	3468	WO2016014576の配列番号66
CD33	VL	3469	WO2016120216の配列番号66
CD33	VL	3470	WO2016014576の配列番号67
CD33	VL	3471	WO2016014576の配列番号68
CD33	VL	3472	WO2016120216の配列番号68
CD33	VL	3473	WO2016014576の配列番号69
CD33	VL	3474	WO2016014576の配列番号70
CD33	VL	3475	WO2016120216の配列番号70
CD33	VL	3476	WO2016014576の配列番号71
CD33	VL	3477	WO2016014576の配列番号72
CD33	VL	3478	WO2016120216の配列番号72
CD33	VL	3479	WO2016014576の配列番号73
CD33	VL	3480	WO2016014576の配列番号74

10

20

30

40

50

【表 10 - 100】

CD33	VL	3481	WO2016120216の配列番号78
CD33	VL	3482	WO2016120216の配列番号80
CD33	VL	3483	WO2016120216の配列番号82
CD37	VL	3484	US20170000900の配列番号14
CD37	VL	3485	US20170000900の配列番号15
CD38	VL	3486	WO2009080830の配列番号1
CD38	VL	3487	WO2015121454の配列番号11
CD3	VL	3488	WO2014144722A2の配列番号8
CD40	VL	3489	WO2016069919の配列番号2
CD40	VL	3490	WO2015091655の配列番号6
CD45	VL	3491	WO2016126213A1の配列番号25
CD46	VL	3492	WO2012031273の配列番号41
CD46	VL	3493	WO2012031273の配列番号61
CD46	VL	3494	WO2012031273の配列番号21
CD46	VL	3495	WO2012031273の配列番号25
CD46	VL	3496	WO2012031273の配列番号29
CD46	VL	3497	WO2012031273の配列番号33
CD46	VL	3498	WO2012031273の配列番号37
CD46	VL	3499	WO2012031273の配列番号45
CD46	VL	3500	WO2012031273の配列番号49
CD46	VL	3501	WO2012031273の配列番号53
CD46	VL	3502	WO2012031273の配列番号57
CD46	VL	3503	WO2012031273の配列番号65
CD46	VL	3504	WO2012031273の配列番号69
CD46	VL	3505	WO2012031273の配列番号73
CD46	VL	3506	WO2012031273の配列番号77
CD46	VL	3507	WO2012031273の配列番号81
CD46	VL	3508	WO2012031273の配列番号85
CD46	VL	3509	WO2012031273の配列番号17
CD46	VL	3510	WO2016040683の配列番号23
CD46	VL	3511	WO2016040683の配列番号24
CD46	VL	3512	WO2016040683の配列番号25
CD46	VL	3513	WO2016040683の配列番号26
CD46	VL	3514	WO2016040683の配列番号27
CD46	VL	3515	WO2016040683の配列番号28
CD46	VL	3516	WO2016040683の配列番号29
CD46	VL	3517	WO2016040683の配列番号30
CD46	VL	3518	WO2016040683の配列番号31
CD46	VL	3519	WO2016040683の配列番号32
CD46	VL	3520	WO2016040683の配列番号33

10

20

30

40

50

【表 10 - 101】

CD 4 6	VL	3 5 2 1	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号 3 4
CD 4 6	VL	3 5 2 2	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号 3 5
CD 4 6	VL	3 5 2 3	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号 3 6
CD 4 6	VL	3 5 2 4	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号 3 7
CD 4 6	VL	3 5 2 5	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号 3 8
CD 4 6	VL	3 5 2 6	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号 3 9
CD 4 6	VL	3 5 2 7	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号 4 0
CD 4 6	VL	3 5 2 8	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号 4 1
CD 4 6	VL	3 5 2 9	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号 4 2
CD 4 6	VL	3 5 3 0	WO 2 0 1 2 0 3 1 2 7 3 の配列番号 7 3
CD 4 6	VL	3 5 3 1	WO 2 0 1 2 0 3 1 2 7 3 の配列番号 7 7
CD 4 BS	VL	3 5 3 2	US 2 0 1 6 0 1 9 4 3 7 5 A 1 の配列番号 1 4
CD 4 BS	VL	3 5 3 3	US 2 0 1 6 0 1 9 4 3 7 5 A 1 の配列番号 2
CD 4 i	VL	3 5 3 4	US 2 0 1 6 0 1 9 4 3 7 5 A 1 の配列番号 4
CD 5 2	VL	3 5 3 5	WO 2 0 1 0 1 3 2 6 5 9 の配列番号 1 0 2
CD 5 2	VL	3 5 3 6	WO 2 0 1 0 1 3 2 6 5 9 の配列番号 1 3 8
CD 6 4	VL	3 5 3 7	WO 2 0 1 6 1 2 2 7 0 1 の配列番号 1 2 8
CD 7	VL	3 5 3 8	WO 2 0 1 6 1 2 6 2 1 3 A 1 の配列番号 1 7
CD 7	VL	3 5 3 9	WO 2 0 1 6 1 2 6 2 1 3 A 1 の配列番号 2 1
CD 7 0	VL	3 5 4 0	WO 2 0 1 5 1 2 1 4 5 4 の配列番号 8 3
CD 7 0	VL	3 5 4 1	WO 2 0 1 5 1 2 1 4 5 4 の配列番号 8 7
CD 7 0	VL	3 5 4 2	WO 2 0 1 5 1 2 1 4 5 4 の配列番号 9 1
CD 7 1	VL	3 5 4 3	US 2 0 1 6 0 3 5 5 5 9 9 の配列番号 2
CD 7 1	VL	3 5 4 4	US 2 0 1 6 0 3 5 5 5 9 9 の配列番号 3 2 7
CD 7 1	VL	3 5 4 5	US 2 0 1 6 0 3 5 5 5 9 9 の配列番号 3 2 9
CD 7 1	VL	3 5 4 6	US 2 0 1 6 0 3 5 5 5 9 9 の配列番号 3 3 1
CD 7 1	VL	3 5 4 7	US 2 0 1 6 0 3 5 5 5 9 9 の配列番号 3 3 3
CD 7 1	VL	3 5 4 8	US 2 0 1 6 0 3 5 5 5 9 9 の配列番号 3 3 5
CD 7 1	VL	3 5 4 9	US 2 0 1 6 0 3 5 5 5 9 9 の配列番号 3 3 7
CD 7 1	VL	3 5 5 0	US 2 0 1 6 0 3 5 5 5 9 9 の配列番号 6

10

20

30

40

50

【表 10 - 102】

CD71	VL	3551	US20160355599の配列番号650
CD71	VL	3552	US20160355599の配列番号652
CD71	VL	3553	US20160355599の配列番号654
CD71	VL	3554	US20160355599の配列番号656
CD71	VL	3555	US20160355599の配列番号658
CD71	VL	3556	US20160355599の配列番号660
CD71	VL	3557	US20160355599の配列番号670
CD71	VL	3558	US20160355599の配列番号671
CD71	VL	3559	US20160355599の配列番号672
CD71	VL	3560	US20160355599の配列番号673
CD71	VL	3561	US20160355599の配列番号7
CD71	VL	3562	US20160355599の配列番号701
CD71	VL	3563	US20160355599の配列番号702
CD71	VL	3564	US20160355599の配列番号703
CD71	VL	3565	US20160355599の配列番号704
CD71	VL	3566	US20160355599の配列番号705
CD71	VL	3567	US20160355599の配列番号706
CD71	VL	3568	US20160355599の配列番号707
CD71	VL	3569	US20160355599の配列番号708
CD71	VL	3570	US20160355599の配列番号709
CD71	VL	3571	US20160355599の配列番号710
CD71	VL	3572	US20160355599の配列番号71

10

20

30

40

50

【表 10 - 103】

			1
CD71	VL	3573	US20160355599の配列番号712
CD71	VL	3574	US20160355599の配列番号721
CD71	VL	3575	US20160355599の配列番号722
CD71	VL	3576	US20160355599の配列番号723
CD71	VL	3577	US20160355599の配列番号724
CD71	VL	3578	US20160355599の配列番号725
CD71	VL	3579	US20160355599の配列番号726
CD71	VL	3580	US20160355599の配列番号727
CD71	VL	3581	US20160355599の配列番号728
CD71	VL	3582	US20160355599の配列番号729
CD71	VL	3583	US20160355599の配列番号730
CD71	VL	3584	US20160355599の配列番号731
CD71	VL	3585	US20160355599の配列番号732
CD71	VL	3586	US20160355599の配列番号733
CD71	VL	3587	US20160355599の配列番号734
CD71	VL	3588	US20160355599の配列番号735
CD71	VL	3589	US20160355599の配列番号736
CD71	VL	3590	US20160355599の配列番号737
CD71	VL	3591	US20160355599の配列番号738
CD71	VL	3592	US20160355599の配列番号739
CD71	VL	3593	US20160355599の配列番号74

10

20

30

40

50

【表 10 - 104】

			0
CD71	VL	3594	US20160355599の配列番号741
CD71	VL	3595	US20160355599の配列番号742
CD71	VL	3596	US20160355599の配列番号743
CD71	VL	3597	US20160355599の配列番号744
CD71	VL	3598	US20160355599の配列番号745
CD71	VL	3599	US20160355599の配列番号746
CD71	VL	3600	US20160355599の配列番号747
CD71	VL	3601	US20160355599の配列番号748
CD71	VL	3602	US20160355599の配列番号749
CD71	VL	3603	US20160355599の配列番号750
CD71	VL	3604	US20160355599の配列番号751
CD71	VL	3605	US20160355599の配列番号752
CD71	VL	3606	US20160355599の配列番号753
CD71	VL	3607	US20160355599の配列番号754
CD71	VL	3608	US20160355599の配列番号755
CD71	VL	3609	US20160355599の配列番号756
CD71	VL	3610	US20160355599の配列番号757
CD71	VL	3611	US20160355599の配列番号758
CD71	VL	3612	US20160355599の配列番号759
CD71	VL	3613	US20160355599の配列番号760
CD71	VL	3614	US20160355599の配列番号76

10

20

30

40

50

【表 10 - 105】

			1
CD71	VL	3615	US20160355599の配列番号762
CD71	VL	3616	US20160355599の配列番号763
CD71	VL	3617	US20160355599の配列番号764
CD71	VL	3618	US20160355599の配列番号765
CD71	VL	3619	US20160355599の配列番号766
CD71	VL	3620	US20160355599の配列番号767
CD71	VL	3621	US20160355599の配列番号768
CD71	VL	3622	US20160355599の配列番号769
CD71	VL	3623	US20160355599の配列番号770
CD71	VL	3624	US20160355599の配列番号771
CD71	VL	3625	US20160355599の配列番号772
CD71	VL	3626	US20160355599の配列番号773
CD71	VL	3627	US20160355599の配列番号774
CD71	VL	3628	US20160355599の配列番号775
CD71	VL	3629	US20160355599の配列番号776
CD71	VL	3630	US20160355599の配列番号777
CD71	VL	3631	US20160355599の配列番号778
CD71	VL	3632	US20160355599の配列番号779
CD71	VL	3633	US20160355599の配列番号780
CD71	VL	3634	US20160355599の配列番号781
CD71	VL	3635	US20160355599の配列番号78

10

20

30

40

50

【表 10 - 106】

			2
CD71	VL	3636	US20160355599の配列番号783
CD71	VL	3637	US20160355599の配列番号784
CD71	VL	3638	US20160355599の配列番号785
CD71	VL	3639	US20160355599の配列番号786
CD71	VL	3640	US20160355599の配列番号787
CD71	VL	3641	US20160355599の配列番号788
CD71	VL	3642	US20160355599の配列番号8
CD71	VL	3643	US20160355599の配列番号810
CD71	VL	3644	US20160355599の配列番号811
CD71	VL	3645	US20160355599の配列番号812
CD71	VL	3646	US20160355599の配列番号813
CD71	VL	3647	US20160355599の配列番号814
CD71	VL	3648	US20160355599の配列番号815
CD71	VL	3649	US20160355599の配列番号816
CD71	VL	3650	US20160355599の配列番号817
CD71	VL	3651	US20160355599の配列番号818
CD71	VL	3652	US20160355599の配列番号819
CD71	VL	3653	US20160355599の配列番号820
CD71	VL	3654	US20160355599の配列番号821
CD71	VL	3655	US20160355599の配列番号822
CD71	VL	3656	US20160355599の配列番号823

10

20

30

40

50

【表 10 - 107】

CD71	VL	3657	US20160355599の配列番号824
CD71	VL	3658	US20160355599の配列番号825
CD71	VL	3659	US20160355599の配列番号826
CD71	VL	3660	US20160355599の配列番号827
CD71	VL	3661	US20160355599の配列番号828
CD71	VL	3662	US20160355599の配列番号829
CD71	VL	3663	US20160355599の配列番号830
CD71	VL	3664	US20160355599の配列番号831
CD71	VL	3665	US20160355599の配列番号832
CD71	VL	3666	US20160355599の配列番号833
CD71	VL	3667	US20160355599の配列番号834
CD71	VL	3668	US20160355599の配列番号835
CD71	VL	3669	US20160355599の配列番号836
CD71	VL	3670	US20160355599の配列番号841
CD71	VL	3671	US20160355599の配列番号842
CD71	VL	3672	US20160355599の配列番号843
CD71	VL	3673	US20160355599の配列番号844
CD71	VL	3674	US20160355599の配列番号845
CD71	VL	3675	US20160355599の配列番号846
CD71	VL	3676	US20160355599の配列番号847
CD71	VL	3677	US20160355599の配列番号848

10

20

30

40

50

【表 10 - 108】

CD71	VL	3678	US20160355599の配列番号849
CD71	VL	3679	US20160355599の配列番号850
CD71	VL	3680	US20160355599の配列番号851
CD71	VL	3681	US20160355599の配列番号852
CD71	VL	3682	US20160355599の配列番号853
CD71	VL	3683	US20160355599の配列番号854
CD71	VL	3684	US20160355599の配列番号855
CD71	VL	3685	US20160355599の配列番号856
CD71	VL	3686	US20160355599の配列番号857
CD71	VL	3687	US20160355599の配列番号858
CD71	VL	3688	US20160355599の配列番号859
CD71	VL	3689	US20160355599の配列番号860
CD71	VL	3690	US20160355599の配列番号861
CD71	VL	3691	US20160355599の配列番号862
CD71	VL	3692	US20160355599の配列番号863
CD71	VL	3693	US20160355599の配列番号864
CD71	VL	3694	US20160355599の配列番号865
CD71	VL	3695	US20160355599の配列番号866
CD71	VL	3696	US20160355599の配列番号867
CD71	VL	3697	US20160355599の配列番号868
CD71	VL	3698	US20160355599の配列番号869

10

20

30

40

50

【表 10 - 109】

CD71	VL	3699	US20160355599の配列番号870
CD71	VL	3700	US20160355599の配列番号871
CD71	VL	3701	US20160355599の配列番号872
CD71	VL	3702	US20160355599の配列番号873
CD71	VL	3703	US20160355599の配列番号874
CD71	VL	3704	US20160355599の配列番号875
CD71	VL	3705	US20160355599の配列番号876
CD71	VL	3706	US20160355599の配列番号877
CD71	VL	3707	US20160355599の配列番号878
CD71	VL	3708	US20160355599の配列番号879
CD71	VL	3709	US20160355599の配列番号880
CD71	VL	3710	US20160355599の配列番号881
CD71	VL	3711	US20160355599の配列番号882
CD71	VL	3712	US20160355599の配列番号883
CD71	VL	3713	US20160355599の配列番号884
CD71	VL	3714	US20160355599の配列番号885
CD71	VL	3715	US20160355599の配列番号886
CD71	VL	3716	US20160355599の配列番号887
CD71	VL	3717	US20160355599の配列番号888
CD71	VL	3718	US20160355599の配列番号889
CD71	VL	3719	US20160355599の配列番号890

10

20

30

40

50

【表 10 - 110】

CD71	VL	3720	US20160355599の配列番号891
CD71	VL	3721	US20160355599の配列番号892
CD71	VL	3722	US20160355599の配列番号893
CD71	VL	3723	US20160355599の配列番号894
CD71	VL	3724	US20160355599の配列番号895
CD71	VL	3725	US20160355599の配列番号896
CD71	VL	3726	US20160355599の配列番号897
CD71	VL	3727	US20160355599の配列番号898
CD71	VL	3728	US20160355599の配列番号899
CD71	VL	3729	US20160355599の配列番号900
CD71	VL	3730	US20160355599の配列番号901
CD71	VL	3731	US20160355599の配列番号902
CD71	VL	3732	US20160355599の配列番号903
CD71	VL	3733	US20160355599の配列番号904
CD71	VL	3734	US20160355599の配列番号905
CD71	VL	3735	US20160355599の配列番号906
CD71	VL	3736	US20160355599の配列番号907
CD71	VL	3737	US20160355599の配列番号908
CD73	VL	3738	US20160145350の配列番号12
CD73	VL	3739	US20160145350の配列番号20
CD73	VL	3740	US20160145350の配列番号44
CD73	VL	3741	US20160145350の配列番号72
CD73	VL	3742	US20160145350の配列番号76

10

20

30

40

50

【表 10 - 111】

CD73	VL	3743	US20160145350の配列番号8
CD73	VL	3744	US20160145350の配列番号84
CD73	VL	3745	US20160145350の配列番号92
CD73	VL	3746	WO2016055609A1の配列番号22
CD73	VL	3747	WO2016055609A1の配列番号29
CD73	VL	3748	WO2016055609A1の配列番号37
CD73	VL	3749	WO2016055609A1の配列番号4
CD74	VL	3750	WO2003074567の図1B
CD74	VL	3751	WO2003074567の図2B
CD74	VL	3752	WO2003074567の図4B
CD74	VL	3753	US20040115193A1の配列番号12
CD74	VL	3754	US20040115193A1の配列番号13
CD74	VL	3755	US20040115193A1の配列番号14
CD74	VL	3756	US20100284906A1の配列番号11
CD74	VL	3757	US20100284906A1の配列番号4
CD76b	VL	3758	US20160159906の配列番号16
CD76b	VL	3759	US20160159906の配列番号18
CD76b	VL	3760	US20160159906の配列番号22
CD76b	VL	3761	US20160159906の配列番号38
CD76b	VL	3762	US20160159906の配列番号58
CD76b	VL	3763	US20160159906の配列番号60
CD76b	VL	3764	US20160159906の配列番号62
CD79	VL	3765	WO2016122701の配列番号130
CDIM	VL	3766	WO2013120012の配列番号28
CDIM	VL	3767	WO2013120012の配列番号29
CDIM	VL	3768	WO2013120012の配列番号30
CDIM	VL	3769	WO2013120012の配列番号31
CDIM	VL	3770	WO2013120012の配列番号32
CDIM	VL	3771	WO2013120012の配列番号33
CDIM	VL	3772	WO2013120012の配列番号34
CDIM	VL	3773	WO2013120012の配列番号35
CDIM	VL	3774	WO2013120012の配列番号36
CDIM	VL	3775	WO2013120012の配列番号37

10

20

30

40

50

【表 10 - 112】

CDIM	VL	3776	WO2013120012の配列番号38
CDIM	VL	3777	WO2013120012の配列番号39
CDIM	VL	3778	WO2013120012の配列番号40
CDIM	VL	3779	WO2013120012の配列番号41
CDIM	VL	3780	WO2013120012の配列番号42
CDIM	VL	3781	WO2013120012の配列番号43
CDIM	VL	3782	WO2013120012の配列番号44
CDIM	VL	3783	WO2013120012の配列番号45
CDIM	VL	3784	WO2013120012の配列番号46
CDIM	VL	3785	WO2013120012の配列番号47
CDIM	VL	3786	WO2013120012の配列番号48
CDIM	VL	3787	WO2013120012の配列番号49
CEA	VL	3788	US8287865の配列番号10
CEA	VL	3789	US8287865の配列番号38
CEA	VL	3790	US8287865の配列番号39
CEA	VL	3791	US8287865の配列番号7
CEA	VL	3792	US8287865の配列番号9
クローディン	VL	3793	WO2016073649A1の配列番号114
クローディン	VL	3794	WO2016073649A1の配列番号116
クローディン	VL	3795	WO2016073649A1の配列番号118
クローディン	VL	3796	WO2016073649A1の配列番号120
クローディン	VL	3797	WO2016073649A1の配列番号22
クローディン	VL	3798	WO2016073649A1の配列番号25
クローディン	VL	3799	WO2016073649A1の配列番号29
クローディン	VL	3800	WO2016073649A1の配列番号33
クローディン	VL	3801	WO2016073649A1の配列番号37
クローディン	VL	3802	WO2016073649A1の配列番号41
クローディン	VL	3803	WO2016073649A1の配列番号45
クローディン	VL	3804	WO2016073649A1の配列番号49

10

20

30

40

50

【表 10 - 113】

クローディン	VL	3805	WO2016073649A1の配列番号53
クローディン	VL	3806	WO2016073649A1の配列番号57
クローディン	VL	3807	WO2016073649A1の配列番号61
クローディン	VL	3808	WO2016073649A1の配列番号65
クローディン	VL	3809	WO2016073649A1の配列番号69
クローディン	VL	3810	WO2016073649A1の配列番号73
クローディン	VL	3811	WO2016073649A1の配列番号77
CLDN18.2	VL	3812	US20160347815A1の配列番号13
CLDN18.2	VL	3813	US20160347815A1の配列番号3
CLL1	VL	3814	WO2016120219の配列番号16
CLL1	VL	3815	WO2016120219の配列番号18
CLL1	VL	3816	WO2016014535の配列番号196
CLL1	VL	3817	WO2016120219の配列番号20
CLL1	VL	3818	WO2016120219の配列番号22
CLL1	VL	3819	WO2016120219の配列番号24
CLL1	VL	3820	WO2016120219の配列番号26
CLL1	VL	3821	WO2016120219の配列番号28
CLL1	VL	3822	WO2016120219の配列番号30
CLL1	VL	3823	WO2016120219の配列番号32
CLL1	VL	3824	WO2016120219の配列番号34
CLL1	VL	3825	WO2016120219の配列番号36
CLL1	VL	3826	WO2016014535の配列番号78
CLL1	VL	3827	WO2016014535の配列番号79
CLL1	VL	3828	WO2016014535の配列番号80
CLL1	VL	3829	WO2016014535の配列番号81
CLL1	VL	3830	WO2016014535の配列番号82
CLL1	VL	3831	WO2016014535の配列番号83
CLL1	VL	3832	WO2016014535の配列番号84
CLL1	VL	3833	WO2016014535の配列番号85
CLL1	VL	3834	WO2016014535の配列番号86
CLL1	VL	3835	WO2016014535の配列番号87
CLL1	VL	3836	WO2016014535の配列番号88

10

20

30

40

50

【表 10 - 114】

CLL1	VL	3837	WO2016014535の配列番号89
CLL1	VL	3838	WO2016014535の配列番号90
CLL1	VL	3839	US20160075787の配列番号30
CLL1	VL	3840	US20160075787の配列番号32
CLL1	VL	3841	US20160075787の配列番号35
CLL1	VL	3842	US20160075787の配列番号37
CLL1	VL	3843	US20160075787の配列番号39
CLL1	VL	3844	US20160075787の配列番号41
CLL1	VL	3845	WO2016179319A1の配列番号152
CLL1	VL	3846	WO2016179319A1の配列番号104
CLL1	VL	3847	WO2016179319A1の配列番号106
CLL1	VL	3848	WO2016179319A1の配列番号108
CLL1	VL	3849	WO2016179319A1の配列番号110
CLL1	VL	3850	WO2016179319A1の配列番号112
CLL1	VL	3851	WO2016179319A1の配列番号114
CLL1	VL	3852	WO2016179319A1の配列番号116
CLL1	VL	3853	WO2016179319A1の配列番号118
CLL3	VL	3854	US20170000901の配列番号100
CLL3	VL	3855	US20170000901の配列番号102
CLL3	VL	3856	US20170000901の配列番号104
CLL3	VL	3857	US20170000901の配列番号106
CLL3	VL	3858	US20170000901の配列番号108
CLL3	VL	3859	US20170000901の配列番号110
CLL3	VL	3860	US20170000901の配列番号112
CLL3	VL	3861	US20170000901の配列番号114

10

20

30

40

50

【表 10 - 115】

			4
CLL3	VL	3862	US20170000901の配列番号116
CLL3	VL	3863	US20170000901の配列番号118
CLL3	VL	3864	US20170000901の配列番号120
CLL3	VL	3865	US20170000901の配列番号122
CLL3	VL	3866	US20170000901の配列番号124
CLL3	VL	3867	US20170000901の配列番号126
CLL3	VL	3868	US20170000901の配列番号128
CLL3	VL	3869	US20170000901の配列番号130
CLL3	VL	3870	US20170000901の配列番号132
CLL3	VL	3871	US20170000901の配列番号134
CLL3	VL	3872	US20170000901の配列番号136
CLL3	VL	3873	US20170000901の配列番号138
CLL3	VL	3874	US20170000901の配列番号140
CLL3	VL	3875	US20170000901の配列番号144
CLL3	VL	3876	US20170000901の配列番号146
CLL3	VL	3877	US20170000901の配列番号148
CLL3	VL	3878	US20170000901の配列番号150
CLL3	VL	3879	US20170000901の配列番号152
CLL3	VL	3880	US20170000901の配列番号154
CLL3	VL	3881	US20170000901の配列番号156
CLL3	VL	3882	US20170000901の配列番号15

10

20

30

40

50

【表 10 - 116】

			8
CLL3	VL	3883	US20170000901の配列番号160
CLL3	VL	3884	US20170000901の配列番号162
CLL3	VL	3885	US20170000901の配列番号164
CLL3	VL	3886	US20170000901の配列番号166
CLL3	VL	3887	US20170000901の配列番号170
CLL3	VL	3888	US20170000901の配列番号172
CLL3	VL	3889	US20170000901の配列番号174
CLL3	VL	3890	US20170000901の配列番号176
CLL3	VL	3891	US20170000901の配列番号178
CLL3	VL	3892	US20170000901の配列番号180
CLL3	VL	3893	US20170000901の配列番号182
CLL3	VL	3894	US20170000901の配列番号184
CLL3	VL	3895	US20170000901の配列番号186
CLL3	VL	3896	US20170000901の配列番号190
CLL3	VL	3897	US20170000901の配列番号192
CLL3	VL	3898	US20170000901の配列番号194
CLL3	VL	3899	US20170000901の配列番号196
CLL3	VL	3900	US20170000901の配列番号198
CLL3	VL	3901	US20170000901の配列番号200
CLL3	VL	3902	US20170000901の配列番号200
CLL3	VL	3903	US20170000901の配列番号202

10

20

30

40

50

【表 10 - 117】

CLL3	VL	3904	US20170000901の配列番号204
CLL3	VL	3905	US20170000901の配列番号206
CLL3	VL	3906	US20170000901の配列番号208
CLL3	VL	3907	US20170000901の配列番号210
CLL3	VL	3908	US20170000901の配列番号212
CLL3	VL	3909	US20170000901の配列番号22
CLL3	VL	3910	US20170000901の配列番号24
CLL3	VL	3911	US20170000901の配列番号26
CLL3	VL	3912	US20170000901の配列番号28
CLL3	VL	3913	US20170000901の配列番号30
CLL3	VL	3914	US20170000901の配列番号32
CLL3	VL	3915	US20170000901の配列番号34
CLL3	VL	3916	US20170000901の配列番号36
CLL3	VL	3917	US20170000901の配列番号38
CLL3	VL	3918	US20170000901の配列番号40
CLL3	VL	3919	US20170000901の配列番号42
CLL3	VL	3920	US20170000901の配列番号44
CLL3	VL	3921	US20170000901の配列番号46
CLL3	VL	3922	US20170000901の配列番号48
CLL3	VL	3923	US20170000901の配列番号50
CLL3	VL	3924	US20170000901の配列番号54
CLL3	VL	3925	US20170000901の配列番号56
CLL3	VL	3926	US20170000901の配列番号58
CLL3	VL	3927	US20170000901の配列番号60
CLL3	VL	3928	US20170000901の配列番号62
CLL3	VL	3929	US20170000901の配列番号64
CLL3	VL	3930	US20170000901の配列番号66
CLL3	VL	3931	US20170000901の配列番号68
CLL3	VL	3932	US20170000901の配列番号70
CLL3	VL	3933	US20170000901の配列番号72
CLL3	VL	3934	US20170000901の配列番号74
CLL3	VL	3935	US20170000901の配列番号76
CLL3	VL	3936	US20170000901の配列番号78
CLL3	VL	3937	US20170000901の配列番号80
CLL3	VL	3938	US20170000901の配列番号82
CLL3	VL	3939	US20170000901の配列番号84

10

20

30

40

50

【表 10 - 118】

CLL3	VL	3940	US20170000901の配列番号86
CLL3	VL	3941	US20170000901の配列番号88
CLL3	VL	3942	US20170000901の配列番号90
CLL3	VL	3943	US20170000901の配列番号92
CLL3	VL	3944	US20170000901の配列番号94
CLL3	VL	3945	US20170000901の配列番号96
CLL3	VL	3946	US20170000901の配列番号98
コラーゲン	VL	3947	WO2007024921の配列番号11
コラーゲン	VL	3948	WO2007024921の配列番号12
コラーゲン	VL	3949	WO2007024921の配列番号14
コラーゲン	VL	3950	WO2007024921の配列番号23
コラーゲン	VL	3951	WO2007024921の配列番号25
コラーゲン	VL	3952	WO2007024921の配列番号26
コラーゲン	VL	3953	WO2007024921の配列番号27
コラーゲン	VL	3954	WO2007024921の配列番号8
コラーゲン	VL	3955	WO2007024921の配列番号9
CS1	VL	3956	WO2016120216の配列番号104
CS1	VL	3957	WO2016120216の配列番号106
CS1	VL	3958	WO2016120216の配列番号108
CS1	VL	3959	WO2015166056A1の配列番号14
CS1	VL	3960	WO2015166056A1の配列番号16
CS1	VL	3961	WO2015166056A1の配列番号18
CS1	VL	3962	WO2015166056A1の配列番号20
CS1	VL	3963	WO2015166056A1の配列番号22
CS1	VL	3964	WO2015121454の配列番号39
CS1	VL	3965	WO2015121454の配列番号41
CS1	VL	3966	WO2015121454の配列番号43
CS1	VL	3967	WO2015121454の配列番号45
CS1	VL	3968	WO2015121454の配列番号47
CSF	VL	3969	US20050059113A1の配列番号12
CSF	VL	3970	US20050059113A1の配列番号32
CSF	VL	3971	US20050059113A1の配列番号44
CSF	VL	3972	US20050059113A1の配列番号

10

20

30

40

50

【表 10 - 119】

			48
CSF	VL	3973	US20050059113A1の配列番号60
CSPG4	VL	3974	WO2016164429の配列番号7
CTLA4	VL	3975	US20140105914の配列番号36
CTLA4	VL	3976	US20140105914の配列番号37
CTLA4	VL	3977	US20140105914の配列番号38
CTLA4	VL	3978	US20140105914の配列番号39
CTLA4	VL	3979	US20140105914の配列番号40
CTLA4	VL	3980	US20140105914の配列番号46
CTLA4	VL	3981	US20140105914の配列番号47
CTLA4	VL	3982	US20140105914の配列番号48
CTLA4	VL	3983	US20140105914の配列番号49
CTLA4	VL	3984	US20140105914の配列番号50
CTLA4	VL	3985	US20140105914の配列番号8
CTLA4	VL	3986	US8697845の配列番号2
CTLA4	VL	3987	US20140105914の配列番号4
CTLA4 (イピリム マブ)	VL	3988	US20150283234の配列番号20
CTLA4 (イピリム マブ)	VL	3989	WO2014066532の配列番号18
CXCR4	VL	3990	US20110020218の配列番号76
CXCR4	VL	3991	US20110020218の配列番号77
CXCR4	VL	3992	US20110020218の配列番号78
CXCR4	VL	3993	US20110020218の配列番号79
CXCR4	VL	3994	US20110020218の配列番号80
CXCR4	VL	3995	US20110020218の配列番号81
CXCR4	VL	3996	US20110020218の配列番号82
CXCR4	VL	3997	US20110020218の配列番号87
CXCR4	VL	3998	US20110020218の配列番号88
CXCR4	VL	3999	US20110020218の配列番号90
CXCR4	VL	4000	US20110020218の配列番号91
CXCR4	VL	4001	US20110020218の配列番号92
CXCR4	VL	4002	US20110020218の配列番号93
ダクリズマ ブ	VL	4003	US20160333114A1の配列番号43
ダクリズマ ブ	VL	4004	US20160333114A1の配列番号45
DR5	VL	4005	WO2016122701の配列番号13

10

20

30

40

50

【表 10 - 120】

DR 5	VL	4 0 0 6	WO 2 0 1 6 1 2 2 7 0 1 の配列番号 2 3
DR 5	VL	4 0 0 7	WO 2 0 1 6 1 2 2 7 0 1 の配列番号 2 5
DR 5	VL	4 0 0 8	WO 2 0 1 6 1 2 2 7 0 1 の配列番号 2 7
DR 5	VL	4 0 0 9	WO 2 0 1 6 1 2 2 7 0 1 の配列番号 3
DR 5	VL	4 0 1 0	WO 2 0 1 6 1 2 2 7 0 1 の配列番号 7 8
DR 5	VL	4 0 1 1	WO 2 0 1 6 1 2 2 7 0 1 の配列番号 8 6
DR 5	VL	4 0 1 2	WO 2 0 1 6 1 2 2 7 0 1 の配列番号 9 4
DR 5	VL	4 0 1 3	WO 2 0 1 6 1 2 2 7 0 1 の配列番号 2 9
DR 5 (コナ ツムマブ)	VL	4 0 1 4	WO 2 0 1 6 1 2 2 7 0 1 の配列番号 6 2
DR 5 (ドロ ジツムマブ)	VL	4 0 1 5	WO 2 0 1 6 1 2 2 7 0 1 の配列番号 5 4
DR 5 (ディ ガツムマブ)	VL	4 0 1 6	WO 2 0 1 6 1 2 2 7 0 1 の配列番号 7 0
E 7 MC	VL	4 0 1 7	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 2 3 8
E 7 MC	VL	4 0 1 8	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 2 3 9
E 7 MC	VL	4 0 1 9	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 2 4 0
E 7 MC	VL	4 0 2 0	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 2 4 1
E 7 MC	VL	4 0 2 1	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 2 4 2
E 7 MC	VL	4 0 2 2	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 2 4 3
E 7 MC	VL	4 0 2 3	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 3 6
E 7 MC	VL	4 0 2 4	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 3 7
E 7 MC	VL	4 0 2 5	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 3 8
E 7 MC	VL	4 0 2 6	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 3 9
E 7 MC	VL	4 0 2 7	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 4 1
E 7 MC	VL	4 0 2 8	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 4 2
E 7 MC	VL	4 0 2 9	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 4 3
E 7 MC	VL	4 0 3 0	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 4

10

20

30

40

50

【表 10 - 121】

			4
E 7MC	VL	4 0 3 1	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 4 5
E 7MC	VL	4 0 3 2	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 4 6
E 7MC	VL	4 0 3 3	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 4 7
E 7MC	VL	4 0 3 4	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 4 8
E 7MC	VL	4 0 3 5	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 4 9
E 7MC	VL	4 0 3 6	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 5 0
E 7MC	VL	4 0 3 7	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 5 1
E 7MC	VL	4 0 3 8	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 5 2
E 7MC	VL	4 0 3 9	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 5 3
E 7MC	VL	4 0 4 0	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 5 4
E 7MC	VL	4 0 4 1	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 5 5
E 7MC	VL	4 0 4 2	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 5 6
E FNA	VL	4 0 4 3	WO 2 0 1 2 1 1 8 5 4 7 の配列番号 1 5 1
E FNA	VL	4 0 4 4	WO 2 0 1 2 1 1 8 5 4 7 の配列番号 1 5 5
E FNA	VL	4 0 4 5	WO 2 0 1 2 1 1 8 5 4 7 の配列番号 1 5 9
E FNA	VL	4 0 4 6	WO 2 0 1 2 1 1 8 5 4 7 の配列番号 1 6 3
E FNA 4	VL	4 0 4 7	US 2 0 1 5 0 1 2 5 4 7 2 の配列番号 2 7
E FNA 4	VL	4 0 4 8	US 2 0 1 5 0 1 2 5 4 7 2 の配列番号 5 3
E GFR	VL	4 0 4 9	WO 2 0 1 5 1 4 3 3 8 2 の配列番号 1 5
E GFR	VL	4 0 5 0	WO 2 0 1 4 1 4 3 7 6 5 の配列番号 1 4
E GFR	VL	4 0 5 1	
E GFR	VL	4 0 5 2	
E GFR	VL	4 0 5 3	
E GFR	VL	4 0 5 4	
E GFR	VL	4 0 5 5	
E GFR	VL	4 0 5 6	
E GFR	VL	4 0 5 7	
E GFR	VL	4 0 5 8	

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 1 2 2】

EGFR	VL	4 0 5 9	
EGFR	VL	4 0 6 0	
EGFR	VL	4 0 6 1	
EGFR	VL	4 0 6 2	
EGFR	VL	4 0 6 3	
EGFR	VL	4 0 6 4	
EGFR	VL	4 0 6 5	
EGFR	VL	4 0 6 6	
EGFR	VL	4 0 6 7	
EGFR	VL	4 0 6 8	
EGFR	VL	4 0 6 9	
EGFR	VL	4 0 7 0	
EGFR	VL	4 0 7 1	
EGFR	VL	4 0 7 2	
EGFR	VL	4 0 7 3	
EGFR	VL	4 0 7 4	
EGFR	VL	4 0 7 5	
EGFR	VL	4 0 7 6	
EGFR	VL	4 0 7 7	
EGFR	VL	4 0 7 8	
EGFR	VL	4 0 7 9	
EGFR	VL	4 0 8 0	
EGFR	VL	4 0 8 1	
EGFR	VL	4 0 8 2	
EGFR	VL	4 0 8 3	
EGFR	VL	4 0 8 4	
EGFR	VL	4 0 8 5	
EGFR	VL	4 0 8 6	
EGFR	VL	4 0 8 7	
EGFR	VL	4 0 8 8	
EGFR	VL	4 0 8 9	
EGFR	VL	4 0 9 0	
EGFR	VL	4 0 9 1	
EGFR	VL	4 0 9 2	
EGFR	VL	4 0 9 3	
EGFR	VL	4 0 9 4	
EGFR	VL	4 0 9 5	
EGFR	VL	4 0 9 6	
EGFR	VL	4 0 9 7	
EGFR	VL	4 0 9 8	
EGFR	VL	4 0 9 9	

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 1 2 3】

EGFR	VL	4 1 0 0	
EGFR	VL	4 1 0 1	
EGFR	VL	4 1 0 2	
EGFR	VL	4 1 0 3	
EGFR	VL	4 1 0 4	
EGFR	VL	4 1 0 5	
EGFR	VL	4 1 0 6	
EGFR	VL	4 1 0 7	
EGFR	VL	4 1 0 8	
EGFR	VL	4 1 0 9	
EGFR	VL	4 1 1 0	
EGFR	VL	4 1 1 1	
EGFR	VL	4 1 1 2	
EGFR	VL	4 1 1 3	
EGFR	VL	4 1 1 4	
EGFR	VL	4 1 1 5	
EGFR	VL	4 1 1 6	
EGFR	VL	4 1 1 7	
EGFR	VL	4 1 1 8	
EGFR	VL	4 1 1 9	
EGFR	VL	4 1 2 0	
EGFR	VL	4 1 2 1	
EGFR	VL	4 1 2 2	
EGFR	VL	4 1 2 3	
EGFR	VL	4 1 2 4	
EGFR	VL	4 1 2 5	
EGFR	VL	4 1 2 6	
EGFR	VL	4 1 2 7	
EGFR	VL	4 1 2 8	
EGFR	VL	4 1 2 9	
EGFR	VL	4 1 3 0	
EGFR	VL	4 1 3 1	
EGFR	VL	4 1 3 2	
EGFR	VL	4 1 3 3	
EGFR	VL	4 1 3 4	
EGFR	VL	4 1 3 5	
EGFR	VL	4 1 3 6	
EGFR	VL	4 1 3 7	
EGFR	VL	4 1 3 8	
EGFR	VL	4 1 3 9	
EGFR	VL	4 1 4 0	

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 1 2 4】

EGFR	VL	4 1 4 1	
EGFR	VL	4 1 4 2	
EGFR	VL	4 1 4 3	
EGFR	VL	4 1 4 4	
EGFR	VL	4 1 4 5	
EGFR	VL	4 1 4 6	
EGFR	VL	4 1 4 7	
EGFR	VL	4 1 4 8	
EGFR	VL	4 1 4 9	
EGFR	VL	4 1 5 0	
EGFR	VL	4 1 5 1	
EGFR	VL	4 1 5 2	
EGFR	VL	4 1 5 3	
EGFR	VL	4 1 5 4	
EGFR	VL	4 1 5 5	
EGFR	VL	4 1 5 6	
EGFR	VL	4 1 5 7	
EGFR	VL	4 1 5 8	
EGFR	VL	4 1 5 9	
EGFR	VL	4 1 6 0	
EGFR	VL	4 1 6 1	
EGFR	VL	4 1 6 2	
EGFR	VL	4 1 6 3	
EGFR	VL	4 1 6 4	
EGFR	VL	4 1 6 5	
EGFR	VL	4 1 6 6	
EGFR	VL	4 1 6 7	
EGFR	VL	4 1 6 8	
EGFR	VL	4 1 6 9	
EGFR	VL	4 1 7 0	
EGFR	VL	4 1 7 1	
EGFR	VL	4 1 7 2	
EGFR	VL	4 1 7 3	
EGFR	VL	4 1 7 4	
EGFR	VL	4 1 7 5	
EGFR	VL	4 1 7 6	
EGFR	VL	4 1 7 7	
EGFR	VL	4 1 7 8	
EGFR	VL	4 1 7 9	
EGFR	VL	4 1 8 0	
EGFR	VL	4 1 8 1	

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 1 2 5】

EGFR	VL	4 1 8 2	
EGFR	VL	4 1 8 3	
EGFR	VL	4 1 8 4	
EGFR	VL	4 1 8 5	
EGFR	VL	4 1 8 6	
EGFR	VL	4 1 8 7	
EGFR	VL	4 1 8 8	
EGFR	VL	4 1 8 9	
EGFR	VL	4 1 9 0	
EGFR	VL	4 1 9 1	
EGFR	VL	4 1 9 2	
EGFR	VL	4 1 9 3	
EGFR	VL	4 1 9 4	
EGFR	VL	4 1 9 5	
EGFR	VL	4 1 9 6	
EGFR	VL	4 1 9 7	
EGFR	VL	4 1 9 8	
EGFR	VL	4 1 9 9	
EGFR	VL	4 2 0 0	
EGFR	VL	4 2 0 1	
EGFR	VL	4 2 0 2	
EGFR	VL	4 2 0 3	
EGFR	VL	4 2 0 4	
EGFR	VL	4 2 0 5	
EGFR	VL	4 2 0 6	
EGFR	VL	4 2 0 7	
EGFR	VL	4 2 0 8	
EGFR	VL	4 2 0 9	
EGFR	VL	4 2 1 0	
EGFR	VL	4 2 1 1	
EGFR	VL	4 2 1 2	
EGFR	VL	4 2 1 3	
EGFR	VL	4 2 1 4	
EGFR	VL	4 2 1 5	
EGFR	VL	4 2 1 6	
EGFR	VL	4 2 1 7	
EGFR	VL	4 2 1 8	
EGFR	VL	4 2 1 9	
EGFR	VL	4 2 2 0	
EGFR	VL	4 2 2 1	
EGFR	VL	4 2 2 2	

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 1 2 6】

EGFR	VL	4 2 2 3	
EGFR	VL	4 2 2 4	
EGFR	VL	4 2 2 5	
EGFR	VL	4 2 2 6	
EGFR	VL	4 2 2 7	
EGFR	VL	4 2 2 8	
EGFR	VL	4 2 2 9	
EGFR	VL	4 2 3 0	
EGFR	VL	4 2 3 1	
EGFR	VL	4 2 3 2	
EGFR	VL	4 2 3 3	
EGFR	VL	4 2 3 4	
EGFR	VL	4 2 3 5	
EGFR	VL	4 2 3 6	
EGFR	VL	4 2 3 7	
EGFR	VL	4 2 3 8	
EGFR	VL	4 2 3 9	
EGFR	VL	4 2 4 0	
EGFR	VL	4 2 4 1	
EGFR	VL	4 2 4 2	
EGFR	VL	4 2 4 3	
EGFR	VL	4 2 4 4	
EGFR	VL	4 2 4 5	
EGFR	VL	4 2 4 6	
EGFR	VL	4 2 4 7	
EGFR	VL	4 2 4 8	
EGFR	VL	4 2 4 9	
EGFR	VL	4 2 5 0	
EGFR	VL	4 2 5 1	
EGFR	VL	4 2 5 2	
EGFR	VL	4 2 5 3	
EGFR	VL	4 2 5 4	
EGFR	VL	4 2 5 5	
EGFR	VL	4 2 5 6	
EGFR	VL	4 2 5 7	
EGFR	VL	4 2 5 8	
EGFR	VL	4 2 5 9	
EGFR	VL	4 2 6 0	
EGFR	VL	4 2 6 1	
EGFR	VL	4 2 6 2	
EGFR	VL	4 2 6 3	

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 1 2 7】

EGFR	VL	4 2 6 4	
EGFR	VL	4 2 6 5	
EGFR	VL	4 2 6 6	
EGFR	VL	4 2 6 7	
EGFR	VL	4 2 6 8	
EGFR	VL	4 2 6 9	
EGFR	VL	4 2 7 0	
EGFR	VL	4 2 7 1	
EGFR	VL	4 2 7 2	
EGFR	VL	4 2 7 3	
EGFR	VL	4 2 7 4	
EGFR	VL	4 2 7 5	
EGFR	VL	4 2 7 6	
EGFR	VL	4 2 7 7	
EGFR	VL	4 2 7 8	
EGFR	VL	4 2 7 9	
EGFR	VL	4 2 8 0	
EGFR	VL	4 2 8 1	
EGFR	VL	4 2 8 2	
EGFR	VL	4 2 8 3	
EGFR	VL	4 2 8 4	
EGFR	VL	4 2 8 5	
EGFR	VL	4 2 8 6	
EGFR	VL	4 2 8 7	
EGFR	VL	4 2 8 8	
EGFR	VL	4 2 8 9	
EGFR	VL	4 2 9 0	
EGFR	VL	4 2 9 1	
EGFR	VL	4 2 9 2	
EGFR	VL	4 2 9 3	
EGFR	VL	4 2 9 4	
EGFR	VL	4 2 9 5	
EGFR	VL	4 2 9 6	
EGFR	VL	4 2 9 7	
EGFR	VL	4 2 9 8	
EGFR	VL	4 2 9 9	
EGFR	VL	4 3 0 0	
EGFR	VL	4 3 0 1	
EGFR	VL	4 3 0 2	
EGFR	VL	4 3 0 3	
EGFR	VL	4 3 0 4	

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 1 2 8】

EGFR	VL	4 3 0 5	
EGFR	VL	4 3 0 6	
EGFR	VL	4 3 0 7	
EGFR	VL	4 3 0 8	
EGFR	VL	4 3 0 9	
EGFR	VL	4 3 1 0	
EGFR	VL	4 3 1 1	
EGFR	VL	4 3 1 2	
EGFR	VL	4 3 1 3	
EGFR	VL	4 3 1 4	
EGFR	VL	4 3 1 5	
EGFR	VL	4 3 1 6	
EGFR	VL	4 3 1 7	
EGFR	VL	4 3 1 8	
EGFR	VL	4 3 1 9	
EGFR	VL	4 3 2 0	
EGFR	VL	4 3 2 1	
EGFR	VL	4 3 2 2	
EGFR	VL	4 3 2 3	
EGFR	VL	4 3 2 4	
EGFR	VL	4 3 2 5	
EGFR	VL	4 3 2 6	
EGFR	VL	4 3 2 7	
EGFR	VL	4 3 2 8	
EGFR	VL	4 3 2 9	
EGFR	VL	4 3 3 0	
EGFR	VL	4 3 3 1	
EGFR	VL	4 3 3 2	
EGFR	VL	4 3 3 3	
EGFR	VL	4 3 3 4	
EGFR	VL	4 3 3 5	
EGFR	VL	4 3 3 6	
EGFR	VL	4 3 3 7	
EGFR	VL	4 3 3 8	
EGFR	VL	4 3 3 9	
EGFR	VL	4 3 4 0	
EGFR	VL	4 3 4 1	
EGFR	VL	4 3 4 2	
EGFR	VL	4 3 4 3	
EGFR	VL	4 3 4 4	
EGFR	VL	4 3 4 5	

10

20

30

40

50

【表 10 - 129】

EGFR	VL	4 3 4 6	
EGFR	VL	4 3 4 7	
EGFR	VL	4 3 4 8	
EGFR	VL	4 3 4 9	
EGFR	VL	4 3 5 0	
EGFR	VL	4 3 5 1	
EGFR	VL	4 3 5 2	
EGFR	VL	4 3 5 3	
EGFR	VL	4 3 5 4	
EGFR	VL	4 3 5 5	
EGFR	VL	4 3 5 6	
EGFR	VL	4 3 5 7	
EGFR	VL	4 3 5 8	
EGFR	VL	4 3 5 9	
EGFR	VL	4 3 6 0	
EGFR	VL	4 3 6 1	
EGFR	VL	4 3 6 2	
EGFR	VL	4 3 6 3	
EGFR	VL	4 3 6 4	
EGFR	VL	4 3 6 5	
EGFR	VL	4 3 6 6	
EGFR	VL	4 3 6 7	
EGFR	VL	4 3 6 8	
EGFR	VL	4 3 6 9	
EGFR	VL	4 3 7 0	
EGFR	VL	4 3 7 1	
EGFR	VL	4 3 7 2	
EGFR	VL	4 3 7 3	
EGFR	VL	4 3 7 4	
EGFR	VL	4 3 7 5	
EGFR	VL	4 3 7 6	
EGFR	VL	4 3 7 7	
EGFR	VL	4 3 7 8	
EGFR	VL	4 3 7 9	
EGFR	VL	4 3 8 0	
EGFR	VL	4 3 8 1	
EGFR	VL	4 3 8 2	
EGFR	VL	4 3 8 3	
EGFR	VL	4 3 8 4	
EGFR	VL	4 3 8 5	
EGFR	VL	4 3 8 6	

10

20

30

40

50

【表 10 - 130】

EGFR	VL	4 3 8 7	
EGFR	VL	4 3 8 8	
EGFR	VL	4 3 8 9	
EGFR	VL	4 3 9 0	
EGFR	VL	4 3 9 1	
EGFR	VL	4 3 9 2	
EGFR	VL	4 3 9 3	
EGFR	VL	4 3 9 4	
EGFR	VL	4 3 9 5	
EGFR	VL	4 3 9 6	
EGFR	VL	4 3 9 7	
EGFR	VL	4 3 9 8	
EGFR	VL	4 3 9 9	
EGFR	VL	4 4 0 0	
EGFR	VL	4 4 0 1	
EGFR	VL	4 4 0 2	
EGFR	VL	4 4 0 3	
EGFR	VL	4 4 0 4	
EGFR	VL	4 4 0 5	
EGFR	VL	4 4 0 6	
EGFR	VL	4 4 0 7	
EGFR	VL	4 4 0 8	
EGFR	VL	4 4 0 9	
EGFR	VL	4 4 1 0	
EGFR	VL	4 4 1 1	
EGFR	VL	4 4 1 2	
EGFR	VL	4 4 1 3	
EGFR	VL	4 4 1 4	
EGFR	VL	4 4 1 5	
EGFR	VL	4 4 1 6	
EGFR	VL	4 4 1 7	
EGFR	VL	4 4 1 8	
EGFR	VL	4 4 1 9	
EGFR	VL	4 4 2 0	
EGFR	VL	4 4 2 1	
EGFR	VL	4 4 2 2	
EGFR	VL	4 4 2 3	
EGFR	VL	4 4 2 4	
EGFR	VL	4 4 2 5	
EGFR	VL	4 4 2 6	
EGFR	VL	4 4 2 7	

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 1 3 1】

EGFR	VL	4 4 2 8	
EGFR	VL	4 4 2 9	
EGFR	VL	4 4 3 0	
EGFR	VL	4 4 3 1	
EGFR	VL	4 4 3 2	
EGFR	VL	4 4 3 3	
EGFR	VL	4 4 3 4	
EGFR	VL	4 4 3 5	
EGFR	VL	4 4 3 6	
EGFR	VL	4 4 3 7	
EGFR	VL	4 4 3 8	
EGFR	VL	4 4 3 9	
EGFR	VL	4 4 4 0	
EGFR	VL	4 4 4 1	
EGFR	VL	4 4 4 2	
EGFR	VL	4 4 4 3	
EGFR	VL	4 4 4 4	
EGFR	VL	4 4 4 5	
EGFR	VL	4 4 4 6	
EGFR	VL	4 4 4 7	
EGFR	VL	4 4 4 8	
EGFR	VL	4 4 4 9	
EGFR	VL	4 4 5 0	
EGFR	VL	4 4 5 1	
EGFR	VL	4 4 5 2	
EGFR	VL	4 4 5 3	
EGFR	VL	4 4 5 4	
EGFR	VL	4 4 5 5	
EGFR	VL	4 4 5 6	
EGFR	VL	4 4 5 7	
EGFR	VL	4 4 5 8	
EGFR	VL	4 4 5 9	
EGFR	VL	4 4 6 0	
EGFR	VL	4 4 6 1	
EGFR	VL	4 4 6 2	
EGFR	VL	4 4 6 3	
EGFR	VL	4 4 6 4	
EGFR	VL	4 4 6 5	
EGFR	VL	4 4 6 6	
EGFR	VL	4 4 6 7	
EGFR	VL	4 4 6 8	

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 1 3 2】

EGFR	VL	4 4 6 9	
EGFR	VL	4 4 7 0	
EGFR	VL	4 4 7 1	
EGFR	VL	4 4 7 2	
EGFR	VL	4 4 7 3	
EGFR	VL	4 4 7 4	
EGFR	VL	4 4 7 5	
EGFR	VL	4 4 7 6	
EGFR	VL	4 4 7 7	
EGFR	VL	4 4 7 8	
EGFR	VL	4 4 7 9	
EGFR	VL	4 4 8 0	
EGFR	VL	4 4 8 1	
EGFR	VL	4 4 8 2	
EGFR	VL	4 4 8 3	
EGFR	VL	4 4 8 4	
EGFR	VL	4 4 8 5	
EGFR	VL	4 4 8 6	
EGFR	VL	4 4 8 7	
EGFR	VL	4 4 8 8	
EGFR	VL	4 4 8 9	
EGFR	VL	4 4 9 0	
EGFR	VL	4 4 9 1	
EGFR	VL	4 4 9 2	
EGFR	VL	4 4 9 3	
EGFR	VL	4 4 9 4	
EGFR	VL	4 4 9 5	
EGFR	VL	4 4 9 6	
EGFR	VL	4 4 9 7	
EGFR	VL	4 4 9 8	
EGFR	VL	4 4 9 9	
EGFR	VL	4 5 0 0	
EGFR	VL	4 5 0 1	
EGFR	VL	4 5 0 2	
EGFR	VL	4 5 0 3	
EGFR	VL	4 5 0 4	
EGFR	VL	4 5 0 5	
EGFR	VL	4 5 0 6	
EGFR	VL	4 5 0 7	
EGFR	VL	4 5 0 8	
EGFR	VL	4 5 0 9	

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 1 3 3】

EGFR	VL	4 5 1 0	
EGFR	VL	4 5 1 1	
EGFR	VL	4 5 1 2	
EGFR	VL	4 5 1 3	
EGFR	VL	4 5 1 4	
EGFR	VL	4 5 1 5	
EGFR	VL	4 5 1 6	
EGFR	VL	4 5 1 7	
EGFR	VL	4 5 1 8	
EGFR	VL	4 5 1 9	
EGFR	VL	4 5 2 0	
EGFR	VL	4 5 2 1	
EGFR	VL	4 5 2 2	
EGFR	VL	4 5 2 3	
EGFR	VL	4 5 2 4	
EGFR	VL	4 5 2 5	
EGFR	VL	4 5 2 6	
EGFR	VL	4 5 2 7	
EGFR	VL	4 5 2 8	
EGFR	VL	4 5 2 9	
EGFR	VL	4 5 3 0	
EGFR	VL	4 5 3 1	
EGFR	VL	4 5 3 2	
EGFR	VL	4 5 3 3	
EGFR	VL	4 5 3 4	
EGFR	VL	4 5 3 5	
EGFR	VL	4 5 3 6	
EGFR	VL	4 5 3 7	
EGFR	VL	4 5 3 8	
EGFR	VL	4 5 3 9	
EGFR	VL	4 5 4 0	
EGFR	VL	4 5 4 1	
EGFR	VL	4 5 4 2	
EGFR	VL	4 5 4 3	
EGFR	VL	4 5 4 4	
EGFR	VL	4 5 4 5	
EGFR	VL	4 5 4 6	
EGFR	VL	4 5 4 7	
EGFR	VL	4 5 4 8	
EGFR	VL	4 5 4 9	
EGFR	VL	4 5 5 0	

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 1 3 4】

EGFR	VL	4 5 5 1	
EGFR	VL	4 5 5 2	
EGFR	VL	4 5 5 3	
EGFR	VL	4 5 5 4	
EGFR	VL	4 5 5 5	
EGFR	VL	4 5 5 6	
EGFR	VL	4 5 5 7	
EGFR	VL	4 5 5 8	
EGFR	VL	4 5 5 9	
EGFR	VL	4 5 6 0	
EGFR	VL	4 5 6 1	
EGFR	VL	4 5 6 2	
EGFR	VL	4 5 6 3	
EGFR	VL	4 5 6 4	
EGFR	VL	4 5 6 5	
EGFR	VL	4 5 6 6	
EGFR	VL	4 5 6 7	
EGFR	VL	4 5 6 8	
EGFR	VL	4 5 6 9	
EGFR	VL	4 5 7 0	
EGFR	VL	4 5 7 1	
EGFR	VL	4 5 7 2	
EGFR	VL	4 5 7 3	
EGFR	VL	4 5 7 4	
EGFR	VL	4 5 7 5	
EGFR	VL	4 5 7 6	
EGFR	VL	4 5 7 7	
EGFR	VL	4 5 7 8	
EGFR	VL	4 5 7 9	
EGFR	VL	4 5 8 0	
EGFR	VL	4 5 8 1	
EGFR	VL	4 5 8 2	
EGFR	VL	4 5 8 3	
EGFR	VL	4 5 8 4	
EGFR	VL	4 5 8 5	
EGFR	VL	4 5 8 6	
EGFR	VL	4 5 8 7	
EGFR	VL	4 5 8 8	
EGFR	VL	4 5 8 9	
EGFR	VL	4 5 9 0	
EGFR	VL	4 5 9 1	

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 1 3 5】

EGFR	VL	4 5 9 2	
EGFR	VL	4 5 9 3	
EGFR	VL	4 5 9 4	
EGFR	VL	4 5 9 5	
EGFR	VL	4 5 9 6	
EGFR	VL	4 5 9 7	
EGFR	VL	4 5 9 8	
EGFR	VL	4 5 9 9	
EGFR	VL	4 6 0 0	
EGFR	VL	4 6 0 1	
EGFR	VL	4 6 0 2	
EGFR	VL	4 6 0 3	
EGFR	VL	4 6 0 4	
EGFR	VL	4 6 0 5	
EGFR	VL	4 6 0 6	
EGFR	VL	4 6 0 7	
EGFR	VL	4 6 0 8	
EGFR	VL	4 6 0 9	
EGFR	VL	4 6 1 0	
EGFR	VL	4 6 1 1	
EGFR	VL	4 6 1 2	
EGFR	VL	4 6 1 3	
EGFR	VL	4 6 1 4	
EGFR	VL	4 6 1 5	
EGFR	VL	4 6 1 6	
EGFR	VL	4 6 1 7	
EGFR	VL	4 6 1 8	
EGFR	VL	4 6 1 9	
EGFR	VL	4 6 2 0	
EGFR	VL	4 6 2 1	
EGFR	VL	4 6 2 2	
EGFR	VL	4 6 2 3	
EGFR	VL	4 6 2 4	
EGFR	VL	4 6 2 5	
EGFR	VL	4 6 2 6	
EGFR	VL	4 6 2 7	
EGFR	VL	4 6 2 8	
EGFR	VL	4 6 2 9	
EGFR	VL	4 6 3 0	
EGFR	VL	4 6 3 1	
EGFR	VL	4 6 3 2	

10

20

30

40

50

【表 10 - 136】

EGFR	VL	4 6 3 3	
EGFR	VL	4 6 3 4	
EGFR	VL	4 6 3 5	
EGFR	VL	4 6 3 6	
EGFR	VL	4 6 3 7	
EGFR	VL	4 6 3 8	
EGFR	VL	4 6 3 9	
EGFR (E GFR v I I I)	VL	4 6 4 0	
EGFR (E GFR v I I I)	VL	4 6 4 1	
EGFR (E GFR v I I I)	VL	4 6 4 2	
EGFR (E GFR v I I I)	VL	4 6 4 3	
EGFR (E GFR v I I I)	VL	4 6 4 4	
EGFR (E GFR v I I I)	VL	4 6 4 5	
EGFR (E GFR v I I I)	VL	4 6 4 6	
EGFR (E GFR v I I I)	VL	4 6 4 7	
EGFR (E GFR v I I I)	VL	4 6 4 8	
EGFR (E GFR v I I I)	VL	4 6 4 9	
EGFR (E GFR v I I I)	VL	4 6 5 0	
EGFR (E GFR v I	VL	4 6 5 1	

10

20

30

40

50

【表 10 - 137】

I I)			
EGFR(E GFR v I I I)	VL	4 6 5 2	
EGFR(E GFR v I I I)	VL	4 6 5 3	
EGFR(E GFR v I I I)	VL	4 6 5 4	
EGFR(E GFR v I I I)	VL	4 6 5 5	
EGFR(E GFR v I I I)	VL	4 6 5 6	
EGFR(E GFR v I I I)	VL	4 6 5 7	
EGFR(E GFR v I I I)	VL	4 6 5 8	
EGFR v I I I	VL	4 6 5 9	WO 2016016341の配列番号14
EGFR v I I I	VL	4 6 6 0	WO 2016168773A3の配列番号23
EGFR v I I I	VL	4 6 6 1	US 20160304615の配列番号42
EGFR v I I I	VL	4 6 6 2	US 20160200819A1の配列番号1
エンドグリ ン	VL	4 6 6 3	WO 2011041441の配列番号103
エンドグリ ン	VL	4 6 6 4	WO 2011041441の配列番号88
エンドグリ ン	VL	4 6 6 5	WO 2011041441の配列番号89
エンドグリ ン	VL	4 6 6 6	WO 2011041441の配列番号90
エンドグリ ン	VL	4 6 6 7	WO 2011041441の配列番号91
エンドグリ ン	VL	4 6 6 8	WO 2011041441の配列番号92

10

20

30

40

50

【表 10 - 138】

エンドグリ ン	VL	4 6 6 9	WO 2 0 1 1 0 4 1 4 4 1 の配列番号 9 3
エンドグリ ン	VL	4 6 7 0	WO 2 0 1 1 0 4 1 4 4 1 の配列番号 9 4
エンドグリ ン	VL	4 6 7 1	WO 2 0 1 1 0 4 1 4 4 1 の配列番号 9 5
エンドグリ ン	VL	4 6 7 2	WO 2 0 1 1 0 4 1 4 4 1 の配列番号 9 6
エンドグリ ン	VL	4 6 7 3	WO 2 0 1 1 0 4 1 4 4 1 の配列番号 9 7
エンドグリ ン	VL	4 6 7 4	WO 2 0 1 1 0 4 1 4 4 1 の配列番号 1 0 2
エンドグリ ン	VL	4 6 7 5	WO 2 0 1 1 0 4 1 4 4 1 の配列番号 1 0 0
エンドグリ ン	VL	4 6 7 6	US 2 0 1 6 0 0 0 9 8 1 1 の配列番号 1 0 0
エンドグリ ン	VL	4 6 7 7	US 2 0 1 6 0 0 0 9 8 1 1 の配列番号 1 0 2
エンドグリ ン	VL	4 6 7 8	US 2 0 1 6 0 0 0 9 8 1 1 の配列番号 1 0 3
エンドグリ ン	VL	4 6 7 9	US 2 0 1 6 0 0 0 9 8 1 1 の配列番号 3
エンドグリ ン	VL	4 6 8 0	US 2 0 1 6 0 0 0 9 8 1 1 の配列番号 4
エンドグリ ン	VL	4 6 8 1	US 2 0 1 6 0 0 0 9 8 1 1 の配列番号 5
エンドグリ ン	VL	4 6 8 2	US 2 0 1 6 0 0 0 9 8 1 1 の配列番号 7 0
エンドグリ ン	VL	4 6 8 3	US 2 0 1 6 0 0 0 9 8 1 1 の配列番号 7 2
エンドグリ ン	VL	4 6 8 4	US 2 0 1 6 0 0 0 9 8 1 1 の配列番号 7 4
エンドグリ ン	VL	4 6 8 5	US 2 0 1 6 0 0 0 9 8 1 1 の配列番号 9 3
エンドグリ ン	VL	4 6 8 6	US 2 0 1 6 0 0 0 9 8 1 1 の配列番号 9 4
エンドグリ ン	VL	4 6 8 7	US 2 0 1 6 0 0 0 9 8 1 1 の配列番号 9 5
エンドグリ ン	VL	4 6 8 8	US 2 0 1 6 0 0 0 9 8 1 1 の配列番号 9 6
エンドグリ ン	VL	4 6 8 9	US 2 0 1 6 0 0 0 9 8 1 1 の配列番号 9 7

10

20

30

40

50

【表 10 - 139】

E p h A 2 受容体	V L	4 6 9 0	U S 2 0 1 5 0 2 7 4 8 2 4 の配列番号 2 6
E p h A 2 受容体	V L	4 6 9 1	U S 2 0 1 5 0 2 7 4 8 2 4 の配列番号 2 8
E p h A 2 受容体	V L	4 6 9 2	U S 2 0 1 5 0 2 7 4 8 2 4 の配列番号 3 0
E p h A 2 受容体	V L	4 6 9 3	U S 2 0 1 5 0 2 7 4 8 2 4 の配列番号 4 7
E p h A 2 受容体	V L	4 6 9 4	U S 2 0 1 5 0 2 7 4 8 2 4 の配列番号 4 8
E p h A 2 受容体	V L	4 6 9 5	U S 2 0 1 5 0 2 7 4 8 2 4 の配列番号 4 9
E p h A 2 受容体	V L	4 6 9 6	U S 2 0 1 5 0 2 7 4 8 2 4 の配列番号 5 0
E p h A 2 受容体	V L	4 6 9 7	U S 2 0 1 5 0 2 7 4 8 2 4 の配列番号 5 2
E p h A 2 受容体	V L	4 6 9 8	U S 2 0 1 5 0 2 7 4 8 2 4 の配列番号 7 8
E p h A 2 受容体	V L	4 6 9 9	U S 2 0 1 5 0 2 7 4 8 2 4 の配列番号 8 0
ERBB2	V L	4 7 0 0	U S 2 0 1 1 0 1 2 9 4 6 4 の配列番号 1
ERBB2	V L	4 7 0 1	U S 2 0 1 3 0 0 8 9 5 4 4 の配列番号 1 2
ERBB2	V L	4 7 0 2	U S 2 0 1 3 0 0 8 9 5 4 4 の配列番号 1 6
ERBB2	V L	4 7 0 3	U S 2 0 1 3 0 0 8 9 5 4 4 の配列番号 2 0
ERBB2	V L	4 7 0 4	U S 2 0 1 3 0 0 8 9 5 4 4 の配列番号 2 4
ERBB2	V L	4 7 0 5	U S 2 0 1 3 0 0 8 9 5 4 4 の配列番号 3 2
ERBB2	V L	4 7 0 6	U S 2 0 1 3 0 0 8 9 5 4 4 の配列番号 3 6
ERBB2	V L	4 7 0 7	U S 2 0 1 3 0 0 8 9 5 4 4 の配列番号 4 4
ERBB2	V L	4 7 0 8	U S 2 0 1 3 0 0 8 9 5 4 4 の配列番号 5 0
ERBB2	V L	4 7 0 9	U S 2 0 1 3 0 0 8 9 5 4 4 の配列番号 5 1
ERBB2	V L	4 7 1 0	U S 2 0 1 3 0 0 8 9 5 4 4 の配列番号 5 3
ERBB2	V L	4 7 1 1	U S 2 0 1 3 0 0 8 9 5 4 4 の配列番号 8
ERBB2	V L	4 7 1 2	U S 2 0 1 3 0 2 6 6 5 6 4 の配列番号 7
第D因子	V L	4 7 1 3	U S 2 0 1 6 0 0 1 7 0 5 2 の配列番号 1 6
第D因子	V L	4 7 1 4	U S 2 0 1 6 0 0 1 7 0 5 2 の配列番号 1 8
第D因子	V L	4 7 1 5	U S 2 0 1 6 0 0 1 7 0 5 2 の配列番号 1 9
第D因子	V L	4 7 1 6	U S 2 0 1 6 0 0 1 7 0 5 2 の配列番号 2 6
第D因子	V L	4 7 1 7	U S 2 0 1 6 0 0 1 7 0 5 2 の配列番号 3
第X I I 因子	V L	4 7 1 8	W O 2 0 1 4 0 8 9 4 9 3 の配列番号 1 7
F A P	V L	4 7 1 9	W O 2 0 1 5 1 1 8 0 3 0 の配列番号 2

10

20

30

40

50

【表 10 - 140】

F A P	V L	4 7 2 0	WO 2 0 1 5 1 1 8 0 3 0 の配列番号 6
F A P	V L	4 7 2 1	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 1 7 1
F A P	V L	4 7 2 2	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 1 7 3
F A P	V L	4 7 2 3	US 2 0 1 6 0 3 2 6 2 6 5 A 1 の配列番号 9
F c R L 5 (F c 受 容 体 様 5)	V L	4 7 2 4	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 1 1
F c R L 5 (F c 受 容 体 様 5)	V L	4 7 2 5	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 1 5
F c R L 5 (F c 受 容 体 様 5)	V L	4 7 2 6	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 1 9
F c R L 5 (F c 受 容 体 様 5)	V L	4 7 2 7	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 2 3
F c R L 5 (F c 受 容 体 様 5)	V L	4 7 2 8	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 2 7
F c R L 5 (F c 受 容 体 様 5)	V L	4 7 2 9	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 3
F c R L 5 (F c 受 容 体 様 5)	V L	4 7 3 0	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 3 1
F c R L 5 (F c 受 容 体 様 5)	V L	4 7 3 1	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 3 5
F c R L 5 (F c 受 容 体 様 5)	V L	4 7 3 2	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 3 9
F c R L 5 (F c 受 容 体 様 5)	V L	4 7 3 3	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 4 3
F c R L 5 (F c 受 容 体 様 5)	V L	4 7 3 4	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 4 7
F c R L 5 (F c 受 容 体 様 5)	V L	4 7 3 5	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7
F c R L 5	V L	4 7 3 6	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 9 1 7

10

20

30

40

50

【表 10 - 141】

(Fc 受容体様5)			
FcRL5 (Fc 受容体様5)	VL	4737	WO2016090337の配列番号921
FGFR3	VL	4738	US9499623の配列番号133
FGFR3	VL	4739	US9499623の配列番号135
FGFR3	VL	4740	US9499623の配列番号137
FGFR3	VL	4741	US9499623の配列番号139
Frizzled受容体	VL	4742	WO2010037041の配列番号12
Frizzled受容体	VL	4743	WO2010037041の配列番号14
GAH	VL	4744	US20060057147A1の配列番号8
GCC1	VL	4745	US20160030595A1の配列番号4
GCC1	VL	4746	US20160030595A1の配列番号2
GD2	VL	4747	US20130216528の配列番号10
GD2	VL	4748	WO2015132604の配列番号11
GD2	VL	4749	WO2015132604の配列番号12
GD2	VL	4750	WO2016134284の配列番号18
GD2	VL	4751	US20130216528の配列番号2
GD2	VL	4752	US20130216528の配列番号5
GD2	VL	4753	US20130216528の配列番号7
GD2	VL	4754	US20130216528の配列番号9
GD3	VL	4755	WO2016185035A1の配列番号12
GD3	VL	4756	WO2016185035A1の配列番号14
GD3	VL	4757	WO2016185035A1の配列番号16
GD3	VL	4758	WO2016185035A1の配列番号18
グリコールエピトープ及びErB二重特異	VL	4759	WO2012007167A1の配列番号10

10

20

30

40

50

【表 10 - 142】

性			
GM2	VL	4760	US20090028877の配列番号21
GM2	VL	4761	US20090028877の配列番号24
GM2	VL	4762	US20090028877の配列番号25
GM2	VL	4763	US20090028877の配列番号31
GM2	VL	4764	US20090028877の配列番号32
GM2	VL	4765	US20090028877の配列番号33
GM2	VL	4766	US20090028877の配列番号34
GM2	VL	4767	US20090028877の配列番号35
GPC3	VL	4768	US9409994B2の配列番号10
GPC3	VL	4769	US9409994B2の配列番号14
GPC3	VL	4770	US20160208015A1の配列番号16
GPC3	VL	4771	US9409994B2の配列番号18
GPC3	VL	4772	US9409994B2の配列番号22
GPC3	VL	4773	US9409994B2の配列番号24
GPC3	VL	4774	US9409994B2の配列番号26
GPC3	VL	4775	US20160208015A1の配列番号31
GPRC5D	VL	4776	WO2016090312の配列番号10
GPRC5D	VL	4777	WO2016090312の配列番号14
GPRC5D	VL	4778	WO2016090312の配列番号18
GPRC5D	VL	4779	WO2016090312の配列番号2
GPRC5D	VL	4780	WO2016090312の配列番号22
GPRC5D	VL	4781	WO2016090312の配列番号26
GPRC5D	VL	4782	WO2016090312の配列番号30
GPRC5D	VL	4783	WO2016090312の配列番号303
GPRC5D	VL	4784	WO2016090312の配列番号315
GPRC5D	VL	4785	WO2016090312の配列番号327
GPRC5D	VL	4786	WO2016090312の配列番号339

10

20

30

40

50

【表 10 - 143】

G P R C 5 D	V L	4 7 8 7	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 3 4
G P R C 5 D	V L	4 7 8 8	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 3 5 1
G P R C 5 D	V L	4 7 8 9	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 3 6 3
G P R C 5 D	V L	4 7 9 0	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 3 7 5
G P R C 5 D	V L	4 7 9 1	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 3 8
G P R C 5 D	V L	4 7 9 2	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 3 8 7
G P R C 5 D	V L	4 7 9 3	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 4 2
G P R C 5 D	V L	4 7 9 4	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 4 6
G P R C 5 D	V L	4 7 9 5	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 5 0
G P R C 5 D	V L	4 7 9 6	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 5 4
G P R C 5 D	V L	4 7 9 7	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 5 8
G P R C 5 D	V L	4 7 9 8	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 6
G P R C 5 D	V L	4 7 9 9	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 6 2
G P R C 5 D	V L	4 8 0 0	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 6 6
G P R C 5 D	V L	4 8 0 1	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 7 0
G P R C 5 D	V L	4 8 0 2	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 7 4
G P R C 5 D	V L	4 8 0 3	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 7 8
G P R C 5 D	V L	4 8 0 4	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 8 2
G P R C 5 D	V L	4 8 0 5	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 8 6
G P R C 5 D	V L	4 8 0 6	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 9 4
H e r 1 / h e r 3	V L	4 8 0 7	WO 2 0 1 6 0 7 3 6 2 9 の配列番号 4

10

20

30

40

50

【表 10 - 144】

Her 2	VL	4808	WO2016054555A2の配列番号140
Her 2	VL	4809	WO2016168773A3の配列番号261
Her 2	VL	4810	WO2016168773A3の配列番号263
Her 2	VL	4811	WO2016168773A3の配列番号265
Her 2	VL	4812	WO2016168773A3の配列番号267
Her 2	VL	4813	WO2016168773A3の配列番号269
HER2	VL	4814	US9518118の配列番号10
HER2	VL	4815	US9518118の配列番号18
HER2	VL	4816	US9518118の配列番号23
HER2	VL	4817	WO2016168769A1の配列番号3
HER2	VL	4818	US20160333114A1の配列番号59
HER2	VL	4819	US20160333114A1の配列番号61
HLAG	VL	4820	WO2016160622A2の配列番号18
HLAG	VL	4821	WO2016160622A2の配列番号20
HSP70	VL	4822	WO2016120217の配列番号16
HSP70	VL	4823	WO2016120217の配列番号17
ヒトCD79b	VL	4824	WO2016112870の配列番号28
ヒトCD79b	VL	4825	WO2016112870の配列番号30
ヒトコラーゲンVII	VL	4826	WO2016112870の配列番号32
ヒトERBB3	VL	4827	WO2013052745の配列番号10
ヒトERBB3	VL	4828	WO2013052745の配列番号20
ヒトERBB3	VL	4829	WO2013052745の配列番号30
ヒトERBB3	VL	4830	WO2013052745の配列番号39
ヒトERBB3	VL	4831	WO2013052745の配列番号46

10

20

30

40

50

【表 10 - 145】

B 3			
ヒ ト E R B B 3	V L	4 8 3 2	W O 2 0 1 3 0 5 2 7 4 5 の配列番号 5 6
ヒ ト E R B B 3	V L	4 8 3 3	W O 2 0 1 3 0 5 2 7 4 5 の配列番号 6 2
I C O S	V L	4 8 3 4	U S 2 0 1 6 0 2 1 5 0 5 9 の配列番号 1 7
I C O S	V L	4 8 3 5	U S 2 0 1 6 0 2 1 5 0 5 9 の配列番号 1 8
I C O S	V L	4 8 3 6	U S 2 0 1 6 0 2 1 5 0 5 9 の配列番号 2 0
I C O S	V L	4 8 3 7	U S 2 0 1 6 0 2 1 5 0 5 9 の配列番号 2 4
I C O S	V L	4 8 3 8	U S 2 0 1 6 0 2 1 5 0 5 9 の配列番号 8
I G F I	V L	4 8 3 9	W O 2 0 0 7 1 1 8 2 1 4 の配列番号 2
I G F I	V L	4 8 4 0	W O 2 0 0 7 1 1 8 2 1 4 の配列番号 4
I G F I	V L	4 8 4 1	W O 2 0 0 7 1 1 8 2 1 4 の配列番号 6
I G F I	V L	4 8 4 2	W O 2 0 0 7 1 1 8 2 1 4 の配列番号 8
I G F R 1	V L	4 8 4 3	W O 2 0 1 5 0 7 3 5 7 5 A 2 の配列番号 8
I L 1 3	V L	4 8 4 4	U S 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 3 0 3
I L 1 R A P	V L	4 8 4 5	W O 2 0 1 6 0 2 0 5 0 2 の配列番号 1 4
I L 1 R A P	V L	4 8 4 6	W O 2 0 1 6 0 2 0 5 0 2 の配列番号 1 5
I L 1 R A P	V L	4 8 4 7	W O 2 0 1 6 0 2 0 5 0 2 の配列番号 1 7
I L 1 R A P	V L	4 8 4 8	W O 2 0 1 6 0 2 0 5 0 2 の配列番号 1 8
I L 1 R A P	V L	4 8 4 9	W O 2 0 1 6 0 2 0 5 0 2 の配列番号 2
I L 1 R A P	V L	4 8 5 0	W O 2 0 1 6 0 2 0 5 0 2 の配列番号 2 0
I L 1 R A P	V L	4 8 5 1	W O 2 0 1 6 1 7 9 3 1 9 A 1 の配列番号 1 2 1
I L 1 R A P	V L	4 8 5 2	W O 2 0 1 6 1 7 9 3 1 9 A 1 の配列番号 1 2 3
I L 1 R A P	V L	4 8 5 3	W O 2 0 1 6 1 7 9 3 1 9 A 1 の配列番号 1 2 5
I L 3 3	V L	4 8 5 4	U S 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 1 3 5
I L 3 3	V L	4 8 5 5	U S 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 1 3 7
I L 3 3	V L	4 8 5 6	U S 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 1 3 9

10

20

30

40

50

【表 10 - 146】

I L 3 3	V L	4 8 5 7	U S 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 1 8 4
I L 3 3	V L	4 8 5 8	U S 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 1 8 8
I L 3 3	V L	4 8 5 9	U S 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 2 1 7
I L 3 3	V L	4 8 6 0	U S 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 2 1 9
I L 3 3	V L	4 8 6 1	U S 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 2 3 7
I L 3 3	V L	4 8 6 2	U S 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 2 4 7
I L 3 3	V L	4 8 6 3	U S 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 2 8 3
I L 3 3	V L	4 8 6 4	U S 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 2 8 5
I L 3 3	V L	4 8 6 5	U S 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 2 8 7
I L 3 3	V L	4 8 6 6	U S 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 3 7
I L 3 3	V L	4 8 6 7	U S 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 3 9
I L 3 3	V L	4 8 6 8	U S 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 4 1
I L 3 3	V L	4 8 6 9	U S 2 0 1 6 0 1 6 8 2 4 2 の配列番号 8 7
I L 3 アル ファ	V L	4 8 7 0	W O 2 0 0 8 1 2 7 7 3 5 の配列番号 2 7
I L 3 アル ファ	V L	4 8 7 1	W O 2 0 0 8 1 2 7 7 3 5 の配列番号 3 7
インテグリ ン	V L	4 8 7 2	U S 2 0 1 4 0 1 6 1 7 9 4 の配列番号 1 0
インテグリ ン	V L	4 8 7 3	U S 2 0 1 4 0 1 6 1 7 9 4 の配列番号 1 1
インテグリ ン	V L	4 8 7 4	U S 2 0 1 4 0 1 6 1 7 9 4 の配列番号 8
インテグリ ン	V L	4 8 7 5	U S 2 0 1 4 0 1 6 1 7 9 4 の配列番号 9
K D R	V L	4 8 7 6	W O 2 0 0 3 0 7 5 8 4 0 の配列番号 2 2
K I R (リリ ルマブ)	V L	4 8 7 7	U S 2 0 1 5 0 2 9 0 3 1 6 の配列番号 5
K I R (リリ ルマブ)	V L	4 8 7 8	W O 2 0 1 4 0 5 5 6 4 8 の配列番号 2
K I R 2 D L 1 及び K	V L	4 8 7 9	W O 2 0 1 6 1 2 6 2 1 3 A 1 の配列番号 3 7

10

20

30

40

50

【表 10 - 147】

I R 2 D L 2 / 3			
K l o n 4 3	V L	4 8 8 0	W O 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 4 8
K M A	V L	4 8 8 1	W O 2 0 1 6 1 7 2 7 0 3 A 2 の配列番号 2
K M A	V L	4 8 8 2	W O 2 0 1 6 1 7 2 7 0 3 A 2 の配列番号 2 1
L A G 3	V L	4 8 8 3	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 3 2
L A G 3	V L	4 8 8 4	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 3 6
L A G 3	V L	4 8 8 5	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 4 0
L A G 3	V L	4 8 8 6	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 4 4
L A G 3	V L	4 8 8 7	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 4 8
L A G 3	V L	4 8 8 8	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 5 2
L A G 3	V L	4 8 8 9	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 5 6
L A G 3	V L	4 8 9 0	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 6 0
L A G 3	V L	4 8 9 1	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 8 4
L A G 3	V L	4 8 9 2	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 8 8
L A G 3	V L	4 8 9 3	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 9 2
L A G 3	V L	4 8 9 4	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 9 6
L A G 3	V L	4 8 9 5	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 1 3 4
L A G 3	V L	4 8 9 6	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 3 4
L A G 3	V L	4 8 9 7	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 3 8
L A G 3	V L	4 8 9 8	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 4 2
L A G 3	V L	4 8 9 9	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 4 6
L A G 3	V L	4 9 0 0	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 5 0
L A G 3	V L	4 9 0 1	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 5 4
L A G 3	V L	4 9 0 2	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 5 8
L A G 3	V L	4 9 0 3	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 6 2
L A G 3	V L	4 9 0 4	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 8 6
L A G 3	V L	4 9 0 5	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 9 0
L A G 3	V L	4 9 0 6	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 9 4
L A G 3	V L	4 9 0 7	U S 2 0 1 5 0 2 5 9 4 2 0 の配列番号 9 8
L A G 3	V L	4 9 0 8	W O 2 0 1 5 0 4 2 2 4 6 の配列番号 2
白血球 A 1	V L	4 9 0 9	W O 2 0 1 0 0 6 5 9 6 2 A 2 の配列番号 2 4
L G R 4	V L	4 9 1 0	U S 2 0 1 6 0 0 4 6 7 2 3 の配列番号 1 0
L G R 4	V L	4 9 1 1	U S 2 0 1 6 0 0 4 6 7 2 3 の配列番号 1 1
L G R 4	V L	4 9 1 2	U S 2 0 1 6 0 0 4 6 7 2 3 の配列番号 6
L G R 5	V L	4 9 1 3	U S 2 0 1 6 0 1 0 2 1 4 6 の配列番号 1 5
L G R 5	V L	4 9 1 4	U S 2 0 1 6 0 1 0 2 1 4 6 の配列番号 1 9

10

20

30

40

50

【表 10 - 148】

LGR5	VL	4915	US20160102146の配列番号21
LGR5	VL	4916	US20160102146の配列番号23
LGR5	VL	4917	US20160102146の配列番号25
LGR5	VL	4918	US20160102146の配列番号3
1L4R	VL	4919	WO2009121847の配列番号13
1L4R	VL	4920	WO2009121847の配列番号7
1L4R	VL	4921	WO2009121847の配列番号8
リンホトキシ シンペータ 受容体	VL	4922	WO2004002431の配列番号1
リンホトキシ シンペータ 受容体	VL	4923	WO2004002431の配列番号15
リンホトキシ シンペータ 受容体	VL	4924	WO2004002431の配列番号4
リンホトキシ シンペータ 受容体	VL	4925	WO2004002431の配列番号6
リンホトキシ シンペータ 受容体	VL	4926	WO2004002431の配列番号8
リシルオキシ ンダーゼ様 2	VL	4927	WO2011097513の配列番号43
リシルオキシ ンダーゼ様 2	VL	4928	WO2011097513の配列番号45
MCAM	VL	4929	US20150259419の配列番号109
MCAM	VL	4930	US20150259419の配列番号110
MCAM	VL	4931	US20150259419の配列番号111
MCAM	VL	4932	US20150259419の配列番号112
MCAM	VL	4933	US20150259419の配列番号121
MCAM	VL	4934	US20150259419の配列番号122
MCAM	VL	4935	US20150259419の配列番号123

10

20

30

40

50

【表 10 - 149】

MCAM	VL	4936	US20150239980の配列番号30
MCAM	VL	4937	US20150239980の配列番号40
MCAM	VL	4938	US20150239980の配列番号50
MCAM	VL	4939	US20150239980の配列番号60
MCAM	VL	4940	US20150239980の配列番号70
MCAM	VL	4941	US20150239980の配列番号71
MCAM	VL	4942	US20150239980の配列番号72
MCSF	VL	4943	WO2005030124の配列番号8
MCSF	VL	4944	WO2005030124の配列番号32
MCSF	VL	4945	WO2005030124の配列番号52
MCSF	VL	4946	WO2005030124の配列番号60
MCSF	VL	4947	WO2005030124の配列番号28
MCSF	VL	4948	WO2005030124の配列番号36
MCSF	VL	4949	WO2005030124の配列番号4
MCSF	VL	4950	WO2005030124の配列番号44
MCSF	VL	4951	WO2005030124の配列番号48
MCSF	VL	4952	WO2005030124の配列番号56
MCSF	VL	4953	WO2005030124の配列番号62
MCSF	VL	4954	WO2005030124の配列番号12
MCSF	VL	4955	WO2005030124の配列番号16
MCSF	VL	4956	WO2005030124の配列番号20
MCSF	VL	4957	WO2005030124の配列番号24
メソテリン	VL	4958	WO2015188141の配列番号3
メソテリン	VL	4959	WO2015188141の配列番号5
メソテリン	VL	4960	WO2013142034の配列番号1
メソテリン	VL	4961	US20160229919A1の配列番号11
メソテリン	VL	4962	US20160333114A1の配列番号120
メソテリン	VL	4963	US20160229919A1の配列番号15
メソテリン	VL	4964	US20160229919A1の配列番号19
メソテリン	VL	4965	WO2013142034の配列番号2
メソテリン	VL	4966	US20160229919A1の配列番号23
メソテリン	VL	4967	US20160229919A1の配列番号27
メソテリン	VL	4968	WO2013142034の配列番号3
メソテリン	VL	4969	US20160333114A1の配列番号47

10

20

30

40

50

【表 10 - 150】

メソテリン	VL	4970	US20160333114A1の配列番号 49
MN	VL	4971	WO2007070538の配列番号134
MN	VL	4972	WO2007070538の配列番号136
MN	VL	4973	WO2007070538の配列番号138
MN	VL	4974	WO2007070538の配列番号140
MN	VL	4975	WO2007070538の配列番号142
MN	VL	4976	WO2007070538の配列番号144
MN	VL	4977	WO2007070538の配列番号146
MN	VL	4978	WO2007070538の配列番号148
MN	VL	4979	WO2007070538の配列番号150
MN	VL	4980	WO2007070538の配列番号152
MPER	VL	4981	US20160194375A1の配列番号 12
MUC1	VL	4982	US20160130357の配列番号7
MUC1	VL	4983	WO2013023162の配列番号16
MUC1	VL	4984	WO2013023162の配列番号7
MUC1	VL	4985	WO2015116753の配列番号17
MUC1	VL	4986	WO2015116753の配列番号21
MUC1	VL	4987	WO2015116753の配列番号25
MUC1	VL	4988	WO2015116753の配列番号62
MUC1	VL	4989	WO2015116753の配列番号66
MUC1	VL	4990	WO2015116753の配列番号70
MUC16	VL	4991	WO2016149368の配列番号2
MUC16	VL	4992	WO2016149368の配列番号22
MUC16	VL	4993	WO2016149368の配列番号42
MUC16	VL	4994	WO2016149368の配列番号62
MUC16	VL	4995	WO2016149368の配列番号82
MUC1C /ECD	VL	4996	US20160340442A1の配列番号 17
MUC1C /ECD	VL	4997	US20160340442A1の配列番号 21
MUC1C /ECD	VL	4998	US20160340442A1の配列番号 25
MUC1C /ECD	VL	4999	US20160340442A1の配列番号 62
MUC1C /ECD	VL	5000	US20160340442A1の配列番号 66
MUC1C /ECD	VL	5001	US20160340442A1の配列番号 70
MUC1C	VL	5002	US20160340442A1の配列番号

10

20

30

40

50

【表 10 - 151】

／ECD			75
ムチン1	VL	5003	EP3049812A2の配列番号148
ムチン1	VL	5004	EP3049812A2の配列番号158
ムチン1	VL	5005	EP3049812A2の配列番号162
ムチン1	VL	5006	EP3049812A2の配列番号167
ムチン1	VL	5007	EP3049812A2の配列番号170
ムチン1	VL	5008	EP3049812A2の配列番号174
ムチン1	VL	5009	EP3049812A2の配列番号184
ムチン1	VL	5010	EP3049812A2の配列番号190
ムチン1	VL	5011	EP3049812A2の配列番号193
ムチン1	VL	5012	EP3049812A2の配列番号203
ムチン1	VL	5013	EP3049812A2の配列番号208
ムチン1	VL	5014	EP3049812A2の配列番号211
ムチン1	VL	5015	EP3049812A2の配列番号220
ムチン1	VL	5016	EP3049812A2の配列番号225
ムチン1	VL	5017	EP3049812A2の配列番号229
ムチン1	VL	5018	EP3049812A2の配列番号234
ムチン1	VL	5019	EP3049812A2の配列番号242
ムチン1	VL	5020	EP3049812A2の配列番号246
ムチン1	VL	5021	EP3049812A2の配列番号250
ムチン1	VL	5022	EP3049812A2の配列番号255
ムチン1	VL	5023	EP3049812A2の配列番号261
ムチン1	VL	5024	EP3049812A2の配列番号270
ムチン1	VL	5025	EP3049812A2の配列番号275
ムチン1	VL	5026	EP3049812A2の配列番号279
ムチン1	VL	5027	EP3049812A2の配列番号283
ムチン1	VL	5028	EP3049812A2の配列番号291
ムチン1	VL	5029	EP3049812A2の配列番号297
ムチン1	VL	5030	EP3049812A2の配列番号303
ムチン1	VL	5031	EP3049812A2の配列番号308
ムチン1	VL	5032	EP3049812A2の配列番号315
ムチン1	VL	5033	EP3049812A2の配列番号319
ムチン1	VL	5034	EP3049812A2の配列番号323
ムチン1	VL	5035	EP3049812A2の配列番号333
ムチン1	VL	5036	EP3049812A2の配列番号340
MVR	VL	5037	US20160257762A1の配列番号 5
Nグリカン	VL	5038	US20160194375A1の配列番号 6
Nグリカン	VL	5039	US20160194375A1の配列番号 8

10

20

30

40

50

【表 10 - 152】

NKG2A	VL	5040	WO2016126213A1の配列番号33
NKG2A	VL	5041	WO2016041947の配列番号7
NKG2D	VL	5042	WO2016122701の配列番号134
NKG2D	VL	5043	WO2016122701の配列番号136
ノッチ1	VL	5044	WO2013074596の配列番号16
ノッチ1	VL	5045	WO2013074596の配列番号20
ノッチ2 / 3	VL	5046	WO2013074596の配列番号31
ノッチ1	VL	5047	US20160333114A1の配列番号55
ノッチ1	VL	5048	US20160333114A1の配列番号57
Notum	VL	5049	WO2012027723の配列番号332
Notum	VL	5050	WO2012027723の配列番号58
NYBR1	VL	5051	US20160333422A1の配列番号18
Olfml3	VL	5052	WO2015054441A1の配列番号23
Olfml3	VL	5053	WO2015054441A1の配列番号20
Olfml3	VL	5054	WO2015054441A1の配列番号43
癌胎児性フィブロネクチン	VL	5055	US20070202103A1の配列番号1
癌胎児性フィブロネクチン	VL	5056	US20070202103A1の配列番号2
癌胎児性フィブロネクチン	VL	5057	US20070202103A1の配列番号7
オステオネクチン	VL	5058	WO2016112870の配列番号59
OTK3	VL	5059	WO2015158868の配列番号18
OX40	VL	5060	US8283450の配列番号10
OX40	VL	5061	US9428570の配列番号11
OX40	VL	5062	WO2016196228の配列番号116
OX40	VL	5063	WO2016196228の配列番号120
OX40	VL	5064	WO2016196228の配列番号122
OX40	VL	5065	US8748585の配列番号24

10

20

30

40

50

【表 10 - 153】

OX40	VL	5066	US8748585の配列番号26
OX40	VL	5067	US8748585の配列番号27
OX40	VL	5068	US8748585の配列番号28
OX40	VL	5069	US20160137740の配列番号30
OX40	VL	5070	US8748585の配列番号30
OX40	VL	5071	WO2016196228の配列番号30
OX40	VL	5072	US20150190506の配列番号32
OX40	VL	5073	US20160137740の配列番号32
OX40	VL	5074	US20150190506の配列番号35
OX40	VL	5075	WO2016196228の配列番号38
OX40	VL	5076	US20150190506の配列番号39
OX40	VL	5077	US20150190506の配列番号41
OX40	VL	5078	US20150190506の配列番号43
OX40	VL	5079	US20150190506の配列番号45
OX40	VL	5080	US8283450の配列番号45
OX40	VL	5081	US20150190506の配列番号47
OX40	VL	5082	US8283450の配列番号47
OX40	VL	5083	US20150190506の配列番号49
OX40	VL	5084	US8283450の配列番号49
OX40	VL	5085	WO2016196228の配列番号49
OX40	VL	5086	US20150190506の配列番号51
OX40	VL	5087	US20150190506の配列番号52
OX40	VL	5088	US20150190506の配列番号56
OX40	VL	5089	US20150190506の配列番号57
OX40	VL	5090	WO2016196228の配列番号57
OX40	VL	5091	US8748585の配列番号60
OX40	VL	5092	US20150190506の配列番号62
OX40	VL	5093	WO2016196228の配列番号65
OX40	VL	5094	US9428570の配列番号7
OX40	VL	5095	WO2016196228の配列番号73
OX40	VL	5096	US8283450の配列番号8
OX40	VL	5097	US8748585の配列番号8
OX40	VL	5098	US8748585の配列番号81
OX40	VL	5099	US8748585の配列番号82
OX40	VL	5100	US8748585の配列番号83
OX40	VL	5101	US8748585の配列番号84
OX40	VL	5102	WO2016196228の配列番号84
OX40	VL	5103	US8748585の配列番号85
OX40	VL	5104	US8748585の配列番号86
OX40	VL	5105	WO2016196228の配列番号86
OX40	VL	5106	US8748585の配列番号87

10

20

30

40

50

【表 10 - 154】

OX40	VL	5107	US8748585の配列番号88
OX40	VL	5108	US8748585の配列番号89
OX40	VL	5109	WO2016196228の配列番号94
OX40	VL	5110	WO2016196228の配列番号98
PD1	VL	5111	US20160159905の配列番号2
PD1	VL	5112	US20150290316の配列番号21
PD1	VL	5113	US20130291136の配列番号30
PD1	VL	5114	US20130291136の配列番号31
PD1	VL	5115	US20130291136の配列番号32
PD1	VL	5116	US20130291136の配列番号33
PD1	VL	5117	US20160159905の配列番号39
PD1	VL	5118	WO2015112900の配列番号42
PD1	VL	5119	WO2015112900の配列番号46
PD1	VL	5120	WO2015112900の配列番号54
PD1	VL	5121	WO2015112900の配列番号58
PD1	VL	5122	WO2015112900の配列番号62
PD1	VL	5123	WO2015112900の配列番号66
PD1	VL	5124	US20160159905の配列番号7
PD1	VL	5125	WO2015112900の配列番号70
PD1	VL	5126	WO2015112900の配列番号74
PD1	VL	5127	WO2015112900の配列番号78
PD1	VL	5128	US20160159905の配列番号8
PD1	VL	5129	US20160159905の配列番号9
PD1	VL	5130	WO2014055648の配列番号18
PD1 (ニボルマブ)	VL	5131	US20150190506の配列番号11
PD1 (ペンブロリズマブ)	VL	5132	WO2016040892の配列番号5
PD1 (ペンブロリズマブ)	VL	5133	US20150190506の配列番号13
PDK1	VL	5134	WO2016090365の配列番号9
PDL1	VL	5135	WO2016061142の配列番号22
PDL1	VL	5136	WO2016061142の配列番号26
PDL1	VL	5137	US20150190506の配列番号30
PDL1	VL	5138	WO2016061142の配列番号34
PDL1	VL	5139	WO2016061142の配列番号42
PDL1	VL	5140	WO2016061142の配列番号58
PDL1	VL	5141	WO2016061142の配列番号66
PDL1	VL	5142	US20160319022の配列番号7

10

20

30

40

50

【表 10 - 155】

PDL1	VL	5143	WO2016061142の配列番号74
PDL1	VL	5144	US20150190506の配列番号8
PDL1	VL	5145	WO2016061142の配列番号82
PDL1	VL	5146	WO2016061142の配列番号86
PDL1	VL	5147	US20150190506の配列番号9
PDL1	VL	5148	US20160319022の配列番号9
PDL1	VL	5149	US20160108123の配列番号17
PDL1	VL	5150	US20160108123の配列番号22
PDL1	VL	5151	US20160108123の配列番号24
PDL1	VL	5152	US20160108123の配列番号249
PDL1	VL	5153	US20160108123の配列番号26
PDL1	VL	5154	US20160108123の配列番号28
PDL1	VL	5155	US20160108123の配列番号309
PDL1	VL	5156	US20160108123の配列番号311
PDL1	VL	5157	US20160108123の配列番号313
PDL1	VL	5158	US20160108123の配列番号320
PDL1	VL	5159	US20160108123の配列番号325
PDL1	VL	5160	US20160108123の配列番号34
PDL1	VL	5161	US20160108123の配列番号340
PDL1	VL	5162	US20160108123の配列番号357
PDL1	VL	5163	US20160108123の配列番号359
PDL1	VL	5164	US20160108123の配列番号36
PDL1	VL	5165	US20160108123の配列番号42
PDL1	VL	5166	US20160108123の配列番号44
PDL1	VL	5167	US20160108123の配列番号58
PDL1	VL	5168	US20160108123の配列番号60
PDL1	VL	5169	US20160108123の配列番号66
PDL1	VL	5170	US20160108123の配列番号68
PDL1	VL	5171	US20160108123の配列番号74
PDL1	VL	5172	US20160108123の配列番号76
PDL1	VL	5173	US20160108123の配列番号8
PDL1	VL	5174	US20160108123の配列番号82

10

20

30

40

50

【表 10 - 156】

PDL1	VL	5175	US20160108123の配列番号84
PDL1	VL	5176	US20160108123の配列番号86
PDL1	VL	5177	US20160108123の配列番号88
PDL2	VL	5178	US20130291136の配列番号47
PDL2	VL	5179	US20130291136の配列番号48
PDL2	VL	5180	US20130291136の配列番号49
PDL2	VL	5181	US20130291136の配列番号50
PDL2	VL	5182	US20130291136の配列番号51
PG16	VL	5183	EP3074419A2の配列番号12
PG9	VL	5184	EP3074419A2の配列番号10
PGT2	VL	5185	EP3074419A2の配列番号16
PGT3	VL	5186	EP3074419A2の配列番号18
PGT4	VL	5187	EP3074419A2の配列番号20
PGT5	VL	5188	EP3074419A2の配列番号22
PRAME	VL	5189	WO2016191246A2の配列番号49
PRAME	VL	5190	WO2016191246A2の配列番号51
PRAME	VL	5191	WO2016191246A2の配列番号53
PRAME	VL	5192	WO2016191246A2の配列番号55
PRAME	VL	5193	WO2016191246A2の配列番号57
PRAME	VL	5194	WO2016191246A2の配列番号59
PRAME	VL	5195	WO2016191246A2の配列番号61
PRP	VL	5196	US20160333114A1の配列番号39
PRP	VL	5197	US20160333114A1の配列番号41
PSMA	VL	5198	WO2016097231の配列番号44
PTK7	VL	5199	WO2012112943A1の配列番号20
PTK7	VL	5200	WO2012112943A1の配列番号22
PTK7	VL	5201	WO2012112943A1の配列番号24
PTK7	VL	5202	WO2012112943A1の配列番号26

10

20

30

40

50

【表 10 - 157】

PTK7	VL	5203	WO2012112943A1の配列番号28
PTK7	VL	5204	WO2012112943A1の配列番号30
PTK7	VL	5205	WO2012112943A1の配列番号32
PTK7	VL	5206	WO2012112943A1の配列番号34
PTK7	VL	5207	WO2012112943A1の配列番号36
PTK7	VL	5208	WO2012112943A1の配列番号38
PTK7	VL	5209	WO2012112943A1の配列番号40
PTK7	VL	5210	WO2012112943A1の配列番号42
PTK7	VL	5211	WO2012112943A1の配列番号44
PTK7	VL	5212	WO2012112943A1の配列番号46
PTK7	VL	5213	WO2012112943A1の配列番号48
PTK7	VL	5214	WO2012112943A1の配列番号50
PTK7	VL	5215	WO2012112943A1の配列番号52
PTK7	VL	5216	WO2012112943A1の配列番号54
PTK7	VL	5217	WO2012112943A1の配列番号56
PTK7	VL	5218	WO2012112943A1の配列番号58
PTK7	VL	5219	WO2012112943A1の配列番号60
PTK7	VL	5220	WO2012112943A1の配列番号62
PTK7	VL	5221	WO2012112943A1の配列番号64
PTK7	VL	5222	WO2012112943A1の配列番号66
PTK7	VL	5223	WO2012112943A1の配列番号68

10

20

30

40

50

【表 10 - 158】

PTK7	VL	5 2 2 4	US 2 0 1 5 0 3 1 5 2 9 3 の配列番号 1 5
PTK7	VL	5 2 2 5	US 2 0 1 5 0 3 1 5 2 9 3 の配列番号 3 9
PTK7	VL	5 2 2 6	US 2 0 1 5 0 3 1 5 2 9 3 の配列番号 6 3
RAS	VL	5 2 2 7	WO 2 0 1 6 1 5 4 0 4 7 の配列番号 1 9
RAS	VL	5 2 2 8	WO 2 0 1 6 1 5 4 0 4 7 の配列番号 4 9
RAS	VL	5 2 2 9	WO 2 0 1 6 1 5 4 0 4 7 の配列番号 5 9
RAS	VL	5 2 3 0	WO 2 0 1 6 1 5 4 0 4 7 の配列番号 6 9
RAS	VL	5 2 3 1	WO 2 0 1 6 1 5 4 0 4 7 の配列番号 7 9
RAS	VL	5 2 3 2	WO 2 0 1 6 1 5 4 0 4 7 の配列番号 9
RHAMM アントゴニ ストボディ 軽鎖	VL	5 2 3 3	WO 2 0 0 0 0 2 9 4 4 7 の配列番号 4
リツキシマ ブ	VL	5 2 3 4	US 2 0 1 6 0 3 3 3 1 1 4 A 1 の配列番号 6 3
リツキシマ ブ	VL	5 2 3 5	US 2 0 1 6 0 3 3 3 1 1 4 A 1 の配列番号 6 5
ROR1	VL	5 2 3 6	WO 2 0 1 6 0 1 6 3 4 3 A 1 の配列番号 1 6
ROR1	VL	5 2 3 7	WO 2 0 1 6 0 1 6 3 4 3 A 1 の配列番号 2 4
ROR1	VL	5 2 3 8	WO 2 0 1 6 0 1 6 3 4 3 A 1 の配列番号 3 2
ROR1	VL	5 2 3 9	WO 2 0 1 6 0 1 6 3 4 3 A 1 の配列番号 4 0
ROR1	VL	5 2 4 0	WO 2 0 1 6 0 1 6 3 4 3 A 1 の配列番号 5 6
ROR1	VL	5 2 4 1	WO 2 0 1 6 0 1 6 3 4 3 A 1 の配列番号 6 4
ROR1	VL	5 2 4 2	WO 2 0 1 6 0 1 6 3 4 3 A 1 の配列番号 7 2
ROR1	VL	5 2 4 3	WO 2 0 1 6 0 1 6 3 4 4 A 1 の配列番号 3 6
ROR1	VL	5 2 4 4	WO 2 0 1 6 0 1 6 3 4 4 A 1 の配列番号 6 2
ROR1	VL	5 2 4 5	WO 2 0 1 6 0 1 6 3 4 4 A 1 の配列番号 2 3
ROR1	VL	5 2 4 6	WO 2 0 1 6 0 1 6 3 4 4 A 1 の配列番号 4 9
ROR1	VL	5 2 4 7	WO 2 0 1 6 0 1 6 3 4 4 A 1 の配列番号 5 8

10

20

30

40

50

【表 10 - 159】

ROR1	VL	5248	WO2016120216の配列番号86
ROR1	VL	5249	WO2016120216の配列番号88
ROR1	VL	5250	WO2016120216の配列番号90
ROR1	VL	5251	US20160208018A1の配列番号126
ROR1	VL	5252	US20160208018A1の配列番号127
ROR1	VL	5253	US20160208018A1の配列番号234
ROR1	VL	5254	US20160208018A1の配列番号235
ROR1	VL	5255	US20160208018A1の配列番号236
ROR1	VL	5256	US20160208018A1の配列番号237
ROR1	VL	5257	US20160208018A1の配列番号238
ROR1	VL	5258	US20160208018A1の配列番号240
ROR1	VL	5259	US20160208018A1の配列番号241
ROR1	VL	5260	US20160208018A1の配列番号242
ROR1	VL	5261	US20160208018A1の配列番号243
ROR1	VL	5262	US20160208018A1の配列番号244
ROR1	VL	5263	US20160208018A1の配列番号245
ROR1	VL	5264	US20160208018A1の配列番号246
ROR1	VL	5265	US20160208018A1の配列番号247
ROR1	VL	5266	US20160208018A1の配列番号248
ROR1	VL	5267	EP3083671A1の配列番号56
ROR1	VL	5268	WO2016187216A1の配列番号103
ROR1	VL	5269	WO2016187216A1の配列番号111
ROR1	VL	5270	WO2016187216A1の配列番号1

10

20

30

40

50

【表 10 - 160】

			27
ROR1	VL	5271	WO2016187216A1の配列番号135
ROR1	VL	5272	WO2016187216A1の配列番号143
ROR1	VL	5273	WO2016187216A1の配列番号15
ROR1	VL	5274	WO2016187216A1の配列番号151
ROR1	VL	5275	WO2016187216A1の配列番号159
ROR1	VL	5276	WO2016187216A1の配列番号167
ROR1	VL	5277	WO2016187216A1の配列番号175
ROR1	VL	5278	WO2016187216A1の配列番号183
ROR1	VL	5279	WO2016187216A1の配列番号191
ROR1	VL	5280	WO2016187216A1の配列番号199
ROR1	VL	5281	WO2016187216A1の配列番号207
ROR1	VL	5282	WO2016187216A1の配列番号215
ROR1	VL	5283	WO2016187216A1の配列番号223
ROR1	VL	5284	WO2016187216A1の配列番号23
ROR1	VL	5285	WO2016187216A1の配列番号231
ROR1	VL	5286	WO2016187216A1の配列番号239
ROR1	VL	5287	WO2016187216A1の配列番号247
ROR1	VL	5288	WO2016187216A1の配列番号255
ROR1	VL	5289	WO2016187216A1の配列番号263
ROR1	VL	5290	WO2016187216A1の配列番号271
ROR1	VL	5291	WO2016187216A1の配列番号2

10

20

30

40

50

【表 10 - 161】

			7 9
ROR1	VL	5 2 9 2	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 2 8 7
ROR1	VL	5 2 9 3	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 2 9 5
ROR1	VL	5 2 9 4	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 3 0 3
ROR1	VL	5 2 9 5	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 3 1
ROR1	VL	5 2 9 6	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 3 1 1
ROR1	VL	5 2 9 7	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 3 1 9
ROR1	VL	5 2 9 8	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 3 2 7
ROR1	VL	5 2 9 9	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 3 3 5
ROR1	VL	5 3 0 0	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 3 4 3
ROR1	VL	5 3 0 1	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 3 5 1
ROR1	VL	5 3 0 2	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 3 5 9
ROR1	VL	5 3 0 3	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 3 9
ROR1	VL	5 3 0 4	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 4 7
ROR1	VL	5 3 0 5	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 5 5
ROR1	VL	5 3 0 6	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 6 3
ROR1	VL	5 3 0 7	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 7
ROR1	VL	5 3 0 8	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 7 1
ROR1	VL	5 3 0 9	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 7 9
ROR1	VL	5 3 1 0	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 8 7
ROR1	VL	5 3 1 1	WO 2 0 1 6 1 8 7 2 1 6 A 1 の配列番号 9 5
セマホリン 4D	VL	5 3 1 2	US 2 0 1 6 0 1 1 5 2 4 0 A 1 の配列番号 1 7

10

20

30

40

50

【表 10 - 162】

セマホリン 4D	VL	5313	US20160115240A1の配列番号 18
セマホリン 4D	VL	5314	US20160115240A1の配列番号 29
TAG73	VL	5315	US20160333114A1の配列番号 116
TCR	VL	5316	WO2016122701の配列番号132
TEM8	VL	5317	US20160264662A1の配列番号 4
TEM8	VL	5318	US20160264662A1の配列番号 6
TEM8	VL	5319	US20160264662A1の配列番号 8
Tie	VL	5320	US20060057138A1の配列番号 724
TIGIT	VL	5321	US20160355589の配列番号13 0
TIGIT	VL	5322	US20160355589の配列番号13 1
TIGIT	VL	5323	US20160355589の配列番号13 2
TIGIT	VL	5324	US20160355589の配列番号13 3
TIGIT	VL	5325	US20160355589の配列番号13 7
TIGIT	VL	5326	US20160355589の配列番号13 9
TIGIT	VL	5327	US20160355589の配列番号14 5
TIGIT	VL	5328	US20160355589の配列番号14 6
TIGIT	VL	5329	US20160355589の配列番号15 1
TIGIT	VL	5330	US20160355589の配列番号15 2
TIGIT	VL	5331	US20160355589の配列番号25
TIGIT	VL	5332	US20160355589の配列番号26
TIGIT	VL	5333	US20160355589の配列番号27
TIGIT	VL	5334	US20160355589の配列番号28
TIGIT	VL	5335	US20160355589の配列番号29
TIGIT	VL	5336	US20160355589の配列番号30

10

20

30

40

50

【表 10 - 163】

T I G I T	V L	5 3 3 7	U S 2 0 1 6 0 3 5 5 5 8 9 の配列番号 5 0
T I G I T	V L	5 3 3 8	U S 2 0 1 6 0 3 5 5 5 8 9 の配列番号 5 1
T I G I T	V L	5 3 3 9	U S 2 0 1 6 0 3 5 5 5 8 9 の配列番号 5 2
T I G I T	V L	5 3 4 0	U S 2 0 1 6 0 3 5 5 5 8 9 の配列番号 6 4
T I G I T	V L	5 3 4 1	U S 2 0 1 6 0 3 5 5 5 8 9 の配列番号 9 5
T I G I T	V L	5 3 4 2	U S 2 0 1 6 0 3 5 5 5 8 9 の配列番号 8
T I M 3	V L	5 3 4 3	W O 2 0 1 3 0 0 6 4 9 0 の配列番号 7
T I M 3	V L	5 3 4 4	U S 2 0 1 5 0 0 8 6 5 7 4 の配列番号 1 0 7
T I M 3	V L	5 3 4 5	U S 2 0 1 5 0 0 8 6 5 7 4 の配列番号 1 1 7
T I M 3	V L	5 3 4 6	U S 2 0 1 5 0 0 8 6 5 7 4 の配列番号 1 7
T I M 3	V L	5 3 4 7	U S 2 0 1 5 0 0 8 6 5 7 4 の配列番号 2 7
T I M 3	V L	5 3 4 8	U S 2 0 1 5 0 0 8 6 5 7 4 の配列番号 3 7
T I M 3	V L	5 3 4 9	U S 2 0 1 5 0 0 8 6 5 7 4 の配列番号 4 7
T I M 3	V L	5 3 5 0	U S 2 0 1 5 0 0 8 6 5 7 4 の配列番号 5 7
T I M 3	V L	5 3 5 1	U S 2 0 1 5 0 0 8 6 5 7 4 の配列番号 6 7
T I M 3	V L	5 3 5 2	U S 2 0 1 5 0 0 8 6 5 7 4 の配列番号 7
T I M 3	V L	5 3 5 3	U S 2 0 1 5 0 0 8 6 5 7 4 の配列番号 7 7
T I M 3	V L	5 3 5 4	U S 2 0 1 5 0 0 8 6 5 7 4 の配列番号 8 7
T I M 3	V L	5 3 5 5	U S 2 0 1 5 0 0 8 6 5 7 4 の配列番号 9 7
T I M 3	V L	5 3 5 6	W O 2 0 1 6 1 7 9 3 1 9 A 1 の配列番号 1 7
T I M 3	V L	5 3 5 7	W O 2 0 1 6 1 7 9 3 1 9 A 1 の配列番号 2 5
T I M 3	V L	5 3 5 8	W O 2 0 1 6 1 7 9 3 1 9 A 1 の配列番号 3 3
T I M 3	V L	5 3 5 9	W O 2 0 1 6 1 7 9 3 1 9 A 1 の配列番号 4 1
T I M 3	V L	5 3 6 0	W O 2 0 1 6 1 7 9 3 1 9 A 1 の配列番号 4 9
T I M 3	V L	5 3 6 1	W O 2 0 1 6 1 7 9 3 1 9 A 1 の配列番号 5 7
T I M 3	V L	5 3 6 2	W O 2 0 1 6 1 7 9 3 1 9 A 1 の配列番号 6 5
T I M 3	V L	5 3 6 3	W O 2 0 1 6 1 7 9 3 1 9 A 1 の配列番号 7 3
T I M 3	V L	5 3 6 4	W O 2 0 1 6 1 7 9 3 1 9 A 1 の配列番号 8 1
T I M 3	V L	5 3 6 5	W O 2 0 1 6 1 7 9 3 1 9 A 1 の配列番号 8 9

10

20

30

40

50

【表 10 - 164】

TIM3	VL	5366	WO2016179319A1の配列番号9
TIM3	VL	5367	WO2016179319A1の配列番号97
組織因子	VL	5368	US20040229301A1の配列番号25
組織因子	VL	5369	US20040229301A1の配列番号31
組織因子	VL	5370	WO2004094475の配列番号12
組織因子	VL	5371	WO2004094475の配列番号21
組織因子	VL	5372	WO2004094475の配列番号25
組織因子	VL	5373	WO2004094475の配列番号31
組織因子	VL	5374	WO2004094475の配列番号8
組織因子	VL	5375	US20160333114A1の配列番号35
組織因子	VL	5376	US20160333114A1の配列番号37
TRBC1	VL	5377	WO2015132598の配列番号2
トロホブラ スト糖タン パク質5T 4	VL	5378	WO2016034666A1の配列番号18
トロホブラ スト糖タン パク質5T 4VL	VL	5379	WO2016034666A1の配列番号12
トロホブラ スト糖タン パク質5T 4VL	VL	5380	WO2016034666A1の配列番号14
トロホブラ スト糖タン パク質5T 4VL	VL	5381	WO2016034666A1の配列番号16
uPAR	VL	5382	US20160333114A1の配列番号71
uPAR	VL	5383	US20160333114A1の配列番号73
VEGF	VL	5384	WO2000034337の配列番号2
VEGF	VL	5385	WO2000034337の配列番号6
VEGF	VL	5386	US20030175276A1の配列番号9
VEGF	VL	5387	WO2006012688A1の配列番号1

10

20

30

40

50

【表 10 - 165】

			1
VEGF	VL	5388	WO2006012688A1の配列番号19
VEGF	VL	5389	WO2006012688A1の配列番号27
VEGF	VL	5390	WO2006012688A1の配列番号28
VEGF	VL	5391	WO2006012688A1の配列番号3
VEGF	VL	5392	WO2006012688A1の配列番号43
VEGF	VL	5393	US20160090427の配列番号160
VEGF	VL	5394	US20160090427の配列番号161
VEGF	VL	5395	US20160090427の配列番号162
VEGF	VL	5396	US20160090427の配列番号163
VEGF	VL	5397	US20160090427の配列番号164
VEGF	VL	5398	US20160090427の配列番号165
VEGF	VL	5399	US20160090427の配列番号166
VEGF	VL	5400	US20160090427の配列番号167
VEGF R2	VL	5401	WO2017004254の配列番号107
VEGF R2	VL	5402	WO2017004254の配列番号108
VEGF R2	VL	5403	WO2017004254の配列番号109
VEGF R2	VL	5404	WO2017004254の配列番号110
VEGF R2	VL	5405	WO2017004254の配列番号111
VEGF R2	VL	5406	WO2017004254の配列番号112
VEGF R2	VL	5407	WO2017004254の配列番号113
VEGF R2	VL	5408	WO2017004254の配列番号86

10

20

30

40

50

【表 10 - 166】

VEGFR 2	VL	5409	WO2017004254の配列番号87
VEGFR 2	VL	5410	WO2017004254の配列番号88
VEGFR 2	VL	5411	WO2017004254の配列番号89
VEGFR 2	VL	5412	WO2017004254の配列番号90
VEGFR 2	VL	5413	WO2017004254の配列番号91
VEGFR 2	VL	5414	WO2017004254の配列番号92
VEGFR 2	VL	5415	WO2017004254の配列番号93
VEGFR 2	VL	5416	WO2017004254の配列番号94
VISTA	VL	5417	WO2015097536の配列番号41
VISTA	VL	5418	WO2015097536の配列番号42
VISTA	VL	5419	WO2015097536の配列番号43
VISTA	VL	5420	WO2015097536の配列番号44
VISTA	VL	5421	WO2015097536の配列番号45
VMS2	VL	5422	WO2000058363の図2
WT1/H LA二重特 異性	VL	5423	WO2015070061の配列番号106
WT1/H LA二重特 異性	VL	5424	WO2015070061の配列番号112
WT1/H LA二重特 異性	VL	5425	WO2015070061の配列番号130
WT1/H LA二重特 異性	VL	5426	WO2015070061の配列番号34
WT1/H LA二重特 異性	VL	5427	WO2015070061の配列番号52
WT1/H LA二重特 異性	VL	5428	WO2015070061の配列番号70
WT1/H LA二重特	VL	5429	WO2015070061の配列番号88

10

20

30

40

50

【表 10 - 167】

異性			
5 T 4	V L	5 4 3 0	WO 2 0 1 6 0 2 2 9 3 9 の配列番号 1
5 T 4	V L	5 4 3 1	WO 2 0 1 6 0 2 2 9 3 9 の配列番号 3
A L K	V L	5 4 3 2	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 1 0
A L K	V L	5 4 3 3	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 1 2
A L K	V L	5 4 3 4	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 1 4
A L K	V L	5 4 3 5	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 1 6
A L K	V L	5 4 3 6	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 8
A L K V L	V L	5 4 3 7	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 2
A L K V L	V L	5 4 3 8	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 4
A L K V L	V L	5 4 3 9	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 6
C D 1 2 3	V L	5 4 4 0	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 1 1 4
C D 1 2 3	V L	5 4 4 1	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 1 1 6
C D 1 2 3	V L	5 4 4 2	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 5 8
C D 1 2 3	V L	5 4 4 3	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 6 0
C D 1 2 3	V L	5 4 4 4	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 6 4
C D 1 6	V L	5 4 4 5	WO 2 0 1 5 1 5 8 8 6 8 の配列番号 2 6
C D 2 2	V L	5 4 4 6	WO 2 0 1 3 0 5 9 5 9 3 の配列番号 1
C D 2 7 6	V L	5 4 4 7	US 2 0 1 6 0 0 5 3 0 1 7 の配列番号 1 8
C D 2 7 6	V L	5 4 4 8	US 2 0 1 6 0 0 5 3 0 1 7 の配列番号 2 7
C D 2 8	V L	5 4 4 9	WO 2 0 1 5 1 5 8 8 6 8 の配列番号 2 0
C D 7 3	V L	5 4 5 0	US 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 0 の配列番号 1 0 1
C D 7 3	V L	5 4 5 1	US 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 0 の配列番号 1 0 2
C D 7 3	V L	5 4 5 2	US 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 0 の配列番号 1 0 4
C D 7 3	V L	5 4 5 3	US 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 0 の配列番号 1 0 6
C D 7 3	V L	5 4 5 4	US 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 0 の配列番号 1 1 0
C D 7 3	V L	5 4 5 5	US 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 0 の配列番号 1 1 7
C D 7 3	V L	5 4 5 6	US 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 0 の配列番号 1 1 8
C D 7 3	V L	5 4 5 7	US 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 0 の配列番号 1 2 0
C D 7 3	V L	5 4 5 8	US 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 0 の配列番号 1 2 2
C D 7 4	V L	5 4 5 9	US 2 0 1 3 0 1 7 1 0 6 4 の配列番号 2 5
C D 7 4	V L	5 4 6 0	US 2 0 1 3 0 1 7 1 0 6 4 の配列番号 2 9

10

20

30

40

50

【表 10-168】

CD74	VL	5461	US20130171064の配列番号31
CD74	VL	5462	US20130171064の配列番号35
CS1	VL	5463	WO2016120216の配列番号110
CS1	VL	5464	WO2016120216の配列番号112
CSPG4	VL	5465	WO2016077638の配列番号12
CSPG4	VL	5466	WO2016077638の配列番号14
EGFRv III	VL	5467	WO2016120216の配列番号92
EGFRv III	VL	5468	WO2016120216の配列番号94
ERBB2	VL	5469	US20110129464の配列番号3
GPC3	VL	5470	WO2016049459の配列番号23
悪性可変受 容体	VL	5471	WO2015133817A1の配列番号5
OX40	VL	5472	US20160137740の配列番号29
OX40	VL	5473	US20150190506の配列番号37

10

20

【0203】

イントラボディ

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、免疫細胞を調節する際のプレーヤーに対するイントラボディであり得る。イントラボディは、細胞内で発現するように設計され、細胞内輸送 (trafficking) / 局在化ペプチド配列とのインフレーム融合を通して、細胞質ゲル、核、小胞体 (ER)、ミトコンドリア、ペルオキシソーム、原形質、及びトランス-ゴルジネットワーク (TGN) を含む、様々な細胞内位置に存在する特定の標的抗原に指向され得る、抗体である。最も一般的に使用された形式は、リンカー、最も頻繁には、可変重鎖 (VH) と可変軽鎖 (VL) との間の15-アミノ酸リンカー (例えば、(GGGGS)₃ (配列番号307)) を用いて、重鎖及び軽鎖の抗原結合可変ドメインを合わせることによって生成される、単一鎖抗体 (scFv) である。細胞内イントラボディは、がん関連標的の機能または局在化に結合する、中和する、または修飾し、それによって、悪性の表現型に影響を及ぼすように開発されている。

30

【0204】

免疫細胞 (例えば、T細胞) を調節するプレーヤーは、任意の細胞内シグナル伝達チェックポイントであり得る。例示的なプレーヤーは、共抑制性リガンド、Casitas B系統リンパ腫癌原遺伝子b (Cbl-b) (E3リガーゼ)、タンパク質チロシンホスファターゼ (PTP)、例えば、Srcホモロジー2ドメイン含有タンパク質チロシンホスファターゼ1 (SHP-1)、及びRasを含み得る。例えば、イントラボディは、PCT特許公開第WO2004/046186 (当該出願の内容は、参照によりその全体が組み込まれる) に開示されるRASの発がん性形態に対するイントラボディであり得る。

40

【0205】

治療的抗体

いくつかの実施形態において、本発明の抗体ペイロードは、治療的抗体であり得る。非限定的な例として、抗体、ならびにそれらの断片及びバリエーションは、腫瘍関連抗原に特異的であり得るか、または腫瘍特異的抗原、または病原体抗原であり得る。いくつかの態様において、抗体は、遮断抗体 (アンタゴニスト抗体とも称される)、例えば、PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA-4、及び他の阻害分子に対する遮断抗体であり得る。他の態様において、抗体は、アゴニスト抗体、例えば、刺激分子、例えば、4-1BB

50

(CD137)、OX40(CD134)、CD40、GITR、及びCD27に特異的なアゴニスト抗体であり得る。

【0206】

他の例示的な治療的抗体には、アバゴボマブ、アボクスマブ(abcxma b)、アビツズマブ、アブリルマブ、アクトクスマブ、アダリムマブ、アデカツムマブ、アフアセビクマブ、アフエリモマブ、アフツズマブ、アラシズマブ、アレムツズマブ、アリロクマブ、アルツモマブ、アマツキシマブ、アネツマブ、アニフロルマブ、アポリズマブ、アルシツモマブ、アスクリンバクマブ、アセリズマブ、アテゾリズマブ、アチヌマブ、アトリズマブ、アトロリムマブ、アベルマブ、バピネウズマブ、バシリキシマブ、バビツキシマブ、ベクツモマブ、ベゲロマブ、ベリムマブ、ベンラリズマブ、ベルチリムマブ、ベシレソマブ、ベバシズマブ、ベズロトクスマブ、ビシロマブ、ビマグルマブ、ビメキズマブ、ビバツズマブ、ブレセルマブ、ブリナツモマブ、ブロソズマブ、ボコシズマブ、ブレンツキシマブ、ブリアキヌマブ、プロダルマブ、プロルシズマブ、ブロンチクツズマブ、カナキヌマブ、カンツズマブ、カンツズマブ、カブラシズマブ、カプロマブ、カルルマブ、カツマキソマブ、cBR96-ドキシソルピシン免疫複合体、セデリズマブ、セルグツズマブ、セルトリズマブペゴール、セツキシマブ、シタツズマブ、シクスツムマブ、クラザキズマブ、クレノリキシマブ、クリバツズマブ、コドリツズマブ、コルツキシマブ、コンタツムマブ(Contatumumab)、コンシズマブ、クレネズマブ、クロテデュマブ(Crotedumab)、CR6261、ダセツマブ、ダクリズマブ、ダロツズマブ、ダピロリズマブペゴール、ダラツムマブ、デクトレクマブ、デムシズマブ、デニンツズマブ、デノスマブ、デルロツキシマブビオチン、デツモマブ、ジヌツキシマブ、ジリダブマブ、ドマグロズマブ、ドルリモマブアリトクス、ドロジツマブ、デュリゴツマブ、デュピルマブ、デュルバルマブ、デュシギツマブ、エクロメキシマブ、エクリズマブ、エドバコマブ、エドレコロマブ、エファリズマブ、エフングマブ、エルデルマブ、エルゲムツマブ、エロツズマブ、エルシリモマブ、エマクツズマブ、エミベツズマブ、エナバツズマブ、エンフォルツマブベドチン、エンリモマブペゴール、エノブリツズマブ、エノキズマブ、エノチクマブ、エンシツキシマブ、エピツモマブシツキセタン、エブラツズマブ、エルリズマブ、エルツマキソマブ、エタラシズマブ、エトロリズマブ、エビナクマブ、エボロクマブ、エキスピビルマブ、ファノレソマブ、ファラリモマブ、ファルレツズマブ、ファシヌマブ、FBTA05、フェルビズマブ、フェザキヌマブ、フィクラツズマブ、フィギツムマブ、フィリブマブ、フランボツマブ、フレチクマブ、フォントリズマブ、フォルアルマブ、フォルアビルマブ、フレソリムマブ、フルラヌマブ、フツキシマブ、ガルカネズマブ、ガリキシマブ、ガニツマブ、ガンテネルマブ、ガビリモマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、ゲボキズマブ、ギレンツキシマブ、グレムバツムマブベドチン、ゴリムマブ、ゴミリキシマブ、グセルクマブ、イバリズマブ、イブリツモマブチウキセタン、イクルクマブ、イダルシズマブ、イゴボマブ、IMAB362、イマルマブ、イムシロマブ、イムガツズマブ、インクラクマブ、インダツキシマブ、インデュサツマブ、イネビリズマブ、インフリキシマブ、インテツムマブ、イノリモマブ、イノツズマブ、イピリムマブ、イラツムマブ、イサツキシマブ、イトリズマブ、イキセキズマブ、ケリキシマブ、ラベツズマブ、ラムブロリズマブ、ラムパリズマブ、ラナデルマブ、ランドグロズマブ、ラブリツキシマブ、レブリキズマブ、レマレソマブ、レンダリズマブ、レンジルマブ、レルデリムマブ、レキサツムマブ、リビビルマブ、リファスツズマブ、リゲリズマブ、リロトマブ、リンツズマブ、リリルマブ、ロデルシズマブ、ロキベトマブ、ロルボツズマブ、ルカツムマブ、ルリズマブペゴール、ルミリキシマブ、ルムレツズマブ、マパツムマブ、マルゲツキシマブ、マスリモマブ、マブリリムマブ、マツズマブ、メポリズマブ、メテリムマブ、ミラツズマブ、ミンレツモマブ、ミルベツキシマブ、ミツモマブ、モガムリズマブ、モナリズマブ、モロリムマブ、モタビズマブ、モキセツモマブパストクス、ムロモナブーCD3、ナコロマブタフェナトクス、ナミルマブ、ナブツモマブ、ナラツキシマブ、ナルナツマブ、ナタリズマブ、ナビシキシズマブ、ナビブマブ、ネバクマブ、ネシツムマブ、ネモリズマブ、ネレリモマブ、ネスバクマブ、ニモツズマブ、ニボルマブ、ノフェツモマブ、オビルトキ

10

20

30

40

50

サキシマブ、オビヌツズマブ、オカラツズマブ、オクレリズマブ、オデュリモマブ、オフ
ァツムマブ、オララツマブ、オララツマブ、オロキズマブ、オマリズマブ、オナルツズマ
ブ、オンツキシズマブ、オビシヌマブ、オボルツズマブモナトクス、オレゴボマブ、オル
チクマブ、オテリキシズマブ、オトレルツズマブ、オキセルマブ、オザネズマブ、オゾラ
リズマブ、パギバキシマブ、パリビズマブ、パムレブルマブ、パニツムマブ、パンコマブ
、パノバクマブ、パルサツズマブ、パスコリズマブ、パソツキシズマブ、パテクリズマブ
、パトリツマブ、ペムブルリズマブ、ペムツモマブ、ペラキズマブ、ペルツズマブ、ペキ
セリズマブ、ピジリズマブ、ピナツズマブ、ピンツモマブ、ブラクルマブ、プロザリズマ
ブ、ポガリズマブ、ポラツズマブ、ポネズマブ、プレザリズマブ、プリリキシマブ、プリ
トキサキシマブ、ブリツムマブ、PRO140、クイリズマブ、ラコツモマブ、ラドレツ
マブ、ラフィビルマブ、ラルパンシズマブ、ラムシルマブ、ラニビズマブ、ラキシバクマ
ブ、レファネズマブ、レガビルマブ、レスリズマブ、リロツムマブ、リヌクマブ、リサン
キズマブ、リツキシマブ、リババズマブペゴール、ロバツムマブ、ロレデュマブ、ロモソ
ズマブ、ロンタリズマブ、ロベリズマブ、ロベリズマブ (R o v e l i z u m a b)、ル
ブリズマブ、サシツズマブ、サマリズマブ、サペリズマブ、サリルマブ、サツモマブペン
デチド、セクキヌマブ、セリバンツマブ、セトキサキシマブ、セヴィルマブ、シブロツズ
マブ、SGN-CD19A、SGN-CD33A、シファリムマブ、シルツキシマブ、シ
ムツズマブ、シブリズマブ、シルクマブ、ソフィツズマブベドチン、ソラネズマブ、ソリ
トマブ、ソネブシズマブ、ソソツズマブ、スタムルマブ、スレソマブ、スピズマブ、タバ
ルマブ、タカツズマブ、タドシズマブ、タリズマブ、タムツベツマブ、タネズマブ、タブ
リツモマブ、タレクスツマブ、テフィバズマブ、テリモマブアリトクス、テナツモマブ、
テネリキシマブ、テブリズマブ、テプロツムマブ、テシドルマブ、テツロマブ、テゼペル
マブ、TGN1412、チシリムマブ、チルドラキズマブ、チガツズマブ、チモルマブ、
チソツマブベドチン、TNX-650、トシリズマブ、トラリズマブ、トサトクスマブ、
トシツモマブ、トベツマブ、トラロキヌマブ、トラスツズマブ、TRBS07、トレガリ
ズマブ、トレメリムマブ、トレボグルマブ、ツコツズマブ、ツビルマブ、ウブリツキシマ
ブ、ウルコクブルマブ (U l c o c u p l u m a b)、ウレルマブ、ウルトキサズマブ、
ウステキヌマブ、バダスツキシマブタリリン、バンドルツズマブベドチン、パンチクツマ
ブ、バヌシズマブ、バパリキシマブ、バルリルマブ、バテリズマブ、ベドリズマブ、ベル
ツズマブ、ベパリモマブ、ベセンクマブ、ビシリズマブ、ボバリリズマブ、ボロシキシマ
ブ、ボルセツズマブ、ボツムマブ、キセンツズマブ、ザルツムマブ、ザノリムマブ、ザツ
キシマブ、ジラリムマブ、及びゾリモマブアリトクスが含まれ得るが、これらに限定され
ない。

【0207】

バイシストロン及び／または偽バイシストロン抗体ペイロード

本発明によれば、バイシストロンペイロードは、単一ポリヌクレオチド鎖上に2つのタン
パク質鎖抗体をコードするポリヌクレオチドである。偽バイシストロンペイロードは、
単一ポリヌクレオチド鎖上に不連続的に単一鎖抗体をコードするポリヌクレオチドである
。バイシストロンペイロードについては、コードした2つの鎖または2つの部分／領域及
び／またはドメイン（偽バイシストロンと同様に）は、鎖またはドメインをコードしない
少なくとも1つのヌクレオチドによって分離される。より頻繁には、分離は、切断シグナ
ルもしくは部位またはヌクレオチドの非コード領域を含む。このような切断部位は、例え
ば、得られたポリペプチドまたは本明細書に教示されるもののうちのいずれかにおいて、
「RKR」部位としてコードされるフリン切断部位、または修飾されたフリン切断部位を
含む。

【0208】

本発明によれば、単一のドメインペイロードは、単一の単量体可変抗体ドメインをコー
ドする1つまたは2つのポリヌクレオチドを含む。典型的には、単一のドメイン抗体は、
重鎖抗体の1つの可変ドメイン (VH) を含む。

【0209】

本発明によれば、単一鎖 Fv ペイロードは、少なくとも 2 つのコード領域及びリンカー領域をコードするポリヌクレオチドである。scFv ペイロードは、10～約 25 のアミノ酸の短いリンカーペプチドと接続した、免疫グロブリンの重鎖 (VH) 及び軽鎖 (VL) の可変領域の融合タンパク質をコードし得る。このリンカーは、通常、可撓性のためのグリシン、ならびに可溶性のためのセリンまたはスレオニンに富んでおり、VH の N 末端を VL の C 末端と接続すること、またはその逆のいずれかを行うことができる。他のリンカーは、当該技術分野で周知であり、本明細書に開示されるものを含む。

【0210】

本発明によれば、バイシストロンペイロードは、2 つの異なる抗体の部分または領域をコードするポリヌクレオチドである。二重特異性ペイロードは、2 つの異なる抗原に結合し得るポリペプチドをコードする。本発明のポリヌクレオチドはまた、3 つの抗原に対して親和性を有する三重特異性抗体をコードし得る。

【0211】

3. 腫瘍及び病原体特異的抗原

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、腫瘍特異的抗原 (TSA)、腫瘍関連抗原 (TAA)、病原体関連抗原、またはそれらの断片であり得る。抗原は、ペプチドとしてまたは無傷タンパク質もしくははその部分として発現され得る。無傷タンパク質もしくははその部分は、天然または変異であり得る。本明細書に記載のがんまたはウイルス誘導性がんに関連する抗原は、当該技術分野で公知である。このような TSA または TAA は、がんと予め関連し得るか、または当該技術分野で周知の任意の方法によって特定され得る。

【0212】

腫瘍特異的抗原 (TSA) は、腫瘍新抗原であり得る。新抗原は、タンパク質コード配列を変化する転写における遺伝子変異または変化のため、腫瘍細胞によってのみ発現される変異抗原であり、したがって、新規の外來抗原を生成する。遺伝子変化は、遺伝子置換、挿入、欠失、または天然同族タンパク質 (すなわち、正常な細胞に発現される分子) の任意の他の遺伝子変化から生じる。

【0213】

非限定的な例として、新抗原は、アルファークチニン-4、ARTC1、BCR-A BL 融合タンパク質 (b3a2)、B-Raf、CASP-5、CASP-8、ベータカテニン、Cdc27、CDK4、CDKN2A、CLPP、CML-66、COA-1、コネキシン37、dek-can 融合タンパク質、EFTUD2、伸長因子2、ETV6-AML1 融合タンパク質、フィブロネクチン、FLT3-ITD、FN1、GPNM8、LDLR-フコシルトランスフェラーゼAS 融合タンパク質、HLA-A2、HLA-A11、Hsp-70-1B、MART-2、ME1、MUM-1、MUM-2、MUM-3、ミオシンクラスI、NFYC、ネオ-PAP、OGT、OS-9、p53、pm1-RAR アルファ 融合タンパク質、PRDX5、PTPRK、K-Ras、N-Ras、RBAF600、サーチイン-2、SNRPD1、SYT-SSX1/SSX2 融合タンパク質、TGF-ベータ受容体II などに由来する変異した新しいペプチドを含み得る。さらなる新抗原ペプチドは、米国特許公開第 20110293637 号 (当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる) に開示される、SF3B1 ペプチド、MYD ペプチド、TP53 ペプチド、Ab1 ペプチド、FBXW7 ペプチド、MAPK ペプチド、及び GNB1 ペプチドを含み得る。

【0214】

大規模なシーケンシング及びアルゴリズム計算を通して特定される新しい新抗原はまた、含まれ得る。例えば、国際特許公開第 WO2014/168874 号、Nishimura et al., Cancer Sci. 2015, 106 (5): 505-511、及び Linnemann et al., Nat. Med., 2015, 21 (1): 81-85 (当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる) を参照のこと。

10

20

30

40

50

【0215】

腫瘍関連抗原 (TAA) は、正常組織と新生物組織の両方によって発現され、発現のレベルががん組織において高度に上昇している過剰発現または蓄積した抗原であり得る。多くのタンパク質 (例えば、がん遺伝子) は、アジポフィリン、AIM-2、ALDH1A1、BCLX (L)、BING-4、CALCA、CD45、CD274、CPSF、サイクリンD1、DKK1、ENAH、epCAM、ephA3、EZH2、FGF5、G250、HER-2/neu、HLA-DOB、ヘプシン、IDO1、IGFB3、IL13Rアルファ2、腸管カルボキシルエステラーゼ、カリクレイン4、KIF20A、レンシン、M-CSF、MCSP、mdm-2、Meloe、ミッドカイン、MMP-2、MMP-7、MUC-1、MUC5AC、p53、Pax5、PBF、PRAME、PSMA、RAGE-1、RGS5、Rhoc、RNF43、RU2A5、SECERNIN1、SOX10、STEAP1、スルビピン、テロメラーゼ、TPBG、VEGF、及びWT1が含まれるが、これらに限定されない、腫瘍組織において上方調節される。

10

【0216】

TAAは、典型的に、胎児の発達中の異なる段階で及びがん性体細胞内でのみ発現される腫瘍胎児抗原であり得る。多くのタンパク質が胎児の発達中に正常に発現されるが、出生後または乳児期初期に転写抑制され、したがって、対応する正常な成体組織内で存在しないか、またはかなり低いレベルで発現される。これらの発達タンパク質の一部は、ある特定の腫瘍細胞内で再発現され、癌胎児性抗原になる。がん胎児性抗原の例としては、結腸直腸癌におけるCEA (癌胎児性抗原)、腎細胞癌 (RCC) におけるiLRP/OF A (未熟ラミニン受容体タンパク質/癌胎児性抗原)、前立腺癌におけるTAG-72 (腫瘍関連糖タンパク質-72)、肝細胞癌腫 (HCC) におけるAFP (アルファフェトプロテイン)、脳腫瘍などの多くの悪性細胞におけるROR1 (受容体チロシンキナーゼ)、精子のタンパク質17、卵巣癌におけるHMGA2 (高移動度群A2)、癌胎児性H19、CR-1 (上皮増殖因子 (EGF) -CFCファミリーのメンバーであるクリプト-1)、HCCにおけるトロホブラスト糖タンパク質前駆体及びGPC-3 (ヘパラン硫酸プロテオグリカンのメンバーであるグリピカン-3) が挙げられ得るが、これらに限定されない。

20

【0217】

TAAは、BAGEファミリー、CAGEファミリー、HAGEファミリー、GAGEファミリー、MAGEファミリー (例えば、MAGE-A1、MAGE-A2、MAGE-A3、MAGE-A6、及びMAGE-A13)、SAGEファミリー、XAGEファミリー、MCAK、NA88-A (癌/精巣抗原88)、PSAD1、SSX-2、及びSLLP-1からの抗原を含むが、これらに限定されない、精巣及び胎盤などのがん細胞及び成人生殖組織によってのみ発現されるがん-精巣抗原であり得る。

30

【0218】

TAAは、メラノーマにおけるメラニン-A/MART-1、Gp100/pmel17、チロシナーゼ、TRP-1/-2、P. ポリペプチド、MC1R、及び前立腺癌における前立腺特異的抗原 (PSA) などの単一のがん組織型によって主に発現される系列制限抗原であり得る。

40

【0219】

TAAは、腫瘍発生形質転換ウイルス (発がん性ウイルスとも呼ばれる) によってコードされる腫瘍ウイルス抗原であり得る。発がん性ウイルスは、宿主細胞に感染するとき、それ自体のDNA (またはRNA) を宿主細胞のそれに挿入し得る。ウイルスDNAまたはRNAは、宿主細胞の遺伝子を侵すとき、それは、細胞をがん化させ得る。発がん性ウイルスとしては、RNAウイルス及びDNAウイルスが挙げられるが、これらに限定されない。一般に知られている腫瘍ウイルスのいくつかの例には、子宮頸癌の主な原因であるヒトパピローマウイルス (HPV)、鼻咽頭癌、いくつかのタイプの急激に成長するリンパ腫 (例えば、バーキットリンパ腫) 及び胃癌の主な原因であるエプスタインバーウイルス (EBV)、肝細胞癌腫 (HCC) におけるB型肝炎、C型肝炎、及びD型肝炎ウイ

50

ルス（HBV、HCV、及びHDV）、多くのタイプのがん（例えば、肝臓癌、肛門癌、及びホジキン癌）になるリスクを増加させるヒト免疫不全ウイルス（HIV）、リンパ腫に関連するカポジ肉腫ヘルペスウイルス（KSHV；ヒトヘルペスウイルス8（HHV8）としても周知である）、ヒトTリンパ球指向性ウイルス（HTLV-1）及びメルケル細胞ポリマウイルス（MCV）が含まれる。ウイルス抗原は、ヒトにおけるがんに関連するウイルスの任意の定義された抗原であり得る。例えば、EBVからの抗原には、エプスタイン-バー核抗原-1（EBNA1）、潜在膜タンパク質1（LMP1）、または潜在膜タンパク質2（LMP2）が含まれ得るが、これらに限定されない。

【0220】

TAAは、腫瘍細胞が、特異的な「クローン型」を発現する高度に多型の遺伝子から生じる、すなわち、B細胞、T細胞リンパ腫／白血病などのクローン異常をもたらす免疫グロブリン及びT細胞受容体（TCR）などのような、イディオタイプ抗原であり得る。イディオタイプ抗原は、非病原体関連新抗原のクラスである。例えば、悪性B細胞は、再配置され、多重変異した表面免疫グロブリン（Ig）を発現する。腫瘍特異的イディオタイプ（例えば、免疫グロブリンイディオタイプ）は、免疫療法によって首尾よく標的化され得る特に魅力的な腫瘍特異的抗原と見なされる（例えば、Alejandro et al., Front Oncol., 2012, 2:159）。

【0221】

4. T細胞受容体（TCR）

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、T細胞受容体（TCR）であり得る。TCR $\alpha\beta$ ヘテロ二量体を一緒に形成する特定の α 鎖及び β 鎖を有するか、またはTCR $\gamma\delta$ ヘテロ二量体を一緒に形成する特定の γ 鎖及び δ 鎖を有する、TCRは、がん抗原に特異的であり得る。TCRは、組換え抗原特異的なT細胞受容体であり得る。

【0222】

α 鎖及び β 鎖の可変領域は、主要組織適合複合体（MHC）クラスI及びII分子によって提示される抗原ペプチドへのT細胞特異性を決定する。TCRによるMHC分子によって提示される腫瘍細胞の表面上に腫瘍抗原のTCR認識は、T細胞の活性化を引き起こす。TCR遺伝子療法の使用は、所望の特異性を有する対象自体のT細胞を装備させて、腫瘍細胞を全滅させるのに十分な数のT細胞を生成し得る。いくつかの実施形態において、腫瘍特異的なTCRを含む、バイオサーキットまたはエフェクターモジュールは、T細胞に形質導入され得、TCR操作されたT細胞は、化学療法または放射線治療によってリンパ球減少症またはリンパ球減少症を有するがん患者に注入され、効率的な生着を可能にするが、免疫抑制を阻害するであろう。

【0223】

TCR鎖を認識する腫瘍抗原をコードする配列は、腫瘍反応性T細胞（例えば、患者の腫瘍から単離する腫瘍浸潤リンパ球）から得ることができる。

【0224】

本発明によれば、腫瘍細胞に特異的なTCRは、国際特許公開第WO2014/083173号（当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載の方法によって生成され得る。変異腫瘍特異的抗原（TSA）を提示することが可能であることが周知であるまたは可能であると思われるヒト白血球抗原（HLA）型のトランス遺伝子を発現する宿主生物は、再配置されないヒトTCR遺伝子座を発現するように形質導入される。好ましくは、これらの遺伝子座は、TCR α 及び β 鎖をコードし、好ましくは、複数の、理想的にはすべてのヒトTCR α 、 β 、 γ 、 δ 、及び／またはC遺伝子を含む。宿主生物は、TSAに由来するがん特異的なTSAまたはペプチドエピトープの免疫を持ち、TSAに対して特異的に再配置されたTCRを発現する細胞を単離し、クローン化する。クローン化したT細胞からのTCRが、配列決定される（国際特許公開第WO2014/083173号（当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる））。

【0225】

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、MHC分子と複合体形成された、TSA、TAA、またはそれらのエピトープを特異的に認識するTCRであり得る。

【0226】

TCRによって認識することができる例示的な腫瘍抗原は、少なくとも以下のものを含み得る：5T4、707-AP、A33、AFP（ α -フェトプロテイン）、AKAP-4（Aキナーゼアンカータンパク質4）、ALK、 $\alpha 5 \beta 1$ -インテグリン、アンドロゲン受容体、アネキシンII、アルファ-アクチニン-4、ART-4、B1、B7H3、B7H4、BAGE（Bメラノーマ抗原）、BCMA、BCR-ABL融合タンパク質、ベータ-カテニン、BKT-抗原、BTAA、CA-I（カルボニックアンヒドラーゼI）、CA50（癌抗原50）、CA125、CA15-3、CA195、CA242、カルレチニン、CAIX（カルボニックアンヒドラーゼ）、CAMEL（メラノーマ上の細胞毒性T-リンパ球認識抗原）、CAM43、CAP-1、カスパーゼ-8/m、CD4、CD5、CD7、CD19、CD20、CD22、CD23、CD25、CD27/m、CD28、CD30、CD33、CD34、CD36、CD38、CD40/CD154、CD41、CD44v6、CD44v7/8、CD45、CD49f、CD56、CD68/KP1、CD74、CD79a/CD79b、CD103、CD123、CD133、CD138、CD171、cd27/m、CDK4（サイクリン依存性キナーゼ4）、CDKN2A、CDS、CEA（癌胎児性抗原）、CEACAM5、CEACAM6、クロモグラニン、c-Met、c-Myc、coa-1、CSAp、CT7、CT10、サイクロフィリンB、サイクリンB1、細胞質チロシンキナーゼ、サイトケラチン、DAM-10、DAM-6、dek-can融合タンパク質、デスミン、DEPDC1（DEPドメイン含有1）、E2A-PRL、EBNA、EGF-R（上皮成長因子受容体）、EGP-1（上皮糖タンパク質-1）（TROP-2）、EGP-2、EGP-40、EGFR（上皮成長因子受容体）、EGFRvIII、EF-2、ELF2M、EMMPRIN、EpCAM（上皮細胞接着分子）、EphA2、エプスタインバーウイルス抗原、Erb（ErbB1；ErbB3；ErbB4）、ETA（上皮腫瘍抗原）、ETV6-AML1融合タンパク質、FAP（線維芽細胞活性化タンパク質）、FBP（葉酸結合タンパク質）、FGF-5、葉酸受容体 α 、FOS関連抗原1、フコシルGM1、G250、GAGE（GAGE-1；GAGE-2）、ガラクトシン、GD2（ガングリオシド）、GD3、GFAP（グリア細胞繊維性酸性タンパク質）、GM2（腫瘍胎児抗原-免疫原性-1；OFA-I-1）、GnT-V、Gp100、H4-RET、HAGE（ヘリカーゼ抗原）、HER-2/neu、HIF（低酸素誘導因子）、HIF-1 α 、HIF-2 α 、HLA-A2、HLA-A*0201-R170I、HLA-ALL、HMWMAA、Hom/Mel-40、HSP70-2M（熱ショックタンパク質70）熱ショックタンパク質HST-2、HTgp-175、hTERT（またはhTRT）、ヒトパピローマウイルス-E6/ヒトパピローマウイルス-E7及びE6、iCE（免疫捕捉EIA）、IGF-1R、IGH-IGK、IL2R、IL5、ILK（インテグリン結合キナーゼ）、IMP3（インスリン様成長因子II mRNA結合タンパク質3）、IRF4（インターフェロン調節因子4）、KDR（キナーゼ挿入ドメイン受容体）、KIAA0205、KRAB-亜鉛フィンガータンパク質（KID）-3；KID31、KSA（17-1A）、K-ras、LAGE、LCK、LDLR/FUT（LDLR-フコシルトランスフェラーゼAS融合タンパク質）、LeY（ルイスY）、MAD-CT-1、MAGE（チロシナーゼ、メラノーマ関連抗原）（MAGE-1；MAGE-3）、メラノーマ腫瘍抗原（MART）、MART-2/Ski、MC1R（メラノコルチン1受容体）、MDM2、メソテリン、MPHOSPH1、MSA（筋肉特異的アクチン）、mTOR（ラパマイシンの哺乳動物標的）、MUC-1、MUC-2、MUM-1（メラノーマ関連抗原（変異）1）、MUM-2、MUM-3、ミオシン/m、MYL-RAR、NA88-A、N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ、ネオ-PAP、NF-KB（核因子 κ B）、ニューロフィラメント、NSE（ニューロン特異的エノラーゼ）、ノッチ受容体、NuMa、N-Ras、NY-BR-1、NY-CO-1、NY-E

10

20

30

40

50

SO-1、オンコスタチンM、OS-9、OY-TES1、p53変異体、p190 minor bcr-abl、p15(58)、p185erbB2、p180erbB-3、PAGE(前立腺関連遺伝子)、PAP(前立腺酸性ホスファターゼ)、PAX3、PAX5、PDGFR(血小板由来成長因子受容体)、ピペリジン及びピロリジンの利用(PIPA)に關与するチトクロームP450、Pml-RARアルファ融合タンパク質、PR-3(プロテイナーゼ3)、PSA(前立腺特異的抗原)、PSM、PSMA(前立腺幹細胞抗原)、PRAME(メラノーマ優先発現抗原)、PTPRK、RAGE(腎腫瘍抗原)、Raf(A-Raf、B-Raf、及びC-Raf)、Ras、受容体チロシンキナーゼ、RCAS1、RGSS、ROR1(受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体1)、RU1、RU2、SAGE、SART-1、SART-3、SCP-1、SDCCAG16、SP-17(精子タンパク質17)、srcファミリー、SSX(滑膜肉腫Xブレークポイント)-1、SSX-2(HOM-MEL-40)、SSX-3、SSX-4、SSX-5、STAT-3、STAT-5、STAT-6、STEAD、STn、スルビビン、syk-ZAP70、TA-90(Mac-2結合タンパク質/サイクロフィリンC関連タンパク質)、TAAL6、TACSTD1(腫瘍関連カルシウムシグナル伝達物質1)、TACSTD2、TAG-72-4、TAGE、TARP(T細胞受容体ガンマ代替リーディングフレームタンパク質)、TEL/AML1融合タンパク質、TEM1、TEM8(エンドシアリンもしくはCD248)、TGFβ、TIE2、TLP、TMPRSS2 ETS融合遺伝子、TNF受容体(TNF-α受容体、TNF-β受容体;またはTNF-γ受容体)、トランスフェリン受容体、TPS、TRP-1(チロシン関連タンパク質1)、TRP-2、TRP-2/INT2、TSP-180、VEGF受容体、WNT、WT-1(ウィルム腫瘍抗原)、ならびにXAGE。

【0227】

一態様において、本発明のペイロードは、米国特許公開第US20110280894号及び国際特許公開第WO2016133779A1号(当該出願の各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる)に開示される、α鎖及びβ鎖の核酸配列を有するHer2/neuエピトープを特異的に認識するTCRであり得る。別の態様において、本発明のペイロードは、TSAチロシナーゼに特異的なTCR(米国特許第8,697,854号(当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)を参照のこと)であり得る。

【0228】

他の態様において、本発明のペイロードは、滑膜肉腫Xブレークポイント(SSX)-2抗原(米国特許第9,345,748号)、ヒトパピローマウイルス(HPV)16E6抗原(国際特許公開第WO2015/009606号)、サイトメガロウイルス(CMV)リンタンパク質pp65(米国特許第8,722,048号)に特異的なポリペプチド配列を有するTCR、ならびに米国特許出願第US2016/0083449号(当該出願の各々の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)に開示される、配列番号5~8のうちのいずれか1つに記載されるアミノ酸配列を有するTCRα鎖を含み、配列番号12または13に記載されるアミノ酸配列を有するTCRβ鎖を含む、WT-1に特異的なTCRであり得る。

【0229】

いくつかの実施形態において、TSAに特異的なTCRは、TSAへの非特異的結合を軽減する親和性を弱体化するモチーフをコードする配列を有するように修飾され得る。いくつかの実施形態において、TCR CDR1またはCDR2領域への修飾を有する親和性を弱体化するモチーフは、TCRタンパク質とHLAタンパク質との間の相互作用を弱体化するために使用され得る(国際特許公開第WO2016/014725号(当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる))。

【0230】

いくつかの実施形態において、TSAに特異的なTCRは、標的抗原に対する結合特異性及び親和性を増強させる親和性を増強するモチーフを有するように修飾され得る。いく

10

20

30

40

50

つかの実施形態において、そのような高親和性TCRは、増強したTCRを形成するために、インビトロでT細胞の成長中に抗原に特異的なTCR α 鎖と対合するデノボ生成したTCR β 鎖を選択するためにTCR α 鎖を使用することによって生成され得る（国際特許公開第WO2013/166321号（当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）を参照のこと）。他の実施形態において、修飾されたTCRはまた、TCRとTSAとの間の相互作用を強化する親和性を増強する修飾CDR3領域をコードする配列も有し得る。

【0231】

一実施形態において、TSAに特異的なTCRは、亜鉛フィンガーヌクレアーゼ（ZFN）、TALEN、またはCRISPR/Casシステムを使用して修飾される。TCR α 鎖及び β 鎖は、ヌクレアーゼの標的部位を含み得る。ヌクレアーゼは、TCRのある程度の破壊を生じるTCR配列を切断することができる（米国特許出願第US2014/0301990号（当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）を参照のこと）。

【0232】

一実施形態において、TSAに特異的なTCRは、国際特許公開第WO2011/044186号（当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に論じられるように、構造：V α 2-L-V β またはV β -L-V α 2（式中、Lは、TCR可変 β 領域（V β ）を、ファミリー2（V α 2）のTCR可変 α 領域と連結するリンカーペプチドである）を有する、可溶性単一鎖TCRであり得る。

【0233】

一実施形態において、TSAに特異的なTCRは、米国特許出願第US2014/0065111号（当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載の方法に従ってTSAに対するその親和性を増大させるように変異され得る。

【0234】

いくつかの実施形態において、TCRは、抗体のFcドメイン（例えば、Fc γ R1a）に特異的であり、国際特許公開第WO2015/179833号（当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に論じられるように、抗体媒介性療法の有効性を増強するために使用され得る。

【0235】

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、T細胞受容体を通して天然に生じるシグナル伝達を模倣する三官能性T細胞シグナル伝達カプラー（TriTAC）の役割を果たす組換え構築物であり得る。TriTACは、キメラ受容体活性を増強するが、MHCを制限しない標的化を保持する。いくつかの態様において、組換え構築物は、例えば、国際特許公開第WO2015/117229号（当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載されるように、標的的特異的な結合リガンド、例えば、TSAに特異的なscFv、または設計されたアンキリン反復（DARPin）、TCR複合体及びTCRシグナル伝達ドメインポリペプチドと関連するタンパク質に結合するリガンドを含み得る。TCR関連タンパク質は、CD3、ZAP70、 ζ 鎖関連タンパク質キナーゼ70）、TYN、及びCD247から選択され得る。いくつかの態様において、TCR関連タンパク質に結合するTriTACのリガンドは、抗体または抗体断片（例えばscFv）であり得る。他の態様において、TriTACのTCRシグナル伝達ドメインポリペプチドは、CD4の膜貫通及び細胞質ドメインを含み得る。

【0236】

本発明によれば、本発明のTCRの α 鎖及び β 鎖は、別々の構築物、例えば、2つのエフェクターモジュールのペイロードとして含まれ得る。他の実施形態において、本発明のTCRの α 鎖及び β 鎖は、例えば、図3～6に示されるように、同じエフェクターモジュールの2つのペイロードとして単一のエフェクターモジュールに含まれ得る。

【0237】

5. キメラ抗原受容体（CAR）

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、免疫細胞（例えば、T細胞及びNK細胞）に形質導入されるとき、CARの細胞外標的部分によって認識される分子を発現する標的物（例えば、腫瘍細胞）に対して免疫細胞を再指向することができる、キメラ抗原受容体（CAR）であり得る。

【0238】

本明細書で使用される場合、「キメラ抗原受容体（CAR）」という用語は、T細胞の表面上にTCRを模倣する合成受容体を指す。全般に、CARは、細胞外標的ドメイン、膜貫通ドメイン／領域、及び細胞内シグナル伝達／活性化ドメインからなる。標準CAR受容体において、成分：細胞外標的ドメイン、膜貫通ドメイン、及び細胞内シグナル伝達／活性化ドメインは、単一の融合タンパク質として直線的に構成される。細胞外領域は、特定の腫瘍抗原または他の腫瘍細胞表面分子を認識する標的ドメイン／部分（例えば、scFv）を含む。細胞内領域は、TCR複合体のシグナル伝達ドメイン（例えば、CD3ζの単一領域）、及び／または1つ以上の共刺激シグナル伝達ドメイン、例えば、CD28、4-1BB（CD137）、及びOX-40（CD134）からのものを含み得る。例えば、「第一世代CAR」は、CD3ζシグナル伝達ドメインのみを有するが、T細胞の持続性及び増殖を増大させる目的で、共刺激細胞内ドメインが加えられ、CD3ζシグナルドメイン及び1つの共刺激シグナル伝達ドメインを有する第二世代CAR、ならびにCD3ζシグナルドメイン及び2つ以上の共刺激シグナル伝達ドメインを有する第三世代CARを生じる。CARが、T細胞によって発現されるとき、CARの細胞外標的化部分によって決定される抗原特異性を有するT細胞を得る。近年、第四世代CARと呼ばれる、CARのより優秀かつ安全な構造を開発するために、ホーミング及び自殺遺伝子などの1つ以上のエレメントを加えることもまた、望ましい。

【0239】

CARを発現するように操作されたT細胞などの細胞は、CARの標的化部分によって認識することができる分子を発現する標的細胞を攻撃するように再指向することができる。

【0240】

いくつかの実施形態において、細胞外標的ドメインは、ヒンジ（スペースドメインまたはスペーサーとも呼ばれる）及び膜貫通領域を通して細胞内シグナル伝達ドメインに結合される。ヒンジは、細胞外標的ドメインを、細胞膜を横断する膜貫通ドメインに接続し、細胞内シグナル伝達ドメインに接続する。ヒンジは、標的化部分が結合する標的タンパク質のサイズ、ならびに標的ドメインそれ自体のサイズ及び親和性のため、がん細胞に対してCARを形質転換した細胞の有効性を最適化するように変化させる必要であり得る。標的細胞への標的化部分を認識及び結合すると、細胞内シグナル伝達ドメインは、活性化シグナルをCAR T細胞にもたらし、1つ以上の細胞内共刺激ドメインから「第2のシグナル」によってさらに増幅される。活性化すると、CAR T細胞は、標的細胞を破壊し得る。

【0241】

いくつかの実施形態において、本発明のCARは、二量化を引き起こす入力が無傷機能的受容体の組み立てを促進するように、2つの部分に分裂され得、各部分は、二量体ドメインに連結される。Wu及びLimは、近年、細胞外CD19結合ドメイン及び細胞内シグナル伝達エレメントが、ラパマイシン類似体AP21967の存在下でヘテロ二量化する、FKBPドメイン及びFRB*（FKBP-ラパマイシン結合のT2089L変異体）ドメインに分離され、連結される、スプリットCARを報告した。スプリット受容体は、AP21967の存在下で、特定の抗原結合と一緒に組み立てられ、T細胞を活性化する（Wu et al., Science, 2015, 625 (6258): aab4077）。

【0242】

いくつかの実施形態において、本発明のCARは、誘導性CARとして設計され得る。Sakemuraらは、近年、Tet-On誘導性システムのCD19 CAR構築物への組み込みを報告した。CD19 CARは、ドキシサイクリン（Dox）の存在下での

み活性化される。Sakemura氏は、Tet-CD19CAR T細胞が、Doxの存在下で、CD19⁺細胞株に対して同等に細胞毒性があり、従来のCD19CAR T細胞と比較して、CD19刺激時に、同等のサイトカイン産生及び増殖を有したことを報告した(Sakemura et al., Cancer Immuno. Res., 2016, Jun 21、印刷版掲載前)。一例において、このTet-CARは、本発明のSRE(例えば、DD)の制御下で、エフェクターモジュールのペイロードであり得る。二重システムは、形質導入したT細胞におけるCAR発現をオンオフするためにさらに可撓性を提供する。

【0243】

本発明によれば、本発明のペイロードは、第一世代CAR、または第二世代CAR、または第三世代CAR、または第四世代CARであり得る。CAR構築物を含む代表的なエフェクターモジュールの実施形態を、図13～18に例示する。いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、細胞外ドメイン、ヒンジ及び膜貫通ドメイン、ならびに細胞内シグナル伝達領域からなる完全なCAR構築物であり得る。他の実施形態において、本発明のペイロードは、細胞外標的化部分、ヒンジ領域、膜貫通ドメイン、細胞内シグナル伝達ドメイン、1つ以上の共刺激ドメインを含む完全なCAR構築物の成分、ならびにリーダー配列、ホーミングエレメント及び安全スイッチ、またはこのような成分の組み合わせを含むが、これらに限定されない、CAR構造及び機能性を改善する他のさらなるエレメントであり得る。

【0244】

本発明のバイオサーキット及び組成物によって調節されたCARは、同調可能であり、それによって、いくつかの利点を提供する。可逆性のオンオフスイッチ機構は、過度のCAR-T細胞の増殖によって生じる急性毒性の管理を可能にする。本発明のSREを使用する脈動性のCAR発現は、リガンドレベルを循環させることによって達成され得る。CARのリガンドを与えた調節は、抗原欠損、慢性抗原曝露による緊張性シグナル伝達によって生じる機能的疲弊を避けること、及びCARを発現する細胞の持続性をインビボで改善させることによって誘導される腫瘍回避を消失するのに有効であり得る。

【0245】

いくつかの実施形態において、本発明のバイオサーキット及び組成物は、腫瘍溶解症候群によって引き起こされる組織毒性における標的を制限するために、CAR発現を下方調節するのに利用され得る。抗腫瘍効果後の本発明の抗腫瘍のCARの発現の下方調節は、(1)正常組織中の抗原発現によって引き起こされるオンターゲットオフ腫瘍毒性(2)インビボで抗原非依存性活性化を防ぎ得る。

【0246】

細胞外標的化ドメイン／部分

本発明によれば、CARの細胞外標的部分は、所与の標的分子、例えば、高特異性及び親和性を有する、腫瘍細胞における新抗原を認識し、かつそれに結合する任意の薬剤であり得る。標的部分は、腫瘍細胞の標的分子に特異的に結合するそのバリエーションもしくは断片、または腫瘍細胞の標的分子に結合するその能力に基づいてランダム配列プールから選択されるペプチドアダプター、または腫瘍細胞の標的分子に結合することができるそのバリエーションもしくは断片、または天然のT細胞受容体(TCR)からの抗原認識ドメイン(例えば、HIV感染細胞を認識するためのCD4細胞外ドメイン)、またはサイトカイン受容体を持つ標的細胞の認識をもたらす連結サイトカインなどの外来認識成分、または受容体の天然リガンドであり得る。

【0247】

いくつかの実施形態において、CARの標的化ドメインは、Ig NAR、Fab断片、Fab'断片、F(ab)'₂断片、F(ab)'₃断片、Fv、単一鎖可変断片(scFv)、bis-scFv、(scFv)₂、ミニボディ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ジスルフィド安定化Fvタンパク質(dsFv)、ユニットボディ、ナノボディ、または標的分子を特異的に認識する抗体に由来する抗原結合領域、例えば、腫瘍

10

20

30

40

50

特異的抗原（TSA）であり得る。一実施形態において、標的化部分は、scFv抗体である。scFvドメインが、CAR T細胞の表面上に発現され、その後、がん細胞上の標的タンパク質に結合するとき、それは、がん細胞に隣接してCAR T細胞を維持し、T細胞の活性化を引き起こすことができる。scFvは、一般的な組換えDNA技術の技法を使用して生成され得、本発明において論じられる。

【0248】

一実施形態において、CAR構築物の標的化部分は、対象となる標的分子に特異的に結合するペプチドアプタマーなどのアプタマーであり得る。ペプチドアプタマーは、対象となる標的分子に結合するその能力に基づいてランダム配列プールから選択され得る。

【0249】

いくつかの実施形態において、CAR構築物の標的化部分は、標的分子の天然リガンド、または標的分子に結合することができるそのバリエーション及び／または断片であり得る。いくつかの態様において、CARの標的化部分は、標的分子の受容体であり得、例えば、CD70受容体として完全長ヒトCD27は、CD70陽性悪性腫瘍に対する免疫治療剤としてCD27キメラ受容体を形成するCD3のシグナル伝達ドメインに対するフレームで融合し得る（例えば、米国特許出願US20130323214号（当該出願の内容は、参照によりその全体が組み込まれる））。

【0250】

いくつかの実施形態において、CARの標的化部分は、腫瘍特異性抗原（TSA）、例えば、腫瘍細胞上に制限的に発現されるがん新抗原を認識し得る。

【0251】

非限定的な例として、本発明のCARは、5T4、707-AP、A33、AFP（ α -フェトプロテイン）、AKAP-4（Aキナーゼアンカータンパク質4）、ALK、 α 5 β 1-インテグリン、アンドロゲン受容体、アネキシンII、アルファ α アクチニン-4、ART-4、B1、B7H3、B7H4、BAGE（Bメラノーマ抗原）、BCMA、BCR-ABL融合タンパク質、ベーターカテニン、BKT-抗原、BTAA、CA-I（カルボニックアンヒドラーゼI）、CA50（癌抗原50）、CA125、CA15-3、CA195、CA242、カルレチニン、CAIX（カルボニックアンヒドラーゼ）、CAMEL（メラノーマ上の細胞毒性T-リンパ球認識抗原）、CAM43、CAP-1、カスパーゼ-8/m、CD4、CD5、CD7、CD19、CD20、CD22、CD23、CD25、CD27/m、CD28、CD30、CD33、CD34、CD36、CD38、CD40/CD154、CD41、CD44v6、CD44v7/8、CD45、CD49f、CD56、CD68/KP1、CD74、CD79a/CD79b、CD103、CD123、CD133、CD138、CD171、cd27/m、CDK4（サイクリン依存性キナーゼ4）、CDKN2A、CDS、CEA（癌胎児性抗原）、CEACAM5、CEACAM6、クロモグラニン、c-Met、c-Myc、c-oa-1、CSAp、CT7、CT10、サイクロフィリンB、サイクリンB1、細胞質チロシンキナーゼ、サイトケラチン、DAM-10、DAM-6、dek-can融合タンパク質、デスミン、DEPDC1（DEPDメイン含有1）、E2A-PRL、EBNA、EGF-R（上皮成長因子受容体）、EGP-1（上皮糖タンパク質-1）（TROP-2）、EGP-2、EGP-40、EGFR（上皮成長因子受容体）、EGFRvII、EF-2、ELF2M、EMMPRIN、EpCAM（上皮細胞接着分子）、EpHA2、エプスタインバーウイルス抗原、ErB（ErBB1；ErBB3；ErBB4）、ETA（上皮腫瘍抗原）、ETV6-AML1融合タンパク質、FAP（線維芽細胞活性化タンパク質）、FBP（葉酸結合タンパク質）、FGF-5、葉酸受容体 α 、FOS関連抗原1、フコシルGM1、G250、GAGE（GAGE-1；GAGE-2）、ガラクトシン、GD2（ガングリオシド）、GD3、GFAP（グリア細胞繊維性酸性タンパク質）、GM2（腫瘍胎児抗原-免疫原性-1；OFA-I-1）、GnT-V、Gp100、H4-RET、HAGE（ヘリカーゼ抗原）、HER-2/neu、HIF（低酸素誘導因子）、HIF-1 α 、HIF-2 α 、HLA-A2、HLA-A*0201-

10

20

30

40

50

R170I、HLA-ALL、HMWMAA、Hom/Mel-40、HSP70-2M（熱ショックタンパク質70）、HST-2、HTgp-175、hTERT（またはhTERT）、ヒトパピローマウイルス-E6/ヒトパピローマウイルス-E7及びE6、iCE（免疫捕捉EIA）、IGF-1R、IGH-IGK、IL2R、IL5、ILK（インテグリン結合キナーゼ）、IMP3（インスリン様成長因子II mRNA結合タンパク質3）、IRF4（インターフェロン調節因子4）、KDR（キナーゼ挿入ドメイン受容体）、KIAA0205、KRAB-亜鉛フィンガータンパク質（KID）-3；KID31、KSA（17-1A）、K-ras、LAGE、LCK、LDLR/FUT（LDLR-フコシルトランスフェラーゼAS融合タンパク質）、LeY（ルイスY）、MAD-CT-1、MAGE（チロシナーゼ、メラノーマ関連抗原）（MAGE-1；MAGE-3）、メラノ-A腫瘍抗原（MART）、MART-2/Ski、MC1R（メラノコルチン1受容体）、MDM2、メソテリン、MPHOSPH1、MSA（筋肉特異的アクチン）、mTOR（ラパマイシンの哺乳動物標的）、MUC-1、MUC-2、MUM-1（メラノーマ関連抗原（変異）1）、MUM-2、MUM-3、ミオシン/m、MYL-RAR、NA88-A、N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ、ネオ-PAP、NF-KB（核因子カッパB）、ニューロフィラメント、NSE（ニューロン特異的エノラーゼ）、ノッチ受容体、NuMa、N-Ras、NY-BR-1、NY-CO-1、NY-ESO-1、オンコスタチンM、OS-9、OY-TES1、p53変異体、p190 minor bcr-abl、p15（58）、p185erbB2、p180erbB-3、PAGE（前立腺関連遺伝子）、PAP（前立腺酸性ホスファターゼ）、PAX3、PAX5、PDGFR（血小板由来成長因子受容体）、ピペリジン及びピロリジンの利用（PIPA）に関与するチトクロームP450、Pml-RARアルファ融合タンパク質、PR-3（プロテインナーゼ3）、PSA（前立腺特異的抗原）、PSM、PSMA（前立腺幹細胞抗原）、PRAME（メラノーマ優先発現抗原）、PTPRK、RAGE（腎腫瘍抗原）、Raf（A-Raf、B-Raf、及びC-Raf）、Ras、受容体チロシンキナーゼ、RCAS1、RGSS、ROR1（受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体1）、RU1、RU2、SAGE、SART-1、SART-3、SCP-1、SDCCAG16、SP-17（精子タンパク質17）、srcファミリー、SSX（滑膜肉腫Xブレイクポイント）-1、SSX-2（HOM-MEL-40）、SSX-3、SSX-4、SSX-5、STAT-3、STAT-5、STAT-6、STEAD、STn、スルビピン、syk-ZAP70、TA-90（Mac-2結合タンパク質/サイクロフィリンC関連タンパク質）、TAAL6、TACSTD1（腫瘍関連カルシウムシグナル伝達物質1）、TACSTD2、TAG-72-4、TAGE、TARP（T細胞受容体ガンマ代替リーディングフレームタンパク質）、TEL/AML1融合タンパク質、TEM1、TEM8（エンドシアリンもしくはCD248）、TGFβ、TIE2、TLP、TMPRSS2 ETS融合遺伝子、TNF受容体（TNF-α受容体、TNF-β受容体；またはTNF-γ受容体）、トランスフェリン受容体、TPS、TRP-1（チロシン関連タンパク質1）、TRP-2、TRP-2/INT2、TSP-180、VEGF受容体、WNT、WT-1（ウィルム腫瘍抗原）、ならびにXAGEから選択される腫瘍特異的抗原に結合することができる細胞外標的化ドメインを含み得る。

【0252】

いくつかの実施形態において、本発明のCARは、標識抗原に結合することができる標的化部分を有する万能な免疫受容体を含み得る。万能な免疫受容体CARを生成する方法は、国際特許公開第WO2013044225A1号（当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）において論じられる。

【0253】

いくつかの実施形態において、本発明のCARは、病原体抗原に結合することができる標的化部分を含み得る。

【0254】

いくつかの実施形態において、本発明のCARは、腫瘍関連糖脂質及び炭水化物などの

10

20

30

40

50

非タンパク質分子に結合することができる標的化部分を含み得る。T S Aはまた、脂質分子、多糖、単糖、核酸、ハプテン、炭水化物、またはこれらの組み合わせであり得る。

【0255】

いくつかの実施形態において、本発明のCARは、腫瘍関連マクロファージ（TAM）、未成熟単球、未成熟樹状細胞、免疫抑制性CD4⁺CD25⁺制御性T細胞（Treg）及びMDSCを含む、様々な腫瘍間質細胞において発現されるタンパク質を含む、腫瘍微環境内で成分に結合することができる標的化部分を含み得る。動物モデルを使用した最近の研究は、全身移植後、VEGFR-2 CAR及びIL12を発現するT細胞が、腫瘍を浸潤し、腫瘍退縮をもたらす腫瘍内で拡大し、持続することを示した。抗腫瘍効果は、VEGFR-2 CAR-T細胞の活性化及びIL12の放出を介してIL12応答性宿主細胞の標的化に依存した（Chinnasamy et al., Clinical Cancer Research, 2012, 18:1672-1683）。

10

【0256】

いくつかの実施形態において、本発明のCARは、細胞表面接着分子、自己免疫疾患において見られる炎症細胞の表面分子、または自己免疫を引き起こすTCRに結合することができる標的化部分を含み得る。

【0257】

非限定的な例として、本発明の標的化部分は、腫瘍特異的抗原（TSA）を認識するscFv抗体、例えば、ヒトメソテリンに特異的に認識し、結合する抗体SS、SS1、及びHN1のscFv（米国特許第9,359,447号）、GD2の抗体のscFv（米国特許第9,315,585号）、CD19抗原結合ドメイン（米国特許第9,328,156号）NKGD2リガンド結合ドメイン（米国特許第9,273,283号、米国特許公開第US20160311906A1号）；米国特許第9,272,002号の配列番号11及び12のアミノ酸配列を含むヒト抗メソテリンscFv；抗CS1結合剤（米国特許公開第US20160075784号）；抗BCMA結合ドメイン（国際特許公開第WO2016/014565号）；米国特許第9,102,761号の配列番号20の抗CD19 scFv抗体；国際特許公開第2016/025880号の配列番号59及び79のアミノ酸配列を有するGFRアルファ4抗原結合断片；国際特許公開第WO2016014535号の配列番号47、44、48、49、50、39、40、41、42、43、45、46、51、73、70、74、75、76、65、66、67、68、69、71、72、77、195、86、83、87、88、89、78、79、80、81、82、84、85、90、及び196を有する抗CLL-1（C型レクチン様分子1）結合ドメイン）；国際特許公開第WO2016014576号の配列番号39～46のアミノ酸配列を有するCD33結合ドメイン；GPC3（グリピカン-3）結合ドメイン（国際特許公開第WO2016036973号の配列番号2及び配列番号4）；GFRアルファ4（グリコシル-ホスファチジルイノシトール（GPI）結合型GDNFファミリーα-受容体4細胞表面受容体）結合ドメイン（国際特許公開第WO2016025880）；国際特許公開第WO20160258896号の配列番号480、483、485、478、158、159、160、157、217、218、219、216、276、277、278、及び275のアミノ酸配列を有するCD123結合ドメイン；抗ROR1抗体またはその断片（国際特許公開第WO2016016344号）；GPC-3に特異的なscFv（国際特許公開第WO2016049459号の配列番号1及び24）；CSPG4のためのscFv（国際特許公開第WO2015080981号の配列番号2；葉酸受容体アルファのためのscFv（米国特許公開第US20170002072A1号）（当該出願の各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）であり得る。

20

30

40

【0258】

いくつかの実施形態において、天然リガンドは、本発明のCARの標的部分として使用され得る。そのような天然リガンドは、scFvの範囲内で親和性を有する抗原に結合することができ得、相補的受容体を発現する標的細胞に対してT細胞の特異性及びエフェク

50

ター機能を再指向することができる。いくつかの実施形態において、CARの標的化部分は、HER3及びHER4に対して天然リガンドであるニューレグリン-1（NRG1）；VEGFRの天然リガンドであるVEGF；IL13野生型タンパク質またはIL13変異タンパク質、例えば、IL13Ra2に結合するE13Y；NKG2D受容体の天然リガンドであるNKG2Dリガンド；CD27のリガンドであるCD70；ならびにBCMA8及び膜貫通活性化因子及びCAML相互作用物質（TACI）に対して天然の高親和性リガンドである増殖誘導リガンド（APRIL）であり得る。米国特許出願第US20160362467A1号（当該出願の内容は、参照によりその全体が組み込まれる）において教示されるリガンドベースのBCMA CARのうちのいずれか。

【0259】

いくつかの実施形態において、本発明の標的部分は、表11中にアミノ酸配列を含むscFvであり得る。

【表11-1】

表11：scFv配列

標的	説明	配列番号	供給源

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2】

活性化した アルファ. v. ベータ. 3 インテグ リン受容体	s c F v	5 4 7 4	US 2 0 0 9 0 1 1 7 0 9 6 A 1 の配列番号 8
活性化した アルファ. v. ベータ. 3 インテグ リン受容体	s c F v	5 4 7 5	US 2 0 0 9 0 1 1 7 0 9 6 A 1 の配列番号 2
活性化した アルファ. v. ベータ. 3 インテグ リン受容体	s c F v	5 4 7 6	US 2 0 0 9 0 1 1 7 0 9 6 A 1 の配列番号 4
アダリムマ ブ	s c F v	5 4 7 7	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 2 1 の配列番号 4 1
アダリムマ ブ	s c F v	5 4 7 8	WO 2 0 1 6 1 1 2 8 7 0 の配列番号 4 1
ALK	s c F v	5 4 7 9	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 1 7
ALK	s c F v	5 4 8 0	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 1 8
ALK	s c F v	5 4 8 1	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 1 9
ALK	s c F v	5 4 8 2	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 2 0
ALK	s c F v	5 4 8 3	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 2 1
ALK	s c F v	5 4 8 4	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 2 2
ALK	s c F v	5 4 8 5	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 2 3
ALK	s c F v	5 4 8 6	US 2 0 1 6 0 2 8 0 7 9 8 A 1 の配列番号 1 7
ALK	s c F v	5 4 8 7	US 2 0 1 6 0 2 8 0 7 9 8 A 1 の配列番号 1 8
ALK	s c F v	5 4 8 8	US 2 0 1 6 0 2 8 0 7 9 8 A 1 の配列番号 1 9
ALK	s c F v	5 4 8 9	US 2 0 1 6 0 2 8 0 7 9 8 A 1 の配列番号 2 0
ALK	s c F v	5 4 9 0	US 2 0 1 6 0 2 8 0 7 9 8 A 1 の配列番号 2 1
ALK	s c F v	5 4 9 1	US 2 0 1 6 0 2 8 0 7 9 8 A 1 の配列番号 2 2
ALK	s c F v	5 4 9 2	US 2 0 1 6 0 2 8 0 7 9 8 A 1 の配列番号 2 3
ALK	s c F v	5 4 9 3	US 2 0 1 6 0 2 8 0 7 9 8 A 1 の配列番号 2 4
ALK	s c F v	5 4 9 4	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 2 4
B 7 H 3	s c F v	5 4 9 5	WO 2 0 1 6 0 3 3 2 2 5 の配列番号 1 0 0
B 7 H 3	s c F v	5 4 9 6	WO 2 0 1 6 0 3 3 2 2 5 の配列番号 1 0 1
B 7 H 3	s c F v	5 4 9 7	WO 2 0 1 6 0 3 3 2 2 5 の配列番号 1 0 2
B 7 H 3	s c F v	5 4 9 8	WO 2 0 1 6 0 3 3 2 2 5 の配列番号 1 0 3
B 7 H 3	s c F v	5 4 9 9	WO 2 0 1 6 0 3 3 2 2 5 の配列番号 1 0 4
B 7 H 3	s c F v	5 5 0 0	WO 2 0 1 6 0 3 3 2 2 5 の配列番号 1 0 5

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 3】

B 7 H 3	s c F v	5 5 0 1	WO 2 0 1 6 0 3 3 2 2 5 の配列番号 1 7
B 7 H 3	s c F v	5 5 0 2	WO 2 0 1 6 0 3 3 2 2 5 の配列番号 1 8
B 7 H 3	s c F v	5 5 0 3	WO 2 0 1 6 0 3 3 2 2 5 の配列番号 1 9
B 7 H 3	s c F v	5 5 0 4	WO 2 0 1 6 0 3 3 2 2 5 の配列番号 2 0
B 7 H 3	s c F v	5 5 0 5	WO 2 0 1 6 0 3 3 2 2 5 の配列番号 2 1
B 7 H 3	s c F v	5 5 0 6	WO 2 0 1 6 0 3 3 2 2 5 の配列番号 2 2
B 7 H 3	s c F v	5 5 0 7	WO 2 0 1 6 0 3 3 2 2 5 の配列番号 2 3
B 7 H 3	s c F v	5 5 0 8	WO 2 0 1 6 0 3 3 2 2 5 の配列番号 2 4
B 7 H 3	s c F v	5 5 0 9	WO 2 0 1 6 0 3 3 2 2 5 の配列番号 2 5
B 7 H 3	s c F v	5 5 1 0	WO 2 0 1 6 0 3 3 2 2 5 の配列番号 2 6
B 7 H 3	s c F v	5 5 1 1	WO 2 0 1 6 0 3 3 2 2 5 の配列番号 2 7
B 7 H 3	s c F v	5 5 1 2	WO 2 0 1 6 0 3 3 2 2 5 の配列番号 8 7
B 7 H 3	s c F v	5 5 1 3	WO 2 0 1 6 0 3 3 2 2 5 の配列番号 8 8
B 7 H 3	s c F v	5 5 1 4	WO 2 0 1 6 0 3 3 2 2 5 の配列番号 8 9
B 7 H 3	s c F v	5 5 1 5	WO 2 0 1 6 0 3 3 2 2 5 の配列番号 9 0
B 7 H 3	s c F v	5 5 1 6	WO 2 0 1 6 0 3 3 2 2 5 の配列番号 9 1
B 7 H 3	s c F v	5 5 1 7	WO 2 0 1 6 0 3 3 2 2 5 の配列番号 9 2
B 7 H 3	s c F v	5 5 1 8	WO 2 0 1 6 0 3 3 2 2 5 の配列番号 9 4
B 7 H 3	s c F v	5 5 1 9	WO 2 0 1 6 0 3 3 2 2 5 の配列番号 9 5
B 7 H 3	s c F v	5 5 2 0	WO 2 0 1 6 0 3 3 2 2 5 の配列番号 9 6
B 7 H 3	s c F v	5 5 2 1	WO 2 0 1 6 0 3 3 2 2 5 の配列番号 9 7
B 7 H 3	s c F v	5 5 2 2	WO 2 0 1 6 0 3 3 2 2 5 の配列番号 9 8
B 7 H 3	s c F v	5 5 2 3	WO 2 0 1 6 0 3 3 2 2 5 の配列番号 9 9
B 7 H 4	s c F v	5 5 2 4	WO 2 0 1 3 0 6 7 4 9 2 の配列番号 1
B 7 H 4	s c F v	5 5 2 5	WO 2 0 1 3 0 6 7 4 9 2 の配列番号 2
B 7 H 4	s c F v	5 5 2 6	WO 2 0 1 3 0 6 7 4 9 2 の配列番号 3
B 7 H 4	s c F v	5 5 2 7	WO 2 0 1 3 0 6 7 4 9 2 の配列番号 4
B 7 H 4	s c F v	5 5 2 8	US 9 4 2 2 3 5 1 B 2 の配列番号 1
BCMA	s c F v	5 5 2 9	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 1 5 2
BCMA	s c F v	5 5 3 0	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 1 5 8
BCMA	s c F v	5 5 3 1	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 1 7 6
BCMA	s c F v	5 5 3 2	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 1 8 2
BCMA	s c F v	5 5 3 3	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 1 8 8
BCMA	s c F v	5 5 3 4	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 0 0
BCMA	s c F v	5 5 3 5	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 1 2
BCMA	s c F v	5 5 3 6	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 1 8
BCMA	s c F v	5 5 3 7	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 2 4
BCMA	s c F v	5 5 3 8	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 8 4
BCMA	s c F v	5 5 3 9	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 9 0
BCMA	s c F v	5 5 4 0	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 9 6
BCMA	s c F v	5 5 4 1	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 3 0 2

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 4】

BCMA	s c F v	5 5 4 2	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 3 1 4
BCMA	s c F v	5 5 4 3	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 3 2 6
BCMA	s c F v	5 5 4 4	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 3 4 4
BCMA	s c F v	5 5 4 5	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 2 9
BCMA	s c F v	5 5 4 6	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 3 0
BCMA	s c F v	5 5 4 7	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 3 1
BCMA	s c F v	5 5 4 8	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 3 2
BCMA	s c F v	5 5 4 9	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 3 3
BCMA	s c F v	5 5 5 0	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 3 4
BCMA	s c F v	5 5 5 1	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 3 5
BCMA	s c F v	5 5 5 2	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 3 6
BCMA	s c F v	5 5 5 3	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 3 8
BCMA	s c F v	5 5 5 4	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 3 9
BCMA	s c F v	5 5 5 5	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 4 0
BCMA	s c F v	5 5 5 6	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 4 1
BCMA	s c F v	5 5 5 7	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 4 2
BCMA	s c F v	5 5 5 8	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 4 3
BCMA	s c F v	5 5 5 9	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 4 4
BCMA	s c F v	5 5 6 0	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 4 5
BCMA	s c F v	5 5 6 1	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 4 6
BCMA	s c F v	5 5 6 2	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 4 7
BCMA	s c F v	5 5 6 3	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 4 8
BCMA	s c F v	5 5 6 4	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 4 9
BCMA	s c F v	5 5 6 5	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 2 6 3
BCMA	s c F v	5 5 6 6	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 2 6 4
BCMA	s c F v	5 5 6 7	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 2 6 5
BCMA	s c F v	5 5 6 8	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 2 6 6
BCMA	s c F v	5 5 6 9	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 2 7 1
BCMA	s c F v	5 5 7 0	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 2 7 3
BCMA	s c F v	5 5 7 1	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 2 7 3
BCMA	s c F v	5 5 7 2	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 3 9
BCMA	s c F v	5 5 7 3	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 4 0
BCMA	s c F v	5 5 7 4	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 4 1
BCMA	s c F v	5 5 7 5	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 4 2
BCMA	s c F v	5 5 7 6	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 4 3
BCMA	s c F v	5 5 7 7	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 4 4
BCMA	s c F v	5 5 7 8	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 4 5
BCMA	s c F v	5 5 7 9	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 4 6
BCMA	s c F v	5 5 8 0	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 4 7
BCMA	s c F v	5 5 8 1	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 4 8
BCMA	s c F v	5 5 8 2	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 4 9

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 5】

BCMA	s c F v	5 5 8 3	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 5 0
BCMA	s c F v	5 5 8 4	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 5 1
BCMA	s c F v	5 5 8 5	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 5 2
BCMA	s c F v	5 5 8 6	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 5 3
BCMA	s c F v	5 5 8 7	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 6 4
BCMA	s c F v	5 5 8 8	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 2 9
BCMA	s c F v	5 5 8 9	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 3 0
BCMA	s c F v	5 5 9 0	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 3 1
BCMA	s c F v	5 5 9 1	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 3 2
BCMA	s c F v	5 5 9 2	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 3 3
BCMA	s c F v	5 5 9 3	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 3 4
BCMA	s c F v	5 5 9 4	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 3 5
BCMA	s c F v	5 5 9 5	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 3 6
BCMA	s c F v	5 5 9 6	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 3 7
BCMA	s c F v	5 5 9 7	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 3 8
BCMA	s c F v	5 5 9 8	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 3 9
BCMA	s c F v	5 5 9 9	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 4 0
BCMA	s c F v	5 6 0 0	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 4 1
BCMA	s c F v	5 6 0 1	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 4 2
BCMA	s c F v	5 6 0 2	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 4 3
BCMA	s c F v	5 6 0 3	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 4 4
BCMA	s c F v	5 6 0 4	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 4 5
BCMA	s c F v	5 6 0 5	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 4 6
BCMA	s c F v	5 6 0 6	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 4 7
BCMA	s c F v	5 6 0 7	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 4 8
BCMA	s c F v	5 6 0 8	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 1 4 9
BCMA	s c F v	5 6 0 9	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 2 6 3
BCMA	s c F v	5 6 1 0	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 2 6 4
BCMA	s c F v	5 6 1 1	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 2 6 5
BCMA	s c F v	5 6 1 2	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 2 6 6
BCMA	s c F v	5 6 1 3	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 3 9
BCMA	s c F v	5 6 1 4	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 4 0
BCMA	s c F v	5 6 1 5	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 4 1
BCMA	s c F v	5 6 1 6	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 4 2
BCMA	s c F v	5 6 1 7	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 4 3
BCMA	s c F v	5 6 1 8	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 4 4
BCMA	s c F v	5 6 1 9	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 4 5
BCMA	s c F v	5 6 2 0	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 4 6
BCMA	s c F v	5 6 2 1	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 4 7
BCMA	s c F v	5 6 2 2	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 4 8
BCMA	s c F v	5 6 2 3	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 4 9

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 6】

BCMA	s c F v	5 6 2 4	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 5 0
BCMA	s c F v	5 6 2 5	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 5 1
BCMA	s c F v	5 6 2 6	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 5 2
BCMA	s c F v	5 6 2 7	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5 の配列番号 5 3
BCMA	s c F v	5 6 2 8	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 1 4
BCMA	s c F v	5 6 2 9	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 1 5
BCMA	s c F v	5 6 3 0	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 1 6
BCMA	s c F v	5 6 3 1	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 1 7
BCMA	s c F v	5 6 3 2	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 1 8
BCMA	s c F v	5 6 3 3	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 1 9
BCMA	s c F v	5 6 3 4	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 2 0
BCMA	s c F v	5 6 3 5	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 2 1
BCMA	s c F v	5 6 3 6	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 2 2
BCMA	s c F v	5 6 3 7	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 2 3
BCMA	s c F v	5 6 3 8	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 2 4
BCMA	s c F v	5 6 3 9	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 2 5
BCMA	s c F v	5 6 4 0	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 2 6
BCMA	s c F v	5 6 4 1	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 2 7
BCMA	s c F v	5 6 4 2	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 2 8
BCMA	s c F v	5 6 4 3	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 2 9
BCMA	s c F v	5 6 4 4	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 3 0
BCMA	s c F v	5 6 4 5	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 3 1

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 7】

BCMA	s c F v	5 6 4 6	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 3 2
BCMA	s c F v	5 6 4 7	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 3 3
BCMA	s c F v	5 6 4 8	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 3 4
BCMA	s c F v	5 6 4 9	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 3 5
BCMA	s c F v	5 6 5 0	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 3 6
BCMA	s c F v	5 6 5 1	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 3 7
BCMA	s c F v	5 6 5 2	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 3 8
BCMA	s c F v	5 6 5 3	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 3 9
BCMA	s c F v	5 6 5 4	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 4 0
BCMA	s c F v	5 6 5 5	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 4 1
BCMA	s c F v	5 6 5 6	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 4 2
BCMA	s c F v	5 6 5 7	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 4 3
BCMA	s c F v	5 6 5 8	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 4 4
BCMA	s c F v	5 6 5 9	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 4 5
BCMA	s c F v	5 6 6 0	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 4 6
BCMA	s c F v	5 6 6 1	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 4 7
BCMA	s c F v	5 6 6 2	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 4 8
BCMA	s c F v	5 6 6 3	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 4 9
BCMA	s c F v	5 6 6 4	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 5 1
CCR 4	s c F v	5 6 6 5	WO 2 0 1 5 1 9 1 9 9 7 の配列番号 7
CCR 4	s c F v	5 6 6 6	WO 2 0 1 5 1 9 1 9 9 7 の配列番号 9
CD 1 2 3	s c F v	5 6 6 7	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 1 5 7

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 8】

CD 1 2 3	s c F v	5 6 6 8	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 1 5 8
CD 1 2 3	s c F v	5 6 6 9	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 1 5 9
CD 1 2 3	s c F v	5 6 7 0	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 1 6 0
CD 1 2 3	s c F v	5 6 7 1	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 1 8 4
CD 1 2 3	s c F v	5 6 7 2	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 1 8 5
CD 1 2 3	s c F v	5 6 7 3	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 1 8 6
CD 1 2 3	s c F v	5 6 7 4	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 1 8 7
CD 1 2 3	s c F v	5 6 7 5	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 1 8 8
CD 1 2 3	s c F v	5 6 7 6	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 1 8 9
CD 1 2 3	s c F v	5 6 7 7	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 1 9 0
CD 1 2 3	s c F v	5 6 7 8	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 1 9 1
CD 1 2 3	s c F v	5 6 7 9	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 1 9 2
CD 1 2 3	s c F v	5 6 8 0	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 1 9 3
CD 1 2 3	s c F v	5 6 8 1	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 1 9 4
CD 1 2 3	s c F v	5 6 8 2	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 1 9 5
CD 1 2 3	s c F v	5 6 8 3	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 1 9 6
CD 1 2 3	s c F v	5 6 8 4	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 1 9 7
CD 1 2 3	s c F v	5 6 8 5	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 1 9 8
CD 1 2 3	s c F v	5 6 8 6	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 1 9 9
CD 1 2 3	s c F v	5 6 8 7	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 2 0 0
CD 1 2 3	s c F v	5 6 8 8	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 2 0 1
CD 1 2 3	s c F v	5 6 8 9	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 2 0 2
CD 1 2 3	s c F v	5 6 9 0	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 2 0 3
CD 1 2 3	s c F v	5 6 9 1	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 2 0 4
CD 1 2 3	s c F v	5 6 9 2	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 2 0 5
CD 1 2 3	s c F v	5 6 9 3	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 2 0 6
CD 1 2 3	s c F v	5 6 9 4	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 2 0 7
CD 1 2 3	s c F v	5 6 9 5	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 2 0 8
CD 1 2 3	s c F v	5 6 9 6	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 2 0 9
CD 1 2 3	s c F v	5 6 9 7	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 2 1 0
CD 1 2 3	s c F v	5 6 9 8	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 2 1 1
CD 1 2 3	s c F v	5 6 9 9	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 2 1 2
CD 1 2 3	s c F v	5 7 0 0	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 2 1 3
CD 1 2 3	s c F v	5 7 0 1	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 2 1 4
CD 1 2 3	s c F v	5 7 0 2	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 2 1 5
CD 1 2 3	s c F v	5 7 0 3	WO 2 0 1 5 0 9 2 0 2 4 A 2 の配列番号 3 6
CD 1 2 3	s c F v	5 7 0 4	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 4 7 8
CD 1 2 3	s c F v	5 7 0 5	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 4 8 0
CD 1 2 3	s c F v	5 7 0 6	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 4 8 3
CD 1 2 3	s c F v	5 7 0 7	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 4 8 5
CD 1 2 3	s c F v	5 7 0 8	WO 2 0 1 6 1 1 5 4 8 2 A 1 の配列番号 5 7

10

20

30

40

50

【表 11-9】

CD123	s c F v	5709	EP3083691A2の配列番号36
CD123	s c F v	5710	US20160311907A1の配列番号157
CD124	s c F v	5711	US20160311907A1の配列番号158
CD125	s c F v	5712	US20160311907A1の配列番号159
CD126	s c F v	5713	US20160311907A1の配列番号160
CD127	s c F v	5714	US20160311907A1の配列番号161
CD128	s c F v	5715	US20160311907A1の配列番号162
CD129	s c F v	5716	US20160311907A1の配列番号163
CD130	s c F v	5717	US20160311907A1の配列番号164
CD131	s c F v	5718	US20160311907A1の配列番号165
CD138	s c F v	5719	WO2016130598A1の配列番号36
CD19	s c F v	5720	EP3083671A1の配列番号53
CD19	s c F v	5721	EP3083671A1の配列番号54
CD19	s c F v	5722	WO2015157252の配列番号1
CD19	s c F v	5723	WO2015157252の配列番号10
CD19	s c F v	5724	WO2016033570の配列番号10
CD19	s c F v	5725	WO2015157252の配列番号11
CD19	s c F v	5726	WO2015157252の配列番号12
CD19	s c F v	5727	WO2015157252の配列番号2
CD19	s c F v	5728	WO2016033570の配列番号2
CD19	s c F v	5729	WO2016033570の配列番号206
CD19	s c F v	5730	WO2016033570の配列番号207
CD19	s c F v	5731	WO2016033570の配列番号208
CD19	s c F v	5732	WO2016033570の配列番号209
CD19	s c F v	5733	WO2016033570の配列番号210
CD19	s c F v	5734	WO2016033570の配列番号211
CD19	s c F v	5735	WO2016033570の配列番号213
CD19	s c F v	5736	WO2016033570の配列番号214
CD19	s c F v	5737	WO2016033570の配列番号215
CD19	s c F v	5738	WO2016033570の配列番号216
CD19	s c F v	5739	WO2016033570の配列番号217
CD19	s c F v	5740	WO2016033570の配列番号218

10

20

30

40

50

【表 11-10】

CD 19	s c F v	5 7 4 1	WO 2 0 1 6 0 3 3 5 7 0 の配列番号 2 1 9
CD 19	s c F v	5 7 4 2	WO 2 0 1 6 0 3 3 5 7 0 の配列番号 2 2 0
CD 19	s c F v	5 7 4 3	WO 2 0 1 6 0 3 3 5 7 0 の配列番号 2 2 1
CD 19	s c F v	5 7 4 4	WO 2 0 1 6 0 3 3 5 7 0 の配列番号 2 2 2
CD 19	s c F v	5 7 4 5	WO 2 0 1 6 0 3 3 5 7 0 の配列番号 2 2 3
CD 19	s c F v	5 7 4 6	WO 2 0 1 6 0 3 3 5 7 0 の配列番号 2 2 4
CD 19	s c F v	5 7 4 7	WO 2 0 1 6 0 3 3 5 7 0 の配列番号 2 2 5
CD 19	s c F v	5 7 4 8	WO 2 0 1 5 1 5 7 2 5 2 の配列番号 3
CD 19	s c F v	5 7 4 9	WO 2 0 1 5 1 5 7 2 5 2 の配列番号 4
CD 19	s c F v	5 7 5 0	WO 2 0 1 6 0 3 3 5 7 0 の配列番号 4
CD 19	s c F v	5 7 5 1	WO 2 0 1 6 0 3 3 5 7 0 の配列番号 4 5
CD 19	s c F v	5 7 5 2	WO 2 0 1 6 0 3 3 5 7 0 の配列番号 4 7
CD 19	s c F v	5 7 5 3	WO 2 0 1 6 0 3 3 5 7 0 の配列番号 4 9
CD 19	s c F v	5 7 5 4	WO 2 0 1 5 1 5 5 3 4 1 A 1 の配列番号 5
CD 19	s c F v	5 7 5 5	WO 2 0 1 5 1 5 7 2 5 2 の配列番号 5
CD 19	s c F v	5 7 5 6	WO 2 0 1 6 0 3 3 5 7 0 の配列番号 5 1
CD 19	s c F v	5 7 5 7	WO 2 0 1 6 0 3 3 5 7 0 の配列番号 5 3
CD 19	s c F v	5 7 5 8	WO 2 0 1 6 0 3 3 5 7 0 の配列番号 5 5
CD 19	s c F v	5 7 5 9	WO 2 0 1 6 0 3 3 5 7 0 の配列番号 5 7
CD 19	s c F v	5 7 6 0	WO 2 0 1 5 1 5 7 2 5 2 の配列番号 5 9
CD 19	s c F v	5 7 6 1	WO 2 0 1 6 0 3 3 5 7 0 の配列番号 5 9
CD 19	s c F v	5 7 6 2	WO 2 0 1 5 1 5 7 2 5 2 の配列番号 6
CD 19	s c F v	5 7 6 3	WO 2 0 1 6 0 3 3 5 7 0 の配列番号 6
CD 19	s c F v	5 7 6 4	WO 2 0 1 4 1 8 4 1 4 3 の配列番号 7
CD 19	s c F v	5 7 6 5	WO 2 0 1 5 1 5 7 2 5 2 の配列番号 7
CD 19	s c F v	5 7 6 6	WO 2 0 1 5 1 5 7 2 5 2 の配列番号 8
CD 19	s c F v	5 7 6 7	WO 2 0 1 6 0 3 3 5 7 0 の配列番号 8
CD 19	s c F v	5 7 6 8	WO 2 0 1 6 0 3 3 5 7 0 の配列番号 8 7
CD 19	s c F v	5 7 6 9	WO 2 0 1 5 1 5 7 2 5 2 の配列番号 9
CD 19	s c F v	5 7 7 0	WO 2 0 1 6 1 3 9 4 8 7 の配列番号 9
CD 19	s c F v	5 7 7 1	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 1 0
CD 19	s c F v	5 7 7 2	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 2
CD 19	s c F v	5 7 7 3	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 2 0 6
CD 19	s c F v	5 7 7 4	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 2 0 7
CD 19	s c F v	5 7 7 5	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 2 0 8
CD 19	s c F v	5 7 7 6	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 2 0 9
CD 19	s c F v	5 7 7 7	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 2 1 0
CD 19	s c F v	5 7 7 8	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 2 1 1
CD 19	s c F v	5 7 7 9	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 2 1 2
CD 19	s c F v	5 7 8 0	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 2 1 3
CD 19	s c F v	5 7 8 1	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 2 1 4

10

20

30

40

50

【表 11-11】

CD 19	s c F v	5 7 8 2	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 2 1 5
CD 19	s c F v	5 7 8 3	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 2 1 6
CD 19	s c F v	5 7 8 4	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 2 1 7
CD 19	s c F v	5 7 8 5	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 2 1 8
CD 19	s c F v	5 7 8 6	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 2 1 9
CD 19	s c F v	5 7 8 7	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 2 2 0
CD 19	s c F v	5 7 8 8	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 2 2 1
CD 19	s c F v	5 7 8 9	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 2 2 2
CD 19	s c F v	5 7 9 0	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 2 2 3
CD 19	s c F v	5 7 9 1	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 2 2 4
CD 19	s c F v	5 7 9 2	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 2 2 5
CD 19	s c F v	5 7 9 3	EP 3 0 8 3 6 9 1 A 2 の配列番号 3 2
CD 19	s c F v	5 7 9 4	EP 3 0 8 3 6 9 1 A 2 の配列番号 3 5
CD 19	s c F v	5 7 9 5	EP 3 0 8 3 6 9 1 A 2 の配列番号 3 8
CD 19	s c F v	5 7 9 6	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 4
CD 19	s c F v	5 7 9 7	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 4 5
CD 19	s c F v	5 7 9 8	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 4 7
CD 19	s c F v	5 7 9 9	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 4 9
CD 19	s c F v	5 8 0 0	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 5 1
CD 19	s c F v	5 8 0 1	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 5 3
CD 19	s c F v	5 8 0 2	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 5 5
CD 19	s c F v	5 8 0 3	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 5 7
CD 19	s c F v	5 8 0 4	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 5 9
CD 19	s c F v	5 8 0 5	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 6
CD 19	s c F v	5 8 0 6	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 8
CD 19	s c F v	5 8 0 7	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 8 7
CD 19	s c F v	5 8 0 8	US 2 0 1 6 0 1 5 2 7 2 3 の配列番号 8 9
CD 19	s c F v	5 8 0 9	WO 2 0 1 6 1 0 9 4 1 0 の配列番号 3 9
CD 19	s c F v	5 8 1 0	EP 3 0 8 3 6 7 1 A 1 の配列番号 3 7
CD 19	s c F v	5 8 1 1	WO 2 0 1 6 1 1 5 4 8 2 A 1 の配列番号 1 7 4
CD 19	s c F v	5 8 1 2	WO 2 0 1 2 0 7 9 0 0 0 の配列番号 2 0
CD 19	s c F v	5 8 1 3	WO 2 0 1 5 0 9 2 0 2 4 A 2 の配列番号 3 2
CD 19	s c F v	5 8 1 4	WO 2 0 1 5 0 9 2 0 2 4 A 2 の配列番号 3 3
CD 19	s c F v	5 8 1 5	WO 2 0 1 5 0 9 2 0 2 4 A 2 の配列番号 3 5
CD 19	s c F v	5 8 1 6	WO 2 0 1 5 0 9 2 0 2 4 A 2 の配列番号 3 8
CD 19	s c F v	5 8 1 7	WO 2 0 1 6 1 0 9 4 1 0 の配列番号 4 0
CD 19	s c F v	5 8 1 8	WO 2 0 1 6 1 0 9 4 1 0 の配列番号 4 1
CD 19	s c F v	5 8 1 9	WO 2 0 1 6 1 0 9 4 1 0 の配列番号 4 2
CD 19	s c F v	5 8 2 0	WO 2 0 1 6 1 0 9 4 1 0 の配列番号 4 3
CD 19	s c F v	5 8 2 1	WO 2 0 1 6 1 0 9 4 1 0 の配列番号 4 4
CD 19	s c F v	5 8 2 2	WO 2 0 1 6 1 0 9 4 1 0 の配列番号 4 5

10

20

30

40

50

【表 11-12】

CD19	s c F v	5823	WO2016109410の配列番号46
CD19	s c F v	5824	WO2016109410の配列番号47
CD19	s c F v	5825	WO2016109410の配列番号48
CD19	s c F v	5826	WO2016109410の配列番号49
CD19	s c F v	5827	WO2015155341A1の配列番号5
CD19	s c F v	5828	WO2016109410の配列番号50
CD19	s c F v	5829	WO2016109410の配列番号51
CD19	s c F v	5830	US20160145337A1の配列番号7
CD19	s c F v	5831	US20160145337A1の配列番号9
CD19	s c F v	5832	US9499629B2の配列番号20
CD19	s c F v	5833	WO2015155341A1の配列番号6
CD19	s c F v	5834	WO2016164580の配列番号73
CD19	s c F v	5835	US20160152723の配列番号10
CD19	s c F v	5836	US20160152723の配列番号2
CD19	s c F v	5837	US20160152723の配列番号206
CD19	s c F v	5838	US20160152723の配列番号207
CD19	s c F v	5839	US20160152723の配列番号209
CD19	s c F v	5840	US20160152723の配列番号210
CD19	s c F v	5841	US20160152723の配列番号212
CD19	s c F v	5842	US20160152723の配列番号216
CD19	s c F v	5843	US20160152723の配列番号218
CD19	s c F v	5844	US20160152723の配列番号219
CD19	s c F v	5845	US20160152723の配列番号220
CD19	s c F v	5846	US20160152723の配列番号221
CD19	s c F v	5847	US20160152723の配列番号222
CD19	s c F v	5848	US20160152723の配列番号223
CD19	s c F v	5849	US20160152723の配列番号224
CD19	s c F v	5850	US20160152723の配列番号225
CD19	s c F v	5851	US20160152723の配列番号4
CD19	s c F v	5852	US20160152723の配列番号45
CD19	s c F v	5853	US20160152723の配列番号47
CD19	s c F v	5854	US20160152723の配列番号49
CD19	s c F v	5855	US20160152723の配列番号51
CD19	s c F v	5856	US20160152723の配列番号53
CD19	s c F v	5857	US20160152723の配列番号55
CD19	s c F v	5858	US20160152723の配列番号57
CD19	s c F v	5859	US20160152723の配列番号59
CD19	s c F v	5860	US20160152723の配列番号6
CD19	s c F v	5861	US20160152723の配列番号8
CD19	s c F v	5862	US20160152723の配列番号87
CD19	s c F v	5863	US20160152723の配列番号89

10

20

30

40

50

【表 11-13】

CD 19	s c F v	5 8 6 4	WO 2 0 1 6 0 5 5 5 1 の配列番号 5
CD 19 / CD 2 2 二 重特異性	s c F v	5 8 6 5	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 1 3 0 3
CD 19 / CD 2 2 二 重特異性	s c F v	5 8 6 6	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 1 3 0 7
CD 2 0	s c F v	5 8 6 7	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 1 0 0 の配列番号 6 9 1
CD 2 0	s c F v	5 8 6 8	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 1 0 1 の配列番号 6 9 2
CD 2 0	s c F v	5 8 6 9	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 1 0 2 の配列番号 6 9 3
CD 2 0	s c F v	5 8 7 0	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 1 0 3 の配列番号 6 9 4
CD 2 0	s c F v	5 8 7 1	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 1 0 4 の配列番号 6 9 5
CD 2 0	s c F v	5 8 7 2	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 1 0 5 の配列番号 6 9 6
CD 2 0	s c F v	5 8 7 3	WO 2 0 1 6 1 1 5 4 8 2 A 1 の配列番号 1 7 5
CD 2 2	s c F v	5 8 7 4	WO 2 0 1 3 0 5 9 5 9 3 の配列番号 5
CD 2 2	s c F v	5 8 7 5	WO 2 0 1 3 0 5 9 5 9 3 の配列番号 6
CD 2 2	s c F v	5 8 7 6	US 2 0 1 5 0 2 9 9 3 1 7 の配列番号 9
CD 2 2	s c F v	5 8 7 7	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 1 3 1
CD 2 2	s c F v	5 8 7 8	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 1 3 2
CD 2 2	s c F v	5 8 7 9	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 1 3 3
CD 2 2	s c F v	5 8 8 0	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 1 3 4
CD 2 2	s c F v	5 8 8 1	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 1 3 5
CD 2 2	s c F v	5 8 8 2	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 1 3 6
CD 2 2	s c F v	5 8 8 3	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 1 3 7
CD 2 2	s c F v	5 8 8 4	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 1 3 8
CD 2 2	s c F v	5 8 8 5	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 1 3 9
CD 2 2	s c F v	5 8 8 6	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 1 4 0
CD 2 2	s c F v	5 8 8 7	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 2 0 3
CD 2 2	s c F v	5 8 8 8	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 2 0 9
CD 2 2	s c F v	5 8 8 9	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 2 1 5
CD 2 2	s c F v	5 8 9 0	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 2 2 1
CD 2 2	s c F v	5 8 9 1	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 2 2 7
CD 2 2	s c F v	5 8 9 2	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 2 3 2
CD 2 2	s c F v	5 8 9 3	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 2 3 8
CD 2 2	s c F v	5 8 9 4	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 2 4 4

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1 4】

CD 2 2	s c F v	5 8 9 5	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 2 5 0
CD 2 2	s c F v	5 8 9 6	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 2 5 6
CD 2 2	s c F v	5 8 9 7	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 2 6 2
CD 2 2	s c F v	5 8 9 8	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 2 6 8
CD 2 2	s c F v	5 8 9 9	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 2 7 4
CD 2 2	s c F v	5 9 0 0	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 2 8 0
CD 2 2	s c F v	5 9 0 1	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 2 8 6
CD 2 2	s c F v	5 9 0 2	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 2 9 2
CD 2 2	s c F v	5 9 0 3	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 2 9 8
CD 2 2	s c F v	5 9 0 4	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 3 0 4
CD 2 2	s c F v	5 9 0 5	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 3 1 0
CD 2 2	s c F v	5 9 0 6	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 3 1 6
CD 2 2	s c F v	5 9 0 7	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 3 2 2
CD 2 2	s c F v	5 9 0 8	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 3 2 8
CD 2 2	s c F v	5 9 0 9	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 3 3 4
CD 2 2	s c F v	5 9 1 0	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 3 4 0
CD 2 2	s c F v	5 9 1 1	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 3 4 6
CD 2 2	s c F v	5 9 1 2	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 3 5 2
CD 2 2	s c F v	5 9 1 3	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 3 5 8
CD 2 2	s c F v	5 9 1 4	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 3 6 4
CD 2 2	s c F v	5 9 1 5	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 3 7 0
CD 2 2	s c F v	5 9 1 6	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 3 7 6
CD 2 2	s c F v	5 9 1 7	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 3 8 2
CD 2 2	s c F v	5 9 1 8	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 3 8 8
CD 2 2	s c F v	5 9 1 9	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 3 9 4
CD 2 2	s c F v	5 9 2 0	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 4 0 0
CD 2 2	s c F v	5 9 2 1	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 4 0 6
CD 2 2	s c F v	5 9 2 2	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 4 1 2
CD 2 2	s c F v	5 9 2 3	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 4 1 8
CD 2 2	s c F v	5 9 2 4	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 4 2 3
CD 2 7 6	s c F v	5 9 2 5	US 2 0 1 6 0 0 5 3 0 1 7 の配列番号 1 0
CD 2 7 6	s c F v	5 9 2 6	US 2 0 1 6 0 0 5 3 0 1 7 の配列番号 1 9
CD 2 7 6	s c F v	5 9 2 7	US 2 0 1 6 0 0 5 3 0 1 7 の配列番号 2 8
CD 3	s c F v	5 9 2 8	WO 2 0 1 5 1 5 3 9 1 2 A 1 の配列番号 4 6
CD 3	s c F v	5 9 2 9	WO 2 0 1 5 1 5 3 9 1 2 A 1 の配列番号 4 7
CD 3 0	s c F v	5 9 3 0	WO 2 0 1 6 1 1 6 0 3 5 A 1 の配列番号 2 0
CD 3 0	s c F v	5 9 3 1	US 2 0 1 6 0 2 0 0 8 2 4 A 1 の配列番号 2
CD 3 3	s c F v	5 9 3 2	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 7 6 の配列番号 2 6 2
CD 3 3	s c F v	5 9 3 3	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 7 6 の配列番号 2 6 3
CD 3 3	s c F v	5 9 3 4	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 7 6 の配列番号 2 6 4
CD 3 3	s c F v	5 9 3 5	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 7 6 の配列番号 2 6 5

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1 5】

CD 3 3	s c F v	5 9 3 6	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 7 6 の配列番号 2 6 6
CD 3 3	s c F v	5 9 3 7	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 7 6 の配列番号 2 6 7
CD 3 3	s c F v	5 9 3 8	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 7 6 の配列番号 2 6 8
CD 3 3	s c F v	5 9 3 9	WO 2 0 1 5 0 9 2 0 2 4 A 2 の配列番号 3 7
CD 3 3	s c F v	5 9 4 0	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 7 6 の配列番号 3 9
CD 3 3	s c F v	5 9 4 1	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 7 6 の配列番号 4 0
CD 3 3	s c F v	5 9 4 2	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 7 6 の配列番号 4 1
CD 3 3	s c F v	5 9 4 3	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 7 6 の配列番号 4 2
CD 3 3	s c F v	5 9 4 4	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 7 6 の配列番号 4 3
CD 3 3	s c F v	5 9 4 5	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 7 6 の配列番号 4 4
CD 3 3	s c F v	5 9 4 6	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 7 6 の配列番号 4 5
CD 3 3	s c F v	5 9 4 7	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 7 6 の配列番号 4 6
CD 3 3	s c F v	5 9 4 8	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 7 6 の配列番号 4 7
CD 3 3	s c F v	5 9 4 9	EP 3 0 8 3 6 9 1 A 2 の配列番号 3 7
CD 3 3	s c F v	5 9 5 0	WO 2 0 1 6 1 1 5 4 8 2 A 1 の配列番号 1 5 3
CD 3 3	s c F v	5 9 5 1	WO 2 0 1 6 1 1 5 4 8 2 A 1 の配列番号 1 5 4
CD 3 3	s c F v	5 9 5 2	WO 2 0 1 6 1 1 5 4 8 2 A 1 の配列番号 1 5 5
CD 3 3	s c F v	5 9 5 3	WO 2 0 1 6 1 1 5 4 8 2 A 1 の配列番号 1 5 6
CD 3 3	s c F v	5 9 5 4	WO 2 0 1 6 1 1 5 4 8 2 A 1 の配列番号 1 5 7
CD 3 3	s c F v	5 9 5 5	WO 2 0 1 6 1 1 5 4 8 2 A 1 の配列番号 1 5 8
CD 3 3	s c F v	5 9 5 6	WO 2 0 1 6 1 1 5 4 8 2 A 1 の配列番号 1 5 9
CD 3 3	s c F v	5 9 5 7	WO 2 0 1 6 1 1 5 4 8 2 A 1 の配列番号 1 6 0
CD 3 3	s c F v	5 9 5 8	WO 2 0 1 6 1 1 5 4 8 2 A 1 の配列番号 1 6 1
CD 3 3	s c F v	5 9 5 9	WO 2 0 1 6 1 1 5 4 8 2 A 1 の配列番号 1 6 2
CD 3 3	s c F v	5 9 6 0	WO 2 0 1 6 1 1 5 4 8 2 A 1 の配列番号 1 6 3
CD 3 3 / CD 3 二重 特異性	s c F v	5 9 6 1	WO 2 0 1 4 1 4 4 7 2 2 A 2 の配列番号 3 3
CD 3 3 / CD 3 二重 特異性	s c F v	5 9 6 2	WO 2 0 1 4 1 4 4 7 2 2 A 2 の配列番号 3 4
CD 3 3 / CD 3 二重 特異性	s c F v	5 9 6 3	WO 2 0 1 4 1 4 4 7 2 2 A 2 の配列番号 8 4
CD 3 7		5 9 6 4	US 2 0 1 7 0 0 0 0 9 0 0 の配列番号 2 1
CD 3 7		5 9 6 5	US 2 0 1 7 0 0 0 0 9 0 0 の配列番号 2 2
CD 4 4	s c F v	5 9 6 6	WO 2 0 1 6 0 4 2 4 6 1 A 1 の配列番号 1 7
CD 4 6	s c F v	5 9 6 7	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号
CD 4 6	s c F v	5 9 6 8	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号
CD 4 6	s c F v	5 9 6 9	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号
CD 4 6	s c F v	5 9 7 0	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1 6】

CD 4 6	s c F v	5 9 7 1	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号
CD 4 6	s c F v	5 9 7 2	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号
CD 4 6	s c F v	5 9 7 3	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号
CD 4 6	s c F v	5 9 7 4	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号
CD 4 6	s c F v	5 9 7 5	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号
CD 4 6	s c F v	5 9 7 6	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号
CD 4 6	s c F v	5 9 7 7	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号
CD 4 6	s c F v	5 9 7 8	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号
CD 4 6	s c F v	5 9 7 9	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号
CD 4 6	s c F v	5 9 8 0	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号
CD 4 6	s c F v	5 9 8 1	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号
CD 4 6	s c F v	5 9 8 2	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号
CD 4 6	s c F v	5 9 8 3	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号
CD 4 6	s c F v	5 9 8 4	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号
CD 4 6	s c F v	5 9 8 5	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号
CD 4 6	s c F v	5 9 8 6	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号
CD 4 6	s c F v	5 9 8 7	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号
CD 4 6	s c F v	5 9 8 8	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号
CD 4 6	s c F v	5 9 8 9	WO 2 0 1 6 0 4 0 6 8 3 の配列番号
CD 5	s c F v	5 9 9 0	WO 2 0 1 6 1 3 8 4 9 1 の配列番号 1 6
CD 7 9 b	s c F v	5 9 9 1	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 2 1 の配列番号 3 3
CEA	s c F v	5 9 9 2	US 2 0 1 6 0 3 0 3 1 6 6 A 1 の配列番号 1
CEA	s c F v	5 9 9 3	US 2 0 1 4 0 2 4 2 7 0 1 A 1 の配列番号 2 2
CEA	s c F v	5 9 9 4	US 2 0 1 4 0 2 4 2 7 0 1 A 1 の配列番号 2 2
センツキシ マップ	s c F v	5 9 9 5	WO 2 0 1 6 1 1 2 8 7 0 の配列番号 3 7
センツキシ マップ	s c F v	5 9 9 6	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 2 1 の配列番号 3 7
クローディ ン	s c F v	5 9 9 7	WO 2 0 1 6 0 7 3 6 4 9 A 1 の配列番号 1 1
クローディ ン	s c F v	5 9 9 8	WO 2 0 1 4 1 7 9 7 5 9 A 1 の配列番号 1 7
クローディ ン	s c F v	5 9 9 9	WO 2 0 1 6 0 7 3 6 4 9 A 1 の配列番号 5
クローディ ン	s c F v	6 0 0 0	WO 2 0 1 6 0 7 3 6 4 9 A 1 の配列番号 7
クローディ ン	s c F v	6 0 0 1	WO 2 0 1 6 0 7 3 6 4 9 A 1 の配列番号 9
クローディ ン 6	s c F v	6 0 0 2	WO 2 0 1 6 1 1 5 4 8 2 A 1 の配列番号 1 6 4

10

20

30

40

50

【表 11-17】

クローディン7	s c F v	6 0 0 3	WO 2 0 1 6 1 1 5 4 8 2 A 1 の配列番号 1 6 5
クローディン8	s c F v	6 0 0 4	WO 2 0 1 6 1 1 5 4 8 2 A 1 の配列番号 1 6 6
CLDN6	s c F v	6 0 0 5	WO 2 0 1 6 1 5 0 4 0 0 の配列番号 2
CLDN7	s c F v	6 0 0 6	WO 2 0 1 6 1 5 0 4 0 0 の配列番号 4
CLDN8	s c F v	6 0 0 7	WO 2 0 1 6 1 5 0 4 0 0 の配列番号 6
CLL1	s c F v	6 0 0 8	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 の配列番号 3 9
CLL1	s c F v	6 0 0 9	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 の配列番号 4 0
CLL1	s c F v	6 0 1 0	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 の配列番号 4 1
CLL1	s c F v	6 0 1 1	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 の配列番号 4 2
CLL1	s c F v	6 0 1 2	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 の配列番号 4 3
CLL1	s c F v	6 0 1 3	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 の配列番号 4 4
CLL1	s c F v	6 0 1 4	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 の配列番号 4 5
CLL1	s c F v	6 0 1 5	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 の配列番号 4 6
CLL1	s c F v	6 0 1 6	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 の配列番号 4 7
CLL1	s c F v	6 0 1 7	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 の配列番号 4 8
CLL1	s c F v	6 0 1 8	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 の配列番号 4 9
CLL1	s c F v	6 0 1 9	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 の配列番号 5 0
CLL1	s c F v	6 0 2 0	WO 2 0 1 6 0 1 4 5 3 5 の配列番号 5 1
CLL1	s c F v	6 0 2 1	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 0 0
CLL1	s c F v	6 0 2 2	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 0 1
CLL1	s c F v	6 0 2 3	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 0 2
CLL1	s c F v	6 0 2 4	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 0 3
CLL1	s c F v	6 0 2 5	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 0 4
CLL1	s c F v	6 0 2 6	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 0 5
CLL1	s c F v	6 0 2 7	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 0 6
CLL1	s c F v	6 0 2 8	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 0 7
CLL1	s c F v	6 0 2 9	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 0 8
CLL1	s c F v	6 0 3 0	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 0 7 A 1 の配列番号 2 0 9

10

20

30

40

50

【表 11-18】

CLL1	s c F v	6031	US20160311907A1の配列番号210
CLL1	s c F v	6032	US20160311907A1の配列番号211
CLL1	s c F v	6033	US20160311907A1の配列番号212
CLL1	s c F v	6034	US20160311907A1の配列番号213
CMe t	s c F v	6035	US20040166544の配列番号11
CMe t	s c F v	6036	US20040166544の配列番号12
CMe t	s c F v	6037	US20040166544の配列番号13
CMe t	s c F v	6038	US20040166544の配列番号14
CMe t	s c F v	6039	US20040166544の配列番号15
CMe t	s c F v	6040	US20040166544の配列番号16
CMe t	s c F v	6041	US20040166544の配列番号17
CMe t	s c F v	6042	US20040166544の配列番号18
CMe t	s c F v	6043	US20040166544の配列番号19
CMe t	s c F v	6044	US20040166544の配列番号2
CMe t	s c F v	6045	US20040166544の配列番号21
CMe t	s c F v	6046	US20040166544の配列番号22
CMe t	s c F v	6047	US20040166544の配列番号23
CMe t	s c F v	6048	US20040166544の配列番号25
CMe t	s c F v	6049	US20040166544の配列番号26
CMe t	s c F v	6050	US20150299326の配列番号26
CMe t	s c F v	6051	US20040166544の配列番号27
CMe t	s c F v	6052	US20150299326の配列番号27
CMe t	s c F v	6053	US20040166544の配列番号28
CMe t	s c F v	6054	US20150299326の配列番号28
CMe t	s c F v	6055	US20150299326の配列番号29
CMe t	s c F v	6056	US20040166544の配列番号3
CMe t	s c F v	6057	US20150299326の配列番号30
CMe t	s c F v	6058	US20040166544の配列番号30
CMe t	s c F v	6059	US20040166544の配列番号31
CMe t	s c F v	6060	US20130034559の配列番号32
CMe t	s c F v	6061	US20150299326の配列番号32
CMe t	s c F v	6062	US20040166544の配列番号33
CMe t	s c F v	6063	US20040166544の配列番号34
CMe t	s c F v	6064	US20040166544の配列番号35
CMe t	s c F v	6065	US20040166544の配列番号36
CMe t	s c F v	6066	US20040166544の配列番号37
CMe t	s c F v	6067	US20040166544の配列番号38

10

20

30

40

50

【表 11-19】

CMe t	s c F v	6 0 6 8	US 2 0 0 4 0 1 6 6 5 4 4 の配列番号 3 9
CMe t	s c F v	6 0 6 9	US 2 0 0 4 0 1 6 6 5 4 4 の配列番号 4
CMe t	s c F v	6 0 7 0	US 2 0 0 4 0 1 6 6 5 4 4 の配列番号 4 0
CMe t	s c F v	6 0 7 1	US 2 0 0 4 0 1 6 6 5 4 4 の配列番号 4 1
CMe t	s c F v	6 0 7 2	US 2 0 0 4 0 1 6 6 5 4 4 の配列番号 4 2
CMe t	s c F v	6 0 7 3	US 2 0 0 4 0 1 6 6 5 4 4 の配列番号 4 3
CMe t	s c F v	6 0 7 4	US 2 0 0 4 0 1 6 6 5 4 4 の配列番号 4 4
CMe t	s c F v	6 0 7 5	US 2 0 0 4 0 1 6 6 5 4 4 の配列番号 4 8
CMe t	s c F v	6 0 7 6	US 2 0 0 4 0 1 6 6 5 4 4 の配列番号 4 9
CMe t	s c F v	6 0 7 7	US 2 0 0 4 0 1 6 6 5 4 4 の配列番号 5
CMe t	s c F v	6 0 7 8	US 2 0 0 4 0 1 6 6 5 4 4 の配列番号 5 0
CMe t	s c F v	6 0 7 9	US 2 0 0 4 0 1 6 6 5 4 4 の配列番号 5 1
CMe t	s c F v	6 0 8 0	US 2 0 0 4 0 1 6 6 5 4 4 の配列番号 5 2
CMe t	s c F v	6 0 8 1	US 2 0 0 4 0 1 6 6 5 4 4 の配列番号 5 3
CMe t	s c F v	6 0 8 2	US 2 0 0 4 0 1 6 6 5 4 4 の配列番号 5 4
CMe t	s c F v	6 0 8 3	US 2 0 0 4 0 1 6 6 5 4 4 の配列番号 5 5
CMe t	s c F v	6 0 8 4	US 2 0 0 4 0 1 6 6 5 4 4 の配列番号 5 6
CMe t	s c F v	6 0 8 5	US 2 0 0 4 0 1 6 6 5 4 4 の配列番号 5 7
CMe t	s c F v	6 0 8 6	US 2 0 0 4 0 1 6 6 5 4 4 の配列番号 5 8
CMe t	s c F v	6 0 8 7	US 2 0 0 4 0 1 6 6 5 4 4 の配列番号 6
CMe t	s c F v	6 0 8 8	US 2 0 0 4 0 1 6 6 5 4 4 の配列番号 6 0
CMe t	s c F v	6 0 8 9	US 2 0 0 4 0 1 6 6 5 4 4 の配列番号 7
CMe t	s c F v	6 0 9 0	US 2 0 0 4 0 1 6 6 5 4 4 の配列番号 9
CMe t	s c F v	6 0 9 1	US 2 0 0 4 0 1 6 6 5 4 4 の配列番号 2 9
CS 1	s c F v	6 0 9 2	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 6 9 配列番号 1
CS 1	s c F v	6 0 9 3	WO 2 0 1 4 1 7 9 7 5 9 A 1 の配列番号 1 7
CSPG 4	s c F v	6 0 9 4	WO 2 0 1 5 0 8 0 9 8 1 の配列番号 2
CSPG 4	s c F v	6 0 9 5	EP 3 0 7 4 0 2 5 A 1 の配列番号 2
CXCR 4	s c F v	6 0 9 6	US 2 0 1 1 0 0 2 0 2 1 8 の配列番号 8 3
CXCR 4	s c F v	6 0 9 7	US 2 0 1 1 0 0 2 0 2 1 8 の配列番号 8 5
CXCR 4	s c F v	6 0 9 8	US 2 0 1 1 0 0 2 0 2 1 8 の配列番号 8 6
CXCR 4	s c F v	6 0 9 9	US 2 0 1 1 0 0 2 0 2 1 8 の配列番号 8 9
E 7 MC	s c F v	6 1 0 0	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 2 2 3
E 7 MC	s c F v	6 1 0 1	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 2 2 4
E 7 MC	s c F v	6 1 0 2	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 2 2 5
E 7 MC	s c F v	6 1 0 3	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 2 2 6
E 7 MC	s c F v	6 1 0 4	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 2 2 7
E 7 MC	s c F v	6 1 0 5	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 2 2 8
E 7 MC	s c F v	6 1 0 6	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 2 2 9
E 7 MC	s c F v	6 1 0 7	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 2 3 0
E 7 MC	s c F v	6 1 0 8	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 2 3 1

10

20

30

40

50

【表 11-20】

E7MC	s c F v	6 1 0 9	WO 2 0 1 6 1 8 2 9 5 7 A 1 の配列番号 2 3 2
EGFR	s c F v	6 1 1 0	WO 2 0 1 4 1 3 0 6 5 7 の配列番号 1 1
EGFR	s c F v	6 1 1 1	WO 2 0 1 4 1 3 0 6 5 7 の配列番号 3 8
EGFR	s c F v	6 1 1 2	WO 2 0 1 4 1 3 0 6 5 7 の配列番号 4 1
EGFR	s c F v	6 1 1 3	WO 2 0 1 4 1 3 0 6 5 7 の配列番号 4 4
EGFR	s c F v	6 1 1 4	WO 2 0 1 4 1 3 0 6 5 7 の配列番号 4 7
EGFR	s c F v	6 1 1 5	WO 2 0 1 4 1 3 0 6 5 7 の配列番号 5 0
EGFR	s c F v	6 1 1 6	WO 2 0 1 4 1 3 0 6 5 7 の配列番号 5 3
EGFR	s c F v	6 1 1 7	WO 2 0 1 4 1 3 0 6 5 7 の配列番号 5 6
EGFR	s c F v	6 1 1 8	WO 2 0 1 4 1 3 0 6 5 7 の配列番号 5 9
EGFR	s c F v	6 1 1 9	WO 2 0 1 4 1 3 0 6 5 7 の配列番号 6 2
EGFR	s c F v	6 1 2 0	WO 2 0 1 4 1 3 0 6 5 7 の配列番号 6 5
EGFR	s c F v	6 1 2 1	WO 2 0 1 4 1 3 0 6 5 7 の配列番号 6 8
EGFR	s c F v	6 1 2 2	WO 2 0 1 4 1 3 0 6 5 7 の配列番号 7 1
EGFR	s c F v	6 1 2 3	WO 2 0 1 4 1 3 0 6 5 7 の配列番号 7 4
EGFR	s c F v	6 1 2 4	WO 2 0 1 4 1 3 0 6 5 7 の配列番号 7 7
EGFR	s c F v	6 1 2 5	WO 2 0 1 4 1 3 0 6 5 7 の配列番号 8 0
EGFR	s c F v	6 1 2 6	WO 2 0 1 4 1 3 0 6 5 7 の配列番号 8 3
EGFR	s c F v	6 1 2 7	WO 2 0 1 4 1 3 0 6 5 7 の配列番号 8 8
EGFR	s c F v	6 1 2 8	WO 2 0 1 4 1 3 0 6 5 7 の配列番号 9 1
EGFR	s c F v	6 1 2 9	WO 2 0 1 4 1 3 0 6 5 7 の配列番号 9 4
EGFR	s c F V	6 1 3 0	
EGFR	s c F v	6 1 3 1	
EGFR	s c F v	6 1 3 2	
EGFR	s c F v	6 1 3 3	
EGFR	s c F v	6 1 3 4	
EGFR	s c F v	6 1 3 5	
EGFR	s c F v	6 1 3 6	
EGFR	s c F v	6 1 3 7	
EGFR	s c F v	6 1 3 8	
EGFR	s c F v	6 1 3 9	
EGFR	s c F v	6 1 4 0	
EGFR	s c F v	6 1 4 1	
EGFR	s c F v	6 1 4 2	
EGFR	s c F v	6 1 4 3	
EGFR	s c F v	6 1 4 4	
EGFR	s c F v	6 1 4 5	
EGFR	s c F v	6 1 4 6	
EGFR	s c F v	6 1 4 7	
EGFR	s c F v	6 1 4 8	
EGFR	s c F v	6 1 4 9	

10

20

30

40

50

【表 11-21】

EGFR	s c F v	6 1 5 0	
EGFR	s c F v	6 1 5 1	
EGFR	s c F v	6 1 5 2	
EGFR	s c F v	6 1 5 3	
EGFR	s c F v	6 1 5 4	
EGFR	s c F v	6 1 5 5	
EGFR	s c F v	6 1 5 6	
EGFR v I I I	s c F v	6 1 5 7	US 20140037628の配列番号5
EGFR v I I I	s c F v	6 1 5 8	US 20160311907A1の配列番号17 4
EGFR v I I I	s c F v	6 1 5 9	US 9394368B2の配列番号38
EGFR v I I I	s c F v	6 1 6 0	US 20160200819A1の配列番号5
END01 80	s c F v	6 1 6 1	WO 2013098813の配列番号6
ERBB2	s c F v	6 1 6 2	US 20110059076A1の配列番号26
ERBB2	s c F v	6 1 6 3	US 20110059076A1の配列番号27
ERBB2	s c F v	6 1 6 4	US 7244826の配列番号1
ERBB2	s c F v	6 1 6 5	US 7244826の配列番号2
ESK/W T	s c F v	6 1 6 6	WO 2016115482A1の配列番号173
F c R L 5 (F c 受容 体様5)	s c F v	6 1 6 7	WO 2016090337の配列番号11
F c R L 5 (F c 受容 体様5)	s c F v	6 1 6 8	WO 2016090337の配列番号15
F c R L 5 (F c 受容 体様5)	s c F v	6 1 6 9	WO 2016090337の配列番号19
F c R L 5 (F c 受容 体様5)	s c F v	6 1 7 0	WO 2016090337の配列番号23
F c R L 5 (F c 受容 体様5)	s c F v	6 1 7 1	WO 2016090337の配列番号27
F c R L 5 (F c 受容 体様5)	s c F v	6 1 7 2	WO 2016090337の配列番号31

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2 2】

F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 1 7 3	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 3 5
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 1 7 4	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 3 9
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 1 7 5	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 3
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 1 7 6	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 4 3
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 1 7 7	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 1 7 8	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 5 9 4
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 1 7 9	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 5 9 6
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 1 8 0	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 5 9 8
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 1 8 1	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 0 0
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 1 8 2	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 0 2
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 1 8 3	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 0 4
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 1 8 4	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 0 6
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 1 8 5	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 0 8
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 1 8 6	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 1 0

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2 3】

F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 1 8 7	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 1 2
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 1 8 8	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 1 4
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 1 8 9	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 1 6
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 1 9 0	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 1 8
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 1 9 1	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 2 0
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 1 9 2	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 2 2
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 1 9 3	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 2 4
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 1 9 4	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 2 6
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 1 9 5	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 2 8
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 1 9 6	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 3 0
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 1 9 7	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 3 2
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 1 9 8	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 3 4
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 1 9 9	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 3 6
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 0 0	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 3 8

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2 4】

F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 0 1	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 4 0
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 0 2	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 4 2
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 0 3	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 4 4
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 0 4	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 4 6
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 0 5	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 4 8
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 0 6	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 5 2
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 0 7	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 5 4
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 0 8	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 5 6
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 0 9	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 5 8
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 1 0	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 6 0
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 1 1	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 6 2
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 1 2	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 6 4
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 1 3	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 6 6
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 1 4	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 6 8

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2 5】

F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 1 5	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 7 0
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 1 6	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 7 2
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 1 7	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 7 4
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 1 8	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 7 6
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 1 9	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 7 8
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 2 0	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 8 0
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 2 1	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 8 2
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 2 2	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 8 4
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 2 3	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 8 6
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 2 4	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 8 8
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 2 5	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 9 0
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 2 6	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 9 2
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 2 7	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 9 4
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 2 8	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 9 6

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2 6】

F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 2 9	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 0 0
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 3 0	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 0 2
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 3 1	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 0 4
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 3 2	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 0 6
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 3 3	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 0 8
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 3 4	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 1 0
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 3 5	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 1 2
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 3 6	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 1 4
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 3 7	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 1 6
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 3 8	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 1 8
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 3 9	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 2 0
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 4 0	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 2 2
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 4 1	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 2 4
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 4 2	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 2 6

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2 7】

F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 4 3	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 2 8
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 4 4	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 3 0
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 4 5	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 3 2
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 4 6	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 3 4
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 4 7	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 3 6
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 4 8	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 3 8
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 4 9	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 4 0
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 5 0	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 4 2
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 5 1	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 4 4
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 5 2	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 4 6
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 5 3	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 4 8
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 5 4	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 5 0
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 5 5	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 5 2
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 5 6	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 5 4

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2 8】

F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 5 7	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 5 6
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 5 8	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 5 8
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 5 9	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 6 0
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 6 0	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 6 2
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 6 1	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 6 4
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 6 2	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 6 6
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 6 3	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 6 8
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 6 4	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 7 0
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 6 5	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 7 2
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 6 6	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 7 4
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 6 7	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 7 6
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 6 8	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 7 8
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 6 9	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 8 0
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 7 0	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 8 2

10

20

30

40

50

【表 11-29】

F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 7 1	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 8 4
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 7 2	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 8 6
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 7 3	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 8 8
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 7 4	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 9 0
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 7 5	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 9 2
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 7 6	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 9 4
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 7 7	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 9 6
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 7 8	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 7 9 8
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 7 9	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 0 0
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 8 0	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 0 2
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 8 1	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 0 4
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 8 2	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 0 6
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 8 3	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 0 8
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 8 4	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 1 0

10

20

30

40

50

【表 11-30】

F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 8 5	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 1 2
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 8 6	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 1 4
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 8 7	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 1 6
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 8 8	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 1 8
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 8 9	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 2 0
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 9 0	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 2 2
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 9 1	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 2 4
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 9 2	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 2 6
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 9 3	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 2 8
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 9 4	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 3 0
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 9 5	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 3 2
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 9 6	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 3 4
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 9 7	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 3 6
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 9 8	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 3 8

10

20

30

40

50

【表 11-31】

F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 2 9 9	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 4 0
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 3 0 0	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 4 2
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 3 0 1	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 4 4
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 3 0 2	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 4 6
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 3 0 3	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 4 8
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 3 0 4	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 5 0
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 3 0 5	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 5 2
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 3 0 6	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 5 4
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 3 0 7	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 5 6
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 3 0 8	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 5 8
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 3 0 9	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 6 0
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 3 1 0	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 6 2
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 3 1 1	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 6 4
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 3 1 2	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 6 6

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 3 2】

F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 3 1 3	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 6 8
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 3 1 4	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 7 0
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 3 1 5	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 7 2
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 3 1 6	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 7 4
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 3 1 7	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 7 6
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 3 1 8	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 7 8
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 3 1 9	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 8 0
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 3 2 0	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 8 2
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 3 2 1	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 8 4
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 3 2 2	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 8 6
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 3 2 3	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 8 8
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 3 2 4	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 9 0
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 3 2 5	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 9 2
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 3 2 6	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 9 4

10

20

30

40

50

【表 11-33】

F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 3 2 7	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 8 9 6
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 3 2 8	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 5 0
F c R L 5 (F c 受容 体様 5)	s c F v	6 3 2 9	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 3 7 の配列番号 6 7 8
葉酸受容体	s c F v	6 3 3 0	US 2 0 1 7 0 0 0 2 0 7 2 A 1 の配列番号 1 5
F O L R 1 ／C D 3 二 重特異性	s c F v	6 3 3 1	WO 2 0 1 4 1 4 4 7 2 2 A 2 の配列番号 9 0
G C N 4	s c F v	6 3 3 2	WO 2 0 1 6 1 6 8 7 7 3 A 3 の配列番号 1 6 5
G C N 4	s c F v	6 3 3 3	WO 2 0 1 6 1 6 8 7 7 3 A 3 の配列番号 1 6 6
G C N 4	s c F v	6 3 3 4	WO 2 0 1 6 1 6 8 7 7 3 A 3 の配列番号 1 6 7
G C N 4	s c F v	6 3 3 5	WO 2 0 1 6 1 6 8 7 7 3 A 3 の配列番号 1 6 8
G C N 4	s c F v	6 3 3 6	WO 2 0 1 6 1 6 8 7 7 3 A 3 の配列番号 1 6 9
G C N 4	s c F v	6 3 3 7	WO 2 0 1 6 1 6 8 7 7 3 A 3 の配列番号 1 7 0
G D 2	s c F v	6 3 3 8	WO 2 0 1 6 1 3 4 2 8 4 の配列番号 1 9
G D 2	s c F v	6 3 3 9	WO 2 0 1 6 1 3 4 2 8 4 の配列番号 2 0
G D 2	s c F v	6 3 4 0	WO 2 0 1 6 1 3 4 2 8 4 の配列番号 2 1
G D 2	s c F v	6 3 4 1	WO 2 0 1 5 1 3 2 6 0 4 の配列番号 7
G D 2	s c F v	6 3 4 2	WO 2 0 1 5 1 3 2 6 0 4 の配列番号 8
G P C 3	s c F v	6 3 4 3	WO 2 0 1 6 0 4 9 4 5 9 の配列番号 1
G P C 3	s c F v	6 3 4 4	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 5 A 1 の配列番号 1 2
G P C 4	s c F v	6 3 4 5	WO 2 0 1 6 0 4 9 4 5 9 の配列番号 2 4
G P R C 5 D	s c F v	6 3 4 6	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 1 0 0
G P R C 5 D	s c F v	6 3 4 7	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 1 0 1
G P R C 5 D	s c F v	6 3 4 8	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 1 0 2
G P R C 5 D	s c F v	6 3 4 9	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 1 0 3
G P R C 5 D	s c F v	6 3 5 0	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 1 0 4
G P R C 5 D	s c F v	6 3 5 1	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 1 0 5
G P R C 5 D	s c F v	6 3 5 2	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 1 0 6

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 3 4】

G P R C 5 D	s c F v	6 3 5 3	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 1 0 7
G P R C 5 D	s c F v	6 3 5 4	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 1 0 8
G P R C 5 D	s c F v	6 3 5 5	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 1 0 9
G P R C 5 D	s c F v	6 3 5 6	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 1 1 0
G P R C 5 D	s c F v	6 3 5 7	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 1 1 1
G P R C 5 D	s c F v	6 3 5 8	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 1 1 2
G P R C 5 D	s c F v	6 3 5 9	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 1 1 3
G P R C 5 D	s c F v	6 3 6 0	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 1 1 4
G P R C 5 D	s c F v	6 3 6 1	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 1 1 5
G P R C 5 D	s c F v	6 3 6 2	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 1 1 6
G P R C 5 D	s c F v	6 3 6 3	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 1 1 7
G P R C 5 D	s c F v	6 3 6 4	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 1 1 8
G P R C 5 D	s c F v	6 3 6 5	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 1 1 9
G P R C 5 D	s c F v	6 3 6 6	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 1 2 0
G P R C 5 D	s c F v	6 3 6 7	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 1 2 1
G P R C 5 D	s c F v	6 3 6 8	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 1 2 2
G P R C 5 D	s c F v	6 3 6 9	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 1 2 3
G P R C 5 D	s c F v	6 3 7 0	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 3 0 1
G P R C 5 D	s c F v	6 3 7 1	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 3 1 3
G P R C 5 D	s c F v	6 3 7 2	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 3 2 5
G P R C 5 D	s c F v	6 3 7 3	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 3 3 7

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 3 5】

G P R C 5 D	s c F v	6 3 7 4	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 3 4 9
G P R C 5 D	s c F v	6 3 7 5	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 3 6 1
G P R C 5 D	s c F v	6 3 7 6	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 3 7 3
G P R C 5 D	s c F v	6 3 7 7	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 1 2 の配列番号 3 8 5
HER 2 / CD 3	s c F v	6 3 7 8	WO 2 0 1 4 1 4 4 7 2 2 A 2 の配列番号 9
ヒト CD 7 9 b 1 F 1 0	s c F v	6 3 7 9	WO 2 0 1 6 1 1 2 8 7 0 の配列番号 3 3
ヒトコラー ゲン V I I	s c F v	6 3 8 0	WO 2 0 1 6 1 1 2 8 7 0 の配列番号 3 4
インテグリン 二価	s c F v	6 3 8 1	WO 2 0 0 9 0 7 0 7 5 3 の配列番号 2
インテグリン 二価	s c F v	6 3 8 2	WO 2 0 0 9 0 7 0 7 5 3 の配列番号 1
イピリムマ ブ	s c F v	6 3 8 3	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 2 1 の配列番号 3 9
イピリムマ ブ	s c F v	6 3 8 4	WO 2 0 1 6 1 1 2 8 7 0 の配列番号 3 9
l L 4	s c F v	6 3 8 5	WO 2 0 0 9 1 2 1 8 4 7 の配列番号 1 7
l L 4 R	s c F v	6 3 8 6	WO 2 0 0 9 1 2 1 8 4 7 の配列番号 1 6
M e c / C D 3 二重特 異性	s c F v	6 3 8 7	WO 2 0 1 4 1 4 4 7 2 2 A 2 の配列番号 7 8
メソテリン	s c F v	6 3 8 8	WO 2 0 1 5 1 8 8 1 4 1 の配列番号 7
メソテリン	s c F v	6 3 8 9	WO 2 0 1 6 0 9 0 0 3 4 の配列番号 4 7
メソテリン	s c F v	6 3 9 0	WO 2 0 1 6 0 9 0 0 3 4 の配列番号 4 6
メソテリン	s c F v	6 3 9 1	WO 2 0 1 6 0 9 0 0 3 4 の配列番号 5 7
メソテリン	s c F v	6 3 9 2	WO 2 0 1 6 0 9 0 0 3 4 の配列番号 4 8
メソテリン	s c F v	6 3 9 3	WO 2 0 1 6 0 9 0 0 3 4 の配列番号 4 9
メソテリン	s c F v	6 3 9 4	WO 2 0 1 6 0 9 0 0 3 4 の配列番号 5 0
メソテリン	s c F v	6 3 9 5	WO 2 0 1 6 0 9 0 0 3 4 の配列番号 5 1
メソテリン	s c F v	6 3 9 6	WO 2 0 1 6 0 9 0 0 3 4 の配列番号 5 3
メソテリン	s c F v	6 3 9 7	WO 2 0 1 6 0 9 0 0 3 4 の配列番号 5 4
メソテリン	s c F v	6 3 9 8	WO 2 0 1 6 0 9 0 0 3 4 の配列番号 5 5
メソテリン	s c F v	6 3 9 9	WO 2 0 1 6 0 9 0 0 3 4 の配列番号 5 6
メソテリン	s c F v	6 4 0 0	WO 2 0 1 6 0 9 0 0 3 4 の配列番号 5 8

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 3 6】

メソテリン	s c F v	6 4 0 1	WO 2 0 1 6 0 9 0 0 3 4 の配列番号 5 9
メソテリン	s c F v	6 4 0 2	WO 2 0 1 6 0 9 0 0 3 4 の配列番号 6 2
メソテリン	s c F v	6 4 0 3	WO 2 0 1 6 0 9 0 0 3 4 の配列番号 6 4
メソテリン	s c F v	6 4 0 4	WO 2 0 1 6 0 9 0 0 3 4 の配列番号 6 5
メソテリン	s c F v	6 4 0 5	WO 2 0 1 6 0 9 0 0 3 4 の配列番号 6 6
メソテリン	s c F v	6 4 0 6	WO 2 0 1 6 0 9 0 0 3 4 の配列番号 6 7
メソテリン	s c F v	6 4 0 7	WO 2 0 1 6 0 9 0 0 3 4 の配列番号 6 8
メソテリン	s c F v	6 4 0 8	WO 2 0 1 6 0 9 0 0 3 4 の配列番号 6 9
メソテリン	s c F v	6 4 0 9	WO 2 0 1 5 1 8 8 1 4 1 の配列番号 7
メソテリン	s c F v	6 4 1 0	WO 2 0 1 6 0 9 0 0 3 4 の配列番号 7 0
メソテリン	s c F v	6 4 1 1	WO 2 0 1 6 0 9 0 0 3 4 の配列番号 5 2
メソテリン	s c F v	6 4 1 2	WO 2 0 1 6 0 9 0 0 3 4 の配列番号 6 0
メソテリン	s c F v	6 4 1 3	WO 2 0 1 6 0 9 0 0 3 4 の配列番号 6 1
メソテリン	s c F v	6 4 1 4	WO 2 0 1 6 0 9 0 0 3 4 の配列番号 6 3
メソテリン	s c F v	6 4 1 5	WO 2 0 1 3 1 4 2 0 3 4 の配列番号 1 0
メソテリン	s c F v	6 4 1 6	WO 2 0 1 3 1 4 2 0 3 4 の配列番号 1 1
メソテリン	s c F v	6 4 1 7	WO 2 0 1 3 1 4 2 0 3 4 の配列番号 1 2
メソテリン	s c F v	6 4 1 8	WO 2 0 1 3 0 6 3 4 1 9 の配列番号 1 1
MUC 1	s c F v	6 4 1 9	US 2 0 1 6 0 1 3 0 3 5 7 の配列番号 1 5
MUC 2	s c F v	6 4 2 0	US 2 0 1 6 0 1 3 0 3 5 7 の配列番号 1 7
MUC 3	s c F v	6 4 2 1	US 2 0 1 6 0 1 3 0 3 5 7 の配列番号 1 5
MUC 4	s c F v	6 4 2 2	US 2 0 1 6 0 1 3 0 3 5 7 の配列番号 1 7
ニボルマブ	s c F v	6 4 2 3	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 2 1 の配列番号 3 8
ニボルマブ	s c F v	6 4 2 4	WO 2 0 1 6 1 1 2 8 7 0 の配列番号 3 8
NYBR 1	s c F v	6 4 2 5	US 2 0 1 6 0 3 3 3 4 2 2 A 1 の配列番号 2 1
NYBR 1	s c F v	6 4 2 6	WO 2 0 1 5 1 1 2 8 3 0 の配列番号 2 1
NYBR 1		6 4 2 7	WO 2 0 1 5 1 1 2 8 3 0 の配列番号 1 8
NYBR 1		6 4 2 8	WO 2 0 1 5 1 1 2 8 3 0 の配列番号 1 9
Oアセチル 化GD2ガ ングリオシ ド	s c F v	6 4 2 9	US 2 0 1 5 0 1 4 0 0 2 3 の配列番号 2 9
Oアセチル 化GD2ガ ングリオシ ド	s c F v	6 4 3 0	US 2 0 1 5 0 1 4 0 0 2 3 の配列番号 3 1
OX 4 0	s c F v	6 4 3 1	US 2 0 1 5 0 1 9 0 5 0 6 の配列番号 3 3
PD 1	s c F v	6 4 3 2	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 1 7 A 1 の配列番号 3 9
PD 1	s c F v	6 4 3 3	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 1 7 A 1 の配列番号 4 0
PD 1	s c F v	6 4 3 4	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 1 7 A 1 の配列番号 4 1
PD 1	s c F v	6 4 3 5	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 1 7 A 1 の配列番号 4 2

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 3 7】

PD 1	s c F v	6 4 3 6	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 1 7 A 1 の配列番号 4 3
PD 1	s c F v	6 4 3 7	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 1 7 A 1 の配列番号 4 4
PD 1	s c F v	6 4 3 8	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 1 7 A 1 の配列番号 4 5
PD 1	s c F v	6 4 3 9	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 1 7 A 1 の配列番号 4 6
PD 1	s c F v	6 4 4 0	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 1 7 A 1 の配列番号 4 7
PD 1	s c F v	6 4 4 1	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 1 7 A 1 の配列番号 4 8
PD 1	s c F v	6 4 4 2	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 1 7 A 1 の配列番号 4 9
PD 1	s c F v	6 4 4 3	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 1 7 A 1 の配列番号 5 0
PD 1	s c F v	6 4 4 4	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 1 7 A 1 の配列番号 5 1
PD 1	s c F v	6 4 4 5	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 1 7 A 1 の配列番号 5 2
PD 1	s c F v	6 4 4 6	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 1 7 A 1 の配列番号 5 3
PD 1	s c F v	6 4 4 7	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 1 7 A 1 の配列番号 5 4
PD 1	s c F v	6 4 4 8	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 1 7 A 1 の配列番号 5 5
PD 1	s c F v	6 4 4 9	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 1 7 A 1 の配列番号 5 6
PD 1	s c F v	6 4 5 0	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 1 7 A 1 の配列番号 5 7
PD 1	s c F v	6 4 5 1	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 1 7 A 1 の配列番号 5 8
PD 1	s c F v	6 4 5 2	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 1 7 A 1 の配列番号 5 9
PD 1	s c F v	6 4 5 3	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 1 7 A 1 の配列番号 6 0
PD 1	s c F v	6 4 5 4	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 1 7 A 1 の配列番号 6 1
PDK 1	s c F v	6 4 5 5	WO 2 0 1 6 0 9 0 3 6 5 の配列番号 1 5
PDL 1	ナノボ ディ	6 4 5 6	US 2 0 1 1 0 1 2 9 4 5 8 の配列番号 2 2
PDL 1	ナノボ ディ	6 4 5 7	US 2 0 1 1 0 1 2 9 4 5 8 の配列番号 2 3
PDL 1	ナノボ ディ	6 4 5 8	US 2 0 1 1 0 1 2 9 4 5 8 の配列番号 2 4
PDL 1	ナノボ ディ	6 4 5 9	US 2 0 1 1 0 1 2 9 4 5 8 の配列番号 2 5
PDL 1	ナノボ ディ	6 4 6 0	US 2 0 1 1 0 1 2 9 4 5 8 の配列番号 2 6
PDL 1	ナノボ ディ	6 4 6 1	US 2 0 1 1 0 1 2 9 4 5 8 の配列番号 2 7
PDL 2	ナノボ ディ	6 4 6 2	US 2 0 1 1 0 1 2 9 4 5 8 の配列番号 2 8
PDL 2	ナノボ ディ	6 4 6 3	US 2 0 1 1 0 1 2 9 4 5 8 の配列番号 2 9
PDL 2	ナノボ ディ	6 4 6 4	US 2 0 1 1 0 1 2 9 4 5 8 の配列番号 3 0
PDL 2	ナノボ ディ	6 4 6 5	US 2 0 1 1 0 1 2 9 4 5 8 の配列番号 3 1

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 3 8】

PDL 2	ナノボディ	6 4 6 6	US 2 0 1 1 0 1 2 9 4 5 8 の配列番号 3 2
PDL 2	ナノボディ	6 4 6 7	US 2 0 1 1 0 1 2 9 4 5 8 の配列番号 3 3
PRAME	s c F v	6 4 6 8	WO 2 0 1 6 1 9 1 2 4 6 A 2 の配列番号 6 3
PRAME	s c F v	6 4 6 9	WO 2 0 1 6 1 9 1 2 4 6 A 2 の配列番号 6 4
PRAME	s c F v	6 4 7 0	WO 2 0 1 6 1 9 1 2 4 6 A 2 の配列番号 6 5
PRAME	s c F v	6 4 7 1	WO 2 0 1 6 1 9 1 2 4 6 A 2 の配列番号 6 6
PRAME	s c F v	6 4 7 2	WO 2 0 1 6 1 9 1 2 4 6 A 2 の配列番号 6 7
PRAME	s c F v	6 4 7 3	WO 2 0 1 6 1 9 1 2 4 6 A 2 の配列番号 6 8
PRAME	s c F v	6 4 7 4	WO 2 0 1 6 1 9 1 2 4 6 A 2 の配列番号 6 9
PSMA	s c F v	6 4 7 5	WO 2 0 1 2 1 4 5 7 1 4 の配列番号 1 9
PSMA	s c F v	6 4 7 6	WO 2 0 1 2 1 4 5 7 1 4 の配列番号 2 1
PSMA	s c F v	6 4 7 7	WO 2 0 1 2 1 4 5 7 1 4 の配列番号 3 0
PSMA	s c F v	6 4 7 8	WO 2 0 1 2 1 4 5 7 1 4 の配列番号 3 1
PSMA	s c F v	6 4 7 9	WO 2 0 1 2 1 4 5 7 1 4 の配列番号 3 4
PSMA	s c F v	6 4 8 0	WO 2 0 1 2 1 4 5 7 1 4 の配列番号 3 5
PSMA	ダイアボディ	6 4 8 1	WO 2 0 1 1 0 6 9 0 1 9 の配列番号 1 2
PSMA	ダイアボディ	6 4 8 2	WO 2 0 1 1 0 6 9 0 1 9 の配列番号 1 3
PSMA	ダイアボディ	6 4 8 3	WO 2 0 1 1 0 6 9 0 1 9 の配列番号 1 4
PSMA	ダイアボディ	6 4 8 4	WO 2 0 1 1 0 6 9 0 1 9 の配列番号 1 5
放射線誘導性新抗原	s c F v	6 4 8 5	WO 2 0 0 5 0 4 2 7 8 0 A 1 の配列番号 2 2
放射線誘導性新抗原	s c F v	6 4 8 6	WO 2 0 0 5 0 4 2 7 8 0 A 1 の配列番号 2 4
ラニビズマン	s c F v	6 4 8 7	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 2 1 の配列番号 4 0
ラニビズマン	s c F v	6 4 8 8	WO 2 0 1 6 1 1 2 8 7 0 の配列番号 4 0
RAS	s c F v	6 4 8 9	WO 2 0 1 6 1 5 4 0 4 7 の配列番号 8 1
リツキシマブ	s c F v	6 4 9 0	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 2 1 の配列番号 3 6
リツキシマブ	s c F v	6 4 9 1	WO 2 0 1 6 1 1 2 8 7 0 の配列番号 3 6
ROR 1	s c F v	6 4 9 2	EP 3 0 8 3 6 9 1 A 2 の配列番号 3 4
ROR 1	s c F v	6 4 9 3	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 2 4 9

10

20

30

40

50

【表 11-39】

ROR I	s c F v	6 4 9 4	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 2 5 0
ROR I	s c F v	6 4 9 5	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 2 5 1
ROR I	s c F v	6 4 9 6	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 2 5 2
ROR I	s c F v	6 4 9 7	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 2 5 3
ROR I	s c F v	6 4 9 8	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 2 5 4
ROR I	s c F v	6 4 9 9	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 2 5 5
ROR I	s c F v	6 5 0 0	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 2 5 6
ROR I	s c F v	6 5 0 1	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 2 5 7
ROR I	s c F v	6 5 0 2	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 2 5 8
ROR I	s c F v	6 5 0 3	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 2 5 9
ROR I	s c F v	6 5 0 4	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 2 6 0
ROR I	s c F v	6 5 0 5	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 2 6 1
ROR I	s c F v	6 5 0 6	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 2 6 2
ROR I	s c F v	6 5 0 7	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 2 6 3
ROR I	s c F v	6 5 0 8	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 2 6 4
ROR I	s c F v	6 5 0 9	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 2 6 5
ROR I	s c F v	6 5 1 0	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 2 6 6
ROR I	s c F v	6 5 1 1	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 2 6 7
ROR I	s c F v	6 5 1 2	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 1 8 A 1 の配列番号 2 6 8
ROR I	s c F v	6 5 1 3	EP 3 0 8 3 6 7 1 A 1 の配列番号 5 7
ROR I	s c F v	6 5 1 4	US 2 0 1 6 0 3 0 4 6 1 9 A 1 の配列番号 1
ROR I	s c F v	6 5 1 5	US 2 0 1 6 0 3 0 4 6 1 9 A 1 の配列番号 2

10

20

30

40

50

【表 11-40】

RORI	s c F v	6 5 1 6	WO 2 0 1 5 0 9 2 0 2 4 A 2 の配列番号 3 4
テプリズマ ブ	s c F v	6 5 1 7	WO 2 0 1 6 1 1 2 8 7 0 の配列番号 4 2
テプリズマ ブ (変異)	s c F v	6 5 1 8	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 2 1 の配列番号 4 2
TOSO	s c F v	6 5 1 9	EP 3 0 9 8 2 3 7 A 1 の配列番号 2
トラスツズ マブ	s c F v	6 5 2 0	US 2 0 1 6 0 2 0 8 0 2 1 の配列番号 3 5
トラスツズ マブ	s c F v	6 5 2 1	WO 2 0 1 6 1 1 2 8 7 0 の配列番号 3 5
TRBC 1	s c F v	6 5 2 2	WO 2 0 1 5 1 3 2 5 9 8 の配列番号 1 3
TRBC 1	s c F v	6 5 2 3	WO 2 0 1 5 1 3 2 5 9 8 の配列番号 1 4
TRBC 1	s c F v	6 5 2 4	WO 2 0 1 5 1 3 2 5 9 8 の配列番号 1 5
TRBC 1	s c F v	6 5 2 5	WO 2 0 1 5 1 3 2 5 9 8 の配列番号 1 6
TRBC 1	s c F v	6 5 2 6	WO 2 0 1 5 1 3 2 5 9 8 の配列番号 1 7
TRBC 1	s c F v	6 5 2 7	WO 2 0 1 5 1 3 2 5 9 8 の配列番号 1 8
TRBC 1	s c F v	6 5 2 8	WO 2 0 1 5 1 3 2 5 9 8 の配列番号 1 9
TRBC 1	s c F v	6 5 2 9	WO 2 0 1 5 1 3 2 5 9 8 の配列番号 2 0
TRBC 1	s c F v	6 5 3 0	WO 2 0 1 5 1 3 2 5 9 8 の配列番号 2 1
TRBC 1	s c F v	6 5 3 1	WO 2 0 1 5 1 3 2 5 9 8 の配列番号 2 2
TRBC 1	s c F v	6 5 3 2	WO 2 0 1 5 1 3 2 5 9 8 の配列番号 3
TRBC 2	s c F v	6 5 3 3	WO 2 0 1 5 1 3 2 5 9 8 の配列番号 2 3
TRBC 2	s c F v	6 5 3 4	WO 2 0 1 5 1 3 2 5 9 8 の配列番号 2 4
TRBC 2	s c F v	6 5 3 5	WO 2 0 1 5 1 3 2 5 9 8 の配列番号 2 5
TRBC 2	s c F v	6 5 3 6	WO 2 0 1 5 1 3 2 5 9 8 の配列番号 2 6
TRBC 2	s c F v	6 5 3 7	WO 2 0 1 5 1 3 2 5 9 8 の配列番号 2 7
TRBC 2	s c F v	6 5 3 8	WO 2 0 1 5 1 3 2 5 9 8 の配列番号 2 8
TRBC 2	s c F v	6 5 3 9	WO 2 0 1 5 1 3 2 5 9 8 の配列番号 2 9
TRBC 2	s c F v	6 5 4 0	WO 2 0 1 5 1 3 2 5 9 8 の配列番号 3 0
TRBC 2	s c F v	6 5 4 1	WO 2 0 1 5 1 3 2 5 9 8 の配列番号 3 1
TRBC 2	s c F v	6 5 4 2	WO 2 0 1 5 1 3 2 5 9 8 の配列番号 3 2
TSLPR	s c F v	6 5 4 3	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 1 0 A 1 の配列番号 1
TSLPR	s c F v	6 5 4 4	US 2 0 1 6 0 3 1 1 9 1 0 A 1 の配列番号 2
TSLPR	s c F v	6 5 4 5	WO 2 0 1 5 0 8 4 5 1 3 の配列番号 1
TSLPR	s c F v	6 5 4 6	WO 2 0 1 5 0 8 4 5 1 3 の配列番号 2
VEGF	s c F v	6 5 4 7	US 2 0 1 6 0 0 9 0 4 2 7 の配列番号 1 6 8
VEGF	s c F v	6 5 4 8	US 2 0 1 6 0 0 9 0 4 2 7 の配列番号 1 6 9
VEGF	s c F v	6 5 4 9	US 2 0 1 6 0 0 9 0 4 2 7 の配列番号 1 7 0
VEGF	s c F v	6 5 5 0	US 2 0 1 6 0 0 9 0 4 2 7 の配列番号 1 7 1
VEGF	s c F v	6 5 5 1	US 2 0 1 6 0 0 9 0 4 2 7 の配列番号 1 7 2
VEGF	s c F v	6 5 5 2	US 2 0 1 6 0 0 9 0 4 2 7 の配列番号 1 7 3

10

20

30

40

50

【表 11-41】

VEGF	s c F v	6 5 5 3	US 2 0 1 6 0 0 9 0 4 2 7 の配列番号 1 7 4
VEGF	s c F v	6 5 5 4	US 2 0 1 6 0 0 9 0 4 2 7 の配列番号 1 7 5
VEGFR	s c F v	6 5 5 5	US 2 0 1 1 0 1 7 7 0 7 4 A 1 の配列番号 4 9 8
VEGFR	s c F v	6 5 5 6	US 2 0 1 1 0 1 7 7 0 7 4 A 1 の配列番号 5 0 0
VEGFR	s c F v	6 5 5 7	US 2 0 1 1 0 1 7 7 0 7 4 A 1 の配列番号 5 0 2
VEGFR	s c F v	6 5 5 8	US 2 0 1 1 0 1 7 7 0 7 4 A 1 の配列番号 5 0 4
VEGFR	s c F v	6 5 5 9	US 2 0 1 1 0 1 7 7 0 7 4 A 1 の配列番号 5 0 6
VEGFR	s c F v	6 5 6 0	US 2 0 1 1 0 1 7 7 0 7 4 A 1 の配列番号 5 0 8
VEGFR 2	s c F v	6 5 6 1	US 2 0 1 2 0 2 1 3 7 8 3 の配列番号 1
VEGFR 2	s c F v	6 5 6 2	US 2 0 1 2 0 2 1 3 7 8 3 の配列番号 2
WT 1 / H LA 二重特 異性	s c F v	6 5 6 3	WO 2 0 1 5 0 7 0 0 6 1 の配列番号 1 0 8
WT 1 / H LA 二重特 異性	s c F v	6 5 6 4	WO 2 0 1 5 0 7 0 0 6 1 の配列番号 1 1 3
WT 1 / H LA 二重特 異性	s c F v	6 5 6 5	WO 2 0 1 5 0 7 0 0 6 1 の配列番号 1 8
WT 1 / H LA 二重特 異性	s c F v	6 5 6 6	WO 2 0 1 5 0 7 0 0 6 1 の配列番号 3 6
WT 1 / H LA 二重特 異性	s c F v	6 5 6 7	WO 2 0 1 5 0 7 0 0 6 1 の配列番号 5 4
WT 1 / H LA 二重特 異性	s c F v	6 5 6 8	WO 2 0 1 5 0 7 0 0 6 1 の配列番号 7 2
WT 1 / H LA 二重特 異性	s c F v	6 5 6 9	WO 2 0 1 5 0 7 0 0 6 1 の配列番号 9 0
α 葉酸受容 体 (FR α)	s c F v	6 5 7 0	WO 2 0 1 2 0 9 9 9 7 3 の配列番号 1 5

【表 11-42】

α 葉酸受容 体 (FR α)	s c F v	6 5 7 1	WO 2 0 1 2 0 9 9 9 7 3 の配列番号 2 3

【0260】

一実施形態において、CARの標的化部分は、CD19を認識し得る。CD19は、B細胞受容体の活性化は、B細胞抗原受容体によって誘導されたシグナル伝達及びB細胞集団の拡大を増強する、公知のB細胞表面分子である。CD19は、正常B細胞及び腫瘍性

B細胞の両方で広範に発現される。慢性リンパ球性白血病、急性リンパ球性白血病、及び多くの非ホジキンリンパ腫などのB細胞に由来する悪性腫瘍は、しばしば、CD19の発現を保持する。単一細胞系統に対してこのほぼ万能な発現及び特異性は、免疫療法に対してCD19を魅力的な標的にする。ヒトCD19は、14個のエクソンを有し、エクソン1-4は、CD19の細胞外部分をコードし、エクソン5は、CD19の膜貫通部分をコードし、エクソン6-14は、細胞質尾部をコードする。一実施形態において、標的化部分は、FMC63抗体の可変領域に由来するscFvを含み得る。FMC63は、B系統の細胞上のCD19抗原と反応させるCD19抗原に特異的なIgG2aマウスモノクローナル抗体クローンである。FMC63抗体によって認識されるCD19のエピトープは、エクソン2にある(Sotillo et al (2015) Cancer Discov; 5(12): 1282-95 (その内容は、参照によりその全体が組み込まれる)。いくつかの実施形態において、CARの標的化部分は、4G7、SJ25C1、CVID3/429、CVID3/155、HIB19、及びJ3-119を含むが、これらに限定されない、他のCD19モノクローナル抗体クローンの可変領域に由来し得る。

【0261】

いくつかの実施形態において、CARの標的化部分は、腫瘍特異的抗原(TSA)、例えば、タンパク質コード配列を変化する転写における遺伝子変異または変化のため、腫瘍細胞によってのみ発現されるがん新抗原を認識し、したがって、新規の外来抗原を生成することができる。遺伝子変化は、遺伝子置換、挿入、欠失、または天然同族タンパク質(すなわち、正常な細胞に発現される分子)の任意の他の遺伝子変化から生じる。CD19との関連において、TSAは、エクソン2を欠いているまたはエクソン5~6を欠いているまたは両方を欠いているヒトCD19の転写バリエーションを含み得る(国際特許公開第WO2016061368号(当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる))。FMC63結合エピトープは、エクソン2にあるため、エクソン2を欠いているCD19は、FMC63抗体によって認識されない。したがって、いくつかの実施形態において、CARの標的化部分は、FMC63とは異なるscFVであり得る。本明細書で使用される場合、「FMC63とは異なる」とは、FMC63とは異なる、CD19抗原のエピトープ、またはFMC63によって結合されるCD19抗原のエピトープとは異なって、免疫学的に特異的であり、それに結合する、抗体、scFv、またはその断片を指す。場合によっては、標的化部分は、エクソン2を欠いているCD19抗原を認識し得る。一実施形態において、標的化部分は、エクソン1、3、及び/または4によってコードされるCD19の断片を認識する。一例において、標的化部分は、エクソン1によってコードされるCD19の部分及びエクソン3によってコードされるCD19の部分を架橋するエピトープを認識する。

【0262】

細胞内シグナル伝達ドメイン

CAR融合ポリペプチドの細胞内ドメインは、その標的分子に結合した後、細胞溶解活性(例えば、サイトカイン分泌)またはヘルパー活性を含む、免疫エフェクター細胞の正常なエフェクター機能のうちの少なくとも1つを活性化し、シグナルを免疫エフェクター細胞に伝送する。したがって、細胞内ドメインは、T細胞受容体(TCR)の「細胞内シグナル伝達ドメイン」を含む。

【0263】

いくつかの態様において、細胞内シグナル伝達ドメイン全体を使用することができる。他の態様において、細胞内シグナル伝達ドメインの切断された部分は、エフェクター機能シグナルを形質導入する限り、無傷鎖の代わりに使用され得る。

【0264】

いくつかの実施形態において、本発明の細胞内シグナル伝達ドメインは、免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ(ITAM)として知られているシグナル伝達モチーフを含み得る。ITAMを含む細胞質シグナル伝達配列の例は、TCR CD3ゼータ、FcRガンマ、FcRベータ、CD3ガンマ、CD3デルタ、CD3イプシロン、CD5、C

D22、CD79a、CD79b、及びCD66dに由来するものを含む。一例において、細胞内シグナル伝達ドメインは、CD3ゼータ（CD3ζ）シグナル伝達ドメインである。

【0265】

いくつかの実施形態において、本発明の細胞内領域は、さらなるシグナルを免疫エフェクター細胞に提供する1つ以上の共刺激シグナル伝達ドメインをさらに含む。これらの共刺激シグナル伝達ドメインは、シグナル伝達ドメインと組み合わせて、CARを操作した免疫細胞（例えば、CAR T細胞）の拡大、活性化、メモリ、持続性、及び腫瘍を根絶する効率をさらに改善することができる。場合によっては、共刺激シグナル伝達領域は、1つ以上の細胞内シグナル伝達及び／または共刺激分子のうちの1つ、2つ、3つ、または4つの細胞質ドメインを含む。共刺激シグナル伝達ドメインは、CD2、CD7、CD27、CD28、4-1BB（CD137）、OX40（CD134）、CD30、CD40、ICOS（CD278）、GITR（グルココルチコイド誘導性腫瘍壊死因子受容体）、LFA-1（リンパ球機能関連抗原-1）、LIGHT、NKG2C、B7-H3を含むが、これらに限定されない、共刺激分子の細胞内／細胞質ドメインであり得る。一例において、共刺激シグナル伝達ドメインは、CD28の細胞質ドメインに由来する。別例において、共刺激シグナル伝達ドメインは、4-1BB（CD137）の細胞質ドメインに由来する。別例において、共刺激シグナル伝達ドメインは、米国特許第9,175,308号（当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）において教示される、GITRの細胞内ドメインであり得る。

【0266】

いくつかの実施形態において、本発明の細胞内領域は、MHCクラスI分子、TNF受容体タンパク質、免疫グロブリン様タンパク質、サイトカイン受容体、インテグリン、シグナル伝達リンパ球活性化タンパク質（SLAM）、例えば、CD48、CD229、2B4、CD84、NTB-A、CRACC、BLAME、CD2F-10、SLAMF6、SLAMF7、活性化NK細胞受容体、BTLA、Tollリガンド受容体、OX40、CD2、CD7、CD27、CD28、CD30、CD40、CDS、ICAM-1、LFA-1（CD11a／CD18）、4-1BB（CD137）、B7-H3、CDS、ICAM-1、ICOS（CD278）、GITR、BAFFR、LIGHT、HVE M（LIGHTR）、SLAMF7、Nkp80（KLRF1）、Nkp44、Nkp30、Nkp46、CD19、CD4、CD8アルファ、CD8ベータ、IL2Rベータ、IL2Rガンマ、IL7Rアルファ、IL15Ra、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、NKG2D、NKG2C、NKD2C SLP76、TNFR2、TRANCE／RANKL、DNAM1（CD226）、SLAMF4（CD244、2B4）、CD84、CD96（Tactile）、CEACAM1、CRTAM、Ly9（CD229）、CD160（BY55）、PSGL1、CD100（SEMA4D）、CD69、SLAMF6（NTB-A、Ly108）、SLAM（SLAMF1、CD150、IPO-3）、BLAME（SLAMF8）、SELPLG（CD162）、LTBR、LAT、CD270（HVEM）、GADS、SLP-76、PAG／Cbp、CD19a、CD83に特異的に結合するリガンド、DAP10、TRIM、ZAP70、キラー免疫グロブリン受容体（KIR）、例えば、KIR2DL1、KIR2DL2／L3、KIR2DL4、KIR2DL5A、KIR2DL5B、KIR2DS1、KIR2DS2、KIR2DS3、KIR2DS4、KIR2DS5、KIR3DL1／S1、KIR3DL2、KIR3DL3、及びKIR2DP1；レクチン関連NK細胞受容体、例えば、Ly49、Ly49A、及びLy49Cからなる群から選択されるタンパク質からの機能的シグナル伝達ドメインを含み得る。

【0267】

いくつかの実施形態において、本発明の細胞内シグナル伝達ドメインは、JAK-STATに由来するシグナル伝達ドメインを含み得る。他の実施形態において、本発明の細胞内シグナル伝達ドメインは、DAP-12（死関連タンパク質12）（Topfer et al., Immunol., 2015, 194:3201-3212及びWang et al., Cancer Immunol., 2015, 3:815-826）に由来するシグナル伝達ドメインを含み得る。DAP-12は、NK細胞における主要なシグナル変換受容体である。DAP-12によって媒介される活性化シグナルは、ある特定の腫瘍細胞及びウイルス感染した細胞に対して、NK細胞の細胞毒性応答を引き起こすのに重要な役割を果たす。DAP-12の細胞質ドメインは、免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ（ITAM）を含む。したがって、DAP-12由来のシグナル伝達ドメインを含むCARは、NK細胞の養子免疫伝達のために使用することができる。

10

【0268】

いくつかの実施形態において、異なる共刺激ドメインを組み込み、異なるDDによって調節された2つ以上のCARで操作したT細胞は、下流シグナル伝達の動的制御を提供するために使用することができる。

【0269】

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、本明細書に記載の共刺激分子及び／または細胞内ドメインのうちのいずれかであり得る。いくつかの実施形態において、1つ以上の共刺激分子は、それぞれ、異なるSREの制御下で、本発明に使用することができる。SREで調節した共刺激分子はまた、第一世代CAR、第二世代CAR、第三世代CAR、第四世代と組み合わせて、または本明細書に記載の任意の他のCAR設計であり得る。

20

【0270】

いくつかの実施形態において、本発明の細胞内ドメインは、表12のアミノ酸配列を含み得る。

30

40

50

【表 1 2 - 1】

表 1 2 : 細胞内シグナル伝達及び共刺激ドメイン

ドメイン	アミノ酸配列	配列 番号
2 B 4 共刺激ドメイン	WRRKRKEKQSETSPKEFLTIYEDVKDLKTRRNHEQEQT PGGGSTIYSMIQSQSSAPTSQEPAYTLYSLIQPSRKSGSRK RNHSPSFNSTIYEVIGKSQPKAQNPRLSRKELENFDVYS	6 5 7 2
C D 2 7 共刺激ドメイン	HQRRKYRSNKGESPVPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDY RKPEPACSP	6 5 7 3
C D 2 7 2 (B T L A 1) 共刺激ドメイン	RRHQGKQNELSDTAGREINLVDAKLKSEQTEASTRQNSQ VLLSETGIYDNDPDLCFRMQEGSEVYSNPCLEENKPGIVY ASLNHSVIGPNSRLARNVKEAPTEYASICVRS	6 5 7 4
C D 2 7 2 (B T L A 1) 共刺激ドメイン	CCLRRHQGKQNELSDTAGREINLVDAHLKSEQTEASTRQ NSQVLLSETGIYDNDPDLCFRMQEGSEVYSNPCLEENKPG GIVYASLNHSVIGPNSRLARNVKEAPTEYASICVRS	6 5 7 5
C D 2 8 共刺激	FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV	6 5 7 6
C D 2 8 共刺激ドメイン	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGG CEL	6 5 7 7
C D 2 8 共刺激ドメイン	FWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRD FAAYRS	6 5 7 8
C D 2 8 共刺激ドメイン	RSKRSRGGHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAA YRS	6 5 7 9
C D 2 8 共刺激ドメイン	RSKRSRGGHSDYIVINMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFA AYRS	6 5 8 0
C D 2 8 共刺激シグナル伝達領域	MLRLLLALNLFPSIQVTGNKILVKQSPMLVAYDNAVNLS CKYSYNLFSREFRASLHKGLDSAVEVCVVYGNYSQQQLQ VYSKTGFNC DGKLGNESVTFYLNLYVNQTDIYFCKIEV MYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFLFPGPSKPFWVL VVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMT TPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS	6 5 8 1
C D 3 0 共刺激ドメイン	RRACRKRIQKLHLCPVQTSQPKLELVDSRPRRSSTQLR SGASVTEPVAEERGLMSQPLMETCHSVGAAYLESPLQD ASPAGGPSSPRDLPEPRVSTEHTNNKIEKIYIMKADTVIVG TVKAELPEGRGLAGPAEPELEEELEADHTPHYPEQETEP LGSCSDVMLSVEEEGKEDPLPTAASGK	6 5 8 2
C D 3 0 共刺激ドメイン	RRACRKRIQKLHLCPVQTSQPKLELVDSRPRRSSTQLR SGASVTEPVAEERGLMSQPLMETCHSVGAAYLESPLQD ASPAGGPSSPRDLPEPRVSTEHTNNKIEKIYIMKADTVIVG TVKAELPEGRGLAGPAEPELEEELEADHTPHYPEQETEP LGSCSDVMLSVEEEGKEDPLPTAASGK	6 5 8 3

10

20

30

40

50

【表 12-2】

G I T R 共刺激ドメイン	HIWQLRSQCMWPRETQLLLEVPPSTEDARSCQFP EEERG ERSAEEKGRLGDLWV	6 5 8 4
H V E M 共刺激ドメイン	CVKRRKPRGDVVKVIVSVQRKRQEAEGEATVIEALQAPP DVTTVAVEETIPSFTGRSPNH	6 5 8 5
I C O S 共刺激ドメイン	TKKKYSSSVHDPNGEYMFMRVNTAKKSRLTDVTL	6 5 8 6
I C O S 共刺激シグナル伝達ドメイン	CWLTKKKYSSSVHDPNGEYMFMRVNTAKKSRLTDVTL	6 5 8 7
L A G - 3 共刺激領域	HLWRRQWRPRRFSALEQGIHPPQAQSKIEELEQEPEPEPE PEPEPEPEPEQL	6 5 8 8
O X 4 0 共刺激ドメイン	ALYLLRRDQRLPPDAHKKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTL AKI	6 5 8 9
O X 4 0 共刺激ドメイン	RRDQRLPPDAHKKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI	6 5 9 0
4 - 1 B B 細胞内ドメイン	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGC EL	6 5 9 1
4 - 1 B B シグナル伝達ドメイン	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGG YEL	6 5 9 2
4 - 1 B B - C D 3 ゼータの細胞内ドメイン	TGTTTPAPRPPTAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTR GLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLL YIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCCEL RVKFSR SADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	6 5 9 3
4 - 1 B B - Z エ ンドドメイン融合	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGG CEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS EIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP PR	6 5 9 4
C D 1 2 7 細胞内 ドメイン	KRIKPIVWPSLPDHKKTLEHLCKKPRKNLNVSNPESFLD CQIHRVDDIARDEVEGFLQDTFPOQLESEKQRLGGDV QSPNCPSEDVVITPESFGRDSSLTCLAGNVSACDAPILSSS RSLDCRESGKNGPHVYQDLLLLSLGTTNSTLPPFSLQSGIL TLNPVAQQQPILTSLSGNSQEEAYVTMSSFYQNNQ	6 5 9 5
C D 1 3 7 細胞内 ドメイン	RFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEE EEGGCEL	6 5 9 6
C D 1 4 8 細胞内 ドメイン	RKKRKDAKNNEVSFSQIKPKKSKLIRVENFEAYFKKQQA DSNCGFAEEYEDLKLVGISQPKYAAELAEENRGKNRYNN VLPHYDISRVKLSVQTHSTDDYINANYMPGYHKKDFIAT QGPLPNTLKDFWRMVWEKNVYAIIMLTCKVEQGRTKCE EYWPSKQAQDYGDITVAMTSEIVLPEWTIRDFTVKNIQTS ESHPLRQFHFTSWPDHGVDPDTDLLINFRYLVRDYMKS PPESPILVHCSAGVGRGTGFIAIDRLIYQIENENTVDVYGI VYDLRMHRPLMVQTEDQYVFLNQCVLDIRSQKDSKVD LIYQNTTAMTIYENLAPVTTFGKTNGYIA	6 5 9 7
C D 2 7 細胞内ド メイン	QRRKYRSNKGESPVPEAPCHYSCPREEEGSTIPIQEDYR KPEPACSP	6 5 9 8
C D 2 8 細胞内ドメ イン	FAAYRS	6 5 9 9

10

20

30

40

50

【表 12-3】

CD28 シグナル伝達鎖	FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS	6 6 0 0
CD28 シグナル伝達ドメイン	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS	6 6 0 1
CD28 シグナル伝達ドメイン	SKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS	6 6 0 2
CD28 シグナル伝達ドメイン	IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS	6 6 0 3
CD28、4-1BB、及び／またはCD3とシグナル伝達ドメイン	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRFSVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	6 6 0 4
CD28/CD3C	AAAEIVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	6 6 0 5
CD28-0XZ細胞内ドメイン	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRDQRLPPDAHKPPGGGSRFTPIQEEQADAHSTLAKIRVCFRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	6 6 0 6
CD28-4-1BB細胞内ドメイン	MFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCEL	6 6 0 7
CD28-4-1BB細胞内ドメイン	IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCEL	6 6 0 8
CD28-CD3ゼータ細胞内ドメイン	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS EIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	6 6 0 9
CD28-CD3ゼータ細胞内ドメイン	KRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	6 6 1 0
CD3デルタ鎖細胞内シグナル伝達ドメイン	MEHSTFLSGLVLATLLSQVSPFKPIEELEDVRFVNCNTSI TWVEGTVGTLSDITRLDLGKRILDPRGIYRCNGTDIYKD KESTVQVHYRMCQSCVELDPATVAGIIVTDVIATLLALGVFCFAGHETGRLSGAADTQALLRNDQVYQPLRDRDDAQYSHLGGNWARNK	6 6 1 1
CD3デルタ鎖細胞内シグナル伝達ドメイン	MEHSTFLSGLVLATLLSQVSPFKPIEELEDVRFVNCNTSI TWVEGTVGTLSDITRLDLGKRILDPRGIYRCNGTDIYKD KESTVQVHYRTADTQALLRNDQVYQPLRDRDDAQYSHLGGNWARNK	6 6 1 2
CD3デルタ鎖細胞内シグナル伝達ドメイン	DQVYQPLRDRDDAQYSHLGGN	6 6 1 3

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 4】

C D 3 デルタ細胞内 ドメイン	MEHSTFLSGLVLATLLSQVSPFKPIEELEDVFNCTSI TWVEGTVGTLLSDITRLDLGKRILDPRGIYRCNGTDIYKD KESTVQVHYRMCQSCVELDPATVAGHIVTDVIATLLAL GVFCFAGHETGRLSGAADTQALLRNDQVYQPLRDRDDA QYSHLGGNWARNK	6 6 1 4
C D 3 デルタ細胞内 ドメイン	MEHSTFLSGLVLATLLSQVSPFKPIEELEDVFNCTSI TWVEGTVGTLLSDITRLDLGKRILDPRGIYRCNGTDIYKD KESTVQVHYRTADTQALLRNDQVYQPLRDRDDAQYSHL GGNWARNK	6 6 1 5
C D 3 デルタ細胞内 ドメイン	DQVYQPLRDRDDAQYSHLGGN	6 6 1 6
C D 3 イプシロン細 胞内ドメイン	MQSGTHWRVLGLCLLSVGWVGQDGNEEMGGITQTPYK VSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGEDDKNIGS DEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRA RVCENCMEMDVMVSVATIVVDICITGGLLLL VYYWSKNR KAKAKPVTRGAGAGGRQGRQGNKERPPPVPNPDIPIRK GQRDLYSGLNQRI	6 6 1 7
C D 3 イプシロン細 胞内ドメイン	NPDYEPIRK GQRDLYSGLNQRI	6 6 1 8
C D 3 ガンマ細胞内 ドメイン	MEQGKGLAVLILAIILLQGTLAQSIKGNHLVKVYDYQED GSVLLTCDAAEAKNITWFKDGKMIGFLTEDKKKWNLGSN AKDPRGMYQCKGSQNKSKPLQVYYRMCQNCIELNAATI SGFLFAEIVSIFVLAVGVYFIAGQDGVRSRSDKQTLTP NDQLYQPLKDREDDQYSHLQGNLRRN	6 6 1 9
C D 3 ガンマ細胞内 ドメイン	DQLYQPLKDREDDQYSHLQGN	6 6 2 0
C D 3 ガンマ細胞内 ドメイン	DQLYQPLKDREDDQYSHLQGN	6 6 2 1
C D 3 ガンマ細胞内 ドメイン	MEQGKGLAVLILAIILLQGTLAQSIKGNHLVKVYDYQED GSVLLTCDAAEAKNITWFKDGKMIGFLTEDKKKWNLGSN AKDPRGMYQCKGSQNKSKPLQVYYRMCQNCIELNAATI SGFLFAEIVSIFVLAVGVYFIAGQDGVRSRSDKQTLTP NDQLYQPLKDREDDQYSHLQGNLRRN	6 6 2 2
C D 3 ゼータ細胞内 ドメイン	MKWKALFTAAILQAQLPITEAQSFGLLDPKLCYLLDGILF IYGVILTALFLRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGR REEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR	6 6 2 3
C D 3 ゼータ細胞内 ドメイン	MKWKALFTAAILQAQLPITEAQSFGLLDPKLCYLLDGILF IYGVILTALFLRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGR REEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR	6 6 2 4
C D 3 ゼータ細胞内 ドメイン	MKWKALFTAAILQAQLPITEAQSFGLLDPKLCYLLDGILF IYGVILTALFLRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGR REEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR	6 6 2 5
C D 3 ゼータ細胞内 ドメイン	NQLYNELNLGRREEYDVLDR	6 6 2 6
C D 3 ゼータドメイ ン 2 (NM_0007 34.3)	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	6 6 2 7
C D 3 ゼータ細胞内	DGLYQGLSTATKDTYDALHMQ	6 6

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 5】

ドメイン		2 8
C D 3 ゼータ細胞内 ドメイン	RVKFSRSAEPPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	6 6 2 9
C D 3 ゼータ細胞内 ドメイン	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	6 6 3 0
C D 3 ゼータ細胞内 ドメイン	RSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPP R	6 6 3 1
C D 3 ゼータ細胞内 ドメイン	RVKFSRSADAPAYQQGEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRR KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGL YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	6 6 3 2
C D 3 ゼータ細胞内 ドメイン	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	6 6 3 3
C D 3 ゼータ細胞内 ドメイン	MIPAVVLLLLLVEQAAALGEPQLCYILDAILFLVGIVLTL LVCRLKIQVRKAAITSYEKSRVKFSRSADAPAYQQGQNQ LYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEG LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLST ATKDTYDALHMQALPPR	6 6 3 4
C D 3 ゼータ細胞内 ドメイン	LRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	6 6 3 5
C D 3 ゼータ細胞内 ドメイン	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY	6 6 3 6
C D 3 ゼータ細胞内 ドメイン	LRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPP R	6 6 3 7
C D 3 ゼータ細胞内 ドメイン	RRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	6 6 3 8
C D 3 ゼータ細胞内 ドメイン	NQLYNELNLGRREEYDVLDKR	6 6 3 9
C D 3 ゼータ細胞内 ドメイン	EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK	6 6 4 0
C D 3 ゼータ細胞内 ドメイン	DGLYQGLSTATKDTYDALHMQ	6 6 4 1
C D 3 ゼータ細胞内 ドメイン	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	6 6 4 2
C D 3 ゼータ細胞内 ドメイン	RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	6 6 4 3
C D 3 ゼータ細胞内 ドメイン	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP	6 6 4 4

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 6】

C D 3 ゼータ細胞内 ドメイン	DPKLCYLLDGILFIYGVILTALFLRVKFSRSADAPAYQQG QNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKQRRK NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGL YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	6 6 4 5
C D 3 ゼータ細胞内 ドメイン	MKWKALFTAAILQAQLPITEAQSFGLDPKLCYLLDGILF IYGVILTALFLRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGR REEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR	6 6 4 6
C D 4 0 細胞内ドメ イン	RSRDQRLPPDAHKKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI	6 6 4 7
C D 7 9 A 細胞内ド メイン	MPGGPGVLQALPATIFLLFLLSAVYLGPGCQALWMHKV PASLMVSLGEDAHFQCPSHNSSNNANVTWWRVLHGNYT WPPEFLGPGEDPNGTLIIQNVNKS HGGIYVCRVQEGNESY QQSCGTYLVRQPPRPFLDMGEGTKNRIITAEGHLLFCA VVPGTLLFRKRWQNEKLGLDAGDEYEDENLYEGLNLD DCSMYEDISRGLQGTYQDVGSLNIGDVQLEKP	6 6 4 8
C D 7 9 A 細胞内ド メイン	MPGGPGVLQALPATIFLLFLLSAVYLGPGCQALWMHKV PASLMVSLGEDAHFQCPSHNSSNNANVTWWRVLHGNYT WPPEFLGPGEDPNEPPRPFLDMGEGTKNRIITAEGHLLF CAVVPGTLLFRKRWQNEKLGLDAGDEYEDENLYEGLN LDDCSMYEDISRGLQGTYQDVGSLNIGDVQLEKP	6 6 4 9
C D 7 9 A 細胞内ド メイン	MPGGPGVLQALPATIFLLFLLSAVYLGPGCQALWMHKV PASLMVSLGEDAHFQCPSHNSSNNANVTWWRVLHGNYT WPPEFLGPGEDPNGTLIIQNVNKS HGGIYVCRVQEGNESY QQSCGTYLVRQPPRPFLDMGEGTKNRIITAEGHLLFCA VVPGTLLFRKRWQNEKLGLDAGDEYEDENLYEGLNLD DCSMYEDISRGLQGTYQDVGSLNIGDVQLEKP	6 6 5 0
C D 7 9 A 細胞内ド メイン	ENLYEGLNLD DCSMYEDISRG	6 6 5 1
C D 8 細胞内ドメ イン	FVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAA GGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVTLYCN HRNR	6 6 5 2
C D 8 細胞内ドメ イン	FVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAA GAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVTLYCNH RNR	6 6 5 3
C D 8 a 細胞内ドメ イン	PTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAAGAVHTRGL DFACDI	6 6 5 4
C T L A 4 細胞内ド メイン	AVSLSKMLKKRSPLTTGVFVKMAPTEAECEKQFQPYFIPI N	6 6 5 5
C T L A 4 細胞内ド メイン	AVSLSKMLKKRSPLTTGVYMNMTPRRPECEKQFQPYAPP RDFAAYRS	6 6 5 6
D A P 1 0 細胞内ド メイン	RPRRSPAQDGKVIYNMPGRG	6 6 5 7
D A P 1 2 細胞内ド メイン	MGGLEPCSRLLLLPLLLAVSGLRPVQAQAQSDCSCSTVSP GVLAGIVMGDLVLTVLIALAVYFLGRLVPRGRGAAEAA TRKQRITETESPYQELQGQRSDVYSDLNTQRPPYYK	6 6 5 8
D A P 1 2 細胞内ド メイン	MGGLEPCSRLLLLPLLLAVSGLRPVQAQAQSDCSCSTVSP GVLAGIVMGDLVLTVLIALAVYFLGRLVPRGRGAAEATR KQRITETESPYQELQGQRSDVYSDLNTQRPPYYK	6 6 5 9

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 7】

D A P 1 2 細胞内ドメイン	MGGLEPCSRLLLLPLLLAVSDCSCSTVSPGVLGIVMGDLVLTVLIALAVYFLGRLVPRGRGAAEAATRKQRITETESPYQELQGQRSDVYSDLNTQRPYYK	6 6 6 0
D A P 1 2 細胞内ドメイン	MGGLEPCSRLLLLPLLLAVSDCSCSTVSPGVLGIVMGDLVLTVLIALAVYFLGRLVPRGRGAAEAATRKQRITETESPYQELQGQRSDVYSDLNTQRPYYK	6 6 6 1
D A P 1 2 細胞内ドメイン	MGGLEPCSRLLLLPLLLAVSGLRPVQAQAQSDCSCSTVSPGVLGIVMGDLVLTVLIALAVYFLGRLVPRGRGAAEAATRKQRITETESPYQELQGQRSDVYSDLNTQRPYYK	6 6 6 2
D A P 1 2 細胞内ドメイン	MGGLEPCSRLLLLPLLLAVSGLRPVQAQAQSDCSCSTVSPGVLGIVMGDLVLTVLIALAVYFLGRLVPRGRGAAEAATRKQRITETESPYQELQGQRSDVYSDLNTQRPYYK	6 6 6 3
D A P 1 2 細胞内ドメイン	MGGLEPCSRLLLLPLLLAVSDCSCSTVSPGVLGIVMGDLVLTVLIALAVYFLGRLVPRGRGAAEAATRKQRITETESPYQELQGQRSDVYSDLNTQRPYYK	6 6 6 4
D A P 1 2 細胞内ドメイン	MGGLEPCSRLLLLPLLLAVSDCSCSTVSPGVLGIVMGDLVLTVLIALAVYFLGRLVPRGRGAAEAATRKQRITETESPYQELQGQRSDVYSDLNTQRPYYK	6 6 6 5
D A P 1 2 細胞内ドメイン	ESPYQELQGQRSDVYSDLNTQ	6 6 6 6
D A P 1 2 細胞内ドメイン	ESPYQELQGQRSDVYSDLNTQ	6 6 6 7
G I T R 細胞内ドメイン	RSQCMWPRETQLLLEVPPSTEDARSCQFPEEERGERSAEEKGRLGDLWV	6 6 6 8
I C O S 細胞内ドメイン	TKKKYSSSVHDPNGEFMFMRVNTAKKSRLTDVTL	6 6 6 9
I L 1 5 R a 細胞内ドメイン	KSRQTPLASVEMEAMEALPVTWGTSSRDEDLENCSHHL	6 6 7 0
O X 4 0 - C D 3 ゼータ細胞内ドメイン	RRDQRLPPDAHKKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKIRVKFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	6 6 7 1
Z A P 7 0 細胞内ドメイン	MPDPAHLFFYGSISRAEAEHLKLAGMADGLFLLRQCLRSLGGYVLSLVHDVRFHHFPIERQLNGTYAIAGGKAHCGPAELCEFYSRDPDGLPCNLRKPCNRPSGLEPQPGVFDCLRDAMVRDYVRQTWKLEGEALEQAIISQAPQVEKLIATTAHERMPWYHSSLTREEAERKLYSGAQTGKFLLRPRKEQGTYALSLIYGKTVYHYLISQDKAGKYCIPEGTKFDTLWQLVEYLKADGLIYCLKEACPNSSASNASGAAAPTLPAHPSTLTHPQRRIDTLNSDGYTPEPARITSPDKPRPMPMDTSVYESPYSDPEELKDKKLFLKRDNLADIELGCGNFGSVRQGVYRMRKKQIDVAIKVLKQGTEKADTEEMMREAQIMHOLDNPYIVRLIGVCQAEALMLVMEMAGGGPLHKFLVGKREEIPVSNVAELLHQVSMGMKYLEEKNFVHRDLAARNVLLVNRHYAKISDFGLSKALGADDSYYTARSAGKWPLK WYAPECINFRKFSSRSDVWSYGVTMWELSYGQKPYKKMKGPVMAFIEQGKRMECPPECPELYALMSDCWIYKWEDRPDFTLVEQRMRACTYSLASKVEGPPGSTQKAEAAAC A	6 6 7 2

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 8】

CD 2 8 細胞内ドメイン	MLRLLALNLFPSIQVTGNKILVKQSPMLVAYDNAVNLS CKYSYNLFSREFRASLHKGLDSAVEVCVVYGNYSQQLQ VYSKTGFNCDGKLGNESVTFYLQNLVYNQTDIYFCKIEV MYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLPGPSKPFWVL VVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVR	6 6 7 3
4 - 1 B B 細胞内ドメイン	MGNSCYNIVATLLLVLNFERTRSLQDPCSNCPAGTFCDN NRNQICSPCPPNSFSSAGGQRTCDICRQCKGVFRTRKECS STSNAECDCTPGFHCLGAGCSMCEQDCKQGQELTKKGC KDCCFGTFNDQKRGICRPWTNCSLDGKSVLVNGTKERD VVCGPSPADLSPGASSVTPAPAREPGHSPQIISFFLALTST ALLFLLFLLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQE EDG	6 6 7 4
F c イプシロン受容体 I ガンマ鎖細胞内ドメイン	MIPAVVLLLLLVEQAAALGEPQLCYILDAILFLYGIVLTL LYCRLKIQVRKAAITSYEKSDGVYTGLSTRNQETYETLK HEKPPQ	6 6 7 5
F c イプシロン受容体 I ガンマ鎖細胞内ドメイン	DGVYTGLSTRNQETYETLKHE	6 6 7 6
F c イプシロン受容体 I ガンマ鎖細胞内ドメイン	DPKLCYILDAILFLYGIVLTLLYCRLKIQVRKAAITSYEKS DGVYTGLSTRNQETYETLKHEKPPQ	6 6 7 7
F c イプシロン受容体 I ガンマ鎖細胞内ドメイン	DGVYTGLSTRNQETYETLKHE	6 6 7 8

10

20

【0 2 7 1】

膜貫通ドメイン

いくつかの実施形態において、本発明のCARは、膜貫通ドメインを含み得る。本明細書で使用される場合、「膜貫通ドメイン（TM）」という用語は、概して、原形質膜に広がる約15残基長さのアミノ酸配列を指す。より好ましくは、膜貫通ドメインは、少なくとも20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、または45アミノ酸残基を含み、原形質膜に広がる。いくつかの実施形態において、本発明の膜貫通ドメインは、天然または合成源のいずれかに由来し得る。CARの膜貫通ドメインは、任意の天然の膜結合または膜貫通タンパク質に由来し得る。例えば、膜貫通領域は、T細胞受容体のアルファ、ベータ、またはゼータ鎖、CD3イプシロン、CD4、CD5、CD8、CD8α、CD9、CD16、CD22、CD33、CD28、CD37、CD45、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD152、またはCD154に由来し（すなわち、それらの少なくとも膜貫通領域（複数可）を含み）得る。

30

40

【0 2 7 2】

あるいは、本発明の膜貫通ドメインは、合成であり得る。いくつかの態様において、合成配列は、主に、ロイシン及びバリンなどの疎水性残基を含み得る。

【0 2 7 3】

いくつかの実施形態において、本発明の膜貫通ドメインは、CD8α膜貫通ドメイン、CD4膜貫通ドメイン、CD 2 8膜貫通ドメイン、CTLA-4膜貫通ドメイン、PD-1膜貫通ドメイン、及びヒトIgG4 Fc領域からなる群から選択され得る。非限定的な例として、膜貫通ドメインは、国際特許公開第WO2014/100385号の配列番号1～5のアミノ酸配列を含むCTLA-4膜貫通ドメイン、及び国際特許公開第WO2014100385号の配列番号6～8のアミノ酸配列を含むPD-1膜貫通ドメインで

50

あり得、当該出願の各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【0274】

いくつかの実施形態において、本発明のCARは、任意のヒンジ領域（スパーサーとも呼ばれる）を含み得る。ヒンジ配列は、標的結合ドメインをエフェクター細胞表面から移動させて、適切な細胞／細胞接触、標的結合、及びエフェクター細胞の活性化を可能にする、細胞外標的化ドメインの柔軟性を高めるアミノ酸の短い配列である（Patel et al., Gene Therapy, 1999; 6: 412-419）。ヒンジ配列は、標的化部分と膜貫通ドメインとの間に位置付けされ得る。ヒンジ配列は、任意の好適な分子に由来するまたはそれから得られた任意の好適な配列であり得る。ヒンジ配列は、免疫グロブリン（例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4）ヒンジ領域、すなわち、免疫グロブリンのCH1ドメインとCH2ドメインの間に含む配列、例えば、IgG4 Fcヒンジ、野生型配列または誘導体であり得る、CD8α CD4、CD28、及びCD7などの1型膜タンパク質の細胞外領域のすべてまたはその一部に由来し得る。いくつかのヒンジ領域は、免疫グロブリンCH3ドメインまたはCH3ドメイン及びCH2ドメインの両方を含む。ある特定の実施形態において、ヒンジ領域は、1つ以上のアミノ酸残基、例えば、非修飾ヒンジに存在するものとは異なるアミノ酸残基と置換する、1つ、2つ、3つ、4つ、または5つの残基を含む、IgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4から修飾され得る。表13は、本明細書に記載のCARに使用することができる様々な膜貫通領域を提供する。

【表13-1】

表13：膜貫通ドメイン

膜貫通ドメイン	アミノ酸配列	配列番号
CD8膜貫通ドメイン	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAÇDI	6679
4-1BB膜貫通ドメイン	IISFFLALTSTALLFLLFFLTLRFSVVKRGR	6680
4-1BB膜貫通ドメイン	IISFFLALTSTALLFLLFFLTLRFSVV	6681
CD134 (OX40)膜貫通ドメイン	VAILGLGLVLGLLGPLAILLALYLL	6682

【表 13-2】

CD148膜貫通及び細胞内ドメイン	AVFGCIFGALVIVTVGGFIFWRKKRDKAKNNEVSFSQIKPKKSKLIRVENFEAYFKKQQAADSNCGFAEEYEDLKLVGISQPKYAAELAENRGKNRYNNVLPYDISRVKLSVQTHSTDDYINANYMPGYHKKDFIATQGGLPNTLKDFFWRMVWEKNVYAIHMLTKCQEGRGRTKCEEYWPSKQAQDYGDITVAMTSEIVLPEVVTIRDFTVKNIQTSESHPLRQFHFTSWPDHGVDPDTDLLINFRYLVRDYMKQSPPEPILVHCSAGVGRGTGTFAIDRLIYQIENENTVDVYGIVYDLRMHRPLMVQTEDQYVFLNQCVLDIVRSQKDSKVDLIYQNTTAMTIYENLAPVTTFGKTNGYIA	6 6 8 3
CD148膜貫通ドメイン	AVFGCIFGALVIVTVGGFIFW	6 6 8 4
CD2膜貫通ドメイン	KEITNALETWGALGQDINLDIPSQMSDDIDDIKWEKTSDDKKKIAQFRKEKETFEKEDTYKLFKNGTLKIKHLKTDDQDIYKVSIIYDTKGKNVLEKIFDLKIQERVSKPKISWTCINTTLTCEVMNGTDPELNLYQDGKHLKLSQRVITHKWTTSLSAFKCTAGNKVSKESSVEPVSCPEKGDL	6 6 8 5
CD28膜貫通及び細胞内ドメイン	IEVMYPPPYLDNEKSNGTITHVKGKHLCPSPFLPGPSKPFWVLVVVGVLACYSLLVTVAHIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS	6 6 8 6
CD28膜貫通ドメイン	FWVLVVVGVLACYSLLVTVAHIFWV	6 6 8 7
CD28膜貫通ドメイン	IEVMYPPPYLDNEKSNGTITHVKGKHLCPSPFLPGPSKPFWVLVVVGVLACYSLLVTVAHIFWV	6 6 8 8
CD28膜貫通ドメイン	IFWVLVVVGVLACYSLLVTVAHIFWVRSKRR	6 6 8 9
CD28膜貫通ドメイン	FWVLVVVGVLACYSLLVTVAHIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS	6 6 9 0
CD28膜貫通ドメイン	MFWVLVVVGVLACYSLLVTVAHIFWV	6 6 9 1
CD28膜貫通ドメイン	FWVLVVVGVLACYSLLVTVAHFHWV	6 6 9 2
CD28膜貫通ドメイン	MFWVLVVVGVLACYSGGVTVAHIFWV	6 6 9 3
CD28膜貫通ドメイン	WVLVVVGVLACYSLLVTVAHIFWV	6 6 9 4
CD28膜貫通ドメイン	PFWVLVVVGVLACYSLLVTVAHIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS	6 6 9 5
CD28膜貫通ドメイン ならびにCD28及びCD3ゼータ細胞内ドメイン	FWVLVVVGVLACYSLLVTVAHIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	6 6 9 6
CD28膜貫通ドメイン ならびにCD28、OX40、及びCD3ゼータ細胞内ドメイン	FWVLVVVGVLACYSLLVTVAHIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRDQRLPPDAH KPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKIRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	6 6 9 7

10

20

30

40

50

【表 13-3】

CD 28 膜貫通ドメイン 及び CD 3 ゼータ細胞内 ドメイン	FWVLVVVGGLVACYSLLVTVAFIIFWVRRVKFSRSADAP AYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPEMGGKP RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHD GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	6 6 9 8
CD 28 膜貫通-CD 3 ゼータシグナル伝達ドメ イン (「28z」)	AAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSK PFWVLVVVGGLVACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSLHSDY MNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADA PAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPEMGGK PRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHD GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	6 6 9 9
CD 3 ゼータ膜貫通ドメ イン	LCYLDDGILFIYGVILTALFLRV	6 7 0 0
CD 3 ゼータ膜貫通ドメ イン	MKWKALFTAAILQAQLPITEAQSFGLDPKLCYLDDGILFI YGVILTALFL	6 7 0 1
CD 3 ゼータ膜貫通ドメ イン	LCYLDDGILFIYGVILTALFL	6 7 0 2
CD 4 膜貫通ドメイン	ALIVLGGVAGLLLLFIGLGIFFCVRC	6 7 0 3
CD 4 膜貫通ドメイン	MALIVLGGVAGLLLLFIGLGIFF	6 7 0 4
CD 4 5 膜貫通及び細胞 内ドメイン	ALIAFLAFLIIVTSIALLVVLYKIYDLHKKRSCNLDEQQELV ERDDEKQLMNVPIHADILLETYKRKIADEGRFLAEFQSI PRVFSKFPKEARKPFNQKNRYVDILPYDYNRVELSEING DAGSNYINASYIDGFKPRKYIAAQGPRDETVDDFWRMI WEQKATVIVMVTRCEEGRNKKCAEYWPSMEEGTRAFGD VVVKINQHKRCPDYIIQKLNIVNKKKATGREVTHIQFTS WPDHGVPEDPHLLKLRRRVNAFSNFFSGPIWHCSAGVG RTGTYIGIDAMLEGLEAENKVDVYGYVVKLRRQRCLMV QVEAQYILIHQALVEYNQFGETEVNSELHPYLHNMKKR DPPSEPSPLEAEFORLPSYRSWRTOHIGNQEENKSKNRNSN VIPYDYNRVPLKHELEMSKESEHDSDESSDDSDSEEPSK YINASFIMSYWKPEVMIAAQGPLKETIGDFWQMIFQRKVK VIVMLTELKHGDQEICAQYWGEKGQTYGDIEVDLKDIDK SSTYTLRVFELRHRSKRKDSRTVYQYQYTNWSVEQLPAEP KELISMIQWKQKLPQKNSSEGNKHHKSTPLLIHCRDGSQQ TGIFCALLNLLESATTEWDIFQWKALRKARPGMVSTFEQ YQFLYDVIASTYPAQNGQVKNNHQEDKIEFDNEVDKVK QDANCVNPLGAPEKLPEAKEQAEGSEPTSGTEGPEHSVNG PASPALNQGS	6 7 0 5
CD 6 2 L 膜貫通ドメイ ン	PLFIPVAVMVTAFSGLAFIWL	6 7 0 6
CD 7 膜貫通ドメイン	ALPAALAVISFLLGLGLGVACVLA	6 7 0 7
CD 8 膜貫通ドメイン	MALPVTALLPLALLHAARP	6 7 0 8
CD 8 膜貫通ドメイン及 び CD 28 シグナル伝達 ドメイン	AAAFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRP AAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYC NHRNRSKRSLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRD FAAYRSRFSVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCS CRFPEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNL GRREEYDVLDRRRGRDPEMGGKPRKNPQEGLYNELQK DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR	6 7 0 9

10

20

30

40

50

【表 13-4】

CD8膜貫通ドメインー CD137(4-1BB) シグナル伝達ドメイン及 びCD3ゼータシグナル 伝達ドメイン(「BBz」)	AAATTTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTR GLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYI FKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEGGCELRVKFSRSA DAPAYKQGGNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPENG GKPRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	6 7 1 0
CD8a膜貫通ドメイン	FVPVFLPAKPTTTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHR N	6 7 1 1
CD8a膜貫通ドメイン	IWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC	6 7 1 2
CD8a膜貫通ドメイン	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC	6 7 1 3
CD8a膜貫通ドメイン	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCR	6 7 1 4
CD8a膜貫通ドメイン	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLVCR	6 7 1 5
CD8a膜貫通ドメイン	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVIT	6 7 1 6
CD8a膜貫通ドメイン	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY	6 7 1 7
CD8b膜貫通ドメイン	LGLLVAGVLVLLVSLGVAIHLCC	6 7 1 8
EpOR膜貫通ドメイン	APVGLVARLADESGHVLRWLPPPETPMTSHIRYEVDS AGNGAGSVQRVEILEORTECVLSNLRGRTRYTFVRARM AEPFSGGFWSAWSEPVSLTPSD	6 7 1 9
FcERI aー膜貫通 ドメイン	MAPAMESPTLLCVALLFFAPDGVLAVPQKPKVSLNPPWN RIFKGENVTLCNGNNFFVSSTKWFHNGSLSEETNSSLN VNAKFEDSGEYKQHQVNESEPVYLVFSDWLLQASA EVVMEGQPLFLRCHGWRNWDVYKVTYKDGELKYWY ENHNISITNATVEDSGTYCTGKQVWQLDYESEPLNITVKA PREKYWLQFFIPLLVLFAVDTGFLISTQQQVTFLLKIKRT RKGFRLNPHPKPNPKNN	6 7 2 0
FceRI a膜貫通ド メイン	DIFIPLLVLFAVDTGFLISTQQQVTFLLKIKRTRKGFRL NPHPKPNPKNNR	6 7 2 1
GITR膜貫通ドメイン	PLGWLTVVLLAVAACVLLLTSAQLGLHIWQL	6 7 2 2
Her2膜貫通ドメイン	SIISAVVGILLVVVLGVVFGILII	6 7 2 3
Her2膜貫通ドメイン	CHPECQPQNGSVTCFGPEADQCVACAHYKDPFPCVARCP SGVKPDLSPYMPIWKFPDEEGACQPCPINCTHSCVDLDDKG CPAEQRASPLTSIISAVVGILLVVVLGVVFGILI	6 7 2 4
ICOS膜貫通ドメイン	FWLPIGCAAFVVVCILGCILI	6 7 2 5
IgG1膜貫通ドメイン	EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTP EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKKD	6 7 2 6

【表 13-5】

OX40膜貫通ドメイン	VAAILGLGLVLGLLGPLAILL	6 7 2 7
膜貫通ドメイン	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC	6 7 2 8
膜貫通ドメイン	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC	6 7 2 9

10

20

30

40

50

【0275】

本発明に有用なヒンジ領域を、表14に提供する。

【表14-1】

表14：ヒンジ領域

ヒンジドメイン	アミノ酸配列	配列番号
ヒンジ	DKTHT	6730
ヒンジ	CPPC	6731
ヒンジ	CPEPKSCDTPPPCPR	6732
ヒンジ	ELKTPLGDTTHT	6733
ヒンジ	KSCDKTHTCP	6734
ヒンジ	KCCVDCP	6735
C233Pヒンジ	KYGPPCP	6736
C233Sヒンジ	VEPKSPDKTHTCPPCP	6737
CD28ヒンジ	LDPKSSDKTHTCPPCP	6738
CD8aヒンジ	IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLPFGPSKP	6739
CD8aヒンジ	GGAVHTRGLDFA	6740
CD8aヒンジ	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD	6741
CD8aヒンジ	AKPTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD	6742
CD8aヒンジ	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD	6743
CD8aヒンジ	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD	6744
CD8aヒンジ	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDT	6745
CD8aヒンジ	PAKPTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIY	6746
CD8aヒンジ	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC	6747

10

20

30

40

50

【表 14-2】

ジ		
C D 8 a ヒンジ	TTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD	6 7 4 8
デルタ 5 ヒンジ	TTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIY	6 7 4 9
E p o R ヒンジ	LDKTHTCPPCP	6 7 5 0
F C R I I α ヒンジ	APVGLVARLADESGHVLRWLPPPETPMTSHIRYEVDVSAGNGAGSVQRVEILEGRTECVLSNLRGRTRYTF AVRARM AEPFSGGFWSAWSEPVSLLT PSD	6 7 5 1
F c γ R I I I α ヒンジ	GLAVSTISSFFPPGYQ	6 7 5 2
ヒンジ	GLAVSTISSFFPPGYQ	6 7 5 3
ヒンジ	RWPESPKAQASSVPTAQQAEGSLAKATTAPATTRNTGRGGEEKKKEKEKEEQEERETKTPECPSHTQPLGVYLLTPAVQDLWLRDKATFTCFVVGSDLKDAHLTWEVAGKVPTGGVEEGLLERHSNGSQSHSRLTLPRSLWNAGTSVTCTLNHPSLPPQRLMALREPAAQAPVKLSLNLASSDPPEAASWLLCEVSGFSPPNILLMWLEDQREVNTSGFAPARPPPQPGSTTFW AWSVLRVPAPPSPQPATYTCVVSHEDSRTLLNASRSLEVS YVTDH	6 7 5 4
ヒンジ	YVTVSSQDPAEPKSPDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKKDPK	6 7 5 5
ヒンジ	KPTTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA	6 7 5 6
ヒンジ	LEPKSCDKTHTCPPCP	6 7 5 7
ヒンジ	KPTTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLD	6 7 5 8
ヒンジ	EPKSCDKTHTCPPCP	6 7 5 9
ヒンジ	ELKTPGLDTHTCPRCP	6 7 6 0
ヒンジ	EPKSCDTPPPCPRCP	6 7 6 1
ヒンジ	ESKYGPPCPSCP	6 7 6 2
ヒンジ (CH2-CH3)	ERKCCVECPPCP	6 7 6 3
ヒンジ (CH3)	ESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	6 7 6 4
I g D ヒンジ	ESKYGPPCPCPGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	6 7 6 5

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 3】

I g D ヒンジ	RWPESPKAQASSVPTAQPPAQEGSLAKATTAPATTRNTGR GGEEKKKKEKEKEEQEERETKTPECPSHTQPLGVYLLTPAV QDLWLRDKATFTCFVVGSDLKDAHLTWEVAGKVPTGGV EEGLLERHSNGSQSQHSRLTLPRSLWNAGTSVTCTLNHPS LPPQRLMALREPAAQAPVKLSLNLASSDPPEAASWLLCE VSGFSPNILLMWLEDQREVNTSGFAPARPPPPQPGSTTFW AWSVLRVPAPPSPQPATYTCVVSHEDSRTLLNASRSLEVS YVTDH	6 7 6 6
I g D ヒンジ	RWPESPKAQASSVPTAQPPAQEGSLAKATTAPATTRNTGR GGEEKKKKEKEKEEQEERETKTPECPSHTQPLGVYLLTPAV QDLWLRDKATFTCFVVGSDLKDAHLTWEVAGKVPTGGV EEGLLERHSNGSQSQHSRLTLPRSLWNAGTSVTCTLNHPS LPPQRLMALREPAAQAPVKLSLNLASSDPPEAASWLLCE VSGFSPNILLMWLEDQREVNTSGFAPARPPPPQPGSTTFW AWSVLRVPAPPSPQPATYTCVVSHEDSRTLLNASRSLEVSY VTDH	6 7 6 7
I g D ヒンジ	RWPESPKAQASSVPTAQPPAQEGSLAKATTAPATTRNTGR GGEEKKKKEKEKEEQEERETKTPECPSHTQPLGVYLLTPAV QDLWLRDKATFTCFVVGSDLKDAHLTWEVAGKVPTGGV EEGLLERHSNGSQSQHSRLTLPRSLWNAGTSVTCTLNHPS LPPQRLMALREPAAQAPVKLSLNLASSDPPEAASWLLCE VSGFSPNILLMWLEDQREVNTSGFAPARPPPPQPGSTTFW AWSVLRVPAPPSPQPATYTCVVSHEDSRTLLNASRSLEVS YVTDH	6 7 6 8
I g D ヒンジ	ESPKAQASSVPTAQPPAQEGSLAKATTAPATTRNTGRGGEE KKKEKEKEEQEERETKTP	6 7 6 9
I g D ヒンジ	RWPESPKAQASSVPTAQPPAQEGSLAKATTAPATTRNTGR GGEEKKKKEKEKEEQEERETKTPECPSHTQPLGVYLLTPAV QDLWLRDKATFTCFVVGSDLKDAHLTWEVAGKVPTGGV EEGLLERHSNGSQSQHSRLTLPRSLWNAGTSVTCTLNHPS LPPQRLMALREPAAQAPVKLSLNLASSDPPEAASWLLCE VSGFSPNILLMWLEDQREVNTSGFAPARPPPPQPGSTTFW AWSVLRVPAPPSPQPATYTCVVSHEDSRTLLNASRSLEVS YVTDH	6 7 7 0
I g D ヒンジ	RWPESPKAQASSVPTAQPPAQEGSLAKATTAPATTRNTGR GGEEKKKKEKEKEEQEERETKTPECPSHTQPLGVYLLTPAV QDLWLRDKATFTCFVVGSDLKDAHLTWEVAGKVPTGGV EEGLLERHSNGSQSQHSRLTLPRSLWNAGTSVTCTLNHPS LPPQRLMALREPAAQAPVKLSLNLASSDPPEAASWLLCE VSGFSPNILLMWLEDQREVNTSGFAPARPPPPQPGSTTFW AWSVLRVPAPPSPQPATYTCVVSHEDSRTLLNASRSLEVS YVTDH	6 7 7 1
I g D ヒンジ	RWPESPKAQASSVPTAQPPAQEGSLAKATTAPATTRNTGR GGEEKKKKEKEKEEQEERETKTPECPSHTQPLGVYLLTPAV QDLWLRDKATFTCFVVGSDLKDAHLTWEVAGKVPTGGV EEGLLERHSNGSQSQHSRLTLPRSLWNAGTSVTCTLNHPS LPPQRLMALREPAAQAPVKLSLNLASSDPPEAASWLLCE VSGFSPNILLMWLEDQREVNTSGFAPARPPPPQPGSTTFW AWSVLRVPAPPSPQPATYTCVVSHEDSRTLLNASRSLEVSY VTDH	6 7 7 2

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 4】

I g G 1 (CH 2 CH 3) ヒン ジドメイン	RWPESPKAQASSVPTAQPPQAEGSLAKATTAPATTRNTGR GGEEKKKEKEKEEQEERETKTPECPSTHTQPLGVYLLTPAV QDLWLRDKATFTCFVVGSDLDKAHLTWEVAGKVPTGGV EEGLLERHSNGSQSHSRLTLPRSLWNAGTSVTCTLNHPS LPPQRLMALREPAQAQAPVKLSLNLASSDPPEAASWLLCE VSGFSPNILLMWLEDQREVNTSGFAPARPPPGSTTFW AWSVLRVAPPSPQATYTCVVSHEDSRTLNASRSLEVS YVTDH	6 7 7 3
I g G 1 (CH 2 CH 3) ヒン ジドメイン	AEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIART PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKKD	6 7 7 4
I g G 1 ヒン ジ	AEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIART PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKKD	6 7 7 5
I g G 1 ヒン ジ	AEPKSPDKTHTCPPCPKDPK	6 7 7 6
I g G 1 ヒン ジ	EPKSCDKTHTCPPCP	6 7 7 7
I g G 1 ヒン ジ	EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIART PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKKD	6 7 7 8
I g G 1 ヒン ジ	SVFLFPPKPKDTL	6 7 7 9
I g G 1 ヒン ジ	EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIART PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	6 7 8 0
I g G 1 ヒン ジ	EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIART PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKKDPK	6 7 8 1
I g G 1 ヒン ジ (CH 2 CH 3 ドメイン)	VECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	6 7 8 2

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 5】

I g G 2 ヒン ジ	DPAEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIA RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVHLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKK	6 7 8 3
I g G 3 ヒン ジ	ERKCCVECP	6 7 8 4
I g G 3 ヒン ジ	ELKTPLGDTTHTCPRCP	6 7 8 5
I g G 4 (CH 2 及び CH 3)	ELKTPLGDTHTCPRCEPKSCDTPPPCPRCEPKSCDTPPPC PRCEPKSCDTPPPCPRCP	6 7 8 6
I g G 4 (CH 2 及び CH 3)	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVHLHQQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKM	6 7 8 7
I g G 4 ヒン ジ	ESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVHLHQQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKM	6 7 8 8
I g G 4 ヒン ジ	SPNMVPHAHHAQ	6 7 8 9
I g G 4 ヒン ジ	GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	6 7 9 0
I g G 4 ヒン ジ	ESKYGPPCPPCPGGGSGGGSGGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK	6 7 9 1
I g G 4 ヒン ジ	ESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHQAATKPREEQFNS TYRVVSVLTVHLHQQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	6 7 9 2
I g G 4 ヒン ジ	ESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHQAATKPREEQFNS TYRVVSVLTVHLHQQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	6 7 9 3
I g G 4 ヒン ジ	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVHLHQQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKM	6 7 9 4
I g G 4 ヒン ジ	ESKYGPPCPPCP	6 7 9 5

10

20

30

40

50

【表 14-6】

I g G 4 ヒンジ	ESKYGPPCPPCPGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLGK	6 7 9 6
I g G 4 ヒンジ	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSYTRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLGK	6 7 9 7
I g G 4 ヒンジ	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSYTRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLGK	6 7 9 8
I g G 4 ヒンジ	YGPPCPPCP	6 7 9 9
I g G 4 ヒンジ	KYGPPCPPCP	6 8 0 0
I g G 4 ヒンジ	EVVKYGPPCPPCP	6 8 0 1
I g G 4 ヒンジ及びリンカー	ESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSYTRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDLRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLGK	6 8 0 2
I g G 1 ヒンジ	ESKYGPPCPPCPGGGSSGGSG	6 8 0 3
I g G 1 ヒンジ	EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	6 8 0 4
I g G 1 ヒンジ	EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	6 8 0 5
I g G 1 ヒンジ	EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	6 8 0 6

【0276】

いくつかの実施形態において、ヒンジドメイン及び膜貫通ドメインは、対合され得る。ヒンジドメインは、膜貫通ドメインのN末端で、膜貫通ドメインのC末端で、または膜貫通ドメイン内に存在し得る。本発明において有用であり得るヒンジ及び膜貫通領域配列を、表15に提供する。

10

20

30

40

50

【表 15】

表 15：対合されたヒンジ及び膜貫通領域

ヒンジドメイン	アミノ酸配列	配列番号
C D 8 a 膜貫通及びヒンジ	TTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC	6 8 0 7
C D 8 a 膜貫通及びヒンジ	DIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITCKASDHINNWLAWYQQKPGNAPRLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTLSTSLQTE DVATYYCQQYWSTPFTFGSGTKLEIKGGGSGGGSGGGSGSQVQLKESGPGLVAPSQLSITSTVSGFSLSRYSVHWVR QPPGKGLEWLGMIWGGGSTDYNSALKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDETAMYYCARNEGDTTGTWFAFWGQGLVTVSS	6 8 0 8
C D 8 a 膜貫通及びヒンジ	ALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLD	6 8 0 9
C D 8 a 膜貫通及びヒンジ	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY	6 8 1 0
C D 8 a 膜貫通及びヒンジ	KPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY	6 8 1 1

【0277】

いくつかの実施形態において、本発明のCARは、CARのドメインのうちのいずれかの間に1つ以上のリンカーを含み得る。リンカーは、1～30アミノ酸長であってもよい。この点において、リンカーは、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、または30アミノ酸長であってもよい。他の実施形態において、リンカーは、可撓性であってもよい。

【0278】

いくつかの実施形態において、本発明の標的化部分、膜貫通ドメイン、及び細胞内シグナル伝達ドメインを含む成分は、単一融合ポリペプチドに構成され得る。融合ポリペプチドは、本発明のエフェクターモジュールのペイロードであってもよい。いくつかの実施形態において、1つを超えるCAR融合ポリペプチドは、エフェクターモジュールに含まれ得、例えば、2つ、3つまたはそれ以上のCARは、単一のSRE（例えば、DD）の調節下で、エフェクターモジュールに含まれ得る。CARペイロードを含む代表的なエフェクターモジュールを、図2～6に例示する。

【0279】

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、当該技術分野で教示される、周知の細胞外標的化ドメイン、膜貫通ドメイン、及び細胞内シグナル伝達ドメインを含む、CAR構築物を含み得る。例えば、CAR標的化メソテリン（米国特許第9,272,002号及び同第9,359,447号）；米国特許第9,266,960号のEGFRvIII特異性CAR；米国特許第9,233,125号の抗TAG CAR；米国特許出願第2016014533号のCD19 CAR；米国特許第9,328,156号の配列番号24のアミノ酸配列を有するCD19 CAR；米国特許第8,911,993号、同第8,975,071号、同第9,101,584号、同第9,102,760号、及び同第9,102,761号のCD19 CAR；国際特許公開第WO2016/014565号（配列番号109-113及び213-233）及びWO2016/014789に開示されているBCMA（CD269）特異性CAR；国際特許公開第WO2016014535号に開示されている配列番号99、96、100、101、102、91、92、93、94、95、97、98、103、及び197のアミノ酸配列を含むCLL-1（C型レクチン様分子1）CAR；国際特許公開第WO2016014576号の

配列番号48～56のアミノ酸配列を含むCD33特異性CAR；国際特許公開第WO2015150526号の配列番号19～22、27～30、及び35～38のアミノ酸配列を含むCD33特異性CAR；米国特許出願第US20150329640号の配列番号1～5の核酸によってコードされるCD37特異性CAR；GPC3 CAR（国際特許公開第WO2016036973号）、国際特許公開第WO2016025880号の配列番号85、86、90、92、94、96、98、100、102、及び104のアミノ酸配列を有するGFRアルファ4 CAR；国際特許公開第WO2016028896号の配列番号98、99、100、及び101のアミノ酸配列を含むCD123 CAR；国際特許公開第WO2015193406号のCD123特異性多鎖CAR；国際特許公開第WO2016/120220号の配列番号160、171、188～197のアミノ酸配列を含むCD123 CAR；国際特許公開第WO2016/016344号の配列番号93、95、及び117のアミノ酸配列を含むROR-1特異性CAR；国際特許公開第WO2016/016343号のROR-1特異性多鎖CAR；国際特許公開第WO2016034666号の配列番号21、27、33、39、23、29、34、41、19、25、31、37、20、26、32、38、22、28、34、40、24、30、36、及び42のアミノ酸配列を含むトロホブラスト糖タンパク質（5T4、TPBG）特異性CAR；国際特許公開第WO2016016341号の配列番号15、17、24、25、26、及び27のアミノ酸配列を含むEGFRvIII特異性CAR；国際特許公開第WO2014164544号の配列番号1のアミノ酸配列を含むTEM8 CAR、国際特許公開第WO2014164544号の配列番号2のアミノ酸配列を含むTEML CAR；国際特許公開第WO2016/049459号の配列番号3及び26のアミノ酸配列を有するGPC-3 CAR；国際特許公開第WO2015/080981号のコンドロイチン硫酸プロテオグリカン-4（CSPG4）CAR；国際特許公開第WO2015/164739号のカップ/ラムダCAR；国際特許公開第WO2016/134284号のGD2 CAR；国際特許公開第WO2016120218号のCLL1 CAR；国際特許公開第WO2016120219号のCLL1マルチサブユニットCAR；国際特許公開第WO2016120217号のHsp70 CAR；国際特許公開第WO2016120216号のmAbによるCARを含むCAR構築物を含み得、当該出願の各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【0280】

いくつかの実施形態において、本発明のCAR構築物は、CAIX（カルボキシー脱水酵素-IX（CAIX）特異性CAR（Lamers et al., Biochem Soc Trans, 2016, 44 (3): 951-959）、HIV-1特異性CAR（Ali et al., J Virol., 2016, May 25, pii: JVI.00805-16）、CD20特異性CAR（Rufener et al., Cancer Immunol. Res., 2016, 4 (6): 509-519）、CD20/CD19二重特異性CAR（Zah et al., Cancer Immunol Res., 2016, 4 (6): 498-508）、CD22/CD19 CAR（国際特許公開第WO2016/149578号）、CD138/BCMA二重特異性CAR（国際特許公開第WO2016/130598号）、EGFR特異性CAR及び抗EGFR viii特異性CARを含み得、当該出願の各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【0281】

いくつかの実施形態において、CAR配列は、表16から選択され得る。

10

20

30

40

50

【表 16 - 1】

表 16 : CAR配列

説明	配列番号	供給源
CD70 CAR	6812	WO2015121454の配列番号99
酸性／塩基性ロイシンジッパージップCAR	6813	WO2016124930の配列番号34
酸性／塩基性ロイシンジッパージップCAR	6814	WO2016124930の配列番号35
ALK CAR	6815	WO2015069922の配列番号43
ALK CAR	6816	WO2015069922の配列番号44
ALK CAR	6817	WO2015069922の配列番号45
ALK CAR	6818	WO2015069922の配列番号46
ALK CAR	6819	WO2015069922の配列番号47
ALK CAR	6820	WO2015069922の配列番号48
ALK CAR	6821	WO2015069922の配列番号49
ALK CAR	6822	WO2015069922の配列番号50
ALK CAR	6823	WO2015069922の配列番号51
ALK CAR	6824	WO2015069922の配列番号52
ALK CAR	6825	WO2015069922の配列番号53
ALK CAR	6826	WO2015069922の配列番号54
ALK CAR	6827	WO2015069922の配列番号55
ALK CAR	6828	WO2015069922の配列番号56
ALK CAR	6829	WO2015069922の配列番号57
ALK CAR	6830	WO2015069922の配列番号58
ALK CAR	6831	WO2015069922の配列番号59
ALK CAR	6832	WO2015069922の配列番号60
ALK CAR	6833	WO2015069922の配列番号61
ALK CAR	6834	WO2015069922の配列番号62
ALK CAR	6835	WO2015069922の配列番号63
ALK CAR	6836	WO2015069922の配列番号64
ALK CAR	6837	WO2015069922の配列番号65

10

20

30

40

50

【表 1 6 - 2】

ALK CAR	6 8 3 8	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 6 6
ALK CAR	6 8 3 9	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 6 7
ALK CAR	6 8 4 0	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 6 8
ALK CAR	6 8 4 1	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 6 9
ALK CAR	6 8 4 2	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 7 0
ALK CAR	6 8 4 3	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 7 1
ALK CAR	6 8 4 4	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 7 2
ALK CAR	6 8 4 5	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 7 3
ALK CAR	6 8 4 6	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 7 4
ALK CAR	6 8 4 7	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 7 5
ALK CAR	6 8 4 8	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 7 6
ALK CAR	6 8 4 9	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 7 7
ALK CAR	6 8 5 0	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 7 8
ALK CAR	6 8 5 1	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 7 9
ALK CAR	6 8 5 2	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 8 0
ALK CAR	6 8 5 3	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 8 1
ALK CAR	6 8 5 4	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 8 2
ALK CAR	6 8 5 5	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 8 3
ALK CAR	6 8 5 6	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 8 4
ALK CAR	6 8 5 7	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 8 5
ALK CAR	6 8 5 8	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 8 6
ALK CAR	6 8 5 9	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 8 7
ALK CAR	6 8 6 0	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 8 8
ALK CAR	6 8 6 1	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 8 9
ALK CAR	6 8 6 2	WO 2 0 1 5 0 6 9 9 2 2 の配列番号 9 0
APRIL I g G 1 ヒンジベースの C AR	6 8 6 3	US 2 0 1 6 0 2 9 6 5 6 2 A 1 の配列番号 5 3
APRIL F c p v a a ベースの C A R	6 8 6 4	US 2 0 1 6 0 2 9 6 5 6 2 A 1 の配列番号 5 2
BCMA CAR	6 8 6 5	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 1 8 0
BCMA CAR	6 8 6 6	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 1 8 0
BCMA CAR	6 8 6 7	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 1 6 2
BCMA CAR	6 8 6 8	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 1 6 8
BCMA CAR	6 8 6 9	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 1 7 4
BCMA CAR	6 8 7 0	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 1 4 4
BCMA CAR	6 8 7 1	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 1 5 0
BCMA CAR	6 8 7 2	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 1 8 6
BCMA CAR	6 8 7 3	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 1 9 2
BCMA CAR	6 8 7 4	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 1 9 8

10

20

30

40

50

【表 16 - 3】

BCMA CAR	6 8 7 5	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 0 4
BCMA CAR	6 8 7 6	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 1 0
BCMA CAR	6 8 7 7	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 1 5 6
BCMA CAR	6 8 7 8	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 1 6
BCMA CAR	6 8 7 9	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 2 2
BCMA CAR	6 8 8 0	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 2 8
BCMA CAR	6 8 8 1	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 3 4
BCMA CAR	6 8 8 2	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 4 0
BCMA CAR	6 8 8 3	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 4 6
BCMA CAR	6 8 8 4	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 5 2
BCMA CAR	6 8 8 5	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 5 8
BCMA CAR	6 8 8 6	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 6 4
BCMA CAR	6 8 8 7	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 7 0
BCMA CAR	6 8 8 8	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 7 6
BCMA CAR	6 8 8 9	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 4 8
BCMA CAR	6 8 9 0	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 4 9
BCMA CAR	6 8 9 1	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 5 0
BCMA CAR	6 8 9 2	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 5 1
BCMA CAR	6 8 9 3	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 5 2
BCMA CAR	6 8 9 4	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 5 3
BCMA CAR	6 8 9 5	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 5 4
BCMA CAR	6 8 9 6	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 5 5
BCMA CAR	6 8 9 7	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 5 6
BCMA CAR	6 8 9 8	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 5 7
BCMA CAR	6 8 9 9	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 5 8
BCMA CAR	6 9 0 0	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 5 9
BCMA CAR	6 9 0 1	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 1 9
BCMA CAR	6 9 0 2	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 2 0
BCMA CAR	6 9 0 3	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 2 1
BCMA CAR	6 9 0 4	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 2 2
BCMA CAR	6 9 0 5	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 2 3
BCMA CAR	6 9 0 6	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 2 4
BCMA CAR	6 9 0 7	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 2 5
BCMA CAR	6 9 0 8	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 2 6
BCMA CAR	6 9 0 9	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 2 7
BCMA CAR	6 9 1 0	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 2 8
BCMA CAR	6 9 1 1	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 2 9
BCMA CAR	6 9 1 2	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 3 0
BCMA CAR	6 9 1 3	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 3 1
BCMA CAR	6 9 1 4	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 3 2
BCMA CAR	6 9 1 5	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 3 3

10

20

30

40

50

【表 1 6 - 4】

BCMA CAR	6 9 1 6	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 3 4
BCMA CAR	6 9 1 7	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 3 5
BCMA CAR	6 9 1 8	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 3 6
BCMA CAR	6 9 1 9	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 3 7
BCMA CAR	6 9 2 0	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 3 8
BCMA CAR	6 9 2 1	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 3 9
BCMA CAR	6 9 2 2	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 4 0
BCMA CAR	6 9 2 3	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 4 1
BCMA CAR	6 9 2 4	WO 2 0 1 5 1 5 8 6 7 1 A 1 の配列番号 4 2
BCMA CAR	6 9 2 5	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 3 3 0
BCMA CAR	6 9 2 6	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 8 2
BCMA CAR	6 9 2 7	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 3 0 0
BCMA CAR	6 9 2 8	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 3 0 6
BCMA CAR	6 9 2 9	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 3 3 6
BCMA CAR	6 9 3 0	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 3 5 4
BCMA CAR	6 9 3 1	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 8 8
BCMA CAR	6 9 3 2	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 3 1 2
BCMA CAR	6 9 3 3	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 2 9 4
BCMA CAR	6 9 3 4	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 3 4 2
BCMA CAR	6 9 3 5	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 3 2 4
BCMA CAR	6 9 3 6	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 3 1 8
BCMA CAR	6 9 3 7	WO 2 0 1 6 1 6 8 5 9 5 A 1 の配列番号 3 4 8
BCMA CAR	6 9 3 8	配列番号 1 2 4 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 3 9	配列番号 1 1 4 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 4 0	配列番号 1 1 5 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 4 1	配列番号 1 1 6 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 4 2	配列番号 1 1 7 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 4 3	配列番号 1 1 8 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 4 4	配列番号 1 1 9 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 4 5	配列番号 1 2 0 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 4 6	配列番号 1 2 1 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 4 7	配列番号 1 2 2 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 4 8	配列番号 1 2 3 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 4 9	配列番号 1 2 5 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 5 0	配列番号 1 2 6 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 5 1	配列番号 1 2 7 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 5 2	配列番号 1 2 8 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 5 3	配列番号 2 3 4 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 5 4	配列番号 2 3 5 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 5 5	配列番号 2 3 6 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 5 6	配列番号 2 3 7 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)

10

20

30

40

50

【表 1 6 - 5】

BCMA CAR	6 9 5 7	配列番号 2 3 8 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 5 8	配列番号 2 3 9 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 5 9	配列番号 2 4 0 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 6 0	配列番号 2 4 1 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 6 1	配列番号 2 4 2 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 6 2	配列番号 2 4 3 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 6 3	配列番号 2 4 4 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 6 4	配列番号 2 4 5 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 6 5	配列番号 2 4 6 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 6 6	配列番号 2 4 7 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 6 7	配列番号 2 4 8 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 6 8	配列番号 2 4 9 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 6 9	配列番号 2 5 0 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 7 0	配列番号 2 5 1 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 7 1	配列番号 2 5 2 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 7 2	配列番号 2 5 3 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 7 3	配列番号 2 5 4 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 7 4	配列番号 2 6 7 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 7 5	配列番号 2 6 8 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 7 6	配列番号 2 6 9 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 7 7	配列番号 2 7 0 (WO 2 0 1 6 0 1 4 5 6 5)
BCMA CAR	6 9 7 8	WO 2 0 1 5 0 5 2 5 3 8 の配列番号 1
BCMA CAR	6 9 7 9	WO 2 0 1 5 0 5 2 5 3 8 の配列番号 2
BCMA CAR	6 9 8 0	WO 2 0 1 5 0 5 2 5 3 8 の配列番号 3
BCMA CAR	6 9 8 1	WO 2 0 1 5 0 5 2 5 3 8 の配列番号 4
BCMA CAR	6 9 8 2	WO 2 0 1 5 0 5 2 5 3 8 の配列番号 5
BCMA CAR	6 9 8 3	WO 2 0 1 5 0 5 2 5 3 8 の配列番号 2 0
BCMA CAR	6 9 8 4	US 2 0 1 6 0 2 3 7 1 3 9 A 1 の配列番号 1
BCMA CAR	6 9 8 5	US 2 0 1 6 0 2 3 7 1 3 9 A 1 の配列番号 2
BCMA CAR	6 9 8 6	US 2 0 1 6 0 2 3 7 1 3 9 A 1 の配列番号 3
BCMA CAR	6 9 8 7	US 2 0 1 6 0 2 3 7 1 3 9 A 1 の配列番号 4
BCMA CAR	6 9 8 8	US 2 0 1 6 0 2 3 7 1 3 9 A 1 の配列番号 5
BCMA CAR	6 9 8 9	US 2 0 1 6 0 2 3 7 1 3 9 A 1 の配列番号 6
BCMA CAR	6 9 9 0	WO 2 0 1 6 0 9 4 3 0 4 A 3 の配列番号 9
BCMA CAR	6 9 9 1	WO 2 0 1 3 1 5 4 7 6 0 の配列番号 4
BCMA CAR	6 9 9 2	WO 2 0 1 3 1 5 4 7 6 0 の配列番号 5
BCMA CAR	6 9 9 3	WO 2 0 1 3 1 5 4 7 6 0 の配列番号 6
BCMA CAR	6 9 9 4	WO 2 0 1 3 1 5 4 7 6 0 の配列番号 8
BCMA CAR	6 9 9 5	WO 2 0 1 3 1 5 4 7 6 0 の配列番号 9
BCMA CAR	6 9 9 6	WO 2 0 1 3 1 5 4 7 6 0 の配列番号 1 0
BCMA CAR	6 9 9 7	WO 2 0 1 3 1 5 4 7 6 0 の配列番号 1 1

10

20

30

40

50

【表 1 6 - 6】

BCMA	CAR	6 9 9 8	WO 2 0 1 3 1 5 4 7 6 0 の配列番号 1 2
BCMA	CAR	6 9 9 9	WO 2 0 1 6 0 1 4 7 8 9 の配列番号 1 5
BCMA	CAR	7 0 0 0	WO 2 0 1 6 0 1 4 7 8 9 の配列番号 1 6
BCMA	CAR	7 0 0 1	WO 2 0 1 6 0 1 4 7 8 9 の配列番号 1 7
BCMA	CAR	7 0 0 2	WO 2 0 1 6 0 1 4 7 8 9 の配列番号 1 8
BCMA	CAR	7 0 0 3	WO 2 0 1 6 0 1 4 7 8 9 の配列番号 1 9
BCMA	CAR	7 0 0 4	WO 2 0 1 6 0 1 4 7 8 9 の配列番号 2 0
BCMA	CAR	7 0 0 5	WO 2 0 1 6 0 1 4 7 8 9 の配列番号 2 1
BCMA	CAR	7 0 0 6	WO 2 0 1 6 0 1 4 7 8 9 の配列番号 2 2
BCMA	CAR	7 0 0 7	WO 2 0 1 6 0 1 4 7 8 9 の配列番号 2 3
BCMA	CAR	7 0 0 8	WO 2 0 1 6 0 1 4 7 8 9 の配列番号 2 4
BCMA	CAR	7 0 0 9	WO 2 0 1 6 0 1 4 7 8 9 の配列番号 2 5
BCMA	CAR	7 0 1 0	WO 2 0 1 6 0 1 4 7 8 9 の配列番号 2 6
BCMA	CAR	7 0 1 1	WO 2 0 1 6 0 1 4 7 8 9 の配列番号 2 7
BCMA	CAR	7 0 1 2	WO 2 0 1 6 0 1 4 7 8 9 の配列番号 2 8
BCMA	CAR	7 0 1 3	WO 2 0 1 6 0 1 4 7 8 9 の配列番号 2 9
BCMA	CAR	7 0 1 4	WO 2 0 1 6 0 1 4 7 8 9 の配列番号 7 1
BCMA	CAR	7 0 1 5	WO 2 0 1 6 0 1 4 7 8 9 の配列番号 7 3
BCMA	CAR	7 0 1 6	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 1 2 5
BCMA	CAR	7 0 1 7	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 1 2 6
BCMA	CAR	7 0 1 8	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 1 2 7
BCMA	CAR	7 0 1 9	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 1 2 8
BCMA	CAR	7 0 2 0	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 1 2 9
BCMA	CAR	7 0 2 1	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 1 3 0
BCMA	CAR	7 0 2 2	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 1 3 1
BCMA	CAR	7 0 2 3	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 1 3 2
BCMA	CAR	7 0 2 4	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 1 3 3
BCMA	CAR	7 0 2 5	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 1 3 4
BCMA	CAR	7 0 2 6	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 1 3 5
BCMA	CAR	7 0 2 7	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 1 3 6
BCMA	CAR	7 0 2 8	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 1 3 7
BCMA	CAR	7 0 2 9	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 1 3 8
BCMA	CAR	7 0 3 0	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 1 3 9
BCMA	CAR	7 0 3 1	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 1 4 0
BCMA	CAR	7 0 3 2	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 1 4 1
BCMA	CAR	7 0 3 3	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 1 4 5
BCMA	CAR	7 0 3 4	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 1 4 6
BCMA	CAR	7 0 3 5	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 1 4 7
BCMA	CAR	7 0 3 6	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 1 4 8
BCMA	CAR	7 0 3 7	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 1 4 9
BCMA	CAR	7 0 3 8	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 1 6 の配列番号 1 5 0

10

20

30

40

50

【表 1 6 - 7】

BCMA NCAR	7 0 3 9	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 0 2
BCMA NCAR	7 0 4 0	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 0 6
BCMA NCAR	7 0 4 1	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 0 7
BCMA NCAR	7 0 4 2	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 0 8
BCMA NCAR	7 0 4 3	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 0 9
BCMA NCAR	7 0 4 4	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 1 0
BCMA NCAR	7 0 4 5	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 1 1
BCMA NCAR	7 0 4 6	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 1 2
BCMA NCAR	7 0 4 7	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 2 9
BCMA NCAR	7 0 4 8	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 3 0
BCMA NCAR	7 0 4 9	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 3 1
BCMA NCAR	7 0 5 0	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 3 2
BCMA NCAR	7 0 5 1	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 3 3
BCMA NCAR	7 0 5 2	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 3 4
BCMA NCAR	7 0 5 3	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 3 5
BCMA NCAR	7 0 5 4	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 3 6
BCMA NCAR	7 0 5 5	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 1 3
BCMA NCAR	7 0 5 6	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 1 4
BCMA NCAR	7 0 5 7	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 1 5
BCMA NCAR	7 0 5 8	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 1 6
BCMA NCAR	7 0 5 9	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 1 7
BCMA NCAR	7 0 6 0	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 1 8
BCMA NCAR	7 0 6 1	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 0 1
BCMA NCAR	7 0 6 2	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 0 0
BCMA NCAR	7 0 6 3	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 3 7
BCMA NCAR	7 0 6 4	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 1 9
BCMA NCAR	7 0 6 5	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 2 0
BCMA NCAR	7 0 6 6	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 2 1
BCMA NCAR	7 0 6 7	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 2 2
BCMA NCAR	7 0 6 8	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 2 3
BCMA NCAR	7 0 6 9	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 2 4
BCMA NCAR	7 0 7 0	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 2 5
BCMA NCAR	7 0 7 1	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 2 6
BCMA NCAR	7 0 7 2	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 2 7
BCMA NCAR	7 0 7 3	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 2 8
BCMA NCAR	7 0 7 4	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 0 3
BCMA NCAR	7 0 7 5	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 0 4
BCMA NCAR	7 0 7 6	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 0 5
BCMA NCAR	7 0 7 7	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 2 1 3
CAR	7 0 7 8	US 2 0 1 6 0 2 9 6 5 6 2 A 1 の配列番号 6
CAR 及び ゲート	7 0 7 9	US 2 0 1 6 0 2 9 6 5 6 2 A 1 の配列番号 2

10

20

30

40

50

【表 16-8】

(CD19及びCD33) CD148ホスファターゼ		
CAR及びゲート(CD19及びCD5)	7080	US20160296562A1の配列番号43
CAR及びゲート(CD19及びEGFRvIII)	7081	US20160296562A1の配列番号45
CAR及びゲート(CD19及びGD2)	7082	US20160296562A1の配列番号41
CAR及びゲート(CD19またはCD33) CD45ホスファターゼ	7083	US20160296562A1の配列番号3
CARであるが、ゲートではない(CD19及びCD33ではない)	7084	US20160296562A1の配列番号4
CARであるが、ゲートではない(CD19及びCD33ではない)	7085	US20160296562A1の配列番号5
CAR及びゲート1ではない	7086	US20160296562A1の配列番号48
CAR及びゲート2ではない	7087	US20160296562A1の配列番号49
CAR及びゲート3ではない	7088	US20160296562A1の配列番号50
CARまたはゲート(CD19またはCD33)	7089	US20160296562A1の配列番号1
CD28ゼータエンドドメインを有するCAT19 CAR	7090	WO2016139487の配列番号12
OX40ゼータエンドドメインを有するCAT19 CAR	7091	WO2016139487の配列番号11
カンパナ構造を使用したCAT19キメラgen受容体(C	7092	WO2016139487の配列番号10

10

20

30

40

50

【表 16 - 9】

AR)		
CD 1 2 3 CAR	7 0 9 3	WO 2 0 1 6 1 4 2 5 3 2 の配列番号 6 9
CD 1 2 3 CAR	7 0 9 4	WO 2 0 1 5 1 4 0 2 6 8 A 1 の配列番号 2 3
CD 1 2 3 CAR	7 0 9 5	WO 2 0 1 5 1 4 0 2 6 8 A 1 の配列番号 2 4
CD 1 2 3 CAR	7 0 9 6	WO 2 0 1 5 1 4 0 2 6 8 A 1 の配列番号 2 5
CD 1 2 3 CAR	7 0 9 7	WO 2 0 1 5 1 4 0 2 6 8 A 1 の配列番号 2 6
CD 1 2 3 CAR	7 0 9 8	WO 2 0 1 5 1 4 0 2 6 8 A 1 の配列番号 2 7
CD 1 2 3 CAR	7 0 9 9	WO 2 0 1 5 1 4 0 2 6 8 A 1 の配列番号 2 8
CD 1 2 3 CAR	7 1 0 0	WO 2 0 1 5 1 4 0 2 6 8 A 1 の配列番号 2 9
CD 1 2 3 CAR	7 1 0 1	WO 2 0 1 5 1 4 0 2 6 8 A 1 の配列番号 3 0
CD 1 2 3 CAR	7 1 0 2	WO 2 0 1 5 1 4 0 2 6 8 A 1 の配列番号 3 1
CD 1 2 3 CAR	7 1 0 3	WO 2 0 1 5 1 4 0 2 6 8 A 1 の配列番号 3 2
CD 1 2 3 CAR	7 1 0 4	WO 2 0 1 5 1 4 0 2 6 8 A 1 の配列番号 3 3
CD 1 2 3 CAR	7 1 0 5	WO 2 0 1 5 1 4 0 2 6 8 A 1 の配列番号 3 4
CD 1 2 3 CAR	7 1 0 6	WO 2 0 1 5 1 4 0 2 6 8 A 1 の配列番号 3 5
CD 1 2 3 CAR	7 1 0 7	WO 2 0 1 5 1 4 0 2 6 8 A 1 の配列番号 3 6
CD 1 2 3 CAR	7 1 0 8	WO 2 0 1 5 1 4 0 2 6 8 A 1 の配列番号 3 7
CD 1 2 3 CAR	7 1 0 9	WO 2 0 1 5 1 4 0 2 6 8 A 1 の配列番号 3 8
CD 1 2 3 CAR	7 1 1 0	WO 2 0 1 5 1 4 0 2 6 8 A 1 の配列番号 3 9
CD 1 2 3 CAR	7 1 1 1	WO 2 0 1 5 1 4 0 2 6 8 A 1 の配列番号 4 0
CD 1 2 3 CAR	7 1 1 2	WO 2 0 1 5 1 4 0 2 6 8 A 1 の配列番号 4 1
CD 1 2 3 CAR	7 1 1 3	WO 2 0 1 5 1 4 0 2 6 8 A 1 の配列番号 4 2
CD 1 2 3 CAR	7 1 1 4	WO 2 0 1 5 1 4 0 2 6 8 A 1 の配列番号 4 3
CD 1 2 3 CAR	7 1 1 5	WO 2 0 1 5 1 4 0 2 6 8 A 1 の配列番号 4 4
CD 1 2 3 CAR	7 1 1 6	WO 2 0 1 5 1 4 0 2 6 8 A 1 の配列番号 4 5
CD 1 2 3 CAR	7 1 1 7	WO 2 0 1 5 1 4 0 2 6 8 A 1 の配列番号 4 6
CD 1 2 3 CAR	7 1 1 8	WO 2 0 1 5 1 4 0 2 6 8 A 1 の配列番号 4 7
CD 1 2 3 CAR	7 1 1 9	WO 2 0 1 5 1 4 0 2 6 8 A 1 の配列番号 4 8
CD 1 2 3 CAR	7 1 2 0	配列番号 9 (US 2 0 1 4 0 2 7 1 5 8 2)
CD 1 2 3 CAR	7 1 2 1	配列番号 10 (US 2 0 1 4 0 2 7 1 5 8 2)
CD 1 2 3 CAR	7 1 2 2	配列番号 11 (US 2 0 1 4 0 2 7 1 5 8 2)
CD 1 2 3 CAR	7 1 2 3	配列番号 12 (US 2 0 1 4 0 2 7 1 5 8 2)
CD 1 2 3 CAR	7 1 2 4	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 5 6
CD 1 2 3 CAR	7 1 2 5	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 5 7
CD 1 2 3 CAR	7 1 2 6	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 5 8
CD 1 2 3 CAR	7 1 2 7	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 5 9
CD 1 2 3 CAR	7 1 2 8	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 6 0
CD 1 2 3 CAR	7 1 2 9	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 6 1
CD 1 2 3 CAR	7 1 3 0	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 9 8
CD 1 2 3 CAR	7 1 3 1	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 9 9
CD 1 2 3 CAR	7 1 3 2	WO 2 0 1 6 0 2 8 8 9 6 の配列番号 1 0 0

10

20

30

40

50

【表 16 - 10】

CD123	CAR	7133	WO2016028896の配列番号101
CD123	CAR	7134	WO2016028896の配列番号125
CD123	CAR	7135	WO2016028896の配列番号126
CD123	CAR	7136	WO2016028896の配列番号127
CD123	CAR	7137	WO2016028896の配列番号128
CD123	CAR	7138	WO2016028896の配列番号129
CD123	CAR	7139	WO2016028896の配列番号130
CD123	CAR	7140	WO2016028896の配列番号131
CD123	CAR	7141	WO2016028896の配列番号132
CD123	CAR	7142	WO2016028896の配列番号133
CD123	CAR	7143	WO2016028896の配列番号134
CD123	CAR	7144	WO2016028896の配列番号135
CD123	CAR	7145	WO2016028896の配列番号136
CD123	CAR	7146	WO2016028896の配列番号137
CD123	CAR	7147	WO2016028896の配列番号138
CD123	CAR	7148	WO2016028896の配列番号139
CD123	CAR	7149	WO2016028896の配列番号140
CD123	CAR	7150	WO2016028896の配列番号141
CD123	CAR	7151	WO2016028896の配列番号142
CD123	CAR	7152	WO2016028896の配列番号143
CD123	CAR	7153	WO2016028896の配列番号144
CD123	CAR	7154	WO2016028896の配列番号145
CD123	CAR	7155	WO2016028896の配列番号146
CD123	CAR	7156	WO2016028896の配列番号147
CD123	CAR	7157	WO2016028896の配列番号148
CD123	CAR	7158	WO2016028896の配列番号149
CD123	CAR	7159	WO2016028896の配列番号150
CD123	CAR	7160	WO2016028896の配列番号151
CD123	CAR	7161	WO2016028896の配列番号152
CD123	CAR	7162	WO2016028896の配列番号153
CD123	CAR	7163	WO2016028896の配列番号154
CD123	CAR	7164	WO2016028896の配列番号155
CD123	CAR	7165	WO2016028896の配列番号156
CD123	CAR	7166	WO2016120220の配列番号31
CD123	CAR	7167	WO2016120220の配列番号32
CD123	CAR	7168	WO2016120220の配列番号33
CD123	CAR	7169	WO2016120220の配列番号34
CD123	CAR	7170	WO2016120220の配列番号35
CD123	CAR	7171	WO2016120220の配列番号36
CD123	CAR	7172	WO2016120220の配列番号37
CD123	CAR	7173	WO2016120220の配列番号38

10

20

30

40

50

【表 16 - 11】

CD123	CAR	7174	WO2016120220の配列番号39
CD123	CAR	7175	WO2016120220の配列番号40
CD123	CAR	7176	WO2016120220の配列番号41
CD123	CAR	7177	WO2016120220の配列番号42
CD123	CAR	7178	WO2016120220の配列番号43
CD123	CAR	7179	WO2016120220の配列番号44
CD123	CAR	7180	WO2016120220の配列番号45
CD123	CAR	7181	WO2016120220の配列番号46
CD123	CAR	7182	WO2016120220の配列番号47
CD123	CAR	7183	WO2016120220の配列番号48
CD123	CAR	7184	WO2016120220の配列番号49
CD123	CAR	7185	WO2016120220の配列番号50
CD123	CAR	7186	WO2016120220の配列番号51
CD123	CAR	7187	WO2016120220の配列番号52
CD123	CAR	7188	WO2016120220の配列番号53
CD123	CAR	7189	WO2016120220の配列番号54
CD123	CAR	7190	WO2016120220の配列番号55
CD123	CAR	7191	WO2016120220の配列番号56
CD123	CAR	7192	WO2016120220の配列番号57
CD123	CAR	7193	WO2016120220の配列番号58
CD123	CAR	7194	WO2016120220の配列番号59
CD123	CAR	7195	WO2016120220の配列番号60
CD123	CAR	7196	WO2016120220の配列番号61
CD123	CAR	7197	WO2016120220の配列番号62
CD123	CAR	7198	WO2016120220の配列番号63
CD123	CAR	7199	WO2016120220の配列番号64
CD123	CAR	7200	WO2016120220の配列番号65
CD123	CAR	7201	WO2016120220の配列番号66
CD123	CAR	7202	WO2016120220の配列番号67
CD123	CAR	7203	WO2016120220の配列番号68
CD123	CAR	7204	WO2016120220の配列番号69
CD123	CAR	7205	WO2016120220の配列番号70
CD123	CAR	7206	WO2016120220の配列番号71
CD123	CAR	7207	WO2016120220の配列番号72
CD123	CAR	7208	WO2016120220の配列番号73
CD123	CAR	7209	WO2016120220の配列番号74
CD123	CAR	7210	WO2016120220の配列番号75
CD123	CAR	7211	WO2016120220の配列番号76
CD123	CAR	7212	WO2016120220の配列番号77
CD123	CAR	7213	WO2016120220の配列番号78
CD123	CAR	7214	WO2016120220の配列番号79

10

20

30

40

50

【表 16 - 12】

CD 1 2 3	CAR	7 2 1 5	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 8 0
CD 1 2 3	CAR	7 2 1 6	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 8 1
CD 1 2 3	CAR	7 2 1 7	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 8 2
CD 1 2 3	CAR	7 2 1 8	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 8 3
CD 1 2 3	CAR	7 2 1 9	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 8 4
CD 1 2 3	CAR	7 2 2 0	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 8 5
CD 1 2 3	CAR	7 2 2 1	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 8 6
CD 1 2 3	CAR	7 2 2 2	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 8 7
CD 1 2 3	CAR	7 2 2 3	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 8 8
CD 1 2 3	CAR	7 2 2 4	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 8 9
CD 1 2 3	CAR	7 2 2 5	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 9 0
CD 1 2 3	CAR	7 2 2 6	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 9 1
CD 1 2 3	CAR	7 2 2 7	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 9 2
CD 1 2 3	CAR	7 2 2 8	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 9 3
CD 1 2 3	CAR	7 2 2 9	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 9 4
CD 1 2 3	CAR	7 2 3 0	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 9 5
CD 1 2 3	CAR	7 2 3 1	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 9 6
CD 1 2 3	CAR	7 2 3 2	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 9 7
CD 1 2 3	CAR	7 2 3 3	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 9 8
CD 1 2 3	CAR	7 2 3 4	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 9 9
CD 1 2 3	CAR	7 2 3 5	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 0 0
CD 1 2 3	CAR	7 2 3 6	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 0 1
CD 1 2 3	CAR	7 2 3 7	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 0 2
CD 1 2 3	CAR	7 2 3 8	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 0 3
CD 1 2 3	CAR	7 2 3 9	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 0 4
CD 1 2 3	CAR	7 2 4 0	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 0 5
CD 1 2 3	CAR	7 2 4 1	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 0 6
CD 1 2 3	CAR	7 2 4 2	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 0 7
CD 1 2 3	CAR	7 2 4 3	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 0 8
CD 1 2 3	CAR	7 2 4 4	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 0 9
CD 1 2 3	CAR	7 2 4 5	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 1 0
CD 1 2 3	CAR	7 2 4 6	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 1 1
CD 1 2 3	CAR	7 2 4 7	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 1 2
CD 1 2 3	CAR	7 2 4 8	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 1 3
CD 1 2 3	CAR	7 2 4 9	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 1 4
CD 1 2 3	CAR	7 2 5 0	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 1 5
CD 1 2 3	CAR	7 2 5 1	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 1 6
CD 1 2 3	CAR	7 2 5 2	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 1 7
CD 1 2 3	CAR	7 2 5 3	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 1 8
CD 1 2 3	CAR	7 2 5 4	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 1 9
CD 1 2 3	CAR	7 2 5 5	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 2 0

10

20

30

40

50

【表 16 - 13】

CD 1 2 3	CAR	7 2 5 6	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 2 1
CD 1 2 3	CAR	7 2 5 7	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 2 2
CD 1 2 3	CAR	7 2 5 8	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 2 3
CD 1 2 3	CAR	7 2 5 9	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 2 4
CD 1 2 3	CAR	7 2 6 0	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 2 5
CD 1 2 3	CAR	7 2 6 1	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 2 6
CD 1 2 3	CAR	7 2 6 2	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 2 7
CD 1 2 3	CAR	7 2 6 3	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 2 8
CD 1 2 3	CAR	7 2 6 4	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 2 9
CD 1 2 3	CAR	7 2 6 5	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 3 0
CD 1 2 3	CAR	7 2 6 6	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 3 1
CD 1 2 3	CAR	7 2 6 7	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 3 2
CD 1 2 3	CAR	7 2 6 8	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 3 3
CD 1 2 3	CAR	7 2 6 9	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 3 4
CD 1 2 3	CAR	7 2 7 0	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 3 5
CD 1 2 3	CAR	7 2 7 1	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 3 6
CD 1 2 3	CAR	7 2 7 2	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 3 7
CD 1 2 3	CAR	7 2 7 3	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 3 8
CD 1 2 3	CAR	7 2 7 4	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 3 9
CD 1 2 3	CAR	7 2 7 5	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 4 0
CD 1 2 3	CAR	7 2 7 6	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 4 1
CD 1 2 3	CAR	7 2 7 7	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 4 2
CD 1 2 3	CAR	7 2 7 8	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 4 3
CD 1 2 3	CAR	7 2 7 9	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 4 4
CD 1 2 3	CAR	7 2 8 0	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 4 5
CD 1 2 3	CAR	7 2 8 1	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 4 6
CD 1 2 3	CAR	7 2 8 2	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 4 7
CD 1 2 3	CAR	7 2 8 3	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 4 8
CD 1 2 3	CAR	7 2 8 4	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 4 9
CD 1 2 3	CAR	7 2 8 5	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 5 0
CD 1 2 3	CAR	7 2 8 6	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 5 1
CD 1 2 3	CAR	7 2 8 7	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 5 2
CD 1 2 3	CAR	7 2 8 8	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 5 3
CD 1 2 3	CAR	7 2 8 9	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 5 4
CD 1 2 3	CAR	7 2 9 0	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 5 5
CD 1 2 3	CAR	7 2 9 1	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 5 6
CD 1 2 3	CAR	7 2 9 2	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 5 7
CD 1 2 3	CAR	7 2 9 3	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 5 8
CD 1 2 3	CAR	7 2 9 4	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 5 9
CD 1 2 3	CAR	7 2 9 5	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 6 0
CD 1 2 3	CAR	7 2 9 6	WO 2 0 1 6 1 2 0 2 2 0 の配列番号 1 7 2

10

20

30

40

50

【表 16 - 14】

CD123 CAR	7297	WO2016120220の配列番号173
CD123 CAR	7298	WO2016120220の配列番号174
CD123 CAR	7299	WO2016120220の配列番号175
CD123 CAR	7300	WO2016120220の配列番号176
CD123 CAR	7301	WO2016120220の配列番号177
CD123 CAR	7302	WO2016120220の配列番号178
CD123 CAR	7303	WO2016120220の配列番号179
CD123 CAR	7304	WO2016120220の配列番号180
CD123 CAR	7305	WO2016120220の配列番号181
CD123 CAR	7306	WO2016120220の配列番号182
CD123 CAR	7307	WO2016120220の配列番号183
CD123 CAR	7308	WO2016120220の配列番号184
CD123 CAR	7309	WO2016120220の配列番号185
CD123 CAR	7310	WO2016120220の配列番号186
CD123 CAR	7311	WO2016120220の配列番号187
CD123 CAR	7312	WO2016120220の配列番号188
CD123 CAR	7313	WO2016120220の配列番号189
CD123 CAR	7314	WO2016120220の配列番号190
CD123 CAR	7315	WO2016120220の配列番号191
CD123 CAR	7316	WO2016120220の配列番号192
CD123 CAR	7317	WO2016120220の配列番号193
CD123 CAR	7318	WO2016120220の配列番号194
CD123 CAR	7319	WO2016120220の配列番号195
CD123 CAR	7320	WO2016120220の配列番号196
CD123 CAR	7321	WO2016120220の配列番号197
CD123 CAR	7322	WO2016120216の配列番号1
CD123 CAR	7323	WO2016120216の配列番号2
CD123 CAR	7324	WO2016120216の配列番号3
CD123 CAR	7325	WO2016120216の配列番号4
CD123 CAR	7326	WO2016120216の配列番号5
CD123 CAR	7327	WO2016120216の配列番号6
CD123 CAR	7328	WO2016120216の配列番号7
CD123 CAR	7329	WO2016120216の配列番号8
CD123 CAR	7330	WO2016120216の配列番号9
CD123 CAR	7331	WO2016120216の配列番号10
CD123 CAR	7332	WO2016120216の配列番号142
CD19 / IL13 二重特異性CAR	7333	US20160340649A1の配列番号10
CD19 CAR	7334	US9499629B2の配列番号12
CD19 CAR	7335	US20160333108A1の配列番号24
CD19 CAR	7336	US20160333108A1の配列番号25

10

20

30

40

50

【表 16 - 15】

CD19	CAR	7337	US20160333108A1の配列番号26
CD19	CAR	7338	US20160333108A1の配列番号27
CD19	CAR	7339	EP2997134A4の配列番号1
CD19	CAR	7340	EP3071687A1の配列番号19
CD19	CAR	7341	EP3071687A1の配列番号20
CD19	CAR	7342	WO2016168773A3の配列番号181
CD19	CAR	7343	WO2015157399A9の配列番号2
CD19	CAR	7344	WO2016174409A1の配列番号56
CD19	CAR	7345	WO2016174409A1の配列番号62
CD19	CAR	7346	WO2016179319A1の配列番号145
CD19	CAR	7347	US20160311907A1の配列番号293
CD19	CAR	7348	US20160311907A1の配列番号294
CD19	CAR	7349	US20160311907A1の配列番号295
CD19	CAR	7350	US20160311907A1の配列番号296
CD19	CAR	7351	US20160311907A1の配列番号297
CD19	CAR	7352	US20160311907A1の配列番号298
CD19	CAR	7353	WO2013176915A1の配列番号73
CD19	CAR	7354	WO2013176916A1の配列番号73
CD19	CAR	7355	US20130315884A1の配列番号73
CD19	CAR	7356	US20140134142A1の配列番号73
CD19	CAR	7357	US20150017136A1の配列番号73
CD19	CAR	7358	US20150203817A1の配列番号73
CD19	CAR	7359	US20160120905A1の配列番号73
CD19	CAR	7360	US20160120906A1の配列番号73
CD19	CAR	7361	WO2015124715の配列番号8
CD19	CAR	7362	WO2015124715の配列番号5
CD19	CAR	7363	WO2014184744の配列番号73
CD19	CAR	7364	WO2014184741の配列番号73
CD19	CAR	7365	US20160145337A1の配列番号14
CD19	CAR	7366	US20160145337A1の配列番号15
CD19	CAR	7367	WO2014184143の配列番号14
CD19	CAR	7368	WO2014184143の配列番号15
CD19	CAR	7369	WO2015075175の配列番号15
CD19	CAR	7370	WO2015075175の配列番号16
CD19	CAR	7371	US20160145337A1の配列番号16

10

20

30

40

50

【表 16 - 16】

CD 19	CAR	7 3 7 2	WO 2 0 1 4 1 8 4 1 4 3 の配列番号 1 6
CD 19	CAR	7 3 7 3	WO 2 0 1 2 0 7 9 0 0 0 の配列番号 1 2
CD 19	CAR	7 3 7 4	WO 2 0 1 6 1 6 4 5 8 0 の配列番号 3 1
CD 19	CAR	7 3 7 5	WO 2 0 1 6 1 6 4 5 8 0 の配列番号 3 2
CD 19	CAR	7 3 7 6	WO 2 0 1 6 1 6 4 5 8 0 の配列番号 3 3
CD 19	CAR	7 3 7 7	WO 2 0 1 6 1 6 4 5 8 0 の配列番号 3 4
CD 19	CAR	7 3 7 8	WO 2 0 1 6 1 6 4 5 8 0 の配列番号 3 5
CD 19	CAR	7 3 7 9	WO 2 0 1 6 1 6 4 5 8 0 の配列番号 3 6
CD 19	CAR	7 3 8 0	WO 2 0 1 6 1 6 4 5 8 0 の配列番号 3 7
CD 19	CAR	7 3 8 1	WO 2 0 1 6 1 6 4 5 8 0 の配列番号 3 8
CD 19	CAR	7 3 8 2	WO 2 0 1 6 1 6 4 5 8 0 の配列番号 3 9
CD 19	CAR	7 3 8 3	WO 2 0 1 6 1 6 4 5 8 0 の配列番号 4 0
CD 19	CAR	7 3 8 4	WO 2 0 1 6 1 6 4 5 8 0 の配列番号 4 1
CD 19	CAR	7 3 8 5	WO 2 0 1 6 1 6 4 5 8 0 の配列番号 4 2
CD 19	CAR	7 3 8 6	WO 2 0 1 6 1 6 4 5 8 0 の配列番号 5 8
CD 19	CAR	7 3 8 7	US 2 0 1 6 0 2 9 6 5 6 3 A 1 の配列番号 1 4
CD 19	CAR	7 3 8 8	US 2 0 1 6 0 2 9 6 5 6 3 A 1 の配列番号 1 5
CD 19	CAR	7 3 8 9	WO 2 0 1 5 1 5 7 2 5 2 の配列番号 3 1
CD 19	CAR	7 3 9 0	WO 2 0 1 5 1 5 7 2 5 2 の配列番号 3 2
CD 19	CAR	7 3 9 1	WO 2 0 1 5 1 5 7 2 5 2 の配列番号 3 3
CD 19	CAR	7 3 9 2	WO 2 0 1 5 1 5 7 2 5 2 の配列番号 3 4
CD 19	CAR	7 3 9 3	WO 2 0 1 5 1 5 7 2 5 2 の配列番号 3 5
CD 19	CAR	7 3 9 4	WO 2 0 1 5 1 5 7 2 5 2 の配列番号 3 6
CD 19	CAR	7 3 9 5	WO 2 0 1 5 1 5 7 2 5 2 の配列番号 3 7
CD 19	CAR	7 3 9 6	WO 2 0 1 5 1 5 7 2 5 2 の配列番号 3 8
CD 19	CAR	7 3 9 7	WO 2 0 1 5 1 5 7 2 5 2 の配列番号 3 9
CD 19	CAR	7 3 9 8	WO 2 0 1 5 1 5 7 2 5 2 の配列番号 4 0
CD 19	CAR	7 3 9 9	WO 2 0 1 5 1 5 7 2 5 2 の配列番号 4 1
CD 19	CAR	7 4 0 0	WO 2 0 1 5 1 5 7 2 5 2 の配列番号 4 2
CD 19	CAR	7 4 0 1	WO 2 0 1 6 1 3 9 4 8 7 の配列番号 1 4
CD 19	CAR	7 4 0 2	WO 2 0 1 6 1 3 9 4 8 7 の配列番号 1 5
CD 19	CAR	7 4 0 3	US 2 0 1 6 0 2 5 0 2 5 8 A 1 の配列番号 5 3
CD 19	CAR	7 4 0 4	US 2 0 1 6 0 2 5 0 2 5 8 A 1 の配列番号 5 4
CD 19	CAR	7 4 0 5	US 2 0 1 6 0 2 5 0 2 5 8 A 1 の配列番号 5 5
CD 19	CAR	7 4 0 6	US 2 0 1 6 0 2 5 0 2 5 8 A 1 の配列番号 5 6
CD 19	CAR	7 4 0 7	US 2 0 1 6 0 2 5 0 2 5 8 A 1 の配列番号 5 7
CD 19	CAR	7 4 0 8	US 2 0 1 6 0 2 5 0 2 5 8 A 1 の配列番号 5 8
CD 19	CAR	7 4 0 9	WO 2 0 1 5 1 8 7 5 2 8 の配列番号 1
CD 19	CAR	7 4 1 0	WO 2 0 1 5 1 8 7 5 2 8 の配列番号 2
CD 19	CAR	7 4 1 1	WO 2 0 1 5 1 8 7 5 2 8 の配列番号 3
CD 19	CAR	7 4 1 2	WO 2 0 1 5 1 8 7 5 2 8 の配列番号 4

10

20

30

40

50

【表 16 - 17】

CD19 CAR	7413	WO2015187528の配列番号5
CD19 CAR	7414	WO2015187528の配列番号6
CD19 CAR	7415	WO2015187528の配列番号7
CD19 CAR	7416	WO2015187528の配列番号8
CD19 CAR	7417	WO2015187528の配列番号9
CD19 CAR	7418	WO2015187528の配列番号10
CD19 CAR	7419	WO2015187528の配列番号11
CD19 CAR	7420	WO2015187528の配列番号12
CD19 CAR	7421	WO2015187528の配列番号13
CD19 CAR	7422	WO2015157252の配列番号31
CD19 CAR	7423	WO2015157252の配列番号32
CD19 CAR	7424	WO2015157252の配列番号33
CD19 CAR	7425	WO2015157252の配列番号34
CD19 CAR	7426	WO2015157252の配列番号35
CD19 CAR	7427	WO2015157252の配列番号36
CD19 CAR	7428	WO2015157252の配列番号37
CD19 CAR	7429	WO2015157252の配列番号38
CD19 CAR	7430	WO2015157252の配列番号39
CD19 CAR	7431	WO2015157252の配列番号40
CD19 CAR	7432	WO2015157252の配列番号41
CD19 CAR	7433	WO2015157252の配列番号42
CD19 CAR	7434	WO2015157252の配列番号58
CD19 CAR	7435	WO2014153270の配列番号31
CD19 CAR	7436	WO2014153270の配列番号32
CD19 CAR	7437	WO2014153270の配列番号33
CD19 CAR	7438	WO2014153270の配列番号34
CD19 CAR	7439	WO2014153270の配列番号35
CD19 CAR	7440	WO2014153270の配列番号36
CD19 CAR	7441	WO2014153270の配列番号37
CD19 CAR	7442	WO2014153270の配列番号38
CD19 CAR	7443	WO2014153270の配列番号39
CD19 CAR	7444	WO2014153270の配列番号40
CD19 CAR	7445	WO2014153270の配列番号41
CD19 CAR	7446	WO2014153270の配列番号42
CD19 CAR	7447	WO2016134284 (配列番号なし)
CD19 CAR (第三世代)	7448	WO2016139487の配列番号13
CD19またはCD33 CAR (CD19またはCD33を認識するCARま	7449	WO2015075468の配列番号1

10

20

30

40

50

【表 16 - 18】

たはゲート)		
CD 19 CD 20 CAR二重特異性C AR	7 4 5 0	WO 2016164731A2の配列番号1308
CD 19 CD 20 CAR二重特異性C AR	7 4 5 1	US 9447194B2の配列番号2
CD 19 CD 20 CAR二重特異性C AR	7 4 5 2	US 9447194B2の配列番号8
CD 19 CD 20 CAR二重特異性C AR	7 4 5 3	US 9447194B2の配列番号11
CD2 CAR	7 4 5 4	WO 2016138491の配列番号10
CD2 CAR	7 4 5 5	WO 2016138491の配列番号11
CD20 CAR	7 4 5 6	WO 2015157399A9の配列番号25
CD20 NCAR	7 4 5 7	WO 2016097231の配列番号177
CD20 NCAR	7 4 5 8	WO 2016097231の配列番号181
CD20 NCAR	7 4 5 9	WO 2016097231の配列番号182
CD20 NCAR	7 4 6 0	WO 2016097231の配列番号183
CD20 NCAR	7 4 6 1	WO 2016097231の配列番号184
CD20 NCAR	7 4 6 2	WO 2016097231の配列番号185
CD20 NCAR	7 4 6 3	WO 2016097231の配列番号186
CD20 NCAR	7 4 6 4	WO 2016097231の配列番号187
CD20 NCAR	7 4 6 5	WO 2016097231の配列番号205
CD20 NCAR	7 4 6 6	WO 2016097231の配列番号206
CD20 NCAR	7 4 6 7	WO 2016097231の配列番号207
CD20 NCAR	7 4 6 8	WO 2016097231の配列番号208
CD20 NCAR	7 4 6 9	WO 2016097231の配列番号209
CD20 NCAR	7 4 7 0	WO 2016097231の配列番号210
CD20 NCAR	7 4 7 1	WO 2016097231の配列番号211
CD20 NCAR	7 4 7 2	WO 2016097231の配列番号188
CD20 NCAR	7 4 7 3	WO 2016097231の配列番号189
CD20 NCAR	7 4 7 4	WO 2016097231の配列番号190
CD20 NCAR	7 4 7 5	WO 2016097231の配列番号191
CD20 NCAR	7 4 7 6	WO 2016097231の配列番号192
CD20 NCAR	7 4 7 7	WO 2016097231の配列番号193
CD20 NCAR	7 4 7 8	WO 2016097231の配列番号176
CD20 NCAR	7 4 7 9	WO 2016097231の配列番号212
CD20 NCAR	7 4 8 0	WO 2016097231の配列番号194
CD20 NCAR	7 4 8 1	WO 2016097231の配列番号195

10

20

30

40

50

【表 16 - 19】

CD 20	NCAR	7 4 8 2	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 9 6
CD 20	NCAR	7 4 8 3	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 9 7
CD 20	NCAR	7 4 8 4	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 9 8
CD 20	NCAR	7 4 8 5	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 9 9
CD 20	NCAR	7 4 8 6	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 2 0 0
CD 20	NCAR	7 4 8 7	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 2 0 1
CD 20	NCAR	7 4 8 8	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 2 0 2
CD 20	NCAR	7 4 8 9	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 2 0 3
CD 20	NCAR	7 4 9 0	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 7 8
CD 20	NCAR	7 4 9 1	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 7 9
CD 20	NCAR	7 4 9 2	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 8 0
CD 22	CAR	7 4 9 3	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 3 8 0
CD 22	CAR	7 4 9 4	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 2 0 4
CD 22	CAR	7 4 9 5	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 2 6 0
CD 22	CAR	7 4 9 6	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 2 6 6
CD 22	CAR	7 4 9 7	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 2 7 2
CD 22	CAR	7 4 9 8	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 2 7 8
CD 22	CAR	7 4 9 9	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 2 8 4
CD 22	CAR	7 5 0 0	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 2 9 0
CD 22	CAR	7 5 0 1	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 2 9 6
CD 22	CAR	7 5 0 2	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 3 0 2
CD 22	CAR	7 5 0 3	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 3 0 8
CD 22	CAR	7 5 0 4	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 3 1 4
CD 22	CAR	7 5 0 5	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 2 1 3
CD 22	CAR	7 5 0 6	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 3 2 0
CD 22	CAR	7 5 0 7	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 3 2 6
CD 22	CAR	7 5 0 8	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 3 3 2
CD 22	CAR	7 5 0 9	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 3 3 8
CD 22	CAR	7 5 1 0	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 3 4 7
CD 22	CAR	7 5 1 1	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 3 5 0
CD 22	CAR	7 5 1 2	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 3 5 6
CD 22	CAR	7 5 1 3	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 3 6 2
CD 22	CAR	7 5 1 4	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 3 6 8
CD 22	CAR	7 5 1 5	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 3 7 4
CD 22	CAR	7 5 1 6	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 2 1 9
CD 22	CAR	7 5 1 7	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 3 8 6
CD 22	CAR	7 5 1 8	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 3 9 2
CD 22	CAR	7 5 1 9	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 3 9 8
CD 22	CAR	7 5 2 0	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 4 0 4
CD 22	CAR	7 5 2 1	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 4 1 0
CD 22	CAR	7 5 2 2	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 4 1 6

10

20

30

40

50

【表 16 - 20】

CD 22 CAR	7 5 2 3	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 4 2 1
CD 22 CAR	7 5 2 4	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 4 2 7
CD 22 CAR	7 5 2 5	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 2 2 5
CD 22 CAR	7 5 2 6	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 2 3 0
CD 22 CAR	7 5 2 7	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 1 1 0 9
CD 22 CAR	7 5 2 8	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 2 3 6
CD 22 CAR	7 5 2 9	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 2 4 2
CD 22 CAR	7 5 3 0	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 2 4 8
CD 22 CAR	7 5 3 1	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 2 5 4
CD 22 CAR	7 5 3 2	WO 2 0 1 3 0 5 9 5 9 3 の配列番号 1 5
CD 22 CAR	7 5 3 3	WO 2 0 1 3 0 5 9 5 9 3 の配列番号 1 6
CD 22 CAR	7 5 3 4	WO 2 0 1 3 0 5 9 5 9 3 の配列番号 1 7
CD 22 CAR	7 5 3 5	WO 2 0 1 3 0 5 9 5 9 3 の配列番号 1 8
CD 22 CAR	7 5 3 6	WO 2 0 1 3 0 5 9 5 9 3 の配列番号 1 9
CD 22 CAR	7 5 3 7	WO 2 0 1 3 0 5 9 5 9 3 の配列番号 2 0
CD 22 CAR	7 5 3 8	WO 2 0 1 3 0 5 9 5 9 3 の配列番号 3 2
CD 22 CAR	7 5 3 9	US 2 0 1 5 0 2 9 9 3 1 7 の配列番号 2 2
CD 22 CAR	7 5 4 0	US 2 0 1 5 0 2 9 9 3 1 7 の配列番号 2 3
CD 22 CAR	7 5 4 1	US 2 0 1 5 0 2 9 9 3 1 7 の配列番号 2 4
CD 22 CD 19 二 重特異性 CAR	7 5 4 2	WO 2 0 1 6 1 4 9 5 7 8 の配列番号 2 9
CD 22 CD 19 二 重特異性 CAR	7 5 4 3	WO 2 0 1 6 1 4 9 5 7 8 の配列番号 3 0
CD 22 CD 19 二 重特異性 CAR	7 5 4 4	WO 2 0 1 6 1 6 4 7 3 1 A 2 の配列番号 1 3 0 4
CD 276 CAR	7 5 4 5	US 2 0 1 6 0 0 5 3 0 1 7 の配列番号 3 9
CD 276 CAR	7 5 4 6	US 2 0 1 6 0 0 5 3 0 1 7 の配列番号 4 0
CD 276 CAR	7 5 4 7	US 2 0 1 6 0 0 5 3 0 1 7 の配列番号 4 1
CD 276 CAR	7 5 4 8	US 2 0 1 6 0 0 5 3 0 1 7 の配列番号 4 2
CD 276 CAR	7 5 4 9	US 2 0 1 6 0 0 5 3 0 1 7 の配列番号 4 3
CD 276 CAR	7 5 5 0	US 2 0 1 6 0 0 5 3 0 1 7 の配列番号 4 4
CD 276 CAR	7 5 5 1	US 2 0 1 6 0 0 5 3 0 1 7 の配列番号 4 5
CD 276 CAR	7 5 5 2	US 2 0 1 6 0 0 5 3 0 1 7 の配列番号 4 6
CD 276 CAR	7 5 5 3	US 2 0 1 6 0 0 5 3 0 1 7 の配列番号 4 7
CD 276 CAR	7 5 5 4	US 2 0 1 6 0 0 5 3 0 1 7 の配列番号 1 2 2
CD 276 CAR	7 5 5 5	US 2 0 1 6 0 0 5 3 0 1 7 の配列番号 1 2 3
CD 276 CAR	7 5 5 6	US 2 0 1 6 0 0 5 3 0 1 7 の配列番号 1 2 4
CD 276 CAR	7 5 5 7	US 2 0 1 6 0 0 5 3 0 1 7 の配列番号 1 2 5
CD 276 CAR	7 5 5 8	US 2 0 1 6 0 0 5 3 0 1 7 の配列番号 1 2 6
CD 276 CAR	7 5 5 9	US 2 0 1 6 0 0 5 3 0 1 7 の配列番号 1 2 7

10

20

30

40

50

【表 16 - 21】

CD 276 CAR	7 5 6 0	US 2016 005 301 7 の配列番号 128
CD 276 CAR	7 5 6 1	US 2016 005 301 7 の配列番号 129
CD 276 CAR	7 5 6 2	US 2016 005 301 7 の配列番号 130
CD 3 CAR	7 5 6 3	WO 2016 138 491 の配列番号 12
CD 30 CAR	7 5 6 4	WO 2016 008 973 A1 の配列番号 20
CD 30 CAR	7 5 6 5	WO 2016 116 035 A1 の配列番号 1
CD 30 CAR	7 5 6 6	WO 2016 134 284 (配列番号なし)
CD 30 CAR	7 5 6 7	WO 2016 008 973 A1 の配列番号 2
CD 33 CAR	7 5 6 8	WO 2016 014 576 の配列番号 48
CD 33 CAR	7 5 6 9	WO 2016 014 576 の配列番号 49
CD 33 CAR	7 5 7 0	WO 2016 014 576 の配列番号 50
CD 33 CAR	7 5 7 1	WO 2016 014 576 の配列番号 51
CD 33 CAR	7 5 7 2	WO 2016 014 576 の配列番号 52
CD 33 CAR	7 5 7 3	WO 2016 014 576 の配列番号 53
CD 33 CAR	7 5 7 4	WO 2016 014 576 の配列番号 54
CD 33 CAR	7 5 7 5	WO 2016 014 576 の配列番号 55
CD 33 CAR	7 5 7 6	WO 2016 014 576 の配列番号 83
CD 33 CAR	7 5 7 7	WO 2015 150 526 A2 の配列番号 19
CD 33 CAR	7 5 7 8	WO 2015 150 526 A2 の配列番号 20
CD 33 CAR	7 5 7 9	WO 2015 150 526 A2 の配列番号 21
CD 33 CAR	7 5 8 0	WO 2015 150 526 A2 の配列番号 22
CD 33 CAR	7 5 8 1	WO 2015 150 526 A2 の配列番号 23
CD 33 CAR	7 5 8 2	WO 2015 150 526 A2 の配列番号 24
CD 33 CAR	7 5 8 3	WO 2015 150 526 A2 の配列番号 25
CD 33 CAR	7 5 8 4	WO 2015 150 526 A2 の配列番号 26
CD 33 CAR	7 5 8 5	WO 2015 150 526 A2 の配列番号 27
CD 33 CAR	7 5 8 6	WO 2015 150 526 A2 の配列番号 28
CD 33 CAR	7 5 8 7	WO 2015 150 526 A2 の配列番号 29
CD 33 CAR	7 5 8 8	WO 2015 150 526 A2 の配列番号 30
CD 33 CAR	7 5 8 9	WO 2015 150 526 A2 の配列番号 31
CD 33 CAR	7 5 9 0	WO 2015 150 526 A2 の配列番号 32
CD 33 CAR	7 5 9 1	WO 2015 150 526 A2 の配列番号 33
CD 33 CAR	7 5 9 2	WO 2015 150 526 A2 の配列番号 34
CD 33 CAR	7 5 9 3	WO 2015 150 526 A2 の配列番号 35
CD 33 CAR	7 5 9 4	WO 2015 150 526 A2 の配列番号 36
CD 33 CAR	7 5 9 5	WO 2015 150 526 A2 の配列番号 37
CD 33 CAR	7 5 9 6	WO 2015 150 526 A2 の配列番号 38
CD 33 CAR	7 5 9 7	WO 2015 150 526 A2 の配列番号 39
CD 33 CAR	7 5 9 8	WO 2015 150 526 A2 の配列番号 40
CD 33 CAR	7 5 9 9	WO 2015 150 526 A2 の配列番号 41
CD 33 CAR	7 6 0 0	WO 2015 150 526 A2 の配列番号 42

10

20

30

40

50

【表 16 - 22】

CD 33	CAR	7 6 0 1	WO 2 0 1 5 1 5 0 5 2 6 A 2 の配列番号 4 8
CD 33	CAR	7 6 0 2	WO 2 0 1 5 1 5 0 5 2 6 A 2 の配列番号 4 9
CD 33	CAR	7 6 0 3	WO 2 0 1 5 1 5 0 5 2 6 A 2 の配列番号 5 0
CD 33	CAR	7 6 0 4	WO 2 0 1 5 1 5 0 5 2 6 A 2 の配列番号 5 1
CD 33	CAR	7 6 0 5	WO 2 0 1 5 1 5 0 5 2 6 A 2 の配列番号 5 2
CD 33	CAR	7 6 0 6	WO 2 0 1 5 1 5 0 5 2 6 A 2 の配列番号 5 3
CD 33	CAR	7 6 0 7	WO 2 0 1 5 1 5 0 5 2 6 A 2 の配列番号 5 4
CD 33	CAR	7 6 0 8	WO 2 0 1 5 1 5 0 5 2 6 A 2 の配列番号 5 5
CD 33	CAR	7 6 0 9	WO 2 0 1 5 1 5 0 5 2 6 A 2 の配列番号 5 6
CD 33	CAR	7 6 1 0	WO 2 0 1 5 1 5 0 5 2 6 A 2 の配列番号 5 7
CD 33	CAR	7 6 1 1	WO 2 0 1 5 1 5 0 5 2 6 A 2 の配列番号 5 8
CD 33	CAR	7 6 1 2	WO 2 0 1 5 1 5 0 5 2 6 A 2 の配列番号 5 9
CD 33	CAR	7 6 1 3	WO 2 0 1 5 1 5 0 5 2 6 A 2 の配列番号 6 0
CD 33	CAR	7 6 1 4	WO 2 0 1 5 1 5 0 5 2 6 A 2 の配列番号 6 1
CD 33	CAR	7 6 1 5	WO 2 0 1 5 1 5 0 5 2 6 A 2 の配列番号 6 2
CD 33	CAR	7 6 1 6	WO 2 0 1 5 1 5 0 5 2 6 A 2 の配列番号 6 3
CD 33	CAR	7 6 1 7	WO 2 0 1 5 1 5 0 5 2 6 A 2 の配列番号 6 4
CD 33	CAR	7 6 1 8	WO 2 0 1 5 1 5 0 5 2 6 A 2 の配列番号 6 5
CD 33	CAR	7 6 1 9	WO 2 0 1 5 1 5 0 5 2 6 A 2 の配列番号 6 6
CD 33	CAR	7 6 2 0	WO 2 0 1 5 1 5 0 5 2 6 A 2 の配列番号 6 7
CD 33	CAR	7 6 2 1	WO 2 0 1 5 1 5 0 5 2 6 A 2 の配列番号 6 8
CD 33	CAR	7 6 2 2	WO 2 0 1 5 1 5 0 5 2 6 A 2 の配列番号 6 9
CD 33	CAR	7 6 2 3	WO 2 0 1 5 1 5 0 5 2 6 A 2 の配列番号 7 0
CD 33	CAR	7 6 2 4	WO 2 0 1 5 1 5 0 5 2 6 A 2 の配列番号 7 1
CD 38	CAR	7 6 2 5	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 7 0
CD 38	CAR	7 6 2 6	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 7 1
CD 38	CAR	7 6 2 7	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 7 2
CD 38	CAR	7 6 2 8	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 6 4
CD 38	CAR	7 6 2 9	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 6 5
CD 38	CAR	7 6 3 0	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 6 6
CD 38	CAR	7 6 3 1	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 6 7
CD 38	CAR	7 6 3 2	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 6 8
CD 38	CAR	7 6 3 3	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 6 9
CD 38	CAR	7 6 3 4	WO 2 0 1 5 1 2 1 4 5 4 の配列番号 3 5
CD 38	CAR	7 6 3 5	WO 2 0 1 5 1 2 1 4 5 4 の配列番号 3 6
CD 38	CAR	7 6 3 6	WO 2 0 1 5 1 2 1 4 5 4 の配列番号 3 7
CD 4	CAR	7 6 3 7	WO 2 0 1 6 1 3 8 4 9 1 の配列番号 1 3
CD 4	CAR	7 6 3 8	WO 2 0 1 6 1 3 8 4 9 1 の配列番号 1 4
CD 4 1 0	CAR	7 6 3 9	E P 3 0 7 4 4 1 9 A 2 の配列番号 7
CD 4 3 5	CAR	7 6 4 0	E P 3 0 7 4 4 1 9 A 2 の配列番号 5
CD 4 4	CAR	7 6 4 1	WO 2 0 1 6 0 4 2 4 6 1 A 1 の配列番号 2 1

10

20

30

40

50

【表 16 - 23】

CD44 CAR	7642	WO2016042461A1の配列番号22
CD44 CAR	7643	WO2016042461A1の配列番号23
CD44 CAR	7644	WO2016042461A1の配列番号24
CD44 CAR	7645	WO2016042461A1の配列番号25
CD44 CAR	7646	WO2016042461A1の配列番号26
CD44 CAR	7647	WO2016042461A1の配列番号27
CD44 CAR	7648	WO2016042461A1の配列番号28
CD44 CAR	7649	WO2016042461A1の配列番号31
CD44 CAR	7650	WO2016042461A1の配列番号32
CD44 CAR	7651	WO2016042461A1の配列番号33
CD44 CAR	7652	WO2016042461A1の配列番号34
CD44 CAR	7653	WO2016042461A1の配列番号35
CD4-DDY3 CAR	7654	EP3074419A2の配列番号9
CD5 CAR	7655	WO2016138491の配列番号15
CD5 CAR	7656	WO2016172606A1の配列番号13
CD52 CAR	7657	WO2016138491の配列番号18
CD7 CAR	7658	WO2016138491の配列番号17
CD70 CAR	7659	WO2015121454の配列番号100
CD70 CAR	7660	WO2015121454の配列番号93
CD70 CAR	7661	WO2015121454の配列番号94
CD70 CAR	7662	WO2015121454の配列番号96
CD70 CAR	7663	WO2015121454の配列番号101
CD70 CAR	7664	WO2015121454の配列番号95
CD70 CAR	7665	WO2015121454の配列番号97
CD70 CAR	7666	WO2015121454の配列番号98
CD8ストークAP RIL CAR	7667	US20160296562A1の配列番号51
CEA CAR	7668	WO2016008973A1の配列番号4
CEA CAR	7669	US20140242701Aの配列番号29
CEA CAR	7670	US20140242701Aの配列番号30
キメラVNARCA R1	7671	US20160333094A1の配列番号105
キメラVNARCA R2	7672	US20160333094A1の配列番号106
キメラVNARCA R3	7673	US20160333094A1の配列番号107
キメラVNARCA R4	7674	US20160333094A1の配列番号108
キメラVNARCA R5	7675	US20160333094A1の配列番号109

10

20

30

40

50

【表 16 - 24】

キメラVNARCAR6	7676	US20160333094A1の配列番号110
CLDN6 CAR	7677	WO2016150400の配列番号22
CLDN6 CAR	7678	WO2016150400の配列番号23
CLDN6 CAR	7679	WO2016150400の配列番号24
CLL1 CAR	7680	WO2016179319A1の配列番号148
CLL1 CAR	7681	WO2016120218の配列番号35
CLL1 CAR	7682	WO2016120218の配列番号36
CLL1 CAR	7683	WO2016120218の配列番号37
CLL1 CAR	7684	WO2016120218の配列番号38
CLL1 CAR	7685	WO2016120218の配列番号39
CLL1 CAR	7686	WO2016120218の配列番号40
CLL1 CAR	7687	WO2016120218の配列番号41
CLL1 CAR	7688	WO2016120218の配列番号42
CLL1 CAR	7689	WO2016120218の配列番号43
CLL1 CAR	7690	WO2016120218の配列番号44
CLL1 CAR	7691	WO2016120218の配列番号45
CLL1 CAR	7692	WO2016120218の配列番号46
CLL1 CAR	7693	WO2016120218の配列番号47
CLL1 CAR	7694	WO2016120218の配列番号48
CLL1 CAR	7695	WO2016120218の配列番号49
CLL1 CAR	7696	WO2016120218の配列番号50
CLL1 CAR	7697	WO2016120218の配列番号51
CLL1 CAR	7698	WO2016120218の配列番号52
CLL1 CAR	7699	WO2016120218の配列番号53
CLL1 CAR	7700	WO2016120218の配列番号54
CLL1 CAR	7701	WO2016120218の配列番号55
CLL1 CAR	7702	WO2016120218の配列番号56
CLL1 CAR	7703	WO2016120218の配列番号57
CLL1 CAR	7704	WO2016120218の配列番号58
CLL1 CAR	7705	WO2016120218の配列番号59
CLL1 CAR	7706	WO2016120218の配列番号60
CLL1 CAR	7707	WO2016120218の配列番号61
CLL1 CAR	7708	WO2016120218の配列番号62
CLL1 CAR	7709	WO2016120218の配列番号63
CLL1 CAR	7710	WO2016120218の配列番号64
CLL1 CAR	7711	WO2016120218の配列番号65
CLL1 CAR	7712	WO2016120218の配列番号66
CLL1 CAR	7713	WO2016120218の配列番号67
CLL1 CAR	7714	WO2016120218の配列番号68
CLL1 CAR	7715	WO2016120218の配列番号69

10

20

30

40

50

【表 16 - 25】

CLL1	CAR	7716	WO2016120218の配列番号70
CLL1	CAR	7717	WO2016120218の配列番号71
CLL1	CAR	7718	WO2016120218の配列番号72
CLL1	CAR	7719	WO2016120218の配列番号73
CLL1	CAR	7720	WO2016120218の配列番号74
CLL1	CAR	7721	WO2016120218の配列番号75
CLL1	CAR	7722	WO2016120218の配列番号76
CLL1	CAR	7723	WO2016120218の配列番号77
CLL1	CAR	7724	WO2016120218の配列番号78
CLL1	CAR	7725	WO2016120218の配列番号79
CLL1	CAR	7726	WO2016120218の配列番号80
CLL1	CAR	7727	WO2016120218の配列番号81
CLL1	CAR	7728	WO2016120218の配列番号82
CLL1	CAR	7729	WO2016120218の配列番号83
CLL1	CAR	7730	WO2016120218の配列番号84
CLL1	CAR	7731	WO2016120218の配列番号85
CLL1	CAR	7732	WO2016120218の配列番号86
CLL1	CAR	7733	WO2016120218の配列番号87
CLL1	CAR	7734	WO2016120218の配列番号88
CLL1	CAR	7735	WO2016120218の配列番号89
CLL1	CAR	7736	WO2016120218の配列番号90
CLL1	CAR	7737	WO2016120218の配列番号91
CLL1	CAR	7738	WO2016120218の配列番号92
CLL1	CAR	7739	WO2016120218の配列番号93
CLL1	CAR	7740	WO2016120218の配列番号94
CLL1	CAR	7741	WO2016120218の配列番号95
CLL1	CAR	7742	WO2016120218の配列番号96
CLL1	CAR	7743	WO2016120218の配列番号97
CLL1	CAR	7744	WO2016120218の配列番号98
CLL1	CAR	7745	WO2016120218の配列番号99
CLL1	CAR	7746	WO2016120218の配列番号100
CLL1	CAR	7747	WO2016120218の配列番号101
CLL1	CAR	7748	WO2016120218の配列番号102
CLL1	CAR	7749	WO2016120218の配列番号103
CLL1	CAR	7750	WO2016120218の配列番号104
CLL1	CAR	7751	WO2016120218の配列番号105
CLL1	CAR	7752	WO2016120218の配列番号106
CLL1	CAR	7753	WO2016120218の配列番号107
CLL1	CAR	7754	WO2016120218の配列番号108
CLL1	CAR	7755	WO2016120218の配列番号109
CLL1	CAR	7756	WO2016120218の配列番号110

10

20

30

40

50

【表 16 - 26】

CLL1 CAR	7757	WO2016120218の配列番号111
CLL1 CAR	7758	WO2016120218の配列番号112
CLL1 CAR	7759	WO2016014535の配列番号91
CLL1 CAR	7760	WO2016014535の配列番号92
CLL1 CAR	7761	WO2016014535の配列番号93
CLL1 CAR	7762	WO2016014535の配列番号94
CLL1 CAR	7763	WO2016014535の配列番号95
CLL1 CAR	7764	WO2016014535の配列番号96
CLL1 CAR	7765	WO2016014535の配列番号97
CLL1 CAR	7766	WO2016014535の配列番号98
CLL1 CAR	7767	WO2016014535の配列番号99
CLL1 CAR	7768	WO2016014535の配列番号100
CLL1 CAR	7769	WO2016014535の配列番号101
CLL1 CAR	7770	WO2016014535の配列番号102
CLL1 CAR	7771	WO2016014535の配列番号103
CLL1 CAR	7772	WO2016014535の配列番号197
COM22 CAR	7773	US20160297884A1の配列番号358
COM22 CAR	7774	US20160297884A1の配列番号359
COM22 CAR	7775	US20160297884A1の配列番号360
CS1 CAR	7776	WO2015121454の配列番号55
CS1 CAR	7777	WO2015121454の配列番号57
CS1 CAR	7778	WO2015121454の配列番号60
CS1 CAR	7779	WO2015121454の配列番号54
CS1 CAR	7780	WO2015121454の配列番号56
CS1 CAR	7781	WO2015121454の配列番号48
CS1 CAR	7782	WO2015121454の配列番号49
CS1 CAR	7783	WO2015121454の配列番号50
CS1 CAR	7784	WO2015121454の配列番号51
CS1 CAR	7785	WO2015121454の配列番号52
CS1 CAR	7786	WO2015121454の配列番号53
CS1 CAR	7787	WO2015121454の配列番号58
CS1 CAR	7788	WO2015121454の配列番号59
CS1 CAR	7789	WO2015121454の配列番号61
CS1 CAR	7790	WO2015121454の配列番号62
CS1 CAR	7791	WO2014179759A1の配列番号28
DDD1/AD1ベースのジップCAR	7792	WO2016124930の配列番号36
DDD1/AD1ジ	7793	WO2016124930の配列番号37

10

20

30

40

50

【表 16 - 27】

ツブCAR		
EGFR CAR	7794	WO2014130657の配列番号3
EGFR CAR	7795	WO2014130657の配列番号2
EGFR CAR	7796	US20140242701Aの配列番号36
EGFR CAR	7797	US20140242701Aの配列番号37
EGFR CAR	7798	US20140242701Aの配列番号38
EGFR CAR	7799	US20140242701Aの配列番号39
EGFR CAR	7800	US20140242701Aの配列番号35
EGFR CAR	7801	WO2014130657の配列番号43
EGFR CAR	7802	WO2014130657の配列番号96
EGFR CAR	7803	WO2014130657の配列番号49
EGFR CAR	7804	WO2014130657の配列番号55
EGFR CAR	7805	WO2014130657の配列番号61
EGFR CAR	7806	WO2014130657の配列番号67
EGFR CAR	7807	WO2014130657の配列番号73
EGFR CAR	7808	WO2014130657の配列番号79
EGFR CAR	7809	WO2014130657の配列番号85
EGFR CAR	7810	WO2014130657の配列番号90
EGFR CAR	7811	WO2014130657の配列番号1
EGFR v I I I CAR	7812	WO2016016341の配列番号15
EGFR v I I I CAR	7813	WO2016016341の配列番号16
EGFR v I I I CAR	7814	WO2016016341の配列番号17
EGFR v I I I CAR	7815	WO2016016341の配列番号18
EGFR v I I I CAR	7816	WO2016016341の配列番号24
EGFR v I I I CAR	7817	WO2016016341の配列番号25
EGFR v I I I CAR	7818	WO2016016341の配列番号26
EGFR v I I I CAR	7819	WO2016016341の配列番号27
EGFR v I I I CAR	7820	US20160311907A1の配列番号5
EGFR v I I I CAR	7821	US20160311907A1の配列番号10
EGFR v I I I CAR	7822	US20160311907A1の配列番号12

10

20

30

40

50

【表 16 - 28】

EGFR v I I I CAR	7823	US20160311907A1の配列番号8
EGFR v I I I CAR	7824	US20160311907A1の配列番号31
EGFR v I I I CAR	7825	US20160311907A1の配列番号30
EGFR v I I I CAR	7826	US20160311907A1の配列番号3
EGFR v I I I CAR	7827	US20160200819A1の配列番号10
EGFR v I I I CAR	7828	US9394368B2の配列番号43
EGFR v I I I CAR	7829	US9394368B2の配列番号49
EGFR v I I I CAR	7830	US9394368B2の配列番号55
EGFR v I I I CAR	7831	US9394368B2の配列番号61
EGFR v I I I CAR	7832	US9394368B2の配列番号67
EGFR v I I I CAR	7833	US9394368B2の配列番号73
EGFR v I I I CAR	7834	US9394368B2の配列番号79
EGFR v I I I CAR	7835	US9394368B2の配列番号85
EGFR v I I I CAR	7836	US9394368B2の配列番号90
EGFR v I I I CAR	7837	US9394368B2の配列番号96
EGFR v I I I CAR	7838	US20170008963A1の配列番号49
EGFR v I I I CAR	7839	US20170008963A1の配列番号55
EGFR v I I I CAR	7840	US20170008963A1の配列番号61
EGFR v I I I CAR	7841	US20170008963A1の配列番号67
EGFR v I I I CAR	7842	US20170008963A1の配列番号73
EGFR v I I I CAR	7843	US20170008963A1の配列番号79

10

20

30

40

50

【表 16 - 29】

EGFRvIII CAR	7844	US20170008963A1の配列番号85
EGFRvIII CAR	7845	US20170008963A1の配列番号90
EGFRvIII CAR	7846	US20140037628の配列番号10
EGFRvIII CAR	7847	US20140037628の配列番号11
EGFRvIII CAR	7848	US20170008963A1の配列番号2
EGFRvIII CAR	7849	
EGFRvIII scFv	7850	US20170008963A1の配列番号1
EGFRvIII scFv	7851	
FcRL5 CAR	7852	US20170008963A1の配列番号11
葉酸受容体CAR	7853	
葉酸受容体CAR	7854	US20170008963A1の配列番号12
Fra CAR	7855	配列番号959 (WO2016090337)
Fra CAR	7856	US20170002072A1の配列番号13
FRβ CAR	7857	US20170002072A1の配列番号22
FRβ CAR	7858	US9402865B2の配列番号13
FRβ CAR	7859	US9402865B2の配列番号22
FRβ CAR	7860	US9446105B2の配列番号2
FRβ CAR	7861	US9446105B2の配列番号4
FRβ CAR	7862	US9446105B2の配列番号6
GCN4 CAR	7863	US9446105B2の配列番号8
GCN4 CAR	7864	US9446105B2の配列番号10
GD2 CAR	7865	US9446105B2の配列番号12
GD2 CAR	7866	WO2016168773A3の配列番号273
GD2 CAR	7867	WO2016168773A3の配列番号274
GD2 CAR	7868	WO2015132604の配列番号26
GD2 CAR	7869	WO2015132604の配列番号27
GD2 CAR	7870	WO2015132604の配列番号28
GD2 CAR	7871	WO2015132604の配列番号29
GD2 CAR	7872	WO2015132604の配列番号30
GD2 CAR	7873	WO2015132604の配列番号31
GD2 CAR	7874	WO2015132604の配列番号32
GD2 CAR	7875	WO2015132604の配列番号33
GD2 CAR	7876	WO2015132604の配列番号34

10

20

30

40

50

【表 16-30】

GD2 CAR	7877	WO2015132604の配列番号35
GD2 CAR	7878	WO2015132604の配列番号36
GD2 CAR	7879	WO2015132604の配列番号37
GD2 CAR	7880	WO2016134284 (配列番号なし)
GD3 CAR	7881	WO2016134284 (配列番号なし)
GD3 CAR	7882	WO2016134284 (配列番号なし)
GD3 CAR	7883	WO2016134284 (配列番号なし)
GD3 CAR	7884	WO2016185035A1の配列番号19
GD3 CAR	7885	WO2016185035A1の配列番号20
GD3 CAR	7886	WO2016185035A1の配列番号21
GD3 CAR	7887	WO2016185035A1の配列番号22
GD3 CAR	7888	WO2016185035A1の配列番号23
GD3 CAR	7889	WO2016185035A1の配列番号24
GD3 CAR	7890	WO2016185035A1の配列番号25
GD3 CAR	7891	WO2016185035A1の配列番号26
GFRアルファCAR	7892	WO2016185035A1の配列番号27
GPC3 CAR	7893	WO2016185035A1の配列番号28
GPC3 CAR	7894	WO2016185035A1の配列番号29
GPC3 CAR	7895	
GPC3 CAR	7896	WO2016049459の配列番号3
GPC3 CAR	7897	WO2016049459の配列番号27
GPC3 CAR	7898	WO2016049459の配列番号10
GPC3 CAR	7899	WO2016049459の配列番号29
GPC3 CAR	7900	WO2016049459の配列番号14
GPC3 CAR	7901	WO2016049459の配列番号30
GPC3 CAR	7902	WO2016049459の配列番号31
GPC3 CAR	7903	WO2016049459の配列番号18
GPC3 CAR	7904	WO2016049459の配列番号33
GPC3 CAR	7905	US20160215261A1の配列番号22
Her1/Her3 CAR二重特異性	7906	US20160215261A1の配列番号23
Her1/Her3 CAR二重特異性	7907	US20160215261A1の配列番号24
HER2 CAR	7908	US20160215261A1の配列番号25
HER2 CAR	7909	WO2016073629の配列番号9
HER2 CAR	7910	WO2016073629の配列番号10
HER2 CAR	7911	US20160333114A1の配列番号17
HER2 CAR	7912	US20160333114A1の配列番号28
HER2 CAR	7913	US20160333114A1の配列番号98
HER2 CAR	7914	US20160333114A1の配列番号11

10

20

30

40

50

【表 16 - 31】

		0
HER2 CAR	7915	WO2016168773A3の配列番号271
HER2 CAR	7916	WO2016168773A3の配列番号272
HER2 CAR	7917	WO2016168769A1の配列番号5
HERVK CAR	7918	WO2016168769A1の配列番号6
HIV Env CAR	7919	WO2016168766A1の配列番号48
HIV Env CAR	7920	WO2016168766A1の配列番号49
HIV Env CAR	7921	EP2997134A4の配列番号4
HIV Env CAR	7922	WO2015077789の配列番号7
HIV Env CAR	7923	WO2015077789の配列番号9
HIV Env CAR	7924	WO2015077789の配列番号47
HIV Env CAR	7925	WO2015077789の配列番号49
HSP70 CAR	7926	WO2015077789の配列番号51
HSP70 CAR	7927	WO2015077789の配列番号53
HSP70 CAR	7928	WO2015077789の配列番号5
HSP70 CAR	7929	WO2016120217の配列番号21
HSP70 CAR	7930	WO2016120217の配列番号22
HSP70 CAR	7931	WO2016120217の配列番号23
HSP70 CAR	7932	WO2016120217の配列番号24
HSP70 CAR	7933	WO2016120217の配列番号25
HSP70 CAR	7934	WO2016120217の配列番号26
HSP70 CAR	7935	WO2016120217の配列番号27
HSP70 CAR	7936	WO2016120217の配列番号28
HSP70 CAR	7937	WO2016120217の配列番号29
IL 13 CAR	7938	WO2016120217の配列番号30
IL 13 CAR	7939	WO2016120217の配列番号31
IL 13 CAR	7940	WO2016120217の配列番号32
IL13Ra2 特異性CAR	7941	WO2016089916A1の配列番号4
IL13Ra2 特異性CAR	7942	WO2016089916A1の配列番号5
IL13Ra2 特異性CAR	7943	WO2016089916A1の配列番号6
IL13Ra2 特異	7944	WO2016123143の配列番号47

10

20

30

40

50

【表 16-32】

性CAR		
I L 1 3 R α 2 特異性CAR	7 9 4 5	WO 2 0 1 6 1 2 3 1 4 3 の配列番号 4 9
I L 1 3 R α 2 C AR	7 9 4 6	WO 2 0 1 6 1 2 3 1 4 3 の配列番号 5 1
I L 1 3 R α 2 C AR	7 9 4 7	WO 2 0 1 6 1 2 3 1 4 3 の配列番号 5 3
I L 1 3 R α 2 C AR	7 9 4 8	WO 2 0 1 6 1 2 3 1 4 3 の配列番号 5 5
I L 1 3 R α 2 C AR	7 9 4 9	US 2 0 1 6 0 3 4 0 6 4 9 A 1 の配列番号 1
I L 1 3 R α 2 C AR	7 9 5 0	US 2 0 1 6 0 3 4 0 6 4 9 A 1 の配列番号 3 1
I L 1 3 R α 2 C AR	7 9 5 1	US 2 0 1 6 0 3 4 0 6 4 9 A 1 の配列番号 3 2
I L 1 3 R α 2 C AR	7 9 5 2	US 2 0 1 6 0 3 4 0 6 4 9 A 1 の配列番号 3 3
I L 1 3 R α 2 C AR	7 9 5 3	US 2 0 1 6 0 3 4 0 6 4 9 A 1 の配列番号 3 4
I L 1 3 R α 2 C AR	7 9 5 4	US 2 0 1 6 0 3 4 0 6 4 9 A 1 の配列番号 3 5
I L 1 3 R α 2 C AR	7 9 5 5	US 2 0 1 6 0 3 4 0 6 4 9 A 1 の配列番号 3 6
I L 1 3 R α 2 C AR	7 9 5 6	US 2 0 1 6 0 3 4 0 6 4 9 A 1 の配列番号 3 7
I L 1 3 R α 2 C AR	7 9 5 7	US 2 0 1 6 0 3 4 0 6 4 9 A 1 の配列番号 3 8
I L 1 3 R α 2 C AR	7 9 5 8	US 2 0 1 6 0 3 4 0 6 4 9 A 1 の配列番号 3 9
I L 1 3 R α 2 C AR	7 9 5 9	US 2 0 1 6 0 3 4 0 6 4 9 A 1 の配列番号 4 0
I L 1 3 R α 2 C AR	7 9 6 0	US 2 0 1 6 0 3 4 0 6 4 9 A 1 の配列番号 4 1
I L 1 3 R α 2 C AR	7 9 6 1	US 2 0 1 6 0 3 4 0 6 4 9 A 1 の配列番号 4 2
I L 1 3 R α 2 C AR	7 9 6 2	US 2 0 1 6 0 3 4 0 6 4 9 A 1 の配列番号 4 3
I L 1 3 R α 2 C AR	7 9 6 3	US 2 0 1 6 0 3 4 0 6 4 9 A 1 の配列番号 4 4
I L 1 3 R α 2 C AR	7 9 6 4	US 2 0 1 6 0 3 4 0 6 4 9 A 1 の配列番号 4 5
KMA CAR	7 9 6 5	US 2 0 1 6 0 3 4 0 6 4 9 A 1 の配列番号 4 6

10

20

30

40

50

【表 16-33】

メソテリンCAR	7966	US20160340649A1の配列番号47
メソテリンCAR	7967	US20160340649A1の配列番号48
メソテリンCAR	7968	WO2016172703A2の配列番号27
メソテリンCAR	7969	WO2013142034の配列番号18
メソテリンCAR	7970	WO2013142034の配列番号19
メソテリンCAR	7971	WO2013142034の配列番号20
メソテリンCAR	7972	WO2013142034の配列番号21
メソテリンCAR	7973	WO2013142034の配列番号22
メソテリンCAR	7974	WO2013142034の配列番号23
メソテリンCAR	7975	WO2013067492の配列番号3
MUC1 CAR	7976	WO2013063419の配列番号5
MUC1 CAR	7977	WO2013063419の配列番号7
MUC1 CAR	7978	US20160340406A1の配列番号51
MUC1 CAR	7979	US20160130357の配列番号30
MUC1 CAR	7980	US20160130357の配列番号32
MUC1 CAR	7981	US20160130357の配列番号34
MUC1 CAR	7982	WO2016130726の配列番号295
MUC1 CAR	7983	WO2016130726の配列番号298
MUC1 CAR	7984	WO2016130726の配列番号301
MUC1 CAR	7985	WO2016130726の配列番号304
MUC1 CAR	7986	WO2016130726の配列番号307
MUC1 CAR	7987	WO2016130726の配列番号607
MUC1 CAR	7988	WO2016130726の配列番号609
MUC1 CAR	7989	WO2016130726の配列番号611
MUC1 CAR	7990	WO2016130726の配列番号613
RQR82ACD1 9CARを有するN CAR	7991	WO2016130726の配列番号615
NYBR1 CAR	7992	WO2016130726の配列番号617
NYBR1 CAR	7993	WO2016130726の配列番号619
NYBR1 CAR	7994	WO2016097231の配列番号218
NYBR1 CAR	7995	WO2015112830の配列番号26
NYBR1 CAR	7996	WO2015112830の配列番号29
NYBR1 CAR	7997	WO2015112830の配列番号60
NYBR1 CAR	7998	US20160333422A1の配列番号1
P5A CAR	7999	US20160333422A1の配列番号26
P5A CAR	8000	US20160333422A1の配列番号29
P5A CAR	8001	US20160333422A1の配列番号60
P5AC1 CAR	8002	US20160297884A1の配列番号34 3
P5AC1 CAR	8003	US20160297884A1の配列番号34

10

20

30

40

50

【表 16 - 34】

		4
P5AC1 CAR	8004	US20160297884A1の配列番号345
P5AC1 CAR	8005	US20160297884A1の配列番号346
P5AC16 CAR	8006	US20160297884A1の配列番号347
P5AC16 CAR	8007	US20160297884A1の配列番号396
P5AC16 CAR	8008	US20160297884A1の配列番号348
P6AP CAR	8009	US20160297884A1の配列番号349
P6AP CAR	8010	US20160297884A1の配列番号350
P6AP CAR	8011	US20160297884A1の配列番号351
P6DY CAR	8012	US20160297884A1の配列番号364
P6DY CAR	8013	US20160297884A1の配列番号365
P6DY CAR	8014	US20160297884A1の配列番号366
PC1 CAR	8015	US20160297884A1の配列番号361
PC1 CAR	8016	US20160297884A1の配列番号362
PC1 CAR	8017	US20160297884A1の配列番号363
PC1C12 CAR	8018	US20160297884A1の配列番号352
PC1C12 CAR	8019	US20160297884A1の配列番号353
PC1C12 CAR	8020	US20160297884A1の配列番号354
PD1 CAR	8021	US20160297884A1の配列番号355
PD1 CAR	8022	US20160297884A1の配列番号356
PD1 CAR	8023	US20160297884A1の配列番号357
PD1 CAR	8024	WO2014153270の配列番号119

10

20

30

40

50

【表 16 - 35】

PD1 CAR	8025	WO2014153270の配列番号121
PD1 CAR	8026	US20160311917A1の配列番号22
PD1 CAR	8027	US20160311917A1の配列番号24
PD1 CAR	8028	US20160311917A1の配列番号63
PD1 CAR	8029	US20160311917A1の配列番号64
PD1 CAR	8030	US20160311917A1の配列番号65
PD1 CAR	8031	US20160311917A1の配列番号66
PD1 CAR	8032	US20160311917A1の配列番号67
PD1 CAR	8033	US20160311917A1の配列番号68
PD1 CAR	8034	US20160311917A1の配列番号69
PD1 CAR	8035	US20160311917A1の配列番号70
PD1 CAR	8036	US20160311917A1の配列番号71
PD1 CAR	8037	US20160311917A1の配列番号72
PD1 CAR	8038	US20160311917A1の配列番号73
PD1 CAR	8039	US20160311917A1の配列番号74
PD1 CAR	8040	US20160311917A1の配列番号75
PD1 CAR	8041	US20160311917A1の配列番号76
PD1 CAR	8042	US20160311917A1の配列番号77
PD1 CAR	8043	US20160311917A1の配列番号78
PD1 CAR	8044	US20160311917A1の配列番号79
PD1 CAR	8045	US20160311917A1の配列番号80
PD1 CAR	8046	US20160311917A1の配列番号81
PD1 CAR	8047	US20160311917A1の配列番号82
PD1 CAR	8048	US20160311917A1の配列番号83
PD1 CAR	8049	US20160311917A1の配列番号84
PD1 CAR	8050	US20160311917A1の配列番号85
PD1 CAR	8051	US20160311917A1の配列番号86
PD1 CAR	8052	WO2016172537A1の配列番号26
PD1 CAR	8053	WO2016172537A1の配列番号39
PD1 CAR	8054	US20160311907A1の配列番号40
PD1 CAR	8055	WO2015157252の配列番号121
PD1 CAR	8056	WO2015157252の配列番号119
PD1 CAR	8057	配列番号24 (WO2016014565)
PD1 CAR	8058	配列番号22 (WO2016014565)
PD1 FKBP RCAR	8059	配列番号23 (WO2016014565)
PD1 FKBP RCAR	8060	WO2015142675の配列番号26
PSMA NCAR	8061	WO2015142675の配列番号39
PSMA NCAR	8062	US20160311907A1の配列番号28
PSMA NCAR	8063	US20160311907A1の配列番号29

10

20

30

40

50

【表 1 6 - 3 6】

PSMA NCAR	8 0 6 4	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 4 0
PSMA NCAR	8 0 6 5	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 4 4
PSMA NCAR	8 0 6 6	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 4 5
PSMA NCAR	8 0 6 7	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 4 6
PSMA NCAR	8 0 6 8	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 4 7
PSMA NCAR	8 0 6 9	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 4 8
PSMA NCAR	8 0 7 0	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 4 9
PSMA NCAR	8 0 7 1	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 5 0
PSMA NCAR	8 0 7 2	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 6 7
PSMA NCAR	8 0 7 3	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 6 8
PSMA NCAR	8 0 7 4	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 6 9
PSMA NCAR	8 0 7 5	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 7 0
PSMA NCAR	8 0 7 6	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 7 1
PSMA NCAR	8 0 7 7	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 7 2
PSMA NCAR	8 0 7 8	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 7 3
PSMA NCAR	8 0 7 9	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 7 4
PSMA NCAR	8 0 8 0	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 5 1
PSMA NCAR	8 0 8 1	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 5 2
PSMA NCAR	8 0 8 2	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 5 3
PSMA NCAR	8 0 8 3	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 5 4
PSMA NCAR	8 0 8 4	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 5 5
PSMA NCAR	8 0 8 5	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 5 6
PSMA NCAR	8 0 8 6	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 3 9
PSMA NCAR	8 0 8 7	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 3 8
PSMA NCAR	8 0 8 8	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 7 5
PSMA NCAR	8 0 8 9	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 5 7
PSMA NCAR	8 0 9 0	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 5 8
PSMA NCAR	8 0 9 1	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 5 9
PSMA NCAR	8 0 9 2	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 6 0
PSMA NCAR	8 0 9 3	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 6 1
PSMA NCAR	8 0 9 4	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 6 2
PSMA NCAR	8 0 9 5	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 6 3
PSMA NCAR	8 0 9 6	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 6 4
PSMA NCAR	8 0 9 7	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 6 5
PSMA NCAR	8 0 9 8	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 6 6
PSMA NCAR	8 0 9 9	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 4 1
PSMA NCAR	8 1 0 0	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 4 2
PSMA NCAR	8 1 0 1	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 1 4 3
PSMA NCAR	8 1 0 2	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 2 1 4
ROR 1 CAR	8 1 0 3	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 2 1 6
ROR 1 CAR	8 1 0 4	WO 2 0 1 6 0 9 7 2 3 1 の配列番号 2 1 7

10

20

30

40

50

【表 16 - 37】

ROR1	CAR	8105	WO2016097231の配列番号215
ROR1	CAR	8106	WO2016016344A1の配列番号79
ROR1	CAR	8107	WO2016016344A1の配列番号80
ROR1	CAR	8108	WO2016016344A1の配列番号81
ROR1	CAR	8109	WO2016016344A1の配列番号82
ROR1	CAR	8110	WO2016016344A1の配列番号83
ROR1	CAR	8111	WO2016016344A1の配列番号84
ROR1	CAR	8112	WO2016016344A1の配列番号85
ROR1	CAR	8113	WO2016016344A1の配列番号86
ROR1	CAR	8114	WO2016016344A1の配列番号87
ROR1	CAR	8115	WO2016016344A1の配列番号88
ROR1	CAR	8116	WO2016016344A1の配列番号89
ROR1	CAR	8117	WO2016016344A1の配列番号90
ROR1	CAR	8118	WO2016016344A1の配列番号91
ROR1	CAR	8119	WO2016016344A1の配列番号92
ROR1	CAR	8120	WO2016016344A1の配列番号93
ROR1	CAR	8121	WO2016016344A1の配列番号94
ROR1	CAR	8122	WO2016016344A1の配列番号95
ROR1	CAR	8123	WO2016016344A1の配列番号96
ROR1	CAR	8124	WO2016016344A1の配列番号103
ROR1	CAR	8125	WO2016016344A1の配列番号104
ROR1	CAR	8126	WO2016016344A1の配列番号105
ROR1	CAR	8127	WO2016016344A1の配列番号106
ROR1	CAR	8128	WO2016016344A1の配列番号107
ROR1	CAR	8129	WO2016016344A1の配列番号108
ROR1	CAR	8130	WO2016016344A1の配列番号109
ROR1	CAR	8131	WO2016016344A1の配列番号110
ROR1	CAR	8132	WO2016016344A1の配列番号111
ROR1	CAR	8133	WO2016016344A1の配列番号112
ROR1	CAR	8134	WO2016016344A1の配列番号113
ROR1	CAR	8135	WO2016016344A1の配列番号114
ROR1	CAR	8136	WO2016016344A1の配列番号115
ROR1	CAR	8137	WO2016016344A1の配列番号116
ROR1	CAR	8138	WO2016016344A1の配列番号117
ROR1	CAR	8139	WO2016016344A1の配列番号118
ROR1	CAR	8140	WO2016016344A1の配列番号119
ROR1	CAR	8141	WO2016016344A1の配列番号120
ROR1	CAR	8142	WO2016016344A1の配列番号127
ROR1	CAR	8143	WO2016016344A1の配列番号128
ROR1	CAR	8144	WO2016016344A1の配列番号129
ROR1	CAR	8145	WO2016016344A1の配列番号130

10

20

30

40

50

【表 16 - 38】

ROR1 CAR	8146	WO2016016344A1の配列番号131
ROR1 CAR	8147	WO2016016344A1の配列番号132
ROR1 CAR	8148	WO2016016344A1の配列番号133
ROR1 CAR	8149	WO2016016344A1の配列番号134
ROR1 CAR	8150	WO2016016344A1の配列番号135
ROR1 CAR	8151	WO2016016344A1の配列番号136
ROR1 CAR	8152	WO2016016344A1の配列番号137
ROR1 CAR	8153	WO2016016344A1の配列番号138
ROR1 CAR	8154	WO2016016344A1の配列番号97
ROR1 CAR	8155	WO2016016344A1の配列番号98
ROR1 CAR	8156	WO2016016344A1の配列番号99
ROR1 CAR	8157	WO2016016344A1の配列番号100
ROR1 CAR	8158	WO2016016344A1の配列番号101
ROR1 CAR	8159	WO2016016344A1の配列番号102
ROR1 CAR	8160	WO2016016344A1の配列番号121
ROR1 CAR	8161	WO2016016344A1の配列番号122
ROR1 CAR	8162	WO2016016344A1の配列番号123
ROR1 CAR	8163	WO2016016344A1の配列番号124
ROR1 CAR	8164	WO2016016344A1の配列番号125
ROR1 CAR	8165	WO2016016344A1の配列番号126
ROR1 CAR	8166	WO2016187216A1の配列番号386
ROR1 CAR	8167	WO2016187216A1の配列番号387
ROR1 CAR	8168	WO2016187216A1の配列番号388
ROR1 CAR	8169	WO2016187216A1の配列番号389
ROR1 CAR	8170	WO2016187216A1の配列番号390
ROR1 CAR	8171	WO2016187216A1の配列番号391
ROR1 CAR	8172	WO2016187216A1の配列番号392
ROR1 CAR	8173	WO2016187216A1の配列番号393
ROR1 CAR	8174	WO2016187216A1の配列番号394
SNAP CAR	8175	WO2016187216A1の配列番号395
SSEA4CAR	8176	WO2016187216A1の配列番号396
SSEA4CAR	8177	WO2016187216A1の配列番号397
Tan CAR (CD45ホスファターゼを使用したCD19及びCD33を認識するCAR及びゲート)	8178	US20160311907A1の配列番号19
Tan CAR (CD148ホスファターゼを使用したCD	8179	WO2016026742A1の配列番号5

10

20

30

40

50

【表 16-39】

19及びCD33を認識するCAR及びゲート)		
Tan CAR (CD19を認識するが、CD33を認識せず、LAIR1からのITIMを含有するエンドドメインに基づいているCARであるが、ゲートではない)	8180	WO2016026742A1の配列番号6
Tan CAR (PTPN6ホスファターゼに基づいているCD19を認識するが、CD33を認識しないCARであるが、ゲートではない)	8181	WO2015075468の配列番号3
Tan CAR (CD19を認識するが、CD33を認識せず、PTPN6CD148融合タンパク質をITIMを含有するエンドドメインに動員するCARであるが、ゲートではない)	8182	WO2015075468の配列番号2
TOSO CAR	8183	WO2015075468の配列番号5
TOSO CAR	8184	WO2015075468の配列番号4
トロホブラスト糖タンパク質5T4 CAR	8185	WO2015075468の配列番号6
トロホブラスト糖タンパク質5T4 CAR	8186	US20160347854A1の配列番号4
トロホブラスト糖タンパク質5T4 CAR	8187	EP3098237A1の配列番号4
トロホブラスト糖タンパク質5T4 CAR	8188	WO2016034666A1の配列番号19

10

20

30

40

50

【表 16 - 40】

AR		
トロホブラスト糖タ ンパク質 5 T 4 C AR	8 1 8 9	WO 2 0 1 6 0 3 4 6 6 6 A 1 の配列番号 2 0
トロホブラスト糖タ ンパク質 5 T 4 C AR	8 1 9 0	WO 2 0 1 6 0 3 4 6 6 6 A 1 の配列番号 2 1
トロホブラスト糖タ ンパク質 5 T 4 C AR	8 1 9 1	WO 2 0 1 6 0 3 4 6 6 6 A 1 の配列番号 2 2
トロホブラスト糖タ ンパク質 5 T 4 C AR	8 1 9 2	WO 2 0 1 6 0 3 4 6 6 6 A 1 の配列番号 2 3
トロホブラスト糖タ ンパク質 5 T 4 C AR	8 1 9 3	WO 2 0 1 6 0 3 4 6 6 6 A 1 の配列番号 2 4
トロホブラスト糖タ ンパク質 5 T 4 C AR	8 1 9 4	WO 2 0 1 6 0 3 4 6 6 6 A 1 の配列番号 2 5
トロホブラスト糖タ ンパク質 5 T 4 C AR	8 1 9 5	WO 2 0 1 6 0 3 4 6 6 6 A 1 の配列番号 2 6
トロホブラスト糖タ ンパク質 5 T 4 C AR	8 1 9 6	WO 2 0 1 6 0 3 4 6 6 6 A 1 の配列番号 2 7
トロホブラスト糖タ ンパク質 5 T 4 C AR	8 1 9 7	WO 2 0 1 6 0 3 4 6 6 6 A 1 の配列番号 2 8
トロホブラスト糖タ ンパク質 5 T 4 C AR	8 1 9 8	WO 2 0 1 6 0 3 4 6 6 6 A 1 の配列番号 2 9
トロホブラスト糖タ ンパク質 5 T 4 C AR	8 1 9 9	WO 2 0 1 6 0 3 4 6 6 6 A 1 の配列番号 3 0
トロホブラスト糖タ ンパク質 5 T 4 C AR	8 2 0 0	WO 2 0 1 6 0 3 4 6 6 6 A 1 の配列番号 3 1
トロホブラスト糖タ ンパク質 5 T 4 C AR	8 2 0 1	WO 2 0 1 6 0 3 4 6 6 6 A 1 の配列番号 3 2
トロホブラスト糖タ ンパク質 5 T 4 C	8 2 0 2	WO 2 0 1 6 0 3 4 6 6 6 A 1 の配列番号 3 3

10

20

30

40

50

【表 16 - 41】

AR		
トロホブラスト糖タ ンパク質 5 T 4 C AR	8 2 0 3	WO 2 0 1 6 0 3 4 6 6 6 A 1 の配列番号 3 4
トロホブラスト糖タ ンパク質 5 T 4 C AR	8 2 0 4	WO 2 0 1 6 0 3 4 6 6 6 A 1 の配列番号 3 5
トロホブラスト糖タ ンパク質 5 T 4 C AR	8 2 0 5	WO 2 0 1 6 0 3 4 6 6 6 A 1 の配列番号 3 6
トロホブラスト糖タ ンパク質 5 T 4 C AR	8 2 0 6	WO 2 0 1 6 0 3 4 6 6 6 A 1 の配列番号 3 7
トロホブラスト糖タ ンパク質 5 T 4 C AR	8 2 0 7	WO 2 0 1 6 0 3 4 6 6 6 A 1 の配列番号 3 8
トロホブラスト糖タ ンパク質 5 T 4 C AR	8 2 0 8	WO 2 0 1 6 0 3 4 6 6 6 A 1 の配列番号 3 9
T S L P R C A R	8 2 0 9	WO 2 0 1 6 0 3 4 6 6 6 A 1 の配列番号 4 0
T S L P R C A R	8 2 1 0	WO 2 0 1 6 0 3 4 6 6 6 A 1 の配列番号 4 1
T S L P R C A R	8 2 1 1	WO 2 0 1 6 0 3 4 6 6 6 A 1 の配列番号 4 2
T S L P R C A R	8 2 1 2	WO 2 0 1 5 0 8 4 5 1 3 の配列番号 3 9
T S L P R C A R	8 2 1 3	WO 2 0 1 5 0 8 4 5 1 3 の配列番号 4 0
T S L P R C A R	8 2 1 4	WO 2 0 1 5 0 8 4 5 1 3 の配列番号 4 1
T S L P R C A R	8 2 1 5	WO 2 0 1 5 0 8 4 5 1 3 の配列番号 4 2
T S L P R C A R	8 2 1 6	WO 2 0 1 5 0 8 4 5 1 3 の配列番号 4 3
T S L P R C A R	8 2 1 7	WO 2 0 1 5 0 8 4 5 1 3 の配列番号 4 4
T S L P R C A R	8 2 1 8	WO 2 0 1 5 0 8 4 5 1 3 の配列番号 4 5
T S L P R C A R	8 2 1 9	WO 2 0 1 5 0 8 4 5 1 3 の配列番号 4 6
T S L P R C A R	8 2 2 0	U S 2 0 1 6 0 3 1 1 9 1 0 A 1 の配列番号 3 9
T S L P R C A R	8 2 2 1	U S 2 0 1 6 0 3 1 1 9 1 0 A 1 の配列番号 4 0
T S L P R C A R	8 2 2 2	U S 2 0 1 6 0 3 1 1 9 1 0 A 1 の配列番号 4 1
T S L P R C A R	8 2 2 3	U S 2 0 1 6 0 3 1 1 9 1 0 A 1 の配列番号 4 2
T S L P R C A R	8 2 2 4	U S 2 0 1 6 0 3 1 1 9 1 0 A 1 の配列番号 4 3
V E G F R 2 C A R	8 2 2 5	U S 2 0 1 6 0 3 1 1 9 1 0 A 1 の配列番号 4 4
V E G F R 2 C A R	8 2 2 6	U S 2 0 1 6 0 3 1 1 9 1 0 A 1 の配列番号 4 5
V E G F R 2 C A R	8 2 2 7	U S 2 0 1 6 0 3 1 1 9 1 0 A 1 の配列番号 4 6

10

20

30

40

50

【表 16-42】

VEGFR2 CAR	8228	US20120213783の配列番号10
VEGFR2 CAR	8229	US20120213783の配列番号11
VEGFR2 CAR	8230	US20120213783の配列番号12
α 葉酸受容体 (FR α) CAR	8231	US20120213783の配列番号13
α 葉酸受容体 (FR α) CAR	8232	US20120213783の配列番号14

10

【0282】

本発明の一実施形態において、本発明のパイロードは、異なるB細胞悪性腫瘍を標的化するCD19特異性CAR、ならびに肉腫、膠芽腫、及び進行性Her2陽性肺悪性腫瘍を標的化するHER2特異性CARである。

【0283】

いくつかの実施形態において、CARは、CD19 CARである。CD19 CAR成分及びCD19 CAR構築物のアミノ酸配列を、表17A及び表17Bに示す。表17Bはまた、所与の構築物番号の代替のエイリアスも提供する。これらのエイリアスは、接頭辞OTによって特定される。

20

【表 17A-1】

表 17A CD19 CAR構築物成分

説明	アミノ酸配列	AA配列番号	NA配列番号
CD19 scFv	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQ KPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISN LEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTTKLEITGGGGSGG GGSGGGSEVKLQESGPGLVAPSQLSVTCTVSGVSL PDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYNSALKSR LTIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGG SYAMDYWGQGTSTVTVSS	8233	8241~8246
CD8 α ヒンジ	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTR GLDFACD	8234	8247~8251
CD8 α ヒンジ-TM (ヒンジ及び膜貫通)	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTR GLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC	8235	8252~8254
CD3ゼータシグナル伝達ドメイン	RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVL KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAY SEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR	8236	8255~8261

30

40

50

【表 17A-2】

4-1BB 細胞内シグ ナル伝達ド メイン; CD 28 共刺激 ドメイン;	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEE GGCEL	8 2 3 7	8 2 6 2 ~ 8 2 6 7
CD8αリ ーダー	MALPVTALLPLALLLHAARP	2 7 8	2 7 9 ~ 2 8 3
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 53 5~860)	EETRELQSLAAAVVPSAQTLLKITDFSDFELSDLETAL CTIRMFDTLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKN VAYHNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILA LLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEH HHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILA TDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAML MTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGDREKEL NIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHV SEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQ	3	3 3 9
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 53 5~860、 R 732L)	EETRELQSLAAAVVPSAQTLLKITDFSDFELSDLETAL CTIRMFDTLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKN VAYHNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILA LLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEH HHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILA TDLALYIKRLGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAML MTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGDREKEL NIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHV SEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQ	1 2	3 5 9
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 53 5~860、 R 732L、 D 764N)	EETRELQSLAAAVVPSAQTLLKITDFSDFELSDLETAL CTIRMFDTLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKN VAYHNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILA LLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEH HHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILA TDLALYIKRLGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAML MTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGDREKEL NIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHV SEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQ	5 0 5	5 2 0
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 53 5~860、 R 732L、 F 736A)	EETRELQSLAAAVVPSAQTLLKITDFSDFELSDLETAL CTIRMFDTLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKN VAYHNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILA LLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEH HHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILA TDLALYIKRLGEFAELIRKNQFNLEDPHQKELFLAML MTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGDREKEL NIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHV SEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQ	2 2 7	2 3 3

10

20

30

40

50

【表 17A-3】

h P D E 5 (W T のア ミノ酸 53 5~860、 H 653A)	EETRELQSLAAAVVPSAQTLLKIDFSFSDFELSDLETAL CTIRMFDTLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKN VAYHNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILA LLIAALSADLDHRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEH HHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLLKIIKQAILA TDLALYIKRRGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAML MTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGDREKEL NIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHV SEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQ	348	361
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 53 5~860、 R 732L、 H 653A)	EETRELQSLAAAVVPSAQTLLKIDFSFSDFELSDLETAL CTIRMFDTLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKN VAYHNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILA LLIAALSADLDHRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEH HHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLLKIIKQAILA TDLALYIKRLGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAML MTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGDREKEL NIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHV SEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQ	509	524
h P D E 5 (W T のア ミノ酸 53 5~860、 R 732L、 D 764A)	EETRELQSLAAAVVPSAQTLLKIDFSFSDFELSDLETAL CTIRMFDTLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKN VAYHNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILA LLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEH HHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLLKIIKQAILA TDLALYIKRLGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAML MTACALSAITKPWPIQQRIAELVATEFFDQGDREKEL NIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHV SEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQ	510	525
HA タグ	YPYDVDPYA	823 8	826 8
P 2 A 切断 可能なペプ チド	GATNFSLLKQAGDVEENPGP	823 9	827 0
m C h e r r y (M 1 L)	LSKGEEDNMAIIEFMRFKVHMEGSVNGHEFEIEGEG EGRPYEGTQAKLKVTGGPLPAWDILSPQFMYGSK AYVKHPADIPDYLKLSFPEGFKWERVMNFEDGGVVT VTQDSSLQDGEFIYKVKLRGTNFPDGPVQMCKTMG WEASSERMYPEDGALKGEIKQRLKLDGGHYDAEVK TTYKAKKPVQLPGAYNVNIKLDITSHNEDYTIVEQYE RAEGRHSTGGMDELYK	824 0	826 9
S G リンカ ー	SG	—	A G T G G T
リンカー (G S G) (B a m H 1 - G l y)	GSG	—	G G A T C C G G A
可動性の G ／ S リッチ なリンカー； B a m H 1 部位	GS	—	G G A T C C

【表 17A-4】

L y s - A s p 酸 リン カー	LD	—	C T A G A T

10

20

30

40

50

【表 17B-1】

表 17B : CD19 CAR 構築物

説明	アミノ酸配列	A A 配 列番号	N A 配 列番号
OT-CD19-063 (OT-001407) CD8aリーダー; CD19 scFv; CD8aヒンジ及び膜貫通ドメイン; 4-1BB細胞内ドメイン; CD3ゼータシグナル伝達ドメイン; 終止	MALPVTALLPLALLHAARPDIQMTQTSSLSASLG DRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSR LHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQ ESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPR KGLEWLGVIWGSETTYNSALKSRLTIKDNSKSQVF LKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQG TSVTVSSTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEE GGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR*	8 2 7 1	8 2 8 5
OT-CD19-037 (OT-001258) CD8aリーダー; CD19 scFv; CD8a-Tm; (4-1BB細胞内ドメイン); CD3ゼータシグナル伝達ドメイン; リンカー (GSG)、hPDE5 (WTのアミノ酸535~860、R732L、D764N)、終止	MALPVTALLPLALLHAARPDIQMTQTSSLSASLG DRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSR LHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQ ESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPR KGLEWLGVIWGSETTYNSALKSRLTIKDNSKSQVF LKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQG TSVTVSSTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEE GGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPRGSGEETRELQSLAAAVVPSAQT ITDFSFSDFELSDLETALCTIRMFTDLNLVQNFQMKH EVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMF AALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNS YIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQI LSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRLGEFFELIR KNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACNLSAITKPWPIQQ RIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKI PSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNR QKWQALAEQQ*	8 2 7 2	8 2 8 6

10

20

30

40

50

【表 17B-2】

O T - C D 1 9-045 (O T-0012 98) C D 8 a リーダー; C D 19 s c F V; C D 8 a- Tm; (4-1 B B 細胞内ド メイン); C D 3 ゼータシグ ナル伝達ドメ イン; リンカー (G S G); h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 35~860、 R 732L、F 736A)、終 止	MALPVTALLPLALLHAARPDQMTQTSSLSASLG DRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSR LHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGKLEITGGGSGGGGSGGGGSEVKLQ ESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPR KGLEWLGVWGSETTYNSALKSRLTIKDNSKSQVF LKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYGGSYAMDYWGQG TSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEE GGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNLYNELNLGRRE EYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPRGSGEETRELQSLAAAVVPSAQT ITDFSFSDFELSDLETALCTIRMFTDLNLVQNFQMKH EVLRCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMF AALKAGKIQNKLTDEILALLIAALSHDLDRGVNNS YIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQI LSGLSIEEYKTTLLKIKQAILATDLALYIKRLGEFAELI RKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQ QRIAEVLVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKN KIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCGRK NRQKWQALAEQQ*	8 2 7 3	8 2 8 7
O T - C D 1 9-051 (O T-0012 99) C D 8 a リーダー; C D 19 s c F V; C D 8 a- Tm; (4-1 B B 細胞内ド メイン); C D 3 ゼータシグ ナル伝達ドメ イン; リンカー (G S G); h P D E 5 (W T のアミノ酸 5 35~860、 R 732L、F 736A)、終 止	MALPVTALLPLALLHAARPDQMTQTSSLSASLG DRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSR LHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGKLEITGGGSGGGGSGGGGSEVKLQ ESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPR KGLEWLGVWGSETTYNSALKSRLTIKDNSKSQVF LKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYGGSYAMDYWGQG TSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEE GGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNLYNELNLGRRE EYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPRGSGEETRELQSLAAAVVPSAQT ITDFSFSDFELSDLETALCTIRMFTDLNLVQNFQMKH EVLRCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMF AALKAGKIQNKLTDEILALLIAALSHDLDRGVNNS YIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQI LSGLSIEEYKTTLLKIKQAILATDLALYIKRRGEFFELI RKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQ QRIAEVLVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKN KIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCGRK NRQKWQALAEQQ*	8 2 7 4	8 2 8 8

10

20

30

40

50

【表 17B-3】

O T - C D 1 9-052 (O T-0013 00) C D 8 a リーダー; H A タグ; C D 1 9 s c F V; C D 8 a - T m; (4-1 B B 細胞内ドメイン); C D 3 ゼ ータシグナル 伝達ドメイン; リンカー (S G); h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0)、終止	MALPVTALLPLALLLHAARPYPYDVPDYADIQMTQ TTSSLASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGT VKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQE DIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITGGGGSGGGGS GGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDY GVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYNSALKSRLTI IKDNSKSQVFLKMNSLQDDTAIYYCAKHYYYGGSY AMDYWGQGTSTVVSSTTTTPAPRPPTAPTASQPLSL RPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGV LLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYKQGQNQL YNELNLGRREEYDVLDRRGRDPGEMGGKPRKPNQ EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALPPRSGEETRELQSLAAA VVPSAQTLLKITDFSDFELSDLETALCTIRMFTDLNL VQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHA FNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDL DHRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLM ILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKR RGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAI TKPWPIQORIAELVATEFFDQGDREKELNIEPTDLM NREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFP LDGCRKNRQKWQALAEQQ*	8 2 7 5	8 2 8 9
O T - C D 1 9-053 (O T-0013 01) C D 8 a リーダー; H A タグ; C D 1 9 s c F V; C D 8 a - T m; (4-1 B B 細胞内ドメイン); C D 3 ゼ ータシグナル 伝達ドメイン; リンカー (S G); h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、R 7 3 2 L)、終止	MALPVTALLPLALLLHAARPYPYDVPDYADIQMTQ TTSSLASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGT VKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQE DIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITGGGGSGGGGS GGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDY GVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYNSALKSRLTI IKDNSKSQVFLKMNSLQDDTAIYYCAKHYYYGGSY AMDYWGQGTSTVVSSTTTTPAPRPPTAPTASQPLSL RPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGV LLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYKQGQNQL YNELNLGRREEYDVLDRRGRDPGEMGGKPRKPNQ EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALPPRSGEETRELQSLAAA VVPSAQTLLKITDFSDFELSDLETALCTIRMFTDLNL VQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHA FNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDL DHRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLM ILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKR LGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAI TKPWPIQORIAELVATEFFDQGDREKELNIEPTDLM NREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFP LDGCRKNRQKWQALAEQQ*	8 2 7 6	8 2 9 0

10

20

30

40

50

【表 17B-4】

O T - C D 1 9-067 (O T-0013 02) CD8a リーダー; CD 19 s c F V; CD8a- Tm; (4-1 B B 細胞内ド メイン); CD 3 ゼータシグ ナル伝達ドメ イン; リンカー (GS); h P DE5 (WTの アミノ酸53 5~860、R 732L、F7 36A)、リン カー (GS); m C h e r r y (M1L)、 終止	MALPVTALLPLALLHAARPDQMTQTSSLSASLG DRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSR LHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPTYFGGGTKLEITGGGSGGGGSGGGGSEVKLQ ESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPR KGLEWLGVIWGSETTYNSALKSRLTIKDNSKSQVF LKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQG TSVTVSSTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLSLVITLYC KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEE GGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRKPNQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPRGSEETRELQSLAAAVVPSAQTLKI TDFSFSDFELSDLETALCTIRMFTDLNLVQNFQMKHE VLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMFA ALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRHGVNNSY IQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILS GLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRLGEFAELIRK NQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQORI AELVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPS MQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFLLDGCGRKNRQ KWQALAEQQGSLSKGEEDNMAIIEFMRFKVHMEG SVNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQAKLKVTGGPLPFA WDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLLKLSFPEGFKW ERVMNFEDGGVVTVDSSLDGGEFIYKVKLRGTNF PSDGPVMQKKTMGWEASSERMYPEDGALKGEIKOR LKLKDGGHYDAEVKTTYKAKKPVQLPGAYNVNKL DITSHNEDYTIVEQYERAEGRHSTGGMDELYK*	8 2 7 7	8 2 9 1
O T - C D 1 9-078 (O T-0013 03) CD8a リーダー; CD 19 s c F V; CD8a- Tm; (4-1 B B 細胞内ド メイン); CD 3 ゼータシグ ナル伝達ドメ イン; リンカー (GS); h P DE5 (WTの アミノ酸53 5~860、R 732L、F7 36A)、リン カー (GS); P 2 A リンカ ー; m C h e r r y (M1L)、 終止	MALPVTALLPLALLHAARPDQMTQTSSLSASLG DRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSR LHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPTYFGGGTKLEITGGGSGGGGSGGGGSEVKLQ ESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPR KGLEWLGVIWGSETTYNSALKSRLTIKDNSKSQVF LKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQG TSVTVSSTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLSLVITLYC KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEE GGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRKPNQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPRGSEETRELQSLAAAVVPSAQTLKI TDFSFSDFELSDLETALCTIRMFTDLNLVQNFQMKHE VLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMFA ALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRHGVNNSY IQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILS GLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRLGEFAELIRK NQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQORI AELVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPS MQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFLLDGCGRKNRQ KWQALAEQQGSGGATNFSLKQAGDVEENPGPLSK GEEDNMAIIEFMRFKVHMEGSVNGHEFEIEGEGEG RPYEGTQAKLKVTGGPLPFAWDILSPQFMYGSKA YVKHPADIPDYLLKLSFPEGFKWERVMNFEDGGVVT VDSSLDGGEFIYKVKLRGTNFPSDGPVMQKKTMG WEASSERMYPEDGALKGEIKQRLKLKDGGHYDAEV KTTYKAKKPVQLPGAYNVNKL DITSHNEDYTIVEQYERAEGRHSTGGMDELYK*	8 2 7 8	8 2 9 2

10

20

30

40

50

【表 1 7 B - 5】

O T - C D 1 9 - 1 0 0 (O T - 0 0 1 3 0 4) C D 8 a リーダー; H A タグ; C D 1 9 s c F V; C D 8 a - T m、 (4 - 1 B B 細胞内ドメイ ン); C D 3 ゼ ータシグナル 伝達ドメイン; リンカー (G S); h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0)、リン カー (G S)、 スペーサー (L D); P 2 A リ ンカー; m C h e r r y (M 1 L)、終止	MALPVTALLPLALLHAARPYPDYADIQMTQ TTSSLASLGDRVTISCRASQDISKYNWYQQKPDGT VKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQE DIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITGGGGSGGGGS GGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDY GVSWIRQPPRKGLEWLGVWGETTYNSALKSRLTI IKDNSKSQVFLKMNSLQTDDBTAIYYCAKHYYGGSY AMDYWGQGTSTVVSSTTPAPRPPTAPTASQPLSL RPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGV LLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQL YNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALPPRGSEETRELQSLAAA VVPSAQTLKITDFSFSDFELSDLETALCTIRMFTDLNL VQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHA FNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDL DHRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLM ILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLLKIIKQAILATDLALYIKR RGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAI TKPWPIQRIAEVLATEFFDQGDREKELNIEPTDLM NREKKNKIPSMQVGFDAICLQLYEALTHVSEDCFPL LDGCRKNRQKWQALAEQQGSLDGATNFSLLKQAGD VEENPGPLSKGEEDNMAIIEFMRFKVHMEGSVNGH EFEIEGEGEGRPYEGTQTAKLKVTKGGPLPFAWDILS PQFMYGSKAYVKHPADIPDYLLKLSFPEGFKWERVM NFEDGGVVTVDSSLDGFEFYKVKLRGTNFPSDG PVMQKKTMGWEASSERMYPEDGALKGEIKQRLKLLK DGGHYDAEVKTTYKAKKPVQLPGAYNVNLIKLDITSH NEDYTIQEYERAEGRHSTGGMDELYK*	8 2 7 9	8 2 9 3

10

20

30

40

50

【表 17B-6】

O T - C D 1 9-101 (O T-0013 05) C D 8 a リーダー; H A タグ; C D 1 9 s c F V; C D 8 a - T m; (4-1 B B 細胞内ドメイ ン); C D 3 ゼ ータシグナル 伝達ドメイン; リンカー (G S); h P D E 5 (W T のアミ ノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、R 7 3 2 L)、リンカ ー (G S)、ス ペーサー (L D); P 2 A リ ンカー; m C h e r r y (M 1 L)、終止	MALPVTALLPLALLLHAARPYDVPDYADIQMTQ TTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLWYQQKPDGT VKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQE DIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITGGGGSGGGGS GGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDY GVSWIROPPRKGLEWLGVIWGSETTYNSALKSRLTI IKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYGGSY AMDYWGQGSTVTSSTTTTPAPRPPTAPTASQPLSL RPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGV LLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYKQGQNQL YNELNLGRREYDVLDRGRDPGEMGGKPRRKNPQ EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALPPRGSEETRELQSLAAA VVPQAQTLKITDFFSDFELSDLETALCTIRMFTDLNL VQNFQMKHEVLRCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHA FNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDEILALLIAALSHDL DHRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLM ILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKR LGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAI TKPWPIQRIAEVLATEFFDQGDREKELNIEPTDLM NREKKNKIPSMQVGFDAICLQLYEALTHVSEDCFPL LDGCRKNRQKWQALAEQQSLDGATNFSLLKQAGD VEENPGPLSKGEEDNMAIIEFMRFKVHMEGVSNGH EFEIEGEGEGRPYEGTQAKLKVTGGPLPFAWDILS PQFMYGSKAYVKHPADIPDYKLKSFPEGFKWERVM NFEDGGVVTVTQDSSLQDGEFIYKVKLRGTNFPDGG PVMQKKTMGWEASSERMYPEDGALKGEIKQRLKLG DGGHYDAEVKTTYKAKKPVQLPGAYNVNLIKLDITSH NEDYTIVEQYERAEGRHSTGGMDLEYK*	8 2 8 0	8 2 9 4
O T - C D 1 9-111 (O T-0014 54) C D 8 a リーダー; C D 1 9 s c F V; C D 8 a - T m; (4-1 B B 細胞内ド メイン); C D 3 ゼータシグ ナル伝達ドメ イン; リンカー (G S); h P D E 5 (W T の アミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、R 7 3 2 L)、終 止	MALPVTALLPLALLLHAARPDQMTQTSSLSASLG DRVTISCRASQDISKYLWYQQKPDGTVKLLIYHTSR LHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQOG NTLPYTFGGGKLEITGGGGSGGGSGGGGSEVKLQ ESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIROPPR KGLEWLGVIWGSETTYNSALKSRLTIKDNSKSQVFL KMNSLQTDDTAIYYCAKHYYGGSYAMDYWGQ TSVTVSSTTTTPAPRPPTAPTASQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYC KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEE GGCEL RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPRGSEETRELQSLAAAVVPSAQTLKI TDFSFDFELSDLETALCTIRMFTDLNLVQNFQMKHE VLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMFA ALKAGKIQNKLTDEILALLIAALSHDLDRGVNNSY IQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILS GLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRLGEFFELIRK NQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQRI AELVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPS MQVGFDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQ KWQALAEQQ*	8 2 8 1	8 2 9 5

10

20

30

40

50

【表 17B-7】

O T - C D 1 9 - 1 3 0 (O T - 0 0 1 4 5 5) C D 8 a リーダー; C D 1 9 s c F V; C D 8 a - T m; (4 - 1 B B 細胞内ド メイン); C D 3 ゼータシグ ナル伝達ドメ イン; リンカー (G S); h P D E 5 (W T の アミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、H 6 5 3 A)、終 止	MALPVTALLPLALLHAARPDQMOTQTTSSLSASLG DRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSR LHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPTYTFGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQ ESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPR KGLEWLGVIWGSETTYNSALKSRLTIKDNSKSQVF LKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYGGSYAMDYWGQG TSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVLITLYC KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEE GGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNLQYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPRGSEETRELQSLAAAVVPSAQTLKI TDFSFSDFELSDLETALCTIRMFTDLNLVQNFQMKHE VLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMFA ALKAGKIQNKLTDEILALLIAALSADLDHRGVNNSY IQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMLNSPGNQILS GLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRRGEFFELIRK NQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQORI AELVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPS MQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQ KWQALAEQQ*	8 2 8 2	8 2 9 6
O T - C D 1 9 - 1 3 1 (O T - 0 0 1 4 5 6) C D 8 a リーダー; C D 1 9 s c F V; C D 8 a - T m; (4 - 1 B B 細胞内ド メイン); C D 3 ゼータシグ ナル伝達ドメ イン; リンカー (G S); h P D E 5 (W T の アミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、H 6 5 3 A、R 7 3 2 L)、終 止	MALPVTALLPLALLHAARPDQMOTQTTSSLSASLG DRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSR LHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPTYTFGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQ ESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPR KGLEWLGVIWGSETTYNSALKSRLTIKDNSKSQVF LKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYGGSYAMDYWGQG TSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVLITLYC KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEE GGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNLQYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPRGSEETRELQSLAAAVVPSAQTLKI TDFSFSDFELSDLETALCTIRMFTDLNLVQNFQMKHE VLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMFA ALKAGKIQNKLTDEILALLIAALSADLDHRGVNNSY IQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMLNSPGNQILS GLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRLGEFFELIRK NQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQORI AELVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPS MQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQ KWQALAEQQ*	8 2 8 3	8 2 9 7

10

20

30

40

50

【表 17B-8】

OT-CD1 9-132 (O T-0014 57) CD8a リーダー; CD 19 scF V; CD8a- Tm; (4-1 BB細胞内ド メイン); CD 3ゼータシグ ナル伝達ドメ イン; リンカー (GS); hP DE5 (WTの アミノ酸53 5~860、R 732L、D7 64A)、終止	MALPVTALLLPLALLLHAARPDIQMTQTSSLSASLG DRVITISCRASQDISKYLNWYQKPDGTVKLLIYHTSR LHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKEITGGGSGGGGSGGGGSEVKLQ ESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPR KGLEWLGVWGSSETTYNSALKSRLTIKDNSKSQVF LKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQG TSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEE GGCELRVKFSRSADAPAYKQGNQLYNELNLGRRE EYDVLDDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDLGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPRGSEETRELQSLAAAVVPSAQTAKI TDFSFDFELSDLETALCTIRMTDLNLVQNFQMKHE VLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMFA ALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSY IQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILS GLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRLGEFFELIRK NQFNLEDPHQKELFLAMLMTACALSAITKPWPIQQRI AELVATEFFDQGDREKELNIEPTDLNREKKKNKIPS MQVGFIADICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQ KWQALAEQQ*	8 2 8 4	8 2 9 8

10

20

【0284】

タンデムCAR (TanCAR)

いくつかの実施形態において、本発明のCARは、2つ、3つ、4つ、またはそれ以上の腫瘍特異性抗原を標的にすることができるタンデムキメラ抗原受容体 (TanCAR) であり得る。いくつかの態様において、CARは、腫瘍細胞において2つの異なるTSAを認識する2つの標的化ドメインを含む二重特異性TanCARである。二重特異性CARは、第1の腫瘍抗原に特異的な標的化ドメイン (例えば、抗原認識ドメイン) と、第2の腫瘍抗原に特異的な標的化ドメイン (例えば、抗原認識ドメイン) とを含む細胞外領域としてさらに定義され得る。他の態様において、CARは、タンデム配列に設定されている3つ以上の標的化ドメインを含む多重特異性TanCARである。TanCARにおける標的化ドメイン間のスペースは、約5~約30アミノ酸長さ、例えば、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、及び30アミノ酸であり得る。

30

【0285】

スプリットCAR

いくつかの実施形態において、本発明の標的化部分、膜貫通ドメイン、及び細胞内シグナル伝達ドメインを含む成分は、無傷機能的受容体の組み立てを促進する多重入力に依存するように、2つ以上の部分に分割され得る。一実施形態において、活性化したCAR受容体の組み立ては、SRE (例えば、小分子) へのリガンドの結合及び標的化部分に対して特異的な抗原に依存する、スプリット合成CARシステムが、構成され得る。非限定的な例として、スプリットCARは、小分子依存性様式において組み立てられる2つの部分からなり、受容体のある部分が、細胞外抗原結合ドメイン (例えば、scFv) を特色とし、もう一方の部分が、CD3ζ細胞内ドメインなどの細胞内シグナル伝達ドメインを有する。

40

【0286】

他の態様において、CARシステムのスプリット部分は、シグナルを増加させるようにさらに修飾され得る。一例において、細胞質断片の第2の部分は、膜貫通ドメイン (例えば、CD8α膜貫通ドメイン) を構築物に組み込むことによって原形質膜に固定され得る。さらなる細胞外ドメインはまた、CARシステムの第2の部分、例えば、ホモ二量化を

50

媒介する細胞外ドメインに加えられる。これらの修飾は、受容体出力の活性、すなわち、T細胞の活性化を増大させ得る。

【0287】

いくつかの態様において、スプリットCARシステムの2つの部分は、ヘテロ二量体小分子の結合に条件付きで相互作用するヘテロ二量体ドメインを含む。したがって、受容体成分は、小分子の存在下でアセンブルして、無傷システムを形成し、これが抗原の関与によって活性化され得る。任意の既知のヘテロ二量体成分は、スプリットCARシステムに組み込まれ得る。ジベレリン誘導性二量体システム (GID1-GAI)、トリメトプリム-SLF誘導性ecDHF R及びFKBP二量体 (Czlapinski et al., J Am Chem Soc., 2008, 130(40):13186-13187)、ならびにPP2C及びPYLドメインのABA (アブシジン酸) 誘導性二量体 (Cutler et al., Annu Rev Plant Biol. 2010, 61:651-679) を含むが、これらに限定されない、他の小分子依存性のヘテロ二量体ドメインもまた、使用してもよい。スプリットCARシステムの誘導性アセンブリ (例えば、リガンド依存性二量体) 及び分解 (例えば、不安定化ドメイン誘導性CAR分解) を使用した二重調節は、CAR修飾T細胞の活性を制御するようにさらに可撓性を提供し得る。

10

【0288】

切替可能なCAR

いくつかの実施形態において、本発明のCARは、切替可能なCARであり得る。Juileratら (Juilerat et al., Sci. Rep., 2016, 6:18950、当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる) は、近年、刺激物質 (例えば、小分子) に応答して一次的に切り替えられ得る制御可能なCARを報告した。このCAR設計において、システムは、CARにおいてscFvドメインを細胞膜ドメインから分離するヒンジドメインに直接一体化する。このようなシステムは、受容体複合体の異なる鎖内での活性化及び共刺激などのCARの異なる重要な機能を分割するまたは組み合わせることが可能であり、これは、TCR天然構造の複雑性を模倣する。この一体化システムは、刺激物質の不在／存在によって制御されるオン／オフ状態の間のscFv及び抗原相互作用を切り替えることができる。

20

【0289】

可逆的CAR

他の実施形態において、本発明のCARは、可逆的CARシステムであってもよい。このCAR構造において、LIDドメイン (リガンド誘導性分解) は、CARシステムに組み込まれる。CARは、LIDドメインのリガンドを加えることによって一時的に下方調節することができる。LID及びDDに媒介された調節の組み合わせは、持続的に活性化したCAR T細胞の調節可能な制御を提供し、それによって、CARによって媒介された組織毒性を軽減する。

30

【0290】

阻害性CAR (iCAR)

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、阻害性CARであり得る。阻害性CAR (iCAR) は、陰性シグナルは、腫瘍特異性を増強し、正常組織毒性を制限するために使用される、二重特異性CAR設計を指す。この設計は、阻害性シグナルドメインと組み合わせられた表面抗原認識ドメインを有する第2のCARを組み込んで、活性化した受容体の同時に関与するとしてもT細胞応答性を制限する。この抗原認識ドメインは、T細胞が、第1の標的タンパク質の存在下で活性化され得るが、iCARに結合する第2のタンパク質が存在する場合、T細胞の活性化が阻害されるように正常組織特異性抗原に行われる。

40

【0291】

非限定的な例として、CTLA4及びPD1阻害性ドメインに基づいて前立腺特異的な膜抗原 (PMSA) に対するiCARは、T細胞の活性化によって誘導されるサイトカイン分泌、細胞毒性、及び増殖を選択的に制限する能力を示した (Fedorov V. D

50

, et al., 2013, Sci Transl Med, 11; 5 (215): 215ra172、その内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)。

【0292】

キメラスイッチ受容体

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、陰性シグナルを陽性シグナルに切り替えることができるキメラスイッチ受容体であってもよい。本明細書で使用される場合、「キメラスイッチ受容体」という用語は、第1の細胞外ドメインならびに第2の膜貫通及び細胞内ドメインを含む融合タンパク質を指し、第1のドメインは、陰性シグナル領域を含み、第2のドメインは、陽性細胞内シグナル伝達領域を含む。いくつかの態様において、融合タンパク質は、共刺激受容体の膜貫通及び細胞質ドメインに融合したT細胞上の抑制性受容体の細胞外ドメインを含むキメラスイッチ受容体である。このキメラスイッチ受容体は、T細胞阻害性シグナルをT細胞刺激性シグナルに変換し得る。

10

【0293】

非限定的な例として、キメラスイッチ受容体は、Liuらによって教示される、CD28の膜貫通及び細胞質ドメインに融合したPD-1の細胞外ドメインを含み得る(Liu et al., Cancer Res., 2016, 76(6): 1578-1590、その内容は、参照によりその全体が組み込まれる)。いくつかの態様において、CTLA-4、LAG-3、TIM-3、KIR、及びBTLAなどの他の阻害性受容体の細胞外ドメインはまた、CD28、4-1BB、CD27、OX40、CD40、GITR、及びICOSなどの共刺激受容体に由来する膜貫通及び細胞質ドメインに融合し得る。本発明との関係においては、SREDメイン(例えば、DD)は、キメラスイッチ受容体のNまたはC末端で挿入され得る。

20

【0294】

いくつかの実施形態において、本発明のキメラスイッチ受容体は、IL2R(IL2R α 、IL2R β 、及びIL2R γ)及びIL7R α などの刺激性サイトカイン受容体の細胞内シグナル伝達ドメインに融合した阻害性サイトカイン受容体(例えば、IL13受容体 α (IL13R α 1)、IL10R、及びIL4R α)の細胞外サイトカイン結合ドメインを含む組換え受容体を含み得る。このようなキメラサイトカイン受容体の一例は、IL7R α の細胞内シグナル伝達ドメインに連結したIL4R α のサイトカイン結合細胞外ドメインを含む組換え受容体である(米国特許出願第2014/0050709号を参照されたく、当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)。

30

【0295】

一実施形態において、本発明のキメラスイッチ受容体は、キメラTGF β 受容体であってもよい。キメラTGF β 受容体は、TGF β 受容体1、TGF β 受容体2、TGF β 受容体3、または任意の他のTGF β 受容体またはそれらのバリエーション、及び非TGF β 受容体細胞内ドメインなどのTGF β 受容体に由来する細胞外ドメインを含み得る。非TGF β 受容体細胞内ドメインは、TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、CD28、4-1BB(CD137)、OX40(CD134)、CD3ゼータ、CD40、CD27、またはこれらの組み合わせに由来する細胞内ドメインまたはその断片であってもよい。このようなキメラTGF β 受容体は、米国特許出願第US2016/0075755号(当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)において論じされる。

40

【0296】

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、二部融合受容体であってもよい。一態様において、二部融合受容体は、腫瘍抗原に結合する抗原結合ドメイン及び1つ以上の細胞表面分子に結合する活性化ドメインを含み得る。いくつかの態様において、二部受容体の抗原結合ドメインは、scFv抗体である。他の態様において、T細胞表面刺激性分子に結合する活性化ドメインは、CD3、CD27、CD28、CD40、OX40(CD134)、及び4-1BB(CD137)から選択され得るか、またはNK細胞表面刺激性分子は、CD16、NKG2D、及びNKp30から選択され得る。活性化ドメ

50

インはまた、免疫細胞（例えば、T細胞及びNK細胞）の表面上の刺激性分子に特異的な s c F v であってもよい。免疫細胞は、少なくとも1つの抗原結合ドメイン及び活性化ドメインを含む二分子を発現するように遺伝子操作され得る。抗原結合ドメインは、がん細胞などの標的細胞上に存在する1つ以上の分子に結合する。活性化ドメインによって認識される分子を発現する免疫細胞は、認識したがん細胞を活性化するまたは攻撃するであろう。非限定的な例として、二分子は、米国特許出願第US 2016/0015749号（当該出願の内容は、参照によりその全体が組み込まれる）に記載されるように、CD19またはEphA2に特異的な抗原認識 s c F v を含むエンゲージャー分子であってもよい。

【0297】

活性化条件付きCAR

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、活性化免疫細胞においてのみ発現する活性化条件付きキメラ抗原受容体であってもよい。CARの発現は、その制御下で、配列、例えば、CARの転写及び／または発現を誘導する1つ以上の核酸配列を指す活性化条件付き制御領域に結合され得る。このような活性化条件付き制御領域は、免疫エフェクター細胞、例えば、IL2プロモーターまたはNFAT結合部位の活性化中上方調節する遺伝子のプロモーターであってもよい。いくつかの実施形態において、免疫細胞の活性化は、構造的に発現したCARによって達成され得る（国際特許公開第WO 2016/126608号、当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。

【0298】

特定のプロテオグリカンマーカ－を有する腫瘍細胞に対して標的化するCAR

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、特定のタイプのがん細胞を標的にするCARであってもよい。ヒトがん細胞及び転移は、固有の及びそうでなければ異常プロテオグリカン、例えば、多糖鎖（例えば、コンドロイチン硫酸（CS）、デルマタン硫酸（DSまたはCSB）、ヘパラン硫酸（HS）、及びヘパリン）を発現し得る。したがって、CARは、がん関連プロテオグリカンを認識する結合部分で融合され得る。一例において、CARは、プロテオグリカンに結合した特定のタイプのコンドロイチン硫酸A（CSA）に対して高親和性で結合するVAR2CSAポリペプチド（VAR2-CAR）で融合され得る。CARの細胞外 s c F v 部分は、少なくとも最小のCSA結合ドメインを含むVAR2CSAバリエーションで置換され、コンドロイチン硫酸A（CSA）修飾に特異的なCARを生成し得る。あるいは、CARは、spy-CARを生成するためにスプリットタンパク質結合システムで融合され得、CARの s c F v 部分が、Spyタグ及びSpyキャッチャーなどのスプリットタンパク質結合システムの1つの部分で置換され、がん認識分子（例えば、s c F v 及びまたはVAR2-CSA）は、スプリットタンパク質結合システムを通してCARに結合される（例えば、PCT公開第WO 2016/135291号を参照されたく、当該出願の内容は、参照によりその全体が組み込まれる）。

【0299】

SUPRA CAR

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、スプリットユニバーサルプログラム可能な（SUPRA）CARであってもよい。SUPRA CARは、T細胞上に発現したユニバーサル受容体（ジップCAR）及び腫瘍標的化 s c F v アダプターからなる二成分受容体システムであってもよい。ジップCARユニバーサル受容体は、細胞内シグナル伝達ドメイン、及び細胞外ドメインとしてロイシンジッパーの融合によって生成され得る。腫瘍標的化 s c F v アダプター分子またはジップFvは、同族のロイシンジッパー及び s c F v の融合によって生成され得る。ジップFvの s c F v は、腫瘍抗原に結合し得、ロイシンジッパーは、T細胞上のジップCARを結合し、活性化し得る。従来の固定したCAR設計とは異なって、SUPRA CARモジュール設計は、免疫細胞のさらなる遺伝子操作を伴わずに多重抗原の標的化を可能にする。Cho et al., 2018, Cell 173, 1-13によって開示されるCAR設計のうちのいずれかは、本発

10

20

30

40

50

明において有用であり得る（その内容は、参照によりその全体が組み込まれる）。

【0300】

6. サイトカイン、ケモカイン、及び他の可溶性因子

本発明に従って、本発明のペイロードは、免疫細胞、がん細胞、及び他の細胞型によって産生されるサイトカイン、ケモカイン、成長因子、及び可溶性タンパク質であってもよく、これらは、体内で細胞と組織の間の化学的コミュニケーターとしての役割を果たす。これらのタンパク質は、細胞の成長、分化、移動、及び生存への効果から多くのエフェクター活性に広範囲の生理学的機能を媒介する。例えば、活性化したT細胞は、細胞毒性機能に対して様々なサイトカインを生成して、腫瘍細胞を排除する。

【0301】

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、インターロイキン、腫瘍壊死因子（TNF）、インターフェロン（IFN）、TGFベータ、及びケモカインを含むが、これらに限定されない、サイトカイン、ならびにそれらの断片、バリエーション、類似体、及び誘導体であり得る。いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、免疫応答を刺激するサイトカインであり得る。他の実施形態において、本発明のペイロードは、抗がん免疫応答に悪影響を及ぼすサイトカインのアンタゴニストであり得る。

【0302】

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、サイトカイン受容体、組換え受容体、それらのバリエーション、類似体、及び誘導体、またはサイトカインのシグナル成分であり得る。

【0303】

いくつかの実施形態において、本発明のサイトカインは、免疫療法のために使用される、免疫細胞、例えば、CD8+TEM、ナチュラルキラー細胞、及び腫瘍浸潤リンパ球（TIL）細胞の拡張、生存、持続性、及び効力を改善させるために使用され得る。他の実施形態において、2つ以上のDDによって調節されたサイトカインで操作したT細胞は、T細胞の活性化及び腫瘍微環境のリモデリングの動的制御を提供するために使用される。一態様において、本発明は、サイトカイン療法に関連する毒性を最小限に抑えるためにバイオサーキット及び組成物を提供する。腫瘍負荷を軽減する際の成功にもかかわらず、全身サイトカイン療法は、しばしば、重度の用量を制限する副作用の発生をもたらす。2つの因子は、観察された毒性の一因となり、（a）多面発現、サイトカインが異なる細胞型に影響を及ぼし、文脈に応じて同じ細胞への拮抗作用を生じる場合がある、（b）サイトカインは、短い血中半減期を有し、それ故に、治療効果を達するように高い用量で投与される必要があり、これは多面発現効果を悪化させる。一態様において、本発明のサイトカインは、副作用の事象においてサイトカイン発現を調節するために使用され得る。いくつかの実施形態において、本発明のサイトカインは、寿命を延長させるか、または毒性を最小限に抑えるために特異性を増強するように設計され得る。

【0304】

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、インターロイキン（IL）サイトカインであり得る。インターロイキン（IL）は、免疫応答を調節するための白血球によって生成される一群の糖タンパク質である。本明細書で使用される場合、「インターロイキン（IL）」という用語は、任意の種または供給源からのインターロイキンポリペプチドを指し、完全長タンパク質、ならびにタンパク質の断片または部分を含む。いくつかの態様において、インターロイキンペイロードは、IL1、IL1アルファ（赤血球生成促進因子-1とも呼ばれる）、IL1ベータ（カタボリン）、IL1デルタ、IL1エプシロン、IL1エータ、IL1ゼータ、インターロイキン-1ファミリーメンバー1~11（IL1F1~IL1F11）、インターロイキン-1ホモログ1~4（IL1H1~IL1H4）、IL1関連タンパク質1~3（IL1RP1~IL1RP3）、IL2、IL3、IL4、IL5、IL6、IL7、IL8、IL9、IL10、IL10C、IL10D、IL11、IL11a、IL11b、IL12、IL13、IL14、IL15、IL16、IL17、IL17A、IL17B、IL17C、IL17E、IL17

10

20

30

40

50

F、IL18、IL19、IL20、IL20 様 (IL20L)、IL21、IL22、IL23、IL23A、IL23-p19、IL23-p40、IL24、IL25、IL26、IL27、IL28A、IL28B、IL29、IL30、IL31、IL32、IL33、IL34、IL35、IL36 アルファ、IL36 ベータ、IL36 ガンマ、IL36RN、IL37、IL37a、IL37b、IL37c、IL37d、IL37e、及びIL38から選択される。他の態様において、本発明のペイロードは、CD121a、CDw121b、IL2R α /CD25、IL2R β /CD122、IL2R γ /CD132、CDw131、CD124、CD131、CDw125、CD126、CD130、CD127、CDw210、IL8RA、IL11R α 、CD212、CD213 α 1、CD213 α 2、IL14R、IL15R α 、CDw217、IL18R α 、IL18R β 、IL20R α 、及びIL20R β から選択されるインターロイキンであり得る。

【0305】

ある特定の実施形態において、サイトカインは、IFNアルファサブタイプ (IFN α 1、IFN α 1b、IFN α 1c)、IFN ベータ、IFNデルタサブタイプ (IFNデルタ1、IFNデルタ2、IFNデルタ8)、IFNガンマ、IFNカッパ、及びIFNエプシロン、IFNラムダ、IFNオメガ、IFNタウ、及びIFNゼータを含む、I型インターフェロン (IFN) であり得る。ある特定の実施形態において、サイトカインは、TNF-アルファ、TNF-ベータ (リンホトキシン-アルファ (LT- α) としても知られている)、リンホトキシン-ベータ (LT- β)、CD40L (CD154)、CD27L (CD70)、CD30L (CD153)、FASL (CD178)、4-1BBL (CD137L)、OX40L、TRAIL (TNF関連アポトーシス誘導リガンド)、APRIL (増殖誘導リガンド)、TWEAK、TRANCE、TALL-1、GITRL、LIGHT、及びTNFSF1~TNFSF20 (TNFリガンドスーパーファミリーメンバー1~20) を含む、腫瘍壊死因子 (TNF) スーパーファミリーのメンバーであり得る。

【0306】

一実施形態において、本発明のペイロードは、IL2 (配列番号8300及び8301によってコードされる、配列番号8299) を含み得る。一態様において、本発明のエフェクターモジュールは、DD-IL2融合ポリペプチドであり得る。

【0307】

本発明のいくつかの態様において、IL2変異タンパク質は、ペイロードとして使用され得る。本明細書で 사용되는場合、「変異タンパク質」という用語は、タンパク質の変異、変更、または変化の構築物、分子、または配列であり、それ故に、変異体、例えば、タンパク質変異体、変異タンパク質としても知られている。続いて、「IL2変異タンパク質」は、IL2変異体である。いくつかの実施形態において、IL2変異タンパク質は、野生型IL2タンパク質のバリエーションであり、野生型IL2は、配列番号8299のアミノ酸配列からなる。いくつかの態様において、それは、IL2R α β γ を発現する細胞のみに結合し、活性化するが、IL2R β γ のみを発現する細胞に著しく結合するか、または活性化しない、IL2バリエーションを指す。いくつかの例において、IL2変異タンパク質は、IL2R β またはIL2R γ のいずれかへの結合に関与するIL2の残基が、置換され、それらの相互作用を破壊する、IL2タンパク質であり得る。他の例において、IL2変異タンパク質は、IL2R α に対して高い親和性を得る変異を含むIL2タンパク質であり得る。IL2変異タンパク質は、NK細胞に対してT細胞を選択的に活性化することが必要である高親和性IL2受容体 (すなわち、IL2R α β γ) を優先的に活性化することができるIL2選択的アゴニスト (IL2 s_A) であり得る。いくつかの実施形態において、IL2変異タンパク質は、より低い親和性のIL2R β γ に優先的に結合するが、CD25に対する低下した親和性を有する、IL2タンパク質であり得る。

【0308】

いくつかの実施形態において、IL2変異タンパク質は、Treg細胞を優先的に拡張

10

20

30

40

50

または刺激するために使用され得る。本明細書で使用される場合、「Treg細胞を優先的に拡張または刺激する」は、T調節細胞の増殖、生存、活性化、及び／または機能を促進するIL2変異タンパク質を意味する。

【0309】

例示的なIL2変異タンパク質は、N88R置換（Shanafelt et al., Nature Biotech., 2000, 18:1197-1202）、V91K置換を有するIL2（例えば、米国特許出願第US20140286898号）；3つの変異：V69A、N71R、Q74Pを有する、V91K置換、C125A置換；IL2R α （N29S、Y31H、K35R、T37A、K48E、V69A、N71R、Q74P）に対して高い親和性を有するIL2変異タンパク質；IL2R α 及び低下したシグナル伝達活性に対して高い親和性を有するIL2変異タンパク質（N29S、Y31H、K35R、T37A、K48E、V69A、N71R、Q74P、N88D）、及びPCT公開第1999060128号に記載される、D20H、D20I、N88G、N88I、N88R、及びQ126L置換を含み得るが、これらに限定されず、当該出願の各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。他の態様において、IL2変異タンパク質は、米国特許第4,518,584号、同第5,116,943号、同第5,206,344号、同第6,955,807号、同第7,105,653号、同第7,371,371号、同第7,803,361号、同第8,124,066号、同第8,349,311号、同第8,759,486号、及び同第9,206,243号、PCT特許公開第WO2005086751号及び同第WO2012088446号、EP特許第EP0234599号及び同第EP0200280号、ならびにSim, G. C. et al. (2016) Cancer Immunol Res; 4(11):983-994に記載されるものを含み得、それらの各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【0310】

いくつかの態様において、IL2変異タンパク質は、IgG Fc断片などのIL2変異タンパク質の血中半減期を拡張するポリペプチドに融合し得る。好ましいFc領域は、IgG1、IgG2、IgG3、及びIgG4を含む、ヒトIgGに由来する。他の態様において、本発明のペイロードは、第2の機能的ポリペプチドと比較するIL2融合タンパク質であり得る。非限定的な例において、IL2融合タンパク質は、プロアポトーシスBcl-2ファミリーポリペプチド（Bad、Bik/Nbk、Bid、Bim/Bod、Hrk、Bak、またはBaxなど）で融合したIL2またはIL2変異タンパク質ポリペプチドを含み得、このような融合タンパク質は、細胞の生存を阻害し、細胞の増殖を阻害するか、またはIL2受容体を発現する標的細胞の細胞死もしくはアポトーシスを増強させることが可能であり得る。あるいは、IL2またはIL2変異タンパク質ポリペプチドは、抗アポトーシスBcl-2ファミリーポリペプチド（Bcl-x_L、Bcl-w、またはBcl-2など）で融合され得る。融合タンパク質は、細胞の生存を増強し、細胞の増殖を増強するか、またはIL2受容体を発現する標的細胞の細胞死もしくはアポトーシスを阻害することが可能であり得る。例えば、米国特許出願第US2016/0229901号を参照のこと。

【0311】

加えて、IL2融合タンパク質は、細胞間の相互作用を促進することができ、したがって、抗がん免疫応答を増強する、IL2-GMCSF融合タンパク質であり得る（Wen et al., J. Translational Med., 2016, 14:41）。

【0312】

一実施形態において、本発明のペイロードは、IL12を含み得る。IL12は、マクロファージ及び樹状細胞などの抗原提示細胞によって分泌される2つのサブユニット（p35、p40）のヘテロ二量体タンパク質である。IL12は、これらのエフェクター免疫細胞においてIFN γ 産生を誘導するためのSTAT4経路を通してナチュラルキラー（NK）細胞、マクロファージ、CD8⁺細胞毒性T細胞、及びCD4⁺ Tヘルパー細胞

に作用する1型サイトカインである (Trinchieri G, Nat Rev Immunol. 2003; 3 (2): 133-146による概説)。IL12は、NK細胞及びCD8⁺ T細胞の細胞毒性活性を促進することができ、したがって、抗腫瘍機能を有する。組換えIL12の静脈内注射は、進行性黒色腫及び腎細胞癌に罹患している少数の患者において適度の臨床的有効性を示した (Gollub et al., Clin. Cancer Res. 2000; 6 (5): 1678-1692)。IL12は、メラノーマ抗原ワクチンを用いて、またはペプチドパルスされた末梢血単核細胞を用いて細胞毒性の免疫力を増強し、トラスツズマブ治療で乳癌のNK細胞活性を促進するためのアジュバントとして使用されている。腫瘍微環境へのIL12の局所送達は、いくつかの腫瘍モデルにおける腫瘍退縮を促進する。これらの研究はすべて、局所的に増加したIL12レベルが、抗腫瘍の免疫力を促進することができることを示す。組換えIL12タンパク質の全身もしくは局所投与、または腫瘍崩壊ウイルスベクターによるある大きな障害は、IL12が高レベルで示されるときに重度の副作用である。IL12レベルを厳しく制御するシステムの開発は、がん治療におけるIL12の安全な使用を提供し得る。

【0313】

一態様において、本発明のエフェクターモジュールは、DD-IL12融合ポリペプチドであり得る。この調節可能なDD-IL12融合ポリペプチドは、養子細胞移入のためにインビボでのより大きな拡張及び生存能力を有する修飾したT細胞を生成するために、免疫治療剤として直接使用され得るか、または免疫エフェクター細胞 (T細胞及びTIL細胞) に形質導入され得る。現行の養子細胞療法における厳しい条件付けレジメンの必要性は、調節したIL12を使用して最小限に抑え得、DD-IL12は、腫瘍微環境を修飾し、現行の腫瘍抗原標的療法では効果がない固形腫瘍に対する持続性を増大させるために使用され得る。いくつかの実施形態において、T細胞を発現するCARは、全身毒性を伴わずに免疫抑制を軽減するために、DDによって調節されたIL12で装甲され得る。

【0314】

いくつかの実施形態において、IL12は、Flexi IL12であり得、p35及びp40サブユニットの両方は、単一鎖ポリペプチドを生成する単一のcDNAによってコードされる。一実施形態において、IL12は、野生型IL12Bのアミノ酸23~328を含むp40サブユニットを含み得、野生型IL12Aのアミノ酸57~253を含む (配列番号8303-8312によってコードされる) 配列番号8302のアミノ酸配列及びp35サブユニットを含み、 (配列番号8314~8323によってコードされる) 配列番号8313のアミノ酸配列を含む。完全長または成熟IL12の1つ以上の機能を保持するIL12の任意の部分は、本発明において有用であり得る。

【0315】

いくつかの実施形態において、本発明のDDによって調節されたIL12組成物は、IL12の全身投与と関連する細胞毒性を最小限に抑えるために使用され得る。IL12による治療は、全身インフルエンザに似た症状 (発熱、悪寒、疲労、関節痛、頭痛)、骨髄及び肝臓への毒性作用に関連している。最も一般的に観察された血液学的毒性は、好中球減少症及び血小板減少症、トランスアミナーゼ、高ビリルビン血症、及び低アルブミン血症の一時的 (用量依存的) 増加で表される肝機能異常を含んだ。場合によっては、毒性はまた、粘膜の炎症 (経口粘膜炎症、口内炎、または大腸炎) にも関連する。IL12のこれらの毒性作用は、IFN γ 、TNFアルファ、及びケモカイン、例えば、IP10、及びMIGの二次産生に関連した。本発明のある特定の態様において、DDによって調節されたIL12は、二次メッセンジャーの生成の上昇と関連する毒性作用を防ぐように使用され得る。いくつかの実施形態において、DDによって調節されたFlexi-IL12構築物は、腫瘍微環境リモデリング及びエピトープ拡散に対して制御された局所シグナルを提供することによって、特に、固体腫瘍設定において、CARの有効性を改善するために使用され得る。DD調節はまた、Flexi IL12の迅速な用量依存的及び局所産生も提供する。

【0316】

本発明のペイロードとして使用されたIL12構築物の形式は、最適化され得る。一実施形態において、本発明のペイロードは、P2Aまたはフリンなどの内部リボソーム侵入部位または切断部位によって分離されるp40及びp35サブユニットを含むバイシストロニック(bicistronic)IL12であり得、単一のベクターからの両方のサブユニットの独立した発現を可能にする。これは、flexi IL12構築物よりも天然に生じるIL12とより同種である分泌されたIL12の構造をもたらし、本発明のペイロードは、IL12のp40サブユニットであり得る。DDによって調節されたp40は、「調節可能なIL12」発現を生成するために、構造的p35構築物と共発現され得る。あるいは、DDによって調節されたp40は、内因性p35とヘテロ二量化され得る。p40は、p35発現を安定化し、p35の輸出を刺激することが示されている(Jalah R, et al. (2013). Journal of Biol. Chem. 288, 6763-6776 (その内容は、参照によりその全体が組み込まれる)。

10

【0317】

いくつかの実施形態において、修飾型のIL12は、ペイロードとして使用され得る。これらの修飾型のIL12は、特に、本明細書に記載の同調可能なシステムと組み合わせて使用されるときに非修飾型と比較して、インビボで短縮される半減期を有するように操作され得る。

【0318】

ヒトflexi IL12は、治療化合物として投与されるとき、全身細胞毒性をもたらし得る、5~19時間の報告された半減期を有する(Caret al. (1999) The Toxicology of Interleukin-12: A Review" Toxicologic Path. 27 A, 58-63、Robertson et al. (1999) "Immunological Effects of Interleukin 12 Administered by Bolus Intravenous Injection to Patients with Cancer" Clin. Cancer Res. 5:9-16、Atkins et al. (1997) "Phase I Evaluation of Intravenous Recombinant Human Interleukin 12 in Patients with Advanced Malignancies" Clin. Cancer Res. 3:409-417)。IL12のリガンド誘導制御は、用量依存的様式で生成を調節することができ、リガンド投与の停止からタンパク質合成及びIL12のクリアランスの停止までの時間は、血漿中のIL12の毒性蓄積を防ぐには不十分であり得る。

20

30

【0319】

一実施形態において、ペイロードとして使用された修飾型のIL12は、N末端からC末端まで、(i)第1のIL12 p40ドメイン(p40N)、(ii)任意の第1のペプチドリンカー、(iii)IL12 p35ドメイン、(iv)任意の第2のペプチドリンカー、及び(v)第2のIL12 p40ドメイン(p40C)のような構造を有する、Topo-sc IL12であり得る。一実施形態において、修飾されたtopo-sc IL12ポリペプチドは、タンパク質分解に対する感受性の増加を示す。Topo-sc IL12は、国際特許公開第WO2016048903号(当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)に記載されている。

40

【0320】

IL12ポリペプチドはまた、修飾されて(例えば、遺伝子的に、合成的に、または組換え操作されて)、対応するIL12を欠いているプロテイナーゼ感受性と比較して、IL12複合体の生物学的に活性な半減期を低減するように、プロテイナーゼに対する感受性を増加し得る。プロテイナーゼ感受性型のIL12は、国際特許公開第WO2017062953号(当該出願の内容は、参照によりその全体が組み込まれる)に記載されている。

【0321】

IL12の全身毒性はまた、腫瘍部位に対するその治療効果を制限するために細胞表面

50

にIL12を結合することを含む機構を介して制限されるかまたは厳しく制御され得る。膜結合型IL12は、グリコシルホスファチジルイノシトール（GPI）シグナルペプチドを使用することまたはCD80膜貫通ドメインを使用することがこれまでに記載されている（Nagarajan S, et al. (2011) J Biomed Mater Res A. 99 (3) : 410-7、Bozeman EN, et al. (2013) Vaccine. 7 ; 31 (20) : 2449-56、Wen-Yu Pan et al. (2012), Mol. Ther. 20 : 5, 927-937 ; それらの各々の内容は、参照によりそれらの全体が組み込まれる）。いくつかの実施形態において、膜貫通ドメインは、表13、表14、及び表15のうちのいずれかから選択され得る。

【0322】

いくつかの実施形態において、本発明の免疫細胞によって分泌されるIL12レベルは、TLRアゴニストで活性化したときに、ヒト骨髄性樹状細胞（mDC1）によって分泌されるIL12レベルほぼ相当し得る。一実施形態において、TLRアゴニストは、投与したリポ多糖とR848との組み合わせであり得る。

【0323】

いくつかの実施形態において、免疫細胞のIL12によって誘導した活性化によって分泌されるIFNガンマは、リガンドの不在下でのレベルと比較して、リガンドの存在下で少なくとも5倍多い。

【0324】

いくつかの実施形態において、IL12の調節は、必要な安全スイッチを提供する。いくつかの実施形態において、IL-12分泌は、腫瘍微環境におけるエフェクター細胞を動員する、及び／または活性化する。いくつかの実施形態において、IL12の調節は、毒性を生じることなく、CAR T機能への利益を提供する。

【0325】

一実施形態において、本発明のペイロードは、IL15を含み得る。インターロイキン15は、T細胞及びナチュラルキラー細胞に対して強力な免疫刺激サイトカイン及び必須の生存因子である。IL2及びIL15を比較する前臨床研究は、IL15がIL2よりも低い毒性と関連することを示している。いくつかの実施形態において、本発明のエフェクターモジュールは、DD-IL15融合ポリペプチドであり得る。IL15ポリペプチドはまた、IL15受容体に対するその結合親和性を増大させるために修飾され得る。例えば、アスパラギンは、IL15（米国特許出願第US20140134128A1号（当該出願の内容は、参照によりその全体が組み込まれる）の配列番号2）の72位でアスパラギン酸によって置き換えられ得る。いくつかの態様において、IL15は、野生型IL15のアミノ酸49～162を含む、（配列番号8236によってコードされる）配列番号8234のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態において、IL15配列は、終止コドンを含み得、配列番号8235及び8237～8238のヌクレオチド配列によってコードされ得る。

【0326】

IL15によって媒介された活性化の固有の特性は、トランス提示の機構であり、IL15は、同じ細胞または異なる細胞において、膜結合型IL15ベータ／ガンマ受容体に結合し、活性化するIL15受容体（IL15Ra）のアルファサブユニットとの複合体として提示される、IL15／IL15Ra複合体は、IL15それ自体よりもIL15シグナル伝達を活性化するのにさらに有効である。それゆえに、いくつかの実施形態において、本発明のエフェクターモジュールは、DD-IL15／IL15Ra融合ポリペプチドを含み得る。一実施形態において、ペイロードは、米国特許出願第US20160158285A1号（当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載されるIL15／IL15Ra融合ポリペプチドであり得る。IL15受容体アルファは、IL15への結合に必要な構造エレメントの大部分を含むスドメインと呼ばれる細胞外ドメインを含む。それ故に、いくつかの実施形態において、ペイロードは、米国特許出願第US20090238791A1号（当該出願の内容は、参照によりその全体

10

20

30

40

50

が本明細書に組み込まれる)に記載される I L 1 5 / I L 1 5 R a スシドメイン融合ポリペプチドであり得る。

【0327】

調節される I L 1 5 / I L 1 5 R a は、制御性 T 細胞、NK 細胞、及び T I L 細胞に影響を及ぼすことなく、C D 8 T E M 細胞集団の拡張、生存、及び効力を促進するために使用され得る。一実施形態において、D D - I L 1 5 / I L 1 5 R a は、B 細胞白血病及びリンパ腫における C D 1 9 指向性 T 細胞療法を増強するために使用され得る。一態様において、I L 1 5 / I L 1 5 R a は、現行の C A R - T 治療パラダイムにおいて条件付きレジメンの必要性を軽減するための本発明のペイロードとして使用され得る。

【0328】

D D - I L 1 5、D D - I L 1 5 / I L 1 5 R a 及び／または D D - I L 1 5 / I L 1 5 R a スシドメインを含むエフェクターモジュールは、分泌する（例えば、I L 2 シグナル配列を使用して）または膜結合する（例えば、I g E または C D 8 a シグナル配列を使用して）ように設計され得る。

【0329】

いくつかの実施形態において、免疫細胞の I L 1 5 によって誘導した活性化によって分泌される I F N ガンマは、リガンドの不在下でのレベルと比較して、リガンドの存在下で少なくとも 1 0 倍多い。

【0330】

いくつかの実施形態において、I L 1 5 - I L 1 5 R a 融合タンパク質の調節は、構造的に発現した I L 1 5 - I L 1 5 R a と比較して安全スイッチを提供する。いくつかの実施形態において、I L 1 5 - I L 1 5 R a は、C A R T 細胞のより良好な拡張及び／または持続性をもたらす。

【0331】

いくつかの態様において、D D - I L 1 1 5 / I L 1 5 R a は、表 1 8 に提供されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態において、表 1 8 中に使用されるリンカーは、S G リンカーであり得る。表 1 8 において、アスタリスクは、終止コドンの翻訳を示す。いくつかの実施形態において、表 1 8 に記載の D D は、さらなる終止コドンを含み得る。本明細書で使用される場合、I L 1 5 の野生型 (W T) は、U n i p r o t 番号：P 4 0 9 3 3 を指し、I L 1 5 R a の野生型 (W T) は、U n i P r o t 番号：Q 1 3 2 6 1 を指す。表 1 8 はまた、所与の構築物番号の代替のエイリアスも提供する。これらのエイリアスは、接頭辞 O T によって特定される。

【表 1 8 - 1】

表 1 8 : D D - I L 1 5 - I L 1 5 R a 構築物の配列

説明／構築物番号	アミノ酸配列	A A 配列番号	N A 配列番号

10

20

30

40

50

【表 18-2】

I L 1 5 (W T の 4 9 ~ 1 6 2)	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTA MKCFLLLEQVISLESQDASIHDTVENLILANNSLSSNGNV TESGCKECEEEEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	8 3 2 4	8 3 2 6 ; 8 3 4 4
I L 1 5 R a (W T の 3 1 ~ 2 6 7)	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTS SLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPA LVHQRPA PPS VTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAIVPGS QLMPSPSTGTTEISSHESHGTPSQTTAKNWELTASAS HQPPGVYPQGHSDTTVAISTSTVLLCGLSAVSL LACYLKS RQTPPLASVEMEAMEALPVTWGTSSRDELENC SHHL	8 3 2 9	8 3 4 5 ; 8 3 4 6
I g E リー ダー	MDWTWILFLVAAATRVHS	2 7 6	2 7 7
S G 3 - (S G 4) 3 - S G 3 - S L Q リンカー	SGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSLQ	3 2 3	3 2 4
S G リンカ ー	SG	—	A G T G G T
G S G S G S リンカー	GSGSGS	8 3 3 0	8 3 4 7
G S G S G S G S リン カー	GSGSGSGS	8 3 3 1	8 3 4 8
G S G S G G G S G S リンカー	GSGSGGSGS	8 3 3 2	8 3 4 9
h P D E 5 (W T の ア ミノ 酸 5 3 5 ~ 8 6 0)	EETRELQSLAAAVVPSAQTLKITDFSDFELSDLETALCT IRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRK NVAYH NWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDL EILALLIAALS HDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL MILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRR GEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLA MLMTACDLSAITKP WPIQQRIAE LVATEFFDQGDRE RKELNIEPTDLMNREKK NKIPSMQVGFIDAICLQLYEAL THVSEDCFPLLDGCRKNR QKWQALAEQQ	3	3 3 9
h P D E 5 (W T の ア ミノ 酸 5 3 5 ~ 8 6 0、 R 7 3 2 L)	EETRELQSLAAAVVPSAQTLKITDFSDFELSDLETALCT IRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRK NVAYH NWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDL EILALLIAALS HDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL MILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRL GEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLA MLMTACDLSAITKP WPIQQRIAE LVATEFFDQGDRE RKELNIEPTDLMNREKK NKIPSMQVGFIDAICLQLYEAL THVSEDCFPLLDGCRKNR QKWQALAEQQ	1 2	3 5 9

10

20

30

40

50

【表 18-3】

h P D E 5 (W T のア ミノ酸 53 5~860、 R 732L、 F 736A)	EETRELQSLAAAVVPSAQT KITDFSDFELSDLETALCT IRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYH NWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALS HDLDRGVNNSYIQSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL MILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRL GEFAELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKP WPIQQRIAE LVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKK NKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFLLDGCRKNR QKWQALAEQQ	2 2 7	2 3 3
A c G F P (W T のア ミノ酸 2~ 239)	VSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGEDATYG KLTLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLSYGVQCFSRYPDHMK QHDFFKSAMPEGYIQERTIFFEDDGNYSRAEVKFEGDT LVNRIELTGTD FKEDGNILGNKMEYNYNAHN VYIMTDK AKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLP DNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMIYFGFVTAAATHGMDE LYK	7 9	3 7 2
F L A G タ グ	DYKDDDDK	8 3 3 3	8 3 5 0
H A タグ	YPYDVPDYA	8 2 3 8	8 3 5 1
修飾フリン	ESRRVRRNKRSK	2 8 8	2 9 1

10

20

30

40

50

【表 18-4】

OT-IL	MDWTWILFLVAAATRVHSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHI	8 3	8 3
15-03	DATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLLELQVISLESGDASIHD	3 4	5 2
1(OT-0	TVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQS		
01254、	FVHIVQMFINNTSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGSLQI		
OT-IL	TCPPPMSEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSS		
15-04	LTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHORPAPPSTV		
5) IgEシ	TTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAIVPGSQ		
グナル配列；	LMPSKSPSTGTTEISSHESHGTPSQTTAKNWELTASASH		
IL15(W	QPPGVYPQGHSDTTVAISTSTVLLCGLSAVSLACYLKSR		
Tのアミノ	QTPPLASVEMEAMEALPVTWGTSSRDEDLNCSHLSGE		
酸49~1	ETRELQSLAAAVVPSAQTCLKITDFSDFELSDLETALCTI		
62)、リン	RMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYH		
カー(SG3	NWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDEILALLIAALS		
-(SG4)	HDLDHRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL		
3-SG3	MILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRL		
-SLQ)；	GEFAELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKP		
IL15R	WPIQQRIAEVLATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKK		
a(WTのア	NKIPSMQVGFDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNR		
ミノ酸31	QKWQALAEQQ*		
~267)、			
リンカー(S			
G)；hPD			
E5(WTの			
アミノ酸5			
35~86			
0、R732			
L、F736			
A)、終止T			
GA			

10

20

30

40

50

【表 18-5】

O T - I L	MDWTWILFLVAAATRVHSNWNVISDLKKIEDLIQSMHI	8 3	8 3
1 5 - 0 3	DATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLQLVISLESGDASIHD	3 5	5 3
2 (O T - 0	TVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNKEFLQS		
0 1 4 6 9)	FVHIVQMFINTSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGSLQI		
I g E シグ	TCPPMMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSS		
ナル配列; I	LTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIKDPALVHQRAPPSTV		
L 1 5 (W T	TTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAIVPGSQ		
のアミノ酸	LMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASH		
4 9 ~ 1 6	QPPGVYPQGHSDTTVAISTSTVLLCGLSAVSLACYLKSR		
2)、リンカ	QTPPLASVEMEAMEALPVTWGTSSRDEDLNCSSHLSG		
ー (S G 3 -	VSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGHKFSVSGEGEGDATYG		
(S G 4) 3	KLTLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLSYGVCFSRYPDHMK		
ー S G 3 -	QHDFFKSAMPEGYIQERTIFFEDDGNYKSRAEVKFEGDT		
S L Q); I	LVNRIELTGTDKEDGNILGNKMEYNNAHNVYIMTDK		
L 1 5 R a	AKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLP		
(W T のア	DNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMIYFGFVTAATHGMDE		
ミノ酸 3 1	LYKSGETRELQSLAAAVVPSAQTLLKITDFSDFELSDL		
~ 2 6 7)、	ETALCTIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYR		
リンカー (S	KNVAYHNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILA		
G)、A c G	LLIAALSHDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHH		
F P (W T の	HFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIILQAILATDL		
アミノ酸 2	ALYIKRLGEFAELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACD		
~ 2 3 9)、	LSAITKPWPIQQRIAEVATEFFDQGDREKELNIEPTDL		
リンカー (S	MNREKKNKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLD		
G); h P D	GCRKNRQKWQALAEQQ*		
E 5 (W T の			
アミノ酸 5			
3 5 ~ 8 6			
0、R 7 3 2			
L、F 7 3 6			
A)、終止			

10

20

30

40

50

【表 18-6】

O T - I L 1 5 - 0 3 3 (O T - 0 0 1 4 7 0) I g E シグ ナル配列; I L 1 5 (W T のアミノ酸 4 9 ~ 1 6 2)、リンカ ー (S G 3 - (S G 4) 3 - S G 3 - S L Q); I L 1 5 R a (W T のア ミノ酸 3 1 ~ 2 6 7)、 リンカー (S G); h P D E 5 (W T の アミノ酸 5 3 5 ~ 8 6 0、R 7 3 2 L、F 7 3 6 A)、リンカ ー (S G)、 A c G F P (W T のア ミノ酸 2 ~ 2 3 9)、終 止	MDWTWILFLVAAATR VHSNWNVISDLKKIEDLIQSMHI DATLYTESDVHPSCCKVTAMKCFLLLELQVISLESGDASIHD TVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQS FVHIVQMFINTSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGSLQI TCPPPMSEVHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSS LTECVLNKATNVAHWTTPLSKCIRDPALVHQRPAAPPSTV TTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQ LMPKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASH QPPGVYPQGHSDTTVAISTSTVLLCGLSAVSLACYLKSR QTPPLASVEMEAMEALPVTWGTSSRDEDELENCSSHLSGE ETRELQSLAAAVVPSAQTLKITDFSDFELSDLETALCTI RMFTDLNLVQNFQMKHEVL CRWILSVKKNYRKNVAYH NWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALS HDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL MILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRL GEFAELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKP WPIQORIAELVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKK NKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNR QKWQALAEQQSGVSKGAELFTGIVPILIELNGDVNGHKF SVSGEGEGDATYGKLTCLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLSY GVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQERTIFFEDDGN YKSRAEVKFEGDTLVNRIELTGTD FKEDGNILGNKMEYN YNAHNVYIMTDKAKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHY QQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDMIIYF GFVTA AAITHGMDELYK*	8 3 3 6	8 3 5 4

10

20

30

40

50

【表 18 - 7】

OT - IL	MDWTWILFLVAAATRVHSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHI	8 3	8 3
15 - 04	DATLYTESDVHPSCCKVTAMKCFLLLEQVISLES GDASIH	3 7	5 5
3 (OT - 0	TVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQS		
01315)	FVHIVQMFINTSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGSLQI		
I g E シグ	TCPPPMSEVHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSS		
ナル配列; I	LTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQR PAPPSTV		
L15 (WT	TTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTA AIVPGSQ		
のアミノ酸	LMPSKSPSTGTTEISSHESHGTPSQTTAKNWELTASASH		
49 ~ 16	QPPGVYPQGHSDTTVAISTSTVLLCGLSAVSL LACYLKSR		
2)、リンカ	QTPPLASVEMEAMEALPVTWGTSSRDEDL ENC SHHLSGE		
ー (SG3 -	SRRVRRNKRSKEETRELQSLAAAVVPSAQTLKITDFSFS		
(SG4) 3	FELSDLETALCTIRMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSV		
- SG3 -	KKNYRK NVAYHNWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLT		
SLQ); I	DLEILALLIAALSHDL DHRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHS		
L15 Ra	IMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAIL		
(WTのア	ATDLALYIKRLGEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLA MLM		
ミノ酸 31	TACDLSAITKPWPIQORIAELVATEFFDQGDRE RKELNIEP		
~ 267)、	TDL MNREKKNKIPSMQVG FIDAICLQLYEAL THVSEDCFP		
リンカー (S	LLDGCRKNRQKWQALAEQQ*		
G); フリン			
切断部位 (E			
SRRVR			
RNRKS			
K); hPD			
E5 (WTの			
アミノ酸 5			
35 ~ 86			
0、R732			
L); 終止			

10

20

30

40

50

【表 18 - 8】

O T - I L	MDWTWILFLVAAATRVHSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHI	8 3	8 3
1 5 - 0 4	DATLYTESDVHPSCCKVTAMKCFLLLELQVISLESGDASIHD	3 8	5 6
4 (O T - 0	TVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEEKNIKEFLQS		
0 1 3 1 6)	FVHIVQMFINNTSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGSLQI		
I g E シグ	TCPPPMSEVHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSS		
ナル配列; I	LTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQPAPPSTV		
L 1 5 (W T	TTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAIVPGSQ		
のアミノ酸	LMPSKSPSTGTTEISSHESHGTPSQTTAKNWELTASASH		
4 9 ~ 1 6	QPPGVYPQGHSDTTVAISTSTVLLCGLSAVSLACYLKSR		
2)、リンカ	QTPPLASVEMEAMEALPVTWGTSSRDEDLNCSHHLSGE		
- (S G 3 -	ETRELQSLAAAVVPSAQTLKITDFSFSDFELSDLETALCTI		
(S G 4) 3	RMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYH		
- S G 3 -	NWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALS		
S L Q) ; I	HDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL		
L 1 5 R a	MILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRL		
(W T のア	GEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKP		
ミノ酸 3 1	WPIQORIAELVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKK		
~ 2 6 7)、	NKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNR		
リンカー (S	QKWQALAEQQ*		
G) ; h P D			
E 5 (W T の			
アミノ酸 5			
3 5 ~ 8 6			
0、R 7 3 2			
L)、終止			

10

20

30

40

50

【表 18-9】

O T - I L	MDWTWILFLVAAATRVHSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHI	8 3	8 3
1 5 - 0 4	DATLYTESDVHPSCCKVTAMKCFLLLEQVISLES GDASIHD	3 9	5 7
8 (O T - 0	TVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQS		
0 1 3 1 7)	FVHIVQMFINTSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGSLQI		
I g E シグ	TCPPPMSEVHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSS		
ナル配列; I	LTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQR PAPPSTV		
L 1 5 (W T	TTAGVTPQPELSPSGKEPAASSPSSNNTAATTA AIVPGSQ		
のアミノ酸	LMPSKSPSTGTTEISSHESHGTPSQTTAKNWELTASASH		
4 9 ~ 1 6	QPPGVYPQGHSDTTVAISTSTVLLCGLSAVSL LACYLKSR		
2)、リンカ	QTPPLASVEMEAMEALPVTWGTSSRDEDLENC SHHLSGE		
- (S G 3 -	ETRELQSLAAAVVPSAQT LKITDFSDFELSDLETALCTI		
(S G 4) 3	RMFTDLNLVQNFQMKHEVL CRWILSVKKNYRKNVAYH		
- S G 3 -	HDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL		
S L Q) ; I	MILNSPGNQILSGLSIEEYKTLKJIKQAILATDLALYIKRR		
L 1 5 R a	GEFFELIRKNQFNLEDPHQELFLAMLMTACDLSAITKP		
(W T のア	WPIQQRIAE LVATEFFDQGDREKELNIEPTDLMNREKK		
ミノ酸 3 1	NKIPSMQVGFIDAICLQLYEAL THVSEDCFPLLDGCRKNR		
~ 2 6 7)、	QKWQALAEQQ*		
リンカー (S			
G) ; h P D			
E 5 (W T の			
アミノ酸 5			
3 5 ~ 8 6			
0)、終止			

10

20

30

40

50

【表 18-10】

O T - I L	MDWTWILFLVAAATRVHSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHI	8 3	8 3
1 5 - 1 9	DATLYTESDVHPSCCKVTAMKCFLLLELQVISLESQDASIHD	4 0	5 8
4 (O T - 0	FVHIVQMFINTSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGSLQI		
0 1 4 9 9)	TCPPPMSEVHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSS		
I g E シグ	LTECVLNKATNVAHWTTPLSKCIRDPALVHQRPAAPPSTV		
ナル配列; I	TTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAIVPGSQ		
L 1 5 (W T	LMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASH		
のアミノ酸	QPPGVYPQGHSDTTVAISTSTVLLCGLSAVSLACYLKSR		
4 9 ~ 1 6	QTPPLASVEMEAMEALPVTWGTSSRDEDLENCSSHLSGE		
2)、リンカ	ETRELQSLAAAVVPSAQLKITDFSDFELSDLETALCTI		
- (S G 3 -	RMFTDLNLVQNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYH		
(S G 4) 3	NWRHAFNTAQCMFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALS		
- S G 3 -	HDLDRGVNNSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCL		
S L Q) ; I	MILNSPGNQILSGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRR		
L 1 5 R a	GEFFELIRKNQFNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKP		
(W T のア	WPIQQRIAEELVATEFFDQGDREKERKELNIEPTDLMNREKK		
ミノ酸 3 1	NKIPSMQVGFIDAICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNR		
~ 2 6 7)、	QKWQALAEQQ*		
リンカー (S			
G) ; h P D			
E 5 (W T の			
アミノ酸 5			
3 5 ~ 8 6			
0)、終止			

10

20

30

40

50

【表 18 - 11】

O T - I L	MDWTWILFLVAAATRVHSDYKDDDDKNWVNVISDLKK	8 3	8 3
1 5 - 1 1	IEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVIS	4 1	5 9
1 (O T - 0	EKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSSGGSGGGSGGGSGG		
0 1 3 4 4)	GGSGGSLQYPYDVPDYAITCPPPMSVEHADIWVKSYSL		
I g E シグ	YSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPS		
ナル配列; フ	LKCIRDPALVHQRPAAPPSTVTAGVTPQPESLSPSGKEPA		
ラッグタグ;	ASSPSSNNTAATTAIVPGSQLMPSPSTGTTEISSHES		
I L 1 5 (W	HGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTTVAIST		
T のアミノ	STVLLCGLSAVSLACYLKSRQTPPLASVEMEAMEALPV		
酸 4 9 ~ 1	TWGTSSRDELENCSHHLGSGSGSEETRELQSLAAAVVP		
6 2)、リン	SAQTLKITDFSDFELSDLETALCTIRMFTDLNLVQNFQ		
カー (S G 3	MKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQCMF		
- (S G 4)	AALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNSYIQ		
3 - S G 3	RSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSGLSIE		
- S L Q) ;	EYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRLGEFFELIRKNQFNLED		
HA タグ; I	PHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAELVATEFFD		
L 1 5 R a	QGDRERKELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFDAICLQL		
(W T のア	YEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQ*		
ミノ酸 3 1			
~ 2 6 7)、			
リンカー (G			
S G S G			
S) ; h P D			
E 5 (W T の			
アミノ酸 5			
3 5 ~ 8 6			
0、R 7 3 2			
L)、終止 T			
G A			

10

20

30

40

50

【表 18-12】

O T - I L	MDWTWILFLVAAATRVHSDYKDDDDKNWVNVISDLKK	8 3	8 3
1 5 - 1 1	IEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVIS	4 2	6 0
2 (O T - 0	LESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELE		
0 1 3 4 5)	EKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSSGGSGGGGGSGGGSGG		
I g E シグ	GGSGGSLQYPYDVPDYAITCPPPMSVEHADIWVKSYSL		
ナル配列;フ	YSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPS		
ラッグタグ;	LKCIRDPALVHQRPAAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPA		
I L 1 5 (W	ASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHES		
T のアミノ	HGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTTVAIST		
酸 4 9 ~ 1	STVLLCGLSAVSLACYLKSRQTPPLASVEMEAMEALPV		
6 2)、リン	TWGTSSRDELENCSHHLGSGSGSEETRELQSLAAAV		
カー (S G 3	VPSAQLKITDFSDFELSDLETALCTIRMFTDLNLVQNF		
- (S G 4)	QMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTAQC		
3 - S G 3	MFAALKAGKIQNKLTDLLEILALLIAALSHDLDRGVNNS		
- S L Q) ;	YIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQILSG		
HA タグ; I	LSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRLGEFFELIRKNQFN		
L 1 5 R a	LEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQQRIAEVLATE		
(W T のア	FFDQGDREKELNIEPTDLMNREKKNKIPSMQVGFIDAIC		
ミノ酸 3 1	LQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRKNRQKWQALAEQQ*		
~ 2 6 7)、			
リンカー (G			
S G S G S			
G S) ; h P			
D E 5 (W T			
のアミノ酸			
5 3 5 ~ 8			
6 0、R 7 3			
2 L)、終止			

10

20

30

40

50

【表 18-13】

OT-IL 15-11 3(OT-0 01346) IgEシグ ナル配列;フ ラグタグ; IL15(W Tのアミノ 酸49~1 62)、リン カー(SG3 -(SG4) 3-SG3 -SLQ); HAタグ;I L15Ra (WTのア ミノ酸31 ~267)、 リンカー(G SGSGG GSGS); hPDE5 (WTのア ミノ酸53 5~860、 R732 L)、終止	MDWTWILFLVAAATRVHSDYKDDDDKNWVNVISDLKK IEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVTAMKCFLELQVIS LES GDASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELE EKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSSGGGSGGGGSGGGGSGG GGSGGSLQYPYDVPDYAITCPPMSVEHADIWVKSYSL YSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPS LKCIRDPALVHQRPAAPPSTVTTAGVTPQESLSPSGKEPA ASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHES HGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTTVAIST STVLLCGLSAVSLACYLKSRQTPPLASVEMEAMEALPV TWGTSSRDEDLNCSHHLGSGSGGGSGSEETRELQSLAA AVVPSAQLKITDFSDFELSDLETALCTIRMFTDLNLV QNFQMKHEVLCRWILSVKKNYRKNVAYHNWRHAFNTA QCMFAALKAGKIQNKLTDEILALLIAALSHDLDRGVN NSYIQRSEHPLAQLYCHSIMEHHHFDQCLMILNSPGNQIL SGLSIEEYKTTLKIIKQAILATDLALYIKRLGEFFELIRKNQ FNLEDPHQKELFLAMLMTACDLSAITKPWPIQORIAELV ATEFFDQGDREKELNIEPTDLNREKKNKIPSMQVGFD AICLQLYEALTHVSEDCFPLLDGCRCNRQKWQALAEQQ*	8 3 4 3	8 3 6 1

10

20

30

【0332】

いくつかの実施形態において、表18に記載の配列は、さらなる終止コドンを含み得る。例えば、構築物「hPDE5(WTのアミノ酸535~860、R732L)、終止」は、配列番号8362のヌクレオチド配列によってコードされ得、構築物「hPDE5(WTのアミノ酸535~860、R732L、F736A)、終止」は、配列番号8363のヌクレオチド配列によってコードされ得る。

40

【0333】

一実施形態において、本発明のペイロードは、IL18を含み得る。IL18は、T及びNK細胞によって生成されるIFN γ を促進する炎症性及び免疫調節サイトカインである。IL18は、IL1ファミリーに属する。分泌されたIL18は、IL18R α 及び β 鎖からなるヘテロ二量体受容体複合体に結合し、シグナル変換を開始する。IL18は、病原体生成物に応答してIFN γ の生成、Th1の応答、及びNK細胞の活性化を含む、免疫システム機能を調節するために、他のサイトカインに合わせて作用する。IL18は、いくつかの腫瘍において抗がん効果を示した。組換えIL18タンパク質またはIL18トランス遺伝子の投与は、CD4⁺T及び/またはNK細胞媒介性応答の活性化を通

50

して黒色腫または肉腫退縮を誘導する (Srivastava et al., Curr. Med. Chem., 2010, 17: 3353-3357 による概説)。IL18 と、他のサイトカイン、例えば、IL12 または共刺激分子 (例えば、CD80) との組み合わせは、IL18 の抗がん効果を増加させる。例えば、IL18 及び IL12A/B または CD80 遺伝子は、T 細胞媒介性抗腫瘍免疫応答を相乗的に引き起こすことを目的として腫瘍崩壊ウイルスのゲノムに首尾よく一体化されている (Choi et al., Gene Ther., 2011, 18: 898-909)。IL2/IL18 融合タンパク質はまた、前臨床モデルにおけるサイトカイン単独で及び低毒性と比較して増強した抗腫瘍特性を示す (Acres et al., Cancer Res., 2005, 65: 9536-9546)。

【0334】

単独でまたは IL12 及び IL15 と組み合わせて IL18 は、NK 細胞を活性化する。前臨床研究は、養子移入の IL12、IL15、及び IL18 の予め活性化した NK 細胞は、インビボで構築された腫瘍に対して増強したエフェクター機能を示す (Ni et al., J Exp Med. 2012, 209: 2351-2365、及び Romee et al., Blood. 2012, 120: 4751-4760)。ヒト IL12/IL15/IL18 を活性化した NK 細胞はまた、メモリ様特性を示し、サイトカイン (例えば、IL2 の低濃度) に応答してさらに IFN γ を分泌する。一実施形態において、本発明のエフェクターモジュールは、DD-IL18 融合ポリペプチドであり得る。

【0335】

一実施形態において、本発明のペイロードは、IL21 を含み得る。IL21 は、T 細胞及びナチュラルキラー T (NKT) 細胞によって主に生成される別の多面 I 型サイトカインである。IL21 は、CD4⁺ 及び CD8⁺ T 細胞、B 細胞、マクロファージ、単球、及び樹状細胞 (DC) を含むが、これらに限定されない、様々な細胞型への各種の効果を有する。IL21 に対する機能的受容体は、IL21 受容体 (IL21R) 及び一般のサイトカイン受容体ガンマ鎖からなり、これはまた、IL2、IL4、IL7、IL9、及び IL15 に対する受容体のサブユニットである。研究は、IL21 ががん免疫療法のための有望な免疫治療剤である有力な証拠を提供する。IL21 は、成熟を促進し、細胞毒性を増強し、NK 細胞によって IFN γ 及びパーフォリンの生成を誘導する。これらのエフェクター機能は、B16 黒色腫の成長を阻害する (Kasaian et al., Immunity. 2002, 16 (4): 559-569 及び Brady et al., J Immunol. 2004, 172 (4): 2048-2058)。IL15 と一緒に IL21 は、抗原特異性 CD8⁺ T 細胞メンバー及びそれらのエフェクター機能を拡張し、腫瘍退縮をもたらす (Zeng et al., J Exp Med. 2005, 201 (1): 139-148)。IL21 はまた、腫瘍微環境における複数の免疫エフェクター細胞を活性化させるために使用され得る。IL21 はまた、STAT3 または STAT1 シグナル経路を介して、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、及び慢性リンパ球性白血病細胞などのある特定の型のリンパ腫においてアポトーシスを直接誘導し得る。単独でまたは抗 CD20 mAb (リツキシマブ) と組み合わせて IL21 は、NK 細胞依存性細胞毒性効果を活性化し得る。興味深いことには、IL21 の免疫抑制作用の発見は、このサイトカインが、免疫応答の誘導または抑制をもたらし得る「両刃の剣」- IL21 刺激であることを示唆している。IL21 の刺激効果及び抑制効果の両方は、IL21 関連の免疫治療剤を使用するときに、見なされなければならない。IL21 のレベルは、調節エレメントによって厳しく制御される必要がある。一態様において、本発明のエフェクターモジュールは、DD-IL21 融合ポリペプチドであり得る。

【0336】

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、I 型インターフェロンを含み得る。I 型インターフェロン (IFN-I) は、ヒトにおけるウイルス感染を攻撃するために重要な可溶性タンパク質である。IFN-I は、IFN アルファサブタイプ (IFN α 1、IFN α 1b、IFN α 1c)、IFN ベータ、IFN デルタサブタイプ (IFN デ

10

20

30

40

50

ルタ1、IFNデルタ2、IFNデルタ8)、IFNガンマ、IFNカップ、及びIFNエプシロン、IFNラムダ、IFNオメガ、IFNタウ、及びIFNゼータを含む。IFN α 及びIFN β は、免疫応答において主なIFNサブタイプである。免疫療法のための固有のヘテロ二量体受容体であるインターフェロンアルファ受容体(IFNAR)を通したIFNシグナルのすべてのサブタイプは、2つのサブユニットであるIFNAR1及びIFNAR2からなる。IFNRの活性化は、ウイルス感染への宿主応答及び適応免疫において調節する。いくつかのシグナル伝達カスケードは、Janus活性化キナーゼシグナルトランスジューサー及び転写活性化(JAK-STAT)経路、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ(MAPK)経路、ホスホイノシチド3-キナーゼ(PI3K)経路、v-crk肉腫ウイルス性CT10癌遺伝子ホモログ(鳥類)様(CRKL)経路、及びNF- κ Bカスケードを含む、IFNRによって活性化され得る。I型IFNが、腫瘍細胞及びウイルス感染細胞の増殖を直接阻害し、MHCクラスI発現を増加させ、抗原認識を増強することが長年構築されていた。IFN-Iはまた、免疫システム調節に関与することが証明されている。IFNは、インターフェロン受容体(IFNR)を通して直接的に、またはケモカイン及びサイトカインの誘導によって間接的に、免疫システムを調節することができる。I型IFNは、NK細胞機能を増強し、NK細胞の生存を促進する。I型IFNはまた、抗原提示に対する高い能力を有するDCに単球の分化を支持する単球に影響を及ぼし、マクロファージ機能及び分化を刺激する。いくつかの研究はまた、IFN-IがCD8⁺T細胞の生存及び機能を促進することも示す。場合によっては、本発明のバイオサーキットを使用してI型IFNの発現を同調して、IFNによる長期治療によって生じる免疫抑制を避けることが望ましくあり得る。

【0337】

組換えI型IFNタンパク質、I型IFNトランス遺伝子、I型IFNをコードするベクター、及びI型IFNを発現する細胞を使用する、新規の抗がん免疫療法が、開発されている。例えば、IFN α は、黒色腫、RCC、及び多発性骨髄腫などのいくつかの腫瘍性疾患の治療への承認を得ている。I型IFNが免疫システムの機能を直接的及び間接的に調節するための強力なツールであるが、全身長期治療の副作用及び十分に高い有効性の欠如は、腫瘍学における臨床用途IFN α の影響を抑える。IFNレベルが悪性組織で厳しく調節される場合、I型IFNはより有効である可能性が高いと見られている。間欠的送達のためのアプローチは、観察に従って、最適化ペースでの間欠性が、応答する免疫細胞において、IFN-Iによって誘導される(すなわち、SOCS1誘導のため)シグナル伝達脱感作機構(ネガティブフィードバック機構)を回避するのに役立ち得ることが提案されている。本発明に従って、エフェクターモジュールは、DD-IFN融合ポリペプチドを含み得る。DD及びそのリガンドは、IFNの配列を制御して、抗ウイルス及び抗腫瘍免疫応答を誘導し、その間に、IFNの長期曝露によって引き起こされる副作用を最適化する。

【0338】

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、腫瘍壊死因子(TNF)スーパーファミリーのメンバーを含み得る。「TNFスーパーファミリー」という用語は、本明細書で使用する場合、アポトーシスを誘導し得る一連のサイトカインを指す。TNFファミリーのメンバーは、TNF-アルファ、TNF-ベータ(リンホトキシン-アルファ(LT- α))としても知られている)、リンホトキシン-ベータ(LT- β)、CD40L(CD154)、CD27L(CD70)、CD30L(CD153)、FASL(CD178)、4-1BBL(CD137L)、OX40L、TRAIL(TNF関連アポトーシス誘導リガンド)、APRIL(増殖誘導リガンド)、TWEAK、TRANCE、TALL-1、GITRL、LIGHT、及びTNFSF1~TNFSF20(TNFリガンドスーパーファミリーメンバー1~20)を含む。一実施形態において、本発明のペイロードは、TNF-アルファであり得る。TNF-アルファは、腫瘍細胞の細胞溶解を生じ、細胞増殖の分化を誘導し得る。一態様において、本発明のエフェクターモジュールは、DD-TNFアルファ融合ポリペプチドを含み得る。

【0339】

一実施形態において、本発明のペイロードは、TNFアルファ細胞外ドメインに融合したサイトカインであり得る。このようなペイロードは、TNF細胞外ドメインに融合した膜関連サイトカインとして生成される。一実施形態において、サイトカインは、膜結合プロテアーゼ及び／または細胞外空間内のプロテアーゼ、例えば、MMP9の作用によって細胞表面から放出され得る。本明細書に記載のサイトカインのうちのいずれかは、本発明において有用であり得る。このようなサイトカイン-TNF骨格構築物は、調節を保ちつつ、処理されたサイトカインの天然配列を保存するために使用され得る。

【0340】

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、阻害性サイトカインを遮断する阻害性分子を含み得る。阻害剤は、阻害性サイトカインに特異的な遮断抗体、及び阻害性サイトカインに対してアンタゴニストなどであり得る。

10

【0341】

いくつかの態様において、本発明のペイロードは、二次サイトカインIL35の阻害剤を含み得る。IL35は、インターロイキン-12 (IL12) サイトカインファミリーに属し、IL27β鎖Ebi3及びIL12α鎖p35からなるヘテロ二量体である。生物活性IL35の分泌は、フォークヘッドボックスタンパク質3 (Foxp3)⁺制御性T細胞 (Treg) (静止している及び活性化Treg) においてのみ記載されている。ファミリーにおける他の膜とは違って、IL35は、エフェクターT細胞の増殖を阻害すること及び恐らく他のパラメータによって抗炎症性様式においてのみ機能するように思われる (Collison et al., Nature, 2007, 450 (7169): 566-569)。

20

【0342】

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、形質転換成長因子ベータ (TGF-β) サブタイプ (TGF-β1、TGF-β2、及びTGF-β3) を遮断する阻害剤を含み得る。TGF-βは、マクロファージを含む多くの細胞型によって分泌され、しばしば、2つのタンパク質LTBP及びLAPと複合体形成される。プラスミンなどの血清プロテイナーゼは、活性化マクロファージからの複合体からの活性TGF-βの放出を触媒する。TGF-βの発現の増加が、多くのがんの悪性腫瘍と相関することが示されている。腫瘍微環境におけるTGF-βの免疫抑制活性は、腫瘍形成に寄与する。

30

【0343】

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、IDO酵素の阻害剤を含み得る。いくつかの実施形態において、本発明のDDに融合したペイロードは、TGF-βベータ及びIDOなどの免疫抑制分子の阻害剤であり得る。

【0344】

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、ケモカイン及びケモカイン受容体を含み得る。ケモカインは、近隣の応答細胞の有向走化性を誘導することができる、分泌型低分子サイトカインまたはシグナル伝達タンパク質のファミリーである。ケモカインは、SCYA1-28 (CCL1-28)、SCYB1-16 (CXCL1-16)、SCYC1-2 (XCL1-2)、SCYD-1、及びSCYE-1からなる群から選択されるSCY (低分子サイトカイン) ; またはXCL1及びXCL2からなる群から選択されるCケモカイン; またはCCL1、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL6、CCL7、CCL8、CCL9、CCL10、CCL11、CCL12、CCL13、CCL14、CCL15、CCL16、CCL17、CCL18、CCL19、CCL20、CCL21、CCL22、CCL23、CCL24、CCL25、CCL26、CCL27、及びCCL28からなる群から選択されるCCケモカイン; またはCXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL4、CXCL5、CXCL6、CXCL7、CXCL8、CXCL9、CXCL10、CXCL11、CXCL12、CXCL13、CXCL14、CXCL15、CXCL16、及びCXCL17からなる群から選択されるCXケモカイン; またはCX3CケモカインCX3CL1であり得る。いくつかの態様にお

40

50

いて、ケモカイン受容体は、X C R 1を含むCケモカインに対する受容体、またはC C R 1、C C R 2、C C R 3、C C R 4、C C R 5、C C R 6、C C R 7、C C R 8、C C R 9、及びC C R 10を含むC Cケモカインに対する受容体、またはC X C R 1、C X C R 2、C X C R 3、C X C R 4、及びC X C R 5を含むC X Cケモカインに対する受容体、またはC X 3 Cケモカイン受容体C X 3 C R 1であり得る。

【0345】

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、G M - C S F（顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子）、エリスロポエチン（E P O）、M I P 3 a、単球走化性タンパク質（M C P）-1、細胞内接着分子（I C A M）、マクロファージコロニー刺激因子（M - C S F）、インターロイキン-1受容体活性化キナーゼ（i R A K - 1）、ラクトトランスフェリン、及び顆粒球コロニー刺激因子（G - C S F）などの免疫療法において重要な役割を担う他の免疫調節剤を含み得る。

【0346】

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、アンフィレグリンを含み得る。アンフィレグリン（A R E G）は、E G F R受容体に結合し、C D 4 +制御性T細胞（T r e g）の機能を増強するE G F様成長因子である。A R E Gは、腫瘍環境内に免疫抑制を促進する。したがって、いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、免疫療法中に免疫応答を抑制するためのアンフィレグリン（A m h i r e g u l i n）を含み得る。

【0347】

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、融合タンパク質を含み得、サイトカイン、ケモカイン、及び／または他の可溶性因子は、抗体などの他の生体分子、及びまたは受容体のためのリガンドに融合し得る。このような融合分子は、サイトカインの半減期を増加させ、全身毒性を軽減させ、腫瘍部位でサイトカインの局所濃度を増加させ得る。2つ以上のサイトカイン、ケモカイン、及び他の可溶性因子を含む融合タンパク質は、相乗的治療的有用性を得るために使用され得る。一実施形態において、ペイロードは、G M - C S F / I L 2融合タンパク質であり得る。

【0348】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載のヒンジドメイン及び膜貫通ドメインのうちのいずれかが、可溶性サイトカイン提示のための骨格として使用され得る。サイトカインは、プロテアーゼ切断部位によってC D 8のヒンジ及び膜貫通ドメインに作動可能に連結され得る。切断部位での切断は、細胞表面膜からサイトカインを放出する。いくつかの態様において、サイトカインは、前駆体型であり得る。前駆体型からのサイトカインの活性型の生成は、切断部位での切断を介して生じる。本明細書に記載のサイトカインのうちのいずれかは、骨格として本明細書に記載のヒンジ及び膜貫通ドメインのうちのいずれかを使用して操作され得る。

【0349】

7. 免疫調節因子

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、P D - 1、P D - L 1、P D - L 2、C T L A - 4、T I M - 3、V I S T A、B T L A、T I G I T、L A I R A、C D 1 6 0、2 B 4、及びT G F Rを含むが、これらに限定されない、共抑制性分子（例えば、免疫チェックポイント）の阻害剤（アンタゴニスト）を含み得る。いくつかの態様において、阻害剤は、これまでに論じられるように、遮断／アンタゴニスト抗体またはそれらの断片、あるいは共抑制性受容体のリガンドであり得る。

【0350】

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、C D 2 7、C D 2 8、C D 3 0、C D 4 0、O X 4 0（C D 1 3 4）、4 - 1 B B（C D 1 3 7）、C D S、I C A M - 1、L F A - 1（C D 1 1 a / C D 1 8）、I C O S（C D 2 7 8）、G I T R、B A F F R、H V E M、C D 7、L I G H T、N K G 2 C、S L A M F 7、N K p 8 0、C D 1 6 0、B 7 - H 3、及びC D 8 3を含むが、これらに限定されない、共刺激分子のアゴニ

10

20

30

40

50

ストを含み得る。非限定的な例として、共刺激分子ICOS (CD278) のアゴニストは、国際特許公開第WO2016120789号 (当該出願の内容は、参照によりその全体が組み込まれる) に開示されている、配列番号1、2、3、4、5、及び6のアミノ酸配列を含むICOS結合タンパク質であり得る。

【0351】

いくつかの態様において、共刺激分子のアゴニストは、これまでに論じられるように、アゴニスト抗体またはその断片、あるいはその標的の生物学的活性を増強することができる任意の結合分子であり得る。例えば、OX40のアゴニストリガンドは、OX40L (CD252) であり得る。本明細書で使用される、OX40リガンドは、無傷OX40リガンド、可溶性OX40リガンドを含み、第2の部分に共有結合されるOX40リガンドの機能的に活性な部分を含む融合タンパク質、例えば、タンパク質ドメイン、及びバリエーションは、天然に生じるOX4Lからのアミノ酸配列によって異なるが、OX40受容体に特異的に結合するまたはOX40Lの生物学的活性さえも増強する能力を保持し得る。

【0352】

全般に、共刺激分子のアゴニストは、T細胞の活性化などのその標的分子の生物学的活性を実質的に増強する。望ましくは、生物学的活性は、10、20、30、50、70、80、90、95、または100によって増強される。

【0353】

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、先天性応答及び適応免疫応答の両方を統合し得るストレスタンパク質及び熱ショックタンパク質(HSP)を含む免疫調節剤を含み得る。それらはまた、免疫応答を刺激する他のシャペロン及びアダプターであり得る。非限定的な例として、本発明のペイロードは、ATP結合ドメイン切断型グルコース調節タンパク質170(Grp170)で融合したフラジェリンのNF- κ B-活性化ドメインを含む融合タンパク質であり得る (米国特許出願第US2015/0315255号 (当該出願の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる) を参照のこと)。融合構築物は、抗がん免疫応答を刺激するために使用することができる分泌可能なGrp170-フラジェリンハイブリッドシャペロン(Flagr p170)を形成する。

【0354】

他の実施形態において、本発明のペイロードは、STING (インターフェロン遺伝子の刺激因子) タンパク質、宿主細胞質の監視経路の要素としてTANK結合キナーゼ(TBK1)-IRF3シグナル伝達軸を活性化する細胞質におけるアダプター分子を含み得、先天性免疫力を強力に活性化するIFN β 及び他のIRF-3依存性遺伝子産物の誘導を生じ、抗原特異性CD4⁺及びCD8⁺T細胞、ならびに病原体特異性抗体の両方からなる適応免疫応答の発生をもたらす。

【0355】

Demariaらは、STINGのアゴニストである環状ジヌクレオチドGMP-AMP (cGAMP) の腫瘍内注射によるSTINGタンパク質の強制的な活性化が、黒色腫及び結腸癌のマウスモデルにおける注射された対側の腫瘍の成長制御をもたらす抗腫瘍CD8⁺T細胞応答を増強することができることを報告した。STING依存性抗腫瘍免疫力は、腫瘍微環境における内皮細胞によって生成されたI型IFNに応じて異なる (Demaria et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2015, 112(5):15408-15413)。これらの研究は、STINGが、腫瘍微環境におけるI型IFNシグナル伝達の増強を介して抗腫瘍免疫応答に寄与することを示す。バイオサーキット、STINGを含むエフェクターモジュールは、単独でまたは本発明の他の免疫治療剤と組み合わせて抗腫瘍応答を増強するために、腫瘍微環境に適用され得る。

【0356】

STINGタンパク質に加えて、本発明のペイロードは、先天性免疫炎症応答を活性化するために、ウイルス及び微生物によって細胞の感染を感知することに関与するPRR (パターン認識受容体) を含み得る。このようなPRRは、トール様受容体(TLR)、R

10

20

30

40

50

I G - I 様受容体 (R L R) 、 N O D 様受容体 (N L R) 、 及び C 型レクチン受容体 (C L R) を含む。 R L R ファミリーは、レチノイン酸誘導性遺伝子様 I (R I G - 1) 、 黒色腫分化関連遺伝子 5 (M D A 5) 、 ならびに遺伝学及び生理学研究室 2 (L G P 2) からなる、 R N A 感知システムである。 R I G - 1 は、比較的短い d s R N A (最大 1 k b) を認識するが、一方、 M D A 5 は、 I F N α 及び I F N β を含む I 型 I F N の合成を活性化するために、長い d s R N A (2 k b を超える) を検出する (W i l k i n s e t a l . , C u r r O p i n I m m u n o l . , 2 0 1 0 , 2 2 : 4 1 - 4 7) 。 R L R は、 I 型 I F N の生成を引き起こす下方調節シグナル伝達タンパク質を活性化する。 T L R は、多くの場合、「 P A M P 」 (病原体関連分子パターンと称される) 、微生物における異なる構造を認識する。 T L R に結合するリガンドは、炎症性サイトカイン及びケモカインなどの炎症及び免疫、ならびに C D 4 ⁺ 及び C D 8 ⁺ T 細胞の活性化に関与する因子の産生を誘導する細胞内シグナル伝達経路のカスケードを起動させる。ヒトにおいて特定されている 1 0 の T L R のうちで、 T L R - 1 、 2 、 4 、 5 、 及び 6 は、細胞表面に発現するが、一方、 T L R - 3 、 - 7 / 8 、 及び - 9 は、 E R 区画に発現する。いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、 P R R のうちの 1 つ、または P R R のアゴニストであり得る。

【 0 3 5 7 】

8 . 代謝因子 / 代謝チェックポイント

いくつかの実施形態において、免疫療法で使用される T 細胞などの免疫細胞は、抗腫瘍 T 細胞応答を増強させるように代謝的に再プログラミングされ得る。代謝活性は、 T 細胞受容体または C A R 及び共刺激シグナルを通して活性化する際に、免疫細胞、具体的には、 T 細胞の成長、拡張、分化、及びエフェクター機能を支持することを必要とする。がん細胞と浸潤免疫エフェクター細胞との間の代謝競合は、 T 細胞のエネルギー及び機能不全をもたらす。

【 0 3 5 8 】

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、解糖の調節物質であり得る。がん細胞における W a r b u r g 効果は、 T 細胞毒性及びエフェクター機能を抑制し得る乳酸の大量の生成をもたらす。非限定的な例として、養子移入のための免疫細胞は、 T 細胞における P E P の産生を増加させるホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ 1 (P C K 1) を過剰発現するように修飾され得る。解糖代謝産物ホスホエノールピルビン酸 (P E P) の産生の増加は、 s a r c o / E R C a (2 +) - A T P a s e (S E R C A) 活性を抑制することができ、それ故に、 T 細胞受容体媒介性 C a (2 +) - N F A T シグナル伝達及びエフェクター機能を持続することができる (H o e t a l , C e l l , 2 0 1 5 , 1 6 2 (6) : 1 2 1 7 - 1 2 2 8) 。

【 0 3 5 9 】

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、 O X P H O S 経路に関与するタンパク質からなり得る。例えば、 L E M (リンパ球拡張分子) は、細胞毒性の C D 8 ⁺ T 細胞の増殖及びエフェクター機能、ならびにリンパ性脈絡髄膜炎 (C M V) による感染に応答するメモリ T 細胞の生成を促進し得るタンパク質である。 L E M は、 O X P H O S (酸性リン酸化) タンパク質の翻訳及びミトコンドリア内膜への挿入を媒介し、それによって、 O X P H O S 活性を調節する、 C R I F 1 (C R 6 相互作用因子 1) の複合体である。したがって、 L E M は、 T 細胞の代謝 (ミトコンドリア呼吸レベル) 及び拡張の陽性調節物質である (O k o y e e t a l . , S c i e n c e , 2 0 1 5 , 3 4 8 (6 2 3 8) : 9 9 5 - 1 0 0 1) 。

【 0 3 6 0 】

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、アミノ酸調節に関与する代謝酵素の阻害剤であり得る。免疫細胞と腫瘍細胞との間の代謝競合は、 T 細胞のエネルギーによる免疫抑制性腫瘍微環境の構築及び維持をもたらし得る。非限定的な例は、細胞外アルギニンを分解することができる一酸化窒素シンターゼ及びアルギナーゼ I 、またはトリプトファンを分解するインドールアミン 2 , 3 - ジオキシゲナーゼ (I D O) の阻害剤を含

む。腫瘍細胞及び免疫抑制細胞によって分泌されるこれらの酵素の廃棄は、抗腫瘍免疫を促進し得る。

【0361】

他の実施形態において、本発明のペイロードは、デノボ脂肪酸及びコレステロール生合成に重要であるタンパク質を含み得る。これは、SREBP1 (SREBF1としても知られている)、SREBP2 (SREBF2)、HMGCR、HMGCS、FASN、ACACA、及びSQLEなどのタンパク質、ならびにLDLRなどの輸送経路を含み得る。細胞毒性のCD8⁺T細胞のコレステロール代謝の調節は、それらの抗腫瘍エフェクター機能及び増殖を増強し得る。コレステロールは、膜脂質の重要な要素であり、CD8⁺T細胞の原形質膜のコレステロールレベルの増加が、T細胞受容体のクラスターリング及びシグナル伝達、ならびに免疫学的シナプスのより効率的な形成を増強することが示されている (Molnar et al., J Biol Chem, 2012, 287: 42664-42674)。養子移入のために使用されるT細胞 (例えば、抗腫瘍CAR T細胞) は、コレステロール生合成及び／または輸送を増強するタンパク質を発現するようにさらに操作され得る。

【0362】

9. 安全スイッチ

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、強い毒性の場合に養子移入細胞を排除し、それによって、T細胞療法の副作用を緩和することができる、SREによって調節される安全スイッチを含み得る。免疫療法における養子移入T細胞は、TAAの正常な組織発現にตอบสนองして、正常な細胞を攻撃し得る。さらに、養子移入T細胞のオン腫瘍標的活性は、腫瘍溶解症候群、サイトカイン放出症候群、及び関連マクロファージ活性化症候群などの毒性をもたらし得る。

【0363】

一実施形態において、本発明のペイロードは、当該技術分野で開発されているアポトーシスの誘導によってまたは免疫監視によって不適切に活性化した細胞を排除し得る。

【0364】

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、安全スイッチとしての役割を果たす誘導性キラー／自殺遺伝子を含み得る。養子移入免疫細胞に導入されると、キラー／自殺遺伝子は、それらの同種反応性を制御し得る。キラー／自殺遺伝子は、SRE (例えば、DD) の非治療リガンドの投与によって形質導入した細胞の条件付きアポトーシスを可能にするアポトーシス遺伝子 (例えば、カスパーゼ) であり得る。

【0365】

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、カスパーゼ9を含み得る。場合によっては、カスパーゼ9は、低い基本的発現を有するように修飾され、カスパーゼ動員ドメイン (CARD) を欠いていてもよい (米国特許第US9434935B2号、当該出願の内容は、参照によりその全体が組み込まれる) の配列番号26及び配列番号28)。

【0366】

一実施形態において、本発明のペイロードは、ヒトFK506タンパク質に由来する薬物結合ドメインに融合したカスパーゼ9遺伝子に由来するポリペプチドからなる、自殺遺伝子システム、iCasp9／化学的に誘導した二量化 (CID) システムである。生体不活性の小分子AP1903 (リミツシド (rimiducid)) の投与は、薬物結合ドメインの架橋結合及び融合タンパク質の二量化、次いで、カスパーゼ9の二量化を誘導する。これは、下方調節エフェクターカスパーゼ3の活性化、続いて細胞アポトーシスの誘導をもたらす (Straathof et al., Blood, 2005, 105: 4247-4254、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)。iCasp9遺伝子を含むCARTを使用した前臨床研究は、マウスモデルにおけるインビボでのCART細胞の有効な排除を示し、このアプローチの潜在的有効性を示す。 (Buddle et al., Plos One, 2013, 8: e82742. 10.1371、Hoyos et al., Leukemia, 2010; 24 (6): 1160-1170)。一実施

形態において、本発明のペイロードは、カスパーゼ9を含み得る。一態様において、本発明のエフェクターモジュールは、DD-カスパーゼ9融合ポリペプチドであり得る。いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、完全長カスパーゼ9（配列番号8365、8366によってコードされる、配列番号8364）またはカスパーゼ9デルタCD（配列番号8368によってコードされる、配列番号8367）であり得る。本明細書に記載のカスパーゼ9配列は、任意に、配列のC末端で終止コドンを含み得る。

【0367】

場合によっては、iCasp9/CIDシステムは、リミツシドの不在下でさえ、二量化の基本比率を有し、意図的でない細胞死をもたらすことが示されている。iCasp9/CIDの発現レベルの調節は、iCasp9/CIDシステムの有効性を最大限にするのに重要である。本発明のバイオサーキット及び／またはそれらの要素のうちのいずれかは、その有用性を最適化するために、iCasp9/CIDシステムを調節または同調するのに使用され得る。二量化によって誘導されたアポトーシスパラダイムに使用されるタンパク質の他の例は、Fas受容体、Fas関連タンパク質の死エフェクター機能、FADD、カスパーゼ1、カスパーゼ3、カスパーゼ7、及びカスパーゼ8を含み得るが、これらに限定されない（Belshaw P. J. et al, Chem Biol., 996, 3:731-738, MacCorkle R. A. et al, Proc Natl Acad Sci, 1998, 95:3655-3660, Spencer, D. M. et al., Curr Biol. 1996; 6:839-847、それらの各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）。

【0368】

いくつかの実施形態において、本発明の安全スイッチは、代謝酵素、例えば、単純ヘルペスウイルススチミジンキナーゼ（HSV-TK）及びシトシンデアミナーゼ（CD）を含み得る。HSV-TKは、三リン酸型ヌクレオシドを生成するために、アシクロビル及びガンシクロビル（GCV）を含む、ヌクレオシド類似体をリン酸化する。DNAに組み込まれると、HSV-TKは、連鎖停止及び細胞死をもたらす。哺乳動物チミジンキナーゼとは違って、HSV-TKは、哺乳動物細胞における自殺遺伝子として使用するのに好適である、GCVなどのヌクレオシド類似体に対して1000倍高い親和性を特徴とする。シトシンデアミナーゼ（CD）は、5-フルオロシトシン（5-FC）を細胞毒性5-フルオロウラシル（5-FU）に変換することができる（Tiraby et al., FEMS Lett., 1998, 167:41-49）。

【0369】

いくつかの実施形態において、本発明の安全スイッチは、CAR操作T細胞において共発現され得る、CYP4B1変異体（自殺遺伝子として）を含み得る（Roelleck et al., Gen Ther., 2016, May 19, doi:10.1038/gt.2016.38）。

【0370】

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、細胞死を誘導し得る融合構築物、例えば、St-R1-S1-Q-S2-R2（式中、Stは、軸配列（stalk sequence）であり、R1/2及びQは、異なるエピトープであり、S1/2は、任意のスペーサー配列である）の式を有するポリペプチドを含み得る（国際特許公開第WO 2013/153391号、当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。

【0371】

いくつかの実施形態において、安全スイッチは、養子移入細胞の原形質膜に発現される抗原に特異的に結合する治療抗体によって媒介され得る。抗原-抗体の相互作用は、抗原に対して特定のモノクローナル抗体の投与後に、細胞除去を可能にする。非限定的な例として、本発明のペイロードは、CD20及び抗CD20抗体（Griffioen et al., Haematologica, 2009, 94:1316-1320）、タンパク質タグ及び抗タグ抗体（Kieback et al., Natl. Acad. Sci.

U. S. A. , 2008, 105:623-628)、抗CD20モノクローナル抗体の投与後に、CD34選択、細胞追跡、ならびに細胞消失を可能にする、CD34（マーカ一部分として）及びCD20（自殺部分として）からのエピトープを組み合わせる小型自殺遺伝子（RQR8）（Philip et al. , Blood, 2014, 124:1277-1287）、切断型ヒトEGFRポリペプチド及び抗EGFRモノクローナル抗体（Wang et al. , Blood, 2011, 118:1255-1263）、ならびに米国特許出願公開第2015/0093401号、当該出願の各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）において論じられる構造式を有する小型ポリペプチド安全スイッチなどの安全スイッチを媒介するために使用される抗原及び抗体対を含み得る。

10

【0372】

10. 調節スイッチ

養子細胞療法（ACT）の有用性は、移植片対宿主病（GVHD）の高発生率によって制限されている。GVHDは、養子移入T細胞が宿主組織損傷をもたらす免疫応答を引き出すときに生じる。移植細胞による宿主抗原の認識は、急性GVHDを示す炎症性サイトカインストームカスケードを引き起こす。GVHDは、免疫システムのエフェクターと調節アームとの間の不均衡と特徴付けられる。いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、調節スイッチとして使用され得る。本明細書で使用される場合、「調節スイッチ」は、免疫システムの調節アームを増強することによって移植片への耐性を増加させるときのタンパク質を指す。

20

【0373】

一実施形態において、調節スイッチは、制御性T（Treg細胞）の拡張を優先的に促進するペイロードを含み得る。Tregは、胸腺における高親和性リガンドにおいて陽性に選択され、自己抗原への耐性に重要な役割を果たす、異なる細胞集団である。さらに、Tregはまた、外来抗原への末梢耐性に重要な役割を果たすことも示されている。Tregは、免疫耐性を促進するため、本発明の組成物によるTregの拡張は、GVHDを制限するのに望ましくあり得る。

【0374】

いくつかの実施形態において、調節スイッチは、NFκB、FOXO、核内受容体Nr4a、レチノイン酸受容体アルファ、NFAT、AP-1、及びSMADなどのTreg活性化因子を含み得るが、これらに限定されない。このような因子は、制御性T細胞プログラムの活性化及びT細胞の拡張をもたらすT細胞のフォークヘッドボックスP3（FOXP3）の発現をもたらす得る。

30

【0375】

一実施形態において、調節スイッチは、FOXP3、T細胞における転写調節因子であり得る。FOXP3の機能は、IL2及びエフェクターT細胞サイトカインを含む多くの遺伝子の発現の抑制をもたらす、NFATの機能を抑制することである。FOXP3はまた、CD25、細胞毒性T-リンパ球抗原細胞毒性T-リンパ球抗原4（CTLA4）、グルココルチコイド誘導性TNF受容体ファミリー遺伝子（GITR）及び葉酸受容体4などの遺伝子に対する転写活性化因子としての役割を果たす。FOXP3はまた、RORC（RAR関連オーファン受容体C）に拮抗することによってIL17産生ヘルパーT細胞（Th17）の分化も阻害する。エクソン2（FOXP3デルタ2）またはエクソン7（FOXP3デルタ7）を欠いているFOXP3のアイソフォームはまた、調節スイッチとして使用され得る。一態様において、本発明のエフェクターモジュールは、DD-FOXP3融合ポリペプチドであり得る。FOXP3は、完全長FOXP3（配列番号8370によってコードされる配列番号8369）、またはFOXP3（WTのアミノ酸2～431）（配列番号8372によってコードされる配列番号8371）、デルタ2FOXP3（配列番号8374によってコードされる配列番号8373）、またはFOXP3デルタ（WTのアミノ酸2～396）（配列番号8376によってコードされる配列番号8375）であり得る。

40

50

【0376】

11. ホーミング受容体

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、指定された腫瘍部位などの異なる解剖学的区画に免疫療法細胞を誘導するホーミング受容体を含み得る。例えば、キメラ抗原受容体を発現するT細胞は、T細胞によって通常は発現されないホーミング受容体を発現するようにさらに修飾され得る。本明細書で使用される場合、「ホーミング受容体」という用語は、指示された臓器、特定の組織、または特定の細胞型に対して受容体を発現する細胞を誘導する受容体である。このようなトラフィック受容体は、ある特定の標的臓器におけるT細胞の蓄積を好む。いくつかの実施形態において、本発明のホーミング受容体は、接着分子であり得る。他の実施形態において、本発明のホーミング受容体は、ケモカインへの走化性を媒介するケモカイン受容体であり得る。非限定的な例として、ホーミング受容体は、CXCR5などのB細胞ゾーンホーミング受容体、CXCR7などのT細胞ゾーンホーミング受容体、CCR9及びインテグリン $\alpha 4 \beta 7$ （リンパ球パイアー斑接着分子としても知られている）などの胃腸ホーミング受容体、CLA（皮膚リンパ球関連抗原受容体）、CCR4、CCR8、及びCCR10などの皮膚ホーミング受容体（例えば、国際特許公開第WO2016025454号、当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）であり得る。他のホーミング受容体には、黒色腫瘍に対してケモカイン受容体修飾された腫瘍浸潤リンパ球を再指向するCXCR2及びCXCR1（Idorn et al., Methods Mol. Biol., 2016, 1428:261-276及びSapoznik et al., Cancer Immunol Immunother., 2012, 61(10):1833-1847）、CD8⁺T細胞によって発現されると、CCL2（CCR2リガンド）発現が増加される前立腺癌の部位に修飾されたCD8⁺T細胞を誘導することができるCCR2（Garetto et al., Oncotarget, 2016, May 10. doi:10.18632/oncotarget.9280）、ならびに腸管ホーミング受容体としてCD103が含まれるが、これらに限定されない。

【0377】

12. 免疫シグナル伝達

免疫治療剤による治療は、免疫細胞シグナル伝達を誘導し、細胞型特異的な免疫活性の活性化をもたらす、最終的には、免疫応答をもたらす得る。いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、シグナル伝達経路の外因性制御を達成するために使用される免疫シグナル伝達生体分子であり得る。例示的な免疫シグナル伝達生体分子は、活性化T細胞の核因子（NFAT）（例えば、NFAT、NFAT2、NFAT3、及びNFAT4）、核因子 κ B（NF κ B）、シグナル伝達兼転写活性化因子（STAT）、アクチベータータンパク質-1（AP-1）、Rel、Fos、及びJun；ヤヌスキナーゼ（JAK）、細胞外シグナル調節キナーゼ（ERK）、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ（MAPK）、哺乳動物のラパマイシン標的（mTOR）、ホスホイノシチド依存性キナーゼ（PKD）、タンパク質キナーゼB（PKB）、IkBキナーゼ（IKK）、カルシウム／カルモジュリン依存性キナーゼ（CaMK）などのキナーゼ；ならびにRas、Cbl、カルモジュリン（CaM）、カルパイン、及びIkKBキナーゼなどの他のシグナル伝達分子などの転写因子を含む。

【0378】

一実施形態において、本発明のペイロードは、SHP-1及び／またはSHP-2の阻害と組み合わせ投与され得る。チロシン-タンパク質ホスファターゼSHP1（PTPN6とも知られている）及びSHP2（PTPN11とも知られている）は、プログラム細胞死（PD1）阻害性シグナル伝達経路に関与する。PD1の細胞内ドメインは、免疫受容体チロシンに基づいた阻害性モチーフ（ITIM）及び免疫受容体チロシンに基づいたスイッチモチーフ（ITSM）を含む。ITSMは、SHP-1及び2を動員することが示されている。これは、近隣のTCRシグナル伝達分子の脱リン酸化を誘導し、それによって、T細胞の活性化の抑制をもたらす、T細胞枯渇をもたらすことができる、陰性の

共刺激マイクロクラスターを生成する。一実施形態において、SHP-1及び2の阻害剤は、T細胞、TIL、または枯渇を緩和するための他の細胞型において、タンパク質の優性ネガティブ形を発現することを含み得る。このような変異体は、内因性の触媒的に活性なタンパク質に結合し、それらの機能を阻害することができる。一実施形態において、SHP-1及び/またはSHP-2の優性ネガティブ変異体は、触媒活性に必要とされるホスファターゼドメインを欠いている。いくつかの実施形態において、Bergeron S et al. (2011). *Endocrinology*. 2011 Dec; 152 (12): 4581-8.、Dustin JB et al. (1999) *J Immunol*. Mar 1; 162 (5): 2717-24.、Berchtold S (1998) *Mol Endocrinol*. Apr; 12 (4): 556-67、及びSchram et al. (2012) *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1; 302 (1): H231-43に教示される優性ネガティブSHP-1変異体のうちのいずれかは、本発明において有用であり得る（それらの内容は、参照によりそれらの全体が組み込まれる）。

【0379】

13. 腫瘍崩壊ウイルス

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、腫瘍崩壊ウイルスまたは腫瘍崩壊ウイルスの任意の要素を含み得る。いくつかの実施形態において、ペイロードは、腫瘍崩壊ウイルス療法での使用のために遺伝的に修飾された腫瘍崩壊ウイルスまたは要素であり得る。本明細書で使用される場合、「ウイルス療法」という用語は、がん細胞を攻撃または破壊するための腫瘍崩壊ウイルス（複製可能なウイルス）を指す。腫瘍崩壊ウイルスは、正常組織に害を生じることなく、腫瘍内のがん細胞の直接標的及び殺傷することによって悪性腫瘍を排除することができるようなウイルスを指す。例示的な腫瘍崩壊ウイルス及びがん特異的親和性を有する遺伝的に操作した腫瘍崩壊ウイルスは、アルボウイルス、アデノウイルス、コクサッキーウイルス、単純ヘルペスウイルス（HSV）、麻疹、ムンプスウイルス、モロニー白血病ウイルス、ミクソウイルス、ニューカッスル病ウイルス、レオウイルス、ラブドウイルス、水疱性口腔ウイルス（Vesicular Stomatitic Virus）、及びワクシニアウイルス（VV）を含み得る。それはまた、米国特許第9,441,246号におけるアデノパルボウイルスキメラなどの腫瘍崩壊の可能性が増加するキメラウイルスであり得る。腫瘍崩壊ウイルスは、より具体的には、特定のクラスのがん細胞を標的化しつつ、免疫抑制に左右されないように修飾され得るか、またはがんを抑制するトランス遺伝子を挿入し、発現するように修飾され得る。腫瘍崩壊ウイルスへの修飾はまた、ウイルスの複製の可能性を改善し、ウイルス力価を増加させ、及び/またはウイルスによって感染され得る範囲のがん細胞を増強させるように行われ得る。ペイロードとして使用され得る修飾された腫瘍崩壊ウイルスの例には、米国特許第US8282917B2号、国際特許公開第WO2011070440号、同第WO2004078206A1号、同第WO2016144564号、同第WO2016119052号、同第WO2009111892号が含まれ、当該出願各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【0380】

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、ウイルスの1つ以上のコートタンパク質、挿入されたトランス遺伝子、腫瘍内ウイルスの複製及び組み合わせを増加させ得る他の因子であり得る。

【0381】

場合によっては、2つ以上の腫瘍崩壊ウイルスはまた、国際特許公開第WO2010020056号（当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載される、標的がん細胞の相乗的殺傷を達成するために、同じSRE内のまたは2つ以上のSREにおけるペイロードとして使用され得る。

【0382】

14. ゲノム編集システム

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、C R I S P R（クラスター化された、規則的に間隔が空いた、短い回文型の反復）、C R I S P R 酵素（C a s 9）、C R I S P R－C a s 9 または C R I S P R システム及び C R I S P R－C A S 9 複合体を含む遺伝子編集システムの要素であってもよい。それはまた、亜鉛フィンガーヌクレアーゼ、T A L E N（転写活性化因子様エフェクターベースのヌクレアーゼ）、及びメガヌクレアーゼなどの他のゲノム編集システムであってもよい。

【0383】

さらなる特性

本発明のエフェクターモジュールは、ペイロードの分布を調節するシグナル配列、エフェクターモジュール構築物からのペイロードの切断を促進する切断及び／または処理特性、エフェクターモジュールの細胞局在を調節することができる標的化及び／または貫通シグナル、及び／またはエフェクターモジュールの異なる要素（例えば、D D 及びペイロード）に連結する1つ以上のリンカー配列をさらに含み得る。いくつかの実施形態において、エフェクターモジュールは、リンカー配列（特定の配列及び長さを有する）、切断部位、調節エレメント（マイクロRNA標的化部位などの対象となるタンパク質の発現を調節する）、特定の細胞もしくは細胞内部位にエフェクターモジュールを導くシグナル配列、貫通配列、またはエフェクターモジュールを追跡するためのタグ及びバイオマーカーなどの1つ以上のさらなる特性を含み得る。

【0384】

1. シグナル配列

S R E（例えば、D D）及びペイロード領域に加えて、本発明のエフェクターモジュールは、1つ以上のシグナル配列をさらに含み得る。シグナル配列（シグナルペプチド、標的化シグナル、標的ペプチド、局在配列、輸送ペプチド、リーダー配列、またはリーダーペプチドと称される場合がある）は、タンパク質（例えば、本発明のエフェクターモジュール）をそれらの指定された細胞及び／または細胞外部位に配向する。タンパク質シグナル配列は、ほぼすべての分泌されたタンパク質及び多くの内在性膜タンパク質の標的化及び転座において中心的役割を果たす。

【0385】

シグナル配列は、特定の部位に向かうように運命づけられた、新たに合成されたタンパク質の大部分のN末端に存在する短い（5～30アミノ酸長の）ペプチドである。シグナル配列は、シグナル認識粒子（S R P）によって認識され、I型及びII型シグナルペプチドペプチダーゼを使用して切断され得る。ヒトタンパク質に由来するシグナル配列は、エフェクターモジュールを特定の細胞及び／または細胞外部位に配向するためのエフェクターモジュールの調節モジュールとして組み込まれ得る。これらのシグナル配列は、実験的に実証され、切断され得る（Z h a n g e t a l. , P r o t e i n S c i. 2004, 13:2819-2824）。

【0386】

いくつかの実施形態において、シグナル配列は、必ずではないが、エフェクターモジュールのN末端またはC末端に位置することができ、必ずではないが、所望のエフェクターモジュールを切断して、「成熟」ペイロード、すなわち、本明細書に論じられる、免疫治療剤を得ることができる。

【0387】

いくつかの例において、シグナル配列は、天然に分泌されたタンパク質及びそのバリエーションに由来する分泌されたシグナル配列であってもよい。場合によっては、分泌されたシグナル配列は、配列番号261（配列番号262～265のヌクレオチド配列によってコードされる）のアミノ酸を含むI L 2シグナル配列、及び／または配列番号266（配列番号267～275のヌクレオチド配列によってコードされる）のアミノ酸配列を含むp 40シグナル配列などであるが、これらに限定されない、サイトカインシグナル配列であってもよい。

【0388】

場合によっては、ペイロードを標的細胞の表面膜に配向するシグナル配列が、使用される。標的細胞の表面上のペイロードの発現は、非標的インビボ環境においてペイロードの拡散を制限し、それによって、ペイロードの安全性プロファイルを潜在的に改善するために有用であり得る。さらに、ペイロードの膜提示は、ペイロードの生理学的及び定性的シグナル伝達ならびに安定化及びリサイクリングをより長い半減期可能にし得る。膜配列は、ペイロードのN末端要素の内因性シグナル配列であってもよい。任意に、異なるシグナル配列のためにこの配列を交換することが望ましくあり得る。シグナル配列は、ペイロードがT細胞の表面上に提示されるように、対象となる細胞型の分泌経路とのそれらの相溶性に基づいて選択され得る。いくつかの実施形態において、シグナル配列は、配列番号276（配列番号277のヌクレオチド配列によってコードされる）のアミノ酸を含むIgEシグナル配列、または配列番号278（配列番号279～283のヌクレオチド配列によってコードされる）のアミノ酸を含むCD8aシグナル配列であってもよい。

【0389】

シグナル配列の他の例は、以下を含み、バリエーションは、米国特許第8,148,494号、同第8,258,102号、同第9,133,265号、同第9,279,007号、及び米国特許出願公開第2007/0141666号、ならびに国際特許出願公開第WO1993/018181号（当該出願の各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）に論じられる修飾シグナル配列であってもよい。他の例において、シグナル配列は、エフェクターモジュールを核などの特定の細胞部位に配向し得るウイルス、酵母菌、及び細菌などの他の生物からの異種シグナル配列であってもよい（例えば、EP1209450）。他の例は、酵素などの融合タンパク質の分泌を増加させ得るトリコデルマからのアスパラギン酸プロテアーゼ（NSP24）シグナル配列（例えば、Cervin and Kimの米国特許第8,093,016号）、細菌性リポタンパク質シグナル配列（例えば、Lau and RiouxのPCT出願公開第1991/09952号）、大腸菌エンテロトキシンIIシグナルペプチド（例えば、Kwonらの米国特許第6,605,697号）、大腸菌分泌シグナル配列（例えば、Malleryらの米国特許公開第2016/090404号）、メチロトロフ酵母からのリパーゼシグナル配列（例えば、米国特許第8,975,041号）、及びコリネフォルム細菌に由来するDNaseのためのシグナルペプチド（例えば、米国特許第4,965,197号）を含み得、当該出願の各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【0390】

シグナル配列はまた、核局在シグナル（NLS）、核輸出シグナル（NES）、極性細胞管状腺房構造局在シグナル（例えば、米国特許第8,993,742号、Cour et al., *Nucleic Acids Res.* 2003, 31(1):393-396を参照されたく、それらの各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）、細胞内部位への細胞外局在シグナル（例えば、リソソーム、小胞体、ゴルジ、ミトコンドリア、原形質膜、及びペルオキシソームなど）（例えば、米国特許第7,396,811号及びNegi et al., *Database*, 2015, 1-7を参照されたく、それらの各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）も含み得る。

【0391】

2. 切断部位

いくつかの実施形態において、エフェクターモジュールは、切断及び／または処理特性を含む。本発明のエフェクターモジュールは、少なくとも1つのタンパク質切断シグナル／部位を含み得る。タンパク質切断シグナル／部位は、N末端、C末端、N末端とC末端の間、N末端と中間点の間、中間点とC末端の間、及びこれらの組み合わせなどが、これらに限定されない、N末端とC末端の間の任意の空間に位置し得る。

【0392】

エフェクターモジュールは、任意のプロテイナーゼの1つ以上の切断シグナル（複数可）／部位（複数可）を含み得る。プロテイナーゼは、セリンプロテイナーゼ、システイン

10

20

30

40

50

プロテイナーゼ、エンドペプチダーゼ、ジペプチダーゼ、メタロプロテイナーゼ、グルタミン酸プロテイナーゼ、スレオニンプロテイナーゼ、及びアスパラギン酸プロテイナーゼであってもよい。いくつかの態様において、切断部位は、フリン、アクチニダイン、カルパイン-1、カルボキシペプチダーゼA、カルボキシペプチダーゼP、カルボキシペプチダーゼY、カスパーゼ-1、カスパーゼ-2、カスパーゼ-3、カスパーゼ-4、カスパーゼ-5、カスパーゼ-6、カスパーゼ-7、カスパーゼ-8、カスパーゼ-9、カスパーゼ-10、カテプシンB、カテプシンC、カテプシンG、カテプシンH、カテプシンK、カテプシンL、カテプシンS、カテプシンV、クロストリパイン、キマーゼ、キモトリプシン、エラスターゼ、細胞内タンパク質分解、エンテロキナーゼ、第Xa因子、ギ酸、グランザイムB、マトリックスメタロプロテアーゼ-2、マトリックスメタロプロテアーゼ-3、ペプシン、プロテイナーゼK、SUMOプロテアーゼ、スブチリシン、TEVプロテアーゼ、サーモリシン、トロンピン、トリプシン、及びTAGzymeのシグナル配列であってもよい。

【0393】

一実施形態において、切断部位は、アミノ酸配列SARNRQKR Sを含むフリン切断部位（配列番号285のヌクレオチド配列によってコードされる配列番号284）、またはアミノ酸配列ARNRQKR Sを含む改正フリン切断部位（配列番号287のヌクレオチド配列によってコードされる配列番号286）、またはアミノ酸配列ESRRVRRNKR SKを含む修飾フリン部位（配列番号289～291のヌクレオチド配列によってコードされる配列番号288）である。

【0394】

3. タンパク質タグ

いくつかの実施形態において、本発明のエフェクターモジュールは、タンパク質タグを含み得る。タンパク質タグは、エフェクターモジュールを検出する及びそのプロセスをモニタリングするために使用され得る。エフェクターモジュールは、エピトープタグ（例えば、FLAGまたは血球凝集素（HA）タグ）などの1つ以上のタグを含み得る。多数のタンパク質タグは、本発明のエフェクターモジュールのために使用され得る。それらには、自己標識ポリペプチドタグ（例えば、ハロアルカンデハロゲナーゼ（ハロタグ2またはハロタグ7）、ACPタグ、クリップタグ、MCPタグ、スナップタグ）、エピトープタグ（例えば、FLAG、HA、His、及びMy c）、蛍光タグ（例えば、緑色蛍光タンパク質（GFP）、赤色蛍光タンパク質（RFP）、黄色蛍光タンパク質（YFP）、及びそれらのバリエーション）、生物発光タグ（例えば、ルシフェラーゼ及びそのバリエーション）、親和性タグ（例えば、マルトース結合タンパク質（MBP）タグ、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ（GST）タグ）、免疫原性親和性タグ（例えば、タンパク質A/G、IRS、AU1、AU5、glu-glu、KT3、S-tag、HSV、VSV-G、Xpress、及びV5）、ならびに他のタグ（例えば、ビオチン（小分子）、Streptag（Strept II）、SBP、ビオチンカルボキシル担体タンパク質（BCCP）、eXact、CBP、CYD、HPC、CBDインテイン-キチン結合ドメイン、Trx、NorpA、及びNusAが含まれるが、これらに限定されない。

【0395】

他の実施形態において、タグはまた、米国特許第8,999,897号、同第8,357,511号、同第7,094,568号、同第5,011,912号、同第4,851,341号、及び同第4,703,004号、米国特許出願公開第2013/115635号及び同第2013/012687号、ならびに国際特許出願公開第WO2013/091661号（当該出願の各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）に開示されているものから選択され得る。

【0396】

いくつかの態様において、多数のタンパク質タグ、同じまたは異なるタグのいずれかが使用され得、タグの各々は、同じN末端またはC末端に位置し得るが、一方、他の場合において、これらのタグは、各末端に位置し得る。

【0397】

4. 標的化ペプチド

いくつかの実施形態において、本発明のエフェクターモジュールは、標的化及び／または貫通ペプチドをさらに含み得る。細胞表面マーカーを選択的に認識する低分子標的化及び／または貫通ペプチド（例えば、受容体、トランス膜タンパク質、及び細胞外マトリックス分子）は、エフェクターモジュールを所望の臓器、組織、または細胞に標的にするために使用され得る。インビトロで合成された短ペプチド（5～50アミノ酸残基）及び天然に生じるペプチド、またはそれらの類似体、バリエーション、誘導体は、エフェクターモジュールを所望の臓器、組織、もしくは細胞及び／または細胞の内側の細胞内部位にホーミングするためのエフェクターモジュールに組み込まれ得る。

10

【0398】

いくつかの実施形態において、標的化配列及び／または貫通ペプチドは、エフェクターモジュールを標的臓器、または組織、または細胞（例えば、がん組織）に起こすためのエフェクターモジュールに含まれ得る。他の実施形態において、標的化及び／または貫通ペプチドは、エフェクターモジュールを、細胞の内側に特定の細胞内部位を配向し得る。

【0399】

標的化ペプチドは、約6～約30を含んだ任意の数のアミノ酸を有する。ペプチドは、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または30個のアミノ酸を有し得る。概して、標的化ペプチドは、25個以下のアミノ酸、例えば、20個以下、例えば、15個以下を有し得る。

20

【0400】

例示的な標的化ペプチドは、当該技術分野に開示されているもの、例えば、米国特許第9,206,231号、同第9,110,059号、同第8,706,219号、及び同第8,772,449号、ならびに米国特許出願公開第2016/089447号、同第2016/060296号、同第2016/060314号、同第2016/060312号、同第2016/060311号、同第2016/009772号、同第2016/002613号、同第2015/314011号、及び同第2015/166621号、ならびに国際特許出願公開第WO2015/179691号及び同第WO2015/183044号（当該出願の各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）を含み得るが、これらに限定されない。

30

【0401】

5. リンカー

いくつかの実施形態において、本発明のエフェクターモジュールは、リンカー配列をさらに含み得る。リンカー領域は、主に、エフェクターモジュール内の2つ以上のポリペプチド間のスペーサーとしての役割を果たす。「リンカー」または「スペーサー」は、本明細書で使用される場合、2つの分子、または組換えタンパク質の2つのドメインなどの2つの部分に接続する、分子または分子の群を指す。

【0402】

いくつかの実施形態において、「リンカー」（L）または「リンカードメイン」または「リンカー領域」または「リンカー分子」または「ペプチドリンカー」は、本明細書で 사용되는場合、エフェクターモジュールのドメイン／領域のうちのいずれかに連結する、約1～100アミノ酸長のオリゴまたはポリペプチド領域（ペプチドリンカーとも呼ばれる）を指す。ペプチドリンカーは、1～40アミノ酸長、または2～30アミノ酸長、または20～80アミノ酸長、または50～100アミノ酸長であってもよい。リンカー長はまた、使用されたペイロードの型に応じて、及びペイロードの結晶構造に基づいて最適化され得る。場合によっては、より短いリンカー長は、好ましくは選択され得る。いくつかの態様において、ペプチドリンカーは、ペプチド結合によって一緒に連結されるアミノ酸、好ましくは、ペプチド結合によって連結される1～20アミノ酸から構成され、アミノ酸は、20個の天然に生じるアミノ酸：グリシン（G）、アラニン（A）、バリン（V

40

50

)、ロイシン (L)、イソロイシン (I)、セリン (S)、システイン (C)、スレオニン (T)、メチオニン (M)、プロリン (P)、フェニルアラニン (F)、チロシン (Y)、トリプトファン (W)、ヒスチジン (H)、リジン (K)、アルギニン (R)、アスパラギン酸 (D)、グルタミン酸 (E)、アスパラギン (N)、及びグルタミン (Q) から選択される。これらのアミノ酸のうちの1つ以上は、当業者によって理解されるように、グリコシル化され得る。いくつかの態様において、ペプチドリンカーのアミノ酸は、アラニン (A)、グリシン (G)、プロリン (P)、アスパラギン (R)、セリン (S)、グルタミン (Q)、及びリジン (K) から選択され得る。

【0403】

一例において、人工的に設計されたペプチドリンカーは、好ましくは、隣接したタンパク質ドメインは、互いに対して自由に移動できるように、グリシン (G) 及びセリン (S) のような可撓性残基のポリマーからなり得る。より長いリンカーは、2つの隣接したドメインが互いに干渉しないことを確実にすることが望ましいときに使用され得る。特定のリンカー配列の選択は、融合構築物の生物学的活性、安定性、折り畳み、標的化、及び／または薬物動態特性に影響を及ぼす場合に懸念し得る。ペプチドリンカーの例には、SG、MH、配列番号293のヌクレオチド配列によってコードされるGGSG (配列番号292、配列番号295～299のヌクレオチド配列によってコードされるGGSGG (配列番号294)、配列番号93及び300のヌクレオチド配列によってコードされるGGSGGG (配列番号78)、配列番号302～303のヌクレオチド配列によってコードされるSGGGG (配列番号301)、配列番号92のヌクレオチド配列によってコードされるGGSGGGSGG (配列番号77)、GGGGG (配列番号304)、GGGGG (配列番号305)、または (GGGGG)_n (n=2 (配列番号306)、3 (配列番号308～313によってコードされる配列番号307)、4 (配列番号314)、5 (配列番号315)、または6 (配列番号316))、SSSSG (配列番号317)、または (SSSSG)_n (n=2 (配列番号318)、3 (配列番号319)、4 (配列番号320)、5 (配列番号321)、または6 (配列番号322))、配列番号324のヌクレオチド配列によってコードされるSGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGSLQ (配列番号323)、配列番号326～327のヌクレオチド配列によってコードされるEFSTEF (配列番号325)、GKSSSGSGSESKS (配列番号328)、GGSTSGSGKSSSEGGK (配列番号329)、GSTSGSGKSSSEGGSGSTKG (配列番号330)、GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号331)、配列番号333のヌクレオチド配列によってコードされるVDYPYDVPDYALD (配列番号332)、またはEGKSSSGSGSESKSEF (配列番号334)、または配列番号8347のヌクレオチド配列によってコードされるGSGSGS (配列番号8330)、または配列番号8348のヌクレオチド配列によってコードされるGSGSGSGS (配列番号8331)、また配列番号8349のヌクレオチド配列によってコードされるGSGSGGGSGS (配列番号8332)、SGSGSGSリンカー (配列番号8382)、またはAGTGGTによってコードされるSGリンカー、またはCTAGATによってコードされるリジンアスパラギン酸を含むLDリンカーが含まれるが、これらに限定されない。リンカーはまた、DNA制限酵素認識部位またはそれらの修飾物、例えば、可撓性GSまたはG/Sリッチリンカー；GGATCCによってコードされるBamH1部位；可撓性G/SリッチリンカーまたはBamH1部位；TCTAGAによってコードされるSR/Xba I部位；またはGGATCCGGAによってコードされるGSGリンカー (BamH1-Gly) リンカーであり得る。

【0404】

他の例において、ペプチドリンカーは、グリシン (G) 及びアラニン (A) などの立体障害のないアミノ酸の大部分で構成され得る。例示的なリンカーは、ポリグリシン (例えば、(G)₄ (配列番号8378)、(G)₅ (配列番号8379)、(G)₈ (配列番号8380))、ポリ(GA)、及びポリアラニンである。本明細書に記載のリンカーは、例示的であり、より長く、他の残基を含むリンカーは、本発明によって企図される。

10

20

30

40

50

【0405】

リンカー配列は、マルチドメインタンパク質に由来する天然リンカーであり得る。天然リンカーは、タンパク質内の2つの異なるドメインまたはモチーフを分離する短ペプチド配列である。

【0406】

いくつかの態様において、リンカーは、可撓性または剛性であり得る。他の態様において、リンカーは、切断可能であっても、切断できなくてもよい。本明細書で使用される場合、「切断可能なリンカードメインまたは領域」または「切断可能なペプチドリリンカー」という用語は、同義に使用される。いくつかの実施形態において、リンカー配列は、酵素的に及び／または化学的に切断され得る。ペプチドリリンカーを切断するために有用な酵素（例えば、プロテイナーゼ／ペプチダーゼ）の例には、Arg-Cプロテイナーゼ、Asp-Nエンドペプチダーゼ、キモトリプシン、クロストリパイン、エンテロキナーゼ、第Xa因子、グルタミルエンドペプチダーゼ、グランザイムB、アクロモバクター（*Achromobacter*）プロテイナーゼI、ペプシン、プロリンエンドペプチダーゼ、プロテイナーゼK、*Staphylococcus* ペプチダーゼI、サーモリシン、トロンビン、トリプシン、及びタンパク質分解酵素のカスパーゼファミリーのメンバー（例えば、カスパーゼ1～10）が含まれるが、これらに限定されない。化学的に感知する切断部位はまた、リンカー配列に含まれ得る。化学的切断試薬の例には、メチオニン残基を切断する臭化シアン；トリプトファン残基を切断する、N-クロロスクシンイミド、ヨード安息香酸、またはBNP-S-スカルトール〔2-（2-ニトロフェニルスルフェニル）-3-メチルインドール〕；アスパルチル-プロリン結合を切断する希酸；及びeアスパラギン酸-プロリン酸切断可能な認識部位（すなわち、1つ以上のD-Pジペプチド部分を含む切断可能なペプチドリリンカー）が含まれるが、これらに限定されない。融合モジュールは、1つ以上の切断可能なペプチドリリンカーによって分離される対象となるペプチドをコードする複数の領域を含み得る。

【0407】

他の実施形態において、切断可能なリンカーは、「自己切断性」リンカーペプチド、例えば、2Aリンカー（例えば、T2A）、2A様リンカー、またはその機能的等価物及びこれらの組み合わせであり得る。いくつかの実施形態において、リンカーは、ピコルナウイルス2A様リンカー、ブタテシオウイルス（P2A）のCHYSEL配列、ゾセアアシグナ（*Thosea asigna*）ウイルス（T2A）、またはそれらの組み合わせ、バリエーション、及び機能的等価物を含む。いくつかの実施形態において、本発明のバイオサーキットは、2Aペプチドを含み得る。2Aペプチドは、細胞に内因性であるプロテアーゼ（2Aペプチダーゼ）によって認識されるウイルスからの約20個のアミノ酸残基の配列である。2Aペプチドは、ピコルナウイルスの中で特定され、この典型的な例は、口蹄疫ウイルスである（Robertson BH, et al., *J Virol* 1985, 54:651-660）。2A様配列はまた、Picornaviridae様ウマ鼻炎Aウイルス、ならびにブタテシオウイルス-1及び無傷ゾセアアシグナウイルス（TaV）などの非関連ウイルスにおいて見出されている。このようなウイルスにおいて、多種タンパク質は、オープンリーディングフレームによってコードされる大きなポリタンパク質に由来する。2Aペプチドは、ウイルスカプシドと複製ポリタンパク質ドメインの間の接合を形成する単一部位でこのポリタンパク質の共翻訳切断を媒介する。2A配列は、コンセンサスモチーフD-V/I-E-X-N-P-G-P（配列番号8381）を含む。これらの配列は、共翻訳に作用し、グリシンと最後のプロリンとの間の正常なペプチド結合の形成を防ぎ、次のコドンのリボソームスキッピングをもたらすと考えられる（Donnelly ML et al. (2001). *J Gen Virol*, 82:1013-1025）。切断後、短ペプチドは、切断部位のタンパク質上流のC末端に融合したままであるが、プロリンを、切断部位のタンパク質下流のN末端に付加する。特定された2Aペプチドのうちで、4つは、すなわち、FMDV 2A（F2Aとして本明細書で短縮される）；ウマ鼻炎Aウイルス（ERAV）2A（E2A）；ブタテシオウイルス-1 2

10

20

30

40

50

A (P2A) 及びゾセアアシグナウイルス 2A (T2A) と幅広く使用されている。いくつかの実施形態において、本発明において有用な 2A ペプチド配列は、国際特許出願第 WO 2010042490 号 (当該出願の内容は、参照によりその全体が組み込まれる) の配列番号 8~11 から選択される。いくつかの実施形態において、切断部位は、配列番号 8269 のヌクレオチド配列によってコードされる P2A に切断可能なペプチド (配列番号 8239) であり得る。

【0408】

他のリンカーは、当業者には明らかであり、本発明の代替の実施形態に関連して使用され得る。

【0409】

本発明のリンカーはまた、非ペプチドリカーであり得る。例えば、 $-NH-(CH_2)_a-C(O)-$ (式中、 $a=2-20$) などのアルキルリンカーは、使用され得る。これらのアルキルリンカーは、任意の非立体障害基、例えば、低級アルキル (例えば、 C_1-C_6) 低級アシル、ハロゲン (例えば、Cl、Br)、CN、 NH_2 、フェニルなどによってさらに置換され得る。

【0410】

いくつかの態様において、リンカーは、米国特許第 4,946,778 号、同第 5,525,491 号、同第 5,856,456 号、及び国際特許出願第 WO 2012/083424 号 (当該出願の各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる) からの人工リンカーであり得る。

【0411】

6. 埋め込み刺激物質、シグナル、及び他の調節特性

マイクロ RNA (または miRNA) は、核酸分子の安定性を軽減することによってまたは翻訳を阻害することによって、核酸分子の 3' UTR に結合し、遺伝子発現を下方調節する 19~25 ヌクレオチド長の非コード RNA である。本発明のポリヌクレオチドは、1 つ以上のマイクロ RNA 標的配列、マイクロ RNA 配列、またはマイクロ RNA 播種を含み得る。このような配列は、米国特許公開第 US 2005/0261218 号及び米国特許公開第 US 2005/0059005 号 (当該出願の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる) に教示されるものなどの任意の既知のマイクロ RNA に対応し得る。非限定的な実施形態として、ヒトゲノムにおける既知のマイクロ RNA、それらの配列、及びそれらの結合部位配列を、2016 年 4 月 11 日に出願された共同する米国特許出願公開第 62/320,864 号及び 2017 年 3 月 3 日に出願された同第 62/466,596 号の表 14、及び国際特許公開第 WO 2017/180587 号 (当該出願の各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる) に示される。

【0412】

マイクロ RNA 配列は、「播種」領域、すなわち、成熟マイクロ RNA の 2~8 位の領域内に配列を含み、この配列は、miRNA 標的配列に対する完全なワトソンクリック相補性を有する。マイクロ RNA 播種は、成熟マイクロ RNA の 2~8 位または 2~7 位を含み得る。いくつかの実施形態において、マイクロ RNA 播種は、7 ヌクレオチド (例えば、成熟マイクロ RNA のヌクレオチド 2~8) を含み得、対応する miRNA 標的における播種相補性部位は、マイクロ RNA 1 位に反対して、アデニン (A) によって配置されている。いくつかの実施形態において、マイクロ RNA 播種は、6 ヌクレオチド (例えば、成熟マイクロ RNA のヌクレオチド 2~7) を含み得、対応する miRNA 標的における播種相補性部位は、マイクロ RNA 1 位に反対して、アデニン (A) によって配置されている。例えば、Grimson A, Farh KK, Johnston WK, Garrett-Engle P, Lim LP, Bartel DP; Mol Cell. 2007 Jul 6; 27(1): 91-105 を参照のこと。マイクロ RNA 播種の塩基は、標的配列を有する完全な相補性を有する。マイクロ RNA 標的配列を、バイオサーキット成分をコードするポリヌクレオチド、エフェクターモジュール、SRE、または本発明のペイロードに操作することによって、問題になっているマイクロ RNA が利用可能

10

20

30

40

50

である場合、分解または軽減した翻訳のための分子を標的化することができる。このプロセスは、核酸分裂配達の際にオフターゲット効果の危険性を軽減するであろう。

【0413】

生物学におけるマイクロRNA、マイクロRNA標的領域、ならびにそれらの発現パターン及び役割は、報告されている (Bonauer et al., Curr Drug Targets 2010 11:943-949、Anand and Cheresch Curr Opin Hematol 2011 18:171-176、Contreras and Rao Leukemia 2012 26:404-413 (2011 Dec 20. doi:10.1038/leu.2011.356)、Bartel Cell 2009 136:215-233、Landgraf et al, Cell, 2007 129:1401-1414、Gentner and Naldini, Tissue Antigens. 2012 80:393-403、及びそのなかのすべての参考文献 (それらの各々は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる)。

【0414】

例えば、ポリヌクレオチドが肝臓に送達されることを意図されないが、そこに落ち着く場合、肝臓中に豊富なマイクロRNAであるmiR-122は、miR-122の1つまたは複数の標的部位がポリヌクレオチドに操作される場合、ポリヌクレオチドの発現を阻害し得る。異なるマイクロRNAの1つまたは複数の結合部位の導入を操作して、ポリヌクレオチドの長寿命、安定性、及びタンパク質翻訳をさらに減少させることができ、それ故に、刺激物質の選択、SRE設計、及びペイロードの変化より勝った持続可能性のあるさらなる層を提供する。

【0415】

本明細書で使用される場合、「マイクロRNA部位」という用語は、マイクロRNA標的部位もしくはマイクロRNA認識部位、またはマイクロRNAが結合または会合する任意のヌクレオチド配列を指す。「結合」が、伝統的なワトソン-クリックのハイブリダイゼーション法則に従ってもよいし、またはマイクロRNAとマイクロRNA部位またはその近傍の標的配列との任意の安定な会合を反映してもよいことを理解されたい。

【0416】

逆に、本発明のポリヌクレオチドの目的のために、特定の組織中のタンパク質発現を増加させるために天然に生じるマイクロRNA結合部位を操作して、配列から出す (すなわち、配列から除去する) ことができる。例えば、miR-122結合部位が除去されて、肝臓中でのタンパク質発現を改善することができる。

【0417】

複数の組織中の発現の調節は、導入または除去または1つもしくはいくつかのマイクロRNA結合部位を通して達成することができる。

【0418】

具体的には、マイクロRNAは、抗原提示細胞 (APC) (例えば、樹状細胞及びマクロファージ)、マクロファージ、単球、Bリンパ球、Tリンパ球、顆粒球、ナチュラルキラー細胞などの免疫細胞 (造血細胞とも呼ばれる) において、差次的に発現されることが知られている。免疫細胞特異的なマイクロRNAは、免疫原性、自己免疫、感染に対する免疫応答、炎症、ならびに遺伝子治療及び組織/臓器移植後の望ましくない免疫応答に関与している。免疫細胞特異的なマイクロRNAはまた、造血細胞 (免疫細胞) の発生、増殖、分化、及びアポトーシスの多くの態様を調節する。例えば、miR-142及びmiR-146は、免疫細胞において排他的に発現され、特に、骨髄性樹状細胞において豊富に発現される。本発明のポリペプチドの3'-UTRへのmiR-142結合部位の導入は、miR-142媒介mRNA分析を介して抗原提示細胞における遺伝子発現を選択的に抑制し得、専門APC (例えば、樹状細胞) における抗原提示を制限し、それによって、遺伝子送達後の抗原媒介性免疫応答を妨げる (Annoni A et al., blood, 2009, 114, 5152-5161を参照されたく、その内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)。

【0419】

一実施形態において、免疫細胞、特に、抗原提示細胞において発現されることが知られているマイクロRNA結合部位は、マイクロRNA媒介性のRNA分解を介して、APCにおけるポリヌクレオチドの発現を抑制するために、ポリヌクレオチドに操作され、抗原媒介性免疫応答を抑制し得、一方、ポリヌクレオチドの発現は、免疫細胞特異的なマイクロRNAが発現されない非免疫細胞において維持される。

【0420】

様々ながん細胞／組織及び他の疾患におけるマイクロRNAの差次的発現を概説するために、多くのマイクロRNA発現の研究が行われており、当該技術分野において説明されている。いくつかのマイクロRNAは、ある特定のがん細胞において異常に過剰発現され、他のものは低発現される。例えば、マイクロRNAは、がん細胞（WO2008/154098、US2013/0059015、US2013/0042333、WO2011/157294）；がん幹細胞（US2012/0053224）；膵臓癌及び疾患（US2009/0131348、US2011/0171646、US2010/0286232、US8389210）；喘息及び炎症（US8415096）；前立腺癌（US2013/0053264）；肝細胞癌（WO2012/151212、US2012/0329672、WO2008/054828、US8252538）；肺癌細胞（WO2011/076143、WO2013/033640、WO2009/070653、US2010/0323357）；皮膚T細胞リンパ腫（WO2013/011378）；結腸直腸癌細胞（WO2011/0281756、WO2011/076142）；がん陽性リンパ節（WO2009/100430、US2009/0263803）；鼻咽頭癌（EP2112235）；慢性閉塞性肺疾患（US2012/0264626、US2013/0053263）；甲状腺癌（WO2013/066678）；卵巢癌細胞（US2012/0309645、WO2011/095623）；乳癌細胞（WO2008/154098、WO2007/081740、US2012/0214699）、白血病及びリンパ腫（WO2008/073915、US2009/0092974、US2012/0316081、US2012/0283310、WO2010/018563、当該出願の各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）において、差次的に発現される。

【0421】

一実施形態において、マイクロRNAは、同調可能なバイオサーキットの形成を支持して本明細書に記載されるように使用され得る。

【0422】

いくつかの実施形態において、エフェクターモジュールは、マイクロRNAまたはマイクロRNA結合部位などの1つ以上のペイロード、SRE、及び／または調節配列を（DNAまたはRNAまたはmRNAとして）コードするように設計され得る。いくつかの実施形態において、コードしたペイロードまたSREのうちのいずれかは、変異によって安定化または不安定化され、次いで、1つ以上の調節配列と組み合わせて、二重またはマルチ同調したエフェクターモジュールまたはバイオサーキットシステムを生成し得る。

【0423】

各態様または同調したモダリティは、エフェクターモジュールまたはバイオサーキットを特異的に同調した特性にし得る。例えば、SREは、不安定化ドメインを表し得るが、一方、タンパク質ペイロードにおける変異体は、その切断部位または二量化特性または半減期を変化させ得、1つ以上のマイクロRNAまたはマイクロRNA結合部位の封入体は、細胞の脱標的化またはトラフィッキング特性に影響を及ぼし得る。その結果、本発明は、それらの持続可能性において多因子であるバイオサーキットを包含する。

【0424】

いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、任意のプロテアソームアダプターを含み得る。本明細書で使用される場合、「プロテアソームアダプター」という用語は、分解のために添付のペイロードを標的とする任意のヌクレオチド／アミノ酸配列を指す。い

10

20

30

40

50

くつかの態様において、このアダプターは、分解のためにペイロードを直接標的とし、それによってユビキチン化反応のために必要を回避する。プロテアソームアダプターは、ペイロードの基本的発現を軽減するために、不安定化ドメインと共に使用され得る。例示的なプロテアソームアダプターは、R a d 2 3 または h H R 2 3 b の U b L ドメイン、ユビキチン化機構を回避する、直接プロテアソーム標的化を可能にする、高親和性を有するプロテアソームの標的タンパク質 R b 及び S 4 サブユニットの両方に結合する H P V E 7、R b 及びプロテアソームサブユニット S 6 に結合するタンパク質のガンクリンを含む。

【0425】

このようなバイオサーキットは、1つ、2つ、3つ、4つ、またはそれ以上の同調特性を含むように操作され得る。

【0426】

ポリヌクレオチド

本発明は、新規の h P D E 5 D D をコードするポリヌクレオチド、ペイロード及び関連 D D を含むエフェクターモジュール、D D 及びエフェクターモジュールを含むバイオサーキットシステム、ならびに本発明の他の要素を提供する。

【0427】

本発明は、単離されたバイオサーキットポリペプチド、エフェクターモジュール、刺激応答エレメント (S R E)、及びペイロード、ならびに前述のうちのいずれかをコードするポリヌクレオチド、本発明のポリヌクレオチドを含むベクター、ならびに本発明のポリペプチド、ポリヌクレオチド、及びベクターを発現する細胞を提供する。ポリペプチド、ポリヌクレオチド、ウイルスペクター、及び細胞は、対象における抗腫瘍免疫応答を誘導するために有用である。

【0428】

「ポリヌクレオチド」または「核酸分子」という用語は、その最も広い意味において、ヌクレオチドのポリマー、例えば、結合ヌクレオシドを含む任意の化合物及び／または物質を含む。これらのポリマーは、しばしば、ポリヌクレオチドと称される。本発明の例示的な核酸またはポリヌクレオチドには、リボ核酸 (R N A)、デオキシリボ核酸 (D N A)、トレオース核酸 (T N A)、グリコール核酸 (G N A)、ペプチド核酸 (P N A)、ロックされた核酸 (β -D-リボ立体配置を有する L N A、 α -L-リボ立体配置を有する α -L N A (L N A のジアステレオマー) を含む L N A、2'-アミノ官能化を有する 2'-アミノ-L N A、及び 2'-アミノ官能化を有する 2'-アミノ- α -L N A) またはそれらのハイブリッドが含まれるが、これらに限定されない。

【0429】

いくつかの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、メッセンジャー R N A (m R N A) または任意の核酸分子であり得、化学的に修飾されても、修飾されなくともよい。一態様において、核酸分子は、m R N A である。本明細書で使用される場合、「メッセンジャー R N A (m R N A)」という用語は、対象となるポリペプチドをコードし、かつインビトロ、インビボ、原位置、またはエクスピボで対象となるコードされたポリペプチドを生成するために翻訳することができる、任意のポリヌクレオチドを指す。

【0430】

伝統的に、m R N A 分子の主要成分は、少なくともコーディング領域、5' U T R、3' U T R、5' キャップ、及びポリ A 尾部を含む。この野生型モジュール構造を構築して、本発明は、モジュール組織を維持するが、ポリヌクレオチドへの有用な特性、例えば、機能の持続可能性を付与する 1 つ以上の構造及び／または化学修飾または改変を含むペイロード構築物を提供することによって従来の m R N A 分子の機能の範囲を拡大する。本明細書で使用される場合、「構造的」特性または修飾は、2 つ以上の結合ヌクレオシドが、ヌクレオシド自体への著しい化学修飾なく、ポリヌクレオチドにおいて挿入、欠失、複製、反転、またはランダム化される特性または修飾である。化学結合が必然的に破壊及び再形成されて構造的修飾をもたらすため、構造的修飾は、化学的性質のものであり、したがって、化学修飾である。しかしながら、構造的修飾は、異なるヌクレオチド配列をもたらす。

10

20

30

40

50

例えば、ポリヌクレオチド「A T C G」は、「A T - 5 m e C - G」に化学修飾され得る。同じポリヌクレオチドは、「A T C G」から「A T C C C G」に構造的修飾され得る。ここで、ジヌクレオチド「C C」が挿入されており、ポリヌクレオチドへの構造修飾をもたらす。

【0431】

いくつかの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、翻訳開始の役割を果たす5' UTR配列を提供し得る。5' UTR配列は、リボソームが遺伝子の翻訳を開始するプロセスに関与することが一般的に知られているコザック配列などの特性を含み得、コザック配列は、コンセンサスX C C R (A / G) C C A U Gを有し、式中、Rは、開始コドン(A U G)の3塩基上流のプリン(アデニンまたはグアニン)であり、Xは、任意のヌクレオチドである。一実施形態において、コザック配列は、A C C G C Cである。標的細胞または組織の豊富に発現される遺伝子において典型的に見出される特性を操作することによって、本発明のポリヌクレオチドの安定性及びタンパク質産生を増強することができる。

【0432】

ポリヌクレオチドにおける5' キャップ構造の不在下でタンパク質合成を開始する際に重要な役割を果たす内部リボソーム侵入部位(I R E S)を含み得る、ポリヌクレオチドがさらに提供される。I R E Sは、唯一のリボソーム結合部位として働き得るか、または複数の結合部位のうちの1つの役割を果たし得る。1つを超える機能的リボソーム結合部位を含む本発明のポリヌクレオチドは、ニシストロン性及び／または多シストロン性核酸分子を生じさせるリボソームによって独立して翻訳されるいくつかのペプチドまたはポリペプチドをコードし得る。

【0433】

いくつかの実施形態において、バイオサーキット、エフェクターモジュール、DD、及びペイロードをコードするポリヌクレオチドは、約30～約100,000個のヌクレオチド(例えば、30～50、30～100、30～250、30～500、30～1,000、30～1,500、30～3,000、30～5,000、30～7,000、30～10,000、30～25,000、30～50,000、30～70,000、100～250、100～500、100～1,000、100～1,500、100～3,000、100～5,000、100～7,000、100～10,000、100～25,000、100～50,000、100～70,000、100～100,000、500～1,000、500～1,500、500～2,000、500～3,000、500～5,000、500～7,000、500～10,000、500～25,000、500～50,000、500～70,000、500～100,000、1,000～1,500、1,000～2,000、1,000～3,000、1,000～5,000、1,000～7,000、1,000～10,000、1,000～25,000、1,000～50,000、1,000～70,000、1,000～100,000、1,500～3,000、1,500～5,000、1,500～7,000、1,500～10,000、1,500～25,000、1,500～50,000、1,500～70,000、1,500～100,000、2,000～3,000、2,000～5,000、2,000～7,000、2,000～10,000、2,000～25,000、2,000～50,000、2,000～70,000、及び2,000～100,000個のヌクレオチド)を含み得る。いくつかの態様において、本発明のポリヌクレオチドは、10,000個を超えるヌクレオチドを含み得る。

【0434】

切断部位、リンカー、トラッキングシグナル、タグなどのある特定の特性、または他の特性をコードするポリヌクレオチドの領域は、独立して、10～1,000ヌクレオチド長(例えば、20超、30、40、45、50、55、60、70、80、90、100、120、140、160、180、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、及び900個のヌクレオチド、または少なくとも10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、70、80、9

10

20

30

40

50

0、100、120、140、160、180、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、及び1,000個のヌクレオチド)の範囲に及び得る。

【0435】

いくつかの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、マイクロRNA分子に結合するとき、核酸分子の安定性を軽減することによってまたは翻訳を阻害することによって遺伝子発現を下方調節する核酸分子の3'UTR内のマイクロRNA結合部位などの埋め込み調節部分をさらに含み得る。逆に、本発明のポリヌクレオチドの目的のために、特定の組織中のタンパク質発現を増加させるために天然に生じるマイクロRNA結合部位を操作して、配列から出す(すなわち、配列から除去する)ことができる。例えば、miR-142及びmiR-146結合部位が除去されて、免疫細胞でのタンパク質発現を改善することができる。いくつかの実施形態において、コードされたペイロードのうちのいずれかは、SREによって調節され、1つ以上の調節配列と組み合わせて、二重またはマルチ同調したエフェクターモジュールまたはバイオサーキットシステムを生成し得る。

【0436】

いくつかの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、本発明のポリペプチドの断片、バリエーション、誘導体をコードし得る。いくつかの態様において、バリエーション配列は、同じまたは同様の活性を維持し得る。あるいは、バリエーションは、開始配列と比較して、活性の変化(例えば、増加または減少)を有し得る。概して、本発明の特定のポリヌクレオチドまたはポリペプチドのバリエーションは、本明細書に記載の及び当業者に周知の配列アライメントプログラム及びパラメータによって決定される、その特定の参照ポリヌクレオチドまたはポリペプチドに対して少なくとも約40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%であるが、100%未満の配列同一性を有するであろう。アライメントのためのそのようなツールには、BLASTスイートのそれらが含まれる(Stephen et al., Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs, Nucleic Acids Res., 1997, 25:3389-3402)。

【0437】

いくつかの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、修飾され得る。本明細書で使用される場合、「修飾された」または必要に応じて、「修飾」という用語は、A、G、U(DNAではT)、またはCヌクレオチドに対する化学修飾を指す。修飾は、ポリヌクレオチドを含むヌクレオシドのヌクレオシド塩基及び/または糖部分上であり得る。いくつかの実施形態において、複数の修飾は、修飾核酸または1つ以上の個々のヌクレオシドまたはヌクレオチドに含まれる。例えば、ヌクレオシドへの修飾は、核酸塩基及び糖への1つ以上の修飾を含み得る。本発明のポリヌクレオチドへの修飾は、例えば、国際特許出願第WO2013/052523号(当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)に教示されるもののうちのいずれかを含み得る。

【0438】

本明細書に記載の「ヌクレオシド」は、有機塩基(例えば、プリンもしくはピリミジン)またはその誘導体(本明細書中では「核酸塩基」とも称される)との組み合わせで糖分子(例えば、ペントースもしくはリボース)またはその誘導体を含有する化合物として定義される。本明細書に記載の「ヌクレオチド」は、リン酸基を含むヌクレオシドとして定義される。

【0439】

いくつかの実施形態において、修飾は、ヌクレオシド間連結(例えば、リン酸骨格)上であり得る。本明細書において、ポリヌクレオチド骨格との関連で、「リン酸塩」及び「ホスホジエステル」という語句は、同義に使用される。骨格リン酸基は、酸素原子のうちの1個以上を異なる置換基で置換することによって修飾され得る。さらに、修飾ヌクレオ

シド及びヌクレオチドは、未修飾リン酸塩部分の別のヌクレオシド間連結との大規模な置換を含み得る。修飾リン酸基の例には、ホスホロチオエート、ホスホロセレート、ボラノホスフェート、ボラノホスフェートエステル、水素ホスホネート、ホスホロラミデート、ホスホロジアミデート、アルキルまたはアリールホスホネート、及びホスホトリエステルが含まれるが、これらに限定されない。ホスホロジチオエートは、硫黄で置換された両方の非結合酸素を有する。リン酸リンカーは、結合酸素の窒素（架橋ホスホロアミデート）、硫黄（架橋ホスホロチオエート）、及び炭素（架橋メチレンホスホネート）での置換によっても修飾され得る。使用され得る他の修飾は、例えば、国際特許出願第WO2013/052523号（当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に教示されている。

10

【0440】

本発明において有用である本発明のポリヌクレオチドのヌクレオチドまたは核酸塩基の化学修飾及び／または置換は、当該技術分野で周知の任意の修飾置換、例えば、（±）1-（2-ヒドロキシプロピル）プソイドウリジンTP、（2R）-1-（2-ヒドロキシプロピル）プソイドウリジンTP、1-（4-メトキシフェニル）プソイド-UTP、2'-O-ジメチルアデノシン、1,2'-O-ジメチルグアノシン、1,2'-O-ジメチルイノシン、1-ヘキシルプソイド-UTP、1-ホモアリルプソイドウリジンTP、1-ヒドロキシメチルプソイドウリジンTP、1-イソプロピルプソイド-UTP、1-Me-2-チオプソイド-UTP、1-Me-4-チオプソイド-UTP、1-Me-アルファ-チオプソイド-UTP、1-Me-GTP、2'-アミノ-2'-デオキシ-ATP、2'-アミノ-2'-デオキシ-CTP、2'-アミノ-2'-デオキシ-GTP、2'-アミノ-2'-デオキシ-UTP、2'-アジド-2'-デオキシ-ATP、ツベルシジン、低修飾ヒドロキシワイプトシン、ウリジン5'-オキシ酢酸、ウリジン5'-オキシ酢酸メチルエステル、ワイプトシン、ワイオシン、キサントシン-5'-TP、キシロアデノシン、ゼブラリン、α-チオアデノシン、α-チオシチジン、α-チオグアノシン、及び／またはα-チオウリジンを含む。

20

【0441】

本発明のポリヌクレオチドは、本明細書で教示される修飾のうちの1つ以上を含み得る。異なる糖修飾、塩基修飾、ヌクレオチド修飾、及び／またはヌクレオシド間連結（例えば、骨格構造）は、本発明のポリヌクレオチドにおける様々な位置で存在し得る。当業者は、ポリヌクレオチドの機能が実質的に低下されないように、ヌクレオチド類似体または他の修飾（複数可）が、ポリヌクレオチドの任意の位置（複数可）に位置し得ることが、当業者に理解されよう。修飾はまた、5'または3'末端修飾であり得る。ポリヌクレオチドは、約1%～約100%の修飾ヌクレオチド（全ヌクレオチド含量に対して、または1つ以上のタイプのヌクレオチド、すなわち、A、G、U、またはCのいずれか1つ以上に対して）またはその間の任意のパーセンテージ（例えば、1%～20%、1%～25%、1%～50%、1%～60%、1%～70%、1%～80%、1%～90%、1%～95%、10%～20%、10%～25%、10%～50%、10%～60%、10%～70%、10%～80%、10%～90%、10%～95%、10%～100%、20%～25%、20%～50%、20%～60%、20%～70%、20%～80%、20%～90%、20%～95%、20%～100%、50%～60%、50%～70%、50%～80%、50%～90%、50%～95%、50%～100%、70%～80%、70%～90%、70%～95%、70%～100%、80%～90%、80%～95%、80%～100%、90%～95%、90%～100%、及び95%～100%）を含有し得る。

30

40

【0442】

いくつかの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドのうちの1つ以上のコドン、コドン選択と称されるプロセスを通して、SREの発現を同調するために、天然アミノ酸配列をコードする他のコドンで置き換えられ得る。mRNAコドン及びtRNA抗コドンプールが生物、細胞型、細胞内位置、及び経時において異なる傾向があるため、本明細

50

書に記載のコドン選択は、時空間（ST）のコドン選択である。

【0443】

本発明のいくつかの実施形態において、ある特定のポリヌクレオチド特性は、コドン最適化され得る。コドン最適化は、天然配列の少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、10、15、20、25、50またはそれ以上のコドンを、その宿主細胞の遺伝子に最も頻繁に使用されるが、天然アミノ酸配列を維持するコドンと置換することによって宿主細胞における発現の増強のために核酸配列を修飾するプロセスを指す。コドン使用は、参照遺伝子セットからのコードポリヌクレオチド配列の偏差を測定するコドン適合指数（CAI）を使用して測定され得る。コドン使用表は、コドン使用データベース（www.kazusa.or.jp/codon/）で入手可能であり、CAIは、EMBOSS CAIプログラム（emboss.sourceforge.net/）によって計算することができる。コドン最適化法は、当該技術分野で周知であり、いくつかの目的を達成するために有用であり得る。これらの目的には、標的及び宿主生物におけるコドン頻度を一致させて適切な折り畳みを確実にすること、ヌクレオチド含量を付勢させて安定性を変化させるか、または二次構造を減少させること、遺伝子構築または発現を障害し得る縦列反復コドンまたは塩基泳動を最小限に抑えること、転写及び翻訳制御領域をカスタマイズすること、タンパク質シグナル伝達配列を挿入または除去すること、コードされたタンパク質における翻訳後修飾部位（例えば、グリコシル化部位）を除去／付加すること、タンパク質ドメインを付加、除去、または組み替えること、制限部位を挿入するかまたは欠失させること、リボソーム結合部位及び分解部位を修飾すること、翻訳速度を調節してタンパク質の様々なドメインの適切な折り畳みを可能にすること、あるいはポリヌクレオチド内の問題の二次構造を減少させるか、または排除することが含まれる。コドン最適化ツール、アルゴリズム、及びサービスは、当該技術分野で周知であり、非限定的な例には、GeneArt（Life Technologies）、DNA2.0（Menlo Park CA）、OptimumGene（GenScript, Piscataway, NJ）からのサービス、DNAWorks v3.2.3などであるが、これらに限定されない、アルゴリズム、及び／または所有権を有する方法が含まれる。一実施形態において、ポリヌクレオチド配列またはその部分は、最適化アルゴリズムを使用してコドン最適化される。各アミノ酸のためのコドン選択肢は、その特定の種において発現を最適化するための様々な種の表にあるように当該技術分野で公知である。

【0444】

本発明のいくつかの実施形態において、ある特定のポリヌクレオチド特性は、コドン最適化され得る。例えば、コドン最適化のために好ましい領域は、ポリペプチドをコードする領域に対して上流（5'）または下流（3'）であり得る。これらの領域は、ペイロードをコードする領域またはオープンリーディングフレーム（ORF）のコドン最適化前及び／または後にポリヌクレオチドに組み込まれ得る。

【0445】

最適化後（必要に応じて）、ポリヌクレオチド成分は、プラスミド、ウイルス、コスミド、及び人工染色体などであるが、これらに限定されない、ベクターに再構築及び変換され得る。

【0446】

時空間コドン選択は、コドン組成物がmRNA空間の翻訳速度及びその安定性を決定するため、本発明のポリヌクレオチドの発現に影響を及ぼし得る。例えば、最適化コドンに対するtRNA抗コドンは、豊富であり、それ故に、翻訳は、増強され得る。対照的に、あまり一般的でないコドンに対するtRNA抗コドンは、より少なく、それ故に、翻訳は、より低速度で継続され得る。Presnyakらは、mRNA種の安定性が、コドン含量及びより高い安定性に応じて異なり、それ故に、より高いタンパク質発現は、最適化コドンを使用することによって達成され得ることを示している（Presnyak et al. (2015) Cell 160, 1111-1124、その内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。したがって、いくつかの実施形態において、STコード

ンの選択は、本発明のS R E Sの発現、エフェクターモジュール、及びバイオサーキットを増強させるために、最適化コドンの選択を含み得る。他の実施形態において、時空間コドンの選択は、本発明の組成物の発現を軽減するために、宿主細胞の遺伝子においてあまり一般的に使用されないコドンの選択を含み得る。最適化コドン対宿主細胞の遺伝子においてあまり一般的に使用されないコドンの比率はまた、発現を同調するために異なり得る。
【0447】

いくつかの実施形態において、ある特定の領域のポリヌクレオチドは、コドン選択方法を使用して修飾され得る。例えば、コドン選択のために好ましい領域は、ポリペプチドをコードする領域に対して上流（5'）または下流（3'）であり得る。これらの領域は、ペイロードをコードする領域またはオープンリーディングフレーム（ORF）のコドン選択前及び／または後にポリヌクレオチドに組み込まれ得る。

【0448】

本発明のポリヌクレオチドの終止コドンは、本発明のS R Eの発現レベル、ペイロード、及びエフェクターモジュールを変化させるための配列及びモチーフを含むように修飾され得る。このような配列は、終止コドンの読み合わせを誘導するために組み込むことができ、終止コドンは、アミノ酸、例えば、セレノシステインまたはピロリシンを特定し得る。他の例では、終止コドンは、代替のオープンリーディングフレームを通して翻訳を再開するために完全に飛ばしてもよい。終止コドン読み合わせは、特定の比率でエフェクターモジュールの成分の発現を同調するために使用され得る（例えば、終止コドンの文脈によって記されるように）。好ましい終止コドンモチーフの例は、UGAN、UAAN、及びUAGNを含み、式中、Nは、CまたはUのいずれかである。

【0449】

ポリヌクレオチド修飾及び操作は、部位特異的突然変異誘発及び組換え技術などであるが、これらに限定されない、当該技術分野で周知の方法によって達成され得る。次いで、得られた修飾分子は、本明細書に記載のものまたは当該技術分野で周知の任意の他の好適なスクリーニングアッセイなどのインビトロまたはインビボアッセイを使用した活性について試験され得る。

【0450】

いくつかの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、2つ以上のエフェクターモジュール配列、または2つ以上のペイロード配列を含み得、これらは、ABABABまたはAABBAABBAABBAまたはABCABCABC、または1回、2回、もしくは3回より多く繰り返されたそれらのバリエーションのようなパターンの配列である。これらのパターンでは、各文字A、B、またはCは、異なるエフェクターモジュール成分を表す。

【0451】

さらに別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、各成分が1つ以上のS R E配列（DD配列）、または2つ以上のペイロード配列を有する、2つ以上のエフェクターモジュール成分配列を含み得る。非限定的な例として、配列は、ABABABまたはAABBAABBAABBAまたはABCABCABC、または領域の各々において、1回、2回、もしくは3回より多く繰り返されたそれらのバリエーションのようなパターンの配列であり得る。別の非限定的な例として、配列は、ABABABまたはAABBAABBAABBAまたはABCABCABC、またはポリヌクレオチド全体にわたって1回、2回、もしくは3回より多く繰り返されたそれらのバリエーションのようなパターンの配列であり得る。これらのパターンでは、各文字A、B、またはCは、異なる配列または成分を表す。

【0452】

本発明によれば、異なるバイオサーキット、エフェクターモジュール、S R E、及びペイロード構築物をコードするポリヌクレオチドは、3'-末端で修飾されているヌクレオチドを使用して、3'-末端を通して一緒に連結され得る。化学的コンジュゲーションは、細胞への送達の化学量論を制御するために使用され得る。ポリヌクレオチドは、他のポリヌクレオチド、色素、挿入剤（例えば、アクリジン）、架橋剤（例えば、ソライン（psoralene）、マイトマイシンC）、ポルフィリン（TPPC4、テキサフィリン、サ

10

20

30

40

50

フィリン)、多環式芳香族炭化水素(例えば、フェナジン、ジヒドロフェナジン)、人工エンドヌクレアーゼ(例えばEDTA)、アルキル化剤、リン酸塩、アミノ、メルカプト、PEG(例えば、PEG-40K)、MPEG、[MPEG]₂、ポリアミノ、アルキル、置換アルキル、放射性標識マーカー、酵素、ハプテン(例えばビオチン)、輸送/吸収促進剤(例えば、アスピリン、ビタミンE、葉酸)、合成リボヌクレアーゼ、タンパク質、例えば、糖タンパク質類、またはペプチド、例えば、コリガンドに対して特異親和性を有する分子、または抗体、例えば、がん細胞、内皮細胞、もしくは骨細胞などの特定の細胞型に結合する抗体、ホルモン及びホルモン受容体、非ペプチド種、例えば、脂質、レクチン、炭水化物、ビタミン、補因子、または薬物にコンジュゲートするように設計することができる。非限定的な例として、それらは、他の免疫コンジュゲートとコンジュゲートされ得る。

10

【0453】

いくつかの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドの組成物は、ギブソンアセンブリ方法を使用して、エフェクターモジュールの様々な成分を混合することによって生成され得る。ギブソンアセンブリ反応は、3つの等温反応からなり、それぞれ、長い突出部を生成する5'エキソヌクレアーゼ、アニーリングされた一本鎖領域のギャップを埋めるポリメラーゼ、及びアニーリングされ埋められたギャップのニックを閉じるDNAリガーゼを含む異なる酵素活性に応じて異なる。ポリメラーゼ連鎖反応は、重複配列を有するPCR産物を生成するために使用され得るギブソンアセンブリの前に行われる。これらの方法は、連続して繰り返して、ますます大きな分子をアセンブルすることができる。例えば、この方法は、上記の方法を繰り返して、対象となる2つ以上のDNA分子の第2のセットを互いに連結させること、次いで、この方法を再度繰り返して、対象となる第1及び第2のセットのDNA分子を連結することなどを含むことができる。これらの複数ラウンドのアセンブリの間の任意の段階で、アセンブリされたDNAを、好適な微生物に形質転換することによってそれを増幅させることができ、またはインビトロで(例えば、PCRによって)それを増幅させることもできる。

20

【0454】

いくつかの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、本明細書に教示される不安定化ドメイン(DD)及び少なくとも1つのペイロードを含むエフェクターモジュールをコードし得る。DDドメインは、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、またはそれ以上の変異を含むhPDE5変異体であり得る。

30

【0455】

いくつかの実施形態において、エフェクターモジュールは、配列番号95~106、205~222、234~236、256~260、378~379、469~503、及び526~533によってコードされるPDE5-GFP融合物であり得る。いくつかの実施形態において、エフェクターモジュールは、配列番号8285~8298によってコードされるhPDE5-CAR構築物、または配列番号8352~8361によってコードされるhPDE5-IL15-IL15Ra構築物であり得る。

【0456】

細胞

40

本発明に従って、本発明の少なくとも1つのバイオサーキット、SRE(例えば、DD)、エフェクターモジュール、及び免疫治療剤を発現するように遺伝子操作される細胞が、提供される。本発明の細胞は、免疫細胞、幹細胞、及び腫瘍細胞を含み得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、免疫細胞は、T細胞、例えば、CD8⁺T細胞及びCD4⁺T細胞(例えば、Th1、Th2、Th17、Foxp3⁺細胞)、メモリT細胞、例えば、Tメモリ幹細胞、中央Tメモリ細胞、及びエフェクターメモリT細胞、最終分化したエフェクターT細胞、ナチュラルキラー(NK)細胞、NK-T細胞、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)、細胞毒性Tリンパ球(CTL)、制御性T細胞(Treg)、及び樹状細胞(DC)、エフェクター機能を引き出すことができる他の免疫細胞、またはこれらの混合物を含むが、これらに限定されない、免疫エフェクター細胞である。

50

T細胞は、 $T\alpha\beta$ 細胞及び $T\gamma\delta$ 細胞であり得る。いくつかの実施形態において、幹細胞は、ヒト胚幹細胞、間葉幹細胞、及び神経幹細胞からのものであり得る。いくつかの実施形態において、T細胞は、枯渇した内因性T細胞受容体であり得る（米国特許第9,273,283号、同第9,181,527号、及び同第9,028,812号を参照されたく、当該出願の各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）。

【0457】

いくつかの実施形態において、本発明の細胞は、特定の個々の対象に関して自家、同種異系、同系、または異種であり得る。

【0458】

いくつかの実施形態において、本発明の細胞は、哺乳動物細胞、特に、ヒト細胞であり得る。本発明の細胞は、初代細胞または不死化細胞株であり得る。

【0459】

いくつかの実施形態において、本発明の細胞は、細胞の増殖及び拡張を引き起こすためのペイロードとして拡張因子を含み得る。例示的なペイロードには、RAS、例えば、KRAS、NRAS、RRAS、RRAS2、MRAS、ERAS、及びHRAS、DIRAS、例えば、DIRAS1、DIRAS2、及びDIRAS3、NKIRAS、例えば、NKIRAS1及びNKIRAS2、RAL、例えば、RALA及びRALB、RAP、例えば、RAP1A、RAP1B、RAP2A、RAP2B、及びRAP2C、RASD、例えば、RASD1及びRASD2、RASL、例えば、RASL10A、RASL10B、RASL11A、RASL11B、及びRASL12、REM、例えば、REM1及びREM2、GEM、REERG、REERGL、ならびにRRADが含まれる。

【0460】

操作された免疫細胞は、細胞組成物を、バイオサーキット、エフェクターモジュール、SRE、及び／または対象となるペイロード（すなわち、免疫治療剤）のポリペプチド、または当該ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、または当該ポリヌクレオチドを含むベクターに形質導入することによって達成され得る。ベクターは、レンチウイルスベクター、ガンマーレトロウイルスベクター、組換えAAV、アデノウイルスベクター、及び腫瘍崩壊ウイルスベクターなどのウイルスベクターであり得る。他の態様において、非ウイルスベクター、例えば、ナノ粒子及びリポソームもまた、使用され得る。いくつかの実施形態において、本発明の免疫細胞は、刺激物質を使用して同調可能である、少なくとも1つの本発明の免疫治療剤を発現するように遺伝子操作されている。いくつかの例において、同じバイオサーキット及びエフェクターモジュールにおいて構築される3つ以上の免疫治療剤は、細胞に導入される。他の例において、2つ、3つまたはそれ以上のバイオサーキット、エフェクターモジュールは、これらの各々が免疫治療剤を含み、細胞に導入され得る。

【0461】

いくつかの実施形態において、本発明の免疫細胞は、本明細書に教示される（CAR T細胞として知られている）、抗原特異的なT細胞受容体（TCR）、または抗原特異的なキメラ抗原受容体（CAR）を発現するように修飾されるT細胞であり得る。したがって、本明細書に記載のCARシステム（またはTCR）をコードする少なくとも1つのポリヌクレオチド、またはポリヌクレオチドをコードするベクターは、T細胞に導入される。CARまたはTCRを発現するT細胞は、CARまたはTCRの細胞外標的化部分を介して特定の抗原に結合し、それによって、細胞内シグナル伝達ドメイン（複数可）を介してシグナルは、T細胞に伝播され、結果として、T細胞が活性化される。活性化したCAR T細胞は、細胞毒性サイトカイン（例えば、腫瘍壊死因子及びリンホトキシンなど）の放出、細胞増殖率の改善、細胞表面分子の変化などを含むその挙動を変化させる。このような変化は、CARまたはTCRによって認識される抗原を発現する標的細胞の破壊を引き起こす。加えて、サイトカインの放出または細胞表面分子の変化は、他の免疫細胞、例えば、B細胞、樹状細胞、NK細胞、及びマクロファージを刺激する。

【0462】

T細胞に導入されたCARは、TCR CD3ゼータからの細胞内シグナル伝達ドメインのみを含む第一世代CAR、またはTCR CD3ゼータからの細胞内シグナル伝達ドメイン及び共刺激シグナル伝達ドメインを含む第二世代CAR、またはTCR CD3ゼータからの細胞内シグナル伝達ドメイン及び2つ以上の共刺激シグナル伝達ドメインを含む第三世代CAR、またはスプリットCARシステム、またはオン／オフスイッチCARシステムであり得る。一例において、CARまたはTCRの発現は、本発明のエフェクターモジュールにおいて、hDHF R変異体などの不安定化ドメイン（DD）によって制御される。TMPなどのhDHF R結合リガンドの存在または不在は、形質導入したT細胞またはNK細胞においてCARまたはTCRの発現を同調するために使用される。

【0463】

いくつかの実施形態において、本発明のCAR T細胞は、別の1つ、2つ、3つまたはそれ以上の免疫治療剤を発現するようにさらに修飾され得る。免疫治療剤は、異なる標的分子に特異的な別のCARまたはTCR；サイトカイン、例えば、IL2、IL12、IL15、及びIL18、またはサイトカイン受容体、例えば、IL15Ra；阻害シグナルを刺激シグナルに変換するキメラスイッチ受容体；養子導入細胞を腫瘍組織などの標的部位に導くホーミング受容体；免疫細胞の代謝を最適化する薬剤；あるいは重度の事象が養子細胞移入後に観察されるとき、または移入した免疫細胞をもはや必要としないときに、活性化したT細胞を殺傷する安全スイッチ遺伝子（例えば、自殺遺伝子）であり得る。これらの分子は、同じエフェクターモジュールまたは別々のエフェクターモジュールに含まれ得る。

【0464】

一実施形態において、本発明のCAR T細胞（TCR T細胞を含む）は、CARを含むエフェクターモジュール及びサイトカインを含むエフェクターモジュールで形質転換される「武装化した（armed）」CAR T細胞であり得る。誘導性または構造的に分泌が活性なサイトカインは、CAR T細胞をさらに装甲して、有効性及び持続性を改善する。この文脈において、このようなCAR T細胞はまた、「装甲した（armored）CAR T細胞」とも称される。「装甲した」分子は、腫瘍微環境ならびに先天性及び適応性免疫システムの他のエレメントに基づいて選択され得る。いくつかの実施形態において、分子は、刺激因子、例えば、IL2、IL12、IL15、IL18、I型IFN、CD40L、及び4-1BBLであり得、これらは、異なる機構を介して敵対する腫瘍微環境に直面してCAR T細胞の有効性及び持続性をさらに増強することが示されている（Yeku et al., Biochem Soc Trans., 2016, 44（2）：412-418）。

【0465】

いくつかの態様において、本発明の武装化したCAR T細胞は、CD19 CAR及びIL12を発現するように修飾される。このようなT細胞は、腫瘍においてCARによって媒介された活性化後に、T細胞の活性化を増大し、先天性免疫細胞を引き付け、活性化して、CD19-陰性がん細胞を排除する、誘導性IL12を放出する。

【0466】

一実施形態において、本発明のT細胞は、CARを含むエフェクターモジュール及び自殺遺伝子を含むエフェクターモジュールを発現するように修飾され得る。

【0467】

一実施形態において、本発明のCAR T細胞（TCR T細胞を含む）は、サイトカイン及び安全スイッチ遺伝子（例えば、自殺遺伝子）を含むエフェクターモジュールで形質転換され得る。自殺遺伝子は、バイオサーキットシステムの細胞外刺激物質によって活性化されるときに、アポトーシスを誘導するカスパーゼ9などの誘導性カスパーゼであり得る。このような誘導性アポトーシスは、直接毒性及び制御されない細胞の増殖のリスクを減少させるために必要とされるため、形質移入細胞を排除する。

【0468】

いくつかの実施形態において、本発明の免疫細胞は、本明細書に教示される抗原特異的

10

20

30

40

50

なT細胞受容体（TCR）、または抗原特異的なキメラ抗原受容体（CAR）を発現するように修飾されるNK細胞であり得る。

【0469】

ナチュラルキラー（NK）細胞は、先天性リンパ系細胞ファミリーのメンバーであり、CD3（T細胞共受容体）の不在下で、表現型マーカーCD56（神経系細胞接着分子）の発現によってヒトにおいて特徴付けられる。NK細胞は、事前抗原プライミングを必要としないで細胞毒性の攻撃を媒介し、がん悪性腫瘍及びウイルス感染を含む疾患に対して第一選択の防御を形成する、先天性免疫システムの強力なエフェクター細胞である。

【0470】

いくつかの前臨床及び臨床試験は、NK細胞の養子移入が急性骨髄性白血病などのがんに対して有望な治療アプローチであることを実証している（Ruggeri et al., Science; 2002, 295:2097-2100、及びGeller et al., Immunotherapy, 2011, 3:1445-1459）。DAP12ベースの活性化するCARなどのCARを発現するNK細胞の養子移入は、腫瘍細胞の改善された根絶を示した（Topfer et al., J Immunol. 2015; 194:3201-3212）。CS-1特異性CARを発現するように操作されたNK細胞はまた、多発性骨髄腫における増強した細胞溶解及びインターフェロン-γ（IFNγ）の産生も示した（Chu et al., Leukemia, 2014, 28(4):917-927）。

【0471】

NK細胞は、活性化及び阻害性機能を有する一連の受容体によって特徴付けられる。NK細胞における重要な活性化受容体は、CD94/NKG2C及びNKG2D（C型レクチン様受容体）、ならびに天然細胞毒性受容体（NCR）NKp30、NKp44、及びNKp46を含み、これらは、腫瘍細胞またはウイルス感染した細胞においてリガンドを認識する。NK細胞の阻害は、本質的には、多型阻害性キラー細胞免疫グロブリン様受容体（KIR）と、HLA分子のアルファ-1らせんを介したそれらの同種ヒト白血球抗原（HLA）リガンドとの相互作用によって媒介される。活性化受容体及び阻害性受容体から生成されるシグナルの平衡は、主に、急速な細胞毒性の活性化を決定する。

【0472】

NK細胞は、末梢血単核細胞（PBMC）から単離されても、ヒト胚幹（ES）細胞及び人工多能性幹細胞（iPSC）に由来してもよい。PBMCから単離された一次NK細胞は、養子免疫療法においてさらに拡張され得る。NK細胞の拡張に有用な戦略及びプロトコルは、インターロイキン2（IL2）の刺激及び自家フィーダー細胞の使用、または遺伝子操作した同種異系フィーダー細胞の使用を含み得る。いくつかの態様において、NK細胞は、IL15、IL21、IL2、41BBL、IL12、IL18、MICA、2B4、LFA-1、及びBCM1/SLAMF2を含む、刺激性リガンドの組み合わせで選択的に拡張され得る（例えば、米国特許出願第US20150190471号）。

【0473】

CAR及び／または他の免疫治療剤を含むエフェクターモジュールを発現する免疫細胞は、がん免疫療法として使用することができる。免疫療法は、CAR及び／または活性成分として他の免疫治療剤を発現する細胞を含み、好適な賦形剤をさらに含み得る。賦形剤の例には、様々な細胞培養培地及び等張塩化ナトリウムを含む、薬学的に許容される賦形剤が含まれ得る。

【0474】

いくつかの実施形態において、本発明の細胞は、本発明の組成物を発現するように遺伝子操作されている樹状細胞であり得る。このような細胞は、がんワクチンとして使用され得る。

【0475】

III. 薬学的組成物及び製剤

本発明は、1つ以上のバイオサーキット、エフェクターモジュール、SRE（例えば、

10

20

30

40

50

DD)、対象となる刺激物質及びペイロード(すなわち、免疫治療剤)、ベクター、本発明の細胞及び他の成分、ならびに任意に少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤または不活性成分を含む、薬学的組成物をさらに提供する。

【0476】

本明細書で使用される場合、「薬学的組成物」という用語は、バイオサーキット、SRE、対象となる刺激物質及びペイロード(すなわち、免疫治療剤)、他の成分、ベクター、細胞及び本明細書に記載のもの、またはその薬学的に許容される塩、任意に、生理学的に好適な担体及び賦形剤などの他の化学的成分を有する調製物を指す。本発明の薬学的組成物は、有効量の本発明の1つ以上の活性組成物を含む。本発明の少なくとも1つの組成物、及び／またはさらなる活性成分を含有する薬学的組成物の調製物は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990(参照により本明細書に組み込まれる)によって例示される、本開示を考慮する当業者に周知であろう。

【0477】

「賦形剤」または「不活性成分」という用語は、活性成分の投与をさらに促進するために薬学的組成物及び製剤に添加された不活性物質を指す。本開示の目的のために、「活性成分」という語句は、概して、任意の1つ以上のバイオサーキット、エフェクターモジュール、SRE、対象となる刺激物質及びペイロード(すなわち、免疫治療剤)、他の成分、ベクター、ならびに本明細書に記載のように送達される細胞を指す。「薬学的に許容される」という語句は、必要に応じて、動物、例えば、ヒトなどに投与されるときに、有害なアレルギー反応または他の不都合な反応を引き起こさない分子の実体及び組成物を指す。

【0478】

いくつかの実施形態において、薬学的組成物及び製剤は、ヒト、ヒト患者、または対象に投与される。本明細書に提供される薬学的組成物の説明は、原則的に、ヒトへの投与に適している薬学的組成物を対象とするが、このような組成物は、概して、任意の他の動物、例えば、非ヒト動物、例えば、非ヒト哺乳動物への投与に適していることが当業者によって理解されるであろう。薬学的組成物の投与が企図される対象には、ウシ、ウマ、ニワトリ、及びブタなどの農業動物、ネコ、イヌなどの家庭用動物、またはマウス、ラット、ウサギ、イヌ、及び非ヒト霊長類などの研究動物を含む、非ヒト哺乳動物が含まれるが、これらに限定されない。ヒトへの投与のために、調製物がFDAの生物学製剤基準により要求される滅菌、発熱性、一般的安全性及び純度の基準を満たさなければならないことが理解されよう。

【0479】

本発明に従って、薬学的組成物及び製剤は、単一単位用量として、及び／または複数の単一単位用量として、調剤し、パッケージし、及び／又は大量販売され得る。本明細書で使用される場合、「単位用量」は、有効成分の所定量を含む薬学的組成物の個別の量である。有効成分の量は、概して、対象に投与され得る及び／又は、例えば、そのような投与量の2分の1または3分の1などのような、投与量の便利な画分であり得る、有効成分の投与量と等しい。

【0480】

本発明の組成物は、送達に適している任意の様式で製剤化され得る。製剤は、ナノ粒子、ポリ(乳酸-グリコール酸共重合体)(PLGA)ミクロスフェア、リポイド(lipoid)、リポプレックス、リポソーム、ポリマー、炭水化物(単糖を含む)、カチオン性脂質、及びこれらの組み合わせであり得るが、これらに限定されない。

【0481】

一実施形態において、製剤は、少なくとも1つの脂質を含み得るナノ粒子である。脂質は、DLin-DMA、DLin-K-DMA、98N12-5、C12-200、DLin-MC3-DMA、DLin-KC2-DMA、DODMA、PLGA、PEG、PEG-DMG、及びPEG化脂質から選択され得るが、これらに限定されない。別の態様において、脂質は、DLin-DMA、DLin-D-DMA、DLin-MC3-DM

A、DLin-KC2-DMA、及びDODMAなどであるが、これらに限定されない、カチオン性脂質であり得る。

【0482】

本発明のポリヌクレオチドのために、製剤は、例えば、国際特許出願第PCT/US2012/069610号（当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）において教示されるもののうちのいずれかから選択され得る。

【0483】

本発明に従って薬学的組成物中の活性成分、薬学的に許容される賦形剤または不活性成分、及び／または任意のさらなる成分の相対量は、治療される対象のアイデンティティ、大きさ、及び／または状態に応じて、ならびに組成物が投与される経路にさらに応じて変化するであろう。一例として、組成物は、0.1～100、例えば、0.5～50、1～30、5～80、少なくとも80（w/w）の活性成分を含み得る。

【0484】

治療の有効性または疾患の改善は、例えば、疾患の進行、疾患の寛解、症状の重症度、疼痛の低減、生活の質、治療効果を持続するのに必要とされる医薬の用量、疾患マーカーのレベル、または治療もしくは予防対象の所与の疾患に適した任意の他の測定可能なパラメータを測定することによって評価され得る。このようなパラメータのうちのいずれか1つまたはパラメータの任意の組み合わせを測定することによって治療または予防の有効性をモニターすることは、十分に当業者の能力の範囲内にある。本発明の組成物の投与との関連では、例えば、がん「に対して有効」とは、臨床的に適切な方法での投与が、患者の少なくとも統計学的に有意な割合に対して、症状の改善、治癒、疾患負荷の低減、腫瘍塊もしくは腫瘍細胞数の低減、寿命の延長、生活の質の向上、または特定の型のがんの治療を熟知している医師により好ましいものとして一般に認められる他の効果などの有益な効果を生じること示す。

【0485】

疾患状態の1つ以上のパラメータに統計学的に有意な改善がある場合、またはそうでなければ予想される症状の悪化や発症が見られない場合、治療効果または予防効果は明らかである。例として、疾患の測定可能なパラメータの少なくとも10、好ましくは少なくとも20、30、40、50またはそれ以上の好ましい変化が、有効な治療を示し得る。本発明の所与の組成物または製剤の有効性はまた、当該技術分野で公知のように所与の疾患の実験動物モデルを用いて判断可能である。実験動物モデルを使用するときの、治療の有効性は、統計的に有意な変化が観察されるときに実証される。

【0486】

IV. 送達モダリティ及び／またはベクター
ベクター

本発明はまた、バイオサーキット、エフェクターモジュール、SRE（DD）、及びペイロード構築物、ならびにこれらの組み合わせをコードする本発明のポリヌクレオチドをパッケージングするベクターも提供する。いくつかの実施形態において、不安定化ドメイン、エフェクターモジュール、及びバイオサーキットシステムをコードするポリヌクレオチドが、提供される。本発明のポリヌクレオチドを含むベクターが、提供される。いくつかの態様において、ベクターは、非ウイルスベクターまたはウイルスベクターであり得る。いくつかの実施形態において、本発明のベクターは、ウイルスベクターである。ウイルスベクターは、レトロウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルス、またはレンチウイルスベクターを含み得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、本発明のベクターは、ナノ粒子及びリポソームなどの非ウイルスベクターであり得る。

【0487】

本発明のベクターはまた、細胞、局所組織部位、または対象にパッケージングしたポリヌクレオチドを送達するために使用され得る。これらのベクターは、DNAベクター、RNAベクター、プラスミド、ウイルスベクター、及び粒子を含む、いずれかの種類のもの

であり得る。ウイルスベクター技術は、公知であり、Sambrook et al. (2001, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, New York) において説明されている。ベクターとして有用であるウイルスには、レンチウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクター、単純ヘルペスウイルスベクター、レトロウイルスベクター、腫瘍崩壊ウイルスなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0488】

全般に、ベクターは、少なくとも1つの生物中で機能する複製起点、プロモーター配列、及び便利な制限エンドヌクレアーゼ部位、ならびに1つ以上の選択可能なマーカー、例えば、薬物耐性遺伝子を含む。

【0489】

本明細書で使用される場合、プロモーターは、本発明のポリヌクレオチド配列の特定の転写を開始するのに必要とされる、細胞の転写機構によって認識されるDNA配列として定義される。ベクターは、本発明のポリヌクレオチドに作動可能に連結された天然または非天然プロモーターを含み得る。選択されたプロモーターは、強い、弱い、構造的、誘導性、組織特異的、発育段階特異的な、及び／または生物特異的であり得る。好適なプロモーターの一例は、前初期サイトメガロウイルス (CMV) プロモーター配列である。このプロモーター配列は、それに機能的に連結されているポリヌクレオチド配列の高いレベルの発現を駆動することができる、強い構成的プロモーター配列である。好ましいプロモーターの別の例は、伸長成長因子-1アルファ (EF-1, アルファ) である。シミアンウイルス40 (SV40)、マウス乳癌ウイルス (MMTV)、ヒト免疫不全ウイルス (HIV)、長い末端反復 (LTR)、プロモーター、トリ白血病ウイルスプロモーター、エプスタイン-バーウイルス前初期プロモーター、ラウス肉腫ウイルスプロモーター、ならびにホスホグリセリン酸キナーゼ (PGK) プロモーター、アクチンプロモーター、ミオシンプロモーター、ヘモグロビンプロモーター、ユビキチンC (Ubc) プロモーター、ヒトU6核内低分子タンパク質プロモーター、及びクレアチンキナーゼプロモーターが含まれるが、これらに限定されない、ヒト遺伝子プロモーターを含むが、これらに限定されない、他の構成的プロモーターもまた、使用され得る。場合によっては、メタロチオニン (metallothione) プロモーター、グルココルチコイドプロモーター、プロゲステロンプロモーター及びテトラサイクリンプロモーターなどであるが、これらに限定されない、誘導性プロモーターが、使用され得る。いくつかの実施形態において、このプロモーターは、配列番号335のヌクレオチド配列を含むCMVプロモーター、配列番号336~337のヌクレオチド配列を含むEF1αプロモーター、及び配列番号338のヌクレオチド配列を含むPGKプロモーターから選択され得る。

【0490】

いくつかの実施形態において、最適プロモーターは、リガンドの不在下で本発明のSRE及びペイロードの最小限の発現及びリガンドの存在下で検出可能な発現を達成する能力に基づいて選択され得る。

【0491】

さらなるプロモーターエレメント、例えば、エンハンサーは、転写開始の頻度を調節するために使用され得る。このような領域は、開始部位の10~100の塩基対の上流または下流に位置し得る。場合によっては、2つ以上のプロモーターエレメントは、転写を協調的にまたは独立して活性化するために使用され得る。

【0492】

いくつかの実施形態において、組換え発現ベクターは、転写及び翻訳開始ならびに終止コドンなどの調節配列を含み得、これらは、ベクターが導入される宿主細胞の型に特異的である。

【0493】

1. レンチウイルスベクター

いくつかの実施形態において、レンチウイルスベクター／粒子は、ビヒクル及び送達モダリティとして使用され得る。レンチウイルスは、DNAへのウイルスRNAゲノムの逆転写が、宿主ゲノムへの組み込み前に必要とされるため、レトロウイルス科ファミリーのウイルスのサブグループとされる。したがって、レンチウイルスビヒクル／粒子の最も重要な特性は、標的／宿主細胞のゲノムにそれらの遺伝物質の組み込みである。レンチウイルスのいくつかの例は、ヒト免疫不全ウイルス：HIV-1及びHIV-2、サル免疫不全ウイルス（SIV）、ネコ免疫不全ウイルス（FIV）、ウシ免疫不全ウイルス（BIV）、ジェンブラナ病ウイルス（JDV）、ウマ感染性貧血ウイルス（EIAV）、ウマ感染性貧血ウイルス、ビスナーマエディ及びヤギ関節炎脳炎ウイルス（CAEV）を含む。
【0494】

10

典型的には、遺伝子送達ビヒクルからなるレンチウイルス粒子は、それら自体複製欠損である（「自己不活性化」とも称される）。レンチウイルスは、無傷宿主核エンベロープを通して侵入機構によって分裂細胞及び非分裂細胞の両方を感染させ得る（Naldini et al., Curr. Opin. Biotechnol., 1998, 9: 457-463）。組換えレンチウイルスビヒクル／粒子は、HIV病原性遺伝子を多重弱毒させることにより作製されており、例えば、遺伝子Env、Vif、Vpr、Vpu、Nef、及びTatを欠失させ、ベクターを生物学的に安全にする。対応して、例えば、HIV-1／HIV-2に由来するレンチウイルスビヒクルは、非分裂細胞へのトランス遺伝子の効率的な送達、組み込み、及び長期の発現を媒介し得る。本明細書で使用される場合、「組換え」という用語は、レンチウイルス配列及び非レンチウイルスレトロウイルス配列の両方を含む、ベクターまたは他の核酸を指す。

20

【0495】

レンチウイルス粒子は、ヒトHEK293T細胞などの産生細胞においてウイルスパッケージングエレメント及びベクターゲノム自体を共発現することによって生成され得る。これらのエレメントは、通常、3つの別々のプラスミド（第二世代レンチウイルスシステムにおいて）または4つの別々のプラスミド（第三世代レンチウイルスシステムにおいて）において提供される。産生細胞は、コア（すなわち、構造タンパク質）を含むレンチウイルス成分及びウイルスの酵素成分を含むレンチウイルス成分をコードするプラスミド、及びエンベロープタンパク質（複数可）（パッケージングシステムと称される）、及び標的細胞に移入される外来トランス遺伝子を含むゲノムをコードするプラスミド、ビヒクル自体（移入ベクターとも称される）である。全般に、プラスミドまたはベクターは、産生細胞株に含まれる。プラスミド／ベクターは、トランスフェクション、形質導入、または感染を介して、産生細胞株に導入される。トランスフェクション、形質導入、または感染のための方法は、当業者には公知である。非限定的な例として、パッケージング及び移入構築物は、リン酸カルシウムトランスフェクション、リポフェクション、またはエレクトロポレーションによって、一般的に、neo、DHFR、Glnシンテターゼ、またはADAなどの優性の選択可能なマーカーと共に産生細胞株に導入することができ、続いて、適切な薬物の存在下での選択及びクローンの単離を行う。

30

【0496】

産生細胞は、外来遺伝子、例えば、本発明のエフェクターモジュールを含む、組換えウイルス粒子を産生する。組換えウイルス粒子は、当業者によって使用される標準的な方法によって、培養培地から回収され、滴定される。組換えレンチウイルスビヒクルは、標的細胞に感染させるために使用することができる。

40

【0497】

高感染価のレンチウイルス粒子を生成するために使用され得る細胞は、HEK293T細胞、293G細胞、STAR細胞（Relander et al., Mol. Ther., 2005, 11: 452-459）、FreeStyle（商標）293発現システム（ThermoFisher, Waltham, MA）、及び他のHEK293Tベースの産生細胞株（例えば、Stewart et al., Hum Gene Ther. 2011, 22(3): 357-369、Lee et al., Biotechnol

50

Bioeng, 2012, 10996) : 1551-1560、Throm et al., Blood. 2009, 113 (21) : 5104-5110、それらの各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる) が含まれ得るが、これらに限定されない。

【0498】

いくつかの態様において、エンベロープタンパク質は、水疱性口内炎ウイルスのGタンパク質(VSV G)またはバキュロウイルスgp64エンベロープタンパク質などの他のウイルスからの異種エンベロープタンパク質であり得る。VSV-G糖タンパク質は、特に、ベシクロウイルス属において分類される種の中から選んでよい：カラジャス(Carajas)ウイルス(CJSV)、チャンディプラ(Chandipura)ウイルス(CHPV)、Cocalウイルス(COCV)、イスファハン(Isfahan)ウイルス(ISFV)、マラバ(Maraba)ウイルス(MARAV)、Piryウイルス(PIRYV)、水疱性口内炎アラゴアスウイルス(VSAV)、水疱性口内炎インディアナウイルス(VSIV)、及び水疱性口内炎ニュージャージーウイルス(VSNJV)及び／またはソウギョラブドウイルス(Grass carp rhabdovirus)としてベシクロウイルス属において暫定的に分類される株、BeAn 157575ウイルス(BeAn 157575)、ボテケ(Boteke)ウイルス(BTKV)、カルチャキ(Calchaqui)ウイルス(CQIV)、Eel virus American(EVA)、グレイロッジ(Gray Lodge)ウイルス(GLOV)、ユロナ(Jurona)ウイルス(JURY)、クラマス(Klamath)ウイルス(KLAV)、クワッタ(Kwatta)ウイルス(KWAV)、ラホージャ(La Joya)ウイルス(LJV)、マルパイススプリング(Malpais Spring)ウイルス(MSPV)、エルゴン山(Mount Elgon)コウモリウイルス(MEBV)、ペリネ(Perinet)ウイルス(PERV)、パイク(Pike)ハエラブドウイルス(PFRV)、ポートン(Porton)ウイルス(PORV)、ラジ(Radi)ウイルス(RADIV)、コイ春ウイルス血症(Spring viremia of carp)ウイルス(SVCV)、ツバイ(Tupaia)ウイルス(TUPV)、潰瘍性疾患ラブドウイルス(Ulcerative disease rhabdovirus)(UDRV)、及びユグボグダノヴァツ(Yug Bogdanovac)ウイルス(YBV)。gp64または他のバキュロウイルスenvタンパク質は、Autographa californica核多角体病ウイルス(AcMNPV)、Anagrapha falcifera核多角体病ウイルス、Bombyx mori核多角体病ウイルス、Choristoneura fumiferana核多角体病ウイルス、Orgyia pseudotsugata単一カブシド核多角体病ウイルス、Epiphyas postvittana核多角体病ウイルス、Hyphantria cunea核多角体病ウイルス、Galleria mellonella核多角体病ウイルス、Dhoriウイルス、Thogotoウイルス、Antheraea pernyi核多角体病ウイルス、またはBatkenウイルスに由来し得る。

【0499】

レンチウイルス粒子に提供されるさらなるエレメントは、5'または3'末端のいずれかでレトロウイルスLTR(長い末端反復)、レトロウイルス輸送エレメント、任意に、レトロウイルス逆応答エレメント(RRE)、プロモーターまたはその活性部分、及び遺伝子座調節領域(LCR)またはその活性部分を含み得る。他のエレメントは、非分裂細胞中の導入効率を改善するための中央ポリプリン管(cPPT)配列、トランス遺伝子の発現を増強し、力価を増加させるウッドチャック肝炎ウイルス(WHP)転写後調節エレメント(WPRE)を含む。エフェクターモジュールは、ベクターに連結される。

【0500】

組換えレンチウイルス粒子を作製するための方法は、例えば、米国特許第8,846,385号、同第7,745,179号、同第7,629,153;7,575,924号、同第7,179,903号、及び同第6,808,905号(当該出願の各々の内容は

10

20

30

40

50

、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる)などの当該技術分野で論じられている。

【0501】

使用されたレンチウイルスベクターは、pLVX、pLenti、pLenti6、pLJM1、FUGW、pWPXL、pWPI、pLenti CMV puro DEST、pLJM1-EGFP、pULTRA、pInducer20、pHIV-EGFP、pCW57.1、pTRPE、pELPS、pRRL、及びpLionIIから選択され得るが、これらに限定されない。

【0502】

当該技術分野で周知のレンチウイルスベヒクルもまた、使用され得る(米国特許第9,260,725号、同第9,068,199号、同第9,023,646号、同第8,900,858号、同第8,748,169号、同第8,709,799号、同第8,420,104号、同第8,329,462号、同第8,076,106号、同第6,013,516号、及び同第5,994,136号、国際特許公開第WO2012079000号を参照されたく、当該出願の各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる)。

【0503】

2. レトロウイルスベクター(γ-レトロウイルスベクター)

いくつかの実施形態において、レトロウイルスベクターは、本発明のバイオサーキット、バイオサーキット成分、エフェクターモジュール、SRE、またはペイロード構築物をパッケージングし、送達するために使用され得る。レトロウイルスベクター(RV)は、標的細胞中のトランス遺伝子の永続的な統合を可能にする。複合体HIV-1/2に基づいたレンチウイルスベクターに加えて、単純なガンマーレンチウイルスベクターに基づいたレンチウイルスベクターは、治療遺伝子を送達するために広範に使用されており、広範囲の細胞型を形質導入することができる、最も効率が良く、強力な遺伝子送達システムのうちの1つとして臨床的に示されている。ガンマレトロウイルスの例示的な種は、マウス白血病ウイルス(MLV)及びネコ白血病ウイルス(FeLV)を含む。

【0504】

いくつかの実施形態において、マウス白血病ウイルス(MLV)などの哺乳動物ガンマーレトロウイルスに由来するガンマーレトロウイルスベクターは、組換えである。ガンマレトロウイルスのMLVファミリーは、エコトロピックな、両種性の、異種指向性の、及びポリトロピックなサブファミリーを含む。エコトロピックウイルスは、mCAT-1受容体を使用してマウス細胞のみに感染することができる。エコトロピックウイルスの例は、Moloney MLV及びAKVである。両種性ウイルスは、Pit-2受容体を通してマウス、ヒト、及び他の種に感染する。両種性ウイルスの一例は、4070Aウイルスである。異種指向性及びポリトロピックウイルスは、同じ(Xpr1)受容体を使用するが、それらの種指向性とは異なる。NZB-9-1などの異種指向性ウイルスは、ヒト及び他の種に感染するが、マウス種には感染せず、一方、フォーカス形成ウイルス(MCF)などのポリトロピックウイルスは、マウス、ヒト、及び他の種に感染する。

【0505】

ガンマーレトロウイルスベクターは、レトロウイルス構造及び酵素(gag-pol)ポリタンパク質をコードするもの、エンベロープ(env)タンパク質をコードするもの、及び新たに形成されたウイルス粒子中にパッケージングされている本発明の組成物をコードするポリヌクレオチドを含むベクターmRNAをコードするものを含む、細胞をいくつかのプラスミドと共トランスフェクションすることによって、パッケージング細胞において産生され得る。

【0506】

いくつかの態様において、組換えガンマーレトロウイルスベクターは、他のウイルスからのエンベロープタンパク質で偽型される。エンベロープ糖タンパク質は、細胞指向性を増加する/変化させることができるウイルス粒子の外側脂質層に組み込まれる。例示的な

10

20

30

40

50

エンベロープタンパク質は、テナガザル白血病ウイルスエンベロープタンパク質（GALV）または水疱性口内炎ウイルスGタンパク質（VSV-G）、またはサル内因性レトロウイルスエンベロープタンパク質、または麻疹ウイルスH及びFタンパク質、またはヒト免疫不全ウイルスgp120エンベロープタンパク質、またはcocalビシクロウイルスエンベロープタンパク質を含む（例えば、米国特許出願公開第2012/164118号を参照されたく、当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。他の態様において、エンベロープ糖タンパク質は、ペプチドリガンド、単一鎖抗体、及び成長因子を含むが、これらに限定されない、ガンマーレトロウイルスベクター、結合リガンドに標的化／結合リガンドを組み込むように遺伝子操作され得る（Waehtler et al., Nat. Rev. Genet. 2007, 8 (8) : 573-587、その内容は、参照によりその全体が組み込まれる）。これらの操作された糖タンパク質は、それらの対応する標的部分を発現する細胞にベクターを再標的することができる。他の態様において、「分子ブリッジ」は、特定の細胞にベクターを配向するように導入され得る。分子ブリッジは、一方の末端は、ウイルス糖タンパク質を認識することができ、他方の末端は、標的細胞上の分子決定基に結合することができる、二重特異性を有する。このような分子ブリッジ、例えば、リガンドー受容体、アビジンービオチン、及び化学的結合、モノクローナル抗体、及び操作した融合タンパク質は、形質導入のために標的細胞にウイルスベクターの接着を配向することができる（Yang et al., Biotechnol. Bioeng., 2008, 101 (2) : 357-368及びMaetzinger et al., Viruses, 2011, 3, 677-713、それらの各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）。

【0507】

いくつかの実施形態において、組換えガンマーレトロウイルスベクターは、自己不活性化（SIN）ガンマレトロウイルスベクターである。ベクターは、複製能力がない。SINベクターは、初めに、エンハンサー／プロモーター活性を含む、3' U3領域内に欠失を有し得る。さらに、5' U3領域は、サイトメガロウイルスもしくはRSVに由来する強いプロモーター（パッケージング細胞株中で必要とされる）、または最適な内部プロモーター、及び／またはエンハンサーエレメントで置き換えられ得る。内部プロモーターの選択は、本発明の特定の目的のために必要とされる遺伝子発現の特定の必要条件に従って行われ得る。

【0508】

いくつかの実施形態において、バイオサーキット、バイオサーキット成分、エフェクターモジュール、SREをコードするポリヌクレオチドは、組換えウイルスゲノム内に挿入される。組換えガンマーレトロウイルスベクターのウイルスmRNAの他の成分は、天然に生じる配列の挿入または除去（例えば、IRESの挿入、対象となるポリペプチドもしくは阻害性核酸をコードする異種ポリヌクレオチドの挿入、野生型プロモーターの代わりに異なるレトロウイルスもしくはウイルスからのより有効なプロモーターのシャッフリングなど）によって修飾され得る。いくつかの例において、組換えガンマーレトロウイルスベクターは、修飾されたパッケージングシグナル、及び／またはプライマー結合部位（PBS）、及び／または5' -長い末端反復（LTR）のU3 -領域における5' -エンハンサー／プロモーターエレメント、及び／または3' -LTRのU3 -領域において修飾された3' -SINエレメントを含み得る。これらの修飾は、感染の力価及び能力を増加し得る。

【0509】

本発明のバイオサーキット成分、エフェクターモジュール、SRE、またはペイロード構築物を送達するのに適しているガンマレトロウイルスベクターは、米国特許第8,828,718号、同第7,585,676号、同第7,351,585号、米国特許出願公開第2007/048285号、PCT出願公開第WO2010/113037号、同第WO2014/121005号、同第WO2015/056014、ならびに欧州特許第EP1757702号、同第EP1757703号（当該出願の各々の内容は、参照によ

りそれらの全体が本明細書に組み込まれる)において開示されているものから選択され得る。

【0510】

3. アデノ随伴ウイルス (AAV)

いくつかの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、組換えアデノ随伴ウイルス (rAAV) ベクターにパッケージングされ得る。このようなベクターまたはウイルス粒子は、既知の血清型カプシドまたは血清型カプシドの組み合わせのうちのいずれかを使用するために設計され得る。血清型カプシドは、任意の特定されたAAV血清型及びそれらのバリエーション、例えば、AAV1、AAV2、AAV2G9、AAV3、AAV4、AAV4-4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、及びAAVrh10からのカプシドを含み得る。

【0511】

一実施形態において、AAV血清型は、AAV1 (US20030138772の配列番号6及び64)、AAV2 (US20030138772の配列番号7及び70)、AAV3 (US20030138772の配列番号8及び71)、AAV4 (US20030138772の配列番号63)、AAV5 (US20030138772の配列番号114)、AAV6 (US20030138772の配列番号65)、AAV7 (US20030138772の配列番号1-3)、AAV8 (US20030138772の配列番号4及び95)、AAV9 (US20030138772の配列番号5及び100)、AAV10 (US20030138772の配列番号117)、AAV11 (US20030138772の配列番号118)、AAV12 (US20030138772の配列番号119)、AAVrh10 (US20030138772の配列番号81のアミノ酸1~738) またはそれらのバリエーションなどであるが、これらに限定されない、米国特許出願公開第US20030138772号 (参照によりその全体が組み込まれる) に記載される配列であり得るか、またはそれらを有し得る。バリエーションの非限定的な例は、US20030138772 (当該出願の内容は、参照によりその全体が組み込まれる) の配列番号9、27~45、47~62、66-69、73~81、84~94、96、97、99、101~113を含む。

【0512】

一実施形態において、AAV血清型は、Pulicherla et al. (Molecular Therapy, 2011, 19 (6): 1070-1078)、米国特許第6,156,303号、同第7,198,951号、米国特許出願公開第US2015/0159173号及び同第US2014/0359799号、ならびに国際特許公開第WO1998/011244号、同第WO2005/033321号、及び同第WO2014/14422号 (それらの各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる) に記載される配列を有し得る。

【0513】

AAVベクターは、一本鎖ベクターだけでなく、自己相補的なAAVベクター (scAAV) も含む。scAAVベクターは、二本鎖ベクターゲノムを形成するために一緒にアニーリングするDNAを含有する。第2の鎖合成をスキップすることによって、scAAVは、細胞内での迅速な発現を可能にする。

【0514】

rAAVベクターは、sf9昆虫細胞中、またはHEK293細胞などのヒト細胞の懸濁細胞培養中の三重トランスフェクションによるような当該技術分野で標準的な方法によって製造され得る。

【0515】

バイオサーキット、バイオサーキット成分、エフェクターモジュール、SRE、またはペイロード構築物は、本明細書で教示されるAAVカプシドにおいてパッケージングされるように1つ以上のウイルスゲノムにコードされ得る。

【0516】

このようなベクターはまた、少なくとも1つまたは2つのITR（逆方向末端反復）に加えて、ベクターまたはウイルスゲノムからの発現に必要なある特定の調節エレメントも含み得る。このような調節エレメントは、当該技術分野で公知であり、例えば、プロモーター、イントロン、スパーサー、スタッパー配列などを含む。

【0517】

いくつかの実施形態において、1つを超えるエフェクターモジュールまたはSRE（例えば、DD）は、ウイルスゲノムにコードされ得る。

【0518】

4. 腫瘍崩壊ウイルスベクター

いくつかの実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、ワクチンウイルスなどの腫瘍崩壊ウイルスにパッケージングされ得る。腫瘍崩壊ワクチンウイルスは、腫瘍における細胞の腫瘍崩壊を誘導するのに十分なチミジンキナーゼ（TK）欠損性の顆粒球マクロファージ（GM）-コロニー刺激因子（CSF）を発現し、複製可能なワクチンウイルスベクターのウイルス粒子を含み得る（例えば、米国特許第9,226,977号）。

【0519】

いくつかの実施形態において、本発明のウイルスベクターは、本明細書で教示される2種以上の免疫治療剤を含み得、2種以上の免疫治療剤は、同じDDの調節下で1つのエフェクターモジュールに含まれ得る。この場合、2種以上の免疫治療剤は、同じ刺激物質によって同時に同調される。他の実施形態において、本発明のウイルスベクターは、2つ以上のエフェクターモジュールを含み得、各エフェクターモジュールは、異なる免疫治療剤を含む。この場合、2つ以上のエフェクターモジュール及び免疫治療剤は、異なる刺激物質によって同調され、2つ以上の成分の別々に独立した調節を提供する。

【0520】

5. メッセンジャーRNA（mRNA）

いくつかの実施形態において、本発明のエフェクターモジュールは、メッセンジャーRNA（mRNA）として設計され得る。本明細書で使用される場合、「メッセンジャーRNA」（mRNA）という用語は、対象となるポリペプチドをコードし、かつインビトロ、インビボ、原位置、またはエクスピボで対象となるコードされたポリペプチドを生成するために翻訳することができる、任意のポリヌクレオチドを指す。このようなmRNA分子は、国際特許出願第PCT/US2013/030062号（当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）において教示されるもののうちのいずれかの構成成分または特性を有し得る。

【0521】

本発明のポリヌクレオチドはまた、例えば、Ribostem Limitedの2003年7月9日にに出願され、現在は放棄されている英国特許出願第0316089.2号、WO2005005622として公開されている2004年7月9日にに出願のPCT出願公開第PCT/GB2004/002981号、US20060247195として公開され、現在は放棄されている2006年6月8日にに出願の米国特許出願国内段階登録第10/563,897号、及びEP1646714として公開され、現在撤回されている2004年7月9日にに出願の欧州特許出願国内段階登録第EP2004743322号；Novozymes, Inc.のWO2008140615として公開された2007年12月19日にに出願のPCT出願第PCT/US2007/88060号、US20100028943として公開された2009年7月2日にに出願の米国特許出願国内段階登録第12/520,072号、及びEP2104739として公開された2009年7月7日にに出願の欧州特許出願国内段階登録第EP2007874376号、ロチェスター大学（University of Rochester）のWO2007064952として公開された2006年12月4日にに出願のPCT出願第PCT/US2006/46120号、及びUS20070141030として公開された2006年12月1日にに出願の米国特許出願第11/606,995号；BioNTech AGの2007年12月14日にに出願され、現在は放棄されている欧州特許出願第EP2007024312号、W

02009077134として公開された2008年12月12日出願のPCT出願第PCT/EP2008/01059号、EP2240572として公開された2010年6月2日出願の欧州特許出願国内段階登録第EP2008861423号、US20110065103として公開された2010年11月24日出願の米国特許出願国内段階第12/735,060号、2005年9月28日出願の独国特許出願第DE 10 2005 046 490号、WO2007036366として公開された2006年9月28日出願のPCT出願第PCT/EP2006/0448号、2012年3月21日出願の国内段階欧州特許第EP1934345号、及び20100129877として公開された2009年8月14日出願の国内段階米国特許出願第11/992,638号; Immune Disease Institute Inc. のUS20120046346として公開された2011年4月15日出願の米国特許出願第13/088,009号、及びWO20110130624として公開された2011年4月15日出願のPCT出願第PCT/US2011/32679号; Shire Human Genetic TherapeuticsのUS20110244026として公開された2010年11月20日出願の米国特許出願第12/957,340号; Sequitur Inc. のWO1999014346として公開された1998年9月18日出願のPCT出願第PCT/US1998/019492号; The Scripps Research InstituteのWO2010098861として公開された2010年2月24日出願のPCT出願第PCT/US2010/00567号、及びUS20120053333として公開された2011年11月3日出願の米国特許出願国内段階登録第13/203,229号; ルートヴィヒマクシミリアン大学(Ludwig-Maximilians University)のWO2011012316として公開された2010年7月30日出願のPCT出願第PCT/EP2010/004681号; Cellscript Inc. の2008年6月30日出願され、2011年10月18日に許可された米国特許第8,039,214号、US20110143436として公開された2010年12月7日出願の米国特許出願第12/962,498号、US20110143397として公開された2010年12月7日出願の同第12/962,468号、US20120009649として公開された2011年9月20日出願の同第13/237,451号、及びWO2011071931として公開された2010年12月7日出願のPCT出願第PCT/US2010/59305号、及びWO2011071936として公開された2010年12月7日出願の同第PCT/US2010/59317号; ペンシルベニア大学理事会(The Trustees of the University of Pennsylvania)のWO2007024708として公開された2006年8月21日出願のPCT出願第PCT/US2006/32372号、及びUS20090286852として公開された2009年3月27日出願の米国特許出願国内段階第11/990,646号; Curevac GmbHの2001年6月5日出願の独国特許出願第DE10 2001 027 283.9号、2001年12月19日出願の同第DE10 2001 062 480.8号、及び2006年10月31日出願の同第DE 20 2006 051 516号(これらすべて放棄されている)、2005年3月30日に許可された欧州特許第EP1392341号、及び2008年1月2日に許可された同第EP1458410号、WO2002098443として公開された2002年6月5日出願のPCT出願第PCT/EP2002/06180号、WO2003051401として公開された2002年12月19日出願の同第PCT/EP2002/14577号、WO2008052770として公開された2007年12月31日出願の同第PCT/EP2007/09469号、2008年4月16日出願の同第PCT/EP2008/03033号、WO2006122828として公開された2005年5月19日出願の同第PCT/EP2006/004784号、WO2008083949として公開された2007年1月9日出願の同第PCT/EP2008/00081号、ならびにUS20050032730として公開された2003年12月5日出願の米国特許出願第10/729,8

10

20

30

40

50

30号、US20050059624として公開された2004年6月18日出願の同第10/870, 110号、US20080267873として公開された2008年7月7日出願の同第11/914, 945号、US2010047261として公開され、現在は放棄されている2009年10月27日出願の同第12/446, 912号、US20100189729として公開された2010年1月4日出願の同第12/522, 214号、US20110077287として公開された2010年5月26日出願の同第12/787, 566号、US20100239608として公開された2010年5月26日出願の同第12/787, 755号、US20110269950として公開された2011年7月18日出願の同第13/185, 119号、及びUS20110311472として公開された2011年5月12日出願の同第13/106, 548号（当該出願のすべては、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）において教示されるように設計され得る。

10

【0522】

いくつかの実施形態において、エフェクターモジュールは、自己増幅RNAとして設計され得る。「自己増幅RNA」は、本明細書で使用される場合、RNA及びRNAによってコードされるタンパク質の量の増加をもたらす宿主において複製することができるRNA分子を指す。このような自己増幅RNAは、国際特許出願第WO2011005799号（当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）において教示されるもののうちのいずれかの構成成分または特性を有し得る。

【0523】

20

V. 投薬、送達、及び投与

本発明の組成物は、1つ以上の経路及びモダリティを通して細胞または対象に送達され得る。1つ以上のエフェクターモジュール、SRE、免疫治療剤、及び本明細書に記載の他の成分を含むウイルスベクターは、細胞及び／または対象にそれらを送達するために使用され得る。他のモダリティはまた、mRNA、プラスミド、及び組換えタンパク質として使用され得る。

【0524】

1. 細胞への送達

本発明の別の態様において、本発明のバイオサーキット、エフェクターモジュール、SRE（例えば、DD）、対象となるペイロード（免疫治療剤）、及び組成物をコードするポリヌクレオチド、ならびに当該ポリヌクレオチドを含むベクターは、免疫エフェクター細胞などの細胞に導入され得る。

30

【0525】

本発明の一態様において、本発明のバイオサーキット、エフェクターモジュール、SRE（例えば、DD）、対象となるペイロード（免疫治療剤）、及び組成物をコードするポリヌクレオチドは、ウイルスベクターにパッケージングされるか、またはウイルスゲノムに組み込まれて、ポリヌクレオチドの一時的または安定した発現を可能にし得る。好ましいウイルスベクターは、レンチウイルスベクターを含むレトロウイルスベクターである。レトロウイルスベクター、バイオサーキット、エフェクターモジュール、DD、または対象となるペイロード（すなわち、免疫治療剤）をコードするポリヌクレオチド分子は、ある特定のウイルス配列の代わりにウイルスゲノムに挿入されて、複製欠損のウイルスを生成する。次いで、組換えウイルスベクターは、gag、pol、及びenv遺伝子を含むが、LTR及びパッケージング成分を含まないパッケージング細胞株に導入される。組換えレトロウイルス粒子は、培養培地に分泌され、次いで、回収され、任意に濃縮され、遺伝子導入のために使用される。レンチウイルスベクターは、分裂細胞及び非分裂細胞の両方を感染させることができる場合に、特に好ましい。

40

【0526】

ベクターはまた、針、エレクトロポレーション、ソノポレーション、水分補給などの物理的方法；無機粒子（例えば、リン酸カルシウム、シリカ、金）などの化学的担体、及び／または化学的方法による非ウイルス法によって細胞に移入され得る。いくつかの実施形

50

態において、カチオン性脂質、脂質ナノ乳剤、ナノ粒子、ペプチドベースのベクター、またはポリマーベースのベクターなどの合成または天然生分解性剤が、送達のために使用され得る。

【0527】

いくつかの実施形態において、本発明のポリペプチドは、細胞に直接送達され得る。一実施形態において、本発明のポリペプチドは、細胞透過ドメイン（CLD）に融合したエンドソーム漏出ドメイン（ELD）を含む合成ペプチドを使用して送達され得る。本発明のポリペプチドは、ELD-CLD-合成ペプチドを有する細胞に同時導入される。ELDは、サイトゾルへの、エンドソーム中に捕らえられているタンパク質の脱出を促す。このようなドメインは、微生物及びウイルス起源の誘導タンパク質であり、当該技術分野で説明されている。CPDは、原形質膜を横切るタンパク質の輸送を可能にし、これも、当該技術分野で説明されている。ELD-CLD融合タンパク質は、いずれかのドメインのみによる共形質導入と比較したときに、形質導入効率を相乗的に増加する。いくつかの実施形態において、ヒスチジンリッチなドメインは、任意に、エンドソームからサイトゾルへのカーゴの脱出を可能にするさらなる方法としてシャトル構築物に加えられる。シャトルはまた、融合ペプチドの多量体を生成するために、NまたはC末端にシステイン残基も含み得る。ペプチドの末端にシステイン残基を加えることによって生成したELD-CLD融合ペプチドの多量体は、単一の融合ペプチド構築物と比較したときに、より大きな形質導入効率を示す。本発明のポリペプチドはまた、カーゴを適切な細胞内位置、例えば、核を配向するために、適切な局在化シグナルに付加され得る。いくつかの実施形態において、国際特許公開第WO2016161516号及び同第WO2017175072号において教示される、ELD、CLD、または融合ELD-CLD合成ペプチドのうちのいずれかは、本発明において有用であり得る（当該出願の各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）。

【0528】

2. 投薬

本発明は、免疫療法のための任意の1つ以上の組成物をそれを必要とする対象に投与することを含む方法を提供する。これらは、がん、炎症疾患、及び他の免疫不全疾患などの臨床症状を予防または治療するために有効な投与の任意の量及び任意の経路を使用して、対象に投与され得る。

【0529】

本発明に従って組成物は、典型的には、投与の容易さ及び投薬の均一性のために、投薬単位形態で製剤化され得る。しかしながら、本発明の組成物の1日合計の用法は、健全な医療判断の範囲内で医師によって決定され得ることが理解されよう。任意の特定の対象に対する特定の治療上有効なまたは予防上有効な用量レベルは、治療される障害及び障害の重症度；使用される特定の化合物の活性；使用される特定の組成物；患者の年齢、体重、一般健康、性別、及び食事；使用される特定の化合物の投与時間、投与経路、事前または同時治療的介入、及び排泄速度；治療の持続時間；使用される特定の化合物と組み合わせるまたは同時に使用される薬物；ならびに医学分野で公知の同様の因子を含む様々な因子に応じて異なるであろう。

【0530】

本発明の組成物は、T細胞のアネルギーを回避し、サイトカイン放出症候群を予防し、免疫療法と関連する毒性を最小限に抑えるために用量を変化させる際に使用され得る。例えば、本発明の組成物の低用量は、高い腫瘍負荷を有する患者を初めに治療するために使用され得るが、一方、低い腫瘍負荷を有する患者は、高く、反復した用量の本発明の組成物で治療して、最小限の腫瘍抗原負荷の認識を確実にし得る。別の例では、本発明の組成物は、緊張性T細胞シグナル伝達を軽減し、持続性をインビボで増強するために脈動性様式で送達され得る。いくつかの態様において、毒性は、高用量を投与する前に、低用量の本発明の組成物を初めに使用することによって最小限に抑え得る。投薬は、フェリチン、血清C反応性タンパク質、IL6、IFN γ 、及びTNF- α などの血清マーカーが上昇

する場合、修飾され得る。

【0531】

一実施形態において、本明細書に記載の組成物を発現するポリペプチド及び／またはポリヌクレオチド、例えば、エフェクターモジュールは、がんの治療を必要とする対象に投与される。一実施形態において、本明細書に記載のバイオサーキット、エフェクターモジュール及び／またはSREを含む細胞の集団は、がんの治療を必要とする対象に投与される。

【0532】

一実施形態において、本明細書に記載の組成物を発現する細胞は、本明細書に記載の用量及び／または投与スケジュールで投与される。

10

【0533】

一実施形態において、組成物は、免疫細胞（例えば、T細胞、NK細胞）に導入される。組成物は、ウイルス形質転換、トランスフェクション、及び／またはインビトロ転写を含むが、これらに限定されない、方法によって免疫細胞に導入され得る。いくつかの実施形態において、免疫細胞は、レトロウイルスで形質導入される。一態様において、レトロウイルスは、レンチウイルスであってもよい。いくつかの態様において、レトロウイルスの力価は、ペイロードの発現を同調するために使用され得る。いくつかの実施形態において、レトロウイルスの力価は、0.001~0.01、0.01~0.1、0.1~1、または1~10の範囲の感染多重度(MOI)を有し得る。いくつかの実施形態において、MOIは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10であり得る。

20

【0534】

いくつかの実施形態において、対象（例えば、ヒト）は、本明細書に記載の組成物、例えば、SREを含む免疫細胞の初回投与、及び細胞の1回以上のその後の投与を受ける。いくつかの実施形態において、治療上有効量の、本明細書に記載の組成物及び／または細胞は、対象に投与され得る。いくつかの実施形態において、治療上有効量は、腫瘍阻害、腫瘍有病率、及び／または腫瘍負荷に必要とされる正確な量を示し得る。治療上有効量は、対象の年齢、体重、腫瘍の大きさ、性別、感染または転移の程度を考慮して決定され得る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の組成物を発現する細胞は、 $10^4 \sim 10^9$ 細胞/kg（対象の体重）の用量で投与され得る。細胞は、免疫療法において一般的に知られている注入技術を使用することによって投与され得る（例えば、Rosenberg et al., New Eng. J. of Med. 319:1676, 1988を参照されたく、当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。

30

【0535】

いくつかの態様において、対象は、白血球除去輸血を行ってよく、白血球を回収して、エクスピゴで濃縮するか、または枯渇させて、対象となる細胞、例えば、T細胞を選択及び／または単離する。これらのT細胞の単離物は、当該技術分野で周知の方法によって増殖させ、本発明の組成物が細胞に導入され得るように処理してもよい。それらを必要とする対象は、高用量の化学療法による標準的な処理を行った後、末梢血幹細胞の移植を行ってよい。ある特定の態様において、移植の後または移植と同時に、対象は、本発明の免疫細胞の注入を受ける。さらなる態様において、増殖させた細胞は、外科手術の前または後に投与される。

40

【0536】

上記の処置の患者に投与する用量は、処置される症状及び処置のレシピエントの正確な性質により変化するであろう。ヒト投与用の用量の調整は、当該技術分野で受容される方法に従って行ってよい。

【0537】

一実施形態において、組成物は、例えば、インビトロ転写を使用して、免疫細胞（例えば、T細胞、NK細胞）に導入され、対象（例えば、ヒト）は、本発明の免疫細胞（例えば、T細胞、NK細胞）の初回投与、及び本発明の免疫細胞（例えば、T細胞、NK細胞）の1回以上のその後の投与を受け、1回以上のその後の投与は、15日未満、例えば、

50

前回の投与から14日、13日、12日、11日、10日、9日、8日、7日、6日、5日、4日、3日、または2日後に投与される。一実施形態において、本発明の免疫細胞（例えば、T細胞、NK細胞）の1回を超える投与は、1週間毎に対象（例えば、ヒト）に投与され、例えば、本発明の免疫細胞（例えば、T細胞、NK細胞）の2回、3回、または4回の投与が、1週間毎に投与される。一実施形態において、対象（例えば、ヒト対象）は、1週間毎に免疫細胞（例えば、T細胞、NK細胞）の1回を超える投与（例えば、1週間毎に2回、3回、または4回の投与）（本明細書において、サイクルとも称される）を受け、続いて、免疫細胞（例えば、T細胞、NK細胞）の投与を1週間行わず、免疫細胞（例えば、T細胞、NK細胞）の1回以上のさらなる投与（例えば、1週間毎に免疫細胞（例えば、T細胞、NK細胞）の1回を超える投与）が、対象に投与される。別の実施形態において、対象（例えば、ヒト対象）は、免疫細胞（例えば、T細胞、NK細胞）の1回を超えるサイクルを受け、各サイクル間の時間は、10日、9日、8日、7日、6日、5日、4日、または3日未満である。一実施形態において、免疫細胞（例えば、T細胞、NK細胞）は、1週間毎の3回の投与については隔日で投与される。一実施形態において、本発明の免疫細胞（例えば、T細胞、NK細胞）は、少なくとも2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、またはそれ以上投与される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の本発明の組成物を発現する免疫細胞の用量は、約 1×10^6 、 1.1×10^6 、 2×10^6 、 3.6×10^6 、 5×10^6 、 1×10^7 、 1.8×10^7 、 2×10^7 、 5×10^7 、 1×10^8 、 2×10^8 、 3×10^8 、または 5×10^8 個の細胞/kgを含む。いくつかの実施形態において、免疫細胞の用量は、少なくとも約 1×10^6 、 1.1×10^6 、 2×10^6 、 3.6×10^6 、 5×10^6 、 1×10^7 、 1.8×10^7 、 2×10^7 、 5×10^7 、 1×10^8 、 2×10^8 、 3×10^8 、または 5×10^8 個の細胞/kgを含む。いくつかの実施形態において、免疫細胞の用量は、最大約 1×10^6 、 1.1×10^6 、 2×10^6 、 3.6×10^6 、 5×10^6 、 1×10^7 、 1.8×10^7 、 2×10^7 、 5×10^7 、 1×10^8 、 2×10^8 、 3×10^8 、または 5×10^8 個の細胞/kgを含む。いくつかの実施形態において、免疫細胞の用量は、約 $1.1 \times 10^6 \sim 1.8 \times 10^7$ 個の細胞/kgを含む。いくつかの実施形態において、免疫細胞の用量は、約 1×10^7 、 2×10^7 、 5×10^7 、 1×10^8 、 2×10^8 、 3×10^8 、 5×10^8 、 1×10^9 、 2×10^9 、または 5×10^9 個の細胞を含む。いくつかの実施形態において、免疫細胞の用量は、少なくとも約 1×10^7 、 2×10^7 、 5×10^7 、 1×10^8 、 2×10^8 、 3×10^8 、 5×10^8 、 1×10^9 、 2×10^9 、または 5×10^9 個の細胞を含む。いくつかの実施形態において、免疫細胞の用量は、最大約 1×10^7 、 2×10^7 、 5×10^7 、 1×10^8 、 2×10^8 、 3×10^8 、 5×10^8 、 1×10^9 、 2×10^9 、または 5×10^9 個の細胞を含む。いくつかの実施形態において、免疫細胞の用量は、最大約 1×10^7 、 1.5×10^7 、 2×10^7 、 2.5×10^7 、 3×10^7 、 3.5×10^7 、 4×10^7 、 5×10^7 、 1×10^8 、 1.5×10^8 、 2×10^8 、 2.5×10^8 、 3×10^8 、 3.5×10^8 、 4×10^8 、 5×10^8 、 1×10^9 、 2×10^9 、または 5×10^9 個の細胞を含む。いくつかの実施形態において、免疫細胞の用量は、最大約 $1 \sim 3 \times 10^7 \sim 1 \sim 3 \times 10^8$ 個の細胞を含む。

【0538】

一実施形態において、本明細書に記載の組成物を発現する細胞は、疾患、例えば、がん、例えば、本明細書に記載のがんの第一選択の治療として投与される。別の実施形態において、本明細書に記載の組成物を発現する細胞は、疾患、例えば、がん、例えば、本明細書に記載のがんの第二選択、第三選択、第四選択の治療として投与される。いくつかの実施形態において、対象は、細胞の投与前に、条件付けを行い得る。

【0539】

本発明に従ってリガンドをそれを必要とする対象に投与する方法も、本明細書に提供される。リガンドは、本発明のバイオサーキットを同調するために有効な投与の任意の量及び任意の経路を使用して、対象または細胞に投与され得る。必要とされる正確な量は、対象の種、年齢、及び全身状態、疾患の重症度、特定の組成物、その投与方法、その活性方

10

20

30

40

50

法などに応じて、対象ごとに変化するであろう。対象は、ヒト、哺乳動物、または動物であり得る。本発明に従って組成物は、典型的には、投与の容易さ及び投薬の均一性のために、単位剤形で製剤化され得る。しかしながら、本発明の組成物の1日合計の用法は、健全な医療判断の範囲内で医師によって決定され得ることが理解されよう。ある特定の実施形態において、本発明に従ってリガンドは、1日毎に、1日1回以上、約0.0001mg/kg～約100mg/kg、約0.001mg/kg～約0.05mg/kg、約0.005mg/kg～約0.05mg/kg、約0.001mg/kg～約0.005mg/kg、約0.05mg/kg～約0.5mg/kg、約0.01mg/kg～約50mg/kg、約0.1mg/kg～約40mg/kg、約0.5mg/kg～約30mg/kg、約0.01mg/kg～約10mg/kg、約0.1mg/kg～約10mg/kg、または約1mg/kg～約25mg/kg、約10mg/kg～約100mg/kg、約50mg/kg～約500mg/kg、約100mg/kg～約1000mg/kg（対象の体重）を送達するのに十分な投与量レベルで投与し、所望の効果をすることができる。いくつかの実施形態において、投与量レベルは、1日毎に、1日1回以上、1mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、20mg/kg、30mg/kg、40mg/kg、50mg/kg、60mg/kg、70mg/kg、80mg/kg、90mg/kg、100mg/kg、100mg/kg、110mg/kg、120mg/kg、130mg/kg、140mg/kg、150mg/kg、160mg/kg、170mg/kg、180mg/kg、190mg/kgまたはmg/kg（対象の体重）であり、所望の効果をすることができる。

【0540】

本開示は、細胞または組織を当該リガンドと接触させることを含む、本明細書に記載のリガンドのうちのいずれかを細胞または組織に送達するための方法を提供し、インビトロ、エクスピボ、またはインピボで達成され得る。ある特定の実施形態において、本発明に従ってリガンドは、約1nM～約10nM、約5nM～約50nM、約10nM～約100nM、約50nM～約500nM、約100nM～約1000nM、約1μM～約10μM、約5μM～約50μM、約10μM～約100μM、約25μM～約250μM、約50μM～約500μM送達するのに十分な投与量レベルで投与され得る。いくつかの実施形態において、リガンドは、0.0064μM、0.0032μM、0.016μM、0.08μM、0.4μM、1μM、2μM、5μM、10μM、25μM、50μM、75μM、100μM、150μM、200μM、250μMから選択されるが、これらに限定されない、用量で細胞に投与され得る。

【0541】

本発明のリガンドの所望の投与量は、1回のみ、1日3回、1日2回、1日1回、隔日、3日毎に、毎週、2週間毎に、3週間毎に、または4週間毎に送達され得る。ある特定の実施形態において、所望の投与量は、複数回投与（例えば、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、11回、12回、13回、14回またはそれ以上の投与）を使用して送達され得る。複数回投与が使用されるとき、本明細書に記載のものなどの分割投薬レジメンが、使用され得る。本明細書で使用される場合、「分割用量」は、「単一単位用量」または総1日用量を2回以上の用量、例えば、「単一単位用量」の2回以上の投与の分裂である。本明細書で使用される場合、「単一単位用量」は、1回用量／一度に／単一経路／単一接触点、すなわち単一投与事象で投与される任意の治療薬の用量である。本発明のリガンドの所望の投薬量は、「パルス用量」または「連続流」として投与され得る。本明細書で使用される場合、「パルス用量」は、一定期間にわたって一定の頻度で投与される任意の治療薬の一連の単一単位用量である。本明細書で使用される場合、「連続流」は、単一経路／単一接触点で一定期間連続的に投与される治療薬の用量、すなわち連続投与事象である。総1日用量、24時間で与えられるかまたは処方される量は、これらの方法のうちのいずれかによって、またはこれらの方法の組み合わせとして、または薬学的投与に適した任意の他の方法によって投与され得る。

【0542】

3. 投与

いくつかの実施形態において、免疫療法のための組成物は、細胞をエキスビボで投与され、続いて、対象に投与され得る。免疫細胞は、当該技術分野で周知の様々な方法を使用して、単離され、エキスビボで増殖され得る。例えば、細胞毒性T細胞を単離する方法は、米国特許第6,805,861号及び同第6,531,451号（当該出願の各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）において説明されている。NK細胞の単離は、米国特許第7,435,596号（当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）において説明されている。

【0543】

いくつかの実施形態において、細胞の性質に応じて、細胞は、注入、輸血、注入、局所点滴、または移植を含む多種多様な方法において、宿主生物、例えば、哺乳動物に導入され得る。いくつかの態様において、本発明の細胞は、腫瘍の部位で導入され得る。使用される細胞の数は、多くの状況、導入の目的、細胞の生存期間、使用されるプロトコール、例えば、投与の数、細胞の増殖能などに応じて異なるであろう。細胞は、生理学的に許容される媒体であり得る。

【0544】

いくつかの実施形態において、本発明の細胞は、複数の用量で疾患または状態を有する対象に投与され得る。投与は、概して、がんもしくは臨床状態の1つ以上の症状の改善に影響を及ぼす、及び／またはがんもしくは臨床状態もしくはその症状を治療もしくは予防する。

【0545】

いくつかの実施形態において、免疫療法のための組成物は、インビボで投与され得る。いくつかの実施形態において、本発明のバイオサーキット、エフェクターモジュール、SRE、対象となるペイロード（免疫治療剤）、及び組成物を含む本発明のポリペプチドは、対象にインビボで送達され得る。免疫治療剤のインビボでの送達は、当該技術分野で十分に説明されている。例えば、サイトカインの送達の方法は、欧州特許第EP0930892A1号（当該出願の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）において説明されている。

【0546】

送達の経路

本発明の、薬学的組成物、バイオサーキット、バイオサーキット成分、エフェクターモジュール（それらのSRE（例えば、DD）、ペイロード（すなわち、免疫治療剤）を含む）、ベクター、及び細胞は、治療上有効な結果を達成するために任意の経路によって投与され得る。

【0547】

これらには、腸内（小腸に）、胃腸内、硬膜外（硬膜に）、経口（口腔によって）、経皮、硬膜上、脳内（大脳に）、脳室内（脳室に）、皮膚上（皮膚に塗布）、皮内（皮膚自体に）、皮下（皮膚下に）、経鼻投与（鼻を通じて）、静脈内（静脈に）、静脈内ボラス、静脈内点滴、動脈内（動脈に）、筋肉内（筋肉に）、心臓内（心臓に）、骨内注入（骨髓に）、髄腔内（脊柱管に）、腹腔内（腹膜への注入または注射）、膀胱内注入、硝子体中（眼を通じて）、空洞内注射（病的空洞に）、腔内（陰茎の基部（base of the penis）に）、腔内投与、子宮内、羊膜外投与、経皮（全身分布のための無傷の皮膚を通じて拡散）、経粘膜（粘膜を通じて拡散）、経膈、吹送（経鼻吸引（snorting））、舌下、唇下、浣腸、点眼（結膜上に）、点耳、耳（耳道内、またはそれによって）、頬側（頬側に対して）、結膜、皮膚、歯科的（歯（複数可）に）、電気浸透、頸管内、静脈洞内、気管内、体外、血液透析、浸潤、間質性、腹腔内、羊膜内、関節内、胆管内、気管支内、滑液包内、軟骨内（軟骨の内部に）、馬尾内（馬尾の内部に）、槽内（小脳延髄大槽（cisterna magna cerebellomedullaris）の内部に）、角膜内（角膜の内部に）、歯冠内（dental intracornal）、冠内（冠動脈の内部に）、陰核海綿体内（陰茎の海綿体の膨張性空間の内部に）、

10

20

30

40

50

椎間板内（椎間板の内部に）、管内（腺管の内部に）、十二指腸内（十二指腸の内部に）、硬膜内（硬膜の内部に、またはその下に）、表皮内（表皮に対して）、食道内（食道に対して）、胃内（胃の内部に）、歯肉内（歯肉の内部に）、回腸内（小腸遠位部の内部に）、病変内（局所病変の内部に、またはそれに直接導入される）、管腔内（管腔の内部に）、リンパ内（リンパの内部に）、髄内（骨髄腔の内部に）、髄膜内（髄膜の内部に）、心膜内（心膜の内部に）、眼内（眼の内部に）、卵巣内（卵巣の内部に）、心膜内（心膜の内部に）、胸膜内（胸膜の内部に）、前立腺内（前立腺の内部に）、肺内（肺またはその気管支の内部に）、洞内（鼻洞または眼窩周囲洞の内部に）、髄腔内（脊柱の内部に）、滑液包内（関節の滑膜腔の内部に）、腱内（腱の内部に）、精巣内（精巣の内部に）、くも膜下腔内（任意の脳脊髄軸レベルの脳脊髄液の内部に）、胸腔内（胸部の内部に）、管内（臓器細管の内部に）、腫瘍内（腫瘍の内部に）、鼓室内（中耳（*aurus media*）の内部に）、血管内（血管（複数可）の内部に）、脳室内（脳室の内部に）、イオントフォレーシス（電流を用いて、ここでは可溶性塩のイオンが体の組織中に移動する）、灌注（開放創または体腔を浴洗し、またはフラッシュするため）、喉頭（喉頭に直接）、経鼻胃（鼻から胃の中に）、密封包帯療法（局所経路投与、次いで包帯で被覆して範囲を閉塞する）、眼（外眼部に対して）、口腔咽頭（口及び咽頭に直接）、非経口、経皮、関節周囲、硬膜外、神経周囲、歯周、直腸、呼吸器（局所作用または全身作用のため経口的または経鼻的に吸入することによって気道の内部に）、球後（橋の後方または眼球の後方）、心筋内（心筋層の内部に）、軟部組織、クモ膜下、結膜下、粘膜下、局所、経胎盤（胎盤を通じて、またはそれにわたって）、経皮気管内（気管壁を通じて）、経鼓室（鼓室にわたって、またはそれを通じて）、尿管（尿管に対して）、尿道（尿道に対して）、腔内、仙骨ブロック、診断、神経ブロック、胆管灌注、心灌注、フォトフェレーシス、または脊髄が含まれるが、これらに限定されない。

【0548】

キット

それはまた、本明細書に記載のポリヌクレオチドまたは発現のうちのいずれかを含むキットも提供する。

【0549】

本発明は、本発明の方法を都合よく及び／または効果的に実行する様々なキットを含む。典型的には、キットは、対象（複数可）の1つもしくは複数の治療を実施する、及び／または1つもしくは複数の実験を実施することを可能にするのに十分な量及び／または数の成分を含むであろう。

【0550】

一実施形態において、本発明は、本発明のバイオサーキットまたは本発明のバイオサーキットの組み合わせを含む、任意に、任意の他の好適な活性剤と組み合わせて含む、インビトロまたはインビボで遺伝子を阻害するためのキットを提供する。

【0551】

キットは、パッケージング及び使用説明書及び／または製剤組成物を形成するための送達剤をさらに含み得る。送達剤は、例えば、生理食塩水、緩衝液を含み得る。

【0552】

さらなる実施形態において、アッセイスクリーニングキットが提供される。キットは、スクリーニングアッセイのための容器を含む。アッセイの使用のための使用説明書及びスクリーニング法についての情報は、キットに含まれる。

【0553】

いくつかの実施形態において、本発明のDD、エフェクターモジュール、及びバイオサーキットシステム、及び組成物は、このような細胞及び対象におけるバイオサーキットシステムにおけるタンパク質の活性を調査するための研究ツールとして使用され得る。他の実施形態において、本発明のDD、エフェクターモジュール、及びバイオサーキットシステム、及び組成物は、がん及び遺伝性障害などの疾患を治療するために使用され得る。

【0554】

VI. 適用

本発明の一態様において、腫瘍体積または負荷を軽減するための方法は、提供される。本方法は、薬物学的に有効な量の、少なくとも1つのバイオサーキット、エフェクターモジュール、DD、及び／または対象となるペイロード（すなわち、免疫治療剤）、少なくとも1つのベクター、または細胞を含む薬学的組成物を、腫瘍を有する対象に投与することを含む。本明細書に記載の任意の免疫治療剤を有するバイオサーキットシステム及びエフェクターモジュールは、ポリペプチド、またはmRNAなどのポリヌクレオチド、またはポリヌクレオチドを含むウイルスベクター、またはバイオサーキット、エフェクターモジュール、DD、及び対象となるペイロード（すなわち、免疫治療剤）を発現するように修飾される細胞の形態であり得る。

10

【0555】

本発明の別の態様において、対象における抗腫瘍免疫応答を誘導するための方法は、提供される。本方法は、薬物学的に有効な量の、少なくとも1つのバイオサーキット、エフェクターモジュール、DD、及び／または対象となるペイロード（すなわち、免疫治療剤）、少なくとも1つのベクター、または細胞を含む薬学的組成物を、腫瘍を有する対象に投与することを含む。本明細書に記載の任意の免疫治療剤を有するバイオサーキット及びエフェクターモジュールは、ポリペプチド、またはmRNAなどのポリヌクレオチド、またはポリヌクレオチドを含むウイルスベクター、またはバイオサーキット、エフェクターモジュール、DD、及び対象となるペイロード（すなわち、免疫治療剤）を発現するように修飾される細胞の形態であり得る。

20

【0556】

本発明によって、方法は、本発明の免疫エフェクター細胞、本発明のバイオサーキットシステム、エフェクターモジュール、DD、対象となるペイロード（すなわち、免疫治療剤）、または腫瘍免疫抑制性微環境もしくはそれらの組み合わせを操作する組成物を含むがんワクチンなどの遺伝子操作されている細胞を使用した養子細胞移入（ACT）であり得る。これらの治療は、化学療法及び放射線療法などの他のがん治療と共にさらに使用され得る。

【0557】

1. 養子細胞移入（養子免疫療法）

がん免疫学の分野において最近の進歩は、免疫システムががんを寄せ付けないことに役立つようにいくつかのアプローチの開発を可能にする。このような免疫療法アプローチは、（例えば、キメラ抗原受容体または操作されたT細胞受容体を含む）モノクローナル抗体を通してまたはエキスピボで操作されたT細胞を通してがん抗原の標的化を含む。本発明はまた、本発明の組成物を使用して対象における免疫応答を誘導するための方法も提供する。本発明の組成物を使用して対象における腫瘍負荷を軽減するための方法も提供する。本発明はまた、本発明の1つ以上のポリペプチド、ポリヌクレオチド、またはベクターを含むように操作された免疫細胞も提供する。細胞は、T細胞、例えば、細胞毒性T細胞、ヘルパーT細胞、メモリーT細胞、制御性T細胞、ナチュラルキラー（NK）細胞、NK T細胞、サイトカイン誘導性キラー（CIK）細胞、細胞毒性Tリンパ球（CTL）、及び腫瘍浸潤リンパ球（TIL）を含む、免疫エフェクター細胞であり得る。操作された細胞は、疾患（例えば、がん）を治療するために養子細胞移入のために使用され得る。

30

40

【0558】

いくつかの実施形態において、本発明の、薬学的組成物、バイオサーキット、バイオサーキット成分、エフェクターモジュール（それらのSREまたはペイロードを含む）は、1つ以上のがんを標的にするための免疫システムの変調または変更または開発において使用され得る。このアプローチはまた、他のこのような生物学的アプローチ、例えば、免疫応答を修飾する療法、例えば、インターフェロン、インターロイキン、コロニー刺激因子、他のモノクローナル抗体、ワクチン、遺伝子療法の投与を伴うとみなされ得、非特異的免疫調節剤はまた、本発明の、薬学的組成物、バイオサーキット、バイオサーキット成分、エフェクターモジュール（それらのSREまたはペイロードを含む）と組み合わせられ

50

る抗がん療法と想定される。

【0559】

がん免疫療法は、がんと闘う患者自身の免疫システムを誘導するように設計されている、多様なセットの治療的戦略を指す。いくつかの実施形態において、本発明の、薬学的組成物、バイオサーキット、バイオサーキット成分、エフェクターモジュール（それらのSREまたはペイロードを含む）は、免疫腫瘍学治療剤として設計される。

【0560】

いくつかの実施形態において、少なくとも1つのバイオサーキットシステム、エフェクターモジュール、DD、及び／または対象となるペイロード（免疫治療剤）を発現するように遺伝子操作されている細胞は、養子細胞療法（ACT）のために使用され得る。本明細書で使用される場合、養子細胞移入は、直接的な抗がん活性を有する（自家、同種、または遺伝子操作されている宿主からの）免疫細胞の投与を指す。ACTは、悪性及び感染性疾患に対する臨床的応用に有望である。例えば、CD19を認識するように遺伝子操作されているT細胞は、濾胞性B細胞リンパ腫を治療するために使用されており（Kochenderfer et al., Blood, 2010, 116: 4099-4102; 及びKochenderfer and Rosenberg, Nat Rev Clin Oncol., 2013, 10(5): 267-276）、抗腫瘍T細胞受容体を発現するように遺伝子操作されている自家リンパ球を使用するACTは、転移性黒色腫を治療するために使用されている（Rosenberg and Dudley, Curr. Opin. Immunol., 2009, 21: 233-240）。

【0561】

養子細胞療法のための免疫細胞は、CD8+T細胞、CD4+T細胞、ヘルパーT細胞、ナチュラルキラー（NK）細胞、NKT細胞、細胞毒性Tリンパ球（CTL）、腫瘍浸潤リンパ球（TIL）、メモリT細胞、制御性T（Treg）細胞、サイトカイン誘導性キラー（CIK）細胞、樹状細胞、ヒト胚幹細胞、間葉幹細胞、造血幹細胞、またはこれらの混合物から選択され得るが、選択されたものに限定されない。

【0562】

腫瘍浸潤リンパ球（TIL）療法、キメラ抗原受容体（CAR）を持つ遺伝子操作されているT細胞、及び組換えTCR技術を含む、いくつかのタイプの細胞免疫療法がある。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、対象におけるTIL（腫瘍浸潤リンパ球）集団を変化させるように使用され得る。一実施形態において、本明細書に記載のペイロードのうちのいずれかは、CD4陽性細胞対CD8陽性細胞の比を変化させるように使用され得る。いくつかの実施形態において、TILは、エクスピボで分類され、本明細書に記載のサイトカインのうちのいずれかを発現するように操作され得る。本発明のペイロードは、TILのCD4及び／またはCD8集団を拡張して、TIL媒介性免疫応答を増強させるために使用され得る。

【0563】

一実施形態において、本発明のキメラ抗原受容体（CAR）は、条件付きで活性なCARであってもよい。本明細書に記載されるもののような、野生型タンパク質またはそのドメインは、野生型の正常な生理学的条件で、ならびにこのような条件付きで活性な生物学的タンパク質及びドメインに可逆的または不可逆的に不活性化される、条件付きで活性な生物学的タンパク質を作製するために使用され得、このような条件付きで活性な生物学的タンパク質及びドメインの使用が提供される。このような方法及び条件付きで活性なタンパク質は、例えば、国際特許出願第WO2016033331号（当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）において教示される。非限定的な例として、CARは、野生型タンパク質またはそのドメインから発生する少なくとも1つの抗原特異的な標的化領域、ならびに野生型タンパク質またはそのドメインの抗原特異的な標的化領域と比較して正常な生理学的条件でアッセイにおける活性の減少、及び野生型タンパク質またはそのドメインの抗原特異的な標的化領域と比較して異常な条件下でアッセイにおける活性の増加のうちの1つ以上を含む。

【0564】

本発明によれば、バイオサーキット及びシステムは、養子細胞療法などの細胞療法の開発及び実施において使用され得る。細胞療法において有用なある特定のエフェクターモジュールを、図7～12に示す。バイオサーキット、それらの成分、エフェクターモジュール、ならびにそれらのSRE及びペイロードは、TCR除去-TCR遺伝子破壊、TCR操作に影響を及ぼすために、エピトープタグ受容体を調節するために、T細胞を刺激するためのAPCプラットフォームにおいて、エキスピボでのAPC刺激を増強させるためのツールとして、T細胞の増殖の方法を改善させるために、抗原によるエキスピボでの刺激において、TCR/CARの組み合わせにおいて、TILの操作または調節において、同種異系細胞療法において、T細胞療法を他の治療株（例えば、放射線、サイトカイン）と組み合わせ、操作されたTCRもしくは修飾されたTCRをコードするために、または（例えば、サイトカイン遺伝子、チェックポイント阻害剤PD1、CTLA4のための遺伝子を導入することによって）T細胞を増強させるために、細胞療法において使用され得る。

10

【0565】

いくつかの実施形態において、改善された応答速度は、細胞療法を支持して得られる。

【0566】

細胞集団の増殖及び持続性は、ペイロードの調節または微調整、例えば、T細胞、NK細胞、または他の免疫関連細胞において受容体または経路成分を通して達成され得る。いくつかの実施形態において、バイオサーキット、それらの成分、SRE、エフェクターモジュールは、T細胞またはNK細胞応答を増強させるタンパク質の発現を空間的及び／または時間的に制御するように設計されている。いくつかの実施形態において、バイオサーキット、それらの成分、SRE、エフェクターモジュールは、T細胞またはNK細胞応答を阻害するタンパク質の発現を空間的及び／または時間的に制御するように設計されている。

20

【0567】

養子細胞療法で用いるための方法が、本明細書に提供される。本方法は、それを必要とする対象を条件付けすること、本発明のSRE、バイオサーキット、及び組成物を用いて免疫細胞を調節すること、対象に、本発明の組成物を発現する操作された免疫細胞を投与すること、ならびに対象内の操作された細胞の成功した生着を含む。

30

【0568】

いくつかの実施形態において、本発明のSRE、バイオサーキット、及び組成物は、養子細胞療法と関連する条件付けレジメンを最小限に抑えるために使用され得る。本明細書で使用される場合、「条件付け」は、養子細胞療法の結果を改善するために、対象に投与された任意の治療レジメンを指す。条件付け戦略には、全身照射法及び／またはリンパ除去化学療法が含まれるが、これらに限定されない。条件付けすることなく、養子療法臨床試験は、いかなる臨床的利点も示すこともできず、ACTにおけるその重要性を示す。さらに、条件付けは、著しい毒性と関連し、ACTに好適な対象コホートを制限する。場合によっては、ACTのための免疫細胞は、条件付けのための必要性を軽減するために本発明のSREを使用するペイロードとしてIL12及びIL15などのサイトカインを発現するように操作され得る（Pengram et al. (2012) Blood 119 (18) : 4133-41 ; 当該出願の内容は、参照によりその全体が組み込まれる）。

40

【0569】

いくつかの実施形態において、神経毒性は、CARまたはTIL療法と関連し得る。このような神経毒性は、関連したCD19-CARであり得る。毒性は、脳への過剰なT細胞の浸透によるものであり得る。いくつかの実施形態において、神経毒性は、血液脳関門を通してT細胞の継代を防ぐことによって軽減され得る。神経毒性は、タイサブリ／ナタリズマブなどの内因性アルファ4インテグリン阻害剤の標的化遺伝子欠失によって達成され得、これは、本発明において有用であり得る。

【0570】

50

いくつかの実施形態において、エフェクターモジュールは、1つ以上のサイトカインをコードし得る。いくつかの実施形態において、サイトカインは、IL15である。IL15をコードするエフェクターモジュールは、細胞毒性集団における増殖を誘導し、Tregの刺激を避けるように設計され得る。他の場合では、細胞毒性集団における増殖を誘導するエフェクターモジュールはまた、NK及びNK T細胞を刺激し得る。

【0571】

いくつかの実施形態において、エフェクターモジュールは、本発明のバイオサーキットにおける細胞の増殖のために1つ以上のサイトカインをコードし得るか、またはそれらを生成するように同調されもしくは誘導され得る。このような場合では、細胞は、実際の増殖について試験され得る。増殖は、少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%またはそれ以上であり得る。

【0572】

いくつかの実施形態において、腫瘍微環境は、IL17をコードするエフェクターモジュールを含むバイオサーキットを使用して再構築され得る。

【0573】

いくつかの実施形態において、バイオサーキット、それらの成分、SRE、エフェクターモジュールは、自己免疫障害を減衰するためにTregを調節するように設計されている。このような場合では、IL2は、単一同調したモジュール、または本明細書に記載のマルチ同調した特性を有するものを使用して調節され得る。

【0574】

いくつかの実施形態において、ACTのための免疫細胞は、樹状細胞、CD8⁺T細胞及びCD4⁺T細胞などのT細胞、ナチュラルキラー（NK）細胞、NK T細胞、細胞毒性Tリンパ球（CTL）、腫瘍浸潤リンパ球（TIL）、リンホカイン活性化キラー（LAK）細胞、メモリT細胞、制御性T細胞（Treg）、ヘルパーT細胞、サイトカイン誘導性キラー（CIK）細胞、及びこれらの任意の組み合わせであり得る。他の実施形態において、ACTのための免疫刺激細胞は、胚幹細胞（ESC）及び人工多能性幹細胞（iPSC）から生成され得る。いくつかの実施形態において、自家または同種異系免疫細胞は、ACTのために使用される。

【0575】

いくつかの実施形態において、ACTのために使用された細胞は、対象となる腫瘍細胞における抗原に特異的な抗原-結合ドメインを含む、新たな特異性またはCARを有するT細胞受容体（TCR）を発現するように操作されているT細胞であり得る。他の実施形態において、ACTのために使用された細胞は、対象となる腫瘍細胞における抗原に特異的な抗原-結合ドメインを含む、CARを発現するように操作されているNK細胞であり得る。免疫療法のために遺伝子操作されているT細胞（例えば、CAR T細胞）の養子移入に加えて、代替のタイプのCARを発現する白血球は、単独でまたはCAR T細胞と組み合わせて、養子免疫療法のために使用され得る。一例において、T細胞及びNK細胞の混合物は、ACTのために使用され得る。本発明に従って、T細胞及びNK細胞におけるCARの発現レベルは、エフェクターモジュールにおいてCARに作動可能に連結されたDD（複数可）に結合する小分子によって同調され、制御される。

【0576】

いくつかの実施形態において、本発明の組成物を発現するように操作されているNK細胞は、ACTのために使用され得る。NK細胞の活性化は、標的細胞におけるパーフォリン/グランザイム依存性アポトーシスを誘導する。NK細胞の活性化はまた、IFN γ 、TNF- α 、及びGM-CSFなどのサイトカイン分泌も誘導する。これらのサイトカインは、マクロファージ及びそれらの抗菌活性の食細胞機能を増強させ、樹状細胞（DC）などの抗原提示細胞によって抗原提示の上方調節を介して、養子免疫応答を増加させる（Vivier et al., Nat. Immunol., 2008, 9 (5): 503-510によって概説）。

【0577】

遺伝的修飾の他の例は、キメラ抗原受容体（CAR）の導入、及びNKG2Aなどの阻害性NK細胞受容体の下方調節を含み得る。CARの例には、B細胞悪性腫瘍に対してCD19及びCD20に特異的なCAR、白血病細胞におけるCD33を標的化するCAR、骨髄腫細胞におけるCS1 CAR及びCD138 CAR、神経芽細胞腫細胞におけるGD2 CAR、乳癌細胞におけるHer2/Neu及びerbB2、結腸癌における癌胎児性抗原（CEA）、上皮腫瘍におけるEpCAM、黒色腫におけるGPA7、白血病及び固形腫瘍におけるNKG2Dリガンド、ならびに様々な腫瘍標的におけるTRAILR1が含まれるが、これらに限定されない。CARは、エフェクターモジュールのPOIであり、その対応するリガンドによるDDの結合によって調節され得る。

【0578】

別例において、ACTのためのNK細胞は、腫瘍に対するNK細胞媒介性抗体依存性細胞の細胞毒性（ADCC）を増加する高親和性CD16-158V多型性（HA-CD16）を含むエフェクターモジュールを発現するように修飾され得る。HA-CD16を発現するように遺伝子操作されているNK細胞の注入は、がん患者のための抗体ベースの療法の有効性を改善するための戦略として使用され得る。

【0579】

NK細胞はまた、腫瘍細胞との相互作用におけるNK細胞阻害性シグナルを回避するように遺伝的に再プログラミングされ得る。例えば、NK細胞を遺伝子操作して、それらの阻害性受容体を静めるようなCRISPR、ZFN、またはTALENの使用は、NK細胞の抗腫瘍効果を増強させ得る。

【0580】

免疫細胞は、当該技術分野で周知の様々な方法を使用して、単離され、エキスビボで増殖され得る。例えば、細胞毒性T細胞を単離し、増殖させる方法は、米国特許第6,805,861号及び同第6,531,451号、米国特許出願公開第US20160348072A1号及び際特許公開第WO2016168595A1号（当該出願の各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）において説明されている。NK細胞の単離及び増殖は、米国特許出願公開第US20150152387A1号、米国特許第7,435,596号、及びOyer, J. L. (2016). *Cytotherapy*. 18 (5): 653-63（それらの各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）において説明されている。具体的には、ヒト一次NK細胞は、フィーダー細胞、例えば、膜結合型IL15、IL21、IL12、及び4-1BBLを発現するように操作されている骨髄性細胞の存在下で増殖され得る。

【0581】

場合によっては、免疫細胞のサブ集団は、ACTに対して濃縮され得る。免疫細胞の濃縮のための方法は、国際特許出願公開第WO2015039100A1号に教示される。別例において、B及びTリンパ球アテニューエーターマーカーBTLA）に陽性であるT細胞は、米国特許第9,512,401号（当該出願の各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）に記載の抗がん応答を示すT細胞に対して濃縮するために使用され得る。

【0582】

いくつかの実施形態において、ACTのための免疫細胞は、T細胞の増殖を増強させるために、サブ集団を選択するように枯渇され得る。例えば、免疫細胞は、米国特許出願公開第US20160298081A1号（当該出願の内容は、参照によりその全体が組み込まれる）に教示される方法を使用して抗腫瘍免疫応答を最小限に抑えるようにFoxp3+Tリンパ球が枯渇され得る。

【0583】

いくつかの実施形態において、ACTのためのT細胞の活性化及び増殖は、細胞表面上に一時的に発現したキメラ抗原受容体（CAR）の抗原刺激が達成された。このような活性化方法は、国際特許出願公開第WO2017015427号（当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）において教示される。

【0584】

いくつかの実施形態において、免疫細胞は、抗原提示細胞（APC）と関連する抗原によって活性化され得る。いくつかの実施形態において、APCは、抗原特異的または非特異的である、樹状細胞、マクロファージ、またはB細胞であり得る。APCは、それらの臓器において自家または同種であり得る。いくつかの実施形態において、APCは、細胞ベースのaAPCまたは無細胞aAPCなどの人工抗原提示細胞（aAPC）であり得る。細胞ベースのaAPCは、ヒト赤白血病細胞などの遺伝子操作されている細胞、またはマウス線維芽細胞及びショウジョウバエ細胞などの異種細胞のいずれかから選択され得る。あるいは、APCは、抗原または共刺激ドメインが、ラテックスビーズ、ポリスチレンビーズ、脂質小胞、またはエキソソームなどの合成表面上に提示される、無細胞であり得る。

10

【0585】

いくつかの実施形態において、養子細胞療法は、自家移入によって行われ、細胞は、治療を必要とする対象に由来し、単離及び処理後の細胞は、同じ対象に投与される。他の例では、ACTは、細胞が最終的に細胞療法を受けているレシピエント対象以外のドナー対象から単離及び／または調製される、同種移入を含み得る。ドナー及びレシピエント対象は、遺伝学的に同一であっても類似であってもよく、または同じHLAクラスまたはサブタイプを発現し得る。

【0586】

いくつかの実施形態において、ACTのための免疫細胞（例えば、T細胞及びNK細胞）に導入される複数の免疫治療剤は、同じバイオサーキットシステムによって制御され得る。一例において、IL12などのサイトカイン及びCD19 CARなどのCAR構築物は、同じhDHFRR不安定化ドメインに連結されている。IL12及びCD19 CARの発現は、TMPを使用して同時に同調される。他の実施形態において、ACTのための免疫細胞（例えば、T細胞及びNK細胞）に導入される複数の免疫治療剤は、異なるバイオサーキットシステムによって制御され得る。一例において、IL12などのサイトカイン及びCD19 CARなどのCAR構築物は、2つの別々のエフェクターモジュールにおいて異なるDDに連結され、それによって異なる刺激物質を別々に使用して同調され得る。別例において、自殺遺伝子及びCAR構築物は、2つの別々のエフェクターモジュールに連結され得る。

20

【0587】

本発明のSRE、バイオサーキット、及び組成物を使用して遺伝的修飾後に、細胞は、それを必要とする対象に投与される。養子細胞療法のために細胞の投与のための方法は、周知であり、提供された方法及び組成物に関連して使用され得る。例えば、養子T細胞療法は、例えば、Gruenbergらの米国特許出願公開第2003/0170238号、Rosenbergの米国特許第4,690,915、Rosenberg (2011) Nat Rev Clin Oncol. 8 (10): 577-85) において説明されている。例えば、Themeli et al. (2013) Nat Biotechnol. 31 (10): 928-933、Tsukahara et al. (2013) Biochem Biophys Res Commun 438 (1): 84-9、Davila et al. (2013) PLoS ONE 8 (4): e61338を参照されたく、それらの各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

30

【0588】

いくつかの実施形態において、ACTのための免疫細胞は、免疫細胞の活性化、浸透、増殖、生存、及び抗腫瘍機能を促進する、1つ以上の免疫治療剤を発現するように操作され得る。免疫治療剤は、異なる標的分子に特異的な第2のCARまたはTCR；サイトカインまたはサイトカイン受容体；阻害シグナルを刺激シグナルに変換するキメラスイッチ受容体；養子導入細胞を腫瘍組織などの標的部位に導くホーミング受容体；免疫細胞の代謝を最適化する薬剤；あるいは重度の事象が養子細胞移入後に観察されるとき、または移入した免疫細胞をもはや必要としないときに、活性化したT細胞を殺傷する安全スイッチ

40

50

遺伝子（例えば、自殺遺伝子）であり得る。

【0589】

いくつかの実施形態において、養子細胞移入のために使用される免疫細胞は、がん患者における腫瘍を殺傷するそれらの能力をさらに改善する全体的な目的として、それらの持続性、細胞毒性、腫瘍標的化能、及びインビボで疾患部位が存在する能力を改善するように遺伝子的に操作され得る。一例は、ガンマーサイトカイン（IL2及びIL15）などのサイトカインを含む本発明のエフェクターモジュールを免疫細胞に導入して、免疫細胞の増殖及び生存を促進することである。細胞へのサイトカイン遺伝子（例えば、ガンマーサイトカインIL2及びIL15）の形質導入は、外因性サイトカインを加えることなく、免疫細胞を増殖させることができ、NK細胞を発現するサイトカインは、腫瘍の細胞毒性を増強させている。

10

【0590】

別例は、適切な腫瘍組織に、注入したNK細胞を配向するための遺伝的修飾の使用を含む。NK細胞は、そのリガンドCCL19のうちの1つに向けてそれらの移動を改善するために、CCR7受容体をコードするエフェクターモジュールで遺伝子操作され得る。他の戦略は、転移性腫瘍で浸潤されている組織などの炎症を起こした組織へのNK細胞の移動を改善するためにCXCR3などのケモカイン受容体を使用することを含み得る。

【0591】

NK細胞は、TGF- β などの抑制性サイトカインに感受性がないように修飾され、それによって、それらの細胞毒性を防ぐことができる。例えば、NK細胞は、TGF- β の抑制効果に耐性があるNK細胞を示すそれらの表面上にTGF- β II型受容体（DNTRII）の優性阻害変異型を発現するように遺伝子操作され得る。

20

【0592】

いくつかの実施形態において、バイオサーキット、それらの成分、SRE、エフェクターモジュールは、当該技術分野で他のバイオサーキットまたはスイッチよりも著しく免疫原性が少なくなるように設計される。

【0593】

本明細書で使用される場合、「著しく免疫原性が少なくなる」とは、免疫原性の検出可能な減少を指す。別の実施形態において、この用語は、免疫原性の減少を指す。別の実施形態において、この用語は、有効量の、バイオサーキット、それらの成分、SRE、エフェクターモジュールが、検出可能な免疫応答を引き起こすことなく投与され得るような減少を指す。別の実施形態において、この用語は、バイオサーキット、それらの成分、SRE、エフェクターモジュールが、免疫応答を引き起こすことなく繰り返し投与され得るような減少を指す。別の実施形態において、この減少は、バイオサーキット、それらの成分、SRE、エフェクターモジュールが、免疫応答を引き起こすことなく繰り返し投与され得るような減少である。

30

【0594】

別の実施形態において、バイオサーキット、それらの成分、SRE、エフェクターモジュールは、免疫原性がその未修飾対照物または参照化合物よりも2分の1に減少する。別の実施形態において、免疫原性が、3分の1に減少する。別の実施形態において、免疫原性は、5分の1に減少する。別の実施形態において、免疫原性は、7分の1に減少する。別の実施形態において、免疫原性は、10分の1に減少する。別の実施形態において、免疫原性は、15分の1に減少する。別の実施形態において、免疫原性は、2分の1に減少する。別の実施形態において、免疫原性は、50分の1に減少する。別の実施形態において、免疫原性は、100分の1に減少する。別の実施形態において、免疫原性は、200分の1に減少する。別の実施形態において、免疫原性は、500分の1に減少する。別の実施形態において、免疫原性は、1000分の1に減少する。別の実施形態において、免疫原性は、2000分の1に減少する。別の実施形態において、免疫原性は、さらに倍差で減少する。

40

【0595】

50

免疫原性を決定する方法は、当該技術分野で公知であり、例えば、サイトカイン（例えば、IL12、IFNアルファ、TNF-α、RANTES、MIP-1αもしくはベータ、IL6、IFNベータ、またはIL8）の分泌物を測定すること、DC活性化マーカー（例えば、CD83、HLA-DR、CD80、及びCD86）の発現を測定すること、または適応免疫応答のためのアジュバントの役割を果たす能力を測定することを含む。

【0596】

本発明は、細胞における免疫応答誘導する方法を提供する。本明細書で使用される場合、「免疫応答」という用語は、刺激物質または抗原に応答した免疫システムの細胞の活性を指す。いくつかの実施形態において、抗原は、がん抗原であり得る。いくつかの態様において、免疫応答を誘導する方法は、細胞に、治療上有効量の本明細書に記載の組成物のうちのいずれかを投与することを含み得る。一態様において、本方法は、本明細書に記載の薬学的組成物を投与することを含み得る。一態様において、本方法は、ポリヌクレオチド、ベクターを投与することを含み得る。いくつかの実施形態において、免疫応答の誘導は、本明細書に記載の免疫治療剤の発現及びまたは機能により生じる。免疫応答を誘導する方法は、細胞に、有効量の刺激物質を投与して、免疫治療剤の発現を同調することを含み得る。いくつかの実施形態において、免疫治療剤は、刺激物質に反応して、免疫応答を誘導可能である。免疫応答の誘導は、対象内の細胞、すなわち、インビボ、エクビボ、またはインビトロで生じ得る。免疫応答の誘導は、細胞からのIL2及びIFNγなどのサイトカインの放出を測定することによって評価され得る。いくつかの実施形態において、免疫応答の誘導は、CD3、CD4、CD8、CD14、CD20、CD11b、CD16、CD45、及びHLA-DR、CD69、CD28、CD44、IFNγガンマなどであるが、これらに限定されない、細胞表面マーカーを評価することによって測定され得る。抗原提示細胞に対する細胞表面マーカーの例には、MHCクラスI、MHCクラスII、CD40、CD45、B7-1、B7-2、IFNγ受容体、及びIL2受容体、ICAM-1、及び／またはFcγ受容体が含まれるが、これらに限定されない。樹状細胞のための細胞表面マーカーの例には、MHCクラスI、MHCクラスII、B7-2、CD18、CD29、CD31、CD43、CD44、CD45、CD54、CD58、CD83、CD86、CMRF-44、CMRF-56、DCIR、及び／またはデクトン-1などが含まれるが、これらに限定されず、場合によっては、CD2、CD3、CD4、CD8、CD14、CD15、CD16、CD19、CD20、CD56、及び／またはCD57の不在を有する。NK細胞のための細胞表面マーカーの例には、CCL3、CCL4、CCL5、グラニュリシン、グランザイムB、グランザイムK、IL10、IL22、IFNγ、LAP、パーフォリン、及びTNFαが含まれるが、これらに限定されない。

【0597】

2. がんワクチン

いくつかの実施形態において、本発明のバイオサーキット、エフェクターモジュール、対象となるペイロード（免疫治療剤）、ベクター、細胞、及び組成物は、がんワクチンのために使用され得る。一態様において、樹状細胞は、本発明の組成物を発現するように修飾され、がんワクチンとして使用される。

【0598】

いくつかの実施形態において、がんワクチンは、腫瘍関連抗原（TAA）に由来するペプチド及び／またはタンパク質を含み得る。このような戦略は、対象における免疫応答を引き起こすために使用され得、場合によっては、細胞毒性Tリンパ球（CTL）応答であり得る。がんワクチンのために使用されるペプチドはまた、対象の変異プロファイルに一致するように修飾され得る。例えば、治療法を必要とする対象に見出される変異に一致した変異を有するEGFR由来のペプチドは、肺癌に罹患している患者にうまく使用されている（Li et al. (2016) *Oncoimmunology*. Oct 7; 5(12): e1238539、その内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込ま

10

20

30

40

50

れる)。

【0599】

一実施形態において、本発明のがんワクチンは、TAAに由来するスーパーアゴニスト改変型ペプチドリガンド (APL) であり得る。これらは、天然エピトープよりもさらに有効に特定のCTLクローンを活性化する1つ以上のアミノ酸によって天然ペプチド配列に由来する変異体ペプチドリガンドである。これらの変化は、ペプチドが制限するクラスI MHC分子により良好に結合するか、または所与の腫瘍特異的なCTLのサブセットのTCRとより好ましく相互作用することを可能にし得る。APLは、米国特許出願公開第US20160317633A1号 (当該出願の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる) に教示される方法を使用して選択され得る。

10

【0600】

3. 腫瘍微環境 (TME)

いくつかの実施形態において、バイオサーキット、それらの成分、SRE、エフェクターモジュールは、直接細胞死滅を超越して、バイオサーキットまたは薬学的組成物の有用性を拡張するために、腫瘍微環境を再形成するように設計されている。

【0601】

いくつかの実施形態において、バイオサーキット、それらの成分、SRE、エフェクターモジュールは、CARサイトカINSTORMを軽減する、緩和する、または排除するように設計されている。いくつかの実施形態において、このような軽減、緩和、及び／または排除は、固形腫瘍または腫瘍微環境を生じる。

20

【0602】

いくつかの実施形態において、本発明のバイオサーキット、エフェクターモジュール、対象となるペイロード (免疫治療剤)、ベクター、細胞、及び薬学的組成物は、免疫抑制性微環境を変えて、免疫応答を増加させるように使用され得る。

【0603】

いくつかの実施形態において、本発明は、本発明の組成物を使用して、がん細胞または周囲の腫瘍間質によって分泌された免疫抑制性サイトカインからの阻害性免疫調節シグナルを、刺激性シグナルに変換させるための方法を提供する。免疫抑制性サイトカインには、IL13、IL4、TGFB β 、IL6、IL8、及びIL10が含まれるが、これらに限定されない。一態様において、遺伝子操作されている腫瘍特異的なT細胞 (例えば、CAR T細胞)、または天然腫瘍特異性を有するT細胞は、阻害性／抑制性サイトカインに結合し、かつそれらの細胞内の結果を免疫刺激性／活性化シグナルに変換するキメラスイッチ受容体を含むエフェクターモジュールを発現するようにさらに操作して、腫瘍特異的なT細胞の有効性を改善することができる。キメラスイッチ受容体は、IL2R (すなわち、IL2R α /CD25、IL2R β /CD122、ならびに様々なサイトカイン受容体によって共有される共通 γ 鎖受容体/CD132)、及び／またはIL7R (IL7R α /CD127、共通 γ 鎖受容体/CD132) などの刺激性サイトカイン受容体に由来する細胞内シグナル形質導入で融合した、阻害性サイトカイン受容体 (例えば、IL13R、IL4R、IL10R、TGFB β R1/ALK5、TGFB β R2、及びTGFB β R3/ β -グリカン) の細胞外ドメインからなる。これらの操作は、抑制性腫瘍微環境に耐性を示す腫瘍特異的なT細胞またはCAR T細胞を表す。

30

【0604】

いくつかの実施形態において、本発明は、骨髄性由来の抑制性細胞 (MDSC) によって生成された免疫抑制効果を無効にするための方法を提供する。腫瘍細胞は、MDSCの動員を通して免疫抑制を促進するインドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ (IDO) を分泌する。免疫抑制性環境は、細胞外アルギニンを分解することができる酸化窒素シンターゼ (NOS) 及びアルギナーゼ1 (ARG1) を通してMDSCによってさらに促進される。腫瘍微環境内のアミノ酸枯渇は、T細胞抗腫瘍活性を抑制する。いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、NOS、ARG1の阻害剤、及びトリプトファン代謝経路、例えば、IDOを含み得る。一実施形態において、ペイロードは、MDSCの

40

50

増殖及び機能に必要とされる、コロニー刺激因子受容体 1 (CSFR1) の阻害剤を含み得る。

【0605】

いくつかの実施形態において、PD-1、CTLA-4、LAG-3、TIM-3、KIR、またはBTLAなどの阻害性共受容体の優性阻害変異体は、腫瘍微環境内の阻害性シグナルを克服するための本発明のペイロードとして使用され得る。

【0606】

4. 併用療法

いくつかの実施形態において、対象への投与のために、本発明の組成物、ベクター、及び細胞を組み合わせることが望ましい。異なる免疫治療剤を含む本発明の組成物は、免疫療法の増強のための組み合わせに使用され得る。

【0607】

免疫治療剤

いくつかの実施形態において、本発明の組成物を、抗原特異的な免疫応答の有効性及び寿命を増強することができるアジュバントと組み合わせることが望ましい。併用療法における免疫刺激剤として使用されるアジュバントは、生体分子、及び抗原を送達する送達担体を含む。非限定的な例として、本発明の組成物は、サイトカイン、トール様受容体、細菌毒素、及び／またはサポニンなどの生物学的アジュバントと組み合わせられ得る。他の実施形態において、本発明の組成物は、送達担体と組み合わせられ得る。例示的な送達担体には、ポリマーミクロスフェア、免疫刺激複合体、乳剤（水中油型または油中水型）、アルミニウム塩、リポソーム、またはビロソームが含まれる。

【0608】

いくつかの実施形態において、本発明のバイオサーキット、エフェクターモジュール、DD、及びペイロードを発現するように修飾された免疫エフェクター細胞は、本明細書に記載の生物学的アジュバントと組み合わせられ得る。内因性細胞T細胞の増殖から標的媒介性活性化の動的制御を偏析するためのCAR及びサイトカイン及びリガンドの二重調節。このような二重調節はまた、患者における条件付けレジメンの必要性を最小限に抑える。非限定的な例として、DDを調節したCAR、例えば、CD19 CARは、サイトカイン、例えば、CARの抗腫瘍有効性を増強するために、サイトカイン、例えば、IL12と組み合わせられ得る (Pegram H. J., et al. Tumor-targeted T cells modified to secrete IL12 eradicate systemic tumors without need for prior conditioning. Blood. 2012;119:4133-41、それらの各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる)。別の非限定的な例として、Merchantらは、樹状細胞ベースのワクチン接種を、組換えヒトIL7と組み合わせて、高リスクの小児肉腫患者の転帰を改善した (Merchant, M. S. et al. Adjuvant immunotherapy to Improve Outcome in High-Risk Pediatric Sarcomas. Clin Cancer Res. 2016. 22 (13): 3182-91、それらの各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる)。

【0609】

いくつかの実施形態において、1つ以上の抗原特異的なTCRまたはCARを発現するように修飾されている免疫エフェクター細胞は、免疫抑制性腫瘍微環境を変える免疫治療剤を含む本発明の組成物と組み合わせられ得る。

【0610】

一態様において、同じ細胞上の異なる標的分子に特異的なCARを発現するように修飾されているエフェクター免疫細胞は、組み合わせられ得る。別の態様において、NK細胞及びT細胞などの同じCAR構築物を発現するように修飾されている異なる免疫細胞は、腫瘍治療のための組み合わせで使用され得、例えば、CD19 CARを発現するように修飾されているT細胞は、B細胞悪性腫瘍を治療するために、同じCD19 CARを発

10

20

30

40

50

現するように修飾されているNK細胞と組み合わせられ得る。

【0611】

他の実施形態において、CARを発現するように修飾されている免疫細胞は、チェックポイント阻害剤と組み合わせられ得る。

【0612】

いくつかの実施形態において、本発明のバイオサーキット、エフェクターモジュール、DD、及びペイロードを発現するように修飾された免疫エフェクター細胞は、本発明のがんワクチンと組み合わせられ得る。

【0613】

いくつかの実施形態において、CARを含むエフェクターモジュールは、サイトカインを含むエフェクターモジュール、または安全スイッチを含むエフェクターモジュール、または代謝因子を含むエフェクターモジュール、またはホーミング受容体を含むエフェクターモジュールと組み合わせて使用され得る。

【0614】

一実施形態において、CD19 CARを含むエフェクターモジュールは、国際特許出願公開第WO2016164580号（当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に教示された方法を使用して、バーキットチロシン受容体キナーゼ（BTK）阻害剤などのアミノピリミジン誘導体と組み合わせて使用され得る。

【0615】

がん

いくつかの実施形態において、本発明の方法は、本発明の組成物と、がん、炎症疾患、及び他の免疫不全障害の治療に有効な他の薬剤、例えば、抗がん剤の組み合わせを含み得る。本明細書で使用される場合、「抗がん剤」という用語は、例えば、がん細胞を死滅させること、がん細胞のアポトーシスを誘導すること、がん細胞の増殖速度を遅くすること、転移の発生率または数を少なくすること、腫瘍サイズを小さくすること、腫瘍成長を阻害すること、腫瘍もしくはがん細胞への血液供給を減らすこと、がん細胞もしくは腫瘍に対する免疫応答を促進すること、がんの進行を阻止もしくは阻害すること、またはがんに罹患している対象の寿命を延ばすことによって、対象におけるがんへの影響を及ぼすことができる任意の薬剤を指す。

【0616】

いくつかの実施形態において、抗がん剤または治療剤は、本発明と組み合わせて、治療の有効性を改善する、化学療法剤、または放射線療法剤、免疫治療剤、外科手術、または任意の他の治療剤であり得る。

【0617】

いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、腫瘍細胞の表面上にいくつかの標的分子に特異的な抗体などの本明細書に記載の本発明の治療剤以外の免疫療法剤と組み合わせて使用され得る。

【0618】

例示的な化学療法剤には、アシピシン；アクリルピシン；アコダゾール塩酸塩；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アルトレタミン；アンボマイシン；アメタントロンアセテート；アムサクリン；アナストロゾール；アンスラマイシン；アスパラギナーゼ；アスペルリン、スリンダク、クルクミン、アルキル化剤、例えば、ナイトロジェンマスタード、例えば、メクロルーエタミン、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、及びクロラムブシル；ニトロウレア、例えば、カルムスチン（BCU）、ロムスチン（CCNU）、及びセムスチン（メチル-CCU）；エチレンイミン（ethyleneimine）／メチルメラミン、例えば、トリエチレンメラミン（triethylenemelamine）（TEM）、トリエチレン、チオホスホルアミド（チオテパ）、ヘキサメチルメラミン（HMM、アルトレタミン）；ブスルファンなどのスルホン酸アルキル；ダカルバジン（DTIC）などのトリアジン；抗代謝剤、例えば、葉酸類似体、例えば、メトトレキサート及びトリメトトレキサート、ピロリジン類似体、例えば、5-

10

20

30

40

50

フルオロウラシル、フルオロデオキシウリジン、ゲムシタピン、シトシンアラビノシド（A r a C、シタラビン）、5-アザシチジン、2, 2'-ジフルオロデオキシシチジン、プリン類似体、例えば、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、アザチオプリン、2'-デオキシコホルマイシン（ペントスタチン）、エリトロヒドロキシノニルアデニン（E H N A）、リン酸フルダラビン、及び2-クロロデオキシアデノシン（クラドリビン、2-C d A）；天然産物、例えば、抗有糸分裂剤、例えば、パクリタキセル、ビンカルカロイド、例えば、ビンブラスチン（V L B）、ピンクリスチン、及びビノレルビン、タキソテール、エストラムスチン、及びエストラムスチンホスフェート；エピポドフィロトキシシン、例えば、エトポシド及びテニポシド；抗生物質、例えば、アクチノマイシンD、ダウノマイシン（ルビドマイシン）、ドキソルビシン、ミトキサントロン、イダルビシン、ブレオマイシン、プリカマイシン（ミトラマイシン）、マイトマイシンC、及びアクチノマイシン；酵素、例えば、L-アスパラギナーゼ、サイトカイン、例えば、インターフェロン（I F N）-ガンマ、腫瘍壊死因子（T N F）-アルファ、T N F-ベータ、及びG M -C S F、抗血管新生因子、例えば、アンギオスタチン及びエンドスタチン、F G FまたはV E G Fの阻害剤、例えば、可溶性V G F / V E G F受容体を含めた血管新生因子の受容体の可溶性の形態、白金配位錯体、例えば、シスプラチン及びカルボプラチン、アントラセンジオン、例えば、ミトキサントロン、置換尿素、例えば、ヒドロキシウレア、N-メチルヒドラジン（M I F f）及びプロカルバジンを含むメチルヒドラジン誘導体、副腎皮質抑制薬、例えば、ミトタン（o, p'-D D D）及びアミノグルテチミド；ホルモン及びアンタゴニスト、例えば、プレドニゾン及び等価物、デキサメタゾンならびにアミノグルテチミド；プロゲスチン、例えば、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メドロキシプロゲステロン及び酢酸メゲストロール；エストロゲン、例えば、ジエチルスチルベストロール及びエチニルエストラジオール等価物；抗エストロゲン薬、例えば、タモキシフェン；アンドロゲン、例えば、プロピオン酸テストステロン及びフルオキシメステロン／等価物；抗アンドロゲン薬、例えば、フルタミド、ゴナドトロピン放出ホルモン類似体、及びロイプロリド；非ステロイド性抗アンドロゲン薬、例えば、フルタミド；キナーゼ阻害剤、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤、メチル化阻害剤、プロテアソーム阻害剤、モノクローナル抗体、酸化剤、抗酸化剤、テロメラゼ阻害剤、B H 3模倣物、ユビキチンリガーゼ阻害剤、s t a t阻害剤及び受容体チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、メルシ酸イマチニブ（G l e e v a cまたはG l i v a cとして販売されている）及び現在T a r v e c aとして販売されているエルロチニブ（E G F受容体阻害剤）；抗ウイルス剤、例えば、リン酸オセルタミビル、アンフォテリシンB、及びパリビズマブ；S d i 1模倣剤；セムスチン；老化誘導阻害剤1；スパルフォス酸；スピカマイシンD；スピロムスチン；スプレノペンチン；スポンギスタチン1；スクワラミン；スチピアミド；ストメライシン阻害剤；スルフィノシン；超活性血管作用性腸ペプチドアンタゴニスト；ベラレソール；ベラミン；ベルジン；ベルテポルフィン；ビノレルビン；ピンキサルチン；ビタキシシン；ボロゾール；ザノテロン；ゼニプラチン；ジラスコルブ；及びジノスタチンスチマラマル；P I 3 K β 小分子阻害剤、G S K 2 6 3 6 7 7 1；汎-P I 3 K阻害剤（B K M 1 2 0）；B R A F阻害剤、ベムラフェニブ（Z e l b o r a f）及びダブラフェニブ（T a f i n l a r）；あるいは前述の任意の類似体または誘導体及びバリエーションが含まれるが、これらに限定されない。

【0619】

一実施形態において、本発明は、さらに、他の薬剤、及び／または他の治療方法、例えば、既知の薬剤及び／または既知の治療方法、例えば、これらの障害を治療するために現在用いられているものと組み合わせて、1つ以上の形態のがんを治療するための、本発明の、薬学的組成物、バイオサーキット、バイオサーキット成分、エフェクターモジュール（それらのS R Eまたはペイロードを含む）の使用に関する。例えば、本発明の、薬学的組成物、バイオサーキット、バイオサーキット成分、エフェクターモジュール（それらのS R Eまたはペイロードを含む）はまた、生物製剤、化学療法、及び放射線療法などの1つ以上のさらなる抗がん治療と組み合わせても投与され得る。したがって、治療は、例え

10

20

30

40

50

ば、イマチニブ（Gleevec）、オールトランス型レチノイン酸、モノクローナル抗体治療（ゲムツズマブ、オゾガマイシン）、化学療法（例えば、クロラムブチル、プレドニゾン、プレドニゾロン、ビンクリスチン、シタラビン、クロファラビン、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、デシタビン、MDR1の阻害剤）、リツキシマブ、インターフェロン-α、アントラサイクリン薬物（ダウノルビシンまたはイダルビシンなど）、L-アスパラギナーゼ、ドキシソルビシン、シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ブレオマイシン、フルダラビン、エトポシド、ペントスタチン、もしくはクラドリビン）、骨髄移植、幹細胞移植、放射線照射療法、代謝拮抗薬物（メトトレキサート及び6-メルカプトプリン）、または2016年4月11日に出願された共同所有の米国仮特許出願第62/320,864号、2017年3月3日に出願された同第62/466,596号、及び国際特許出願公開第WO2017/180587号（当該出願の各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）の表6中のものなどの本明細書で教示された抗体のうちのいずれか、またはこれらの組み合わせを含み得る。

10

【0620】

放射線照射療法薬剤及び因子は、例えば、γ-照射、X線、UV-照射、マイクロ波、電子放出、放射性同位体などのDNA損傷を誘導する放射線及び電波を含む。治療法は、上記の形態の放射線を用いて局在化した腫瘍部位を照射することによって達成され得る。これらの因子のすべてが、DNAの前駆体、DNAの複製及び修復、ならびに染色体の組み立て及び維持に対して広範囲の損傷DNAをもたらし可能性が最も高い。X線の投薬量範囲は、長期間（3～4週間）にわたる50～200レントゲンの1日用量から2000～6000レントゲンの単一用量までの範囲である。放射性同位体の投薬量範囲は、広く変動し、同位体の半減期、放射される放射線の強度及び型、ならびに新生物細胞による取り込みに応じて異なる。

20

【0621】

放射線療法（放射線療法、X線療法、または照射とも呼ばれる）は、がん細胞を死滅させ、腫瘍を退縮させるためのイオン化放射の使用である。放射線療法は、外照射療法（EBRT）を介して外部にまたは小線源療法を介して内部に投与され得る。放射線療法の効果は、局在化され、治療される領域に限定される。放射線療法は、脳、胸部、頸部、喉頭、肺、脾臓、前立腺、皮膚、胃、子宮、または軟部組織肉腫のがんを含む、ほぼすべてのタイプの固形腫瘍を治療するために使用され得る。放射線はまた、白血病及びリンパ腫を治療するためにも使用される。

30

【0622】

いくつかの実施形態において、化学療法剤は、レナリドマイド（LEN）などの免疫調節剤であり得る。最近の研究は、レナリドマイドがCAR修飾されたT細胞の抗腫瘍機能を増強することができることを示している（Ota et al., *Oncology*, 2015, 5(4): e1115940）。抗腫瘍抗体のいくつかの例は、トシリズマブ、シリキシマブを含む。

【0623】

化学療法は、がん細胞を破壊することができる薬物によるがんの治療である。現行の使用法では、「化学療法」という用語は、通常、標的療法とは対照的に、一般に急速に分裂する細胞に影響する細胞毒性薬を指す。化学療法薬は、様々な可能な様式で細胞分裂に干渉し、例えば、DNAの複製または新たに形成された染色体の分離に干渉する。化学療法のほとんどの形態は、急速に分裂する細胞のすべてを標的とし、がん細胞に特異的ではないが、正常細胞はDNA損傷を修復することができるものの多くのがん細胞はDNA損傷を修復することができないことから、ある程度の特異性がもたらされ得る。

40

【0624】

ほとんどの化学療法レジメンは、組み合わせて与えられる。例示的な化学療法剤には、5-FUエンハンサー、9-AC、AG2037、AG3340、アグリカナーゼ阻害剤、アミノグルテチミド、アムサクリン（m-AMSA）、アスパラギナーゼ、アザシチジン、バチマスタット（BB94）、BAY 12-9566、BCH-4556、ビス-

50

ナフタルイミド、ブスルファン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン+ポリフェプロザン (Polifeprosan)、cdk4/cdk2阻害剤、クロロムブシル、CI-994、シスプラチン、クラドリビン、CS-682、シタラビンHCl、D2163、ダクチノマイシン、ダウノルビシンHCl、デポサイト (Depocyt)、デキシフオスアミド (Dexifosamide)、ドセタキセル、ドラスタイン、ドキシフルリジン、ドキソルビシン、DX8951f、E7070、EGFR、エピルビシン、エリスロポエチン、エストラムスチンリン酸ナトリウム、エトポシド (VP16-213)、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、FK317、フラボピリドール、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル (5-FU)、フルタミド、フラジリン (Fragyline)、ゲムシタビン、ヘキサメチルメラミン (HMM)、ヒドロキシウレア (ヒドロキシカルバミド)、イホスファミド、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b、インターロイキン-2、イリノテカン、ISI641、クレスチン (Krestin)、レモナル (Lemonal) DP2202、酢酸ロイプロリド (LHRH-放出因子類似体)、レバミゾール、LiGLA (ガンマ-リノレン酸リチウム)、ロジンシード (Lodine Seed)、ロメテクソール、ロムスチン (CCNU)、マリミスタット (Marimistat)、メクロレタミンHCl (ナイトロジェンマスタード)、酢酸メゲステロール、メグラミンGLA、メルカプトプリン、メスナ、ミトグアゾン (メチル-GAG; メチルグリオキサールビス-グアニルヒドラゾン; MGBG)、ミトタン (o.p'-DDD)、ミトキサントロン、ミトキサントロンHCl、MMI270、MMP、MTA/LY231514、オクトレオチド、ODN698、OK-432、経口白金剤、経口トキソイド、パクリタキセル (タキソール (TAXOL) RTM.)、PARP阻害剤、PD183805、ペントスタチン (2'-デオキシコホルマイシン)、PKC412、プリカマイシン、プロカルバジンHCl、PSC833、ラリトレキセド、RASファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、RASがん遺伝子阻害剤、セムスチン (メチル-CCNU)、ストレプトゾシン、スラミン、クエン酸タモキシフェン、タキサン類似体、テモゾロミド、テニポシド (VM-26)、チオグアニン、チオテパ、トポテカン、チロシンキナーゼ、UFT (テガフル/ウラシル)、バルルビシン、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンデシン、VX-710、VX-853、YM116、ZD0101、ZD0473/アノーマッド (Anormed)、ZD1839、ZD9331が含まれるが、これらに限定されない。

【0625】

本発明の組成物と組み合わせて使用され得る他の薬剤はまた、細胞表面受容体及びそれらのリガンド、例えば、Fas/Fasリガンド、DR4またはDR5/TRAILの上方調節に影響を及ぼす薬剤、ならびにGAPの接合部、細胞増殖抑制剤及び分化剤、焦点接着キナーゼ (FAK) 阻害剤及びロバスタチンなどの細胞接着阻害剤、または抗体C225などのアポトーシス誘導物質への超増殖細胞の感受性を増大させる薬剤を含み得るが、これらに限定されない。

【0626】

組み合わせは、本発明の組成物及び他の薬剤を同時にまたは別々に投与することを含み得る。あるいは、本発明の免疫療法は、数分間、数日間、数週間から数か月間の間隔によって他の薬剤/療法に先行し得るか、またはその後続き得る。

【0627】

5. 治療上の使用

腫瘍体積または腫瘍負荷を軽減する方法が、本発明に提供され、本方法は、対象に、本発明の組成物を導入することを含む。

【0628】

本発明はまた、対象に、有効量の、本発明の少なくとも1つのエフェクターモジュールを発現するように遺伝子操作されている免疫エフェクター細胞を投与することを含む、対象におけるがんを治療するための方法も提供する。

【0629】

がん

様々ながんは、本発明の薬学的組成物、バイオサーキット、バイオサーキット成分、エフェクターモジュール（それらのSREまたはペイロードを含む）で治療され得る。本明細書で使用される場合、「がん」という用語は、周囲の組織に浸潤して、新しい身体部位に転移する傾向がある未分化細胞の増殖によって特徴付けられる様々な悪性新生物のうちのいずれかを指し、このような悪性新生物の成長によって特徴付けられる病理学的状態を指す。がんは、腫瘍または血液学的悪性腫瘍であり得、すべてのタイプのリンパ腫／白血病、がん腫、及び肉腫、例えば、肛門、膀胱、胆管、骨、脳、乳房、頸部、結腸／直腸、子宮内膜、食道、眼、胆嚢、頭頸部、肝臓、腎臓、喉頭、肺、縦隔（胸部）、口腔、卵巣、脾臓、陰茎、前立腺、皮膚、小腸、胃、脊髄、尾骨、精巣、甲状腺、及び子宮に見出されるがん及び腫瘍などを含むが、これらに限定されない。

10

【0630】

本発明の組成物で治療され得るがん腫の型には、乳頭腫／がん腫、絨毛癌、内胚葉洞腫瘍、奇形腫、腺腫／腺癌、黒色腫、線維腫、脂肪腫、平滑筋腫、横紋筋腫、中皮腫、血管腫、骨腫、軟骨腫、神経膠腫、リンパ腫／白血病、扁平上皮細胞癌、小細胞癌、大細胞未分化癌、基底細胞癌、及び副鼻腔未分化癌が含まれるが、これらに限定されない。

【0631】

本発明の組成物で治療され得るがん腫の型には、胞状軟部肉腫のような軟部組織肉腫、血管肉腫、血管肉腫、皮膚線維肉腫、類線維腫、線維形成性小円形細胞腫瘍、骨外性軟骨肉腫、骨外性骨肉腫、線維肉腫、血管周囲細胞腫、血管肉腫、カボジ肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、リンパ管肉腫、リンパ肉腫、悪性線維性組織球腫、神経線維肉腫、横紋筋肉腫、滑膜肉腫、及びアスキネ腫瘍、ユーイング肉腫（原始神経外胚葉性腫瘍）、悪性血管内皮腫、悪性シュワン腫、骨肉腫、及び軟骨肉腫が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0632】

非限定的な例として、治療され得るがん腫は、急性顆粒球性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、腺癌、腺肉腫、副腎癌、副腎皮質癌、肛門癌、未分化星状細胞腫、血管肉腫、虫垂癌、星状細胞腫、基底細胞癌、基底細胞様癌、B細胞性白血病、B細胞リンパ腫、胆管癌、膀胱癌、骨癌、腸癌、脳癌、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、乳癌、カルチノイド腫瘍、子宮頸癌、胆管癌、軟骨肉腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚リンパ腫、皮膚黒色腫、非浸潤性乳管癌、子宮内膜癌、上衣腫、類上皮肉腫、食道癌、ユーイング肉腫、肝外胆管癌、眼癌、卵管癌、胆嚢癌、胃癌（Gastric Cancer）、消化管癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、消化管間質腫瘍、一般的な胚細胞腫瘍、多形性膠芽腫、神経膠腫、有毛細胞性白血病、有毛細胞性白血病、頭頸部癌、血管内皮腫、ホジキンリンパ腫、ホジキン病、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、浸潤性腺管癌、浸潤性小葉癌、炎症性乳癌、腸内癌、肝内胆管癌、侵襲性／浸潤性乳癌、島細胞癌、頸部癌、島細胞腫、カボジ肉腫、腎臓癌、喉頭癌、平滑筋肉腫、軟膜膜転移、白血病、口唇癌、脂肪肉腫、肝臓癌、上皮内小葉癌（lobular carcinoma in situ）、低悪性度星細胞腫、肺癌、リンパ腫、リンパ腫、男性乳癌、髄様癌、髄芽細胞腫、黒色腫、髄膜腫、メルケル細胞癌、間葉性軟骨肉腫、間葉腫、中皮腫、転移性乳癌、転移性黒色腫、転移性扁平上皮性頸部癌、混合型神経膠腫、口腔癌、粘液性癌、粘膜黒色腫、多発性骨髄腫、鼻腔癌、上咽頭癌、頸癌、神経芽細胞腫、神経内分泌腫瘍、非ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌、燕麦細胞癌、眼癌、眼黒色腫、乏突起膠腫、口腔（Oral）癌、口腔（Oral cavity）癌、中咽頭癌、骨肉腫、骨肉腫、卵巣癌、卵巣上皮癌、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣原発腹膜癌、卵巣性索間質腫瘍、パジェット病、脾臓癌、乳頭癌、副鼻腔癌、副甲状腺癌、骨盤癌、陰茎癌、末梢神経癌、腹膜癌、咽頭癌、褐色細胞腫、毛様細胞性星細胞腫、松果体領域腫瘍、松果体芽腫、下垂体腺癌、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、腎盂癌、横紋筋肉腫、唾液腺癌、肉腫、肉腫、骨、肉腫、軟部組織、肉腫、子宮、副鼻腔癌、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟部組織肉腫、脊髄癌、脊柱癌、脊髄癌、脊髄腫瘍、扁平上皮癌、胃癌、滑膜肉腫、T細胞リンパ腫）、精巣癌、咽頭癌、胸

30

40

50

腺 (Thymoma) / 胸腺 (thymic) 癌、甲状腺癌、舌癌、扁桃腺癌、移行上皮癌、移行上皮癌、トリプルネガティブ乳癌、卵管癌、管状腺癌、尿管癌、尿管癌、尿道癌、子宮腺癌、子宮癌、子宮肉腫、腫瘍、及び外陰癌であり得る。

【0633】

いくつかの実施形態において、本発明のCARは、CS1 CAR、CD38 CAR、CD138 CAR、及びBCMA CARなどの多発性骨髄腫の治療において有用なCARであり得る。いくつかの実施形態において、本発明のCARは、CD33 CAR、CD123 CAR、及びCLL1 CARなどの急性骨髄性白血病の治療において有用なCARであり得る。いくつかの実施形態において、本発明のCARは、CD5 CAR及びCD7 CARなどのT細胞白血病の治療において有用なCARであり得る。いくつかの実施形態において、本発明のCARは、メソテリンCAR、GD2 CAR、GPC3 CAR、Her2 CAR、EGFR CAR、Muc1 CAR、EpCAM CAR、PD-L1 CAR、CEA CAR、Muc16 CAR、CD133 CAR、CD171 CAR、CD70 CAR、CLD18 CAR、cMET CAR、EphA2 CAR、FAP CAR、葉酸受容体CAR、IL13Ra2 CAR、MG7 CAR、PSMA CAR、ROR1 CAR、及びVEGFR2 CARなどの固形腫瘍の治療において有用なCARであり得る。

【0634】

本発明はまた、対象における腫瘍負荷を軽減する方法も提供する。いくつかの実施形態において、本明細書で使用される場合、「腫瘍負荷」は、対象におけるがん細胞の数またはがんの量を指す。いくつかの態様において、腫瘍負荷はまた、腫瘍細胞量も指す。いくつかの実施形態において、腫瘍は、対象の体内全体に散在性であり得る。一態様において、腫瘍は、白血病またはリンパ腫などの液性腫瘍であり得る。腫瘍負荷を減少させる方法は、対象に、治療上有効量の免疫細胞を投与することを含み得る。免疫細胞は、本明細書に記載の組成物を発現するように操作され得る。いくつかの実施形態において、本発明の組成物を発現する免疫細胞は、本明細書に記載の送達の経路のうちのいずれかを介して対象に投与され得る。免疫細胞を投与するための投薬レジメンもまた、本明細書に提供される。いくつかの実施形態において、対象はまた、治療上有効量の刺激物質を投与され、免疫治療剤の発現を同調し得る。いくつかの態様において、免疫治療剤は、腫瘍負荷を軽減することが可能であり得る。リガンド／刺激物質投薬のためのレジメンもまた、提供される。腫瘍負荷の減少は、腫瘍画像化を含む当該技術分野で既知の方法のうちのいずれか、及びマーカータンパク質の測定によって測定され得る。いくつかの態様において、生物発光画像化は、腫瘍負荷を測定するために使用され得る。生物発光画像化は、ルシフェラーゼなどの生物発光タンパク質からの天然の発光を利用する。このような生物発光タンパク質は、好適な基質の添加によって光子を放出する化学反応に関与し得る。光子の放出は、高感度検出法によって捕捉され、定量化され得る。腫瘍細胞は、ルシフェラーゼを発現するように操作され得、腫瘍負荷を軽減するための本明細書に記載の組成物の有効性は、画像化によって定量化され得る。いくつかの態様において、腫瘍負荷は、光子フラックス（光子／秒）によって測定され得る。いくつかの実施形態において、光子フラックスは、腫瘍負荷と正に相関する。

【0635】

疾患及び毒素

様々な感染性疾患は、本発明の、薬学的組成物、バイオサーキット、バイオサーキット成分、エフェクターモジュール（それらのSREまたはペイロードを含む）で治療され得る。本明細書で使用される場合、「感染性疾患」という用語は、細菌、ウイルス、真菌、または寄生虫などの生物によってもたらされる任意の障害を指す。非限定的な例として、感染性疾患は、急性細菌性鼻副鼻腔炎、14日間のはしか、にきび、慢性萎縮性皮膚炎（ACA）－（潜在性ライム病の晩期皮膚症状）、急性出血性結膜炎、急性出血性膀胱炎、急性鼻副鼻腔炎、成人T細胞白血病－リンパ腫（ATLL）、アフリカ睡眠病、エイズ（後天性免疫不全症候群）、肺胞包虫症、アメーバ症、アメーバ性髄膜脳炎、アナプラズマ

症、炭疽病、アルボウイルスまたはパラ感染症、回虫症ー（回虫感染症）、無菌性髄膜炎、水虫（足白癬）、オーストラリアダニチフス、鳥インフルエンザ、バベシア症、細菌性血管腫症、細菌性髄膜炎、細菌性膣炎、バラニチス、バランティディア症、バング病、バルマ森林ウイルス感染症、バルトネラ症（ペルー疣症；キャリアオン病；オロヤ熱）、コウモリ *Lyssavirus* 感染症、ベイソア（チクレロ潰瘍）、*Baylisascaris* 感染症（アライグマ回虫感染症）、ビーバー熱、無鉤条虫、ベジェ（風土病性梅毒）、二相性髄膜脳炎、*Black Bane*、黒死病、黒色砂毛症、黒水熱、ブラストミセス症、新生児の膿漏、眼瞼炎、ボイルズ、ボルンホルム病（胸膜痛）、*Borrelia miyamotoi* 病、ボツリヌス中毒症、ボタン熱、ブラジル紫斑熱、骨折熱、ブリル、細気管支炎、気管支炎、気管支炎、ブルセラ症（バング病）、腺ペスト、水疱性膿痂疹、鼻疽菌（鼻疽）、類鼻疽菌（類鼻疽症）、ブルーリ潰瘍（またマイコブリー潰瘍）、ブッセ、ブッセブシュケ病（*Cryptococcosis*）、カリフォルニア脳炎、カンピロバクター感染症、カンジダ症、*Cane field* 熱（カニコラ熱；7日間の発熱；ワイル病；レプトスピラ症；*cane field* 熱）、カニコラ熱、毛頭虫症、カレート、カルバペナム耐性腸内細菌科（*CRE*）、カーバングル、キャリアオン病、猫ひっかき病、洞窟病、中央アジア出血熱、中央ヨーロッパダニ、子宮頸癌、シャーガス病、軟性下疳（*Chancroid*）（軟性下疳）、シカゴ病、水痘（水疱（*Varicella*））、チクレロ潰瘍、チクングニア熱、クラミジア感染症、コレラ、*Chromoblastomycosis*、シガテラ、クラップ、肝吸虫症（肝蛭感染症）、*Clostridium Difficile* 感染症、ウェルシュ菌（イブシロン毒素）、*Coccidioidomycosis* 真菌感染（溪谷熱；砂漠リウマチ）、共尾虫症、コロラドダニ熱、*Condyloma accuminata*、*Condyloma accuminata*（いぼ）、扁平コンジローム、コンゴ熱、コンゴ出血熱ウイルス、結膜炎、牛痘、毛ジラミ、クリミア、クループ、*Cryptococcosis*、*Cryptosporidiosis*（*Crypto*）、皮膚幼虫移行症、*Cyclosporiasis*、*Cystic hydatid*、囊尾虫症、膀胱炎、*Czechoslovak* ダニ、D68（EV-D68）、涙囊炎（*Dacryocystitis*）、ダンディ熱、ダーリング病、シカバエ熱、デング熱（1、2、3、及び4）、砂漠リウマチ、悪魔のしぶり腹、二相性乳熱、ジフテリア、播種性血管内凝固、イヌ条虫、ドノヴァン症、ドノヴァン症（鼠径部肉芽腫）、ドラコンチア症、*Dracunculosis*、デューク病、ダムダム病、デュランニコラスファール病、小型条虫、*E. Coli* 感染症（*E. Coli*）、東部ウマ脳炎、エボラ出血熱（エボラウイルス病EVD）、エクトリックス、エールリヒア症（千年熱）、脳炎、ダニ再帰熱、地方病性梅毒、眼内炎、*Endothrix*、蟻虫症（蟻虫感染症）、エンテロトキシンーB中毒（*Staph Food* 中毒）、エンテロウイルス感染症、流行性角結膜炎、流行性回帰熱、流行性発疹チフス、喉頭蓋炎、エリシペリス（*Erysipelis*）、類丹毒（*Erysipelothricosis*）、慢性遊走性紅斑、伝染性紅斑、有縁性紅斑、多形性紅斑、結節性紅斑、癩性結節性紅斑、紅皮症、エスプンジア、真菌性菌腫、*European blastomycosis*、突発性発疹（第六病）、眼虫、*Far Eastern* ダニ、肝蛭症、*Fievre boutonneuse*（ダニチフス）、第五病（伝染性紅斑）、*Filatow-Dukes* 病（熱傷様皮膚症候群；リッター病）、魚類条虫、フィッツヒューカーティス症候群ー肝周囲炎、フリンダース島紅斑熱、インフルエンザ（インフルエンザ）、毛嚢炎、四隅疾患、四隅疾患（ヒト肺症候群（*HPS*））、フランベシア、*Furunculosis*、ガス壊疽、胃腸炎、性器ヘルペス、生殖器疣、ドイツはしか、ゲルストマンストロイスラーションカー（*GSS*）、ジアルジア症、ギルクリスト病、歯肉炎、歯肉口内炎、鼻疽、腺熱（感染性単核球症）、顎口虫症、淋菌感染症（淋病）淋病、鼠径部肉芽腫肉芽腫（ドノヴァン症）、ギニア虫、ヘモフィルスインフルエンザ病、ハンバーガー病、ハンセン病ーハンセン病、ハンタン病、ハンタンー韓国出血熱、ハンタウイルス肺症候群、ハンタウイルス肺症候群（*HPS*）、硬性下疳、硬性はしか、ヘーヴァヒル熱ーネズミ咬熱、アタマジラミ（*Head and Body Lice*）、ハートランド熱、*Helicobac*

10

20

30

40

50

terosis、溶血性尿毒症症候群（HUS）、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、D型肝炎、E型肝炎、ヘルパンギーナ、性器ヘルペス、口唇ヘルペス、ヘルペス新生児、汗腺炎、ヒストプラズマ症、ヒストプラズマ感染症ヒストプラス）、His-Werner疾患、HIV感染症、鉤虫感染症、麦粒腫、麦粒腫（Stye）、HTLV、HTLV-関連脊髄症（HAM）、ヒト顆粒球性エールリヒア症、ヒト単球性エールリヒア症、ヒトパピローマウイルス（HPV）、ヒト肺症候群、包虫嚢胞、恐水病、膿痂疹、先天性（ドイツはしか）を含む、封入体結膜炎、封入体結膜炎-プール結膜炎-パンヌス、乳児下痢症、感染性単核球症、感染性心筋炎、感染性心膜炎、インフルエンザ、イソスポリア症、イスラエル斑点熱、日本脳炎、股部白癬、Jorge Lobo病-ロボ真菌症、ジャングル黄熱病、フニンアルゼンチン出血熱、カラアザール、カボジ肉腫、ケロイド性芽球菌症、角結膜炎、クーラー、キャサヌール森林病、ラクロス脳炎、ラッサ出血熱、在郷軍人病（レジオネラ症敗血症）、レジオネラ肺炎、レミエール症候群（Postanginal septicemia）、レミング熱、ハンセン病、レプトスピラ症（七日熱；ワイル）、リステリア症（リステリア）、肝蛭感染症、ロボ真菌症、開口障害（Lockjaw）、ロア糸状虫症、跳躍病、ルートヴィヒ狭心症、肺蛭感染症、肺蛭感染症（Paragonimiasis）、ライム病、性病性リンパ肉芽腫（LGV）、Machupo Bolivian出血熱、マズラ足、マルデルピント（Mal del pinto）、マラリア、悪性膿疱、マルタ熱、マールブルグ出血熱、マスター病、母体敗血症（産褥熱）、はしか、地中海斑点熱、類鼻疽（ホイットモア病）、髄膜炎、髄膜炎菌性疾患、MERS、ミルカー結節、伝染性軟属腫、モニリア症、サル痘、単核球症、単核球症様症候群、旅行者にダメージを与える下痢（Montezuma's Revenge）、麻疹（Morbilli）、MRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）感染症、ムコール菌症-接合菌症、多臓器不全症候群またはMODS、多系統萎縮症（MSA）、おたふく風邪、ネズミチフス、マレーバレー脳炎（MVE）、マイコブルリ潰瘍、マイコブルリ潰瘍-ブルーリ潰瘍、真菌性膣炎、筋炎、七日熱、壊死性筋膜炎、壊死性筋膜炎-1型、壊死性筋膜炎-2型、Negishi、新世界紅斑熱、ノカルジア症、非淋菌性尿道炎、非ポリオ（非ポリオエンテロウイルス）、ノロウイルス感染症、北米ブラストミセス症、北アジアダニチフス、ノーウォークウイルス感染症、ノルウェー疥癬（Norwegian itch）、オハラ病、オムスク出血熱、オンコセリア症、爪甲真菌症、オピストルキス症、新生児眼炎（Ophthalmia neonatorum）、口腔毛状白板症、Orf、東洋瘤腫、東洋紅斑熱、オルニトシス（オウム熱；乾癬）、オロヤ熱、外耳炎、中耳炎、パンヌス、パラコクシジオイデス症（Paracoccidioidomycosis）、パラゴニミアシス、麻痺性貝中毒（麻痺性貝中毒）、爪周囲炎（ひょう疽）、耳下腺炎、PCP肺炎、シラミ寄生症、肝臓紫斑病、骨盤内炎症性疾患、百日咳（Whooping coughとも呼ばれる）、フェオヒフォ真菌症、咽頭結膜熱、砂毛（白色砂毛）、砂毛（黒色砂毛）、ピッグベル、ピンクアイ結膜炎、ピンタ、蟻虫感染症、陥凹性角質溶解（Pitted Keratolysis）、癬風（Tinea versicolor）、ペスト；腺、胸痛、ニューモシスチス症、ニューモシスチス症（Pneumocystosis）、肺炎、肺（ペスト）、ポリオまたはポリオウイルス感染症、多嚢胞性包虫、ポンティアック熱、ブタ条虫、Posada-Wernicke病、狭心症敗血症、ポワッサン、進行性多巣性白質脳症、進行性風疹全脳炎、前立腺炎、偽膜性大腸炎、オウム病、産褥熱、膿疱性発疹（天然痘）、腎盂腎炎、門脈炎、Q熱、化膿性扁桃腺炎、キンタナ熱（5日熱）、ウサギ熱、狂犬病、アライグマ回虫感染症、ネズミ咬熱、ラット条虫、ライター症候群、回歸熱、呼吸器合胞体ウイルス（RSV）感染症、リウマチ熱、ロドトルーシス（Rhodotulosis）、リシン中毒、リケッチア痘瘡、リケッチア症、リフトバレー熱、白癬、リッター病、リバーブラインドネス、ロッキー山発疹熱、Rose Handler病（スポロトリクム症）、乳児のバラ発疹、バラ疹、ロス川熱、ロタウイルス感染症、回虫感染症、風疹、麻疹（Rubeola）、ロシア春、Salmonellosis胃腸炎、サンジョアキンバレー熱、サンパウロ脳炎、サンパウロ熱、SARS、疥癬感染症（Scabies）（ノルウェー疥癬）、熱傷様皮膚症候群、猩紅熱

10

20

30

40

50

(Scarlatina)、住血吸虫症、スコンボイド、草原熱(Scrub typhus)、千年熱、敗血症(敗血性ショック)、重症急性呼吸器症候群、重症急性呼吸器症候群(SARS)、志賀毒素*Escherichia coli*(STEC/VTEC)、*Shigellosis*胃腸炎(*Shigella*)、新骨熱、带状疱疹、輸送熱、シベリアダニチフス、副鼻腔炎、第六病、引っぱたかれた頬病(*Slapped cheek disease*)、睡眠病、天然痘(*Variola*)、カタツムリ熱、軟性下疳、南ダニ関連発疹病、スパルガノシス、スペランカー病、散発性チフス、*Sporotrichosis*、紅斑熱、春、セントルイス脳炎、*Staphylococcal Food*中毒、*Staphylococcal*感染症、*Strep.*咽喉、*Streptococcal*疾患、*Streptococcal*中毒性ショック症候群、*Strongyloidiasis*、麦粒腫、亜急性硬化性全脳炎、亜急性硬化性全脳炎(SSPE)、突発性急性呼吸器症候群、突発性発疹、外耳炎(*Swimmer's ear*)、水泳者かゆみ症、プール結膜炎、森林黄熱病、梅毒、全身性炎症反応症候群(SIRS)、脊髄癆(三期梅毒)、条虫症、*Taiga*脳炎、タナー病、条虫感染症、側頭葉てんかん、側頭葉てんかん、テタニー(*Lock Jaw*)、破傷風感染症、線虫感染症、ツグミ、ダニ、ダニチフス、白癬性毛瘡、頭部白癬、体部白癬、頑癬、手白癬、黒癬、足白癬、爪白癬、癩風、トルロプシス症、トルローシス、毒素性ショック症候群、トキソプラズマ症、伝染性海綿状(CJD)、旅行者下痢、塹壕熱5、旋毛虫症、トリコモナス症、黄菌毛症、鞭虫症、熱帯性瘧疾不全対麻痺(TSP)、トリパノソーマ症、結核(TB)、結核、野兔病、腸チフス、発疹チフス、軟性下疳、波状熱、都市黄熱、尿道炎、膣炎

10

20

、膣症、バンコマイシン中間(VISA)、バンコマイシン耐性(VRSA)、水痘、ベネズエラウマ脳炎、ペルー疣症、コレラ菌(コレラ)、ビブリオ症(ビブリオ)、ビンセント病または塹壕口腔炎、ウイルス性結膜炎、ウイルス性髄膜炎、ウイルス性髄膜脳炎、ウイルス性発疹、内臓幼虫移行症、ボミト黒人病、外陰膣炎、いぼ、ウォーターハウス、ワイル病、西ナイル熱、西部ウマ脳炎、ホイップル病、鞭虫感染症、白色砂毛、ひょう疽、ホイットモア病、冬季下痢症、*Wolhynia*熱、ウールソーター病、イチゴ腫、黄熱病、エルシニア症、エルシニア症(エルシニア)、ザホルスキー病、ジカウイルス病、带状疱疹、接合菌症、ジョンカニンガムウイルス(JCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、インフルエンザウイルス、B型肝炎、C型肝炎、D型肝炎、呼吸器合胞体ウイルス(RSV)、単純ヘルペスウイルス1及び2、ヒトサイトメガロウイルス、エプスタインバーウイルス、水痘带状疱疹ウイルス、コロナウイルス、ボックスウイルス、エンテロウイルス71、風疹ウイルス、ヒトパピローマウイルス、*Streptococcus*肺炎、*Streptococcus viridans*、*Staphylococcus aureus*(*S. aureus*)、メチシリン耐性*Staphylococcus aureus*(MRSA)、バンコマイシン中間*Staphylococcus aureus*(VISA)、バンコマイシン耐性*Staphylococcus aureus*(VRSA)、*Staphylococcus epidermidis*(*S. epidermidis*)、*Clostridium Tetani*、*Bordetella pertussis*、*Bordetella paratussis*、*Mycobacterium*、*Francisella tularensis*、*Toxoplasma gondii*、カンジダ(*C. albicans*、*C. glabrata*、*C. parapsilosis*、*C. tropicalis*、*C. krusei*及び*C. lusitaniae*)、及び／または任意の他の感染性疾患、障害、もしくは症状であり得る。

30

40

【0636】

様々な毒素は、本発明の、薬学的組成物、バイオサーキット、バイオサーキット成分、エフェクターモジュール(それらのSREまたはペイロードを含む)で治療され得る。毒素の非限定的な例には、リシン、炭疽菌、志賀毒素、及び志賀様毒素、ボツリヌス毒素が含まれる。

【0637】

50

様々な熱帯病は、本発明の、薬学的組成物、バイオサーキット、バイオサーキット成分、エフェクターモジュール（それらのSREまたはペイロードを含む）で治療され得る。熱帯病の非限定的な例には、チクングンヤ熱、デング熱、シャーガス病、狂犬病、マラリア、エボラウイルス、マールブルグウイルス、ウエストナイルウイルス、黄熱病、日本脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルスが含まれる。

【0638】

様々な食中毒及び胃腸炎は、本発明の、薬学的組成物、バイオサーキット、バイオサーキット成分、エフェクターモジュール（それらのSREまたはペイロードを含む）で治療され得る。食中毒及び胃腸炎の非限定的な例は、ロタウイルス、ノーウォークウイルス（ノロウイルス）、*Campylobacter jejuni*、*Clostridium difficile*、赤痢アメーバ、*Helicobacter pylori*、*Staphylococcus aureus*のエンテロトキシンB、A型肝炎ウイルス（HAV）、E型肝炎、*Listeria monocytogenes*、*Salmonella*、*Clostridium perfringens*、及び*Salmonella*が含まれる。

【0639】

様々な感染性因子は、本発明の、薬学的組成物、バイオサーキット、バイオサーキット成分、エフェクターモジュール（それらのSREまたはペイロードを含む）で治療され得る。感染性因子の非限定的な例には、アデノウイルス（adenovirus）、*Anaplasma phagocytophilum*、*Ascaris lumbricoides*、*Bacillus anthracis*、*Bacillus cereus*、*Bacterioides* sp、Barmah Forestウイルス、*Bartonella bacilliformis*、*Bartonella henselae*、*Bartonella quintana*、*Clostridium perfringens*のベータ毒素、*Bordetella pertussis*、*Bordetella parapertussis*、*Borrelia burgdorferi*、*Borrelia miyamotoi*、*Borrelia recurrentis*、*Borrelia* sp.、*Botulinum*毒素、*Brucella* sp.、*Burkholderia pseudomallei*、California encephalitisウイルス、*Campylobacter*、*Candida albicans*、chikungunyaウイルス、*Chlamydia psittaci*、*Chlamydia trachomatis*、*Clonorchis sinensis*、*Clostridium difficile*細菌、*Clostridium tetani*、Coloradoダニ熱ウイルス、*Corynebacterium diphtheriae*、*Corynebacterium minutissimum*、*Coxiella burnetii*、cox sackie A、cox sackie B、Crimean-Congo出血熱ウイルス、cytomegalovirus、dengueウイルス、Eastern Equine脳炎ウイルス、Ebolaウイルス、echovirus、Ehrlichia chaffeensis、Ehrlichia equi、Ehrlichia sp.、Entamoeba histolytica、Enterobacter sp.、Enterococcus faecalis、Enterovirus 71、Epstein-Barrウイルス（EBV）、Erysipelothrix rhusiopathiae、Escherichia coli、Flavivirus、Fusobacterium necrophorum、Gardnerella vaginalis、Group B streptococcus、Haemophilus aegyptius、Haemophilus ducreyi、Haemophilus influenzae、hantavirus、Helicobacter pylori、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、D型肝炎、E型肝炎、単純ヘルペスウイルス1及び2、ヒトヘルペスウイルス6、ヒトヘルペスウイルス8、ヒト免疫不全ウイルス1及び2、ヒトT細胞白血病ウイルスI及びII、インフルエンザウイルス（A、B、C）、Jamestown

10

20

30

40

50

Canyonウイルス、日本脳炎抗原性、日本脳炎ウイルス、John Cunninghamウイルス、juninvirus、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス（KSHV）、Klebsiella granulomatis、Klebsiella sp.、Kyasanur Forest Diseaseウイルス、La Crosseウイルス、Lassavirus、Legionella pneumophila、Leptospira interrogans、Listeria monocytogenes、lymphocytic choriomeningitisウイルス、lyssavirus、Machupoウイルス、Marburgウイルス、はしかウイルス、MERSコロナウイルス（MERS-CoV）、Micrococcus sedentarius、Mobiluncus sp.、Molluscipoxvirus、Moraxella catarrhalis、Morbilli-Rubeolaウイルス、Mumpsウイルス、Mycobacterium leprae、Mycobacterium tuberculosis、Mycobacterium ulcerans、Mycoplasma genitalium、Mycoplasma sp.、Nairovirus、Neisseria gonorrhoeae、Neisseria meningitidis、Nocardia、Norwalkウイルス、ノロウイルス、Omsk出血熱ウイルス、papillomaウイルス、parainfluenzaウイルス1～3、parapoxvirus、parvovirus B19、Peptostreptococcus sp.、Plasmodium sp.、ポリオウイルスI、II、及びIII型、Proteus sp.、Pseudomonas aeruginosa、Pseudomonas pseudomallei、Pseudomonas sp.、狂犬病ウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、リシン毒素、Rickettsia australis、Rickettsia conorii、Rickettsia honei、Rickettsia prowazekii、Ross Riverウイルス、ロタウイルス、rubellaウイルス、セントルイス脳炎、Salmonella typhi、Sarcoptes scabiei、SARS関連コロナウイルス（SARS-CoV）、Serratia sp.、志賀毒素及び志賀様毒素、Shigella sp.、Sin Nombreウイルス、Snowshoe hareウイルス、Staphylococcus aureus、Staphylococcus epidermidis、Streptobacillus moniliformis、Streptococcus pneumoniae、Streptococcus agalactiae、Streptococcus agalactiae、Streptococcus A～H群、Streptococcus pneumoniae、Streptococcus pyogenes、Treponema pallidum subsp. Pallidum、Treponema pallidum var. carateum、Treponema pallidum var. endemicum、Tropheryma whippelii、Ureaplasma urealyticum、Varicella-Zosterウイルス、variola ウイルス、コレラ菌、ウエストナイルウイルス、黄熱病ウイルス、Yersinia enterocolitica、Yersinia pestis、及びジカウイルスが含まれる。

【0640】

様々な奇病は、本発明の、薬学的組成物、バイオサーキット、バイオサーキット成分、エフェクターモジュール（それらのSREまたはペイロードを含む）で治療され得る。本明細書で使用される場合、「奇病」という用語は、わずかな比率の集団に影響を及ぼす任意の疾患を指す。非限定的な例として、奇病は、尖頭合指症、先端皮膚炎、アジソン病、アディ症候群、アラジール症候群、アミロース、筋萎縮性側索硬化症、エンジェルマン症候群、好酸球増加を伴う血管リンパ過形成、アーノルド・キアリ奇形、関節炎、若年性リウマチ、アスペルガー症候群、バルデー・ビードル症候群、バレット食道、ベックウィズヴィーデマン症候群、ベーチェット症候群、ブルーム症候群、ボーエン病、腕神経叢神経障害、ブラウン・シーカー症候群、バッドキアリ症候群、バーキットリンパ腫、癌256

、ウォーカー、カロリ病、シャルコー・マリー・トゥース病、チェディアック・東症候群、キアリ・フロメル症候群、点状軟骨異形成症、結腸偽性閉塞症、結腸直腸新生物、遺伝性非ポリポーシス、頭蓋顔面ジストロフィ、クロイツフェルト・ヤコブ症候群、クローン病、クッシング症候群、嚢胞性線維症、ダンディ・ウォーカー症候群、デランジェ症候群、認知症、血管、疱疹状皮膚炎、ディジョージ症候群、シルダー汎発性脳硬化症、デュアン退縮症候群、デュピトラン攣縮、エプスタイン奇形、アイゼンメンゲルコンプレックス、エリス・ヴァン・クレベルト症候群、脳炎、内軟骨腫症、中毒性表皮壊死症、顔面片側萎縮、第XII因子欠乏症、ファンconi貧血、フェルティ症候群、線維性異形成症、多骨性、フォックス・フォーダイス病、フリードライヒ失調症、*Fusobacterium*、ガードナー症候群、ゴーシェ病、ゲルストマン症候群、巨大リンパ節過形成、グリコーゲン蓄積症I型、グリコーゲン蓄積症II型、グリコーゲン蓄積症IV型、グリコーゲン蓄積症V型、グリコーゲン蓄積症VII型、ゴールデンハル症候群、ギラン・バレー症候群、ハラマン症候群、過誤腫症候群、多発性、ハートナップ病、肝レンズ核変性症、肝レンズ核変性症、遺伝性感覚及び運動神経障害、ヒルシュスプルング病、組織球性壊死性リンパ節炎、組織球増殖症、ランゲルハンス細胞、ホジキン病、ホーナー症候群、ハンチントン病、高アルドステロン症、多汗症、骨化過剰症、広汎性特発性骨増殖症、下垂体機能低下症、不適切なADH症候群、腸ポリープ、アイザック症候群、カールタジュナー症候群、キーンズ・セイアー症候群、クリペル・ファイル症候群、クリッペル・トレノネー・ウェーバ症候群、クリューバー・ビュシー症候群、コルサコフ症候群、ラフォーラ病、*Lambert-Eaton*筋無力症候群、ランドウ・クレフナー症候群、ランガー・ギーディオン症候群、リー病、レッシュ・ナイハン症候群、大脳白質萎縮症、球様細胞、リー・フラウメニ症候群、ロングQT症候群、マチャドジョセフ病、マロリー・ワイス症候群、マレック病、マルファン症候群、メッケル憩室、メイジ症候群、メルカーソン・ローゼンタール症候群、メニエール病、ミクリチ病、ミラー・フィッシャー症候群、メビウス症候群、もやもや病、粘膜皮膚リンパ節症候群、ムコ多糖症I型、ムコ多糖症II型、ムコ多糖症III型、ムコ多糖症IV型、ムコ多糖症V型、多発性内分泌腺腫1型、ムコポリサッカリド症プロキシ、筋萎縮、脊髄、ナルコレプシー、神経軸索ジストロフィー、視神経脊髄炎、神経セロイドリポフスチン症、ニーマン・ピック病、ヌーナン症候群、視神経萎縮症、遺伝性、変形性骨炎、骨軟骨炎、骨軟骨異形成症、骨溶解、必須、パジェット病乳房外、パジェット病、乳房、脂肪織炎、結節性非化膿性、パピヨン・ルフェーブル病、麻痺、ペリツェウス・メルツバッハー病、天疱瘡、良性家族性、陰茎硬化、心膜炎、収縮性、ペルオキシソーム病、プーツ・ジェガーズ症候群、脳のピック病、ピエール・ロビン症候群、色素沈着症、苔癬状皰瘡疹、多嚢胞性卵巣症候群、多発性嚢胞症候群、自己免疫、ウィリー症候群、瞳孔障害、レット症候群、ライ症候群、ルービンシュタイン・タイビー症候群、サンドホフ病、肉腫、ユーイング、シュニッツラー症候群、シェーグレン症候群、シェーグレン・ラーソン症候群、スミス・レムリ・オピッツ症候群、脊髄性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症ウェーバー症候群、発汗、味覚、高安動脈炎、タンジール病、テイサックス病、血栓血管炎閉塞症、甲状腺炎、自己免疫、プラダー・ウィリ症候群、眼孔障害、レット症候群、ライ症候群、ルービンシュタイン・テイビ症候群、サンドホフ病、肉腫、ユーイングの、シュニッツラー症候群、シェーグレン症候群、シェーグレン・ラルソン症候群、スミス・レムリ・オピッツ症候群、小児脊髄性筋萎縮症、スタージ・ウェーバー症候群、発汗、味覚、高安動脈炎、タンジアー病、テイ・サックス病、閉塞性血栓血管炎、甲状腺炎、自己免疫、ティーツェ症候群、トガウイルス科感染症、トロアザ・ハント症候群、トゥレット症候群、ぶどう膜髄膜脳炎 (*Uveomeningoencephalitis*) 症候群、ワールデンプルグ症候群、ウエゲナー肉芽腫症、ワイル病、ウェルナー症候群、ウィリアムズ症候群、ウィルムス腫瘍、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群、ウォルフラム症候群、ウォルマン病、ツェルヴェーガー症候群、ゾリンジャー・エリソン症候群、及びフォン・ヴィレブランド病であり得る。

【0641】

様々な自己免疫疾患及び自己免疫関連疾患は、本発明の、薬学的組成物、バイオサーキ

10

20

30

40

50

ット、バイオサーキット成分、エフェクターモジュール（それらのSREまたはペイロードを含む）で治療され得る。本明細書で使用される場合、「自己免疫疾患」という用語は、身体がそれ自体の組織を攻撃する抗体を生成する疾患を指す。非限定的な例として、自己免疫疾患は、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、急性壊死性出血性白質脳炎、アジソン病、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、アミロイドーシス、強直性脊椎炎、抗GBM／抗TBM腎炎、抗リン脂質症候群（APS）、自己免疫血管性浮腫、自己免疫無形成性貧血、自己免疫自律神経障害、自己免疫肝炎、自己免疫脂質異常症、自己免疫性免疫不全、自己免疫性内耳疾患（AIED）、自己免疫性心筋炎、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性脾炎、自己免疫性網膜症、自己免疫性血小板減少性紫斑病（ATP）、自己免疫性甲状腺疾患、自己免疫性じんましん、軸索及び神経ニューロパシー、バロ病、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡、心筋症、キャッスルマン病、セリアック病、シャーガス病、慢性疲労症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経障害（CIDP）、慢性再発性多発性骨髄炎（CRMO）、チャーグーストラウス症候群、瘢痕性類天疱瘡／良性粘膜類天疱瘡、クローン病、コーガン症候群、寒冷凝集素症、先天性心ブロック、コクサッキー心筋炎、CREST疾患、本態性混合型クリオグロブリン血症、脱髄性ニューロパシー、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、デビック病（視神経脊髄炎）、円板状ループス、ドレスラー症候群、子宮内膜症、好酸球性食道炎、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、実験的アレルギー性脳脊髄炎、エバンス症候群、線維筋痛症**、線維化性肺炎、巨細胞性動脈炎（側頭動脈炎）、巨細胞性心筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）（旧称：Wegener肉芽腫症）、グレーブス病、ギランバレー症候群、橋本脳炎、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホシェーンライン紫斑病、妊娠性ヘルペス、低ガンマグロブリン血症、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、IgA腎症、IgG4関連硬化性疾患、免疫調節疾患筋炎、間質性膀胱炎、若年性関節炎、若年性糖尿病（1型糖尿病）、若年性筋炎、川崎症候群、ランバートイートン症候群、白血球破碎性血管炎、扁平苔癬、苔癬硬化症、木質結膜炎、線形IgA疾患（LAD）、ループス（SLE）、ライム病、慢性、メニエール病、顕微鏡的多発血管炎、混合性結合組織病（MCTD）、モーレン潰瘍、ミュシャハーバーマン病、多発性硬化症、重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、視神経脊髄炎（デビック）、好中球減少症、眼性瘢痕性類天疱瘡、視神経炎、回帰性リウマチ、PANDAS（Streptococcusに関連する小児自己免疫性神経精神障害）、傍腫瘍性小脳変性症、発作性夜間血色素尿症（PNH）、パリーロンバーグ症候群、パーソンナージターナー症候群、扁平部炎（周辺性ブドウ膜炎）、天疱瘡、末梢性ニューロパシー、静脈周囲性脳脊髄炎、悪性貧血、POEMS症候群、結節性多発性動脈炎、多腺性自己免疫症候群I型、II、及びIII型、リウマチ性多発筋痛、多発性筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開術後症候群、プロゲステロン皮膚炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、乾癬、乾癬性関節炎、特発性肺線維症、壊疽性膿皮症、赤芽球瘍、レイノー現象、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、ライター症候群、再発性多発性軟骨炎、むずむず脚症候群、後腹膜線維症、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、シュミット症候群、強膜炎、強皮症、シェーグレン症候群、精子及び精巣自己免疫、スティッフパーソン症候群、亜急性細菌性心内膜炎（SBE）、Susac症候群、交感性眼炎、高安動脈炎、側頭動脈炎／巨細胞性動脈炎、血小板減少性紫斑病（TTP）、トロサハント症候群、横断性脊髄炎、潰瘍性大腸炎、未分化結合組織病（UCTD）、ブドウ膜炎、血管炎、水疱症、水疱症皮膚病、白斑、ウェゲナー肉芽腫症（現在、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）と呼ばれる）であり得る。

【0642】

様々な腎臓疾患は、本発明の、薬学的組成物、バイオサーキット、バイオサーキット成分、エフェクターモジュール（それらのSREまたはペイロードを含む）で治療され得る。非限定的な例として、腎臓疾患、アブデルハルデン・カウフマン・リグナック症候群（腎シスチン症）、腹部コンパートメント症候群、急性腎不全／急性腎傷害、急性大葉性ネフロニア（Acute Lobar Nephronia）、急性リン酸腎症、急性尿細管壊死、アデニンホスホリボシルトランスフェラーゼ欠損症、アデノウイルス腎炎、アルポ

10

20

30

40

50

ート症候群、アミロイドーシス、心内膜炎及び他の感染症に関係するANCA脈管炎、血管筋脂肪腫、鎮痛薬性腎症、神経性食欲不振症及び腎臓疾患、アンジオテンシン抗体及び巣状分節状糸球体硬化症、抗リン脂質抗体症候群、抗TNF- α 療法関連糸球体腎炎、APOL1突然変異、偽性ミネラルコルチコイド過剰症候群、アリストロキン酸腎症、漢方腎症、バルカン風土性腎症、バーター症候群、ビート尿、 β -サラセミア腎臓疾患、胆汁円柱腎症、自然腎におけるBKポリオーマウイルス腎症、膀胱破裂、膀胱括約筋協調不全、膀胱タンポナーデ、越境者腎症(Border-Crossers' Nephropathy)、バーボンウイルス(Bourbon Virus)及び急性腎臓傷害、焼き畑サトウキビ収穫及び急性腎機能障害、バイエッタ及び腎不全、C1q腎症、カンナビノイド妊娠悪阻急性腎不全、心腎症候群、カルフィルゾミブ誘発性腎臓傷害、CFHR5腎症、糸球体症を伴うシャルコー・マリー・トゥース病、サクランボ濃縮物(Cherry Concentrate)及び急性腎臓傷害、コレステロール塞栓、チャグ・ストラウス症候群、乳糜尿、コリスチン腎毒性、膠原線維性糸球体症、糸球体虚脱症、CMVに関係する糸球体虚脱症、先天性ネフローゼ症候群、腎錐体症候群(Conorenal syndrome)(メインザー・サルディノ症候群またはサルディノ・メインザー症候群)、造影剤腎症、硫酸銅中毒、皮質壊死、クリゾチニブ関連急性腎臓傷害、クリオグロブリン血症、結晶性グロブリン誘発性腎症、結晶誘発性急性腎臓傷害、嚢胞性腎疾患、後天性シスチン尿、ダサチニブ誘発性ネフローゼ域タンパク尿、高密度沈着物疾患(2型MPGN)、デント病(X連鎖劣性疾患腎結石症)、透析不均衡症候群、糖尿病及び糖尿病性腎臓疾患、尿崩症、栄養補助食品及び腎不全、乱用薬物及び腎臓疾患、重複尿管、EAST症候群、エボラ及び腎臓、異所性腎、異所性尿管、浮腫、膨潤、エルトハイム・チェスター病、ファブリー病、家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症、ファンコーニ症候群、フレーザー症候群、フィブロンекチン糸球体症、線維性糸球体腎炎及びイムノタクトイド糸球体症、フレリー症候群、巣状分節性糸球体硬化症、巣状硬化症、巣状糸球体硬化症、ギャロウェイモフト症候群、腎臓の関与を伴う巨細胞性側頭動脈炎、妊娠高血圧症、ギテルマン症候群、糸球体疾患、糸球体尿細管逆流、糖尿、グッドパスチャー症候群、染毛剤摂取及び急性腎臓傷害、ハンタウイルス感染ポドサイトパシー、血尿症(尿中の血液)、溶血性尿毒症症候群(HUS)、非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)、血球貪食症候群、出血性膀胱炎、腎症候性出血熱(HFRS、ハンタウイルス腎臓疾患、朝鮮出血熱、流行性出血熱、流行性腎症)、発作性夜間ヘモグロビン尿症及び溶血性貧血に関係するヘモジデリン沈着症、肝臓糸球体症、肝静脈閉塞性疾患、類洞閉塞症候群、C型肝炎関連腎臓疾患、肝腎症候群、ハーブ系サプリメント及び腎臓疾患、高血圧及び腎臓疾患、HIV関連腎症(HIVAN)、馬蹄腎(腎融合)、ハンナー潰瘍、高アルドステロン症、高カルシウム血症、高カリウム血症、高マグネシウム血症、高ナトリウム血症、高シュウ酸尿症、高リン血症、低カルシウム血症、低カリウム血症、低カリウム血症誘導性腎機能障害、低カリウム血症周期性四肢麻痺、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低リン血症、IgA腎症、IgG4腎症、間質性膀胱炎、疼痛性膀胱症候群(質問票)、間質性腎炎、アイブマーク症候群、ケタミン関連膀胱機能不全、腎臓結石、腎結石症、紅茶キノコ毒性、鉛腎症及び腎臓毒性、レプトスピラ症腎臓疾患、軽鎖沈着症、モノクローナル免疫グロブリン沈着症、リドル症候群、ライトウッド・オルブライト症候群、リボタンパク質糸球体症、リチウム腎毒性、LMX1B突然変異が原因の遺伝性FSGS、腰痛血尿症、ループス、全身性エリテマトーデス、ループス腎臓疾患、ループス腎炎、抗好中球細胞質抗体血清反応陽性のループス腎炎、ライム病関連糸球体腎炎、マラリア腎症、悪性腫瘍関連腎臓疾患、悪性高血圧症、マラコプラキア、外尿道口狭窄症、髄質嚢胞性腎臓疾患、海綿腎、巨大尿管症、メラミン毒性及び腎臓、膜性増殖性糸球体腎炎、膜性腎症、メソアメリカ腎症、代謝性アシドーシス、代謝性アルカローシス、メトトレキサート関連腎不全、顕微鏡的多発血管炎、ミルク・アルカライ(Milk-alkali)症候群、微小変化型疾患、MDMA(モリー、エクスタシー、3,4-メチレンジオキシメタンフェタミン)及び腎不全、多嚢胞性異形成腎、多発性骨髄腫、骨髄増殖性新生物及び糸球体症、爪膝蓋骨症候群、腎石灰沈着症、腎性全身性線維症、腎下垂症(遊走腎、腎下垂(Ren

10

20

30

40

50

al Ptosis))、ネフローゼ症候群、神経因性膀胱、結節性糸球体硬化症、非淋菌性尿道炎、ナットクラッカー症候群、口腔顔面指趾症候群、オロト酸尿症、起立性低血圧症、起立性タンパク尿、浸透圧利尿、卵巣過剰刺激症候群、ページ腎、乳頭壊死、腎乳頭症候群（腎欠損症候群、分離腎形成不全）、パルボウイルスB19及び腎臓、腹膜腎症候群、後部尿道弁、感染後糸球体腎炎、連鎖球菌感染後糸球体腎炎、結節性多発動脈炎、多発性嚢胞腎、後部尿道弁、妊娠高血圧腎症、プロポフォール注入症候群、モノクローナルIgG沈着を伴う増殖性糸球体腎炎（ナスル病）、プロポリス（ハチヤニ）関連腎不全、タンパク尿（尿中のタンパク質）、偽性高アルドステロン症、偽性高重炭酸血症（Pseudohypobibicarbonateemia）、偽性副甲状腺機能低下症、肺腎症候群、腎盂腎炎（腎臓感染）、膿腎症、放射線腎症、ラノラジン及び腎臓、リフィーディング症候群、逆流性腎症、急速進行性糸球体腎炎、腎膿瘍、腎周囲膿瘍、腎無形成、腎弓状静脈微小血栓関連急性腎臓傷害、腎動脈瘤、腎動脈狭窄、腎細胞癌、腎嚢胞、運動誘発性急性腎不全を伴う腎性低尿酸血症、腎梗塞、腎性骨ジストロフィー、尿細管性アシドーシス、レニン分泌腫瘍（傍糸球体細胞腫）、オスモスタットがリセットされた状態（Reset Osmostat）、下大静脈後尿管、後腹膜線維化症、横紋筋融解症、肥満手術に関係する横紋筋融解症、リウマチ性関節炎関連腎臓疾患、サルコイドーシス腎臓疾患、塩喪失、腎及び脳住血吸虫症及び糸球体疾患、シムケ免疫性骨形成不全、強皮症腎クリーゼ、蛇行性腓骨多発性嚢胞腎症候群（Serpentine Fibula-Polycystic Kidney Syndrome）、エクスナー症候群（Exner Syndrome）、鎌状赤血球腎症、シリカ暴露及び慢性腎臓疾患、スリランカファーマーズ腎臓疾患（Sri Lankan Farmers' Kidney Disease）、シェーグレン症候群及び腎臓疾患、合成カンナビノイドの使用及び急性腎傷害、造血細胞移植後の腎臓疾患、幹細胞移植に関係する腎臓疾患、菲薄基底膜病、良性家族性血尿、三角部炎、結核、尿生殖器、結節硬化症、尿細管形成異常、近位尿細管刷子縁への自己抗体に起因する免疫複合体性尿細管間質性腎炎、腫瘍崩壊症候群、尿毒症、尿毒性視神経障害、嚢胞性尿管炎、尿管瘤、尿道カルンクル、尿道狭窄、尿失禁、尿路感染症、尿路閉塞症、膀胱小腸瘻、膀胱尿管逆流、揮発性麻酔薬及び急性腎傷害、フォン・ヒッペル・リンドウ病、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症性糸球体腎炎、ワルファリン関連腎症、ハチ刺傷及び急性腎傷害、ウェゲナー肉芽腫症、多発血管性肉芽腫症、西ナイルウイルス及び慢性腎臓疾患、ならびにワンダーリッヒ症候群。

【0643】

様々な心臓血管疾患は、本発明の、薬学的組成物、バイオサーキット、バイオサーキット成分、エフェクターモジュール（それらのSREまたはペイロードを含む）で治療され得る。非限定的な例として、心臓血管疾患は、冠動脈疾患、脳血管疾患（卒中）、末梢血管疾患、心不全、リウマチ性心疾患、及び先天性心疾患としても知られている虚血性心疾患であり得る。

【0644】

様々な抗体欠乏は、本発明の、薬学的組成物、バイオサーキット、バイオサーキット成分、エフェクターモジュール（それらのSREまたはペイロードを含む）で治療され得る。非限定的な例として、抗体欠乏は、X連鎖無ガンマグロブリン血症（XLA）、常染色体劣性無ガンマグロブリン血症（ARA）、一般的可変免疫不全（CVID）、IgG（IgG1、IgG2、IgG3、及びIgG4）サブクラス欠損、選択的IgA欠損、特異的抗体欠損（SAD）、乳児期の一過性低ガンマグロブリン血症、正常または上昇した免疫グロブリンを伴う抗体欠乏症、選択的IgM欠乏症、胸腺腫を伴う免疫不全症（グッド症候群）、トランスコバラミンII欠乏症、いぼ、低ガンマグロブリン血症、感染症、ミエロカトヘキシス（WHIM）症候群、薬物誘導性抗体欠乏症、カップ鎖欠乏症、重鎖欠乏症、減数分裂後の分離（PMS2）障害、及び詳細不明の低ガンマグロブリン血症であり得る。

【0645】

様々な眼疾患は、本発明の、薬学的組成物、バイオサーキット、バイオサーキット成分

、エフェクターモジュール（それらのSREまたはペイロードを含む）で治療され得る。非限定的な例として、眼疾患は、甲状腺眼疾患（TED）、グレーブス病（GD）、及び眼窩疾患、網膜変性症、白内障、眼球萎縮、黄斑変性症、レーベル遺伝性視神経症、網膜変性症（retinal degeneration）、錐体杆体ジストロフィー、アッシュャー症候群、レパード症候群、光恐怖症、及び羞明（photoaversion）であり得る。

【0646】

様々な神経学的疾患は、本発明の、薬学的組成物、バイオサーキット、バイオサーキット成分、エフェクターモジュール（それらのSREまたはペイロードを含む）で治療され得る。非限定的な例として、神経学的疾患は、透明中隔の欠如、酸性リパーゼ病、酸性マルタ症欠乏症、後天性てんかん様失語症、急性播種性脳脊髄炎、注意欠陥多動性障害（ADHD）、アディ瞳孔、アディ症候群、副腎白質ジストロフィー、脳梁欠損症、失認症、アイカルディ症候群、アイカルディ・グティエール症候群障害、AIDS—神経学的合併症、アレクサンダー病、アルパース病、交互性片麻痺、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、無脳症、動脈瘤、アンジェルマン症候群、血管腫症、無酸素症、抗リン脂質症候群、失語症、失行症、くも膜嚢胞、くも膜炎、アーノルド・キアリ奇形、動静脈奇形、アスペルガー症候群、運動失調、運動失調、毛細血管拡張症、運動失調及び小脳または脊髄小脳変性、心房細動及び脳卒中、注意欠陥多動性障害、自閉症スペクトラム障害、自律神経機能障害、背痛、バース症候群、バッテン病、ベッカーミオトニー、ベッチェット病、ベル麻痺、良性本態性眼瞼痙攣、良性局在性筋萎縮症、良性頭蓋内圧亢進症、ベルンハルトロート症候群、ピンスワンガー病、眼瞼痙攣、ブロッホサルツバーガー症候群、腕神経叢分娩外傷、腕神経叢損傷、Bradbury-Eggleston症候群、脳及び脊髄腫瘍、脳動脈瘤、脳外傷、ブラウンセカール症候群、球脊髄性筋萎縮症、皮質下梗塞及び白質脳症を伴う脳常染色体優性動脈症（CADASIL）、カナバン病、手根管症候群、カウザルギー、海綿腫、海綿状血管腫、海綿状奇形、中心性頸髄症候群、中心性脊髄症候群、中心性疼痛症候群、橋中央ミエリン溶解、頭部障害、セラミダーゼ欠損症、小脳変性症、小脳形成不全、脳動脈瘤、脳動脈硬化症、脳萎縮症、脳性脚気、脳性海綿状奇形、脳性巨人症、脳低酸素、脳性麻痺、脳—目—顔—骨格症候群（COPS）、シャルコーマリートゥース病、キアリ奇形、コレステロールエステル貯蔵病、舞蹈病、有棘赤血球舞蹈病、慢性炎症性脱髄性多発神経障害（CIDP）、慢性起立性調節障害、慢性疼痛、コケイン症候群II型、コフィンローリー症候群、コルボセファリー、昏睡、複合性局所疼痛症候群、先天性両側顔面神経麻痺、先天性筋無力症、先天性ミオパチー、先天性海綿状血管奇形、大脳皮質基底核変性症、頭部動脈炎、頭蓋骨癒合症、クリー脳炎、クロイツフェルト・ヤコブ病、蓄積外傷疾患、クッシング症候群、巨大細胞性封入体症、サイトメガロウイルス感染、オプソクロノス・ミオクロノス症候群、ダンシングアイズ—ダンス足症候群、ダンディーウォーカー症候群、ドーソン病、ドモルシア症候群、デジェリン—クルンプケ麻痺、認知症、認知症—パーキンソン病に対する脳深部刺激療法、腕神経叢ニューロパチー、認知症、多発梗塞性認知症、意味認知症、皮質下認知症、レビー小体型認知症、歯状核小脳性運動失調症、歯状核赤核萎縮症、皮膚筋炎、発達性失行（Developmental Dyspraxia）、デビック症候群、糖尿病性ニューロパチー、びまん性硬化症、ドラベ症候群、自律神経障害、書字障害、失読症、嚥下障害、統合運動障害、ミオクロノス性小脳性共同運動障害、進行性小脳性共同運動障害、ジストニア、早期乳児てんかん性脳症、エンブティセラ症候群、脳炎、嗜眠性脳炎、脳ヘルニア、脳症、脳症（家族性乳児）、脳三叉神経領域血管腫症、てんかん、てんかん片麻痺、エルブ麻痺、エルブ—デュシェンヌ及びデジェリン—クルンプケ麻痺、本態性振戦、橋外髄鞘崩壊症、ファブリー病、ファール病、失神、家族性自律神経障害、家族性血管腫、家族性基底核石灰化症、家族性周期性麻痺、家族性痙攣性麻痺、ファーバー病、熱性けいれん、線維筋性形成異常、フィッシャー症候群、フロッピーインファント症候群、下垂足、フリードライヒ運動失調症、前頭側頭型認知症、ゴーシェ病、全身性ガングリオシド沈着症、ゲルストマン症候群、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病、巨大軸索ニュー

10

20

30

40

50

ロパチー、巨細胞性動脈炎、巨細胞性封入体病、球様細胞白質萎縮症、舌咽神経痛、グリコーゲン貯蔵症、ギランバレー症候群、ハラールフォルデンーシュパッツ病、頭部損傷、頭痛、持続性片側頭痛、片側顔面けいれん、交代性片麻痺、遺伝性ニューロパチー、遺伝性痙攣性対麻痺、多発神経炎型遺伝性失調症、帯状疱疹、耳性帯状疱疹、ヒラヤマ症候群、ホームズアディー症候群、全前脳症、HTLV-1関連脊髄症、ヒューズ症候群、ハンチントン病、水頭無脳症、水頭症、正常圧水頭症、水脊髄症、副腎皮質機能高進症、過眠症、筋緊張亢進、低血圧、低酸素症、免疫介在性脳脊髄炎、封入体筋炎、色素失調症、乳児低血圧症、小児神経軸索ジストロフィー、小児フィタン酸蓄積症、小児レフサム病、小児けいれん、炎症性ミオパチー、不脳症、腸性リポジストロフィー、頭蓋内嚢腫、頭蓋内圧高進、アイザック症候群、ジュベール症候群、キーンズーセイアー症候群、ケネディ病、オプソクロノス・ミオクロノス症候群 (Kinsbourne syndrome)、クライネーレヴィン症候群、クリペル・ファイル症候群、クリッペル・トレノネー症候群 (KTS)、クリューバー・ビュシー症候群、コルサコフ健忘症候群、クラッペ病、クーゲルバーグ・ウェランダー病、クールー、Lambert-Eaton筋無力症候群、ランドウ・クレフナー症候群、外側大腿皮神経絞扼、外側髄症候群、学習障害、リー病、レノックス・ガストー症候群、レッシュ・ナイハン症候群、大脳白質萎縮症、Levine-Critchley症候群、レビー小体型認知症、脂質蓄積症、リポイドタンパク症、滑脳症 (Lissencephaly)、閉じ込め症候群、ルー・ゲーリック病、ループス神経学的後遺症、ライム病-神経学的合併症、マチャド・ジョセフ病、大頭症、巨大頭蓋症、メルカーソン・ローゼンタール症候群、髄膜炎、髄膜炎及び脳炎、メンケス病、知覚異常性神経痛、異染性白質ジストロフィー、小頭症、偏頭痛、ミラー・フィッシャー症候群、軽度の卒中、ミトコンドリアミオパチー、メービウス症候群、モノマー性筋萎縮症、運動ニューロン疾患、もやもや病、ムコリピドーシス、ムコ多糖症、多発脳梗塞性認知症、多巣性運動ニューロパチー、多発性硬化症、多系統萎縮症、起立性低血圧を伴う多系統萎縮症、筋ジストロフィー、先天的筋無力症、重症筋無力症、アルパーズ症候群 (Myelinoclastic Diffuse Sclerosis)、幼児のミオクロノ脳症、ミオクロノス、ミオパシー、先天的ミオパシー、ナルコレプシー、甲状腺中毒性ミオパシー、ミオトニー、先天性筋緊張症、ナルコレプシー、神経有棘赤血球症 (Neuroacanthocytosis)、脳への鉄の蓄積を伴う神経変性、神経線維腫症、神経弛緩薬性悪性症候群、AIDSの神経性合併症、ライム病の神経性合併症、サイトメガロウイルス感染の神経性の後遺症 (Neurological Consequences)、ポンペ病の神経学的兆候、ループスの神経性後遺症、視神経脊髄炎、神経ミオトニー、神経セロイドリポフスチン症、神経細胞移動障害、遺伝性ニューロパチー、神経サルコイドーシス、神経梅毒、神経毒性、海綿状母斑、ニーマン・ピック病、オサリバン・マクラウド症候群、後頭神経痛、大田原症候群、オリーブ橋小脳萎縮症、眼球クロノス・ミオクロノス、起立性低血圧症、使い過ぎ症候群、慢性疼痛、パントテン酸キナーゼ関連神経変性症、腫瘍随伴症候群、錯感覚、パーキンソン病、発作性舞踏病、発作性片側頭痛、ペイリー・ロンベルグ病、ペリツェウス・メルツバッハー病、ペナー・ショッカー・II症候群、神経周囲嚢胞 (Perineural Cysts)、周期性四肢麻痺、末梢ニューロパチー、脳室周囲白質軟化症、脳室周囲白質軟化症、遷延性植物状態、広汎性発達障害、フィタン酸蓄積症、ピック病、圧迫神経、梨状筋症候群、下垂体腫瘍、多発性筋炎、ポンペ病、孔脳症、ポリオ後症候群、帯状疱疹後神経痛、感染後脳脊髄炎、起立性低血圧症、体位性起立性頻拍症候群、体位性頻拍症候群、原発性歯状核萎縮症、原発性側索硬化症 (Primary Dentatum Atrophy)、原発性側索硬化症、原発性進行性失語症、プリオン病、進行性顔面片側萎縮症、進行性歩行性運動失調症、進行性多巣性白質脳症、進行性硬化性ポリオジストロフィー、進行性核上性麻痺、相貌失認、偽トーチ症候群、偽性トキソプラズマ症候群、偽脳腫瘍、心因性運動、ラムゼー・ハント症候群I、ラムゼー・ハント症候群II、ラスムッセン脳炎、反射性交感神経性ジストロフィー症候群、レフサム病、乳児レフサム病、反復動作障害、反復動作による傷害、下肢静止不能症候群、レトロウイルス関連脊髄症、レット症候群、ライ症候群、リウマチ性脳

10

20

30

40

50

炎、ライリー・デイ症候群、仙骨神経根嚢胞、舞蹈病、唾液腺疾患、サンドホフ病、シルダー病、裂脳症、ザイテルバーガー病、発作性障害、意味認知症、痴呆、中隔視神経異形成異常症、小児乳児難治性癲癇（SMEI）、揺さぶられっ子症候群、帯状疱疹、シャイードレーガー症候群、シェーグレン症候群、睡眠時無呼吸、睡眠病、ソトス症候群、痙縮、脊椎破裂、脊髄梗塞、脊髄損傷、脊髄腫瘍、脊髄性筋萎縮症、脊髄小脳萎縮症、脊椎小脳変性症、スティールーリチャードソンーオルゼウスキー症候群、スティッフパーソン症候群、線条体黒質変性症、卒中、スタージーウェーバー症候群、亜急性硬化性全脳炎、皮質下動脈硬化性脳症、短時間持続性片側神経痛様（SUNCT）頭痛、嚥下障害、シデナム舞蹈病、失神、梅毒性脊髄麻痺硬化症、脊髄空洞症（Syringohydromyelia）、脊髄空洞症（Syringomyelia）、全身性エリテマトーデス、脊髄癆、脊髄係留症候群、遅発性ジスキネジー、ターロブ嚢胞、テイ・サックス病、側頭動脈炎、脊髄係留症候群、トムゼン病（Thomsen's Myotonia）、胸郭出口症候群、甲状腺中毒性ミオパチー、三叉神経痛、トッド麻痺、トゥレット症候群、一過性虚血発作、伝達性海綿状脳症、横断性脊髄炎、外傷性脳損傷、振戦、三叉神経痛、熱帯性慢性不全対麻痺症、トロイヤー症候群、結節性硬化症、血管勃起腫瘍（Vascular Electile Tumor）、中枢神経系及び末梢神経系の血管炎症候群、フォンーエコーノモ病、フォンヒッペルーリンダウ病（VHL）、フォンレックリングハウゼン病、ワレンベルク症候群、ウェルドニッヒ・ホフマン病、ウェルニッケーコルサコフ症候群、ウェスト症候群、むちうち、ウィップル病、ウィリアムズ症候群、ウィルソン病、ウォルマン病、X連鎖球延髄性筋萎縮であり得る。

【0647】

様々な心理学的障害は、本発明の、薬学的組成物、バイオサーキット、バイオサーキット成分、エフェクターモジュール（それらのSREまたはペイロードを含む）で治療され得る。非限定的な例として、精神障害は、無為、欠神発作、急性ストレス障害、適応障害、薬物NOSの有害作用、加齢関連認知低下、広場恐怖症、アルコール依存症、アルツハイマー病、記憶喪失（健忘障害としても知られている）、アンフェタミン依存症、神経性無食欲症、前向き健忘症、反社会性パーソナリティ障害（反社会病質としても知られている）、不安障害（全般性不安障害としても知られている）、抗不安薬関連障害、アスペルガー症候群（現在は自閉症スペクトラム障害の一部）、注意欠陥障害（ADDとしても知られている）、注意欠陥多動性障害（ADHDとしても知られている）、自閉症スペクトラム障害（自閉症としても知られている）、自食症、回避性パーソナリティ障害、バルビツレート関連障害、ベンゾジアゼピン関連障害、死別、蔵書癖、むちゃ食い障害、双極性障害（躁鬱病としても知られ、双極性I型及び双極性II型を含む）、身体醜形障害、境界性知能機能、境界性パーソナリティ障害、呼吸関連睡眠障害、短期精神病性障害、歯ぎしり、神経性大食症、カフェイン依存症、大麻依存症、緊張病性障害、緊張型統合失調症、小児期健忘、小児期崩壊性障害（現在は自閉症スペクトラム障害の一部）、小児期発症流暢障害（以前は吃音として知られていた）、概日リズム障害、閉所恐怖症、コカイン関連障害、コミュニケーション障害、行為障害、転換性障害、コタール妄想、循環気質（気分循環性障害としても知られている）、デレリウム（Delirium）、妄想性障害、認知症、依存性パーソナリティ障害（無力性パーソナリティ障害としても知られている）、離人性障害（離人症／現実感喪失障害としても知られている）、鬱病（大鬱病性障害としても知られている）、抑鬱性パーソナリティ障害、現実感喪失障害（現在は離人症／現実感喪失障害としても知られている）、自傷性皮膚症、非同期症候群、発達性協調障害、ディオゲネス症候群、書字表出障害、ディスパルーニア（Dispareunia）、反社会性パーソナリティー障害、解離性健忘症、解離性遁走、解離性同一性障害（以前は多重パーソナリティー障害としても知られている）、ダウン症候群、失読症、性交疼痛、気分変調（現在は持続性抑鬱障害としても知られている）、摂食障害NOS、エクボム症候群症候群（寄生虫妄想症）、情緒不安定パーソナリティ障害、遺糞症、遺尿症（夜尿症）、エロトマニア、露出障害、表出性言語障害、虚偽性障害、女性の性的障害、フェティシズム障害、二人組精神病、フレゴリの錯覚、窃触障害、遁走状態、ガンザー症候群、賭博

10

20

30

40

50

依存症、性別違和（以前は性同一性障害としても知られている）、全般性不安障害、汎適応症候群、誇大妄想、幻覚剤依存症、H a l t l o s e パーソナリティ障害、演技性パーソナリティ障害、原発性過眠症、ハンチントン病、性的欲求低下障害、心気症、軽躁病、多動症候群、過眠症、ヒステリー、衝動制御障害、衝動制御障害 N O S、吸入依存症、不眠症、知的発達障害、間欠性爆発性障害、ジュベール症候群、窃盗癖、コルサコフ症候群、まだら健忘症、言語障害、学習障害、大鬱病（大鬱病性障害としても知られている）、大鬱病性障害、男性の性的障害、詐病、数学障害、薬物関連障害、鬱病（M e l a n c h o l i a）、精神遅滞（現在は知的発達障害として知られる）、音嫌悪症候群、病的嫉妬、多重パーソナリティー障害（現在は解離性同一性障害として知られる）、ミュンヒハウゼン症候群、代理ミュンヒハウゼン、自己愛性パーソナリティ障害、ナルコレプシー、子供のネグレクト、神経認知障害（以前は認知症としても知られている）、神経弛緩薬関連障害、悪夢障害、ノンレム眼球運動、強迫性障害、強迫性パーソナリティ障害（強迫性パーソナリティ障害（A n a n k a s t i c P e r s o n a l i t y D i s o r d e r）としても知られている）、夢幻精神病、咬爪癖、オピオイド依存症、反抗的行為障害、オルトレキシア（O N）、疼痛障害、パニック発作、パニック障害、妄想性パーソナリティ障害、パーキンソン病、パートナー関係の問題、受動的攻撃的パーソナリティー障害、病的賭博、小児性愛障害、完璧主義、被害妄想、持続性抑鬱障害（気分変調としても知られている）、一般的健康状態に起因する人格変化、パーソナリティ障害、広汎性発達障害（P D D）、フェンシクリジン関連障害、恐怖性障害、音韻障害、身体的虐待、異食症、多剤関連障害、産後鬱、心的外傷後憤慨障害（P T E D）、心的外傷後ストレス障害、早漏、月経前不快気分障害、心因性健忘症、健康状態に影響を及ぼす心理的要因、精神神経パーソナリティ障害、特定不能の精神病性障害、火炎性愛、反応性愛着障害、読字障害、再発性短期鬱病、関係障害、レム睡眠行動障害、下肢静止不能症候群、逆行性健忘症、レット症候群（現在は自閉症スペクトラム障害の一部）、反芻障害、サディスティックパーソナリティ障害、統合失調性感情障害、統合失調質パーソナリティ障害、統合失調症、統合失調症様障害、統合失調症性パーソナリティー障害、季節性情動障害、鎮静剤、催眠剤、または抗不安薬依存症、場面緘黙症、自滅性パーソナリティ障害、分離不安障害、性的障害（女性）、性的障害（男性）、セックス依存症、被虐性愛障害、加虐性愛障害、共有精神病性障害、睡眠覚醒障害、睡眠麻痺、夜驚症（現在は悪夢障害の一部）、社会不安障害、身体化障害、特定恐怖症、スタンダード症候群、常同運動障害、覚醒剤依存症、吃音（現在は小児期発症流暢症として知られる）、物質関連障害、遅発性ジスキネジア、タバコ依存症、トゥレット症候群、一過性チック障害、一過性全健忘症、服装倒錯性障害、抜毛癖、非定型身体表現性障害、腫瘍、及び窃視障害であり得る。

【0648】

様々な肺疾患は、本発明の、薬学的組成物、バイオサーキット、バイオサーキット成分、エフェクターモジュール（それらのS R Eまたはペイロードを含む）で治療され得る。非限定的な例として、肺疾患は、石綿肺症、喘息、気管支拡張症、気管支炎、慢性咳、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、クループ、嚢胞性線維症、ハンタウイルス、特発性肺線維症、百日咳、胸膜炎、肺炎、肺塞栓症、肺高血圧症、肺高血圧症、サルコイドーシス、睡眠時無呼吸、肺活量測定、乳幼児突然死症候群（S I D S）、結核、アラジール症候群、自己免疫性肝炎、胆道閉鎖症、肝硬変、E R C P（内視鏡的逆行性胆道膵管造影）、及び血色素症であり得る。非アルコール性脂肪性肝炎、ポルフィリン症、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎。

【0649】

様々な骨疾患は、本発明の、薬学的組成物、バイオサーキット、バイオサーキット成分、エフェクターモジュール（それらのS R Eまたはペイロードを含む）で治療され得る。非限定的な例として、骨疾患は、骨粗鬆症、神経線維腫症、骨形成不全症（O I）、くる病、骨肉腫、軟骨形成不全、骨折、骨髄炎、骨のユーイング腫瘍、骨軟化症、股関節異形成、骨のパジェット病、大理石骨病、骨軟骨腫、骨癌、骨疾患、骨軟骨症、骨腫、線維性骨異形成、鎖骨頭蓋骨形成不全、骨巨細胞腫、骨嚢胞、代謝性骨疾患、メロレオストーシ

10

20

30

40

50

ス、カルス、キャフィー症候群、及び下顎顔面骨形成不全症であり得る。

【0650】

様々な血液疾患は、本発明の、薬学的組成物、バイオサーキット、バイオサーキット成分、エフェクターモジュール（それらのSREまたはペイロードを含む）で治療され得る。非限定的な例として、血液疾患は、貧血及びCKD（ヘルスケア専門家に対する）、再生不良性貧血及び骨髓異形成症候群、深部静脈血栓症、ヘモクロマトーシス、血友病、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、特発性血小板減少性紫斑病、鉄欠乏性貧血、悪性貧血、肺塞栓症、鎌状赤血球貧血、鎌状赤血球形質及び他の異常ヘモグロビン症、サラセミア、血栓性血小板減少性紫斑病、及びフォン・ヴィレブランド病であり得る。

【0651】

いくつかの実施形態において、本発明のバイオサーキットは、感染性疾患の治療のために使用され得る。本発明のバイオサーキットは、マクロファージ、樹状細胞、ナチュラルキラー細胞、及びまたはT細胞などの養子細胞移入のために好適な細胞中に導入され得る。本発明のバイオサーキットによって治療された感染性疾患は、ウイルス、細菌、真菌、及び／または寄生虫によって引き起こされる疾患であり得る。本発明のIL15-IL15Raのペイロードは、感染性疾患を治療するのに有用である免疫細胞の増殖及び／または免疫細胞の耐性を増加させるために使用され得る。

【0652】

6. 微生物叢

微生物叢の組成物の変化は、抗がん療法の作用に影響を及ぼし得る。共生的、片利共生的、及び病原性の微生物の様々な群は、身体すべての環境に曝露した部位に存在し、本明細書において、「微生物叢」と称される。微生物叢が生息する可能性のある身体環境に曝露した部位には、皮膚、鼻咽頭、口腔、気道、胃腸管、及び生殖器官が含まれる。

【0653】

いくつかの実施形態において、本発明のバイオサーキットで操作された微生物叢は、抗がん免疫療法の有効性を改善するために使用され得る。Sivanらは、それらの腸内の微生物叢中のビフィズス菌を有するマウスが、免疫チェックポイントの阻害、例えば、皮下黒色腫瘍モデルにおける抗PD-L免疫療法に対してさらに応答することを見出した（Sivan A., et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. Science 2015; 350: 1084-9、その内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。一実施形態において、微生物叢に由来する、タンパク質、RNA、及び／または他の生体分子は、抗がん免疫療法の有効性に影響を及ぼすためにペイロードとして使用され得る。他の実施形態において、微生物は、免疫療法の有効性を改善するために、本発明の免疫療法の組成物と共に送達され得る。

【0654】

7. 治療剤を作製するためのツール及び薬剤

腫瘍体積または負荷の軽減を必要とする対象における腫瘍体積または負荷を軽減するための免疫療法剤を生成するために使用され得るツール及び薬剤が、本発明に提供される。対象におけるペイロードの構造、細胞のタイプ、遺伝子導入の方法、エクスピボでの拡張の方法及び時間、条件付け、ならびに腫瘍負荷の量及びタイプなどの相当数の変数は、治療剤の製造に関与する。このようなパラメータは、本明細書に記載のツール及び薬剤を使用して最適化され得る。

【0655】

細胞株

本開示は、本発明の組成物で遺伝子操作されている哺乳動物細胞を提供する。好適な哺乳動物細胞は、初代細胞及び不死化細胞株を含む。好適な哺乳動物細胞株には、ヒト胎児腎臓細胞株293、線維芽細胞株NIH3T3、ヒト結腸直腸癌細胞株HCT116、卵巣癌腫細胞株SKOV-3、不死化T細胞株ジャーカット細胞、リンパ腫細胞株ラージ細

10

20

30

40

50

胞、NALM-6細胞、K562細胞、HeLa細胞、PC12細胞、HL-60細胞、NK細胞株（例えば、NKL、NK962、及びYTS）などが含まれるが、これらに限定されない。場合によっては、細胞は、不死化細胞株ではないが、その代わりに、個体から得られた細胞であり、本明細書において、初代細胞と称される。例えば、細胞は、個体から得られたTリンパ球である。他の例には、個体から得られた、細胞毒性細胞、幹細胞、末梢血単核細胞、または前駆細胞が含まれるが、これらに限定されない。

【0656】

SRE、バイオサーキット、及び細胞株の追跡

いくつかの実施形態において、本発明の組成物または本発明の組成物によって修飾された細胞を追跡することが望ましくあり得る。追跡は、レポーター部分などのペイロードを使用することによって達成され得、これは、本明細書で使用される場合、入力に応答して、検出可能なシグナルを生成することができる任意のタンパク質を指す。例には、アルカリホスファターゼ、β-ガラクトシダーゼ、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ、β-グルクロニダーゼ、ペルオキシダーゼ、β-ラクタマーゼ、触媒抗体、生物発光タンパク質、例えば、ルシフェラーゼ、及び緑色蛍光タンパク質（GFP）などの蛍光タンパク質が含まれる。

【0657】

レポーター部分は、DDに対応するリガンドの添加時にDDの応答をモニタリングするために使用され得る。他の例では、レポーター部分は、インビトロ、インビボ、またはエクスピボで細胞生存、持続性、細胞増殖、及び／または局在化を追跡するために使用され得る。

【0658】

いくつかの実施形態において、好ましいレポーター部分は、ルシフェラーゼタンパク質であり得る。一実施形態において、レポーター部分は、ウミシイタケルシフェラーゼまたは蛍ルシフェラーゼである。

【0659】

動物モデル

本発明の組成物の有用性及び有効性は、インビボでの動物モデル、好ましくはマウスモデルで試験され得る。使用されたマウスモデルは、マウス細胞が本発明の組成物で修飾され、同じ遺伝的背景のマウスで試験されている同系マウスモデルであり得る。例には、pMEL-1及び4T1マウスモデルが含まれる。あるいは、腫瘍細胞及び免疫細胞などのヒト細胞が、免疫不全マウスに導入される異種移植片モデルはまた、このような研究において使用され得る。使用された免疫不全マウスは、CB γ J、Cg-Foxn1^{nu}/J、B6;129S7-Rag1^{tm1Mom}/J、B6.129S7-Rag1^{tm1Mom}/J、B6.CB17-Prkdc^{scid}/SzJ、NOD.129S7(B6)-Rag1^{tm1Mom}/J、NOD.Cg-Rag1^{tm1Momp}rfl^{tm1Sdz}/Sz、NOD.CB17-Prkdc^{scid}/SzJ、NOD.Cg-Prkdc^{scid}B2mtm1Unc/J、NOD-scid IL2R γ ヌル、ヌード(nu)マウス、SCIDマウス、NODマウス、RAG1/RAG2マウス、NOD-Scidマウス、IL2R γ ヌルマウス、b2mヌルマウス、NOD-scid IL2ryヌルマウス、NOD-scid-B2mヌルマウス、及びHLAトランスジェニックマウスであり得る。

【0660】

細胞アッセイ

いくつかの実施形態において、免疫治療剤として本発明の組成物の有効性は、細胞アッセイを使用して評価され得る。本発明の組成物の発現のレベル、及び／または同一性は、タンパク質を特定する、及び／またはタンパク質レベルを定量化するための当該技術分野で周知の任意の方法に従って決定され得る。いくつかの実施形態において、このような方法は、ウェスタンブロット、フローサイトメトリー、及び免疫沈降を含み得る。

【0661】

本発明のSREを発現する細胞、バイオサーキット、及び組成物を機能的に特徴付ける

ための方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、機能的な特徴付けは、一次免疫細胞または不死化免疫細胞株中で行われ、細胞表面マーカーの発現によって決定されてもよい。T細胞に対する細胞表面マーカーの例には、CD3、CD4、CD8、CD14、CD20、CD11b、CD16、CD45、及びHLA-DR、CD69、CD28、CD44、IFNガンマが含まれるが、これらに限定されない。抗原提示細胞に対する細胞表面マーカーの例には、MHCクラスI、MHCクラスII、CD40、CD45、B7-1、B7-2、IFN γ 受容体、及びIL2受容体、ICAM-1、及び／またはFc γ 受容体が含まれるが、これらに限定されない。樹状細胞に対する細胞表面マーカーの例には、MHCクラスI、MHCクラスII、B7-2、CD18、CD29、CD31、CD43、CD44、CD45、CD54、CD58、CD83、CD86、CMRF-44、CMRF-56、DCIR、及び／またはデクチン-1などが含まれるが、これらに限定されず、一方で場合によっては、CD2、CD3、CD4、CD8、CD14、CD15、CD16、CD19、CD20、CD56、及び／またはCD57が存在しない。NK細胞に対する細胞表面マーカーの例には、CCL3、CCL4、CCL5、グランジュリン、グランザイムB、グランザイムK、IL10、IL22、IFN γ 、LAP、パーフォリン、及びTNF α が含まれるが、これらに限定されない。

【0662】

8. 遺伝子編集

CRISPR-Cas9系は、急速に開発され、数多くのモデル生物及び細胞型に実施されている、TALEN及びZFNなどの他のゲノム編集技術に取って代わる新規のゲノム編集系である。CRISPRは、配列モチーフであり、細菌及び古細菌ゲノム中に存在し、類似したサイズの固有のスペーサーによって分離した短い（ヌクレオチド約24～48個）直接反復で構成される（Grissa et al., BMC Bioinformatics 8, 172 (2007)）。これらには、一般に、CRISPRの管理及び機能に必要とされるCRISPR関連（Cas）タンパク質コード遺伝子のセットが隣接している（Barrangou et al., Science 315, 1709 (2007)、Brouns et al., Science 321, 960 (2008)、Haf et al. PLoS Comput Biol 1, e60 (2005)）。CRISPR-Cas系は、侵襲的な遺伝因子（例えば、ウイルス、ファージ、及びプラスミド）に対する適応免疫を提供する（Horvath and Barrangou, Science, 2010, 327:167-170、Bhaya et al., Annu. Rev. Genet., 2011, 45:273-297、及びBarrangou R, RNA, 2013, 4:267-278）。3つの異なる種類のCRISPR-Cas系が細菌において分類されており、II型CRISPR-Cas系が最も研究されている。細菌のII型CRISPR-Cas系では、トランス活性化RNA（tracrRNA）／Cas9の存在下で前駆体反復スペーサー転写産物（pre-crRNA）からプロセシングされた小型のCRISPR RNA（crRNA）がtracrRNA／Cas9複合体と二本鎖を形成することができる。成熟した複合体は、tracrRNA:crRNA二本鎖中のスペーサー配列に相補的である標的二本鎖DNA配列に補充されて、標的DNAをCas9エンドヌクレアーゼによって切断する（Garneau et al., Nature, 2010, 468:67-71、Jinek et al., Science, 2012, 337:816-821、Gasiunas et al., Proc. Natl Acad. Sci. USA., 109:E2579-2586、及びHaurwitz et al., Science, 2010, 329:1355-1358）。II型CRISPR-CAS系におけるcrRNA:tracrRNA／Cas9複合体による標的認識及び切断は、標的配列に相補的であるtracrRNA:crRNA二本鎖中の配列（「プロトスペーサー」配列とも呼ばれる）だけでなく、標的ポリヌクレオチドのプロトスペーサー配列の3'末端に位置するプロトスペーサー隣接モチーフ（PAM）配列も必要とする。PAMモチーフは、異なるCRISPR-Cas系の間で様々であり得る。PAMモチーフは、異なるCRISPR-Cas系の間で様々であり得る。

【0663】

C R I S P R - C a s 9系は、遺伝子編集に使用するために開発及び改変されており、真核細胞中であっても核酸配列の編集に極めて効果的かつ特異的な技術であることが証明されている。多くの研究者が、細菌C R I S P R - C a s系に対する様々な改変を開示しており、哺乳動物細胞及び植物細胞などの細胞中で核酸を操作するためにC R I S P R - C a s系を使用できることを示した。代表的な参考文献には、米国特許第8,993,233号、同第8,999,641号、同第8,945,839号、同第8,932,814号、同第8,906,616号、同第8,895,308号、同第8,889,418号、同第8,889,356号、同第8,871,445号、同第8,865,406号、同第8,771,945号、及び同第8,697,359号、米国特許公開第20150031134号、同第20150203872号、同第20150218253号、同第20150176013号、同第20150191744号、同第20150071889号、同第20150067922号、及び同第20150167000号が含まれ、これらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

10

【0664】

しかしながら、C R I S P R - C a s系（例えば、ガイドRNA及びヌクレアーゼ）の効果及び活性を制御することは困難であり、問題となり得ることが多い。

【0665】

本発明のバイオサーキット、及び／またはそれらの成分のうちのいずれかは、その有用性を最適化するために、C R I S P R / C a s 9システムを調節または同調するのに使用され得る。

20

【0666】

いくつかの実施形態において、本発明のエフェクターモジュールのペイロードは、C a s 9酵素の代替的アイソフォームまたはオルソログを含んでもよい。

【0667】

最も一般的に使用されるC a s 9は、*Streptococcus pyogenes*に由来し、RuvCドメインはD10A 変異によって不活性化され得、HNHドメインはH840A 変異によって不活性化され得る。

【0668】

*S. pyogenes*由来のC a s 9の加えて、他のRNAガイドエンドヌクレアーゼ（RGEN）もプログラム可能なゲノム編集に使用され得る。C a s 9配列は、600個超の細菌株において特定されている。C a s 9ファミリーは、アミノ酸配列及びタンパク質サイズの高度な多様性を示すが、すべてのC a s 9タンパク質が、中心HNHヌクレアーゼドメイン及び分割RuvC/RHase Hドメインを有する共通の構造を共有する。他の細菌株からのC a s 9オルソログの例には、*Acaryochloris marina* MBIC11017、*Acetohalobium arabaticum* DSM 5501、*Acidithiobacillus caldus*、*Acidithiobacillus ferrooxidans* ATCC23270、*Alicyclobacillus acidocaldarius* LAA1、*Alicyclobacillus acidocaldarius* subsp. *acidocaldarius* D SM 446、*Allochromatium vinosum* DSM180、*Ammoximonas degenensis* KC4、*Anabaena variabilis* AT CC 29413、*Arthrospira maxima* CS-328、*Arthrospira platensis* str. *Paraca*、*Arthrospira* sp. PCC 8005、*Bacillus pseudomycoides* DSM12442、*Bacillus selenitireducens* MLS10、*Burkholderiales bacterium* 1_1_47、*Caldicelulosiruptor beccarii* DSM6725、*Candidatus Desulforubrum audaxviator* MP104C、*Caldicelulosiruptor hydrothermalis*_108、*Clostridium phage c*

30

40

50

-st、Clostridium botulinum A3 str. Loch Mar ee、Clostridium botulinum Ba4 str. 657、Clostridium difficile QCD-63q42、Crocosphaera watsonii WH8501、Cyanothecce sp. ATCC51142、Cyanothecce sp. CCY0110、Cyanothecce sp. PCC7424、Cyanothecce sp. PCC 7822、Exiguobacterium sibiricum255-15、Finegoldia magna ATCC29328、Ktedonobacter racemifer DSM44963、Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus PB2003/044-T3-4、Lactobacillus salivarius ATCC 11741、Listeria innocua、Lyngbya sp. . PCC8106、Marinobacter sp. ELB17、Methanohalobium e vestigatum Z-7303、Microcystis phage Ma-LM M01、Microcystis aeruginosa NIES-843、Microscilla marina ATCC23134、Microcoleus chthonoplastes PCC7420、Neisseria meningitidis、Nitrosococcus halophilus Nc4、Nocardiosis dassonvillei subsp. dassonvillei DSM43111、Nodularia spumigena CCY9414、Nostoc sp. PCC 7120、Oscillatoria sp. PCC6506、Pelotomaculum thermopropionicum SI、Petrotoga mobilis SJ95、Polaromonas naphthalenivorans CJ2、Polaromonas sp. JS666、Pseudoalteromonas haloplanktis TAC125、Streptomyces pristinaespiralis ATCC 25486、Streptomyces pristinaespiralis ATCC25486、Streptococcus thermophilus、Streptomyces viridochromogenes DSM40736、Streptosporangium roseum DSM43021、Synechococcus sp. PCC7335、及びThermosiphon africanus TCF52B (Chylinski et al., RNA Biol., 2013 ; 10 (5) : 726-737) 中で特定されたCasタンパク質が含まれるが、これらに限定されない。

【0669】

Cas9オルソログに加えて、他のCas9バリエーション、例えば、不活性なdCas9の融合タンパク質及び異なる機能を有するエフェクタードメインが、ゲノム調節のためのプラットフォームとして働き得る。前述の酵素のうちのいずれも、本発明において有用であり得る。

【0670】

9. 幹細胞用途

本発明のバイオサーキット及び／またはそれらの構成要素のうちのいずれも、細胞の調節された再プログラム化、幹細胞生着、またはそのような再プログラム化因子の制御されたもしくは調整可能な発現が有用である他の用途において利用され得る。

【0671】

本発明のバイオサーキットは、幹細胞または誘導された幹細胞含む細胞の再プログラム化に使用されてもよい。人工多能性幹細胞 (iPSC) の誘導は、Takahashi及びYamanakaによって最初に達成され (Cell, 2006. 126 (4) : 663-76、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)、彼らは、ウイルスベクターを使用して、KLF4、c-MYC、OCT4、及びSOX2 (あるいはまとめてKMO Sとして知られる) を発現させた。

【0672】

抽出可能なレンチウイルス及びトランスポゾンベクター、一時的プラスミドの繰り返しの適用、エピソーム及びアデノウイルスベクターも、iPSCを導出する試みに使用されてきた(Chang, C.-W., et al., Stem Cells, 2009. 27 (5): 1042-1049、Kaji, K., et al., Nature, 2009. 458 (7239): 771-5、Okita, K., et al., Science, 2008. 322 (5903): 949-53、Stadtfield, M., et al., Science, 2008. 322 (5903): 945-9、Woltjen, K., et al., Nature, 2009、Yu, J., et al., Science, 2009: 1172482、Fusaki, N., et al., Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2009. 85 (8): 348-62; これらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)。

10

【0673】

ヒトiPSCを生成するためのDNAを使用しない方法も、細胞透過性ペプチド部分を組み込む組換えタンパク質による連続タンパク質形質導入(Kim, D., et al., Cell Stem Cell, 2009. 4 (6): 472-476、Zhou, H., et al., Cell Stem Cell, 2009. 4 (5): 381-4; これらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)、及びSendaiウイルスを使用する感染性トランス遺伝子(Fusaki, N., et al., Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2009. 85 (8): p. 348-62; 参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)を使用して導出されている。

20

【0674】

本発明のエフェクターモジュールは、再プログラム化細胞を支援するために、OCT4などのOCT、SOX1、SOX2、SOX3、SOX15、及びSOX18などのSOX、NANOG、KLF1、KLF2、KLF4、及びKLF5などのKLF、c-MYC及びn-MYCなどのMYC、REM2、TERT、及びLIN28、ならびにそれらのバリエーションが含まれるがこれらに限定されない遺伝子のうちのいずれかを含むペイロードを含んでもよい。そのような再プログラム化因子の配列は、例えば、国際出願第PCT/US2013/074560号で教示されており、当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0675】

いくつかの実施形態において、本発明のペイロードは、心臓系統仕様因子、例えば、Tボックス転写因子であるエオミソデルミン(eomesodermin)(EOMES)、WNT3及びWNT3AなどのWNTシグナル伝達経路構成要素であってもよい。EOMESは、心臓の発達に必要不可欠である。EOMESによる心筋細胞のプログラム化には、正準なWNTシグナル伝達経路の自己分泌活性化が伴い、逆もまた同様である。心臓系統の促進の助けとなる条件下で、WNTシグナル伝達はEOMES及びEOMESを活性化し、これにより今後はWNTシグナル伝達が促進されて、心臓系統を促進する自立的ループが創出される。過度に弱いまたは過度に強い活性化ループは、それぞれ、内胚葉及び他の中胚葉の結果など、非心臓系の結果を促進する。本発明のDDを使用して、EOMES及びWNTペイロードレベルを調整し、原腸形成中に心臓仕様を開始及び/または維持する活性化ループを生成してもよい。

30

【0676】

VII. 定義

本明細書の様々な場所で、本開示の組成物の特徴または機能がグループまたは範囲で開示される。本開示は、そのようなグループ及び範囲の構成要素のありとあらゆる個々の小結合を含むことが具体的に意図される。以下は、用語定義の非限定的な一覧である。

【0677】

活性：本明細書で使用される場合、「活性」という用語は、物事が起きているまたは行われている状態を指す。本発明の組成物は活性を有してもよく、この活性には、1つ以上の生物学的事象が伴ってもよい。いくつかの実施形態において、生物学的事象には、細胞

40

50

シグナル伝達事象が含まれてもよい。いくつかの実施形態において、生物学的事象には、タンパク質と、1つ以上の対応するタンパク質、受容体、小分子、または本明細書に記載のバイオサーキット構成要素のうちのいずれかとの相互作用に関連する細胞シグナル伝達事象が含まれてもよい。

【0678】

養子細胞療法 (A C T) : 「養子細胞療法」または「養子細胞移入」という用語は、本明細書で使用される場合、細胞の患者への移入が関与する細胞療法を指し、本療法では、細胞は、患者から生じて別個の個体から生じてよく、患者に移入し戻される前に操作 (改変) される。免疫エフェクター細胞である C D 4 + T 細胞、C D 8 + T 細胞、ナチュラルキラー細胞 (N K 細胞) 、ならびに切除した腫瘍に由来する B 細胞及び腫瘍浸潤リンパ球 (T I L) など、治療用細胞は免疫系に由来してもよい。最も一般的に移入される細胞は、エクスピボでの増殖または操作後の自家抗腫瘍 T 細胞である。例えば、自家末梢血リンパ球は、T 細胞受容体 (T C R) またはキメラ抗原受容体 (C A R) の発現により、特異的な腫瘍抗原を認識するように遺伝子操作することができる。

10

【0679】

薬剤 : 本明細書で使用される場合、「薬剤」という用語は、生物学的、薬学的、または化学的な化合物を指す。非限定的な例には、単純なまたは複雑な有機または無機分子、ペプチド、タンパク質、オリゴヌクレオチド、抗体、抗体誘導体、抗体断片、受容体、及び可溶性因子が含まれる。

【0680】

アゴニスト : 「アゴニスト」という用語は、本明細書で使用される場合、受容体と組み合わせさせて細胞応答を生成することができる化合物を指す。アゴニストは、受容体に直接結合するリガンドであってもよい。あるいは、アゴニストは、例えば、(a) 受容体に直接結合する別の分子と複合体を形成することによって、または (b) さもなければ、別の化合物の修飾をもたらして、その結果、その他の化合物が受容体に直接結合するようにさせることによって、間接的に受容体と組み合わせさせてもよい。アンタゴニストは、特定の受容体または受容体のファミリーのアゴニスト、例えば、共刺激性受容体のアゴニストとして言及されてもよい。

20

【0681】

アンタゴニスト : 「アンタゴニスト」という用語は、本明細書で使用される場合、それが結合する標的 (複数可) の生物学的活性を阻害または軽減する任意の薬剤を指す。

30

【0682】

抗原 : 「抗原」という用語は、本明細書で使用される場合、癌増殖自体によって生じる腫瘍抗原など、免疫応答を、それが対象に導入されるか、または対象によってもたらされるときに誘発する分子として定義される。この免疫応答には、抗体産生、もしくは細胞毒性 T リンパ球及び T ヘルパー細胞などの特定の免疫適格細胞の活性化のいずれか、またはそれらの両方が関与してもよい。抗原は、生物、タンパク質 / 抗原のサブユニット、殺滅または不活性化された全細胞または溶解物に由来し得る。本発明との関係においては、「対象となる抗原」または「所望の抗原」という用語は、本発明の抗体、及び / または本明細書に記載のそれらの断片、変異体、バリエーション、及び / または変化物と免疫特異的に結合または相互作用する、本明細書で提供されるタンパク質及び / または他の生体分子を指す。いくつかの実施形態において、対象となる抗原は、本明細書に記載のポリペプチドもしくはペイロードもしくはタンパク質、またはそれらの断片もしくは部分のうちのいずれかを含んでもよい。

40

【0683】

約 : 本明細書で使用される場合、対象となる 1 つ以上の値に適用される「約 (a p p r o x i m a t e l y) 」または「約 (a b o u t) 」という用語は、述べられている参照値に類似する値を指す。ある特定の実施形態において、「約 (a p p r o x i m a t e l y) 」または「約」という用語は、別途記述のない限り、または別途文脈から明らかでない限り、述べられている参照値の両方向 (より大きいまたはより小さい) で、25%、2

50

0%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%以下の内に入る値の範囲を指す（そのような数が可能値の100%を超過する場合を除く）。

【0684】

アルキル：「アルキル」、「アルコキシ」、「ヒドロキシアルキル」、「アルコキシアルキル」、及び「アルコキシカルボニル」という用語は、本明細書で使用される場合、1～12個の炭素原子を含有し、及び／または置換されている場合もされていない場合もある、直鎖と分岐鎖との両方を含む。

【0685】

アルケニル：「アルケニル」及び「アルキニル」という用語は、単独でまたはより大きい部分の一部として本明細書で使用される場合、1～12個の炭素原子を含有する直鎖と分岐鎖との両方を含む。

【0686】

アリール：「アリール」という用語は、単独で、または「アラルキル」、「アラルコキシ」、もしくは「アリールオキシアルキル」など、より大きい部分の一部として本明細書で使用される場合、単環式、二環式、及び三環式の炭素環式環系を指し、これらの環系は、合計で5～14環員を有し、少なくとも1つの環が芳香族であり、系における各環が3～8環員を含む。「アリール」という用語は、「アリール環」という用語と同義に使用され得る。

【0687】

芳香族：「芳香族」という用語は、本明細書で使用される場合、非局在化パイ電子を有する不飽和炭化水素環構造を指す。本明細書で使用される場合、「芳香族」は、単環式、二環式、または多環式芳香族化合物を指してもよい。

【0688】

脂肪族：「脂肪族」または「脂肪族基」という用語は、本明細書で使用される場合、直鎖もしくは分岐鎖のC1～C8炭化水素鎖または単環式C3～C8炭化水素または二環式C8～C12炭化水素を指し、これは、完全に飽和しているかまたは不飽和の1つ以上の単位を含むもの、完全に飽和しているかまたは不飽和の1つ以上の単位を含むが、芳香族ではないもの（本明細書では「炭素環」または「シクロアルキル」とも称される）、及び分子の残部への結合点を1つ有し、該二環式環系中の任意の個々の環が3～7員を有するものである。

【0689】

と会合する：本明細書で使用される場合、「と会合する」、「抱合される」、「連結する」、「結合する」、及び「繋留される」という用語は、2つ以上の部分に関して使用されるとき、部分が、直接的に、または連結剤として働く1つ以上の追加の部分を通じて、互いに物理的に会合または接続して、それらの部分が、構造が使用される条件、例えば生理学的条件の下で、物理的に会合したままであるように、十分に安定している構造を形成することを意味する。「会合」は、厳密に直接的共有化学結合による必要はない。これはまた、「会合した」存在が物理的に会合したままであるように十分に安定している、イオンもしくは水素結合またはハイブリダイゼーションに基づく接続を示してもよい。

【0690】

自家：「自家」という用語は、本明細書で使用される場合、物質が後に再導入されることになる個体と同じ個体に由来する任意の物質を意味する。

【0691】

バーコード：「バーコード」という用語は、本明細書で使用される場合、あるポリヌクレオチドまたはアミノ酸を別のポリヌクレオチドまたはアミノ酸と区別するポリヌクレオチドまたはアミノ酸配列を指す。

【0692】

バイオサーキットシステム：本明細書で使用される場合、「バイオサーキット」または「バイオサーキットシステム」は、刺激物質への応答が、生物学的システム内の、生物学

10

20

30

40

50

的システムの間の、生物学的システムのインジケータとして、または生物学的システム上に少なくとも1つのシグナルまたは結果をもたらす場合には、刺激物質及び刺激物質に回答する少なくとも1つのエフェクターモジュールを含む生物学的システム内のまたは生物学的システムにおいて有用なサーキットとして定義される。生物学的システムは、概して、任意の細胞、組織、臓器、臓器系、または生物、動物、植物、菌、細菌、またはウイルス性であり得ることが理解される。また、バイオサーキットが、本発明によって教示され、例えば、診断的、レポーターシステム、デバイス、アッセイ、またはキットを用いて、無細胞環境においてシグナルまたは結果に影響を及ぼす、刺激物質またはエフェクターモジュールを使用する人工サーキットであり得ることも理解される。人工サーキットは、1つ以上の電子、磁気性、または放射性成分もしくは部品と連通し得る。本発明との関係においては、バイオサーキットは、不安定化ドメイン（DD）バイオサーキットシステムを含む。

10

【0693】

チェックポイント因子：本明細書で使用される場合、チェックポイント因子は、機能がプロセスの接合部で作用する任意の部分または分子である。例えば、チェックポイントタンパク質、リガンド、またはレポーターは、細胞周期を失速させるかまたは加速する役割を果たし得る。

【0694】

共刺激分子：本明細書で使用される場合、免疫T細胞の活性化におけるその意味に従って、T細胞とAPCとの間に関与し、APCにおける抗原／MHC複合体（pMHC）のT細胞受容体（TCR）認識によって生じるT細胞における刺激性シグナルを生成する、一群の免疫細胞表面受容体／リガンドを指す。

20

【0695】

サイトカイン：「サイトカイン」という用語は、本明細書で使用される場合、免疫システムの機能に影響を及ぼし、調節し得る多くの細胞型によって生成される多面的機能を有する低分子可溶性因子の一群を指す。

【0696】

送達：「送達」という用語は、本明細書で使用される場合、化合物、物質、要素、部分、カーゴ、またはペイロードを送達する行為または方式を指す。「送達剤」は、少なくとも部分的に、細胞、対象、または他の生物学的システム細胞への1つ以上の物質（本発明の化合物及び／または組成物を含むが、これらに限定されない）のインビボ送達を促進する任意の薬剤を指す。

30

【0697】

不安定化された：本明細書で使用される場合、「不安定な」、「不安定化する」、「不安定化領域」、または「不安定化ドメイン」という用語は、同じ領域または分子の出発、参照、野生型、または天然形態よりも不安定である領域または分子を意味する。

【0698】

操作された：本明細書で使用される場合、本発明の実施形態は、出発点、野生型、または天然分子から変化した特徴または特性（構造的かもしくは化学的にかかわらず）を有するように設計される場合、「操作されている」。

40

【0699】

発現：本明細書で使用される場合、核酸配列の「発現」は、以下の事象の1つ以上を指す：（1）DNA配列からのRNA鋳型の生成（例えば、転写による）；（2）RNA転写物のプロセッシング（例えば、スプライシング、編集、5'キャップ形成、及び／または3'末端プロセッシングによる）；（3）ポリペプチドまたはタンパク質へのRNAの翻訳；（4）ポリペプチドまたはタンパク質の折り畳み；ならびに（5）ポリペプチドまたはタンパク質の翻訳後修飾。

【0700】

特性：本明細書で使用される場合、「特性」は、特徴、特性、または独特の要素を指す。

【0701】

50

製剤：本明細書で使用される場合、「製剤」は、本発明の少なくとも化合物、及び／または組成物及び送達剤を含む。

【0702】

断片：「断片」は、本明細書で使用される場合、一部分を指す。例えば、タンパク質の断片は、完全長タンパク質を消化することによって得られるポリペプチドを含み得る。いくつかの実施形態において、タンパク質の断片は、少なくとも3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250またはそれ以上のアミノ酸を含む。いくつかの実施形態において、抗体の断片は、抗体の部分を含む。

10

【0703】

機能性：本明細書で使用される場合、「機能性」生体分子は、それが特徴とする特性及び／または活性を示す構造及び形態での生物学的存在である。

【0704】

複素環：「複素環」、「ヘテロシクリル」、または「複素環式」という用語は、本明細書で使用される場合、1つ以上の環員がヘテロ原子である3～14の環員を有する単環式、二環式、または三環式の環員を指し、システムにおける各環は、3～7の環員を含み、非芳香族である。

【0705】

ホットスポット：本明細書で使用される場合、「ホットスポット」または「変異ホットスポット」は、同じ遺伝子内の他の箇所と比較してより頻繁に（置換によって）変異されているタンパク質コード遺伝子中のアミノ酸位置を指す。

20

【0706】

親水性：本明細書で使用される場合、「親水性」は、水と相互作用するまたは水に対して親和性を有する分子を指す。

【0707】

疎水性：本明細書で使用される場合、「疎水性」は、水と相互作用しないまたは水に対して親和性を有しない分子を指す。

【0708】

免疫細胞：「免疫細胞」という用語は、本明細書で使用される場合、2つの主要な系統である骨髄性前駆細胞（単球、マクロファージ、樹状細胞、巨核球、及び顆粒球などの骨髄性細胞を引き起こす）ならびにリンパ前駆細胞（T細胞、B細胞、及びナチュラルキラー（NK）細胞などのリンパ系細胞を引き起こす）を引き起こす、骨髄中の造血幹細胞が起源である免疫システムの任意の細胞を指す。例示的な免疫システムは、CD4+T細胞、CD8+T細胞、CD4-CD8-ダブルネガティブT細胞、 $\gamma\delta$ 細胞、 $\alpha\beta$ 細胞、制御性T細胞、ナチュラルキラー細胞、及び樹状細胞を含む。マクロファージ及び樹状細胞は、ペプチドと複合体形成されたAPCの表面上で主要組織適合複合体（MHC）受容体は、T細胞の表面上でTCRと相互作用するとき、T細胞を活性化し得る特異性細胞である「抗原提示細胞」または「APC」と称され得る。

30

【0709】

免疫療法：「免疫療法」という用語は、本明細書で使用される場合、モノクローナル抗体、受容体-免疫グロブリン融合タンパク質、ワクチン、及び／または免疫細胞などの免疫学的ツールを使用する疾患の一種の治療を指す。

40

【0710】

インビトロ：本明細書で使用される場合、「インビトロ」という用語は、生物（例えば、動物、植物、または微生物）内ではなく、人工環境、例えば、試験管または反応容器、細胞培養物、ペトリ皿などで起こる事象を指す。

【0711】

インビボ：本明細書で使用される場合、「インビボ」という用語は、生物（例えば、動物、植物、または微生物またはそれらの細胞もしくは組織）内で起こる事象を指す。

50

【0712】

リンカー：本明細書で使用される場合、リンカーは、2つ以上のドメイン、部分、または実体を連結する部分を指す。一実施形態において、リンカーは、10個以上の原子を含み得る。さらなる実施形態において、リンカーは、原子の群、例えば、10～1,000個の原子を含み得、炭素、アミノ、アルキルアミノ、酸素、硫黄、スルホキシド、スルホニル、カルボニル、及びイミンなどであるが、これらに限定されない、原子または基からなり得る。いくつかの実施形態において、リンカーは、1つ以上のヌクレオチドを含む1つ以上の核酸を含み得る。いくつかの実施形態において、リンカーは、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、またはタンパク質を含み得る。いくつかの実施形態において、リンカーにより結合される部分には、原子、化学基、ヌクレオシド、ヌクレオチド、核酸塩基、糖、核酸、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、タンパク質複合体、ペイロード（例えば、治療剤）、またはマーカー（化学、蛍光、放射性、または生物発光マーカーを含むが、これらに限定されない）が含まれ得るが、これらに限定されない。リンカーは、多量体またはコンジュゲートを形成するために、ならびに本明細書に記載のペイロードを投与するためのような、任意に有用な目的のために使用され得る。リンカーに組み込まれ得る化学基の例には、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、エーテル、チオエーテル、エステル、アルキレン、ヘテロアルキレン、アリール、またはヘテロシクリルが含まれるが、これらに限定されず、それらの各々は、本明細書に記載されるように、任意に置換され得る。リンカーの例には、不飽和アルカン、ポリエチレングリコール（例えば、エチレンまたはプロピレングリコール単量体単位、例えば、ジエチレングリコール、ジポリエチレングリコール、トリエチレングリコール、トリプロピレングリコール、テトラエチレングリコール、またはテトラエチレングリコール）、及びデキストランポリマーが含まれるが、これらに限定されない。他の例には、還元剤または光分解を使用して切断され得る、例えば、ジスルフィド結合（ $-S-S-$ ）またはアゾ結合（ $-N=N-$ ）などの、リンカー内の切断部位が含まれるが、これらに限定されない。選択的に切断可能な結合の非限定的な例には、例えば、トリス（2-カルボキシエチル）ホスフィン（TCPEP）、または他の還元剤及び／または光分解の使用によって切断され得る、アミド結合、ならびに例えば、酸性または塩基性加水分解によって切断され得る、エステル結合が含まれる。

【0713】

親油性：本明細書で使用される場合、「親油性」という用語は、脂質または脂に対する親和性を指す。

【0714】

代謝産物：代謝産物は、細胞内に天然に存在する酵素によって触媒される代謝反応の中韓産物である。この用語は、通常、小分子、より大きな生体分子の断片、またはプロセスされた産物を説明するために使用される。

【0715】

修飾された：本明細書で使用される場合、「修飾された」という用語は、親または参照分子または実体と比較して、分子または実体の変化した状態または構造を指す。分子は、化学的、構造的、及び機能的を含む、多くの方式で修飾され得る。いくつかの実施形態において、本発明の化合物及び／または組成物は、非天然アミノ酸の導入によって修飾される。

【0716】

変異：本明細書で使用される場合、「変異」という用語は、変化及び／または改変を指す。いくつかの実施形態において、変異は、タンパク質（ペプチド及びポリペプチドを含む）及び／または核酸（ポリ核酸を含む）の変化及び／または改変であり得る。いくつかの実施形態において、変異は、タンパク質及び／または核酸配列の変化及び／または改変を含み得る。このような変化及び／または改変は、1つ以上のアミノ酸（タンパク質及び／またはペプチドの場合）及び／またはヌクレオチド（核酸及びポリ核酸の場合）の付加、置換、及びまたは欠失を含み得る。変異がアミノ酸及び／またはヌクレオチドの付加及

10

20

30

40

50

び／または置換を含む、いくつかの実施形態において、このような付加及び／または置換は、1つ以上のアミノ酸及び／またはヌクレオチド残基を含み得、修飾されたアミノ酸及び／またはヌクレオチドを含み得る。変異、変化、または改変から得られる構築物、分子、または配列は、本明細書において、変異体と称され得る。

【0717】

新抗原：「新抗原」という用語は、本明細書で使用される場合、腫瘍細胞に存在するが、正常細胞には存在せず、胸腺におけるそれらの同種抗原特異的なT細胞の欠失（すなわち、中央耐性）を誘導しない、腫瘍抗原を指す。これらの腫瘍新抗原は、がん免疫療法のために必要な有効な免疫応答を誘導するために、病原体に類似した「外来」シグナルを提供し得る。新抗原は、特異的腫瘍に対して制限され得る。新抗原は、ミスセンス変異（ミスセンス新抗原）を有するペプチド／タンパク質、または新規のオープンリーディングフレーム（neoORF）からのアミノ酸の長く、完全に新規のストレッチを有する新しいペプチドであり得る。neoORFは、アウトオブフレームの挿入または欠失（マイクロサテライト不安定を生じるDNAミスマッチ修復の欠陥による）、遺伝子融合、終止コードのリードスルー変異、または不適切にスプライスされたRNAの翻訳によっていくつかの腫瘍において生成され得る（例えば、Saeterdal et al., Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98:13255-13260）。

10

【0718】

オフターゲット：本明細書で使用される場合、「オフターゲット」は、任意の1つ以上の標的、遺伝子、細胞転写物、細胞、及び／または組織への任意の意図されない効果を指す。

20

【0719】

作動可能に連結される：本明細書で使用される場合、「作動可能に連結される」という語句は、2つ以上の分子、構築物、転写物、実体、部分などの間の機能的結合を指す。

【0720】

フェニル：本明細書で使用される場合、「フェニル」は、式C₆H₅を有する原子の環状基を指す。

【0721】

ペイロードまたは対象となるペイロード（POI）：「ペイロード」及び「対象となるペイロード（POI）」という用語は、本明細書で使用される場合、交換可能に使用される。対象となるペイロード（POI）は、機能が改変される任意のタンパク質または化合物を指す。本発明との関係においては、POIは、先天性及び適応免疫システムの両方を含む、免疫システムの成分である。対象となるペイロードは、タンパク質、融合タンパク質をコードする融合構築物、または非コード遺伝子、またはそれらのバリエーション及び断片であり得る。対象となるペイロードは、アミノ酸ベースであるとき、対象となるタンパク質と称され得る。

30

【0722】

薬学的に許容される賦形剤：「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、本明細書で使用される場合、薬学的組成物に存在し、対象において実質的に非毒性及び非炎症性である特性を有する活性剤（例えば、本明細書に記載されるように）以外の任意の成分を指す。いくつかの実施形態において、薬学的に許容される賦形剤は、活性剤を懸濁する及び／または溶解することができるビヒクルである。賦形剤は、例えば、粘着防止剤（antitherevents）、酸化防止剤、結合剤、コーティング剤、圧縮助剤（compression aids）、崩壊剤、色素（色）、軟化剤、乳化剤、充填剤（希釈剤）、薄膜形成剤またはコーティング剤、香味剤、着香剤、流動促進剤（流動性促進剤）、滑沢剤、防腐剤、印刷インキ、吸着剤、懸濁化剤または分散化剤、甘味剤、及び水和水を含み得る。例示的な賦形剤には、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム（二塩基）、ステアリン酸カルシウム、クロスカルメロース、架橋結合ポリビニルピロリドン、クエン酸、クロスポビドン、システイン、エチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラクトー

40

50

ス、ステアリン酸マグネシウム、マルチトール、マンニトール、メチオニン、メチルセルロース、メチルパラベン、微小結晶セルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポビドン、 α 化デンプン、プロピルパラベン、パルミチン酸レチニル、シェラック、二酸化ケイ素、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クエン酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ソルビトール、デンプン（トウモロコシ）、ステアリン酸、ショ糖、タルク、二酸化チタン、ビタミンA、ビタミンE、ビタミンC、及びキシリトールが含まれるが、これらに限定されない。

【0723】

薬学的に許容される塩：本明細書に記載の化合物の薬学的に許容される塩は、酸または塩基部分をその塩形態である（例えば、遊離塩基を好適な有機酸と反応させることによって生成されるような）、開示される化合物の形態である。薬学的に許容される塩の例としては、アミンなどの塩基性残基の鉱酸塩または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩などが挙げられるが、これらに限定されない。代表的な酸付加塩には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプトン酸塩、ヘキササン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリル酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチニン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアネート、トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが含まれる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなど、ならびにアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミンなどを含むが、これらに限定されない、非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、及びアミンカチオンが含まれる。薬学的に許容される塩には、例えば、非毒性無機酸または有機酸から、従来の非毒性塩が含まれる。いくつかの実施形態において、薬学的に許容される塩は、従来の化学方法によって、塩基性または酸性部分を含有する親化合物から調製される。一般に、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸型または遊離塩基型を、化学量論的量の適切な塩基または酸と、水中もしくは有機溶媒中で、またはその2つの混合物中で反応させることによって調製することができ、一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルなどの非水性媒体が好ましい。好適な塩の一覧は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418, Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. H. Stahl and C. G. Wermuth (eds.), Wiley-VCH, 2008、及び Berge et al., Journal of Pharmaceutical Science, 66, 1-19 (1977)（これらの各々は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）において見出される。薬学的に許容される溶媒和物：「薬学的に許容される溶媒和物」という用語は、本明細書で使用される場合、好適な溶媒の分子が結晶格子に組み込まれる、化合物の結晶形態を指す。例えば、溶媒和物は、有機溶媒、水、またはそれらの混合物を含む溶液から結晶化、再結晶化、または沈殿によって調製され得る。好適な溶媒の例は、エタノール、水（例えば、一、二、及び三水和物）、N-メチルピロリジノン（NMP）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、N, N'-ジメチルホルムアミド（DMF）、N, N'-ジメチルアセトアミド（DMAC）、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン（DMEU）、1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2

10

20

30

40

50

ー（１Ｈ）－ピリミジノン（ＤＭＰＵ）、アセトニトリル（ＡＣＮ）、プロピレングリコール、酢酸エチル、ベンジルアルコール、２－ピロリドン、ベンジル安息香酸塩である。水が溶媒であるとき、その溶媒和物は、「水和物」と称される。いくつかの実施形態において、溶媒和物に組み込まれる溶媒は、溶媒和物が投与される（例えば、薬学的組成物の単位投与形態で）生物にとって生理学的に許容されるタイプであるか、またはそのようなレベルである。

【０７２４】

ピペラジン：本明細書で使用される場合、「ピペラジン」は、環内の適切な位置で２個の窒素原子を含有する６員環を指す。

【０７２５】

対象となるタンパク質：本明細書で使用される場合、「対象となるタンパク質」または「所望のタンパク質」という用語は、本明細書に提供されるもの、ならびにそれらの断片、変異体、バリエーション、及び改変を含む。

【０７２６】

プリン：本明細書で使用される場合、「プリン」は、芳香族複素環構造を指し、複素環のうちの１つは、イミダゾール環であり、複素環のうちの１つは、ピリミジン環である。

【０７２７】

ピリミジン：本明細書で使用される場合、「ピリミジン」は、ベンゼンと同様の芳香族複素環構造を指し、炭素原子のうちの２つは、窒素原子によって置き換えられる。

【０７２８】

ピリドピリミジン：本明細書で使用される場合、「ピリドピリミジン」は、芳香族複素環構造を指し、複素環のうちの１つは、プリン環であり、複素環のうちの１つは、ピリミジン環である。

【０７２９】

キナゾリン：本明細書で使用される場合、「キナゾリン」は、芳香族複素環構造を指し、複素環のうちの１つは、ベンゼン環であり、複素環のうちの１つは、ピリミジン環である。

【０７３０】

安定した：本明細書で使用される場合、「安定した」は、反応混合物から有用な純度で単離後に残存するのに十分に強固であり、好ましくは効果的な治療剤へと製剤可能である、化合物または実体を指す。

【０７３１】

安定化される：本明細書で使用される場合、「安定化」、「安定化される」、「安定化領域」という用語は、安定させるまたは安定となることを意味する。いくつかの実施形態において、安定性は、絶対値に対して測定される。いくつかの実施形態において、安定性は、二次状態（status）もしくは状態（state）または参照化合物もしくは実態に対して測定される。

【０７３２】

標準ＣＡＲ：本明細書で使用される場合、「標準ＣＡＲ」という用語は、キメラ抗原受容体の標準設計を指す。細胞外s c F v断片、膜貫通ドメイン、及び１つ以上の細胞内ドメインを含むＣＡＲ融合タンパク質の成分は、単一の融合タンパク質として直線的に構成される。

【０７３３】

刺激応答エレメント（ＳＲＥ）：「刺激応答エレメント（ＳＲＥ）」という用語は、本明細書で使用される場合、エフェクターモジュールの１つ以上のペイロードに接合、結合、連結、または連通するエフェクターモジュールの成分であり、場合によっては、１つ以上の刺激物質へのエフェクターモジュールの応答性に関与する。本明細書で使用される場合、刺激へのＳＲＥの「応答性」の性質は、共有結合性相互作用または非共有結合性相互作用、直接もしくは間接連通、または刺激への構造的もしくは化学反応に特徴付けられ得る。さらに、刺激物質への任意のＳＲＥの応答は、程度または種類の問題であり得る。応

10

20

30

40

50

答は、部分応答であり得る。応答は、可逆的応答であり得る。応答は、最終的に、調節シグナルまたは出力をもたらし得る。このような出力シグナルは、刺激物質への相対的な性質、例えば、1～100の調節効果、または例えば、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍またはそれ以上の要因の増加または減少をもたらし得る。SREのある非限定的な例は、不安定化ドメイン(DD)である。

【0734】

対象：本明細書で使用される場合、「対象」または「患者」という用語は、本発明に従う組成物が、例えば、実験、診断、予防、及び／または治療目的のために投与され得る、任意の生物を指す。典型的な対象には、動物(例えば、マウス、ラット、ウサギ、非ヒト霊長類、及びヒトなどの哺乳動物)及び／または植物が含まれる。

10

【0735】

T細胞：T細胞は、T細胞受容体(TCR)を生成する免疫細胞である。T細胞は、天然(抗原に曝露されない；TCMと比較して、CD62L、CCR7、CD28、CD3、CD127、及びCD45RAの発現の増加、及びCD45ROの発現の減少)、メモリT細胞(TM)(抗原を経験した及び長寿命)、ならびにエフェクター細胞(抗原を経験した、細胞毒性)であり得る。TMは、天然T細胞と比較して、中央メモリT細胞(TCM、CD62L、CCR7、CD28、CD127、CD45RO、及びCD95の発現の増加、及びCD54RAの発現の減少、ならびにエフェクターメモリT細胞(TEM、天然T細胞もしくはTCMと比較して、CD62L、CCR7、CD28、CD45RAの発現の減少、及びCD127の発現の増加)のサブセットにさらに分類され得る。エフェクターT細胞(TE)は、CD62L、CCR7、CD28の発現の減少を有する抗原を経験したCD8+細胞毒性Tリンパ球を指し、TCMと比較してグランザイム及びパーフォリンに対して陽性である。他の例示的なT細胞は、制御性T細胞、例えば、CD4+CD25+(Foxp3+)制御性T細胞及びTreg17細胞、ならびにTr1、Th3、CD8+CD28-、及びQa-1制限されたT細胞を含む。

20

【0736】

T細胞受容体：T細胞受容体(TCR)は、MHC受容体に結合する抗原ペプチドに特異的に結合することができる、可変抗原結合ドメイン、定常ドメイン、膜貫通領域、及び短い細胞質尾部を有する、免疫グロブリンスーパーファミリーメンバーを指す。TCRは、細胞の表面上または可溶形態で見出され得、一般に、α及びβ鎖(それぞれ、TCRα及びTCRβとしても知られている)、またはγ及びδ鎖(それぞれ、TCRγ及びTCRδとしても知られている)を有するヘテロ二量体からなる。TCR鎖(例えば、α鎖、β鎖)の細胞外部分は、2つの免疫グロブリンドメイン、N末端にある可変ドメイン(例えば、α鎖可変ドメインまたはVα、β鎖可変ドメインまたはVβ)と、細胞膜に隣接する1つの定常ドメイン(例えば、α鎖定常ドメインまたはCα及びβ鎖定常ドメインまたはCβ)と、を含有する。免疫グロブリンと同様に、可変ドメインは、フレームワーク領域(FR)によって分離される相補性決定領域(CDR)を含有する。TCRは、通常、TCR複合体を形成するために、CD3複合体と関連する。本明細書で使用される場合、「TCR複合体」という用語は、TCRとのCD3の関連によって形成される複合体を指す。例えば、TCR複合体は、1本のCD3γ鎖、1本のCD3δ鎖、2本のCD3ε鎖、CD3ζ鎖のホモ二量体、1本のTCRα鎖、及び1本のTCRβ鎖からなり得る。あるいは、TCR複合体は、1本のCD3γ鎖、1本のCD3δ鎖、2本のCD3ε鎖、CD3ζ鎖のホモ二量体、1本のTCRγ鎖、及び1本のTCRδ鎖からなり得る。「TCR複合体の成分」は、本明細書で使用される場合、TCR鎖(すなわち、TCRα、TCRβ、TCRγ、もしくはTCRδ)、CD3鎖(すなわち、CD3γ、CD3δ、CD3ε、もしくはCD3ζ)、または2つ以上TCR鎖もしくはCD3鎖の複合体(例えば、TCRα及びTCRβの複合体、TCRγ及びTCRδの複合体、CD3ε及びCD3δの複合体、CD3γ及びCD3εの複合体、またはTCRα、TCRβのサブTCR複合体、CD3γ、CD3δ、ならびに2本のCD3ε鎖を指す。

30

40

【0737】

50

治療剤：「治療剤」という用語は、対象に投与されるとき、治療、診断、及び／または予防効果を有し、所望の生物学的及び／または薬理学的効果を誘発する、任意の薬剤を指す。本発明の治療剤は、単独でまたは他の治療剤と組み合わせて本明細書に教示されるバイオサーキット成分のうちのいずれかを含む。

【0738】

治療上有効量：本明細書で使用される場合、「治療上有効量」という用語は、感染、疾患、障害、及び／または状態を患うか、またはそれらに罹患しやすい対象に投与されたときに、感染、疾患、障害、及び／または状態を治療する、その症状を改善する、診断する、予防する、及び／またはその発症を遅延させるのに十分である、送達される薬剤（例えば、核酸、薬物、治療剤、診断剤、予防剤など）の量を意味する。いくつかの実施形態において、治療上有効量は、単一用量で提供される。いくつかの実施形態において、治療上有効量は、複数の用量を含む投薬レジメンにおいて投与される。当業者は、いくつかの実施形態において、単位剤形が、そのような投薬レジメンの一環として投与されるときに有効である量を含む場合、治療上有効量の特定の薬剤または実体を含むように考慮され得ることが理解されよう。

【0739】

トリアジン：本明細書で使用される場合、「トリアジン」は、ベンゼンと同様の構造を有する複素環を含有する一連の窒素であるが、3個の炭素原子が、窒素原子によって置き換えられる。

【0740】

治療または治療する：本明細書で使用される場合、「治療」または「治療する」という用語は、好ましくは、有益なまたは所望の結果を含む有益なまたは所望の結果を得るためのアプローチを示す。そのような有益なまたは所望の臨床結果は、以下のうちの1つ以上を含むが、これらに限定されない：がん細胞または他の罹患の増殖を軽減すること（または破壊すること）、がんに見出されたがん細胞の転移を軽減すること、腫瘍のサイズを縮小すること、疾患から生じる症状を和らげること、疾患に患っている者の生活の質を増大させること、疾患を治療するのに必要とされる他の薬剤の用量を減少させること、疾患の進歩を遅延させること、及び／または個体の生存を延長すること。

【0741】

同調する：本明細書で使用される場合、「同調する」という用語は、刺激物質に応答したもののまたは特定の結果に対するものを調節する、平衡を保つ、または適応することを意味する。ある非限定的な例において、本発明のSRE及び／またはDDは、組成物の機能または構造を調節する、平衡を保つ、または適応し、それらは、特定の刺激物質及び／または環境に付加される、結合して、またはそれに応答して関連する。

【0742】

バリエーション：本明細書で使用される場合、「バリエーション」という用語は、第2の組成物（例えば、第2のDDまたはペイロードはまた、「親」と称される）に関連する、第1の組成物（例えば、第1のDDまたはペイロード）を指す。バリエーション分子は、親分子に由来し、それから単離され、それに基づいているか、または一致し得る。バリエーションという用語は、ポリヌクレオチドまたはポリペプチドを説明するために使用され得る。

【0743】

VIII. 等価物及び範囲

当業者は、日常の実験だけを使用して、本明細書に記載の本発明に従って特定の実施形態に対して多くの等価物を認識し、または確認することができるであろう。本発明の範囲は、上記の説明に限定されるようには意図されておらず、添付の特許請求の範囲に示される。

【0744】

特許請求の範囲において、「a」、「an」、「the」などの冠詞は、それとは反対のことが明らかに示されない限り、またはそうでなければ文脈から明らかでない限り、1つまたは1つを超えるものを意味し得る。群メンバーのうちの1つ、1つを超える、また

10

20

30

40

50

はすべてが、所与の生成物またはプロセスに存在するか、それらの中に使用されているか、またはそうでなければそれらに関係している場合、それとは反対のことが示されていないかまたはそうでなければ文脈から明らかでない限り、群のうちの1つ以上のメンバーの間に「または」を含む特許請求の範囲または説明は、満たされると見なされる。本発明は、その群のうちの正確に1つのメンバーが、所与の生成物またはプロセスに存在するか、それらの中に使用されているか、またはそうでなければそれらに関係している実施形態を含む。本発明は、1つを超えるまたはすべての群メンバーが、所与の生成物またはプロセスに存在するか、それらの中に使用されているか、またはそうでなければそれらに関係している実施形態を含む。

【0745】

また、「含む (comprising)」という用語が、排他的でないことが意図されること、及びさらなるエレメントまたはステップの包含を許可することにも留意されたい。「含む (comprising)」という用語が、本明細書で使用されるとき、「からなる (consisting of)」という用語もまた、包含され、開示されている。

【0746】

範囲が与えられる場合、エンドポイントは含まれる。さらに、別途記載されていないか、またはそうでなければ文脈及び当業者の理解から明らかでない限り、範囲として示される値は、本発明の様々な実施形態において、記載される範囲内の任意の特定の値または部分領域を、文脈が明らかに別のことを示していない限り、その範囲の下限の単位の10分の1まで想定し得ると理解されるべきである。

【0747】

さらに、従来技術に包含される本発明の任意の特定の実施形態は、特許請求の範囲のうちの任意の1つまたは複数から明確に除外され得ると理解されるべきである。このような実施形態は、当業者に公知であると思われるので、それらは、その除外が本明細書中で明確に示されていない場合も除外され得る。本発明の組成物の任意の特定の実施形態（例えば、任意の抗生物質、治療剤または活性成分、任意の使用方法など）は、従来技術の存在に関係があるか否かに関わらず、いかなる理由があっても任意の1つまたは複数の特許請求の範囲から除外され得る。

【0748】

使用されている用語は、制限ではなく、説明の用語であり、かつ本発明の真の範囲及び精神から逸脱することなく、そのより広い態様で、添付の特許請求の範囲内で、変更を行われ得ると理解されるべきである。

【0749】

本発明が、いくつかの記載の実施形態に関してかなり詳細にかなり具体的に記載してきたが、いかなるそのような特定事項もしくは実施形態またはいかなる特定の実施形態にも限定されるものではなく、添付の特許請求の範囲を参照しながら、従来技術を考慮して、そのような特許請求の範囲の可能なかぎり最広義の解釈を提供するように、したがって、本発明の意図された範囲を効果的に包含するように、解釈されるものとする。本発明はさらに、以下の実施例によってさらに例示される。

【実施例】

【0750】

実施例1. 変異誘発スクリーニングによる新規のリガンド応答性DDの生成
研究設計

リガンドに依存した安定性を示す構築物を操作するために、候補リガンドドメイン (LBD) が選択され、タンパク質安定性のためのレポーターとして黄色蛍光タンパク質 (YFP) を使用した細胞ベースのスクリーンが、不安定化ドメインの所望の特徴: LBDのリガンドの不在下で低いタンパク質レベル (すなわち、低い基本的安定性)、広範なダイナミックレンジ、ロバストかつ予測可能な用量反応挙動、及び分解の迅速な動態を有する候補LBDの変異体を特定するように設計される (Banaszynski, et al., (2006) Cell; 126 (5): 995-1004)。候補LBDは、所望の

10

20

30

40

50

リガンドに結合するが、内因性シグナル伝達分子に結合しない。

【0751】

候補LBD配列（鋳型として）は、まず、ヌクレオチド類似体変異誘発及び変異性PCRの組み合わせを使用して、鋳型候補ドメイン配列に基づいて変異体のライブラリーを生成するように変異される。生成されたライブラリーは、YFP遺伝子の5'末端または3'末端のいずれかでインフレーションでクローン化され、レトロウイルス発現システムは、NIH3T3線維芽細胞にYFP融合物のライブラリーを安定に形質導入するために使用される。

【0752】

形質導入したNIH3T3細胞は、候補DDのライブラリーをスクリーニングするために、蛍光活性化細胞分類（FACS）を使用して、3〜4ラウンドの分類に供する。形質導入したNIH3T3細胞は、リガンド結合ドメイン（LBD）の高親和性リガンドの不在下で培養され、低レベルのYFP発現を示す細胞は、FACSを通して選択される。

【0753】

スクリーニング戦略I

選択された細胞集団は、リガンド結合ドメインの高親和性リガンドの存在下で、ある一定期間中（例えば、24時間）培養され、その時点で、細胞は、FACSによって再分類される。高レベルのYFP発現を示す細胞は、FACSを通して選択され、選択された細胞集団は、2つの群に分けられ、異なる濃度でリガンド結合ドメインの高親和性リガンドでさらに処理され、ある一定期間中（例えば、24時間）、一方の群は、より低濃度のリガンドで処理され、もう一方の群は、高濃度のリガンドで処理され、その時点で、細胞は、FACSによって再分類される。より低濃度のリガンドに応答する変異体を発現する細胞が、単離される。

【0754】

より低濃度のリガンドに応答して単離された細胞は、リガンドで再度処理され、低蛍光レベルを示す細胞は、培地からリガンドを除去してから4時間後に回収される。この4番目の分類は、分解の迅速な動態を示す細胞を濃縮するように設計される（Iwamoto et al., Chem Biol. 2010 Sep 24; 17(9): 981-988）。

【0755】

スクリーニング戦略II

選択された細胞集団は、LBDの高親和性リガンドの不在下でFACSによってさらなる1つ以上の分類に供され、低レベルのYFP発現を示す細胞は、さらなる分析のために選択される。細胞は、ある一定期間中（例えば、24時間）、リガンド結合ドメインの高親和性リガンドで処理され、FACSによって再分類される。高レベルのYFPを発現する細胞は、FACSを通して選択される。高発現のYFPを有する細胞は、リガンドで再度処理され、低蛍光レベルを示す細胞は、分解の迅速な動態を示す細胞を濃縮するために、培地からリガンドを除去してから4時間後に回収される。分類ステップのうちのいずれかは、リガンドに依存した安定性を有するDDを特定するために繰り返され得る。

【0756】

細胞は、分類後に回収される。特定された候補細胞が収穫され、ゲノムDNAが抽出される。候補DDは、PCRによって増幅され、単離される。候補DDは、配列決定され、LBD鋳型と比較して、候補DDにおいて変異を特定する。

【0757】

実施例2．部位特異的突然変異誘発によるヒトPDE5に由来する新規のDD

新規の不安定化ドメイン変異を特定するために、変異原性PCRは、非天然ヌクレオチドを使用して、ヒトPDE5触媒ドメイン（配列番号3）のオープンリーディングフレームに行われた。変異体ライブラリーは、C末端でAcGFレポーターでインフレーションでライゲーションし、pLVX-IRES-Puroベクターにクローン化した。次いで、レンチウイルスライブラリーは、HEK293T細胞を感染させるために使用された。細

10

20

30

40

50

胞は、ピューロマイシンで選択され、ライブラリーは、実施例 1 に記載のスクリーニング戦略を使用してスクリーニングされた。DNA は、細胞プールから抽出され、ベクターにクローン化され、E. coli に形質転換された。個々のクローンは、配列決定され、C 末端でリンカー GGS GGG SGG (配列番号 77) 及び AcGFP で pLVX. IRES puro にインフレームでクローン化された。野生型 hPDE5 の触媒ドメインはまた、pLVX. IRES. Puro にクローン化され、対照として使用された。HEK293 細胞は、個々のクローンで形質導入され、ピューロマイシンで選択された。

【0758】

OT-hPDE5N 構築物を発現する HEK293 細胞は、10 μ M のシルデナフィルまたはビヒクル対照、DMSO で 48 時間インキュベートされ、hPDE5 変異体の安定性は、タンパク質レベルで評価された。hPDE5N 構築物を発現する細胞から得られた細胞溶解物は、AcGFP 抗体 (Clontech, Mountain View, CA) を使用して免疫ブロットされた。試料はまた、均一のタンパク質負荷を確実にするために、GAPDH 抗体で免疫ブロットされた。免疫ブロットは、OT-hPDE5N-002、OT-hPDE5N-003、OT-hPDE5N-006、OT-hPDE5N-008、OT-hPDE5N-009、OT-hPDE5N-010 が、DMSO 処理と比較したときに、シルデナフィル処理による PDE5-GFP タンパク質レベルの増加を示し、構築物のシルデナフィルに依存した安定化を示唆していることを示した。さらに、OT-hPDE5N-002、OT-hPDE5N-003、及び OT-hPDE5N-006 における DMSO 処理による hPDE5-GFP レベルは、野生型 hPDE5 構築物、OT-hPDE5N-001 においてより低く、これらの構築物がリガンドの不在下で不安定化されることを示す。

【0759】

hPDE5 構築物を発現する細胞の GFP 発現は、FACS によって測定された。OT-hPDE5N-002~OT-hPDE5N-010 を発現する HEK293 細胞は、10 μ M のシルデナフィルまたはビヒクル対照、DMSO で 48 時間インキュベートされ、平均蛍光強度 (MFI) が計算された。安定化比率は、同じ構築物を有する DMSO (すなわち、リガンドの不在下で) による処理と比較して、シルデナフィルで処理した試料中の GFP 強度の倍率変化として計算された。不安定化変異係数は、リガンドの不在下で hPDE5 野生型構築物 (OT-hPDE5N-001) と比較して、hPDE5 変異体構築物 (OT-hPDE5N-002~OT-hPDE5N-010) における GFP 強度の倍率変化として計算された。1 未満の不安定化変異係数及び 1 を超える安定化比率が、DD において望ましい。これらの結果及び比率を、表 19 に表す。

10

20

30

40

50

【表 19】

表 19 : h P D E 5 由来の D D における G F P 発現

構築物	M F I		安定化比率	不安定化 変異係数
	D M S O	シルデナフ イル		
O T - h P D E 5 N - 0 0 1	1 1 0 6 4	2 5 7 8 9	2 . 3 3	
O T - h P D E 5 N - 0 0 2	1 6 4 9	1 2 2 8 5	7 . 4 5	0 . 1 5
O T - h P D E 5 N - 0 0 3	1 1 8 4	7 3 0 3	6 . 1 7	0 . 1 1
O T - h P D E 5 N - 0 0 4	7 9 5	1 0 6 5	1 . 3 4	0 . 0 7
O T - h P D E 5 N - 0 0 5	6 9 2 4	2 9 4 9 1	4 . 2 6	0 . 6 3
O T - h P D E 5 N - 0 0 6	1 5 4 2	1 9 2 1 1	1 2 . 4 6	0 . 1 4
O T - h P D E 5 N - 0 0 7	3 0 3 8	7 0 7 8	2 . 3 3	0 . 2 7
O T - h P D E 5 N - 0 0 8	1 1 3 4	1 3 1 8 9	1 1 . 6 3	0 . 1 0
O T - h P D E 5 N - 0 0 9	7 4 4	1 5 5 8 7	2 0 . 9 5	0 . 0 7
O T - h P D E 5 N - 0 1 0	5 0 5 3	2 1 7 5 5	4 . 3 1	0 . 4 6

【0760】

表 19 に示すように、すべての構築物は、1 を超える安定化比率を示し、すべての構築物がリガンド（シルデナフィル）に依存した安定化を示すことを示した。O T - h P D E 5 N - 0 0 6、O T - h P D E 5 N - 0 0 8、及び O T - h P D E 5 N - 0 0 9 の安定化比率は、10 を超え、強力なリガンドに依存した安定化を示した。構築物 O T - h P D E 5 N - 0 0 2、O T - h P D E 5 N - 0 0 3、O T - h P D E 5 N - 0 0 5、及び O T - h P D E 5 N - 0 1 0 は、2 ～ 10 の範囲内で安定化比率を示し、軽度のリガンドに依存した安定化を示した。すべての構築物で観察された不安定化変異係数は、1 未満であり、すべての h P D E 5 変異体が野生型 h P D E 5 と比較して不安定化されることを示した。とりわけ、構築物 O T - h P D E 5 N - 0 0 2、O T - h P D E 5 N - 0 0 3、O T - h P D E 5 N - 0 0 4、O T - h P D E 5 N - 0 0 6、O T - h P D E 5 N - 0 0 8、及び O T - h P D E 5 N - 0 0 9 は、0 . 2 未満の不安定化変異係数を示し、リガンドの不在下で強力な不安定化を示した。O T - h P D E 5 N - 0 0 6、O T - h P D E 5 N - 0 0 8、及び O T - h P D E 5 N - 0 0 9 は、D D の所望の特徴、すなわち、リガンドの不在下で低い基本的発現及びリガンドの存在下で高い発現を有する変異体として特定された。

【0761】

実施例 3 . h P D E 5 変異体のシルデナフィルに依存した安定化

O T - h P D E 5 N - 0 0 6、O T - h P D E 5 N - 0 0 8、または O T - h P D E 5 N - 0 0 9 構築物を発現する H E K 2 9 3 細胞は、0 . 0 0 5 μ M ～ 10 μ M の範囲の様々な濃度のシルデナフィル、またはビヒクル（DMSO）で、48 時間インキュベートされた。h P D E 5 変異体の安定性は、F A C S を使用して測定され、G F P の平均蛍光強

度（MFI）が計算された。安定化比率は、同じ構築物を有するDMSO（すなわち、リガンドの不在）による処理と比較して、シルデナフィルで処理した試料中のGFP強度の倍率変化として計算された。1を超える安定化比率が、DDにおいて望ましい。MFI及び安定化比率を、表20に示す。

【表20-1】

表20：シルデナフィルの用量滴定

シルデナ フィル用 量（ μ M）	OT-hPDE5N -006		OT-hPDE5N -008		OT-hPDE 5N-009	
	MFI	安定化比 率	MFI	安定化比 率	MFI	安定 化比 率
未処理	7036		4388		3506	
0.00 05	6848	0.97	4422	1.01	3513	1. 00
0.00 15	7239	1.03	4557	1.04	3473	0. 99
0.00 46	7218	1.03	4397	1.00	3539	1. 01
0.01 37	7127	1.01	4274	0.97	3683	1. 05
0.04 1	8097	1.15	4395	1.00	4171	1. 19
0.12 3	1224 8	1.74	4875	1.11	6463	1. 84
0.37	2201 8	3.13	6753	1.54	1307 6	3. 73
1.11	3417 1	4.86	1049 5	2.39	2346 8	6. 69

【表20-2】

3.33	4922 0	7.00	1796 0	4.09	3461 5	9. 87
10	6708 4	9.53	3248 0	7.40	4779 3	13 .6 3

【0762】

表20に示すように、3つすべての構築物が、シルデナフィルの用量の増加と共に安定化比率の増加を示し、hPDE5変異体のリガンドの用量依存的な安定化を示した。50%効果濃度またはEC₅₀は、約1 μ Mであった。

【0763】

hPDE5変異体のシルデナフィルに依存した安定化はまた、ある一定期間にわたって測定された。OT-hPDE5N-006、OT-hPDE5N-008、及びOT-hPDE5N-009を発現するHEK293細胞は、10 μ Mのシルデナフィルで2、4、6、16、24、及び48時間処理した。hPDE5変異体の安定性は、FACSを使用して測定され、GFPの平均蛍光強度（MFI）が計算された。安定化比率は、同じ構

建築物を有するDMSO（すなわち、リガンドの不在）による処理と比較して、シルデナフィルで処理した試料中のGFP強度の倍率変化として計算された。1を超える安定化比率が、DDにおいて望ましい。MFI及び安定化比率を、表21に示す。

【表21】

表21：シルデナフィル処理の経時変化

時間 (時間)	OT-hPDE5N-006		OT-hPDE5N-008		OT-hPDE5N-009	
	MFI	安定化比率	MFI	安定化比率	MFI	安定化比率
親	675	—	667	—	673	—
0	7921	—	5304	—	4195	—
2	12088	1.54	7290	1.37	6337	1.51
4	14046	1.77	8675	1.64	8159	1.95
6	16710	2.11	10929	2.06	10203	2.43
16	39029	4.93	19034	3.59	26279	6.26
24	51534	6.51	27246	5.14	36516	8.71
48	70811	8.94	34796	6.56	47407	11.30

【0764】

表21に示すように、3つすべての構築物が、シルデナフィルによる処理の持続時間の増加と共に安定化比率の増加を示し、hPDE5変異体の安定化の時間に依存した増加を示した。

【0765】

実施例4．hPDE5 DDのバルデナフィルに依存した安定化

バルデナフィルは、0.7nMのIC₅₀を有し、3.9nMのIC₅₀を有するシルデナフィルよりもhPDE5のより強力な阻害剤である(Doggrell S, et al. (2007) Int J Impot. Res 19(3):281-95)。バルデナフィルが、hPDE5 DDを安定化することができるかどうかを試験するために、OT-hPDE5-006、OT-hPDE5-008、及びOT-hPDE5-009を発現するHEK293細胞は、0.0005μM~10μMの範囲である濃度でバルデナフィルで48時間処理した。hPDE5変異体の安定性は、FACSを使用して測定され、GFPの平均蛍光強度(MFI)が計算された。安定化比率は、同じ構築物を有するDMSO（すなわち、リガンドの不在）による処理と比較して、バルデナフィルで処理した試料中のGFP強度の倍率変化として計算された。1を超える安定化比率が、DDにおいて望ましい。MFI及び安定化比率を、表22に示す。

【表 2 2 - 1】

表 2 2 : バルデナフィルの用量滴定

バルデ ナフィル 用量 (μ M)	O T - h P D E 5 N - 0 0 6		O T - h P D E 5 N - 0 0 8		O T - h P D E 5 N - 0 0 9	
	M F I	安 定 化 比 率	M F I	安 定 化 比 率	M F I	安 定 化 比 率
親	9 8 8	—	9 9 9	—	9 8 0	—
0	1 1 2 8 7	—	7 9 7 1	—	5 8 4 1	—
0 . 0 0 0 5	1 1 7 7 0	1 . 0 4	7 8 9 4	0 . 9 9	5 9 5 4	1 . 0 2
0 . 0 0 1 5	1 2 9 6 5	1 . 1 5	8 0 9 9	1 . 0 2	6 6 0 1	1 . 1 3
0 . 0 0 4 6	1 8 7 3 9	1 . 6 6	8 8 9 7	1 . 1 2	9 9 4 6	1 . 7 0
0 . 0 1 3 7	3 6 9 4 0	3 . 2 7	1 2 4 4 0	1 . 5 6	2 1 8 9 4	3 . 7 5
0 . 0 4 1	5 8 7 5 5	5 . 2 1	1 8 5 2 7	2 . 3 2	3 9 5 8 0	6 . 7 8
0 . 1 2 3	9 1 9 9 4	8 . 1 5	3 3 6 1 4	4 . 2 2	6 3 6 2 2	1 0 . 8 9
0 . 3 7	1 2 5 1 4 0	1 1 . 0 9	6 1 0 1 0	7 . 6 5	8 6 4 8 1	1 4 . 8 1
1 . 1	1 4 4 9	1 2 .	9 5 1	1 1 .	1 0 5 9 3	1 8 .

【表 2 2 - 2】

1	2 7	8 4	4 9	9 4	0	1 4
3 . 3 3	1 7 2 9 9 0	1 5 . 3 3	1 3 4 3 0 6	1 6 . 8 5	1 2 3 7 5 7	2 1 . 1 9
1 0	1 8 8 0 6 8	1 6 . 6 6	1 6 6 2 3 6	2 0 . 8 6	1 3 9 1 6 5	2 3 . 8 3

【0 7 6 6】

表 2 2 に示すように、3 つすべての構築物が、バルデナフィルの用量の増加と共に安定化比率の増加を示し、h P D E 5 D D のバルデナフィルの用量依存的な安定化を示した。5 0 % 効果濃度または E C ₅₀ は、約 0 . 1 - 0 . 3 μ M であり、シルデナフィル（約 1 μ M）で観察された E C ₅₀ よりも少なく、バルデナフィルが、シルデナフィルよりもさらに強力に h P D E 5 D D を安定化し得ることを示した。

【0 7 6 7】

h P D E 5 由来の D D を安定化するためのバルデナフィルの能力は、h P D E 5 D D で安定に形質導入した細胞株、例えば、H E K 2 9 3 細胞、H C T - 1 1 6 細胞、及び S K O V - 3 細胞において測定された。細胞は、O T - h P D E 5 N - 0 0 6、0 0 8、及び 0 0 9 構築物で形質導入され、1 μ M または 1 0 μ M のバルデナフィルまたは D M S O で 4 8 時間インキュベートされた。h P D E 5 変異体の安定性は、F A C S を使用して測定され、G F P の平均蛍光強度（M F I）が計算された。安定化比率は、同じ構築物を有

するDMSO（すなわち、リガンドの不在）による処理と比較して、バルデナフィルで処理した試料中のGFP強度の倍率変化として計算された。1を超える安定化比率が、DDにおいて望ましい。MFI及び安定化比率を、表23に示す。

【表23】

表23：バルデナフィルの用量滴定

用量	OT-hPDE5N-006(hPDE5-F736A)		OT-hPDE5N-008(hPDE5-Y728L)		OT-hPDE5N-009(hPDE5-R732L)	
	MFI	安定化比率	MFI	安定化比率	MFI	安定化比率
DMSO	9604	—	5191	—	3605	—
バルデナフィル (1 μ M)	110603	11.52	68816	13.26	81484	2.60
バルデナフィル (10 μ M)	143351	14.93	123150	23.72	106403	29.52

【0768】

表23に示すように、3つすべての構築物が、バルデナフィルの用量の増加と共に安定化比率の増加を示し、hPDE5 DDのリガンドの用量依存的な安定化を示した。これらのデータは、表22において観察されたバルデナフィルの用量応答で観察された結果と一致する。

【0769】

実施例5．hPDE5 C末端融合タンパク質

DDは、SRE内のペイロードの上流または下流で配置され得る。実施例2で論じられるように、部位変異誘発によって生成されたhPDE5変異体は、GFPのC末端に融合し、hPDE5変異体が、対象となるタンパク質のC末端に誘導されるときに、対象となるタンパク質を不安定化し得るかどうかを試験する。リンカーは、GFPとhPDE5との間に置かれ、pLVX、IRES、Puroにクローン化される。GFP-hPDE5（野生型及び変異体）構築物を安定に発現するHEK293T細胞は、10 μ Mのシルデナフィルまたは10 μ MのバルデナフィルまたはDMSO（対照）で48時間インキュベートされる。インキュベーション後、平均蛍光強度（MFI）は、FACSを使用して測定される。すべてのhPDE5（変異体）-GFP構築物は、リガンドの存在下でGFPを安定化することが予想されるが、それらは、C末端に融合するとき、リガンドの不在下でGFPを不安定化することが予想される。

【0770】

実施例6．部位特異的突然変異誘発によるヒトhPDEに由来する新規のDD

タンパク質安定性に影響を及ぼすホスホジエステラーゼにおける既知の変異体は、新規のhPDE由来のDDを特定するために特定され、利用される。これまでに特定された変異には、hPDE5（I778T）、またはhPDE6C（H602L）、hPDE6C（E790K）、hPDE6C（R104W）、hPDE6C（Y323N）、及びhPDE6C（P391L）またはhPDE4D（S752A）、hPDE4D（S754A）、hPDE4D（S752A、S754A）、及びhPDE4D（E757A、E75

8A、D759A)が含まれるが、これらに限定されない(Zhu et al. (2010) Mol Cell Biol. 4379-4390、Alexandre et al. (2015). Endocr. Relat. Cancer 22(4):519-30、Cheguru P. et al. (2015) Mol Cell Neurosci; 64:1-8、それらの各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる)。ヒトPDE変異体は、リンカー、及びレポーター遺伝子、例えば、GFPに融合する。レポーター構築物は、NIH3T3細胞及び293T細胞などの細胞にトランスフェクトされる。トランスフェクトされた細胞は、適切なリガンド、例えば、hPDE5のためのシルデナフィル及びバルデナフィルまたはhPDE4のためのアプレミラスト及びロフルミラストでインキュベートされる。蛍光シグナルは、FACSによって測定され、平均蛍光強度が計算される。

10

【0771】

実施例7. 熱シフトアッセイを使用してhPDE5変異体の特徴付け

熱シフトアッセイは、pH、イオン、塩、添加剤、薬物、及び／または変異体などの異なる状態にตอบสนองしてその安定性の指標としてタンパク質の熱変性温度を測定するために使用することができる。さらに、熱シフトアッセイは、リガンド結合、酵素活性、及び安定化効力の間に相互関係を理解するために使用することができる。ヒトPDE5変異体を、熱アッセイ色素、熱アッセイ緩衝液、及びリガンド(またはDMSO対照)と混合する。試料はまた、薬物、塩、イオン、または他のパラメータなどの様々な濃度の因子で処理される。試料は、リアルタイムPCR装置などの装置に充填し、温度ランプ速度は、毎分摂氏約0.1~10度の範囲内で設定される。各条件下で蛍光発光は、摂氏25~95度の典型的なタンパク質アンフォールディング温度にわたる温度範囲にわたって規則的な間隔で測定される。

20

【0772】

実施例8. hPDE5切断変異体の特徴付け

上記の実施例に示されるデータは、hPDE5の触媒ドメインが、不安定化ドメインの特定に好適な鋳型であった。完全長hPDE5のいくつかの切断変異体は、DDを特定するための鋳型として機能し得る触媒ドメイン内の触媒を超える領域を特定するために生成された。試験した切断変異体は、hPDE5WTのアミノ酸535~860(E535~Q860)、hPDE5WTのアミノ酸535~836(E535~S836)、hPDE5WTのアミノ酸590~860(M590~Q860)、hPDE5WTのアミノ酸590~836(M590~S836)を含み、アミノ酸位置は、配列番号1に関する。DD変異R732Lは、すべての切断変異体に組み込まれ、変異体をSGリンカー及びレポーター、AcGFPに融合することによってE535~Q860野生型に比較された。HCT-116細胞は、上記の構築物で安定に形質導入され、10µMの安定化リガンド、シルデナフィル、またはバルデナフィルまたはDMSOで48時間処理された。対照として、親の非形質導入細胞、及びOT-hPDE5N-001またはOT-hPDE5N-028を発現する細胞はまた、分析において含まれた。GFPの平均蛍光強度(MFI)は、FACSによって分析された。安定化比率は、同じ構築物を有するDMSO(すなわち、リガンドの不在下)による処理と比較して、シルデナフィルで処理した試料中のGFP強度の倍率変化として計算された。不安定化変異係数は、リガンドの不在下で、hPDE5野生型構築物(OT-hPDE5N-019)と比較して、hPDE5変異体構築物におけるGFP強度の倍率変化として計算された。1未満の不安定化変異係数が、望ましい。1を超える安定化比率が、DDにおいて望ましい。これらの結果及び比率を、表24に示す。

30

40

50

【表 2 4 - 1】

表 2 4 : h P D E 5 切断変異体の発現

構築物	M F I			シルデ ナフィ ルの安 定化比 率	バルデ ナフィ ルの安 定化比 率	不安定化 変異係数
	D M S O	シルデ ナフィ ル	バルデナ フィル			
親	2 0	3 7 3	3 2 0 0	1 . 7	1 . 5 3	—

10

【表 2 4 - 2】

	9 3	5		8		
O T - h P D E 5 N - 0 0 1	4 2 9 7 3	5 3 7 3 6	4 9 3 4 4	1 . 2 5	1 . 1 5	—
O T - h P D E 5 N - 0 2 8	1 5 0 3 5 6	1 8 7 8 4 5	1 7 0 1 2 9	1 . 2 5	1 . 1 3	—
O T - h P D E 5 N - 0 1 9	6 4 9 4 2	6 6 8 6 0	6 7 3 8 8	1 . 0 3	1 . 0 4	—
O T - h P D E 5 N - 0 2 0	9 2 4 8	5 5 6 3 6	9 3 2 1 6	6 . 0 2	1 0 . 0 8	0 . 1 4
O T - h P D E 5 N - 0 2 1	4 5 4 2	4 6 0 8	5 1 8 8	1 . 0 1	1 . 1 4	0 . 0 7
O T - h P D E 5 N - 0 2 2	3 3 9 5	3 4 3 4	3 5 2 3	1 . 0 1	1 . 0 4	0 . 0 5
O T - h P D E 5 N - 0 2 3	2 6 8 9	2 6 8 6	2 6 6 0	1 . 0 0	0 . 9 9	0 . 0 4
O T - h P D E 5 N - 0 2 4	2 8 0 9	2 6 6 3	2 7 7 0	0 . 9 5	0 . 9 9	0 . 0 4

20

30

【0 7 7 3】

表 2 4 に示すように、R 7 3 2 L 変異体内の h P D E 5 の E 5 3 5 ~ Q 8 6 0 アミノ酸からなる O T - h P D E 5 N - 0 2 0 構築物は、最高の安定化比率を有する両方のリガンドで最強のリガンドに依存した安定化を示した。不安定化変異係数はまた、構築物 0 2 0 ~ 0 2 4 のために計算され、この分析は、構築物がペイロードを不安定化するのにすべて有効であったことを示した。これは、触媒ドメインからの残基の除去が、h P D E 5 のリガンドに依存した安定化の可能性を増強するように思われないことを示唆している

【0 7 7 4】

切断変異体のタンパク質発現分析は、ウェスタンブロットを介して同時に行われた。O T - h P D E 5 N - 0 1 9 ~ O T - h P D E 5 N - 0 2 4 を発現する H C T 1 1 6 細胞は

40

50

、10 μ Mのバルデナフィルで24時間処理され、抗AcGFP抗体を使用してAcGFPのために免疫ブロットされた（カタログ番号63277, Clontech, Mountain View, California）。GAPDHレベルはまた、さらにタンパク質負荷を確実にするように分析された。E535～Q860からなるOT-hPDE5N-020構築物、すなわち、R732L変異体を有するhPDE5WTのアミノ酸535～860（配列番号1）は、バルデナフィルに依存した安定化を示した。この結果は、FACS分析と一致する。安定化は、OT-hPDE5N-021で観察されなかったが、構築物OT-hPDE5N-022、OT-hPDE5N-023、及びOT-hPDE5N-024は、バルデナフィルの存在及び不在下で、AcGFP発現を示さず、これらの変異体の構築物の発現が、ウェスタンブロット方法の検出レベルを下回る。

【0775】

実施例9．hPDE5の組み合わせ変異体の特徴付け

特定された単一の不安定化変異体は、2つ以上の変異体の組み合わせが、付加してまたは相乗的により大きい不活性化の可能性を有するドメインを生成するかどうかを試験するために組み合わせられた。DDの望ましい品質は、リガンドの不在下でSREの低い発現、及びSREのリガンドに依存した安定化を含む。構築物は、SGリンカーを使用してGFPに連結されたDDを使用して生成された。HCT-116細胞は、上記の構築物で安定に形質導入され、10 μ Mの安定化リガンド、シルデナフィルまたはバルデナフィルまたはDMSOで48時間処理された。対照として、親の非形質導入細胞、及びOT-hPDE5N-001またはOT-hPDE5N-028を発現する細胞はまた、分析において含まれた。GFPの平均蛍光強度（MFI）は、FACSによって分析された。安定化比率は、同じ構築物を有するDMSO（すなわち、リガンドの不在下で）による処理と比較して、シルデナフィルで処理した試料中のGFP強度の倍率変化として計算された。不安定化変異係数は、リガンドの不在下で、hPDE5野生型構築物（OT-hPDE5N-019）と比較して、hPDE5変異体構築物におけるGFP強度の倍率変化として計算された。1未満の不安定化変異係数が、望ましい。1を超える安定化比率が、DDにおいて望ましい。これらの結果及び比率を、表25に示す。

【表25-1】

表25：hPDE5組み合わせ変異体の発現

構築物	MFI			シルデナフィルの安定化比率	バルデナフィルの安定化比率	不安定化変異係数
	DMSO	シルデナフィル	バルデナフィル			
親	2093	3735	3200	1.78	1.53	—
OT-hPDE5N-001	42973	53736	49344	1.25	1.15	—
OT-hPDE5N-02	150356	187845	170129	1.25	1.13	—

10

20

30

40

50

【表 2 5 - 2】

8						
OT-hPDE5N-019	6 4 9 4 2	6 6 8 6 0	6 7 3 8 8	1 . 0 3	1 . 0 4	—
OT-hPDE5N-025	1 2 6 3 3	1 3 8 6 2	5 3 8 4 8	1 . 1 0	4 . 2 6	0 . 1 9
OT-hPDE5N-026	8 6 2 5	4 8 5 9 2	1 0 9 6 6 7	5 . 6 3	1 2 . 7 2	0 . 1 3

【0 7 7 6】

表 2 5 に示すように、R 7 3 2 L 及び D 7 6 4 N 変異体による OT-hPDE5N-026 構築物のみが、5 . 6 3 の比を有するシルデナフィルに依存した安定化を示した。同様の結果は、バルデナフィルによる処理時に OT-hPDE5N-026 で得られた。しかしながら、OT-hPDE5N-025 のみが、4 . 2 6 の比を有するバルデナフィルに依存した安定化を示した。両方の構築物は、リガンドの不在下で不安定化された。予想通りに、hPDE5 野生型構築物は、いかなる著しいリガンドに依存した安定化も示さなかった。これらのデータは、変異体を組み合わせる戦略が、改善された DD ならびに特定のリガンドによって安定化される DD を特定するために使用され得る。

【0 7 7 7】

組み合わせ変異体のタンパク質発現分析は、ウェスタンブロットを介して並行して行われた。OT-hPDE5N-025 及び 26 を発現する HCT116 細胞を、10 μ M のバルデナフィルで 24 時間処理し、抗 AcGFP 抗体（カタログ番号 63277, Clontech, Mountain View, California）を使用して AcGFP において免疫ブロットされた。GAPDH レベルはまた、さらにタンパク質負荷を確実にするように分析された。hPDE5 (F736A, D764N) による OT-hPDE5N-025、及び hPDE5 (R732L, D764N) 構築物による OT-hPDE5N-026 は、ウェスタンブロットを介して測定されるように、AcGFP タンパク質レベルのバルデナフィルに依存した安定化を示した。この結果は、FACS 分析と一致する。

【0 7 7 8】

シルデナフィルの用量の増加への hPDE5 組み合わせ変異体の応答が、試験された。hPDE5 構築物で形質導入した HCT116 細胞は、0.04 μ M ~ 30 μ M の範囲である用量のシルデナフィルで 24 時間処理された。平均蛍光強度 (MFI) は、FACS によって測定された。親の HCT116、及び OT-hPDE5N-019 野生型構築物を発現する細胞もまた、対照として含まれた。シルデナフィルへの組み合わせ変異体の応答は、単一の変異体構築物 OT-hPDE5N-020 の応答と比較された。表 2 6 中の SR として示された安定化比率は、同じ構築物を有する DMSO (すなわち、リガンドの不在下で) による処理と比較して、シルデナフィルで処理した試料中の GFP 強度の倍率変化として計算された。不安定化変異係数比率は、リガンドの不在下で、hPDE5 野生型構築物 (OT-hPDE5N-019) と比較して、hPDE5 変異体構築物における GFP 強度の倍率変化として計算された。1 未満の不安定化変異係数比率が、望ましい。1 を超える安定化比率が、DD において望ましい。これらの結果及び比率を、表 2 6 に示す。

10

20

30

40

50

【表 2 6】

表 2 6 : 組み合わせ変異体のシルデナフィル用量応答

用量 (シル デナフィル (μ M))	O T - h P D E 5 N - 0 1 9		O T - h P D E 5 N - 0 2 0		O T - h P D E 5 N - 0 2 5		O T - h P D E 5 N - 0 2 6	
	M F I	S R	M F I	S R	M F I	S R	M F I	S R
D M S O	6 2 1 1 6	—	6 1 7 2	—	1 0 7 3 6	—	7 0 9 3	—
3 0	7 5 4 7 8	1 . 2 2	4 7 9 9 2	7 . 7 8	2 6 8 3 7	2 . 5 0	6 9 8 6 4	9 . 8 5
1 0	—	—	2 7 6 9 3	4 . 4 9	1 3 2 6 3	1 . 2 4	3 4 5 8 7	4 . 8 8
3 . 3 3	—	—	2 3 5 4 9	3 . 8 2	1 0 3 8 4	0 . 9 7	2 2 3 9 2	3 . 1 6
1 . 1 1	—	—	1 5 9 5 2	2 . 5 8	9 6 3 6	0 . 9 0	1 0 3 5 3	1 . 4 6
0 . 3 7	—	—	1 2 7 3 9	2 . 0 6	9 8 0 2	0 . 9 1	6 9 6 1	0 . 9 8
0 . 1 2	—	—	6 4 4 1	1 . 0 4	8 6 1 9	0 . 8 0	6 6 0 3	0 . 9 3
0 . 0 4	—	—	5 2 9 9	0 . 8 6	8 6 8 8	0 . 8 1	5 9 4 8	0 . 8 4

【0 7 7 9】

表 2 6 に示すように、複数の用量のシルデナフィルにおいて得られた O T - h P D E 5 N - 0 2 6 構築物における安定化比率は、単一の変異体 O T - h P D E 5 N - 0 2 0 構築物よりも高かった。組み合わせ変異体 0 2 5 は、任意の所与のリガンド用量における 0 2 6 構築物よりもはるかに低い安定化比率を達成した。O T - h P D E 5 N - 0 2 0 (比率 = 0 . 1)、O T - h P D E 5 N - 0 2 5 (比率 = 0 . 17)、及び O T - h P D E 5 N - 0 2 6 (比率 = 0 . 1) において得られた不安定化変異係数比率は、すべての構築物が、リガンドの不在下で不安定化されることを示す。これらのデータは、組み合わせ変異体 O T - h P D E 5 N - 0 2 6 が、安定化リガンドがシルデナフィルであるときに、強力な D D 候補であることを示す。

【0 7 8 0】

バルデナフィルの用量の増加への h P D E 5 組み合わせ変異体の応答が、試験された。h P D E 5 構築物で形質導入した H C T 1 1 6 細胞は、0 . 0 4 μ M ~ 3 0 μ M の範囲である用量のバルデナフィルで 2 4 時間処理された。平均蛍光強度 (M F I) は、F A C S によって測定された。親の H C T 1 1 6、及び h P D E 5 野生型構築物を含む O T - h P D E 5 N - 0 1 9 を発現する細胞もまた、対照として含まれた。バルデナフィルへの組み合わせ変異体の応答は、単一の変異体構築物 O T - h P D E 5 N - 0 2 0 の応答と比較された。安定化比率 (S R) は、同じ構築物を有する D M S O (すなわち、リガンドの不在下で) による処理と比較して、バルデナフィルで処理した試料中の G F P 強度の倍率変化として計算された。不安定化変異係数比率は、リガンドの不在下で、h P D E 5 野生型構築物 (O T - h P D E 5 N - 0 1 9) と比較して、h P D E 5 変異体構築物における G F P 強度の倍率変化として計算された。1 未満の不安定化変異係数比率が、望ましい。1 を超える安定化比率が、D D において望ましい。これらの結果及び比率を、表 2 7 に示す。

10

20

30

40

50

【表 2 7】

表 2 7：組み合わせ変異体のバルデナフィルの用量応答

用量(バル デナ フィル (μ M))	O T - h P D E 5 N - 0 1		O T - h P D E 5 N - 0 2		O T - h P D E 5 N - 0 2		O T - h P D E 5 N - 0 2	
	9		0		5		6	
	M F I	S R	M F I	S R	M F I	S R	M F I	S E
D M S O	6 2 1 1 6	—	7 8 2 9	—	7 6 9 4	—	5 1 5 6	
3 0	7 0 8 9 8	1 . 1 4	7 5 3 2 3	9 . 6 2	4 6 1 0 9	5 . 9 9	5 5 8 4 3	1 0 . 8 3
1 0	—	—	3 9 0 8 9	4 . 9 9	2 9 9 7 1	3 . 9 0	3 5 1 9 1	6 . 8 3
3 . 3 3	—	—	3 5 5 6 4	4 . 5 4	2 9 5 2 0	3 . 8 4	4 0 4 0 8	7 . 8 4
1 . 1 1	—	—	3 0 8 7 9	3 . 9 4	1 2 6 3 4	1 . 6 4	3 2 8 6 8	6 . 3 7
0 . 3 7	—	—	2 4 8 4 7	3 . 1 7	6 6 6 7	0 . 8 7	1 4 5 4 3	2 . 8 2
0 . 1 2	—	—	1 6 8 6 6	2 . 1 5	7 3 1 4	0 . 9 5	1 0 6 7 6	2 . 0 7
0 . 0 4	—	—	1 4 7 4 5	1 . 8 8	6 1 7 4	0 . 8 0	5 4 9 7	1 . 0 7

【0 7 8 1】

表 2 7 に示すように、複数の用量のバルデナフィルにおいて得られた O T - h P D E 5 N - 0 2 6 構築物における安定化比率は、単一の変異体 O T - h P D E 5 N - 0 2 0 構築物よりも高かった。組み合わせ変異体 0 2 5 は、任意の所与のリガンド用量における 0 2 6 構築物よりもはるかに低い安定化比率を達成した。O T - h P D E 5 N - 0 2 0 (比率 = 0 . 1 3)、O T - h P D E 5 N - 0 2 5 (比率 = 0 . 1 2)、及び O T - h P D E 5 N - 0 2 6 (比率 = 0 . 0 8) において得られた不安定化変異係数比率は、すべての構築物が、リガンドの不在下で不安定化されることを示す。これらのデータは、組み合わせ変異体 O T - h P D E 5 N - 0 2 6 が、安定化リガンドがバルデナフィルであるときに、強力な D D 候補であることを示す。

【0 7 8 2】

タダラフィルの用量の増加への h P D E 5 組み合わせ変異体の応答が、試験された。h P D E 5 構築物で形質導入した H C T 1 1 6 細胞は、0 . 1 4 ~ 1 0 0 μ M の範囲である用量のタダラフィルで 2 4 時間処理された。平均蛍光強度 (M F I) は、F A C S によって測定された。親の H C T 1 1 6、及び P D E 5 野生型構築物を含む O T - h P D E 5 N

－０１９を発現する細胞もまた、対照として含まれた。タダラフィルへの組み合わせ変異体の応答は、単一の変異体構築物ＯＴ－ｈＰＤＥ５Ｎ－０２０の応答と比較された。安定化比率（ＳＲ）は、同じ構築物を有するＤＭＳＯ（すなわち、リガンドの不在下で）による処理と比較して、タダラフィルで処理した試料中のＧＦＰ強度の倍率変化として計算された。不安定化変異係数は、リガンドの不在下で、ｈＰＤＥ５野生型構築物（ＯＴ－ｈＰＤＥ５Ｎ－００１９）と比較して、ｈＰＤＥ５変異体構築物におけるＧＦＰ強度の倍率変化として計算された。１未満の不安定化変異係数が、望ましい。１を超える安定化比率が、ＤＤにおいて望ましい。これらの結果及び比率を、表２８に示す。

【表２８－１】

表２８：組み合わせ変異体のタダラフィルの用量応答

用 量 (バル デナフ ィ ル (μ M))	ＯＴ－ｈＰＤ Ｅ５Ｎ－０１ ９		ＯＴ－ｈＰＤ Ｅ５Ｎ－０２ ０		ＯＴ－ｈＰＤＥ ５Ｎ－０２５		ＯＴ－ｈＰＤ Ｅ５Ｎ－０２ ６	
	Ｍ	Ｆ	Ｓ	Ｒ	Ｍ	Ｆ	Ｓ	Ｒ
ＤＭＳ Ｏ	３	６	—		３	８	—	
	４	５			６	３		
	３							
１００	５	８	１．	６	３	４	８．	０
	４	６	０		４	１	４	
	８							
３	—		—		４	４	１	
３．					１	３	１．	７
３					５		５	

【表２８－２】

１	—	—	３	０	６	８．	０	１	３	７	２．	２	２	４	６．	５
１．			４	１		５		８	９		８		４	９	４	
１													９			
３．	—	—	２	６	４	６．	９	９	５	１	１．	５	１	７	４．	６
			８	０		６		５			７		３	１	２	
													７			
１．	—	—	２	０	４	５．	３	８	６	３	１．	４	９	２	２．	４
３			５	８		８		４			３		８	３	８	
０．	—	—	１	３	２	３．	４	６	１	４	１．	０	６	０	１．	６
１			０	６		７		１			２		４	４	１	
０．	—	—	８	５	１	２．	２	５	７	６	０．	９	４	６	１．	２
４			２			４		８			５		８	２	５	

【０７８３】

表２８に示すように、複数の用量のタダラフィルにおいて得られたＯＴ－ｈＰＤＥ５Ｎ－０２６構築物における安定化比率は、１００μＭの濃度の薬物を除いて、単一の変異体ＯＴ－ｈＰＤＥ５Ｎ－０２０構築物よりも高かった。組み合わせ変異体ＯＴ－ｈＰＤＥ５－０２５は、任意の所与のリガンド用量におけるｈＰＤＥ５－０２６構築物よりもはるかに低い安定化比率を達成した。ＯＴ－ｈＰＤＥ５Ｎ－０２０（比率＝０．１）、ＯＴ－ｈ

P D E 5 N - 0 2 5（比率＝0.17）、及びO T - h P D E 5 N - 0 2 6（比率＝0.1）において得られた不安定化変異係数は、すべての構築物が、リガンドの不在下で不安定化されることを示す。これらのデータは、組み合わせ変異体O T - h P D E 5 N - 0 2 6が、安定化リガンドがタダラフィルであるときに、強力なD D候補であることを示す。
【0784】

構築物の各々において3つすべてのリガンド、シルデナフィル、バルデナフィル、及びタダラフィルの最高濃度において得られた安定化比率が、比較され、これらを、表29に示す。

【表29-1】

表29：h P D E 5 リガンドの比較分析

リガンド	安定化比率			
	O T - h P D E 5 N - 0 1 9	O T - h P D E 5 N - 0 2 0	O T - h P D E 5 N - 0 2 5	O T - h P D E 5 N - 0 2 6
シルデナ フィル（30 μ M）	1.22	7.78	2.5	9.85
バルデ ナフィル（30 μ M）	1.14	9.62	5.99	10.83

【表29-2】

タダラ フィル （10 0 μ M）	1.60	8.94	3.9	8.02

【0785】

表29に示すように、安定化比率に基づいて、O T - h P D E 5 N - 0 2 6が、単一の変異体構築物、ならびに他の組み合わせ変異体構築物（O T - h P D E 5 N - 0 2 5）の両方と比較して、3つすべてのリガンドによって効果的に安定化されることは、明らかであった。組み合わせ変異体の両方が、h P D E 5の最も強力な阻害剤である、バルデナフィルによって最も有効に安定化された。構築物O T - h P D E 5 N - 0 2 5は、小幅によってのみであるが、シルデナフィルよりもタダラフィルによってさらに有効に安定化され、この観察は、タダラフィルよりもh P D E 5のはるかに強力な阻害剤であるため、注目すべきである。

【0786】

シルデナフィルによる持続的な処理の増加へのh P D E 5組み合わせ変異体の応答が、試験された。h P D E 5構築物で形質導入したH C T 1 1 6細胞は、0.5または5 μ Mのシルデナフィルで0～72時間処理した。平均蛍光強度（M F I）は、F A C Sによって測定された。シルデナフィルへの組み合わせ変異体の応答は、単一の変異体構築物O T - h P D E 5 - 0 2 0の応答と比較された。安定化比率は、同じ構築物を有するD M S O（すなわち、リガンドの不在下）による処理と比較して、シルデナフィルで処理した試料中のG F P強度の倍率変化として計算された。不安定化変異係数は、リガンドの不在下で、h P D E 5野生型構築物（O T - h P D E 5 N - 0 1 9）と比較して、h P D E 5変

異体構築物における G F P 強度の倍率変化として計算された。1 未満の不安定化変異係数が、望ましい。1 を超える安定化比率が、D D において望ましい。5 または 0.5 μ M を用いた経時変化実験における結果及び安定化比率を、それぞれ、表 30 及び表 31 に示す。

【表 30 - 1】

表 30 : 経時的なシルデナフィル (5 μ M) への応答

時 間 (時 間)	O T - h P D E 5 N - 0 2 0		O T - h P D E 5 N - 0 2 5		O T - h P D E 5 N - 0 2 6	
	M F I	安 定 化 比 率	M F I	安 定 化 比 率	M F I	安 定 化 比 率
0	2 6 6 8	—	3 3 6 4	—	2 7 6 9	—
7 2	5 8 4 7 9	2 1 . 9 2	2 6 9 9 5	8 . 0 2	9 0 4 1 3	3 2 . 6 5
4 8	4 6 6 0 4	1 7 . 4 7	2 2 0 6 1	6 . 5 6	6 5 2 3 3	2 3 . 5 6
2 4	2 0 9 5 5	7 . 8 5	1 6 7 0 5	4 . 9 7	2 7 9 6 2	1 0 . 1 0

【表 30 - 2】

2 0	1 5 5 2 9	5 . 8 2	1 3 2 8 0	3 . 9 5	2 1 6 0 3	7 . 8 0
1 6	1 4 8 5 5	5 . 5 7	1 2 2 8 0	3 . 6 5	1 7 6 0 0	6 . 3 6
1 2	9 0 9 7	3 . 4 1	9 1 9 9	2 . 7 3	1 0 4 5 1	3 . 7 7
8	5 6 7 2	2 . 1 3	7 0 2 1	2 . 0 9	6 1 7 9	2 . 2 3
4	4 2 3 6	1 . 5 9	6 3 1 4	1 . 8 8	4 2 6 6	1 . 5 4

10

20

30

40

50

【表 3 1】

表 3 1 : 経時的なシルデナフィル (0.5 μ M) への応答

時 間 (時 間)	O T - h P D E 5 N - 0 2 0		O T - h P D E 5 N - 0 2 5		O T - h P D E 5 N - 0 2 6	
	M F I	安 定 化 比 率	M F I	安 定 化 比 率	M F I	安 定 化 比 率
0	2 7 2 7	—	3 2 4 5	—	2 6 1 1	—
7 2	5 8 7 8 6	2 1 . 5 6	6 9 0 6	2 . 1 3	3 1 8 3 5	1 2 . 1 9
4 8	4 5 7 5 4	1 6 . 7 8	6 6 8 2	2 . 0 6	2 7 2 3 1	1 0 . 4 3
2 4	2 0 5 2 4	7 . 5 3	6 1 4 4	1 . 8 9	1 7 8 4 8	6 . 8 4
2 0	1 6 1 4 2	5 . 9 2	6 0 0 3	1 . 8 5	1 3 3 1 8	5 . 1 0
1 6	1 4 4 6 9	5 . 3 1	5 6 0 0	1 . 7 3	1 1 3 9 0	4 . 3 6
1 2	9 0 5 8	3 . 3 2	5 1 2 2	1 . 5 8	8 1 2 6	3 . 1 1
8	5 4 6 1	2 . 0 0	5 0 8 3	1 . 5 7	5 7 4 2	2 . 2 0
4	4 1 2 7	1 . 5 1	5 3 2 2	1 . 6 4	3 8 7 0	1 . 4 8

【0 7 8 7】

表 3 0 及び表 3 1 に示すように、5 μ M の用量のシルデナフィルで経時的に得られた O T - h P D E 5 N - 0 2 6 構築物における安定化比率は、単一の変異体 O T - h P D E 5 N - 0 2 0 構築物よりも高かった。しかしながら、このパターンは、単一の変異体構築物がより大きな安定化を示した場合、0.5 μ M のより低い用量で覆された。組み合わせ変異体 O T - h P D E 5 - 0 2 5 は、任意の所与の時間で両方のリガンド用量の両方における O T - h P D E 5 - 0 2 6 構築物よりもはるかに低い安定化比率を達成した。これらのデータは、適した D D の選択が、時には、所望のリガンド処理の持続時間、ならびにシステムで用いるために利用可能であるリガンドの濃度に応じて異なり得る。

【0 7 8 8】

実施例 1 0 . D D ホットスポットの変異誘発

部位特異的突然変異誘発によって特定された変異体の分析が、変異が h P D E 5 への不安定化及びリガンドに依存した安定化特性を与える、アミノ酸ホットスポットを特定した。これらの構築物の D D の特徴付けを改善するために、ホットスポット位置のアミノ酸は、リシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン、メチオニン、トリプトファン、アラニン、イソロイシン、ロイシン、フェニルアラニン、バリン、プロリン、及びグリシンを含むが、これらに限定されない、既知のアミノ酸のいずれかに変異された。ホットスポット変異体のライブラリーは、部位特異的突然変異誘発によって生成され、ライブラリー中の変異体の各々は、リンカーを介してレポータータンパク質、例えば、A c G F P に融合する。D D の特性は、上述のように、ウェスタンブロット及び F A C S を介してリガンドの存在及び不在下で分析される。評価されたリガンドには、シルデナフィル、バルデナフィル、及

びタダラフィルが含まれるが、これらに限定されない。

【0789】

実施例11．バイオサーキット挙動の最適化

本発明のバイオサーキットは、最適化され得る複数のモジュールを含む。成分の各々のライブラリーは、所望の挙動を有する新しい構築物の迅速な生成を可能にするように生成される。リガンド薬物動態は、変調因子に応じて左または右にエフェクターモジュールのリガンド応答曲線をシフトするために使用することができる、ペイロード特異的な同調のためのインビボで強力なツールである。リガンドの用量、濃度、大きさ、持続時間、及び投与経路を含むが、これらに限定されない、いくつかの変調因子が、試験される。不安定化ドメインはまた、バイオサーキット挙動を改善するために修飾され得る。不安定化ドメインは、バイオサーキットのダイナミックレンジのコア決定基である。選択されるDDに応じて、エフェクターモジュールのリガンド応答曲線は、上または下にシフトされ得る。エフェクターモジュール内のDDの自然の位置ならびにエフェクターモジュール内のDDの数が、修飾される。DD選択はまた、所望の分解動態に応じても改変される。SREの発現を転写に制御するプロモーターが、最適化される。プロモーターの選択は、基礎オフ状態に影響を及ぼし、安定化のダイナミックレンジに影響を及ぼす。さらに、プロモーターの選択は、生成された安定化したペイロードの範囲に寄与する。バイオサーキットの他の最適化エレメントは、ベクター、翻訳エレメント、リーダー配列、SRE内の成分の設置、コドン選択、プロテアーゼ部位、リンカー、及びmRNAの安定性を含む。

【0790】

実施例12．hPDE5変異体におけるバルデナフィルの用量応答曲線

組み合わせ変異体は、実施例9に記載されるように生成した。バルデナフィルの用量の増加に伴うhPDE5組み合わせ変異体の応答は、hPDE5構築物で形質導入したHCT116細胞において試験され、0.1～10μMの範囲である用量のバルデナフィルまたはビヒクル対照(DMSO)で48時間処理した。GFPの平均蛍光強度(MFI)は、FACSによって測定された。バルデナフィルへの組み合わせ変異体の応答は、単一の変異体構築物OT-hPDE5N-020の応答と比較された。DMSOを上回るMFIの倍数変化を、表32に示す。

【表32】

表32：バルデナフィルの用量応答

シルデナフィル (μM)	OT-hPDE5-020	OT-hPDE5-025	OT-hPDE5-026
0.01	4026	4444	3815
0.04	6970	4934	3839
0.12	14832	5133	4870
0.37	26429	5007	8107
1.11	34932	5751	21857
3.33	49739	10516	49105
10.00	51306	24927	64734

【0791】

表32に示すように、OT-hPDE5N-020構築物において得られたリガンドに依存した安定化は、他の2つの構築物と比較して、より低い用量で、すなわち、0.1及び0.3マイクロモルの濃度のバルデナフィルで観察され、非常に低い用量のリガンドが、このhPDE5変異体を安定化するのに十分であることを示した。OT-hPDE5N-026構築物は、同様の用量でリガンドに依存した安定化を示さなかった。しかしながら、最高の用量のバルデナフィルで、得られたGFP発現は、OT-hPDE5N-020よりもはるかに高かった。対照的に、OT-hPDE5N-025は、より低い用量で

GFPの発現がほとんどなく、より高い用量で他の2つの構築物と比較して、穏やかなGFP発現のみを示した。これらの実験は、単一のhPDE5 DD変異体の組み合わせが、単一の変異体の特性によって予測されなかった相乗効果をもたらすことを示す。したがって、対象となるペイロードの特性及び所望の発現レベルに基づいて、好適なhPDE5 DDが、選択され得る。

【0792】

実施例13．インビトロでDDで調節した免疫治療剤の発現

サイトカイン（例えば、IL2、IL12、IL15、IL15-IL15Ra）、キメラ抗原受容体（CD19 CAR）、調節タンパク質（例えば、FOXP3）、安全スイッチ（例えば、カスパーゼ9）などの本発明の免疫調節剤ペイロードは、本明細書に記載のDDのうちのいずれかに融合し、発現ベクターにクローン化する。任意のリンカー及び切断部位を付加して、エフェクターモジュールの確認を最適化する。

【0793】

リガンドに依存した免疫調節剤ペイロード産生を試験するために、細胞を、10% FBSで増殖培地、例えば、DMEMに播種し、37℃で、5% CO₂で一晩インキュベートする。細胞を、一過性にトランスフェクトするか、またはLipofectamine 2000を使用して構築物で形質導入し、48時間インキュベートする。インキュベーション後、増殖培地を、リガンド（例えば、シルデナフィル、バルデナフィル、及びタダラフィル）を含有する培地のために交換する。リガンドによる24時間のインキュベーション後、細胞を溶解し、ペイロードに特異的な抗体を使用して免疫ブロットする。サイトカインなどの分泌したペイロードにおいては、増殖培地を、本発明のエフェクターモジュールを発現する培養物から収穫する。免疫ブロットと同様に、培地は、ELISA及びMSDアッセイなどの当該技術分野で既知の方法を使用してペイロードの発現においてアッセイされる。細胞表面に発現したペイロードにおいては、ペイロードの配列はまた、フローサイトメトリーなどの当該技術分野で既知である細胞表面発現分析の方法を使用してアッセイされる。リガンドの存在下で得られたペイロードの発現は、リガンドの不在下で発現と比較される。リガンド濃度及び／または処理の持続時間の増加に伴うペイロードのレベルの増加は、ペイロードのDDに媒介された調節を示す。発現はまた、親の非形質導入細胞、ならびにDDに付加しない（すなわち、構造的に発現した）免疫調節剤ペイロードを発現する細胞と比較される。

【0794】

実施例14．インビトロでDDで調節した免疫治療剤の機能

DDで調節したIL12の発現がIL12シグナル伝達を活性化することができるかどうかを試験すること。ヒトT細胞を、PBMCから単離し、フィトヘマグルチニン（PHA、2 µg/ml）で3日間活性化し、続いて、50 IU/mlのインターロイキン-2（IL2）で24時間処理する。細胞を、洗浄し、新鮮な培地中で再懸濁し、4時間休息させる。T細胞を、DDで調節したIL12構築物で形質導入し、使用したDDまたはビヒクル対照に基づいて、リガンド（例えば、シルデナフィル、バルデナフィル、及びタダラフィル）で処理する。IL12を介した活性化は、STAT4のリン酸化をもたらす。さらに、IL12は、T細胞からIFNガンマの分泌をもたらす、Th1細胞へのナイーブT細胞の分化を促進する。細胞を収穫し、STAT4のリン酸化は、STAT4抗体（Cell Signaling Technology, Danvers, MA）を使用して測定される。細胞上清及び細胞溶解物を、IFNガンマのために分解する。リガンドの存在下で、DDで調節したIL12を発現する細胞は、STAT4のリン酸化の増加及びIFNガンマの発現の増加を有することが見込まれる。

【0795】

IL15及びIL15/IL15Ra融合分子は、T細胞におけるメモリ表現型を与え、NK細胞の増殖を増加することができる（Hurton et al. (2016), PNAS, 113: E7788-7797）。サイトカインにおけるNK細胞の増殖のこの依存性は、DDで調節したまたは構造的に発現したサイトカイン及びサイトカイン融

10

20

30

40

50

合タンパク質の機能性を試験するために使用することができる。リガンド処理に応答してNK-92細胞の活性化は、発現の増加がNKの活性化と関連するマーカーのパネルを使用してFACSによって評価される。これらは、NKGD、CD71、CD69；ケモカイン受容体、例えば、CCR5、CXCR4、及びCXCR3、パーフォリン、グランザイムB、及びインターフェロングamma（IFNg）を含む。DDで調節したIL15またはIL15-IL15Ra融合分子の発現は、NK細胞の活性化を増加させることが見込まれる。初代T細胞におけるIL15及びIL15-IL15Raのリガンドに依存した安定化による効果を評価するために、T細胞を、DD-IL15Ra構築物で形質導入する。T細胞の増殖及びメモリ表現型マーカー（例えば、CD62L）は、フローサイトメトリーを使用することによってリガンドの存在または不在で測定される。

10

【0796】

インビトロで標的細胞を死滅させるためのDDで調節したCD19 CAR細胞の能力を試験するために、初代T細胞集団を、DDで調節したCD19 CAR構築物で形質導入し、それらを、DDに特異的なリガンドの存在または不在でCD19（標的細胞）を発現するK562細胞で共培養する。T細胞及び標的細胞の複数の組み合わせを設定する。これらは、K562細胞（リガンドの存在または不在で）で共培養したDDで調節したCARを発現するT細胞、T細胞を共培養することなく、CD19を発現するK562細胞及びCD19を発現するK562細胞で培養するT細胞を含む。さらなる対照は、標的細胞のみ；非形質導入T細胞；空のベクターで形質導入したT細胞を含む。標的細胞を、それらの増殖を防ぐために、マイトマイシンCで処理する。K562細胞を、NucLight Redで蛍光に標識し、T細胞で300時間共培養する。細胞死は、アネキシンVで細胞を標識することによってモニタリングし、K562細胞における細胞死は、標的Incucyte（登録商標）生細胞分析システム（Essen Biosciences, Ann Arbor, MI）を使用して、アネキシンV及びNucLight Redの両方に対して陽性である細胞を評価することによってモニタリングする。標的細胞の死滅が、リガンドの存在下で、及びCD19を異所的に発現するK562標的細胞が使用されるときにのみ、DDで調節したCAR構築物で期待される。細胞の死滅は、同じ共培養の設定の未処理対照で、及びT細胞が、リガンドの存在または不在で、CD19を発現しない親のK562細胞で共発現されるときに期待される。構造的構築物は、リガンドの存在下で共に細胞の死滅を示すことが期待される。

20

30

【0797】

実施例15．インビボでDDで調節した免疫治療剤の機能

DDで調節した免疫調節剤ペイロードのリガンドに依存したインビボの機能は、本発明のリガンドによる処理時に、構築された腫瘍の増殖を阻害するために、DDで調節した構築物を発現するT細胞の能力を評価することによって特定付けられる。HCT116細胞などの腫瘍細胞を、マウスに皮下に異種移植する。本明細書に記載のDDで調節した構築物で安全に形質導入したT細胞を、マウスに静脈内注射する。腫瘍が約300立方mmの大きさに達するときに、注射から約2週間後、マウスに、リガンド（例えば、シルデナフィル、バルデナフィル、及びタダラフィル）またはビヒクル対照で、様々な濃度で2日毎に投与される。腫瘍体積及び体重は、週回モニタリングされる。血漿及び腫瘍試料はまた、リガンドの最終投与後に回収され、ペイロードレベル及びリガンドレベルが測定される。腫瘍体積は、ビヒクルで処置した動物と比較してリガンドで処置したマウスにおいて著しく小さいことが期待される。腫瘍ペイロードレベルは、腫瘍体積と正に相関することが期待される。

40

【0798】

本発明の組成物が免疫細胞の耐性を促進するかどうかを測定するために、DD-IL15/IL15Ra構築物で形質導入したT細胞を、マウスに注射する。マウスを、リガンド（例えば、シルデナフィル、バルデナフィル、及びタダラフィル）で処置し、40～50日の期間にわたってモニタリングされる。構造的OT-IL15-008構築物で形質導入したT細胞及び非形質導入した親T細胞を、対照として別々のマウスに注射する。血

50

液を、マウスから定期的に採血し、T細胞の存在について試験する。リガンドで処置したマウスは、hPDE5 DD-IL15-IL15Raを発現するT細胞を保有することが期待されるが、ビヒクル処置したマウスにおけるT細胞が、持続することが期待されない。

【0799】

実施例16. DDで調節したペイロードの共発現

インターロイキンの全身投与に関連した毒性は、標的組織にインターロイキンを送達するために、CAR-T細胞を使用することによって回避され得る。この組み合わせアプローチはまた、インターロイキン及びCAR療法のみでよりも大きな抗腫瘍活性を有する。細胞を、CD19 CAR（構造的またはDDで調節した）及びDD-インターロイキン、例えば、DD-IL2、DD-IL12、DD-IL15、及びDD-IL15/IL15Ra構築物で共トランスフェクトする。トランスフェクト細胞を、使用したDDに応じて安定化リガンドで処理する。CD19 CAR発現は、CD3ゼータに対して免疫ブロットすることによって評価される。培地中のDD-IL2、DD-IL12、DD-IL15、及びDD-IL15/IL15Raの発現は、ELISAによって測定される。

【0800】

DDで調節したカスパーゼ9は、安定性を改善し、CD19 CAR療法と関連する毒性を最小限に抑える可能性を有する。細胞を、CD19 CAR（構造的またはDDで調節した）及びDD-カスパーゼ9構築物で共トランスフェクトする。トランスフェクト細胞を、使用したDDに応じて安定化リガンドで処理する。CD19 CAR及びカスパーゼ9の発現は、それぞれ、CD3ゼータ及びカスパーゼ9に対して免疫ブロットすることによって評価される。

【0801】

実施例17. hPDE5変異体におけるシルデナフィル及びタダラフィルの用量応答曲線

組み合わせ変異体は、実施例9において上述されるように生成した。0.1 μM~100 μMの範囲であるタダラフィル及びシルデナフィルの用量の増加へのhPDE5組み合わせ変異体を48時間発現するHCT116細胞またはビヒクル対照(DMSO)の応答が、試験された。平均蛍光強度(MFI)は、FACSによって測定された。リガンド処理への組み合わせ変異体の応答は、単一の変異体構築物OT-hPDE5N-020と比較された。リガンド処理によるMFIを、表33及び表34に示す。

【表33】

表33：タダラフィルの用量応答

タダラフィル (μM)	OT-hPD E5-020	OT-hPD E5-025	OT-hPD E5-026
0.14	3616	4328	3720
0.41	5811	5002	3804
1.23	11694	5503	4810
3.70	24185	5744	7893
11.11	40380	8299	24617
33.33	57233	15831	52927
100.00	72587	31020	84334

10

20

30

40

50

【表 3 4】

表 3 4：シルデナフィルの用量応答

シルデナフィル (μ M)	OT-hPDE E5-020	OT-hPDE E5-025	OT-hPDE E5-026
0.14	3771	4398	3401
0.41	5463	4832	3681
1.23	10479	5031	4477
3.70	22441	4974	7625
11.11	35561	5675	24104
33.33	52029	9677	51416
100.00	101226	37494	136010

【0802】

表 3 3 及び表 3 4 に示すように、リガンド用量依存の安定化は、3 つのすべての構築物で得られた。より低い用量（例えば、最大 11μ M のシルデナフィル及びタダラフィル）で用量依存の安定化は、他の 2 つの構築物と比較して、単一の変異体構築物 OT-hPDE E5-020 においてさらに明らかである。より高い濃度のリガンドで、OT-hPDE E5-025 及び OT-hPDE E5-026 は共に、リガンドに依存した安定化を示した。実際には、OT-hPDE E5-026 構築物は、OT-hPDE E5-020 及び OT-hPDE E5-025 の両方と比較して、33 及び 100μ M でさらに高い MFI 値を示した。これらの実験は、単一の hPDE5 DD 変異体の組み合わせが、単一の変異体の特性によって予測されなかった相乗効果をもたらすことを示す。したがって、好適な hPDE 対象となるペイロード及び所望の発現 5 DD は、対象となるペイロードの特性及び所望の発現レベルに基づいて選択され得る。

【0803】

実施例 18. hPDE5 変異体の動態

hPDE5 変異体、OT-hPDE E5-020 及び OT-hPDE E5-026 のオフ動態は、これらの構築物または野生型構築物 OT-hPDE E5-019 を発現する HCT116 細胞を処理すること試験された。細胞を、リガンドで 48 時間処理した。リガンドを含有する培地を除去し、リガンドを含有しない新たな培地を加えた。MFI は、0 時間（すなわち、実験を開始する前）、リガンド処理から 48 時間後、ならびにリガンド洗い出しからいくつかの時点で、最大 96 時間で FACS によって分析された。安定化比率は、同じ構築物を有するリガンドの不在下で、GFP 強度と比較して、リガンドで処理した試料中の GFP 強度の倍率変化として計算された。これらの結果を、表 3 5 に示す。

10

20

30

40

50

【表 3 5】

表 3 5 : オフ動態

時 間 (時 間)	O T - h P D E 5 - 0 2 0		O T - h P D E 5 - 0 2 6		O T - h P D E 5 - 0 1 9 (W T)	
	M F I	安 定 化 比 率	M F I	安 定 化 比 率	M F I	安 定 化 比 率
0	3 6 7 5	—	3 6 4 8	—	4 5 5 1 2	—
4 8	7 1 5 3 8	1 9 . 4 7	5 7 1 0 5	1 5 . 6 5	1 0 2 1 3 7	2 . 2 4
5 0	6 3 8 3 2	1 7 . 3 7	4 1 0 7 4	1 1 . 2 6	9 7 2 2 5	2 . 1 4
5 2	5 1 5 4 4	1 4 . 0 3	2 6 9 2 6	7 . 3 8	9 6 2 6 4	2 . 1 2
5 4	4 1 8 0 0	1 1 . 3 7	1 6 3 9 1	4 . 4 9	9 5 4 1 0	2 . 1 0
5 6	2 5 5 2 1	6 . 9 4	7 7 0 0	2 . 1 1	8 1 7 3 3	1 . 8 0
6 0	1 9 5 9 8	5 . 3 3	5 6 3 5	1 . 5 4	8 4 3 2 3	1 . 8 5
7 2	8 0 6 2	2 . 1 9	4 0 6 2	1 . 1 1	7 0 1 5 1	1 . 5 4
8 0	6 4 2 7	1 . 7 5	3 5 8 7	0 . 9 8	6 3 2 0 8	1 . 3 9
9 6	4 3 1 9	1 . 1 8	3 4 4 3	0 . 9 4	5 5 9 1 8	1 . 2 3

【 0 8 0 4】

表 3 5 に示すように、h P D E 5 変異体の安定化比率は、リガンドの除去後に減少した。安定化比率の値は、O T - h P D E 5 - 0 2 0 構築物と比較して、組み合わせ変異体 O T - h P D E 5 - 0 2 6 においてより迅速に減少し、これは、D D の不安定化が、O T - h P D E 5 - 0 2 6 構築物においてより迅速に達成することを示唆している。安定化比率によって示されるように、O T - h P D E 5 - 0 2 6 構築物で達成されたリガンドに依存した安定化は、O T - h P D E 5 - 0 2 0 構築物よりも低く、これはまた、O T - h P D E 5 - 0 2 6 構築物で見られる優れたオフ動態にも寄与し得る。

【 0 8 0 5】

実施例 1 9 . h P D E 5 C 末端の変異体の挙動

ペイロードの C 末端に付加されるとき、ペイロードの発現を同調する h P D E 5 変異体の能力が、試験された。O T - h P D E 5 C - 0 3 0 は、O T - h P D E 5 C - 0 3 6 と比較された。N I H 3 T 3 細胞は、様々な用量のシルデナフィルまたはバルデナフィルで 4 8 時間インキュベートされ、M F I は、F A C S によって分析された。安定化比率 (S R) は、同じ構築物を有するリガンドの不在下で、G F P 強度と比較して、リガンドで処理した試料中の G F P 強度の倍率変化として計算された。これらの結果を、表 3 6 に示す。

10

20

30

40

50

【表 3 6】

表 3 6 : シルデナフィル及びバルデナフィルへの h P D E 5 C 末端の変異体の応答

リガンド濃度 (nM)	O T - h P D E 5 C - 0 3 0				O T - h P D E 5 C - 0 3 6			
	シルデナフィル		バルデナフィル		シルデナフィル		バルデナフィル	
	M F I	S R	M F I	S R	M F I	S R	M F I	S R
0	1 0 2	—	1 0 4	—	1 4 7 6	—	1 4 1 0	—
1 0 0	2 7 8	2 . 7 3	9 7 1	9 . 3 4	1 6 3 9	1 . 1 1	1 6 1 4	1 . 1 4
3 0 0	5 6 2	5 . 5 1	1 1 6 5	1 1 . 2 0	1 6 4 8	1 . 1 2	1 6 5 6	1 . 0 3
1 0 0 0	1 0 3 9	1 0 . 1 9	1 2 3 5	1 1 . 8 8	1 7 8 0	1 . 2 1	1 6 8 6	1 . 0 2
3 0 0 0	1 2 7 6	1 2 . 5 1	1 2 9 9	1 2 . 4 9	1 7 8 4	1 . 2 1	1 7 2 1	1 . 0 2
1 0 0 0 0	1 4 4 2	1 4 . 1 4	1 3 0 9	1 2 . 5 9	1 8 8 8	1 . 2 8	1 7 2 1	1 . 0 0

【0 8 0 6】

表 3 6 に示すように、O T - h P D E 5 C - 0 3 0 構築物は、1 を超える安定化比率を示し、バルデナフィル及びタダラフィルリガンドの両方が G F P 発現を安定化し得ることを示した。予想通りに、野生型構築物、O T - h P D E 5 C - 0 3 6 は、1 をはるかに超えて安定化せず、仮想的に、不安定化が、野生型構築物で達成したことを示した。

【0 8 0 7】

G F P 発現はまた、リガンド曝露の持続時間における h P D E 5 - D D G F P 構築物の依存性をモニタリングするために、2 4 及び 4 8 時間で測定した。これらの結果を、表 3 7 及び表 3 8 A を示し、S R は、安定化比率を示す。

10

20

30

40

50

【表 3 7】

表 3 7 : シルデナフィル処理による h P D E 5 C 末端の変異体の用量応答

シルデ ナフィ ル濃度 (n M)	O T - h P D E 5 C - 0 3 0				O T - h P D E 5 C - 0 3 6			
	2 4 時間		4 8 時間		2 4 時間		4 8 時間	
	M F I	S R	M F I	S R	M F I	S R	M F I	S R
0	1 0 8		1 0 2	—	1 3 8 5	—	1 4 7 6	—
1 0 0	2 4 3	2 . 2 5	2 7 8	2 . 7 3	1 4 9 5	1 . 0 8	1 6 3 9	1 . 1 1
3 0 0	3 8 0	3 . 5 2	5 6 2	5 . 5 1	1 5 6 5	1 . 1 3	1 6 4 8	1 . 1 2
1 0 0 0	5 7 5	5 . 3 2	1 0 3 9	1 0 . 1 9	1 6 6 9	1 . 2 1	1 7 8 0	1 . 2 1
3 0 0 0	6 6 6	6 . 1 7	1 2 7 6	1 2 . 5 1	1 8 3 1	1 . 3 2	1 7 8 4	1 . 2 1
1 0 0 0 0	—	—	1 4 4 2	1 4 . 1 4	—	—	1 8 8 8	1 . 2 8

10

20

【表 3 8 A】

表 3 8 A : バルデナフィル処理による h P D E 5 C 末端の変異体の用量応答

バルデ ナフィ ル濃度 (n M)	O T - h P D E 5 C - 0 3 0				O T - h P D E 5 C - 0 3 6			
	2 4 時間		4 8 時間		2 4 時間		4 8 時間	
	M F I	S R	M F I	S R	M F I	S R	M F I	S R
0	1 0 8		1 0 4	—	1 3 6 0	—	1 4 1 0	—
1 0 0	6 8 4	6 . 3 3	9 7 1	9 . 3 4	1 4 3 9	1 . 0 6	1 6 1 4	1 . 1 4
3 0 0	7 6 1	7 . 0 5	1 1 6 5	1 1 . 2 0	1 7 3 0	1 . 2 7	1 6 5 6	1 . 1 7
1 0 0 0	8 6 3	7 . 9 9	1 2 3 5	1 1 . 8 8	1 7 2 1	1 . 2 7	1 6 6 6	1 . 1 8
3 0 0 0	8 5 6	7 . 9 3	1 2 9 9	1 2 . 4 9	1 6 0 6	1 . 1 8	1 7 2 1	1 . 2 2
1 0 0 0 0	8 8 9	8 . 2 3	1 3 0 9	1 2 . 5 9	1 6 7 8	1 . 2 3	1 7 2 1	1 . 2 2

30

40

【0 8 0 8】

4 8 時間で測定された応答と一致して、2 4 時間は、h P D E 5 変異体構築物が、1 を超える安定化比率によって証明されるように、G F P 発現を安定化させることを示したが、O T - h P D E 5 C - 0 3 6 は、約 1 の安定化比率を示し、リガンドに依存した安定化を示さなかった。これらの結果は、シルデナフィル処理とバルデナフィル処理で一致した。4 8 時間で得られた安定化比率が、2 4 時間で得られた値をはるかに超え、G F P 発現

50

の時間に依存した安定化を示唆している。同様の結果が、GFP抗体を用いたウェスタンブロット分析によって得られた。0.1 μ Mのシルデナフィルで、GFPタンパク質レベルの穏やかな安定化が、ウェスタンブロットを介して観察された。GFPの安定化は、細胞が1 μ Mのシルデナフィルで処理されたときに増加した。0.1 μ M及び1 μ Mの用量のバルデナフィルは共に、GFPレベルの安定化を示した。これらの傾向は、24時間及び48時間の両方で観察された。いずれのリガンドでも処理されなかった細胞に対して、すべての比較を行った。

【0809】

より低用量のバルデナフィルへのhPDE5C末端の変異体の応答もまた、試験され、表38Bに示す。

【表38B】

表38B：バルデナフィル処理によるhPDE5C末端の変異体の用量応答

バルデナフィル (nM)	MFI	安定化比率
0	137	—
1	163	1.19
3	230	1.68
10	477	3.48
30	909	6.64
100	1417	10.34
1000	1789	13.06

【0810】

表38Bに示すように、hPDE5C末端の変異体は、安定化比率の増加によって示されるように、より低用量のバルデナフィルでさえ、用量に依存した安定化を示した。したがって、低いナノモル用量のバルデナフィルであっても、hPDE5 DDのリガンドに依存した安定化を誘導するのに十分である。

【0811】

実施例20. hPDE5ルシフェラーゼ構築物の挙動

PDE5由来のDDは、ルシフェラーゼなどのレポーターペイロードに付加して、構築物OT-hPDE5-031、OT-hPDE5-032、OT-hPDE5-033、及びOT-hPDE5-035構築物を生成した。このような構築物は、インビボでDDの不安定化及び安定化の動態において試験するために有用であり得る。これらの構築物は、HCT116細胞に形質導入された。細胞は、1ウェル当たり2000個の細胞で96ウェルプレートに播種され、1 μ MのDMSOまたはバルデナフィルで48時間インキュベートした。次いで、ルシフェラーゼ活性は、プレートリーダーアッセイを使用して測定された。親の非形質導入細胞は、バックグラウンド蛍光レベルを測定するために対照として使用された。これらの結果を、表39に示す。表39において、安定化比率は、同じ構築物を有するDMSO（すなわち、リガンドの不在下）による処理と比較して、バルデナフィルで処理した試料中のルシフェラーゼシグナルの倍率変化として計算された。不安定化変異係数は、リガンドの不在下で、hPDE5野生型構築物（OT-hPDE5-031）と比較して、hPDE5変異体構築物におけるGFP強度の倍率変化として計算された。1未満の不安定化変異係数が、望ましい。1を超える安定化比率が、DDにおいて望ましい。

10

20

30

40

50

【表 3 9】

表 3 9 : ルシフェラーゼ構築物の安定性

構築物	対照 (DMSO)	バルデナフィ ル	不安定化 変異係数	安定化比 率
親細胞	1 3 6 7 . 4 7	3 8 2 4 . 0 4	—	—
OT-hPDE5- 031	8 5 4 2 9 . 2 6	1 2 7 4 9 9 . 7 8	—	1 . 4 9
OT-hPDE5- 032	8 8 8 8 1 . 4 6	1 7 4 8 1 4 . 6 4	1 . 0 4	1 . 9 7
OT-hPDE5- 033	5 3 2 3 9 . 8 8	8 8 9 1 8 . 0 4	0 . 6 2	1 . 6 7
OT-hPDE5- 035	9 6 4 6 0 . 4 5	2 6 9 7 1 8 . 6 6	1 . 1 3	2 . 8 0

10

【0812】

構築物を発現しなかった親細胞において観察されたルシフェラーゼシグナル強度は、シグナルのいくつかはバックグラウンドノイズを可能にしたことを示した。構築物OT-hPDE5-033は、構築物が不安定化することを示す、最小の不安定化変異係数を示した。安定化比率の増加は、野生型hPDE5構築物OT-hPDE5-031を含む、すべての構築物で観察された。構築物OT-hPDE5-035は、最強のリガンドに依存した安定化を示す最高の安定化比率を示した。試験した構築物の中で、OT-hPDE5-033は、リガンドの不在下で不安定化を示し、リガンドの安定下で安定化を示した。

20

【0813】

実施例 21. hPDE5のアミノ酸732の変異誘発

部位特異的突然変異誘発によって特定された変異体の分析が、変異がhPDE5への不安定化及びリガンドに依存した安定化特性を与える、アミノ酸ホットスポットを特定した。735位のアミノ酸は、hPDE5 (R732L) 変異が上記の特性を有したため、さらなる分析のために選択された。このDDのDDの特徴付けを改善するために、732位のアミノ酸は、アスパラギン酸、グルタミン酸、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン、メチオニン、トリプトファン、アラニン、イソロイシン、ロイシン、フェニルアラニン、バリン、プロリン、及びグリシンを含むが、これらに限定されない、既知のアミノ酸のいずれかに変異された。変異体のライブラリーは、部位特異的突然変異誘発によって生成され、ライブラリー中の変異体の各々は、リンカーを介して、レポータータンパク質、例えば、AcGFPに融合し、HCT116細胞に形質導入された。DDの特性は、上述のように、FACSを介してリガンドの存在及び不在下で分析された。評価されたリガンドには、シルデナフィル及びバルデナフィルが含まれるが、これらに限定されない。これらの結果を、表40A及び表40Bに示す。

30

40

【表 40A-1】

表 40A：ホットスポット構築物のリガンド応答性挙動

構築物	変異	バルデナフィル		シルデナフィル	
		0 μ M (D M S O)	1 μ M	0 μ M (D M S O)	1 0 μ M
O T - h P D E 5 - 0 0 1	—	1 6 1	2 9 4	9 8 9	2 1 9
O T - h P D E 5 - 0 0 9	R 7 3 2 L	1 8 2	1 7 3	1 4 3	1 2 2
O T - h P D E 5 - 0 6 4	R 7 3 2 G	1 7 6	8 5 4	2 9 8	2 8 8
O T - h P D E 5 - 0 6 5	R 7 3 2 A	1 7 5	8 5 3	2 8 8	3 4 8
O T - h P D E 5 - 0 6 6	R 7 3 2 V	1 5 0	5 0 7	1 8 9	1 1 3
O T - h P D E 5 - 0 6 7	R 7 3 2 I	1 5 1	5 8 7	2 0 1	1 7 0
O T - h P D E 5 - 0 6 8	R 7 3 2 P	3 5 5	3 1 0	3 7 9	3 6 1
O T - h P D E 5 - 0 6 9	R 7 3 2 F	1 8 9	9 4 3	2 3 3	3 5 1
O T - h P D E 5 - 0 7 0	R 7 3 2 W	3 0 1	1 7 9	2 4 8	1 5 8
O T - h P D E 5 - 0 7 1	R 7 3 2 Y	3 0 2	3 4 5	3 9 7	6 4 8
O T - h P D E 5 - 0 7 2	R 7 3 2 H	3 0 8	3 2 8	3 5 2	7 1 0
O T - h P D E 5 - 0 7 3	R 7 3 2 S	5 6 6	3 9 9	7 6 0	7 4 6
O T - h P D E 5 - 0 7 4	R 7 3 2 T	2 3 5	2 7 0	2 7 6	5 4 6
O T - h P D E 5 - 0 7 5	R 7 3 2 D	2 9 4	4 2 2	2 9 8	3 9 4

10

20

30

40

50

【表 4 0 A - 2】

O T - h P D E 5 - 0 7 6	R 7 3 2 E	2 7 6	2 1 2	2 9 5	3 1 6
O T - h P D E 5 - 0 7 7	R 7 3 2 Q	3 0 5	2 8 9	3 5 3	5 5 3
O T - h P D E 5 - 0 7 8	R 7 3 2 N	3 1 3	2 9 0	3 1 5	5 1 6
O T - h P D E 5 - 0 7 9	R 7 3 2 M	3 1 6	3 3 7	2 8 5	5 0 3
O T - h P D E 5 - 0 8 0	R 7 3 2 C	5 2 6	3 4 9	4 9 9	7 0 7
O T - h P D E 5 - 0 8 1	R 7 3 2 K	1 1 3	4 2 3	1 6 5	7 6 5

10

20

30

40

50

【表 40B-1】

表 40B : ホットスポット構築物の安定化比率及び不安定化変異係数

構築物	変異	バルデナフィル		シルデナフィル	
		不安定化変異係数	安定化比率	不安定化変異係数	安定化比率
OT-hPDE 5-001	—	—	1.83	—	0.22
OT-hPDE 5-009	R732L	1.13	0.95	0.14	0.85
OT-hPDE 5-064	R732G	1.09	4.85	0.3	0.97
OT-hPDE 5-065	R732A	1.09	4.87	0.29	1.21
OT-hPDE 5-066	R732V	0.93	3.38	0.19	0.6
OT-hPDE 5-067	R732I	0.94	3.89	0.2	0.85
OT-hPDE 5-068	R732P	2.2	0.87	0.38	0.95
OT-hPDE 5-069	R732F	1.17	4.99	0.24	1.51
OT-hPDE 5-070	R732W	1.87	0.59	0.25	0.64
OT-hPDE 5-071	R732Y	1.88	1.14	0.4	1.63
OT-hPDE 5-072	R732H	1.91	1.06	0.36	2.02
OT-hPDE 5-073	R732S	3.52	0.7	0.77	0.98
OT-hPDE	R732T	1.46	1.15	0.28	1.98

10

20

30

40

50

【表 4 0 B - 2】

5 - 0 7 4					
O T - h P D E 5 - 0 7 5	R 7 3 2 D	1 . 8 3	1 . 4 4	0 . 3	1 . 3 2
O T - h P D E 5 - 0 7 6	R 7 3 2 E	1 . 7 1	0 . 7 7	0 . 3	1 . 0 7
O T - h P D E 5 - 0 7 7	R 7 3 2 Q	1 . 8 9	0 . 9 5	0 . 3 6	1 . 5 7
O T - h P D E 5 - 0 7 8	R 7 3 2 N	1 . 9 4	0 . 9 3	0 . 3 2	1 . 6 4
O T - h P D E 5 - 0 7 9	R 7 3 2 M	1 . 9 6	1 . 0 7	0 . 2 9	1 . 7 6
O T - h P D E 5 - 0 8 0	R 7 3 2 C	3 . 2 7	0 . 6 6	0 . 5	1 . 4 2
O T - h P D E 5 - 0 8 1	R 7 3 2 K	0 . 7	3 . 7 4	0 . 1 7	4 . 6 4

【 0 8 1 4】

示されたリガンドを有する各構築物において得られた不安定化変異係数及び安定化比率は、最低の不安定化変異係数比率を有した構築物を特定するために分析され、次いで、データの第 2 の分類は、最高の安定化比率を有する構築物を特定するために行われた。この分析は、最高の安定化比率も有した最低の不安定化変異係数比率の両方を有する構築物の特定を可能にした。この分析に基づいて、仮想的に、試験したすべての変異体が、シルデナフィル処理の DMSO 対照において 1 未満の不安定化変異係数を示し、すべての構築物がシルデナフィルの不在下で不安定化することを示した。シルデナフィルの存在下で、アルギニンからリシンへの置換を有する O T - h P D E 5 - 0 8 1 構築物は、高いシルデナフィルに依存した安定化比率を示した。バルデナフィルによる構築物の同様の分析は、低い不安定化変異係数及び高リガンドに依存した安定化比率を有する、O T - h P D E 5 - 0 8 1、O T - h P D E 5 - 0 6 6、O T - h P D E 5 - 0 6 7、及び O T - h P D E 5 - 0 6 5 を特定した。低い不安定化変異係数及び高い安定化比率を有する他の構築物は、O T - h P D E 5 - 0 6 7、O T - h P D E 5 - 0 6 5、O T - h P D E 5 - 0 6 9、O T - h P D E 5 - 0 7 4、及び O T - h P D E 5 - 0 7 5 を含む。

【 0 8 1 5】

シルデナフィル、バルデナフィル、及びタダラフィルの用量の増加への選択変異体の応答はまた、リガンドで 48 時間処理した HCT 116 細胞において試験された。各リガンド処理で得られた MFI 値を、表 4 1 A、表 4 1 B、及び表 4 1 C に示す。

【表 4 1 A - 1】

表 4 1 A : バルデナフィルの用量応答

バルデナフィ ル (μ M)	O T - h P D E 5 - 0 6 5	O T - h P D E 5 - 0 6 7	O T - h P D E 5 - 0 6 9	O T - h P D E 5 - 0 7 4	O T - h P D E 5 - 0 7 5

10

20

30

40

50

【表 4 1 A - 2】

0	2 5 5 1	1 8 1 0	2 1 8 8	2 8 5 4	4 3 3 6
0 . 0 1	2 5 5 1	1 8 1 0	2 1 8 8	2 8 5 4	4 3 3 6
0 . 0 4	8 3 4 5	3 3 5 6	8 4 6 8	6 8 6 2	7 3 5 0
0 . 1 2	1 0 9 4 6	4 8 7 4	1 0 9 4 1	1 3 1 8 7	1 5 6 3 7
0 . 3 7	1 3 8 5 0	7 8 5 5	1 2 9 8 7	2 8 8 9 5	2 5 0 4 7
1 . 1 1	1 5 2 0 2	1 1 7 7 7	1 3 7 5 4	3 3 0 7 5	3 7 8 2 8
3 . 3 3	1 6 7 8 3	1 4 5 3 1	1 4 7 0 5	4 1 7 8 8	4 4 4 9 9
1 0	1 8 9 4 5	1 7 6 4 5	1 7 0 2 1	4 8 9 4 6	5 0 8 2 2
3 0	2 2 5 4 8	2 4 3 2 2	2 0 6 9 3	6 7 3 6 4	7 0 6 4 5
1 0 0 0	2 2 5 4 8	2 4 3 2 2	2 0 6 9 3	6 7 3 6 4	7 0 6 4 5

10

20

【表 4 1 B】

表 4 1 B : シルデナフィルの用量応答

シルデナフィル (μM)	OT-h PDE5 -065	OT-h PDE5 -067	OT-h PDE5 -069	OT-h PDE5 -074	OT-h PDE5 -075
0 . 0 1	8 0 8	5 7 9	6 8 8	8 5 6	1 1 9 2
0 . 0 4	1 0 2 5	6 1 2	9 1 6	1 0 4 1	1 2 7 0
0 . 1 2	1 2 7 0	5 9 2	1 2 0 5	1 1 1 3	1 3 3 7
0 . 3 7	1 9 3 1	7 7 1	2 0 0 2	1 8 3 5	1 8 6 7
1 . 1 1	2 6 5 5	1 0 4 0	2 7 1 1	3 3 5 5	3 1 0 8
3 . 3 3	3 7 6 9	1 7 0 9	3 5 5 5	6 8 9 6	6 1 7 1
1 0	4 7 1 6	2 7 3 3	4 4 2 7	1 2 4 0 7	1 3 9 7 1
3 0	5 6 9 4	4 1 9 7	5 4 4 9	2 1 2 5 8	2 1 1 2 0
1 0 0 0	5 6 9 4	4 1 9 7	5 4 4 9	2 1 2 5 8	2 1 1 2 0

30

40

【表 4 1 C - 1】

表 4 1 C : タダラフィルの用量応答

タダラフィル (μM)	OT-h PDE5 -065	OT-h PDE5 -067	OT-h PDE5 -069	OT-h PDE5 -074	OT-h PDE5 -075
0 . 0 1	7 5 2	4 9 8	6 3 1	8 2 5	1 1 6 3
0 . 1 4	1 2 5 9	5 4 0	1 1 9 3	1 0 6 8	1 3 6 1

50

【表 4 1 C - 2】

0 . 4 1	2 0 6 6	7 1 2	2 0 7 5	1 6 5 5	1 5 4 8
1 . 2 3	3 4 1 2	1 0 4 1	3 1 3 4	3 4 3 3	2 5 0 4
3 . 7	4 6 9 0	1 7 4 5	4 2 9 4	6 6 9 7	4 8 2 1
1 1 . 1 1	5 1 2 6	2 7 4 6	4 7 3 4	1 2 8 4 3	1 0 5 8 3
3 3 . 3 3	6 2 6 4	3 9 7 0	5 2 9 3	1 7 1 6 4	1 6 9 5 6
1 0 0	6 3 0 1	5 4 8 7	5 8 6 7	2 1 1 1 3	2 2 6 3 0
1 0 0 0	6 3 0 1	5 4 8 7	5 8 6 7	2 1 1 1 3	2 2 6 3 0

10

【0 8 1 6】

アルギニンからスレオニンへの置換を有するOT-hPDE5-074は、GFP発現の最強の増加を示し、最高の用量で3つすべてのリガンドが試験された。1 μ Mよりも低い用量のバルデナフィルで、すべての構築物は、リガンドに依存した安定化を示した。1 μ Mよりも低い用量のシルデナフィルで、OT-hPDE5-069、OT-hPDE5-074、及びOT-hPDE5-075は、リガンドに依存した安定化を示した。1 μ Mよりも低い用量のタダラフィルで、OT-hPDE5-065、OT-hPDE5-069、及びOT-hPDE5-074は、リガンドに依存した安定化を示した。R732遺伝子座の変異誘発により、様々な特性を有するDDが、得られた。特定のDDの選択は、使用されたペイロード及びペイロードで所望の発現の範囲に基づいて行われ得る。リガンドの各々で構築物の各々に対するEC50値を、表41Dに示す。

20

【表 4 1 D】

表 4 1 D : ホットスポット変異体に対するEC₅₀

リガンド	OT-h PDE5 -065	OT-h PDE5 -067	OT-h PDE5 -069	OT-h PDE5 -074	OT-h PDE5 -075
バルデナ フィル	0 . 3 0	2 . 2 0	0 . 2 8	1 . 4 7	1 . 4 4
シルデナ フィル	2 . 0 8	6 . 9 0	1 . 7 6	7 . 5 0	7 . 0 4
タダラフィ ル	1 . 4 5	1 4 . 2 8	1 . 3 3	8 . 6 4	1 4 . 5 4

30

【0 8 1 7】

これらの結果は、これらの変異体で安定に形質導入したHCT116細胞におけるGFPタンパク質レベルのウェスタンブロット分析と一致する。以下の構築物は、バルデナフィルの存在下で、及びDMSO対照と比較したときに、GFPレベルの強力な安定化を示した：OT-hPDE5-009、OT-hPDE5-064、OT-hPDE5-065、OT-hPDE5-068、OT-hPDE5-070、OT-hPDE5-071、OT-hPDE5-072、OT-hPDE5-073、OT-hPDE5-074、OT-hPDE5-075、OT-hPDE5-076、OT-hPDE5-077、OT-hPDE5-078、OT-hPDE5-079、及びOT-hPDE5-080。GFPレベルの穏やかなリガンドに依存した安定化は、OT-hPDE5-066、OT-hPDE5-067、OT-hPDE5-069、及びOT-hPDE5-081で観

40

50

察された。すべての試料は、GAPDHタンパク質レベルによって測定されるように、同等のタンパク質負荷を示した。

【0818】

実施例22：hPDE5調節のダイナミックレンジ

HCT116細胞は、hPDE5-GFP構築物、OT-hPDE5-083、OT-hPDE5-084、OT-hPDE5-085、及びOT-hPDE5-094で形質導入され、リガンドの指示された濃度で48時間インキュベートされた。GFP蛍光は、FACSによって測定された。未処理DMSO対照にわたるGFP発現の倍数変化を、それぞれ、バルデナフィル、シルデナフィル、及びタダラフィルに対して、表42A、表42B、及び表42Cに示す。

【表42A】

表42A：バルデナフィルの用量応答

バルデナフィル (log)	OT-hPDE5-83	OT-hPDE5-84	OT-hPDE5-85	OT-hPDE5-94
1.477	20.664	13.612	4.507	16.171
1.000	18.207	12.030	2.178	13.462
0.523	18.327	10.260	1.277	13.230
0.046	17.229	7.465	1.078	12.550
-0.431	16.143	4.374	1.022	11.992
-0.908	13.764	2.258	1.025	9.770
-1.386	10.108	1.323	1.015	5.477
-1.863	4.673	0.834	1.030	2.303
-2.340	2.575	0.741	1.034	1.412
-2.817	1.744	0.725	1.047	1.105

【表42B-1】

表42B：シルデナフィルの用量応答

シルデナフィル (log)	OT-hPDE5-83	OT-hPDE5-84	OT-hPDE5-85	OT-hPDE5-94
2.000	11.370	14.212	1.909	11.290
1.523	12.925	15.247	1.509	13.091
1.046	12.066	10.028	1.212	12.344
0.569	10.587	5.408	1.091	10.615
0.092	9.190	2.822	0.995	8.165
-0.386	6.849	1.640	1.040	5.536

【表42B-2】

-0.863	4.225	1.249	0.993	2.540
-1.340	2.295	1.106	1.007	1.397
-1.817	1.434	1.025	1.013	1.134
-2.294	1.136	1.024	0.966	0.997

10

20

30

40

50

【表 4 2 C】

表 4 2 C : タダラフィルの用量応答

タダラフィル (log)	OT-hPDE E5-83	OT-hPDE 5-84	OT-hPDE 5-85	OT-hPDE 5-94
2.000	12.074	14.919	1.498	12.606
1.523	11.481	13.740	1.224	11.910
1.046	9.897	8.083	1.011	11.144
0.569	8.403	4.360	0.945	9.902
0.092	5.445	2.312	0.973	7.992
-0.386	2.725	1.472	0.907	5.049
-0.863	1.563	1.225	0.946	2.887
-1.340	1.121	1.034	0.938	1.402
-1.817	1.095	1.013	0.976	1.077
-2.294	1.045	0.985	0.942	1.064

10

20

【0819】

表 4 2 A、表 4 2 B、及び表 4 2 C に示すように、hPDE5 DD の動的調節は、OT-hPDE5-083、OT-hPDE5-084、及び OT-hPDE5-085 で観察された。hPDE5 野生型構築物は、3 つすべてのリガンドでリガンドに依存した安定化をほとんど示さなかった。50 % の安定化を達成するのに必要とされるリガンドの濃度である、安定化濃度 50 または (SC₅₀) はまた、リガンドの各々で 4 つすべての構築物のために計算され、これらの結果を、表 4 2 D に示す。

30

【表 4 2 D-1】

表 4 2 D : hPDE5 DD の安定化濃度 50 (SC₅₀)

リガンド	OT-hP DE5-8 3	OT-hP DE5-8 4	OT-hP DE5-8 5	OT-hP DE5-9 4
バルデナフ イル	0.04	1.15	>30	0.07
シルデナフ	0.38	6.82	>30	0.67

40

【表 4 2 D-2】

イル				
タダラフィ ル	1.97	9.54	>100	0.77

【0820】

50

総合すれば、これらの結果は、P D E 5 中のリガンド結合部位の構造に指南された変異誘発が、23 nM のリガンド-DD の相互作用を生成することを示す。Y 6 1 2 F、R 7 3 2 L による O T - h P D E 5 - 0 8 3 は、23 nM の S C 5 0 でバルデナフィルと結合することができ、強力な D D - リガンドの相互作用を示唆している。

【0821】

実施例 23 . インビトロで D D で調節した I L 1 5 - I L 1 5 - R a の発現

I L 1 5 - I L 1 5 R a 融合タンパク質などの本発明の免疫治療剤ペイロードは、本明細書に記載の D D のうちのいずれかに融合し、p L V X 及び p E L N S ベクターなどの発現ベクターにクローン化した。リガンドに依存した I L 1 5 - I L 1 5 R a の産生を試験するために、H E K 2 9 3 T 細胞を、構築物で一過性にトランスフェクトした。次いで、細胞を、10 % F B S で D M E M に播種し、37 °C で 5 % C O 2 で一晩インキュベートした。増殖培地を、リガンド、例えば、10 μM のバルデナフィルを含有する培地のために交換した。リガンドによる 48 時間のインキュベーション後、細胞を溶解し、I L 1 5 R a に特異的な抗体を使用して免疫ブロットした。h P D E 5 - D D は、バルデナフィルの存在下で、試験した 3 つすべての構築物、O T - I L 1 5 - 0 4 3、O T - I L 1 5 - 0 4 4、及び O T - I L 1 5 - 0 4 5 で、I L 1 5 R a レベルを調節することができた。対照的に、I L 1 5 R a レベルは、リガンドの存在及び不在下で、構造的構築物、O T - I L 1 5 - 0 0 8 で変化がなかった。リガンドに依存した安定化が、バルデナフィルの存在下で、I L 1 5 R a のみの移動性において上方移行を伴うことが顕著であり、安定化が翻訳後のタンパク質修飾を伴う可能性が高いことを示した。試料の均一の負荷は、負荷対照としてアクチンを使用して示した。

【0822】

ペイロードの発現におけるベクター骨格の効果は、O T - I L 1 5 - 0 3 1 構築物を p E L P S ベクター骨格にクローン化することによって試験して、O T - I L 1 5 - 0 7 9 構築物を生成した。構築物を、H E K 2 9 3 T 細胞に形質導入し、I L 1 5 R a の発現は、上記のようにアッセイした。O T - I L 1 5 - 0 3 1 のみが、I L 1 5 R a のタンパク質レベルのバルデナフィルに依存した安定化を示した。穏やかなリガンドに依存した安定化のみが、バルデナフィルの存在下で O T - I L 1 5 - 0 7 9 構築物で観察された。

【0823】

I L 1 5 レベルはまた、M S D アッセイを使用して試験した。増殖培地を、I L 1 5 - I L 1 5 R a を発現し、かつ 10 μM のバルデナフィルまたはビヒクル対照に 48 時間曝露された細胞から収穫した。これらの結果を、表 4 3 に示し、安定化比率は、刺激物質（すなわち、D M S O 対照）の不在下で、I L 1 5 - I L 1 5 R a の配列への、刺激物質（すなわち、バルデナフィル）と応答して、対象となるタンパク質（すなわち、I L 1 5 - I L 1 5 R a）の発現の比率、機能またはレベルとして定義された。不安定化比率は、構造的に発現している対象となるタンパク質（O T - I L 1 5 - 0 0 8）の発現、機能、またはレベルへの、エフェクターモジュールに特異的な刺激物質（すなわち、バルデナフィル）の不在下で、ならびに S R E に特異的な刺激物質の不在下で、I L 1 5 R a の発現の比率として計算された。1 を超える安定化比率及び 1 未満の不安定化比率が、望ましい。

10

20

30

40

50

【表 4 3】

表 4 3 : I L 1 5 レベル (p g / m l)

構 築 物	対 照	バルデナフ イル	不 安 定 化 比 率	安 定 化 比 率
O T - I L 1 5 - 0 0 8	7 1 0 . 7 3	7 9 9 . 3 9	—	1 . 1 2
O T - I L 1 5 - 0 4 3	6 3 . 3 7	9 3 . 6 3	0 . 0 9	1 . 4 8
O T - I L 1 5 - 0 4 4	1 9 3 . 0 9	2 0 3 . 2 1	0 . 2 7	1 . 0 5
O T - I L 1 5 - 0 4 5	2 5 5 . 0 5	3 2 0 . 3 9	0 . 3 6	1 . 2 6

10

【 0 8 2 4 】

表 4 3 に示すように、3 つすべての h P D E 5 で調節した構築物は、1 未満の不安定化比率を示し、リガンドの不在下で不安定化を示した。O T - I L 1 5 - 0 4 3 は、最も不安定化した構築物であると思われた。それはまた、最高の安定化比率を有する、最もリガンドで安定化した構築物であった。

20

【 0 8 2 5 】

O T - I L 1 5 - 0 3 1 構築物の発現はまた、ウェスタンブロットを介して H C T - 1 1 6 細胞においても分析した。細胞を、1 0 μ M のバルデナフィルに 4 8 時間曝露し、I L 1 5 及び I L 1 5 R a レベルは、ウェスタンブロットによって分析された。H E K 2 9 3 T 細胞と同様に、H C T 1 1 6 細胞はまた、タンパク質修飾を示す I L 1 5 R a タンパク質の移動性の同時に起こる上方シフトを伴ってバルデナフィルに依存した安定化も示した。

【 0 8 2 6 】

実施例 2 4 . I L 1 5 - I L 1 5 R a の D D 調節におけるリンカーの効果

使用したリンカーのタイプの効果及びペイロードの発現の調節におけるリンカーの長さが、試験された。I L 1 5 - I L 1 5 R a 融合構築物は、リンカーとして (O T - I L 1 5 - 1 1 1 などの場合) G S G S G S (配列番号 8 3 3 0) 、またはリンカーとして (O T - I L 1 5 - 1 1 2 などの場合) G S G S G S G S (配列番号 8 3 3 1) を使用して、またはリンカーとして (O T - I L 1 5 - 1 1 3 などの場合) G S G S G G G S G S (配列番号 8 3 3 2) を使用して、h P D E 5 (R 7 3 2 L) D D に連結された。構築物の I L 1 5 部分を、F l a g タグでタグ化したが、I L 1 5 R a 部分を、H A タグでタグ化した。これらのタグは、構築物の成分の両方が実験では個々に追跡されることを可能にする。構築物を、H E K 2 9 3 T 細胞に一過性にトランスフェクトし、次いで、1 μ M のバルデナフィルで 2 4 時間インキュベートした。D D で調節した I L 1 5 - I L 1 5 R a ペイロードの特性は、上述のように、H A 抗体を使用して、リガンドの存在及び不在下で、F A C S を介して分析された。これらの結果を、表 4 4 に示し、安定化比率が、刺激物質 (すなわち、D M S O 対照で処理した試料) の不在下で、I L 1 5 - I L 1 5 R a の発現と応答して、発現の比率、対象となるタンパク質への、刺激物質 (すなわち、バルデナフィル) と応答して、対象となるタンパク質 (すなわち、I L 1 5 - I L 1 5 R a) の発現の比率、機能またはレベルとして定義された。

30

40

50

【表 4 4】

表 4 4：異なるリンカーを有する H A 陽性細胞（％）

構築物名	対照	バルデナフィ ル	安定化比率
O T - I L 1 5 - 1 1 1	3 7 . 5	6 3 . 2	1 . 6 9
O T - I L 1 5 - 1 1 2	4 1 . 6	7 4 . 6	1 . 7 9
O T - I L 1 5 - 1 1 3	4 2	6 9 . 1	1 . 6 5

10

【 0 8 2 7】

表 4 4 に示すように、異なるリンカーを有する、3 つすべての構築物は、それぞれ、いくぶん類似している安定化比率をもたらし、リンカーの長さ及び同一性が、D D によるペイロードの調節に 3 つ構築物はすべて影響を及ぼさなかったことを示した。3 つすべての構築物もまた、1 を超える安定化比率を有し、ペイロード発現がリガンドの存在下で安定化されたことを示唆している。試験した 3 つの構築物の中で、O T - I L 1 5 - 1 1 2 は、他の 2 つの構築物よりもわずかに高い安定化比率を示し、G S G S G S G S リンカーの使用がわずかに改善されたリガンドに依存した安定化をもたらし得ることを示した。

20

【 0 8 2 8】

実施例 2 5 . D D で調節した C D 1 9 C A R の発現及び機能

C D 1 9 C A R などの本発明の免疫治療剤ペイロードは、本明細書に記載の D D のうちのいずれかに融合し、発現ベクター p L V X 及び p E L N S ベクターにクローン化した。このようにして、O T - C D 1 9 - 0 5 2 (h P D E 5 (W T)) 及び O T - C D 1 9 - 0 5 3 (h P D E 5 (R 7 3 2 L)) 。 H A タグは、キメラタンパク質の容易な検出を可能にするために付加された。

【 0 8 2 9】

リガンドに依存した C D 1 9 C A R 産生を試験するために、N I H 3 T 3 細胞を、構築物で一過性にトランスフェクトした。次いで、細胞を、増殖培地、例えば、1 0 % F B S で D M E M に播種し、3 7 ° C で、5 % C O 2 で一晩インキュベートした。増殖培地を、3 0 n M ~ 1 0 , 0 0 0 n M の範囲である様々な濃度のバルデナフィルで、リガンドを含有する培地のために交換した。リガンドでの 4 8 時間のインキュベーション後、細胞を、H A 抗体を使用して F A C S によって分析し、平均蛍光強度 (M F I) を計算した。これらの結果を、表 4 5 A に示し、安定化比率は、刺激物質（すなわち、D M S O 対照）の不在下で、C D 1 9 C A R の発現への、刺激物質（すなわち、バルデナフィル）と応答して、対象となるタンパク質（すなわち、C D 1 9 C A R ）の発現の比率、機能またはレベルとして定義された。1 を超える安定化比率が、望ましい。

30

40

50

【表 4 5 A】

表 4 5 A : C D 1 9 C A R の発現

バルデナフィル (nM)	O T - C D 1 9 - 0 5 2 (W T)	O T - C D 1 9 - 0 5 3 (R 7 3 2 L)	
	M F I	M F I	安定化比率
0	0	1 3 3 6	—
3 0	9 1 2 5	3 0 6 6	2 . 2 9
1 0 0	9 5 9 2	4 6 7 4	3 . 5 0
3 0 0	1 0 5 0 9	5 7 3 2	4 . 2 9
1 0 0 0	1 0 3 2 8	6 7 3 8	5 . 0 4
1 0 0 0 0	9 2 8 5	3 9 3 1	2 . 9 4

【0 8 3 0】

表 4 5 A に示すように、1 を超える安定化比率が、すべての用量のバルデナフィルで、最低濃度のバルデナフィル（3 0 n M）でさえ観察され、低用量のリガンドがリガンドに依存した安定化を達成するのに十分であり得ることを示唆している。最高濃度のリガンド、すなわち、1 0 , 0 0 0 n M で得られた安定化比率が 1 0 0 0 n M のリガンドで得られた比率よりも低く、安定化の二峰性パターンを示唆している。

【0 8 3 1】

O T - C D 1 9 - 0 5 2 及び O T - C D 1 9 - 0 5 3 の用量に依存した調節は、2 u g の DNA でトランスフェクトした H E K 2 9 3 細胞において測定され、2 u g / m l のピュロマイシンを使用して安定に選択された。C A R 表面発現は、指示された濃度でリガンド処理から 2 4 時間後、タンパク質 L 染色を使用して検出された。タンパク質 L の蛍光中央値を、表 4 5 B に示す。

【表 4 5 B - 1】

表 4 5 B : リガンド用量依存性の C A R の発現

リ ガ ンド (nM)	タダラフィル			シルデナフィル			バルデナフィル		
	O T - C D 1 9 - 0 5 2	O T - C D 1 9 - 0 5 3	空 の ペ ク ター (p L V X)	O T - C D 1 9 - 0 5 2	O T - C D 1 9 - 0 5 3	空 の ペ ク ター (p L V X)	O T - C D 1 9 - 0 5 2	O T - C D 1 9 - 0 5 3	空 の ペ ク ター (p L V X)
0 . 1 5	2 1 1 2 2	4 0 6 4	7 7	1 4 7 0 3	2 8 4 8	8 9 . 8	1 7 9 4	4 2 0 2	8 7 . 9

10

20

30

40

50

【表 4 5 B - 2】

							6		
0 . 4 6	1 5 3 3 5	3 5 0 1	7 5 . 8	1 5 3 3 5	3 3 0 4	8 7	1 7 7 4 6	4 0 6 4	9 2
1 . 3 9	1 4 6 6 2	3 5 0 1	7 8 . 8	1 3 1 4 3	3 2 5 0	8 3 . 9	1 6 1 7 5	4 6 0 4	8 9 . 8
4 . 2 2	1 4 3 7 7	3 3 4 1	7 7	1 3 9 0 1	2 8 1 0	8 5 . 7	1 6 4 5 0	5 9 7 7	9 3 . 9
1 2 . 7 9	1 0 7 7 3	3 5 9 9	7 8 . 8	9 4 1 9	2 9 7 6	8 1 . 8	1 7 6 4 6	9 2 1 0	9 2
3 8 . 7 4	1 4 0 9 8	4 0 4 2	8 0	1 2 0 8 3	3 2 6 8	8 4 . 8	1 6 1 7 5	1 3 3 2 9	9 4 . 8
1 1 7 . 4 1	1 8 3 5 4	6 3 0 2	7 7	1 5 0 3 7	3 5 8 9	8 3	1 9 8 5 6	2 0 5 9 4	9 3 . 9
3 5 5 . 7 8	1 3 7 8 5	1 1 2 3 5	7 2 . 9	1 3 9 0 1	5 2 7 4	8 3 . 9	2 2 4 0 6	2 3 1 7 5	9 5 . 8
1 0 7 8 . 1 1	1 8 2 0 0	1 5 6 4 0	8 0	1 3 7 0 8	8 0 5 4	8 8 . 8	2 2 3 4 3	3 1 1 3 8	9 7 . 7
3 2 6 7 . 0 0	1 5 9 5 0	2 1 3 0 1	7 5 . 8	1 4 3 3 7	1 3 2 9 1	8 4 . 8	2 4 9 3 3	3 1 2 2 6	1 0 0
9 9 0 0 . 0 0	2 1 4 2 1	2 4 6 5 4	7 5 . 8	1 7 7 4 6	2 3 3 7 1	8 4 . 8	2 6 8 2 4	3 6 2 4 9	1 1 0
3 0 0 0 0 . 0 0	2 7 9 0 2	3 3 6 9 1	7 7	2 5 0 0 3	2 5 2 1 5	8 4 . 8	3 0 6 1 7	3 5 9 4 5	1 4 0

【0 8 3 2】

表 4 5 B に示すように、WT 構築物 OT-CD 19-052 ではなく、表面 CAR 発現の増加と共に OT-CD 19-053 のみが、増加する用量のリガンドに応答した。これは、3 つすべてのリガンドで観察された。しかしながら、最高レベルの CAR 発現は、増加する用量のバルデナフィルで観察された。バルデナフィル、タダラフィル、及びシルデナフィルにおける EC50 は、それぞれ、25 nM、380 nM、及び 1500 nM に決定された。

【0 8 3 3】

細胞はまた、表 4 5 C に示すリガンド濃度で様々な持続時間に対するリガンドで処理し

10

20

30

40

50

、タンパク質 L の発現を、F A C S を使用して測定した。これらの結果を、表 4 5 C 及び表 4 5 D に示す。安定化比率を、表 4 5 E に示す。

【表 4 5 C】

表 4 5 C : バルデナフィルによる C A R の発現の時間依存性の増加

時間	1 0 μ M のバルデナフィル			1 μ M のバル デナフィル	D M S O		
	空のベ クター (p L V X)	O T - C D 1 9 - 0 5 2	O T - C D 1 9 - 0 5 3	O T - C D 1 9 - 0 5 3	O T - C D 1 9 - 0 5 2	O T - C D 1 9 - 0 5 3	空のベク ター (p L V X)
0	1 4 1 2	5 1 8 8	1 4 8 6	6 5 . 9	5 0 6 0	1 3 8 6	7 1 . 9
2	2 8 6 3	1 1 6 4 3	2 9 1 8	7 8 . 7	5 5 4 5	1 2 7 0	7 1
4	3 6 5 4	1 1 2 5 8	3 5 2 6	7 6 . 8	5 4 0 8	1 2 7 4	7 1 . 9
2 4	6 6 2 4	1 0 4 3 9	8 0 0 5	8 3 . 7	5 8 4 5	1 2 4 1	7 1
4 8	7 7 6 4	8 1 1 8	8 4 8 9	9 3 . 8	6 1 2 8	1 2 8 7	7 1
7 2	9 2 8 2	7 9 6 1	9 7 8 8	9 2 . 8	6 4 4 2	1 3 2 9	6 5 . 9

【表 4 5 D - 1】

表 4 5 D : タダラフィル及びシルデナフィルによる C A R 発現の時間依存性の増加

時間	1 0 μ M のタダラフィ ル			1 μ M のタ ダラフィル	1 0 μ M のシルデナフ イル			1 μ M のシル デナフィ ル
	空のベ クター (p L V X)	O T - C D 1 9 - 0 5 2	O T - C D 1 9 - 0 5 3	O T - C D 1 9 - 0 5 3	空のベ クター (p L V X)	O T - C D 1 9 - 0 5 2	O T - C D 1 9 - 0 5 3	O T - C D 1 9 - 0 5 3
0	6 5	4 9 0 9	1 3 3 6	1 3 6 8	6 2 . 8	5 4 6 9	1 5 3 4	1 3 7 2
2	6 5	5 9	2 7	2 4 5 1	6 5	8 5	2 8	2 2 7 8

10

20

30

40

50

【表 4 5 D - 2】

		1 1	7 8			3 6	0 1	
4	6 5	6 1 9 6	3 0 3 2	2 9 5 0	6 3 . 7	8 5 6 0	3 2 5 6	2 6 1 7
2 4	6 5	8 6 0 8	6 6 0 6	4 3 4 6	6 2 . 8	8 1 1 8	5 4 9 9	3 1 5 9
4 8	6 2 . 8	8 8 2 7	7 3 8 4	4 6 8 3	6 2 . 8	7 4 0 4	5 9 2 7	3 2 8 3
7 2	5 8 . 7	8 1 1 8	8 0 5 0	6 0 2 7	5 8 . 7	6 1 1 1	5 1 8 8	3 5 0 6

10

【表 4 5 E】

表 4 5 E : C A R の発現の時間依存性の増加

時 間 (時 間)	1 0 μ M の タダラフィ ル		1 μ M のタダ ラフィ ル		1 0 μ M の シルデナフ イル		1 μ M のシル デナフ イル		1 0 μ M の バ ルデナ フィル		1 μ M の バ ルデナフィ ル	
	O T - C D 1 9 - 0 5 2	O T - C D 1 9 - 0 5 3	O T - C D 1 9 - 0 5 3	O T - C D 1 9 - 0 5 2	O T - C D 1 9 - 0 5 3	O T - C D 1 9 - 0 5 3	O T - C D 1 9 - 0 5 3	O T - C D 1 9 - 0 5 2	O T - C D 1 9 - 0 5 3	O T - C D 1 9 - 0 5 3	O T - C D 1 9 - 0 5 3	O T - C D 1 9 - 0 5 3
0	0 . 9 7	0 . 9 6	0 . 9 9	1 . 0 8	1 . 1 1	0 . 9 9	1 . 0 3	1 . 0 7	0 . 0 5	0 . 0 5	0 . 0 5	0 . 0 5
2	1 . 0 7	2 . 1 9	1 . 9 3	1 . 5 4	2 . 2 1	1 . 7 9	2 . 1 0	2 . 3 0	0 . 0 6	0 . 0 6	0 . 0 6	0 . 0 6
4	1 . 1 5	2 . 3 8	2 . 3 2	1 . 5 8	2 . 5 6	2 . 0 5	2 . 0 8	2 . 7 7	0 . 0 6	0 . 0 6	0 . 0 6	0 . 0 6
2 4	1 . 4 7	5 . 3 2	3 . 5 0	1 . 3 9	4 . 4 3	2 . 5 5	1 . 7 9	6 . 4 5	0 . 0 7	0 . 0 7	0 . 0 7	0 . 0 7
4 8	1 . 4 4	5 . 7 4	3 . 6 4	1 . 2 1	4 . 6 1	2 . 5 5	1 . 3 2	6 . 6 0	0 . 0 7	0 . 0 7	0 . 0 7	0 . 0 7
7 2	1 . 2 6	6 . 0 6	4 . 5 3	0 . 9 5	3 . 9 0	2 . 6 4	1 . 2 4	7 . 3 6	0 . 0 7	0 . 0 7	0 . 0 7	0 . 0 7

20

30

【0 8 3 4】

安定化比率の分析は、O T - C D 1 9 - 0 5 3 がリガンドによるインキュベーション時間の持続時間の増加に伴って3つすべてのリガンドによって安定化されることを示した。予想通りに、1 0 μ M の用量のリガンドは、1 μ M の用量よりもはるかに大きい C A R の発現を示した。より低い用量でさえ調節は、明らかであった。

【0 8 3 5】

構築物 O T - C D 1 9 - 1 3 0、O T - C D 1 9 - 1 3 1、及び O T - C D 1 9 - 1 3 2 は、p E L N S ベクターにクローン化し、T 細胞に形質導入した。3つの異なる体積のレンチウイルス上清は、細胞において、すなわち、1 μ l、1 0 μ l、及び 2 0 μ l で試験した。形質導入後、細胞を、1 0 μ M のバルデナフィルで処理したまたは4日目に開始して、2 4 時間未処理のままであった。非形質導入細胞はまた、陰性対照として含まれた

40

50

。5日目に、CAR陽性細胞の割合は、 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ のCD19Fcを使用してFACSによって測定された。これらの結果を、図19Aに示す。

【0836】

図19Aに示すように、3つすべてのリガンドは、バルデナフィルの存在下で、CAR陽性細胞の割合でウイルス用量に依存した増加を示した。同様の傾向が未処理対照で観察されたが、バルデナフィルで処理することなく観察されたCAR陽性細胞の割合は、バルデナフィルで処理した対照よりも実質的には少なかった。3つの構築物の中で、OT-CD19-132は、リガンドの不在下でCARの最低の基本的発現、及びバルデナフィルの存在下でCAR陽性細胞の最高の割合を示した。図19Bに示すように、 $20\mu\text{L}$ のウイルスを使用して異なる構築物で得られたCAR陽性の割合と比較するときに、同様の観察が行われ、CAR陽性である細胞の数のシフトが、非形質導入及び未処理細胞と比較して、バルデナフィルで処理した細胞（標識処理）において観察された。

【0837】

10日間にわたって培地中に維持されたT細胞は、休眠に達し、したがって、OT-CD19-131で形質導入したT細胞は、11日目にバルデナフィルに依存したCAR発現を示さなかった。しかしながら、11日目において、同じT細胞とCD3/CD28ビーズとの再刺激（3：1のビーズ：細胞の比で、リガンド処理と同時で24時間）は、 $20\mu\text{L}$ のウイルスで形質導入したT細胞におけるバルデナフィルに依存したCAR発現を還元した（図19C）。CARの発現における再刺激の効果は、図19Dで試験したすべての濃度のウイルスで明らかであった。総合すれば、これらのデータは、hPDE5Dに作動可能に連結されたCD19CARがリガンドに依存したCAR発現を示すことを示す。さらに、リガンドの反応性及びその後のCAR発現は、CD3/CD28ビーズによる再刺激によって休眠T細胞中に還元され得る。

【0838】

hPDE5-CAR構築物における異なるリガンドへの効果を試験するために、構築物は、プラスミドにパッケージ化し、 $10\mu\text{L}$ のウイルスを使用してT細胞に形質導入した。9日目に、OT-CD19-111、OT-CD19-130、OT-CD19-131、またはOT-CD19-132のいずれかを発現するT細胞は、 $0.1\text{nM}\sim 10\mu\text{M}$ の範囲である様々な用量のリガンドで24時間処理した。構造的構築物OT-CD19-063は、陽性対照として含まれ、空のベクター（pELNS）で形質導入した細胞は、陰性対照としての役割を果たした。シルデナフィル、タダラフィル、及びバルデナフィルを含む、hPDE5のための3つの異なるリガンドが、試験された。細胞は、FACSによって分析され、一重項／生のCAR陽性細胞に対して分類された。これらの結果を、図19Eに示す。試験した3つのリガンドの中で、すべての構築物は、バルデナフィルに対して最も応答性があり、続いて、タダラフィル及びシルデナフィルに対して応答性があった。上記に見られるように、OT-CD19-131及びOT-CD19-132は、他の構築物よりも低い基本的発現を示し、それよりも高いEC50値を有した。実験は、 $10\mu\text{L}$ 、 $2\mu\text{L}$ 、 $0.4\mu\text{L}$ 、または $0.08\mu\text{L}$ のウイルスを使用してT細胞に形質導入した異なる体積のウイルスでT細胞を形質導入することによってOT-CD19-131構築物で繰り返され、CAR発現は、3つすべてのリガンドの存在下及びリガンドの不在下で、FACSによって測定された。これらの結果を、表45Fに示し、「CAR+の基礎の割合（%）」は、リガンドの不在下で、CAR陽性細胞の割合を示し、「CAR+の最大（%）」は、リガンドの存在下で、CARの最大発現を示す。EC50は、最大半量応答を得る薬物／リガンドの濃度として定義される。本明細書において応答は、キメラ抗原受容体の発現を指す。

10

20

30

40

50

【表 4 5 F】

表 4 5 F. C D 1 9 - C A R の h P D E 5 調 節

構 築 物	ウ イ ル ス 体 積 (u L)	C A R + の 基 礎 (%)	C A R + の 最 大 (%)	E C 5 0 の バ ル デ ナ フ ィ ル (n M)	E C 5 0 の タ ダ ラ フ ィ ル (n M)	E C 5 0 の シ ル デ ナ フ ィ ル (n M)
空 の ベ ク タ ー (p E L N S)	1	0 . 2	0 . 2	—	—	—
O T - C D 1 9 - 0 6 3	1	3 0 . 0	3 0 . 0	—	—	—
O T - C D 1 9 - 1 3 1	1 0	3 . 6	3 7 . 5	1 4 0 . 0	1 3 1 2 . 2	> 1 0 0 0 0 . 0
O T - C D 1 9 - 1 3 1	2	2 . 0	2 9	1 5 7 . 0	1 4 0 2 . 8	> 1 0 0 0 0 . 0
O T - C D 1 9 - 1 3 1	0 . 4	0 . 9	1 6 . 1	1 9 7 . 7	2 5 1 1 . 9	> 1 0 0 0 0 . 0
O T - C D 1 9 - 1 3 1	0 . 0 8	0 . 4	5 . 0	2 2 0 . 8	1 8 5 7 . 8	> 1 0 0 0 0 . 0

【 0 8 3 9 】

試験した3つのリガンドの中で、より高い形質導入体積が増加し、最大のCAR発現レベルを達成したが、リガンドEC50値を改変しなかった。

【 0 8 4 0 】

いかに迅速にhPDE5-CARがリガンドで安定化され得るかを試験するために、指示された構築物が、T細胞において試験された。ドナーからのT細胞を、CD3／CD28のDynabeadsの存在下で、3：1のビーズ：細胞の比で、一晚解凍し、活性化した。翌日、細胞を、OT-CD19-063、OT-CD19-111、OT-CD19-130、OT-CD19-131、及びOT-CD19-132構築物から調製した10μLのレンチウイルスで形質導入した。細胞を、10日間にわたって新たな培地の付加によって増殖し、約 0.5×10^6 個の細胞/mLの細胞を維持し、次いで、解凍した。増殖したT細胞を、解凍し、CD3／CD28のビーズで48時間再刺激した。すべての状態が、0、2、4、6、24、または48時間のリガンド処理による48時間のビーズ刺激を受容するように、細胞を、10μMのタダラフィルまたはバルデナフィルで様々な時間で処理した。CAR表面発現を、1μg/mLのCD19-Fcで測定した。これらの結果を、図19Fに示す。活性化したT細胞では、CAR表面発現は、リガンド付加から2時間後にほぼ最大レベルで生じた。

【 0 8 4 1 】

調節発現を示すCD19-CARもまた、調節細胞毒性を示すかどうかを試験するため

に、形質導入したT細胞は、CD19を発現するNa lm6腫瘍細胞株に対する細胞毒性アッセイにおいて試験され、ヒトドナーからのT細胞を、CD3／CD28のDyna beadsの存在下で、3：1のビーズ：細胞の比で、一晚解凍し、活性化した。翌日、細胞を、OT-CD19-063、OT-CD19-111、OT-CD19-130、OT-CD19-131、及びOT-CD19-132からの10µLのレンチウイルスで形質導入した。細胞を、10日間にわたって新たな培地の付加によって増殖し、約 0.5×10^6 個の細胞/mLの細胞を維持し、次いで、解凍した。増殖したT細胞を、解凍し、タダラフィルの不在または存在下で、CD19を発現する標的細胞、Na lm6-Katushkaと、10：1のエフェクター：標的細胞比で6日間共培養した。Incucyte Zoom上にに取り込まれた画像は、経時的に赤色蛍光（全NucRed領域）を測定することによって標的細胞の増殖のために分析された。リガンド、すなわち、DM SOの不在下で、OT-CD19-131、及びOT-CD19-132は、全NucRed領域（赤色蛍光）の増加によって測定されるように、標的細胞の増殖を示した。構築物、OT-CD19-130、OT-CD19-111は、構造的に発現したCAR構築物OT-CD19-063に相当する基礎活性を示す、非常に低いレベルの赤色蛍光を示した。試験したすべての構築物は、構造的に発現したCARで観察された赤色蛍光レベルに相当する、3µMのタダラフィルまたは10µMのタダラフィルのいずれかで処理したときに、赤色蛍光の低下を示した。予想通りに、非形質導入細胞は、リガンドの存在及び不在下で、高いレベルの赤色蛍光を示した。

【0842】

T細胞におけるより高い基礎CAR発現を示す構築物、OT-CD19-111及びOT-CD19-130は、タダラフィルの不在下で標的細胞の増殖を阻害した。CAR発現に関して、最高のEC50のタダラフィルを有した、OT-CD19-132で形質導入したT細胞は、インビトロで機能的応答を生成するために、より高い濃度のリガンドを必要とした。

【0843】

T細胞におけるサイトカインレベルを測定するために、上記の共培養アッセイからの上清は、48時間収穫し、MSDアッセイ（Meso Scale DiscoveryのELISA）によってIFNγ及びIL2レベルについて分析された。これらの結果を、図19Gに示す。以下のエフェクター対標的細胞の比でのサイトカインレベル：10：1、3：1、1：1、0.3：1、及び0.1：1。高レベルのIFNγ及びIL2は、3µMのタダラフィルの存在下で、Na lm6標的物のみで共培養されるとき、OT-CD19-131で形質導入したT細胞によって生成され、観察された細胞毒性と相関する。

【0844】

細胞毒性及びサイトカイン分泌がCAR発現と直接関連することを確認するために、OT-CD19-131で形質導入したT細胞を、10µM～10nMの用量漸増のタダラフィルの存在下で、10：1のエフェクター：標的細胞の比で、Na lm6-Katushka標的細胞と6日間共培養した。Na lm6細胞の蛍光を、0.01µM、0.04µM、0.12µM、0.37µM、1.11µM、3.33µM、10µMの用量のタダラフィルに应答して、6日間にわたって測定した。0.37µM、1.11µM、3.33µM、10µMのタダラフィル用量は、6日間にわたってNa lm6の増殖の低下を示した。より低い濃度（<0.37µM）のタダラフィルは、Na lm6蛍光の低下を生じず、実際には、Na lm6細胞は、6日間にわたって増殖し続ける。著しいCAR発現は、300nM以上のタダラフィル濃度のCD19-Fcを使用してFACSによって検出された。このCAR発現は、タダラフィルの用量に依存した細胞毒性（図19H）ならびにIFNγ及びIL2のサイトカイン分泌（図19I）に应答した。

【0845】

CARで形質導入したT細胞の機能性はまた、インビトロで試験された。T細胞を、OT-CD19-131または構造的構築物OT-CD19-063で形質導入した。次いで、細胞を解凍した。実験前に、T細胞を、一晚解凍し、Katushka RFPを安

10

20

30

40

50

定に発現するNa lm6 標的細胞と共培養した。Na lm6 細胞は、高レベルのCD 19 抗原を発現し、したがって、CD 19 CAR構築物を試験する細胞死滅アッセイにおいて理想的な標的細胞である。T細胞を、10 μMのバルデナフィルまたはDMSOの存在下で、5 : 1のエフェクター細胞対標的細胞 (E : T) の比でNa lm6 細胞と12時間混合した。標的細胞アポトーシスを、Incucyte装置を使用して経時的にアネキシンV蛍光を測定することによって決定した。細胞死滅が、すべての死滅した標的領域及びNALM6-Katushka領域 (μM²) の比率として測定される。図19 Jに示すように、バルデナフィルの存在下で、Na lm6 細胞を、OT-CD 19-131を発現するT細胞と共刺激したときに、すべての死滅した標的細胞領域が、増加した。同様の傾向は、Na lm6 細胞の増殖において観察された (図19 K)。同じ細胞は、DMSOの存在下で著しい細胞死滅をもたらさなかったが、T細胞による標的死滅が具体的にはリガンドの存在に応じることを示した。予想通りに、構造的構築物、OT-CD 19-063は、リガンドの存在及び不在下で、リガンドの存在下でのさらなる死滅に対する傾向を有するすべての死滅した標的細胞領域の増加を示した。Na lm6 細胞は、非形質導入T細胞と共刺激し、T細胞と共刺激しなかったNa lm6 細胞は、すべての死滅した標的領域の増加を示さなかった。総合すれば、これらのデータは、調節したCAR構築物、OT-CD 19-131がリガンドに応答して抗原陽性細胞のみに活性であることを示す。

【0846】

細胞上清はまた、T細胞/Na lm6細胞毒性共培養アッセイから66時間回収し、インターフェロンガンマレベルが、MSDアッセイによって測定された。これらの結果を、表45 Gに示す。

【表45 G】

表45 G : インターフェロンガンマ産生 (pg/mL)

構築物	DMSO	10 μMのバルデナフィル
OT-CD 19-131	443.99	2282.98
OT-CD 19-063	3268.72	1980.48
非形質導入	16.57	18.48

【0847】

表45 Gに示すように、インターフェロンガンマレベルは、バルデナフィルの付加により、OT-CD 19-131で形質導入したT細胞の5倍の誘導を示した。バルデナフィル処理は、OT-CD 19-063で形質導入したT細胞または非形質導入T細胞のインターフェロンガンマ産生を誘導せず、インターフェロンガンマのリガンド特異的な誘導が、CAR発現の増加及び同様の条件下で観察された細胞死滅に関連することを示した。DMSOで処理したOT-CD 19-131のインターフェロンガンマレベルは、構造的構築物で観察されたレベルよりも低、OT-CD 19-131細胞がCD 19 CARの低い基本的発現を有することを示した。

【0848】

実施例26. hPDE5で調節したCD 19 CARのインビボ評価

腫瘍拒絶モデルにおけるリガンドで調節したCARの有効性の有効性を試験するために、500万個のCAR陽性T細胞 (2500万個の全T細胞) を、Na lm6腫瘍を持つ雌NSGマウスにおいて注射した。Na lm6-Lucは、血液腫瘍を研究するために、静脈内播種性腫瘍モデルを生成するために使用されるB細胞前駆体白血病細胞株である。マウスを、mg/kg (体重) またはmpk : 10mpk、30mpk、または100mpkで、ビヒクルまたはタダラフィルで毎日処理した。構造的OT-CD 19-063で形質導入したT細胞は、陽性対照としての役割を果たし、陰性対照として非形質導入T細胞

胞の役割を果たした。T細胞を、Na lm6細胞を移植してから7日後に注射した。タダラフィル群の動物は、T細胞を注射する前に、2回の用量のリガンドを受容した。研究の目的は、h P D E 5 DDのCD19 CAR-Tのリガンド用量応答調節及び有効性におけるその影響を試験することであった。さらに、研究はまた、抗原の存在がCARの検出及び発現のために必要である場合に対処するために使用された。用量群は、(a) 非形質導入T細胞、(b) 非形質導入のビヒクルで処理した細胞、(c) 100mg/kgのタダラフィルで投与した非形質導入細胞、(d) 500万個のCD19+OT-CD19-063 CAR T細胞、(e) OT-CD19-063 CAR T細胞(ビヒクル)を有する500万個のCD19陽性Na lm6細胞、(f) OT-CD19-063 CAR T細胞(タダラフィル100mg)を有する500万個のCD19陽性Na lm6細胞、(g) OT-CD19-131 CAR T細胞(ビヒクル)を有する500万個のCD19陽性Na lm6細胞、(h) OT-CD19-131(10mg/kgのタダラフィル)を有する500万個のCD19陽性Na lm6細胞、(i) OT-CD19-131 CAR T細胞(30mg/kgのタダラフィルを有する500万個のCD19陽性Na lm6細胞、(j) OT-CD19-131 CAR T細胞(100mg/kgのタダラフィル)を有する500万個のCD19陽性Na lm6細胞を含んだ。すべての動物は、1日1回、25日間経口投与した。腫瘍負荷評価は、生物発光画像を使用して隔週で行われ、Na lm6 Luc細胞の蛍光強度は、経時的に観察された。2つの最終的な回収は、骨髄、血液、及び脾臓細胞集団を評価するために行われた。腫瘍負荷/有病率の低下は、Na lm6-ルシフェラーゼ細胞からの発光の減少によって測定され、タダラフィルで処置したCD19-131動物において観察された(図20A)。図20Aにおいて、「const」とは、OT-CD19-063を指し、「調節した」とは、OT-CD19-131を指す。総合すれば、これらのデータは、タダラフィルの毎日の経口投与が腫瘍増殖の用量に依存した抑制及び/または腫瘍負荷の低下をもたらしたことを示す。最大腫瘍抑制は、薬物の不在下で非常に低い活性を有する構造的CARに相当した。血漿PKはまた、指示された用量レベルで単回投与後に、h P D E 5阻害剤タダラフィル及びバルデナフィルの非腫瘍担持マウスにおいて構築され、これを、図20B及び図20Cに示す。

(項目1)

エフェクターモジュールを含む細胞または対象における免疫応答を誘導する組成物であって、前記エフェクターモジュールが、

(a) 刺激応答エレメント(SRE)と、

(b) 前記SREに結合する、付加される、またはそれに関連する、少なくとも1つのペイロードと、を含み、

前記SREが、不安定化ドメイン(DD)を含み、前記DDが、全体的または部分的に、c G M P特異的3', 5'-環式ホスホジエステラーゼ(h P D E 5; 配列番号1)を含む、前記組成物。

(項目2)

前記ペイロードが、前記SREに付加される、項目1に記載の組成物。

(項目3)

前記DDが、h P D E 5の触媒ドメイン(配列番号3)を含み、前記触媒ドメインが、h P D E 5(配列番号1)のアミノ酸535~860を含む、項目1に記載の組成物。

(項目4)

前記DDが、配列番号1の732位(R732)のアミノ酸の変異を含む、項目3に記載の組成物。

(項目5)

前記732位(R732)のアミノ酸の変異が、R732L、R732A、R732G、R732V、R732I、R732P、R732F、R732W、R732Y、R732H、R732S、R732T、R732D、R732E、R732Q、R732N、R732M、R732C、及びR732Kからなる群から選択される、項目4に記載の組成物。

(項目 6)

前記 DD が、hPDE5 (WT のアミノ酸 535 ~ 860、R732L) (配列番号 12)、hPDE5 (WT のアミノ酸 535 ~ 860、R732A) (配列番号 384)、hPDE5 (WT のアミノ酸 535 ~ 860、R732G) (配列番号 383)、hPDE5 (WT のアミノ酸 535 ~ 860、R732V) (配列番号 385)、hPDE5 (WT のアミノ酸 535 ~ 860、R732I) (配列番号 386)、hPDE5 (WT のアミノ酸 535 ~ 860、R732P) (配列番号 387)、hPDE5 (WT のアミノ酸 535 ~ 860、R732F) (配列番号 388)、hPDE5 (WT のアミノ酸 535 ~ 860、R732W) (配列番号 389)、hPDE5 (WT のアミノ酸 535 ~ 860、R732Y) (配列番号 390)、hPDE5 (WT のアミノ酸 535 ~ 860、R732H) (配列番号 391)、hPDE5 (WT のアミノ酸 535 ~ 860、R732S) (配列番号 392)、hPDE5 (WT のアミノ酸 535 ~ 860、R732T) (配列番号 393)、hPDE5 (WT のアミノ酸 535 ~ 860、R732D) (配列番号 394)、hPDE5 (WT のアミノ酸 535 ~ 860、R732E) (配列番号 395)、hPDE5 (WT のアミノ酸 535 ~ 860、R732Q) (配列番号 396)、hPDE5 (WT のアミノ酸 535 ~ 860、R732N) (配列番号 397)、hPDE5 (WT のアミノ酸 535 ~ 860、R732M) (配列番号 398)、hPDE5 (WT のアミノ酸 535 ~ 860、R732C) (配列番号 399)、及び hPDE5 (WT のアミノ酸 535 ~ 860、R732K) (配列番号 400) からなる群から選択される、項目 4 または項目 5 に記載の組成物。

(項目 7)

前記 R732 位のアミノ酸の変異が、R732L であり、前記 DD が、配列番号 12 のアミノ酸配列を含む、項目 4 に記載の組成物。

(項目 8)

前記 R732 位のアミノ酸の変異が、R732A であり、前記 DD が、配列番号 384 のアミノ酸配列を含む、項目 4 に記載の組成物。

(項目 9)

前記 R732 位のアミノ酸の変異が、R732G であり、前記 DD が、配列番号 383 を含む、項目 4 に記載の組成物。

(項目 10)

前記 DD が、H653A、F736A、D764A、D764N、Y612F、Y612W、Y612A、W853F、I821A、Y829A、F787A、D656L、Y728L、M625I、E535D、E536G、Q541R、K555R、F559L、F561L、F564L、F564S、K591E、N587S、K604E、K608E、N609H、K630R、K633E、N636S、N661S、Y676D、Y676N、C677R、H678R、D687A、T712S、D724N、D724G、L738H、N742S、A762S、D764G、D764V、S766F、K795E、L797F、I799T、T802P、S815C、M816A、I824T、C839S、K852E、S560G、V585A、I599V、I648V、S663P、L675P、T711A、F744L、L746S、F755L、L804P、M816T、及び F840S からなる群から独立して選択される、1 つ以上の変異をさらに含む、項目 5 に記載の組成物。

(項目 11)

前記 DD が、前記変異 H653A を含み、かつ前記 DD が、配列番号 509 のアミノ酸配列を含む、項目 10 に記載の組成物。

(項目 12)

前記 DD が、前記変異 F736A を含み、かつ前記 DD が、配列番号 227 のアミノ酸配列を含む、項目 10 に記載の組成物。

(項目 13)

前記 DD が、前記変異 D764A を含み、かつ前記 DD が、配列番号 510 のアミノ酸

配列を含む、項目 10 に記載の組成物。

(項目 14)

前記 DD が、前記変異 Y612F を含み、かつ前記 DD が、配列番号 506 のアミノ酸配列を含む、項目 10 に記載の組成物。

(項目 15)

前記 DD が、前記変異 Y612W を含み、かつ前記 DD が、配列番号 507 のアミノ酸配列を含む、項目 10 に記載の組成物。

(項目 16)

前記 DD が、前記変異 Y612A を含み、かつ前記 DD が、配列番号 508 のアミノ酸配列を含む、項目 10 に記載の組成物。

10

(項目 17)

前記 DD が、前記変異 D764N を含み、かつ前記 DD が、配列番号 505 のアミノ酸配列を含む、項目 10 に記載の組成物。

(項目 18)

前記ペイロードが、免疫治療剤である、項目 2 に記載の組成物。

(項目 19)

前記免疫治療剤が、キメラ抗原受容体 (CAR) 及びサイトカイン-サイトカイン受容体融合ポリペプチドから選択される、項目 18 に記載の組成物。

(項目 20)

前記免疫治療剤が、キメラ抗原受容体であり、

20

前記キメラ抗原受容体が、

(a) 細胞外標的部分と、

(b) ヒンジ及び膜貫通ドメインと、

(c) 細胞内シグナル伝達ドメインと、

(d) 任意に、1つ以上の共刺激ドメインと、を含む、項目 19 に記載の組成物。

(項目 21)

前記 CAR が、標準 CAR、スプリット CAR、オフスイッチ CAR、オンスイッチ CAR、第一世代 CAR、第二世代 CAR、第三世代 CAR、または第四世代 CAR である、項目 20 に記載の組成物。

(項目 22)

30

前記 CAR 部分の細胞外標的が、がん細胞の表面上の標的分子に対する親和性を有するか、または前記標的分子に結合する、項目 20 に記載の組成物。

(項目 23)

前記 CAR の前記細胞外標的部分が、scFv である、項目 22 に記載の組成物。

(項目 24)

前記標的分子が、CD19 である、項目 22 に記載の組成物。

(項目 25)

前記 CAR の前記細胞外標的部分が、CD19 scFv (配列番号 8233) である、項目 23 または項目 24 に記載の組成物。

(項目 26)

40

前記 CAR の前記ヒンジ及び前記膜貫通ドメインが、対合され、

前記対合されたヒンジ及び膜貫通ドメインが、

(a) CD8a、CD5、CD4、CD9、CD16、CD22、CD33、CD28、CD37、CD45、CD64、CD80、CD86、CD148、DAP10、EpoRI、GITR、LAG3、ICOS、Her2、OX40 (CD134)、4-1BB (CD137)、CD152、CD154、PD-1、または CTLA-4 から選択される分子と、

(b) T 細胞受容体の CD3 イプシロン鎖と、

(c) T 細胞受容体のアルファ、ベータ、またはゼータ鎖の膜貫通領域と、

(d) IgG1、IgD、IgG4、及び IgG4 Fc 領域から選択される免疫グロ

50

ブリンと、からなる群のメンバーのうちのいずれかに由来する、項目 20 に記載の組成物。
(項目 27)

前記 C A R の前記対合されたヒンジ及び膜貫通ドメインが、C D 8 a に由来し、前記対合されたヒンジ及び膜貫通ドメインが、配列番号 8 2 3 5 のアミノ酸配列を含む、項目 26 に記載の組成物。

(項目 28)

(a) 前記 C A R の前記細胞内シグナル伝達ドメインが、C D 3 ゼータ、または F c R ガンマ、F c R ベータ、C D 3 ガンマ、C D 3 デルタ、C D 3 イプシロン、C D 5、C D 22、C D 79 a、C D 79 b、及び C D 66 d からなる群から選択される細胞表面分子に由来するシグナル伝達ドメインであり、

(b) 前記共刺激ドメインが、存在し、かつ 4-1 B B (C D 137) 2 B 4、H V E M、I C O S、L A G 3、D A P 10、D A P 12、C D 27、C D 28、O X 40 (C D 134)、C D 30、C D 40、I C O S (C D 278)、グルココルチコイド誘導性腫瘍壊死因子受容体 (G I T R)、リンパ球機能関連抗原-1 (L F A-1)、C D 2、C D 7、L I G H T、N K G 2 C、及び B 7-H 3 からなる群に由来する、項目 20 に記載の組成物。

(項目 29)

前記 C A R の前記細胞内シグナル伝達ドメインが、C D 3 ゼータに由来し、前記細胞内シグナル伝達ドメインが、配列番号 8 2 3 6 のアミノ酸配列を含む、項目 28 に記載の組成物。

(項目 30)

前記 C A R の前記共刺激ドメインが、存在し、前記共刺激ドメインが、4-1 B B に由来し、前記共刺激ドメインが、配列番号 8 2 3 7 のアミノ酸配列を含む、項目 28 に記載の組成物。

(項目 31)

前記キメラ抗原受容体が、シグナル配列をさらに含む、項目 20 に記載の組成物。

(項目 32)

前記シグナル配列が、C D 8 α に由来し、前記シグナル配列が、配列番号 278 のアミノ酸配列を含む、項目 31 に記載の組成物。

(項目 33)

前記免疫治療剤が、サイトカイン-サイトカイン受容体融合ポリペプチドである、項目 19 に記載の組成物。

(項目 34)

前記サイトカイン-サイトカイン受容体融合ポリペプチドが、I L 15-I L 15 R a 融合ポリペプチドを生成するために、I L 15 R a の全体またはその一部に融合した I L 15 の全体またはその一部を含む、項目 33 に記載の組成物。

(項目 35)

前記サイトカイン-サイトカイン受容体融合ポリペプチドが、融合ポリペプチドを生成するために、配列番号 8324 のアミノ酸配列に融合した配列番号 8324 のアミノ酸配列を含む、項目 34 に記載の組成物。

(項目 36)

前記エフェクターモジュールが、配列番号 8283、配列番号 8271~8282、及び配列番号 8284 からなる群から選択される D D-C D 19 C A R 融合ポリペプチドである、項目 1~32 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 37)

前記エフェクターモジュールが、配列番号 8338、配列番号 8334~8337、及び配列番号 8339~8343 からなる群から選択される D D-I L 15-I L 15 R a 融合ポリペプチドである、項目 1~19 及び項目 33~35 に記載の組成物。

(項目 38)

前記 S R E が、1 つ以上の刺激物質に応答する、項目 1~37 に記載の組成物。

(項目 3 9)

前記刺激物質が、小分子であり、前記小分子が、タダラフィル、バルデナフィル、シルデナフィル、アバナフィル、ロデナフィル、ミロデナフィル、ウデナフィル、ベンザミデナフィル、ダサントフィル、及びベミナフィルから選択される、項目 3 8 に記載の組成物。

(項目 4 0)

前記小分子が、タダラフィルである、項目 3 9 に記載の組成物。

(項目 4 1)

項目 1 ～ 4 0 のいずれか 1 項に記載の組成物と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、薬学的組成物。

(項目 4 2)

項目 1 ～ 4 0 に記載の組成物のいずれか、または項目 4 1 に記載の薬学的組成物をコードする、ポリヌクレオチド。

(項目 4 3)

項目 4 2 に記載のポリヌクレオチドを含む、ベクター。

(項目 4 4)

項目 1 ～ 4 0 のいずれかに記載の組成物、項目 4 1 に記載の薬学的組成物、項目 4 2 に記載のポリヌクレオチドを発現する、及び／または項目 4 3 に記載のベクターで形質導入もしくはトランスフェクトされる、養子細胞移入 (A C T) のための免疫細胞。

(項目 4 5)

細胞における免疫応答を誘導する方法であって、

(a) 前記細胞に、治療上有効量の項目 4 1 に記載の薬学的組成物のいずれかを投与することと、

(b) 前記免疫治療剤の発現を調節するために、前記細胞に、治療上有効量の刺激物質を投与することであって、前記刺激物質がリガンドであり、前記免疫治療剤が、前記刺激物質に応答して、前記細胞における免疫応答を誘導することができる、前記刺激物質を投与することを含む、前記方法。

(項目 4 6)

対象における腫瘍負荷を軽減する方法であって、

(a) 前記対象に、治療上有効量の項目 4 4 に記載の免疫細胞を投与することと、

(b) 前記免疫治療剤の発現を調節し、前記腫瘍負荷を軽減するように、前記対象に、治療上有効量のリガンドである刺激物質を投与することと、を含む、前記方法。

(項目 4 7)

前記リガンドが、タダラフィルである、項目 4 6 に記載の方法。

(項目 4 8)

タダラフィルが、約 0.1 mg / kg ～ 約 100 mg / kg (前記対象の体重) の範囲の用量で、前記対象に投与される、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 4 9)

前記タダラフィルが、10 mg / kg (前記対象の体重) の用量で、前記対象に投与される、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 0)

前記タダラフィルが、30 mg / kg (前記対象の体重) の用量で、前記対象に投与される、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 1)

前記タダラフィルが、100 mg / kg (前記対象の体重) の用量で、前記対象に投与される、項目 4 8 に記載の方法。

10

20

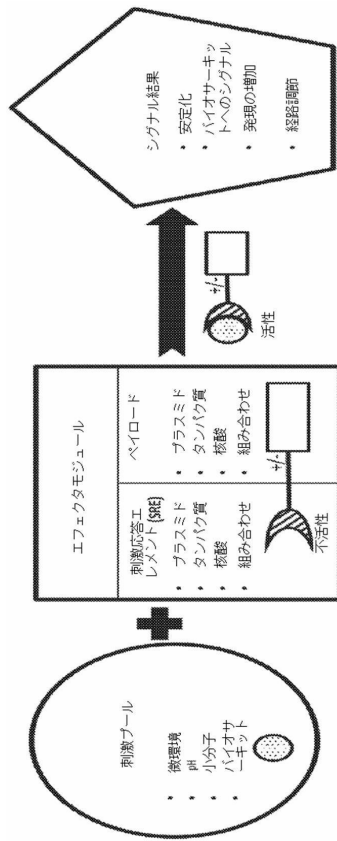
30

40

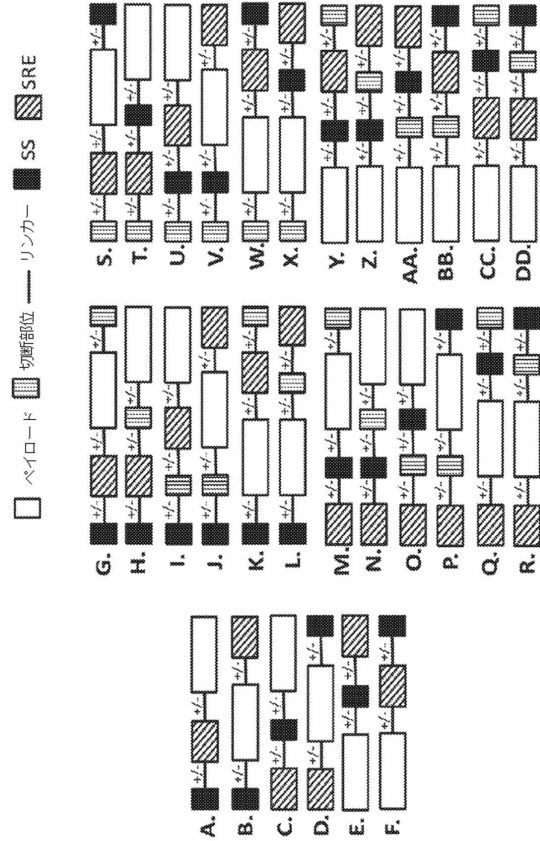
50

【図面】

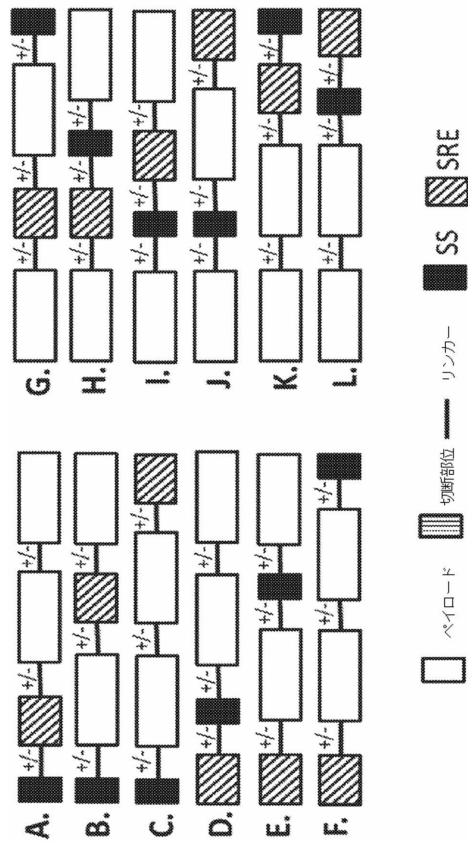
【図 1】



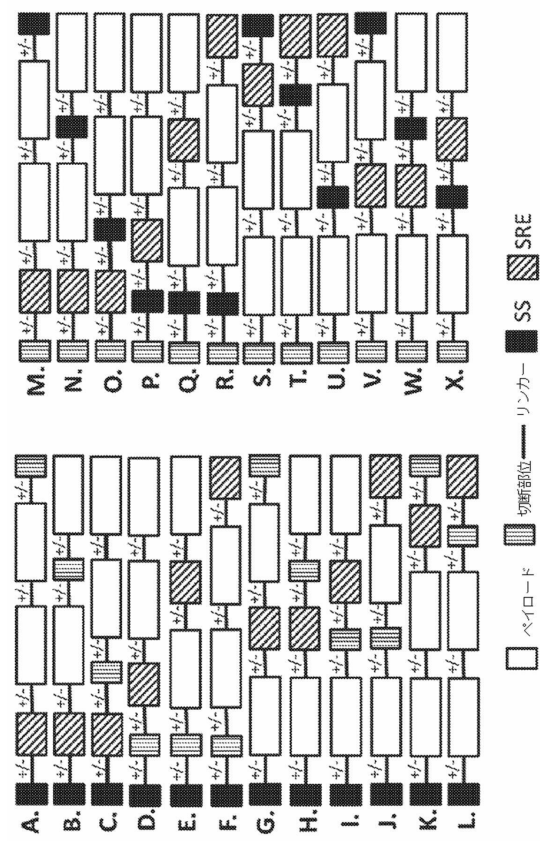
【図 2】



【図 3】



【図 4】



10

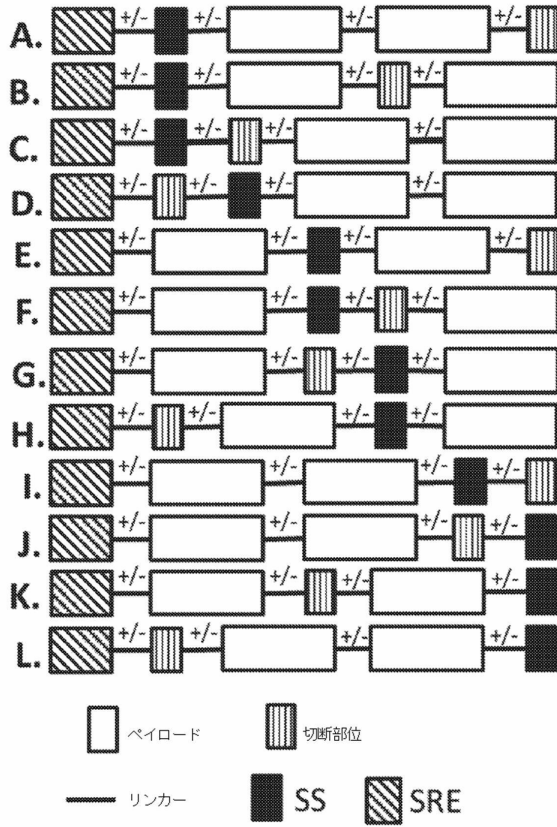
20

30

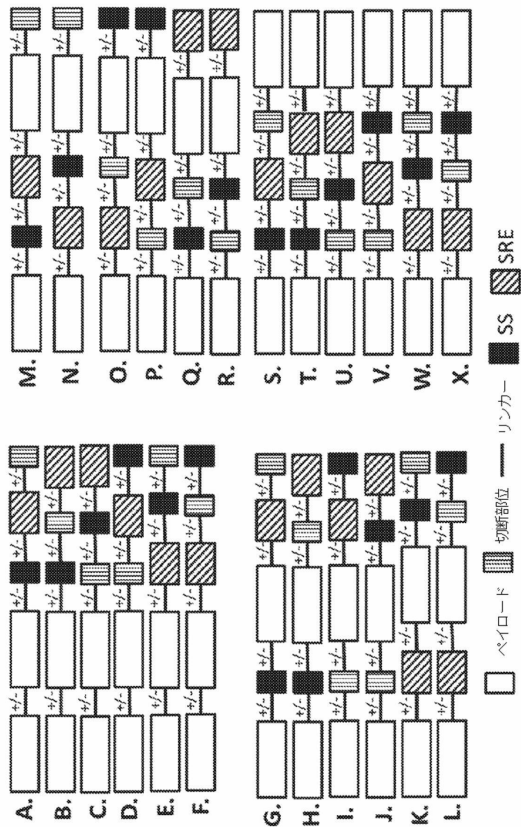
40

50

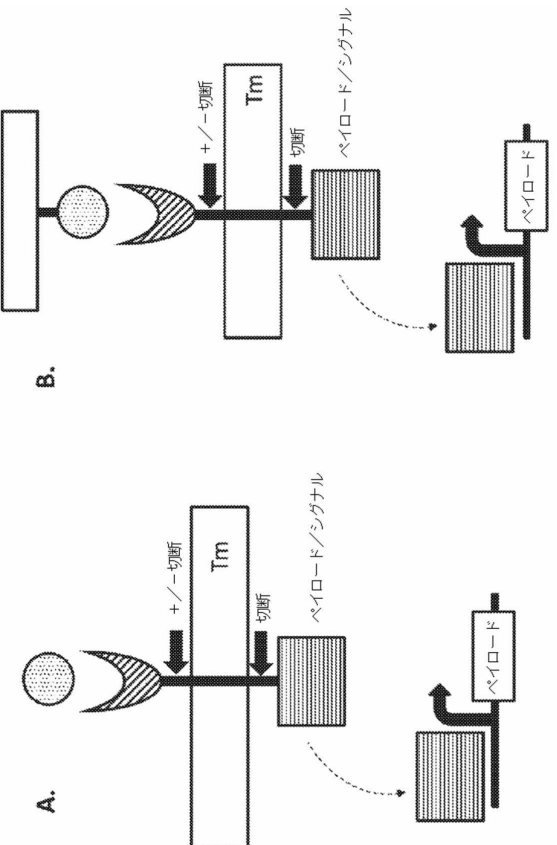
【図 5】



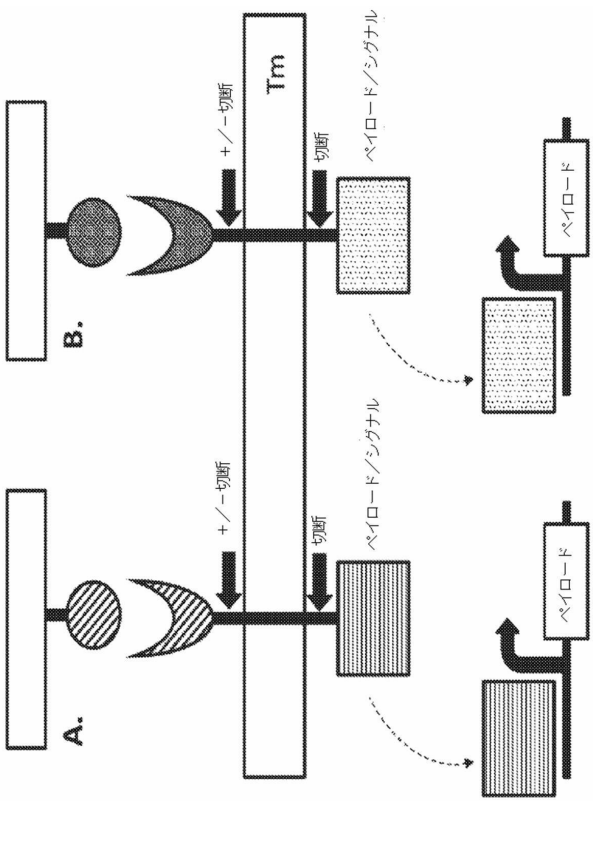
【図 6】



【図 7】



【図 8】



10

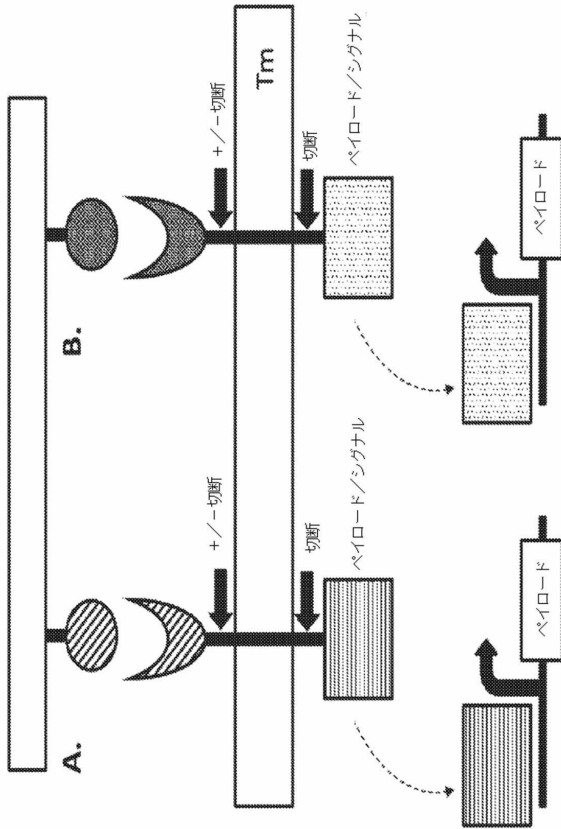
20

30

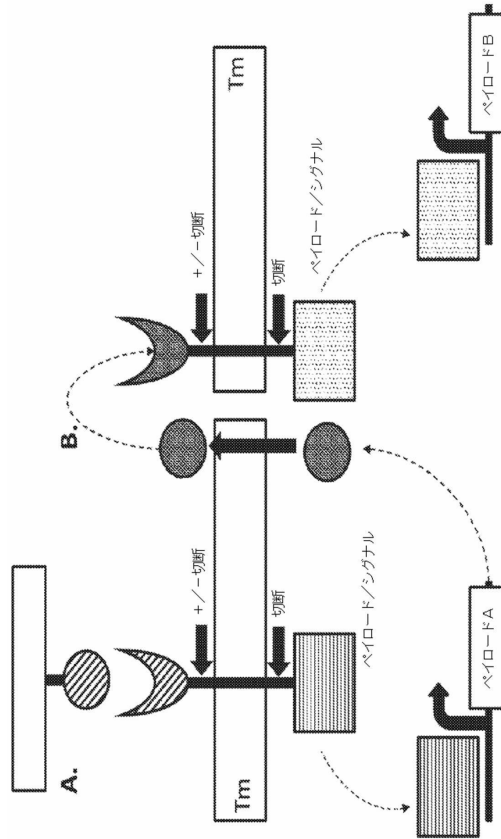
40

50

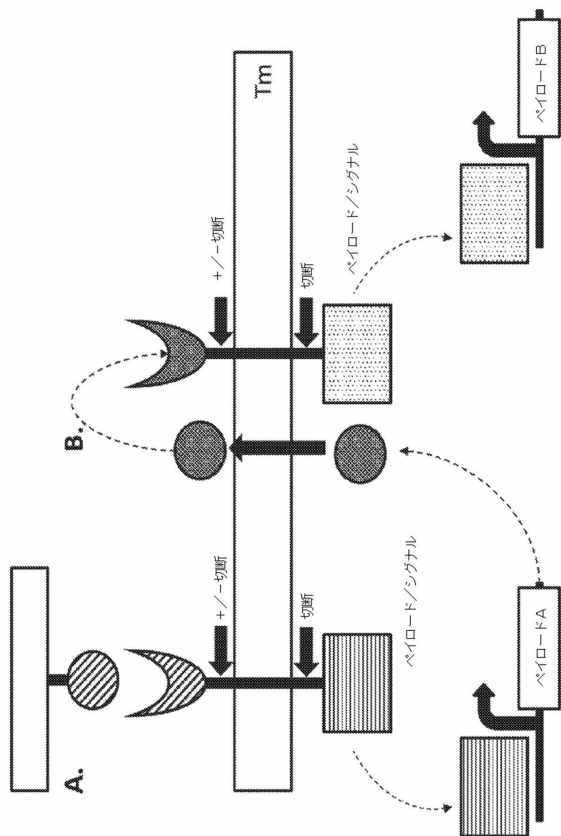
【図 9】



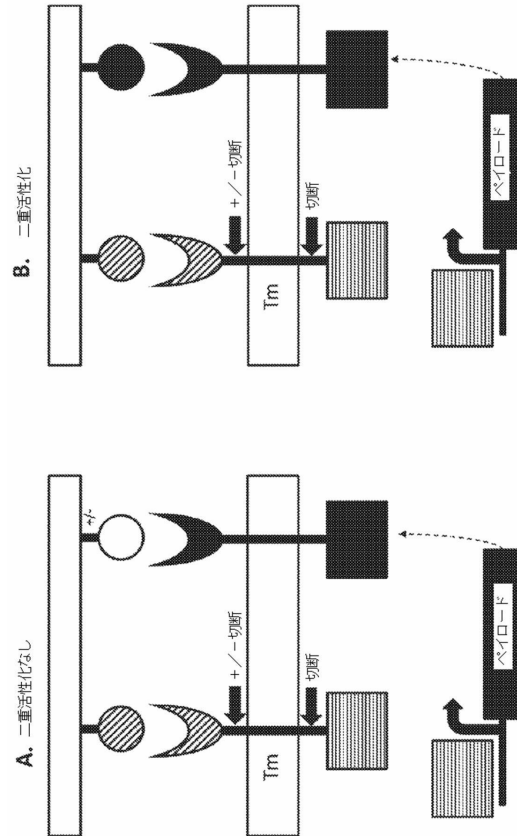
【図 10】



【図 11】



【図 12】



10

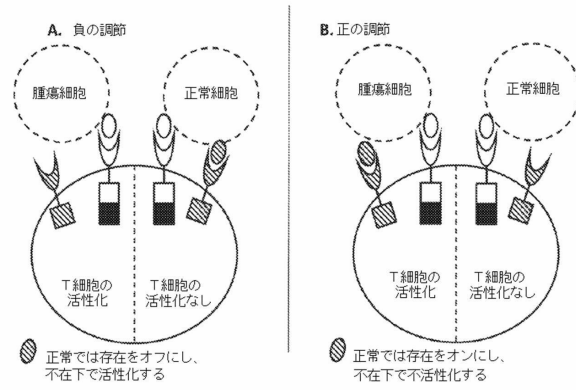
20

30

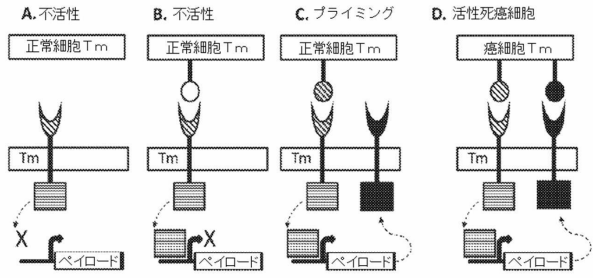
40

50

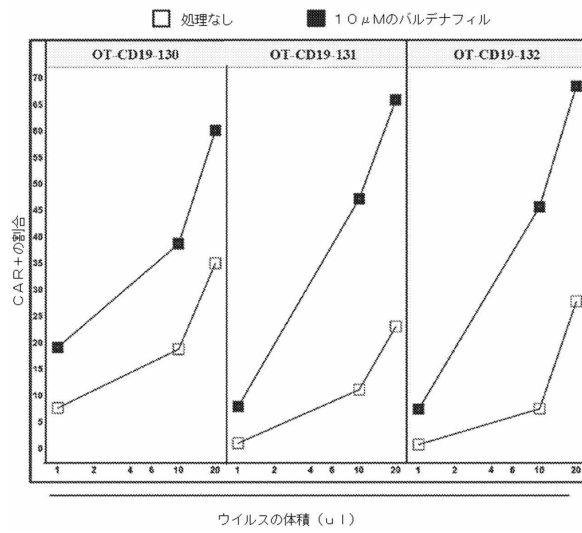
【図 17】



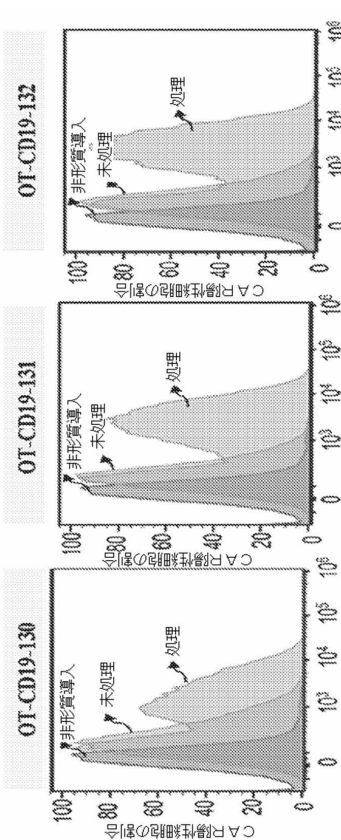
【図 18】



【図 19 A】



【図 19 B】



10

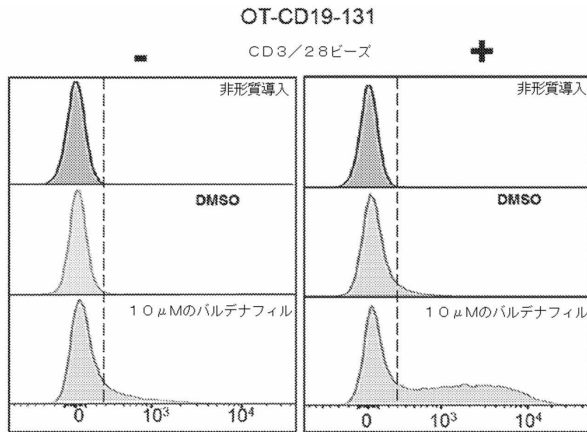
20

30

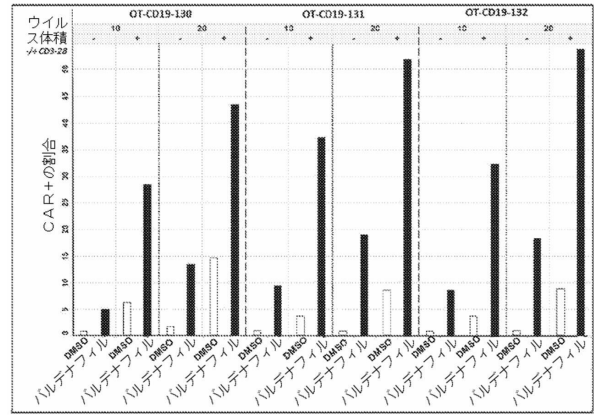
40

50

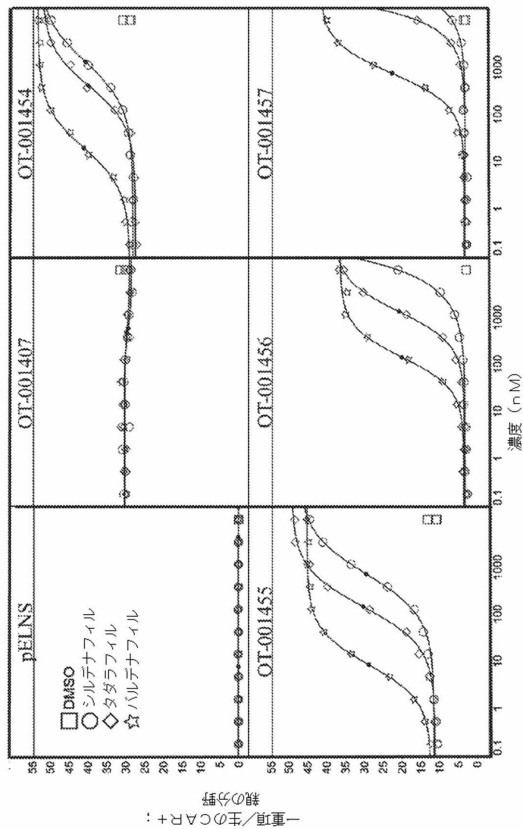
【図 19 C】



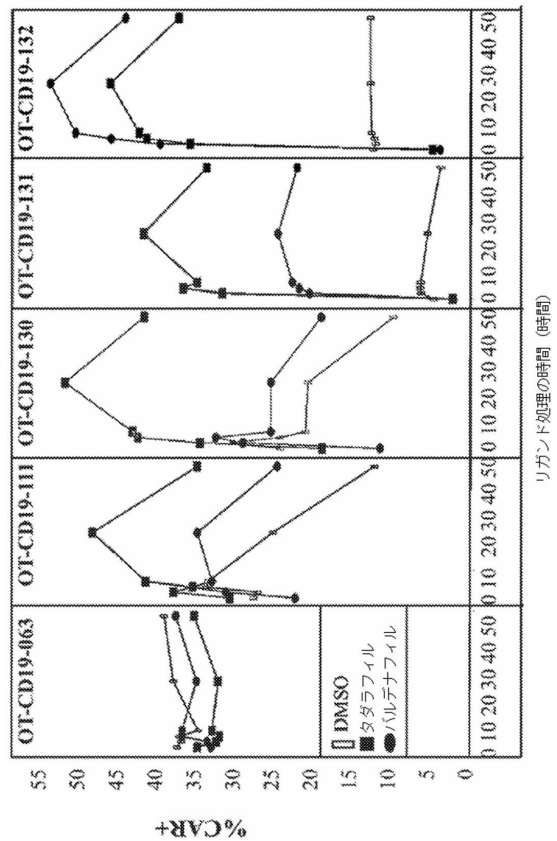
【図 19 D】



【図 19 E】



【図 19 F】



10

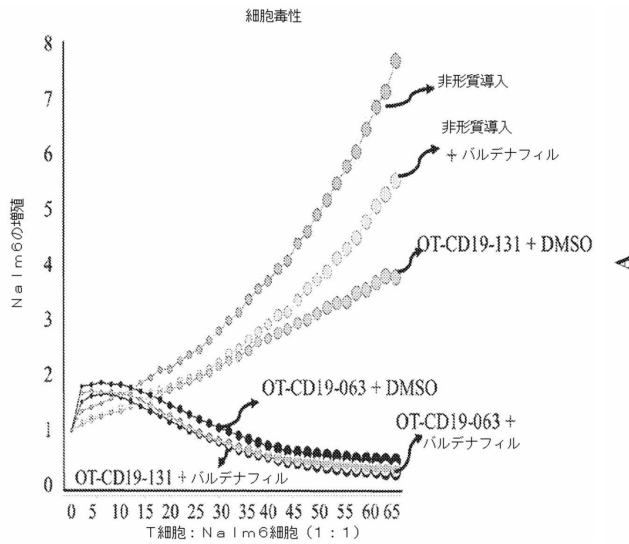
20

30

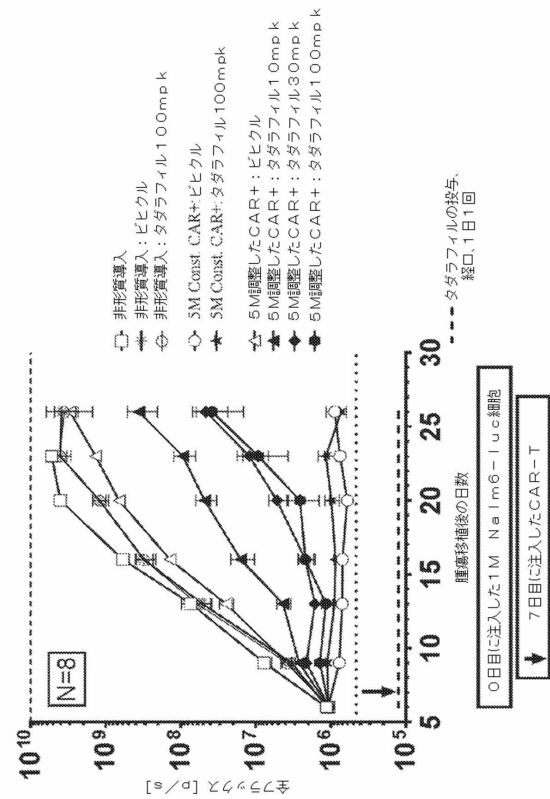
40

50

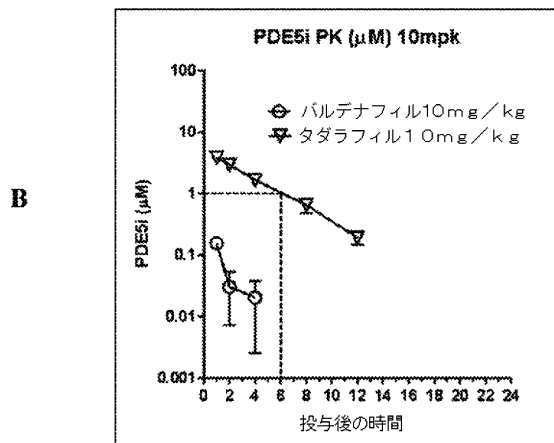
【図 19 K】



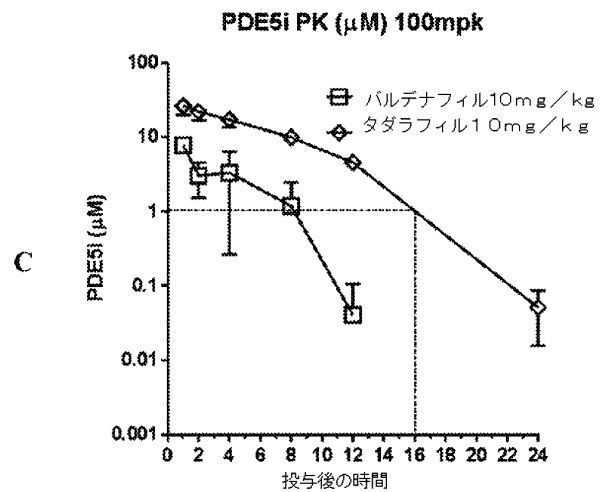
【図 20 A】



【図 20 B】



【図 20 C】



10

20

30

40

50

【配列表】
0007362596000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/53	(2006.01)	A 6 1 K	31/53	
A 6 1 K	35/17	(2015.01)	A 6 1 K	35/17	
A 6 1 K	35/76	(2015.01)	A 6 1 K	35/76	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
C 0 7 K	19/00	(2006.01)	C 0 7 K	19/00	
C 0 7 K	14/52	(2006.01)	C 0 7 K	14/52	
C 0 7 K	14/715	(2006.01)	C 0 7 K	14/715	
C 0 7 K	16/28	(2006.01)	C 0 7 K	16/28	
C 1 2 N	9/16	(2006.01)	C 1 2 N	9/16	Z Z N A
C 1 2 N	15/62	(2006.01)	C 1 2 N	15/62	Z
C 1 2 N	15/63	(2006.01)	C 1 2 N	15/63	Z
C 1 2 N	15/55	(2006.01)	C 1 2 N	15/55	
C 1 2 N	15/13	(2006.01)	C 1 2 N	15/13	
C 1 2 N	15/12	(2006.01)	C 1 2 N	15/12	
C 1 2 N	15/19	(2006.01)	C 1 2 N	15/19	
C 1 2 N	5/078	(2010.01)	C 1 2 N	5/078	

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/523,862

(32)優先日 平成29年6月23日(2017.6.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/555,313

(32)優先日 平成29年9月7日(2017.9.7)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

前置審査

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 スリ, ヴィピン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02478, ベルモント, クーリッジ ロード 3

(72)発明者 デラバール, バイロン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02474, アーリントン, キャンディア ストリート 50

(72)発明者 グラッドストーン, マイケル エヌ.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02139, ケンブリッジ, テクノロジー スクエア 400, 10ティーエイチ フロア

(72)発明者 リチャードソン, セレステ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02467, ブルックライン, ウォルコット ロード 199

(72)発明者 ドリンスキ, ブライアン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02138, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー 1030, フォース フロア

(72)発明者 クルカルニ, アビシェク

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02445, ブルックライン, タッパン ストリート 360 ナンバー 3

(72)発明者 イニス, マラ クリスティーン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01915, ビバリー, ハイランド アベニュー 11 ユニット 2

(72)発明者 スン, デシュエ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02138, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー 1030, フォース フロア

-
- (72)発明者 リー, ダン ジュン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02138, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
1030, フォース フロア
- (72)発明者 オリンガー, グレース ワイ.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02141, ケンブリッジ, ウォーター ストリート 22
ナンバー431
- (72)発明者 ヘラー, スコット フランシス
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02072, ストートン, プレイン ストリート 559
- 審査官 田澤 俊樹
- (56)参考文献 米国特許出願公開第2017/0157176 (US, A1)
米国特許出願公開第2014/0010791 (US, A1)
米国特許出願公開第2009/0215169 (US, A1)
米国特許出願公開第2016/0202256 (US, A1)
Alexandre Juillerat, et al., Design of chimeric antigen receptors with integrated controllable
transient functions, Scientific Reports, 2016年01月11日, 6:18950, pp.1-7, DOI: 10.10
38/srep18950
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
A61K 9/00-51/12
C07K 1/00-19/00
C12N 5/00-5/28
9/00-9/99
15/00-15/90
Caplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)