(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-507939
(P2025-507939A)
(43)公表日　令和7年3月21日(2025.3.21)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C12N 5/10 (2006.01)		C12N	5/10	4B065
C12N 5/09 (2010.01)		C12N	5/09	ZNA 4C076
C12N 15/28 (2006.01)		C12N	15/28	4C084
C12N 15/25 (2006.01)		C12N	15/25	4C085
C12N 15/27 (2006.01)		C12N	15/27	4C086

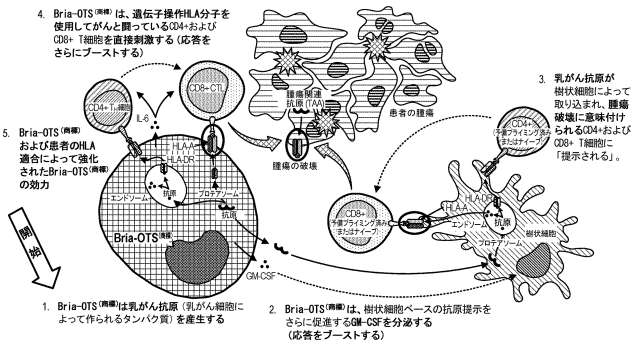
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全147頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-552335(P2024-552335)
(86)(22)出願日　令和5年3月2日(2023.3.2)
(85)翻訳文提出日　令和6年10月17日(2024.10.17)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/014337
(87)国際公開番号　WO2023/167973
(87)国際公開日　令和5年9月7日(2023.9.7)
(31)優先権主張番号　63/316,251
(32)優先日　令和4年3月3日(2022.3.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/415,475
(32)優先日　令和4年10月12日(2022.10.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ
最終頁に続く

(71)出願人　524326853
ブリアセル セラピューティクス コーポレイション
アメリカ合衆国 １９１０４ ペンシルベニア州 フィラデルフィア アーチ ストリート ２９２９ サード フロア
(74)代理人　100102978
弁理士　清水 初志
(74)代理人　100205707
弁理士　小寺 秀紀
(74)代理人　100160923
弁理士　山口 裕孝
(74)代理人　100119507
弁理士　刑部 俊
(74)代理人　100142929
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　がんワクチンおよびその使用方法

(57)【要約】
本開示は、外因性ヒト白血球抗原（HLA）対立遺伝子を発現する改変ヒトがん細胞を提供する。本開示はまた、1種または複数種のHLA対立遺伝子の同時発現のための発現ベクターを提供する。対象におけるがんを処置するための全細胞がんワクチンとして本開示の改変ヒトがん細胞を使用するための方法が提供される。



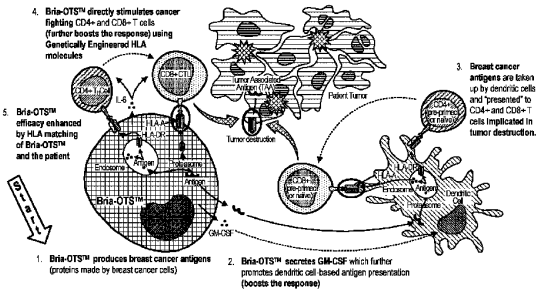


FIG. 6

【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ａ）ヒト白血球抗原（ＨＬＡ）クラスＩ遺伝子の対立遺伝子をそれぞれコードする１種または複数種の組換えポリヌクレオチド；および（ｂ）ＨＬＡクラスＩＩ遺伝子の対立遺伝子をそれぞれコードする１種または複数種の組換えポリヌクレオチドを含む、改変ヒトがん細胞であって、該細胞に対して内在性の１種または複数種のＨＬＡ対立遺伝子が不活性化されている、改変ヒトがん細胞。
【請求項２】
（ａ）が、ＨＬＡクラスＩ遺伝子の第１の対立遺伝子をコードする第１の組換えポリヌクレオチドおよびＨＬＡクラスＩ遺伝子の第２の対立遺伝子をコードする第２の組換えポリヌクレオチドを含む、請求項１記載の改変ヒトがん細胞。
【請求項３】
（ｂ）が、第１のＨＬＡクラスＩＩ遺伝子の対立遺伝子をコードする第１の組換えポリヌクレオチドおよび第２のＨＬＡクラスＩＩ遺伝子の対立遺伝子をコードする第２の組換えポリヌクレオチドを含む、請求項１または２記載の改変ヒトがん細胞。
【請求項４】
（ｂ）が、ＨＬＡクラスＩＩ遺伝子の第１の対立遺伝子をコードする第１の組換えポリヌクレオチドおよびＨＬＡクラスＩＩ遺伝子の第２の対立遺伝子をコードする第２の組換えポリヌクレオチドを含む、請求項１または２記載の改変ヒトがん細胞。
【請求項５】
前記ＨＬＡクラスＩ遺伝子が、ＨＬＡ-Ａ遺伝子、ＨＬＡ-Ｂ遺伝子、ＨＬＡ-Ｃ遺伝子、ＨＬＡ-Ｅ遺伝子、ＨＬＡ-Ｆ遺伝子、ＨＬＡ-Ｇ遺伝子、ベータ-２-ミクログロブリン（Ｂ２Ｍ）遺伝子、またはそれらの組合せを含む、請求項１～４のいずれか一項記載の改変ヒトがん細胞。
【請求項６】
前記ＨＬＡ-Ａ遺伝子の対立遺伝子が、ＨＬＡ-Ａ*０１:０１対立遺伝子、ＨＬＡ-Ａ*０２:０１対立遺伝子、ＨＬＡ-Ａ*０２:０６対立遺伝子、ＨＬＡ-Ａ*０３:０１対立遺伝子、ＨＬＡ-Ａ*１１:０１対立遺伝子、ＨＬＡ-Ａ*２３:０１対立遺伝子、ＨＬＡ-Ａ*２４:０２対立遺伝子、ＨＬＡ-Ａ*２６:０１対立遺伝子、ＨＬＡ-Ａ*２９:０２対立遺伝子、ＨＬＡ-Ａ*３１:０１対立遺伝子、ＨＬＡ-Ａ*３２:０１対立遺伝子、ＨＬＡ-Ａ*３３:０３対立遺伝子、ＨＬＡ-Ａ*６８:０１対立遺伝子、またはそれらの組合せを含む、請求項５記載の改変ヒトがん細胞。
【請求項７】
前記ＨＬＡ-Ａ遺伝子の対立遺伝子が、
（ｉ）ＨＬＡ-Ａ*０１:０１対立遺伝子およびＨＬＡ-Ａ*６８:０１対立遺伝子；
（ｉｉ）ＨＬＡ-Ａ*０２:０１対立遺伝子およびＨＬＡ-Ａ*１１:０１対立遺伝子；
（ｉｉｉ）ＨＬＡ-Ａ*０３:０１対立遺伝子およびＨＬＡ-Ａ*２３:０１対立遺伝子；または
（ｉｖ）ＨＬＡ-Ａ*３３:０３対立遺伝子
を含む、請求項５または６記載の改変ヒトがん細胞。
【請求項８】
（ｉｖ）が、ＨＬＡ-Ａ*２４:０２対立遺伝子をさらに含む、請求項７記載の改変ヒトがん細胞。
【請求項９】
前記ＨＬＡクラスＩＩ遺伝子が、ＨＬＡクラスＩＩアルファサブユニット遺伝子、ＨＬＡクラスＩＩベータサブユニット遺伝子、またはそれらの組合せを含む、請求項１～８のいずれか一項記載の改変ヒトがん細胞。
【請求項１０】
前記ＨＬＡクラスＩＩ遺伝子が、ＨＬＡ-ＤＰ遺伝子、ＨＬＡ-ＤＭ遺伝子、ＨＬＡ-ＤＯ遺伝子、ＨＬＡ-ＤＱ遺伝子、ＨＬＡ-ＤＲ遺伝子、またはそれらの組合せを含む、請求項１～８のいずれか一項記載の改変ヒトがん細胞。
【請求項１１】
前記ＨＬＡ-ＤＭ遺伝子が、ＨＬＡ-ＤＭＡ遺伝子、ＨＬＡ-ＤＭＢ遺伝子、またはそれらの組合

せを含む、請求項10記載の改変ヒトがん細胞。
【請求項１２】
前記HLA-DR遺伝子が、HLA-DRA遺伝子、HLA-DRB1遺伝子、HLA-DRB3遺伝子、HLA-DRB4遺伝子、HLA-DRB5遺伝子、またはそれらの組合せを含む、請求項10記載の改変ヒトがん細胞。
【請求項１３】
前記HLA-DRB3遺伝子の対立遺伝子が、HLA-DRB3*01:01対立遺伝子、HLA-DRB3*02:02対立遺伝子、HLA-DRB3*03:01対立遺伝子、またはそれらの組合せを含む、請求項11または12記載の改変ヒトがん細胞。
【請求項１４】
前記HLA-DRB4遺伝子の対立遺伝子が、HLA-DRB4*01:01対立遺伝子、HLA-DRB4*01:03対立遺伝子、またはそれらの組合せを含む、請求項11～13のいずれか一項記載の改変ヒトがん細胞。
【請求項１５】
前記HLA-DRB5遺伝子の対立遺伝子が、HLA-DRB5*01:01対立遺伝子、HLA-DRB5*01:02対立遺伝子、HLA-DRB5*02:02対立遺伝子、またはそれらの組合せを含む、請求項11～14のいずれか一項記載の改変ヒトがん細胞。
【請求項１６】
前記HLA-DR遺伝子の対立遺伝子が、
（i）HLA-DRB3*02:02対立遺伝子およびHLA-DRB5*01:01対立遺伝子；
（ii）HLA-DRB4*01:01対立遺伝子およびHLA-DRB3*01:01対立遺伝子；
（iii）HLA-DRB3*03:01対立遺伝子およびHLA-DRB5*01:02対立遺伝子；または
（iv）HLA-DRB5*02:02対立遺伝子およびHLA-DRB3*01:01対立遺伝子
を含む、請求項10～15のいずれか一項記載の改変ヒトがん細胞。
【請求項１７】
前記HLA-DR遺伝子の対立遺伝子が、
（i）HLA-DRB3*02:02対立遺伝子およびHLA-DRB4*01:01対立遺伝子；
（ii）HLA-DRB4*01:01対立遺伝子およびHLA-DRB3*03:01対立遺伝子；
（iii）HLA-DRB3*01:01対立遺伝子およびHLA-DRB5*01:02対立遺伝子；または
（iv）HLA-DRB5*01:01対立遺伝子およびHLA-DRB5*02:02対立遺伝子
を含む、請求項10～15のいずれか一項記載の改変ヒトがん細胞。
【請求項１８】
（a）HLA-A*01:01対立遺伝子、HLA-A*68:01対立遺伝子、HLA-DRB3*02:02対立遺伝子、およびHLA-DRB5*01:01対立遺伝子のうちの少なくとも1つをコードする組換えポリヌクレオチド；
（b）HLA-A*02:01対立遺伝子、HLA-A*11:01対立遺伝子、HLA-DRB4*01:01対立遺伝子、およびHLA-DRB3*01:01対立遺伝子のうちの少なくとも1つをコードする組換えポリヌクレオチド；
（c）HLA-A*03:01対立遺伝子、HLA-A*23:01対立遺伝子、HLA-DRB3*03:01対立遺伝子、およびHLA-DRB5*01:02対立遺伝子のうちの少なくとも1つをコードする組換えポリヌクレオチド；または
（d）HLA-A*24:02対立遺伝子、HLA-A*33:03対立遺伝子、HLA-DRB5*02:02対立遺伝子、およびHLA-DRB3*01:01対立遺伝子のうちの少なくとも1つをコードする組換えポリヌクレオチド
を含む改変ヒトがん細胞であって、該細胞に対して内在性の1種または複数種のHLA対立遺伝子が不活性化されている、改変ヒトがん細胞。
【請求項１９】
（a）HLA-A*01:01対立遺伝子、HLA-A*68:01対立遺伝子、HLA-DRB3*02:02対立遺伝子、およびHLA-DRB5*01:01対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチド；
（b）HLA-A*02:01対立遺伝子、HLA-A*11:01対立遺伝子、HLA-DRB4*01:01対

立遺伝子、およびHLA-DRB3*01:01対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチド；
（c）HLA-A*03:01対立遺伝子、HLA-A*23:01対立遺伝子、HLA-DRB3*03:01対立遺伝子、およびHLA-DRB5*01:02対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチド；または
（d）HLA-A*24:02対立遺伝子、HLA-A*33:03対立遺伝子、HLA-DRB5*02:02対立遺伝子、およびHLA-DRB3*01:01対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチド
を含み、
前記細胞に対して内在性の1種または複数種のHLA対立遺伝子が不活性化されている、請求項18記載の改変ヒトがん細胞。
【請求項２０】
改変ヒトがん細胞であって、
（a）HLA-A*01:01対立遺伝子、HLA-A*68:01対立遺伝子、HLA-DRB3*02:02対立遺伝子、およびHLA-DRB4*01:01対立遺伝子のうちの少なくとも1つをコードする組換えポリヌクレオチド；
（b）HLA-A*02:01対立遺伝子、HLA-A*11:01対立遺伝子、HLA-DRB4*01:01対立遺伝子、およびHLA-DRB3*03:01対立遺伝子のうちの少なくとも1つをコードする組換えポリヌクレオチド；
（c）HLA-A*03:01対立遺伝子、HLA-A*23:01対立遺伝子、HLA-DRB3*01:01対立遺伝子、およびHLA-DRB5*01:02対立遺伝子のうちの少なくとも1つをコードする組換えポリヌクレオチド；または
（d）HLA-A*33:03対立遺伝子、HLA-DRB5*01:01対立遺伝子、およびHLA-DRB5*02:02対立遺伝子のうちの少なくとも1つをコードする組換えポリヌクレオチド
を含み、
該細胞に対して内在性の1種または複数種のHLA対立遺伝子が不活性化されている、改変ヒトがん細胞。
【請求項２１】
（a）HLA-A*01:01対立遺伝子、HLA-A*68:01対立遺伝子、HLA-DRB3*02:02対立遺伝子、およびHLA-DRB4*01:01対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチド；
（b）HLA-A*02:01対立遺伝子、HLA-A*11:01対立遺伝子、HLA-DRB4*01:01対立遺伝子、およびHLA-DRB3*03:01対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチド；
（c）HLA-A*03:01対立遺伝子、HLA-A*23:01対立遺伝子、HLA-DRB3*01:01対立遺伝子、およびHLA-DRB5*01:02対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチド；または
（d）HLA-A*33:03対立遺伝子、HLA-DRB5*01:01対立遺伝子、およびHLA-DRB5*02:02対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチド
を含み、
前記細胞に対して内在性の1種または複数種のHLA対立遺伝子が不活性化されている、請求項20記載の改変ヒトがん細胞。
【請求項２２】
（d）が、HLA-A*24:02対立遺伝子をさらに含む、請求項20または21記載の改変ヒトがん細胞。
【請求項２３】
サイトカインをコードする組換えポリヌクレオチドをさらに含む、請求項18～22のいずれか一項記載の改変ヒトがん細胞。
【請求項２４】
前記サイトカインが、ケモカイン、インターフェロン、インターロイキン、または腫瘍壊死因子を含む、請求項23記載の改変ヒトがん細胞。
【請求項２５】
前記サイトカインをコードする前記組換えポリヌクレオチドが、初期T細胞活性化抗原-1（early T cell activation antigen-1）（ETA-1）、リンパ球活性化因子（LAF

）、インターロイキン-1ファミリーメンバー（IL-1α、IL-β、IL-1Ra、IL-18、IL-33、IL-36Ra、IL-36α、IL-36β、IL-36γ、IL-37、IL-38）、インターロイキン-2（IL-2）、インターロイキン-3（IL-3）、インターロイキン-4（IL-4）、インターロイキン-5（IL-5）、インターロイキン-6（IL-6）、インターロイキン-7（IL-7）、インターロイキン-8（IL-8）、インターロイキン-9（IL-9）、インターロイキン-10（IL-10）、インターロイキン-12（IL-12）、インターロイキン-13（IL-13）、インターロイキン-15（IL-15）、インターロイキン-17（IL-17）、インターロイキン-18（IL-18）、インターロイキン-21（IL-21）、インターロイキン-23（IL-23）、インターロイキン-25（IL-25）、インターロイキン-33（IL-33）、インターフェロンアルファ（IFN-α）、インターフェロンラムダ1（IFNλ1（IL-29））、インターフェロンラムダ2（IFNλ2（IL-28A））、インターフェロンラムダ3（IFNλ1（IL-28B））、インターフェロンラムダ4（IFNλ4）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）、マクロファージCSF（CSF-1）、マクロファージ遊走阻止因子（MIF）、CD40L分子（CD40L）、RANTES分子（RANTES）、単球走化性タンパク質（MCP-1）、単球炎症性タンパク質（MIP-1α、MIP-1β）、リンホタクチン、またはフラクタルカインをコードする組換えポリヌクレオチドを含む、請求項24記載の改変ヒトがん細胞。

【請求項２６】

前記サイトカインが、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）を含む、請求項23～25のいずれか一項記載の改変ヒトがん細胞。

【請求項２７】

前記サイトカインが、インターフェロンアルファ（IFN-α）、インターフェロンラムダ1（IFNλ1（IL-29））、インターフェロンラムダ2（IFNλ2（IL-28A））、インターフェロンラムダ3（IFNλ1（IL-28B））、またはインターフェロンラムダ4（IFNλ4）をコードする組換えポリヌクレオチドを含む、請求項23～26のいずれか一項記載の改変ヒトがん細胞。

【請求項２８】

共刺激分子をコードする組換えポリヌクレオチドをさらに含む、請求項1～27のいずれか一項記載の改変ヒトがん細胞。

【請求項２９】

前記共刺激分子をコードする前記組換えポリヌクレオチドが、CD86分子（CD86）、CD80分子（CD80）、4-1BBリガンド分子（4-1BBL、CD137Lとしても知られる）、ICOSリガンド分子（ICOS-L）、CD70分子（CD70、CD27Lとしても知られる）、CD40分子（CD40）、OX40リガンド分子（OX40L）、GITRリガンド分子（GITRL）、TIM-4分子（TIM-4）、LIGHT分子（LIGHT）、ICAM1分子（ICAM1）、LFA3分子（LFA3）、CD30分子（CD30）、またはそれらの組合せをコードする組換えポリヌクレオチドを含む、請求項28記載の改変ヒトがん細胞。

【請求項３０】

病原体の抗原、腫瘍関連抗原、ネオ抗原、アレルゲン、自己免疫応答の標的である抗原、またはそれらのフラグメントをコードする組換えポリヌクレオチドをさらに含む、請求項1～29のいずれか一項記載の改変ヒトがん細胞。

【請求項３１】

前記細胞に対して内在性の1種または複数種のHLA-Aおよび／またはHLA-DR対立遺伝子が不活性化されている、請求項1～30のいずれか一項記載の改変ヒトがん細胞。

【請求項３２】

前記1種または複数種のHLA-A対立遺伝子が、HLA-A*24:02対立遺伝子および／またはHLA-A*11:01対立遺伝子を含む、請求項31記載の改変ヒトがん細胞。

【請求項３３】

前記1種または複数種のHLA-DR対立遺伝子が、1種または複数種のHLA-DRB3対立遺伝子を含む、請求項31または32記載の改変ヒトがん細胞。

【請求項３４】

前記1種または複数種のHLA-DRB3対立遺伝子が、HLA-DRB3*01:01対立遺伝子および／またはHLA-DRB3*02:02対立遺伝子を含む、請求項33記載の改変ヒトがん細胞。

【請求項３５】

前記組換えポリヌクレオチドのうちの1種または複数種が、前記細胞内のベクターに存在する、請求項1～34のいずれか一項記載の改変ヒトがん細胞。

【請求項３６】

前記ベクターが、HLAクラスI遺伝子の対立遺伝子をそれぞれコードする2つの組換えポリヌクレオチドを含む、請求項35記載の改変ヒトがん細胞。

【請求項３７】

前記ベクターが、HLAクラスII遺伝子の対立遺伝子をそれぞれコードする2つの組換えポリヌクレオチドを含む、請求項35記載の改変ヒトがん細胞。

【請求項３８】

前記ベクターが、HLAクラスI遺伝子の対立遺伝子をそれぞれコードする2つの組換えポリヌクレオチドおよびHLAクラスII遺伝子の対立遺伝子をそれぞれコードする2つの組換えポリヌクレオチドを含む、請求項35記載の改変ヒトがん細胞。

【請求項３９】

HLAクラスI遺伝子の対立遺伝子をそれぞれコードする前記1種または複数種の組換えポリヌクレオチドおよびHLAクラスII遺伝子の対立遺伝子をそれぞれコードする前記1種または複数種の組換えポリヌクレオチドが、前記細胞内の同じベクターに存在する、請求項1～35のいずれか一項記載の改変ヒトがん細胞。

【請求項４０】

HLAクラスI遺伝子の対立遺伝子をそれぞれコードする前記1種または複数種の組換えポリヌクレオチドおよびHLAクラスII遺伝子の対立遺伝子をそれぞれコードする前記1種または複数種の組換えポリヌクレオチドが、前記細胞内の別々のベクターに存在する、請求項1～35のいずれか一項記載の改変ヒトがん細胞。

【請求項４１】

HLAクラスI遺伝子の2つの対立遺伝子をそれぞれコードする前記1種または複数種の組換えポリヌクレオチドおよびHLAクラスII遺伝子の2つの対立遺伝子をそれぞれコードする前記1種または複数種の組換えポリヌクレオチドが、前記細胞内の別々のベクターに存在する、請求項1～35のいずれか一項記載の改変ヒトがん細胞。

【請求項４２】

前記組換えポリヌクレオチドのうちの1種または複数種が、SEQ ID NO：22～35のいずれか1つと少なくとも85％の同一性を有する配列を含む、請求項1～41のいずれか一項記載の改変ヒトがん細胞。

【請求項４３】

前記組換えポリヌクレオチドのうちの1種または複数種が、SEQ ID NO：22～35のいずれか1つの配列を含む、請求項1～42のいずれか一項記載の改変ヒトがん細胞。

【請求項４４】

前記ヒトがん細胞がヒトがん細胞株である、請求項1～43のいずれか一項記載の改変ヒトがん細胞。

【請求項４５】

前記ヒトがん細胞株が、乳がん、前立腺がん、黒色腫、または肺がん細胞株である、請求項44記載の改変ヒトがん細胞。

【請求項４６】

不活性化CD47分子をさらに含む、請求項1～45のいずれか一項記載の改変ヒトがん細胞。

【請求項４７】

不活性化Ii（CD74）分子をさらに含む、請求項1～46のいずれか一項記載の改変ヒトがん細胞。

【請求項４８】
前記1種または複数種の組換えポリヌクレオチドが、第1のHLA対立遺伝子をコードするポリヌクレオチド配列と第2のHLA対立遺伝子をコードするポリヌクレオチド配列との間に異種ポリヌクレオチド配列をそれぞれ含み、該異種ポリヌクレオチド配列が、1つまたは複数の自己切断ペプチドをコードする、請求項1～47のいずれか一項記載の改変ヒトがん細胞。
【請求項４９】
前記自己切断ペプチドが、前記第1のHLA対立遺伝子の3'末端に、かつ前記第2のHLA対立遺伝子の5'末端に配置されている、請求項48記載の改変ヒトがん細胞。
【請求項５０】
前記自己切断ペプチドが、T2A、P2A、E2A、またはそれらの組合せを含む、請求項1～49のいずれか一項記載の改変ヒトがん細胞。
【請求項５１】
（a）GM-CSF、IFN-α、CD86、IL-12、CD80、HLA-DRA、IL-7、および4-1BBLより選択される少なくとも1つの遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドをそれぞれ含む1種または複数種のベクター；
（b）HLA-A*01:01対立遺伝子、HLA-A*68:01対立遺伝子、HLA-A*02:01対立遺伝子、HLA-A*11:01対立遺伝子、HLA-A*03:01対立遺伝子、HLA-A*23:01対立遺伝子、HLA-A*24:02、およびHLA-A*33:03対立遺伝子より選択される少なくとも1つのHLA-A対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドをそれぞれ含む1種または複数種のベクター；ならびに
（c）HLA-DRB3*02:02、HLA-DRB5*01:01、HLA-DRB4*01:01、HLA-DRB3*01:01、HLA-DRB3*03:01、HLA-DRB5*01:02、および／またはHLA-DRB5*02:02より選択される少なくとも1つのHLA-DR対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドをそれぞれ含む1種または複数種のベクター
を含む改変ヒトがん細胞であって、
該細胞に対して内在性の1種または複数種のHLA対立遺伝子が不活性化されている、改変ヒトがん細胞。
【請求項５２】
（b）が、HLA-A*01:01対立遺伝子およびHLA-A*68:01対立遺伝子、またはHLA-A*02:01対立遺伝子およびHLA-A*11:01対立遺伝子、またはHLA-A*03:01対立遺伝子およびHLA-A*23:01対立遺伝子、またはHLA-A*24:02対立遺伝子およびHLA-A*33:03対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドを含む1つのベクターを含み；かつ
（c）が、HLA-DRB3*02:02対立遺伝子およびHLA-DRB5*01:01対立遺伝子、またはHLA-DRB4*01:01対立遺伝子およびHLA-DRB3*01:01対立遺伝子、またはHLA-DRB3*03:01対立遺伝子およびHLA-DRB5*01:02対立遺伝子、またはHLA-DRB5*02:02対立遺伝子およびHLA-DRB3*01:01対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドを含む1つのベクターを含む、
請求項51記載の改変ヒトがん細胞。
【請求項５３】
（a）が、GM-CSF、IFN-α、CD86、IL-12、CD80、HLA-DRA、IL-7、および4-1BBLより選択される2つの異なる遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドをそれぞれ含む4つのベクターを含む、
請求項51または52記載の改変ヒトがん細胞。
【請求項５４】
前記細胞に対して内在性の1種または複数種のHLA-Aおよび／またはHLA-DR対立遺伝子が不活性化されている、請求項51～53のいずれか一項記載の改変ヒトがん細胞。
【請求項５５】
前記1種または複数種の不活性化内在性HLA-A対立遺伝子が、HLA-A*24:02対立遺伝子および／またはHLA-A*11:01対立遺伝子を含む、請求項54記載の改変ヒトがん細

胞。
【請求項５６】
前記1種または複数種の不活性化内在性HLA-DR対立遺伝子が、1種または複数種のHLA-DRB3対立遺伝子を含む、請求項54または55記載の改変ヒトがん細胞。
【請求項５７】
前記1種または複数種の不活性化内在性HLA-DRB3対立遺伝子が、HLA-DRB3*01:01対立遺伝子および／またはHLA-DRB3*02:02対立遺伝子を含む、請求項56記載の改変ヒトがん細胞。
【請求項５８】
前記組換えポリヌクレオチドのうちの1種または複数種が、SEQ ID NO：22～44のいずれか1つと少なくとも85％の同一性を有する配列を含む、請求項51～57のいずれか一項記載の改変ヒトがん細胞。
【請求項５９】
前記組換えポリヌクレオチドのうちの1種または複数種が、SEQ ID NO：22～44のいずれか1つの配列を含む、請求項51～58のいずれか一項記載の改変ヒトがん細胞。
【請求項６０】
前記ヒトがん細胞がヒトがん細胞株である、請求項51～59のいずれか一項記載の改変ヒトがん細胞。
【請求項６１】
ヒトがん細胞株が、乳がん、前立腺がん、黒色腫、または肺がん細胞株である、請求項60記載の改変ヒトがん細胞。
【請求項６２】
請求項1～61のいずれか一項記載の複製不能な改変ヒトがん細胞。
【請求項６３】
前記改変ヒトがん細胞が、照射、凍結融解、またはマイトマイシンC処理によって複製不能にされている、請求項62記載の複製不能な改変ヒトがん細胞。
【請求項６４】
請求項1～63のいずれか一項記載の改変ヒトがん細胞を含む組成物。
【請求項６５】
少なくとも1,000,000個の細胞を含む、請求項64記載の組成物。
【請求項６６】
請求項64または65記載の組成物および薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。
【請求項６７】
凍結保護物質をさらに含む、請求項66記載の薬学的組成物。
【請求項６８】
対象におけるがんを処置するための方法であって、該対象に請求項66または67記載の薬学的組成物の治療有効量を投与する段階を含む、前記方法。
【請求項６９】
前記薬学的組成物が毎週投与される、請求項68記載の方法。
【請求項７０】
前記薬学的組成物が、少なくとも1,000,000個の細胞の用量で投与される、請求項68～69のいずれか一項記載の方法。
【請求項７１】
前記薬学的組成物が、前記対象の上背部または大腿に皮内投与される、請求項68～70のいずれか一項記載の方法。
【請求項７２】
前記薬学的組成物の前記投与の少なくとも2日前に前記対象にシクロホスファミドの治療有効量を投与する段階をさらに含む、請求項68～71のいずれか一項記載の方法。
【請求項７３】

前記薬学的組成物の前記投与の少なくとも1時間後および少なくとも1日後に前記対象にIFN-α2bの治療有効量を投与する段階をさらに含む、請求項68～72のいずれか一項記載の方法。

【請求項７４】

請求項66または67記載の薬学的組成物を含む、がんを有する対象を処置するためのキット。

【請求項７５】

IFN-α2bの治療有効量をさらに含む、請求項74記載のキット。

【請求項７６】

（a）HLA-A*02:01対立遺伝子、HLA-A*11:01対立遺伝子、HLA-DRB4*01:01対立遺伝子、およびHLA-DRB3*03:01対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチド；

（b）HLA-A*01:01対立遺伝子、HLA-A*68:01対立遺伝子、HLA-DRB3*02:02対立遺伝子、およびHLA-DRB4*01:01対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチド；

（c）HLA-A*03:01対立遺伝子、HLA-A*23:01対立遺伝子、HLA-DRB3*01:01対立遺伝子、およびHLA-DRB5*01:02対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチド；または

（d）HLA-A*33:03対立遺伝子、HLA-DRB5*01:01対立遺伝子、およびHLA-DRB5*02:02対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチド

を含むベクターであって、

（a）～（d）における各組換えポリヌクレオチドが、2つのHLA対立遺伝子の間に自己切断ペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに含む、

前記ベクター。

【請求項７７】

（d）が、HLA-A*24:02対立遺伝子をさらに含む、請求項76記載のベクター。

【請求項７８】

前記自己切断ペプチドをコードする前記ポリヌクレオチドが、第1のHLA対立遺伝子の3'末端に、かつ第2のHLA対立遺伝子の5'末端に配置されている、請求項76または77記載のベクター。

【請求項７９】

前記自己切断ペプチドが、T2A、P2A、E2A、またはそれらの組合せを含む、請求項76～78のいずれか一項記載のベクター。

【請求項８０】

前記組換えポリヌクレオチドが、SEQ ID NO：22～35のいずれか1つと少なくとも85%の同一性を有する配列のうちの少なくとも1つを含む、請求項76～79のいずれか一項記載のベクター。

【請求項８１】

前記組換えポリヌクレオチドが、SEQ ID NO：22～35のいずれか1つのうちの少なくとも1つを含む、請求項76～80のいずれか一項記載のベクター。

【請求項８２】

前記組換えポリヌクレオチドが、MNDU3プロモーターを含む、請求項76～81のいずれか一項記載のベクター。

【請求項８３】

前記サイトカインをコードする前記組換えポリヌクレオチドをさらに含む、請求項76～82のいずれか一項記載のベクター。

【請求項８４】

前記サイトカインが、ケモカイン、インターフェロン、インターロイキン、または腫瘍壊死因子を含む、請求項83記載のベクター。

【請求項８５】

前記サイトカインをコードする前記組換えポリヌクレオチドが、初期T細胞活性化抗原-1（ETA-1）、リンパ球活性化因子（LAF）、インターロイキン-1ファミリーメンバー

（IL-1α、IL-β、IL-1Ra、IL-18、IL-33、IL-36Ra、IL-36α、IL-36β、IL-36γ、IL-37、IL-38）、インターロイキン-2（IL-2）、インターロイキン-3（IL-3）、インターロイキン-4（IL-4）、インターロイキン-5（IL-5）、インターロイキン-6（IL-6）、インターロイキン-7（IL-7）、インターロイキン-8（IL-8）、インターロイキン-9（IL-9）、インターロイキン-10（IL-10）、インターロイキン-12（IL-12）、インターロイキン-13（IL-13）、インターロイキン-15（IL-15）、インターロイキン-17（IL-17）、インターロイキン-18（IL-18）、インターロイキン-23（IL-21）、インターロイキン-23（IL-23）、インターロイキン-25（IL-25）、インターロイキン-33（IL-33）、インターフェロンアルファ（IFN-α）、インターフェロンラムダ1（IFNλ1（IL-29））、インターフェロンラムダ2（IFNλ2（IL-28A））、インターフェロンラムダ3（IFNλ1（IL-28B））、インターフェロンラムダ4（IFNλ4）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）、マクロファージCSF（CSF-1）、マクロファージ遊走阻止因子（MIF）、CD40L分子（CD40L）、RANTES分子（RANTES）、単球走化性タンパク質（MCP-1）、単球炎症性タンパク質（MIP-1α、MIP-1β）、リンホタクチン、またはフラクタルカインをコードする組換えポリヌクレオチドを含む、請求項84記載のベクター。

【請求項８６】

前記サイトカインが、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）を含む、請求項76～85のいずれか一項記載のベクター。

【請求項８７】

前記サイトカインが、インターフェロンアルファ（IFN-α）、インターフェロンラムダ1（IFNλ1（IL-29））、インターフェロンラムダ2（IFNλ2（IL-28A））、インターフェロンラムダ3（IFNλ1（IL-28B））、またはインターフェロンラムダ4（IFNλ4）を含む、請求項76～86のいずれか一項記載のベクター。

【請求項８８】

共刺激分子をコードする組換えポリヌクレオチドをさらに含む、請求項87記載のベクター。

【請求項８９】

前記共刺激分子が、CD86分子（CD86）、CD80分子（CD80）、4-1BBリガンド分子（4-1BBL、CD137Lとしても知られる）、ICOSリガンド分子（ICOS-L）、CD70分子（CD70、CD27Lとしても知られる）、CD40分子（CD40）、OX40リガンド分子（OX40L）、GITRリガンド分子（GITRL）、TIM-4分子（TIM-4）、LIGHT分子（LIGHT）、ICAM1分子（ICAM1）、LFA3分子（LFA3）、CD30分子（CD30）、またはそれらの組合せを含む、請求項88記載のベクター。

【請求項９０】

病原体の抗原、腫瘍関連抗原、ネオ抗原、アレルゲン、自己免疫応答の標的である抗原、またはそれらのフラグメントをコードする組換えポリヌクレオチドをさらに含む、請求項76～89のいずれか一項記載のベクター。

【請求項９１】

SEQ ID NO：22～29のいずれか1つと少なくとも85％の同一性を有するHLAクラスI遺伝子の対立遺伝子をコードする配列および任意で少なくとも1つの異種ポリヌクレオチド配列を含む、組換えポリヌクレオチド。

【請求項９２】

SEQ ID NO：22～29のいずれか1つの配列を含む、請求項91記載の組換えポリヌクレオチド。

【請求項９３】

前記HLAクラスI遺伝子の第2の対立遺伝子または第2のHLAクラスI遺伝子の対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドをさらに含む、請求項91または92記載の組換えポリヌクレオチド。

【請求項９４】

HLAクラスII遺伝子の対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドをさらに含む、請求項91～93のいずれか一項記載の組換えポリヌクレオチド。

【請求項９５】

前記HLAクラスII遺伝子の対立遺伝子をコードする前記組換えポリヌクレオチドが、SEQ ID NO：30～35のいずれか1つと少なくとも85％の同一性を有する、請求項94記載の組換えポリヌクレオチド。

【請求項９６】

前記HLAクラスII遺伝子の対立遺伝子をコードする前記組換えポリヌクレオチドが、SEQ ID NO：30～35のいずれか1つの配列を含む、請求項95記載の組換えポリヌクレオチド。

【請求項９７】

前記異種ポリヌクレオチド配列が、サイトカインのアミノ酸配列をコードする、請求項91～96のいずれか一項記載の組換えポリヌクレオチド。

【請求項９８】

前記サイトカインが、ケモカイン、インターフェロン、インターロイキン、または腫瘍壊死因子を含む、請求項97記載の組換えポリヌクレオチド。

【請求項９９】

前記サイトカインをコードする前記異種ポリヌクレオチド配列が、初期T細胞活性化抗原-1（ETA-1）、リンパ球活性化因子（LAF）、インターロイキン-1ファミリーメンバー（IL-1α、IL-β、IL-1Ra、IL-18、IL-33、IL-36Ra、IL-36α、IL-36β、IL-36γ、IL-37、IL-38）、インターロイキン-2（IL-2）、インターロイキン-3（IL-3）、インターロイキン-4（IL-4）、インターロイキン-5（IL-5）、インターロイキン-6（IL-6）、インターロイキン-7（IL-7）、インターロイキン-8（IL-8）、インターロイキン-9（IL-9）、インターロイキン-10（IL-10）、インターロイキン-12（IL-12）、インターロイキン-13（IL-13）、インターロイキン-15（IL-15）、インターロイキン-17（IL-17）、インターロイキン-18（IL-18）、インターロイキン-21（IL-21）、インターロイキン-23（IL-23）、インターロイキン-25（IL-25）、インターロイキン-33（IL-33）、インターフェロンアルファ（IFN-α）、インターフェロンラムダ1（IFNλ1（IL-29））、インターフェロンラムダ2（IFNλ2（IL-28A））、インターフェロンラムダ3（IFNλ1（IL-28B））、インターフェロンラムダ4（IFNλ4）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）、マクロファージCSF（CSF-1）、マクロファージ遊走阻止因子（MIF）、CD40L分子（CD40L）、RANTES分子（RANTES）、単球走化性タンパク質（MCP-1）、単球炎症性タンパク質（MIP-1α、MIP-1β）、リンホタクチン、またはフラクタルカインをコードする異種ポリヌクレオチド配列を含む、請求項98記載の組換えポリヌクレオチド。

【請求項１００】

前記サイトカインが、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）を含む、請求項97～99のいずれか一項記載の組換えポリヌクレオチド。

【請求項１０１】

前記サイトカインが、インターフェロンアルファ（IFN-α）、インターフェロンラムダ1（IFNλ1（IL-29））、インターフェロンラムダ2（IFNλ2（IL-28A））、インターフェロンラムダ3（IFNλ1（IL-28B））、インターフェロンラムダ4（IFNλ4）を含む、請求項97～100のいずれか一項記載の組換えポリヌクレオチド。

【請求項１０２】

前記異種ポリヌクレオチド配列が、2つのHLA対立遺伝子の間に1つまたは複数の自己切断ペプチドをコードする、請求項91～101のいずれか一項記載の組換えポリヌクレオチド。

【請求項１０３】

前記自己切断ペプチドが、第1のHLA対立遺伝子の3'末端に、かつ第2のHLA対立遺伝子の5'末端に配置されている、請求項102記載の組換えポリヌクレオチド。

【請求項１０４】
前記自己切断ペプチドが、T2A、P2A、E2A、またはそれらの組合せを含む、請求項102または103記載の組換えポリヌクレオチド。
【請求項１０５】
前記異種ポリヌクレオチド配列が、プロモーターを含む、請求項91～104のいずれか一項記載の組換えポリヌクレオチド。
【請求項１０６】
前記プロモーターが、MNDU3プロモーターまたはEF1αプロモーターを含む、請求項105記載の組換えポリヌクレオチド。
【請求項１０７】
前記異種ポリヌクレオチド配列が、共刺激分子のアミノ酸配列をコードする、請求項91～106のいずれか一項記載の組換えポリヌクレオチド。
【請求項１０８】
前記共刺激分子が、CD86分子（CD86）、CD80分子（CD80）、4-1BBリガンド分子（4-1BBL、CD137Lとしても知られる）、ICOSリガンド分子（ICOS-L）、CD70分子（CD70、CD27Lとしても知られる）、CD40分子（CD40）、OX40リガンド分子（OX40L）、GITRリガンド分子（GITRL）、TIM-4分子（TIM-4）、LIGHT分子（LIGHT）、ICAM1分子（ICAM1）、LFA3分子（LFA3）、CD30分子（CD30）、またはそれらの組合せを含む、請求項107記載の組換えポリヌクレオチド。
【請求項１０９】
前記異種ポリヌクレオチド配列が、SEQ ID NO：36～44のいずれか1つと少なくとも85%の同一性を有する配列を含む、請求項91～108のいずれか一項記載の組換えポリヌクレオチド。
【請求項１１０】
前記異種ポリヌクレオチド配列が、SEQ ID NO：36～44のいずれか1つの配列を含む、請求項109記載の組換えポリヌクレオチド。
【請求項１１１】
前記異種ポリヌクレオチド配列が、病原体の抗原、腫瘍関連抗原、ネオ抗原、アレルゲン、自己免疫応答の標的である抗原、またはそれらのフラグメントのアミノ酸配列をコードする、請求項91～110のいずれか一項記載の組換えポリヌクレオチド。
【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、2022年3月3日に出願された米国仮出願第63/316,251号および2022年10月12日に出願された米国仮出願第63/415,475号の優先権を主張し、これらの仮出願の開示は、全ての目的のためにその全体が参照により本明細書に組み入れられる。
【背景技術】
【０００２】
背景
有効な免疫応答を発生することは、ワクチンの開発のみならずがん免疫療法に不可欠である。養子免疫応答は、プロフェッショナル抗原提示細胞（APC）による抗原提示で始まる。これらの細胞は、典型的に、CD80およびCD86などの共刺激分子と一緒にクラスII主要組織適合遺伝子複合体（MHC）タンパク質を発現する。有効であるために、全細胞免疫療法は、免疫応答の標的である免疫原性抗原を発現する必要があり、免疫原性タンパク質の取込み後に樹状細胞（DC）などのAPCがこのような抗原をT細胞に提示する必要があると一般的に想定されている。したがって、がんおよび関連疾患のための改善された能動免疫療法の必要性もある。本開示は、これらの必要性を満たし、関係する利点も同様に提供する。
【発明の概要】

【０００３】
概要
一局面では、本開示は、（ａ）ヒト白血球抗原（ＨＬＡ）クラスＩ遺伝子の対立遺伝子をそれぞれコードする１種または複数種の組換えポリヌクレオチド；および（ｂ）ＨＬＡクラスＩＩ遺伝子の対立遺伝子をそれぞれコードする１種または複数種の組換えポリヌクレオチドを含む、改変ヒトがん細胞であって、細胞に対して内在性の１種または複数種のＨＬＡ対立遺伝子が不活性化されている改変ヒトがん細胞を提供する。
【０００４】
関連する局面では、本開示は、クラスＩおよびＩＩ ＭＨＣタンパク質を発現する改変ヒトがん細胞を提供し、その際、改変ヒトがん細胞は、（ａ）ＨＬＡクラスＩ遺伝子の対立遺伝子をそれぞれコードする１種または複数種の組換えポリヌクレオチド（例えば、細胞内での組換えクラスＩ ＭＨＣタンパク質の発現のためのもの）；および（ｂ）ＨＬＡクラスＩＩ遺伝子の対立遺伝子をそれぞれコードする１種または複数種の組換えポリヌクレオチド（例えば、細胞内での組換えクラスＩＩ ＭＨＣタンパク質の発現のためのもの）を含み、その際、細胞に対して内在性の１種または複数種のＨＬＡ対立遺伝子は不活性化されている。
【０００５】
一部の態様では、改変ヒトがん細胞は、（ａ）ＨＬＡクラスＩ遺伝子の第１の対立遺伝子をコードする第１の組換えポリヌクレオチドおよびＨＬＡクラスＩ遺伝子の第２の対立遺伝子をコードする第２の組換えポリヌクレオチド、または（ａ）ＨＬＡクラスＩ遺伝子の第１の対立遺伝子をコードする第１の組換えポリヌクレオチドおよび第２のＨＬＡクラスＩ遺伝子の対立遺伝子をコードする第２の組換えポリヌクレオチドを含む。一部の態様では、改変ヒトがん細胞は、（ｂ）第１のＨＬＡクラスＩＩ遺伝子の対立遺伝子をコードする第１の組換えポリヌクレオチドおよび第２のＨＬＡクラスＩＩ遺伝子の対立遺伝子をコードする第２の組換えポリヌクレオチド、または（ｂ）ＨＬＡクラスＩＩ遺伝子の第１の対立遺伝子をコードする第１の組換えポリヌクレオチドおよびＨＬＡクラスＩＩ遺伝子の第２の対立遺伝子をコードする第２の組換えポリヌクレオチドをさらに含む。
【０００６】
一部の態様では、ＨＬＡクラスＩ遺伝子は、ＨＬＡ-Ａ遺伝子、ＨＬＡ-Ｂ遺伝子、ＨＬＡ-Ｃ遺伝子、ＨＬＡ-Ｅ遺伝子、ＨＬＡ-Ｆ遺伝子、ＨＬＡ-Ｇ遺伝子、ベータ-２-ミクログロブリン（Ｂ２Ｍ）遺伝子、またはそれらの組合せを含む。一部の態様では、ＨＬＡ-Ａ遺伝子の対立遺伝子は、ＨＬＡ-Ａ*０１:０１対立遺伝子、ＨＬＡ-Ａ*０２:０１対立遺伝子、ＨＬＡ-Ａ*０２:０６対立遺伝子、ＨＬＡ-Ａ*０３:０１対立遺伝子、ＨＬＡ-Ａ*１１:０１対立遺伝子、ＨＬＡ-Ａ*２３:０１対立遺伝子、ＨＬＡ-Ａ*２４:０２対立遺伝子、ＨＬＡ-Ａ*２６:０１対立遺伝子、ＨＬＡ-Ａ*２９:０２対立遺伝子、ＨＬＡ-Ａ*３１:０１対立遺伝子、ＨＬＡ-Ａ*３２:０１対立遺伝子、ＨＬＡ-Ａ*３３:０３対立遺伝子、ＨＬＡ-Ａ*６８:０１対立遺伝子、またはそれらの組合せを含む。
【０００７】
一部の態様では、ＨＬＡ-Ａ遺伝子の対立遺伝子は、（ｉ）ＨＬＡ-Ａ*０１:０１対立遺伝子およびＨＬＡ-Ａ*６８:０１対立遺伝子；（ｉｉ）ＨＬＡ-Ａ*０２:０１対立遺伝子およびＨＬＡ-Ａ*１１:０１対立遺伝子；（ｉｉｉ）ＨＬＡ-Ａ*０３:０１対立遺伝子およびＨＬＡ-Ａ*２３:０１対立遺伝子；または（ｉｖ）ＨＬＡ-Ａ*３３:０３対立遺伝子および任意でＨＬＡ-Ａ*２４:０２対立遺伝子を含む。
【０００８】
種々の態様では、ＨＬＡクラスＩＩ遺伝子は、ＨＬＡクラスＩＩアルファサブユニット遺伝子、ＨＬＡクラスＩＩベータサブユニット遺伝子、またはそれらの組合せを含む。一部の態様では、ＨＬＡクラスＩＩ遺伝子は、ＨＬＡ-ＤＰ遺伝子、ＨＬＡ-ＤＭ遺伝子、ＨＬＡ-ＤＯ遺伝子、ＨＬＡ-ＤＱ遺伝子、ＨＬＡ-ＤＲ遺伝子、またはそれらの組合せを含む。一部の態様では、ＨＬＡ-ＤＭ遺伝子は、ＨＬＡ-ＤＭＡ遺伝子、ＨＬＡ-ＤＭＢ遺伝子、またはそれらの組合せを含む。一部の態様では、ＨＬＡ-ＤＲ遺伝子は、ＨＬＡ-ＤＲＡ遺伝子、ＨＬＡ-ＤＲＢ１遺伝子、ＨＬＡ-ＤＲＢ３遺伝子、ＨＬＡ-ＤＲＢ４遺伝子、ＨＬＡ-ＤＲＢ５遺伝子、またはそれらの組合せを含む。
【０００９】
一部の態様では、ＨＬＡ-ＤＲ遺伝子は、ＨＬＡ-ＤＲＢ３*０１:０１対立遺伝子、ＨＬＡ-ＤＲＢ３*０

2:02対立遺伝子、HLA-DRB3*03:01対立遺伝子、またはそれらの組合せを含むHLA-DRB3遺伝子である。一部の態様では、HLA-DR遺伝子は、HLA-DRB4*01:01対立遺伝子、HLA-DRB4*01:03対立遺伝子、またはそれらの組合せを含むHLA-DRB4である。一部の態様では、HLA-DR遺伝子は、HLA-DRB5*01:01対立遺伝子、HLA-DRB5*01:02対立遺伝子、HLA-DRB5*02:02対立遺伝子、またはそれらの組合せを含むHLA-DRB5遺伝子である。

【００１０】

ある特定の態様では、HLA-DR遺伝子の対立遺伝子は、（i）HLA-DRB3*02:02対立遺伝子およびHLA-DRB5*01:01対立遺伝子；（ii）HLA-DRB4*01:01対立遺伝子およびHLA-DRB3*01:01対立遺伝子；（iii）HLA-DRB3*03:01対立遺伝子およびHLA-DRB5*01:02対立遺伝子；または（iv）HLA-DRB5*02:02対立遺伝子およびHLA-DRB3*01:01対立遺伝子を含む。

【００１１】

ある特定の他の態様では、HLA-DR遺伝子の対立遺伝子は、（i）HLA-DRB3*02:02対立遺伝子およびHLA-DRB4*01:01対立遺伝子；（ii）HLA-DRB4*01:01対立遺伝子およびHLA-DRB3*03:01対立遺伝子；（iii）HLA-DRB3*01:01対立遺伝子およびHLA-DRB5*01:02対立遺伝子；または（iv）HLA-DRB5*01:01対立遺伝子およびHLA-DRB5*02:02対立遺伝子を含む。

【００１２】

特定の態様では、改変ヒトがん細胞は、SEQ ID NO：22～29のいずれか1つのポリヌクレオチド配列と少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも95％、少なくとも96％、少なくとも97％、少なくとも98％、または少なくとも99％の同一性を有するヒト白血球抗原（HLA）クラスI遺伝子の対立遺伝子をそれぞれコードする1種または複数種の組換えポリヌクレオチドを含む。特定の態様では、改変ヒトがん細胞は、SEQ ID NO：30～35のいずれか1つのポリヌクレオチド配列と少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも95％、少なくとも96％、少なくとも97％、少なくとも98％、または少なくとも99％の同一性を有するヒト白血球抗原（HLA）クラスII遺伝子の対立遺伝子をそれぞれコードする1種または複数種の組換えポリヌクレオチドを含む。特定の態様では、改変ヒトがん細胞は、（a）SEQ ID NO：22～29のいずれか1つのポリヌクレオチド配列と少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも95％、少なくとも96％、少なくとも97％、少なくとも98％、または少なくとも99％の同一性を有するヒト白血球抗原（HLA）クラスI遺伝子の対立遺伝子をそれぞれコードする1種または複数種の組換えポリヌクレオチド、および（b）SEQ ID NO：30～35のいずれか1つのポリヌクレオチド配列と少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも95％、少なくとも96％、少なくとも97％、少なくとも98％、または少なくとも99％の同一性を有するヒト白血球抗原（HLA）クラスII遺伝子の対立遺伝子をそれぞれコードする1種または複数種の組換えポリヌクレオチドを含む。

【００１３】

特定の態様では、改変ヒトがん細胞は、SEQ ID NO：22～29のいずれか1つのポリヌクレオチド配列を有するヒト白血球抗原（HLA）クラスI遺伝子の対立遺伝子をそれぞれコードする1種または複数種の組換えポリヌクレオチドを含む。特定の態様では、改変ヒトがん細胞は、SEQ ID NO：30～35のいずれか1つのポリヌクレオチド配列を有するヒト白血球抗原（HLA）クラスII遺伝子の対立遺伝子をそれぞれコードする1種または複数種の組換えポリヌクレオチドを含む。特定の態様では、改変ヒトがん細胞は、（a）SEQ ID NO：22～29のいずれか1つのポリヌクレオチド配列を有するヒト白血球抗原（HLA）クラスI遺伝子の対立遺伝子をそれぞれコードする1種または複数種の組換えポリヌクレオチド、および（b）SEQ ID NO：30～35のいずれか1つのポリヌクレオチド配列を有するヒト白血球抗原（HLA）クラスII遺伝子の対立遺伝子をそれぞれコードする1種または複数種の組換えポリヌクレオチドを含む。

【００１４】

別の局面では、本開示は、（a）HLA-A*01:01対立遺伝子、HLA-A*68:01対立遺伝子、HLA-DRB3*02:02対立遺伝子、およびHLA-DRB5*01:01対立遺伝子のうちの少なくとも1つをコードする組換えポリヌクレオチド；（b）HLA-A*02:01対立遺伝子、HLA-A*11:01対立遺伝子、HLA-DRB4*01:01対立遺伝子、およびHLA-DRB3*01:01対立遺伝子のうちの少なくとも1つをコードする組換えポリヌクレオチド；（c）HLA-A*03:01対立遺伝子、HLA-A*23:01対立遺伝子、HLA-DRB3*03:01対立遺伝子、およびHLA-DRB5*01:02対立遺伝子のうちの少なくとも1つをコードする組換えポリヌクレオチド；ならびに／または（d）HLA-A*24:02対立遺伝子、HLA-A*33:03対立遺伝子、HLA-DRB5*02:02対立遺伝子、およびHLA-DRB3*01:01対立遺伝子のうちの少なくとも1つをコードする組換えポリヌクレオチドを含む、改変ヒトがん細胞を提供し、その際、細胞に対して内在性の1種または複数種のHLA対立遺伝子は不活性化されている。一部の態様では、改変ヒトがん細胞は、（a）HLA-A*01:01対立遺伝子、HLA-A*68:01対立遺伝子、HLA-DRB3*02:02対立遺伝子、およびHLA-DRB5*01:01対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチド；（b）HLA-A*02:01対立遺伝子、HLA-A*11:01対立遺伝子、HLA-DRB4*01:01対立遺伝子、およびHLA-DRB3*01:01対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチド；（c）HLA-A*03:01対立遺伝子、HLA-A*23:01対立遺伝子、HLA-DRB3*03:01対立遺伝子、およびHLA-DRB5*01:02対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチド；ならびに／または（d）HLA-A*24:02対立遺伝子、HLA-A*33:03対立遺伝子、HLA-DRB5*02:02対立遺伝子、およびHLA-DRB3*01:01対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドを含み、その際、細胞に対して内在性の1種または複数種のHLA対立遺伝子は不活性化されている。特定の態様では、組換えポリヌクレオチドは、本明細書に記載される対立遺伝子をコードする1種または複数種のコドン最適化配列（例えば、SEQ ID NO：22～35）を含む。

【００１５】

さらに別の局面では、本開示は、（a）HLA-A*01:01対立遺伝子、HLA-A*68:01対立遺伝子、HLA-DRB3*02:02対立遺伝子、およびHLA-DRB4*01:01対立遺伝子のうちの少なくとも1つをコードする組換えポリヌクレオチド；（b）HLA-A*02:01対立遺伝子、HLA-A*11:01対立遺伝子、HLA-DRB4*01:01対立遺伝子、およびHLA-DRB3*03:01対立遺伝子のうちの少なくとも1つをコードする組換えポリヌクレオチド；（c）HLA-A*03:01対立遺伝子、HLA-A*23:01対立遺伝子、HLA-DRB3*01:01対立遺伝子、およびHLA-DRB5*01:02対立遺伝子のうちの少なくとも1つをコードする組換えポリヌクレオチド；ならびに／または（d）HLA-A*33:03対立遺伝子、HLA-DRB5*01:01対立遺伝子、およびHLA-DRB5*02:02対立遺伝子のうちの少なくとも1つをコードする組換えポリヌクレオチドを含む、改変ヒトがん細胞を提供し、その際、細胞に対して内在性の1種または複数種のHLA対立遺伝子は不活性化されている。一部の態様では、改変ヒトがん細胞は、（a）HLA-A*01:01対立遺伝子、HLA-A*68:01対立遺伝子、HLA-DRB3*02:02対立遺伝子、およびHLA-DRB4*01:01対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチド；（b）HLA-A*02:01対立遺伝子、HLA-A*11:01対立遺伝子、HLA-DRB4*01:01対立遺伝子、およびHLA-DRB3*03:01対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチド；（c）HLA-A*03:01対立遺伝子、HLA-A*23:01対立遺伝子、HLA-DRB3*01:01対立遺伝子、およびHLA-DRB5*01:02対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチド；ならびに／または（d）HLA-A*33:03対立遺伝子、HLA-DRB5*01:01対立遺伝子、およびHLA-DRB5*02:02対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドを含み、その際、細胞に対して内在性の1種または複数種のHLA対立遺伝子は不活性化されている。（d）の改変ヒトがん細胞は、HLA-A*24:02対立遺伝子をさらに含み得る。特定の態様では、組換えポリヌクレオチドは、本明細書に記載される対立遺伝子をコードする1種または複数種のコドン最適化配列（例えば、SEQ ID NO：22～35）を含む。

【００１６】

種々の態様では、改変ヒトがん細胞は、サイトカインをコードする組換えポリヌクレオ

チドをさらに含む。一部の態様では、サイトカインは、ケモカイン、インターフェロン、インターロイキン、腫瘍壊死因子、またはそれらの組合せを含む。一部の態様では、サイトカインをコードする組換えポリヌクレオチドは、初期T細胞活性化抗原-1（early T cell activation antigen-1）（ETA-1）、リンパ球活性化因子（LAF）、インターロイキン-1ファミリーメンバー（IL-1α、IL-β、IL-1Ra、IL-18、IL-33、IL-36Ra、IL-36α、IL-36β、IL-36γ、IL-37、IL-38）、インターロイキン-2（IL-2）、インターロイキン-3（IL-3）、インターロイキン-4（IL-4）、インターロイキン-5（IL-5）、インターロイキン-6（IL-6）、インターロイキン-7（IL-7）、インターロイキン-8（IL-8）、インターロイキン-9（IL-9）、インターロイキン-10（IL-10）、インターロイキン-12（IL-12）、インターロイキン-13（IL-13）、インターロイキン-15（IL-15）、インターロイキン-17（IL-17）、インターロイキン-18（IL-18）、インターロイキン-21（IL-21）、インターロイキン-23（IL-23）、インターロイキン-25（IL-25）、インターロイキン-33（IL-33）、インターフェロンアルファ（IFN-α）、インターフェロンラムダ1（IFNλ1（IL-29））、インターフェロンラムダ2（IFNλ2（IL-28A））、インターフェロンラムダ3（IFNλ3（IL-28B））、インターフェロンラムダ4（IFNλ4）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）、マクロファージCSF（CSF-1）、マクロファージ遊走阻止因子（MIF）、CD40L分子（CD40L）、RANTES分子（RANTES）、単球走化性タンパク質（MCP-1）、単球炎症性タンパク質（MIP-1α、MIP-1β）、リンホタクチン、フラクタルカイン、またはそれらの組合せをコードする組換えポリヌクレオチドを含む。一部の態様では、サイトカインは、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）を含む。一部の態様では、サイトカインは、インターフェロンアルファ（IFN-α）、例えば、IFN-α2aまたはIFN-α2bなどを含む。一部の態様では、サイトカインは、GM-CSFおよび（IFN-α）、好ましくはIFN-α2aまたはIFN-α2bを含む。一部の態様では、IFN-αは、ペグ化IFN-α2aを含む外因性タンパク質である。

【００１７】

一部の態様では、サイトカインは、SEQ ID NO：39と少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも95％、少なくとも96％、少なくとも97％、少なくとも98％、または少なくとも99％の同一性を有するポリヌクレオチドによってコードされる顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）を含む。一部の態様では、サイトカインは、SEQ ID NO：40と少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも95％、少なくとも96％、少なくとも97％、少なくとも98％、または少なくとも99％の同一性を有するポリヌクレオチドによってコードされるインターフェロンアルファ（IFN-α）を含む。一部の態様では、サイトカインは、GM-CSFおよびIFN-α、例えば、IFN-α2aまたはIFN-α2bなどを含む。一部の態様では、CM-CSFをコードする組換えポリヌクレオチドは、SEQ ID NO：39を含む。一部の態様では、IFN-αをコードする組換えポリヌクレオチドは、SEQ ID NO：40を含む。一部の態様では、サイトカインは、インターロイキン-7（IL-7）を含む。一部の態様では、サイトカインは、SEQ ID NO：41と少なくとも65％、少なくとも70％、少なくとも75％、少なくとも80％、少なくとも90％、少なくとも95％、または少なくとも99％の同一性を有するポリヌクレオチドによってコードされるIL-7を含む。一部の態様では、IL-7をコードする組換えポリヌクレオチドは、SEQ ID NO：41を含む。一部の態様では、サイトカインは、SEQ ID NO：42と少なくとも65％、少なくとも70％、少なくとも75％、少なくとも80％、少なくとも90％、少なくとも95％、または少なくとも99％の同一性を有するポリヌクレオチドによってコードされるIL-7を含む。一部の態様では、IL-7をコードする組換えポリヌクレオチドは、SEQ ID NO：42を含む。一部の態様では、サイトカインは、インターロイキン-12（IL-12）を含む。一部の態様では、サイトカインは、サブユニットp40およびp35を含有する生体活性型のIL-12を含む。一部の態様では、サイトカインは、SEQ ID NO：44と少なくとも65％、少なくとも70％、少なくとも75％、少なくとも80％、少なくとも90％、少なくとも95％、または少なくとも99％の同一性を有するポリヌクレオチドによってコードさ

れるIL-12を含む。一部の態様では、IL-12をコードする組換えポリヌクレオチドは、SEQ ID NO：44を含む。

【００１８】

種々の態様では、改変ヒトがん細胞は、共刺激分子をコードする組換えポリヌクレオチドをさらに含む。一部の態様では、共刺激分子をコードする組換えポリヌクレオチドは、CD86分子（CD86）、CD80分子（CD80）、4-1BBリガンド分子（4-1BBL、TNFSF9またはCD137Lとしても知られる）、ICOSリガンド分子（ICOS-L）、CD70分子（CD70、CD27Lとしても知られる）、CD40分子（CD40）、OX40リガンド分子（OX40L）、GITRリガンド分子（GITRL）、TIM-4分子（TIM-4）、LIGHT分子（LIGHT）、ICAM1分子（ICAM1）、LFA3分子（LFA3）、CD30分子（CD30）、またはそれらの組合せをコードする組換えポリヌクレオチドを含む。

【００１９】

一部の態様では、改変ヒトがん細胞は、病原体の抗原、腫瘍関連抗原、ネオ抗原、アレルゲン、自己免疫応答の標的である抗原、それらのフラグメント、またはそれらの組合せをコードする組換えポリヌクレオチドをさらに含む。

【００２０】

一部の態様では、改変ヒトがん細胞に内在性の1種または複数種のHLA-Aおよび／またはHLA-DR対立遺伝子は不活性化されている。一部の態様では、1種または複数種のHLA-A対立遺伝子は、HLA-A*24:02対立遺伝子および／またはHLA-A*11:01対立遺伝子を含む。一部の態様では、1種または複数種のHLA-DR対立遺伝子は、1種または複数種のHLA-DRB3対立遺伝子を含む。一部の態様では、1種または複数種のHLA-DRB3対立遺伝子は、HLA-DRB3*01:01対立遺伝子および／またはHLA-DRB3*02:02対立遺伝子を含む。

【００２１】

上記態様のいずれかでは、改変ヒトがん細胞内に存在する組換えポリヌクレオチドの1種または複数種は、細胞内のベクターに存在する。一部の態様では、HLAクラスI遺伝子の対立遺伝子をそれぞれコードする1種または複数種の組換えポリヌクレオチドおよびHLAクラスII遺伝子の対立遺伝子をそれぞれコードする1種または複数種の組換えポリヌクレオチドは、細胞内の同じベクターに存在する。一部の態様では、ベクターは、HLAクラスI遺伝子の対立遺伝子をそれぞれコードする2つの組換えポリヌクレオチドを含む。他の態様では、ベクターは、HLAクラスII遺伝子の対立遺伝子をそれぞれコードする2つの組換えポリヌクレオチドを含む。他の態様では、ベクターは、HLAクラスI遺伝子の対立遺伝子をそれぞれコードする2つの組換えポリヌクレオチドおよびHLAクラスII遺伝子の対立遺伝子をそれぞれコードする2つの組換えポリヌクレオチドを含む。さらに他の態様では、HLAクラスI遺伝子の対立遺伝子をそれぞれコードする1種または複数種の組換えポリヌクレオチドおよびHLAクラスII遺伝子の対立遺伝子をそれぞれコードする1種または複数種の組換えポリヌクレオチドは、細胞内の別々のベクターに存在する。さらに他の態様では、HLAクラスI遺伝子の2つの対立遺伝子をそれぞれコードする1種または複数種の組換えポリヌクレオチドおよびHLAクラスII遺伝子の2つの対立遺伝子をそれぞれコードする1種または複数種の組換えポリヌクレオチドは、細胞内の別々のベクターに存在する。

【００２２】

一部の態様では、改変ヒトがん細胞内に存在する組換えポリヌクレオチドの1種または複数種は、SEQ ID NO：22～35のいずれか1つと少なくとも85％の同一性を有する配列を含む。一部の態様では、改変ヒトがん細胞内に存在する組換えポリヌクレオチドの1種または複数種は、SEQ ID NO：22～35のいずれか1つによってコードされるポリペプチドと少なくとも85％の同一性を有するポリペプチドをコードする配列を含む。一部の態様では、改変ヒトがん細胞内に存在する組換えポリヌクレオチドの1種または複数種は、SEQ ID NO：22～35のいずれか1つの配列を含む。

【００２３】

一部の態様では、ヒトがん細胞はヒトがん細胞株である。ある特定の態様では、ヒトがん細胞株は、乳がん（例えば、SV-BR-1）、前立腺がん（例えば、PC-3、LNCaP）、黒色腫（例えば、SK-MEL-24）、または肺がん（例えば、NCI-H2228）細胞株である。

【００２４】

種々の態様では、改変ヒトがん細胞内に存在する1種または複数種の組換えポリヌクレオチドは、それぞれ、第1のHLA対立遺伝子をコードするポリヌクレオチド配列と第2のHLA対立遺伝子をコードするポリヌクレオチド配列との間に異種ポリヌクレオチド配列を含む。一部の態様では、異種ポリヌクレオチド配列は、1つまたは複数の自己切断ペプチドをコードする。一部の態様では、自己切断ペプチドは、第1のHLA対立遺伝子の3'末端に、かつ第2のHLA対立遺伝子の5'末端に配置されている。一部の態様では、自己切断ペプチドは、T2A、P2A、E2A、および／またはそれらの組合せを含む。一部の態様では、異種ポリヌクレオチド配列は非コード配列である。

【００２５】

別の局面では、本開示は、（a）GM-CSF、IFN-α、CD86、IL-12、CD80、HLA-DRA、IL-7、および4-1BBLより選択される少なくとも1つの遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドをそれぞれ含む1つもしくは複数のベクター；（b）HLA-A*01:01対立遺伝子、HLA-A*68:01対立遺伝子、HLA-A*02:01対立遺伝子、HLA-A*11:01対立遺伝子、HLA-A*03:01対立遺伝子、HLA-A*23:01対立遺伝子、HLA-A*24:02、およびHLA-A*33:03対立遺伝子より選択される少なくとも1つのHLA-A対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドをそれぞれ含む1つもしくは複数のベクター；ならびに／または（c）HLA-DRB3*02:02、HLA-DRB5*01:01、HLA-DRB4*01:01、HLA-DRB3*01:01、HLA-DRB3*03:01、HLA-DRB5*01:02、および／もしくはHLA-DRB5*02:02より選択される少なくとも1つのHLA-DR対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドをそれぞれ含む1つもしくは複数のベクターを含む改変ヒトがん細胞を提供し、その際、細胞に対して内在性の1種または複数種のHLA対立遺伝子は不活性化されている。

【００２６】

ある特定の態様では、改変ヒトがん細胞は、（a）GM-CSF、IFN-α、CD86、IL-12、CD80、HLA-DRA、IL-7、および4-1BBLより選択される2つの異なる遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドをそれぞれ含む4つのベクターを含む。ある特定の他の態様では、改変ヒトがん細胞は、（b）HLA-A*01:01対立遺伝子およびHLA-A*68:01対立遺伝子、もしくはHLA-A*02:01対立遺伝子およびHLA-A*11:01対立遺伝子、もしくはHLA-A*03:01対立遺伝子およびHLA-A*23:01対立遺伝子、もしくはHLA-A*24:02対立遺伝子およびHLA-A*33:03対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドを含む1つのベクター；ならびに／または（c）HLA-DRB3*02:02対立遺伝子およびHLA-DRB5*01:01対立遺伝子、もしくはHLA-DRB4*01:01対立遺伝子およびHLA-DRB3*01:01対立遺伝子、もしくはHLA-DRB3*03:01対立遺伝子およびHLA-DRB5*01:02対立遺伝子、もしくはHLA-DRB5*02:02対立遺伝子およびHLA-DRB3*01:01対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドを含む1つのベクターを含む。

【００２７】

特定の態様では、改変ヒトがん細胞は、（a）GM-CSF、IFN-α、CD86、IL-12、CD80、HLA-DRA、IL-7、および4-1BBLより選択される2つの異なる遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドをそれぞれ含む4つのベクター；（b）HLA-A*01:01対立遺伝子およびHLA-A*68:01対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドを含む1つのベクター；ならびに（c）HLA-DRB3*02:02対立遺伝子およびHLA-DRB5*01:01対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドを含む1つのベクターを含む。

【００２８】

特定の態様では、改変ヒトがん細胞は、（a）GM-CSF、IFN-α、CD86、IL-12、CD80、HLA-DRA、IL-7、および4-1BBLより選択される2つの異なる遺伝子をコードす

る組換えポリヌクレオチドをそれぞれ含む4つのベクター；（b）HLA-A*02:01対立遺伝子およびHLA-A*11:01対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドを含む1つのベクター；ならびに（c）HLA-DRB4*01:01対立遺伝子およびHLA-DRB3*01:01対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドを含む1つのベクターを含む。

【００２９】

特定の態様では、改変ヒトがん細胞は、（a）GM-CSF、IFN-α、CD86、IL-12、CD80、HLA-DRA、IL-7、および4-1BBLより選択される2つの異なる遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドをそれぞれ含む4つのベクター；（b）HLA-A*03:01対立遺伝子およびHLA-A*23:01対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドを含む1つのベクター；ならびに（c）HLA-DRB3*03:01対立遺伝子およびHLA-DRB5*01:02対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドを含む1つのベクターを含む。

【００３０】

特定の態様では、改変ヒトがん細胞は、（a）GM-CSF、IFN-α、CD86、IL-12、CD80、HLA-DRA、IL-7、および4-1BBLより選択される2つの異なる遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドをそれぞれ含む4つのベクター；（b）HLA-A*24:02対立遺伝子およびHLA-A*33:03対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドを含む1つのベクター；ならびに（c）HLA-DRB5*02:02対立遺伝子およびHLA-DRB3*01:01対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドを含む1つのベクターを含む。

【００３１】

種々の態様では、細胞に対して内在性の1種または複数種のHLA-Aおよび／またはHLA-DR対立遺伝子は不活性化されている。一部の態様では、改変ヒトがん細胞内の1種または複数種の不活性化内在性HLA-A対立遺伝子は、HLA-A*24:02対立遺伝子および／またはHLA-A*11:01対立遺伝子を含む。一部の態様では、改変ヒトがん細胞内の1種または複数種の不活性化内在性HLA-DR対立遺伝子は、1種または複数種のHLA-DRB3対立遺伝子を含む。一部の態様では、1種または複数種の不活性化内在性HLA-DRB3対立遺伝子は、HLA-DRB3*01:01対立遺伝子および／またはHLA-DRB3*02:02対立遺伝子を含む。

【００３２】

一部の態様では、組換えポリヌクレオチドの1種または複数種は、SEQ ID NO：22～44のいずれか1つと少なくとも85％の同一性を有する配列を含む。一部の態様では、組換えポリヌクレオチドの1種または複数種は、SEQ ID NO：22～44のいずれか1つの配列を含む。

【００３３】

一部の態様では、ヒトがん細胞はヒトがん細胞株である。ある特定の態様では、ヒトがん細胞株は、乳がん（例えば、SV-BR-1）、前立腺がん（例えば、PC-3、LNCaP）、黒色腫（例えば、SK-MEL-24）、または肺がん（例えば、NCI-H2228）細胞株である。

【００３４】

一部の態様では、本明細書に記載される改変ヒトがん細胞は複製不能な改変ヒトがん細胞である。一部の態様では、改変ヒトがん細胞は、照射、凍結融解、および／またはマイトマイシンC処理によって複製不能にされている。一部の態様では、改変ヒトがん細胞はヒトがん細胞株である。一部の態様では、改変ヒトがん細胞は、不活性化CD47分子をさらに含む。一部の態様では、改変ヒトがん細胞は、不活性化Ii（CD74）分子をさらに含む。

【００３５】

別の局面では、本開示は、本明細書に記載される改変ヒトがん細胞を含む組成物を提供する。一部の態様では、組成物は、少なくとも1,000,000個の細胞を含む。一部の態様では、本明細書に記載される改変ヒトがん細胞を含む組成物は、薬学的に許容される担体をさらに含む薬学的組成物として製剤化される。一部の態様では、薬学的組成物は、凍結保護物質をさらに含む。

【００３６】
別の局面では、本開示は、対象におけるがんを処置するための方法であって、対象に本明細書に記載される薬学的組成物の治療有効量を投与する段階を含む方法を提供する。一部の態様では、薬学的組成物は毎週投与される。一部の態様では、薬学的組成物は、少なくとも1,000,000個の細胞の用量で投与される。一部の態様では、薬学的組成物は、対象の上背部または大腿に皮内投与される。一部の態様では、方法は、薬学的組成物の投与の少なくとも2日前に対象にシクロホスファミドの治療有効量を投与する段階をさらに含む。一部の態様では、方法は、薬学的組成物の投与の少なくとも1時間後および少なくとも1日後に対象にIFN-α2a、ペグ化IFN-α2a、またはIFN-α2bの治療有効量を投与する段階をさらに含む。

【００３７】
別の局面では、本開示は、がんを有する、それを必要とする対象を処置するための、本明細書に記載される薬学的組成物を含むキットを提供する。一部の態様では、キットは、IFN-α2bの治療有効量をさらに含む。キットは、本明細書に記載される方法のいずれかを使用して対象を処置するための説明書を含む場合がある。

【００３８】
別の局面では、本開示は、（a）HLA-A*02:01対立遺伝子、HLA-A*11:01対立遺伝子、HLA-DRB4*01:01対立遺伝子、およびHLA-DRB3*03:01対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチド；（b）HLA-A*01:01対立遺伝子、HLA-A*68:01対立遺伝子、HLA-DRB3*02:02対立遺伝子、およびHLA-DRB4*01:01対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチド；（c）HLA-A*03:01対立遺伝子、HLA-A*23:01対立遺伝子、HLA-DRB3*01:01対立遺伝子、およびHLA-DRB5*01:02対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチド；ならびに／または（d）HLA-A*33:03対立遺伝子、HLA-DRB5*01:01対立遺伝子、およびHLA-DRB5*02:02対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドを含むベクターを提供し、その際、（a）～（d）における各組換えポリヌクレオチドは、2つのHLA対立遺伝子の間に自己切断ペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに含む。一部の態様では、（d）におけるベクターは、HLA-A*24:02対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドをさらに含む。一部の態様では、自己切断ペプチドをコードするポリヌクレオチドは、第1のHLA対立遺伝子の3'末端に、かつ第2のHLA対立遺伝子の5'末端に配置されている。一部の態様では、自己切断ペプチドは、T2A、P2A、E2A、および／またはそれらの組合せを含む。

【００３９】
種々の態様では、本明細書に記載されるベクター中の（a）～（d）のいずれかに存在する組換えポリヌクレオチドは、SEQ ID NO：22～35のいずれか1つと少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%の同一性を有する配列のうちの少なくとも1つを含む。一部の態様では、ベクター中の（a）～（d）のいずれかに存在する組換えポリヌクレオチドは、SEQ ID NO：22～35のいずれか1つによってコードされるポリペプチドと少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%の同一性を有するポリペプチドをコードする配列を含む。一部の態様では、組換えポリヌクレオチドは、SEQ ID NO：22～35のいずれか1つのうちの少なくとも1つを含む。一部の態様では、組換えポリヌクレオチドは、MNDU3プロモーターを含む。

【００４０】
一部の態様では、本明細書に記載されるベクター中の（a）～（d）のいずれかに存在する組換えポリヌクレオチドは、SEQ ID NO：22～29のいずれか1つと少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%の同一性を有するHLAクラスI遺伝子を含む。一部の態様では、本明細書に記載されるベクター中の（a）～（d）のいずれかに存在する組換えポリヌクレオチドは、SEQ ID NO：30～35のいずれか1つと少なくとも85%、少なく

とも90％、少なくとも95％、少なくとも96％、少なくとも97％、少なくとも98％、または少なくとも99％の同一性を有するHLAクラスII遺伝子を含む。一部の態様では、本明細書に記載されるベクター中の（a）～（d）のいずれかに存在する組換えポリヌクレオチドは、SEQ ID NO：22～29のいずれか1つと少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも95％、少なくとも96％、少なくとも97％、少なくとも98％、または少なくとも99％の同一性を有するHLAクラスI遺伝子、およびSEQ ID NO：30～35のいずれか1つと少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも95％、少なくとも96％、少なくとも97％、少なくとも98％、または少なくとも99％の同一性を有するHLAクラスII遺伝子を含む。

【００４１】

一部の態様では、本明細書に記載されるベクター中の（a）～（d）のいずれかに存在する組換えポリヌクレオチドは、SEQ ID NO：22～29のいずれか1つのポリヌクレオチド配列を有するHLAクラスI遺伝子を含む。一部の態様では、本明細書に記載されるベクター中の（a）～（d）のいずれかに存在する組換えポリヌクレオチドは、SEQ ID NO：30～35のいずれか1つのポリヌクレオチド配列を有するHLAクラスII遺伝子を含む。一部の態様では、本明細書に記載されるベクター中の（a）～（d）のいずれかに存在する組換えポリヌクレオチドは、SEQ ID NO：22～29のいずれか1つのポリヌクレオチド配列を有するHLAクラスI遺伝子、およびSEQ ID NO：30～35のいずれか1つのポリヌクレオチド配列を有するHLAクラスII遺伝子を含む。

【００４２】

種々の態様では、ベクターは、サイトカインをコードする組換えポリヌクレオチドをさらに含む。一部の態様では、サイトカインは、ケモカイン、インターフェロン、インターロイキン、腫瘍壊死因子、またはそれらの組合せを含む。一部の態様では、サイトカインをコードする組換えポリヌクレオチドは、初期T細胞活性化抗原-1（ETA-1）、リンパ球活性化因子（LAF）、インターロイキン-1ファミリーメンバー（IL-1α、IL-β、IL-1Ra、IL-18、IL-33、IL-36Ra、IL-36α、IL-36β、IL-36γ、IL-37、IL-38）、インターロイキン-2（IL-2）、インターロイキン-3（IL-3）、インターロイキン-4（IL-4）、インターロイキン-5（IL-5）、インターロイキン-6（IL-6）、インターロイキン-7（IL-7）、インターロイキン-8（IL-8）、インターロイキン-9（IL-9）、インターロイキン-10（IL-10）、インターロイキン-12（IL-12）、インターロイキン-13（IL-13）、インターロイキン-15（IL-15）、インターロイキン-17（IL-17）、インターロイキン-18（IL-18）、インターロイキン-21（IL-21）、インターロイキン-23（IL-23）、インターロイキン-25（IL-25）、インターロイキン-33（IL-33）、インターフェロンアルファ（IFN-α）、インターフェロンラムダ1（IFNλ1（IL-29））、インターフェロンラムダ2（IFNλ2（IL-28A））、インターフェロンラムダ3（IFNλ3（IL-28B））、インターフェロンラムダ4（IFNλ4）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）、マクロファージCSF（CSF-1）、マクロファージ遊走阻止因子（MIF）、CD40L分子（CD40L）、RANTES分子（RANTES）、単球走化性タンパク質（MCP-1）、単球炎症性タンパク質（MIP-1α、MIP-1β）、リンホタクチン、フラクタルカイン、またはそれらの組合せをコードする組換えポリヌクレオチドを含む。一部の態様では、サイトカインは、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）を含む。一部の態様では、サイトカインは、例えば、IFN-α2aまたはIFN-α2bなどのインターフェロンアルファ（IFN-α）を含む。一部の態様では、サイトカインは、GM-CSFおよびIFN-α、好ましくはIFN-α2aまたはIFN-α2bを含む。

【００４３】

一部の態様では、ベクターは、共刺激分子をコードする組換えポリヌクレオチドをさらに含む。一部の態様では、共刺激分子をコードする組換えポリヌクレオチドは、CD86分子（CD86）、CD80分子（CD80）、4-1BBリガンド分子（4-1BBL、CD137Lとしても知られる）、ICOSリガンド分子（ICOS-L）、CD70分子（CD70、CD27Lとしても知られる）、CD40分子（CD40）、OX40リガンド分子（OX40L）、GITRリガンド分

子（GITRL）、TIM-4分子（TIM-4）、LIGHT分子（LIGHT）、ICAM1分子（ICAM1）、LFA3分子（LFA3）、CD30分子（CD30）、またはそれらの組合せをコードする組換えポリヌクレオチドを含む。

【００４４】

一部の態様では、ベクターは、病原体の抗原、腫瘍関連抗原、ネオ抗原、アレルゲン、自己免疫応答の標的である抗原、それらのフラグメント、またはそれらの組合せをコードする組換えポリヌクレオチドをさらに含む。

【００４５】

別の局面では、本開示は、SEQ ID NO：22～29のいずれか1つと少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも95％、少なくとも96％、少なくとも97％、少なくとも98％、または少なくとも99％の同一性を有するHLAクラスI遺伝子の対立遺伝子をコードする配列および任意で少なくとも1つの異種ポリヌクレオチド配列を含む組換えポリヌクレオチドを提供する。一部の態様では、組換えポリヌクレオチドは、SEQ ID NO：22～29のいずれか1つの配列を含む。一部の態様では、組換えポリヌクレオチドは、SEQ ID NO：22～29のいずれか1つによってコードされるポリペプチドと少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも95％、少なくとも96％、少なくとも97％、少なくとも98％、または少なくとも99％の同一性を有するポリペプチドをコードする配列を含む。一部の態様では、HLAクラスI遺伝子の対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドは、SEQ ID NO：22～29のいずれか1つの配列を含む。一部の態様では、組換えポリヌクレオチドは、HLAクラスI遺伝子の第2の対立遺伝子または第2のHLAクラスI遺伝子の対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドをさらに含む。

【００４６】

一部の態様では、組換えポリヌクレオチドは、HLAクラスII遺伝子の対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドをさらに含む。一部の態様では、HLAクラスII遺伝子の対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドは、SEQ ID NO：30～35のいずれか1つと少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも95％、少なくとも96％、少なくとも97％、少なくとも98％、または少なくとも99％の同一性を有する。一部の態様では、組換えポリヌクレオチドは、SEQ ID NO：30～35のいずれか1つの配列を含む。一部の態様では、組換えポリヌクレオチドは、SEQ ID NO：30～35のいずれか1つによってコードされるポリペプチドと少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも95％、少なくとも96％、少なくとも97％、少なくとも98％、または少なくとも99％の同一性を有するポリペプチドをコードする配列を含む。一部の態様では、HLAクラスII遺伝子の対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドは、SEQ ID NO：30～35のいずれか1つの配列を含む。

【００４７】

種々の態様では、組換えポリヌクレオチドは、サイトカインのアミノ酸配列をコードする異種ポリヌクレオチド配列を含む。一部の態様では、サイトカインは、ケモカイン、インターフェロン、インターロイキン、腫瘍壊死因子、またはそれらの組合せを含む。一部の態様では、サイトカインをコードする異種ポリヌクレオチド配列は、初期T細胞活性化抗原-1（ETA-1）、リンパ球活性化因子（LAF）、インターロイキン-1ファミリーメンバー（IL-1α、IL-β、IL-1Ra、IL-18、IL-33、IL-36Ra、IL-36α、IL-36β、IL-36γ、IL-37、IL-38）、インターロイキン-2（IL-2）、インターロイキン-3（IL-3）、インターロイキン-4（IL-4）、インターロイキン-5（IL-5）、インターロイキン-6（IL-6）、インターロイキン-7（IL-7）、インターロイキン-8（IL-8）、インターロイキン-9（IL-9）、インターロイキン-10（IL-10）、インターロイキン-12（IL-12）、インターロイキン-13（IL-13）、インターロイキン-15（IL-15）、インターロイキン-17（IL-17）、インターロイキン-18（IL-18）、インターロイキン-21（IL-21）、インターロイキン-23（IL-23）、インターロイキン-25（IL-25）、インターロイキン-33（IL-33）、インターフェロンアルファ（IFN-α）、インターフェロンラムダ1（IFNλ1（IL-29））、インターフェロンラムダ2（IFNλ2（IL-28A））、インターフ

ェロンラムダ3（IFNλ3（IL-28B））、インターフェロンラムダ4（IFNλ4）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）、マクロファージCSF（CSF-1）、マクロファージ遊走阻止因子（MIF）、CD40L分子（CD40L）、RANTES分子（RANTES）、単球走化性タンパク質（MCP-1）、単球炎症性タンパク質（MIP-1α、MIP-1β）、リンホタクチン、フラクタルカイン、またはそれらの組合せをコードする異種ポリヌクレオチド配列を含む。一部の態様では、サイトカインは、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）を含む。一部の態様では、サイトカインは、インターフェロンアルファ（IFN-α）、例えば、IFN-α2aまたはIFN-α2bなどを含む。一部の態様では、サイトカインは、GM-CSFおよびIFN-α、好ましくはIFN-α2aまたはIFN-α2bを含む。一部の態様では、IFN-αは、ペグ化IFN-α2aを含む外因性タンパク質である。

【００４８】

種々の態様では、組換えポリヌクレオチドは、2つのHLA対立遺伝子の間に1つまたは複数の自己切断ペプチドをコードする異種ポリヌクレオチド配列を含む。一部の態様では、組換えポリヌクレオチドは、HLA対立遺伝子と、別のHLA対立遺伝子、サイトカイン、共刺激分子、またはそれらの組合せとの間に1つまたは複数の自己切断ペプチドをコードする異種ポリヌクレオチド配列を含む。一部の態様では、自己切断ペプチドは、第1のHLA対立遺伝子の3'末端に、かつ第2のHLA対立遺伝子の5'末端に配置されている。一部の態様では、自己切断ペプチドは、T2A、P2A、E2A、またはそれらの組合せを含む。

【００４９】

一部の態様では、組換えポリヌクレオチドは、プロモーターを含む異種ポリヌクレオチド配列を含む。一部の態様では、プロモーターは、MNDU3プロモーターまたはEF1αプロモーターを含む。

【００５０】

種々の態様では、組換えポリヌクレオチドは、共刺激分子のアミノ酸配列をコードする異種ポリヌクレオチド配列を含む。一部の態様では、共刺激分子は、CD86分子（CD86）、CD80分子（CD80）、4-1BBリガンド分子（4-1BBL、CD137Lとしても知られる）、ICOSリガンド分子（ICOS-L）、CD70分子（CD70、CD27Lとしても知られる）、CD40分子（CD40）、OX40リガンド分子（OX40L）、GITRリガンド分子（GITRL）、TIM-4分子（TIM-4）、LIGHT分子（LIGHT）、ICAM1分子（ICAM1）、LFA3分子（LFA3）、CD30分子（CD30）、またはそれらの組合せを含む。

【００５１】

一部の態様では、組換えポリヌクレオチドは、SEQ ID NO：36～44のいずれか1つと少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%の同一性を有する配列を含む異種ポリヌクレオチド配列を含む。一部の態様では、異種ポリヌクレオチドは、SEQ ID NO：36～44のいずれか1つによってコードされるポリペプチドと少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%の同一性を有するポリペプチドをコードする配列を含む。一部の態様では、異種ポリヌクレオチド配列は、SEQ ID NO：36～44のいずれか1つの配列を含む。

【００５２】

一部の態様では、異種ポリヌクレオチド配列は、病原体の抗原、腫瘍関連抗原、ネオ抗原、アレルゲン、自己免疫応答の標的である抗原、それらのフラグメント、またはそれらの組合せのアミノ酸配列をコードする。

【図面の簡単な説明】

【００５３】

【図１】BC1.68.3.4（BC1）の略図を示す。HLA-A*01:01、HLA-A*68:01、HLA-DRB3*02:02およびHLA-DRB4*01:01を含む4つのHLA対立遺伝子の挿入されたプラスミド骨格pCC1-cを示す。プラスミドは、5'末端にサイトメガロウイルス（CMV）強化プロモーター（CMV強化5' LTR）を含む。AMP：アンピシリン耐性遺伝子。PSI：パ

ッケージングシグナル。RRE：Rev応答性エレメント。cPPT：セントラルポリプリン配列。EF1a：EF1アルファプロモーター。MNDU3：MNDU3プロモーター。T2A、P2A、およびE2A：2A自己スプライシングペプチド。

【図２】BC2.11.4.3（BC2）の略図を示す。HLA-A*02:01、HLA-A*11:01、HLA-DRB4*01:01およびHLA-DRB3*03:01を含む4つのHLA対立遺伝子の挿入を有するプラスミド骨格、pCC1-cを示す。プラスミドは、5'末端にサイトメガロウイルス（CMV）強化プロモーター（CMV強化5' LTR）を含む。AMP：アンピシリン耐性遺伝子。PSI：パッケージングシグナル。RRE：Rev応答性エレメント。cPPT：セントラルポリプリン配列。EF1a：EF1アルファプロモーター。MNDU3：MNDU3プロモーター。T2A、P2A、およびE2A：2A自己スプライシングペプチド。

【図３】BC3.23.3.5（BC3）の略図を示す。HLA-A*03:01、HLA-A*23:01、HLA-DRB3*01:01およびHLA-DRB5*01:02を含む4つのHLA対立遺伝子の挿入を有するプラスミド骨格、pCC1-cを示す。プラスミドは、5'末端にサイトメガロウイルス（CMV）強化プロモーター（CMV強化5' LTR）を含む。AMP：アンピシリン耐性遺伝子。PSI：パッケージングシグナル。RRE：Rev応答性エレメント。cPPT：セントラルポリプリン配列。EF1a：EF1アルファプロモーター。MNDU3：MNDU3プロモーター。T2A、P2A、およびE2A：2A自己スプライシングペプチド。

【図４】BC24.33.5.5（BC4）の略図を示す。HLA-A*24:02、HLA-A*33:03、HLA-DRB5*01:01およびHLA-DRB5*02:02を含む4つのHLA対立遺伝子の挿入を有するプラスミド骨格、pCC1-cを示す。プラスミドは、5'末端にサイトメガロウイルス（CMV）強化プロモーター（CMV強化5' LTR）を含む。AMP：アンピシリン耐性遺伝子。PSI：パッケージングシグナル。RRE：Rev応答性エレメント。cPPT：セントラルポリプリン配列。EF1a：EF1アルファプロモーター。MNDU3：MNDU3プロモーター。T2A、P2A、およびE2A：2A自己スプライシングペプチド。

【図５】それぞれT細胞および樹状細胞（DC）上に提示される共有共刺激分子およびそれらのリガンドを示す。

【図６】Bria-IMTおよびBria-OTS治療薬の二重作用機作を示す。SV-BR-1-GM細胞は、DCによる抗原提示を支援するGM-CSFを分泌する。がん細胞抗原は、細胞の分解後にDCによって取り入れられ、$CD4^+$および$CD8^+$ T細胞に提示され、それにより腫瘍に対する免疫応答を誘導する。SV-BR-1-GM細胞はまた、T細胞を直接活性化して、免疫応答への追加的なブーストとしてがんとの戦いを刺激することができる。

【図７Ａ】Bria-OTS細胞株を発生させるための実験戦略を示す。（A）CRISPR/Cas9によって内在性HLA-A/DRB遺伝子を最初にKOして、Bria-KO細胞を生成する。次いで、4つの独特な構築物の順次レンチウイルス形質導入によってGM-CSFならびに他のサイトカインおよび共刺激分子を過剰発現させてBria-APTCを生成する。最後に、レンチウイルス形質導入によって2つのHLA-Aおよび2つのHLA-DRB対立遺伝子を過剰発現させて、親腫瘍細胞毎に4つの細胞株の集合（Bria-OTS-1/2/3/4）を生成する。（B）独立したプロモーターから2つの異なる遺伝子を発現させるために使用されたレンチウイルスベクター。Bria-APTCを生成するために使用されたサイトカインおよび共刺激分子（左の表）。最終Bria-OTS産物を生成するために使用されたHLA-AおよびHLA-DRB対立遺伝子（右の表）。

【図７Ｂ】図7Aの説明を参照されたい。

【図８】SV-BR-1-APTCにおけるGM-CSFおよびサイトカイン／共刺激分子の発現を示す。SV-BR-1-KOクローン17に8つの異なるサイトカインおよび共刺激分子を発現しているレンチウイルスを順次形質導入して、クローニングした。（A）分泌されたGM-CSF、IFN-α、IL-12、およびIL-7のレベルをELISAによって測定した。（B）フローサイトメトリーによって測定された場合のSV-BR-1-APTCにおける表面受容体CD86およびCD80の発現。

【図９】改変MLRアッセイを使用するSV-BR-1-APTCの検証を示す。（A）Bria-APTCまたはSV-BR-1KO細胞をPMBCと共に異なる比でインキュベートする。1、2、3、お

よび7日目に、T細胞の増殖ならびにIFNγ、IL-2、およびIL-4の分泌を測定して、T細胞活性化を査定する。（B）96ウェルプレート中10,000個／ウェルのSV-BR-1-KOまたはAPTCを、健康ドナーからのPBMCと共に表示の比で共培養した。24時間インキュベーションした後、分泌されたIFNγをELISAによって測定した。N＝3。

【図１０】前立腺由来Bria-APTCの機能的特徴付けを示す。PC3-APTCまたはPC3KO細胞（96ウェルプレート中10,000個／ウェル）を単独で、または表示の比のPBMCと共に24時間インキュベートした。上清中のIFNγレベルをELISAによって測定した。

【図１１】PC3-APTCにおけるGM-CSFおよびサイトカイン／共刺激分子の発現およびPC3-Bria-OTSにおけるHLA-A対立遺伝子の発現を示す。PC3-KOクローンA4に8つの異なるサイトカインおよび共刺激分子を発現しているレンチウイルスを順次形質導入し、クローニングした。（A）フローサイトメトリーによって測定された場合のPC3-APTCにおける表面受容体CD86およびCD80の発現。（B）フローサイトメトリーによって測定された場合のPC3-Bria-OTS細胞株におけるHLA-A対立遺伝子の発現。（C）PC3-APTCにおける分泌されたIL-7、GM-CSF、およびIL-12のレベルをELISAによって測定した。

【図１２】H2228およびSK-MEL-24細胞におけるHLA対立遺伝子のKOを示す。H2228-KOおよびSK-MEL-24-KO細胞の単一クローンにおけるHLA-DRの発現をフローサイトメトリーによって野生型（WT）細胞と比較して測定した。

【図１３】TCRトランスジェニックJurkat細胞を用いたHLAの機能性の検証を示す。

【図１４】T細胞活性化バイオアッセイ（NFAT）を使用したPC3-Bria-OTSにおけるHLA機能性の検証を示す。アッセイは、クラスター化して規則的な配置の短い回分配列リピート（CRISPR）-Cas9を使用して内在性TCRアルファおよびベータ鎖がノックアウトされた遺伝子操作Jurkat T細胞株からなる。これらの細胞はまた、TCR経路依存性プロモーターによって駆動されるルシフェラーゼレポーターを発現する。（A）Jurkat細胞に、WT1ペプチドに特異的なTCR（HLA-A*24拘束性）を形質導入し、表示された細胞株および適切なWT1ペプチドと共にインキュベートした。6時間後、Bio-Glo-NL（商標）Luciferase Assay SystemおよびGloMax（登録商標）Discover Systemなどの標準的なルミノメーターを使用して生物発光シグナルを定量した。トランスジェニックHLAは、内在性HLAに匹敵する速度でT細胞活性化を誘導する。（B）表示の細胞株におけるHLA-A*24の発現を示すフローサイトメトリー分析。（C）Jurkat細胞に、MAGE-A3ペプチドに特異的なTCR（HLA-A*01拘束性）を形質導入し、表示された細胞株および適切なWT1ペプチドと共にインキュベートした。6時間後、Bio-Glo-NL（商標）Luciferase Assay SystemおよびGloMax（登録商標）Discover Systemなどの標準的なルミノメーターを使用して生物発光シグナルを定量した。トランスジェニックHLAは、内在性HLAよりも高い速度で細胞活性化を誘導する。（D）表示の細胞株におけるHLA-A*01の発現を示すフローサイトメトリー分析。

【図１５】T細胞活性化バイオアッセイ（NFAT）を使用したSV-BR-1-Bria-OTSにおけるHLA機能性の検証を示す。アッセイは、CRISPR-Cas9を使用して内在性TCRアルファおよびベータ鎖がノックアウトされた遺伝子操作Jurkat T細胞株からなる。これらの細胞はまた、TCR経路依存性プロモーターによって駆動されるルシフェラーゼレポーターを発現する。Jurkat細胞に、WT1ペプチドに特異的なTCR（HLA-A*24拘束性）を形質導入し、表示された細胞株および適切なWT1ペプチドと共にインキュベートした。6時間後、Bio-Glo-NL（商標）Luciferase Assay SystemおよびGloMax（登録商標）Discover Systemなどの標準的なルミノメーターを使用して生物発光シグナルを定量した。

【発明を実施するための形態】

【００５４】

詳細な説明

I. 緒言

全細胞免疫療法による有効な免疫応答の誘導は、がんなどの疾患を処置および予防する

ための有効なアプローチである。有効であるために、がんワクチンが患者の腫瘍細胞において共発現される免疫原性抗原を発現する必要があること、および樹状細胞（ＤＣ）などの抗原提示細胞（ＡＰＣ）がワクチン細胞のフラグメントの取込み後にこのような抗原を交差提示する必要があることが一般に想定されている。

【００５５】

本開示の中核をなす形質転換技法は、がんを患う患者のための安全で信頼できる処置における現在の格差に取り組む治療戦略の開発である。開示されたアプローチが２つの別個であるが相補性の機作によって機能して、患者の免疫系を刺激するので、本明細書に記載される全細胞免疫療法は、全細胞治療ワクチンを開発するという以前の試みを顕著に改善する。特に、本明細書に記載される改変ヒトがん細胞は、がん細胞（腫瘍関連抗原を発現する）および樹状細胞（腫瘍関連抗原をT細胞に提示する）の両方の特徴を有する。ある特定の局面では、本明細書に記載される改変ヒトがん細胞（例えば、Bria-OTS細胞株）は、１種または複数種の免疫調節サイトカイン、１種または複数種の共刺激分子、１種または複数種のヒト主要組織適合遺伝子複合体-I（ＭＨＣ-I）（例えば、ＨＬＡ-Ａ、ＨＬＡ-Ｂ、ＨＬＡ-Ｃ）分子、および１種または複数種のＭＨＣ-II（例えば、ＨＬＡ-ＤＲＢ３、ＨＬＡ-ＤＲＢ４、ＨＬＡ-ＤＲＢ５、ＨＬＡ-ＤＲＡ）分子を発現する。本明細書に記載される改変ヒトがん細胞は、$CD4^+$ T細胞を抗原特異的HLA拘束的に直接活性化し、APCとして機能することができる。ある特定の局面では、本明細書に記載される改変ヒトがん細胞は、以下の特徴を有利に提供する：（ａ）対象における免疫応答を誘発するために腫瘍関連抗原の産生および提示の両方を行うことによって強い臨床活性を達成するための二重作用機作；（ｂ）ＨＬＡ抗原に基づき治療法を患者に適合させることによる精密療法（precision therapy）；および（ｃ）生命を危うくする可能性がある重篤な有害事象に関連する現在の化学療法およびホルモンベース療法の使用を低減または排除することによる安全性の改善。したがって、本明細書に記載される改変ヒトがん細胞は、がんの迅速で費用効果の高い処置を提供することができる。ある場合には、改変ヒトがん細胞は、個別化製造を必要としない「オフザシェルフ（off-the-shelf）」細胞株として使用することができ、患者のＨＬＡ遺伝子型別後に、またはがん患者集団の約７０％～９９％超をカバーするための細胞混合物として、直ちに投与することができる。

【００５６】

ある特定の局面では、本明細書に記載される改変ヒトがん細胞は、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）をインサイチューで分泌し、乳がん免疫療法のために樹状細胞活性を増強する、HER-2/neu陽性同種全細胞乳がん（ＢＣ）細胞株である。加えて、複数のＨＬＡ対立遺伝子を発現させるために本明細書に記載される改変ヒトがん細胞を操作して、例えば、乳がん患者集団の少なくとも９０％または９９％超と適合することができる。例えば、ＨＬＡ-ＡおよびＨＬＡ-ＤＲＢ３/４/５対立遺伝子は多形性が最も小さなＨＬＡ遺伝子座であり、最も少ない数の対立遺伝子で最大数の患者と適合することができる。

【００５７】

がんの標的化免疫療法のための改変ヒトがん細胞または細胞株の組成物が、本明細書に記載される。追加的に、それを必要とする対象におけるがんを予防または処置するための「オフザシェルフ」細胞株を含有するキットおよび方法が提供される。

【００５８】

II. 定義

特に具体的に指し示さないかぎり、本明細書に使用される全ての技術用語および科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。加えて、本明細書に記載される方法または材料と類似または等価の任意の方法または材料を、本開示の実施に使用することができる。本開示のために、以下の用語が定義される。

【００５９】

本明細書に使用される用語「a」、「an」、または「the」は、１つのメンバーを有する局面を含むだけでなく、１つよりも多いメンバーを有する局面も含む。例えば、単数形

「a」、「an」、および「the」は、文脈が明らかに他のことを指さないかぎり、複数の指示対象を含む。したがって、例えば「細胞」への言及は、複数のそのような細胞を含み、「薬剤」への言及は、当業者に公知の1種または複数種の薬剤への言及を含むなどである。

【００６０】

用語「約」および「およそ」は、測定の性質または正確さを考慮した、測定された量についての許容される程度の誤差を一般的に意味するものとする。典型的な例示的な程度の誤差は、所与の値または値の範囲の20パーセント（％）以内、好ましくは10％以内、より好ましくは5％以内である。あるいは、特に生物系では、用語「約」および「およそ」は、所与の値の桁内、好ましくは5倍以内、より好ましくは2倍以内の値を意味し得る。本明細書において示される数量は、特に述べないかぎり近似であり、このことは、明確に述べられていない場合に用語「約」または「およそ」が推論できることを意味する。

【００６１】

用語「対象」、「個体」、および「患者」は、脊椎動物、好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒトを表すために本明細書において互換的に使用される。哺乳動物には、マウス、ラット、サル、ヒト、農用動物、競技動物、およびペットが非限定的に含まれる。インビボで得られたかまたはインビトロ培養された生物学的実体の組織、細胞およびその子孫も包含される。

【００６２】

本明細書に使用される用語「投与する」には、対象への経口投与、局所接触、坐剤としての投与、静脈内、腹腔内、筋肉内、病変内、腫瘍内、皮内、リンパ内、くも膜下腔内、鼻腔内、または皮下投与が含まれる。投与は、非経口および経粘膜（例えば、口内、舌下、口蓋、歯肉、鼻、膣、直腸、または経皮）を含めた任意の経路による。非経口投与には、例えば、静脈内、筋肉内、細動脈内、皮内、皮下、腹腔内、脳室内、および頭蓋内が含まれる。他の送達様式には、リポソーム製剤、静脈内注入、経皮パッチなどの使用が非限定的に含まれる。

【００６３】

用語「処置する」は、治療上の利益および/または予防的利益を非限定的に含めた、有益なまたは所望の結果を得るためのアプローチを表す。治療上の利益は、処置中の1つまたは複数の疾患、状態または症状における任意の治療的に関連する改善または効果を意味する。治療上の利益は、処置中の1つまたは複数の疾患、状態、または症状の治癒を引き起こすことも意味することができる。

【００６４】

用語「有効量」または「十分量」は、有益なまたは所望の結果を引き起こすために十分な改変がん細胞または他の組成物の量を表す。治療有効量は、処置されている対象および病状、対象の体重および年齢、病状の重症度、投与のやり方などのうちの1つまたは複数に応じて変動する場合があり、それは当業者によって容易に決定されることができる。特定量は、選ばれた個々の薬剤、標的細胞型、対象における標的細胞の位置、従うべき投薬レジメン、他の化合物と併用投与されるかどうか、投与のタイミング、およびそれが運ばれる身体送達系のうちの1つまたは複数に応じて変動し得る。

【００６５】

本明細書における目的のために、有効量は、当技術分野において公知であり得るような考慮事項によって決定される。量は、がんを患う対象において所望の治療効果を達成するために有効でなければならない。所望の治療効果は、例えば、がんに関連する望まれない症状の回復、そのような症状が起こる前の発現の防止、がんに関連する症状の進行の減速、がんによって引き起こされる任意の不可逆的な損傷の減速もしくは制限、がんの重症度の減少もしくは治癒、またはがんからの生存率の改善もしくはより迅速な回復の提供を含み得る。

【００６６】

有効量は、とりわけ、処置されるべき疾患の種類および重症度ならびに処置レジメンに

依存する。有効量は、典型的には、適切に計画された臨床試験（用量範囲試験）において決定され、当業者は、有効量を決定するためにそのような試験を適正に行う方法を知っている。一般的に公知なように、有効量は、体内の治療剤（例えば全細胞がんワクチン）または組成物の分布プロファイル、多様な薬理パラメーターと（例えば体内半減期）と望まれない副作用との間の関係、ならびに年齢および性別などの他の要因その他を含めた多様な要因に依存する。

【００６７】

用語「薬学的に許容される担体」は、細胞、生物、または対象への活性薬剤の投与を助ける物質を表す。「薬学的に許容される担体」は、本開示の組成物に含まれることができる担体または賦形剤であって、対象に顕著な有害毒性作用を引き起こさない担体または賦形剤を表す。薬学的に許容される担体の非限定的な例には、水、塩化ナトリウム、生理食塩水、乳酸リンゲル液、通常のスクロース、通常のグルコース、結合剤、増量剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング剤、甘味料、香味料および着色料、リポソーム、分散媒、マイクロカプセル、陽イオン性脂質担体、等張剤および吸収遅延剤などが含まれる。担体は、製剤に安定性、無菌性および等張性を提供するための物質（例えば抗菌保存料、抗酸化剤、キレート剤および緩衝剤）、微生物の作用を防止するための物質（例えばパラベン、クロロブタノール、ソルビン酸などの抗微生物剤および抗真菌剤）、または食用に適する香味を製剤に与えるための物質などでもあり得る。ある場合には、担体は、標的細胞または組織への改変がん細胞の送達を促進する薬剤である。当業者は、他の薬学的担体が本開示に有用であることを認識している。

【００６８】

本明細書に使用される用語「核酸」または「ヌクレオチド」は少なくとも2つのデオキシリボヌクレオチドまたはリボヌクレオチドを、1本鎖または2本鎖形態のいずれかで含むポリマーを表し、DNA、RNA、およびそのハイブリッドを含む。DNAは、例えば、アンチセンス分子、プラスミドDNA、DNA-DNA二重鎖、予め凝縮されたDNA、PCR産物、ベクター（P1、PAC、BAC、YAC、人工染色体）、発現カセット、キメラ配列、染色体DNA、またはこれらの群の誘導体および組合せの形態であり得る。RNAは、低分子干渉RNA（siRNA）、ダイサー基質dsRNA、低分子ヘアピン型RNA（shRNA）、非対称干渉RNA（aiRNA）、マイクロRNA（miRNA）、mRNA、tRNA、rRNA、tRNA、ウイルスRNA（vRNA）、およびそれらの組合せの形態であり得る。核酸には、公知のヌクレオチド類似体または改変された骨格残基または結合を含む、合成、天然および非天然であって参照核酸に類似の結合特性を有する核酸が含まれる。そのような類似体の例には、ホスホロチオエート、ホスホロアミデート、メチルホスホネート、キラル-メチルホスホネート、2'-O-メチルリボヌクレオチド、およびペプチド-核酸（PNA）が非限定的に含まれる。特に限定されないかぎり、本用語は、参照核酸と類似の結合特性を有する天然ヌクレオチドの公知の類似体を含む核酸を包含する。特に示さないかぎり、特定の核酸配列は、その保存的に改変された変異体（例えば、縮重コドン置換）、対立遺伝子、オルソログ、SNP、および相補配列も暗黙的に包含し、加えて明白に示された配列も包含する。具体的には、縮重コドン置換は、1つまたは複数の選択された（または全ての）コドンの3番目の位置が混合塩基および/またはデオキシイノシン残基で置換されている配列を生成させることによって達成され得る（Batzer et al., Nucleic Acid Res., 19:5081 (1991); Ohtsuka et al., J. Biol. Chem., 260:2605-2608 (1985); Rossolini et al., Mol. Cell. Probes, 8:91-98 (1994)）。「ヌクレオチド」は、糖であるデオキシリボース（DNA）またはリボース（RNA）、塩基、およびリン酸基を含む。ヌクレオチドは、リン酸基を介して一緒に連結している。「塩基」には、プリンおよびピリミジンが含まれ、それにはさらに、天然化合物であるアデニン、チミン、グアニン、シトシン、ウラシル、イノシン、および天然類似体、ならびにプリンおよびピリミジンの合成誘導体が含まれ、合成誘導体には、これらに限定されるわけではないが、アミン、アルコール、チオール、カルボン酸エステル、およびハロゲン化アルキルなどの新しい反応基を配置する修飾が非限定的に含まれる。

【００６９】
用語「遺伝子」は、ポリペプチド鎖を産生するのに関与するDNAセグメントを意味する。DNAセグメントは、遺伝子産物の転写/翻訳および転写/翻訳の調節に関与するコード領域に先行および後続する領域（リーダーおよびトレーラー）ならびに個別のコードセグメント（エクソン）の間の介在配列（イントロン）を含み得る。
【００７０】
用語「ベクター」および「発現ベクター」は、宿主細胞における個々のポリヌクレオチド配列の転写を可能にする一連の特定核酸エレメントを有する、組換えまたは合成的に生成した核酸構築物を表す。発現ベクターは、プラスミド、ウイルスゲノム、または核酸フラグメントの部分であり得る。典型的には、発現ベクターは、プロモーターと機能的に連結される、転写されるべきポリヌクレオチドを含む。用語「プロモーター」は、本明細書において核酸の転写を指示する核酸制御配列のアレイを表すために使用される。本明細書に使用されるプロモーターは、ポリメラーゼII型プロモーターの場合にTATAエレメントのような、転写の開始部位近くに必要な核酸配列を含む。プロモーターは、任意で、遠位のエンハンサーまたはリプレッサーエレメントも含み、該エレメントは、転写開始部位から数千塩基対の位置に存在することができる。発現ベクター中に存在し得る他のエレメントには、転写を高めるエレメント（例えばエンハンサー）および転写を終止するエレメント（例えばターミネーター）が含まれる。本開示に関連して、複数の遺伝子（例えば、HLAクラスI対立遺伝子および／またはHLAクラスII対立遺伝子を終了するポリヌクレオチド）の共発現は、2つ以上のベクターの共トランスフェクション、複数のプロモーターもしくは双方向性プロモーターの使用、または2シストロンもしくはマルチシストロン性ベクターの創出によって達成され得る。遺伝子の共発現は、複数の個別の発現カセットを有するプラスミドを使用することによって駆動され得る。一般的に、各プロモーターは、発現される遺伝子毎に独特なmRNA転写物を創出する。2シストロンまたはマルチシストロン性ベクターは、同じmRNAから2つ以上の別々のタンパク質を同時に発現する。2シストロン性ベクターは、mRNA内部領域からの翻訳開始を可能にするために配列内リボソーム進入部位（IRES）を含む場合がある。1つまたは複数の自己切断2Aペプチドを含有するマルチシストロン性ベクターは、同じカセットからの遺伝子共発現を可能にするので有利である。ある場合には、プラスミドの一部だけがウイルス送達のためにパッケージングされる場合、または2つ以上の遺伝子間の相対発現レベルが重要な場合に、マルチシストロン性ベクターが好ましい。
【００７１】
用語「自己切断ペプチド」および「自己切断2Aペプチド」は、同じmRNAから等モルレベルの複数の遺伝子を産生することができる短鎖ペプチドを表す。これらのペプチドは、ピコルナウイルスにおいて最初に発見された。自己切断ペプチドは、リボソームに、2AエレメントのC末端でのペプチド結合の合成をスキップさせ、2A配列末端と次の下流のペプチドとの間に分離をもたらすことによって機能すると考えられる。「切断」は、C末端に見出されるグリシンとプロリン残基との間で起こり、上流のシストロンが、典型的に、末端に付加された少数の追加的な残基を有するのに対し、下流のシストロンが、典型的にプロリンで開始することを意味する。自己切断ペプチドの非限定的な例は、T2A、P2A、E2A、およびF2Aを含む。
【００７２】
「組換え」は、遺伝子改変されたポリヌクレオチド、ポリペプチド、細胞、組織、または生物を表す。例えば、組換えポリヌクレオチド（または組換えポリヌクレオチドのコピーもしくは相補体）は、周知の方法を用いて操作されたポリヌクレオチドである。第2のポリヌクレオチド（例えばコード配列）と機能的に連結されるプロモーターを含む組換え発現カセットは、ヒトの操作（例えば、Sambrook et al., Molecular Cloning - A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York, (1989)またはCurrent Protocols in Molecular Biology Volumes 1-3, John Wiley & Sons, Inc. (1994-1998)に記載の方法による）の結果として

、第2のポリヌクレオチドに対して異種であるプロモーターを含むことができる。組換え発現カセット（または発現ベクター）は、典型的には自然界に見出されない組合せでポリヌクレオチドを含む。例えば、ヒト操作制限部位またはプラスミドベクター配列は、プロモーターを他の配列と隣接させる、または分離することができる。組換えタンパク質は、組換えポリヌクレオチドから発現されるタンパク質であり、組換え細胞、組織、および生物は、組換え配列（ポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド）を含むものである。組換え細胞は、組換えヌクレオチド、発現ベクターまたはカセットなどを用いて改変（例えばトランスフェクションまたは形質転換）された細胞である。

【００７３】

用語「アミノ酸」は、ペプチド、ポリペプチド、またはタンパク質に組み入れることができる任意の単量体ユニットを表す。アミノ酸は、天然のα-アミノ酸およびその立体異性体のみならず、不自然な（非天然の）アミノ酸およびその立体異性体を含む。所与のアミノ酸の「立体異性体」は、分子式および分子内結合が同じであるが、結合および原子の三次元配置が異なる異性体（例えば、L-アミノ酸および対応するD-アミノ酸）を表す。

【００７４】

天然のアミノ酸は、遺伝暗号によってコードされるアミノ酸のみならず、その後に修飾されたアミノ酸、例えば、ヒドロキシプロリン、γ-カルボキシグルタメート、およびO-ホスホセリンである。天然のα-アミノ酸は、アラニン（Ala）、システイン（Cys）、アスパラギン酸（Asp）、グルタミン酸（Glu）、フェニルアラニン（Phe）、グリシン（Gly）、ヒスチジン（His）、イソロイシン（Ile）、アルギニン（Arg）、リシン（Lys）、ロイシン（Leu）、メチオニン（Met）、アスパラギン（Asn）、プロリン（Pro）、グルタミン（Gln）、セリン（Ser）、トレオニン（Thr）、バリン（Val）、トリプトファン（Trp）、チロシン（Tyr）、およびそれらの組合せを含むが、それらに限定されるわけではない。天然のα-アミノ酸の立体異性体は、D-アラニン（D-Ala）、D-システイン（D-Cys）、D-アスパラギン酸（D-Asp）、D-グルタミン酸（D-Glu）、D-フェニルアラニン（D-Phe）、D-ヒスチジン（D-His）、D-イソロイシン（D-Ile）、D-アルギニン（D-Arg）、D-リシン（D-Lys）、D-ロイシン（D-Leu）、D-メチオニン（D-Met）、D-アスパラギン（D-Asn）、D-プロリン（D-Pro）、D-グルタミン（D-Gln）、D-セリン（D-Ser）、D-トレオニン（D-Thr）、D-バリン（D-Val）、D-トリプトファン（D-Trp）、D-チロシン（D-Tyr）、およびそれらの組合せを含むが、それらに限定されるわけではない。

【００７５】

不自然な（非天然の）アミノ酸は、天然のアミノ酸に類似して機能する、L-またはD-立体配置のいずれかのアミノ酸類似体、アミノ酸模倣体、合成アミノ酸、N-置換グリシン、およびN-メチルアミノ酸を含むが、それらに限定されるわけではない。例えば、「アミノ酸類似体」は、天然のアミノ酸と同じ基本的化学構造（すなわち、水素、カルボキシル基、アミノ基と結合した炭素）を有するが、修飾された側鎖基または修飾されたペプチド主鎖を有する不自然なアミノ酸、例えば、ホモセリン、ノルロイシン、メチオニンスルホキシド、メチオニンメチルスルホニウムであることができる。「アミノ酸模倣体」は、アミノ酸の一般化学構造と異なる構造を有する化学化合物であるが、天然のアミノ酸に類似して機能する化学化合物を表す。アミノ酸は、一般に公知の3文字記号またはIUPAC-IUB生化学名命名法委員会によって推奨される1文字記号のいずれかにより呼ばれる場合がある。

【００７６】

アミノ酸配列の説明に関連して使用される用語「同一性」、「実質的同一性」、「類似性」、「実質的類似性」、「相同性」ならびに関連する用語および表現は、参照配列と少なくとも60％の配列同一性を有する配列を表す。例えば標準的なパラメーターを使用するBLASTなどの、アミノ酸配列を比較するためのプログラムを使用して参照配列と比較した場合に少なくとも60％、65％、70％、75％、80％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％または99％

の配列同一性が、例として挙げられる。配列比較のために、典型的には、一つの配列が参照配列としての役割を果たし、被検配列がそれと比較される。配列比較アルゴリズムを使用する場合は、被験配列と参照配列がコンピュータに入力され、必要であれば部分配列座標が指定され、配列アルゴリズムプログラムパラメーターが指定される。デフォルト（標準的）プログラムパラメーターを使用すること、または代替パラメーターを指定することができる。次に配列比較アルゴリズムが、プログラムパラメーターに基づき、参照配列に対する被検配列の配列同一性パーセントを計算する。「比較ウインドウ」は、連続する位置の数（20～600、通常は約50～約200、より一般的には約100～約150）のうちのいずれか一つのセグメントであって、そのセグメント内で、配列が、同じ数の連続する位置の参照配列と、それら2つの配列を最適にアラインメントした後に比較され得るものへの言及を含む。比較のために配列をアライメントする方法は周知である。比較のための配列の最適なアライメントは、例えばSmith and Waterman, 1981の局所相同性（local homology）アルゴリズム、Needleman and Wunsch, 1970の相同性アライメント（homology alignment）アルゴリズム、Pearson and Lipman, 1988の類似性検索法（search for similarity method）、これらのアルゴリズムのコンピュータ実装（例えばBLAST）、または手作業によるアライメントおよび目視検査によって、実行され得る。

【００７７】

配列同一性パーセントおよび配列類似性パーセントを決定するのに適したアルゴリズムとしては、BLASTおよびBLAST 2.0アルゴリズムが挙げられ、それらは、それぞれAltschul et al., 1990およびAltschul et al., 1977に記載されている。BLAST解析を行うためのソフトウェアは、米国国立バイオテクノロジー情報センター（National Center for Biotechnology Information）（NCBI）ウェブサイトで公的に利用可能である。このアルゴリズムは、まず、データベース配列中の同じ長さのワードとアラインメントしたときに、何らかの正の値をもつ閾スコアTとマッチするか、またはそれを満たす、クエリ配列中の長さWの短いワードを同定することによって、高スコアリング配列ペア（high scoring sequence pair）（HSP）を同定することを含む。Tは近隣ワードスコア閾（neighborhood word score threshold）と呼ばれる。これらの初期近隣ワードヒットは、それらを含有するさらに長いHSPを見出すための検索を開始するためのシードとしての役割を果たす。次に、このワードヒットは、累積アラインメントスコアを増加させることができる限り、各配列に沿って両方向に延長される。累積スコアは、ヌクレオチド配列の場合は、パラメーターM（マッチ残基のペアに対する報酬スコア；常に＞0）およびN（ミスマッチ残基に対するペナルティスコア；常に＜0）を使って算出される。アミノ酸配列の場合はスコアリングマトリックスを使って累積スコアを算出する。各方向へのワードヒットの伸長は、累積アラインメントスコアがその最大達成値から量Xだけ低下したとき、または累積スコアが1つまたは複数の減点残基アラインメント（negative-scoring residue alignment）の累積によってゼロ以下になったとき、またはどちらかの配列の末端に到達したときに、停止される。BLASTアルゴリズムパラメータW、TおよびXはアラインメントの感度および速さを決定する。BLASTNプログラム（ヌクレオチド配列用）は、デフォルト値として、ワードサイズ（W）28、期待値（E）10、M＝1、N＝-2および両鎖の比較を使用する。アミノ酸配列の場合、BLASTPプログラムは、デフォルト値として、ワードサイズ（W）3、期待値（E）10およびBLOSUM62スコアリング行列を使用する（Henikoff and Henikoff,1989）。BLASTアルゴリズムは2つの配列間の類似性の統計解析も行う（Karlin and Altschul,1993）。

【００７８】

用語「ポリペプチド」、「ペプチド」、および「タンパク質」は、アミノ酸残基のポリマーを表すために本明細書において互換的に使用される。これらの用語は、1つまたは複数のアミノ酸残基が対応する天然のアミノ酸の人工的化学模倣体であるアミノ酸ポリマーのみならず、天然のアミノ酸ポリマーおよび非天然のアミノ酸ポリマーに適用される。本明細書に使用されるこれらの用語は、全長タンパク質（すなわち、対立遺伝子）を含む任

意の長さのアミノ酸鎖を包含し、その際、アミノ酸残基は、共有ペプチド結合によって連結されている。本明細書に使用される場合、ポリペプチドのアミノ酸配列は、N末端からC末端へと示される。言い換えると、ポリペプチドのアミノ酸配列を記載する場合、N末端の第1のアミノ酸は、「第1のアミノ酸」と称される。

【００７９】

組換えポリペプチドのパートナーを記載することに関連して使用される場合、用語「異種」は、1つのポリヌクレオチド融合パートナーの他のポリヌクレオチド融合パートナーとの関係を表し：融合パートナーが組換えポリヌクレオチドに存在する様式は、天然のポリヌクレオチド、または天然タンパク質をコードするポリヌクレオチドに見出すことができるものではない。例えば、HLAクラスI対立遺伝子および／またはHLAクラスII対立遺伝子と融合されて融合ポリヌクレオチドを形成した「異種ポリヌクレオチド」は、HLAクラスIタンパク質またはHLAクラスIIタンパク質以外のタンパク質、例えば、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）、共刺激分子（例えば、CD80）、または2A自己スプライシングペプチド（例えば、T2A、P2A、E2A）に由来するものであり得る。他方、「異種ポリヌクレオチド」は、HLAクラスIまたはHLAクラスII対立遺伝子に直接隣接しないHLAクラスIまたはHLAクラスIIタンパク質の別の部分に由来するものであり得る。「異種ポリヌクレオチド」は、天然のタンパク質配列またはその一部の改変、例えば、1つまたは複数のアミノ酸残基の欠失、付加、または置換を含むペプチドをコードし得る。

【００８０】

用語「遺伝子編集」、「ゲノム編集」、「ゲノム操作」、および「ゲノムマニピュレーション」は、互換的に使用される。これらの用語は、生きた生物のゲノム中でDNAが挿入、欠失、改変または置換される遺伝子操作の1種を表す。ゲノム編集は、部位特異的であることができる。ゲノム編集技法の非限定的な例は、クラスター化して規則的な配置の短い回分配列リピート／Cas9（CRISPR/Cas9）ヌクレアーゼ、メガヌクレアーゼ、転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ（TALEN）、およびジンクフィンガーヌクレアーゼ（ZFN）などのヌクレアーゼの使用を含む。インテグラーゼ欠損レンチウイルスベクター（IDLV）、アデノウイルスおよびアデノ随伴ウイルス（AAV）などのウイルスベクターが、典型的にゲノム編集のためにDNAを送達するために使用される。ゲノム編集のための送達技法は、当技術分野において公知であり、本明細書に記載される改変ヒトがん細胞において特異的HLA対立遺伝子を不活性化するために任意のアプローチが使用され得る（例えば、Yin et al., 2017. "Delivery technologies for genome editing." Nature Review Drug Discovery. 16、387-399による総説を参照されたい）。

【００８１】

用語「がん」は、異常な細胞の制御されない成長によって特徴づけられる疾患クラスの任意のメンバーを含むことが意図される。本用語は、悪性、良性、再発性、軟組織、または固形として特徴づけられるにせよ、全ての公知のがんおよび腫瘍状態、ならびに進行、転移前および転移後のがんを含めた全てのステージおよびグレードのがんを含む。異なる種類のがんの例には、婦人科がん（例えば卵巣、子宮頸、子宮、膣、および外陰がん）；肺がん（例えば、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、中皮腫、カルチノイド腫瘍、肺腺がん）；乳がん（例えば、トリプルネガティブ乳がん、非浸潤性乳管がん、浸潤性乳管がん、管状がん、髄様がん、粘液がん、乳頭状がん、篩状がん、浸潤性小葉がん、炎症性乳がん、上皮内小葉がん、パジェット病、葉状腫瘍）；胃がんなどの消化器-胃腸がん（例えば胃のがん）、結腸直腸がん、消化管間質腫瘍（GIST）、消化管カルチノイド腫瘍、結腸がん、直腸がん、肛門がん、胆管がん、小腸がん、および食道がん；甲状腺がん；胆嚢がん；肝臓がん；膵臓がん；虫垂がん；前立腺がん（例えば、前立腺腺がん）；腎がん（例えば腎細胞がん）；中枢神経系のがん（例えば、神経膠芽腫、神経芽腫、髄芽腫）；皮膚がん（例えばメラノーマ）；骨軟部肉腫（例えばユーイング肉腫）；リンパ腫；絨毛がん；尿路がん（例えば、尿路膀胱がん）；頭頸部がん；ならびに骨髄および血液のがん（例

えば、急性白血病、慢性白血病（例えば慢性リンパ性白血病）、リンパ腫、多発性骨髄腫）が非限定的に含まれる。本明細書に使用される「腫瘍」は、1種または複数種のがん性細胞を含む。

【００８２】

用語「対立遺伝子」は、典型的には、遺伝子の特定の形態または変異体を表す。対立遺伝子は、例えばヌクレオチドの置換、付加、もしくは欠失に起因することができ、または様々な数の短いヌクレオチドリピートを表すことができる。ヒト白血球抗原（HLA）遺伝子に関連して、HLA対立遺伝子は、HLAシステムの因子に関する世界保健機関命名委員会によって命名される。このシステムによると、HLA遺伝子名の後に一連の数字区域が続く。最小でも数字2桁の区域が含まれる。非限定的な例として、HLA-A*02:101は、HLA-A遺伝子の特定の対立遺伝子を意味する。遺伝子名から星印で分けられている第1区域は、対立遺伝子群を意味する。第1区域からコロンで分けられている第2区域は、産生される特定のHLAタンパク質を意味する。ある場合には、より長い名称が使用される（例えば、HLA-A*02:101:01:02N）。本例では、第3の数字区域は、同義DNA置換がコード領域内に存在するかどうかを意味し、第4の数字区域は、非コード領域に存在する対立遺伝子間の差を意味する。一部の他の例では、HLA対立遺伝子名は、最後に1文字を含む。HLA対立遺伝子命名システムによると、「N」は、対立遺伝子がヌル対立遺伝子である（すなわち対立遺伝子が非機能性タンパク質を産生する）ことを意味し、「L」は、対立遺伝子が特定のHLAタンパク質の正常よりも低い細胞表面発現を招くことを意味し、「S」は、対立遺伝子が細胞表面に見出されない可溶性タンパク質を産生することを意味し、「Q」は、疑わしい対立遺伝子（すなわち、正常な発現に影響しない場合がある対立遺伝子）を意味し、「C」は、細胞質に存在するが、細胞表面に存在しないタンパク質を対立遺伝子が産生することを意味し、「A」は、異常な発現を生じる対立遺伝子を意味する（すなわち、特定のHLAタンパク質が発現されるかどうかは不確かである）。当業者は、様々な対立遺伝子およびその命名協定を熟知している。

【００８３】

用語「対立遺伝子プロファイル」は、特定の試料中の1種または複数種の遺伝子の対立遺伝子の集まりを表す。試料は、対象、特性の細胞もしくは細胞型（例えば乳房細胞もしくは乳がん細胞）、または操作された細胞（例えば1種または複数種のタンパク質を発現するように操作されたがん細胞）から得られる場合がある。ある場合には、対立遺伝子プロファイルは、試料（例えば、対象から得られた細胞またはがんワクチン細胞）中に存在する単一遺伝子の対立遺伝子を説明し、または試料中の2つ以上の遺伝子について存在する対立遺伝子を説明する場合がある。非限定的な例として、対立遺伝子プロファイルは、特定の試料中のHLA-A遺伝子について存在する対立遺伝子を記載する場合がある。二倍体細胞について、1つだけの対立遺伝子が存在し得る（例えば、両方の染色体がHLA-A*02:01などの同じ対立遺伝子を含む場合）。あるいは、2つの異なる対立遺伝子が存在し得る（例えば、対立遺伝子プロファイルは、HLA-A*02:01およびHLA-A*24:02、またはHLA-A*02:01およびHLA-A*03:01を含む）。他の場合には、対立遺伝子プロファイルは、2つ以上の遺伝子について存在する対立遺伝子を列挙する。非限定的な例として、対立遺伝子プロファイルは、患者の試料中に存在するHLA-AおよびHLA-DRB3遺伝子の対立遺伝子を説明し得る。

【００８４】

例証の目的のためだけに、対象の対立遺伝子プロファイルは、HLA-A遺伝子のHLA-A*02:01およびHLA-A*24:02対立遺伝子が存在すること、ならびにHLA-DRB3遺伝子のHLA-DRB3*03:01対立遺伝子が存在することを示す場合がある。さらに、対立遺伝子プロファイルを比較することができる。非限定的な例として、対象は、HLA-A*02:01およびHLA-A*24:02対立遺伝子を含む対立遺伝子プロファイルを有することができるのに対し、がんワクチン細胞は、HLA-A*02:01およびHLA-A*03:01対立遺伝子を含むプロファイルを有することができる。この例では、2つの対立遺伝子プロファイルを比較する場合、プロファイル間に部分適合がある（すなわち、HLA-A*02:01対立遺伝子

が両方のプロファイル中に存在する）。別の非限定的な例として、ワクチン細胞がHLA-A*02:01およびHLA-A*24:02を含む対立遺伝子プロファイルを有する場合、対象およびワクチン細胞のプロファイルは、この特定の遺伝子に関して完全に適合する。

【００８５】

用語「ヒト白血球抗原（HLA）」は、適応免疫系による外来分子の認識に不可欠な細胞表面タンパク質のセットであるヒト主要組織適合遺伝子複合体（MHC）タンパク質をコードする遺伝子複合体を表す。HLA複合体は、染色体6p21の3Mbpのストレッチ内に見出される。細胞内部からのペプチドを提示するクラスI MHCタンパク質は、HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F、およびHLA-G遺伝子によってコードされる。HLA-A、HLA-B、およびHLA-C遺伝子は、多形性がより大きいのに対し、HLA-E、HLA-F、およびHLA-G遺伝子は、多形性がより小さい。HLA-KおよびHLA-Lは、偽遺伝子として存在することも公知である。加えて、ベータ-2-ミクログロブリンは、（B2M）遺伝子によってコードされるMHCクラスIタンパク質である。HLA-Aヌクレオチド配列の非限定的な例は、GenBank参照番号NM_001242758およびNM_002116の下に示される。HLA-Bヌクレオチド配列の非限定的な例は、GenBank参照番号NM_005514の下に示される。HLA-Cヌクレオチド配列の非限定的な例は、GenBank参照番号NM_001243042およびNM_002117の下に示される。HLA-Eヌクレオチド配列の非限定的な例は、GenBank参照番号NM_005516の下に示される。HLA-Fヌクレオチド配列の非限定的な例は、GenBank参照番号NM_018950の下に示される。HLA-Gヌクレオチド配列の非限定的な例は、GenBank参照番号NM_002127の下に示される。B2Mヌクレオチド配列の非限定的な例は、GenBank参照番号NM_004048の下に示される。

【００８６】

細胞外部からの抗原をTリンパ球に提示するクラスII MHCタンパク質は、HLA-DP、HLA-DM、HLA-DO、HLA-DQ、およびHLA-DR遺伝子によってコードされる。HLA-DM遺伝子は、HLA-DMAおよびHLA-DMBを含む。HLA-DO遺伝子は、HLA-DOAおよびHLA-DOBを含む。HLA-DP遺伝子は、HLA-DPA1およびHLA-DPB1を含む。HLA-DQ遺伝子は、HLA-DQA1、HLA-DQA2、HLA-DQB1、およびHLA-DQB2を含む。HLA-DR遺伝子は、HLA-DRA、HLA-DRB1、HLA-DRB3、HLA-DRB4、およびHLA-DRB5を含む。HLA-DMAおよびHLA-DMBヌクレオチド配列の非限定的な例は、それぞれGenBank参照番号NM_006120およびNM_002118に示される。HLA-DRA、HLA-DRB1、HLA-DRB3、HLA-DRB4、およびHLA-DRB5ヌクレオチド配列の非限定的な例は、それぞれGenBank参照番号NM_01911、NM_002124、NM_022555、NM_021983、NM_002125に示される。

【００８７】

用語「ワクチン」は、対象に投与した場合に、対象における特定の病原体または疾患に対する獲得免疫を産生する能力を有する生物学的組成物を表す。典型的には、関心対象の病原体または疾患に関連する1種または複数種の抗原または抗原のフラグメントが対象に投与される。ワクチンは、例えば不活化もしくは弱毒化生物（例えば、細菌もしくはウイルス）、細胞、細胞からもしくは細胞上に発現されるタンパク質（例えば、細胞表面タンパク質）、生物によって産生されるタンパク質（例えば毒素）、または生物の部分（例えばウイルスエンベロープタンパク質を含むことができる。ある場合には、細胞は、ワクチンとして投与されたときに、対象が特定の細胞型に対する免疫を獲得する能力を高める（例えば、対象ががん細胞に対する免疫を獲得する能力を高める）ようなタンパク質を発現するように操作される。本明細書に使用される用語「ワクチン」または「全細胞がんワクチン」は、本開示の改変がん細胞を非限定的に含む。

【００８８】

用語「サイトカイン」は、細胞間の相互作用および情報伝達に特異的効果を有する、細胞によって放出される小タンパク質を表す。サイトカインは、一般的に、リンホカイン（例えば、リンパ球によって作られるサイトカイン）、モノカイン（例えば、単球によって作られるサイトカイン）、またはケモカイン（例えば、1つの白血球によって作られ、他

の白血球に作用するサイトカイン）として知られる。サイトカインは、それらを分泌する細胞（例えば、オートクリン作用）、近傍細胞（例えば、パラクリン作用）、または遠隔細胞（例えば、エンドクリン作用）に作用し得る。本開示に関連して、サイトカインは、ケモカイン、インターフェロン、インターロイキン、および／または腫瘍壊死因子（TNF）を含み得る。例として、サイトカインは、初期T細胞活性化抗原-1（ETA-1）、リンパ球活性化因子（LAF）、インターロイキン-1ファミリーメンバー（IL-1α、IL-β、IL-1Ra、IL-18、IL-33、IL-36Ra、IL-36α、IL-36β、IL-36γ、IL-37、IL-38）、インターロイキン-2（IL-2）、インターロイキン-3（IL-3）、インターロイキン-4（IL-4）、インターロイキン-5（IL-5）、インターロイキン-6（IL-6）、インターロイキン-7（IL-7）、インターロイキン-8（IL-8）、インターロイキン-9（IL-9）、インターロイキン-10（IL-10）、インターロイキン-12（IL-12）、インターロイキン-13（IL-13）、インターロイキン-15（IL-15）、インターロイキン-17（IL-17）、インターロイキン-18（IL-18）、インターロイキン-23（IL-21）、インターロイキン-23（IL-23）、インターロイキン-25（IL-25）、インターロイキン-33（IL-33）、I型インターフェロンファミリーメンバー（IFN-α、IFNβ、IFNε、IFNκ、IFNω）、II型インターフェロンファミリーメンバー（IFNγ）、III型インターフェロンファミリーメンバー（IFNλ1（IL-29）、IFNλ2（IL-28A）、IFNλ3（IL-28B）、IFNλ4）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）、マクロファージCSF（CSF-1）、マクロファージ遊走阻止因子（MIF）、CD40L分子（CD40L）、RANTES分子（RANTES）、単球走化性タンパク質（MCP-1）、単球炎症性タンパク質（MIP-1α、MIP-1β）、リンホタクチン、および／またはフラクタルカインを含み得る。

【００８９】

用語「顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）」は、マクロファージ、T細胞、マスト細胞、ナチュラルキラー（NK）細胞、内皮細胞、および線維芽細胞などの細胞によって分泌される「コロニー刺激因子（CSF2）」としても公知の単量体糖タンパク質を表す。GM-CSFは、いくつかの細胞型、特にマクロファージおよび好酸球に影響するサイトカインとして機能する。免疫/炎症カスケードの一部として、GM-CSFは、幹細胞が顆粒球（すなわち、好中球、好酸球、および好塩基球）および単球を産生するのを刺激する。続いて単球は、組織浸潤後にマクロファージおよび樹状細胞に成熟する。ヒトにおけるCSF2ヌクレオチド配列（GM-CSFをコードする遺伝子）の非限定的な例は、GenBank参照番号NM_000758に示される。

【００９０】

用語「インターフェロン」は、感染または他の炎症刺激に応答して産生されるサイトカインを表す。インターフェロンは、病原体（例えば、ウイルス、細菌、寄生虫、腫瘍細胞）に応答して宿主細胞によって合成および放出されるシグナル伝達タンパク質である。インターフェロンは、3つの亜群：I型インターフェロン、II型インターフェロン（IFNγ）、およびIII型インターフェロンに分類される。機能的に、これらのサイトカインは、免疫細胞の機能をモジュレートする。III型インターフェロンはI型インターフェロンと構造的に異なるものの、それらは、重複する機能を有し、両方がヤヌスキナーゼ（JAK）-シグナル伝達性転写因子（STAT）経路を経由してシグナル伝達して、インターフェロン刺激遺伝子（ISG）の転写を誘導し、免疫応答を促進する。（例えば、Goel et al. (2021). Interferon lambda in inflammation and autoimmune rheumatic diseases. Nat Rev Rheumatol 17, 349-362を参照されたい）。I型インターフェロンタンパク質は、IFN-α、IFN-β、IFN-ε、IFN-κ、IFN-τ、IFN-δ、IFN-ζ、IFN-ω、およびIFN-νを含む。インターフェロンアルファタンパク質は、白血球によって産生され、主に自然免疫応答に関与する。IFN-αタンパク質をコードする遺伝子は、IFNA1、IFNA2、IFNA4、IFNA5、IFNA6、IFNA7、IFNA8、IFNA10、IFNA13、IFNA14、IFNA16、IFNA17、およびIFNA21を含む。IFNA1、IFNA2、IFNA4、IFNA5、IFNA6、IFNA7、IFNA8、IFNA10、IFNA13、IFNA14、IFNA16、IFNA17、およびIFNA21のヒトヌクレオチド配列の非限定的な例は、それぞれGene Bank参照番号N

M_024013、NM_000605、NM_021068、NM_002169、NM_021002、NM_021057、NM_002170、NM_002171、NM_006900、NM_002172、NM_002173、NM_021268、およびNM_002175に示される。例として、遺伝子IFNA2は、IFN-α2a、IFN-α2b、およびIFN-α2c変異体をコードする。本明細書に使用される用語「IFN-α」および「IFN-α2」は互換的に使用され、それらは、インターフェロンタンパク質IFN-α2aまたはIFN-α2bを表す。III型インターフェロンタンパク質は、インターフェロンラムダ1（IFNλ1（IL-29）、インターフェロンラムダ2（IFNλ2（IL-28A））、インターフェロンラムダ1（IFNλ3（IL-28B））、およびインターフェロンラムダ4（IFNλ4）を含む。インターフェロンラムダファミリーメンバーは、共通IL-10受容体サブユニット2（IL-10R2）を経由してシグナル伝達する。ヒトインターフェロンラムダタンパク質は、4つのIFNL遺伝子、IFNL1（IL29）、IFNL2（IL28A）、IFNL3（IL28B）、およびIFNL4によってコードされる。

【００９１】

用語「共刺激分子」は、抗原／主要組織適合遺伝子複合体（MHC）とそれが相互作用した後にT細胞受容体（TCR）からT細胞に提供される初期活性化シグナルを増幅または相殺する細胞表面分子を表す。共刺激分子は、一般的に、T細胞の分化および運命に影響し得る。共刺激分子は、3つの主要なファミリー、すなわち免疫グロブリン（Ig）スーパーファミリー、腫瘍壊死因子（TNF）-TNF受容体（TNFR）スーパーファミリー、ならびにT細胞Igおよびムチン（TIM）ドメインファミリーに属する。（例えば、Rodriguez-Manzanet, Roselynn et al. "The costimulatory role of TIM molecules." Immunological reviews vol. 229,1 (2009): 259-70を参照されたい）。例示的な共刺激分子およびリガンドは、CD28およびリガンドB7-1（CD80）、CTLA-4、PDL-1、またはB7-2（CD86）、CTLA-4およびリガンドB7-1（CD80）またはB7-2（CD86）、ICOSおよびリガンドICOS-L、CD27およびリガンドCD70、CD30およびリガンドCD30L、CD40およびリガンドCD40L（CD154としても知られる）、OX40およびリガンドOX40L、GITRおよびリガンドGITRL、TIM-1およびリガンドTIM-1、TIM-4、IgA、またはホスファチジルセリン（PtdSer）、TIM-2およびリガンドH-フェリチンまたはセマフォリン4A（Sem4A）、ならびにTIM-4およびリガンドホスファチジルセリン（PtdSer）を含むが、それらに限定されるわけではない。本開示に関連して、共刺激分子は、CD86分子（CD86）、CD80分子（CD80）、4-1BBリガンド分子（4-1BBL、CD137Lとしても知られる）、ICOSリガンド分子（ICOS-L）、CD70分子（CD70、CD27Lとしても知られる）、CD40分子（CD40）、OX40リガンド分子（OX40L）、GITRリガンド分子（GITRL）、TIM-4分子（TIM-4）、LIGHT分子（LIGHT）、ICAM1分子（ICAM1）、LFA3分子（LFA3）、CD30分子（CD30）、およびそれらの組合せを含み得る（例えば、図5を参照されたい）。

【００９２】

用語「腫瘍抗原」は、宿主における免疫応答を誘起し得る、腫瘍細胞で産生される抗原性物質を表す。腫瘍抗原は、一般的に、腫瘍関連抗原（TAA）または腫瘍特異的抗原（TSA）を表す。典型的に、TSAは、がん細胞だけに見出され、健康な（例えば、非がん性）細胞に見出されない。TSAは、新規なペプチド配列（例えば、ネオ抗原）を生成する発がん性ドライバー突然変異から生じ得る。TSAの非限定的な例は、生殖細胞腫瘍および肝細胞がんに発現されるアルファフェトプロテイン（AFP）である。TAAは、腫瘍細胞で高レベルを有し、健康な細胞において低レベルで発現し得る。TAAの非限定的な例は、悪性黒色腫と共に精巣に発現される黒色腫関連抗原（MAGE）である。

【００９３】

用語「CD47分子」、「インテグリン関連タンパク質（IAP）」、「MER6」および「OA3」は、本明細書において互換的に使用される。CD47は、一般的に、免疫グロブリンスーパーファミリー（IgSF）の可変的グリコシル化膜貫通タンパク質を表す。これは、単一のIg様ドメインを有する細胞外ドメイン（ECD）、短い介在ループを有する5つの膜貫通ドメイン、およびC末端のアミノ酸34個の細胞質尾部を含む。CD47は、多種類の

がん細胞の表面に過剰発現される。CD47は、マクロファージ、好中球、およびTリンパ球上でシグナル調節タンパク質α（SIRPα）とシグナル伝達複合体を形成し、マクロファージによって媒介される食作用からこれらのがん細胞が逃避できるようにする。SIRPαは、マクロファージおよび樹状細胞（DC）を含む骨髄系細胞上に発現される。いかなる特定の理論に縛られることなしに、CD47は、典型的には、SIRPαと結合することによりマクロファージに「私を食べないで（do not eat me）」シグナルを提供して、食作用を防止する。（例えば、Li et al., "Vaccination with CD47 deficient tumor cells elicits an antitumor immune response in mice." Nat Commun 11, 581 (2020)を参照されたい）。CD47を欠如する細胞は、赤脾髄マクロファージによって血流から急速に除去される。（例えば、Oldenborg et al., "Role of CD47 as a marker of self on red blood cells." Science 288, 2051 (2000)を参照されたい）。例として、がんの予防薬または治療薬に関連して、CD47欠損腫瘍細胞を用いたワクチン接種は抗腫瘍免疫を誘導する場合がある。（Liら、前記を参照されたい）。

【００９４】

用語「Ii（CD74）分子」、「CD74分子」、「分化クラスター（Cluster of Differentiation）74」、「主要組織適合遺伝子複合体（MHC）クラスII関連インバリアント鎖（Ii）」、「HLAクラスII組織適合性抗原ガンマ鎖」、および「HLA-DR抗原関連インバリアント鎖（Ii）」は、ヒトにおけるCD74遺伝子によってコードされるタンパク質を表す。インバリアント鎖（Ii）は、プロフェッショナル抗原提示細胞に存在するポリペプチドであって、そこでこれはMHCクラスII分子へのペプチド負荷およびCD4$^+$ Tリンパ球に提示されたペプチドームを調節する。一般的に、CD4$^+$ T細胞の活性化は、共刺激シグナルに加えて、MHC II分子と結合したペプチドからなる抗原特異的シグナルの送達を必要とする。外因性合成された抗原をエンドサイトーシスし、それをプロセシングし、抗原提示細胞自体のMHC II分子に関連して提示するプロフェッショナル抗原提示細胞（APC）によって、CD4$^+$ T細胞は典型的に活性化される。このプロセシングおよび提示過程は、MHC II分子と協調的に合成され、APCによってコードされる内在性ペプチドの結合および提示を防止する分子であるインバリアント鎖（Ii）を必要とする。腫瘍反応性CD4$^+$ T細胞は、典型的には、腫瘍細胞によって生成されたペプチドよりもむしろ、プロフェッショナルAPCの抗原プロセシング機構によって生成された腫瘍ペプチドへと活性化される。いかなる特定の理論に縛られることなしに、Ii（CD74）を欠如する腫瘍細胞は、プロフェッショナルAPCによって提示されないMHC II拘束性腫瘍ペプチドの新規なレパートリーを提示する場合があり、したがって、高度に免疫原性であり得る。活性化された後、CD4$^+$ T細胞はIFNγを産生し、CD8$^+$ T細胞に助けを提供するが、ネイティブな腫瘍細胞と反応する必要はない。したがって、MHC IIワクチンは、抗腫瘍免疫を容易にするCD4$^+$ Th1細胞を活性化する潜在性を有する。例えば、Ii（CD74）陰性乳がん細胞は、乳がん患者からの腫瘍特異的T細胞を活性化する独特なペプチドを提示することが可能である。（例えば、Chornoguz et al., 2012. "Major histocompatibility complex class II+ invariant chain negative breast cancer cells present unique peptides that activate tumor-specific T cells from breast cancer patients." Molecular & Cellular Proteomics (11)11:1457-67 (2012)を参照されたい）。例として、がん予防薬または治療薬に関連して、Ii（CD74）欠損腫瘍細胞を用いたワクチン接種は、抗腫瘍免疫を誘導する場合がある。（Chornoguzら、前記を参照されたい）。

【００９５】

用語「生存期間」は、疾患の診断後および／または疾患（例えばがん）のための特定の治療クールを開始もしくは完了した後の期間を表す。用語「全生存期間」は、がんなどの疾患について診断または処置された後に所定の期間生存している患者を記載している臨床評価項目を含む。用語「無病生存期間」は、特定疾患（例えばがん）についての処置後に患者が疾患の徴候なしに（例えば再発が分からずに）生存する期間を含む。ある特定の態様では、無病生存期間は、特定の治療法の有効性を判断するために使用される臨床パラメ

ーターであって、通常は1または5年単位で測定される臨床パラメーターである。用語「無増悪生存期間」は、特定疾患（例えばがん）についての処置の途中および後に、患者が疾患を有して追加的な疾患症状なしに生きている期間を含む。一部の態様では、生存期間は、中央値または平均値として表現される。

【００９６】

III. 態様の詳細な説明

本開示は、一部には、選択されたHLA対立遺伝子を含む改変ヒトがん細胞（例えば、改変ヒトがん細胞株）が、対象において頑健な免疫応答を誘発できるという本発明者らの発見に基づく。ここで、本発明者らは、選択されたHLA-AおよびHLA-DRB3/4/5対立遺伝子を含む標的化構築物を操作した。内在性HLA対立遺伝子と、改変がん細胞中の送達構築物の部分として導入された外因性HLA対立遺伝子との間の競合の可能性を除去するために、本発明者らは、内在性HLAクラスIおよび／またはHLAクラスII対立遺伝子（例えば、HLA-Aおよび／またはHLA-DRB3対立遺伝子）をゲノム編集によって不活性化した。選択されたHLA対立遺伝子を含む操作送達構築物は、HLAノックイン構築物を用いてヒトがん細胞にトランスフェクション／エレクトロポレーションまたは形質導入されて、クローン細胞株を生成する。

【００９７】

一局面では、本開示は、（a）ヒト白血球抗原（HLA）クラスI遺伝子の対立遺伝子をそれぞれコードする1種または複数種の組換えポリヌクレオチド；および（b）HLAクラスII遺伝子の対立遺伝子をそれぞれコードする1種または複数種の組換えポリヌクレオチドを含む、改変ヒトがん細胞を提供し、その際、細胞に対して内在性の1種または複数種のHLA対立遺伝子は不活性化されている。一部の態様では、改変ヒトがん細胞は、少なくとも1つのHLAクラスI対立遺伝子および少なくとも1つのHLAクラスII対立遺伝子を発現する。いかなる理論に縛られることなしに、HLAクラスI対立遺伝子およびHLAクラスII対立遺伝子の両方の存在は、クラスII分子によってCD4+ T細胞を有利に活性化させて、クラスI HLA分子によって活性化されているCD8+ T細胞に助けを提供し、その活性をブーストする。CD8+ T細胞は、CD4+ T細胞に助けを提供し得るサイトカインを作ることができ、CD4+ T細胞は細胞傷害性である可能性があることも指摘されている。同じ改変がん細胞に対するクラスI分子およびクラスII分子の両方の発現は、改変がん細胞の投与を受けている対象において免疫応答を誘発する自家持続フィードバックループを提供する。

【００９８】

一部の態様では、組換えポリヌクレオチドは、細胞ゲノムに組み込まれる。他の態様では、組換えポリヌクレオチドは、細胞内の1種または複数種のベクターに存在する。ある場合には、組換えポリヌクレオチドの全ては、同じベクターに存在することができる。他の例では、各組換えポリヌクレオチドは、別々のベクターに存在することができる。さらに他の例では、2、3、4、5、6種、またはそれより多い組換えポリヌクレオチドが同じベクターに存在することができる。単一のベクター上の組換えポリヌクレオチドの任意の数の組合せおよび細胞内の任意の数のベクターが許容される。ある特定の例では、HLAクラスI対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドの全ては、1つのベクターに存在することができ、HLAクラスII対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドの全ては、別のベクターに存在することができる。特定の態様では、細胞内の各ベクターは、2つの組換えポリヌクレオチドを含む。非限定的な例として、2つの独特なHLAクラスI対立遺伝子（例えば、HLA-A対立遺伝子）をコードする組換えポリヌクレオチドは、同じベクターに存在することができる。別の非限定的な例として、2つの独特なHLAクラスII対立遺伝子（例えば、HLA-DRB3、HLA-DRB4、および／またはHLA-DRB5対立遺伝子）をコードする組換えポリヌクレオチドは、同じベクターに存在することができる。さらなる非限定的な例として、2つの独特なサイトカインおよび共刺激分子をコードする組換えポリヌクレオチド（例えば、GM-CSF、IFN-α、CD80、CD86、IL-12、IL-7、HLA-DRA、および4-1BBLの対組合せ）は、同じベクターに存在することができる。

特定の態様では、細胞は、（a）2つの独特なHLAクラスI対立遺伝子（例えば、HLA-A対立遺伝子）をコードする組換えポリヌクレオチドを含むベクター；（b）2つの独特なHLAクラスII対立遺伝子（例えば、HLA-DRB3、HLA-DRB4、および／またはHLA-DRB5対立遺伝子）をコードする組換えポリヌクレオチドを含むベクター；ならびに（c）2つの独特なサイトカインおよび共刺激分子（例えば、GM-CSF、IFN-α、CD80、CD86、IL-12、IL-7、HLA-DRA、および4-1BBLの対組合せ）をコードする組換えポリヌクレオチドをそれぞれ含む1種または複数種のベクター（例えば、1、2、3、4種、またはそれより多いベクター）を含む。

【００９９】

本開示に関連する組換えポリヌクレオチドは、少なくとも1つのHLA-AクラスI対立遺伝子および少なくとも1つのHLA-AクラスII対立遺伝子をコードするポリヌクレオチドを含み得る。一般的に、HLA対立遺伝子は、それらのプロファイルに基づき選択される。いかなる特定の理論に縛られるわけでなく、HLA対立遺伝子は高度に多形性である。より多形性の低いHLA対立遺伝子が、集団のより大きな比率に存在し得る。一部の態様では、本明細書に記載される改変ヒトがん細胞のために選択されたHLA（例えば、HLA-Aおよび／またはHLA-DRB）対立遺伝子は、低い多形性を有し、集団の少なくとも50％、少なくとも55％、少なくとも60％、少なくとも65％、少なくとも70％、少なくとも75％、少なくとも80％、少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも95％、または少なくとも99％で少なくとも1つの適合を有する。非限定的な例として、本明細書に記載される改変ヒトがん細胞のために選択されたHLA-A対立遺伝子は、集団の約92％でHLA-A対立遺伝子と適合する。別の非限定的な例として、本明細書に記載される改変ヒトがん細胞のために選択されたHLA-DRB（例えば、HLA-DRB3、HLA-DRB4、および／またはHLA-DRB5）対立遺伝子は、集団の約98％でHLA-DRB対立遺伝子と適合する。一部の態様では、集団はがん患者集団である。

【０１００】

一部の態様では、HLAクラスI遺伝子は、HLA-A遺伝子、HLA-B遺伝子、HLA-C遺伝子、HLA-E遺伝子、HLA-F遺伝子、HLA-G遺伝子、またはB2M遺伝子である。他の態様では、HLAクラスI遺伝子は、HLA-A遺伝子、HLA-B遺伝子、HLA-C遺伝子、HLA-E遺伝子、HLA-F遺伝子、HLA-G遺伝子、および/またはB2M遺伝子の組合せである。一部の態様では、改変ヒトがん細胞は、1種または複数種の（例えば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10種、またはそれより多い）HLAクラスI遺伝子の対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドを含む。

【０１０１】

適切なHLA-A対立遺伝子の例には、HLA-A*11:01、HLA-A*01:01、HLA-A*02:01、HLA-A*03:01、HLA-A*26:01、HLA-A*29:02、HLA-A*32:01、HLA-A*24:02、HLA-A*33:03、HLA-A*68:01、HLA-A*31:01、およびHLA-A*02:06が非限定的に含まれる。本発明の改変ヒトがん細胞は、HLA-A対立遺伝子をコードする1種または複数種の（例えば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12種、またはそれより多い）組換えポリヌクレオチドを含むことができる。一部の態様では、1種または複数種のHLA-A対立遺伝子は、それぞれ集団中に少なくとも約2％の中央値頻度で存在する。他の態様では、1種または複数種のHLA-A対立遺伝子は、それぞれ集団中に少なくとも約5％の最大頻度で存在する。なお他の態様では、1種または複数種のHLA-A対立遺伝子は、それぞれ集団中に少なくとも約2％の中央値頻度および少なくとも約5％の最大頻度で存在する。

【０１０２】

適切なHLA-B対立遺伝子の例には、HLA-B*13:02、HLA-B*41:01、HLA-B*18:03、HLA-B*44:02、HLA-B*07:02、HLA-B*35:01、HLA-B*40:01、HLA-B*35:08、HLA-B*55:01、HLA-B*51:01、HLA-B*44:03、HLA-B*58:01、HLA-B*08:01、HLA-B*18:01、HLA-B*15:01、およびHLA-B*52:01が非限定的に含まれる。本開示の改変ヒトがん細胞は、HLA-B対立遺伝子をコードする1種または複数種の（例え

ば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16種、またはそれより多い）組換えポリヌクレオチドを含むことができる。一部の態様では、1種または複数種のHLA-B対立遺伝子は、それぞれ集団中に少なくとも約2%の中央値頻度で存在する。他の態様では、1種または複数種のHLA-B対立遺伝子は、それぞれ集団中に少なくとも約5%の最大頻度で存在する。なお他の態様では、1種または複数種のHLA-B対立遺伝子は、それぞれ集団中に少なくとも約2%の中央値頻度および少なくとも約5%の最大頻度で存在する。

【0103】

適切なHLA-C対立遺伝子の例には、HLA-C*04:01、HLA-C*07:02、HLA-C*07:01、HLA-C*06:02、HLA-C*03:04、HLA-C*01:02、HLA-C*02:02、HLA-C*08:02、HLA-C*15:02、HLA-C*03:03、HLA-C*05:01、HLA-C*08:01、HLA-C*16:01、HLA-C*12:03、およびHLA-C*14:02が非限定的に含まれる。本開示の改変ヒトがん細胞は、HLA-C対立遺伝子をコードする1種または複数種の（例えば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15種、またはそれより多い）組換えポリヌクレオチドを含むことができる。一部の態様では、1種または複数種のHLA-C対立遺伝子は、それぞれ集団中に少なくとも約2%の中央値頻度で存在する。他の態様では、1種または複数種のHLA-C対立遺伝子は、それぞれ集団中に少なくとも約5%の最大頻度で存在する。なお他の態様では、1種または複数種のHLA-C対立遺伝子は、それぞれ集団中に少なくとも約2%の中央値頻度および少なくとも約5%の最大頻度で存在する。

【0104】

一部の態様では、HLAクラスII遺伝子は、HLAクラスIIアルファサブユニット遺伝子である。他の態様では、HLAクラスII遺伝子は、HLAクラスIIベータサブユニット遺伝子である。特定の態様では、HLAクラスII遺伝子は、HLAクラスIIアルファサブユニット遺伝子とHLAクラスIIベータサブユニット遺伝子との組合せである。

【0105】

他の態様では、HLAクラスII遺伝子は、HLA-DP遺伝子、HLA-DM遺伝子、HLA-DO遺伝子、HLA-DQ遺伝子、および/またはHLA-DR遺伝子である。ある場合には、HLA-DO遺伝子は、HLA-DOA遺伝子である。他の場合には、HLA-DO遺伝子は、HLA-DOB遺伝子である。特定の場合には、改変ヒトがん細胞は、HLA-DOA遺伝子対立遺伝子とHLA-DOB遺伝子対立遺伝子との両方をコードする組換えヌクレオチドを含む。ある場合には、HLA-DM遺伝子は、HLA-DMA遺伝子である。他の場合には、HLA-DM遺伝子は、HLA-DMB遺伝子である。特定の場合には、改変ヒトがん細胞は、HLA-DMA遺伝子対立遺伝子およびHLA-DMB遺伝子対立遺伝子の両方をコードする組換えヌクレオチドを含む。

【0106】

一部の態様では、HLA-DR遺伝子は、HLA-DRA遺伝子、HLA-DRB1遺伝子、HLA-DRB3遺伝子、HLA-DRB4遺伝子、および/またはHLA-DRB5遺伝子である。特定の態様では、改変ヒトがん細胞は、1種または複数種（例えば、1、2、3、4、5種、またはそれより多く）のHLA-DR遺伝子の対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドを含む。

【0107】

適切なHLA-DRB3対立遺伝子の例は、HLA-DRB3*02:02、HLA-DRB3*01:01、およびHLA-DRB3*03:01を含むが、それらに限定されるわけではない。適切なHLA-DRB4対立遺伝子の例は、HLA-DRB4*01:01およびHLA-DRB4*01:03を含むが、それらに限定されるわけではない。適切なHLA-DRB5対立遺伝子の例は、HLA-DRB5*01:02、HLA-DRB5*01:01、およびHLA-DRB5*02:02を含むが、それらに限定されるわけではない。本開示の改変ヒトがん細胞は、HLA-DRB3/4/5対立遺伝子をコードする1種または複数種（例えば、1、2、3、4、5種、またはそれより多く）の組換えポリヌクレオチドを含むことができる。一部の態様では、1種または複数種のHLA-DRB3/4/5対立遺伝子は、集団中に少なくとも約2%の頻度中央値でそれぞれ存在する。他の態様では、

1種または複数種のHLA-DRB3/4/5対立遺伝子は、集団中に少なくとも約5%の最大頻度でそれぞれ存在する。なお他の態様では、1種または複数種のHLA-DRB3/4/5対立遺伝子は、集団中に少なくとも約2%の頻度中央値および少なくとも約5%の最大頻度でそれぞれ存在する。

【０１０８】

一部の態様では、改変ヒトがん細胞は、表1に記載されるいずれか1つのクラスI遺伝子、コドン最適化バージョン、その変異体、またはそのフラグメント（SEQ ID NO：1～13、22～29）より選択される1種または複数種のHLAクラスI遺伝子をコードする少なくとも1つの組換えポリヌクレオチドを含む。例えば、改変ヒトがん細胞は、1つまたは複数のプロモーターによって駆動される1、2、3、4種またはそれより多いHLAクラスI遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドを含み得る。一部の態様では、改変ヒトがん細胞は、表1に記載されるいずれか1つのクラスII遺伝子、そのコドン最適化バージョン、変異体、またはフラグメント（SEQ ID NO：14～21、30～35）より選択される1種または複数種のHLAクラスII遺伝子をコードする少なくとも1つの組換えポリヌクレオチドをさらに含む。例えば、改変ヒトがん細胞は、1つまたは複数のプロモーターによって駆動される1、2、3、4種またはそれより多いHLAクラスII遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドを含み得る。

【０１０９】

一部の態様では、改変ヒトがん細胞は、表1に記載されるいずれか1つのクラスI遺伝子、コドン最適化バージョン、変異体、またはそのフラグメント（SEQ ID NO：1～13、22～29）より選択されるHLAクラスI遺伝子をそれぞれコードする少なくとも2つの組換えポリヌクレオチドを含む。例えば、改変ヒトがん細胞は、第1のHLAクラスI遺伝子をコードする第1の組換えポリヌクレオチドおよび第2のHLAクラスI遺伝子をコードする第2の組換えポリヌクレオチドを含み得る。一部の態様では、改変ヒトがん細胞は、表1に記載される任意のクラスII遺伝子、コドン最適化バージョン、その変異体、またはそのフラグメント（SEQ ID NO：14～21、30～35）より選択されるHLAクラスII遺伝子をそれぞれコードする少なくとも2つの組換えポリヌクレオチドを含む。例えば、改変ヒトがん細胞は、第1のHLAクラスII遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドおよび第2のHLAクラスII遺伝子をコードする第2の組換えポリヌクレオチドを含み得る。

【０１１０】

（表１）SEQ ID NOの一覧

ポリヌクレオチド	SEQ ID NO
HLA-A*01:01	SEQ ID NO:1
HLA-A*68:01	SEQ ID NO:2
HLA-A*02:01	SEQ ID NO:3
HLA-A*11:01	SEQ ID NO:4
HLA-A*03:01	SEQ ID NO:5
HLA-A*23:01	SEQ ID NO:6
HLA-A*33:03	SEQ ID NO:7
HLA-A*24:02	SEQ ID NO:8
HLA-A*02:06	SEQ ID NO:9
HLA-A*26:01	SEQ ID NO:10
HLA-A*29:02	SEQ ID NO:11
HLA-A*31:01	SEQ ID NO:12
HLA-A*32:01	SEQ ID NO:13
HLA-DRB3*02:02	SEQ ID NO:14
HLA-DRB4*01:01	SEQ ID NO:15
HLA-DRB3*03:01	SEQ ID NO:16
HLA-DRB3*01:01	SEQ ID NO:17
HLA-DRB5*01:02	SEQ ID NO:18
HLA-DRB5*01:01	SEQ ID NO:19
HLA-DRB5*02:02	SEQ ID NO:20
HLA-DRB4*01:03	SEQ ID NO:21
HLA-A*01:01 (コドン最適化)	SEQ ID NO:22
HLA-A*68:01 (コドン最適化)	SEQ ID NO:23
HLA-A*02:01 (コドン最適化)	SEQ ID NO:24
HLA-A*11:01 (コドン最適化)	SEQ ID NO:25
HLA-A*03:01 (コドン最適化)	SEQ ID NO:26
HLA-A*23:01-79.6% (コドン最適化)	SEQ ID NO:27
HLA-A*23:01-80.05% (コドン最適化)	SEQ ID NO:28
HLA-A*33:03 (コドン最適化)	SEQ ID NO:29
HLA-DRB3*02:01 (コドン最適化)	SEQ ID NO:30
HLA-DRB5*01:01 (コドン最適化)	SEQ ID NO:31
HLA-DRB3*03:01 (コドン最適化)	SEQ ID NO:32
HLA-DRB5*01:02 (コドン最適化)	SEQ ID NO:33
HLA-DRB4*01:01-79.78% (コドン最適化)	SEQ ID NO:34
HLA-DRB4*01:01-80.27% (コドン最適化)	SEQ ID NO:35
HLA-DRA (コドン最適化)	SEQ ID NO:36
4-1BBL -77.85% (コドン最適化)	SEQ ID NO:37
4-1BBL -75.91% (コドン最適化)	SEQ ID NO:38
CSF2 (コドン最適化)	SEQ ID NO:39
IFNA2 (コドン最適化)	SEQ ID NO:40
IL7-72.64% (コドン最適化)	SEQ ID NO:41
IL7-77.32% (コドン最適化)	SEQ ID NO:42
CD80 (コドン最適化)	SEQ ID NO:43
IL-12 (生体活性型)	SEQ ID NO:44

【０１１１】

一部の態様では、改変ヒトがん細胞は、少なくともサイトカイン、共刺激分子、異種抗原（例えば、病原体の抗原、腫瘍関連抗原、ネオ抗原、アレルゲン、免疫応答の標的である抗原）、その変異体、またはそのフラグメントの組合せをコードする1種または複数種の組換えポリヌクレオチドを含む。サイトカインは、ケモカイン、インターフェロン、インターロイキン、または腫瘍壊死因子であることができる。サイトカインは、初期T細胞活性化抗原-1（ETA-1）、リンパ球活性化因子（LAF）、インターロイキン-1ファミリーメンバー（IL-1α、IL-β、IL-1Ra、IL-18、IL-33、IL-36Ra、IL-36α、IL-36β、IL-36γ、IL-37、IL-38）、インターロイキン-2（IL-2）、インターロイキン-3

（IL-3）、インターロイキン-4（IL-4）、インターロイキン-5（IL-5）、インターロイキン-6（IL-6）、インターロイキン-7（IL-7）、インターロイキン-8（IL-8）、インターロイキン-9（IL-9）、インターロイキン-10（IL-10）、インターロイキン-12（IL-12）、インターロイキン-13（IL-13）、インターロイキン-15（IL-15）、インターロイキン-17（IL-17）、インターロイキン-18（IL-18）、インターロイキン-21（IL-21）、インターロイキン-23（IL-23）、インターロイキン-25（IL-25）、インターロイキン-33（IL-33）、インターフェロンアルファ（IFN-α）、インターフェロンラムダ1（IFNλ1（IL-29））、インターフェロンラムダ2（IFNλ2（IL-28A））、インターフェロンラムダ3（IFNλ3（IL-28B））、インターフェロンラムダ4（IFNλ4）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）、マクロファージCSF（CSF-1）、マクロファージ遊走阻止因子（MIF）、CD40L分子（CD40L）、RANTES分子（RANTES）、単球走化性タンパク質（MCP-1）、単球炎症性タンパク質（MIP-1α、MIP-1β）、リンホタクチン、またはフラクタルカインより選択することができる。共刺激分子は、CD86分子（CD86）、CD80分子（CD80）、4-1BBリガンド分子（4-1BBL、TNFSF9またはCD137Lとしても知られる）、ICOSリガンド分子（ICOS-L）、CD70分子（CD70、CD27Lとしても知られる）、CD40分子（CD40）、OX40リガンド分子（OX40L）、GITRリガンド分子（GITRL）、TIM-4分子（TIM-4）、LIGHT分子（LIGHT）、ICAM1分子（ICAM1）、LFA3分子（LFA3）、CD30分子（CD30）、およびそれらの組合せのうちの少なくとも1つより選択することができる。

【０１１２】

一部の態様では、HLA対立遺伝子、異種抗原、サイトカイン（例えば、GM-CSF、および／またはIFN-α2）、ならびに共刺激分子の発現は、2つ以上の異なるプロモーターの制御下にある。ある場合には、HLA対立遺伝子、異種抗原、サイトカイン（例えば、GM-CSF、および／またはIFN-α2）、ならびに共刺激分子のそれぞれの発現は、別々のプロモーターの制御下にある。一部の態様では、HLA対立遺伝子、異種抗原、サイトカイン（例えば、GM-CSF、および／またはIFN-α2）、ならびに共刺激分子の発現は、単一のプロモーターの制御下にある。ある場合には、HLA対立遺伝子、異種抗原、サイトカイン（例えば、GM-CSF、および／またはIFN-α2）、ならびに共刺激分子は、マルチシストロン性ベクターにおけるポリシストロン性mRNAとして発現される。特定の例では、1つまたは複数のシストロンは、配列内リボソーム進入部位によって分離されている。他の例では、1つまたは複数のシストロンは、自己切断ペプチド（例えば、T2A、P2A、E2A、F2A）によって分離されている。対応するHLA対立遺伝子を合成するために1種または複数種の組換えポリヌクレオチドが発現ベクターに導入される場合がある。例示的なベクターの構築は、セクションBの実施例1および実施例5に詳細に論じられている。

【０１１３】

一部の態様では、改変ヒトがん細胞は、（a）CSF2、IFN-α2、CD86、IL-12、CD80、HLA-DRA、IL-7、および／または4-1BBLより選択される少なくとも1つの遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドをそれぞれ含む1種または複数種のベクター（例えば、2つの異なる遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドをそれぞれ含む4つのベクター）；（b）HLA-A*01:01、HLA-A*68:01、HLA-A*02:01、HLA-A*11:01、HLA-A*03:01、HLA-A*23:01、HLA-A*24:02、および／またはHLA-A*33:03より選択される少なくとも1つの遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドをそれぞれ含む1種または複数種のベクター；ならびに（c）HLA-DRB3*02:02、HLA-DRB5*01:01、HLA-DRB4*01:01、HLA-DRB3*01:01、HLA-DRB3*03:01、HLA-DRB5*01:02、および／またはHLA-DRB5*02:02より選択される少なくとも1つの遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドを含む1種または複数種のベクターを含む。

【０１１４】

一部の態様では、改変ヒトがん細胞は、（a）CSF2、IFN-α2、CD86、IL-12、CD80、HLA-DRA、IL-7、および／または4-1BBLより選択される少なくとも1つの遺伝子

をコードする組換えポリヌクレオチドをそれぞれ含む1種または複数種のベクター（例えば、2つの異なる遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドをそれぞれ含む4つのベクター）；（b）HLA-A*01:01対立遺伝子およびHLA-A*68:01対立遺伝子、またはHLA-A*02:01対立遺伝子およびHLA-A*11:01対立遺伝子、またはHLA-A*03:01対立遺伝子およびHLA-A*23:01対立遺伝子、またはHLA-A*24:02対立遺伝子およびHLA-A*33:03対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドを含むベクター；ならびに（c）HLA-DRB3*02:02対立遺伝子およびHLA-DRB5*01:01対立遺伝子、またはHLA-DRB4*01:01対立遺伝子およびHLA-DRB3*01:01対立遺伝子、またはHLA-DRB3*03:01対立遺伝子およびHLA-DRB5*01:02対立遺伝子、またはHLA-DRB5*02:02対立遺伝子およびHLA-DRB3*01:01対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドを含むベクターを含む。

【０１１５】

種々の態様では、各ベクターは、遺伝子の2つ、HLA対立遺伝子の2つ、ならびに／または遺伝子およびHLA対立遺伝子をコードするポリヌクレオチドの間に位置するT2A、P2A、またはE2Aより選択される1種または複数種の2Aスプライシングペプチドをコードする組換えポリヌクレオチドを含む。

【０１１６】

一部の態様では、改変ヒトがん細胞は、不活性化されている細胞に対して内在性の1種または複数種のHLA-Aおよび／またはHLA-DR対立遺伝子を含む。一部の態様では、ヒトがん細胞は、不活性化されたHLA-DRB3対立遺伝子、HLA-DRB4対立遺伝子、および／またはHLA-DRB5対立遺伝子をさらに含む。一部の態様では、不活性化されている1種または複数種のHLA対立遺伝子は、SEQ ID NO：1～36（表1）、その変異体、またはそのフラグメントのいずれか1つと少なくとも85％同一な配列を有する。一部の態様では、改変ヒトがん細胞は、不活性化されたHLA-A*24:02対立遺伝子および／もしくはHLA-A*11:01対立遺伝子、その変異体、またはそのフラグメントを含む。一部の態様では、改変ヒトがん細胞は、不活性化されたHLA-DRB3*01:01対立遺伝子および／もしくはHLA-DRB3*02:02対立遺伝子、その変異体、またはそのフラグメントをさらに含む。非限定的な例として、改変ヒトがん細胞は、少なくとも1つの不活性化されたHLA-A対立遺伝子および少なくとも1つの不活性化されたHLA-DRB3/3/5対立遺伝子を含み得る。一部の態様では、改変ヒトがん細胞は、不活性化されたHLA-A*24:02対立遺伝子、HLA-A*11:01対立遺伝子、DRB3*01:01対立遺伝子、HLA-DRB3*02:02対立遺伝子、またはそれらの組合せを含む。一部の態様では、改変ヒトがん細胞は、CD47の細胞表面発現が低減または除去されるように不活性化されたCD47分子、その変異体、またはそのフラグメントをさらに含む。ある特定の例では、CD47の発現を欠損する本明細書に記載される改変がん細胞は、増加した免疫原性を有する。一部の態様では、改変ヒトがん細胞は、不活性化されたIi（CD74）分子、その変異体、またはそのフラグメントをさらに含む。一部の態様では、本明細書に記載される改変がん細胞（例えば、Bria-OTS細胞株）は、Ii（CD74）の細胞表面発現が低減または除去されるように不活性化されたIi（CD74）、変異体、またはそのフラグメントを含む。ある特定の例では、Ii（CD74）の発現が欠損している本明細書に記載される改変がん細胞（例えば、Bria-OTS細胞株）は、増加した免疫原性を有する。一部の態様では、HLA-DRAを過剰発現する、本明細書に記載される改変がん細胞（例えば、Bria-OTS細胞株）は腫瘍細胞に対するIiの阻害効果を克服する。一部の態様では、本明細書に記載される改変がん細胞（例えば、Bria-OTS細胞株）におけるHLA-DRAの過剰発現およびIi（CD74）発現における欠損は、抗腫瘍免疫の誘導に相乗効果を有する。非限定的な例として、改変ヒトがん細胞は、不活性化されたHLA-A*24:02対立遺伝子、HLA-A*11:01対立遺伝子、DRB3*01:01対立遺伝子、HLA-DRB3*02:02対立遺伝子、またはそれらの組合せ、および不活性化されたCD47分子、その変異体、またはそのフラグメントを含み得る。別の非限定的な例として、改変ヒトがん細胞は、不活性化されたHLA-A*24:02対立遺伝子、HLA-A*11:01対立遺伝子、DRB3*01:01対立遺伝子、HLA-DRB3*02:02対立遺伝子、またはそれ

らの組合せ、および不活性化されたIi（CD74）分子、その変異体、またはそのフラグメントを含み得る。さらに別の非限定的な例として、改変ヒトがん細胞は、不活性化されたHLA-A*24:02対立遺伝子、HLA-A*11:01対立遺伝子、DRB3*01:01対立遺伝子、HLA-DRB3*02:02対立遺伝子、またはそれらの組合せ、不活性化されたCD47分子、その変異体、またはそのフラグメント、および不活性化されたIi（CD74）分子、その変異体、またはそのフラグメントを含み得る。

【０１１７】

一部の態様では、改変ヒトがん細胞は、ヒトがん細胞株に由来する。例えば、クローン性または非クローン性ヒトがん細胞またはがん細胞株を含む任意の数のヒトがん細胞またはがん細胞株が、本明細書に記載される組成物および方法に使用するのに適している。ヒトがん細胞株の非限定的な例は、以下の細胞株およびそのサブクローンを含む：SV-BR-1、SVCT、MDA-MB-231、MDA-MB-157、ZR-75-30、ZR-75-1、Hs 578T、MCF7、T47D、MTSV1-7 CE1、1-7HB2、VP303、VP267、およびVP229乳がん細胞株；PC-3、LNCaP（例えば、クローンFGC）、Shmac 5、P4E6、およびVCaP前立腺がん細胞株；NCI-H2228、SHP-77、COR-L23/R、COR-L23/5010、MOR/0.2R、NCI-H69/LX20、ChaGo-K-1、およびMeta 7肺がん細胞株；SK-MEL-24黒色腫細胞株；UM-UC-3、T24/83、ECV304、RT4、およびHT 1197膀胱がん細胞株；MDST8、C170、GP5d、GP2d、およびLS 123結腸がん細胞株；MFE-280およびMFE-296子宮内膜がん細胞株；CAKI 2、A.704、G-402、ACHN、G-401、UM-RC-7、およびRCC4plusVHL腎がん細胞株；SK-HEP-1、Hep 3B、PLC/PRF/5、Hep G2、およびHuh-7D12肝がん細胞株；HL60、Eos-HL-60、JVM-13、Sci-1、およびRi-1白血病細胞株；BHL-89、COR-L24、U937（CD59+）、My-La CD8+、およびHGC-27リンパ腫細胞株；A375-C6、GR-M、VA-ES-BJ、MEWO、およびCOLO 818皮膚がん細胞株；AsPC-1、HuP-T4、HuP-T3、BxPC-3、およびCFPAC-1膵がん細胞株；8505C、8305C、FTC-238、TT、RO82-W-1、およびK1甲状腺がん細胞株；HeLa DH、HR5-CL11、HtTA-1、HR5、X1/5、HeLa、C-4I、C-4 II、HeLa S3、Ca Ski、HeLa229、Hep2（HeLa派生株）、HeLa B、Bu25 TK- HeLa Ohio、およびHeLa（ACフリー）子宮頸がん細胞株；NB69、BE(2)-C、BE(2)-M17、SK-N-BE(2)、およびSK-N-DZ脳がん細胞株；OV7、OV17R、OV58、OV56、A2780ADR、A2780、COLO 720 E、SW 626、SK-OV-3、PA-1、59M、OAW28、TO14、PEO23、およびCOV362卵巣がん細胞株；IMR 32腹部がん細胞株；SW 13副腎皮質がん細胞株；TR146頬粘膜がん細胞株；SK-GT-4食道がん細胞株；TE 671胚性がん細胞株；FLYRD18線維肉腫細胞株；1411H生殖細胞腫瘍細胞株；MFM-223乳腺がん細胞株；H-EMC-SS筋肉がん細胞株；Detroit 562咽頭がん細胞株；BeWo胎盤がん細胞株；Mero-95胸膜腔がん細胞株、SW 837、SW 1463、CMT 93、HRT-18、およびHRA-19直腸がん細胞株；Y79、WERI、およびRB247C網膜がん細胞株；CHP-100脊髄がん細胞株；KARPAS 1718脾リンパ腫細胞株；AGSおよびKATO-III胃がん細胞株；NTERA-2クローンD1精巣がん細胞株；SCC-9、H357、H103、BICR 56、およびPE/CA-PJ49舌がん細胞株；MES-SA/Dx-5、MES-SA、COLO 685、およびCOLO 684子宮がん細胞株；ならびにHMVII膣がん細胞株。特定の態様では、ヒトがん細胞株は乳がん（例えば、SV-BR-1）、前立腺がん（例えば、PC-3、LNCaP）、黒色腫（例えば、SK-MEL-24）、または肺がん（例えば、NCI-H2228）細胞株である。本明細書に記載される細胞株およびその他は、例えば、Sigma-Aldrich（www.sigmaaldrich.com）から入手可能である。他の態様では、改変ヒトがん細胞は、腫瘍生検から、例えば、がん細胞の改変前にがんについて処置されるべき対象から得られるがん細胞に由来する。

【０１１８】

A. 選択されたHLA対立遺伝子

一局面では、本明細書に記載される改変ヒトがん細胞（例えば、Bria-OTS細胞株）は、SEQ ID NO：1～35（表1）、その変異体、またはそのフラグメントのいずれか1つ

の配列を有するHLA遺伝子の組合せを発現し得る。実例として、本明細書に記載される改変ヒトがん細胞（例えば、Bria-OTS細胞株）は、HLA-A*01:01、HLA-A*68:01、HLA-DRB3*02:02および／もしくはHLA-DRB4*01:01対立遺伝子の組合せ；HLA-A*02:01、HLA-A*11:01、HLA-DRB4*01:01および／もしくはHLA-DRB3*03:01対立遺伝子の組合せ；HLA-A*03:01、HLA-A*23:01、HLA-DRB3*01:01および／もしくはHLA-DRB5*01:02対立遺伝子の組合せ；またはHLA-A*33:03、HLA-DRB5*01:01および／もしくはHLA-DRB5*02:02対立遺伝子の組合せ、ならびに任意でHLA-A*24:02対立遺伝子を含み得る。別の例証として、本明細書に記載される改変ヒトがん細胞（例えば、Bria-OTS細胞株）は、HLA-A*01:01、HLA-A*68:01、HLA-DRB3*02:02および／もしくはHLA-DRB5*01:01対立遺伝子の組合せ；HLA-A*02:01、HLA-A*11:01、HLA-DRB4*01:01および／もしくはHLA-DRB3*01:01対立遺伝子の組合せ；HLA-A*03:01、HLA-A*23:01、HLA-DRB3*03:01および／もしくはHLA-DRB5*01:02対立遺伝子の組合せ；またはHLA-A*24:02、HLA-A*33:03、HLA-DRB5*02:02および／もしくはHLA-DRB3*01:01対立遺伝子の組合せを含み得る。

【０１１９】

別の局面では、本明細書に記載される改変ヒトがん細胞（例えば、Bria-OTS細胞株）は、（a）SEQ ID NO：1～21（表1）、その変異体、もしくはそのフラグメントのいずれか1つの配列を有する少なくとも1つのHLA遺伝子；（b）SEQ ID NO：22～35（表1）、その変異体、もしくはそのフラグメントのいずれか1つの配列を有する少なくとも1つのコドン最適化HLA遺伝子（例えば、HLAクラスI対立遺伝子および／もしくはHLAクラスII対立遺伝子で終止するポリヌクレオチド）；ならびに／または（c）SEQ ID NO： 36～44（表1）、その変異体、もしくはそのフラグメントのいずれか1つの配列を有する少なくとも1つのコドン最適化共刺激分子を発現し得る。例えば、本明細書に記載される改変ヒトがん細胞（例えば、Bria-OTS細胞株）は、HLA-A*68:01対立遺伝子、その変異体、またはそのフラグメント；コドン最適化されたHLA-A*01:01対立遺伝子、その変異体、またはそのフラグメント；および共刺激分子、その変異体、またはそのフラグメントを含み得る。

【０１２０】

一部の局面では、HLA遺伝子、その変異体、またはそのフラグメントのいずれか1つは、その対応物野生型配列と少なくとも70％、75％、80％、85％、90％、95％、99％、またはそれより高い同一性または類似性を有するポリヌクレオチド配列を有し得る。一部の態様では、HLA遺伝子、その変異体、またはそのフラグメントのいずれか1つは、その対応物野生型配列と最大で70％、75％、80％、85％、90％、95％、または99％の同一性または類似性を有するポリヌクレオチド配列を有し得る。一部の態様では、改変HLA対立遺伝子またはコドン最適化HLA対立遺伝子、その変異体、またはそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、その対応物野生型配列と少なくとも70％、75％、80％、85％、90％、95％、99％、またはそれより高い同一性または類似性を有する。一部の態様では、改変HLA対立遺伝子またはコドン最適化HLA対立遺伝子、その変異体、またはそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、その対応物野生型配列と最大で70％、75％、80％、85％、90％、95％、または99％の同一性または類似性を有する。一部の態様では、改変HLA対立遺伝子またはコドン最適化HLA対立遺伝子、その変異体、またはそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、その対応物野生型配列と約10％～99％、約30％～80％、約40％～95％、約60％～85％の同一性または類似性を有する。

【０１２１】

B. 選択されたHLA対立遺伝子のための発現ベクター

一部の態様では、本明細書に記載される改変ヒトがん細胞は、組換えHLA対立遺伝子を発現するために1種または複数種の発現ベクターを含有する。レトロウイルスベクター、レンチウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター、プラスミドまたはトランスポゾンなどの多種多様な発現ベクターが使用され得る。使用され

得るウイルスベクターは、例えば、HIV、SV40、EBV、HSVまたはBPVに基づくベクターを含む。発現ベクターは、ウイルスベクターがウイルスゲノムの複製または合成およびウイルス粒子の組立てに不可欠な1つまたは複数の機能を欠損するように、意図的に複製欠損であり得る。現在存在する複製欠損ウイルスの多くは、大きな治療用遺伝子を保有し、様々な種類の細胞に効果的に形質導入し、かつ関心対象の遺伝子の長期的な安定発現を提供することができる。

【０１２２】

レンチウイルスは、研究に通例使用されるレトロウイルスのサブセットである。レンチウイルスは、顕著な免疫応答なしに分裂細胞および非分裂細胞の両方に形質導入することができる。これらのウイルスはまた、宿主ゲノムに安定的に組み込み、長期間の導入遺伝子発現を可能にする。一般的なレンチウイルスは、広範囲の細胞型を標的化するために他のウイルスのエンベロープ糖タンパク質を使用するヒト免疫不全ウイルス（HIV）である。

【０１２３】

レンチウイルスの1つの安全性特徴は、感染性ウイルス粒子（ビリオン）を産生するために必要な構成成分が一般的に複数のプラスミドに分割されていることである。例えば、感染性ウイルス粒子は、ウイルスカプシドおよびエンベロープの構成成分をコードするプラスミド（典型的に、パッケージングおよびエンベローププラスミドと呼ばれる）、ならびにウイルスゲノムをコードするプラスミド（典型的に、移入プラスミドと呼ばれる）を含み得る。本明細書に使用することができる一般的なレンチウイルスパッケージングプラスミドおよびエンベローププラスミドは、pRSV-Rev、pMDLg/pRRE、psPAX2、pCMVデルタR8.2、pMD2.G、pCMV-VSV-G、pCMV-dR8.2 dvpr、pCI-VSVG、pCPRDEnv、pLTR-RD114A、pLTR-G、pCD/NL-BH*DDD、psPAX2-D64V、pCEP4-tat、pHEF-VSVG、pNHP、pCAG-Eco、およびpCAG-VSVGを含むが、それらに限定されるわけではない。本明細書に使用することができる一般的なレンチウイルス移入プラスミドは、pLKO.1 puro、pLKO.1-TRCクローニングプラスミド、pLKO.3G、Tet-pLKO-puro、pSico、pLJM1-EGFP、FUGW、pLVTHM、pLVUT-tTR-KRAB、pLL3.7、pLB、pWPXL、pWPI、EF.CMV.RFP、pLenti CMV Puro DEST、pLenti-puro、pLOVE、pULTRA、pLX301、pInducer20、pHIV-EGFP、Tet-pLKO-neo、pLV-mCherry、pCW57.1、pLionII、pSLIK-Hygro、およびpInducer10-mir-RUP-PheSを含むが、それらに限定されるわけではない。

【０１２４】

レンチウイルスベクターを産生するための複数のアプローチがある。（Logan et al. "Factors influencing the titer and infectivity of lentiviral vectors." Hum Gene Ther. 2004 Oct;15(10):976-88. doi: 10.1089/hum.2004.15.976. PMID: 15585113; Dull, T et al. "A third-generation lentivirus vector with a conditional packaging system." Journal of virology vol. 72,11 (1998): 8463-71. doi:10.1128/JVI.72.11.8463-8471.1998を参照されたい）。あるいは、レンチウイルスベクターは、商業的供給業者から購入される場合がある。一般的に、レンチウイルスベクターの産生は、プラスミドの発生および産生、細胞の拡大増殖、プラスミドのトランスフェクション、ウイルスベクターの産生、精製、充填および仕上げを含む複数の段階を伴う。（例えば、www.addgene.org/viral-vectors/lentivirus/; www.thermofisher.com/us/en/home/clinical/cell-gene-therapy/gene-therapy/lv-production-workflow.htmlを参照されたい）。

【０１２５】

レンチウイルスベクターは、関心対象の1種または複数種の遺伝子を同時に発現するように設計される場合がある。複数のプロモーター、スプライシングのシグナル、遺伝子の融合、切断因子およびマルチシストロン性ベクターの使用を含む様々な分子戦略が利用可能である。（例えば、Shaimardanova et al., "Production and application of multicistronic constructs for various human disease therapies." Pharma

ceutics 2019,11,580による総説を参照されたい）。

【０１２６】

マルチシストロン性ベクターは、一般的に、配列内リボソーム進入部位（IRES）および自己切断2Aペプチドのヌクレオチド配列をコードする配列を含む。IRESおよび自己切断2Aペプチドの使用は、同じmRNAからの2つ以上の別々のタンパク質の同時発現を可能にする。

【０１２７】

自己切断2Aペプチドは、それらの小さなサイズおよび自己切断能のおかげでマルチシストロン性ベクターの産生のために使用される。2Aペプチドは、アミノ酸16～20個から構成され、ウイルスRNAに起源をもつ。マルチシストロン性ベクターを産生するために使用される一般的な2Aペプチドは、F2A（口蹄疫ウイルス由来の2Aペプチド）、E2A（ウマ鼻炎ウイルス由来の2Aペプチド）、P2A（ブタテシオウイルス-1由来の2Aペプチド）、およびT2A（ゾセア・アシグナ（Thosea asigna）ウイルス由来の2Aペプチド）である。

【０１２８】

2Aペプチドの配列を有する構築物では、翻訳は1回開始され、mRNAに沿った合成が連続的に起こる。翻訳の間に、第1のペプチドは、2A領域中の第2のペプチドから切り離される。2Aペプチド切断部位は、グリシンとプロリンとの間に位置する。切断過程は、タンパク質合成の間にリボソーム内部で起こる。アミノ酸の間の通常ペプチド結合の形成は、切断部位でのみ阻害され、したがって、切断は、後続のタンパク質の翻訳に影響せず、合成はリボソームの解離なしに継続する。したがって、複数の遺伝子の翻訳は相互に依存する。異なる2Aペプチドの使用は、下流のタンパク質の発現レベルに影響し得る。2Aペプチド配列の順序の組合せは、マルチシストロン性構築物の最初から最後へと遺伝子発現が徐々に減少することを防止し得る。例えば、以下の順序の2Aペプチド配列の組合せ、すなわちT2A、P2A、およびE2Aは、4つの遺伝子を含むマルチシストロン性ベクターを創出する場合に最適である。

【０１２９】

一部の態様では、本明細書に記載される改変ヒトがん細胞は、非ウイルス性アプローチを使用して発現される。例示的な方法は、リポソームおよびリポプレックスなどの陽イオン性脂質、ポリマーまたはポリプレックスおよびデンドリマー、直接送達のためのネイキッドプラスミド、エレクトロポレーション、超音波およびマイクロバブル、マグネトフェクション、無機分子を含むが、それらに限定されるわけではない。

【０１３０】

一局面では、本開示は、本明細書に記載される改変ヒトがん細胞のための発現ベクターを提供する。ベクターは、SEQ ID NO：1～35（表1）、その変異体、またはそのフラグメントのいずれか1つより選択される少なくとも1つのHLA-AクラスI対立遺伝子および少なくとも1つのHLA-AクラスII対立遺伝子（例えば、少なくとも1つのHLA-DRB3対立遺伝子、少なくとも1つのHLA-DRB4対立遺伝子、および／または少なくとも1つのHLA-DRB5対立遺伝子）をコードする1種または複数種の組換えポリヌクレオチドを含み得る。組換えポリヌクレオチドは、少なくとも1つの共刺激分子、および／またはSEQ ID NO：36～44（表1）のいずれか1つより選択される少なくとも1つのHLA対立遺伝子をさらに含み得る。一部の態様では、HLA対立遺伝子は、コドン最適化されたHLA対立遺伝子（例えば、HLA-DRA）である。一部の態様では、組換えポリヌクレオチドは、1種または複数種のサイトカイン（例えば、GM-CSF、IFN-α2aおよびIFN-α2bを含むIFN-α2）をコードする配列をさらに含む。一部の態様では、HLA-AクラスI対立遺伝子およびHLA-AクラスII対立遺伝子（例えば、HLA-DRB3対立遺伝子、HLA-DRB4対立遺伝子、および／もしくはHLA-DRB5対立遺伝子）、共刺激分子、異種抗原、ならびに／またはサイトカインをコードする組換えポリヌクレオチドは、各々がそれらの対応物野生型配列と少なくとも70％、75％、80％、85％、90％、95％、99％、もしくはそれ以上の同一性もしくは類似性を有する配列を有する；各々がそれらの対応物野生型配列

と最大で70%、75%、80%、85%、90%、95%、もしくは99%の同一性もしくは類似性を有する配列を有する；または各々がそれらの対応物野生型配列と約10%～99%、約30%～80%、約40%～95%、約60%～85%の同一性もしくは類似性を有する配列を有する。種々の態様では、発現ベクターは、選択されたHLA対立遺伝子、コドン最適化されたHLA対立遺伝子、共刺激分子、またはアジュバントの発現を駆動するための1種または複数種のプロモーターをコードする1種または複数種の組換えポリヌクレオチドを含む。発現ベクターは、MNDU3プロモーター、EF1αプロモーター、またはその両方をコードする組換えポリヌクレオチドを含み得る。例えば、発現ベクターは、MNDU3プロモーターをコードする第1の組換えポリヌクレオチドおよびEF1αプロモーターをコードする第2の組換えポリヌクレオチドを含み得る。特定の態様では、発現ベクターは、MNDU3プロモーターおよびEF1αプロモーターをコードする組換えポリヌクレオチドを含有する。

【0131】

表2は、マルチシストロン性レンチウイルスベクターを使用する例示的な発現ベクターの構築を示す。各レンチウイルスベクターは、2つのサイトカイン遺伝子および4つのHLA対立遺伝子を保有する。GM-CSFは、CSF2遺伝子によってコードされるのに対し、IFN-α2aおよびIFN-α2bは、IFNA2によってコードされる変異体である。

【0132】

（表2）例示的な改変ヒトがん細胞株の生成のための構築物

	EF1α プロモーター		*MNDU3* プロモーター			
細胞株 ID	サイトカイン 1	2A# サイトカイン 2	HLA-A 対立遺伝子 1	2A# HLA-A 対立遺伝子 2	2A# HLA-DRB3/4/5 対立遺伝子 1	2A# HLA-DRB3/4/5 対立遺伝子 2
Bria-OTS01/Lenti-1 (BC1.68.3.4 (BC1))	CSF2	T2A# IFNA2	A*01:01	T2A# A*68:01	P2A# DRB3*02:02	E2A# DRB4*01:01
Bria-OTS02/Lenti-2 (BC2.11.4.3 (BC2))	CSF2	T2A# IFNA2	A*02:01	T2A# A*11:01	P2A# DRB4*01:01	E2A# DRB3*03:01
Bria-OTS03/Lenti-3 (BC3.23.3.5 (BC3))	CSF2	T2A# IFNA2	A*03:01	T2A# A*23:01	P2A# DRB3*01:01	E2A# DRB5*01:02
Bria-OTS04/Lenti-4 (BC24.33.5.5 (BC4))	CSF2	T2A# IFNA2	A*24:02	T2A# A*33:03	P2A# DRB5*01:01	E2A# DRB5*02:02

自己スプライシング2Aペプチド

【0133】

一部の例証では、図1～4は、ヒト改変がん細胞における選択されたHLA対立遺伝子を発現するためのマルチシストロン性レンチウイルスベクターの構成成分を示す。発現ベクターの構築は、実施例1に記載される。

【0134】

図1を参照すると、5'から3'にかけて、EF1αプロモーター、GM-CSF（CSF2遺伝子によってコードされる）、T2Aスプライシングペプチド、IFN-α2b（IFNA2遺伝子によってコードされる）、MNDU3プロモーター、HLA-A*01:01対立遺伝子、T2Aスプライシングペプチド、HLA-A*68:01対立遺伝子、P2Aスプライシングペプチド、HLA-DRB3*02:02、E2Aスプライシングペプチド、およびHLA-DRB4*01:01対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドがpCCLc骨格に挿入される。図1に示すように、EF1αプロモーターは、GM-CSFおよびIFN-α(例えば、IFN-α2a、またはIFN-α2b）をコードする配列の5'末端に位置する。したがって、GM-CSFおよびIFN-αの合成は、EF1αプロモーターによって駆動される。MNDU3プロモーターは、GM-CSFおよびIFN-αをコードする配列の3'末端ならびに4つのHLA対立遺伝子および3つの2Aスプライシングペプチドをコードする配列の5'末端に位置する。3つの2Aスプライシングペプチドの各々は、2つのHLA対立遺伝子をコードするポリヌクレオチド配列の間に位置する。特に

、3つの2Aスプライシングペプチドは、4つのHLA遺伝子の全ての発現を最大化するためにT2A、P2A、およびE2Aの順序で存在する。

【０１３５】

図2を参照すると、5'から3'にかけて、EF1αプロモーター、GM-CSF（CSF2遺伝子によってコードされる）、T2Aスプライシングペプチド、IFN-α（IFNA2遺伝子によってコードされるIFN-α2aまたはIFN-α2bなど）、MNDU3プロモーター、HLA-A02:01対立遺伝子、T2Aスプライシングペプチド、HLA-A*11:01対立遺伝子、P2Aスプライシングペプチド、HLA-DRB4*01:01対立遺伝子、E2Aペプチド、およびHLA-DRB3*03:01対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドがpCCLc骨格に挿入される。図2に示すように、EF1αプロモーターは、GM-CSF、T2Aスプライシングペプチドおよび10
IFN-αをコードする配列の5'末端に位置する。したがって、GM-CSFおよびIFN-αの両方の合成は、EF1αプロモーターによって駆動される。MNDU3プロモーターは、GM-CSFおよびIFN-αをコードする配列の3'末端ならびに4つのHLA対立遺伝子および3つの2Aスプライシングペプチドをコードする配列の5'末端に位置する。3つの2Aスプライシングペプチドの各々は、2つのHLA対立遺伝子をコードするポリヌクレオチド配列の間に位置する。特に、3つの2Aスプライシングペプチドは、4つのHLA遺伝子の全ての発現を最大化するためにT2A、P2A、およびE2Aの順序で存在する。

【０１３６】

図3および図4は、図2における発現ベクターの類似の構築を示す。特に、図3における発現ベクターは、HLA対立遺伝子（5'から3'にかけて）:HLA-A*03:01、HLA-A*23:01、HLA-DRB3*01:01、およびHLA-DRB5*01:02を発現するように設計されている。図4における発現ベクターは、HLA対立遺伝子（5'から3'にかけて）：HLA-A*24:02、HLA-A*33:03、HLA-DRB5*01:01、およびHLA-DRB5*02:02を発現するように設計されている。図3および図4に示すように、2Aスプライシングペプチド（T2A、P2A、およびE2Aの順序）は、それぞれ2つのHLA対立遺伝子、2つのプロモーター、またはHLA対立遺伝子およびプロモーターをコードするポリヌクレオチド配列の間に位置する。

【０１３７】

別の態様では、発現ベクターは、EF1αプロモーターおよび／またはMNDU3プロモーターの制御下でサイトカインまたはHLA遺伝子のいずれか1つの組合せを発現するように設計されたマルチシストロン性レンチウイルスベクターである。マルチシストロン性レンチウイルスベクターの例示的な構築を表3に示す。実例として、発現ベクターは、（a）CSF2、IFNA2、CD86、IL-12、CD80、HLA-DRA、IL-7、および／もしくは4-1BBL（TNFSF9もしくはCD137Lとしても知られる）より選択される少なくとも1つの遺伝子をそれぞれコードする1つもしくは複数の組換えポリヌクレオチド；（b）HLA-A*01:01、HLA-A*68:01、HLA-A*02:01、HLA-A*11:01、HLA-A*03:01、HLA-A*23:01、HLA-A*24:02、および／もしくはHLA-A*33:03より選択される少なくとも1つの遺伝子をそれぞれコードする1つもしくは複数の組換えポリヌクレオチド；または（c）HLA-DRB3*02:02対立遺伝子、HLA-DRB5*01:01対立遺伝子、HLA-DRB3*03:01対立遺伝子、HLA-DRB4*01:01対立遺伝子、HLA-DRB3*01:01対立遺伝子、HLA-DRB5*01:02対立遺伝子、および／もしくはHLA-DRB5*02:02対立遺伝子より選択される少なくとも1つの遺伝子をそれぞれコードする1つもしくは複数の組換えポリヌクレオチドを含む。例として、発現ベクターは、EF1αプロモーターの制御下で駆動されるCD86遺伝子およびMDNU3プロモーターの制御下で駆動されるIL-12遺伝子をコードする組換えポリペプチドを含み得る。別の例として、発現ベクターは、MDNU3プロモーターの制御下で駆動されるCD86遺伝子およびEF1αプロモーターの制御下で駆動されるIL-12遺伝子をコードする組換えポリペプチドを含み得る。

【０１３８】

（表３）共刺激分子とHLA対立遺伝子とを含む、例示的な改変ヒト細胞株の生成のためのレンチウイルス構築物

レンチウイルスのID番号	EF1αプロモーター	MNDU3プロモーター
GM-IFN	CSF2	IFNA2
GM	CSF2	-
CD86-IL-12	CD86	IL-12
CD80-HLA-DRA	CD80	HLA-DRA
IL-7-4-1BBL	IL-7	4-1BBL (TNFSF9; CD137L)
A2-A11	HLA-A*02:01	HLA-A*11:01
A1-A68	HLA-A*01:01	HLA-A*68:01
A3-A23	HLA-A*03:01	HLA-A*23:01
A24-A33	HLA-A*24:02	HLA-A*33:03
DR401-301	HLA-DRB4*01:01	HLA-DRB3*01:01
DR302-501	HLA-DRB3*02:02	HLA-DRB5*01:01
DR303-502	HLA-DRB3*03:01	HLA-DRB5*01:02
DR301-522	HLA-DRB5*02:02	HLA-DRB3*01:01

【０１３９】
一部の態様では、発現ベクターは、CSF2、IFNA2、CD86、IL-12、CD80、HLA-DRA、IL-7、および／または4-1BBL（TNFSF9もしくはCD137Lとしても知られる）を含むが、それらに限定されるわけではない少なくとも1つの免疫調節分子、共刺激分子、またはサイトカイン（例えば、2つ以上の免疫調節分子、共刺激分子、またはサイトカイン）をそれぞれコードする1種または複数種の組換えポリヌクレオチドを含む。一部の態様では、発現ベクターは、CSF2およびIFNA2；CSF2；CD86およびIL-12；CD80およびHLA-DRA対立遺伝子；またはIL-7および4-1BBLより選択される少なくとも1つの免疫調節分子、共刺激分子、またはサイトカイン（例えば、2つ以上の免疫調節分子、共刺激分子、またはサイトカイン）をそれぞれコードする1種または複数種の組換えポリヌクレオチドを含む。
【０１４０】
一部の態様では、発現ベクターは、HLA-A*01:01対立遺伝子、HLA-A*68:01対立遺伝子、HLA-A*02:01対立遺伝子、HLA-A*11:01対立遺伝子、HLA-A*03:01対立遺伝子、HLA-A*23:01対立遺伝子、HLA-A*24:02対立遺伝子、および／またはHLA-A*33:03対立遺伝子を含むが、それらに限定されるわけではない少なくとも1つのHLAクラスI対立遺伝子（例えば、2つ以上のHLAクラスI対立遺伝子）をそれぞれコードする1種または複数種の組換えポリヌクレオチドを含む。一部の態様では、発現ベクターは、HLA-A*01:01対立遺伝子およびHLA-A*68:01対立遺伝子、HLA-A*02:01対立遺伝子およびHLA-A*11:01対立遺伝子、HLA-A*03:01対立遺伝子およびHLA-A*23:01対立遺伝子、ならびに／またはHLA-A*24:02対立遺伝子およびHLA-A*33:03対立遺伝子より選択される少なくとも1つのHLAクラスI対立遺伝子（例えば、2つ以上のHLA-A対立遺伝子）をそれぞれコードする1種または複数種の組換えポリヌクレオチドを含む。
【０１４１】
一部の態様では、発現ベクターは、HLA-DRB3*02:02対立遺伝子、HLA-DRB5*01:01対立遺伝子、HLA-DRB4*01:01対立遺伝子、HLA-DRB3*01:01対立遺伝子、HLA-DRB3*03:01対立遺伝子、HLA-DRB5*01:02対立遺伝子、および／またはHLA-DRB5*02:02対立遺伝子を含むが、それらに限定されるわけではない少なくとも1つのHLA

クラスII対立遺伝子（例えば、2つ以上のHLAクラスII対立遺伝子）をそれぞれコードする1種または複数種の組換えポリヌクレオチドを含む。一部の態様では、発現ベクターは、HLA-DRB3*02:02対立遺伝子およびHLA-DRB5*01:01対立遺伝子、HLA-DRB4*01:01対立遺伝子およびHLA-DRB3*01:01対立遺伝子、HLA-DRB3*03:01対立遺伝子およびHLA-DRB5*01:02対立遺伝子、ならびに／またはHLA-DRB5*02:02対立遺伝子およびHLA-DRB3*01:01対立遺伝子より選択される少なくとも1つのHLAクラスII対立遺伝子（例えば、2つ以上のHLA-DRB対立遺伝子）をそれぞれコードする1種または複数種の組換えポリヌクレオチドを含む。

【０１４２】

一部の態様では、発現ベクターは、がん細胞株（例えば、改変ヒトがん細胞株）において少なくとも1つの免疫調節分子、共刺激分子、もしくはサイトカイン、少なくとも1つのHLAクラスI対立遺伝子（例えば、HLA-A対立遺伝子）、および／または少なくとも1つのHLAクラスII対立遺伝子（例えば、HLA-DRB対立遺伝子）を発現することが可能である。一部の態様では、発現ベクターは、がん細胞株（例えば、改変ヒトがん細胞株）において1つもしくは複数の（例えば、少なくとも2つの）免疫調節分子、共刺激分子、もしくはサイトカインを発現することが可能である；または発現ベクターは、がん細胞株（例えば、改変ヒトがん細胞株）において1つもしくは複数の（例えば、少なくとも2つの）HLAクラスI対立遺伝子を発現することが可能である；または発現ベクターは、がん細胞株（例えば、改変ヒトがん細胞株）において1つもしくは複数の（例えば、少なくとも2つの）HLAクラスII対立遺伝子を発現することが可能である。種々の態様では、がん細胞株における1種または複数種の内在性HLA-Aおよび／またはHLA-DR3対立遺伝子は不活性化されている。一部の態様では、がん細胞株における内在性HLA-A*24:02対立遺伝子、HLA-A*11:01対立遺伝子、HLA-DRB3*01:01対立遺伝子、および／またはHLA-DRB3*02:02対立遺伝子のうちの少なくとも1つは不活性化されている。

【０１４３】

種々の態様では、CSF2、IFNA2、CD86、IL-12、CD80、HLA-DRA、IL-7、および／もしくは4-1BBLより選択される免疫調節分子、共刺激分子、もしくはサイトカインをコードする遺伝子、またはHLA-A対立遺伝子のいずれか1つ、またはHLA-DRB対立遺伝子（例えば、HLA-DRB3対立遺伝子、HLA-DRB4対立遺伝子、およびHLA-DRB5対立遺伝子）のいずれか1つを含む1種もしくは複数種の組換えポリヌクレオチドの各々は、2つの遺伝子のいずれか、2つのHLA対立遺伝子のいずれか、または遺伝子およびHLA対立遺伝子の間に位置する2Aスプライシングペプチドをさらに含む。

【０１４４】

一部の態様では、発現ベクターは、サイトカイン、ケモカイン、インターフェロン、インターロイキン、および／または腫瘍壊死因子をコードする組換えポリヌクレオチドを含む。一部の態様では、組換えポリヌクレオチドは、初期T細胞活性化抗原-1（ETA-1）、リンパ球活性化因子（LAF）、インターロイキン-1ファミリーメンバー（IL-1α、IL-β、IL-1Ra、IL-18、IL-33、IL-36Ra、IL-36α、IL-36β、IL-36γ、IL-37、IL-38）、インターロイキン-2（IL-2）、インターロイキン-3（IL-3）、インターロイキン-4（IL-4）、インターロイキン-5（IL-5）、インターロイキン-6（IL-6）、インターロイキン-7（IL-7）、インターロイキン-8（IL-8）、インターロイキン-9（IL-9）、インターロイキン-10（IL-10）、インターロイキン-12（IL-12）、インターロイキン-13（IL-13）、インターロイキン-15（IL-15）、インターロイキン-17（IL-17）、インターロイキン-18（IL-18）、インターロイキン-21（IL-21）、インターロイキン-23（IL-23）、インターロイキン-25（IL-25）、インターロイキン-33（IL-33）、インターフェロンアルファ（IFN-α）、インターフェロンラムダ1（IFNλ1（IL-29））、インターフェロンラムダ2（IFNλ2（IL-28A））、インターフェロンラムダ3（IFNλ3（IL-28B））、インターフェロンラムダ4（IFNλ4）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）、マクロファージCSF（CSF-1）、マクロファージ遊走阻止因子（MIF）、CD40L分子（CD40L）、RANTES分子（RANTES）、単球走化性

タンパク質（MCP-1）、単球炎症性タンパク質（MIP-1α、MIP-1β）、リンホタクチン、および／またはフラクタルカインのうちの少なくとも1つより選択されるサイトカインの1つをコードする。一部の態様では、サイトカインは、GM-CSFを含む。一部の態様では、サイトカインは、例えば、IFN-α2aまたはIFN-α2bなどのIFN-αを含む。

【０１４５】

一部の態様では、発現ベクターは、CD86分子（CD86）、CD80分子（CD80）、4-1BBリガンド分子（4-1BBL、CD137Lとしても知られる）、ICOSリガンド分子（ICOS-L）、CD70分子（CD70、CD27Lとしても知られる）、CD40分子（CD40）、OX40リガンド分子（OX40L）、GITRリガンド分子（GITRL）、TIM-4分子（TIM-4）、LIGHT分子（LIGHT）、ICAM1分子（ICAM1）、LFA3分子（LFA3）、CD30分子（CD30）、および／またはそれらの組合せのうちの少なくとも1つより選択される共刺激分子をコードする組換えポリヌクレオチドをさらに含む。

【０１４６】

一部の態様では、発現ベクターは、異種抗原（例えば、病原体の抗原、腫瘍関連抗原、ネオ抗原、アレルゲン、自己免疫応答の標的である抗原、またはそれらのフラグメント）をコードする組換えポリヌクレオチドをさらに含む。

【０１４７】

一局面では、本開示は、SEQ ID NO：22～29（表1）のいずれか1つと少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%の同一性を有するHLAクラスI遺伝子のうちの少なくとも1つの対立遺伝子をコードする配列、および任意で少なくとも1つの異種ポリヌクレオチド配列を含む組換えポリヌクレオチドを含む発現ベクターを提供する。一部の態様では、本開示は、SEQ ID NO：22～29（表1）のいずれか1つのポリヌクレオチドを有するHLAクラスI遺伝子のうちの少なくとも1つの対立遺伝子をコードする配列、および任意で少なくとも1つの異種ポリヌクレオチド配列を含む組換えポリヌクレオチドを含む発現ベクターを提供する。一部の態様では、組換えポリヌクレオチドは、HLAクラスI遺伝子の第2の対立遺伝子または第2のHLAクラスI遺伝子の対立遺伝子をコードする配列をさらに含む。一部の態様では、組換えポリヌクレオチドは、HLAクラスII遺伝子の対立遺伝子をコードする配列をさらに含む。HLAクラスII遺伝子の対立遺伝子は、SEQ ID NO：30～35（表1）のいずれか1つと少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%の同一性を有する。一部の態様では、HLAクラスII遺伝子の対立遺伝子は、SEQ ID NO：30～35（表1）のいずれか1つのポリヌクレオチドを有する。

【０１４８】

種々の態様では、異種ポリヌクレオチド配列は、サイトカイン、ケモカイン、インターフェロン、インターロイキン、または腫瘍壊死因子のアミノ酸配列をコードする。一部の態様では、異種ポリヌクレオチド配列は、初期T細胞活性化抗原-1（ETA-1）、リンパ球活性化因子（LAF）、インターロイキン-1ファミリーメンバー（IL-1α、IL-β、IL-1Ra、IL-18、IL-33、IL-36Ra、IL-36α、IL-36β、IL-36γ、IL-37、IL-38）、インターロイキン-2（IL-2）、インターロイキン-3（IL-3）、インターロイキン-4（IL-4）、インターロイキン-5（IL-5）、インターロイキン-6（IL-6）、インターロイキン-7（IL-7）、インターロイキン-8（IL-8）、インターロイキン-9（IL-9）、インターロイキン-10（IL-10）、インターロイキン-12（IL-12）、インターロイキン-13（IL-13）、インターロイキン-15（IL-15）、インターロイキン-17（IL-17）、インターロイキン-18（IL-18）、インターロイキン-21（IL-21）、インターロイキン-23（IL-23）、インターロイキン-25（IL-25）、インターロイキン-33（IL-33）、インターフェロンアルファ（IFN-α）、インターフェロンラムダ1（IFNλ1（IL-29））、インターフェロンラムダ2（IFNλ2（IL-28A））、インターフェロンラムダ3（IFNλ3（IL-28B））、インターフェロンラムダ4（IFNλ4）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）、マクロファージCSF（CSF-1）、マクロファージ遊走阻止因子

（ＭＩＦ）、ＣＤ４０Ｌ分子（ＣＤ４０Ｌ）、ＲＡＮＴＥＳ分子（ＲＡＮＴＥＳ）、単球走化性タンパク質（ＭＣＰ-１）、単球炎症性タンパク質（ＭＩＰ-１α、ＭＩＰ-１β）、リンホタクチン、および／またはフラクタルカインのうちの少なくとも１つより選択されるサイトカインの１つをコードする。一部の態様では、サイトカインはＧＭ-ＣＳＦを含む。一部の態様では、サイトカインは、ＩＦＮ-α、好ましくはＩＦＮ-α２ａまたはＩＦＮ-α２ｂを含む。

【０１４９】

一部の態様では、異種ポリヌクレオチド配列は、ＣＤ８６分子（ＣＤ８６）、ＣＤ８０分子（ＣＤ８０）、４-１ＢＢリガンド分子（４-１ＢＢＬ、ＣＤ１３７Ｌとしても知られる）、ＩＣＯＳリガンド分子（ＩＣＯＳ-Ｌ）、ＣＤ７０分子（ＣＤ７０、ＣＤ２７Ｌとしても知られる）、ＣＤ４０分子（ＣＤ４０）、ＯＸ４０リガンド分子（ＯＸ４０Ｌ）、ＧＩＴＲリガンド分子（ＧＩＴＲＬ）、ＴＩＭ-４分子（ＴＩＭ-４）、ＬＩＧＨＴ分子（ＬＩＧＨＴ）、ＩＣＡＭ１分子（ＩＣＡＭ１）、ＬＦＡ３分子（ＬＦＡ３）、ＣＤ３０分子（ＣＤ３０）、および／またはそれらの組合せのうちの少なくとも１つより選択される共刺激分子の１つをコードする。

【０１５０】

種々の態様では、異種ポリヌクレオチド配列は、２つのＨＬＡクラスＩ遺伝子をコードする配列の間に位置し、例えば、異種ポリヌクレオチド配列は、第１のＨＬＡクラスＩ遺伝子をコードする配列の３'末端に、かつ第２のＨＬＡクラスＩ遺伝子をコードする配列の５'末端に位置する。同様に、異種ポリヌクレオチド配列は、２つのサイトカイン、２つの共刺激分子、または２つの異種抗原をコードする配列の間に位置し得る。一部の態様では、異種ポリヌクレオチド配列は、ＨＬＡ対立遺伝子、サイトカイン、共刺激分子、および／または異種抗原をコードする配列の間に位置し得る。種々の態様では、異種ポリヌクレオチド配列は、Ｔ２Ａ、Ｐ２Ａ、またはＥ２Ａより選択される２Ａスプライシングペプチドの１つをコードする。

【０１５１】

Ｃ．組成物

一局面では、本開示は、本明細書に記載される改変ヒトがん細胞を含む組成物を提供し、改変ヒトがんは、（ａ）ヒト白血球抗原（ＨＬＡ）クラスＩ遺伝子の対立遺伝子をそれぞれコードする１つもしくは複数の組換えポリヌクレオチド；および／または（ｂ）ＨＬＡクラスＩＩ遺伝子の対立遺伝子をそれぞれコードする１つもしくは複数の組換えポリヌクレオチドを含み、その際、細胞に対して内在性の１種または複数種のＨＬＡ対立遺伝子は不活性化されている。一部の態様では、ＨＬＡクラスＩ遺伝子およびＨＬＡクラスＩＩ遺伝子は、表１に記載されるＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：１～３５のいずれかより選択される。

【０１５２】

一局面では、本開示は、本明細書に記載される改変ヒトがん細胞を含む組成物を提供し、改変ヒトがん細胞は、（Ａ）ＣＳＦ２、ＩＦＮ-α２、ＣＤ８６、ＩＬ-１２、ＣＤ８０、ＨＬＡ-ＤＲＡ、ＩＬ-７、および／もしくは４-１ＢＢＬ（ＴＮＦＳＦ９もしくはＣＤ１３７Ｌとしても知られる）より選択される少なくとも１つの遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドをそれぞれ含む１つもしくは複数のベクター；（Ｂ）（ａ）ＨＬＡ-Ａ*０１:０１、ＨＬＡ-Ａ*６８:０１、ＨＬＡ-Ａ*０２:０１、ＨＬＡ-Ａ*１１:０１、ＨＬＡ-Ａ*０３:０１、ＨＬＡ-Ａ*２３:０１、ＨＬＡ-Ａ*２４:０２、および／もしくはＨＬＡ-Ａ*３３:０３より選択される少なくとも１つの遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドをそれぞれ含む１つもしくは複数のベクター、または（ｂ）ＨＬＡ-Ａ*０１:０１対立遺伝子およびＨＬＡ-Ａ*６８:０１対立遺伝子、もしくはＨＬＡ-Ａ*０２:０１対立遺伝子およびＨＬＡ-Ａ*１１:０１対立遺伝子、もしくはＨＬＡ-Ａ*０３:０１対立遺伝子およびＨＬＡ-Ａ*２３:０１対立遺伝子、もしくはＨＬＡ-Ａ*２４:０２対立遺伝子およびＨＬＡ-Ａ*３３:０３対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドを含むベクター；ならびに（Ｃ）（ａ）ＨＬＡ-ＤＲＢ３*０２:０２、ＨＬＡ-ＤＲＢ５*０１:０１、ＨＬＡ-ＤＲＢ４*０１:０１、ＨＬＡ-ＤＲＢ３*０１:０１、ＨＬＡ-ＤＲＢ３*０３:０１、ＨＬＡ-ＤＲＢ５*０１:０２、および／もしくはＨＬＡ-ＤＲＢ５*０２:０２より選択される少なくとも１つの遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドを含む１つもしくは複数のベクター、または（ｂ）ＨＬＡ-ＤＲＢ３*０２:０２対立遺伝子およびＨＬＡ-ＤＲＢ５*０１:０１対立遺伝子、もしくはＨＬＡ-ＤＲＢ４*０１:０１対立遺伝子およびＨＬＡ-ＤＲＢ３*０１:０１対立遺伝子、もし

くはHLA-DRB3*03:01対立遺伝子およびHLA-DRB5*01:02対立遺伝子、もしくはHLA-DRB5*02:02対立遺伝子およびHLA-DRB3*01:01対立遺伝子をコードする組換えポリヌクレオチドを含むベクターを含む。一部の態様では、ヒトがん細胞に内在性の1種または複数種のHLA-Aおよび／またはHLA-DR3（例えば、HLA-DRB3）対立遺伝子は不活性化されている。一部の態様では、ヒトがん細胞に内在性の内在性HLA-A*24:02対立遺伝子、HLA-A*11:01対立遺伝子、HLA-DRB3*01:01対立遺伝子、および／またはHLA-DRB3*02:02対立遺伝子のうちの少なくとも1つは不活性化されている。

【０１５３】

一部の態様では、組成物は、少なくとも10,000個、少なくとも100,000個、少なくとも1,000,000個、少なくとも1,250,000個、少なくとも1,500,000個、少なくとも2,000,000個、少なくとも2,500,000個、少なくとも3,000,000個、少なくとも3,500,000個、少なくとも4,000,000個、少なくとも4,500,000個、少なくとも5,000,000個、少なくとも10,000,000個、少なくとも12,500,000個、少なくとも15,000,000個、少なくとも20,000,000個、少なくとも25,000,000個、少なくとも30,000,000個、少なくとも35,000,000個、少なくとも40,000,000個、少なくとも45,000,000個、または少なくとも50,000,000個の細胞を含む。一部の態様では、組成物は、少なくとも1,000,000個の細胞を含む。一部の態様では、組成物は、少なくとも20,000,000個の細胞を含む。

【０１５４】

一部の態様では、組成物は、最大で10,000個、最大で100,000個、最大で1,000,000個、最大で1,250,000個、最大で1,500,000個、最大で2,000,000個、最大で2,500,000個、最大で3,000,000個、最大で3,500,000個、最大で4,000,000個、最大で4,500,000個、最大で5,000,000個、最大で10,000,000個、最大で12,500,000個、最大で15,000,000個、最大で20,000,000個、最大で25,000,000個、最大での30,000,000個、最大で35,000,000個、最大で40,000,000個、最大で45,000,000個、または最大で50,000,000個の細胞を含む。一部の態様では、組成物は、最大で20,000,000個の細胞を含む。一部の態様では、組成物は、最大で40,000,000個の細胞を含む。

【０１５５】

一部の態様では、組成物は、約1,000,000～約50,000,000個、約5,000,000～約35,000,000個、約10,000,000～約25,000,000個、約15,000,000～約20,000,000個、または約35,000,000～約40,000,000個の細胞を含む。一部の態様では、組成物は、約1,000,000個の細胞を含む。一部の態様では、組成物は、約20,000,000個の細胞を含む。一部の態様では、組成物は、約40,000,000個の細胞を含む。

【０１５６】

別の局面では、本開示は、薬学的組成物を提供する。一部の態様では、薬学的組成物は、本明細書に記載される組成物のいずれかおよび薬学的に許容される担体を含む。例えば、薬学的組成物は、表1におけるSEQ ID NO：1～13、22～29を有する少なくとも1つのHLAクラスI対立遺伝子、ならびに表1におけるSEQ ID NO：14～21、30～35を有する少なくとも1つのHLAクラスII対立遺伝子、ならびに不活性化されている1種または複数種の内在性HLA対立遺伝子をコードする少なくとも1、2、3、4、5種、またはそれより多い組換えポリヌクレオチドを含む、改変ヒトがん細胞または細胞株を含み得る。追加的に、改変ヒトがん細胞または細胞株に内在性のCD47分子および／またはIi（CD74）分子は、不活性化されている場合がある。さらに、改変ヒトがん細胞または細胞株は、本明細書に記載される1つまたは複数の共刺激分子、異種抗原、および／またはサイトカインを含み得る（例えば、表3、図5）。少なくとも1、2、3、4、5種、またはそれより多い組換えポリヌクレオチドは、例えば、共刺激分子、異種抗原、サイトカイン、または2Aスプライシングペプチドをコードする異種配列を含み得る。したがって、1種または複数種のHLA対立遺伝子、共刺激分子、異種抗原、および／またはサイトカインをコードする組換えポリヌクレオチドは、2Aスプライシングペプチド（例えば、T2A、P2A、

E2A）をコードする配列によって分離されている場合がある。一般的に、少なくとも1、2、3、4、5種、またはそれより多い組換えポリヌクレオチドが、HLA対立遺伝子、共刺激分子、異種抗原、および／またはサイトカインの合成のために発現ベクター（例えば、複製欠損レンチウイルスベクター）内にクローニングされ、改変ヒトがん細胞または細胞株に導入される。したがって、薬学的組成物中に提供される改変ヒトがん細胞または細胞株は、HLA対立遺伝子、共刺激分子、異種抗原、および／またはサイトカインをコードする少なくとも1、2、3、4、5種またはそれより多い組換えポリヌクレオチドをそれぞれ含む少なくとも1、2、3、4、5種、またはそれより多い発現ベクターを有し得る。

【０１５７】

一部の態様では、薬学的組成物は、凍結保護物質、インターフェロンアルファ（例えば、IFN-α2aもしくはIFN-α2b）、および／またはインターフェロンラムダファミリーメンバー（例えば、インターフェロンラムダ1（IFNλ1（IL-29））、インターフェロンラムダ2（IFNλ2（IL-28A））、インターフェロンラムダ3（IFNλ1（IL-28B））、インターフェロンラムダ4（IFNλ4））をさらに含む。一部の態様では、インターフェロンアルファ（例えば、IFN-α2aまたはIFN-α2b）は、本明細書に記載される改変がん細胞内にIFNA2遺伝子のポリヌクレオチド配列を含むベクターによって発現される。一部の態様では、インターフェロンアルファは、外因的に提供されるペグ化IFN-α2aである。一部の態様では、薬学的組成物は、1つまたは複数の賦形剤をさらに含む。一部の態様では、薬学的組成物は、CryoStor CS10、CryoStor CS2、またはCryoStor CS5凍結保存媒をさらに含む。特定の態様では、薬学的組成物は、CryoStor CS10、CryoStor CS2、またはCryoStor CS5凍結保存媒中に凍結保存された細胞を含む。

【０１５８】

一部の態様では、薬学的組成物は、それを必要とする対象に投与するために1用量あたり改変がん細胞の総数を含む投薬形態に製剤化される。一部の態様では、薬学的組成物は、それを必要とする対象に自己投与するための「オフザシェルフ」産物として製剤化される。一部の態様では、薬学的組成物は、少なくとも10,000個の細胞、少なくとも100,000個の細胞、少なくとも1,000,000個の細胞、少なくとも1,250,000個の細胞、少なくとも1,500,000個の細胞、少なくとも2,000,000個の細胞、少なくとも2,500,000個の細胞、少なくとも3,000,000個の細胞、少なくとも3,500,000個の細胞、少なくとも4,000,000個の細胞、少なくとも4,500,000個の細胞、少なくとも5,000,000個の細胞、少なくとも10,000,000個の細胞、少なくとも12,500,000個の細胞、少なくとも15,000,000個の細胞、少なくとも20,000,000個の細胞、少なくとも25,000,000個の細胞、少なくとも30,000,000個の細胞、少なくとも35,000,000個の細胞、少なくとも40,000,000個の細胞、少なくとも45,000,000個の細胞、または少なくとも50,000,000個の細胞を有し得る。一部の態様では、薬学的組成物は、少なくとも1,000,000個の細胞を含む。一部の態様では、薬学的組成物は、少なくとも20,000,000個の細胞を含む。

【０１５９】

一部の態様では、薬学的組成物は、最大で10,000個の細胞、最大で100,000個の細胞、最大で1,000,000個の細胞、最大で1,250,000個の細胞、最大で1,500,000個の細胞、最大で2,000,000個の細胞、最大で2,500,000個の細胞、最大で3,000,000個の細胞、最大で3,500,000個の細胞、最大で4,000,000個の細胞、最大で4,500,000個の細胞、最大で5,000,000個の細胞、最大で10,000,000個の細胞、最大で12,500,000個の細胞、最大で15,000,000個の細胞、最大で20,000,000個の細胞、最大で25,000,000個の細胞、最大で30,000,000個の細胞、最大で35,000,000個の細胞、最大で40,000,000個の細胞、最大で45,000,000個の細胞、または最大で50,000,000個の細胞を含む。一部の態様では、薬学的組成物は、最大で20,000,000個の細胞を含む。一部の態様では、薬学的組成物は、最大で40,000,000個の細胞を含む。

【０１６０】

一部の態様では、薬学的組成物は、約1,000,000～約50,000,000個の細胞、約5,0

00,000～約35,000,000個の細胞、約10,000,000～約25,000,000個の細胞、約15,000,000～約20,000,000個の細胞、または約35,000,000～約40,000,000個の細胞を含む。一部の態様では、薬学的組成物は、約1,000,000個の細胞を含む。一部の態様では、薬学的組成物は、約20,000,000個の細胞を含む。一部の態様では、薬学的組成物は、約40,000,000個の細胞を含む。

【０１６１】

一部の態様では、薬学的組成物は、懸濁物の形態に製剤化される。薬学的組成物の製剤は、一般的に当技術分野において公知である（例えば、REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18TH ED., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990)を参照されたい）。微生物の混入防止は、様々な抗細菌剤および抗真菌剤の1つまたは複数の添加により果たすことができる。特定の態様では、薬学的組成物は、乳酸リンゲル液に再懸濁された細胞を含む液体製剤である。

【０１６２】

投与に適した医薬品剤形には、無菌水溶液または分散物および無菌注射液または分散物の即時調製のための無菌粉末が含まれる。典型的な担体には、例えば緩衝水溶液（すなわち生体適合性緩衝液、その非限定的な例には、乳酸リンゲル液およびCryoStor凍結保存媒（例えば、それぞれDMSOを2%、5%、および10%含有するCS2、CS5、およびCS10；BioLife Solutions, Bothell, WAから入手可能）が含まれる）、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなどのポリオール、その適切な混合物、界面活性剤、または植物油を含有する溶媒または分散媒が含まれる。

【０１６３】

滅菌は、抗細菌剤および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、ソルビン酸またはチメロサールの添加を非限定的に含めた、当技術分野において承認されている技法によって果たすことができる。さらに、糖または塩化ナトリウムなどの等張剤が主題組成物に組み入れられる場合がある。

【０１６４】

本開示の改変がん細胞を含有する無菌注射液、および／または他の組成物の生産は、該化合物の必要量を適切な溶媒中に、適宜、上記の様々な成分と共に組み入れ、続いて滅菌することによって果たすことができる。無菌粉末を得るために、上記無菌溶液を必要に応じて真空乾燥または凍結乾燥することができる。

【０１６５】

一部の態様では、本明細書提供の改変がん細胞および／または他の組成物は、投与、例えば皮内注射、リンパ内注射、経口、経鼻、局所、または非経口投与用に、投与しやすく投薬量を均一にするために単位投薬形態で製剤化される。本明細書に使用される単位投薬形態は、対象、例えば処置されるべきヒトまたは他の哺乳動物用の単位投薬量として適合する物理的に別個の単位であって、各単位が、必要な薬学的担体と共に、所望の治療効果を生むと計算された予定量の活性物質を含有する単位を表す。ある場合には、より大きく濃縮された投薬形態が調製される場合があり、次にそれからより大きく希釈された単位投薬形態が産生される場合がある。したがって、より大きく濃縮された投薬形態は、改変がん細胞および／または他の組成物の量よりも実質的に多く、例えば少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10倍、またはそれを超すよりも多くを含有する。

【０１６６】

一部の態様では、本明細書に提供される改変がん細胞および／または他の組成物は、例えば、1つまたは複数の用量をある期間にわたり投与するために製剤化される。一部の態様では、改変がん細胞および／または他の組成物は、毎週、2週間毎、3週間毎、4週間毎、5週間毎、または6週間毎に投与するために製剤化される。一部の態様では、改変がん細胞および／または他の組成物は、毎月、2ヶ月毎、3ヶ月毎、4ヶ月毎、5ヶ月毎、6ヶ月毎、12ヶ月毎、18ヶ月毎、または24ヶ月毎に投与するために製剤化される。

【０１６７】

用量は、例えば約50,000～50,000,000個（例えば、約50,000、60,000、70,0

００、８０,０００、９０,０００、１００,０００、１１０,０００、１２０,０００、１３０,０００、１４０,０００、１５０,０００、１６０,０００、１７０,０００、１８０,０００、１９０,０００、２００,０００、２５０,０００、３００,０００、３５０,０００、４００,０００、４５０,０００、５００,０００、５５０,０００、６００,０００、６５０,０００、７００,０００、７５０,０００、８００,０００、８５０,０００、９００,０００、９５０,０００、１,０００,０００、１,５００,０００、２,０００,０００、２,５００,０００、３,０００,０００、３,５００,０００、４,０００,０００、４,５００,０００、５,０００,０００、５,５００,０００、６,０００,０００、６,５００,０００、７,０００,０００、７,５００,０００、８,０００,０００、８,５００,０００、９,０００,０００、９,５００,０００、１０,０００,０００、１１,０００,０００、１２,０００,０００、１３,０００,０００、１４,０００,０００、１５,０００,０００、１６,０００,０００、１７,０００,０００、１８,０００,０００、１９,０００,０００、２０,０００,０００、２５,０００,０００、３０,０００,０００、３５,０００,０００、４０,０００,０００、４５,０００,０００、５０,０００,０００個、またはそれより多く）の改変ヒトがん細胞を含み得る。一部の態様では、用量は、約1,000,000個の改変ヒトがん細胞を含有し得る。一部の態様では、用量は、約5,000,000個の改変ヒトがん細胞を含有し得る。一部の態様では、用量は、約10,000,000個の改変ヒトがん細胞を含有し得る。一部の態様では、用量は、約20,000,000個の改変ヒトがん細胞を含有し得る。

【０１６８】

用量はまた、例えば、少なくとも約5,000,000～100,000,000個（例えば、約5,000,000個、6,000,000個、7,000,000個、8,000,000個、9,000,000個、10,000,000個、15,000,000個、20,000,000個、25,000,000個、30,000,000個、35,000,000個、40,000,000個、45,000,000個、50,000,000個、55,000,000個、60,000,000個、65,000,000個、70,000,000個、75,000,000個、80,000,000個、85,000,000個、90,000,000個、95,000,000個、100,000,000個、またはそれより多く）の改変ヒトがん細胞を含み得る。一部の態様では、用量は、少なくとも約1,000,000個の改変ヒトがん細胞を含み得る。一部の態様では、用量は、少なくとも約5,000,000個の改変ヒトがん細胞を含み得る。一部の態様では、用量は、少なくとも約10,000,000個の改変ヒトがん細胞を含み得る。一部の態様では、用量は、少なくとも約20,000,000個の改変ヒトがん細胞を含み得る。

【０１６９】

あるいは、用量は、例えば、少なくとも約100,000,000個～1,000,000,000個（例えば、約100,000,000個、150,000,000個、200,000,000個、250,000,000個、300,000,000個、350,000,000個、400,000,000個、450,000,000個、500,000,000個、550,000,000個、600,000,000個、650,000,000個、700,000,000個、750,000,000個、800,000,000個、850,000,000個、900,000,000個、950,000,000個、1,000,000,000個、またはそれより多く）の改変ヒトがん細胞を含み得る。

【０１７０】

一部の態様では、改変ヒトがん細胞は照射される。照射線量は、例えば約2から2,000Gyの間（例えば、約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1,000、1,100、1,200、1,300、1,400、1,500、1,600、1,700、1,800、1,900、または2,000Gy）であり得る。一部の態様では、改変ヒトがん細胞は、線量約200Gyで照射される。一部の態様では、改変ヒトがん細胞は、線量約100Gyで照射される。

【０１７１】

そのような投薬形態を調製するための方法は、当業者に公知である（例えば、REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES、前記を参照されたい）。投薬形態は、典型的には、従来の薬学的担体または賦形剤を含み、他の医用薬剤、担体、佐剤、希釈剤、組織透過増強剤、可溶化剤などを追加的に含み得る。適切な賦形剤を、当業者に周知の方法

によって特定の投薬形態および投与経路に合わせることができる（例えば、REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES、前記を参照されたい）。

【０１７２】

適切な賦形剤の例には、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、食塩水、シロップ、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびCarbopol、例えばCarbopol 941、Carbopol 980、Carbopol 981などのポリアクリル酸が非限定的に含まれる。投薬形態は、タルク、ステアリン酸マグネシウム、および鉱物油などの滑沢剤；湿潤剤；乳化剤；懸濁化剤；ヒドロキシ安息香酸メチル、エチル、およびプロピル（すなわちパラベン）などの保存料；無機酸および有機酸および塩基などのpH調整剤；甘味料；ならびに香味料を追加的に含むことができる。投薬形態は、生物分解性ポリマービーズ、デキストラン、およびシクロデキストリン包接錯体も含み得る。

【０１７３】

一部の態様では、投与用の薬学的組成物は、それぞれが患者に正しい漸増用量を提供するために予定量の組成物を含有するカプセル剤、カシェ剤または錠剤などの経口送達ビヒクルであり得る。経口送達ビヒクルは、例えば組成物と口および上部消化管との間の接触を回避するのに有用であり得る。経口投与のために、治療有効用量は、錠剤、カプセル剤、乳剤、懸濁剤、液剤、シロップ剤、噴霧剤、トローチ剤、散剤、および徐放製剤の形態であることができる。経口投与に適した賦形剤には、医薬等級のマンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルカム、セルロース、グルコース、ゼラチン、スクロース、炭酸マグネシウムなどが含まれる。

【０１７４】

一部の態様では、治療有効用量は、丸剤、錠剤、またはカプセル剤の形態を採り、したがって、投薬形態は、改変がん細胞、および/または本明細書記載の他の組成物と一緒に、以下、すなわちラクトース、スクロース、リン酸二カルシウムなどの希釈剤；デンプンまたはその誘導体などの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤；ならびにデンプン、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、セルロースおよびその誘導体などの結合剤のうちのいずれかを含有することができる。

【０１７５】

一部の態様では、適切な担体は、組成物、例えば改変がん細胞および/または他の組成物を口および上部消化管（GI）から隠し、投与の際にこれらの領域における局所掻痒/腫脹反応を軽減または予防する。例えば担体は、1種または複数種の脂質、多糖またはタンパク質成分を含有し得る。場合によっては、担体は食品である。

【０１７６】

局所投与のために、治療有効用量は、乳剤、ローション剤、ゲル剤、フォーム、クリーム剤、ゼリー、液剤、懸濁剤、軟膏、および経皮パッチの形態であることができる。吸入による投与のために、改変がん細胞、および/または本明細書記載の他の組成物は、乾燥粉末としてまたはネブライザーを介した液体形態で送達することができる。エアロゾル製剤を、ジクロロジフルオロメタンなどの許容される加圧噴射剤中に配置することができる。非経口投与のために、治療有効用量は、無菌注射液およびパッケージされた無菌粉末の形態であることができる。好ましくは、注射液は、pH約4.5から約7.5で製剤化される。

【０１７７】

治療有効用量は、凍結乾燥形態で提供することもできる。そのような投薬形態は、投与前の再構成用に緩衝剤、例えば重炭酸塩を含む場合があり、または緩衝剤が、例えば水を用いた再構成用の凍結乾燥投薬形態中に含まれる場合がある。凍結乾燥投薬形態は、適切な血管収縮薬、例えばエピネフリンをさらに含む場合がある。再構成された投薬形態を個体に直ちに投与できるように、凍結乾燥投薬形態を任意に再構成用の緩衝液と共にパッケージされたシリンジ中に提供することができる。

【０１７８】
一部の態様では、治療有効用量は、他の成分、例えば抗ヒスタミン薬、ステロイド、気管支拡張薬、ロイコトリエン安定化剤およびマスト細胞安定化剤などの抗アレルギー薬をさらに含み得る。適切な抗アレルギー薬は、当技術分野において周知である。
【０１７９】
D. がんを処置するための方法
別の局面では、本開示は、対象におけるがんを処置するための方法を提供する。一部の態様では、該方法は、対象に本明細書記載の本開示の薬学的組成物（例えば、本開示の改変がん細胞を含む薬学的組成物）の治療有効量を投与する段階を含む。
【０１８０】
一部の態様では、方法は、対象の上背部または大腿の皮内に薬学的組成物の有効量を投与する段階を含む。いかなる理論に縛られるわけでなく、上背部および大腿は皮膚に神経が少なく、したがってあまり敏感でないため、これらの領域は患者の忍容性のために選択される。追加的に、近くの流入領域リンパ節が、乳房腫瘍からの抗原を、乳がん転移の好発部位である上部および下部胴体に運搬する場合がある。この方法は、対象に薬学的組成物を毎週、2週間毎、3週間毎、4週間毎、5週間毎、または6週間毎の間隔で投与する段階をさらに含む。一部の態様では、方法は、対象に薬学的組成物を毎月、2ヶ月毎、3ヶ月毎、4ヶ月毎、5ヶ月毎、6ヶ月毎、12ヶ月毎、18ヶ月毎、または24ヶ月毎の間隔で投与する段階を含む。一部の態様では、方法は、対象に薬学的組成物を少なくとも6週間、12週間、24週間、36週間、48週間、52週間またはそれよりも長く投与する段階を含む。一部の態様では、方法は、対象に薬学的組成物を少なくとも1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、8ヶ月、10ヶ月、12ヶ月、またはそれよりも長く投与する段階を含む。一部の態様では、方法は、対象に薬学的組成物を6週間、12週間、24週間、36週間、48週間、または52週間以下、投与する段階を含む。一部の態様では、方法は、対象に薬学的組成物を1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、8ヶ月、10ヶ月、または12ヶ月以下、投与する段階を含む。
【０１８１】
一部の態様では、方法は、対象に薬学的組成物の有効量を経口投与、局所接触、坐剤としての投与、静脈内、腹腔内、筋肉内、病変内、腫瘍内、皮内、リンパ内、くも膜下腔内、鼻腔内、または皮下投与により投与する段階を含む。一部の態様では、薬学的組成物の有効量の投与は、非経口投与（例えば、静脈内、筋肉内、細動脈内、皮内、皮下、腹腔内、脳室内、および頭蓋内）または経粘膜投与（例えば、口内、舌下、口蓋、歯肉、鼻、膣、直腸、または経皮）によって行われる。一部の態様では、方法は、リポソーム製剤、静脈内注入、または経皮パッチの使用を含む。
【０１８２】
一部の態様では、方法は、対象に本明細書に記載される薬学的組成物を投与する少なくとも1日、少なくとも2日、少なくとも3日、少なくとも4日、少なくとも5日、またはそれより前に、対象にシクロホスファミドの1つまたは複数の用量を静脈内投与する段階をさらに含む。一部の態様では、シクロホスファミドは、対象に本明細書に記載される薬学的組成物を投与する少なくとも約2～3日前に投与される。一部の態様では、約100、150、200、250、300、または450mg/m^{2}の低用量のシクロホスファミドが対象に投与される。
【０１８３】
一部の態様では、方法は、インターフェロン-アルファ-2b（IFN-α2b）、IFN-α2a、またはペグ化IFN-α2aの1つまたは複数の用量を本明細書に記載される薬学的組成物の接種部位で対象に皮内投与する段階をさらに含む。一部の態様では、方法は、対象に本明細書に記載される薬学的組成物を投与した後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、24、48、60、72、または84時間以内に、対象にIFN-α2b、IFN-α2aまたはペグ化IFN-α2aの1つまたは複数の用量を皮内投与する段階をさらに含む。一部の態様では、方法は、対象に本明細書に記載される薬学的組成物を投与した後約1～4時間、約2～6

時間、約8～12時間、約10～24時間、約20～48時間、または約60～72時間で、対象にIFN-α2b、IFN-α2aまたはペグ化IFN-α2aの1つまたは複数の用量を皮内投与する段階をさらに含む。一部の態様では、方法は、対象に薬学的組成物を投与した後5、10、15、20、25、30、45、50、60、72、または84時間以内に、対象にIFN-α2b、IFN-α2aまたはペグ化IFN-α2aの1つまたは複数の用量を皮内投与する段階をさらに含む。一部の態様では、方法は、対象に薬学的組成物を投与した後1、2、3、4、5、または6日以内に、対象にIFN-α2bIFN-α2b、IFN-α2aまたはペグ化IFN-α2aの1つまたは複数の用量を皮内投与する段階をさらに含む。一部の態様では、方法は、対象に薬学的組成物を投与した後約1～6日、2～3日、または3～5日以内に、対象にIFN-α2b、IFN-α2aまたはペグ化IFN-α2aの1つまたは複数の用量を皮内投与する段階をさらに含む。一部の態様では、方法は、対象に薬学的組成物を投与した1～4時間後にIFN-α2b、IFN-α2aまたはペグ化IFN-α2aの第1の用量を対象の皮内に、および1～3日後にIFN-α2b、IFN-α2aまたはペグ化IFN-α2aの第2の用量を皮内に投与する段階をさらに含む。一部の態様では、投与されるIFN-α2bは、約1～20,000IU、100～15,000IU、5000～12,000IU、または9,000～11,000IUの低用量である。一部の態様では、投与されるIFN-α2bは、約10,000IUの用量である。一部の態様では、投与されるIFN-α2aまたはペグ化IFN-α2aは、約0.01～0.1マイクログラム（mcg）、0.05～0.15mcg、0.06～0.12mcg、または0.09～0.11mcgの低用量である。一部の態様では、投与されるIFN-α2bは、約0.1mcgの用量である。

【０１８４】

一部の態様では、該方法は、対象に1つまたは複数の追加的な治療法を施す段階をさらに含む。適切な追加的な種類には、化学療法、免疫療法、放射線療法、ホルモン療法、分化誘導薬、および小分子薬が非限定的に含まれる。当業者は、適切な追加的治療法を容易に選択することができる。

【０１８５】

本発明に使用することができる化学療法剤には、アルキル化剤（例えばナイトロジェンマスタード（例えばメクロレタミン、クロラムブシル、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン）、ニトロソウレア（例えばストレプトゾシン、カルムスチン（BCNU）、ロムスチン）、スルホン酸アルキル（例えばブスルファン）、トリアジン（例えばダカルバジン（DTIC）、テモゾロミド（temozlomide））、エチレンイミン（例えばチオテパ、アルトレタミン（ヘキサメチルメラミン））、プラチナ薬（例えばシスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン（oxalaplatin））、代謝拮抗薬（例えば5-フルオロウラシル（5-FU）、6-メルカプトプリン（6-MP）、カペシタビン、シタラビン、フロクスウリジン、フルダラビン、ゲムシタビン、ヒドロキシウレア、メトトレキサート、ペメトレキセド）、アントラサイクリン系抗腫瘍抗生物質（例えばダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン）、非アントラサイクリン系抗腫瘍抗生物質（例えばアクチノマイシンD、ブレオマイシン、マイトマイシンC、ミトキサントロン）、有糸分裂阻害剤（例えばタキサン（例えばパクリタキセル、ドセタキセル）、エポチロン（例えばイクサベピロン）、ビンカアルカロイド（例えばビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン）、エストラムスチン）、コルチコステロイド（例えばプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン）、L-アスパラギナーゼ、ボルテゾミブ、およびトポイソメラーゼ阻害剤が非限定的に含まれる。化学療法剤の組合せを使用することができる。

【０１８６】

トポイソメラーゼ阻害剤は、DNA鎖の骨格におけるホスホジエステル結合の切断および再結合を触媒することによってDNA構造の変化を促進する酵素であるトポイソメラーゼの活性を阻害する化合物である。DNA構造のそのような変化は、正常な細胞周期の間のDNA複製に必要である。トポイソメラーゼ阻害剤は、細胞周期の間のDNAライゲーションを阻害し、1本鎖および2本鎖切断の数を増加させることで、ゲノムの安定性の低下に繋がる。そのようなゲノムの安定性の低下は、アポトーシスおよび細胞死に繋がる。

【０１８７】
トポイソメラーゼは、多くの場合に、I型およびII型トポイソメラーゼに区分される。I型トポイソメラーゼは、DNAの複製および転写の間のDNAスーパーコイルの弛緩に不可欠である。I型トポイソメラーゼは、DNAの1本鎖切断を生成し、切断を再ライゲートして、無傷の二重鎖DNA分子を再確立もする。I型トポイソメラーゼの阻害剤の例には、イリノテカン、トポテカン、カンプトテシン、およびラメラリン（lamellarin）Dが含まれ、これらは全て、IB型トポイソメラーゼを標的とする。
【０１８８】
II型トポイソメラーゼ阻害剤は、トポイソメラーゼ毒素およびトポイソメラーゼ阻害剤として広く分類される。トポイソメラーゼ毒素はトポイソメラーゼ-DNA複合体を標的とし、一方でトポイソメラーゼ阻害剤は、酵素の触媒回転を破壊する。II型トポイソメラーゼ阻害剤の例には、アムサクリン、エトポシド、リン酸エトポシド、テニポシド、ドキソルビシン、およびフルオロキノロンが含まれる。
【０１８９】
一部の態様では、化学療法剤は、トポイソメラーゼ阻害剤である。ある場合には、トポイソメラーゼ阻害剤は、トポイソメラーゼI阻害剤、トポイソメラーゼII阻害剤、またはそれらの組合せである。特定の態様では、トポイソメラーゼ阻害剤は、ドキソルビシン、エトポシド、テニポシド、ダウノルビシン、ミトキサントロン、アムサクリン、エリプチシン、アウリントリカルボン酸、HU-331、イリノテカン、トポテカン、カンプトテシン、ラメラリンD、レスベラトロール、ゲニステイン、ケルセチン、エピガロカテキンガレート（EGCG）、およびそれらの組合せからなる群より選択される。EGCGは、適切なトポイソメラーゼ阻害剤として役立つ植物由来天然フェノールの一例である。ある場合には、トポイソメラーゼ阻害剤は、ドキソルビシンである。
【０１９０】
免疫療法は、疾患（例えばがん）と闘うために対象の免疫系を利用する任意の処置を表す。免疫療法は、免疫機能の増強または抑制のいずれかを行うように方向づけることができる。がん療法に関連して、免疫療法は、典型的には免疫機能を増強または活性化するように方向づけられる。ある場合には、免疫療法剤は、がん細胞の特定の種類または部分を標的とするモノクローナル抗体を含む。場合によっては、抗体は、薬物分子または放射性物質などの部分にコンジュゲートされる。抗体は、非限定的な例としてマウス、キメラ、またはヒト化由来であることができる。治療用モノクローナル抗体の非限定的な例には、アレムツズマブ、ベバシズマブ、セツキシマブ、ダラツムマブ、イピリムマブ（MDX-101）、ニボルマブ、オファツムマブ、パニツムマブ、ペムブロリズマブ、レチファンリマブ、リツキシマブ、トシツモマブ、およびトラスツズマブが含まれる。
【０１９１】
免疫療法剤は、免疫系が正常細胞と「外来」細胞とを識別する能力をモジュレートする免疫チェックポイント阻害剤も含むことができる。プログラム細胞死タンパク質1（PD-1）およびタンパク質細胞死リガンド1（PD-L1）は、PD1とPD-L1との間の相互作用の破壊が、がん細胞などの外来細胞に対する免疫細胞の活性を増強するので、免疫チェックポイント阻害剤の共通の標的である。PD-1阻害剤の例には、ペムブロリズマブ、レチファンリマブ、およびニボルマブが含まれる。PD-L1阻害剤の例は、アテゾリズマブである。
【０１９２】
がんの処置のための別の免疫チェックポイント標的は、免疫細胞の応答をダウンレギュレーションする受容体である細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4（CTLA-4）である。したがって、CTLA-4を阻害する薬物は、免疫機能を増進することができる。そのような薬物の例は、CTLA-4と結合してそれを阻害するモノクローナル抗体であるイピリムマブである。
【０１９３】
用語「放射線療法」は、疾患（例えばがん）の処置のための対象への高エネルギー放射

線の送達を表す。放射線療法は、X線、ガンマ線、および/または荷電粒子の送達を含むことができる。放射線療法を、局所的に（例えば、腫瘍の部位もしくは領域に）、または全身的に（例えば、放射性ヨウ素などの放射性物質が全身投与され、腫瘍部位に移動する）送達することができる。

【０１９４】

用語「ホルモン療法」は、ホルモン合成の阻害剤、ホルモン受容体拮抗薬、またはホルモン補給剤を表すことができる。ホルモン合成の阻害剤には、アロマターゼ阻害剤および性腺刺激ホルモン放出ホルモン（ＧｎＲＨ）類似体が非限定的に含まれる。ホルモン受容体拮抗薬には、選択的受容体拮抗薬および抗アンドロゲン薬が非限定的に含まれる。ホルモン補給剤には、プロゲストーゲン、アンドロゲン、エストロゲン、およびソマトスタチン類似体が非限定的に含まれる。アロマターゼ阻害剤は、例えば乳がんを処置するために使用される。非限定的な例には、レトロゾール、アナストロゾール、およびアミノグルテチミドが含まれる。ＧｎＲＨ類似体を使用して、例えば化学的去勢を誘導することができる。乳がんの処置のために一般に使用される選択的エストロゲン受容体拮抗薬には、タモキシフェン、ラロキシフェン、トレミフェン、およびフルベストラントが含まれる。アンドロゲン受容体と結合し、それを阻害する抗アンドロゲン薬は、前立腺がんに対するテストステロンの成長効果および生存効果を阻害するために一般に使用される。非限定的な例には、フルタミド、アパルタミド、およびビカルタミドが含まれる。

【０１９５】

用語「分化誘導薬」は、がんに関連して、悪性細胞がより幹細胞様でない状態を呈することを促進することができる、細胞分化を促進する任意の物質を表す。抗がん分化誘導薬の非限定的な例は、レチノイン酸である。

【０１９６】

小分子薬は、一般的に、低分子量（すなわち約900ダルトン未満）を有する薬理作用剤（pharmacological agent）である。がんを処置するために使用される小分子薬の非限定的な例には、ボルテゾミブ（プロテアソーム阻害剤）、イマチニブ（チロシンキナーゼ阻害剤）、およびセリシクリブ（seliciclib）（サイクリン依存性キナーゼ阻害剤）、およびエパカドスタット（インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ（ＩＤＯ1）阻害剤）が含まれる。

【０１９７】

一部の態様では、本開示のがんを処置する方法は、本明細書記載の本開示の方法に従って対象のために全細胞がんワクチンを選択する段階をさらに含む。特定の態様では、対象は、ステージI、ステージII、ステージIII、および/またはステージIVのがんを有する。他の態様では、がんは、ステージ間を移行途中である。一部の態様では、対象は、前がん病変を有する。一部の態様では、対象は、がんを有さない。

【０１９８】

一部の態様では、対象を処置する段階は、がん細胞の成長を阻害すること、がん細胞の増殖を阻害すること、がん細胞の遊走を阻害すること、がん細胞の浸潤を阻害すること、がんの症状を回復もしくは除去すること、がんの腫瘍サイズ（例えば体積）を減少させること、がんの腫瘍数を減少させること、がん細胞の数を減少させること、がん細胞の壊死、ピロトーシス、虚血性細胞死（oncosis）、アポトーシス、オートファジー、もしくは他の細胞死を誘導すること、または組成物もしくは薬学的組成物の治療効果を増強することを含む。一部の態様では、対象を処置する段階は、増加した生存期間を招く。ある場合には、全生存期間が増加する。他の場合には、無病生存期間が増加する。ある場合には、無増悪生存期間が増加する。特定の態様では、対象を処置する段階は、腫瘍体積の減少および/または増加した生存期間をもたらす。

【０１９９】

特定の態様では、対象を処置する段階は、化学療法剤、免疫療法剤、放射線療法、ホルモン療法、分化誘導薬、および/または小分子薬などの抗がん療法の治療効果を増強する。

【０２００】
本開示の改変がん細胞、組成物、および薬学的組成物などの治療法を、当業者には容易にわかる経路、投薬量、およびプロトコールを使用して施すことができる。投与を、1日1回、2日に1回、3日に1回、4日に1回、5日に1回、6日に1回、または1週間に1回行うことができる。治療法を1週間に1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14回、またはそれより多く、施すことができる。場合によっては、本開示の改変がん細胞、組成物、および/または薬学的組成物は、単一用量として投与される、同時投与される（例えば、別々の用量でもしくは異なる経路により投与されるが、時間的に近接して投与される）、または別々に投与される（例えば、同じもしくは異なる経路を含めて異なる用量で投与されるが、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12時間、またはそれより長く離して投与される）。複数の用量を同じ日に投与したい場合、または単一用量が1種もしくは複数種の成分を含む（例えば、改変がん細胞およびIFNaが別々に投与される）場合、例えば投与は、1日1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12回、またはそれより多く、行うことができる。

【０２０１】
場合によっては、治療的投与は、1週間に約1回、約2週間ごと、約3週間ごと、または1ヶ月に約1回行うことができる。他の場合には、治療的投与は、1ヶ月に約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、30回、またはそれより多く行うことができる。処置を、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12週間、もしくはそれより長く；約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12ヶ月、もしくはそれより長く；またはそれらよりも長く継続することができる。処置の間の任意の時点で、必要に応じて治療計画を調整することができる。例えば、本開示の改変がん細胞、組成物、または薬学的組成物に対する応答に応じて、異なるワクチンが選択される場合があり、1種もしくは複数種の追加的な治療剤もしくは薬物が選ばれる場合があり、または治療計画の任意の局面が中止される可能性がある。当業者は、例えば、対立遺伝子プロファイルの比較結果、免疫細胞の活性および/もしくは数の変化、ならびに/または1種もしくは複数種のバイオマーカーの存在もしくはレベルの変化によって情報が得られる、そのような決定を容易に行うことができる。

【０２０２】
本開示の改変がん細胞、組成物、および薬学的組成物を、本明細書記載の経路を含めた任意の適切な経路によって投与することができる。一部の態様では、投与は、皮内またはリンパ内注射による。一部の態様では、全細胞がんワクチン（例えば本開示の改変がん細胞を含む）は、インターフェロンアルファ（IFNa）と別々に与えられる。ある場合には、IFNaは、局所注射される。IFNaを、ワクチンが投与される前および/または後に与えることができる。別々の注射のタイミングは、本明細書記載の間隔を含めた任意の適切な間隔であることができる。

【０２０３】
当業者は、特定用量中に包含するために適切な改変がん細胞の数を容易に投与することができる。１用量は、例えば約50,000～50,000,000個（例えば、約50,000、60,000、70,000、80,000、90,000、100,000、110,000、120,000、130,000、140,000、150,000、160,000、170,000、180,000、190,000、200,000、250,000、300,000、350,000、400,000、450,000、500,000、550,000、600,000、650,000、700,000、750,000、800,000、850,000、900,000、950,000、1,000,000、1,500,000、2,000,000、2,500,000、3,000,000、3,500,000、4,000,000、4,500,000、5,000,000、5,500,000、6,000,000、6,500,000、7,000,000、7,500,000、8,000,000、8,500,000、9,000,000、9,500,000、10,000,000、11,000,000、12,000,000、13,000,000、14,000,000、15,000,000、16,000,000、17,000,000、18,000,000、19,000,000、20,000,000、25,000,000、30,000,000、35,000,000、40,000,000、45,000,000

、５０,０００,０００個、またはそれより多く）の改変がん細胞を含み得る。一部の態様では、１用量は、約1,000,000個の改変がん細胞を含み得る。一部の態様では、１用量は、約5,000,000個の改変がん細胞を含み得る。一部の態様では、１用量は、約１０,０００,０００個の改変がん細胞を含み得る。一部の態様では、１用量は、約２０,０００,０００個の改変がん細胞を含み得る。

【０２０４】

１用量は、例えば、少なくとも約5,000,000～１００,０００,０００個（例えば、約5,000,000、6,000,000、7,000,000、8,000,000、9,000,000、１０,０００,０００、１５,０００,０００、２０,０００,０００、２５,０００,０００、３０,０００,０００、３５,０００,０００、４０,０００,０００、４５,０００,０００、５０,０００,０００、５５,０００,０００、６０,０００,０００、６５,０００,０００、７０,０００,０００、７５,０００,０００、８０,０００,０００、８５,０００,０００、９０,０００,０００、９５,０００,０００、１００,０００,０００個、またはそれより多く）の改変がん細胞も含み得る。

【０２０５】

あるいは１用量は、例えば、少なくとも約１００,０００,０００～1,０００,０００,０００個（例えば、約１００,０００,０００、１５０,０００,０００、２００,０００,０００、２５０,０００,０００、３００,０００,０００、３５０,０００,０００、４００,０００,０００、４５０,０００,０００、５００,０００,０００、５５０,０００,０００、６００,０００,０００、６５０,０００,０００、７００,０００,０００、７５０,０００,０００、８００,０００,０００、８５０,０００,０００、９００,０００,０００、９５０,０００,０００、1,０００,０００,０００個、またはそれより多く）の改変がん細胞を含み得る。

【０２０６】

一部の態様では、改変がん細胞は照射される。照射線量は、例えば、約2～2,000Gyの間（例えば、約2、3、4、5、6、7、8、9、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、1,０００、1,１００、1,２００、1,３００、1,４００、1,５００、1,６００、1,７００、1,８００、1,９００、または2,０００Gy）であり得る。特定の態様では、改変がん細胞は、線量約２００Gyを照射される。

【０２０７】

一部の態様では、対象を処置する段階は、対象から得られた試料において測定または検出された1種または複数種の異種抗原の存在またはレベルの減少を招く。一部の態様では、対象を処置する段階は、対象から得られた試料において測定または検出された1種または複数種のバイオマーカーの存在またはレベルの増加を招く。特定の態様では、対象を処置する段階は、1種または複数種のバイオマーカーの存在またはレベルに変化を招かない。

【０２０８】

一部の態様では、対象を処置する段階は、1種または複数種の免疫細胞の活性および/または数の増加を招く。ある場合には、増加は、1つの細胞型で生じる。他の場合には、増加は、複数の細胞型で生じる。一部の態様では、活性および/または数のレベルが増加する細胞は、末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）、リンパ球（例えばＴリンパ球、Ｂリンパ球、ＮＫ細胞）、単球、樹状細胞、マクロファージ、骨髄系由来サプレッサー細胞（ＭＤＳＣ）、およびそれらの組合せからなる群より選択される。特定の態様では、免疫細胞の活性および/または数のレベルは、本明細書記載の本開示の方法を用いて測定される。

【０２０９】

一部の態様では、免疫細胞の活性および/または数の増加は、対象に薬学的組成物（例えば本開示の改変がん細胞を含む）の1つまたは複数の追加的な用量を投与すべきであることを指し示す。ある場合には、異なるワクチンが投与される。当業者は、免疫細胞の活性および/または数の増加が、場合によっては、ワクチンの1、2、3、4、5、6、7、8、9、１０、１１、１２、１３、14回またはそれより多くの用量が投与された後に起こることを認識している。

【０２１０】
一部の態様では、試料は、対象から得られる。他の態様では、試料は、異なる対象または対象集団から得られる。試料を、本開示の適切ながんワクチンを選択するため、ワクチン療法に対する応答を監視するため、および/または対象がワクチン療法にどのように応答するかを予測するために使用することができる。異なる対象および/または対象集団から得られた試料を、例えば参照範囲を確立して本開示の方法の部分である比較を容易にするために使用することができる。試料を、本開示の改変がん細胞、薬学的組成物、および/または他の組成物の投与の前および/または後を含めた任意の時点で得ることができる。一部の態様では、試料は、全血、血漿、血清、脳脊髄液、組織、唾液、口内細胞、腫瘍組織、尿、胸水から得られた液体、毛髪、皮膚、またはそれらの組合せを含む。一般的に、試料は、任意の生体液を含むことができる。HLA型分類のために、型分類を可能にするために十分な量のDNAまたはRNAを含有するかぎり、任意の種類の細胞、組織、または生体液が、適切である。ある場合には、試料は、循環腫瘍細胞（CTC）を含む。試料は、正常細胞およびがん細胞の組合せから構成されることもできる。特定の態様では、試料は、循環腫瘍細胞（CTC）を含む。試料を、例えば生検から、外科的切除から、および/または微細針吸引物（FNA）として得ることができる。試料を使用して、本明細書記載のHLA対立遺伝子、免疫細胞の活性および/もしくは数、ならびに/またはバイオマーカーを決定、測定、または検出することができる。

【０２１１】
一部の態様では、HLA型分類（例えば、対立遺伝子プロファイルに存在する対立遺伝子、対立遺伝子プロファイルの比較結果）、免疫細胞の活性および/もしくは数の測定、ならびに/またはバイオマーカー存在もしくはレベルの決定の結果は、有形の媒体に記録される。例えば、アッセイの結果（例えば、対立遺伝子プロファイルに存在する対立遺伝子、対立遺伝子プロファイルの比較結果、免疫細胞の活性レベルおよび/もしくは数、1種もしくは複数種のバイオマーカーの存在もしくはレベル（例えば発現））ならびに/または予後もしくは診断（例えば、がんが存在するか否か、対象がワクチンに応答するかもしくは対象がワクチンに応答しているかの予測）を、例えば紙または電子媒体（例えばオーディオテープ、コンピューターディスク、CD、フラッシュドライブなど）に記録することができる。

【０２１２】
他の態様では、該方法は、患者（すなわち対象）にアッセイ、予後、および/もしくは診断の結果ならびに/または処置の結果を提供する段階をさらに含む。

【０２１３】
E. キット
別の局面では、本開示は、がんを有する対象を処置するためのキットを提供する。一部の態様では、キットは、本明細書記載の本開示の改変がん細胞株、組成物、および/または薬学的組成物を含む。キットは、任意のがんを処置するために有用であり、そのがんの一部の非限定的な例には、乳がん、卵巣がん、子宮頸がん、前立腺がん、膵臓がん、結腸直腸がん、胃がん、肺がん、皮膚がん、肝臓がん、脳がん、眼がん、軟組織がん、腎がん、膀胱がん、頭頸部がん、中皮腫、急性白血病、慢性白血病、髄芽腫、多発性骨髄腫、肉腫、および本明細書記載の任意の他のがんがそれらの組合せを含めて含まれる。

【０２１４】
本開示の様々な方法を実施するための材料および試薬をキットに提供して、方法の実行を容易にすることができる。本明細書に使用される用語「キット」は、工程、アッセイ、分析、または操作を容易にする物品の組合せを含む。特に、本開示のキットは、例えば、診断学、予後徴候、治療法などを含めた幅広い適用に有用である。

【０２１５】
キットは、化学試薬および他の成分を含むことができる。加えて、本開示のキットは、キットの使用者への説明書、試料の収集および/または精製のための装置および試薬、生成物の収集および/または精製のための装置および試薬、本開示の改変がん細胞または他

の組成物を投与するための装置および試薬、バイオマーカーのレベルならびに/または免疫細胞の活性および/もしくは数を決定するための装置および試薬、HLA対立遺伝子を検出するための装置および試薬、試料チューブ、ホルダー、トレー、ラック、ディッシュ、プレート、溶液、緩衝液または他の化学試薬、標準化、正規化および/または対照試料のために使用するのに適切な試料を非限定的に含むことができる。本開示のキットを、便利な保存および安全な輸送のために、例えば蓋付きの箱にパッケージすることもできる。例えば、キットは、室温で、ウェットアイス上または冷却パックを伴って、または液体窒素の気相においてもしくはドライアイス中で冷凍して、保存および輸送されてもよい。

【０２１６】

一部の態様では、キットは、HLA対立遺伝子の検出、免疫細胞の活性および/もしくは数、ならびに/またはバイオマーカーの存在もしくはレベルのための陰性対照試料および陽性対照試料も含む。一部の態様では、陰性対照試料は、処置されるべき対象またはすでに処置を受けている対象から得られた非がん細胞、組織、または生体液である。他の態様では、陰性対照試料は、がんを有さない個体または個体群から得られる。他の態様では、陽性対照試料は、がんを有する対象または他の個体もしくは個体群から得られる。一部の態様では、キットは、生物学的試料中の1種または複数種の免疫細胞および/またはバイオマーカーの活性および/または数の定量されたレベルの判断を助けるために、試料中の1種または複数種のバイオマーカーの滴定曲線を準備するための試料を含む。

【実施例】

【０２１７】

IV. 実施例

具体的な実施例により本開示をより詳細に説明する。以下の実施例は、例証目的のためだけに提供されるのであって、本発明をいかなる方法でも限定することを意図しない。当業者は、変更または改変して本質的に同じ結果をもたらすことができる、様々な重大でないパラメーターを容易に認識している。

【０２１８】

実施例1：Bria-OTS乳がん免疫療法細胞株の生成

本実施例は、本明細書に記載される細胞株を生成する一態様を示す。

【０２１９】

Bria-OTSは、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）をインサイチューで分泌し、樹状細胞活性を増強するために設計された実験的HER-2/neu陽性同種全細胞乳がん（BC）細胞株である。加えて、Bria-OTS細胞株は、乳がん患者集団の＞99％に適合するために複数のヒト白血球抗原（HLA）対立遺伝子を発現するように操作されている。Bria-OTSは、下に詳述するように4つの別々のBC細胞株：BC1、BC2、BC3、およびBC4からなる。4つのBria-OTS細胞株の各々は、GM-CSFをコードするCSF2遺伝子を発現する。

【０２２０】

親細胞株。Bria-OTS細胞株は、複数のがん関連抗原と、免疫応答を増強するためにCD4+ T細胞を直接活性化するクラスII HLA分子を含む免疫刺激因子とを発現する乳がん親細胞株、SV-BR-1に由来した。最初のSV-BR-1細胞株の生成は、その全体が本明細書に組み入れられる国際公開公報第2017/147600号に記載されている。

【０２２１】

親細胞株、SV-BR-1は、発現される内在性HLA対立遺伝子HLA-A*24:02、HLA-B*35:08、HLA-B*55:01、HLA-C*01:02、HLA-C*04-01、およびHLA-DRB3*01:01に加えて、より低いレベルで発現されるが、インターフェロン-ガンマ（IFNγ）への曝露によって強化されるHLA-DRB3*02:02、HLA-DRB1*11:04、HLA-DRB1*13:03を含み；HLA-A*11:01は検出されない。Bria-OTS細胞株では、HLA-A*24:02およびDRB3*01:01の発現が、下記のようにCRISPR技法を使用して機能的にノックアウトされている。その代わりに、Bria-OTS細胞株は、HLA遺伝子の以下の組合せを発現する：BC1.68.3.4（BC1）：HLA-A*01:01、HLA-A*68:01、HLA-DRB3*02:02、HL

A-DRB4*01:01；BC2.11.4.3（BC2）：HLA-A*02:01、HLA-A*11:01、HLA-DRB4*01:01、HLA-DRB3*03:01；BC3.23.3.5（BC3）：HLA-A*03:01、HLA-A*23:01、HLA-DRB3*01:01、HLA-DRB5*01:02；およびBC33.5.5（BC4）：HLA-A*33:03、HLA-DRB5*01:01、HLA-DRB5*02:02。

【０２２２】

本明細書に記載される治療用組成物を調製するために、マスター細胞バンク（ＭＣＢ）からのバイアルを解凍し、培養して成長させ、回収し、凍結保存することができる。

【０２２３】

細胞株における内在性HLA抗原発現の不活性化。SV-BR-1内在性HLA対立遺伝子は、HLA-A*24:02、HLA-A*11:01、HLA-B*35:08、HLA-B*55:01、HLA-DRB3*01:01、およびHLA-DRB3*02:02を含み、HLA-A*11:01以外の全てが標準的な培養条件で発現される。内在性SV-BR-1HLA対立遺伝子と、Bria-OTS-1構築物の部分として導入された外因性HLA対立遺伝子との間の競合の可能性を排除するために、内在性HLA-AおよびHLA-DRB3対立遺伝子を不活性化することによってBria-KO（SV-BR-1-KO）を操作した。クラスター化して規則的な配置の短い回分配列リピート／CRISPR関連タンパク質-9（CRISPR/Cas9）技法を使用して、合成ガイドRNA（sgRNA）を設計して、内在性HLA対立遺伝子にフレームシフト突然変異を導入し、下記のようにHLAタンパク質を非機能性にした。リポフェクタミンCRISPRMAX Cas9トランスフェクション試薬を使用してBria-SV-BR-1細胞にsgRNAガイドRNAをトランスフェクションした。抗HLA-Aまたは抗HLA-DR抗体を使用するフローサイトメトリーによってノックアウト（KO）細胞を評価した。例えば、Dynabeads（Invitrogen）およびHLA-A24抗体を用いた負の単離を介してHLA-Aヌル細胞を選別した。2ラウンドの負の選択を行って、HLA-A*24:02陰性細胞を濃縮した。抗HLA-DR抗体（HLA-DRB3遺伝子によってコードされ、HLA-DRαと複合体を形成するHLA-DRβ3を認識する）とカップリングしたDynabeadsを使用して、さらなるラウンドの負の選択を同様に実行し、クローン性派生株を得た。続いて、免疫賦活物質（例えば、GM-CSF）および他の外因性HLA対立遺伝子についてトランスフェクションまたは形質導入のいずれかによって遺伝子を導入した。クローン17は、抗体によって認識されない突然変異型HLA抗原をもたらすHLA-A*24:02およびHLA-DRB3*01:01フレームシフト突然変異を含むことがフローサイトメトリーアッセイで確認された。したがって、親細胞株Bria-SV-BR-1における4つの標的HLA対立遺伝子の2つがうまく不活性化され、その結果、クローン17の生成がもたらされた。

【０２２４】

続いて、GM-CSF、インターフェロン-アルファ（IFN-α）、および4つの外因性HLA遺伝子―2つのHLA-A遺伝子および2つのHLA-DRB3またはHLA-DRB4またはHLA-DRB5遺伝子―の発現を誘導するために、クローン17に4つのレンチウイルスベクター（それぞれV1、V2、V3、およびV4）を別々に形質導入した。対応するBria-OTS細胞株を発生させるために使用されたレンチウイルス構築物を表2に示す。

【０２２５】

表2および図1～4に示されるように、結果は、4つの細胞株が全てGM-CSFおよびIFN-αを発現し、BC1、BC2およびBC3がそれぞれ4つの独特なHLA遺伝子―2つのクラスI HLA遺伝子および2つのクラスII HLA遺伝子―を発現し、BC4が3つの独特なHLA遺伝子―2つのクラスI HLA遺伝子および1つのクラスII HLA遺伝子―を発現するというものであった。レンチウイルス形質導入後に発生した細胞株に対してフローサイトメトリーを使用して、および培養上清中のGM-CSFを測定することによって、これらの細胞株を調べた。

【０２２６】

内在性HLA-AおよびHLA-DRB3発現のCRISPR不活性化。CRISPR/Cas9技法を使用してHLA-A（*11:01および*24:02）およびHLA-DRB3（*01:01および*02:02）の除去を行った。化学修飾を有する合成sgRNAをSynthegoから購入した（HLA-A：A*C*A*GCGACGCCGCGAGCCAG-Synthego修飾EZ足場（SEQ ID NO:45）

およびHLA-DBR3：
U*G*C*AGACACAACUACGGGGU-Synthego修飾EZ足場（SEQ ID NO:46）

）。SV-BR-1細胞をLN2中に保管し、補充RPMI培地中、37℃、5% CO2、および湿度95%で培養した。細胞を凍結保存した。SV-BR-1細胞を培養に戻し、播種前に培養し続けた。細胞を6ウェルプレート中、0.5×10^6個／ウェルの濃度で播種した。翌日、リポフェクタミンCRISPRMAX試薬を使用して細胞にトランスフェクションした。製造業者の推奨に従ってsgRNA（HLA-A）を再構成し、30uMに希釈した。次いで、21ulの30um sgRNA+3.5ulのsynthegoを混合して、20uM Cas9ヌクレアーゼ+5ulのリポフェクタミンCas9プラス試薬+95.5ulのオプティメン（Optimem）を用意し、室温で10分間インキュベートすることによってRNP複合体を作製した。RNP複合体が形成した後、予備インキュベートしたリポフェクタミンCRISPRMAX（5ulのリポフェクタミン+120ulのオプティメン）とこれを混合し、5分間インキュベートした。最後に、350ulの混合物を細胞の入ったウェルに添加し、2～3日間インキュベートした。細胞を10日間拡大増殖させ、2018年3月1日に抗HLA-A24抗体を使用するフローサイトメトリーによってKOを検証した（20%のHLA-A24陰性細胞）。Dynabeads（Invitrogen）およびHLA-A24抗体を用いた負の単離を介してHLA-Aヌル細胞を選別した。ビーズ選別後、細胞の40%がHLA-A24陰性であった。細胞を拡大増殖させ、HLA-A24抗体およびDynabeadsを使用する第2ラウンドの負の単離に供した。ビーズ選別後に、フローサイトメトリーによって示されたように100%のSV-BR-1細胞がHLA-24陰性であった。細胞を拡大増殖させ、凍結保存した。

【0227】

24ウェルプレート中に0.15×10^6個／ウェルで播種する前にSV-BR-1 HLA-Aノックアウト細胞（KO）を培養に戻した。翌日、リポフェクタミンCRISPRMAX試薬を使用して細胞にトランスフェクションした。製造業者の推奨に従ってsgRNA（HLA-DRB3）を再構成し、30uMに希釈した。次に、21ulのsgRNA 30um+3.5ulのsynthegoを混合し、20uM Cas9ヌクレアーゼ+5ulのリポフェクタミンCas9プラス試薬+95.5ulのオプティメンを用意し、室温で10分間インキュベートすることによってRNP複合体を作製した。RNP複合体が形成した後、予備インキュベートしたリポフェクタミンCRISPRMAX（5ulのリポフェクタミン+120ulのオプティメン）とこれを混合し、5分間インキュベートした。最後に、350ulの混合物を細胞の入ったウェルに添加し、2～3日間インキュベートした。

【0228】

次いで、SV-BR-1 KOの単一細胞クローニングを開始した。96ウェルプレート内の30%完全培地+70%馴化培地（20% FBS）中に細胞を1個／ウェルで播種した。続いて、単一細胞クローンのスクリーニングおよび凍結を行い、Guide-IT遺伝子型決定キット（Takara）を使用することによってHLA-A/DRB3 KOクローンを同定した。クローン17を選択し、さらなる発生のために使用した。Topoクローニングおよびシークエンシングを使用してクローン17をさらに検証した。クローン17細胞株からゲノムDNAを単離し、特異的プライマーを使用してHLA-A（*11:01および*24:02）およびHLA-DRB3（*01:01および*02:02）を増幅した。PCRに続き、製造業者の推奨に従って産物をクローニングした。細菌のコロニーを釣り上げ、サンガーシークエンシングの前のローリングサークル増幅（RCA）を使用してシークエンシングした。

【0229】

レンチウイルス産生のためのプラスミドの調製。このプラスミドの構築のためのプラスミド骨格pCCl-c（SEQ ID NO：47）は、本来、Naldini研究室（Dull et al., 1998）で構築され、Donald B Kohn研究室（Department of Microbiology and immunology UCLA）でさらに改変されたものである。例えば、BC4の最終プラスミドは、図4に示されるように以下のエレメントを含む。具体的には、アンピシリン耐性遺伝子（AMP）は、塩基132～992に位置し；CMV強化5' LTRは、塩基2358～3070に位置し

；パッケージングシグナル（PSI）は、塩基3120～3258に位置し；Rev応答性エレメント（RRE）は、塩基3745～3948に位置し；セントラルポリプリン配列（cPPT）は、塩基4461～4648に位置し；hEF1aプロモーターは、塩基4653～5842に位置し；CSF2-T2A-IFN-αは、塩基5843～6916に位置し；MNDU3プロモーターは、塩基6917～7453に位置し；HLA-A*24:02-T2A-HLA-A*33:03-P2A-HLA-DRB5*01:01-E2A-HLA-DRB5*01:02を含むHLA対立遺伝子は、塩基7454～11452に位置し；U3 Sin領域3' LTRは、塩基11609～11664に位置し；R領域3' LTRは、塩基11665～11761に位置し；U5領域3' LTRは、塩基11763～11845に位置する。

【０２３０】

クローニング戦略。BAMH1およびSAL1を用いて独自の遺伝子を除去することによってpCCLc-Ef1a-X-WPRE（SEQ ID NO：47）を創出し、MCSを中にクローニングした。Sac2により351bp、1111bp、6380bpのバンドサイズを有することで最終ベクターを確認した。加えて、シークエンシングによってベクターを確認した。

【０２３１】

Genscriptによって、5'、3'末端にBamH1を有するようにCSF2-T2A-IFN-αを合成し、コード配列をコドン最適化した。CSF2およびIFN-αはT2A自己切断ペプチドの配列によって分離されている。

【０２３２】

Genscriptによって、5'、3'末端にECOR1部位を有するようにHLA-A*24:02-T2A-HLA-A*33:03-P2A-HLA-DRB5*01:01-E2A-HLA-DRB5*02:02を合成し、コード配列をコドン最適化した。T2A自己切断ペプチドの配列によってHLA-A*24:02およびHLA-A*33:03は分離されている。P2A自己切断ペプチドの配列によってHLA-A*33:03およびHLA-DRB5*01:01は分離されている。E2A自己切断ペプチドの配列によってHLA-DRB5*01:01およびHLA-DRB5*02:02は分離されている。このフラグメントをpCCLc-EF1a-X-WPREのEcoR1部位にクローニングした。バンドサイズ221bp、1519bp、3271bp、3441bp、4439bpを与えるためのNCO1により最終プラスミドを確認し、シークエンシングによっても確認した。

【０２３３】

レンチウイルスの産生。レンチウイルスベクターを産生するために、HEK 293T細胞（Clontech Lenti-X 293細胞）をD10HG培地中で培養し、DMEM培地と共にMirus TRANS-IT 293トランスフェクション試薬を使用して、VSV-Gエンベローププラスミド、パッケージングプラスミドおよびベクターを用いてトランスフェクションした（図1～4）。5日目に、馴化培地を回収し、遠心分離し、Millipore Centricon Plus 70 PL-100を使用して上清を濃縮し、次いでCostar 0.45 Spinx遠心分離フィルターチューブを使用して濾過した。Mastermix R入りのABM LV900レンチウイルス力価キット（ABM LV900 Lentivirus Titer Kit with Mastermix R）を使用してウイルス力価を決定した。例えば、力価、配列、RCL、生物汚染度、および／またはエンドトキシンを決定することによってレンチウイルスベクターの検査を実行した。

【０２３４】

レンチウイルスによるレンチウイルス形質導入。12ウェルプレート中に0.29×10^{6}個／ウェルの密度で細胞を播種し、翌日、150MOIで形質導入した。形質導入のための培地は、1mlのRPMI 1640+10% FBS+L-グルタミン+20mg/mL 硫酸プロタミンであった。細胞を回収し、再付着させた後、4mLのTrypLE Expressを使用して細胞を5分間剥がした（lifted）。8mLの培地で反応を停止させた。細胞を計数し、CS10を使用して約8×10^{5}個／バイアルで細胞を凍結保存した。

【０２３５】

レンチウイルス形質導入細胞（例えば、クローン17細胞）を培養に移し、拡大増殖させた。製造業者の推奨に従ってDynabeads（Invitrogen）およびHLA-DR抗体-L243（BioLegend）を使用してHLA-DR+細胞を単離した。細胞をさらに拡大増殖させ、Dynabeadsを使用してクローン17細胞を第2ラウンドのHLA-DR+単離に供した。細胞を

さらに拡大増殖させ、次いで、96ウェルプレート中に2個／ウェルで播種することによって単一細胞クローニングを開始した。単一細胞クローンを48ウェルプレートに移した。GM-CSF ELISA（BioLegend）を完了して陽性クローンを同定した。GM-CSF陽性クローンを12ウェルプレートに移した。例えば、V4-2クローン（BC4細胞株）を拡大増殖させ、次いでCS10凍結媒を使用して凍結保存した。

【０２３６】

GM-CSFおよびIFN-α ELISAを使用する細胞株の特徴付け。BC4細胞株およびクローン17細胞を解凍し、製造業者の推奨に従ってGM-CSF ELISAキット（R&D Systems Cat. Number DGM00）を使用してGM-CSFの産生を測定した。BC4中に検出されたGM-CSFの濃度は36.9ng/mL/24hであったが、クローン17からGM-CSFは検出されなかった。IFN-α ELISAキット（Invitrogen）を使用してBC4のIFN-α産生を測定し、IFN-α濃度は、両方の細胞についてアッセイの検出限界未満であった。

【０２３７】

HLAのSYBRグリーン定量RT-PCR。BC4、SV-BR-1、およびクローン17細胞を解凍し、細胞が80％集密に達するまで7日間培養した。アキュターゼ（accutase）解離試薬を使用して細胞を剥がし、次いで計数し、その後の分析のために5×10^6個の細胞を-80℃で保管した。

【０２３８】

製造業者の推奨に従ってPureLink RNA Miniキット（ThermoFisher）を使用してRNAを抽出した。RNA 500ngを第1鎖cDNAの合成のために使用した。続いて、HLA-A*24:02、HLA-A*33:03、HLA-DRB5*01:01およびHLA-DRB5*02:02について注文設計されたプライマー（Genescript）を使用して、このcDNA（2μL）をSYBR Green定量RT-PCR（Applied Biosystems）に供した。SV-BR-1およびクローン17ではなくBC4では、高レベルのHLA-DRB5*02:02およびHLA-A*33:03ならびに低レベルのHLA-DRB5*01:01が確認された。HLA-A*24:02のcDNA検出は観察されなかった。したがって、HLA-A*24:02は発現されなかったと想定され、細胞株をBC33.5.5（BC4）と呼んだ。

【０２３９】

HLA-DRのフローサイトメトリー：BC4、SV-BR-1、およびクローン17細胞を6ウェルプレートに播種した。翌日、細胞をIFNγで48時間処理した。処理された細胞を、抗HLA-DR抗体（クローンL243、Biolegend）を使用してフローサイトメトリーに供した。BC4およびSV-BR-1におけるHLA-DRの発現レベルは類似であり、クローン17よりも高かった。

【０２４０】

実施例2：細胞株毎のMCBの準備

細胞株毎にマスター細胞バンク（MCB）を創出し、検査する場合がある。実例として、10％ FBSを有するRPMI培地を使用してBC1、BC2、BC3およびBC4細胞株をT-25、T-75およびT-150フラスコ中で増殖させる。GM-CSFの産生を確認するために、抗生物質不含RPMI+10％ FBS中でランダムに選択されたフラスコを72時間インキュベートする。上清を収集し、GM-CSFの濃度をELISAによって決定する。特異的HLA対立遺伝子の発現を確認するために、HLA特異的抗体を使用するフローサイトメトリーおよびHLA特異的プライマーを使用するRT-PCRに細胞を供する。

【０２４１】

0.25％ブタトリプシン+1mM EDTA（Gibco）を使用して、増殖した細胞を継代8回目に回収する。凍結媒（CS10）に細胞を再懸濁し、凍結バイアル中に1.5×10^6個／バイアルの生細胞濃度で小分けする。下に略述するように細胞を検査する。

【０２４２】

細胞株毎のMCBの検査。細胞株毎にマスター細胞バンク（MCB）を創出し、検査する場合がある。簡潔には、細胞は、総細胞回収率、生存率、同一性、純度、効力、マイコプラズマ、マイコプラズマの直接および間接検出、マイコプラズマ培養（マイコプラズマ静

止（mycoplasmastasis））、エンドトキシン、14日無菌性培養、特異的ウイルス、例えばAAV2、EBV、HAV、HBV、HCMV、HCV、ヘルペスウイルス（広範囲）、HHV-6、HHV-7、HHV-8、HIV（HIV-1、HIV-2）、HTLV-1、HTLV-2、ヒトパルボウイルス、ポリオーマウイルス（広範囲）、WNV、レトロウイルス混入物、9CFRによるウシウイルスもしくはブタウイルス検出、複製可能レンチウイルス（RCL）、および／または非内在性／外来性ウイルスについて検査される場合がある。検査方法および基準の詳細を下の表4に記載する。

【０２４３】

（表４）BC1～BC4細胞株についてのMCBの放出検査

検査	方法	合否判定基準
総細胞回収率	血球計 （凍結保存された細胞の総数／バイアルに対する、バイアルあたりの回収された細胞数%）	75% - 120%
生存率	トリパンブルー	≥70%
同一性	Her2/neu IHC	陽性 (ASCO/CAP スコア 3+)
純度	ER/PgR IHC	陰性 (ASCO/CAP ガイドライン)
効力	GM-CSF ELISA	24時間あたり細胞10^6個あたり≧5ng
マイコプラズマ	確認済みRT-PCR法*	アッセイ定義されたCt値毎に陰性
マイコプラズマ － 直接および間接（検出）	USP <63>	検出されず
マイコプラズマ － 培養（マイコプラズマ静止）	USP <63>	抑制されず（合格）
エンドトキシン, USP <85>	カイネティック発色LAL	< 5 EU/mL
14日無菌性培養	USP <71>	成長せず
特異的ウイルス： AAV2, EBV, HAV, HBV, HCMV, HCV, ヘルペスウイルス（広範囲）, HHV-6, HHV-7, HHV-8, HIV (HIV-1, HIV-2), HTLV-1, HTLV-2, ヒトパルボウイルス、ポリオーマウイルス（広範囲）, WNV	RT-PCR, PCR	検出されず
レトロウイルス混入物（逆転写酵素）	蛍光プローブ技法を使用するPCRベースの逆転写酵素アッセイ（PBRT）	検出されず
9 CFR – ウシウイルス	ウシ血清または他の産物中のウシウイルスの9CFR検出 － 21日	検出されず
9 CFR – ブタウイルス	ブタウイルスの9CFR検出 － 21日	検出されず
複製可能レンチウイルス(RCL)	ELISAおよびPBRTエンドポイントによる感受性ヒトT細胞株における潜在的RCLの増幅	検出されず
非内在性／外来性ウイルス	インビトロ(MRC-5, VERO, HeLa)	陰性（細胞変性効果、血球凝集、血球吸着）
	インビボ（鶏卵）	陰性
	インビボ（マウス）	陰性

*検証されたPCRまたはUSP〈63〉法のいずれかをマイコプラズマ検出のために使用する。

【０２４４】

実施例3：医薬品の組成物

本実施例は、本明細書に記載される医薬品の組成物の一態様を記載する。医薬品は、MCBの単一バイアルから成長され、照射された細胞の懸濁物からなる。

【０２４５】

BC1～BC4の医薬品（DP）を、2mL凍結バイアル中に1.25mL充填されたCryoStor CS10中、約2000万個/mLの総BC細胞の凍結懸濁物（標的の単一生存細胞が1250万個/mL）としてそれぞれ用意する。DPは、2mL 雄ねじ自立型CryoElite Natural Capバイアル中に保存するものとする。バイアルは、低結合性クライオグレード未使用ポリプロピレン製である。

【０２４６】

実例として、BC33.5.5（BC4）細胞株は、HER-2/neu陽性同種全細胞乳がん（BC）細胞株であり、GM-CSFおよび以下のHLA遺伝子：HLA-A*33:03、HLA-DRB5*01:01、HLA-DRB5*02:02を発現するように操作されている。CRISPR技法を使用してネイティブHLA遺伝子を機能的にノックアウトした。原薬（DS）は、MCBの単一バイアルから成長され、照射された細胞の懸濁物からなる。DSを凍結保存溶液中に直ちに再懸濁し、凍結して最終医薬品を生産する。

【０２４７】

BC4 DPワクチンの組成を表5に提供する。組成は、BC1～BC4のDPの各々で同じである。この組成は、総BC1細胞を約2000万個/mL含む活性成分を含有し、緩衝液および凍結保護物質としてのCryoStor CS10の適量で1mLにされる。CryoStor CS10は、動物構成成分を含まず、10% DMSOを有する凍結保存用限定培地である。これは、cGMP下でUSPグレード試薬を使用して製造される。

【０２４８】

（表５）BC4医薬品（BC DP）の組成

構成成分	1mLあたりの量	機能
BC4 細胞	約2000万個の総細胞	活性成分
CryoStor CS10	1mLまで適量	緩衝液および凍結保護物質

【０２４９】

実施例4：がん患者における改変ヒトがん細胞株の安全性および有効性

本実施例は、進行転移性または局所再発乳がんを有する患者における改変ヒトがん細胞株（例えば、Bria-OTS細胞株）の安全性および有効性を臨床試験で検査する一態様を示す。本研究は、進行（例えば、転移性または局所再発）乳がんを有する患者における安全性、忍容性、腫瘍応答に関する予備的データを提供する。臨床試験計画の概要を下に提供する。

【０２５０】

これは、患者のHLA型に基づき乳がん免疫療法細胞株を用いた処置に割り当てられた患者を用いた第1/2a相非盲検臨床試験である。試験の主目標は、進行乳がんを有する患者におけるHLA適合細胞性免疫療法の安全性を評価することである。本試験の第2の目的は、進行乳がんを有する患者におけるHLA適合細胞性免疫療法の腫瘍応答を評価することである。追加的に、本試験は、HLA適合細胞性免疫療法で処置された進行乳がん患者における無増悪生存率（PFS）および全生存率（OS）を評価するための、進行乳がんを有する患者におけるHLA適合細胞性免疫療法によって誘発される免疫応答を評価するための、進行乳がんを有する患者におけるHLA適合細胞性免疫療法に対する応答を予測し得る患者および腫瘍の特徴を評価するための、ならびに／またはHLA適合細胞性免疫療法で処置された進行乳がん患者における生活の質（QOL）を評価するための目標を含み

得る。研究されている細胞株は、Bria OTS細胞株（例えば、BC1、BC2、BC3、またはBC4）である。患者は、それらのHLA型が最も厳密に適合する細胞株で処置され、処置される患者について少なくとも1つの適合が必要である。

【０２５１】

追加的に、免疫応答をブーストするために、各ワクチン接種の48～72時間（2～3日）前に、制御性T細胞の機作を下方調節する低用量シクロホスファミドで患者を前処置する。低用量ペグ化インターフェロン-アルファ-2a（IFN-α2a）は、アジュバントとして役立ち、ワクチン接種の約1～4時間後および約24～72時間（1～3日）後に接種部位に0.1mcgが皮内注射によって与えられる。プロトコルにより規則的な間隔で生体試料を収集し、それを貯蔵所で保管する。

【０２５２】

実例として、試験の第1部（第1相）では、各患者を単一細胞株で処置する患者内用量漸増がある。第1部で細胞用量が決定された後、第2部（2a相）では、患者を、使用される細胞株と少なくとも2つのHLA型で、好ましくは1つのクラスII（HLA-DR）型および1つのクラスI（HLA-A、B、またはC）型で適合させることを目標として、患者を1つまたは2つの細胞株で処置する場合がある。

【０２５３】

患者集団。患者が登録基準を満たすことを保証するために、患者をスクリーニングする。スクリーニングは、治療の開始の30日以内に行わなければならず、イメージング研究を治療の開始の2週間以内に行わなければならない。全ての患者は、治験現場経由で再発および／または転移病変を有すると組織学的に確認された乳がんを有する、前治療に失敗した女性である。4つの乳がんサブタイプ、すなわち、管腔A（HR+/HER2-）、トリプルネガティブ（HR-/HER2-）、管腔B（HR+/HER2+）、およびHER2富化（HR-/HER2+）のいずれかを有する患者は、失敗した前治療の要求規格を満たしているならば適格である。プロトコル概要に記述されるように、患者の頭蓋内疾患が安定であり、生命にかかわらないならば、脳に転移した新規または進行性乳がんを有する患者もまた適格である。

【０２５４】

試験の両部門について計画された登録数は最大48人の患者で、12～24人の患者（細胞株毎に少なくとも3人の患者）が最初に評価される。細胞株が第1部で安全と見出されたならば、24人の患者（細胞株毎に少なくとも4人の患者）の拡大コホートが第2部で登録される。

【０２５５】

試験処置および投薬量漸増。生存可能な凍結媒中で凍結させる前に、Bria-OTS細胞株を複製不能にするためにそれらの細胞株に照射する。それらは、凍結状態で臨床現場に輸送され、接種のために現場で解凍される。最初、用量漸増相の間に全ての安全性の評価を含む評価を患者に毎週行う。

【０２５６】

照射された細胞の懸濁物として投薬形態を製剤化する。ある期間にわたる上背部または大腿への皮内注射により、患者に組成物の治療有効量が投与される。表6は、第1相単剤療法相のための投与レジメンを示す。

【０２５７】

（表６）単剤療法相のための投与レジメン

時間	細胞数	注射回数
第1週	20,000,000 個	最大4回の皮内注射
第3週	20,000,000 個	最大4回の皮内注射
第5週	20,000,000 個	最大4回の皮内注射
第7週	20,000,000 個	最大4回の皮内注射

【０２５８】
患者は、各接種の２±１日後に安全性の評価のために、および単剤療法相の途中に遅延型過敏（ＤＴＨ）応答を測定するために再来院する。単剤療法相の後、安全に耐容された細胞用量であった最高用量（すなわち、最大耐量[ＭＴＤ]または薬理学的活性用量）で患者を3週間毎に処置する。この相の間に、患者はまた、各細胞株の接種の２～３日前に３００ｍｇ/ｍ^{2}のシクロホスファミドを、ならびに各細胞株接種の１～４時間後および１～３日後に各接種部位に0.1ｍｃｇのペグ化ＩＦＮ-α２ａの投与を受ける。サイクル全体を3週間毎に繰り返す。
【０２５９】
少なくとも3人の患者が単一の細胞株として各細胞株で安全に処置された後、試験の第２部（第2a相）が始まる。第２部の間に、患者を、使用される細胞株と少なくとも2つのＨＬＡ型で、好ましくは1つのクラスII（ＨＬＡ-ＤＲ）型および1つのクラスＩ（ＨＬＡ-Ａ、ＢまたはＣ）型で適合させることを目標として、全ての患者を1または2つの細胞株で処置する。ＢＣ細胞株の接種の２～３日前の３００ｍｇ/ｍ^{2}のシクロホスファミドが処置に先行する。処置に２０,０００,０００個の細胞（上背部および大腿に最大４回の皮内注射）を用いる。患者は、各細胞株の接種の１～４時間後および１～３日後に各接種部位に0.1ｍｃｇのペグ化ＩＦＮ-α２ａの投与を受ける。患者は、安全性の評価のため、およびＤＴＨ応答を測定するために、各接種の２±１日後に再来院する。処置サイクルを3週毎に繰り返す。
【０２６０】
評価。有害事象共通用語規準（すなわち、ＣＴＣＡＥ ｖ4.03）スケールを使用して有害事象（例えば毒性）について試験参加者を厳密にモニタリングする。新規または進行腫瘍の発生、または治療関連グレードIIIアレルギー／過敏症により、任意の特定の対象へのさらなる接種が打ち切られる。
【０２６１】
中心的な成功尺度は安全性および毒性欠如であるものの、以下のいずれかが成功尺度として適用され得る：1）患者の２５％における、ｉｒＲＣ ＲＥＣＩＳＴ 1.1基準に定義される場合の臨床奏効、2）ＳＦ-３６質問表（生活の質）での1つまたは複数のスケールでの有意な変化によって証明されるような５０％以上の患者における生活の質の改善、3）刊行された文献における他の救援療法の報告からの既存対照と比較した無病生存期間および全生存期間の延長、4）特に生存期間の延長と相関する場合、免疫応答の発生または増幅の証拠。他の成功尺度は、腫瘍退縮の誘導を含み得る。
【０２６２】
臨床奏効は、腫瘍量の放射線評価によって主として査定される。これは、非限定的な例として、コンピュータ断層撮影（ＣＴ）、磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）、および／または陽電子放射断層撮影（ＰＥＴ）によって行われ得る。ＳＶ-ＢＲ-ｌ-ＧＭ細胞にも見出されるＨＬＡ対立遺伝子を有する患者において客観的腫瘍退縮が特に顕著であるかを査定するために、非限定的な例として、臨床試験対象の口腔細胞または血液細胞からのＨＬＡ型が決定される。当業者に公知のいくつかの方法が、ＨＬＡ対立遺伝子を決定するために適している。
【０２６３】
実施例５：がん免疫療法のための腫瘍細胞の抗原提示細胞への転換
本実施例は、がん免疫療法のために腫瘍細胞を抗原提示細胞に転換する一態様を示す。

腫瘍細胞は、操作ヒトがん細胞株（例えば、Bria-OTS細胞株）を含む場合があり、進行転移または局所再発乳がんを有する患者に投与するために調製され得る。

【０２６４】

背景。治療用がんワクチンは、抗腫瘍応答を誘発するために腫瘍抗原を使用する免疫システムの特異的刺激に基づく。治療用ワクチンとして乳がん細胞株SV-BR-1-GMを使用する臨床試験が進行中である。SV-BR-1-GMは、MHC-I（HLA-A、BおよびC）およびMHC-II（HLA-DRB3および-DRA）を含む数個の免疫調節分子の発現を認める抗原提示細胞（APC）の特徴を有するGM-CSF発現乳がん細胞株である。照射されたSV-BR-1-GM細胞、低用量シクロホスファミドおよび局所IFN-αで処置された患者での初期結果は、少なくとも1つのHLA対立遺伝子でSV-BR-1-GMと適合する患者が臨床的利益を得る可能性が高いことを示唆している。この臨床観察は、インビトロ抗原提示アッセイによって実証されるように、SV-BR-1-GM細胞が抗原特異的HLA拘束的にCD4+ T細胞を直接活性化できるという事実と一緒になって、SV-BR-1（親細胞株）がAPCとして機能することができると本発明者らが仮定することをもたらす。T細胞への直接抗原提示をさらに強化するために、SV-BR-1細胞は、共刺激分子、免疫調節サイトカイン、および広域レパートリーのHLA対立遺伝子を発現するように遺伝子改変されている。

【０２６５】

方法。集団の大部分をカバーするオフザシェルフ半同種細胞療法を生成するために、HLA対立遺伝子の広域レパートリーを発現するようにSV-BR-1を遺伝子改変した。集団解析に基づき、各々二つ（2つ）のHLA-Aおよび二つ（2つ）のHLA-DRB3/4/5対立遺伝子を保有している4つの細胞株は、集団の99％に少なくとも1つの適合を生じる場合があり、92％がクラスI HLA-A対立遺伝子で適合し、98％がクラスII HLA-DRB3/4/5対立遺伝子で適合する。内在性HLA-AおよびHLA-DRB3対立遺伝子のCRISPR/cas9欠失ならびに代替HLA-AおよびDRB3対立遺伝子のその後のレンチウイルス媒介発現を使用してSV-BR-1を遺伝子改変した。T細胞への直接的抗原提示が強化された腫瘍細胞株を生成するために、レンチウイルス媒介発現システムを使用することによって共刺激分子および免疫調節サイトカインを発現するようにSV-BR-1細胞を遺伝子改変した。

【０２６６】

結果。連続的CRISPR/Cas9編集の後、SV-BR-1細胞をクローニングし、1つのクローン（クローン17）をさらなる操作のために選択した。フローサイトメトリーおよびDNAシークエンシングを使用して、HLA-AおよびHLA-DRB3の発現の欠如を確認した。続いて、別々のプロモーターの制御下で2つの遺伝子：CD86-IL12、CD80-HLA-DRA、4-1BBL-IL7、GM-CSF-IFNA2、HLA-対立遺伝子-1-HLA-対立遺伝子-2およびHLA-DR-対立遺伝子-1-HLA-DR-対立遺伝子-2をそれぞれ発現する6つのレンチウイルスベクターをクローン17に形質導入した。異なる組合せのHLA対立遺伝子を用いて4つの細胞株を生成した。選択後、ELISA、フローサイトメトリーおよびRT-PCRによって細胞を評価して遺伝子発現を確認した。次いで、GM-CSF、IFN-α2（例えば、IFN-α2a、IFN-α2b）、IL-12、IL-7を分泌し、CD80、CD86、4-1BBL、ならびにクラスIおよびクラスII HLA対立遺伝子の両方を発現した細胞株をGMP製造に移した。場合によっては、ペグ化IFN-α2aなどのIFN-αを外因的に改変がん細胞株に提供する。

【０２６７】

臨床試験。照射された細胞を皮内接種する安全性を最初に評価するために、これらの改変乳がん細胞株を計画された臨床試験に使用し、その後、免疫応答を増強するために他の作用物質と組み合わせる。患者と少なくとも1つのHLA対立遺伝子で適合する細胞株で各患者を処置する。

【０２６８】

実施例6：進行固形腫瘍の処置のための免疫療法に向けたオフザシェルフ個別化細胞アプローチ

背景：本発明者らは、転移性または局所再発乳がんを有する患者における第I/IIa相臨床試験でSV-BR-1-GMに基づくオフザシェルフ個別化細胞免疫療法を開発している。SV

-BR-1-GMは、GM-CSF（SV-BR-1-GM）をコードしているCSF2遺伝子を安定トランスフェクションされている抗原提示細胞（APC）の特徴を有する乳がん細胞株である。1種または複数種のHLA対立遺伝子でSV-BR-1-GMと適合する患者集団において好都合な臨床アウトカムが報告されている。この臨床観察は、インビトロ抗原提示アッセイによって実証されたようなSV-BR-1-GM細胞が抗原特異的HLA拘束的にCD4+ T細胞を直接活性化できるという事実と一緒になって（Lacher MD et al, Front Immunol. 2018 May 15;9:776）、SV-BR-1-GMがAPCとして機能できるという仮説を本発明者らが立てることにつながっている。本実施例は、それらの遺伝子型に適合するHLAクラスIおよびII分子を発現している細胞株で患者が処置される治療アプローチを記載する。また、T細胞への直接的抗原提示をさらに強化するために、共刺激分子および追加的な免疫調節サイトカインを発現するように親SV-BR-1細胞を遺伝子改変した。

【０２６９】

方法：CRISPR/Cas9技法を使用して、本発明者らは、5つのがん細胞株（SV-BR-1、PC-3、LNCaP、SK-MEL-24、およびNCI-H2228）に存在するいくつかの内在性HLA-AおよびHLA-DRB対立遺伝子を不活性化した。不活性化されたHLA-A/DRB遺伝子を有する細胞に、選択されたサイトカインおよび共刺激分子（GM-CSF、IFN-α、CD80、CD86、IL-12、IL-7、HLA-DRA、および4-1BBL）を発現しているレンチウイルスベースのベクターを形質導入した。次に、レンチウイルスベースのベクターを使用して、HLA-AおよびHLA-DRB3/4/5対立遺伝子の独特な組合せを細胞に形質導入して、少なくとも1つのHLA対立遺伝子について患者集団の99％超と適合する細胞株（例えば、Bria-OTS細胞株）の集合を生成した。フローサイトメトリーおよび細胞ベースアッセイを使用して、刺激分子およびトランスジェニックHLA対立遺伝子の発現および機能性を確立した。

【０２７０】

結果：GM-CSF、IFN-α、IL-12、IL-7を分泌し、CD80、CD86、4-1BBL、ならびにクラスIおよびクラスII HLA対立遺伝子の両方の異なる組合せを発現した4つの細胞株（腫瘍の種類毎）を選択した。混合リンパ球反応アッセイを含む細胞ベースアッセイを使用して、本発明者らは、生成された細胞がナイーブT細胞を刺激することを実証した。

【０２７１】

結論：本発明者らは、強力なT細胞応答を誘導する「オフザシェルフ」個別化細胞ベース治療用がんワクチンをうまく生成した。照射された細胞の皮内接種の安全性を最初に評価するために、計画された臨床試験にこれらの改変がん細胞株を使用し、その後、免疫応答を増強するために他の作用物質と組み合せる。

【０２７２】

実施例7：進行固形腫瘍の個別化処置のための、HLA適合対立遺伝子を有するBria-OTS細胞

本実施例は、米国におけるがん患者集団の99％超とHLAが適合することができる、進行固形腫瘍の処置のための新規な精度ベース免疫療法細胞株の開発を記載する。この免疫療法プラットフォームは、固形腫瘍の安全、強力で効果的な処置として有望であり、個別化製造を必要としない最初の迅速オフザシェルフ療法である。

【０２７３】

概要

がんワクチンは、強力で持続性のがん特異的免疫応答のおかげで免疫療法として有望である。DNA/RNAベース、タンパク質／ペプチドベース、樹状細胞、および全細胞ベースワクチンを含む異なる種類のがんワクチンが開発されている。腫瘍細胞ワクチンは、腫瘍特異的抗原および腫瘍関連抗原の両方を発現するが、それらは、臨床で強力な応答を誘発せず、患者間でヒト白血球抗原（HLA）拘束性細胞応答に大きなばらつきがあり、これがワクチンの有効性を限定している。したがって、長期生存率により大きな影響を有する新しい処置レジメンの、緊急でまだ対処されていない必要性が残っている。

【０２７４】

進行固形腫瘍を処置するための新しい免疫療法アプローチの必要性に取り組むために、本発明者らは、2つの相補性作用機作：1)がん細胞抗原の交差提示および2)直接T細胞活性化、を経由して作用する新規な全細胞免疫療法アプローチを開発している。この二重作用機作は独特と考えられ、全細胞がんワクチンを開発する以前の試みからの大幅な進歩を表している。患者のHLA分子が治療用細胞株におけるHLA分子と適合する場合、直接T細胞活性化による強化された臨床応答が達成される。本発明者らの第一世代Bria-IMT産物は、Bria-IMTと少なくとも1つのHLA対立遺伝子で適合する転移性乳がんを有する患者において実質的な腫瘍退縮を示した。Bria-IMTは、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子を分泌し、抗原提示細胞（APC）として機能し、$CD4^+$ T細胞を直接的に活性化することができる乳がん細胞株（SV-BR-1-GM）である。本発明者らは、マイクロアレイ遺伝子発現プロファイリングによってSV-BR-1-GM細胞の分子解析を完了し、APC様活性を付与する特有の遺伝子22個の免疫シグネチャーを同定した。この独特な免疫シグネチャーに基づき、本発明者らは、乳がんの他に異なる起源（例えば、黒色腫、前立腺および肺がん）の追加的な細胞株を選択し、所定のセットのサイトカインおよび共刺激分子のみならず、HLA対立遺伝子の別個の集合を発現する細胞株を操作しており、これらの細胞株は、ひとまとめにして、1つのHLAクラスIまたはII対立遺伝子が適合するレベルで米国人集団のほぼ100％を処置し、2つのHLA対立遺伝子で適合する場合に90％を処置する潜在性を有する。これらの細胞（「オフザシェルフ」にちなんでBria-OTSと名付ける）は、進行固形腫瘍の処置のための、事前製造され、すぐに使える個別化免疫療法として使用される。

【０２７５】

特定の目標

細胞性がん免疫療法は、有効な免疫応答を誘導するために個々の患者に特化しなければならず、これは、製造の複雑さを増加させ、付随する費用を増やす。この制限を回避するために、本発明者らは、進行固形腫瘍の処置のための、オフザシェルフの、予備製造済みですぐに使える個別化免疫療法としてBria-OTS（商標）を開発している。

【０２７６】

がん免疫療法は、患者の免疫システムが活性化して、腫瘍関連抗原（TAA）の存在に基づきがん細胞を除去することに依存している。大きな進歩にもかかわらず、現在の免疫療法は非常に限られた数の患者にだけ有効である[1,2]。がんワクチンは、しばしば強力で持続性のがん特異的免疫応答をもたらすので有望である。DNA/RNAベース、タンパク質／ペプチドベース、樹状細胞（DC）、および全細胞ベースワクチンを含む異なる種類のがんワクチンが開発されている。自家DCワクチンが臨床で成功したものの[3]、実行可能性を損ないコストを上げる複雑な製造ロジスティクスによってそれらの使用は限られている[4]。腫瘍細胞ベースワクチンは、腫瘍特異的抗原および腫瘍関連抗原の両方を発現するが、それらは臨床で強い応答を誘発せず、患者の間でヒト白血球抗原（HLA）拘束性細胞応答にばらつきがある[5]。したがって、長期生存率に大きな影響を有する新しい処置レジメンの緊急でまだ対処されていない必要性がある。

【０２７７】

本発明者らは、本発明者らの最も進歩した先導候補―Bria-IMT（商標）に基づくオフザシェルフ個別化細胞免疫療法―Bria-OTS―を開発しており、これは、転移性または局所再発乳がんを有する患者において第I/IIa相臨床試験（NCT03328026）中であり、予備データは、2つのHLA対立遺伝子でBria-IMTと適合する重度前処置患者において実質的な腫瘍退縮を示した[6]。Bria-IMT（商標）は、CSF2遺伝子を安定トランスフェクションされた乳がん細胞株（SV-BR-1-GM）であり、したがって、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）を分泌する。Bria-IMT（商標）は、クラスIおよびIIヒト白血球抗原（HLA）複合体遺伝子を発現する。SV-BR-1-GMは、抗原提示細胞（APC）として機能して、$CD4^+$ T細胞を直接活性化する[7]。Bria-IMT細胞株と適合する少なくとも1つのHLA対立遺伝子を有する転移性乳がん患者の予備臨床データ[6,8]において優れた安全性および腫瘍退縮を実証したBria-IMT技法に基づいて、本発明者らは、固形

腫瘍の処置のための操作Bria-OTS細胞株を開発している。本発明者らは、乳がん（SV-BR-1）、前立腺がん（PC-3）、黒色腫（SK-MEL-24）、または肺がん細胞（NCI-H2228）に由来するBria-OTS細胞株を操作している。これらの細胞株は、SV-BR-1細胞で本来特徴付けられた特徴的な遺伝子22個の免疫シグネチャーの発現に基づき選ばれており、このシグネチャーは、MHCクラスIおよびII構成成分、免疫細胞の誘引を促進することが知られるある特定のサイトカインおよびケモカインを含む[7]。Bria-OTS細胞は、ひとまとめにして、1つのHLAクラスIまたはII対立遺伝子が適合するレベルで米国人集団のほぼ100％を処置し、≧1つのHLAクラスIに加えて≧1つのHLAクラスII（二重適合）のレベルで約90％を処置する潜在性を有するHLA対立遺伝子の別個の集合を発現するように操作されている。患者の独特なHLAシグネチャーが分かった後、患者に、少なくとも1つの適合するHLA対立遺伝子を有する相補性Bria-OTS産物が割り当てられる。患者特異的製造の必要なしに処置を直ちに開始することができる。

【０２７８】

Bria-OTS乳がん、前立腺がん、黒色腫がん、および肺がん細胞株の生成。CRISPR/Cas9技法を使用して、本発明者らは、4つの親細胞株全て（SV-BR-1、PC-3、SK-MEL-24、およびNCI-H2228）に存在する数種の内在性HLA-AおよびHLA-DRB対立遺伝子を不活性化した。本発明者らは、HLA-DRAを発現させるためにpCCLcベースのレンチウイルスベクターを使用し、サイトカイン（GM-CSF、IFNα、IL-12、IL-7）、および共刺激分子（CD80、CD86、4-1BBL）を選択し、続いてHLA-AおよびHLA-DRB3/4/5対立遺伝子の独特な組合せを過剰発現させた。最終産物として、特定のがんの種類内で患者集団の99％超と適合する4つの異なるBria-OTSクローン細胞株を生成する。最終Bria-OTS細胞を厳密に検査して、染色体組込み（全ゲノムシークエンシング）および親細胞からの主要な遺伝子の発現逸脱の欠如（RNA-seq）を確認する。

【０２７９】

Bria-OTS細胞のインビトロ機能性の実証。混合リンパ球反応（MLR）アッセイを使用して、ベースラインならびに1、2、5、および7日後でのT細胞増殖、分泌されたインターフェロンガンマ（IFNγ）、インターロイキン-2（IL-2）、IL-4、およびIL-17レベルを測定して、T細胞活性化を評価する（CD8+細胞傷害性T細胞、CD4+ Th1、Th2、およびTh17 T細胞サブセットをカバーするために）。選択されたHLA-AおよびHLA-DR拘束性TCRを発現している8つのT細胞受容体（TCR）トランスジェニックJurkat細胞株を生成して、T細胞活性化バイオアッセイを使用してトランスジェニックHLAの機能性を評価する。

【０２８０】

進行固形腫瘍の異種移植腫瘍マウスモデルにおいてBria-OTS細胞の臨床有効性を検証することができ、ファーストインヒューマン試験で安全性および臨床活性を実証することができる。本明細書に記載される細胞免疫療法戦略は、有効な治療法が必要な固形腫瘍のための安全で効率的な処置選択肢として有望であり、複雑な製造を行わない個別化療法の利点を有する。

【０２８１】

意義

進行固形腫瘍のためのがん免疫療法。急速分割細胞を全て無差別に死滅させる従来の化学療法または放射線療法と対照的に、がん免疫療法は、腫瘍関連抗原（TAA）の存在に基づき患者の免疫システムの活性化ががん細胞を除去することに依存している。大きな進歩にもかかわらず、現在の免疫療法は非常に限られた数の患者にだけ有効である[1,2]。がんワクチンは、強く持続性の免疫応答をしばしばもたらすため有望である。開発の努力は、ペプチドおよびタンパク質腫瘍抗原またはネオ抗原[9-11]、がん抗原をパルスされた樹状細胞[12-22]、および全腫瘍細胞[23,24]に焦点を合わせた。全細胞ワクチンの利点は、それが一連のTAAを送達することである[25]。シプロイセル-T（Provenge（登録商標））は、進行前立腺がん処置のための、米国FDAに認可された現在唯一の全細胞ワクチン接種ベースの個別化免疫療法である。しかし、シプロイセル-Tは、「交差提示」に似た作

用機作により前立腺酸性ホスファターゼ抗原（PAP）とGM-CSFとの融合タンパク質にだけ向けられているので、全細胞ワクチンが提供するような抗原レパートリーを提供しない。本質的に、シプロイセル-Tは、患者T細胞のサブセットによって認識されるPAP - GM-CSFを「負荷された」抗原提示細胞（APC）を含む細胞療法である。全細胞腫瘍ワクチンへのGM-CSFの添加は、DC、T細胞、およびマクロファージのワクチン接種部位への遊走を刺激することが証明された[26]。初期相研究での大きな努力および有望な結果にかかわらず、全細胞がんワクチンは、低い免疫原性、共刺激分子の欠如、ヒト白血球抗原（HLA）の発現のダウンレギュレーション、および／または腫瘍微小環境（TME）による抑制を含むが、それらに限定されるわけではない複数の要因がおそらく原因となって低い臨床有効性を示した[27]。このような重大な障壁に対処して、本発明者らは、T細胞への腫瘍抗原の直接提示を可能にするTAA、共刺激分子、およびHLA遺伝子のみならず、免疫応答の強化をもたらす免疫賦活性サイトカインを発現するBria-OTS細胞株を開発している（図6）。

【０２８２】

科学的根拠。Bria-IMT（SV-BR-1-GMとも呼ばれる）は、GM-CSFを過剰発現するように遺伝子操作されたHER2/neu陽性乳がん細胞株である。本発明者らは、マイクロアレイ遺伝子発現プロファイリング、定量逆転写PCR（qRT-PCR）、転写物計数（nCounter）、ELISA、およびフローサイトメトリーによってSV-BR-1-GM細胞の分子フィンガープリントを行った[7]。本発明者らは、SV-BR-1-GMが、その乳房上皮起源にもかかわらず、免疫賦活機能に関連する遺伝子シグネチャーを発現することを見出した。HLAクラスI分子に加えて、Bria-IMTは、いくつかのHLAクラスII遺伝子、すなわち、ヒト白血球抗原（HLA）-DMA、-DMB、-DRA、および-DRB3を発現する[7]。本発明者らは、T細胞共刺激受容体に対する細胞表面リガンド、プラスのT細胞刺激機能を有するサイトカインおよび他の可溶性因子、成熟、生存、走化性、および／またはDCのインビトロ生成を促進する因子、ならびに抗原提示を促進する因子が含まれた独特な遺伝子22個の免疫シグネチャーを同定した[7]。本発明者らはまた、Her2/neu、MIEN1（migration and invasion enhancer 1）、PGAP3（post-GPI attachment to proteins phospholipase 3）およびSTARD3（Star related lipid transfer domain containing 3)を含む、SV-BR-1-GM細胞において発現される潜在的TAA候補である31個の遺伝子を同定し、数個のがん／精巣抗原（CTA）が強く発現されていた（PRAME、キネシン様タンパク質KIF2C、55kDa中心体タンパク質-CEP55、およびPDZ結合キナーゼ-PBK）[7,28]。インビトロ試験により、Bria-IMTがT細胞活性化を抗原特異的HLA拘束的に直接刺激し、したがって抗原提示細胞の特徴を有することが実証された[7]。重要なことに、Bria-IMTのこの特徴は、Bria-IMT細胞株に発現された内在性HLAクラスII遺伝子が、共培養されたT細胞のそれらと「適合する」必要がある。したがって、Bria-IMT細胞株は、乳がん細胞および樹状細胞の両方の重大な特徴を有する。臨床では、Bria-IMTにおける内在性HLA対立遺伝子と適合するHLAクラスII対立遺伝子を保持する患者は、実質的な腫瘍退縮および臨床活性の他の徴候を示す[6,8]。このように、本発明者らの臨床データは、Bria-IMT細胞株に固有の内在性HLAのバーコードが患者のそれと適合するならば、治療法は高い臨床応答を誘導する潜在性を有することを実証している。これらの臨床データは、以前の全細胞免疫療法を評価する場合に存在しないまたは考慮されなかった頑健な免疫療法活性への、以前に認識されなかった寄与因子としての、クラスII HLAの適合を介した直接T細胞刺激を強調している。そのうえ、本発明者らの試験は、免疫システムが抗原交差提示および直接T細胞刺激の両方により刺激されるBria-IMTの作用の新規な「二重機作」をまとめて立証している（図6）。しかし、実証されたBria-IMTの臨床潜在性にかかわらず、米国人集団の47％だけがBria-IMT細胞株における対立遺伝子と適合する1種または複数種のHLA対立遺伝子を保有し、集団のおよそ10％がBria-IMT細胞株において発現される2つ以上のHLA対立遺伝子で適合する[29]。

【０２８３】

本発明者らの免疫療法から恩恵を受け得る患者集団を拡大するために、本発明者らは、

親腫瘍細胞毎に4つの細胞株である「オフザシェルフ」Bria-OTS（商標）細胞株の集合を開発している。各細胞株は、4つの外因性HLA対立遺伝子、2つのHLA-Aおよび2つのHLA-DRB3/4/5対立遺伝子を発現し、4つの細胞株について合計で8つのHLA-Aおよび7つのHLA-DRB対立遺伝子である。まとめると、Bria-OTS細胞株の集団は、≧1つのHLA対立遺伝子適合を有する米国人集団のほぼ100％ならびにHLAクラスIおよびIIの二重適合を有する米国人集団の約90％を処置する潜在性を有する。患者の独特なHLAシグネチャーが分かった後、患者のHLAプロファイルに十分に適合する1または2つの相補性Bria-OTS産物が患者に割り当てられる。

【０２８４】

技術革新

本明細書に記載される形質転換技法は、進行固形腫瘍を患う患者のための安全で信頼できる処置における現在のギャップに取り組む治療戦略の開発である。本発明者らのプラットフォームは患者の免疫システムを刺激するための少なくとも2つの別個であるが相補性の機作により働くので、本発明者らの腫瘍細胞ベース免疫療法は、全細胞がんワクチンを開発するという以前の試みを顕著に改善する。Bria-OTS細胞株集団は以下の特徴を与える：

－　強い免疫応答および臨床活性を達成するための二重作用機作。Bria-OTS細胞株は、免疫応答を強化するためにがん細胞（種々のTAAを発現している）および樹状細胞（TAAをT細胞に直接提示することによる）の両方の特徴を有する。

－　精密療法。HLA抗原に基づきBria-OTS細胞株を患者と適合させ、米国人集団の99％超をカバーし、患者のがん細胞を認識する細胞応答を誘発する。

－　安全性の向上。生命を危うくする可能性がある重篤な有害事象に関連する現在の化学療法およびホルモンベース療法と比べて。

－　迅速で費用効果の高い処置。本発明者らの「オフザシェルフ」細胞株は、個別化製造を必要とせず、患者のHLA遺伝子型決定の直後に投与することができる。

【０２８５】

手順

本実施例は、異なる種類の固形腫瘍（黒色腫、乳がん、前立腺がん、および肺がん）に由来するBria-OTS細胞株を、GM-CSF、他のサイトカインおよび共刺激分子のみならず、親腫瘍細胞株に存在しないHLA対立遺伝子を発現するように操作することを記載する。図7は、Bria-OTS細胞株を開発するための一般的戦略を示す。簡潔には、SV-BR-1乳がん細胞において本来同定された遺伝子22個の免疫シグネチャーに基づく遺伝子発現プロファイルによって親腫瘍細胞株を選択する[7]。CRISPR/Cas9戦略によって内在性HLA-AおよびHLA-DR対立遺伝子をノックアウト（KO）し、続いて単一細胞クローニングおよび検証を行ってBria-KO細胞をもたらす。次いで、レンチウイルス形質導入によって8つの所定のサイトカインおよび共刺激分子を過剰発現させ、それらの発現を単一細胞クローンでのqRT-PCR、フローサイトメトリー、および／またはELISAによって確認し、APCの性質を有するBria-APTCを回収する。最後に、8つのHLA-Aおよび7つのHLA-DRB対立遺伝子（2つのHLA-Aおよび2つのHLA-DRB対立遺伝子／細胞株）の独特な組合せを過剰発現させて、最終Bria-OTS産物を生成する（がん細胞株毎に4つの異なる細胞株）。これらの細胞株は、個別化製造の必要なしに固形腫瘍を有する患者のために精密療法を送達する。

【０２８６】

Bria-OTS乳がん、前立腺がん、黒色腫がん、および肺がん細胞株の生成。本発明者らは、HLA分子、サイトカイン、およびケモカインからなる、SV-BR-1細胞において特徴付けられた遺伝子22個の免疫シグネチャーの発現に基づき、親がん細胞株としてSV-BR-1（Her2陽性乳がん細胞株）、PC3（前立腺がん細胞株）、NCI-H2228（肺がん）、およびSK-MEL-24細胞（黒色腫）を選択した[7]。図7Aに示した一般的スキームに従い、特定の親がん細胞株毎に患者集団の99％超と適合する、HLA-AおよびHLA-DRB対立遺伝子の4つの独特な組合せを発現している4つのBria-OTS細胞株の集団を生成すること

ができる。

【０２８７】

SV-BR-1-Bria-OTS細胞の操作。フローサイトメトリーおよびシークエンシングによって実証されたように、親SV-BR-1細胞に存在する内在性HLA-AおよびHLA-DRB3対立遺伝子の連続CRISPR/Cas9による不活性化に続き、本発明者らは、さらなる操作のためにクローン17を選択した。本発明者らは、HLA-DRA、4つのサイトカイン（GM-CSF、IFN-α、IL-7、IL-12）、および3つの共刺激分子（CD80、CD86、および4-1BBL）を発現させるために2つの独立したプロモーター（EF1aおよびMNDU3）からそれぞれ2つの遺伝子をコードする、pCCLc骨格を有する4つのレンチウイルスベクターを構築した[30]。GM-CSFは、DCの活性化および抗原提示を刺激する[31,32]。IFN-αは、サプレッサー機作の発生を減少させるI型応答を誘導する[33,34]。IL-7は、T細胞ホメオスタシスにとって重大なサイトカインである[35,36]。IL-12は、典型的にDCにおいて発現され、プライミング過程の間にシグナル3を提供する[37-39]。共刺激分子は、典型的にAPCによって発現され、ナイーブT細胞を活性化させる[40]。SV-BR-1-KO細胞、クローン17に4つのレンチウイルス全てを順次形質導入して、SV-BR-1-APTC（抗原提示腫瘍細胞にちなんでAPTC）を生成した。全てのサイトカインおよび共刺激分子の発現を、ELISA、フローサイトメトリー、および定量リアルタイムPCR（qRT-PCR）によって確認した（図8）。4つのプラスミド全てを形質導入されたクローン17においてIL-12、IL-7、GM-CSF、およびIFN-αの発現強化がELISAによって実証され（図8A）；フローサイトメトリーによって細胞表面受容体CD80およびCD86の発現上昇が検出されたが（図8B）、一方で4-1BBLはより低レベルで発現された。

【０２８８】

プールされたSV-BR-1-APTCを用いる改変混合リンパ球放出（MLR）アッセイを使用してこれらの共刺激因子の機能性を実証した。CRISPR/Cas9によってノックアウトされなかった内在性HLAクラスIおよびクラスIIを発現するSV-BR-1-APTC（図9A）を、健康なドナーから単離された末梢血単核細胞（PBMC）と、異なる比1：5、1：10、および1：20（腫瘍細胞：PBMC）で共培養した。1、2、3、および7日目に上清を収集し、T細胞活性化の尺度として分泌されたIFNγレベルをELISAによって決定した（図9Bに1日目についてのデータを示す）。分泌されたIFNγのレベルは、SV-BR-1-OTS-APTCの存在下でPBMC：腫瘍の比に依存して有意に増加したが；対照的に、PBMCをSV-BR-1-KO細胞と共にインキュベートした場合、または腫瘍細胞を単独でインキュベートした場合にIFNγの低下が検出された。

【０２８９】

選択および細胞クローニングに続いて、次にSV-BR-1-APTCに、2つの独特なHLA-A対立遺伝子を発現しているレンチウイルスベクターを形質導入した。本発明者らは、最初に、2つのHLA-Aまたは2つのHLA-DRB3/4/5対立遺伝子をそれぞれ含む8つのpCCLcベースレンチウイルスベクターを構築した。対立遺伝子選択の根拠は、16の異なる米国人集団の間のHLA対立遺伝子頻度の存在度が報告されたGragertらによる研究に基づく[29]。本発明者らは、異なる集団サイズを考慮して存在度全体に基づきこれらの頻度を順位付けした。選択された15個のHLA（図7B）は、米国人集団の99％において少なくとも1つの適合を生じるはずであり、クラスI HLA-Aで92％の適合、クラスII HLA-DR3/4/5対立遺伝子で98％の適合を生じるはずである。制限消化およびサンガーシークエンシングによってプラスミドの完全性を確認し、HLA-Aの発現をqRT-PCRによって確認した。

【０２９０】

PC3-APTC細胞の生成。フローサイトメトリーおよびシークエンシングによって実証された、連続CRISPR/Cas9によって親PC3細胞に存在する内在性HLA-AおよびHLA-DRB3対立遺伝子の不活性化の後に、本発明者らは、さらなる操作のためにクローンA4を選択した。本発明者らは、HLA-DRA、3つのサイトカイン（GM-CSF、IL-7、IL-12）、および3つの共刺激分子（CD80、CD86、および4-1BBL）を発現させるために、2つの

独立したプロモーター（EF1aおよびMNDU3）からそれぞれ2つの遺伝子をコードする、pCCLc骨格を有する4つのレンチウイルスベクターを構築した。これらの遺伝子を、その免疫機能に基づいて選択した。GM-CSFは、DC活性化および抗原提示を刺激する。IL-7は、T細胞ホメオスタシスにとって重大なサイトカインである。IL-12は、典型的にはDCに発現され、プライミング過程の間にシグナル3を提供する。共刺激分子は、APCによって典型的に発現され、ナイーブT細胞を活性化させる。PC3-KO細胞に4つのレンチウイルス全てを順次形質導入して、PC3-APTC（抗原提示腫瘍細胞にちなんでAPTC）を生成した。サイトカインおよび共刺激分子の発現を、フローサイトメトリー、ELISA、およびqRT-PCRによって確認し、それらの機能性をMLRアッセイで実証した。PC3-KO対照ではなくPC3-APTCは、PBMCと共培養した場合に実質的なIFNγ分泌を誘導した（図10）。

【０２９１】

PC3-Bria-OTS細胞の操作。続いて、以下のHLA-A対立遺伝子組合せ：A01-A68、A02-A11、A03-A23またはA24-A33のうちの1つをコードするpCCLcベースレンチウイルスプラスミドをPC3-APTCに形質導入して、PC3-Bria-OTS細胞を生成した。サイトカインおよび共刺激分子およびHLA-A対立遺伝子の発現をELISAおよびフローサイトメトリーによって確認した（図11）。細胞表面受容体CD80およびCD86ならびにいくつかのHLA-A対立遺伝子の発現上昇が、4つプラスミド全てを形質導入されたクローンA4におけるフローサイトメトリーによって検出された（図11A～B）。IL-7、GM-CSFおよびIL-12の発現強化がELISAによって実証された（図11C）。

【０２９２】

要約すると、本発明者らは、サイトカイン、共刺激分子、および多様なHLAを発現している腫瘍細胞株をうまく生成した。

【０２９３】

H2228-Bria-OTS（肺）およびSK-MEL-24-Bria-OTS（黒色腫）細胞の操作。同じ全体的戦略に従って、本発明者らは、内在性HLA-DR対立遺伝子を欠如するH2228およびSK-MEL-24細胞を生成し（図12）、内在性HLA-A対立遺伝子のCRISPR/Cas9 KOの途中である。結果として生じたBria-KOクローン細胞株に4つのレンチウイルスプラスミド全てを順次形質導入して、GM-CSF、IFN-α、CD80、CD86、IL-12、IL-7、HLA-DRA、および4-1BBLの過剰発現によってBria-APTCを産生する。GM-CSFについて≧100ng／1×10^6個細胞／24時間の標的分泌でELISAによってサイトカイン分泌を評価し[6]、これは、樹状細胞活性を強化するために十分である[6,7]。共刺激分子の細胞表面発現をフローサイトメトリーによって確認する。加えて、全ての異所性遺伝子発現をqRT-PCRによってさらに検証する。各細胞株に対して全ての分析を少なくとも3つ組で行うことができ、平均±SDを報告することができる。最終段階として、クローンを単離し、拡大増殖させ、凍結保存することができる。選択されたクローンに、2つのHLA-A対立遺伝子および2つのHLA-DR対立遺伝子をそれぞれ発現している2つのレンチウイルスベクターを順次形質導入して、H2228細胞およびSK-MEL-24細胞の各々について4つの最終クローン細胞を得る。

【０２９４】

Bria-OTS細胞のインビトロ機能性の実証。MLRアッセイを使用して、Bria-OTSおよび対照Bria-KO細胞株によって誘導されたT細胞活性化のレベルを測定する。ベースラインならびに1、2、3、および7日後に、T細胞増殖、ならびにT細胞活性化（CD8+細胞傷害性T細胞、CD4+ Th1、Th2、およびTh17 T細胞サブセットをカバーするため）の代理としての分泌されたIFNγ、IL-2、IL-4、およびIL-17のレベルを測定する。Bria-OTS細胞に発現されたHLA-A/DR対立遺伝子に関連して抗原を認識するTCRトランスジェニックJurkat細胞株を生成して、最終Bria-OTS産物のHLA機能性を検証した。

【０２９５】

Bria-OTS細胞によるT細胞活性化を実証するための改変MLRアッセイ。上記の最終的細胞株を用いてMLRアッセイを行う。対照として、Bria-KO細胞を使用する。簡潔には、

96ウェルプレート中でBria-OTS細胞を、少なくとも2つの健康ドナー（1人の男性および1人の女性）から単離されたPBMCと共に異なる腫瘍：PBMC比で共培養する。T細胞増殖を24時間毎に細胞数および色素希釈により測定する。0、1、2、3、および7日目に上清を収集して、ELISAによってIFNγ、IL-2、IL-4、およびIL-17のレベルを測定する。

【０２９６】

TCRトランスジェニックJurkat細胞を用いたT細胞活性化バイオアッセイを使用するBria-OTS細胞のHLA機能の検証。

T細胞活性化バイオアッセイ（Promega）は、内在性TCRα/βサブユニットの発現を欠如し、NFAT駆動ルシフェラーゼレポーターも発現する遺伝子操作Jurkat T細胞株（TCRα/βのCRISPR/Cas9媒介ノックアウトによって得られる）からなる。この細胞株は、内在性TCRの発現とは無関係に活性化T細胞におけるトランスジェニックTCR構築物の能力を測定するために有用である。本発明者らは、Creative Biolabsから3つのHLA-A-拘束性TCR構築物（HLA-A*02:01、HLA-A*01:01、HLA-A*24:02）およびBenaroya Research Instituteから4つのHLA-DR-拘束性TCR（DRB4*0101、DRB3*0101、DRB3*0202、DRB5*0101）を得て（表7）、Bria-OTS細胞に存在するHLA-AおよびHLA-A/DR対立遺伝子のいくつかによって拘束される7つの異なるTCR-トランスジェニックJurkat細胞株を生成している。全てのトランスジェニックTCRは、pCDTCR1ベクター（HLA-A）またはレンチウイルス遺伝子発現ベクターpLV（VectorBuilder、HLA-DR）を使用して発現させることができる。Bria-OTS細胞と、HLA-AまたはDR対立遺伝子により拘束されるTCRを発現するTCRトランスジェニックJurkat細胞との共培養の結果として、増加したルシフェラーゼ活性がもたらされる（図13）。陰性対照は、Bria-KO/APTCと共にインキュベートされたTCR-トランスジェニックJurkat細胞およびTCRを有しないJurkat TCRα/β-KO細胞と共にインキュベートされたBria-OTSを含む。Bria-KO/APTCではなく、Bria-OTS細胞株は、MLRにおいて強いIFNγ応答およびTCRトランスジェニックJurkatアッセイにおいて抗原特異的HLA拘束的にNFAT駆動ルシフェラーゼ活性を誘導する。

【０２９７】

（表７）TCRトランスジェニックJurkat細胞を生成するための構築物

HLA−A拘束性TCR			
TCR-C133Z	抗MART1 TCR (AAGIGILTV; SEQ ID NO: 48) (DMF5)		HLA-A*02:01
TCR-C124Z	ヒト抗MAGE-A3 TCR (EVDPIGHLY; SEQ ID NO: 49) (13-18)		HLA-A*01:01
TCR-L360	ヒト抗WT1 TCR (CMTWNQMNL; SEQ ID NO: 50) (37F8)		HLA-A*24:02
HLA−DR拘束性TCR			
DRB4*0101 (RSFLVNQMINEAKKQLLEFD; SEQ ID NO: 51)	DRB3*0101 (ISLETVAIDRPAEVRKV; SEQ ID NO: 52)	DRB3*0202 (SASHLEQYGTNEYSIISSMK; SEQ ID NO: 53)	DRB5*0101 (SSFERFEIFPKESSWPN; SEQ ID NO: 54)

【０２９８】

T細胞活性化バイオアッセイ（NFAT）を使用する、PC3-Bria-OTS細胞におけるHLAの機能性の検証。PC3-Bria-OTS-4またはPC3-Bria-OTS-1細胞と、HLA-A*24またはHLA-A*01 TCRトランスジェニックJurkat細胞との共培養の結果として、ルシフェラーゼ活性の増加がもたらされた（図14Aおよび14C）。各実験は、適切な陰性対照：PC3またはPC3-KOと共にインキュベートされたTCRトランスジェニックJurkat細胞、およびJurkat TCRα/β-KO細胞（TCRを有しない）と共にインキュベートされたPC3-Bria-OTS細胞を含む。興味深いことに、トランスジェニックJurkat細胞の活性化は、HLA

-Aの発現レベルと相関する（図14Bおよび14D）。

【0299】

T細胞活性化バイオアッセイ（NFAT）を使用する、SV-BR-1-Bria-OTS細胞におけるHLAの機能性の検証。同様に、SV-BR-1-OTS-4細胞と、HLA-A24 TCRトランスジェニックJurkat細胞との共培養の結果として、生物発光モニタリングによって測定されたような顕著な活性化がもたらされたのに対し、HLA-A24の発現を欠如する同じ細胞（SV-BR-1-APTCおよびSV-BR-1-KO）ではもたらされなかった（図15）。

【0300】

全体的に見て、上記結果は、トランスジェニックHLA-A対立遺伝子を発現している腫瘍細胞がT細胞活性化を誘導できることを実証している。

【0301】

参考文献（実施例7のみ）

(1) Waldman, A. D.; Fritz, J. M.; Lenardo, M. J. A Guide to Cancer Immunotherapy: From T Cell Basic Science to Clinical Practice. Nat. Rev. Immunol. 2020, 20 (11), 651–668.

(2) Hoteit, M.; Oneissi, Z.; Reda, R.; Wakim, F.; Zaidan, A.; Farran, M.; Abi-Khalil, E.; El-Sibai, M. Cancer Immunotherapy: A Comprehensive Appraisal of Its Modes of Application (Review). Oncol. Lett. 2021, 22 (3), 655.

(3) Anassi, E.; Ndefo, U. A. Sipuleucel-T (Provenge) Injection the First Immunotherapy Agent (Vaccine) for Hormone-Refractory Prostate Cancer. P T 2011, 36 (4), 197–202.

(4) Fu, C.; Zhou, L.; Mi, Q.-S.; Jiang, A. DC-Based Vaccines for Cancer Immunotherapy. Vaccines 2020, 8 (4), 706.

(5) Han, Q.; Wang, Y.; Pang, M.; Zhang, J. STAT3-Blocked Whole-Cell Hepatoma Vaccine Induces Cellular and Humoral Immune Response against HCC. J. Exp. Clin. Cancer Res. 2017, 36 (1), 156.

(6) Wiseman, C. L.; Kharazi, A. Objective Clinical Regression of Metastatic Breast Cancer in Disparate Sites after Use of Whole-Cell Vaccine Genetically Modified to Release Sargramostim. Breast J. 2006, 12 (5), 475–480.

(7) Lacher, M. D.; Bauer, G.; Fury, B.; Graeve, S.; Fledderman, E. L.; Petrie, T. D.; Coleal-Bergum, D. P.; Hackett, T.; Perotti, N. H.; Kong, Y. Y.; Kwok, W. W.; Wagner, J. P.; Wiseman, C. L.; Williams, W. V. SV-BR-1-GM, a Clinically Effective GM-CSF-Secreting Breast Cancer Cell Line, Expresses an Immune Signature and Directly Activates CD4+ T Lymphocytes. Front. Immunol. 2018, 9 (MAY), 776.

(8) Wiseman, C. L.; Kharazi, A. Phase I Study with SV-BR-1 Breast Cancer Cell Line Vaccine and GMCSF: Clinical Experience in 14 Patients. Open Breast Cancer J. 2010, 2 (1), 4–11.

(9) Wong, K. K.; Li, W. A.; Mooney, D. J.; Dranoff, G. Advances in Therapeutic Cancer Vaccines. In Advances in Immunology; 2016; Vol. 130, pp 191–249.

(10) Sheikh, N.; Cham, J.; Zhang, L.; DeVries, T.; Letarte, S.; Pufnock, J.; Hamm, D.; Trager, J.; Fong, L. Clonotypic Diversification of Intratumoral T Cells Following Sipuleucel-T Treatment in Prostate Cancer Subjects. Cancer Res. 2016, 76 (13), 3711–3718.

(11) Santegoets, S. J. A. M.; Stam, A. G. M.; Lougheed, S. M.; Gall, H.; Jooss, K.; Sacks, N.; Hege, K.; Lowy, I.; Scheper, R. J.; Gerritsen, W. R.; van den Eertwegh, A. J. M.; de Gruijl, T. D. Myeloid Derived Suppressor and Dendritic Cell Subsets Are Related to Clinical Outcome in Prostate Cancer Patients Treated with Prostate GVAX and Ipilimumab. J. Immunother. Cancer 2014, 2 (1), 31.

(12) Tsioulias, G. J. Serum TA90 Antigen-Antibody Complex as a Surrogate Marker for the Efficacy of a Polyvalent Allogeneic Whole-Cell Vaccine (CancerVax) in Melanoma. Ann. Surg. Oncol. 2001, 8 (3), 198–203.

(13) George, D. J.; Nabhan, C.; DeVries, T.; Whitmore, J. B.; Gomella, L. G. Survival Outcomes of Sipuleucel-T Phase III Studies: Impact of Control-Arm Cross-Over to Salvage Immunotherapy. Cancer Immunol. Res. 2015, 3 (9), 1063–1069.

(14) Higano, C. S.; Schellhammer, P. F.; Small, E. J.; Burch, P. A.; Nemunaitis, J.; Yuh, L.; Provost, N.; Frohlich, M. W. Integrated Data from 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trials of Active Cellular Immunotherapy with Sipuleucel-T in Advanced Prostate Cancer. Cancer 2009, 115 (16), 3670–3679.

(15) Small, E. J.; Schellhammer, P. F.; Higano, C. S.; Redfern, C. H.; Nemunaitis, J. J.; Valone, F. H.; Verjee, S. S.; Jones, L. A.; Hershberg, R. M. Placebo-Controlled Phase III Trial of Immunologic Therapy with Sipuleucel-T (APC8015) in Patients with Metastatic, Asymptomatic Hormone Refractory Prostate Cancer. J. Clin. Oncol. 2006, 24 (19), 3089–3094.

(16) Beinart, G.; Rini, B. I.; Weinberg, V.; Small, E. J. Antigen-Presenting Cells 8015 (Provenge®) in Patients with Androgen-Dependent, Biochemically Relapsed Prostate Cancer. Clin. Prostate Cancer 2005, 4 (1), 55–60.

(17) Burch, P. A.; Croghan, G. A.; Gastineau, D. A.; Jones, L. A.; Kaur, J. S.; Kylstra, J. W.; Richardson, R. L.; Valone, F. H.; Vuk-Pavlović, S. Immunotherapy (APC8015, Provenge®) Targeting Prostatic Acid Phosphatase Can Induce Durable Remission of Metastatic Androgen-Independent Prostate Cancer: A Phase 2 Trial. Prostate 2004, 60 (3), 197–204.

(18) Small, E. J.; Fratesi, P.; Reese, D. M.; Strang, G.; Laus, R.; Peshwa, M. V.; Valone, F. H. Immunotherapy of Hormone-Refractory Prostate Cancer With Antigen-Loaded Dendritic Cells. J. Clin. Oncol. 2000, 18 (23), 3894–3903.

(19) Small, E. J.; Lance, R. S.; Gardner, T. A.; Karsh, L. I.; Fong, L.; McCoy, C.; DeVries, T.; Sheikh, N. A.; GuhaThakurta, D.; Chang, N.; Redfern, C. H.; Shore, N. D. A Randomized Phase II Trial of Sipuleucel-T with Concurrent versus Sequential Abiraterone Acetate plus Prednisone in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Clin. Cancer Res. 2015, 21 (17), 3862–3869.

(20) GuhaThakurta, D.; Sheikh, N. A.; Fan, L.-Q.; Kandadi, H.; Meagher, T. C.; Hall, S. J.; Kantoff, P. W.; Higano, C. S.; Small, E. J.; Gardner, T. A.; Bailey, K.; Vu, T.; DeVries, T.; Whitmore, J. B.; Frohlich, M. W.; Trager, J. B.; Drake, C. G. Humoral Immune Response against Nontargeted Tumor Antigens after Treatment with Sipuleucel-T and Its Association with Improved Clinical Outcome. Clin. Cancer Res. 2015, 21 (16), 3619–3630.

(21) Fong, L.; Carroll, P.; Weinberg, V.; Chan, S.; Lewis, J.; Corman, J.; Amling, C. L.; Stephenson, R. A.; Simko, J.; Sheikh, N. A.; Sims, R. B.; Frohlich, M. W.; Small, E. J. Activated Lymphocyte Recruitment Into the Tumor Microenvironment Following Preoperative Sipuleucel-T for Localized Prostate Cancer. J. Natl. Cancer Inst. 2014, 106 (11).

(22) Beer, T. M.; Bernstein, G. T.; Corman, J. M.; Glode, L. M.; Hall, S. J.; Poll, W. L.; Schellhammer, P. F.; Jones, L. A.; Xu, Y.; Kylstra, J. W.; Frohlich, M. W. Randomized Trial of Autologous Cellular Immunotherapy with Sipuleucel-T in Androgen-Dependent Prostate Cancer. Clin. Cancer Res. 2011, 17 (13), 4558–4567.

(23) Dols, A.; Meijer, S. L.; Smith, J. W.; Fox, B. A.; Urba, W. J. Allogeneic Breast Cancer Cell Vaccines. Clin. Breast Cancer 2003, 3, S173–S180.

(24) Srivatsan, S.; Patel, J. M.; Bozeman, E. N.; Imasuen, I. E.; He, S.; Daniels, D.; Selvaraj, P. Allogeneic Tumor Cell Vaccines. Hum. Vaccin. Immunother. 2014, 10 (1), 52–63.

(25) Kleponis, J.; Skelton, R.; Zheng, L. Fueling the Engine and Releasing the Break: Combinational Therapy of Cancer Vaccines and Immune Checkpoint Inhibitors. Cancer Biology and Medicine. 2015, pp 201–208.

(26) Simons, J. W.; Jaffee, E. M.; Weber, C. E.; Levitsky, H. J.; Nelson, W. G.; Carducci, M. A.; Lazenby, A. J.; Cohen, L. K.; Finn, C. C.; Clift, S. M.; Hauda, K. M.; Beck, L. A.; Leiferman, K. M.; Owens, A. H.; Piantadosi, S.; Dranoff, G.; Mulligan, R. C.; Pardoll, D. M.; Marshall, F. F. Bioactivity of Autologous Irradiated Renal Cell Carcinoma Vaccines Generated by Ex Vivo Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor Gene Transfer. J. Urol. 1998, 57 (8), 617–618.

(27) Klebanoff, C. A.; Acquavella, N.; Yu, Z.; Restifo, N. P. Therapeutic Cancer Vaccines: Are We There Yet? Immunol. Rev. 2011, 239 (1), 27–44.

(28) Li, X. F.; Ren, P.; Shen, W. Z.; Jin, X.; Zhang, J. The Expression, Modulation and Use of Cancer-Testis Antigens as Potential Biomarkers for Cancer Immunotherapy. American Journal of Translational Research. 2020, pp 7002–7019.

(29) Gragert, L.; Madbouly, A.; Freeman, J.; Maiers, M. Six-Locus High Resolution HLA Haplotype Frequencies Derived from Mixed-Resolution DNA Typing for the Entire US Donor Registry. Hum. Immunol. 2013, 74 (10), 1313–1320.

(30) Dull, T.; Zufferey, R.; Kelly, M.; Mandel, R. J.; Nguyen, M.; Trono, D.; Naldini, L. A Third-Generation Lentivirus Vector with a Conditional Packaging System. J. Virol. 1998, 72 (11), 8463–8471.

(31) Gupta, R.; Emens, L. A. GM-CSF-Secreting Vaccines for Solid Tumors: Moving Forward. Discovery medicine. 2010, pp 52–60.

(32) Van De Laar, L.; Coffer, P. J.; Woltman, A. M. Regulation of Dendritic Cell Development by GM-CSF: Molecular Control and Implications for Immune Homeostasis and Therapy. Blood. 2012, pp 3383–3393.

(33) Budhwani, M.; Mazzieri, R.; Dolcetti, R. Plasticity of Type I Interferon-Mediated Responses in Cancer Therapy: From Anti-Tumor Immunity to Resistance. Frontiers in Oncology. 2018, p 322.

(34) Yu, R.; Zhu, B.; Chen, D. Type I Interferon-Mediated Tumor Immunity and Its Role in Immunotherapy. Cell. Mol. Life Sci. 2022, 79 (3), 191.

(35) Schluns, K. S.; Kieper, W. C.; Jameson, S. C.; Lefrançois, L. Interleukin-7 Mediates the Homeostasis of Naïve and Memory CD8 T Cells in Vivo. Nat. Immunol. 2000, 1 (5), 426–432.

(36) Chen, D.; Tang, T.-X.; Deng, H.; Yang, X.-P.; Tang, Z.-H. Interleukin-7 Biology and Its Effects on Immune Cells: Mediator of Generation, Differentiation, Survival, and Homeostasis. Front. Immunol. 2021, 12, 747324.

(37) Colombo, M. P.; Trinchieri, G. Interleukin-12 in Anti-Tumor Immunity and Immunotherapy. Cytokine and Growth Factor Reviews. 2002, pp 155–168.

(38) Henry, C. J.; Ornelles, D. A.; Mitchell, L. M.; Brzoza-Lewis, K. L.; Hiltbold, E. M. IL-12 Produced by Dendritic Cells Augments CD8 + T Cell Activation through the Production of the Chemokines CCL1 and CCL17. J. Immunol. 2008, 181 (12), 8576–8584.

(39) Tugues, S.; Burkhard, S. H.; Ohs, I.; Vrohlings, M.; Nussbaum, K.; Vom Berg, J.; Kulig, P.; Becher, B. New Insights into IL-12-Mediated Tumor Suppression. Cell Death and Differentiation. 2015, pp 237–246.

(40) Jeong, S.; Park, S.-H. Co-Stimulatory Receptors in Cancers and Their Implications for Cancer Immunotherapy. Immune Netw. 2020, 20 (1).

【０３０２】

Ｖ．参考文献

Al-Awadhi A, Lee Murray J, Ibrahim NK. Developing anti-HER2 vaccines: Breast cancer experience. Int J Cancer. 2018 Nov 1;143(9):2126-2132.

Antonarelli G, Corti C, Tarantino P, Ascione L, Cortes J, Romero P, Mittendorf EA, Disis ML, Curigliano G. Therapeutic cancer vaccines revamping: technology advancements and pitfalls. Ann Oncol. 2021 Dec; 32(12):1537-51.

Arico E, Belardelli F. Interferon-alpha as antiviral and antitumor vaccine adjuvants: mechanisms of action and response signature. J Interferon Cytokine Res. 2012; 32(6):235–47.

Avigan D, Vasir B, Gong J, et al. Fusion cell vaccination of patients with metastatic breast and renal cancer induces immunological and clinical responses. Clin Cancer Res. 2004; 10(14):4699-708.

Berd D, Maguire HC Jr, Mastrangelo MJ. Induction of cell-mediated immunity to autologous melanoma cells and regression of metastases after treatment with a melanoma cell vaccine preceded by cyclophosphamide. Cancer Res. 1986; 46(5):2572-7.

Boyer CM, Dawson DB, Nea, SE, Winchell LF, et al. Differential induction by interferons of major histocompatibility complex-encoded and non-major histocompatibility complex-encoded antigens in human breast and ovarian carcinoma cell lines. Cancer Research 1989; 49:2928-34.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018 Nov; 68(6):394-424.

Brinkmann U, Kontermann RE. The making of bispecific antibodies. MAbs. 2017 Feb/Mar;9(2):182-212.

Carson WE 3rd, Unger JM, Sosman JA, Flaherty LE, Tuthill RJ, et al. Adjuvant vaccine immunotherapy of resected, clinically node-negative melanoma: long-term outcome and impact of HLA class I antigen expression on overall survival. Cancer Immunol Res. 2014 Oct; 2(10):981-7.

Chen G, Gupta R, Petrik S, Laiko M, Leatherman JM, Asquith JM, et al. A feasibility study of cyclophosphamide, trastuzumab, and an allogeneic GM-CSF-secreting breast tumor vaccine for HER2+ metastatic breast cancer. Cancer Immunol Res. 2014; 2(10):949–61.

Chornoguz, Olesya et al. "Major histocompatibility complex class II+ invariant chain negative breast cancer cells present unique peptides that activate tumor-specific T cells from breast cancer patients." Molecular & cellular proteomics : MCP vol. 11,11 (2012): 1457-67.

Corti C, Giachetti PPMB, Eggermont AMM, Delaloge S, Curigliano G. Therapeutic vaccines for breast cancer: Has the time finally come? Eur J Cancer. 2021 Nov 22:S0959-8049(21)01185-0.

Creelan BC, Antonia S, Noyes D, Hunter TB, Simon GR, Bepler G, et al. Phase II trial of a GM-CSF-producing and CD40L-expressing bystander cell line combined with an allogeneic tumor cell-based vaccine for refractory lung adenocarcinoma. J Immunother. 2013; 36(8):442–50.

Disis ML, Grabstein KH, Sleath PR, Cheever MA. Generation of immunity to the HER-2/neu oncogenic protein in patients with breast and ovarian cancer using a peptide-based vaccine. Clin Cancer Res. 1999 Jun;5(6):1289-97.

Dols A, Smith JW 2nd, Meijer SL, et al. Vaccination of women with metastatic breast cancer, using a costimulatory gene (CD80)-modified, HLA-A2-matched, allogeneic, breast cancer cell line: clinical and immunological results. Hum Gene Ther. 2003; 14(11):1117-23.

Dranoff G, Jaffee E, Lazenby A, Golumbek P, Levitsky H, et al. Vaccination with irradiated tumor cells engineered to secrete murine granulocyte-macrophage colony-stimulating factor stimulates potent, specific, and long-lasting anti-tumor immunity. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993 Apr 15;90(8):3539-43.

Dull, T et al. "A third-generation lentivirus vector with a conditional packaging system." *Journal of virology* vol. 72,11 (1998): 8463-71. doi:10.1128/JVI.72.11.8463-8471.1998.

Elliott RL, Head JF. Adjuvant breast cancer vaccine improves disease specific survival of breast cancer patients with depressed lymphocyte immunity. Surg Oncol. 2013; 22(3):172-7.

Emens LA, Armstrong D, Biedrzycki B, Davidson N, Davis-Sproul J, et al. A phase I vaccine safety and chemotherapy dose-finding trial of an allogeneic GM-CSF-secreting breast cancer vaccine given in a specifically timed sequence with immunomodulatory doses of cyclophosphamide and doxorubicin. Hum Gene Ther. 2004 Mar;15(3):313-37.

Emens LA, Asquith JM, Leatherman JM, Kobrin BJ, Petrik S, Laiko M, et al. Timed sequential treatment with cyclophosphamide, doxorubicin, and an allogeneic granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-secreting breast tumor vaccine: a chemotherapy dose-ranging factorial study of safety and immune activation. J Clin Oncol. 2009; 27(35):5911–8.

Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. Int J Cancer. 2019 Apr 15;144(8):1941-53.

Garg AD, Vara Perez M, Schaaf M, Agostinis P, Zitvogel L, et al. Trial watch: Dendritic cell-based anticancer immunotherapy. Oncoimmunology. 2017 May 12;6(7):e1328341.

Gelao L, Criscitiello C, Esposito A, De Laurentiis M, Fumagalli L, et al. Dendritic cell-based vaccines: clinical applications in breast cancer. Immunotherapy. 2014; 6(3):349-60.

Giaccone G, Bazhenova LA, Nemunaitis J, Tan M, Juhász E, et al. A phase III study of belagenpumatucel-L, an allogeneic tumour cell vaccine, as maintenance therapy for non-small cell lung cancer. Eur J Cancer. 2015 Nov;51(16):2321-9.

Groeper C, Gambazzi F, Zajac P, Bubendorf L, Adamina M, et al. Cancer/testis antigen expression and specific cytotoxic T lymphocyte responses in non small cell lung cancer. Int J Cancer. 2007; 120(2):337–43.

Gupta R, Emens LA. GM-CSF-secreting vaccines for solid tumors: moving forward. Discov Med. 2010; 10(50):52–60.

Hadden JW. The immunology and immunotherapy of breast cancer: an update. International Journal of Immunopharmacology 1999; 21:79-101.

Jacot W, Heudel PE, Fraisse J, Gourgou S, Guiu S, et al. Real-life activity of eribulin mesylate among metastatic breast cancer patients in the multicenter national observational ESME program. Int J Cancer. 2019 Dec 15;145(12):3359-69.

Jiang XP, Yang DC, Elliott RL, Head JF. Vaccination with a mixed vaccine of autogenous and allogeneic breast cancer cells and tumor associated antigens CA15-3, CEA and CA125--results in immune and clinical responses in breast cancer patients. Cancer Biother Radiopharm. 2000 Oct;15(5):495-505.

Kazmi S, Chatterjee D, Raju D, Hauser R, Kaufman PA. Overall survival analysis in patients with metastatic breast cancer and liver or lung metastases treated with eribulin, gemcitabine, or capecitabine [published correction appears in Breast Cancer Res Treat. 2021 Jun;187(2):603]. Breast Cancer Res Treat. 2020; 184(2):559-65.

Keenan BP, Jaffee EM. Whole cell vaccines – past progress and future strategies. Semin Oncol. 2012; 39(3):276–86.

Khan, S. H. (2019). Genome-editing technologies: concept, pros, and cons of various genome-editing techniques and bioethical concerns for clinical application. *Molecular Therapy-Nucleic Acids*, *16*, 326-334.

Kharazi A, Kudinov Y, Cuevas A, Wiseman, CL. Effect of interferon-alpha on the phenotype of human monocyte-derived dendritic cells generated in the presence of GM-CSF in vitro. European Congress of Immunology, Rhodes, Greece; 2003; 87:69.

Kuroi K, Sato Y, Yamaguchi Y, Toge T. Modulation of suppressor cell activities by cyclophosphamide in breast cancer patients. Journal of Clinical Laboratory Analysis 1994; 8:123-7.

Lacher MD, Bauer G, Fury B, Graeve S, Fledderman EL, Petrie TD, Coleal-Bergum DP, Hackett T, Perotti NH, Kong YY, Kwok WW, Wagner JP, Wiseman CL, Williams WV. SV-BR-1-GM, a Clinically Effective GM-CSF-Secreting Breast Cancer Cell Line, Expresses an Immune Signature and Directly Activates CD4+ T Lymphocytes. Front. Immunol., 15 May 2018.

Le DT, Wang-Gillam A, Picozzi V, Greten TF, Crocenzi T, Springett G, et al. Safety and survival with GVAX pancreas prime and Listeria monocytogenes-expressing mesothelin (CRS-207) boost vaccines for metastatic pancreatic cancer. J Clin Oncol. 2015; 33(12):1325-33.

Leo S, Arnoldi E, Repetto L, et al. Eribulin Mesylate as Third or Subsequent Line Chemotherapy for Elderly Patients with Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer: A Multicentric Observational Study of GIOGer (Italian Group of Geriatric Oncology)-ERIBE. Oncologist. 2019; 24(6):e232-e240.

Lipson EJ, Sharfman WH, Chen S, McMiller TL, Pritchard TS, Salas JT, et al. Safety and immunologic correlates of melanoma GVAX, a GM-CSF secreting allogeneic melanoma cell vaccine administered in the adjuvant setting. J Transl Med. 2015; 13:214.

Logan AC, Nightingale SJ, Haas DL, Cho GJ, Pepper KA, Kohn DB. Factors influencing the titer and infectivity of lentiviral vectors. Hum Gene Ther. 2004 Oct;15(10):976-88. doi: 10.1089/hum.2004.15.976. PMID: 15585113.

Lollini PL, Cavallo F, Nanni P, Quaglino E. The promise of preventive cancer vaccines. Vaccines (Basel). 2015; 3(2):467–89.

Machiels JP, Reilly RT, Emens LA, Ercolini AM, Lei RY, et al. Cyclophosphamide, doxorubicin, and paclitaxel enhance the antitumor immune response of granulocyte/macrophage-colony stimulating factor-secreting whole-cell vaccines in HER-2/neu tolerized mice. Cancer Res. 2001; 61(9):3689-97.

Maeda S, Saimura M, Minami S, et al. Efficacy and safety of eribulin as first- to third-line treatment in patients with advanced or metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes. Breast. 2017; 32:66-72.

Manso L, Moreno Antón F, Izarzugaza Perón Y, et al. Safety of eribulin as third-line chemotherapy in HER2-negative, advanced breast cancer pre-treated with taxanes and anthracycline: OnSITE study. Breast J. 2019; 25(2):219-25.

Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. N Engl J Med. 2014; 371(16):1507–17.

Maus MV, Grupp SA, Porter DL, June CH. Antibody-modified T cells: CARs take the front seat for hematologic malignancies. Blood. 2014; 123(17):2625–35.

Mittendorf EA, Clifton GT, Holmes JP, Schneble E, van Echo D, et al. Final report of the phase I/II clinical trial of the E75 (nelipepimut-S) vaccine with booster inoculations to prevent disease recurrence in highrisk breast cancer patients. Ann Oncol. 2014; 25(9):1735–42.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. NCCN Evidence Blocks. Version 8.2021 – Sept 13, 2021. NCCN.org.

Pallerla S, Abdul AURM, Comeau J, Jois S. Cancer Vaccines, Treatment of the Future: With Emphasis on HER2-Positive Breast Cancer. Int J Mol Sci. 2021 Jan 14;22(2):779.

Paquette R, Hsu N, Kiertscher S, et al. Interferon-alpha and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor differentiate peripheral blood monocytes into potent antigen-presenting cells. J Leukoc Biol. 1998; 64:358-67.

Prickett TD, Crystal JS, Cohen CJ, Pasetto A, Parkhurst MR, et al. Durable complete response from metastatic melanoma after transfer of autologous T cells recognizing 10 mutated tumor antigens. Cancer Immunol Res 2016; 4(8):669–78.

Proietti E, Bracci L, Puzelli S, Di Pucchio T, Sestili P, et al. Type I IFN as a natural adjuvant for a protective immune response: lessons from the influenza vaccine model. J Immunol. 2002 Jul 1;169(1):375-83.

Ramamoorth, Murali, and Aparna Narvekar. "Non viral vectors in gene therapy- an overview." *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR* vol. 9,1 (2015): GE01-6. doi:10.7860/JCDR/2015/10443.5394.

Renkvist N, Castelli C, Robbins PF, Parmiani G. A listing of human tumor antigens recognized by T cells. Cancer Immunol Immunother. 2001; 50(1):3-15.

Robbins PF, Kassim SH, Tran TL, Crystal JS, Morgan RA, et al. A pilot trial using lymphocytes genetically engineered with an NY-ESO-1- reactive T-cell receptor: long-term follow-up and correlates with response. Clin Cancer Res 2015; 21(5):1019–27.

Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. Oncologist. 2009 Apr;14(4):320-68.

Rugo HS, Im SA, Cardoso F, Cortés J, Curigliano G, et al. and SOPHIA Study Group. Efficacy of Margetuximab vs Trastuzumab in Patients With Pretreated ERBB2-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2021 Apr 1;7(4):573-84.

Sakai Y, Morrison BJ, Burke JD, et al. Vaccination by genetically modified dendritic cells expressing a truncated neu oncogene prevents development of breast cancer in transgenic mice. Cancer Res. 2004; 64(21):8022-28.

Santegoets SJ, Stam AG, Lougheed SM, Gall H, Jooss K, et al. Myeloid derived suppressor and dendritic cell subsets are related to clinical outcome in prostate cancer patients treated with prostate GVAX and ipilimumab. J Immunother Cancer. 2014; 2:31.

Santini SM, Lapenta C, Logozzi M, Parlato S, Spada M, et al. Type I interferon as a powerful adjuvant for monocyte-derived dendritic cell development and activity in vitro and in Hu-PBL-SCID mice. J Exp Med. 2000 May 15;191(10):1777-88.

SEER Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD, seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html. Accessed 20 Oct 2021.

Shaimardanova et al., "Production and application of multicistronic constructs for various human disease therapies." Pharmaceutics 2019, 11, 580.

Silvestri I, Cattarino S, Aglianò AM, Collalti G, Sciarra A. Beyond the Immune Suppression: The Immunotherapy in Prostate Cancer. Biomed Res Int. 2015; 2015:794968.

Sondak VK, Liu PY, Tuthill RJ, Kempf RA, Unger JM, et al. Adjuvant immunotherapy of resected, intermediate-thickness, node-negative melanoma with an allogeneic tumor vaccine: overall results of a randomized trial of the Southwest Oncology Group. J Clin Oncol. 2002 Apr 15;20(8):2058-66.

Srivatsan S, Patel JM, Bozeman EN, Imasuen IE, He S, et al. Allogeneic tumor cell vaccines: the promise and limitations in clinical trials. Hum Vaccin Immunother. 2014; 10(1):52-63.

van der Bruggen Vigneron N, Stroobant V, Van den Eynde BJ, van der Bruggen P. Database of T cell-defined human tumor antigens: the 2013 update. Cancer Immun. 2013; 13:15.

Varella L, Eziokwu AS, Jia X, Kruse M, Moore HCF, et al. Real-world clinical outcomes and toxicity in metastatic breast cancer patients treated with palbociclib and endocrine therapy. Breast Cancer Res Treat. 2019 Jul;176(2):429-34.

Wallack MK, Sivanandham M, Balch CM, Urist MM, Bland KI, et al. Surgical adjuvant active specific immunotherapy for patients with stage III melanoma: the final analysis of data from a phase III, randomized, double-blind, multicenter vaccinia melanoma oncolysate trial. J Am Coll Surg. 1998 Jul;187(1):69-77; discussion 77-9.

Wallack MK, Sivanandham M, Balch CM, Urist MM, et al. A phase III randomized, double-blind multiinstitutional trial of vaccinia melanoma oncolysate-active specific immunotherapy for patients with stage II melanoma. Cancer. 1995 Jan 1;75(1):34-42.

Wiseman C, Kharazi A, Cuevas A, Berliner K. Whole-cell based breast cancer vaccine/GM-CSF: Clinical experience in 13 patients with cell line SV-BR-1. SBT 2004 Annual Meeting. J Immunother. 2004a; 27:S34.

Wiseman C, Kharazi A, Cuevas A, Berliner K. Whole-cell breast cancer vaccine/GM-CSF: Clinical experience in 13 patients with cell line SV-R-1. Int. Soc. Bio. Ther. Annual Meeting. 2004b.

Wiseman CL, Kharazi A. “Regression of brain metastases in two breast cancer patients with irradiated allogeneic whole-cell vaccines (V), low-dose cyclophosphamide (CY), and GMCSF”; presented at the Annual Meeting of International Society of Biological Therapy, 2006a.

Wiseman CL, Kharazi A. Regression of brain metastases in two breast cancer patients with irradiated allogeneic whole-cell vaccines, low dose cyclophosphamide, and GM-CSF. International Society for Biological Therapy of Cancer (iSBT) Annual Meeting. J Immunother. 2006b.

Wiseman CL, Kharazi A. Objective clinical regression of metastatic breast cancer in disparate sites after use of whole-cell vaccine genetically modified to release sargramostim. Breast J. 2006c Sep-Oct;12(5):475-80.

Wiseman CL, Kharazi A. Phase I Study with SV-BR-1 Breast Cancer Cell Line Vaccine and GMCSF: Clinical Experience in 14 Patients. The Open Breast Cancer Journal. 2010; 2:4-11.

Yin, H., Kauffman, K. & Anderson, D. Delivery technologies for genome editing. *Nat Rev Drug Discov* 16, 387–399 (2017). doi.org/10.1038/nrd.2016.280.

Zhang P, Yi S, Li X, et al. Preparation of triple-negative breast cancer vaccine through electrofusion with day-3 dendritic cells. PLoS One. 2014;9(7):e102197.

【０３０３】

本明細書に記載される実施例および態様は単に例証目的であり、それに照らした様々な改変または変更は当業者に示唆され、本出願の精神および範囲ならびに添付の特許請求の範囲に含まれるべきであることが理解される。本明細書に引用される全ての刊行物、特許、特許出願、および配列アクセッション番号は、全ての目的のためにそれらの全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【０３０４】

略式の配列表

SEQ ID NO:1 HLA-A*01:01
>HG794373.1 MHCクラスI抗原についてのホモ・サピエンスHLA-A遺伝子、対立遺伝子
HLA-A*01:01:01:01
TGAGACAGAGCGCTTCGCACAGGAGCAGAGGGGTCAGGGCGAAGTCCCAGGGCCCCAGGCGTGGCTCTCA
GGGTCTCAGGCCCCGAAGGCGGTGTATGGATTGGGGAGTCCCAGCCTTGGGGATTCCCCAACTCCGCAGT
TTCTTTTCTCCCTCTCCCAACCTACGTAGGGTCCTTCATCCTGGATACTCACGACGCGGACCCAGTTCTC
ACTCCCATTGGGTGTCGGGTTTCCAGAGAAGCCAATCAGTGTCGTCGCGGTCGCTGTTCTAAAGTCCGCA
CGCACCCACCGGGACTCAGATTCTCCCCAGACGCCGAGGATGGCCGTCATGGCGCCCCGAACCCTCCTCC
TGCTACTCTCGGGGGCCCTGGCCCTGACCCAGACCTGGGCGGGTGAGTGCGGGGTCGGGAGGGAAACCGC
CTCTGCGGGGAGAAGCAAGGGGCCCTCCTGGCGGGGGCGCAGGACCGGGGGAGCCGCGCCGGGAGGAGGG
TCGGGCAGGTCTCAGCCACTGCTCGCCCCCAGGCTCCCACTCCATGAGGTATTTCTTCACATCCGTGTCC
CGGCCCGGCCGCGGGGAGCCCCGCTTCATCGCCGTGGGCTACGTGGACGACACGCAGTTCGTGCGGTTCG
ACAGCGACGCCGCGAGCCAGAAGATGGAGCCGCGGGCGCCGTGGATAGAGCAGGAGGGGCCGGAGTATTG
GGACCAGGAGACACGGAATATGAAGGCCCACTCACAGACTGACCGAGCGAACCTGGGGACCCTGCGCGGC
TACTACAACCAGAGCGAGGACGGTGAGTGACCCCGGCCCGGGGCGCAGGTCACGACCCCTCATCCCCCAC
GGACGGGCCAGGTCGCCCACAGTCTCCGGGTCCGAGATCCACCCCGAAGCCGCGGGACTCCGAGACCCTT
GTCCCGGGAGAGGCCCAGGCGCCTTTACCCGGTTTCATTTTCAGTTTAGGCCAAAAATCCCCCCGGGTTG
GTCGGGGCGGGGCGGGGCTCGGGGGACTGGGCTGACCGCGGGGTCGGGGCCAGGTTCTCACACCATCCAG
ATAATGTATGGCTGCGACGTGGGGCCGGACGGGCGCTTCCTCCGCGGGTACCGGCAGGACGCCTACGACG
GCAAGGATTACATCGCCCTGAACGAGGACCTGCGCTCTTGGACCGCGGCGGACATGGCAGCTCAGATCAC
CAAGCGCAAGTGGGAGGCGGTCCATGCGGCGGAGCAGCGGAGAGTCTACCTGGAGGGCCGGTGCGTGGAC
GGGCTCCGCAGATACCTGGAGAACGGGAAGGAGACGCTGCAGCGCACGGGTACCAGGGGCCACGGGGCGC
CTCCCTGATCGCCTATAGATCTCCCGGGCTGGCCTCCCACAAGGAGGGGAGACAATTGGGACCAACACTA
GAATATCACCCTCCCTCTGGTCCTGAGGGAGAGGAATCCTCCTGGGTTTCCAGATCCTGTACCAGAGAGT
GACTCTGAGGTTCCGCCCTGCTCTCTGACACAATTAAGGGATAAAATCTCTGAAGGAGTGACGGGAAGAC
GATCCCTCGAATACTGATGAGTGGTTCCCTTTGACACCGGCAGCAGCCTTGGGCCCGTGACTTTTCCTCT
CAGGCCTTGTTCTCTGCTTCACACTCAATGTGTGTGGGGGTCTGAGTCCAGCACTTCTGAGTCTCTCAGC
CTCCACTCAGGTCAGGACCAGAAGTCGCTGTTCCCTTCTCAGGGAATAGAAGATTATCCCAGGTGCCTGT
GTCCAGGCTGGTGTCTGGGTTCTGTGCTCTCTTCCCCATCCCGGGTGTCCTGTCCATTCTCAAGATGGCC
ACATGCGTGCTGGTGGAGTGTCCCATGACAGATGCAAAATGCCTGAATTTTCTGACTCTTCCCGTCAGAC
CCCCCCAAGACACATATGACCCACCACCCCATCTCTGACCATGAGGCCACCCTGAGGTGCTGGGCCCTGG
GCTTCTACCCTGCGGAGATCACACTGACCTGGCAGCGGGATGGGGAGGACCAGACCCAGGACACGGAGCT
CGTGGAGACCAGGCCTGCAGGGGATGGAACCTTCCAGAAGTGGGCGGCTGTGGTGGTGCCTTCTGGAGAG
GAGCAGAGATACACCTGCCATGTGCAGCATGAGGGTCTGCCCAAGCCCCTCACCCTGAGATGGGGTAAGG
AGGGAGATGGGGGTGTCATGTCTCTTAGGGAAAGCAGGAGCCTCTCTGGAGACCTTTAGCAGGGTCAGGG
CCCCTCACCTTCCCCTCTTTTCCCAGAGCTGTCTTCCCAGCCCACCATCCCCATCGTGGGCATCATTGCT
GGCCTGGTTCTCCTTGGAGCTGTGATCACTGGAGCTGTGGTCGCTGCCGTGATGTGGAGGAGGAAGAGCT
CAGGTGGAGAAGGGGTGAAGGGTGGGGTCTGAGATTTCTTGTCTCACTGAGGGTTCCAAGCCCCAGCTAG
AAATGTGCCCTGTCTCATTACTGGGAAGCACCTTCCACAATCATGGGCCGACCCAGCCTGGGCCCTGTGT
GCCAGCACTTACTCTTTTGTAAAGCACCTGTTAAAATGAAGGACAGATTTATCACCTTGATTACGGCGGT
GATGGGACCTGATCCCAGCAGTCACAAGTCACAGGGGAAGGTCCCTGAGGACAGACCTCAGGAGGGCTAT
TGGTCCAGGACCCACACCTGCTTTCTTCATGTTTCCTGATCCCGCCCTGGGTCTGCAGTCACACATTTCT
GGAAACTTCTCTGGGGTCCAAGACTAGGAGGTTCCTCTAGGACCTTAAGGCCCTGGCTCCTTTCTGGTAT
CTCACAGGACATTTTCTTCCCACAGATAGAAAAGGAGGGAGTTACACTCAGGCTGCAAGTAAGTATGAAG
GAGGCTGATGCCTGAGGTCCTTGGGATATTGTGTTTGGGAGCCCATGGGGGAGCTCACCCACCCCACAAT
TCCTCCTCTAGCCACATCTTCTGTGGGATCTGACCAGGTTCTGTTTTTGTTCTACCCCAGGCAGTGACAG
TGCCCAGGGCTCTGATGTGTCTCTCACAGCTTGTAAAGGTGAGAGCTTGGAGGGCCTGATGTGTGTTGGG
TGTTGGGTGGAACAGTGGACACAGCTGTGCTATGGGGTTTCTTTGCGTTGGATGTATTGAGCATGCGATG
GGCTGTTTAAGGTGTGACCCCTCACTGTGATGGATATGAATTTGTTCATGAATATTTTTTTCTATAGTGT
GAGACAGCTGCCTTGTGTGGGACTGAGAGGCAAGAGTTGTTCCTGCCCTTCCCTTTGTGACTTGAAGAAC
CCTGACTTTGTTTCTGCAAAGGCACCTGCATGTGTCTGTGTTCGTGTAGGCATAATGTGAGGAGGTGGGG
AGAGCACCCCACCCCCATGTCCACCATGACCCT

SEQ ID NO:2 HLA-A*68:01
>LR899222.1 MHCクラスI抗原についてのホモ・サピエンスHLA-A遺伝子、対立遺伝子HLA-A*68:01:01
TGAGACAGAGCGCTTGGCACAGGAGCAGAGGGGTCAGGGCGAAGTCCCAGGGCCCCAGGCGTGGCTCTCA
GGGTCTCAGGCCCCGAAGGCGGTGTATGGATTGGGGAGTCCCAGCCTTGGGGATTCCCCAACTCCGCAGT
TTCTTTTCTCCCTCTCCCAACCTATGTAGGGTCCTTCTTCCTGGATACTCACGACGCGGACCCAGTTCTC

ACTCCCATTGGGTGTCGGGTTTCCAGAGAAGCCAATCAGTGTCGTCGCGGTCGCGGTTCTAAAGTCCGCA
CGCACCCACCGGGACTCAGATTCTCCCCAGACGCCGAGGATGGCCGTCATGGCGCCCCGAACCCTCGTCC
TGCTACTCTCGGGGGCCCTGGCCCTGACCCAGACCTGGGCGGGTGAGTGCGGGGTCGGGAGGGAAACGGC
CTCTGTGGGGAGAAGCAAGGGGCCCGCCCGGCGGGGGCGCAGGACCCGGGAAGCCGCGCCTGGAGGAGGG
TCGGGCGGGTCTCAGCCACTCCTCGCCCCCAGGCTCCCACTCCATGAGGTATTTCTACACCTCCGTGTCC
CGGCCCGGCCGCGGGGAGCCCCGCTTCATCGCCGTGGGCTACGTGGACGACACGCAGTTCGTGCGGTTCG
ACAGCGACGCCGCGAGCCAGAGGATGGAGCCGCGGGCGCCGTGGATAGAGCAGGAGGGGCCGGAGTATTG
GGACCGGAACACACGGAATGTGAAGGCCCAGTCACAGACTGACCGAGTGGACCTGGGGACCCTGCGCGGC
TACTACAACCAGAGCGAGGCCGGTGAGTGACCCCGGCCCGGGGGCGCAGGTCACGACCCCTCATCCCCCAC
GGACGGGCCAGGTCGCCCACAGTCTCCGGGTCCGAGATCCGCCCCGAAGCCGCGGGACCCCGAGACCCTT
GCCCCGGGAGAGGCCCAGGCGCCTTTACCCGGTTTCATTTTCAGTTTAGGCCAAAAATCCCCCCGGGTTG
GTCGGGGCGGGGCGGGGCTCGGGGGACCGGGCTGACCTCGGGGTCCGGGCCAGGTTCTCACACCATCCAG
ATGATGTATGGCTGCGACGTGGGGTCGGACGGGCGCTTCCTCCGCGGGTACCGGCAGGACGCCTACGACG
GCAAGGATTACATCGCCCTGAAAGAGGACCTGCGCTCTTGGACCGCGGCGGACATGGCAGCTCAGACCAC
CAAGCACAAGTGGGAGGCGGCCCATGTGGCGGAGCAGTGGAGAGCCTACCTGGAGGGCACGTGCGTGGAG
TGGCTCCGCAGATACCTGGAGAACGGGAAGGAGACGCTGCAGCGCACGGGTACCGGGGGCCACGGGGCGC
CTCCCTGATCGCCTGTAGATCTCCCGGGCTGGCCTCCCACAAGGAGGGGAGACAATTGGGACCAACACTA
GAATATCGCCCTCCCTCTGGTCCTGAGGGAGAGGAATCCTCCTGGGTTTCCAGATCCTGTACCAGAGAGT
GACTCTGAGGTTCCGCCCTGCTCTCTGACACAATTAAGGGATAAAATCTCTGAAGGAATGACGGGAAGAC
GATCCCTCGAATACTGATGAGTGGTTCCCTTTGACACACACAGGCAGCAGCCTTGGGCCCGTGACTTTTC
CTCTCAGGCCTTGTTCTCTGCTTCACACTCAATGTGTGTGGGGGTCTGAGTCCAGCACTTCTGAGTCCCT
CAGCCTCCACTCAGGTCAGGACCAGAAGTCGCTGTTCCCTCTTCAGGGACTAGAATTTTCCACGGAATAG
GAGATTATCCCAGGTGCCTGTGTCCAGGCTGGTGTCTGGGTTCTGTGCTCCCTTCCCCATCCCAGGTGTC
CTGTCCATTCTCAAGATAGCCACATGTGTGCTGGAGGAGTGTCCCATGACAGATGCAAAATGCCTGAATG
ATCTGACTCTTCCTGACAGACGCCCCCAAAACGCATATGACTCACCACGCTGTCTCTGACCATGAAGCCA
CCCTGAGGTGCTGGGCCCTGAGCTTCTACCCTGCGGAGATCACACTGACCTGGCAGCGGGATGGGGAGGA
CCAGACCCAGGACACGGAGCTCGTGGAGACCAGGCCTGCAGGGGATGGAACCTTCCAGAAGTGGGTGGCT
GTGGTGGTGCCTTCTGGACAGGAGCAGAGATACACCTGCCATGTGCAGCATGAGGGTTTGCCCAAGCCCC
TCACCCTGAGATGGGGTAAGGAGGGAGACGGGGGTGTCATGTCTTTTAGGGAAAGCAGGAGCCTCTCTGA
CCTTTAGCAGGGTCAGGGCCCCTCACCTTCCCCTCTTTTCCCAGAGCCGTCTTCCCAGCCCACCATCCCC
ATCGTGGGCATCATTGCTGGCCTGGTTCTCTTTGGAGCTGTGATCACTGGAGCTGTGGTCGCTGCTGTGA
TGTGGAGGAGGAAGAGCTCAGGTGGGGAAGGGGTGAAGGGTGGGTCTGAGATTTCTTGTCTCACTGAGGG
TTCCAAGACCCAGGTAGAAGTGTGCCCTGCCTCGTTACTGGGAAGCACCACCCACAATTATGGGCCTACC
CAGCCTGGGCCCTGTGTGCCAGCACTTACTCTTTTGTAAAGCACCTGTTAAAATGAAGGACAGATTTATC
ACCTTGATTACAGCGGTGATGGGACCTGATCCCAGCAGTCACAAGTCACAGGGGAAGGTCCCTGAGGACC
TTCAGGAGGGCGGTTGGTCCAGGACCCACACCTGCTTTCTTCATGTTTCCTGATCCCGCCCTGGGTCTGC
AGTCACACATTTCTGGAAACTTCTCTGAGGTCCAAGACTTGGAGGTTCCTCTAGGACCTTAAGGCCCTGA
CTCCTTTCTGGTATCTCACAGGACATTTTCTTCCCACAGATAGAAAAGGAGGGAGCTACTCTCAGGCTGC
AAGTAAGTATGAAGGAGGCTGATGCCTGAGGTCCTTGGGATATTGTGTTTGGGAGCCCATGGGGGAGCTC
ACCCACCCCACAATTCCTCCTCTAGCCACATCTTCTGTGGGATCTGACCAGGTTCTGTTTTTGTTCTACC
CCAGGCAGTGACAGTGCCCAGGGCTCTGATGTGTCTCTCACAGCTTGTAAAGGTGAGAGCCTGGAGGGCC
TGATGTGTGTTGGGTGTTGGGCGGAACAGTGGACACAGCTGTGCTATGGGGTTTCTTTCCATTGGATGTA
TTGAGCATGCGATGGGCTGTTTAAAGTGTGACCCCTCACTGTGACAGATACGAATTTGTTCATGAATATT
TTTTTCTATAGTGTGAGACAGCTGCCTTGTGTGGGACTGAGAGGCAAGAGTTGTTCCTGCCCTTCCCTTT
GTGACTTGAAGAACCCTGACTTTGTTTCTGCAAAGGCACCTGCATGTGTCTGTGTTCGTGTAGGCATAAT
GTGAGGAGGTGGGGAGACCACCCCACCCCCATGTCCACCATGACCCT

SEQ ID NO:3 HLA-A*02:01

>LT618818.1 MHCクラスI抗原についてのホモ・サピエンスHLA-A遺伝子、対立遺伝子HLA-A*02:01:01:01

GGGCCCCAGGCGTGGCTCTCAGGGTCTCAGGCCCCGAAGGCGGTGTATGGATTGGGGAGTCCCAGCCTTG
GGGATTCCCCAACTCCGCAGTTTCTTTTCTCCCTCTCCCAACCTATGTAGGGTCCTTCTTCCTGGATACT
CACGACGCGGACCCAGTTCTCACTCCCATTGGGTGTCGGGTTTCCAGAGAAGCCAATCAGTGTCGTCGCG
GTCGCGGTTCTAAAGTCCGCACGCACCCACCGGGACTCAGATTCTCCCCAGACGCCGAGGATGGCCGTCA
TGGCGCCCCGAACCCTCGTCCTGCTACTCTCGGGGGCTCTGGCCCTGACCCAGACCTGGGCGGGTGAGTG
CGGGGTCGGGAGGGAAACGGCCTCTGTGGGGAGAAGCAACGGGCCCGCCTGGCGGGGGCGCAGGACCCGG
GAAGCCGCGCCGGGAGGAGGGTCGGGCGGGTCTCAGCCACTCCTCGTCCCCAAGCTCTCACTCCATGAGG
TATTTCTTCACATCCGTGTCCCGGCCCGGCCGCGGGGAGCCCCGCTTCATCGCAGTGGGCTACGTGGACG
ACACGCAGTTCGTGCGGTTCGACAGCGACGCCGCGAGCCAGAGGATGGAGCCGCGGGCGCCGTGGATAGA
GCAGGAGGGTCCGGAGTATTGGGACGGGGAGACACGGAAAGTGAAGGCCCACTCACAGACTCACCGAGTG
GACCTGGGGACCCTGCGCGGCTACTACAACCAGAGCGAGGCCGGTGAGTGACCCCGGCCCGGGGCGCAGG

TCACGACCTCTCATCCCCCACGGACGGGCCAGGTCGCCCACAGTCTCCGGGTCCGAGATCCGCCCCGAAG
CCGCGGGACCCCGAGACCCTTGCCCCGGGAGAGGCCCAGGCGCCTTTACCCGGTTTCATTTTCAGTTTAG
GCCAAAAATCCCCCCAGGTTGGTCGGGGCGGGGCGGGGCTCGGGGGACCGGGCTGACCGCGGGGTCCGGG
CCAGGTTCTCACACCGTCCAGAGGATGTATGGCTGCGACGTGGGGTCGGACTGGCGCTTCCTCCGCGGGT
ACCACCAGTACGCCTACGACGGCAAGGATTACATCGCCCTGAAAGAGGACCTGCGCTCTTGGACCGCGGC
GGACATGGCAGCTCAGACCACCAAGCACAAGTGGGAGGCGGCCCATGTGGCGGAGCAGTTGAGAGCCTAC
CTGGAGGGCACGTGCGTGGAGTGGCTCCGCAGATACCTGGAGAACGGGAAGGAGACGCTGCAGCGCACGG
GTACCAGGGGCCACGGGGCGCCTCCCTGATCGCCTGTAGATCTCCCGGGCTGGCCTCCCACAAGGAGGGG
AGACAATTGGGACCAACACTAGAATATCGCCCTCCCTCTGGTCCTGAGGGAGAGGAATCCTCCTGGGTTT
CCAGATCCTGTACCAGAGAGTGACTCTGAGGTTCCGCCCTGCTCTCTGACACAATTAAGGGATAAAATCT
CTGAAGGAATGACGGGAAGACGATCCCTCGAATACTGATGAGTGGTTCCCTTTGACACACACAGGCAGCA
GCCTTGGGCCCGTGACTTTTCCTCTCAGGCCTTGTTCTCTGCTTCACACTCAATGTGTGTGGGGGTCTGA
GTCCAGCACTTCTGAGTCCTTCAGCCTCCACTCAGGTCAGGACCAGAAGTCGCTGTTCCCTCTTCAGGGA
CTAGAATTTTCCACGGAATAGGAGATTATCCCAGGTGCCTGTGTCCAGGCTGGTGTCTGGGTTCTGTGCT
CCCTTCCCCATCCCAGGTGTCCTGTCCATTCTCAAGATAGCCACATGTGTGCTGGAGGAGTGTCCCATGA
CAGATGCAAAATGCCTGAATGATCTGACTCTTCCTGACAGACGCCCCCAAAACGCATATGACTCACCACG
CTGTCTCTGACCATGAAGCCACCCTGAGGTGCTGGGCCCTGAGCTTCTACCCTGCGGAGATCACACTGAC
CTGGCAGCGGGATGGGGAGGACCAGACCCAGGACACGGAGCTCGTGGAGACCAGGCCTGCAGGGGATGGA
ACCTTCCAGAAGTGGGCGGCTGTGGTGGTGCCTTCTGGACAGGAGCAGAGATACACCTGCCATGTGCAGC
ATGAGGGTTTGCCCAAGCCCCTCACCCTGAGATGGGGTAAGGAGGGAGACGGGGGTGTCATGTCTTTTAG
GGAAAGCAGGAGCCTCTCTGACCTTTAGCAGGGTCAGGGCCCCTCACCTTCCCCTCTTTTCCCAGAGCCG
TCTTCCCAGCCCACCATCCCCATCGTGGGCATCATTGCTGGCCTGGTTCTCTTTGGAGCTGTGATCACTG
GAGCTGTGGTCGCTGCTGTGATGTGGAGGAGGAAGAGCTCAGGTGGGGAAGGGGTGAAGGGTGGGTCTGA
GATTTCTTGTCTCACTGAGGGTTCCAAGACCCAGGTAGAAGTGTGCCCTGCCTCGTTACTGGGAAGCACC
ACCCACAATTATGGGCCTACCCAGCCTGGGCCCTGTGTGCCAGCACTTACTCTTTTGTAAAGCACCTGTT
AAAATGAAGGACAGATTTATCACCTTGATTACAGCGGTGATGGGACCTGATCCCAGCAGTCACAAGTCAC
AGGGGAAGGTCCCTGAGGACCTTCAGGAGGGCGGTTGGTCCAGGACCCACACCTGCTTTCTTCATGTTTC
CTGATCCCGCCCTGGGTCTGCAGTCACACATTTCTGGAAACTTCTCTGAGGTCCAAGACTTGGAGGTTCC
TCTAGGACCTTAAGGCCCTGACTCCTTTCTGGTATCTCACAGGACATTTTCTTCCCACAGATAGAAAAGG
AGGGAGCTACTCTCAGGCTGCAAGTAAGTATGAAGGAGGCTGATGCCTGAGGTCCTTGGGATATTGTGTT
TGGGAGCCCATGGGGGAGCTCACCCACCCCACAATTCCTCCTCTAGCCACATCTTCTGTGGGATCTGACC
AGGTTCTGTTTTTGTTCTACCCCAGGCAGTGACAGTGCCCAGGGCTCTGATGTGTCTCTCACAGCTTGTA
AAGGTGAGAGCCTGGAGGGCCTGATGTGTGTTGGGTGTTGGGCGGAACAGTGGACACAGCTGTGCTATGG
GGTTTCTTTCCATTGGATGTATTGAGCATGCGATGGGCTGTTTAAAGTGTGACCCCTCACTGTGACAGAT
ACGAATTTGTTCATGAATATTTTTTTCTATAGTGTGAGACAGCTGCCTTGTGTGGGACTGAGAGGCAAGA
GTTGTTCCTGCCCTTCC

SEQ ID NO:4 HLA-A*11:01

>LR027008.1 MHCクラスI抗原についてのホモ・サピエンスHLA-A遺伝子、対立遺伝子HLA-A*11:01:01:01

CAAGAGCAGAGGGGTCAGGGCGAAGTCCCAGGGCCCCAGGCGTGGCTCTCAGGGTCTCAGGCCCCGAAGG
CGGTGTATGGATTGGGGAGTCCCAGCCTTGGGGATTCCCCAACTCCGCAGTTTCTTTTCTCCCTCTCCCA
ACCTACGTAGGGTCCTTCATCCTGGATACTCACGACGCGGACCCAGTTCTCACTCCCATTGGGTGTCGGG
TTTCCAGAGAAGCCAATCAGTGTCTTCGCGGTCGCTCTTCTAAAGTCCGCACGCACCCACCGGGACTCAG
ATTCTCCCCAGACCCCGAGGATGGCCGTCATGGCGCCCCGAACCCTCCTCCTGCTACTCTCGGGGGCCCT
GGCCCTGACCCAGACCTGGGCGGGTGAGTGCGGGGTCGGGAGGGAAACCGCCTCTGCGGGGAGAAGCAAG
GGGCCCTCCTGGCGGGGGCGCAGGACCGGGGGAGCCGCGCCGGGAGGAGGGTCGGGCAGGTCTCAGCCAC
TGCTCGCCCCCAGGCTCCCACTCCGTGAGGTATTTCTACACCTCCGTGTCCCGGCCCGGCCGCGGGGAGC
CCCGCTTCATCGCCGTGGGCTACGTGGACGACACGCAGTTCGTGCGGTTCGACAGCGACGCCGCGAGCCA
GAGGATGGAGCCGCGGGCGCCGTGGATAGAGCAGGAGGGGCCGGAGTATTGGGACCAGGAGACACGGAAT
GTGAAGGCCCAGTCACAGACTGACCGAGTGGACCTGGGGACCCTGCGCGGCTACTACAACCAGAGCGAGG
ACGGTGAGTGACCCCGGCCCGGGGCGCAGGTCACGACCCCTCATCCCCCACGGACGGGCCAGGTGGCCCA
CAGTCTCCGGGTCCGAGATCCACCCCGAAGCCGCGGGACCCCGAGACCCTTGCCCCGGGAGAGGCCCAGG
CGCCTTTACCCGGTTTCATTTTCAGTTTAGGCCAAAAATCCCCCCGGGTTGGTCGGGGCCGGGCAGGGCT
TGGGGGACTGGGCTGACCGCGGGGTCGGGGCCAGGTTCTCACACCATCCAGATAATGTATGGCTGCGACG
TGGGGCCGGACGGGCGCTTCCTCCGCGGGTACCGGCAGGACGCCTACGACGGCAAGGATTACATCGCCCT
GAACGAGGACCTGCGCTCTTGGACCGCGGCGGACATGGCAGCTCAGATCACCAAGCGCAAGTGGGAGGCG
GCCCATGCGGCGGAGCAGCAGAGAGCCTACCTGGAGGGCCGGTGCGTGGAGTGGCTCCGCAGATACCTGG
AGAACGGGAAGGAGACGCTGCAGCGCACGGGTACCAGGGGCCACGGGGCGCCTCCCTGATCGCCTATAGA
TCTCCCGGGCTGGCCTCCCACAAGGAGGGGAGACAATTGGGACCAACACTAGAATATCACCCTCCCTCTG
GTCCTGAGGGAGAGGAATCCTCCTGGGTTTCCAGATCCTGTACCAGAGAGTGACTCTGAGGTTCCGCCCT

GCTCTCTGACACAATTAAGGGATAAAATCTCTGAAGGAGTGACGGGAAGACGATCCCTCGAATACTGATG
AGTGGTTCCCTTTGACACCGGCAGCAGCCTTGGGCCCGTGACTTTTCCTCTCAGGCCTTGTTCTCTGCTT
CACACTCAATGTGTGTGGGGGTCTGAGTCCAGCACTTCTGAGTCTCTCAGCCTCCACTCAGGTCAGGACC
AGAAGTCGCTGTTCCCTTCTCAGGGAATAGAAGATTATCCCAGGTGCCTGTGTCCAGGCTGGTGTCTGGG
TTCTGTGCTCTCTTCCCCATCCCGGGTGTCCTGTCCATTCTCAAGATGGCCACATGCGTGCTGGTGGAGT
GTCCCATGACAGATGCAAAATGCCTGAATTTTCTGACTCTTCCCGTCAGACCCCCCCAAGACACATATGA
CCCACCACCCCATCTCTGACCATGAGGCCACCCTGAGGTGCTGGGCCCTGGGCTTCTACCCTGCGGAGAT
CACACTGACCTGGCAGCGGGATGGGGAGGACCAGACCCAGGACACGGAGCTCGTGGAGACCAGGCCTGCA
GGGGATGGAACCTTCCAGAAGTGGGCGGCTGTGGTGGTGCCTTCTGGAGAGGAGCAGAGATACACCTGCC
ATGTGCAGCATGAGGGTCTGCCCAAGCCCCTCACCCTGAGATGGGGTAAGGAGGGAGATGGGGGTGTCAT
GTCTCTTAGGGAAAGCAGGAGCCTCTCTGGAGACCTTTAGCAGGGTCAGGGCCCCTCACCTTCCCCTCTT
TTCCCAGAGCTGTCTTCCCAGCCCACCATCCCCATCGTGGGCATCATTGCTGGCCTGGTTCTCCTTGGAG
CTGTGATCACTGGAGCTGTGGTCGCTGCCGTGATGTGGAGGAGGAAGAGCTCAGGTGGAGAAGGGGTGAA
AGGTGGGGTCTGAGATTTCTTGTCTCACTGAGGGTTCCAAGCCCCAGCTAGAAATGTGCCCTGTCTCATT
ACTGGGAAGCACCTTCCACAATCATGGGCCGACCCAGCCTGGGCCCTGTGTGCCAGCACTTACTCTTTTG
TAAAGCACCTGTTAAAATGAAGGACAGATTTATCACCTTGATTACGGCGGTGATGGGACCTGATACCAGC
AGTCACAAGTCACAGGGGAAGGTCCCTGAGGACAGACCTCAGGAGGGCTATTGGTCCAGGACCCACACCT
GCTTTCTTCATGTTTCCTGATCCCGCCCTGGGTCTGCAGTCACACATTTCTGGAAACTTCTCTGGGGTCC
AAGACTAGGAGGTTCCTCTAGGACCTTAAGGCCCTGGCTCCTTTCTGGTATCTCACAGGACATTTTCTTC
CCACAGATAGAAAAGGAGGGAGTTACACTCAGGCTGCAAGTAAGTATGAAGGAGGCTGATGCCTGAGGTC
CTTGGGATATTGTGTTTGGGAGCCCATGGGGGAGCTCACCCACCCCACAATTCCTCCTCTAGCCACATCT
TCTGTGGGATCTGACCAGGTTCTGTTTTTGTTCTACCCCAGGCAGTGACAGTGCCCAGGGCTCTGATGTG
TCTCTCACAGCTTGTAAAGGTGAGAGCTTGGAGGGCCTGATGTGTGTTGGGTGTTGGGCGGAACAGTGGA
CACAGCTGTGCTATGGGGTTTCTTTGCATTGGATGTATTGAGCATGCGATGGGCTGTTTAAGGTGTGACC
CCTCACTGTGATGGATATGAATTTGTTCATGAATATTTTTTTCTATAGTGTGAGACAGCTGCCTTGTGTG
GGACTGAGAGGCAAGAGTTGTTCCTGCCCTTCCCTTTGTGACTTGAAGAACCCTGACTTTGTTTCTGCAA
AGGCACCTGC

SEQ ID NO:5 HLA-A*03:01

>LR027087.1 MHCクラスI抗原についてのホモ・サピエンスHLA-A遺伝子、対立遺伝子HLA-A*03:01:01:01

CAGGAGCAGAGGGGTCAGGGCGAAGTCCCAGGGCCCCAGGCGTGGCTCTCAGAGTCTCAGGCCCCGAAGG
CGGTGTATGGATTGGGGAGTCCCAGCCTTGGGGATTCCCCAACTCCGCAGTTTCTTTTCTCCCTCTCCCA
ACCTACGTAGGGTCCTTCATCCTGGATACTCACGACGCGGACCCAGTTCTCACTCCCATTGGGTGTCGGG
TTTCCAGAGAAGCCAATCAGTGTCGTCGCGGTCGCTGTTCTAAAGCCCGCACGCACCCACCGGGACTCAG
ATTCTCCCCAGACGCCGAGGATGGCCGTCATGGCGCCCCGAACCCTCCTCCTGCTACTCTCGGGGGCCCT
GGCCCTGACCCAGACCTGGGCGGGTGAGTGCGGGGTCGGGAGGGAAACCGCCTCTGCGGGGAGAAGCAAG
GGGCCCTCCTGGCGGGGGCGCAGGACCGGGGGAGCCGCGAGGGTCGGGCAGGTCTCAGCCACTGCTCGCC
CCCAGGCTCCCACTCCATGAGGTATTTCTTCACATCCGTGTCCCGGCCCGGCCGCGGGGAGCCCCGCTTC
ATCGCCGTGGGCTACGTGGACGACACGCAGTTCGTGCGGTTCGACAGCGACGCCGCGAGCCAGAGGATGG
AGCCGCGGGCGCCGTGGATAGAGCAGGAGGGGCCGGAGTATTGGGACCAGGAGACACGGAATGTGAAGGC
CCAGTCACAGACTGACCGAGTGGACCTGGGGACCCTGCGCGGCTACTACAACCAGAGCGAGGCCGGTGAG
TGACCCCGGCCGGGGGCGCAGGTCAGGACCCCTCATCCCCCACGGACGGGCCAGGTCGCCCACAGTCTCC
GGGTCCGAGATCCACCCCGAAGCCGCGGGACCCCGAGACCCTTGCCCCGGGAGAGGCCCAGGCGCCTTTA
CCCGGTTTCATTTTCAGTTTAGGCCAAAAATCCCCCCGGGTTGGTCGGGGCTGGGCGGGGCTCGGGGGAC
TGGGCTGACCGCGGGGTCGGGGCCAGGTTCTCACACCATCCAGATAATGTATGGCTGCGACGTGGGGTCG
GACGGGCGCTTCCTCCGCGGGTACCGGCAGGACGCCTACGACGGCAAGGATTACATCGCCCTGAACGAGG
ACCTGCGCTCTTGGACCGCGGCGGACATGGCGGCTCAGATCACCAAGCGCAAGTGGGAGGCGGCCCATGA
GGCGGAGCAGTTGAGAGCCTACCTGGATGGCACGTGCGTGGAGTGGCTCCGCAGATACCTGGAGAACGGG
AAGGAGACGCTGCAGCGCACGGGTACCAGGGGCCACGGGGCGCCTCCCTGATCGCCTGTAGATCTCCCGG
GCTGGCCTCCCACAAGGAGGGGAGACAATTGGGACCAACACTAGAATATCACCCTCCCTCTGGTCCTGAG
GGAGAGGAATCCTCCTGGGTTCCAGATCCTGTACCAGAGAGTGACTCTGAGGTTCCGCCCTGCTCTCTGA
CACAATTAAGGGATAAAATCTCTGAAGGAGTGACGGGAAGACGATCCCTCGAATACTGATGAGTGGTTCC
CTTTGACACCGGCAGCAGCCTTGGGCCCGTGACTTTTCCTCTCAGGCCTTGTTCTCTGCTTCACACTCAA
TGTGTGTGGGGGTCTGAGTCCAGCACTTCTGAGTCCCTCAGCCTCCACTCAGGTCAGGACCAGAAGTCGC
TGTTCCCTTCTCAGGGAATAGAAGATTATCCCAGGTGCCTGTGTCCAGGCTGGTGTCTGGGTTCTGTGCT
CTCTTCCCCATCCCGGGTGTCCTGTCCATTCTCAAGATGGCCACATGCGTGCTGGTGGAGTGTCCCATGA
CAGATGCAAAATGCCTGAATTTTCTGACTCTTCCCGTCAGACCCCCCCAAGACACATATGACCCACCACC
CCATCTCTGACCATGAGGCCACCCTGAGGTGCTGGGCCCTGGGCTTCTACCCTGCGGAGATCACACTGAC
CTGGCAGCGGGATGGGGAGGACCAGACCCAGGACACGGAGCTCGTGGAGACCAGGCCTGCAGGGGATGGA
ACCTTCCAGAAGTGGGCGGCTGTGGTGGTGCCTTCTGGAGAGGAGCAGAGATACACCTGCCATGTGCAGC

ATGAGGGTCTGCCCAAGCCCCTCACCCTGAGATGGGGTAAGGAGGGAGATGGGGGTGTCATGTCTCTTAG
GGAAAGCAGGAGCCTCTCTGGAGACCTTTAGCAGGGTCAGGGCCCCTCACCTTCCCCTCTTTTCCCAGAG
CTGTCTTCCCAGCCCACCATCCCCATCGTGGGCATCATTGCTGGCCTGGTTCTCCTTGGAGCTGTGATCA
CTGGAGCTGTGGTCGCTGCCGTGATGTGGAGGAGGAAGAGCTCAGGTGGAGAAGGGGTGAAGGGTGGGGT
CTGAGATTTCTTGTCTCACTGAGGGTTCCAAGCCCCAGCTAGAAATGTGCCCTGTCTCATTACTGGGAAG
CACCGTCCACAATCATGGGCCTACCCAGTCTGGGCCCTGTGTGCCAGCACTTACTCTTTTGTAAAGCACC
TGTTAAAATGAAGGACAGATTTATCACCTTGATTACGGCGGTGATGGGACCTGATCCCAGCAGTCACAAG
TCACAGGGGAAGGTCCCTGAGGACAGACCTCAGGAGGGCTATTGGTCCAGGACCCACACCTGCTTTCTTC
ATGTTTCCTGATCCCGCCCTGGGTCTGCAGTCACACATTTCTGGAAACTTCTCTGGGGTCCAAGACTAGG
AGGTTCCTCTAGGACCTTAAGGCCCTGGCTCCTTTCTGGTATCTCACAGGACATTTTCTTCTCACAGATA
GAAAAGGAGGGAGTTACACTCAGGCTGCAAGTAAGTATGAAGGAGGCTGATGCCTGAGGTCCTTGGGATA
TTGTGTTTGGGAGCCCATGGGGGAGCCCACCCACCTCACAATTCCTCCTCTAGCCACATCTTCTGTGGGA
TCTGACCAGGTTCTGTTTTTGTTCTACCCCAGGCAGTGACAGTGCCCAGGGCTCTGATGTGTCCCTCACA
GCTTGTAAAGGTGAGAGCTTGGAGGACCTAATGTGTGTTGGGTGTTGGGCGGAACAGTGGACACAGCTGT
GCTATGGGGTTTCTTTGCATTGGATGTATTGAGCATGCGATGGGCTGTTTAAGGTGTGACCCCTCACTGT
GATGGATATGAATTTGTTCATGAATATTTTTTTCTATAGTGTGAGACAGCTGCCTTGTGTGGGACTGAGA
GGCAAGAGTTGTTCCTGCCCTTCCCTTTGTGACTTGAAGAACCCTGACTTTGTTTCTGCAAAGGCACCTG
C

SEQ ID NO:6 HLA-A*23:01

>LN624391.2 MHCクラスI抗原についてのホモ・サピエンスHLA-A遺伝子、対立遺伝子HLA-A*23:01:01

CAGAAGCAGAGGGGTCAGGGCGAAGTCCCAGGGCCCCAGGCGTGGCTCTCAGGGTCTCAGGCCCCGAAGG
CGGTGTATGGATTGGGGAGTCCCAGCCTTGGGGATTCCCCAACTCCGCAGTTTCTTTTCTCCCTCTCCCA
ACCTATGTAGGGTCCTTCTTCCTGGATACTCACGACGCGGACCCAGTTCTCACTCCCATTGGGTGTCGGG
TTTCCAGAGAAGCCAATCAGTGTCGTCGCGGTCGCTGTTCTAAAGTCCGCACGCACCCACCGGGACTCAG
ATTCTCCCCAGACGCCGAGGATGGCCGTCATGGCGCCCCGAACCCTCGTCCTGCTACTCTCGGGGGCCCT
GGCCCTGACCCAGACCTGGGCAGGTGAGTGCGGGGTCGGGAGGGAAACGGCCTCTGCGGGGAGAAGCAAG
GGGCCCGCCTGGCGGGGGCGCAAGACCCGGGAAGCCGCGCCGGGAGGAGGGTCGGGCGGGTCTCAGCCAC
TCCTCGTCCCCAGGCTCCCACTCCATGAGGTATTTCTCCACATCCGTGTCCCGGCCCGGCCGCGGGGAGC
CCCGCTTCATCGCCGTGGGCTACGTGGACGACACGCAGTTCGTGCGGTTCGACAGCGACGCCGCGAGCCA
GAGGATGGAGCCGCGGGCGCCGTGGATAGAGCAGGAGGGGCCGGAGTATTGGGACGAGGAGACAGGGAAA
GTGAAGGCCCACTCACAGACTGACCGAGAGAACCTGCGGATCGCGCTCCGCTACTACAACCAGAGCGAGG
CCGGTGAGTGACCCCGGCCCGGGGCGCAGGTCACGACCCCTCATCCCCCACGGACGGGCCGGGTCGCCCA
CAGTCTCCGGGTCCGAGATCCACCCCGAAGCCGCGGGACCCCGAGACCCTTGCCCCGGGAGAGGCCCAGG
CGCCTTAACCCGGTTTCATTTTCAGTTTAGGCCAAAAATCCCCCCGGGTTGGTCGGGGCCGGGCGGGGCT
CGGGGGACTGGGCTGACCGCGGGGTCGGGGCCAGGTTCTCACACCCTCCAGATGATGTTTGGCTGCGACG
TGGGGTCGGACGGGCGCTTCCTCCGCGGGTACCACCAGTACGCCTACGACGGCAAGGATTACATCGCCCT
GAAAGAGGACCTGCGCTCTTGGACCGCGGCGGACATGGCGGCTCAGATCACCCAGCGCAAGTGGGAGGCG
GCCCGTGTGGCGGAGCAGTTGAGAGCCTACCTGGAGGGCACGTGCGTGGACGGGCTCCGCAGATACCTGG
AGAACGGGAAGGAGACGCTGCAGCGCACGGGTACCAGGGGCCACGGGGCGCCTACCTGATCGCCTGTAGG
TCTCCCGGGCTGGCCTCCCACAAGGAGGGGAGACAATTGGGACCAACACTAGAATATCGCCCTCCCTCTG
GTCCTGAGGGAGAGGAATCCTCCTGGGTTTCCAGATCCTGTACCAGAGAGTGACTCTGAGGTTCCGCCCT
GCTCTCTGACACAATTAAGGGATAAAATCTCTGACGGAATGACGGAAAGACGATCCCTCGAATACTGATG
ACTGGTTCCCTTTGACACCGGCAGCAGCCTTGGGACCGTGACTTTTCCTCTCAGGCCTTGTTCTCTGCTT
CACACTCAATGTGTGTGGGGGTCTGAGTCCAGCACTTCTGAGTCCCTCAGCCTCCACTCAGGTCAGGACC
AGAAGTCGCTGTTCCCTCCTCAGGGAATAGAAGATTATCCCAGGTGCCTGTGTCCAGGCTGGTGTCTGGG
TTCTGTGCTCTCTTCCCCATCCCGGGTGTCCTGTCCATTCTCAAGATGGCCACATGCATGCTGGTGGAGT
GTCCCATGACAGATGCAAAATGCCTGAATTTTCTGACTCTTCCCGTCAGACCCCCCCAAGACACATATGA
CCCACCACCCCATCTCTGACCATGAGGCCACTCTGAGATGCTGGGCCCTGGGCTTCTACCCTGCGGAGAT
CACACTGACCTGGCAGCGGGATGGGGAGGACCAGACCCAGGACACGGAGCTTGTGGAGACCAGGCCTGCA
GGGGATGGAACCTTCCAGAAGTGGGCAGCTGTGGTGGTACCTTCTGGAGAGGAGCAGAGATACACCTGCC
ATGTGCAGCATGAGGGTCTGCCCAAGCCCCTCACCCTGAGATGGGGTAAGGAGGGAGATGGGGGTGTCAT
GTCTCTTAGGGAAAGCAGGAGCCTCTCTGGAGACCTTTAGCAGGGTCAGGGCCCCTCACCTTCCCCTCTT
TTCCCAGAGCCATCTTCCCAGCCCACCGTCCACATCGTGGGCATCATTGCTGGCCTGGTTCTCCTTGGAG
CTGTGATCACTGGAGCTGTGGTCGCTGCTGTGATGTGGAGGAGGAACAGCTCAGGTGGAGAAGGGGTGAA
GGGTGGGGTCTGAGATTTCTTGTCTCACTGAGGGTTCCAAGCCCCAGCTAGAAATGTGCCCTGTCTCATT
ACTGGGAAGCACCATCCACAATCATGGGCCGACCCAGCCTGGGCCCTGTGTGCCAGCACTTACTCTTTTG
TAAAGCACCTGTGACAATGAAGGACAGATTTATCACCTTGATTATGGCGGTGATGGGACCTGATCCCAGC
AGTCACAAGTCACAGGGGAAGGTCCCTGACGACAGATCTCAGGAGGGCGATTGGTCCAGGGCCCACATCT
GCTTTCTTCATGTTTCCTGATCCTGCCCTGGGTCTGCAGTCACACATTTCTGGAAACTTCTCTGGGGTCC

AAGACTAGGAGGTTCCTCTAGGACCTTAAGGCCCTGGCTCCTTTCTGGTATCTCACAGGACATTTTCTTC
CCACAGATAGAAAAGGAGGGAGCTACTCTCAGGCTGCAAGTAAGTATGAAGGAGGCTGATGCCTGAGGTC
CTTGGGATATTGTGTTTGGGAGCCCATGGGGGAGCTCAACCACCCCACAATTCCTCCTCTAGCCACATCT
TCTGTGGGATCTGACCAGGTTCTGTTTTTGTTCTACCCCAGGCAGTGACAGTGCCCAGGGCTCTGATGTG
TCTCTCACAGCTTGTAAAGGTGAGAGCTTGGAGGGCCTGATGTGTGTTGGGTGTTGGGCGGAACAGTGGA
CACAGCTGTGCTATGGGGTTTCTTTGCATTGGATGTATTGAGCATGCGATGGGCTGTTTAAAGTGTGACC
CCTCACTGTGACAGATATGAAGTTGTTCATGAATTTTTTTTCTATAGTGTGAGACAGCTGCCTTGTGTGG
GACTGAGAGGCAAGAGTTGTTCCTGCCCTTCCCTTTGTGACTTGAAGAACCCTGACTTTGTTTCTGCAAA
GGCACCTGCATGTGTCTGTGTTCATGTAGGCATAATGTGAGGAGGTGGGGAGACCACCCCACCCCCATGT
CCACCATGACCCT

SEQ ID NO:7 HLA-A*33:03

>LR777903.1 MHCクラスI抗原についてのホモ・サピエンスHLA-A遺伝子、対立遺伝子HLA-A*33:03:01:01

CAGGAGCAGAGGGGTCAGGGCGAAGTACCAGGGCCCCAGGCGTGGCTCTCAGGGTCTCAGGCCCCGAAGG
CGGTGTATGGATTGGGGAGTCCCAGCCTTGGGGATTCCCCAACTCCGCAGTTTCTTTTCTCCCTCTCCCA
ACCTATGTAGGGTCCTTCTTCCTGGATACTCACGACGCGGACCCAGTTCTCACTCCCATTGGGTGTCGGG
TTTCCAGAGAAGCCAATCAGTGTCGTCGCGGTCGCGGTTCTAAAGTCCGCACGCACCCACCGGGACTCAG
ATTCTCCCCAGACGCCGAGGATGGCCGTCATGGCGCCCCGAACCCTCCTCCTGCTACTCTTGGGGGCCCT
GGCCCTGACCCAGACCTGGGCGGGTGAGTGCGGGGTCGTGGGGAAACCGCCTCTGCGGGGAGAAGCAAGG
GGCCCGCCCGGCGGGGGCGCAGGACCCGGGTAGCCGCGCCGGGAGGAGGGTCGGGCGGATCTCAGCCACT
CCTCGCCCCCAGGCTCCCACTCCATGAGGTATTTCACCACATCCGTGTCCCGGCCCGGCCGCGGGGAGCC
CCGCTTCATCGCCGTGGGCTACGTGGACGACACGCAGTTCGTGCGGTTCGACAGCGACGCCGCGAGCCAG
AGGATGGAGCCGCGGGCGCCGTGGATAGAGCAGGAGGGGCCGGAGTATTGGGACCGGAACACACGGAATG
TGAAGGCCCACTCACAGATTGACCGAGTGGACCTGGGGACCCTGCGCGGCTACTACAACCAGAGCGAGGC
CGGTGAGTGACCCCAGCCCGGGGCGCAGGTCACGACCTCTCATCCCCCACGGACGGGCCAGGTCACCCAC
AGTCTCCGGGTCCGAGATCCACCCCGAAGCCGCGGGACCCCGAGACCCTTGCCCCGGGAGAGGCCCAGGC
GCCTTTACCCGGTTTCATTTTCAGTTTAGGCCAAAAATCCCCCCGGGTTGGTCGGGGCCGGACGGGGCTC
GGGGGACTGGGCTGACCGTGGGGTCGGGGCCAGGTTCTCACACCATCCAGATGATGTATGGCTGCGACGT
GGGGTCGGACGGGCGCTTCCTCCGCGGGTACCAGCAGGACGCCTACGACGGCAAGGATTACATCGCCTTG
AACGAGGACCTGCGCTCTTGGACCGCGGCGGACATGGCGGCTCAGATCACCCAGCGCAAGTGGGAGGCGG
CCCGTGTGGCGGAGCAGTTGAGAGCCTACCTGGAGGGCACGTGCGTGGAGTGGCTCCGCAGATACCTGGA
GAACGGGAAGGAGACGCTGCAGCGCACGGGTACCAGGGGCCACGGGGCGCCTCCCTGATCGCCTGTAGAT
CTCCCGGGCTGGCCTCCCACAAGGAGGGGAGACAATTGGGACCAACACTAGAATATCACCCTCCCTCTGG
TCCTGAGGGAGAGGAATCCTCCTGGGTTTCCAGATCCTGTACCAGAGAGTGACTCTGAGGTTCCGCCCTG
CTCTGTGACACAATTAAGGGATAAAATCTCTGAAGGAATGACGGGAAGACGATCCCTCGAATACTGATGA
GTGGTTCCCTTTGACACACACCGGCAGCAGCCTTGGGCCCGTGACTTTTCCTCTCAGGCCTTGTTCTCTG
CTTCACACTCAATGTGTGTGGGGGTCTGAGTCCAGCACTTCTGAGTCCCTCAGCCTCCACTCAGGTCAGG
ACCAGAAGTCGCTGTTCCCTCTTCAGGGACTAGAATTTTCCACGGAATAGGAGATTATCCCAGGTGCCTG
TGTCCAGGCTGGTGTCTGGGTTCTGCGCTCCCTTCCCCATCCCAGGTGTCCTGTCCATTCTCAAGATAGC
CACATGTGTGCTGGAGGAGTGTCCCATTACAGATGCAAAATGCCTGAATGTTCTGACTCTTCCTGACAGA
CCCCCCCAAGACGCATATGACTCACCACGCTGTCTCTGACCATGAGGCCACCCTGAGGTGCTGGGCCCTG
AGCTTCTACCCTGCGGAGATCACACTGACCTGGCAGCGGGATGGGGAGGACCAGACCCAGGACACGGAGC
TCGTGGAGACCAGGCCTGCAGGGGATGGAACCTTCCAGAAGTGGGCGTCTGTGGTGGTGCCTTCTGGACA
GGAGCAGAGATACACCTGCCATGTGCAGCATGAGGGTCTCCCCAAGCCCCTCACCCTGAGATGGGGTAAG
GAGGGAGATGGGGGTGTCATGTCTTTTAGGGAAAGCAGGAGCCTCTCTGACCTTTAGCAGGGTCAGGGCC
CCTCACCTTCCCCTCTTTTCCCAGAGCCGTCTTCCCAGCCCACCATCCCCATCGTGGGCATCATTGCTGG
CCTAGTTCTCTTTGGAGCTGTGTTCGCTGGAGCTGTGGTCGCTGCTGTGAGGTGGAGGAGGAAGAGCTCA
GGTGGGGTGAAGGGGTGAAGGGTGGGTCTGAGATTTCTTGTCTCACTGAGGGTTCCAAGACCCAGGTAGA
AGTGTGCCCTGCCTCGTTACTGGGAAGCACCATCCACAATTATGGGCCTACCCAGCCTGGGCCCTGTGTG
CCAGCACTTACTCTTTTGTAAAGCACCTGTTAAAATGAAGGACAGATTTATCACCTTGATTATGGCGGTG
ATGGGACCTGATCCCAGCAGTCACAAGTCACAGGGGAAGGTCCCTGAGGACCTTCAGGAGGGCGGTTGGT
CCAGGACCCACACCTGCTTTCTTCATGTTTCCTGATCCCGCCCTGGGTCTGCAGTCACACATTTCTGGAA
ACTTCTCTGAGGTCCAAGACTTGGAGGTTCCTCTAGGACCTTAAGGCCCTGGCTCCTTTCTGGTATCTCA
CAGGACATTTTCTTCCCACAGATAGAAAAGGAGGGAGCTACTCTCAGGCTGCAAGTAAGTATGAAGGAGG
ATGATCCAAGAAATCACTGGGATATTGTGTTTGGGAGCCCGTGGGGGAGCTCACCCACCCCACAATTCCT
CCTCTAGCCACATCTTCTGTGGGATCTGACCAGGTTCTGTTTTTGTCCTACCCCAGGCAGTGACAGTGCC
CAGGGCTCTGATATGTCTCTCACAGCTTGTAAAGGTGAGAGCCTGGAGGGCCTGATGTGTGTTGGGTGTT
GGGCGGAACAGTGGACGCAGCTGTGCTATGGGGTTTCTTTGCATTGGATGTATTGAGCATGCGATGGGCT
GTTTAAAGTGTGACTCCTCACTGTGACAGATACGAATTTGTTCATGAATATTTTTTTCTATAGTGTGAGA
CAGCTGCCTTGTGTGGGACTGAGAGGCAAGATTTGTTCCTGCCCTTCCCTTTGTGACTTGAAGTACCCTG

ACTTTGTTTCTGCAAAGGCACCTGC

SEQ ID NO:8 HLA-A*24:02

>LR899202.1 MHCクラスI抗原についてのホモ・サピエンスHLA-A遺伝子、対立遺伝子HLA-A*24:02:01

TGAGACAGAGCGCTTGGCACAGAAGCAGAGGGGTCAGGGCGAAGTCCCAGGGCCCCAGGCGTGGCTCTCA
GGGTCTCAGGCCCCGAAGGCGGTGTATGGATTGGGGAGTCCCAGCCTTGGGGATTCCCCAACTCCGCAGT
TTCTTTTCTCCCTCTCCCAACCTATGTAGGGTCCTTCTTCCTGGATACTCACGACGCGGACCCAGTTCTC
ACTCCCATTGGGTGTCGGGTTTCCAGAGAAGCCAATCAGTGTCGTCGCGGTCGCTGTTCTAAAGTCCGCA
CGCACCCACCGGGACTCAGATTCTCCCCAGACGCCGAGGATGGCCGTCATGGCGCCCCGAACCCTCGTCC
TGCTACTCTCGGGGGCCCTGGCCCTGACCCAGACCTGGGCAGGTGAGTGCGGGGTCGGGAGGGAAACGGC
CTCTGCGGGGAGAAGCAAGGGGCCCGCCTGGCGGGGGCGCAAGACCCGGGAAGCCGCGCCGGGAGGAGGG
TCGGGCGGGTCTCAGCCACTCCTCGTCCCCAGGCTCCCACTCCATGAGGTATTTCTCCACATCCGTGTCC
CGGCCCGGCCGCGGGGAGCCCCGCTTCATCGCCGTGGGCTACGTGGACGACACGCAGTTCGTGCGGTTCG
ACAGCGACGCCGCGAGCCAGAGGATGGAGCCGCGGGCGCCGTGGATAGAGCAGGAGGGGCCGGAGTATTG
GGACGAGGAGACAGGGAAAGTGAAGGCCCACTCACAGACTGACCGAGAGAACCTGCGGATCGCGCTCCGC
TACTACAACCAGAGCGAGGCCGGTGAGTGACCCCGGCCCGGGGCGCAGGTCACGACCCCTCATCCCCCAC
GGACGGGCCGGGTCGCCCACAGTCTCCGGGTCCGAGATCCACCCCGAAGCCGCGGGACCCCGAGACCCTT
GCCCCGGGAGAGGCCCAGGCGCCTTAACCCGGTTTCATTTTCAGTTTAGGCCAAAAATCCCCCCGGGTTG
GTCGGGGCCGGGCGGGGCTCGGGGGACTGGGCTGACCGCGGGGTCGGGGCCAGGTTCTCACACCCTCCAG
ATGATGTTTGGCTGCGACGTGGGGTCGGACGGGCGCTTCCTCCGCGGGTACCACCAGTACGCCTACGACG
GCAAGGATTACATCGCCCTGAAAGAGGACCTGCGCTCTTGGACCGCGGCGGACATGGCGGCTCAGATCAC
CAAGCGCAAGTGGGAGGCGGCCCATGTGGCGGAGCAGCAGAGAGCCTACCTGGAGGGCACGTGCGTGGAC
GGGCTCCGCAGATACCTGGAGAACGGGAAGGAGACGCTGCAGCGCACGGGTACCAGGGGCCACGGGGCGC
CTACCTGATCGCCTGTAGGTCTCCCGGGCTGGCCTCCCACAAGGAGGGGAGACAATTGGGACCAACACTA
GAATATCGCCCTCCCTCTGGTCCTGAGGGAGAGGAATCCTCCTGGGTTTCCAGATCCTGTACCAGAGAGT
GACTCTGAGGTTCCGCCCTGCTCTCTGACACAATTAAGGGATAAAATCTCTGACGGAATGACGGAAAGAC
GATCCCTCGAATACTGATGACTGGTTCCCTTTGACACCGGCAGCAGCCTTGGGACCGTGACTTTTCCTCT
CAGGCCTTGTTCTCTGCTTCACACTCAATGTGTGTGGGGGTCTGAGTCCAGCACTTCTGAGTCCCTCAGC
CTCCACTCAGGTCAGGACCAGAAGTCGCTGTTCCCTCCTCAGGGAATAGAAGATTATCCCAGGTGCCTGT
GTCCAGGCTGGTGTCTGGGTTCTGTGCTCTCTTCCCCATCCCGGGTGTCCTGTCCATTCTCAAGATGGCC
ACATGCATGCTGGTGGAGTGTCCCATGACAGATGCAAAATGCCTGAATTTTCTGACTCTTCCCGTCAGAC
CCCCCCAAGACACATATGACCCACCACCCCATCTCTGACCATGAGGCCACTCTGAGATGCTGGGCCCTGG
GCTTCTACCCTGCGGAGATCACACTGACCTGGCAGCGGGATGGGGAGGACCAGACCCAGGACACGGAGCT
TGTGGAGACCAGGCCTGCAGGGGATGGAACCTTCCAGAAGTGGGCAGCTGTGGTGGTACCTTCTGGAGAG
GAGCAGAGATACACCTGCCATGTGCAGCATGAGGGTCTGCCCAAGCCCCTCACCCTGAGATGGGGTAAGG
AGGGAGATGGGGGTGTCATGTCTCTTAGGGAAAGCAGGAGCCTCTCTGGAGACCTTTAGCAGGGTCAGGG
CCCCTCACCTTCCCCTCTTTTCCCAGAGCCATCTTCCCAGCCCACCGTCCCCATCGTGGGCATCATTGCT
GGCCTGGTTCTCCTTGGAGCTGTGATCACTGGAGCTGTGGTCGCTGCTGTGATGTGGAGGAGGAACAGCT
CAGGTGGAGAAGGGGTGAAGGGTGGGGTCTGAGATTTCTTGTCTCACTGAGGGTTCCAAGCCCCAGCTAG
AAATGTGCCCTGTCTCATTACTGGGAAGCACCATCCACAATCATGGGCCGACCCAGCCTGGGCCCTGTGT
GCCAGCACTTACTCTTTTGTAAAGCACCTGTGACAATGAAGGACAGATTTATCACCTTGATTATGGGGGT
GATGGGACCTGATCCCAGCAGTCACAAGTCACAGGGGAAGGTCCCTGACGACAGATCTCAGGAGGGCGAT
TGGTCCAGGGCCCACATCTGCTTTCTTCATGTTTCCTGATCCTGCCCTGGGTCTGCAGTCACACATTTCT
GGAAACTTCTCTGGGGTCCAAGACTAGGAGGTTCCTCTAGGACCTTAAGGCCCTGGCTCCTTTCTGGTAT
CTCACAGGACATTTTCTTCCCACAGATAGAAAAGGAGGGAGCTACTCTCAGGCTGCAAGTAAGTATGAAG
GAGGCTGATGCCTGAGGTCCTTGGGATATTGTGTTTGGGAGCCCATGGGGGAGCTCAACCACCCCACAAT
TCCTCCTCTAGCCACATCTTCTGTGGGATCTGACCAGGTTCTGTTTTTGTTCTACCCCAGGCAGTGACAG
TGCCCAGGGCTCTGATGTGTCTCTCACAGCTTGTAAAGGTGAGAGCTTGGAGGGCCTGATGTGTGTTGGG
TGTTGGGCGGAACAGTGGACACAGCTGTGCTATGGGGTTTCTTTGCATTGGATGTATTGAGCATGCGATG
GGCTGTTTAAAGTGTGACCCCTCACTGTGACAGATATGAAGTTGTTCATGAATTTTTTTTCTATAGTGTG
AGACAGCTGCCTTGTGTGGGACTGAGAGGCAAGAGTTGTTCCTGCCCTTCCCTTTGTGACTTGAAGAACC
CTGACTTTGTTTCTGCAAAGGCACCTGCATGTGTCTGTGTTCATGTAGGCATAATGTGAGGAGGTGGGGA
GACCACCCCACCCCCATGTCCACCATGACCCT

SEQ ID NO:9 HLA-A*02:06

>LR027057.1 MHCクラスI抗原についてのホモ・サピエンスHLA-A遺伝子、対立遺伝子HLA-A*02:06:01

CAGAAGCAGAGGGGTCAGGGCGAAGTCCCAGGGCCCCAGGCGTGGCTCTCAGGGTCTCAGGCCCCGAAGG
CGGTGTATGGATTGGGGAGTCCCAGCCTTGGGGATTCCCCAACTCCGCAGTTTCTTTTCTCCCTCTCCCA
ACCTATGTAGGGTCCTTCTTCCTGGATACTCACGACGCGGACCCAGTTCTCACTCCCATTGGGTGTCGGG

TTTCCAGAGAAGCCAATCAGTGTCGTCGCGGTCGCGGTTCTAAAGTCCGCACGCACCCACCGGGACTCAG
ATTCTCCCCAGACGCCGAGGATGGCTGTCATGGCGCCCCGAACCCTCGTCCTGCTACTCTCGGGGGCTCT
GGCCCTGACCCAGACCTGGGCGGGTGAGTGCGGGGTCGGGAGGGAAACGGCCTCTGTGGGGAGAAGCAAC
GGGCCCGCCTGGCGGGGGCGCAGGACCCGGGAAGCCGCGCCGGGAGGAGGGTCGGGCGGGTCTCAGCCAC
TCCTCGTCCCCAGGCTCTCACTCCATGAGGTATTTCTACACCTCCGTGTCCCGGCCCGGCCGCGGGGAGC
CCCGCTTCATCGCAGTGGGCTACGTGGACGACACGCAGTTCGTGCGGTTCGACAGCGACGCCGCGAGCCA
GAGGATGGAGCCGCGGGCGCCGTGGATAGAGCAGGAGGGTCCGGAGTATTGGGACGGGGAGACACGGAAA
GTGAAGGCCCACTCACAGACTCACCGAGTGGACCTGGGGACCCTGCGCGGCTACTACAACCAGAGCGAGG
CCGGTGAGTGACCCCGGCCCGGGGCGCAGGTCACGACCTCTCATCCCCCACGGACGGGCCAGGTCGCCCA
CAGTCTCCGGGTCCGAGATCCGCCCCGAAGCCGCGGGACCCCGAGACCCTTGCCCCGGGAGAGGCCCAGG
CGCCTTTACCCGGTTTCATTTTCAGTTTAGGCCAAAAATCCCCCCAGGTTGGTCGGGGCGGGGCGGGGCT
CGGGGGACCGGGCTGACCGCGGGGTCCGGGCCAGGTTCTCACACCGTCCAGAGGATGTATGGCTGCGACG
TGGGGTCGGACTGGCGCTTCCTCCGCGGGTACCACCAGTACGCCTACGACGGCAAGGATTACATCGCCCT
GAAAGAGGACCTGCGCTCTTGGACCGCGGCGGACATGGCAGCTCAGACCACCAAGCACAAGTGGGAGGCG
GCCCATGTGGCGGAGCAGTTGAGAGCCTACCTGGAGGGCACGTGCGTGGAGTGGCTCCGCAGATACCTGG
AGAACGGGAAGGAGACGCTGCAGCGCACGGGTACCAGGGGCCACGGGGCGCCTCCCTGATCGCCTGTAGA
TCTCCCGGGCTGGCCTCCCACAAGGAGGGGAGACAATTGGGACCAACACTAGAATATCGCCCTCCCTCTG
GTCCTGAGGGAGAGGAATCCTCCTGGGTTTCCAGATCCTGTACCAGAGAGTGACTCTGAGGTTCCGCCCT
GCTCTCTGACACAATTAAGGGATAAAATCTCTGAAGGAATGACGGGAAGACGATCCCTCGAATACTGATG
AGTGGTTCCCTTTGACACACACAGGCAGCAGCCTTGGGCCCGTGACTTTTCCTCTCAGGCCTTGTTCTCT
GCTTCACACTCAATGTGTGTGGGGGTCTGAGTCCAGCACTTCTGAGTCCTTCAGCCTCCACTCAGGTCAG
GACCAGAAGTCGCTGTTCCCTCTTCAGGGACTAGAATTTTCCACGGAATAGGAGATTATCCCAGGTGCCT
GTGTCCAGGCTGGTGTCTGGGTTCTGTGCTCCCTTCCCCATCCCAGGTGTCCTGTCCATTCTCAAGATAG
CCACATGTGTGCTGGAGGAGTGTCCCATGACAGATGCAAAATGCCTGAATGATCTGACTCTTCCTGACAG
ACGCCCCCAAAACGCATATGACTCACCACGCTGTCTCTGACCATGAAGCCACCCTGAGGTGCTGGGCCCT
GAGCTTCTACCCTGCGGAGATCACACTGACCTGGCAGCGGGATGGGGAGGACCAGACCCAGGACACGGAG
CTCGTGGAGACCAGGCCTGCAGGGGATGGAACCTTCCAGAAGTGGGCGGCTGTGGTGGTGCCTTCTGGAC
AGGAGCAGAGATACACCTGCCATGTGCAGCATGAGGGTTTGCCCAAGCCCCTCACCCTGAGATGGGGTAA
GGAGGGAGACGGGGGTGTCATGTCTTTTAGGGAAAGCAGGAGCCTCTCTGACCTTTAGCAGGGTCAGGGC
CCCTCACCTTCCCCTCTTTTCCCAGAGCCGTCTTCCCAGCCCACCATCCCCATCGTGGGCATCATTGCTG
GCCTGGTTCTCTTTGGAGCTGTGATCACTGGAGCTGTGGTCGCTGCTGTGATGTGGAGGAGGAAGAGCTC
AGGTGGGGAAGGGGTGAAGGGTGGGTCTGAGATTTCTTGTCTCACTGAGGGTTCCAAGACCCAGGTAGAA
GTGTGCCCTGCCTCGTTACTGGGAAGCACCACCCACAATTATGGGCCTACCCAGCCTGGGCCCTGTGTGC
CAGCACTTACTCTTTTGTAAAGCACCTGTTAAAATGAAGGACAGATTTATCACCTTGATTACAGCGGTGA
TGGGACCTGATCCCAGCAGTCACAAGTCACAGGGGAAGGTCCCTGAGGACCTTCAGGAGGGCGGTTGGTC
CAGGACCCACACCTGCTTTCTTCATGTTTCCTGATCCCGCCCTGGGTCTGCAGTCACACATTTCTGGAAA
CTTCTCTGAGGTCCAAGACTTGGAGGTTCCTCTAGGACCTTAAGGCCCTGACTCCTTTCTGGTATCTCAC
AGGACATTTTCTTCCCACAGATAGAAAAGGAGGGAGCTACTCTCAGGCTGCAAGTAAGTATGAAGGAGGC
TGATGCCTGAGGTCCTTGGGATATTGTGTTTGGGAGCCCATGGGGGAGCTCACCCACCCCACAATTCCTC
CTCTAGCCACATCTTCTGTGGGATCTGACCAGGTTCTGTTTTTGTTCTACCCCAGGCAGTGACAGTGCCC
AGGGCTCTGATGTGTCTCTCACAGCTTGTAAAGGTGAGAGCCTGGAGGGCCTGATGTGTGTTGGGTGTTG
GGCGGAACAGTGGACACAGCTGTGCTATGGGGTTTCTTTCCATTGGATGTATTGAGCATGCGATGGGCTG
TTTAAAGTGTGACCCCTCACTGTGACAGATACGAATTTGTTCATGAATATTTTTTTCTATAGTGTGAGAC
AGCTGCCTTGTGTGGGACTGAGAGGCAAGAGTTGTTCCTGCCCTTCCCTTTGTGACTTGAAGAACCCTGA
CTTTGTTTCTGCAAAGGCACCTGC

SEQ ID NO:10 HLA-A*26:01

>LR027040.1 MHCクラスI抗原についてのホモ・サピエンスHLA-A遺伝子、対立遺伝子HLA-A*26:01:01:01

CAGGAGCAGAGGGGTCAGGGCGAAGTCCCAGGGCCCCAGGCGTGGCTCTCAGGGTCTCAGGCCCCGAAGG
CGGTATATGGATTGGGGAGTCCCAGCCTTGGGGATTCCCCAACTCCGCAGTTTCTTTTCTCCCTCTCCCA
ACCTATGTAGGGTCCTTCTTCCTGGATACTCACGACGCGGACCCAGTTCTCACTCCCATTGGGTGTCGGG
TTTCCAGAGAAGCCAATCAGTGTCGTCGCGGTCGCGGTTCTAAAGTCCGCACGCACCCACCGGGACTCAG
ATTCTCCCCAGACGCCGAGGATGGCCGTCATGGCGCCCCGAACCCTCGTCCTGCTACTCTCGGGGGCCCT
GGCCCTGACCCAGACCTGGGCGGGTGAGTGCGGGGTCGGGAGGGAAACGGCCTCTGTGGGGAGAAGCAAG
GGGCCCGCCCGGCGGGGGCGCAGGACCCGGGAAGCCGCGCCTGGAGGAGGGTCGGGCGGGTCTCAGCCAC
TCCTCGCCCCCAGGCTCCCACTCCATGAGGTATTTCTACACCTCCGTGTCCCGGCCCGGCCGCGGGGAGC
CCCGCTTCATCGCCGTGGGCTACGTGGACGACACGCAGTTCGTGCGGTTCGACAGCGACGCCGCGAGCCA
GAGGATGGAGCCGCGGGCGCCGTGGATAGAGCAGGAGGGGCCGGAGTATTGGGACCGGAACACACGGAAT
GTGAAGGCCCACTCACAGACTGACCGAGCGAACCTGGGGACCCTGCGCGGCTACTACAACCAGAGCGAGG
ACGGTGAGTGACCCCGGCCCGGGGCGCAGGTCACGACCCCTCATCCCCCACGGACGGGCCAGGTCGCCCA

CAGTCTCCGGGTCCGAGATCCGCCCCGAAGCCGCGGGACCCCGAGACCCTTGCCCCGGGAGAGGCCCAGG
CGCCTTTACCCGGTTTCATTTTCAGTTTAGGCCAAAAATCCCCCCGGGTTGGTCGGGGCGGGGCGGGGCT
CGGGGGACCGGGCTGACCTCGGGGTCCGGGCCAGGTTCTCACACCATCCAGAGGATGTATGGCTGCGACG
TGGGGCCGGACGGGCGCTTCCTCCGCGGGTACCAGCAGGACGCTTACGACGGCAAGGATTACATCGCCCT
GAACGAGGACCTGCGCTCTTGGACCGCGGCGGACATGGCGGCTCAGATCACCCAGCGCAAGTGGGAGACG
GCCCATGAGGCGGAGCAGTGGAGAGCCTACCTGGAGGGCCGGTGCGTGGAGTGGCTCCGCAGATACCTGG
AGAACGGGAAGGAGACGCTGCAGCGCACGGGTACCAGGGGCCACGGGGCGCCTCCCTGATCGCCTGTAGA
TCTCCCGGGCTGGCCTCCCACAAGGAGGGGAGACAATTGGGACCAACACTAGAATATCGCCCTCCCTCTG
GTCCTGAGGGAGAGGAATCCTCCTGGGTTTCCAGATCCTGTACCAGAGAGTGACTCTGAGGTTCCGCCCT
GCTCTCTGACACAATTAAGGGATAAAATCTCTGAAGGAATGACGGGAAGACGATCCCTCGAATACTGATG
AGTGGTTCCCTTTGACACACACCGGCAGCAGCCTTGGGCCCGTGACTTTTCCTCTCAGGCCTTGTTCTCT
GCTTCACACTCAATGTGTGTGGGGGTCTGAGTCCAGCACTTCTGAGTCCCTCAGCCTCCACTCAGGTCAG
GACCAGAAGTCGCTGTTCCCTCTTCAGGGACTAGAATTTTCCACGGAATAGGAGATTATCCCAGGTGCCT
GTGTCCAGGCTGGTGTCTGGGTTCTGTGCTCCCTTCCCCATCCCAGGTGTCCTGTCCATTCTCAAGATAG
CCACATGTGTGCTGGAGGAGTGTCCCATGACAGATGCAAAATGCCTGAATGTTCTGACTCTTCCTGACAG
ACGCCCCCAAGACGCATATGACTCACCACGCTGTCTCTGACCATGAGGCCACCCTGAGGTGCTGGGCCCT
GAGCTTCTACCCTGCGGAGATCACACTGACCTGGCAGCGGGATGGGGAGGACCAGACCCAGGACACGGAG
CTCGTGGAGACCAGGCCTGCAGGGGATGGGACCTTCCAGAAGTGGGCGTCTGTGGTGGTGCCTTCTGGAC
AGGAGCAGAGATACACCTGCCATGTGCAGCATGAGGGTCTGCCCAAGCCCCTCACCCTGAGATGGGGTAA
GGAGGGAGACGGGGGTGTCATGTCTTTTAGGGAAAGCAGGAGCCTCTCTGACCTTTAGCAGGGTCAGGGC
CCCTCACCTTCCCCTCTTTTCCCAGAGCCGTCTTCCCAGCCCACCATCCCCATCGTGGGCATCATTGCTG
GCCTGGTTCTCTTTGGAGCTGTGATCGCTGGAGCTGTGGTCGCTGCTGTGATGTGGAGGAGGAAGAGCTC
AGGTGGGGAAGGGATGAAGGGTGGGTCTGAGATTTCTTGTCTCACTGAGGGTTCCAAGACCCAGGAAGAA
GTGTGCCCTGCCTCGTTACTGGGAAGCACCATCCACAATTATGAGCCTACCCAGCCTGGGCCCTGTGTGC
CAGCACTTACTCTTTTGTAAAGCACCTGTTAAAATGAAGGACAGATTTATCACCTTGATTACGGCGGTGA
TGGGACCTGATCCCAGCAGTCACAAGTCACAGGGGAAGGTCCCTGAGGACCTTCAGGAGGGCGGTTGGTC
CAGGACCCACACCTGCTTTCTTCATGTTTCCTGATCCCGCCCTGGGTCTGCAGTCACACATTTCTGGAAA
CTTCTCTGAGGTCCAAGACTTGGAGGTTCCTCTAGGACCTTAAGGCCCTGGCTCCTTTCTGGTATCTCAC
AGGACATTTTCTTCCCACAGATAGAAAAGGAGGGAGCTACTCTCAGGCTGCAAGTAAGTATGAAGGAGGC
TGATGCCTGAGGTCCTTGGGATATTGTGTTTGGGAGCCCGTGGGGGAGCTCACCCACCCCACAATTCCTC
CTCTAGCCACATGTTCTGTGGGATCTGACCAGGTTCTGTTTTTGTCCTACCCCAGGCAGTGACAGTGCCC
AGGGCTCTGATATGTCTCTCACAGCTTGTAAAGGTGAGAGCCTGGAGGGCCTGATGTGTGTTGGGTGTTG
GGCGGAACAGTGGACGCAGCTGTGCTATGGGGTTTCTTTGCATTGGATGTATTGAGCATGCGATGGGCTG
TTTAAAGTGTGACTCCTCACTGTGACAGATACGAATTTGTTCATGAATATTTTTTTCTATAGTGTGAGAC
AGCTGCCTTGTGTGGGACTGAGAGGCAAGATTTGTTCCTGCCCTTCCCTTTGTGACTTGAAGAACCCTGA
CTTTGTTTCTGCAAAGGCACCTGC

SEQ ID NO:11 HLA-A*29:02

>LT618817.1 MHCクラスI抗原についてのホモ・サピエンスHLA-A遺伝子、対立遺伝子HLA-A*29:02:01:01

GGTCCTTCTTCCTGGATACTCACGACGCGGACCCAGTTCTCACTCCCATTGGGTGTCGGGGTTTCCAGAGA
AGCCAATCAGTGTCGTCGCGGTCGCGGTTCTAAAGTCCGCACGCACCCACCGGGACTCAGATTCTCCCCA
GACGCCGAGGATGGCCGTCATGGCGCCCCGAACCCTCCTCATGCTACTCTTGGGGGCCCTGGCCCTGACC
CAGACCTGGGCGGGTGAGTGCGGGGTCGTGGGGAAACCGCCTCTGCGGGGAGAAGCAAGGGGCCCGCCCG
GCGGGGACGCAGGACCCGGGTAGCCGCGCCGGGAGGAGGGTCGGGTGGGTCTCAGCCACTCCTCGCCCCC
AGGCTCCCACTCCATGAGGTATTTCACCACATCCGTGTCCCGGCCCGGCCGCGGGGAGCCCCGCTTCATC
GCCGTGGGCTACGTGGACGACACGCAGTTCGTGCGGTTTGACAGCGACGCCCGCGAGCCAGAGGATGGAGC
CGCGGGCACCGTGGATAGAGCAGGAGGGGCCGGAGTATTGGGACCTGCAGACACGGAATGTGAAGGCCCA
GTCACAGACTGACCGAGCGAACCTGGGGACCCTGCGCGGCTACTACAACCAGAGCGAGGCCGGTGAGTGA
CCCCGGCCCGGGGCGCAGGTCACGACCTCTCATCCCCCACGGACGGGCCGGGTCGCCCACAGTCTCCGGG
TCCGAGATCCACCCCGAAGCCGCGGGACCCCGAGACCCTTGCCCCGGGAGAGGCCCAGGCGCCTTTACCC
GGTTTCATTTTCAGTTTAGGCCAAAAATCCCCCCGGGTTGGTCGGGGCCGGACGGGGCTCGGGGGACTGG
GCTGACCGTGGGGTCGGGGCCAGGTTCTCACACCATCCAGATGATGTATGGCTGCGACGTGGGGTCGGAC
GGGCGCTTCCTCCGCGGGTACCGGCAGGACGCCTACGACGGCAAGGATTACATCGCCTTGAACGAGGACC
TGCGCTCTTGGACCGCGGCGGACATGGCGGCTCAGATCACCCAGCGCAAGTGGGAGGCGGCCCGTGTGGC
GGAGCAGTTGAGAGCCTACCTGGAGGGCACGTGCGTGGAGTGGCTCCGCAGATACCTGGAGAACGGGAAG
GAGACGCTGCAGCGCACGGGTACCGGGGGCCACGGGGCGCCTCCCTGATCGCCTGTAGATCTCCCGGGCT
GGCCTCCCACAAGGAGGGGAGACAATTGGGACCAACACTAGAATATCGCCCTCCCTCTGGTCCTGAGGGA
GAGGAATCCTCCTGGGTTTCCAGATCCTGTACCAGAGAGTGACTCTGAGGTTCCGCCCTGCTCTCTGACA
CAATTAAGGGATAAAATCTCTGAAGGAATGACGGGAAGACGATCCCTCGAATACTGATGAGTGGTTCCCT
TTGACACACACCGGCAGCAGCCTTGGGCCCGTGACTTTTCCTCTCAGGCCTTGTTCTCTGCTTCACACTC

AATGTGTGTGGGGGTCTGAGTCCAGCACTTCTGAGTCCCTCAGCCTCCACTCAGGTCAGGACCAGAAGTC
GCTGTTCCCTCTTCAGGGACTAGAATTTTCCACGGAATAGGAGATTATCCCAGGTGCCTGTGTCCAGGCT
GGTGTCTGGGTTCTGTGCTCCCTTCCCCATCCCAGGTGTCCTGTCCATTCTCAAGATAGCCACATGTGTG
CTGGAGGAGTGTCCCATGACAGATGCAAAATGCCTGAATGTTCTGACTCTTCCTGACAGACGCCCCCAAG
ACGCATATGACTCACCACGCTGTCTCTGACCATGAGGCCACCCTGAGGTGCTGGGCCCTGAGCTTCTACC
CTGCGGAGATCACACTGACCTGGCAGCGGGATGGGGAGGACCAGACCCAGGACACGGAGCTTGTGGAGAC
CAGGCCTGCAGGGGATGGAACCTTCCAGAAGTGGGCGTCTGTGGTGGTGCCTTCTGGACAGGAGCAGAGA
TACACCTGCCATGTGCAGCATGAGGGTCTGCCCAAGCCCCTCACCCTGAGATGGGGTAAGGAGGGAGATG
GGGGTGTCATGTCTTTTAGGGAAAGCAGGAGCCTCTCTGACCTTTAGCAGGGTCAGGGCCCCTCACCTTC
CCCTCTTTTCCCAGAGCCGTCTTCCCAGCCCACCATCCCCATCGTGGGCATCATTGCTGGCCTAGTTCTC
TTTGGAGCTGTGTTCGCTGGAGCTGTGGTCGCTGCTGTGAGGTGGAGGAGGAAGAGCTCAGGTGGGGTGA
AGGGATGAAGGGTGGGTCTGAGATTTCTTGTCTCACTGAGGGTTCCAAGACCCAGGTAGAAGTGTGCCCT
GCCTCGTTACTGGGAAGCACCATCCACAATTATGGGCCTACCCAGCCTGGGCCCTGTGTGCCAGCACTTA
CTCTTTTGTAAAGCACCTGTTAAAATGAAGGACAGATTTATCACCTTGATTACGGCGGTGATGGGACCTG
ATCCCAGCAGTCACAAGTCACAGGGGAAGGTCCCTGAGGACCTTCAGGAGGGCGGTTGGTCCAGGACCCA
CACCTGCTTTCTTCATGTTTCCTGATCCCGCCCTGGGTCTGCAGTCACACATTTCTGGAAACTTCTCTGA
GGTCCAAGACTTGGAGGTTCCTCTAGGACCTTAAGGCCCTGGCTCCTTTCTGGTATCTCACAGGACATTT
TCTTCCCACAGATAGAAAAGGAGGGAGCTACTCTCAGGCTGCAAGTAAGTATGAAGGAGGCTGATGCCTG
AGGTCCTTGGGATATTGTGTTTGGGAGCCCGTGGGGGAGCTCACCCACCCCACAATTCCTCCTCTAGCCA
CATCTTCTGTGGGATCTGACCAGGTTCTGTTTTTGTCCTACCCCAGGCAGTGACAGTGCCCAGGGCTCTG
ATATGTCTCTCACAGCTTGTAAAGGTGAGAGCCTGGAGGGCCTGATGTGTGTTGGGTGTTGGGCGGAACA
GTGGACGCAGCTGTGCTATGGGGTTTCTTTGCATTGGATGTATTGAGCATGCGATGGGCTGTTTAAAGTG
TGACTCCTCACTGTGACAGATACGAATTTGTTCATGAATATTTTTTTCTATAGTGTGAGACAGCTGCCTT
GT

SEQ ID NO:12 HLA-A*31:01

>LR027053.1 MHCクラスI抗原についてのホモ・サピエンスHLA-A遺伝子、対立遺伝子HLA-A*31:01:02:01

CAGGAGCAGAGGGGTCAGGGCGAAGTACCAGGGCCCCAGGCGTGGCTCTCAGGGTCTCAGGCCCCGAAGG
CGGTGTATGGATTGGGGAGTCCCAGCCTTGGGGATTCCCCAACTCCGCAGTTTCTTTTCTCCCTCTCCCA
ACCTATGTAGGGTCCTTCTTCCTGGATACTCACGACGCGGACCCAGTTCTCACTCCCATTGGGTGTCGGG
TTTCCAGAGAAGCCAATCAGTGTCGTCGCGGTCGCGGTTCTAAAGTCCGCACGCACCCACCGGGACTCAG
ATTCTCCCCAGACGCCGAGGATGGCCGTCATGGCGCCCCGAACCCTCCTCCTGCTACTCTTGGGGGCCCT
GGCCCTGACCCAGACCTGGGCGGGTGAGTGCGGGGTCGTGGGGAAACCGCCTCTGCGGGGAGAAGCAAGG
GGCCCGCCCGGCGGGGGCGCAGGACCCGGGTAGCCGCGCCGGGAGGAGGGTCGGGCGGATCTCAGCCACT
CCTCGCCCCCAGGCTCCCACTCCATGAGGTATTTCACCACATCCGTGTCCCGGCCCGGCCGCGGGGAGCC
CCGCTTCATCGCCGTGGGCTACGTGGACGACACGCAGTTCGTGCGGTTCGACAGCGACGCCGCGAGCCAG
AGGATGGAGCCGCGGGCGCCGTGGATAGAGCAGGAGAGGCCTGAGTATTGGGACCAGGAGACACGGAATG
TGAAGGCCCACTCACAGATTGACCGAGTGGACCTGGGGACCCTGCGCGGCTACTACAACCAGAGCGAGGC
CGGTGAGTGACCCCAGCCCGGGGCGCAGGTCACGACCTCTCATCCCCCACGGACGGGCCAGGTCACCCAC
AGTCTCCGGGTCCGAGATCCACCCCGAAGCCGCGGGACCCCGAGACCCTTGCCCCGGGAGAGGCCCAGGC
GCCTTTACCCGGTTTCATTTTCAGTTTAGGCCAAAAATCCCCCCGGGTTGGTCGGGGCCGGACGGGGCTC
GGGGGACTGGGCTGACCGTGGGGTCGGGGCCAGGTTCTCACACCATCCAGATGATGTATGGCTGCGACGT
GGGGTCGGACGGGCGCTTCCTCCGCGGGTACCAGCAGGACGCCTACGACGGCAAGGATTACATCGCCTTG
AACGAGGACCTGCGCTCTTGGACCGCGGCGGACATGGCGGCTCAGATCACCCAGCGCAAGTGGGAGGCGG
CCCGTGTGGCGGAGCAGTTGAGAGCCTACCTGGAGGGCACGTGCGTGGAGTGGCTCCGCAGATACCTGGA
GAACGGGAAGGAGACGCTGCAGCGCACGGGTACCAGGGGCCACGGGGCGCCTCCCTGATCGCCTGTAGAT
CTCCCGGGCTGGCCTCCCACAAGGAGGGGAGACAATTGGGACCAACACTAGAATATCACCCTCCCTCTGG
TCCTGAGGGAGAGGAATCCTCCTGGGTTTCCAGATCCTGTACCAGAGAGTGACTCTGAGGTTCCGCCCTG
CTCTGTGACACAATTAAGGGATAAAATCTCTGAAGGAATGACGGGAAGACGATCCCTCGAATACTGATGA
GTGGTTCCCTTTGACACACACCGGCAGCAGCCTTGGGCCCGTGACTTTTCCTCTCAGGCCTTGTTCTCTG
CTTCACACTCAATGTGTGTGGGGGTCTGAGTCCAGCACTTCTGAGTCCCTCAGCCTCCACTCAGGTCAGG
ACCAGAAGTCGCTGTTCCCTCTTCAGGGACTAGAATTTTCCACGGAATAGGAGATTATCCCAGGTGCCTG
TGTCCAGGCTGGTGTCTGGGTTCTGTGCTCCCTTCCCCATCCCAGGTGTCCTGTCCATTCTCAAGATAGC
CACATGTGTGCTGGAGGAGTGTCCCATTACAGATGCAAAATGCCTGAATGTTCTGACTCTTCCTGACAGA
CCCCCCCAAGACGCATATGACTCACCACGCTGTCTCTGACCATGAGGCCACCCTGAGGTGCTGGGCCCTG
AGCTTCTACCCTGCGGAGATCACACTGACCTGGCAGCGGGATGGGGAGGACCAGACCCAGGACACGGAGC
TCGTGGAGACCAGGCCTGCAGGGGATGGAACCTTCCAGAAGTGGGCGTCTGTGGTGGTGCCTTCTGGACA
GGAGCAGAGATACACCTGCCATGTGCAGCATGAGGGTCTCCCCAAGCCCCTCACCCTGAGATGGGGTAAG
GAGGGAGATGGGGGTGTCATGTCTTTTAGGGAAAGCAGGAGCCTCTCTGACCTTTAGCAGGGTCAGGGCC
CCTCACCTTCCCCTCTTTTCCCAGAGCCGTCTTCCCAGCCCACCATCCCCATCGTGGGCATCATTGCTGG

CCTAGTTCTCTTTGGAGCTGTGTTCGCTGGAGCTGTGGTCGCTGCTGTGAGGTGGAGGAGGAAGAGCTCA
GGTGGGGTGAAGGGGTGAAGGGTGGGTCTGAGATTTCTTGTCTCACTGAGGGTTCCAAGACCCAGGTAGA
AGTGTGCCCTGCCTCGTTACTGGGAAGCACCATCCACAATTATGGGCCTACCCAGCCTGGGCCCTGTGTG
CCAGCACTTACTCTTTTGTAAAGCACCTGTTAAAATGAAGGACAGATTTATCACCTTGATTATGGCGGTG
ATGGGACCTGATCCCAGCAGTCACAAGTCACAGGGGAAGGTCCCTGAGGACCTTCAGGAGGGCGGTTGGT
CCAGGACCCACACCTGCTTTCTTCATGTTTCCTGATCCCGCCCTGGGTCTGCAGTCACACATTTCTGGAA
ACTTCTCTGAGGTCCAAGACTTGGAGGTTCCTCTAGGACCTTAAGGCCCTGGCTCCTTTCTGGTATCTCA
CAGGACATTTTCTTCCCACAGATAGAAAAGGAGGGAGCTACTCTCAGGCTGCAAGTAAGTATGAAGGAGG
ATGATCCAAGAAATCACTGGGATATTGTGTTTGGGAGCCCGTGGGGGAGCTCACCCACCCCACAATTCCT
CCTCTAGCCACATCTTCTGTGGGATCTGACCAGGTTCTGTTTTTGTCCTACCCCAGGCAGTGACAGTGCC
CAGGGCTCTGATGTGTCTCTCACAGCTTGTAAAGGTGAGAGCCTGGAGGGCCTGATGTGTGTTGGGTGTT
GGGCGGAACAGTGGACGCAGCTGTGCTATGGGGTTTCTTTGCATTGGATGTATTGAGCATGCGATGGGCT
GTTTAAAGTGTGACTCCTCACTGTGACAGATACGAATTTGTTCATGAATATTTTTTTCTATAGTGTGAGA
CAGCTGCCTTGTGTGGGACTGAGAGGCAAGATTTGTTCCTGCCCTTCCCTTTGTGACTTGAAGTACCCTG
ACTTTGTTTCTGCAAAGGCACCTGC

SEQ ID NO:13 HLA-A*32:01

>LR027086.1 MHCクラスI抗原についてのホモ・サピエンスHLA-A遺伝子、対立遺伝子HLA-A*32:01:01:01

CAGGAGCAGAGGGGTCAGGGCGAAGTCCCAGGGCCCCAGGCGTGGCTCTCAGGGTCTCAGGCCCCGAAGG
CGGTGTATGGATTGGGGAGTCCCAGCCTTGGGGATTCCCCAACTCCGCAGTTTCTTTTCTCCCTCTGCCA
ACCTATGTAGGGTCCTTCTTCCTGGATACTCACGACGCGGACCCAGTTCTCACTCCCATTGGGTGTCGGG
TTTCCAGAGAAGCCAATCAGTGTCGTCGCGGTCGCGGTTCTAAAGTCCGCACGCACCCACCGGGACTCAG
ATTCTCCCCAGACGCCGAGGATGGCCGTCATGGCGCCCCGAACCCTCCTCCTGCTACTCTTGGGGGCCCT
GGCCCTGACCCAGACCTGGGCGGGTGAGTGCGGGGTCGTGGGGAAACCGCCTCTGCGGGGAGAAGCAAGG
GGCCCGCCCGGCGGGGGCGCAGGACCCGGGTAGCCGCGCCGGGAGGAGGGTCGGGCGGGTCTCAGCCACT
CCTCGCCCCCAGGCTCCCACTCCATGAGGTATTTCTTCACATCCGTGTCCCGGCCCGGCCGCGGGGAGCC
CCGCTTCATCGCCGTGGGCTACGTGGACGACACGCAGTTCGTGCGGTTTGACAGCGACGCCGCGAGCCAG
AGGATGGAGCCGCGGGCGCCGTGGATAGAGCAGGAGGGGCCGGAGTATTGGGACCAGGAGACACGGAATG
TGAAGGCCCACTCACAGACTGACCGAGAGAGCCTGCGGATCGCGCTCCGCTACTACAACCAGAGCGAGGC
CGGTGAGTGACCCCGGCCCGGGGCGCAGGTCACGACCTCTCATCCCCCACGGACGGGCCAGGTCGCCCAC
AGTCTCCGGGTCCGAGATCCACCCCGAAGCCGCGGGACCCCGAGACCCTTGCCCCGGGAGAGGCCCAGGC
GCCTTTACCCGGTTTCATTTTCAGTTTAGGCCAAAAATCCCCCCGGGTTGGTCGGGGCCGGACGGGGCTC
GGGGGACTGGGCTGACCGTGGGGTCGGGGCCAGGTTCTCACACCATCCAGATGATGTATGGCTGCGACGT
GGGGCCGGACGGGCGCCTCCTCCGCGGGTACCAGCAGGACGCCTACGACGGCAAGGATTACATCGCCTTG
AACGAGGACCTGCGCTCTTGGACCGCGGCGGACATGGCGGCTCAGATCACCCAGCGCAAGTGGGAGGCGG
CCCGTGTGGCGGAGCAGTTGAGAGCCTACCTGGAGGGCACGTGCGTGGAGTGGCTCCGCAGATACCTGGA
GAACGGGAAGGAGACGCTGCAGCGCACGGGTACCAGGGGCCACGGGGCGCCTCCCTGATCGCCTGTAGAT
CTCCCGGGCTGGCCTCCCACAAGGAGGGGAGACAATTGGGACCAACACTAGAATATCGCCCTCCCTCTGG
TCCTGAGGGAGAGGAATCCTCCTGGGTTTCCAGATCCTGTACCAGAGAGTGACTCTGAGGTTCCGCCCTG
CTCTCTGACACAATTAAGGGATAAAATCTCTGAAGGAATGACGGGAAGACGATCCCTCGAATACTGATGA
GTGGTTCCCTTTGACACACACCGGCAGCAGCCTTGGGCCCGTGACTTTTCCTCTCAGGCCTTGTTCTCTG
CTTCACACTCAATGTGTGTGGGGGTCTGAGTCCAGCACTTCTGAGTCCCTCAGCCTCCACTCAGGTCAGG
ACCAGAAGTCGCTGTTCCCTCTTCAGGGACTAGAATTTTCCACGGAATAGGAGATTATCCCAGGTGCCTG
TGTCCAGGCTGGTGTCTGGGTTCTGTGCTCCCTTCCCCATCCCAGGTGTCCTGTCCATTCTCAAGATAGC
CACATGTGTGCTGGAGGAGTGTCCCATGACAGATGCAAAATGCCTGAATGTTCTGACTCTTCCTGACAGA
CGCCCCCAAGACGCATATGACTCACCACGCTGTCTCTGACCATGAGGCCACCCTGAGGTGCTGGGCCCTG
AGCTTCTACCCTGCGGAGATCACACTGACCTGGCAGCGGGATGGGGAGGACCAGACCCAGGACACGGAGC
TTGTGGAGACCAGGCCTGCAGGGGATGGAACCTTCCAGAAGTGGGCGTCTGTGGTGGTGCCTTCTGGACA
GGAGCAGAGATACACCTGCCATGTGCAGCATGAGGGTCTGCCCGAGCCCCTCACCCTGAGATGGGGTAAG
GAGGGAGATGGGGGTGTCATGTCTTTTACGGAAAGCAGGAGCCTCTCTGACCTTTAGCAGGGTCAGGGCC
CCTCACCTTCCCCTCTTTTCCCAGAGCCGTCTTCCCAGCCCACCATCCCCATCGTGGGCATCATTGCTGG
CCTAGTTCTCTTTGGAGCTATGTTCGCTGGAGCTGTGGTCGCTGCTGTGAGGTGGAGGAGGAAGAGCTCA
GGTGGGGTGAAGGGATGAAGGGTGGGTCTGAGATTTCTTGTCTCACTGAGGGTTCCAAGACCCAGGTAGA
AGTGTGCCCTGCCTCGTTACTGGGAAGCACCATCCACAATTATGGGCCTACCCAGCCTGGGCCCTGTGTG
CCAGCACTTACTCTTTTGTAAAGCACCTGTTAAAATGAAGGACAGATTTATCACCTTGATTACGGCGGTG
ATGGGACCTGATCCCAGCAGTCACAAGTCACAGGGGAAGGTCCCTGAGGACCTTCAGGAGGGCGGTTGGT
CCAGGACCCACACCTGCTTTCTTCATGTTTCCTGATCCCGCCCTGGGTCTGCAGTCACACATTTCTGGAA
ACTTCTCTGAGGTCCAAGACTTGGAGGTTCCTCTAGGACCTTAAGGCCCTGGCTCCTTTCTGGTATCTCA
CAGGACATTTTCTTCCCACAGATAGAAAAGGAGGGAGCTACTCTCAGGCTGCAAGTAAGTATGAAGGAGG
CTGATGCCTGAGGTCCTTGGGATATTGTGTTTGGGAGCCCGTGGGGGAGCTCACCCACCCCACAATTCCT
CCTCTAGCCACATCTTCTGTGGGATCTGACCAGGTTCTGTTTTTGTCCTACCCCAGGCAGTGACAGTGCC

CAGGGCTCTGATATGTCTCTCACAGCTTGTAAAGGTGAGAGCCTGGAGGGCCTGATGTGTGTTGGGTGTT
GGGCGGAACAGTGGACGCAGCTGTGCTATGGGGTTTCTTTGCATTGGATGTATTGAGCATGCGATGGGCT
GTTTAAAGTGTGACTCCTCACTGTGACAGATACGAATTTGTTCATGAATATTTTTTTCTATAGTGTGAGA
CAGCTGCCTTGTGTGGGACTGAGAGGCAAGATTTGTTCCTGCCCTTCCCTTTGTGACTTGAAGAACCCTG
ACTTTGTTTCTGCAAAGGCACCTGC

SEQ ID NO:14 HLA-DRB3*02:02

>OU943363.1 MHCクラスII抗原についてのホモ・サピエンスHLA-DRB3遺伝子、対立遺伝子
HLA-DRB3*02:02:01

CTCTGGCCCCTGGTCCTGTCCTCTTCTCCAGCATGGTGTGTCTGAAGCTCCCTGGAGGCTCCAGCTTGGC
AGCGTTGACAGTGACACTGATGGTGCTGAGCTCCCGACTGGCTTTCGCTGGGGACACCCGACGTAAGAGC
ACATTGTGGGTGCTGAGCTACTATGGGGTGGGGGAATATAGGGAGTTGTGTTAACATTGTGCCCAGGCCA
TGTCCCTTAAGAAATTGTGAGGTTTTCTTCAGAGATTGCTCATCTTTATCAAGGGATCGCAAATTATTTC
CTCCACAAAAGGAACTTGGCTACTTGCCCTCTCCATGAGACTTGTGTAAGGGGCCTTTGTACAGGCCATT
TCTTCTCAAATCTCCACCAATAAAACCTTTGCATCACATGTCCTCAGGGTCTTTAGAGGATTTGGAAATA
AGGATGCTAAAATAAATTCCCCAAACAGCAATTCCCTTTATTATGTTGACTTATGTCAGACAAAAGGAGG
TTTTTACTGAAAATTTTGTGGGAGTCAAGGGAATTCAATGGGTCTCTCCTAGACGATCCTGGGTTATGTC
CTCCACAGGACCTGTGGTGTTGGCCCCTCTTCCTCATATGTGAGGATGGACCCAGTGGCCTCCCTAGTAT
CTCCTTTCTTTTCTTTCTGAACTCCAATGTTTATAAAGCCTGTATCCCTGTAGTGTATGTAGGTTGTCTG
ACAGAAGTTATACTTAGTGCTCTTTCTTTCTTATGGGGAAAAATCCCTGGAACTGAAGCTGAGATCATTA
GTACTTGGAATCACCTTACAGATACAGAGCATTTATGAGGTATTCTTTGGTGCCTAAAGAACTTAAGGCA
TCCTCTGAAAAACTGGCCCAGGTTAGTGTTTATTATGAATCTTTTTAACCTTTCTATACTTGTTTCTCCT
ACATCTCCTACATGCTCTAACTAGACATGACAGAAGAGATTTAACTAATGTAGTATAAATTATATGAAAT
TCTATTTTTGTAAGTCAAAAATAATCAAATATCAGAAATTTAATAATGTTCAAACTATATACTGTGTGGG
GTTACCGAGACAATGTGGACATTGTTCACATCTCATAGGGCTGAAAGTCAATGGGCAAGTCCTGGAAACT
CATTGTCTTACTGCGGTCTTGTCCTCAGTTTCATAGGTTCACCCATCATGCCCTCAGCTTTCCTTAATTA
GCCATGTCTGCTTACCTCTTCCTCCCATTTCTCTCTATTTTTCCCCAACTATGTTGTCATCATTTCCAGA
AATCTCTAAAGCTTGCACAGATCCTTAGCACTATGAGATCCATTGAAAGAGATAATATTTTTCTCTTTGA
GATAGGGCCTGCCTCTGTCACCCAGGCTGTAGCTCAGTGGTGTGATCGAGGCTCACTGCAACCTCTGCCT
CCCATGCTCAAGCAATCCTCCCTCCTCAGGCTCCAGAGTAGCTGAGAATACAGGCAGGCAACCACGCCCA
GCTAATTTTTGCAATTTTGGTAGAGAGGAGATTTTGCCATATTGCCCAGGCTGGTCTTAAACTGCTGAAC
TCAAGCAATCCTCCTGCCTTAGCCTCCCAACATGCTAGGATTATAGATGTGAGCCACTGTGCCCAGGCAA
AAGAGATGACTCTTAATAAAAAGATTTCCTTTTTCTTAAATCACTGTTTCTTTATCCGTGAATTCTTCTT
CCAACTAGAAGGAGGAGAAAGAAGTTTGCCTGTATTTATCACCGGGAGGAGAAGGGGTCTAGTGTGACAT
CAAAATGAAAGAGTGCTGGAACTTGAGCCCCTTCTTGCTTTCCAGGATCCCCACAGTGATCAGTTCCCAT
ACCCTGGTTTATTCATGTAAACCACACTTATTTTTCTCAGCAGCTACTGTGTACTGGGCTCCATTCTAGG
TTCAAATCATTCTATTTGATTAAGATAGAGAGGGTCCCGACTCTCAAGGAAGTTACAAGAGTAGAGGAGA
CAGACACTAACCCAATAAGCATTTAACAAAGAAGATAATGTTAGAGAGTCATAGTGCACTGAAGAAAAGA
CATCAGATGTGTGTTGAAAGAGAGAAATGGATTCACCTACTTTAGTTTGTATGTTTAGGGAGCTCTACCT
GAGAAAGTGATATTCAGCTGAGACAACAAAATAAGTAGACAGTCATAAAGATCTAACGGACGAAAGATTC
AGGGAGACCGAATCGAGGGAAAGCACTGGTGTGGGAAATTATGTGGAGGGAGAGAAAGAAGGCTAGAAGG
GCTGAGGTATAGAAAGCAAGGAAATGGAGAGGCAGAAGATGAGGTAGGACAAGGAGAGGAAATCAGGAGC
CTCATCATTATAGGCTCTGATGTCCACGGTAAAAAATTTGAATTTTATTTTATTTTTATTTATTTTTAAA
TTTTATTTATTTATTTATTTTGAGATGGAGTTTCATTCTTGTTGCCCAGGCTGGCATGCCATGGCGCAAT
CTCTGCTCACTGCAACCTCCACCTCCTGGGTTCAAGTGATTCTCCTGCCTCAGCTTCCCAAGTAACTGGG
ATTACAGGCACTCACCACCATACCTGGCTAATTTTTTTGTATTTTTAGTATAGATGGGGTATCACCATGT
TGACCAGGTTGATCTTGAACTCCTGACCTCAGATAATCTGTCTGCCTTGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATT
ACAGGCGTGAGCCACCACGCCCGGACTGAATTTTATTTAAATAGATATGAGAAGCTGCTGTATGGTTACA
AGGAGAGTCAATTTATATTCAACTTTTGTGTGTGTGTGTGATGGAGTCTCACTCTGTTGCCCAGGCTCGA
TTGCAGTGGCACAATCTCGGCTCACTGCAACCTCCGCCTCCCGGGTTCAAGAAATTATCCTGCCTCAGCC
TCCTGAGTAGCTGGGACCACAGGTGCATGCCACCACAGTCGGCTACTTTTTGTATTTTTAGTAGGGATGG
GGTTTCACCATGTTAGCCAAGATGGGCTCGATCTCCTGACCTTGTGATCCACCCGCCTCGGCCTCCCAAA
GTGCTGGGATTACAGGCATGAGCCACTGCGCCCAGCTTATATTCAATTATTACAATTAATTCTAGCTACT
TTGTGGGGATTGGATTGTTGGGGTTCACAAGTGGTTAGGAAGACTATTTAGGAGCACAGCAGGGAATTCT
CCAGGGAAAACAGGCTTGTGGCTTCATGGAGTGCATTAGTGATAAAGACGGTGAAAAAGATAAAGTGGAC
AGACTTCGCATGTATTTTTGCTTAGCTTGTTAATGAATTACTGTAAAGGGGGTGGAACAATCAAGTTTAT
TCCTGAGGATTTTGTTTTGACAAATAAGTGGGTGGTAGTTTTGTTTATTGAGATAGGAAAAACTATGGGA
GGAAATGATTTGAAGTGGGTGGTTGGAAATAAAAGTTTTGTTTAAATTTGAGATGATTTATTGACATTTA
TGTAGAGCAATCAGAAGGTCAGTGGCATTTAAGAGACTCATGGTGAGGCTAGGGCTTCAGATATTTATGT
TGGCAGCATCAATACGTGTAGTGTGTTAAATTCTAGGGAGTGGAAGAGGATACATAGGGAGATGGATTGT
GTGGAGAAAAAAGAAGAGGGCACAGGCCAGCAAAGGCAGCTGAGACAGAGCCCAGGGATGTTGGAGAAAA

ACCAAGAGAACATAATGAGTGTAAGTCAAGGAAAATAGATTTTTTTCAAGGAGAAGGGAGAGGCCAATTG
TGGTGAGTACCACTAAGCGGAGGGGGAAGTGAGAACTTGACAGAGAAGCAAGTGCTGGGTTTGCTGGAGT
TGATATTTGCAGTCAATGGAGTATCCAGGGAGGAAACTGGATTGGACCATTTGAAGAGCGAGTAGAAGTG
AGGACGAGGTTAAGGTTGACTGTTTTGAGTAGAACTTCCGGAAGGACTGTGCTCTGGGTTCAGGAAGCCC
GCTGAATCTAAAGGAAAAGGCTAAAGAAGCTAAAGAGACAGAGGAGGACCTGTGAACAAGAGATGCTCAG
TCATTAGCAAGGAAATACTGGAGATCCCCTGTGTGCAGTGGTGACTACTCATGCAAAAGGTCACACAGCC
AATATTTATTAGTGACATAGAATATACCAGTTATTACTCTAGGTCATGAGAATGGTGATAAATAAAATGA
ATCCGCTCGCCATCAGTATATGCCATGTAACAGTTTGCAGTGACTGTGTACCAGGCCTGTGAATTTCTGT
ATGCAATTTCAATAATGATCCTGCTGTATCTGTGGTATTTAAAAACATATACATCTCTGGAATCTAAAAT
TGAGGGATTATAAGTAAAACCCAGTATTAGAAATTTAGTGCTGGAAATCAGATTGCAGTTTAAATCTGAG
CATATAGAAAGTCCCTTTCTTCTATGTCAGCAGATGCCTTTTATGTGAGGCTTAGGTATACTACATTATT
AGACATAAACCAGTGTTTCTGCCCTATGTTTTCAGAATGACAATTCTTTATGAAACTCATAGAAGAACAG
AAGACAATTGCAAAATCATGATGAAGATACTAATTGCTTTAGAATTAAGGAATACAAAAAATAATGTGAG
TTACAGTTATAGGGATCATAAAAGTGAAAATGGGAATGTATTTGAGTGTTTATTATGTGATCAGTGCTAA
GAAGAGTCATCATTTAATTTGACACTTAACAGTAATCCTGTGAGGATTATGCTATTATTAAATGCATTTG
ATAGATTACAAAAAGGCTTACTGTTGGCAAAAATTGACCCAAGTAGAAGAGGTCACCTTTTTATTCAGAT
TTTCTGATTGTAGAGTTTGAGAGTTTTTCCATCATTAGGGAGTAGTGACTATATTGTGTCTGAATTATTG
ACAGAATTTCTGATATTCATATATACCAGGTTGTTTCTTTGAGTGGGGACAGAGATGCAAGGGCTGCTAG
TTCCAATGTACAGGAGAAACTTTTAATCATTTTGCATTTATCATTTTAAAAGTTCAGTATGTCTATAATG
GTCATGTGTTGACAAACACAAGGAAGTATTAAATCACTCCTCCTTCTGAGGTTTGACTAGCAAATTGGGC
AAGAGTTACCAAATAAAATACATGTTCCTAGTTAAATCTGAATTTCAGATACACGACCATAATTTATTGG
AAATCCAAATTTAATTGGGCACCCTCTGGTTTTATTTGCCAAATCTGTCAACTCTAAGTGAGACACATGG
ACATGGATTACAGTGCTACCCATGCAAGCCACAGTGACAGCAACTTCACACATGTTTACATTTTAACTTT
CTCTCTGTAAGAAAGTGCTTAGATAATTTGGTGATAAAAAGATAGCCATTGTTTGATCCAGGGTGGACAC
CTCTCTGCCATCGTTTCTAAAGGGCAAACGGAGATTTCTGCAGGTCTTGCTCACAGTCTGGGGACCTGCT
CATGTTTTGAAACTGTCTGTATCAGAATGTCATTTTCTTGGTTTCTCCCTTTCTGAGGGGACTTGACTAC
AAAACCAAGAGTTCTGCCTCTGGCCAAGGCTGGAAATGTGATGCCTGCTAGTATTGTTGGGAGTGGGAGA
CTGAGAGAAATGAGTTAGTTGGGGCATTTAACGGGAATAAAATAGCTGTGGTTGTGATTCATTACTATAG
ATAATTAGTGGACCAGTGGCGGAGAAATTAAGAAAAAAGATGATGTGAACGATAAATGATATGATTAGTG
ACTGCTTGGTAAGGCAAGGAAATCATTAAATCTTGGTTCTCATCAAGTTCATTTTCTGAAAAGATAGCAC
TGCATTGGGACCAGAATTCTACAAAACATTCTTTTTACATAGGACCAAGATTTTCAAGAAATATTTTTCA
ATACAATTCTCAGCTGCTCCATAACTAATAGTAGCTTGTTCAACACAGATTTTTTTAGATGGTTCACACC
TGTGGTTCTTACCCAGGGATAGTTCACCACCCCTCCCTTCCCTCCCATCATCCTTGGGGAACAGTGACAA
TGTTTGGAAAAATTTTTGGTTGTCACAACAGGGGTTTCTTCTGATATTTAATGAGTAGAAGCCAGGAACA
CTGCTAGAGAACCTACAATGTTCAGAACAGCCTCCGCCATCAACAAAGAATTATCTGGTCCAAAATGTCA
ATAGTGCTGAGGCTGAGAGCACTGCTTCACGCTGTGCTCTTTCTGAAAATTCTACACTCACATCTGTTAT
ACACTCACCACACAGTTCAGTTTTTCATAGTTTATTTTTGCTTCTTCCATTATAAAAAATTAGACAGTTG
CATAAATTTAACCACTTTCTTGTTGAATCCATTTAGTCAATGCAAGCTCAGTATTTTCATATTTAGTTTT
TGCCTTATGCAATATTTTTCAACATTTTCATGAGTTGTTGGTCATCACCATCTCTATTAACTTTCAACAA
CTTGCTCTTGTAAGTCACAAATAGTGATGCTGCTGAAATTATTTCTCACTAACATGCCTCAGATTTCTGT
AGTGATTCTACATTTTATATTATTCACAATGTAAAATGCTTCTATGTACTCATTTCACTTTTACCCAAGG
ATTATTTTTAAGTTATTTTTGTCATTTACACACTTCAAACATAAAGACAAAAACATCAAAAATATATACT
GTGTTTTACATAGGTGTCTATTTTCACACATATATGTATGTATGTTTATATGTATGGAAACTACAGAAGC
ACATGTCGCCAATAAGAGCTCTGAGACACCTTTGACCACTTACCCTTATCAGATGAGATTTGCCAAATGA
GTTGTGGAAACAAGTTTTTTAAACTGAATTTCTGAGCTTTGTGAATTTAGAAATGCAAAGGAAAGTTTGT
GGACATTTACAGGGATCATGGTTTTATTGTCCTTTAAACTCTTCGATACTTTACCATTGTCTTACTATAA
ATCCAAAATCCTAACCCCACCCACGAGGCTTTAAATACCTGGCTTCTTGTGATTTCTCCAGGCTAATCTT
TTACCCTCCTTCCCCTCAGCCTCTCTGCTTTAGTGAACTTTCTCCTAGTTTTTTGAAGAAGTTCATCAAT
TCAAGCTTTTGTAGATGGGATTTCCTAAACCTGAAATGTGCCTCCCGTTTTGTCCAAACAGACACGGGCT
CCACTCTGCCCCCTGGCTCACACCTGCTTAACCCGTCAAGTCACATCTGAACTGTCACTCTTTAGAGGGT
CCTTCTCTGGCACCCTAATGTAATTGAGATCATCCTATTATTCTCTGCTCTAGAACTTCCCACTTCCGAG
ATTTCTCATTCCTGTCTAACCTCTTGTGTGTTTGGTGTTTGGCCATCGCTTTCACTGCTCTTTAAGCTCC
CCCAGCGGAGTGGAGAGGTCTGTTTTCCCTTGTTTGGATTCCTAGAGGCAGCGCAGGCCAGACACAAGGT
CATCACTAAGAAAGTGTTCACAGGATGAACGCGGTGGGTGCTGTTTAAGGAACCGGTAAACATGTGGGAT
GAGAGAAGGAGCAGAGAGTGTTTTTCGGGTGGAGGCTCCCAGGAGGAGGAGGGGCGGGCTGCGGTGCTGG
GCGGATCCTCCTCCAGCTCCTGCTTGGAGGTCTCCAGAACAAGCTGGAGGCAGGGATGGGGGGTCCCAAA
AGCCTGGGGATGAGAAGGGGTTTCCCCGCATAGTCCCCCAGGCCCCCGTTCGCCTCAGGAAAACGGAGGA
TGAGCTCCTGGGCTGCTGGTGGTGGGCGTTGCGGGGGGGGCCGGTTAAGGTTCCCAGTGCCCGCACCCGG
CCCAGGGGGCCCCGGATGGCGGCGTCGCTGTCAGTGTCTTCTCAGGAGGCCGCCTGTGTGACCGGAGCAT
TCGTGTCCCCACAGCACGTTTCTTGGAGCTGCTTAAGTCTGAGTGTCATTTCTTCAATGGGACGGAGCGG
GTGCGGTTCCTGGAGAGACACTTCCATAACCAGGAGGAGTACGCGCGCTTCGACAGCGACGTGGGGGAGT

ACCGGGCGGTGAGGGAGCTGGGGCGGCCTGATGCCGAGTACTGGAACAGCCAGAAGGACCTCCTGGAGCA
GAAGCGGGGCCAGGTGGACAATTACTGCAGACACAACTACGGGGTTGGTGAGAGCTTCACAGTGCAGCGG
CGAGGTGAGCATGTCGGGGGGCGGGGCCTGGGTCCCTGTGAGCTGGAAATCTGAGAGTGTGTGTGTGTGT
GTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGGAAGAGAGA
GACAGAGAGAGGGAGCGCGCCATCTGTGAGCATTTAGAATCCTCTCAATCCCGAGCAAGCAGTTCTGAAG
GCACAGGTGTGTGTGTAGAGTGTGGATTTGTCTGTGTCTGTGTGCCTGTTGTGGGAGGGAAAGCAGGAGG
GGGCTGCTTCTTATCCTTGGAGACTTCTGTGGAGAGGTGACAAGGGAGGTCGGTGCGGGCGGCTGGAGAG
AGAGGAGACCTTGATTGTCCTGGGTCCTTAGAGATGCAGGGAAGGAAAGTGTAAGGTGTGTGTGGGTGGG
GTGAAGGTTTAGGGGAGGAGAGCTGAGGGGTAAGGAAGGTTTGGGATAATGTGAGGAGGCCGGTTCCAGA
CTGTCCCTGGCACACACCCTTCATGTAATCTCTGAAATAAAAGTTTGTGCTGTTTGTAAAAGCATTAGAT
TAAGTTCTAGGGGAATTGAGTAGACCTCTAAGGCACCTCTGAAACTTCTTTAGGTATAAATTTCTTGCTA
GTTTTTTGTTTTTCTAGTGTGTATATTTTTACATAGTAGAAATGACAGTGAAACTAACTTTTGAATTAAA
GTTTTAACACAATTACTGTATTATTATAATGCTAATAGTTTTCTAGTAGTTACATATTATTCTTTTATAT
ATAATAGTTGTGACACAACTTAGGGATCACTTTCCCCTTTGTTGACCTTTATTATGACATTCACCAAAAG
TTGAAAATGTATGTTTCTGGTTAATTTTTAATTTATATTTTTTCATTTGAAAAAATGTGGAGAGGTCTGT
TTTTCATTCAAAAGAGTTCTTTTGAATTATTTTGACCGATTTATTGGTCAATTTTAATAACTGCTCTAAG
AATTCCCTATTTTATTTGGTAGGTAATGGACAATGATCTACTGCCTAATATCTCTAGGGCTTAGTATTTT
TCTCAGTGACTTTGTGGGTTCTTTGTACTGTAAGATTATTAACACTTTATTGATATTTGATTCAGCATTT
GCTCCAGTTTGTGGTTTGTATGTTGATTTTGAAAATTCTTTTCCATGTTAAGAATTTGAACATTTTTATT
TAATAAAATGTATTGCAAAAATTTTATTAATGATTTACAATCCATCTTAAATCTGCCATTTTGTGGTATT
TTTGTCTCTAGGTTTCTCCTTACTTCTAAAAACATTGTATTTATTGAGAGTATGCTAATGTCGGGGATTT
TCCTGGGCATAAGCACCACAAGTAATGAGTTCCAGACCCTGCCTTAATCCAAATGTGATTCTGGAAAGAA
AAATCATTTTACAACTGGCCTGATAATAATTCTGCTTGTGTTGCACGGGGGATACATTGAGCAGCTGAAT
GAAAATATAAGAACTTTCAAAACTAAAATGACGCTCCTAAATCCTTCTGTCTGCTTTAGGACTCATGCTT
TTCTAGGAACGTAAAAATTTGGAGAATCATTTCTGTCTGTCCCACCTTCCCAGGGGCAGAACCATTTCTG
TGGTGTTCTAAGGTGTGAGTGCATGGCAGTAGTATTCCTAAAAATTCATACTCGGTTTTCTCATGTACCC
AACTCTGTCCCTTTGTCTATGTACATTGCTTTAAATCATATTTTTCTGTCACGGAGTACAAGGATGATAA
ATAGGTGCCAAATGGAGCACCCAAGTGTGATGAGCCCCCTTACGGTGGAATGGAGTGAGAAGCTTTCTGA
TCTCATAAATTGAAGGCTATCTTCAGTCATTATGTATTTTACATAAATTAATCCTCATGTAACCCCAAGA
GGTAAATTAGTATAATTATCCTTCATTGGGGGTGACAAAGTTGAGACACAGAAGAATCAACTCTTCCAGG
ATCAACCAGTAAAAGGCAGACCTTGGATTTGAACCAGGCAACCTGGCTCAGATATCAGTTTTAATTACTA
CACTCTGTACTTTCAAAAATTTGTAAACACTTTGACAATGCATGCCAATTTCAAGTTATGAAGAAGCAAA
CGCAATTTTTCACATCTCTCAAATCTAATGGGTCCTCACTATCAAGATTAAATTCCAGGCTGATGACACT
GTAAGGCCACATGGCCAGCTGTGCTGGAGGCCTGGTCAAGGTCAGAGCCTGGGTTTGCAGAGAAGCAGAC
AAACAGCCAAACCAGCAGAATTACTCTGTCTTCCTGACTCATTCCCTCTACCTTTTTTTCTCCTAGTCCA
TCCTCAGGTGACTGTGTATCCTGCAAAGACCCAGCCCCTGCAGCACCACAACCTCCTGGTCTGCTCTGTG
AGTGGTTTCTATCCAGGCAGCATTGAAGTCAGGTGGTTCCGGAACGGCCAGGAAGAGAAGGCTGGGGTGG
TGTCCACGGGCCTGATCCAGAATGGAGACTGGACCTTCCAGACCCTGGTGATGCTAGAAACAGTTCCTCG
GAGTGGAGAGGTTTACACCTGCCAAGTGGAGCACCCAAGCGTAACGAGCCCTCTCACAGTGGAATGGAGT
GAGCAGCTTTCTGATTTCATACATTTCTCACCCACCAAGAAGGGGACTGTGCTAATCCCTGAGTGTCAGG
TTTCTCCTCTCCCACGTCCTATTTTCATTTGCTCCATGTTCTCATCTCCATCAGCACAGGTCACTGGGGA
TAGCCCTGTAACAGTGTGTAGAAACACCTGTACTCCCTGTGGAATCAGTCATGCTTTTTTTTTTTTGAAC
CTCCCCATGATGTCACAGGTCAGGGTCACCCGATCTCCCCAAGCTCCAGGCCCTGCTTCTGGGTCTGAGA
CTGAGTTTCTGGTGCTGCTGCTCTGAGTTACTTGTTTTGATCTGGGAAGAGGGGAAGCATAGGGGCCTAC
CTGACATGAGGGGAGTCCAATCTCAGCTCTACCTTTTATTAGCTCTGTCACTCTAGACAAACTACTTAGC
TTCATTGAGTCTCAGGCTTTCTGTGGATCAGATGTTGAACTCTTGCCTTACATCAAGGCTGTAATATTTG
AATGAGTTTGATGTCGGAACCTTGTAACTGTTCAGTGTGATTTGAAATCCTTTTTTTCTCCCGAAATGGC
TAGTTATTTTAGTTCTTGTGGGGCAGCCTTCTTCCCCATTTTCAAAGCTCTGAATCTTAGAGTCTCAAGT
AAAGAGGTTCAATCTGGAATAAGCATCACTAAACCTGGCTTCCTCTCTCAGGTGCACGGTCTGAATCTGC
ACAGAGCAAGATGCTGAGTGGAGTCGGGGGCTTTGTGCTGGGCCTGCTCTTCCTTGGGGCCGGGCTGTTC
ATCTACTTCAGGAATCAGAAAGGTAAGGAGTCTTTGGTAGCTGGCTCTCTCCATAGGCTTTTCTGGAGGA
GGAACTATGGCTTTGCTGAGGTTAGTTCTCAGTATATGAGTGGCCCTGAATAAAGCCTTTCTTTCCCCAA
ACGGCTCTAATGTCCTGCTAATCCAGAAATCATCAGTGCATGGTTACTATGTGAAAGCATAATAGCTTGT
GGCCTGCAGAGACAAGAGGAAGGTTAACAAGTAGGGGTCCTTTGGTTTGAGATCTTGGAGCAAATTAAGG
AAGAGCCACTAAAGTTAATGGAATTACACTGGATCCTGTGACAGACACTTCATGCTTCATGGGTCACATG
GTCTGTTTCTGCTCCTCTCTGCCCTGGTTGGTGTGGGTTTTGGTGTTAGAACTCTCCGGTGGGAGATCTG
GGACTGGGATATTGTGTTGGAGGACAGATTTGCTTCAATATCTTTTAAGTGTATATCTTTTCCTCTTTTT
CCCAGGACACTCTGGACTTCAGCCAACAGGTAATACCTTTTAATCCTCTTTTAGACACAGATTCAGTTTC
TCCAGTGAGAGGTGAAGCCAGCTGGACTTCTGGGTTGGGTGGGGACTTGGAGAACTTTTCTGTCTTACAA
GAGGTTTCTAAATGCACCAATGAGTGCTCTGTAAAAACACACCAATGAGTGCTCTGTAAAAATTGACACT
CTGTGGCTCGCTAGATGTTTGTAAGATGGACCAATCAGCACTCTGTAAAATGGACCAATCCACACTCTGT

AAAATGGACCAATCAGCACTCTTTAAAATGGACCAATCAGCAGGATACGGGCAGGGACAAATAAGGGAAT
AAAAGCTGGTCACCCTAGCCAGCACCGGCAACCTGCTTAGGTCCTTTTCTATGCTGTGGAAGGTCTGTTC
TTTCACTCTTCACAATAAATCTTGTGCTCACTCTTTGGGTCCGTGCCACCTTTAAGAGCTATAACACTCA
CTGCAAGGGTCTGTGGCTTCACTCTTGAAGTCAGCCAGACCCTGAACCTACCGGAAGGAACAAACTCAGG
ACACACTAGAATGATGGTAGAGGTGATAAGGCATGAGACAGAAATAATAGGAAAGACTTTGGATCCAAAT
TTCTGATCAGGCAATTTACACCAAAACTCCTCCTCTCCACTTAAAAAAGGCCTGTGCTCTGCAGGACTAT
TGGCTCTGGGAGACTCAGGAACTTGTTTTTCTTCTTCCTGCAGTGTTCTCATCTGAGTCCTTCAAAGAGG
GGGAAAGAAACGTTAGTAGAGCCAGGTTGAAAACAACACTCTCCTCTGTCTTTTGCAGGATTCCTGAGCT
GAAGTGCAGATGACAATTTAAGGAAGAATCTTCTTCCCCAGCTTTGCAGGATGAAAAGCTTTCCCGCCTG
GCTGTTATTCTTCCACGAGAGAGGG

SEQ ID NO:15 HLA-DRB4*01:01

>OU231294.1 MHCクラスII抗原についてのホモ・サピエンスHLA-DRB4遺伝子、
対立遺伝子HLA-DRB4*01:01:01:01

AACCTTTTGAGTACTAAATTAAAACAATCCTTTAAAGAAGACAATTGTTTCAGAGGAGGACCTTCATACA
GCATCTCTGACCAGCAACTGATGATGCTAGTGAACTCAGATGCTGACTGGTTCTCCAACACGAGATTACC
CAATCAAGGAGCAAGGAAATCAGTAACTTCCTTCCTATAATTTGAAATGTGGGTGGAGGGGGGTCATAGT
TCTCCCTGAGTGAGACTTGCCTGCTGCTCTGACCACTGGTCTTGTCCTCTTCTCCAGCATGGTGTGTCTG
AAGCTCCCTGGAGGCTCCTGTATGGCAGCGCTGACAGTGACATTGACGGTGCTGAGCTCCCCACTGGCTT
TGGCTGGGGACACCCAACGTAAGTGCACATTGTGACTGCAGAGCTACTATGGGGTGGGGGCAAAAATAGG
AAGTTTTGTTAACATTGTGCCCAGGCCATGTCTCTTATGAAATTGTGACACTTTCTTCAGAGATTGCCCA
TCTTTATCAGATGGATCCCAAATTATTTCCACCACACAAAAGGCGCTTGGCTACTTGTCCTGTCCATGAGAT
TTGTGTAAAGGGCCTACACACAGGTCATTTCTTCTCAAATCTCCACCAATAAAACCTATGCATCACATGT
CCTCAGGGTCTTTAGAGGATTTAGAAATAAGTATGCTAAAATAATTTCCCCATACAGCACTTCCCTTTAT
TATGTTGACTTATGTCAGACAAAAGGAGGTTTTTACTGAAAATTTTGTGGGAGTCAAGGGAATTCAAAGG
GTCTCTCCTAGACGATCCAGTGTTATGTCCTCCACAGGACCTTTGGTGTTGGCCCCTCTTCCTCATATGT
GAGGATGGATCCAGTGGCCTCCCCATTATCTCCTTTCTTTTCTTTCTGAACTCCAATGTTTATAAAGCCT
GTACCCCTGTTGCTTATGTAGGTTCTCTGACAAAAGTTATACTTAGTGCTCTTTCTTTCTTATGGGGAAA
AATCCGTGGAACTGAAGCTGAGATCTTTAGTACGTGGAGTCACCTTACAGATACAGAGCATTTATGCGGT
ATTCATTGGTGCCTAAAGAACTTTAGGCATCCTCTGGAAAACCGGCCCAGGTTAGTGTTTATTATGAATC
TTTTTTAACCGTTCTATACTTGTTTCTCCTACATCTCTTACATGCTCTAACTAGACATGACAGAAGAGAT
TTAACTAATGTAGTATAAATTGTATGAAATTCTATTTTTGTAAGTCAAAAATAATCAAATATCAGAAATG
TAATAATGTTCAAACTATATACTCTGTGTGGGGTTTTTGAGACAATGTGGACATTGTTCATGTCTCATAA
GGCTGAAAGTCAATGAGCAAGTCCTGGAAACTCATTGTCTTACTGGGGTCTTGTCCTAAATTTCATAGGT
TCACCCATCATGCCCTCAGCTTTCCTTAATTAGCCATGTCTGCTTACCTCTTCCTCCACTTTCTCTCTTT
TCCCCAGCTATGTTGTCATCATTTCCAAAAATCTCTAAAGCTTGCACAGATCCTTAGCACTATGAGATCC
ATTGAAAGACATAATTTTTTTCTTTTTGAGATAGGGCCTAGCTCTGTCACCCGGGCTGTAGCTCAGTGGT
GTGATCGAGGCTCACTGCAACCACTGCCTCCCATGCTCAAGCGATCTTCCCTCCTCAAGCTCCGGAATAG
CTGGGAATAGAGGCAGGCAACCACGCCCAGCTAATTTTTTAATTTTGGTAGAGATGAGATTTTGCCATGT
TGCCCAGGCTGGTCTTAAACTGCTGGACTCAAGCAATCCTCCTGCCTTGGCCTCCCATCGTGCTAGGATT
ATAGATGTGAGCCACTGTGCCCAGGCAAAAAGAAATGACTCTTAATAAAAAAAATTTCCTTTTTCTTAAA
TCACTGTTTCTTTATCTGTGAATTCTTCTTCCAAGTAGAAGGAGGAGAAAGAAGAAGTTTGCCTGTATTT
CTCACCGGGGGGAGAAGGGGTCTAGTGTGACATCAAAATGAAAGGGTGCTGGAGCTTGAGCCCCTTCTTG
CTTTCCGGGATCCCCACAGTGATCAGTTCTCATACCCTGGTTTATTCGTGTAAACCACACTTATTTTTCT
CAGCAGCTACTGTGTACTAGGCTCCATTCTAGGTTCAAATCATTCTATTTGAGTAAGATAGAGAGGGTCC
CGACTCTCAAGGAAGTTACACAACAATAGAGGAGACAGACACTAACCCAATAAGCATTTAACAAAAAAGA
AAATGTTAGAGAGTCATAGTGCACTGAAGAAAAGACAACAGGTTTGTCGGAACGATAGAAATGGATTCAC
CTACTTTAGTTCATATGTTTAGGGAGCCCTACCTGAGAAAGTGACATTCAGCTGAGACAACAAAGTAAGT
AGACAGTCGTGAAGATCTAACGGACGAAAGTTCCAGGGAGACTGAATCGAGGGAAAGCCCTGGTGTGGGA
AATTATGTGGAGGGAGAGAAAGAAGGCTAGAGGGGCTGATGTATAGGAAGCAAGGAAATAGGGGGGCAGA
AGATGAGGTAGAACACAGAGAGGAAGTCAGGAGCCTCATCATATTAGGCTCTGAAATCCACGGTAAAAAA
TTTGAATTTCATTTATTTATTTATTTTGAGACGGAGTTTCATTCTTGTGGCCCAGACTGGAGTGCAATGG
CACAATCTCGGCTCACTGCAACCTCCGCCTCCTGGGTTCAAGTGATTCTCCTGCCTCAGCTTCCCAAGTA
GCTGGGATTACAGGCACCCACCACCATACCTGGCTATTTTTTTTGTATTTTTAGTGGAGATGGGGTATCAC
CATGTTGACCAGGCTGGTCTCGAACTCCTGACCTCAGATAATCTGTCTGCCTTGGCCTCCCAAAGTGCTG
GGATTACAAGAGTGGGCCACTGTGCCCAGACTGAATTTTATTTAAATAGATATGAGAAACTACTGTATGG
TTACACGGAGAGTCAATTTATATTCAATTTTGTGTGTGTGTGTTTGTGAGATCGAGTCTTGCTCTGTTGC
CCAGGCTAGATTGCAGTGGCACAATCTCGGTTTACTGCAACCTCTGCCTCCCAGGTTCAAGCGATTCTAT
TGCCTCAGCCTCCCGAGTAACTGGGACCACAGGCGCATGCCACTACACCCGGCTAATTTTTTGTATTTTT
AATAGGGATGGGGTTTCACCGTGTTAGCCAGGTTGGTCTCGATCTCCTGACCTCGTGATCTGCCCACCTT
GGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCGTGAGCCACTGCACCCGGCCTATATTCAATTTTTAAAACTAA

CTCTAGCTACTCTGTAGGAATTGGATTGTTGGGGTTCAAAAGTGGTCAGGAAGACTATTTAGGAGCACAG
CAGGGAATTATCCAGGGAAAACAGGCTTGTGGCTTCATGGAGTGCATTAGTGATAAAGAGAGTGAAAAAG
ATAAAGTGGACAGACTTGGCATGTATTTTTGCTTAGCTTGCTAATGAATTACTGTAAAGGGGTTAGAACA
ATCAAGCTTATTCCTAAGGATTTTGTTTTGACAAATAAGTGGGTGGTAGTGTTGTTTATTGAGATAGGAA
AAACTATGGGAGGAAATGATTTGAAGTGGGTGGTTGGAAATAAAAGTTTTGTTTAAATTTGAGATGATTT
ATTGACATTTATGTGGAGCAATCCGAAGGTCAATGGCATTTAAGAGACTCATGGTGAGGTGAAGCTAGGG
CTTCAGGTATTTATGTTGGCGGCATCAATAAGTGTAGTGTGTTAAATTCCAGGGAGTGGAAGATGATACA
TAGGGAGATGGATTGTGTGGAGAAAAAAGAAGAGGGTACAGGCCAGCAAAGGGGGCTGAGAAAGAGCCCA
GGGAGGCTGGAGAAAACCCAAGATAACATAATGCGTGTAAGTGAAGAAAAACAGATTATTTTCAAGGAGA
AGGGAGAGGCCAATTGTGGTGAGTACCACTAAGAGGAGAGGGAAGTGAGAACGTGACAGAGAAGCAAGTG
CTGGGTTGCTGGTTTGCTGGAGTTGATATTTGCAGTCAATGGAGTATCCAGGGAGGAAACTGGATTGGAC
CATTTGAAGAGCAAGTAGAAGTGAGGACGAAGTTAAGATTGACTGTTTTGAGTAGAGAGCTTCAGGGAAG
GACTGTGCTCTGGGTTCAGGGAGCCAGCTGATTCTAAAGGAAAAGGCTAAAGAAGCTGAAGAACCAGCTT
TCCCAGCACCATTTATTAAATAGGGAATCCTTTCCCCATTTCTGGTTTTTGTCAGATTTATCAAACATCA
GATGGTTGTAGATGTGTGGTATTATTTCTGAGGGCTCTGTTCTGTTCCATTGGTCTATATCTCTGTTTTG
GTACCAGTACCATGCTGTTTTGGTTACTGTAGGCTTGTAGTACAGTTTGAAGTCAGGCAGCATGATGCCT
CCAGCTTTGTTCTTTTGGCTTAGGATTGTCTTGGCAATGCGGGCTCTTTTTTGGTTCCATATGAATTTTA
AAGTAGTTTTTTGCAATTCTGTGAAGAAAGTCATTGGTAGCTTGATGGGGATGGCACTGAATCTATAAAT
TACCTTGGGCAGTATGGCCATTTTCACGATATTTATTCTTCTTATCCATGAGCATGGAATGTTCTTCCAT
TTGTTTGTGTCCTCTTTTATTTAGTTGAGCAGTGGTTTGTAGTTCTCCTTGAAGAGGTCCTTCACATGCC
TTGTAAGTTGGATTCCTAGGTATTCTGTTCTCTTTGAAGCAACTGTGAATGGGAGTTCACTCATGATTTG
GCTCTCTGTTTGTCTGTTATTGGTGTATAAGAATGCTTGTGATTTTTTGCACATATGTAGAAAGCTAAAA
CTGGATCCTTTCTTTGCACCTCATACAAAAATTAATTCAAGATGGATTAAAGACTTAAATGTTAGACTTA
AAACCATAAAAACCCTAGAAGAAAACCTAGGCAATACCATTCGGGACATAGGCATGGGCAAGGACTTCAT
GTCTAAAATACCAAAAGCAATGGCAACAAAAGTCAAAATTGACAAATGGGATCTGATTAAACTAAAGAGC
TTCTGCACAGCAAAAGAAACTACCATCAGAGTCAACAGGCAACCTACAGAATGGGAGAAAATTTTTGCAA
TCTACTCATCTGACAAAGGGCTAATATCCAGAATCTACAAAGAACTCAAACAAATTTACAAGAAAAAAAC
AAACAACCCCATCCAAAAGTGGGCAAAGGATATGAACAGACACTTCTCAAAAGAAGACATTTATGCAGCC
AACAGACACATGAAAAAATGCTCATCATCACTGGCCATCAGAGAAATGCAAATCAAAACCACAATGAGAT
ACCATCTCACACCAGTTAGAATGGCAATCATTAAAAAGTCAGGAAACAACAGGTGCTAGAGAGGATGTGG
AGAAATAGGAACACTTTTACACTGTTGGTGGGACTGTAAACGAGTTCAACCATTGTGGAAGACAGTGTGG
TGATTCCTTAAGGATCTAGAACTAGAAATACTGTTTGACCCAGCCATCCCATTACTGGGTATATACCCAA
AGGATTATAAATCATGCTGCTATAAAGACACATGCACACGTATGTTTATTGTGGCACTATTCACAATAGC
AAAGACTTGGAACCAACCCAAATGTCCATCAATGATAGACTGGATGAAGAAAATGTGGCACATACACACC
ATGGAATACTATGCAGCCATAAAAAAGGATGAGTTCATGTCCTTTGTAGGGACATGGATGAAGCTGGAAA
CCATAATTCTCAGCAAACTATCACAAGCAGAAAAAAACCAAACACCACATGTTCTCACTCATAGGTGGGA
ATTGAACAATGAGAACACTTGGACACAGGAAGAGGAACATCACACACCGGGGGGAGGGGGGAGGGATAGC
ATTAGGAGATATGCATAATGTAAATGACGAGTTAATGGGTGCAGCACACCAACACGGCACATGTATACGT
GTGTAACAAACCTGCACATTGTGCACATGTACCCTAGAACTTAAAGTATAATAAAAAATAAATAAATAAA
TAAATAAATAAAAAGAAGCTGAAGAGAAGGAGGAGGACTTGTGAACCAGAGATGCTCAGTCATTATTAGC
GAGGAAATGCTAGAGAGCCCCTGTGTGCAGTGCTGACTACTTATGCAAAAGGTCACACAGCCAATATTTA
ACACAGCCAGTATTTCACACAGCCAATATTTATTAATGACATAGCATACATATACCAGTTATTACTCTAG
GTCATAAGAATGGAGTGATAAATAAAATGAATCTGGTCGCCATCAGTATATGCCAGGTAACATTTTGCAG
TGACTGTGTACCAGGCCTATGAATTTCAGTATGCAATTTCAATAATTATCCTGTTGTATCTGTGGTATTT
AAAAAACATATACATCTCTGGAATCTAAAATTGAGAGGATATGAGTAAAACCCAGTGTTACAAATTTAGT
GCTGGAAATCAGATTGCAGTTTAAATCTGAGCATGTAGAAAGTCCCTTTCTTCTATGTCAGCAGATGCCT
TTTGTGTGAGGTTTAGGTATACTGCTTTATTAGACATAAACCAGTGTTTCTGCCCTATGTTTTCAGAATG
ACAATTCCTTATGAAACTAATAGAAGAACAGAAGACAATTGCAAAATCATGATGAAGATACTAATTGCTC
TAGAATTCAGGAATACATAAAATGATGTGAGCTGCAGTTATAGGGATCATAAAAGTTAAAATGGGAATGC
ATTTGAGTGTTTATTATGTGATCAGTGCTAATAAGAGTCATCATTTAATTTTACACTTAACAGTAATCCT
GTGAGGATTACGCTATTATTAAATGCATTTGATAGATTACAAAAAGGATTATGGTTGGTAAAAATTGCCC
CAAGTAGAAGAGATCATGTTTTTTTATTCAGGTTATCTGATTCTAGAGTTTGAGAGTTTGACCATCATTAG
TGAGTAGTGACTATATTGTGTCTGAATTATTGACAGAATTTCTGATATTCAAATGTACCAGGTTGCTTCT
TAGAGTGCAGACAGAGATGCAAGGGCTGCTAGTTCCGATGTATAGGAGAAACTTTCATTCATTTCACATT
TATCATTTTAAAAGTTCTGTATGTCTATAATGGTCATGTGTTGAAGAACACAAGGAAGTATTAAATCACT
CCTTCTTCTGAGGTTTGACTAGCAAGTTGGGCTAGAGTTACCAAATAAAATACATGTTCCTAGTTAAATC
TGAATTTCAGATACACAACCATGATTTCTTGGAAATTCAAATTTACCTGGGCATCCTCTGGTTTTATTTG
CCAAATCTGTCAACCCTAAGTGAGACACATGGACATGGATTACAGTGCTAGTCATGCAAACCACAGTGAC
AGCAACTTCACACATGTTTATTTTTTAACTTTCTGTCTGTAAAGAAAGTACTTAGATAATTTAGGGATAA
AAAGATAGACATTGTTTGATCCAGGGTGCACACCTCTCTGCCATCATTTCTAAAGGGCAAAGGGACATTT
CTGCAGGTCTTGCTCACAGTCTGGGGACCTGCTCGTTTTTGCAAACTGTCTGTATGAGTATGTCATTTTC

TTGGTTTCTCCCTTTCTAAGGGGACTTGACTGCAAAACCAGGAGTTCTGCCTCTGGCCAAGGCTGGAAAT
TTGATGCCTGCTGGTATTGTTGGGAGTGGGAGACTGAAAGAAATGAGTTAGTTGGGGCATCAAATGGGAA
ATAAAATAGCTGTGGTTGTGATTCATTATTACAGAAAATTAGTGGACCAGTGGCAGAGAAATTAAAAAAA
AAGATGATGTGAACGATAAACGATATGATTAGTGGCTACTTGGTAAGGCAAGGAAATCATTAAATCTTGG
TTCTCATCAAGTTCATTTTCTGAAAAGATAGCACTGTATTGGGACCAGAATTCTACAAAACATTCTTTTT
ATGTAGGACCAAGATTTTCAACAAATATTTTTCAATGCAATTCTCAGCGCTCCATAACTAATAGTAGCTT
GTTCAACACAGATTTTTTCGGATGGTTCACACCTGTAGTTCTTACCCAGGGATAGTTCACCACCCCTCCC
TTCCCTCCCATCATCGTTGGTGAACGGTGGCAATGTTTGGAACAATTTTTGGTTGTCACAACAGGGGTTT
CTTCTGATATTCAATGAGTAGAAGCCAGGGACACTGCTAAAGAACCTACAATATTCAGAACAGCCTCTGC
TATCAACAAGGAATTATCTGGTCCAAAATGTCAATAGTGCTGAGGCTAAGAGCACTGGTTCACACTGTGC
TCTTTCTGAAAATTCTAGGCTCACATCTTGTATACACTCACCACACAGTTCAGTTTTTTATGGTTTATTT
TTGGTTGTTTCATTATAAAAAATTAGACAGTTACATAAATTCAACCATTTTCTTGTTGAATCCATTTAGT
CAATGCAAGCTTAATATTTTCATATTTATTTTTTGCCTTATGCAATATTTTTCAACATTTTCATGAGTTG
TTGGTCATCACTATCTCTATTAACTTTCAACAACTTGCTCTTGTAAGTCACAAATAGTGATGCTGCTGAA
ACTGTTTCTCACTAACAGGCCTCAGATTTGTGTAGTGATTCTACATTTTATATTATTCACATTGTAAAAT
GCTACTATTTATTCATTTCACTTTTACCCACAGGATTATTTTAAGTTATTTTTTGTCATTTTCACACTTC
AAACATAAAGACAAAAACATCAAAAATATATACAGTGTTTTACATATGTGTATATTTTCACATATATCTG
TATGTATGTTTATATGTATTGAAACTACAGAAGCACATGTCACCAATAAGAGCTCTGAGACACCTTTGAC
CACTTACCCTTATCAGATGATATTTGCCAAATGAGTTGTGGAAACAAGTTTTTTTTAACTGAATTTCAGA
GCTTTGTGGATTTAGAAATGCAAAGGAAAGTTTGTGGACATTTACCGGGATCATGGTTTTATTCTCCTTA
AAACTCTTCAATACTTTACCATTGTCTTTAGTTAAATCCAAAATCCTAACACCACCCACGAGGCTTTTCA
ATACCTGCCTTCTTGTGATTTCTCCAGCCTAATCTTTTACCTTCCTTCCCCTCAGCCTCTCTGCTTTAGT
GAACTTTGTTCTAGTTTCTTGAAGAAGTTCATCAATTCAACCTTTTGTACATGGGATTTCCTAAACCTGA
AAATGTGCCTCCCGTTTTGTCCAGACAGACACACAGGCTCCATCCACTCTGCCCCCTGGCTCTCACCTGC
TTAACCTGTCAAGTCACATCTGAACTGTCACTCTTCAGAGGGTCCTTCTCTGGCACCCTAATGTAATTGA
GATCATCCTTTTATTCTCTGTTCCAGAACTCCACACTTCTGACGTTTCTCATTCCTGTCTAAGCTCTTGT
GTGTTTGGTTTTTGGCCATCACGTTCACTGCTCTTTAAGCTCCCCCAGCGGAGTGGAGAGGTCTGTTTTC
CTTTGCTTGGATTCCTAGAGGCAGCGCAGGGCAGGCACAAGGTCAGCACTAAGGAAGGGTTCACAGGATG
AACACGGTGGGTGCTGTTGAAGGAACCGGTAAAGCGTGTGGGATGAGAGGAGCAGAGAGTGTCTTTCAGG
TGAAGACTCCCAGAAGGAGGCCGCGTGGGCCGCGGTGCTGGGCGGATCCTCCTCCAGCTCCTGCTTGGAG
TTCTCCAGAACAGGCTGGAGGCAGGGAGGGGGTCCCCAAAAGCCTGAGGATCAGAAGGGGTTTTCCCGCC
TGGTCCCCCAGACCCCGGTTCGCCTCAGGAAGACTGAGGACGAGCCCCTGGGCTGCTGGTGGTGGGCGTT
GCGGGTGGGGCCGGTTAAGGTTCCCAGCGCCCGCACCCCGCCCAGGGAGCCCGGGTTGGTGGCGTCGCTG
TCAGTGTCTTCTCAGGAGGCCGCCCGTGTGACCGGATCGTTCGTGTCCCCACAGCACGTTTCTTGGAGCA
GGCTAAGTGTGAGTGTCATTTCCTCAATGGGACGGAGCGAGTGTGGAACCTGATCAGATACATCTATAAC
CAAGAGGAGTACGCGCGCTACAACAGTGACCTGGGGGAGTACCAGGCGGTGACGGAGCTGGGGCGGCCTG
ACGCTGAGTACTGGAACAGCCAGAAGGACCTCCTGGAGCGGAGGCGGGCCGAGGTGGACACCTACTGCAG
ATACAACTACGGGGTTGTGGAGAGCTTCACAGTGCAGCGGCGAGGTGAGCATGGTGGAGGGCGGGGCCTG
GGTCCCTGTGAGCGGGGAATCTGTGTATGTGTGTGTGTGTGTGTGTGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGA
GACAGACAGAGGAAGAGAGAGAGAGCGTGTGCCATCTGTGAGCATTTAGAATCCTCTCTATCCTTTCTTA
TGGCTGCGTAGTATTCCCTGGTGTATAGGTGCCACATTGTCTTAATCCAGTCTATCATTGATGGACATTA
GGGTTAATTCCAAGTCTTTGCTATTGTGAATAGTGTCAGTTCATGTCCTTTGTAGGGACATGGATGCAGC
TGGAAACCATCATTCTCAGCAAACTATCACAAGGACAGAAAACCAAACACCACTTGTTCTCACTCATAGG
TGGGAATTGAACAATGAGAACACATGGACACAGGAAGGGGAACATCACACACAGGGGCCTGTCGTGGGGT
GGGGGGAGCAGGGAGTGATAGCATTAGGAGATATACCTAATGTAAATGACTAGTTAATGGGTGCAGCATA
CCAACATGACACATGTGTACATATGTAACAAACCTGCACGTTGTGCACATGTATCCTAGAACTTAAAGTA
TAATAATAATAATTATATATATATATATATATATTAGAAAAACAAACAAAAAGAATCTTCTGTATCCTGA
GCAAGGAGTTCTGAAGGCACAGGTGTGTGTAGAGTGTGGATTTGTCTGTGTGGCTGTTGTGGGAGGGGAA
ACAGGAGGGGGCTGCTTCTTATTCTTGGAGGCCTCTGTGCAGAGGTGACATGGGAGGTGGGTGTAGGGGG
CTGGAGAGAGAGGAGACCTTGATTGTCCTGGGTCCTTAGAGATGCAGGGAAGGGAAGAATAAGGTGTGTG
TGGTTGGGGTGAAGGTTTAGGGGAGGAGAGCTGAGGAGTGTGGAAGGTTTGGGATAATGTGAGGAGGCCA
GTTCCAGACTGTCCCTGGCACACACCCTTCATGTAATCTCTGAAATAAAAGTGTGTGCTGTTTGTTTGTA
AAAGCATTAGATTAATTTCTAGGGGAATTGAGGAGACCTCTGAGGCACCTCTGAAGCTTCTTTAGGTCTA
AATTTCTTGCTAGTTTTTGTTTTTTTTAGGGTGTATATTTTTACATAGCAGAAATGACTGTGAAACTAACT
TTTTGAATTAAAGTTTTAACACAGTTACTATTTTATTATAATGCTAATAGTTTTCTAGTAGTTACATCTT
ATTCTTTTGTATATAATAGTTGTGACACAACTTACCTCACTTTCCCCTTTTTGTTGACCTTTATTATGAC
TTTCACCAAAAGTTGAAAATGTATGTTTCTGGTTAATTTTTACTTTATATTTTTCATTTGTAATTCTTTT
GAATTATTTTGACCTATTTATTGGCCAATTATAATTACTGCTGTAAGAATTCCCTATTTCATTTGGTAGG
GAATGTACAATGATCTACTGTCTAATATCTTAAGGGCTTAGTATTTTTCTCAGTGACTTTGTGGGTTCTT
TGTACTGTAAGATTATTAACACTTTATTGATATTTGATTCAGCATTTTCTCCAGTTTGTGGTTTGTATGT
GGATTTTGAAAAGTATTTTCCATGTTAAGAATTTGAACATTTTTATTTAATAAAATATATTGCGAAATAT

TAATTAATGATTTACAATCATCTTAAATCCACCATTTTGTGGTATTATTGTCTCCAGGTTTCTCCTTACT
TCTAAAAAAAAAACTGTATTTATTGAGTATGCTAGTGTCAGGGATTTTCCTGGGCATAAGCACCCCAAGTG
ACGAGTCCCAGACACTGCCTTAATCCAAATGTCATTCTGGAAAGAAAAATCATTTTACAATGATAGGCCT
AATAATAATTAAGCTTGTGTTGCACAGGAGATACATTGATCAGCTAAATGTAAACGTAAGAACTTTCAAA
ACTAAAATGACATTCCTTAATCATTCTCTCTGCGTTAGGACTCATGCTTTTCTAGGAACGTAAAAATTTG
AGAATCATTTCTGTCTGTCCCACCTTCCCAGGGGCAGAACCATTTCTGTGGTGTTCTAAGGTGTGAGTTC
ATGGTGGTAGTATTCCCAAAAATTCATACTCGGTTTCCTCATGTACCCAACTCTGTCCCTTTATCTACCC
ACATTGCTCTAAGTCATATTTTTCTGTCACGGTGTACAAGGATGATAAATAGGTGCCAAGTGGAGCACCC
AAGTGTGATGAGCCCCCTCACAGTGGAATGGAGTGAGAAGCTTTCTAACCTCATAAATTGAAGGCTATCT
TCAGTCATTGTTTTATATATTTTACGTGCATTAATCCTCATATAACCCCAAGAGGTAAATTAGTATAATT
ATCCTTCATTGTAGGTGACAAAGTTGAGACACAGAAGAATCAAAAAACTCTTCCAGCATCAACCAGTAAA
AGGCAGACCTTGGATTTCAACCAGGCAACATGGCTCAGATATCAGTTTTAATTACTACACTCTACTGTCA
AAGATTTGTAAACACTTTGACAATGCATGCCAATTTCAATCTATGAAGAAACAAACACAATTTTTCACAA
CATCTCTCAAATCTAATGGGTCCTCACTATCAAGATTAAATTCCAGGCTGATGACACTGTAAGGCCACAT
GGCCAGCTGTGCTGGAGGCCTGGTCAAGGTCAGAGCCTGGGTTTGCAGAGAAGCAGACAAACAGCCAAAC
AAGGAGACTTACTCTGTCTTCATGACTCATTCCCACTACCTTTTTTTTCTCCTAGTCCAACCTAAGGTGA
CTGTGTATCCTTCAAAGACCCAGCCCCTGCAGCACCACAACCTCCTGGTCTGCTCTGTGAATGGTTTCTA
TCCAGGCAGCATTGAAGTCAGGTGGTTCCGGAACAGCCAGGAAGAGAAGGCTGGGGTGGTGTCCACAGGC
CTGATCCAGAATGGAGACTGGACCTTCCAGACCCTGGTGATGCTGGAAACAGTTCCTCGGAGTGGAGAGG
TTTACACCTGCCAAGTGGAGCATCCAAGCATGATGAGCCCTCTCACGGTGCAATGGAGTTAGCAGCTTTC
TGACTTCCTAAATTTCTCACCCACCAAGAAGGGGACTGTGCTAATCCCTGAGTGTCAGGTTTCTCCTCTC
CCACATCCTATTTTCATTTGCTCCATGTTCTCATCTCCATCAGCACAGGTCACTGGGCTACTGGGGGTAG
CCCTGTAGGTGTTTCTAGAAACACCTGTACCCCCTGGGGAATCAGTCACGCCTGCCAGGCAGGAGAGGCT
GTCCCTCTTTTGAACCTCCCCATGATGTCCCAGTTCAGGGTCACCCACTCTCCCCAGGCTCCAGGCCCTG
CCTCTGGGTCTGAGACTGCGTTTCTGGTGCTGTTGATCTGAGTTGTTTGTTGTGAGAAGAGGAGAACTCT
AGGGGCCTTCCTGACATGAGGGGAGTCCAATCTCAGCTCTGCCTTTTATTAGCTCTGTCACTCTAGACAA
ACTACTTAACCTCACTGAGACTCAGGCTTTCTGTTGATCAGATTTTGAAGTTGCGCCTTACATCAAGGCT
GTAATATTTGAAATGAGTTTGATGCCTGGACCTTGTAACTGTTACAGTGTGATTTGAAAACCGTTTTTTC
CCCCAGAAATGGCTAGTTATTTTAGTTCTTACAGGGCAGCCTTCTTTCCCATTTTGAAAGCTCTGAATCT
TAGGGTCTCAATTACAGAGGTTCAATTTGGAATAAACACTAAACCTGGCTTCCTCTCTCAGGTGCACGGT
CTGAATCTGCACAGAGCAAGATGCTGAGTGGAGTCGGGGGCTTTGTGCTGGGCCTGCTCTTCCTTGGGAC
AGGGCTGTTCATCTACTTCAGGAATCAGAAAGGTGAGGAGCTTTTGGGAGCTGAATCTCCATAGGCTTTT
CTGGAGGAGGAACTATGACTTTGCTAGGGTTAGTTCTCAGTATATCAGTGGCCCTGGATAAAGCCTTTCT
TTCCCCAAATGACCTCCAATGTCCTGATAATCCAGAAATCATCAGTGCATGGTTACTATGTCAAAGCATA
ATAGCTTGTGGCCTGCAGAGATAAGAGAAAGGTTAACAAGTAGGGATTCTTTGGTTGGAGATCCTGGAGC
AAATTAAGGAAGAGCCACTAAGGCTAATGCAATTACGCTGGATCCTGTGACAGACACCTCATGCTTCATG
GGTCACATGGTCTGTTTCTGTTCCTCTCTGCCCTGGTTGGTGTGGGTTGTGGTGTTAGAGAAATCTCAGG
TGGGAGATCTGGGGCTGGGACATTGTGTTAGAAGACAGATTTGCTTCCATATCTTTTAAGTGTATATCTT
TTCCTCTTTTTCCCAGGACACTCTGGACTTCAGCCAACAGGTAATACCTTTTAATCCTCTTTCAGAAAGA
GATTCAGTTTCCCTAGAATGATGGCAGAGGTCATAAGGCATGAGACAGAAATAATAGGAAAGACTTTGGA
TCCAGATTTCTGATCAGGCAATTTACCCCAGAACTCCTCCTCTCCACTTAGAAAAGGCCTGTGCTTTGCA
GGATCATTGGCTCAGGGAGACTTAGGAACTTGTTTTTCTTCTCCCTGCAGTGCTCTCATCTGAGTCGTTG
AAAGCGGGGAAAAGAAGTTTTAGTAAAGCCAGGTCTGAAAACAATTTCCTCTGTCTCTGCAGGACTCTTG
AGCTGAAGTGCAGATGACCACATTCAAGGAAGAACCTTCTGCC

SEQ ID NO:16 HLA-DRB3*03:01

>HG993100.1 MHCクラスII抗原についてのホモ・サピエンスHLA-DRB3遺伝子、
対立遺伝子HLA-DRB3*03:01:01

CTCTGGCCCCTGGTCCTGTCCTCTTCTCCAGCATGGTGTGTCTGAAGCTCCCTGGAGGCTCCAGCTTGGC
AGCGTTGACAGTGACACTGATGGTGCTGAGCTCCCGACTGGCTTTCGCTGGGGACACCCGACGTAAGAGC
ACATTGAGGGTGCTGAGCTACTATGGGGTGGGGGAATATAGGGAGTTGTGTTAACATTGTGCCCAGGCCA
TGTCCCTTAAGAAATTGTGAGGTTTTCTTCAGAGATTGCTCATCTTTATCAAGGGATCGCAAATTATTTC
CTCCACAAAAGGAACTTGGCTACTTGCCCTCTCCATGAGACTTGTGTAAGGGGCCTTTGTACAGGCCATT
TCTTCTCAAATCTCCACCAATAAAACCTTTGCATCACATGTACTCAGGGTCTTTAGAGGATTTGGAAATA
AGGATGCTAAAATAAATTCCCCATACAGCAATTCCCTTTATTATGTTGACTTATGTCAGACAAAAGGAGG
TTTTTACTGAAAATTTTGTGGGAGTCAAGGGAATTCAAAGGGTCTCTCCTAGACGATCCTGGGTTATGTC
CTCCACAGGACCTGTGGTGTTGGCCCCTCTTCCTCATATGTGAGGATGGACCCAGTGGCCTCCCTAGTAT
CTCCTTTCTTTTCTTTCTGAACTCCAATGTTTATAAAGCCTGTATCCCTGTAGTGTATGTAGGTTGTCTG
ACAGAAGTTATACTTAGTGCTCTTTCTTTCTTTTGGGGAAAAATCCCTGGAACTGAAGCTGAGATCATTA
GTACTTGGAATCACCTTACAGATACAGAGCACTTATGAGGTATTCTTTGGTGCCTAAAGAACTTAAGGCA
TCCTCTGAAAAACTGGCCCAGGTTAGTGTTTATTATGAATCTTTTTAACCTTTCTATACTTGTTTCTCCT
ACATCTCCTACATGCTCTAACTAGACATGACAGAAGAGATTTAACTAATGTAGTATAAATTATATGAAAT

TCTATTTTTGTAAGTCAAAAATAATCAAATATCAGAAATTTAATAATGTTCAAACTATATACTGTGTGGG
GTTACCGAGACAATGTGGACATTGTTCACATCTCATAGGGCTGAAAGTCAATGGGCAAGTCCTGGAAACT
CATTGTCTTACTGCGGTCTTGTCCTCAGTTTCATAGGTTCACCCATCATGCCCTCAGCTTTCCTTAATTA
GCCATGTCTGCTTACCTCTTCCTCCCATTTCTCTCTATTTTTCCCCAACTATGTTGTCATCATTTCCAGA
AATCTCTAAAGCTTGCACAGATCCTTAGCACTATGAGATCCATTGAAAGAGATAATATTTTTCTCTTTGA
GATAGGGCCTGGCTCTGTCACCCAGGCTGTAGCTCAGTGGTGCGATCGAGGCTCACTGCAACCTCTGCCT
CCCACACTCAAGCAATCCTCCCTCCTCAGGCTCCAGAGTAGCTGGGAATACAGGCAGGCAACCACGCCCA
GCTAATTTTTGCAATTTTGGTAGAGAGGAGATTTTGCCATATTGCCCAGGCTGGTCTTAAACTGCTGAAC
TCAAGCAATCCTCCTGCCTTAGCCTCCCAACATGCTAGGATTATAGATGTGAGCCAGTGTGCCCAGGCAA
AAGAGATGACTCTTAATAAAAAGATTTCCTTTTTCTTAAATCACTGTTCCTTTATCCGTGAATTCTTCTT
CCAACTAGAAGAAGGAGAAAGAAGTTTGCCTGTATTTCTCACCAGGAGGAGAAGGGGTCTAGTGTGACAT
CAAAATGAAAGAGTGCTGGAACTTGAGCCCCTTCTTGCTTTCCAGGATCCCCACAGTGATCAGTTCCCAT
ACCCTGGTTTATTTGTGTAAACCACACTTATTTTTCTCAGCAGCTACTGTGTACTGGGTTCCATTCTAGG
TTCAAATCATTCTATTTGATTAAGATAGAGAGGGTCCCGACTCTCAAGGAAGTTACAAGAGTGGAGGAGA
CAGACACTAACCCAATAAGCATTTAACAAAGAAGATAATGTTAGAGAGTCATAGTGCACTGAAGAAAAGA
CATCAGATGTGTGTTGAAAGAGAGAAATGGATTCATCTACTTTAGTTTGTATGTTTAGGGAGCTCTACCT
GAGAAAGTGATATTCAGCTGAGACAACAAAATAAGTAGACAGTCATGAAGATCTAACGGACGAAAGTTTC
AGGGAGACCGAATCGAGGGAAAGCACTGGTGTGGGAAATTATGTGGAGGGAGAGAAAGAAGGCTAGAAAG
GCTGACGTATAGAAAGCAAGGAAATGGAGAGGCAGAAGATGAGGTAGGACACAGAGAGGAAGTCAGGAGC
CTCATCATTATAGGCTCTGATGTCCACGGTAAAAAATTTGAATTTTATTTTATTTTTATTTATTTTTAAA
TTTTATTTATTTATTTATTTTGAGATGGAGTTTCATTCTTGTTGCCCAGGCTGGAGTGCCATGGCGCAAT
CTCCACTCACTGCAACCTCCACCTCCTGGGTTCAAGTGATTTTCCTGCCTCAGCTTCCCAAGTAACTGGG
ATTACAGGCACCCACCACCATACCTGGCTAATTTTTTTGTATTTTTAGTATACATGGGGTATCACCATGT
TGACCAGGCTGGTCTTGAACTCCTGACCTCAGATAATCTGTCTGCCTTGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATT
ACAGGCGTGAGCCACCACCCCCGGACTGAATTTTATTTAAATAGATATGAGAAGCTGCTGTATGGTTACA
AGGAGAGTCAATTTATATTCAACTTTTGTGTGTGTGTGTGATGGAGTCTCACTCTGTTGCCCAGGCTAGA
TTGCAGTGGCACAATCTCGGCTCACTGCAACCTCCGCCTCCCGGGTTCAAGAAATTATCCTTCCTCAGCC
TCCTGAGTAGCTGGGACCACAGGTGCATGCCACCACAGTCGGCTACTTTTTGTATTTTTAGTAGGGATGG
GGTTTCACCGTGTTAGCCAAGATGGTCTCGATCTCCTGACCTTGTGATCCACCAGCCTCGGCCTCCCAAA
GTGCTGGGATTACAGGCATGAGCCACTGCGCCCAGCTTATATTCAATTATTACAATTAATTCTAGCTACT
TTGTGGGGATTGGATTGTTGGGGTTCACAAGTGGTTAGGAGGACTATTTAGGAGCACAGCAGGGAATTCT
CCAGGGAAAACAGGCTTGTGGCTTCATGGAGTGCATTAGTGATAAAGACGGTGAAAAAGATAAAGTGGAC
AGACTTGGCATGTATTTTTGCTTAGCTTGTTAATGAATTACTGTAAAGGGGGTGGAACAATCAAGTTTAT
TCCTGAGGATTTTGTTTTGACAAATAAGTGGGTGGTAGTTTTGTTTATTGAGATAGGAAAAACTGTGGGA
GGAAATGATTTGAAGTGGGTGGTTGGAAATAAAAGTTTTGTTTAAATTAGAGATGATTTATTGACATTTA
TGTAGAGCAATCAGAAGGTCAGTGGCATTTAAGAGACTCATGGTGAGGTGAGGCTAGGGCTTCAGATATT
TATGTTGGCGGCATCAATACGTGTAGTGTGTTAAATTCTAGGGAGTGGAAGAGGATACATAGGGAGATGG
ATTGTGTGGAGAAAAAAGAACAGGGCACAGGCCAGCAAAGTGGGCTGAGACAGAGCCCAGGGATGTTGGA
GAAAAACCAAGAGAACATAATGCGTGTAAGTCAAGGAAAATATATTTTTTTCAGGGAGAAGGGAGAGGCC
AATTGTGGTGAGTACCACTAAGCAGAGGGGGAAGTGAGAACGTGACAGAGAAGCAAGTGCTGGGTTTGGT
GGAGTTGATATTTGTAGTCAATGGAGTATCCAGGGAGGAAACTGGATTGGACTATTTGAAGAGTGAGTAG
AAGTGAGGACGAGGTTAAGGTTGACTGTTTTGAGTAGAACTTCGGGAAGGACTGTGCTCTGGGTTCAGGG
AGCCCGCTGAATCTAAAGGAAAAGGCTAAAGAAGCTAAAGAGACGGAGGAAGACCTGTGAACAAGAGATG
CTCAGTCATTAGCAAGGAAATACTGGAGAGCCCCTGTGTGCAGTGGTGACTACTCATGCAAAAGGTCACA
CAGCCAATATTTAACACAGCCAGTATTTCACAGAGCCAATATTTATTAGTGACATAGAATATACCAGTTA
TTACTCTAGGTCATGAGAGTGGTGATAAATAAAATGAATCCGCTCGCCATCAGTATATGCCATGTAACAG
TTTGCAGTGACTGTGTACCAGGCCTGTGAATTTCTGTATGCAATTTCAATAATGATCCTGCTGTATCTGT
GGTATTTAAAAACATATACATCTCTGGAATCTAAAATTGAGAGGTTATAAGTAAAACCCAGTATTAGAAA
TTTAGTGCTGGAAATCAGATTGCAGTTTAAATCTGAGCATATAGAAAGTCCCTTTCTTCTATGTCAGCAG
ATGCCTTTTATGTGAGGTTTAGGTATACTACATTATTAGACATAAACCAGTGTTTCTGCCCTATGTTTTC
AGAATGACAATTCTTTATGAAACTCATAGAAGAACAGAAGACAATTGCAAAATCATGAAGATACTAATTG
CTTTAGAATTAAGGAATACAAAAAATAATGTGAGCTACAGTTATAGGGATCATAAAAGTTAAAATGGGAA
TGTATTTGAGTGTTTATTATGTGATCAGTGCTAAGAAGAGTCATCATTTAATTTTACACTTAACAGTAAT
CCTGTGAGGATTATGCTATTATTAAATGCATTTGATATATTACAAAAAGGCTTACGGTTGGTAAAAATTG
ACCCAAGTAGAAGAGGTCACCTTTTTATTCAGATTTTCTGATTGTAGGGTTTGAGAGTTTTTCCATCATT
AGTGAGTAGTGACTATATTGTGTCTGAATTATTGACAGAATTTCTGATATTCATATATACCAGGTTGTTT
CTTTGAGTGGGGACAGAGATGCAAGGGCTGCTAATTCCAATGTATAGGAGAAACTTTCAATGATTTTGCA
TTTATCATTTTAAAAGTTCAGTATGTCTATAATGGTCATGCGTTGACAAACACAAGGAAGTATTAAATCA
CTCCTTCTTCTGAGGTTTGACTAGCAAATTGGGCAAGAGTTACCAAATAAAACACATGTTCCTAGTTAAA
TCTAAATTTCAGATACACGACCATAATTTATTGGAAATCCAAATTTAATTGGGTACCCTCTGGTTTTATT
TGCCAAATCTGTCAACCCTAAGTGGGACACATGGACATGGATTACAGTGCTACCCATGCAAGCCACAGTG

ACAGCAACTTTACACATGTTTACATTTTAACTTTCTCTCTGTAAGAAAGTGCTTAGATAATCTAGGGATA
AAAAGATAGACATTGTTTGATCCAGGGTGGACACCTCTCTGCCATCGTTTCTAAAGGGCAAAGGGAGATT
TCTGCAGGTCTTGCTCACAGTCTGGGGACCTGCTCATGTTTTGAAACTGTCTGTATCAGAATGTCATTTT
CTTGGTTTCTCCCTTTCTGAGGGGACTTGACTACAAAACCAAGAGTTCTGCCTCTGGCCAAGGCTGGAAA
TGTGATGCCTGCTAGCATTGTTGGGAGTGGGAGACTGAGAGAAATGAGTTAGTTGGGGCATTTAATGGGA
ATAAAATAGCTGTGGTTGTGATTCATTACTATAGATAATTAGTGGACCAGTGGCAGAGAAATTAAGAAAA
AAGATGATGTGAATGATAAATGATATGATTAGTGACTGCTTGGTAAGGCAAGTAAATCATTAAATCTTGG
TTCTCATCAAGTTCATTTTCTGAAAAGATAGCACTGTATTGGGACCAGAATTCTACAAAACATTCTTTTT
ACCTAAGACCAAGATTTTCAAGAAATATTTTTCAATACAATTCTCAGCTGCTCCATAACTAATAGTAGCT
TGTTCAACACAGATTTTTTCAGATGGTTCACACCTGTAGTTCTTACCCAGGGATAGTTCACCACCCCTCC
CTTCCCTCCCATCATCCTTGGGGAACAGTGACAATGTTTGGAACAATTTTTGGTTGTCACAACAGGGGTT
TCTTCTGATATTTAATGAGTAGAAGCCAGGAACACTGCTAGAGAACCTACAATGTTCAGAACAGCCTCCG
CCATCAACAAAGAATTATCTGGTCCAAAATGTCAATAGTGCTGAGGCTGAGAGCACTGGTTCACGCTGTG
CTCTTTTTGAAAATTCTACACTCACATCTGTTATACACTCACCACACAGTTCAGTTTTTTATAGTTTATT
TTTGCTTGTTCCATTATAAAAAAATTAGACAGTTGCATAAATTCAACCACTTTCTTGTTGAATCCACTTA
GTCAATGCAAGCTTAATATTTTCATATTTAGTTTTTGCCTTATGCAATATTTTTCAATATTTTCATGAGT
TGTTGGTCATCACCATCTCTATTAACTTCCAACAACTTGCTCTTGTAAGTCACAAATAGTGATGCTGCTG
AAATTATTTCTCAGTAACATGCCTCAGATTTCTGTAGTGATTCTACATTTTATATTATTCACAATGTAAA
ATGCTTCTATGTACTCATTTCACTTTTACCCAAGGATTATTTTTAAGTTATTTTTGTCGTTTTCACACTT
CAAACATAAAGACAAAAACATCAAAAATATATATTGTGTTTTACATATGTGTCTATTTTCACACATATAT
GTATGTATGTTTATATGTATGGAAACTACAGAAGCACATGTCGCCAATAAGAGCTCTGAGACACCTTTGA
CCACTTACCCTTATCAGATGAGATTTGCCAAATGAGTTGTGGAAACAAGTTTTTTAAACTGAATTTCTGA
GCTTTGTGAATTTAGAAATGCAAAGGAAAGTTTGTGGACATTTACAGGGATCATGGTTTTATTGTCCTTT
AAACTCTTCGATACTTTACCATTGTCTTACTATAAATCCAAAATCCTAACGCCACCCACGAGGCTTTCAA
TACCTGGCTTCTTGTGATTTCTCCAGGCTAACCTTTTACCCTCCTTCCCCTCAGCCTCTCTGCTTTAGTG
AACTTTCTCCTAGTTTTTTGAAGAAGTTCATCAATTCAAGCTTTTGTACATGGGATTTCCTAAACCTGAA
ATGTGCCTCCCGTTTTGTCCAAACAGACACAGGCTCCACTCTGCCCCCTGGCTCACACCTGCTTAACCTG
TCAAGTCACATCTGAACTGTCACTCTTCAGAGGGTCCTTCTCTGGCACCCTAATGTAATTGAGATCATCC
TATTATTCTCTGCTCTAGAACTTCCCACTTCCGAGATTTCTCATTCCTGTCTAACCTCTTGTGTGTCTGG
TTTTTGGCCATCGCTTTCACTGCTCTTTAAGCTCCCCCAGCGGAGTGGAGAGGTCTGTTTTCCCTCGTTT
GGATTCCTAGAGGCAGCGCAGACCAGGCACAAGGTCAGCACTAAGGAAGTGTTCACAGGATGAACGCGGT
GGGTGCTGTTTAAGGAACCGGTAAACGTGTGGGATGAGAGAAGGAGCAGAGAGTGTCTTTGGGGTGGAGG
CTCCCAGGAGGAGGCGGGGCGGGCTGCGGTGCTGGGCGGATCCTCCTCCAGCTCCTGCTTGGAGGTCTCC
AGAACAAGCTGGAGGCAGGGATGGGGGGTCCCAAAAGCCTGGGGATGAGAAGGGGTTTTCCCGCATAGTC
CCCCAGGCCCCCGTTCGCCTCAGGAAAACGGAGGATGAGCTCCTGGGCTGCTGGTGGTGGGCGTTGCGGG
TGGGGCCCGTTAAGGTTCCCAGTGCCCGCACCCCACCCAGGGAGCCCCGGATGGTGGCGTCACTGTCAGT
GTCTTCTCAGGAGGCCGCCTGTGTGACCGGAGCATTCGTGTCCCCACAGCACGTTTCTTGGAGCTGCTTA
AGTCTGAGTGTCATTTCTTCAATGGGACGGAGCGGGTGCGGTTCCTGGAGAGATACTTCCATAACCAGGA
GGAGTTCGTGCGCTTCGACAGCGACGTGGGGGAGTACCGGGCGGTGACGGAGCTGGGGCGGCCTGTCGCC
GAGTCCTGGAACAGCCAGAAGGACCTCCTGGAGCAGAAGCGGGGCCAGGTGGACAATTACTGCAGACACA
ACTACGGGGTTGTGGAGAGCTTCACAGTGCAGCGGCGAGGTGAGCATGTCAGGGGGCGGGGCCTGGGTCC
CTGTGAGCTGGAAATCTGAGAGTGTGTGTGTGTGTATGTGTGTATGTGTGTGTGTGAGAGAGAGAGACAG
AGAGGAAGAGAGAGACAGAGAGAGGGAGCGCGCCATCTGTGAGCATTTAGAATCCTCTCAATCCCGAGCA
AGCAGTTCTGAAGGCACAGGTGTGTGTGTAGAGTGTGGATTTGTCTGTGTCTGTGTGCCTGTTGTGGGAG
GGGAAGCAGAAGGGGGCTGCTTCTTATCCTTGGAGACTTCTGTGGAGAGGTGAAAAGGGAGGTGGGTGCG
GGCGGCTGGAGAGAGAGGAGACCTTGATTGTCCTGGGTCCTTAGAGATGCAGGGAAGGAAAGTGTAAGGT
GTGTGTGGGTGGGGTGAAGGTTTAGGGGAGGAGAGCTGAGGGGTAAGGAAGGTTTGGGATAATGTGAGGA
GGCCGGTTCCAGACTGTCCCTGGCACACACCCTTCATGTAATCTCTGAAATAAAAGTGCGTGCTGTTTGT
AAAAGCATTAGATTAAGTTCTAGGGGAATTGAGTAGACCTCTAAGGCACCTCTGAAACTTCTTTAGGTAT
AAATTTCTTGCTAGTTTTTTGTTTTTTTAGTGTGTATATTTTTACATAGTAGAAATGACAGTGAAACTAA
CTTTTGAATTAAAGTTTTAACACAGTTACTGTATTATTATAATGCTAATAGTTTTCTAGTAGTTACATAT
TATTCTTTTATATATAATAGTTGTGACACAACTTAGGGATCACTTTCCCCTTTGTTGACCTTTATTATGA
CATTCACCAAAAGTTGAAAATGTATGTTTCTGGTTAATTTTTAATTTATATTTTTTCATTTGAAAAAATG
TGGAGAGGTCTGTTTTTCATTCAAAAGAGTTCTTTTGAATTATTTTGACCGATTTATTGGTCAATTTTAA
TAACTGCTCTAAGAATTCCCTATTTTATTTGGTAGGTAATGGACAATGATCTACTGCCTAATATCTCTAG
GGCTTAGTATTTTTCTCAGTGACTTTGTGGGTTCTTTGTACTGTAAGATTATTAACACTTTATTGATATT
TGATTCAGCATTTGCTCCAGTTTGTGGTTTTTATGTTGATTTTGAAAATTCTTTTCCATGTTAAGAATTT
GAACATTTTTATTTAATAAAATGTATTGCAAAAATTTTATTAATGATTTACAATCCATCTTAAATCTGCC
ATTTTGTGGTATTTTTGTCTCTAGGTTTCTCCTTACTTCTAAAAACATTGTATTTATTGAGAGTATGCTA
ATGTCGGGGATTTTCCTGGGCATAAGCATCACAAGTAATGAGTTCCAGACCCTGCCTTAATCCAAATGTG
ATTCTGGAAAGAAAAATCATTTTACAATTGGCCTGATAATAATTCTGCTTGTGTTGCACGGGGGATACAT

TGAGCAGCTGAATGAAAATATAAGAACTTTCAAAACTAAAATGACGCTCCTAAATCCTTCTGTCTGCTTT
AGGACTCATGCTTTTCTAGGAACGTAAAAATTTGGAGAATCATTTCTGTCTGTCCCACCTTCCCAGGGGC
AGAACCATTTCTGTGGTGTTCTAAGGTGTGAGTGCATGGCAGCAGTATTCCTAAAAATTCATACTCTGTT
TTCTCATGTACCCAACTCTGTCCCTTTGTCTATGTACATTGCTTTAAATCATATTTTTCTGTCACGGTGT
ACAAGGATGATAAATAGGTGCCAAGTGGAGCACCCAAGTGTGATGAGCCCCCTTATGGTGGAATGGAGCG
AGAAGCTTTCTGACCTCATAAATTGAAGGCTATCTTCACTCATTATGTATTTTACGTAAATTAATCCTCA
TATAACCCCAAGAGGTAAATTAGTATAATTATCCTTCATTGGGGGTGACAAAGTTGAGACACAGAAGAAT
CAACTCTTCCAGGATCAACCAGTAAAAGGCAGACCTTGGATTTGAACCATGCAACCTGGCTCAGATATCA
GTTTTAATTACTACACTCTGTACTTTCAAAAATTTGTAAACACTTTGACAATGCATGCCAATTTCAAGCT
ATGAAGAAGCAAACGCAATTTTTCACATCTCTCAAATCTAGTGGGTCCTCACTATCAAGATTAAATTCCA
GGCTGATGACACTGTAAGGCCACATGGCCAGCTGTGCTGGAGGCCTGTTCAAGGTCAGAGCCTGGGTTTG
CAGAGAAGCAGACAAACACCAAAACCAGGAGAATTACTCTGTCTTCCTGACTCATTCCCTCTACCTTTTT
TTCTACTAGTCCATCCTCAGGTGACTGTGTATCCTGCAAAGACCCAGCCCCTGCAGCACCACAACCTCCT
GGTCTGTTCTGTGAGTGGTTTCTATCCAGGCAGCATTGAAGTCAGGTGGTTCCGGAATGGCCAGGAAGAG
AAGACTGGGGTGGTGTCCACAGGCCTGATCCATAATGGAGACTGGACCTTCCAGACCCTGGTGATGCTAG
AAACAGTTCCTCGGAGTGGAGAGGTTTACACTTGCCAAGTGGAGCACCCAAGCGTAACAAGCCCTCTCAC
AGTGGAATGGAGTGAGCAGCTTTCTGATTTCATACATTTCTCACCCACCAAGAAGGGGACTGTGCTAATC
CCTGAGTGTCAGGTTTCTCCTCTCCCACGTCCTATTTTCATTTGTTCCATGTTCTCATCTCCATCAGCAC
AGGTCACTGGGGATAGCCCTGTAACAGTGTGTAGAAACACCTGTACCCCCTGTGGAATCAGTCATGCTTT
TTTTTTTTTGAACCTCCCCATGATGTCACAGGTCAGGGTCACCCGCTCTCCCCAAGCTCCAGGCCCTGCT
TTTGGGTCTGAGACTGAGTTTCTGGTGCTGCTGCTCTGAGTTACTTGTTTTGATCCGGGAAGAGGGGAAG
CATAGGGGCCTACCTGACATGAGGGGAGTCTAATCTCAGCTCTACCTTTTATTAGCTCTGTCACTCTAGA
CAAACTACTTAGCTTCATTGAGTCTCAGGCTTTCTGTTGATCAGATGTTGAACGCTTGCCTTACATCAAT
GCTGTAATATTTGAATGAGTTTGATGTCGGAACCTTGTAACTGTTCAGTGTGATTTGAAATCCTTTTTTT
CTCCCGAAATGGCTAGTTATTTTAGTTCTTGTGGGGCAGCCTTCTTCCCCATTTTCAAAGCTCTGAATCT
TAGAGTCTCAATTAAAGAGGTTCAATTTGGAATAAACGTCACTAAACCTGGCTTCCTCTCTCAGGAGCAC
GGTCTGAATCTGCACAGAGCAAGATGCTGAGTGGAGTCGGGGGCTTTGTGCTGGGCCTGCTCTTCCTTGG
GGCCGGGCTGTTCATCTACTTCAGGAATCAGAAAGGTAAGGAGTCTTTGGTAGCTGGCTCTCTCCGTAGG
CTTTTCTGGAGGAGGAACTATAGCTTTGCTGAGGTTAGTTCTCAGTATATGAGTGGCCCTGAATAAAGCC
TTTCTTTCCCCAAACGGCTCTAATGTCCTGCTAATCCAGAAATCATCAGTGCATGGTTACTATGTGAAAG
CATAATAGCTTGTGGCCTGCAGAGACAAGAGGAAGGTTAACAAGTAGGGGTCCTTTGGTTTGAGATCTTG
GAGCAAATTAAGGAAGAGCCACTAAAGTTAATGGAATTACACTGGATCCTGTGACAGACACTTCATGCTT
CATGGGTCACATGGTCTGTTTCTGCTCCTCTCTGCCCTGGTTGGTGTGGGTTTTGGTGTTAGAGAACTCT
CCGGTGGGAGATCTGGGACTGGGATATTGTGTTGGAGGACAGATTTGCTTCAATATCTTTTAAGTGTATA
TCTTTTCCTCTTTTTCCCAGGACACTCTGGACTTCAGCCAACAGGTAATACCTTTTAATCCTCTTTTAGA
CACAGATTCAGTTTCTCTAGTGAGAGGTGAAGCCAGCTGGACTTCTGGGTTGGGTGGGGACTTGGAGAAC
TTTTCTGTCTTACAAGAGGTTTCTAAATGCACCAATGAGTGCTCTGTAAAAACACACCAATGAGTGCTCT
GTAAAAATTGACACTCTGTGGCTTGCTAGATGTTTGTAAGATGGACCAATCAGCACTCTGTAAAATGGAC
CAATCCACACTCTGTAAAATGGACCAATCAGCACTCTTTAAAATGGACCAATCAGCAGGATACGGGTGGG
GACAAATAAGGGAATAAAAGCTGGTCACCCTAGCCAGCACCGGCAACCTGCTTAGGTCCTTTTCTATGCT
GTGGAAGGTCTGTTCTTTCACTCTTCACAATAAATCTTGTGCTCACTCTTTGGGTCCGTGCCACCTTTAA
GAGCTATAACACTCACTGCAAGGGTCTGTGGCTTCACTCTTGAAGTCAGCCAGACCCTGAACCCACCGGA
AGGAACAAACTCAGGACACACTAGAATGGTGGTAGAGGTGATAAGGCATGAGACAGAAATAATAGGAAAG
ACTTTGGATCCAAATTTCTGATCAGGCAATTTACACCAAAACTCCTCCTCTCCACTTAGAAAAGGCCTGT
GCTCTGCAGGACTATTGGCTCTGGGAGACTCAGGAACTTGTTTTTCTTCTTCCTGCAGTGTTCTCATCTG
AGTCCTTCAAAGAGGGGGAAAGAAACGTTAGTAGAGCCAGGTTGAAAACAACACTCTCCTCTGTCTTTTG
CAGGATTCCTGAGCTGAAGTGCAGATGACAATTTAAGGAAGAATCTTCTGCCCCAGCTTTGCAGGATGAA
AAGCTTTCCCGCCTGGCTGTTATTCTTCCACGAGAGAGGGCTTTCTCAGGACCTGG

SEQ ID NO:17 HLA-DRB3*01:01

>MK854711.1 ホモ・サピエンス細胞株OMWのMHCクラスII抗原（HLA-DRB3）遺伝子、HLA-DRB3*01:01:02

CTCTGGCCCCTGGTCCTGTCCTCTTCTCCAGCATGGTGTGTCTGAAGCTCCCTGGAGGCTCCAGCTTGGC
AGCGTTGACAGTGACACTGATGGTGCTGAGCTCCCGACTGGCTTTCGCTGGGGACACCCGACGTAAGAGC
ACATTGAGGGTGCTGAGCTACTATGGGGTGGGGGAATATAGGGAGTTGTGTTAACATTGTGCCCAGGCCA
TGTCCCTTAAGAAATTGTGAGGTTTTCTTCAGAGATTGCTCATCTTTATCAAGGGATCGCAAATTATTTC
CTCCACAAAAGGAACTTGGCTACTTGCCCTCTCCATGAGACTTGTGTAAGGGGCCTTTGTACAGGCCATT
TCTTCTCAAATCTCCACCAATAAAACCTTTGCATCACATGTACTCAGGGTCTTTAGAGGATTTGGAAATA
AGGATGCTAAAATAAATTCCCCATACAGCAATTCCCTTTATTATGTTGACTTATGTCAGACAAAAGGAGG
TTTTTACTGAAAATTTTGTGGGAGTCAAGGGAATTCAAAGGGTCTCTCCTAGACGATCCTGGGTTATGTC
CTCCACAGGACTTGTGGTGTTGGCCCCTCTTCCTCATATGTGAGGATGGACCCAGTGGCCTCCCTAGTAT

CTCCTTTCTTTTCTTTCTGAACTCCAATGTTTATAAAGCCTGTATCCCTGTAGTGTATGTAGGTTGTCTG
ACAGAAGTTATACTTAGTGCTCTTTCTTTCTTTTGGGGAAAAATCCCTGGAACTGAAGCTGAGATCATTA
GTACTTGGAATCACCTTACAGATACAGAGCACTTATGAGGTATTCTTTGGTGCCTAAAGAACTTAAGGCA
TCCTCTGAAAAACTGGCCCAGGTTAGTGTTTATTATGAATCTTTTTAACCTTTCTATACTTGTTTCTCCT
ACATCTCCTACATGCTCTAACTAGACATGACAGAAGAGATTTAACTAATGTAGTATAAATTATATGAAAT
TCTATTTTTGTAAGTCAAAAATAATCAAATATCAGAAATTTAATAATGTTCAAACTATATACTGTGTGGG
GTTACCGAGACAATGTGGACATTGTTCACATCTCATAGGGCTGAAAGTCAATGGGCAAGTCCTGGAAACT
CATTGTCTTACTGCGGTCTTGTCCTCAGTTTCATAGGTTCACCCATCATGCCCTCAGCTTTCCTTAATTA
GCCATGTCTGCTTACCTCTTCCTCCCATTTCTCTCTATTTTTCCCCAACTATGTTGTCATCATTTCCAGA
AATCTCTAAAGCTTGCACAGATCCTTAGCACTATGAGATCCATTGAAAGAGATAATATTTTTCTCTTTGA
GATAGGGCCTGGCTCTGTCACCCAGGCTGTAGCTCAGTGGTGCGATCGAGGCTCACTGCAACCTCTGCCT
CCCACACTCAAGCAATCCTCCCTCCTCAGGCTCCAGAGTAGCTGGGAATACAGGCAGGCAACCACGCCCA
GCTAATTTTTGCAATTTTGGTAGAGAGGAGATTTTGCCATATTGCCCAGGCTGGTCTTAAACTGCTGAAC
TCAAGCAATCCTCCTGCCTTAGCCTCCCAACATGCTAGGATTATAGATGTGAGCCAGTGTGCCCAGGCAA
AAGAGATGACTCTTAATAAAAAGATTTCCTTTTTCTTAAATCACTGTTCCTTTATCCGTGAATTCTTCTT
CCAACTAGAAGAAGGAGAAAGAAGTTTGCCTGTATTTCTCACCAGGAGGAGAAGGGGTCTAGTGTGACAT
CAAAATGAAAGAGTGCTGGAACTTGAGCCCCTTCTTGCTTTCCAGGATCCCCACAGTGATCAGTTCCCAT
ACCCTGGTTTATTTGTGTAAACCACACTTATTTTTCTCAGCAGCTACTGTGTACTGGGTTCCATTCTAGG
TTCAAATCATTCTATTTGATTAAGATAGAGAGGGTCCCGACTCTCAAGGAAGTTACAAGAGTGGAGGAGA
CAGACACTAACCCAATAAGCATTTAACAAAGAAGATAATGTTAGAGAGTCATAGTGCACTGAAGAAAAGA
CATCAGATGTGTGTTGAAAGAGAGAAATGGATTCATCTACTTTAGTTTGTATGTTTAGGGAGCTCTACCT
GAGAAAGTGATATTCAGCTGAGACAACAAAATAAGTAGACAGTCATGAAGATCTAACGGACGAAAGTTTC
AGGGAGACCGAATCGAGGGAAAGCACTGGTGTGGGAAATTATGTGGAGGGAGAGAAAGAAGGCTAGAAAG
GCTGACGTATAGAAAGCAAGGAAATGGAGAGGCAGAAGATGAGGTAGGACACAGAGAGGAAGTCAGGAGC
CTCATCATTATAGGCTCTGATGTCCACGGTAAAAAATTTGAATTTTATTTTATTTTTATTTATTTTTAAA
TTTTATTTATTTATTTATTTTGAGATGGAGTTTCATTCTTGTTGCCCAGGCTGGAGTGCCATGGCGCAAT
CTCCACTCACTGCAACCTCCACCTCCTGGGTTCAAGTGATTTTCCTGCCTCAGCTTCCCAAGTAACTGGG
ATTACAGGCACCCACCACCATACCTGGCTAATTTTTTTGTATTTTTAGTATACATGGGGTATCACCATGT
TGACCAGGCTGGTCTTGAACTCCTGACCTCAGATAATCTGTCTGCCTTGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATT
ACAGGCGTGAGCCACCACCCCCGGACTGAATTTTATTTAAATAGATATGAGAAGCTGCTGTATGGTTACA
AGGAGAGTCAATTTATATTCAACTTTTGTGTGTGTGTGATGGAGTCTCACTCTGTTGCCCAGGCTAGA
TTGCAGTGGCACAATCTCGGCTCACTGCAACCTCCGCCTCCCGGGTTCAAGAAATTATCCTTCCTCAGCC
TCCTGAGTAGCTGGGACCACAGGTGCATGCCACCACAGTCGGCTACTTTTTGTATTTTTAGTAGGGATGG
GGTTTCACCGTGTTAGCCAAGATGGTCTCGATCTCCTGACCTTGTGATCCACCAGCCTCGGCCTCCCAAA
GTGCTGGGATTACAGGCATGAGCCACTGCGCCCAGCTTATATTCAATTATTACAATTAATTCTAGCTACT
TTGTGGGGATTGGATTGTTGGGGTTCACAAGTGGTTAGGAGGACTATTTAGGAGCACAGCAGGGAATTCT
CCAGGGAAAACAGGCTTGTGGCTTCATGGAGTGCATTAGTGATAAAGACGGTGAAAAAGATAAAGTGGAC
AGACTTGGCATGTATTTTTGCTTAGCTTGTTAATGAATTACTGTAAAGGGGGTGGAACAATCAAGTTTAT
TCCTGAGGATTTTGTTTTGACAAATAAGTGGGTGGTAGTTTTGTTTATTGAGATAGGAAAAACTGTGGGA
GGAAATGATTTGAAGTGGGTGGTTGGAAATAAAAGTTTTGTTTAAATTAGAGATGATTTATTGACATTTA
TGTAGAGCAATCAGAAGGTCAGTGGCATTTAAGAGACTCATGGTGAGGTGAGGCTAGGGCTTCAGATATT
TATGTTGGCGGCATCAATACGTGTAGTGTGTTAAATTCTAGGGAGTGGAAGAGGATACATAGGGAGATGG
ATTGTGTGGAGAAAAAAGAACAGGGCACAGGCCAGCAAAGTGGGCTGAGACAGAGCCCAGGGATGTTGGA
GAAAAACCAAGAGAACATAATGCGTGTAAGTCAAGGAAAATATATTTTTTTCAGGGAGAAGGGAGAGGCC
AATTGTGGTGAGTACCACTAAGCAGAGGGGGAAGTGAGAACGTGACAGAGAAGCAAGTGCTGGGTTTGGT
GGAGTTGATATTTGTAGTCAATGGAGTATCCAGGGAGGAAACTGGATTGGACTATTTGAAGAGTGAGTAG
AAGTGAGGACGAGGTTAAGGTTGACTGTTTTGAGTAGAACTTCGGGAAGGACTGTGCTCTGGGTTCAGGG
AGCCCGCTGAATCTAAAGGAAAAGGCTAAAGAAGCTAAAGAGACGGAGGAAGACCTGTGAACAAGAGATG
CTCAGTCATTAGCAAGGAAATACTGGAGAGCCCCTGTGTGCAGTGGTGACTACTCATGCAAAAGGTCACA
CAGCCAATATTTAACACAGCCAGTATTTCACAGAGCCAATATTTATTAGTGACATAGAATATACCAGTTA
TTACTCTAGGTCATGAGAGTGGTGATAAATAAAATGAATCCGCTCGCCATCAGTATATGCCATGTAACAG
TTTGCAGTGACTGTGTACCAGGCCTGTGAATTTCTGTATGCAATTTCAATAATGATCCTGCTGTATCTGT
GGTATTTAAAAACATATACATCTCTGGAATCTAAAATTGAGAGGTTATAAGTAAAACCCAGTATTAGAAA
TTTAGTGCTGGAAATCAGATTGCAGTTTAAATCTGAGCATATAGAAAGTCCCTTTCTTCTATGTCAGCAG
ATGCCTTTTATGTGAGGTTTAGGTATACTACATTATTAGACATAAACCAGTGTTTCTGCCCTATGTTTTC
AGAATGACAATTCTTTATGAAACTCATAGAAGAACAGAAGACAATTGCAAAATCATGAAGATACTAATTG
CTTTAGAATTAAGGAATACAAAAAATAATGTGAGCTACAGTTATAGGGATCATAAAAGTTAAAATGGGAA
TGTATTTGAGTGTTTATTATGTGATCAGTGCTAAGAAGAGTCATCATTTAATTTTACACTTAACAGTAAT
CCTGTGAGGATTATGCTATTATTAAATGCATTTGATATATTACAAAAAGGCTTACGGTTGGTAAAAATTG
ACCCAAGTAGAAGAGGTCACCTTTTTATTCAGATTTTCTGATTGTAGGGTTTGAGAGTTTTTCCATCATT
AGTGAGTAGTGACTATATTGTGTCTGAATTATTGACAGAATTTCTGATATTCATATATACCAGGTTGTTT

CTTTGAGTGGGGACAGAGATGCAAGGGCTGCTAATTCCAATGTATAGGAGAAACTTTCAATGATTTTGCA
TTTATCATTTTAAAAGTTCAGTATGTCTATAATGGTCATGCGTTGACAAACACAAGGAAGTATTAAATCA
CTCCTTCTTCTGAGGTTTGACTAGCAAATTGGGCAAGAGTTACCAAATAAAACACATGTTCCTAGTTAAA
TCTAAATTTCAGATACACGACCATAATTTATTGGAAATCCAAATTTAATTGGGTACCCTCTGGTTTTATT
TGCCAAATCTGTCAACCCTAAGTGGGACACATGGACATGGATTACAGTGCTACCCATGCAAGCCACAGTG
ACAGCAACTTTACACATGTTTACATTTTAACTTTCTCTCTGTAAGAAAGTGCTTAGATAATCTAGGGATA
AAAAGATAGACATTGTTTGATCCAGGGTGGACACCTCTCTGCCATCGTTTCTAAAGGGCAAAGGGAGATT
TCTGCAGGTCTTGCTCACAGTCTGGGGACCTGCTCATGTTTTGAAACTGTCTGTATCAGAATGTCATTTT
CTTGGTTTCTCCCTTTCTGAGGGGACTTGACTACAAAACCAAGAGTTCTGCCTCTGGCCAAGGCTGGAAA
TGTGATGCCTGCTAGCATTGTTGGGAGTGGGAGACTGAGAGAAATGAGTTAGTTGGGGCATTTAATGGGA
ATAAAATAGCTGTGGTTGTGATTCATTACTATAGATAATTAGTGGACCAGTGGCAGAGAAATTAAGAAAA
AAGATGATGTGAATGATAAATGATATGATTAGTGACTGCTTGGTAAGGCAAGTAAATCATTAAATCTTGG
TTCTCATCAAGTTCATTTTCTGAAAAGATAGCACTGTATTGGGACCAGAATTCTACAAAACATTCTTTTT
ACCTAGGACCAAGATTTTCAAGAAATATTTTTCAATACAATTCTCAGCTGCTCCATAACTAATAGTAGCT
TGTTCAACACAGATTTTTTCAGATGGTTCACACCTGTAGTTCTTACCCAGGGATAGTTCACCACCCCTCC
CTTCCCTCCCATCATCCTTGGGGAACAGTGACAATGTTTGGAACAATTTTTGGTTGTCACAACAGGGGTT
TCTTCTGATATTTAATGAGTAGAAGCCAGGAACACTGCTAGAGAACCTACAATGTTCAGAACAGCCTCCG
CCATCAACAAAGAATTATCTGGTCCAAAATGTCAATAGTGCTGAGGCTGAGAGCACTGGTTCACGCTGTG
CTCTTTTTGAAAATTCTACACTCACATCTGTTATACACTCACCACACAGTTCAGTTTTTTATAGTTTATT
TTTGCTTGTTCCATTATAAAAAAATTAGACAGTTGCATAAATTCAACCACTTTCTTGTTGAATCCACTTA
GTCAATGCAAGCTTAATATTTTCATATTTAGTTTTTGCCTTATGCAATATTTTTCAACATTTTCATGAGT
TGTTGGTCATCACCATCTCTATTAACTTCCAACAACTTGCTCTTGTAAGTCACAAATAGTGATGCTGCTG
AAATTATTTCTCAGTAACATGCCTCAGATTTCTGTAGTGATTCTACATTTTATATTATTCACAATGTAAA
ATGCTTCTATGTACTCATTTCACTTTTACCCAAGGATTATTTTTAAGTTATTTTTGTCGTTTTCACACTT
CAAACATAAAGACAAAAACATCAAAAATATATATTGTGTTTTACATATGTGTCTATTTTCACACATATAT
GTATGTATGTTTATATGTATGGAAACTACAGAAGCACATGTCGCCAATAAGAGCTCTGAGACACCTTTGA
CCACTTACCCTTATCAGATGAGATTTGCCAAATGAGTTGTGGAAACAAGTTTTTTAAACTGAATTTCTGA
GCTTTGTGAATTTAGAAATGCAAAGGAAAGTTTGTGGACATTTACAGGGATCATGGTTTTATTGTCCTTT
AAACTCTTCGATACTTTACCATTGTCTTACTATAAATCCAAAATCCTAACGCCACCCACGAGGCTTTCAA
TACCTGGCTTCTTGTGATTTCTCCAGGCTAACCTTTTACCCTCCTTCCCCTCAGCCTCTCTGCTTTAGTG
AACTTTCTCCTAGTTTTTTGAAGAAGTTCATCAATTCAAGCTTTTGTACATGGGATTTCCTAAACCTGAA
ATGTGCCTCCCGTTTTGTCCAAACAGACACAGGCTCCACTCTGCCCCCTGGCTCACACCTGCTTAACCTG
TCAAGTCACATCTGAACTGTCACTCTTCAGAGGGTCCTTCTCTGGCACCCTAATGTAATTGAGATCATCC
TATTATTCTCTGCTCTAGAACTTCCCACTTCCGAGATTTCTCATTCCTGTCTAACCTCTTGTGTGTCTGG
TTTTTGGCCATCGCTTTCACTGCTCTTTAAGCTCCCCCAGCGGAGTGGAGAGGTCTGTTTTCCCTTGTTT
GGATTCCTAGAGGCAGCGCAGGCCTGGCACAAGGTCATCACTAAGAAAGTGTTCACAGGATGAACGCGGT
GGGTGCTGTTTAAGGAACCGGTAAACATGTGGGATGAGAGAAGGAGCAGAGTGTCTTTGGGGTGGAGGCT
CCTAGGAGGAGGCGGGGCGGGCTGCGGTGCGGGGCGGATCCTCCTCCAGCTCCTGCTTGGAGGTCTCCAG
AACAAGCTGGAGGCAGGGAGGGGGTCCCAAAAGCCTGGGGATGAGAAGGGGTTTTCCCGCATAGTCCCCT
AGGCCCCCGTTCGCCTGAGGAAAACGGAGGATGAGCTCCTGGGCTGCAGGTGGTGGGCGTTGCGGGTGGG
GCCGGTTAAGGTTCCCAGTGCCCGCACCCCACCCAGGGAGCCCCGGATGGCGGCGTCGCTGTCAGTGTCT
TCTCAGGAGGCCGCCCGTGTGACCGGATCCTTCGTGTACCCGCAGCACGTTTCTTGGAGCTGCGTAAGTC
TGAGTGTCATTTCTTCAATGGGACGGAGCGGGTGCGGTACCTGGACAGATACTTCCATAACCAGGAGGAG
TTCCTGCGCTTCGACAGCGACGTGGGGGAGTACCGGGCGGTGACGGAGCTGGGGCGGCCTGTCGCCGAGT
CCTGGAACAGCCAGAAGGACCTCCTGGAGCAGAAGCGGGGCCGGGTGGACAATTACTGCAGACACAACTA
CGGGGTTGGTGAGAGCTTCACAGTGCAGCGGCGAGGTGAGCATGTCGGGGGGCGGGGCCTGGGTCCCTGT
GAGCTGGAAATCTGAGAGAGAGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGGA
AGAGACAGAGAGAGGGAGCGCGCCATCTGTGAGCATTTAGAATCCTCTCAATCCCGAGCAAGCAGTTATG
AAGGCACAGGTGTGTGTGTAGAGTGTGGATTGGTCTGTGTCTGTGTGCCTGTTGTGGGAGGGGAAGCAGG
AGGGGGCTGCTTCTTATCCTTGGAGACTTCTGTGGAGAGGTGACAAGGGAGGTGGGTGCGGGCGGCTGGA
GAGAGAGGAGACCTTGATTGTCCTGGGTCCTTAGAGATGCAGGGAAGGAAAGTGTAAGGTGTGTGTGGGT
GGGGTGAAGGTTTAGGGGAGGAGAGCTGAGGGGTAAGGAAGGTTTGGGATAATGTGAGGAGGCCGGTTCC
AGACTGTCCCTGGCACACACCCTTCATGTAATCTCTGAAATAAAAGTGCGTGCTGTTTGTAAAAGCATTA
GATTAAGTTCTAGGGGAATTGAGTAGACCTCTAAGGCACCTCTGAAACTTCTTTAGGTATAAATTTCTTG
CTAGTTTTTTGTTTTTCTAGTGTGTATATTTTTACATAGTAGAAATGACAGTGAAACTAACTTTTGAATT
AAAGTTTTAACACAGTTACTGTATTATTATAATGCTAATAGTTTTCTAGTAGTTACATATTATTCTTTTA
TATATAATAGTTGTGACACAACTTAGGGATCACTTTCCCCTTTGTTGACCTTTATTATGACATTCACCAA
AAGTTGAAAATGTATGTTTCTGGTTAATTTTTAATTTATATTTTTTCATTTGAAAAAATGTGGAGAGGTC
TGTTTTTCATTCAAAAGAGTTCTTTTGAATTATTTTGACCGATTTATTGGTCAATTTTAATAACTGCTCT
AAGAATTCCCTATTTTATTTGGTAGGTAATGGACAATGATCTACTGCCTAATATCTCTAGGGCTTAGTAT
TTTTCTCAGTGACTTTGTGGGTTCTTTGTACTGTAAGATTATTAACACTTTATTGATATTTGATTCAGCA

TTTGCTCCAGTTTGTGGTTTGTATGTTGATTTTGAAAATTCTTTTCCATGTTAAGAATTTGAACATTTTT
ATTTAATAAAATGTATTGCAAAAATTTTATTAATGATTTACAATCCATCTTAAATCTGCCATTTTGTGGT
ATTTTTGTCTCTAGGTTTCTCCTTACTTCTAAAAACATTGTATTTATTGAGAGTATGCTAATGTCGGGGA
TTTTCCTGGGCATAAGCACCACCAGTAATGAGTTCCAGACCCTGCCTTAATCCAAATGTGATTCTGGAAA
GAAAAATCATTTTACAATTGGCCTGATAATAATTCTGCTTGTGTTGCACGGGGGATACATTGAGCAGCTG
AATGAAAATATAAGAACTTTCAAAACTAAAATGACGCTCCTAAATCCTTCTGTCTGCTTTAGGACTCATG
CTTTTCTAGGAACGTAAAAATTTGGAGAATCATTTCTGTCTGTCCCACCTTCCCAGGGGCAGAACCATTT
CTGTGGTGTTCTAAGGTGTGAGTGCATGGCAGTAGTATTCCTAAAAATTCATACTCGGTTTTCTCATGTA
CCCAACTCTGTCCCTTTGTCTATGTACATTGCTTTAAATCATATTTTTCTGTCACGGTGTACAAGGATGA
TAAATAGGTGCCAAGTGGAGCACCCAAGTGTGATGAGCCCCCTTACGGTGGAATGGAGTGAGAAGCTTTC
TGATCTCATAAATTGAAGGCTATCTTCAGTCATTATGTATTTTACATAAATTAATCCTCATATAACCCCA
AGAGGTAAATTAGTATAATTATCCTTCATTGGGGGTGACAAAGTTGAGACACAGAAGAATCAACTCTTCC
AGGATCAACCAGTAAAAGGCAGACCTTGGATTTGAACCATGCAACCTGGCTCAGGTATCAGTTTTAATTA
CTACACTCTGTACTTTCAAAAATTTGTAAACACTTTGACAATGCATGCCAATTTCAAGTTATGAAGAAGC
AAACGCAATTTTTCACATCTCTCAAATCTAATGGGTCCTCACTATCAAGATTAAATTCCAGGCTGATGAC
ACTGTAAGGCCACATGGCCAGCTGTGCTGGAGGCCTGGTCAAGGTCAGAGCCTGGGTTTGCAGAGAAGCA
GACAAACAGCCAAACCAGCAGAATTACTCTGTCTTCCTGACTCATTCCCTCTACCTTTTTTTCTCCTAGT
CCATCCTCAGGTGACTGTGTATCCTGCAAAGACCCAGCCCCTGCAGCACCACAACCTCCTGGTCTGCTCT
GTGAGTGGTTTCTATCCAGGCAGCATTGAAGTCAGGTGGTTCCGGAACGGCCAGGAAGAGAAGGCTGGGG
TGGTGTCCACGGGCCTGATCCAGAATGGAGACTGGACCTTCCAGACCCTGGTGATGCTAGAAACAGTTCC
TCGGAGTGGAGAGGTTTACACTTGCCAAGTGGAGCACCCAAGCGTAACGAGCGCTCTCACAGTGGAATGG
AGTGAGCAGCTTTCTGATTTCATACATTTCTCACCCACCAAGAAGGGGACTGTGCTAATCCCTGAGTGTC
AGGTTTCTCCTCTCCCACGTCCTATTTTCATTTGCTCCATGTTCTCATCTCCATCAGCACAGGTCACTGG
GGATAGCCCTGTAACAGTGTGTAGAAACACCTGTACTCCCTGTGGAATCAGTCATGCTTTTTTTTTTTTG
AACCTCCCCATGATGTCACAGGTCAGGGTCACCCGATCTCCCCAAGCTCCAGGCCCTGCTTCTGGGTCTG
AGACTGAGTTTCTGGTGCTGCTGCTCTGAGTTACTTGTTTTGATCTGGGAAGAGGGGAAGCATAGGGGCC
TACCTGACATGAGGGGAGTCCAATCTCAGCTCTGCCTTTTATTAGCTCTGTCACTCTAGACAAACTACTT
AGCCTCACTGAGTCTCAGGCTTTCTGTGGATCAGATGTTGAACGCTTGCCTTACATCAAGGCTGTAATAT
TTGAATGAGTTTGATGTCGGAACCTTGTAACTGTTCAGTGTGATTTGAAATCCTTTTTTTCTCCCAAAAT
GGCTAGTTATTTTAGTTCTTGTGGGGCAGCCTTCTTCCCCATTTTCAAAGCTCTGAATCTTAGAGTCTCA
ATTAAAGAGGTTCAATTTGGAATAAGCATCACTAAACCTGGCTTCCTCTCTCAGGAGCACGGTCTGAATC
TGCACAGAGCAAGATGCTGAGTGGAGTCGGGGGCTTTGTGCTGGGCCTGCTCTTCCTTGGGGCCGGGCTG
TTCATCTACTTCAGGAATCAGAAAGGTGAGGAGCCTTTGGTAGCTGGGCCTTTCCATAGGCTTTTCTGCA
GGAGGAAATAGAGCTTTGCTGAGGTTAGTTCTCAGTATATGAGTGGCTCTGAATAAAGCCTTTCTTTCCC
CAAACGGCTCTAATGTCCTGCTAATCCAGAAATCATCAGTGCATGGTTACTATGTGAAAGCATAATAGCT
TGTGGCCTGCAGAGACAAGAGGAAGGTTAACAAGTAGGGGTCCTTTGGTTTGAGATCTTGGAGCAAATTA
AGGAAGAGCCACTAAAGTTAATGGAATTACACTGGATCCTGTGACAGACACTTCATGCTTCATGGGTCAC
ATGGTCTGTTTCTGCTCCTCTCTGCCCTGGTTGGTGTGGGTTTTGGTGTTAGAACTCTCCGGTGGGAGAT
CTGGGACTGTGATATTGTGTTGGAGGACAGATTTGCTTCAATATCTTTTAAGTGTATATCTTTTCCTCTT
TTTCCCAGGACACTCTGGACTTCAGCCAACAGGTAATACCTTTTAATCCTCTTTTAGACACAGATTCAGT
TTCTCCAGTGAGAGGTGAAGCCAGCTGGACTTCTGGGTTGGGTGGGGACTTGGAGAACTTTTCTGTCTTA
CAAGAGGTTTCTAAATGCACCAATGAGTGCTCTGTAAAAACACACCAATGAGTGCTCTGTAAAAATTGAC
ACTCTGTGGCTCGCTAGATGTTTGTAAGATGGACCAATCAGCACTCTGTAAAATGGACCAATCCACACTC
TGTAAAATGGACCAATCAGCACTCTTTAAAATGGACCAATCAGCAGGATACGGGCGGGGACAAATAAGGG
AATAAAAGCTGGTCACCCTAGCCAGCACCTGCAACCTGCTTAGGTCCTTTTCTATGCTGTGGAAGTTTTG
TTCTTTTGATCTTCACAATAAATCTTGTGCTCACTCTTTGGGTCCGTGCCACCTTTAAGAGCTATAACAC
TCACTGCAAGGGTCTGTGGCTTCACTCTTGAAGTCAGCCAGACCCTGAACCTACCGGAAGGAACAAACTC
AGGACACACTAGAATGATGGTAGAGGTGATAAGGCATGAGACAGAAATAATAGGAAAGACTTTGGATCCA
AATTTCTGATCAGGCAATTTACACCAAAACTCCTCCTCTCCACTTAGAAAAGGCCTGTGCTCTGCAGGAC
TATTGGCTCTGGGAGACTCAGGAACTTGTTTTTCTTCTTCCTGCAGTGTTCTCATCTGAGTCCTTCAAAG
AGGGGGAAAGAAACGTTAGTAGAGCCAGGTTGAAAACAACACTCTCCTCTGTCTTTTGCAGGATTCCTGA
GCTGAAGTGCAGATGACAATTTAAGGAAGAATCTTCTGCCCCAGCTTTGCAGGATGAAAAGCTTTCCCGC
CTGGCTGTTATTCTTCCACGAGAGAGGGCTTTCTCAGGACCTAGTTGCTACTGGTTCAGCAACTGCAGAA
AATGTCCTCCCTTGTGGCTTCCTCAG

SEQ ID NO:18 HLA-DRB5*01:02

>LT555545.1 MHCクラスII抗原についてのホモ・サピエンス部分的HLA-DRB5遺伝子、対立遺伝子 HLA-DRB5*01:02:01Grelated2、エクソン2

CATGTTTCTTGCAGCAGGATAAGTATGAGTGTCATTTCTTCAACGGGACGGAGCGGGTGCGGTTCCTGCA
CAGAGGCATCTATAACCAAGAGGAGAACGTGCGCTTCGACAGCGACGTGGGGGAGTACCGGGCGGTGACG
GAGCTGGGGCGGCCTGACGCTGAGTACTGGAACAGCCAGAAGGACTTCCTGGAAGACAGGCGCGCCGCGG

TGGACACCTACTGCAGACACAACTACGGGGCTGTGGAGAGCTTCACAGTGCAGCGGCGAG

SEQ ID NO:19 HLA-DRB5*01:01

>MN565784.1 ホモ・サピエンスMHCクラスII抗原（HLA-DRB5）遺伝子、HLA-DRB5*01:01:01

ATGGTGTGTCTGAAGCTCCCTGGAGGTTCCTACATGGCAAAGCTGACAGTGACACTGATGGTGCTGAGCT
CCCCACTGGCTTTGGCTGGGGACACCCGACGTAAGTGCACATTGTGGGTGCTGAGCTACTATGGGGTGGG
GAAAATAGGGAGTTTTGTTAACATTGTGCCCAGGCCAGGTGCCTTAAGAAATTGTGACATTTTCTTCAGA
GATTGCCCATCTTTATCATGGGATCCCAAATTATTTCCTCCACAAAAGGAGCTTGACTACTTGCCCTCTC
CATGAGACTGTGTAAGGGGCCTCCATACAGGTCATTTCTTCTCAAATCTCCACCAATGAAACCTTTTCAT
CACATGTCCTCAGGGTCTTTAGAGGATTTAGAAATAAGGATGCTAAAATAAATTCCCCATACAGCACTTC
CCTTTATTATGTTGACCTATGTCAGACAAAACGAGTTTTTTTCTGAAAATTTTGTGGGAGTCAAGGGAAT
TCAAAGGGTCTCTCCTAGACAATCCTGTGTTATGCCCTTGACAGAACCTGTGATATTGGCTCCTCTTCCT
CATATGTGAGAATGGACCCAGTGGCCTCCCCATTACCTCCTTTCTTTTCTTTCTGAACTCCAATGTTTAC
CCTGTAATGTATGCAAGGTCTCTGACAGAAGTTATGCTTAGTGCTTTTTCTTATGGGGAAAAATCCTTGG
AGCTGAAGCTGAGATCTTTAGTATGTGGAGTCACCCTACAGTTAAAGGGCATCTATGAGGTATTCTTTGG
TGCCTAAAGGACTTAAGGCATCCTCTAAAAACCTGGCCCAGGTTAGAGTTTATTACAAATCTTTTTTAAC
CTTTCTATACTATTTGCTCCTATATCTCCTACATGCTCTAACTAGACATGACAGGAAGAGATTCAACTAA
CATAGGACAAATTATATGAAATTCTATTTTTGTAAGTCAAAAATAGTCAAATATCAGAAATTTGATAAGG
TTAAAACTATATACTCTGTGTGGGGTTACAGAGAGAATGTGGACATTGTTCACATCTCATAGGGCTGAAA
GTTAATGATCAAGTCCTGGGAACTCATTGTCTTACTGGGGTCTTGTCCTAAATTTCATAGGTTCACCCGT
CATGCCCTCAGCTTTCCTTAATTAGCCATGTCTGCTTACCTCTTCCTCCAGTTTCTCTCTATTTTTCCCC
AGCTATGTTGTCATCATATCCAGAAATCCCTAAAGCTTGCACAGATCCTTAGCACTATGAGATCCATTGA
AAGAGATAATTTTTTTCTTTTTGAGATAGGGCCTGGCTCTGTCACCCAGGCTGTAATGCAGTGGTCCGAT
CTAGGCTCACTGCAACCTCTGCCTCCAAGACTCAAGCTATCCTTCCTCCTCAGCCTCCAGAGCAGCGGAG
ACTACAAGCCCAACTAATTTTGTTGGAGATGAGATTTCTGCCATGTTGCCCAGGGTGGTCTTAAACTCCT
GGACTCAAACAATCCTCCTGCCTTGGCCTCCCAGCATGCTAGGATTGTAGGTGTAAGCCACCGCACCCAG
GCACGGTGAATTCATTGCCCAGGCAATGAATCTCAATGAAAAATTTCTTTTTTCTTAAATCACTGTTTCT
TTATCTGTGAATTCTTCTTCCAATTAGAAGGAGGAGAAAGAAGAAATTTGCCTGTATTTCTCACCGGGAG
GAGAAGGATTCTAGTGTGACATCAAATTGAAAGAGTGCTGGAGCTCGAGCCCCTTCTTGCTTTCCAGGAT
CCTTGCAGTGATCAGTTCCCAGAACCATGGTTTATTAATATAAACCACAGTTATTTTTATCAGCAGCTAC
TCTGTACTGGGCTCCCTTCTAGGTTCAAATCATTCTATTTGAGTAAGATAGAGAGGGTCCCGACTCTCAA
GGTTACACAAGAGTGGAGGAGACAGACACTAACCCAATAAGCATTTAACAAAGAAGAAAATTTCAGAGAG
TCATAGTGCACTGAAGAAAAGACATCAGGTTTGTGGAAAAGAGAGAAATGGATTCACCTACTTTAGTTCA
TATGTCTAGAGAGCCCTACTTGAGAAAGTGACATCCAGCTGAGAAAACAAAATAAGTAGACAGTCGTGAA
GATCTAAGGGACGAAAGTTCCAGGGAGACCGAATTGGGGGGGAAGCCCTGGTGTGGGAAATTATGTGCAG
GGACAGAAAGAAGGCTAGAGGGACTGAAGTGAGCAAGCAAGGAAATGCAGTGGCAGAAGATGAGGTAGGA
TGCAGAGAGGAAGTCGGGAGCCTCATATCAGGCTCTGATGTCCATGGTAAGAAACTTGAATTTTATTTTA
TTTTATTAATTTATTTATTTATCTTATTTATTTTTGAGAGGGAGTTTCATTCTTGTTGCCCAGGCTGGAG
TGCAATGGCATGGTCTCAGCTCACTGCAACCTCTGCCTCCCGGGTTCAAGTGATTCTCTTGCCTCAGTCT
CCCAAGTAGCTGGGATTACAGGTACCTGCCACCATGCTCAGCTATTTTTTCTGTGTTTTTACTAGAGACA
GACTTTCACCATGTTGGCCAGGCTGGTCTTCAACTCCTGACCTCAAGTAATCTGCCCGCCTGAGACTCCC
AAAGTGCTGGGATTACAGGCGTGAGCCACTGCGCATGGCCTGAATTTTATTTAAATAGATATGGGAAGCT
ACTGGATGGTTACAAGGAAAGTCAATTTATATTCTTTTTTTTTAATTTTTTAATTTTTTTTTTTTTTGAG
ATATAGTCTTGCTCTGTCACCAGGCTGGAGTGCAGTGGCACTATCTCGGCTCACTGCAGCCTCTGCCTTC
TGGGTTCAAGAGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCAAGTAGCTGGGATTACAGGAGTGCACCACCACGCCCA
GCTAATTTTGGTATTTTTAGTAAAGACAGGGTTTCACCATGTTGGCCAGGATGGTCTTGATCTCTTGACC
TCGTGATCCACCTGCCTCAGCCTCCCAGTGTGCTGGGATTACAGGCGTGAGCCACCGTGCCCGGCCTATA
TTGAATTTTTAAAACTAATTCTAGCTACTCTGTGGGGATTGGATTGTTGGGGTTGACAAGTGGTTAGGAA
GACTATTTAGGAGCACAGCAGGGAATCCTCAGGGAAAATAGGCTTGAGTTCACTAGTGATAAAGACAGTG
AAAAAGATAAAGTGGATTTTGCTTACCTTGTTAATGGATTACTGTAAAGGGGGTAGAAATATCAAGCTTA
TTCCTAAGGATTTTGTTTTGACAAATTAGTGAAAGGTGGTGGTGTTTATTGAGATAGGGAAAACTGTGGG
AGGAAATGATTTGAAGTGGGTGGTTGGAAATAAAAGTTTTGTTTAAGTTTGAGATGATTTATTGACATTT
GTGTGGAGCAATCAGAAGGTCAATGGCATTTAAAAGACTCATGGTGGGCCAGGCGCAGTGACTCATGCCT
GTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCTAGACAGGCGGATCACCAGGTCAGGAGATCAAGACCTTCCTGGCTA
ACACGGTGAAACCCCGTCTCTACTAAAAATACAAAAAATTAGCTGGGCATGGTGGTGGGTGCCTGTAGTC
CCAGCTACTTGGGAGGCTGAAGCACGAGAATGGCGTGAACCAGGGAGGTGGAGCTTGCAGTGAGCTGAGA
TCACACCACTTCACTCCAGGCTGGGTGACAGAGCAAGACTCCGTCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGA
GACTCATGGTGAGGCCAGGGCTGGAGGTATTTATGTTGGTGGCATCAATAGGTGTACTGTGTTAAATTCC
AGGGAGTGGAAGAGGTTACATAGGGAGATTGTCTGGAGAAAAAAGAAAAGGGCACAGGCCAGCAAAGGGG
ACTAAGAAAGAGCCCAGGGATGTTGGGAAAAAACCAAGATTACATCATATGTGTAAGTCAAGAAAAATAG

ATTTTTTTTTTTCAAGGAGAAGGGAGAGGCCAATTGTGGTGAGTACCACTAAGAGGAGGGTGAAGTGAGA
ATGTGACAGAGAAGCAACGGCTGGGATTGGTGGAGCTGATATTTGCAGTCAGTAGAGTATCCAGGGAGGA
AACTGGATTGGACCATTTGAAGAGCGAGTAGAAGAGAGGACAAGGTTAAGGTTGACTGTTTTGAGTAGCG
AGCTTCAGGGAAGGACTGTGCTCTGGGTTCAGGGAGCCAGCTGGATCAAAAGGAAAAGGCTAAAGAGGCT
GAAGAGAAGCAGGAGGACCTGTGAACCAGAGATGCTCGGTCATTATTATCAAGGAAATATTAGAGGGCCC
CTGTGTGCAGTGGTGACTGCTCATGAAGAGGTCACACAGCCAGTATTTCACACAGCCCATATTTATTAGT
GACTTAGAATATACCAGTTACTACTCTAGGTCATGAGAATGGAGTGATGAATAAAATGAATCTGGTCTCC
ATCAGTATATGCCATGTAACATTTTGCAGTGACTGTGTACCAGGCCTATGAATTTCAGTATGCAATTTCA
ATAATGATCCTGCTGTATCTGTGGTATATAAAAACATGTACATCTCTGGAATCTAAAATTGAAAGGTTAT
AAGTAAAACCCAGTATCACAAATTTGGTGCTAGAAATCAGATTGCAGTTTAAATCTGAGCATGTAGAAAG
TCCATTTCTTCTATGTCAGCAGGTGCCTTTTGTGTGAGGTTTAGGTATACTGCATTATTAGACATAAACC
AGTGTTTCTGCCCTCTGTTTTCAGAATGACAATTCTTTATGAAACTAATAGAAGAACAGAAGACAATTGC
AAAATCATGATGAAGATACTAATTGCTTTAGAATCATGTAATAGAAAAAATAATGTGAGCTCCAGTTATA
GGGATCAAAAAATTAAAATGGGAATACATTTGAGTGTTTATTATGTGATCACTGCTAAGAAGACTCTTTA
TTAAATTTCACACTTACAAAAATCCTGTGAGGATTATTATAAAATGCATTTGATAGATTACAAATAGGCT
TATGGTTGGCAAAAAGTGACCCATTTAAAAGAGGTCATATTTCAATTCATATTTTCTGATTCTAGAATAT
GAGAGTTTTTCCATCATTAGTGAGTAGTGACTTGATTGTGTCTGAATTATTGACAAAATTTCTAATATTC
ATATGTACCAGGTTGTTTCTTAGAGTGGGGGCAGAGATGCAAGGGCTTCTAGTTCCAATGTATAAAAGAA
ACTTTCATTCATTTTGCATTTATCATTTTAAAAGTTCTATAAGTCTATCATAGGCATGTGTTGAAGAACA
TAAAGAAGTATTAAATCATTCCTTCTTCTGAGGTTTGACTAGCAAGTCTGGCTAGGGTTGTCAGATAACA
AACAGGTTCCTAGTTAAATCTGAATTTCAGACACACGACCACAATTTATTGGAAATCCAGATTTACCTGG
GCATCCTCTGGTTTTATTTGTCAAATCTGTCAACCCTAAGTGGGACACATGAGCATGGATTACAGTGCTA
GCCATGCAAGCCACAGTGACAGTGACTTTACAAATGTTTATTTTTTAACATTCTGTCTGTAAAGAAAGTG
CTTACATAATTTAGGAATAGAAAGATAGACATTGTTTGATCCAGGGTGCACACCTCTCTGCCATCATTTC
TAAAGGGCAAACGGAGCTTTGTGAAGGTCTCTACACAAAGTCTGGGGACCTGCTCATGTTTTGTAAACTG
TCTGTATGAGAACGTCATTTTCTTGGTTTCTGACTTTCTGAGGGGACTTGACTACAAAACCAAGAGTTCT
ATCTCTGGCCAAGGCTGGTAATTTGATGCCTGCTAGTATTGTTGGGAGTGGGAGACTGAAAGACGTGAGT
TAGTTGGGGCATTAAATGGGAATAAAATAGCTGTGGTTGTGATTCACTACTACAGATAATTAGTGGACAA
GTGGCAGAGAAATTAAGAAAGAAGATGATATGAAAGACAAATGATATGATTTGGTGACTGGTTGGTAATG
CAAGGAAATCAGTAAATCTTAGTTCTCAACAAGTTCATTTTCTGGAAAGATAGCACTGTATTGGGACCAG
AATTCTATAAAGCATTCGTTTTATGTAGGACCAAGATATTCACAGATATTTTTCAATACAATTCTCAGCT
GCTCCATAACCACTAGTGGCTTGTTCAACACAGGTTTTTTCAGATGGTTCACACCTGTGGTTCTTACCCA
GGGATCGTTCACCACCGCTCCTTTCCCTCCCATCACCCTTGGGGAACTTGTGGCAATGTTTGAGCAATTT
TTGGTTGTCACCACAGGGGTTTCTTCTGATATTTAATGAGTAGAAGCCAGGGACACTGCTAGAGAACCTA
CAATGTTCAGAACAGCCTCCTTTACCAACAAAGAATTATCTGGACCAAAATGTCAATAGTGCTGAGGCTG
AGAGCACTGTTTCACACTGTGCTCTTTCTGAAAATTCTAGACTCACATCTTTTATACACTCAGCACCCAA
TTCAGTTCTTTATGGTTTATTTTTGCTTGCTTCATTATGCAAAAGTAGACAGTTGCATAAATTCAACCAC
TTTCTTGTTGAATCCATTTAGTCAATGCAAGTTTAATAGCTTCATAGTTAGTTTTTGCCTTATGCAATAT
TTTTCAACATTTTCATGAGTTGTTGGTCAGCACTACCTCTATTAACTTTCAACAACTTGCCCTTATAAGT
CACAAATAGTGATGCTCTGCAATTATTTTTCACTAACATGCCTGAGATTTCTGTAGTGATTCTACATTTG
GTATGATTCATAATGTAAAATGCTTTTATTTATTCATTTCACTTTTAACCAGAGGATTATTTTTCAGTTA
TTTTTGTCATTTTTACACTTCAATCAAACATAAAGACAAAAACATCTAAAATATATAGTATTTTACATAT
GTGTATATTTACACACATATATGTATGTATGTTTACATGTATTGAAACTACAGAAGCTCATGTCACCAAT
AAGAGCTCTGAGACACTTTTGACCCCTTACTCTTATCAGGTGAAATTTGCCAAATAAGTTTTATGAACAA
ATTTCTTTTAACTGAATATCTGAGCTTTGTGGATTTAGAAATGCAAAGGAAGGTTTGTGGACATTCATGG
GATCATGGTTTTATTCTCCTTAAATCTCTTTGATACTTTCCCACTGTCTTTAGCATAAATCTCAGATCCT
AACACCACCCACAACGCTTTTCAATACCTGGCTTCTTGTGATGTCTCCAGTCTAATCTTTTACCCTCCTT
CCCCTCAGCCTCTCTGCTTTAGTGAACTTTGTTCTAGTTTCTTGAAGAAGTTCATCAATTCAAGCTTTTG
TGCATGGTATTTCCTAAACCTGAAATGTGCTTCCCCCGTTTTGCCCAAACAGACACAGAGTCTCCACTCC
GCCCCCTGGTTCACACCTGCTTAACCTGCCAAGTCACATCTGAACTGTCACCCTTCAGAAGGTCCTCCTC
TGGCACCCTAATGTAATTGAGATCATCCTATTACTCTGTGTTCTGGAACTCCACACTTCAGACATTTCTC
ATTCCTGTCTAAGCTCTTGTGTGTTTGGTTTTTGGCCTCACTTTTACTGCTCTTTAAGCTCCCCCAGCGG
AGTGGAGAGGTCTGTTTTCCCGTGTTTGGATTCCCAGAGGCAGTGCAAGCCTGGCACAAGGTCATCACTA
AAGGAGTGTTCACAGGATGAACGCGGTGGGAGTTAGGGAACGGGTAAAGCCTGTGGGATGAGAGAAGGAG
CAGAGATTGTCTTTGGGGTGCAGGCTCCCAGGAGGAGGCGGCGCGGGCTCCGGTGCTGGGCGGATCCTCC
TCCAGCTCCTGCTTGGAGGTCTCCAGAATAGGCTGGAGGCGGGGAGGGGGTCCCAAAAGCCTTGGGATCA
GAAGGGGTTTTCCTGCCTGGTCCCCCAGACACCCCGTTCGCCTCAGGAAGACGGAGGATGAGCCTCTGGG
CTGCGCGTGGTCGGGGTTATGGTTGGGATCAGTTAAGGTTCCAGTGCCCGCACCCCGCCCAGGGAGCCCC
GGATGGCGGCGTCTCTGTCAGTATCTTCCCCGGAGGCCGCCCCTGTGACCGGATCCTTCGTGTCCCCACA
GCACGTTTCTTGCAGCAGGATAAGTATGAGTGTCATTTCTTCAACGGGACGGAGCGGGTGCGGTTCCTGC
ACAGAGACATCTATAACCAAGAGGAGGACTTGCGCTTCGACAGCGACGTGGGGGAGTACCGGGCGGTGAC

GGAGCTGGGGCGGCCTGACGCTGAGTACTGGAACAGCCAGAAGGACTTCCTGGAAGACAGGCGCGCCGCG
GTGGACACCTACTGCAGACACAACTACGGGGTTGGTGAGAGCTTCACAGTGCAGCGGCGAGGTGAGCATG
GTGGGGGGCGGGGCCTGGGTCCTTGTGAGCTGGGAATCTGAGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTG
TGTGTGTGTGTGTGAGAGAGAGAGAGAGAGGAAGAGAGAGACAGAGAGGGAGCGCGCCATCTGTGAGCAT
TTAGAATCCTCTCAATCTTGAGCAAGGACTTCTGAGGACACAGGTGTGTGTGTAGAGTGTGGATTTGTCT
TTGTGGCCTTTGTGGGAGGGGAAGCAGGAGGGGGCTTCTTCTTATCCTTGGAGGCCTCTGTGGGGAGGTG
ACATGGGAGGTGGGTGCAGGGGGCTGGAGAGAGAGGAGACCTTGGTTGTCTCGTGTCCTTAGAGATGCAG
GGAAGGAAAGTGTAAGGTGTGTGTGGTTGGGGTGAAGGTTTAGGGGAGGAGAGCTGAGGGGTGTGGAAGA
TTTGTGATAATATGAGGAGGCCAGTTCCAGACTGTCCCTGGCACCCACCCTTCACGCAGTCTCTGAAATA
AAAGTGTGTGGTGTTTGTTTGCAAAAGCATTAGATTAATTTCTAGGGGAATTGAGGAGACCTCTGAGGCA
CTTCTGAAGCTTCTTTAGGTCTAAATTTCTTGCTATTTTTTCTGTTTGTTTTCTTAGTGTGTATATTTTT
ACATAGTTGAAATGACTGTGAAACTAACTTTTTGATTAAAATTTTAATACACTGTTACTATTTTATTATA
ATGCTAATAGTTTTCTACTACTTACCTATTATTCTTTTATATATAATAGTTGTGACACAACTTATCTCAC
TTTCCCCTTTGTTGACCTTTATTATGACATTCACCAAAAGTTGAAAATATATGTTTCTGGTTATTATTTA
ATTTATTTTTTTATTTGGAATTCTTTTGAATTATCTTGACCTATTTATTGCCCAATTATAATTACTGCTC
TAAGAATTCCCTATTGTATTTGGTAGGTAATGGACAATGATCTATTTTCTGTTATCTCCAGGGCTTAGTA
TTTTTCTCAGTGATTTTGTGGGTTCTTTGTACTGTAAGATTATTAACACTTTATTGATATTTGATTCCAC
ATTTTCTCCAGTTTTTGATTTGTATGTTGATTTTGAAAATTCTATGTTAAGAATTTGAACATTTCTGTTT
AATAAAATATATTCCAAAACTTTTATTAATGGTTTACAAACCATCTTAAATCTATCATTTTGTGGTATTT
TTGTCTCCAGGTTTCTCCTTCCTTCTTAAAAAAAATGTATTTATTGAGAGTCTGCTAGTGTTAGGGATTT
TCCTAGGCATAAGCACCCCAAGTAATGAGTCCCAGACCCTGCCTGCCTTGATCCAAATGTCATTCTGGAA
AGAAAAATTATTTTACAATGATAGTATAATAATAGTTATGCTTGTTTGCATGGGAGATGCATTGATCAGC
TAAATGTAAATGTAAGAATTTTCAAAACTAAAATAACTTTCCTTAATCCTTCTCTCTGCTTTATGACTCA
TGCTTTGCTGGGAACTTAAAGATTGGAGAACCATTTCTGTCTGTCCTACCTTCCCAGGGGCACAACCATT
TCTGTGTTGTTCTAAGGTGTGAGTGCATGGCAGTAGTATTCCTAAACATTCATACTCAGTCTCCTTTTGT
ACCCTACTCGGTCCCTTTATCTATCCACATTACTTTAAATCATATTTTTCTCTCAAGCTGTACAAGGATG
ATAAATAGGTGGCAAGTGGAACACCCAAGTGTGATGAGCCCTCTCACAGTGGAATGGAGTGAGAAGCTTT
ATGACCTCATAAATTAAAGGCTATCTTCAGTCATTGTTTTATATATTTTATGTGCATTAATCCTCATATA
ACCCCAAGAGGTAAATTACTATAATTATCCTCTATTATGGGTGAGAAAGTTGAGACACAGAAGAATCGAA
AAACTCTTCCAGCATCAACCAGTAAAAGGCAGACCTTGGATTTGAGCCAGGCAACCTGGCTCAGGTATCA
GTTTTAATTACTACACTCTGTACTTTCAAAGACTTGTAAACACTTTGACAATGCATCCCAATTTCAAGTG
ATGAAGAAACAAACACAATTTTTCACATCTCTCAAATCTGATGAGCCCCCACTATAAAGACTAAATTCCA
GGCTGATGACACTGTGAGGCCTCATGGCCAGCTGTGCTGGAGGCCTGGTCAAGGCCAGAGCCTGGGTTTA
CAGAGAAGCAGACAAACAGCCAAAAAGGGAGATTCACTCTGTCTTCCTGAGTCATTCCCTCTACATTTCC
TTTCTCCTAGTTGAGCCTAAGGTGACTGTGTATCCTGCAAGGACCCAGACCCTGCAGCACCACAACCTCC
TGGTCTGCTCTGTGAATGGTTTCTATCCAGGCAGCATTGAAGTCAGGTGGTTCCGGAACAGCCAGGAAGA
GAAGGCTGGGGTGGTGTCCACAGGCCTGATTCAGAATGGAGACTGGACCTTCCAGACCCTGGTGATGCTG
GAAACAGTTCCTCGAAGTGGAGAGGTTTACACCTGCCAAGTGGAGCACCCAAGCGTGACGAGCCCTCTCA
CAGTGGAATGGAGTGAGCAGCTTTCTGACTTCATAAATTTCTCAACCACCAAGAAGCAAACTTTACTAAT
CCCTGAGTGTCAGGTTTCTCATCTCCCACATCCTATTTTCATTTGCTCCATGTTCTCATCTCCATTAGCA
CAGGTCACTGGGGGTAGCCCTGTATAGTTTCTAGAAACACCTGTATCCTCTGGGGAAGCAGTCATTCCTG
GCAGGAAGGAGAGGCTGTCCCTGTTTTGAACCTCCCCATGATGTCACAGGTCAGGGTCACCCCCTCTCCC
AGGGCTCCAGACCCTGCCTCTGGGTCTGAGACTGTGTTTCTGGTGCTGTTGATCTGAGTTATTTGTTGTG
ATCTGGGAAGAGGAGAAGTGTAGGGGCCTTCCTGACATGAGGGGAGTCCAATATCAGCTCTGCCTTTTAT
TAGCTCTGTCACTCTAGACAAACTATTTAACCTCATTGAGTCTCAGGCTTTCTGTTTATCAGATGTTGAA
GCCGTGCCTTACATCAGGGCTGTAATATTAGAATGAATTTGATCCCTGAAACTTGTAACTGTTCAGTGTG
ATTTGAAAACCTTTTTTTTCTCCAGAAATGGCTAGTTATTTTAGTTCTTACAGAGCAGCCTTCTTCCCCA
TTTTCAAAGCTATGAATATTGCAGGGTCTCAATTAAAAAGGTTCAATTTGGGATAAAAATCACTAAACCT
GGTTTCCTCTCCCAGGAGCACAGTCTGAATCTGCACAGAGCAAGATGCTGAGTGGAGTCGGGGGCTTTGT
GCTGGGCCTGCTCTTCCTTGGGGCCGGGCTATTCATCTACTTCAAGAATCAGAAAGGTGAGGAGCCTTTG
GTAGCGGCTCTCTCCATAGACTTTTCCAGAGGAGGAAATAGGGCTTTGCTGAGGTTAGTTCTCAGTATAT
GAGTGGCCCTGGATAAAGCCTTTCTTTCCACAAATGACCTCCAATGCCCTGCTAATCCAGAAATCATTAA
TGCATGGTTACTATGTCAAAAGCATAATAGCTTGTGGCCTGCAGAGATAAGAGAAAGGTTAACTAGTTAA
GGGTCCTTTGGTTTGAAATCCTGGAGCAAATTAAGGAAGAGCCACTAAGGCTAATGCAATTACACTGGAT
CCTGTGACAGACATGTCATGCTTCATGGGTCACATGGTCTGTTTCTGCTCCTCTCTGCCCTGGTTGGTGT
GGGTTGTGGTGTTAGAGAAATCTCAGGTGGGAGATCTGGGACTAGGACATTGTGTTGGGAGAATAGATTT
GCTTCCATACCTTTTAAGTGTATATCTTTTCCTCTTTTTCCCAGGGCACTCTGGACTTCACCCAACAGGT
AATACCTTTTAATCCTCTTTTAGAAACAGATTCAGTTTTCCTAGAATGATGGCAGAGGTGATAAGGCATG
AGACAGAAATAGCAGGAAAGACTTTGGATCCAAATTCCTGATCAGGCAATTTATACCAAAACTCCTCCTC
TCCACTTAGGCCTGTGCTCTGCAGGAGTATTGGTTCAGGGAGACTTAGGAACTTGTTTTTCTTCTTCCTG
CAGTGCTCTCATCTGAGTCCTTGAAAGAGAGGAAAAGAAGCTGTTAGTGGAACCAGGTCTGAAAACAACA

CTTTCCTCTCTCTCTGCAGGACTCGTGAGCTGAAGTGCAGATGACCACATTCAAGGGGGAACCTTCTGCC
CCAGCTTTGCATGATGAAAAGCTTTCCTGCTTGGCTCTTATTCTTCCACAAGAGAGGACTTTCTCAGGC

SEQ ID NO:20 HLA-DRB5*02:02

>MK040594.1 ホモ・サピエンスMHCクラスII抗原（HLA-DRB5）遺伝子、HLA-DRB5*02:02:01対立遺伝子、完全cds

CTCTGGCCCCTGGTCCTGTCCTGTTCTCCAGCATGGTGTGTCTGAAGCTCCCTGGAGGTTCCTACATGGC
AGTGCTGACAGTGACACTGATGGTGCTGAGCTCCCCACTGGCTTTGGCTGGGGACACCCGACGTAAGTGC
ACATTGTGGGTGCTGAGCTACTATGGGGTGGGGAAAATAGGGAGTTTTGTTAACATTGTGCCCAGGCCAG
GTGCCTTAAGAAATTGTGACATTTTCTTCAGAGATTGCCCATCTTTATCATGGGATCCCAAATTATTTCC
TCCACAAAAGGAGCTTGACTACTTGCCCTCTCCAAGAGACTGTGTAAGGGGCCTCCATACAGGTCATTTC
TTCTCAAATCTCCACCAATGAAACCTTTTCATCACATGTCCTCAGGGTCTTTAGAGGATTTAGAAATAAG
GATGCTAAAATAAATTCCCCATACAGCACTTCCCTTTATTATGTTGACCTATGTCAGACAAAACGAGTTT
TTTTCTGAAAATTTTGTGGGAGTCAAGGGAATTCAAAGGGTCTCTCCTAGACAATCCTGTGTTATGCCCT
TGACAGAACCTGTGATATTGGCCCCTCTTCCTCATATGTGAGAATGGACCCAGTGGCCTCCCCATTACCT
CCTTTCTTTTCTTTCTGAACTCCAATGTTTACCCTGTAATGTATGCAAGGTCTCTGACAGAAGTTATGCT
TAGTGCTTTTTCTTATGGGGAAAAATCCTTGGAGCTGAAGCTGAGATCTTTAGTATGTGGAGTCACCCTA
CAGTTAAAGGGCATCTATGAGGTATTCTTTGGTGCCTAAAGGACTTAAGGCATCCTCTAAAAACCTGGCC
CAGGTTAGAGTTTATTACAAATCTTTTTTAACCTTTCTATACTATTTGCTCCTATATCTCCTACATGCTC
TAACTAGACATGACAGGAAGAGATTCAACTAACATAGGACAAATTATATGAAATTCTATTTTTGTAAGTC
AAAAATAGTCAAATATCAGAAATTTGATAAGGTTAAAACTATATACTCTGTGTGGGGTTACAGAGAGAAT
GTGGACATTGTTCACATCTCATAGGGCTGAAAGTTAATGATCAAGTCCTGGGAACTCATTGTCTTACTGG
GGTCTTGTCCTAAATTTCATAGGTTCATCCGTCATGCCCTCAGCTTTCCTTAATTAGCCATGTCTGCTTA
CCTCTTCCTCCAGTTTCTCTCTATTTTTCCCCAGCTATGTTGTCATCATATCCAGAAATCCCTAAAGCTT
GCACAGATCCTTAGCACTATGAGATCCATTGAAAGAGATAATTTTTTTCTTTTTGAGATAGGGCCTGGCT
CTGTCACCCAGGCTGTAATGCAGTGGTCCGATCTAGGCTCACTGCAACCTCTGCCTCCAAGACTCAAGCT
ATCCTTCCTCCTCAGCCTCCAGAGCAGCGGAGACTACAAGCCCAACTAATTTTGTTGGAGATGAGATTTC
TGCCATGTTGCCCAGGGTGGTCTTAAACTCCTGGACTCAAACAATCCTCCTGCCTTGGCCTCCCAACATG
CTAGGATTGTAGGTGTAAGCCACCACGCCCAGGCACGGTGAATTCATTGCCCAGGCAATGAATCTCAATG
AAAAATTTCTTTTTTCTTAAATCACTGTTTCTTTATCTGTGAATTCTTCTTCCAATTAGAAGGAGGAGAA
AGAAGAAATTTGCCTGTATTTCTCACCGGGAAGAGAAGGAATCTAGTGTGACATCAAATTGAAAGAGTGC
TGGAGCTCAAGCCCCTTCTTGCTTTCCAGGGTCCTTGCAGTGATCAGTTCCCAGAACCATGGTTTATTAA
TATAAACCACAGTTATTTTTATCAGCAGCTACTCTGTACTGGGCTCCCTTCTAGGTTCAAATCATTCTAT
TTGAGTAAGATAGAGAGGGTCCCGACTCTCAAGGAGGTTACACAAGAGTGGAGGAGACAGACACTAACCC
AATAAGCATTTAACAAAGAAGAAAATTTCAGAGAGTCATAGTGCACTGAAGAAAAGACATCAGGTTTGTG
GAAAAGAGAGAAATGGATTCACCTACTTTAGTTTGTATGTCTAGAGAGCCCTACTTGAGAAAGTGACATC
CAGCTGAGAAAACAAAATAAGTAGACAGTCGTGAAGATCTAAGGGACGAAAGTTCCAGGGAGACCGAATT
GGGGGGGAAGCCCTGGTGTGGGAAATTATGTGCAGGGACAGAAAGAAGGCTAGAGGGACTGAAGTGAGCA
AGCAAGGAAATGCAGTGGCAGAAGATGAGGTAGGATGCAGAGAGGAAGTCAGGAGCCTCATATCAGGCTC
TGATGTCCCTGGTAAGAAATTTGAATTTTATTTTATTTTATTAATTTATTTATTTATCTTATTTATTTTT
GAGAGGGAGTTTCATTCTTGTTGCCCAGGCTGGAGTGCAATGGCATGGTCTCAGCTCACTGCAACCTCTG
CCTCCCGGGTTCAAGTGATTCTCTTGCCTCAGTCTCCCAAGTAGCTGGGATTACAGGTACCTGCCACCAT
GCTCAGCTATTTTTTCTGTGTTTTCACTAGAGACAGACTTTCACCATGTTGGCCAGGCTGGTCTTCAACT
CCTGACCTCAAGTAATCTGCCCGCCTGAGACTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCGTGAGCCACTGCGCA
TGGCCTGAATTTTATTTAAATAGATATGGGAAGCTACTGGATGGTTACAAGGAAAGTCAATTTATATTCT
TTTTTTTTAATTTTTTAATTTTTTTTTTTTTGAGATATAGTCTTGCTCTGTCACCAGGCTGGAGTGCAGTG
GCACTATCTCGGCTCACTGCAACCTCTGCCTTCTGGGTTCAAGAGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCAAGT
AGCTGGGATTACAGGAGTGCACCACCACGCCCAGCTAATTTTGGTATTTTTAGTAAAGACAGGGTTTCAC
CATGTTGGCCAGGATGGTCTTGATCTCTTGACCTCGTGATCCACCTGCCTCAGCCTCCCAGTGTGCTGGG
ATTACAGGCGTGAGCCACCGTGCCCGGCCTATATTGAATTTTTAAAACTAATTCTAGCTACTCTGTGGGG
ATTGGATTGTTGGGGTTGACAAGTGGTTAGGAAGACTATTTAGGAGCACAGCAGGGAATCCTCAGGGAAA
ACAGGCTTGAGTTCACTAGTGATAAAGACAGTGAAAAAGATAAAGTGGATTTTGCTTACCTTGTTAATGG
ATTACTGTAAAGGGGGTAGAAATATCAAGCTTATTCCTAAGGATTTTGTTTTGACAAATTAGTGAAAGGT
GGTGGTGTTTATTGAGATAGGGAAAACTGTGGGAGGAAATGATTTGAAGTGGGTGGTTGGAAATAAAAGT
TTTGTTTAAGTTTGAGATGATTTATTGACATTTGTGTGGAGCAATCAGAAGGTCAATGGCATTTAAAAGA
CTCATGGTGGGCCGGGCGCAGTGACTCATGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCTAGACAGGCGGAT
CACGAGGTCAGGAGATCAAGACCTTCCTGGCTAACACGGTGAAACCCCGTCTCTACTAAAAATACAAAAA
ATTAGCTGGGCATGGTGGTGGGTGCCTGTAGTCCCAGCTACTTGGGAGGCTGAAGCAGGAGAATGGCGTG
AACCAGGGAGGTGGAGCTTGCAGTGAGCTGAGATCGCACCACTTCACTCCAGGCTGGGTGACAGAGCAAG
ACTCCGTCTCAAAAAAAAAAAAAAAAGAGACTCATGGTGAGGCCAGGGCTGGAGGTATTTATGTTGGTGGC
ATCAATAGGTGTACTGTGTTAAATTCCAGGGAGTGGAAGAGGTTACATAGGGAGATTGTCTGGAGAAAAA

AGAAAAGGGCACAGGCCAGCAAAGGGGACTAAGAAAGAGCCCAGGGATGTTGGGAAAAAACCAAGATTAC
ATCATATGTGTAAGTCAAGAAAAATAGATTTTTTTTTTTCCAAGGAGAAGGGAGAGGCCAATTGTGGTGA
GTACCACTAAGAGGAGGGTGAAGTGAGAATGTGACAGAGAAGCAACGGCTGGGATTGGTGGAGCTGATAT
TTGCAGTCAGTAGAGTATCCAGGGAGGAAACTGGATTGGACCATTTGAAGAGCGAGTAGAAGAGAGGACA
AGGTTAAGGTTGACTGTTTTGAGTAGCGAGCTTCAGGGAAGGACTGTGCTCTGGGTTCAGGGAGCCAGCT
GGATCAAAAGGAAAAGGCTAAAGAGGCTGAAGAGAAGCAGGAGGACCTGTGAACCAGAGATGCTCGGTCA
TTATTATCAAGGAAATATTAGAGGGCCCCTGTGTGCAGTGGTGACTGCTCATGAAGAGGTCACACAGCCA
ATATTTCACACAGCCCATATTTATTAGTGACTTAGAATATACCAGTTACTACTCTAGGTCATGAGAATGG
AGTGATGAATAAAATGAATCTGGTCTCCATCAGTATATGCCATGTAACATTTTGCAGTGACTGTGTACCA
GGCCTATGAATTTCAGTATGCAATTTCAATAATGATCCTGCTGTATCTGTGGTATATAAAAACATGTACA
TCTCTGGAATCTAAAATTGAAAGGTTATAAGTAAAACCCAGTATCACAAATTTGGTGCTAGAAATCAGAT
TGCAGTTTAAATCTGAGCATGTAGAAAGTCCATTTCTTCTATGTCAGCAGGTGCCTTTTGTGTGAGGTTT
AGGTATACTGCATTATTAGACATAAACCAGTGTTTCTGCCCTCTGTTTTCAGAATGACAATTCTTTATGA
AACTAATAGAAGAACAGAAGACAATTGCAAAATCATGATGAAGATACTAATTGCTTTAGAATCATGTAAT
AGAAAAAATAATGTGAGCTCCAGTTATAGGGATCAAAAAATTAAAATGGGAATACATTTGAGTGTTTATT
ATGTGATCACTGCTAAGAAGACTCTTTATTAAATTTCACACTTACAAATAATCCTGTGAGGATTATTATA
AAATGCATTTGATAGATTACAAATAGGCTTATGGTTGGCAAAAATTGACCCATTTAAAAGAGGTCATATT
TCAATTCATATTTTCTGATTCTAGAATATGAGAGTTTTTCCATCATTAGTGAGTAGTGACTTGATTGTGT
CTGAATTATTGACAAAATTTCTAATATTCATATGTACCAGGTTGTTTCTTAGAGTGGGGGCAGAGATGCA
AGGGCTTCTAGTTCCAATGTATAAAAGAAACTTTCATTCATTTTGCATTTATCATTTTAAAAGTTCTATA
AGTCTATCATAGGCATGTGTTGAAGAACATAAAGAAGTATTAAATCATTCCTTCTTCTGAGGTTTGACTA
GCAAGTCTGGCTAGGGTTGTCAGATAACAAACAGGTTCCTAGTTAAATCTGAATTTCAGACACACGACCA
CAATTTATTGGAAATCCAGATTTACCTGGGCATCCTCTGGTTTTATTTGTCAAATCTGTCAACCCTAAGT
GGGACACATGAGCATGGATTACAGTGCTAGCCATGCAAGCCACAGTGACAGTGACTTTACAAATGTTTAT
TTTTTAACATTCTGTCTGTAAAGAAAGTGCTTACATAATTTAGGAATAGAAAGATAGACATTGTTTGATC
CAGGGTGCACACCTCTCTGCCATCATTTCTAAAGGGCAAACGGAGCTTTGTGAAGGTCTCTACACAAAGT
CTGGGGACCTGCTCATGTTTTGTAAACTGTATGAGAACGTCATTTTCTTGGTTTCTGACTTTCTGAGGGG
ACTTGACTACAAAACCAAGAGTTTTATCTCTGGCCAAGGCTGGTAATTTGATGCCTGCTAGTATTGTTGG
GAGTGGGAGACTGAAAGACGTGAGTTAGTTGGGGCATTAAATGGGAATAAAATAGCTGTGGTTGTGATTC
ACTACTACAGATAATTAGTGGACAAGTGGCAGAGAAATTAAGAAAGAAGATGATATGAAAGACAAATGAT
ATGATTTGGTGACTGGTTGGTAATGCAAGGAAATCAGTAAATCTTAGTTCTCAACAAGTTCATTTTCTGG
AAAGATAGCACTGTATTGGGGCCAGAATTCTATAAAACATTCGTTTTATGTAGGACCAAGATATTCACAG
ATATTTTTCAATACAATTCTCAGCTGCTCCATAACCACTAGTGGCTTGTTCAACACAGGTTTTTTCAGAT
GGTTCACACCTGTGGTTCTTACCCAGGGATCGTTCACCACCGCTCCTTTCCCTCCCATCACCCTTGGGGA
ACTTGTGGCAATGTTTGAGCAATTTTTGGTTGTCACCACAGGGGTTTCTTCTGATATTTAATGAGTAGAA
GCCAGGGACACTGCTAGAGAACCTACAATATTCAGAACAGCCTCCTTTACCAACAAAGAATTATCTGGAC
CAAAATGTCAATAGTGCTGAGGCTGAGAGCACTGCTTCACACTGTGCTCTTTCTGAAAATTCTAGACTCA
CATCTTTTATACACTCAGCGCCCAATTCAGTTCTTTATGGTTTATTTTTGCTTGCTTCATTATGCAAAAG
TAGACAGTTGCATAAATTCAACCACTTTCTTGTTGAATCCATTTAGTCAATGCAAGTTTAATAGCTTCAT
AGTTAGTTTTTGCCTTATGCAATATTTTTCAACATTTTCATGAGTTGTTGGTCAGCACTACCTCTATTAA
CTTTCAACAACTTGCCCTTATAAGTCACAAATAGTGATGCTCTGCAATTATTTTTCACTAACATGCCTGA
GATTTCTGTAGTGATTCTACATTTGGTATGATTCATAATGTAAAATGCTTTTATTTATTCATTTCACTTT
TAACCAGAGGATTATTTTTCAGTTATTTTTGTCATTTTTACACTTCAATCAAACATAAAGACAAAAACAT
CTAAAATATATAGTATTTTACATATGTGTATATTTACACACATATATGTATGTATGTTTACATGTATTGA
AACTACAGAAGCTCATGTCACCAATAAGAGCTCTGAGACACTTTTGACCCCTTACTCTTATCAGGTGAAA
TTTGCCAAATAAGTTTTATGAACAAATTTCTTTTAACTGAATATCTGAGCTTTGTGGATTTAGAAATGCA
AAGGAAGGTTTGTGGACATTCATGGGATCATGGTTTTATTCTCCTTAAATCTCTTTGATACTTTCCCACT
GTCTTTAGCATAAATCTCAGATCCTAACACCACCCACGACGCTTTTCAATACCTGGCTTCTTGTGATGTC
TCCAGTCTAATCTTTTACCCTCCTTCCCCTCAGCCTCTCTGCTTTAGTGAACTTTGTTCTAGTTTCTTGA
AGAAGTTCATCAATTCAAGCTTTTGTGCATGGTATTTCCTAAACCTGAAATGTGCTTCCCCCGTTTTGCC
CAAACAGACACAGTCTCCACTCCGCCCCCTGGTTCACACCTGCTTAACCTGCCAAGTCACATCTGAACTG
TCACCCTTCAGAGGGTCCTTCTCTGGCACCCTAATGTAATTGAGATCATCCTATTACTCTGTGTTCTGGA
ACTCCACACTTCAGACATTTCTCATTTCTGTCTAAGCTCTTGTGTGTTTGGTTTTTGGCCATCACTTTTA
CTGCTCTTTAAGCTCCCCCAGCGGAGTGGAGAGGTCTGTTTTCCCGTGTTTGGATTCCCAGAGGCAGTGC
AAGCCTGGCACAAGGTCATCACTAAGGGAGTGTTCACAGGATGAACGCGGTGGGAGTTAGGGAACGGGTA
AAGCCTGTGGGATGAGAGAAGGAGCAGAGATTGTCTTTGGGGTGGAGGCTCCCAGGAGGAGGCGGCGCGG
GCTCCGGTGCTGGGCGGATCCTCCTCCAGCTCCTGCTTGGAGGTCTCCAGAATAGGCTGGAGGCGGGGAG
GGGGTCCCAAAAGCCTTGGGATCAGAAGGGGTTTTCCCGCCTGGTCCCCCAGACAGCCCGTTCGCCTCAG
GAAGACGGAGGATGAGCCTCTGGGCTGCGCGTGGTCGGGGTTATGGTTGGGATCAGTTAAGGTTCCAGTG
CCCGCACCCCGCCCAGGGAGCCCCGGATGGCGGCGTCTCTGTCAGTGTCTTCCCCGGAGGCCGCCCCTGT
GACCGGATCCTTCGTGTCCCCACAGCATGTTTCTTGCAGCAGGATAAGTATGAGTGTCATTTCTTCAACG

GGACGGAGCGGGTGCGGTTCCTGCACAGAGGCATCTATAACCAAGAGGAGAACGTGCGCTTCGACAGCGA
CGTGGGGGAGTACCGGGCGGTGACGGAGCTGGGGCGGCCTGACGCTGAGTACTGGAACAGCCAGAAGGAC
ATCCTGGAGCAGGCGCGGGCCGCGGTGGACACCTACTGCAGACACAACTACGGGGCTGTGGAGAGCTTCA
CAGTGCAGCGGCGAGGTGAGCATGGTGGGGGGCGGGGCCTGGGTCCTTGTGAGCTGGGAATCTGAGTGTG
TGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGGAAGAGAGAGACAGAGAGGGAG
CGCGCCATCTGTGAGCATTTAGAATCCTCTCAATCTTGAGCAAGGACTTCTGAGGACACAGGTGTGTGTG
TAGAGTGTGGATTTGTCTTTGTGGCCTTTGTGGGAGGGGAAGCAGGAGGGGGCTTCTTCTTATCCTTGGA
GGCCTCTGTGGGGAGGTGACATGGGAGGTGGGTGCAGGGGGCTGGAGAGAGAGGAGACCTTGGTTGTCTC
GTGTCCTTAGAGATGCAGGGAAGGAAAGTGTAAGGTGTGTGTGGTTGGGGTGAAGGTTTAGGGGAGGAGA
GCTGAGGGGTGTGGAAGATTTGTGATAATATGAGGAGGCCAGTTCCAGACTGTCCCTGGCACCCACCCTT
CACGCAGTCTCTGAAATAAAAGGGTGTGGTGTTTGTTTGCAAAAGCATTAGATTAATTTCTAGGGGAATT
GAAGAGACCTCTGAGGCACCTCTGAAGCTTCTTTAGGTCTAAATTTCTTGCTATTTTTTCTGTTTGTTTT
CTTAGTGTGTATATTTTTACATAGTTGAAATGACTGTGAAACTAACTTTTTGATTAAAATTTTAATACAC
TGTTACTATTTTATTATAATGCTAATAGTTTTCTACTACTTACCTATTATTCTTTTATATATAATAGTTG
TGACACAACTTATCTCACTTTCCCCTTTGTTGACCTTTATTATGACATTCACCAAAAGTTGAAAATATAT
GTTTCTGGTTAATATTTAATTTATTTTTTTATTTGGAATTCTTTTGAATTATCTTGACCTATTTATTGCC
CAATTATAATTACTGCTCTAAGAATTCCCTATTGTATTTGGTAGGTAATGGACAATGATCTATTTTCTGT
TATCTCCAGGGCTTAGTATTTTTCTCAGTGATTTTGTGGGTTCTTTGTACTGTAAGATTATTAACACTTT
ATTGATATTTGATTCCACATTTTCTCCAGTTTTTGATTTGTATGTTGATTTTGAAAATTCTATGTTAAGA
ATTTGAACATTTCTGTTTAATAAAATATATTCCAAAACTTTTATTAATGGTTTACAAACCATCTTAAATC
TATCATTTTGTGGTATTTTTGTCTCCAGGTTTCTCCTTCCTTCTTAAAAAAAATGTATTTATTGAGAGTC
TGCTAGTGTTAGGGATTTTCCTAGGCATAAGCACCCCAAGTAATGAGTCCCAGACCCTGCCTGCCTTGAT
CCAAATGTCATTCTGGAAAGAAAAATTATTTTACAATGATAGTATAATAATAGTTATGCTTGTTTGCATG
GGAGATGCATTGATCAGCTAAATGTAAATGTAAGAATTTTCAAAACTAAAATAACTTTCCTTAATCCTTC
TCTCTGCTTTATGACTCATGCTTTCCTGGGAACTTAAAGATTGGAGAACCATTTCTGTCTGTCCTACCTT
CCCAGGGGCACAACCATTTCTGTGGTGTTCTAAGGTGTGAGTGCATGGCAGTAGTATTCCTAAACATTCA
TACTCAGTCTCCTTTTGTACCCTACTCGGTCCCTTTATCTATCCACATTACTTTAAATCATATTTTTCTC
TCAAGCTGTACAAGGATGATAAATAGGTGGCAAGTGGAACACCCAAGTGTGATGAGCCCTCTCACAGTGG
AATGGAGTGAGAAGCTTTATGACCTCATAAATTAAAGGCTATCTTCAGTCATTGTTTTATATATTTTACG
TGCATTAATCCTCATATAACCCCAAGAGGTAAATTACTATAATTATCCTCTATTATGGGTGAGAAAGTTG
AGACACAGAAGAATTGAAAAACTCTTCCAGCATCAACCAGTAAAAGGCAGACCTTGGATTTGAGCCAGGC
AACCTGGCTCAGGTATCAGTTTTAATTACTACACTCTGTACTTTCAAAGACTTGTAAACACTTTGACAAT
GCATCCCAATTTCAAGTGATGAAGAAACAAACACAATTTTTCACATCTCTCAAATCTGATGAGCCCCCAC
TATAAAGACTAAATTCCAGGCTGATGACACTGTGAGGCCTCATGGCCAGCTGTGCTGGAGGCCTGGTCAA
GGCCAGAGCCTGGGTTTACAGAGAAGCAGACAAACAGCCAAAAAGGGAGATTCACTCTGTCTTCCTGAGT
CATTCCCTCTACATTTCCTTTCTCCTAGTTGAGCCTAAGGTGACTGTGTATCCTGCAAGGACCCAGACCC
TGCAGCACCACAACCTCCTGGTCTGCTCTGTGAATGGTTTCTATCCAGGCAGCATTGAAGTCAGGTGGTT
CCGGAACGGCCAGGAAGAGAAGGCTGGGGTGGTGTCCACAGGCCTGATTCAGAATGGAGACTGGACCTTC
CAGATTCTGGTGATGCTGGAAACAGTTCCTCGGAGTGGAGAGGTTTACACCTGCCAAGTGGAGCACCCAA
GCGTGACGAGCCCTCTCACAGTGGAATGGAGTGAGCAGCTTTCTGACTTCATAAATTTCTCAACCACCAA
GAAGCAAACTTTACTAATCCCTGAGTGTCAGGTTTCTCATCTCCCACATCCTATTTTCATTTGCTCCATG
TTCTCATCTCCGTTAGCACAGGTCACTGGGGGTAGCCCTGTATAGTTTCTAGAAACACCTGTATCCTCTG
GGGAAGCAGTCATTCCTGGCAGGAAGGAGAGGCTGTCCCTGTTTTGAACCTCCCCATGATGTCACAGGTC
AGGGTCACCCCCTCTCCCAGGGCTCCAGACCCTGCCTCTGGGTCTGAGACTGTGTTTCTGGTGCTGTTGA
TCTGAGTTATTTGTTGTGATCTGGGAAGAGGAGAAGTGTAGGGGCCTTCCTGACATGAGGGGAGTCCAAT
CTCAGCTCTGCCTTTTATTAGTTCTGTCACTCTAGACAAACTATTTAACCTCATTGAGTCTCAGGCTTTC
TGTTTATCAGATGTTGAAGCCGTGCCTTACATCAGGGCTGTAATATTAGAATGAATTTGATCCCTGAAAC
TTGTAACTGTTCAGTGTGATTTGAAAACCTTTTTTTTCTCCAGAAATGGCTAGTTATTTTAGTTCTTACA
GAGCAGCCTTCTTCCCCATTTTCAAAGCTATGAATATTGCAGGGTCTCAATTAAAAAGGTTCAATTTGGG
ATAAAAATCACTAAACCTGGCTTCCTCTCCCAGGAGCACAGTCTGAATCTGCACAGAGCAAGATGCTGAG
TGGAATCGGGGGCTTTGTGCTGGGCCTGCTCTTCCTTGGGGCCGGGCTATTCATCTACTTCAAGAATCAG
AAAGGTGAGGAGCCTTTGGTAGCGGCTCTCTCCATAGACTTTTCCAGAGGAGGAAATAGGGCTTTGCTGA
GGTTAGTTCTCAGTATATGAGTGGCCCTGGATAAAGCCTTTCTTTCCACAAATGACCTCCAATGCCCTGC
TAATCCAGAAATCATTAATGCATGGTTACTATGTCAAAAGCATAATAGCTTGTGGCCTGCAGAGATAAGA
GAAAGGTTAACTAGTTAAGGGTCCTTTGGTTTGAAATCCTGGAGCAAATTAAGGAAGAGCCACTAAGGCT
AATGCAATTACACTGGATCCTGTGACAGACATGTCATGCTTCATGGGTCACATGGTCTGTTTCTGCTCCT
CTCTGCCCTGGTTGGTGTGGGTTGTGGTGTTAGAGAAATCTCAGGTGGGAGATCTGGGACTAGGACATTG
TGTTGGGAGAATAGATTTGCTTCCATACCTTTTAAGTGTATATCTTTTCCTCTTTTTCCCAGGGCACTCT
GGACTTCACCCAACAGGTAATACCTTTTAATCCTCTTTTAGAAACAGATTCAGTTTTCCTAGAATGATGG
CAGAGGTGATAAGGCATGAGACAGAAATAGCAGGAAAGACTTTGGATCCAAATTCCTGATCAGGCAATTT
ATACCAAAACTCCTCCTCTCCACTTAGGCCTGTGCTCTGCAGGAGTATTGGTTCAGGGAGACTTAGGAAC

TTGTTTTTCTTCTTCCTGCAGTGCTCTCATCTGAGTCCTTGAAAGAGAGGAAAAGAAGCTGTTAGTGGAA
CCAGGTCTGAAAACAACACTTTCCTCTCTCTCTGCAGGACTCGTGAGCTGAAGTGCAGATGACCACATTC
AAGGGGGAACCTTCTGCCCCAGCTTTGCATGATGAAAAGCTTTCCTGCTTGGCTCTTATTCTTCCACAAG
AGAGGACTTTCTCAGGCCCTGGTTGCTACCGGTTCAGCAACTCTGCAGAAAATGTCC

SEQ ID NO:21 HLA-DRB4*01:03

>OU943350.1 MHCクラスII抗原についてのホモ・サピエンスHLA-DRB4遺伝子、対立遺伝子
HLA-DRB4*01:03:01:04

AACCTTTTGAGTACTAAATTAAAACAATCCTTTAAAGAAGACAATTGTTTCAGAGGAGGACCTTCATACA
GCATCTCTGACCAGCAACTGATGATGCTAGTGAACTCAGGTGCTGACTGGTTCTCCAACACGAGATTACC
CAATCAAGGAGCAAGGAAATCAGTAACTTCCTTCCTATAATTTGGAATGTGGGTGGAGGGGGGCCATAGT
TCTCCCTGATTGAGACTTGCCTGCTGCTGTGACCACTGGTCTTGTCCTCTTCTCCAGCATGGTGTGTCTG
AAGCTCCCTGGAGGCTCCTGTATGGCAGCGCTGACAGTGACATTGACGGTGCTGAGCTCCCCACTGGCTT
TGGCTGGGGACACCCAACGTAAGTGCACATTGTGACTGCAGAGCTACTATGGGGTGGGGGCAAAAATAGG
AAGTTTTGTTAACATTGTGCCCAGGCTATGTCTCTTATGAAATTGTGACACTTTCTTCAGAGATTGCCCA
TCTTTATCAGATGGATCCCAAATTATTTCCACCACAAAAGGCGCTTGGCTACTTGTCCTGTCCATGAGAT
TTGTGTAAAGGGCCTACACACAGGTCATTTCTTCTCAAATCTCCACCAATAAAACCTATGCATCACATGT
CCTCAGGGTCTTTAGAGGATTTAGAAATAAGTATGCTAAAATAATTTCCCCATACAGCACTTCCCTTTAT
TATGTTGACTTATGTCAGACAAAAGGAGGTTTTTACTGAAAATTTTGTGGGAGTCAAGGGAATTCAAAGG
GTCTCTCCTAGACGATCCAGTGTTATGTCCTCCACAGGACCTTTGGTGTTGGCCCCTCTTCCTCATATGT
GAGGATGGATCCAGTGGCCTCCCCATTATCTCCTTTCTTTTCTTTCTGAACTCCAATGTTTATAAAGCCT
GTACCCCTGTTGCCTATGTAGGTTCTCTGACAAAAGTTATACTTAGTGCTCTTTCTTTCTTATGGGGAAA
AATCCGTGGAACTGAAGCTGAGATCTTTAGTACGTGGAGTCACCTTACAGATATAGAGCATTTATGCGGT
ATTCATTGGTGCCTAAAGAACTTTAGGCATCCTCTGGAAAACCGGCCCAGGTTAGTGTTTATTATGAATC
TTTTTTAACCGTTCTATACTTGTTTCTCCTACATCTCTTACGTGCTCTAACTAGACATGACAGAAGAGAT
TTAACTAATGTAGTATAAATTGTATGAAATTCTATTTTTGTAAGTCAAAAATAATCAAATATCAGAAATT
TAATAATGTTCAAACTATATACTCTGTGTGGGGTTTTTGAGACAATGTGGACATTGTTCATGTCTCATAA
GGCTGAAAGTCAATGAGCAAGTCCTGGAAACTCATTGTCTTACTGGGGTCTTGTCCTAAATTTCATAGGT
TCACCCATCATGCCCTCAGCTTTCCTTAATTAGCCATGTCTGCTTACCTCTTCCTCCACTTTCTCTCTTT
TCCCCAGCTATGTTGTCATCATTTCCAAAAATCTCTAAAGCTTGCACAGATCCTTAGCACTATGAGATCC
ATTGAAAGACATAATTTTTTTCTTTTTGAGATAGGGCCTAGCTCTGTCACCCAGGCTGTAGCTCAGTGGT
GTGATCGAGGCTCACTGCAACCACTGCCTCCCATGCTCAAGCGATCTTCCCTCCTCAAGCTCCGGAATAG
CTGGGAATAGAGGCAGGCAACCACGCCCAGCTAATTTTTTAATTTTGGTAGAGATGAGATTTTGCCATGT
TGCCCAGGCTGGTCTTAAACTGCTGGACTCAAGCAATCCTCCTGCCTTGGCCTCCCATCGTGCTAGGATT
ATAGATGTGAGCCACTGTGCCCAGGCAAAAAGAAATGACTCTTAATAAAAAAATTTCCTTTTTCTTAAAT
CACTGTTTCTTTATCTGTGAATTCTTCTTCCAAGTAGAAGGAGGAGAAAGAAGAAGTTTGCCTGTATTTC
TCACCGGGAGGAGAAGGGGTCTAGTGTGACATCAAAATGAAAGGGTGCTGGAGCTTGAGCCCCTTCTTGC
TTTCCGGGATCCCCACAGTGATCAGTTCTCATACCCTGGTTTATTCGTGTAAACCACACTTATTTTTCTC
AGCAGCTACTGTGTACTGGGCTCCATTCTAGGTTCAAATCATTCTATTTGAGTAAGATAGAGAGGGTCCC
GACTCTCAAGGAAATTACACAACAATAGAGGAGACAGACACTAACCCAATAAGCATTTAACAAAAAAGAA
AATGTTAGAGAGTCATAGTGCACTGAAGAAAAGACAACAGGTTTGTCGGAAAGATAGAAATGGATTCACC
TACTTTAGTTCATATGTTTAGGGAGCCCTACCTGAGAAAGTGACATTCAGCTGAGACAACAAAGTAAGTA
GACAGTTGTGAAGATCTAATGGACAAAAGTTCCAGGGAGACTGAATCGAGGGAAAGCCCTGGTGTGGGAA
ATTATGTGGAGGGAGAGAAAGAAGGCTAGAGGGGCTGATGTATAGGAAGCAAGGAAATAGGGGGGCAGAA
GATGAGGTAGAACACAGAGAGGAAGTCAGGAGCCTCCTCATATTAGGCTCTGAAATCCACGGTAAAAAAT
TTGAATTTCATTTATTTATTTATTTTGAGACAGAGTTTCATTCTTGTGGCCCAGACTGGAGTGCAATGGC
ACAATCTCGGCTCACTGCAACCTCCGCCTCCTGGGTTCAAGTGATTCTCCTGCCTCAGCTTCCCAAGTAG
CTGGGATTACAGGCACCCACCACCATACCTGGCTATTTTTTTGTATTTTTAGTGGAGATGGGGTATCACC
ATGTTGACCAGGCTGGTCTCGAACTCCTGACCTCAGATAATCTGTCTGCCTTGGCCTCCCAAAGTGCTGG
GATTACAAGAGTGGGCCACTGTGCCCAGACTGAATTTTATTTAAATAGATATGAGAAACTACTGTACGGT
TACACGGAGAGTCAATTTATATTCAATTTTGTGTGTGTGTTTTGTGAGATCGAGTCTTGCTCTGTTGCC
CAGGCTAGATTGCAGTGGCACAATCTCGGTTTACTGCAACCTCCGCCTCCCGGGTTCAAGCGATTCTATT
GCCTCAGCCTCCCGAGTAACTGGGACCACAGGCGCATGCCACTACACCTGGCTAATTTTTTGTATTTTTA
ATAGGGATGAGGTTTCACCGTGTTAGCCAGGTTGGTCTCGATCTCCTGACCTCGTGATCTGCCCACCTTG
GCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCGTGAGCCACTGCACCCGGCCTATATTCAATTTTTAAAACTAAC
TCTAGCTACTCTGTAGGAATTGGATTGTTGGGGTTCAAAAGTGGTCAGGAAGACTATTTAGGAGCACAGC
AGAGAATTATCCAGGGAAAACAGGCTTGTGGCTTCATGGAGTGCATTAGTGATAAAGAGAGTGAAAAAGA
TAAAGTGGACAGACTTGGCATGTATTTTTGCTTAGCTTGCTAATGAATTACTGTAAAGGGGTTAGAACAA
TCAAGCTTATTCCTAAGGATTTTGTTTTGACAAATAAGTGGGTGGTAGTGTTGTTTATTGAGATAGGAAA
AACTATGGGAGGAAATGATTTGAAGTGGGTGGTTGGAAATAAAAGTTTTGTTTAAATTTGAGATGATTTA
TTGACATTTATGTGGAGCAATCAGAAGGTCAATGGCATTTAAGAGACTCATGGTGAGGTGAAGCTAGGGC

TTCAGGTATTTATGTTGGCGGCATCAATAAGTGTAGTGTGTTAAATTCCAGGGAGTGTAAGATGATACAT
AGGGAGATGGATTGTGTGGAGAAAAAAGAAGAGGGTACAGGCCAGCAAAGGGGGCTGAGAAAGAGCCCAG
GGAGGCTGGAGAAAACCCAAGATAACATAATGCGTGTAAGTGAAGAAAAACAGATTATTTTCAAGGAGAA
GGGAGAGGCCAATTGTGGTGAGTACCACTAAGAGGAGAGGGAAGTGAGAACGTGACAGAGAAGCAAGTGC
TGGGTTGCTGGTTTGCTGGAGTTGATATTTGCAGTCAATGGAGTATCCAGGGAGGAAACTGGATTGGACC
ATTTGAAGAGCAAGTAGAAGTGAGGACGAAGTTAAGATTGACTGTTTTGAGTAGAGAGCTTCAGGGAAGG
ACTGTGCTCTGGGTTCAGGGAGCCAGCTGATTCTAAAGGAAAAGGCTAAAGAAGCTGAAGAGCCAGCTTT
CCCAGCACCATTTATTAAATAGGGAATCCTTTCCCCATTTCTGTTTTTTGTCAGATTTATCAAACATCAG
ATGGTTGTAGATGTGTGGTATTATTTCTGAGGGCTCTGTTCTGTTCCATTGGTCTATATCTCTGTTTTGG
TACCAGTACCATGCTGTTTTGGTTACTGTAGGCTTGTAGTACAGTTTGAAGTCAGGCAGCATGATGCCTC
CAGCTTTGTTCTTTTGGCTTAGGATTGTCTTGGCAATGCGGGCTCTTTTTTGGTTCCATATGAATTTTAA
AGTAGTTTTTTGCAATTCTGTGAAGAAAGTCATTGGTAGCTTGATGTGGATGGCACTGAATCTATAAATT
ACCTTGGGCAGTATGGCCATTTTCACGATATTTATTCTTCTTATCCATGAGCATGGAATGTTCTTCCATT
TGTTTGTGTCCTCTTTTATTTAGTTGAGCAGTGGTTTGTAGTTCTCCTTGAAGAGGCCCTTCACGTCCCT
TGTAAGTTGGATTCCTAGGTATTCTATACTCTTTGAAGCAACTGTGAATGGGAGTTCACTCATGATTTGG
CTCTCTGTTTGTCTGTTATTGGTGTATAAGAATGCTTGTGATTTTTTGCACATATGTAGAAAGCTAAAAC
TGGATCCTTTCTTTACACCTCATACAAAAATTAATTCAAGATGGATTAAAGACTTAAATGTTAGACTTAA
AACCATAAAAACCCTAGAAGAAAACCTAGGCAATACCATTCGGGACATAGGCATGGGCAAGGACTTCATG
TCTAAAACACCAAAAGCAATGGCAACAAAAGCCAAAATGGACAAATGGGATCTGATTAAACTAAAGAGCT
TCTGCACAGCAAAAGAAAATACCATCAGAGTCAACAGGCAACCTACAGAATGGGAGAAAATTTTTGCAAT
CTACTCATCTGACAAAGGGCTAATATCCAGAATCTACAAAGAACTCAAACAAATTTACAAGAAAAAAACA
AACAACCCCATCCAAAAGTGGGCAAAGGATATGAACAGACACTTCTCAAAAGAAGACATTTATGCAGCCA
ACAGACACATGAAAAAATGCTCATCATCACTGGCCATCAGAGAAATGCAAATCAAAACCACAATGAGATA
CCATCTCACACCAGTTAGAATGGCATTCATTAAAAAGTCAGGAAACAACAGGTGCTAGAGAGGATGTGGA
GAAATAGGAACACTTTTACACTGTTGGTGGGACTGTAAACGAGTTCAACCATTGTGGAAGACAGTGTGGT
GATTCCTTAAGGATCTAGAACTAGAAATACTGTTTGACCCAGCCATCCCATTACTGGGTATATACCCAAA
GGATTATAAATCATGCTGCTATAAAGACACATGCACACGTATGTTTATTGTGGCACTATTCACAATAGCA
AAGACTTGGAACCAACCCAAATGTCCATCAATGATAGACTGGATGAAGAAAATGTGGCACATACACACCA
TGGAATACTATGCAGCCATAAAAAAGGATGAGTTCATGTCCTTTGTAGGGACATGGATGAAGCTGGAAAC
CATAATTCTCAGCAAACTATCACAAGCAGAAAAAAACCAAACACCACATGTTCTCACTCATAGGTGGGAA
TTGAACAATGAGAACACTTGGACACAGGAAGAGGAACATCACACACCGGGGGGAGGGGGGAGGGATAGCA
TTAGGAGATATGCATAATGTAAATGACGAGTTAATGGGTGCAGCACACCAACACGGCACATGTATATGTG
TGTAACAAACCTGCACATTGTGCACATGTACCCTAGAACTTAAAGTATAATAAAAAATAAATAAATAAAT
AAATAAATAAATAAAAAGAAGCTGAAGAGAAGGAGGAGGACTTGTGAACCAGAGATGCTCAGTCATTATT
AGCGAGGAAATGCTAGAGAGCCCCTGTGTGCAGTGCTGACTACTTATGCAAAAGGTCACACAGCCAATAT
TTAACGCAGCCAGTATTTCACACAGCCAATATTTATTAATGACATAGCATACATATACCAGTTATTACTC
TAGGTCATGAGAATGGAGTGATAAATAAAATGAATCTGGTCGCCATCAGTATATGCCAGGTAACATTTTG
CAGTGACTGTGTACCAGGCCTATGATTTTCAGTATGCAATTTCAATAATTATCCTGTTGTATCTGTGGTA
TTTAAAAAACATATACATCTCTGGAATCTAAAATTGAGAGGATATAAGTAAAACCCAGTGTTACAAATTT
AGTGCTGGAAATCAGATTGCAGTTTAAATCTGAGCATGTAGAAAGTCCCTTTCTTCTATGTCAGCAGATG
CCTTTTGTGTGAGGTTTAGGTATACTGCTTTATTAGACATAAACCAGTGTTTCTGCCCTATGTTTTCAGA
ATGACAATTCCTTATGAAACTAATAGAAGAACAGAAGACAATTGCAAAATCATGATGAAGATACTAATTG
CTCTAGAATTCAGGAATACATAAAATGATGTGAGCTGCAGTTATAGGGATCATAAAAGTTAAAATGGGAA
TGCATTTGAGTGTTTATTATGTGATCAGTGCTAATAAGAGTCATCATTTAATTTTACACTTAACAGTAAT
CCTGTGAGGATTACGCTATTATTAAATGCATTTGATAGATTACAAAAAGGATTATGGTTGGTAAAAATTG
CCCCAAGTAGAAGAGATCATGTTTTTTATTCAGGTTATCTGATTCTAGAGTTTGAGAGTTTGACTGACCA
TCATTAGTGAGTAGTGACTATATTGTGTCTGAATTATTGACAGAATTTCTGATATTCAAATGTACCAGGT
TGCTTCTTAGAGTGCAGACAGAGATGCAAGGGCTGCTAGTTCCGATGTATAGGAGAAACTTTCATTCATT
TCACATTTATCATTTTAAAAGTTCTGTATGTCTATAATGGTCATGTGTTGAAGAACACAAGGAAGTATTA
AATCACTCCTTCTTCTGAGGTTTGACTAGCAAGTTGGGCTAGAGTTACCAAATAAAATACATGTTCCTAG
TTAAATCTGAATTTCAGATACACAACCATGATTTCTTGGAAATTCAAATTTACCTGGGCATCCTCTGGTT
TTATTTGCCAAATCTGTCAACCCTAAGTGAGACACATGGACATGGATTACAGTGCTAGTCATGCAAACCA
CAGTGACAGCAACTTCACACATGTTTATTTTTTAACTTTCTGTCTGTAAAGAAAGTACTTAGATAATTTA
GGGATAAAAAGATAGACATTGTTTTATCCAGGGTGCACACCTCTCTGCCATCATTTCTAAAGGGCAAAGG
GACATTTCTGCAGGTCTTGCTCACAGTCTGGGGACCTGCTCGTTTTTGCAAACTGTCTGTATGAGTATGT
CATTTTCTTGGTTTCTCCCTTTCTAAGGGGACTTGACTGCAAAACCAGGAGTTCTGCCTCTGGCCAAGGC
TGGAAATTTGATGCCTGCTGGTATTGTTGGGAGTGGGAGACTGAAAGAAATGAGTTAGTTGGGGCATCAA
ATGGGAAATAAAATAGCTGTGGTTGTGATTCATTATTACAGAAAATTAGTGGACCAGTGGCAGAGAAATT
AAGAAAAAAGATGATGTGAATGATAAACGATATGATTAGTGGCTACTTGGTAAGGCAAGGAAATCATTAA
ATCTTGGTTCTCATCAAGTTCATTTTCTGAAAAGATAGCACTGTATTGGGACCAGAATTCTACAAAACAT
TCTTTTTATGTAGGACCAAGATTTTCAACAAATATTTTTCAATGCAATTCTCAGCGCTCCATAACTAATA

GTAGCTTGTTCAACACAGATTTTTTCGGATGGTTCACACCTGTAGTTCTTACCCAGGGATAGTTCACCAC
CCCTCCCTTCCCTCCCATCATCGTTGGTGAACGGTGGCAATGTTTGGAACAATTTTTGGTTGTCACAACA
GGGGTTTCTTCTGATATTCAATGAGTAGAAGCCAGGGACACTGCTAAAGAACCTACAATATTCAGAACAG
CCTCTGCTATCAACAAGGAATTATCTGGTCCAAAATGTCAATAGTGCTGAGGCTAAGAGCACTGGTTCAC
ACTGTGCTCTTTCTGAAAATTCTAGGCTCACATCTGGTATACACTCACCACACAGTTCAGTTTTTTATGG
TTTATTTTTGGTTGTTTCATTATAAAAAATTAGACAGTTACATAAATTCAACCATTTTCTTGTTGAATCC
ATTTAGTCAATGCAAGCTTAATATTTTCATATTTATTTTTTGCCTTATGCAATATTTTTCAACATTTTCA
TGAGTTGTTGGTCATCACTATCTCTATTAACTTTCAACAACTTGCTCTTGTAAGTCACAAATAGTGATGC
TGCTGAAACTGTTTCTCACTAACAGGCCTCAGATTTGTGTAGTGATTCTACATTTTATATTATTCACAAT
GTAAAATGCTACTATTTATTCATTTCACTTTTACCCACAGGATTATTTTAAGTTATTTTTTGTCATTTTC
ACACTTCAAACATAAAGACAAAAACATCAAAAATATATACAGTGTTTTACATATGTGTATATTTTCACAT
ATATCTGTATGTGTGTTTATATGTATTGAAACTACAGAAGCACATGTCACCAATAAGAGCTCTGAGACAC
CTTTGACCACTTACCCTTATCAGATGATATTTGCCAAATGAGTTGTGGAAACAAGTTTTTTTTAACTGAA
TTTCAGAGCTTTGTGGATTTAGAAATTCAAAGGAAAGTTTGTGGACATTTACCGGGATCATGGTTTTATT
CTCCTTAAAACTCTTCAATACTTTACCATTGTCTTTAGTTAAATCCAAAATCCTAACACCACCCACGAGG
CTTTTCAATACCTGCCTTCTTGTGATTTCTCCAGCCTAATCTTTTACCTTCCTTCCCCTCAGCCTCTCTG
CTTTAGTGAACTTTGTTCTAGTTTTTTGAAGAAGCTCATCAATTCAACCTTTTGTACATGGGATTTCCTA
AACCTGAAAATGTGCCTCCCGTTTTGTCCAGACAGACACACAGGCTCCATCCACTCTGCCCCCTGGCTCT
CACCTGCTTAACCTGTCAAGTCACATCTGAACTGTCACTCTTCAGAGGGTCCTTCTCTGGCACCCTAATG
TAATTGAGATCATCCTTTTATTCTCTGTTCCAGAACTCCACACTTCTGACGTTTCTCATTCCTGTCTAAG
CTCTTGTGTGTTTGGTTTTTGGCCATCACGTTCACTGCTCTTTAAGCTCCCCCAGCGGAGTGGAGAGGTC
TGTTTTCCTTTGTTTGGATTCCTAGAGGCAGCGCAGACCAGGCACAAGGTCAGCACTAAGGAAGGGTTCA
CGGGATGAACACGGTGGGTGCTGTTGAAGGAACCGGTAAAGCGTGTGGGATGAGAGGAGCAGAGAGTGTC
TTTCAGGTGAAGACTCCCAGAAGGAGGCCGCGTGGGCCGCGGTGCTGGGCGGATCCTCCTCCAGCTCCTG
CTTGGAGTTCTCCAGAACAGGCTGGAGGCAGGGAGGGGGTCCCCAAAAGCCTGAGGATCAGAAGGGGTTT
TCCCGCCTGGTCCCCCAGACCCCGGTTCGCCTCAGGAAGACTGAGGACGAGCCCCTGGGCTGCTGGTGGT
GGGCGTTGCGGGTGGGGCCGGTTAAGGTTCCCAGCGCCCGCACCCCGCCCAGGGAGTCCGGGTTGGTGGC
GTCGCTGTCAGTGTCTTCTCAGGAGGCCGCCCGTGTGACCGGATCGTTCGTGTCCCCACAGCACGTTTCT
TGGAGCAGGCTAAGTGTGAGTGTCATTTCCTCAATGGGACGGAGCGAGTGTGGAACCTGATCAGATACAT
CTATAACCAAGAGGAGTACGCGCGCTACAACAGTGACCTGGGGGAGTACCAGGCGGTGACGGAGCTGGGG
CGGCCTGACGCTGAGTACTGGAACAGCCAGAAGGACCTCCTGGAGCGGAGGCGGGCCGAGGTGGACACCT
ACTGCAGATACAACTACGGGGTTGTGGAGAGCTTCACAGTGCAGCGGCGAGGTGAGCATGGTGGAGGGCG
GGGCCTGGGTCCCTGTGAGCGGGGAATCTGTGTATGTGTGTGTGTGTGTGTGTGAGAGAGAGAGAGAG
AGAGAGAGACAGAGGAAGAGAGAGAGAGCGTGCGCCATCTGTGAGCATTTAGAATCCTCTCTATCCTTTC
TTATGGCTGCGTAGTATTCCCTGGTGTATAGGTGCCACATTGTCTTAATCCAGTCTATCATTGATGGACA
TTAGGGTTAATTCCAAGTCTTTGCTATTGTGAATAGTGTCAGTTCATGTCCTTTGTAGGGACATGGATGC
AGCTGGAAACCATCATTCTCAGCAAACTATCACAAGGACAGAAAACCAAACACCACTTGTTCTCACTCAT
AGGTGGGAATTGAACAATGAGAACACATGGACACAGGAAGGGGAACATCACACACAGGGGCCTGTCGTGG
GGTGGGGGGAGCAGGGAGTGATAGCATTAGGAGATATACCTAATGTAAATGACTAGTTAATGGGTGCAGC
ATACCAACATGACACATGTGTACATATGTAACAAACCTGCACGTTGTGCACATGTATCCTAGAACTTAAA
GTATAATAATAATAATTATATATATATATATATTAGAAAAACAAACAAAAAGAATCTTCTGTATCCTGAG
CAAGGAGTTCTGAAGGCACAGGTGTGTGTAGAGTGTGGATTTGTCTGTGTGGCTGTTGTGGGAGGGGAAA
CAGGAGGGGGCTGCTTCTTATTCTTGGAGGCCTCTGTGCAGAGGTGACATGGGAGGTGGGTGTAGGGGGC
TGGAGAGAGAGGAGACCTTGATTGTCCTGGGTCCTTAGAGATGCAGGGAAGGGAAGAATAAGGTGTGTGT
GGTTGGGGTGAAGGTTTAGGGGAGGAGAGCTGAGGAGTGTGGAAGGTTTGGGATAATGTGAGGAGGCCAG
TTCCAGACTGTCCCTGGCACACACCCTTCATGTAATCTCTGAAATAAAAGTGTGTGCTGTTTGTTTGTAA
AAGCATTAGATTAATTTCTAGGGGAATTGAGGAGACCTCTGAGGCACCTCTGAAGCTTCTTTAGGTCTAA
ATTTCTTGCTAGTTTTTGTTTTTTTAGGGTGTATATTTTTACATAGCAGAAGTGACTGTGAAACTAACTT
TTTGAATTAAAGTTTTAACACAGTTACTATTTTATTATAATGCTAATAGTTTTCTAGTAGTTACATCTTA
TTCTTTTGTATATAATAGTTGTGACACAACTTACCTCACTTTCCCCTTTTTGTTGACCTTTATTATGACT
TTCACCAAAAGTTGAAAATGTATGTTTCTGGTTAATTTTTACTTTATATTTTTCATTTGTAATTCTTTTG
AATTATTTTGACCTATTTATTGGCCAATTATAATTACTGCTGTAAGAATTCCCTATTTCATTTGGTAGGG
AATGTACAATGATCTACTGTCTAATATCTTAAGGGCTTAGTATTTTTCTCAGTGACTTTGTGGGTTCTTT
GTACTGTAAGATTATTAACACTTTATTGATATTTGATTCAGCATTTTCTCCAGTTTGTGGTTTGTATGTG
GATTTTGAAAAGTATTTTCCATGTTAAGAATTTGAACATTTTTATTTAATAAAATATATTGCGAAATTTG
TATTAATGATTTACAATCATCTTAAATCCACCATTTTGTGGTATTATTGTCTCCAGGTTTCTCCTTACTT
CTAAAAAAAAACTGTATTTATTGAGAGTATGCTAGTGTCAGGGATTTTCCTGGGCATAAGCACCCCAAGT
GACGAGTCCCAGACACTGCCTTAATCCAAATGTCATTCTGGAAAGAAAAATCATTTTACAATGATAGGCC
TAATAATAATTAAGCTTGTGTTGCACAGGAGATACATTGATCAGCTAAATGTAAACGTAAGAACTTTCAA
AACTAAAATGACATTCCTTAATCATTCTCTCTGCGTTAGGACTCATGCTTTTCTAGGAACGTAAAAATTT
GAGAATCATTTCTGTCTGTCCCACCTTCCCAGGGGCAGAACCATTTCTGTGGTGTTCTAAGGTGTGAGTG

CATGGTGGTAGTATTCCCAAAAATTCATACTCGGTTTCCTCATGTACCCAACTCTGTCCCTTTATCTACC
CACATTGCTTTAAGTCATATTTTTCTGTCACGGTGTACAAGGATGATAAATAGGTGCCAAGTGGAGCACC
CAAGTGTGATGAGCCCCCTCACAGTGGAATGGAGTGACAAGCTTTCTAACCTCATAAATTGAAGGCTATC
TTCAGTCATTGTTTTATATATTTTACGTGCATTAATCCTCATATAACCCCAAGAGGTAAATTAGTATAAT
TATCCTTCATTGTAGGTGACAAAGTTGAGACACAGAAGAATCAAAAAACTCTTCCAGCATCAACCAGTAA
AAGGCAGACCTTGGATTTCAACCAGGCAACATGGCTCAGATATCAGTTTTAATTACTACACTCTACTGTC
AAAGATTTGTAAACACTTTGACAATGCATGCCAATTTCAAGCTATGAAGAAACAAACACAATTTTTCACA
ACATCTCTCAAATCTAATGGGTCCTCACTATCAAGATTAAATTCCAGGCTGATGACACTGTAAGGCCACA
TGGCCAGCTGTGCTGGAGGCCTGGTCAAGGTCAGAGCCTGGGTTTGCAGAGAAGCAGACAAACAGCCAAA
CAAGGAGACTTACTCTGTCTTCATGACTCATTCCCACTACCTTTTTTTTCTCCTAGTCCAACCTAAGGTG
ACTGTGTATCCTTCAAAGACCCAGCCCCTGCAGCACCACAACCTCCTGGTCTGCTCTGTGAATGGTTTCT
ATCCAGGCAGCATTGAAGTCAGGTGGTTCCGGAACGGCCAGGAAGAGAAGGCTGGGGTGGTGTCCACAGG
CCTGATCCAGAATGGAGACTGGACCTTCCAGACCCTGGTGATGCTGGAAACAGTTCCTCGGAGTGGAGAG
GTTTACACCTGCCAAGTGGAGCATCCAAGCATGATGAGCCCTCTCACGGTGCAATGGAGTTAGCAGCTTT
CTGACTTCCTAAATTTCTCACCCACCAAGAAGGGGACTGTGCTAATCCCTGAGTGTCAGGTTTCTCCTCT
CCCACATCCTATTTTCATTTGCTCCATGTTCTCATCTCCATCAGCACAGGTCACTGGGCTACTGGGGGTA
GCCCTGTAGGTGTTTCTAGAAACACCTGTACCCCCTGGGGAATCAGTCACGCCTGCCAGGCGGGAGAGGC
TGTCCCTCTTTTGAACCTCCCCATGATGTCCCAGTTCAGGGTCACCCACTCTCCCCAGGCTCCAGGCCCT
GCCTCTGGGTCTGAGACTGCGTTTCTGGTGCTGTTGATCTGAGTTGTTTGTTGTGAGAAGAGGAGAACTC
TAGGGGCCTTCCTGACATGAGGGGAGTCCAATCTCAACTCTGCCTTTTATTAGCTCTGTCACTCTAGACA
AACTACTTAACCTCACTGAGACTCAGGCTTTCTGTTGATCAGATTTTGAAGTTGCGCCTTACATCAAGGC
TGTAATATTTGAAATGAGTTTGATGCCTGGACCTTGTAACTGTTACAGTGTGATTTGAAAACCGTTTTTT
CCCCCAGAAATGGCTAGTTATTTTAGTTCTTACAGGGCAGCCTTCTTTCCCATTTTGAAAGCTCTGAATC
TTAGGGTCTCAATTACAGAGGTTCAATTTGGAATAAACACTAAACCTGGCTTCCTCTCTCAGGTGCACGG
TCTGAATCTGCACAGAGCAAGATGCTGAGTGGAGTCGGGGGCTTTGTGCTGGGCCTGCTCTTCCTTGGGA
CAGGGCTGTTCATCTACTTCAGGAATCAGAAAGGTGAGGAGCTTTTGGGAGCTGAATCTCCATAGGCTTT
TCTGGAGGAGGAACTATGACTTTGCTAGGGTTAGTTCTCAGTATATCAGTGGCCCTGGATAAAGCCTTTC
TTTCCCCAAATGACCTCCAATGTCCTGATAATCCAGAAATCATCAGTGCATGGTTACTATGTCAAAGCAT
AATAGCTTGTGGCCTGCAGAGATAAGAGAAAGGTTAACAAGTAGGGATTCTTTGGTTGGAGATCCTGGAG
CAAATTAAGGAAGAGCCACTAAGGCTAATGCAATTACGCTGGATCCTGTGACAGACACCTCATGCTTCAT
GGGTCACATGGTCTGTTTCTGTTCCTCTCTGCCCTGGTTGGTGTGGGTTGTGGTGTTAGAGAAATCTCAG
GTGGGAGATCTGGGGCTGGGACATTGTGTTAGAAGACAGATTTGCTTCCATATCTTTTAAGTGTATATCT
TTTCCTCTTTTTCCCAGGACACTCTGGACTTCAGCCAACAGGTAATACCTTTTAATCCTCTTTCAGAAAG
AGATTCAGTTTCCCTAGAATGATGGCAGAGGTGATAAGGCATGAGACAGAAATAATAGGAAAGACTTTGG
ATCCAGATTTCTGATCAGGCAATTTACCCCAGAACTCCTCCTCTCCACTTAGAAAAGGCCTGTGCTTTGC
AGGATCATTGGCTCAGGGAGACTTAGGAACTTGTTTTTCTTCTCCCTGCAGTGCTCTCATCTGAGTCGTT
GAAAGCGGGGAAAAGAAGTTTTAGTAAAGCCAGGTCTGAAAACAATTTCCTCTGTCTCTGCAGGACTCTT
GAGCTGAAGTGCAGATGACCACATTCAAGGAAGAACCTTCTGCCCCAGCTTTGCAAGATGAAAAGCTTTC
CCACTTGGCTCTTATTCTTCCACAAGAGCTTT

SEQ ID NO:22 WTと80%の相同性のコドン最適化HLA-A01

ATGGCCGTGATGGCCCCAAGAACACTGCTGCTGCTGCTGTCCGGCGCACTGGCCCTGACCCAGACCTGGGCCGGC
AGCCACAGCATGCGGTACTTCTTCACAAGCGTGTCAAGACCCGGCAGAGGCGAGCCTAGATTCATCGCGGTTGGA
TACGTGGACGACACCCAATTTGTGCGGTTCGACTCTGATGCCGCCAGCCAGAAAATGGAACCTAGAGCTCCTTGG
ATCGAGCAAGAGGGTCCTGAGTACTGGGACCAGGAGACAAGAAACATGAAGGCCCATTCTCAAACAGATAGGGCC
AATCTGGGAACCCTGCGGGGCTACTACAACCAGAGCGAGGATGGCAGCCACACCATTCAGATCATGTACGGCTGC
GACGTGGGCCCCGACGGCAGATTTCTGAGAGGCTATAGACAGGATGCTTACGACGGGAAGGACTACATCGCCCTG
AACGAGGACCTGCGATCTTGGACCGCCGCTGATATGGCTGCTCAGATCACCAAGCGGAAGTGGGAAGCCGTGCAC
GCCGCCGAGCAGCGGAGAGTGTACCTGGAAGGCAGATGCGTGGACGGACTGAGAAGATATCTGGAAAACGGCAAG
GAAACCCTGCAGCGGACAGATCCTCCAAAGACCCACATGACCCACCACCCCATCAGCGACCACGAGGCCACCCTG
CGCTGCTGGGCTCTGGGCTTCTACCCTGCCGAAATCACCCTGACATGGCAGAGAGATGGCGAGGACCAGACACAG
GACACCGAGCTGGTGGAAACCAGACCTGCCGGCGACGGAACATTCCAGAAGTGGGCCGCCGTGGTGGTCCCCAGC
GGCGAGGAACAGAGATACACCTGCCACGTGCAACACGAGGGACTGCCTAAGCCCCTGACCCTGAGATGGGAGCTG
AGCTCTCAGCCTACCATCCCTATCGTGGGCATCATCGCCGGACTCGTGCTGCTGGGCGCCGTGATCACCGGCGCC
GTCGTGGCCGCCGTGATGTGGCGGCGGAAAAGCAGCGACAGAAAGGGCGGCTCCTACACTCAGGCCGCTTCTAGC
GATAGCGCCCAGGGCAGCGACGTGTCCCTGACAGCCTGTAAAGTGTGA

SEQ ID NO:23 WTと81.69%の相同性のコドン最適化HLA-A68

ATGGCCGTGATGGCCCCAAGAACACTGGTCCTGCTGCTGAGCGGCGCCCTGGCCCTGACACAGACCTGGGCCGGA
TCTCACAGCATGCGGTACTTCTACACCAGCGTGTCTAGACCTGGAAGAGGCGAGCCAAGATTCATCGCCGTGGGC
TATGTGGACGACACCCAGTTCGTGCGGTTCGACAGCGACGCCGCTTCTCAGAGAATGGAACCCAGAGCCCCTTGG

ATCGAGCAAGAGGGCCCTGAGTACTGGGACAGAAATACCAGAAACGTGAAGGCCCAAAGCCAAACAGACAGAGTG
GACCTGGGCACCCTCAGAGGCTACTACAACCAGAGCGAGGCCGGCAGCCACACCATTCAGATGATGTACGGCTGC
GACGTGGGCTCCGATGGCAGATTTCTGCGGGGATATAGACAGGATGCCTACGACGGAAAGGACTACATCGCCCTG
AAGGAAGATCTGAGGTCCTGGACCGCCGCTGATATGGCCGCTCAGACGACCAAGCACAAGTGGGAAGCCGCCCAT
GTGGCTGAACAGTGGCGGGCCTACCTGGAAGGCACATGCGTGGAATGGCTCCGGCGGTACCTGGAAAACGGCAAA
GAGACACTGCAGCGGACAGATGCCCCTAAGACCCACATGACCCACCACGCCGTGTCCGACCACGAGGCCACCCTG
CGGTGCTGGGCCCTGTCTTTTTACCCCGCCGAGATCACACTGACCTGGCAGAGGGACGGCGAGGACCAGACCCAG
GACACCGAGCTGGTGGAAACACGGCCTGCTGGCGACGGCACCTTCCAGAAGTGGGTGGCCGTTGTGGTTCCTAGC
GGCCAGGAGCAGAGATACACCTGCCACGTGCAGCACGAGGGACTGCCTAAGCCTCTGACCCTGAGATGGGAGCCC
AGCAGCCAACCTACCATCCCCATCGTGGGCATCATCGCCGGCCTGGTGCTGTTCGGGGCTGTCATCACCGGCGCT
GTGGTGGCCGCCGTGATGTGGCGCAGAAAAAGCTCTGATAGAAAGGGCGGAAGCTACAGCCAGGCCGCCAGCAGC
GATAGCGCCCAGGGCTCTGATGTGTCCCTGACAGCTTGTAAAGTGTGA

SEQ ID NO:24 WTと81.15%の相同性のコドン最適化HLA-A02

ATGGCCGTTATGGCCCCAAGAACACTGGTGCTGCTGCTGTCAGGCGCTCTGGCCCTGACCCAGACCTGGGCTGGC
AGCCACAGCATGAGATACTTTTTCACCAGCGTGTCTAGACCCGGCAGAGGAGAACCCAGATTCATCGCCGTCGGA
TATGTGGACGACACCCAGTTCGTTAGATTCGACAGCGATGCCGCCTCTCAGAGAATGGAACCTAGAGCTCCCTGG
ATCGAGCAAGAGGGACCTGAGTACTGGGACGGCGAAACCAGAAAAGTGAAGGCCCATAGCCAGACTCATCGGGTG
GACCTGGGAACACTGAGAGGCTACTACAACCAGAGCGAGGCCGGTTCTCACACCGTGCAGCGCATGTACGGCTGC
GACGTGGGCAGCGATTGGCGGTTTCTGCGGGGCTACCACCAGTACGCCTACGACGGCAAAGACTACATCGCCCTG
AAGGAGGACCTGCGATCTTGGACCGCTGCAGATATGGCCGCTCAGACCACCAAGCACAAGTGGGAGGCCGCCCAC
GTGGCCGAGCAACTGCGGGCCTACCTGGAAGGCACCTGTGTGGAATGGCTGAGAAGATACCTGGAAAACGGCAAG
GAAACACTGCAGCGGACAGACGCCCCTAAGACCCACATGACCCACCACGCCGTGTCCGACCACGAGGCAACCCTC
CGGTGCTGGGCCCTCAGCTTCTACCCCGCTGAGATCACCCTGACCTGGCAGAGAGATGGCGAAGATCAGACACAG
GACACCGAGCTGGTCGAGACAAGACCTGCCGGCGACGGCACCTTCCAGAAGTGGGCCGCCGTGGTGGTGCCATCT
GGCCAGGAGCAGAGATATACATGCCACGTGCAGCACGAGGGCCTGCCTAAGCCTCTGACACTGAGGTGGGAACCT
AGCAGCCAGCCTACCATCCCCATTGTGGGCATCATCGCCGGACTGGTGCTGTTCGGCGCCGTGATCACAGGCGCT
GTGGTCGCCGCTGTGATGTGGCGGCGGAAAAGCTCCGATAGAAAGGGCGGCAGCTACAGCCAAGCCGCCAGCAGC
GACTCCGCCCAGGGCAGCGATGTGTCCCTGACCGCCTGCAAGGTGTGA

SEQ ID NO:25 WTと81.60%の相同性のコドン最適化HLA-A11

ATGGCCGTGATGGCCCCTAGAACCCTGCTGCTGCTGCTCAGCGGCGCCCTGGCTCTGACCCAAACATGGGCCGGC
AGCCACAGCATGAGATACTTCTACACCTCCGTGTCTAGACCCGGCAGAGGCGAGCCCAGGTTCATCGCCGTGGGC
TACGTGGACGACACCCAGTTCGTCCGGTTCGACAGCGACGCCGCCAGCCAGAGAATGGAACCTAGAGCCCCTTGG
ATCGAGCAGGAGGGCCCTGAGTACTGGGACCAGGAGACAAGAAATGTGAAGGCCCAATCTCAGACCGATAGAGTG
GACCTGGGCACCCTGCGCGGCTACTACAACCAGAGCGAGGATGGCTCCCACACAATTCAGATCATGTACGGCTGC
GACGTGGGACCAGATGGAAGATTTCTGAGAGGCTATAGACAGGATGCCTACGACGGAAAGGACTACATCGCCCTG
AACGAGGACCTGCGGAGCTGGACGGCCGCAGATATGGCTGCCCAGATCACCAAGCGGAAATGGGAAGCCGCCCAC
GCCGCCGAGCAGCAGAGAGCTTATCTGGAAGGCAGATGCGTGGAATGGCTGAGGAGATACCTGGAAAACGGCAAG
GAAACCCTGCAGCGGACCGACCCTCCAAAGACCCACATGACCCACCATCCTATCAGCGATCACGAGGCCACACTG
CGCTGCTGGGCTCTGGGCTTCTACCCCGCTGAAATCACACTGACCTGGCAGCGGGACGGGGAGGACCAGACCCAG
GACACCGAGCTGGTGGAAACAAGACCTGCTGGCGACGGCACATTTCAGAAGTGGGCCGCTGTTGTGGTCCCCAGC
GGCGAGGAACAGCGGTACACCTGTCACGTGCAGCACGAGGGCCTGCCTAAGCCTCTGACACTCAGATGGGAGCTG
AGCAGCCAACCTACCATCCCCATCGTGGGCATCATCGCCGGTCTGGTCCTGCTTGGAGCCGTGATCACCGGCGCC
GTGGTGGCCGCCGTGATGTGGCGGAGAAAAAGCAGCGACCGGAAGGGCGGAAGCTACACACAGGCCGCTTCTTCT
GATAGCGCCCAGGGCTCTGATGTGTCCCTGACCGCCTGCAAGGTGTGA

SEQ ID NO:26 WTと81.88%の相同性のコドン最適化HLA-A03

ATGGCCGTGATGGCCCCTAGAACCCTGCTGCTGCTGCTGTCTGGCGCTCTGGCCCTGACCCAAACCTGGGCCGGA
TCTCACAGCATGCGGTATTTCTTCACCAGCGTGTCTAGACCCGGCAGAGGCGAGCCCAGGTTCATCGCCGTGGGC
TACGTGGACGACACCCAGTTCGTGCGGTTCGACAGCGACGCCGCTAGCCAGAGAATGGAACCTAGAGCCCCTTGG
ATCGAGCAGGAGGGCCCTGAGTACTGGGACCAGGAGACAAGAAACGTGAAGGCCCAAAGCCAGACAGACAGAGTG
GACCTGGGCACCCTGAGAGGCTACTACAACCAGAGCGAGGCCGGCAGCCACACCATCCAGATTATGTACGGCTGC
GACGTGGGTTCTGATGGCAGATTTCTGCGCGGATATAGACAGGATGCCTACGACGGAAAGGACTACATCGCCCTG
AATGAGGATCTGCGGTCCTGGACCGCCGCAGATATGGCAGCTCAGATCACCAAGCGGAAATGGGAGGCCGCCCAC
GAGGCCGAACAGCTGCGGGCCTACCTGGACGGCACATGCGTGGAATGGCTGAGACGGTACCTGGAAAACGGCAAG
GAAACCCTCCAGAGAACAGATCCTCCAAAGACCCATATGACCCACCACCCCATCAGCGATCACGAGGCTACACTG
AGATGCTGGGCTCTGGGCTTCTACCCCGCCGAGATCACACTCACATGGCAGCGGGACGGAGAGGACCAGACCCAG
GACACAGAGCTGGTGGAAACCAGACCTGCCGGCGACGGCACCTTTCAGAAATGGGCCGCCGTGGTGGTGCCCAGC

GGCGAGGAACAGAGATACACTTGTCACGTGCAGCACGAAGGCCTGCCTAAGCCTCTGACCCTGAGATGGGAACTG
AGCAGCCAACCTACAATCCCAATCGTGGGCATCATCGCCGGCCTGGTCCTGCTGGGAGCCGTTATCACCGGCGCC
GTGGTCGCCGCTGTGATGTGGCGGCGGAAGAGCTCCGATAGAAAGGGCGGAAGCTACACCCAGGCCGCCAGCAGC
GACTCCGCCCAGGGCAGCGACGTTTCTCTGACAGCCTGCAAGGTGTGA

SEQ ID NO:27 WTと79.60%の相同性のコドン最適化HLA-A23
ATGGCTGTGATGGCCCCTAGAACACTGGTCCTGCTGCTGTCAGGCGCCCTCGCCCTGACCCAGACTTGGGCTGGC
AGCCATAGCATGAGATACTTCAGCACCAGCGTGTCTAGACCAGGAAGAGGCGAGCCCCGGTTCATCGCCGTTGGC
TACGTGGACGACACACAGTTCGTGCGGTTCGACTCCGATGCCGCATCTCAGCGGATGGAACCCAGAGCCCCTTGG
ATCGAGCAGGAGGGACCTGAGTACTGGGACGAGGAAACCGGCAAGGTCAAGGCCCACAGCCAAACCGACAGAGAG
AACCTGCGGATCGCCCTGAGATACTACAACCAGAGCGAGGCCGGCAGCCACACACTGCAGATGATGTTCGGCTGC
GACGTGGGCTCCGATGGCAGATTCCTGCGGGGATACCACCAGTACGCCTACGACGGAAAGGACTACATCGCCCTG
AAGGAAGACCTGCGGTCCTGGACCGCCGCCGACATGGCAGCTCAAATCACACAGAGAAAGTGGGAGGCCGCCAGA
GTGGCCGAGCAGCTGAGGGCTTACCTGGAAGGCACCTGCGTGGATGGCCTTAGACGCTACCTGGAAAATGGCAAA
GAAACCCTGCAGAGGACCGATCCTCCTAAGACCCACATGACACACCACCCCATCAGCGACCACGAGGCCACCCTG
AGATGCTGGGCCCTGGGTTTTTATCCTGCTGAAATCACCCTGACCTGGCAGAGAGATGGCGAGGACCAGACCCAA
GACACCGAGCTGGTGGAAACAAGACCTGCCGGAGATGGCACCTTTCAGAAATGGGCCGCTGTCGTGGTGCCCAGC
GGCGAAGAGCAGCGGTATACATGTCACGTGCAGCACGAGGGCCTGCCCAAGCCTCTGACACTGCGGTGGGAACCA
TCTAGCCAGCCTACCGTGCACATCGTGGGCATCATCGCCGGCCTGGTGCTGCTGGGCGCTGTGATTACCGGCGCC
GTGGTGGCCGCCGTGATGTGGCGGAGAAACAGCAGCGATAGAAAGGGAGGCTCTTACAGCCAGGCCGCTTCTAGC
GACAGCGCCCAGGGCAGCGACGTGTCCCTGACAGCCTGCAAGGTGTGA

SEQ ID NO:28 WTと80.05%の相同性のコドン最適化HLA-A23
ATGGCCGTGATGGCTCCTAGAACCCTGGTGCTGCTGCTGAGCGGCGCCCTGGCCCTGACACAGACCTGGGCCGGC
TCCCACTCCATGAGATACTTCTCAACAAGCGTGTCTAGACCAGGCAGAGGCGAACCTAGATTCATCGCCGTGGGC
TATGTGGACGACACCCAGTTCGTGCGGTTTGATTCTGATGCCGCTTCTCAACGGATGGAACCCCGGGCCCCTTGG
ATCGAGCAGGAGGGACCTGAGTACTGGGACGAGGAAACAGGAAAAGTGAAGGCCCACAGCCAAACCGATAGGGAG
AACCTGAGAATCGCCCTGAGATACTACAACCAGAGCGAGGCCGGCAGCCACACCCTGCAGATGATGTTCGGCTGC
GACGTGGGCAGCGACGGAAGATTCCTGCGGGGCTACCACCAGTACGCCTACGACGGCAAGGACTACATCGCCCTG
AAGGAAGATCTGAGAAGCTGGACCGCCGCCGACATGGCCGCCCAAATCACAAAGCGGAAGTGGGAAGCTGCACAT
GTGGCCGAGCAGCAGAGAGCCTACCTGGAAGGCACCTGCGTGGACGGCCTGAGAAGATATCTGGAAAATGGCAAA
GAGACACTGCAGAGGACCGACCCCCCCAAGACCCACATGACCCACCACCCCATCAGCGACCACGAGGCTACCCTG
CGGTGCTGGGCCCTCGGATTTTACCCCGCCGAGATCACCTTGACATGGCAGCGGGACGGCGAGGATCAGACACAG
GACACCGAGCTGGTGGAAACCAGACCTGCCGGCGATGGAACATTCCAAAAGTGGGCTGCCGTCGTGGTGCCTTCT
GGCGAGGAACAGAGATACACCTGTCACGTGCAGCACGAGGGCCTGCCTAAACCTCTGACACTGCGCTGGGAGCCT
AGCTCTCAGCCTACCGTGCCAATTGTGGGAATCATCGCCGGACTGGTCCTGCTGGGCGCTGTGATCACCGGCGCC
GTTGTGGCCGCTGTGATGTGGCGGAGAAACAGCAGCGACAGAAAGGGCGGCTCCTACAGCCAGGCCGCCAGCAGC
GATAGCGCCCAGGGCAGCGACGTGAGCCTGACTGCCTGCAAGGTGTGA

SEQ ID NO:29 WTと81.06%の相同性のコドン最適化HLA-A33
ATGGCCGTGATGGCTCCTAGAACACTGCTGCTGCTCCTGCTGGGAGCCCTGGCCCTGACACAGACATGGGCTGGC
TCCCACAGCATGCGGTACTTCACCACCAGCGTGTCTAGACCCGGCAGAGGCGAGCCCAGATTCATCGCTGTGGGA
TACGTGGACGACACCCAATTTGTGCGGTTCGACTCTGATGCCGCTAGCCAGCGCATGGAACCTAGAGCCCCTTGG
ATCGAGCAAGAGGGACCTGAGTACTGGGACCGGAACACCAGAAATGTGAAGGCCCACTCTCAAATCGACAGAGTC
GACCTGGGCACCCTGAGAGGATATTACAACCAGAGCGAGGCCGGCAGCCACACCATCCAGATGATGTACGGCTGC
GACGTGGGCAGCGATGGCAGATTCCTGAGGGGCTACCAGCAGGACGCCTACGACGGAAAGGACTACATCGCCCTG
AACGAGGATCTGAGAAGCTGGACCGCCGCAGATATGGCCGCTCAGATCACACAGCGGAAGTGGGAGGCCGCCAGA
GTGGCCGAACAGCTGAGAGCCTATCTGGAAGGCACATGCGTGGAATGGCTGCGGCGGTACCTGGAAAACGGCAAA
GAGACACTGCAGAGAACCGACCCCCCCCAAGACCCACATGACACACCACGCCGTGTCCGACCACGAGGCCACCCTG
CGGTGCTGGGCCCTTTCTTTCTACCCTGCTGAGATCACCCTGACCTGGCAGAGGGACGGCGAGGACCAGACCCAG
GATACCGAGCTGGTGGAAACCAGACCAGCCGGCGACGGCACTTTTCAGAAGTGGGCCAGCGTGGTGGTGCCTAGC
GGCCAGGAACAGAGATACACCTGCCACGTGCAGCATGAGGGCCTGCCTAAGCCACTGACCCTGAGATGGGAACCT
TCCAGCCAACCTACAATCCCCATCGTGGGCATTATCGCCGGACTGGTGCTGTTCGGCGCTGTTTTCGCCGGCGCC
GTCGTGGCCGCCGTGCGGTGGCGGAGAAAGGGCTCTGATAGAAAGGGCGGCAGCTACAGCCAGGCCGCATCCAGC
GACAGCGCCCAGGGTTCAGATATGAGCCTGACAGCCTGTAAAGTGTGA

SEQ ID NO:30 WTと81.15%の相同性のコドン最適化HLA-DRB3*02:01
ATGGTCTGCCTGAAGCTGCCTGGCGGCAGCAGCCTGGCTGCTCTGACAGTGACCCTGATGGTGCTGAGCTCTAGA
CTGGCCTTCGCCGGCGACACCAGACCTAGATTCCTGGAGCTGCTGAAGAGCGAGTGCCACTTCTTCAACGGCACC
GAGAGAGTGCGCTTCCTGGAAAGACATTTCCACAATCAAGAGGAATACGCCCGGTTCGACAGCGATGTGGGCGAG
TATAGAGCCGTGAGGGAACTGGGCAGACCCGACGCCGAGTACTGGAACAGCCAGAAAGACCTGCTGGAGCAGAAG

CGGGGCCAGGTGGACAACTACTGCAGACACAACTACGGCGTGGGAGAGAGCTTCACCGTGCAGCGGAGAGTGCAC
CCCCAGGTCACCGTTTACCCTGCCAAGACACAGCCTCTGCAACACCACAACCTGCTCGTGTGCAGCGTGTCCGGC
TTCTACCCCGGCTCTATCGAGGTCCGGTGGTTCCGGAACGGACAGGAGGAAAAGGCCGGCGTGGTGTCAACAGGC
CTGATCCAGAATGGCGATTGGACCTTCCAGACCCTGGTGATGCTGGAAACCGTGCCTCGGAGCGGCGAGGTGTAC
ACCTGTCAGGTGGAACACCCTTCTGTGACAAGCCCTCTGACCGTGGAATGGTCCGCCAGAAGCGAGTCCGCTCAG
AGCAAGATGCTGTCTGGAGTGGGCGGATTTGTGCTGGGACTGCTGTTTCTGGGCGCCGGTCTTTTTATCTACTTC
AGAAACCAGAAAGGCCACAGCGGCCTCCAGCCAACAGGCTTTCTGAGCTGA

SEQ ID NO:31 WTと80.65%の相同性のコドン最適化HLA-DRB5*01:01

ATGGTGTGCCTGAAGCTGCCTGGAGGAAGCTACATGGCCAAACTGACCGTGACCCTGATGGTCCTGTCTAGCCCA
CTTGCTCTGGCTGGCGACACCCGGCCTAGATTTCTGCAGCAGGACAAGTACGAGTGCCACTTCTTCAACGGTACA
GAGAGAGTGCGGTTCCTGCATAGAGATATCTACAACCAGGAGGAAGATCTGAGATTCGACAGCGACGTGGGCGAG
TATAGAGCCGTGACAGAGCTGGGCAGACCTGACGCCGAGTACTGGAACAGCCAGAAGGACTTCCTGGAAGATAGA
AGGGCCGCTGTGGACACATACTGCAGACACAATTACGGCGTGGGCGAAAGCTTCACCGTGCAGCGGAGAGTGGAG
CCTAAGGTGACCGTGTACCCCGCCAGAACACAGACCCTGCAACACCACAATCTGCTGGTCTGCAGCGTGAACGGC
TTCTACCCTGGCTCTATCGAGGTGCGGTGGTTCCGCAACTCCCAGGAGGAAAAGGCCGGCGTTGTGTCCACCGGA
CTGATCCAGAACGGCGATTGGACCTTCCAGACACTGGTGATGCTGGAAACCGTGCCAAGAAGCGGAGAAGTGTAC
ACCTGTCAGGTGGAACACCCCAGCGTGACCAGCCCCCTGACCGTCGAGTGGCGGGCCCAGAGCGAGAGCGCCCAA
AGCAAGATGCTGTCCGGCGTGGGCGGCTTTGTGCTGGGCCTCCTGTTCCTGGGCGCCGGACTGTTTATCTACTTC
AAGAACCAGAAAGGCCACTCTGGCCTGCACCCTACAGGCCTGGTGTCTTGA

SEQ ID NO:32 WTと81.65%の相同性のコドン最適化HLA-DRB3*03:01

ATGGTCTGTCTGAAGCTGCCTGGCGGCTCCAGCCTGGCCGCTCTGACCGTGACACTGATGGTGCTGAGCTCTAGA
CTGGCCTTCGCCGGCGACACCAGACCCAGATTCCTGGAACTGCTGAAATCTGAGTGCCATTTTTTCAACGGAACA
GAGAGAGTGAGATTTCTGGAAAGATACTTCCACAACCAGGAGGAATTCGTGCGGTTCGACAGCGATGTGGGAGAG
TACAGGGCCGTGACCGAGCTGGGCCGGCCTGTGGCCGAGAGCTGGAACAGCCAGAAGGACCTGCTGGAGCAGAAA
AGAGGCCAGGTCGACAACTACTGCAGACACAACTACGGCGTGGTGGAAAGCTTCACCGTGCAGCGCCGGGTGCAC
CCTCAGGTGACCGTGTACCCAGCCAAGACACAGCCTCTGCAGCACCACAACCTCCTGGTGTGCAGCGTGTCCGGC
TTCTACCCCGGCAGCATCGAGGTGCGGTGGTTCCGGAACGGCCAGGAGGAAAAGACCGGCGTGGTCTCCACCGGA
CTGATCCACAATGGCGATTGGACCTTCCAGACCCTGGTGATGCTGGAAACCGTTCCTAGAAGCGGCGAGGTGTAT
ACATGCCAGGTGGAGCACCCCAGCGTGACATCTCCACTGACAGTGGAATGGCGGGCCAGAAGCGAGAGCGCCCAG
AGCAAGATGCTGAGCGGCGTGGGCGGCTTTGTGCTGGGACTCCTGTTCCTGGGTGCTGGCCTTTTCATCTACTTT
AGAAATCAAAAGGGCCACAGCGGCCTGCAACCTACCGGATTCCTGTCTTGA

SEQ ID NO:33 WTと81.65%の相同性のコドン最適化HLA-DRB5*01:02

ATGGTCTGCCTGAAGCTGCCTGGCGGCAGCTACATGGCCAAGCTGACCGTGACCCTGATGGTGCTGAGCAGCCCC
CTGGCTCTGGCCGGCGATACCAGACCAAGATTCCTGCAGCAGGACAAGTACGAGTGCCACTTCTTCAACGGCACC
GAGCGGGTGCGGTTCCTGCACAGAGGCATCTACAACCAGGAGGAAAACGTGAGATTCGACTCTGATGTGGGAGAA
TATAGAGCCGTGACCGAGCTGGGCAGACCTGACGCCGAGTACTGGAATAGCCAGAAGGACTTCCTGGAAGATAGA
CGGGCTGCTGTGGACACATACTGCAGACACAACTACGGCGTCGGCGAATCCTTTACAGTGCAGAGAAGGGTGGAA
CCTAAAGTGACCGTGTACCCCGCCAGAACCCAGACCCTGCAACACCACAATCTGCTGGTTTGTTCTGTGAACGGC
TTTTACCCAGGCAGCATCGAGGTGCGGTGGTTCCGCAACTCTCAGGAGGAAAAGGCCGGAGTGGTGAGTACAGGT
CTGATCCAGAACGGCGACTGGACCTTCCAGACACTGGTGATGCTCGAGACAGTGCCCAGAAGCGGCGAGGTGTAC
ACATGCCAGGTGGAGCACCCTAGCGTCACCAGCCCTCTGACCGTTGAATGGCGGGCCCAGAGCGAGAGCGCCCAA
AGCAAGATGCTGAGCGGAGTGGGAGGCTTCGTGCTTGGACTGCTGTTCCTGGGCGCCGGCCTGTTTATCTACTTC
AAGAACCAGAAAGGCCACTCTGGCCTGCATCCTACCGGCCTGGTGTCCTGA

SEQ ID NO:34 WTと79.78%の相同性のコドン最適化HLA-DRB4*01:01

ATGGTGTGCCTGAAGCTGCCTGGAGGCTCTTGTATGGCCGCTCTGACCGTGACACTGACCGTTCTGTCTAGCCCT
CTGGCTCTGGCCGGAGATACACAGCCTAGATTCCTGGAACAGGCCAAGTGCGAGTGCCACTTCCTGAACGGCACA
GAGAGAGTGTGGAATCTGATCAGATATATCTACAACCAGGAGGAATACGCCAGATACAACAGCGACCTGGGCGAG
TACCAGGCTGTGACCGAGCTGGGACGCCCCGACGCCGAGTACTGGAACAGCCAGAAAGATCTGCTGGAACGGAGA
CGGGCCGAGGTGGACACCTACTGCAGATATAATTACGGCGTGGTGGAAAGCTTCACCGTGCAAAGAAGGGTGCAG
CCTAAGGTGACCGTGTACCCCAGCAAGACCCAGCCACTGCAACACCACAACCTGCTGGTGTGTAGCGTGAACGGA
TTTTACCCTGGCAGCATCGAGGTGCGGTGGTTCCGGAACTCTCAGGAGGAAAAGGCCGGCGTCGTGTCCACCGGC
CTGATCCAGAACGGCGACTGGACCTTCCAGACCCTGGTGATGCTCGAGACAGTCCCCAGATCCGGCGAAGTGTAC
ACCTGCCAGGTGGAACATCCTAGCATGATGAGCCCCCTGACAGTTCAATGGTCCGCCCGGAGCGAGAGCGCCCAG
TCTAAAATGCTGAGCGGCGTGGGCGGCTTCGTGCTGGGACTGCTCTTTCTGGGCACCGGCCTGTTCATCTACTTC
AGAAACCAGAAGGGCCACAGCGGCCTGCAGCCTACAGGCCTTCTGAGCTGA

SEQ ID NO:35 WTと80.27%の相同性のコドン最適化HLA-DRB4*01:01

ATGGTGTGTCTGAAGCTGCCTGGCGGAAGCAGCCTGGCTGCTCTGACCGTGACACTGATGGTGCTGAGCTCTAGA
CTGGCCTTCGCCGGAGATACCAGACCTAGATTCCTGGAACTGAGAAAGTCCGAGTGCCATTTCTTCAACGGCACC
GAGCGGGTGCGGTACCTGGATAGATATTTCCACAATCAAGAGGAATTCCTCAGATTCGACAGCGACGTGGGAGAG
TACCGCGCCGTGACCGAGCTGGGCAGACCAGTGGCCGAGTCTTGGAACAGCCAGAAGGACCTGCTGGAACAGAAA
CGTGGAAGAGTGGACAACTACTGCAGACACAATTACGGCGTGGGCGAGAGCTTCACCGTGCAGAGGCGGGTGCAC
CCCCAGGTTACAGTGTACCCTGCCAAGACCCAGCCTCTGCAACACCACAACCTGCTGGTGTGCAGCGTGTCCGGC
TTCTACCCCGGCAGCATCGAGGTGCGGTGGTTCCGGAACGGCCAGGAGGAAAAGGCCGGCGTGGTGTCAACAGGC
CTGATCCAGAACGGCGACTGGACCTTCCAGACACTGGTCATGCTGGAGACAGTCCCCAGATCCGGCGAAGTGTAC
ACCTGTCAGGTGGAACACCCTTCTGTGACCAGCGCTCTGACCGTCGAGTGGCGGGCCAGAAGCGAAAGCGCCCAG
AGCAAGATGCTGTCTGGCGTTGGAGGCTTTGTGCTGGGCCTGCTGTTCCTCGGTGCCGGCTTGTTTATCTACTTT
AGAAACCAGAAAGGCCACAGCGGCCTGCAGCCTACCGGCTTCCTGAGCTGA

SEQ ID NO:36 WTと80.92%の相同性のコドン最適化HLA-DRA

ATGGCTATCTCTGGCGTGCCAGTGCTGGGCTTCTTCATCATCGCCGTGCTGATGAGCGCCCAGGAGTCTTGGGCC
ATCAAAGAGGAACATGTGATCATTCAGGCCGAATTCTATCTGAACCCCGATCAGAGCGGCGAGTTTATGTTCGAC
TTCGATGGCGACGAGATCTTCCACGTGGACATGGCCAAGAAGGAAACCGTGTGGCGGCTGGAAGAGTTTGGCAGA
TTCGCCAGCTTCGAGGCTCAAGGAGCTCTGGCCAACATCGCCGTGGATAAGGCCAATCTGGAAATCATGACCAAG
AGAAGCAACTACACCCCTATCACAAACGTGCCCCCCGAGGTGACCGTGCTCACCAACAGCCCCGTCGAGCTGCGG
GAACCTAACGTGCTGATCTGCTTCATCGACAAGTTCACCCCTCCAGTGGTGAACGTGACATGGCTGAGAAACGGC
AAGCCTGTGACCACAGGCGTGTCCGAGACAGTGTTCCTGCCTAGAGAGGACCACCTGTTCCGGAAGTTTCACTAC
CTGCCTTTCCTGCCTAGCACCGAGGATGTGTACGACTGCAGAGTGGAACACTGGGGCCTGGACGAGCCTCTGCTG
AAGCACTGGGAGTTCGACGCCCCTTCCCCTCTGCCCGAAACCACAGAGAACGTGGTTTGTGCCCTGGGACTGACC
GTCGGACTGGTGGGCATTATCATCGGCACTATCTTTATCATCAAGGGCGTTAGAAAAAGCAATGCCGCAGAAAGA
CGCGGCCCTCTTTGA

SEQ ID NO:37 WTと77.85%の相同性のコドン最適化4-1BBL

ATGGAATATGCCAGCGACGCCAGCCTGGACCCTGAAGCCCCTTGGCCTCCTGCCCCTAGAGCCCGGGCCTGCAGA
GTGCTGCCTTGGGCCCTGGTTGCTGGCCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTCGCCGCCGCTTGCGCCGTGTTTCTGGCT
TGTCCTTGGGCTGTGTCCGGCGCCCGGGCCAGCCCCGGCAGCGCTGCCTCTCCAAGACTGAGGGAAGGCCCTGAG
CTGAGCCCTGATGATCCAGCTGGACTGCTGGACCTGCGCCAGGGCATGTTCGCCCAGCTGGTCGCCCAGAACGTG
CTGCTGATCGACGGCCCCCTGAGCTGGTACAGCGACCCTGGCCTGGCCGGAGTGTCCCTCACCGGCGGCCTGTCC
TACAAAGAAGACACCAAGGAACTGGTGGTGGCAAAGGCCGGCGTGTACTACGTGTTCTTCCAGCTTGAGCTGAGA
CGGGTCGTGGCCGGCGAGGGATCTGGCTCTGTGTCTCTGGCCCTGCACCTGCAACCTCTGCGGAGCGCCGCCGGA
GCCGCTGCCCTGGCCCTGACAGTGGACCTGCCCCCCGCTTCTAGCGAGGCTAGAAACAGCGCCTTCGGCTTTCAG
GGAAGACTGCTTCATCTGAGCGCCGGCCAGAGACTGGGCGTGCACCTGCACACCGAGGCCAGAGCCAGACACGCC
TGGCAGCTGACACAGGGCGCCACCGTGCTGGGCCTGTTCCGGGTGACCCCTGAGATCCCCGCCGGCCTGCCCAGC
CCAAGAAGCGAGTAAGCTAGC

SEQ ID NO:38 WTと75.91%の相同性のコドン最適化4-1BBL

ATGGGACTGAGTAACATTCTCTTCGTGATGGCCTTCCTGCTCTCTGGTGCTGCTCCGCTGAAGATTCAAGCTTAT
TTCAATGAGACTGCAGACCTGCCTTGCCAATTTGCAAACTCTCAGAACCAAAGCCTGAGTGAGCTAGTAGTATTT
TGGCAGGACCAAGAAAACTTGGTTCTGAATGAGGTGTACTTAGGCAAAGAGAAATTTGACAGTGTTCATTCCAAG
TATATGGGACGCACAAGTTTTGATTCGGACAGTTGGACCCTGAGACTTCATAATCTTCAGATCAAGGACAAGGGC
TTGTATCAGTGTATCATCCATCACAAAAAGCCCACAGGAATGATTCGCATCCACCAGATGAATTCAGAACTGTCA
GTGCTTGCTAATTTCAGTCAACCTGAAATAGTACCAATCTCTAATATAACAGAAAATGTGTACATAAATTTGACC
TGCTCATCGATACACGGTTACCCAGAACCTAAGAAGATGAGTGTTTTGTTAAGAACCAAGAATTCAACTATCGAG
TATGATGGTATTATGCAGAAGTCTCAAGATAATGTCACAGAACTGTACGACGTTTCCATCAGCTTATCTGTTTCA
TTCCCTGATGTTACGAGCAATATGACCATCTTCTGTATCCTGGAAACTGACAAGACGCGGCTTTTATCTTCACCT
TTCTCTATAGAGCTCGAGGACCCTCAGCCTCCCCCAGACCACATTCCTTGGATCACAGCTGTACTTCCAACAGTT
ATTATATGTGTGATGGTTTTCTGTCTAATACTATGGAAATGGAAGAAGAAGAAGCGGCCTCGCAACTCTTATAAA
TGTGGAACCAATACAATGGAGAGGGAAGAGAGTGAACAGACCAAGAAAAGGGAAAAAATCCATATACCTGAAAGA
TCTGATGAAGCTCAGCGTGTTTTTAAAAGTTCGAAGACATCTTCATGTGACAAAAGTGATACATGTTTTTAAGGA
TCC

SEQ ID NO:39 WTと76.60%の相同性のコドン最適化CSF2

ATGTGGCTGCAGAGCCTGCTGCTGCTGGGCACCGTCGCCTGCAGCATCTCCGCCCCTGCTAGATCCCCATCTCCA
AGCACCCAGCCTTGGGAACACGTGAACGCCATCCAGGAGGCCAGACGGCTGCTGAATCTGAGCCGGGACACCGCC
GCTGAAATGAACGAGACAGTGGAAGTGATTAGCGAGATGTTCGATCTGCAGGAGCCTACCTGTCTGCAAACAAGA
CTGGAACTGTACAAGCAGGGCCTGAGAGGAAGCCTGACCAAGCTGAAGGGCCCTCTGACCATGATGGCCAGCCAC
TACAAACAGCACTGCCCCCCCACACCTGAGACAAGCTGCGCCACCCAGATCATCACCTTCGAGTCTTTTAAGGAA

AACCTGAAGGACTTCCTGCTCGTGATCCCCTTCGACTGCTGGGAGCCTGTGCAGGAGTGACTCGAGGAATTCGGA
TCC

SEQ ID NO:40 WTと68.55%の相同性のコドン最適化IFNA2
ATGGCCCTCACCTTCGCCCTGCTGGTCGCCCTGCTGGTGCTGTCCTGCAAGTCTAGCTGCAGCGTGGGCTGTGAC
CTGCCTCAAACACACTCCCTGGGCTCTAGAAGAACCCTGATGCTGCTGGCCCAGATGCGGAGAATCAGCCTGTTC
AGCTGTCTGAAAGATAGACACGACTTCGGCTTCCCTCAGGAGGAATTCGGCAACCAGTTTCAGAAGGCCGAAACC
ATCCCTGTGCTGCACGAGATGATTCAGCAGATCTTCAATCTTTTTTCTACAAAGGATAGCAGCGCCGCTTGGGAC
GAGACCCTGCTGGATAAGTTCTACACAGAGCTGTATCAGCAGCTGAACGACCTGGAAGCCTGCGTGATCCAGGGC
GTGGGAGTGACCGAGACCCCACTGATGAAAGAGGACAGCATCCTGGCTGTGCGGAAGTACTTCCAAAGAATCACC
CTGTACCTGAAGGAAAAGAAGTACAGCCCCTGCGCCTGGGAGGTGGTGCGGGCCGAGATCATGAGGTCCTTCTCT
CTGAGCACAAACCTGCAGGAGAGCCTGAGAAGCAAGGAATGACTCGAGGCTAGC

SEQ ID NO:41 WTと72.64%の相同性のコドン最適化IL-7
ATGTTTCACGTGTCCTTCCGGTACATCTTCGGCCTGCCTCCACTGATCCTGGTGCTGCTCCCCGTGGCCTCTAGC
GACTGCGATATCGAGGGCAAGGACGGCAAACAGTACGAGAGCGTGCTGATGGTCTCCATCGACCAGCTGCTGGAC
AGCATGAAGGAAATCGGCAGCAACTGCCTGAACAACGAGTTCAACTTCTTCAAGCGGCACATCTGTGATGCCAAC
AAGGAAGGCATGTTCTTGTTTAGAGCCGCTAGAAAGCTGAGGCAGTTCCTGAAGATGAACAGCACCGGCGACTTC
GACCTGCACCTGCTGAAGGTGTCTGAGGGAACAACCATCCTGCTTAATTGCACCGGACAAGTGAAGGGCAGAAAG
CCTGCTGCCCTGGGCGAGGCCCAGCCTACAAAGAGCCTGGAAGAGAACAAAAGCCTGAAAGAACAGAAAAAGCTG
AATGATCTGTGCTTCCTGAAGAGACTGCTGCAGGAGATTAAGACCTGTTGGAACAAGATCCTGATGGGCACCAAG
GAACATTGACTCGAGGGATCC

SEQ ID NO:42 WTと77.32%の相同性のコドン最適化IL-7
ATGTGCCATCAGCAGCTGGTCATTAGCTGGTTCTCCCTGGTGTTCCTGGCCAGCCCTCTGGTGGCCATCTGGGAA
CTGAAGAAGGACGTGTACGTAGTGGAACTGGACTGGTACCCTGATGCCCCTGGCGAGATGGTGGTGCTGACATGC
GACACCCCTGAGGAAGATGGCATCACATGGACCCTGGATCAGTCTTCTGAGGTGCTGGGATCTGGCAAAACCCTC
ACAATTCAGGTGAAGGAATTTGGCGATGCCGGACAGTACACATGCCACAAAGGCGGAGAGGTGCTGAGCCACTCG
CTTCTGCTGCTGCACAAGAAAGAGGACGGCATCTGGTCCACCGACATCCTGAAGGACCAGAAGGAACCCAAGAAC
AAAACCTTCCTGCGCTGCGAGGCCAAGAACTACAGCGGCAGATTCACCTGTTGGTGGCTGACCACCATCAGCACA
GATCTGACCTTTTCTGTGAAGAGCAGCAGAGGCAGCAGCGACCCCCAGGGCGTGACATGCGGCGCCGCCACCCTG
TCTGCCGAGAGAGTGCGGGGCGACAACAAGGAATATGAGTACAGCGTGGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTGTCCT
GCTGCTGAGGAAAGCCTGCCTATCGAGGTGATGGTCGACGCTGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAACTACACCAGC
AGTTTTTTCATCCGGGACATCATCAAGCCTGATCCACCTAAGAACCTGCAACTGAAACCTCTGAAAAATAGCAGA
CAGGTGGAAGTCAGCTGGGAGTACCCCGATACATGGAGCACCCCACACAGCTACTTCAGCCTGACCTTCTGCGTG
CAGGTTCAGGGCAAGTCCAAGCGGGAAAAGAAAGACCGGGTGTTCACCGATAAGACATCTGCTACAGTGATCTGC
AGAAAGAACGCCAGCATCTCCGTCAGAGCCCAGGACAGATACTACAGCTCTAGCTGGTCGGAGTGGGCCAGCGTG
CCTTGCAGCGTGCCCGGCGTGGGCGTGCCCGGAGTGGGAGCTAGAAACCTGCCAGTGGCCACCCCTGACCCTGGC
ATGTTCCCCTGTCTGCACCACAGCCAGAACCTCCTGCGGGCCGTGTCCAACATGCTGCAGAAAGCCCGGCAGACC
CTGGAATTCTACCCCTGTACCTCCGAAGAGATCGACCACGAGGATATCACCAAGGACAAGACCTCCACCGTGGAA
GCCTGCCTGCCTCTTGAACTGACCAAGAATGAGAGCTGTCTGAATAGCAGAGAAACCAGCTTCATCACGAACGGC
AGCTGCCTGGCCAGCCGGAAGACATCTTTTATGATGGCCCTGTGTCTGAGCAGCATCTACGAGGACCTGAAGATG
TACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCTAAGCTGCTGATGGACCCCAAGAGACAAATCTTCCTGGACCAAAAT
ATGCTGGCTGTTATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTCAACAGCGAGACAGTGCCTCAGAAAAGCAGCCTG
GAAGAGCCTGACTTCTATAAGACAAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTTCAGAATCAGAGCCGTGACC
ATCGATAGGGTGATGTCTTACCTGAACGCCTCATAAGTTTAAAC

SEQ ID NO:43 WTと77.28%の相同性のコドン最適化CD80
ATGGGCCACACAAGAAGGCAGGGCACCAGCCCTAGCAAGTGTCCTTACCTGAATTTCTTCCAGCTGCTGGTGCTG
GCTGGCCTGAGCCACTTCTGCAGCGGCGTGATCCACGTGACAAAGGAAGTCAAGGAGGTTGCTACCCTGAGCTGC
GGCCACAACGTGTCCGTGGAAGAGCTGGCCCAGACAAGAATCTACTGGCAAAAGGAAAAGAAAATGGTGCTGACA
ATGATGAGCGGAGATATGAACATCTGGCCTGAGTACAAGAACCGGACAATCTTCGACATCACCAACAACCTGTCT
ATCGTGATCCTGGCCCTGAGACCTTCTGATGAGGGCACCTATGAGTGCGTGGTGCTGAAGTACGAGAAGGACGCC
TTCAAGCGCGAACATCTCGCCGAGGTGACCCTGAGCGTGAAGGCCGACTTCCCTACCCCTAGCATCAGCGACTTC
GAGATCCCCACCTCCAACATCAGAAGAATCATCTGTAGCACCAGCGGCGGATTTCCAGAACCCCACCTGAGCTGG
CTGGAAAATGGCGAGGAACTGAACGCCATTAACACCACCGTGTCCCAGGACCCCGAGACAGAGCTGTACGCCGTG
TCAAGCAAACTGGACTTTAACATGACAACCAATCACAGCTTTATGTGCCTGATCAAGTACGGTCACCTCAGAGTG
AACCAGACCTTCAACTGGAACACCACAAAACAGGAGCACTTCCCCGATAACCTGCTGCCATCTTGGGCCATCACC
CTGATCAGCGTCAATGGCATCTTCGTGATCTGCTGCCTGACCTACTGCTTCGCCCCTAGATGTAGAGAGAGAAGA
CGGAACGAGCGGCTGCGGCGGGAATCTGTGCGGCCTGTGTGA

SEQ ID NO:44 IL-12（サブユニットp40およびp35を含む生体活性型）

ATGTGTCACCAGCAGTTGGTCATCTCTTGGTTTTCCCTGGTTTTTCTGGCATCTCCCCTCGTGGCCATATGGGAA
CTGAAGAAAGATGTTTATGTCGTAGAATTGGATTGGTATCCGGATGCCCCTGGAGAAATGGTGGTCCTCACCTGT
GACACCCCTGAAGAAGATGGTATCACCTGGACCTTGGACCAGAGCAGTGAGGTCTTAGGCTCTGGCAAAACCCTG
ACCATCCAAGTCAAAGAGTTTGGAGATGCTGGCCAGTACACCTGTCACAAAGGAGGCGAGGTTCTAAGCCATTCG
CTCCTGCTGCTTCACAAAAAGGAAGATGGAATTTGGTCCACTGATATTTTAAAGGACCAGAAAGAACCCAAAAAT
AAGACCTTTCTAAGATGCGAGGCCAAGAATTATTCTGGACGTTTCACCTGCTGGTGGCTGACGACAATCAGTACT
GATTTGACATTCAGTGTCAAAAGCAGCAGAGGCTCTTCTGACCCCCAAGGGGTGACGTGCGGAGCTGCTACACTC
TCTGCAGAGAGAGTCAGAGGGGACAACAAGGAGTATGAGTACTCAGTGGAGTGCCAGGAGGACAGTGCCTGCCCA
GCTGCTGAGGAGAGTCTGCCCATTGAGGTCATGGTGGATGCCGTTCACAAGCTCAAGTATGAAAACTACACCAGC
AGCTTCTTCATCAGGGACATCATCAAACCTGACCCACCCAAGAACTTGCAGCTGAAGCCATTAAAGAATTCTCGG
CAGGTGGAGGTCAGCTGGGAGTACCCTGACACCTGGAGTACTCCACATTCCTACTTCTCCCTGACATTCTGCGTT
CAGGTCCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAAAAGAAAGATAGAGTCTTCACGGACAAGACCTCAGCCACGGTCATCTGC
CGCAAAAATGCCAGCATTAGCGTGCGGGCCCAGGACCGCTACTATAGCTCATCTTGGAGCGAATGGGCATCTGTG
CCCTGCAGTGTTCCTGGAGTAGGGGTACCTGGGGTGGGCGCCAGAAACCTCCCCGTGGCCACTCCAGACCCAGGA
ATGTTCCCATGCCTTCACCACTCCCAAAACCTGCTGAGGGCCGTCAGCAACATGCTCCAGAAGGCCAGACAAACT
CTAGAATTTTACCCTTGCACTTCTGAAGAGATTGATCATGAAGATATCACAAAAGATAAAACCAGCACAGTGGAG
GCCTGTTTACCATTGGAATTAACCAAGAATGAGAGTTGCCTAAATTCCAGAGAGACCTCTTTCATAACTAATGGG
AGTTGCCTGGCCTCCAGAAAGACCTCTTTTATGATGGCCCTGTGCCTTAGTAGTATTTATGAAGACTTGAAGATG
TACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAATGCAAAGCTGCTGATGGATCCTAAGAGGCAGATCTTTCTAGATCAAAAC
ATGCTGGCAGTTATTGATGAGCTGATGCAGGCCCTGAATTTCAACAGTGAGACTGTGCCACAAAAATCCTCCCTT
GAAGAACCGGATTTTTATAAAACTAAAATCAAGCTCTGCATACTTCTTCATGCTTTCAGAATTCGGGCAGTGACT
ATTGATAGAGTGATGAGCTATCTGAATGCTTCCTAA

SEQ ID NO:45 HLA-AのSynthego改変EZ足場

A*C*A*GCGACGCCGCGAGCCAG

SEQ ID NO:46 HLA-DBR3のSynthego改変EZ足場

U*G*C*AGACACAACUACGGGGU

SEQ ID NO:47 [pCCLc-EF1a-X-MNDU3-X-WPRE] 抽出MacVectorファイルー [名称]
: pCCLc-EF1a-X-MNDU3-X-WPRE.nucl - [本来のファイル日付] : 1999-08-22[LOCUS]
:pCCLc-X-WPRE 8410 bp DNA 直鎖 SYN 22-Aug-1999 - 8410 bp

CAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATC
CGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCC
GTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAA
AAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGA
GTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTA
TTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCA
CAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTG
CGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATG
TAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTG
TAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTAACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAG
ACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATA
AATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCG
TAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCAC
TGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAAT
TTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACT
GAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGC
AAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAA
CTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACT
CTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTC
TTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACAC
AGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTC
CCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAG
GGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCT
CGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTT
TTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATA
CCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAAC
CGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTG
AGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTA

TGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTCACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCGCGCAA
TTAACCCTCACTAAAGGGAACAAAAGCTGGAGCTGCAAGCTTGGCCATTGCATACGTTGTATCCATATCATAATA
TGTACATTTATATTGGCTCATGTCCAACATTACCGCCATGTTGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAAT
CAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTG
GCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTT
TCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAA
GTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACT
TTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACATCAATG
GGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGTTTTGGC
ACCAAAATCAACGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAACTCCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTACG
GTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCGTTTAGTGAACCGGGGTCTCTCTGGTTAGACCAGATCTGAGCCTGGGAG
CTCTCTGGCTAACTAGGGAACCCACTGCTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCTTGAGTGCTTCAAGTAGTGTGTGCC
CGTCTGTTGTGTGACTCTGGTAACTAGAGATCCCTCAGACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGTGGC
GCCCGAACAGGGACCTGAAAGCGAAAGGGAAACCAGAGGAGCTCTCTCGACGCAGGACTCGGCTTGCTGAAGCGC
GCACGGCAAGAGGCGAGGGGCGGCGACTGGTGAGTACGCCAAAAATTTTGACTAGCGGAGGCTAGAAGGAGAGAG
ATGGGTGCGAGAGCGTCAGTATTAAGCGGGGGAGAATTAATCGCGATGGGAAAAAATTCGGTTAAGGCCAGGGGG
AAAGAAAAAATATAAATTAAAACATATAGTATGGGCAAGCAGGGAGCTAGAACGATTCGCAGTTAATCCTGGCCT
GTTAGAAACATCAGAAGGCTGTAGACAAATACTGGGACAGCTACAACCATCCCTTCAGACAGGATCAGAAGAACT
TAGATCATTATATAATACAGTAGCAACCCTCTATTGTGTGCATCAAAGGATAGAGATAAAAGACACCAAGGAAGC
TTTAGACAAGATAGAGGAAGAGCAAAACAAAAGTAAGACCACCGCACAGCAAGCGGCCGCTGATCTTCAGACCTG
GAGGAGGAGATATGAGGGACAATTGGAGAAGTGAATTATATAAATATAAAGTAGTAAAAATTGAACCATTAGGAG
TAGCACCCACCAAGGCAAAGAGAAGAGTGGTGCAGAGAGAAAAAAAGAGCAGTGGGAATAGGAGCTTTGTTCCTTG
GGTTCTTGGGAGCAGCAGGAAGCACTATGGGCGCAGCCTCAATGACGCTGACGGTACAGGCCAGACAATTATTGT
CTGGTATAGTGCAGCAGCAGAACAATTTGCTGAGGGCTATTGAGGCGCAACAGCATCTGTTGCAACTCACAGTCT
GGGGCATCAAGCAGCTCCAGGCAAGAATCCTGGCTGTGGAAAGATACCTAAAGGATCAACAGCTCCTGGGGATTT
GGGGTTGCTCTGGAAAACTCATTTGCACCACTGCTGTGCCTTGGAATGCTAGTTGGAGTAATAAATCTCTGGAAC
AGATTGGAATCACACGACCTGGATGGAGTGGGACAGAGAAATTAACAATTACACAAGCTTAATACACTCCTTAAT
TGAAGAATCGCAAAACCAGCAAGAAAAGAATGAACAAGAATTATTGGAATTAGATAAATGGGCAAGTTTGTGGAA
TTGGTTTAACATAACAAATTGGCTGTGGTATATAAAATTATTCATAATGATAGTAGGAGGCTTGGTAGGTTTAAG
AATAGTTTTTGCTGTACTTTCTATAGTGAATAGAGTTAGGCAGGGATATTCACCATTATCGTTTCAGACCCACCT
CCCAACCCCGAGGGGACCCGACAGGCCCGAAGGAATAGAAGAAGAAGGTGGAGAGAGAGACAGAGACAGATCCAT
TCGATTAGTGAACGGATCTCGACGGTATCGATCTCGACACAAATGGCAGTATTCATCCACAATTTTAAAAGAAAA
GGGGGGATTGGGGGGTACAGTGCAGGGGAAAGAATAGTAGACATAATAGCAACAGACATACAAACTAAAGAATTA
CAAAAACAAATTACAAAAATTCAAAATTTTCGGGTTTATTACAGGGACAGAGAGATCCAGTTTGGGTCGAGGATC
GATCGTGAGGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACATCGCCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGGAGGGG
TCGGCAATTGAACCGGTGCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTACTGGCTCCGCC
TTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAGTGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCAACGGGTTTG
CCGCCAGAACACAGGTAAGTGCCGTGTGTGGTTCCCGCGGGCCTGGCCTCTTTACGGGTTATGGCCCTTGCGTGC
CTTGAATTACTTCCACGCCCCTGGCTGCAGTACGTGATTCTTGATCCCGAGCTTCGGGTTGGAAGTGGGTGGGAG
AGTTCGAGCCTTGCGCTTAAGGAGCCCCTTCGCCTCGTGCTTGAGTTGAGGCCTGGCCTGGGCGCTGGGGCCGCC
GCGTGCGAATCTGGTGGCACCTTCGCGCCTGTCTCGCTGCTTTCGATAAGTCTCTAGCCATTTAAAATTTTTGAT
GACCTGCTGCGACGCTTTTTTTCTGGCAAGATAGTCTTGTAAATGCGGGCCAAGATCTGCACACTGGTATTTCGG
TTTTTGGGGCCGCGGGCGGCGACGGGGCCCGTGCGTCCCAGCGCACATGTTCGGCGAGGCGGGGCCTGCGAGCGC
GGCCACCGAGAATCGGACGGGGGTAGTCTCAAGCTGGCCGGCCTGCTCTGGTGCCTGGCCTCGCGCCGCCGTGTA
TCGCCCCGCCCTGGGCGGCAAGGCTGGCCCGGTCGGCACCAGTTGCGTGAGCGGAAAGATGGCCGCTTCCCGGCC
CTGCTGCAGGGAGCTCAAAATGGAGGACGCGGCGCCGGGAGAGCGGGCGGGTGAGTCACCCACACAAAGGAAAAG
GGCCTTTCCGTCCTCAGCCGTCGCTTCATGTGACTCCACGGAGTACCGGGCGCCGTCCAGGCACCTCGATTAGTT
CTCGAGCTTTTGGAGTACGTCGTCTTTAGGTTGGGGGGAGGGGTTTTATGCGATGGAGTTTCCCCACACTGAGTG
GGTGGAGACTGAAGTTAGGCCAGCTTGGCACTTGATGTAATTCTCCTTGGAATTTGCCCTTTTTGAGTTTGGATC
TTGGTTCATTCTCAAGCCTCAGACAGTGGTTCAAAGTTTTTTTCTTCCATTTCAGGTGTCGTGGATCCCCGGGTA
CCGAGCTCGAATTCATCGATCGATTAGTCCAATTTGTTAAAGACAGGATATCAGTGGTCCAGGCTCTAGTTTTGA
CTCAACAATATCACCAGCTGAAGCCTATAGAGTACGAGCCATAGATAGAATAAAAGATTTTATTTGTCTCCAGAA
AAAGGGGGGAATGAAAGACCCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGGATCAAGGTTAGGACAGAGAGACAGCAGAAT
ATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGTTGGAACAGCAGAAT
ATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGC
GGTCCCGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTG
CCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTCGCGCGCTTCTGCTCCCCGAGCTCAATAAAAGA
GCCCACAACCCCTCACTCGGCGCGATCTAGATCCGCTAGCCACGTGGTTTAAACGTCGACAATCAACCTCTGGAT
TACAAAATTTGTGAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAA
TGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTC
TTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCACTG

GTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAAC
TCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTTGTCGG
GGAAGCTGACGTCCTTTCCATGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACG
TCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTC
GCCTTCGCCCTCAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCCGCCTGGAATTCGATATCCCCGGGTGATCA
GGTACCTTTAAGACCAATGACTTACAAGGCAGCTGTAGTCTTAGCCACTTTTTAAAAGAAAAGGGGGGACTGGAA
GGGCTAATTCACTCCCAACGAAGACAAGATCTGCTTTTTGCTTGTACTGGGTCTCTCTGGTTAGACCAGATCTGA
GCCTGGGAGCTCTCTGGCTAACTAGGGAACCCACTGCTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCTTGAGTGCTTCAAGTA
GTGTGTGCCCGTCTGTTGTGTGACTCTGGTAACTAGAGATCCCTCAGACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCT
AGCAGTAGTAGTTCATGTCATCTTATTATTCAGTATTTATAACTTGCAAAGAAATGAATATCAGAGAGTGAGAGG
AACTTGTTTATTGCAGCTTATAATGGTTACAAATAAAGCAATAGCATCACAAATTTCACAAATAAAGCATTTTTT
TACTGCATTCTAGTTGTGGTTTGTCCAAACTCATCAATGTATCTTATCATGTCTGGCTCTAGCTATCCCGCCCCT
AACTCCGCCCATCCCGCCCCTAACTCCGCCCAGTTCCGCCCATTCTCCGCCCCATGGCTGACTAATTTTTTTTAT
TTATGCAGAGGCCGAGGCCGCCTCGGCCTCTGAGCTATTCCAGAAGTAGTGAGGAGGCTTTTTTGGAGGCCTAGG
CTTTTGCGTCGAGACGTACCCAATTCGCCCTATAGTGAGTCGTATTACGCGCGCTCACTGGCCGTCGTTTTACAA
CGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAACTTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGT
AATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCGACGCGCCC
TGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGC
CCGCTCCTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGC
TCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTA
GTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGT
TCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTCGGCCT
ATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTCC

SEQ ID NO:48 HLA-A*02:01拘束性TCRについてのペプチド抗原
AAGIGILTV

SEQ ID NO: 49 HLA-A*01:01拘束性TCRについてのペプチド抗原
EVDPIGHLY

SEQ ID NO: 50 HLA-A*24:02拘束性TCRについてのペプチド抗原
CMTWNQMNL

SEQ ID NO: 51 HLA-DRB4*0101拘束性TCRについてのペプチド抗原
RSFLVNQMINEAKKQLLEFD

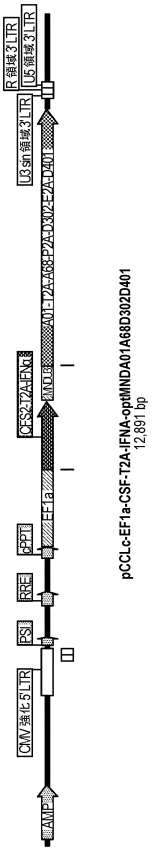
SEQ ID NO: 52 HLA-DRB3*0101拘束性TCRについてのペプチド抗原
ISLETVAIDRPAEVRKV

SEQ ID NO: 53 HLA-DRB3*0202拘束性TCRについてのペプチド抗原
SASHLEQYGTNEYSIISSMK

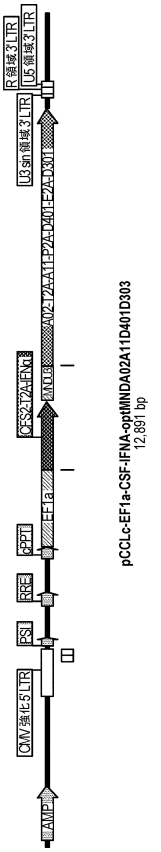
SEQ ID NO: 54 HLA-DRB5*0101拘束性TCRについてのペプチド抗原
SSFERFEIFPKESSWPN

【図面】

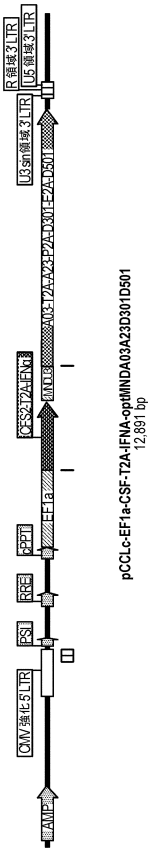
【図１】


R 領域 3' LTR
U5 領域 3' LTR
U3 sin 領域 3' LTR
AMP
CMV 強化 5' LTR
PSI
RRE
cPPT
EF1a
CFS2-T2A-IFNα 8
hNDUB
pCCLc-EF1a-CSF-T2A-IFNA-optMNDA01A68D302D401
12,891 bp

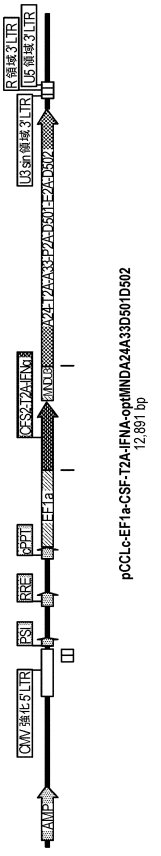
【図２】


R 領域 3' LTR
U5 領域 3' LTR
U3 sin 領域 3' LTR
AMP
CMV 強化 5' LTR
PSI
RRE
cPPT
EF1a
CFS2-T2A-IFNα 8
hNDUB
pCCLc-EF1a-CSF-T2A-IFNA-optMNDA02A11D401D303
12,891 bp

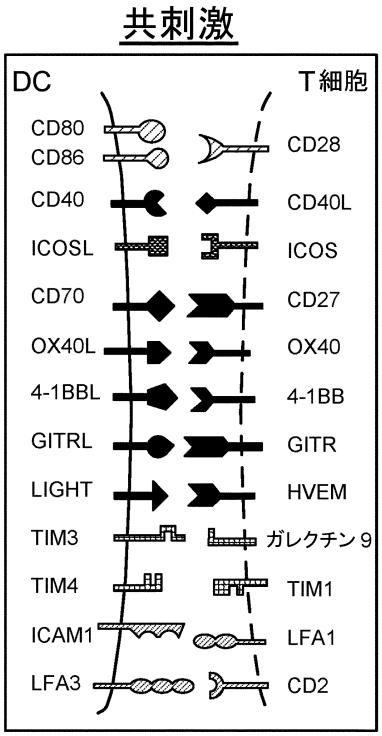
【図３】


R 領域 3' LTR
U5 領域 3' LTR
U3 sin 領域 3' LTR
AMP
CMV 強化 5' LTR
PSI
RRE
cPPT
EF1a
CFS2-T2A-IFNα 8
hNDUB
pCCLc-EF1a-CSF-T2A-IFNA-optMNDA03A23D301D501
12,891 bp

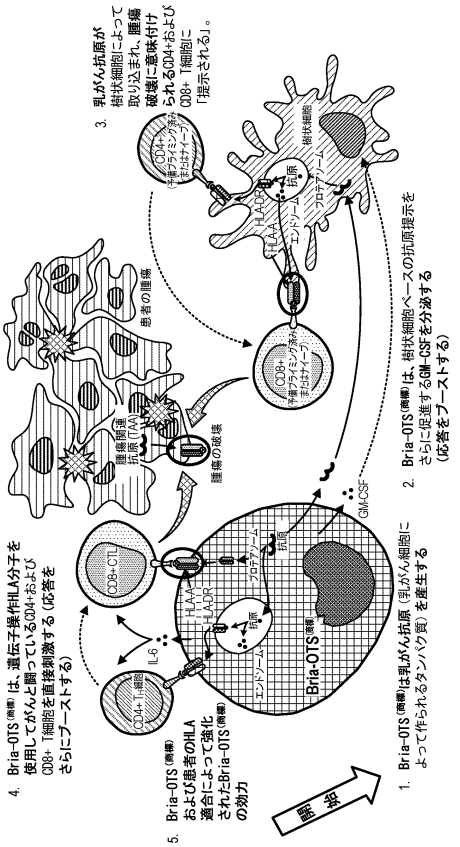
【図４】


R 領域 3' LTR
U5 領域 3' LTR
U3 sin 領域 3' LTR
AMP
CMV 強化 5' LTR
PSI
RRE
cPPT
EF1a
CFS2-T2A-IFNα 8
hNDUB
pCCLc-EF1a-CSF-T2A-IFNA-optMNDA24A33D501D502
12,891 bp

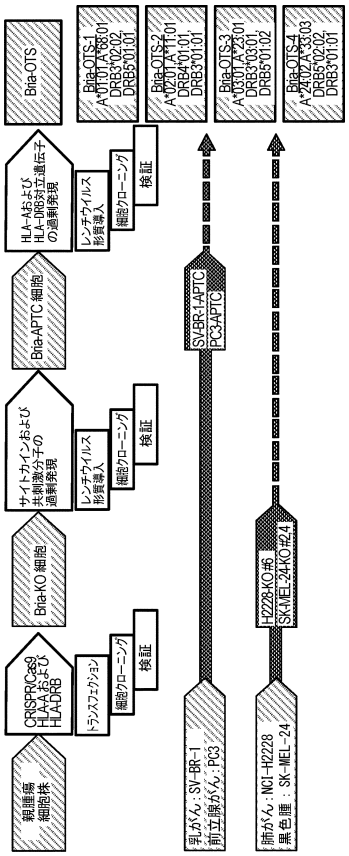
【図５】


共刺激
DC
T細胞
CD80
CD86
CD28
CD40
CD40L
ICOSL
ICOS
CD70
CD27
OX40L
OX40
4-1BBL
4-1BB
GITRL
GITR
LIGHT
HVEM
TIM3
ガレクチン９
TIM4
TIM1
ICAM1
LFA1
LFA3
CD2

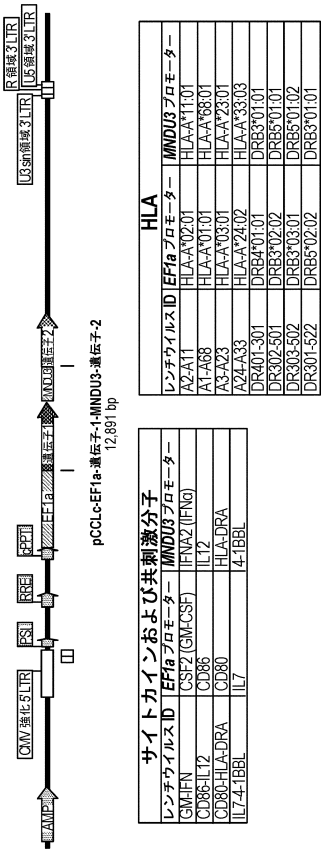
【図６】


3. 乳がん抗原が樹状細胞によって取り込まれ、腫瘍破壊に意味付けられるCD4+およびCD8+ T細胞に「提示される」。
患者の腫瘍
腫瘍溶解（抗原CTL）
腫瘍の破壊
CD8+ 細胞傷害性Tリンパ球（またはナイーブ）
CD4+ 細胞傷害性Tリンパ球（またはナイーブ）
樹状細胞
HLA-A,B,C
HLA-DR
抗原
エンドソーム
プロテアソーム
CD8+ CTL
CD4+ T細胞
IL-6
Bria-OTS®
GM-CSF
4. Bria-OTS®は、遺伝子操作HLA分子を使用してがんと闘っているCD4+およびCD8+ T細胞を直接刺激する（応答をさらにブーストする）
5. Bria-OTS®およびHLA適合によって強化されたBria-OTS®の効力
1. Bria-OTS®は乳がん抗原（乳がん細胞によって作られるタンパク質）を産生する
2. Bria-OTS®は、樹状細胞へ一次の抗原提示をさらに促進するGM-CSFを分泌する（応答をブーストする）
腫瘍

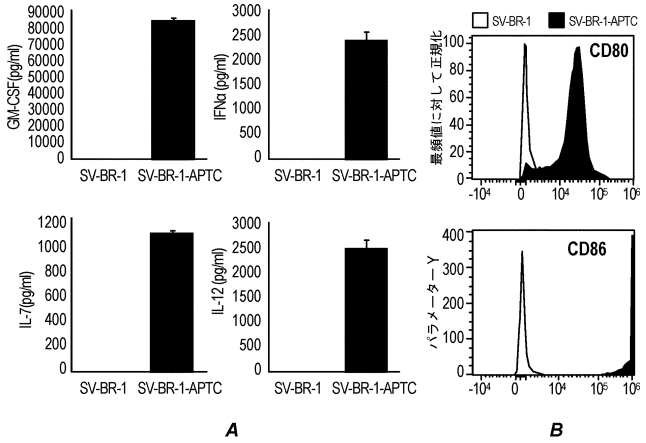
【図７Ａ】


Bria-OTS
Bria-OTS-1
A*01:01,A*68:01
DRB3*02:02
DRB5*01:01
Bria-OTS-2
A*02:01,A*11:01
DRB4*01:01
DRB3*01:01
Bria-OTS-3
A*03:01,A*23:01
DRB3*03:01
DRB5*01:02
Bria-OTS-4
A*24:02,A*33:03
DRB5*02:02
DRB3*01:01
HLA-AおよびHLA-DRB対立遺伝子の過剰発現
レンチウイルス形質導入
細胞クローニング
検証
Bria-APTC 細胞
サイトカインおよび共刺激分子の過剰発現
Bria-KO細胞
CRISPRCas9 HLA-AおよびHLA-DRB
トランスフェクション
親腫瘍細胞株
SV-BR-1-APTC
PC3-APTC
乳がん：SV-BR-1
前立腺がん：PC3
H2228-KO株
SK-MEL-24-KO#24
肺がん：NCI-H2228
黒色腫：SK-MEL-24

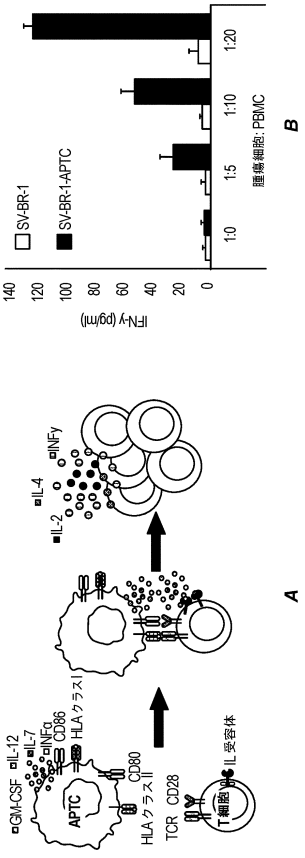
【図７Ｂ】


R領域 3' LTR
U5領域 3' LTR
U3gn領域 3' LTR
MNDU3遺伝子
EF1a 遺伝子
cPPT
RRE
PSI
Ψ
CMV強化 5' LTR
AMP
pCCLc-EF1a-遺伝子-1-MNDU3-遺伝子-2
12,891 bp
HLA
レンチウイルスID | EF1aプロモーター | MNDU3プロモーター
A2-A11 | HLA-A*02:01 | HLA-A*11:01
A1-A68 | HLA-A*01:01 | HLA-A*68:01
A3-A23 | HLA-A*03:01 | HLA-A*23:01
A24-A33 | HLA-A*24:02 | HLA-A*33:03
DR401-301 | DRB4*01:01 | DRB3*01:01
DR302-501 | DRB3*02:02 | DRB5*01:01
DR303-502 | DRB3*03:01 | DRB5*01:02
DR301-522 | DRB5*02:02 | DRB3*01:01
サイトカインおよび共刺激分子
レンチウイルスID | EF1aプロモーター | MNDU3プロモーター
GM-IFN | CSF2 (GM-CSF) | IFNA2 (IFNα)
CD86-IL12 | CD86 | IL12
CD80-HLA-DRA | CD80 | HLA-DRA
IL7-4-1BBL | IL7 | 4-1BBL

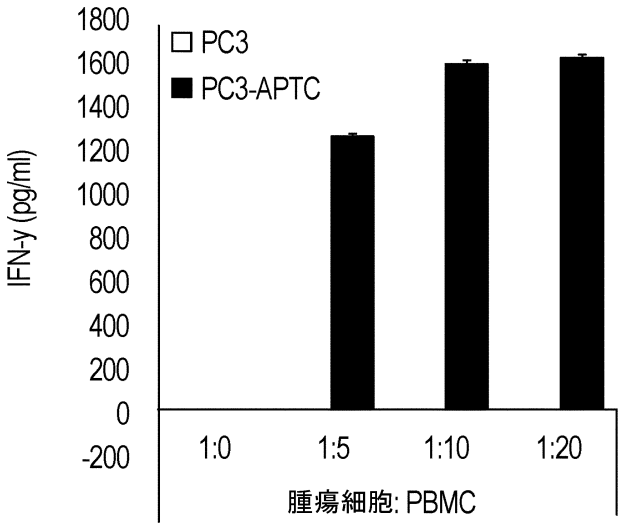
【図８】


GM-CSF(pg/ml)
IFNα (pg/ml)
IL-7(pg/ml)
IL-12 (pg/ml)
SV-BR-1
SV-BR-1-APTC
CD80
CD86
最頻値に対して正規化
パラメーターY
A
B

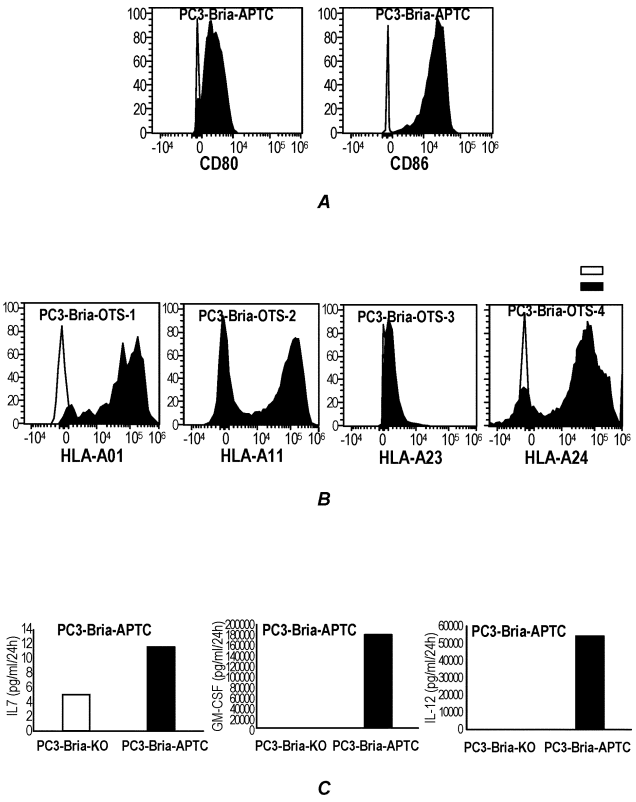
【図９】


SV-BR-1
SV-BR-1-APTC
IFN-γ (pg/ml)
腫瘍細胞: PBMC
1:0
1:5
1:10
1:20
B
A
IL-4
IFNγ
IL-2
GM-CSF
IL-12
IL-7
IFNα
CD86
HLAクラスI
APTC
CD80
HLAクラスII
TCR
CD28
T細胞
IL受容体

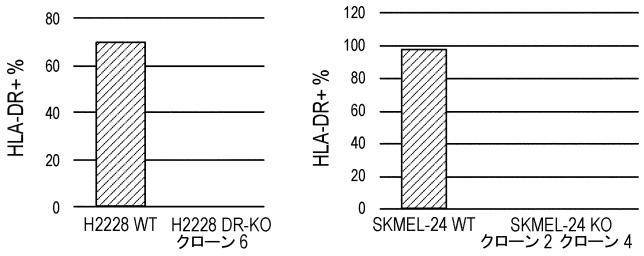
【図１０】


PC3
PC3-APTC
IFN-γ (pg/ml)
1:0
1:5
1:10
1:20
腫瘍細胞: PBMC

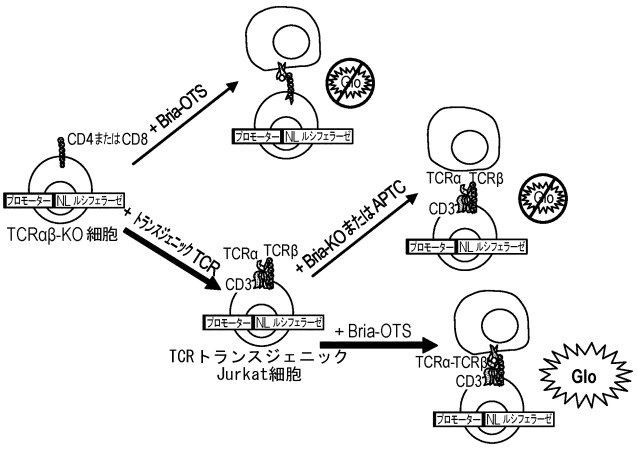
【図１１】


PC3-Bria-APTC
CD80
CD86
A
PC3-Bria-OTS-1
PC3-Bria-OTS-2
PC3-Bria-OTS-3
PC3-Bria-OTS-4
HLA-A01
HLA-A11
HLA-A23
HLA-A24
B
IL7 (pg/ml/24h)
GM-CSF (pg/ml/24h)
IL-12 (pg/ml/24h)
PC3-Bria-KO
PC3-Bria-APTC
C

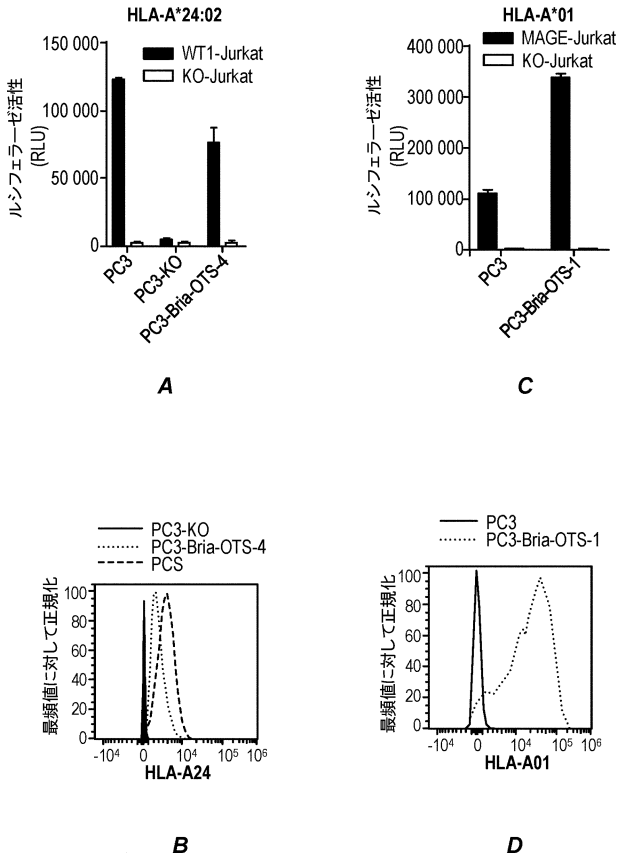
【図１２】



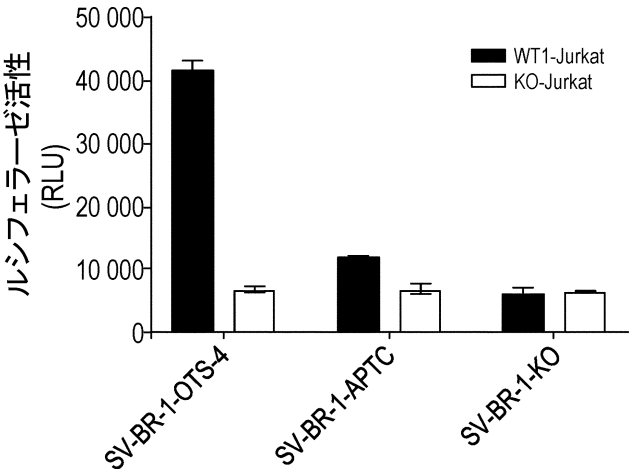
【図１３】



【図１４】



【図１５】



【手続補正書】
【提出日】令和６年１１月６日(２０２４.１１.６)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】配列表
【補正方法】追加
【補正の内容】
【配列表】
２０２５０７９３９０００００１.ｘｍｌ

【国際調査報告】

International application No.
PCT/US2023/014337

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

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

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

   a. ☐ forming part of the international application as filed.

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

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

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

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/014337

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:
1-75

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/014337

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K39/00 A61P35/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, Sequence Search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2017/147600 A1 (BRIACELL THERAPEUTICS CORP [US]) 31 August 2017 (2017-08-31) cited in the application the whole document	1-75
Y	WO 00/04918 A2 (KERKMANN TUCEK AIDA [DE]) 3 February 2000 (2000-02-03) the whole document	1-75
Y	US 2011/165187 A1 (OSTRAND-ROSENBERG SUZANNE [US] ET AL) 7 July 2011 (2011-07-07) the whole document	1-75
Y	US 6 319 709 B1 (OSTRAND-ROSENBERG SUZANNE [US] ET AL) 20 November 2001 (2001-11-20) claims 1-20	1-75

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 June 2023	14/08/2023

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/014337

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	LOPEZ-LAGO MIGUEL ET AL: "257?An off-the-shelf personalized cellular approach to immunotherapy for the treatment of advanced solid tumors", REGULAR AND YOUNG INVESTIGATOR AWARD ABSTRACTS, 1 November 2022 (2022-11-01), pages A272-A272, XP093053713, DOI: 10.1136/jitc-2022-SITC2022.0257 the whole document	1-75
X,P	Lopez-Lago Miguel ET AL: "Abstract P3-06-08: Turning tumor cells into antigen-presenting cells for cancer immunotherapy", , 7 December 2022 (2022-12-07), XP093053714, Retrieved from the Internet: URL:https://aacrjournals.org/cancerres/article/83/5_Supplement/P3-06-08/718235/Abstract-P3-06-08-Turning-tumor-cells-into-antigen [retrieved on 2023-06-12] the whole document	1-75
X,P	WILLIAMS WILLIAM V. ET AL: "Abstract 3557: Toward a personalized off-the-shelf cellular immunotherapy for cancer", 1BRIACELL THERAPEUTICS CORP., PHILADELPHIA, PA., vol. 82, no. 12_Supplement, 8 April 2022 (2022-04-08), pages 3557-3557, XP093053716, DOI: 10.1158/1538-7445.AM2022-3557 Retrieved from the Internet: URL:https://aacrjournals.org/cancerres/article/82/12_Supplement/3557/699627/Abstract-3557-Toward-a-personalized-off-the-shelf> [retrieved on 2023-06-12] the whole document	1-75

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/014337

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2017147600 A1	31-08-2017	AU 2017224232 A1	06-09-2018
		AU 2022259857 A1	08-12-2022
		CA 3015080 A1	31-08-2017
		CN 109069603 A	21-12-2018
		EP 3419657 A1	02-01-2019
		IL 261354 A	31-10-2018
		JP 6901505 B2	14-07-2021
		JP 2019507608 A	22-03-2019
		NZ 745327 A	30-06-2023
		US 2019046624 A1	14-02-2019
		WO 2017147600 A1	31-08-2017
WO 0004918 A2	03-02-2000	AU 6186499 A	14-02-2000
		DE 19832840 C1	08-06-2000
		EP 1098960 A2	16-05-2001
		WO 0004918 A2	03-02-2000
US 2011165187 A1	07-07-2011	US 2008206288 A1	28-08-2008
		US 2011165187 A1	07-07-2011
US 6319709 B1	20-11-2001	US 5858776 A	12-01-1999
		US 6149905 A	21-11-2000
		US 6319709 B1	20-11-2001
		US 2002086421 A1	04-07-2002
		US 2003124103 A1	03-07-2003
		US 2006099195 A1	11-05-2006

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

International Application No. PCT/US2023/014337

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-75

a modified human cancer cell comprising: (a) one or more recombinant polynucleotides each encoding an allele of a human leukocyte antigen (HLA) class I gene; and (b) one or more recombinant polynucleotides each encoding an allele of an HLA class II gene, wherein one or more HLA alleles endogenous to the cell have been inactivated; a pharmaceutical composition ot kit comprising the modified human cancer cell and a method for treating cancer compirsing administering the pharmaceutical composition.

---

2. claims: 76-90

A vector comprising:(a) a recombinant polynucleotide encoding an HLA-A*02:01 allele, an HLA-A*11:01 allele, an HLA-DRB4*01:01 allele, and an HLA-DRB3*03:01 allele;(b) a recombinant polynucleotide encoding an HLA-A*01:01 allele, an HLA-A*68:01 allele, an HLA-DRB3*02:02 allele, and an HLA-DRB4*01:01 allele;(c) a recombinant polynucleotide encoding an HLA-A*03:01 allele, an HLA-A*23:01 allele, an HLA-DRB3*01:01 allele, and an HLA-DRB5*01:02 allele; or(d) a recombinant polynucleotide encoding an HLA-A*33:03 allele, an HLA-DRB5*01:01 allele, and an HLA-DRB5*02:02 allele,wherein each recombinant polynucleotide in (a)-(d) further comprises a polynucleotide encoding a self-cleaving peptide between two HLA alleles.

---

3. claims: 91-93(completely); 97-111(partially)

a recombinant polynucleotide comprising a sequence encoding an allele of an HLA class II gene.

---

4. claims: 94-96(completely); 97-111(partially)

a recombinant polynucleotide comprising a sequence encoding an allele of an HLA class II gene.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C12N 15/21	*(2006.01)*	C12N	15/21		4C087
C12N 15/63	*(2006.01)*	C12N	15/63	Z	
C12N 15/26	*(2006.01)*	C12N	15/26		
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	35/00		
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	121	
A61K 31/675	*(2006.01)*	A61K	31/675		
A61K 47/20	*(2006.01)*	A61K	47/20		
A61K 47/46	*(2006.01)*	A61K	47/46		
A61K 48/00	*(2006.01)*	A61K	48/00		
A61K 40/42	*(2025.01)*	A61K	40/42		
A61K 40/10	*(2025.01)*	A61K	40/10		
A61K 40/24	*(2025.01)*	A61K	40/24		
A61K 35/13	*(2015.01)*	A61K	35/13		
A61P 37/04	*(2006.01)*	A61P	37/04		
A61K 39/00	*(2006.01)*	A61K	39/00	H	
A61K 40/35	*(2025.01)*	A61K	40/35		
A61K 40/33	*(2025.01)*	A61K	40/33		
C12N 1/04	*(2006.01)*	C12N	1/04		
A61K 38/21	*(2006.01)*	A61K	38/21		
A61K 38/19	*(2006.01)*	A61K	38/19		
A61K 47/62	*(2017.01)*	A61K	47/62		

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

弁理士　井上 隆一
(74)代理人　100148699
弁理士　佐藤 利光
(74)代理人　100188433
弁理士　梅村 幸輔
(74)代理人　100128048
弁理士　新見 浩一
(74)代理人　100129506
弁理士　小林 智彦
(74)代理人　100114340
弁理士　大関 雅人
(74)代理人　100214396
弁理士　塩田 真紀
(74)代理人　100121072
弁理士　川本 和弥
(74)代理人　100221741
弁理士　酒井 直子
(74)代理人　100114926
弁理士　枝松 義恵
(72)発明者　ウィリアムズ ウィリアム ブイ.
アメリカ合衆国 １９１０４ ペンシルベニア州 フィラデルフィア アーチ ストリート ２９２９ サード フロア ブリアセル セラピューティクス コーポレイション内

(72)発明者　ロペス－ラゴ ミゲル
アメリカ合衆国 １９１０４ ペンシルベニア州 フィラデルフィア アーチ ストリート ２９２９ サード フロア ブリアセル セラピューティクス コーポレイション内
(72)発明者　ラッハー マーカス ダニエル
アメリカ合衆国 １９１０４ ペンシルベニア州 フィラデルフィア アーチ ストリート ２９２９ サード フロア ブリアセル セラピューティクス コーポレイション内

Ｆターム（参考）　4B065 AA90X AA90Y AA93X AA93Y AB01 AC14 BA02 CA24 CA44
4C076 AA95 CC41 DD55 DD55Q EE56 EE56Q EE59
4C084 AA02 AA13 BA44 DA19 DA22 MA02 NA05 NA14 ZB021 ZB091 ZB261 ZC751
4C085 AA06 BB01 CC03 CC31 DD62 EE01 EE03
4C086 AA01 AA02 DA35 MA02 MA03 MA04 NA05 ZB26 ZC75
4C087 AA01 AA02 AA03 BB65 CA04 MA02 MA05 NA05 NA13 NA14 ZB02 ZB09 ZB26 ZC75