(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7068169号
(P7068169)

(45)発行日　令和4年5月16日(2022.5.16)

(24)登録日　令和4年5月6日(2022.5.6)

(51)国際特許分類		FI		
C07K 19/00 (2006.01)		C07K	19/00	ZNA
C12N 15/62 (2006.01)		C12N	15/62	Z
C12N 15/09 (2006.01)		C12N	15/09	100
C12N 5/10 (2006.01)		C12N	5/10	
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00	

請求項の数　15　（全254頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2018-531376(P2018-531376)
(86)(22)出願日　平成29年1月6日(2017.1.6)
(65)公表番号　特表2019-507586(P2019-507586A)
(43)公表日　平成31年3月22日(2019.3.22)
(86)国際出願番号　PCT/US2017/012634
(87)国際公開番号　WO2017/120546
(87)国際公開日　平成29年7月13日(2017.7.13)
審査請求日　令和1年12月18日(2019.12.18)
(31)優先権主張番号　62/276,725
(32)優先日　平成28年1月8日(2016.1.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
前置審査

(73)特許権者　506115514
ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシティ オブ カリフォルニア
The Regents of the University of California
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 94607－5200，オークランド，フランクリン ストリート 1111，12番 フロア
(74)代理人　100102978
弁理士　清水 初志
(74)代理人　100102118
弁理士　春名 雅夫
(74)代理人　100160923

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチド及びその使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

ａ）二量体化対の第１のメンバー及び第１の異種ポリペプチドを含む第１のキメラポリペプチドと、

ｂ）二量体化対の第２のメンバー及び第２の異種ポリペプチドを含む第２のキメラポリペプチドと

を含み、かつ核内ホルモン受容体のＤＮＡ結合ドメインを含まない、ヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドであって、

前記二量体化対の前記第１のメンバーは核内ホルモン受容体のリガンド結合ドメイン（ＬＢＤ）を含み、かつ前記二量体化対の前記第２のメンバーは核内ホルモン受容体のコレギュレーターを含むか、

前記二量体化対の前記第１のメンバーは核内ホルモン受容体のコレギュレーターであり、かつ前記二量体化対の前記第２のメンバーは核内ホルモン受容体のＬＢＤを含み、

前記核内ホルモン受容体はエストロゲン受容体であり、かつ前記コレギュレーターの配列はSEQ ID NO: 12を含むか、

前記核内ホルモン受容体はＰＰＡＲγ受容体であり、かつ前記コレギュレーターの配列はSEQ ID NO: 696を含み、

前記第１のキメラポリペプチドと前記第２のキメラポリペプチドは、前記ＬＢＤの前記コレギュレーターへの結合を誘導する二量体化物質の存在下で二量体化する、

前記ヘテロ二量体条件付活性ポリペプチド。

【請求項２】
ａ）前記第１の異種ポリペプチドが受容体のＮ末端部分であり、
ｂ）前記第２の異種ポリペプチドが前記受容体のＣ末端部分であり、
前記二量体化物質によって媒介される前記第１のキメラポリペプチドと前記第２のキメラポリペプチドの二量体化が、前記受容体のシグナル伝達活性を回復させるか；または
ａ）前記第１の異種ポリペプチドが酵素のＮ末端部分であり、
ｂ）前記第２の異種ポリペプチドが前記酵素のＣ末端部分であり、
前記第１のキメラポリペプチドと前記第２のキメラポリペプチドの二量体化が、前記酵素の酵素活性を回復させる、
請求項１に記載のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチド。
【請求項３】
前記受容体がキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）ヘテロ二量体であり、かつ
ａ）前記第１の異種ポリペプチドがＣＡＲヘテロ二量体の第１のポリペプチドであり、
ｂ）前記第２の異種ポリペプチドがＣＡＲヘテロ二量体の第２のポリペプチドであるか；または
前記受容体がＴ細胞受容体（ＴＣＲ）であり、かつ
ａ）前記第１の異種ポリペプチドがＴＣＲα鎖であり、
ｂ）前記第２の異種ポリペプチドがＴＣＲβ鎖である、
請求項２に記載のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチド。
【請求項４】
前記酵素がＲＮＡ誘導型エンドヌクレアーゼであり、任意でクラス２のＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓエンドヌクレアーゼであり、任意でＩＩ型ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓタンパク質、Ｖ型ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓタンパク質またはＶＩ型ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓタンパク質であり、かつ
ａ）前記第１の異種ポリペプチドが前記ＲＮＡ誘導型エンドヌクレアーゼのＮ末端部分であり、
ｂ）前記第２の異種ポリペプチドが前記ＲＮＡ誘導型エンドヌクレアーゼのＣ末端部分であり、
前記ＬＢＤの前記コレギュレーターへの結合を誘導する前記二量体化物質によって媒介される前記第１のキメラポリペプチドと前記第２のキメラポリペプチドの二量体化が、前記ＲＮＡ誘導型エンドヌクレアーゼの酵素機能を回復させる、
請求項２に記載のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチド。
【請求項５】
前記受容体がＣＡＲヘテロ二量体であり、
ａ）前記ＣＡＲヘテロ二量体の第１のポリペプチドが、
ｉ）特異的結合対の第１のメンバー、
ｉｉ）第１の調節ドメイン、
ｉｉｉ）前記二量体化対の前記第１のメンバー、及び
ｉｖ）前記特異的結合対の第１のメンバーと前記第１の調節ドメインとの間に介在する膜貫通ドメイン
を含み、
ｂ）前記ＣＡＲヘテロ二量体の第２のポリペプチドが、
ｉ）膜貫通ドメイン、
ｉｉ）第２の調節ドメイン、
ｉｉｉ）前記二量体化対の前記第２のメンバー、及び
ｉｖ）細胞内シグナル伝達ドメイン
を含むか、または
ａ）前記ＣＡＲヘテロ二量体の第１のポリペプチドが、
ｉ）特異的結合対の第１のメンバー、
ｉｉ）調節ドメイン、
ｉｉｉ）前記二量体化対の前記第１のメンバー、

ｉｖ）前記特異的結合対の第１のメンバーと前記調節ドメインとの間に介在する膜貫通ドメイン
を含み、
ｂ）前記ＣＡＲヘテロ二量体の第２のポリペプチドが、
ｉ）前記二量体化対の第２のメンバー、及び
ｉｉ）細胞内シグナル伝達ドメイン
を含む、
請求項３に記載のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチド。
【請求項６】
前記特異的結合対の前記第１のメンバーが、抗体もしくは抗体断片、リガンド、受容体、または非抗体ベースの認識足場であり、任意で、前記抗体もしくは抗体断片、リガンド、受容体、または非抗体ベースの認識足場が、細胞上の、固体表面上の、もしくは脂質二重層上に存在するエピトープと結合し；
前記第１及び第２の調節ドメインは、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＢＴＬＡ、ＯＸ－４０、ＣＤ２７、ＣＤ３０、ＧＩＴＲ、ＨＶＥＭ、ＤＡＰ１０、ＤＡＰ１２及びＣＤ２８から選択され；かつ／または
前記細胞内シグナル伝達ドメインが、ＺＡＰ７０及びＣＤ３－ζから選択される、
請求項５に記載のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチド。
【請求項７】
合成刺激性ＩＣＲと合成ＩＣＲリプレッサーとを含み、かつ核内ホルモン受容体のＤＮＡ結合ドメインを含まない、ヘテロ二量体条件付抑制可能合成免疫細胞受容体（ＩＣＲ）であって、
前記合成刺激性ＩＣＲは二量体化対の第１のメンバーを含み、かつ前記合成ＩＣＲリプレッサーは細胞内抑制ドメインに連結された前記二量体化対の第２のメンバーを含み、
前記二量体化対の前記第１のメンバーは核内ホルモン受容体のリガンド結合ドメイン（ＬＢＤ）を含み、かつ前記二量体化対の前記第２のメンバーは核内ホルモン受容体のコレギュレーターを含むか、
前記二量体化対の前記第１のメンバーは核内ホルモン受容体のコレギュレーターであり、かつ前記二量体化対の前記第２のメンバーは前記核内ホルモン受容体のＬＢＤを含み、
前記核内ホルモン受容体はエストロゲン受容体であり、かつ前記コレギュレーターの配列はSEQ ID NO: 12を含むか、
前記核内ホルモン受容体はＰＰＡＲγ受容体であり、かつ前記コレギュレーターの配列はSEQ ID NO: 696を含み、
前記合成刺激性ＩＣＲと前記合成ＩＣＲリプレッサーは、前記ＬＢＤの前記コレギュレーターへの結合を誘導する二量体化物質の存在下で二量体化する、
前記ヘテロ二量体条件付抑制可能合成免疫細胞受容体（ＩＣＲ）。
【請求項８】
前記合成刺激性ＩＣＲが、細胞内共刺激ドメインを含み、任意で、前記細胞内共刺激ドメインが、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＯＸ－４０、ＢＴＬＡ、ＣＤ２７、ＣＤ３０、ＧＩＴＲ及びＨＶＥＭからなる群から選択され；
前記細胞内抑制ドメインが、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＨＰＫ１、ＳＨＰ１、ＳＨＰ２、Ｓｔｓ１及びＣｓｋからなる群から選択されるタンパク質に由来する抑制ドメインであり；かつ／または
前記合成刺激性ＩＣＲが、ＣＤ３－ζシグナル伝達ドメイン、ＺＡＰ７０シグナル伝達ドメイン及び免疫受容体チロシン活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）からなる群から選択される細胞内シグナル伝達ドメインを含む、
請求項７に記載のヘテロ二量体条件付抑制可能合成ＩＣＲ。
【請求項９】
前記合成刺激性ＩＣＲが、合成キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）もしくはその一部であるか、または

前記合成刺激性ＩＣＲが、合成Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）もしくはその一部である、
請求項７または８に記載のヘテロ二量体条件付抑制可能合成ＩＣＲ。
【請求項１０】
請求項１～９のいずれか一項に記載のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドまたはヘテロ二量体条件付抑制可能合成ＩＣＲを産生するように遺伝子改変され、任意で、幹細胞、前駆細胞、幹細胞もしくは前駆細胞に由来する細胞、Ｔリンパ球、またはＮＫ細胞である、哺乳動物細胞。
【請求項１１】
請求項１～９のいずれか一項に記載のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドまたはヘテロ二量体条件付抑制可能合成ＩＣＲをコードするヌクレオチド配列を含む、核酸または前記核酸を含む組み換え発現ベクター。
【請求項１２】
真核細胞の活性を調節するｅｘ　ｖｉｖｏ方法であって、
ａ）請求項１～９のいずれか一項に記載のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドまたはヘテロ二量体条件付抑制可能合成ＩＣＲを前記真核細胞において発現させる工程と、
ｂ）前記細胞を前記リガンドと接触させる工程とを含む、前記方法。
【請求項１３】
Ｔリンパ球の活性をｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｅｘ　ｖｉｖｏで調節する方法であって、前記Ｔリンパ球を二量体化物質及び抗原とｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｅｘ　ｖｉｖｏで接触させる工程を含み、前記Ｔリンパ球は、請求項２および５～９のいずれか一項に記載のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドまたはヘテロ二量体条件付抑制可能合成ＩＣＲを産生するように遺伝子改変され、前記ヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドは、ａ）第１の異種ポリペプチドが受容体のＮ末端部分であり、ｂ）第２の異種ポリペプチドが前記受容体のＣ末端部分であり、前記二量体化物質によって媒介される第１のキメラポリペプチドと第２のキメラポリペプチドの二量体化が受容体のシグナル伝達活性を回復させる、ヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドであり、前記ヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドまたはヘテロ二量体条件付抑制可能合成ＩＣＲは、前記二量体化物質及び前記抗原の存在下で二量体化して、前記Ｔリンパ球の活性を調節し、これにより、調節されたＴリンパ球が生じ、かつ／または前記Ｔリンパ球が活性化され、これにより、活性化されたＴリンパ球が生じる、前記方法。
【請求項１４】
請求項１０に記載の細胞をｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｅｘ　ｖｉｖｏで作製する方法であって、請求項１～９のいずれか一項に記載のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドもしくはヘテロ二量体条件付抑制可能合成ＩＣＲをコードするヌクレオチド配列を含む発現ベクターを用いて哺乳動物細胞をｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｅｘ　ｖｉｖｏで遺伝子改変する工程、または請求項１～９のいずれか一項に記載のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドもしくはヘテロ二量体条件付抑制可能合成ＩＣＲをコードするヌクレオチド配列を含むＲＮＡを用いて哺乳動物細胞をｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｅｘ　ｖｉｖｏで遺伝子改変する工程を含み；任意で、前記細胞が、Ｔリンパ球、幹細胞、ＮＫ細胞、前駆細胞、幹細胞に由来する細胞、もしくは前駆細胞に由来する細胞である、前記方法。
【請求項１５】
遺伝子改変されたＴリンパ球と二量体化物質との組み合わせを含む、個体のがんを治療するための医薬であって、
前記Ｔリンパ球が、請求項５または６に記載のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドを産生するように遺伝子改変されており、前記ヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドは、ａ）第１の異種ポリペプチドが受容体のＮ末端部分であり、ｂ）第２の異種ポリペプチドが前記受容体のＣ末端部分であり、前記二量体化物質によって媒介される第１のキメラポリペプチドと第２のキメラポリペプチドの二量体化が受容体のシグナル伝達活性を回復させる、ヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドであり、前記ヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドの特異的結合対の第１のメンバーは、前記個体のがん細胞上のエピトープに対して特異

的であり、かつ前記二量体化物質は、前記ヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドの二量体化を誘導し、前記二量体化は、前記遺伝子改変されたＴリンパ球の活性化及び前記がん細胞の殺傷をもたらし、これにより、前記がんを治療する、前記医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

相互参照

本出願は、２０１６年１月８日に出願された米国仮特許出願第６２／２７６，７２５号の利益を主張するものであり、当該出願の全体を参照により本明細書に援用する。

【０００２】

連邦政府の助成による研究に関する陳述

本発明は、米国国立衛生研究所助成金番号Ｒ０１　ＣＡ１９６２７７、Ｐ５０　ＧＭ０８１８７９及びＲ０１　ＧＭ０５５０４０による政府の助成を受けてなされた。政府は、本発明において一定の権利を有する。

【０００３】

テキストファイルとして提供される配列表の参照による援用

２０１７年１月６日に作成された２，００５ＫＢのサイズのテキストファイル「ＵＣＳＦ－５２４ＷＯ＿ｓｅｑｌｉｓｔ＿ＳＴ２５．ｔｘｔ」の配列表が本明細書とともに提出される。テキストファイルの内容は、その全体が参照により本明細書に援用される。

【背景技術】

【０００４】

緒言

細胞ベースの養子免疫療法において、患者から単離された免疫細胞は、後に当該細胞が患者に戻されたときに新しい治療的機能を果たすことを可能にする合成タンパク質を発現するように改変することができる。そのような合成タンパク質の例は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）及び操作されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）である。現在使用されているＣＡＲの一例は、細胞外認識ドメイン（例えば、抗原結合ドメイン）、膜貫通ドメイン及び１つ以上の細胞内シグナル伝達ドメインの融合である。抗原が結合すると、ＣＡＲの細胞内シグナル伝達部分は、免疫細胞において、腫瘍細胞の死などを誘導する細胞傷害性分子の放出などの活性関連応答を開始することができる。しかしながら、そのようなＣＡＲは、薬理学的に制御することができない。そのようなＣＡＲ及び操作されたＴＣＲの安全なヒト試験及び臨床使用には、これらの高度に操作されたタンパク質及びタンパク質複合体の強力な刺激活性に対する十分な制御が必要である。いくつかの場合において、設計により刺激する受容体からの活性化が好ましくないか、望ましくなくなったか、もはや必要とされなくなった場合に、免疫細胞活性化を阻害、停止または調節するために制御が必要とされる。

【発明の概要】

【０００５】

概要

本開示は、条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドを提供する。条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドは、ヘテロ二量体のポリペプチドの二量体化を誘導する二量体化物質の存在下で活性である。本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドは、様々な研究及び治療法に有用であり、それらの方法も提供される。

【０００６】

本開示は、ａ）二量体化対の第１のメンバー及び第１の異種ポリペプチドを含む第１のキメラポリペプチドと、ｂ）二量体化対の第２のメンバー及び第２の異種ポリペプチドを含む第２のキメラポリペプチドとを含むヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドを提供し、二量体化対の第１のメンバーは核内ホルモン受容体のリガンド結合ドメイン（ＬＢＤ）を含み、かつ二量体化対の第２のメンバーは核内ホルモン受容体のコレギュレーターを含むか、二量体化対の第１のメンバーは核内ホルモン受容体のコレギュレーターであり、かつ二量体化対の第２のメンバーは核内ホルモン受容体のＬＢＤを含み、第１のキメラポリペプ

チドと第２のキメラポリペプチドは、ＬＢＤのコレギュレーターへの結合を誘導する二量体化物質の存在下で二量体化する。いくつかの場合において、ａ）第１の異種ポリペプチドは、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）α鎖であり、ｂ）第２の異種ポリペプチドは、ＴＣＲβ鎖である。いくつかの場合において、ａ）第１の異種ポリペプチドは、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）ヘテロ二量体の第１のポリペプチドであり、ｂ）第２の異種ポリペプチドは、ＣＡＲヘテロ二量体の第２のポリペプチドである。いくつかの場合において、ａ）第１の異種ポリペプチドは、ＲＮＡ誘導型エンドヌクレアーゼのＮ末端部分であり、ｂ）第２の異種ポリペプチドは、ＲＮＡ誘導型エンドヌクレアーゼのＣ末端部分であり、ＬＢＤのコレギュレーターへの結合を誘導する二量体化物質によって媒介される第１のキメラポリペプチドと第２のキメラポリペプチドの二量体化は、ＲＮＡ誘導型エンドヌクレアーゼの酵素機能を回復させる。いくつかの場合において、ＲＮＡ誘導型エンドヌクレアーゼは、クラス２のＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓエンドヌクレアーゼである。いくつかの場合において、クラス２のＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓエンドヌクレアーゼは、ＩＩ型ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓタンパク質、Ｖ型ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓタンパク質またはＶＩ型ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓタンパク質である。いくつかの場合において、ａ）第１の異種ポリペプチドは、酵素のＮ末端部分であり、ｂ）第２の異種ポリペプチドは、酵素のＣ末端部分であり、第１のキメラポリペプチドと第２のキメラポリペプチドの二量体化は、酵素の酵素活性を回復させる。いくつかの場合において、酵素は、キナーゼ、プロテアーゼ、ホスファターゼまたはカスパーゼである。いくつかの場合において、第１のポリペプチド及び第２のポリペプチドは、二量体化物質によって媒介される二量体化の際に近接すると活性を示すが、個別には活性を示さない。いくつかの場合において、ａ）第１の異種ポリペプチドは、抗原受容体のＮ末端部分であり、ｂ）第２の異種ポリペプチドは、抗原受容体のＣ末端部分であり、第１のキメラポリペプチドと第２のキメラポリペプチドの二量体化は、抗原受容体のシグナル伝達活性を回復させる。いくつかの場合において、ａ）第１の異種ポリペプチドは、受容体のＮ末端部分であり、ｂ）第２の異種ポリペプチドは、抗原受容体のＣ末端部分であり、二量体化物質によって媒介される第１のキメラポリペプチドと第２のキメラポリペプチドの二量体化は、受容体のシグナル伝達活性を回復させる。いくつかの場合において、二量体化対の核内ホルモン結合メンバーのＬＢＤは、エストロゲン受容体、エクジソン受容体、ＰＰＡＲγ受容体、グルココルチコイド受容体、アンドロゲン受容体、甲状腺ホルモン受容体、ミネラルコルチコイド受容体、プロゲステロン受容体、ビタミンＤ受容体、ＰＰＡＲβ受容体、ＰＰＡＲα受容体、プレグナンＸ受容体、肝臓Ｘ受容体、ファルネソイドＸ受容体、レチノイドＸ受容体、ＲＡＲ関連オーファン受容体及びレチノイン酸受容体から選択される核内ホルモン受容体のＬＢＤである。いくつかの場合において、核内ホルモン受容体のコレギュレーターは、ＳＲＣ１、ＧＲＩＰ１、ＡＩＢ１、ＰＧＣ１ａ、ＰＧＣ１ｂ、ＰＲＣ、ＴＲＡＰ２２０、ＡＳＣ２、ＣＢＰ、Ｐ３００、ＣＩＡ、ＡＲＡ７０、ＴＩＦ１、ＮＳＤ１、ＳＭＡＰ、Ｔｉｐ６０、ＥＲＡＰ１４０、Ｎｉｘ１、ＬＣｏＲ、Ｎ－ＣｏＲ、ＳＭＲＴ、ＲＩＰ１４０及びＰＲＩＣ２８５から選択される。いくつかの場合において、核内ホルモン受容体のコレギュレーターは、

a) SRC1: CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS (SEQ ID NO:1); b) SRC1–2: SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:2); c) SRC3-1: ESKGHKKLLQLLTCSSDDR (SEQ ID NO:3); d) SRC3: PKKENNALLRYLLDRDDPSDV (SEQ ID NO:4); e) PGC-1: AEEPSLLKKLLLAPANT (SEQ ID NO:5); f) PGC1a: QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:6); g) TRAP220–1: SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:7); h) NCoR (2051–2075): GHSFADPASNLGLEDIIRKALMGSF (SEQ ID NO:8); i) NR0B1: PRQGSILYSMLTSAKQT (SEQ ID NO:9); j) NRIP1: AANNSLLLHLLKSQTIP (SEQ ID NO:10); k) TIF2: PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:11); l) CoRNR Box: DAFQLRQLILRGLQDD (SEQ ID NO:12); m) αβV: SPGSREWFKDMLS (SEQ ID NO:13); n) TRAP220-2: GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF (SEQ ID NO:14); o) EA2: SSKGVLWRMLAEPVSR (SEQ ID NO:15); p) TA1: SRTLQLDWGTLYWSR (SEQ ID NO:16); q) EAB1: SSNHQSSRLIELLSR (SEQ ID NO:17); r) SRC2: LKEKHKILHRLLQDSSSPV (SEQ ID NO:18); s) SRC1-3: QAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:19); t) SRC1–1: KYSQTSHKLVQLLTTTAEQQL (SEQ ID NO:20); u) SRC1–2: SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:21); v) SRC1–3: KESKDHQLLRYLLDKDEKDLR (SEQ ID NO:22); w) SRC1–4a: PQAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:23); x) SRC1–4b: PQAQQKSLRQQLLTE (SEQ ID NO:24); y) GRIP1–1: HDSKGQTKLLQLLTTKSDQME (SEQ ID NO:25); z) GRIP1–2: SLKEKHKILHRLLQDSSSPVD (SEQ ID NO:26); aa) GRIP1–3: PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:27); bb) AIB1–1: LESKGHKKLLQLLTCSSDDRG (SEQ ID NO:28); cc) AIB1–2: LLQEKHRILHKLLQNGNSPAE (SEQ ID NO:29); dd) AIB1–3: KKKENNALLRYLLDRDDPSDA (SEQ ID NO:30); ee) PGC1a: QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:31); ff) PGC1b: PEVDELSLLQKLLLATSYPTS (SEQ ID NO:32); gg) PRC: VSPREGSSLHKLLTLSRTPPE (SEQ ID NO:33); hh) TRAP220–1: SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:34); ii) TRAP220–2: GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF (SEQ ID NO:35); jj) ASC2–1: DVTLTSPLLVNLLQSDISAGH (SEQ ID NO:36); kk) ASC2–2:

AMREAPTSLSQLLDNSGAPNV (SEQ ID NO:37); ll) CBP-1: DAASKHKQLSELLRGGSGSSI (SEQ ID NO:38); mm) CBP-2: KRKLIQQQLVLLLHAHKCQRR (SEQ ID NO:39); nn) P300: DAASKHKQLSELLRSGSSPNL (SEQ ID NO:40); oo) CIA: GHPPAIQSLINLLADNRYLTA (SEQ ID NO:41); pp) ARA70–1: TLQQQAQQLYSLLGQFNCLTH (SEQ ID NO:42); qq) ARA70–2: GSRETSEKFKLLFQSYNVNDW (SEQ ID NO:43); rr) TIF1: NANYPRSILTSLLLNSSQSST (SEQ ID NO:44); ss) NSD1: IPIEPDYKFSTLLMMLKDMHD (SEQ ID NO:45); tt) SMAP: ATPPPSPLLSELLKKGSLLPT (SEQ ID NO:46); uu) Tip60: VDGHERAMLKRLLRIDSKCLH (SEQ ID NO:47); vv) ERAP140: HEDLDKVKLIEYYLTKNKEGP (SEQ ID NO:48); ww) Nix1: ESPEFCLGLQTLLSLKCCIDL (SEQ ID NO:49); xx) LCoR: AATTQNPVLSKLLMADQDSPL (SEQ ID NO:50); yy) CoRNR1 (N-CoR): MGQVPRTHRLITLADHICQIITQDFARNQV (SEQ ID NO:51); zz) CoRNR2 (N-CoR): NLGLEDIIRKALMG (SEQ ID NO:52); aaa) CoRNR1 (SMRT): APGVKGHQRVVTLAQHISEVITQDTYRHHPQQLSAPLPAP (SEQ ID NO:53); bbb) CoRNR2 (SMRT): NMGLEAIIRKALMG (SEQ ID NO:54); ccc) RIP140-C: RLTKTNPILYYMLQKGGNSVA (SEQ ID NO:55); ddd) RIP140-1: QDSIVLTYLEGLLMHQAAGGS (SEQ ID NO:56); eee) RIP140-2: KGKQDSTLLASLLQSFSSRLQ (SEQ ID NO:57); fff) RIP140-3: CYGVASSHLKTLLKKSKVKDQ (SEQ ID NO:58); ggg) RIP140-4: KPSVACSQLALLLSSEAHLQQ (SEQ ID NO:59); hhh) RIP140-5: KQAANNSLLLHLLKSQTIPKP (SEQ ID NO:60); iii) RIP140-6: NSHQKVTLLQLLLGHKNEENV (SEQ ID NO:61); jjj) RIP140-7: NLLERRTVLQLLLGNPTKGRV (SEQ ID NO:62); kkk) RIP140-8: FSFSKNGLLSRLLRQNQDSYL (SEQ ID NO:63); lll) RIP140-9: RESKSFNVLKQLLLSENCVRD (SEQ ID NO:64); mmm) PRIC285-1: ELNADDAILRELLDESQKVMV (SEQ ID NO:65); nnn) PRIC285-2: YENLPPAALRKLLRAEPERYR (SEQ ID NO:66); ooo) PRIC285-3: MAFAGDEVLVQLLSGDKAPEG (SEQ ID NO:67); ppp) PRIC285-4: SCCYLCIRLEGLLAPTASPRP (SEQ ID NO:68);及びqqq) PRIC285-5: PSNKSVDVLAGLLLRRMELKP (SEQ ID NO:69)

から選択される。

【０００７】

本開示は、ａ）第１のキメラポリペプチドであって、ｉ）特異的結合対の第１のメンバー、ｉｉ）第１の調節ドメイン、ｉｉｉ）二量体化対の第１のメンバー、及びｉｖ）特異的結合対の第１のメンバーと第１の調節ドメインとの間に介在する膜貫通ドメインを含む、第１のキメラポリペプチドと、ｂ）第２のキメラポリペプチドであって、ｉ）膜貫通ドメイン、ｉｉ）第２の調節ドメイン、ｉｉｉ）二量体化対の第２のメンバー、及びｉｖ）細胞内シグナル伝達ドメインを含む、第２のキメラポリペプチドとを含むか、ａ）第１のキメラポリペプチドであって、ｉ）特異的結合対の第１のメンバー、ｉｉ）調節ドメイン、ｉｉｉ）二量体化対の第１のメンバー、ｉｖ）特異的結合対の第１のメンバーと調節ドメインとの間に介在する膜貫通ドメインを含む、第１のキメラポリペプチドと、ｂ）第２のキメラポリペプチドであって、ｉ）二量体化対の第２のメンバー、及びｉｉ）細胞内シグナル伝達ドメインを含む、第２のキメラポリペプチドとを含み、二量体化対の第１のメンバーは核内ホルモン受容体のリガンド結合ドメイン（ＬＢＤ）を含み、かつ二量体化対の第２のメンバーは核内ホルモン受容体のコレギュレーターを含むか、二量体化対の第１のメンバーは核内ホルモン受容体のコレギュレーターであり、かつ二量体化対の第２のメンバーは核内ホルモン受容体のＬＢＤを含み、第１のキメラポリペプチドと第２のキメラポリペプチドは、ＬＢＤのコレギュレーターへの結合を誘導する二量体化因子の存在下で二量体化する、ヘテロ二量体条件付活性受容体を提供する。いくつかの場合において、第１

のポリペプチドは、特異的結合対の第１のメンバーと膜貫通ドメインとの間に介在するヒンジ領域を含む。いくつかの場合において、特異的結合対の第１のメンバーは、抗体もしくは抗体断片、リガンド、受容体または非抗体ベースの認識足場である。いくつかの場合において、ヒンジ領域は、免疫グロブリンＩｇＧヒンジ領域またはＣＤ８由来のヒンジである。いくつかの場合において、第１及び第２の調節ドメインは、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＢＴＬＡ、ＯＸ－４０、ＣＤ２７、ＣＤ３０、ＧＩＴＲ、ＨＶＥＭ、ＤＡＰ１０、ＤＡＰ１２及びＣＤ２８から選択される。いくつかの場合において、細胞内シグナル伝達ドメインは、ＺＡＰ７０及びＣＤ３－ζから選択される。いくつかの場合において、細胞内シグナル伝達ドメインは、免疫受容体チロシン活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）を含む。いくつかの場合において、二量体化対の核内ホルモン結合メンバーのＬＢＤは、エストロゲン受容体、エクジソン受容体、ＰＰＡＲγ受容体、グルココルチコイド受容体、アンドロゲン受容体、甲状腺ホルモン受容体、ミネラルコルチコイド受容体、プロゲステロン受容体、ビタミンＤ受容体、ＰＰＡＲβ受容体、ＰＰＡＲα受容体、プレグナンＸ受容体、肝臓Ｘ受容体、ファルネソイドＸ受容体、レチノイドＸ受容体、ＲＡＲ関連オーファン受容体及びレチノイン酸受容体から選択される核内ホルモン受容体のＬＢＤである。いくつかの場合において、核内ホルモン受容体のコレギュレーターは、ＳＲＣ１、ＧＲＩＰ１、ＡＩＢ１、ＰＧＣ１ａ、ＰＧＣ１ｂ、ＰＲＣ、ＴＲＡＰ２２０、ＡＳＣ２、ＣＢＰ、Ｐ３００、ＣＩＡ、ＡＲＡ７０、ＴＩＦ１、ＮＳＤ１、ＳＭＡＰ、Ｔｉｐ６０、ＥＲＡＰ１４０、Ｎｉｘ１、ＬＣｏＲ、Ｎ－ＣｏＲ、ＳＭＲＴ、ＲＩＰ１４０及びＰＲＩＣ２８５から選択される。いくつかの場合において、核内ホルモン受容体のコレギュレーターは、

a) SRC1:

CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS (SEQ ID NO:1); b) SRC1–2: SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:2); c) SRC3-1: ESKGHKKLLQLLTCSSDDR (SEQ ID NO:3); d) SRC3: PKKENNALLRYLLDRDDPSDV (SEQ ID NO:4); e) PGC-1: AEEPSLLKKLLLAPANT (SEQ ID NO:5); f) PGC1a: QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:6); g) TRAP220–1: SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:7); h) NCoR (2051–2075): GHSFADPASNLGLEDIIRKALMGSF (SEQ ID NO:8); i) NR0B1: PRQGSILYSMLTSAKQT (SEQ ID NO:9); j) NRIP1: AANNSLLLHLLKSQTIP (SEQ ID NO:10); k) TIF2: PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:11); l) CoRNR Box: DAFQLRQLILRGLQDD (SEQ ID NO:12); m) αβV: SPGSREWFKDMLS (SEQ ID NO:13); n) TRAP220-2: GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF (SEQ ID NO:14); o) EA2: SSKGVLWRMLAEPVSR (SEQ ID NO:15); p) TA1: SRTLQLDWGTLYWSR (SEQ ID NO:16); q) EAB1: SSNHQSSRLIELLSR (SEQ ID NO:17); r) SRC2: LKEKHKILHRLLQDSSSPV (SEQ ID NO:18); s) SRC1-3: QAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:19); t) SRC1–1: KYSQTSHKLVQLLTTTAEQQL (SEQ ID NO:20); u) SRC1–2: SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:21); v) SRC1–3: KESKDHQLLRYLLDKDEKDLR (SEQ

ID NO:22); w) SRC1–4a: PQAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:23); x) SRC1–4b: PQAQQKSLRQQLLTE (SEQ ID NO:24); y) GRIP1–1: HDSKGQTKLLQLLTTKSDQME (SEQ ID NO:25); z) GRIP1–2: SLKEKHKILHRLLQDSSSPVD (SEQ ID NO:26); aa) GRIP1–3: PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:27); bb) AIB1–1: LESKGHKKLLQLLTCSSDDRG (SEQ ID NO:28); cc) AIB1–2: LLQEKHRILHKLLQNGNSPAE (SEQ ID NO:29); dd) AIB1–3: KKKENNALLRYLLDRDDPSDA (SEQ ID NO:30); ee) PGC1a: QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:31); ff) PGC1b: PEVDELSLLQKLLLATSYPTS (SEQ ID NO:32); gg) PRC: VSPREGSSLHKLLTLSRTPPE (SEQ ID NO:33); hh) TRAP220–1: SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:34); ii) TRAP220–2: GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF (SEQ ID NO:35); jj) ASC2–1: DVTLTSPLLVNLLQSDISAGH (SEQ ID NO:36); kk) ASC2–2: AMREAPTSLSQLLDNSGAPNV (SEQ ID NO:37); ll) CBP-1: DAASKHKQLSELLRGGSGSSI (SEQ ID NO:38); mm) CBP-2: KRKLIQQQLVLLLHAHKCQRR (SEQ ID NO:39); nn) P300: DAASKHKQLSELLRSGSSPNL (SEQ ID NO:40); oo) CIA: GHPPAIQSLINLLADNRYLTA (SEQ ID NO:41); pp) ARA70–1: TLQQQAQQLYSLLGQFNCLTH (SEQ ID NO:42); qq) ARA70–2: GSRETSEKFKLLFQSYNVNDW (SEQ ID NO:43); rr) TIF1: NANYPRSILTSLLLNSSQSST (SEQ ID NO:44); ss) NSD1: IPIEPDYKFSTLLMMLKDMHD (SEQ ID NO:45); tt) SMAP: ATPPPSPLLSELLKKGSLLPT (SEQ ID NO:46); uu) Tip60: VDGHERAMLKRLLRIDSKCLH (SEQ ID NO:47); vv) ERAP140: HEDLDKVKLIEYYLTKNKEGP (SEQ ID NO:48); ww) Nix1: ESPEFCLGLQTLLSLKCCIDL (SEQ ID NO:49); xx) LCoR: AATTQNPVLSKLLMADQDSPL (SEQ ID NO:50); yy) CoRNR1 (N-CoR): MGQVPRTHRLITLADHICQIITQDFARNQV (SEQ ID NO:51); zz) CoRNR2 (N-CoR): NLGLEDIIRKALMG (SEQ ID NO:52); aaa) CoRNR1 (SMRT): APGVKGHQRVVTLAQHISEVITQDTYRHHPQQLSAPLPAP (SEQ ID NO:53); bbb) CoRNR2 (SMRT): NMGLEAIIRKALMG (SEQ ID NO:54); ccc) RIP140-C: RLTKTNPILYYMLQKGGNSVA (SEQ ID NO:55); ddd) RIP140-1: QDSIVLTYLEGLLMHQAAGGS (SEQ ID NO:56); eee) RIP140-2: KGKQDSTLLASLLQSFSSRLQ (SEQ ID NO:57); fff) RIP140-3: CYGVASSHLKTLLKKSKVKDQ (SEQ ID NO:58); ggg) RIP140-4: KPSVACSQLALLLSSEAHLQQ (SEQ ID NO:59); hhh) RIP140-5: KQAANNSLLLHLLKSQTIPKP (SEQ ID NO:60); iii) RIP140-6: NSHQKVTLLQLLLGHKNEENV (SEQ ID NO:61); jjj) RIP140-7: NLLERRTVLQLLLGNPTKGRV (SEQ ID NO:62); kkk) RIP140-8: FSFSKNGLLSRLLRQNQDSYL (SEQ ID NO:63); lll) RIP140-9: RESKSFNVLKQLLLSENCVRD (SEQ ID NO:64); mmm) PRIC285-1: ELNADDAILRELLDESQKVMV (SEQ ID NO:65); nnn) PRIC285-2: YENLPPAALRKLLRAEPERYR (SEQ ID NO:66); ooo) PRIC285-3: MAFAGDEVLVQLLSGDKAPEG (SEQ ID NO:67); ppp) PRIC285-4: SCCYLCIRLEGLLAPTASPRP (SEQ ID NO:68);及び qqq) PRIC285-5: PSNKSVDVLAGLLLRRMELKP (SEQ ID NO:69)

から選択されるペプチドである。いくつかの場合において、ｉ）第１及び第２の調節ドメインは、４－１ＢＢに由来し、ｉｉ）二量体化対の第１及び第２のメンバーは、ＰＰＡＲγ及びＳＲＣ３であり、ｉｉ）シグナル伝達ドメインは、ＩＴＡＭを含む。いくつかの場合において、特異的結合対の第１のメンバーは、一本鎖Ｆｖである。いくつかの場合において、特異的結合対の第１のメンバーは、細胞上、固体表面上、または脂質二重層に存在するエピトープに結合する。いくつかの場合において、細胞は、がん細胞である。いくつかの場合において、細胞内シグナル伝達ドメインは、細胞内抑制ドメインである。いくつかの場合において、細胞内抑制ドメインは、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＨＰＫ１、ＳＨＰ１、ＳＨＰ２、Ｓｔｓ１及びＣｓｋからなる群から選択されるタンパク質に由来する。

【０００８】
本開示は、ヘテロ二量体条件付抑制可能合成免疫細胞受容体（ＩＣＲ）であって、以下：二量体化対の第１のメンバーを含む合成刺激性ＩＣＲであって、二量体化対の第１のメンバーは合成刺激性ＩＣＲに連結されている、合成刺激性ＩＣＲと、細胞内抑制ドメインに連結された二量体化対の第２のメンバーを含む合成ＩＣＲリプレッサーとを含み、二量体化対の第１のメンバーは核内ホルモン受容体のリガンド結合ドメイン（ＬＢＤ）を含み、かつ二量体化対の第２のメンバーは核内ホルモン受容体のコレギュレーターを含むか、二量体化対の第１のメンバーは核内ホルモン受容体のコレギュレーターであり、かつ二量体化対の第２のメンバーは核内ホルモン受容体のＬＢＤを含み、合成刺激性ＩＣＲと合成ＩＣＲリプレッサーは、ＬＢＤのコレギュレーターへの結合を誘導する二量体化因子の存在下で二量体化する、ヘテロ二量体条件付抑制可能合成免疫細胞受容体（ＩＣＲ）を提供する。いくつかの場合において、合成刺激性ＩＣＲは、細胞内共刺激ドメインを含む。いくつかの場合において、細胞内共刺激ドメインは、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＯＸ－４０、ＢＴＬＡ、ＣＤ２７、ＣＤ３０、ＧＩＴＲ及びＨＶＥＭからなる群から選択される。いくつかの場合において、二量体化対の第１のメンバーは、合成刺激性ＩＣＲに細胞内で連結され、二量体化対の第２のメンバーは、細胞内抑制ドメインに細胞内で連結されている。いくつかの場合において、合成ＩＣＲリプレッサーは、膜貫通ドメインを更に含む。いくつかの場合において、二量体化対の第２のメンバーは、膜貫通ドメインに細胞内で連結されている。いくつかの場合において、二量体化対の第２のメンバーは、細胞外であり、膜貫通ドメインを介して細胞内抑制ドメインに連結されている。いくつかの場合において、刺激性ＩＣＲは、可溶性抗原と結合する。いくつかの場合において、刺激性ＩＣＲは、細胞表面抗原と結合する。いくつかの場合において、細胞内抑制ドメインは、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＨＰＫ１、ＳＨＰ１、ＳＨＰ２、Ｓｔｓ１及びＣｓｋからなる群から選択されるタンパク質に由来する抑制ドメインである。いくつかの場合において、合成刺激性ＩＣＲは、ＣＤ３－ζシグナル伝達ドメイン、ＺＡＰ７０シグナル伝達ドメイン及び免疫受容体チロシン活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）からなる群から選択される細胞内シグナル伝達ドメインを含む。いくつかの場合において、二量体化対の核内ホルモン結合メンバーのＬＢＤは、エストロゲン受容体、エクジソン受容体、ＰＰＡＲγ受容体、グルココルチコイド受容体、アンドロゲン受容体、甲状腺ホルモン受容体、ミネラルコルチコイド受容体、プロゲステロン受容体、ビタミンＤ受容体、ＰＰＡＲβ受容体、ＰＰＡＲα受容体、プレグナンＸ受容体、肝臓Ｘ受容体、ファルネソイドＸ受容体、レチノイドＸ受容体、ＲＡＲ関連オーファン受容体及びレチノイン酸受容体から選択される核内ホルモン受容体のＬＢＤである。いくつかの場合において、核内ホルモン受容体のコレギュレーターは、ＳＲＣ１、ＧＲＩＰ１、ＡＩＢ１、ＰＧＣ１ａ、ＰＧＣ１ｂ、ＰＲＣ、ＴＲＡＰ２２０、ＡＳＣ２、ＣＢＰ、Ｐ３００、ＣＩＡ、ＡＲＡ７０、ＴＩＦ１、ＮＳＤ１、ＳＭＡＰ、Ｔｉｐ６０、ＥＲＡＰ１４０、Ｎｉｘ１、ＬＣｏＲ、Ｎ－ＣｏＲ、ＳＭＲＴ、ＲＩＰ１４０及びＰＲＩＣ２８５から選択される。いくつかの場合において、核内ホルモン受容体のコレギュレーターは、

a) SRC1: CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS (SEQ ID NO:1); b) SRC1–2: SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:2); c) SRC3-1: ESKGHKKLLQLLTCSSDDR (SEQ ID NO:3); d) SRC3: PKKENNALLRYLLDRDDPSDV (SEQ ID NO:4); e) PGC-1: AEEPSLLKKLLLAPANT (SEQ ID NO:5); f) PGC1a: QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:6); g) TRAP220–1: SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:7); h) NCoR (2051–2075): GHSFADPASNLGLEDIIRKALMGSF (SEQ ID NO:8); i) NR0B1: PRQGSILYSMLTSAKQT (SEQ ID NO:9); j) NRIP1: AANNSLLLHLLKSQTIP (SEQ ID NO:10); k) TIF2: PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:11); l) CoRNR Box: DAFQLRQLILRGLQDD (SEQ ID NO:12); m) αβV: SPGSREWFKDMLS (SEQ ID NO:13); n) TRAP220-2: GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF (SEQ ID NO:14); o) EA2: SSKGVLWRMLAEPVSR (SEQ ID NO:15); p) TA1: SRTLQLDWGTLYWSR (SEQ ID NO:16); q) EAB1: SSNHQSSRLIELLSR (SEQ ID NO:17); r) SRC2: LKEKHKILHRLLQDSSSPV (SEQ ID NO:18); s) SRC1-3: QAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:19); t) SRC1–1: KYSQTSHKLVQLLTTTAEQQL (SEQ ID NO:20); u) SRC1–2: SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:21); v) SRC1–3: KESKDHQLLRYLLDKDEKDLR (SEQ ID NO:22); w) SRC1–4a: PQAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:23); x) SRC1–4b: PQAQQKSLRQQLLTE (SEQ ID NO:24); y) GRIP1–1: HDSKGQTKLLQLLTTKSDQME (SEQ ID NO:25); z) GRIP1–2: SLKEKHKILHRLLQDSSSPVD (SEQ ID NO:26); aa) GRIP1–3: PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:27); bb) AIB1–1: LESKGHKKLLQLLTCSSDDRG (SEQ ID NO:28); cc) AIB1–2: LLQEKHRILHKLLQNGNSPAE (SEQ ID NO:29); dd) AIB1–3: KKKENNALLRYLLDRDDPSDA (SEQ ID NO:30); ee) PGC1a: QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:31); ff) PGC1b: PEVDELSLLQKLLLATSYPTS (SEQ ID NO:32); gg) PRC: VSPREGSSLHKLLTLSRTPPE (SEQ ID NO:33); hh) TRAP220–1: SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:34); ii) TRAP220–2: GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF (SEQ ID NO:35); jj) ASC2–1: DVTLTSPLLVNLLQSDISAGH (SEQ ID NO:36); kk) ASC2–2: AMREAPTSLSQLLDNSGAPNV (SEQ ID NO:37); ll) CBP-1: DAASKHKQLSELLRGGSGSSI (SEQ ID NO:38); mm) CBP-2: KRKLIQQQLVLLLHAHKCQRR (SEQ ID NO:39); nn) P300: DAASKHKQLSELLRSGSSPNL (SEQ ID NO:40); oo) CIA: GHPPAIQSLINLLADNRYLTA (SEQ ID NO:41); pp) ARA70–1: TLQQQAQQLYSLLGQFNCLTH (SEQ ID NO:42); qq) ARA70–2: GSRETSEKFKLLFQSYNVNDW (SEQ ID NO:43); rr) TIF1: NANYPRSILTSLLLNSSQSST (SEQ ID NO:44); ss) NSD1: IPIEPDYKFSTLLMMLKDMHD (SEQ ID NO:45); tt) SMAP: ATPPPSPLLSELLKKGSLLPT (SEQ ID NO:46); uu) Tip60: VDGHERAMLKRLLRIDSKCLH (SEQ ID NO:47); vv) ERAP140: HEDLDKVKLIEYYLTKNKEGP (SEQ ID NO:48); ww) Nix1: ESPEFCLGLQTLLSLKCCIDL (SEQ ID NO:49); xx) LCoR: AATTQNPVLSKLLMADQDSPL (SEQ ID NO:50); yy) CoRNR1 (N-CoR):

MGQVPRTHRLITLADHICQIITQDFARNQV (SEQ ID NO:51); zz) CoRNR2 (N-CoR): NLGLEDIIRKALMG (SEQ ID NO:52); aaa) CoRNR1 (SMRT): APGVKGHQRVVTLAQHISEVITQDTYRHHPQQLSAPLPAP (SEQ ID NO:53); bbb) CoRNR2 (SMRT): NMGLEAIIRKALMG (SEQ ID NO:54); ccc) RIP140-C: RLTKTNPILYYMLQKGGNSVA (SEQ ID NO:55); ddd) RIP140-1: QDSIVLTYLEGLLMHQAAGGS (SEQ ID NO:56); eee) RIP140-2: KGKQDSTLLASLLQSFSSRLQ (SEQ ID NO:57); fff) RIP140-3: CYGVASSHLKTLLKKSKVKDQ (SEQ ID NO:58); ggg) RIP140-4: KPSVACSQLALLLSSEAHLQQ (SEQ ID NO:59); hhh) RIP140-5: KQAANNSLLLHLLKSQTIPKP (SEQ ID NO:60); iii) RIP140-6: NSHQKVTLLQLLLGHKNEENV (SEQ ID NO:61); jjj) RIP140-7: NLLERRTVLQLLLGNPTKGRV (SEQ ID NO:62); kkk) RIP140-8: FSFSKNGLLSRLLRQNQDSYL (SEQ ID NO:63); lll) RIP140-9: RESKSFNVLKQLLLSENCVRD (SEQ ID NO:64); mmm) PRIC285-1: ELNADDAILRELLDESQKVMV (SEQ ID NO:65); nnn) PRIC285-2: YENLPPAALRKLLRAEPERYR (SEQ ID NO:66); ooo) PRIC285-3: MAFAGDEVLVQLLSGDKAPEG (SEQ ID NO:67); ppp) PRIC285-4: SCCYLCIRLEGLLAPTASPRP (SEQ ID NO:68); 及び qqq) PRIC285-5: PSNKSVDVLAGLLLRRMELKP (SEQ ID NO:69)

から選択される。いくつかの場合において、合成刺激性ＩＣＲは、合成キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）またはその一部である。いくつかの場合において、合成刺激性ＩＣＲは、合成Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）またはその一部である。

【０００９】

本開示は、ヘテロ二量体条件付抑制可能合成キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）であって以下：ａ）合成刺激性ＣＡＲであって、ｉ）細胞外認識ドメイン、ｉｉ）細胞外認識ドメインに連結された膜貫通ドメイン、ｉｉｉ）膜貫通ドメインに連結された二量体化対の第１のメンバー、及びｉｖ）細胞内刺激ドメインを含む、合成刺激性ＣＡＲと、ｂ）合成ＣＡＲリプレッサーであって、ｉ）二量体化対の第２のメンバー、及びｉｉ）二量体化対の第２のメンバーに連結された細胞内抑制ドメインを含む、合成ＣＡＲリプレッサーとを含み、二量体化対の第１のメンバーは核内ホルモン受容体のリガンド結合ドメイン（ＬＢＤ）を含み、かつ二量体化対の第２のメンバーは核内ホルモン受容体のコレギュレーターを含むか、二量体化対の第１のメンバーは核内ホルモン受容体のコレギュレーターであり、かつ二量体化対の第２のメンバーは核内ホルモン受容体のＬＢＤを含み、合成刺激性ＣＡＲと合成ＣＡＲリプレッサーは、ＬＢＤのコレギュレーターへの結合を誘導するリガンドの存在下で二量体化する、ヘテロ二量体条件付抑制可能合成キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を提供する。いくつかの場合において、合成ＣＡＲリプレッサーは、二量体化対の第２のメンバーに連結された膜貫通ドメイン、細胞内抑制ドメイン、またはその両方を更に含む。いくつかの場合において、二量体化対の核内ホルモン結合メンバーのＬＢＤは、エストロゲン受容体、エクジソン受容体、ＰＰＡＲγ受容体、グルココルチコイド受容体、アンドロゲン受容体、甲状腺ホルモン受容体、ミネラルコルチコイド受容体、プロゲステロン受容体、ビタミンＤ受容体、ＰＰＡＲβ受容体、ＰＰＡＲα受容体、プレグナンＸ受容体、肝臓Ｘ受容体、ファルネソイドＸ受容体、レチノイドＸ受容体、ＲＡＲ関連オーファン受容体及びレチノイン酸受容体から選択される核内ホルモン受容体のＬＢＤである。いくつかの場合において、核内ホルモン受容体のコレギュレーターは、ＳＲＣ１、ＧＲＩＰ１、ＡＩＢ１、ＰＧＣ１ａ、ＰＧＣ１ｂ、ＰＲＣ、ＴＲＡＰ２２０、ＡＳＣ２、ＣＢＰ、Ｐ３００、ＣＩＡ、ＡＲＡ７０、ＴＩＦ１、ＮＳＤ１、ＳＭＡＰ、Ｔｉｐ６０、ＥＲＡＰ１４０、Ｎｉｘ１、ＬＣｏＲ、Ｎ－ＣｏＲ、ＳＭＲＴ、ＲＩＰ１４０及びＰＲＩＣ２８５から選択される。いくつかの場合において、核内ホルモン受容体のコレギュレーターは、

a) SRC1: CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS (SEQ ID NO:1); b) SRC1–2: SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:2); c) SRC3-1: ESKGHKKLLQLLTCSSDDR (SEQ ID NO:3); d) SRC3: PKKENNALLRYLLDRDDPSDV (SEQ ID NO:4); e) PGC-1: AEEPSLLKKLLLAPANT (SEQ ID NO:5); f) PGC1a: QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:6); g) TRAP220–1: SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:7); h) NCoR (2051–2075): GHSFADPASNLGLEDIIRKALMGSF (SEQ ID NO:8); i) NR0B1: PRQGSILYSMLTSAKQT (SEQ ID NO:9); j) NRIP1: AANNSLLLHLLKSQTIP (SEQ ID NO:10); k) TIF2: PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:11); l) CoRNR Box: DAFQLRQLILRGLQDD (SEQ ID NO:12); m) αβV: SPGSREWFKDMLS (SEQ ID NO:13); n) TRAP220-2: GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF (SEQ ID NO:14); o) EA2: SSKGVLWRMLAEPVSR (SEQ ID NO:15); p) TA1: SRTLQLDWGTLYWSR (SEQ ID NO:16); q) EAB1: SSNHQSSRLIELLSR (SEQ ID NO:17); r) SRC2: LKEKHKILHRLLQDSSSPV (SEQ ID NO:18); s) SRC1-3: QAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:19); t) SRC1–1: KYSQTSHKLVQLLTTTAEQQL (SEQ ID NO:20); u) SRC1–2: SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:21); v) SRC1–3: KESKDHQLLRYLLDKDEKDLR (SEQ ID NO:22); w) SRC1–4a: PQAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:23); x) SRC1–4b: PQAQQKSLRQQLLTE (SEQ ID NO:24); y) GRIP1–1: HDSKGQTKLLQLLTTKSDQME (SEQ ID NO:25); z) GRIP1–2: SLKEKHKILHRLLQDSSSPVD (SEQ ID NO:26); aa) GRIP1–3: PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:27); bb) AIB1–1: LESKGHKKLLQLLTCSSDDRG (SEQ ID NO:28); cc) AIB1–2: LLQEKHRILHKLLQNGNSPAE (SEQ ID NO:29); dd) AIB1–3: KKKENNALLRYLLDRDDPSDA (SEQ ID NO:30); ee) PGC1a: QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:31); ff) PGC1b: PEVDELSLLQKLLLATSYPTS (SEQ ID NO:32); gg) PRC: VSPREGSSLHKLLTLSRTPPE (SEQ ID NO:33); hh) TRAP220–1: SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:34); ii) TRAP220–2: GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF (SEQ ID NO:35); jj) ASC2–1: DVTLTSPLLVNLLQSDISAGH (SEQ ID NO:36); kk) ASC2–2: AMREAPTSLSQLLDNSGAPNV (SEQ ID NO:37); ll) CBP-1: DAASKHKQLSELLRGGSGSSI (SEQ ID NO:38); mm) CBP-2: KRKLIQQQLVLLLHAHKCQRR (SEQ ID NO:39); nn) P300: DAASKHKQLSELLRSGSSPNL (SEQ ID NO:40); oo) CIA: GHPPAIQSLINLLADNRYLTA (SEQ ID NO:41); pp) ARA70–1: TLQQQAQQLYSLLGQFNCLTH (SEQ ID NO:42); qq) ARA70–2: GSRETSEKFKLLFQSYNVNDW (SEQ ID NO:43); rr) TIF1: NANYPRSILTSLLLNSSQSST (SEQ ID NO:44); ss) NSD1: IPIEPDYKFSTLLMMLKDMHD (SEQ ID NO:45); tt) SMAP: ATPPPSPLLSELLKKGSLLPT (SEQ ID NO:46); uu) Tip60: VDGHERAMLKRLLRIDSKCLH (SEQ ID NO:47); vv) ERAP140: HEDLDKVKLIEYYLTKNKEGP (SEQ ID NO:48); ww) Nix1: ESPEFCLGLQTLLSLKCCIDL (SEQ

ID NO:49); xx) LCoR: AATTQNPVLSKLLMADQDSPL (SEQ ID NO:50); yy) CoRNR1 (N-CoR): MGQVPRTHRLITLADHICQIITQDFARNQV (SEQ ID NO:51); zz) CoRNR2 (N-CoR): NLGLEDIIRKALMG (SEQ ID NO:52); aaa) CoRNR1 (SMRT): APGVKGHQRVVTLAQHISEVITQDTYRHHPQQLSAPLPAP (SEQ ID NO:53); bbb) CoRNR2 (SMRT): NMGLEAIIRKALMG (SEQ ID NO:54); ccc) RIP140-C: RLTKTNPILYYMLQKGGNSVA (SEQ ID NO:55); ddd) RIP140-1: QDSIVLTYLEGLLMHQAAGGS (SEQ ID NO:56); eee) RIP140-2: KGKQDSTLLASLLQSFSSRLQ (SEQ ID NO:57); fff) RIP140-3: CYGVASSHLKTLLKKSKVKDQ (SEQ ID NO:58); ggg) RIP140-4: KPSVACSQLALLLSSEAHLQQ (SEQ ID NO:59); hhh) RIP140-5: KQAANNSLLLHLLKSQTIPKP (SEQ ID NO:60); iii) RIP140-6: NSHQKVTLLQLLLGHKNEENV (SEQ ID NO:61); jjj) RIP140-7: NLLERRTVLQLLLGNPTKGRV (SEQ ID NO:62); kkk) RIP140-8: FSFSKNGLLSRLLRQNQDSYL (SEQ ID NO:63); lll) RIP140-9: RESKSFNVLKQLLLSENCVRD (SEQ ID NO:64); mmm) PRIC285-1: ELNADDAILRELLDESQKVMV (SEQ ID NO:65); nnn) PRIC285-2: YENLPPAALRKLLRAEPERYR (SEQ ID NO:66); ooo) PRIC285-3: MAFAGDEVLVQLLSGDKAPEG (SEQ ID NO:67); ppp) PRIC285-4: SCCYLCIRLEGLLAPTASPRP (SEQ ID NO:68);及び qqq) PRIC285-5: PSNKSVDVLAGLLLRRMELKP (SEQ ID NO:69)

から選択される。

【００１０】

本開示は、ヘテロ二量体条件付抑制可能合成Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）であって、以下：ａ）合成刺激性ＴＣＲであって、ｉ）膜貫通ドメイン、ｉｉ）膜貫通ドメインに連結された二量体化対の第１のメンバー、ｉｉｉ）少なくとも１つのＴＣＲα鎖またはβ鎖を含む操作されたＴＣＲポリペプチドであって、少なくとも１つのＴＣＲα鎖またはβ鎖は、膜貫通ドメインまたは二量体化対の第１のメンバーに連結されている、操作されたＴＣＲポリペプチドを含む、合成刺激性ＴＣＲと、ｂ）合成ＴＣＲリプレッサーであって、ｉ）二量体化対の第２のメンバー、及びｉｉ）二量体化対の第２のメンバーに連結された細胞内抑制ドメインを含む、合成ＴＣＲリプレッサーとを含み、二量体化対の第１のメンバーは核内ホルモン受容体のリガンド結合ドメイン（ＬＢＤ）を含み、かつ二量体化対の第２のメンバーは核内ホルモン受容体のコレギュレーターを含むか、二量体化対の第１のメンバーは核内ホルモン受容体のコレギュレーターであり、かつ二量体化対の第２のメンバーは核内ホルモン受容体のＬＢＤを含み、合成刺激性ＴＣＲと合成ＴＣＲリプレッサーは、ＬＢＤのコレギュレーターへの結合を誘導する二量体化物質の存在下で二量体化する、ヘテロ二量体条件付抑制可能合成Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）を提供する。いくつかの場合において、合成ＴＣＲリプレッサーは、二量体化対の第２のメンバーに連結された膜貫通ドメイン、細胞内抑制ドメイン、またはその両方を更に含む。いくつかの場合において、操作されたＴＣＲポリペプチドは、ＴＣＲγ鎖を更に含む。いくつかの場合において、二量体化対の核内ホルモン結合メンバーのＬＢＤは、エストロゲン受容体、エクジソン受容体、ＰＰＡＲγ受容体、グルココルチコイド受容体、アンドロゲン受容体、甲状腺ホルモン受容体、ミネラルコルチコイド受容体、プロゲステロン受容体、ビタミンＤ受容体、ＰＰＡＲβ受容体、ＰＰＡＲα受容体、プレグナンＸ受容体、肝臓Ｘ受容体、ファルネソイドＸ受容体、レチノイドＸ受容体、ＲＡＲ関連オーファン受容体及びレチノイン酸受容体から選択される核内ホルモン受容体のＬＢＤである。いくつかの場合において、核内ホルモン受容体のコレギュレーターは、ＳＲＣ１、ＧＲＩＰ１、ＡＩＢ１、ＰＧＣ１ａ、ＰＧＣ１ｂ、ＰＲＣ、ＴＲＡＰ２２０、ＡＳＣ２、ＣＢＰ、Ｐ３００、ＣＩＡ、ＡＲＡ７０、ＴＩＦ１、ＮＳＤ１、ＳＭＡＰ、Ｔｉｐ６０、ＥＲＡＰ１４０、Ｎｉｘ１、ＬＣｏＲ、Ｎ－ＣｏＲ、ＳＭＲＴ、ＲＩＰ１４０及びＰＲＩＣ２８５から選択される。いくつかの場合において、核内ホルモン受容体のコレギュレーターは、

a) SRC1: CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS (SEQ ID NO:1); b) SRC1–2: SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:2); c) SRC3-1: ESKGHKKLLQLLTCSSDDR (SEQ ID NO:3); d) SRC3: PKKENNALLRYLLDRDDPSDV (SEQ ID NO:4); e) PGC-1: AEEPSLLKKLLLAPANT (SEQ ID NO:5); f) PGC1a: QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:6); g) TRAP220–1: SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:7); h) NCoR (2051–2075): GHSFADPASNLGLEDIIRKALMGSF (SEQ ID NO:8); i) NR0B1: PRQGSILYSMLTSAKQT (SEQ ID NO:9); j) NRIP1: AANNSLLLHLLKSQTIP (SEQ ID NO:10); k) TIF2: PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:11); l) CoRNR Box: DAFQLRQLILRGLQDD (SEQ ID NO:12); m) αβV: SPGSREWFKDMLS (SEQ ID NO:13); n) TRAP220-2: GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF (SEQ ID NO:14); o) EA2: SSKGVLWRMLAEPVSR (SEQ ID NO:15); p) TA1: SRTLQLDWGTLYWSR (SEQ ID NO:16); q) EAB1: SSNHQSSRLIELLSR (SEQ ID NO:17); r) SRC2: LKEKHKILHRLLQDSSSPV (SEQ ID NO:18); s) SRC1-3: QAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:19); t) SRC1–1: KYSQTSHKLVQLLTTTAEQQL (SEQ ID NO:20); u) SRC1–2: SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:21); v) SRC1–3: KESKDHQLLRYLLDKDEKDLR (SEQ ID NO:22); w) SRC1–4a: PQAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:23); x) SRC1–4b: PQAQQKSLRQQLLTE (SEQ ID NO:24); y) GRIP1–1: HDSKGQTKLLQLLTTKSDQME (SEQ ID NO:25); z) GRIP1–2: SLKEKHKILHRLLQDSSSPVD (SEQ ID NO:26); aa) GRIP1–3: PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:27); bb) AIB1–1: LESKGHKKLLQLLTCSSDDRG (SEQ ID NO:28); cc) AIB1–2: LLQEKHRILHKLLQNGNSPAE (SEQ ID NO:29); dd) AIB1–3: KKKENNALLRYLLDRDDPSDA (SEQ ID NO:30); ee) PGC1a: QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:31); ff) PGC1b: PEVDELSLLQKLLLATSYPTS (SEQ ID NO:32); gg) PRC: VSPREGSSLHKLLTLSRTPPE (SEQ ID NO:33); hh) TRAP220–1: SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:34); ii) TRAP220–2: GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF (SEQ ID NO:35); jj) ASC2–1: DVTLTSPLLVNLLQSDISAGH (SEQ ID NO:36); kk) ASC2–2: AMREAPTSLSQLLDNSGAPNV (SEQ ID NO:37); ll) CBP-1: DAASKHKQLSELLRGGSGSSI (SEQ ID NO:38); mm) CBP-2: KRKLIQQQLVLLLHAHKCQRR (SEQ ID NO:39); nn) P300: DAASKHKQLSELLRSGSSPNL (SEQ ID NO:40); oo) CIA: GHPPAIQSLINLLADNRYLTA (SEQ ID NO:41); pp) ARA70–1: TLQQQAQQLYSLLGQFNCLTH (SEQ ID NO:42); qq) ARA70–2: GSRETSEKFKLLFQSYNVNDW (SEQ ID NO:43); rr) TIF1: NANYPRSILTSLLLNSSQSST (SEQ ID NO:44); ss) NSD1: IPIEPDYKFSTLLMMLKDMHD (SEQ ID NO:45); tt) SMAP: ATPPPSPLLSELLKKGSLLPT (SEQ ID NO:46); uu) Tip60: VDGHERAMLKRLLRIDSKCLH (SEQ ID NO:47); vv) ERAP140:

HEDLDKVKLIEYYLTKNKEGP (SEQ ID NO:48); ww) Nix1: ESPEFCLGLQTLLSLKCCIDL (SEQ ID NO:49); xx) LCoR: AATTQNPVLSKLLMADQDSPL (SEQ ID NO:50); yy) CoRNR1 (N-CoR): MGQVPRTHRLITLADHICQIITQDFARNQV (SEQ ID NO:51); zz) CoRNR2 (N-CoR): NLGLEDIIRKALMG (SEQ ID NO:52); aaa) CoRNR1 (SMRT): APGVKGHQRVVTLAQHISEVITQDTYRHHPQQLSAPLPAP (SEQ ID NO:53); bbb) CoRNR2 (SMRT): NMGLEAIIRKALMG (SEQ ID NO:54); ccc) RIP140-C: RLTKTNPILYYMLQKGGNSVA (SEQ ID NO:55); ddd) RIP140-1: QDSIVLTYLEGLLMHQAAGGS (SEQ ID NO:56); eee) RIP140-2: KGKQDSTLLASLLQSFSSRLQ (SEQ ID NO:57); fff) RIP140-3: CYGVASSHLKTLLKKSKVKDQ (SEQ ID NO:58); ggg) RIP140-4: KPSVACSQLALLLSSEAHLQQ (SEQ ID NO:59); hhh) RIP140-5: KQAANNSLLLHLLKSQTIPKP (SEQ ID NO:60); iii) RIP140-6: NSHQKVTLLQLLLGHKNEENV (SEQ ID NO:61); jjj) RIP140-7: NLLERRTVLQLLLGNPTKGRV (SEQ ID NO:62); kkk) RIP140-8: FSFSKNGLLSRLLRQNQDSYL (SEQ ID NO:63); lll) RIP140-9: RESKSFNVLKQLLLSENCVRD (SEQ ID NO:64); mmm) PRIC285-1: ELNADDAILRELLDESQKVMV (SEQ ID NO:65); nnn) PRIC285-2: YENLPPAALRKLLRAEPERYR (SEQ ID NO:66); ooo) PRIC285-3: MAFAGDEVLVQLLSGDKAPEG (SEQ ID NO:67); ppp) PRIC285-4: SCCYLCIRLEGLLAPTASPRP (SEQ ID NO:68);及び qqq) PRIC285-5: PSNKSVDVLAGLLLRRMELKP (SEQ ID NO:69)

から選択される。

【００１１】

本開示は、ヘテロ二量体条件付活性キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）であって、以下：ａ）第１のポリペプチドであって、ｉ）特異的結合対の第１のメンバー、ｉｉ）第１の調節ドメイン、ｉｉｉ）二量体化対の第１のメンバー、及びｉｖ）特異的結合対の第１のメンバーと第１の調節ドメインとの間に介在する膜貫通ドメインを含む、第１のポリペプチドと、ｂ）第２のポリペプチドであって、ｉ）膜貫通ドメイン、ｉｉ）第２の調節ドメイン、ｉｉｉ）二量体化対の第２のメンバー、及びｉｖ）細胞内シグナル伝達ドメインを含む、第２のポリペプチドとを含むか、ａ）第１のポリペプチドであって、ｉ）特異的結合対の第１のメンバー、ｉｉ）調節ドメイン、ｉｉｉ）二量体化対の第１のメンバー、ｉｖ）特異的結合対の第１のメンバーと調節ドメインとの間に介在する膜貫通ドメインを含む、第１のポリペプチドと、ｂ）第２のポリペプチドであって、ｉ）二量体化対の第２のメンバー、及びｉｉ）細胞内シグナル伝達ドメインを含む、第２のポリペプチドとを含み、二量体化対の第１のメンバーは核内ホルモン受容体のリガンド結合ドメイン（ＬＢＤ）を含み、かつ二量体化対の第２のメンバーは核内ホルモン受容体のコレギュレーターを含むか、二量体化対の第１のメンバーは核内ホルモン受容体のコレギュレーターであり、かつ二量体化対の第２のメンバーは核内ホルモン受容体のＬＢＤを含み、第１のポリペプチドと第２のポリペプチドは、ＬＢＤのコレギュレーターへの結合を誘導する二量体化物質の存在下で二量体化する、ヘテロ二量体条件付活性キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を提供する。いくつかの場合において、第１のポリペプチドは、特異的結合対の第１のメンバーと膜貫通ドメインとの間に介在するヒンジ領域を含む。いくつかの場合において、特異的結合対の第１のメンバーは、抗体もしくは抗体断片、リガンド、または受容体である。いくつかの場合において、ヒンジ領域は、免疫グロブリンＩｇＧヒンジ領域またはＣＤ８由来のヒンジである。いくつかの場合において、第１及び第２の調節ドメインは、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＢＴＬＡ、ＯＸ－４０、ＣＤ２７、ＣＤ３０、ＧＩＴＲ、ＨＶＥＭ、ＤＡＰ１０、ＤＡＰ１２及びＣＤ２８から選択される。いくつかの場合において、細胞内シグナル伝達ドメインは、ＺＡＰ７０及びＣＤ３－ζから選択される。いくつかの場合において、細胞内シグナル伝達ドメインは、免疫受容体チロシン活性化モチーフ

（ＩＴＡＭ）を含む。いくつかの場合において、二量体化対の核内ホルモン結合メンバーのＬＢＤは、エストロゲン受容体、エクジソン受容体、ＰＰＡＲγ受容体、グルココルチコイド受容体、アンドロゲン受容体、甲状腺ホルモン受容体、ミネラルコルチコイド受容体、プロゲステロン受容体、ビタミンＤ受容体、ＰＰＡＲβ受容体、ＰＰＡＲα受容体、プレグナンＸ受容体、肝臓Ｘ受容体、ファルネソイドＸ受容体、レチノイドＸ受容体、ＲＡＲ関連オーファン受容体及びレチノイン酸受容体から選択される核内ホルモン受容体のＬＢＤである。いくつかの場合において、二量体化対の核内ホルモン結合メンバーのＬＢＤは、エストロゲン受容体、エクジソン受容体、ＰＰＡＲγ受容体、グルココルチコイド受容体、アンドロゲン受容体、甲状腺ホルモン受容体、ミネラルコルチコイド受容体、プロゲステロン受容体、ビタミンＤ受容体、ＰＰＡＲβ受容体、ＰＰＡＲα受容体、プレグナンＸ受容体、肝臓Ｘ受容体、ファルネソイドＸ受容体、レチノイドＸ受容体、ＲＡＲ関連オーファン受容体及びレチノイン酸受容体から選択される核内ホルモン受容体のＬＢＤである。いくつかの場合において、核内ホルモン受容体のコレギュレーターは、ＳＲＣ１、ＧＲＩＰ１、ＡＩＢ１、ＰＧＣ１ａ、ＰＧＣ１ｂ、ＰＲＣ、ＴＲＡＰ２２０、ＡＳＣ２、ＣＢＰ、Ｐ３００、ＣＩＡ、ＡＲＡ７０、ＴＩＦ１、ＮＳＤ１、ＳＭＡＰ、Ｔｉｐ６０、ＥＲＡＰ１４０、Ｎｉｘ１、ＬＣｏＲ、Ｎ－ＣｏＲ、ＳＭＲＴ、ＲＩＰ１４０及びＰＲＩＣ２８５から選択される。いくつかの場合において、核内ホルモン受容体のコレギュレーターは、

a) SRC1:

CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS (SEQ ID NO:1); b) SRC1–2: SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:2); c) SRC3-1: ESKGHKKLLQLLTCSSDDR (SEQ ID NO:3); d) SRC3: PKKENNALLRYLLDRDDPSDV (SEQ ID NO:4); e) PGC-1: AEEPSLLKKLLLAPANT (SEQ ID NO:5); f) PGC1a: QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:6); g) TRAP220–1: SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:7); h) NCoR (2051–2075): GHSFADPASNLGLEDIIRKALMGSF (SEQ ID NO:8); i) NR0B1: PRQGSILYSMLTSAKQT (SEQ ID NO:9); j) NRIP1: AANNSLLLHLLKSQTIP (SEQ ID NO:10); k) TIF2: PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:11); l) CoRNR Box: DAFQLRQLILRGLQDD (SEQ ID NO:12); m) αβV: SPGSREWFKDMLS (SEQ ID NO:13); n) TRAP220-2: GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF (SEQ ID NO:14); o) EA2: SSKGVLWRMLAEPVSR (SEQ ID NO:15); p) TA1: SRTLQLDWGTLYWSR (SEQ ID NO:16); q) EAB1: SSNHQSSRLIELLSR (SEQ ID NO:17); r) SRC2: LKEKHKILHRLLQDSSSPV (SEQ ID NO:18); s) SRC1-3: QAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:19); t) SRC1–1: KYSQTSHKLVQLLTTTAEQQL (SEQ ID NO:20); u) SRC1–2: SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:21); v) SRC1–3: KESKDHQLLRYLLDKDEKDLR (SEQ ID NO:22); w) SRC1–4a: PQAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:23); x) SRC1–4b: PQAQQKSLRQQLLTE (SEQ ID NO:24); y) GRIP1–1: HDSKGQTKLLQLLTTKSDQME (SEQ ID NO:25); z) GRIP1–2: SLKEKHKILHRLLQDSSSPVD (SEQ ID NO:26); aa) GRIP1–3:

PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:27); bb) AIB1–1: LESKGHKKLLQLLTCSSDDRG (SEQ ID NO:28); cc) AIB1–2: LLQEKHRILHKLLQNGNSPAE (SEQ ID NO:29); dd) AIB1–3: KKKENNALLRYLLDRDDPSDA (SEQ ID NO:30); ee) PGC1a: QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:31); ff) PGC1b: PEVDELSLLQKLLLATSYPTS (SEQ ID NO:32); gg) PRC: VSPREGSSLHKLLTLSRTPPE (SEQ ID NO:33); hh) TRAP220–1: SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:34); ii) TRAP220–2: GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF (SEQ ID NO:35); jj) ASC2–1: DVTLTSPLLVNLLQSDISAGH (SEQ ID NO:36); kk) ASC2–2: AMREAPTSLSQLLDNSGAPNV (SEQ ID NO:37); ll) CBP-1: DAASKHKQLSELLRGGSGSSI (SEQ ID NO:38); mm) CBP-2: KRKLIQQQLVLLLHAHKCQRR (SEQ ID NO:39); nn) P300: DAASKHKQLSELLRSGSSPNL (SEQ ID NO:40); oo) CIA: GHPPAIQSLINLLADNRYLTA (SEQ ID NO:41); pp) ARA70–1: TLQQQAQQLYSLLGQFNCLTH (SEQ ID NO:42); qq) ARA70–2: GSRETSEKFKLLFQSYNVNDW (SEQ ID NO:43); rr) TIF1: NANYPRSILTSLLLNSSQSST (SEQ ID NO:44); ss) NSD1: IPIEPDYKFSTLLMMLKDMHD (SEQ ID NO:45); tt) SMAP: ATPPPSPLLSELLKKGSLLPT (SEQ ID NO:46); uu) Tip60: VDGHERAMLKRLLRIDSKCLH (SEQ ID NO:47); vv) ERAP140: HEDLDKVKLIEYYLTKNKEGP (SEQ ID NO:48); ww) Nix1: ESPEFCLGLQTLLSLKCCIDL (SEQ ID NO:49); xx) LCoR: AATTQNPVLSKLLMADQDSPL (SEQ ID NO:50); yy) CoRNR1 (N-CoR): MGQVPRTHRLITLADHICQIITQDFARNQV (SEQ ID NO:51); zz) CoRNR2 (N-CoR): NLGLEDIIRKALMG (SEQ ID NO:52); aaa) CoRNR1 (SMRT): APGVKGHQRVVTLAQHISEVITQDTYRHHPQQLSAPLPAP (SEQ ID NO:53); bbb) CoRNR2 (SMRT): NMGLEAIIRKALMG (SEQ ID NO:54); ccc) RIP140-C: RLTKTNPILYYMLQKGGNSVA (SEQ ID NO:55); ddd) RIP140-1: QDSIVLTYLEGLLMHQAAGGS (SEQ ID NO:56); eee) RIP140-2: KGKQDSTLLASLLQSFSSRLQ (SEQ ID NO:57); fff) RIP140-3: CYGVASSHLKTLLKKSKVKDQ (SEQ ID NO:58); ggg) RIP140-4: KPSVACSQLALLLSSEAHLQQ (SEQ ID NO:59); hhh) RIP140-5: KQAANNSLLLHLLKSQTIPKP (SEQ ID NO:60); iii) RIP140-6: NSHQKVTLLQLLLGHKNEENV (SEQ ID NO:61); jjj) RIP140-7: NLLERRTVLQLLLGNPTKGRV (SEQ ID NO:62); kkk) RIP140-8: FSFSKNGLLSRLLRQNQDSYL (SEQ ID NO:63); lll) RIP140-9: RESKSFNVLKQLLLSENCVRD (SEQ ID NO:64); mmm) PRIC285-1: ELNADDAILRELLDESQKVMV (SEQ ID NO:65); nnn) PRIC285-2: YENLPPAALRKLLRAEPERYR (SEQ ID NO:66); ooo) PRIC285-3: MAFAGDEVLVQLLSGDKAPEG (SEQ ID NO:67); ppp) PRIC285-4: SCCYLCIRLEGLLAPTASPRP (SEQ ID NO:68);及びqqq) PRIC285-5: PSNKSVDVLAGLLLRRMELKP (SEQ ID NO:69)

から選択される。いくつかの場合において、特異的結合対の第１のメンバーは、一本鎖Ｆｖである。いくつかの場合において、特異的結合対の第１のメンバーは、細胞上、固体表面上、または脂質二重層に存在するエピトープに結合する。いくつかの場合において、細胞は、がん細胞である。

【００１２】

本開示は、上記または本明細書に別途記載されるヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドまたは受容体を産生するように遺伝子改変された哺乳動物細胞を提供する。いくつかの場合において、細胞は、幹細胞、前駆細胞、または幹細胞もしくは前駆細胞に由来する細胞である。いくつかの場合において、細胞は、Ｔリンパ球またはＮＫ細胞である。

【００１３】

本開示は、上記または本明細書に別途記載されるヘテロ二量体条件付活性受容体またはポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む、核酸を提供する。いくつかの場合において、ヌクレオチド配列は、プロモーターに機能的に連結されている。いくつかの場合において、プロモーターは、誘導性プロモーターである。いくつかの場合において、プロモーターは、細胞型特異的または組織特異的プロモーターである。いくつかの場合において、プロモーターは、Ｔリンパ球特異的プロモーターまたはＮＫ細胞特異的プロモーターである。いくつかの場合において、核酸は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで転写されたＲＮＡである。本開示は、核酸を含む組み換え発現ベクターを提供する。いくつかの場合において、組み換え発現ベクターは、ウイルスベクター、例えば、レンチウイルスベクター、レトロウイルスベクターまたはアデノ随伴ウイルスベクターである。

【００１４】

本開示は、真核細胞の活性を調節する方法であって、ａ）上記または本明細書に別途記載されるヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドまたは受容体を真核細胞において発現させる工程と、ｂ）細胞をリガンドと接触させる工程とを含む、方法を提供する。

【００１５】

本開示は、Ｔリンパ球の活性を調節する方法であって、Ｔリンパ球を二量体化物質及び特異的結合対の第２のメンバーと接触させる工程を含み、Ｔリンパ球は、上記または本明細書に別途記載されるヘテロ二量体条件付活性受容体を産生するように遺伝子改変され、ヘテロ二量体条件付活性受容体は、二量体化物質及び特異的結合対の第２のメンバーの存在下で二量体化して、Ｔリンパ球の活性を調節し、これにより、調節されたＴリンパ球が生じる、方法を提供する。いくつかの場合において、特異的結合対の第２のメンバーは、抗原である。いくつかの場合において、接触させる工程は、ｉｎ　ｖｉｖｏで生じる。いくつかの場合において、Ｔリンパ球は、活性化され、これにより、活性化されたＴリンパ球が生じる。いくつかの場合において、活性化されたＴリンパ球は、標的細胞の殺傷を媒介する。いくつかの場合において、活性化されたＴリンパ球は、ＩＬ－２及び／またはＩＦＮ－γを産生する。いくつかの場合において、標的細胞は、がん細胞である。

【００１６】

本開示は、請求項６６～６８のいずれか一項に記載の細胞を作製する方法であって、上記もしくは本明細書に別途記載されるヘテロ二量体条件付活性受容体もしくはポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む発現ベクターを用いて哺乳動物細胞を遺伝子改変する工程、または上記もしくは本明細書に別途記載されるヘテロ二量体条件付活性受容体をコードするヌクレオチド配列を含むＲＮＡを用いて哺乳動物細胞を遺伝子改変する工程を含む、方法を提供する。いくつかの場合において、遺伝子改変は、ｅｘ　ｖｉｖｏで実施される。いくつかの場合において、細胞は、Ｔリンパ球、幹細胞、ＮＫ細胞、前駆細胞、幹細胞に由来する細胞、または前駆細胞に由来する細胞である。

【００１７】

本開示は、個体のがんを治療する方法であって、ｉ）上記または本明細書に別途記載されるヘテロ二量体条件付活性キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードするヌクレオチド配列を含む発現ベクターを用いて、個体から得たＴリンパ球を遺伝子改変する工程であって、ヘテロ二量体条件付活性ＣＡＲの抗原結合ドメインは、個体のがん細胞上のエピトープに対して特異的であり、当該遺伝子改変は、ｅｘ　ｖｉｖｏで実施される、遺伝子改変する工程と、ｉｉ）遺伝子改変されたＴリンパ球を個体に導入する工程と、ｉｉｉ）有効量の二量体化物質を個体に投与する工程とを含み、二量体化物質は、ヘテロ二量体条件付活性受容体の二量体化を誘導し、当該二量体化は、遺伝子改変されたＴリンパ球の活性化及びがん細胞の殺傷をもたらし、これにより、がんを治療する、方法を提供する。いくつかの場合において、二量体化物質は、核内ホルモン受容体のＬＢＤとコレギュレーターを結合させる核内ホルモンである。

【００１８】

本開示は、宿主細胞の活性を調節する方法であって、宿主細胞を二量体化物質及び特異的結合対の第２のメンバーと接触させる工程を含み、Ｔリンパ球は、上記または本明細書に

別途記載されるヘテロ二量体条件付活性受容体を産生するように遺伝子改変され、ヘテロ二量体条件付活性受容体は、二量体化物質及び特異的結合対の第２のメンバーの存在下で二量体化して、宿主細胞の少なくとも１つの活性を調節する、方法を提供する。いくつかの場合において、活性は、増殖、細胞生存、アポトーシス、遺伝子発現または免疫活性化である。いくつかの場合において、特異的結合対の第２のメンバーは、抗原である。

【図面の簡単な説明】

【００１９】

【図１】図１Ａ～１Ｆは、ミネラルコルチコイド受容体（ＭＲ）のアミノ酸配列を示す。図１Ａ：完全長ＭＲアミノ酸配列、図１Ｂ～１Ｅ：ＭＲのリガンド結合ドメイン（ＬＢＤ）のアミノ酸配列、図１Ｆ：様々な種のＭＲのＬＢＤの複数の配列アライメント（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：７０～８４）。

【図２】図２Ａ～２Ｉは、アンドロゲン受容体（ＡＲ）のアミノ酸配列を示す。図２Ａ：完全長ＡＲアミノ酸配列、図２Ｂ～２Ｉ：ＡＲのＬＢＤのアミノ酸配列（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：８５～９３）。

【図３】図３Ａ～３Ｄは、プロゲステロン受容体（ＰＲ）のアミノ酸配列を示す。図３Ａ：完全長ＰＲアミノ酸配列、図３Ｂ～３Ｃ：ＰＲのＬＢＤのアミノ酸配列、図３Ｄ：様々な種のＰＲのＬＢＤの複数の配列アライメント（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：９４～１０３）。

【図４】図４Ａ～４Ｄは、甲状腺ホルモン受容体β（ＴＲβ）のアミノ酸配列を示す。図３Ａ：完全長ＰＲアミノ酸配列、図３Ｂ～３Ｃ：ＴＲβのＬＢＤのアミノ酸配列、図３Ｄ：様々な種のＴＲβのＬＢＤの複数の配列アライメント（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：１０４～１１８）。

【図５】図５Ａ～５Ｈは、エストロゲン受容体α（ＥＲα）のアミノ酸配列を示す。図５Ａ：完全長ＥＲαアミノ酸配列、図５Ｂ～５Ｇ：ＥＲαのＬＢＤのアミノ酸配列、図５Ｈ：様々な種のＥＲαのＬＢＤの複数の配列アライメント（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：１１９～１３３）。

【図６】図６Ａ～６Ｃは、エストロゲン受容体β（ＥＲβ）のアミノ酸配列を示す。図６Ａ：完全長ＥＲβアミノ酸配列、図６Ｂ：ＥＲβのＬＢＤのアミノ酸配列、図６Ｃ：様々な種のＥＲβのＬＢＤの複数の配列アライメント（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：１３４～１４３）。

【図７】図７Ａ～７Ｅは、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体γ（ＰＰＡＲ－γ）のアミノ酸配列を示す。図７Ａ：完全長ＰＰＡＲ－γアミノ酸配列、図７Ｂ～７Ｄ：ＰＰＡＲ－γのＬＢＤのアミノ酸配列、図７Ｅ：様々な種のＰＰＡＲ－γのＬＢＤの複数の配列アライメント（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：１４４～１５７）。

【図８】図８Ａ～８Ｃは、グルココルチコイド受容体（ＧＲ）のアミノ酸配列を示す。図８Ａ：完全長ＧＲアミノ酸配列、図８Ｂ：ＧＲのＬＢＤのアミノ酸配列、図８Ｃ：様々な種のＧＲのＬＢＤの複数の配列アライメント（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：１５８～１６６）。

【図９】図９Ａ～９Ｃは、ビタミンＤ受容体（ＶＤＲ）のアミノ酸配列を示す。図９Ａ：完全長ＶＤＲアミノ酸配列、図９Ｂ：ＶＤＲのＬＢＤのアミノ酸配列、図９Ｃ：様々な種のＶＤＲのＬＢＤの複数の配列アライメント（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：１６７～１７２）。

【図１０】図１０Ａ～１０Ｃは、甲状腺ホルモン受容体α（ＴＲα）のアミノ酸配列を示す。図１０Ａ：完全長ＴＲαアミノ酸配列、図１０Ｂ：ＴＲαのＬＢＤのアミノ酸配列、図１０Ｃ：様々な種のＴＲαのＬＢＤの複数の配列アライメント（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：１７３～１８５）。

【図１１】図１１Ａ～１１Ｃは、レチノイン酸受容体β（ＲＡＲβ）のアミノ酸配列を示す。図１１Ａ：完全長ＲＡＲβアミノ酸配列、図１１Ｂ：ＲＡＲβのＬＢＤのアミノ酸配列、図１１Ｃ：様々な種のＲＡＲβのＬＢＤの複数の配列アライメント（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：１８６～１９６）。

【図１２】三要素ヘテロ二量体化モジュールとしての核内ホルモン受容体のリガンド結合ドメイン（ＬＢＤ）、コレギュレーターペプチド及び小分子を特徴とするオンスイッチＣＡＲの模式図である。

【図１３】ＰＰＡＲγをベースにしたオンスイッチＣＡＲ構築物の模式図である。

【図１４】ロシグリタゾン二量体化因子（１０マイクロモル）の存在下または非存在下で、Ｋ５６２標的細胞（指定の＋／－　ＣＤ１９　Ａｇ）と１８時間共培養した後のオンスイッチＣＡＲ＋Ｊｕｒｋａｔ細胞（指定のレンチウイルス構築物で形質導入した細胞）によるＩＬ－２サイトカイン産生を示す。
【図１５】エストロゲン受容体αをベースにしたオンスイッチＣＡＲ構築物の模式図である。
【図１６】図１６Ａ～１６Ｂは、小分子二量体化因子（４－ヒドロキシタモキシフェンまたはラパログＡＰ２１９６７）の存在下または非存在下で、ＣＤ１９または無関係の抗原（「メソ」）を発現するＫ５６２標的細胞と２４時間共培養した後のＥＲ　ＣＡＲ＋Ｊｕｒｋａｔ細胞によるＣＤ６９のアップレギュレーションを示す。ＣＤ１９を発現するＫ５６２細胞の存在下でのみ、ＥＲ　ＣＡＲ＋Ｊｕｒｋａｔ細胞のＣＤ６９発現が４－ヒドロキシタモキシフェンにより強く誘導される（ＥＣ５０　約１００ｎＭ）。ラパマイシンＣＡＲ及び不活化ラパマイシンＣＡＲをそれぞれ陽性対照及び陰性対照として試験した。不活化ラパマイシンＣＡＲは、シグナル伝達を行わないように、ＩＴＡＭドメイン中に変異を含む。図１６Ｂに示されるデータ系列は、後から前に、ＣＤ１９抗原＋４－ヒドロキシタモキシフェン１０μＭ、１μＭ、１００ｎＭ、１０ｎＭ、１ｎＭ、０ｎＭ、メソ抗原＋１０μＭ　ラパログ、及びメソ抗原＋０μＭ　ラパログである。
【図１７】エストロゲン受容体βをベースにしたオンスイッチＣＡＲ構築物の模式図を記載する。
【図１８】図１８Ａ～１８Ｂは、小分子二量体化因子（４－ヒドロキシタモキシフェンまたはラパログ）の存在下または非存在下で、ＣＤ１９または無関係の抗原（「メソ」）を発現するＫ５６２標的細胞と２４時間共培養した後に測定した、ＥＲ－β／ＣｏＲＮＲベースのオンスイッチＣＡＲを発現する初代ヒトＴ細胞によるＣＤ６９のアップレギュレーションを示す。ＣＤ６９発現は、二量体化因子の用量に依存して誘導される。図１８Ｂに示されるデータ系列は、後から前に、ＣＤ１９抗原＋４－ヒドロキシタモキシフェン１０μＭ、１μＭ、１００ｎＭ、１０ｎＭ、１ｎＭ、０ｎＭ、メソ抗原＋１０μＭ　ラパログ、及びメソ抗原＋０μＭ　ラパログである。
【図１９】ＬＢＤ、コレギュレーター及び二量体化物質の種々の可能な組み合わせを示す表を記載する。
【図２０】図２０Ａ～２０Ｃは、Ｌｙｎキナーゼのアミノ酸配列（図２０Ａ）、ＬｙｎキナーゼのＮ末端部分のアミノ酸配列（図２０Ｂ）、及びＬｙｎキナーゼのＣ末端部分のアミノ酸配列（図２０Ｃ）を示す（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１９７～１９９）。
【図２１】Ｆａｋキナーゼのアミノ酸配列を記載する（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２００）。
【図２２】図２２Ａ～２２Ｂは、ＦＸＲのアミノ酸配列（図２２Ａ）及びＦＸＲのＬＢＤのアミノ酸配列（図２２Ｂ）を示す（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０１～２０２）。
【図２３】図２３Ａ～２３Ｂは、ＬＸＲαのアミノ酸配列（図２３Ａ）及びＬＸＲαのＬＢＤのアミノ酸配列（図２３Ｂ）を示す（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０３～２０４）。
【図２４】図２４Ａ～２４Ｂは、ＲＯＲγのアミノ酸配列（図２４Ａ）及びＲＯＲγのＬＢＤのアミノ酸配列（図２４Ｂ）を示す（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０５～２０６）。
【図２５】図２５Ａ～２５Ｂは、ＲＸＲαのアミノ酸配列（図２５Ａ）及びＲＸＲαのＬＢＤのアミノ酸配列（図２５Ｂ）を示す（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０７～２０８）。
【図２６】図２６Ａ～２６Ｂは、ＰＸＲのアミノ酸配列（図２６Ａ）及びＰＸＲのＬＢＤのアミノ酸配列（図２６Ｂ）を示す（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０９～２１０）。
【図２７】表１（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２１１～２７８）を記載する。
【図２８】化膿レンサ球菌（Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ）Ｃａｓ９のアミノ酸配列（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２７９）を記載する。
【図２９】様々なコレギュレーターポリペプチドのアミノ酸配列（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２８０～３０２）を記載する。
【図３０】図２９の説明を参照のこと。
【図３１】図２９の説明を参照のこと。

【図３２】図２９の説明を参照のこと。
【図３３】図２９の説明を参照のこと。
【図３４】図２９の説明を参照のこと。
【図３５】図２９の説明を参照のこと。
【図３６】図２９の説明を参照のこと。
【図３７】図２９の説明を参照のこと。
【図３８】図２９の説明を参照のこと。
【図３９】図２９の説明を参照のこと。
【図４０】図２９の説明を参照のこと。
【図４１】図２９の説明を参照のこと。
【図４２】図２９の説明を参照のこと。
【図４３】図２９の説明を参照のこと。
【図４４】図２９の説明を参照のこと。
【図４５】図２９の説明を参照のこと。
【図４６】図２９の説明を参照のこと。
【図４７】図２９の説明を参照のこと。
【図４８】図２９の説明を参照のこと。
【図４９】図２９の説明を参照のこと。
【図５０】図２９の説明を参照のこと。
【図５１】図２９の説明を参照のこと。
【図５２】ＣＤ１９特異的ＥＲ－β／ＣｏＲＮＲオンスイッチＣＡＲを発現する初代ヒトＣＤ８＋Ｔ細胞による標的細胞殺傷を示す。
【図５３】例示的なＩＬ－２ファミリー受容体のアミノ酸配列（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０３～３１３）を記載する。
【図５４】例示的なＩＬ－３ファミリー受容体のアミノ酸配列（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１４～３１７）を記載する。
【図５５】例示的なＩＬ－６ファミリー受容体のアミノ酸配列（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１８～３２６）を記載する。
【図５６】例示的なＩＬ－１２ファミリー受容体のアミノ酸配列（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３２７～３２９）を記載する。
【図５７】例示的なプロラクチンファミリー受容体のアミノ酸配列（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３３０～３３４）を記載する。
【図５８】例示的なインターフェロンファミリー受容体のアミノ酸配列（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３３５～３３８）を記載する。
【図５９】例示的なＩＬ－１０ファミリー受容体のアミノ酸配列（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３３９～３４５）を記載する。
【図６０】例示的なＩＬ－１７ファミリー受容体のアミノ酸配列（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３４６～３５０）を記載する。
【図６１】例示的な免疫グロブリン様スーパーファミリー受容体のアミノ酸配列（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３５１～３６１）を記載する。
【図６２】例示的な腫瘍壊死因子ファミリー受容体のアミノ酸配列（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３６２～３９２）を記載する。
【図６３】例示的なケモカイン受容体のアミノ酸配列（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３９３～４０９）を記載する。
【図６４】例示的なＴＧＦ－βファミリー受容体のアミノ酸配列（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４１０～４１２）を記載する。
【図６５】例示的な受容体チロシンキナーゼ（ＲＴＫ）のアミノ酸配列（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４１３～４６９）を記載する。
【発明を実施するための形態】
【００２０】

定義
「ポリヌクレオチド」及び「核酸」という用語は、本明細書中で区別なく使用され、リボヌクレオチドまたはデオキシリボヌクレオチドのいずれかである、任意の長さのヌクレオチドの重合形態を指す。したがって、本用語は、限定するものではないが、一本鎖、二本鎖もしくは多鎖のＤＮＡもしくはＲＮＡ、ゲノムＤＮＡ、ｃＤＮＡ、ＤＮＡ－ＲＮＡハイブリッド、またはプリン及びピリミジン塩基もしくは他の天然、化学的もしくは生化学的修飾、非天然もしくは誘導体化ヌクレオチド塩基を含む重合体を含む。
【００２１】
「機能的に連結される」は、そのように記載された構成要素が、意図された様式で機能することを可能にする関係にある並置を指す。例えば、プロモーターは、その転写または発現に影響を与える場合、コーディング配列に機能的に連結されている。
【００２２】
「ベクター」または「発現ベクター」は、別のＤＮＡセグメント、すなわち、「インサート」が接続され、接続されたセグメントの複製を細胞内で引き起こすことができる、プラスミド、ファージ、ウイルスまたはコスミドなどのレプリコンである。
【００２３】
「異種」とは、本明細書で使用されるとき、未変性（例えば、天然）の核酸またはタンパク質にはみられないヌクレオチドまたはポリペプチド配列をそれぞれ意味する。
【００２４】
「抗体」及び「免疫グロブリン」という用語は、任意のアイソタイプの抗体または免疫グロブリン、抗原への特異的結合を保持している抗体断片を含み、これらには、Ｆａｂ、Ｆｖ、ｓｃＦｖ及びＦｄ断片、キメラ抗体、ヒト化抗体、一本鎖抗体（ｓｃＡｂ）、単一ドメイン抗体（ｄＡｂ）、単一ドメイン重鎖抗体、単一ドメイン軽鎖抗体、二重特異性抗体、多重特異性抗体、ならびに抗体及び非抗体タンパク質の抗原結合（本明細書において抗原結合とも称される）部分を含む融合タンパク質が含まれるが、これらに限定されない。抗体は、例えば、放射性同位体、検出可能な生成物をもたらす酵素、蛍光タンパク質などを用いて検出可能に標識され得る。抗体は、特異的結合対のメンバー、例えば、ビオチン（ビオチン－アビジン特異的結合対のメンバー）などの他の部分に更に結合され得る。抗体はまた、限定するものではないが、ポリスチレンのプレートまたはビーズなどを含む、固体支持体に結合され得る。また、本用語には、Ｆａｂ’、Ｆｖ、Ｆ（ａｂ’）2及び／または抗原への特異的結合を保持している他の抗体断片、ならびにモノクローナル抗体も包含される。本明細書で使用されるとき、モノクローナル抗体は、同一の細胞群によって産生される抗体であり、その全てが細胞複製の繰り返しにより単一細胞から産生される。すなわち、細胞のクローンは、単一の抗体種のみを産生する。モノクローナル抗体は、ハイブリドーマ技術を使用して産生され得るが、当業者に知られている他の産生方法も使用することができる（例えば、抗体ファージディスプレイライブラリーに由来する抗体）。抗体は、一価または二価であり得る。抗体は、Ｉｇ単量体であってよく、これは、４つのポリペプチド鎖（ジスルフィド結合によって連結された２つの重鎖と２つの軽鎖）からなる「Ｙ型」分子である。
【００２５】
本明細書で使用される「ヒト化免疫グロブリン」という用語は、異なる起源の免疫グロブリンの部分を含む免疫グロブリンであって、少なくとも１つの部分がヒト起源のアミノ酸配列を含む、免疫グロブリンを指す。例えば、ヒト化抗体は、必要な特異性を有するマウスなどの非ヒト起源の免疫グロブリンに由来する部分と、ヒト起源の免疫グロブリン配列に由来する部分とを含み得（例えば、キメラ免疫グロブリン）、これらは、従来技術（例えば、合成）によって化学的に一緒に接続され得るか、遺伝子工学技術を使用して連続するポリペプチドとして作製され得る（例えば、連続するポリペプチド鎖を生成するように、タンパク質部分をコードするキメラ抗体のＤＮＡを発現させることができる）。ヒト化免疫グロブリンの別の例は、非ヒト起源の抗体に由来するＣＤＲと、ヒト起源の軽鎖及び／または重鎖に由来するフレームワーク領域とを含む１つ以上の免疫グロブリン鎖を含有

する免疫グロブリンである（例えば、フレームワークの変更を伴うまたは伴わないＣＤＲグラフト抗体）。キメラまたはＣＤＲグラフト化一本鎖抗体もまた、ヒト化免疫グロブリンという用語に包含される。例えば、Ｃａｂｉｌｌｙらの米国特許第４，８１６，５６７号、Ｃａｂｉｌｌｙらの欧州特許第０，１２５，０２３Ｂ１号、Ｂｏｓｓらの米国特許第４，８１６，３９７号、Ｂｏｓｓらの欧州特許第０，１２０，６９４Ｂ１号、Ｎｅｕｂｅｒｇｅｒ，Ｍ．Ｓ．らのＷＯ８６／０１５３３、Ｎｅｕｂｅｒｇｅｒ，Ｍ．Ｓ．らの欧州特許第０，１９４，２７６Ｂ１号、Ｗｉｎｔｅｒの米国特許第５，２２５，５３９号、Ｗｉｎｔｅｒの欧州特許第０，２３９，４００Ｂ１号、Ｐａｄｌａｎ，Ｅ．Ａ．らの欧州特許出願第０，５１９，５９６Ａ１号を参照されたい。また、一本鎖抗体に関しては、Ｌａｄｎｅｒらの米国特許第４，９４６，７７８号、Ｈｕｓｔｏｎの米国特許第５，４７６，７８６号、及びＢｉｒｄ，Ｒ．Ｅ．ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２４２：４２３－４２６（１９８８））を参照されたい。

【００２６】

「ナノボディ」（Ｎｂ）という用語は、本明細書で使用されるとき、天然に生じる重鎖抗体に由来する最小の抗原結合断片または単一可変ドメイン（ＶＨＨ）を指し、当業者に知られている。ナノボディは、ラクダ科にみられる、重鎖のみの抗体に由来する（Ｈａｍｅｒｓ－Ｃａｓｔｅｒｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．，１９９３；Ｄｅｓｍｙｔｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，１９９６）。「ラクダ科」免疫グロブリンファミリーでは、ポリペプチド軽鎖の欠如が認められる。「ラクダ科」は、旧世界のラクダ科（Ｃａｍｅｌｕｓ　ｂａｃｔｒｉａｎｕｓ及びＣａｍｅｌｕｓ　ｄｒｏｍｅｄａｒｉｕｓ）及び新世界のラクダ科（例えば、Ｌｌａｍａ　ｐａｃｃｏｓ、Ｌｌａｍａ　ｇｌａｍａ、Ｌｌａｍａ　ｇｕａｎｉｃｏｅ及びＬｌａｍａ　ｖｉｃｕｇｎａ）を含む。単一可変ドメイン重鎖抗体は、本明細書において、ナノボディまたはＶＨＨ抗体と称される。

【００２７】

「抗体断片」は、インタクト抗体の一部、例えば、インタクト抗体の抗原結合領域または可変領域を含む。抗体断片の例には、Ｆａｂ、Ｆａｂ'、Ｆ（ａｂ'）$_2$及びＦｖ断片；ダイアボディ；直鎖抗体（Ｚａｐａｔａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｅｎｇ．８（１０）：１０５７－１０６２（１９９５））；ドメイン抗体（ｄＡｂ；Ｈｏｌｔ　ｅｔ　ａｌ．（２００３）Ｔｒｅｎｄｓ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２１：４８４）；一本鎖抗体分子；ならびに抗体断片から形成された多重特異性抗体が挙げられる。抗体をパパイン消化すると、それぞれが単一の抗原結合部位を有する「Ｆａｂ」断片と呼ばれる２つの同一の抗原結合断片と、容易に結晶化する能力を反映した表記である残留「Ｆｃ」断片とが生成される。ペプシン処理では、２つの抗原結合部位を有し、抗原に依然として架橋することができるＦ（ａｂ'）$_2$断片が得られる。

【００２８】

「Ｆｖ」は、完全な抗原認識部位及び抗原結合部位を含有する最小の抗体断片である。この領域は、１つの重鎖可変ドメインと１つの軽鎖可変ドメインが非共有結合で緊密に結合した二量体からなる。この構成において、各可変ドメインの３つのＣＤＲが相互作用してＶＨ－ＶＬ二量体の表面上に抗原結合部位を画定する。全体として、６つのＣＤＲが、抗体に抗原結合特異性を付与する。しかしながら、単一の可変ドメイン（または抗原に対して特異的なＣＤＲを３つしか含まない半分のＦｖ）であっても、親和性は全結合部位よりも低くなるが、抗原を認識し結合する能力を有する。

【００２９】

「Ｆａｂ」断片はまた、軽鎖の定常ドメインと、重鎖の第１の定常ドメイン（ＣＨ$_1$）とを含有する。Ｆａｂ断片は、重鎖ＣＨ$_1$ドメインのカルボキシル末端に、抗体ヒンジ領域に由来する１つ以上のシステインを含む数個の残基が付加されている点で、Ｆａｂ'断片とは異なる。Ｆａｂ’－ＳＨとは、定常ドメインのシステイン残基（複数可）が遊離チオール基を持つＦａｂ’の本明細書における表記である。Ｆ（ａｂ’）$_2$抗体断片は、元来、その断片間にヒンジシステインを有するＦａｂ’断片の対として作製された。抗体断片の他の化学的カップリングも知られている。

【００３０】
任意の脊椎動物種に由来する抗体（免疫グロブリン）の「軽鎖」は、それらの定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、κ及びλと呼ばれる２つの明確に異なる種類のうちの１つに割り当てられ得る。免疫グロブリンは、その重鎖の定常ドメインのアミノ酸配列に応じて、異なるクラスに割り当てることができる。免疫グロブリンには、５つの主要なクラス、すなわちＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ及びＩｇＭがあり、これらのクラスのいくつかは、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ及びＩｇＡ２のサブクラス（アイソタイプ）に更に分類することができる。サブクラスは、タイプ、例えば、ＩｇＧ２ａ及びＩｇＧ２ｂに更に分けることができる。

【００３１】
「一本鎖Ｆｖ」または「ｓＦｖ」または「ｓｃＦｖ」抗体断片は、抗体のV_H及びV_Lドメインを含み、これらのドメインは、単一ポリペプチド鎖中に存在する。いくつかの実施形態において、Ｆｖポリペプチドは、V_HドメインとV_Lドメインとの間にポリペプチドリンカーを更に含み、このリンカーにより、ｓＦｖは、抗原結合に望ましい構造を形成することが可能になる。ｓＦｖの概説については、Ｐｌｕｃｋｔｈｕｎ ｉｎ Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，ｖｏｌ．１１３，Ｒｏｓｅｎｂｕｒｇ ａｎｄ Ｍｏｏｒｅ ｅｄｓ．，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ｐｐ．２６９－３１５（１９９４）を参照されたい。

【００３２】
「ダイアボディ」という用語は、２つの抗原結合部位を有する小さな抗体断片であって、同じポリペプチド鎖（V_H－V_L）中に、軽鎖可変ドメイン（V_L）に連結された重鎖可変ドメイン（V_H）を含む、断片を指す。同じ鎖上の２つのドメイン間の対形成ができないような短いリンカーを使用することにより、ドメインを別の鎖の相補的ドメインと対形成させ、２つの抗原結合部位を形成させている。ダイアボディについては、例えば、ＥＰ４０４，０９７；ＷＯ９３／１１１６１、及びＨｏｌｌｉｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ．（１９９３）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：６４４４－６４４８において、より詳細に記載されている。

【００３３】
本明細書で使用されるとき、「ヒンジ領域」という用語は、隣接するポリペプチド領域に構造的柔軟性及び間隔を与える、柔軟性のあるポリペプチド連結領域（本明細書において「ヒンジ」または「スペーサー」とも称される）を指し、天然または合成ポリペプチドから構成され得る。免疫グロブリン（例えば、ＩｇＧ１）に由来する「ヒンジ領域」は、一般に、ヒトＩｇＧ１のＧｌｕ２１６からＰｒｏ２３０に延びる領域として定義される（Ｂｕｒｔｏｎ（１９８５）Ｍｏｌｅｃ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，２２：１６１－２０６）。他のＩｇＧアイソタイプのヒンジ領域は、重鎖間ジスルフィド（Ｓ－Ｓ）結合を形成する最初と最後のシステイン残基を同じ位置に配置することによって、ＩｇＧ１配列に合わせることができる。ヒンジ領域は、自然発生または非自然発生のものであってよく、限定するものではないが、米国特許第５，６７７，４２５号に記載される改変ヒンジ領域が含まれる。ヒンジ領域は、ＣＨ１ドメインのものとは異なるクラスまたはサブクラスの抗体に由来する完全なヒンジ領域を含み得る。「ヒンジ領域」という用語は、ＣＤ８、ならびに隣接する領域に柔軟性及び間隔を与えることにおいて類似の機能を提供する他の受容体に由来する領域を含み得る。

【００３４】
本明細書で使用されるとき、「親和性」という用語は、２つの作用物質（例えば、抗体及び抗原）の可逆的結合の平衡定数を指し、解離定数（K_D）で表される。親和性は、無関係のアミノ酸配列に対する抗体の親和性よりも、少なくとも１倍超、少なくとも２倍超、少なくとも３倍超、少なくとも４倍超、少なくとも５倍超、少なくとも６倍超、少なくとも７倍超、少なくとも８倍超、少なくとも９倍超、少なくとも１０倍超、少なくとも２０倍超、少なくとも３０倍超、少なくとも４０倍超、少なくとも５０倍超、少なくとも６０倍超、少なくとも７０倍超、少なくとも８０倍超、少なくとも９０倍超、少なくとも１０

０倍超、もしくは少なくとも１，０００倍超、またはそれ以上であり得る。抗体の標的タンパク質に対する親和性は、例えば、約１００ナノモル（ｎＭ）～約０．１ｎＭ、約１００ｎＭ～約１ピコモル（ｐＭ）、または約１００ｎＭ～約１フェムトモル（ｆＭ）以上であり得る。本明細書で使用されるとき、「アビディティ」という用語は、希釈後における２つ以上の物質の複合体の解離抵抗性を指す。「免疫反応性」及び「優先的結合」という用語は、抗体及び／または抗原結合断片に関して、本明細書中で区別なく使用される。

【００３５】

「結合」という用語は、例えば、共有結合性、静電性、疎水性、ならびにイオン性及び／または水素結合相互作用（塩橋及び水橋などの相互作用を含む）による２つの分子間の直接的会合を指す。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの細胞外ドメイン中に存在する特異的結合対の第１のメンバーは、特異的結合対の第２のメンバーに特異的に結合する。「特異的結合」は、少なくとも約１０－７Ｍ超、例えば、５×１０－７Ｍ、１０－８Ｍ、５×１０－８Ｍ超の親和性を有する結合を指す。「非特異的結合」は、約１０－７Ｍ未満、例えば、１０－６Ｍ、１０－５Ｍ、１０－４Ｍなどの親和性を有する結合を指す。

【００３６】

「ポリペプチド」、「ペプチド」及び「タンパク質」という用語は、本明細書中で区別なく使用され、任意の長さのアミノ酸の重合形態を指し、これらには、遺伝子的にコードされた及び非遺伝子的にコードされたアミノ酸、化学的または生化学的に修飾されたまたは誘導体化されたアミノ酸、ならびに修飾されたペプチド骨格を有するポリペプチドが含まれ得る。本用語は、限定するものではないが、異種アミノ酸配列との融合タンパク質、異種及び同種リーダー配列との融合体（Ｎ末端メチオニン残基含有または非含有）；免疫学的にタグ付けされたタンパク質などを含む、融合タンパク質を包含する。

【００３７】

「単離された」ポリペプチドは、その自然環境の成分から特定、分離及び／または回収されたものである。その自然環境の混入成分は、ポリペプチドの診断上または治療上での使用を妨げ得る物質であり、酵素、ホルモン及び他のタンパク質性または非タンパク質性溶質を含み得る。いくつかの実施形態において、ポリペプチドは、（１）Ｌｏｗｒｙ法で決定されたときの抗体重量が９０重量％超、９５重量％超または９８重量％超、例えば、９９重量％超になるまで、（２）スピニングカップ配列決定装置の使用により、Ｎ末端または内部アミノ酸配列の少なくとも１５残基を得るのに十分な程度になるまで、または（３）クマシーブルー染色またはシルバー染色を使用する、還元条件もしくは非還元条件下におけるドデシル硫酸ナトリウム－ポリアクリルアミドゲル電気泳動（ＳＤＳ－ＰＡＧＥ）によって均質性が得られるまで、精製され得る。単離されたポリペプチドには、組み換え細胞内のｉｎ　ｓｉｔｕポリペプチドが含まれる。これは、ポリペプチドの自然環境の少なくとも１つの構成成分が存在しないためである。いくつかの場合において、単離されたポリペプチドは、少なくとも１つの精製ステップによって精製され得る。

【００３８】

「モジュール」という用語は、本明細書で使用されるとき、いくつかの機能、特に生物学的機能に関連する、連続的なポリペプチド配列またはその断片を指す。

【００３９】

「ドメイン」及び「モチーフ」という用語は、本明細書中で区別なく使用され、１つ以上の特定の機能を有する構造ドメインと、構造化されないが１つ以上の特定の機能を保持する、ポリペプチドの非構造セグメントの両方を指す。例えば、構造ドメインは、ポリペプチドの特定の機能に寄与する三次元構造を備える、折り畳まれたポリペプチド中の連続的または不連続的な複数のアミノ酸またはその一部を包含し得るが、これらに限定されない。他の場合において、ドメインは、折り畳まれないポリペプチドまたは不定形のポリペプチドの特定の機能を維持する複数の２つ以上のアミノ酸またはその部分を含む、ポリペプチドの非構造セグメントを含み得る。この定義内には、不定形または非構造であるが、標的または結合パートナーと会合すると、構造化するか、決まった形を取るドメインが包含

される。天然の非構造ドメイン及び天然の非構造タンパク質のドメイン非限定的な例は、例えば、Ｄｙｓｏｎ&Ｗｒｉｇｈｔ．Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ ６：１９７－２０８に記載されている。

【００４０】

本明細書中で区別なく使用される「キメラ抗原受容体」及び「ＣＡＲ」という用語は、免疫細胞の活性化を誘発または阻害することができる人工の多モジュール分子を指し、一般に、限定するものではないが、細胞外ドメイン（例えば、リガンド／抗原結合ドメイン）、膜貫通ドメイン及び１つ以上の細胞内シグナル伝達ドメインを含む。「ＣＡＲ」という用語は、ＣＡＲ分子に特に限定するものではなく、ＣＡＲバリアントも含む。ＣＡＲバリアントには、ＣＡＲの細胞外部分（例えば、リガンド結合部分）と細胞内部分（例えば、細胞内シグナル伝達部分）が２つの別個の分子上に存在する分割ＣＡＲが含まれる。ＣＡＲバリアントにはまた、条件付きで活性化可能なＣＡＲであるオンスイッチＣＡＲが含まれ、当該ＣＡＲは、例えば、分割ＣＡＲを含み、分割ＣＡＲの２つの部分の条件付ヘテロ二量体化が薬理学的に制御される。ＣＡＲバリアントにはまた、一次ＣＡＲの活性を増幅または抑制することができる二次ＣＡＲ結合ドメインを含む、二重特異性ＣＡＲが含まれる。ＣＡＲバリアントにはまた、例えば、二重特異性ＣＡＲシステムの構成成分として使用することができる、抑制性キメラ抗原受容体（ｉＣＡＲ）が含まれ得、この場合、二次ＣＡＲ結合ドメインの結合が一次ＣＡＲ活性化の抑制をもたらす。ＣＡＲ分子及びその誘導体（すなわち、ＣＡＲバリアント）は、例えば、ＰＣＴ国際出願第ＵＳ２０１４／０１６５２７号；Ｆｅｄｏｒｏｖ ｅｔ ａｌ．Ｓｃｉ Ｔｒａｎｓｌ Ｍｅｄ（２０１３）；５（２１５）：２１５ｒａ１７２；Ｇｌｉｅｎｋｅ ｅｔ ａｌ．Ｆｒｏｎｔ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ（２０１５）６：２１；Ｋａｋａｒｌａ&Ｇｏｔｔｓｃｈａｌｋ ５２ Ｃａｎｃｅｒ Ｊ（２０１４）２０（２）：１５１－５；Ｒｉｄｄｅｌｌ ｅｔ ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｊ（２０１４）２０（２）：１４１－４；Ｐｅｇｒａｍ ｅｔ ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｊ（２０１４）２０（２）：１２７－３３；Ｃｈｅａｄｌｅ ｅｔ ａｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｒｅｖ（２０１４）２５７（１）：９１－１０６；Ｂａｒｒｅｔｔ ｅｔ ａｌ．Ａｎｎｕ Ｒｅｖ Ｍｅｄ（２０１４）６５：３３３－４７；Ｓａｄｅｌａｉｎ ｅｔ ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｄｉｓｃｏｖ（２０１３）３（４）：３８８－９８；Ｃａｒｔｅｌｌｉｅｒｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｂｉｏｍｅｄ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ（２０１０）９５６３０４に記載されており、これらの開示の全体を参照により本明細書に援用する。

【００４１】

本明細書で使用されるとき、「免疫細胞」という用語は、概して、骨髄で産生される造血幹細胞（ＨＳＣ）に由来する白血球（ｗｈｉｔｅ ｂｌｏｏｄ ｃｅｌｌ）、白血球（ｌｅｕｋｏｃｙｔｅ）を含む。「免疫細胞」は、例えば、リンパ球（Ｔ細胞、Ｂ細胞、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞）及び骨髄由来細胞（好中球、好酸球、好塩基球、単球、マクロファージ、樹状細胞）を含む。

【００４２】

「Ｔ細胞」は、ヘルパーＴ細胞（ＣＤ４＋細胞）、細胞傷害活性Ｔ細胞（ＣＤ８＋細胞）、Ｔ制御性細胞（Ｔｒｅｇ）及びγδＴ細胞を含む、ＣＤ３を発現する全てのタイプの免疫細胞を含む。

【００４３】

「細胞傷害性細胞」は、ＣＤ８＋Ｔ細胞、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞及び好中球を含み、これらの細胞は、細胞傷害性応答を媒介することができる。

【００４４】

本明細書で使用されるとき、「幹細胞」という用語は、概して、分化可能細胞または多能性幹細胞を含む。「幹細胞」は、例えば、胚幹細胞（ＥＳ）、間葉系幹細胞（ＭＳＣ）、人工多能性幹細胞（ｉＰＳ）及び分化決定された前駆細胞（造血幹細胞（ＨＳＣ）；骨髄由来細胞、神経前駆細胞など）を含む。

【００４５】

本明細書で使用されるとき、「治療」、「治療すること」、「治療する」などの用語は、

所望の薬理学的及び／または生理学的効果を得ることを指す。効果は、疾患もしくはその症状を完全にもしくは部分的に防ぐという点で、予防的であり得、かつ／または疾患及び／もしくは疾患に帰属する有害な影響に対する部分的もしくは完全な治癒という点で、治療的であり得る。「治療」は、本明細書で使用されるとき、哺乳動物、特にヒトにおける疾患のあらゆる治療を含み、（ａ）疾患にかかりやすい可能性があるが、罹患の診断をまだ受けていない対象において発症を防ぐこと、（ｂ）疾患を抑制すること、すなわち、その発症を阻止すること、及び（ｃ）疾患を軽減すること、すなわち、疾患を後退させることを含む。

【００４６】

「個体」、「対象」、「宿主」及び「患者」、という用語は、本明細書中で区別なく使用され、限定するものではないが、ネズミ類（ラット、マウス）、非ヒト霊長類、ヒト、イヌ類、ネコ類、有蹄類（例えば、ウマ、ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ）、ウサギ類などを含む哺乳動物を指す。いくつかの場合において、個体は、ヒトである。いくつかの場合において、個体は、非ヒト霊長類である。いくつかの場合において、個体は、げっ歯類、例えば、ラットまたはマウスである。いくつかの場合において、個体は、ウサギ類、例えば、ウサギである。

【００４７】

「治療上有効な量」または「効果的な量」は、作用物質の量または２つの作用物質の合計量であって、疾患を治療するために哺乳動物または他の対象に投与されたとき、疾患に対するかかる治療をもたらすのに十分な量を指す。「治療上有効な量」は、作用物質（複数可）、疾患及びその重症度、ならびに治療対象の年齢、体重などに応じて変動し得る。

【００４８】

本明細書で使用されるとき、「ヘテロマー」という用語は、２種以上のサブユニットを含有するポリペプチドまたはタンパク質を指す。そのようなヘテロマーポリペプチドは、いくつかの場合において、「ヘテロマー」と称され得る。ヘテロマーポリペプチドは、２つ以上の異なるポリペプチドを含有し得、異なるポリペプチドは、同一でない２つのポリペプチドとして少なくとも定義されるが、かかる異なるポリペプチドは、類似及び／または同一アミノ酸配列の１つ以上の部分を含んでもよいし、含まなくてもよい。いくつかの場合において、ヘテロマーの２つ以上のポリペプチドは、同一のアミノ酸配列を共有しないか、同一のドメインを共有しない。ヘテロマーは、いくつかの場合において、２つの異なるポリペプチドまたは２つの異なる種類のポリペプチドからなり得、ヘテロ二量体と称され得る。いくつかの場合において、ヘテロマーは、３つの異なるポリペプチドまたは３つの異なる種類のポリペプチドからなり得、ヘテロ三量体と称され得る。いくつかの場合において、ヘテロマーは、２つ以上の異なるポリペプチドまたは２つ以上の異なる種類のポリペプチドからなり得、限定するものではないが、例えば、３つ以上の異なるポリペプチド、４つ以上の異なるポリペプチド、５つ以上の異なるポリペプチド、６つ以上の異なるポリペプチド、７つ以上の異なるポリペプチド、８つ以上の異なるポリペプチドなどが含まれる。

【００４９】

本明細書で使用される「合成」という用語は、一般に、人工的に誘導されたポリペプチドまたは天然に発生しない核酸をコードするポリペプチドを指す。そのような合成ポリペプチド及び／または核酸は、例えば、単一のアミノ酸、単一のヌクレオチドなどを含む、基礎となるサブユニットから新規に組み立てることができ、あるいは、天然のものであれ、例えば、組み換え方法により人工的に誘導されたものであれ、既存のポリペプチドまたはポリヌクレオチドから誘導することができる。

【００５０】

「組み換え」という用語は、本明細書で使用されるとき、その起源または操作によって、天然では会合しているポリヌクレオチド配列の全てまたは一部と会合していない核酸分子、例えば、ゲノム、ｃＤＮＡ、ウイルス、半合成及び／または合成起源のポリヌクレオチドを意味する。タンパク質またはポリペプチドに関して使用される組み換えという用語は

、組み換えポリヌクレオチドからの発現によって産生されたポリペプチドを意味する。宿主細胞またはウイルスに関して使用される組み換えという用語は、組み換えポリヌクレオチドが導入された宿主細胞またはウイルスを意味する。組み換えはまた、物質が異種物質（例えば、細胞、核酸、タンパク質またはベクター）の導入によって改変された物質（例えば、細胞、核酸、タンパク質またはベクター）に関して言及するために本明細書で使用される。

【００５１】

「生体試料」は、個体または個体集団から得られた様々な種類の試料を包含し、診断、モニタリングまたはスクリーニングアッセイに使用することができる。この定義は、血液及び生物起源の他の液体試料、生検試料もしくは組織培養物などの固体組織試料、またはこれらに由来する細胞及びその子孫を包含する。この定義はまた、個々の試料の混合もしくはプール、試薬による処理、可溶化、または細胞、ポリヌクレオチド、ポリペプチドなどのある特定の構成成分の濃縮など、その入手後に何らかの方法で操作された試料も含む。「生体試料」という用語は、臨床試料を包含し、培養細胞、細胞上清、細胞溶解物、血清、血漿、生体液及び組織試料も含む。「生体試料」という用語は、尿、唾液、脳脊髄液、間質液、眼液、滑液、血漿及び血清などの血液画分などを含む。「生体試料」という用語はまた、固体組織試料、組織培養試料及び細胞試料も含む。

【００５２】

本発明を更に説明する前に、本発明が、記載される特定の実施形態に限定されないことを理解されたい。それは、そのような実施形態が、当然のことながら多様であり得るからである。また、本明細書で使用される用語は、特定の実施形態を説明することのみを目的にしており、本発明の範囲が添付の特許請求の範囲によってのみ限定されるため、限定を意図するものではないことも理解されたい。

【００５３】

値の範囲が記載される場合、その範囲の上限値と下限値との間にある、別途明確な記載がない限りはその下限値の単位の１０分の１までの各値、及びその指定範囲内の任意の他の指定値または間にある値は、本発明内に包含されることが理解される。これらのより狭い範囲の上限値及び下限値は、指定範囲内の除外される任意の特定の限界値に従って、より狭い範囲に独立して含まれ得、また本発明内に包含される。指定範囲が限界値の一方または両方を含む場合、当該含まれる限界値の一方または両方を除いた範囲もまた本明細書に含まれる。

【００５４】

別途の定義がない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されている意味と同一の意味を有する。本明細書に記載のものと同様または同等の任意の方法及び材料を本発明の実施または検証に使用することができるが、好ましい方法及び材料を以下に記載する。本明細書で言及される全ての公開物は、当該公開物に関連して引用される方法及び／または材料を開示及び記載するために、参照により本明細書に援用される。

【００５５】

本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用される場合、単数形「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」及び「その（ｔｈｅ）」は、別途明記されない限り、複数の指示物を含むことに留意すべきである。したがって、例えば、「二量体化物質」への言及は、複数のかかる二量体化物質を含み、「抗原結合ドメイン」への言及は、１つ以上の抗原結合ドメイン及び当業者に知られているその同等物を含むなどとなる。更に、特許請求の範囲は、何らかの任意選択の要素を除外して作成される場合があることにも留意されたい。したがって、本陳述は、請求項の要素の詳述に関連する「単独で」、「のみ」などの排他的用語の使用または「否定による」限定の使用に対する先行記述として働くことが意図される。

【００５６】

明確を期すために、本発明のある特定の特長が別個の実施形態の文脈で記載されるが、１つの実施形態で組み合わせて提供され得ることも認識される。逆に、煩雑になるのを避け

るために、本発明の様々な特長が１つの実施形態の文脈で記載されるが、これもまた別個にまたは任意の好適な部分的組み合わせで提供され得る。本発明に関する実施形態の全ての組み合わせが本発明に明確に包含され、ありとあらゆる組み合わせが個別にかつ明示的に開示されたかのように本明細書に開示される。加えて、種々の実施形態及びその要素の全ての部分的組み合わせもまた本発明に明示的に包含され、ありとあらゆるそのような部分的組み合わせが個別にかつ明示的に本明細書に開示されたかのように本明細書に開示される。

【００５７】

本明細書で考察される公開物は、本出願の出願日以前の開示についてのみ記載される。本明細書におけるいかなる記載も、本発明が先行発明に基づいてかかる公開物に先行する権利がないという自認を構成するものではない。更に、記載される公開日は、実際の公開日とは異なる場合があり、これは個別に確認する必要がある場合がある。

【００５８】

詳細な説明

本開示は、条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドを提供する。条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドは、ヘテロ二量体のポリペプチドの二量体化を誘導する二量体化物質の存在下で活性である。本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドは、様々な研究及び治療法に有用であり、これらについても提供される。

【００５９】

条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチド

本開示は、ａ）二量体化対の第１のメンバー及び第１の異種ポリペプチドを含む第１のキメラポリペプチドと、ｂ）二量体化対の第２のメンバー及び第２の異種ポリペプチドを含む第２のキメラポリペプチドとを含む、ヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドを提供する。いくつかの場合において、二量体化対の第１のメンバーは核内ホルモン受容体のリガンド結合ドメイン（ＬＢＤ）を含み、二量体化対の第２のメンバーは核内ホルモン受容体のコレギュレーターを含む。他の場合において、二量体化対の第１のメンバーは核内ホルモン受容体のコレギュレーターであり、二量体化対の第２のメンバーは核内ホルモン受容体のＬＢＤを含む。第１のキメラポリペプチドと第２のキメラポリペプチドは、ＬＢＤのコレギュレーターへの結合を誘導する二量体化物質の存在下で二量体化する。

【００６０】

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの機能は、ＬＢＤの由来である核内ホルモン受容体のＤＮＡ結合機能または転写活性化機能を利用しない。言い換えれば、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの機能は、ＬＢＤの由来である核内ホルモン受容体のいかなるＤＮＡ結合機能とも無関係である。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの活性化は、条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドのＬＢＤの由来である核内ホルモン受容体のドメイン（例えば、ＤＮＡ結合ドメイン）に帰属する転写活性化機能をもたらさない。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドは、核内ホルモン受容体のＤＮＡ結合ドメイン（例えば、条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドのＬＢＤの由来である核内ホルモン受容体のＤＮＡ結合ドメインを含む）を含有しない。

【００６１】

本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドは、いくつかの場合において、活性化であり得る。本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドは、いくつかの場合において、リプレッサー活性を有し得る。例えば、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドが細胞膜中に存在し、細胞がＬＢＤのコレギュレーターへの結合を誘導する二量体化物質と接触した場合、いくつかの場合において、条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドは、細胞を活性化させる。例えば、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドが細胞膜中に存在し、細胞がＬＢＤのコレギュレーターへの結合を誘導する二量体化物質と接触した場合、いくつかの場合において、条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドは、細胞内の活性または細胞による活性を抑制する。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体

ポリペプチドの活性化は、二量体化物質の存在に依存する。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの活性化は、二量体化物質及び第２の物質（例えば、抗原）の存在に依存する。条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの性質に応じて、かつ／または二量体化物質の性質に応じて、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの活性化は、細胞の活性の活性化（条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドが細胞内に存在する場合）、または細胞の活性の抑制（条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドが細胞内に存在する場合）をもたらすことができる。条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの性質に応じて、かつ／または二量体化物質の性質に応じて、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの活性化は、条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチド中に存在する異種ポリペプチドの活性の活性化をもたらすことができるか、条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチド中に存在する異種ポリペプチドの活性の抑制をもたらすことができる。

【００６２】

「条件付活性」とは、当該ヘテロ二量体ポリペプチドに帰属する活性が、例えば、ポリペプチドのヘテロ二量体部分の二量体化などの条件に依存することを意味する。例えば、本開示のヘテロ二量体ポリペプチドの活性は、二量体化物質の存在に条件的に依存し得る。そのような場合、ヘテロ二量体ポリペプチドは、二量体化物質の存在下で「活性化可能」であり、すなわち、活性化され得る（例えば、抗原などのポリペプチドの特異的結合対の第２のメンバーの結合により）。条件付活性可能ポリペプチドは、概して、二量体化物質の非存在下では活性化可能ではなく、すなわち、当該ポリペプチドは、機能のためのいくつかの追加条件が満たされているかどうか、例えば、ポリペプチドの特異的結合対の第２のメンバー（抗原など）が存在し、かつ／または結合しているかにかかわらず、二量体化物質の非存在下で活性化することができない。

【００６３】

例えば、関連する二量体化物質の存在に条件的に依存し得る当該ポリペプチドに帰属する活性は、多様であり得、上記及び以下に更に詳述されるように、概して、活性化活性及び抑制活性の両方を含む任意の活性を含み得る。一例として、条件付活性オンスイッチキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）は、以下で詳述されるように、二量体化物質と、ポリペプチドが結合する特異的結合対の関連メンバーの両方の存在下で、オンスイッチＣＡＲからシグナル伝達が生じて、オンスイッチＣＡＲを備えた細胞（例えば、免疫細胞）を活性化することができるような形で、関連する二量体化物質の存在下で活性化可能であり得る。反対の場合、すなわち、関連する二量体化物質の非存在下では、オンスイッチＣＡＲを発現する細胞の活性化をもたらすシグナル伝達は、オンスイッチＣＡＲが結合する特異的結合対の関連メンバーの存在にかかわらず、生じない。別の例として、条件付活性オフスイッチＣＡＲに帰属する抑制は、以下に更に詳述されるように、二量体化物質と、ポリペプチドが結合する特異的結合対の関連メンバーの両方の存在下で、オフスイッチＣＡＲが、オフスイッチＣＡＲを備えた細胞（例えば、免疫細胞）の活性を抑制することができるような形で、関連する二量体化物質の存在下で活性化可能であり得る。反対の場合、すなわち、関連する二量体化物質の非存在下では、オフスイッチＣＡＲを発現する細胞の活性化の抑制をもたらすオフスイッチＣＡＲの活性化は、オフスイッチＣＡＲが結合する特異的結合対の関連メンバーの存在にかかわらず、生じない。

【００６４】

相互作用ポリペプチド

当該条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの第１の異種ポリペプチド及び第２の異種ポリペプチドは、互いに近接したとき、例えば、ＬＢＤのコレギュレーターへの結合を誘導する二量体化物質によって第１のキメラポリペプチドと第２のキメラポリペプチドが二量体化したときに活性を示す任意のポリペプチドであってよい。第１及び第２の異種ポリペプチドは、例えば、互いに近接していないときには、その活性を個別には示さない。言い換えれば、第１の異種ポリペプチド及び第２の異種ポリペプチドの活性は、２つのポリペプチドの組み立てに依存する。例えば、いくつかの場合において、第１の異種ポリペプチドは受容体であり、第２の異種ポリペプチドは共受容体である。いくつかの場合において、

第１の異種ポリペプチドはＴ細胞受容体（ＴＣＲ）α鎖であり、第２の異種ポリペプチドはＴＣＲβ鎖である。いくつかの場合において、第１の異種ポリペプチドはキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）ヘテロ二量体の第１のポリペプチドであり、第２の異種ポリペプチドはＣＡＲヘテロ二量体の第２のポリペプチドである。いくつかの場合において、第１の異種ポリペプチド及び第２の異種ポリペプチドは、カスパーゼである。いくつかの場合において、第１の異種ポリペプチドはポリペプチドの第１のサブユニットであり、第２の異種ポリペプチドはポリペプチドの第２のサブユニットである。いくつかの場合において、第１の異種ポリペプチドは酵素であり、第２の異種ポリペプチドは酵素のポリペプチド基質である。いくつかの場合において、第１の異種ポリペプチドは足場ポリペプチド（例えば、ＬＡＴ、ＳＬＰ７６など）であり、第２の異種ポリペプチドは足場ポリペプチドに条件的に結合するポリペプチドである。いくつかの場合において、第１の異種ポリペプチドはシグナル伝達アダプタータンパク質（例えば、ＭｙＤ８８、Ｇｒｂ２、ＳＨＣ１）であり、第２の異種ポリペプチドはシグナル伝達アダプタータンパク質に条件的に結合するポリペプチドである。いくつかの場合において、第１及び第２の異種ポリペプチドは、二量体化依存性細胞表面受容体（例えば、サイトカイン受容体、受容体チロシンキナーゼ（ＲＴＫ）など）またはその一部である。いくつかの場合において、第１及び第２の異種ポリペプチドは、同じ二量体化依存性細胞表面受容体（例えば、同じサイトカイン受容体、同じＲＴＫなど）または二量体化依存性細胞表面受容体の同じ部分である。

【００６５】

いくつかの場合において、第１の異種ポリペプチド及び第２の異種ポリペプチドは、同じアミノ酸配列を有する。いくつかの場合において、第１の異種ポリペプチド及び第２の異種ポリペプチドは、異なるアミノ酸配列を有する。

【００６６】

分割生成物

いくつかの場合において、第１の異種ポリペプチド及び第２の異種ポリペプチドは、互いに近接したとき、例えば、ＬＢＤのコレギュレーターへの結合を誘導する二量体化物質によって第１のキメラポリペプチドと第２のキメラポリペプチドが二量体化したときに、親ポリペプチドの活性を示す、単一の親ポリペプチドの分割生成物である。例えば、いくつかの場合において、第１の異種ポリペプチドは親ポリペプチドのＮ末端部分であり、第２の異種ポリペプチドは親ポリペプチドのＣ末端部分である。親ポリペプチドのＮ末端部分及びＣ末端部分は、互いに近接していない状態で分割されているときには、親ポリペプチドの活性を個別に示さない。例えば、いくつかの場合において、第１の異種ポリペプチド及び第２の異種ポリペプチドは、キナーゼの分割生成物である。別の例として、いくつかの場合において、第１の異種ポリペプチド及び第２の異種ポリペプチドは、プロテアーゼの分割生成物である。別の例として、いくつかの場合において、第１の異種ポリペプチド及び第２の異種ポリペプチドは、蛍光タンパク質の分割生成物である。例えば、Ｇｈｏｓｈ ｅｔ ａｌ．（２０００）Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１２２：５６５８を参照されたい。別の例として、いくつかの場合において、第１の異種ポリペプチド及び第２の異種ポリペプチドは、ユビキチンの分割生成物である。例えば、Ｊｏｈｎｓｓｏｎ ａｎｄ Ｖａｒｓｈａｖｓｋｙ（１９９４）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９１：１０３４０を参照されたい。別の例として、いくつかの場合において、第１の異種ポリペプチド及び第２の異種ポリペプチドは、ラクタマーゼポリペプチド分割生成物である。例えば、Ｇａｌａｒｎｅａｕ ｅｔ ａｌ．（２００２）Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２０：６１９を参照されたい。別の例として、いくつかの場合において、第１の異種ポリペプチド及び第２の異種ポリペプチドは、ルシフェラーゼの分割生成物である。例えば、Ｌｕｋｅｒ ｅｔ ａｌ．（２００４）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ １０１：１２２８８；Ｒｅｍｙ ａｎｄ Ｍｉｃｈｎｉｃｋ（２００６）Ｎａｔ．Ｍｅｔｈｏｄｓ ３：９７７、及びＰａｕｌｍｕｒｕｇａｎ ａｎｄ Ｇａｍｂｈｉｒ（２００３）Ａｎａｌ．Ｃｈｅｍ．７５：１５８４を参照されたい。別の例として、いくつかの場合において、第１の異種ポリペプチド及び第２の異種ポリペプチドは、カスパーゼの分割生成

物である。別の例として、いくつかの場合において、第１の異種ポリペプチド及び第２の異種ポリペプチドは、ホスファターゼの分割生成物である。別の例として、いくつかの場合において、第１の異種ポリペプチド及び第２の異種ポリペプチドは、エンドヌクレアーゼの分割生成物である。別の例として、いくつかの場合において、第１の異種ポリペプチド及び第２の異種ポリペプチドは、ＲＮＡ誘導型エンドヌクレアーゼの分割生成物である。別の例として、いくつかの場合において、第１の異種ポリペプチド及び第２の異種ポリペプチドは、タバコエッチウイルス（ＴＥＶ）の分割生成物である。例えば、Ｇｒａｙ　ｅｔ　ａｌ．（２０１０）Ｃｅｌｌ　１４２：６３７を参照されたい。別の例として、いくつかの場合において、第１の異種ポリペプチド及び第２の異種ポリペプチドは、チロシンホスファターゼの分割生成物である。例えば、Ｃａｍａｃｈｏ－Ｓｏｔｏ　ｅｔ　ａｌ．（２０１４）Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１３６：１７０７８を参照されたい。別の例として、いくつかの場合において、第１の異種ポリペプチド及び第２の異種ポリペプチドは、Ｃａｓ９ポリペプチドの分割生成物である。例えば、Ｚｅｔｃｈｅ　ｅｔ　ａｌ．（２０１５）Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．３３：１３９を参照されたい。

【００６７】

上述のように、いくつかの場合において、第１の異種ポリペプチド及び第２の異種ポリペプチドは、キナーゼの分割生成物である。非限定的な例として、チロシンキナーゼが親ポリペプチドであり得、親チロシンキナーゼの分割生成物が第１の異種ポリペプチド及び第２の異種ポリペプチドであり得る。例えば、チロシンキナーゼは、図２０Ａに示されるアミノ酸配列のうち、第１の異種ポリペプチドがＥ３９３で終了するチロシンキナーゼのＮ末端部分であり、第２の異種ポリペプチドがＤ３９４で始まるチロシンキナーゼのＣ末端部分であるように、アミノ酸Ｅ３９３とＤ３９４の間または種々のチロシンキナーゼの対応する部位で分割することができる。一例として、第１の異種ポリペプチドは、図２０Ｂに示されるアミノ酸配列を含むことができ、第２の異種ポリペプチドは、図２０Ｃに示されるアミノ酸配列を含むことができる。別の例として、チロシンキナーゼは、図２１に示されるアミノ酸配列のうち、第１の異種ポリペプチドがＥ５７２で終了するチロシンキナーゼのＮ末端部分であり、第２の異種ポリペプチドがＤ５７３で始まるチロシンキナーゼのＣ末端部分であるように、アミノ酸Ｅ５７２とＤ５７３の間または種々のチロシンキナーゼの対応する部位で分割することができる。例えば、Ｃａｍａｃｈｏ－Ｓｏｔｏ　ｅｔ　ａｌ．（２０１４）Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１３６：３９９５を参照されたい。チロシンキナーゼには、例えば、Ｌｙｎ、Ｆａｋ、Ｓｒｃ及びＰＫＡが含まれる。チロシンキナーゼには、例えば、ＡＢＬ１、ＡＢＬ１（Ｔ３１５Ｉ）、ＡＣＶＲ１、ＡＫＴ１、ＡＬＫ、ＡＵＲＫＡ、ＡＸＬ、ＢＴＫ、ＣＡＭＫ２Ｄ、ＣＤＫ１Ｂ、ＣＤＫ２Ａ、ＣＤＫ４Ｄ１、ＣＳＫ、ＣＳＮＫ１Ｇ３、ＥＧＦＲ、ＥＰＨＡ４、ＥＰＨＢ４、ＥＲＢＢ４、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＦＧＦＲ３（Ｋ６５０Ｅ）、ＦＧＦＲ４、ＦＬＴ３（Ｄ８３５Ｙ）、ＩＧＦ１Ｒ、ＧＳＫ３Ｂ、ＩＮＳＲ、ＩＲＡＫ４、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、ＫＤＲ、ＫＩＴ、ＬＣＫ、ＬＹＮ、ＭＡＰ３Ｋ８、ＭＡＰＫ１、ＭＡＰＫ１０、ＭＡＰＫ１４、ＭＡＰＫＡＰＫ２、ＭＡＰＫＡＰＫ５、ＭＥＴ、ＭＫＮＫ１、ＭＫＮＫ２、ＰＡＫ２、ＰＤＧＦＲａ、ＰＤＰＫ１、ＰＩＭ２、ＰＫＮ１、ＰＫＮ２、ＰＬＫ１、ＰＲＫＡＣＡ、ＰＲＫＣＡ、ＰＲＫＣＱ、ＲＥＴ、ＲＯＣＫ２、ＲＰＳ６ＫＢ１、ＳＲＣ、ＳＹＫ、ＴＹＫ２、ＷＮＫ１、ＺＡＰ７０、ＰＩＫＳＣＤ、ＰＩＫ３ＣＧ、ＭＴＯＲ、ＰＩＫ３Ｃ３、ＰＩＫ３ＣＡ、ＰＩＫ３ＣＢ及びＰＩＫ４ＣＢが含まれる。好適なチロシンキナーゼには、ＳＹＫ、ＬＣＫ、ＩＲＫ（＝ＩＮＳＲ＝インスリン受容体）、ＩＧＦ－１受容体、ＭＫ２、ＺＡＰ－７０、Ａｕｒｏｒａ－２、ＰＲＡＫ、ＲＯＣＫ、ＣＡＫ、ｃＭＥＴ、ＩＲＡＫ１、ＩＲＡＫ２、ＢＬＫ、ＢＭＸ、ＢＴＫ、ＦＲＫ、ＦＧＲ、ＦＹＮ、ＨＣＫ、ＩＴＫ、ＬＹＮ、ＴＥＣ、ＴＸＫ、ＹＥＳ、ＡＢＬ、ＳＲＣ、ＥＧＦ－Ｒ（＝ＥｒｂＢ－１）、ＥｒｂＢ－２（＝ＮＥＵ＝ＨＥＲ２）、ＥｒｂＢ－３、ＥｒｂＢ－４、ＦＡＫ、ＦＧＦ１Ｒ（＝ＦＧＲ－１）、ＦＧＦ２Ｒ（＝ＦＧＲ－２）、ＩＫＫ－１（＝ＩＫＫ－α＝ＣＨＵＫ）、ＩＫＫ－２（＝ＩＫＫβ）、ＭＥＴ（＝ｃ－Ｍｅｔ）、ＮＩＫ、ＰＧＤＦ受容体α、ＰＤＧＦ受容体β、ＴＩＥ１、ＴＩＥ２（＝ＴＥＫ）、ＶＥＧＦＲ１（

＝ＦＬＴ－１）、ＶＥＧＦＲ２（＝ＫＤＲ）、ＦＬＴ－３、ＦＬＴ－４、ＫＩＴ、ＣＳＫ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、ＴＹＫ２、ＲＩＰ、ＲＩＰ－２、ＬＯＫ、ＴＡＫＩ、ＲＥＴ、ＡＬＫ、ＭＬＫ３、ＣＯＴ、ＴＲＫＡ、ＰＹＫ２、ＥＰＨＢ４、ＲＯＮ、ＧＳＫ３、ＵＬ１３、ＯＲＦ４７、ＡＴＭ、ＣＤＫ（全てのサブタイプを含む）、ＰＫＡ、ＰＫＢ（全てのＰＫＢサブタイプを含む）（＝ＡＫＴ－１、ＡＫＴ－２、ＡＫＴ－３）、ＰＫＣ（全てのＰＫＣサブタイプを含む）、ＲＥＤＫ、ＳＡＰＫ、ＰＩＭ、ＰＤＫ、ＰＩＭ、ＥＲＫ及びＢＡＲＫ、ならびにこれらのキナーゼの全てのサブタイプが含まれる。

【００６８】

上述のように、いくつかの場合において、第１の異種ポリペプチド及び第２の異種ポリペプチドは、カスパーゼの分割生成物である。Ｃｈｅｌｕｒ ａｎｄ Ｃｈａｌｆｉｅ（２００７）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ １０４：２２８３．いくつかの場合において、カスパーゼは、アポトーシス性カスパーゼである。

【００６９】

上述のように、いくつかの場合において、第１の異種ポリペプチド及び第２の異種ポリペプチドは、Ｃａｓ９ポリペプチドの分割生成物である。Ｃａｓ９ポリペプチドは、図２８に示すアミノ酸配列に対して、少なくとも５０％、少なくとも６０％、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得る。いくつかの場合において、Ｃａｓ９は、触媒的に不活性なＣａｓ９（「ｄＣａｓ９」）であり、例えば、この場合、ｄＣａｓ９は、図２８に示されるアミノ酸配列または別のＣａｓ９ポリペプチドの対応するアミノ酸に対して、Ｄ１０Ａ及びＨ８４０Ａの置換を含む。

【００７０】

特異的結合対及び細胞外認識ドメイン

本開示は、条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドを提供する。条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドは、細胞の原形質膜上に発現される場合、１）抗原または細胞外ドメインと相互作用する他の部分、及び２）ヘテロ二量体のポリペプチドの二量体化を誘導する二量体化物質の存在下で活性である。

【００７１】

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドは、ａ）第１のポリペプチドであって、ｉ）特異的結合対の第１のメンバー、ｉｉ）第１の調節ドメイン、ｉｉｉ）二量体化対の第１のメンバー、及びｉｖ）特異的結合対の第１のメンバーと第１の調節ドメインとの間に介在する膜貫通ドメインを含む、第１のポリペプチドと、ｂ）第２のポリペプチドであって、ｉ）膜貫通ドメイン、ｉｉ）第２の調節ドメイン、ｉｉｉ）二量体化対の第２のメンバー、及びｉｖ）細胞内シグナル伝達ドメインを含む、第２のポリペプチドとを含む。いくつかの場合において、二量体化対の第１のメンバーは核内ホルモン受容体のリガンド結合ドメイン（ＬＢＤ）を含み、二量体化対の第２のメンバーは核内ホルモン受容体のコレギュレーターを含む。いくつかの場合において、二量体化対の第１のメンバーは核内ホルモン受容体のコレギュレーターを含み、二量体化対の第２のメンバーは核内ホルモン受容体のＬＢＤを含む。

【００７２】

したがって、いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドは、ａ）第１のポリペプチドであって、ｉ）特異的結合対の第１のメンバー、ｉｉ）第１の調節ドメイン、ｉｉｉ）二量体化対の第１のメンバーであって、核内ホルモン受容体のＬＢＤを含む、二量体化対の第１のメンバー、及びｉｖ）特異的結合対の第１のメンバーと第１の調節ドメインとの間に介在する膜貫通ドメインを含む、第１のポリペプチドと、ｂ）第２のポリペプチドであって、ｉ）膜貫通ドメイン、ｉｉ）第２の調節ドメイン、ｉｉｉ）二量体化対の第２のメンバーであって、核内ホルモン受容体のコレギュレーターを含む、二量体化対の第２のメンバー、及びｉｖ）細胞内シグナル伝達ドメインを含む、第２のポリペプチドとを含む。他の場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプ

チドは、ａ）第１のポリペプチドであって、ｉ）特異的結合対の第１のメンバー、ｉｉ）第１の調節ドメイン、ｉｉｉ）二量体化対の第１のメンバーであって、核内ホルモン受容体のコレギュレーターを含む、二量体化対の第１のメンバー、及びｉｖ）特異的結合対の第１のメンバーと第１の調節ドメインとの間に介在する膜貫通ドメインを含む、第１のポリペプチドと、ｂ）第２のポリペプチドであって、ｉ）膜貫通ドメイン、ｉｉ）第２の調節ドメイン、ｉｉｉ）二量体化対の第２のメンバーであって、核内ホルモン受容体のＬＢＤを含む、二量体化対の第２のメンバー、及びｉｖ）細胞内シグナル伝達ドメインを含む、第２のポリペプチドとを含む。

【００７３】

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドは、ａ）第１のポリペプチドであって、ｉ）特異的結合対の第１のメンバー、ｉｉ）調節ドメイン、ｉｉｉ）二量体化対の第１のメンバー、ｉｖ）特異的結合対の第１のメンバーと調節ドメインとの間に介在する膜貫通ドメインを含む、第１のポリペプチドと、ｂ）第２のポリペプチドであって、ｉ）二量体化対の第２のメンバー、及びｉｉ）細胞内シグナル伝達ドメインを含む、第２のポリペプチドとを含む。いくつかの場合において、二量体化対の第１のメンバーは核内ホルモン受容体のＬＢＤを含み、二量体化対の第２のメンバーは核内ホルモン受容体のコレギュレーターである。いくつかの場合において、二量体化対の第１のメンバーは核内ホルモン受容体のコレギュレーターであり、二量体化対の第２のメンバーは核内ホルモン受容体のＬＢＤを含む。

【００７４】

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドは、条件付活性オンスイッチキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）である。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドは、条件付活性オフスイッチＣＡＲである。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドは、条件付活性Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）である。

【００７５】

本開示は、ヘテロ二量体条件付抑制可能合成免疫細胞受容体（ＩＣＲ）であって、以下：二量体化対の第１のメンバーを含む合成刺激性ＩＣＲであって、二量体化対の第１のメンバーは合成刺激性ＩＣＲに連結されている、合成刺激性ＩＣＲと、細胞内抑制ドメインに連結された二量体化対の第２のメンバーを含む合成ＩＣＲリプレッサーとを含み、二量体化対の第１のメンバーは核内ホルモン受容体のＬＢＤを含み、かつ二量体化対の第２のメンバーは核内ホルモン受容体のコアクチベーターを含むか、二量体化対の第１のメンバーは核内ホルモン受容体のコアクチベーターであり、かつ二量体化対の第２のメンバーは核内ホルモン受容体のＬＢＤを含む、ヘテロ二量体条件付抑制可能合成免疫細胞受容体（ＩＣＲ）を提供する。合成刺激性ＩＣＲと合成ＩＣＲリプレッサーは、ＬＢＤのコレギュレーターへの結合を誘導するリガンド（二量体化物質）の存在下で二量体化する。

【００７６】

本開示は、ヘテロ二量体条件付抑制可能合成キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）であって、以下：ａ）合成刺激性ＣＡＲであって、ｉ）細胞外認識ドメイン、ｉｉ）細胞外認識ドメインに連結された膜貫通ドメイン、ｉｉｉ）膜貫通ドメインに連結された二量体化対の第１のメンバー、及びｉｖ）細胞内刺激ドメインを含む、合成刺激性ＣＡＲと、ｂ）合成ＣＡＲリプレッサーであって、ｉ）二量体化対の第２のメンバー、及びｉｉ）二量体化対の第２のメンバーに連結された細胞内抑制ドメインを含む、合成ＣＡＲリプレッサーとを含む、ヘテロ二量体条件付抑制可能合成キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を提供する。二量体化対の第１のメンバーは核内ホルモン受容体のＬＢＤを含み、かつ二量体化対の第２のメンバーは核内ホルモン受容体のコアクチベーターを含むか、二量体化対の第１のメンバーは核内ホルモン受容体のコアクチベーターであり、かつ二量体化対の第２のメンバーは核内ホルモン受容体のＬＢＤを含む。合成刺激性ＣＡＲと合成ＣＡＲリプレッサーは、ＬＢＤのコレギュレーターへの結合を誘導する二量体化物質の存在下で二量体化する。

【００７７】

本開示は、ヘテロ二量体条件付抑制可能合成Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）であって、以下：ａ）合成刺激性ＴＣＲであって、ｉ）膜貫通ドメイン、ｉｉ）膜貫通ドメインに連結された二量体化対の第１のメンバー、ｉｉｉ）少なくとも１つのＴＣＲα鎖またはβ鎖を含む操作されたＴＣＲポリペプチドであって、少なくとも１つのＴＣＲα鎖またはβ鎖は、膜貫通ドメインまたは二量体化対の第１のメンバーに連結されている、ＴＣＲポリペプチドを含む、合成刺激性ＴＣＲと、ｂ）合成ＴＣＲリプレッサーであって、ｉ）二量体化対の第２のメンバー、及びｉｉ）二量体化対の第２のメンバーに連結された細胞内抑制ドメインを含む、合成ＴＣＲリプレッサーとを含む、ヘテロ二量体条件付抑制可能合成Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）を提供する。二量体化対の第１のメンバーは核内ホルモン受容体のＬＢＤを含み、かつ二量体化対の第２のメンバーは核内ホルモン受容体のコアクチベーターを含むか、二量体化対の第１のメンバーは核内ホルモン受容体のコアクチベーターであり、かつ二量体化対の第２のメンバーは核内ホルモン受容体のＬＢＤを含む。合成刺激性ＴＣＲと合成ＴＣＲリプレッサーは、ＬＢＤのコレギュレーターへの結合を誘導する二量体化物質の存在下で二量体化する。

【００７８】

本開示は、ヘテロ二量体条件付活性キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）であって、以下：Ｉ）ａ）第１のポリペプチドであって、ｉ）特異的結合対の第１のメンバー、ｉｉ）第１の調節ドメイン、ｉｉｉ）二量体化対の第１のメンバー、及びｉｖ）特異的結合対の第１のメンバーと第１の調節ドメインとの間に介在する膜貫通ドメインを含む、第１のポリペプチドと、ｂ）第２のポリペプチドであって、ｉ）膜貫通ドメイン、ｉｉ）第２の調節ドメイン、ｉｉｉ）二量体化対の第２のメンバー、及びｉｖ）細胞内シグナル伝達ドメインを含む、第２のポリペプチドとを含むか、ＩＩ）ａ）第１のポリペプチドであって、ｉ）特異的結合対の第１のメンバー、ｉｉ）調節ドメイン、ｉｉｉ）二量体化対の第１のメンバー、ｉｖ）特異的結合対の第１のメンバーと調節ドメインとの間に介在する膜貫通ドメインを含む、第１のポリペプチドと、ｂ）第２のポリペプチドであって、ｉ）二量体化対の第２のメンバー、及びｉｉ）細胞内シグナル伝達ドメインを含む、第２のポリペプチドとを含む、ヘテロ二量体条件付活性キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を提供する。二量体化対の第１のメンバーは核内ホルモン受容体のＬＢＤを含み、かつ二量体化対の第２のメンバーは核内ホルモン受容体のコアクチベーターを含むか、二量体化対の第１のメンバーは核内ホルモン受容体のコアクチベーターであり、かつ二量体化対の第２のメンバーは核内ホルモン受容体のＬＢＤを含む。第１のポリペプチドと第２のポリペプチドは、ＬＢＤのコレギュレーターへの結合を誘導する二量体化物質の存在下で二量体化する。

【００７９】

条件付活性オンスイッチＣＡＲ

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドは、条件付活性オンスイッチキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）である。

【００８０】

特異的結合対のメンバー

上述のように、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドは、特異的結合対の第１のメンバーを含む第１のポリペプチドを含む。特異的結合対の第２のメンバーは、細胞の表面上に存在し得る。特異的結合対の第２のメンバーは、不溶性支持体などに固定化され得、細胞（例えば、標的細胞、非標的細胞など）の表面上に発現され得る。特異的結合対の第２のメンバーは、可溶性であり得る。特異的結合対の第２のメンバーは、細胞外環境（例えば、細胞外マトリックス）内に存在し得る。特異的結合対の第２のメンバーは、人工マトリックス内に存在し得る。特異的結合対の第２のメンバーは、無細胞環境内に存在し得る。

【００８１】

特異的結合対の好適な第１のメンバーには、抗体ベースの認識足場、抗体（すなわち、抗原結合抗体断片を含む、抗体ベースの認識足場）、非抗体ベースの認識足場、抗原（例えば、内因性抗原、外因性抗原など）、受容体のリガンド、受容体、非抗体ベースの認識足

場の標的、Ｆｃ受容体（例えば、ＦｃγＲＩＩＩａ、ＦｃγＲＩＩＩｂなど）、細胞外マトリックス構成成分などが含まれるが、これらに限定されない。

【００８２】

特異的結合対には、例えば、抗原と抗体の特異的結合対（第１のメンバーが第２のメンバー（抗原）に特異的に結合する抗体（または抗体ベースの認識足場）であるか、第１のメンバーが抗原であり、第２のメンバーが抗原に特異的に結合する抗体（または抗体ベースの認識足場）である）、リガンドと受容体の特異的結合対（第１のメンバーがリガンドであり、第２のメンバーがリガンドに結合する受容体であるか、第１のメンバーが受容体であり、第２のメンバーが受容体に結合するリガンドである）、非抗体ベースの認識足場と標的の特異的結合対（第１のメンバーが非抗体ベースの認識足場であり、第２のメンバーが非抗体ベースの認識足場に結合する標的であるか、第１のメンバーが標的であり、第２のメンバーが標的に結合する非抗体ベースの認識足場である）、接着分子と細胞外マトリックスの結合対、Ｆｃ受容体とＦｃの結合対（第１のメンバーが、Ｆｃ受容体である第２のメンバーに結合する免疫グロブリンＦｃを含むか、第１のメンバーが、免疫グロブリンＦｃを含む第２のメンバーに結合するＦｃ受容体である）、及び受容体と共受容体の結合対（第１のメンバーが、共受容体である第２のメンバーに特異的に結合する受容体であるか、第１のメンバーが、受容体である第２のメンバーに特異的に結合する共受容体である）が含まれる。

【００８３】

抗原結合ドメイン

本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドでの使用に好適な抗原結合ドメインは、任意の抗原結合ポリペプチドであってよく、多種多様なものが当該技術分野において知られている。いくつかの場合において、抗原結合ドメインは、一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）である。他の抗体による認識ドメイン（ｃＡｂ　ＶＨＨ（ラクダ抗体可変ドメイン）及びヒト化型、ＩｇＮＡＲ　ＶＨ（サメ抗体可変ドメイン）及びヒト化型、ｓｄＡｂ　ＶＨ（単一ドメイン抗体可変ドメイン）及び「ラクダ化」抗体可変ドメインも使用に適している。いくつかの場合において、一本鎖ＴＣＲ（ｓｃＴｖ、ＶαＶβを含有する一本鎖２ドメインＴＣＲ）などのＴ細胞受容体（ＴＣＲ）ベースの認識ドメインもまた使用に適している。

【００８４】

本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドでの使用に好適な抗原結合ドメインは、様々な抗原結合特異性を有し得る。いくつかの場合において、抗原結合ドメインは、がん細胞によって発現される（合成される）抗原（すなわち、がん細胞関連抗原）中に存在するエピトープに対して特異的である。がん細胞関連抗原は、例えば、乳癌細胞、Ｂ細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫細胞、卵巣癌細胞、前立腺癌細胞、中皮腫、肺癌細胞（例えば、小細胞肺癌細胞）、Ｂ細胞性非ホジキンリンパ腫（Ｂ－ＮＨＬ）細胞、卵巣癌細胞、前立腺癌細胞、中皮腫細胞、肺癌細胞（例えば、小細胞肺癌細胞）、黒色腫細胞、慢性リンパ性白血病細胞、急性リンパ性白血病細胞、神経芽細胞腫細胞、神経膠腫、膠芽腫、髄芽腫、大腸癌細胞などに関連する抗原であり得る。がん細胞関連抗原は、非がん性細胞によって発現されることもある。

【００８５】

本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの抗原結合ドメインが結合することができる抗原の非限定的な例には、例えば、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ３８、ＣＤ３０、Ｈｅｒ２／ｎｅｕ／ＥＲＢＢ２、ＣＡ１２５、ＭＵＣ－１、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）、ＣＤ４４表面接着分子、メソテリン、癌胎児性抗原（ＣＥＡ）、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、血管内皮細胞増殖因子受容体２（ＶＥＧＦＲ２）、高分子黒色腫関連抗原（ＨＭＷ－ＭＡＡ）、ＭＡＧＥ－Ａ１、ＩＬ－１３Ｒ－ａ２、ＧＤ２などが挙げられる。

【００８６】

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの抗原結合ドメインは、がん関連抗原を標的にし得る。いくつかの場合において、本開示の抗原結合ドメ

インは、がん関連抗原に対して特異的な抗体またはその一部を含み得る。がん関連抗原の非限定的な例には、例えば、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ３８、ＣＤ３０、Ｈｅｒ２／ｎｅｕ、ＥＲＢＢ２、ＣＡ１２５、ＭＵＣ－１、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）、ＣＤ４４表面接着分子、メソテリン、癌胎児性抗原（ＣＥＡ）、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、血管内皮細胞増殖因子受容体２（ＶＥＧＦＲ２）、高分子黒色腫関連抗原（ＨＭＷ－ＭＡＡ）、ＭＡＧＥ－Ａ１、ＩＬ－１３Ｒ－ａ２、ＧＤ２などが挙げられるが、これらに限定されない。がん関連抗原にはまた、例えば、４－１ＢＢ、５Ｔ４、腺癌抗原、α－フェトプロテイン、ＢＡＦＦ、Ｂ－リンパ腫細胞、Ｃ２４２抗原、ＣＡ－１２５、炭酸脱水酵素９（ＣＡ－ＩＸ）、Ｃ－ＭＥＴ、ＣＣＲ４、ＣＤ１５２、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２００、ＣＤ２２、ＣＤ２２１、ＣＤ２３（ＩｇＥ受容体）、ＣＤ２８、ＣＤ３０（ＴＮＦＲＳＦ８）、ＣＤ３３、ＣＤ４、ＣＤ４０、ＣＤ４４　ｖ６、ＣＤ５１、ＣＤ５２、ＣＤ５６、ＣＤ７４、ＣＤ８０、ＣＥＡ、ＣＮＴＯ８８８、ＣＴＬＡ－４、ＤＲＳ、ＥＧＦＲ、ＥｐＣＡＭ、ＣＤ３、ＦＡＰ、フィブロネクチンエクストラドメイン－Ｂ、葉酸受容体１、ＧＤ２、ＧＤ３ガングリオシド、糖タンパク質７５、ＧＰＮＭＢ、ＨＥＲ２／ｎｅｕ、ＨＧＦ、ヒト細胞分散因子受容体キナーゼ、ＩＧＦ－１受容体、ＩＧＦ－Ｉ、ＩｇＧ１、Ｌ１－ＣＡＭ、ＩＬ－１３、ＩＬ－６、インスリン様成長因子Ｉ受容体、インテグリンα５β１、インテグリンαｖβ３、ＭＯＲＡｂ－００９、ＭＳ４Ａ１、ＭＵＣ１、ムチンＣａｎＡｇ、Ｎ－グリコリルノイラミン酸、ＮＰＣ－１Ｃ、ＰＤＧＦ－Ｒα、ＰＤＬ１９２、ホスファチジルセリン、前立腺癌細胞、ＲＡＮＫＬ、ＲＯＮ、ＲＯＲ１、ＳＣＨ　９００１０５、ＳＤＣ１、ＳＬＡＭＦ７、ＴＡＧ－７２、テネイシンＣ、ＴＧＦβ２、ＴＧＦ－β、ＴＲＡＩＬ－Ｒ１、ＴＲＡＩＬ－Ｒ２、腫瘍抗原ＣＴＡＡ１６．８８、ＶＥＧＦ－Ａ、ＶＥＧＦＲ－１、ＶＥＧＦＲ２及びビメンチンが含まれる。

【００８７】

いくつかの場合において、抗原結合ドメインは、主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）分子を伴うタンパク質（例えば、ペプチド）の断片を含む標的に特異的に結合し得る。ＭＨＣ分子は、細胞内で発現されたタンパク質と細胞外で発現されたタンパク質の両方のタンパク質のペプチド断片を提示するので、ＭＨＣ－ペプチド複合体を指向する特異的結合メンバーは、細胞内の抗原及び細胞外で発現された抗原に対する標的化を可能にする。

【００８８】

細胞内で発現される標的タンパク質（例えば、細胞質で発現されるもの（すなわち、細胞質タンパク質）、核で発現されるもの（すなわち、核タンパク質）など）は、細胞内抗原（例えば、細胞質抗原、核抗原など）と称され得る。したがって、本開示の抗原結合ドメインは、いくつかの場合において、ＭＨＣと複合体化した細胞内抗原断片（例えば、ペプチド－ＭＨＣ複合体、いくつかの場合において、ヒト白血球抗原（ＨＬＡ）－ペプチド複合体とも記載される）に対して特異的であり得る。

【００８９】

ペプチド－ＭＨＣ複合体を標的にする抗原結合ドメインが指向し得る例示的なタンパク質標的及び各タンパク質標的のＭＨＣにおける例示的なペプチドを以下の表２に記載する。

【００９０】

（表２）抗ペプチド－ＭＨＣ標的

標的	例示的なペプチド	HLA	参考文献
WT1	RMFPNAPYL (SEQ ID NO:470)	HLA-A2	Leukemia. (2015) 29(11):2238-47
KRAS 及び KRAS 変異体 (例えば, G12V & G12C)	KLVVVGAGGV (SEQ ID NO:471); KLVVVGAVGV (SEQ ID NO:742); KLVVVGACGV (SEQ ID NO:473); KLVVVGADGV (SEQ ID NO:744); VVGAVGVGK (SEQ ID NO:745); VVGACGVGK (SEQ ID NO:476); VVGAGGVGK (SEQ ID NO:477)	HLA-A2; HLA-A3	Proc Natl Acad Sci U S A. (2015) 112(32)
EGFP及びEGFP変異体 (例えば, L858R)	KITDFGLAK (SEQ ID NO:478); KITDFGRAK (SEQ ID NO:479);	HLA-A3	Proc Natl Acad Sci U S A. (2015) 112(32)
PR1	VLQELNVTV (SEQ ID NO:480)	HLA-A2	Cytotherapy. (2016) 18(8):985-94
MAGE-A1	EADPTGHSY (SEQ ID NO:481)	HLA-A1	Blood. (2011) 117(16):4262-4272
P53	LLGRNSFEV (SEQ ID NO:482); STTPPPGTRV (SEQ ID NO:483)	HLA-A2	Gene Ther. (2001) 8(21):1601-8
MART-1	ELAGIGILTV (SEQ ID NO:484)	HLA-A2	Biomark Med. (2010) 4(4):496-7
gp100	IMDQVPFSV (SEQ ID NO:485)	HLA-A2	Biomark Med. (2010) 4(4):496-7
CMV pp65	NLVPMVATV (SEQ ID NO:486)	HLA-A2	Biomark Med. (2010) 4(4):496-7
HIV Vpr	AIIRILQQL (SEQ ID NO:487)	HLA-A2	Biomark Med. (2010) 4(4):496-7
HA-1H	VLHDDLLEA (SEQ ID NO:488); VLRDDLLEA (SEQ ID NO:489)	HLA-A2	Biomark Med. (2010) 4(4):496-7
NY-ESO-1	SLLMWITQV (SEQ ID NO:490)	HLA-A2	Gene Ther. (2014) 21(6):575-84
EBNA3C	LLDFVRFMGV (SEQ ID NO:491)	HLA-A2	Proc Natl Acad Sci U S A. (2009) 106(14):5784-8
AFP	FMNKFIYEI (SEQ ID NO:492)	HLA-A2	Cancer Gene Ther. (2012) 19(2):84-100
Her2	KIFGSLAFL (SEQ ID NO:493)	HLA-A2	Clin Cancer Res. (2016) pii: clincanres 1203.2016
hCG-β	GVLPALPQV (SEQ ID NO:494)	HLA-A2	J Natl Cancer Inst. (2013) 105(3):202-18
HBV Env183-91	FLLTRILTI (SEQ ID NO:495)	HLA-A2	J Immunol. (2006) 177(6):4187-95

【００９１】
いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの抗原結合ドメインは、表２の細胞内がん抗原ペプチドを有するペプチド－ＭＨＣに特異的に結合する抗体（例えば、ｓｃＦｖ）の一部であるか、それを含む。
【００９２】
いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの抗原結合ドメインは、Ｄｈａｎｉｋ ｅｔ ａｌ．ＢＭＣ Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ（２０１６）１７：２８６（当該開示の全体を参照により本明細書に援用する）に記載されているペプチド－ＭＨＣ、例えば、ＮＬＲＰ４ペプチド（例えば、ＨＬＳＰＩＤＣＥＶ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：４９６））－ＭＨＣ複合体、ＵＭＯＤＬ１ペプチド（例えば、ＬＴＳＭＷＳＰＡＶ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：４９７））－ＭＨＣ複合体、ＮＬＲＰ４ペプチド（例えば、ＨＬＤＨＰＨＰＡＶ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：４９８））－ＭＨＣ複合体、ＭＡＧＥＣ２ペプチド（例えば、ＳＬＳＶＭＳＳＮＶ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：４９９））－ＭＨＣ複合体、ＮＬＲＰ４ペプチド（例えば、ＭＭＡＷＳＤＮＫＩ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５００））－ＭＨＣ複合体、ＣＯＸ７Ｂ２ペプチド（例えば、ＴＱＩＧＩＥＷＮＬ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５０１））－ＭＨＣ複合体、ＮＬＲＰ４ペプチド（例えば、ＣＬＦＥＭＱＤＰＡ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５０２））－ＭＨＣ複合体、ＵＭＯＤＬ１ペプチド（例えば、ＹＬＳＨＰＳＣＮＶ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５０３））－ＭＨＣ複合体、ＣＯＸ７Ｂ２ペプチド（例えば、ＧＩＥＷＮＬＳＰＶ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５０４））－ＭＨＣ複合体、ＭＡＧＥＡ１１ペプチド（例えば、ＧＬＧＣＳＰＡＳＩ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５０５））－ＭＨＣ複合体、ＲＰＥ

６５ペプチド（例えば、ＲＱＡＦＥＦＰＱＩ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５０６））－ＭＨＣ複合体、ＲＰＥ６５ペプチド（例えば、ＲＱＡＦＥＦＰＱＩ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５０７））－ＭＨＣ複合体、ＮＬＲＰ４ペプチド（例えば、ＧＭＷＴＤＴＦＥＦ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５０８））－ＭＨＣ複合体、ＴＲＩＭ５１ペプチド（例えば、ＹＬＮＷＱＤＴＡＶ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５０９））－ＭＨＣ複合体、ＭＡＧＥＡ１１ペプチド（例えば、ＶＬＷＧＰＩＴＱＩ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５１０））－ＭＨＣ複合体、ＮＬＲＰ４ペプチド（例えば、ＴＬＤＨＴＧＶＶＶ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５１１））－ＭＨＣ複合体、ＲＰＥ６５ペプチド（例えば、ＴＭＧＶＷＬＨＩＡ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５１２））－ＭＨＣ複合体、ＲＰＥ６５ペプチド（例えば、ＴＭＧＶＷＬＨＩＡ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５１３））－ＭＨＣ複合体、ＭＡＧＥＣ２ペプチド（例えば、ＫＶＷＶＱＧＨＹＬ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５１４））－ＭＨＣ複合体、ＵＭＯＤＬ１ペプチド（例えば、ＫＩＮＣＮＮＦＲＬ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５１５））－ＭＨＣ複合体などを含むがこれらに限定されない、ペプチド－ＭＨＣに特異的に結合する抗体（例えば、ｓｃＦｖ）の一部であるか、それを含む。

【００９３】

リガンド

いくつかの場合において、当該条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドでの使用に好適な特異的結合対のメンバーは、受容体のリガンドである。リガンドには、サイトカイン（例えば、ＩＬ－１３、など）、成長因子（例えば、ヘレグリン、血管内皮細胞増殖因子（ＶＥＧＦ）など）、インテグリン結合ペプチド（例えば、配列Ａｒｇ－Ｇｌｙ－Ａｓｐを含むペプチド）などが含まれるが、これらに限定されない。

【００９４】

当該条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの特異的結合対のメンバーがリガンドである場合、条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドは、二量体化因子と特異的結合対の第２のメンバーの両方の存在下で活性化することができ、特異的結合対の第２のメンバーは、リガンドの受容体である。例えば、リガンドがＶＥＧＦである場合、特異的結合対の第２のメンバーは、可溶性ＶＥＧＦ受容体を含むＶＥＧＦ受容体であり得る。別の例として、リガンドがヘレグリンである場合、特異的結合対の第２のメンバーは、Ｈｅｒ２であり得る。

【００９５】

受容体

上述のように、いくつかの場合において、当該条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドに含まれる特異的結合対のメンバーは、受容体、例えば、リガンドの受容体、共受容体などである。受容体は、受容体のリガンド結合断片であり得る。好適な受容体には、成長因子受容体（例えば、ＶＥＧＦ受容体）、キラー細胞レクチン様受容体サブファミリーＫメンバー１（ＮＫＧ２Ｄ）ポリペプチド（ＭＩＣＡ、ＭＩＣＢ及びＵＬＢ６の受容体）、サイトカイン受容体（例えば、ＩＬ－１３受容体、ＩＬ－２受容体など）、Ｈｅｒ２、ＣＤ２７、天然細胞傷害受容体（ＮＣＲ）（例えば、ＮＫＰ３０（ＮＣＲ３／ＣＤ３３７）ポリペプチド（ＨＬＡ－Ｂ関連転写物３（ＢＡＴ３）及びＢ７－Ｈ６の受容体）など）などが含まれるが、これらに限定されない。

【００９６】

抗体ベースの認識足場

いくつかの場合において、特異的結合対の第１のメンバーは、抗体である。抗体は、任意の抗原結合抗体ベースのポリペプチドであってよく、多種多様なものが当該技術分野において知られている。いくつかの場合において、抗原結合ドメインは、一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）である。他の抗体による認識ドメイン（ｃＡｂ　ＶＨＨ（ラクダ抗体可変ドメイン）及びヒト化型、ＩｇＮＡＲ　ＶＨ（サメ抗体可変ドメイン）及びヒト化型、ｓｄＡｂ　ＶＨ（単一ドメイン抗体可変ドメイン）及び「ラクダ化」抗体可変ドメインも使用に適している。いくつかの場合において、一本鎖ＴＣＲ（ｓｃＴｖ、ＶαＶβを含有する一本鎖２ドメインＴＣＲ）などのＴ細胞受容体（ＴＣＲ）ベースの認識ドメインもまた使用に適している。

【００９７】

本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの特異的結合対のメンバーが抗体ベースの認識足場である場合、条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドは、特異的結合対の第２のメンバーの存在下で活性化することができ、特異的結合対の第２のメンバーは、抗体ベースの認識足場が結合する抗原である。

【００９８】

本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドに含めるのに好適な抗体は、様々な抗原結合特異性を有し得る。

【００９９】

いくつかの場合において、抗原結合ドメインは、がん細胞によって発現される（合成される）抗原（すなわち、がん細胞関連抗原）中に存在するエピトープに対して特異的である。がん細胞関連抗原は、例えば、乳癌細胞、Ｂ細胞リンパ腫、膵癌、ホジキンリンパ腫細胞、卵巣癌細胞、前立腺癌細胞、中皮腫、肺癌細胞（例えば、小細胞肺癌細胞）、Ｂ細胞性非ホジキンリンパ腫（Ｂ－ＮＨＬ）細胞、卵巣癌細胞、前立腺癌細胞、中皮腫細胞、肺癌細胞（例えば、小細胞肺癌細胞）、黒色腫細胞、慢性リンパ性白血病細胞、急性リンパ性白血病細胞、神経芽細胞腫細胞、神経膠腫、膠芽腫、髄芽腫、大腸癌細胞などに関連する抗原であり得る。がん細胞関連抗原は、非がん性細胞によって発現されることもある。

【０１００】

いくつかの場合において、抗原結合ドメインは、例えば、本明細書に記載される抗原を含む、組織特異的抗原中に存在するエピトープに対して特異的である。いくつかの場合において、抗原結合ドメインは、例えば、本明細書に記載される抗原を含む、疾患関連抗原中に存在するエピトープに対して特異的である。

【０１０１】

当該条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの抗原結合ドメインが結合することができる抗原の非限定的な例には、例えば、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ３８、ＣＤ３０、Ｈｅｒ２／ｎｅｕ／ＥＲＢＢ２、ＣＡ１２５、ＭＵＣ－１、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）、ＣＤ４４表面接着分子、メソテリン、癌胎児性抗原（ＣＥＡ）、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、血管内皮細胞増殖因子受容体２（ＶＥＧＦＲ２）、高分子黒色腫関連抗原（ＨＭＷ－ＭＡＡ）、ＭＡＧＥ－Ａ１、ＩＬ－１３Ｒ－ａ２、ＧＤ２などが挙げられる。

【０１０２】

当該条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの抗原結合ドメインが結合することができる抗原の非限定的な例には、例えば、カドヘリン（ＣＤＨ１－２０）、インテグリン（α及びβアイソフォーム）、エフリン、ＮＣＡＭ、コネクシン、ＣＤ４４、シンデカン、ＣＤ４７、ＤＧα／β、ＳＶ２、プロトカドヘリン、Ｆａｓ、デクチン－１、ＣＤ７、ＣＤ４０、ニューレグリン、ＫＩＲ、ＢＴＬＡ、Ｔｉｍ－２、Ｌａｇ－３、ＣＤ１９、ＣＴＬＡ４、ＣＤ２８、ＴＩＧＩＴ及びＩＣＯＳが挙げられる。

【０１０３】

いくつかの場合において、抗体は、サイトカインに対して特異的である。いくつかの場合において、抗体は、サイトカイン受容体に対して特異的である。いくつかの場合において、抗体は、成長因子に対して特異的である。いくつかの場合において、抗体は、成長因子受容体に対して特異的である。いくつかの場合において、抗体は、細胞表面受容体に対して特異的である。

【０１０４】

いくつかの場合において、抗体は、細胞表面標的に対して特異的であり、細胞表面標的の非限定的な例には、ＣＤ１９、ＣＤ３０、Ｈｅｒ２、ＣＤ２２、ＥＮＰＰ３、ＥＧＦＲ、ＣＤ２０、ＣＤ５２、ＣＤ１１ａ及びα－インテグリンが挙げられる。

【０１０５】

いくつかの場合において、抗体ベースの足場が結合する抗原（特異的結合対の第２のメンバー）は、可溶性である。いくつかの場合において、抗原は、膜結合しており、例えば、いくつかの場合において、抗原は、細胞の表面上に存在する。いくつかの場合において、

抗原は、不溶性支持体上に固定化されており、不溶性支持体は、種々の材料（例えば、ポリエチレン、ポリスチレン、ポリビニルピロリドン、ポリカーボネート、ニトロセルロースなど）のいずれかを含むことができ、不溶性支持体は、種々の形態、例えば、プレート、組織培養皿、カラムなどであり得る。いくつかの場合において、抗原は、細胞外マトリックス（ＥＣＭ）内に存在する（例えば、抗原は、ＥＣＭ構成成分である）。いくつかの場合において、抗原は、人工マトリックス内に存在する。いくつかの場合において、抗原は、無細胞環境内に存在する。

【０１０６】

非抗体ベースの認識足場

いくつかの場合において、特異的結合対の第１のメンバーは、非抗体ベースの認識足場である。本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの特異的結合対のメンバーが非抗体ベースの認識足場である場合、条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドは、特異的結合対の第２のメンバーの存在下で活性化することができ、特異的結合対の第２のメンバーは、非抗体ベースの認識足場に結合する標的である。

【０１０７】

非抗体ベースの認識足場には、例えば、アフィボディ、操作されたＫｕｎｉｔｚドメイン、モノボディ（アドネクチン）、アンチカリン、設計されたアンキリンリピートドメイン（ＤＡＲＰｉｎ）、システインリッチポリペプチド（例えば、システインリッチノッチンペプチド）の結合部位、アビマー、アフィリンなどが含まれる。例えば、Ｇｅｂａｕｅｒ ａｎｄ Ｓｋｅｒｒａ（２００９）Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．１３：２４５を参照されたい。

【０１０８】

非抗体ベースの足場（本明細書中、「抗体模倣分子」とも称される）は、人工的に多様化された結合部位を有する結合分子のライブラリーから標的結合バリアントを選択または単離することによって特定され得る。多様化されたライブラリーは、完全にランダムなアプローチ（例えば、エラープローンポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）、エクソンシャッフリングまたは指向性進化）を使用して作製され得、または当該技術分野で知られている設計戦略が援用され得る。例えば、結合部位がその関連する標的分子と相互作用するときに通常関与するアミノ酸部分を、当該結合部位をコードする核酸内の対応する位置に縮重コドン、トリヌクレオチド、ランダムペプチドまたはループ全体を挿入することによってランダム化することができる（例えば、米国特許出願公開第２００４０１３２０２８号参照）。アミノ酸位置の場所は、標的分子を含むタンパク質実体における結合部位の結晶構造を調べることによって特定することができる。ランダム化のための位置候補には、結合部位のループ、平面、ヘリックス及び結合キャビティが含まれる。ある特定の実施形態において、多様化の候補に有望である結合部位内のアミノ酸は、免疫グロブリンの折り畳みとの相同性によって特定され得る。例えば、フィブロネクチンのＣＤＲ様ループ内の残基をランダム化して、フィブロネクチン結合分子のライブラリーを作製することができる（例えば、Ｋｏｉｄｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２８４：１１４１－１１５１（１９９８）参照）。ランダム化され得る結合部位の他の部分には、平面が含まれる。ランダム化の後、多様化されたライブラリーを選択またはスクリーニング手順に供して、所望の結合特性を有する結合分子を得ることができる。例えば、選択は、ファージディスプレイ、酵母ディスプレイまたはリボソームディスプレイなどの当該技術分野において知られている方法によって達成することができる。

【０１０９】

例えば、いくつかの場合において、非抗体ベースの足場は、フィブロネクチン結合分子に由来する結合部位を含む。フィブロネクチン結合分子（例えば、フィブロネクチンＩ、ＩＩまたはＩＩＩ型ドメインを含む分子）は、免疫グロブリンとは対照的に、鎖内ジスルフィド結合に依存しないＣＤＲ様ループを提示する。ＦｎＩＩＩループは、有用な治療用ツールを開発するために、ランダム変異、ならびに標的結合、選択及び更なる変異の反復ラウンドの指向性進化法に供することができる領域を含む。フィブロネクチンベースの「指

定可能な」治療用結合分子（「ＦＡＴＢＩＭ」）を、標的抗原またはエピトープに特異的と結合するように開発することができる。フィブロネクチン結合ポリペプチドを作製するための方法は、例えば、ＷＯ０１／６４９４２ならびに米国特許第６，６７３，９０１号、同第６，７０３，１９９号、同第７，０７８，４９０号及び同第７，１１９，１７１号に記載されている。

【０１１０】

別の例として、いくつかの場合において、非抗体ベースの足場は、アフィボディに由来する結合部位を含む。アフィボディは、ブドウ球菌プロテインＡ（ＳＰＡ）の免疫グロブリン結合ドメインに由来する（例えば、Ｎｏｒｄ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．，１５：７７２－７７７（１９９７）参照）。アフィボディは、特定の標的と結合する固有の結合部位を有する抗体模倣物である。アフィボディは、小さく（例えば、５８アミノ酸を有する３つのαヘリックスからなり、約６ｋＤａのモル質量を有する）、不活性な形態（Ｆｃ機能なし）を有し得、標的化部分としてヒトでの試験に成功している。アフィボディ結合部位は、ＳＰＡのドメイン（例えば、ドメインＢ）に由来するＳＰＡ関連タンパク質（例えば、プロテインＺ）に突然変異を起こさせ、標的抗原またはエピトープに対する結合親和性を有する変異ＳＰＡ関連ポリペプチドを選択することによって合成することができる。アフィボディ結合部位を作製するための他の方法は、米国特許第６，７４０，７３４号及び同第６，６０２，９７７号ならびにＷＯ００／６３２４３に記載されている。

【０１１１】

別の例として、いくつかの場合において、非抗体ベースの足場は、アンチカリンに由来する結合部位を含む。アンチカリンは、ヒトリポカリンに由来する抗体機能性模倣物である。リポカリンは、ステロイド、ビリン、レチノイド及び脂質などの疎水性小分子と結合し、これを輸送する、天然結合タンパク質のファミリーである。アンチカリンの主要構造は、野生型リポカリンに類似している。このタンパク質構造の中央の要素は、その開放端で４つのループを支持する、８本の逆平行鎖のβバレル構造である。これらのループは、リポカリンの天然結合部位を形成し、大規模なアミノ酸置換によってｉｎ　ｖｉｔｒｏで再形成することができ、これにより、新規の結合特異性がもたらされる。アンチカリンは、そのリガンドに対して高い親和性及び特異性を有し、かつ速い結合反応速度を有するため、その機能特性は、抗体の機能特性と類似している。アンチカリンは、例えば、米国特許第７，７２３，４７６号に記載されている。

【０１１２】

別の例として、いくつかの場合において、非抗体ベースの足場は、システインリッチポリペプチドに由来する結合部位を含む。システインリッチドメインは、いくつかの場合において、αヘリックス、βシートまたはβバレル構造を形成しない。いくつかの場合において、ジスルフィド結合は、ドメインの三次元構造体への折り畳みを促進する。いくつかの場合において、システインリッチドメインは、少なくとも２つのジスルフィド結合、例えば、少なくとも３つのジスルフィド結合を有する。例示的なシステインリッチポリペプチドは、Ａドメインタンパク質である。Ａドメイン（「補体型リピート」とも呼ばれることもある）は、約３０～５０または３０～６５アミノ酸を含有する。いくつかの場合において、このドメインは、約３５～４５アミノ酸を含み、いくつかの場合において、約４０アミノ酸を含む。３０～５０アミノ酸中、システイン残基は、約６個存在する。６個のシステインのうち、ジスルフィド結合は、典型的に、次のシステインの間にみられる：Ｃ１とＣ３、Ｃ２とＣ５、Ｃ４とＣ６。Ａドメインは、リガンド結合部分を構成する。このドメインのシステイン残基は、ジスルフィド結合して、機能的に独立したコンパクトで安定した部分を形成する。これらのリピートクラスターは、リガンド結合ドメインを構成し、差示的クラスタリングにより、リガンド結合に関する特異性を付与することができる。Ａドメインを含有する例示的なタンパク質には、例えば、補体成分（例えば、Ｃ６、Ｃ７、Ｃ８、Ｃ９及びＩ因子）、セリンプロテアーゼ（例えば、エンテロペプチダーゼ、マトリプターゼ及びコリン）、膜貫通タンパク質（例えば、ＳＴ７、ＬＲＰ３、ＬＲＰ５及びＬＲ

Ｐ６）及びエンドサイトーシス受容体（例えば、ソルチリン関連受容体、ＬＤＬ受容体、ＶＬＤＬＲ、ＬＲＰ１、ＬＲＰ２及びＡｐｏＥＲ２）が含まれる。所望の結合特異性を有するＡドメインタンパク質を作製するための方法は、例えば、ＷＯ０２／０８８１７１及びＷＯ０４／０４４０１１に開示されている。

【０１１３】

別の例として、いくつかの場合において、非抗体ベースの足場は、リピートタンパク質に由来する結合部位を含む。リピートタンパク質は、互いに積み重なって連続するドメインを形成する、小さい（例えば、約２０～約４０アミノ酸残基）構造単位または反復の連続コピーを含有するタンパク質である。リピートタンパク質は、タンパク質におけるリピート数を調整することによって、特定の標的結合部位に適するように改変することができる。例示的なリピートタンパク質には、設計されたアンキリンリピートタンパク質（すなわち、ＤＡＲＰｉｎ）（例えば、Ｂｉｎｚ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．，２２：５７５－５８２（２００４）参照）またはロイシンリッチリピートタンパク質（すなわち、ＬＲＲＰ）（例えば、Ｐａｎｃｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ、４３０：１７４－１８０（２００４）参照）が含まれる。別の例として、いくつかの場合において、非抗体ベースの足場は、ＤＡＲＰｉｎを含む。

【０１１４】

本明細書で使用されるとき、「ＤＡＲＰｉｎ」という用語は、高度に特異的、かつ高親和性の標的タンパク質結合を典型的に示す、遺伝子操作された抗体模倣タンパク質を指す。ＤＡＲＰｉｎは、当初は、天然アンキリンタンパク質から誘導された。いくつかの場合において、ＤＡＲＰｉｎは、アンキリンタンパク質の３、４または５つのリピートモチーフを含む。いくつかの場合において、アンキリンリピート単位は、３０～３４アミノ酸残基からなり、タンパク質間相互作用を媒介するように機能する。いくつかの場合において、各アンキリンリピートは、ヘリックスターンヘリックスの立体構造を示し、そのようなタンデムリピートの連続がほぼ直鎖状の配列にまとめられ、比較的柔軟なループによって接続されたヘリックスターンヘリックス群を形成する。いくつかの場合において、アンキリンリピートタンパク質の全体構造は、リピート内及びリピート間の疎水性相互作用及び水素結合相互作用によって安定化される。アンキリンリピートの反復性及び細長い性質は、タンパク質安定性、折り畳み及びアンフォールディングならびに結合特異性において、アンキリンリピートタンパク質の固有の特徴のための分子基盤を提供する。ＤＡＲＰｉｎドメインの分子量は、４または５リピートのＤＡＲＰｉｎでそれぞれ約１４または１８ｋＤａ～であり得る。ＤＡＲＰｉｎについては、例えば、米国特許第７，４１７，１３０号に記載されている。いくつかの場合では、アンキリンリピート単位の三次構造は、βヘアピン、それに続く２つの逆平行のαヘリックスから構成され、リピート単位を次のリピート単位に接続するループで終わる特徴を共有する。アンキリンリピート単位で構築されるドメインは、当該リピート単位を、伸長させ湾曲した構造に積み重ねることによって形成することができる。ウミヤツメ及び他の無顎魚類の適応免疫系の一部に由来するＬＲＲＰ結合部位は、それらが、リンパ球の成熟中に、一連のロイシンリッチリピート遺伝子の組み換えによって形成されるという点で抗体に似ている。ＤＡＲＰｉｎまたはＬＲＲＰ結合部位を作製するための方法は、ＷＯ０２／２０５６５及びＷＯ０６／０８３２７５に記載されている。

【０１１５】

別の例として、いくつかの場合において、非抗体ベースの足場は、Ｓｒｃ相同性ドメイン（例えば、ＳＨ２またはＳＨ３ドメイン）、ＰＤＺドメイン、β－ラクタマーゼ、高親和性プロテアーゼ阻害因子、またはサソリ毒などの小さなジスルフィド結合タンパク質足場に由来する結合部位を含む。これらの分子に由来する結合部位を作製するための方法は、当該技術分野において開示されており、例えば、Ｐａｎｎｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２７７：２１６６６－２１６７４（２００２）、Ｓｃｈｎｅｉｄｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．，１７：１７０－１７５（１９９９）；Ｌｅｇｅｎｄｒｅ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉ．，１１：１５０６－１５１８（２０

０２）；Ｓｔｏｏｐ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．，２１：１０６３－１０６８（２００３）、及びＶｉｔａ ｅｔ ａｌ．，ＰＮＡＳ，９２：６４０４－６４０８（１９９５）を参照されたい。更に他の結合部位は、ＥＧＦ様ドメイン、クリングルドメイン、ＰＡＮドメイン、Ｇｌａドメイン、ＳＲＣＲドメイン、Ｋｕｎｉｔｚ／ウシ膵臓トリプシン阻害因子ドメイン、Ｋａｚａｌ型セリンプロテアーゼ阻害因子ドメイン、トレフォイル（Ｐ型）ドメイン、フォン・ヴィレブランド因子Ｃ型ドメイン、アナフィラトキシン様ドメイン、ＣＵＢドメイン、サイログロブリンＩ型リピート、ＬＤＬ受容体クラスＡドメイン、スシドメイン、リンクドメイン、トロンボスポンジンＩ型ドメイン、免疫グロブリン様ドメイン、Ｃ型レクチンドメイン、ＭＡＭドメイン、フォン・ヴィレブランド因子Ａ型ドメイン、ソマトメジンＢドメイン、ＷＡＰ型４ジスルフィドコアドメイン、Ｆ５／８Ｃ型ドメイン、ヘモペキシンドメイン、ラミニン型ＥＧＦ様ドメイン、Ｃ２ドメイン、単量体または三量体形態のテトラネクチン由来の結合ドメイン、及び当業者に知られている他のそのようなドメイン、ならびにこれらの誘導体及び／またはバリアントからなる群から選択される結合ドメインに由来し得る。例示的な非抗体ベースの足場及びその作製方法は、Ｓｔｅｍｍｅｒらの米国特許出願公開第２００６０２３４２９９号「Ｐｒｏｔｅｉｎ ｓｃａｆｆｏｌｄｓ ａｎｄ ｕｓｅｓ ｔｈｅｒｅｏｆ」（２００６年１０月１９日）及びＨｅｙ，ｅｔ ａｌ．，Ａｒｔｉｆｉｃｉａｌ，Ｎｏｎ－Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｂｉｎｄｉｎｇ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｆｏｒ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ ａｎｄ Ｉｎｄｕｓｔｒｉａｌ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，ＴＲＥＮＤＳ ｉｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，ｖｏｌ．２３，Ｎｏ．１０，Ｔａｂｌｅ ２ ａｎｄ ｐｐ．５１４－５２２（２００５年１０月）にも見出すことができる。

【０１１６】

別の例として、いくつかの場合において、非抗体ベースの足場は、Ｋｕｎｉｔｚドメインを含む。本明細書で使用される「Ｋｕｎｉｔｚドメイン」という用語は、ある特定のプロテアーゼ、例えば、セリンプロテアーゼを阻害する、保存されたタンパク質ドメインを指す。Ｋｕｎｉｔｚドメインは、比較的小さく、典型的に、約５０～６０アミノ酸長であり、約６ｋＤａの分子量を有する。Ｋｕｎｉｔｚドメインは、典型的に塩基性電荷を担持し、折り畳まれたペプチドのコンパクトで安定した性質に寄与するジスルフィド結合を形成する、２、４、６または８個以上の配置を特徴とする。例えば、多くのＫｕｎｉｔｚドメインは、３つのジスルフィド結合を形成する、６つの保存されたシステイン残基を有する。Ｋｕｎｉｔｚドメインのジスルフィドリッチα／β折り畳みは、２、３（典型的に）または４つ以上のジスルフィド結合を含み得る。

【０１１７】

Ｋｕｎｉｔｚドメインは、安定化され（例えば、３つのジスルフィド結合）、かつ強固なコンファメーションの主要決定基であるＰ１残基を特徴付ける反応性部位領域を含有する、セイヨウナシ形の構造を有する。これらの阻害因子は、Ｐ１残基を活性部位の溝に挿入することによって、標的タンパク質（例えば、セリンプロテアーゼ）がその生理学的に関連する巨大分子基質に接近するのを競合的に妨げる。プロテアーゼ阻害ループ中のＰ１残基は、主要特異性決定基を提供し、特定のＫｕｎｉｔｚタンパク質が標的プロテアーゼに対して有する阻害活性の大部分を決定する。一般に、反応性部位（Ｐ）のＮ末端側のほうがＰ’のＣ末端側よりもエネルギー的に重要である。ほとんどの場合、リシンまたはアルギニンがＰ１の位置を占めることにより、タンパク質基質中のこれらの残基に隣接する残基を切断するプロテアーゼを阻害する。他の残基、特に阻害因子のループ領域中の残基は、結合の強さに寄与する。一般に、安定したプロテアーゼ阻害因子タンパク質実体の形成において、標的タンパク質中の約１０～１２アミノ酸残基とプロテアーゼ中の２０～２５残基が直接接触し、約６００～９００Ａの埋没領域をもたらす。Ｋｕｎｉｔｚドメインは、Ｐ部位中の残基及び周辺残基を変更することによって、最適なタンパク質を標的にするように設計することができる。Ｋｕｎｉｔｚドメインは、例えば、米国特許第６，０５７，２８７号に記載されている。

【０１１８】

別の例として、いくつかの場合において、非抗体ベースの足場は、アフィリンである。アフィリンは、タンパク質及び低分子化合物に対する特異的親和性のために設計された小さい抗体模倣タンパク質である。新規アフィリンは、異なるヒト由来足場タンパク質にそれぞれ基づく２つのライブラリーから極めて迅速に選択することができる。アフィリンは、免疫グロブリンタンパク質に対していかなる構造的相同性も示さない。一般に使用されるアフィリン足場には２つあり、１つは、γ結晶のヒトの水晶体構造タンパク質であり、もう１つは、「ユビキチン」スーパーファミリータンパク質である。２つのヒト足場は両方とも、極めて小さく、高温安定性を示し、ｐＨ変化及び変性剤に対してほとんど抵抗性である。この高い安定性は、主に、これらのタンパク質の広範なβシート構造に起因する。γ結晶由来タンパク質の例は、ＷＯ２００１０４１４４に記載されており、「ユビキチン様」タンパク質の例は、ＷＯ２００４１０６３６８に記載されている。

【０１１９】

別の例として、いくつかの場合において、非抗体ベースの足場は、アビマーである。アビマーは、ｉｎ　ｖｉｔｒｏエクソンシャッフリング及びファージディスプレイによって、ヒト細胞外受容体ドメインの大規模ファミリーから進化し、これにより、結合特性及び阻害特性を有するマルチドメインタンパク質を生成する。独立した複数の結合ドメインの連結により、アビディティの創出が示され、従来の単一エピトープ結合タンパク質と比較して親和性及び特異性の改善をもたらす。ある特定の実施形態において、アビマーは、それぞれが３０～３５アミノ酸で、スペーサー領域ペプチドによって連結されている２つ以上のペプチド配列からなる。個々の配列は、様々な膜受容体のＡドメインに由来し、ジスルフィド結合及びカルシウムによって安定化された強固な構造を有する。各Ａドメインは、標的タンパク質のある特定のエピトープに結合することができる。同じタンパク質の異なるエピトープに結合するドメインの組み合わせは、当該タンパク質への親和性を増加させるものであり、この作用はアビディティとして知られる（名称の由来）。ナノモル以下の親和性を有するアビマーが様々な標的に対して得られている。あるいは、ドメインを、異なる標的タンパク質上のエピトープに対して指向させることができる。アビマーに関する更なる情報は、米国特許出願公開第２００６／０２８６６０３号、同第２００６／０２３４２９９号、同第２００６／０２２３１１４号、同第２００６／０１７７８３１号、同第２００６／０００８８４４号、同第２００５／０２２１３８４号、同第２００５／０１６４３０１号、同第２００５／００８９９３２号、同第２００５／００５３９７３号、同第２００５／００４８５１２号、同第２００４／０１７５７５６号に見出すことができる。

【０１２０】

非抗体ベースの足場の好適な標的には、抗体ベースの足場が結合することができる、上述の抗原のいずれかが含まれる。

【０１２１】

いくつかの場合において、非抗体ベースの足場が結合する標的（特異的結合対の第２のメンバー）は、可溶性である。いくつかの場合において、標的は、膜結合しており、例えば、いくつかの場合において、標的は、細胞の表面上に存在する。いくつかの場合において、標的は、不溶性支持体上に固定化されており、不溶性支持体は、種々の材料（例えば、ポリエチレン、ポリスチレン、ポリビニルピロリドン、ポリカーボネート、ニトロセルロースなど）のいずれかを含むことができ、不溶性支持体は、種々の形態、例えば、プレート、組織培養皿、カラムなどであり得る。いくつかの場合において、標的は、細胞外マトリックス（ＥＣＭ）内に存在する（例えば、抗原は、ＥＣＭ構成成分である）。いくつかの場合において、標的は、人工マトリックス内に存在する。いくつかの場合において、標的は、無細胞環境内に存在する。

【０１２２】

細胞接着分子

いくつかの場合において、特異的結合対の第１のメンバーは、細胞接着分子（ＣＡＭ）、すなわち、細胞外マトリックス（ＥＣＭ）の構成成分と結合するか、細胞表面分子と結合するポリペプチドである。例えば、いくつかの場合において、特異的結合対の第１のメン

バーは、ＣＡＭの細胞外領域である。いくつかの場合において、ＣＡＭは、カルシウム非依存性接着分子であり、例えば、いくつかの場合において、ＣＡＭは、免疫グロブリンスーパーファミリーＣＡＭである。いくつかの場合において、ＣＡＭは、カルシウム依存性接着分子であり、例えば、ＣＡＭは、インテグリン、カドヘリンまたはセレクチンである。いくつかの場合において、特異的結合対の第１のメンバーは、インテグリンである。いくつかの場合において、特異的結合対の第１のメンバーは、カドヘリン、例えば、Ｅ－カドヘリン、Ｐ－カドヘリン、Ｎ－カドヘリン、Ｒ－カドヘリン、Ｍ－カドヘリンなどである。いくつかの場合において、特異的結合対の第１のメンバーは、セレクチン、例えば、Ｅ－セレクチン、Ｌ－セレクチンまたはＰ－セレクチンである。ＣＡＭの結合断片を特異的結合対の第１のメンバーに使用することができる。

【０１２３】

特異的結合対の第１のメンバーがＣＡＭである場合、特異的結合対の第２のメンバーは、ＥＣＭの構成成分またはＣＡＭに結合する細胞表面分子である。例えば、特異的結合対の第１のメンバーがインテグリンである場合、特異的結合対の第２のメンバーは、コラーゲン、フィブリノゲン、フィブロネクチンまたはビトロネクチンの構成成分である。別の例として、特異的結合対の第１のメンバーがカドヘリンである場合、特異的結合対の第２のメンバーは、カドヘリンが結合する細胞表面抗原である。別の例として、特異的結合対の第１のメンバーがセレクチンである場合、特異的結合対の第２のメンバーは、フコシル化炭水化物である。

【０１２４】

リガンド

いくつかの場合において、特異的結合対の第１のメンバーは、受容体のリガンドである。リガンドには、ポリペプチド、核酸、糖タンパク質、小分子、炭水化物、脂質、糖脂質、リポタンパク質、リポ多糖体などが含まれる。いくつかの場合において、リガンドは、可溶性である。

【０１２５】

リガンドには、サイトカイン（例えば、ＩＬ－１３、など）、成長因子（例えば、ヘレグリン、血管内皮細胞増殖因子（ＶＥＧＦ）など）、ペプチドホルモン、インテグリン結合ペプチド（例えば、配列Ａｒｇ－Ｇｌｙ－Ａｓｐを含むペプチド）、Ｎ－グリカンなどが含まれるが、これらに限定されない。

【０１２６】

本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの特異的結合対のメンバーがリガンドである場合、条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドは、特異的結合対の第２のメンバーの存在下で活性化することができ、特異的結合対の第２のメンバーは、リガンドの受容体である。例えば、リガンドがＶＥＧＦである場合、特異的結合対の第２のメンバーは、可溶性ＶＥＧＦ受容体を含むＶＥＧＦ受容体であり得る。あるいは、特異的結合対の第１のメンバーはＶＥＧＦ受容体であり得、特異的結合対の第１のメンバーはＶＥＧＦであり得る。別の例として、リガンドがヘレグリンである場合、特異的結合対の第２のメンバーは、Ｈｅｒ２であり得る。

【０１２７】

特異的結合対の第１のメンバーがリガンドである場合、特異的結合対の第２のメンバーは、リガンドと結合する分子であり、例えば、特異的結合対の第２のメンバーは、リガンドに特異的に結合する抗体、リガンドの受容体などである。

【０１２８】

特異的結合対の第１のメンバーがリガンドである場合、いくつかの場合において、特異的結合対の第２のメンバー（リガンドと結合する分子）は、可溶性である。いくつかの場合において、特異的結合対の第２のメンバーが膜結合しており、例えば、いくつかの場合において、特異的結合対の第２のメンバーは、細胞の表面上に存在する。いくつかの場合において、特異的結合対の第２のメンバーは、不溶性支持体上に固定化されており、不溶性支持体は、種々の材料（例えば、ポリエチレン、ポリスチレン、ポリビニルピロリドン、

ポリカーボネート、ニトロセルロースなど）のいずれかを含むことができ、不溶性支持体は、種々の形態、例えば、プレート、組織培養皿、カラムなどであり得る。いくつかの場合において、特異的結合対の第２のメンバーは、無細胞環境内に存在する。

【０１２９】

抗原

いくつかの場合において、特異的結合対の第１のメンバーは、抗体が特異的に結合する抗原である。抗原は、任意の抗原、例えば、天然（内因性）抗原、合成抗原（例えば、天然抗原とはもはや同じでないように改変されたもの、その天然状態から改変されたものなど）などであり得る。

【０１３０】

本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの特異的結合対のメンバーが抗原である場合、条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドは、特異的結合対の第２のメンバーの存在下で活性化することができ、この場合、特異的結合対の第２のメンバーは、抗原に結合する抗体（抗体ベースの認識足場）である。

【０１３１】

いくつかの場合において、抗原は、疾患関連抗原、例えば、がん関連抗原、自己免疫疾患関連抗原、病原体関連抗原、炎症関連抗原などである。

【０１３２】

例えば、特異的結合対の第２のメンバーががん関連抗原に対して特異的な抗体である場合、抗原は、がん関連抗原であり得、がん関連抗原には、例えば、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ３８、ＣＤ３０、Ｈｅｒ２／ｎｅｕ／ＥＲＢＢ２、ＣＡ１２５、ＭＵＣ－１、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）、ＣＤ４４表面接着分子、メソテリン、癌胎児性抗原（ＣＥＡ）、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、血管内皮細胞増殖因子受容体２（ＶＥＧＦＲ２）、高分子黒色腫関連抗原（ＨＭＷ－ＭＡＡ）、ＭＡＧＥ－Ａ１、ＩＬ－１３Ｒ－ａ２、ＧＤ２などが含まれる。がん関連抗原にはまた、例えば、４－１ＢＢ、５Ｔ４、腺癌抗原、α－フェトプロテイン、ＢＡＦＦ、Ｂ－リンパ腫細胞、Ｃ２４２抗原、ＣＡ－１２５、炭酸脱水酵素９（ＣＡ－ＩＸ）、Ｃ－ＭＥＴ、ＣＣＲ４、ＣＤ１５２、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２００、ＣＤ２２、ＣＤ２２１、ＣＤ２３（ＩｇＥ受容体）、ＣＤ２８、ＣＤ３０（ＴＮＦＲＳＦ８）、ＣＤ３３、ＣＤ４、ＣＤ４０、ＣＤ４４　ｖ６、ＣＤ５１、ＣＤ５２、ＣＤ５６、ＣＤ７４、ＣＤ８０、ＣＥＡ、ＣＮＴＯ８８８、ＣＴＬＡ－４、ＤＲＳ、ＥＧＦＲ、ＥｐＣＡＭ、ＣＤ３、ＦＡＰ、フィブロネクチンエクストラドメイン－Ｂ、葉酸受容体１、ＧＤ２、ＧＤ３ガングリオシド、糖タンパク質７５、ＧＰＮＭＢ、ＨＥＲ２／ｎｅｕ、ＨＧＦ、ヒト細胞分散因子受容体キナーゼ、ＩＧＦ－１受容体、ＩＧＦ－Ｉ、ＩｇＧ１、Ｌ１－ＣＡＭ、ＩＬ－１３、ＩＬ－６、インスリン様成長因子Ｉ受容体、インテグリンα５β１、インテグリンαｖβ３、ＭＯＲＡｂ－００９、ＭＳ４Ａ１、ＭＵＣ１、ムチンＣａｎＡｇ、Ｎ－グリコリルノイラミン酸、ＮＰＣ－１Ｃ、ＰＤＧＦ－Ｒα、ＰＤＬ１９２、ホスファチジルセリン、前立腺癌細胞、ＲＡＮＫＬ、ＲＯＮ、ＲＯＲ１、ＳＣＨ　９００１０５、ＳＤＣ１、ＳＬＡＭＦ７、ＴＡＧ－７２、テネイシンＣ、ＴＧＦβ２、ＴＧＦ－β、ＴＲＡＩＬ－Ｒ１、ＴＲＡＩＬ－Ｒ２、腫瘍抗原ＣＴＡＡ１６．８８、ＶＥＧＦ－Ａ、ＶＥＧＦＲ－１、ＶＥＧＦＲ２及びビメンチンが含まれる。

【０１３３】

抗原は、炎症性疾患に関連し得る。炎症性疾患に関連する抗原の非限定的な例には、例えば、ＡＯＣ３（ＶＡＰ－１）、ＣＡＭ－３００１、ＣＣＬ１１（エオタキシン－１）、ＣＤ１２５、ＣＤ１４７（ベイシジン）、ＣＤ１５４（ＣＤ４０Ｌ）、ＣＤ２、ＣＤ２０、ＣＤ２３（ＩｇＥ受容体）、ＣＤ２５（ＩＬ－２受容体のα鎖）、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ５、ＩＦＮ－α、ＩＦＮ－γ、ＩｇＥ、ＩｇＥ　Ｆｃ領域、ＩＬ－１、ＩＬ－１２、ＩＬ－２３、ＩＬ－１３、ＩＬ－１７、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－２２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－６受容体、インテグリンα４、インテグリンα４β７、ＬＦＡ－１（ＣＤ１１ａ）、ミオスタチン、ＯＸ－４０、スクレロスチン、ＳＯＳＴ、ＴＧＦβ

１、ＴＮＦ－α及びＶＥＧＦ－Ａが挙げられる。
【０１３４】
特異的結合対の第１のメンバーが抗原である場合、特異的結合対の第２のメンバーは、抗体ベースの足場（例えば、抗体）または非抗体ベースの足場であり得る。いくつかの場合において、特異的結合対の第２のメンバーは、細胞の表面上に存在する。いくつかの場合において、特異的結合対の第２のメンバーは、不溶性支持体上に固定化されている。いくつかの場合において、特異的結合対の第２のメンバーは、可溶性である。いくつかの場合において、特異的結合対の第２のメンバーは、細胞外環境（例えば、細胞外マトリックス）内に存在する。いくつかの場合において、特異的結合対の第２のメンバーは、人工マトリックス内に存在する。いくつかの場合において、特異的結合対の第２のメンバーは、無細胞環境内に存在する。
【０１３５】
非抗体ベースの認識足場の標的
いくつかの場合において、特異的結合対の第１のメンバーは、非抗体ベースの足場の標的である。標的には、例えば、ポリペプチド、核酸、糖タンパク質、小分子、炭水化物、脂質、糖脂質、リポタンパク質、リポ多糖体などが含まれる。
【０１３６】
特異的結合対の第１のメンバーが非抗体ベースの足場の標的である場合、特異的結合対の第２のメンバーは、非抗体ベースの足場である。
【０１３７】
受容体
いくつかの場合において、特異的結合対の第１のメンバーは、受容体である。いくつかの場合において、受容体は、成長因子受容体である。いくつかの場合において、受容体は、サイトカイン受容体である。いくつかの場合において、受容体は、細胞上の共受容体に結合する細胞表面受容体である。いくつかの場合において、受容体は、神経伝達物質受容体である。いくつかの場合において、受容体は、細胞外マトリックス構成成分に結合する。いくつかの場合において、受容体は、免疫グロブリンＦｃ受容体である。
【０１３８】
好適な受容体には、成長因子受容体（例えば、ＶＥＧＦ受容体）、キラー細胞レクチン様受容体サブファミリーＫメンバー１（ＮＫＧ２Ｄ）ポリペプチド（ＭＩＣＡ、ＭＩＣＢ及びＵＬＢ６の受容体）、サイトカイン受容体（例えば、ＩＬ－１３受容体、ＩＬ－２受容体など）、上皮成長因子（ＥＧＦ）受容体、Ｈｅｒ２、ＣＤ２７、天然細胞傷害受容体（ＮＣＲ）（例えば、ＮＫＰ３０（ＮＣＲ３／ＣＤ３３７）ポリペプチド（ＨＬＡ－Ｂ関連転写物３（ＢＡＴ３）及びＢ７－Ｈ６の受容体）など）、Ｔ細胞抗原受容体、ジヒドロ葉酸受容体、キメラサイトカイン受容体、Ｆｃ受容体、細胞外マトリックス受容体（例えば、インテグリン）、細胞接着受容体（例えば、カドヘリン）、正の共受容体（例えば、ＣＤ２８）及び負の（免疫抑制性）共受容体（例えば、ＰＤ１）の両方を含む免疫調節受容体、サイトカイン受容体、ならびに免疫調節分子の受容体（例えば、ＴＧＦβ）、などが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの場合において、受容体は、野生型受容体と比較して切断されている。
【０１３９】
特異的結合対の第１のメンバーが受容体である場合、特異的結合対の第２のメンバーは受容体の標的であり、標的は受容体のリガンドまたは共受容体であり得る。いくつかの場合において、特異的結合対の第２のメンバーは、細胞の表面上に存在する。いくつかの場合において、特異的結合対の第２のメンバーは、不溶性支持体上に固定化されている。いくつかの場合において、特異的結合対の第２のメンバーは、可溶性である。いくつかの場合において、特異的結合対の第２のメンバーは、細胞外環境（例えば、細胞外マトリックス）内に存在する。いくつかの場合において、特異的結合対の第２のメンバーは、人工マトリックス内に存在する。いくつかの場合において、特異的結合対の第２のメンバーは、無細胞環境内に存在する。

【０１４０】
ヒンジ領域
いくつかの場合において、当該条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの第１のポリペプチドは、ヒンジ領域（本明細書中、「スペーサー」とも称される）を含み、ヒンジ領域は、抗原結合ドメインと膜貫通ドメインとの間に介在する。いくつかの場合において、ヒンジ領域は、免疫グロブリン重鎖ヒンジ領域である。いくつかの場合において、ヒンジ領域は、受容体に由来するヒンジ領域ポリペプチド（例えば、ＣＤ８由来ヒンジ領域）である。
【０１４１】
ヒンジ領域は、約４アミノ酸～約５０アミノ酸、例えば、約４アミノ酸～約１０アミノ酸、約１０アミノ酸～約１５アミノ酸、約１５アミノ酸～約２０アミノ酸、約２０アミノ酸～約２５アミノ酸、約２５アミノ酸～約３０アミノ酸、約３０アミノ酸～約４０アミノ酸、または約４０アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有し得る。
【０１４２】
好適なスペーサーは、容易に選択することができ、４アミノ酸～１０アミノ酸、５アミノ酸～９アミノ酸、６アミノ酸～８アミノ酸、または７アミノ酸～８アミノ酸を含む、１アミノ酸（例えば、Ｇｌｙ）～２０アミノ酸、２アミノ酸～１５アミノ酸、３アミノ酸～１２アミノ酸などの複数の好適な長さのいずれかであり得、１、２、３、４、５、６または７アミノ酸であり得る。
【０１４３】
例示的なスペーサーには、グリシンポリマー（Ｇ）$_n$、グリシン－セリンポリマー（例えば、（ＧＳ）$_n$、（ＧＳＧＧＳ）$_n$（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５１６）及び（ＧＧＧＳ）$_n$（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５１７）（式中、ｎは、少なくとも１の整数である）を含む）、グリシン－アラニンポリマー、アラニン－セリンポリマー、及び当該技術分野において知られている他の柔軟性のあるリンカーが含まれる。グリシン及びグリシン－セリンポリマーを使用することができ、ＧｌｙとＳｅｒの両方は、比較的非構造的であり、したがって、構成成分間の中間テザーとして機能することができる。グリシンポリマーを使用することができ、グリシンは、更にアラニンよりも極めて多くのφ－ψ空間を利用でき、長い側鎖を持つ残基よりも制限が少ない（Ｓｃｈｅｒａｇａ，Ｒｅｖ．Ｃｏｍｐｕｔａｔｉｏｎａｌ　Ｃｈｅｍ．１１１７３－１４２（１９９２）参照）。例示的なスペーサーは、限定するものではないが、ＧＧＳＧ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５１８）、ＧＧＳＧＧ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５１９）、ＧＳＧＳＧ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５２０）、ＧＳＧＧＧ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５２１）、ＧＧＧＳＧ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５２２）、ＧＳＳＳＧ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５２３）などを含むアミノ酸配列を含み得る。
【０１４４】
いくつかの場合において、当該条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの第１のポリペプチド中のヒンジ領域は、少なくとも１つのシステインを含む。例えば、いくつかの場合において、ヒンジ領域は、配列Ｃｙｓ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｃｙｓを含み得る。第１の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドのヒンジ領域中のシステインは、存在する場合、第２の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチド中のヒンジ領域とのジスルフィド結合を形成するために利用可能であり得る。
【０１４５】
免疫グロブリンのヒンジ領域のアミノ酸配列は、当該技術分野において知られており、例えば、Ｔａｎ　ｅｔ　ａｌ．（１９９０）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８７：１６２、及びＨｕｃｋ　ｅｔ　ａｌ．（１９８６）Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．１４：１７７９を参照されたい。非限定的な例として、免疫グロブリンのヒンジ領域は、次のアミノ酸配列のうちの１つを含み得る：ＤＫＴＨＴ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５２４）、ＣＰＰＣ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５２５）、
CPEPKSCDTPPPCPR (SEQ ID NO:526)

（例えば、Ｇｌａｓｅｒ　ｅｔ　ａｌ．（２００５）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２８０：４

１４９４参照）、
ELKTPLGDTTHT (SEQ ID NO:527);
KSCDKTHTCP (SEQ ID NO:528); KCCVDCP (SEQ ID NO:529); KYGPPCP (SEQ ID NO:530);
EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:531)

（ヒトＩｇＧ１ヒンジ）、
ERKCCVECPPCP (SEQ ID NO:532)

（ヒトＩｇＧ２ヒンジ）、
ELKTPLGDTTHTCPRCP (SEQ ID NO:533)

（ヒトＩｇＧ３ヒンジ）、
SPNMVPHAHHAQ (SEQ ID NO:534)

（ヒトＩｇＧ４ヒンジ）など。

【０１４６】

ヒンジ領域は、ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３またはＩｇＧ４のヒンジ領域のアミノ酸配列を含み得る。ヒンジ領域は、野生型（天然）ヒンジ領域と比較して、１つ以上のアミノ酸置換及び／または挿入及び／または欠失を含み得る。例えば、ヒトＩｇＧ１ヒンジのＨｉｓ２２９は、Ｔｙｒで置換することができ、これにより、ヒンジ領域は、配列
EPKSCDKTYTCPPCP (SEQ ID NO:535)

を含む。例えば、Ｙａｎ　ｅｔ　ａｌ．（２０１２）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２８７：５８９１を参照されたい。

【０１４７】

ヒンジ領域は、ヒトＣＤ８に由来するアミノ酸配列を含み得、例えば、ヒンジ領域は、アミノ酸配列：
TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD (SEQ ID NO:536)

またはそのバリアントを含み得る。

【０１４８】

膜貫通ドメイン

本開示のＣＡＲの第１及び第２のポリペプチドは、真核細胞膜への挿入のための膜貫通ドメインを含む。第１のポリペプチドの膜貫通ドメインは、抗原結合ドメインと共刺激ドメインとの間に介在する。第１のポリペプチドがヒンジ領域を含む場合、膜貫通ドメインは、ヒンジ領域と共刺激ドメインとの間に介在し、したがって、第１のポリペプチドは、アミノ末端（Ｎ末端）からカルボキシル末端（Ｃ末端）に向かって順番に、抗原結合ドメイン、ヒンジ領域、膜貫通ドメイン、第１の共刺激ドメイン及び二量体化因子結合対の第１のメンバーを含む。

【０１４９】

第２のポリペプチドの膜貫通ドメインは、ポリペプチドのＮ末端またはＮ末端付近にあり、したがって、第２のポリペプチドは、Ｎ末端からＣ末端に向かって順番に、膜貫通ドメイン、第２の共刺激ドメイン、二量体化因子結合対の第２のメンバー及び細胞内シグナル伝達ドメインを含む。

【０１５０】

真核細胞（例えば、哺乳動物細胞）の細胞膜へのポリペプチドの挿入を提供する任意の膜貫通（ＴＭ）ドメインが使用に適している。１つの非限定的な例として、
IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC (SEQ ID NO:537)

のＴＭ配列を使用することができる。好適なＴＭ配列の更なる非限定的な例には、ａ）ＣＤ８β由来：
LGLLVAGVLVLLVSLGVAIHLCC (SEQ ID NO:538)

、ｂ）ＣＤ４由来：
ALIVLGGVAGLLLFIGLGIFFCVRC (SEQ ID NO:539)

、ｃ）ＣＤ３ζ由来：
LCYLLDGILFIYGVILTALFLRV (SEQ ID NO:540)

、ｄ）ＣＤ２８由来：
WVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV (SEQ ID NO:541)

、ｅ）ＣＤ１３４（ＯＸ４０）由来：
VAAILGLGLVLGLLGPLAILLALYLL (SEQ ID NO:542)

、及びｆ）ＣＤ７由来：
ALPAALAVISFLLGLGLGVACVLA (SEQ ID NO:543)

が挙げられる。

【０１５１】

リンカー

いくつかの場合において、当該ＣＡＲの第１のポリペプチドは、任意の２つの隣接するドメインの間にリンカーを含む。例えば、リンカーは、第１のポリペプチドの膜貫通ドメインと第１の共刺激ドメインとの間に配置され得る。別の例として、リンカーは、第１のポリペプチドの第１の共刺激ドメインと二量体化因子結合対の第１のメンバーとの間に配置され得る。別の例として、リンカーは、第２のポリペプチドの膜貫通ドメインと第２の共刺激ドメインとの間に配置され得る。別の例として、リンカーは、第２のポリペプチドの第２の共刺激ドメインと二量体化因子結合対の第２のメンバーとの間に配置され得る。別の例として、リンカーは、第２のポリペプチドの二量体化因子結合対の第２のメンバーと細胞内シグナル伝達ドメインとの間に配置され得る。

【０１５２】

リンカーペプチドは、様々なアミノ酸配列のうちのいずれかを有し得る。タンパク質は、概して柔軟性のあるスペーサーペプチドによって連結され得るが、他の化学連結を除外するものではない。リンカーは、約６～約４０アミノ酸長、または約６～約２５アミノ酸長のペプチドであり得る。これらのリンカーは、タンパク質を連結するために、合成リンカーコードオリゴヌクレオチドを使用して生成することができる。ある程度の柔軟性を有するペプチドリンカーが使用され得る。連結ペプチドは、好適なリンカーが概して柔軟性のあるペプチドをもたらす配列を有するということに留意した上で、実質的には任意のアミノ酸配列を有し得る。柔軟性のあるペプチドの作製には、グリシン及びアラニンなどの小さなアミノ酸が有用である。そのような配列の作製は、当業者には日常の手法である。

【０１５３】

好適なリンカーは、容易に選択することができ、１アミノ酸（例えば、Ｇｌｙ）～２０アミノ酸、２アミノ酸～１５アミノ酸、４アミノ酸～１０アミノ酸、５アミノ酸～９アミノ酸、６アミノ酸～８アミノ酸、または７アミノ酸～８アミノ酸を含む、３アミノ酸～１２アミノ酸などの好適な異なる長さのいずれかであり得、１、２、３、４、５、６または７アミノ酸であり得る。

【０１５４】

例示的な柔軟性リンカーには、グリシンポリマー（Ｇ）$_n$、グリシン－セリンポリマー（例えば、（ＧＳ）$_n$、ＧＳＧＧＳ$_n$（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５１６）及びＧＧＧＳ$_n$（ＳＥ

ＱＩＤ ＮＯ：５１７）（式中、ｎは、少なくとも１の整数である）を含む）、グリシン－アラニンポリマー、アラニン－セリンポリマー、及び当該技術分野において知られている他の柔軟性リンカーが含まれる。グリシン及びグリシン－セリンポリマーは、当該アミノ酸がいずれも比較的非構造的であり、したがって、構成成分間の中間テザーとして機能することができるので、興味深い。グリシンポリマーは、グリシンが更にアラニンよりも極めて多くのφ－ψ空間を利用でき、長い側鎖を持つ残基よりも制限が少ないため、特に興味深い（Ｓｃｈｅｒａｇａ，Ｒｅｖ．Ｃｏｍｐｕｔａｔｉｏｎａｌ Ｃｈｅｍ．１１１７３－１４２（１９９２）参照）。例示的な柔軟性リンカーには、限定するものではないが、ＧＧＳＧ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５１８）、ＧＧＳＧＧ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５１９）、ＧＳＧＳＧ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５２０）、ＧＳＧＧＧ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５２１）、ＧＧＧＳＧ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５２２）、ＧＳＳＳＧ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５２３）などが含まれる。当業者であれば、上記の任意の要素に結合されるペプチドの設計が、完全にまたは部分的に柔軟性であるリンカーを含むことができ、したがって、リンカーが、柔軟性リンカーだけではなく、柔軟性のより低い構造をもたらす１つ以上の部分を含み得ることを認識するであろう。

【０１５５】

調節ドメイン

本開示のＣＡＲでの使用に好適な調節ドメインには、共刺激ドメインが含まれる。調節ドメインは、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドに存在しても存在しなくてもよい。したがって、本開示の特定の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチド（または本開示の多鎖型条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドのうちの１つ以上のポリペプチド鎖）は、０～６個またはそれ以上の調節ドメインを含み得る。例えば、いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドのポリペプチド鎖は、全体的に、０、１、２、３、４、５、６個またはそれ以上の調節ドメインを含み得る。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドのポリペプチド鎖は、個々に、０、１、２、３、４、５、６個またはそれ以上の調節ドメインを含み得る。特定の調節ドメインが条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの１つのポリペプチド鎖中に存在し得るが、別の鎖には存在しなくてもよい。いくつかの場合において、特定の調節ドメインが２鎖型条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの両方の鎖に存在し得る。更に、ポリペプチド上またはポリペプチド内の調節ドメインの位置は、特定の調節ドメインがポリペプチドの終端（例えば、Ｎ末端またはＣ末端の終端）またはポリペプチド内の本質的に任意の適切な位置、例えば、膜貫通ドメインに隣接する位置、細胞内シグナル伝達ドメインに隣接する位置、１つ以上の他の調節ドメインに隣接する位置などに配置され得るので、大きく変わり得る。

【０１５６】

いくつかの場合において、当該ＣＡＲの第１のポリペプチド上の調節ドメインは、ＣＡＲの第２のポリペプチドの調節ドメインと実質的に同じアミノ酸配列を有する。例えば、いくつかの場合において、ＣＡＲの第１のポリペプチド上の調節ドメインは、ＣＡＲの第２のポリペプチド上の調節ドメインのアミノ酸配列に対して、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む。当該ＣＡＲの第１のポリペプチドの調節ドメインは、当該ＣＡＲの第２のポリペプチドの調節ドメインと実質的に同じ長さを有し得、例えば、第１及び第２の調節ドメインは、互いの長さが１０アミノ酸未満、または５アミノ酸未満異なり得る。いくつかの場合において、第１及び第２の調節ドメインは、同じ長さを有する。

【０１５７】

当該ＣＡＲの第１及び第２のポリペプチド中に含めるのに好適な調節ドメインは、約３０アミノ酸～約７０アミノ酸（ａａ）の長さを有し得、例えば、調節ドメインは、約３０アミノ酸～約３５アミノ酸、約３５アミノ酸～約４０アミノ酸、約４０アミノ酸～約４５アミノ酸、約４５アミノ酸～約５０アミノ酸、約５０アミノ酸～約５５アミノ酸、約５５アミノ酸～約６０アミノ酸、約６０アミノ酸～約６５アミノ酸、または約６５アミノ酸～約７０アミノ酸の長さを有し得る。他の場合において、調節ドメインは、約７０アミノ酸～

約１００アミノ酸、約１００アミノ酸～約２００アミノ酸、または２００アミノ酸超の長さを有し得る。

【０１５８】

本開示のＣＡＲでの使用に好適な共刺激ドメインは、概して、受容体に由来するポリペプチドである。いくつかの実施形態において、共刺激ドメインは、ホモ二量体化する。当該共刺激ドメインは、膜貫通タンパク質の細胞内部分であり得る（すなわち、共刺激ドメインは、膜貫通タンパク質に由来し得る）。好適な共刺激ポリペプチドの非限定的な例には、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＯＸ－４０、ＢＴＬＡ、ＣＤ２７、ＣＤ３０、ＧＩＴＲ及びＨＶＥＭが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１５９】

いくつかの場合において、当該ＣＡＲの第１のポリペプチド上の共刺激ドメインは、ＣＡＲの第２のポリペプチドの共刺激ドメインと実質的に同じアミノ酸配列を有する。例えば、いくつかの場合において、ＣＡＲの第１のポリペプチド上の共刺激ドメインは、ＣＡＲの第２のポリペプチド上の共刺激ドメインのアミノ酸配列に対して、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む。当該ＣＡＲの第１のポリペプチドの共刺激ドメインは、当該ＣＡＲの第２のポリペプチドの共刺激ドメインと実質的に同じ長さを有し得、例えば、第１及び第２の共刺激ドメインは、互いの長さが１０アミノ酸未満、または５アミノ酸未満異なり得る。いくつかの場合において、第１及び第２の共刺激ドメインは、同じ長さを有する。

【０１６０】

当該ＣＡＲの第１及び第２のポリペプチド中に含めるのに好適な共刺激ドメインは、約３０アミノ酸～約７０アミノ酸（ａａ）の長さを有し得、例えば、共刺激ドメインは、約３０アミノ酸～約３５アミノ酸、約３５アミノ酸～約４０アミノ酸、約４０アミノ酸～約４５アミノ酸、約４５アミノ酸～約５０アミノ酸、約５０アミノ酸～約５５アミノ酸、約５５アミノ酸～約６０アミノ酸、約６０アミノ酸～約６５アミノ酸、または約６５アミノ酸～約７０アミノ酸の長さを有し得る。他の場合において、共刺激ドメインは、約７０アミノ酸～約１００アミノ酸、約１００アミノ酸～約２００アミノ酸、または２００アミノ酸超の長さを有し得る。

【０１６１】

いくつかの場合において、共刺激ドメインは、膜貫通タンパク質４－１ＢＢ（ＴＮＦＲＳＦ９、ＣＤ１３７、４－１ＢＢ、ＣＤｗ１３７、ＩＬＡなどとしても知られる）の細胞内部分に由来する。例えば、好適な共刺激ドメインは、次のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得る：

KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL (SEQ ID NO:544)

。これらの実施形態のいくつかにおいて、第１及び第２の両ポリペプチドの共刺激ドメインは、約３０アミノ酸～約３５アミノ酸、約３５アミノ酸～約４０アミノ酸、約４０アミノ酸～約４５アミノ酸、約４５アミノ酸～約５０アミノ酸、約５０アミノ酸～約５５アミノ酸、約５５アミノ酸～約６０アミノ酸、約６０アミノ酸～約６５アミノ酸、または約６５アミノ酸～約７０アミノ酸の長さを有する。

【０１６２】

いくつかの場合において、共刺激ドメインは、膜貫通タンパク質ＣＤ２８（Ｔｐ４４としても知られる）の細胞内部分に由来する。例えば、好適な共刺激ドメインは、次のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得る：

FWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS (SEQ ID NO:545)

。これらの実施形態のいくつかにおいて、第１及び第２の両ポリペプチドの共刺激ドメインは、約３０アミノ酸～約３５アミノ酸、約３５アミノ酸～約４０アミノ酸、約４０アミノ酸～約４５アミノ酸、約４５アミノ酸～約５０アミノ酸、約５０アミノ酸～約５５アミノ酸、約５５アミノ酸～約６０アミノ酸、約６０アミノ酸～約６５アミノ酸、または約６５アミノ酸～約７０アミノ酸の長さを有する。

【０１６３】

いくつかの場合において、共刺激ドメインは、膜貫通タンパク質ＩＣＯＳ（ＡＩＬＩＭ、ＣＤ２７８及びＣＶＩＤ１としても知られる）の細胞内部分に由来する。例えば、好適な共刺激ドメインは、次のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得る：

TKKKYSSSVHDPNGEYMFMRAVNTAKKSRLTDVTL (SEQ ID NO:546)

。これらの実施形態のいくつかにおいて、第１及び第２の両ポリペプチドの共刺激ドメインは、約３０アミノ酸～約３５アミノ酸、約３５アミノ酸～約４０アミノ酸、約４０アミノ酸～約４５アミノ酸、約４５アミノ酸～約５０アミノ酸、約５０アミノ酸～約５５アミノ酸、約５５アミノ酸～約６０アミノ酸、約６０アミノ酸～約６５アミノ酸、または約６５アミノ酸～約７０アミノ酸の長さを有する。

【０１６４】

いくつかの場合において、共刺激ドメインは、膜貫通タンパク質ＯＸ－４０（ＴＮＦＲＳＦ４、ＲＰ５－９０２Ｐ８．３、ＡＣＴ３５、ＣＤ１３４、ＯＸ４０、ＴＸＧＰ１Ｌとしても知られる）の細胞内部分に由来する。例えば、好適な共刺激ドメインは、次のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得る：

RRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI (SEQ ID NO:547)

。これらの実施形態のいくつかにおいて、第１及び第２の両ポリペプチドの共刺激ドメインは、約３０アミノ酸～約３５アミノ酸、約３５アミノ酸～約４０アミノ酸、約４０アミノ酸～約４５アミノ酸、約４５アミノ酸～約５０アミノ酸、約５０アミノ酸～約５５アミノ酸、約５５アミノ酸～約６０アミノ酸、約６０アミノ酸～約６５アミノ酸、または約６５アミノ酸～約７０アミノ酸の長さを有する。

【０１６５】

いくつかの場合において、共刺激ドメインは、膜貫通タンパク質ＢＴＬＡ（ＢＴＬＡ１及びＣＤ２７２としても知られる）の細胞内部分に由来する。例えば、好適な共刺激ドメインは、次のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得る：

CCLRRHQGKQNELSDTAGREINLVDAHLKSEQTEASTRQNSQVLLSETGIYDNDPDLCFRMQEG

SEVYSNPCLEENKPGIVYASLNHSVIGPNSRLARNVKEAPTEYASICVRS (SEQ ID NO:548)

。

【０１６６】

いくつかの場合において、共刺激ドメインは、膜貫通タンパク質ＣＤ２７（Ｓ１５２、Ｔ１４、ＴＮＦＲＳＦ７及びＴｐ５５としても知られる）の細胞内部分に由来する。例えば、好適な共刺激ドメインは、次のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得る：

HQRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP (SEQ ID NO:549)

。これらの実施形態のいくつかにおいて、第１及び第２の両ポリペプチドの共刺激ドメインは、約３０アミノ酸～約３５アミノ酸、約３５アミノ酸～約４０アミノ酸、約４０アミノ酸～約４５アミノ酸、約４５アミノ酸～約５０アミノ酸、約５０アミノ酸～約５５アミノ酸、約５５アミノ酸～約６０アミノ酸、約６０アミノ酸～約６５アミノ酸、または約６５アミノ酸～約７０アミノ酸の長さを有する。

【０１６７】

いくつかの場合において、共刺激ドメインは、膜貫通タンパク質ＣＤ３０（ＴＮＦＲＳＦ８、Ｄ１Ｓ１６６Ｅ及びＫｉ－１としても知られる）の細胞内部分に由来する。例えば、好適な共刺激ドメインは、次のアミノ酸配列のうちの約１００アミノ酸～約１１０アミノ酸（ａａ）、約１１０アミノ酸～約１１５アミノ酸、約１１５アミノ酸～約１２０アミノ酸、約１２０アミノ酸～約１３０アミノ酸、約１３０アミノ酸～約１４０アミノ酸、約１４０アミノ酸～約１５０アミノ酸、約１５０アミノ酸～約１６０アミノ酸、または約１６０アミノ酸～約１８５アミノ酸の連続するストレッチに対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得る：

RRACRKRIRQKLHLCYPVQTSQPKLELVDSRPRRSSTQLRSGASVTEPVAEERGLMSQPLMETC

HSVGAAYLESLPLQDASPAGGPSSPRDLPEPRVSTEHTNNKIEKIYIMKADTVIVGTVKAELPEG

RGLAGPAEPELEEELEADHTPHYPEQETEPPLGSCSDVMLSVEEEGKEDPLPTAASGK (SEQ ID NO:550)

。

【０１６８】

いくつかの場合において、共刺激ドメインは、膜貫通タンパク質ＧＩＴＲ（ＴＮＦＲＳＦ１８、ＲＰ５－９０２Ｐ８．２、ＡＩＴＲ、ＣＤ３５７及びＧＩＴＲ－Ｄとしても知られる）の細胞内部分に由来する。例えば、好適な共刺激ドメインは、次のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得る：

HIWQLRSQCMWPRETQLLLEVPPSTEDARSCQFPEEERGERSAEEKGRLGDLWV (SEQ ID NO:551)

。これらの実施形態のいくつかにおいて、第１及び第２の両ポリペプチドの共刺激ドメインは、約３０アミノ酸～約３５アミノ酸、約３５アミノ酸～約４０アミノ酸、約４０アミノ酸～約４５アミノ酸、約４５アミノ酸～約５０アミノ酸、約５０アミノ酸～約５５アミノ酸、約５５アミノ酸～約６０アミノ酸、約６０アミノ酸～約６５アミノ酸、または約６５アミノ酸～約７０アミノ酸の長さを有する。

【０１６９】

いくつかの場合において、共刺激ドメインは、膜貫通タンパク質ＨＶＥＭ（ＴＮＦＲＳＦ１４、ＲＰ３－３９５Ｍ２０．６、ＡＴＡＲ、ＣＤ２７０、ＨＶＥＡ、ＨＶＥＭ、ＬＩＧＨＴＲ及びＴＲ２としても知られる）の細胞内部分に由来する。例えば、好適な共刺激ドメインは、次のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得る：

CVKRRKPRGDVVKVIVSVQRKRQEAEGEATVIEALQAPPDVTTVAVEETIPSFTGRSPNH (SEQ ID NO:552)

。これらの実施形態のいくつかにおいて、第１及び第２の両ポリペプチドの共刺激ドメインは、約３０アミノ酸～約３５アミノ酸、約３５アミノ酸～約４０アミノ酸、約４０アミノ酸～約４５アミノ酸、約４５アミノ酸～約５０アミノ酸、約５０アミノ酸～約５５アミ

ノ酸、約５５アミノ酸～約６０アミノ酸、約６０アミノ酸～約６５アミノ酸、または約６５アミノ酸～約７０アミノ酸の長さを有する。

【０１７０】

二量体化対

上述のように、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドは２つのポリペプチド鎖を含み、その１つ目は二量体化対の第１のメンバーを含み、２つ目は二量体化対の第２のメンバーを含む。二量体化対のメンバーの一方は、核内ホルモン受容体のリガンド結合ドメイン（ＬＢＤ）を含み得、二量体化対の他方のメンバーは、同じ核内ホルモン受容体のコレギュレーターペプチドを含み得る。二量体化対の第１及び第２のメンバーは、二量体化物質（例えば、核内ホルモンまたは核内ホルモンの機能的誘導体もしくはアナログ；本明細書中、「二量体化因子」とも称される）の存在下で、互いに結合し得、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの２つのポリペプチド鎖の二量体化をもたらし得る。二量体化対の第１のメンバーまたは二量体化対の第２のメンバーは、「二量体化ドメイン」と称されることもある。

【０１７１】

リガンド結合ドメイン（ＬＢＤ）

核内ホルモン受容体のリガンド結合ドメインは、ＥＲα、ＥＲβ、ＰＲ、ＡＲ、ＧＲ、ＭＲ、ＲＡＲα、ＲＡＲβ、ＲＡＲγ、ＴＲα、ＴＲβ、ＶＤＲ、ＥｃＲ、ＲＸＲα、ＲＸＲβ、ＲＸＲγ、ＰＰＡＲα、ＰＰＡＲβ、ＰＰＡＲγ、ＬＸＲα、ＬＸＲβ、ＦＸＲ、ＰＸＲ、ＳＸＲ、ＣＡＲ、ＳＦ－１、ＬＲＨ－１、ＤＡＸ－１、ＳＨＰ、ＴＬＸ、ＰＮＲ、ＮＧＦ１－Ｂα、ＮＧＦ１－Ｂβ、ＮＧＦ１－Ｂγ、ＲＯＲα、ＲＯＲβ、ＲＯＲγ、ＥＲＲα、ＥＲＲβ、ＥＲＲγ、ＧＣＮＦ、ＴＲ２／４、ＨＮＦ－４、ＣＯＵＰ－ＴＦα、ＣＯＵＰ－ＴＦβ及びＣＯＵＰ－ＴＦγを含むがこれらに限定されない、種々の核内ホルモン受容体のいずれかに由来し得る。

【０１７２】

核内ホルモン受容体の略語を次に示す。ＥＲ：エストロゲン受容体、ＰＲ：プロゲステロン受容体、ＡＲ：アンドロゲン受容体、ＧＲ：グルココルチコイド受容体、ＭＲ：ミネラルコルチコイド受容体、ＲＡＲ：レチノイン酸受容体、ＴＲα，β：甲状腺受容体、ＶＤＲ：ビタミンＤ３受容体、ＥｃＲ：エクジソン受容体、ＲＸＲ：レチノイン酸Ｘ受容体、ＰＰＡＲ：ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体、ＬＸＲ：肝臓Ｘ受容体、ＦＸＲ：ファルネソイドＸ受容体、ＰＸＲ／ＳＸＲ：プレグナンＸ受容体／ステロイド及び生体異物受容体、ＣＡＲ：構成的アドロストラン受容体、ＳＦ－１：ステロイド産生因子１、ＤＡＸ－１：Ｘ染色体上遺伝子量感受性性転換副腎低形成先天的必須領域遺伝子１、ＬＲＨ－１：肝臓受容体ホモログ１、ＳＨＰ：低分子ヘテロ二量体パートナー、ＴＬＸ：テイルレス遺伝子、ＰＮＲ：光受容体特異的核内受容体、ＮＧＦ１－Ｂ：神経成長因子、ＲＯＲ：ＲＡＲ関連オーファン受容体、ＥＲＲ：エストロゲン関連受容体、ＧＣＮＦ：胚細胞核因子、ＴＲ２／４：精巣受容体、ＨＮＦ－４：肝細胞核因子、ＣＯＵＰ－ＴＦ：トリ卵白アルブミン上流プロモーター転写因子。

【０１７３】

いくつかの場合において、本開示のヘテロ二量体ポリペプチドのポリペプチド鎖は、核内ホルモン受容体の単一のＬＢＤを含む。いくつかの場合において、本開示のヘテロ二量体ポリペプチドのポリペプチド鎖は、核内ホルモン受容体のＬＢＤを複数（２つ以上）含む。いくつかの場合において、本開示のヘテロ二量体ポリペプチドのポリペプチド鎖は、核内ホルモン受容体のＬＢＤを２つ含む。いくつかの場合において、本開示のヘテロ二量体ポリペプチドのポリペプチド鎖は、核内ホルモン受容体の３つのＬＢＤを含む。本開示のヘテロ二量体ポリペプチドのポリペプチド鎖が核内ホルモン受容体のＬＢＤを複数（２つ以上）含む場合、いくつかの場合において、複数のＬＢＤは、同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの場合において、２つ以上のＬＢＤは、直接的に、またはリンカーによって隔てられて、タンデムに並んでいる。

【０１７４】

ミネラルコルチコイド受容体
いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対のメンバーとして含めるのに好適なＬＢＤは、ミネラルコルチコイド受容体（ＭＲ）のＬＢＤである。例えば、いくつかの場合において、ＬＢＤは、図１Ａに示されるアミノ酸配列を有するＭＲのＬＢＤに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。
【０１７５】
１つの非限定的な例として、ＭＲのＬＢＤは、図１Ｆに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２００アミノ酸～２５０アミノ酸の長さを有する（例えば、２００アミノ酸～２２５アミノ酸、または２２５アミノ酸～２５０アミノ酸の長さを有し、例えば、２４８アミノ酸の長さを有する）。
【０１７６】
１つの非限定的な例として、ＭＲのＬＢＤは、図１Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２５０アミノ酸～２９９アミノ酸の長さを有する（例えば、２５０アミノ酸～２７５アミノ酸、または２７５アミノ酸～２９９アミノ酸の長さを有する）。
【０１７７】
１つの非限定的な例として、ＭＲのＬＢＤは、図１Ｃに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２００アミノ酸～２５０アミノ酸の長さを有する（例えば、２００アミノ酸～２２５アミノ酸、または２２５アミノ酸～２５０アミノ酸の長さを有し、例えば、２４８アミノ酸の長さを有する）。
【０１７８】
別の非限定的な例として、ＭＲのＬＢＤは、図１Ｄに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、Ｓ８１０Ｌ置換を有し（アミノ酸ナンバリングは、図１Ａに示されるアミノ酸配列に基づく）、約２５０アミノ酸～２９９アミノ酸の長さを有する（例えば、２５０アミノ酸～２７５アミノ酸、または２７５アミノ酸～２９９アミノ酸の長さを有する）。
【０１７９】
１つの非限定的な例として、ＭＲのＬＢＤは、図１Ｃに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、Ｓ８１０Ｌ置換を有し（アミノ酸ナンバリングは、図１Ａに示されるアミノ酸配列に基づく）、約２００アミノ酸～２５０アミノ酸の長さを有する（例えば、２００アミノ酸～２２５アミノ酸、または２２５アミノ酸～２５０アミノ酸の長さを有し、例えば、２４８アミノ酸の長さを有する）。
【０１８０】
いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＭＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、アミノ酸配列
SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:2)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約２１アミノ酸

～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、２１アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸を有する）。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第２のメンバーがＭＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第１のメンバーは、アミノ酸配列
SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:2)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約２１アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、２１アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸を有する）。

【０１８１】

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＭＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、アミノ酸配列
QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:6)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約２１アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、２１アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸を有する）。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第２のメンバーがＭＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第１のメンバーは、アミノ酸配列
QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:6)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約２１アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、２１アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸を有する）。

【０１８２】

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＭＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、アミノ酸配列
SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:7)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約２１アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、２１アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸を有する）。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第２のメンバーがＭＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第１のメンバーは、アミノ酸配列
SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:7)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約２１アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、２１アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸

を有する）。
【０１８３】
アンドロゲン受容体
いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対のメンバーとして含めるのに好適なＬＢＤは、アンドロゲン受容体（ＡＲ）のＬＢＤである。例えば、いくつかの場合において、ＬＢＤは、図２Ａに示されるアミノ酸配列を有するＡＲのＬＢＤに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。
【０１８４】
１つの非限定的な例として、ＡＲのＬＢＤは、図２Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２５０アミノ酸～３０１アミノ酸の長さを有する（例えば、２５０アミノ酸～２７５アミノ酸、または２７５アミノ酸～３０１アミノ酸の長さを有する）。
【０１８５】
１つの非限定的な例として、ＡＲのＬＢＤは、図２Ｃに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約１９０アミノ酸～２３０アミノ酸の長さを有する（例えば、１９０アミノ酸～２１０アミノ酸、または２１０アミノ酸～２３０アミノ酸の長さを有する）。
【０１８６】
１つの非限定的な例として、ＡＲのＬＢＤは、図２Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、Ｔ８７７Ａ置換を有し（アミノ酸ナンバリングは、図２Ａに示されるアミノ酸配列に基づく）、約２５０アミノ酸～３０１アミノ酸の長さを有する（例えば、２５０アミノ酸～２７５アミノ酸、または２７５アミノ酸～３０１アミノ酸の長さを有する）。
【０１８７】
１つの非限定的な例として、ＡＲのＬＢＤは、図２Ｃに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、Ｔ８７７Ａ置換を有し（アミノ酸ナンバリングは、図２Ａに示されるアミノ酸配列に基づく）、約１９０アミノ酸～２３０アミノ酸の長さを有する（例えば、１９０アミノ酸～２１０アミノ酸、または２１０アミノ酸～２３０アミノ酸の長さを有する）。
【０１８８】
１つの非限定的な例として、ＡＲのＬＢＤは、図２Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、Ｆ８７６Ｌ置換を有し（アミノ酸ナンバリングは、図２Ａに示されるアミノ酸配列に基づく）、約２５０アミノ酸～３０１アミノ酸の長さを有する（例えば、２５０アミノ酸～２７５アミノ酸、または２７５アミノ酸～３０１アミノ酸の長さを有する）。
【０１８９】
１つの非限定的な例として、ＡＲのＬＢＤは、図２Ｃに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、Ｆ８７６Ｌ置換を有し（アミノ酸ナンバリングは、図２Ａに示されるアミノ酸配列に基づく）、約１９０アミノ酸～２３０アミノ酸の長さを有する（例えば、１９０アミノ酸～２１０アミノ酸、または２１０アミノ酸～２３０アミノ酸の長さを有する）。

【０１９０】

１つの非限定的な例として、ＡＲのＬＢＤは、図２Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、Ｔ８７７Ａ及びＦ８７６Ｌ置換を有し（アミノ酸ナンバリングは、図２Ａに示されるアミノ酸配列に基づく）、約２５０アミノ酸～３０１アミノ酸の長さを有する（例えば、２５０アミノ酸～２７５アミノ酸、または２７５アミノ酸～３０１アミノ酸の長さを有する）。

【０１９１】

１つの非限定的な例として、ＡＲのＬＢＤは、図２Ｃに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、Ｔ８７７Ａ及びＦ８７６Ｌ置換を有し（アミノ酸ナンバリングは、図２Ａに示されるアミノ酸配列に基づく）、約１９０アミノ酸～２３０アミノ酸の長さを有する（例えば、１９０アミノ酸～２１０アミノ酸、または２１０アミノ酸～２３０アミノ酸の長さを有する）。

【０１９２】

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＡＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、アミノ酸配列
ESKGHKKLLQLLTCSSDDR (SEQ ID NO:3)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約１９アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、１９アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸を有する）。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第２のメンバーがＡＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第１のメンバーは、アミノ酸配列
ESKGHKKLLQLLTCSSDDR (SEQ ID NO:3)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約１９アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、１９アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸を有する）。

【０１９３】

プロゲステロン受容体

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対のメンバーとして含めるのに好適なＬＢＤは、プロゲステロン受容体（ＰＲ）のＬＢＤである。例えば、いくつかの場合において、ＬＢＤは、図３Ａに示されるアミノ酸配列を有するＰＲのＬＢＤに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０１９４】

１つの非限定的な例として、ＰＲのＬＢＤは、図３Ｄに示されるアミノ酸配列に対して、

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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２００アミノ酸～２５０アミノ酸の長さを有する（例えば、２００アミノ酸～２２５アミノ酸、または２２５アミノ酸～２５０アミノ酸の長さを有し、例えば、２４８アミノ酸の長さを有する）。

【０１９５】

１つの非限定的な例として、ＰＲのＬＢＤは、図３Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２００アミノ酸～２５６アミノ酸の長さを有する（例えば、２００アミノ酸～２２５アミノ酸、または２２５アミノ酸～２５６アミノ酸の長さを有し、例えば、２５６アミノ酸の長さを有する）。

【０１９６】

１つの非限定的な例として、ＰＲのＬＢＤは、図３Ｃに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２００アミノ酸～２５０アミノ酸の長さを有する（例えば、２００アミノ酸～２２５アミノ酸、または２２５アミノ酸～２５０アミノ酸の長さを有し、例えば、２４８アミノ酸の長さを有する）。

【０１９７】

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＰＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、アミノ酸配列
GHSFADPASNLGLEDIIRKALMGSF (SEQ ID NO:8)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約２５アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有する）。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第２のメンバーがＰＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第１のメンバーは、アミノ酸配列
GHSFADPASNLGLEDIIRKALMGSF (SEQ ID NO:8)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約２５アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有する）。

【０１９８】

甲状腺ホルモン受容体β

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対のメンバーとして含めるのに好適なＬＢＤは、甲状腺ホルモン受容体β（ＴＲβ）のＬＢＤである。例えば、いくつかの場合において、ＬＢＤは、図４Ａに示されるアミノ酸配列を有するＴＲβのＬＢＤに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０１９９】

１つの非限定的な例として、ＴＲβのＬＢＤは、図４Ｄに示されるアミノ酸配列のうちの１つに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２００アミノ酸～２５０アミノ酸の長さを有する（例えば、２００アミノ酸～２２５アミノ酸、２２５アミノ酸～２３０アミノ酸

、２３０アミノ酸～２４０アミノ酸、または２４０アミノ酸～２５０アミノ酸の長さを有する）。

【０２００】

１つの非限定的な例として、ＴＲβのＬＢＤは、図４Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２００アミノ酸～２６０アミノ酸の長さを有する（例えば、２００アミノ酸～２２５アミノ酸、または２２５アミノ酸～２６０アミノ酸の長さを有し、例えば、２６０アミノ酸の長さを有する）。

【０２０１】

１つの非限定的な例として、ＴＲβのＬＢＤは、図４Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２００アミノ酸～２４６アミノ酸の長さを有する（例えば、２００アミノ酸～２２５アミノ酸、または２２５アミノ酸～２４６アミノ酸の長さを有し、例えば、２４６アミノ酸の長さを有する）。

【０２０２】

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＴＲβのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、ＮＣＯＡ３／ＳＲＣ３ポリペプチドである。例えば、いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＴＲβのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、アミノ酸配列

CSSDDRGHSSLTNSPLDSSCKESSVSVTSPSGVSSSTSGGVSSTSNMHGSLLQEKHRILHKLLQNG
NSPAEVAKITAEATGKDTSSITSCGDGNVVKQEQLSPKKKENNALLRYLLDRDDPSDALSKELQ
PQVEGVDNKMSQCTSSTIPSSSQEKDPKIKTETSEEGSGDLDNLDAILGDLTSSDFYNNSISSNGS
HLGTKQQ (SEQ ID NO:553)

を含むコレギュレーターペプチドである。他の場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第２のメンバーがＴＲβのＬＢＤである場合、二量体化対の第１のメンバーは、ＮＣＯＡ３／ＳＲＣ３ポリペプチドである。いくつかの場合において、コレギュレーターペプチドは、アミノ酸配列

MHGSLLQEKHRILHKLLQNGNSPAEVAKITAEATGKDTSSITSCGDGNVVKQEQLSPKKKENNA
LLRYLLDRDDPSDA (SEQ ID NO:554)

を含む。

【０２０３】

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＴＲβのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、ＮＣＯＡ２／ＳＲＣ２ポリペプチドである。例えば、いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＴＲβのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、アミノ酸配列

STAPGSEVTIKQEPVSPKKKENALLRYLLDKDDTKDIGLPEITPKLERLDSKTDPASNTKLIAMKT
EKEEMSFEPGDQPGSELDNLEEILDDLQNSQLPQLFPDTRPGAPAGSVDKQAIINDLMQLTAENS
PVTPVGAQKTALRISQSTFNNPRPGQLGRLLPNQNLPLDITLQSPTGAGPFPPIRNSSPYSVIPQPG
MMGNQGMIGNQGNLGNSSTGMIGNSASRPTMPSGEWAPQSSAVRVTCAATTSAMNRPVQGG
MIRNPAASIPMRPSSQPGQRQTLQSQVMNIGPSELEMNMGGP (SEQ ID NO:555)

を含むコレギュレーターペプチドである。いくつかの場合において、本開示の条件付活性

ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第２のメンバーがＴＲβのＬＢＤである場合、二量体化対の第１のメンバーは、ＮＣＯＡ２／ＳＲＣ２ポリペプチドである。

【０２０４】

エストロゲン受容体α

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対のメンバーとして含めるのに好適なＬＢＤは、エストロゲン受容体α（ＥＲα）のＬＢＤである。例えば、いくつかの場合において、ＬＢＤは、図５Ａに示されるアミノ酸配列を有するＥＲαのＬＢＤに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０２０５】

１つの非限定的な例として、ＥＲαのＬＢＤは、図５Ｈに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２００アミノ酸～２４０アミノ酸の長さを有する（例えば、２００アミノ酸～２２５アミノ酸、２２５アミノ酸～２３０アミノ酸、２３０アミノ酸～２３５アミノ酸、または２３５アミノ酸～２４０アミノ酸の長さを有する）。

【０２０６】

１つの非限定的な例として、ＥＲαのＬＢＤは、図５Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約１８０アミノ酸～２２９アミノ酸の長さを有する（例えば、１８０アミノ酸～２００アミノ酸、または２００アミノ酸～２２９アミノ酸の長さを有し、例えば、２２９アミノ酸の長さを有する）。

【０２０７】

１つの非限定的な例として、ＥＲαのＬＢＤは、図５Ｃに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２５０アミノ酸～３１４アミノ酸の長さを有する（例えば、２５０アミノ酸～２７５アミノ酸、２７５アミノ酸～３００アミノ酸、または３００アミノ酸～３１４アミノ酸の長さを有し、例えば、３１４アミノ酸の長さを有する）。

【０２０８】

１つの非限定的な例として、ＥＲαのＬＢＤは、図５Ｄに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約１９０アミノ酸～２３８アミノ酸の長さを有する（例えば、１９０アミノ酸～２２０アミノ酸、または２２０アミノ酸～２３８アミノ酸の長さを有し、例えば、２３８アミノ酸の長さを有する）。

【０２０９】

１つの非限定的な例として、ＥＲαのＬＢＤは、図５Ｅに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、Ｄ３５１Ｙ置換を有し（アミノ酸ナンバリングは、図５Ａに示されるアミノ酸配列に基づく）、約１８０アミノ酸～２２９アミノ酸の長さを有する（例えば、１８０アミノ酸～２００アミノ酸、または２００アミノ酸～２２９アミノ酸の長さを有し、例えば、２２９アミノ酸の長さを有する）。

【０２１０】

１つの非限定的な例として、ＥＲαのＬＢＤは、図５Ｆに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性

を有するアミノ酸配列を含み得、Ｄ３５１Ｙ置換を有し（アミノ酸ナンバリングは、図５Ａに示されるアミノ酸配列に基づく）、約２５０アミノ酸～３１４アミノ酸の長さを有する（例えば、２５０アミノ酸～２７５アミノ酸、２７５アミノ酸～３００アミノ酸、または３００アミノ酸～３１４アミノ酸の長さを有し、例えば、３１４アミノ酸の長さを有する）。

【０２１１】

１つの非限定的な例として、ＥＲαのＬＢＤは、図５Ｇに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、Ｄ３５１Ｙ置換を有し（アミノ酸ナンバリングは、図５Ａに示されるアミノ酸配列に基づく）、約１９０アミノ酸～２３８アミノ酸の長さを有する（例えば、１９０アミノ酸～２２０アミノ酸、または２２０アミノ酸～２３８アミノ酸の長さを有し、例えば、２３８アミノ酸の長さを有する）。

【０２１２】

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＥＲαのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、アミノ酸配列

DAFQLRQLILRGLQDD (SEQ ID NO:12)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約１６アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、１６アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有する）。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第２のメンバーがＥＲαのＬＢＤである場合、二量体化対の第１のメンバーは、アミノ酸配列

DAFQLRQLILRGLQDD (SEQ ID NO:12)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約１６アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、１６アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有する）。

【０２１３】

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＥＲαのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、アミノ酸配列

SPGSREWFKDMLS (SEQ ID NO:13)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約１３アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、１３アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有する）。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第２のメンバーがＥＲαのＬＢＤである場合、二量体化対の第１のメンバーは、アミノ酸配列

SPGSREWFKDMLS (SEQ ID NO:13)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約１３アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、１３アミノ酸

～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有する）。

【０２１４】

エストロゲン受容体β（ＥＲβ）

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対のメンバーとして含めるのに好適なＬＢＤは、エストロゲン受容体α（ＥＲβ）のＬＢＤである。例えば、いくつかの場合において、ＬＢＤは、図６Ａに示されるアミノ酸配列を有するＥＲβのＬＢＤに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０２１５】

１つの非限定的な例として、ＥＲβのＬＢＤは、図６Ｃに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２００アミノ酸～２４３アミノ酸の長さを有する（例えば、２００アミノ酸～２２５アミノ酸、２２５アミノ酸～２３０アミノ酸、２３０アミノ酸～２３５アミノ酸、または２３５アミノ酸～２４３アミノ酸の長さを有する）。

【０２１６】

１つの非限定的な例として、ＥＲβのＬＢＤは、図６Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２００アミノ酸～２４３アミノ酸の長さを有する（例えば、２００アミノ酸～２２５アミノ酸、２２５アミノ酸～２３０アミノ酸、２３０アミノ酸～２３５アミノ酸、または２３５アミノ酸～２４３アミノ酸の長さを有する）。

【０２１７】

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＥＲβのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、アミノ酸配列

PRQGSILYSMLTSAKQT (SEQ ID NO:9)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約１７アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、１７アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有する）。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第２のメンバーがＥＲβのＬＢＤである場合、二量体化対の第１のメンバーは、アミノ酸配列

PRQGSILYSMLTSAKQT (SEQ ID NO:9)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約１７アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、１７アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有する）。

【０２１８】

ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体γ

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対のメンバーとして含めるのに好適なＬＢＤは、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体γ（ＰＰＡＲ－γ）のＬＢＤである。例えば、いくつかの場合において、ＬＢＤは、図７Ａに

示されるアミノ酸配列を有するＰＰＡＲ－γのＬＢＤに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０２１９】

１つの非限定的な例として、ＰＰＡＲ－γのＬＢＤは、図７Ｅに示されるアミノ酸配列のうちの１つに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２００アミノ酸～２６９アミノ酸の長さを有する（例えば、２００アミノ酸～２２５アミノ酸、２２５アミノ酸～２５０アミノ酸、または２５０アミノ酸～２６９アミノ酸の長さを有する）。

【０２２０】

１つの非限定的な例として、ＰＰＡＲ－γのＬＢＤは、図７Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約１５０アミノ酸～２０２アミノ酸の長さを有する（例えば、１５０アミノ酸～１６０アミノ酸、１６０アミノ酸～１７０アミノ酸、１７０アミノ酸～１９０アミノ酸、または１９０アミノ酸～２０２アミノ酸の長さを有する）。

【０２２１】

１つの非限定的な例として、ＰＰＡＲ－γのＬＢＤは、図７Ｃに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２００アミノ酸～２６９アミノ酸の長さを有する（例えば、２００アミノ酸～２２５アミノ酸、２２５アミノ酸～２５０アミノ酸、または２５０アミノ酸～２６９アミノ酸の長さを有する）。

【０２２２】

１つの非限定的な例として、ＰＰＡＲ－γのＬＢＤは、図７Ｄに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２００アミノ酸～２６９アミノ酸の長さを有する（例えば、２００アミノ酸～２２５アミノ酸、２２５アミノ酸～２５０アミノ酸、または２５０アミノ酸～２７１アミノ酸の長さを有する）。

【０２２３】

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＰＰＡＲ－γのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、アミノ酸配列

CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS (SEQ ID NO:1)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約２５アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、２５アミノ酸～２８アミノ酸、２８アミノ酸～２９アミノ酸、２９アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有する）。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第２のメンバーがＰＰＡＲ－γのＬＢＤである場合、二量体化対の第１のメンバーは、アミノ酸配列

CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS (SEQ ID NO:1)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約１７アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、約２５アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、２５アミノ

酸～２８アミノ酸、２８アミノ酸～２９アミノ酸、２９アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有する）。

【０２２４】

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＰＰＡＲ－γのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、アミノ酸配列

PKKENNALLRYLLDRDDPSDV (SEQ ID NO:4)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約２１アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、２１アミノ酸～２３アミノ酸、２３アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有する）。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第２のメンバーがＰＰＡＲ－γのＬＢＤである場合、二量体化対の第１のメンバーは、アミノ酸配列

PKKENNALLRYLLDRDDPSDV (SEQ ID NO:4)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約１７アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、約２１アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、２１アミノ酸～２３アミノ酸、２３アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有する）。

【０２２５】

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＰＰＡＲ－γのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、アミノ酸配列

PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:11)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約２１アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、２１アミノ酸～２３アミノ酸、２３アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有する）。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第２のメンバーがＰＰＡＲ－γのＬＢＤである場合、二量体化対の第１のメンバーは、アミノ酸配列

PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:11)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約２１アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、約２１アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、２１アミノ酸～２３アミノ酸、２３アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有する）。

【０２２６】

グルココルチコイド受容体

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対のメンバーとして含めるのに好適なＬＢＤは、グルココルチコイド受容体（ＧＲ）のＬＢＤである。例えば、いくつかの場合において、ＬＢＤは、図８Ａに示されるアミノ酸配列を

有するＧＲのＬＢＤに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０２２７】

１つの非限定的な例として、ＧＲのＬＢＤは、図８Ｃに示されるアミノ酸配列のうちの１つに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２００アミノ酸～２４７アミノ酸の長さを有する（例えば、２００アミノ酸～２２５アミノ酸、２２５アミノ酸～２３０アミノ酸、２３０アミノ酸～２４０アミノ酸、または２４０アミノ酸～２４７アミノ酸の長さを有する）。

【０２２８】

１つの非限定的な例として、ＧＲのＬＢＤは、図８Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２００アミノ酸～２４７アミノ酸の長さを有する（例えば、２００アミノ酸～２２５アミノ酸、または２２５アミノ酸～２４７アミノ酸の長さを有し、例えば、２４７アミノ酸の長さを有する）。

【０２２９】

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＧＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、ＮＣＯＡ１／ＳＲＣ１ポリペプチドである。例えば、いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＧＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、アミノ酸配列

NYGTNPGTPPASTSPFSQLAANPEASLANRNSMVSRGMTGNIGGQFGTGINPQMQQNVFQYPG

AGMVPQGEANFAPSLSPGSSMVPMPIPPPQSSLLQQTPPASGYQSPDMKAWQQGAIGNNNVFSQ

AVQNQPTPAQPGVYNNMSITVSMAGGNTNVQNMNPMMAQMQMSSLQMPGMNTVCPEQIND

PALRHTGLYCNQLSSTDLLKTEADGTQQVQQVQVFADVQCTVNLVGGDPYLNQPGPLGTQKP

TSGPQTPQAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:556)

またはその断片を含む、ＮＣＯＡ１／ＳＲＣ１ポリペプチドである。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第２のメンバーがＧＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第１のメンバーは、ＮＣＯＡ１／ＳＲＣ１ポリペプチドである。

【０２３０】

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＧＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、ＮＣＯＡ２／ＳＲＣ２ポリペプチドである。例えば、いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＧＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、アミノ酸配列

KRHHHEVLRQGLAFSQIYRFSLSDGTLVAAQTKSKLIRSQTTNEPQLVISLHMLHREQNVCVMN
PDLTGQTMGKPLNPISSNSPAHQALCSGNPGQDMTLSSNINFPINGPKEQMGMPMGRFGGSGG
MNHVSGMQATTPQGSNYALKMNSPSQSSPGMNPGQPTSMLSPRHRMSPGVAGSPRIPPSQFSPA
GSLHSPVGVCSSTGNSHSYTNSSLNALQALSEGHGVSLGSSLASPDLKMGNLQNSPVNMNPPPL
SKMGSLDSKDCFGLYGEPSEGTTGQAESSCHPGEQKETNDPNLPPAVSSERADGQSRLHDSKGQ
TKLLQLLTTKSDQMEPSPLASSLSDTNKDSTGSLPGSGSTHGTSLKEKHKILHRLLQDSSSPVDL
AKLTAEATGKDLSQESSSTAPGSEVTIKQEPVSPKKKENALLRYLLDKDDTKDIGLPEITPKLERL
DSKTDPASNTKLIAMKTEKEEMSFEPGDQPGSELDNLEEILDDLQNSQLPQLFPDTRPGAPAGSV
DKQAIINDLMQLTAENSPVTPVGAQKTALRISQSTFNNPRPGQLGRLLPNQNLPLDITLQSPTGA
GPFPPIRNSSPYSVIPQPGMMGNQGMIGNQGNLGNSSTGMIGNSASRPTMPSGEWAPQSSAVRV
TCAATTSAMNRPVQGGMIRNPAASIPMRPSSQPGQRQTLQSQVMNIGPSELEMNMGGP (SEQ ID
NO:557)

またはその断片を含む、ＮＣＯＡ２／ＳＲＣ２ポリペプチドである。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第２のメンバーがＧＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第１のメンバーは、ＮＣＯＡ２／ＳＲＣ２ポリペプチドである。

【０２３１】

ビタミンＤ受容体

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対のメンバーとして含めるのに好適なＬＢＤは、ビタミンＤ受容体（ＶＤＲ）のＬＢＤである。例えば、いくつかの場合において、ＬＢＤは、図９Ａに示されるアミノ酸配列を有するＶＤＲのＬＢＤに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０２３２】

１つの非限定的な例として、ＶＤＲのＬＢＤは、図９Ｃに示されるアミノ酸配列のうちの１つに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２５０アミノ酸～３１０アミノ酸の長さを有する（例えば、２５０アミノ酸～２７５アミノ酸、２７５アミノ酸～３００アミノ酸、または３００アミノ酸～３１０アミノ酸の長さを有する）。

【０２３３】

１つの非限定的な例として、ＶＤＲのＬＢＤは、図９Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２５０アミノ酸～３０３アミノ酸の長さを有する（例えば、２５０アミノ酸～２７５アミノ酸、２７５アミノ酸～３００アミノ酸、または３００アミノ酸～３０３アミノ酸の長さを有する）。

【０２３４】

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＶＤＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、ＮＣＯＡ１／ＳＲＣ１ポリペプチドである。例えば、いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＶＤＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、アミノ酸配列

NYGTNPGTPPASTSPFSQLAANPEASLANRNSMVSRGMTGNIGGQFGTGINPQMQQNVFQYPG
AGMVPQGEANFAPSLSPGSSMVPMPIPPPQSSLLQQTPPASGYQSPDMKAWQQGAIGNNNVFSQ
AVQNQPTPAQPGVYNNMSITVSMAGGNTNVQNMNPMMAQMQMSSLQMPGMNTVCPEQIND
PALRHTGLYCNQLSSTDLLKTEADGTQQVQQVQVFADVQCTVNLVGGDPYLNQPGPLGTQKP
TSGPQTPQAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:558)

またはその断片を含む、ＮＣＯＡ１／ＳＲＣ１ポリペプチドである。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第２のメンバーがＶＤＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第１のメンバーは、ＮＣＯＡ１／ＳＲＣ１ポリペプチドである。

【０２３５】

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＶＤＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、ＮＣＯＡ２／ＳＲＣ２ポリペプチドである。例えば、いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＶＤＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、アミノ酸配列

KRHHHEVLRQGLAFSQIYRFSLSDGTLVAAQTKSKLIRSQTTNEPQLVISLHMLHREQNVCVMN
PDLTGQTMGKPLNPISSNSPAHQALCSGNPGQDMTLSSNINFPINGPKEQMGMPMGRFGGSGG
MNHVSGMQATTPQGSNYALKMNSPSQSSPGMNPGQPTSMLSPRHRMSPGVAGSPRIPPSQFSPA
GSLHSPVGVCSSTGNSHSYTNSSLNALQALSEGHGVSLGSSLASPDLKMGNLQNSPVNMNPPPL
SKMGSLDSKDCFGLYGEPSEGTTGQAESSCHPGEQKETNDPNLPPAVSSERADGQSRLHDSKGQ
TKLLQLLTTKSDQMEPSPLASSLSDTNKDSTGSLPGSGSTHGTSLKEKHKILHRLLQDSSSPVDL
AKLTAEATGKDLSQESSSTAPGSEVTIKQEPVSPKKKENALLRYLLDKDDTKDIGLPEITPKLERL
DSKTDPASNTKLIAMKTEKEEMSFEPGDQPGSELDNLEEILDDLQNSQLPQLFPDTRPGAPAGSV
DKQAIINDLMQLTAENSPVTPVGAQKTALRISQSTFNNPRPGQLGRLLPNQNLPLDITLQSPTGA
GPFPPIRNSSPYSVIPQPGMMGNQGMIGNQGNLGNSSTGMIGNSASRPTMPSGEWAPQSSAVRV
TCAATTSAMNRPVQGGMIRNPAASIPMRPSSQPGQRQTLQSQVMNIGPSELEMNMGGP (SEQ ID NO:559)

またはその断片を含む、ＮＣＯＡ２／ＳＲＣ２ポリペプチドである。例えば、いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＶＤＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、アミノ酸配列ＬＬＲＹＬＬＤＫ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５６０）を含むＮＣＯＡ２／ＳＲＣ２ポリペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約８アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、約８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２３アミノ酸、２３アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有する）。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第２のメンバーがＶＤＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第１のメンバーは、ＮＣＯＡ２／ＳＲＣ２ポリペプチドである。

【０２３６】

甲状腺ホルモン受容体α

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対のメンバーとして含めるのに好適なＬＢＤは、甲状腺ホルモン受容体α（ＴＲα）のＬＢＤである。例えば、いくつかの場合において、ＬＢＤは、図１０Ａに示されるアミノ酸配列

を有するＴＲαのＬＢＤに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０２３７】

１つの非限定的な例として、ＴＲαのＬＢＤは、図１０Ｃに示されるアミノ酸配列のうちの１つに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約１９０アミノ酸～約２４５アミノ酸の長さを有する（例えば、１９０アミノ酸～２１０アミノ酸、２１０アミノ酸～２３０アミノ酸、または２３０アミノ酸～２４５アミノ酸の長さを有する）。

【０２３８】

１つの非限定的な例として、ＴＲαのＬＢＤは、図１０Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約１９０アミノ酸～約２４３アミノ酸の長さを有する（例えば、１９０アミノ酸～２１０アミノ酸、２１０アミノ酸～２３０アミノ酸、または２３０アミノ酸～２４３アミノ酸の長さを有する）。

【０２３９】

ＴＲαに対して好適なコレギュレーターペプチドは、ＳＲＣ１ポリペプチドまたはその断片（例えば、ＳＲＣ１ポリペプチドに由来する８アミノ酸～５０アミノ酸長のペプチド）である。

【０２４０】

レチノイン酸受容体β

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対のメンバーとして含めるのに好適なＬＢＤは、レチノイン酸受容体β（ＲＡＲβ）のＬＢＤである。例えば、いくつかの場合において、ＬＢＤは、図１１Ａに示されるアミノ酸配列を有するＲＡＲβのＬＢＤに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０２４１】

１つの非限定的な例として、ＲＡＲβのＬＢＤは、図１１Ｃに示されるアミノ酸配列のうちの１つに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約１８０アミノ酸～約２３５アミノ酸の長さを有する（例えば、１８０アミノ酸～２００アミノ酸、２００アミノ酸～２２０アミノ酸、または２２０アミノ酸～２３５アミノ酸の長さを有する）。

【０２４２】

１つの非限定的な例として、ＲＡＲβのＬＢＤは、図１１Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約１８０アミノ酸～約２３１アミノ酸の長さを有する（例えば、１８０アミノ酸～２００アミノ酸、２００アミノ酸～２２０アミノ酸、または２２０アミノ酸～２３１アミノ酸の長さを有する）。

【０２４３】

ＲＡＲβに対して好適なコレギュレーターペプチドは、ＳＲＣ１ポリペプチドまたはその断片（例えば、ＳＲＣ１ポリペプチドに由来する８アミノ酸～５０アミノ酸長のペプチド）である。

【０２４４】

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＲＡＲβのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、ＮＣＯ

Ａ１／ＳＲＣ１ポリペプチドである。例えば、いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＲＡＲβのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、アミノ酸配列
NYGTNPGTPPASTSPFSQLAANPEASLANRNSMVSRGMTGNIGGQFGTGINPQMQQNVFQYPG
AGMVPQGEANFAPSLSPGSSMVPMPIPPPQSSLLQQTPPASGYQSPDMKAWQQGAIGNNNVFSQ
AVQNQPTPAQPGVYNNMSITVSMAGGNTNVQNMNPMMAQMQMSSLQMPGMNTVCPEQIND
PALRHTGLYCNQLSSTDLLKTEADGTQQVQQVQVFADVQCTVNLVGGDPYLNQPGPLGTQKP
TSGPQTPQAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:561)

またはその断片を含む、ＮＣＯＡ１／ＳＲＣ１ポリペプチドである。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第２のメンバーがＲＡＲβのＬＢＤである場合、二量体化対の第１のメンバーは、ＮＣＯＡ１／ＳＲＣ１ポリペプチドである。

【０２４５】

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＲＡＲβのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、ＮＣＯＡ２／ＳＲＣ２ポリペプチドである。例えば、いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＲＡＲβのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、アミノ酸配列
KRHHHEVLRQGLAFSQIYRFSLSDGTLVAAQTKSKLIRSQTTNEPQLVISLHMLHREQNVCVMN
PDLTGQTMGKPLNPISSNSPAHQALCSGNPGQDMTLSSNINFPINGPKEQMGMPMGRFGGSGG
MNHVSGMQATTPQGSNYALKMNSPSQSSPGMNPGQPTSMLSPRHRMSPGVAGSPRIPPSQFSPA
GSLHSPVGVCSSTGNSHSYTNSSLNALQALSEGHGVSLGSSLASPDLKMGNLQNSPVNMNPPPL
SKMGSLDSKDCFGLYGEPSEGTTGQAESSCHPGEQKETNDPNLPPAVSSERADGQSRLHDSKGQ
TKLLQLLTTKSDQMEPSPLASSLSDTNKDSTGSLPGSGSTHGTSLKEKHKILHRLLQDSSSPVDL
AKLTAEATGKDLSQESSSTAPGSEVTIKQEPVSPKKKENALLRYLLDKDDTKDIGLPEITPKLERL
DSKTDPASNTKLIAMKTEKEEMSFEPGDQPGSELDNLEEILDDLQNSQLPQLFPDTRPGAPAGSV
DKQAIINDLMQLTAENSPVTPVGAQKTALRISQSTFNNPRPGQLGRLLPNQNLPLDITLQSPTGA
GPFPPIRNSSPYSVIPQPGMMGNQGMIGNQGNLGNSSTGMIGNSASRPTMPSGEWAPQSSAVRV
TCAATTSAMNRPVQGGMIRNPAASIPMRPSSQPGQRQTLQSQVMNIGPSELEMNMGGP (SEQ ID NO:562)

またはその断片を含む、ＮＣＯＡ２／ＳＲＣ２ポリペプチドである。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第２のメンバーがＲＡＲβのＬＢＤである場合、二量体化対の第１のメンバーは、ＮＣＯＡ２／ＳＲＣ２ポリペプチドである。

【０２４６】

ファルネソイドＸ受容体

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対のメンバーとして含めるのに好適なＬＢＤは、ファルネソイドＸ受容体（ＦＸＲ）のＬＢＤである。例えば、いくつかの場合において、ＬＢＤは、図２２Ａに示されるアミノ酸配列を有するＦＸＲのＬＢＤに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０２４７】

１つの非限定的な例として、ＦＸＲのＬＢＤは、図２２Ｂに示されるアミノ酸配列に対し

て、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約１００アミノ酸～約１３６アミノ酸の長さを有する（例えば、１００アミノ酸～１１０アミノ酸、１１０アミノ酸～１２０アミノ酸、または１２０アミノ酸～１３６アミノ酸の長さを有する）。

【０２４８】

ＦＸＲに対して好適なコレギュレーターペプチドは、ＳＲＣ１ポリペプチドまたはその断片（例えば、ＳＲＣ１ポリペプチドに由来する８アミノ酸～５０アミノ酸長のペプチド）である。

【０２４９】

ＬＸＲ－α

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対のメンバーとして含めるのに好適なＬＢＤは、肝臓Ｘ受容体α（ＬＲＸα）のＬＢＤである。例えば、いくつかの場合において、ＬＢＤは、図２３Ａに示されるアミノ酸配列を有するＬＲＸαのＬＢＤに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０２５０】

１つの非限定的な例として、ＬＲＸαのＬＢＤは、図２３Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２００アミノ酸～約２６６アミノ酸の長さを有する（例えば、２００アミノ酸～２２０アミノ酸、２２０アミノ酸～２４０アミノ酸、または２４０アミノ酸～２６６アミノ酸の長さを有する）。

【０２５１】

ＬＲＸαに対して好適なコレギュレーターペプチドは、ＳＲＣ１ポリペプチドまたはその断片（例えば、ＳＲＣ１ポリペプチドに由来する８アミノ酸～５０アミノ酸長のペプチド）である。

【０２５２】

ＲＯＲγ

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対のメンバーとして含めるのに好適なＬＢＤは、レチノイド関連オーファン受容体γ（ＲＯＲγ）のＬＢＤである。例えば、いくつかの場合において、ＬＢＤは、図２４Ａに示されるアミノ酸配列を有するＲＯＲγのＬＢＤに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０２５３】

１つの非限定的な例として、ＲＯＲγのＬＢＤは、図２４Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２００アミノ酸～約２６１アミノ酸の長さを有する（例えば、２００アミノ酸～２２０アミノ酸、２２０アミノ酸～２４０アミノ酸、または２４０アミノ酸～２６１アミノ酸の長さを有する）。

【０２５４】

ＲＯＲγに対して好適なコレギュレーターは、ＮＣＯＲＮＲペプチド
(CDPASNLGLEDIIRKALMGSFDDK, SEQ ID NO:563)

である。

【０２５５】

ＲＯＲγに対して好適なコレギュレーターペプチドは、ＳＲＣ１ポリペプチドまたはその

断片（例えば、ＳＲＣ１ポリペプチドに由来する８アミノ酸～５０アミノ酸長のペプチド）である。

【０２５６】

ＲＸＲ－α

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対のメンバーとして含めるのに好適なＬＢＤは、レチノイドＸ受容体α（ＲＸＲα）のＬＢＤである。例えば、いくつかの場合において、ＬＢＤは、図２５Ａに示されるアミノ酸配列を有するＲＸＲαのＬＢＤに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０２５７】

１つの非限定的な例として、ＲＯＲγのＬＢＤは、図２５Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約１９０アミノ酸～約２３８アミノ酸の長さを有する（例えば、１９０アミノ酸～２００アミノ酸、２００アミノ酸～２１０アミノ酸、または２１０アミノ酸～２３８アミノ酸の長さを有する）。

【０２５８】

ＲＸＲαに対して好適なコレギュレーターペプチドは、ＳＲＣ１ポリペプチドまたはその断片（例えば、ＳＲＣ１ポリペプチドに由来する８アミノ酸～５０アミノ酸長のペプチド）である。

【０２５９】

ＰＸＲ

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対のメンバーとして含めるのに好適なＬＢＤは、プレグナンＸ受容体（ＰＸＲ）のＬＢＤである。例えば、いくつかの場合において、ＬＢＤは、図２６Ａに示されるアミノ酸配列を有するＰＸＲのＬＢＤに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの場合において、ＬＢＤは、図２６Ａに示されるアミノ酸配列のアミノ酸１４３～４２８に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの場合において、ＬＢＤは、図２６Ａに示されるアミノ酸配列のアミノ酸２０５～４３４に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０２６０】

１つの非限定的な例として、ＰＸＲのＬＢＤは、図２６Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２５０アミノ酸～約３０２アミノ酸の長さを有する（例えば、２５０アミノ酸～２７５アミノ酸、２７５アミノ酸～２９０アミノ酸、または２９０アミノ酸～３０２アミノ酸の長さを有する）。

【０２６１】

ＰＸＲに対して好適なコレギュレーターペプチドは、ＳＲＣ１ポリペプチドまたはその断片（例えば、ＳＲＣ１ポリペプチドに由来する８アミノ酸～５０アミノ酸長のペプチド）である。

【０２６２】

コレギュレーターポリペプチド

好適なコレギュレーターポリペプチドは、完全長の天然核内ホルモンコレギュレーターポ

リペプチドを含む。好適なコレギュレーターポリペプチドは、天然核内ホルモンコレギュレーターポリペプチドの断片を含む。好適なコレギュレーターポリペプチドは、合成または組み換え核内ホルモンコレギュレーターポリペプチドを含む。

【０２６３】

好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～２０００アミノ酸の長さを有し得る。好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～５０アミノ酸、例えば、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し得る。好適なコレギュレーターポリペプチドは、５０アミノ酸～１００アミノ酸、例えば、５０アミノ酸～６０アミノ酸、６０アミノ酸～７０アミノ酸、７０アミノ酸～８０アミノ酸、８０アミノ酸～９０アミノ酸、または９０アミノ酸～１００アミノ酸の長さを有し得る。好適なコレギュレーターポリペプチドは、１００アミノ酸～２００アミノ酸、２００アミノ酸～３００アミノ酸、３００アミノ酸～４００アミノ酸、４００アミノ酸～５００アミノ酸、５００アミノ酸～６００アミノ酸、６００アミノ酸～７００アミノ酸、７００アミノ酸～８００アミノ酸、８００アミノ酸～９００アミノ酸、または９００アミノ酸～１０００アミノ酸の長さを有し得る。好適なコレギュレーターポリペプチドは、１０００アミノ酸～２０００アミノ酸の長さを有し得る。

【０２６４】

好適なコレギュレーターポリペプチドには、ＳＲＣ１、ＧＲＩＰ１、ＡＩＢ１、ＰＧＣ１ａ、ＰＧＣ１ｂ、ＰＲＣ、ＴＲＡＰ２２０、ＡＳＣ２、ＣＢＰ、Ｐ３００、ＣＩＡ、ＡＲＡ７０、ＴＩＦ１、ＮＳＤ１、ＳＭＡＰ、Ｔｉｐ６０、ＥＲＡＰ１４０、Ｎｉｘ１、ＬＣｏＲ、Ｎ－ＣｏＲ、ＳＭＲＴ、ＲＩＰ１４０及びＰＲＩＣ２８５が含まれるが、これらに限定されない。

【０２６５】

そのようなコレギュレーターに関する国立生物工学情報センター（ＮＣＢＩ）アクセッション番号には、次のものが含まれる：ＳＲＣ１（ＮＰ＿００３７３４）、ＧＲＩＰ１（ＮＰ＿００６５３１）、ＡＩＢ１（ＮＰ＿００６５２５）、ＰＧＣ１ａ（ＮＰ＿０３７３９３）、ＰＧＣ１ｂ（ＮＰ＿５７３５７０）、ＰＲＣ（ＮＰ＿０５５８７７）、ＴＲＡＰ２２０（ＮＰ＿００４７６５）、ＡＳＣ２（ＮＰ＿０５４７９０）、ＣＢＰ（ＮＰ＿００４３７１）、Ｐ３００（ＮＰ＿００１４２０）、ＣＩＡ（ＮＰ＿０６６０１８）、ＡＲＡ７０（ＮＰ＿００５４２８）、ＴＩＦ１（ＮＰ＿００３８４３）、ＮＳＤ１（ＮＰ＿０７１９００）、ＳＭＡＰ（ＮＰ＿００６６８７）、Ｔｉｐ６０（ＮＰ＿００６３７９）、ＥＲＡＰ１４０（ＮＰ＿８６１４４７）、Ｎｉｘ１（ＮＰ＿１１３６６２）、ＬＣｏＲ（ＮＰ＿１１５８１６）、Ｎ－ＣｏＲ（ＮＰ＿００６３０２）、ＳＭＲＴ（ＮＰ＿００６３０３）、ＲＩＰ１４０（ＮＰ＿００３４８０）及びＰＲＩＣ２８５（ＮＰ＿２０８３８４）。

【０２６６】

好適なコレギュレーターポリペプチドの例は、図２９～５１Ｂに記載される。

【０２６７】

いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図２９に記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。

【０２６８】

いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２

５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図３０に記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。

【０２６９】

いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図３１に記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。

【０２７０】

いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図３２に記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。

【０２７１】

いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図３３に記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。

【０２７２】

いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図３４に記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。

【０２７３】

いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図３５に記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列

同一性を有する。
【０２７４】
いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図３６Ａ～３６Ｂに記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。
【０２７５】
いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図３７Ａ～３７Ｂに記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。
【０２７６】
いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図３６Ａ～３６Ｂに記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。
【０２７７】
いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図３９に記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。
【０２７８】
いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図４０に記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。
【０２７９】
いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸

～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図４１に記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。

【０２８０】

いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図４２Ａ～４２Ｂに記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。

【０２８１】

いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図４３に記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。

【０２８２】

いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図４４に記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。

【０２８３】

いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図４５に記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。

【０２８４】

いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図４６に記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。

【０２８５】
いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図４７に記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。
【０２８６】
いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図４８Ａ～４８Ｂに記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。
【０２８７】
いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図４９Ａ～４９Ｂに記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。
【０２８８】
いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図５０に記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。
【０２８９】
いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図５１Ａ～５１Ｂに記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。
【０２９０】
好適なコレギュレーターペプチドには、ステロイド受容体コアクチベーター（ＳＲＣ）－１、ＳＲＣ－２、ＳＲＣ－３、ＴＲＡＰ２２０－１、ＴＲＡＰ２２０－２、ＮＲ０Ｂ１、ＮＲＩＰ１、ＣｏＲＮＲｂｏｘ、αβＶ、ＴＩＦ１、ＴＩＦ２、ＥＡ２、ＴＡ１、ＥＡＢ１、ＳＲＣ１－１、ＳＲＣ１－２、ＳＲＣ１－３、ＳＲＣ１－４ａ、ＳＲＣ１－４ｂ、Ｇ

ＲＩＰ１－１、ＧＲＩＰ１－２、ＧＲＩＰ１－３、ＡＩＢ１－１、ＡＩＢ１－２、ＡＩＢ１－３、ＰＧＣ１ａ、ＰＧＣ１ｂ、ＰＲＣ、ＡＳＣ２－１、ＡＳＣ２－２、ＣＢＰ－１、ＣＢＰ－２、Ｐ３００、ＣＩＡ、ＡＲＡ７０－１、ＡＲＡ７０－２、ＮＳＤ１、ＳＭＡＰ、Ｔｉｐ６０、ＥＲＡＰ１４０、Ｎｉｘ１、ＬＣｏＲ、ＣｏＲＮＲ１（Ｎ－ＣｏＲ）、ＣｏＲＮＲ２、ＳＭＲＴ、ＲＩＰ１４０－Ｃ、ＲＩＰ１４０－１、ＲＩＰ１４０－２、ＲＩＰ１４０－３、ＲＩＰ１４０－４、ＲＩＰ１４０－５、ＲＩＰ１４０－６、ＲＩＰ１４０－７、ＲＩＰ１４０－８、ＲＩＰ１４０－９、ＰＲＩＣ２８５－１、ＰＲＩＣ２８５－２、ＰＲＩＣ２８５－３、ＰＲＩＣ２８５－４及びＰＲＩＣ２８５－５が含まれるが、これらに限定されない。

【０２９１】

いくつかの場合において、好適なコレギュレーターペプチドはＬＸＸＬＬモチーフを含み、配列中、Ｘは任意のアミノ酸であり、コレギュレーターペプチドは、８アミノ酸～５０アミノ酸、例えば、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１２アミノ酸、１２アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有する。

【０２９２】

好適なコレギュレーターペプチドの非限定的な例は、次のとおりである。

SRC1: CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS (SEQ ID NO:1);
SRC1–2: SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:2);
SRC3-1: ESKGHKKLLQLLTCSSDDR (SEQ ID NO:3);
SRC3: PKKENNALLRYLLDRDDPSDV (SEQ ID NO:4);
PGC-1: AEEPSLLKKLLLAPANT (SEQ ID NO:5);
PGC1a: QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:6);
TRAP220–1: SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:7);
NCoR (2051–2075): GHSFADPASNLGLEDIIRKALMGSF (SEQ ID NO:8);
NR0B1: PRQGSILYSMLTSAKQT (SEQ ID NO:9);
NRIP1: AANNSLLLHLLKSQTIP (SEQ ID NO:10);
TIF2: PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:11);
CoRNR Box: DAFQLRQLILRGLQDD (SEQ ID NO:12);
abV: SPGSREWFKDMLS (SEQ ID NO:13);
TRAP220-2: GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF (SEQ ID NO:14);
EA2: SSKGVLWRMLAEPVSR (SEQ ID NO:15);
TA1: SRTLQLDWGTLYWSR (SEQ ID NO:16);
EAB1: SSNHQSSRLIELLSR (SEQ ID NO:17);
SRC2: LKEKHKILHRLLQDSSSPV (SEQ ID NO:18);
SRC1-3: QAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:19);
SRC1–1: KYSQTSHKLVQLLTTTAEQQL (SEQ ID NO:20);
SRC1–2: SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:21);
SRC1–3: KESKDHQLLRYLLDKDEKDLR (SEQ ID NO:22);
SRC1–4a: PQAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:23);
SRC1–4b: PQAQQKSLRQQLLTE (SEQ ID NO:24);
GRIP1–1: HDSKGQTKLLQLLTTKSDQME (SEQ ID NO:25);
GRIP1–2: SLKEKHKILHRLLQDSSSPVD (SEQ ID NO:26);
GRIP1–3: PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:27);
AIB1–1: LESKGHKKLLQLLTCSSDDRG (SEQ ID NO:28);

AIB1–2: LLQEKHRILHKLLQNGNSPAE (SEQ ID NO:29);
AIB1–3: KKKENNALLRYLLDRDDPSDA (SEQ ID NO:30);
PGC1a: QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:31);
PGC1b: PEVDELSLLQKLLLATSYPTS (SEQ ID NO:32);
PRC: VSPREGSSLHKLLTLSRTPPE (SEQ ID NO:33);
TRAP220–1: SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:34);
TRAP220–2: GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF (SEQ ID NO:35);
ASC2–1: DVTLTSPLLVNLLQSDISAGH (SEQ ID NO:36);
ASC2–2: AMREAPTSLSQLLDNSGAPNV (SEQ ID NO:37);
CBP-1: DAASKHKQLSELLRGGSGSSI (SEQ ID NO:38);
CBP-2: KRKLIQQQLVLLLHAHKCQRR (SEQ ID NO:39);
P300: DAASKHKQLSELLRSGSSPNL (SEQ ID NO:40);
CIA: GHPPAIQSLINLLADNRYLTA (SEQ ID NO:41);
ARA70–1: TLQQQAQQLYSLLGQFNCLTH (SEQ ID NO:42);
ARA70–2: GSRETSEKFKLLFQSYNVNDW (SEQ ID NO:43);
TIF1: NANYPRSILTSLLLNSSQSST (SEQ ID NO:44);
NSD1: IPIEPDYKFSTLLMMLKDMHD (SEQ ID NO:45);
SMAP: ATPPPSPLLSELLKKGSLLPT (SEQ ID NO:46);
Tip60: VDGHERAMLKRLLRIDSKCLH (SEQ ID NO:47);
ERAP140: HEDLDKVKLIEYYLTKNKEGP (SEQ ID NO:48);
Nix1: ESPEFCLGLQTLLSLKCCIDL (SEQ ID NO:49);
LCoR: AATTQNPVLSKLLMADQDSPL (SEQ ID NO:50);
CoRNR1 (N-CoR): MGQVPRTHRLITLADHICQIITQDFARNQV (SEQ ID NO:51);
CoRNR2 (N-CoR): NLGLEDIIRKALMG (SEQ ID NO:52);
CoRNR1 (SMRT): APGVKGHQRVVTLAQHISEVITQDTYRHHPQQLSAPLPAP (SEQ ID NO:53);
CoRNR2 (SMRT): NMGLEAIIRKALMG (SEQ ID NO:54);
RIP140-C: RLTKTNPILYYMLQKGGNSVA (SEQ ID NO:55);
RIP140-1: QDSIVLTYLEGLLMHQAAGGS (SEQ ID NO:56);
RIP140-2: KGKQDSTLLASLLQSFSSRLQ (SEQ ID NO:57);
RIP140-3: CYGVASSHLKTLLKKSKVKDQ (SEQ ID NO:58);
RIP140-4: KPSVACSQLALLLSSEAHLQQ (SEQ ID NO:59);
RIP140-5: KQAANNSLLLHLLKSQTIPKP (SEQ ID NO:60);
RIP140-6: NSHQKVTLLQLLLGHKNEENV (SEQ ID NO:61);
RIP140-7: NLLERRTVLQLLLGNPTKGRV (SEQ ID NO:62);
RIP140-8: FSFSKNGLLSRLLRQNQDSYL (SEQ ID NO:63);

RIP140-9: RESKSFNVLKQLLLSENCVRD (SEQ ID NO:64);
PRIC285-1: ELNADDAILRELLDESQKVMV (SEQ ID NO:65);
PRIC285-2: YENLPPAALRKLLRAEPERYR (SEQ ID NO:66);
PRIC285-3: MAFAGDEVLVQLLSGDKAPEG (SEQ ID NO:67);
PRIC285-4: SCCYLCIRLEGLLAPTASPRP (SEQ ID NO:68); 及び
PRIC285-5: PSNKSVDVLAGLLLRRMELKP (SEQ ID NO:69)

【０２９３】
更なる例は、実施例１、実施例２及び実施例３に記載される。
【０２９４】
いくつかの場合において、所与のＬＢＤは、２つ以上の異なるコレギュレーターポリペプチドと対を形成することができる。例えば、図１９に示されるように、ＰＰＡＲγは、ＳＲＣ１、ＳＲＣ２、ＳＲＣ３またはＴＲＡＰ２２０と対を形成することができる。別の例として、ＥＲαは、ＣｏＲＮＲ、αβＶまたはＴＡ１と対を形成することができる。別の例として、ＥＲβは、ＣｏＲＮＲ、αβＶまたはＴＡ１と対を形成することができる。別の例として、ＡＲは、ＳＲＣ１、ＳＲＣ２、ＳＲＣ３またはＴＲＡＰ２２０と対を形成することができる。別の例として、ＰＲは、ＳＲＣ１、ＳＲＣ２、ＳＲＣ３、ＴＲＡＰ２２０、ＮＲ０Ｂ１、ＰＧＣ１Ｂ、ＮＲＩＰ１、ＥＡ２またはＥＡＢ１と対を形成することができる。別の例として、ＴＲβは、ＳＲＣ１、ＳＲＣ２、ＳＲＣ３またはＴＲＡＰ２２０と対を形成することができる。
【０２９５】
いくつかの場合において、本開示のヘテロ二量体ポリペプチドは、複数（２つ以上）のコレギュレーターペプチドを含むポリペプチド鎖を含む。本開示のヘテロ二量体ポリペプチドが複数（２つ以上）のコレギュレーターペプチドを含むポリペプチド鎖を含む場合、複数のコレギュレーターペプチドは、直接的に、またはリンカーによって隔てられて、タンデムに並び得る。いくつかの場合において、ポリペプチド鎖中に存在する２つ以上のコレギュレーターペプチドは、アミノ酸配列が互いに同一である。いくつかの場合において、本開示のヘテロ二量体ポリペプチドが複数（２つ以上）のコレギュレーターペプチドを含むポリペプチド鎖を含む場合、ポリペプチド鎖は、２つのコレギュレーターペプチドを含む。いくつかの場合において、本開示のヘテロ二量体ポリペプチドが複数（２つ以上）のコレギュレーターペプチドを含むポリペプチド鎖を含む場合、ポリペプチド鎖は、３つのコレギュレーターペプチドを含む。そのような場合、第２のポリペプチド鎖は、核内ホルモン受容体のＬＢＤを複数（２つ以上）含み得る。例えば、第２のポリペプチド鎖が核内ホルモン受容体のＬＢＤを２つ含む場合、２つのＬＢＤは、アミノ酸配列が互いに同一であり得る。
【０２９６】
細胞内シグナル伝達ドメイン
本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドでの使用に好適な細胞内シグナル伝達ドメインには、条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの活性化（すなわち、抗原及び二量体化物質による活性化）に応答して、明確な検出可能なシグナル（例えば、細胞による１つ以上のサイトカインの産生増加、標的遺伝子の転写変化、タンパク質の活性変化、細胞挙動の変化、例えば、細胞死、細胞増殖、細胞分化、細胞生存、細胞シグナル伝達応答の調節など）をもたらす任意の所望のシグナル伝達ドメインが含まれる。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの細胞内シグナル伝達ドメイン（複数可）は、活性化されると、シグナル伝達機能をもたらし、そのため、いくつかの場合において、シグナル伝達（ｓｉｇｎａｌ　ｔｒａｎｓｄｕｃｉｎｇ）ドメインと称されることがある。いくつかの実施形態において、細胞内シグナル伝達ドメインは、少なくとも１つ（例えば、１、２、３、４、５、６つなど）の以下に記載するＩＴＡＭモチーフを含む。いくつかの実施形態において、細胞内シグナル伝達ドメインは、ＤＡＰ１０／ＣＤ２８型シグナル伝達鎖を含む。いくつかの実施形態において、細胞内シグナル伝達ドメインは、膜結合条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドに共有結合しているのではなく、細胞質に拡散している。
【０２９７】
ＩＴＡＭ
本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドでの使用に好適な細胞内シグナル伝達ドメインは、免疫受容体チロシン活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）含有細胞内シグナル伝達ポリペプチドを含む。ＩＴＡＭモチーフは、ＹＸ$_1$Ｘ$_2$Ｌ／Ｉであり、配列中、Ｘ$_1$及びＸ$_2$は

、独立して、任意のアミノ酸である（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５６４）。いくつかの場合において、当該ＣＡＲの細胞内シグナル伝達ドメインは、１、２、３、４または５つのＩＴＡＭモチーフを含む。いくつかの場合において、ＩＴＡＭモチーフは、細胞内シグナル伝達ドメイン中で２回繰り返され、ＩＴＡＭモチーフの１つ目と２つ目は、６～８アミノ酸によって互いに隔てられており、例えば、（ＹＸ１Ｘ２Ｌ／Ｉ）（Ｘ３）ｎ（ＹＸ１Ｘ２Ｌ／Ｉ）（配列中、ｎは６～８の整数であり、６～８個のＸ３のそれぞれは任意のアミノ酸であってよい）（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５６５）である。いくつかの場合において、当該ＣＡＲの細胞内シグナル伝達ドメインは、３つのＩＴＡＭモチーフを含む。

【０２９８】

好適な細胞内シグナル伝達ドメインは、ＩＴＡＭモチーフを含有するポリペプチドに由来するＩＴＡＭモチーフ含有部分であり得る。例えば、好適な細胞内シグナル伝達ドメインは、任意のＩＴＡＭモチーフ含有タンパク質に由来するＩＴＡＭモチーフ含有ドメインであり得る。したがって、好適な細胞内シグナル伝達ドメインは、その由来となるタンパク質全体の全配列を含有する必要はない。好適なＩＴＡＭモチーフ含有ポリペプチドの例には、ＤＡＰ１２、ＦＣＥＲ１Ｇ（Ｆｃε受容体Ｉ　γ鎖）、ＣＤ３Ｄ（ＣＤ３δ）、ＣＤ３Ｅ（ＣＤ３ε）、ＣＤ３Ｇ（ＣＤ３γ）、ＣＤ３Ｚ（ＣＤ３ζ）及びＣＤ７９Ａ（抗原受容体複合体関連タンパク質α鎖）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２９９】

いくつかの場合において、細胞内シグナル伝達ドメインは、ＤＡＰ１２（ＴＹＲＯＢＰ、ＴＹＲＯタンパク質チロシンキナーゼ結合タンパク質、ＫＡＲＡＰ、ＰＬＯＳＬ、ＤＮＡＸ活性化タンパク質１２、ＫＡＲ関連タンパク質、ＴＹＲＯタンパク質チロシンキナーゼ結合タンパク質、キラー活性化受容体関連タンパク質、キラー活性化受容体関連タンパク質などとしても知られる）に由来する。例えば、好適な細胞内シグナル伝達ドメインポリペプチドは、次のアミノ酸配列（４つのアイソフォーム）のうちのいずれかに対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、配列中、ＩＴＡＭモチーフを太字及び下線で示す。

MGGLEPCSRLLLLPLLLAVSGLRPVQAQAQSDCSCSTVSPGVLAGIVMGDLVLTVLIALAVYFL
GRLVPRGRGAAEAATRKQRITETESP**<u>YQEL</u>**QGQRSDV**<u>YSDL</u>**NTQRPYYK (SEQ ID NO:566);

MGGLEPCSRLLLLPLLLAVSGLRPVQAQAQSDCSCSTVSPGVLAGIVMGDLVLTVLIALAVYFL
GRLVPRGRGAAEATRKQRITETESP**<u>YQEL</u>**QGQRSDV**<u>YSDL</u>**NTQRPYYK (SEQ ID NO:567);

MGGLEPCSRLLLLPLLLAVSDCSCSTVSPGVLAGIVMGDLVLTVLIALAVYFLGRLVPRGRGAA
EAATRKQRITETESP**<u>YQEL</u>**QGQRSDV**<u>YSDL</u>**NTQRPYYK (SEQ ID NO:568);または
MGGLEPCSRLLLLPLLLAVSDCSCSTVSPGVLAGIVMGDLVLTVLIALAVYFLGRLVPRGRGAA
EATRKQRITETESP**<u>YQEL</u>**QGQRSDV**<u>YSDL</u>**NTQRPYYK (SEQ ID NO:569)

【０３００】

同様に、好適な細胞内シグナル伝達ドメインポリペプチドは、完全長ＤＡＰ１２アミノ酸配列のＩＴＡＭモチーフ含有部分を含み得る。したがって、好適な細胞内シグナル伝達ドメインポリペプチドは、次のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、配列中、ＩＴＡＭモチーフを太字及び下線で示す。

ESP**<u>YQEL</u>**QGQRSDV**<u>YSDL</u>**NTQ (SEQ ID NO:570)

【０３０１】

いくつかの場合において、細胞内シグナル伝達ドメインは、ＦＣＥＲ１Ｇ（ＦＣＲＧ、Ｆ

ｃε受容体Ｉ γ鎖、Ｆｃ受容体γ鎖、ｆｃ－ε ＲＩ－γ、ｆｃＲγ、ｆｃｅＲＩγ；高親和性免疫グロブリンε受容体サブユニットγ、免疫グロブリンＥ受容体、高親和性γ鎖などとしても知られる）に由来する。例えば、好適な細胞内シグナル伝達ドメインポリペプチドは、次のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、配列中、ＩＴＡＭモチーフを太字及び下線で示す。

MIPAVVLLLLLLVEQAAALGEPQLCYILDAILFLYGIVLTLLYCRLKIQVRKAAITSYEKSDGV**YT**

GLSTRNQET**YETL**KHEKPPQ (SEQ ID NO:571)

【０３０２】

同様に、好適な細胞内シグナル伝達ドメインポリペプチドは、完全長ＦＣＥＲ１Ｇアミノ酸配列のＩＴＡＭモチーフ含有部分を含み得る。したがって、好適な細胞内シグナル伝達ドメインポリペプチドは、次のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、配列中、ＩＴＡＭモチーフを太字及び下線で示す。

DGV**YTGL**STRNQET**YETL**KHE (SEQ ID NO:572)

【０３０３】

いくつかの場合において、細胞内シグナル伝達ドメインは、Ｔ細胞表面糖タンパク質ＣＤ３δ鎖（ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３－デルタ、Ｔ３Ｄ、ＣＤ３抗原デルタサブユニット、ＣＤ３δ、ＣＤ３ｄ抗原デルタポリペプチド（ＴｉＴ３複合体）、ＯＫＴ３δ鎖、Ｔ細胞受容体Ｔ３δ鎖、Ｔ細胞表面糖タンパク質ＣＤ３δ鎖などとしても知られる）に由来する。例えば、好適な細胞内シグナル伝達ドメインポリペプチドは、次のアミノ酸配列（２つのアイソフォーム）のいずれかのうちの約１００アミノ酸～約１１０アミノ酸（ａａ）、約１１０アミノ酸～約１１５アミノ酸、約１１５アミノ酸～約１２０アミノ酸、約１２０アミノ酸～約１３０アミノ酸、約１３０アミノ酸～約１４０アミノ酸、約１４０アミノ酸～約１５０アミノ酸、または約１５０アミノ酸～約１７０アミノ酸の連続するストレッチに対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、配列中、ＩＴＡＭモチーフを太字及び下線で示す。

MEHSTFLSGLVLATLLSQVSPFKIPIEELEDRVFVNCNTSITWVEGTVGTLLSDITRLDLGKRILDP

RGIYRCNGTDIYKDKESTVQVHYRMCQSCVELDPATVAGIIVTDVIATLLLALGVFCFAGHETG

RLSGAADTQALLRNDQV**YQPL**RDRDDAQ**YSHL**GGNWARNK (SEQ ID NO:573)または

MEHSTFLSGLVLATLLSQVSPFKIPIEELEDRVFVNCNTSITWVEGTVGTLLSDITRLDLGKRILDP

RGIYRCNGTDIYKDKESTVQVHYRTADTQALLRNDQV**YQPL**RDRDDAQ**YSHL**GGNWARNK

(SEQ ID NO:574)

【０３０４】

同様に、好適な細胞内シグナル伝達ドメインポリペプチドは、完全長ＣＤ３δアミノ酸配列のＩＴＡＭモチーフ含有部分を含み得る。したがって、好適な細胞内シグナル伝達ドメインポリペプチドは、次のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、配列中、ＩＴＡＭモチーフを太字及び下線で示す。

DQV**YQPL**RDRDDAQ**YSHL**GGN (SEQ ID NO:575)

【０３０５】
いくつかの場合において、細胞内シグナル伝達ドメインは、Ｔ細胞表面糖タンパク質ＣＤ３ε鎖（ＣＤ３ｅ、Ｔ細胞表面抗原Ｔ３／Ｌｅｕ－４ε鎖、Ｔ細胞表面糖タンパク質ＣＤ３ε鎖、ＡＩ５０４７８３、ＣＤ３、ＣＤ３ε、Ｔ３ｅなどとしても知られる）に由来する。例えば、好適な細胞内シグナル伝達ドメインポリペプチドは、次のアミノ酸配列のうちの約１００アミノ酸～約１１０アミノ酸（ａａ）、約１１０アミノ酸～約１１５アミノ酸、約１１５アミノ酸～約１２０アミノ酸、約１２０アミノ酸～約１３０アミノ酸、約１３０アミノ酸～約１４０アミノ酸、約１４０アミノ酸～約１５０アミノ酸、または約１５０アミノ酸～約２０５アミノ酸の連続するストレッチに対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、配列中、ＩＴＡＭモチーフを太字及び下線で示す。
MQSGTHWRVLGLCLLSVGVWGQDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHND
KNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMD
VMSVATIVIVDICITGGLLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERPPPVPNPD**YE**
PIRKGQRDL**YSGL**NQRRI (SEQ ID NO:576)

【０３０６】
同様に、好適な細胞内シグナル伝達ドメインポリペプチドは、完全長ＣＤ３εアミノ酸配列のＩＴＡＭモチーフ含有部分を含み得る。したがって、好適な細胞内シグナル伝達ドメインポリペプチドは、次のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、配列中、ＩＴＡＭモチーフを太字及び下線で示す。
NPD**YEPI**RKGQRDL**YSGL**NQR (SEQ ID NO:577)

【０３０７】
いくつかの場合において、細胞内シグナル伝達ドメインは、Ｔ細胞表面糖タンパク質ＣＤ３γ鎖（ＣＤ３Ｇ、Ｔ細胞受容体Ｔ３γ鎖、ＣＤ３－Γ、Ｔ３Ｇ、γポリペプチド（ＴｉＴ３複合体）などとしても知られる）に由来する。例えば、好適な細胞内シグナル伝達ドメインポリペプチドは、次のアミノ酸配列のうちの約１００アミノ酸～約１１０アミノ酸（ａａ）、約１１０アミノ酸～約１１５アミノ酸、約１１５アミノ酸～約１２０アミノ酸、約１２０アミノ酸～約１３０アミノ酸、約１３０アミノ酸～約１４０アミノ酸、約１４０アミノ酸～約１５０アミノ酸、または約１５０アミノ酸～約１８０アミノ酸の連続するストレッチに対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、配列中、ＩＴＡＭモチーフを太字及び下線で示す。
MEQGKGLAVLILAIILLQGTLAQSIKGNHLVKVYDYQEDGSVLLTCDAEAKNITWFKDGKMIGF
LTEDKKKWNLGSNAKDPRGMYQCKGSQNKSKPLQVYYRMCQNCIELNAATISGFLFAEIVSIFV
LAVGVYFIAGQDGVRQSRASDKQTLLPNDQL**YQPL**KDREDDQ**YSHL**QGNQLRRN (SEQ ID
NO:578)

【０３０８】
同様に、好適な細胞内シグナル伝達ドメインポリペプチドは、完全長ＣＤ３γアミノ酸配列のＩＴＡＭモチーフ含有部分を含み得る。したがって、好適な細胞内シグナル伝達ドメインポリペプチドは、次のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９

８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、配列中、ＩＴＡＭモチーフを太字及び下線で示す。
DQL**YQPL**KDREDDQ**YSHL**QGN (SEQ ID NO:579)

【０３０９】
いくつかの場合において、細胞内シグナル伝達ドメインは、Ｔ細胞表面糖タンパク質ＣＤ３ζ鎖（ＣＤ３Ｚ、Ｔ細胞受容体Ｔ３ζ鎖、ＣＤ２４７、ＣＤ３－Ｚ、ＣＤ３Ｈ、ＣＤ３Ｑ、Ｔ３Ｚ、ＴＣＲＺなどとしても知られる）に由来する。例えば、好適な細胞内シグナル伝達ドメインポリペプチドは、次のアミノ酸配列（２つのアイソフォーム）のいずれかのうちの約１００アミノ酸～約１１０アミノ酸（ａａ）、約１１０アミノ酸～約１１５アミノ酸、約１１５アミノ酸～約１２０アミノ酸、約１２０アミノ酸～約１３０アミノ酸、約１３０アミノ酸～約１４０アミノ酸、約１４０アミノ酸～約１５０アミノ酸、または約１５０アミノ酸～約１６０アミノ酸の連続するストレッチに対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、配列中、ＩＴＡＭモチーフを太字及び下線で示す。
MKWKALFTAAILQAQLPITEAQSFGLLDPKLCYLLDGILFIYGVILTALFLRVKFSRSADAPAYQ
QGQNQL**YNEL**NLGRREE**YDVL**DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGL**YNEL**QKDKMAEA**YSEI**G
MKGERRRGKGHDGL**YQGL**STATKDT**YDAL**HMQALPPR (SEQ ID NO:580)または
MKWKALFTAAILQAQLPITEAQSFGLLDPKLCYLLDGILFIYGVILTALFLRVKFSRSADAPAYQ

QGQNQL**YNEL**NLGRREE**YDVL**DKRRGRDPEMGGKPQRRKNPQEGL**YNEL**QKDKMAEA**YSEI**
GMKGERRRGKGHDGL**YQGL**STATKDT**YDAL**HMQALPPR(SEQ ID NO:581)

【０３１０】
同様に、好適な細胞内シグナル伝達ドメインポリペプチドは、完全長ＣＤ３ζアミノ酸配列のＩＴＡＭモチーフ含有部分を含み得る。したがって、好適な細胞内シグナル伝達ドメインポリペプチドは、次のアミノ酸配列のうちのいずれかに対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、配列中、ＩＴＡＭモチーフを太字及び下線で示す。
RVKFSRSADAPAYQQGQNQL**YNEL**NLGRREE**YDVL**DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGL**YNE**
LQKDKMAEA**YSEI**GMKGERRRGKGHDGL**YQGL**STATKDT**YDAL**HMQALPPR (SEQ ID
NO:582); NQL**YNEL**NLGRREE**YDVL**DKR (SEQ ID NO:583); EGL**YNEL**QKDKMAEA**YSEI**GMK
(SEQ ID NO:534);またはDGL**YQGL**STATKDT**YDAL**HMQ (SEQ ID NO:585)

【０３１１】
いくつかの場合において、細胞内シグナル伝達ドメインは、ＣＤ７９Ａ（Ｂ細胞抗原受容体複合体関連タンパク質α鎖、ＣＤ７９ａ抗原（免疫グロブリン関連α）、ＭＢ－１膜糖タンパク質、ｉｇ－α、膜結合免疫グロブリン関連タンパク質、表面ＩｇＭ関連タンパク質などとしても知られる）に由来する。例えば、好適な細胞内シグナル伝達ドメインポリペプチドは、次のアミノ酸配列（２つのアイソフォーム）のいずれかのうちの約１００アミノ酸～約１１０アミノ酸（ａａ）、約１１０アミノ酸～約１１５アミノ酸、約１１５アミノ酸～約１２０アミノ酸、約１２０アミノ酸～約１３０アミノ酸、約１３０アミノ酸～約１５０アミノ酸、約１５０アミノ酸～約２００アミノ酸、または約２００アミノ酸～約２２０アミノ酸の連続するストレッチに対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、配列中、ＩＴＡ

Ｍモチーフを太字及び下線で示す。
MPGGPGVLQALPATIFLLFLLSAVYLGPGCQALWMHKVPASLMVSLGEDAHFQCPHNSSN
NANVTWWRVLHGNYTWPPEFLGPGEDPNGTLIIQNVNKSHGGIYVCRVQEGNESYQQSCGTYL
RVRQPPPRPFLDMGEGTKNRIITAEGIILLFCAVVPGTLLLFRKRWQNEKLGLDAGDEYEDENL**Y**
EGLNLDDCSM**YEDI**SRGLQGTYQDVGSLNIGDVQLEKP (SEQ ID NO:586);または
MPGGPGVLQALPATIFLLFLLSAVYLGPGCQALWMHKVPASLMVSLGEDAHFQCPHNSSN
NANVTWWRVLHGNYTWPPEFLGPGEDPNEPPPRPFLDMGEGTKNRIITAEGIILLFCAVVPGTLL
LFRKRWQNEKLGLDAGDEYEDENLYEGLNLDDCSMYEDISRGLQGTYQDVGSLNIGDVQLEKP
(SEQ ID NO:587)

【０３１２】
同様に、好適な細胞内シグナル伝達ドメインポリペプチドは、完全長ＣＤ７９Ａアミノ酸配列のＩＴＡＭモチーフ含有部分を含み得る。したがって、好適な細胞内シグナル伝達ドメインポリペプチドは、次のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、配列中、ＩＴＡＭモチーフを太字及び下線で示す。
ENL**YEGL**NLDDCSM**YEDI**SRG (SEQ ID NO:588)

【０３１３】
ＤＡＰ１０／ＣＤ２８
本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドでの使用に好適な細胞内シグナル伝達ドメインは、ＤＡＰ１０／ＣＤ２８型シグナル伝達鎖を含む。
【０３１４】
ＤＡＰ１０シグナル伝達鎖の一例は、アミノ酸配列
RPRRSPAQDGKV**YINM**PGRG (SEQ ID NO:589)

である。いくつかの実施形態において、好適な細胞内シグナル伝達ドメインは、アミノ酸配列
RPRRSPAQDGKV**YINM**PGRG (SEQ ID NO:590)

の全長に対して、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または少なくとも約９９％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。
【０３１５】
ＣＤ２８シグナル伝達鎖の一例は、アミノ酸配列
FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSD**YMNM**TPRRPGPTRKHYQPYAPPRDF
AAYRS (SEQ ID NO:591)

である。いくつかの実施形態において、好適な細胞内シグナル伝達ドメインは、アミノ酸配列
FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSD**YMNM**TPRRPGPTRKHYQPYAPPRDF
AAYRS (SEQ ID NO:592)

の全長に対して、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または少なくとも約９９％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。
【０３１６】

ＺＡＰ７０
本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドでの使用に好適な細胞内シグナル伝達ドメインは、ＺＡＰ７０ポリペプチド、例えば、次のアミノ酸配列のうちの約３００アミノ酸～約４００アミノ酸、約４００アミノ酸～約５００アミノ酸、または約５００アミノ酸～６１９アミノ酸の連続するストレッチに対して、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む。

MPDPAAHLPFFYGSISRAEAEEHLKLAGMADGLFLLRQCLRSLGGYVLSLVHDVRFHHFPIE
RQLNGTYAIAGGKAHCGPAELCEFYSRDPDGLPCNLRKPCNRPSGLEPQPGVFDCLRDAMVRD
YVRQTWKLEGEALEQAIISQAPQVEKLIATTAHERMPWYHSSLTREEAERKLYSGAQTDGKFLL
RPRKEQGTYALSLIYGKTVYHYLISQDKAGKYCIPEGTKFDTLWQLVEYLKLKADGLIYCLKEA
CPNSSASNASGAAAPTLPAHPSTLTHPQRRIDTLNSDGYTPEPARITSPDKPRPMPMDTSVYESPY
SDPEELKDKKLFLKRDNLLIADIELGCGNFGSVRQGVYRMRKKQIDVAIKVLKQGTEKADTEE
MMREAQIMHQLDNPYIVRLIGVCQAEALMLVMEMAGGGPLHKFLVGKREEIPVSNVAELLHQ
VSMGMKYLEEKNFVHRDLAARNVLLVNRHYAKISDFGLSKALGADDSYYTARSAGKWPLKW
YAPECINFRKFSSRSDVWSYGVTMWEALSYGQKPYKKMKGPEVMAFIEQGKRMECPPECPPEL

YALMSDCWIYKWEDRPDFLTVEQRMRACYYSLASKVEGPPGSTQKAEAACA (SEQ ID NO:593)

【０３１７】
追加配列
当該条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの第１及び／または第２のポリペプチドは、１つ以上の追加のポリペプチドドメインを更に含むことができ、そのようなドメインには、シグナル配列、エピトープタグ、親和性ドメイン及び検出可能なシグナルを生成するポリペプチドが含まれるが、これらに限定されない。
【０３１８】
シグナル配列
当該ＣＡＲ、例えば、当該ＣＡＲの第１のポリペプチドでの使用に好適なシグナル配列には、天然シグナル配列、合成（例えば、人工）シグナル配列などを含む、任意の真核生物シグナル配列が含まれる。
【０３１９】
エピトープタグ
好適なエピトープタグには、ヘマグルチニン（ＨＡ；例えば、ＹＰＹＤＶＰＤＹＡ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５９４）、ＦＬＡＧ（例えば、ＤＹＫＤＤＤＤＫ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５９５）、ｃ－ｍｙｃ（例えば、ＥＱＫＬＩＳＥＥＤＬ；ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５９６）などが含まれるが、これらに限定されない。
【０３２０】
親和性ドメイン
親和性ドメインは、結合パートナー（例えば、同定または精製に有用な固体支持体上に固定されたものなど）と相互作用することができるペプチド配列を含む。発現タンパク質に融合されたヒスチジンなどの複数の連続する単一アミノ酸をコードするＤＮＡ配列を、ニッケルセファロースなどの樹脂カラムへの高親和性結合による組み換えタンパク質のワンステップ精製に使用することができる。例示的な親和性ドメインには、Ｈｉｓ５（ＨＨＨＨＨ）（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５９７）、ＨｉｓＸ６（ＨＨＨＨＨＨ）（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５９８）、Ｃ－ｍｙｃ（ＥＱＫＬＩＳＥＥＤＬ）（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５９９）、Ｆｌａｇ（ＤＹＫＤＤＤＤＫ）（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：６００）、ＳｔｒｅｐＴａｇ（ＷＳＨ

ＰＱＦＥＫ）（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６０１）、ヘマグルチニン、例えば、ＨＡタグ（ＹＰＹＤＶＰＤＹＡ）（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６０２）、ＧＳＴ、チオレドキシン、セルロース結合ドメイン、ＲＹＩＲＳ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６０３）、Ｐｈｅ－Ｈｉｓ－Ｈｉｓ－Ｔｈｒ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：０６４）、キチン結合ドメイン、Ｓペプチド、Ｔ７ペプチド、ＳＨ２ドメイン、Ｃ末端ＲＮＡタグ、
WEAAAREACCRECCARA (SEQ ID NO:605)

、金属結合ドメイン、例えば、亜鉛結合ドメインまたはカルシウム結合タンパク質、例えば、カルモジュリン、トロポニンＣ、カルシニューリンＢ、ミオシン軽鎖、レコベリン、Ｓ－モジュリン、ビジニン、ＶＩＬＩＰ、ニューロカルシン、ヒポカルシン、フリクエニン、カルトラクチン、カルパイン大サブユニット、Ｓ１００タンパク質、パルブアルブミン、カルビンジンＤ９Ｋ、カルビンジンＤ２８Ｋ及びカルレチニンに由来するものなどのカルシウム結合ドメイン、インテイン、ビオチン、ストレプトアビジン、ＭｙｏＤ、Ｉｄ、ロイシンジッパー配列ならびにマルトース結合タンパク質が含まれる。

【０３２１】

検出可能なシグナル生成ポリペプチド

好適な検出可能なシグナル生成タンパク質には、例えば、蛍光タンパク質、検出可能なシグナルを生成物として生成する反応を触媒する酵素などが含まれる。

【０３２２】

好適な蛍光タンパク質には、緑色蛍光タンパク質（ＧＦＰ）またはそのバリアント、ＧＦＰの青色蛍光変異体（ＢＦＰ）、ＧＦＰのシアン蛍光変異体（ＣＦＰ）、ＧＦＰの黄色蛍光変異体（ＹＦＰ）、改良型ＧＦＰ（ＥＧＦＰ）、改良型ＣＦＰ（ＥＣＦＰ）、改良型ＹＦＰ（ＥＹＦＰ）、ＧＦＰＳ６５Ｔ、Ｅｍｅｒａｌｄ、Ｔｏｐａｚ（ＴＹＦＰ）、Ｖｅｎｕｓ、Ｃｉｔｒｉｎｅ、ｍＣｉｔｒｉｎｅ、ＧＦＰｕｖ、不安定化ＥＧＦＰ（ｄＥＧＦＰ）、不安定化ＥＣＦＰ（ｄＥＣＦＰ）、不安定化ＥＹＦＰ（ｄＥＹＦＰ）、ｍＣＦＰｍ、Ｃｅｒｕｌｅａｎ、Ｔ－Ｓａｐｐｈｉｒｅ、ＣｙＰｅｔ、ＹＰｅｔ、ｍＫＯ、ＨｃＲｅｄ、ｔ－ＨｃＲｅｄ、ＤｓＲｅｄ、ＤｓＲｅｄ２、ＤｓＲｅｄモノマー、Ｊ－Ｒｅｄ、ダイマー２、ｔ－ダイマー２（１２）、ｍＲＦＰ１、ポシロポリン、Ｒｅｎｉｌｌａ　ＧＦＰ、Ｍｏｎｓｔｅｒ　ＧＦＰ、ｐａＧＦＰ、Ｋａｅｄｅタンパク質及びＫｉｎｄｌｉｎｇタンパク質、フィコビリタンパク質及びフィコビリタンパク質結合体（Ｂ－フィコエリトリン、Ｒ－フィコエリトリン及びアロフィコシアニンを含む）が含まれるが、これらに限定されない。蛍光タンパク質の他の例には、ｍＨｏｎｅｙｄｅｗ、ｍＢａｎａｎａ、ｍＯｒａｎｇｅ、ｄＴｏｍａｔｏ、ｔｄＴｏｍａｔｏ、ｍＴａｎｇｅｒｉｎｅ、ｍＳｔｒａｗｂｅｒｒｙ、ｍＣｈｅｒｒｙ、ｍＧｒａｐｅ１、ｍＲａｓｐｂｅｒｒｙ、ｍＧｒａｐｅ２、ｍＰｌｕｍ（Ｓｈａｎｅｒ　ｅｔ　ａｌ．（２００５）Ｎａｔ．Ｍｅｔｈｏｄｓ　２：９０５－９０９）などが含まれる。花虫類種に由来する種々の蛍光及び有色タンパク質のいずれか、例えば、Ｍａｔｚ　ｅｔ　ａｌ．（１９９９）Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１７：９６９－９７３に記載されているものなども使用に適している。

【０３２３】

好適な酵素には、西洋ワサビペルオキシダーゼ（ＨＲＰ）、アルカリホスファターゼ（ＡＰ）、β－ガラクトシダーゼ（ＧＡＬ）、グルコース－６－リン酸デヒドロゲナーゼ、β－Ｎ－アセチルグルコサミニダーゼ、β－グルクロニダーゼ、インベルターゼ、キサンチンオキシダーゼ、ホタルルシフェラーゼ、グルコースオキシダーゼ（ＧＯ）などが含まれるが、これらに限定されない。

【０３２４】

例示的な条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチド

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドは、ａ）第１のキメラポリペプチドであって、ｉ）特異的結合対の第１のメンバー、ｉｉ）第１の調節ドメイン、ｉｉｉ）二量体化対の第１のメンバー、及びｉｖ）特異的結合対の第１のメンバーと第１の調節ドメインとの間に介在する膜貫通ドメインを含む、第１のキメラポリペプ

チドと、ｂ）第２のキメラポリペプチドであって、ｉ）膜貫通ドメイン、ｉｉ）第２の調節ドメイン、ｉｉｉ）二量体化対の第２のメンバー、及びｉｖ）細胞内シグナル伝達ドメインを含む、第２のキメラポリペプチドとを含み、ここで、ｉ）第１及び第２の調節ドメインは、４－１ＢＢに由来し、ｉｉ）二量体化対の第１及び第２のメンバーは、それぞれＳＲＣ３及びＰＰＡＲγ　ＬＢＤであり、ｉｉｉ）シグナル伝達ドメインは、ＩＴＡＭを含む。いくつかの場合において、二量体化対の第１のメンバーは、ＳＲＣ３コレギュレーターペプチドの１つのコピーを含む。いくつかの場合において、ＳＲＣ３コレギュレーターペプチドは、２０アミノ酸～２５アミノ酸の長さを有する。いくつかの場合において、ＳＲＣ３コレギュレーターペプチドは、７５アミノ酸～８０アミノ酸の長さを有する。いくつかの場合において、第１のキメラポリペプチドは、単一のＳＲＣ３コレギュレーターペプチドを含む。いくつかの場合において、第１のキメラポリペプチドは、ＳＲＣ３コレギュレーターペプチドの２つのコピーを含む。いくつかの場合において、第１のキメラポリペプチドは、ＳＲＣ３コレギュレーターペプチドの３つのコピーを含む。いくつかの場合において、ＳＲＣ３コレギュレーターペプチドのコピーのそれぞれは、２０アミノ酸～２５アミノ酸の長さを有する。

【０３２５】

例えば、いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドは、ｉ）一本鎖Ｆｖ、ｉｉ）膜貫通ポリペプチド、及びｉｉｉ）アミノ酸配列

KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELSRGSGSGSTSPKKENNALLRYL

LDRDDPSDAGS* (SEQ ID NO:606)

（配列中、４－１ＢＢ配列を斜字体太字で示し、コレギュレーターペプチドを下線（一重下線）で示す）を含むポリペプチドを含む、第１のポリペプチド鎖を含む。いくつかの場合において、第２のポリペプチド鎖は、次のアミノ酸配列を含む。

IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSL**KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPE**

EEEGGCELGSGSGSGSGSGSGSTSESADLRALAKHLYDSYIKSFPLTKAKARAILTGKTTDKSPF

VIYDMNSLMMGEDKIKFKHITPLQEQSKEVAIRIFQGCQFRSVEAVQEITEYAKSIPGFVNLDLN

DQVTLLKYGVHEIIYTMLASLMNKDGVLISEGQGFMTREFLKSLRKPFGDFMEPKFEFAVKFNA

LELDDSDLAIFIAVIILSGDRPGLLNVKPIEDIQDNLLQALELQLKLNHPESSQLFAKLLQKMTDL

RQIVTEHVQLLQVIKKTETDMSLHPLLQEIYKDLYGSGSGSGSSL***RVKFSRSADAPAYQQGQNQL***

YNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR

GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO:607)

配列中、ＰＰＡＲγ　ＬＢＤを下線（一重下線）で示し、ＣＤ８α　ＴＭドメインを二重下線で示し、４－１ＢＢを太字で示し、ＣＤ３ζを斜字体太字で示す。

【０３２６】

いくつかの場合において、特異的結合対の第１のメンバーは、ＣＤ１９に対して特異的なｓｃＦｖであり、第１のポリペプチド鎖は、抗ＣＤ１９ｓｃＦｖと第１の調節ドメインとの間に膜貫通ドメインを含み、第１の調節ドメインは、４－１ＢＢである。例えば、いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドは、次のアミノ酸配列を含む、第１のポリペプチド鎖を含む。

DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFS
GSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQE
SGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIK
DNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSTTTPAPRPPTPAPT
IASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSL*KRGRKKLLY*
*IFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL*SRGSGSGSTSPKKENNALLRYLLDRDDPSDAG
S* (SEQ ID NO:608)

配列中、抗ＣＤ１９配列を太字で示し、ＣＤ８α膜貫通（ＴＭ）ドメインを二重下線で示し、４－１ＢＢ配列を斜字体太字で示し、コレギュレーターペプチドを下線（一重下線）で示す。いくつかの場合において、第２のポリペプチド鎖は、次のアミノ酸配列を含む。

IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSL**KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPE**
EEEGGCELGSGSGSGSGSGSGSTSESADLRALAKHLYDSYIKSFPLTKAKARAILTGKTTDKSPF

VIYDMNSLMMGEDKIKFKHITPLQEQSKEVAIRIFQGCQFRSVEAVQEITEYAKSIPGFVNLDLN
DQVTLLKYGVHEIIYTMLASLMNKDGVLISEGQGFMTREFLKSLRKPFGDFMEPKFEFAVKFNA
LELDDSDLAIFIAVIILSGDRPGLLNVKPIEDIQDNLLQALELQLKLNHPESSQLFAKLLQKMTDL
RQIVTEHVQLLQVIKKTETDMSLHPLLQEIYKDLYGSGSGSGSSL***RVKFSRSADAPAYQQGQNQL***
YNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR
GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO:609)

配列中、ＰＰＡＲγ　ＬＢＤを下線（一重下線）で示し、ＣＤ８α　ＴＭドメインを二重下線で示し、４－１ＢＢを太字で示し、ＣＤ３ζを斜字体太字で示す。

【０３２７】

別の例として、いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドは、次のアミノ酸配列を含む、第１のポリペプチド鎖を含む。

DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRF
SGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSE
VKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSA
LKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSTT
TPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVIT
LYCSL***KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL***SRGSGSGSTSMHGSLLQ
EKHRILHKLLQNGNSPAEVAKITAEATGKDTSSITSCGDGNVVKQEQLSPKKKENNALLRYLLD
RDDPSDAGS* (SEQ ID NO:610)

配列中、抗ＣＤ１９配列を太字で示し、ＣＤ８α膜貫通（ＴＭ）ドメインを二重下線で示し、４－１ＢＢ配列を斜字体太字で示し、コレギュレーターペプチドを下線（一重下線）で示す。いくつかの場合において、第２のポリペプチド鎖は、次のアミノ酸配列を含む。

IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSL**KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPE**
EEEGGCELGSGSGSGSGSGSGSTSESADLRALAKHLYDSYIKSFPLTKAKARAILTGKTTDKSPF
VIYDMNSLMMGEDKIKFKHITPLQEQSKEVAIRIFQGCQFRSVEAVQEITEYAKSIPGFVNLDLN
DQVTLLKYGVHEIIYTMLASLMNKDGVLISEGQGFMTREFLKSLRKPFGDFMEPKFEFAVKFNA
LELDDSDLAIFIAVIILSGDRPGLLNVKPIEDIQDNLLQALELQLKLNHPESSQLFAKLLQKMTDL
RQIVTEHVQLLQVIKKTETDMSLHPLLQEIYKDLYGSGSGSGSSL***RVKFSRSADAPAYQQGQNQL***
YNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR
GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO:611)

配列中、ＰＰＡＲγ　ＬＢＤを下線（一重下線）で示し、ＣＤ８α　ＴＭドメインを二重下線で示し、４－１ＢＢを太字で示し、ＣＤ３ζを斜字体太字で示す。

【０３２８】

別の例として、いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドは、次のアミノ酸配列を含む、第１のポリペプチド鎖を含む。

DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRF
SGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSE

VKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSA
LKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSTT
TPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVIT
LYCSL***KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL***SRGSGSGSTSPKKENNA
LLRYLLDRDDPSDAGGGSGGGSPKKENNALLRYLLDRDDPSDAGGGSGGGSKKENNALLRYLL
DRDDPSDAGS* (SEQ ID NO:612)

配列中、抗ＣＤ１９配列を太字で示し、ＣＤ８α膜貫通（ＴＭ）ドメインを二重下線で示し、４－１ＢＢ配列を斜字体太字で示し、コレギュレーターペプチドを下線（一重下線）で示す。いくつかの場合において、第２のポリペプチド鎖は、次のアミノ酸配列を含む。

IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSL**KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPE**
EEEGGCELGSGSGSGSGSGSGSTSESADLRALAKHLYDSYIKSFPLTKAKARAILTGKTTDKSPF
VIYDMNSLMMGEDKIKFKHITPLQEQSKEVAIRIFQGCQFRSVEAVQEITEYAKSIPGFVNLDLN
DQVTLLKYGVHEIIYTMLASLMNKDGVLISEGQGFMTREFLKSLRKPFGDFMEPKFEFAVKFNA
LELDDSDLAIFIAVIILSGDRPGLLNVKPIEDIQDNLLQALELQLKLNHPESSQLFAKLLQKMTDL
RQIVTEHVQLLQVIKKTETDMSLHPLLQEIYKDLYGSGSGSGSSL***RVKFSRSADAPAYQQGQNQL***
YNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR
GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO:613)

配列中、ＰＰＡＲγ　ＬＢＤを下線（一重下線）で示し、ＣＤ８α　ＴＭドメインを二重下線で示し、４－１ＢＢを太字で示し、ＣＤ３ζを斜字体太字で示す。

【０３２９】

別の例として、いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドは、ａ）第１のキメラポリペプチドであって、ｉ）特異的結合対の第１のメンバー、ｉｉ）第１の調節ドメイン、ｉｉｉ）二量体化対の第１のメンバー、及びｉｖ）特異的結合対の第１のメンバーと第１の調節ドメインとの間に介在する膜貫通ドメインを含む、第１のキメラポリペプチドと、ｂ）第２のキメラポリペプチドであって、ｉ）膜貫通ドメイン、

ｉｉ）第２の調節ドメイン、ｉｉｉ）二量体化対の第２のメンバー、及びｉｖ）細胞内シグナル伝達ドメインを含む、第２のキメラポリペプチドとを含み、ここで、ｉ）第１及び第２の調節ドメインは、４－１ＢＢに由来し、ｉｉ）二量体化対の第１及び第２のメンバーは、それぞれＣｏＲＮＲ及びＥＲα　ＬＢＤであり、ｉｉｉ）シグナル伝達ドメインは、ＩＴＡＭを含む。いくつかの場合において、二量体化対の第１のメンバーは、ＣｏＲＮＲコレギュレーターペプチドの１つのコピーを含む。いくつかの場合において、ＣｏＲＮＲコレギュレーターペプチドは、６０アミノ酸～７０アミノ酸の長さを有する。いくつかの場合において、第１のキメラポリペプチドは、単一のＣｏＲＮＲコレギュレーターペプチドを含む。いくつかの場合において、第１のキメラポリペプチドは、ＣｏＲＮＲコレギュレーターペプチドの２つのコピーを含む。いくつかの場合において、第１のキメラポリペプチドは、ＣｏＲＮＲコレギュレーターペプチドの３つのコピーを含む。いくつかの場合において、ＣｏＲＮＲコレギュレーターペプチドのコピーのそれぞれは、１５アミノ酸～２０アミノ酸の長さを有する。

【０３３０】

例えば、いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドは、ｉ）一本鎖Ｆｖ、ｉｉ）膜貫通ポリペプチド、及びｉｉｉ）アミノ酸配列

KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELSRGSGSGSTSDAFQLRQLILRG

LQDDGGGSGGGSDAFQLRQLILRGLQDDGGGSGGGSDAFQLRQLILRGLQDDG (SEQ ID NO:614)

を含む第１のポリペプチド鎖を含むポリペプチドを含む。配列中、４－１ＢＢアミノ酸配列を斜字体太字で示し、３×ＣｏＲＮＲコレギュレーターペプチドを下線で示す。いくつかの場合において、第２のポリペプチド鎖は、次のアミノ酸配列を含む。

IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSL***KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGG***

CELGSGSGSGSGSGSGSTSDRRGGRMLKHKRQRDDGEGRGEVGSAGDMRAANLWPSPLMIKR

SKKNSLALSLTADQMVSALLDAEPPILYSEYDPTRPFSEASMMGLLTNLADRELVHMINWAKR

VPGFVDLTLHDQVHLLECAWLEILMIGLVWRSMEHPGKLLFAPNLLLDRNQGKCVEGMVEIFD

MLLATSSRFRMMNLQGEEFVCLKSIILLNSGVYTFLSSTLKSLEEKDHIHRVLDKITDTLIHLMAK

AGLTLQQQHQRLAQLLLILSHIRHMSNKGMEHLYSMKCKNVVPLYDLLLEMLDAHRLHAPTS

(SEQ ID NO:615)

配列中、ＴＭポリペプチドを二重下線で示し、４－１ＢＢアミノ酸配列を斜字体太字で示し、ＥＲ　ＬＢＤを下線（一重下線）で示す。

【０３３１】

いくつかの場合において、特異的結合対の第１のメンバーは、ＣＤ１９に対して特異的なｓｃＦｖであり、第１のポリペプチド鎖は、抗ＣＤ１９ｓｃＦｖと第１の調節ドメインとの間に膜貫通ドメインを含み、第１の調節ドメインは、４－１ＢＢである。例えば、いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドは、次のアミノ酸配列を含む、第１のポリペプチド鎖を含む。

DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFS
GSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQE
SGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIK
DNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSTTTPAPRPPTPAPT
IASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSL*KRGRKKLLY*
*IFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL*SRGSGSGSTSDAFQLRQLILRGLQDDGGGSGG
GSDAFQLRQLILRGLQDDGGGSGGGSDAFQLRQLILRGLQDDGS (SEQ ID NO:616)

配列中、抗ＣＤ１９ｓｃＦｖを太字で示し、ＴＭ領域を二重下線で示し、４－１ＢＢポリペプチドを斜字体太字で示し、３×ＣｏＲＮＲコレギュレーターペプチドを下線（一重下線）で示す。いくつかの場合において、第２のポリペプチド鎖は、次のアミノ酸配列を含む。

MIHLGHILFLLLLPVAAAQTTPGERSSLPAFYPGTSGSCSGCGSLSLPIYIWAPLAGTCGVLLLSL
VITLYCSL*KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL*GSGSGSGSGSGSTSD
RRGGRMLKHKRQRDDGEGRGEVGSAGDMRAANLWPSPLMIKRSKKNSLALSLTADQMVSAL
LDAEPPILYSEYDPTRPFSEASMMGLLTNLADRELVHMINWAKRVPGFVDLTLHDQVHLLECA

WLEILMIGLVWRSMEHPGKLLFAPNLLLDRNQGKCVEGMVEIFDMLLATSSRFRMMNLQGEEF
VCLKSIILLNSGVYTFLSSTLKSLEEKDHIHRVLDKITDTLIHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLLLIL
SHIRHMSNKGMEHLYSMKCKNVVPLYDLLLEMLDAHRLHAPTS (SEQ ID NO:617)

配列中、ＴＭポリペプチドを二重下線で示し、４－１ＢＢアミノ酸配列を斜字体太字で示し、ＥＲ　ＬＢＤを下線（一重下線）で示す。

【０３３２】

二量体化物質

好適な二量体化物質（二量体化因子、二量体化剤とも称される）は、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの第１のポリペプチド中の核内ホルモン受容体のＬＢＤと結合し、かつ条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの第２のポリペプチド中のコレギュレーターペプチドと結合する。二量体化物質のＬＢＤ及びコレギュレーターペプチドへの結合は、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの第１のポリペプチドと第２のポリペプチドとを二量体化させるように機能する。

【０３３３】

好適な二量体化物質は、当該技術分野において知られており、任意の周知の二量体化物質を使用することができる。

【０３３４】

二量体化物質の例には、コルチコステロン（１１β，２１－ジヒドロキシ－４－プレグネン－３，２０－ジオン）、デオキシコルチコステロン（２１－ヒドロキシ－４－プレグネン－３，２０－ジオン）、コルチゾール（１１β，１７，２１－トリヒドロキシ－４－プレグネン－３，２０－ジオン）、１１－デオキシコルチゾール（１７，２１－ジヒドロキシ－４－プレグネン－３，２０－ジオン）、コルチゾン（１７，２１－ジヒドロキシ－４－プレグネン－３，１１，２０－トリオン）、１８－ヒドロキシコルチコステロン（１１β，１８，２１－トリヒドロキシ－４－プレグネン－３，２０－ジオン）、１．α．－ヒドロキシコルチコステロン（１α，１１β，２１－トリヒドロキシ－４－プレグネン－３，２０－ジオン）、アルドステロン１１β，２１－ジヒドロキシ－３，２０－ジオキソ－４－プレグネン－１８－アールの、１８，１１－ヘミタール、アンドロステンジオン（４－アンドロステン－３，１７－ジオン）、４－ヒドロキシ－アンドロステンジオン、１１

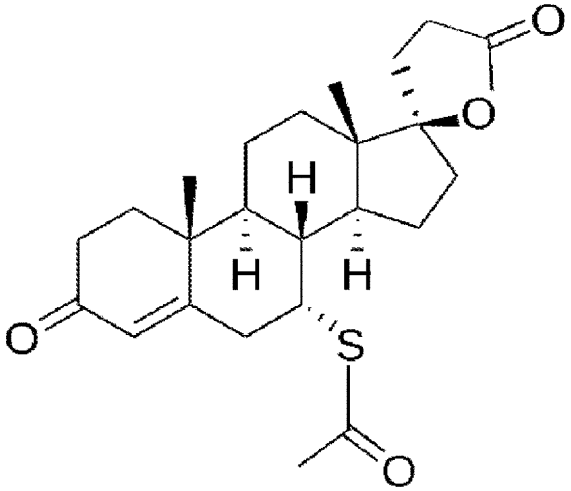
β－ヒドロキシアンドロステンジオン（１１β－４－アンドロステン－３，１７－ジオン）、アンドロスタンジオール（３－β，１７－β－アンドロスタンジオール）、アンドロステロン（３α－ヒドロキシ－５α－アンドロスタン－１７－オン）、エピアンドロステロン（３β－ヒドロキシ－５α－アンドロスタン－１７－オン）、アドレノステロン（４－アンドロステン－３，１１，１７－トリオン）、デヒドロエピアンドロステロン（３β－ヒドロキシ－５－アンドロステン－１７－オン）、デヒドロエピアンドロステロンサルフェート（３β－スルホキシ－５－アンドロステン－１７－オン）、テストステロン（１７β－ヒドロキシ－４－アンドロステン－３－オン）、エピテストステロン（１７α－ヒドロキシ－４－アンドロステン－３－オン）、５α－ジヒドロテストステロン（１７β－ヒドロキシ－５α－アンドロスタン－３－オン５β－ジヒドロテストステロン、５－β－ジヒドロキシテストステロン（１７β－ヒドロキシ－５β－アンドロスタン－３－オン）、１１β－ヒドロキシテストステロン（１１β，１７β－ジヒドロキシ－４－アンドロステン－３－オン）、１１－ケトテストステロン（１７β－ヒドロキシ－４－アンドロステン－３，１７－ジオン）、エストロン（３－ヒドロキシ－１，３，５（１０）－エストラトリエン－１７－オン）、エストラジオール（１，３，５（１０）－エストラトリエン－３，１７β－ジオール）、エストリオール１，３，５（１０）－エストラトリエン－３，１６α，１７β－トリオール、プレグネノロン（３－β－ヒドロキシ－５－プレグネン－２０－オン）、１７－ヒドロキシプレグネノロン（３－β，１７－ジヒドロキシ－５－プレグネン－２０－オン）、プロゲステロン（４－プレグネン－３，２０－ジオン）、１７－ヒドロキシプロゲステロン（１７－ヒドロキシ－４－プレグネン－３，２０－ジオン）、プロゲステロン（プレグナ－４－エン－３，２０－ジオン）、Ｔ３及びＴ４が挙げられる。

【０３３５】

本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドがミネラルコルチコイド受容体（ＭＲ）のＬＢＤと、対応するコレギュレーターペプチドとを含む場合、好適な二量体化物質には、スピロノラクトン及びエプレレノンが含まれるが、これらに限定されない。

【０３３６】

スピロノラクトンは、次の構造の化合物である。

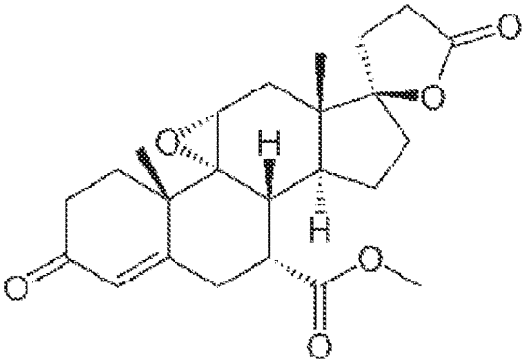


【０３３７】

スピロノラクトンは、１０～３５ｍｇ／日の範囲、例えば、２５ｍｇ／日の用量で投与され得る。

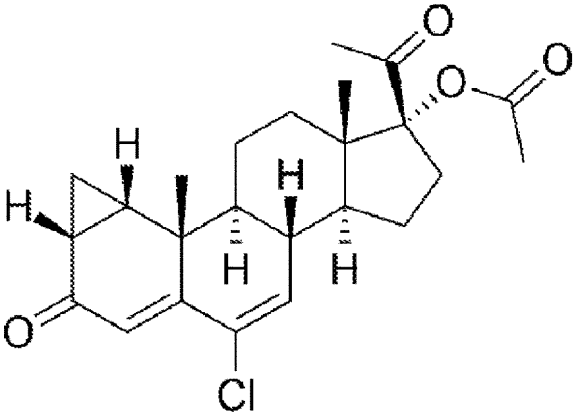
【０３３８】

エプレレノンは、次の構造の化合物である。

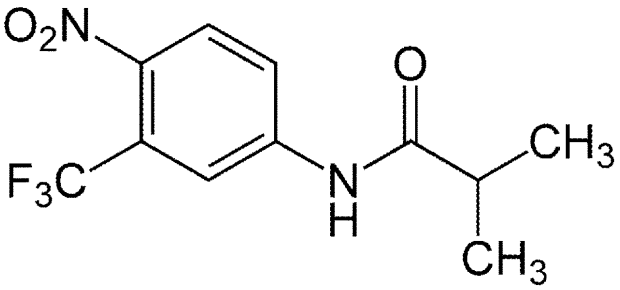


【０３３９】
本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドがアンドロゲン受容体（ＡＲ）のＬＢＤと、対応するコレギュレーターペプチドとを含む場合、好適な二量体化物質には、酢酸シプロテロン、ヒドロキシフルタミド、エンザルタミド、ＡＲＮ－５０９、３，３'－ジインドリルメタン（ＤＩＭ）、ベキスロステリド、ビカルタミド、Ｎ－ブチルベンゼン－スルホンアミド（ＮＢＢＳ）、デュタステリド、エプリステリド、フィナステリド、フルタミド、イゾンステリド、ケトコナゾール、Ｎ－ブチルベンゼン－スルホンアミド、ニルタミド、メゲストロール、ステロイド性抗アンドロゲン及びツロステリドが含まれるが、これらに限定されない。

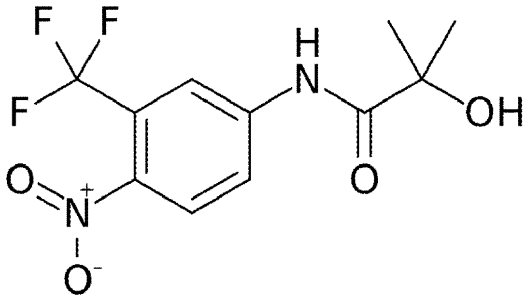
【０３４０】
酢酸シプロテロンは、次式の化合物である。



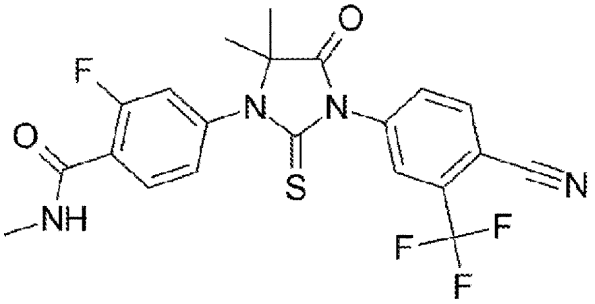
【０３４１】
フルタミドは、次式の化合物である。



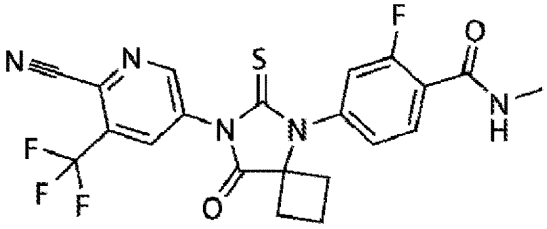
【０３４２】
ヒドロキシフルタミドは、次式の化合物である。



【０３４３】
エンザルタミドは、次式の化合物である。



【０３４４】
ＡＲＮ－５０９は、次式の化合物である。



【０３４５】
本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドがプロゲステロン受容体（ＰＲ）のＬＢＤと、対応するコレギュレーターペプチドとを含む場合、好適な二量体化物質には、ミフェプリストン（ＲＵ－４８６、１１β－［４Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノフェニル］－１７β－ヒドロキシ－１７－（１－プロピニル）－エストラ－４，９－ジエン－３－オン）、リロプリストン（１１β－（４Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノフェニル）－１７β－ヒドロキシ－１７－（（Ｚ）－３－ヒドロキシプロペニル）エストラ－４，９－ジエン－３－オン）、オナプリストン（１１β－（４Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノフェニル）－１７α－ヒドロキシ－１７－（３－ヒドロキシプロピル）－１３α－エストラ－４，９－ジエン－３－オン）、アソプリスニル（ベンズアルデヒド、４－［（１１β，１７β）－１７－メトキシ－１７－（メトキシメチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１－イル］－１－（Ｅ）－オキシム、Ｊ８６７）、Ｊ９１２（４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（メトキシメチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－（１Ｅ）－オキシム）及びＣＤＢ－２９１４（１７α－アセトキシ－１１β－（４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノフェニル）－１９－ノルプレグナ－４，９－ジエン－３，２０－ジオン）が含まれるが、これらに限定されない。他の好適な二量体化物質には、例えば、ＪＮＪ－１２５０１３２、（６α，１１β，１７β）－１１－（４－ジメチルアミノフェニル）－６－メチル－４'，５'－ジヒドロスピロ［エストラ－４，９－ジエン－１７，２'（３'Ｈ）－フラン］－３－オン（ＯＲＧ－３１７１０）、（１１β，１７α）－１１－（４－アセチルフェニル）－１７，２３－エポキシ－１９，２４－ジノルコラ－４，９－，２０－トリエン－３－オン（ＯＲＧ－３３６２８）、（７β，１１β，１７β）－１１－（４－

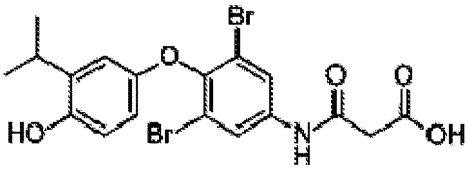
ジメチルアミノフェニル－７－メチル］－４'，５'－ジヒドロスピロ［エストラ－４，９－ジエン－１７，２'（３'Ｈ）－フラン］－３－オン（ＯＲＧ－３１８０６）、ＺＫ－１１２９９３、ＯＲＧ－３１３７６、ＯＲＧ－３３２４５、ＯＲＧ－３１１６７、ＯＲＧ－３１３４３、ＲＵ－２９９２、ＲＵ－１４７９、ＲＵ－２５０５６、ＲＵ－４９２９５、ＲＵ－４６５５６、ＲＵ－２６８１９、ＬＧ１１２７、ＬＧ１２０７５３、ＬＧ１２０８３０、ＬＧ１４４７、ＬＧ１２１０４６、ＣＧＰ－１９９８４Ａ、ＲＴＩ－３０２１－０１２、ＲＴＩ－３０２１－０２２、ＲＴＩ－３０２１－０２０、ＲＷＪ－２５３３３、ＺＫ－１３６７９６、ＺＫ－１１４０４３、ＺＫ－２３０２１１、ＺＫ－１３６７９８、ＺＫ－９８２２９、ＺＫ－９８７３４、ＺＫ－１３７３１６、４－［１７β－メトキシ－１７α－（メトキシメチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１－（Ｅ）－オキシム、４－［１７β－メトキシ－１７α－（メトキシメチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１－（Ｅ）－［Ｏ－（エチルアミノ）カルボニル］オキシム、４－［１７β－メトキシ－１７α－（メトキシメチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１－（Ｅ）－［Ｏ－（エチルチオ）カルボニル］オキシム、（Ｚ）－６'－（４－シアノフェニル）－９，１１α－ジヒドロ－１７β－ヒドロキシ－１７α－［４－－（１－オキソ－３－メチルブトキシ）－１－ブテニル］４'Ｈ－ナフト［３'，２'，１'；１０，９，１１］エストラ－４－エン－３－オン、１１β－（４－アセチルフェニル）－１７β－ヒドロキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタ－フルオロエチル）エストラ－４，９－ジエン－３－オン、１１β－（４－アセチルフェニル）－１９，２４－ジノル－１７，２３－エポキシ－１７α－コラ－４，９，２０－トリエン－３－オン、（Ｚ）－１１β，１９－［４－（３－ピリジニル）－ｏ－フェニレン］－１７β－ヒドロキシ－１７α－［３－ヒドロキシ－１－プロペニル］－４－アンドロステン－３－オン、１１β－［４－（１－メチルエテニル）フェニル］－１７α－ヒドロキシ－１７β－β－ヒドロキシプロピル）－１３α－エストラ－４，９－ジエン－３－オン、４'，５'－ジヒドロ－１１β－［４－（ジメチルアミノ）フェニル］－６β－メチルスピロ［エストラ－４，－９－ジエン－１７β，２'（３'Ｈ）－フラン］－３－オン及びドロスピレノンが含まれる。

【０３４６】

本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドが甲状腺受容体β（ＴＲβ）のＬＢＤと、対応するコレギュレーターペプチドとを含む場合、好適な二量体化物質には、Ｔ３（３，５，３'－トリヨード－Ｌ－サイロニン）、ＫＢ－１４１（３，５－ジクロロ－４－（４－ヒドロキシ－３－イソプロピルフェノキシ）フェニル酢酸）、ソベチロム（ＧＣ－１としても知られる）（３，５－ジメチル－４－（４'－ヒドロキシ－３'－イソプロピルベンジル）－フェノキシ酢酸）、ＧＣ－２４（３，５－ジメチル－４－（４'－ヒドロキシ－３'－ベンジル）ベンジルフェノキシ酢酸）、４－ＯＨ－ＰＣＢ１０６（４－ＯＨ－２'，３，３'，４'，５'－ペンタクロロビフェニル）、エプロチローム、ＭＢ０７８１１（（２Ｒ，４Ｓ）－４－（３－クロロフェニル）－２－［（３，５－ジメチル－４－（４'－ヒドロキシ－３'－イソプロピルベンジル）フェノキシ）メチル］－２－オキシド－［１，３，２］－ジオキサホスホナン）、ＱＨ２及び（３，５－ジメチル－４－（４'－ヒドロキシ－３'－イソプロピルベンジル）フェノキシ）メチルホスホン酸（ＭＢ０７３４４）が含まれるが、これらに限定されない。

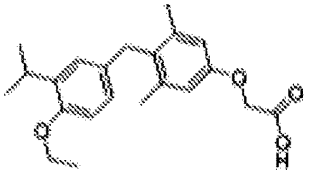
【０３４７】

エプロチロームは、次の構造を有する。

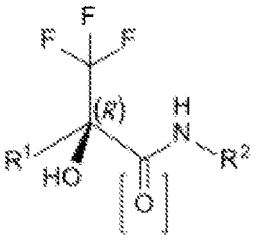


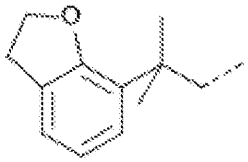
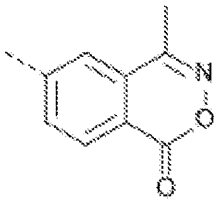
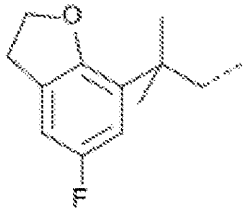
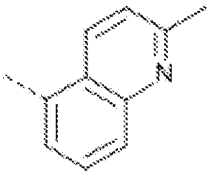
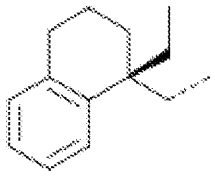
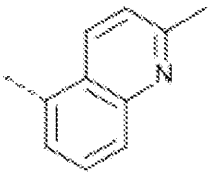
【０３４８】

ＱＨ２は、次の構造を有する。



【０３４９】
本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドがエストロゲン受容体α（ＥＲα）のＬＢＤと、対応するコレギュレーターペプチドとを含む場合、好適な二量体化物質には、タモキシフェン、４－ＯＨ－タモキシフェン、ラロキシフェン、ラソフォキシフェン、バゼドキシフェン、ファルソデックス（ｆａｌｓｏｄｅｘ）、クロミフェン、フェマレル（ｆｅｍａｒｅｌｌｅ）、オルメロキシフェン、トレミフェン、オスペミフェン及びエチニルエストラジオールが含まれるが、これらに限定されない。
【０３５０】
本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドがエストロゲン受容体β（ＥＲβ）のＬＢＤと、対応するコレギュレーターペプチドとを含む場合、好適な二量体化物質には、エストラジオール（Ｅ２；または１７－β－エストラジオール）及びエチニルエストラジオールが含まれるが、これらに限定されない。
【０３５１】
本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドがＰＰＡＲγのＬＢＤと、対応するコレギュレーターペプチドとを含む場合、好適な二量体化物質には、チアゾリジンジオン（例えば、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、ロベグリタゾン、トログリタゾン）、ファルグリタザル、アレグリタザル及びフェノフィブリン酸が含まれるが、これらに限定されない。
【０３５２】
本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドがＧＲのＬＢＤと、対応するコレギュレーターペプチドとを含む場合、好適な二量体化物質は、選択的ＧＲアゴニスト（ＳＥＧＲＡ）または選択的ＧＲモジュレーター（ＳＥＧＲＭ）であり得る。本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドがＧＲのＬＢＤと、対応するコレギュレーターペプチドとを含む場合、好適な二量体化物質には、ベンゾピラノキノリンＡ２７６５７５、Ｍａｐｒａｃｏｒａｔ、ＺＫ２１６３４８、５５Ｄ１Ｅ１、デキサメタゾン、プレドニゾロン、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、フルチカゾンプロピオネート、ベクロメタゾン－１７－モノプロピオン酸、ベタメタゾン、リメキソロン、パラメタゾン及びヒドロコルチゾンが含まれるが、これらに限定されない。
【０３５３】
非限定的な例を以下に示す。

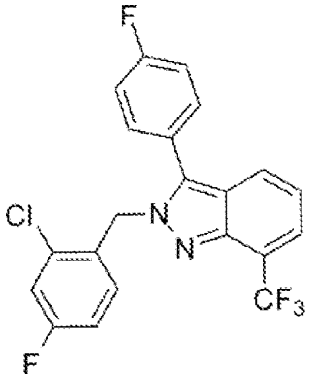


名称	R^1	R^2	
ZK 216348			アミド
マプラコラト			アミン
55D1E1			アミン

【０３５４】

本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドがＶＤＲのＬＢＤと、対応するコレギュレーターペプチドとを含む場合、好適な二量体化物質は、１，２５－ジヒドロキシビタミンＤ３（カルシトリオール）、パリカリトール（ｐａｒｉｃａｌｉｔｏｌ）、ドキセルカルシフェロール、２５－ヒドロキシビタミンＤ３（カルシフェジオール）、コレカルシフェロール、エルゴカルシフェロール、タカルシオール、２２－ジヒドロエルゴカルシフェロール、（６Ｚ）－タカルシオール、２－メチレン－１９－ノル－２０（Ｓ）－１α－ヒドロキシ－ビスホモプレグナカルシフェロール、１９－ノル－２６，２７－ジメチレン－２０（Ｓ）－２－メチレン－１α，２５－ジヒドロキシビタミンＤ３、２－メチレン－１α，２５－ジヒドロキシ－（１７Ｅ）－１７（２０）－デヒドロ－１９－ノル－ビタミンＤ３、２－メチレン－１９－ノル－（２４Ｒ）－１α，２５－ジヒドロキシビタミンＤ２、２－メチレン－（２０Ｒ，２５Ｓ）－１９，２６－ジノル－１α，２５－ジヒドロキシビタミンＤ３、２－メチレン－１９－ノル－１α－ヒドロキシ－プレグナカルシフェロール、１α－ヒドロキシ－２－メチレン－１９－ノル－ホモプレグナカルシフェロール、（２０Ｒ）－１α－ヒドロキシ－２－メチレン－１９－ノル－ビスホモプレグナカルシフェロール、２－メチレン－１９－ノル－（２０Ｓ）－１α－ヒドロキシ－トリスホモプレグナカルシフェロール、２－メチレン－２３，２３－ジフルオロ－１α－ヒドロキシ－１９－ノル－ビスホモプレグナカルシフェロール、２－メチレン－（２０Ｓ）－２３，２３－ジフルオロ－１α－ヒドロキシ－１９－ノル－ビスホモプレグナン－カルシフェロール、（２－（３'ヒドロキシプロピル－１'，２'－イデン）－１９，２３，２４－トリノル－（２０Ｓ）－１α－ヒドロキシビタミンＤ３、２－メチレン－１８，１９－ジノル－（２０Ｓ

）－１α，２５－ジヒドロキシビタミンＤ３などであり得る。
【０３５５】
本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドがＲＡＲβのＬＢＤと、対応するコレギュレーターペプチドとを含む場合、好適な二量体化物質は、レチノイン酸、ａｌｌ－ｔｒａｎｓ－レチノイン酸、９－ｃｉｓ－レチノイン酸、タミバロテン、１３－ｃｉｓ－レチノイン酸、（２Ｅ，４Ｅ，６Ｚ，８Ｅ）－３，７－ジメチル－９－（２，６，６－トリメチル－１－シクロヘキセニル）ノナ－２，４，６，－８－テトラエン酸、９－（４－メトキシ－２，３，６－トリメチル－フェニル）－３，７－ジメチル－ノナ－２，４，６，８－テトラエン酸、６－［３－（１－アダマンチル）－４－メトキシフェニル］－２－ナフトエ酸、４－［１－（３，５，５，８，８－ペンタメチル－テトラリン－２－イル）エテニル］安息香酸、レチノ安息香酸、エチル６－［２－（４，４－ジメチルチオクロマン－６－イル）エチニル］ピリジン－３－カルボキシレート、レチノイルｔ－ブチレート、レチノイルピナコール及びレチノイルコレステロールであり得る。
【０３５６】
本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドがＦＸＲのＬＢＤと、対応するコレギュレーターペプチドとを含む場合、好適な二量体化物質には、オベチコール酸、ＬＹ２５６２１７５（６－（４－（（５－シクロプロピル－３－（２，６－ジクロロフェニル）イソオキサゾール－４－イル）メトキシ）ピペリジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸）及びＧＷ４０６４（３－［２－［２－クロロ－４－［［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－（１－メチルエチル）－４－イソオキサゾリル］メトキシ］フェニル］エテニル］安息香酸）が含まれるが、これらに限定されない。
【０３５７】
本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドがＬＸＲαのＬＢＤと、対応するコレギュレーターペプチドとを含む場合、好適な二量体化物質には、Ｔ０９０１３１７（Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－Ｎ－［４－［２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシ－１－（トリフルオロメチル）エチル］フェニル］ベンゼンスルホンアミド）、ＧＷ３９６５（３－［３－［［［２－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル］（２，２－ジフェニルエチル）アミノ］プロポキシ］ベンゼン酢酸塩酸塩）及びＬＸＲ－６２３が含まれるが、これらに限定されない。
【０３５８】
ＬＸＲ－６３２は、次の構造を有する。



【０３５９】
本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドがＲＯＲγのＬＢＤと、対応するコレギュレーターペプチドとを含む場合、好適な二量体化物質には、ＧＮＥ－３５００（２７、１－｛４－［３－フルオロ－４－（（３Ｓ，６Ｒ）－３－メチル－１，１－ジオキソ－６－フェニル－［１，２］チアジナン－２－イルメチル）－フェニル］－ピペラジン－１－イル｝－エタノン）が含まれるが、これらに限定されない。
【０３６０】
本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドがＲＯＲγのＬＢＤと、対応するコレギュ

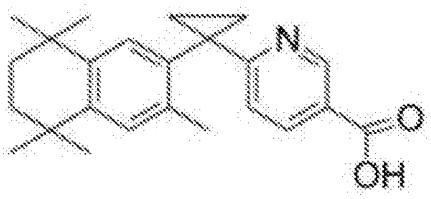
レーターペプチドとを含む場合、好適な二量体化物質には、７β，２７－ジヒドロキシコレステロール及び７α，２７－ジヒドロキシコレステロールが含まれるが、これらに限定されない。

【０３６１】

本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドがＲＸＲαのＬＢＤと、対応するコレギュレーターペプチドとを含む場合、好適な二量体化物質には、９－ｃｉｓレチノイン酸、ＬＧＤ１００２６８、ＣＤ３２５４（３－［４－ヒドロキシ－３－（５，６，７，８－テトラヒドロ－３，５，５，８，８－ペンタメチル－２－ナフタレニル）フェニル］－２－プロペン酸）及びＣＤ２９１５（Ｓｏｒｅｎｓｅｎ ｅｔ ａｌ．（１９９７）Ｓｋｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．１０：１４４）が含まれるが、これらに限定されない。

【０３６２】

ＬＧＤ１００２６８は、次の構造を有する。



【０３６３】

本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドがＰＸＲのＬＢＤと、対応するコレギュレーターペプチドとを含む場合、好適な二量体化物質は、リファンピシン、クロトリマゾール及びロバスタチンであり得る。

【０３６４】

条件付活性オフスイッチＣＡＲ

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドは、条件付活性オフスイッチＣＡＲである。本開示の条件付活性オフスイッチＣＡＲはまたヘテロマー条件付抑制可能合成免疫細胞受容体（ＩＣＲ）とも称される。本開示の条件付活性オフスイッチＣＡＲは、合成刺激性ＩＣＲに連結された二量体化対の第１のメンバーを含む合成刺激性ＩＣＲと、細胞内抑制ドメインに連結された二量体化対の第２のメンバーを含む合成ＩＣＲリプレッサーとを含む。本開示のヘテロマー条件付抑制可能合成ＩＣＲは、概して、二量体化物質を導入すると、合成ＩＣＲリプレッサーが合成刺激性ＩＣＲと二量体化して、合成刺激性ＩＣＲによる活性化を抑制するように構成された、合成刺激性ＩＣＲ及び合成ＩＣＲリプレッサーを含み得る。ヘテロ二量体条件付活性オフスイッチＣＡＲポリペプチドの例は、例えば、ＰＣＴ国際出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０６２６１２号（当該開示の全体を参照により本明細書に援用する）に記載のものが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３６５】

ヘテロマー条件付抑制可能合成ＩＣＲの構成は、合成刺激性ＩＣＲの抑制が望まれる特定の状況に応じて異なり得る。いくつかの場合において、ヘテロマー条件付抑制可能合成ＩＣＲの刺激性部分はヘテロマー条件付抑制可能合成ＩＣＲの部分１と称され得る。いくつかの場合において、ヘテロマー条件付抑制可能合成ＩＣＲのリプレッサー部分はヘテロマー条件付抑制可能合成ＩＣＲの部分２と称され得る。したがって、ヘテロマー条件付抑制可能合成ＩＣＲは、刺激性部分（例えば、合成刺激性ＩＣＲ、部分１など）及びリプレッサー部分（例えば、合成ＩＣＲリプレッサー、部分２など）を含む様々なモジュールを含む、多モジュールタンパク質またはタンパク質複合体を総称的に指し、これらの様々なモジュールが同じタンパク質内のある箇所に存在するか否か、また存在していたか否かにはかかわらず、かつ様々なモジュールが同一または異なる核酸構築物から発現されるか否かにはかかわらない。

【０３６６】

当業者であれば、第１及び第２の部分（例えば、刺激性部分及び抑制性部分）が二量体化

対の第１及び第２の部分を個別に含み、二量体化対の当該部分は、ヘテロマー条件付抑制可能合成ＩＣＲの第１の部分と第２の部分との間で交換可能であり得ることを本開示から認識するであろう。また、当業者であれば、ヘテロマー条件付抑制可能合成ＩＣＲの個々のドメインが、本明細書に記載されるように活性化可能及び抑制可能となる機能を維持したまま、多くの場合、順序及び／または配向で再配置され得ることを本開示から容易に認識するであろう。したがって、本明細書に記載されるヘテロマー条件付抑制可能合成ＩＣＲの特定の構成に関する記載には、ヘテロマー条件付抑制可能合成ＩＣＲのモジュールがヘテロマー条件付抑制可能合成ＩＣＲの主要機能を無効にすることなく再配置されることも含まれる。そのような再配置には、特定の任意選択のモジュール（例えば、リンカー、レポーターなどを含む）の包含または除外であって、当該モジュールの包含またはヘテロマー条件付抑制可能合成ＩＣＲからの除外に起因するヘテロマー条件付抑制可能合成ＩＣＲの主要機能の無効をもたらさない包含または除外も含まれ得る。

【０３６７】

合成刺激性ＩＣＲ

本明細書に記載されるように、ヘテロマー条件付抑制可能合成ＩＣＲは、簡単に「刺激性ＩＣＲ」または「刺激性部分」とも本明細書中で称される、合成刺激性ＩＣＲを含む。当該刺激性ＩＣＲは、その構築物が指向する免疫細胞刺激の特定の状況に応じて異なり得、刺激性ＩＣＲを発現する免疫細胞の活性化を媒介するように概ね機能し得る。したがって、刺激性ＩＣＲは、特定のシグナルを受容すると、そのシグナルを細胞内に伝達して、刺激性ＩＣＲを発現する免疫細胞を活性化するように機能する細胞外ドメインを含む。

【０３６８】

そのため、いくつかの場合において、刺激性ＩＣＲの細胞外構成成分は、以下に更に詳述される、特異的結合対の１つのメンバーを含有する細胞外認識ドメインを含み得る。特異的結合対には、抗原と抗体の結合対、リガンドと受容体の結合対などが含まれるが、これらに限定されない。したがって、本開示の細胞外認識ドメインでの使用に好適な特異的結合対のメンバーには、抗原、抗体、リガンド及びリガンド結合受容体が含まれる。刺激性ＩＣＲでの使用に好適な細胞外認識ドメインは、例えば、上記の条件付活性ヘテロ二量体オンスイッチＣＡＲに関係して上に述べたものを含む、例えば、特異的結合対のメンバー（例えば、特異的結合対の抗原結合ドメイン含有メンバー）が含まれるが、これらに限定されない。

【０３６９】

刺激性ＩＣＲは、１つ以上の細胞外ドメインの活性化の際に、刺激性ＩＣＲを発現する免疫細胞の活性化をもたらす細胞内シグナル伝達を媒介する、１つ以上の細胞内刺激ドメインを更に含む。シグナル伝達ドメインとして有用なドメインは、例えば、活性化させる細胞の具体的な種類及び活性化の所望の程度を含む、免疫細胞活性化の特定の状況に応じて異なり得る。刺激ドメインの例示的な非限定的な例には、以下に更に詳述するが、例えば、共刺激分子を含む免疫刺激性分子、免疫受容体などに由来するドメイン及びそのモチーフが挙げられるが、これらに限定されない。刺激性ＩＣＲでの使用に好適な細胞内刺激ドメインには、例えば、上記の条件付活性ヘテロ二量体オンスイッチＣＡＲに関係して上に述べたものを含む、例えば、調節ドメイン及びその一部が含まれるが、これらに限定されない。

【０３７０】

いくつかの場合において、刺激性ＩＣＲは、限定するものではないが、例えば、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）及び誘導体、操作されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）及び誘導体などを含む、治療的免疫系調節のために設計された、操作された、または合成された免疫制御構築物であり得るか、これらに由来し得る。合成ＩＣＲのベースとして有用な操作されたＣＡＲ、ＴＣＲ及びその誘導体には、例えば、結合パートナーがＣＡＲ、ＴＣＲまたはその誘導体に結合すると活性化され、かつ活性化すると、細胞内にシグナルを伝達して、ＣＡＲ、ＴＣＲまたはその誘導体を発現する免疫細胞を活性化する、活性化可能であるＣＡＲ、ＴＣＲ及びその誘導体が含まれる。いくつかの場合において、刺激性ＩＣＲは、結合パー

トナーの刺激性ＩＣＲへの結合による活性化が、活性化シグナルの伝達には更なるイベント（例えば、刺激性ＩＣＲの構成成分の二量体化を含む）を必要とするような条件付で活性化可能であってもよい。

【０３７１】

刺激性ＩＣＲは、以下に詳述するように、二量体化対のドメイン（例えば、第１のメンバーまたは第２のメンバー）を更に含む。有用な二量体化対は、所望の二量体化因子、及び刺激性ＩＣＲ内の二量体化対のメンバーの所望の相対的位置に応じて異なり得る。概して、刺激性ＩＣＲ内の二量体化対の第１のメンバーの存在は、二量体化因子の導入の際に、ＩＣＲリプレッサーに存在する二量体化対の第２のメンバーとの二量体化を媒介し、これにより、ＩＣＲリプレッサーは、二量体化したときに、刺激性ＩＣＲによるあらゆる免疫細胞活性化を抑制する。

【０３７２】

いくつかの場合において、刺激性ＩＣＲは、追加ドメインを更に含み得る。そのような追加ドメインは、機能性であり得、例えば、刺激性ＩＣＲの免疫細胞活性化機能に直接的に寄与するか、非機能性であり得、例えば、刺激性ＩＣＲの活性化機能に直接的に寄与しない。非機能性追加ドメインには、免疫細胞機能を活性化する刺激性ＩＣＲの能力に直接影響しない様々な目的（限定するものではないが、例えば、構造的機能、リンカー機能などを含む）を有するドメインが含まれ得る。

【０３７３】

キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）

いくつかの場合において、ヘテロマー条件付抑制可能合成ＩＣＲは、ＣＡＲを部分的または全体的に含み得るか、改変により、ＣＡＲが条件付きで抑制可能であるように改変されたＣＡＲで本質的にあり得る。そのような場合、ＣＡＲ含有ヘテロマー条件付抑制可能合成ＩＣＲは、ヘテロ二量体条件付抑制可能合成ＣＡＲ、または簡単に抑制可能ＣＡＲと称され得る。免疫細胞活性化機能を有するあらゆるＣＡＲは、限定するものではないが、例えば、本明細書に記載されるＣＡＲバリアントを含む、本明細書に記載されるヘテロマー条件付抑制可能合成ＩＣＲに有用であり得る。

【０３７４】

いくつかの場合において、ＣＡＲは、ヘテロ二量体条件付抑制可能合成ＩＣＲの構成成分として使用するために、二量体化ドメイン（例えば、二量体化対のメンバー）のＣＡＲへの導入または挿入により改変され得る。そのような場合、ＣＡＲは、改変に従って、二量体化因子ドメイン含有ＣＡＲまたは二量体化可能ＣＡＲと称され得る。

【０３７５】

二量体化因子ドメインは、例えば、任意の簡便な位置に二量体化因子ドメインのコーディング配列をＣＡＲのコーディング配列中に導入することによって、ＣＡＲアミノ酸配列中に挿入され得る。ただし、その挿入がＣＡＲの主要な機能性ドメイン（例えば、細胞外認識ドメイン、免疫活性化ドメイン（複数可）などを含む）に悪影響を及ぼさず、かつ／または二量体化因子ドメインの二量体化機能に悪影響を及ぼさない場合に限る。

【０３７６】

いくつかの場合において、二量体化因子は、ＣＡＲの細胞外部分に挿入され得る。いくつかの場合において、二量体化因子は、ＣＡＲの細胞内部分に挿入され得る。いくつかの場合において、二量体化因子は、挿入後に、二量体化因子がＣＡＲの細胞外認識ドメインに連結されるように挿入され得る。いくつかの場合において、二量体化因子は、挿入後に、二量体化因子がＣＡＲの膜貫通ドメインに連結されるように挿入され得る。いくつかの場合において、二量体化は因子、挿入後に、二量体化因子がＣＡＲの膜貫通ドメインの細胞外側に連結されるように挿入され得る。いくつかの場合において、二量体化因子は、挿入後に、二量体化因子がＣＡＲの膜貫通ドメインの細胞内側に連結されるように挿入され得る。いくつかの場合において、二量体化因子は、挿入後に、二量体化因子がＣＡＲの免疫刺激ドメインに連結されるように挿入され得る。いくつかの場合において、二量体化因子は、挿入後に、二量体化因子がＣＡＲの共刺激ドメインに連結されるように挿入され得る

。いくつかの場合において、二量体化因子は、挿入後に、二量体化因子がＣＡＲのＮ末端になるように挿入され得る。いくつかの場合において、二量体化因子は、挿入後に、二量体化因子がＣＡＲのＣ末端になるように挿入され得る。

【０３７７】

ヘテロマー条件付抑制可能合成ＩＣＲが改変されたＣＡＲを部分的または全体的に含むか、ヘテロマー条件付抑制可能合成ＩＣＲが改変されたＣＡＲで本質的にある場合において、ＣＡＲは、細胞外認識ドメインと、刺激ドメインと、膜貫通ドメインとを含有し得る。そのようなＣＡＲは、リンカー領域及び／またはヒンジ領域を任意選択で含み得る。ヘテロマー条件付抑制可能合成ＩＣＲの一部としてのＣＡＲは、単一のポリペプチド内に含まれてもよいし、２つ以上のポリペプチドにわたって「分割」されてもよい。

【０３７８】

細胞外認識ドメイン

抑制可能ＣＡＲは、特異的結合対のメンバーを含む。特異的結合対には、抗原と抗体の結合対、リガンドと受容体の結合対などが含まれるが、これらに限定されない。したがって、本開示の抑制可能ＣＡＲでの使用に好適な特異的結合対のメンバーには、抗原、抗体、リガンド及びリガンド結合受容体が含まれる。

【０３７９】

抗原結合ドメイン

本開示の抑制可能ＣＡＲでの使用に好適な抗原結合ドメインは、任意の抗原結合ポリペプチドであってよく、多種多様なものが当該技術分野において知られている。いくつかの場合において、抗原結合ドメインは、一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）である。他の抗体による認識ドメイン（ｃＡｂ　ＶＨＨ（ラクダ抗体可変ドメイン）及びヒト化型、ＩｇＮＡＲ　ＶＨ（サメ抗体可変ドメイン）及びヒト化型、ｓｄＡｂ　ＶＨ（単一ドメイン抗体可変ドメイン）及び「ラクダ化」抗体可変ドメインも使用に適している。いくつかの場合において、一本鎖ＴＣＲ（ｓｃＴｖ、ＶαＶβを含有する一本鎖２ドメインＴＣＲ）などのＴ細胞受容体（ＴＣＲ）ベースの認識ドメインもまた使用に適している。そのようなＴＣＲ認識ドメインは、存在する場合、以下に更に詳述されるように、抑制可能ＣＡＲの構成成分ではなく、抑制可能な操作されたＴＣＲとしてである。

【０３８０】

本開示の抑制可能ＣＡＲでの使用に好適な抗原結合ドメインは、様々な抗原結合特異性を有し得る。いくつかの場合において、抗原結合ドメインは、がん細胞によって発現される（合成される）抗原（すなわち、がん細胞関連抗原）中に存在するエピトープに対して特異的である。がん細胞関連抗原は、例えば、乳癌細胞、Ｂ細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫細胞、卵巣癌細胞、前立腺癌細胞、中皮腫、肺癌細胞（例えば、小細胞肺癌細胞）、Ｂ細胞性非ホジキンリンパ腫（Ｂ－ＮＨＬ）細胞、卵巣癌細胞、前立腺癌細胞、中皮腫細胞、肺癌細胞（例えば、小細胞肺癌細胞）、黒色腫細胞、慢性リンパ性白血病細胞、急性リンパ性白血病細胞、神経芽細胞腫細胞、神経膠腫、膠芽腫、髄芽腫、大腸癌細胞などに関連する抗原であり得る。がん細胞関連抗原は、非がん性細胞によって発現されることもある。

【０３８１】

当該抑制可能ＣＡＲの抗原結合ドメインが結合することができる抗原の非限定的な例には、例えば、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ３８、ＣＤ３０、Ｈｅｒ２／ｎｅｕ／ＥＲＢＢ２、ＣＡ１２５、ＭＵＣ－１、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）、ＣＤ４４表面接着分子、メソテリン、癌胎児性抗原（ＣＥＡ）、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、血管内皮細胞増殖因子受容体２（ＶＥＧＦＲ２）、高分子黒色腫関連抗原（ＨＭＷ－ＭＡＡ）、ＭＡＧＥ－Ａ１、ＩＬ－１３Ｒ－ａ２、ＧＤ２などが挙げられる。当該抑制可能ＣＡＲの抗原結合ドメインが結合することができる抗原の更なる例には、条件付活性オンスイッチＣＡＲに関して上に述べたものが含まれるが、これらに限定されない。

【０３８２】

リガンド

いくつかの場合において、当該抑制可能ＣＡＲでの使用に好適な特異的結合対のメンバーは、受容体のリガンドである。リガンドには、サイトカイン（例えば、ＩＬ－１３、など）、成長因子（例えば、ヘレグリン、血管内皮細胞増殖因子（ＶＥＧＦ）など）、インテグリン結合ペプチド（例えば、配列Ａｒｇ－Ｇｌｙ－Ａｓｐを含むペプチド）などが含まれるが、これらに限定されない。

【０３８３】

当該抑制可能ＣＡＲの特異的結合対のメンバーがリガンドである場合、抑制可能ＣＡＲは、二量体化因子物質と特異的結合対の第２のメンバーの両方の存在下で活性化することができ、特異的結合対の第２のメンバーは、リガンドの受容体である。例えば、リガンドがＶＥＧＦである場合、特異的結合対の第２のメンバーは、可溶性ＶＥＧＦ受容体を含むＶＥＧＦ受容体であり得る。別の例として、リガンドがヘレグリンである場合、特異的結合対の第２のメンバーは、Ｈｅｒ２であり得る。

【０３８４】

受容体

上述のように、いくつかの場合において、当該抑制可能ＣＡＲに含まれる特異的結合対のメンバーは、受容体、例えば、リガンドの受容体、共受容体などである。受容体は、受容体のリガンド結合断片であり得る。好適な受容体には、成長因子受容体（例えば、ＶＥＧＦ受容体）、キラー細胞レクチン様受容体サブファミリーＫメンバー１（ＮＫＧ２Ｄ）ポリペプチド（ＭＩＣＡ、ＭＩＣＢ及びＵＬＢ６の受容体）、サイトカイン受容体（例えば、ＩＬ－１３受容体、ＩＬ－２受容体など）、Ｈｅｒ２、ＣＤ２７、天然細胞傷害受容体（ＮＣＲ）（例えば、ＮＫＰ３０（ＮＣＲ３／ＣＤ３３７）ポリペプチド（ＨＬＡ－Ｂ関連転写物３（ＢＡＴ３）及びＢ７－Ｈ６の受容体）など）などが含まれるが、これらに限定されない。

【０３８５】

刺激ドメイン

当該抑制可能ＩＣＲの刺激性ＣＡＲでの使用に好適な刺激ドメインは、３アミノ酸線状モチーフのように短いポリペプチド及びタンパク質全体のように長いポリペプチドの任意の機能性単位であってよく、刺激ドメインの大きさは、当該ドメインがその機能を維持するのに十分な大きさであり、抑制可能ＣＡＲの他の構成成分と適合するのに十分に小さくなければならないという点でのみ制限される。したがって、刺激ドメインは、３アミノ酸長～１０００アミノ酸以上の大きさの範囲であり得、いくつかの場合において、約３０アミノ酸～約７０アミノ酸（ａａ）の長さを有し得、例えば、刺激ドメインは、約３０アミノ酸～約３５アミノ酸、約３５アミノ酸～約４０アミノ酸、約４０アミノ酸～約４５アミノ酸、約４５アミノ酸～約５０アミノ酸、約５０アミノ酸～約５５アミノ酸、約５５アミノ酸～約６０アミノ酸、約６０アミノ酸～約６５アミノ酸、または約６５アミノ酸～約７０アミノ酸の長さを有し得る。他の場合において、刺激ドメインは、約７０アミノ酸～約１００アミノ酸、約１００アミノ酸～約２００アミノ酸、または２００アミノ酸超の長さを有し得る。

【０３８６】

いくつかの場合において、「共刺激ドメイン」は、本開示の抑制可能ＣＡＲの刺激ドメインとして有用である。共刺激は、概して、一次の特異的刺激が伝播される二次的非特異的活性化機序を指す。共刺激の例には、Ｔ細胞受容体を介した抗原特異的シグナル伝達後の抗原非特異的Ｔ細胞共刺激及びＢ細胞受容体を介したシグナル伝達後の抗原非特異的Ｂ細胞共刺激が挙げられる。共刺激、例えば、Ｔ細胞共刺激及び関与因子については、Ｃｈｅｎ＆Ｆｌｉｅｓ．Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｉｍｍｕｎｏｌ（２０１３）１３（４）：２２７－４２に記載されており、当該開示の全体を参照により本明細書に援用する。共刺激ドメインは、概して、受容体に由来するポリペプチドである。いくつかの実施形態において、共刺激ドメインは、ホモ二量体化する。当該共刺激ドメインは、膜貫通タンパク質の細胞内部分であり得る（すなわち、共刺激ドメインは、膜貫通タンパク質に由来し得る）。好適な共刺激ポリペプチドの非限定的な例には、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ

、ＯＸ－４０、ＢＴＬＡ、ＣＤ２７、ＣＤ３０、ＧＩＴＲ及びＨＶＥＭが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの場合において、共刺激ドメイン、例えば、本開示の抑制可能ＣＡＲに使用される共刺激ドメインには、表１に列挙される共刺激ドメインが含まれ得る。いくつかの場合において、抑制可能ＣＡＲの共刺激ドメインは、本明細書に記載される共刺激ドメインに対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０３８７】

いくつかの場合において、刺激性ＣＡＲは、表１に列挙される膜貫通タンパク質の細胞内部分に由来する細胞内シグナル伝達ドメイン、例えば、共刺激ドメインを含有し得る。例えば、好適な共刺激ドメインは、表１に列挙されるアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得る。これらの実施形態のいくつかにおいて、共刺激ドメインは、約３０アミノ酸～約３５アミノ酸、約３５アミノ酸～約４０アミノ酸、約４０アミノ酸～約４５アミノ酸、約４５アミノ酸～約５０アミノ酸、約５０アミノ酸～約５５アミノ酸、約５５アミノ酸～約６０アミノ酸、約６０アミノ酸～約６５アミノ酸、または約６５アミノ酸～約７０アミノ酸、約７０アミノ酸～約７５アミノ酸、約７５アミノ酸～約８０アミノ酸、約８０アミノ酸～約８５アミノ酸、約８５アミノ酸～約９０アミノ酸、約９０アミノ酸～約９５アミノ酸、約９５アミノ酸～約１００アミノ酸、約１００アミノ酸～約１０５アミノ酸、約１０５アミノ酸～約１１０アミノ酸、約１１０アミノ酸～約１１５アミノ酸、約１１５アミノ酸～約１２０アミノ酸、約１２０アミノ酸～約１２５アミノ酸、約１２５アミノ酸～約１３０アミノ酸、約１３０アミノ酸～約１３５アミノ酸、約１３５アミノ酸～約１４０アミノ酸、約１４０アミノ酸～約１４５アミノ酸、約１４５アミノ酸～約１５０アミノ酸、約１５０アミノ酸～約１５５アミノ酸、約１５５アミノ酸～約１６０アミノ酸、約１６０アミノ酸～約１６５、アミノ酸約１６５アミノ酸～約１７０アミノ酸、約１７０アミノ酸～約１７５アミノ酸、約１７５アミノ酸～約１８０アミノ酸、約１８０アミノ酸～約１８５アミノ酸、または約１８５アミノ酸～約１９０アミノ酸の長さを有する。

【０３８８】

いくつかの場合において、抑制可能ＣＡＲは、同一または異なるポリペプチド上に存在する２つ以上の刺激ドメインを含有し得る。いくつかの場合において、抑制可能ＣＡＲが２つ以上の刺激ドメインを含有する場合、刺激ドメインは、実質的に同じアミノ酸配列を有し得る。例えば、いくつかの場合において、第１の刺激ドメインは、第２の刺激ドメインのアミノ酸配列に対して、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの場合において、抑制可能ＣＡＲが２つ以上の刺激ドメインを含有する場合、当該抑制可能ＣＡＲの刺激ドメインは、実質的に同じ長さを有し得、例えば、第１及び第２の刺激ドメインは、互いの長さが１０アミノ酸未満、５アミノ酸未満異なり得る。いくつかの場合において、抑制可能ＣＡＲが２つ以上の刺激ドメインを含有する場合、第１及び第２の刺激ドメインは同じ長さを有する。いくつかの場合において、抑制可能ＣＡＲが２つ以上の刺激ドメインを含有する場合、２つの刺激ドメインは同じである。

【０３８９】

いくつかの場合において、抑制可能ＣＡＲは、膜貫通タンパク質４－１ＢＢ（ＴＮＦＲＳＦ９、ＣＤ１３７、４－１ＢＢ、ＣＤｗ１３７、ＩＬＡなどとしても知られる）の細胞内部分に由来する細胞内シグナル伝達ドメイン、例えば、共刺激ドメインを含有し得る。例えば、好適な共刺激ドメインは、次のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得る：
KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL (SEQ ID NO:618)

。これらの実施形態のいくつかにおいて、共刺激ドメインは、約３０アミノ酸～約３５アミノ酸、約３５アミノ酸～約４０アミノ酸、約４０アミノ酸～約４５アミノ酸、約４５アミノ酸～約５０アミノ酸、約５０アミノ酸～約５５アミノ酸、約５５アミノ酸～約６０アミノ酸、約６０アミノ酸～約６５アミノ酸、または約６５アミノ酸～約７０アミノ酸の長さを有する。

【０３９０】

いくつかの場合において、抑制可能ＣＡＲは、膜貫通タンパク質ＣＤ２８（Ｔｐ４４としても知られる）の細胞内部分に由来する細胞内シグナル伝達ドメイン、例えば、共刺激ドメインを含有し得る。例えば、好適な共刺激ドメインは、次のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得る：

FWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS (SEQ ID NO:619)

。これらの実施形態のいくつかにおいて、共刺激ドメインは、約３０アミノ酸～約３５アミノ酸、約３５アミノ酸～約４０アミノ酸、約４０アミノ酸～約４５アミノ酸、約４５アミノ酸～約５０アミノ酸、約５０アミノ酸～約５５アミノ酸、約５５アミノ酸～約６０アミノ酸、約６０アミノ酸～約６５アミノ酸、または約６５アミノ酸～約７０アミノ酸の長さを有する。

【０３９１】

いくつかの場合において、抑制可能ＣＡＲは、膜貫通タンパク質ＩＣＯＳ（ＡＩＬＩＭ、ＣＤ２７８及びＣＶＩＤ１としても知られる）の細胞内部分に由来する細胞内シグナル伝達ドメイン、例えば、共刺激ドメインを含有し得る。例えば、好適な共刺激ドメインは、次のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得る：

TKKKYSSSVHDPNGEYMFMRAVNTAKKSRLTDVTL (SEQ ID NO:620)

。これらの実施形態のいくつかにおいて、共刺激ドメインは、約３０アミノ酸～約３５アミノ酸、約３５アミノ酸～約４０アミノ酸、約４０アミノ酸～約４５アミノ酸、約４５アミノ酸～約５０アミノ酸、約５０アミノ酸～約５５アミノ酸、約５５アミノ酸～約６０アミノ酸、約６０アミノ酸～約６５アミノ酸、または約６５アミノ酸～約７０アミノ酸の長さを有する。

【０３９２】

いくつかの場合において、抑制可能ＣＡＲは、膜貫通タンパク質ＯＸ－４０（ＴＮＦＲＳＦ４、ＲＰ５－９０２Ｐ８．３、ＡＣＴ３５、ＣＤ１３４、ＯＸ４０、ＴＸＧＰ１Ｌとしても知られる）の細胞内部分に由来する細胞内シグナル伝達ドメイン、例えば、共刺激ドメインを含有し得る。例えば、好適な共刺激ドメインは、次のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得る：

RRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI (SEQ ID NO:621)

。これらの実施形態のいくつかにおいて、共刺激ドメインは、約３０アミノ酸～約３５アミノ酸、約３５アミノ酸～約４０アミノ酸、約４０アミノ酸～約４５アミノ酸、約４５アミノ酸～約５０アミノ酸、約５０アミノ酸～約５５アミノ酸、約５５アミノ酸～約６０アミノ酸、約６０アミノ酸～約６５アミノ酸、または約６５アミノ酸～約７０アミノ酸の長さを有する。

【０３９３】

いくつかの場合において、抑制可能ＣＡＲは、膜貫通タンパク質ＢＴＬＡ（ＢＴＬＡ１及

びＣＤ２７２としても知られる）の細胞内部分に由来する細胞内シグナル伝達ドメイン、例えば、共刺激ドメインを含有し得る。例えば、好適な共刺激ドメインは、次のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得る：
CCLRRHQGKQNELSDTAGREINLVDAHLKSEQTEASTRQNSQVLLSETGIYDNDPDLCFRMQEG
SEVYSNPCLEENKPGIVYASLNHSVIGPNSRLARNVKEAPTEYASICVRS (SEQ ID NO:622)

。

【０３９４】

いくつかの場合において、抑制可能ＣＡＲは、膜貫通タンパク質ＣＤ２７（Ｓ１５２、Ｔ１４、ＴＮＦＲＳＦ７及びＴｐ５５としても知られる）の細胞内部分に由来する細胞内シグナル伝達ドメイン、例えば、共刺激ドメインを含有し得る。例えば、好適な共刺激ドメインは、次のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得る：
HQRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP (SEQ ID NO:623)

。これらの実施形態のいくつかにおいて、共刺激ドメインは、約３０アミノ酸～約３５アミノ酸、約３５アミノ酸～約４０アミノ酸、約４０アミノ酸～約４５アミノ酸、約４５アミノ酸～約５０アミノ酸、約５０アミノ酸～約５５アミノ酸、約５５アミノ酸～約６０アミノ酸、約６０アミノ酸～約６５アミノ酸、または約６５アミノ酸～約７０アミノ酸の長さを有する。

【０３９５】

いくつかの場合において、抑制可能ＣＡＲは、膜貫通タンパク質ＣＤ３０（ＴＮＦＲＳＦ８、Ｄ１Ｓ１６６Ｅ及びＫｉ－１としても知られる）の細胞内部分に由来する細胞内シグナル伝達ドメイン、例えば、共刺激ドメインを含有し得る。例えば、好適な共刺激ドメインは、次のアミノ酸配列のうちの約１００アミノ酸～約１１０アミノ酸（ａａ）、約１１０アミノ酸～約１１５アミノ酸、約１１５アミノ酸～約１２０アミノ酸、約１２０アミノ酸～約１３０アミノ酸、約１３０アミノ酸～約１４０アミノ酸、約１４０アミノ酸～約１５０アミノ酸、約１５０アミノ酸～約１６０アミノ酸、または約１６０アミノ酸～約１８５アミノ酸の連続するストレッチに対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得る：
RRACRKRIRQKLHLCYPVQTSQPKLELVDSRPRRSSTQLRSGASVTEPVAEERGLMSQPLMETC
HSVGAAYLESLPLQDASPAGGPSSPRDLPEPRVSTEHTNNKIEKIYIMKADTVIVGTVKAELPEG
RGLAGPAEPELEEELEADHTPHYPEQETEPPLGSCSDVMLSVEEEGKEDPLPTAASGK (SEQ ID
NO:624)

。

【０３９６】

いくつかの場合において、抑制可能ＣＡＲは、膜貫通タンパク質ＧＩＴＲ（ＴＮＦＲＳＦ１８、ＲＰ５－９０２Ｐ８．２、ＡＩＴＲ、ＣＤ３５７及びＧＩＴＲ－Ｄとしても知られる）の細胞内部分に由来する細胞内シグナル伝達ドメイン、例えば、共刺激ドメインを含有し得る。例えば、好適な共刺激ドメインは、次のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得る：

HIWQLRSQCMWPRETQLLLEVPPSTEDARSCQFPEEERGERSAEEKGRLGDLWV (SEQ ID NO:625)

。これらの実施形態のいくつかにおいて、共刺激ドメインは、約３０アミノ酸～約３５アミノ酸、約３５アミノ酸～約４０アミノ酸、約４０アミノ酸～約４５アミノ酸、約４５アミノ酸～約５０アミノ酸、約５０アミノ酸～約５５アミノ酸、約５５アミノ酸～約６０アミノ酸、約６０アミノ酸～約６５アミノ酸、または約６５アミノ酸～約７０アミノ酸の長さを有する。

【０３９７】

いくつかの場合において、抑制可能ＣＡＲは、膜貫通タンパク質ＨＶＥＭ（ＴＮＦＲＳＦ１４、ＲＰ３－３９５Ｍ２０．６、ＡＴＡＲ、ＣＤ２７０、ＨＶＥＡ、ＨＶＥＭ、ＬＩＧＨＴＲ及びＴＲ２としても知られる）の細胞内部分に由来する細胞内シグナル伝達ドメイン、例えば、共刺激ドメインを含有し得る。例えば、好適な共刺激ドメインは、次のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得る：

CVKRRKPRGDVVKVIVSVQRKRQEAEGEATVIEALQAPPDVTTVAVEETIPSFTGRSPNH (SEQ ID NO:626)

。これらの実施形態のいくつかにおいて、共刺激ドメインは、約３０アミノ酸～約３５アミノ酸、約３５アミノ酸～約４０アミノ酸、約４０アミノ酸～約４５アミノ酸、約４５アミノ酸～約５０アミノ酸、約５０アミノ酸～約５５アミノ酸、約５５アミノ酸～約６０アミノ酸、約６０アミノ酸～約６５アミノ酸、または約６５アミノ酸～約７０アミノ酸の長さを有する。

【０３９８】

いくつかの場合において、抑制可能ＣＡＲは、少なくとも１つ（例えば、１、２、３、４、５、６つなど）の細胞内シグナル伝達モチーフを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含み得る。いくつかの場合において、細胞内シグナル伝達モチーフは、免疫受容体チロシン活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）であり得る。いくつかの場合において、細胞内シグナル伝達モチーフ、例えば、ＩＴＡＭモチーフは、１つ以上のＩＴＡＭモチーフを含有するシグナル伝達分子に由来する細胞内シグナル伝達ドメイン内にある。他の場合において、ＩＴＡＭは、例えば、アミノ酸配列の変異によって、新たなアミノ酸配列内に誘導される（例えば、合成的に生成される）。

【０３９９】

ＩＴＡＭモチーフは、ＹＸ$_1$Ｘ$_2$Ｌ／Ｉであり、配列中、Ｘ$_1$及びＸ$_2$は、独立して、任意のアミノ酸である（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５６４）。いくつかの場合において、当該抑制可能ＣＡＲの細胞内シグナル伝達ドメインは、１、２、３、４または５つのＩＴＡＭモチーフを含む。いくつかの場合において、ＩＴＡＭモチーフは、細胞内シグナル伝達ドメイン中で２回繰り返され、ＩＴＡＭモチーフの１つ目と２つ目は、６～８アミノ酸によって互いに隔てられており、例えば、（ＹＸ$_1$Ｘ$_2$Ｌ／Ｉ）（Ｘ$_3$）$_n$（ＹＸ$_1$Ｘ$_2$Ｌ／Ｉ）（配列中、ｎは６～８の整数であり、６～８個のＸ$_3$のそれぞれは任意のアミノ酸であってよい）（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５６５）である。いくつかの場合において、当該抑制可能ＣＡＲの細胞内シグナル伝達ドメインは、３つのＩＴＡＭモチーフを含む。

【０４００】

好適な細胞内シグナル伝達ドメインは、ＩＴＡＭモチーフを含有するポリペプチドに由来するＩＴＡＭモチーフ含有部分であり得る。例えば、好適な細胞内シグナル伝達ドメインは、任意のＩＴＡＭモチーフ含有タンパク質に由来するＩＴＡＭモチーフ含有ドメインであり得る。したがって、好適な細胞内シグナル伝達ドメインは、その由来となるタンパク質全体の全配列を含有する必要はない。好適なＩＴＡＭモチーフ含有ポリペプチドの例には、ＤＡＰ１２、ＦＣＥＲ１Ｇ（Ｆｃε受容体Ｉ　γ鎖）、ＣＤ３Ｄ（ＣＤ３δ）、ＣＤ

３Ｅ（ＣＤ３ε）、ＣＤ３Ｇ（ＣＤ３γ）、ＣＤ３Ｚ（ＣＤ３ζ）及びＣＤ７９Ａ（抗原受容体複合体関連タンパク質α鎖）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０４０１】

いくつかの場合において、細胞内シグナル伝達ドメインは、ＤＡＰ１２（ＴＹＲＯＢＰ、ＴＹＲＯタンパク質チロシンキナーゼ結合タンパク質、ＫＡＲＡＰ、ＰＬＯＳＬ、ＤＮＡＸ活性化タンパク質１２、ＫＡＲ関連タンパク質、ＴＹＲＯタンパク質チロシンキナーゼ結合タンパク質、キラー活性化受容体関連タンパク質、キラー活性化受容体関連タンパク質などとしても知られる）に由来する。例えば、好適な細胞内シグナル伝達ドメインは、次のアミノ酸配列（４つのアイソフォーム）のうちのいずれかに対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、配列中、ＩＴＡＭモチーフを太字及び下線で示す。

MGGLEPCSRLLLLPLLLAVSGLRPVQAQAQSDCSCSTVSPGVLAGIVMGDLVLTVLIALAVYFL

GRLVPRGRGAAEAATRKQRITETESP**YQEL**QGQRSDV**YSDL**NTQRPYYK (SEQ ID NO:627);

MGGLEPCSRLLLLPLLLAVSGLRPVQAQAQSDCSCSTVSPGVLAGIVMGDLVLTVLIALAVYFL

GRLVPRGRGAAEATRKQRITETESP**YQEL**QGQRSDV**YSDL**NTQRPYYK (SEQ ID NO:628);

MGGLEPCSRLLLLPLLLAVSDCSCSTVSPGVLAGIVMGDLVLTVLIALAVYFLGRLVPRGRGAA

EAATRKQRITETESP**YQEL**QGQRSDV**YSDL**NTQRPYYK (SEQ ID NO:629);または

MGGLEPCSRLLLLPLLLAVSDCSCSTVSPGVLAGIVMGDLVLTVLIALAVYFLGRLVPRGRGAA

EATRKQRITETESP**YQEL**QGQRSDV**YSDL**NTQRPYYK (SEQ ID NO:630)

【０４０２】

同様に、好適な細胞内シグナル伝達ドメインは、完全長ＤＡＰ１２アミノ酸配列のＩＴＡＭモチーフ含有部分を含み得る。したがって、好適な細胞内シグナル伝達ドメインは、次のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、配列中、ＩＴＡＭモチーフを太字及び下線で示す。

ESP**YQEL**QGQRSDV**YSDL**NTQ (SEQ ID NO:631)

【０４０３】

いくつかの場合において、細胞内シグナル伝達ドメインは、ＦＣＥＲ１Ｇ（ＦＣＲＧ、Ｆｃε受容体Ｉ　γ鎖、Ｆｃ受容体γ鎖、ｆｃ－ε　ＲＩ－γ、ｆｃＲγ、ｆｃｅＲＩγ；高親和性免疫グロブリンε受容体サブユニットγ、免疫グロブリンＥ受容体、高親和性γ鎖などとしても知られる）に由来する。例えば、好適な細胞内シグナル伝達ドメインは、次のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、配列中、ＩＴＡＭモチーフを太字及び下線で示す。

MIPAVVLLLLLVEQAAALGEPQLCYILDAILFLYGIVLTLLYCRLKIQVRKAAITSYEKSDGV**YT**

GLSTRNQET**YETL**KHEKPPQ (SEQ ID NO:632)

【０４０４】

同様に、好適な細胞内シグナル伝達ドメインは、完全長ＦＣＥＲ１Ｇアミノ酸配列のＩＴＡＭモチーフ含有部分を含み得る。したがって、好適な細胞内シグナル伝達ドメインは、次のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％の

アミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、配列中、ＩＴＡＭモチーフを太字及び下線で示す。
DGV**YTGL**STRNQET**YETL**KHE (SEQ ID NO:633)

【０４０５】
いくつかの場合において、細胞内シグナル伝達ドメインは、Ｔ細胞表面糖タンパク質ＣＤ３δ鎖（ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３－デルタ、Ｔ３Ｄ、ＣＤ３抗原デルタサブユニット、ＣＤ３δ、ＣＤ３ｄ抗原デルタポリペプチド（ＴｉＴ３複合体）、ＯＫＴ３δ鎖、Ｔ細胞受容体Ｔ３δ鎖、Ｔ細胞表面糖タンパク質ＣＤ３δ鎖などとしても知られる）に由来する。例えば、好適な細胞内シグナル伝達ドメインは、次のアミノ酸配列（２つのアイソフォーム）のいずれかのうちの約１００アミノ酸～約１１０アミノ酸（ａａ）、約１１０アミノ酸～約１１５アミノ酸、約１１５アミノ酸～約１２０アミノ酸、約１２０アミノ酸～約１３０アミノ酸、約１３０アミノ酸～約１４０アミノ酸、約１４０アミノ酸～約１５０アミノ酸、または約１５０アミノ酸～約１７０アミノ酸の連続するストレッチに対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、配列中、ＩＴＡＭモチーフを太字及び下線で示す。
MEHSTFLSGLVLATLLSQVSPFKIPIEELEDRVFVNCNTSITWVEGTVGTLLSDITRLDLGKRILDP
RGIYRCNGTDIYKDKESTVQVHYRMCQSCVELDPATVAGIIVTDVIATLLLALGVFCFAGHETG
RLSGAADTQALLRNDQV**YQPL**RDRDDAQ**YSHL**GGNWARNK (SEQ ID NO:634)または
MEHSTFLSGLVLATLLSQVSPFKIPIEELEDRVFVNCNTSITWVEGTVGTLLSDITRLDLGKRILDP
RGIYRCNGTDIYKDKESTVQVHYRTADTQALLRNDQV**YQPL**RDRDDAQ**YSHL**GGNWARNK
(SEQ ID NO:635)

【０４０６】
同様に、好適な細胞内シグナル伝達ドメインは、完全長ＣＤ３δアミノ酸配列のＩＴＡＭモチーフ含有部分を含み得る。したがって、好適な細胞内シグナル伝達ドメインは、次のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、配列中、ＩＴＡＭモチーフを太字及び下線で示す。
DQV**YQPL**RDRDDAQ**YSHL**GGN (SEQ ID NO:636)

【０４０７】
いくつかの場合において、細胞内シグナル伝達ドメインは、Ｔ細胞表面糖タンパク質ＣＤ３ε鎖（ＣＤ３ｅ、Ｔ細胞表面抗原Ｔ３／Ｌｅｕ－４ε鎖、Ｔ細胞表面糖タンパク質ＣＤ３ε鎖、ＡＩ５０４７８３、ＣＤ３、ＣＤ３ε、Ｔ３ｅなどとしても知られる）に由来する。例えば、好適な細胞内シグナル伝達ドメインポリペプチドは、次のアミノ酸配列のうちの約１００アミノ酸～約１１０アミノ酸（ａａ）、約１１０アミノ酸～約１１５アミノ酸、約１１５アミノ酸～約１２０アミノ酸、約１２０アミノ酸～約１３０アミノ酸、約１３０アミノ酸～約１４０アミノ酸、約１４０アミノ酸～約１５０アミノ酸、または約１５０アミノ酸～約２０５アミノ酸の連続するストレッチに対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、配列中、ＩＴＡＭモチーフを太字及び下線で示す。

MQSGTHWRVLGLCLLSVGVWGQDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQH
NDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCME
MDVMSVATIVIVDICITGGLLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERPPPVPNPD
YEPIRKGQRDL**YSGL**NQRRI (SEQ ID NO:637)

【０４０８】
同様に、好適な細胞内シグナル伝達ドメインは、完全長ＣＤ３εアミノ酸配列のＩＴＡＭモチーフ含有部分を含み得る。したがって、好適な細胞内シグナル伝達ドメインは、次のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、配列中、ＩＴＡＭモチーフを太字及び下線で示す。
NPD**YEPI**RKGQRDL**YSGL**NQR (SEQ ID NO:638)

【０４０９】
いくつかの場合において、細胞内シグナル伝達ドメインは、Ｔ細胞表面糖タンパク質ＣＤ３γ鎖（ＣＤ３Ｇ、Ｔ細胞受容体Ｔ３γ鎖、ＣＤ３－Γ、Ｔ３Ｇ、γポリペプチド（ＴｉＴ３複合体）などとしても知られる）に由来する。例えば、好適な細胞内シグナル伝達ドメインは、次のアミノ酸配列のうちの約１００アミノ酸～約１１０アミノ酸（ａａ）、約１１０アミノ酸～約１１５アミノ酸、約１１５アミノ酸～約１２０アミノ酸、約１２０アミノ酸～約１３０アミノ酸、約１３０アミノ酸～約１４０アミノ酸、約１４０アミノ酸～約１５０アミノ酸、または約１５０アミノ酸～約１８０アミノ酸の連続するストレッチに対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、配列中、ＩＴＡＭモチーフを太字及び下線で示す。
MEQGKGLAVLILAIILLQGTLAQSIKGNHLVKVYDYQEDGSVLLTCDAEAKNITWFKDGKMIGF
LTEDKKKWNLGSNAKDPRGMYQCKGSQNKSKPLQVYYRMCQNCIELNAATISGFLFAEIVSIFV
LAVGVYFIAGQDGVRQSRASDKQTLLPNDQL**YQPL**KDREDDQ**YSHL**QGNQLRRN (SEQ ID NO:639)

【０４１０】
同様に、好適な細胞内シグナル伝達ドメインは、完全長ＣＤ３γアミノ酸配列のＩＴＡＭモチーフ含有部分を含み得る。したがって、好適な細胞内シグナル伝達ドメインは、次のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、配列中、ＩＴＡＭモチーフを太字及び下線で示す。
DQL**YQPL**KDREDDQ**YSHL**QGN (SEQ ID NO:640)

【０４１１】
いくつかの場合において、細胞内シグナル伝達ドメインは、Ｔ細胞表面糖タンパク質ＣＤ３ζ鎖（ＣＤ３Ｚ、Ｔ細胞受容体Ｔ３ζ鎖、ＣＤ２４７、ＣＤ３－Ｚ、ＣＤ３Ｈ、ＣＤ３Ｑ、Ｔ３Ｚ、ＴＣＲＺなどとしても知られる）に由来する。例えば、好適な細胞内シグナル伝達ドメインは、次のアミノ酸配列（２つのアイソフォーム）のいずれかのうちの約１００アミノ酸～約１１０アミノ酸（ａａ）、約１１０アミノ酸～約１１５アミノ酸、約１１５アミノ酸～約１２０アミノ酸、約１２０アミノ酸～約１３０アミノ酸、約１３０アミノ酸～約１４０アミノ酸、約１４０アミノ酸～約１５０アミノ酸、または約１５０アミノ酸～約１６０アミノ酸の連続するストレッチに対して、少なくとも約７５％、少なくとも

約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、配列中、ＩＴＡＭモチーフを太字及び下線で示す。
MKWKALFTAAILQAQLPITEAQSFGLLDPKLCYLLDGILFIYGVILTALFLRVKFSRSADAPAYQ
QGQNQL**YNEL**NLGRREE**YDVL**DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGL**YNEL**QKDKMAEA**YSEI**G
MKGERRRGKGHDGL**YQGL**STATKDT**YDAL**HMQALPPR (SEQ ID NO:641) または
MKWKALFTAAILQAQLPITEAQSFGLLDPKLCYLLDGILFIYGVILTALFLRVKFSRSADAPAYQ
QGQNQL**YNEL**NLGRREE**YDVL**DKRRGRDPEMGGKPQRRKNPQEGL**YNEL**QKDKMAEA**YSEI**
GMKGERRRGKGHDGL**YQGL**STATKDT**YDAL**HMQALPPR(SEQ ID NO:642)

【０４１２】
同様に、好適な細胞内シグナル伝達ドメインは、完全長ＣＤ３ζアミノ酸配列のＩＴＡＭモチーフ含有部分を含み得る。したがって、好適な細胞内シグナル伝達ドメインは、次のアミノ酸配列のうちのいずれかに対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、配列中、ＩＴＡＭモチーフを太字及び下線で示す。
RVKFSRSADAPAYQQGQNQL**YNEL**NLGRREE**YDVL**DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGL**YNE**
LQKDKMAEA**YSEI**GMKGERRRGKGHDGL**YQGL**STATKDT**YDAL**HMQALPPR (SEQ ID
NO:643); NQL**YNEL**NLGRREE**YDVL**DKR (SEQ ID NO:644); EGL**YNEL**QKDKMAEA**YSEI**GMK
(SEQ ID NO:645);またはDGL**YQGL**STATKDT**YDAL**HMQ (SEQ ID NO:646)

【０４１３】
いくつかの場合において、細胞内シグナル伝達ドメインは、ＣＤ７９Ａ（Ｂ細胞抗原受容体複合体関連タンパク質α鎖、ＣＤ７９ａ抗原（免疫グロブリン関連α）、ＭＢ－１膜糖タンパク質、ｉｇ－α、膜結合免疫グロブリン関連タンパク質、表面ＩｇＭ関連タンパク質などとしても知られる）に由来する。例えば、好適な細胞内シグナル伝達ドメインは、次のアミノ酸配列（２つのアイソフォーム）のいずれかのうちの約１００アミノ酸～約１１０アミノ酸（ａａ）、約１１０アミノ酸～約１１５アミノ酸、約１１５アミノ酸～約１２０アミノ酸、約１２０アミノ酸～約１３０アミノ酸、約１３０アミノ酸～約１５０アミノ酸、約１５０アミノ酸～約２００アミノ酸、または約２００アミノ酸～約２２０アミノ酸の連続するストレッチに対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、配列中、ＩＴＡＭモチーフを太字及び下線で示す。
MPGGPGVLQALPATIFLLFLLSAVYLGPGCQALWMHKVPASLMVSLGEDAHFQCPHNSSNNAN
VTWWRVLHGNYTWPPEFLGPGEDPNGTLIIQNVNKSHGGIYVCRVQEGNESYQQSCGTYLRVR
QPPPRPFLDMGEGTKNRIITAEGIILLFCAVVPGTLLLFRKRWQNEKLGLDAGDEYEDENL**YEGL**
NLDDCSM**YEDI**SRGLQGTYQDVGSLNIGDVQLEKP (SEQ ID NO:647);または
MPGGPGVLQALPATIFLLFLLSAVYLGPGCQALWMHKVPASLMVSLGEDAHFQCPHNSSNNAN
VTWWRVLHGNYTWPPEFLGPGEDPNEPPPRPFLDMGEGTKNRIITAEGIILLFCAVVPGTLLLFR
KRWQNEKLGLDAGDEYEDENLYEGLNLDDCSMYEDISRGLQGTYQDVGSLNIGDVQLEKP
(SEQ ID NO:648)

【０４１４】

同様に、好適な細胞内シグナル伝達ドメインは、完全長ＣＤ７９Ａアミノ酸配列のＩＴＡＭモチーフ含有部分を含み得る。したがって、好適な細胞内シグナル伝達ドメインは、次のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、配列中、ＩＴＡＭモチーフを太字及び下線で示す。
ENL**YEGL**NLDDCSM**YEDI**SRG (SEQ ID NO:649)

【０４１５】
いくつかの場合において、抑制可能ＣＡＲは、ＤＡＰ１０／ＣＤ２８型シグナル伝達鎖に由来する細胞内シグナル伝達ドメインを含有し得る。本開示の抑制可能ＣＡＲでの使用に好適な細胞内シグナル伝達ドメインは、ＤＡＰ１０／ＣＤ２８型シグナル伝達鎖を含む。
【０４１６】
ＤＡＰ１０シグナル伝達鎖の一例は、アミノ酸配列
RPRRSPAQDGKV**YINM**PGRG (SEQ ID NO:650)

である。いくつかの実施形態において、好適な細胞内シグナル伝達ドメインは、アミノ酸配列
RPRRSPAQDGKV**YINM**PGRG (SEQ ID NO:651)

の全長に対して、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または少なくとも約９９％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。
【０４１７】
ＣＤ２８シグナル伝達鎖の一例は、アミノ酸配列
FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSD**YMNM**TPRRPGPTRKHYQPYAPPRDF
AAYRS (SEQ ID NO:652)

である。いくつかの実施形態において、好適な細胞内シグナル伝達ドメインは、アミノ酸配列
FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSD**YMNM**TPRRPGPTRKHYQPYAPPRDF
AAYRS (SEQ ID NO:653)

の全長に対して、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または少なくとも約９９％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。
【０４１８】
本開示のＣＡＲでの使用に好適な細胞内シグナル伝達ドメインは、ＺＡＰ７０ポリペプチド、例えば、次のアミノ酸配列のうちの約３００アミノ酸～約４００アミノ酸、約４００アミノ酸～約５００アミノ酸、または約５００アミノ酸～６１９アミノ酸の連続するストレッチに対して、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む。

MPDPAAHLPFFYGSISRAEAEEHLKLAGMADGLFLLRQCLRSLGGYVLSLVHDVRFHHFPIERQ
LNGTYAIAGGKAHCGPAELCEFYSRDPDGLPCNLRKPCNRPSGLEPQPGVFDCLRDAMVRDYV
RQTWKLEGEALEQAIISQAPQVEKLIATTAHERMPWYHSSLTREEAERKLYSGAQTDGKFLLRP
RKEQGTYALSLIYGKTVYHYLISQDKAGKYCIPEGTKFDTLWQLVEYLKLKADGLIYCLKEACP
NSSASNASGAAAPTLPAHPSTLTHPQRRIDTLNSDGYTPEPARITSPDKPRPMPMDTSVYESPYSD
PEELKDKKLFLKRDNLLIADIELGCGNFGSVRQGVYRMRKKQIDVAIKVLKQGTEKADTEEMM
REAQIMHQLDNPYIVRLIGVCQAEALMLVMEMAGGGPLHKFLVGKREEIPVSNVAELLHQVSM
GMKYLEEKNFVHRDLAARNVLLVNRHYAKISDFGLSKALGADDSYYTARSAGKWPLKWYAP
ECINFRKFSSRSDVWSYGVTMWEALSYGQKPYKKMKGPEVMAFIEQGKRMECPPECPPELYAL
MSDCWIYKWEDRPDFLTVEQRMRACYYSLASKVEGPPGSTQKAEAACA (SEQ ID NO:654)

【０４１９】

膜貫通ドメイン

真核細胞（例えば、哺乳動物細胞）の細胞膜へのポリペプチドの挿入を提供する任意の膜貫通（ＴＭ）ドメインが使用に適している。１つの非限定的な例として、

IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC (SEQ ID NO:655)

のＴＭ配列を使用することができる。好適なＴＭ配列の更なる非限定的な例には、ａ）ＣＤ８β由来：

LGLLVAGVLVLLVSLGVAIHLCC (SEQ ID NO:656)

、ｂ）ＣＤ４由来：

ALIVLGGVAGLLLFIGLGIFFCVRC (SEQ ID NO:657)

、ｃ）ＣＤ３ζ由来：

LCYLLDGILFIYGVILTALFLRV (SEQ ID NO:658)

、ｄ）ＣＤ２８由来：

WVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV (SEQ ID NO:659)

、ｅ）ＣＤ１３４（ＯＸ４０）由来：

VAAILGLGLVLGLLGPLAILLALYLL (SEQ ID NO:660)

、及びｆ）ＣＤ７由来：

ALPAALAVISFLLGLGLGVACVLA (SEQ ID NO:661)

が挙げられる。

【０４２０】

リンカー

いくつかの場合において、当該抑制可能ＣＡＲは、任意の２つの隣接するドメインの間にリンカーを含む。例えば、リンカーは、抑制可能ＣＡＲの膜貫通ドメインと第１の細胞内機能性ドメイン、例えば、共刺激ドメインとの間に配置され得る。別の例として、リンカーは、抑制可能ＣＡＲの第１の細胞内機能性ドメインと二量体化ドメインのメンバーとの間に配置され得る。別の例として、リンカーは、二量体化ドメインのメンバーと第２の細胞内機能性ドメイン、例えば、免疫細胞活性化ドメインとの間に配置され得る。別の例として、リンカーは、抑制可能ＣＡＲの任意のドメインと任意の追加ドメイン（例えば、ＣＡＲの主要免疫活性化機能に関与しないドメイン、限定するものではないが、例えば、レ

ポータードメイン、タグドメインなどを含む）との間に配置され得る。
【０４２１】
リンカーは、抑制可能ＣＡＲの主要な活性（例えば、細胞外結合に際して活性化される抑制可能ＣＡＲの能力、ＩＣＲリプレッサー二量体化ドメインに結合する抑制可能ＣＡＲの二量体化ドメインの能力を含む）を無効にしない限り、抑制可能ＣＡＲ中、好適な構成で利用することができる。
【０４２２】
リンカーペプチドは、様々なアミノ酸配列のうちのいずれかを有し得る。タンパク質は、概して柔軟性のあるスペーサーペプチドによって連結され得るが、他の化学連結を除外するものではない。リンカーは、約６～約４０アミノ酸長、または約６～約２５アミノ酸長のペプチドであり得る。これらのリンカーは、タンパク質を連結するために、合成リンカーコードオリゴヌクレオチドを使用して生成することができる。ある程度の柔軟性を有するペプチドリンカーが使用され得る。連結ペプチドは、好適なリンカーが概して柔軟性のあるペプチドをもたらす配列を有するということに留意した上で、実質的には任意のアミノ酸配列を有し得る。柔軟性のあるペプチドの作製には、グリシン及びアラニンなどの小さなアミノ酸が有用である。そのような配列の作製は、当業者には日常の手法である。
【０４２３】
好適なリンカーは、容易に選択することができ、４アミノ酸～１０アミノ酸、５アミノ酸～９アミノ酸、６アミノ酸～８アミノ酸、または７アミノ酸～８アミノ酸を含む、１アミノ酸（例えば、Ｇｌｙ）～２０アミノ酸、２アミノ酸～１５アミノ酸、３アミノ酸～１２アミノ酸などの好適な異なる長さのいずれかであり得、１、２、３、４、５、６または７アミノ酸であり得る。
【０４２４】
例示的な柔軟性リンカーには、グリシンポリマー（Ｇ）$_n$、グリシン－セリンポリマー（例えば、（ＧＳ）$_n$、ＧＳＧＧＳ$_n$（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５１６）及びＧＧＧＳ$_n$（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５１７）（式中、ｎは、少なくとも１の整数である）を含む）、グリシン－アラニンポリマー、アラニン－セリンポリマー、及び当該技術分野において知られている他の柔軟性リンカーが含まれる。グリシン及びグリシン－セリンポリマーは、当該アミノ酸がいずれも比較的非構造的であり、したがって、構成成分間の中間テザーとして機能することができるので、興味深い。グリシンポリマーは、グリシンが更にアラニンよりも極めて多くのφ－ψ空間を利用でき、長い側鎖を持つ残基よりも制限が少ないため、特に興味深い（Ｓｃｈｅｒａｇａ，Ｒｅｖ．Ｃｏｍｐｕｔａｔｉｏｎａｌ　Ｃｈｅｍ．１１１７３－１４２（１９９２）参照）。例示的な柔軟性リンカーには、限定するものではないが、ＧＧＳＧ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５１８）、ＧＧＳＧＧ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５１９）、ＧＳＧＳＧ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５２０）、ＧＳＧＧＧ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５２１）、ＧＧＧＳＧ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５２２）、ＧＳＳＳＧ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５２３）などが含まれる。当業者であれば、上記の任意の要素に結合されるペプチドの設計が、完全にまたは部分的に柔軟性であるリンカーを含むことができ、したがって、リンカーが、柔軟性リンカーだけではなく、柔軟性のより低い構造をもたらす１つ以上の部分を含み得ることを認識するであろう。
【０４２５】
ヒンジ領域
いくつかの場合において、当該抑制可能ＣＡＲの第１のポリペプチドは、ヒンジ領域（本明細書中、「スペーサー」とも称される）を含み、ヒンジ領域は、抗原結合ドメインと膜貫通ドメインとの間に介在する。いくつかの場合において、ヒンジ領域は、免疫グロブリン重鎖ヒンジ領域である。いくつかの場合において、ヒンジ領域は、受容体に由来するヒンジ領域ポリペプチド（例えば、ＣＤ８由来ヒンジ領域）である。
【０４２６】
ヒンジ領域は、約４アミノ酸～約５０アミノ酸、例えば、約４アミノ酸～約１０アミノ酸、約１０アミノ酸～約１５アミノ酸、約１５アミノ酸～約２０アミノ酸、約２０アミノ酸

～約２５アミノ酸、約２５アミノ酸～約３０アミノ酸、約３０アミノ酸～約４０アミノ酸、または約４０アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有し得る。

【０４２７】

好適なスペーサーは、容易に選択することができ、４アミノ酸～１０アミノ酸、５アミノ酸～９アミノ酸、６アミノ酸～８アミノ酸、または７アミノ酸～８アミノ酸を含む、１アミノ酸（例えば、Ｇｌｙ）～２０アミノ酸、２アミノ酸～１５アミノ酸、３アミノ酸～１２アミノ酸などの複数の好適な長さのいずれかであり得、１、２、３、４、５、６または７アミノ酸であり得る。

【０４２８】

例示的なスペーサーには、グリシンポリマー（Ｇ）$_n$、グリシン－セリンポリマー（例えば、（ＧＳ）$_n$、（ＧＳＧＧＳ）$_n$（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５１６）及び（ＧＧＧＳ）$_n$（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５１７）（式中、ｎは、少なくとも１の整数である）を含む）、グリシン－アラニンポリマー、アラニン－セリンポリマー、及び当該技術分野において知られている他の柔軟性のあるリンカーが含まれる。グリシン及びグリシン－セリンポリマーを使用することができ、ＧｌｙとＳｅｒの両方は、比較的非構造的であり、したがって、構成成分間の中間テザーとして機能することができる。グリシンポリマーを使用することができ、グリシンは、更にアラニンよりも極めて多くのφ－ψ空間を利用でき、長い側鎖を持つ残基よりも制限が少ない（Ｓｃｈｅｒａｇａ，Ｒｅｖ．Ｃｏｍｐｕｔａｔｉｏｎａｌ Ｃｈｅｍ．１１１７３－１４２（１９９２）参照）。例示的なスペーサーは、限定するものではないが、ＧＧＳＧ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５１８）、ＧＧＳＧＧ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５１９）、ＧＳＧＳＧ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５２０）、ＧＳＧＧＧ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５２１）、ＧＧＧＳＧ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５２２）、ＧＳＳＳＧ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５２３）などを含むアミノ酸配列を含み得る。

【０４２９】

いくつかの場合において、例えば、抑制可能ＣＡＲの刺激性ＩＣＲ部分が２つ以上のポリペプチド間で分割される場合、抑制可能ＣＡＲは、少なくとも１つのシステインを含むヒンジ領域を含み得る。例えば、いくつかの場合において、ヒンジ領域は、配列Ｃｙｓ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｃｙｓを含み得る。第１のポリペプチド、例えば、抑制可能ＣＡＲの第１の部分のヒンジ領域中のシステインは、存在する場合、第２のポリペプチド、例えば、抑制可能ＣＡＲの第２の部分中のヒンジ領域とのジスルフィド結合を形成するために利用可能であり得る。

【０４３０】

免疫グロブリンのヒンジ領域のアミノ酸配列は、当該技術分野において知られており、例えば、Ｔａｎ　ｅｔ　ａｌ．（１９９０）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８７：１６２、及びＨｕｃｋ　ｅｔ　ａｌ．（１９８６）Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．１４：１７７９を参照されたい。非限定的な例として、免疫グロブリンのヒンジ領域は、次のアミノ酸配列のうちの１つを含み得る：

DKTHT (SEQ ID NO:524); CPPC (SEQ ID NO:525); CPEPKSCDTPPPCPR (SEQ ID NO:526)

（例えば、Ｇｌａｓｅｒ　ｅｔ　ａｌ．（２００５）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２８０：４１４９４参照）、

ELKTPLGDTTHT (SEQ ID NO:527);

KSCDKTHTCP (SEQ ID NO:528); KCCVDCP (SEQ ID NO:529); KYGPPCP (SEQ ID NO:530);

EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:531)

（ヒトＩｇＧ１ヒンジ）、

ERKCCVECPPCP (SEQ ID NO:532)

（ヒトＩｇＧ２ヒンジ）、

ELKTPLGDTTHTCPRCP (SEQ ID NO:533)
（ヒトＩｇＧ３ヒンジ）、
SPNMVPHAHHAQ (SEQ ID NO:534)

（ヒトＩｇＧ４ヒンジ）など。
【０４３１】
ヒンジ領域は、ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３またはＩｇＧ４のヒンジ領域のアミノ酸配列を含み得る。ヒンジ領域は、野生型（天然）ヒンジ領域と比較して、１つ以上のアミノ酸置換及び／または挿入及び／または欠失を含み得る。例えば、ヒトＩｇＧ１ヒンジのＨｉｓ２２９は、Ｔｙｒで置換することができ、これにより、ヒンジ領域は、配列
EPKSCDKTYTCPPCP (SEQ ID NO:535)

を含む。例えば、Ｙａｎ　ｅｔ　ａｌ．（２０１２）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２８７：５８９１を参照されたい。
【０４３２】
ヒンジ領域は、ヒトＣＤ８に由来するアミノ酸配列を含み得、例えば、ヒンジ領域は、アミノ酸配列
TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD (SEQ ID NO:536)

またはそのバリアントを含み得る。
【０４３３】
二量体化ドメイン
上述のように、本開示のヘテロ二量体条件付抑制可能合成免疫細胞受容体（ＩＣＲ）は、二量体化対の第１のメンバーと、二量体化対の第２のメンバーとを含む。二量体化対のメンバーの一方は、核内ホルモン受容体のＬＢＤを含み得、二量体化対の他方のメンバーは、同じ核内ホルモン受容体のコレギュレーターペプチドを含み得る。二量体化対のメンバーは、二量体化物質（例えば、核内ホルモンまたは核内ホルモンの機能的誘導体もしくはアナログ）の存在下で、互いに結合し得、本開示の条件付抑制可能合成ＩＣＲの２つのポリペプチド鎖の二量体化をもたらし得る。二量体化対の第１のメンバーまたは二量体化対の第２のメンバーは、「二量体化ドメイン」と称されることもある。
【０４３４】
リガンド結合ドメイン（ＬＢＤ）
核内ホルモン受容体のリガンド結合ドメインは、ＥＲα、ＥＲβ、ＰＲ、ＡＲ、ＧＲ、ＭＲ、ＲＡＲα、ＲＡＲβ、ＲＡＲγ、ＴＲα、ＴＲβ、ＶＤＲ、ＥｃＲ、ＲＸＲα、ＲＸＲβ、ＲＸＲγ、ＰＰＡＲα、ＰＰＡＲβ、ＰＰＡＲγ、ＬＸＲα、ＬＸＲβ、ＦＸＲ、ＰＸＲ、ＳＸＲ、ＣＡＲ、ＳＦ－１、ＬＲＨ－１、ＤＡＸ－１、ＳＨＰ、ＴＬＸ、ＰＮＲ、ＮＧＦ１－Ｂα、ＮＧＦ１－Ｂβ、ＮＧＦ１－Ｂγ、ＲＯＲα、ＲＯＲβ、ＲＯＲγ、ＥＲＲα、ＥＲＲβ、ＥＲＲγ、ＧＣＮＦ、ＴＲ２／４、ＨＮＦ－４、ＣＯＵＰ－ＴＦα、ＣＯＵＰ－ＴＦβ及びＣＯＵＰ－ＴＦγを含むがこれらに限定されない、種々の核内ホルモン受容体のいずれかに由来し得る。
【０４３５】
核内ホルモン受容体の略語を次に示す。ＥＲ：エストロゲン受容体、ＰＲ：プロゲステロン受容体、ＡＲ：アンドロゲン受容体、ＧＲ：グルココルチコイド受容体、ＭＲ：ミネラルコルチコイド受容体、ＲＡＲ：レチノイン酸受容体、ＴＲα，β：甲状腺受容体、ＶＤＲ：ビタミンＤ３受容体、ＥｃＲ：エクジソン受容体、ＲＸＲ：レチノイン酸Ｘ受容体、ＰＰＡＲ：ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体、ＬＸＲ：肝臓Ｘ受容体、ＦＸＲ：ファルネソイドＸ受容体、ＰＸＲ／ＳＸＲ：プレグナンＸ受容体／ステロイド及び生体異物受容体、ＣＡＲ：構成的アドロストラン受容体、ＳＦ－１：ステロイド産生因子１、ＤＡＸ－１：Ｘ染色体上遺伝子量感受性性転換副腎低形成先天的必須領域遺伝子１、ＬＲＨ－

１：肝臓受容体ホモログ１、ＳＨＰ：低分子ヘテロ二量体パートナー、ＴＬＸ：テイルレス遺伝子、ＰＮＲ：光受容体特異的核内受容体、ＮＧＦ１－Ｂ：神経成長因子、ＲＯＲ：ＲＡＲ関連オーファン受容体、ＥＲＲ：エストロゲン関連受容体、ＧＣＮＦ：胚細胞核因子、ＴＲ２／４：精巣受容体、ＨＮＦ－４：肝細胞核因子、ＣＯＵＰ－ＴＦ：トリ卵白アルブミン上流プロモーター転写因子。

【０４３６】

いくつかの場合において、本開示のヘテロ二量体ポリペプチドのポリペプチド鎖は、核内ホルモン受容体の単一のＬＢＤを含む。いくつかの場合において、本開示のヘテロ二量体ポリペプチドのポリペプチド鎖は、核内ホルモン受容体のＬＢＤを複数（２つ以上）含む。いくつかの場合において、本開示のヘテロ二量体ポリペプチドのポリペプチド鎖は、核内ホルモン受容体のＬＢＤを２つ含む。いくつかの場合において、本開示のヘテロ二量体ポリペプチドのポリペプチド鎖は、核内ホルモン受容体の３つのＬＢＤを含む。本開示のヘテロ二量体ポリペプチドのポリペプチド鎖が核内ホルモン受容体のＬＢＤを複数（２つ以上）含む場合、いくつかの場合において、複数のＬＢＤは、同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの場合において、２つ以上のＬＢＤは、直接的に、またはリンカーによって隔てられて、タンデムに並んでいる。

【０４３７】

ミネラルコルチコイド受容体

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対のメンバーとして含めるのに好適なＬＢＤは、ミネラルコルチコイド受容体（ＭＲ）のＬＢＤである。例えば、いくつかの場合において、ＬＢＤは、図１Ａに示されるアミノ酸配列を有するＭＲのＬＢＤに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０４３８】

１つの非限定的な例として、ＭＲのＬＢＤは、図１Ｆに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２００アミノ酸～２５０アミノ酸の長さを有する（例えば、２００アミノ酸～２２５アミノ酸、または２２５アミノ酸～２５０アミノ酸の長さを有し、例えば、２４８アミノ酸の長さを有する）。

【０４３９】

１つの非限定的な例として、ＭＲのＬＢＤは、図１Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２５０アミノ酸～２９９アミノ酸の長さを有する（例えば、２５０アミノ酸～２７５アミノ酸、または２７５アミノ酸～２９９アミノ酸の長さを有する）。

【０４４０】

１つの非限定的な例として、ＭＲのＬＢＤは、図１Ｃに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２００アミノ酸～２５０アミノ酸の長さを有する（例えば、２００アミノ酸～２２５アミノ酸、または２２５アミノ酸～２５０アミノ酸の長さを有し、例えば、２４８アミノ酸の長さを有する）。

【０４４１】

別の非限定的な例として、ＭＲのＬＢＤは、図１Ｄに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、Ｓ８１０Ｌ置換を有し（アミノ酸ナンバリングは、図１Ａに

示されるアミノ酸配列に基づく）、約２５０アミノ酸～２９９アミノ酸の長さを有する（例えば、２５０アミノ酸～２７５アミノ酸、または２７５アミノ酸～２９９アミノ酸の長さを有する）。

【０４４２】

１つの非限定的な例として、ＭＲのＬＢＤは、図１Ｃに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、Ｓ８１０Ｌ置換を有し（アミノ酸ナンバリングは、図１Ａに示されるアミノ酸配列に基づく）、約２００アミノ酸～２５０アミノ酸の長さを有する（例えば、２００アミノ酸～２２５アミノ酸、または２２５アミノ酸～２５０アミノ酸の長さを有し、例えば、２４８アミノ酸の長さを有する）。

【０４４３】

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＭＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、アミノ酸配列
SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:2)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約２１アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、２１アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸を有する）。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第２のメンバーがＭＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第１のメンバーは、アミノ酸配列
SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:2)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約２１アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、２１アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸を有する）。

【０４４４】

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＭＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、アミノ酸配列
QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:6)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約２１アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、２１アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸を有する）。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第２のメンバーがＭＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第１のメンバーは、アミノ酸配列
QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:6)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約２１アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、２１アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸を有する）。

【０４４５】

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＭＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、アミノ酸配列
SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:7)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約２１アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、２１アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸を有する）。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第２のメンバーがＭＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第１のメンバーは、アミノ酸配列
SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:7)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約２１アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、２１アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸を有する）。

【０４４６】

アンドロゲン受容体

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対のメンバーとして含めるのに好適なＬＢＤは、アンドロゲン受容体（ＡＲ）のＬＢＤである。例えば、いくつかの場合において、ＬＢＤは、図２Ａに示されるアミノ酸配列を有するＡＲのＬＢＤに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０４４７】

１つの非限定的な例として、ＡＲのＬＢＤは、図２Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２５０アミノ酸～３０１アミノ酸の長さを有する（例えば、２５０アミノ酸～２７５アミノ酸、または２７５アミノ酸～３０１アミノ酸の長さを有する）。

【０４４８】

１つの非限定的な例として、ＡＲのＬＢＤは、図２Ｃに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約１９０アミノ酸～２３０アミノ酸の長さを有する（例えば、１９０アミノ酸～２１０アミノ酸、または２１０アミノ酸～２３０アミノ酸の長さを有する）。

【０４４９】

１つの非限定的な例として、ＡＲのＬＢＤは、図２Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、Ｔ８７７Ａ置換を有し（アミノ酸ナンバリングは、図２Ａに示されるアミノ酸配列に基づく）、約２５０アミノ酸～３０１アミノ酸の長さを有する（例えば、２５０アミノ酸～２７５アミノ酸、または２７５アミノ酸～３０１アミノ酸の長さを有する）。

【０４５０】

１つの非限定的な例として、ＡＲのＬＢＤは、図２Ｃに示されるアミノ酸配列に対して、

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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、Ｔ８７７Ａ置換を有し（アミノ酸ナンバリングは、図２Ａに示されるアミノ酸配列に基づく）、約１９０アミノ酸～２３０アミノ酸の長さを有する（例えば、１９０アミノ酸～２１０アミノ酸、または２１０アミノ酸～２３０アミノ酸の長さを有する）。

【０４５１】

１つの非限定的な例として、ＡＲのＬＢＤは、図２Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、Ｆ８７６Ｌ置換を有し（アミノ酸ナンバリングは、図２Ａに示されるアミノ酸配列に基づく）、約２５０アミノ酸～３０１アミノ酸の長さを有する（例えば、２５０アミノ酸～２７５アミノ酸、または２７５アミノ酸～３０１アミノ酸の長さを有する）。

【０４５２】

１つの非限定的な例として、ＡＲのＬＢＤは、図２Ｃに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、Ｆ８７６Ｌ置換を有し（アミノ酸ナンバリングは、図２Ａに示されるアミノ酸配列に基づく）、約１９０アミノ酸～２３０アミノ酸の長さを有する（例えば、１９０アミノ酸～２１０アミノ酸、または２１０アミノ酸～２３０アミノ酸の長さを有する）。

【０４５３】

１つの非限定的な例として、ＡＲのＬＢＤは、図２Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、Ｔ８７７Ａ及びＦ８７６Ｌ置換を有し（アミノ酸ナンバリングは、図２Ａに示されるアミノ酸配列に基づく）、約２５０アミノ酸～３０１アミノ酸の長さを有する（例えば、２５０アミノ酸～２７５アミノ酸、または２７５アミノ酸～３０１アミノ酸の長さを有する）。

【０４５４】

１つの非限定的な例として、ＡＲのＬＢＤは、図２Ｃに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、Ｔ８７７Ａ及びＦ８７６Ｌ置換を有し（アミノ酸ナンバリングは、図２Ａに示されるアミノ酸配列に基づく）、約１９０アミノ酸～２３０アミノ酸の長さを有する（例えば、１９０アミノ酸～２１０アミノ酸、または２１０アミノ酸～２３０アミノ酸の長さを有する）。

【０４５５】

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＡＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、アミノ酸配列
ESKGHKKLLQLLTCSSDDR (SEQ ID NO:3)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約１９アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、１９アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸を有する）。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第２のメンバーがＡＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第１のメンバーは、アミノ酸配列

ESKGHKKLLQLLTCSSDDR (SEQ ID NO:3)
を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約１９アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、１９アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸を有する）。

【０４５６】

プロゲステロン受容体

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対のメンバーとして含めるのに好適なＬＢＤは、プロゲステロン受容体（ＰＲ）のＬＢＤである。例えば、いくつかの場合において、ＬＢＤは、図３Ａに示されるアミノ酸配列を有するＰＲのＬＢＤに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０４５７】

１つの非限定的な例として、ＰＲのＬＢＤは、図３Ｄに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２００アミノ酸～２５０アミノ酸の長さを有する（例えば、２００アミノ酸～２２５アミノ酸、または２２５アミノ酸～２５０アミノ酸の長さを有し、例えば、２４８アミノ酸の長さを有する）。

【０４５８】

１つの非限定的な例として、ＰＲのＬＢＤは、図３Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２００アミノ酸～２５６アミノ酸の長さを有する（例えば、２００アミノ酸～２２５アミノ酸、または２２５アミノ酸～２５６アミノ酸の長さを有し、例えば、２５６アミノ酸の長さを有する）。

【０４５９】

１つの非限定的な例として、ＰＲのＬＢＤは、図３Ｃに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２００アミノ酸～２５０アミノ酸の長さを有する（例えば、２００アミノ酸～２２５アミノ酸、または２２５アミノ酸～２５０アミノ酸の長さを有し、例えば、２４８アミノ酸の長さを有する）。

【０４６０】

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＰＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、アミノ酸配列
GHSFADPASNLGLEDIIRKALMGSF (SEQ ID NO:8)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約２５アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有する）。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第２のメンバーがＰＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第１のメンバーは、アミノ酸配列
GHSFADPASNLGLEDIIRKALMGSF (SEQ ID NO:8)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約２５アミノ酸

～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有する）。

【０４６１】

甲状腺ホルモン受容体β

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対のメンバーとして含めるのに好適なＬＢＤは、甲状腺ホルモン受容体β（ＴＲβ）のＬＢＤである。例えば、いくつかの場合において、ＬＢＤは、図４Ａに示されるアミノ酸配列を有するＴＲβのＬＢＤに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０４６２】

１つの非限定的な例として、ＴＲβのＬＢＤは、図４Ｄに示されるアミノ酸配列のうちの１つに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２００アミノ酸～２５０アミノ酸の長さを有する（例えば、２００アミノ酸～２２５アミノ酸、２２５アミノ酸～２３０アミノ酸、２３０アミノ酸～２４０アミノ酸、または２４０アミノ酸～２５０アミノ酸の長さを有する）。

【０４６３】

１つの非限定的な例として、ＴＲβのＬＢＤは、図４Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２００アミノ酸～２６０アミノ酸の長さを有する（例えば、２００アミノ酸～２２５アミノ酸、または２２５アミノ酸～２６０アミノ酸の長さを有し、例えば、２６０アミノ酸の長さを有する）。

【０４６４】

１つの非限定的な例として、ＴＲβのＬＢＤは、図４Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２００アミノ酸～２４６アミノ酸の長さを有する（例えば、２００アミノ酸～２２５アミノ酸、または２２５アミノ酸～２４６アミノ酸の長さを有し、例えば、２４６アミノ酸の長さを有する）。

【０４６５】

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＴＲβのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、ＮＣＯＡ３／ＳＲＣ３ポリペプチドである。例えば、いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＴＲβのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、アミノ酸配列

CSSDDRGHSSLTNSPLDSSCKESSVSVTSPSGVSSSTSGGVSSTSNMHGSLLQEKHRILHKLLQNG
NSPAEVAKITAEATGKDTSSITSCGDGNVVKQEQLSPKKKENNALLRYLLDRDDPSDALSKELQ
PQVEGVDNKMSQCTSSTIPSSSQEKDPKIKTETSEEGSGDLDNLDAILGDLTSSDFYNNSISSNGS
HLGTKQQ (SEQ ID NO:662)

を含むコレギュレーターペプチドである。他の場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第２のメンバーがＴＲβのＬＢＤである場合、二量体化対の第１のメンバーは、ＮＣＯＡ３／ＳＲＣ３ポリペプチドである。

【０４６６】

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の

第１のメンバーがＴＲβのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、ＮＣＯＡ２／ＳＲＣ２ポリペプチドである。例えば、いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＴＲβのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、アミノ酸配列
STAPGSEVTIKQEPVSPKKKENALLRYLLDKDDTKDIGLPEITPKLERLDSKTDPASNTKLIAMKT
EKEEMSFEPGDQPGSELDNLEEILDDLQNSQLPQLFPDTRPGAPAGSVDKQAIINDLMQLTAENS
PVTPVGAQKTALRISQSTFNNPRPGQLGRLLPNQNLPLDITLQSPTGAGPFPPIRNSSPYSVIPQPG
MMGNQGMIGNQGNLGNSSTGMIGNSASRPTMPSGEWAPQSSAVRVTCAATTSAMNRPVQGG
MIRNPAASIPMRPSSQPGQRQTLQSQVMNIGPSELEMNMGGP (SEQ ID NO:663)
を含むコレギュレーターペプチドである。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第２のメンバーがＴＲβのＬＢＤである場合、二量体化対の第１のメンバーは、ＮＣＯＡ２／ＳＲＣ２ポリペプチドである。

【０４６７】

エストロゲン受容体α

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対のメンバーとして含めるのに好適なＬＢＤは、エストロゲン受容体α（ＥＲα）のＬＢＤである。例えば、いくつかの場合において、ＬＢＤは、図５Ａに示されるアミノ酸配列を有するＥＲαのＬＢＤに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０４６８】

１つの非限定的な例として、ＥＲαのＬＢＤは、図５Ｈに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２００アミノ酸～２４０アミノ酸の長さを有する（例えば、２００アミノ酸～２２５アミノ酸、２２５アミノ酸～２３０アミノ酸、２３０アミノ酸～２３５アミノ酸、または２３５アミノ酸～２４０アミノ酸の長さを有する）。

【０４６９】

１つの非限定的な例として、ＥＲαのＬＢＤは、図５Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約１８０アミノ酸～２２９アミノ酸の長さを有する（例えば、１８０アミノ酸～２００アミノ酸、または２００アミノ酸～２２９アミノ酸の長さを有し、例えば、２２９アミノ酸の長さを有する）。

【０４７０】

１つの非限定的な例として、ＥＲαのＬＢＤは、図５Ｃに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２５０アミノ酸～３１４アミノ酸の長さを有する（例えば、２５０アミノ酸～２７５アミノ酸、２７５アミノ酸～３００アミノ酸、または３００アミノ酸～３１４アミノ酸の長さを有し、例えば、３１４アミノ酸の長さを有する）。

【０４７１】

１つの非限定的な例として、ＥＲαのＬＢＤは、図５Ｄに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約１９０アミノ酸～２３８アミノ酸の長さを有する（例えば、１９０アミノ酸～２２０アミノ酸、または２２０アミノ酸～２３８アミノ酸の長さを有し、例えば、２３８アミノ酸の長さを有する）。

【０４７２】
１つの非限定的な例として、ＥＲαのＬＢＤは、図５Ｅに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、Ｄ３５１Ｙ置換を有し（アミノ酸ナンバリングは、図５Ａに示されるアミノ酸配列に基づく）、約１８０アミノ酸～２２９アミノ酸の長さを有する（例えば、１８０アミノ酸～２００アミノ酸、または２００アミノ酸～２２９アミノ酸の長さを有し、例えば、２２９アミノ酸の長さを有する）。
【０４７３】
１つの非限定的な例として、ＥＲαのＬＢＤは、図５Ｆに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、Ｄ３５１Ｙ置換を有し（アミノ酸ナンバリングは、図５Ａに示されるアミノ酸配列に基づく）、約２５０アミノ酸～３１４アミノ酸の長さを有する（例えば、２５０アミノ酸～２７５アミノ酸、２７５アミノ酸～３００アミノ酸、または３００アミノ酸～３１４アミノ酸の長さを有し、例えば、３１４アミノ酸の長さを有する）。
【０４７４】
１つの非限定的な例として、ＥＲαのＬＢＤは、図５Ｇに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、Ｄ３５１Ｙ置換を有し（アミノ酸ナンバリングは、図５Ａに示されるアミノ酸配列に基づく）、約１９０アミノ酸～２３８アミノ酸の長さを有する（例えば、１９０アミノ酸～２２０アミノ酸、または２２０アミノ酸～２３８アミノ酸の長さを有し、例えば、２３８アミノ酸の長さを有する）。
【０４７５】
いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＥＲαのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、アミノ酸配列
DAFQLRQLILRGLQDD (SEQ ID NO:12)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約１６アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、１６アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有する）。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第２のメンバーがＥＲαのＬＢＤである場合、二量体化対の第１のメンバーは、アミノ酸配列
DAFQLRQLILRGLQDD (SEQ ID NO:12)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約１６アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、１６アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有する）。
【０４７６】
いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＥＲαのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、アミノ酸配列
SPGSREWFKDMLS (SEQ ID NO:13)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約１３アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、１３アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有する）。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第２のメンバーがＥＲαのＬＢＤである場合、二量体化対の第１のメンバーは、アミノ酸配列
SPGSREWFKDMLS (SEQ ID NO:13)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約１３アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、１３アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有する）。

【０４７７】

エストロゲン受容体β（ＥＲβ）

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対のメンバーとして含めるのに好適なＬＢＤは、エストロゲン受容体α（ＥＲβ）のＬＢＤである。例えば、いくつかの場合において、ＬＢＤは、図６Ａに示されるアミノ酸配列を有するＥＲβのＬＢＤに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０４７８】

１つの非限定的な例として、ＥＲβのＬＢＤは、図６Ｃに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２００アミノ酸～２４３アミノ酸の長さを有する（例えば、２００アミノ酸～２２５アミノ酸、２２５アミノ酸～２３０アミノ酸、２３０アミノ酸～２３５アミノ酸、または２３５アミノ酸～２４３アミノ酸の長さを有する）。

【０４７９】

１つの非限定的な例として、ＥＲβのＬＢＤは、図６Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２００アミノ酸～２４３アミノ酸の長さを有する（例えば、２００アミノ酸～２２５アミノ酸、２２５アミノ酸～２３０アミノ酸、２３０アミノ酸～２３５アミノ酸、または２３５アミノ酸～２４３アミノ酸の長さを有する）。

【０４８０】

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＥＲβのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、アミノ酸配列
PRQGSILYSMLTSAKQT (SEQ ID NO:9)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約１７アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、１７アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有する）。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第２のメンバーがＥＲβのＬＢＤである場合、二量体化対の第１のメンバーは、アミノ酸配列
PRQGSILYSMLTSAKQT (SEQ ID NO:9)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約１７アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、１７アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有する）。

【０４８１】

ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体γ

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対のメンバーとして含めるのに好適なＬＢＤは、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体γ（ＰＰＡＲ－γ）のＬＢＤである。例えば、いくつかの場合において、ＬＢＤは、図７Ａに示されるアミノ酸配列を有するＰＰＡＲ－γのＬＢＤに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０４８２】

１つの非限定的な例として、ＰＰＡＲ－γのＬＢＤは、図７Ｅに示されるアミノ酸配列のうちの１つに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２００アミノ酸～２６９アミノ酸の長さを有する（例えば、２００アミノ酸～２２５アミノ酸、２２５アミノ酸～２５０アミノ酸、または２５０アミノ酸～２６９アミノ酸の長さを有する）。

【０４８３】

１つの非限定的な例として、ＰＰＡＲ－γのＬＢＤは、図７Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約１５０アミノ酸～２０２アミノ酸の長さを有する（例えば、１５０アミノ酸～１６０アミノ酸、１６０アミノ酸～１７０アミノ酸、１７０アミノ酸～１９０アミノ酸、または１９０アミノ酸～２０２アミノ酸の長さを有する）。

【０４８４】

１つの非限定的な例として、ＰＰＡＲ－γのＬＢＤは、図７Ｃに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２００アミノ酸～２６９アミノ酸の長さを有する（例えば、２００アミノ酸～２２５アミノ酸、２２５アミノ酸～２５０アミノ酸、または２５０アミノ酸～２６９アミノ酸の長さを有する）。

【０４８５】

１つの非限定的な例として、ＰＰＡＲ－γのＬＢＤは、図７Ｄに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２００アミノ酸～２６９アミノ酸の長さを有する（例えば、２００アミノ酸～２２５アミノ酸、２２５アミノ酸～２５０アミノ酸、または２５０アミノ酸～２７１アミノ酸の長さを有する）。

【０４８６】

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＰＰＡＲ－γのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、アミノ酸配列

CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS (SEQ ID NO:1)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約２５アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、２５アミノ酸

～２８アミノ酸、２８アミノ酸～２９アミノ酸、２９アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有する）。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第２のメンバーがＰＰＡＲ－γのＬＢＤである場合、二量体化対の第１のメンバーは、アミノ酸配列
CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS (SEQ ID NO:1)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約１７アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、約２５アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、２５アミノ酸～２８アミノ酸、２８アミノ酸～２９アミノ酸、２９アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有する）。

【０４８７】

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＰＰＡＲ－γのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、アミノ酸配列
PKKENNALLRYLLDRDDPSDV (SEQ ID NO:4)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約２１アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、２１アミノ酸～２３アミノ酸、２３アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有する）。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第２のメンバーがＰＰＡＲ－γのＬＢＤである場合、二量体化対の第１のメンバーは、アミノ酸配列
PKKENNALLRYLLDRDDPSDV (SEQ ID NO:4)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約１７アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、約２１アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、２１アミノ酸～２３アミノ酸、２３アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有する）。

【０４８８】

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＰＰＡＲ－γのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、アミノ酸配列
PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:11)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約２１アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、２１アミノ酸～２３アミノ酸、２３アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有する）。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第２のメンバーがＰＰＡＲ－γのＬＢＤである場合、二量体化対の第１のメンバーは、アミノ酸配列
PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:11)

を含むコレギュレーターペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約２１アミノ酸

～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、約２１アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、２１アミノ酸～２３アミノ酸、２３アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有する）。

【０４８９】

グルココルチコイド受容体

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対のメンバーとして含めるのに好適なＬＢＤは、グルココルチコイド受容体（ＧＲ）のＬＢＤである。例えば、いくつかの場合において、ＬＢＤは、図８Ａに示されるアミノ酸配列を有するＧＲのＬＢＤに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０４９０】

１つの非限定的な例として、ＧＲのＬＢＤは、図８Ｃに示されるアミノ酸配列のうちの１つに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２００アミノ酸～２４７アミノ酸の長さを有する（例えば、２００アミノ酸～２２５アミノ酸、２２５アミノ酸～２３０アミノ酸、２３０アミノ酸～２４０アミノ酸、または２４０アミノ酸～２４７アミノ酸の長さを有する）。

【０４９１】

１つの非限定的な例として、ＧＲのＬＢＤは、図８Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２００アミノ酸～２４７アミノ酸の長さを有する（例えば、２００アミノ酸～２２５アミノ酸、または２２５アミノ酸～２４７アミノ酸の長さを有し、例えば、２４７アミノ酸の長さを有する）。

【０４９２】

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＧＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、ＮＣＯＡ１／ＳＲＣ１ポリペプチドである。例えば、いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＧＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、アミノ酸配列

NYGTNPGTPPASTSPFSQLAANPEASLANRNSMVSRGMTGNIGGQFGTGINPQMQQNVFQYPG

AGMVPQGEANFAPSLSPGSSMVPMPIPPPQSSLLQQTPPASGYQSPDMKAWQQGAIGNNNVFSQ

AVQNQPTPAQPGVYNNMSITVSMAGGNTNVQNMNPMMAQMQMSSLQMPGMNTVCPEQIND

PALRHTGLYCNQLSSTDLLKTEADGTQQVQQVQVFADVQCTVNLVGGDPYLNQPGPLGTQKP

TSGPQTPQAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:664)

またはその断片を含む、ＮＣＯＡ１／ＳＲＣ１ポリペプチドである。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第２のメンバーがＧＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第１のメンバーは、ＮＣＯＡ１／ＳＲＣ１ポリペプチドである。

【０４９３】

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＧＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、ＮＣＯＡ２／ＳＲＣ２ポリペプチドである。例えば、いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＧＲのＬＢＤである場合、二

量体化対の第２のメンバーは、アミノ酸配列
KRHHHEVLRQGLAFSQIYRFSLSDGTLVAAQTKSKLIRSQTTNEPQLVISLHMLHREQNVCVMN
PDLTGQTMGKPLNPISSNSPAHQALCSGNPGQDMTLSSNINFPINGPKEQMGMPMGRFGGSGG
MNHVSGMQATTPQGSNYALKMNSPSQSSPGMNPGQPTSMLSPRHRMSPGVAGSPRIPPSQFSPA
GSLHSPVGVCSSTGNSHSYTNSSLNALQALSEGHGVSLGSSLASPDLKMGNLQNSPVNMNPPPL
SKMGSLDSKDCFGLYGEPSEGTTGQAESSCHPGEQKETNDPNLPPAVSSERADGQSRLHDSKGQ
TKLLQLLTTKSDQMEPSPLASSLSDTNKDSTGSLPGSGSTHGTSLKEKHKILHRLLQDSSSPVDL
AKLTAEATGKDLSQESSSTAPGSEVTIKQEPVSPKKKENALLRYLLDKDDTKDIGLPEITPKLERL
DSKTDPASNTKLIAMKTEKEEMSFEPGDQPGSELDNLEEILDDLQNSQLPQLFPDTRPGAPAGSV
DKQAIINDLMQLTAENSPVTPVGAQKTALRISQSTFNNPRPGQLGRLLPNQNLPLDITLQSPTGA
GPFPPIRNSSPYSVIPQPGMMGNQGMIGNQGNLGNSSTGMIGNSASRPTMPSGEWAPQSSAVRV
TCAATTSAMNRPVQGGMIRNPAASIPMRPSSQPGQRQTLQSQVMNIGPSELEMNMGGP (SEQ ID
NO:665)

またはその断片を含む、ＮＣＯＡ２／ＳＲＣ２ポリペプチドである。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第２のメンバーがＧＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第１のメンバーは、ＮＣＯＡ２／ＳＲＣ２ポリペプチドである。

【０４９４】

ビタミンＤ受容体

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対のメンバーとして含めるのに好適なＬＢＤは、ビタミンＤ受容体（ＶＤＲ）のＬＢＤである。例えば、いくつかの場合において、ＬＢＤは、図９Ａに示されるアミノ酸配列を有するＶＤＲのＬＢＤに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０４９５】

１つの非限定的な例として、ＶＤＲのＬＢＤは、図９Ｃに示されるアミノ酸配列のうちの１つに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２５０アミノ酸～３１０アミノ酸の長さを有する（例えば、２５０アミノ酸～２７５アミノ酸、２７５アミノ酸～３００アミノ酸、または３００アミノ酸～３１０アミノ酸の長さを有する）。

【０４９６】

１つの非限定的な例として、ＶＤＲのＬＢＤは、図９Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２５０アミノ酸～３０３アミノ酸の長さを有する（例えば、２５０アミノ酸～２７５アミノ酸、２７５アミノ酸～３００アミノ酸、または３００アミノ酸～３０３アミノ酸の長さを有する）。

【０４９７】

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＶＤＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、ＮＣＯＡ１／ＳＲＣ１ポリペプチドである。例えば、いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＶＤＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、アミノ酸配列

NYGTNPGTPPASTSPFSQLAANPEASLANRNSMVSRGMTGNIGGQFGTGINPQMQQNVFQYPG
AGMVPQGEANFAPSLSPGSSMVPMPIPPPQSSLLQQTPPASGYQSPDMKAWQQGAIGNNNVFSQ
AVQNQPTPAQPGVYNNMSITVSMAGGNTNVQNMNPMMAQMQMSSLQMPGMNTVCPEQIND
PALRHTGLYCNQLSSTDLLKTEADGTQQVQQVQVFADVQCTVNLVGGDPYLNQPGPLGTQKP
TSGPQTPQAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:666)

またはその断片を含む、ＮＣＯＡ１／ＳＲＣ１ポリペプチドである。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第２のメンバーがＶＤＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第１のメンバーは、ＮＣＯＡ１／ＳＲＣ１ポリペプチドである。

【０４９８】

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＶＤＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、ＮＣＯＡ２／ＳＲＣ２ポリペプチドである。例えば、いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＶＤＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、アミノ酸配列

KRHHHEVLRQGLAFSQIYRFSLSDGTLVAAQTKSKLIRSQTTNEPQLVISLHMLHREQNVCVMN
PDLTGQTMGKPLNPISSNSPAHQALCSGNPGQDMTLSSNINFPINGPKEQMGMPMGRFGGSGG
MNHVSGMQATTPQGSNYALKMNSPSQSSPGMNPGQPTSMLSPRHRMSPGVAGSPRIPPSQFSPA
GSLHSPVGVCSSTGNSHSYTNSSLNALQALSEGHGVSLGSSLASPDLKMGNLQNSPVNMNPPPL
SKMGSLDSKDCFGLYGEPSEGTTGQAESSCHPGEQKETNDPNLPPAVSSERADGQSRLHDSKGQ

TKLLQLLTTKSDQMEPSPLASSLSDTNKDSTGSLPGSGSTHGTSLKEKHKILHRLLQDSSSPVDL
AKLTAEATGKDLSQESSSTAPGSEVTIKQEPVSPKKKENALLRYLLDKDDTKDIGLPEITPKLERL
DSKTDPASNTKLIAMKTEKEEMSFEPGDQPGSELDNLEEILDDLQNSQLPQLFPDTRPGAPAGSV
DKQAIINDLMQLTAENSPVTPVGAQKTALRISQSTFNNPRPGQLGRLLPNQNLPLDITLQSPTGA
GPFPPIRNSSPYSVIPQPGMMGNQGMIGNQGNLGNSSTGMIGNSASRPTMPSGEWAPQSSAVRV
TCAATTSAMNRPVQGGMIRNPAASIPMRPSSQPGQRQTLQSQVMNIGPSELEMNMGGP (SEQ ID NO:667)

またはその断片を含む、ＮＣＯＡ２／ＳＲＣ２ポリペプチドである。例えば、いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第１のメンバーがＶＤＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第２のメンバーは、アミノ酸配列ＬＬＲＹＬＬＤＫ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６６８）を含むＮＣＯＡ２／ＳＲＣ２ポリペプチドであり、コレギュレーターペプチドは、約８アミノ酸～約５０アミノ酸の長さを有する（例えば、コレギュレーターペプチドは、約８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２３アミノ酸、２３アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有する）。いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対の第２のメンバーがＶＤＲのＬＢＤである場合、二量体化対の第１のメンバーは、ＮＣＯＡ２／ＳＲＣ２ポリペプチドである。

【０４９９】

甲状腺ホルモン受容体α

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対のメンバーとして含めるのに好適なＬＢＤは、甲状腺ホルモン受容体α（ＴＲα）のＬＢＤ

である。例えば、いくつかの場合において、ＬＢＤは、図１０Ａに示されるアミノ酸配列を有するＴＲαのＬＢＤに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０５００】

１つの非限定的な例として、ＴＲαのＬＢＤは、図１０Ｃに示されるアミノ酸配列のうちの１つに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約１９０アミノ酸～約２４５アミノ酸の長さを有する（例えば、１９０アミノ酸～２１０アミノ酸、２１０アミノ酸～２３０アミノ酸、または２３０アミノ酸～２４５アミノ酸の長さを有する）。

【０５０１】

１つの非限定的な例として、ＴＲαのＬＢＤは、図１０Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約１９０アミノ酸～約２４３アミノ酸の長さを有する（例えば、１９０アミノ酸～２１０アミノ酸、２１０アミノ酸～２３０アミノ酸、または２３０アミノ酸～２４３アミノ酸の長さを有する）。

【０５０２】

レチノイン酸受容体β

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対のメンバーとして含めるのに好適なＬＢＤは、レチノイン酸受容体β（ＲＡＲβ）のＬＢＤである。例えば、いくつかの場合において、ＬＢＤは、図１１Ａに示されるアミノ酸配列を有するＲＡＲβのＬＢＤに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０５０３】

１つの非限定的な例として、ＲＡＲβのＬＢＤは、図１１Ｃに示されるアミノ酸配列のうちの１つに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約１８０アミノ酸～約２３５アミノ酸の長さを有する（例えば、１８０アミノ酸～２００アミノ酸、２００アミノ酸～２２０アミノ酸、または２２０アミノ酸～２３５アミノ酸の長さを有する）。

【０５０４】

１つの非限定的な例として、ＲＡＲβのＬＢＤは、図１１Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約１８０アミノ酸～約２３１アミノ酸の長さを有する（例えば、１８０アミノ酸～２００アミノ酸、２００アミノ酸～２２０アミノ酸、または２２０アミノ酸～２３１アミノ酸の長さを有する）。

【０５０５】

ＲＡＲβに対して好適なコレギュレーターペプチドは、ＳＲＣ１ポリペプチドまたはその断片（例えば、ＳＲＣ１ポリペプチドに由来する８アミノ酸～５０アミノ酸長のペプチド）である。

【０５０６】

ファルネソイドＸ受容体

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対のメンバーとして含めるのに好適なＬＢＤは、ファルネソイドＸ受容体（ＦＸＲのＬＢＤである。例えば、いくつかの場合において、ＬＢＤは、図２２Ａに示されるアミノ酸配列を有するＦＸＲのＬＢＤに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０５０７】

１つの非限定的な例として、ＦＸＲのＬＢＤは、図２２Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約１００アミノ酸～約１３６アミノ酸の長さを有する（例えば、１００アミノ酸～１１０アミノ酸、１１０アミノ酸～１２０アミノ酸、または１２０アミノ酸～１３６アミノ酸の長さを有する）。

【０５０８】

ＦＸＲに対して好適なコレギュレーターペプチドは、ＳＲＣ１ポリペプチドまたはその断片（例えば、ＳＲＣ１ポリペプチドに由来する８アミノ酸～５０アミノ酸長のペプチド）である。

【０５０９】

ＬＸＲ－α

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対のメンバーとして含めるのに好適なＬＢＤは、肝臓Ｘ受容体α（ＬＲＸα）のＬＢＤである。例えば、いくつかの場合において、ＬＢＤは、図２３Ａに示されるアミノ酸配列を有するＬＲＸαのＬＢＤに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０５１０】

１つの非限定的な例として、ＬＲＸαのＬＢＤは、図２３Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２００アミノ酸～約２６６アミノ酸の長さを有する（例えば、２００アミノ酸～２２０アミノ酸、２２０アミノ酸～２４０アミノ酸、または２４０アミノ酸～２６６アミノ酸の長さを有する）。

【０５１１】

ＬＸＲαに対して好適なコレギュレーターペプチドは、ＳＲＣ１ポリペプチドまたはその断片（例えば、ＳＲＣ１ポリペプチドに由来する８アミノ酸～５０アミノ酸長のペプチド）である。

【０５１２】

ＲＯＲγ

いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対のメンバーとして含めるのに好適なＬＢＤは、レチノイド関連オーファン受容体γ（ＲＯＲγ）のＬＢＤである。例えば、いくつかの場合において、ＬＢＤは、図２４Ａに示されるアミノ酸配列を有するＲＯＲγのＬＢＤに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０５１３】

１つの非限定的な例として、ＲＯＲγのＬＢＤは、図２４Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２００アミノ酸～約２６１アミノ酸の長さを有する（例えば、２００アミノ酸～２２０アミノ酸、２２０アミノ酸～２４０アミノ酸、または２４０アミノ酸～２６１アミノ酸の長さを有する）。

【０５１４】

ＲＯＲγに対して好適なコレギュレーターは、ＮＣＯＲＮＲペプチド
(CDPASNLGLEDIIRKALMGSFDDK, SEQ ID NO:669)

である。
【０５１５】
ＲＯＲγに対して好適なコレギュレーターペプチドは、ＳＲＣ１ポリペプチドまたはその断片（例えば、ＳＲＣ１ポリペプチドに由来する８アミノ酸～５０アミノ酸長のペプチド）である。
【０５１６】
ＲＸＲ－α
いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対のメンバーとして含めるのに好適なＬＢＤは、レチノイドＸ受容体α（ＲＸＲα）のＬＢＤである。例えば、いくつかの場合において、ＬＢＤは、図２５Ａに示されるアミノ酸配列を有するＲＸＲαのＬＢＤに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。
【０５１７】
１つの非限定的な例として、ＲＯＲγのＬＢＤは、図２５Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約１９０アミノ酸～約２３８アミノ酸の長さを有する（例えば、１９０アミノ酸～２００アミノ酸、２００アミノ酸～２１０アミノ酸、または２１０アミノ酸～２３８アミノ酸の長さを有する）。
【０５１８】
ＲＸＲαに対して好適なコレギュレーターペプチドは、ＳＲＣ１ポリペプチドまたはその断片（例えば、ＳＲＣ１ポリペプチドに由来する８アミノ酸～５０アミノ酸長のペプチド）である。
【０５１９】
ＰＸＲ
いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドの二量体化対のメンバーとして含めるのに好適なＬＢＤは、プレグナンＸ受容体（ＰＸＲ）のＬＢＤである。例えば、いくつかの場合において、ＬＢＤは、図２６Ａに示されるアミノ酸配列を有するＰＸＲのＬＢＤに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの場合において、ＬＢＤは、図２６Ａに示されるアミノ酸配列のアミノ酸１４３～４２８に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの場合において、ＬＢＤは、図２６Ａに示されるアミノ酸配列のアミノ酸２０５～４３４に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。
【０５２０】
１つの非限定的な例として、ＰＸＲのＬＢＤは、図２６Ｂに示されるアミノ酸配列に対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得、約２５０アミノ酸～約３０２アミノ酸の長さを有する（例えば、２５０アミノ酸～２７５アミノ酸、２７５アミノ酸～２９０アミノ酸、または２９０アミノ酸～３０２アミノ酸の長さを有する）。
【０５２１】
ＰＸＲに対して好適なコレギュレーターペプチドは、ＳＲＣ１ポリペプチドまたはその断片（例えば、ＳＲＣ１ポリペプチドに由来する８アミノ酸～５０アミノ酸長のペプチド）である。

【０５２２】
コレギュレーターペプチド
好適なコレギュレーターポリペプチドは、完全長の天然核内ホルモンコレギュレーターポリペプチドを含む。好適なコレギュレーターポリペプチドは、天然核内ホルモンコレギュレーターポリペプチドの断片を含む。好適なコレギュレーターポリペプチドは、合成または組み換え核内ホルモンコレギュレーターポリペプチドを含む。
【０５２３】
好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～２０００アミノ酸の長さを有し得る。好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～５０アミノ酸、例えば、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し得る。好適なコレギュレーターポリペプチドは、５０アミノ酸～１００アミノ酸、例えば、５０アミノ酸～６０アミノ酸、６０アミノ酸～７０アミノ酸、７０アミノ酸～８０アミノ酸、８０アミノ酸～９０アミノ酸、または９０アミノ酸～１００アミノ酸の長さを有し得る。好適なコレギュレーターポリペプチドは、１００アミノ酸～２００アミノ酸、２００アミノ酸～３００アミノ酸、３００アミノ酸～４００アミノ酸、４００アミノ酸～５００アミノ酸、５００アミノ酸～６００アミノ酸、６００アミノ酸～７００アミノ酸、７００アミノ酸～８００アミノ酸、８００アミノ酸～９００アミノ酸、または９００アミノ酸～１０００アミノ酸の長さを有し得る。好適なコレギュレーターポリペプチドは、１０００アミノ酸～２０００アミノ酸の長さを有し得る。
【０５２４】
好適なコレギュレーターポリペプチドには、ＳＲＣ１、ＧＲＩＰ１、ＡＩＢ１、ＰＧＣ１ａ、ＰＧＣ１ｂ、ＰＲＣ、ＴＲＡＰ２２０、ＡＳＣ２、ＣＢＰ、Ｐ３００、ＣＩＡ、ＡＲＡ７０、ＴＩＦ１、ＮＳＤ１、ＳＭＡＰ、Ｔｉｐ６０、ＥＲＡＰ１４０、Ｎｉｘ１、ＬＣｏＲ、Ｎ－ＣｏＲ、ＳＭＲＴ、ＲＩＰ１４０及びＰＲＩＣ２８５が含まれるが、これらに限定されない。
【０５２５】
そのようなコレギュレーターに関する国立生物工学情報センター（ＮＣＢＩ）アクセッション番号には、次のものが含まれる：ＳＲＣ１（ＮＰ＿００３７３４）、ＧＲＩＰ１（ＮＰ＿００６５３１）、ＡＩＢ１（ＮＰ＿００６５２５）、ＰＧＣ１ａ（ＮＰ＿０３７３９３）、ＰＧＣ１ｂ（ＮＰ＿５７３５７０）、ＰＲＣ（ＮＰ＿０５５８７７）、ＴＲＡＰ２２０（ＮＰ＿００４７６５）、ＡＳＣ２（ＮＰ＿０５４７９０）、ＣＢＰ（ＮＰ＿００４３７１）、Ｐ３００（ＮＰ＿００１４２０）、ＣＩＡ（ＮＰ＿０６６０１８）、ＡＲＡ７０（ＮＰ＿００５４２８）、ＴＩＦ１（ＮＰ＿００３８４３）、ＮＳＤ１（ＮＰ＿０７１９００）、ＳＭＡＰ（ＮＰ＿００６６８７）、Ｔｉｐ６０（ＮＰ＿００６３７９）、ＥＲＡＰ１４０（ＮＰ＿８６１４４７）、Ｎｉｘ１（ＮＰ＿１１３６６２）、ＬＣｏＲ（ＮＰ＿１１５８１６）、Ｎ－ＣｏＲ（ＮＰ＿００６３０２）、ＳＭＲＴ（ＮＰ＿００６３０３）、ＲＩＰ１４０（ＮＰ＿００３４８０）及びＰＲＩＣ２８５（ＮＰ＿２０８３８４）。
【０５２６】
好適なコレギュレーターポリペプチドの例は、図２９～５１Ｂに記載される。
【０５２７】
いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図２９に記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。

【０５２８】
いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図３０に記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。
【０５２９】
いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図３１に記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。
【０５３０】
いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図３２に記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。
【０５３１】
いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図３３に記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。
【０５３２】
いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図３４に記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。
【０５３３】
いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長

さを有し、図３５に記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。

【０５３４】

いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図３６Ａ～３６Ｂに記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。

【０５３５】

いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図３７Ａ～３７Ｂに記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。

【０５３６】

いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図３６Ａ～３６Ｂに記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。

【０５３７】

いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図３９に記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。

【０５３８】

いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図４０に記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。

【０５３９】

いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図４１に記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。

【０５４０】

いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図４２Ａ～４２Ｂに記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。

【０５４１】

いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図４３に記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。

【０５４２】

いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図４４に記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。

【０５４３】

いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図４５に記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。

【０５４４】

いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図４６に記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに

対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。

【０５４５】

いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図４７に記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。

【０５４６】

いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図４８Ａ～４８Ｂに記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。

【０５４７】

いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図４９Ａ～４９Ｂに記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。

【０５４８】

いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図５０に記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。

【０５４９】

いくつかの場合において、好適なコレギュレーターポリペプチドは、８アミノ酸～１０アミノ酸、１０アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有し、図５１Ａ～５１Ｂに記載されるアミノ酸配列の連続する８～５０アミノ酸のストレッチに対して、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％、少なくとも９８％、少なくとも９９％または１００％のアミノ酸配列同一性を有する。

【０５５０】

好適なコレギュレーターペプチドには、ステロイド受容体コアクチベーター（ＳＲＣ）－

１、ＳＲＣ－２、ＳＲＣ－３、ＴＲＡＰ２２０－１、ＴＲＡＰ２２０－２、ＮＲ０Ｂ１、ＮＲＩＰ１、ＣｏＲＮＲｂｏｘ、ａｂＶ、ＴＩＦ１、ＴＩＦ２、ＥＡ２、ＴＡ１、ＥＡＢ１、ＳＲＣ１－１、ＳＲＣ１－２、ＳＲＣ１－３、ＳＲＣ１－４ａ、ＳＲＣ１－４ｂ、ＧＲＩＰ１－１、ＧＲＩＰ１－２、ＧＲＩＰ１－３、ＡＩＢ１－１、ＡＩＢ１－２、ＡＩＢ１－３、ＰＧＣ１ａ、ＰＧＣ１ｂ、ＰＲＣ、ＡＳＣ２－１、ＡＳＣ２－２、ＣＢＰ－１、ＣＢＰ－２、Ｐ３００、ＣＩＡ、ＡＲＡ７０－１、ＡＲＡ７０－２、ＮＳＤ１、ＳＭＡＰ、Ｔｉｐ６０、ＥＲＡＰ１４０、Ｎｉｘ１、ＬＣｏＲ、ＣｏＲＮＲ１（Ｎ－ＣｏＲ）、ＣｏＲＮＲ２、ＳＭＲＴ、ＲＩＰ１４０－Ｃ、ＲＩＰ１４０－１、ＲＩＰ１４０－２、ＲＩＰ１４０－３、ＲＩＰ１４０－４、ＲＩＰ１４０－５、ＲＩＰ１４０－６、ＲＩＰ１４０－７、ＲＩＰ１４０－８、ＲＩＰ１４０－９、ＰＲＩＣ２８５－１、ＰＲＩＣ２８５－２、ＰＲＩＣ２８５－３、ＰＲＩＣ２８５－４及びＰＲＩＣ２８５－５が含まれるが、これらに限定されない。

【０５５１】

そのようなコレギュレーターに関する国立生物工学情報センター（ＮＣＢＩ）アクセッション番号には、次のものが含まれる：ＳＲＣ１（ＮＰ＿００３７３４）、ＧＲＩＰ１（ＮＰ＿００６５３１）、ＡＩＢ１（ＮＰ＿００６５２５）、ＰＧＣ１ａ（ＮＰ＿０３７３９３）、ＰＧＣ１ｂ（ＮＰ＿５７３５７０）、ＰＲＣ（ＮＰ＿０５５８７７）、ＴＲＡＰ２２０（ＮＰ＿００４７６５）、ＡＳＣ２（ＮＰ＿０５４７９０）、ＣＢＰ（ＮＰ＿００４３７１）、Ｐ３００（ＮＰ＿００１４２０）、ＣＩＡ（ＮＰ＿０６６０１８）、ＡＲＡ７０（ＮＰ＿００５４２８）、ＴＩＦ１（ＮＰ＿００３８４３）、ＮＳＤ１（ＮＰ＿０７１９００）、ＳＭＡＰ（ＮＰ＿００６６８７）、Ｔｉｐ６０（ＮＰ＿００６３７９）、ＥＲＡＰ１４０（ＮＰ＿８６１４４７）、Ｎｉｘ１（ＮＰ＿１１３６６２）、ＬＣｏＲ（ＮＰ＿１１５８１６）、Ｎ－ＣｏＲ（ＮＰ＿００６３０２）、ＳＭＲＴ（ＮＰ＿００６３０３）、ＲＩＰ１４０（ＮＰ＿００３４８０）及びＰＲＩＣ２８５（ＮＰ＿２０８３８４）。

【０５５２】

いくつかの場合において、好適なコレギュレーターペプチドは、ＬＸＸＬＬモチーフを含み、配列中、Ｘは任意のアミノ酸であり、コレギュレーターペプチドは、１２アミノ酸～５０アミノ酸、例えば、１２アミノ酸～１５アミノ酸、１５アミノ酸～２０アミノ酸、２０アミノ酸～２５アミノ酸、２５アミノ酸～３０アミノ酸、３０アミノ酸～３５アミノ酸、３５アミノ酸～４０アミノ酸、４０アミノ酸～４５アミノ酸、または４５アミノ酸～５０アミノ酸の長さを有する。

【０５５３】

好適なコレギュレーターペプチドの非限定的な例は、次のとおりである。

SRC1: CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS (SEQ ID NO:1);
SRC1–2: SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:2);
SRC3-1: ESKGHKKLLQLLTCSSDDR (SEQ ID NO:3);
SRC3: PKKENNALLRYLLDRDDPSDV (SEQ ID NO:4);
PGC-1: AEEPSLLKKLLLAPANT (SEQ ID NO:5);
PGC1a: QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:6);
TRAP220–1: SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:7);
NCoR (2051–2075): GHSFADPASNLGLEDIIRKALMGSF (SEQ ID NO:8);
NR0B1: PRQGSILYSMLTSAKQT (SEQ ID NO:9);
NRIP1: AANNSLLLHLLKSQTIP (SEQ ID NO:10);
TIF2: PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:11);
CoRNR Box: DAFQLRQLILRGLQDD (SEQ ID NO:12);
abV: SPGSREWFKDMLS (SEQ ID NO:13);
TRAP220-2: GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF (SEQ ID NO:14);
EA2: SSKGVLWRMLAEPVSR (SEQ ID NO:15);
TA1: SRTLQLDWGTLYWSR (SEQ ID NO:16);
EAB1: SSNHQSSRLIELLSR (SEQ ID NO:17);
SRC2: LKEKHKILHRLLQDSSSPV (SEQ ID NO:18);
SRC1-3: QAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:19);
SRC1–1: KYSQTSHKLVQLLTTTAEQQL (SEQ ID NO:20);
SRC1–2: SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:21);
SRC1–3: KESKDHQLLRYLLDKDEKDLR (SEQ ID NO:22);
SRC1–4a: PQAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:23);
SRC1–4b: PQAQQKSLRQQLLTE (SEQ ID NO:24);
GRIP1–1: HDSKGQTKLLQLLTTKSDQME (SEQ ID NO:25);
GRIP1–2: SLKEKHKILHRLLQDSSSPVD (SEQ ID NO:26);
GRIP1–3: PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:27);
AIB1–1: LESKGHKKLLQLLTCSSDDRG (SEQ ID NO:28);
AIB1–2: LLQEKHRILHKLLQNGNSPAE (SEQ ID NO:29);
AIB1–3: KKKENNALLRYLLDRDDPSDA (SEQ ID NO:30);

PGC1a: QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:31);
PGC1b: PEVDELSLLQKLLLATSYPTS (SEQ ID NO:32);
PRC: VSPREGSSLHKLLTLSRTPPE (SEQ ID NO:33);
TRAP220–1: SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:34);
TRAP220–2: GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF (SEQ ID NO:35);
ASC2–1: DVTLTSPLLVNLLQSDISAGH (SEQ ID NO:36);
ASC2–2: AMREAPTSLSQLLDNSGAPNV (SEQ ID NO:37);
CBP-1: DAASKHKQLSELLRGGSGSSI (SEQ ID NO:38);
CBP-2: KRKLIQQQLVLLLHAHKCQRR (SEQ ID NO:39);
P300: DAASKHKQLSELLRSGSSPNL (SEQ ID NO:40);
CIA: GHPPAIQSLINLLADNRYLTA (SEQ ID NO:41);
ARA70–1: TLQQQAQQLYSLLGQFNCLTH (SEQ ID NO:42);
ARA70–2: GSRETSEKFKLLFQSYNVNDW (SEQ ID NO:43);
TIF1: NANYPRSILTSLLLNSSQSST (SEQ ID NO:44);
NSD1: IPIEPDYKFSTLLMMLKDMHD (SEQ ID NO:45);
SMAP: ATPPPSPLLSELLKKGSLLPT (SEQ ID NO:46);
Tip60: VDGHERAMLKRLLRIDSKCLH (SEQ ID NO:47);
ERAP140: HEDLDKVKLIEYYLTKNKEGP (SEQ ID NO:48);
Nix1: ESPEFCLGLQTLLSLKCCIDL (SEQ ID NO:49);
LCoR: AATTQNPVLSKLLMADQDSPL (SEQ ID NO:50);
CoRNR1 (N-CoR): MGQVPRTHRLITLADHICQIITQDFARNQV (SEQ ID NO:51);
CoRNR2 (N-CoR): NLGLEDIIRKALMG (SEQ ID NO:52);
CoRNR1 (SMRT): APGVKGHQRVVTLAQHISEVITQDTYRHHPQQLSAPLPAP (SEQ ID NO:53);
CoRNR2 (SMRT): NMGLEAIIRKALMG (SEQ ID NO:54);
RIP140-C: RLTKTNPILYYMLQKGGNSVA (SEQ ID NO:55);
RIP140-1: QDSIVLTYLEGLLMHQAAGGS (SEQ ID NO:56);
RIP140-2: KGKQDSTLLASLLQSFSSRLQ (SEQ ID NO:57);
RIP140-3: CYGVASSHLKTLLKKSKVKDQ (SEQ ID NO:58);
RIP140-4: KPSVACSQLALLLSSEAHLQQ (SEQ ID NO:59);
RIP140-5: KQAANNSLLLHLLKSQTIPKP (SEQ ID NO:60);
RIP140-6: NSHQKVTLLQLLLGHKNEENV (SEQ ID NO:61);
RIP140-7: NLLERRTVLQLLLGNPTKGRV (SEQ ID NO:62);
RIP140-8: FSFSKNGLLSRLLRQNQDSYL (SEQ ID NO:63);
RIP140-9: RESKSFNVLKQLLLSENCVRD (SEQ ID NO:64);
PRIC285-1: ELNADDAILRELLDESQKVMV (SEQ ID NO:65);

PRIC285-2: YENLPPAALRKLLRAEPERYR (SEQ ID NO:66);
PRIC285-3: MAFAGDEVLVQLLSGDKAPEG (SEQ ID NO:67);
PRIC285-4: SCCYLCIRLEGLLAPTASPRP (SEQ ID NO:68); 及び
PRIC285-5: PSNKSVDVLAGLLLRRMELKP (SEQ ID NO:69)

【０５５４】
いくつかの場合において、所与のＬＢＤは、２つ以上の異なるコレギュレーターポリペプチドと対を形成することができる。例えば、図１９に示されるように、ＰＰＡＲγは、Ｓ

ＲＣ１、ＳＲＣ２、ＳＲＣ３またはＴＲＡＰ２２０と対を形成することができる。別の例として、ＥＲαは、ＣｏＲＮＲ、αβＶまたはＴＡ１と対を形成することができる。別の例として、ＥＲβは、ＣｏＲＮＲ、αβＶまたはＴＡ１と対を形成することができる。別の例として、ＡＲは、ＳＲＣ１、ＳＲＣ２、ＳＲＣ３またはＴＲＡＰ２２０と対を形成することができる。別の例として、ＰＲは、ＳＲＣ１、ＳＲＣ２、ＳＲＣ３、ＴＲＡＰ２２０、ＮＲ０Ｂ１、ＰＧＣ１Ｂ、ＮＲＩＰ１、ＥＡ２またはＥＡＢ１と対を形成することができる。別の例として、ＴＲβは、ＳＲＣ１、ＳＲＣ２、ＳＲＣ３またはＴＲＡＰ２２０と対を形成することができる。

【０５５５】

いくつかの場合において、本開示のヘテロ二量体ポリペプチドは、複数（２つ以上）のコレギュレーターペプチドを含むポリペプチド鎖を含む。本開示のヘテロ二量体ポリペプチドが複数（２つ以上）のコレギュレーターペプチドを含むポリペプチド鎖を含む場合、複数のコレギュレーターペプチドは、直接的に、またはリンカーによって隔てられて、タンデムに並び得る。いくつかの場合において、ポリペプチド鎖中に存在する２つ以上のコレギュレーターペプチドは、アミノ酸配列が互いに同一である。いくつかの場合において、本開示のヘテロ二量体ポリペプチドが複数（２つ以上）のコレギュレーターペプチドを含むポリペプチド鎖を含む場合、ポリペプチド鎖は、２つのコレギュレーターペプチドを含む。いくつかの場合において、本開示のヘテロ二量体ポリペプチドが複数（２つ以上）のコレギュレーターペプチドを含むポリペプチド鎖を含む場合、ポリペプチド鎖は、３つのコレギュレーターペプチドを含む。そのような場合、第２のポリペプチド鎖は、核内ホルモン受容体のＬＢＤを複数（２つ以上）含み得る。例えば、第２のポリペプチド鎖が核内ホルモン受容体のＬＢＤを２つ含む場合、２つのＬＢＤは、アミノ酸配列が互いに同一である。

【０５５６】

好適な二量体化物質は、上記のとおりである。

【０５５７】

操作されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）

いくつかの場合において、ヘテロマー条件付抑制可能合成ＩＣＲは、操作されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）を部分的または全体的に含み得るか、改変により、操作されたＴＣＲが条件付きで抑制可能であるように改変された操作されたＴＣＲで本質的にあり得る。そのような場合、操作されたＴＣＲを含有するヘテロマー条件付抑制可能合成ＩＣＲは、ヘテロマー条件付抑制可能合成ＴＣＲ、または簡単に抑制可能ＴＣＲと称され得る。

【０５５８】

免疫細胞活性化機能を有する任意の操作されたＴＣＲが本明細書に記載されるヘテロマー条件付抑制可能合成ＩＣＲでの使用に有用であり得、限定するものではないが、例えば、抗原特異的ＴＣＲ、モノクローナルＴＣＲ（ＭＴＣＲ）、一本鎖ＭＴＣＲ、高親和性ＣＤＲ２変異ＴＣＲ、ＣＤ１結合ＭＴＣＲ、高親和性ＮＹ－ＥＳＯ　ＴＣＲ、ＶＹＧ　ＨＬＡ－Ａ２４テロメラーゼＴＣＲ、例えば、ＰＣＴ国際出願第ＷＯ２００３／０２０７６３号、同第ＷＯ２００４／０３３６８５号、同第ＷＯ２００４／０４４００４号、同第ＷＯ２００５／１１４２１５号、同第ＷＯ２００６／０００８３０号、同第ＷＯ２００８／０３８００２号、同第ＷＯ２００８／０３９８１８号、同第ＷＯ２００４／０７４３２２号、同第ＷＯ２００５／１１３５９５号、同第ＷＯ２００６／１２５９６２号；Ｓｔｒｏｍｍｅｓ　ｅｔ　ａｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ　Ｒｅｖ．２０１４；２５７（１）：１４５－６４；Ｓｃｈｍｉｔｔ　ｅｔ　ａｌ．Ｂｌｏｏｄ．２０１３；１２２（３）：３４８－５６；Ｃｈａｐｕｌｓ　ｅｔ　ａｌ．Ｓｃｉ　Ｔｒａｎｓｌ　Ｍｅｄ．２０１３；５（１７４）：１７４ｒａ２７；Ｔｈａｘｔｏｎ　ｅｔ　ａｌ．Ｈｕｍ　Ｖａｃｃｉｎ　Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ．２０１４；１０（１１）：３３１３－２１（ＰＭＩＤ：２５４８３６４４）；Ｇｓｃｈｗｅｎｇ　ｅｔ　ａｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ　Ｒｅｖ．２０１４；２５７（１）：２３７－４９（ＰＭＩＤ：２４３２９８０１）；Ｈｉｎｒｉｃｈｓ　ｅｔ　ａｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ　Ｒｅｖ．２０１４；２５７（１）：５６－７１（ＰＭＩＤ：２４３２９７８９）；Ｚｏｅｔｅ　ｅｔ

ａｌ．Ｆｒｏｎｔ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１３；４：２６８（ＰＭＩＤ：２４０６２７３８）；Ｍａｒｒ ｅｔ ａｌ．Ｃｌｉｎ Ｅｘｐ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１２；１６７（２）：２１６－２５（ＰＭＩＤ：２２２３５９９７）；Ｚｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．Ａｄｖ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖ Ｒｅｖ．２０１２；６４（８）：７５６－６２（ＰＭＩＤ：２２１７８９０４）；Ｃｈｈａｂｒａ ｅｔ ａｌ．Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｗｏｒｌｄ Ｊｏｕｒｎａｌ．２０１１；１１：１２１－９（ＰＭＩＤ：２１２１８２６９）；Ｂｏｕｌｔｅｒ ｅｔ ａｌ．Ｃｌｉｎ Ｅｘｐ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２００５；１４２（３）：４５４－６０（ＰＭＩＤ：１６２９７１５７）；Ｓａｍｉ ｅｔ ａｌ．Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ Ｄｅｓ Ｓｅｌ．２００７；２０（８）：３９７－４０３；Ｂｏｕｌｔｅｒ ｅｔ ａｌ．Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ．２００３；１６（９）：７０７－１１；Ａｓｈｆｉｅｌｄ ｅｔ ａｌ．ＩＤｒｕｇｓ．２００６；９（８）：５５４－９；Ｌｉ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２００５；２３（３）：３４９－５４；Ｄｕｎｎ ｅｔ ａｌ．Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉ．２００６；１５（４）：７１０－２１；Ｌｉｄｄｙ ｅｔ ａｌ．Ｍｏｌ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２０１０；４５（２）；Ｌｉｄｄｙ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔ Ｍｅｄ．２０１２；１８（６）：９８０－７；Ｏａｔｅｓ，ｅｔ ａｌ．Ｏｎｃｏｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ．２０１３；２（２）：ｅ２２８９１；ＭｃＣｏｒｍａｃｋ，ｅｔ ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ．２０１３ Ａｐｒ；６２（４）：７７３－８５；Ｂｏｓｓｉ ｅｔ ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ．２０１４；６３（５）：４３７－４８及びＯａｔｅｓ，ｅｔ ａｌ．Ｍｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１５ Ｏｃｔ；６７（２ Ｐｔ Ａ）：６７－７４に記載のものが含まれる（当該開示の全体を参照により本明細書に援用する）。

【０５５９】

いくつかの場合において、本明細書に記載されるヘテロマー条件付抑制可能合成ＩＣＲに有用な操作されたＴＣＲは、例えば、ＮＹ－ＥＳＯ－１結合ＴＣＲ、またはＮＹ－ＥＳＯ－１もしくはＮＹ－ＥＳＯ－１由来ペプチドに結合するＴＣＲを含み得る。例えば、いくつかの場合において、ＮＹ－ＥＳＯ－１結合ＴＣＲは、アミノ酸配列：ＳＬＬＭＷＩＴＱＣ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：６７０）を有するペプチドに結合する、操作されたＴＣＲであり得る。

【０５６０】

いくつかの場合において、本明細書に記載されるヘテロマー条件付抑制可能合成ＩＣＲに有用な操作されたＴＣＲは、そのリガンドに対して高い親和性（限定するものではないが、例えば、１００μＭ以下のK_D、限定するものではないが、例えば、１０μＭ以下のK_Dまたは１μＭ以下のK_D）を有する操作されたＴＣＲであり得るか、それに由来し得る。いくつかの場合において、本明細書に記載されるヘテロマー条件付抑制可能合成ＩＣＲに有用な操作されたＴＣＲは、ペプチドＳＬＬＭＷＩＴＱＣ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：６７１）に対して高い親和性（限定するものではないが、ペプチドＳＬＬＭＷＩＴＱＣ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：６７２）に対して、例えば、１００μＭ以下のK_D、限定するものではないが、例えば、１０μＭ以下のK_Dまたは１μＭ以下のK_D）を有する操作されたＴＣＲであり得るか、それに由来し得る。K_Dの測定は、任意の既知の方法、限定するものではないが、例えば、表面プラズモン共鳴（Ｂｉａｃｏｒｅ）によって行うことができる。

【０５６１】

いくつかの場合において、本明細書に記載されるヘテロマー条件付抑制可能合成ＩＣＲに有用な操作されたＴＣＲは、そのリガンドからの解離速度（k_{off}）が遅い（限定するものではないが、例えば、０．１S^{-1}より遅いk_{off}、限定するものではないが、例えば、$1\times10^{-2}S^{-1}$より遅いk_{off}または$1\times10^{-3}S^{-1}$より遅いk_{off}を有する）操作されたＴＣＲであり得るか、それに由来し得る。いくつかの場合において、本明細書に記載されるヘテロマー条件付抑制可能合成ＩＣＲに有用な操作されたＴＣＲは、ペプチドＳＬＬＭＷＩＴＱＣ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：６７３）からの解離速度が遅い（例えば、１００μＭ以下のK_D、限定するものではないが、ペプチドＳＬＬＭＷＩＴＱＣ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：６７４）からの解離速度が、例えば、０．１S^{-1}より遅いk_{off}

ｆ、限定するものではないが、例えば、１×１０－２Ｓ－１より遅いｋｏｆｆまたは１×１０－３Ｓ－１より遅いｋｏｆｆを有する）操作されたＴＣＲであり得るか、それに由来し得る。ｋｏｆｆの測定は、任意の既知の方法、限定するものではないが、例えば、表面プラズモン共鳴（Ｂｉａｃｏｒｅ）によって行うことができる。

【０５６２】

いくつかの場合において、操作されたＴＣＲは、ヘテロマー条件付抑制可能合成ＩＣＲの構成成分として使用するために、二量体化ドメイン（例えば、二量体化因子対のメンバー）の操作されたＴＣＲへの導入または挿入により改変され得る。そのような場合、操作されたＴＣＲは、改変に従って、二量体化因子ドメイン含有ＴＣＲまたは二量体化可能ＴＣＲと称され得る。

【０５６３】

二量体化因子ドメインは、例えば、任意の簡便な位置に二量体化因子ドメインのコーディング配列を操作されたＴＣＲのコーディング配列中に導入することによって、操作されたＴＣＲアミノ酸配列中に挿入され得る。ただし、その挿入が操作されたＴＣＲの主要な機能性ドメイン（例えば、ＴＣＲα鎖ドメイン、ＴＣＲβ鎖ドメイン、ＴＣＲＣＤ３鎖ドメイン、ＴＣＲζ鎖ドメイン、ＴＣＲ　ＣＤ３－ζ鎖ドメイン　ＴＣＲ細胞外ドメイン、ＴＣＲ細胞内ドメイン、ＴＣＲ可変領域ドメイン、ＴＣＲ定常領域ドメイン、ＴＣＲ　ＩｇＳＦドメインなど、またはその機能を含む）に悪影響を及ぼさず、かつ／または二量体化因子ドメインの二量体化機能に悪影響を及ぼさない場合に限る。

【０５６４】

操作されたＴＣＲは、１つ以上のε鎖、σ鎖またはγ鎖を含み得るか、いくつかの場合において、操作されたＴＣＲは、１つ以上のε鎖、σ鎖またはγ鎖を含まなくてもよく、代わりに、内因的に発現されるε鎖、σ鎖またはγ鎖に依存してもよい。いくつかの場合において、操作されたＴＣＲは、１つ以上のＣＤ３－ζ鎖を含まなくてもよく、代わりに、内因的に発現されるＣＤ３－ζに依存してもよい。

【０５６５】

いくつかの場合において、二量体化因子ドメインは、操作されたＴＣＲの細胞外部分に挿入され得る。いくつかの場合において、二量体化因子ドメイン（二量体化対の第１または第２のメンバー）は、操作されたＴＣＲの細胞内部分に挿入され得る。

【０５６６】

いくつかの場合において、二量体化因子ドメインは、操作されたＴＣＲのα鎖に挿入または連結され得る。いくつかの場合において、二量体化因子ドメインは、挿入または連結後に、二量体化因子ドメインがα鎖に細胞内で連結されるように挿入または連結され、例えば、二量体化因子ドメインがα鎖膜貫通ドメインの細胞質側に連結される場合が含まれる。いくつかの場合において、二量体化因子ドメインは、挿入または連結後に、二量体化因子ドメインがα鎖に細胞外で連結されるように挿入または連結され、例えば、二量体化因子ドメインがα鎖膜貫通ドメインの細胞外側に連結される場合、二量体化因子ドメインがα鎖膜貫通ドメインとα鎖定常領域ドメインとの間に挿入される場合などが含まれる。

【０５６７】

いくつかの場合において、二量体化因子ドメインは、操作されたＴＣＲのβ鎖に挿入または連結され得る。いくつかの場合において、二量体化因子ドメインは、挿入または連結後に、二量体化因子ドメインがβ鎖に細胞内で連結されるように挿入または連結され、例えば、二量体化因子ドメインがβ鎖膜貫通の細胞質側に連結される場合が含まれる。いくつかの場合において、二量体化因子ドメインは、挿入または連結後に、二量体化因子ドメインがβ鎖に細胞外で連結されるように挿入または連結され、例えば、二量体化因子ドメインがβ鎖膜貫通ドメインの細胞外側に連結される場合、二量体化因子ドメインがβ鎖膜貫通ドメインとβ鎖定常領域ドメインとの間に挿入される場合などが含まれる。

【０５６８】

いくつかの場合において、二量体化因子ドメインは、操作されたＴＣＲの融合α－ＣＤ３－ζ鎖に挿入または連結され得、この場合、例えば、ＣＤ３－ζ鎖は、完全長ＣＤ３－ζ

（例えば、ＴＣＲ：ζ融合）である。いくつかの場合において、二量体化因子ドメインは、挿入または連結後に、二量体化因子ドメインが融合α－ＣＤ３－ζ鎖に細胞内で連結されるように挿入または連結され、例えば、二量体化因子ドメインが融合α－ＣＤ３－ζ鎖のＣＤ３－ζ膜貫通ドメインと他の細胞内ドメイン（例えば、１つ以上の細胞内ＩＴＡＭドメインを含む）との間に挿入される場合が含まれる。いくつかの場合において、二量体化因子ドメインは、挿入または連結後に、二量体化因子ドメインが融合α－ＣＤ３－ζ鎖に細胞外で連結されるように挿入または連結され、例えば、二量体化因子ドメインがＣＤ３－ζ膜貫通ドメインの細胞外側に連結される場合、二量体化因子ドメインが細胞外α鎖ドメインと融合ＣＤ３－ζの膜貫通ドメインとの間に挿入される場合などが含まれる。

【０５６９】

いくつかの場合において、二量体化因子ドメインは、操作されたＴＣＲの融合β－ＣＤ３－ζ鎖に挿入または連結され得、この場合、例えば、ＣＤ３－ζ鎖は、完全長ＣＤ３－ζ（例えば、ＴＣＲ：ζ融合）である。いくつかの場合において、二量体化因子ドメインは、挿入または連結後に、二量体化因子ドメインが融合β－ＣＤ３－ζ鎖に細胞内で連結されるように挿入または連結され、例えば、二量体化因子ドメインが融合β－ＣＤ３－ζ鎖のＣＤ３－ζ膜貫通ドメインと他の細胞内ドメイン（例えば、１つ以上の細胞内ＩＴＡＭドメインを含む）との間に挿入される場合が含まれる。いくつかの場合において、二量体化因子ドメインは、挿入または連結後に、二量体化因子ドメインが融合β－ＣＤ３－ζ鎖に細胞外で連結されるように挿入または連結され、例えば、二量体化因子ドメインがＣＤ３－ζ膜貫通ドメインの細胞外側に連結される場合、二量体化因子ドメインが細胞外β鎖ドメインと融合ＣＤ３－ζの膜貫通ドメインとの間に挿入される場合などが含まれる。

【０５７０】

いくつかの場合において、二量体化因子ドメインは、操作されたＴＣＲの融合α－ＣＤ３－ζドメイン（例えば、操作されたＴＣＲα－ζ＋β－ζ融合中）に挿入または連結され得る。いくつかの場合において、二量体化因子ドメインは、挿入または連結後に、二量体化因子ドメインが融合α－ＣＤ３－ζドメインに細胞内で連結されるように挿入または連結され、例えば、二量体化因子ドメインがＣＤ３－ζドメインの１つ以上のドメインとα鎖の膜貫通ドメインとの間に挿入される場合が含まれる。いくつかの場合において、二量体化因子ドメインは、挿入または連結後に、二量体化因子ドメインが融合α－ＣＤ３－ζドメインに細胞外で連結されるように挿入または連結され、例えば、二量体化因子ドメインがα鎖膜貫通ドメインの細胞外側に連結される場合、二量体化因子ドメインがα鎖膜貫通ドメインとα鎖定常領域ドメインとの間に挿入される場合などが含まれる。

【０５７１】

いくつかの場合において、二量体化因子ドメインは、操作されたＴＣＲの融合β－ＣＤ３－ζドメイン（例えば、操作されたＴＣＲα－ζ＋β－ζ融合中）に挿入または連結され得る。いくつかの場合において、二量体化因子ドメインは、挿入または連結後に、二量体化因子ドメインが融合β－ＣＤ３－ζドメインに細胞内で連結されるように挿入または連結され、例えば、二量体化因子ドメインがＣＤ３－ζドメインの１つ以上のドメインとβ鎖の膜貫通ドメインとの間に挿入される場合が含まれる。いくつかの場合において、二量体化因子ドメインは、挿入または連結後に、二量体化因子ドメインが融合β－ＣＤ３－ζドメインに細胞外で連結されるように挿入または連結され、例えば、二量体化因子ドメインがβ鎖膜貫通ドメインの細胞外側に連結される場合、二量体化因子ドメインがβ鎖膜貫通ドメインとβ鎖定常領域ドメインとの間に挿入される場合などが含まれる。

【０５７２】

いくつかの場合において、二量体化因子ドメインは、操作された一本鎖ＴＣＲの鎖に挿入または連結され得る（例えば、操作された一本鎖ＴＣＲ：ζ融合中；この場合、例えば、ＴＣＲα鎖可変ドメインは、完全長ＣＤ３－ζ鎖に融合されたＴＣＲβ鎖に連結される）。いくつかの場合において、二量体化因子ドメインは、挿入または連結後に、二量体化因子ドメインが操作された一本鎖ＴＣＲに細胞内で連結されるように挿入または連結され、例えば、二量体化因子ドメインがＣＤ３－ζ鎖の１つ以上のドメインとＣＤ３－ζ鎖の膜

貫通ドメインとの間に挿入される場合が含まれる。いくつかの場合において、二量体化因子ドメインは、挿入または連結後に、二量体化因子ドメインが操作された一本鎖ＴＣＲに細胞外で連結されるように挿入または連結され、例えば、二量体化因子ドメインがＣＤ３－ζ鎖膜貫通ドメインの細胞外側に連結される場合、二量体化因子ドメインがＣＤ３－ζ鎖膜貫通ドメインとβ鎖定常領域ドメインとの間に挿入される場合などが含まれる。

【０５７３】

いくつかの場合において、単一の二量体化因子ドメインのみが、条件付きで抑制可能な操作されたＴＣＲ中に存在し得、例えば、単一の二量体化因子ドメインが操作されたＴＣＲのα鎖に連結または挿入される場合、単一の二量体化因子ドメインが操作されたＴＣＲのβ鎖に連結または挿入される場合、単一の二量体化因子ドメインが操作されたＴＣＲのＣＤ３－ζ鎖に連結または挿入される場合などが含まれる。

【０５７４】

いくつかの場合において、２つ以上の二量体化因子ドメインが、条件付きで抑制可能な操作されたＴＣＲ中に存在し得る。例えば、２つの二量体化因子ドメインが、条件付きで抑制可能な操作されたＴＣＲ中に存在し得、例えば、第１の二量体化因子ドメインが操作されたＴＣＲのα鎖に連結または挿入され、第２の二量体化因子ドメインが操作されたＴＣＲのβ鎖に連結または挿入される場合、第１の二量体化因子ドメインが操作されたＴＣＲの第１のＣＤ３－ζ鎖に連結または挿入され、第２の二量体化因子ドメインが操作されたＴＣＲの第２のＣＤ３－ζ鎖に連結または挿入される場合などが含まれる。

【０５７５】

いくつかの場合において、条件付抑制可能ＴＣＲの操作されたＴＣＲは、限定するものではないが、例えば、１つ以上のバリアントＴＣＲ鎖または変異ＴＣＲ鎖を含むＴＣＲバリアントを含む、操作されたＴＣＲバリアントであり得る。いくつかの場合において、条件付抑制可能ＴＣＲの操作されたＴＣＲは、限定するものではないが、非修飾α鎖、非修飾β鎖などを含む、１つ以上の非修飾鎖を含み得る。いくつかの場合において、条件付抑制可能ＴＣＲの操作されたＴＣＲは、限定するものではないが、例えば、ネズミ化α鎖、ネズミ化β鎖などを含む、１つ以上のネズミ化鎖を含み得る。いくつかの場合において、条件付抑制可能ＴＣＲの操作されたＴＣＲは、限定するものではないが、例えば、システイン修飾α鎖、システイン修飾β鎖などを含む、１つ以上のシステイン修飾鎖を含み得る。いくつかの場合において、条件付抑制可能ＴＣＲの操作されたＴＣＲは、バリアントＴＣＲ鎖の組み合わせを含み得、限定するものではないが、ネズミ化鎖とシステイン修飾鎖との組み合わせが含まれ、限定するものではないが、例えば、ネズミ化α鎖とシステイン修飾α鎖、ネズミ化β鎖とシステイン修飾β鎖、ネズミ化α鎖とシステイン修飾β鎖、ネズミ化β鎖とシステイン修飾α鎖などが含まれる。

【０５７６】

ヘテロマー条件付抑制可能合成ＩＣＲが改変されたＴＣＲを部分的または全体的に含むか、ヘテロマー条件付抑制可能合成ＩＣＲが改変されたＴＣＲで本質的にある場合において、ＴＣＲは、細胞外ドメインを有する非修飾ＴＲＣ鎖または修飾ＴＣＲ鎖中に存在する細胞外ドメインと、非修飾ＴＣＲ鎖または修飾ＴＣＲ鎖中に存在する１つ以上の細胞内刺激ドメインと、当該細胞外ドメイン含有鎖または細胞内ドメイン含有鎖の膜貫通ドメインとを含有し得る。そのようなＴＣＲは、リンカー領域及び／またはヒンジ領域を任意選択で含み得る。ヘテロマー条件付抑制可能合成ＩＣＲの一部としてのＴＣＲは、単一のポリペプチド（例えば、操作された一本鎖ＴＣＲ）またはその各種鎖及び部分内に含まれてもよいし、２つ以上のポリペプチドにわたって「分割」されてもよい。

【０５７７】

ＴＣＲ鎖

多くの天然型ＴＣＲは、αβまたはγδのヘテロ二量体の形態で存在する。しかしながら、組み換えＴＣＲまたは操作されたＴＣＲは、単一のＴＣＲα鎖またはＴＣＲβ鎖を含み得、ペプチドＭＨＣ分子に結合し得る。ある特定の実施形態において、抑制可能ＩＣＲの操作されたＴＣＲは、α鎖可変ドメインとＴＣＲβ鎖可変ドメインの両方を含む。本開示

の抑制可能ＩＣＲに有用な操作されたＴＣＲの各鎖は、多様であり得、任意の好適な天然もしくは合成もしくは組み換えもしくは変異体の１つもしくは複数のＴＣＲ鎖またはこれらの組み合わせを含み得る。

【０５７８】

当業者には明らかであるように、例えば、α鎖配列及び／またはＴＣＲβ鎖配列を含む、ＴＣＲ鎖配列中の変異（複数可）は、置換、欠失または挿入のうちの１つ以上であり得る。これらの変異は、任意の適切な方法、限定するものではないが、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）、制限酵素クローニングまたはライゲーション非依存性クローニング（ＬＩＣ）手法に基づく方法を使用して実施することができる。これらの方法は、限定するものではないが、例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋ＆Ｒｕｓｓｅｌｌ，（２００１）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ－Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ（３ｒｄ Ｅｄ．）ＣＳＨＬ Ｐｒｅｓｓ ａｎｄ Ｒａｓｈｔｃｈｉａｎ，（１９９５）Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ ６（１）：３０－６を含む、多くの標準的な分子生物学テキストに詳述されている。

【０５７９】

本明細書で使用されるとき、「可変ドメイン」という用語は、例えば、Ｔ ｃｅｌｌ ｒｅｃｅｐｔｏｒ Ｆａｃｔｓｂｏｏｋ，（２００１）ＬｅＦｒａｎｃ ａｎｄ ＬｅＦｒａｎｃ，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓに記載されるように、ＴＣＲα鎖のＴＲＡＣ遺伝子及びＴＣＲβ鎖のＴＲＢＣ１またはＴＲＢＣ２のいずれかによってコードされる定常ドメイン内に含まれない、所与のＴＣＲの全てのアミノ酸を包含することを意味する。

【０５８０】

いくつかの場合において、操作されたＴＣＲは、ＩＧ４α鎖アミノ酸配列

METLLGLLILWLQLQWVSSKQEVTQIPAALSVPEGENLVLNCSFTDSAIYNLQWFRQDPGKGLT
SLLLIQSSQREQTSGRLNASLDKSSGRSTLYIAASQPGDSATYLCAVRPTSGGSYIPTFGRGTSLIV
HPPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNS
AVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKV
AGFNLLMTLRLWSS (SEQ ID NO:675)

に対して、少なくとも７０％同一であるか、例えば少なくとも７５％同一であるか、例えば少なくとも８０％同一であるか、例えば少なくとも８５％同一であるか、例えば少なくとも９０％同一であるか、例えば少なくとも９５％同一であるか、１００％同一であるアミノ酸配列を有するか、それに由来する、少なくとも１つのＴＣＲα鎖ドメインを有する。

【０５８１】

いくつかの場合において、操作されたＴＣＲは、ＩＧ４α鎖Ａ９５：ＬＹ変異体アミノ酸配列

METLLGLLILWLQLQWVSSKQEVTQIPAALSVPEGENLVLNCSFTDSAIYNLQWFRQDPGKGLT
SLLLIQSSQREQTSGRLNASLDKSSGRSTLYIAASQPGDSATYLCAVRPLYGGSYIPTFGRGTSLIV
HPPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNS
AVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKV
AGFNLLMTLRLWSS (SEQ ID NO:676)

に対して、少なくとも７０％同一であるか、例えば少なくとも７５％同一であるか、例えば少なくとも８０％同一であるか、例えば少なくとも８５％同一であるか、例えば少なくとも９０％同一であるか、例えば少なくとも９５％同一であるか、１００％同一であるアミノ酸配列を有するか、それに由来する、少なくとも１つのＴＣＲα鎖ドメインを有する。

【０５８２】

いくつかの場合において、操作されたＴＣＲは、ＩＧ４β鎖アミノ酸配列

MSIGLLCCAALSLLWAGPVNAGVTQTPKFQVLKTGQSMTLQCAQDMNHEYMSWYRQDPGMG
LRLIHYSVGAGITDQGEVPNGYNVSRSTTEDFPLRLLSAAPSQTSVYFCASSYVGNTGELFFGEG
SRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVST
DPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIV
SAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF (SEQ ID
NO:677)

に対して、少なくとも７０％同一であるか、例えば少なくとも７５％同一であるか、例えば少なくとも８０％同一であるか、例えば少なくとも８５％同一であるか、例えば少なくとも９０％同一であるか、例えば少なくとも９５％同一であるか、１００％同一であるアミノ酸配列を有するか、それに由来する、少なくとも１つのＴＣＲβ鎖ドメインを有する。

【０５８３】

いくつかの場合において、操作されたＴＣＲは、ＩＧ４β鎖Ｇ５１Ａ変異体アミノ酸配列
MSIGLLCCAALSLLWAGPVNAGVTQTPKFQVLKTGQSMTLQCAQDMNHEYMSWYRQDPGMG
LRLIHYSVAAGITDQGEVPNGYNVSRSTTEDFPLRLLSAAPSQTSVYFCASSYVGNTGELFFGEG
SRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVST
DPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIV
SAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF (SEQ ID
NO:678)

に対して、少なくとも７０％同一であるか、例えば少なくとも７５％同一であるか、例えば少なくとも８０％同一であるか、例えば少なくとも８５％同一であるか、例えば少なくとも９０％同一であるか、例えば少なくとも９５％同一であるか、１００％同一であるアミノ酸配列を有するか、それに由来する、少なくとも１つのＴＣＲβ鎖ドメインを有する。

【０５８４】

いくつかの場合において、ＮＹ－ＥＳＯ－１結合ＴＣＲは、α鎖細胞外配列
MQEVTQIPAALSVPEGENLVLNCSFTDSAIYNLQWFRQDPGKGLTSLLLIQSSQREQTSGRLNAS
LDKSSGRSTLYIAASQPGDSATYLCAVRPTSGGSYIPTFGRGTSLIVHPYIQNPDPAVYQLRDSKS
SDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNS
IIPEDTFFPSPESS (SEQ ID NO:679)

に対して、少なくとも７０％同一であるか、例えば少なくとも７５％同一であるか、例えば少なくとも８０％同一であるか、例えば少なくとも８５％同一であるか、例えば少なくとも９０％同一であるか、例えば少なくとも９５％同一であるか、１００％同一であるアミノ酸配列を有する、少なくとも１つのＴＣＲα鎖可変ドメインを有する。いくつかの場合において、α鎖細胞外配列は、次のアミノ酸置換のうちの１つ以上を含有する：Ｔ９５Ｌ及びＳ９６Ｙ。

【０５８５】

いくつかの場合において、ＮＹ－ＥＳＯ－１結合ＴＣＲは、β鎖細胞外配列
MGVTQTPKFQVLKTGQSMTLQCAQDMNHEYMSWYRQDPGMGLRLIHYSVGAGITDQGEVPN
GYNVSRSTTEDFPLRLLSAAPSQTSVYFCASSYVGNTGELFFGEGSRLTVLEDLKNVFPPEVAVF
EPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYALSS
RLRVSATFWQDPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRAD (SEQ ID
NO:680)

に対して、少なくとも７０％同一であるか、例えば少なくとも７５％同一であるか、例えば少なくとも８０％同一であるか、例えば少なくとも８５％同一であるか、例えば少なくとも９０％同一であるか、例えば少なくとも９５％同一であるか、１００％同一であるアミノ酸配列を有する、少なくとも１つのＴＣＲβ鎖可変ドメインを有する。

【０５８６】

いくつかの場合において、操作されたＴＣＲは、システイン間に導入されたジスルフィド結合を含む。例えば、システイン間のジスルフィド結合は、操作された２つの鎖の置換アミノ酸間、限定するものではないが、例えば、ＴＣＲのα鎖とβ鎖との間に導入され得る。いくつかの場合において、操作されたＴＣＲは、操作されたＮＹ－ＥＳＯ－１結合ＴＣＲの２つの鎖の置換アミノ酸のシステイン間、限定するものではないが、例えば、操作されたＮＹ－ＥＳＯ－１結合ＴＣＲのα鎖とβ鎖との間にジスルフィド結合を含む、ＮＹ－ＥＳＯ－１結合ＴＣＲであり得る。例えば、いくつかの場合において、操作されたＮＹ－ＥＳＯ－１結合ＴＣＲは、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６７９～６８０のうちのα鎖Ｔ１６２及びβ鎖Ｓ１６９を置換したシステイン間のジスルフィド結合を含み得る。

【０５８７】

リンカー

いくつかの場合において、当該条件付抑制可能ＴＣＲは、任意の２つの隣接するドメインまたは人工的に連結された鎖の間にリンカーを含む。例えば、リンカーは、条件付抑制可能ＴＣＲのα鎖の膜貫通ドメインの細胞内位置と二量体化因子ドメインとの間に配置され得る。いくつかの場合において、リンカーは、条件付抑制可能ＴＣＲのβ鎖の膜貫通ドメインの細胞内位置と二量体化因子ドメインとの間に配置され得る。いくつかの場合において、リンカーは、条件付抑制可能ＴＣＲのα鎖の膜貫通ドメインと、連結されたＣＤ３－ζ鎖の第１の細胞内機能性ドメインとの間に配置され得る。いくつかの場合において、リンカーは、条件付抑制可能ＴＣＲのβ鎖の膜貫通ドメインと、連結されたＣＤ３－ζ鎖の第１の細胞内機能性ドメインとの間に配置され得る。別の例として、リンカーは、条件付抑制可能ＴＣＲの任意ドメインと任意の追加ドメイン（例えば、条件付抑制可能ＴＣＲの主要免疫活性化機能に関与しないドメイン、限定するものではないが、例えば、レポータードメイン、タグドメインなどを含む）との間に配置され得る。

【０５８８】

リンカーは、条件付抑制可能ＴＣＲの主要な活性（例えば、免疫細胞を活性化する条件付抑制可能ＴＣＲの能力、合成ＩＣＲリプレッサーの二量体化ドメインに結合する条件付抑制可能ＴＣＲの二量体化ドメインの能力などを含む）を無効にしない限り、条件付抑制可能ＴＣＲ中、好適な構成で利用することができる。

【０５８９】

２つ以上のリンカーを含む好適なリンカー（例えば、２つ以上のリンカーは同じでも異なってもよく、複数のリンカーが３つ以上、４つ以上、５つ以上、６つ以上である場合などを含み、全てのリンカーが異なり、複数のリンカーが、１つを超える位置で利用されるいくつかのリンカーと１つの位置のみで特異的に利用されるいくつかのリンカーの混合を含む場合などを含む）を当該条件付抑制可能ＴＣＲに利用することができ、例えば、ＣＡＲでの使用が許容される本明細書に記載されるリンカーを含む。

【０５９０】

合成ＩＣＲリプレッサー

本明細書に記載されるように、ヘテロマー条件付抑制可能合成ＩＣＲは、簡単に「ＩＣＲリプレッサー」または「抑制性部分」とも本明細書中で称される、合成ＩＣＲリプレッサーを含む。当該抑制性ＩＣＲは、その構築物が指向する免疫細胞抑制の特定の状況に応じて異なり得、刺激性ＩＣＲ及びＩＣＲリプレッサーを発現する活性化または活性化可能免疫細胞の抑制を媒介するように概ね機能し得る。したがって、ＩＣＲリプレッサーは、二量体化物質が存在するときに、ＩＣＲリプレッサー及び刺激性ＩＣＲに存在する互いの二量体化ドメインが二量体化する際の刺激性ＩＣＲに帰属する免疫細胞活性化を抑制するように機能する抑制ドメインを含む。

【０５９１】
したがって、ＩＣＲリプレッサーは、刺激性ＩＣＲを発現する免疫細胞の免疫細胞活性化の抑制をもたらす細胞内シグナル伝達を媒介する１つ以上の細胞内抑制ドメインを含む。抑制ドメインとして有用なドメインは、例えば、例えば、抑制させる活性化細胞の具体的な種類及び抑制の所望の程度を含む、免疫細胞活性化及び抑制の特定の状況に応じて異なり得る。抑制ドメインの例示的な非限定的な例には、以下に更に詳述するが、例えば、共抑制分子、免疫チェックポイント分子、免疫寛容分子などを含む、免疫受容体に由来するドメイン及びそのモチーフが挙げられるが、これらに限定されない。
【０５９２】
ＩＣＲリプレッサーは、以下に詳述するように、二量体化対のドメインを更に含む。有用な二量体化ドメインは、所望の二量体化因子、及びＩＣＲリプレッサー内の二量体化ドメインの所望の相対的位置に応じて異なり得る。概して、刺激性ＩＣＲ内の二量体化対の第１のドメインの存在は、二量体化因子の導入の際に、ＩＣＲリプレッサーに存在する二量体化対の第２のドメインとの二量体化を媒介し、これにより、ＩＣＲリプレッサーは、二量体化したときに、刺激性ＩＣＲによる免疫細胞活性化を抑制する。
【０５９３】
ＩＣＲリプレッサーは、任意選択により、膜貫通ドメインを含み得る。したがって、本明細書に記載されるＩＣＲリプレッサーは、膜に係留されていてもいなくてもよい。このように、ＩＣＲリプレッサーは、膜貫通ドメインまたはその一部を含有し得、したがって、膜結合ＩＣＲリプレッサーであり得る。他の場合において、ＩＣＲリプレッサーは、膜貫通ドメインを欠いてもよく、したがって、細胞質ＩＣＲリプレッサーであり得る。本開示のＩＣＲリプレッサーに有用なそのような膜貫通ドメインは、本明細書で更に記載される。
【０５９４】
いくつかの場合において、ＩＣＲリプレッサーは、追加ドメインを更に含み得る。そのような追加ドメインは、機能性であり得、例えば、ＩＣＲリプレッサーの免疫細胞活性化抑制機能に直接的に寄与するか、非機能性であり得、例えば、ＩＣＲリプレッサーの抑制機能に直接的に寄与しない。非機能性追加ドメインには、免疫細胞活性化を抑制するＩＣＲリプレッサーの能力に直接影響しない様々な目的（限定するものではないが、例えば、構造的機能、リンカー機能などを含む）を有するドメインが含まれ得る。
【０５９５】
細胞内抑制ドメイン
当該抑制可能ＩＣＲの合成ＩＣＲリプレッサーでの使用に好適な刺激ドメインは、３アミノ酸線状モチーフのように短く、タンパク質全体のように長いポリペプチドの任意の機能性単位であってよく、刺激ドメインの大きさは、当該ドメインがその機能を維持するのに十分な大きさであり、抑制可能ＩＣＲの他の構成成分と適合するのに十分に小さくなければならないという点でのみ制限される。したがって、抑制ドメインは、３アミノ酸長～１０００アミノ酸以上の大きさの範囲であり得、いくつかの場合において、約３０アミノ酸～約７０アミノ酸（ａａ）の長さを有し得、例えば、抑制ドメインは、約３０アミノ酸～約３５アミノ酸、約３５アミノ酸～約４０アミノ酸、約４０アミノ酸～約４５アミノ酸、約４５アミノ酸～約５０アミノ酸、約５０アミノ酸～約５５アミノ酸、約５５アミノ酸～約６０アミノ酸、約６０アミノ酸～約６５アミノ酸、または約６５アミノ酸～約７０アミノ酸の長さを有し得る。他の場合において、刺激ドメインは、約７０アミノ酸～約１００アミノ酸、約１００アミノ酸～約２００アミノ酸、または２００アミノ酸超の長さを有し得る。
【０５９６】
いくつかの場合において、「共抑制ドメイン」は、本開示の合成ＩＣＲリプレッサーに有用である。そのような共抑制ドメインは、概して、受容体に由来するポリペプチドである。共抑制は、概して、共刺激を妨げる、主要な抗原特異的活性化機序の二次的抑制を指す。共抑制、例えば、Ｔ細胞共抑制及び関与因子については、Ｃｈｅｎ＆Ｆｌｉｅｓ．Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｉｍｍｕｎｏｌ（２０１３）１３（４）：２２７－４２及びＴｈａｖｅｎｔｈ

ｉｒａｎ ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｃｌｉｎ Ｃｅｌｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ（２０１２）Ｓ１２に記載されており、当該開示の全体を参照により本明細書に援用する。いくつかの実施形態において、共抑制ドメインは、ホモ二量体化する。当該共抑制ドメインは、膜貫通タンパク質の細胞内部分であり得る（すなわち、共抑制ドメインは、膜貫通タンパク質に由来し得る）。好適な共抑制ポリペプチドの非限定的な例には、ＣＴＬＡ－４及びＰＤ－１が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの場合において、共抑制ドメイン、例えば、本開示の合成ＩＣＲリプレッサーに使用される共抑制ドメインには、表１を記載する図２７に列挙される共抑制ドメインが含まれ得る。いくつかの場合において、合成ＩＣＲリプレッサーの共抑制ドメインは、本明細書に記載される共抑制ドメインに対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０５９７】

いくつかの場合において、合成ＩＣＲリプレッサーは、膜貫通タンパク質ＰＤ－１（ＣＤ２７９、プログラム細胞死１などとしても知られる）の細胞内部分に由来する細胞内シグナル伝達ドメイン、例えば、共抑制ドメインを含有し得る。例えば、好適な共抑制ドメインは、次のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得る：

ICSRAARGTIGARRTGQPLKEDPSAVPVFSVDYGELDFQWREKTPEPPVPCVPEQTEYATIVFPS GMGTSSPARRGSADGPRSAQPLRPEDGHCSWPL (SEQ ID NO:681)

。これらの実施形態のいくつかにおいて、共抑制ドメインは、約３０アミノ酸～約３５アミノ酸、約３５アミノ酸～約４０アミノ酸、約４０アミノ酸～約４５アミノ酸、約４５アミノ酸～約５０アミノ酸、約５０アミノ酸～約５５アミノ酸、約５５アミノ酸～約６０アミノ酸、約６０アミノ酸～約６５アミノ酸、約６５アミノ酸～約７０アミノ酸、約７０アミノ酸～約７５アミノ酸、約７５アミノ酸～約８０アミノ酸、約８０アミノ酸～約８５アミノ酸、約８５アミノ酸～約９０アミノ酸、約９０アミノ酸～約９５アミノ酸、または約９５アミノ酸～約１００アミノ酸の長さを有する。

【０５９８】

いくつかの場合において、合成ＩＣＲリプレッサーは、膜貫通タンパク質ＣＴＬＡ４（ＣＤ１５２、細胞傷害性Ｔリンパ球タンパク質４、細胞傷害性Ｔリンパ球関連抗原４などとしても知られる）の細胞内部分に由来する細胞内シグナル伝達ドメイン、例えば、共抑制ドメインを含有し得る。例えば、好適な共抑制ドメインは、次のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得る：

SLSKMLKKRSPLTTGVYVKMPPTEPECEKQFQPYFIPIN (SEQ ID NO:682)

。これらの実施形態のいくつかにおいて、共抑制ドメインは、約３０アミノ酸～約３５アミノ酸、約３５アミノ酸～約４０アミノ酸、約４０アミノ酸～約４５アミノ酸、約４５アミノ酸～約５０アミノ酸、約５０アミノ酸～約５５アミノ酸、約５５アミノ酸～約６０アミノ酸、約６０アミノ酸～約６５アミノ酸、または約６５アミノ酸～約７０アミノ酸の長さを有する。

【０５９９】

いくつかの場合において、合成ＩＣＲリプレッサーは、膜貫通タンパク質ＨＰＫ１（ＭＡＰ４Ｋ１、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼキナーゼ１、造血前駆細胞キナーゼ、ＭＡＰＫ／ＥＲＫキナーゼキナーゼキナーゼ１、ＭＥＫキナーゼキナーゼ１、ＭＥＫＫＫ１などとしても知られる）の細胞内部分に由来する細胞内シグナル伝達ドメイン、例えば、共抑制ドメインを含有し得る。例えば、好適な共抑制ドメインは、次

のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得る：
YDLLQRLGGGTYGEVFKARDKVSGDLVALKMVKMEPDDDVSTLQKEILILKTCRHANIVAYH
GSYLWLQKLWICMEFCGAGSLQDIYQVTGSLSELQISYVCREVLQGLAYLHSQKKIHRDIKGAN
ILINDAGEVRLADFGISAQIGATLARRLSFIGTPYWMAPEVAAVALKGGYNELCDIWSLGITAIEL
AELQPPLFDVHPLRVLFLMTKSGYQPPRLKEKGKWSAAFHNFIKVTLTKSPKKRPSATKMLSHQ
LV (SEQ ID NO:683)

。これらの実施形態のいくつかにおいて、共抑制ドメインは、約３０アミノ酸～約３５アミノ酸、約３５アミノ酸～約４０アミノ酸、約４０アミノ酸～約４５アミノ酸、約４５アミノ酸～約５０アミノ酸、約５０アミノ酸～約５５アミノ酸、約５５アミノ酸～約６０アミノ酸、約６０アミノ酸～約６５アミノ酸、約６５アミノ酸～約７０アミノ酸、約７０アミノ酸～約７５アミノ酸、約７５アミノ酸～約８０アミノ酸、約８０アミノ酸～約８５アミノ酸、約８５アミノ酸～約９０アミノ酸、約９０アミノ酸～約９５アミノ酸、約９５アミノ酸～約１００アミノ酸、約１００アミノ酸～約１０５アミノ酸、約１０５アミノ酸～約１１０アミノ酸、約１１０アミノ酸～約１１５アミノ酸、約１１５アミノ酸～約１２０アミノ酸、約１２０アミノ酸～約１２５アミノ酸、約１２５アミノ酸～約１３０アミノ酸、約１３０アミノ酸～約１３５アミノ酸、約１３５アミノ酸～約１４０アミノ酸、約１４０アミノ酸～約１４５アミノ酸、約１４５アミノ酸～約１５０アミノ酸、約１５０アミノ酸～約１５５アミノ酸、約１５５アミノ酸～約１６０アミノ酸、約１６０アミノ酸～約１６５アミノ酸、約１６５アミノ酸～約１７０アミノ酸、約１７０アミノ酸～約１７５アミノ酸、約１７５アミノ酸～約１８０アミノ酸、約１８０アミノ酸～約１８５アミノ酸、約１８５アミノ酸～約１９０アミノ酸、約１９０アミノ酸～約１９５アミノ酸、約１９５アミノ酸～約２００アミノ酸、約２００アミノ酸～約２０５アミノ酸、約２０５アミノ酸～約２１０アミノ酸、約２１０アミノ酸～約２１５アミノ酸、約２１５アミノ酸～約２２０アミノ酸、約２２０アミノ酸～約２２５アミノ酸、約２２５アミノ酸～約２３０アミノ酸、約２３０アミノ酸～約２３５アミノ酸、約２３５アミノ酸～約２４０アミノ酸、約２４０アミノ酸～約２４５アミノ酸、約２４５アミノ酸～約２５０アミノ酸、約２５０アミノ酸～約２５５アミノ酸または約２５５アミノ酸～約２５８アミノ酸の長さを有する。

【０６００】

いくつかの場合において、合成ＩＣＲリプレッサーは、膜貫通タンパク質ＳＨＰ１（ＰＴＮ６、チロシンタンパク質ホスファターゼ非受容体型６、造血細胞タンパク質チロシンホスファターゼ、タンパク質チロシンホスファターゼ１Ｃ、ＰＴＰ－１Ｃ、ＳＨ－ＰＴＰ１、ＨＣＰ、ＰＴＰ１Ｃなどとしても知られる）の細胞内部分に由来する細胞内シグナル伝達ドメイン、例えば、共抑制ドメインを含有し得る。例えば、好適な共抑制ドメインは、次のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得る：
FWEEFESLQKQEVKNLHQRLEGQRPENKGKNRYKNILPFDHSRVILQGRDSNIPGSDYINANYIK
NQLLGPDENAKTYIASQGCLEATVNDFWQMAWQENSRVIVMTTREVEKGRNKCVPYWPEVG
MQRAYGPYSVTNCGEHDTTEYKLRTLQVSPLDNGDLIREIWHYQYLSWPDHGVPSEPGGVLSF
LDQINQRQESLPHAGPIIVHCSAGIGRTGTIIVIDMLMENISTKGLDCDIDIQKTIQMVRAQRSGM
VQTEAQYKFIYVAIAQF (SEQ ID NO:684)

。これらの実施形態のいくつかにおいて、共抑制ドメインは、約３０アミノ酸～約３５アミノ酸、約３５アミノ酸～約４０アミノ酸、約４０アミノ酸～約４５アミノ酸、約４５アミノ酸～約５０アミノ酸、約５０アミノ酸～約５５アミノ酸、約５５アミノ酸～約６０ア

ミノ酸、約６０アミノ酸～約６５アミノ酸、または約６５アミノ酸～約７０アミノ酸、約７０アミノ酸～約７５アミノ酸、約７５アミノ酸～約８０アミノ酸、約８０アミノ酸～約８５アミノ酸、約８５アミノ酸～約９０アミノ酸、約９０アミノ酸～約９５アミノ酸、約９５アミノ酸～約１００アミノ酸、約１００アミノ酸～約１０５アミノ酸、約１０５アミノ酸～約１１０アミノ酸、約１１０アミノ酸～約１１５アミノ酸、約１１５アミノ酸～約１２０アミノ酸、約１２０アミノ酸～約１２５アミノ酸、約１２５アミノ酸～約１３０アミノ酸、約１３０アミノ酸～約１３５アミノ酸、約１３５アミノ酸～約１４０アミノ酸、約１４０アミノ酸～約１４５アミノ酸、約１４５アミノ酸～約１５０アミノ酸、約１５０アミノ酸～約１５５アミノ酸、約１５５アミノ酸～約１６０アミノ酸、約１６０アミノ酸～約１６５アミノ酸、約１６５アミノ酸～約１７０アミノ酸、約１７０アミノ酸～約１７５アミノ酸、約１７５アミノ酸～約１８０アミノ酸、約１８０アミノ酸～約１８５アミノ酸、約１８５アミノ酸～約１９０アミノ酸、約１９０アミノ酸～約１９５アミノ酸、約１９５アミノ酸～約２００アミノ酸、約２００アミノ酸～約２０５アミノ酸、約２０５アミノ酸～約２１０アミノ酸、約２１０アミノ酸～約２１５アミノ酸、約２１５アミノ酸～約２２０アミノ酸、約２２０アミノ酸～約２２５アミノ酸、約２２５アミノ酸～約２３０アミノ酸、約２３０アミノ酸～約２３５アミノ酸、約２３５アミノ酸～約２４０アミノ酸、約２４０アミノ酸～約２４５アミノ酸、約２４５アミノ酸～約２５０アミノ酸、約２５０アミノ酸～約２５５アミノ酸、約２５５アミノ酸～約２６０アミノ酸、約２６０アミノ酸～約２６５アミノ酸、約２６５アミノ酸～約２７０アミノ酸または約２７０アミノ酸～約２７２アミノ酸の長さを有する。

【０６０１】

いくつかの場合において、合成ＩＣＲリプレッサーは、膜貫通タンパク質ＳＨＰ２（ＰＴＮ１１、チロシンタンパク質ホスファターゼ非受容体型１１、タンパク質チロシンホスファターゼ１Ｄ、ＰＴＰ－１Ｄ、タンパク質チロシンホスファターゼ２Ｃ、ＰＴＰ－２Ｃ、ＳＨ－ＰＴＰ２、ＳＨＰ－２、ＳＨ－ＰＴＰ３、ＰＴＰ２Ｃ、ＳＨＰＴＰ２などとしても知られる）の細胞内部分に由来する細胞内シグナル伝達ドメイン、例えば、共抑制ドメインを含有し得る。例えば、好適な共抑制ドメインは、次のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得る：

FWEEFETLQQQECKLLYSRKEGQRQENKNKNRYKNILPFDHTRVVLHDGDPNEPVSDYINANII
MPEFETKCNNSKPKKSYIATQGCLQNTVNDFWRMVFQENSRVIVMTTKEVERGKSKCVKYWP
DEYALKEYGVMRVRNVKESAAHDYTLRELKLSKVGQALLQGNTERTVWQYHFRTWPDHGVP
SDPGGVLDFLEEVHHKQESIMDAGPVVVHCSAGIGRTGTFIVIDILIDIIREKGVDCDIDVPKTIQM
VRSQRSGMVQTEAQYRFIYMA (SEQ ID NO:685)

。これらの実施形態のいくつかにおいて、共抑制ドメインは、約３０アミノ酸～約３５アミノ酸、約３５アミノ酸～約４０アミノ酸、約４０アミノ酸～約４５アミノ酸、約４５アミノ酸～約５０アミノ酸、約５０アミノ酸～約５５アミノ酸、約５５アミノ酸～約６０アミノ酸、約６０アミノ酸～約６５アミノ酸、または約６５アミノ酸～約７０アミノ酸、約７０アミノ酸～約７５アミノ酸、約７５アミノ酸～約８０アミノ酸、約８０アミノ酸～約８５アミノ酸、約８５アミノ酸～約９０アミノ酸、約９０アミノ酸～約９５アミノ酸、約９５アミノ酸～約１００アミノ酸、約１００アミノ酸～約１０５アミノ酸、約１０５アミノ酸～約１１０アミノ酸、約１１０アミノ酸～約１１５アミノ酸、約１１５アミノ酸～約１２０アミノ酸、約１２０アミノ酸～約１２５アミノ酸、約１２５アミノ酸～約１３０アミノ酸、約１３０アミノ酸～約１３５アミノ酸、約１３５アミノ酸～約１４０アミノ酸、約１４０アミノ酸～約１４５アミノ酸、約１４５アミノ酸～約１５０アミノ酸、約１５０アミノ酸～約１５５アミノ酸、約１５５アミノ酸～約１６０アミノ酸、約１６０アミノ酸～約１６５アミノ酸、約１６５アミノ酸～約１７０アミノ酸、約１７０アミノ酸～約１７

５アミノ酸、約１７５アミノ酸～約１８０アミノ酸、約１８０アミノ酸～約１８５アミノ酸、約１８５アミノ酸～約１９０アミノ酸、約１９０アミノ酸～約１９５アミノ酸、約１９５アミノ酸～約２００アミノ酸、約２００アミノ酸～約２０５アミノ酸、約２０５アミノ酸～約２１０アミノ酸、約２１０アミノ酸～約２１５アミノ酸、約２１５アミノ酸～約２２０アミノ酸、約２２０アミノ酸～約２２５アミノ酸、約２２５アミノ酸～約２３０アミノ酸、約２３０アミノ酸～約２３５アミノ酸、約２３５アミノ酸～約２４０アミノ酸、約２４０アミノ酸～約２４５アミノ酸、約２４５アミノ酸～約２５０アミノ酸、約２５０アミノ酸～約２５５アミノ酸、約２５５アミノ酸～約２６０アミノ酸、約２６０アミノ酸～約２６５アミノ酸、約２６５アミノ酸～約２７０アミノ酸または約２７０アミノ酸～約２７５アミノ酸の長さを有する。

【０６０２】

いくつかの場合において、合成ＩＣＲリプレッサーは、膜貫通タンパク質Ｓｔｓ１（ＵＢＳ３Ｂ、ユビキチン関連及びＳＨ３ドメイン含有タンパク質Ｂ、Ｃｂｌ相互作用タンパク質ｐ７０、Ｔ細胞受容体シグナル伝達１サプレッサー、ＳＴＳ－１、Ｔ細胞ユビキチンリガンド２、ＴＵＬＡ－２、チロシンタンパク質ホスファターゼＳＴＳ１／ＴＵＬＡ２、ＵＢＡＳＨ３Ｂ、ＫＩＡＡ１９５９などとしても知られる）の細胞内部分に由来する細胞内シグナル伝達ドメイン、例えば、共抑制ドメインを含有し得る。例えば、好適な共抑制ドメインは、次のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得る：

GPQKRCLFVCRHGERMDVVFGKYWLSQCFDAKGRYIRTNLNMPHSLPQRSGGFRDYEKDAPIT
VFGCMQARLVGEALLESNTIIDHVYCSPSLRCVQTAHNILKGLQQENHLKIRVEPGLFEWTKWV
AGSTLPAWIPPSELAAANLSVDTTYRPHIPISKLVVSESYDTYISRSFQVTKEIISECKSKGNNILIV
AHASSLEACTCQLQGLSPQNSKDFVQMVRKIPYLGFCSCEELGETGIWQLTDPPILPLTHGPTGG
FNWRETLLQE (SEQ ID NO:686)

。これらの実施形態のいくつかにおいて、共抑制ドメインは、約３０アミノ酸～約３５アミノ酸、約３５アミノ酸～約４０アミノ酸、約４０アミノ酸～約４５アミノ酸、約４５アミノ酸～約５０アミノ酸、約５０アミノ酸～約５５アミノ酸、約５５アミノ酸～約６０アミノ酸、約６０アミノ酸～約６５アミノ酸、または約６５アミノ酸～約７０アミノ酸、約７０アミノ酸～約７５アミノ酸、約７５アミノ酸～約８０アミノ酸、約８０アミノ酸～約８５アミノ酸、約８５アミノ酸～約９０アミノ酸、約９０アミノ酸～約９５アミノ酸、約９５アミノ酸～約１００アミノ酸、約１００アミノ酸～約１０５アミノ酸、約１０５アミノ酸～約１１０アミノ酸、約１１０アミノ酸～約１１５アミノ酸、約１１５アミノ酸～約１２０アミノ酸、約１２０アミノ酸～約１２５アミノ酸、約１２５アミノ酸～約１３０アミノ酸、約１３０アミノ酸～約１３５アミノ酸、約１３５アミノ酸～約１４０アミノ酸、約１４０アミノ酸～約１４５アミノ酸、約１４５アミノ酸～約１５０アミノ酸、約１５０アミノ酸～約１５５アミノ酸、約１５５アミノ酸～約１６０アミノ酸、約１６０アミノ酸～約１６５アミノ酸、約１６５アミノ酸～約１７０アミノ酸、約１７０アミノ酸～約１７５アミノ酸、約１７５アミノ酸～約１８０アミノ酸、約１８０アミノ酸～約１８５アミノ酸、約１８５アミノ酸～約１９０アミノ酸、約１９０アミノ酸～約１９５アミノ酸、約１９５アミノ酸～約２００アミノ酸、約２００アミノ酸～約２０５アミノ酸、約２０５アミノ酸～約２１０アミノ酸、約２１０アミノ酸～約２１５アミノ酸、約２１５アミノ酸～約２２０アミノ酸、約２２０アミノ酸～約２２５アミノ酸、約２２５アミノ酸～約２３０アミノ酸、約２３０アミノ酸～約２３５アミノ酸、約２３５アミノ酸～約２４０アミノ酸、約２４０アミノ酸～約２４５アミノ酸、約２４５アミノ酸～約２５０アミノ酸、約２５０アミノ酸～約２５５アミノ酸、約２５５アミノ酸～約２６０アミノ酸、約２６０アミノ酸～約２６５アミノ酸または約２６５アミノ酸～約２７０アミノ酸の長さを有する。

【０６０３】

いくつかの場合において、合成ＩＣＲリプレッサーは、膜貫通タンパク質Ｃｓｋ（チロシンタンパク質キナーゼＣＳＫ、Ｃ－Ｓｒｃキナーゼ、タンパク質－チロシンキナーゼＣＹＬなどとしても知られる）の細胞内部分に由来する細胞内シグナル伝達ドメイン、例えば、共抑制ドメインを含有し得る。例えば、好適な共抑制ドメインは、次のアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得る：

LKLLQTIGKGEFGDVMLGDYRGNKVAVKCIKNDATAQAFLAEASVMTQLRHSNLVQLLGVIVE

EKGGLYIVTEYMAKGSLVDYLRSRGRSVLGGDCLLKFSLDVCEAMEYLEGNNFVHRDLAARN

VLVSEDNVAKVSDFGLTKEASSTQDTGKLPVKWTAPEALREKKFSTKSDVWSFGILLWEIYSFG

RVPYPRIPLKDVVPRVEKGYKMDAPDGCPPAVYEVMKNCWHLDAAMRPSFLQLREQLEHIKT

HELH (SEQ ID NO:687)

。これらの実施形態のいくつかにおいて、共抑制ドメインは、約３０アミノ酸～約３５アミノ酸、約３５アミノ酸～約４０アミノ酸、約４０アミノ酸～約４５アミノ酸、約４５アミノ酸～約５０アミノ酸、約５０アミノ酸～約５５アミノ酸、約５５アミノ酸～約６０アミノ酸、約６０アミノ酸～約６５アミノ酸、または約６５アミノ酸～約７０アミノ酸、約７０アミノ酸～約７５アミノ酸、約７５アミノ酸～約８０アミノ酸、約８０アミノ酸～約８５アミノ酸、約８５アミノ酸～約９０アミノ酸、約９０アミノ酸～約９５アミノ酸、約９５アミノ酸～約１００アミノ酸、約１００アミノ酸～約１０５アミノ酸、約１０５アミノ酸～約１１０アミノ酸、約１１０アミノ酸～約１１５アミノ酸、約１１５アミノ酸～約１２０アミノ酸、約１２０アミノ酸～約１２５アミノ酸、約１２５アミノ酸～約１３０アミノ酸、約１３０アミノ酸～約１３５アミノ酸、約１３５アミノ酸～約１４０アミノ酸、約１４０アミノ酸～約１４５アミノ酸、約１４５アミノ酸～約１５０アミノ酸、約１５０アミノ酸～約１５５アミノ酸、約１５５アミノ酸～約１６０アミノ酸、約１６０アミノ酸～約１６５アミノ酸、約１６５アミノ酸～約１７０アミノ酸、約１７０アミノ酸～約１７５アミノ酸、約１７５アミノ酸～約１８０アミノ酸、約１８０アミノ酸～約１８５アミノ酸、約１８５アミノ酸～約１９０アミノ酸、約１９０アミノ酸～約１９５アミノ酸、約１９５アミノ酸～約２００アミノ酸、約２００アミノ酸～約２０５アミノ酸、約２０５アミノ酸～約２１０アミノ酸、約２１０アミノ酸～約２１５アミノ酸、約２１５アミノ酸～約２２０アミノ酸、約２２０アミノ酸～約２２５アミノ酸、約２２５アミノ酸～約２３０アミノ酸、約２３０アミノ酸～約２３５アミノ酸、約２３５アミノ酸～約２４０アミノ酸、約２４０アミノ酸～約２４５アミノ酸、約２４５アミノ酸～約２５０アミノ酸または約２５０アミノ酸～約２５５アミノ酸の長さを有する。

【０６０４】

いくつかの場合において、合成ＩＣＲリプレッサーは、表１に列挙される膜貫通タンパク質の細胞内部分に由来する細胞内シグナル伝達ドメイン、例えば、共抑制ドメインを含有し得る。例えば、好適な共抑制ドメインは、表１に列挙されるアミノ酸配列に対して、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％または１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得る。これらの実施形態のいくつかにおいて、共抑制ドメインは、約３０アミノ酸～約３５アミノ酸、約３５アミノ酸～約４０アミノ酸、約４０アミノ酸～約４５アミノ酸、約４５アミノ酸～約５０アミノ酸、約５０アミノ酸～約５５アミノ酸、約５５アミノ酸～約６０アミノ酸、約６０アミノ酸～約６５アミノ酸、または約６５アミノ酸～約７０アミノ酸、約７０アミノ酸～約７５アミノ酸、約７５アミノ酸～約８０アミノ酸、約８０アミノ酸～約８５アミノ酸、約８５アミノ酸～約９０アミノ酸、約９０アミノ酸～約９５アミノ酸、約９５アミノ酸～約１００アミノ酸、約１００アミノ酸～約１０５アミノ酸、約１０５アミノ酸～約１１０アミノ酸、約１１０アミノ酸～約１１５アミノ酸、

約１１５アミノ酸～約１２０アミノ酸、約１２０アミノ酸～約１２５アミノ酸、約１２５アミノ酸～約１３０アミノ酸、約１３０アミノ酸～約１３５アミノ酸、約１３５アミノ酸～約１４０アミノ酸、約１４０アミノ酸～約１４５アミノ酸、約１４５アミノ酸～約１５０アミノ酸、約１５０アミノ酸～約１５５アミノ酸、約１５５アミノ酸～約１６０アミノ酸、約１６０アミノ酸～約１６５、アミノ酸約１６５アミノ酸～約１７０アミノ酸、約１７０アミノ酸～約１７５アミノ酸、約１７５アミノ酸～約１８０アミノ酸、約１８０アミノ酸～約１８５アミノ酸、または約１８５アミノ酸～約１９０アミノ酸の長さを有する。

【０６０５】

膜貫通ドメイン

真核細胞（例えば、哺乳動物細胞）の細胞膜へのポリペプチドの挿入を提供する任意の膜貫通（ＴＭ）ドメインが使用に適している。１つの非限定的な例として、

IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC (SEQ ID NO:688)

のＴＭ配列を使用することができる。好適なＴＭ配列の更なる非限定的な例には、ａ）ＣＤ８β由来：

LGLLVAGVLVLLVSLGVAIHLCC (SEQ ID NO:689)

、ｂ）ＣＤ４由来：

ALIVLGGVAGLLLFIGLGIFFCVRC (SEQ ID NO:690)

、ｃ）ＣＤ３ζ由来：

LCYLLDGILFIYGVILTALFLRV (SEQ ID NO:691)

、ｄ）ＣＤ２８由来：

WVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV (SEQ ID NO:692)

、ｅ）ＣＤ１３４（ＯＸ４０）由来：

VAAILGLGLVLGLLGPLAILLALYLL (SEQ ID NO:693)

、及びｆ）ＣＤ７由来：

ALPAALAVISFLLGLGLGVACVLA (SEQ ID NO:694)

が挙げられる。

【０６０６】

リンカー

いくつかの場合において、当該合成ＩＣＲリプレッサーは、任意の２つの隣接するドメインの間にリンカーを含む。例えば、リンカーは、合成ＩＣＲリプレッサーの膜貫通ドメイン（存在する場合）と、第１の細胞内機能性ドメイン、例えば、共抑制ドメインとの間に配置され得る。別の例として、リンカーは、合成ＩＣＲリプレッサーの第１の細胞内機能性ドメインと二量体化ドメインのメンバーとの間に配置され得る。別の例として、リンカーは、合成ＩＣＲリプレッサーの膜貫通ドメイン（存在する場合）と二量体化ドメインのメンバーとの間に配置され得る。別の例として、リンカーは、二量体化ドメインのメンバーと第２の細胞内機能性ドメイン、例えば、免疫細胞を負に制御するドメインとの間に配置され得る。別の例として、リンカーは、合成ＩＣＲリプレッサーの任意のドメインと任意の追加ドメイン（例えば、合成ＩＣＲリプレッサーの主要免疫抑制機能に関与しないドメイン、限定するものではないが、例えば、レポータードメイン、タグドメインなどを含む）との間に配置され得る。

【０６０７】

リンカーは、合成ＩＣＲリプレッサーの主要な活性（例えば、活性化ＩＣＲを抑制する合成ＩＣＲリプレッサーの能力、抑制可能ＩＣＲの二量体化ドメインに結合する合成ＩＣＲ

リプレッサーの二量体化ドメインの能力を含む）を無効にしない限り、合成ＩＣＲリプレッサー中、好適な構成で利用することができる。

【０６０８】

２つ以上のリンカーを含む好適なリンカー（例えば、２つ以上のリンカーは同じでも異なってもよく、複数のリンカーが３つ以上、４つ以上、５つ以上、６つ以上である場合などを含み、全てのリンカーが異なり、複数のリンカーが、１つを超える位置で利用されるいくつかのリンカーと１つの位置のみで特異的に利用されるいくつかのリンカーの混合を含む場合などを含む）を当該合成ＩＣＲリプレッサーに利用することができ、例えば、ＣＡＲでの使用が許容される本明細書に記載されるリンカーを含む。

【０６０９】

追加配列

本開示のヘテロマー条件付抑制可能合成ＩＣＲは、１つ以上の追加のポリペプチドドメインを更に含み得、そのようなドメインには、シグナル配列、エピトープタグ、親和性ドメイン及び検出可能なシグナルを生成するポリペプチドが含まれるが、これらに限定されない。

【０６１０】

シグナル配列

当該抑制可能合成ＩＣＲ、例えば、刺激性ＩＣＲまたはＩＣＲリプレッサーでの使用に好適なシグナル配列には、天然シグナル配列、合成（例えば、人工）シグナル配列などを含む、任意の真核生物シグナル配列が含まれる。

【０６１１】

エピトープタグ

好適なエピトープタグには、ヘマグルチニン（ＨＡ；例えば、ＹＰＹＤＶＰＤＹＡ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５９４）、ＦＬＡＧ（例えば、ＤＹＫＤＤＤＤＫ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５９５）、ｃ－ｍｙｃ（例えば、ＥＱＫＬＩＳＥＥＤＬ；ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５９６）などが含まれるが、これらに限定されない。

【０６１２】

親和性ドメイン

親和性ドメインは、結合パートナー（例えば、同定または精製に有用な固体支持体上に固定されたものなど）と相互作用することができるペプチド配列を含む。発現タンパク質に融合されたヒスチジンなどの複数の連続する単一アミノ酸をコードするＤＮＡ配列を、ニッケルセファロースなどの樹脂カラムへの高親和性結合による組み換えタンパク質のワンステップ精製に使用することができる。例示的な親和性ドメインには、Ｈｉｓ５（ＨＨＨＨＨ）（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５９７）、ＨｉｓＸ６（ＨＨＨＨＨＨ）（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５９８）、Ｃ－ｍｙｃ（ＥＱＫＬＩＳＥＥＤＬ）（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５９９）、Ｆｌａｇ（ＤＹＫＤＤＤＤＫ）（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：６００）、ＳｔｒｅｐＴａｇ（ＷＳＨＰＱＦＥＫ）（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：６０１）、ヘマグルチニン、例えば、ＨＡタグ（ＹＰＹＤＶＰＤＹＡ）（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：６０２）、ＧＳＴ、チオレドキシン、セルロース結合ドメイン、ＲＹＩＲＳ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：６０３）、Ｐｈｅ－Ｈｉｓ－Ｈｉｓ－Ｔｈｒ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：６０４）、キチン結合ドメイン、Ｓペプチド、Ｔ７ペプチド、ＳＨ２ドメイン、Ｃ末端ＲＮＡタグ、
WEAAAREACCRECCARA (SEQ ID NO:605)

、金属結合ドメイン、例えば、亜鉛結合ドメインまたはカルシウム結合タンパク質、例えば、カルモジュリン、トロポニンＣ、カルシニューリンＢ、ミオシン軽鎖、レコベリン、Ｓ－モジュリン、ビジニン、ＶＩＬＩＰ、ニューロカルシン、ヒポカルシン、フリクエニン、カルトラクチン、カルパイン大サブユニット、Ｓ１００タンパク質、パルブアルブミン、カルビンジンＤ９Ｋ、カルビンジンＤ２８Ｋ及びカルレチニンに由来するものなどのカルシウム結合ドメイン、インテイン、ビオチン、ストレプトアビジン、ＭｙｏＤ、Ｉｄ、ロイシンジッパー配列ならびにマルトース結合タンパク質が含まれる。

【０６１３】
検出可能なシグナル生成ポリペプチド
好適な検出可能なシグナル生成タンパク質には、例えば、蛍光タンパク質、検出可能なシグナルを生成物として生成する反応を触媒する酵素などが含まれる。
【０６１４】
好適な蛍光タンパク質には、緑色蛍光タンパク質（ＧＦＰ）またはそのバリアント、ＧＦＰの青色蛍光変異体（ＢＦＰ）、ＧＦＰのシアン蛍光変異体（ＣＦＰ）、ＧＦＰの黄色蛍光変異体（ＹＦＰ）、改良型ＧＦＰ（ＥＧＦＰ）、改良型ＣＦＰ（ＥＣＦＰ）、改良型ＹＦＰ（ＥＹＦＰ）、ＧＦＰＳ６５Ｔ、Ｅｍｅｒａｌｄ、Ｔｏｐａｚ（ＴＹＦＰ）、Ｖｅｎｕｓ、Ｃｉｔｒｉｎｅ、ｍＣｉｔｒｉｎｅ、ＧＦＰｕｖ、不安定化ＥＧＦＰ（ｄＥＧＦＰ）、不安定化ＥＣＦＰ（ｄＥＣＦＰ）、不安定化ＥＹＦＰ（ｄＥＹＦＰ）、ｍＣＦＰｍ、Ｃｅｒｕｌｅａｎ、Ｔ－Ｓａｐｐｈｉｒｅ、ＣｙＰｅｔ、ＹＰｅｔ、ｍＫＯ、ＨｃＲｅｄ、ｔ－ＨｃＲｅｄ、ＤｓＲｅｄ、ＤｓＲｅｄ２、ＤｓＲｅｄモノマー、Ｊ－Ｒｅｄ、ダイマー２、ｔ－ダイマー２（１２）、ｍＲＦＰ１、ポシロポリン、Ｒｅｎｉｌｌａ ＧＦＰ、Ｍｏｎｓｔｅｒ ＧＦＰ、ｐａＧＦＰ、Ｋａｅｄｅタンパク質及びＫｉｎｄｌｉｎｇタンパク質、フィコビリタンパク質及びフィコビリタンパク質結合体（Ｂ－フィコエリトリン、Ｒ－フィコエリトリン及びアロフィコシアニンを含む）が含まれるが、これらに限定されない。蛍光タンパク質の他の例には、ｍＨｏｎｅｙｄｅｗ、ｍＢａｎａｎａ、ｍＯｒａｎｇｅ、ｄＴｏｍａｔｏ、ｔｄＴｏｍａｔｏ、ｍＴａｎｇｅｒｉｎｅ、ｍＳｔｒａｗｂｅｒｒｙ、ｍＣｈｅｒｒｙ、ｍＧｒａｐｅ１、ｍＲａｓｐｂｅｒｒｙ、ｍＧｒａｐｅ２、ｍＰｌｕｍ（Ｓｈａｎｅｒ ｅｔ ａｌ．（２００５）Ｎａｔ．Ｍｅｔｈｏｄｓ ２：９０５－９０９）などが含まれる。花虫類種に由来する種々の蛍光及び有色タンパク質のいずれか、例えば、Ｍａｔｚ ｅｔ ａｌ．（１９９９）Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１７：９６９－９７３に記載されているものなども使用に適している。
【０６１５】
好適な酵素には、西洋ワサビペルオキシダーゼ（ＨＲＰ）、アルカリホスファターゼ（ＡＰ）、β－ガラクトシダーゼ（ＧＡＬ）、グルコース－６－リン酸デヒドロゲナーゼ、β－Ｎ－アセチルグルコサミニダーゼ、β－グルクロニダーゼ、インベルターゼ、キサンチンオキシダーゼ、ホタルルシフェラーゼ、グルコースオキシダーゼ（ＧＯ）などが含まれるが、これらに限定されない。
【０６１６】
条件付活性二量体化依存性細胞表面受容体
いくつかの場合において、本開示の条件付活性ヘテロ二量体ポリペプチドは、条件付活性二量体化依存性細胞表面受容体である。「条件付活性二量体化依存性細胞表面受容体」とは、シグナル伝播が、例えば、リガンド結合誘導二量体化による二量体化に天然に依存する細胞表面受容体のバリアントを意味し、バリアントは、二量体化対の１つのメンバーを含み、二量体化物質の存在によって誘導される二量体化対の二量体化に条件的に依存するような改変（例えば、天然細胞表面受容体または他の親細胞表面受容体の改変）を含む。したがって、本開示の条件付活性二量体化依存性細胞表面受容体は、概して、二量体化対の第２のメンバーを含む細胞表面受容体ポリペプチドと対を形成する二量体化対の第１のメンバーを含む細胞表面受容体ポリペプチドを含み得る。例えば、いくつかの実施形態において、リガンドの存在下で二量体を天然に形成する第１の二量体化依存性細胞表面受容体は、核内ホルモン受容体のＬＢＤを含むように改変され、第２の二量体化依存性細胞表面受容体は、核内ホルモン受容体のコレギュレーターを含むように改変され、これにより、第１の二量体化依存性細胞表面受容体と第２の二量体化依存性細胞表面受容体が、ＬＢＤのコレギュレーターへの結合を誘導する二量体化物質の存在下で二量体化するようにする。
【０６１７】
いくつかの場合において、第１及び第２の二量体化依存性細胞表面受容体は、同じ二量体化依存性細胞表面受容体であってよく、すなわち、第１及び第２の二量体化依存性細胞表

面受容体は、二量体化リガンドの存在下で天然にホモ二量体を形成する。したがって、いくつかの場合において、第１及び第２の条件付活性二量体化依存性細胞表面受容体は、一方が核内ホルモン受容体のＬＢＤを含み、他方が核内ホルモン受容体のコレギュレーターを含むという点でのみ異なり得る。

【０６１８】

いくつかの場合において、第１及び第２の二量体化依存性細胞表面受容体は、異なる二量体化依存性細胞表面受容体であってよく、すなわち、第１及び第２の二量体化依存性細胞表面受容体は、二量体化リガンドの存在下で天然にヘテロ二量体を形成する。したがって、いくつかの場合において、第１及び第２の条件付活性二量体化依存性細胞表面受容体は、一方のメンバーに存在する核内ホルモン受容体のＬＢＤ及び他方のメンバーに存在する核内ホルモン受容体のコレギュレーター以外の１つ以上のドメインが異なり得る。

【０６１９】

「二量体化依存性細胞表面受容体」とは、第２のポリペプチドとの二量体化に依存して細胞内シグナルを伝播する任意の細胞表面受容体ポリペプチドを意味する。二量体化依存性細胞表面受容体は、その天然の状況において、一般に、受容体のリガンド結合に応答して二量体化し得る。有用な二量体化依存性細胞表面受容体には、二量体化してホモ二量体を形成するもの、二量体化してヘテロ二量体を形成するもの、及び二量体化して状況に応じてホモ二量体またはヘテロ二量体を形成するものが含まれる。

【０６２０】

本開示の条件付活性二量体化依存性細胞表面受容体は、様々な方法で構築することができる。いくつかの場合において、核内ホルモン受容体のＬＢＤまたは核内ホルモン受容体のコレギュレーターは、他の点では未改変の二量体化依存性細胞表面受容体に付加または組み換え的に挿入される。いくつかの場合において、二量体化依存性細胞表面受容体の１つ以上のドメインが、核内ホルモン受容体または核内ホルモン受容体のコレギュレーターで置き換えられる。いくつかの場合において、核内ホルモン受容体のＬＢＤまたは核内ホルモン受容体のコレギュレーターは、改変された二量体化依存性細胞表面受容体、例えば、その天然リガンド結合活性を除去するか、その天然受容体リガンドに結合できないように（例えば、内因性リガンド結合ドメインの全てまたは一部の欠失、リガンド結合ドメインの変異などにより）改変されている二量体化依存性細胞表面受容体に付加または組み換え的に挿入され得る。いくつかの場合において、二量体化依存性細胞表面受容体の内因性リガンド結合ドメインが、核内ホルモン受容体のＬＢＤまたは核内ホルモン受容体のコレギュレーターで置き換えられ得る。

【０６２１】

例えば、いくつかの実施形態において、サイトカイン受容体の内因性リガンド結合ドメインを当該開示の核内ホルモン受容体のＬＢＤまたは核内ホルモン受容体のコレギュレーターで置き換えて、条件付活性二量体化依存性サイトカイン受容体を作製することができる。いくつかの実施形態において、サイトカイン受容体の内因性リガンド結合ドメインを完全または部分的に除去することができ、当該開示の核内ホルモン受容体のＬＢＤまたは核内ホルモン受容体のコレギュレーターを、改変されたサイトカイン受容体に付加または挿入して、条件付活性二量体化依存性サイトカイン受容体を作製することができる。

【０６２２】

いくつかの実施形態において、ＲＴＫの内因性リガンド結合ドメインを当該開示の核内ホルモン受容体のＬＢＤまたは核内ホルモン受容体のコレギュレーターで置き換えて、条件付活性二量体化依存性ＲＴＫを作製することができる。いくつかの実施形態において、ＲＴＫの内因性リガンド結合ドメインを完全または部分的に除去することができ、当該開示の核内ホルモン受容体のＬＢＤまたは核内ホルモン受容体のコレギュレーターを、改変されたＲＴＫに付加または挿入して、条件付活性二量体化依存性ＲＴＫを作製することができる。

【０６２３】

サイトカイン受容体

上述のように、二量体化依存性細胞表面受容体の有用な非限定的な例には、例えば、ホモ二量体を形成するサイトカイン受容体及びヘテロ二量体を形成するサイトカイン受容体を含む、サイトカイン受容体が挙げられる。有用なサイトカイン受容体には、例えば、ＩＬ－２ファミリー受容体、ＩＬ－３ファミリー受容体、ＩＬ－６ファミリー受容体、ＩＬ－１２ファミリー受容体、プロラクチンファミリー受容体、インターフェロンファミリー受容体、ＩＬ－１０ファミリー受容体、ＩＬ－１７ファミリー受容体、免疫グロブリン様スーパーファミリー受容体、腫瘍壊死因子ファミリー受容体、ケモカイン受容体、ＴＧＦ－βファミリー受容体などが含まれるが、これらに限定されない。

【０６２４】

ＩＬ－２ファミリー受容体の非限定的な例には、インターロイキン１３受容体α２、インターロイキン－２受容体サブユニットα、インターロイキン－２受容体サブユニットβ、インターロイキン－２受容体サブユニットγ、インターロイキン－４受容体サブユニットα、インターロイキン－７受容体サブユニットα、インターロイキン９受容体、インターロイキン－１３受容体サブユニットα１、インターロイキン－１５受容体サブユニットα、インターロイキン２１受容体、サイトカイン受容体様因子２などが挙げられる。当該例のアミノ酸配列は、図５３に記載される。

【０６２５】

ＩＬ－３ファミリー受容体の非限定的な例には、インターロイキン３受容体αサブユニット、インターロイキン５受容体αサブユニット、ＧＭ－ＣＳＦ受容体αサブユニット、サイトカイン受容体共通βサブユニットなどが挙げられる。当該例のアミノ酸配列は、図５４に記載される。

【０６２６】

ＩＬ－６ファミリー受容体の非限定的な例には、レプチン受容体、ＩＬ６Ｒ（インターロイキン－６受容体αサブユニット／インターロイキン６受容体）、ＩＬ６ＳＴ（インターロイキン－６受容体βサブユニット／インターロイキン６シグナル伝達因子）、インターロイキン－１１受容体αサブユニット、インターロイキン２７受容体α、インターロイキン－３１受容体αサブユニット、毛様体神経栄養因子受容体αサブユニット、白血病抑制因子受容体、オンコスタチンＭ特異的受容体βサブユニットなどが挙げられる。当該例のアミノ酸配列は、図５５に記載される。

【０６２７】

ＩＬ－１２ファミリー受容体の非限定的な例には、インターロイキン－１２受容体β１サブユニット、インターロイキン－１２受容体β２サブユニット、インターロイキン２３受容体などが挙げられる。当該例のアミノ酸配列は、図５６に記載される。

【０６２８】

プロラクチンファミリー受容体の非限定的な例には、エイスロポエチン受容体、顆粒球コロニー刺激因子受容体、成長ホルモン受容体、プロラクチン受容体、トロンボポエチン受容体などが挙げられる。当該例のアミノ酸配列は、図５７に記載される。

【０６２９】

インターフェロンファミリー受容体の非限定的な例には、インターフェロンα／β受容体１、インターフェロンα／β受容体２、インターフェロンγ受容体１、インターフェロンγ受容体２などが挙げられる。当該例のアミノ酸配列は、図５８に記載される。

【０６３０】

ＩＬ－１０ファミリー受容体の非限定的な例には、インターロイキン－２２受容体α２、インターロイキン１０受容体αサブユニット、インターロイキン１０受容体βサブユニット、インターロイキン２０受容体αサブユニット、インターロイキン２０受容体βサブユニット、インターロイキン２２受容体α１サブユニット、インターフェロン－λ受容体サブユニット１などが挙げられる。当該例のアミノ酸配列は、図５９に記載される。

【０６３１】

ＩＬ－１７ファミリー受容体の非限定的な例には、インターロイキン１７受容体Ａ、インターロイキン１７受容体Ｂ、インターロイキン１７受容体Ｃ、インターロイキン－１７受

容体Ｄ、インターロイキン１７受容体Ｅなどが挙げられる。当該例のアミノ酸配列は、図６０に記載される。

【０６３２】

免疫グロブリン様スーパーファミリー受容体の非限定的な例には、インターロイキン１受容体Ｉ型、インターロイキン１受容体ＩＩ型、インターロイキン－１受容体様１、インターロイキン－１受容体様２、インターロイキン－１８　１、ＩＬ－１受容体アクセサリータンパク質、ＩＬ－１８受容体アクセサリータンパク質、ＰＤＧＦＲα（血小板由来成長因子受容体α）、ＰＤＧＦＲβ（血小板由来成長因子受容体β）、ＫＩＴがん原遺伝子受容体チロシンキナーゼ、ＣＳＦＲ（コロニー刺激因子１受容体）などが挙げられる。当該例のアミノ酸配列は、図６１に記載される。

【０６３３】

腫瘍壊死因子ファミリー受容体の非限定的な例には、ＴＮＦＲ１（腫瘍壊死因子受容体１／ＴＮＦＲＳＦ１Ａ）、ＴＮＦＲ２（腫瘍壊死因子受容体２／ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ）、リンホトキシンβ受容体／ＴＮＦＲＳＦ３、ＯＸ４０／ＴＮＦＲＳＦ４、ＣＤ４０／ＴＮＦＲＳＦ５、Ｆａｓ／ＴＮＦＲＳＦ６、デコイ受容体３／ＴＮＦＲＳＦ６Ｂ、ＣＤ２７／ＴＮＦＲＳＦ７、ＣＤ３０／ＴＮＦＲＳＦ８、４－１ＢＢ／ＴＮＦＲＳＦ９、ＤＲ４（細胞死受容体４／ＴＮＦＲＳＦ１０Ａ）、ＤＲ５（細胞死受容体５／ＴＮＦＲＳＦ１０Ｂ）、デコイ受容体１／ＴＮＦＲＳＦ１０Ｃ、デコイ受容体２／ＴＮＦＲＳＦ１０Ｄ、ＲＡＮＫ（ＮＦ－κＢ活性化受容体／ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ）、ＯＰＧ（オステオプロテゲリン／ＴＮＦＲＳＦ１１Ｂ）、ＤＲ３（細胞死受容体３／ＴＮＦＲＳＦ２５）、ＴＷＥＡＫ受容体／ＴＮＦＲＳＦ１２Ａ、ＴＡＣＩ／ＴＮＦＲＳＦ１３Ｂ、ＢＡＦＦ－Ｒ（ＢＡＦＦ受容体／ＴＮＦＲＳＦ１３Ｃ）、ＨＶＥＭ（ヘルペスウイルス侵入メディエーター／ＴＮＦＲＳＦ１４）、神経成長因子受容体／ＴＮＦＲＳＦ１６、ＢＣＭＡ（Ｂ細胞成熟抗原／ＴＮＦＲＳＦ１７）、ＧＩＴＲ（グルココルチコイド誘導ＴＮＦ受容体／ＴＮＦＲＳＦ１８）、ＴＡＪ（細胞傷害及びＪＮＫインデューサー／ＴＮＦＲＳＦ１９）、ＲＥＬＴ／ＴＮＦＲＳＦ１９Ｌ、ＤＲ６（細胞死受容体６／ＴＮＦＲＳＦ２１）、ＴＮＦＲＳＦ２２、ＴＮＦＲＳＦ２３、エクトジスプラシンＡ２アイソフォーム受容体／ＴＮＦＲＳ２７、エクトジスプラシン１無汗症受容体などが挙げられる。当該例のアミノ酸配列は、図６２に記載される。

【０６３４】

ケモカイン受容体の非限定的な例には、ＣＣＲ１、ＣＣＲ２、ＣＣＲ３、ＣＣＲ４、ＣＣＲ５、ＣＣＲ６、ＣＣＲ７、ＣＣＲ８、ＣＣＲ９、ＣＣＲ１０、ＣＸＣＲ１（ＩＬ８Ｒａ）、ＣＸＣＲ２（ＩＬ８Ｒｂ）、ＣＸＣＲ３、ＣＸＣＲ４、ＣＸＣＲ５、ＣＸＣＲ６、ＣＸ３ＣＲ１などが挙げられる。当該例のアミノ酸配列は、図６３に記載される。

【０６３５】

ＴＧＦ－βファミリー受容体の非限定的な例には、トランスフォーミング増殖因子β受容体Ｉ型（ＴＧＦＢＲ１（ＡＬＫ５））、トランスフォーミング増殖因子β受容体ＩＩ型（ＴＧＦＢＲ２（ＭＦＳ２））及びトランスフォーミング増殖因子β受容体ＩＩＩ型（ＴＧＦＢＲ３（β－グリカン））が挙げられる。当該例のアミノ酸配列は、図６４に記載される。

【０６３６】

受容体チロシンキナーゼ

上述のように、二量体化依存性細胞表面受容体の有用な非限定的な例には、例えば、ホモ二量体を形成するＲＴＫ及びヘテロ二量体を形成するＲＴＫを含む、受容体チロシンキナーゼ（ＲＴＫ）が挙げられる。有用なＲＴＫには、例えば、ＭＥＲＴＫ（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００６３３４）、ＬＭＴＫ３（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００１０７３９０３）、ＣＳＦ１Ｒ（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００１２７５６３４）、ＥＧＦＲ（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００５２１９）、ＥＰＨＡ２（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００４４２２）、ＥＰＨＡ１（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００５２２３）、ＥＰＨＡ３（ＲｅｆＳｅｑアクセッ

ション番号ＮＰ＿００５２２４）、ＥＰＨＡ４（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００１２９１４６５）、ＥＰＨＡ５（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００４４３０）、ＥＰＨＡ７（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００４４３１）、ＥＰＨＡ８（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿０６５３８７）、ＥＰＨＢ１（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００４４３２）、ＥＰＨＢ２（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００１２９６１２２）、ＥＰＨＢ３（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００４４３４）、ＥＰＨＢ４（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００４４３５）、ＥＰＨＢ６（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００４４３６）、ＥＲＢＢ２（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００４４３９）、ＥＲＢＢ３（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００１９７３）、ＥＲＢＢ４（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００５２２６）、ＦＧＦＲ１（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿０７５５９８）、ＦＧＦＲ３（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿０００１３３）、ＦＧＦＲ２（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿０００１３２）、ＦＧＦＲ４（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００２００２）、ＬＭＴＫ２（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿０５５７３１）、ＦＬＴ１（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００２０１０）、ＦＬＴ３（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００４１１０）、ＦＬＴ４（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿８９１５５５）、ＡＬＫ（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００４２９５）、ＥＰＨＡ１０（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００１０９２９０９）、ＥＰＨＡ６（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００１２６５２２９）、ＩＧＦ１Ｒ（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿０００８６６）、ＩＮＳＲ（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿０００１９９）、ＩＮＳＲＲ（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿０５５０３０）、ＫＤＲ（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００２２４４）、ＫＩＴ（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿０００２１３）、ＬＴＫ（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００２３３５）、ＭＥＴ（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿０００２３６）、ＭＳＴ１Ｒ（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００２４３８）、ＭＵＳＫ（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００５５８３）、ＮＴＲＫ１（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００２５２０）、ＮＴＲＫ２（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００１０１８０７４）、ＮＴＲＫ３（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００１０１２３３８）、ＲＯＲ１（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００５００３）、ＲＯＲ２（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００４５５１）、ＤＤＲ２（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００１０１４７９６）、ＰＤＧＦＲＡ（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００６１９７）、ＰＤＧＦＲＢ（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００２６００）、ＡＸＬ（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿０６８７１３）、ＰＴＫ７（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００２８１２）、ＲＥＴ（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿０６６１２４）、ＲＯＳ１（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００２９３５）、ＲＹＫ（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００２９４９）、ＴＥＫ（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿０００４５０）、ＴＩＥ１（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００５４１５）、ＴＹＲＯ３（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００６２８４）、ＤＤＲ１（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００１２８４５８３）、ＡＡＴＫ（ＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＰ＿００１０７３８６４）などが含まれるが、これらに限定されない。当該例のアミノ酸配列は、図６５に記載される。

【０６３７】

二量体化対

上述のように、本開示の条件付活性二量体化依存性細胞表面受容体は、概して、二量体化対の第２のメンバーを含む第２の細胞表面受容体ポリペプチドと条件付きで二量体化可能な二量体化対の第１のメンバーを含む細胞表面受容体ポリペプチドを含み得る。したがって、本開示の条件付活性二量体化依存性細胞表面受容体は、核内ホルモン受容体のＬＢＤまたはコレギュレーターペプチドを含む二量体化対のメンバーを含み得る。２つの条件付活性二量体化依存性細胞表面受容体は、一方の条件付活性二量体化依存性細胞表面受容体

が、核内ホルモン受容体のＬＢＤを含む二量体化対の第１のメンバーを含み、他方の条件付活性二量体化依存性細胞表面受容体が、同じ核内ホルモン受容体のコレギュレーターペプチドを含む二量体化対の第２のメンバーを含むシステムとして利用することができる。二量体化対の第１及び第２のメンバーは、二量体化物質（例えば、核内ホルモンまたは核内ホルモンの機能的誘導体もしくはアナログ；本明細書中、「二量体化因子」とも称される）の存在下で、互いに結合し得、２つの条件付活性二量体化依存性細胞表面受容体ポリペプチドの二量体化をもたらし得る。二量体化対の第１のメンバーまたは二量体化対の第２のメンバーは、「二量体化ドメイン」と称されることもある。

【０６３８】

核内ホルモン受容体のリガンド結合ドメインは、上に述べたものを含むがこれらに限定されない、種々の核内ホルモン受容体のいずれかであり得る。好適なコレギュレーターポリペプチドは、完全長の天然核内ホルモンコレギュレーターポリペプチドを含む。好適なコレギュレーターポリペプチドは、天然核内ホルモンコレギュレーターポリペプチドの断片を含む。好適なコレギュレーターポリペプチドは、合成または組み換え核内ホルモンコレギュレーターポリペプチドを含む。好適なコレギュレーターポリペプチドの非限定的な例には、上に述べたものが挙げられる。

【０６３９】

核酸

本開示は、本開示のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む核酸を提供する。単一の核酸分子は、本開示のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドの２つ以上の部分をコードする複数の配列を含み得る。いくつかの場合において、本開示のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドの２つ以上の部分は、複数の個々の核酸分子（例えば、複数の核酸ベクター）にわたって分離され得る。本開示のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む核酸は、いくつかの実施形態において、例えば、組み換え発現ベクターを含む、ＤＮＡであり得る。本開示のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む核酸は、いくつかの実施形態において、ＲＮＡ、例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ合成ＲＮＡであり得る。

【０６４０】

いくつかの場合において、本開示の核酸は、第１の部分のみ、例えば、本開示のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドの第１のポリペプチド鎖のみをコードするヌクレオチド配列を含む。いくつかの場合において、本開示の核酸は、第２の部分のみ、例えば、本開示のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドの第２のポリペプチド鎖のみをコードするヌクレオチド配列を含む。いくつかの場合において、本開示の核酸は、本開示のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドの両方のポリペプチド鎖をコードするヌクレオチド配列を含む。

【０６４１】

いくつかの場合において、本開示の単一の核酸は、本開示の２つ以上の条件付活性ポリペプチドをコードする１つ以上のヌクレオチド配列を含み得る。例えば、いくつかの場合において、本開示の核酸は、二量体化対の第１のメンバーを含む第１の条件付活性ポリペプチドと、二量体化対の第２のメンバーを含む第２の条件付活性ポリペプチドとをコードし得る。いくつかの実施形態において、本開示の核酸は、二量体化対の第１のメンバーを含む第１の条件付活性二量体化依存性細胞表面受容体と、二量体化対の第２のメンバーを含む第２の条件付活性二量体化依存性細胞表面受容体とをコードする１つまたは複数の配列を含み得る。いくつかの実施形態において、２つの条件付活性二量体化依存性細胞表面受容体は、それぞれ二量体化対の半分を含有するが、別々の核酸上に存在する配列によってコードされてもよい。

【０６４２】

いくつかの場合において、当該核酸は、例えば、哺乳動物細胞における、本開示のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドの産生を提供する。他の場合において、当該核酸は、ヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドをコードする核酸の増幅を提供する。

【０６４３】

本開示のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列は、転写制御要素、例えば、プロモーター及びエンハンサーなどに機能的に連結され得る。いくつかの場合において、ヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドをコードする核酸は、目的とする特定の細胞種での発現のために、組織特異的プロモーターに機能的に連結される。例えば、ヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドは、１つ以上の免疫細胞種における特異的発現のために、免疫細胞特異的プロモーターに機能的に連結され得る。他の場合において、ヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドは、例えば、ユビキタスプロモーター、構成的プロモーター、異種プロモーター、制御性プロモーター（例えば、誘導性プロモーター、可逆的プロモーターなど）などを含む、一般的な（すなわち、非免疫細胞特異的）プロモーターに機能的に連結され得る。

【０６４４】

一般的なプロモーター

好適なプロモーター及びエンハンサーの要素は、当該技術分野において知られている。細菌細胞における発現の場合、好適なプロモーターには、ｌａｃＩ、ｌａｃＺ、Ｔ３、Ｔ７、ｇｐｔ、λＰ及びｔｒｃが含まれるが、これらに限定されない。真核細胞における発現の場合、好適なプロモーターには、サイトメガロウイルス前初期プロモーター、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼプロモーター、初期及び後期ＳＶ４０プロモーター、レトロウイルス由来の長い末端リピート中に存在するプロモーター、マウスメタロチオネインＩプロモーター、ならびに当該技術分野において既知の様々なプロモーターが含まれるが、これらに限定されない。

【０６４５】

原核生物宿主細胞での使用に好適なプロモーターには、バクテリオファージＴ７ ＲＮＡポリメラーゼプロモーター；ｔｒｐプロモーター；ｌａｃオペロンプロモーター；ハイブリッドプロモーター、例えば、ｌａｃ／ｔａｃハイブリッドプロモーター、ｔａｃ／ｔｒｃハイブリッドプロモーター、ｔｒｐ／ｌａｃプロモーター、Ｔ７／ｌａｃプロモーター；ｔｒｃプロモーター；ｔａｃプロモーターなど；ａｒａＢＡＤプロモーター；ｉｎ ｖｉｖｏ調節プロモーター、例えば、ｓｓａＧプロモーターまたは関連するプロモーター（例えば、米国特許出願公開第２００４０１３１６３７号参照）、ｐａｇＣプロモーター（Ｐｕｌｋｋｉｎｅｎ ａｎｄ Ｍｉｌｌｅｒ，Ｊ．Ｂａｃｔｅｒｉｏｌ．，１９９１：１７３（１）：８６－９３；Ａｌｐｕｃｈｅ－Ａｒａｎｄａ ｅｔ ａｌ．，ＰＮＡＳ，１９９２；８９（２１）：１００７９－８３）、ｎｉｒＢプロモーター（Ｈａｒｂｏｒｎｅ ｅｔ ａｌ．（１９９２）Ｍｏｌ．Ｍｉｃｒｏ．６：２８０５－２８１３）及び同等物（例えば、Ｄｕｎｓｔａｎ ｅｔ ａｌ．（１９９９）Ｉｎｆｅｃｔ．Ｉｍｍｕｎ．６７：５１３３－５１４１；ＭｃＫｅｌｖｉｅ ｅｔ ａｌ．（２００４）Ｖａｃｃｉｎｅ ２２：３２４３－３２５５、及びＣｈａｔｆｉｅｌｄ ｅｔ ａｌ．（１９９２）Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１０：８８８－８９２参照）；シグマ７０プロモーター、例えば、コンセンサスシグマ７０プロモーター（例えば、ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＡＸ７９８９８０、ＡＸ７９８９６１及びＡＸ７９８１８３参照）；静止期プロモーター、例えば、ｄｐｓプロモーター、ｓｐｖプロモーターなど；病原性アイランドＳＰＩ－２に由来するプロモーター（例えば、ＷＯ９６／１７９５１参照）；ａｃｔＡプロモーター（例えば、Ｓｈｅｔｒｏｎ－Ｒａｍａ ｅｔ ａｌ．（２００２）Ｉｎｆｅｃｔ．Ｉｍｍｕｎ．７０：１０８７－１０９６参照；ｒｐｓＭプロモーター（例えば、Ｖａｌｄｉｖｉａ ａｎｄ Ｆａｌｋｏｗ（１９９６）．Ｍｏｌ．Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ．２２：３６７参照）；ｔｅｔプロモーター（例えば、Ｈｉｌｌｅｎ，Ｗ．ａｎｄ Ｗｉｓｓｍａｎｎ，Ａ．（１９８９）Ｉｎ Ｓａｅｎｇｅｒ，Ｗ．ａｎｄ Ｈｅｉｎｅｍａｎｎ，Ｕ．（ｅｄｓ），Ｔｏｐｉｃｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｐｒｏｔｅｉｎ－Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎ．Ｍａｃｍｉｌｌａｎ，Ｌｏｎｄｏｎ，ＵＫ，Ｖｏｌ．１０，ｐｐ．１４３－１６２参照）；ＳＰ６プロモーター（例えば、Ｍｅｌｔｏｎ ｅｔ ａｌ．（１９８４）Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１２：７０３５）などが含まれるが、これらに限定されない。大腸菌（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ）など

の原核生物での使用に好適な強いプロモーターには、Ｔｒｃ、Ｔａｃ、Ｔ５、Ｔ７及びＰλが含まれるが、これらに限定されない。細菌宿主細胞での使用のためのオペレーターの非限定的な例には、ラクトースプロモーターオペレーター（ＬａｃＩリプレッサータンパク質は、ラクトースと接触すると立体構造を変え、これにより、ＬａｃＩリプレッサータンパク質がオペレーターに結合することを妨げる）、トリプトファンプロモーターオペレーター（ＴｒｐＲリプレッサータンパク質は、トリプトファンと接触すると、オペレーターに結合する立体構造を取り、トリプトファンの非存在下では、ＴｒｐＲリプレッサータンパク質は、オペレーターに結合しない立体構造を有する）及びｔａｃプロモーターオペレーター（例えば、ｄｅＢｏｅｒ　ｅｔ　ａｌ．（１９８３）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．８０：２１－２５参照）が挙げられる。

【０６４６】

好適な可逆的プロモーターは、可逆的誘導性プロモーターを含め、当該技術分野において知られている。そのような可逆的プロモーターは、多くの生物、例えば、真核生物及び原核生物から単離され得、これらに由来し得る。第１の生物に由来する可逆的プロモーターを第２の生物で使用するために改変すること（例えば、第１の原核生物及び第２の真核生物、第１の真核生物及び第２の原核生物など）は、当該技術分野においてよく知られている。そのような可逆的プロモーター、及びそのような可逆的プロモーターをベースにするが、追加の制御タンパク質も含むシステムには、アルコール調節プロモーター（例えば、アルコールデヒドロゲナーゼＩ（ａｌｃＡ）遺伝子プロモーター、アルコールトランス活性化因子タンパク質（ＡｌｃＲ）に応答するプロモーターなど）、テトラサイクリン調節プロモーター（例えば、Ｔｅｔ活性化因子、ＴｅｔＯＮ、ＴｅｔＯＦＦなどを含むプロモーターシステム）、ステロイド調節プロモーター（例えば、ラットグルココルチコイド受容体プロモーターシステム、ヒトエストロゲン受容体プロモーターシステム、レチノイドプロモーターシステム、甲状腺プロモーターシステム、エクジソンプロモーターシステム、ミフェプリストンプロモーターシステムなど）、金属調節プロモーター（例えば、メタロチオネインプロモーターシステムなど）、病因関連調節プロモーター（例えば、サリチル酸調節プロモーター、エチレン調節プロモーター、ベンゾチアジアゾール調節プロモーターなど）、温度調節プロモーター（例えば、ヒートショック誘導性プロモーター（例えば、ＨＳＰ－７０、ＨＳＰ－９０、ダイズヒートショックプロモーターなど）、光調節プロモーター、合成誘導性プロモーターなどが含まれるが、これらに限定されない。

【０６４７】

いくつかの実施形態において、例えば、酵母細胞における発現のための好適なプロモーターは、ＡＤＨ１プロモーター、ＰＧＫ１プロモーター、ＥＮＯプロモーター、ＰＹＫ１プロモーターなどの構成的プロモーター、またはＧＡＬ１プロモーター、ＧＡＬ１０プロモーター、ＡＤＨ２プロモーター、ＰＨＯ５プロモーター、ＣＵＰ１プロモーター、ＧＡＬ７プロモーター、ＭＥＴ２５プロモーター、ＭＥＴ３プロモーター、ＣＹＣ１プロモーター、ＨＩＳ３プロモーター、ＡＤＨ１プロモーター、ＰＧＫプロモーター、ＧＡＰＤＨプロモーター、ＡＤＣ１プロモーター、ＴＲＰ１プロモーター、ＵＲＡ３プロモーター、ＬＥＵ２プロモーター、ＥＮＯプロモーター、ＴＰ１プロモーター及びＡＯＸ１（例えば、ピキア属における使用）などの制御性プロモーターである。適切なベクター及びプロモーターの選択は、十分に当業者の技術レベルの範囲内である。

【０６４８】

免疫細胞プロモーター

いくつかの場合において、本開示の核酸は、限定するものではないが、リンパ球、造血幹細胞及び／またはその子孫（すなわち、免疫細胞子孫）などを含む、１つ以上の免疫細胞種で発現される免疫細胞特異的プロモーターを含む。任意の簡便かつ適切な免疫細胞特異的遺伝子プロモーターが本開示の核酸において有用であり得る。いくつかの場合において、本開示の核酸の免疫細胞特異的プロモーターは、Ｔ細胞特異的プロモーターであり得る。いくつかの場合において、本開示の核酸の免疫細胞特異的プロモーターは、軽鎖及び／または重鎖免疫グロブリン遺伝子プロモーターであり得、１つ以上の関連するエンハンサ

ー要素を含んでもよいし、含まなくてもよい。
【０６４９】
いくつかの場合において、本開示の核酸の免疫細胞特異的プロモーターは、Ｂ２９遺伝子プロモーター、ＣＤ１４遺伝子プロモーター、ＣＤ４３遺伝子プロモーター、ＣＤ４５遺伝子プロモーター、ＣＤ６８遺伝子プロモーター、ＩＦＮ－β遺伝子プロモーター、ＷＡＳＰ遺伝子プロモーター、Ｔ細胞受容体β鎖遺伝子プロモーター、Ｖ９γ（ＴＲＧＶ９）遺伝子プロモーター、Ｖ２δ（ＴＲＤＶ２）遺伝子プロモーターなどのプロモーターであり得る。
【０６５０】
いくつかの場合において、本開示の核酸の免疫細胞特異的プロモーターは、免疫細胞で発現されるウイルスプロモーターであり得る。したがって、いくつかの場合において、本開示の核酸において有用なウイルスプロモーターには、免疫細胞ウイルスに由来するウイルスプロモーターが含まれ、例えば、レンチウイルスプロモーター（例えば、ＨＩＶ、ＳＩＶ、ＦＩＶ、ＥＩＡＶまたはビスナプロモーター）（例えば、ＬＴＲプロモーターなどを含む）、レトロウイルス科プロモーター（例えば、ＨＴＬＶ－Ｉプロモーター、ＨＴＬＶ－ＩＩプロモーターなどを含む）などが含まれるが、これらに限定されない。
【０６５１】
いくつかの場合において、プロモーターは、ＣＤ８細胞特異的プロモーター、ＣＤ４細胞特異的プロモーター、好中球特異的プロモーターまたはＮＫ特異的プロモーターである。例えば、ＣＤ４遺伝子プロモーターを使用することができ、例えば、Ｓａｌｍｏｎ ｅｔ ａｌ．（１９９３）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：７７３９、及びＭａｒｏｄｏｎ ｅｔ ａｌ．（２００３）Ｂｌｏｏｄ １０１：３４１６を参照されたい。別の例として、ＣＤ８遺伝子プロモーターを使用することができる。ＮＫ細胞特異的発現は、Ｎｃｒ１（ｐ４６）プロモーターの使用によって達成することができ、例えば、Ｅｃｋｅｌｈａｒｔ ｅｔ ａｌ．（２０１１）Ｂｌｏｏｄ １１７：１５６５を参照されたい。
【０６５２】
更なる核酸要素、構築物及びその使用
いくつかの場合において、好適なプロモーターを含有する遺伝子座または構築物または導入遺伝子は、誘導性システムの誘導によって不可逆的に切り替えられる。不可逆的切り替えの誘導に好適なシステムは、当該技術分野においてよく知られている。例えば、不可逆的切り替えの誘導は、Ｃｒｅ－ｌｏｘ媒介組み換えを利用することができる（例えば、Ｆｕｈｒｍａｎｎ－Ｂｅｎｚａｋｅｉｎ，ｅｔ ａｌ．，ＰＮＡＳ（２０００）２８：ｅ９９参照；当該開示を参照により本明細書に援用する）。当業者に知られているリコンビナーゼ、エンドヌクレアーゼ、リガーゼ、組み換え部位などの任意の好適な組み合わせを、不可逆に的切り替え可能なプロモーターの作製に使用することができる。本明細書に別途記載される、部位特異的組み換えを実施するための方法、機序及び要件は不可逆的切り替えプロモーターの作製に有用であり、また当該技術分野においてよく知られている。例えば、Ｇｒｉｎｄｌｅｙ ｅｔ ａｌ．（２００６）Ａｎｎｕａｌ Ｒｅｖｉｅｗ ｏｆ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，５６７－６０５及びＴｒｏｐｐ（２０１２）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ（Ｊｏｎｅｓ＆Ｂａｒｔｌｅｔｔ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，Ｓｕｄｂｕｒｙ，ＭＡ）（これらの開示を参照により本明細書に援用する）を参照されたい。
【０６５３】
当該ヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列は、発現ベクター及び／またはクローニングベクター中に存在し得る。当該ヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドが２つ以上の別個のポリペプチドの間で分割される場合、２つ以上のポリペプチドをコードするヌクレオチド配列は、同じまたは別個のベクター中にクローニングされ得る。発現ベクターは、選択マーカー、複製起点、ならびに複製及び／またはベクターの維持を提供する他の特徴を含み得る。好適な発現ベクターには、例えば、プラスミド、ウイルスベクターなどが含まれる。

【０６５４】
多数の好適なベクター及びプロモーターが当業者に知られており、多くは、当該組み換え構築物を作製するのに、商業的に入手可能である。次のベクターを例として記載する。細菌：ｐＢｓ、ファージスクリプト、ＰｓｉＸ１７４、ｐＢｌｕｅｓｃｒｉｐｔＳＫ、ｐＢｓＫＳ、ｐＮＨ８ａ、ｐＮＨ１６ａ、ｐＮＨ１８ａ、ｐＮＨ４６ａ（Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ（Ｌａ Ｊｏｌｌａ，Ｃａｌｉｆ．，ＵＳＡ））；ｐＴｒｃ９９Ａ、ｐＫＫ２２３－３、ｐＫＫ２３３－３、ｐＤＲ５４０及びｐＲＩＴ５（Ｐｈａｒｍａｃｉａ（Ｕｐｐｓａｌａ，Ｓｗｅｄｅｎ））。真核生物：ｐＷＬｎｅｏ、ｐＳＶ２ｃａｔ、ｐＯＧ４４、ＰＸＲ１、ｐＳＧ（Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ）ｐＳＶＫ３、ｐＢＰＶ、ｐＭＳＧ及びｐＳＶＬ（Ｐｈａｒｍａｃｉａ）。

【０６５５】
発現ベクターは、一般に、プロモーター配列の近くに位置する簡便な制限部位を有し、異種タンパク質をコードする核酸配列の挿入をもたらす。発現宿主において機能する選択マーカーが存在してもよい。好適な発現ベクターには、ウイルスベクター（例えば、ワクシニアウイルス、ポリオウイルス、アデノウイルスをベースにするウイルスベクター（例えば、Ｌｉ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｖｅｓｔ Ｏｐｔｈａｌｍｏｌ Ｖｉｓ Ｓｃｉ ３５：２５４３ ２５４９，１９９４；Ｂｏｒｒａｓ ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ ６：５１５５２４，１９９９；Ｌｉ ａｎｄ Ｄａｖｉｄｓｏｎ，ＰＮＡＳ ９２：７７００ ７７０４，１９９５；Ｓａｋａｍｏｔｏ ｅｔ ａｌ．，Ｈ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ ５：１０８８１０９７，１９９９；ＷＯ９４／１２６４９、ＷＯ９３／０３７６９、ＷＯ９３／１９１９１、ＷＯ９４／２８９３８、ＷＯ９５／１１９８４及びＷＯ９５／００６５５参照）、アデノ随伴ウイルス（例えば、Ａｌｉ ｅｔ ａｌ．，Ｈｕｍ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ ９：８１ ８６，１９９８、Ｆｌａｎｎｅｒｙ ｅｔ ａｌ．，ＰＮＡＳ ９４：６９１６ ６９２１，１９９７；Ｂｅｎｎｅｔｔ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｖｅｓｔ Ｏｐｔｈａｌｍｏｌ Ｖｉｓ Ｓｃｉ ３８：２８５７ ２８６３，１９９７；Ｊｏｍａｒｙ ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ ４：６８３ ６９０，１９９７、Ｒｏｌｌｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｈｕｍ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ １０：６４１ ６４８，１９９９；Ａｌｉ ｅｔ ａｌ．，Ｈｕｍ Ｍｏｌ Ｇｅｎｅｔ ５：５９１ ５９４，１９９６；Ｓｒｉｖａｓｔａｖａ ＷＯ９３／０９２３９、Ｓａｍｕｌｓｋｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｖｉｒ．（１９８９）６３：３８２２－３８２８；Ｍｅｎｄｅｌｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｖｉｒｏｌ．（１９８８）１６６：１５４－１６５、及びＦｌｏｔｔｅ ｅｔ ａｌ．，ＰＮＡＳ（１９９３）９０：１０６１３－１０６１７参照）、ＳＶ４０、単純ヘルペスウイルス、ヒト免疫不全ウイルス（例えば、Ｍｉｙｏｓｈｉ ｅｔ ａｌ．，ＰＮＡＳ ９４：１０３１９ ２３，１９９７；Ｔａｋａｈａｓｈｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｖｉｒｏｌ ７３：７８１２ ７８１６，１９９９参照）；レトロウイルスベクター（例えば、マウス白血病ウイルス、脾臓壊死ウイルス、ならびにラウス肉腫ウイルス、Ｈａｒｖｅｙ肉腫ウイルス、トリ白血病ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、骨髄増殖性肉腫ウイルス及び乳腺腫瘍ウイルスなどのレトロウイルスに由来するベクター）などが含まれるが、これらに限定されない。

【０６５６】
上述のように、いくつかの実施形態において、本開示のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む核酸は、いくつかの実施形態において、ＲＮＡ、例えば、ｉｎ ｖｉｔｒｏ合成ＲＮＡであり得る。ＲＮＡのｉｎ ｖｉｔｒｏ合成の方法は、当該技術分野において知られており任意の既知の方法を使用して、本開示のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドの第１及び／または第２のポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むＲＮＡを合成することができる。ＲＮＡを宿主細胞に導入するための方法は、当該技術分野において知られている。例えば、Ｚｈａｏ ｅｔ ａｌ．（２０１０）Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．１５：９０５３を参照されたい。本開示のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドの第１及び／または第２のポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むＲＮＡを宿主細胞に導入することは、ｉｎ ｖｉｔｒｏまたはｅｘ ｖｉｖｏまたはｉｎ ｖｉｖｏで実施することができる。例えば、本開示のヘテロ二量体条件付活性ポリペ

プチドの第１及び／または第２のポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むＲＮＡを用いて、宿主細胞（例えば、ＮＫ細胞、細胞傷害性Ｔリンパ球など）のエレクトロポレーションをｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｅｘ　ｖｉｖｏで行うことができる。

【０６５７】

細胞

本開示は、本開示のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドを生成するように遺伝子改変された哺乳動物細胞を提供する。

【０６５８】

好適な哺乳動物細胞には、初代細胞及び不死化細胞株が含まれる。好適な哺乳動物細胞株には、ヒト細胞株、非ヒト霊長類細胞株、げっ歯類（例えば、マウス、ラット）細胞株などが含まれる。好適な哺乳動物細胞株には、ＨｅＬａ細胞（例えば、米国培養細胞系統保存機関（ＡＴＣＣ）番号ＣＣＬ－２）、ＣＨＯ細胞（例えば、ＡＴＣＣ番号ＣＲＬ９６１８、ＣＣＬ６１、ＣＲＬ９０９６）、２９３細胞（例えば、ＡＴＣＣ番号ＣＲＬ－１５７３）、Ｖｅｒｏ細胞、ＮＩＨ　３Ｔ３細胞（例えば、ＡＴＣＣ番号ＣＲＬ－１６５８）、Ｈｕｈ－７細胞、ＢＨＫ細胞（例えば、ＡＴＣＣ番号ＣＣＬ１０）、ＰＣ１２細胞（ＡＴＣＣ番号ＣＲＬ１７２１）、ＣＯＳ細胞、ＣＯＳ－７細胞（ＡＴＣＣ番号ＣＲＬ１６５１）、ＲＡＴ１細胞、マウスＬ細胞（ＡＴＣＣ番号ＣＣＬＩ．３）、ヒト胎児腎細胞（ＨＥＫ）（ＡＴＣＣ番号ＣＲＬ１５７３）、ＨＬＨｅｐＧ２細胞、Ｈｕｔ－７８、Ｊｕｒｋａｔ、ＨＬ－６０、ＮＫ細胞株（例えば、ＮＫＬ、ＮＫ９２及びＹＴＳ）などが含まれるが、これらに限定されない。

【０６５９】

いくつかの場合において、好適な細胞には、Ｔｈｅｍｅｌｉ　ｅｔ　ａｌ．Ｃｅｌｌ　Ｓｔｅｍ　Ｃｅｌｌ．２０１５　Ａｐｒ　２；１６（４）：３５７－６６（当該開示の全体を参照により本明細書に援用する）に記載されているものが含まれる。

【０６６０】

いくつかの場合において、細胞は、不死化細胞株ではなく、個体から得られた細胞（例えば、初代細胞）である。例えば、いくつかの場合において、細胞は、個体から得られた免疫細胞、免疫細胞の前駆細胞または免疫幹細胞である。一例として、細胞は、個体から得られたＴリンパ球またはその前駆細胞である。別の例として、細胞は、個体から得られた細胞傷害性細胞またはその前駆細胞である。別の例として、細胞は、個体から得られた幹細胞または前駆細胞である。

【０６６１】

有用性

本開示のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドは、様々な研究及び治療法に有用であり、これらについて本明細書で提供される。

【０６６２】

いくつかの場合において、本開示のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドが、本開示のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチド中に存在するときには個別には活性を示さないが、ヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドのＬＢＤのコレギュレーターペプチドへの結合を誘導する二量体化物質の存在下では活性を示す、第１の異種ポリペプチド及び第２の異種ポリペプチドを含む場合、本開示は、活性を活性化させる方法を提供する。したがって、例えば、本開示は、ポリペプチドを活性化させる（ポリペプチドの活性を誘導する）方法であって、本開示のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドを二量体化物質と接触させることを含み、ポリペプチドは、ヘテロ二量体ポリペプチド中に、第１の異種ポリペプチド及び第２の異種ポリペプチドとして存在し、第１の異種ポリペプチド及び第２の異種ポリペプチドは、本開示のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチド中に存在しているときに個別には活性を示さないが、二量体化物質の存在下では活性を示す、方法を提供する。誘導される活性は、第１の異種ポリペプチド及び第２の異種ポリペプチドの性質に依存する。例えば、第１の異種ポリペプチドと第２の異種ポリペプチドがそれぞれ受容体と共受容体である場合、活性は、受容体の共受容体への結合、または受容体の共受容体への結合から生じる下

流の活性であり得る。いくつかの場合において、本開示のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドを接触させることは、ｉｎ ｖｉｔｒｏで生じ、本開示のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドは細胞中に存在しない。いくつかの場合において、本開示のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドを接触させることは、ｉｎ ｖｉｔｒｏの細胞で生じ、本開示のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドは細胞中に存在する。いくつかの場合において、本開示のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドを接触させることは、ｉｎ ｖｉｖｏの細胞で生じ、本開示のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドは細胞中に存在する。

【０６６３】

細胞の活性を調節するための方法

本開示は、細胞の活性を調節（活性化、抑制化）するための方法を提供する。方法は、概して、本開示のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドを発現する細胞を二量体化物質と接触させることを伴う。いくつかの場合において、方法は、本開示のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドを発現する細胞を二量体化物質及び第２の物質（例えば、抗原）と接触させることを伴う。

【０６６４】

免疫細胞を活性化する方法

本開示は、免疫細胞を活性化する方法を提供し、免疫細胞は、本開示のオンスイッチＣＡＲを発現する。本開示は、ｉｎ ｖｉｔｒｏ、ｉｎ ｖｉｖｏ、またはｅｘ ｖｉｖｏで免疫細胞を活性化する方法を提供する。方法は、概して、免疫細胞を（ｉｎ ｖｉｔｒｏ、ｉｎ ｖｉｖｏ、またはｅｘ ｖｉｖｏで）二量体化物質及び抗原と接触させることを伴い、免疫細胞は、本開示のヘテロ二量体条件付活性ＣＡＲを生成するように遺伝子改変されている。ヘテロ二量体条件付活性ＣＡＲは、二量体化物質及び抗原の存在下で二量体化し、免疫細胞を活性化し、これにより、活性化された免疫細胞をもたらす。免疫細胞には、例えば、細胞障害性Ｔリンパ球、ＮＫ細胞、ＣＤ４＋Ｔ細胞、制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）などが含まれる。

【０６６５】

遺伝子改変された免疫細胞（例えば、Ｔリンパ球、ＮＫ細胞）を二量体化物質及び特異的結合対の第２のメンバー（例えば、抗原、リガンド、受容体）と接触させることは、免疫細胞によるサイトカイン産生を、特異的結合対の第２のメンバー及び／または二量体化物質の非存在下で免疫細胞によって産生されるサイトカインの量と比較して、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約７５％、少なくとも約２倍、少なくとも約２．５倍、少なくとも約５倍、少なくとも約１０倍、または１０倍を超えて増加させ得る。産生が増加し得るサイトカインには、ＩＬ－２及びＩＦＮ－γが含まれるが、これらに限定されない。

【０６６６】

遺伝子改変された免疫細胞（例えば、Ｔリンパ球、ＮＫ細胞）を二量体化物質及び抗原と接触させることは、免疫細胞によるサイトカインの産生を、抗原及び／または二量体化物質の非存在下で免疫細胞によって産生されるサイトカインの量と比較して、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約７５％、少なくとも約２倍、少なくとも約２．５倍、少なくとも約５倍、少なくとも約１０倍、または１０倍を超えて増加させ得る。産生が増加し得るサイトカインには、ＩＬ－２及びＩＦＮ－γが含まれるが、これらに限定されない。

【０６６７】

遺伝子改変された細胞傷害性細胞（例えば、細胞傷害性Ｔリンパ球）を二量体化物質及び特異的結合対の第２のメンバー（例えば、抗原、リガンド、受容体）と接触させることは、細胞傷害性細胞の細胞傷害活性を、二量体化物質の非存在下における細胞傷害性細胞の細胞傷害活性と比較して、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０

％、少なくとも約７５％、少なくとも約２倍、少なくとも約２．５倍、少なくとも約５倍、少なくとも約１０倍、または１０倍を超えて増加させ得る。

【０６６８】

遺伝子改変された細胞傷害性細胞（例えば、細胞傷害性Ｔリンパ球）を二量体化物質及び抗原と接触させることは、細胞傷害性細胞の細胞傷害活性を、二量体化物質の非存在下における細胞傷害性細胞の細胞傷害活性と比較して、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約７５％、少なくとも約２倍、少なくとも約２．５倍、少なくとも約５倍、少なくとも約１０倍、または１０倍を超えて増加させ得る。

【０６６９】

他の実施形態において、遺伝子改変された宿主細胞を二量体化物質及び抗原と接触させることにより、例えば、宿主免疫細胞に応じて、細胞増殖、細胞生存、細胞死などが増加または減少し得る。

【０６７０】

本開示は、条件付きで活性化可能な細胞をもたらす方法を提供する。方法は、概して、本開示のヘテロ二量体条件付活性ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列を含む発現ベクターまたはＲＮＡ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写ＲＮＡ）を用いて哺乳動物細胞を遺伝子改変することを伴う。遺伝子改変された細胞は、ａ）ＣＡＲの第１のポリペプチドが結合する抗原、及びｂ）二量体化因子（二量体化物質）の存在下で、条件付きで活性化可能である。遺伝子改変は、ｉｎ　ｖｉｖｏ、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ、またはｅｘ　ｖｉｖｏで実施することができる。細胞は、免疫細胞（例えば、Ｔリンパ球またはＮＫ細胞）、幹細胞、前駆細胞などであり得る。

【０６７１】

いくつかの場合において、遺伝子改変は、ｅｘ　ｖｉｖｏで実施される。例えば、個体からＴリンパ球、幹細胞またはＮＫ細胞が得られ、個体から得られた細胞は、本開示のＣＡＲを発現するように遺伝子改変される。遺伝子改変された細胞は、ａ）ＣＡＲの第１のポリペプチドが結合する抗原、及びｂ）二量体化因子の存在下で、条件付きで活性化可能である。いくつかの場合において、遺伝子改変された細胞は、ｅｘ　ｖｉｖｏで活性化される。他の場合において、遺伝子改変された細胞は、個体（例えば、当該細胞を得た個体）に導入され、遺伝子改変された細胞は、例えば、個体に二量体化因子を投与することによって、ｉｎ　ｖｉｖｏで活性化される。例えば、抗原が個体の細胞の表面上に存在する場合、抗原を投与する必要はない。遺伝子改変された細胞は、個体の細胞の表面上に存在する抗原と接触し、二量体化因子を個体に投与すると、遺伝子改変された細胞が活性化される。例えば、遺伝子改変された細胞がＴリンパ球である場合、遺伝子改変された細胞は、細胞表面上にＣＡＲが結合する抗原を提示する細胞に対して、細胞傷害性を示し得る。

【０６７２】

免疫細胞の活性化を抑制する方法

本開示は、免疫細胞活性化を抑制する方法を提供し、かかる方法は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ、ｉｎ　ｖｉｖｏ、またはｅｘ　ｖｉｖｏで適用可能である。方法は、概して、免疫細胞（ｉｎ　ｖｉｔｒｏ、ｉｎ　ｖｉｖｏ、またはｅｘ　ｖｉｖｏで）を二量体化因子と接触させることを伴い、免疫細胞は、本開示のヘテロマー条件付抑制可能合成ＩＣＲを生成するように遺伝子改変される。ヘテロマー条件付抑制可能ＩＣＲは、二量体化因子の存在下で二量体化し、免疫細胞の活性化を抑制し、これにより、抑制された免疫細胞をもたらす。免疫細胞には、例えば、細胞障害性Ｔリンパ球、ＮＫ細胞、ＣＤ４＋Ｔ細胞、制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）などが含まれる。

【０６７３】

遺伝子改変された免疫細胞（例えば、Ｔリンパ球、ＮＫ細胞）を二量体化物質と接触させることは、免疫細胞によるリンパ球細胞表面抗原の発現、例えば、免疫細胞活性化、Ｔ細胞活性化を示す細胞表面抗原などの発現を、二量体化物質の非存在下で活性化免疫細胞によって発現される細胞表面抗原の量と比較して、少なくとも約１０％、少なくとも約１５

％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約７５％、少なくとも約２倍、少なくとも約２．５倍、少なくとも約５倍、少なくとも約１０倍、または１０倍を超えて抑制し得る。産生が抑制され得るリンパ球細胞表面抗原には、例えば、ＣＤ６９が含まれるが、これらに限定されない。

【０６７４】

遺伝子改変された免疫細胞（例えば、Ｔリンパ球、ＮＫ細胞）を二量体化物質と接触させることは、免疫細胞によるサイトカインの産生を、二量体化物質の非存在下で活性化免疫細胞によって産生されるサイトカインの量と比較して、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約７５％、少なくとも約２倍、少なくとも約２．５倍、少なくとも約５倍、少なくとも約１０倍、または１０倍を超えて抑制し得る。産生が抑制され得るサイトカインには、ＩＬ－２及びＩＦＮ－γが含まれるが、これらに限定されない。

【０６７５】

製剤、用量及び投与経路

上に論じたように、本開示の治療法は、有効量の二量体化因子物質を、それを必要とする個体に投与することを伴い、また抗原の投与も伴い得る。

【０６７６】

二量体化因子物質の「有効量」は、いくつかの場合において、１以上の用量がそれを必要とする個体に投与されたとき、当該ＣＡＲを発現するＴリンパ球の細胞傷害活性のレベルを、二量体化因子物質の非存在下におけるＴリンパ球の細胞傷害活性と比較して、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約７５％、少なくとも約２倍、少なくとも約２．５倍、少なくとも約５倍、少なくとも約１０倍、または１０倍を超えて増加させる量である。

【０６７７】

二量体化因子物質の「有効量」は、いくつかの場合において、１以上の用量がそれを必要とする個体に投与されたとき、当該ＣＡＲを発現するＮＫ細胞の細胞傷害活性のレベルを、二量体化物質の非存在下におけるＮＫ細胞の細胞傷害活性と比較して、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約７５％、少なくとも約２倍、少なくとも約２．５倍、少なくとも約５倍、少なくとも約１０倍、または１０倍を超えて増加させる量である。

【０６７８】

二量体化因子物質の「有効量」は、いくつかの場合において、１以上の用量がそれを必要とする個体に投与されたとき、二量体化物質の非存在下におけるがん細胞の数及び／または腫瘍量と比較して、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約７５％、または７５％を超えて、個体におけるがん細胞の数を減少させ、かつ／または個体における腫瘍量を減少させる量である。

【０６７９】

いくつかの実施形態において、二量体化因子の有効量は、１以上の用量が単独（例えば、単剤療法）、または１つ以上の追加の治療薬との組み合わせ（例えば、併用療法）で投与されたとき、腫瘍成長速度、がん細胞数及び腫瘍量のうちの１つ以上を、二量体化因子での治療が行われない状態での腫瘍成長速度、がん細胞数または腫瘍量と比較して、少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％またはそれを超えて減少させるのに有効な量である。

【０６８０】
製剤
当該方法において、二量体化因子は、所望の治療効果または診断効果をもたらすことのできる任意の簡便な手段を使用して、宿主に投与することができる。したがって、二量体化因子は、治療的投与のための様々な製剤に組み込むことができる。より具体的には、二量体化因子は、適切な薬学的に許容される担体または希釈剤との組み合わせにより医薬組成物に製剤化することができ、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、軟膏剤、液剤、坐剤、注射剤、吸入剤及びエアゾール剤などの固体、半固体、液体または気体形態の調製物に製剤化され得る。
【０６８１】
医薬品の剤形において、二量体化因子は、その薬学的に許容される塩の形態で投与されてもよいし、単独または適切な会合形態で、及び他の薬学的に活性な化合物との組み合わせで使用することもできる。以下の方法及び賦形剤は、単なる例示であり、決して限定的なものではない。
【０６８２】
好適な賦形剤ビヒクルは、例えば、水、生理食塩水、ブドウ糖、グリセロール、エタノールなど及びこれらの組み合わせである。加えて、所望により、ビヒクルは、湿潤剤もしくは乳化剤またはｐＨ緩衝剤などの少量の補助物質を含有してもよい。そのような剤形を調製する実際の方法は、当業者にはよく知られており、または明白であろう。例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ'ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐｅｎｎｓｙｌｖａｎｉａ，１７ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，１９８５を参照されたい。投与される組成物または製剤は、任意の事象において、治療がなされる対象において所望の状態を達成するのに十分な量の二量体化因子を含有し得る。
【０６８３】
ビヒクル、補助剤、担体または希釈剤などの薬学的に許容される賦形剤は、一般に容易に入手可能である。更に、ｐＨ調整剤及び緩衝剤、等張化剤、安定剤、湿潤剤などの薬学的に許容される補助物質も一般に容易に入手可能である。
【０６８４】
経口用調製物の場合、二量体化因子は、単独で、または適切な添加剤、例えば、ラクトース、マンニトール、トウモロコシデンプンまたはジャガイモデンプンなどの従来の添加剤；結晶性セルロース、セルロース誘導体、アラビアゴム、トウモロコシデンプンまたはゼラチンなどの結合剤；トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプンまたはカルボキシメチルセルロースナトリウムなどの崩壊剤；タルクまたはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤；ならびに、所望により、希釈剤、緩衝剤、湿潤剤、保存剤及び矯味剤と組み合わせて使用して、錠剤、散剤、顆粒剤またはカプセル剤を作製することができる。
【０６８５】
二量体化因子は、水性溶媒、または植物油もしくは他の類似の油、合成脂肪酸グリセリド、高級脂肪酸のエステルもしくはプロピレングリコールなどの非水性溶媒中で、所望により、可溶化剤、等張化剤、懸濁化剤、乳化剤、安定剤及び保存剤などの従来の添加剤とともに、二量体化物質を溶解、懸濁または乳化することによって、注射用調製物に製剤化することができる。
【０６８６】
二量体化因子を含む医薬組成物は、所望の純度を有する二量体化因子を、任意選択の生理学的に許容される担体、賦形剤、安定剤、界面活性剤、緩衝剤及び／または等張化剤と混合することによって調製される。許容可能な担体、賦形剤及び／または安定剤は、使用される用量及び濃度で、レシピエントに対して無毒であり、リン酸、クエン酸及び他の有機酸などの緩衝剤；アスコルビン酸、グルタチオン、システイン、メチオニン及びクエン酸を含む抗酸化剤；保存剤（エタノール、ベンジルアルコール、フェノール、ｍ－クレゾール、ｐ－クロロ－ｍ－クレゾール、メチルパラベンもしくはプロピルパラベン、塩化ベン

ザルコニウムまたはこれらの組み合わせなど）；アルギニン、グリシン、オルニチン、リシン、ヒスチジン、グルタミン酸、アスパラギン酸、イソロイシン、ロイシン、アラニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、メチオニン、セリン、プロリン及びこれらの組み合わせなどのアミノ酸；単糖、二糖及び他の炭水化物；低分子量（約１０残基未満）のポリペプチド；ゼラチンもしくは血清アルブミンなどのタンパク質；ＥＤＴＡなどのキレート剤；トレハロース、スクロース、ラクトース、グルコース、マンノース、マルトース、ガラクトース、フルクトース、ソルボース、ラフィノース、グルコサミン、Ｎ－メチルグルコサミン、ガラクトサミン及びノイラミン酸などの糖；ならびに／またはＴｗｅｅｎ、Ｂｒｉｊ　Ｐｌｕｒｏｎｉｃ、Ｔｒｉｔｏｎ－Ｘもしくはポリエチレングリコール（ＰＥＧ）などの非イオン性界面活性剤を含む。

【０６８７】

医薬組成物は、液状形態、凍結乾燥形態、または凍結乾燥形態から再構成された液状形態（投与前に凍結乾燥調製物が無菌溶液で再構成される）であってよい。凍結乾燥組成物を再構成するための標準的手順は、（典型的に、凍結乾燥中に除去された量と同等の量）の純水を加えることであるが、非経口投与用医薬組成物を作製する場合は、抗菌剤を含む溶液を使用してもよい。Ｃｈｅｎ（１９９２）Ｄｒｕｇ　Ｄｅｖ　Ｉｎｄ　Ｐｈａｒｍ　１８，１３１１－５４も参照されたい。

【０６８８】

「単位剤形」という用語は、本明細書で使用されるとき、ヒト及び動物対象にとって１回用量として適切な物理的に別個の単位を指し、各単位は、薬学的に許容される希釈剤、担体またはビヒクルとともに所望の効果をもたらすのに十分な量になるように計算された所定の量の二量体化因子を含有する。所与の二量体化因子の詳細は、使用される具体的な二量体化因子及び達成されるべき効果、ならびに宿主における各二量体化因子に関連する薬力学に依存し得る。

【０６８９】

いくつかの実施形態において、二量体化因子は、制御放出製剤に製剤化される。徐放性調製物は、当該技術分野においてよく知られている方法を使用して調製することができる。徐放性調製物の好適な例には、二量体化因子を含有する固体疎水性ポリマーの半透過性マトリックスが挙げられ、マトリックスは、成形物品、例えば、フィルムまたはマイクロカプセルの形態である。徐放性マトリックスの例には、ポリエステル、Ｌ－グルタミン酸とエチル－Ｌ－グルタミン酸のコポリマー、非分解性エチレンビニルアセテート、ヒドロゲル、ポリラクチド、分解性乳酸－グリコール酸コポリマー及びポリ－Ｄ－（－）－３－ヒドロキシ酪酸が挙げられる。生物活性の起こり得る損失は、適切な添加剤の使用、含水量の制御、及び特定のポリマーマトリックス組成物の開発によって防ぐことができる。

【０６９０】

用量

好適な用量は、様々な臨床学的因子に基づき、主治医または他の有資格医療関係者によって決定され得る。医療分野においてよく知られているように、任意の１人の患者に対する用量は、患者の体格、体の表面積、年齢、投与される具体的な二量体化因子、患者の性別、投与の時間及び経路、全般的な健康状態、ならびに同時に投与される他の薬物を含む、多くの要因に依存する。二量体化因子は、１用量当たり１ｎｇ／ｋｇ体重～２０ｍｇ／ｋｇ体重、例えば、０．１ｍｇ／ｋｇ体重～１０ｍｇ／ｋｇ体重、例えば、０．５ｍｇ／ｋｇ体重～５ｍｇ／ｋｇ体重の量で投与され得るが、前述の要因を特に考慮した上で、この例示的な範囲を下回る用量または上回る用量が想定される。レジメンが連続注入である場合、１μｇ～１０ｍｇ／ｋｇ体重／分の範囲内であってもよい。

【０６９１】

当業者であれば、用量レベルが、具体的な二量体化因子、症状の重症度、及び副作用に対する対象の感受性に応じて変わり得ることは容易に理解するであろう。所与の化合物に好ましい用量は、様々な手段により、当業者によって容易に決定される。

【０６９２】

投与経路
二量体化因子は、ｉｎ　ｖｉｖｏ法及びｅｘ　ｖｉｖｏ法、ならびに全身及び局所投与経路を含む、任意の利用可能な方法及び好適な薬物送達経路を使用して個体に投与される。
【０６９３】
従来の薬学的に許容される投与経路には、腫瘍内、腫瘍周辺、筋肉内、気管内、頭蓋内、皮下、皮内、局所適用、静脈内、動脈内、経直腸、経鼻、経口、ならびに他の経腸及び非経口の投与経路が含まれる。投与経路は、二量体化因子及び／または所望の効果に応じて、組み合わされてもよいし、所望により調節されてもよい。二量体化因子は、単回投与または複数回投与で投与され得る。いくつかの実施形態において、二量体化因子は、経口投与される。いくつかの実施形態において、二量体化因子は、吸入経路により投与される。いくつかの実施形態において、二量体化因子は、経鼻投与される。いくつかの実施形態において、二量体化因子は、局所投与される。いくつかの実施形態において、二量体化因子は、腫瘍内に投与される。いくつかの実施形態において、二量体化因子は、腫瘍周辺に投与される。いくつかの実施形態において、二量体化因子は、頭蓋内投与される。いくつかの実施形態において、二量体化因子は、静脈内投与される。
【０６９４】
当該物質は、全身または局所経路を含む、従来の薬物の送達に好適な任意の利用可能な従来の方法及び経路を使用して宿主に投与することができる。概して、本発明によって企図される投与経路には、経腸、非経口または吸入経路が含まれるが、必ずしもこれらに限定されない。
【０６９５】
吸入投与以外の非経口投与経路には、局所、経皮的、皮下、筋肉内、眼窩内、嚢内、脊髄内、胸骨内、腫瘍内、腫瘍周辺及び静脈内経路、すなわち、消化管以外を通る任意の投与経路が含まれるが、必ずしもこれらに限定されない。非経口投与は、二量体化因子の全身送達または局所送達をもたらすように実施され得る。全身送達が所望される場合、投与は、典型的に、医薬品の浸潤性または全身吸収による局所投与または粘膜投与を伴う。
【０６９６】
二量体化因子はまた、経腸投与によって対象に送達することができる。経腸投与経路には、経口及び経直腸（例えば、坐剤の使用）による送達が含まれるが、必ずしもこれらに限定されない。
【０６９７】
治療とは、宿主を冒す病的状態に関連する症状を少なくとも改善することを意味し、ここで、改善は、広い意味で使用され、治療がなされるがんなどの病的状態に関連する指標（例えば、症状）の程度を少なくとも低減させることを指す。したがって、治療はまた、病的状態または少なくともそれに伴う症状が完全に抑制されるか（例えば、発症の阻止）、停止し（例えば、終了）、これにより、宿主が当該病的状態または少なくとも当該病的状態を特徴付ける症状を患っていない状況を含む。
【０６９８】
いくつかの実施形態において、二量体化因子は、注射及び／または送達により、例えば、脳動脈内の部位または直接的に脳組織に投与される。二量体化因子は、例えば、直接注射、浸透圧ポンプまたは徐放性粒子などの薬物送達デバイスの埋め込み、標的部位へのパーティクルガン送達などによって、標的部位に直接投与することができる。
【０６９９】
本開示の非限定的な態様の例
上に記載される本主題の実施形態を含む態様は、単独でも、または１つ以上の他の態様もしくは実施形態との組み合わせでも有益であり得る。前述の説明を限定することなく、１～４５の番号を付した本開示のある特定の非限定的な態様を以下に記載する。本開示を読めば当業者には明らかであるように、個々に番号が付された態様のそれぞれは、個々に番号が付された先行の態様または後述の態様のいずれかとともに使用または組み合わせてもよい。これは、全てのそのような態様の組み合わせに対する支持を提供することを意図し

ており、以下に明示的に記載される態様の組み合わせに限定されるものではない。
【０７００】
１．
ａ）二量体化対の第１のメンバー及び第１の異種ポリペプチドを含む第１のキメラポリペプチドと、
ｂ）二量体化対の第２のメンバー及び第２の異種ポリペプチドを含む第２のキメラポリペプチドと
を含み、
二量体化対の第１のメンバーは核内ホルモン受容体のリガンド結合ドメイン（ＬＢＤ）を含み、かつ二量体化対の第２のメンバーは核内ホルモン受容体のコレギュレーターを含むか、
二量体化対の第１のメンバーは核内ホルモン受容体のコレギュレーターであり、かつ二量体化対の第２のメンバーは核内ホルモン受容体のＬＢＤを含み、
第１のキメラポリペプチドと第２のキメラポリペプチドは、ＬＢＤのコレギュレーターへの結合を誘導する二量体化物質の存在下で二量体化する、ヘテロ二量体条件付活性ポリペプチド。
【０７０１】
２．
ａ）第１の異種ポリペプチドは、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）α鎖であり、
ｂ）第２の異種ポリペプチドは、ＴＣＲβ鎖である、
態様１に記載のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチド。
【０７０２】
３．
ａ）第１の異種ポリペプチドは、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）ヘテロ二量体の第１のポリペプチドであり、
ｂ）第２の異種ポリペプチドは、ＣＡＲヘテロ二量体の第２のポリペプチドである、
態様１に記載のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチド。
【０７０３】
４．
ａ）第１の異種ポリペプチドは、ＲＮＡ誘導型エンドヌクレアーゼのＮ末端部分であり、
ｂ）第２の異種ポリペプチドは、ＲＮＡ誘導型エンドヌクレアーゼのＣ末端部分であり、
ＬＢＤのコレギュレーターへの結合を誘導する二量体化物質によって媒介される第１のキメラポリペプチドと第２のキメラポリペプチドの二量体化は、ＲＮＡ誘導型エンドヌクレアーゼの酵素機能を回復させる、
態様１に記載のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチド。
【０７０４】
５．
ＲＮＡ誘導型エンドヌクレアーゼがクラス２のＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓエンドヌクレアーゼである、態様４に記載のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチド。
【０７０５】
６．
クラス２のＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓエンドヌクレアーゼが、ＩＩ型ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓタンパク質、Ｖ型ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓタンパク質またはＶＩ型ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓタンパク質である、態様５に記載のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチド。
【０７０６】
７．
ａ）第１の異種ポリペプチドは、酵素のＮ末端部分であり、
ｂ）第２の異種ポリペプチドは、酵素のＣ末端部分であり、
第１のキメラポリペプチドと第２のキメラポリペプチドの二量体化は、酵素の酵素活性を回復させる、

態様１に記載のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチド。
【０７０７】
８．
酵素が、キナーゼ、プロテアーゼ、ホスファターゼまたはカスパーゼである、態様７に記載のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチド。
【０７０８】
９．
第１のポリペプチド及び第２のポリペプチドは、二量体化物質によって媒介される二量体化の際に近接すると活性を示すが、個別には活性を示さない、態様１に記載のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチド。
【０７０９】
１０．
ａ）第１の異種ポリペプチドは、抗原受容体のＮ末端部分であり、
ｂ）第２の異種ポリペプチドは、抗原受容体のＣ末端部分であり、
第１のキメラポリペプチドと第２のキメラポリペプチドの二量体化は、抗原受容体のシグナル伝達活性を回復させる、
態様１に記載のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチド。
【０７１０】
１１．
ａ）第１の異種ポリペプチドは、受容体のＮ末端部分であり、ｂ）第２の異種ポリペプチドは、抗原受容体のＣ末端部分であり、二量体化物質によって媒介される第１のキメラポリペプチドと第２のキメラポリペプチドの二量体化は、受容体のシグナル伝達活性を回復させる、態様１に記載のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチド。
【０７１１】
１２．
二量体化対の核内ホルモン結合メンバーのＬＢＤが、エストロゲン受容体、エクジソン受容体、ＰＰＡＲγ受容体、グルココルチコイド受容体、アンドロゲン受容体、甲状腺ホルモン受容体、ミネラルコルチコイド受容体、プロゲステロン受容体、ビタミンＤ受容体、ＰＰＡＲβ受容体、ＰＰＡＲα受容体、プレグナンＸ受容体、肝臓Ｘ受容体、ファルネソイドＸ受容体、レチノイドＸ受容体、ＲＡＲ関連オーファン受容体及びレチノイン酸受容体から選択される核内ホルモン受容体のＬＢＤである、態様１～１１のいずれか１つに記載のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチド。
【０７１２】
１３．
核内ホルモン受容体のコレギュレーターが、ＳＲＣ１、ＧＲＩＰ１、ＡＩＢ１、ＰＧＣ１ａ、ＰＧＣ１ｂ、ＰＲＣ、ＴＲＡＰ２２０、ＡＳＣ２、ＣＢＰ、Ｐ３００、ＣＩＡ、ＡＲＡ７０、ＴＩＦ１、ＮＳＤ１、ＳＭＡＰ、Ｔｉｐ６０、ＥＲＡＰ１４０、Ｎｉｘ１、ＬＣｏＲ、Ｎ－ＣｏＲ、ＳＭＲＴ、ＲＩＰ１４０及びＰＲＩＣ２８５から選択される、態様１～１２のいずれか１つに記載のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチド。
【０７１３】
１４．
核内ホルモン受容体のコレギュレーターが、以下から選択される、態様１～１２のいずれか１つに記載のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチド：

a) SRC1: CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS (SEQ ID NO:1);

b) SRC1–2: SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:2);

c) SRC3-1: ESKGHKKLLQLLTCSSDDR (SEQ ID NO:3);

d) SRC3: PKKENNALLRYLLDRDDPSDV (SEQ ID NO:4);

e) PGC-1: AEEPSLLKKLLLAPANT (SEQ ID NO:5);

f) PGC1a: QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:6);

g) TRAP220–1: SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:7);

h) NCoR (2051–2075): GHSFADPASNLGLEDIIRKALMGSF (SEQ ID NO:8);

i) NR0B1: PRQGSILYSMLTSAKQT (SEQ ID NO:9);

j) NRIP1: AANNSLLLHLLKSQTIP (SEQ ID NO:10);

k) TIF2: PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:11);

l) CoRNR Box: DAFQLRQLILRGLQDD (SEQ ID NO:12);

m) αβV: SPGSREWFKDMLS (SEQ ID NO:13);

n) TRAP220-2: GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF (SEQ ID NO:14);

o) EA2: SSKGVLWRMLAEPVSR (SEQ ID NO:15);

p) TA1: SRTLQLDWGTLYWSR (SEQ ID NO:16);

q) EAB1: SSNHQSSRLIELLSR (SEQ ID NO:17);

r) SRC2: LKEKHKILHRLLQDSSSPV (SEQ ID NO:18);

s) SRC1-3: QAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:19);

t) SRC1–1: KYSQTSHKLVQLLTTTAEQQL (SEQ ID NO:20);

u) SRC1–2: SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:21);

v) SRC1–3: KESKDHQLLRYLLDKDEKDLR (SEQ ID NO:22);

w) SRC1–4a: PQAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:23);;

x) SRC1–4b: PQAQQKSLRQQLLTE (SEQ ID NO:24);

y) GRIP1–1: HDSKGQTKLLQLLTTKSDQME (SEQ ID NO:25);

z) GRIP1–2: SLKEKHKILHRLLQDSSSPVD (SEQ ID NO:26);

aa) GRIP1–3: PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:27);

bb) AIB1–1: LESKGHKKLLQLLTCSSDDRG (SEQ ID NO:28);

cc) AIB1–2: LLQEKHRILHKLLQNGNSPAE (SEQ ID NO:29);

dd) AIB1–3: KKKENNALLRYLLDRDDPSDA (SEQ ID NO:30);

ee) PGC1a: QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:31);

ff) PGC1b: PEVDELSLLQKLLLATSYPTS (SEQ ID NO:32);

gg) PRC: VSPREGSSLHKLLTLSRTPPE (SEQ ID NO:33);

hh) TRAP220–1: SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:34);

ii) TRAP220–2: GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF (SEQ ID NO:35);

jj) ASC2–1: DVTLTSPLLVNLLQSDISAGH (SEQ ID NO:36);

kk) ASC2–2: AMREAPTSLSQLLDNSGAPNV (SEQ ID NO:37);

ll) CBP-1: DAASKHKQLSELLRGGSGSSI (SEQ ID NO:38);

mm) CBP-2: KRKLIQQQLVLLLHAHKCQRR (SEQ ID NO:39);

nn) P300: DAASKHKQLSELLRSGSSPNL (SEQ ID NO:40);

oo) CIA: GHPPAIQSLINLLADNRYLTA (SEQ ID NO:41);

pp) ARA70–1: TLQQQAQQLYSLLGQFNCLTH (SEQ ID NO:42);
qq) ARA70–2: GSRETSEKFKLLFQSYNVNDW (SEQ ID NO:43);
rr) TIF1: NANYPRSILTSLLLNSSQSST (SEQ ID NO:44);
ss) NSD1: IPIEPDYKFSTLLMMLKDMHD (SEQ ID NO:45);
tt) SMAP: ATPPPSPLLSELLKKGSLLPT (SEQ ID NO:46);
uu) Tip60: VDGHERAMLKRLLRIDSKCLH (SEQ ID NO:47);
vv) ERAP140: HEDLDKVKLIEYYLTKNKEGP (SEQ ID NO:48);
ww) Nix1: ESPEFCLGLQTLLSLKCCIDL (SEQ ID NO:49);
xx) LCoR: AATTQNPVLSKLLMADQDSPL (SEQ ID NO:50);
yy) CoRNR1 (N-CoR): MGQVPRTHRLITLADHICQIITQDFARNQV (SEQ ID NO:51);
zz) CoRNR2 (N-CoR): NLGLEDIIRKALMG (SEQ ID NO:52);
aaa) CoRNR1 (SMRT): APGVKGHQRVVTLAQHISEVITQDTYRHHPQQLSAPLPAP (SEQ ID NO:53);
bbb) CoRNR2 (SMRT): NMGLEAIIRKALMG (SEQ ID NO:54);
ccc) RIP140-C: RLTKTNPILYYMLQKGGNSVA (SEQ ID NO:55);
ddd) RIP140-1: QDSIVLTYLEGLLMHQAAGGS (SEQ ID NO:56);
eee) RIP140-2: KGKQDSTLLASLLQSFSSRLQ (SEQ ID NO:57);
fff) RIP140-3: CYGVASSHLKTLLKKSKVKDQ (SEQ ID NO:58);
ggg) RIP140-4: KPSVACSQLALLLSSEAHLQQ (SEQ ID NO:59);
hhh) RIP140-5: KQAANNSLLLHLLKSQTIPKP (SEQ ID NO:60);
iii) RIP140-6: NSHQKVTLLQLLLGHKNEENV (SEQ ID NO:61);
jjj) RIP140-7: NLLERRTVLQLLLGNPTKGRV (SEQ ID NO:62);
kkk) RIP140-8: FSFSKNGLLSRLLRQNQDSYL (SEQ ID NO:63);
lll) RIP140-9: RESKSFNVLKQLLLSENCVRD (SEQ ID NO:64);
mmm) PRIC285-1: ELNADDAILRELLDESQKVMV (SEQ ID NO:65);
nnn) PRIC285-2: YENLPPAALRKLLRAEPERYR (SEQ ID NO:66);
ooo) PRIC285-3: MAFAGDEVLVQLLSGDKAPEG (SEQ ID NO:67);
ppp) PRIC285-4: SCCYLCIRLEGLLAPTASPRP (SEQ ID NO:68); 及び
qqq) PRIC285-5: PSNKSVDVLAGLLLRRMELKP (SEQ ID NO:69)

。

【０７１４】

１５．

ａ）第１のキメラポリペプチドであって、
ｉ）特異的結合対の第１のメンバー、
ｉｉ）第１の調節ドメイン、
ｉｉｉ）二量体化対の第１のメンバー、及び
ｉｖ）特異的結合対の第１のメンバーと第１の調節ドメインとの間に介在する膜貫通ドメイン
を含む、第１のキメラポリペプチドと、

ｂ）第２のキメラポリペプチドであって、
ｉ）膜貫通ドメイン、
ｉｉ）第２の調節ドメイン、
ｉｉｉ）二量体化対の第２のメンバー、及び
ｉｖ）細胞内シグナル伝達ドメイン
を含む、第２のキメラポリペプチドと
を含むか、
ａ）第１のキメラポリペプチドであって、
ｉ）特異的結合対の第１のメンバー、
ｉｉ）調節ドメイン、
ｉｉｉ）二量体化対の第１のメンバー、
ｉｖ）特異的結合対の第１のメンバーと調節ドメインとの間に介在する膜貫通ドメイン
を含む、第１のキメラポリペプチドと、
ｂ）第２のキメラポリペプチドであって、
ｉ）二量体化対の第２のメンバー、及び
ｉｉ）細胞内シグナル伝達ドメイン
を含む、第２のキメラポリペプチドと
を含み、
二量体化対の第１のメンバーは核内ホルモン受容体のリガンド結合ドメイン（ＬＢＤ）を含み、かつ二量体化対の第２のメンバーは核内ホルモン受容体のコレギュレーターを含むか、
二量体化対の第１のメンバーは核内ホルモン受容体のコレギュレーターであり、かつ二量体化対の第２のメンバーは核内ホルモン受容体のＬＢＤを含み、
第１のキメラポリペプチドと第２のキメラポリペプチドは、ＬＢＤのコレギュレーターへの結合を誘導する二量体化物質の存在下で二量体化する、
ヘテロ二量体条件付活性受容体。

【０７１５】

１６．

第１のポリペプチドが、特異的結合対の第１のメンバーと膜貫通ドメインとの間に介在するヒンジ領域を含む、態様１５に記載のヘテロ二量体条件付活性受容体。

【０７１６】

１７．

特異的結合対の第１のメンバーが、抗体もしくは抗体断片、リガンド、受容体、または非抗体ベースの認識足場である、態様１５に記載のヘテロ二量体条件付活性受容体。

【０７１７】

１８．

ヒンジ領域が、免疫グロブリンＩｇＧヒンジ領域またはＣＤ８由来のヒンジである、態様１７に記載のヘテロ二量体条件付活性受容体。

【０７１８】

１９．

第１及び第２の調節ドメインは、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＢＴＬＡ、ＯＸ－４０、ＣＤ２７、ＣＤ３０、ＧＩＴＲ、ＨＶＥＭ、ＤＡＰ１０、ＤＡＰ１２及びＣＤ２８から選択される、態様１５に記載のヘテロ二量体条件付活性受容体。

【０７１９】

２０．

細胞内シグナル伝達ドメインが、ＺＡＰ７０及びＣＤ３－ζから選択される、態様１５に記載のヘテロ二量体条件付活性受容体。

【０７２０】

２１．

細胞内シグナル伝達ドメインが、免疫受容体チロシン活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）を含む

、態様１５に記載のヘテロ二量体条件付活性受容体。
【０７２１】
２２．
二量体化対の核内ホルモン結合メンバーのＬＢＤが、エストロゲン受容体、エクジソン受容体、ＰＰＡＲγ受容体、グルココルチコイド受容体、アンドロゲン受容体、甲状腺ホルモン受容体、ミネラルコルチコイド受容体、プロゲステロン受容体、ビタミンＤ受容体、ＰＰＡＲβ受容体、ＰＰＡＲα受容体、プレグナンＸ受容体、肝臓Ｘ受容体、ファルネソイドＸ受容体、レチノイドＸ受容体、ＲＡＲ関連オーファン受容体及びレチノイン酸受容体から選択される核内ホルモン受容体のＬＢＤである、態様１５～２１のいずれか１つに記載のヘテロ二量体条件付活性受容体。
【０７２２】
２３．
核内ホルモン受容体のコレギュレーターが、ＳＲＣ１、ＧＲＩＰ１、ＡＩＢ１、ＰＧＣ１ａ、ＰＧＣ１ｂ、ＰＲＣ、ＴＲＡＰ２２０、ＡＳＣ２、ＣＢＰ、Ｐ３００、ＣＩＡ、ＡＲＡ７０、ＴＩＦ１、ＮＳＤ１、ＳＭＡＰ、Ｔｉｐ６０、ＥＲＡＰ１４０、Ｎｉｘ１、ＬＣｏＲ、Ｎ－ＣｏＲ、ＳＭＲＴ、ＲＩＰ１４０及びＰＲＩＣ２８５から選択される、態様１５～２２のいずれか１つに記載のヘテロ二量体条件付活性受容体。
【０７２３】
２４．
核内ホルモン受容体のコレギュレーターが、以下から選択される、態様１５～２２のいずれか１つに記載のヘテロ二量体条件付活性受容体：

a) SRC1: CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS (SEQ ID NO:1);
b) SRC1–2: SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:2);
c) SRC3-1: ESKGHKKLLQLLTCSSDDR (SEQ ID NO:3);
d) SRC3: PKKENNALLRYLLDRDDPSDV (SEQ ID NO:4);
e) PGC-1: AEEPSLLKKLLLAPANT (SEQ ID NO:5);
f) PGC1a: QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:6);
g) TRAP220–1: SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:7);
h) NCoR (2051–2075): GHSFADPASNLGLEDIIRKALMGSF (SEQ ID NO:8);
i) NR0B1: PRQGSILYSMLTSAKQT (SEQ ID NO:9);
j) NRIP1: AANNSLLLHLLKSQTIP (SEQ ID NO:10);
k) TIF2: PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:11);
l) CoRNR Box: DAFQLRQLILRGLQDD (SEQ ID NO:12);
m) αβV: SPGSREWFKDMLS (SEQ ID NO:13);
n) TRAP220-2: GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF (SEQ ID NO:14);
o) EA2: SSKGVLWRMLAEPVSR (SEQ ID NO:15);
p) TA1: SRTLQLDWGTLYWSR (SEQ ID NO:16);
q) EAB1: SSNHQSSRLIELLSR (SEQ ID NO:17);
r) SRC2: LKEKHKILHRLLQDSSSPV (SEQ ID NO:18);
s) SRC1-3: QAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:19);
t) SRC1–1: KYSQTSHKLVQLLTTTAEQQL (SEQ ID NO:20);
u) SRC1–2: SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:21);
v) SRC1–3: KESKDHQLLRYLLDKDEKDLR (SEQ ID NO:22);
w) SRC1–4a: PQAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:23);;
x) SRC1–4b: PQAQQKSLRQQLLTE (SEQ ID NO:24);
y) GRIP1–1: HDSKGQTKLLQLLTTKSDQME (SEQ ID NO:25);
z) GRIP1–2: SLKEKHKILHRLLQDSSSPVD (SEQ ID NO:26);
aa) GRIP1–3: PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:27);
bb) AIB1–1: LESKGHKKLLQLLTCSSDDRG (SEQ ID NO:28);
cc) AIB1–2: LLQEKHRILHKLLQNGNSPAE (SEQ ID NO:29);
dd) AIB1–3: KKKENNALLRYLLDRDDPSDA (SEQ ID NO:30);
ee) PGC1a: QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:31);

ff) PGC1b: PEVDELSLLQKLLLATSYPTS (SEQ ID NO:32);
gg) PRC: VSPREGSSLHKLLTLSRTPPE (SEQ ID NO:33);
hh) TRAP220–1: SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:34);
ii) TRAP220–2: GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF (SEQ ID NO:35);
jj) ASC2–1: DVTLTSPLLVNLLQSDISAGH (SEQ ID NO:36);
kk) ASC2–2: AMREAPTSLSQLLDNSGAPNV (SEQ ID NO:37);
ll) CBP-1: DAASKHKQLSELLRGGSGSSI (SEQ ID NO:38);
mm) CBP-2: KRKLIQQQLVLLLHAHKCQRR (SEQ ID NO:39);
nn) P300: DAASKHKQLSELLRSGSSPNL (SEQ ID NO:40);
oo) CIA: GHPPAIQSLINLLADNRYLTA (SEQ ID NO:41);
pp) ARA70–1: TLQQQAQQLYSLLGQFNCLTH (SEQ ID NO:42);
qq) ARA70–2: GSRETSEKFKLLFQSYNVNDW (SEQ ID NO:43);
rr) TIF1: NANYPRSILTSLLLNSSQSST (SEQ ID NO:44);
ss) NSD1: IPIEPDYKFSTLLMMLKDMHD (SEQ ID NO:45);
tt) SMAP: ATPPPSPLLSELLKKGSLLPT (SEQ ID NO:46);
uu) Tip60: VDGHERAMLKRLLRIDSKCLH (SEQ ID NO:47);
vv) ERAP140: HEDLDKVKLIEYYLTKNKEGP (SEQ ID NO:48);
ww) Nix1: ESPEFCLGLQTLLSLKCCIDL (SEQ ID NO:49);
xx) LCoR: AATTQNPVLSKLLMADQDSPL (SEQ ID NO:50);
yy) CoRNR1 (N-CoR): MGQVPRTHRLITLADHICQIITQDFARNQV (SEQ ID NO:51);
zz) CoRNR2 (N-CoR): NLGLEDIIRKALMG (SEQ ID NO:52);
aaa) CoRNR1 (SMRT): APGVKGHQRVVTLAQHISEVITQDTYRHHPQQLSAPLPAP (SEQ ID NO:53);
bbb) CoRNR2 (SMRT): NMGLEAIIRKALMG (SEQ ID NO:54);
ccc) RIP140-C: RLTKTNPILYYMLQKGGNSVA (SEQ ID NO:55);
ddd) RIP140-1: QDSIVLTYLEGLLMHQAAGGS (SEQ ID NO:56);
eee) RIP140-2: KGKQDSTLLASLLQSFSSRLQ (SEQ ID NO:57);
fff) RIP140-3: CYGVASSHLKTLLKKSKVKDQ (SEQ ID NO:58);
ggg) RIP140-4: KPSVACSQLALLLSSEAHLQQ (SEQ ID NO:59);
hhh) RIP140-5: KQAANNSLLLHLLKSQTIPKP (SEQ ID NO:60);
iii) RIP140-6: NSHQKVTLLQLLLGHKNEENV (SEQ ID NO:61);
jjj) RIP140-7: NLLERRTVLQLLLGNPTKGRV (SEQ ID NO:62);
kkk) RIP140-8: FSFSKNGLLSRLLRQNQDSYL (SEQ ID NO:63);
lll) RIP140-9: RESKSFNVLKQLLLSENCVRD (SEQ ID NO:64);
mmm) PRIC285-1: ELNADDAILRELLDESQKVMV (SEQ ID NO:65);

nnn) PRIC285-2: YENLPPAALRKLLRAEPERYR (SEQ ID NO:66);
ooo) PRIC285-3: MAFAGDEVLVQLLSGDKAPEG (SEQ ID NO:67);
ppp) PRIC285-4: SCCYLCIRLEGLLAPTASPRP (SEQ ID NO:68);及び
qqq) PRIC285-5: PSNKSVDVLAGLLLRRMELKP (SEQ ID NO:69)

。

【０７２４】

２５．

ｉ）第１及び第２の調節ドメインは、４－１ＢＢに由来し、
ｉｉ）二量体化対の第１及び第２のメンバーは、ＰＰＡＲγ及びＳＲＣ３であり、
ｉｉ）シグナル伝達ドメインは、ＩＴＡＭを含む、
態様１８に記載のヘテロ二量体条件付活性受容体。
【０７２５】
２６．
特異的結合対の第１のメンバーが一本鎖Ｆｖである、態様１５に記載のヘテロ二量体条件付活性受容体。
【０７２６】
２７．
特異的結合対の第１のメンバーが、細胞上、固体表面上、または脂質二重層に存在するエピトープと結合する、態様１５に記載のヘテロ二量体条件付活性受容体。
【０７２７】
２８．
細胞ががん細胞である、態様２７に記載のヘテロ二量体条件付活性受容体。
【０７２８】
２９．
細胞内シグナル伝達ドメインが、細胞内抑制ドメインである、態様１５に記載のヘテロ二量体条件付活性受容体。
【０７２９】
３０．
細胞内抑制ドメインが、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＨＰＫ１、ＳＨＰ１、ＳＨＰ２、Ｓｔｓ１及びＣｓｋからなる群から選択されるタンパク質に由来する、態様２９に記載のヘテロ二量体条件付活性受容体。
【０７３０】
３１．
ヘテロ二量体条件付抑制可能合成免疫細胞受容体（ＩＣＲ）であって、以下：
二量体化対の第１のメンバーを含む合成刺激性ＩＣＲであって、二量体化対の第１のメンバーは合成刺激性ＩＣＲに連結されている、合成刺激性ＩＣＲと、
細胞内抑制ドメインに連結された二量体化対の第２のメンバーを含む合成ＩＣＲリプレッサーと
を含み、
二量体化対の第１のメンバーは核内ホルモン受容体のリガンド結合ドメイン（ＬＢＤ）を含み、かつ二量体化対の第２のメンバーは核内ホルモン受容体のコレギュレーターを含むか、
二量体化対の第１のメンバーは核内ホルモン受容体のコレギュレーターであり、かつ二量体化対の第２のメンバーは核内ホルモン受容体のＬＢＤを含み、
合成刺激性ＩＣＲと合成ＩＣＲリプレッサーは、ＬＢＤのコレギュレーターへの結合を誘導する二量体化物質の存在下で二量体化する、
ヘテロ二量体条件付抑制可能合成免疫細胞受容体（ＩＣＲ）。
【０７３１】
３２．
合成刺激性ＩＣＲが、細胞内共刺激ドメインを含む、態様３１に記載の条件付抑制可能合成ＩＣＲ。
【０７３２】
３３．
細胞内共刺激ドメインが、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＯＸ－４０、ＢＴＬＡ、ＣＤ２７、ＣＤ３０、ＧＩＴＲ及びＨＶＥＭからなる群から選択される、態様３２に記載の条件付抑制可能合成ＩＣＲ。
【０７３３】

３４．
二量体化対の第１のメンバーが、合成刺激性ＩＣＲに細胞内で連結され、二量体化対の第２のメンバーが、細胞内抑制ドメインに細胞内で連結されている、態様３１～３３のいずれか１つに記載の条件付抑制可能合成ＩＣＲ。
【０７３４】
３５．
合成ＩＣＲリプレッサーが、膜貫通ドメインを更に含む、態様３１～３４のいずれか１つに記載の条件付抑制可能合成ＩＣＲ。
【０７３５】
３６．
二量体化対の第２のメンバーが、膜貫通ドメインに細胞内で連結されている、態様３５に記載の条件付抑制可能合成ＩＣＲ。
【０７３６】
３７．
二量体化対の第２のメンバーは、細胞外であり、膜貫通ドメインを介して細胞内抑制ドメインに連結されている、態様３５に記載の条件付抑制可能合成ＩＣＲ。
【０７３７】
３８．
刺激性ＩＣＲが、可溶性抗原と結合する、態様３１～３７のいずれか１つに記載の条件付抑制可能合成ＩＣＲ。
【０７３８】
３９．
刺激性ＩＣＲが、細胞表面抗原と結合する、態様３１～３８のいずれか１つに記載の条件付抑制可能合成ＩＣＲ。
【０７３９】
４０．
細胞内抑制ドメインが、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＨＰＫ１、ＳＨＰ１、ＳＨＰ２、Ｓｔｓ１及びＣｓｋからなる群から選択されるタンパク質に由来する抑制ドメインである、態様３１～３９のいずれか１つに記載の条件付抑制可能合成ＩＣＲ。
【０７４０】
４１．
合成刺激性ＩＣＲが、ＣＤ３－ζシグナル伝達ドメイン、ＺＡＰ７０シグナル伝達ドメイン及び免疫受容体チロシン活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）からなる群から選択される細胞内シグナル伝達ドメインを含む、態様３１～４０のいずれか１つに記載の条件付抑制可能合成ＩＣＲ。
【０７４１】
４２．
二量体化対の核内ホルモン結合メンバーのＬＢＤが、エストロゲン受容体、エクジソン受容体、ＰＰＡＲγ受容体、グルココルチコイド受容体、アンドロゲン受容体、甲状腺ホルモン受容体、ミネラルコルチコイド受容体、プロゲステロン受容体、ビタミンＤ受容体、ＰＰＡＲβ受容体、ＰＰＡＲα受容体、プレグナンＸ受容体、肝臓Ｘ受容体、ファルネソイドＸ受容体、レチノイドＸ受容体、ＲＡＲ関連オーファン受容体及びレチノイン酸受容体から選択される核内ホルモン受容体のＬＢＤである、態様３１～４１のいずれか１つに記載の条件付抑制可能合成ＩＣＲ。
【０７４２】
４３．
核内ホルモン受容体のコレギュレーターが、ＳＲＣ１、ＧＲＩＰ１、ＡＩＢ１、ＰＧＣ１ａ、ＰＧＣ１ｂ、ＰＲＣ、ＴＲＡＰ２２０、ＡＳＣ２、ＣＢＰ、Ｐ３００、ＣＩＡ、ＡＲＡ７０、ＴＩＦ１、ＮＳＤ１、ＳＭＡＰ、Ｔｉｐ６０、ＥＲＡＰ１４０、Ｎｉｘ１、ＬＣｏＲ、Ｎ－ＣｏＲ、ＳＭＲＴ、ＲＩＰ１４０及びＰＲＩＣ２８５から選択される、態様４

１または４２に記載の条件付抑制可能合成ＩＣＲ。

【０７４３】

４４．

核内ホルモン受容体のコレギュレーターが、以下から選択される、態様４１または４２に記載の条件付抑制可能合成ＩＣＲ：

a) SRC1: CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS (SEQ ID NO:1);

b) SRC1–2: SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:2);

c) SRC3-1: ESKGHKKLLQLLTCSSDDR (SEQ ID NO:3);

d) SRC3: PKKENNALLRYLLDRDDPSDV (SEQ ID NO:4);

e) PGC-1: AEEPSLLKKLLLAPANT (SEQ ID NO:5);

f) PGC1a: QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:6);

g) TRAP220–1: SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:7);

h) NCoR (2051–2075): GHSFADPASNLGLEDIIRKALMGSF (SEQ ID NO:8);

i) NR0B1: PRQGSILYSMLTSAKQT (SEQ ID NO:9);

j) NRIP1: AANNSLLLHLLKSQTIP (SEQ ID NO:10);

k) TIF2: PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:11);

l) CoRNR Box: DAFQLRQLILRGLQDD (SEQ ID NO:12);

m) αβV: SPGSREWFKDMLS (SEQ ID NO:13);

n) TRAP220-2: GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF (SEQ ID NO:14);

o) EA2: SSKGVLWRMLAEPVSR (SEQ ID NO:15);

p) TA1: SRTLQLDWGTLYWSR (SEQ ID NO:16);

q) EAB1: SSNHQSSRLIELLSR (SEQ ID NO:17);

r) SRC2: LKEKHKILHRLLQDSSSPV (SEQ ID NO:18);

s) SRC1-3: QAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:19);

t) SRC1–1: KYSQTSHKLVQLLTTTAEQQL (SEQ ID NO:20);

u) SRC1–2: SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:21);

v) SRC1–3: KESKDHQLLRYLLDKDEKDLR (SEQ ID NO:22);

w) SRC1–4a: PQAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:23);;

x) SRC1–4b: PQAQQKSLRQQLLTE (SEQ ID NO:24);

y) GRIP1–1: HDSKGQTKLLQLLTTKSDQME (SEQ ID NO:25);

z) GRIP1–2: SLKEKHKILHRLLQDSSSPVD (SEQ ID NO:26);

aa) GRIP1–3: PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:27);

bb) AIB1–1: LESKGHKKLLQLLTCSSDDRG (SEQ ID NO:28);

cc) AIB1–2: LLQEKHRILHKLLQNGNSPAE (SEQ ID NO:29);

dd) AIB1–3: KKKENNALLRYLLDRDDPSDA (SEQ ID NO:30);

ee) PGC1a: QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:31);

ff) PGC1b: PEVDELSLLQKLLLATSYPTS (SEQ ID NO:32);

gg) PRC: VSPREGSSLHKLLTLSRTPPE (SEQ ID NO:33);

hh) TRAP220–1: SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:34);

ii) TRAP220–2: GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF (SEQ ID NO:35);

jj) ASC2–1: DVTLTSPLLVNLLQSDISAGH (SEQ ID NO:36);

kk) ASC2–2: AMREAPTSLSQLLDNSGAPNV (SEQ ID NO:37);
ll) CBP-1: DAASKHKQLSELLRGGSGSSI (SEQ ID NO:38);
mm) CBP-2: KRKLIQQQLVLLLHAHKCQRR (SEQ ID NO:39);
nn) P300: DAASKHKQLSELLRSGSSPNL (SEQ ID NO:40);
oo) CIA: GHPPAIQSLINLLADNRYLTA (SEQ ID NO:41);
pp) ARA70–1: TLQQQAQQLYSLLGQFNCLTH (SEQ ID NO:42);
qq) ARA70–2: GSRETSEKFKLLFQSYNVNDW (SEQ ID NO:43);
rr) TIF1: NANYPRSILTSLLLNSSQSST (SEQ ID NO:44);
ss) NSD1: IPIEPDYKFSTLLMMLKDMHD (SEQ ID NO:45);
tt) SMAP: ATPPPSPLLSELLKKGSLLPT (SEQ ID NO:46);
uu) Tip60: VDGHERAMLKRLLRIDSKCLH (SEQ ID NO:47);
vv) ERAP140: HEDLDKVKLIEYYLTKNKEGP (SEQ ID NO:48);
ww) Nix1: ESPEFCLGLQTLLSLKCCIDL (SEQ ID NO:49);
xx) LCoR: AATTQNPVLSKLLMADQDSPL (SEQ ID NO:50);
yy) CoRNR1 (N-CoR): MGQVPRTHRLITLADHICQIITQDFARNQV (SEQ ID NO:51);
zz) CoRNR2 (N-CoR): NLGLEDIIRKALMG (SEQ ID NO:52);
aaa) CoRNR1 (SMRT): APGVKGHQRVVTLAQHISEVITQDTYRHHPQQLSAPLPAP (SEQ ID NO:53);
bbb) CoRNR2 (SMRT): NMGLEAIIRKALMG (SEQ ID NO:54);
ccc) RIP140-C: RLTKTNPILYYMLQKGGNSVA (SEQ ID NO:55);
ddd) RIP140-1: QDSIVLTYLEGLLMHQAAGGS (SEQ ID NO:56);
eee) RIP140-2: KGKQDSTLLASLLQSFSSRLQ (SEQ ID NO:57);
fff) RIP140-3: CYGVASSHLKTLLKKSKVKDQ (SEQ ID NO:58);
ggg) RIP140-4: KPSVACSQLALLLSSEAHLQQ (SEQ ID NO:59);
hhh) RIP140-5: KQAANNSLLLHLLKSQTIPKP (SEQ ID NO:60);
iii) RIP140-6: NSHQKVTLLQLLLGHKNEENV (SEQ ID NO:61);
jjj) RIP140-7: NLLERRTVLQLLLGNPTKGRV (SEQ ID NO:62);
kkk) RIP140-8: FSFSKNGLLSRLLRQNQDSYL (SEQ ID NO:63);
lll) RIP140-9: RESKSFNVLKQLLLSENCVRD (SEQ ID NO:64);
mmm) PRIC285-1: ELNADDAILRELLDESQKVMV (SEQ ID NO:65);
nnn) PRIC285-2: YENLPPAALRKLLRAEPERYR (SEQ ID NO:66);
ooo) PRIC285-3: MAFAGDEVLVQLLSGDKAPEG (SEQ ID NO:67);
ppp) PRIC285-4: SCCYLCIRLEGLLAPTASPRP (SEQ ID NO:68);及び
qqq) PRIC285-5: PSNKSVDVLAGLLLRRMELKP (SEQ ID NO:69)

。

【０７４４】

４５．

合成刺激性ＩＣＲが、合成キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）またはその一部である、態様３１～４４のいずれか１つに記載の条件付抑制可能合成ＩＣＲ。

【０７４５】

４６．

合成刺激性ＩＣＲが、合成Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）またはその一部である、態様３１～４５のいずれか１つに記載の条件付抑制可能合成ＩＣＲ。

【０７４６】
４７．
ヘテロ二量体条件付抑制可能合成キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）であって、以下：
ａ）合成刺激性ＣＡＲであって、
ｉ）細胞外認識ドメイン、
ｉｉ）細胞外認識ドメインに連結された膜貫通ドメイン、
ｉｉｉ）膜貫通ドメインに連結された二量体化対の第１のメンバー、及び
ｉｖ）細胞内刺激ドメイン
を含む、合成刺激性ＣＡＲと、
ｂ）合成ＣＡＲリプレッサーであって、
ｉ）二量体化対の第２のメンバー、及び
ｉｉ）二量体化対の第２のメンバーに連結された細胞内抑制ドメイン
を含む、合成ＣＡＲリプレッサーと
を含み、
二量体化対の第１のメンバーは核内ホルモン受容体のリガンド結合ドメイン（ＬＢＤ）を含み、かつ二量体化対の第２のメンバーは核内ホルモン受容体のコレギュレーターを含むか、
二量体化対の第１のメンバーは核内ホルモン受容体のコレギュレーターであり、かつ二量体化対の第２のメンバーは核内ホルモン受容体のＬＢＤを含み、
合成刺激性ＣＡＲと合成ＣＡＲリプレッサーは、ＬＢＤのコレギュレーターへの結合を誘導する二量体化物質の存在下で二量体化する、
ヘテロ二量体条件付抑制可能合成キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）。
【０７４７】
４８．
合成ＣＡＲリプレッサーが、二量体化対の第２のメンバーに連結された膜貫通ドメイン、細胞内抑制ドメイン、またはその両方を更に含む、態様４７に記載のヘテロ二量体条件付抑制可能合成ＣＡＲ。
【０７４８】
４９．
ヘテロ二量体条件付抑制可能合成Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）であって、以下：
ａ）合成刺激性ＴＣＲであって、
ｉ）膜貫通ドメイン、
ｉｉ）膜貫通ドメインに連結された二量体化対の第１のメンバー、
ｉｉｉ）少なくとも１つのＴＣＲα鎖またはβ鎖を含む操作されたＴＣＲポリペプチドであって、少なくとも１つのＴＣＲα鎖またはβ鎖は、膜貫通ドメインまたは二量体化対の第１のメンバーに連結されている、操作されたＴＣＲポリペプチド
を含む、合成刺激性ＴＣＲと、
ｂ）合成ＴＣＲリプレッサーであって、
ｉ）二量体化対の第２のメンバー、及び
ｉｉ）二量体化対の第２のメンバーに連結された細胞内抑制ドメイン
を含む、合成ＴＣＲリプレッサーと
を含み、
二量体化対の第１のメンバーは核内ホルモン受容体のリガンド結合ドメイン（ＬＢＤ）を含み、かつ二量体化対の第２のメンバーは核内ホルモン受容体のコレギュレーターを含むか、
二量体化対の第１のメンバーは核内ホルモン受容体のコレギュレーターであり、かつ二量体化対の第２のメンバーは核内ホルモン受容体のＬＢＤを含み、
合成刺激性ＴＣＲと合成ＴＣＲリプレッサーは、ＬＢＤのコレギュレーターへの結合を誘導する二量体化物質の存在下で二量体化する、
ヘテロ二量体条件付抑制可能合成Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）。

【０７４９】
５０．
合成ＴＣＲリプレッサーが、二量体化対の第２のメンバーに連結された膜貫通ドメイン、細胞内抑制ドメイン、またはその両方を更に含む、態様４９に記載のヘテロ二量体条件付抑制可能合成ＴＣＲ。
【０７５０】
５１．
操作されたＴＣＲポリペプチドが、ＴＣＲγ鎖を更に含む、態様４９または５０に記載のヘテロ二量体条件付抑制可能合成ＴＣＲ。
【０７５１】
５２．
ヘテロ二量体条件付活性キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）であって、以下：
ａ）第１のポリペプチドであって、
ｉ）特異的結合対の第１のメンバー、
ｉｉ）第１の調節ドメイン、
ｉｉｉ）二量体化対の第１のメンバー、及び
ｉｖ）特異的結合対の第１のメンバーと第１の調節ドメインとの間に介在する膜貫通ドメイン
を含む、第１のポリペプチドと、
ｂ）第２のポリペプチドであって、
ｉ）膜貫通ドメイン、
ｉｉ）第２の調節ドメイン、
ｉｉｉ）二量体化対の第２のメンバー、及び
ｉｖ）細胞内シグナル伝達ドメイン
を含む、第２のポリペプチドと
を含むか、
ａ）第１のポリペプチドであって、
ｉ）特異的結合対の第１のメンバー、
ｉｉ）調節ドメイン、
ｉｉｉ）二量体化対の第１のメンバー、
ｉｖ）特異的結合対の第１のメンバーと調節ドメインとの間に介在する膜貫通ドメイン
を含む、第１のポリペプチドと、
ｂ）第２のポリペプチドであって、
ｉ）二量体化対の第２のメンバー、及び
ｉｉ）細胞内シグナル伝達ドメイン
を含む、第２のポリペプチドと
を含み、
二量体化対の第１のメンバーは核内ホルモン受容体のリガンド結合ドメイン（ＬＢＤ）を含み、かつ二量体化対の第２のメンバーは核内ホルモン受容体のコレギュレーターを含むか、
二量体化対の第１のメンバーは核内ホルモン受容体のコレギュレーターであり、かつ二量体化対の第２のメンバーは核内ホルモン受容体のＬＢＤを含み、
第１のポリペプチドと第２のポリペプチドは、ＬＢＤのコレギュレーターへの結合を誘導する二量体化物質の存在下で二量体化する、ヘテロ二量体条件付活性キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）。
【０７５２】
５３．
第１のポリペプチドが、特異的結合対の第１のメンバーと膜貫通ドメインとの間に介在するヒンジ領域を含む、態様５２に記載のヘテロ二量体条件付活性ＣＡＲ。
【０７５３】

５４．
特異的結合対の第１のメンバーが、抗体もしくは抗体断片、リガンド、または受容体である、態様５２に記載のヘテロ二量体条件付活性ＣＡＲ。
【０７５４】
５５．
ヒンジ領域が、免疫グロブリンＩｇＧヒンジ領域またはＣＤ８由来のヒンジである、態様５３に記載のヘテロ二量体条件付活性ＣＡＲ。
【０７５５】
５６．
第１及び第２の調節ドメインは、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＢＴＬＡ、ＯＸ－４０、ＣＤ２７、ＣＤ３０、ＧＩＴＲ、ＨＶＥＭ、ＤＡＰ１０、ＤＡＰ１２及びＣＤ２８から選択される、態様５２に記載のヘテロ二量体条件付活性ＣＡＲ。
【０７５６】
５７．
細胞内シグナル伝達ドメインが、ＺＡＰ７０及びＣＤ３－ζから選択される、態様５２に記載のヘテロ二量体条件付活性ＣＡＲ。
【０７５７】
５８．
細胞内シグナル伝達ドメインが、免疫受容体チロシン活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）を含む、態様５２に記載のヘテロ二量体条件付活性ＣＡＲ。
【０７５８】
５９．
二量体化対の核内ホルモン結合メンバーのＬＢＤが、エストロゲン受容体、エクジソン受容体、ＰＰＡＲγ受容体、グルココルチコイド受容体、アンドロゲン受容体、甲状腺ホルモン受容体、ミネラルコルチコイド受容体、プロゲステロン受容体、ビタミンＤ受容体、ＰＰＡＲβ受容体、ＰＰＡＲα受容体、プレグナンＸ受容体、肝臓Ｘ受容体、ファルネソイドＸ受容体、レチノイドＸ受容体、ＲＡＲ関連オーファン受容体及びレチノイン酸受容体から選択される核内ホルモン受容体のＬＢＤである、態様５２～５８のいずれか１つに記載のヘテロ二量体条件付活性ＣＡＲ。
【０７５９】
６０．
核内ホルモン受容体のコレギュレーターが、ＳＲＣ１、ＧＲＩＰ１、ＡＩＢ１、ＰＧＣ１ａ、ＰＧＣ１ｂ、ＰＲＣ、ＴＲＡＰ２２０、ＡＳＣ２、ＣＢＰ、Ｐ３００、ＣＩＡ、ＡＲＡ７０、ＴＩＦ１、ＮＳＤ１、ＳＭＡＰ、Ｔｉｐ６０、ＥＲＡＰ１４０、Ｎｉｘ１、ＬＣｏＲ、Ｎ－ＣｏＲ、ＳＭＲＴ、ＲＩＰ１４０及びＰＲＩＣ２８５から選択される、態様５２～５９のいずれか１つに記載のヘテロ二量体条件付活性ＣＡＲ。
【０７６０】
６１．
核内ホルモン受容体のコレギュレーターが、以下から選択される、態様５２～５９のいずれか１つに記載のヘテロ二量体条件付活性ＣＡＲ：

a) SRC1: CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS (SEQ ID NO:1);

b) SRC1–2: SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:2);

c) SRC3-1: ESKGHKKLLQLLTCSSDDR (SEQ ID NO:3);

d) SRC3: PKKENNALLRYLLDRDDPSDV (SEQ ID NO:4);

e) PGC-1: AEEPSLLKKLLLAPANT (SEQ ID NO:5);

f) PGC1a: QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:6);

g) TRAP220–1: SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:7);

h) NCoR (2051–2075): GHSFADPASNLGLEDIIRKALMGSF (SEQ ID NO:8);

i) NR0B1: PRQGSILYSMLTSAKQT (SEQ ID NO:9);

j) NRIP1: AANNSLLLHLLKSQTIP (SEQ ID NO:10);

k) TIF2: PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:11);

l) CoRNR Box: DAFQLRQLILRGLQDD (SEQ ID NO:12);

m) αβV: SPGSREWFKDMLS (SEQ ID NO:13);

n) TRAP220-2: GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF (SEQ ID NO:14);

o) EA2: SSKGVLWRMLAEPVSR (SEQ ID NO:15);

p) TA1: SRTLQLDWGTLYWSR (SEQ ID NO:16);

q) EAB1: SSNHQSSRLIELLSR (SEQ ID NO:17);

r) SRC2: LKEKHKILHRLLQDSSSPV (SEQ ID NO:18);

s) SRC1-3: QAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:19);

t) SRC1–1: KYSQTSHKLVQLLTTTAEQQL (SEQ ID NO:20);

u) SRC1–2: SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:21);

v) SRC1–3: KESKDHQLLRYLLDKDEKDLR (SEQ ID NO:22);
w) SRC1–4a: PQAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:23);;
x) SRC1–4b: PQAQQKSLRQQLLTE (SEQ ID NO:24);
y) GRIP1–1: HDSKGQTKLLQLLTTKSDQME (SEQ ID NO:25);
z) GRIP1–2: SLKEKHKILHRLLQDSSSPVD (SEQ ID NO:26);
aa) GRIP1–3: PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:27);
bb) AIB1–1: LESKGHKKLLQLLTCSSDDRG (SEQ ID NO:28);
cc) AIB1–2: LLQEKHRILHKLLQNGNSPAE (SEQ ID NO:29);
dd) AIB1–3: KKKENNALLRYLLDRDDPSDA (SEQ ID NO:30);
ee) PGC1a: QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:31);
ff) PGC1b: PEVDELSLLQKLLLATSYPTS (SEQ ID NO:32);
gg) PRC: VSPREGSSLHKLLTLSRTPPE (SEQ ID NO:33);
hh) TRAP220–1: SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:34);
ii) TRAP220–2: GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF (SEQ ID NO:35);
jj) ASC2–1: DVTLTSPLLVNLLQSDISAGH (SEQ ID NO:36);
kk) ASC2–2: AMREAPTSLSQLLDNSGAPNV (SEQ ID NO:37);
ll) CBP-1: DAASKHKQLSELLRGGSGSSI (SEQ ID NO:38);
mm) CBP-2: KRKLIQQQLVLLLHAHKCQRR (SEQ ID NO:39);
nn) P300: DAASKHKQLSELLRSGSSPNL (SEQ ID NO:40);
oo) CIA: GHPPAIQSLINLLADNRYLTA (SEQ ID NO:41);
pp) ARA70–1: TLQQQAQQLYSLLGQFNCLTH (SEQ ID NO:42);
qq) ARA70–2: GSRETSEKFKLLFQSYNVNDW (SEQ ID NO:43);
rr) TIF1: NANYPRSILTSLLLNSSQSST (SEQ ID NO:44);
ss) NSD1: IPIEPDYKFSTLLMMLKDMHD (SEQ ID NO:45);
tt) SMAP: ATPPPSPLLSELLKKGSLLPT (SEQ ID NO:46);
uu) Tip60: VDGHERAMLKRLLRIDSKCLH (SEQ ID NO:47);
vv) ERAP140: HEDLDKVKLIEYYLTKNKEGP (SEQ ID NO:48);
ww) Nix1: ESPEFCLGLQTLLSLKCCIDL (SEQ ID NO:49);
xx) LCoR: AATTQNPVLSKLLMADQDSPL (SEQ ID NO:50);
yy) CoRNR1 (N-CoR): MGQVPRTHRLITLADHICQIITQDFARNQV (SEQ ID NO:51);
zz) CoRNR2 (N-CoR): NLGLEDIIRKALMG (SEQ ID NO:52);
aaa) CoRNR1 (SMRT): APGVKGHQRVVTLAQHISEVITQDTYRHHPQQLSAPLPAP (SEQ ID NO:53);
bbb) CoRNR2 (SMRT): NMGLEAIIRKALMG (SEQ ID NO:54);
ccc) RIP140-C: RLTKTNPILYYMLQKGGNSVA (SEQ ID NO:55);

ddd) RIP140-1: QDSIVLTYLEGLLMHQAAGGS (SEQ ID NO:56);
eee) RIP140-2: KGKQDSTLLASLLQSFSSRLQ (SEQ ID NO:57);
fff) RIP140-3: CYGVASSHLKTLLKKSKVKDQ (SEQ ID NO:58);
ggg) RIP140-4: KPSVACSQLALLLSSEAHLQQ (SEQ ID NO:59);
hhh) RIP140-5: KQAANNSLLLHLLKSQTIPKP (SEQ ID NO:60);
iii) RIP140-6: NSHQKVTLLQLLLGHKNEENV (SEQ ID NO:61);
jjj) RIP140-7: NLLERRTVLQLLLGNPTKGRV (SEQ ID NO:62);
kkk) RIP140-8: FSFSKNGLLSRLLRQNQDSYL (SEQ ID NO:63);
lll) RIP140-9: RESKSFNVLKQLLLSENCVRD (SEQ ID NO:64);
mmm) PRIC285-1: ELNADDAILRELLDESQKVMV (SEQ ID NO:65);
nnn) PRIC285-2: YENLPPAALRKLLRAEPERYR (SEQ ID NO:66);
ooo) PRIC285-3: MAFAGDEVLVQLLSGDKAPEG (SEQ ID NO:67);
ppp) PRIC285-4: SCCYLCIRLEGLLAPTASPRP (SEQ ID NO:68);及び
qqq) PRIC285-5: PSNKSVDVLAGLLLRRMELKP (SEQ ID NO:69)
。

【０７６１】
６３．
特異的結合対の第１のメンバーが一本鎖Ｆｖである、態様５２～６２のいずれか１つに記載のヘテロ二量体条件付活性ＣＡＲ。
【０７６２】
６４．
特異的結合対の第１のメンバーが、細胞上、固体表面上、または脂質二重層に存在するエピトープと結合する、態様５２～６３のいずれか１つに記載のヘテロ二量体条件付活性ＣＡＲ。
【０７６３】
６５．
細胞ががん細胞である、態様６４に記載のヘテロ二量体条件付活性ＣＡＲ。
【０７６４】
６６．
態様１～６５のいずれか１つに記載のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドまたは受容体を産生するように遺伝子改変された、哺乳動物細胞。
【０７６５】
６７．
幹細胞、前駆細胞、または幹細胞もしくは前駆細胞に由来する細胞である、態様６６に記載の細胞。
【０７６６】
６８．
Ｔリンパ球またはＮＫ細胞である、態様６６に記載の細胞。
【０７６７】
６９．
態様１～６５のいずれか１つに記載のヘテロ二量体条件付活性受容体またはポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む、核酸。
【０７６８】
７０．
ヌクレオチド配列が、プロモーターに機能的に連結されている、態様６９に記載の核酸。

【０７６９】
７１．
プロモーターが、誘導性プロモーターである、態様６９に記載の核酸。
【０７７０】
７２．
プロモーターが、細胞型特異的または組織特異的プロモーターである、態様６９に記載の核酸。
【０７７１】
７３．
プロモーターが、Ｔリンパ球特異的プロモーターまたはＮＫ細胞特異的プロモーターである、態様７２に記載の核酸。
【０７７２】
７４．
核酸が、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで転写されたＲＮＡである、態様６９～７３のいずれか１つに記載の核酸。
【０７７３】
７５．
態様６９～７４のいずれか１つに記載の核酸を含む、組み換え発現ベクター。
【０７７４】
７６．
真核細胞の活性を調節する方法であって、
ａ）態様１～６５のいずれか１つに記載のヘテロ二量体条件付活性ポリペプチドまたは受容体を真核細胞において発現させる工程と、
ｂ）細胞をリガンドと接触させる工程とを含む、方法。
【０７７５】
７７．
Ｔリンパ球の活性を調節する方法であって、Ｔリンパ球を二量体化物質及び特異的結合対の第２のメンバーと接触させる工程を含み、Ｔリンパ球は、態様１５～６５のいずれか１つに記載のヘテロ二量体条件付活性受容体を産生するように遺伝子改変され、ヘテロ二量体条件付活性受容体は、二量体化物質及び特異的結合対の第２のメンバーの存在下で二量体化して、Ｔリンパ球の活性を調節し、これにより、調節されたＴリンパ球が生じる、方法。
【０７７６】
７８．
特異的結合対の第２のメンバーが抗原である、態様７７に記載の方法。
【０７７７】
７９．
当該接触させる工程が、ｉｎ　ｖｉｖｏで生じる、態様７７に記載の方法。
【０７７８】
８０．
Ｔリンパ球が活性化され、これにより、活性化されたＴリンパ球が生じる、態様７７に記載の方法。
【０７７９】
８１．
活性化されたＴリンパ球が、標的細胞の殺傷を媒介する、態様８０に記載の方法。
【０７８０】
８２．
活性化されたＴリンパ球が、ＩＬ－２及び／またはＩＦＮ－γを産生する、態様８０に記載の方法。
【０７８１】

８３．
標的細胞ががん細胞である、態様８１に記載の方法。
【０７８２】
８４．
態様６６～６８のいずれか１つに記載の細胞を作製する方法であって、態様１～６５のいずれか１つに記載のヘテロ二量体条件付活性受容体もしくはポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む発現ベクターを用いて哺乳動物細胞を遺伝子改変する工程、または態様１～６５のいずれか１つに記載のヘテロ二量体条件付活性受容体もしくはポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むＲＮＡを用いて哺乳動物細胞を遺伝子改変する工程を含む、方法。
【０７８３】
８５．
当該遺伝子改変が、ｅｘ　ｖｉｖｏで実施される、態様８４に記載の方法。
【０７８４】
８６．
細胞が、Ｔリンパ球、幹細胞、ＮＫ細胞、前駆細胞、幹細胞に由来する細胞、または前駆細胞に由来する細胞である、態様８４に記載の方法。
【０７８５】
８７．
個体のがんを治療する方法であって、
ｉ）態様４９～６５のいずれか１つに記載のヘテロ二量体条件付活性キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードするヌクレオチド配列を含む発現ベクターを用いて、個体から得たＴリンパ球を遺伝子改変する工程であって、ヘテロ二量体条件付活性ＣＡＲの抗原結合ドメインは、個体のがん細胞上のエピトープに対して特異的であり、当該遺伝子改変は、ｅｘ　ｖｉｖｏで実施される、遺伝子改変する工程と、
ｉｉ）遺伝子改変されたＴリンパ球を個体に導入する工程と、ｉｉｉ）有効量の二量体化物質を個体に投与する工程と
を含み、
二量体化物質は、ヘテロ二量体条件付活性受容体の二量体化を誘導し、当該二量体化は、遺伝子改変されたＴリンパ球の活性化及びがん細胞の殺傷をもたらし、これにより、がんを治療する、方法。
【０７８６】
８８．
二量体化物質が、核内ホルモン受容体のＬＢＤとコレギュレーターを結合させる核内ホルモンである、態様８７に記載の方法。
【０７８７】
８９．
宿主細胞の活性を調節する方法であって、宿主細胞を二量体化物質及び特異的結合対の第２のメンバーと接触させる工程を含み、Ｔリンパ球は、態様４９～６５のいずれか１つに記載のヘテロ二量体条件付活性受容体を産生するように遺伝子改変され、ヘテロ二量体条件付活性受容体は、二量体化物質及び特異的結合対の第２のメンバーの存在下で二量体化して、宿主細胞の少なくとも１つの活性を調節する、方法。
【０７８８】
９０．
活性が、増殖、細胞生存、アポトーシス、遺伝子発現または免疫活性化である、態様８９に記載の方法。
【０７８９】
９１．
特異的結合対の第２のメンバーが抗原である、態様８９に記載の方法。
【実施例】

【０７９０】
以下の実施例は、本発明の実施法及び使用法に関する完全な開示と説明を当業者に提供するために記載されるものであり、発明者らが発明とみなすものの範囲を限定するものでも、以下の実験が行われた実験の全てであることまたは以下の実験のみが行われたことを示すものではない。使用される数（例えば量、温度など）に関しては、正確さを確保するように努めたが、多少の実験誤差及び偏差を考慮されたい。別途指定のない限り、部は重量部であり、分子量は重量平均分子量であり、温度は摂氏度であり、圧力は大気圧または略大気圧である。標準的な略語、例えば、ｂｐ：塩基対、ｋｂ：キロベース、ｐｌ：ピコリットル、ｓまたはｓｅｃ：秒、ｍｉｎ：分、ｈまたはｈｒ：時間、ａａ：アミノ酸、ｋｂ：キロベース、ｂｐ：塩基対、ｎｔ：ヌクレオチド、ｉ．ｍ．：筋肉内、ｉ．ｐ．：腹腔内、ｓ．ｃ．：皮下などが使用され得る。
【０７９１】
材料及び方法
次の材料及び方法を実施例１及び２に記載される実験において使用した。
【０７９２】
ＰＰＡＲγをベースにしたオンスイッチＣＡＲの構築
抗ヒトＣＤ１９　ｓｃＦｖをコードする配列を発現ベクターにクローニングした。ヒト４－１ＢＢ共刺激及びＣＤ３ζ　ＩＴＡＭシグナル伝達鎖を、Ｏｐｅｎ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓから供給されたｃＤＮＡからクローニングした。ＰＰＡＲγ　ＬＢＤ及びＳＲＣ３コアクチベーターペプチドをコードする配列は、ＩＤＴ　ＤＮＡでカスタム合成した。標準的な分子クローニング技術（ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）、制限消化、ライゲーション、相同ＤＮＡ組み換えなど）を適用して、各オンスイッチＣＡＲ分子のレンチウイルス発現プラスミドを作製した。
【０７９３】
エフェクター細胞及び標的細胞の培養条件
ＮＦＡＴ活性化により緑色蛍光タンパク質を発現するＪｕｒｋａｔ細胞株を使用した。１０％ＦＢＳ、ペニシリン及びストレプトマイシンを添加したＲＰＭＩ－１６４０培地中に細胞株を維持した。１０％ＦＢＳを添加したＩＭＤＭ中で、Ｕ．Ｐｅｎｎから得たＫ５６２標的細胞（ＣＤ１９＋／－）を培養した。
【０７９４】
レンチウイルスを用いたエフェクター細胞の操作
リポフェクタミンＬＴＸ（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ＃１５３３８）を使用して、ｐＨＲ’ＳＩＮ：ＣＳＷ遺伝子導入発現ベクター、ウイルスパッケージングプラスミドｐＣＭＶｄＲ８．９１及びｐＭＤ２．Ｇをコトランスフェクトした Ｌｅｎｔｉ－Ｘ２９３Ｔ細胞（Ｃｌｏｎｔｅｃｈ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ　＃６３２１８０）から汎親和性ＶＳＶ－Ｇ偽型レンチウイルスを作製した。感染培地の上清をトランスフェクションから４８時間後に回収し、これを直接形質導入に使用した。
【０７９５】
Ｊｕｒｋａｔ細胞は、形質導入の１～２日前に分け、細胞培養物が形質導入時に確実に対数期になるようにした。形質導入細胞を少なくとも７日間培養し、実験が実施される前に必要に応じて豊富なＣＡＲ発現について選別した。オンスイッチＣＡＲ分子の発現レベルは、フローサイトメトリーによって定量した。オンスイッチＣＡＲ（ｓｃＦｖを特徴とする）の部分１は、抗ＣＤ１９　ｓｃＦｖの上流にあるｍｙｃエピトープを認識するフルオロフォア結合抗ｍｙｃ抗体で染色した。オンスイッチＣＡＲ（ＣＤ３ζ　ＩＴＡＭを特徴とする）の部分２は、ＩＴＡＭの下流にあるｍＣｈｅｒｒｙの蛍光を使用して定量した。
【０７９６】
オンスイッチＪｕｒｋａｔ細胞によるＩＬ－２産生の定量
オンスイッチＣＡＲを発現するＪｕｒｋａｔ　Ｔ細胞を、ＣＤ１９＋／－Ｋ５６２標的細胞と、１：２のエフェクター：標的比で共培養した。ロシグリタゾン（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　＃Ｒ２４０８）をＤＭＳＯ中に溶解し、最終濃度が１０μＭになるように試

料に加えた。二量体因子を含まない試料は、それぞれのビヒクル対照（１：３０００の希釈のジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）または１：１０００の希釈のエタノール）を含有した。インキュベーションから１８時間後に培地の上清を回収し、ＢＤ　ＯｐｔＥＩＡ　Ｈｕｍａｎ　ＩＬ－２　ＥＬＩＳＡ　Ｓｅｔ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ　＃５５５１９０）で分析した。

【０７９７】

ホルモン受容体をベースにしたオンスイッチＣＡＲの構築

抗ヒトＣＤ１９　ｓｃＦｖをコードする配列をクローニングした。ヒト４－１ＢＢ共刺激及びＣＤ３ζ　ＩＴＡＭシグナル伝達鎖を、Ｏｐｅｎ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓから供給されたｃＤＮＡからクローニングした。エストロゲン受容体ＬＢＤ及びコアクチベーターペプチドをコードする配列は、ＩＤＴ　ＤＮＡでカスタム合成した。コアクチベーターペプチドの配列は、Ｈｅｌｄｒｉｎｇ　ｅｔ　ａｌ　Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ．２００７　Ａｐｒ　６；２８２（１４）：１０４４９－５５，ＰＭＩＤ　１７２８３０７２から得た。標準的な分子クローニング技術（ＰＣＲ、制限消化、ライゲーション、相同ＤＮＡ組み換えなど）を適用して、各オンスイッチＣＡＲ分子のレンチウイルス発現プラスミドを作製した。

【０７９８】

オンスイッチＪｕｒｋａｔ細胞によるＣＤ－６９発現の定量

ＮＦＡＴ活性化により緑色蛍光タンパク質を発現するＪｕｒｋａｔ細胞株を使用した。１０％ＦＢＳ及びグルタミンを添加したＲＰＭＩ－１６４０培地中に細胞株を維持した。１０％ＦＢＳを添加したＤＭＥＭ中で、Ｋ５６２標的細胞（ＣＤ１９＋／－）を培養した。ＣＡＲ構築物を含むレンチウイルスを感染させたＪｕｒｋａｔ細胞を、標的抗原（ＣＤ１９）または無関係の抗原（メソテリン）を発現するＫ５６２標的細胞と共培養した。４－ヒドロキシタモキシフェン（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　＃Ｈ７９０４）をＤＭＳＯ中に溶解し、最終濃度が０～１０μＭになるように試料に加えた。ラパログＡ／Ｃヘテロ二量体化物質（Ｃｌｏｎｔｅｃｈ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ　＃６３５０５５）をエタノール中に溶解し、最終濃度が５００ｎＭになるように試料に加えた。細胞を２４時間培養し、ＣＤ６９発現について染色し、フローサイトメーターで解析した。

【０７９９】

レンチウイルスを用いたエフェクター細胞の操作

リポフェクタミンＬＴＸ（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ　＃１５３３８）を使用して、ｐＨＲ’ＳＩＮ：ＣＳＷ遺伝子導入発現ベクター、ウイルスパッケージングプラスミドｐＣＭＶｄＲ８．９１及びｐＭＤ２．Ｇをコトランスフェクトした Ｌｅｎｔｉ－Ｘ２９３Ｔ細胞（Ｃｌｏｎｔｅｃｈ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ　＃６３２１８０）から汎親和性ＶＳＶ－Ｇ偽型レンチウイルスを作製した。感染培地の上清をトランスフェクションから４８時間後に回収し、これを直接形質導入に使用した。

【０８００】

Ｊｕｒｋａｔ細胞は、形質導入の１～２日前に分け、細胞培養物が形質導入時に確実に対数期になるようにした。形質導入細胞を少なくとも７日間培養し、実験が実施される前に必要に応じて豊富なＣＡＲ発現について選別した。オンスイッチＣＡＲ分子の発現レベルは、フローサイトメトリーによって定量した。オンスイッチＣＡＲ（ｓｃＦｖを特徴とする）の部分１は、抗ＣＤ１９　ｓｃＦｖの上流にあるｍｙｃエピトープを認識するフルオロフォア結合抗ｍｙｃ抗体で染色した。オンスイッチＣＡＲ（ＣＤ３ζ　ＩＴＡＭを特徴とする）の部分２は、ＩＴＡＭの下流にあるｍＣｈｅｒｒｙの蛍光を使用して定量した。

【０８０１】

実施例１：ＰＰＡＲγをベースにしたオンスイッチＣＡＲ構築物

ＰＰＡＲγをベースにしたオンスイッチＣＡＲ構築物を作製した。図１２は、一般化した核内ホルモンリガンド結合ドメイン（ＬＢＤ）／コアクチベーターペプチドオンスイッチＣＡＲの全体構造の模式図を表す。図１３は、構築物の全体構造の模式図を表す。構築物を表３に列挙する。ＦＫＢＰ及びＦＲＢ＊ドメインを含むオンスイッチ構築物（ｂＣＷ１９７、ｂＣＷ２０６、ｂＣＷ２０７）を陽性対照及び陰性対照のＣＡＲとして使用した。

【０８０２】
（表３）

構築物ＩＤ番号	コードされたＣＡＲ分子
bCW492	短いタイプのＳＲＣ３コレギュレーターペプチドを含む、部分１（抗原結合）
bCW493	短いタイプのＳＲＣ３コレギュレーターペプチドの３タンデムコピーを含む、部分１
bCW494	長いタイプのＳＲＣ３コレギュレーターペプチドを含む、部分１
bCW495	ＰＰＡＲγ　ＬＢＤを含む、部分２

【０８０３】
ＣＡＲ構築物に含まれるＰＰＡＲγのリガンド結合ドメイン（ＬＢＤ）のアミノ酸配列及び使用したコレギュレーターペプチドのアミノ酸配列を以下に示す。
【０８０４】
ＣＡＲ構築物ｂＣＷ４９５に含まれるＰＰＡＲγのＬＢＤのアミノ酸配列は、次のとおりである。
ESADLRALAKHLYDSYIKSFPLTKAKARAILTGKTTDKSPFVIYDMNSLMMGEDKIKFKHITPLQ
EQSKEVAIRIFQGCQFRSVEAVQEITEYAKSIPGFVNLDLNDQVTLLKYGVHEIIYTMLASLMNK
DGVLISEGQGFMTREFLKSLRKPFGDFMEPKFEFAVKFNALELDDSDLAIFIAVIILSGDRPGLLN
VKPIEDIQDNLLQALELQLKLNHPESSQLFAKLLQKMTDLRQIVTEHVQLLQVIKKTETDMSLHP
LLQEIYKDLY (SEQ ID NO:695)

【０８０５】
構築物ｂＣＷ４９２の短いタイプ（Ｐ７２９～Ａ７５０）のヒトＳＲＣ３コレギュレーターペプチドのアミノ酸配列は、次のとおりである。
PKKENNALLRYLLDRDDPSDA (SEQ ID NO:696)

【０８０６】
短いタイプ（Ｐ７２９～Ａ７５０）のヒトＳＲＣ３コレギュレーターペプチドの構築物ｂＣＷ４９３は、３つのタンデムコピーを含有し、そのコピー間にリンカー／スペーサーを含むことから、ｂＣＷ４９３のリンカー／スペーサーを含むコレギュレーターペプチドのアミノ酸配列は、次のとおりである。
PKKENNALLRYLLDRDDPSDAGGGSGGGSPKKENNALLRYLLDRDDPSDAGGGSGGGSPKKE
NNALLRYLLDRDDPSDA (SEQ ID NO:697)

配列中、リンカー／スペーサーのアミノ酸を下線で示す。
【０８０７】
構築物ｂＣＷ４９４は、長いタイプ（Ｍ６７３～Ａ７５０）のヒトＳＲＣ３コレギュレーターペプチドを含有し、ｂＣＷ４９４のヒトＳＲＣ３のアミノ酸配列は、
MHGSLLQEKHRILHKLLQNGNSPAEVAKITAEATGKDTSSITSCGDGNVVKQEQLSPKKKENNA
LLRYLLDRDDPSDA (SEQ ID NO:698)

である。
【０８０８】
ＰＰＡＲγ　ＣＡＲ構築物ｐ５１のコレギュレーターペプチド含有ポリペプチド鎖（ｐ５１ｂＣＷ　４９２　１×ＳＲＣ３の短いコレギュレーターペプチド及び４－１ＢＢを含むｍｙｃ抗ＣＤ１９オンスイッチ部分１）のアミノ酸配列は、次のとおりである。

MALPVTALLLPLALLLHAARPEQKLISEEDLDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKY
LNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYT
FGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ
PPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGG
SYAMDYWGQGTSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYI
WAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSL*KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL*S
RGSGSGSTSPKKENNALLRYLLDRDDPSDAGS* (SEQ ID NO:699)

配列中、抗ＣＤ１９配列を太字で示し、ＣＤ８α膜貫通（ＴＭ）ドメインを二重下線で示し、４－１ＢＢ配列を斜字体太字で示し、コレギュレーターペプチドを下線（一重下線）で示す。

【０８０９】

ＰＰＡＲγ　ＣＡＲ構築物ｐ５２（ｐ５２　ｂＣＷ　４９４　１×ＳＲＣ３の長いコレギュレーターペプチド及び４－１ＢＢを含むｍｙｃ　ａＣＤ１９オンスイッチ部分１）のアミノ酸配列は、次のとおりである。

MALPVTALLLPLALLLHAARPEQKLISEEDL**DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYL**
NWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTL
PYTFGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDY
GVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIY
YCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGG
AVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSL***KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED***
GCSCRFPEEEEGGCELSRGSGSGSTSMHGSLLQEKHRILHKLLQNGNSPAEVAKITAEATGKDT
SSITSCGDGNVVKQEQLSPKKKENNALLRYLLDRDDPSDAGS* (SEQ ID NO:700)

配列中、抗ＣＤ１９配列を太字で示し、ＣＤ８α膜貫通（ＴＭ）ドメインを二重下線で示し、４－１ＢＢ配列を斜字体太字で示し、コレギュレーターペプチドを下線（一重下線）で示す。

【０８１０】

ＰＰＡＲγ　ＣＡＲ構築物ｐ５５（ｐ５５　ｂＣＷ４９３二量体型　ｍｙｃ　ａＣＤ１９　ＣＤ８ａ　ヒンジ　ＴＭ　４１ＢＢ　リンカー　３×短いＳＲＣ３ペプチド（ｐＨＲ中））のアミノ酸配列は、次のとおりである。

MALPVTALLLPLALLLHAARPEQKLISEEDLDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKY
LNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYT
FGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ
PPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGG
SYAMDYWGQGTSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYI
WAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSL*KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL*S
RGSGSGSTSPKKENNALLRYLLDRDDPSDAGGGSGGGSPKKENNALLRYLLDRDDPSDAGGGS
GGGSKKENNALLRYLLDRDDPSDAGS* (SEQ ID NO:701)

配列中、抗ＣＤ１９配列を太字で示し、ＣＤ８α膜貫通（ＴＭ）ドメインを二重下線で示し、４－１ＢＢ配列を斜字体太字で示し、コレギュレーターペプチドを下線（一重下線）で示す。

【０８１１】

ＰＰＡＲγ　ＣＡＲ構築物Ｐ５６（ｐ５６　ｂＣＷ４９５　Ｋｏｚａｋ　ｄＤＡＰ１０　ＣＤ８ａ　ＴＭ－４１ＢＢ－ＧＳ×８－ＰＰＡＲｇ　ＬＢＤ－ＧＳ×４－ζ－ＧＳ×４－ｍＣｈｅｒｒｙ（ｐＨＲ中））のアミノ酸配列は、次のとおりである。

MIHLGHILFLLLLPVAAAQTTPGERSSLPAFYPGTSGSCSGCGSLSLPIYIWAPLAGTCGVLLL
SLVITLYCSL**KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL**GSGSGSGSGS
GSGSTSESADLRALAKHLYDSYIKSFPLTKAKARAILTGKTTDKSPFVIYDMNSLMMGEDKIKFK
HITPLQEQSKEVAIRIFQGCQFRSVEAVQEITEYAKSIPGFVNLDLNDQVTLLKYGVHEIIYTMLA
SLMNKDGVLISEGQGFMTREFLKSLRKPFGDFMEPKFEFAVKFNALELDDSDLAIFIAVIILSGDR
PGLLNVKPIEDIQDNLLQALELQLKLNHPESSQLFAKLLQKMTDLRQIVTEHVQLLQVIKKTETD
MSLHPLLQEIYKDLYGSGSGSGSSL***RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRR***
GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTY
DALHMQALPPRSRGSGSGSGSMVSKGEEDNMAIIKEFMRFKVHMEGSVNGHEFEIEGEGEGRP
YEGTQTAKLKVTKGGPLPFAWDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLKLSFPEGFKWERVMNFE
DGGVVTVTQDSSLQDGEFIYKVKLRGTNFPSDGPVMQKKTMGWEASSERMYPEDGALKGEIK

QRLKLKDGGHYDAEVKTTYKAKKPVQLPGAYNVNIKLDITSHNEDYTIVEQYERAEGRHSTGG
MDELYKCVTD* (SEQ ID NO:702)

ＬＢＤを下線（一重下線）で示し、ＣＤ８α　ＴＭドメインを二重下線で示し、４－１ＢＢを太字で示し、ζを斜字体太字で示す。

【０８１２】

結果

図１４は、ロシグリタゾン二量体化因子（１０マイクロモル）の存在下または非存在下で、Ｋ５６２標的細胞（指定の＋／－　ＣＤ１９　Ａｇ）と１８時間共培養した後のオンスイッチＣＡＲ＋Ｊｕｒｋａｔ細胞（指定のレンチウイルス構築物で形質導入した細胞）によるＩＬ－２サイトカイン産生を示す。

【０８１３】

実施例２：ＥＲ－αをベースにしたオンスイッチＣＡＲ構築物

ＥＲαをベースにしたオンスイッチＣＡＲ構築物を作製した。図１５は、構築物の全体構造の模式図を表す。構築物を表４に列挙する。ＦＫＢＰ及びＦＲＢ＊ドメインを含むオンスイッチ構築物（ｂＣＷ１９７、ｂＣＷ２０６、ｂＣＷ２０７）を陽性対照及び陰性対照のＣＡＲとして使用した。

【０８１４】

（表４）

構築物ＩＤ番号	コードされたＣＡＲ分子
bCW501	部分１　3×αβVペプチド及び4－1BBを含む、ｍｙｃ　ａCD19オンスイッチ部分1
bCW502	部分１　3×CoRNRペプチド及び4－1BBを含む、ｍｙｃ　ａCD19オンスイッチ部分1
bCW503	ヒトERα　LBDを含む、オンスイッチCAR部分２
bCW504	ヒトERα　LBD及びY５３７Fを含む、オンスイッチCAR部分２
bCW505	ヒトERα　LBD及びY５３７F・G５２１Rを含む、オンスイッチCAR部分２

【０８１５】

ＥＲαをベースにしたオンスイッチＣＡＲの様々な構成成分のアミノ酸配列は、次のとおりである。

【０８１６】

ａ．構築物ｂＣＷ５０３のヒトエストロゲン受容体αのＬＢＤ：

DRRGGRMLKHKRQRDDGEGRGEVGSAGDMRAANLWPSPLMIKRSKKNSLALSLTADQMV
SALLDAEPPILYSEYDPTRPFSEASMMGLLTNLADRELVHMINWAKRVPGFVDLTLHDQVHLLE
CAWLEILMIGLVWRSMEHPGKLLFAPNLLLDRNQGKCVEGMVEIFDMLLATSSRFRMMNLQG
EEFVCLKSIILLNSGVYTFLSSTLKSLEEKDHIHRVLDKITDTLIHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLL
LILSHIRHMSNKGMEHLYSMKCKNVVPLYDLLLEMLDAHRLHAPTS (SEQ ID NO:703)

【０８１７】

ｂ．構築物ｂＣＷ５０４の変異型ヒトエストロゲン受容体αのＬＢＤ：

DRRGGRMLKHKRQRDDGEGRGEVGSAGDMRAANLWPSPLMIKRSKKNSLALSLTADQMV
SALLDAEPPILYSEYDPTRPFSEASMMGLLTNLADRELVHMINWAKRVPGFVDLTLHDQVHLLE
CAWLEILMIGLVWRSMEHPGKLLFAPNLLLDRNQGKCVEGMVEIFDMLLATSSRFRMMNLQG
EEFVCLKSIILLNSGVYTFLSSTLKSLEEKDHIHRVLDKITDTLIHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLL
LILSHIRHMSNKGMEHLYSMKCKNVVPLFDLLLEMLDAHRLHAPTS (SEQ ID NO:704)

【０８１８】

ｃ．構築物ｂＣＷ５０５の変異型ヒトエストロゲン受容体αのＬＢＤ：

DRRGGRMLKHKRQRDDGEGRGEVGSAGDMRAANLWPSPLMIKRSKKNSLALSLTADQMV
SALLDAEPPILYSEYDPTRPFSEASMMGLLTNLADRELVHMINWAKRVPGFVDLTLHDQVHLLE
CAWLEILMIGLVWRSMEHPGKLLFAPNLLLDRNQGKCVEGMVEIFDMLLATSSRFRMMNLQG

EEFVCLKSIILLNSGVYTFLSSTLKSLEEKDHIHRVLDKITDTLIHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLL
LILSHIRHMSNKRMEHLYSMKCKNVVPLFDLLLEMLDAHRLHAPTS (SEQ ID NO:705)

【０８１９】

ｄ．ｂＣＷ５０１の３×αβＶコアクチベーターペプチド：

SGSGPGSREWFKDMLGGGSGGGSSGSGPGSREWFKDMLGGGSGGGSSGSGPGSREWFKD
M (SEQ ID NO:706)

【０８２０】

ｅ．ｂＣＷ５０２の３×ＣｏＲＮＲコアクチベーターペプチド：

DAFQLRQLILRGLQDDGGGSGGGSDAFQLRQLILRGLQDDGGGSGGGSDAFQLRQLILRGL
QDD (SEQ ID NO:707)

【０８２１】

ｂＣＷ５０１構築物（ｐ２５　ｂＣＷ５０１　３×αβＶペプチド及び４－１ＢＢを含むｍｙｃ　ａＣＤ１９オンスイッチ部分１）のアミノ酸配列は、次のとおりである。

MALPVTALLLPLALLLHAARPEQKLISEEDLDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKY
LNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYT
FGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ
PPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGG
SYAMDYWGQGTSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYI
WAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSLKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL
SRGSGSGSTSSGSGPGSREWFKDMLGGGSGGGSSGSGPGSREWFKDMLGGGSGGGSSGSGPGS
REWFKDMLGS* (SEQ ID NO:708)

配列中、コレギュレーターペプチドαβＶを下線で示す。

【０８２２】

ｂＣＷ５０２構築物（ｐ２６　ｂＣＷ５０２　３×ＣｏＲＮＲペプチド及び４－１ＢＢを含むｍｙｃ　ａＣＤ１９オンスイッチ部分１）のアミノ酸配列は、次のとおりである。

MALPVTALLLPLALLLHAARPEQKLISEEDLDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKY
LNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYT
FGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ
PPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGG
SYAMDYWGQGTSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYI
WAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSLKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL
SRGSGSGSTSDAFQLRQLILRGLQDDGGGSGGGSDAFQLRQLILRGLQDDGGGSGGGSDAFQLR
QLILRGLQDDGS* (SEQ ID NO:709)

配列中、３×ＣｏＲＮＲコレギュレーターペプチドを下線で示す。

【０８２３】

ｂＣＷ５０３構築物（ｐ２７　ｂＣＷ５０３　ヒトＥＲα　ＬＢＤを含むオンスイッチＣＡＲ部分２）のアミノ酸配列は、次のとおりである。

MIHLGHILFLLLLPVAAAQTTPGERSSLPAFYPGTSGSCSGCGSLSLPIYIWAPLAGTCGVLLL
SLVITLYCSLKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELGSGSGSGSGSGSGS
TSDRRGGRMLKHKRQRDDGEGRGEVGSAGDMRAANLWPSPLMIKRSKKNSLALSLTADQMV
SALLDAEPPILYSEYDPTRPFSEASMMGLLTNLADRELVHMINWAKRVPGFVDLTLHDQVHLLE

CAWLEILMIGLVWRSMEHPGKLLFAPNLLLDRNQGKCVEGMVEIFDMLLATSSRFRMMNLQG
EEFVCLKSIILLNSGVYTFLSSTLKSLEEKDHIHRVLDKITDTLIHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLL
LILSHIRHMSNKGMEHLYSMKCKNVVPLYDLLLEMLDAHRLHAPTSGSGSGSGSSLRVKFSRSA
DAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE
AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRSRGSGSGSGSMVSKGEEDN
MAIIKEFMRFKVHMEGSVNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQTAKLKVTKGGPLPFAWDILSPQFMYG
SKAYVKHPADIPDYLKLSFPEGFKWERVMNFEDGGVVTVTQDSSLQDGEFIYKVKLRGTNFPSD
GPVMQKKTMGWEASSERMYPEDGALKGEIKQRLKLKDGGHYDAEVKTTYKAKKPVQLPGAY
NVNIKLDITSHNEDYTIVEQYERAEGRHSTGGMDELYKCVTD* (SEQ ID NO:710)

配列中、ＥＲ　ＬＢＤを下線で示す。

【０８２４】

ｂＣＷ５０４構築物（ｐ２８　ｂＣＷ５０４　ヒトＥＲα　ＬＢＤ及びＹ５３７Ｆを含むオンスイッチＣＡＲ部分２）のアミノ酸配列は、次のとおりである。

MIHLGHILFLLLLPVAAAQTTPGERSSLPAFYPGTSGSCSGCGSLSLPIYIWAPLAGTCGVLLL
SLVITLYCSLKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELGSGSGSGSGSGSGS
TSDRRGGRMLKHKRQRDDGEGRGEVGSAGDMRAANLWPSPLMIKRSKKNSLALSLTADQMV
SALLDAEPPILYSEYDPTRPFSEASMMGLLTNLADRELVHMINWAKRVPGFVDLTLHDQVHLLE
CAWLEILMIGLVWRSMEHPGKLLFAPNLLLDRNQGKCVEGMVEIFDMLLATSSRFRMMNLQG
EEFVCLKSIILLNSGVYTFLSSTLKSLEEKDHIHRVLDKITDTLIHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLL
LILSHIRHMSNKGMEHLYSMKCKNVVPLFDLLLEMLDAHRLHAPTSGSGSGSGSSLRVKFSRSA
DAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE
AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRSRGSGSGSGSMVSKGEEDN
MAIIKEFMRFKVHMEGSVNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQTAKLKVTKGGPLPFAWDILSPQFMYG
SKAYVKHPADIPDYLKLSFPEGFKWERVMNFEDGGVVTVTQDSSLQDGEFIYKVKLRGTNFPSD
GPVMQKKTMGWEASSERMYPEDGALKGEIKQRLKLKDGGHYDAEVKTTYKAKKPVQLPGAY
NVNIKLDITSHNEDYTIVEQYERAEGRHSTGGMDELYKCVTD* (SEQ ID NO:711)

配列中、ＥＲα　ＬＢＤを下線で示し、Ｙ５３７Ｆ置換を太字で示す。

【０８２５】

ｂＣＷ５０５構築物（ｐ２９　ｂＣＷ５０５　ヒトＥＲα　ＬＢＤ及びＹ５３７Ｆ・Ｇ５２１Ｒを含むオンスイッチＣＡＲ部分２）のアミノ酸配列は、次のとおりである。

MIHLGHILFLLLLPVAAAQTTPGERSSLPAFYPGTSGSCSGCGSLSLPIYIWAPLAGTCGVLLL
SLVITLYCSLKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELGSGSGSGSGSGSGS
TSDRRGGRMLKHKRQRDDGEGRGEVGSAGDMRAANLWPSPLMIKRSKKNSLALSLTADQMV
SALLDAEPPILYSEYDPTRPFSEASMMGLLTNLADRELVHMINWAKRVPGFVDLTLHDQVHLLE
CAWLEILMIGLVWRSMEHPGKLLFAPNLLLDRNQGKCVEGMVEIFDMLLATSSRFRMMNLQG
EEFVCLKSIILLNSGVYTFLSSTLKSLEEKDHIHRVLDKITDTLIHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLL
LILSHIRHMSNK**R**MEHLYSMKCKNVVPL**F**DLLLEMLDAHRLHAPTSGSGSGSGSSLRVKFSRSA

DAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE
AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRSRGSGSGSGSMVSKGEEDN
MAIIKEFMRFKVHMEGSVNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQTAKLKVTKGGPLPFAWDILSPQFMYG
SKAYVKHPADIPDYLKLSFPEGFKWERVMNFEDGGVVTVTQDSSLQDGEFIYKVKLRGTNFPSD
GPVMQKKTMGWEASSERMYPEDGALKGEIKQRLKLKDGGHYDAEVKTTYKAKKPVQLPGAY
NVNIKLDITSHNEDYTIVEQYERAEGRHSTGGMDELYKCVTD* (SEQ ID NO:712)

配列中、ＥＲα　ＬＢＤを下線で示し、Ｙ５３６Ｆ及びＧ５２１Ｒの各置換を太字で示す。

【０８２６】

ｂＣＷ５０６構築物（ｐ３０　ｂＣＷ５０６　ヘリックス１２なしのヒトＥＲα　ＬＢＤを含むオンスイッチＣＡＲ部分２）のアミノ酸配列は、次のとおりである。

MIHLGHILFLLLLPVAAAQTTPGERSSLPAFYPGTSGSCSGCGSLSLPIYIWAPLAGTCGVLLL
SLVITLYCSLKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELGSGSGSGSGSGSGS
TSDRRGGRMLKHKRQRDDGEGRGEVGSAGDMRAANLWPSPLMIKRSKKNSLALSLTADQMV
SALLDAEPPILYSEYDPTRPFSEASMMGLLTNLADRELVHMINWAKRVPGFVDLTLHDQVHLLE
CAWLEILMIGLVWRSMEHPGKLLFAPNLLLDRNQGKCVEGMVEIFDMLLATSSRFRMMNLQG
EEFVCLKSIILLNSGVYTFLSSTLKSLEEKDHIHRVLDKITDTLIHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLL
LILSHIRHMSNKGMEHLYSMKCKNVAGSGSGSGSSLRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLG
RREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDG
LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRSRGSGSGSGSMVSKGEEDNMAIIKEFMRFKVHMEGSVNG
HEFEIEGEGEGRPYEGTQTAKLKVTKGGPLPFAWDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLKLSFPE
GFKWERVMNFEDGGVVTVTQDSSLQDGEFIYKVKLRGTNFPSDGPVMQKKTMGWEASSERM
YPEDGALKGEIKQRLKLKDGGHYDAEVKTTYKAKKPVQLPGAYNVNIKLDITSHNEDYTIVEQ
YERAEGRHSTGGMDELYKCVTD* (SEQ ID NO:713)

配列中、ＥＲα　ＬＢＤ（ヘリックス１２を含まない）を下線で示す。

【０８２７】

ｂＣＷ５０７構築物（ｐ３１　ｂＣＷ５０７　ヘリックス１２なしのヒトＥＲα　ＬＢＤ及びＧ５２１Ｒを含むオンスイッチＣＡＲ部分２）のアミノ酸配列は、次のとおりである。

MIHLGHILFLLLLPVAAAQTTPGERSSLPAFYPGTSGSCSGCGSLSLPIYIWAPLAGTCGVLLL
SLVITLYCSLKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELGSGSGSGSGSGSGS
TSDRRGGRMLKHKRQRDDGEGRGEVGSAGDMRAANLWPSPLMIKRSKKNSLALSLTADQMV
SALLDAEPPILYSEYDPTRPFSEASMMGLLTNLADRELVHMINWAKRVPGFVDLTLHDQVHLLE
CAWLEILMIGLVWRSMEHPGKLLFAPNLLLDRNQGKCVEGMVEIFDMLLATSSRFRMMNLQG
EEFVCLKSIILLNSGVYTFLSSTLKSLEEKDHIHRVLDKITDTLIHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLL
LILSHIRHMSNK**R**MEHLYSMKCKNVAGSGSGSGSSLRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLG
RREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDG
LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRSRGSGSGSGSMVSKGEEDNMAIIKEFMRFKVHMEGSVNG
HEFEIEGEGEGRPYEGTQTAKLKVTKGGPLPFAWDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLKLSFPE

GFKWERVMNFEDGGVVTVTQDSSLQDGEFIYKVKLRGTNFPSDGPVMQKKTMGWEASSERM
YPEDGALKGEIKQRLKLKDGGHYDAEVKTTYKAKKPVQLPGAYNVNIKLDITSHNEDYTIVEQ
YERAEGRHSTGGMDELYKCVTD* (SEQ ID NO:714)

配列中、ＥＲα　ＬＢＤ（ヘリックス１２を含まない）を下線で示し、Ｇ５２１Ｒ置換を太字で示す。

【０８２８】

「ｐ４０二量体型　ｍｙｃ　ａＣＤ１９　ＣＤ８ａ　ヒンジ　ＴＭ　４１ＢＢ　リンカー　３×ＮＲ０Ｂ１ペプチド（ｐＨＲ中）」と称される構築物のアミノ酸配列は、次のとおりである。

MALPVTALLLPLALLLHAARPEQKLISEEDLDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKY
LNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYT
FGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ
PPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGG
SYAMDYWGQGTSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYI
WAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSLKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL
SRGSGSGSTSPRQGSILYSMLTSAKQTGGGSGGGSPRQGSILYSMLTSAKQTGGGSGGGSPRQGS
ILYSMLTSAKQTGS* (SEQ ID NO:715)

配列中、３×ＮＲ０Ｂ１コレギュレーターペプチドを下線で示す。

【０８２９】

「ｐ４１二量体型　ｍｙｃ　ａＣＤ１９　ＣＤ８ａ　ヒンジ　ＴＭ　４１ＢＢ　リンカー　３×ＮＣＯＡ１ペプチド（ｐＨＲ中）」と称される構築物のアミノ酸配列は、次のとおりである。

MALPVTALLLPLALLLHAARPEQKLISEEDLDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKY
LNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYT
FGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ
PPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGG
SYAMDYWGQGTSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYI
WAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSLKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL
SRGSGSGSTSLTERHKILHRLLQEGSPSDGGGSGGGSLTERHKILHRLLQEGSPSDGGGSGGGSL
TERHKILHRLLQEGSPSDGS (SEQ ID NO:716)

配列中、３×ＮＣＯＡ１ペプチドを下線で示す。

【０８３０】

「ｐ４２二量体型　ｍｙｃ　ａＣＤ１９　ＣＤ８ａ　ヒンジ　ＴＭ　４１ＢＢ　リンカー　３×ＮＣＯＡ２ペプチド（ｐＨＲ中）」と称される構築物のアミノ酸配列は、次のとおりである。

MALPVTALLLPLALLLHAARPEQKLISEEDLDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKY
LNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYT
FGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ
PPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGG
SYAMDYWGQGTSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYI
WAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSLKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL
SRGSGSGSTSSKGQTKLLQLLTTKSDQGGGSGGGSSKGQTKLLQLLTTKSDQGGGSGGGSSKGQ
TKLLQLLTTKSDQGS* (SEQ ID NO:717)

配列中、３×ＮＣＯＡ２ペプチドを下線で示す。

【０８３１】

「ｐ４３二量体型　ｍｙｃ　ａＣＤ１９　ＣＤ８ａ　ヒンジ　ＴＭ　４１ＢＢ　リンカー　３×ＰＧＣ－１ペプチド（ｐＨＲ中）」と称される構築物のアミノ酸配列は、次のとおりである。

MALPVTALLLPLALLLHAARPEQKLISEEDLDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKY
LNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYT
FGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ
PPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGG
SYAMDYWGQGTSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYI
WAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSLKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL
SRGSGSGSTSAEEPSLLKKLLLAPANTGGGSGGGSAEEPSLLKKLLLAPANTGGGSGGGSAEEPS
LLKKLLLAPANTGS* (SEQ ID NO:718)

配列中、３×ＰＧＣ－１ペプチドを下線で示す。

【０８３２】

「ｐ４４二量体型 ｍｙｃ ａＣＤ１９ ＣＤ８ａ ヒンジ ＴＭ ４１ＢＢ リンカー ３×ＮＲＩＰ１ペプチド（ｐＨＲ中）」と称される構築物のアミノ酸配列は、次のとおりである。

MALPVTALLLPLALLLHAARPEQKLISEEDLDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKY
LNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYT
FGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ
PPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGG
SYAMDYWGQGTSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYI
WAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSLKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL
SRGSGSGSTSAANNSLLLHLLKSQTIPGGGSGGGSAANNSLLLHLLKSQTIPGGGSGGGSAANNS
LLLHLLKSQTIPGS* (SEQ ID NO:719)

配列中、３×ＮＲＩＰ１ペプチドを下線で示す。

【０８３３】

「ｐ４５ Ｋｏｚａｋ ｄＤＡＰ１０ ＣＤ８ａ ＴＭ－４１ＢＢ－ＧＳ×８－ＥＲｂＬＢＤ－ＧＳ×４－ζ－ＧＳ×４－ｍＣｈｅｒｒｙ（ｐＨＲ中）」と称される構築物のアミノ酸配列は、次のとおりである。

MIHLGHILFLLLLPVAAAQTTPGERSSLPAFYPGTSGSCSGCGSLSLPIYIWAPLAGTCGVLLL
SLVITLYCSLKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELGSGSGSGSGSGS
TSVKCGSRRERCGYRLVRRQRSADEQLHCAGKAKRSGGHAPRVRELLLDALSPEQLVLTLLEA
EPPHVLISRPSAPFTEASMMMSLTKLADKELVHMISWAKKIPGFVELSLFDQVRLLESCWMEVL
MMGLMWRSIDHPGKLIFAPDLVLDRDEGKCVEGILEIFDMLLATTSRFRELKLQHKEYLCVKA
MILLNSSMYPLVTATQDADSSRKLAHLLNAVTDALVWVIAKSGISSQQQSMRLANLLMLLSHV
RHASNKGMEHLLNMKCKNVVPVYDLLLEMLNAHVLRGCKSSITGSECSPAEDSKSKEGSQNPQ
SQGSGSGSGSSLRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRR
KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRS
RGSGSGSGSMVSKGEEDNMAIIKEFMRFKVHMEGSVNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQTAKLKVT
KGGPLPFAWDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLKLSFPEGFKWERVMNFEDGGVVTVTQDSS
LQDGEFIYKVKLRGTNFPSDGPVMQKKTMGWEASSERMYPEDGALKGEIKQRLKLKDGGHYD

AEVKTTYKAKKPVQLPGAYNVNIKLDITSHNEDYTIVEQYERAEGRHSTGGMDELYKCVTD*
(SEQ ID NO:720)

配列中、ＥＲβ　ＬＢＤを下線で示す。

【０８３４】

「ｐ１７９二量体型　ｍｙｃ　ａＣＤ１９　ＣＤ８ａ　ヒンジ　ＴＭ　４１ＢＢ　リンカー３×ＳＲＣ－１　ＮＲＩＶペプチド（ｐＨＲ中）」と称される構築物のアミノ酸配列は、次のとおりである。

MALPVTALLLPLALLLHAARPEQKLISEEDLDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKY
LNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYT
FGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ
PPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGG
SYAMDYWGQGTSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYI
WAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSLKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL
SRGSGSGSTSQAQQKSLLQQLLTEGGGSGGGSQAQQKSLLQQLLTEGGGSGGGSQAQQKSLLQ
QLLTEGS* (SEQ ID NO:721)

配列中、３×ＮＲＩＶ１ペプチドを下線で示す。

【０８３５】

結果

データを図１６Ａ及び図１６Ｂに示す。図１６Ａ：小分子二量体化因子（４－ヒドロキシタモキシフェンまたはラパログＡＰ２１９６７）の存在下または非存在下で、ＣＤ１９または無関係の抗原メソテリン（「メソ」）を発現するＫ５６２標的細胞と２４時間共培養した後のＥＲ　ＣＡＲ＋（ｂＣＷ５０２及びｂＣＷ５０５）を発現するＪｕｒｋａｔ細胞によるＣＤ６９のアップレギュレーション。ＣＤ１９を発現するＫ５６２細胞の存在下でのみ、ＥＲ　ＣＡＲ＋Ｊｕｒｋａｔ細胞のＣＤ６９発現が４－ヒドロキシタモキシフェンにより強く誘導される（ＥＣ５０　約１００ｎＭ）。ラパマイシンＣＡＲ及び不活化ラパマイシンＣＡＲ（ＩＴＡＭ中にシグナル伝達を無効にする変異を含む）をそれぞれ陽性対照及び陰性対照として試験した。図１６Ｂ：図１６Ａに記載の実験からのＦＡＣＳデータ。ＣＤ１９抗原及び４－ヒドロキシタモキシフェン処理に応じたＥＲ　ＣＡＲ＋Ｊｕｒｋａｔ細胞におけるＣＤ６９のアップレギュレーションを示している。

【０８３６】

実施例３：二量体化因子による初代ヒトＴ細胞の制御活性化

４－ヒドロキシタモキシフェン薬物の存在下で誘導されたヒトエストロゲン受容体βのリガンド結合ドメインと転写コリプレッサー由来の小ペプチドとのヘテロ二量体化による細胞機能の制御を評価した。本方法は、ＤＮＡ結合及び／もしくは転写活性、またはポリペプチド構成成分の由来であるヒトエストロゲン受容体βの任意のＤＮＡ結合機能もしくは転写活性化機能を伴わない。

【０８３７】

ヒトエストロゲン受容体β核内受容体ペプチド系が初代ヒトＴ細胞で発現され、オンスイッチＣＡＲ活性を調節することができることを確認した。ヒトエストロゲン受容体βリガンド結合ドメイン及びコリプレッサーペプチド（ＣｏＲＮＲ）を含むように、ＣＤ１９特異的オンスイッチＣＡＲを構築した。Ｔ細胞膜内の一般的な構築物及び標的細胞の表面上に発現した関連ＣＤ１９抗原の模式図を図１７に示す。初代ＣＤ８＋Ｔ細胞に導入すると、安定した発現が観察され、形質導入した細胞は、４－ヒロキシタモキシフェン薬物を添加すると、Ｔ細胞活性化の増大を示した。

【０８３８】

次の構築物をコードする核酸配列を使用した。次の配列を有する「ｐ２６　ｂＣＷ　５０２３×ＣｏＲＮＲペプチド及び４－１ＢＢを含むｍｙｃ　ａＣＤ１９オンスイッチ部分１」：
MALPVTALLLPLALLLHAARPEQKLISEEDLDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKY
LNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYT
FGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ
PPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGG
SYAMDYWGQGTSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYI
WAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSLKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL
SRGSGSGSTSDAFQLRQLILRGLQDDGGGSGGGSDAFQLRQLILRGLQDDGGGSGGGSDAFQLR
QLILRGLQDDGS* (SEQ ID NO:722)

配列中、３×ＣｏＲＮＲコレギュレーターペプチドを下線で示す。次の配列を有する「ｐ４５　Ｋｏｚａｋ　ｄＤＡＰ１０　ＣＤ８ａ　ＴＭ－４１ＢＢ－ＧＳ×８－ＥＲｂＬＢＤ－ＧＳ×４－ζ－ＧＳ×４－ｍＣｈｅｒｒｙ（ｐＨＲ中）」：
MIHLGHILFLLLLPVAAAQTTPGERSSLPAFYPGTSGSCSGCGSLSLPIYIWAPLAGTCGVLLL
SLVITLYCSLKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELGSGSGSGSGSGSGS
TSVKCGSRRERCGYRLVRRQRSADEQLHCAGKAKRSGGHAPRVRELLLDALSPEQLVLTLLEA
EPPHVLISRPSAPFTEASMMMSLTKLADKELVHMISWAKKIPGFVELSLFDQVRLLESCWMEVL
MMGLMWRSIDHPGKLIFAPDLVLDRDEGKCVEGILEIFDMLLATTSRFRELKLQHKEYLCVKA
MILLNSSMYPLVTATQDADSSRKLAHLLNAVTDALVWVIAKSGISSQQQSMRLANLLMLLSHV
RHASNKGMEHLLNMKCKNVVPVYDLLLEMLNAHVLRGCKSSITGSECSPAEDSKSKEGSQNPQ
SQGSGSGSGSSLRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRR
KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRS
RGSGSGSGSMVSKGEEDNMAIIKEFMRFKVHMEGSVNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQTAKLKVT
KGGPLPFAWDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLKLSFPEGFKWERVMNFEDGGVVTVTQDSS
LQDGEFIYKVKLRGTNFPSDGPVMQKKTMGWEASSERMYPEDGALKGEIKQRLKLKDGGHYD
AEVKTTYKAKKPVQLPGAYNVNIKLDITSHNEDYTIVEQYERAEGRHSTGGMDELYKCVTD*
(SEQ ID NO:723)

配列中、ＥＲβ　ＬＢＤを下線で示す。

【０８３９】

具体的には、ヒトエストロゲン受容体βリガンド結合ドメイン（ＥＲ－β）及びコリプレッサーペプチド（ＣｏＲＮＲ）を含むように構築したＣＤ１９特異的オンスイッチＣＡＲを発現する初代ヒトＣＤ８＋Ｔ細胞によるＣＤ６９のアップレギュレーションについて、小分子二量体化因子（４－ヒドロキシタモキシフェンまたはラパログ「ラパ」）の存在下または非存在下で、ＣＤ１９または無関係の抗原メソテリン（「メソ」）を発現するＫ５６２標的細胞と２４時間共培養した後に測定した。図１８Ａに示されるように、ＥＲ－β／ＣｏＲＮＲオンスイッチＣＡＲ構築物を発現する初代ヒトＣＤ８＋Ｔ細胞のＣＤ１９抗原誘導活性化は、培養物に供給された小分子二量体化因子の用量に依存した。４－ヒドロキシタモキシフェンの用量の増加と、ＣＤ６９陽性初代ヒトＣＤ８＋Ｔ細胞の数の増加との間の相関を示す、フローサイトメトリーデータから得たヒストグラムを図１８Ｂに示す。

【０８４０】

ＣＤ１９特異的ＥＲ－β／ＣｏＲＮＲオンスイッチＣＡＲを発現する初代ヒトＣＤ８＋Ｔ細胞による細胞殺傷についても評価した。具体的には、様々な濃度の薬物（４－ヒドロキ

シタモキシフェン（４ＨＴ）またはラパログ）の存在下で、ＣＤ１９特異的ＥＲ－β／ＣｏＲＮＲオンスイッチＣＡＲ（ＥＲ－ＣＡＲ）を発現する初代ヒトＣＤ８＋Ｔ細胞と２２時間共培養した後に残っているＣＤ１９発現Ｋ５６２標的細胞のパーセントを測定した（図５２）。ＣＤ１９特異的一本鎖第２世代ＣＡＲ（「第２世代ＣＡＲ」）を発現する細胞及びＣＤ１９特異的ラパログオンスイッチＣＡＲを発現する細胞（ラパログ二量体化物質の投与を伴う）を陽性対照として使用した。陰性対照には、ＥＲ－ＣＡＲ　Ｔ細胞を発現する細胞の４ＨＴの非存在下（エタノールビヒクルのみ、「ＥＲ－ＣＡＲ＋ＥｔＯＨ」）及びＥＲ－ＣＡＲオンスイッチ構築物の部分２のみを発現する（すなわち、部分１を含まない）細胞の４ＨＴの存在下を含めた。これらの結果は、ＥＲ－β／ＣｏＲＮＲ二量体化可能オンスイッチＣＡＲを発現する初代Ｔ細胞による薬物（４ＨＴ）誘導性標的細胞殺傷（すなわち、誘導性細胞傷害活性）を示している。

【０８４１】

Ｔ細胞活性化の増大はまた、ヘテロ二量体化分子がヒトビタミンＤ受容体リガンド結合ドメインの一部及びＳＲＣ２－３コアクチベーターペプチドから構成される分割オンスイッチＣＡＲ構築物を発現する初代ＣＤ８＋Ｔ細胞でも観察された。この系において、Ｔ細胞は、ビタミンＤアナログのカルシポトリオールの存在下において、活性化の増大を示した。

【０８４２】

本発明について、その特定の実地形態を参照しながら説明したが、当業者であれば、本発明の本来の趣旨及び範囲から逸脱することなく、種々の変更を行うことができ、同等物を代わりに使用できることを理解されよう。更に、特定の状況、材料、物質の組成、プロセス、１つまたは複数のプロセスステップを本発明の目的、趣旨及び範囲に適合させるように、多くの改変を行ってもよい。こうした改変は全て、本明細書に添付される特許請求の範囲に含まれることが意図される。

【図面】

【図１Ａ】

ミネラルコルチコイド受容体（ヒト（Homo sapiens））

```
   1 metkgyhslp egldmerrwg qvsqaverss lgptertden nymeivnvsc vsgaipnnst
  61 qgsskekqel lpclqqdnnr pgiltsdikt eleskelsat vaesmglymd svrdadysye
 121 qqnqqgsmsp akiyqnveql vkfykgnghr pstlscvntp lrsfmsdsgs svnggvmrav
 181 vkspimchek spsvcsplnm tssvcspagi nsvssttasf gsfpvhspit qgtpltcspn
 241 venrgsrshs pahasnvgsp lssplssmks sissppshcs vkspvssnnn vtlrssvssp
 301 aninnsrcsv sspsntnnrs tlsspaastv gsicspvnna fsytasgtsa gsstlrdvvp
 361 spdtqekgaq evpfpkteev esaisngvtg qlnivqyikp epdgafsssc lggnskinsd
 421 ssfsvpikqe stkhscsgts fkgnptvnpf pfmdgsyfsf mddkdyysls gilgppvpgf
 481 dgncegsgfp vgikqepddg syypeasips saivgvnsgg qsfhyrigaq gtislsrsar
 541 dqsfqhlssf ppvntlvesw kshqdlssrr sdgypvleyi penvssstlr svstgssrps
 601 kiclvcgdea sgchygvvtc gsckvffkra vegqhnylca grndciidki rrkncpacrl
 661 qkclqagmnl garkskklgk lkgiheeqpq qqqppppppp pqspeegtty iapakepsvn
 721 talvpqlsti sraltpspvm vleniepeiv yagydsskpd taenllstln rlagkqmiqv
 781 vkwakvlpgf knlpledqit liqyswmcls sfalswrsyk htnsqflyfa pdlvfneekm
 841 hqsamyelcq gmhqislqfv rlqltfeeyt imkvllllst ipkdglksqa afeemrtnyi
 901 kelrkmvtkc pnnsgqswqr fyqltkllds mhdlvsdlle fcfytfresh alkvefpaml
 961 veiisdqlpk vesgnakply fhrk
```

【図１Ｂ】

ヒトミネラルコルチコイド受容体のアミノ酸686～984

```
 686                          eeqpq qqqppppppp pqspeegtty iapakepsvn
 721 talvpqlsti sraltpspvm vleniepeiv yagydsskpd taenllstln rlagkqmiqv
 781 vkwakvlpgf knlpledqit liqyswmcls sfalswrsyk htnsqflyfa pdlvfneekm
 841 hqsamyelcq gmhqislqfv rlqltfeeyt imkvllllst ipkdglksqa afeemrtnyi
 901 kelrkmvtkc pnnsgqswqr fyqltkllds mhdlvsdlle fcfytfresh alkvefpaml
 961 veiisdqlpk vesgnakply fhrk
```

【図１Ｃ】

ヒトミネラルコルチコイド受容体のアミノ酸737～984

```
 737                  spvm vleniepeiv yagydsskpd taenllstln rlagkqmiqv
 781 vkwakvlpgf knlpledqit liqyswmcls sfalswrsyk htnsqflyfa pdlvfneekm
 841 hqsamyelcq gmhqislqfv rlqltfeeyt imkvllllst ipkdglksqa afeemrtnyi
 901 kelrkmvtkc pnnsgqswqr fyqltkllds mhdlvsdlle fcfytfresh alkvefpaml
 961 veiisdqlpk vesgnakply fhrk
```

【図１Ｄ】

ヒトミネラルコルチコイド受容体のアミノ酸686～984（S810Lの置換あり）

```
 686                          eeqpq qqqppppppp pqspeegtty iapakepsvn
 721 talvpqlsti sraltpspvm vleniepeiv yagydsskpd taenllstln rlagkqmiqv
 781 vkwakvlpgf knlpledqit liqyswmcll sfalswrsyk htnsqflyfa pdlvfneekm
 841 hqsamyelcq gmhqislqfv rlqltfeeyt imkvllllst ipkdglksqa afeemrtnyi
 901 kelrkmvtkc pnnsgqswqr fyqltkllds mhdlvsdlle fcfytfresh alkvefpaml
 961 veiisdqlpk vesgnakply fhrk
```

【図１Ｅ】

ヒトミネラルコルチコイド受容体のアミノ酸737～984（S810Lの置換あり）

```
737                  spvm vleniepeiv yagydsskpd taenllstln rlagkqmiqv
781 vkwakvlpgf knlpledqit liqyswmcll sfalswrsyk htnsqflyfa pdlvfneekm
841 hqsamyelcq gmhqislqfv rlqltfeeyt imkvllllst ipkdglksqa afeemrtnyi
901 kelrkmvtkc pnnsgqswqr fyqltkllds mhdlvsdlle fcfytfresh alkvefpaml
961 veiisdqlpk vesgnakply fhrk
```

【図１Ｆ－１】

様々な種のミネラルコルチコイド受容体のリガンド結合ドメインの複数の配列アライメント

```
                    10        20        30        40        50        60        70        80
                    ....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|
                             ## ##  #                                  #  #         #
特徴 1
2AA6_A          28 SPVMVLENIEPEIVYAGYDSSKPDTAENLLSTINELGKQMIQVVKWAKVLPGFRNLPLEDQITLIQYSWMGLMSFALSW 107
gi 115529242   734 SPVKILESIEPEIVYAGYDSSKPDTAEYLLSTINELGKQMIQVVKWAKILPGFRNLPLEDQITLIQYSWMCLSSFALSW 813
2AA2_A          28 SPVMVLENIEPEIVYAGYDSSKPDTAENLLSTINELGKQMIQVVKWAKVLPGFRNLPLEDQITLIQYSWMSLSSFALSW 107
2A3I_A           6 SPVMVLENIEPEIVYAGYDSSKPDTAENLLSTINELGKQMTQVVKWAKVLPGFRNLPLEDQITLIQYSWMSLSSFALSW  85
2OAX_A           9 SPVMVLENIEPEIVYAGYDSSKPDTAENLLSTINELGKQMTQVVKWAKVLPGFRNLPLEDQITLIQYSWMCLSSFALSW  88
1Y9R_A           8 SPVMVLENIEPEIVYAGYDSSKPDTAENLLSTINELGKQMTQVVKWAKVLPGFRNLPLEDQITLIQYSWMCLSSFALSW  87
2ABI_A           9 SPVMVLENIEPEIVYAGYDSSKPDTAENLLSTINELGKQMTQVVKWAKVLPGFRNLPLEDQITLIQYSWMCLSSFALSW  88
gi 2500914     365 SAAVILENIEPEIVYAGYDNTQPDTAENLLSSINQLGKQMVQVVKWAKVIPGFRNLPLEDQITLIQYSWMCLSSFALSW 444
gi 30315969    112 SICSVLELIEPEVVFAGYDNTQPDTTDHLLSSINQLAGKQMIRVVKWAKVLPGFRGLPIEDQITLIQYSWMCLSSFSLSW 191
gi 47217367    173 SICSILELIEPEVVSGYDNTQPDTTDHLLSSINRLAGKQMVRVMKWAKVLPGFRGLPIEDQITLIQYSWMCLSSFCLSW 252
                        90        100       110       120       130       140       150       160
                    ....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|
                    #                   #
特徴 1
2AA6_A          108 RSYKHTNSQFLYFPADLVFNEEKMHQSAMYELCQQMHQISLQFVRLQLTFEEYTIMKVLLLLSTIPKDGLKS-------- 179
gi 115529242    814 RSYKHTNSQFLYFPADLIFDEERMRQSAMFELCQQMHQISLQFVRLQLSFEEYTIMKVLLLLSTVPKDGLKS-------- 885
2AA2_A          108 RSYKHTNSQFLYFPADLVFNEEKMHQSAMYELCQQMHQISLQFVRLQLTFEEYTIMKVLLLLSTIPKDGLKS-------- 179
2A3I_A           86 RSYKHTNSQFLYFPADLVFNEEKMHQSAMYELCQQMHQISLQFVRLQLTFEEYTIMKVLLLLSTIPKDGLKS-------- 157
2OAX_A           89 RSYKHTNSQFLYFPADLVFNEEKMHQSAMYELCQQMHQISLQFVRLQLTFEEYTIMKVLLLLSTIPKDGLKS-------- 160
1Y9R_A           88 RSYKHTNSQFLYFPADLVFNEEKMHQSAMYELCQQMHQISLQFVRLQLTFEEYTIMKVLLLLSTIPKDGLKS-------- 159
2ABI_A           89 RSYKHTNSQFLYFPADLVFNEEKMHQSAMYELCQQMHQISLQFVRLQLTFEEYTIMKVLLLLSTIPKDGLKS-------- 160
gi 2500914      445 RSYKHASSQFLYFPADLIFNEERMRQSAMYDLCQQMQISLEFSRLQLTFEEYTLMKVLLLLSTVPKDGLKC-------- 516
gi 30315969     192 RSYKHTNSQMLYIPADLVFNEDPMQQSAMYDLCLQMRQVSQEFVRLQLTYQEFTLSMKVLLLLSTGLGRLTWFgfhc*kql 263
gi 47217367     253 RSYKHTNGQMLYFPADLIFNEERMRQSAMYDLCLQMRQVSQEFDRLQLSYDEFTLSMKVLLLLSTGLGRLTWFgfhc*kql 332
```

【図１Ｆ－２】

```
                    170       180       190       200       210       220       230       240
                    ....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|
                                                                      ## #
特徴 1
2AA6_A          180 ----------QAAFEEEMRTNYIKELRKVVTKCPNNSGQSWQRFYQLTKLLDSMHDLVSDLLEFCFYTFRES-- 240
gi 115529242    886 ----------QAAFEEEMQANYIKELKKVVTKCPSNSGQSWQRFYQLTKLLDSMHDLVSDLLEFCFYTFRES-- 946
2AA2_A          180 ----------QAAFEEEMRTNYIKELRKVVTKCPNNSGQSWQRFYQLTKLLDSMHDLVSDLLEFCFYTFRES-- 240
2A3I_A          158 ----------QAAFEEEMRTNYIKELRKVVTKCPNNSGQSWQRFYQLTKLLDSMHDLVSDLLEFCFYTFRES-- 218
2OAX_A          161 ----------QAAFEEEMRTNYIKELRKVVTKAPNNSGQSWQRFYQLTKLLDSMHDLVSDLLEFCFYTFRES-- 221
1Y9R_A          160 ----------QAAFEEEMRTNYIKELRKVVTKAPNNSGQSWQRFYQLTKLLDSMHDLVSDLLEFCFYTFRES-- 220
2ABI_A          161 ----------QAAFEEEMRTNYIKELRKVVTKAPNNSGQSWQRFYQLTKLLDSMHDLVSDLLEFCFYTFRES-- 221
gi 2500914      517 ----------QAAFEEEMKVNYIKELRKVLLKSPHNSGQSWQRYFQLTKLLDSMQDLVGDLLEFCFYTFRES-- 577
gi 30315969     264 ----------QAAFEEEMRVNYIKELRRSVGKAPTTLDRRGNRSSQLTKLLDAMHDLGSELLDFCFYTFRES-- 324
gi 47217367     333 ppsppphmrtvpkeglknQAAFEEEMRLNYIKELRRSVGKATNNSGQTWQRFFQLTKLLDAMHDVSTCLFRHAAPLGRPhd 412
                        250       260       270       280       290       300       310       320
                    ....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|
特徴 1
2AA6_A          241 ----------------------------------HALKVEPPAMLVEIISDQLPKVESGN 266
gi 115529242    947 ----------------------------------QALKVEPPAMLVEIISDQLPKVESGN 972
2AA2_A          241 ----------------------------------HALKVEPPAMLVEIISDQLPKVESGN 266
2A3I_A          219 ----------------------------------HALKVEPPAMLVEIISDQLPKVESGN 244
2OAX_A          222 ----------------------------------HALKVEPPAMLVEIISDQLPKVESGN 247
1Y9R_A          221 ----------------------------------HALKVEPPAMLVEIISDQLPKVESGN 246
2ABI_A          222 ----------------------------------HALKVEPPAMLVEIISDQLPKVESGN 247
gi 2500914      578 ----------------------------------QALKVEPPAMLVEIISDQLPKVESGI 603
gi 30315969     325 ----------------------------------QALKVEPPEMLVEIISDQIPKVESGN 350
gi 47217367     413 ttgfppsafqeaphlhtqskkaaqtpcetaskymceyskllvgnlldfcfytfresQVLKVEPPEMLVEIISDQIPKVESGL 492
```

【図１Ｆ－３】

```
                    ....*....
特徴 1
2AA6_A          267 AKPLYFHRK 275
gi 115529242    973 AKPLYFHRK 981
2AA2_A          267 AKPLYFHRK 275
2A3I_A          245 AKPLYFHRK 253
2OAX_A          248 AKPLYFHRK 256
1Y9R_A          247 AKPLYFHRK 255
2ABI_A          248 AKPLYFHRK 256
gi 2500914      604 AKPLYFHRK 612
gi 30315969     351 THTLYFHKK 359
gi 47217367     493 THTIYFHKK 501
```

【図２Ａ】

アンドロゲン受容体（ヒト）

```
   1 mevqlglgrv yprppsktyr gafqnlfqsv reviqnpgpr hpeaasaapp gasllllqqq
  61 qqqqqqqqqq qqqqqqqqet sprqqqqqqg edqspqahrr gptgylvlde eqqpsqpqsa
 121 lechperqcv pepgaavaas kglpqqlpap pdeddsaaps tlsllqptfp glsscsadlk
 181 dilseastmq llqqqqqeav segsssgrar easgaptssk dnylggtsti sdnakelcka
 241 vsvsmglgve alehlspgeq lrgdcmyapl lgvppavrpt pcaplaeckg sllddsagks
 301 tedtaeyspf kggytkgleg eslgcsgsaa agssgtlelp stlslyksga ldeaaayqsr
 361 dyynfplala gpppppppph phariklenp ldygsawaaa aaqcrygdla slhgagaagp
 421 gsgspsaaas sswhtlftae egglygpcgg gggggggggg gggggggggg ggeagavapy
 481 gytrppqgla gqesdftapd vwypggmvsr vpypsptcvk semgpwmdsy sgpygdmrle
 541 tardhvlpid yyfppqktcl icgdeasgch ygaltcgsck vffkraaegk qkylcasrnd
 601 ctidkfrrkn cpscrlrkcy eagmtlgark lkklgnlklq eegeasstts pteettqklt
 661 vshiegyecq piflnvleai epgvvcaghd nnqpdsfaal lsslnelger qlvhvvkwak
 721 alpgfrnlhv ddqmaviqys wmglmvfamg wrsftnvnsr mlyfapdlvf neyrmhksrm
 781 ysqcvrmrhl sqefgwlqit pqeflcmkal llfsiipvdg lknqkffdel rmnyikeldr
 841 iiackrknpt scsrrfyqlt klldsvqpia relhqftfdl likshmvsvd fpemmaeiis
 901 vqvpkilsgk vkpiyfhtq
```

【図２Ｂ】

ヒトアンドロゲン受容体のアミノ酸619～919

```
 619                    cy eagmtlgark lkklgnlklq eegeasstts pteettqklt
 661 vshiegyecq piflnvleai epgvvcaghd nnqpdsfaal lsslnelger qlvhvvkwak
 721 alpgfrnlhv ddqmaviqys wmglmvfamg wrsftnvnsr mlyfapdlvf neyrmhksrm
 781 ysqcvrmrhl sqefgwlqit pqeflcmkal llfsiipvdg lknqkffdel rmnyikeldr
 841 iiackrknpt scsrrfyqlt klldsvqpia relhqftfdl likshmvsvd fpemmaeiis
 901 vqvpkilsgk vkpiyfhtq
```

【図２Ｃ】

ヒトアンドロゲン受容体のアミノ酸690～919

```
 690                              d nnqpdsfaal lsslnelger qlvhvvkwak
 721 alpgfrnlhv ddqmaviqys wmglmvfamg wrsftnvnsr mlyfapdlvf neyrmhksrm
 781 ysqcvrmrhl sqefgwlqit pqeflcmkal llfsiipvdg lknqkffdel rmnyikeldr
 841 iiackrknpt scsrrfyqlt klldsvqpia relhqftfdl likshmvsvd fpemmaeiis
 901 vqvpkilsgk vkpiyfhtq
```

【図２Ｄ】

ヒトアンドロゲン受容体のアミノ酸619～919（T877Aの置換あり）

```
 619                    cy eagmtlgark lkklgnlklq eegeasstts pteettqklt
 661 vshiegyecq piflnvleai epgvvcaghd nnqpdsfaal lsslnelger qlvhvvkwak
 721 alpgfrnlhv ddqmaviqys wmglmvfamg wrsftnvnsr mlyfapdlvf neyrmhksrm
 781 ysqcvrmrhl sqefgwlqit pqeflcmkal llfsiipvdg lknqkffdel rmnyikeldr
 841 iiackrknpt scsrrfyqlt klldsvqpia relhqfafdl likshmvsvd fpemmaeiis
 901 vqvpkilsgk vkpiyfhtq
```

【図２Ｅ】

ヒトアンドロゲン受容体のアミノ酸690～919（T877Aの置換あり）

```
 690                              d nnqpdsfaal lsslnelger qlvhvvkwak
 721 alpgfrnlhv ddqmaviqys wmglmvfamg wrsftnvnsr mlyfapdlvf neyrmhksrm
 781 ysqcvrmrhl sqefgwlqit pqeflcmkal llfsiipvdg lknqkffdel rmnyikeldr
 841 iiackrknpt scsrrfyqlt klldsvqpia relhqfafdl likshmvsvd fpemmaeiis
 901 vqvpkilsgk vkpiyfhtq
```

【図２Ｆ】

ヒトアンドロゲン受容体のアミノ酸619～919（F876Lの置換あり）

```
 619                    cy eagmtlgark lkklgnlklq eegeasstts pteettqklt
 661 vshiegyecq piflnvleai epgvvcaghd nnqpdsfaal lsslnelger qlvhvvkwak
 721 alpgfrnlhv ddqmaviqys wmglmvfamg wrsftnvnsr mlyfapdlvf neyrmhksrm
 781 ysqcvrmrhl sqefgwlqit pqeflcmkal llfsiipvdg lknqkffdel rmnyikeldr
 841 iiackrknpt scsrrfyqlt klldsvqpia relhqltfdl likshmvsvd fpemmaeiis
 901 vqvpkilsgk vkpiyfhtq
```

【図２Ｇ】

ヒトアンドロゲン受容体のアミノ酸690～919（F876Lの置換あり）

```
 690                              d nnqpdsfaal lsslnelger qlvhvvkwak
 721 alpgfrnlhv ddqmaviqys wmglmvfamg wrsftnvnsr mlyfapdlvf neyrmhksrm
 781 ysqcvrmrhl sqefgwlqit pqeflcmkal llfsiipvdg lknqkffdel rmnyikeldr
 841 iiackrknpt scsrrfyqlt klldsvqpia relhqltfdl likshmvsvd fpemmaeiis
 901 vqvpkilsgk vkpiyfhtq
```

【図２Ｈ】

ヒトアンドロゲン受容体のアミノ酸619～919（F876L/T877Aの二重置換あり）

```
 619                    cy eagmtlgark lkklgnlklq eegeasstts pteettqklt
 661 vshiegyecq piflnvleai epgvvcaghd nnqpdsfaal lsslnelger qlvhvvkwak
 721 alpgfrnlhv ddqmaviqys wmglmvfamg wrsftnvnsr mlyfapdlvf neyrmhksrm
 781 ysqcvrmrhl sqefgwlqit pqeflcmkal llfsiipvdg lknqkffdel rmnyikeldr
 841 iiackrknpt scsrrfyqlt klldsvqpia relhqlafdl likshmvsvd fpemmaeiis
 901 vqvpkilsgk vkpiyfhtq
```

【図２Ｉ】

ヒトアンドロゲン受容体のアミノ酸690～919（F876L/T877Aの二重置換あり）

```
690                                    d nnqpdsfaal lsslnelger qlvhvvkwak
721 alpgfrnlhv ddqmaviqys wmglmvfamg wrsftnvnsr mlyfapdlvf neyrmhksrm
781 ysqcvrmrhl sqefgwlqit pqeflcmkal llfsiipvdg lknqkffdel rmnyikeldr
841 iiackrknpt scsrrfyqlt klldsvqpia relhqlafdl likshmvsvd fpemmaelis
901 vqvpkilsgk vkpiyfhtq
```

【図３Ａ】

プロゲステロン受容体（ヒト）

```
   1 mtelkakgpr aphvaggpps pevgspllcr paagpfpgsq tsdtlpevsa ipisldgllf
  61 prpcqggqps dektqdqqsl sdvegaysra eatrgaggss ssppekdsgl ldsvlotlla
 121 psgpgqsqps ppacevtssw clfgpelped ppaapatqrv lsplmsrsgc kvgdssgtaa
 181 ahkvlprgls parqlllpas esphwsgapv kpspqaaave veeedqsese esagpllkgk
 241 pralggaaag ggaaavppga aaggvalvpk edsrfsaprv alveqdapma pgrsplattv
 301 mdfihvpilp lnhallaart rqlledesyd ggagaasafa pprsspcass tpvavgdfpd
 361 cayppdaepk ddayplysdf qppalkikee eegaeasars prsylvagan paafpdfplg
 421 pppplpprat psrpgeaavt aapasasvss asssgstlec ilykaegapp qqgpfapppc
 481 kapgasgcll prdglpstsa saaaagaapa lypalglngl pqlgyqaavl keglpqvypp
 541 ylnylrpdse asqspqysfe slpqkiclic gdeasgchyg vltcgsckvf fkramegqhn
 601 ylcagrndci vdkirrkncp acrlrkccqa gmvlggrkfk kfnkvrvvra ldavalpqpv
 661 gvpnesqals qrftfspgqd iqlipplinl lmsiepdviy aghdntkpdt sslltslnlq
 721 lgerqllsvv kwskslpgfr nlhiddqitl iqyswmslmv fglqwrsykh vsgqmlyfap
 781 dlilneqrmk essfyslclt mwqipqefvk lqvsqeeflc mkvllllnti pleglrsqtq
 841 feemrssyir elikaiglrq kgvvsssqrf yqltklldnl hdlvkqlhly clntfiqsra
 901 lsvefpemms eviaaqlpki lagmvkpllf hkk
```

【図３Ｂ】

ヒトプロゲステロン受容体のアミノ酸678～933

```
678                        gqd iqlipplinl lmsiepdviy aghdntkpdt sslltslnq
721 lgerqllsvv kwskslpgfr nlhiddqitl iqyswmslmv fglqwrsykh vsgqmlyfap
781 dlilneqrmk essfyslclt mwqipqefvk lqvsqeeflc mkvllllnti pleglrsqtq
841 feemrssyir elikaiglrq kgvvsssqrf yqltklldnl hdlvkqlhly clntfiqsra
901 lsvefpemms eviaaqlpki lagmvkpllf hkk
```

【図３Ｃ】

ヒトプロゲステロン受容体のアミノ酸686～933

```
686                              plinl lmsiepdviy aghdntkpdt sslltslnq
721 lgerqllsvv kwskslpgfr nlhiddqitl iqyswmslmv fglqwrsykh vsgqmlyfap
781 dlilneqrmk essfyslclt mwqipqefvk lqvsqeeflc mkvllllnti pleglrsqtq
841 feemrssyir elikaiglrq kgvvsssqrf yqltklldnl hdlvkqlhly clntfiqsra
901 lsvefpemms eviaaqlpki lagmvkpllf hkk
```

【図３Ｄ－１】

様々な種のプロゲステロン受容体のリガンド結合ドメインの複数の配列アライメント

```
                    10        20        30        40        50        60        70        80
          ....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|
特徴 1                    # ## ##  #                                                  #  ##
1SR7_A      12 PLINLLMSIEPDVIYAGHDNTKPDTSSSLLTSLNQLGERQLLSVVKWSKSLPGFRNLHIDDQITLIQYSWMSLMVFGLGW 91
gi 130893   539 PMISVLRGIEPEVVYAGYDNTKPEPPSSLLTSLNHLCERQLLCVVKWSKSLPGFRNLHIDDQITLIQYSWMSLMVFAWGW 618
gi 82216083 456 ELLQILQSIEPEVVYAGYDNIQPETPSALLSSLNQLCERQLVCVVKWSKSLPGFRNLHIDDQITLLQYSWMSLMVFALGW 535
gi 169146179 306 QMISIIENIEPQVVYSGYDNTQPEVPHLLNSLNHLCERQLLAWIVKWSKSLPGFRNLHINDQMTVIQYSWMGLMVFSLGW 385
1SQN_A       14 PLINLLMSIEPDVIYAGHDNTKPDTSSSLLTSLNQLGERQLLSVVKWSKSLPGFRNLHIDDQITLIQYSWMSLMVFGLGW 93
1E3K_A       11 PLINLLMSIEPDVIYAGHDNTKPDTSSSLLTSLNQLGERQLLSVVKWSKSLPGFRNLHIDDQITLIQYSWMSLMVFGLGW 90
1A28_A        9 PLINLLMSIEPDVIYAGHDNTKPDTSSSLLTSLNQLGERQLLSVVKWSKSLPGFRNLHIDDQITLIQYSWMSLMVFGLGW 88
                       90        100       110       120       130       140       150       160
          ....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|
特徴 1               #         #  ##  #                                                  #
1SR7_A      92 RSYKHVSGQMLYFAPDLILNEQRMKESSFYSLCLTMWQIPQEFVKLQVSQEEFLCMKVLLLLNTIPLEGLRSQTQFEEMR 171
gi 130893   619 RSYKHVSGQMLYFAPDLILNEQRMKESSFYSLCLSMWQLPQEFVRLQVSQEEFLCMKALLLLNTIPLEGLRSQSQFDEMR 698
gi 82216083 536 RSYQHVSGQMLYFAPDLILNEQRMKDSSFYTLCLSMWQLPQEFMKLQVTHEEFLCMKALLLLNTIPLEGLKSQTQFEEMR 615
gi 169146179 386 RTFQNVTPDYLYFAPDLVLSNDQLRRSFIYDLCLAMQPVPQEFAKLQVTKEEFLCMKALMLLNTVPLEGLKSQTQFDEMR 465
1SQN_A       94 RSYKHVSGQMLYFAPDLILNEQRMKESSFYSLCLTMWQIPQEFVKLQVSQEEFLCMKVLLLLNTIPLEGLRSQTQFEEMR 173
1E3K_A       91 RSYKHVSGQMLYFAPDLILNEQRMKESSFYSLCLTMWQIPQEFVKLQVSQEEFLCMKVLLLLNTIPLEGLRSQTQFEEMR 170
1A28_A       89 RSYKHVSGQMLYFAPDLILNEQRMKESSFYSLCLTMWQIPQEFVKLQVSQEFRFLCMKVLLLLNTIPLEGLRSQTQFEEMR 168
                       170       180       190       200       210       220       230       240
          ....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|
特徴 1                                                  # ## #                          #
1SR7_A      172 SSYIRELLKAIGLRQKGVVSSQRFYQLTKLLDNLHDLVKQLHLYCLNTFIQSRALSVEFPEMMSEVIAAQLPKILAGMV 251
gi 130893   699 TSYIRELVKAIGLRQKGVVARSQRFYQLTKLMDSMHDLVKQLHLFCLNTFIQSRALSVEFPEMMSEVIAAQLPKILAGMV 778
gi 82216083 616 SNYIRELAKAISLRHKGVIASQRFYQLTKLMDSMHELVKQLHLYCLNTFLQSRSLSVEFPEMMSEVISAQLPKILAGMV 695
gi 169146179 466 QNYICELSKAIQLKKEKGVVASSQRFYHLTKLMDNMHELVKKVNLYCLSTFIQADAAKVEFPEMMTEVIASQLPKVIAGMV 545
1SQN_A      174 SSYIRELIKAIGLRQKGVVSSQRFYQLTKLLDNLFDLVKQLHLYCLNTFIQSRALSVEFPEMMSEVIAAQLPKIIAGMV 253
1E3K_A      171 SSYIRELIKAIGLRQKGVVSSQRFYQLTKLLDNLFDLVKQLHLYCLNTFIQSRALSVEFPEMQSEVIAAQLPKIIAGMV 250
1A28_A      169 SSYIRELIKAIGLRQMGVVSSQRFYQLTKLLDNLFDLVKQLHLYCLNTFIQSRALSVEFPEMMSEVIAAQLPKIIAGMV 248
```

【図３Ｄ－２】

```
          ....*...
特徴 1
1SR7_A      252 KPLLFHKK 259
gi 130893   779 KPLLFHKK 786
gi 82216083 696 KPLVFHKK 703
gi 169146179 546 KPLMFHHK 553
1SQN_A      254 KPLLFHKK 261
1E3K_A      251 KPLLFHKK 258
1A28_A      249 KPLLFHKK 256
```

【図４Ａ】

甲状腺ホルモン受容体-β（ヒト）

```
   1 mtpnsmteng ltawdkpkhc pdrehdwklv gmseaclhrk shserrstlk neqssphliq
  61 ttwtssifhl dhddvndqsv ssaqtfqtee kkckgyipsy ldkdelcvvc gdkatgyhyr
 121 citcegckgf frrtiqknlh psysckyegk cvidkvtrnq cqecrfkkci yvgmatdlvl
 181 ddskrlakrk lieenrekrr reelqksigh kpeptdeewe liktvteahv atnaqgshwk
 241 qkrkflpedi gqapivnape ggkvdleafs hftkiitpai trvvdfakkl pmfcelpced
 301 qiillkgccm eimslraavr ydpesetltl ngemavtrgq lkngglgvvs daifdlgmsl
 361 ssfnlddtev allqavllms sdrpglacve riekyqdsfl lafehyinyr khhvthfwpk
 421 llmkvtdlrm igachasrfl hmkvecptel fpplflevfe d
```

【図４Ｂ】

ヒト甲状腺ホルモン受容体-βのアミノ酸202～461

```
 202                    eelqksigh kpeptdeewe liktvteahv atnaqgshwk
 241 qkrkflpedi gqapivnape ggkvdleafs hftkiitpai trvvdfakkl pmfcelpced
 301 qiillkgccm eimslraavr ydpesetltl ngemavtrgq lkngglgvvs daifdlgmsl
 361 ssfnlddtev allqavllms sdrpglacve riekyqdsfl lafehyinyr khhvthfwpk
 421 llmkvtdlrm igachasrfl hmkvecptel fpplflevfe d
```

【図４Ｃ】

ヒト甲状腺ホルモン受容体-βのアミノ酸216～461

```
 181 ddskrlakrk lieenrekrr reelqksigh kpeptdeewe liktvteahv atnaqgshwk
 241 qkrkflpedi gqapivnape ggkvdleafs hftkiitpai trvvdfakkl pmfcelpced
 301 qiillkgccm eimslraavr ydpesetltl ngemavtrgq lkngglgvvs daifdlgmsl
 361 ssfnlddtev allqavllms sdrpglacve riekyqdsfl lafehyinyr khhvthfwpk
 421 llmkvtdlrm igachasrfl hmkvecptel fpplflevfe d
```

【図４Ｄ－１】

様々な種の甲状腺ホルモン受容体-βのリガンド結合ドメインの複数の配列アライメント

```
                    10        20        30        40        50        60        70        80
                    ....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|
                                                                  # ## ##  ## #  #
1NAV_A          17 PEEWDLIHATEAHRSTnagqshwkqrrk----------lpddiqqspivsmPDGDKVDLEAFSEFTKIITPAITRVVD 86
1N46_A          13 DEEWELIKTVTEAHVATnaqgshwkqkrk----------lpediqqapivtaPEGGKVDLEAFSHFTKIITPAITRVVD 82
1BSX_A          15 DEEWELIKTVTEAHVATnaqgshwkqkrk----------lpediqqapivtaPEGGKVDLEAFSHFTKIITPAITRVVD 84
2PIN_A           8 DEEWELIKTVTEAHVATnaqgshwkqkrk----------lpediqqapivtaPEGGKVDLEAFSHFTKIITPAITRVVD 77
3D57_A          22 DEEWELIKTVTEAHVATnaqgshwkqkrk----------lpediqqapivtaPEGGKVDLEAFSHFTKIITPAITRVVD 91
gi 151413583   179 TCPKKVNRYYINGSPKPgmpvtpeaqrppvv----------qhgvvreadsgsaMDDDMVDQDIFSHLASVITPAIIKVVE 248
gi 13431914    159 AEEWELIHVVTEAHRSTnaqgshwkqkrk----------lpediqqspmasmPDGDKVDLEAFSEFTKIITPAITRVVD 228
gi 6175061     170 SEEWELIRIVTEAHRSTnaqgshwkqrrk----------lpediqqspmasmPDGDKVDLEAFSEFTKIITPAITRVVD 239
gi 82274155    223 SDFSGLIPDFLDSRATsstfpqiltcpiirpgfsrpadappdkigqspvvaptSDGDKVDLEAFSEFTKIITPAITRVVD 302
gi 115732680   196 DHEBALIRAILVAHKQTshmyrres----------ssgeseePDSKKQKLEDEKPLSEIMPPSIVKVVE 244
gi 586092      216 DEEWELIKTVTEAHVATnaqgshwkqkrk----------lpediqqapivtaPEGGKVDLEAFSHFTKIITPAITRVVD 285
gi 215273960   141 QEEWEMIRVVTEAHVATnaqgnhwkqkrk-laavg-vkeakpediqsapivtaPEGNKVDIEAFSQFTKIITPAITRVVD 219

                    90        100       110       120       130       140       150       160
                    ....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|
                                  #  #                                  #  #
1NAV_A          87 FAKKLPMFsELPCEDQIILLKGCCMEIMSLRAAVRYDPESDTILTLSGEMaVKREQLKNGGLGVVSDAIFELGKSLSaFNL 166
1N46_A          83 FAKKLPMFcELPCEDQIILLKGCCMEIMSLRAAVRYDPESEILTLNGEMaVTRQQLKNGGLGVVSDAIFDLGMSLSsFNL 162
1BSX_A          85 FAKKLPMFcELPCEDQIILLKGCCMEIMSLRAAVRYDPESEILTLNGEMaVTRQQLKNGGLGVVSDAIFDLGMSLSsFNL 164
2PIN_A          78 FAKKLPMFcELPCEDQIILLKGCCMEIMSLRAAVRYDPESEILTLNGEMaVTRQQLKNGGLGVVSDAIFRLGMSLSsFNL 157
3D57_A          92 FAKKLPMFcELPCEDQIILLKGCCMEIMSLRAAVRYDPESEILTLNGEMaVTRQQLKNGGLGVVSDAIFRLGMSLSsFNL 171
gi 151413583   249 FAKQIPGFtKLVPDDQVALLKMCCIEVMCLRAASRFDKQRRTITMEYGLLVTKGQQSQGGQGRLADFLFDFAESLHSLHL 328
gi 13431914    229 FAKKLPMFsELPCEDQIILLKGCCMEIMSLRAAVRYDPESEILTLSGEMaVKREQLKNGGLGVVSDAIFDLGKSLSaFNL 308
gi 6175061     240 FAKKLPMFsELTCEDQIILLKGCCMEIMSLRAAVRYDPDSEILTLSGEMaVKREQLKNGGLGVVSDAIFDLGRSLAaFNL 319
gi 82274155    303 FAKKLPMFsELPCEQIILLKGCCMEIMSLRAAMRYDPESEILTLSGEMaVKREQLKNGGLGVVSDAIFDLGKSLAqFNL 382
gi 115732680   245 FAKRIPGFtGLHHDDQILLLKTCCMEIMCLRVAQKFDPDSQKLLLSNGLkVGKSDMDHIGVLSELIFDFSAVSMSrLQL 324
gi 586092      286 FAKKLPMFcELPCEDQIILLKGCCMEIMSLRAAVRYDPESEILTLNGEMaVTRQQLKNGGLGVVSDAIFDLGMSLSsFNL 365
gi 215273960   220 FAKKLPMFcELPCEDQIILLKGCCMEIMSLRAAVRYDPESDILTLNGEMaVTRQQLKNGGLGVVSDAIFDLGVSLSsFNL 299
```

10

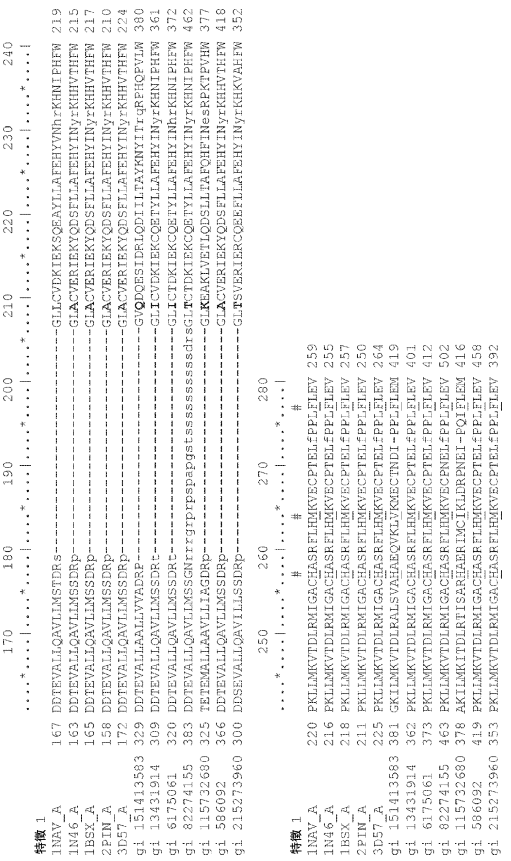
20

30

40

50

【図４Ｄ－２】



【図５Ａ】

エストロゲンホルモン受容体-α（ヒト）

```
  1 mtmtlhtkas gmallhqiqg neleplnrpq lkiplerplg evyldsskpa vynypegaay
 61 efnaaaaana qvygqtglpy gpgseaaafg snglggfppl nsvspsplml lhpppqlspf
121 lqphgqqvpy ylenepsgyt vreagppafy rpnsdnrrqg grerlastnd kgsmamesak
181 etrycavcnd yasgyhygvw scegckaffk rsiqghndym cpatnqctid knrrkscqac
241 rlrkcyevgm mkggirkdrr ggrmlkhkrq rddgegrgev gsagdmraan lwpsplmikr
301 skknslalsl tadqmvsall daeppilyse ydptrpfsea smmglltnla drelvhminw
361 akrvpgfvdl tlhdqvhlle cawleilmig lvwrsmehpv kllfapnlll drnqgkcveg
421 mveifdmlla tssrfrmmnl qgeefvclks iillnsgvyt flsstlksle ekdhihrvld
481 kitdtlihlm akagltlqqq hqrlaqllli lshirhmsnk gmehlysmkc knvvplydll
541 lemldahrlh aptsrggasv eetdqshlat agstsshslq kyyitgeaeg fpatv
```

【図５Ｂ】

ヒトエストロゲンホルモン受容体-αのアミノ酸305～533

```
305     slalsl tadqmvsall daeppilyse ydptrpfsea smmglltnla drelvhminw
361 akrvpgfvdl tlhdqvhlle cawleilmig lvwrsmehpv kllfapnlll drnqgkcveg
421 mveifdmlla tssrfrmmnl qgeefvclks iillnsgvyt flsstlksle ekdhihrvld
481 kitdtlihlm akagltlqqq hqrlaqllli lshirhmsnk gmehlysmkc knv
```

【図５Ｃ】

ヒトエストロゲンホルモン受容体-αのアミノ酸282～595

```
282                                     sagdmraan lwpsplmikr
301 skknslalsl tadqmvsall daeppilyse ydptrpfsea smmglltnla drelvhminw
361 akrvpgfvdl tlhdqvhlle cawleilmig lvwrsmehpv kllfapnlll drnqgkcveg
421 mveifdmlla tssrfrmmnl qgeefvclks iillnsgvyt flsstlksle ekdhihrvld
481 kitdtlihlm akagltlqqq hqrlaqllli lshirhmsnk gmehlysmkc knvvplydll
541 lemldahrlh aptsrggasv eetdqshlat agstsshslq kyyitgeaeg fpatv
```

【図５Ｄ】

ヒトエストロゲンホルモン受容体-αのアミノ駿310～547

```
310          1 tadqmvsall daeppilyse ydptrpfsea smmglltnla drelvhminw
361 akrvpgfvdl tlhdqvhlle cawleilmig lvwrsmehpv kllfapnlll drnqgkcveg
421 mveifdmlla tssrfrmmnl qgeefvclks iillnsgvyt flsstlksle ekdhihrvld
481 kitdtlihlm akagltlqqq hqrlaqllli lshirhmsnk gmehlysmkc knvvplydll
541 lemldah
```

【図５Ｅ】

ヒトエストロゲンホルモン受容体-αのアミノ駿305～533（D351Yの置換あり）

```
305      slalsl tadqmvsall daeppilyse ydptrpfsea smmglltnla yrelvhminw
361 akrvpgfvdl tlhdqvhlle cawleilmig lvwrsmehpv kllfapnlll drnqgkcveg
421 mveifdmlla tssrfrmmnl qgeefvclks iillnsgvyt flsstlksle ekdhihrvld
481 kitdtlihlm akagltlqqq hqrlaqllli lshirhmsnk gmehlysmkc knv
```

【図５Ｆ】

ヒトエストロゲンホルモン受容体-αのアミノ駿282～595（D351Yの置換あり）

```
282                                                    sagdmraan lwpsplmikr
301 skknslalsl tadqmvsall daeppilyse ydptrpfsea smmglltnla yrelvhminw
361 akrvpgfvdl tlhdqvhlle cawleilmig lvwrsmehpv kllfapnlll drnqgkcveg
421 mveifdmlla tssrfrmmnl qgeefvclks iillnsgvyt flsstlksle ekdhihrvld
481 kitdtlihlm akagltlqqq hqrlaqllli lshirhmsnk gmehlysmkc knvvplydll
541 lemldahrlh aptsrggasv eetdqshlat agstsshslq kyyitgeaeg fpatv
```

【図５Ｇ】

ヒトエストロゲンホルモン受容体-αのアミノ駿310～547（D351Yの置換あり）

```
310          1 tadqmvsall daeppilyse ydptrpfsea smmglltnla yrelvhminw
361 akrvpgfvdl tlhdqvhlle cawleilmig lvwrsmehpv kllfapnlll drnqgkcveg
421 mveifdmlla tssrfrmmnl qgeefvclks iillnsgvyt flsstlksle ekdhihrvld
481 kitdtlihlm akagltlqqq hqrlaqllli lshirhmsnk gmehlysmkc knvvplydll
541 lemldah
```

【図５Ｈ－１】

様々な種のエストロゲン受容体αのリガンド結合ドメインの複数の配列アライメント

```
                  10        20        30        40        50        60        70        80
             ....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|
特徴 1                                    #  ##
1XP9_A         4 LTADQMVSALLDAEPPILYSEYdptr------pfssASMGLLTNLADRELVHMINWAKRVPGFVDLTLHDQVHLLECA 76
1YY4_A         1 LSPEQLVLTLLEAEPPHVLISRpsa------pftEASMGMSLTKLADKELVHMISWAKRIPGFVELSLFDQVRLLESC 72
gi 170178459 303 NFTVFLISHLVNIEPNFILTGYnpqc------tptEGYIAMALVTDLANREIEGLVDWAARLPGYGDLPMDDQVNLLRTV 375
gi 82209527  280 LSPEELISRIMEAEPPEILYLMKdmkk------pftEANVQMSLDTNLADKELVHMISWAKKTPGFVELSLFDQVHLLECC 352
gi 119597    304 LTAEQMVSALLEAEPPIVYSEYdpsr------pfnEASMGMTLLTNLADRELVHMINWAKRVPGFVDLTIHDQVHLLECA 376
gi 6015120   302 LTAEQLISALMEAEAPIVYSEHdstk------plsEASMGMTLLTNLADRELVHMINWAKRVPGFVDLTIHDQVHLLECA 374
gi 146742358 226 QPLKALIDALDVKEGEHHKGEENtpfqggsnwqelsNFELIESVSSLVDRELTGIICWGKKIPGYSKLSLNDQVTLLKSST 305
gi 186659995 141 LSSEQFLTCLLNAEPPNMTCHDqvsr------pftAERLMMLLTNLADRELVHMISWAKKVPGFVQISLRDQVLLLESS 213

                    90        100       110       120       130       140       150       160
             ....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|
                     #
特徴 1                 #
1XP9_A        77 WLEIIMIGLVWRSMEHPGKLLFAPNLLLDRNQGKc--------VEGMVEIFDMLLATSSRFRMMNLQGEEFVCLKSII 147
1YY4_A        73 WMEVIMMGLMWRSIDHPGKLIFAPDLVLDREQGKc--------VEGILEIFDMLLATTSRFRELKLQHKEYLCVKAMI 143
gi 170178459 376 WLDDLMLGLVWRSMDHPGeWLVFAPDLILMDRSICh--------LSGMEYICTPMLEFFRQFPDLQVPQEVFVCLKALT 446
gi 82209527  353 WLEVIMLGLMWRSVDHPGKLIFSPDLGLSRDEGSs--------VQGLVEIFDMLLAATSRFRELKLQREEFVCLKAMI 423
gi 119597    377 WLEIIMIGLVWESMEHPGKLLFAPNLLLDRNQGKc--------VEGMVEIFDMLLATAARFRMMNLQGEEFVCLKSII 447
gi 6015120   375 WLEIIMVGLIWRSVEHPGKLSFAPNLLLDRNQGKc--------VEGLVEIFDMLVTTATRFRMMRLRGEEFICLKSII 445
gi 146742358 306 WLDLIILDLVWRSIEHRGeKLLISGGVLVNRNTISnrrnsggdMEVLEMCDQILSILTKFFDLQRREYGCLKAIT 385
gi 186659995 214 WLEVLIMGLIWRSMSQPGKLVFAPNLLLDRDQGDc--------VEGIFEIFDLLLNIVQHFRELQVDKEEYVCLKAIL 284
```

【図５Ｈ－２】

```
                  170       180       190       200       210       220       230       240
             ....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|
                                                                          # #
特徴 1
1XP9_A        148 LNSGVYtflsstlksLEEKDHIHRVLDKITDTLIHLMAKAgltlqqqhqrlaqllllLSHIRHMSNKGMEHLysMKCKNV 227
1YY4_A        144 LNSSMIpivt-atqdLDSSRKLAHLLNAVTDALVWVIAKSglssqqqSMRLANLLMLLSHVRHASNKGMEHLlnMKCKNV 222
gi 170178459 447 YTTAVSr--------LQDTRQVQRLQHEINEALAEAWASITf--gfSPGNIARLMMIVSQVRPQLSSLGVDEIerLRGAET 515
gi 82209527  424 LNSNMClgsesggedLQSRSKLLCLLPSVTDALVWAISKTglsfqQRSTRLAELLMLLSHIRHVSNKGMDHLhsMKMKNM 503
gi 119597    448 LNSGVYtflsstlksLEERDYIHRVLDKITDTLIHLMAKSglslqQQHRRLAQLLLLLSHIRHMSNKGMEHLynMKCKNV 527
gi 6015120   446 LNSGVYtflsstlesLEDTDLIHILDKIIDTLVHFMAKSglslqQQQRRLAQLLLLLSHIRHMSNKGMEHLysMKCKNV 525
gi 146742358 386 VLGSLKg--------LESDTQVRQLQDLITDALMDVCSERh----aLGSRRPAKVLLLLSHLRQVSARASSLgsiENGLK 454
gi 186659995 285 LNASMWat---seKDGSRAKVQQLVDALITDTLVKCLARRslatpPEQFRKLFSHLLNTLSHIRHISNKGIQRLysMKCKNL 361
                                  250
             ....*....|....
特徴 1
1XP9_A        228 VPLYDLLLEMLDAH 241
1YY4_A        223 VPVYDLLLEMLNAH 236
gi 170178459 516 VSVEGLLREIVDEP 529
gi 82209527  504 VPLYDLLLEMLDAH 517
gi 119597    528 VPLYDLLLEMLDAH 541
gi 6015120   526 VPLYDLLLEMLDAH 539
gi 146742358 455 VPLYDILLDILHTQ 468
gi 186659995 362 VPFYDLLLEMLDAH 375
```

【図６Ａ】

エストロゲン受容体-β（ヒト）

```
  1 mdiknspssl nspssyncsq silplehgsi yipssyvdsh heypamtfys pavmnysips
 61 nvtnleggpg rqttspnvlw ptpghlsplv vhrqlshlya epqkspwcea rslehtlpvn
121 retlkrkvsg nrcaspvtgp gskrdahfca vcsdyasgyh ygvwscegck affkrsiqgh
181 ndyicpatnq ctidknrrks cqacrlrkcy evgmvkcgsr rercgyrlvr rqrsadeqlh
241 cagkakrsgg haprvrelll dalspeqlvl tlleaepphv lisrpsapft easmmmsltk
301 ladkelvhmi swakkipgfv elslfdqvrl lescwmevlm mglmwrsidh pgklifapdl
361 vldrdegkcv egileifdml lattsrfrel klqhkeylcv kamillnssm yplvtatqda
421 dssrklahll navtdalvwv iaksgissqq qsmrlanllm llshvrhasn kgmehllnmk
481 cknvvpvydl llemlnahvl rgckssitgs ecspaedsks keqsqnpqsq
```

【図６Ｂ－１】

ヒトエストロゲンホルモン受容体-βのアミノ酸260～502

```
260                  1 dalspeqlvl tlleaepphv lisrpsapft easmmmsltk
301 ladkelvhmi swakkipgfv elslfdqvrl lescwmevlm mglmwrsidh pgklifapdl
361 vldrdegkcv egileifdml lattsrfrel klqhkeylcv kamillnssm yplvtatqda
421 dssrklahll navtdalvwv iaksgissqq qsmrlanllm llshvrhasn kgmehllnmk
481 cknvvpvydl llemlnahvl rg
```

【図６Ｂ－２】

```
                                                
```

【図７Ｃ】

ヒトPPAR-γのアミノ酸207～475

```
181 grmpqaekek llaeissdid qlnpesadlr alakhlydsy iksfpltkak arailtgktt
241 dkspfviydm nslmmgedki kfkhitplqe qskevairif qgcqfrsvea vqeiteyaks
301 ipgfvnldln dqvtllkygv heiiytmlas lmnkdgvlis egqgfmtref lkslrkpfgd
361 fmepkfefav kfnaleldds dlaifiavii lsgdrpglln vkpiediqdn llqalelqlk
421 lnhpessqlf akllqkmtdl rqivtehvql lqvikktetd mslhpllqei ykdly
```

【図７Ｄ】

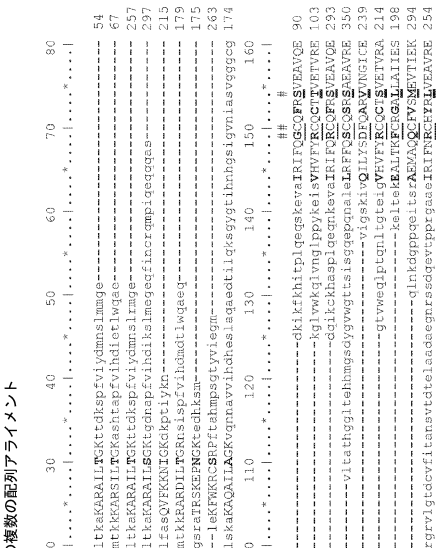
ヒトPPAR-γのLBD

ヒトPPAR-γのアミノ酸205～475

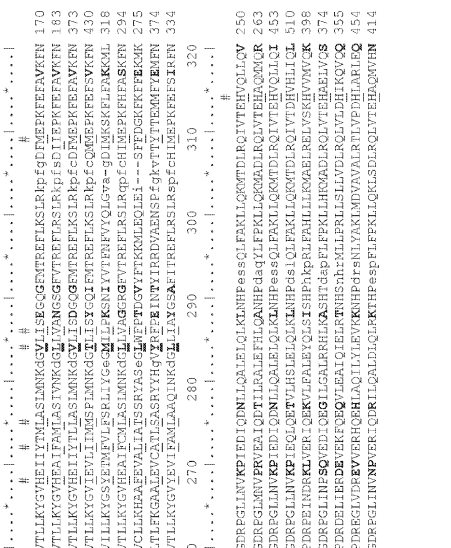
```
205                    esadlr alakhlydsy iksfpltkak arailtgktt
241 dkspfviydm nslmmgedki kfkhitplqe qskevairif qgcqfrsvea vqeiteyaks
301 ipgfvnldln dqvtllkygv heiiytmlas lmnkdgvlis egqgfmtref lkslrkpfgd
361 fmepkfefav kfnaleldds dlaifiavii lsgdrpglln vkpiediqdn llqalelqlk
421 lnhpessqlf akllqkmtdl rqivtehvql lqvikktetd mslhpllqei ykdly
```

【図７Ｅ－１】

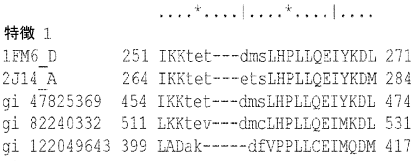
様々な種のPPAR-γのリガンド結合ドメインの複数の配列アライメント



【図７Ｅ－２】



【図７Ｅ－３】



【図８Ａ】

グルココルチコイド受容体（ヒト）

```
  1 mdskesltpg reenpssvla qergdvmdfy ktlrggatvk vsasspslav asqsdskqrr
 61 llvdfpkqsv snaqqpdlsk avslsmglym getetkvmqn dlgfpqqgqi slssgetdlk
121 lleesianln rstsvpenpk ssastavsaa ptekefpkth sdvsseqqhl kqqtgtnggn
181 vklyttdqst fdilqclefs sgspgketne spwrsdllid encllsplag eddsfllegn
241 snedckplil pdtkpkikdn gdlvlsspsn vtlpqvktek edfielctpg vikqeklgtv
301 ycqasfpgan iignkmsais vhgvstsggq myhydmntas lsqqqdqkpi fnvippipvg
361 senwnrcqgs gddnltslgt lnfpgrtvfs ngysspsmrp dvssppssss tattgppppkl
421 clvcsdeasg chygvltcgs ckvffkrave grqhnylcag rndciidkir rkncpacryr
481 kclqagmnle arktkkkikg iqqattgvsq etsenpgnkt ivpatlpqlt ptlvsllevi
541 epevlyagyd ssvpdstwri mttlnmlggr qviaavkwak aipgfrnlhl ddqmtllqys
601 wmflmafalg wrsyrqssan llcfapdlii neqrmtlpcm ydqckhmlyv sselhrlqvs
661 yeeylcmktl lllssvpkdg lksqelfdei rmtyikelgk aivkregnss qnwqrfyqlt
721 klldsmhevv enllnycfqt fldktmsief pemlaeiitn qipkysngni kkllfhqk
```

【図８Ｂ】

ヒトグルココルチコイド受容体のアミノ酸532～778

```
532                                                                 tlvsllevi
541 epevlyagyd ssvpdstwri mttlnmlggr qviaavkwak aipgfrnlhl ddqmtllqys
601 wmflmafalg wrsyrqssan llcfapdlii negrmtlpcm ydqckhmlyv sselhrlqvs
661 yeeylcmktl lllssvpkdg lksqelfdei rmtyikelgk aivkregnss qnwqrfyqlt
721 klldsmhevv enllnycfqt fldktmsief pemlaeiitn qipkysngni kkllfhqk
```

【図８Ｃ－１】

様々な種のグルココルチコイド受容体のリガンド結合ドメインの複数の配列アライメント

```
                  ....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|
                       10        20        30        40        50        60        70        80
                                  # ##  #  ##                                    ##  ##  #
特徴 1
1NHZ_A          34 TLVSLLEVIEPEVLYAGYDSSVPDSTWRIMTTLNMLGGRQVIAAVKWAKAIPGFRNLHLDDQMTLLQYSWMSLMAFALGW 113
gi 83721947    526 TLVSLLEVIEPEVLYSGYDSTLPDSSWRIMSTLNMLGGRQVVAAVKWAKAIPGFRNLHLDDQMTLLQYSWMFLMAFALGW 605
gi 1730255     530 TLISLLEVIEPEVLYSGYDSSIPDTTRRIMSSLNMLGGRQVVSAVRWAKAIPGFRNLHLDDQMTLLQYSWMFLMVFALGW 609
gi 82253198    110 TMLSVLKAIEPETIYSGYDSTLPDTSSRIMSTLNRLGGQQVVSAVKWAKSLPGFRNLHLDDQMILLQCSWLFLMSFSLGW 189
3CLD_A          13 TLVSLLEVIEPEVLYAGYDSSVPDSTWRIMTTLNMLGGRQVIAAVKWAKAIPGFRNLHLDDQMTLLQYSWMSLMAFPLGW  92
1M2Z_A          11 TLVSLLEVIEPEVLYAGYDSSVPDSTWRIMTTLNMLGGRQVIAAVKWAKAIPGFRNLHLDDQMTLLQYSWMSLMAFPLGW  90
3BQD_A           9 TLVSLLEVIEPEVLYAGYDSSVPDSTWRINTTLNMLGGRQVIAAVKWAKAIPGFRNLHLDDQMTLLQYSWMSLMAFALGW  88
                  ....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|
                       90       100       110       120       130       140       150       160
                  #
特徴 1
1NHZ_A         114 RSYRQSSANLLCFAPDLIINEQRMTLPCMYDQCKHMLYVSSELHRLQVSYEEYLCMKTLLLLSSVPKDGLKSQELFDEIR 193
gi 83721947    606 RSYKQSNGNLLCFAPDLIINEQRMNLPCMYEQCKHMLMVARELSRLQVSYEEYLCMKTLLLLSTIPKEGLKSQTLFEEIR 685
gi 1730255     610 RSYKQTNGSTLYFAPDLVTTEDRMHLPYMQEECQEMLKTAGEMSSLQISYEEYLCMKVLLLMCTIPKDGLKSQAVFDEIR 689
gi 82253198    190 RSYQQCNGSMHCFAPDLVINEERMRLPYMNDQCEKMLRTCREFYRLQLSHEEYLCMRVLLLLSTVPKDGLKSQAVFDEIR 269
3CLD_A          93 RSYRQSSANLLCFAPDLIINEQRMTLPCMYDQCKHMLYVSSELHRLQVSYEEYLCMKTLLLLSSVPKDGLKSQELFDEIR 172
1M2Z_A          91 RSYRQSSANLLCFAPDLIINEQRMTLPCMYDQCKHMLYVSSELHRLQVSYEEYLCMKTLLLLSSVPKDGLKSQELFDEIR 170
3BQD_A          89 RSYRQSSANLLCFAPDLIINEQRMTLPCMYDQCKHMLMVSSELHRLQVSYEEYLCMKTLLLLSSVPKDGLKSQELFDEIR 168
                  ....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|
                      170       180       190       200       210       220       230       240
                                  # ##
特徴 1
1NHZ_A         194 MTYIKELGKAIVKREGNSSQNWQRFYQLTKLLDSMHEVVENLLNYCFQTFLDKTMSIEFPEMLAEIITNQIPKYSNGNIK 273
gi 83721947    686 MTYIKELGKAIVKREGNSSQNWQRFYQLTKLLDSMHDVVENLLSFCFQTFLDKSMSIEFPEMLAEIISNQIPKYSNGNIK 765
gi 1730255     690 MTYIKELGKAIVKREGNSSQNWQRFYQLTKLLDSMHEVVENLLAFCFLTLSFLDKSMSIEFPEDMLSEIISNQIPKYSSGNLK 769
gi 82253198    270 MTYIKELGKAIVKREENPSQNWQRFYQLTKLLDSMQEMVEGLIKFCFYTFVNKTLSVEFPEMLVEIITNQIPKPSGGCIK 349
3CLD_A         173 MTYIKELGKAIVKREGNSSQNWQRFYQLTKLLDSMHEVVENLLNYCFQTFLDKTMSIEFPEMLAEIITNQIPKYSNGNIK 252
1M2Z_A         171 MTYIKELGKAIVKREGNSSQNWQRFYQLTKLLDSMHEVVENLLNYCFQTFLDKTMSIEFPEMLAEIITNQIPKYSNGNIK 250
3BQD_A         169 MTYIKELGKAIVKREGNSSQNWQRFYQLTKLLDSMHEVVENLLNYCFQTFLDKTMSIEFPEMLAEIITNQIPKYSNGNIK 248
```

【図８Ｃ－２】

```
                  ....*..
特徴 1
1NHZ_A       274 KLLFHQK 280
gi 83721947  766 KLLFHQK 772
gi 1730255   770 KLLFHQK 776
gi 82253198  350 ALLFHQK 356
3CLD_A       253 KLLFHQK 259
1M2Z_A       251 KLLFHQK 257
3BQD_A       249 KLLFHQK 255
```

【図９Ａ】

ビタミンD受容体(

```
   1 meamaastsl pdpgdfdrnv pricgvcgdr atgfhfnamt cegckgffrr smkrkalftc
  61 pfngdcritk dnrrhcqacr lkrcvdigmm kefiltdeev qrkremilkr keeealkdsl
 121 rpklseeqqr iiailldahh ktydptysdf cqfrppvrvn dgggshpsrp nsrhtpsfsg
 181 dsssscsdhc itssdmmdss sfsnldlsee dsddpsvtle lsqlsmlphl adlvsysiqk
 241 vigfakmipg frdltsedqi vllkssaiev imlrsnesft mddmswtcgn qdykyrvscv
 301 tkaghsleli eplikfqvgl kklnlheeeh vllmaicivs pdrpgvqdaa lieaiqdrls
 361 ntlqtyircr hpppgshlly akmiqkladl rslneehskq yrclsfqpec smkltplvle
 421 vfgneis
```

【図９Ｂ】

ヒトビタミンD受容体のアミノ酸124～426

```
12e    lseeqgr iiailldahh ktydptysdf cqfrppvrvn dgggshpsrp nsrhtpsfsg
181 dsssscsdhc itssdmmdss sfsnldlsee dsddpsvtle lsqlsmlphl adlvsysiqk
241 vigfakmipg frdltsedqi vllkssaiev imlrsnesft mddmswtcgn qdykyrvsdv
301 tkaghsleli eplikfqvgl kklnlheeeh vllmaicivs pdrpgvqdaa lieaiqdrls
361 ntlqtyircr hpppgshlly akmiqkladl rslneehskq yrclsfqpec smkltplvle
421 vfgneis
```

【図９Ｃ】

様々な種のビタミンD受容体のリガンド結合ドメインの複数の配列アメント

```
                    10        20        30        40        50        60        70        80
                    ....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|
                       #  #
特徴 1
2HBH_A        5 LSDEQMQIINSLVDAHHKTYDdSYSDFVRFRPPVRegvtrsastaaslhslsdasesdsfnhspes-----vdtklnfsn  79
1SQZ_A       11 LSEEQQRIIALLLDAHHKTYDpTYSDFCQFRPPVRvndgggs-------------------------------------  52
gi 147903351 125 ISDEQQKMIDILLEAHRKTFDtTYSDFNKFRPPVRenvdpfrirsssvhtqgspssedsdvfts------spdsseshg 197
gi 3915243   147 LSEEQQKVIDTLLEAHHKTFDtTYSDFNKFRPPVRskfsamathsssvvsqdfssedsndvfgsdafaafepmpqmf 226
                    90        100       110       120       130       140       150       160
                    ....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|
                                 #  ##  #                                          #  ##  #
特徴 1
2HBH_A       80 llnmvqdsgspcdsseedqqsrLSMLPHLADLVSYSIQKVIGFAKMIPGFRDLTAEDQIALLKSSAIEVIMLRSNQSFSLE 159
1SQZ_A       53 ----------vtleiseqLSMLPHLADLVSYSIQKVIGFAKMIPGFRDLTSEDQIVLLKSSAIEVIMLRSNESFTMD 118
gi 147903351 198 ffsaslfgqfeyssmgqksgeLSMLPHLADLVSYSIQKLIGFAKMIPGFRDLTAEDQIALLKSSVIEVIMLRSNQSFSLD 277
gi 3915243   227 snidiseesdespsmnieiphLPMLPHLADLVSFSIQKVIGFAKMIPSFRDLTAEDQIALLKSSAIEVIMLRSNQTFTME 306
                         170       180       190       200       210       220       230       240
                    ....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|
                       #  #  #  #
特徴 1
2HBH_A       160 DMSWSCGSPDFKYcihDVTKAGHTLELLEPLVKFQVGLKKLNLHEEEHVLLMAICLLSPDRPGVQDHVRIEALQDRLCDV 239
1SQZ_A       119 DMSWTCGNQDYKYrvsDVTKAGHSLELIEPLIKFQVGLKKLNLHEEEHVLLMAICIVSPDRPGVQDAALIEAIQDRLSNT 198
gi 147903351 278 DMSWTCGSEDFKYxvdDVTQAGHNMELLEPLVKFQVGLKKLDLHEEEHVLLMAICILSPDRPGLQDKALVESIQDRLSST 357
gi 3915243   307 DMSWTCGSNDFKYxvsDVTQAGHSMDLLEPLVKFQVGLKKLNLHEEEHVLLMAICILSPDRPGVQDTSLVESIQDRLSDI 386
                         250       260       270       280       290       300
                    ....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|
                                                  #  #  #
特徴 1
2HBH_A       240 IQAYIRig--hPGGRLLYAKMIQKLADLRSLNEEHSKQYRSLSFQPEHSMQLTPLVLEVFGSEV 301
1SQZ_A       199 LQTYIRcrhppPGSHLLYAKMIQKLADLRSLNEEHSKQYRCLSFQPECSMKLTPLVLEVFGNEI 262
gi 147903351 358 LQTYIIcKhppPGSRLLYAKMIQKLADLRSLNEEHSKQIRSLSFLPEHSMKLIPLMLEVFSIEI 421
gi 3915243   387 LQTYIFcrhppPGSRLLYAKMIQKLADLRSLNEEHSKQYRCLSFQPEHSMQLTPLVLEVFGNEI 450
```

【図１０Ａ】

甲状腺ホルモン受容体α（ヒト）

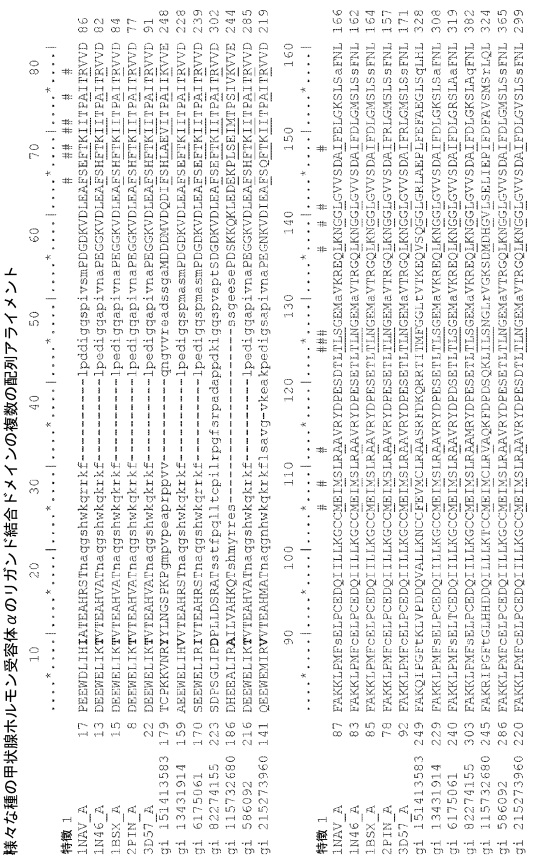
```
  1 meqkpskvec gsdpeensar spdgkrkrkn gqcslktsms gyipsyldkd eqcvvcgdka
 61 tgyhyrcitc egckgffrrt iqknlhptys ckydsccvid kitrnqcqlc rfkkciavgm
121 amdlvlddsk rvakrklieq nrerrrkeem irslqqrpep tpeewdlihi ateahrstna
181 qgshwkqrrk flpddigqsp ivsmpdgdkv dleafseftk iitpaitrvv dfakklptfs
241 elpcedqiil lkqccmeims lraavrydpe sdtltlsgem avkreqlkng glgvvsdaif
301 elgkslsafn lddtevallq avllmstdrs gllcvdkiek sqeayllafe hyvnhrkhni
361 phfwpkqlmk vtdlrmigac hasrflhmkv ecptelfppl flevfedqev
```

【図１０Ｂ】

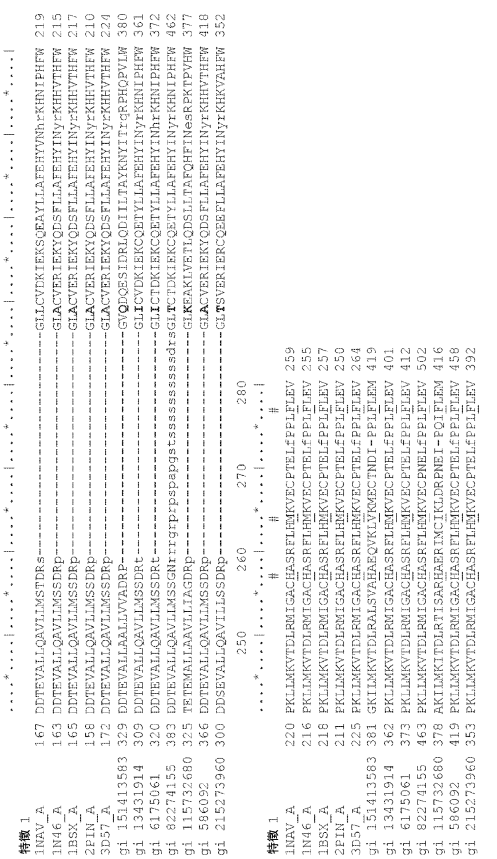
ヒト甲状腺ホルモン受容体αのアミノ酸162～404

```
162                                                    peewdlihi ateahrstna
181 qgshwkqrrk flpddigqsp ivsmpdgdkv dleafseftk iitpaitrvv dfakklptfs
241 elpcedqiil lkqccmeims lraavrydpe sdtltlsgem avkreqlkng glgvvsdaif
301 elgkslsafn lddtevallq avllmstdrs gllcvdkiek sqeayllafe hyvnhrkhni
361 phfwpkqlmk vtdlrmigac hasrflhmkv ecptelfppl flev
```

【図１０Ｃ－１】



【図１０Ｃ－２】



【図１１Ａ】

レチノイン酸受容体-β（ヒト）

```
  1 mfdcmdvlsv spggildfyt aspsscmlqe kalkacfsgl tqtewqhrht aqsietqsts
 61 seelvpspps plppprvykp cfvcqdkssg yhygvsaceg ckgffrrsiq knmiytchrd
121 kncvinkvtr nrcqycrlqk cfevgmskes vrndrnkkkk etskqectes yemtaelddl
181 tekirkahqe tfpslcqlgk yttnssadhr vrldlglwdk fselatkcii kivefakrlp
241 gftgltiadq itllkaacld ililrictry tpeqdtmtfs dgltlnrtqm hnagfgpltd
301 lvftfanqll plemddtetg llsaiclicg drqdleeptk vdklqeplle alkiyirkrr
361 pskphmfpki lmkitdlrsi sakgaervit lkmeipgsmp pliqemlens egheplтpss
421 sgntaehsps ispssvensg vsqsplvq
```

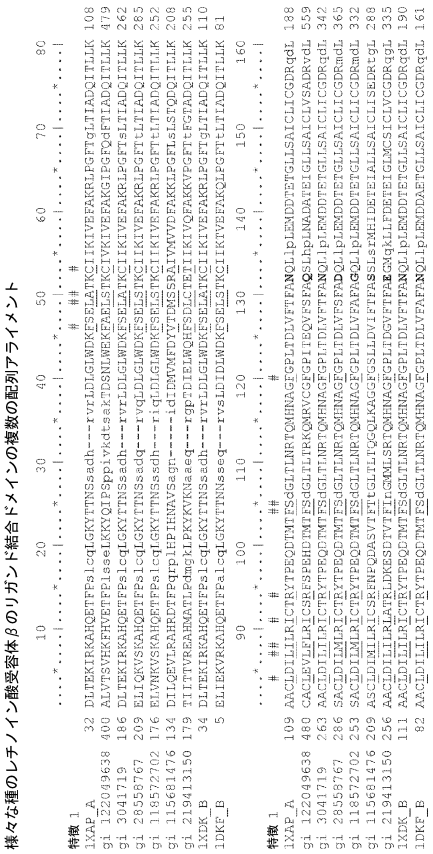
【図１１Ｂ】

ヒトレチノイン酸受容体-βのアミノ酸179～409

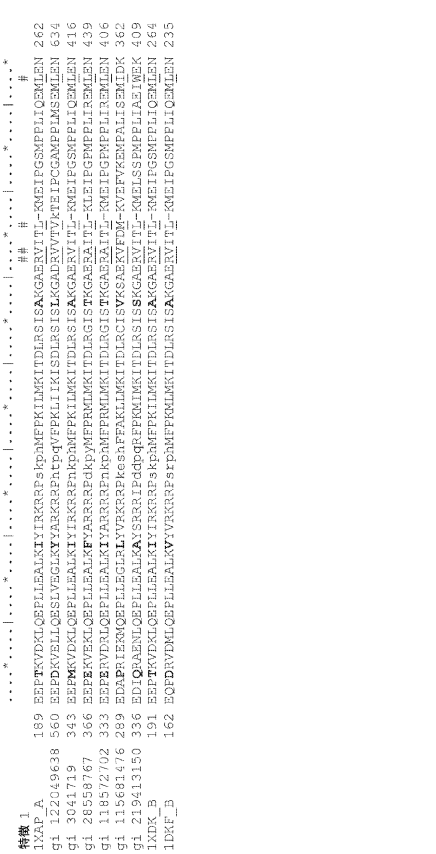
```
179                                                              dl
181 tekirkahqe tfpslcqlgk yttnssadhr vrldlglwdk fselatkcii kivefakrlp
241 gftgltiadq itllkaacld ililrictry tpeqdtmtfs dgltlnrtqm hnagfgpltd
301 lvftfanqll plemddtetg llsaiclicg drqdleeptk vdklqeplle alkiyirkrr
361 pskphmfpki lmkitdlrsi sakgaervit lkmeipgsmp pliqemlen
```

【図１１Ｃ－１】

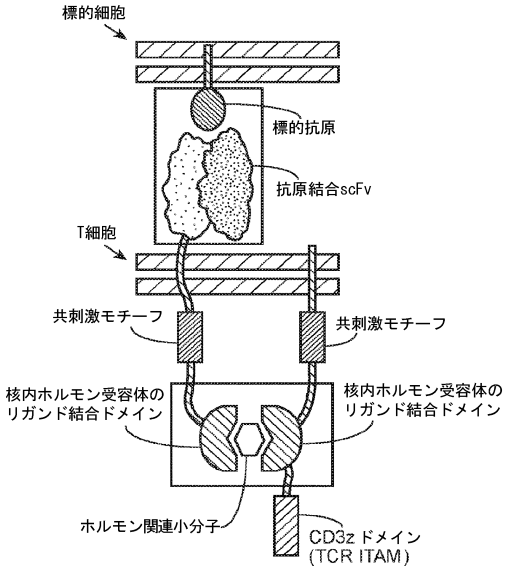
様々な種のレチノイン酸受容体βのリガンド結合ドメインの複数の配列アライメント



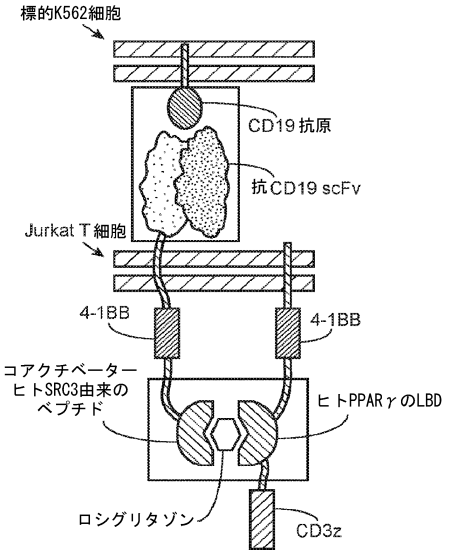
【図１１Ｃ－２】



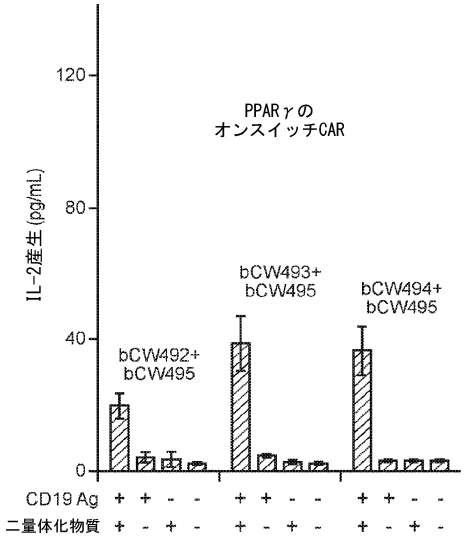
【図１２】



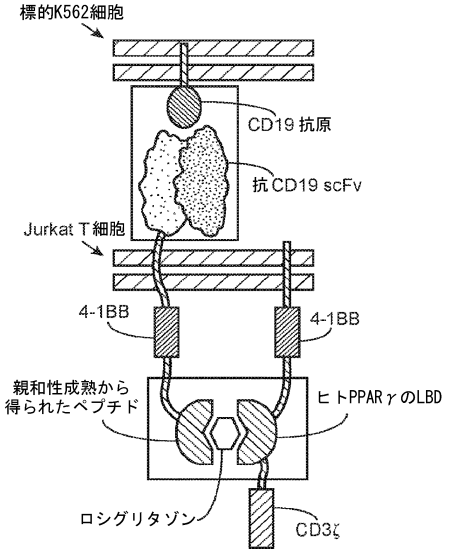
【図１３】



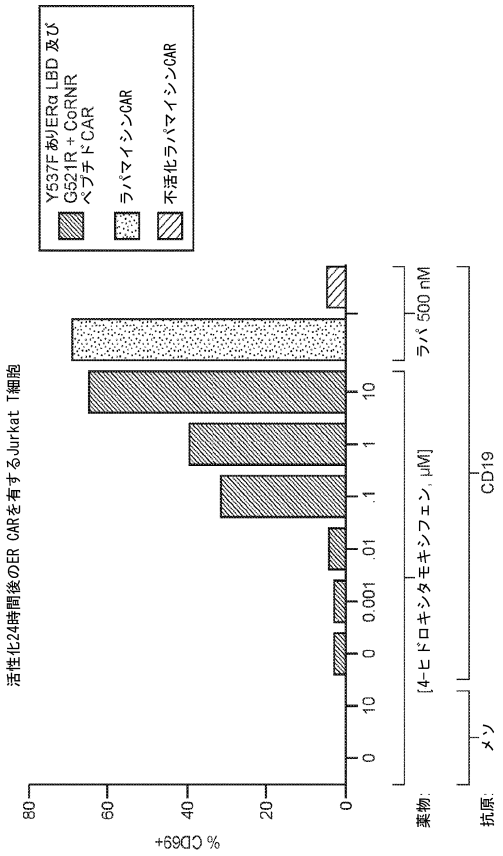
【図１４】



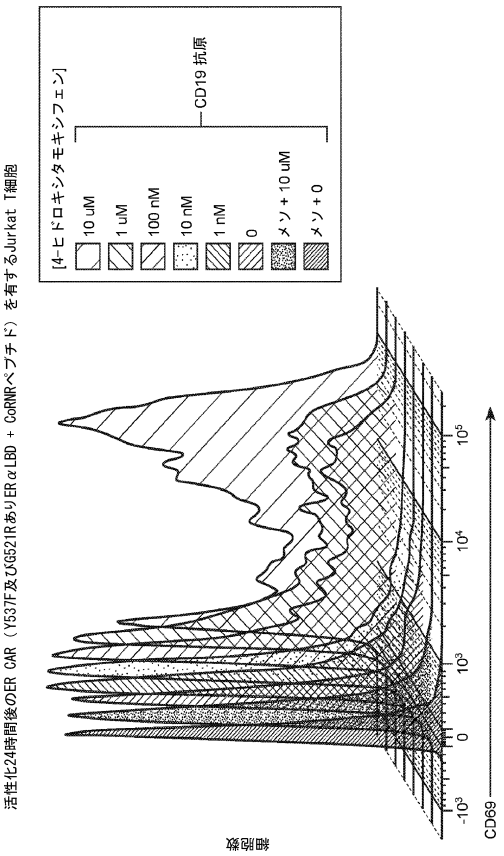
【図１５】



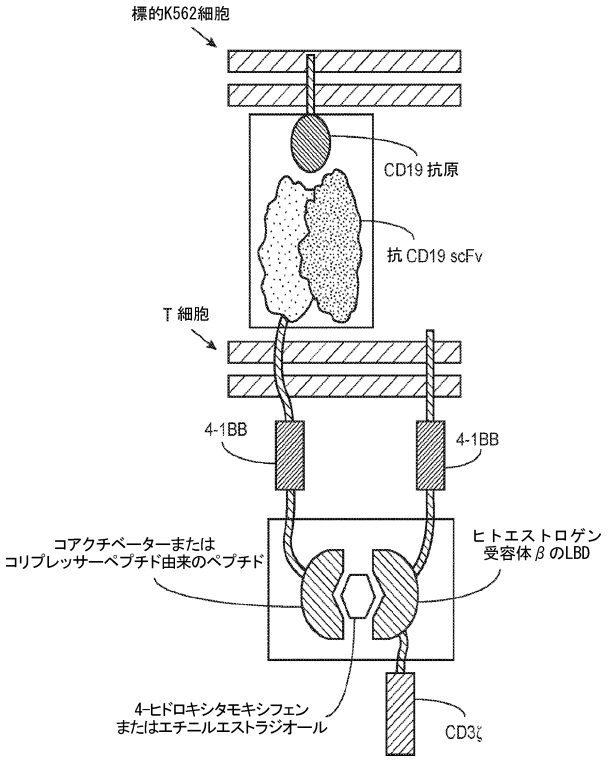
【図１６Ａ】



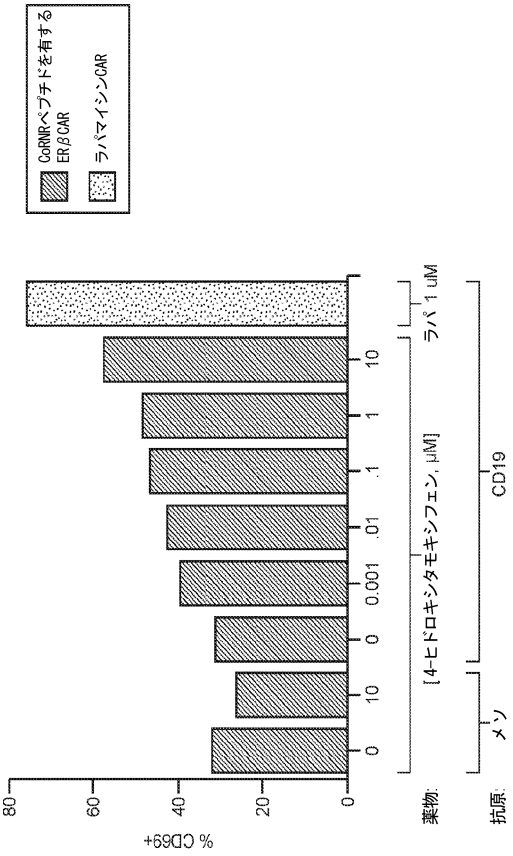
【図１６Ｂ】



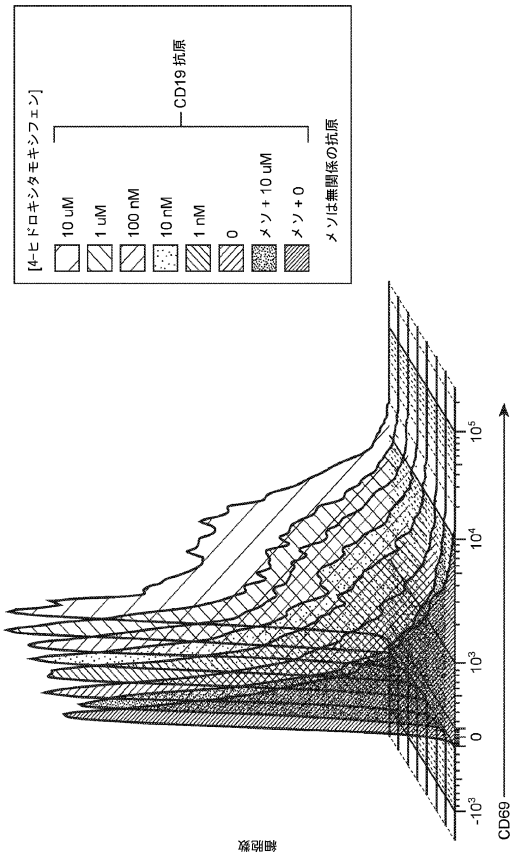
【図１７】



【図１８Ａ】



【図１８Ｂ】



【図１９】

薬物	NHR LBD	コアクチベーター
ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、ファルグリタザル、アレグリタザル、フェノフィブリン酸	PPARg	SRC1, SRC2, SRC3, TRAP220
タモキシフェン、ラロキシフェン、バゼドキシフェン、ラソホキシフェン	ERa, ERb (WT及び多くの変異体)	CoRNR, αβV, TA1
エプレレノン、スピノラクトン	MR (WT, S810L)	SRC1, PGC1A, TRAP220
ミフェプリストン、アソプリスニル	PR	NCoR
エンザルタミド、ARN-509、酢酸シプロテロン、フルタミド	AR (WT, T877A , F876L)	SRC1, SRC2, SRC3, TRAP220
ドロスピレノン	PR	SRC1, SRC2, SRC3, TRAP220, NR0B1, PGC1B, NRIP1, EA2, EAB1
ソベチロム	TRb	SRC1, SRC2, SRC3, TRAP220
エチニルエストラジオール	ERa, ERb	SRC1, SRC2, SRC3, TRAP220, NR0B1, PGC1B, NRIP1, EA2, EAB1

【図２０Ａ】

Lynキナーゼ

```
   1 mgcikskgkd slsddgvdlk tqpvrntert iyvrdptsnk qqrpvpesql lpgqrfqtkd
  61 peeqgdivva lypydgihpd dlsfkkgekm kvleehgeww kakssltkke gfipsnyvak
 121 lntleteewf fkditrkdae rqllapgnsa gaflireset lkgsfslsvr dfdpvhgdvi
 181 khykirsldn ggyyisprit fpcisdmikh yqkqadglcr rlekacispk pqkpwdkdaw
 241 eipresiklv krlgaqqfge vwmgyynnst kvavktlkpg tmsvqaflee anlmktlqhd
 301 klvrlyavvt reepiyiite ymakgslldf lksdeggkvl lpklidfsaq iaegmayier
 361 knyihrdlra anvlvseslm ckiadfglar viedneytar egakfpikwt apeainfgcf
 421 tiksdvwsfg illyeivtyg kipypgrtna dvmtalsqgy rmprvencpd elydimkmcw
 481 kekaeerptf dylqsvlddf ytateqqyqq qp
```

【図２０Ｂ】

LynキナーゼのN末端部分（Y211～E393）

```
 211                                yqkqadglcr rlekacispk pqkpwdkdaw
 241 eipresiklv krlgaqqfge vwmgyynnst kvavktlkpg tmsvqaflee anlmktlqhd
 301 klvrlyavvt reepiyiite ymakgslldf lksdeggkvl lpklidfsaq iaegmayier
 361 knyihrdlra anvlvseslm ckiadfglar vie
```

【図２０Ｃ】

LynキナーゼのC末端部分（D394～P512）

```
 394                                    dneytar egakfpikwt apeainfgcf
 421 tiksdvwsfg illyeivtyg kipypgrtna dvmtalsqgy rmprvencpd elydimkmcw
 481 kekaeerptf dylqsvlddf ytateqqyqq qp
```

【図２１】

Fakキナーゼ

```
   1 maaayldpnl nhtpssstkt hlgtgtersp gamervlkvf hyfessnept twasiirhgd
  61 atdvrgiiqk ivdshkvkhv acygfrlshl rseevhwlhv dmgvssvrek yelahppeew
 121 kyelrirylp kgflnqfted kptlnffyqq vksdymleia dqvdqdialk lgcleirrsy
 181 wemrgnalek ksnyevlekd vglkrffpks lldsvkaktl rkliqqtfrq fanlnreesi
 241 lkffeilspv yrfdkecfkc algsswiisv elaiqpeegi syltdkgcnp thladfnqvq
 301 tiqysnsedk drkgmlqlki agapepltvt apsltiaenm adlidgycrl vngatqsfii
 361 rpqkegeral psipklanne kqgmrthavs vsetddyaei ideedtytmp strdyeiqre
 421 rielgrcige qqfgqdvhqqv ylspenpala vaiktcknct sdsvrekflq ealtmrqfdh
 481 phivkligvi tenpvwiime lctlgelrsf lqvrkysldl aslilyayql stalayleskk
 541 rfvhrdiaar nvlvssndcv klgdfglsry medstyykas kgklpikwma pesinfrrft
 601 sasdvwmfgv cmweilmhgv kpfqgvknnd vigrienger lpmppncppt lyslmtkcwa
 661 ydpsrrprft elkaqlstil eeekvqqeer mrmesrrqat vswdsggsde appkpsrpgy
 721 psprssegfy pspqhmvqtn hyqisgypgs hgipamagsi ypgqaslldq telwnhrpqe
 781 msmwqpsved saaldlrgmg qvlpphlmee rlirqqqeme edqrwlekee rflkpdvrls
 841 rgsidredgs fqqptgnqhi yqpvgkpdpa appkkpprpg apghlsnlss isspaesyne
 901 gvkpwrlqpq eisppptanl drsndkvyen vtglvkavie msskiqpapp eeyvpmvkev
 961 glalrtllat vdetipilpa sthreiemaq kllnsdlgel iskmklaqqy vmtslqqeyk
1021 kqmltaahal avdaknlldv idqarlkmlg qtrph
```

【図２２Ａ】

FXR

```
   1 mgskmnlieh shlpttdefs fsenlfgvlt eqvagplgqn levepysqys nvqfpqvqpq
  61 issssyysnl gfypqqpeew yspgiyelrr mpaetlyqge tevaempvtk kprmgasagr
 121 ikgdelcvvc gdrasgyhyn altcegckgf frrsitknav ykcknggncv mdmymrrkcq
 181 ecrlrkckem gmlaecllte iqckskrlrk nvkqhadqtv nedsegrdlr qvtsttkscr
 241 ekteltpdqq tllhfimdsy nkqrmpqeit nkilkeefsa eenfliltem atnhvqvlve
 301 ftkklpgfqt ldhedqiall kgsaveamfl rsaeifnkkl psghsdllee rirnsgisde
 361 yitpmfsfyk sigelkmtqe eyalltaivi lspdrqyikd reaveklqep lldvlqklck
 421 ihqpenpqhf acllgrltel rtfnhhhaem lmswrvndhk ftpllceiwd vq
```

【図２２Ｂ】

FXR LBD

```
 237                                                        kscr
 241 ekteltpdqq tllhfimdsy nkqrmpqeit nkilkeefsa eenfliltem atnhvqvlve
 301 ftkklpgfqt ldhedqiall kgsaveamfl rsaeifnkkl psghsdllee rirnsgisde
 361 yitpmfsfyk sigelkmtqe eyalltaivi lspdrqyikd reaveklqep lldvlqklck
 421 ihqpenpqhf acllgrltel rtfnhhhaem lmswrvndhk ftpllceiwd vq
```

【図２３Ａ】

LXR-α

```
   1 mslwlgapvp dippdsavel wkpgaqdass qaqggsscil reearmphsa ggtagvglea
  61 aeptalltra eppsepteir pqkrkkgpap kmlgnelcsv cqdkasgfhy nvlscegckg
 121 ffrrsvikga hyichsgghc pmdtymrrkc qecrlrkcrq agmreecvls eeqirlkklk
 181 rqeeeqahat slpprasspp qilpqlspeq lgmieklvaa qqqcnrrsfs drlrvtpwpm
 241 apdphsrear qqrfahftel aivsvqeivd fakqlpgflq lsredqiall ktsaievmll
 301 etsrrynpgs esitflkdfs ynredfakag lqvefinpif efsramnelq lndaefalli
 361 aisifsadrp nvqdqlqver lqhtyvealh ayvsihhphd rlmfprmlmk lvslrtlssv
 421 hseqvfalrl qdkklpplls eiwdvhe
```

【図２３Ｂ】

LXR-α LBD

```
 182  qeeeqahat slpprasspp qilpqlspeq lgmieklvaa qqqcnrrsfs drlrvtpwpm
 241 apdphsrear qqrfahftel aivsvqeivd fakqlpgflq lsredqiall ktsaievmll
 301 etsrrynpgs esitflkdfs ynredfakag lqvefinpif efsramnelq lndaefalli
 361 aisifsadrp nvqdqlqver lqhtyvealh ayvsihhphd rlmfprmlmk lvslrtlssv
 421 hseqvfalrl qdkklpplls eiwdvhe
```

【図２４Ａ】

ROR-γ

```
  1 mrtqievipc kicgdkssgi hygvitcegc kgffrrsqrc naaysctrqq ncpidrtsrn
 61 rcqhcrlqkc lalgmsrdav kfqrmskkqr dslhaevqkq lqqrqqqqqe pvvktppaqa
121 qgadtltytl glpdgglplg sspdlpeasa cppgllkasg sgpsysnnla kaglngasch
181 leyspergka egresfystg sqltpdrcgl rfeehrhpgl gelgqgpdsy gspsfrstpe
241 apyaslteie hlvqsvcksy retcqlrled llrqrsnifs reevtgyqrk smwemwerca
301 hhlteaiqyv vefakrlsgf melcqndqiv llkagamevv lvrmcrayna dnrtvffegk
361 yggmelfral gcselissif dfshslsalh fsedeialyt alvlinahrp glqekrkveq
421 lqynlelafh hhlckthrqs ilaklppkgk lrslcsqhve rlqifqhlhp ivvqaafppl
481 ykelfstete spvglsk
```

【図２４Ｂ】

ROR-γ LBD

```
237                                                          stpe
241 apyaslteie hlvqsvcksy retcqlrled llrqrsnifs reevtgyqrk smwemwerca
301 hhlteaiqyv vefakrlsgf melcqndqiv llkagamevv lvrmcrayna dnrtvffegk
361 yggmelfral gcselissif dfshslsalh fsedeialyt alvlinahrp glqekrkveq
421 lqynlelafh hhlckthrqs ilaklppkgk lrslcsqhve rlqifqhlhp ivvqaafppl
481 ykelfstete spvglsk
```

【図２５Ａ】

RXR-α

```
  1 mdtkhflpld fstqvnsslt sptgrgsmaa pslhpslgpg igspgqlhsp istlssping
 61 mgppfsviss pmgphsmsvp ttptlgfstg spqlsspmnp vsssedikpp lglngvlkvp
121 ahpsgnmasf tkhicaicgd rssgkhygvy scegckgffk rtvrkdltyt crdnkdclid
181 krqrnrcqyc ryqkclamgm kreavqeerq rgkdrnenev estssanedm pverileael
241 avepktetyv eanmglnpss pndpvtnicq aadkqlftlv ewakriphfs elplddqvil
301 lragwnelli asfshrsiav kdgillatgl hvhrnsahsa gvgaifdrvl telvskmrdm
361 qmdktelgcl raivlfnpds kglsnpaeve alrekvyasl eayckhkype qpgrfaklll
421 rlpalrsigl kclehlfffk ligdtpidtf lmemleaphq mt
```

【図２５Ｂ】

RXR-α LBD

```
225                                                  sanedm pverileael
241 avepktetyv eanmglnpss pndpvtnicq aadkqlftlv ewakriphfs elplddqvil
301 lragwnelli asfshrsiav kdgillatgl hvhrnsahsa gvgaifdrvl telvskmrdm
361 qmdktelgcl raivlfnpds kglsnpaeve alrekvyasl eayckhkype qpgrfaklll
421 rlpalrsigl kclehlfffk ligdtpidtf lmemleaphq mt
```

【図２６Ａ】

PXR

```
  1 mevrpkeswn hadfvhcedt esvpgkpsvn adeevggpqi crvcgdkatg yhfnvmtceg
 61 ckgffrramk rnarlrcpfr kgaceitrkt rrqcqacrlr kclesgmkke mimsdeavee
121 rralikrkks ertgtqplgv qglteeqrmm irelmdaqmk tfdttfshfk nfrlpgvlss
181 gcelpeslqa psreeaakws qvrkdlcslk vslqlrgedg svwnykppad sggkeifsll
241 phmadmstym fkgiisfakv isyfrdlpie dqisllkgaa felcqlrfnt vfnaetgtwe
301 cgrlsycled taggfqqlll epmlkfhyml kklqlheeey vlmqaislfs pdrpgvlqhr
361 vvdqlqeqfa itlksyiecn rpqpahrflf lkimamltel rsinaqhtqr llriqdihpf
421 atplmqelfg itgs
```

【図２６Ｂ】

PXR LBD

```
130          s ertgtqplgv qglteeqrmm irelmdaqmk tfdttfshfk nfrlpgvlss
181 gcelpeslqa psreeaakws qvrkdlcslk vslqlrgedg svwnykppad sggkeifsll
241 phmadmstym fkgiisfakv isyfrdlpie dqisllkgaa felcqlrfnt vfnaetgtwe
301 cgrlsycled taggfqqlll epmlkfhyml kklqlheeey vlmqaislfs pdrpgvlqhr
361 vvdqlqeqfa itlksyiecn rpqpahrflf lkimamltel rsinaqhtqr llriqdihpf
421 atplmqelfg itgs
```

【図２７－１】

受容体	タンパク質配列
CD80	RCRERRRNERLRRESVRPV
PD1L	RKGRMMDVKKCGIQDTNSKKQSDTHLEET
TRML2_ヒト (TLT2)	KKRHMASYSMCSDPSTRDPPGRPEPYVEVYLI
ICOS_ヒト	TKKKYSSSVHDPNGEYMFMRAVNTAKKSRLTDVTL
TNF14_ヒト (HVEM)	MEESVVRPSVFVVDGQTDIPFTRLGRSHRRQSCSV
CTLA4_ヒト	SLSKMLKKRSPLTTGVYVKMPPTEPECEKQFQPYFIPIN
CD7_ヒト	ARTQIKKLCSWRDKNSAACVVYEDMSHSRCNTLSSPNQYQ
TNR9_ヒト (CD137, 41BB)	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL
CD28	WVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS
CD27_ヒト	HQRRKYRSNKGESPVEPAEPCHYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP
LAG3_ヒト	RRQWRPRRFSALEQGIHPPQAQSKIEELEQEPEPEPEPEPEPEPEPEPEPEQL
TNR18_ヒト (GITR)	HIWQLRSQCMWPRETQLLLEVPPSTEDARSCQFPEEERGERSAEEKGRLGDLWV
CD226_ヒト (DNAM-1)	NRRRRRERRDLFTESWDTQKAPNNYRSPISTSQPTNQSMDDTREDIYVNYPTFSRRPKTRV
TNR5_ヒト (CD40)	KKVAKKPTNKAPHPKQEPQEINFPDDLPGSNTAAPVQETLHGCQPVTQEDGKESRISVQERQ
HAVR(TIM-3)	KWYSHSKEKIQNLSLISLANLPPSGLANAVAEGIRSEENIYTIEENVYEVEEPNEYYCYVSSRQQPSQPLGCRFAMP
TIGIT_ヒト	RKKKALRIHSVEGDLRRKSAGQEEWSPSAPSPPGSCVQAEAAPAGLCGEQRGEDCAELHDYFNVLSYRSLGNCSFFTETG
CRTAM_ヒト	KLRKAHVIWKKENEVSEHTLESYRSRSNNEETSSEEKNGQSSHPMRCMNYITKLYSEAKTKRKENVQHSKLEEKHIQVPESIV
PDCD1_ヒト (PD-1)	ICSRAARGTIGARRTGQPLKEDPSAVPVFSVDYGELDFQWREKTPEPPVPCVPEQTEYATIVFPSGMGTSSPARRGSADGPRSAQPLRPEDGHCSWPL
LAIR1_ヒト	HRQNQIKQGPPRSKDEEQKPQQRPDLAVDVLERTADKATVNGLPEKDRETDTSALAAGSSQEVTYAQLDHWALTQRTARAVSPQSTKPMAESITYAAVARH
CXAR_ヒト (CAR)	CCRKKRREEKYEKEVHHDIREDVPPPKSRTSTARSYIGSNHSSLGSMSPSNMEGYSKTQYNQVPSEDFERTPQSPTLPPAKVAAPNLSRMGAIPVMIPAQSKDGSIV
BTLA_ヒト	CCLRRHQGKQNELSDTAGREINLVDAHLKSEQTEASTRQNSQVLLSETGIYDNDPDLCFRMQEGSEVYSNPCLEENKPGIVYASLNHSVIGPNSRLARNVKEAPTEYASICVRS
CD2	TKRKKQRSRRNDEELETRAHRVATEERGRKPHQIPASTPQNPATSQHPPPPPGHRSQAPSHRPPPPGHRVQHQPQKRPPAPSGTQVHQQKGPPLPRPRVQPKPPHGAAENSLSPSSN
CD244_ヒト (2B4)	WRRKRKEKQSETSPKEFLTIYEDVKDLKTRRNHEQEQTFPGGGSTIYSMIQSQSSAPTSQEPAYTLYSLIQPSRKSGSRKRNHSPSFNSTIYEVIGKSQPKAQNPARLSRKELENFDVYS

【図２７－２】

受容体	タンパク質配列
TNR8_ヒト (CD30)	RRACRKRIRQKLHLCYPVQTSQPKLELVDSRPRRSSTQLRSGASVTEPVAEERGLMSQPLMETCHSVGAAYLESLPLQDASPAGGPSSPRDLPEPRVSTEHTNNKIEKIYIMKADTVIVGTVKAELPEGRGLAGPAEPELEEELEADHTPHYPEQETEPPLGSCSDVMLSVEEEGKEDPLPTAASGK
TNR25_ヒト (DR3)	TYRHCWPHKPLVTADEAGMEALTPPPATHLSPLDSAHTLLAPPDSSEKICTVQLVGNSWTPGYPETQEALCPQVTWSWDQLPSRALGPAAAPTLSPESPAGSPAMMLQ
OX40	ALYLLRRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI
NKG2D	MGWIRGRRSRHSWEMSEFHNYNLDLKKSDFSTRWQKQRCPVVKSKCRENAS
TIM-1	KKYFFKKEVQQLSVSFSSLQIKALQNAVEKEVQAEDNIYIENSLYATD
CD160	SGFLQEKVWVMLVTSLVALQAL
BAFF-R	SWRRRQRRLRGASSAEAPDGDKDAPEPLDKVIILSPGISDATAPAWPPPGEDPGTTPPGHSVPVPATELGSTELVTTKTAGPEQQ
TACI	ACFLKKRGDPCSCQPRSRPRQSPAKSSQDHAMEAGSPVSTSPEPVETCSFCFPECRAPTQESAVTPGTPDPTCAGRWGCHTRTTVLQPCPHIPDSGLGIVCVPAQEGGPGA
CD72	MAEAITYADLRFVKAPLKKSISSRLGQDPGADDDGEITYENVQVPAVLGVPSSLASSVLGDKAAVKSEQPTASWRAVTSPAVGRILPCRTTCLRY
CD22	KLQRRWKRTQSQQGLQENSSGQSFFVRNKKVRRAPLSEGPHSLGCYNPMMEDGISYTTLRFPEMNIPRTGDAESSEMQRPPPDCDDTVTYSALHKRQVGDYENVIPDFPEDEGIHYSELIQFGVGERPQAQENVDYVILKH
CD96	RKWCQYQKEIMERPPPFKPPPPPIKYTCIQEPNESDLPYHEMETL
NTB-A	LRKRRDSLSLSTQRTQGPAESARNLEYVSVSPTNNTVYASVTHSNRETEIWTPRENDTITIYSTINHSKESKPTFSRATALDNV
CRACC	WFLKRERQEEYIEEKKRVDICRETPNICPHSGENTEYDTIPHTNRTILKEDPANTVYSTVEIPKKMENPHSLLTMPDTPRLFAYENVI
Siglec-3.7.9	KTHRRKAARTAVGRNDTHPTTGSASPKHQKKSKLHGPTETSSCSGAAPTVEMDEELHYASLNFHGMNPSKDTSTEYSEVRTQ
KLRG1	MTDSVIYSMLELPTATQAQNDYGPQQKSSSSRPSCSCL
NKR-P1A	MDQQAIYAELNLPTDSGPESSSPSSLPRDVCQGSPWHQFALKLSC
ILT2	LRHRRQGKHWTSTQRKADFQHPAGAVGPEPTDRGLQWRSSPAADAQEENLYAAVKHTQPEDGVEMDTRSPHDEDPQAVTYAEVKHSRPRREMASPPSPLSGEFLDTKDRQAEEDRQMDTEAAASEAPQDVTYAQLHSLTLRREATEPPPSQEGPSPAVPSIYATLAIH
KIR2DL1	RWCSNKKNAAVMDQESAGNRTANSEDSDEQDPQEVTYTQLNHCVFTQRKITRPSQRPKTPPTDIIVYTELPNAESRSKVVSCP
KIR3DL1	HLWCSNKKNAAVMDQEPAGNRTANSEDSDEQDPEEVTYAQLDHCVFTQRKITRPSQRPKTPPTDTILYTELPNAKPRSKVVSCP
CD94-NKG2A	MAVFKTTLWR
CD300b	KGSQRVPEEPGEQPIYMNFSEPLTKDMAT
CD300e	VNRPQWAPPGR

【図２７－３】

受容体	タンパク質配列
TREM1	
TREM2	AAWHGQKPGTHPPSELDCGHDPGYQLQTLPGLRDT
ILT7	QHSQRSPPRCSQEANSRKDNAPFRVVEPWEQI
ILT3	QHWRQGKHRTLAQRQADFQRPPGAAEPEPKDGGLQRRSSPAADVQGENFCAAVKNTQPEDGVEMDTRQSPHDEDPQAVTYAKVKHSRPRREMASPPSPLSGEFLDTKDRQAEEDRQMDTEAAASEAPQDVTYAQLHSFTLRQKATEPPPSQEGASPAEPSVYYATLAIH
ILT4	LRHRRQGKHWTSTQRKADFQHPAGAVGPEPTDRGLQWRSSPAADAQEENLYAAVKDTQPEDGVEMDTRAAASEAPQDVTYAQLHSLTLRRKATEPPPSQEREPPAEPSIYATLAIH
TLT-1	MAKRKQGNRLGVCGRFLSSRVSGMNPSSVV-HHVSDSGPAAELPLDVPHIRLDSPPSFDNTTYTSLPLDSPSGKPSLPAPSSLPPLPPKVLVCSKPVTYATVIFPGGNKGGGTSCGPAQNPPNNQTPSS
CD200R	KVNGCRKYKLNKTESTPVVEEDEMQPYASYTEKNNPLYDTTNKVKASEALQSEVDTDLHTL
CD300a	RMFQKWIKAGDHSELSQNPKQAATQSELHYANLELLMWPLQEKPAPPREVEVEYSTVASPREELHYASVVFDSNTNRIAAQRPREEEPDSDYSVIRKT
CD300f	WRMMKYQQKAAGMSPEQVLQPLEGDLCYADLTLQLAGTSPQKATTKLSSAQVDQVEVEYVTMASLPKEDISYASLTLGAEDQEPTYCNMGHLSSHLPGRGPEEPTEYSTISRP
DC-SIGN	MSDSKEPRLQQLGLLEEEQLRGLGFRQTRGYKSLAGC
B7-2	RKSSGGKGGSYSQAACSDSAQGSDVSLTA
Allergin-1	LPKYKTRKAMRNNVPRDRGDTAMEVGIYANILEKQAKEESVPEVGSRPCVSTAQDEAKHSQELQYATPVFQEVAPREQEACDSYKSGYVYVSELNF
Pir-B	RRRHRGKFRKDVQKEKDLQLSSGAEEPITRKGELQKRPNPAAATQEESLYASVEDMQTEDGVELNSWTPPEEDPQGETYAQVKPSRLRKAGHVSPSVMSREQLNTEYEQAEEGQGANNQAAESGESQDVTYAQLCSRTLRQGAAASPLSQAGEAPEEPSVYATLAAARPEAVPKDMEQ
NC-14xSAG	SAGSAGSAGSAGSAGSAGSAGSAGSAGSAGSAGSAG
TNR9_2	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL
TNR9_3	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL
TNR9_4	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL
CD5	KKLVKKFRQKKQRQWIGPTGMNQNMSFHRNHTATVRSHAENPTASHVDNEYSQPPRNSHLSAYPALEGALHRSSMQPDNSSDSDYDLHGAQRL
PECAM-1 (CD31)	KCYFLRKAKAKQMPVEMSRPAVPLLNSNNEKMSDPNMEANSHYGHNDDVRNHAMKPINDNKEP LNSDVQYTEVQVSSAESHKDLGKKDTETVYSEVRKAVPDAVESRYSRTEGSLDGT
CEACAM-1 (CD66a)	HFGKTGRASDQRDLTEHKPSVSNHTQDHSNDPPNKMNEVTYSTLNFEAQQPTQPTSASPSLTATEIIYSEVKKQ
Gab2	DVVCTGWLRKSPPEKKLRRYAWKKRWFILRSGRMSGDPDVLEYYKNDHSKKPLRIINLNFCEQVDAGLTFNKKELQDSFVFDIKTSERTFYLVAETEEDMNKWVQSICQICG
DOK1	AVMEGPLFLQSQRFGTKRWRKTWAVLYPASPHGVARLEFFDHKGSSSGGGRGSSRRLDCKVIRLAECVSVAPVTVETPPEPGATAFRLDTAQRSHLLAADAPSSAAWVQTLCRNAF
DOK2	GAVKQGFLYLQQQQTFGKKWRRFGASLYGGSDCALARLELQEGPEKPRRCEAARKVIRLSDCLRVAEAGGEASSPRDTSAFFLETKERLYLLAAPAAERGDWVQAICLLAF

【図２８】

化膿レンサ球菌 Cas9

```
   1 mdkkysigld igtnsvgwav itddykvpsk kfkvlgntdr hsikknliga llfdsgetae
  61 atrlkrtarr rytrrknric ylqeifsnem akvddsffhr leesflveed kkherhpifg
 121 nivdevayhe kyptiyhlrk klvdstdkad lrliylalah mikfrghfli egdlnpdnsd
 181 vdklfiqlvq tynqlfeenp inasgvdaka ilsarlsksr rlenliaqlp gekknslfgn
 241 lialslgltp nfksnfdlae dakiqlskdt ydddldnlla qigdqyadlf laaknlsdai
 301 llsdilrvnt eitkaplsas mikrydehhq dltllkalvr qqlpekykei ffdqsknqya
 361 gyidggasqe efykfikpil ekmdgteell vklnredllr kqrtfdngsi phqihlgelh
 421 ailrrqedfy pflkdnreki ekiltfripy yvgplargns rfawmtrkse etitpwnfee
 481 vvdkgasaqs fiermtnfdk nlpnekvlpk hsllyeyftv yneltkvkyv tegmrkpafl
 541 sgeqkkaivd llfktnrkvt vkqlkedyfk kiecfdsvei sgvedrfnas lgtyhdllki
 601 ikdkdfldne enedilediv ltltlfedre mieerlktya hlfddkvmkq lkrrrytgwg
 661 rlsrklingi rdkqsgktil dflksdgfan rnfmqlihdd sltfkediqk aqvsgqgdsl
 721 hehianlags paikkgilqt vkvvdelvkv mgrhkpeniv iemarenqtt qkgqknsrer
 781 mkrieegike lgsqilkehp ventqlqnek lylyylqngr dmyvdqeldi nrlsdydvdh
 841 ivpqsflkdd sidnkvltrs dknrgksdnv pseevvkkmk nywrqllnak litqrkfdnl
 901 tkaergglse ldkagfikrq lvetrqitkh vaqildsrmn tkydendkli revkvitlks
 961 klvsdfrkdf qfykvreinn yhhahdayln avvgtalikk ypklesefvy gdykvydvrk
1021 miakseqeig katakyffys nimnffktei tlangeirkr plietngetg eivwdkgrdf
1081 atvrkvlsmp qvnivkktev qtggfskesi lpkrnsdkli arkkdwdpkk yggfdsptva
1141 ysvlvvakve kgkskklksv kellgitime rssfeknpid fleakgykev kkdliiklpk
1201 yslfelengr krmlasaqel qkqnelalps kyvnflylas hyeklkgspe dneqkqlfve
1261 qhkhyldeii eqisefskrv iladanldkv lsaynkhrdk pireqaenii hlfltltnlga
1321 paafkyfdtt idrkrytstk evldatlihq sitglyetri dlsqlggd
```

【図２９】

核内受容体コアクチベーター1 (NCOA1; SRC1)

ヒト

```
   1 msglgdsssd panpdshkrk gspcdtlass tekrrreqen kyleelaell sanisdidsl
  61 svkpdkckil kktvdqiqlm krmeqekstt dddvqksdis sssqgvieke slgpllleal
 121 dgfffvvnce grivfvsenv tsylgyngee lmntsvysil hvgdhaefvk nllpkslvng
 181 vpwpqeatrr nshtfncrml ihppdepgte nqeacqryev mqcftvsqpk siqedgedfq
 241 scliciarrl prppaitgve sfmtkqdttg kiisidtssl raagrtgwed lvrkciyaff
 301 qpqgrepsya rqlfqevmtr gtasspsyrf ilndgtmlsa htkcklcypq spdmqpfimg
 361 ihiidrehsg lspqddtnsq msiprvnpsv npsispahgv arsstlppsn snmvstrinr
 421 qqssdlhsss hsnssnsqgs fgcspgsqiv anvalnqgqa ssqssnpsln lnnspmegtg
 481 islaqfmspr rqvtsglatr prmpnnsfpp nistlsspvg mtssacnnnn rsysnipvts
 541 lqgmnegpnn svgfsasspv lrqmssqnsp srlnlqpaka eskdnkeias ilnemiqsdn
 601 sssdgkplds gllhnndrls dqdskysqts hklvqllttt aeqqlrhadi dtsckdvlsc
 661 tgtsnsasan ssggscpssh ssslterhkil hrllqegsps dittlsvepd kkdsastsvs
 721 vtgqvqgnss ikleldaskk keskdhqllr ylldkdekdl rstpnlsldd vkvkvekkeq
 781 mdpcntnptp mtkptpeeik leaqsqfttad ldqfdqllpt lekaaqlpgl cetdrmdgav
 841 tsvtikseil paslqsatar ptsrlnrlpe leleaidnqf gqpgtgdqip wtnntvtain
 901 qsksedqcis sqldellcpp ttvegrndek alleqlvsfl sgkdetelae ldralgidkl
 961 vqgggldvls erfppqqatp plimeerpnl ysqpysspsp tanlpspfgg mvrqkpslgt
1021 mpvqvtpprg afspgmgmqp rqtlnrppaa pnqlrlqlqq rlqggqqlih qnrqailnqf
1081 aatapvginm rsqmqqqitp qpplnaqmla qrqrelysqq hrqrqliqqq ramlmrqqsf
1141 gnnlppssql pvqmqnprlp qqapqqfpyp pnyqtnpgtp pastspfsql aanpeaslan
1201 rnsmvsrgmt gniggqfgtg inpqmqqnvf qypgagmvpq geanfapsls pqssmvpmpi
1261 pppqssllqq tppasgyqsp dmkawqqgai gnnnvfsqav gnqptpaqpg vynnmsitvs
1321 maggntnvqn mnpmmaqmqm sslqmpgmnt vcpeqindpa lrhtglycnq lsstdllkte
1381 adqtcqvqqv qvfadvqctv nlvggdpyln qpgplgtqkp tsgpqtpqaq qksllqqllt
1441 e
```

【図３０】

GRIP1 (NCOA2; TIF2; SRC2)

ヒト

```
   1 msgmgentsd psraetrkrk ecpdqlgpsp krntekrnre qenkyieela elifanfndi
  61 dnfnfkpdkc ailketvkqi rqikeqekaa aanidevqks dvsstqqgvi dkdalgpmml
 121 ealdgfffvv nlegnvvfvs envtqylryn qeelmnksvy silhvgdhte fvknllpksi
 181 vnggswsgep prrnshtfnc rmlvkplpds eeeghdnqea hqkyetmqcf avsqpksike
 241 egedlqscli cvarrvpmke rpvlpssesf ttrqdlqgki tsldtstmra amkpgwedlv
 301 rrciqkfhaq hegesvsyak rhhhevlrqg lafsqiyrfs lsdgtlvaaq tksklirsqt
 361 tnepqlvisl hmlhreqnvc vmnpdltgqt mgkplnpiss nspahqalcs gnpgqdmtls
 421 sninfpingp keqmgmpmgr fggsggmnhv sqmqattpqg snyalkmnsp sqsspgmnpg
 481 qptsmlsprh rmspgvagsp rippsqfspa gslhspvgvc sstgnshsyt nsslnalqal
 541 seghgvslgs slaspdlkmg nlqnspvnmn ppplskmgsl dskdcfglyg epsegttgqa
 601 esschpgeqk etndpnlppa vsseradgqs rlhdskgqtk llqllttksd qmepsplass
 661 lsdtnkdstg slpgsgsthg tslkekhkil hrllqdsssp vdlakltaea tgkdlsqess
 721 stapgsevti kqepvspkkk enallrylld kddtkdiglp eitpklerld sktdpasntk
 781 liamktekee msfepgdqpg seldnleeil ddlqnsqlpq lfpdtrpgap agsvdkqali
 841 ndlmqltaen spvtpvgaqk talrisqstf nnprpgqlgr llpnqnlpld itlqsptgag
 901 pfppirnssp ysvipqpgmm gnqgmigngq nlgnsstgmi gnsasrptmp sgewapqssa
 961 vrvtcaatts amnrpvqggm irnpaasipm rpssqpgqrq tlqsqvmnig pselemnmgg
1021 pqysqqqapp nqtapwpesi lpidqasfas qnrqpfgssp ddllcphpaa espsdegall
1081 dqlylalrnf dgleeidral gipelvsqsq avdpeqfssq dsnimleqka pvfpqqyasq
1141 aqmaqgsysp mgdpnfhtmg qrpsyatlrm qprpglrptg lvqnqpnqlr lqlqhrlqaq
1201 qnrqplmnqi snvsnvnltl rpgvptqapi naqmlaqrqr eilnqhlrqr qmhqqqqvqq
1261 rtlmmrgqgl nmtpsmvaps qmpatmsnpr ipqanaqqfp fppnygisqq pdpgftgatt
1321 pqsplmsprm ahtqspmmqq sqanpayqap sdingwaqgn mqgnsmfsqq spphfgqqan
1381 tsmysnnmni nvsmatntgq mssmnqmtgq ismtsvtsvp tsglssmgpe qvndpalrgg
1441 nlfpnqlpgm dmikqegdtt rkyc
```

【図３１】

AIB1 (NCOA3; SRC3)

ヒト

```
   1 msglgenldp lasdsrkrkl pcdtpgqglt csgekrrreq eskyieelae lisanlsdid
  61 nfnvkpdkca ilketvrqir qikeqgktis ndddvqkadv sstgqgvidk dslgplllqa
 121 ldgflfvvnr dqnivfvsen vtqylqykqe dlvntsvyni lheedrkdfl knlpkstvng
 181 vswtnetqrq kshtfncrml mktphdiled inaspemrqr yetmqcfals qprammeege
 241 dlqscmicva rrittgertf psnpesfitr hdlsgkvvni dtnslrssmr pgfediirrc
 301 iqrffslndg qswsqkrhyq eaylnghaet pvyrfsladg tivtaqtksk lfrnpvtndr
 361 hgfvsthflq reqnqyrpnp npvqqgirpp maqcnssvgg msmspnqglq mpssraygla
 421 dpsttqgmsg aryqgssnia sltpgpgmqs pssyqnnnyg lnmsspphgs pglapnqqni
 481 misprnrqsp kiashqfspv agvhspmass gntqnhsfss sslsalqais eqvgtslist
 541 lsspgpkldn spnmnitqps kvsnqdsksp lgfycdqnpv essmcqsnsr dhlsdkeske
 601 ssvegaenqr gpleskghkk llqlltcssd drghssltns pldssckess vsvtspsgvs
 661 sstsggvsst snmhgsilqe khrilhkllq nqnspaevak itaeatgkdt ssitscgdqn
 721 vvkqeqlspk kkennallry lldrddpsda lskelqpqve gvdnkmsqct sstipsssqe
 781 kdpkiktets eegsgdldnl dailgdltss dfynnsissn gshlgtkqgv fqgtnslglk
 841 ssqsvqsirp pynravslds pvsvqssppv knisafpmlp kqpmlggnpr mmdsqenygs
 901 smggpnrnvt vtqtpssgdw glpnskagrm epmnsnsmgr pggdyntslp rpalggsipt
 961 lplrsnsipg arpvlqqqqq mlqmrpgeip mqmganpyqq aaasnqlgsw pdqmlsmeqv
1021 shqtqnrpll rnslddivgp psnleqqsde ralldqlhti lsntdatgle eidralgipe
1081 lvnqgqalep kqdafqgqea avmmdqkagl yqqtypaqgp pmqqgfhlqg qspsfnsmmn
1141 qmnqqgnfpl qgmhpranim rprtntpkql rmqlqqrlqg qqflnqsrqa lelkmenpta
1201 ggaavmrpmm qpqqgflnaq mvaqrsrell shhfrqqrva mmmqqqqqqq qqqqqqqqqq
1261 qqqqqqqqqq qqtqafsppp nvtaspsmdg llagptmpqa ppqqfpyqpn yqmgqqpdpa
1321 fgrvssppna mmssrmgpsq npmmqhpqaa siyqssemkg wpsgnlarns sfsqqqfahq
1381 gnpavysmvh mngssghmgq mnmmpmpmsg mpmgpdqkyc
```

【図３２】

PGC1a (PPARγコアクチベーター 1α; PPARGC1-α)

ヒト

```
   1 mawdmcnqds esvwsdieca alvgedqplc pdlpeldlse ldvndldtds flgglkwcsd
  61 qseiisnqyn nepsnifeki deeneanlla vltetldslp vdedglpsfd altdgdvttd
 121 neaspssmpd gtpppqeaee psllkkllla pantqlsyne csglstqnha nhnhrirtnp
 181 aivktensws nkaksicqqq kpqrrpcsel lkylttnddp phtkptenrn ssrdkctskk
 241 kshtqsqsqh lqakpttlsl pltpespndp kgspfenkti ertlsvelsg tagltppttp
 301 phkanqdnpf raspklksc ktvvpppskk prysessgtq gnnstkkgpe qselyaqlsk
 361 ssvltgghee rktkrpslrl fgdhdycqsi nskteilini sqelqdsrql enkdvssdwq
 421 gqicsstdsd qcylretlea skqvspcstr kqlqdqeira elnkhfghps qavfddeadk
 481 tgelrdsdfs neqfsklpmf insglamdgl fddsedesdk lsypwdgtqs yslfnvspsc
 541 ssfnspcrds vsppkslfsq rpqrmrsrsr sfsrhrscsr spysrsrsrs pgsrsssrsc
 601 yyyesshyrh rthrnsplyv rsrsrspysr rprydsyeey qherlkreey rreyekrese
 661 rakqrerqrq kaieerrviy vgkirpdttr telrdrfevf geieectvnl rddqdsygfi
 721 tyrytcdafa alengytlrr snetdfelyf cgrkqffksn yadldsnsdd fdpastksky
 781 dsldfdsllk eaqrslrr
```

【図３３】

PGC1b (PPARγコアクチベーター1β; PERC)

ヒト

```
   1 magndcgall deelssffln yladtqgggs geeqlyadfp eldlsqldas dfdsatcfge
  61 lqwcpenset epnqyspdds elfqidsene allaeltktl ddipeddvgl aafpaldggd
 121 alsctsaspa pssappspap ekpsapapev delsllqkll latsyptsss dtqkegtawr
 181 qaglrsksqr pcvkadstqd kkapmmqsqs rsctelhkhl tsaqcclqdr glqppclqsp
 241 rlpakedkep gedcpspqpa pasprdslal gradpgapvs qedmqamvql irymhtyclp
 301 qrklppqtpe plpkacsnps qqvrsrpwsr hhskaswaef silrellaqd vlcdvskpyr
 361 latpvyaslt prsrprppkd sqaspgrpss veevriaasp kstgprpslr plrlevkrev
 421 rrparlqqqe eedeeeeeee eeeekeeeee wgrkrpgrgl pwtklgrkle ssvcpvrrsr
 481 rlnpelgpwl tfadeplvps epqgalpslc lapkaydver elgsptdeds gqdqqllrgp
 541 qipalespce sgcgdmdedp scpglpprds prclmlalsq sdptfgkksf eqtltvelcg
 601 tagltppttp pykpteedpf kpdikhslgk elalslpspe glslkatpga ahklpkkhpe
 661 rsellshlrh ataqpasqag qkrpfscsfg dhdycqvlrp egvlqrkvlr swepsgvhle
 721 dwpgqgapwa eaqapgreed rscdagappk dstllrdhei rasltkhfgl letaleeedl
 781 asckspeydt vfedsssssg essflpeeee eegeeeeedd eeedsgvspt csdhcpyqsp
 841 pskanrqlcs rsrsssgssp chswspatrr nfrcesrgpc sdrtpsirha rkrrekaige
 901 grvvyiqnls sdmssrelkr rfevfgeiee cevltrnrrg ekygfityrc sehaalsltk
 961 gaalrkrnep sfqlsygglr hfcwprytdy dsnseealpa sgkskyeamd fdsllkeaqq
1021 slh
```

【図３４】

PRC（ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体γコアクチベーター関連タンパク質1）

```
   1 maarrgrrdg vapppsgqpg pdpgggargs gwgsrsqapy gtlgavsgge qvllheeagd
  61 sgfvslsrlg pslrdkdlem eelmlqdetl lgtmqsymda slisliedfg slgesrlsle
 121 dqnevsllta lteildnads enlspfdsip dsellvspre qsslhklltl srtpperdli
 181 tpvdplgpst gssrgsgvem slpdpswdfs ppsfletssp klpswrpprs rprwgqsppp
 241 qqrsdgeeee evasfsqqil ageldncvss ipdfpmhlac peeedkataa emavpaaqde
 301 sisslselvr amhpyclpnl thlasledel qeqpddltlp egcvvleivg qaatagddle
 361 ipvvvrqvsp gprpvllqds letssalqll mptlesetea avpkvtlcse keglslnsee
 421 kldsacllkp revvepvvpk epqnppanaa pgsqrarkgr kkkskeqpaa cvegyarrlr
 481 sssrgqstvg tevtsqvdnl qkqpqeelqk esqplqgkgk prawarawaa alensspkni
 541 ersagqsspa kegpldlypk ladtiqtnpi pthlslvdsa qaspmpvdsv eadptavgpv
 601 lagpvpvdpg lvdlastsse lveplpaepv linpvladsa avdpavvpis dnlppvdavp
 661 sgpapvdlal vdpvpndltp vdpvlvksrp tdprrgavss alggsapqll veseslppk
 721 tiipevkevv dslkiesgts atthearprp lslseyrrrr qgrqaeteer spqpptgkwp
 781 slpetptgla dipclvippa pakktalqrs petpleiclv pvgpspasps peppvskpva
 841 ssptegvpsq emplarpsp pvqsvspavp tppsmsaalp fpagglgmpp slpppplqpp
 901 slplsmgpvl pdpfthyapl pswpcyphvs psgypclppp ptvplvsgtp qayavpptcs
 961 vpwapppapv spysstctyg plgwgpgpqh apfwstvppp plppasigra vpgpkmesrg
1021 tpagppenvl plsmapplsl glpghgapqt eptkvevkpv pasphpkhkv salvqspqmk
1081 alacvsaegv tveepaserl kpetqetrpr ekpplpatka vptprqstvp klpavhparl
1141 rklsflptpr tqgsedvvqa fiseigieas dlssllegfe kseakkecpp papadslavg
1201 nsggvdipqe krpldrlqap elanvaqltp patpphqlwk plaavsllak akspkstaqe
1261 gtlkpegvte akhpaavrlq egvhgpsrvh vgsgdhdycv rsrtppkkmp alvipevgsr
1321 wnvkrhqdit ikpvlslqpa appppciaas repldhrtss eqadpsapcl apssllspea
1381 spcrndmntr tppepsakqr smrcyrkacr saspssqgwq grrgrnsrsv ssgsnrtsea
1441 sssssssssss srsrsrslsp phkrwrrssc sssgrsrrcs sssssssssss sssssssssr
1501 srsrspsprr rsdrrrryss yrshdhyqrq rvlqkeraie errvvfigki pgrmtrselk
1561 qrfsvfgeie ectihfrvqg dnygfvtyry aeeafaaies ghklrqadeq pfdlcfggrr
1621 qfckrsysdl dsnredfdpa pvkskfdsld fdtllkqaqk nlrr
```

【図３５】

TRAP220 (TRIP-2; PPARGBP; PBP)

ヒト

```
   1 mkaqgetees eklskmssll erlhakfnqn rpwsetiklv rqvmekrvvm ssgghqhlvs
  61 cletlqkalk vtslpamtdr lesiarqngl gshlsasgte cyitsdmfyv evqldpagql
 121 cdvkvahhge npvscpelvq qlrekhfdef skhlkglvnl ynlpgdnklk tkmylalqsl
 181 eqdlskmaim ywkatnagpl dkilhgsvgy ltprsgghlm nlkyyvspsd lldktaspi
 241 ilhennvsrs lqmnasvtie gtsavyklpi aplimgshpv dnkwtpsfss itsansvdlp
 301 acfflkfpqp ipvsrafvqk lqnctgiplf etqptyaply elitqfelsk dpdpiplnhn
 361 mrfyaalpgq qhcyflnkda plpdgrslqg tlvskitfqh pgrvpliinl irhqvaynti
 421 igscvkrtil kedspgllqf evcplsesrf svsfqhpvnd slvcvvmdvq dsthvsckly
 481 kglsdalict ddfiakvvqr cmsipvtmra irrkaetiqa dtpalsliae tvedmvkknl
 541 ppasspgygm ttgnnpmsgt ttptntfpgg pittlfnmsm sikdrhesvg hgedfskvsq
 601 npiltsllqi tgnggstigs sptpphhtpp pvssmagntk nhpmlmnllk dnpaqdfstl
 661 ygssplergn ssssgsprmei csgsnktkkk kssrlppekp khqteddfqr elfsmdvdsq
 721 npifdvnmta dtldtphitp apsqcstppt typgpvphpq psiqrmvrls ssdsigpdvt
 781 dilsdiaeea sklpstsddc paiqtplrds sssghsqstl fdsdvfqtnn nenpytdpad
 841 liadaagsps sdsptnhffh dgvdfnpdll nsqsqsgfge eyfdesssqsg dnddfkgfas
 901 qalntlgvpm lggdngetkf kgnnqadtvd fsiisvagka lapadlmehh sgsqgplltt
 961 gdlgkektqk rvkeqngtsn stlsgpglds kpgkrsrtps ndgkskdkpp krkkadtegk
1021 spshsssnrp ftpptstggs kspgsagrsq tppgvatppi pkitiqipkg tvmvgkpssh
1081 sqytssgsvs ssgskshhsh sssssssast sgkmksskse gsssskslsss myssqgssgs
1141 sqsknssqsg gkpgsspitk hglssgssst kmkpqgkpss lmnpslskpn ispshsrppg
1201 gsdklaspmk pvpgtppssk akspissgsg gshmsgtsss sgmksssglg ssgslsqktp
1261 pssnsctass ssfsssgssm sssqnqhgss kgkspsrnkk psltavidkl khgvvtsgpg
1321 gedpldgqmg vstnssshpm sskhnmsgge fqgkreksdk dkskvstsgs svdsskktse
1381 sknvgstgva kiiiskhdgg spsikakvtl qkpgessgeg lrpqmasskn ygsplisgst
1441 pkhergspsh skspaytpqn ldsesesgss iaeksygnsp ssddgirplp eystekhkkh
1501 kkekkkvkdk drdrdrdkdr dkkkshsikp eswskspiss dqslsmtsnt ilsadrpsrl
1561 spdfmigeed ddlmdvalig n
```

【図３６Ａ】

ASC2 (NCOA6; RAP250; PRIP; AIB3; NRC)

ヒト

```
   1 mvlddlpnle diytslcsst medsemdfds gleddd tksd siledstifv afkgnidckd
  61 fkwkldailk nvpnllhmes sklkvqkvep wnsvrvtfni preaaerlri laqsnnqqlr
 121 dlgilsvqie gegainlala qnrsqdvrmn gpmgagnsvr meagfpmasg pgiirmnnpa
 181 tvmippggnv sssmmapgpn pelqprtprp asqsdamdpl lsglhiqqqs hpsgslapph
 241 hpmqpvsvnr qmnpanfpql qqqqqqqqqq qqqqqqqqqq qqqqqlqarp pqqbqqqqpq
 301 girpqftapt qvpvppgwnq lpsgalqppp aqgslqtmta nqgwkkaplp gpmqqqlqar
 361 pslatvqtps hppppypfgs qqasqahtnf pqmsnpgqft apqmkslqgg psrvptplqq
 421 phltnkspas spssfqqgsp assptvnqtq qqmgprppqn nplpqgfqqp vsspgrnpmv
 481 qqgnvppnfm vmqqqppnqg pqslhpglgq mpkrlppgfs aqqanpnfmq ggvpsttatt
 541 pgnsgapqlq anqnvqhagg qgagppqnqm qvshqppnmm qpslmgihgn mnnqqagtsg
 601 vpqvnlsnmq gqpqqgppsq lmgmhqqivp sqqqmvqqqg tlnpqnpmil sraqlmpqgq
 661 mmvnppsqnl qpspqrmtpp kqmlsqqgpq mmaphnqmmg pqgqvllqqn pmieqimtnq
 721 mqgnkqqfnt qnqsnvmpqp aqimrgptpn mqgnmvqftq qmsqqmlpqq gpvnnspsqv
 781 mgiqgqvlrp pqpsphmaqq hgdpattann dvslsqmmpd vsiqqtnmvp phvqamqqns
 841 asgnhfsghq msfnapfsga pngnqmscgq npgfpvnkdv tltspllvnl lqsdisaghf
 901 gvnnkqnntn ankpkkkkpp rkkknsqqdl ntpdtrpagl eeadqpplpg eqginldnsg
 961 pklpefsnrp pgypsqpveq rplqqmppql mqhvapppqp pqqqpqpqlp qqqqpppppsq
1021 pqsqqqqqqq qqmmmmlmmq qdpksvrlpv sqnvhpprgp lnpdsqrmpm qqsgsvpvmv
1081 slqqpasvpp spdkqrmpmp vntplgsnsr kmvyqespqn psssplaema slpeasgsea
1141 psvpgqpnmm pshvvlpqnq lmmtqpkpqp splsatqqat pqqppvnslp sshqhhfpnv
1201 aaptqtsrpk tpnraspqpy ypqtpnnrpp stepseisls perlnasiaq lfppqinipl
1261 pprpnlnrqf dqqglnpttl kaiggapsnl tmnpsnfatp qthkldsvvv nsgkqsnsga
1321 tkraspsnsr rsspgssrkt tpspgrqnsk apkltlasqt naallqnvel prnvlvsptp
1381 lanppvpqsf pnnsglnpqn stvsvaavgg vvedhkesln vpqdsdcqns qsrkeqvnie
1441 lkavpaqevk mvvpedqskk dgqpsdpnkl psveenknlv spamreapts lsqlldnsga
1501 pnvtikppgl tdlevtppvv sgedlkkasv iptlqdlsss kepsnslnlp hsnelcsslv
1561 hpelsevssn vapsippvms rpvssssist plppnqitvf vtsnpittsa ntsaalpthl
1621 qsalmstvvt mpnaqskvmv segqsaaqsn arpqfitpvf insssiiqvm kgsqpstipa
1681 aplttnsglm ppsvavvgpl hipqnikfss apvppnalss spapniqtgr plvlssratp
```

【図３６Ｂ】

```
1741 vqlpsppcts spvvpshppv qqvkelnpde aspqvntsad qntlpssqst tmvsplltns
1801 pgssgnrrsp vssskgkgkv dkigqilltk ackkvtgsle kgeeqygadg eteggqldtt
1861 apglmgteql steldsktpt ppaptllkmt sspvgpgtas agpslpggal ptsvrsivtt
1921 lvpselisav pttksnhggi aseslagglv eekvgshpel lpsiapsqnl vsketsttal
1981 qasvarpele vnaaivsgqs sepkeiveks kipgrrnsrt eeptvasesv enghrkrssr
2041 pasassstkd itsavqskrr ksk
```

【図３７Ａ】

CBP (RSTS; KAT3A)

ヒト

```
   1 maenlldgpp npkraklssp gfsandstdf qslfdlendl pdelipnqge lqllnsqnlv
  61 pdaaskhkql sellrqgsqs sinpgignvs asspvqqglg gqaqgqpnsa nmaslsamgk
 121 splsqgdssa pslpkqaast sgptpaasqa lnpqackqvg latsspatsq tgpgicmnan
 181 fnqthpglln snsghslinq asggqaqvmn gslgaagrgr gagmpyptpa mggasssvla
 241 etltqvspgm tghaglntaq aggmakmgit gntspfgqpf sqaggqpmga tgvnpqlask
 301 qsmvnslptf ptdiknt svt nvpnmsqmqt svgivptqai atgptadpek rkliqqqlvl
 361 llhahkcqrr egangevrac slphcrtmkn vlnhmthcqa gkacqvahca ssrqiishwk
 421 nctrhdcpvc lplknasdkr nqqtilgspa sgiqntigsv gtgqqnatsl snpnpidpss
 481 mqrayaalgl pymnqpqtql qpqvpgqqpa qpqthqqmrt lnplgnnpmn ipaggittdq
 541 qppnlisesa lptslgatnp lmndqsnsqn igtlstipta appsstgvrk gwhehvtqdl
 601 rshlvhklvq aifptpdpaa lkdrrmenlv ayakkvegdm yesansrdey yhllaekiyk
 661 iqkeleekrr srlhkqgilg nqpalpapga qppvipqaqp vrppngplsl pvnrmqvsqg
 721 mnsfnpmslg nvqlpqapmg praaspmnhs vqmnsmgsvp gmaispsrmp qppnmmgaht
 781 nnmmaqapaq sqflpqnqfp sssqamsvqm gqppaqtgvs qgqvpgaalp nplnmlgpqa
 841 sqlpcppvtq splhptpppa staagmpslq httppgmtpp qpaaptqpst pvsssgqtpt
 901 ptpgsvpsat qtqstptvqa aaqaqvtpqp qtpvqppsva tpqssqqqpt pvhaqppgtp
 961 lsqaaasidn rvptpssvas aetnsqpqgp dvpvlemkte tqaedtepdp geskgeprse
1021 mmeedlqgas qvkeetdiae qksepmevde kkpevkvevk eeeesssngt asqstspsqp
1081 rkkifkpeel rqalmptlea lyrqdpeslp frqpvdpqll gipdyfdivk npmdlstikr
1141 kldtgqyqep wqyvddvwlm fnnawlynrk tsrvykfcsk laevfeqeid pvmqslgycc
1201 grkyefspgt lccygkqlct iprdaayysy qnryhfcekc fteiqgenvt lgddpsqpqt
1261 tiskdqfekk kndtldpepf vdckecgrkm hqicvlhydi iwpsqfvcdn clkktgrprk
1321 enkfsakrlq ttrlqnhled rvnkflrrqn hpeagevfvr vvassdktve vkpqmksrfv
1381 dsgemsesfp yrtkalfafe eidgvdvcff gmhvqeygsd cpppntrrvy isyldsihff
1441 rprclrtavy heiligyley vkklgyvtgh iwacppsegd dyifhchppd qkipkpkrlq
1501 ewykkmldka faeriihdyk difkqatedr ltsakelpyf eqdfwpnvle esikeleqee
1561 eerkkeesta asettegsqg dsknakkknn kktnknkssi srankkkpsm pnvsndlsqk
1621 lyatmekhke vffvihlhag pvintlppiv dpdpllscdl mdgrdafltl ardkhwefss
1681 lrrskwstlc mlvelhtgsq drfvytcnec khhvetrwhc tvcedydlci ncyntkshah
1741 kmvkwglgld degssqgepq skspqesrrl siqrciqslv hacqcrnanc slpscqkmkr
```

【図３７Ｂ】

```
1801 vvqhtkgckr ktnggcpvck qlialccyha khcqenkcpv pfclnikhkl rqqqiqhrlq
1861 qaqlmrrrma tmntrnvpqq slpsptsapp gtptqqpstp qtpqppaqpq pspvsmspag
1921 fpsvartqpp ttvstgkpts qvpappppaq pppaaveaar qiereaqqqq hlyrvninns
1981 mppgrtgmgt pgsqmapvsl nvprpnqvsg pvmpsmppgq wqqaplpqqq pmpglprpvi
2041 smqaqaavag prmpsvqppr sispsalqdl lrtlkspssp qqqqqvlnil ksnpqlmaaf
2101 ikqrtakyva nqpgmqpqpg lqsqpgmqpq pqmhqqpslq nlnamqagvp rpgvppqqqa
2161 mgglnpqgqa lnimnpghnp nmasmnpqyr emlrrqllqq qqqqqqqqqq qqqqqqgsag
2221 maggmaghgq fqqpqgpggy ppamqqqqrm qqhlplqgss mqqmaaqmgg lgqmgqpglg
2281 adstpniqqa lqqrilqqqq mkqqiqspgq pnpmspqqhm lsgqpqashl pgqqiatsls
2341 nqvrspapvq sprpqsqpph sspspriqpq psphhvspqt gsphpglavt massidqghl
2401 gnpeqsamlp qlntpsrsai sselslvgdt tgdtlekfve gl
```

【図３８Ａ】

P300 (KAT3B; RSTS2)

ヒト

```
   1 maenvvepgp psakrpklss palsasasdg tdfgslfdle hdlpdelins telgltnggd
  61 inqlqtslqm vqdaaskhkq lsellrsgss pnlnmgvggp qqvmasqaqq sspglglins
 121 mvkspmtqag ltspnmgmgt sgpnqgptqs tgmmnspvnq pamgmntgmn agmnpgmlaa
 181 gnqqgimpnq vmngsiqagr grqnmqypnp gmqsagnllt eplqqgspqm ggqtglrgpq
 241 plkmgmmnnp npygspytqn pgqqigasgl glqiqtktvl snnlspfamd kkavpgggmp
 301 nmgqqpapqv qqpglvtpva qgmgsgahta dpekrkliqq qlvlllhahk cqrreqange
 361 vrqcnlphcr tmknvlnhmt hcqsgkscqv ahcassrqii shwknctrhd cpvclplkna
 421 gdkrnqqpil tgapvglgnp sslqvgqqsa pnlstvsqid pssierayaa lglpyqvnqm
 481 ptqpqvqakn qqnqqpqqsp qqmrpmsnms aspmqvnggv qvqtpsllsd smlhsainsq
 541 npmmsenasv pslgpmptaa qpsttgirkq wheditqdlr nhlvhklvqa ifptpdpaal
 601 kdrrmenlva yarkvegdmy esannraeyy hllaekiyki qkeleekrrt rlqkqnmlpn
 661 aagmvpvsmn pgpnmgqpqp gmtsngplpd psmirgsvpn qmmpritpqs glnqfgqmsm
 721 aqppivprqt pplqhhgqla qpgalnppmg yqprmqqpsn qgqflpqtqf psqgmnvtni
 781 plapssgqap vsqaqmssss cpvnspimpp gsqgshihcp qlpqpalhqn spspvpsrtp
 841 tphhtppsig aqqppattip apvptppamp pgpqsqalhp pprqtptppt tqlpqqvqps
 901 lpaapsadqp qqqprsqqst aasvptptap llppqpatpl scpavsiegq vsnppstsst
 961 evnsqaiaek qpsqevkmea kmevdqpepa dtqpedises kvedckmest eteerstelk
1021 teikeeedqp stsatqsspa pggskkkifk peelrqalmp tlealyrqdp eslpfrqpvd
1081 pqllgipdyf divkspmdls tikrkldtgq yqepwqyvdd iwlmfnnawl ynrktsrvyk
1141 ycsklsevfe qeidpvmqsl gyccgrklef spqtlccygk qlctiprdat yysyqnryhf
1201 cekcfneiqg esvslgddps qpqttinkeq fskrkndtld pelfvectec grkmhqicvl
1261 hheliwpagf vcdgclkksa rtrkenkfsa krlpstrlgt flenrvndfl rrqnhpesge
1321 vtvrvvhasd ktvevkpgmk arfvdsqema esfpyrtkal fafeeidgvd lcffqmhvqe
1381 ygsdcpppnq rrvyisylds vhffrpkclr tavyheilig yleyvkklgy ttghiwacpp
1441 segddyifhc hppdqkipkp krlqewykkm ldkavseriv hdykdifkqa tedrltsake
1501 lpyfegdfwp nvleesikel eqeeeerkre entsnestdv tkgdsknakk knnkktsknk
1561 sslsrgnkkk pgmpnvsndl sqklyatmek hkevffvirl iagpaanslp pivdpdplip
1621 cdlmdgrdaf ltlardkhle fsslrraqws tmcmlvelht qsqdrfvytc neckhhvetr
1681 whctvcedyd lcitcyntkn hdhkmeklgl glddesnnqq aaatqspgds rrlsiqrciq
```

【図３８Ｂ】

```
1741 slvhacqcrn ancslpscqk mkrvvqhtkg ckrktngqcp ickqlialcc yhakhcqenk
1801 cpvpfclnik qklrqqqlqh rlqqaqmlrr rmasmqrtgv vgqqqglpsp tpatpttptg
1861 qqpttpqtpq ptsqpqptpp nsmppylprt qaagpvsqgk aagqvtpptp pqtaqpplpg
1921 pppaavemam qiqraaetqr qmahvqifqr piqhqmppmt pmapmgmnpp pmtrgpsghl
1981 epgmgptgmq qqppwsqggl pqpqqlqsgm prpammsvaq hgqplnmapq pglgqvgisp
2041 lkpgtvsqqa lqnllrtlrs pssplqqqqv lsilhanpql laafikqraa kyansnpqpi
2101 pqqpgmpqgq pqlqpptmpg qqgvhsnpam qmmnpmqagv qraqlpqqqp qqqlqppmgg
2161 mspqaqqmnm nhntmpsqfr dilrrqqmmq qqqqqgagpg igpgmanhnq fqqpqgvgyp
2221 pqqqqrmqhh mqqmqqgnmg qiqqlpqalg aeagaslqay qqrllqqqmg spvqpnpmsp
2281 qqhmlpnqaq sphlqgqqip nslsnqvrsp qpvpsprpqs qpphsspspr mqpqpsphhv
2341 spqtssphpg lvaaqanpme qghfaspdqn smlsqlasnp qmanlhgasa tdlglstdns
2401 dlnsnlsqst ldih
```

【図３９】

CIA (NCOA5;

ヒト

```
   1 mntapsrpsp trrdpygfgd srdsrrdrsp irgsprrepr dgrngrdard srdirdprdl
  61 rdhrhsrdlr dhrdsrsvrd vrdvrdlrdf rdlrdsrdfr dqrdpmydry rdmrdsrdpm
 121 yrregsydry lrmddycrrk ddsyfdryrd sfdgrgppgp esqsrakerl kreerrreel
 181 yrqyfeeiqr rfdaerpvdc svivvnkgtk dyaesvgrkv rdlgmvvdli flntevslsq
 241 aledvsrggs pfaivitqqh qihrsctvni mfgtpqehrn mpqadamvlv arnyerykne
 301 crekereeia rqaakmadea ilqerergqp eegvrgghpp aiqslinlla dnryltaeet
 361 dkiinylrer kerlmrsstd slpgpisrqp lgatsgaslk tqpssqplqs gqvlpsatpt
 421 psapptsqqe lqakilslfn sgtvtansss aspsvaagnt pnqmfstaan sqpqqrsqas
 481 gnqppsilgq ggsaqnmgpr pgapsqglfg qpssrlapas nmtsqrpvss tginfdnpsv
 541 qkaldtliqs gpalshlvsq ttaqmgqpqa pmgsyqrhy
```

【図４０】

ARA70 (NCOA4; PTC3; RFG; ELE1)

ヒト

```
   1 mntfqdqsgs ssnrepllrc sdarrdlela iggvlraeqq ikdnlrevka qihscisrhl
  61 eclrsrevwl yeqvdliyql keetlqqqaq qiysllgqfn clthqlectq nkdlanqvsv
 121 clerlgsltl kpedstvllf eadtitlrqt ittfgslkti qipehlmaha ssanigpfle
 181 krgcismpeq ksasgivavp fsewllgskp asgyqapyip stdpqdwltq kqtlensqts
 241 sracnffnnv ggnlkglenw llksekssyq kcnshsttss fsiemekvgd qelpdqdemd
 301 lsdwlvtpqe shklrkpeng sretsekfkl lfqsynvndw lvktdsctnc qgnqpkqvei
 361 enlgnlkcln chleakkpls tpsmvtedwl vqnhqdpckv eevcranepc tsfaecvcde
 421 ncekealykw llkkeqkdkn qmpvepkpep ekhkdslnmw lcprkevieq tkapkamtps
 481 riadsfqvik nsplsewlir ppykegspke vpgtedragk qkfkspmnts wcsfntadwv
 541 lpgkkmgnls qlssgedkwl lrkkaqevll nsplqeehnf ppdhyglpav cdlfacmqlk
 601 vdkekwlyrt plqm
```

【図４１】

TIF1 (RNF82; PTC6; HTIF1)

ヒト

```
   1 mevavekava aaaaasaaas ggpsaapsge neaesrqgpd serggeaarl nlldtcavch
  61 qniqsrapkl lpclhsfcqr clpapqrylm lpapmlgsae tpppvpapgs pvsgsspfat
 121 qvgvircpvc sqecaerhii dnffvkdtte vpsstveksn qvctscedna eangfcvecv
 181 ewlcktcira hqrvkftkdh tvrqkeevsp eavgvtsqrp vfcpfhkkeq lklycetcdk
 241 ltcrdcqlle hkehryqfie eafqnqkvii dtlitklmek tkyikftgnq iqnriievng
 301 nqkqveqdik vaiftlmvei nkkgkallhq leslakdhrm klmqqqqeva glskqlehvm
 361 hfskwavssg sstallyskr lityrlrhll rarcdaspvt nntiqfhcdp sfwaqniinl
 421 gslviedkes qpqmpkqnpv veqnsqppsq lssnqlskfp tqislaqlrl qhmcqqqppp
 481 rlinfqnhsp kpngpvlpph pqqlryppnq niprqaikpn plqmaflaqq aikgwqissg
 541 qgtpsttnst sstpssptit saagydgkaf gspmidlssp vqgsynlpsl pdidcsstim
 601 ldnivrkdtn idhgqprpps nrtvqspnss vpspglaqpv tmtsvhppir spsassvgsr
 661 gsssgsskpa gadsthkvpv vmlepirikq ensgppenyd fpvvivkqes deesrpqnan
 721 yprsiltsll lnssqsstse etvlrsdapd stgdqpglhq dnssngksew ldpsqksplh
 781 vgetrkeddp nedwcavcqn ggellccekc pkvfhlschv ptltnfpsge wictfcrdls
 841 kpeveydcda pshnsekkkt eglvkltpid krkcerlllf lychemslaf qdpvpltvpd
 901 yykiiknpmd lstikkrlqe dysmyskped fvadfrlifq ncaefnepds evanagikle
 961 nyfeellknl ypekrfpkpe frnesednkf sddsdddfvq prkkrlksie erqllk
```

【図４２Ａ】

NSD1 (ARA267; SOTOS1; KMT3B)

ヒト

```
   1 mdqtcelprr ncllpfsnpv nldapedkds pfgngqsnfs eplnqctmql stvsgtsqna
  61 ygqdspscyi plrrlqdlas minveylngs adgsesfqdp eksdsraqtp ivctslspgg
 121 ptalamkqep scnnspelqv kvtktiknqf lhfenftcvd dadvdsemdp eqpvtedesi
 181 ecifeetqtn atcnyetkse ngvkvamgse qdstpesrhg avkspflpla pqtetqknkq
 241 rnevdgsnek aallpapfsl gdtnitieeq lnsinlsfqd dpdsststlg nmlelpgtss
 301 sstsqelpfc qpkkkstplk yevgdliwak fkrrpwwpcr icsdplinth skmkvsnrrp
 361 yrqyyveafg dpserawvag kaivmfegrh qfeelpvlrr rgkqkekgyr hkvpqkilsk
 421 weasvglaeq ydvpkgsknr kcipgsikld seedmpfedc tndpesehdl llngclksla
 481 fdsehsadek ekpcaksrar kssdnpkrts vkkghiqfea hkderrgkip enlglnfisg
 541 disdtqasne lsriansltg snapgsflf sscgkntakk efetsngdsl lglpegalis
 601 kcsreknkpq rslvcgskvk lcyigaqdee krsdsisict tsddqssdld piehssesdn
 661 svleipdafd rtenmlsmqk nekikysrfa atntrvkakq kplisnshtd hlmgctksae
 721 pgtetsqvnl sdlkastlvh kpqsdftnda lspkfnlsss issenslikg gaanqallhs
 781 kskqpkfrsi kckhkenpvm aeppvineec slkccssdtk gsplasisks gkvdglklln
 841 nmhektrdss dietavvkhv lselkelsyr slgedvsdsg tskpskpllf ssassqnhip
 901 iepdykfstl lmmlkdmhds ktkeqrlmta qnlvsysrpg rgdcstnspv qvskvlvsgg
 961 sthnsekkgd gtqnsaupsp sgqdsalsge lsaslpglls dkrdlpasgk srsdcvtrrn
1021 cgrskpsskl rdafsaqmvk ntvnrkalkt erkrklnqlp svtldavlqg drerggslrg
1081 gaedpskedp lqimghltse dqdhfsdvhf dskvkqsdpg kisekglsfe ngkgpeldsv
1141 mnsendelng vnqvvpkkrw qrlnqrrtkp rkrmnrfkek ensecafrvl lpsdpvqegr
1201 defpehrtps asileeplte qnhadcldsa gprlnvcdks sasigdmeke pgipsltpqa
1261 elpepavrse kkrlrkpskw lleyteeydq ifapkkkqkk vqeqvhkvss rceeesllar
1321 grssaqnkqv denslistke eppvlereap flegplaqse lggghaelpq ltlsvpvape
1381 vsprpalese ellvktpgny eskrqrkptk kllesndldp gfmpkkgdlg lskkcyeagh
1441 lengitesca tsyskdfggg ttkifdkprk rkrqrhaaak mqckkvkndd sskeipgseg
1501 elmphrtats pketveegve hdpgmpaskk mqgergggaa lkenvcqnce klgelllcea
1561 qccgafhlec lgltemprgk ficnecrtgi htcfvckqsg edvkrcllpl cgkfyheecv
1621 qkypptvmqn kgfrcslhic itchaanpan vsaskgrlmr cvrcpvayha ndfclaagsk
1681 ilasnsiicp nhftprrgcr nhehvnvswc fvcseggsll ccdscpaafh reclnidipe
```

【図４２Ｂ】

```
1741 gnwycndcka gkkphyreiv wvkvgryrww paeichprav psnidkmrhd vgefpvlffg
1801 sndylwthqa rvfpymeqdv sskdkmgkgv dqtykkalqe aaarfeelka qkelrqlqed
1861 rkndkkpppy khikvnrpig rvqiftadls eiprcnckat denpcgidse cinrmllyec
1921 hptvcpaggr cqnqcfskrq ypeveifrtl qrgwglrtkt dikkgefvne yvgelideee
1981 crariryaqe hditnfymlt ldkdriidag pkgnyarfmn hccqpncetq kwsvngdtrv
2041 glfalsdika gteltfnynl eclgngktvc kcgapncsgf lgvrpknqpi ateekskkfk
2101 kkqqgkrrtq geitkerede cfscgdagql vsckkpgcpk vyhadclnlt krpaqkwecp
2161 whqcdicgke aasfcemcps sfckqhregm lfiskldgrl sctehdpcgp nplepgeire
2221 yvpppvplpp gpsthlaeqs tgmaaqapkm sdkppadtnq mlslskkala gtcqrpllpe
2281 rplertdsrp qpldkvrdla gsgtksqslv ssqrpldrpp avagprpqls dkpspvtsps
2341 sspsvrsqpl erplgtadpr ldksigaasp rpqslektsv ptglrlpppd rllitsspkp
2401 qtsdrptdkp haslsqrlpp pekvlsavvq tlvakekalr pvdqntqskn raalvmdlid
2461 ltprqkeraa sphqvtpqad ekmpvlesss wpaskqlghm pravekgcvs dplqtsgkaa
2521 apsedpwqav ksltqarlls qppakaflye pttqasgras agaeqtpgpl sqspglvkqa
2581 kqmvggqqlp alaaksgqsf rslgkapasl pteekklvtt eqspwalgka ssraglwpiv
2641 agqtlaqscw sagstqtlaq tcwslgrgqd pkpeqntlpa lnqapsshkc aeseqk
```

【図４３】

SMAP
ヒト

```
   1 matgtgkhkl lstgptepws ireklclass vmrsqdqnwv svsraikpfa epgrppdwfs
  61 qkhcasqyse llettetpkr krgekqevve tvedvivrkl taerveelkk viketqeryr
 121 rlkrdaeliq aghmdsrlde lcndiatkkk leeeeaevkr katdaayqar qavktpprrl
 181 ptvmvrspid saspggdypl gdltpttmee atsgvtpgtl pstpvtsfpg ipdtlppgsa
 241 pleapmtpvt ddspqkkmlg qkatpppspl lsellkkgsl lptsprlvne semavasghl
 301 nstgvllevg gvlpmihgge iqqtpntvaa spaasgaptl srlleagptq fttplasftt
 361 vaseppvklv pppvesvsqa tivmmpalpa pssapavstt esvapvsqpd ncvpmeavgd
 421 phtvtvsmds seismiinsi keecfrsgva eapvgskaps idgkeeldla ekmdiavsyt
 481 geeldfetvg diiaiiedkv ddhpevldva aveaalsfce enddpqslpg pwehpiqqer
 541 dkpvplpape mtvkqerldf eetenkgihe lvdirepsae ikvepaepep visgaeivag
 601 vvpatsmepp elrsqdldee lgstaageiv eadvaigkgd etpltnvkte aspesmisps
 661 hgsnpiedpl eaetqnkfem sdslkeesgt ifgsqikdap gedeeedgvs eaasleepke
 721 edqgeqylse mdneppvses ddgfsihnat lqshtladsi psspassqfs vcsedqeaiq
 781 aqkiwkkaim lvwraaanhr yanvflqpvt ddiapgyhsi vqrpmdlsti kknienglir
 841 staefqrdim lmfqnavmyn ssdhdvyhma vemqrdvleq iqqflatqli mqtsesgisa
 901 kslrgrdstr kqdasekdsv pmgspaflls lfdggtrgrr caieadmkmk k
```

【図４４】

Tip60 (HTATIP; ESA1; PLIP; Tat相互作用タンパク質 ; CPLA2)
ヒト

```
   1 maevgeiieg crlpvlrrng dnedewplae ilsvkdisgr klfyvhyidf nkrldewvth
  61 erldlkkiqf pkkeaktptk nglpgsrpgs perevpasaq asgktlpipv qitlrfnlpk
 121 ereaipggep dqplsssscl qpnhrstkrk vevvspatpv psetapasvf pqngaarrav
 181 aaqpgrkrks nclgtdedsq dssdgipsap rmtgslvsdr shddivtrmk niecielgrh
 241 rlkpwyfspy pqelttlpvl ylcefclkyg rslkclqrhl tkcdlrhppg neiyrkgtis
 301 ffeidgrknk sysqnlclla kcfldhktly ydtdpflfyv mteydckgfh ivgyfskeke
 361 stedynvaci ltlppyqrrg ygklliefsy elskvegktg tpekplsdlg llsyrsywsq
 421 tileilmglk sesgerpqit ineiseitsi kkedvistlq ylnlinyykg qyiltlsedi
 481 vdgheramlk rllridskcl hftpkdwskr gkw
```

【図４５】

ERAP140 (NCOA7)
ヒト

```
   1 mdtkeekker kqsyfarlkk kkqakqnaet asavatrtht gkednntvvl epdkcniave
  61 eeymtdekkk rksnqlkeir rtelkryysi ddnqnkthdk kekkmvvqkp hgtmeytagn
 121 qdtlnsialk fnitpnklve lnklfthtiv pgqvlfvpda nspsstlrls ssspgatvsp
 181 sssdaeydkl pdadlarkal kpiervlsst seedepgvvk flkmncryft dgkgvvggvm
 241 ivtpnnimfd phksdplvie ngceeyglic pmeevvsial yndishmkik dalpsdlpqd
 301 lcplyrpgew edlasekdin pfskfksink ekrqqngeki mtsdsrpivp lekstghtpt
 361 kpsgssvsek lkkldssret shgsptvtkl skepsdtssa festakenfl gedddfvdle
 421 elssqtgggm hkkdtlkecl sldpeerkka esqinnsave mqvqsalafl gtendvelkg
 481 aldletcekq dimpevdkqs gspesrvent lnihedldkv klieyyltkn kegpqvsenl
 541 qktelsdgks iepggiditl ssslsqagdp itegnkepdk twvkkgeplp vklnsstean
 601 vikealdssl estldnscqg aqmdnksevq lwllkriqvp iedilpskee ksktppmflc
 661 ikvgkpmrks fathtaamvq qygkrrkqpe ywfavprerv dhlytffvqw spdvygkdak
 721 eqgfvvveke elnmidnffs epttksweii tveeakrrks tcsyyededе evlpvlrphs
 781 allenmhieq larrlparvq gypwrlayst lehgtslktl yrksasldsp vllvikdmdn
 841 qifgayathp fkfsdhyygt getflytfsp hfkvfkwsge nsyfingdis slelgggggr
 901 fglwldadly hgrsnscstf nndilskked fivqdlevwa fd
```

【図４６】

Nix1 (NIP3L; BNIP3H; BNIP3a)
ヒト

```
   1 mlfifplslp wrpscwkesc stgqrqagrs redsvtppps spwptppaga mstkqearrd
  61 egeartrgqe aqlrdrahls qqrrlkqatq flhkdsadll pldslkrlgt skdlqprsvi
 121 qrrlvegnpn wlqgepprmq dlihgqesrr ktsrteipal lvnckcqdql lrvavdtgtq
 181 ynrisagcls rlglekrvlk asagdlapgp ptqveqlelq lgqetvvcsa qvvdaespef
 241 clglqtllsl kccidlehgv lrlkapfsel pflplyqepg q
```

10

20

30

40

50

【図４７】

LCoR (MLR2)

ヒト

```
   1 mqrmiqqfaa eytsknsstq dpsqpnstkn qslpkaspvt tsptaattqn pvlskllmad
  61 qdspldltvr ksqsepseqd gvldlstkks pcagstslsh spgcsstqqn grpgrpsqyr
 121 pdglrsgdgv pprslqdgtr egfghstslk vplarslqis eellsrnqls taaslgpsgl
 181 qnhgqhlils reaswakphy efnlsrmkfr gngalsnisd lpflaensaf pkmalqakqd
 241 gkkdvshssp vdlkipqvrg mdlswesrtg dqysysslvm gsqtesalsk klrailpkqs
 301 rksmldagpd swgsdaeqst sgqpyptsdq egdpgskqpr kkrgryrqyn seileeaisv
 361 vmsgkmsvsk aqsiygiphs tleykvkerl gtlknppkkk mklmrsegpd vsvkieldpq
 421 geaaqsanes kne
```

【図４８Ａ】

N-CoR (TRAC1; NCOR1)

ヒト

```
   1 msssgyppnq gafsteqsry pphsvqytfp ntrhqqefav pdyrsshlev sqasqllqqq
  61 qgqqlrrrps llsefhpgsd rpqerrtsye pfhpgpspvd hdsleskrpr leqvsdshfq
 121 rvsaavlplv hplpeglras adakkdpafg gkheapsspi sgqpcgddqn aspsklskee
 181 liqsmdrvdr eiakveqqil klkkkqqqle eeaakppepe kpvspppveq khrsivqiiy
 241 denrkkaeea hkifeglgpk velplynqps dtkvyhenik tnqvmrkkli lffkrrnhar
 301 kqreqkicqr ydqlmeawek kvdriennpr rkakesktre yyekqfpeir kqreqqerfq
 361 rvgqrgagls atiarsehei seiidglseq ennekqmrql svippmmfda eqrrvkfinm
 421 nglmedpmkv ykdrqfmnvw tdhekeifkd kfiqhpknfg liasylerks vpdcvlyyyl
 481 tkknenykal vrrnygkrrg rnqqiarpsq eekveekeed kaektekkee ekkdeeekde
 541 kedskentke kdkidgtaee teereqatpr grktansqgr rkgritrsmt neaaaasaaa
 601 aaateepppp lppppepist epvetsrwte eemevakkgl vehgrnwaai akmvgtksea
 661 qcknfyfnyk rrhnldnllq qhkqktsrkp reerdvsqce svastvsaqe dedieasnee
 721 enpedsevea vkpsedspen atsrgntepa veleptteta pstspslavp stkpaedesv
 781 etqvndsisa etaeqmdvdq qehsaeegsv cdpppatkad svdvevrvpe nhaskvegdn
 841 tkerdldras ekveprdedl vvaqqinaqr pepqscndss atcsadedvd geperqrmfp
 901 mdskpslllnp tgsilvsspl kpnpldlpql qhraavippm vsctpcnipi gtpvsgyaly
 961 qrhikamhes alleeqrqrq eqidlecrss tspcgtsksp nrewevlqpa phqvitnlpe
1021 gvrlpttrpt rpppplipss kttvasekps fimggsisqg tpgtyltshn qasytqetpk
1081 psvgsislgl prqqesaksa tlpyikqeef sprsqnsqpe gllvraqheg vvrgtagaiq
1141 egsitrgtpt skisvesips lrqsitqgtp alpqtgipte alvkgsisrm piedsspekg
1201 reeaaskghv iyegksghil sydniknare gtrsprtahe islkrsyesv egnikqgmsm
1261 respvsaple glicralprg sphsdlkert vlsgsimqgt prattesfed glkypkqikr
1321 esppirafeg aitkgkpydg ittikemgrs iheiprqdil tqesrktpev vqstrpiieg
1381 sisqgtpikf dnnsgqsaik hnvkslitgp sklsrgmppl eivpenikvv ergkyedvka
1441 qetvrsrhts vvssgpsvlr stlheapkaq lspgiyddts arrtpvsyqn tmsrgspmnn
1501 rtsdvtissn kstnherkst ltptqresip akspvpgvdp vvshspfdph hrgstagevy
1561 rshlpthldp ampfhraldp aaaaylfqrq lsptpgypsq yqlyamentr qtilndyits
1621 qqmqvnlrpd varglspreq plglpypatr giidltnmpp tilvphpggt stppmdrity
1681 ipgtqitfpp rpynsasmsp ghpthlaaaa saerererer ekerereria aassdlylrp
```

【図４８Ｂ】

```
1741 gseqpgrpgs hgyvrspsps vrtqetmlqq rpsvfqgtng tsvitpldpt aqlrimplpa
1801 ggpsisqglp asryntaada laalvdaaas apqmdvsktk eskheaarle enlrsrsaav
1861 seqqqleqkt levekrsvqc lytssafpsg kpqphssvvy seagkdkgpp pksryeeelr
1921 trgkttitaa nfidvlitrq iasdkdarer gsqssdssss lsshryetps daievispas
1981 spappqeklq tyqpevvkan qaendptrqy egplhhyrpq qespspqqql ppssqaegmg
2041 qvprthrlit ladhicqiit qdfarnqvss qtpqqpptst fqnspsalvs tpvrtktsnr
2101 yspesqaqsv hhqrpgsrvs penlvdksrg srpgkspers hvssepyepi sppqvpvvhe
2161 kqdsllllsq rgaepaeqrn darspgsisy lpsfftklen tspmvkskkq eifrklnssg
2221 ggdsdmaaaq pgteifnlpa vttsgsvssr ghsfadpasn lglediirka lmgsfddkve
2281 dhgvvmsqpm gvvpgtants vvtsgetrre egdpsphsgg vckpklisks nsrkskspip
2341 gqgylgterp ssvssvhseg dyhrqtpgwa wedrpsstgs tqfpynpltm rmlsstpptp
2401 iacapsavnq aaphqqnriw erepapllsa qyetlsdsdd
```

【図４９Ａ】

SMRT (NCOR2; SMAP270; TRAC)

ヒト

```
   1 msgstqpvaq twratepryp phslsypvqi arthtdvgll eyqhhsrdya shlspgsiiq
  61 pqrrrpslls efqpgnersq elhlrpeshs ylpelgksem efieskrprl ellpdpllrp
 121 spllatgqpa gsedltkdrs ltgklepvsp pspphtdpel elvpprlske eliqnmdrvd
 181 reitmveqqi sklkkkqqql eeeaakppep ekpvspppie skhrslvqii ydenrkkaea
 241 ahrileglgp qvelplynqp sdtrqyheni kinqamrkkl ilyfkrrnha rkqweqkfcq
 301 rydqlmeawe kkveriennp rrrakeskvr eyyekqfpei rkqrelqerm qsrvqqrgsg
 361 lsmsaarseh evseiidgls eqenlekqmr qlavippmly dadqqrikfi nmnqlmadpm
 421 kvykdrqvmn mwseqeketf rekfmqhpkn fgliasfler ktvaecvlyy ylttknenyk
 481 slvrrsyrrr gksqqqqqqq qqqqqqqqqq pmprssqeek dekekekeae keeekpeven
 541 dkedllkekt ddtsgednde keavaskgrk tansqgrrkg ritrsmanea nseeaitpqq
 601 saelasmeln essrwteeem etakkglleh grnwsaiarm vgsktvsqck nfyfnykkrq
 661 nldeilqqhk lkmekernar rkkkkapaaa seeaafppvv edeemeasgv sgneeemvee
 721 aealhasgne vprgecsgpa tvnnssdtes ipsphteaak dtgqngpkpp atlgadgppp
 781 gpptpppedi papteptpas eatgaptppp appspsappp vvpkeekeee taaappveeg
 841 eeqkppaaee lavdtgkaee pvksecteea eegpakgkda eaaeataega lkaekkeggs
 901 grattakssg apqdsdssat csadevdeae qgdknrllsp rpslltptgd pranaspqkp
 961 ldlkqlkqra aaippiqvtk vheppredaa ptkpappapp ppqnlqpesd apqqpgsspr
1021 gksrspappa dkeafaaeaq klpgdppcwt sglpfpvppr evikasphap dpsafsyapp
1081 ghplplglhd tarpvlprpp tisnppplis sakhpsvler qigaisqgms vqlhvpyseh
1141 akapvqpvtm glplpmdpkk lapfsgvkqe qlsprgqagp peslgvptaq easvlrgtal
1201 gsvpggsitk gipstrvpsd saityrgsit hgtpadvlyk gtitriiged spsrldrgre
1261 dslpkghviy egkkghvlsy eggmsvtqcs kedgrsssgp phetaapkrt ydmmegrvgr
1321 aissasiegl mgraipperh sphhlkeqhh irgsitqgip rsyveaqedy lrreakllkr
1381 egtpppppps rdlteayktq algplklkpa heglvatvke agrsiheipr eelrhtpelp
1441 laprplkegs itqgtplkyd tgasttgskk hdvrsligsp grtfppvhpl dvmadarale
1501 racyeeslks rpgtasssgg siargapviv pelgkprqsp ltyedhgapf aghlprgspv
1561 ttreptprlq egslsssskas qdrkltstpr eiaksphstv pehhphpisp yehllrgvsg
1621 vdlyrshipl afdptsiprg ipldaaaayy lprhlapnpt yphlyppyli rgypdtaale
1681 nrqtiindyi tsqqmhhnaa tamaqradml rglspressl alnyaagprg iidlsqvphl
```

【図４９Ｂ】

```
1741 pvlvpptpgt patamdrlay lptapqpfss rhsssplspg gpthltkptt tsssererdr
1801 drerdrdrer eksiltsttt vehapiwrpg teqssgssgg gggsssrpas hshahqhspi
1861 sprtqdalqq rpsvlhntgm kgiitaveps tptvlrstst sspvrpaatf ppathcplgg
1921 tldgvyptlm epvllpkeap rvarperpra dtghaflakp parsglepas spskgseprp
1981 lvppvsghat iartpaknla phhaspdppa ppasasdphr ektqskpfsi qeleirslgy
2041 hgssyspegv epvspvssps lthdkglpkh leeldkshle gelrpkqpgp vklggeaahl
2101 phlrplpesq psssplllqta pgvkghqrvv tlaqhisevi tqdytrhhpq qlsaplpapl
2161 ysfpgascpv ldlrrppsdl ylpppdhgap argsphsegg krspepnkts vlgggedgie
2221 pvsppegmte pghsrsavyp llyrdgeqte psrmqskspg ntsqppaffs kltesnsamv
2281 kskkqeinkk lnthnrnepe ynisqpgtei fnmpaitgtg lmtyrsqavq ehastnmgle
2341 aiirkalmgk ydqweesppl sanafnplna saslpaampi taadgrsdht ltspggggka
2401 kvsgrpssrk akspapglas gdrppsvssv hsegdcnrrt pltnrvwedr pssagstpfp
2461 ynplimrlqa gvmasppppg lpagsgplag phhawdeepk pllcsqyetl sdse
```

【図５０】

RIP140 (NRIP1)

ヒト

```
   1 mthgeelqsd vhqdsivlty legllmhqaa ggsgtavdkk saghneedqn fnisgsafpt
  61 cqsngpvlnt htyqgsgmlh lkkarllqss edwnaakrkr lsdsimnlnv kkeallagmv
 121 dsvpkgkqds tllasllqsf ssrlqtvals qqirqslkeq gyalshdslk vekdlrcygv
 181 asshlktllk kskvkdqkpd tnlpdvtknl irdrfaesph hvgqsgtkvm seplscaarl
 241 qavasmvekr aspatspkps vacsqlalll sseahlqgys rehalktqna nqaaserlaa
 301 marlqengqk dvgsyqlpkg msshlngqar tsssklmask ssatvfqnpm giipsspkna
 361 gyknslernn ikqaannsll lhllksqtip kpmnghshse rgsifeesst pttideysdn
 421 npsftddssg dessysncvp idlsckhrte ksesdqpvsl dnftqsllnt wdpkvpdvdi
 481 kedqdtskns klnshqkvtl lqlllghkne envekntspq gvhndvskfn tqnyartsvi
 541 espstnrttp vstppllsss kagspinlsq hslvikwnsp pyvcstqsek ltntasnhsm
 601 dltkskdppg ekpaqnegaq nsatfsaskl lqnlaqcgmq ssmsveeqrp skqlltgntd
 661 kpigmidrln spllsnktna veenkafssq ptgpepglsg seienllerr tvlqlllgnp
 721 nkgksekkek tplrdestqe hseralseqi lmvkiksepc ddlqipntnv hlshdaksap
 781 flqmapavqr sapalpvsed fksepvspqd fsfsknglls rllrqnqdsy laddsdrshr
 841 nnemallesk nlcmvpkkrk lyteplenpf kkmknnivda annhsapevl ygsllnqeel
 901 kfsrndlefk ypaghgsase sehrswares ksfnvlkqll lsencvrdls phrsnsvads
 961 kkkghknnvt nskpefsiss lnglmysstq psscmdnrtf sypqvvktpv sptfpehlgc
1021 aqsrpesgll ngcsmpsekg pikwvitdae kneyekdspr ltktnpilyy mlqkggnsvt
1081 sretqdkdiw reassaesvs qvtakeellp taetkasffn lrspynshmg nnasrphsan
1141 gevygllgsv ltikkese
```

【図５１Ａ】

PRIC285 (PDIP-1)

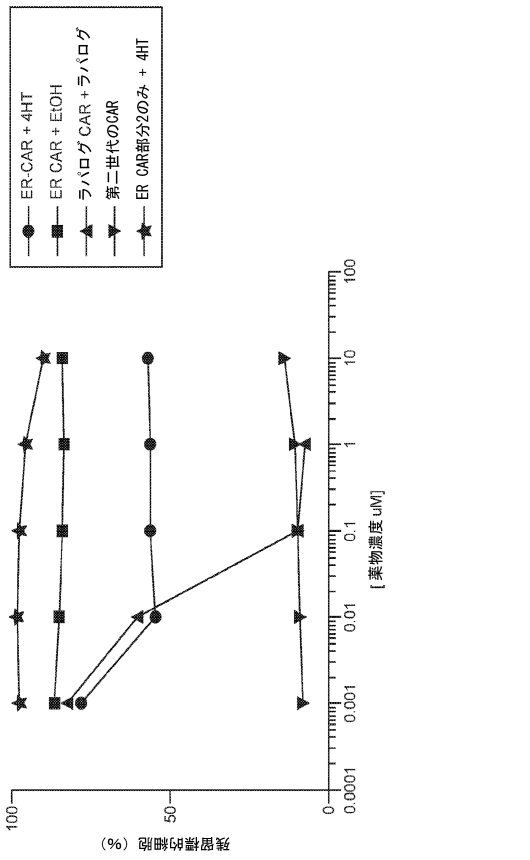
ヒト

```
   1 mssspsrsaa diyireyfhs hvsgghpeat plrvmytdrp lsqtdpvtlq yccltddrqa
  61 frpptraela rhrvvvttts qarelrvpvg ffshilidea aqmlecealt playashgtr
 121 lvlagdhmqv tprlfsvara raaehtllhr lflcyqqeth evarqsrlvf henyrctdai
 181 vsfisrhfyv akgnpiharg kvpphprhyp lmfchvagsp drdmsmaswl nlaeiaqvve
 241 kvqeayntwp scwggreqrc icvvshgaqv salrqelrrr dlgqvsvgsf eilpgrqfrv
 301 vvlstvhtcq sllspgalap efftdarvln tvltraqsql vvvgdavalc sfgacgklwe
 361 sfirecverh svcpeglsme qveqgvaqrr rwpprgtqag aagnweaape pvgdlaeeqa
 421 avvtamvkae pgdealspas rditattaqt eaaaapagda vkedvvpgac aagaaaaagv
 481 esteaedaea dfwpwdgeln addailrell desqkvmvtv gedglldtva rpeslqqarl
 541 yenlppaalr kllhaepery rhcsfvpetf erasaipldd assgpiqvrg rldcgmafag
 601 devlvqllsg dkapegrlrg rvlgvlkrkr helafvcrmd twdprimvpi ngsvtkifva
 661 elkdpsqvpi yslrkgrlqr vglerltaea rhsrlfwvqi vlwrqgfyyp lqivrevlpe
 721 astweqglri lgleyslrvp psdqatitkv lqkyhtelgr vagrredcra fltftvdpgg
 781 acnlddalsv rdlgprceva vhitdvasfv prdgvidvea rrqgaafyap grepvpmlpa
 841 slcqdvlsll pgrdrlaisl fltmekasgq lkslrfapsv vqsdrqlsye eaeevirqhp
 901 gagrelparl dsvdacvvaa cyfsrllrrh rlrsdcfyeq pdedgtlgfr aahimvkeym
 961 iqfnrlvaef lvgsectrtv tplrwqpapr sqqlkalcek hgdrvplslh lghhlhgggg
1021 sppdtrlhll aslwkqvqfa artqdyeqmv dlvttddmhp flapagrdlr kalersafgr
1081 carghqqqgg hyslqvdwyt watspirryl dvvlqrqill alghggsays ardidglcqa
1141 fslqhalaqs ygrrarslhl avqlkaqpld klgfvvdvea gsrcfrllfp snretlpdpc
1201 pvpygslqla ehphalagrp glrllwrrrv ysaqgssppl plpgtvpdph tlavetalwk
1261 qllelvelqr wpeaaaliqe kgeasqrrel vqvqrshcgh flevarelgs gdtlqvqlgt
1321 slqhgflvps pqlwtvapgf slclehverp gdcfsgrvyr aprdryrdvd eyacvwepfc
1381 alesatgava endsvtlqhl svsweasrtp qgqlqgafrl eaafleenca dinfsccylc
1441 irleglpapt asprpgpssl gpglnvdpqt ytwvahgqtq dwdqerradr qeaprrvhlf
1501 vhhmgmekvp eevlrpgtlf tvellpkqlp dlrkeeavrg leeasplvts ialgrpvpqp
1561 lcrvipsrfl erqtynipgg rhklnpsqnv avrealekpf tviqgppgtg ktivglhivf
1621 wfhksnqeqv qpggpprgek rlggpcilyc gpsnksvdvl aglllrrmel kplrvyseqa
```

【図５１Ｂ】

```
1681 easefpvprv gsrkllrksp regrpnqslr sitlhhrirq apnpysseik afdtrlqrge
1741 lfsredlvwy kkvlwearkf eldrhevilc tcscaasasl kildvrqilv deagmatepe
1801 tliplvqfpq aekvvllgdh kqlrpvvkne rlqnlgldrs lferyhedah mldtqyrmhe
1861 gicafpsvaf yksklktwqg lrrppsvlgh agkescpvif ghvqghersl lvstdegnen
1921 skanleevae vvritkqltl grtvepqdia vltpynaqas eiskalrreg iagvavssit
1981 ksqgsewryv lvstvrtcak sdldqrptks wlkkflgfvv dpnqvnvavt raqeglclig
2041 dhlllrccpl wrslldfcea qqtlvpagqv rvcrrptmps
```

【図５２】



【図５３－１】

IL-2受容体ファミリー	UniProt ID	RefSeq アクセッション	アミノ酸配列
インターロイキン2受容体α2	Q14627	NP_000683.1	MAPVCLAGGLVTFLISTTFGCTSSSDTEIKVNPPQDFEIVDPGYLGYLFLQWQDPPLSDHFIECTVEYELKYRNIGSETWKTIITKNLHYKDGFDLNKGIEAMIHTLLPWQCTNG SEVQSSWAETTYWISPQGIPETKVQDMDCVYYNWPQLLCSWKPGIGVLLDTNYNLFYWTEGLDHALQCVDYIKADGQNIGCRFPYLEASDYKDFYICVNGSSEMKFIRSSYF TFQLQNIVKPLPPVILTFTRESSCEIKWSIPLLGPIPARCFDYEIEIREDDDTTLVTATVENETYTLKTTNETRQLCFVVRSKVNIYCSDDGIWSEWSDKQCWEGEDLSKKTLLRF WLPFGFILIVIVTGLLIRKPNTYPKMIPEFFCDT
インターロイキン2受容体β	P01589	NP_000408.1	MDSYLLMWGLLTFIMVPGCQAELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEQEKRKTTEM QSPMQPVDQASLPGHCREPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCDKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTT TDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQVAVAGCVFLLISVLCLTVISFLIVKRDRKSRRT
インターロイキン2受容体α	P14784	NP_000863.1	MAAPALSWRLFLLLLLPLATSWASAAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLNVLC REGWRWRVMAAQDFKPEENLRLMAPSLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFEERFSLSPGHVDWKPVIKPQLEGEFTTVWSP WSQPLAFRTKPAALGRDTIPWTGLHELVSCLINGRNTGPWALKKVLKCNTPPDSKFFSQLSSEHGGDFQKVMSSPPPSSFSPQFGGLAPESPRLEVLETDKVTQLL LQQDKVPEPASLSSNHSLTSCFTNQGYFFFHLPDALEIEACQVYFTYDPYSEEDPDEGVAGAPTGSSPQPLQPLSGEEDDAYCTFPSRDDLLFSPSLLGGPSPPSTAPSGSGAG EERMPPSLQERVPRDWDPAQPLGPPTPGVPDLVDFQPPPELVLREAGEEVPDAGPREGVSFPWSRPPGQGEERAINARLPLNTDAYSALQELQGQDPTHLV WAAPALSWRLFLLLLLPLATSWASAAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLNVLC REGWRWRVMAAQDFKPEENLRLMAPSLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFEERFSLSPGHVDWKPVIKPQLEGEFTTVWSP WSQPLAFRTKPAALGRDTIPWTGLHELVSCLINGRNTGPWALKKVLKCNTPPDSKFFSQLSSEHGGDFQKVMSSPPPSSFSPQFGGLAPESPRLEVLETDKVTQLL LQQDKVPEPASLSSNHSLTSCFTNQGYFFFHLPDALEIEACQVYFTYDPYSEEDPDEGVAGAPTGSSPQPLQPLSGEEDDAYCTFPSRDDLLFSPSLLGGPSPPSTAPSGSGAG EERMPPSLQERVPRDWDPAQPLGPPTPGVPDLVDFQPPPELVLREAGEEVPDAGPREGVSFPWSRPPGQGEERAINARLPLNTDAYSALQELQGQDPTHLV
インターロイキン4受容体α	P24394	NP_000409.1	MGWLCSGLLPFVSCLVLLQVASSCNMKVLQEPTCVSDYMSISTCEWKMNGPTNCSTELRLLYQLVFLLSEAHTCIPENNGGAGCVCHLLMDDVVSADNYTLDLWAGQQL LWKGSFKPSEHVKPRAPGNLTVHTNVSDTLLLTWSNPYPPDNYLYNHLTYAVNIWSENDPADFRIYNVTYLEPSLRIAASTLKSGISYRARVRAWAQCYNTTWSEWSPSTK WHNSYREPFECDHLLGDVSVSCVLVLAVCLLCVVSTCAWCMWVMDQIPNPARSRLVAAIIDVDASGSDWEIKPSRGDEPAKCPHWKNCLTKLPCFLEHNMKRDEDPHKAAKEMP FQGSGKSAWCPVEISKTVLWPESIGVVRCVELFEAPVECEEEEEEYEVEFEAPVEPEEEEEEVPEERPGEPQAAPSGASVNGLLSPDGSTSAHNMPW DEFPSAGPKEAPPWGKECPLHLEPSPPASGPTCSPDNLTCTETPLVIAGNPAYKSFSNSLSQSPCPRELGPDPLLARHLEEVEPEMPCVPQLSEPTTVPQPEPETWEQLRTRVL QHGAAAAPVSAPTSGYQEFVHAVEQGGTQASAVVGLGPGEAGVKAPFSSLLASSAVSPEKCGFGASSGEEEGYKPFQDLVPGLGTAKEAQTIPTVDVAGSQWPFTPLRAPPDPSPGGVP-EASECPAGLAPS SSDPELCLGEPGERVEDMPKPPLQPEQATDPLVDSLGSGIVYSALTCHLCGHLKQCHGQEDGGQTPVVMASPCCGCCGDRSSPPTTPLRAPPDPSPGGVP-EASECPAGLAPS GISEKSKSSSSFHPAPGNAQSSSQTPKVNFVSVGPTYMRVS

【図５３－２】

IL-2受容体ファミリー	UniProt ID	RefSeq アクセッション	アミノ酸配列
サイトカイン受容体様因子2	Q9HC73	NP_001012288.2	MVKYLKPSPKNAVRSWQDAVTCSDLSYSGDLLTEVQYKSPDTDWQSKQENTCNVTEGLDAERCYSFWVRVKAMEDVYGFDTPYSDWSEYTCWQRGEDACAET PTPKPKLSKFIILSSLAILIMVSLLLLSLWKLWRVKFLIPSVPDPGSFFGLFEHDGNFQEWITDTQNVAHLHKIMAGAEQESGPEEPLVVQLAKTEAESPRMLDPQTTEDEEA SGGSGLQLPHQPLQGGDVVTIGGFTFVMNDRSYVAL
インターロイキン6受容体α	Q13261	NP_001233046.1	MSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAVPGS QLVMPSKSPSTGTTESSHESSGHGTPSQTTAKNWEITASASHQPFGVVPQGGHSDTTVAISTSTVLLCGLSAVSLLACYLKSRQTPPLASVEMEAMEALPVTWGTSSRDEDLENC SHHL
インターロイキン2Rβ鎖受容体	Q9HB65	NP_068570.1	MPRGWAAPLLLLLQGGWGCPDLVCTDYLQTVICILEMNVNLHPSTLTLTWQDQYEELKDEATSCSLHRSAHNATHTTCHMDVFHFMADDIFSVNITDQSGNYSQEC GSFLLAESIKPAPPFNVTVTFSGQYNISWRSDYEDPAFYMLKGKLQYELQYRNRGDPWAVSPRRKLISVDSRSVSLLPLEFRKDSSYELQVRAGPMPGSSYQGTWSEWSDPV FCTQGEELKEGWNPHLLLTLVVFPAFWSLLKTHPLWRVWAVPSPERFHPLYKCCNGDFKKRVSAPSFEPEPGSGIELGPWSPEVPSTLEVYSCHPRSPAKRLQLTEL QEPAELVERDGVQKPKFSWRPQGGLDTEAGPHCTWPSCSEDDPVGLVSIDTVTVLDAEGPCTWPSCSEDDPLDAGLEPSPGLEEDPLDAGTTVLSGCGVKAGSPGSLEGLQSGL DRLKPPLADGEDWAGGLPWGGRGPGGVSSSEAGSPAGLDMDTFDSGFVSECDFTSPGDEGPPRSYLRQWVVIPPPLSSPGPQAS
サイトカイン受容体様因子2	Q9HC73	NP_001012288.2	MVKYLKPSPKNAVRSWQDAVTCSDLSYSGDLLTEVQYKSPDTDWQSKQENTCNVTEGLDAERCYSFWVRVKAMEDVYGFDTPYSDWSEYTCWQRGEDACAET PTPKPKLSKFIILSSLAILIMVSLLLLSLWKLWRVKFLIPSVPDPGSFFGLFEHDGNFQEWITDTQNVAHLHKIMAGAEQESGPEEPLVVQLAKTEAESPRMLDPQTTEDEEA SGGSGLQLPHQPLQGGDVVTIGGFTFVMNDRSYVAL

【図５４】

IL-3受容体ファミリー	UniProt ID	RefSeq アクセッション	アミノ酸配列
インターロイキン3受容体αサブユニット	P26951	NP_001254647.1	MVLLWATLLIAVQTSLQPVAAFQALTCVTQLIQNKEGSFPWAGAENLTCWPGVSPDLSCSWAVCPGAPADVQVDLVLNVANRRQQYFELHYKTDAQGTRIGCRFPDISRLSGSQDSHHIVRGRSA AFGIPCTDKFVVFSQIFLTPPNPMTAKCNVTHSFMHMAWDRSHNRREFPEVFELQIQKMVQPVITFQVEDRAFRSPLSIEFQEPEAGVEGLFTPVQPVGATVQLRRQLDPRE TRAWRTSLLRALGTLVALVCVFVVCRRYLVMQRLFPRIPHMKDPIGDSFQNDKLVVWEAGKAGLEECLVTEVQVVQKT
インターロイキン5受容体αサブユニット	Q01344	NP_000553.2	MRVIAVNLLLGATEILQAQDLLPDEKISLLPPVNFTKVTGLAQQLLQNMDPNPDEGRNVPALEVQVNSLGPQFLLKECPLQTNGNLEGRYSCVMEHSRLGQSQTSWFTMRTERSLEVAGLTTPSVDPGLMDVLETGSLKLSWTPPPDSLDNFLRCYSISVDKYAPSEPRFLPVLSKFPYVRSEVAERFTPFIDPDHLPEVFEKGEVRRLRGQERHVSVRRAEAPRSEVSIQVNVSGETELFLMDVLVVSTVAFFVFSILGSFFCYLKTLKHPLMKQVLNFTIPPSRLQDNIIEWEFKDIEVVEIERDAQSGAEDTGKRPKNPTKPSVLQAWPDHRKTPEAFPLNSVLSLMELKTRGNMATFVFTDIDSSVQLLPQISAHPVKVAIAVVGMLAALVGIITFICVALNSAVRNKKDKHTILRLRKEDEGKTQVDSLHIGDAQMKPLAEMQIQVKEDPESFQGVGTRALGAEPVDVRGNPKAQSGFCIENPLYVNAAPTSALSPQGHKDDSENSEYENVSRMHLNGAEGSTLSQRQSPDTSDYLEEVELMPDIDDPDSICSGKPVVP';

【図５５－１】

IL-6受容体ファミリー	UniProt ID	RefSeq アクセッション	アミノ酸配列
レプチン受容体	P48357	NP_00100367 9.1	MICQKFCVVLLHWEFMVVTAFNLSYPIITPWRFKLSCAMPNSTYDYFELLPAGLSKNTSNSNGHVETAVEPKFNSSGIHFSNLSKTTFCRSEQDRNCSLCADNIEGKTFVSTV NSLVFQQIDANWNQQMVLKGDLDLIFCVKESLFKNLFNVYKQHLVYLDFEVLEDSPLVQKGSFQMAHCNCSVHECCELVPVPTAKLNDTLIMCLKITSGGVIFQSLNAS HLPGNFAKINSLCFIEIKKSNSVQEQRNVTIKGVEFNSSTVLVALDKLNPTLVTFRIRCSTETPAWSVIKWKKDQHLTTFASPSKGPDDTVFRESVSSGKNLIIPVKKPLPNFANG KILSYNVSCSSDEETCGSLSEIPDPQHIAEIRLDKNDYISVVAKNSVGSSPPSKIIASKEIPNDDLMEQVVGIVGGIFGLLIFVGAGFFIKWRGIKQHLLQEMKDCMGHLQTWAYDGPNVMTCDPVIEKVDSGFPEKSAVKTFLEMNIPCTPNNVEVL INSTEVIESDEFRGRIVNFLVGCRNQGKYQLLRSNIGVEECIFQDPELLSGVTMDIRINHSLGSDLPPFTCVLPDSVVKPLPPSCWKAEITNNGLIKISWEKPVPPENNLQFQIRYGL RIADLQGKTSYHLVLDNITDGGVQPEKSKMVVYTKENSVGLIALIPVAVAVIVGVTSLICVIKRVRNIKETPVPDIPNPENCAKALQDFQKSVCEGSSAIKTLEMNPCTPNNVEVL ETRSAPRNEDTEIESPVAERPEDRSDIAQEPENHVVVSYCPPIIEEEIPNPAADEAGGTAQVIWIDVDSAMVQPQAKPEEEQENDPKVGGAGWKPQQMHLDNSTVEDIAAEEDLDKT AGYRPQPANVNTAWNLVSPDSRSIDSNSSVSEGSFCSNSRQPLRPKQDEDSPKSNGGGVWSFTNHFQDNKPND TAHRGH

【図５５－２】

| インターロイキン JAK | Q14626 | NP_00113625 6.1 | MSSSCSGLSRVLVAVATALSASSPCPQAWGPPGVQYGCGPGRSVKLCCPGYTAGDPVSMFRDGEPKLLCGDPDSSGLGHELVLAQAGSTDEGTYKCGTLDGALGGTVTLQLG YPPAERVVSCQAADYEKFSCTWSPGQIGGLPTRYLTSYRKKTVLGADSGQRSPSTGPWPCPQDPLGAARCVVHGAEVVHSGVRIMVTEVMPLGASTRLLDVSLCGSLRPDDPDPQ GLRVESVPGYPRRLRASWTYPASWPCQPHFLLKFRLQYRPAQHAPAWSTVEPAGLEEVITDAVAGLPHAVRVSARDFLDAGTWSNWSPEAWGTPSTGTIPKEPAVGQLH TQPEVEPQVDSIFAPRPPSLQPHFRLLDHRDSVEQVAIVLASGLIFLGLVAGALAWGLWLRLRRGGKDGSPKPGFLASVPVDRPGAPNL
インターロイキン27 受容体α	Q6UWB1	NP_00483411	MRGGRGAPFWLWPLPKLALLPLLWVLFQRTRPQGSAGPLQDLGAPSEHLHQSQKYRSNKTQTATVAAGRSWVAWPREQLTMSDKLVWGT KAGQPLWPPVPVNLETQMKPNAPRLGPDVDFSEDDPLEATVHWAPPTWPSHKVLICQHYRRCQEAAWTLLEPELKTPLTPVEIQDLEAIGYKVQVRGRLMMEREDLWG EWSPILSFQTPPSAPKDVWYVSGNLCGTPGGEEPLLWKAPGPGVQYSFKVKNFAVGSGRESPFGITCCSLQSAEMAPVSAVNATSWEPLTNLSLVECLDSASAPRSVAVS SIAGSTELLVTWQPGPCGERLPHVDVAVADGDPLEQLNVAYRLPGPNTVSVQVPDTRTVATVASAGLASASSVWGPRFEELAPLVGPTLVRLQDAPPGPAIAWGE VPRHQLRGHLTHYTLCAQSGTSPSVCNMVSGNTCSVTLPDLPWGPCELWVTASTIAGQGPPGPILRLHLPDNTLNRMKVLPGLLFWEGLGLSLATSGRCPCHLRHRVLP RWVWEKVPDPANSSSGQDPHIMEQVPEAQPLGDLPHLEVEEMEPPPVMESSQPAQATAPLDSGSYEKIIFLPTPEELGLLGPPRPQVLA
インターロイキン31 受容体α	Q8CUN7	NP_00122966 5.1	MKLSPQPSCVNLGMMWTWALWKALMPSLCGFSLAALPAKPENISCVYYVRNLTCTWSPGKETSYTQVTWKTTAFGEKHDNCTTNSSTSENRASCSFLPRTIPDNYTEVE AENGDGVIKSHMTTVWRLENIAKTEPPKIFRVKPVLGIKRMIQIEWIAPELAPVSSDLKYTLRFRTVNSTSWMEVNFAKNRKDKNGTYNLTGLQPFTEYVVALRCAVKESKFWS DVWSQEMMGMTEEEAPCGLEIWNVLKPAEADGGRPPRLLWKKARGAPVLEKTLGYNIWYPESNTNLTETMNTNHQQLELHLGGESFWVSMISYNSLGKSPVATLRIPAQ EESFCQEIFLMQACVAEDQLVVKWQSSALDVNTVMMEWFPDVDGSEPTTLSWESVSQATNVTQTGQDDKLRPFIWCYNSVPMNLHDKVKGFPSQIAYAEGVPSEGPEVKVE NIGVKTVTITWEIPKSERKGIDCNVTIPFQAESGKGKPSKTVNSSILQGVGLESLIGKKSTFFELITSLSGGGLGLILILIITVAYGLIKKDWRNKLTHL CWPTVPNPAESSIATWHGDDFKKDILNKESDDSVSTETDFLKPCSTPSDKLVIDKVLVDKGIEFEARTSGQENIVGKGVVLGDFTTDEARTSGQENIVGKGVVLGDFTTDEARTSGQENIVGKGVVLGDFTTD

【図５７－１】

インターフェロン受容体ファミリー	UniProt ID	RefSeq アクセッション	アミノ酸配列
インターフェロンα/β受容体1	P17181	NP_000620.2	MKMVVLLGATTLVAVAPAYVLSAAAGGKNLSKPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDESVIGNVTSFKDYQKTGAVIDNVWIKLSGCDNITSTKCNFSSLKINVFEEKIIRIAEKENTS SWVEVDSFTPFRKAQIGPPEVILEADKAVIHISPGTKDSVMVALDGLSFTYSLVIWNNSKYERIENVYSPSHIMYSIPETTCLKVKAALLTSWKIGVVSPSHICIKTTVENEL PPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTTAIMNTFQVQINLHAFILKYNPGHNLYKVKWQIPDENVKTTQCVFPQDKTSATIQSLEPWSQYEVSVRSKLNGTAGWSEWSPETIFVTT RSLSDGFHVIGKAPKQGGKNTPVIQDVPLDVEIAFWEKTSKAKERKIIEKDTDVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLIKSSVFSDAVCEKTKPGNTSKIWIVGIGALFALPSVIVAA KVFLRCINVVFPPGLKPSSSIDEYSFQPIKNLLTSTEEQIEKCFIENISTIATVEETNQTDEDHKKYSSQTSQDSGNYSNEDESEKTSEELQQDFV	NP_000112.1	MDHLGASLWPAQVGSLCLLLAGAAWAPPPNLPDPKFESKAALAARGPEELLCFTERLEDLVCFWEEAASAGVGPGNYSFSYQLEDEPWKLCRLHQAPTARGAVRFWCSLP TADTSSFVPLELRVTAASGAPRYHRVIHINEFVVLDAPVGLVARLADESGHVVLRWLPPPETPMTSHIRYEVDVSAGNGAGSVQRVEILEGRTECVLSNLRGRTRYTFAVRAR MAEPSFGGFWSAWSEPVSLLTPSDLDPLILTLSLVIVLVILVTLVALLSHRRALKQKIWPGIPSPEFFEGLFTTHIGNFQLMYIQNDGCLWWSPCTPFTEDPPASLEVLSERC WGTMQAVEPGTDDEGFLLEPVGSEHAQDTYLVIDAKWLPRNVPDSEDLPGPGSSVDIVAMDEGSEASSCSSALASKPSPEGASAASFEYTILDPSSQLLRPWTLCPELPPTPP HLKYLVLVSDSGISTDYSSGDSQGAQDGGLSDGPYSNPVENSLIPAAEPLPPSYVACS
インターフェロンα/β受容体2	P48551	NP_000865.2	MLLSQNAFFRSLNVLVAMVVSLVFGISVTDSPDVTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLLYTIMSKFFDLKKVKNCANTRSEFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGN TTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNHVNVMFKFPSIVEELQFDLSLVIEEQSEGIVKKHPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPG QESESAESAKIGGIITVIFVLIALVLTSTYTVLWIGYICLIRNSLPKVLHQGLLAKGYNVAVHPKCSHNALQSETPELVKDSSCLSFPSSWDYKRASLCPSD	NP_000865.2	MLLSQNAFFRSLNVLVAMVVSLVFGISVTDSPDVTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLLYTIMSKFFDLKKVKNCANTRSEFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGN TTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNHVNVMFKFPSIVEELQFDLSLVIEEQSEGIVKKHPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPG QESESAESAKIGGIITVIFVLIALVLTSTYTVLWIGYICLIRNSLPKVLHQGLLAKGYNVAVHPKCSHNALQSETPELVKDSSCLSFPSSWDYKRASLCPSD
インターフェロンγ受容体1	P15260	NP_000407.1	MAALTILPLVMQGVSRAEMGTADLGPPSSVPTPTNVTIESYNMNPVVWEYQIMPQQPVFTVEVKNYGVKDSEWIDACINISHHYCNISDHVGDPSNSLWVRVKARVEGQK ESAYAKSEEFAVCRDGKGPPKLDIRKEEKQIMIDIFHPSVFVNGDEQEVDVDPETTCIYRVNYVVRMNSGSEIQYKLTDKEDCDEIQCQLAIPVSSLNSQYCVSAEGYLHV WGVTTEKSKEYCTIFPNSSIKSGSLWIPVVAALLLFLVSLVFCFVWKKNTLKEKSILPKVLHSVRSATLETKPESKYVSLITSYQPFSLEKEVVCEEPLQPATVPGMHTEDNPGKVE HTEELSSITEVVTTEENIPDVVPGSHLTPIAERESSSSPLSSNQSEPGSIALNSVHSRNIGDITDSGCLESHSSLSDSEFPPNNKGEIKTEGQELITVVKAPTSPGSYDKPHV LVDLLVDDSGKESLIGYRPTEDSKEFS	NP_000407.1	MAALTILPLVMQGVSRAEMGTADLGPPSSVPTPTNVTIESYNMNPVVWEYQIMPQQPVFTVEVKNYGVKDSEWIDACINISHHYCNISDHVGDPSNSLWVRVKARVEGQK ESAYAKSEEFAVCRDGKGPPKLDIRKEEKQIMIDIFHPSVFVNGDEQEVDVDPETTCIYRVNYVVRMNSGSEIQYKLTDKEDCDEIQCQLAIPVSSLNSQYCVSAEGYLHV WGVTTEKSKEYCTIFPNSSIKSGSLWIPVVAALLLFLVSLVFCFVWKKNTLKEKSILPKVLHSVRSATLETKPESKYVSLITSYQPFSLEKEVVCEEPLQPATVPGMHTEDNPGKVE HTEELSSITEVVTTEENIPDVVPGSHLTPIAERESSSSPLSSNQSEPGSIALNSVHSRNIGDITDSGCLESHSSLSDSEFPPNNKGEIKTEGQELITVVKAPTSPGSYDKPHV LVDLLVDDSGKESLIGYRPTEDSKEFS
インターフェロンγ受容体2	P38484	NP_005525.2	MRPTLLWSLLLLLGVFAAAAAAPPDPLSQLPAPQHPKIRLYNAEQVLSWEPVALSNSTRPVVYQVGFKYTDSKWFTADIMSIGVNCTQITATEFCDPTAASPSAGFPMDFNV TLRLBAELGALHSAWVTMPWFQHYRNVTVGPPENIEVTPGEGSLIIRFSSPFDIADTSTAFFCYYVHYWEKGGIQQVKGPFRSNSSLDNLKPSRVYCLQVQAQLLWNKSNIF RVGHLSNISCYETMADASTELQQVILSVVGTSFLLSLVIAGACFFLVLKYRGLIKYWFHTPPSIPLQIEEYLKDPTQPILEALDKDSPKDDVWDSVSIISFPEKEQEDVLQTL	NP_005525.2	MRPTLLWSLLLLLGVFAAAAAAPPDPLSQLPAPQHPKIRLYNAEQVLSWEPVALSNSTRPVVYQVGFKYTDSKWFTADIMSIGVNCTQITATEFCDPTAASPSAGFPMDFNV TLRLBAELGALHSAWVTMPWFQHYRNVTVGPPENIEVTPGEGSLIIRFSSPFDIADTSTAFFCYYVHYWEKGGIQQVKGPFRSNSSLDNLKPSRVYCLQVQAQLLWNKSNIF RVGHLSNISCYETMADASTELQQVILSVVGTSFLLSLVIAGACFFLVLKYRGLIKYWFHTPPSIPLQIEEYLKDPTQPILEALDKDSPKDDVWDSVSIISFPEKEQEDVLQTL

【図５８】

IL-10受容体ファミリー	UniProt ID	RefSeq アクセッション	アミノ酸配列
インターロイキン22受容体α2	Q969J5	NP_443194.1	MMPMKHCFLGFILISFLTGVAGTCSTHESLKPQRVQPQDSRNHNLQIMQDPGRALTGNSSVYFVQIKNMFSCSWKSHQKPSGCWQHSCNNPEGCRTLAKYGQDWVKNEED CIWGTQELSCDLTSETSDIQEPPVTGRVPAASAGSYSEMSMTPRFTPWWETKDPPVIWMTIQVAGSLLVILHAPNLPHYKQEKNVSIEDYFELLYIVEVHINNSLEKEQKVYEGA HRAVEEALTPHSSYCVWAENQPNLDRRSQRSEERCVEIP
インターロイキン10受容体αサブユニット	Q13651	NP_001549.2	MLPCLVVVLAALSLRLGSDAHGTELPSPQSVWFEAEFFHHLLHWTPIPNQSESTCYEVALLRYGIESWNSISNCSQTLSYDLTAVTLDLVHSNGYRARVRAVDGSRHSNWTV TNTRFSVDEVTLTVGSVNLEIHNGFILGKIQLPRPKMAPANDTYESIFSHFREYEIAIRNVPGNFTFTHKKVKHENFSLLTSGEVGEFCVQVKPSVASRSNKGMWSKEECISLTR QYFTVTNVIIFFAFVALLLSGALAYCLALQLYVRRRKKLPSVLLFKKPSPFIFISQRPSPETQDTIHPLDEEAFLKVSPELKNLDLHGSTDSGFGSTKPSLQTEEPQFLLPDPHPQAQR TLGNREPPVLGDSCSSGSSNSTDSGICLQEPSLSPSTGPTWEQQVGSNSRGQDDSGIDVLQNSEGRAGGHPQSPEVPEGEDPAAVAFQGYLRQTRCAEEK ATTGTGCLEEESPLTDGLGPKFGRCLVDEAGLHPPALAKGYLKQDPLEMTLASSGAPTGQWNQPTEWTGLALSSCSDLGISDWSFAHDLAPLGCVDAAPGGLLGSFNSDLVTL PLDSLGSSE
インターロイキン10受容体βサブユニット	Q08334	NP_000619.3	MAWSGLGSWLLGGCLVSALGMVPPPENVRMNSVNIKQMLQWESPAFAKGNLTTFAQYSVSRIFQDKCMVTTLTECPDSSLSKYGDHTLRVRAEFADEHSDWVNITFCPVD DTIGPPGMQVEVLADSLHMRFLAPGIERSPETWTMKNVYNSWTMNVQYWKNGTDEKQTIPQYDFEVLNNLEPWTTYCVQVRGYLPDRNAKGFWSEPVCEQTTHDET YPSWMVAVLMASVFMVVCLALGCFALLWCVYKKTKYAFSPRNSLPQHLKEFLGHPHHNTILFPSPLSDENDVFDKLSVAEDSESGKQDPKDGDSCSLGTPPGQDPQS
インターロイキン28受容体αサブユニット	Q8ULH4	NP_001265565 1.1	MKNVLVQWTPEGLQGVKVTYTVQYFIYGQKWKLNKSECENIMMTYCDLSAETSDYEHQYMAYKAIWGTKCSKWAESGRFYPFLETQIGPPEVALTTDEASISVSWLTAPEK WKRNPEDLPVSKMQQIYSNLKYNVSVLNTGSKRTWSKQVTFNHTLNYCVHWESFVPGPRRRAQDPSEKQCARTLKDQGSSFEKAKIIFWTVLPHSITVFLFSVVSMGVSI YRYIHVGKEKHPANLLIVYGNEFDKRFFVPAERIVINFITLNISDDSKISHQDMSLLGKSSDVSSLLNPDPQPSGNLRPPQEEEEVKHLGYASHLMEIFCDSEETGSTSLTQQESLSR TIPPDATVIEYEYDVRTTDACAGPEEQESLSDEEVSTQSTLESQAALAVISGPGTQLYSQLDLDPLAQEHTDSEEGPEEEPSTTLVDVDPQTGRLCPSASSFPDQDSEGCE	NP_001265565 1.1	MKNVLVQWTPEGLQGVKVTYTVQYFIYGQKWKLNKSECENIMMTYCDLSAETSDYEHQYMAYKAIWGTKCSKWAESGRFYPFLETQIGPPEVALTTDEASISVSWLTAPEK WKRNPEDLPVSKMQQIYSNLKYNVSVLNTGSKRTWSKQVTFNHTLNYCVHWESFVPGPRRRAQDPSEKQCARTLKDQGSSFEKAKIIFWTVLPHSITVFLFSVVSMGVSI YRYIHVGKEKHPANLLIVYGNEFDKRFFVPAERIVINFITLNISDDSKISHQDMSLLGKSSDVSSLLNPDPQPSGNLRPPQEEEEVKHLGYASHLMEIFCDSEETGSTSLTQQESLSR TIPPDATVIEYEYDVRTTDACAGPEEQESLSDEEVSTQSTLESQAALAVISGPGTQLYSQLDLDPLAQEHTDSEEGPEEEPSTTLVDVDPQTGRLCPSASSFPDQDSEGCE

【図５７－２】

プロラクチン受容体	UniProt ID	RefSeq アクセッション	アミノ酸配列
プロラクチン受容体	P16471	NP_000940.1	MKENVASASTVFTLLFLNTCLLNGQLPPGKPEIFKCRSPNKETFTCWWRPGTDGGLPTNYSLTYHREGETLMHECPDYITGGPNSCHFGKQYTSMWRTYIMMVNATNQM GSSFSDELVKVDTYIVQPDPPLELAVEVKQPEDRKPYLWIKWSPPTLIDLKTGWFTLLYEIRLKPEKAAEWEIHFAGQQTEFKILSLHPGQKYLVQVRCRPDHGYWSAWSPAT FIQIPSDFTMKDITVWVSVAVLSAVICLIVVAVALKGYSMVTCIFPPVPGPKIKGFDAHLLEKGKSEELLSALGCQDFPPTSDYEDLLVEVDDSEDQHIMSVHSKEHPSQ GLWRPYLDPSDTDSGRGSCDSPSLLSEKCEEPQDAMPSTPVDPEYEVIENPETTHTWDPQCLSAMEGKIPYFHAGGSKCSTWPLPQPSQHNPRSSYHNTDVCELAVGPAGAPA TLNEAGKDALKSSQTIKSREEGKATCQDPEVSFSPVSEDTDQDTPWILPQEKTPFGSAKPLDYVEIHKVNNDGALSLLPKCQRENSGKPKKGPTPENNKEYAKVSGVMDNNILVL VPDPHAKNVACFEESAAEAAPPSLEQNQAEKAALANFTATSSKCRLQLGGLDYMDPACFHSFH
トロンボポエチン受容体	P40238	NP_005364.1	MPSVALHFMVTSCLLLAPQNLVAQVSSGCQDVSLLASDSEPLKCFSRTFEDLTCFWDEEEAAPSGTYQLLYAYPREVMRACPLSSQSMPHFGTRYVCQPPDQEEVRLFFPLHLWVK NVFLNQTRTQRVFVDSVGLPAPPSIKNAMGSSQPQELQISWEEPAAPESPDFLRYELRYGPRDPKNSTGPTVIQLIATETCCPALQRPHSASAIDQSPCAQPTMPWQDGPKQ TSPSREASALTAEGGSCLISGLQPGNSYWLQLRSEPDGISLGGSWGSWSLPVTVDLPGDAVALGLQCFTLDLKNVTCDWQQDDHASSGGFFYHSRARCCPRDRYPIWENC EEEEKTNPGLQTPQFSRCHFKSNGDSIIWLVEVTTAPGTVHSYLGSPFWIHQAVRLPTTNLHWRESSGHLELEWQHPSSWAAQETCYQLRYTGEGHQDWKVLEPPLGAR GGTLELRPRSRYRLQLRARLNGPTYQGPWSSWSDPTRVETATETAWISLVTALHLVLGLSAVLGLLLLRWCFPAHYRRLRHALWPSLPDLHRVLGQYLRDTAALSPPKATVS DTCEEVEPSLLEILPKSSERTPLPLCSSQAQMDYRRLQPSCLGTMPLSVCPPMAESGSCCTTHIANHSVPLDSWMQQP

【図５９－１】

インターフェロンλ受容体ファミリー	UniProt ID	RefSeq アクセッション	アミノ酸配列
インターフェロンλ受容体1	P17181	NP_006620.2	MKMVVLLGATTLVAVAPAYVLSAAAGGKNLSKPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDESVIGNVTSFKDYQKTGAVIDNVWIKLSGCDNITSTKCNFSSLKINVFEEKIIRIAEKENTS SWVEVDSFTPFRKAQIGPPEVILEADKAVIHISPGTKDSVMVALDGLSFTYSLVIWNNSKYERIENVYSPSHIMYSIPETTCLKVKAALLTSWKIGVVSPSHICIKTTVENEL PPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTTAIMNTFQVQINLHAFILKYNPGHNLYKVKWQIPDENVKTTQCVFPQDKTSATIQSLEPWSQYEVSVRSKLNGTAGWSEWSPETIFVTT RSLSDGFHVIGKAPKQGGKNTPVIQDVPLDVEIAFWEKTSKAKERKIIEKDTDVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLIKSSVFSDAVCEKTKPGNTSKIWIVGIGALFALPSVIVAA KVFLRCINVVFPPGLKPSSSIDEYSFQPIKNLLTSTEEQIEKCFIENISTIATVEETNQTDEDHKKYSSQTSQDSGNYSNEDESEKTSEELQQDFV	NP_006620.2	MKMVVLLGATTLVAVAPAYVLSAAAGGKNLSKPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDESVIGNVTSFKDYQKTGAVIDNVWIKLSGCDNITSTKCNFSSLKINVFEEKIIRIAEKENTS SWVEVDSFTPFRKAQIGPPEVILEADKAVIHISPGTKDSVMVALDGLSFTYSLVIWNNSKYERIENVYSPSHIMYSIPETTCLKVKAALLTSWKIGVVSPSHICIKTTVENEL PPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTTAIMNTFQVQINLHAFILKYNPGHNLYKVKWQIPDENVKTTQCVFPQDKTSATIQSLEPWSQYEVSVRSKLNGTAGWSEWSPETIFVTT RSLSDGFHVIGKAPKQGGKNTPVIQDVPLDVEIAFWEKTSKAKERKIIEKDTDVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLIKSSVFSDAVCEKTKPGNTSKIWIVGIGALFALPSVIVAA KVFLRCINVVFPPGLKPSSSIDEYSFQPIKNLLTSTEEQIEKCFIENISTIATVEETNQTDEDHKKYSSQTSQDSGNYSNEDESEKTSEELQQDFV
インターフェロンλ受容体2	Q96SJ5	NP_443194.1	MMPMKHCFLGFILISFLTGVAGTCSTHESLKPQRVQPQDSRNHNLQIMQDPGRALTGNSSVYFVQIKNMFSCSWKSHQKPSGCWQHSCNNPEGCRTLAKYGQDWVKNEED CIWGTQELSCDLTSETSDIQEPPVTGRVPAASAGSYSEMSMTPRFTPWWETKDPPVIWMTIQVAGSLLVILHAPNLPHYKQEKNVSIEDYFELLYIVEVHINNSLEKEQKVYEGA HRAVEEALTPHSSYCVWAENQPNLDRRSQRSEERCVEIP	NP_443194.1	MMPMKHCFLGFILISFLTGVAGTCSTHESLKPQRVQPQDSRNHNLQIMQDPGRALTGNSSVYFVQIKNMFSCSWKSHQKPSGCWQHSCNNPEGCRTLAKYGQDWVKNEED CIWGTQELSCDLTSETSDIQEPPVTGRVPAASAGSYSEMSMTPRFTPWWETKDPPVIWMTIQVAGSLLVILHAPNLPHYKQEKNVSIEDYFELLYIVEVHINNSLEKEQKVYEGA HRAVEEALTPHSSYCVWAENQPNLDRRSQRSEERCVEIP
インターロイキン10受容体αサブユニット	Q13651	NP_001549.2	MLPCLVVVLAALSLRLGSDAHGTELPSPQSVWFEAEFFHHLLHWTPIPNQSESTCYEVALLRYGIESWNSISNCSQTLSYDLTAVTLDLVHSNGYRARVRAVDGSRHSNWTV TNTRFSVDEVTLTVGSVNLEIHNGFILGKIQLPRPKMAPANDTYESIFSHFREYEIAIRNVPGNFTFTHKKVKHENFSLLTSGEVGEFCVQVKPSVASRSNKGMWSKEECISLTR QYFTVTNVIIFFAFVALLLSGALAYCLALQLYVRRRKKLPSVLLFKKPSPFIFISQRPSPETQDTIHPLDEEAFLKVSPELKNLDLHGSTDSGFGSTKPSLQTEEPQFLLPDPHPQAQR TLGNREPPVLGDSCSSGSSNSTDSGICLQEPSLSPSTGPTWEQQVGSNSRGQDDSGIDVLQNSEGRAGGHPQSPEVPEGEDPAAVAFQGYLRQTRCAEEK ATTGTGCLEEESPLTDGLGPKFGRCLVDEAGLHPPALAKGYLKQDPLEMTLASSGAPTGQWNQPTEWTGLALSSCSDLGISDWSFAHDLAPLGCVDAAPGGLLGSFNSDLVTL PLDSLGSSE	NP_000619.3	MAWSGLGSWLLGGCLVSALGMVPPPENVRMNSVNIKQMLQWESPAFAKGNLTTFAQYSVSRIFQDKCMVTTLTECPDSSLSKYGDHTLRVRAEFADEHSDWVNITFCPVD DTIGPPGMQVEVLADSLHMRFLAPGIERSPETWTMKNVYNSWTMNVQYWKNGTDEKQTIPQYDFEVLNNLEPWTTYCVQVRGYLPDRNAKGFWSEPVCEQTTHDET YPSWMVAVLMASVFMVVCLALGCFALLWCVYKKTKYAFSPRNSLPQHLKEFLGHPHHNTILFPSPLSDENDVFDKLSVAEDSESGKQDPKDGDSCSLGTPPGQDPQS
インターロイキン28受容体αサブユニット	Q8ULH4	NP_001265565 1.1	MKNVLVQWTPEGLQGVKVTYTVQYFIYGQKWKLNKSECENIMMTYCDLSAETSDYEHQYMAYKAIWGTKCSKWAESGRFYPFLETQIGPPEVALTTDEASISVSWLTAPEK WKRNPEDLPVSKMQQIYSNLKYNVSVLNTGSKRTWSKQVTFNHTLNYCVHWESFVPGPRRRAQDPSEKQCARTLKDQGSSFEKAKIIFWTVLPHSITVFLFSVVSMGVSI YRYIHVGKEKHPANLLIVYGNEFDKRFFVPAERIVINFITLNISDDSKISHQDMSLLGKSSDVSSLLNPDPQPSGNLRPPQEEEEVKHLGYASHLMEIFCDSEETGSTSLTQQESLSR TIPPDATVIEYEYDVRTTDACAGPEEQESLSDEEVSTQSTLESQAALAVISGPGTQLYSQLDLDPLAQEHTDSEEGPEEEPSTTLVDVDPQTGRLCPSASSFPDQDSEGCE	NP_001265565 1.1	MKNVLVQWTPEGLQGVKVTYTVQYFIYGQKWKLNKSECENIMMTYCDLSAETSDYEHQYMAYKAIWGTKCSKWAESGRFYPFLETQIGPPEVALTTDEASISVSWLTAPEK WKRNPEDLPVSKMQQIYSNLKYNVSVLNTGSKRTWSKQVTFNHTLNYCVHWESFVPGPRRRAQDPSEKQCARTLKDQGSSFEKAKIIFWTVLPHSITVFLFSVVSMGVSI YRYIHVGKEKHPANLLIVYGNEFDKRFFVPAERIVINFITLNISDDSKISHQDMSLLGKSSDVSSLLNPDPQPSGNLRPPQEEEEVKHLGYASHLMEIFCDSEETGSTSLTQQESLSR TIPPDATVIEYEYDVRTTDACAGPEEQESLSDEEVSTQSTLESQAALAVISGPGTQLYSQLDLDPLAQEHTDSEEGPEEEPSTTLVDVDPQTGRLCPSASSFPDQDSEGCE

【図５９－２】

インターロイキン7受容体	Q9HCN7	NP_001130579.1	MESQPELNVKETDVFVKVAVPPSSKNESVAPFFRTRACDLLLQPDALACPGPWKPRNLSNCHSGMDVQVSFDHAPHNFEGRPRFDLHYKLIKEHGFRWKTCKDEQDTTET
受容体β	3.1		TSCLLQNVSPGDHIELVDDTNTRKVMHTYALRPVSPSAFATLTFVMCRKKQQDNIYSLIDEESSSSTTAALPNERLDPKPVLPLCYSKKQAGN
			HMNVVQCFAYFLQDFCGCEVADLWEDFSLCBEGQREWVIQKQHESQFIIVCVSKGMKYFVDMKNYKHKGGGRSGSKGELPLVAVSAIAEKLRQAKCDSSSAALSKFIAVYFD
			YSCEGDVPDGILSTKVRLMDNIIPQLCSHIHSRDHGIQFPGQHTRQGSRRNVFRSKSGRSLYVAICNMHDFIDEEFDDWEFKGPVPHPPPDLEVKEFDSGIVLNIDVM
			CKPQPESDFCLKVEAAVLGATGPADSQHESQHGGLDQDGEARPALDGSAALQPLHTYAAGSPSDMPRDSGYIDSSVPSSELSLPLMEGLSTDQTETTSSLTESVSSSSGLGEE
			EPPALPSKLLSSGSSCKDLGCRSYTDELHAVAPL
インターロイキン7受容体E	Q9HCN8	NP_001118030.1	MCSSRLAALLLPLLIVLGEDTVPRRKCPRDSWPEAYGSDFWKSVHFTDYSQHTQAMVMALTLRCPLKIEAALCCDRHDWHTLCKDLPKATARESDGWYVVERKVDLHPQ
受容体E	9.1		RHNVPAPAQIRLLPRRHLSRKSHHSIPSPDISHKGLRSRRTQPSDPETWESLPRLDSQRHGGPEFSTDLLPEARMRVTSSGPEVSVRLCHQWALECEELSSPTDVQDVLSGG
			HTVELPVEFLLPCLDFEASVLGEDTVPRRKCPRDSWPEAYGSDFWKSVHFTDYSQHTQAMVMALTLRCPLKIEAALCCDRHDWHTLCKDLPKATARESDGWYVVERKVDLHPQ
			LCFKFSFGNSHVFCPHQTGSLTSWNVSKADTQACQLLHHSSRNMHATFSAAWSLPGLGDDTLVPPVTVSQARGSSPPKSLDLIIPFLRPGCCVLLHASSSPGGEEDAWLIGV
			IGSSVPSGVAVRCPVCLEAPLVSGCLLQTPGALDPGTAGPHPTGCCGSPHLPAPTVRPGPSAASAPPAIRGALGGGAAAPGGSAAG

【図６０－１】

IL-17受容体ファミリー	UniProt ID	RefSeq アクセッション	アミノ酸配列
インターロイキン17受容体A	Q96F46	NP_001127683.1	MGAARSPPSAVPGPLLGLLLLLLGVLAPGGASLRLLDHRAAVCSQPGLNCTVKNSTCLDDSWIHPRNLTPSSPKDLQIQLHFAHTQQGDLEPVAHENWTLQTDASILYLEGAE
			LSVLQLNTNLRRLCVPEEFLSKLRHHPRNRRTFSHFVVDPDDQEYEVTVHHNLPNFPPDGDPNHQSKNIFLVPDCEHARMKVTTPCNASSGSLWDPNITVETLEAHQLRVSFTLW
			NESTHYQILTSFPAHMENHSSCFEHMHHPAPPEEEPHQRSNVTTLTARNLKGCCEHDQVDIQDPFFSSCLNDGLRKHSATVSCPEPNPDTPEPIPGPGSEENYSDDTKVTDGLPAADLI
			PPPLEPRKPVWIPSADHPIVVDVVLKFAGPLLTACGTFVADLLIEFEQAKEAGVMTVAVFGRQKQEMVFESNSKIRVLCSRGTRAKWQAALGPRGAPLRLRCHGHKPVGDLFTAA
			MMNALLPDFKRPACPGFTVVCVFSFSVSCDGDVPDLFGAAPRYILMDRFEEVYFPRQDLEMFQPGRMMHRVGELSGDNVLKSPGGRQLRAALDRFRDNWQLRCPDWFEGENL
			YSADDQQDAPSLDEEVFEEPILPPGTGIWKRAPLVPEPGSQACDAIDPLVGEEGGAAVAKLEPHLQPRGQPAPQPLHTLVLAAEEGALVVAVEPGPLADGAAVRLALAGEGEAA
			CPLLGSPGAGRNSVEILPVDPEDSPLGSSTPMASPDLLPEDVRRHLEGLMLSLFEQSLSCQAQGGCSRPAANVLTDPHTPVEEEQRQSVQSDQGYSRSSPQPPEGLITEMEEE
			EEEEGDPGKPALPLSPEDLESLPSDLQRQLLFRQLQQNVSGWDTMGSEEEGPSA
インターロイキン17受容体B	Q9NRM6	NP_061195.2	MSLVLLSLAALCRSAVPREPTVQCGSFTGPSFEWVMLQHDLIPGDLRQLRVEPVTTSVATGDYSILMNVSWVLRADASIRLLKATKICVTGKSMFQSVSCVRCNVTEAFQTQTR
受容体B	6		PSGGKWTFSYGFPVELNTVYHGAHNIPMAMNMEDGPSAKSVNFTSPGCLDHMWKKCVKAGSLWDPNITACKMKNETVEVNFTTTPLGNRYMALIQHSTIKPSQVFEP
			HQKKQTRASVVWPVTGDSEGATVQLTPYPPTCGSDCIRHGTVVLCPQTGVPFPLDNNKSKPGGWDLFLLLSLVATWVLVMVWRHERIKMSPSTTTLLPPIKVLVVYP
			SEICFHHTICVFTEFLQNVHCRSEVILEKVQAKKVAEMGPVQQWLATQKKAADKVKVFLLSNDVNSVCDGTCGKSEGSPSENSQDLFPLRNLEFCSDLDSQIHLHKVVVVFREIDT
			KDDYNALSVCPKYHLMKDATAFCAELLHVWQQQTSAGKRSQAQHDGCCSL
インターロイキン17受容体C	Q9NAC3	NP_001139019.1	MPVPWFLSLALGRSPVVLSLERLVGPDDATHCGPGLSCRLVMDSDILCLPGDVVPAPGPVLLAPTHLQTFLVLRCQKETDCDLCLRVAVHALAVHGHWVEEPEEKFGGAADS
受容体C	2.1		GVEEPRNASLQAQLVSLSFSQAYPFARLCVLEVGVPAALVGPVGVSSVYVDCFSLAALGSEVRVNVSYTQQPVREKELIHTTQQLPQCRGLEVWNSPSCWVALPNVNVSADGDN
			YHLVLNVSEEQHFGSLSLYWNGQVGQPPKRRWVHHNLTGPQITLNHTDLVPCLCIQVWPLEPDSVRTNICPFREDPRAHQNLWQAARLRLLTLCDSWLLDAPCSLPAEAALCW
			RAPGGPDPCQPLVPPLSWENVTVDPAVLEFFLLKGHPNLCVQVNSSEKLQLQECLWARDGLGPLKDDVYLLETTRGPQDNRSLCALEPSGCTSLPSKSTRAARLGEVLLQDLQSG
			QCLCQLWDDDLGALWACPMDIKTYHKRWVALVVPALCLLFNASLLLTLHKFDHAAAARGPAALLSYSADDSGKFERLHPDALQGPRAPRS
			AQRRQTLQEGGCVVVLFSPGAYALCSEWLQDGVSGPGAHGPHDAFRASISCVLVPDFLQSGRAPGSVVGAFCPRLLHPDAVPALPRTVPVFTLPSQLPDFLGALQQPRAPRS
			GRLQERAEQVSRALQPADSYFHPPSTPATPAGRGVGPGAGPGAGDGT

【図６０－２】

免疫グロブリンスーパーファミリー	UniProt ID	RefSeq アクセッション	アミノ酸配列
インターロイキン1受容体AP1	P16778	NP_000868.1	MKVLRLICFALLISSLEADCKERERKHLVSAANEIDVRPCPLNPNEHKGTITWYKDDSKTPVSTEQASRIHQHKEKLWFVPAKVEDSGHYYCVVRNSSYCLRIKISAKFVENE
			PNLCYNAQAPKQKDLPVAGDGGLVCPYMEFFKNEMNEPKLQWYKDCKPLLLDNIHFSGVKDRLIVMNVAEKHRGNYTCHASYTYLGKQYPITRVIEFITLEENKPTRPVIVSP
			ANETMEVDLGSQIQLICNVTGQLSDIAYWKWNGSVIDEDDPVLGEDYYSVENFANKRRSTLITVLNISEIESRFYKHPFTCFAKNTHGIDAAYIQLIYPVTNFQKHMIGICVTLT
			VIVVCSVFIYKIFKIDVLVWYRDSCYDFLPIKASDSRKTYDAYILYPKTVVGEGSTSDCDIFVFKVLPEVLEKQCGYKLFIYGRDDYVGEDIVEVINENVKKSRRLIIILVRETSGFSWLGG
			SSEFCQLAMYNALVDQGIKVVLLELEKIQDYEKMPESIKFIKQKHGAIRWSGDFTQGPQSAKTRFWKNVRYHMPVQRRSPSSKHQLLSPATKEKLQREAHAPLG
インターロイキン1受容体AP1型	P27930	NP_001243834.1	MLRLVVLVMGVSAFTLQPAAHTGAARSCRFRGRHHYKRFERLESEPVALRCPQVPYWLNASVSPRINLTWHKNDSARTVPGEEETRMVWAQDGALWLLPALQEDSGTYVC
	8.1		ITRNASYCDKASISLRVEKNTDAEILPSSYPQILTGTSVGIVICFDLSEFTRDKTDYKQLWYKDSLLLDKDMDFKLPSVRGTTHLLHPDVALEDAGYYRCLYTFAHEGQQTWTRSI
			ELRIKKKEETIPVIISPLKTISASLGSRLTIPCKVFLGTGTPLTTMLWWTANDTHIESAYPGGRVTEGPRQ
インターロイキン1受容体1	Q01638	NP_001226933.1	MYSTVSGSEENSKNYCPTIELYNWDTAPIEWFKNCQALQGSRRTRAHKSFLIVDNVMTEDAGDYTCKFIHNENGANYSVTATRSFTVRDEQGFSLFPVIGAPAQNEIKEVEIGK
受容体様1	7.1		NAINLTCSACFGKGTQFLAAVLWDLNGTRVTDFGEFPDQIQPEGQNQSFSNGLACLDMVFLVIAVDDCALNLHSLRHAFTVRLSRKNAPSKECF
インターロイキン1受容体様2	Q9HBJ9	NP_003845.2	MWSLLLCGLSAIRLPSVTADGCQDFAWKNEILSASQPFAPNCTITPPMTSGEVSVTWYKNSSKIPVSIQSRIHQHTELVPARGTVSELRIHNVSLEDSGLYNLSIYCQDKTATVELKGDDSLTCHLHFNSCVLQGPNLSDEPKQLHLGSDDSLTCHLHFPNSCVLQGPKIKWYKDCNEIKGERFTVLETRLLVSNVSAEDRGNYACQAILTHSGKQYEVLNGITVSITERAGYSGSYPKII
			YPKNHSIEVCLGETTLLVDCNVTDTNDNTMLRCWRVNNTLVDDYDDSKRIREGVETIHAFSVRLDQLAPGDFRAYLQGLDA
			LVAVAVASVYWNFKIDVLVWYRSAFHSTETVDGKLYDAYVLYPKRESSRHAVDALVCNILPEVLERQCGYKLFIFGRDDFPGQAIVANVIDENVKLCRRLIVIVVPESLGFGLL
			LKNLSEEQIAVYSALVDDGSMKYVLLELEKGEDYTVMPESIQYKIQDKHSGAIRWHGDFTEQSQCAMTFWKVAHKMPPRRCRPPPPVCLLQHTPCYRTAGPELGSRRKKCTLTT
インターロイキン18受容体1	Q13478	NP_001126932.1	MNCKLLLENNKNFTIKMKAEEFDQGYSCVHFLHHGNLPNITFNIVEESRNIVPVLLGPKLNHVAVELGKWKRLNCSALNEEDVIVWNFGIEENGSDPNIHTEKMKMR
	8.1		IMTPEGKWHASKVLRIENIGESSNLNVCVNCTVASTGGTDTKSFILVRGMDAPDPGHVFTPRLTRRDETLTDGKTVDASFPSVLKE
			CRPFNGFEHTFAVEILPRVLEKHFGTKLCIFERDVVPCGAVVDEHSLIEEIRSKIMSNEVRTELGSLHFAILVERIKNIILEFTPVDTFEFLPKQSLKLLKSHRNVLWKAD
			KSLSVNSRFWKNLLVLMPAKTWKPGRDDFEVLQTSES

【図６１－１】

免疫グロブリンスーパーファミリー	UniProt ID	RefSeq アクセッション	アミノ酸配列
インターロイキン1受容体AP3	P16778	NP_000868.1	MKVLRLICFALLISSLEADCKERERKHLVSAANEIDVRPCPLNPNEHKGTITWYKDDSKTPVSTEQASRIHQHKEKLWFVPAKVEDSGHYYCVVRNSSYCLRIKISAKFVENE
			PNLCYNAQAPKQKDLPVAGDGGLVCPYMEFFKNEMNEPKLQWYKDCKPLLLDNIHFSGVKDRLIVMNVAEKHRGNYTCHASYTYLGKQYPITRVIEFNLKPTRPVIVSP
			ANETMEVDLGSQIQLICNVTGQLSDIAYWKWNGSVIDEDDPVLGEDYYSVENFANKRRSTLITVLNISEIESRFYKHPFTCFAKNTHGIDAAYIQLIYPVTNFQKHMIGICVTLT
			VIVVCSVFIYKIFKIDVLVWYRDSCYDFLPIKASDSRKTYDAYILYPKTVVGEGSTVSCDIFVFKVLPEVLEKQCGYKLFIYGRDDYVGEDIVEVINENVKKSRRLIIILVRETSGFSWLGG
			SSEFCQLAMYNALVDQGIKVVLLELEKIQDYEKMPESIKFIKQKHGAIRWSGDFTQGPQSAKTRFWKNVRYHMPVQRRSPSSKHQLLSPATKEKLQREAHAPLG
インターロイキン1受容体AP3	Q9HBJ9	NP_003845.2	MWSLLLCGLSAIRLPSVTADGCQDFAWKNEILSASQPFAPNCTITPPMTSGEVSVTWYKNSSKIPVSIQSRIHQHTELVPARGTVSELRIHNVSLEDSGLYNLSIYCQDKTATVELKGDDSLTCHLHFNSCVLQGPNLSDEPKQLHLGSDDSLTCHLHFPNSCVLQGPKIKWYKDCNEIKGERFTVLETRLLVSNVSAEDRGNYACQAILTHSGKQYEVLNGITVSITERAGYSGSYPKII
			YPKNHSIEVCLGETTLLVDCNVTDTNDNTMLRCWRVNNTLVDDYDDSKRIREGVETIHAFSVRLDQLAPGDFRAYLQGLDA
			LVAVAVASVYWNFKIDVLVWYRSAFHSTETVDGKLYDAYVLYPKRESSRHAVDALVCNILPEVLERQCGYKLFIFGRDDFPGQAIVANVIDENVKLCRRLIVIVVPESLGFGLL
			LKNLSEEQIAVYSALVDDGSMKYVLLELEKGEDYTVMPESIQYKIQDKHSGAIRWHGDFTEQSQCAMTFWKVAHKMPPRRCRPPPPVCLLQHTPCYRTAGPELGSRRKKCTLTT
インターロイキン18受容体1	Q13478	NP_001126932.1	MNCKLLLENNKNFTIKMKAEEFDQGYSCVHFLHHGNLPNITFNIVEESRNIVPVLLGPKLNHVAVELGKWKRLNCSALNEEDVIVWNFGIEENGSDPNIHTEKMKMR
	8.1		IMTPEGKWHASKVLRIENIGESSNLNVCVNCTVASTGGTDTKSFILVRGMDAPDPGHVFTPRLTRRDETLTDGKTVDASFPSVLKE
			CRPFNGFEHTFAVEILPRVLEKHFGTKLCIFERDVVPCGAVVDEHSLIEEIRSKIMSNEVRTELGSLHFAILVERIKNIILEFTPVDTFEFLPKQSLKLLKSHRNVLWKAD
			KSLSVNSRFWKNLLVLMPAKTWKPGRDDFEVLQTSES

【図６１－２】

IL-1受容体アクセサリータンパク質	Q9NPH3	NP_001161.2	0.1	MTLLWVCVSLVFYGILQSDASERCDDWGLDTMRQIQVFEDEPARIKCPLFEHFLKFNYSTAHSAGLTLIWYWTRQDRDLEEPINFRLPENRHEKDKQVLWFRPTLLNDTGNY	
				TCMLGNTTICSKVAPPLEVVQKDSCFNSPMVKLPYEVQRIDTCPNVDGYFPSSVKPTTIWYWMGCYKQKNFNIWIPEGMVNLSFLIALIQSNNGNYTCVVTPENGRTFHLT	
				RTLTVRVVSGPKNAVPPVIHSPNDHVVYEKEPGEELIPCTVYFSFLMDSRNEVWWTIDGKKPDDITIDVTINESISHSRTEDETRTQILSIKKVTSEDLKRSYVCHARSAKGEVA	
				KQAKVKQKVPAPRYTVELACGFGATVLVVLIVYVAVIAIVVCSRKRVEKKSDYSTSHQFFKSAVDGTANLEAEEFEFVSLTTVSHVKQLEERDSLPGGAVDTDFTLSFI	
				QKSRRLLVLSSMPMYVLQGTQALLELVEAGLEMLNASVSNGNMVTLVQTKAVKETKYKELKRAGVTEVLFVWKGEKSKTPQGRFWKQLQVAMPVKSPRRSSSDEQGLSYSSLKNV	
IL-18受容体アクセサリータンパク質	Q95256	NP_003844.1		MLCLGWIFLWLVAGERIKGPNISGCSTKKLLWTKSTSEEEFVLFCDLEPEPQKSHFCHNRLSPKQVPEHLPFMGGNDLSDVGWVQQPQNGDPLEDIRKSYPHIHDNCTLHF	
				LTPGVWNSGSYCRPRMIKSFPVDAVCCWKLMLEVPQTNASCFDSASHKGDLLLGSTGSIGFQSLSCGSDADSPAVTWYKNGNLLSVESRSNRIVVDEVDYHQGTVVCDYTGS	
				DTVSSWTVRAVVQVRTIVGDTKLKPDILDPVEDTLEVEFLGKPLTSCSKARFEGFERVFNPVANVKIQDSDLEWESVSPEAKSKSTLKDEIIERNIILEKVTQRDLRRKFNCFVQNSI	
				GNTTCSNKQLKEKRGVVLLNLLGTIGTLVAVVLASALLYRHWIEVVLLYRTYQSKDQTLGDKQDFDASVPASKVMSSFPSEATSSLSEPHLACGLPFDVLENKYGYSGLCLLERDVAP	
				GGVYAEDVSIMRSRRGFHLSPNTVYNGFSIPEFLGQAAVNLALLDDQDTLKKLIKFCFTGEPESLPHLVKGARVEIPTVTWKGSLKSPMNSRFWAKMRVHHAPVKNSQGFTVNQLQR	
				TSRIFQQWKGLSKRTETTGRSSQPKEW	
PDGFRα（血小板由来成長因子受容体α）	P16234	NP_006197.1		MGTSHPAFLVLGCLLTGLSLILCQLSLPSILPNENEVVQLNSSFSLRCFGESDVSWQYPMSEEESDVEIRNEENGSLPVTVLEVSSASAAHTGLYTCYYNHTQTEENELEGR	
				HHYIYVPDPDVAFVPLGMTDYLVVEDDDSAIIPCRTTDPETPVTLHNSEGVYVPASTDSRQGFNGTFTVGPYMCEATVKGKRFQTIPFNVYALKATSELDLEMEALKTYKSGETI	
				VVTCAVFNNEVVDLQWTYPGEVKGKGITMLEEIKVPSIKLVYTLTVPEATVKDSGDYECAARQATREVKEMKKVTISVHEKGFIEVKHFPVVEVRAYPPP	
				RISWLKNNLTLIENLTEITTDVEKIQEIRYRSKLKLIRAKEEDSGHYTVAQNEDAVKSYTFELLTQVPSSILDLVDDHHGSTGGQTVRCTAEGTPLPDIEWMICKDIKKCNNEFS	
				WVTLANNVSNIITEHSRDRSTVEGRVTFAKVEETIAVRCLAKNLLGAENRELKLVAPTLRSELTVAAAVLVLLVIVIVSLIVLVVIYKLQKPRYEIRWRVIESVSPDGHEYIYVDPMQL	
				LPYDSRWEFPRDGLVIGRVLGSGAFGKVVEGTAYGLSRSQPVMKVAVKMLKPTARSSEKQALMSELKIMTHLGPHLNIVNLLGACTKSGPIYIITEYCFYGDLVNYLHKNRDS	
				FLSHHPEKPKKELDIFGLNPADESTRSYVILSFENNGDYMDMKQADTTQYVPMLERKEVSKYSDIQRSLYDRPASYKKKSMLDSEVKNLLSDDNSEGLTLLDLLSFTYQVARG	
				MEFLASKNCVHRDLAARNVLLAQGKIVKICDFGLARDIMHDSNYVSKGSTFLPVKWMAPESIFDNLYTTLSDVWSYGILLWEFSLGGSPYPGMMVDSTFYNKIKSGYRMA	
				KPDHATSEVYEIMVKCWNSEPEKRPSFYHLSEIVENLLPGQYKKSYEKIHLDFIKSDHPAVARMRVDSDNAYIGVTYKNEEDKLKDWEGGLDEQRLSADSGYIIPLPDIDPVPE	
				EEDLGKRNRHSSQTSEESAIETGSSSSTFIKREDEFIEDPLVLPDEDRSDNIVDDGDSGSDLVEDFSL	

【図６１－３】

PDGFRβ（血小板由来成長因子受容体β）	P09619	NP_002600.1	MRLPGAMPALALKGELLLLSLLLLEPQISQGLVVTPPGPELVLNVSSTFVLTCSGSAPVVWERMSQEPQEMAKAQDGTFSSVLTLTNLTGLDTGEYFCTHNDSRGLETDERK
			RRLYIFVPDPTVGFLPNDAEELFIFLTEITEITIPCRVTDPQLVVTLHEKKGDVALPVPYDHQRGFSGIFEDRSYICKTTIGDREVDSDAYYVYRLQVSSINVSVNAVQTVVRQGE
			NITLMCIVGNEVVNFEWTYPRKESGRLVEPVTDFLLDMPYHIRSILHIPSAELEDSGTYTCNVTESVNDHQDEKAINITVVESGYVRLLGEVGTLQFAELHRSRTLQVVFEAYP
			PPTVLWFKDNRTLGDSSAGEIALSTRNVSETRYVSELTLVRVKVAEAGHYTMRAFHEDAEVQLSFQLQINVPVRVLELSESHPDSGEQTVRCRGRGMPQPNIIWSACRDLKR
			CPRELPPTLLGNSSEEESQLETNVTYWEEEQEFEVVSTLRLQHVDRPLSVRCTLENAVGQDTQEVIVVPHSLPFKVVVSAILALVVLTIISLIILIMLWQKKPRYEIRWKVIESVSS
			DGHEYIYVDPMQLPYDSTWELPRDQLVLGRTLGSGAFGQVVEATAHGLSHSQATMKVAVKMLKSTARSSEKQALMSELKIMSHLGPHLNVVNLLGACTKSGPIYIITEYCR
			YGDLVDYLHRNKHTFLQHHSDKRRPPSAELYSNALPVGLPLPSHVSLTGESDGGYMDMSKDESVDYVPMLDMKGDVKYADIESSNYMAPYDNYVPSAPERTCRATLINES	
			PVLSYMDLVGFSYQVANGMEFLASKNCVHRDLAARNVLICEGKLVKICDFGLARDIMRDSNYISKGSTFLPLKWMAPESIFNSLYTTLSDVWSFGILLWEIFTLGGTPYPELP	
			MNEQFYNAIKRGYRMAQPAHASDEIYEIMQKCWEEKFEIRPPFSQLVLLLERLLGEGYKKKYQQVDEEFLRSDHPAILRSQARLPGFHGLRSPLDTSSVLYTAVQPNEGDND	
			YIIPLPDPKPEVADEGPLEGSPSLASSTLNEVNTSSTISCDSPLEPQDEPEPEPQLELQVSPEPELEGLPDSGCPAPRAEAEDSFL	
TNFRI（腫瘍壊死因子受容体1/TNFRSF1A）	P19438	NP_001056.1	MGLSTVPDLLPLVLLELLVGIYPSGVIGLVPHLGDREKRDSVCPQGKYIHPQNNSICCTKCHKGTYLYNDCPGPGQDTDCRECESGSFTASENHLRHCLSCSKCRKEMGQVEI	
			SSCTVDRDTVCGCRKNQYRHYWSENLFQCFNCSLCLNGTVHLSCQEKQNTVCTCHAGFFLRENECVSCSNCKKSLECTKLCLPQIENVKGTEDSGTTVLLPLVIFFGLCLLSLL	
			FIGLAMYRYQRWKSKLYSNVCGKSTPEKEGELEGTTTKPLAPNPSFSPTPGFTPTLGFSPVPSSTFTSSSTYTPGDCPNFAAPRREVAPPYQGADPILATALASDPIPNPLQKWED	
			SAHKPQSLDTDDPATLYAVVENVPPLRWKEFVRRLGLSDHEIDRLELQNGRCLREAQYSMLATWRRRTPRREATIELLGRVLRDMDLLGCLEDIEEALCGPAALPPAPSLLR	
TNFRII（腫瘍壊死因子受容体2/TNFRSF1B）	P20333	NP_001057.1	MAPVAVWAALAVGLELWAAAHALPAQVAFTPYAPEPGSTCRLREYYDQTAQMCCSKCSPGQHAKVFCTKTSDTVCDSCEDSTYTQLWNWVPECLSCGSRCSSDQVETQ	
			ACTREQNRICTCRPGWYCALSKQEGCRLCAPLRKCRPGFGVARPGTETSDVVCKPCAPGTFSNTTSSTDICRPHQICNVVAIPGNASMDAVCTSTSPTRSMAPGAVHLPQP	
			VSTRSQHTQPTPEPSTAPSTSFLLPMGPSPPAEGSTGDFALPVGLIVGVTALGLLIIGVVNCVIMTQVKKKPLCLQREAKVPHLPADKARGTQGPEQQHLLITAPSSSSSSLESS	
			ASALDRRAPTRNQPQAPGVEASGAGEARASTGSSDSSPGGHGTQVNVTCIVNVCSSSDHSSQCSSQASSTMGDTDSSPSESPKDEQVPFSKEECAPRSQLETPETLLGSTEE	
			KPLPLGVPDAGMKPS	
リンホトキシンβ受容体/TNFRSF3	P36941	NP_001275791	MEATGGLAAGLLVVPPVASFGNCTRDQDRKEYYEPQHRICCSRCPPGTYVSAKCSRIRDTVCATCAENSYNEHWNYLTICLQLCRPCDPVMGLEEIAPCTSKRKTCLEPQMGHF	
		6.1	CAAWALECTHCELLSDICPPGTEAELKDSVGKGNNHTCVPCKAGHFQNTSSPSAQCQPHTRCENQGLVEAAPGTADSDTICENPLEPPEMSGTMILMLAVLFLLLFLLLA	
			TVFSCIWKSHPSLCRKLGSLLKRRPQGEGPMPVAGSWEPPKAHPFPDLVQPLPISGDVSPVSTGLPAAPVLEAGVPQQCQSPLDLTREPQLEPGEQSQVAHGTNGIHVTG	
			GSNTITGENTFYAGPVGLGPPGPGDLPATPEPPPPPEEGGDPQPPGGLPTPHQEDGKAWHLAETIEHGGATPSNRGPRNQIFTHD	
CD40 / TNFRSF5	P43489	NP_003318.1	MCVGARRLGRGPCAALLLLGLGLSTVTGLHCVGDTYPSNDRCCHECRPGNGMVSRCSRSQNTVCRPCGPGFYNDVVSSKPCKPCTWCNLRSGSERKQLCTATQDTVCRC	
			RAGTQPLDSYKPGVDCAPCPPGHFSPGDNQACKPWTNCTLAGKRTLQPASNSDAICEDRDPPATQPQETAWPRTSQGPSTRPVEVPGGRAVAAI	
			LGLGLVLGLLGPLAILALYLLRRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI	
CD40 / TNFRSF5	P25942	NP_001241.1	MVRLPLQCVLWGCLLTAVHPEPPTACREKQYLINSQCCSLCQPGQKLVSDCTEFTETECLPCGESEFLDTWNRETHCHQHKYCDPNLGLRVQQKGTSETDTICTCEEGWHC	
			TSEACESCVLHRSCSPGFGVKQIATGVSDTICEPCPVGFFSNVSSAFEKCHPWTSCETKDLVVQQAGTNKTDVVCGPQDRLRALVVIPIFGILFAILVVVFVKKVAKKPTNKAP	
			HPKQEPQEINFPDDLPGSNTAAPVQETLHGCQPVTQEDGKESRSVQERQ	

【図６１－４】

CSR1（コロニー刺激因子1受容体）	P07333	NP_001272563.1	MGPGVLLLLVATAWHGQGIPVEPSVPELVVKPGATVTLRCVGNGSVEWDGPPSPHVTLYSDGSSSLSTNNATFQNTGTYRCTEPGDPLGGSAAIHLYVKDPARPWNVL
			AQEVVVFEDQDALLPCLLTDPVLEAGVSLVRVRGRPLMRHTNYSFSPWHGFTIHRAKIIQSDQYQCSALMGGRKVMSISRLKVQKVIPGPPALTLVPAELVRIRGEAAQIVC
			SASSVDVNFDVFLQHNNTKLAIPQQSDFHNNRYQKVLTINLDQVDFQHAGNYSCVASNVQGKHSTSMFFRVVESAYINLSSEQNLIQEVTVGEGLNLKVMVEAYPGLQG	
			FNWTYLGPFSDHQPEPKLANATTKDTYRHTFTLSLPRLKPSEAGRYSFLARNPQGWRALTFELTLRYPPEVSVIWTFINGSGTLCAASVYPQPNVTWLKDGTPVDSKIQNTSFHTDRCDFAQ	
			VLQVWDDPYPEVLSQEPFHKVTVQSLLTVETLEHNQTYECRAHNSVGSGSWAFIPISAEAHTWPDDEFLFTPVVVACMSIMALLLLLLLLYKYKQKPKYQVRWKIIESYEG	
			NSYTFIDPTQLPYNEKWEFPRNNLQFGKTLGAGAFGKVVEATAFGLGKEDAVLKVAVKMLKSTAHADEKEALMSELKIMSHLGQHENIVNLLGACTHGGPVLVITEYCCYG	
			DLLNFLRRKRDAFAALGPSLSPGQDPEGGVDYKNIHLEKKYVPRDGSSQGVDSTVLVEMRPVSTSMDDSFSEQDLDKEDGRPLEIRDLLHFSSQVAQGMAFLASKNCIHRDVA	
			ARNVLLTNGHVAKIGDFGLARDIMNDSNYIVKGNARLPVKWMAPESIFDCVYTVQSDVWSYGILLWEIFSLGLNPYPGILVNSKFYKLVKDGYQMAQPAFAPKNIYSIMQA	
			CWALEPTHRPTFQQICSFLQEQAQEDRRERDYTNLPSSSRSGGSGSSSSELEEESSSEHLTCCEGGDIAQPLLQPNNYQFC	

【図６２－１】

腫瘍壊死因子受容体ファミリー	UniProt ID	RefSeq アクセッション	アミノ酸配列
TNFRI（腫瘍壊死因子受容体1/TNFRSF1A）	P19438	NP_001056.1	MGLSTVPDLLPLVLLELLVGIYPSGVIGLVPHLGDREKRDSVCPQGKYIHPQNNSICCTKCHKGTYLYNDCPGPGQDTDCRECESGSFTASENHLRHCLSCSKCRKEMGQVEI
			SSCTVDRDTVCGCRKNQYRHYWSENLFQCFNCSLCLNGTVHLSCQEKQNTVCTCHAGFFLRENECVSCSNCKKSLECTKLCLPQIENVKGTEDSGTTVLLPLVIFFGLCLLSLL
			FIGLAMYRYQRWKSKLYSNVCGKSTPEKEGELEGTTTKPLAPNPSFSPTPGFTPTLGFSPVPSSTFTSSSTYTPGDCPNFAAPRREVAPPYQGADPILATALASDPIPNPLQKWED
			SAHKPQSLDTDDPATLYAVVENVPPLRWKEFVRRLGLSDHEIDRLELQNGRCLREAQYSMLATWRRRTPRREATIELLGRVLRDMDLLGCLEDIEEALCGPAALPPAPSLLR
TNFRII（腫瘍壊死因子受容体2/TNFRSF1B）	P20333	NP_001057.1	MAPVAVWAALAVGLELWAAAHALPAQVAFTPYAPEPGSTCRLREYYDQTAQMCCSKCSPGQHAKVFCTKTSDTVCDSCEDSTYTQLWNWVPECLSCGSRCSSDQVETQ
			ACTREQNRICTCRPGWYCALSKQEGCRLCAPLRKCRPGFGVARPGTETSDVVCKPCAPGTFSNTTSSTDICRPHQICNVVAIPGNASMDAVCTSTSPTRSMAPGAVHLPQP
			VSTRSQHTQPTPEPSTAPSTSFLLPMGPSPPAEGSTGDFALPVGLIVGVTALGLLIIGVVNCVIMTQVKKKPLCLQREAKVPHLPADKARGTQGPEQQHLLITAPSSSSSSLESS
			ASALDRRAPTRNQPQAPGVEASGAGEARASTGSSDSSPGGHGTQVNVTCIVNVCSSSDHSSQCSSQASSTMGDTDSSPSESPKDEQVPFSKEECAPRSQLETPETLLGSTEE
			KPLPLGVPDAGMKPS
リンホトキシンβ受容体/TNFRSF3	P36941	NP_001275791	MEATGGLAAGLLVVPPVASFGNCTRDQDRKEYYEPQHRICCSRCPPGTYVSAKCSRIRDTVCATCAENSYNEHWNYLTICLQLCRPCDPVMGLEEIAPCTSKRKTCLEPQMGHF
		6.1	CAAWALECTHCELLSDICPPGTEAELKDSVGKGNNHTCVPCKAGHFQNTSSPSAQCQPHTRCENQGLVEAAPGTADSDTICENPLEPPEMSGTMILMLAVLFLLLFLLLA
			TVFSCIWKSHPSLCRKLGSLLKRRPQGEGPMPVAGSWEPPKAHPFPDLVQPLPISGDVSPVSTGLPAAPVLEAGVPQQCQSPLDLTREPQLEPGEQSQVAHGTNGIHVTG
			GSNTITGENTFYAGPVGLGPPGPGDLPATPEPPPPPEEGGDPQPPGGLPTPHQEDGKAWHLAETIEHGGATPSNRGPRNQIFTHD
CD40 / TNFRSF5	P43489	NP_003318.1	MCVGARRLGRGPCAALLLLGLGLSTVTGLHCVGDTYPSNDRCCHECRPGNGMVSRCSRSQNTVCRPCGPGFYNDVVSSKPCKPCTWCNLRSGSERKQLCTATQDTVCRC
			RAGTQPLDSYKPGVDCAPCPPGHFSPGDNQACKPWTNCTLAGKRTLQPASNSDAICEDRDPPATQPQETAWPRTSQGPSTRPVEVPGGRAVAAI
			LGLGLVLGLLGPLAILALYLLRRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI
CD40 / TNFRSF5	P25942	NP_001241.1	MVRLPLQCVLWGCLLTAVHPEPPTACREKQYLINSQCCSLCQPGQKLVSDCTEFTETECLPCGESEFLDTWNRETHCHQHKYCDPNLGLRVQQKGTSETDTICTCEEGWHC
			TSEACESCVLHRSCSPGFGVKQIATGVSDTICEPCPVGFFSNVSSAFEKCHPWTSCETKDLVVQQAGTNKTDVVCGPQDRLRALVVIPIFGILFAILVVVFVKKVAKKPTNKAP
			HPKQEPQEINFPDDLPGSNTAAPVQETLHGCQPVTQEDGKESRSVQERQ

【図６２－２】

Fas / TNFRSF6	P25445	NP_000034.1	MLGIWTLLPLVTSVARLSSKSVNAQVTDINSKGLELRKTVTTVETQNLEGLHHDGQFCHKPCPPGERKARDCTVNGDEPDCVPCQEGKEYTDKAHFSSKCRRCRLCDEGH			
デコイ受容体3 / TNFRSF6B	O95407	NP_003814.1	MRALEPGLSLLCLVLALPLPVPAFPAVRGIVAETPTYPWRDAETGERLVCACQPPGTFVQRPCRRDSPTTCGPCPPRHYTQFWNYLERCNVCNVLCGEREEEARACHATHNR			
CD27 / TNFRSF7	P26842	NP_001233.1	MARPHPWWLCVGTLVGLSATPAPKSCPERHYWAQGKLCCQMCEPGTFLVRDCDQHRKAAQCDPCIPGVSFSPDHHTRPHCESCRHCNSGLLVRNCTITANAECACRN			
CD30 / TNFRSF8	P28908	NP_001234.3	MRVLLAALGLLFLGALRAFPQDRPFEDTCHGNPSHYYDKAVRRCCYRCPMGLIPTDQCQPDPTECRACGEFPDVTLDEKDRCTACVTCSRDDLVEKTPCAWNSSRVECRP			
4-1BB / TNFRSF9	Q07011	NP_001552.2	MGNSCYNIVATLLLVLNFERTRSLQDPCSNCPAGTFCDNNRNQICSPCPPNSFSSAGGQRTCDICRQCKGVFRTRKESSTSNAECDCTPGFHCLGAGCSMCEQDCKQGQ			
DR4 (細胞死受容体4 / TNFRSF10A)	O00220	NP_003833.3	MAPPARVHLGAFALVTPAPGSAASGTEAAAATPSKVWGSSAGRIEPRGGGRGALPTSMGQHGPSARARAGRAPGPRPAREASPARLPVHVTPEVVSVLQQVPSSAA			
DR5 (細胞死受容体5 / TNFRSF10B)	O14763	NP_003833.4	MEQRGQNAPAASGARARHVGPGPREAGRAARPGPRVPKTLVLVVAAVLLVSAESALITQQDLAPQQRAAPQQKRSPSEGLCPPGHHISEDGRDCISCKYGQDYSTHWND			
デコイ受容体1 / TNFRSF10C	O14798	NP_003822.2	MARRPKTLKFVVVVAVLLPVLAYSATTAQRQEVPQQTVAPQQQRHSFKGEECPAGSHRSEHTGACNPCTEGVDYTNASNNEPSCFPCTVCKSDQQHKSSCTMTRDTVCQ			
デコイ受容体2 / TNFRSF10D	Q9UBN6	NP_003831.2	MGLWGGVPTASSARAGRYPGARTASGTRPWVLLDPKLAFVPVFVHAVVLPVRVDSATIPRQDEVPQQTVAPQQQRSQEEECPAGSHRSEYTGACNPCTEGVDYTIAJNN			
RANK (NF-κB活性化受容体 / TNFRSF11A)	Q9Y6Q6	NP_003830.1 8.1	MERVQPLEENVGNAARPRFERNKLLLVASVIQGLGLLLCFTYICLHFSGLRQIRSLERCDFRDQHKEQFYDSILHDCIECGSCSSDQVECTKVSACNHTRDRKCVPR			
OPG (オステオプロテゲリン / TNFRSF11B)	O00300	NP_002537.3	MNNLLCCALVFLDISIKWTTQETFPPKYLHYDEETSHQLLCDKCPPGTYLKQHCTAKWKTVCAPCPDHYYTDSWHTSDECLYKCSPVCKELQYVKQECNRTHNRVCECEKGR			
DR3 (細胞死受容体3 / TNFRSF25)	Q93038	NP_001034753.1	MEQRPPGCAAVAAALLVLLGARAQGGTRSPRCDKAGDFHKIGLFCCRGCPAGHYLKAPCTEPQGNSTLVICPQDTFLAWENHNHSEGARCAQCDEQASQVALENCSA			
TWEAK 受容体 / TNFRSF12A	Q9NP84	NP_057723.1	MARGSLRRLLRLLVLGLWLALLRSVAGEQAPQTAPCSRGSSWSADLDKCMDCASCRARPHSDFCLGCAAAPPAQFRLLWPILGGALSLTVIGLLSGFLVVWVRRCRRREKFFT			
TACI / TNFRSF13B	O14836	NP_036584.1	MSGLGRSPRGGRSRVDQQERFPQGLWTGVAMRSCPEEQQVWDPLLGTCMSCKTICNHQSQRTCAAFCRSLSCRKEQGKEYDHLLRDCISCASICGHPKQLAYFCENRLRS			

【図６２－３】

【図６２－４】

BAFF-R (BAFF受容体 / TNFRSF13C)	Q96RI3	NP_443177.1	MRRGPRSLRGRDAPAPTRCVPAECFDLLVRHCVACGLLRTPRPKPAGASRAPETALQPQESVDAGAGEAALPLGLLFGAPALLGLAVLAVLVGLVSVRRRQRLRLGSA			
HVEM (ヘルペスウイルス侵入メディエーター / TNFRSF14)	Q92956	NP_003811.2	MEPPGDWGPPPWRSTPKTDWLRLVLTLFGAPCVAPALPSCKEDEYPVGSECCPKCSPGYRVKEACGETGTVCEPCPPGTYAHLNGLSKCLDQCDMCDPAMGLRASRNC			
神経成長因子受容体 / TNFRSF16	P08138	NP_002498.1	MGAGATGRAMDGPRLLLLLLGVSLGGAKEACPTGLYTHSGECCKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRC			
BCMA (B細胞成熟抗原 / TNFRSF17)	Q02223	NP_001183.2	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNAILWTCLGLSLIISLAVFVLMFLLRKINSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKSRTGDEIIL			
GITR (グルココルチコイド誘導TNF受容体 / TNFRSF18)	Q9Y5U5	NP_004186.1	MAQHGAWGAFRALCGLLALLSLGQRPTGGPGCGPGRGLLGTGTDARCCRVHTTRCCRDYPGEECSSEWDCMCVQPEFHCGDPCCTTCRHHPCPPGQGVQSQGKFS			
TNF受容体 / TNFRSF19)	Q9NS68	NP_001019138	MALWVLLEQEKTRFTTLVLLGVNSCKVTCESGDCRQQEFRDSRGNCVPCNQCGPGIELSKECGFGVGEDAQCVTCRLHRKEDWSGFQKCKPCLDCAVVNAFQIANCSATS			
NK インデューサー / TNFRSF19)	7.1		DAIGCDLCPGPYKRTKLVGFQDMIECVPCGDPPPPEPHCASKVNLVKIAASTASSPRDTALAAVICSALATVLLALLILVICIKRDFMEKPKSVSKSDQDIQVNGSELSFCDFRP			
RELT / TNFRSF19L	Q96S24	NP_116260.2	MKPSLLCPLSCFLMLLPWPLATLSTTLWQCPPGEEPDLDPGQGTLCRPCPPGTFSAIWGSSPCQPHARCSLWRRLEAQVGAVATRDTLCGDCVPGWFGPMGVPRVPVP			
			CDPCSWAPRLSTHGCDIPVAGRAGSSGGPTRCPGNGTRAGPGPEFTAAQYAAVVPVFCLMGLLGLLVCNLLMKRKGYHCTAHKFVGPGPGGGGSGIIPAYNRT			
			EDAANEDTGVLVRLTEKENAAAALEELKEYHSKQLVQTSHRPVSKLPPAPPNVPHICPHRHHLHTVQGLASLSGPCCSKGKWVPEVLLSPEAVAATTPVPGLLPNPTRVP			
			KAGAKAAGRQGEITLSVYGRFNVARPEQPTSSWVSEWKTTFEAGPSWVGDLPDSPQPGLPPEQQALLGSGGSGRTKWLVPPAENVAEENRVVVPALSESNLVI			
DR6 (細胞死受容体6 / TNFRSF21)	Q75509	NP_055267.1	MGTSPSSTALASCSRIARTATMTAGSLLLGFLSTTFAQPEQKASNLIGTYRHVDRATGQVITCDKCPAGTYVSEHCTNTSLRVCSCPVGTFTRHENGIEKCHDCSQPCP			
			WPMMEWLPCALTDRECTCPPGMFCDLMATCAPHTVCPVGWDVRKGKTETEDVRCKQCARGTFSDVPSSVMKCKAYTDCLSQNLVVIKPGTKETDNVCGTSPSPSSTSPSP			
			GTAIPPRPEHNVTHEVPSSTYVPKGMNNSTESNSSNSAVRPKVLSSIQEGTVPDNTSSARGKEDVNITLPNLQVNHQQSGPHHRHIKKLIPSDKEDSAQIGHTPPSFQKE			
			QNLHKHFDNFHLPWAINVLILLVVVVCSIRKSSRTLKKGPRQDPSAVCEKAGLKKSMTPTQNREKMYPCNGHGIKLKVAAQVGSQWKNTQFELCNASERPEVAAFSN			
			GYTADHERAYAALQHWTMTGPESAGLKDLSALRQHRRNDVEERGLGMEDTTQLETDKLAIPAEPSFLSPSFSPNHAKLENSALLTVPSPSQDLNKGFFVDKSPLLRCDSTS			
			SGSSALSRNGSFITKEKKDTVLRQVRLDPCDLQPIFDDNLHFINPEEIRVEEPIQAEDKLDRLFEIGNVSQGESASQTLDSGVSHLPDLL			
TNFRSF22	Q9EBR2	NP_001278807	MFGFCSLVSSISRWFLVMRWLLLLLLLLNLPLQVKEAMELHSFKCPAGETWVSKDVCCNMCSAGTFVKAPCEPTHTDGQCECEHCPGTTFTKDNVTLDACLLSTCKDQDEMV			
	4.1		ADCSATSDPKCQQCTTGLYYYDPKKPEESCRPCTKCPQGIPVIQECNSTAMTVCSSVSANPRNRLPILLSPSVLIVSVVVFRIIRR			

【図６２－５】

【図６２－６】

TNFRSF23	Q9H1R3	NP_077252.2			MVTFSHVSSLSHWFLLLLNLLPVIFAMPESYSPNCPDGEYCSQNDVCCKTCPSGTFVKAPCIKRHTQCGCEKCHFGTFTGKDNGLHDCELLSTCDKDQNKVADCSATSD
エクシスプランン02 アイソフォーム受容体/TNFRSF23	Q9H4V5	NP_001186861 6.1			RMDCQENEYWDQWGRCVTCQRCGPQGQELSKDCGVGEGSDDAYCTACPPRRYSSSWGHRCCSCITCAVRKVQQVNCTATSNAVCGDCLPRFYRKTRGGLQDQECPCT
エクシスプランン1 膜方極受容体	Q9UNE0	NP_071731.1			MAHVGDCTQTPWLPVLVVSLMCSARAEPSNCGENEYWNQTTGLCQECPPCGPFGEEPPCSKGGYGTKDEDYSGVPCPAERGSKGGYQICRRHKDQCEGFFRATVLTPGDMEN PGKSVEAQVSKDEEEKEAPDNVVMFSEKDEFEKLITATPAKPTKSENDAGSENECQLLSKVDSDDEPAPDKQGSPELCLSLVHLARECSATSNKSAGIQSRRKKLDLNVANVCG VVEGLSPTELPDGLEKTSRMVLSSTPVNSEKAAVKTNVRHLAESFGLKRDEIGGAMTDGNMQLPDRISTASVSPELLTKLVQIERLDAVESLICADILEMVAGVVPPASQPHAAS

【図６３－１】

ケモカイン受容体	UniProt ID	RefSeq アクセッション	アミノ酸配列
CCR1	P32246	NP_001286.1	METPNTTEDYDTTTEFDYGDATPCQKVNERAFGAQLLPPLVSLVFVIGLVGNILVVLVLVQYKRLKNMTSYLLNLAISDLLFLTLPFWIDYKLKDDWVFGDAMCKLLSGFYYT GLYSEIFFILLTIDRYLAIVHAVFALRARTVTFGVITSIIIWAVAVFASVPGIIFTKCQKEDSVYVCGPYFPRGWNNFHTIMRNILGLVLPLLIMVICYGIIKELLGRPNEKKSK AVRLIFVIMIIFLVCWTPYNLTLLDSVFQDFLFTHECEQSRHLDLAVQVTEVIAFTHCCVNPVIYAFVGERFRKYLRQLFHRRVAVHLVKWLDPFLSVDRLENQSSTSPSTGEHELSA GF
CCR2	P41597	NP_001111651 3.2	METPNSTTEDYDDVTPFCDYTFPSVLIPAGHGSVILVTLLGLVFNGLVVVIFVKCNSLKTVTNIFILNLAVSDLLFLITLPFWAHSAANEWVFGNAMCKLF TGLYHIGYFGGIFFILLTIDRYLAIVHAVFALKARTVTFGVVTSVITWVVAVFASVPGIIFTKCQKEDSVYVCGPYFPRGWNNFHTIMRNILGLVLPLLIMVICYSGILKTLLRCRN EKKKHRAVRVIFTIMIVYFLFWTPYNIVLLNTFQEFFGLSNCESTSQLDQATQVTETLGMTHCCINPIIYAFVGEKFRSLFHIALGCRIAPLQKPVCGGPGVRPGKNVKVTTQG LLDGRGKGKSIGRAPEASLQDKEGA
CCR3	P51677	NP_001828.1	MTTSLDTVETFGTTSYYDDVGLLCEKADTRALMACAPPLYSLVFTVGLLGNVVVVMILKYRRLRIMTNIYLLNLAISDLLFLVTLPFWIHYVRGHNWVFGHGMCKLLSGFY HTGLYSEIFFILLTIDRYLAIVHAVFALRARTVTFGVITSVITWGLAVLAALPEFIFYETEELFEETLCSALYPEDTVYSWRHFHTLRMTIFGLVLPLLVMAICYTGIIKTLLRCPSKKK YKAIRLIFVIMAVFFIFWTPYNVALLSSYQSLIFGNDCERSKHLDLVMLVTEVIAYSHCCVNPVIYAFVGERFRKYLRIFFHRHLLMHLGRYIPFLPSEKLERTSSVSPSTAEPELS LVF
CCR4	P51679	NP_005499.1	MNPTDIADTTLDESIYSNYYLYESIPKPCTKEGIKAFGEIFLPPLYSLVFVFGLLGNSVVVLVILYKYRRLRSMTDVYLLNLAISDLLFVFSLPFWGYYAADQWVFGLGLCKMISW MYLVGFYSGIFFVMLMSIDRYLAIVHAVFSLRARTLTYGVITSLATWSVAVFASLPGFLFSTCYTERNHTYCKTKYSLNSTTWKVLSSLEINLLGLVIPLGIMLFCYSMIRTLFCYSMIRTLDHCK INERKNRAVKMIFAVVVVCFLGFWTPYNIVLFLETLVELEVLQDCTFERYLDYAIQVTETLAFVHCCLNPIIYFFLGEKFRKYILQLFKTCRGLFVLCQQYCGLLQIYSADTPSSSTGTST MDHHDLHDAL
CCR5	P51681	NP_000570.1	MDYQVSSPVYDINYYTSEPCQKINVKQIAARLLPPLYSLVFIFGFVGNMLVILILINCKRLKSMTDIYLLNLAISDLLFLLTVPFWAHYAAAQWDFGNTMCQLLTGLYFIGFFSGIF FILLTIDRYLAVVHAVFALKARTVTFGVVTSVITWVVAVFASLPGIIFTRSQKEGLHYTCSSHFPYSQYQFWKNFQTLKIVILGLVLPLLVMVICYSGILKTLLRCRNEKKRHRAVR LIFTIMIVYFLFWAPYNIVLLMTFQEFFGLNNCSSSNRLDQAMQVTETLGMTHCCINPIIYAFVGEKFRNYLLVFFQKHIAKRFCKCCSIFQQEAPERASSVYTRSTGEQEISVGL
CCR6	P51684	NP_004358.2	MSGESIWNFSDVFDSSEDFFVSVNTSYYSVDSEMLLCSLQEVRQFSRLFVPIAYSLICVFGLLGNILVVITFAFYKKARSMTDVYLLNMAIADILFVLTLPFWAVSHATGAWVFS NATCKLLKGIYAINFNCGMLLLTCIDRYIAIVQATKSFRLRSRTLPRSKIICLVVWGLSVIISSSTFVFNQKYNTDGSDVCEPKYQTVSEPIRWKLLMLGLELLFGFFIPLMFMI FCYTFIKTLLQAQNSKRHKAIRVIIAVVVLFLACQIPHNMVLLVTAANLGMMNRSCQSERLMGAYKVTVTEVLAFLHCCLNPVLYAFIGQKFRNYFLKLLKDLWCVRRKYKSSGF

【図６３－２】

CCR7	P32248	NP_001228864.1 3.1			IWTSIICFVGLLGNGLVVLTIVFFKRLRTVTDTYLLNLAVADLFLITLPFWAYSAASWVFGVHFCKLIFAMYKVSFFSGMLLLLCISIDRYVAIVQAVSAHRHRARVLLISKLSCV GIWVLATVVLSPELLYSDLQRSSSKEQAMRCSLITEHVEAFITIQVAQMVIGFLVPLLAMSFCYLVIRTLLQARNFERNKAIKVIIAVVVVFIVFQLPYNGVVLAQTVANFNITSSTC ELSKQLNIAYDVTYSLACVRCCVNPFLYAFIGVKFRNDLFKLFKDLGCLSQEQLRQWSSCRHIRRSSMSVEAETTTTFSP
CCR8	P51685	NP_005192.1			MDYTLDLSVTTVTDYYVPDIFSSPCDAELIQTNGKLLAVFCLLFVFSLLGNSLVILVLCKNLRSITDVYLLNLALSDLLFVFSFPFQTYYLLDQWVFGTVMCKVVSGFYYIGFF SSMFFITLMSVDRYLAVVHAVFALKVRTIRMGTTLCLAVWLTAIMAATIPLLVFYQVAFQEKKKHLSPFQQSKSQQFNFSLIHLQLKRCQNHN KTKAIRLVLVVVASLIFWVPFNVVLFLTSLHSMHLDGCSISKQLTYATHVTEIISFTHCCVNPVIYAFVGEKFKKHLSEIFQKSCSQIFNYLGRQMPRESCEKSSSCQQPHSRSSS LYDYIL
CCR9	P51686	NP_001242329.1 8.1			MADDYGSESTSSMEDYVNFNFTDFYCEKNNVRQFASHFLPPLYWLVFVIGALGNSLVILVVYWCTRVKTMTDMFLLNLAIADLLFLVTLPFWAIAADQWKFQTFMCKVV NSMYKMNFFSCVLLIMCISVDRYIAIAQAMRAHTWRERSLYSKMVCFTIWVLAAALCPELYSQIKEESGIAICTLVWPSQESTKIFSAVFLIKVILGFLIPVLVIACCYTIIIH TLQAKKSSKHKALKVTITVLTVFVLSQFPYNCILLVQTIDAFVAWFSNCAVSTNIDICFQVTQTIAFFHSCLNPVLYVFVGERFRRDLVKTLKNLGCISQAQWVSFTRRGSSIKLS SWLLETTSGALSL
CCR10	P46092	NP_057686.2			MGTEATEQQSWGHYSGDEEDAYSAEPLELCYKADVLGAGNGLVATFLAARRAARSPTSAHFLIQLALADLLLALTLPFAAAGALQGWSLGSAT CGRTSGLIYSASFHAGFLFLACIGADRYVAIARALPAGPRPSTPGRAHLISVIIVWLISLLLALPALLFSQDGQRDGRQCRLIFPEGLTQTVKGASAVAQVALGFALPLGIMVAVC YALLGRTLLAARGPERRRAIRVVVAVVAAFVVCQLPWSLAILIDATDLLAARERCSPASKRKDVALLVTSGLAIARCGLNPVLYAFLGLRFRQDLRRLLRGGSCPSGPQPRRGC PRRPRLSSCSAPETTHSLSVDN
CXCR1 (IL8Ra)	P25024	NP_000626.1			MSNITDPQMWDFDDLNFTGMPPADEDYSPCMLETETLNKYVVIIAYALVFLLSLLGNSLVMLVILYSRVGRSVTDVYLLNLALADLLFALTLPIWAASKVNGWIFGTFLCKVV SLIKEVNFYSGILLACICVDRYLAIVHATRTLTQKRHLVKFVCLGCWGLSMNLSLPFFLFRQAYHPNNSSPVCYEVLGNDTAKWRMVLRILPHTFGFIVPLFVMLICYGFTLHT LFKAHVKSQKHRAMRVIFAVVVLFLLCWLPYNLVLLADTLMRTQVIQESCERRNNIGRALDATETLGFLHSCLNPIIYAFIGQNFRHGFLKILMASHGLVSKEFLARHVTSTSSS LNVSSNL
CXCR2 (IL8Rb)	P25025	NP_001116177.1 0.1			MEDFNMESDSFEDFWKGEDLSNYSYSSTLPPFLLDAAPCEPESLEINKYFVVIIYALVFLLSLLGNSLVMLVILYSRVGRSVTDVYLLNLALADLLFALTLPIWAASKVNGWIFGT FLCKVVSLLKEVNFYSGILLACIGVDRYLAIVHATRTLTQKRYLVKFCLSIWGLSLLLALPVLLFRRTVYSSNVSPACYEDMGNNTANWRMLLRILPQGFGFVVPLLIMLICYGFT LRTLFKAHMGQKHRAMRVIFAVVVLFLLCWLPYNLVLLADTLMRTQVIQETCERRNHIDRALDATETLGILHSCLNPIVYAFIGQKFRNHGLLKILAKYGLSKDSLPKDSRPSFVGS SSGHTSTTL

【図６３－３】

CXCR3	P49682	NP_001333626.1 9.1			MELRKVGPGRLAGTVIGGGAADSKSQTKDSITKFEFLGLTAPSSRPPPSQVSDHQALNDAEVLALLENVSSSYDYGENESDSCCTSPPCPQDFSLNFDRAFLPALYSLLFLLGL LGNGAVAAAVLLSRRTAASSTDTFLLHLAVADTLLVLTLPLWATDAAVQWVFSGGLCKVAGALFNINFYAGALLACISFDRYRLIVHATQLYRRGPPARVTLTCLAVWGLCILLS LPDFIFLSAHHDERLNATHCQYNFPQVGRTALRVLQLVAGFLLPLLVMAYCYAHILAVLLVSRGDRQRLRAMRLVFAIVMVFFLFWTPYHLVVLVDILMDLGALARNCGRES RVDVAKSVTSGLGYMNCCLNPLLYAFVGVKFREHLMHVALKFGTKAPGATRETVQVEFSTEGAEKSVSGL
CXCR4	P61073	NP_001008540.1 0.1			MSIPIPLLQIYTSDNYTEEMGSGDYDSMKEPCFREENANFNKIFLPTIYSIIFLTGIVGNGLVILVMGYQKKLRSMTDKYRLHLSVADLLFVITLPFWAVDAVANWYFGNFLCK AVHVIYTVNLYSSVLILAFISLDRYLAIVHATNSQRPRKLLAEKVVYVGVWIPALLLTIPDFIFANVSEADDRYICDRFYPNDLWVVVFQFQHIMVGLILPGVLILSCYCIIISKLSHS KGHQKRKALKTTVILILAFFACWLPYYIGISIDSFILLEIIKQGCEFENTVHKWISITEALAFFHCCLNPILYAFLGAKFKTSAQHALTSVSRGSSLKILSKGKRGGHSSVSTESESSSF HSS
CXCR5	P32302	NP_001707.1			MNYPLTLEMDLENLEDLFWELDRLDNYNDTSLVENHLCPATEGPLMASFKAVFVPVAYSLIFLLGVIGNVLVVLVLFHKTRSTFETFLFHLAVADLLLVFILPFAVAESVTG AWVLGTFLCDTVIALHKVNFYCSSLLACLAVDRYLAIVHAVYAKRHMRRLLSIHITCGTIWLVGFLALFPLVVSQHEKMPPLDATQCTILEDKAKWYVAGFVLE FMVLVMGWCVVGVWHRLRQAQRRPQRQKAVRVAILVTSIFFLCWSPYHVFILVEALGSTSHSTAALSSYYFCIALGYTNSSLNPVLYAFVGEKFRSDLSRLLTKLGCTGPASLWCRFDSIRSYSASAQVSGDHPDKAAEGLARACPPDMPVDSFCSPSIASESPLEDKSCVSVASSFKMDYLETPMMSDPNPFDHVDHGYQVCIENSMTLDSFVSMD DALLL

【図６４】

TGFβ受容体	UniProt ID	RefSeq アクセッション	アミノ酸配列
トランスフォーミング増殖因子-β受容体1型 (TGFBR1 (ALK5)	P36897	NP_004603.1	MEAVVAAPRPRLLLVLAAAAAAAALPGATALQCFCHLCTKDNFTCVTDGLCFVSVTETTDKVIHNSMCIAEIDLIPRDRPFVCAPSSKTGSVTTTYCCNQDHCNKIELPTT VKSSPGLGPVELAAVIAGPVCFVCISLMLMVYICHNRTVIHHRVPNEEDPSLDRPFISEGTTLKDLIYDMTTSGSGSGLPLLVQRTIARTIVLQESIGKGRFGEVWRGKWRGEE VAVKIFSSREERSWFREAEIYQTVMLRHENILGFIAADMKGTGSWTQLYLITDYHENGSLFDFLKCATLDTRALLKLAYSAVSGLCHLHTEIFGTQGKPAIAHRDLKSKNI VKKNGTCCIADLGLAVRHDSATDTIDIAPNHRVGTKRYMAPEVLDDSINMKHFESFKRADIYAMGLVFWEIARRCSIGGIHEDYQLPYYDLVPSDPSVEEMRKVVCEQKLRP NIPNRWQSCEALRVMAKIMRECWYANGAARLTALRIKKTLSQLSQQEGIKM
トランスフォーミング増殖因子β受容体II型 (TGFBR2 (MFS2))	P37173	NP_003233.4	MGRGLLRGLWPLHIVLWTRIASTIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYH DFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDLLLVIFQVTGISLLPPLGVAISVIIIFYCYRVNRQQKLSSTWETGKTRKLMEFSEHCAIILEDDRSDISST CANNINHNTELLPIELDTLVGKGRFAEVYKAKLKQNTSEQEFETVAVKIFPYEEYASWKTEKDIFSDINLKHENILQFLTAEERKTELGKQYWLITAFHAKGNLQEYLTRHVISWE DLRKLGSSLARGIAHLHSDHTPCGRPKMPIVHRDLKSSNILVKNDLTCCLCDFGLSLRLDPTLSVDDLANSGQVGTARYMAPEVLESRMNLENVESFKQTDVYSMALVLWE MTSRCNAVGEVKDYEPPFGSKVREHPCVESMKDNVLRDRGRPEIPSFWLNHQGIQMVCETLTECWDHDPEARLTAQCVAERFSELEHLDRLSGRSCSEEKIPEDGSLNTTK
トランスフォーミング増殖因子β受容体III型 (TGFBR3 (β-グリカン))	Q03167	NP_003234.2	MTSHVNVAIFALVSSCLATAGPETPQALCELSPVSASHPVQALNESTYVSCGASRGTTGLPQEVFNVLNLRTAGGQPCQLQRETVTLHLNPRSVVHHHKSVVFLLNQFRSPLVV HLKTERLATGVSRLFLVSEGSVVQFSSANNSLTAETEERNFPHGNEHLLNVAARKTVKVGETDQVFPPKCNIGMNFLSLNYLAETQPKHPLQTTLVKREIPGKHIPLQATDLGFSEPRSMTMTKSIRDDIPSTQGNLVVEADNGTSFTELAGRNITVKKGSLVIVNAKNKSFCRRAIELTHSLGVSEELQNKLEDVVDRNLLGKQL GEGEFSSVMEGNLKQEDGTSLKVAVKTMKLDNSSQREIEEFLSEAACMKDFSHPNVIPLLGVCIEMSSQGIPKPMVILPFMKYGDLHTYLLYSRLETGPKHIPLQTLLKFMVDIALGME YLSNRNFLHRDLAARNCMLNDDMTVCVADFGLSKKIYSGDYYRQGRIAKMPVKWIAIESLADRVYTSKSDVWAFGVTMWEIATRGMTPYPGVQNHEMYDYLLHGHRLKQ PEDCLDELYEIMYSCWRTDPLDRPTFSVLRLQLEKLLESLPDVRNQADVIYVNTQLLESSEGLAQGSTLAPVDLNMDDPDSIASCTPRAASVVTAEVHDSKPHEGRYILNGGSEEWED LTSAPSAAVTAERNSVLPGSRLVRNGVSWSHSSMLPLGSSLPDELLFADDSSEGSEVLM LMTT3 NP_001073903 A0A0A0MQW5 MRRDVLWICNVCVCVTAMETRHLHIPALDKMQPAPGALLLAAVASGCLASPAPPDGFAILGRAPLQAPYAVAVDGSGLLAFPLLLTCLCCKRSGVGFKEFENPEGEDCSGEITTPPAE ETSSSQSIPDVVILPLAEVSLPMPAPQPDHSHDTMTPGLISLRGHLSVLQEGSGGVFGFSDYTPAQVVVKCLRASAGPAEQRSFKEAQPYSGLQHPNVLQCLGLCVETLPFLL MEFCQLGDLKRYLRAQRPPEGLSPELPPRDLRTLQRMGLEIARGLAHLHSHNYVHSDLAARNCLLTSDLTVRIGDVGLAMSKNVYEDVYLPEAVLPFRWMAAPELLEGSLEGTFTVQS DQGRESNIVSLGVTLWELFTFGAQPYPHLSDEEVLAFVVRQLRMPVVLARPRLKLPYADTVWTDLLQSCWRPPADRPSAEDILQQLTVLLSGRPPRPPPPPPPMDQGPFPWVPFPAH SAPPRGTLSSPPLLDGFPGADPDDVLVTESSRGLNLECLMERAGRGGAPAWQPASAPPAPHANPSNPVEALSTPSVLPVSARSPSGSTLTSAPGVSPVDSRGSPRRGPIDCP LCSEGGAGSCLPLRGDAVAGNVGGGPAPLGCPHPPEDDSSSARERGSLADLPMAPPASAPPELFDLPLMGAAAPQTPGRGPPPPPPPPRAPADPAASPDPPSAVASPGSGLS SPGPKPGSDSGYETFTPSPSGHAPEEGSVPRRAAPPPPDPQPGPLPEPRESPTFVVQYSTEQLMSLSRDEVDTRNLLGEKGATARETGPRKAGHGPGNWEK UPGLNRDGPYVLGNGKQAPSLSPINGVDTVLENGDQRAPGEEEAAENGALGSPPEEEEVLENGELRSPEAGEKVLVNVGGLTPPREEKALENGLRSPEAGEKVLVNVGGLTPPRNT EBPPETGPWNRAPDPGPWEETPESVPGPAPTGESPAEVSEPAPQSVASGSRDLQDGSGPDPRFKRGPPVAPPEGPPGASGDTAGLGSGPAPNGVGTGTAPGGGPG SSVDAKAGWVDNTPGPPPPPPPEPAQPRRLEPAPEGPPGASGDTAGLGSGPAPNGVGTGTAPGGGPG PGPGPRRPPWEGADAGAAGPGEAGGAGPAEEDGEDEDEEDEEEAAPGAAGPRGPGRAPAAPPVPVVSSADADAARPLRGLLKSPRGADPPDSELERNKMVSFH GDVTVVLPDQETPTNELSVQDAPPEGDTDPSTPPAPFTPPHPATPGDSGPGPSNDSGPGGSFEVAEDPLLPPPGPPLCSPHSVSYSPALETPGPPAAPDDAPPAGPVEN

【図６５－０１】

【図６５－０２】

| ESFR | NP_001275634 | P07333 | MGPGVLLLLVATAWHGQGIPVIEPSVPELVVKPGATVTLRCVGNGVEWDGPPSPHWTLYSDGSSILSTNNATFQNTGTYRCTEPGDPLGGSAAIHLVVKDPARPWNVLAQE VVVFEDQDALLPCLITDPVLEAGVSLVPRHGRPIMWKFVSDRVLRVLNLTQNHSQSGFYWCRLEVQDVPGPPALTLVPAELVRRGFEAADIVCSASVDV NFDVFLCHNNTKLAIPQQSDFHNNRYQKVLTLNLDQVDFQHAGNYSCVASNVQGKHSTSMFFRVVESAYLNLSSEQNLIQEVTVGEGLNLKVMVEAYPGLKGFNWTYLGPFSD HQPEPKLANATKTDTYRHTFTLSLPRLKPSEAGRYSFLARNPQGWRALTFELTLRYPPEVSVIWTFINGSGTLACLDTIFPSVNDGTKEWVLNVTHLVQDAALGSYVCLAKNAVGQDDSPVFVSV QEPFHKPVTVGSLLTVTELEHNQTVECRAHNSVGSGSWAFIPISAEAWIPHVEGGNSVTFEDPTQLPNEKWEF PRNNLDFGKTLGAGAFGKVMEATAFGLGKEDAVLKVAVKMLKSTAHADEKEALMSELKIMSHLGQHENIVNLLGACTHGGPVLVITEYCCYGDLLNFLRRKAEAMLGPSLSPGQD PDFEGGVDYKNIHLEKKYVRRDSGFSSQGVDTYVEMRPVSTSSNDSFSEQDLDKEDGRPLELRDLLHFSSQVAQGMAFLASKNCIHRDVAARNVLLTNGHVAKIGDFGLARDIMN DSNYVVKGNARLPVKWMAPESIFDCVYTVQSDVWSYGILWEIFSLGLNPYPGILVNSKFYKLVKDGYQMAQPAFAPKNIYSIMQACWALEPTHRPTFQQICSFLQEQAQEDRRE FKDSSLSNTNIHKHNKTKSGSDLHILPVAFRGIDSFTHTPPLDPQELDILKTVEITGFLLIQAWPEDRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEDSGDVIISGNK NLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLLEGEPREFVENSECIQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQC APHQDGPHCVKTCPAGVMGENNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLEGCPTNGPKIPSIATGMVGALLLLVVALGIGLFMRRRHIVRKRTLRRLLQERELVEPLTPSGE APNQALLRILKETEFKKIKVLGSGAFGTVYKGLWIPEGEKVKIPVAIKELREATSPKANKEILDEAYVMASVDNPHVCRLLGICLTSTVQLIMQLMPFGCLLDYVREHKDNIGSQYLLN WCVQIAKGMNYLEDRRLVHRDLAARNVLVKTPQHVKITDFGLAKLLGAEEKEYHAEGGKVPIKWMALESILHRIYTHQSDVWSYGVTVWELMTFGSKPYDGIPASEISSILEKGER LPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDADSRPKFRELIIEFSKMARDPQRYLVIQGDERMHLPSPTDSNFYRALMDEEDMDDVVDADEYLIPQQGFFSSPSTSRTPLLSSLSATSNNSTVA CIDRNGLQSCPIKEDSFLQRYSSDPTGALTEDSIDDTFLPVPEYINQSVPKRPAGSVQNPVYHNQPLNPAPSRDPHYQDPHSTAVGNPEYLNTVQPTCVNSTFDSPAHWAQKGSH QDSLDNPDYYQDFFPKEAKPNGIFKGSTAENAEYLRVAPQSSEFIGA |
| EPHA2 | NP_004422 | P29317 | MELQAARACFALLWGCALAAAAAAQGKEVVLDPAAAGGEGLGWLTHPYGKGWDLMQNIMNTMVPVYKQSFQNVQHVLRTWVVVRGEAERHPELAFTVIRDCVSFP CVDHAVVPPGGEEPRMHCAVDGEYLVPIGQCLCQAGYEVVEDACQACSPGFRFAPQDPASAPHCTRPPSAPHYLTAVGMGA KVELRWTPPQDSGGREDIVYSVTCEQCWPESGECGPCEASVRYSEPPHGLTRTSVTVSDLEPHMNYTFTVEARNGVSGLVTSRSFRTASVSINQTEPPKVRLEGRSTTSLSVSWSP PPQLQSRVWKYEVTYRKKGDSNSYNVRRTEGFSVTLDDLAPDTTYLVQVQALTQEGQGAGSKVHEFETQSPEGSGNLAVIGGVAVGVVLLVLAGVGFFIHRRRKNQRARQSPED VVFSKSEQLKPLKTVDPHTPDRPNGAVALKFTSSREHDSPTAIGMVGALLSLDIKPLEMVDKSNRPADIKDLGLATAPGNQQVPVEDLDIHSCHFDKRAAMSPLTAAVISVEVPEK TEVMNVAGLDTAEKVVQWTNDDIQKRGVRGLPGSYVLSDLSMQDAISRLRDNIRHMPVAQNPDVQYDMRFDDLEPEHQELGKRMFDIDENLKSELTLEDFLKHSIPQTDSSVYVC MMVEEAIDGRFPVVESLNNEVMKGAINDGFRLPTPMDCPSAIYQLMMQCWQQERARRPKFADIVSILDKLIRNPGSLKIITSAAARPSNLLLDQSNIDITFKTTTGDWLNGVWTAHCKEIFTGV EYSSCDTIAKSTDDDMKVGVTVVGPQKKIISKALAELTQSNKIPVV

【図６５－０３】

| EPHA1 | NP_005223 | P21709 | MERRWPLGLCVLLLCAPLPPGARAMEVTLMDTSKAQGELGWLVDPPKDGSFEQQNGTPLYMVTQDCPMAGGRDTDTHALESMVVYKCEESASRVHVELQFTVRDCKSFPG GAGPLGCKETFNLLYVMESDQDVGIQLRRPLFQKVTTVAADQSTTRTGVLVAFHNPGACVALVSVPVPTGPCPETLNGLAQFPDTLDGPADCLVEV AGTCLPHARASPRPSGQAPRMHCPGQEWLVPVGRCHCPEGYEEGGSGEACVACPSGSYRMDQTPHCLPCPSGFFASEGATSCTKTPPVSAPRNL SPSASGTQLSIRWRPPADTGGRQDVRYSVRCSQCQGTAQDGGPCQPCGVGVHFPSRGRGLTTPAVHVNGLEPYANYTRNVFAQDNGFSAGVSHASTSVSISMGHHAESLSGLS LRLVKKEDRPQLELTWAGSRRPSQGANLTELHVLNQDEERTSPPVSRGLGTQGEVEAVPFGLLGDAALLGILVFRSR RAQRGRQDRQRDAPAGAELAMRSRVPDLDQAYWVPGGLRESVPRGTLRGSCGTKAAKTLKDTSPGGGVMNHLRAETIMGGPSH PHILHLEGVVTKNRPVMIITEFMENGALDAFLREREDQLVPGQLVAMLQGIASGMNYLSNHNYVHRDLAARNILVNQNLCCKVSDFGLTRLLDDFDGTYETQGGKIPIRWTAPEAI AHRIFTTASDVWSFGIVMWEVLSFGDKPYGEMSNQEVMKSIEDGYRLPPPVDCPAPLYELMKNCWAYDRARRPHFQNLQAHLEQLLANPHCSLRTIANFDPRMTLRLPSLSGSD GIPYRTVSEWLESIRMKRYTLFEHSAGLDTMEQVLETAEDLTGMGITLPGHQKRILCSIQGFKD

【図６５－０４】

EPHA4	NP_001291465	P54764	MAGIPVFALPSCIFGICDAVTGSRVVPANEVDTLLDSRSVQGELEGMSASP-EGGYIEEVSSMDEKDNTPRTYQVCNVMEPSQHNWLRTDWITREGAQRVYIEIKFTLRDCNSIPGVM	
			GTCKETFNLVYYESDNDKERHFIENGPAKIDTIAADESFTQVDIGDRIMKLNTERDVGPLSKGSPLAFGDVGACIALVSVRVFYKKCPLTVRNLAQFPDTITGADTSSLVEVRGSCV	
			NWSSEEKDVPRAMYCGADGEWLVPIGNCLCNAQHEERSGECQACKDGYYKALSTDATCAKCPPHSYSVWEGATSCTCDRGFFRADNDAASMPCTRPPSAPLNLISNVNETSVNLE	
			WSSPQNTGSRQDISYNVVCKKCGAGDPSKCRPCGSGSHTTPQQNGLKTTKVSTDLLAHTNTFEHVAVNGVSKNPPDGSVVTVTNQAAPSQALVQAKEVTRVSVALAW	
			LEPDPNGVILETCAKYTEYDQHEINSYNVMTAANNTDKGLNPTSVFHVRARTAAGYGDFSEPLEVTTNVPSRIGDGANGTVLLVSVSGSVVLVILLAAFVLVSRRRSKYSKAKQE	
			PDEEKHLNQGVRTYVDPFTYEDPNEAVREFAKEIDISCVKIEQVIGAGEFGEVCSGRLKVPGKREICVAIKTLKAGYTDKQRRDFLSEASIMGQFDHPNIIHLEGVVTKCKPVMIITEY	
			MENGSLDAFLRKNDGRFTVIQLVGMLRGIGSGMKYLSDMSYVHRDLAARNILVNSNLVCKVSDFGMSRVLEDDPEAAYTTRGGKIPIRWTAPEAIAYRKFTSASDVWSYGIVM	
			WEVMSYGERPYWDMSNQDVIKAIEEGYRLPPPMDCPSALHQLMLDCWQKERSDRPKFGQIVNMLDKLIRNPNSLKRTGTESSRPNTALLDPSSPEFSAVSSVGDWLQAIKMDR	
			YKDNFTAAGYTTLEAVVHVNQEDLARIGITAITHQDKILSSVQAMRTQMQQMHGRMWYPV	
EPHA5	NP_004430	P54756	MRSGEPGAAGRRRPPGSGGDTPHTPASLAGCYSAPRRAPLVTCLLLCAALRTLLASPSNEVNLLDSRTVMGDLGWIAFPKGWEEIGEVDENYAPHTVYQVCKVMEQNQNNW	
			LLTSWINEGASRIFIELKFTLRDCNSLPGLGTSCKETFNMYYESDDDNGRNIFCPKMDSTVAADESFTELDISDRVNLKWSFTLAFQDVGACIALVSVKVYYK	
			KCPSVVRHLAVFPDTITGADSSQLLEVSGSCVSNHSVTDFPPMVAHCSAFGSFWLVPRGKCMCKAGYFRKASPHDSSCGACPPHCYTHEFASTSCVCERDFRRES	
			DPPTMACTRPPSAPHSANNVMETSVRLEWIPPADTGGRQDVSYYIACKKCNSHAGVCEECGGHVRYLPRQSGLKNTSVAMVPDLAHTNYTFEIEAVNGVSDLSPGARQYVSVN	
			VTTMGAAPSPVTNVIKKGKAKNSGLSWQEPDRPNGILDYEIKYKEKDEEEYNFTHIGSATTTIAELGLKPASVYVFQIRAATAAGYGVFSRPFEFETTPVFAASSQQSQIPIVNVSVTVG	
			VILLAVVIGVLLSGSCCECGCGRKASSLQAVAHPSLIWRGVSKAKQDPEEERKMHFNIGHIKDPDVRTVIDPHTVIEDPNQAVHEFAKELDASCITERVIGAGEFGEVCSGRLKLPGRRE	
			LPVARTLKVGYTEKQRRDFLGEASIMGQFDHPNIIHLEGVVTKSKPVMIVTEYMENGSLDTFLKKNDGQFTVIQLVGMLRGIGSGMKYLSDMGYVHRDLAARNILVNSNLVCKVSDFGLSRFLEDDPSDPTYTSSLGGKIPIRWTAPEAIAYRKFT	
			DFGLSRVLEDDPEAAYTTRGGKIPIRWTAPEAIAFRKFTSASDVWSYGIVMWEVMSYGERPYWEMTNQDVIKAVEEGYRLPSPMDCPAALYQLMLDCWQKERSNRPKFDEIVN	
			MLDKLIRNPSSLKTLVNASCRVSNLLAEHSPKGSGSAYEVSVGEWVEEAIHKGRVTEEFMEIGVSSMDAVAEQVTLEDLRRLGVTLVGHQKKIMNSLQEMKVQLVNGMVPL	

【図６５－０５】

EPHA7	NP_004431	Q15375	MVFQTRVPSWILCYVLLRFAMTGEAQAAKEVLLDSKAQQTELEWSSPPNGWEESSGLDEVNYTPIYQCQNVMEPNQNNWLRTDWITNWSKGNAQSIFVELKFTLRDCNSLPGV
			LGTCKETFNLYYYETDYDTGRNIRENLYVKIDTIAADESFTQCDLGERKMKLNTEVREIGPLSKKGFYLAFQDVGACIALVSVKVYYMKCVNSIENLAIFPDTVTGSEFSSLVEVRGTCV
			SSAEEEAFNAPRMHCSAFGSFWLVPKGKCICKAGYQGKGDTCEPCGRGFYKSSSQDLQCSRCPTHSSDIKEGSSSRCECEDGYYRASPSDPPVACTRPPSAPQNLIFNINQTTVSLEW	
			SPPADNGGRNDVTYRILCKKCSKHSQECEDVPCGSNGYMPQQTGLEDNYVTVMDLLAHANYTFEIEAVNGVSDLSRSGRLFAAVSITTGQAAPSQVSGVMMERVLQRSVELSW	
			QEPEIRPNGVITEYEIKYEKQDREERTVSTVKTNSTSASIRNLKPGTLYVYVFQIRAFTAAGYGENVSPRLIDVAITDLVFMVFGPILGIRRHC	
			GYSKAQDGEGDEELVFHHFKPGTIKYIDPETYEDPNEAVHQFAKELDASCIKIERVIGAGEFGEVCSGRLKLPGKRDVAVAIKTLKVGYTEKQRRDFLSEASIMGQFDHPNIVHLEGV	
			VTRGKPVMIVIEFMENGALDAFLRKHDGQFTVIQLVGMLRGIAAGMRYLADMGYVHRDLAARNILVNSNLVCKVSDFGLSRVLEDDPEAAYTTTGGKIPVRWTAPEAIQYRKFTS	
			ASDVWSYGIVMWEVMSYGERPYWDMSNQDVIKAIEEGYRLPAPMDCPAGLHQLMLDCWQKERAERPKFEQIVGILDKMIRNPNSLKTPLGTCSPRPGPLIDQNIYDPDFTTFCSV	
			GFAVLCAAIKMERYKDNFTAAGYNSLESVARAMTEDVNLSGLIT-VGHGKKIMSSIQTMRAQMLHLHGTGIQV	
EPHA8	NP_065387	P29322	MARPARGRLPPALVWVTAAAAAATCVSAARGEIVNLDTSTIHGDVNGWLTVPPAHGWDSNEIYDESFQPYHTYQVCNVMESPQNNWLRTSWVPRDGAARVYAEIKFTLRDCNS
			NPGVLGTCKETFNLYYLESDRDGKASTQESQFLKITIAADESFTGADLGVRRKLKINTEVRSVGPLSKRGFYLAFQDIGACIALLSLRIYYNKCPSAVRGLAQFSLKFEAVFSQIEQ
			RGQCVRHSEERDTPKMPVCSAEGEWLVPIGKCVCSAGYEERRDACVACELGFPKSAPGDQLCARCPPHSHSAAPAAQACHCDLSYYRAALDPPSCALTCRPPSAPVNLISSVNGTSV
			TLEWAPPLDPGGRSDITYNAVCERGPNVALSRLEACDGSGTFVPQDTSLVQASLLVANLLAHMNVSYNVIEAVNGVSDLSPEPRRAAVVNITTNQAAPSQLVKVIDQALNFTLLVK
			LWQEPRQPNGIILEYEIKYYEKQREERSTVRGPTNYVLKDLKPGTRYVFQVRAATAAGYGDFSQDAMEVETGKPAPMSQIVKTEAVQTGFTLVWKPLPRKEQNGPILEYELFYREV
			DEEKNHYQNGQARPPVFIPLHHPPGKLPPEQPYAFPHTYEEPPDAGNSRTTREIASRIMHEKISSDSGEVCYLPGLQDVPVAIKALKAGYTERQRRDFLSEASIMGQFDHPNIIRLEGVV	
			TKSRPVMIVTEFMENGALDSFLRQNDAQFTVIQLVGMLRGIGSGMKYLSDLGYVHRDLAARNVLVDSNLVCKVSDFGLSRVLEDDPDAAYTTTGGKIPVRWTAPEAIQFRKFTSASDV	
			WSFGIVMWEVMSYGERPYWDMSNQDVIKAVEQGYRLPPPMDCPIALHQLMLDCWVRDRNLRPKFSQIVNTLDKLIRNAASLKVIASAQDGMSGQPLDRTVPDYTTFTSV	
			GEMVLCAAIKMERYKDNFTAAGYNSLESVARAMTEDVNLSGLIT-VGHGKKIMSSIQTMRAQMLHLHGTGIQV	
EPHB1	NP_004432	P54762	MALDVLLLLLASLVAAMAEETLMDTTRTATAELGWTANPASGWEEISGYDENLNTPIRTYQICNVMEPNQNNWLLTTFINRRGAHNIYTEMAFTVRDCSSIPNVPGSCKETFNLYYY
			ETDSVIATKKAAFWSEAPVLKVDTIAADESFSQVDPGGRLMKVNTEVRSFGPLTKNGFYLAFQDYGACMSLLSVRVFFKKCPSIVQNFAVFPETMTGAESTSLVAARGTCIPNAEEV
			DVPIKVCNGDGEWMVPIGRCTCQPGYEPENSVACKACPAGTFKASQEAEGCSHCPSNSRSPAESAPICTCRTGYYRADFDPPEVACTSVPSGPRNVISINETSILEWHPPRETG
			GRDDVTNWICKKCNADDRSCSRCDDAVEPVPRQLGLITECRVSSSLVWHNTPTFDNQAINGVSKSKFFPPQDHQNIGSLQEMKVQLVNGMVPL	
			PLPAARPAGATLDTLRERPTLSGKNGVKDVFARGGAVENPEYITPGQGAAPQPHPPPASPSNPENLYIWDQDPREGAGPSTFKGTPTAENPEYLGLDVPV	
			SELTAGFTSLQLVTQMTSEDLLRIGTTLAGHQKKILNSIHSMRVQSQSQPTAMAA	

【図６５－０６】

EPHB2	NP_001286122	P29323	MALRVLGALLLLLPAAVEETLMDSTATAELGWNVHPPSGWEEVSGYDENMNTPIYQVCNVMESSQNNWLRTDWITREGAQRVYIEIKFTLRDCNSLPGVM
			YEADFDSATFTFPVNMEINPVKVDTIAADESFSQVDLGGPLAFQDIYGCGKLSLHVNVPKVCPRDMDAIGHFQETLSGAESTSLVAARGSCIAVAAE
			EVDVPIKLVCNGDGEWLVPIGRCMCKAGFEAVENGTVCRGCPSGSFKANQGDEACTHCPINSRTTSEGATNCVCPKGFFRADNDAASMPCTRPPSAPQAVSSVNETSIMLEWT
			PPRDSGGREDLVYNICKSCGSGRGACTRCGDNVQAPRQLGLITERPNYSDLLAHTQYTFEIQAVNGVTDQSPFSPQFASVNITTNQAAPSQVSAVPQTVNATVRSGSQVLVSWQPPL
			PNGVILDYELQYYEKELSEYNATAIKSPTNTVTVDGLKAGAHYVFQVRAATVAGYGRYSGNAYFQTMTEAEYQTSIQEKLPLIISGSAAGLVFLIAVVVIAVVCWKGYFCSKHTSPDEKKIELNTGHVKLGGSSQMSTPLVTSTEC
			MENGSLDSFLRQNDGQFTVIQLVGMLRGIGSGMKYLSDMSYVHRDLAARNILVNSNLVCKVSDFGMSRVLEDDPEAAYTTRGGKIPIRWTAPEAIQYRKFTSASDVWSYGIVM
			WEVMSYGERPYWDMTNQDVINAIEQDYRLPPPMDCPSALHQLMLDCWVRDRNLRPKFSQIVNTLDKLIRNPSSLKTIGTGSTRPGNLLDQNIMDTFVDFTTFCSV
			TVGDWLDAIKMGRYKESPSAGFASFDLVAQMTAEDLRIGVTLAGHQKKILSSIQDMRLQNMQTLPVQV
EPHB4	NP_004435	P54760	MELRVLLCWASLAAALEETLNTKLETADVKVTTPSQQSVPEGSTAVLQCQVSHVTHLEQLSVAWSRERGELVLLAKYHRQERDLHFRIRSVKPSDEGTYACFVSIPDVDNEAAVELTVAVKFPPYWLNKPENKKLLAVPRCNEVTGKPGAEATGKVVLKGEDLRVLQRAEFLDQGWQFCDVQDPAPGAIAMLSLHEVKKCAQLTVNLTRPFETVPRELVVPVAGSCVVDAV
			PAPGPQSVLVCRDDGQWAEGPVTGSCSLAPGFEAAEGNTKCRACAQGTFKPLSGEGSCQPCPANSHSNTIGSAVCQCRVGYFLARTDPRGAPCTTPPSAPRSVSRLNGSSLHLE
			RLQPRGRREQTVAQQLLWAGGAESLQDMTFLGRAAAVLGCPQHPNILRLEGVVTKSRPLMVLTEFMELGPLDSFLRQREGQFSSLQLVAMQRGVAAAMAYLSSFAFVHRDLAARNVLVSESLHVKIADFGLSRYMEDSTYYKASKGKLPIKWMAPESINFRRFTHQSDVWSFGVLMWEIVTLGEQPYAGMSNLEVLEYVRDGNVLSCPDNCPLELYNLMRLCWSKLPSDRPSFASIHRILARMCERAEGTVGI
			AAPEKMKRPPDTLQAGSGPGERPSQGALTPVALDPPLQSPQAVLSAGLEVCQDPNEFRLCTSVQAQLSSIEDLPALGITAAGHQKKLLHHIQQLLQQHLRQQGSVEV
ERBB2	NP_004439	P04626	MELAALCRWGLLLALLPPGAASTQVCTGTDMKLRLPASPETHLDMLRHLYQGCQVVQGNLELTYLPTNASLSFLQDIQEVQGYVLIAHNQVRQVPLQRLRIVRGTQLFEDNYALA
			VLDNGDPLNNTTPVTGASPGGLRELQLRSLTEILKGGVLIQRNPQLCYQDTILWKDIFHKNNQLALTLIDTNRSRACHPCSPMCKGSRCWGESSEDCQSLTRTVCAGGCARCKGPL
			PTDCCHEQCAAGCTGPKHSDCLACLHFNHSGICELHCPALVTYNTDTFESMPNPEGRYTFGASCVTACPYNYLSTDVGSCTLVCPLHNQEVTAEDGTQRCEKCSKPCARVCYGLG
			MELIEFVRAVTSANIQEFAGCKKIFGSLAFLPESFDGDPASNTAPLQPEQLQVFETLEEITGYLYISAWPDSLPDLSVFQNLQVIRGRILHNGAYSLTLQGLGISWLGLRSLRELGSGL
			ALIHHNTHLCFVHTVPWDQLFRNPHQALLHTANRPEDECVGEGLACHQLCARGHCWGPGPTQCVNCSQFLRGQECVEECRVLQGLPREYVNARHCLPCHPECQPQNGSVTCF
			GPEADQCVACAHYKDPPFCVARCPSGVKPDLSYMPIWKFPDEEGACQPCPINCTHSCVDLDDKGCPAEQRASPLTSIISAVVGILLVVVLGVVFGILIKRRQQKIRKYTMRRLLQET
			ELVEPLTPSGAMPNQAQMRILKETELRKVKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGVGSPYVSRLLGICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVR
			ENRGRLGSQDLLNWCMQIAKGMSYLEDVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDETEYHADGGKVPIKWMALESILRRRFTHQSDVWSYGVTVWELMTFGAKPYD
			GSPAREIPDLLEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDSECRPRFRELVSEFSRMARDPQRFVVIQNEDLGPASPLDSTFYRSLLEDDDMGDLVDAEEYLVPQQGFFCPDPAPGAG
			GMVHHRHRSSSTRSGGGDLTLGLEPSEEEAPRSPLAPSEGAGSDVFDGDLGMGAAKGLQSLPTHDPSPLQRYSEDPTVPLPSETDGYVAPLTCSPQPEYVNQPDVRPQPPSPREG
			PLPAARPAGATLDTLRERPTLSGKNGVKDVFARGGAVENPEYITPGQGAAPQPHPPPASPSNPENLYIWDQDPREGAGPSTFKGTPTAENPEYLGLDVPV	

【図６５－０８】

ERBB3	NP_001973	P21860	MRANDALQVLGLIFRSLPGSFTGMSDVTGDRAENCYQTLVKICETVVGNLEITYVQRNYDLSFLKTIQEVAGYVLIALNTVERIPLENLQVIRGTKQYDGK		
			FAIFVMLNYNTNSSHALRQLRLTQLTEILSGGVYIEKNDKLCHMDTIDWRDIVRDRDAEIVVKDNGRSCPPCHEVCKGRCWGPGSEDCQTLTKTICAPQCNGHCFGPNPNQCCH		
			DECAGGCSGPQDTDCFACRHFNDSGACVPRCPQPLVYNKATFQLEPNPHTKYQYGGVCVASCPHNFVVDQTSCVRACPPDKMEVDKNGLKMCEPCGGLCPKACEGTGSGSRF		
			QTVDSSNIDGFVNCTKILGNLDFLITGLNGDPWHKIPALDPEKLNVFRTVREITGYLNIQSWPPHMHNFSVFSNLTTIGGRSLYNRGFSLLIMKNLNVTSLGFRSLKEISAGRVYISAN		
			RQLCYHHSLNWTKVLRGPTEERLDIMHNPRQDVAESKVCDPLCSSGGCWGPGPGQCLSCRNYSRGGVCVTHCNFLNGEPREFAHEAECFSCHPECQPMEGTATCNGSGSDT		
			CAQCAHFRDGPHCVSSCPHGVLGAKGPIWKYPDVQNECRPCHENCTQGCKGPELQDCLGQTLVLIGKTHLTMALTVIAGLVVIFMMLGGTFLYWRGRRIQNKRAMRRYLERGE		
			SIEFLDPSEKANKVQALARIFKETELRKLKVLGSGVFGTVHKGVWIPEGEIMKFAIGSGDRQGSFQAVTDVAIDGPHVRQHIGLELVTRLPSPPG		
			LGPQLLHWGVQIAKGMAYLEEHGMVHRNLAARNVLLKSPSQVQVADFGVADLLPPDDKQLLYSEAKTPIKWMALESIHFGKYTHQSDVWSYGVTVWELMTFGAEPYAGLR		
			AEVPDLLEKGERLAQPQICTIDVYMVMVKCWMIDENIRPTFKELANEFTRMARDPPRYLVIKRESGPGIAPGPEPHGITNKKLEEVELEPELDLDLDLEAEEDNLATTTLGSALSLPV		
			GTLNRPRGSQSLLSPSSGYMPMNQGNLGESCQESAVSGSSERCPRPVSLHPMPRGCLASESSEGHVTCSSEAELQEKVSMCRSRSRRSPRRGDSAYHSQRHSLLTPVTPLSPPG		
			LEEEDVNGYVMPDTHLKGTPSSREGTLSSVGLVGTEEEEDEEYEYMNRRRHHSPPHPPRPSSLEELGYEYMDVGSDLSASLGSTQSCPLHPVPIMPTAGTTPDEDYEYMNRRQ		
			RDGGGPGGDVFAAMDACPASECDGYEMDRAFQGPGHQAPHAYARLKTLRSLEATDSAFDNPDYWHSRLFPKANAQRT		
ERBB4	NP_005226	Q15303	MKPATGLWVWVSLLVAAGTVQPSDGQSVCAGTENKLSSLSDLEQQYRALRKYYENCEVVMGNLEITSIEHNRDLSFLRSVREVTGYVLVALNQFRYLPLENLRIIRGTKLYEDRYAL		
			AIFLNYRKDGNFGLQELGLKNLTEILNGGVYVDQNKFLCYADTIHWQDIVRNPWPSNLTLVSTNGSSGCGRCHKSCTGRCWGPTENHCQTLTRTVCAEQCDGRCYGPYVSDCCH		
			RECAGGCSGPKDTDCFACMNFNDSGACVTQCPQTFVYNPTTFQLEHNFNAKYTYGAFCVKKCPHNFVVDSSCVRACPSSKMEVEENGIKMCKPCTDICPKACDGIGTGSLMS		
			AQTVDSSNIDKFINCTKINGNLIFLVTGIHGDPYNAIEAIDPEKLNVFRTVRGTTGRLMISWAPPNMTDFSVFSNLVTIGGRVLYSGLSLLILKQQGTSLQQLQFDSLHESAGNVTDKSNL		
			CYHATINWTTLFSTINQRIVIRDNRKAENCTAEGMVCNHLCSSDGCWGPGPDQCLSCRRFSRGRICLESCNLYDGEFREFENGSICVECDPQCEKMEDGLITCHGPGPDNCTKCS		
			HFKDGPNCVEKCPDGLQGANSFIFKYADPDRECHPCHPNCTQGCNGPTSHDCIYYPWTGHSTLPQHARTPLAAGVIGGLFIIVVGLTFAVYVRRKSIKKKRALRRFLETELVEPLT		
			PSGTAPNQAQLRILKETELKRVKVLGSGAFGTVYKGIWVPEGETVKIPVAIKILNETTGPKANVEFMDEALIMASMDHPHLVRLLGVCLSPTIQLVTQLMPHGCLLEYVHEHKDNIG		
			SQLLNWCVQIAKGMMYLEERRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDETEYHADGGKVPIKWMALECILHRRFTHQSDVWSYGVTIWELMTFGSKPYDGIPTREIP		
			DLLEKGERLPQPPICTIDVYMVMVKCWMIDADSRPKFRELAAEFSRMARDPQRYLVIQGDDRMKLPSPNDSKFFQNLLDEEDLEDMMDAEEYLVPQQAFNIPPPIYTSRARIDSNR		
			SEGHSGPPPAYTPVQSGNGFVPRDGGFAAEDGVSVPYRAPTSTIPEAPVAQGATAEIFDDSCCNGTLRKPVAPHVQEDSSSTQRYSADPTVFAPERSPRGELDEEGYMTPMRDKPK		
			QELNPAEENPFYLSRRKNGDLQALDNPEYHNASNGPPKAEDEYVNEPLYLNTFANTLGKAEYLKNNILSMPEKAKKAFDNPDYWNHSLPPRSTLQHPDYLQEYSTKYFYKQNGRI		
			RPRVAENPFYLSFSLIPGTVLPPPYRHRNTVV		

【図６５－０９】

FGFR1	NP_075598	P11362	MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDDVQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYF
			SVWVSDALPSSEDDDDDDSSSEEKETDNTQPNRMPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVPSDKGNY
			TCIVENEYGSINHTYQLDVVERSPHRPILQAGLPANKTVALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWIKHVEVNGSKIGPDNLPYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAG
			NSIGLSHHSAWLTVLEALEERPAVMTSPLYLEIIIYCTGAFLISCMVGSVIVYKMKSGTKKSDFHSQMAVHKLAKSIPLRRQVTVSADSSASSMNSGVLLVRPSRLSSSGTPMLAGVSE
			YELPEDPRWELPRDRLVLGKPLGEGCFGQVVLAEAIGLDKDKPNRVTKVAVKMLKSDATEKDLSDLISEMEMMKMIGKHKNIINLLGACTQDGPLYVIVEYASKGNLREYLQARR
			PPGLEYCYNPSHNPEEQLSSKDLVSCAYQVARGMEYLASKKCIHRDLAARNVLVTEDNVMKIADFGLARDIHHIDYYKKTTNGRLPVKWMAPEALFDRVYTHQSDVWSFGVLLW
			EIFTLGGSPYPGVPVEELFKLLKEGHRMDKPSNCTNELYMMMRDCWHAVPSQRPTFKQLVEDLDRVLTVNEEYLDLSMPLDQYSPSFPDTRSSTCSSGEDSVFSHEPLPEPCL
			PRHPAQLANGGLKRR
FGFR3	NP_000133	P22607	MGAPACALALCVAVAVVAGASSESLGTEQRVVGRAAEVPGPEPGQQEQLVFGSGDAVELSCPPPGGGPMGPTVWVKDGTGLVPSERVLVGPQRLQVLNASHEDSGAYSCRQR
			LTQRVLCHFSVRVTDAPSSGDDEDGEDEAEDTGVDTGAPYWTRPERMDKKLLAVPAANTVRFRCPAAGNPTPSISWLKNGREFRGEHRIGGIKLRHQQWSLVMESVVPSDRG
			NYTCVFSNKFGSIRQTYTLDVLERSPHRPILQAGLPANQTAVLGSDVEFMCKVYSDAQPHIQWLKHVEVNGSKVGPDGTPYVTVLKTAGAVNTTDKEIEVLSLHNVTFEDAGEYTCL
			AGNSIGFSHHSAWLVVLPAEEELVEADEAGSVYAGILSYGVGFFLFILVVAAVTLCRLRSPPKKGLGSPTVHKISRFPLKRQVSLESNASMSSNTPLVRIARLSSGEGPTLANVSELRLP
			ADPKWELSRARLTLGKPLGEGCFGQVVMAEAIGIDKDRAAKPVTVAVKMLKDDATDKDLSDLVSEMEMMKMIGKHKNIINLLGACTQGGPLYVLVEYAAKGNLREFLRARRPP
			GLDYSTDITKPPEEQLTFKDLVSCAYQVARGMEYLASQKCIHRDLAARNVLVTEDNVMKIADFGLARDVHNIDYYKKTTNGRLPVKWMAPEALFDRVYTHQSDVWSFGVLLWE
			IFTLGGSPYPGIPVEELFKLLREGHRMDKPANCTHDLYMIMRECWHAAPSQRPTFKQLVEDLDRVLTVTSTDEYLDLSAPFEQYSPGGQDTPSSSSGSDSVFAHDLLPPAPPSSG
			GSRT
FGFR2	NP_000132	P21802	MVSWGRFICLVVVTMATLSLARPSFSLVEDTTLEPEEPPTKYQISQPEVYVAAPGESLEVRCLLKDAAVISWTKDGVHLGPNNRTVLIGEYLQIKGATPRDSGLYACTASRTVDSET
			WYFMVNVTDAISSGDDEDDTDGAEDFVSENSNNKRAPYWTNTEKMEKRLHAVPAANTVKFRCPAGGNPMPTMRWLKNGKEFKQEHRIGGYKVRNQHWSLIMESVVPSDK
			GNYTCVVENEYGSINHTYHLDVVERSPHRPILQAGLPANASTVVGGDVEFVCKVYSDAQPHIQWIKHVEKNGSKYGPDGLPYLKVLKAAGVNTTDKEIEVLYIRNVTFEDAGEYTC
			LAGNSIGISFHSAWLTVLPAPGREEETAEVDDVLFLTDRVMNFTKDPFSSGSPAVHHTTRPIRRQVTVSESTVSESMEMKMIGKHKNIINLLGACTQDGPLYVIVEYASKGNLREYL
			RARRPPGMEYSYDINRVPEEQMTFKDLVSCTYQLARGMEYLASQKCIHRDLAARNVLVTENNVMKIADFGLARDINNIDYYKKTTNGRLPVKWMAPEALFDRVYTHQSDVWSFGVLLW
			EIFSLGASPYPGVQINEEFCQRLRDGTRMRAPELATPAIRRIMLNSPWSLEASARQVDRLAHGNLAAVVDLLTRFECPHSPDPAAKDMVLPRDKQSEHPGLSSAMDTEDMDDVVDADEYLIPQQGFFSSPSTSRTPLLSSLSATSNNSTVACIDRNGLQSCPIKEDSFLQRYSSDPTGALTEDSIDDTFLPVPEYINQSVPKRPAGSVQNPVYHNQPLNPAPSRDPHYQDPHSTAVGNPEYLNTVQPTCVNSTFDSPAHWAQKGSHQISLDNPDYQQDFFPKEAKPNGIFKGSTAENAEYLRVAPQSSEFIGA

【図６５－１０】

FGFR4	NP_002002	P22455	MRLLALLGLVSVPGPPVLSLEASEVELEPCLAPSEAEQEGLTVALGQPVRLCGRAERGHSVVWEGSRLAPAGRVRWSRLDEASPLEPDAGRVLCARGSMKLDNLTLT
			GDSLTSHNDDEDPKSHRDPSNHHVSPQQAPYVVTHPQRMEKKLHAVPAGNTVKFRCPAAGNPTPTIRWLKDGQAFHGENRIGGIRLRHQHWSLVMESVVPSDRGTYTCLVENA
			VGSIRYNYLLDVLERSPHRPILQAGLPANTTAVVGSDVELLCKVYSDAQPHIQWLKHVNGSSFGADGFPYVQVLKTADINSSEVEVLYLRNVSAEDAGEYTCLAGNSIGLSYQSAW
			LTVLEPEEDPTWTAAAPEARYTDILVASGSALAVLLLVAGLVIGHRRHRRPPATVQKLSRFPLARQFSLESGSSGKSSSSLVRGVRLSSSGTPALLAGLHSLDLDPWSPEPRDRL
			VLGKPLGEGCFGQVVRAEAFGMDPARPDQASTVAVKMLKDNASDKDLADLVSEMEVMKLIGRHKNIINLLGVCTQEGPLYVIVEFCAKGNLREFLRARRPPGPDLSPDGPRSSE
			GPLSFPVLVSCAYQVARGMQYLESRKCIHRDLAARNVLVTEDNVMKIADFGLARGVHHIDYYKKTSNGRLPVKWMAPEALFDRVYTHQSDVWSFGILMWEIFTLGGSPYPGIPVE
			ELFSLLREGHRMDRPPHCPPELYGLMRECWHAAPSQRPTFKQLVEALDKVLLAVSEEYLDLRLTFGPYSPSGDEASSTCSSSDSVFSHDPLPLDSSSFPFGSGVQT
LMTK2	NP_055731	Q8IWU2	MPGPPALRRLLLLLLVAGSAGAAPLPQTGAGEAPPAAEVSSSFVLCVSDLIDFDAHCQSCEDPDFKEFEDNFDPDEDSFTPAEDTPSVQEPAEVTLSVPNSLPAPSQFQ
			PSVEGLKSIQVARHSLNNYQEIGNGWFGKVLLGEVYTSVVRVVMKEIKASANPKEQDTFLKVFEPCDLGDLKAVLARPSGVSSGPLEGQELHNKPSEDHHSHRALE
			MLLQRPVACEVAAEGLAAMHKLHFLHSDLALRNVLGDVGIGEPSMKEDVIETDDKKVPIRWTAPELVTSFQDRLITADQTAKMSNVQSLGLTLVELFDNAAQPYSNLS
			NLDVLMQVIREDDTPLPPDLQLCQPYSDRMVELVLQLFCKQNLRPEMPAAEDYLALPNTNSRDDSNNAAFPHLDHFARDRLGIHEMEEVILTVTETS
			GQLSFEYVVWEAAKHDHFDERRSRGHLDGELSTSIPFVPEFESSLSDPDFQRCQDDSGDDVFLRVPGSVPLKFDPIGGKTLVGKVGSVWLDDSFDGSMDADEEDENS
			LSQLTAIDSVELEESSTRDGFPGSSTDPKDSSLPGDLHVELNGVQADPEKPATLSSSLDMPRESVITGHFEKPKRKPEDSFQLCLSDVL
			MHLDNVFDPQANVCELSENHLFLQEKNLLKGSLSSKEHWNDLQTELKNAGFTEAMLFTSCRNSLDTFLGSLTETDSSLKSLQEHNVHSPESDIHHSHRALE
			EETPRRVPPDSLPTLDQETLGPTLCLDVVPEDCLHQDSDPDASVTDVPVELLSTDARTHSLDNNSQDSPGSEETLRLTSSDSVLADDLDASRVSVSSSPLEGQELHNKPSEDHHSHRALE
			KNLEAVETLNQLNSDKDAAEFAGLVSALSSDSTSGDSLLEFDSLSAPPASEFSLETPDSLESVDVEHALLDSLGSMTPQKLVPPDKPADSGVETENLESPEVMTLHPAPEGTADSEPATT
			GDGGHSGLPPNPVVISDAGDGHRGTEVTPETFTAGSQGSYRDSAVFSDNDSEPEKRSEDLPEPLPEQSPAAQVDSCLEARKSQPDESCLSAAHNSSDLEL
			RATPEPAQTGVPQQVHPTEEDEASSPMSVLNAELSSQDDPETQDDRPCTLASTGTNTNELLAYTNSALDKSLSSHSSGPKLKEPDIEGKYLGKLGVSGVWLDSEDGMDADEEDENS
			DDSDEDIRAFNLHSLSSESDETEHPVPHLSNEDGHHRLSQLKPTAAMAQPDIPEDWKKFKKAVTFFDDVTVVFEDQETTPKLGPCGSEAACSPDSLSGPAPASGSPPVLSRCINSSST
			DERGGGGFEMDDDFSPDPPMHSKTTSNLLSKMSQLQTSKYKSPPPPARSTEQSSVPHSAPYSRPSSPANIASFSLTHLTDSDEDGGSSEDGFED

【図６５－１１】

FLT1	NP_002010	P17948	MVSYWDTGVLLCALLSCLLLTGSSSGSKLKDPELSLKGTQHMVQAGQTLHLQCRGEAAHKWSLPEMVSKESERLSITKSACGRNGKQFCSTLTLNTAQANHTGFYSCKYLAVPTSK
			KKETFSAIVIFSYDTGDFPVENYSEPEIHHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLVKTNYLTHRQTNTIIDVQISTPRPVK
			LLRGHTLVLNCTATTPLNTRVQMTWSYPDEKNKRASVRRRIDQSNSHANIFYSVLTIDKMQNKDKGLYTCRVRSGPSFKSVNTSVHIYDKAFITVKHRKQQVLETVAGKRSYRLSM
			KVKAFPSPEVVWLKDGLPATEKSARYLTRGYSLIIKDVTEEDAGNYTILSIKQSNVFKNLTATLIVNVKPQIYEKAVSSFPDPALYPLGSRQILTCTAYGIPQPTIKWFWHPCNHNHSE
			ARCDFCSNNEESFILDADSNMGNRIESITQRMAIIEGKNKMASTLVVADSRISGIYICASNKVGTVGRNISFYITDVPNGFHVNLEKMPTEGEDLKLSCTVNKFLYRDVTWILLRTVN
			NRTMHYSISKQKMAITKEHSITLNLTIMNVSLQDSGTYACRARNVYTGEEILQKKEITIRDQEAPYLLRNLSDHTVAISSSTTLDCHANGVPEPQITWFKNNHKIQQEPGIILGPGSST
			LFIERVTEEDEGVYHCKATNQKGSVESSAYLTVQGTSDKSNLELITLTCTCVAATLFWLLLTLFIRKMVKSDSEIKTDYLSIIMDPDEVPLDEQCERLPYDASKWEFARERLKLGKSLGR
			GAFGKVVQASAFGIKKSPTCRTVAVKMLKEGATASEYKALMTELKILTHIGHHLNVVNLLGACTKQGGPLMVIVEYCKYGNLSNYLKSKRDLFFLNKDAALHMEPKKEKMEPGLE
			QGKKPRLDSVTSSESFASSGFQEDKSLSDVEEEEDSDGFKEPITMEDLISYSFQVARGMEFLSSRKCIHRDLAARNILLSENNVVKICDFGLARDIYKNPDYVRKGDTRLPLKWMAP
			ESIFDKIYSTKSDVWSYGVLLWEIFSLGGSPYPGVQMDEDFCSRLREGMRMRAPEYSTPEIYQIMLDCWHRDPKERPRFAELVEKLGDLLQANVQQDGKDYIPINALLTGNSGFTY
			STPAFSEDFFKESISAPKFNSGSSDDVRYVNAFKFMSLERIKTFEELLPNATSMFDDYQGDSSTLLASPMLKRFTWTDSKPKASLKIDLRVTSKSKESGLSDVSKPSFCHSSCGHVSEG
			KRRFTYDHAELERMACCSPPPDYNSVVLSTPPI
FLT3	NP_004110	P36888	MPALARDGGQLPLLVVFSAMIFGTITNQDLPVIKCVLINHKNNDSSVGKSSSYPMVSESPEDLGCALRPQSSGTVYEAAAVEVDVSASITLQVLVDAPGNISCLWVFKHSSLNCQP
			HFDLQGNRGVVSMVILKMTETQAGEYLLFIQSEATNYTILFTVSIRNTLLYTLRRPYFRKMENQDALVCISESVPEPIVEWVLCDSQGESCKEESPAVVKKEEKVIHELFGTDIRCCARN
			ELGRECTRLFTIDLNQTPQSTLPQLFLKVGEPLWIRCKAVHVNHGFGLTWELENKALEEGNYFEMSTYSTNRTMIRILFAFVSSVARNDTGYYTCSSSKHPSQSALVTIVEKGFINAT
			NSSEDYEIDQYEEFCFSVRFKAYPQIRCTWTFSRKSFPCEQKGLDNGYSISKFCNHKHQPGEYIFHAENDDAQFTKMFTLNIRRKPQVLAEASASQASCFSDGYPLPSWTWKKCSD
			KSPNCTEEITEGVWNRKANKRVFGQWVSSSTLNMSEAIKGFLVKCCAYNSLGTSCETILLKSPDFPFFQDNISFKAILQNSVIVSDGGNFTVSVKDIMQVQKSGYLSCVPRVDSQLQNSVPHSIHISDNFLVTVKKNQKLRLVGKPLTENLEFQLDSGEWFIDSTEGKLHTEDGVLEGNATKIRVYTMRLPTSLKNQLVDMTHVLNFTAGAELATSGELPTFEVEVVKLFKDSMNHELSVGSKLELNVKLTDPSMAYQWYLNGSPIQNQTDTSTLLIKEATKRDSGKYLLFVSRGSIDSMPAKVEVDAVPFIEVSKRMASLTKEETLTLECEAFGIPEPTVRWFFAPCNSKELKCPGGGKEVDGDSTVSQLSLHIRDVKAEDQGEYECVATNSIGVDVKSFYLTVQVPVRILELEERHFGKGVLLPFQVTFYGDECPKVKWLLNGVEIQNSTDTHPYSIKTTHSKLVISDVHEQDFGSYTCVAGNSIGLSHHSAWLTVLEALEERPAVMTSPLYLEIIIYCTGAFLISCMVGSVIVYKMKSGTKKSDFHSQMAVHKLAKSIPLRRQVTVSADSSASSMNSGVLLVRPSRLSSSGTPMLAGVSE

【図６５－１２】

INSR	NP_000199	P06213	MATGSRRGAAAAPLLVAVALLLGAAGHLYPGEVCPGMDIRNNLTRLHELENCSVIEGHLQILLMFKTRPEDFRDLSFPKLIMITDYLLLFRVYGLESLKDLFPNLTVIRGSRLFFNYA		
			LVIFEMVHLKELGLYNLMNITRGSVRIEKNNELCYLATIDWSRILDSVEDNHIVLNKDDNEECGDICPGTAKGKTNCPATVINGQFVERCWTHSHCQKVCPTICKSHGCTAEGLCCH		
			SECLGNCSQPDDPTKCVACRNFYLDGRCVETCPPPYYHFQDWRCVNFSFCQDLHHKCKNSRIQGCHQLVIHNNKCIPECPSGYTMNSSNLLCTPCLGPCPKVCHLLEGEKTIDSV		
			TSAQEIRGCTVINGSLIINIRGGNNLAAELEANLGLIEEVSGYVSIKRSYALVSLSFFRKLRLIRGETLEIGNYSFYALDNQNLRQLWDWSKHNITITQGKLFFHYNPKLCLSEIHKMEEVS		
			GTKGRLDRNDIALKTNGDQASCCWELKPSYMTSFDVLLLRWEPYWPPDFRDLLGFNLLFKEAPYQNVTFFDSDDAICSNQWTVVDIDPPLRSNDPKSQNHPGWGNRGLPSW		
			TTQVAIFVKTLVTFSDDRRTYGAKSDIIVQDTDATNPSVPLDPISYSNSSQLIVKWPPESPSDDSQGHRIYTSYLPSRTWVSPPESESDDSQGHRNQSEYEDS		
			AGEFCSSLPCPKTDSQILKLEESSFRKTFEDYLHNVVFVPRKTSSGTGAEDPRSPRKRSLGDVGNVTVAVPTVAAFPNTSSTVPSPEHHRFEEVVNKSVLVSGLRHFTGYRIELQA		
			CNQDTPEEPCSVAAYVSARTMPEAKADDVIGPVTHEIFENNVVHLMWQEPKEPNGLIVLYEVSYRRYGDEELHLCVSRKHFALERGCRLRGLSPGNYSVRIRATSLAGNGSWTEP		
			TYFYVTDYLDVPSNIAKIIIGPLIFVFLFSVVIGSIYLFLRKRQPDGPLGPLYASSNPEYLSASDVFPCSVYVPDEWEVSREKITLRELQGQSEFGMVYEGNARDIIKGEAETRVAVKTVNE		
			SASLRERIEFLNEASVMKGFTCHHVVRLLGVVSKGQPTLVVMELMAHGDLKSYLRSLRPEANNPGRPPPTLQEMIQMAAEIADGMAYLNAKKFVHRDLAARNCMVAHDFTVK		
			IGDFGMTRDIYETDYYRKGGKGLLPVRWMAPESLKDGVFTTSSDMWSFGVVLWEITSLAEQPYQGLSNEQVLKFVMDGGYLDQPDNCPERVTDLMRMCWQFNPKMRPTFLE		
			IVNLLKDDLHPSFPEVSFFHSEENKAPESEELEMEFEDMENVPLDRSSHCQREEAGGRDGGSSLGFKRSYEEHIPYTHMNGGKKNGRILTLPRSNPS		
INSRR	NP_055080	P14616	MAVPSLWPWGALCPVFRLSGLFGLDTVEVCESQDISSVAEIRQLENCSVIEGHLQILLMFATGEDFRGLSFPRLIQVTDYLLLFRVYGLESLKDLFPNLAVIRGTRLFLGYALVIFE		
			NPHLDDVALPALGAVLRGAVRVENNQELCHLSTDDVGLLQPAPGANHVIGNKLGEEADVCPGTLQAAGSDPCAVTTFSGHTDVPCVTSSCQDVGPCPHGMACTARGECCHT		
			ECLGGCSQPEDPRACVACRHFYQGAGLVPACPPGTYQFESWRCVTAERCASLHSYPGSAGTFGHHCGSCLAQDPSGFTRNSSSPFCHKCEGLCPKECEVGTKTIDSIQAAQDLVGC		
			THVEGSLLNLRQGYNLEPQLQHSLGLVIFTTFGFLVSLGFFGNLIRGDRMVDVGNYLTVLDNQNLQDLGSWVAAGLTPVGKVFAFNPRLEEVRTGTRGR		
			QNWAEINPRTNGDPAACCATTRLDPVSMVTEARDRLLPHSYVYKESPRQAATEHVGPDACGTQSVMNLLDVELPLSRTCDPGVTLASLAFWTQDAVAIVPRATLTT		
			EEDSPRCGAQQPHVYLKTLPAAPTVPQDVNSTKNSSSHLLVRWKPPTQRNGAILTYLVLWQRLAEDGDLYNDYCHRGILRPTSWINDPRFQGEDGDPEAEMESDCCPCQHPPPG		
			GKVLPPLEAQQASFKQKKFEMFHNAITIPNSFWVTSIHKSPQRDSGRHRRAAPQRLGGNSSDFEQDKVPRESAVLSGLRHFTEYRIDIHACNHVAAHTVGCSAATFVFARTMPAHR		
			EADGIPGKVDAMEASSANSVLVDNLLPPDDPNGLILKEIKYRLGEEATVLCVSRLPVAPFGGVSARVLAGNGSWTDSVAPVLGPEEEDAGGLHLLTATPVG		
			LTLLIVLAALGFFGLMKMNRTLYASVNFEPFSASDMVYPDEWEVPREQISMLELGQGSFGMVYEGQAKGIEKGEAETRVALKTVNEHASERERIEFLKEASVMAKFKCHHVVRLLGV		
			VSQGQQPTLVVMELMTRGDLKSHLRSPEAENNPGLPQPQALGEMIQMAGEIADGMAYLAANKFVHRDLAARNCMVSQDFTVKIGDFGMTRDIYETDYYRKGSKGLLPVRWM		
			APESLKDGIFTTHSDVWSFGVVLWEMVTLAEQPYQGLSNEQVLKFVMDGGVLEELEGCPLQLQELMRSCWQPNPRLRPSFTHILDSIQEELRPSPLLSPVSYSEDSRGARGSLPTTD		
			AEPDDSIPPMDSQPRQNGKGPGH		
KDR	NP_002244	P35968	MQSKVLLAVALWLCVETRAASVGLPSVSLDLPRLSIQKDILTIKANTTLQITCRGQRDLDWLWPNNQSGSEQRVEVTECSDGLFCKTLTIPKVIGNDTGAYKCFYRETDLASVIYVYV		
			QDYRSPFASVSDQHGVVYITENNKNKTVVIPCLGSISNLNVSLCARYPEKRFVPDGNRISWDSKKGFTIPSYMISYAGMVFCEAKINDESYQSIMYIVVVGYRIYDVVLSPSHGIELSV		
			GEKLVLNCTARTELNVGIDFNWEYPSSKHQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKPFVAFGSGMESLVEATVGERVRIPAKY		
			LGYPPPEIKWYKNGIPLESNHTIKAGHVLTIMEVSERDTGNYTVILTNPISKEKQSHVVSLVVYVPPQIGEKSLISPVDSYQYGTTQTLTCTVYAIPPPHHIHWYWQLEEECANEPSQA		
			VSVTNPYPLEEVRSVSVEDPGGENMKIVNRNVQEAIIEFGKNMKSVSPHVTRGFPTLQPDMQPTEQESVSLWCTADKSTFENLTWYKLGP		
			QPLPIHVGELPTPVCKNLDTLWKLNATMFSNSTNDILIMELKNASLQDQGDYVCLAQDRKTKKRHCVVRQLTVLERVAPTITGNLENQTTSIGESIEVSCTASGNPPPQIMWFKDN		
			ETLVEDSGVILKDGNRNLTIRRVRKEDEGLYTCQACSVLGCAKVEAFFIIELEHTTVEDEVHFEVSVWAVPSPFIDLSQPDVSVDEGIPANLTCSTEHSQNLSVTYRLWNTYSG		
			KVEEPPQNLKLSGKPLGRGFQSVVEADAFGIDKTATCKTVAVKMLKEGATASEHRALMSELKILIHIGHHLNVVNLLGACTKPGGPLMVIVEFCKFGNLSTYLRSKRNEFVPYKTKG		
			ARFRQGKDVVGAIPVDLKRRLDSITSSQSSASSGFVEEKSLSDVEEEEAPEDLYKDFLTLEHLICYSFQVAKGMEFLASRKCIHRDLAARNILLSEKNVVKICDFGLARDIYKDPDYVRK		
			GDARLPLKWMAPETIFDRVYTIQSDVWSFGVLLWEIFSLGASPYPGVKIDEEFCRRLKEGTRMRAPDYTTPEMYQTMLDCWHGEPSQRPTFSELVEHLGNLLQANAQQDGKDYI		
			VLPISETLSMEEDSGLSLPTSPVSCMEEEEVCDPKFHYDNTAGISQYLQNSKRSDPVSVKTFEDIPLEEPEVKVIPDDNQTDSGMVLASEELKTLEDRTKLSPSFGGMVPSKSRESVA		
			SEGSDNQTSGYQSGYHSDDTDTTVYSSEEAELLKLIEIGVQTGSTAQQLQPDSGTTLSSPPV		
KIT	NP_000213	P10721	MRGARGAWDFLCVLLLLRVQTGSSQPSVSPGEPSPPSIHPGKSDLIVRVGDEIRLLCTDPGFVKWTFELDENPIGNQIEWETMEEAKEATNTGKYTCTNHHGLNKSYVLYVRDPAKL		
			FLVDRSLYGKEDNDTLVRCPLTDPEVTNYSLKGCQGKPLPKDLRFIPDPKAGIMIKSVKRAYHRLCLHCAVDQEGKSVLSEKFILKVRPAFKAVPVVSVSKASYLLREGEEFTVTCTIKD		
			VSSSVYSTWKRENSQTKLQEKYNSWHHGDFNYERQATLTISSARVNDSGVFMCYANNTFGSANVTTTLEVVDKGFINIFPMINTTVFVNDGENVDLIVEYEAFPKPEHQQWIYM		
			NRTFTDKWEDYPKSENESNIHYVSELHLTRLKGTEGGTYTFLVSNSDVNAAIAFNVYVNTKPELTVQGHLMQLQVAAGFPEPTIDWYFCPDTEKRCSAVLVPVDVQDTNIASSGP		
			PFGKLVVDSSDSSAFKHNGTVECKAYNDVGKTSAVFNFAFKGNNMEQIHPHTLFTPLLGFVIVAGVMCIVVEILNRTVKHEKFKKQFNSPHQSRLHSHISVDTSELNCSSPMGPSG		
			FFRNRLSFGKTLGAGAFGKVVEATAYGLIKSDAAMTVAVKMLKPSAHLTEREALMSELKVLSYLGNHMNIVNLLGACTIGGPTLVITEYCCYGDLLNFLIRKRDSFICSKQEDHAEA		
			ALYKNLLHSKESCSDSTNEYMDMKPGVSYVVPTKADKRRSVRIGSYIERDVTPAIMEDDELALDLEDLLSFSYQVAKGMAFLASKNCIHRDLAARNILLTHGRITKICDFGLARDIK		
			NDSNYVVKGNARLPVKWMAPESIFNCVYTFESDVWSYGIFLWELFSLGSSPYPGMPVDSKFYKMIKEGFRMLSPEHAPAEMYDIMKTCWDADPLKRPTFKQIVQLIEKQISESTN		
			HIYSNLANCSPNRQKPVVDHSVRINSVGSTASSSQPLLVHDDV		

【図６５－１３】

EPHA10	NP_001092906	Q5JZ73	METCAGPHPRLRLCSMQLCLALLGPWMPGTAEEVILDSKASQAELGWNTAIPSNGWEESGVDEHDRPFRTYQVDNVLPYNQDNWILQTGWSSKGRGQRIFELGPTLRDCSSI		
			PGAAGTQKTFNVYYKLFTEAQLGRGRPRLGSSGRPMIDTIAADESPTQQGDLGERKVKLNTEVEIGPLSRRGFHLAFQDVGACVALVSVRVYYKQCPAIVRGLATFPATAAESAYST		
			LVEVAGTCVAHSEGPGSPPRMHICADGEWLVPVGRCSCSAGFQERGDPECEACPPGFYKFSGRPQLCSPCPEHSRALEMASTECVCDDSYARGPRDQLQYS		
			LSRSPVLDRLRWPPADSGGSRDSVTYSLLCLRCGRERGPAGAEPPCGPRVATLPPQAGIRERAATLLHLRPGARVTMVRVAALNGVGSPAAAAGTTVAQVTVSTGPGAPAWEEDRR		
			DRVEPQSVSLSWREPPAGAPQGANDTEYEIRYYEKGDSEQTYSVMKTGAPTVTVTNLKPATRYVFQIRAASSRDPGPSVEAQSRWDPVAVTVTPSALIVL		
			GSVMSVLAVVRPRCSYSGKGDGADHPEEELFVHFKVLPTRTTLPQSCGDLLQAVHLFAKEDASVSTERSIGGGPRGELCCGCLQLPGRCELLVAVPHMLRDSASDSQRLGFAE		
			ALTLGQPDHSHVLRELGVVTPGSTIMVTEPMSHCAGLDGFLDRHEGQLVAGQLMGLLPGLASAMMVLSEMQVVHRGLAARNVLLSTDVCVKIGDFGLERDRSEQLVRSSGS		
			PALLWAAPETLQEGHFSSASDVWSFGIIMWEVMAFGERPYWDMSGQDVIKAVEDGFRLPPPRNCPNLLHRLMLDCWQKDPDERPRFSQIHSILSKMVQDPEPPKCALTTCRRP		
			PTPLADRASTEPSFSGVGAWLEALDLQEWGKSFAAAEVQGSLEAEHEALLSGSGALQAERVLQLQGGGVQV		
EPHA6	NP_001265226	Q8N3F3	MKDSPFQVTKLYWLNEKVMDFSASGSMAAEGDGLVVATAAYGGFTLLVILTFLFTGRCQMYHAAMMSEEERNIHLQNGHLRFFGIKTVTDPDTVEDPSALHYEFAAKEDPSRIR		
			IERVIGAGEFGEVCSGRLKTPGKREIPVAIKTLKGGHMERQIRDFLREASIMGQFDHPNIIRLEGVVTKRSPAIGSFMEAGPHPVPGGGSLSPPRIPAGSPVMVV		
			EVEMENGSLDSFLRKHDGHFTVQQLVGMLRGIASGMKYLSDMGYVHRDLAARNILVNSNLVCKVSDFGLSRVLEDDPEAAYTTTGGKIPIRWTAPEAIAYRKFTSASDVWSFGIVMWEVLSFGERPYWDMSNQDVIKAVEEGYRLPPPMDCPIALHQLMLDCWVKDRNLRPKFSQIVSMLDKLIRNPGSLKIITSAAARPSNLLLDQSSVDITYFPTQSDLNMGSDGKSSVGMENGSVRDSSISSCFEVPEDPSWELPRDRLVLGKPLGEGCFGQVVLAEAIGLDKDKPNRVTKVAVKMLKSDATEKDLSDLISEMEMMKMIGKHKNIINLLGACTQDGPLYVIVEYASKGNLREYLRARRPPGMEYSYDINRVPEEQMTFKDLVSCTYQLARGMEYLASQKCIHRDLAARNVLVTENNVMKIADFGLARDINNIDYYKKTTNGRLPVKWMAPEALFDRVYTHQSDVWSFGVLMWEIFTLGGSPYPGIPVEELFKLLKEGHRMDKPANCTNELYMMMRDCWHAVPSQRPTFKQLVEDLDRILTLTTNEDYLDLSQPLEQYSPSYPDTRSSCSSGDDSVFSPDPMPYEPCLPQYPHINGSVKT		
			YSSEENPLEPEPELPLEPEVSVMETMEGIQDYRITYPPPEQDREYISEQGMKLPAPYLELIDNSLYSMEDDSGLSDAPSMDSNFYQEDAKTLLSLSQMHQRIDSLSGKASIIYAVVENVCLSRAAAVQQGPLAKEDVDTSKLNAALARIKTLSFRTSAMPNKPQEVICNQDKSLLYRNFLLDKPATMRSGNLEDSPFDWNLYVSTQATLPMDTELPYSLRLADYPDTSLVDSLDSEESPLLNASVSPISDYSEPLALQSPQAQNQCLNTQEKAYETFGITGQHVTLDNPIYSTMQKPQPHPQRTDGIESLYSNGEKPDSQPEDGSVNGWAARGEFAATYEALQAPGLEISPIPEQSLAVDEKKRLSQQRAAEVPRNIPIAASSKTKAPPLGGSYRIPGTTLSPSKMVNRVRVSVAPQSPQEFLSPVDSHPNEVAKFYFKIQDMSQQSFERFTPLQEFCPEEIASVTRKPPDVLPIDHCVRGSKTGVDSGIPTLVKNTDEVALMSEPNIAGSVTYADFIVNSGTQSYIQQRPEMTSQAPLSAPGTQPDEVCNGKLYDRYASFKVDKMDKVIQADGSFATTDLSSGSAAHLMAQGMRHNSLVSSLNLVNGMKNQRIKDLQPPLDLDTLMPQCEAPSSPKDSVFLEDSVSQVTSVANVHLQEMETVQLTTPGETAWSVEDGPSTSLRDYWLYSEIQDPSENDDYLIPMQDLLEVSLPLDEESPLPVQPPLPSRAAMTLSSLAAKEEAKDDSIVKNQCCYDGGIHLSFLHPSLEPSPFQSPEEWSYTHLWLRAEGAFKEGQYLGLVTVGEHSKIGDTQGRIAVDSVYLTGEHAKPISRSPQGKVHLSLQHSLFTLKGAKVIEGSEDLPEETFTKRRERAMSLPRLPTNLAKEMNVIAAMFSKDLKQSMG		

【図６５－１４】

【図６５－１５】

【図６５－１６】

NTRK2	NP_001018074	Q16620	MSSWIRWHGPAMARLWGFCWLVVGFWRAAFQFTGKCSASNWSDPSDVVAEPRLEPNSVDPENITEFIANQRRLEIINEDVEAYVGLRGVQLWRVP	LTK	NP_002335	P29376	MGCWGQLLVAVFGAGAGLICSVPGSQETFHSSPELPASPQRIDPVQSAPPSLIPAPASPINSPGTEGSWLESTCGAVSGHGHSPTQTQICIGAYAGTSVVVTVEAAGLDRGVQLWRVP
			NLQDHNFTRNKLTSLSIKWHRHNDLSFLIVVGNPFTCSCDIMWMTLQDAKSPDTQDLYCLNESSKNIPLANLQIPNCGLPSANLAAPNLTVEEGKSITLSCSVAGDPVPNMYWDVGG				GFGQVTLSATGAAGGKGAKNHLSPAHSGVPVSAIFSLGIGESLTITLVGQQGDEAPCPGGSPESQLIVCLGEGRAVEFEHAAMDSSEGVPGSRRTVAGGGGGGGGATVYFRVMAGEEP
			NLVSKHMNETSHTQGSLRITNSSDDGKQDSCVAENLVGEDQDSVNLTVHFAPTITFLESPTSDHHWCIPFTVKGNPKPALQWFYNGAILNESKYICTKIHVTNHTEYHGCLQLDN				LLVAAGGGGRAYVLRRDRGRTQASPEKLENSSEAPSGGGRGGAAGGGGGGWTSRAPSPQAGRSLQEGAEGGQACCSEAWATLGWAAAGGFGGGGGGGGTAGGGGGGGGYRGGD
			PTHMNGDVTLAKNEYGKDEKQLAHFMGAVDPGIDGGANVPDVNFDVEGTAAGNDGDTTNRSNEPSTDVTDKTGREHLSVYAVVAVVASVVGFCLVMAVLFLLKKARSIKGFDM				ASETDNLMADGIEDGVSHIPSPESELQPLAVTEHNGEVERRHLNCSHCPIRDCGNKQAELQAECLEPEGMELAVDNYCMADLHKQPEQPLVVAKTVEGDMAVTCNG
			KGPASVSNDDDSASPLHHSNGSNTPSSESGPDAVIGMTNPVENPQYEGITQPVTPVQHKRHNVLQRELEGGEAFGKSFKRSIHSGDPNDVPLEGSETPLRPEFLQGDVLDKGPQ				KQAKWQGLGEAMDLPGSFELESNLRTSAIRTAPMPMYCQVLGDAGSWPLPPGVTEVSPANVTLLRAEGHGAFGEVYEGLVNGLPGDSSPLQVAVKTLPELCSPQDELDFLMEALISK
			DPHREAELLTNLQHEHIVKFYGVCVEGDPLIMVFEYMKHGDLNKFLRAHGPDAVLMAEGNPPTELTQSQMLHIAQQIAAGMVYLASQHFVHRDLATRNCLVGENLLVKIGDFG				FRHQNIVRCVGLISRATPRLLFLMDGGDMKSFLRKSRPHLGQDPSPLVMRQLLQIAQDIAQGCHYLEENHFIHRDIAARNCLLSCAGPGRVAKIGDFGMSRDIYSTDYYRVGGRA
			MSKDVYSTDYYRVGGRTMLPIRWMPPESIMYRKFTTESDVWSLGVVLWEIFTYGKQPWYQLSNNEVIECITQGRVLQRPRTCPQEVYELMLGCWQREPHMRKNIKGIHTLLQN				LLPVKWMAPEALFDGIFTSKTDVWSFGVLLWEIFSLGYMPYPGRTNQEVLDFVEGGRMDPPRGCPGPVYRIMTQCWQHEPELRPSFASILERLQYCTQDPDVINSALPMELGSP
			LAKASPYYLDILG				TPEEEGTSGGSNHSLEECLRPPQDGELSPEFKLKSWGGSPLGPWLSSSLKPLKSRSGLQPQENLVNPTPHS
NTRK3	NP_001012338	Q16288	MDVSLCPAKCSFWHILLLGSVWLDYYGSVLACPANCVCSKTEINCRRPDQGNLPLLECQDDSGNSGNASINITDISINETNWRQHLTDMAVQDMELVTGLQKLTRNSGLRSI	MET	NP_000236	P08581	MKAPAVLAPGILVLLFTLVQRSNGECKEALAKSEMNVNMRYQLPNFTAETPIQNVILHEHHIFLGATNYIYVLNEEDLQKVAEYKTGPVLEHPDCFPCQDCSSKANLSGGVWKDNI
			CQPIAFAAKPHLRYLNLSSNRLTTLSWQLFQTLSLRELQLEQNFFNCSCDIRWMDLIWQEGGEAKLNSQNLVCNGPSDLYGMPIMSLNISGCKMTVVGPDQLNFSVQEGENAVLPCS				NMAALVDTYVDDQLGSCGSVARGTCDHHVFPHNHTADIQSEVHCIFSPQIEEPSQCPDCVVSALGARVLSSVKDRFINFFVGNTINSSYFPDHPLHSISVRRLKETKDGFMFLTDQS
			SGSPLPDVDIWVTGLQSNHTNLTWNWTNLTLVNVTSEDNGFTLTDVAIWVGVSNVASYALTVYPPRVVSLEPEPLRLEHCIEFVVRGNPPPTLHWLHNGQPLRESKIIHVEYFQEG				VDYGFLQEISSQLLKPSTFYNVSLSLIMKYEDAGEYTCRVEVTDKDEEDTVCSFSVEATVLFVMNMKRSSKFGAMKGPV
			AVSGEEDSASPLHHNHGTTPSSLDAGPDTVVGMTRPVENPQYFRQGHNCPDTVQHIMKRDVLQREGAEGAKVSLACKVTNLGTRIVEINNPQYFRQGHNCR

【図６５－２０】

PDGFRB	NP_002600	P09619	MRLPGAMPALALKGELLLLSLLLLLEPQISQGLVVTPPGPELVINVSSTFVLTCSGSAPVVWERMSQEPPQEMAKAQDGTFSSVLTLNLTGLDTGEYFCTHNDSRGLETDERKRLY IFVPDPTVGFLPNDAEELFIFLTEITEITIPCRVTDPQLVVTLHEKKGDVALPVPYDHQRGFSGIFEDRSYICKTTIGDREVDSDAYYVTRQGELHFQTLDPATKQEDGDEIWTLMCVI GNEVVNFEWTYPRKESGRLVEPVTDFLLDMPYHIRSILHIPSAELEDSGTYTCNVTESVNDHQDEKAINITVVESGYVTLLGEVGTLQFAELHRSRTLQVVFEAYPPPTVLWFKDNR TLGDSSAGEIALSTRNVSETRYVSELTLVRVKVAEAGHYTMRAFHEDAEVQLSFQLQINVPVRVLELSEHPDSGEQTVRCRGRGMPQQNIIWSACRDLKRCPRELPPTLLGNSSEE ESQLETNVTYWEEEGEEFEVVSTLRLQHVDRPLSVRCTLRNAVGQDTQEVIVVPHSLPFKVVVISAILALVVLTIISLIILIMLWQKKPRYEIRWKVIESVSSDGHEYIYVDPMQLPYDST WELPRDQLVLGRTLGSGAFGQVVEATAHGLSHSQATMKVAVKMLKSTARSSEKQALMSELKIMSHLGPHLNVVNLLGACTKGGPIYIITEYCRYGDLVDYLHRNKHTFLQHHSD KRRPPSAELYSNALPVGLPLPSHVSLTGESDGGYMDMSKDESVDYVPMLDMKGDVKYADIESSNYMAPYDNYVPSAPERTCRATLINESPVLSYMDLVGFSYQVANGMEFLASK NCVHRDLAAARNVLICEGKLVKICDFGLARDIMRDSNYISKGSTFLPLKWMAPESIFNSLYTTLSDVWSFGILLWEIFTLGGTPYPELPMNEQFYNAIKRGYRMAQPAHASDEIYEIM QKCWEEKFEIRPPFSQLVLLERLLGEGYKKKYQQVDEEFLRSDHPAILRSQARLPGFHGLRSPLDTSSVLYTAVQPNEGDNDYIIPLPDPKPEVADEGPLEGSPSLASSTLNEVNTSST ISCDSPLEPQDEPEPEPQLELQVEPEPELEQLPDSGCPAPRAEAEDSFL		
AXL	NP_068713	P30530	MAWIWLCPLMGVVPLAWCLALCGWAQMAPKDTQAESSPFVGNPGNITGARGLTGTLRCQLQVQGEPPEVHWLRDGQILELADSTQTQVPLGEDEQDDWIVVSQLRIQSLQLSD TGQYQCLVFLGHQTFVSQPGYVGLEGLPYFLEEPEDRTVAANTPFNLSCQAQGPPEPVDLLWLQDAVPLATAPGHGPQRSLHVPGLNKTSSFSCEAHNAKGVTTSRTATITVLPQ QPRNLLHVSRQPTELEVAWTPGLSGIYPLTHCTLQAVLSDDGMGIQAGEPDPPEEPQTSGASYPPHRHVACTSSGGPSSMTHWLPVETPEGVPLGPPENSA TRNGSAPVHVPQEPRAPHLQGTLLTGLRLATQGQDQPEPVDLWLLQDAVPLATAPGHGPQRSLHVPGLNKTSPSFSCEAHNAKGVTTSRTATITVLPQ VLLGAVVAAACVLLALFLVHRRKKETRYGEVFEPTVERGELVVRYRVRKSYSRRTTEATLNSLGISEELKEKLRDVMVDRHKVALGKTLGEGEFGAVMEGQLNQDDSILKVAVKTM KIAICTRSELEDFLSEAVCMKEFDHPNVMRLIGVCFQGSERESFPAPVVILPFMKHGDLHSFLLYSRLGDQPVYLPTQMLVKFMADIASGMEYLSTKRFIHRDLAARNCLVNDNMS VCVADFGLSKKIYNGDYYRQGRIAKMPVKWIAIESLADRVYTSKSDVWSFGVTMWEIATRGQTPYPGVENSEIYDYLRQGNRLKQPADCLDGLYALMSRCWELNPQDRPSFTEL REDLENTLTAVLPPAQEPDELVYMDPEEGGSGPEPPQGAAGGADPTTQPDPKDSCSCLTAAEVHPAGRYVLCPSTTPSPAQPADRGSPAAPGGQEDGA		
PTK7	NP_002812	Q13308	MGAARGSPARPRLPLLSVLLFGGTQTAIVFIKQPQSSQDALQGRRAILRCEVEAPGPVHVTWLLDGAPVQDTERRFAQGSSLSFAAVDRLQDSGTFQCVARDDVTGEEARSA NASFNIKWIEAGPVVLKHPASEHEIDPQTQVTLRCHIDGHPRPTYQWFRDGTPLSDGQSNHTTSKEERNLTLPAGPEHSGLYSCQAHSAFGQALSSQNVTLSVADESHARVVLAP QDVVVARYEEAMHFHCQFSAQPPPSIQWIFEDETPITNRSRPPHLRRATVFANGSLLTIQVRRRNAGHYRCQGQRGRGLIRSTAVLQVAIEPPVRVFTASGSEERYTCLPPKG LPESVVWAFHAGVRLPTHGRVVQIGHELVIANIAESDAGVYTCHAARHLAGQDRQDVNITVATVPSWLKKPQDSQLEEGRPGYLDCLTQATPKPTVVWYRNQMLSEDSRFEVF KNGTLDINSVEVTDGTWYRCMSSTPAGSIEAQAHVQVLKELNFTPPPQPQQCMEFDKEATVPCSATGREMKTIKWEMADGSSLPEWVTDNAGTLHFARVTRDDAGNYTCIASNG PQGQIRARVQLTVAVFITFKVEPERTTVYQGHTALLQCEAQGDPKPLIQWRGSLVHIDVAPEDSGRYTCQAGNSCNIKHTEAPLVVVDMPVPEEE GPGSPPPKVKMIQTIGLSVGAAVAVIVALVGLMFVCMKRCKAKLQKQPEGEEPEMECLNGGPLQNGQPSAERQTEVALTSLGSGPAATNKHASTSDKMHFPRSSLQPTTLGKSEF GEVFLAKAQGLEEGVAETLVLVKSLQSKDEDQQDLQFRNELEMFGKLNHANIVRLLGLCREAEPHYMVLEYVDLGDLMDYLRKNKDEFHALNETDVALHCSIQICKALDYLHSNKSIIHRDVKPSNMLLDEDGTA NRFVHKDIAARNCLVSAQRQVKVSALGLSKDVYNSEYYHFRQAWVPLRWMSPESILEGSFSTKSDVWAFGVLMWEVFTHGEMPHGGQADDEVLADLQAGKARLPQPEGCP SKLYRLMQRCWALSPKDRPSFSEIASALGDSTVDSKP		
RET	NP_066124	P07949	MAKATSGAAGLRLLLLLLPLLGKVALGLYFSRDAYWEKLYVDQAAGTPLLYVHALRDAPEEVPSFRLGQHLVGTYRTRLHENNWICIQEDTGLIYGNRDSRLSYRNMGFP LLTVYLKDVLSPTSLREGECQWPEGCARVYFSFFNTSPPACSSLHPRELCEPMETRPSFRRENRPPGTFHQPRLLPVQELCPNISVAYRLLEGEGLPFRCAPDSLEVSTRWVADREQREKY ELVAICTVHAGAREEVVMVPPVTDVEDDSAAPTPPAGYDTASAVVEFKRKEDTVVATLRVFDADVVPASGELVRRYTSTLIPGDTWAQQTFRVEHWPNETSVQANGSFVRAT VHDYRLVALNRNLSSSENRTMQLAVLVNDSDFQGPGAGVLLLHNVSVLPVSLHLPSTYSLSVSRRARRFAQIGKVCVENCQAFSGINVQYKLHTSGGANSCSTLGVVTSAEDTSGLFV NDTKALRPPKCAEIHNVAVATDQTSRQAQADLLVTVEGSYVAEEAGCPLSCAVSKRRLECEEGGLGSPTGRCENVMQGDGKGTRTCTCPSTKTCPDGHCDVVETQDINIC PCDPCLRGSNVGGHEPGERRGMKAGVGTCNCPEEECKFCEPERIQPDLCDELCRTVIAAAVLFSFIVSVLLSAFCIHCYHVFVHNRNQMLSEDSRFEVF ENGVSVDAFKLEDPQWEFPRKNLVLGRTLGFGEVVKATAFHLKGRAGYTTVAVKMLKENASPSELRDLLSEFNVLKQVNHPHVVKNYGACSQDGPLLLVMEYAKYGSLRGFLR ESRKVGPGSLDSGGGSNMSSSLDHPDEALTMGELISFAWQISQGMQYLAEMKLVHRDLAARNVLVAEGRKMKISDFGLSRDVYEEDSYVKRSQGRIPVKWMAIESLFDHIYTTQS DVWSFGVLLWEIVTLGGNPYPGIPPERLFNLLKTGHRMERPDNCSEEMYRLMLQCWKQEPDKRPVFADISKDLEKMMVKRRDYLDQAASTPSDSLIYRDGLSEETPLVDCNNA PLPRALPSTWIENKLYGMSDPNWPGESPVPLTRADGTNTGFPRVPNDSQYANIWSLPSAAKLMDTFDS		

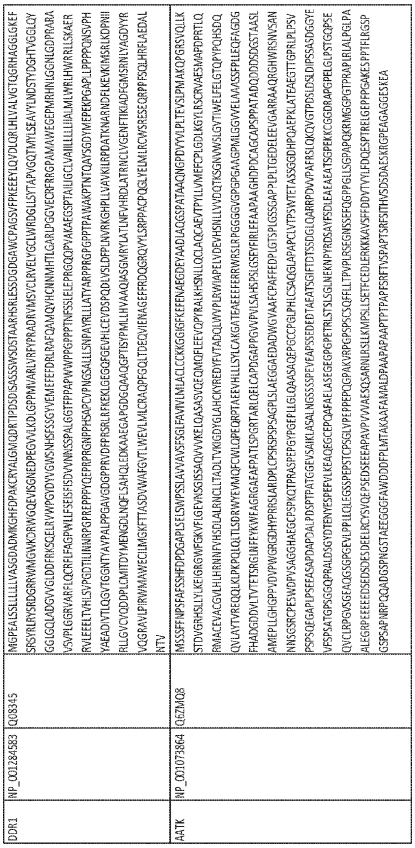
【図６５－２１】

【図６５－２２】

ROS1	NP_002935	P08922	MKNVVCLIPKLVNFATLGCLWISVQVCTVLNSCLKSQVTNLGCQDLGTPHNLSPCQQCDHFWNSVDQNNCALKQRESCEVGCSSAGAEVEEEVLENADLPTWFASSIGSNNMT LENWSANFSGVKVKIQNWKYAQLLGSWTVTKTVGRPDYVWLPLPFTVEPEVKWIFTAQLQSFPPSPDSTRTPHPAGPNTSDPLIRTAMGSPQTPEGPLGPLGWSLRSPLTIVMAKKAANM NQKLDAGTQRTSPQPSTLDPNTYRESAAVNEVGEGPEAESSTTSSSAVQQEEQDMFLESRKTSLRKRSSLKHLVDFDALDAHGTIDVAHNTGISVDVHQQDVYESGTLDFAEVMPPPTLVWFKDNR TLGDSSAGEIALSTRNVSETRYVSELTLVRVKVAEAGHYTMRAFHEDAEVQLSFQLQINVPVRVLELSEHPDSGEQTVRCRGRGMPQPNIIWSACRDLKRCPRELPPTLLGNSSEE ESQLETNVTYWEEEGEEFEVVSTLRLQHVDRPLSVRCTLRNAVGQDTQEVIVVPHSLPFKVVVISAILALVVLTIISLIILIMLWQKKPRYEIRWKVIESVSSDGHEYIYVDPMQLPYDST WELPRDQLVLGRTLGSGAFGQVVEATAHGLSHSQATMKVAVKMLKSTARSSEKQALMSELKIMSHLGPHLNVVNLLGACTKGGPIYIITEYCRYGDLVDYLHRNKHTFLQHHSD KRRPPSAELYSNALPVGLPLPSHVSLTGESDGGYMDMSKDESVDYVPMLDMKGDVKYADIESSNYMAPYDNYVPSAPERTCRATLINESPVLSYMDLVGFSYQVANGMEFLASK NCVHRDLAAARNVLICEGKLVKICDFGLARDIMRDSNYISKGSTFLPLKWMAPESIFNSLYTTLSDVWSFGILLWEIFTLGGTPYPELPMNEQFYNAIKRGYRMAQPAHASDEIYEIM QKCWEEKFEIRPPFSQLVLLERLLGEGYKKKYQQVDEEFLRSDHPAILRSQARLPGFHGLRSPLDTSSVLYTAVQPNEGDNDYIIPLPDPKPEVADEGPLEGSPSLASSTLNEVNTSST ISCDSPLEPQDEPEPEPQLELQVEPEPELEQLPDSGCPAPRAEAEDSFL		
ALK	NP_004295	Q9UM73	MALWMRLLPLLALLVLWVQPDRPQAGLSTQDPGDEEQPRPFPTRDSIQVFEEFPREILDIELSLPTEGKGPFPAVIKSEQSQVTGSRDNELVLYRNEHRDIDIRTLENLMMTSDYS VPDFDMSDVLDPDQHTRLLNTDGYVAPLACPLHTAVPEVPGRVRFTVCSLHTANPDQEQQRVIDSCRAVNGHVCYGKPRQMTQTISVGTVMEKGEFSLVVQAECDNSQFRATATIEVRT NLAFHRVLVPLFSFPGSRSGGVGQTLGLDIGEPILFSGVTEDGGVYQCIAIDECELAWLTVEEKVQKNYLTLAVFVTPANTEFLYDILTVYPDTGDIPCMVTHCAVENGYSLVFY HKEGDNEEALGNSSFLLTIDKMENRQMGGYWCEATNEAGKDESLPTSIMGFQGDAPNIIDVQKNSYCSGENLEVPCTVFASDPTPQIQWFKDFLPVDPATSNGRIKQLRSGAQLQ LSIARVEDEGEYLCQVITDNGVLKTTTVKVTVEVPPVIHIPHDHRIGGNIKLRCIATGTPTPTVRWMFGDDEIDITADQRFSHFNNGTLEIRYASRLDTGTYTCFAANNKGYTFA SAFVRVFEKEPFIFVTPLDGAVKRLVCPLTGRCYGDISIEWHREDRTALREDEMQGDPDYEVTGAGLVRSPMGRPVSPHLDLSDSILQFVGTKTKIRIELAPTDRSLFGQNVPIIVH GIRDKNAQAVHFYKHSGIQIGSSWATVVIEDFESPQKDITWTLDPPLQSVWVHQETYFNETLNLAWEPGKPRGAVDYEVKYHKWNSTESDSAKVVKKEENFTLTGLKPGTVYVFQ VRARTAAGYGVFSRKFEFETQMGKESSTLVTSQSMVGMVIAGILVTILMLALLSLIVLRMRKQHGTKWSVTHLQNYEDDSAGAIDLGNDAVMLEDDDCFRGHLLEPPDMPTLDSGS ERSSPGSQSPDEDLTLTQPVASGEQEDSPRPGSSVDGQPASPATLGPRAEASSSRLPDSGSPHGTPSHLLRGDAGTSDGFFRVPSPNSLENSPFGGTQDKMAGEENGSPLPQHLKTL EEKPLTPVTPLVTSEKSVSFHMDLDACGELIDDSLGPGLEPPHEAHLNRHIPIPTSFPEGDLDVDCMDVNVRGCDVSYPPSEKQMASEGTSTGSEMDVKLNRSNSGQEFGFDVKSC AEHVKKEHSAEPSAATSQGEFLTQKGTLLGAPASLGTSKCLRTPEVSSSPLVAGQSTLSPDPVDSRHIYYSHLDTVAIGAEEGPQVLPNASLDFTQRQPERVASQESVTYSELRQQR ALDHEDGPQREAASQHTFLVSEECISATPASGLHEMPGQSEIYHSLNSNSIKSEDEIDREDTQMGLKSRSAPGQISYSDLLESDPSDHLSSWRPKPENSIENVVCIEPEVMPVSSIDN RMQSNPDLLSVCHIPEGQSEPSHLSSKMDLNMDLSPGRSQLTDECSEFSAMDEGSPLLHHLREAIVMSSSLSCKAVSDRGYMRAMSPSSLADSLGYKEPKSDKLSSSFGGVRPQIK ASFHTEGTGTAHLTRAFEIATRDVDNGPLTKKEVAVQVLLQDTRGLKGVNGEFRVRSGLETSRDCRAPSLEQSVSIDLDRDDDFAENGSRLRKHRVFIDFSNVPYDSSWHMKLSLQ LCTLSDKNRDELAKVLIENHQEQLADVDKSHRVQDIILRNEGKGVFGKVFLAECYNLCPEQDKILVAVKTLKDASDNARKDFHREAELLTNLQHEHIVKFYGVCVEGDPLIMVFEYMK HGDLNKFLRAHGPDAVLMAEGNPPTELTQSQMLHIAQQIAAGMVYLASQHFVHRDLATRNCVVGENLLVKIGDFGMSRDVYSTDYYRVGGHTMLPIRWMPPESIMYRKFTTESDVW SFGVVLWEIFTYGKQPWFQLSNTEVIECITQGRVLERPRVCPKEVYELMLGCWQREPQQRLNIKEIYKILHALGKATPIYLDILG		
TEK	NP_000450	Q02763	MDSLASLVLCGVSLLLSGTVEGAMDLIINSPLVSDAETSLTCAGSVNPEPNFTWRKDGTPLSLNKQLRIKRASRQHSGAYFCEGRVMGKIMFEAEAVEVAPLTVRPSHETVEVGKNATLKCGVSKSSDSVTFQWFFSGTEIHNFSGAQSPRLTLNPVSREDSGTYKCRVTNYMNGNLSATVTLDVKDKLPKPEISMGYKSSWLNVSGWEVRCAVKGVPEPEIHLLCNAEMNGNSTHVSVTHNAVFSLPSTAEGTYECRAKNSVGVGEAISSTITVAVTGLAPDKPMISIGNQNFYVIQHNQTVTLPCEATGNPTPSIFWYKNNHKIQSEQGDPRVEIHENYLEFSNDQSDLIIEFVTEDDAGFYTCYAENQAGEDEVSFNLTVQWLPKDPVNKESGAGSEEAA CGAELVELPCQVRLEKPNCDDEVPDTLMRQLVPREKPPERPSFAQLKSKIRNDALEIRKTYVNTTLYEKETYAGIDCSAEEAA		
TIE1	NP_005415	P35590	MVVWVPPLLPILFLAGVVGAAVDTTLANLRLTDPQRFFTCVSGEAGAGRGSDAVFCPFLELKDRDIVMRTPFGPIPLALRNGSHIQVTVLGFSVKEGGAGRTRTR VIYVHNQPGAHLLPDKVTHTVNKGGTQTAVSARVHKTEKQTDVIVMKSNGGYFVTLDWHEAQDGRFLLQDRVEGTDCRAGRWNGPGCTKECPG CLHGGVCHDKDGECVCPPGFTGTRCEQACRSGRFGQSCQEQCPGHSGCRGLTFCLPDPYGCSCGSGWKGSQCDQLCQCQCQNGGTCDRFSGCVCPSGWH GVHCEKDSRIPIQLNMASELEFNLETMPRNIKAAGAIAPPVRGSIELKFRDIQTVLKTVAIVEFEKETTAEFEVPRLVSFVDKSVGQDSRRFKCNVKVPPVPLAAPRLLTK QSRQLVVSPLVSFSGDGPISTVRLHYRPQDSTMDWASIVVQPDESNVTLVNNLRPKTSYSVRVQLSRPGEGGEGAWGPPTLDTDCPEPLLGPWVEGWHVEGTDRLRVSWSLPAV PGPLVGDGFLLRLWDGTRGGERENVSSPQAATALTGLTPGTHYQLDVLHKTLLGPASPPAHVLTPEAVPADSPRSVKLVPEVQVAGG AGDPLVHDVDFPEETSTIIRGLRANSTRYLFRMRASNSLGIGDWSKTVEESTLEDNGLQAEGPVQEGRAAEEGQDQQLLVKVGGSPLWCGFTVPLVHVSLEDPSYNCSVTEW EETLQGSSGTLTLTRRPKLQPEPLSLVPWLEWDTFEDLQEGRNFGSQVRAMKKDGLKMNAAIKMLKEYASENDHRDFQREAELLVLCKLGHHPNIINLLGACKNRGYLYIAIEYAPYG NLLDFLRKSRVLETDPAFARENGTASTLSSRQLLHFASDAANGMQYLSEKQFIHRDLAARNVLVGENNLASKIADFGLSRGEEVYVKKTMGRLPVRWMAIESLNYSVYTTKSDVWSF GVLLWEIVSLGGTPYCGMTCAELYEKLPQGYRMEQPRNCDDEVYELMRQCWRDRPYERPAFAQILVSLNRMLEARKAYVNTVSLETFKLYVAGIQDATAEEA		
TYRO3	NP_006284	Q06418	MALRRSMGRPGLPLPQPPPLLLALAASGLLMGAPQVKLTVSQGQPVKLNCSVEGMEEPDIQWVKDGAVQNLDQLIPVDSEGDHVSLKSWTLQVTHGNDSDMGFYECVTERVTARVYVRVLPSPLHPIEKDHLVAIQGETLTLQCGVDMGHNAFLEWSFPDQPSEHKRLVSQRDLRTQSFWKVLSSVLPSADHGHLWCTLRNPVGSDHKDIHLTVETIPSKPTGVIAGVVTVGLVLLVALVGAVVAVVRALMMQKKDSGSKSHSINYTGIQTSMPSCPKAIVEVKHVLGPTSFQDKFLTNAAALLDLNRKRKE TRFGQDFDSVMARGEPAVHFRAASRFNRERPERIEATLDSLGISDELKEKLEDVLIPEQQFTLGRMLGKGEFGSVREAQLKQEDGSFVKVAVKMLKADIIASSDIEEFLREAACMKE FDHPHVAKLVGVSLRSRAKGRLPIPMVMLPFMKHGDLHAFLLASRIGENPFNLPLQTLIRFMVDIACGMEYLSSRNFIHRDLAARNCMLAEDMTVCVADFGLSRKIYSGDYYRQGRIAKMPIKWIAIESLADRVYTSKSDVWAFGVTMWEIATRGQTPYPGVENSEIYDYLRQGNRLKQPADCLDGLYALMSRCWELNPQDRPSFTELREDLENTLKAVSEEYLDLRMDFEESYEHTSSSGSGSESSVRTSVCSMQLAYVPMWDHDGAEEQVPLYPLNSKTIYKEGNRVEGEEDSELYGTPDKSHLQYFSGQEKNAPVKDQDAFLQRYSSDPTGALTEDSIDDTFLPVPEYINQSVPKRPAGSVQNPVYHNQPLNPEPSRDPHYQDPHSTAVGNPEYLNTVQPTCVNSTFDSPAHWAQKGSHQISLDNPDYQQDFFPKEAKPNGIFKGSTAENAEYLRVAPQSSEFIGA TTPEDSLQTDRTADDTSDYAAAGSPSKLPDWWDSGHKQSLNPSPPSEMGPVPSGSLPRPAKSLPASTGYMPMQGNLGESCPAAVSGSSQRASSGTPEAHLLRRGVQVDHSLESGPLGKRAEDGQFSLCTMNGGGRSNQGQFTLIEKGEKSSSDGGYMDMSKDESVDYVPMLDMNGDIKYEDIMPPKNINGSAGSTASEMQTSLQMSHLQGPNHLSRTSLSPQPATLVEVDERGKMCVPDSFELMKVSEEASGSFGSTEGTGAKLEGNTVKISPDVLKTGKEQGAPVEGTGTQGPAQLIIFFAPSKTEILTPLALESDVAKWSISSPNNVIVSELNPIDNDVYMMQVADPTLVSTAIMPEYLNQSVPKRPAGSVQNPVYHNQPLNPEPSRDPHYQDPHSTAVGNPEYLNTVQPTCVNSTFDSPAHWAQKGSHQISLDNPDYQQDFFPKEAKPNGIFKGSTAENAEYLRVAPQSSEFIGA TTPEDSLQTDRTADDTSDYAAAGSPSKLPDWWDSGHKQSLNPSPPSEMGPVPSGSLPRPAKSLPASTGYMPMQGNLGESCPAAVSGSSQRASSGTPEAHLLRRGVQVDHSLESGPLGKRAEDGQFSLCTMNGGGRSNQGQFTLIEKGEKSSSDGGYMDMSKDESVDYVPMLDMNGDIKYEDIMPPKNINGSAGSTASEMQTSLQMSHLQGPNHLSRTSLSPQPATLVEVDERGKMCVPDSFELMKVSEEASGSFGSTEGTGAKLEGNTVKISPDVLKTGKEQGAPVEGTGTQGPAQLIIFFAPSKTEILTPLALESDVAKWSISSPNNVIVSELNPIDNDVYMMQVADPTLVSTAIMPEYLNQSVPKRPAGSVQNPVYHNQPLNPEPSRDPHYQDPHSTAVGNPEYLNTVQPTCVNSTFDSPAHWAQKGSHQISLDNPDYQQDFFPKEAKPNGIFKGSTAENAEYLRVAPQSSEFIGA TTPEDSLQTDRTADDTSDYAAAGSPSKLPDWWDSGHKQSLNPSPPSEMGPVPSGSLPRPAKSLPASTGYMPMQGNLGESCPAAVSGSSQRASSGTPEAHLLRRGVQVDHSLESGPLGKRAEDGQFSLCTMNGGGRSNQGQFTLIEKGEKSSSDGGYMDMSKDESVDYVPMLDMNGDIKYEDIMPPKNINGSAGSTASEMQTSLQMSHLQGPNHLSRTSLSPQPATLVEVDERGKMCVPDSFELMKVSEEASGSFGSTEGTGAKLEGNTVKISPDVLKTGKEQGAPVEGTGTQGPAQLIIFFAPSKTEILTPLALESDVAKWSISSPNNVIVSELNPIDNDVYMMQVADPTLVSTAIMPEYLNQSVPKRPAGSVQNPVYHNQPLNPEPSRDPHYQDPHSTAVGNPEYLNTVQPTCVNSTFDSPAHWAQKGSHQISLDNPDYQQDFFPKEAKPNGIFKGSTAENAEYLRVAPQSSEFIGA		

【図６５－２３】

【図６５－２４】



DDR1	NP_001284582	Q08345	MGPEASLSLLLLVASGDADMKGHFDPAKCRYALGMQDRTPDSDSASSSVPSDSTAARHSBLESSSCGDGAWCPAGSVPFPEEEYLQVDLQRLHVLAVGTQGRHAGGLGKEF SRSYLREVSRDGRRWAEGWCRKWGQEVBGNEDPEGVVLKDLGPPMAVRLVRPYPRADRVAMSYCLRVELVGCLWVRDGLLSTTAPVGQTMYLSEAVTVMDSTYDGHTVGGLQY GGLGQLADGVVCDLDFRVSCGELRVWPGYDYVGWCNHSFSSSCVVEMEEFDRLRAFQDMQVHICNMNMHTTLGARLPGGVEGPRGFPAAVAVEGEPMRHNLGGDNLGDPRARA LSVPLEGRVARFILQCRRHIFAGPWILESFSISVDVNRNSSPALGGTFPRAPWVPPGPPPTNPSSLELPRGQQPYAKAFGSPTALIGCLVAIILLLIIALMLWRLLSKAER RVLEEELTVHLSVPGDTTLINNNRPGRREPPPVQEPPRPRGNPPHSAPCVPNGSALLSNPAVRLLLAYTARPPRGFGPTPAVAKPTNTQAVSGDYVMPPEPKPGAPLPPPPQNVSVPH YAEADVTTLQGVTEGNTTAVPALPPGAVEDGPPRVDFPRSRLIKFEKLGEGAFGEVHLCEVDSPQDLVSLDPFLNVRKGHPLLVAVKILRPDATKNARNDFKKEMKMLSRLKDPNII RLLGVCVQDDPLCMITDYMENGDLNQFLSAHQLEDKAAEGAPGDGQAAQGPTISYPMLLHVAAQIASGMRYLATLNFVHRDLATRNCLVGENFTIKIADFGMSRNIYAGDYYR VQGRAVLPIRWMAWECILMGKFTTASDVWAFGVTLWEVLMLCRAQPFGQLTDEQVIENAGEFFRDQGRQVYLSRPPACPQGLYELMLRCWSRESSQRPPFSQLHRFLAEDAL NTV	
AATK	NP_001073864	Q6ZMQ8	MSCSSFNPSFAPSSHFDPDGAPLSFLSVPPSSLAVAVSFGLIFAVIVIMLACLCCKKGGKGGKFEFNAQEQDFYAADLAQGSPATAAGNGPHDVYVVLPLTFVSLPMAKQPGRSVQLLK STDVGRHFSLLYLKFIGRGNMFGKVFLGEFVNSGISSAQVVVKELQASASVQEQMQFLEEVQPYRALHKSNLLQCLAQCAEGMTYLLVMEFCPLGDLKGYLRSCRVAESMAPDPRTLQ RMAAEVACGVFLHLPRNNFVHSDLALRNCLLTADLTVKIGDYGLAHCKYREDYFVTADQLWVPLRWIAPELVDEVHGNLLVVDQTKSANVWSLGVTIWELFELGTQPYPQHSDQ QVLAYTVREQQLKLPKPQLQLTLSDRWYEVMQFCWLQPEQRPTAEEVHLLLSVLCAKQATEAEEFEERWRSLRPGGGGVGPGPSQAAGPMLLGGVPEVAAASSPRLEGFAGDG FHADGDDVLTVTFSRGIWFEKKWFAGRGAEAAPATSPGRTARLQFLCAPDGAPPGVPVLSAAEPGLGSPVPRLEFAAPAAGHDPDCAGGAPSPPATADQDDDSDGGSTAASL AMEPLLGHGPPVIDVPPWGRGDHPPRHSAARDPLCPSRSPSPSAGPLSLAEGGAEDADWGVAAPCPAFFEDPLGTSPLGSSGAPPLQTGEDEIEEVGARRAAQRGHWTSNVSAN NNSGSRCPESWDPVSAGGHAEGECSPKGTPRASPFEPGFFLGLQAASAGEPSCCPGLPHLCSAGGLAPAPCLVTPSWTFTASSGGHPHPQAFPKLATFAFEGTTGPRLPSV PSPSQEGAPLPSFEASAPDAPDALPDGPTPATGGPLVSAHLAGSLSSSPFVFAPSSIDFDTAEATSGHTPDSLDSLDPSSASDGGYF VFSPSATGPSGSGQPRALDSGYITENYESPFEYLEEAQEGCEPCQAFAELASEGRGPGPETRLSTSLSGLNERNYPTDSIATFSDLEEATSGPPEKCGGDRAAPGPRELGLPSTCGPSE QVCLRPGSKSEFAQGSGPCEVLPPIELQILEGSSPPSTCPSGLVPFPPEPQAPAKVRPGPSPCSQGFLLTPVQPESEFSQGPWQKRMGPGTPRAPDRILAPGLPA ALEGRPEEEEEDSEDSDEYDEFLCRCVSVDEPSEDSEEEAPAVPVVAAESQSARNWRSLLKMPGLLSEFFCEDLERKKKAVSFFDDVTVVLPDQESPTREGLRPPPSAKESPPTFHLRGSP GSPSAPNRPCQADDGSPNGSTAEEGGGFAVMTDDPFLMTAKAAFAMARLDPAAAPAAPTPTPAPPSRTVSPAPTSRRSTMVSDSDALSKIRGPEAGAGGESKEA	

【配列表】

0007068169000001.app

フロントページの続き

(51)国際特許分類　　FI
A61K 35/17 (2015.01)　　A61K 35/17 Z

弁理士　山口 裕孝
(74)代理人　100119507
弁理士　刑部 俊
(74)代理人　100142929
弁理士　井上 隆一
(74)代理人　100148699
弁理士　佐藤 利光
(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　100205707
弁理士　小寺 秀紀
(74)代理人　100114340
弁理士　大関 雅人
(74)代理人　100121072
弁理士　川本 和弥
(72)発明者　タウントン ジョン ダブリュ.
アメリカ合衆国 ９４１５８ カリフォルニア州 サンフランシスコ シックスティーンス ストリート ６００
(72)発明者　リム ウェンデル エイ.
アメリカ合衆国 ９４１５８ カリフォルニア州 サンフランシスコ シックスティーンス ストリート ６００
(72)発明者　ウー チア‐ユン
アメリカ合衆国 ９４１０５ カリフォルニア州 サンフランシスコ ホーソーン ストリート １ ユニット ４エフ
審査官　川合 理恵

(56)参考文献　国際公開第２０１４／１２７２６１（WO，A１）
Nat. Biotechnol., 2015, Vol. 33, pp. 139-142
Trends Biochem. Sci., 2004, Vol. 29, No. 6, pp. 317-324

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ１２Ｎ　１５／００－１５／９０
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）