

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-514378

(P2020-514378A)

(43) 公表日 令和2年5月21日 (2020.5.21)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/00 Z	2 G 0 4 5
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00 Z N A	4 B 0 5 0
C 1 2 Q 1/02 (2006.01)	C 1 2 Q 1/02	4 B 0 6 3
C 0 7 K 14/705 (2006.01)	C 0 7 K 14/705	4 B 0 6 5
C 1 2 N 9/88 (2006.01)	C 1 2 N 9/88	4 C 0 8 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 262 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-551443 (P2019-551443)	(71) 出願人	511146071
(86) (22) 出願日	平成30年3月20日 (2018.3.20)		ジェノセア バイオサイエンス、イ
(85) 翻訳文提出日	令和1年11月15日 (2019.11.15)		ンコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2018/023442		アメリカ合衆国02140マサチューセツ
(87) 国際公開番号	W02018/175505		州 ケンブリッジ、ケンブリッジ・ディ
(87) 国際公開日	平成30年9月27日 (2018.9.27)		スカバリー・パーク、エイコーン・パーク
(31) 優先権主張番号	62/473,899		・ドライブ100番、フィフス・フロア
(32) 優先日	平成29年3月20日 (2017.3.20)	(74) 代理人	100078282
(33) 優先権主張国・地域又は機関			弁理士 山本 秀策
	米国 (US)	(74) 代理人	100113413
(31) 優先権主張番号	62/484,258		弁理士 森下 夏樹
(32) 優先日	平成29年4月11日 (2017.4.11)	(74) 代理人	100181674
(33) 優先権主張国・地域又は機関			弁理士 飯田 貴敏
	米国 (US)	(74) 代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 処置方法

(57) 【要約】

ヒトリンパ球に対する腫瘍抗原を同定するため、ならびに、がん治療のための対象を同定するための方法および組成物が本明細書に提示される。本発明は、とりわけ、ヒトリンパ球に対する腫瘍抗原および潜在的な腫瘍抗原を同定する方法、腫瘍抗原および潜在的な腫瘍抗原を選択する方法ならびに腫瘍抗原および潜在的な腫瘍抗原を含む組成物、そのような組成物を作成する方法、ならびに腫瘍抗原および潜在的な腫瘍抗原を使用する方法を特徴とする。本発明は、例えば、がん対象をがん治療の開始、継続、改変、および／または中止のために同定および／または選択するためにがん対象における免疫応答を評価する方法も特徴とする。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象応答プロファイルを得るまたは生成する方法であって、

a) 複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、

b) 前記ライブラリーの前記細菌細胞またはビーズを対象由来の抗原提示細胞 (A P C) と接触させるステップであって、前記 A P C が、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記 A P C を、前記対象由来のリンパ球と、1つまたは複数の A P C によって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル (例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下) を評価する (例えば、検出または測定する) ことによって決定するステップと、

e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害、および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、対象応答プロファイルを得るまたは生成するステップとを含む方法。

【請求項 2】

前記対象応答プロファイルが、前記複数の腫瘍抗原に関連する前記1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

標的応答プロファイルを得るまたは生成する方法であって、

a) 複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、

b) 前記ライブラリーの前記細菌細胞またはビーズを、がんに対する応答を示すまたは以前示した対象由来の抗原提示細胞 (A P C) と接触させるステップであって、前記 A P C が、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記 A P C を、前記対象由来のリンパ球と、1つまたは複数の A P C によって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル (例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下) を評価する (例えば、検出または測定する) ことによって決定するステップと、

e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、標的応答プロファイルを得るまたは生成するステップとを含む方法。

【請求項 4】

前記対象が、がんに対して少なくとも1つの有益な応答を示すまたは以前示した、請求項 3 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 5】

前記有益な応答が、がん治療または治療の組合せに対する正の臨床応答、例えば、1つまたは複数の正の臨床的エンドポイントを含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記有益な応答が、がんに対する自然応答を含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 7】

前記有益な応答が、がんのクリアランス、例えば、あるレベルの、がんのクリアランスに関連する 1 つまたは複数の臨床的尺度を含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 8】

前記有益な応答が、例えば所定の期間（例えば、少なくとも 1 週間、2 週間、3 週間、4 週間、5 週間、6 週間、7 週間、8 週間、9 週間、10 週間、11 週間、12 週間、または少なくとも 1 カ月、2 カ月、3 カ月、4 カ月、5 カ月、6 カ月、7 カ月、8 カ月、9 カ月、10 カ月、11 カ月、12 カ月、または少なくとも 1 年、2 年、3 年、4 年、5 年、6 年、7 年、8 年、9 年、10 年、11 年、12 年）にわたって、がんの再燃、再発、および／または転移がないことを含む、請求項 4 に記載の方法。

10

【請求項 9】

前記有益な応答が、正のがん予後を含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 10】

前記有益な応答が、がん治療または治療の組合せに対する測定可能な毒性の応答または副作用がないことを含む、請求項 4 に記載の方法。

20

【請求項 11】

前記対象が、がんに対して少なくとも 1 つの有害な応答または有益でない応答を示すまたは以前示した、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 12】

前記有害な応答が、がん治療または治療の組合せに対する負の臨床応答および／または応答不全を含む、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記有害な応答が、がんのクリアランスの欠如、例えば、あるレベルの、がんのクリアランスの欠如に関連する 1 つまたは複数の臨床的尺度を含む、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 14】

前記有害な応答が、がんの再燃、再発、および／または転移の少なくとも 1 つを含む、請求項 11 に記載の方法。

30

【請求項 15】

前記有害な応答が、負のがん予後を含む、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 16】

前記有害な応答が、がん治療または治療の組合せに対する 1 つまたは複数の毒性の応答または副作用（例えば、1 つまたは複数の測定可能な毒性の応答または副作用）を含む、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 17】

前記標的応答プロファイルを得るために使用される前記ライブラリーが、請求項 1 に記載の対象応答プロファイルを得るために使用されるものと同じライブラリーである、請求項 3 から 16 までのいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 18】

追加的な対象由来の抗原提示細胞（APC）および／またはリンパ球を用いてステップ a）から e）を繰り返して、集団に基づくまたは複合的な標的応答プロファイルを得るステップをさらに含む、請求項 3 から 17 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

前記標的応答プロファイルが、前記複数の腫瘍抗原に関連する前記 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む、請求項 2 から 18 までのいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 20】

対象をがん治療の候補として同定する方法であって、

a) 複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを前記対象由来の抗原提示細胞 (A P C) と接触させるステップであって、前記 A P C が、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記 A P C を、前記対象由来のリンパ球と、1つまたは複数の A P C によって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル (例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下) を評価する (例えば、検出または測定する) ことによって決定するステップと、

e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、対象応答プロファイルを得るまたは生成するステップと、

f) 前記対象応答プロファイルを標的応答プロファイルと比較して、前記対象をがん治療の開始、継続、改変、中止または不開始の候補対象として選択するステップを含む方法。

【請求項 21】

前記対象応答プロファイルが、前記複数の腫瘍抗原に関連する前記1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む、請求項20に記載の方法。

【請求項 22】

g) 前記細菌細胞またはビーズを標的対象由来の抗原提示細胞 (A P C) と接触させるステップであって、前記 A P C が、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

h) 前記 A P C を、前記標的対象由来のリンパ球と、1つまたは複数の A P C によって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

i) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル (例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下) を評価する (例えば、検出または測定する) ことによって決定するステップと、

j) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、前記標的応答プロファイルを得るまたは生成するステップと
を含む方法によって前記標的応答プロファイルを生成するステップをさらに含む、請求項20または21に記載の方法。

【請求項 23】

前記標的応答プロファイルが、前記複数の腫瘍抗原に関連する前記1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む、請求項22に記載の方法。

【請求項 24】

前記標的応答プロファイルが、がんに対する少なくとも1つの有益な応答を示すまたは以前示した1または複数の標的対象に由来する、請求項20から23までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項25】

前記有益な応答が、がん治療または治療の組合せに対する正の臨床応答を含む、請求項24に記載の方法。

【請求項26】

前記有益な応答が、がんに対する自然応答を含む、請求項24に記載の方法。

【請求項27】

前記有益な応答が、がんのクリアランス、例えば、あるレベルの、がんのクリアランスに関連する1つまたは複数の臨床的尺度を含む、請求項24に記載の方法。

10

【請求項28】

前記有益な応答が、例えば所定の期間（例えば、少なくとも1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、または少なくとも1カ月、2カ月、3カ月、4カ月、5カ月、6カ月、7カ月、8カ月、9カ月、10カ月、11カ月、12カ月、または少なくとも1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年、11年、12年）にわたって、がんの再燃、再発、および／または転移がないことを含む、請求項24に記載の方法。

【請求項29】

前記有益な応答が、正のがん予後を含む、請求項24に記載の方法。

20

【請求項30】

前記有益な応答が、がん治療または治療の組合せに対する1つまたは複数の毒性の応答および／または副作用（例えば、1つまたは複数の測定可能な毒性の応答または副作用）がないことを含む、請求項24に記載の方法。

【請求項31】

前記標的応答プロファイルが、がんに対する1つまたは複数の有害な応答および／または有益でない応答を示すまたは以前示した1または複数の標的対象に由来する、請求項20から23までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項32】

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がん治療または治療の組合せに対する負の臨床応答および／または応答不全を含む、請求項31に記載の方法。

30

【請求項33】

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がんのクリアランスの欠如、例えば、あるレベルの、がんのクリアランスの欠如に関連する1つまたは複数の臨床的尺度を含む、請求項31に記載の方法。

【請求項34】

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がんの再燃、再発、および／または転移の少なくとも1つを含む、請求項31に記載の方法。

【請求項35】

前記有害な応答および／または有益でない応答が、負のがん予後を含む、請求項31に記載の方法。

40

【請求項36】

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がん治療または治療の組合せに対する1つまたは複数の毒性の応答および／または副作用（例えば、1つまたは複数の測定可能な毒性の応答および／または副作用）を含む、請求項31に記載の方法。

【請求項37】

がん治療またはがん治療の組合せの開始のための前記候補対象を選択するステップをさらに含む、請求項20から36までのいずれかに記載の方法。

【請求項38】

がん治療またはがん治療の組合せの継続のための前記候補対象を選択するステップをさ

50

らに含む、請求項 20 から 36 までのいずれかに記載の方法。

【請求項 39】

(i) 前記対象応答プロファイルが、前記がん治療または組合せに対する 1 つまたは複数の有益な応答を示すまたは以前示した標的対象由来の標的応答プロファイルと類似している場合、および／または (ii) 前記対象応答プロファイルが、前記がん治療または組合せに対する 1 つまたは複数の有害な応答を示すまたは以前示した前記標的対象由来の標的応答プロファイルと類似していない場合、前記対象を候補対象として選択するステップを含む、請求項 37 または請求項 38 に記載の方法。

【請求項 40】

前記候補対象を、がん治療の改変のために選択するステップをさらに含む、請求項 20 から 36 までのいずれかに記載の方法。

【請求項 41】

前記候補対象を、がん治療の中止または不開始のために選択するステップをさらに含む、請求項 20 から 36 までのいずれかに記載の方法。

【請求項 42】

(i) 前記対象応答プロファイルが、前記がん治療に対する 1 つまたは複数の有害な応答を示すまたは以前示した標的対象由来の前記標的応答プロファイルと類似している場合、および／または (ii) 前記対象応答プロファイルが、前記がん治療に対する 1 つまたは複数の有益な応答を示すまたは以前示した標的対象由来の前記標的応答プロファイルと類似していない場合、前記対象をがん治療の改変、中止、および／または不開始の候補対象として選択するステップを含む、請求項 40 または 41 に記載の方法。

【請求項 43】

前記がん治療またはがん治療の組合せを前記候補対象に施行するステップをさらに含む、請求項 37 から 39 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 44】

前記候補対象に施行する前記がん治療を改変するステップをさらに含む、請求項 40 から 42 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 45】

前記候補対象に対する前記がん治療を中止するまたは開始しないステップをさらに含む、請求項 40 から 42 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 46】

腫瘍抗原を選択する方法であって、

a) 複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを対象由来の抗原提示細胞 (APC) と接触させるステップであって、前記 APC が、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記 APC を、前記対象由来のリンパ球と、1 つまたは複数の APC によって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1 つまたは複数のリンパ球が、1 つまたは複数の APC によって提示される 1 つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または 1 つまたは複数の APC によって提示される 1 つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル (例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下) を評価する (例えば、検出または測定する) ことによって決定するステップと、

e) 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害、および／もしくは抑制する、ならびに／または、1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である 1 つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、対象応答プロファイルを得るまたは生成するステップと、

f) 前記対象応答プロファイルを標的応答プロファイルと比較するステップと、
g) 前記比較に基づいて1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップと
を含む方法。

【請求項47】

前記対象応答プロファイルが、前記複数の腫瘍抗原に関連する前記1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む、請求項46に記載の方法。

【請求項48】

h) 前記細菌細胞またはビーズを標的対象由来の抗原提示細胞（APC）と接触させるステップであって、前記APCが、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

i) 前記APCを、前記標的対象由来のリンパ球と、1つまたは複数のAPCによって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

j) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル（例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下）を評価する（例えば、検出または測定する）ことによって決定するステップと、

k) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、前記標的応答プロファイルを得るまたは生成するステップと

を含む方法によって前記標的応答プロファイルを生成するステップをさらに含む、請求項46または47に記載の方法。

【請求項49】

前記標的応答プロファイルが、前記複数の腫瘍抗原に関連する前記1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む、請求項48に記載の方法。

【請求項50】

前記標的応答プロファイルが、がんに対する1つまたは複数の有益な応答を示すまたは以前示した1または複数の標的対象に由来する、請求項46から49までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項51】

前記有益な応答が、がん治療または治療の組合せに対する正の臨床応答を含む、請求項50に記載の方法。

【請求項52】

前記有益な応答が、がんに対する自然応答を含む、請求項50に記載の方法。

【請求項53】

前記有益な応答が、がんのクリアランス、例えば、あるレベルの、がんのクリアランスに関連する1つまたは複数の臨床的尺度を含む、請求項50に記載の方法。

【請求項54】

前記有益な応答が、例えば、所定の期間（例えば、少なくとも1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、または少なくとも1カ月、2カ月、3カ月、4カ月、5カ月、6カ月、7カ月、8カ月、9カ月、10カ月、11カ月、12カ月、または少なくとも1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年、11年、12年）にわたる、がんの再燃、再発、および／または転移を含む、請求項50に記載の方法。

【請求項55】

前記有益な応答が、正のがん予後を含む、請求項50に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 5 6】

前記有益な応答が、がん治療または治療の組合せに対する 1 つまたは複数の毒性の応答および／または副作用（例えば、1 つまたは複数の測定可能な毒性の応答および／または副作用）がないことを含む、請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記標的応答プロファイルが、がんに対する 1 つまたは複数の有害な応答または有益でない応答を示すまたは以前示した 1 つまたは複数の標的対象に由来する、請求項 4 6 から 4 9 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がん治療または治療の組合せに対する負の臨床応答および／または応答不全を含む、請求項 5 7 に記載の方法。

10

【請求項 5 9】

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がんのクリアランスの欠如、例えば、あるレベルの、がんのクリアランスの欠如に関連する 1 つまたは複数の臨床的尺度を含む、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がんの再燃、再発、および／または転移の少なくとも 1 つを含む、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 6 1】

前記有害な応答および／または有益でない応答が、負のがん予後を含む、請求項 5 7 に記載の方法。

20

【請求項 6 2】

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がん治療または治療の組合せに対する 1 つまたは複数の毒性の応答および／または副作用（例えば、1 つまたは複数の測定可能な毒性の応答および／または副作用）を含む、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 6 3】

がんに対する有益な応答に関連する 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる 1 つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップ、および／または、がんに対する有害な応答または有益でない応答に関連する 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する 1 つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップを含む、請求項 4 6 から 6 2 までのいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 6 4】

がんに対する有害な応答または有益でない応答に関連する 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる 1 つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップ、および／または、がんに対する有益な応答に関連する 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する 1 つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップを含む、請求項 4 6 から 6 2 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 5】

第 1 の対象に、前記選択された抗原またはその免疫原性断片の 1 つまたは複数を含む免疫原性組成物を投与するステップをさらに含む、請求項 6 3 に記載の方法。

40

【請求項 6 6】

前記第 1 の対象に、前記選択された抗原またはその免疫原性断片の 1 つまたは複数を含まない免疫原性組成物を投与するステップをさらに含む、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 7】

前記第 1 の対象に、がん治療または治療の組合せを施行するステップをさらに含む、請求項 6 5 または 6 6 に記載の方法。

【請求項 6 8】

対象における免疫応答を誘導する方法であって、

50

a) 複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを対象由来の抗原提示細胞 (A P C) と接触させるステップであって、前記 A P C が、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記 A P C を、前記対象由来のリンパ球と、1つまたは複数の A P C によって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル (例えば、対照と比べたレベルの上昇またはレベルの低下) を評価する (例えば、検出または測定する) ことによって決定するステップと、

e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を特定して、対象応答プロファイルを得るまたは生成するステップと、

f) 前記対象応答プロファイルを標的応答プロファイルと比較するステップと、

g) 前記比較に基づいて1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップと、

h) 前記対象に、前記選択された抗原またはその免疫原性断片の1つまたは複数を含む免疫原性組成物を投与するステップとを含む方法。

【請求項 69】

前記対象応答プロファイルが、前記複数の腫瘍抗原に関連する前記1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む、請求項 68 に記載の方法。

【請求項 70】

i) 前記細菌細胞またはビーズを標的対象由来の抗原提示細胞 (A P C) と接触させるステップであって、前記 A P C が、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

j) 前記 A P C を、前記標的対象由来のリンパ球と、1つまたは複数の A P C によって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

k) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル (例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下) を評価する (例えば、検出または測定する) ことによって決定するステップと、

l) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を特定して、前記標的応答プロファイルを得るまたは生成するステップとを含む方法によって前記標的応答プロファイルを生成するステップをさらに含む、請求項 68 または 69 に記載の方法。

【請求項 71】

前記標的応答プロファイルが、前記複数の腫瘍抗原に関連する前記1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む、請求項 70 に記載の方法。

【請求項 72】

10

20

30

40

50

前記標的応答プロファイルが、がんに対する少なくとも1つの有益な応答を示すまたは以前示した1または複数の標的対象に由来する、請求項68から71までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項73】

前記有益な応答が、がん治療または治療の組合せに対する正の臨床応答を含む、請求項72に記載の方法。

【請求項74】

前記有益な応答が、がんに対する自然応答を含む、請求項72に記載の方法。

【請求項75】

前記有益な応答が、がんのクリアランス、例えば、あるレベルの、がんのクリアランスに関連する1つまたは複数の臨床的尺度を含む、請求項72に記載の方法。

10

【請求項76】

前記有益な応答が、例えば所定の期間（例えば、少なくとも1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、または少なくとも1カ月、2カ月、3カ月、4カ月、5カ月、6カ月、7カ月、8カ月、9カ月、10カ月、11カ月、12カ月、または少なくとも1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年、11年、12年）にわたって、がんの再燃、再発、および／または転移がないことを含む、請求項72に記載の方法。

【請求項77】

前記有益な応答が、正のがん予後を含む、請求項72に記載の方法。

20

【請求項78】

前記有益な応答が、がん治療または治療の組合せに対する1つまたは複数の毒性の応答および／または副作用（例えば、1つまたは複数の測定可能な毒性の応答または副作用）がないことを含む、請求項72に記載の方法。

【請求項79】

（i）がんに対する1つまたは複数の有益な応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる1つまたは複数の腫瘍抗原、および／または（i）がんに対する1つまたは複数の有害な応答または有益でない応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する1つまたは複数の腫瘍抗原を選択し、投与するステップを含む、請求項68から78までのいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項80】

対象における免疫応答を誘導する方法であって、

a) 複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを対象由来の抗原提示細胞（APC）と接触させるステップであって、前記APCが、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記APCを、前記対象由来のリンパ球と、1つまたは複数のAPCによって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

40

d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル（例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下）を評価する（例えば、検出または測定する）ことによって決定するステップと、

e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を同

50

定して、対象応答プロファイルを得るまたは生成するステップと、

f) 前記対象応答プロファイルを標的応答プロファイルと比較するステップと、

g) 前記比較に基づいて1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップと、

h) 前記対象に、前記選択された抗原またはその免疫原性断片の1つまたは複数を含まない免疫原性組成物を投与するステップとを含む方法。

【請求項 8 1】

前記対象応答プロファイルが、前記複数の腫瘍抗原に関連する前記1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む、請求項 8 0 に記載の方法。

10

【請求項 8 2】

i) 前記細菌細胞またはビーズを標的対象由来の抗原提示細胞 (A P C) と接触させるステップであって、前記 A P C が、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

j) 前記 A P C を、前記標的対象由来のリンパ球と、1つまたは複数の A P C によって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

k) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル (例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下) を評価する (例えば、検出または測定する) ことによって決定するステップと、

20

l) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、前記標的応答プロファイルを得るまたは生成するステップとを含む方法によって前記標的応答プロファイルを生成するステップをさらに含む、請求項 8 0 または 8 1 に記載の方法。

【請求項 8 3】

前記標的応答プロファイルが、前記複数の腫瘍抗原に関連する前記1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む、請求項 8 2 に記載の方法。

30

【請求項 8 4】

前記標的応答プロファイルが、がんに対する1つまたは複数の有害な応答および／または有益でない応答を示すまたは以前示した1または複数の標的対象に由来する、請求項 8 0 から 8 3 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 5】

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がん治療または治療の組合せに対する負の臨床応答および／または応答不全を含む、請求項 8 4 に記載の方法。

【請求項 8 6】

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がんのクリアランスの欠如、例えば、あるレベルの、がんのクリアランスの欠如に関連する1つまたは複数の臨床的尺度を含む、請求項 8 4 に記載の方法。

40

【請求項 8 7】

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がんの再燃、再発、および／または転移の少なくとも1つを含む、請求項 8 4 に記載の方法。

【請求項 8 8】

前記有害な応答および／または有益でない応答が、負のがん予後を含む、請求項 8 4 に記載の方法。

【請求項 8 9】

50

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がん治療または治療の組合せに対する1つまたは複数の毒性の応答および／または副作用（例えば、1つまたは複数の測定可能な毒性の応答および／または副作用）を含む、請求項84に記載の方法。

【請求項90】

がんに対する有害な応答または有益でない応答に関連する免疫メディエーターの発現または分泌を上昇させる1つまたは複数の腫瘍抗原、および／または、がんに対する有益な応答に関連する免疫メディエーターの発現または分泌を阻害および／または抑制する1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップを含む、請求項80から89までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項91】

前記対象に、がん治療または治療の組合せを施行するステップをさらに含む、請求項56から90までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項92】

腫瘍抗原を選択する方法であって、

a) 複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを対象由来の抗原提示細胞（APC）と接触させるステップであって、前記APCが、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記APCを、前記対象由来のリンパ球と、1つまたは複数のAPCによって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるかどうかを、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル（例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下）を評価する（例えば、検出または測定する）ことによって決定するステップと、

e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、対象応答プロファイルを得るステップと、

f) 前記同定された腫瘍抗原の中から、がんに対する少なくとも1つの有益な応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる1つまたは複数の抗原を選択する、および／または、がんに対する少なくとも1つの有害な応答および／または有益でない応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップと

を含む方法。

【請求項93】

前記対象応答プロファイルを標的応答プロファイルと比較するステップと、前記比較に基づいて1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップとをさらに含む、請求項92に記載の方法。

【請求項94】

前記標的応答プロファイルが、がんに対する少なくとも1つの有益な応答を示すまたは以前示した1または複数の標的対象に由来する、請求項93に記載の方法。

【請求項95】

前記有益な応答が、がん治療または治療の組合せに対する正の臨床応答を含む、請求項94に記載の方法。

【請求項96】

前記有益な応答が、がんに対する自然応答を含む、請求項94に記載の方法。

【請求項97】

前記有益な応答が、がんのクリアランス、例えば、あるレベルの、がんのクリアランスに関連する1つまたは複数の臨床的尺度を含む、請求項94に記載の方法。

【請求項98】

前記有益な応答が、例えば所定の期間（例えば、少なくとも1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、または少なくとも1か月、2か月、3か月、4か月、5か月、6か月、7か月、8か月、9か月、10か月、11か月、12か月、または少なくとも1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年、11年、12年）にわたって、がんの再燃、再発、および／または転移がないことを含む、請求項94に記載の方法。

【請求項99】

前記有益な応答が、正のがん予後を含む、請求項94に記載の方法。

【請求項100】

前記有益な応答が、がん治療または治療の組合せに対する1つまたは複数の毒性の応答および／または副作用（例えば、1つまたは複数の測定可能な毒性の応答または副作用）がないことを含む、請求項94に記載の方法。

【請求項101】

前記対象に、前記選択された抗原またはその免疫原性断片の1つまたは複数を含む免疫原性組成物を投与するステップをさらに含む、請求項92から101までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項102】

腫瘍抗原を選択する方法であって、

a) 複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを対象由来の抗原提示細胞（APC）と接触させるステップであって、前記APCが、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記APCを、前記対象由来のリンパ球と、1つまたは複数のAPCによって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるかどうかを、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル（例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下）を評価する（例えば、検出または測定する）ことによって決定するステップと、

e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、対象応答プロファイルを得るステップと、

f) 前記同定された腫瘍抗原の中から、(i) がんに対する少なくとも1つの有害な応答および／または有益でない応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる1つまたは複数の抗原、ならびに／または (ii) がんに対する少なくとも1つの有益な応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップとを含む方法。

【請求項103】

前記対象応答プロファイルを標的応答プロファイルと比較するステップと、前記比較に基づいて1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップとをさらに含む、請求項102に記載の方法。

【請求項104】

前記標的応答プロファイルが、がんに対する1つまたは複数の有害な応答および／また

10

20

30

40

50

は有益でない応答を示すまたは以前示した 1 または複数の標的対象に由来する、請求項 103 に記載の方法。

【請求項 105】

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がん治療または治療の組合せに対する負の臨床応答および／または応答不全を含む、請求項 104 に記載の方法。

【請求項 106】

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がんのクリアランスの欠如、例えば、あるレベルの、がんのクリアランスの欠如に関連する 1 つまたは複数の臨床的尺度を含む、請求項 104 に記載の方法。

【請求項 107】

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がんの再燃、再発、および／または転移の少なくとも 1 つを含む、請求項 104 に記載の方法。

【請求項 108】

前記有害な応答および／または有益でない応答が、負のがん予後を含む、請求項 104 に記載の方法。

【請求項 109】

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がん治療または治療の組合せに対する 1 つまたは複数の毒性の応答および／または副作用（例えば、1 つまたは複数の測定可能な毒性の応答および／または副作用）を含む、請求項 104 に記載の方法。

【請求項 110】

前記対象に、前記選択された抗原またはその免疫原性断片の 1 つまたは複数を含まない免疫原性組成物を投与するステップをさらに含む、請求項 102 から 109 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 111】

前記対象に、がん治療または治療の組合せを施行するステップをさらに含む、請求項 101 または 110 に記載の方法。

【請求項 112】

対象における免疫応答を誘導する方法であって、

a) 複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを対象由来の抗原提示細胞（APC）と接触させるステップであって、前記 APC が、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記 APC を、前記対象由来のリンパ球と、1 つまたは複数の APC によって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1 つまたは複数のリンパ球が、1 つまたは複数の APC によって提示される 1 つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または 1 つまたは複数の APC によって提示される 1 つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル（例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下）を評価する（例えば、検出または測定する）ことによって決定するステップと、

e) 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である 1 つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、対象応答プロファイルを得るステップと、

f) 前記同定された腫瘍抗原の中から、(i) がんに対する少なくとも 1 つの有益な応答に関連する 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる 1 つまたは複数の抗原、ならびに／または (ii) がんに対する少なくとも 1 つの有害な応答または有益でない応答に関連する 1 つまたは複数の免疫メディエーターの

10

20

30

40

50

発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップと、

g) 前記対象に、前記選択された抗原またはその免疫原性断片の1つまたは複数を含む免疫原性組成物を投与するステップとを含む方法。

【請求項113】

前記免疫原性組成物を投与するステップの前に、前記対象応答プロファイルを標的応答プロファイルと比較するステップと、前記比較に基づいて1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップとをさらに含む、請求項112に記載の方法。

【請求項114】

前記標的応答プロファイルが、がんに対する少なくとも1つの有益な応答を示すまたは以前示した1または複数の標的対象に由来する、請求項113に記載の方法。

【請求項115】

前記有益な応答が、がん治療または治療の組合せに対する正の臨床応答を含む、請求項113に記載の方法。

【請求項116】

前記有益な応答が、がんに対する自然応答を含む、請求項113に記載の方法。

【請求項117】

前記有益な応答が、がんのクリアランス、例えば、あるレベルの、がんのクリアランスに関連する1つまたは複数の臨床的尺度を含む、請求項113に記載の方法。

【請求項118】

前記有益な応答が、例えば所定の期間（例えば、少なくとも1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、または少なくとも1カ月、2カ月、3カ月、4カ月、5カ月、6カ月、7カ月、8カ月、9カ月、10カ月、11カ月、12カ月、または少なくとも1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年、11年、12年）にわたって、がんの再燃、再発、および／または転移がないことを含む、請求項113に記載の方法。

【請求項119】

前記有益な応答が、正のがん予後を含む、請求項113に記載の方法。

【請求項120】

前記有益な応答が、がん治療または治療の組合せに対する1つまたは複数の毒性の応答および／または副作用（例えば、1つまたは複数の測定可能な毒性の応答または副作用）がないことを含む、請求項113に記載の方法。

【請求項121】

対象における免疫応答を誘導する方法であって、

a) 複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを対象由来の抗原提示細胞（APC）と接触させるステップであって、前記APCが、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記APCを、前記対象由来のリンパ球と、1つまたは複数のAPCによって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル（例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下）を評価する（例えば、検出または測定する）ことによって決定するステップと、

e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害お

10

20

30

40

50

よび／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、対象応答プロファイルを得るステップと、

f) 前記対象応答プロファイルを標的応答プロファイルと比較するステップと、

g) 前記同定された腫瘍抗原の中から、(i) がんに対する少なくとも1つの有害な応答および／または有益でない応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる1つまたは複数の抗原、ならびに／または(i) がんに対する少なくとも1つの有益な応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップと、

h) 前記対象に、前記選択された抗原またはその免疫原性断片の1つまたは複数を含まない免疫原性組成物を投与するステップとを含む方法。

【請求項122】

前記対象応答プロファイルを標的応答プロファイルと比較するステップと、前記比較に基づいて1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップとをさらに含む、請求項121に記載の方法。

【請求項123】

前記標的応答プロファイルが、がんに対する1つまたは複数の有害な応答および／または有益でない応答を示すまたは以前示した1または複数の標的対象に由来する、請求項122に記載の方法。

【請求項124】

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がん治療または治療の組合せに対する負の臨床応答および／または応答不全を含む、請求項122に記載の方法。

【請求項125】

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がんのクリアランスの欠如、例えば、あるレベルの、がんのクリアランスの欠如に関連する1つまたは複数の臨床的尺度を含む、請求項122に記載の方法。

【請求項126】

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がんの再燃、再発、および／または転移の少なくとも1つを含む、請求項122に記載の方法。

【請求項127】

前記有害な応答および／または有益でない応答が、負のがん予後を含む、請求項122に記載の方法。

【請求項128】

前記有害な応答および／または有益でない応答が、がん治療または治療の組合せに対する1つまたは複数の毒性の応答および／または副作用（例えば、1つまたは複数の測定可能な毒性の応答および／または副作用）を含む、請求項122に記載の方法。

【請求項129】

前記対象に、がん治療または治療の組合せを施行するステップをさらに含む、請求項112、113、121または122のいずれか一項に記載の方法。

【請求項130】

腫瘍抗原を同定する方法であって、

a) 細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、対象のがんまたは腫瘍細胞において発現される1つまたは複数の突然変異、スプライスバリエーション、または転座を含む異なる異種ポリペプチドを含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを前記対象由来の抗原提示細胞（APC）と接触させるステップであって、前記APCが、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

10

20

30

40

50

c) 前記 A P C を、前記対象由来のリンパ球と、1つまたは複数の A P C によって提示されるポリペプチドによるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数のポリペプチドによって活性化されるのか、または1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数のポリペプチドに対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル（例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下）を評価する（例えば、検出または測定する）ことによって決定するステップと、

e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数のポリペプチドを同定するステップであって、刺激、阻害および／または抑制により、前記ポリペプチドが腫瘍抗原であることが示される、ステップとを含む方法。

10

【請求項 1 3 1】

腫瘍抗原を選択する方法であって、

a) 細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを提供するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、対象のがんまたは腫瘍細胞において発現される1つまたは複数の突然変異、スプライスバリエント、または転座を含む異なる異種ポリペプチドを含む、ステップと、

20

b) 前記細菌細胞またはビーズを前記対象由来の抗原提示細胞（A P C）と接触させるステップであって、前記 A P C が、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記 A P C を、前記対象由来のリンパ球と、1つまたは複数の A P C によって提示されるポリペプチドによるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数のポリペプチドによって活性化されるのか、または1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数のポリペプチドに対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル（例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下）を評価する（例えば、検出または測定する）ことによって決定するステップと、

30

e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数のポリペプチドを同定するステップであって、刺激、阻害および／または抑制により、前記ポリペプチドが腫瘍抗原であることが示される、ステップと、

f) 前記同定された腫瘍抗原の中から、(i) がんに対する少なくとも1つの有益な応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる1つまたは複数の腫瘍抗原、および／または (i i) がんに対する少なくとも1つの有害な応答および／または有益でない応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップとを含む方法。

40

【請求項 1 3 2】

前記同定されたポリペプチドの中から、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数のポリペプチドを選択するステップをさらに含む、請求項 1 3 1 に記載の方法。

【請求項 1 3 3】

潜在的な腫瘍抗原を選択する方法であって、

a) 細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステ

50

ップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、対象のがんまたは腫瘍細胞において発現される1つまたは複数の突然変異、スプライスバリエント、または転座を含む異種ポリペプチドを含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを前記対象由来の抗原提示細胞 (A P C) と接触させるステップであって、前記 A P C が、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記 A P C を、前記対象由来のリンパ球と、1つまたは複数の A P C によって提示されるポリペプチドによるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数のポリペプチドによって活性化されるのか、または1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数のポリペプチドに対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル (例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下) を評価する (例えば、検出または測定する) ことによって決定するステップと、

e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数のポリペプチドを同定し、刺激、阻害および／または抑制する1つまたは複数のポリペプチドを腫瘍抗原として同定するステップと、

f) 前記同定されたポリペプチドの中から、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数のポリペプチドを選択するステップを含む方法。

【請求項 1 3 4】

A P C への曝露の1つまたは複数の前のラウンドを受けた、前記対象由来のリンパ球を用いて、ステップ b) から e) まで、またはステップ c) から e) を繰り返すステップをさらに含む、請求項 1 3 3 に記載の方法。

【請求項 1 3 5】

前記同定された腫瘍抗原の中から、(i) がんに対する少なくとも1つの有益な応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる1つまたは複数の腫瘍抗原、および／または (i i) がんに対する少なくとも1つの有害な応答および／または有益でない応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップをさらに含む、請求項 1 3 3 または 1 3 4 に記載の方法。

【請求項 1 3 6】

前記対象に、前記選択された腫瘍抗原または選択されたポリペプチドまたはその免疫原性断片の1つまたは複数の含む免疫原性組成物を投与するステップをさらに含む、請求項 1 3 3 から 1 3 5 までのいずれかに記載の方法。

【請求項 1 3 7】

前記対象に前記選択された腫瘍抗原および選択されたポリペプチドまたはその免疫原性断片の1つまたは複数の組合せを含む免疫原性組成物を投与するステップをさらに含む、請求項 1 3 3 から 1 3 5 までのいずれかに記載の方法。

【請求項 1 3 8】

前記対象に、がん治療または治療の組合せを施行するステップをさらに含む、請求項 1 3 6 または 1 3 7 に記載の方法。

【請求項 1 3 9】

腫瘍抗原を選択する方法であって、

a) 細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、対象のがんまたは腫瘍細胞において発現されるがんまたは腫瘍細胞において発現される1つまたは複数の突然変異

10

20

30

40

50

、スプライスバリエント、または転座を含む異なる異種ポリペプチドを含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを前記対象由来の抗原提示細胞 (A P C) と接触させるステップであって、前記 A P C が、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記 A P C を、前記対象由来のリンパ球と、1つまたは複数の A P C によって提示されるポリペプチドによるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数のポリペプチドによって活性化されるのか、または1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数のポリペプチドに対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル (例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下) を評価する (例えば、検出または測定する) ことによって決定するステップと、

e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数のポリペプチドを同定し、刺激、阻害および／または抑制する1つまたは複数のポリペプチドを腫瘍抗原として同定するステップと、

f) 前記同定された腫瘍抗原の中から、(i) がんに対する少なくとも1つの有害な応答および／または有益でない応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる1つまたは複数の腫瘍抗原、および／または (i i) がんに対する少なくとも1つの有益な応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップを含む方法。

【請求項 1 4 0】

前記対象に、前記選択された腫瘍抗原またはその免疫原性断片の1つまたは複数の含まない免疫原性組成物を投与するステップをさらに含む、請求項 1 3 9 に記載の方法。

【請求項 1 4 1】

前記対象に、がん治療または治療の組合せを施行するステップをさらに含む、請求項 1 4 0 に記載の方法。

【請求項 1 4 2】

前記 A P C が、前記対象から単離されたヒト A P C である、請求項 1 から 1 4 1 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4 3】

前記細菌細胞が、細胞溶解素ポリペプチドをさらに含む、請求項 1 から 1 4 2 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4 4】

前記細胞溶解素ポリペプチドが、リステリオリジン O (L L O) である、請求項 1 4 3 に記載の方法。

【請求項 1 4 5】

前記 A P C がアレイにおいて提供され、前記アレイの各位置にある前記 A P C が、各セットが異なる腫瘍抗原を含む細菌細胞のセットと接触される、請求項 1 から 1 4 4 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4 6】

前記 A P C およびリンパ球が、末梢血から単離されたものである、請求項 1 から 1 4 5 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4 7】

前記 A P C が、不死化細胞を含む、請求項 1 から 1 4 5 までのいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 1 4 8】

前記リンパ球が、がんまたは腫瘍に由来するものである、請求項 1 から 1 4 7 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4 9】

前記腫瘍抗原が、がんまたは腫瘍に存在する突然変異、スプライスバリエント、または転座をコードする全長ポリペプチドを含む、請求項 1 から 1 4 8 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5 0】

前記腫瘍抗原が、がんまたは腫瘍に存在する突然変異、スプライスバリエント、または転座をコードする全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む、請求項 1 から 1 4 8 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5 1】

前記腫瘍抗原が、がんまたは腫瘍に存在するウイルスまたは他の感染因子によってコードされる全長ポリペプチドを含む、請求項 1 から 1 4 8 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5 2】

前記腫瘍抗原が、がんまたは腫瘍に存在するウイルスまたは他の感染因子によってコードされる全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む、請求項 1 から 1 4 8 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5 3】

前記腫瘍抗原が、がんまたは腫瘍に関連する自己抗原をコードする全長ポリペプチドを含む、請求項 1 から 1 4 8 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5 4】

前記腫瘍抗原が、がんまたは腫瘍に関連する自己抗原をコードする全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む、請求項 1 から 1 4 8 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5 5】

対象における免疫応答を誘導する方法であって、

a) 細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、対象のがんまたは腫瘍細胞において発現される 1 つまたは複数の突然変異、スプライスバリエント、または転座を含む異なる異種ポリペプチドを含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを前記対象由来の抗原提示細胞 (A P C) と接触させるステップであって、前記 A P C が、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記 A P C を、前記対象由来のリンパ球と、1 つまたは複数の A P C によって提示されるポリペプチドによるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1 つまたは複数のリンパ球が、1 つまたは複数の A P C によって提示される 1 つまたは複数のポリペプチドによって活性化されるのか、または 1 つまたは複数の A P C によって提示される 1 つまたは複数のポリペプチドに対して応答性ではないのかを、例えば、1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル (例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下) を評価する (例えば、検出または測定する) ことによって決定するステップと、

e) 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である 1 つまたは複数のポリペプチドを同定し、刺激、阻害および／または抑制するポリペプチドを腫瘍抗原として同定するステップと、

f) 前記同定された腫瘍抗原の中から、(i) がんに対する少なくとも 1 つの有益な応答に関連する 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる 1 つまたは複数の腫瘍抗原、および／または (i i) がんに対する少なくとも

10

20

30

40

50

1つの有害な応答および／または有益でない応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップと、

g) 前記対象に、前記選択された抗原またはその免疫原性断片の1つまたは複数の含む免疫原性組成物を投与するステップとを含む方法。

【請求項156】

対象における免疫応答を誘導する方法であって、

a) 細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、対象のがんまたは腫瘍細胞において発現される1つまたは複数の突然変異、スプライスバリエント、または転座を含む異なる異種ポリペプチドを含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを前記対象由来の抗原提示細胞（APC）と接触させるステップであって、前記APCが、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記APCを、前記対象由来のリンパ球と、1つまたは複数のAPCによって提示されるポリペプチドによるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数のポリペプチドによって活性化されるのか、または1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数のポリペプチドに対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル（例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下）を評価する（例えば、検出または測定する）ことによって決定するステップと、

e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数のポリペプチドを同定するステップであって、刺激、阻害および／または抑制により、前記ポリペプチドが腫瘍抗原であることが示される、ステップと、

f) 前記同定されたポリペプチドの中から、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数のポリペプチドを選択するステップと、

g) 前記対象に、前記選択されたポリペプチドまたはその免疫原性断片の1つまたは複数の含む免疫原性組成物を投与するステップとを含む方法。

【請求項157】

対象における免疫応答を誘導する方法であって、

a) 細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、対象のがんまたは腫瘍細胞において発現される1つまたは複数の突然変異、スプライスバリエント、または転座を含む異なる異種ポリペプチドを含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを前記対象由来の抗原提示細胞（APC）と接触させるステップであって、前記APCが、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記APCを、前記対象由来のリンパ球と、1つまたは複数のAPCによって提示されるポリペプチドによるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数のポリペプチドによって活性化されるのか、または1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数のポリペプチドに対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル（例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下）を評価する（例えば、検出または測定する）ことによ

10

20

30

40

50

って決定するステップと、

e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数のポリペプチドを同定するステップであって、刺激、阻害および／または抑制により、前記ポリペプチドが腫瘍抗原であることが示される、ステップと、

f) 前記同定された腫瘍抗原およびポリペプチドから、(i) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数のポリペプチド、(ii) がんに対する少なくとも1つの有益な応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる1つまたは複数の腫瘍抗原、および／または(iii) がんに対する少なくとも1つの有害な応答および／または有益でない応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップと、

g) 前記対象に、前記選択された腫瘍抗原およびポリペプチドまたはその免疫原性断片の1つまたは複数を含む免疫原性組成物を投与するステップとを含む方法。

【請求項158】

対象における免疫応答を誘導する方法であって、

a) 細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、対象のがんまたは腫瘍細胞において発現される1つまたは複数の突然変異、スプライスバリエント、または転座を含む異なる異種ポリペプチドを含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを前記対象由来の抗原提示細胞(APC)と接触させるステップであって、前記APCが、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記APCを、前記対象由来のリンパ球と、1つまたは複数のAPCによって提示されるポリペプチドによるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、

d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数のポリペプチドによって活性化されるのか、または1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数のポリペプチドに対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル(例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下)を評価する(例えば、検出または測定する)ことによって決定するステップと、

e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数のポリペプチドを同定し、刺激、阻害および／または抑制するポリペプチドを腫瘍抗原として同定するステップと、

f) 前記同定された腫瘍抗原の中から、(i) がんに対する少なくとも1つの有害な応答および／または有益でない応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる1つまたは複数の腫瘍抗原、および／または(ii) がんに対する少なくとも1つの有益な応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップと、

g) 前記対象に、前記選択された抗原またはその免疫原性断片の1つまたは複数を含まない免疫原性組成物を投与するステップとを含む方法。

【請求項159】

前記対象に、がん治療または治療の組合せを施行するステップをさらに含む、請求項1

10

20

30

40

50

56から158までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項160】

前記複数の腫瘍抗原が、少なくとも1種、3種、5種、10種、15種、20種、25種、30種、50種、100種、150種、250種、500種、750種、1000種またはそれよりも多くの異なる腫瘍抗原、またはその一部分を含む、請求項1から159までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項161】

1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または1つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを決定するステップが、1つまたは複数の免疫メディエーターのレベルを測定することを含む、請求項1から160までのいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項162】

前記1つまたは複数の免疫メディエーターが、前記リンパ球によって発現されるサイトカイン、可溶性メディエーター、および細胞表面マーカーからなる群から選択される、請求項1から161までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項163】

前記1つまたは複数の免疫メディエーターが、サイトカインである、請求項1から162までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項164】

前記1つまたは複数のサイトカインが、TRAIL、IFN-γ、IL-12p70、IL-2、TNF-α、MIP1-α、MIP1-β、CXCL9、CXCL10、MCP1、RANTES、IL-1β、IL-4、IL-6、IL-8、IL-9、IL-10、IL-13、IL-15、CXCL11、IL-3、IL-5、IL-17、IL-18、IL-21、IL-22、IL-23A、IL-24、IL-27、IL-31、IL-32、TGF-β、CSF、GM-CSF、TRANCE（RANKLとしても公知）、MIP3-α、およびフラクタルカインからなる群から選択される、請求項163に記載の方法。

20

【請求項165】

前記1つまたは複数の免疫メディエーターが、可溶性メディエーターである、請求項1から164までのいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項166】

前記1つまたは複数の可溶性メディエーターが、グランザイムA、グランザイムB、sFas、sFasL、パーフォリン、およびグラニュライシンからなる群から選択される、請求項165に記載の方法。

【請求項167】

前記1つまたは複数の免疫メディエーターが、細胞表面マーカーである、請求項1から164までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項168】

前記1つまたは複数の細胞表面マーカーが、CD107a、CD107b、CD25、CD69、CD45RA、CD45RO、CD137（4-1BB）、CD44、CD62L、CD27、CCR7、CD154（CD40L）、KLRG-1、CD71、HLA-DR、CD122（IL-2RB）、CD28、IL7Ra（CD127）、CD38、CD26、CD134（OX-40）、CTLA-4（CD152）、LAG-3、TIM-3（CD366）、CD39、PD1（CD279）、FoxP3、TIGIT、CD160、BTLA、2B4（CD244）、およびKLRG1からなる群から選択される、請求項167に記載の方法。

40

【請求項169】

前記リンパ球が、CD4+T細胞を含む、請求項1から168までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項170】

50

前記リンパ球が、CD8+T細胞を含む、請求項1から168までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項171】

前記リンパ球が、NK細胞、ガンマデルタT細胞、またはNK細胞を含む、請求項1から168までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項172】

前記リンパ球が、CD4+T細胞、CD8+T細胞、NK細胞、ガンマデルタT細胞、およびNK細胞の任意の組合せを含む、請求項1から168までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項173】

リンパ球活性化が、対照レベルよりも少なくとも20%、40%、60%、80%、100%、120%、140%、160%、180%、または200%高いまたは低い、1つまたは複数の発現または分泌された免疫メディエーターのレベルを評価することにより決定される、請求項1から172までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項174】

リンパ球活性化が、対照レベルの平均よりも少なくとも1、2、または3標準偏差高いまたは低い、1つまたは複数の発現または分泌された免疫メディエーターのレベルを評価することにより決定される、請求項1から172までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項175】

リンパ球活性化が、対照に対する応答レベル中央値よりも少なくとも1、2、3、4または5中央絶対偏差(MAD)高いまたは低い、1つまたは複数の発現または分泌された免疫メディエーターのレベルを評価することにより決定される、請求項1から172までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項176】

リンパ球非応答性が、1つまたは複数の発現または分泌された免疫メディエーターのレベルが対照レベルの5%以内、10%、15%、または20%であることを評価することにより決定される、請求項1から172までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項177】

リンパ球非応答性が、対照レベルの平均よりも1標準偏差未満または2標準偏差未満高いまたは低い、1つまたは複数の発現または分泌された免疫メディエーターのレベルを評価することにより決定される、請求項1から172までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項178】

リンパ球非応答性が、対照に対する応答レベル中央値よりも1中央絶対偏差(MAD)未満または2中央絶対偏差(MAD)よりも高いまたはそれよりも低い、1つまたは複数の発現または分泌された免疫メディエーターのレベルを評価することにより決定される、請求項1から172までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項179】

前記対象応答プロファイルが、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる1つまたは複数の異なる腫瘍抗原を含む、請求項1から178までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項180】

前記対象応答プロファイルが、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する1つまたは複数の異なる腫瘍抗原を含む、請求項1から178までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項181】

前記対象応答プロファイルが、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の異なる腫瘍抗原を含む、請求項1から178までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項182】

前記対象応答プロファイルが、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／ま

10

20

30

40

50

たは分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の異なる腫瘍抗原の組合せを含む、請求項1から178までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項183】

前記標的応答プロファイルが、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる1つまたは複数の異なる腫瘍抗原を含む、請求項1から182までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項184】

前記標的応答プロファイルが、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する1つまたは複数の異なる腫瘍抗原を含む、請求項1から182までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項185】

前記標的応答プロファイルが、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の異なる腫瘍抗原を含む、請求項1から182までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項186】

前記標的応答プロファイルが、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の異なる腫瘍抗原の組合せを含む、請求項1から182までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項187】

前記標的応答プロファイルが、前記がん治療に臨床的に応答する対象の集団由来の、または前記がん治療に臨床的に応答することができない対象由来の、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる異なる腫瘍抗原の平均数を含む、請求項1から182までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項188】

前記標的応答プロファイルが、前記がん治療に臨床的に応答する対象の集団由来の、または前記がん治療に臨床的に応答することができない対象由来の1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する異なる腫瘍抗原の平均数を含む、請求項1から182までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項189】

前記標的応答プロファイルが、前記がん治療に臨床的に応答する対象の集団由来の、または前記がん治療に臨床的に応答することができない対象由来の、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である異なる腫瘍抗原の平均数を含む、請求項1から182までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項190】

前記標的応答プロファイルが、前記がん治療に臨床的に応答する対象の集団由来の、または前記がん治療に臨床的に応答することができない対象の集団由来の、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である異なる腫瘍抗原の組合せを含む、請求項1から182までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項191】

前記対象応答プロファイルの腫瘍抗原の数が、前記標的応答プロファイルの抗原の数と1以下、2以下、3以下、4以下、5以下、または10以下異なる場合、前記対象応答プロファイルが前記標的応答プロファイルと類似している、請求項1から190までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項192】

前記対象応答プロファイルが、活性化リンパ球および／または非応答性リンパ球によって発現および／または分泌される複数のサイトカインのそれぞれに対する異なる腫瘍抗原の数を含む、請求項 1 から 1 9 1 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 9 3】

前記標的応答プロファイルが、対応する複数のサイトカインのそれぞれに対する抗原の数を含む、請求項 1 9 2 に記載の方法。

【請求項 1 9 4】

前記標的応答プロファイルが、前記がん治療に臨床的に応答する対象の集団由来の活性化リンパ球および／または非応答性リンパ球によって発現および／または分泌される、対応する複数のサイトカインのそれぞれに対する抗原の平均数を含む、請求項 1 9 2 に記載の方法。

10

【請求項 1 9 5】

前記標的応答プロファイルが、前記がん治療に臨床的に応答することができない対象の集団由来の活性化リンパ球および／または非応答性リンパ球によって発現および／または分泌される、対応する複数のサイトカインのそれぞれに対する抗原の平均数を含む、請求項 1 9 2 に記載の方法。

【請求項 1 9 6】

前記標的応答プロファイルが、前記がん治療に臨床的に応答する対象の集団由来の、または前記がん治療に臨床的に応答することができない対象の集団由来の活性化リンパ球および／または非応答性リンパ球によって発現および／または分泌される、対応する複数のサイトカインのそれぞれに対する抗原の組合せを含む、請求項 1 9 2 に記載の方法。

20

【請求項 1 9 7】

前記対象応答プロファイルの複数のサイトカインのうちの少なくとも 2 つに対する腫瘍抗原の数が、前記標的応答プロファイルの対応する複数のサイトカインに対する抗原の数と 1 以下、2 以下、3 以下、4 以下、5 以下、または 1 0 以下異なるである場合、前記対象応答プロファイルが前記標的応答プロファイルと類似している、請求項 1 から 1 9 0 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 9 8】

対象が、前記がん治療に対する臨床的応答性の尺度または指標の少なくとも 1 つを示す、請求項 1 から 1 9 7 までのいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 1 9 9】

対象が、前記がん治療に対する臨床的応答不全の尺度または指標の少なくとも 1 つを示す、請求項 1 から 1 9 7 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 0 0】

前記がん治療が、免疫チェックポイント遮断治療を含む、請求項 1 から 1 9 9 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 0 1】

前記免疫チェックポイント遮断治療が、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、イピリムマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、トレメリムマブ、またはセミプリマブの投与を含む、請求項 2 0 0 に記載の方法。

40

【請求項 2 0 2】

前記免疫チェックポイント遮断治療が、2 つまたはそれよりも多くの免疫チェックポイント阻害剤の投与を含む、請求項 2 0 0 または 2 0 1 に記載の方法。

【請求項 2 0 3】

前記がん治療が、免疫抑制遮断治療を含む、請求項 1 から 2 0 2 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 0 4】

前記免疫抑制遮断治療が、V i s t a (B 7 - H 5、T 細胞活性化の v - ドメイン I g サプレッサー) 阻害剤、L a g - 3 (リンパ球活性化遺伝子 3、C D 2 2 3) 阻害剤、I D O (インドールアミン-ピロール-2, 3-ジオキシゲナーゼ-1, 2) 阻害剤、また

50

はK I R受容体ファミリー（キラー細胞免疫グロブリン様受容体）阻害剤、C D 4 7阻害剤、またはT i g i t（I gおよびI T I Mドメインを有するT細胞免疫受容体）阻害剤の投与を含む、請求項203に記載の方法。

【請求項205】

前記免疫抑制遮断治療が、2つまたはそれよりも多くの免疫抑制阻害剤の投与を含む、請求項203または204に記載の方法。

【請求項206】

前記がん治療が、免疫活性化治療を含む、請求項1から205までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項207】

前記免疫活性化治療が、C D 4 0アゴニスト、G I T R（グルココルチコイド誘導性T N F－R関連タンパク質、C D 3 5 7）アゴニスト、O X 4 0（C D 1 3 4）アゴニスト、4－1 B B（C D 1 3 7）アゴニスト、I C O S（誘導性T細胞刺激物質、C D 2 7 8）アゴニスト、I L－2（インターロイキン2）アゴニスト、またはインターフェロンアゴニストの投与を含む、請求項206に記載の方法。

【請求項208】

免疫活性化が、2つまたはそれよりも多くの免疫活性化因子の投与を含む、請求項206または207に記載の方法。

【請求項209】

前記がん治療が、アジュバント治療を含む、請求項1から208までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項210】

前記アジュバント治療が、T L Rアゴニスト（例えば、C p GまたはポリI：C）、S T I N Gアゴニスト、自然免疫の非特異的刺激、樹状細胞、G M－C S F、I L－1 2、I L－7、F l t－3、または他のサイトカインの投与を含む、請求項209に記載の方法。

【請求項211】

前記がん治療が、腫瘍溶解性ウイルス治療を含む、請求項1から210までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項212】

前記腫瘍溶解性ウイルス治療が、タリモジーン・ラハーバレブベックの投与を含む、請求項211に記載の方法。

【請求項213】

前記がん治療が、1つまたは複数の化学療法剤の投与を含む、請求項1から212までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項214】

前記がん治療が、放射線照射を含む、請求項1から213までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項215】

前記がん治療が、外科的切除を含む、請求項1から214までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項216】

前記がん治療が、細胞に基づく治療を含む、請求項1から215までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項217】

前記細胞に基づく治療が、樹状細胞、キメラ抗原受容体T（C A R－T）細胞、T細胞受容体形質導入細胞、腫瘍浸潤性リンパ球（T I L）、またはナチュラルキラー（N K）細胞の投与を含む、請求項216に記載の方法。

【請求項218】

前記がん治療が、局所温熱療法または低温療法を含む、請求項1から217までのい

10

20

30

40

50

れか一項に記載の方法。

【請求項 2 1 9】

前記がん治療が、1つまたは複数の抗腫瘍抗体の投与を含む、請求項 1 から 2 1 8 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 2 0】

前記抗腫瘍抗体が、二重特異性抗体を含む、請求項 2 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 2 1】

前記がん治療が、1つまたは複数の抗血管新生剤の投与を含む、請求項 1 から 2 2 0 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 2 2】

前記がん治療が、免疫チェックポイント遮断による治療、免疫抑制遮断による治療、免疫活性化による治療、アジュバント治療、腫瘍溶解性ウイルスによる治療、化学療法薬による治療、放射線照射による治療、外科的治療、細胞に基づく治療、温熱療法による治療、低温療法による治療、抗腫瘍抗体による治療、および抗血管新生治療の任意の組合せを含む、請求項 1 から 2 2 1 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 2 3】

1つまたは複数の選択された抗原を用いて対象における免疫応答を誘導する方法であって、

a) 複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、前記ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、

b) 前記細菌細胞またはビーズを第 1 の対象由来の抗原提示細胞 (A P C) と接触させるステップであって、前記 A P C が、前記細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、

c) 前記 A P C を、前記第 1 の対象由来のリンパ球と、1つまたは複数の A P C によって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の刺激または阻害および／もしくは抑制に適した条件下で接触させるステップと、

d) リンパ球を刺激する 1つまたは複数の刺激性腫瘍抗原を同定し、リンパ球を刺激しない 1つまたは複数の非刺激性腫瘍抗原を同定して、対象応答プロファイルを生成するステップと、

e) 前記対象応答プロファイルを標的応答プロファイルと比較するステップであって、前記標的応答プロファイルが、がん治療に臨床的に応答する第 2 の対象由来のものであり、前記標的応答プロファイルが、リンパ球を刺激する 1つまたは複数の同定された刺激性腫瘍抗原を含み、かつ、リンパ球を刺激しない 1つまたは複数の同定された非刺激性腫瘍抗原を含む、ステップと、

f) 1つまたは複数の抗原を選択するステップであって、前記 1つまたは複数の抗原が前記対象応答プロファイルにおいて非刺激性であると同定され、同じ 1つまたは複数の抗原が前記標的応答プロファイルにおいて刺激性であると同定される、ステップと、

g) 前記第 1 の対象に、前記選択された抗原の 1つまたは複数を含む免疫原性組成物を投与するステップとを含む方法。

【請求項 2 2 4】

がん治療を前記対象に施行するステップをさらに含む、請求項 2 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 2 5】

前記対象応答プロファイルが、前記複数の腫瘍抗原に関連する前記 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む、請求項 2 2 3 または 2 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 2 6】

請求項 1 から 2 2 5 までのいずれか一項に従って得られたまたは作成された標的応答プロファイルの 1つまたは複数の抗原を含む本発明の免疫原性組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 2 2 7】

請求項 1 から 2 2 5 までのいずれか一項に従って選択された 1 つまたは複数の抗原を含む本発明の免疫原性組成物。

【請求項 2 2 8】

(i) 1 つまたは複数のヘパラナーゼポリペプチドまたはその免疫原性断片および (i i) S M A D 4 ポリペプチドまたはその免疫原性断片を含む免疫原性組成物。

【請求項 2 2 9】

前記 1 つまたは複数のヘパラナーゼポリペプチドまたは断片および前記 S M A D 4 ポリペプチドまたは断片が、それぞれ 8 ～ 2 9 アミノ酸の長さである、請求項 2 2 8 に記載の免疫原性組成物。

10

【請求項 2 3 0】

前記ヘパラナーゼポリペプチドが、配列番号 6 または配列番号 7 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 2 9 または 2 2 9 に記載の免疫原性組成物。

【請求項 2 3 1】

前記 S M A D 4 ポリペプチドが、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 2 8 から 2 3 0 までのいずれか一項に記載の免疫原性組成物。

【請求項 2 3 2】

配列番号 6、配列番号 7、または配列番号 8 のアミノ酸の総数の約 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % からなる 1 つまたは複数の免疫原性断片を含む、請求項 2 2 8 から 2 3 1 までのいずれか一項に記載の免疫原性組成物。

20

【請求項 2 3 3】

約 1 アミノ酸、約 2 アミノ酸、約 3 アミノ酸、約 4 アミノ酸、約 5 アミノ酸、約 1 0 アミノ酸、約 1 5 アミノ酸、約 2 0 アミノ酸、約 2 5 アミノ酸、約 3 0 アミノ酸、約 3 5 アミノ酸、約 4 0 アミノ酸、約 4 5 アミノ酸、約 5 0 アミノ酸、またはそれよりも多くのアミノ酸を欠く配列番号 6、配列番号 7、または配列番号 8 からなる 1 つまたは複数の免疫原性断片を含む、請求項 2 2 8 から 2 3 2 までのいずれか一項に記載の免疫原性組成物。

【請求項 2 3 4】

前記 1 つまたは複数のヘパラナーゼポリペプチドが、配列番号 6 または配列番号 7 と少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 7 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 2 2 8 から 2 3 3 までのいずれか一項に記載の免疫原性組成物。

30

【請求項 2 3 5】

前記 S M A D 4 ポリペプチドが、配列番号 8 と少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 7 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 2 2 8 から 2 3 4 までのいずれか一項に記載の免疫原性組成物。

【請求項 2 3 6】

ヘパラナーゼアイソフォーム 1 ポリペプチドまたは免疫原性断片、ヘパラナーゼアイソフォーム 2 ポリペプチドまたは免疫原性断片、および S M A D 4 ポリペプチドまたは免疫原性断片を含む免疫原性組成物。

【請求項 2 3 7】

前記ヘパラナーゼアイソフォーム 1 ポリペプチドまたは免疫原性断片、前記ヘパラナーゼアイソフォーム 2 ポリペプチドまたは免疫原性断片および前記 S M A D 4 ポリペプチドまたは免疫原性断片が、それぞれ 8 ～ 2 9 アミノ酸の長さである、請求項 2 3 6 に記載の免疫原性組成物。

40

【請求項 2 3 8】

前記ヘパラナーゼアイソフォーム 1 ポリペプチドが、配列番号 1 のアミノ酸配列を含み、前記ヘパラナーゼアイソフォーム 2 ポリペプチドが、配列番号 2 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 3 6 または 2 3 7 に記載の免疫原性組成物。

【請求項 2 3 9】

前記 S M A D 4 ポリペプチドが、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 3 6 から

50

238までのいずれか一項に記載の免疫原性組成物。

【請求項240】

配列番号6、配列番号7、または配列番号8のアミノ酸の総数の約70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%からなる1つまたは複数の免疫原性断片を含む、請求項236から239までのいずれか一項に記載の免疫原性組成物。

【請求項241】

約1アミノ酸、約2アミノ酸、約3アミノ酸、約4アミノ酸、約5アミノ酸、約10アミノ酸、約15アミノ酸、約20アミノ酸、約25アミノ酸、約30アミノ酸、約35アミノ酸、約40アミノ酸、約45アミノ酸、約50アミノ酸、またはそれよりも多くのアミノ酸を欠く配列番号6、配列番号7、または配列番号8からなる1つまたは複数の免疫原性断片を含む、請求項236から240までのいずれか一項に記載の免疫原性組成物。

10

【請求項242】

前記ヘパラナーゼアイソフォーム1ポリペプチドが、配列番号6と少なくとも85%、90%、95%、97%、または99%同一であるアミノ酸配列を含み、前記ヘパラナーゼアイソフォーム1ポリペプチドが、配列番号7と少なくとも85%、90%、95%、97%、または99%同一であるアミノ酸配列を含む、請求項236から241までのいずれか一項に記載の免疫原性組成物。

【請求項243】

前記SMAD4ポリペプチドが、配列番号8と少なくとも85%、90%、95%、97%、または99%同一であるアミノ酸配列を含む、請求項236から242までのいずれか一項に記載の免疫原性組成物。

20

【請求項244】

アジュバントをさらに含む、請求項288から242までのいずれか一項に記載の免疫原性組成物。

【請求項245】

がんを処置する方法であって、対象に請求項228から244までのいずれか一項に記載の免疫原性組成物を投与するステップを含む方法。

【請求項246】

前記対象が、がんを有するかもしくはがんのリスクがあり、および／または1つまたは複数のがんの徴候または症状を示し、および／または1つまたは複数のがんの危険因子を示す、請求項245に記載の方法。

30

【請求項247】

前記がんが、結腸直腸がん、黒色腫、または肺がんである、請求項245または246に記載の方法。

【請求項248】

対象における免疫応答を誘導する方法であって、対象に請求項228から244までのいずれか一項に記載の免疫原性組成物を投与するステップを含む方法。

【請求項249】

前記免疫応答が、1つまたは複数のリンパ球の活性化を含む、請求項248に記載の方法。

40

【請求項250】

前記1つまたは複数のリンパ球が、CD4+T細胞を含む、請求項249に記載の方法。

【請求項251】

前記1つまたは複数のリンパ球が、CD8+T細胞を含む、請求項249または250に記載の方法。

【請求項252】

前記1つまたは複数のリンパ球が、NK細胞、ガンマーデルタT細胞、またはNK細胞を含む、請求項249から251までのいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 2 5 3】

前記 1 つまたは複数のリンパ球が、CD 4 + T 細胞、CD 8 + T 細胞、NK T 細胞、ガンマデルタ T 細胞、および NK 細胞の任意の組合せを含む、請求項 2 4 9 から 2 5 2 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 5 4】

前記免疫応答が、対照と比べた 1 つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌の増大を含む、請求項 2 4 8 に記載の方法。

【請求項 2 5 5】

リンパ球シグナル伝達分子が免疫メディエーターの中から選択される、請求項 2 5 4 に記載の方法。

10

【請求項 2 5 6】

前記 1 つまたは複数の免疫メディエーターが、サイトカインである、請求項 2 5 4 または 2 5 5 に記載の方法。

【請求項 2 5 7】

前記 1 つまたは複数のサイトカインが、TRAIL、IFN-γ、IL-12p70、IL-2、TNF-α、MIP1-α、MIP1-β、CXCL9、CXCL10、MCP1、RANTES、IL-1β、IL-4、IL-6、IL-8、IL-9、IL-10、IL-13、IL-15、CXCL11、IL-3、IL-5、IL-17、IL-18、IL-21、IL-22、IL-23A、IL-24、IL-27、IL-31、IL-32、TGF-β、CSF、GM-CSF、TRANCE (RANKL としても公知)、MIP3-α、MCP1、およびフラクタルカインから選択される、請求項 2 5 5 または 2 5 6 に記載の方法。

20

【請求項 2 5 8】

前記 1 つまたは複数の免疫メディエーターが、可溶性メディエーターである、請求項 2 5 4 または 2 5 5 に記載の方法。

【請求項 2 5 9】

前記 1 つまたは複数の可溶性メディエーターが、グランザイム A、グランザイム B、sFas、sFasL、パーフォリン、およびグラニュライシンから選択される、請求項 2 5 5 または 2 5 8 に記載の方法。

【請求項 2 6 0】

前記 1 つまたは複数の免疫メディエーターが、細胞表面マーカーである、請求項 2 5 4 または 2 5 5 に記載の方法。

30

【請求項 2 6 1】

前記 1 つまたは複数の細胞表面マーカーが、CD107a、CD107b、CD25、CD69、CD45RA、CD45RO、CD137 (4-1BB)、CD44、CD62L、CD27、CCR7、CD154 (CD40L)、KLRG-1、CD71、HLA-DR、CD122 (IL-2RB)、CD28、IL7Ra (CD127)、CD38、CD26、CD134 (OX-40)、CTLA-4 (CD152)、LAG-3、TIM-3 (CD366)、CD39、PD1 (CD279)、FoxP3、TIGIT、CD160、BTLA、2B4 (CD244)、および KLRG1 から選択される、請求項 2 5 5 または 2 6 0 に記載の方法。

40

【請求項 2 6 2】

1 つまたは複数の発現または分泌された免疫メディエーターのレベルが、対照レベルよりも少なくとも 20 %、40 %、60 %、80 %、100 %、120 %、140 %、160 %、180 %、または 200 % 高い、請求項 2 4 8 から 2 6 1 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 6 3】

対照レベルの平均よりも少なくとも 1、2、または 3 標準偏差高い、1 つまたは複数の発現または分泌された免疫メディエーターのレベルが、リンパ球活性化を示す、請求項 2 4 8 から 2 6 1 までのいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 2 6 4】

対照に対する応答レベル中央値よりも少なくとも 1、2、3、4 または 5 中央絶対偏差 (M A D) 高いまたは低い、1 つまたは複数の発現または分泌された免疫メディエーターのレベルが、リンパ球活性化を示す、請求項 2 4 8 から 2 6 1 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 6 5】

前記免疫応答が、体液性応答および／または細胞応答を含む、請求項 2 4 8 に記載の方法。

【請求項 2 6 6】

前記体液性応答が、応答の大きさの増大または抗原特異的免疫グロブリン G (I g G) レベルおよび／または抗原特異的中和抗体レベルのベースラインからの倍の上昇を含む、請求項 2 5 4 に記載の方法。 10

【請求項 2 6 7】

前記体液性応答が、I g G 力価のベースラインから 4 倍またはそれよりも大きな上昇を含む、請求項 2 6 5 または 2 6 6 に記載の方法。

【請求項 2 6 8】

前記体液性応答が、50 % 中和抗体力価のベースラインから 2 倍またはそれよりも大きな上昇を含む、請求項 2 6 5 から 2 6 7 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 6 9】

前記細胞応答が、グランザイム B (G r B) の分泌を含む、請求項 2 6 5 から 2 6 8 までのいずれか一項に記載の方法。 20

【請求項 2 7 0】

前記細胞応答が、応答の大きさの増大またはグランザイム B (G r B) レベルのベースラインからの倍の上昇を含む、請求項 2 6 5 から 2 6 9 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 7 1】

前記細胞応答が、T 細胞の I F N - ガンマ分泌の増大を含む、請求項 2 6 5 から 2 7 0 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 7 2】

前記対象が、がんを有するかもしれないがんのリスクがあり、および／または 1 つまたは複数のがんの徴候または症状を示し、および／または 1 つまたは複数のがんの危険因子を示す、請求項 2 4 8 から 2 7 1 までのいずれか一項に記載の方法。 30

【請求項 2 7 3】

前記がんが、結腸直腸がん、黒色腫、または肺がんである、請求項 2 7 2 に記載の方法。

【請求項 2 7 4】

免疫原性組成物を製造するための方法であって、請求項 1 から 2 5 5 までに記載の方法によって同定された 1 つまたは複数の抗原と担体を組み合わせるステップを含む方法。

【請求項 2 7 5】

前記抗原が、適切な宿主細胞において組換え D N A 技術を使用して産生される、請求項 2 7 4 に記載の方法。 40

【請求項 2 7 6】

前記免疫原性組成物を医薬組成物として製剤化するステップを含む、請求項 2 7 4 または 2 7 5 に記載の方法。

【請求項 2 7 7】

それを必要とする対象に投与するための免疫原性組成物を製造するための方法であって、

a. 複数の抗原を含む複数の抗原性組成物を提供する、調製する、または得るステップであって、各組成物が、異なる抗原を含む、ステップと、

b. 標的応答プロファイルを提供する、調製する、または得るステップであって、前記 50

標的応答プロファイルが、前記複数の抗原に関連する（例えば、それと共に決定、測定、観察される）1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む、ステップと、

c. 対象応答プロファイルを提供する、調製する、または得るステップであって、前記対象応答プロファイルが、前記複数の抗原に関連する（例えば、それと共に決定、測定、観察される）1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む、ステップと、

d. 前記標的応答プロファイルと前記対象応答プロファイルを比較するステップと、

e. 前記比較に基づいて1つまたは複数の抗原を選択するステップと、

f. 前記1つまたは複数の選択された抗原を含む1つまたは複数の抗原性組成物の少なくとも一部分を医薬組成物として製剤化するステップとを含む方法。

10

【請求項 278】

前記選択するステップが、がんに対する有益な応答に関連する免疫メディエーターの発現または分泌を増大させる1つまたは複数の抗原、ならびに／または、がんに対する有害な応答または有益でない応答に関連する免疫メディエーターの発現または分泌を阻害および／または抑制する1つまたは複数の抗原を選択することを含む、請求項 277 に記載の方法。

【請求項 279】

前記複数の抗原性組成物が、溶液であるか、凍結乾燥されたものであるか、または合成マトリックス上にある、請求項 277 または 278 に記載の方法。

20

【請求項 280】

それを必要とする対象に投与するための免疫原性組成物を製造する方法であって、

請求項 1 から 225 までのいずれか一項に記載の方法によって同定された1つまたは複数の抗原またはその断片を調製するステップと、

1つまたは複数の抗原またはその断片を組み合わせるステップであって、前記1つまたは複数の抗原またはその断片が、前記対象の応答プロファイルに従って選択される、ステップと、

前記免疫原性組成物を医薬組成物として製剤化するステップとを含む方法。

30

【請求項 281】

それを必要とする対象に投与するための免疫原性組成物を製造する方法であって、

請求項 1 から 225 までのいずれか一項に記載の方法によって同定された1つまたは複数の抗原またはその断片を調製するステップと、

1つまたは複数の抗原またはその断片を組み合わせるステップであって、前記1つまたは複数の抗原またはその断片は、前記1つまたは複数の抗原が前記対象のリンパ球により、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小であることが示されているか否かに従って選択される、ステップと、

40

前記免疫原性組成物を医薬組成物として製剤化するステップとを含む方法。

【請求項 282】

それを必要とする対象に投与するための免疫原性組成物を製造する方法であって、

請求項 1 から 225 までのいずれか一項に記載の方法によって同定された1つまたは複数の抗原またはその断片を調製するステップと、

1つまたは複数の抗原またはその断片を組み合わせるステップであって、前記1つまたは複数の抗原またはその断片が、前記対象の応答プロファイルに従って選択される、ステップと、

前記免疫原性組成物を医薬組成物として製剤化するステップと

50

を含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2017年11月8日出願された米国仮出願第62/583,233号、2017年4月11日出願された米国仮出願第62/484,258号、および2017年3月20日出願された米国仮出願第62/473,899号の利益を主張し、これらそれぞれの内容全体が、参照によって本明細書に援用される。

【背景技術】

10

【0002】

がんは、異常な細胞の増殖を特徴とする。多くの処置は、高価であり、有痛性の外科手術および化学療法を含む。患者自身の免疫系を使用してがん性細胞を標的とするがん治療への関心が高まっているが、そのような治療では限られた成功しか得られていない。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

本発明は、とりわけ、ヒトリンパ球に対する腫瘍抗原および潜在的な腫瘍抗原を同定する方法、腫瘍抗原および潜在的な腫瘍抗原を選択する方法ならびに腫瘍抗原および潜在的な腫瘍抗原を含む組成物、そのような組成物を作成する方法、ならびに腫瘍抗原および潜在的な腫瘍抗原を使用する方法を特徴とする。本発明は、例えば、がん対象をがん治療の開始、継続、改変、および／または中止のために同定および／または選択するためにがん対象における免疫応答を評価する方法も特徴とする。

20

【0004】

したがって、一態様では、本開示は、対象応答プロファイルを得るまたは生成する方法を特徴とする。一部の実施形態では、方法は、a)複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、b)ライブラリーの細菌細胞またはビーズを対象由来の抗原提示細胞(APC)と接触させるステップであって、APCが、細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、c)APCを、対象由来のリンパ球と、1つまたは複数のAPCによって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、d)1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル(例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下)を評価する(例えば、検出または測定する)ことによって決定するステップと、e)1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害、および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、対象応答プロファイルを得るまたは生成するステップとを含む。

30

40

【0005】

一部の実施形態では、対象応答プロファイルは、複数の腫瘍抗原に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む。

【0006】

一部の実施形態では、APCは対象から単離されたヒトAPCである；および／または、細菌細胞は細胞溶解素ポリペプチドをさらに含む；および／または、細胞溶解素ポリペプチドはリステリオリジンO(LLO)である；および／または、APCをアレイで提供する；および／または、アレイの各位置にあるAPCを、各セットが異なる腫瘍抗原を含む細菌細胞のセットと接触させる；および／または、APCおよびリンパ球は、末梢血か

50

ら単離されたものである；および／または、A P Cは不死化細胞を含む；および／または、リンパ球はがんもしくは腫瘍に由来するものである。

【0007】

一部の実施形態では、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在する突然変異、スプライスバリエント、もしくは転座をコードする全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在する突然変異、スプライスバリエント、もしくは転座をコードする全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在するウイルスもしくは他の感染因子によってコードされる全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在するウイルスもしくは他の感染因子によってコードされる全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に関連する自己抗原をコードする全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に関連する自己抗原をコードする全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む。

10

【0008】

別の態様では、本開示は、標的応答プロファイルを得るまたは生成する方法を特徴とする。一部の実施形態では、方法は、a) 複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、b) ライブラリーの細菌細胞またはビーズを、がんに対する応答を示すまたは以前示した対象由来の抗原提示細胞(A P C)と接触させるステップであって、A P Cが、細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、c) A P Cを、対象由来のリンパ球と、1つまたは複数のA P Cによって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数のA P Cによって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または1つまたは複数のA P Cによって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル(例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下)を評価する(例えば、検出または測定する)ことによって決定するステップと、e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、標的応答プロファイルを得るまたは生成するステップとを含む。

20

30

【0009】

一部の実施形態では、対象は、がんに対して少なくとも1つの有益な応答を示すまたは以前示した。一部の実施形態では、有益な応答は、がん治療または治療の組合せに対する正の臨床応答、例えば、1つまたは複数の正の臨床的エンドポイントを含む。一部の実施形態では、有益な応答は、がんに対する自然応答を含む。一部の実施形態では、有益な応答は、がんのクリアランス、例えば、あるレベルの、がんのクリアランスに関連する1つまたは複数の臨床的尺度を含む。一部の実施形態では、有益な応答は、例えば所定の期間(例えば、少なくとも1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、または少なくとも1カ月、2カ月、3カ月、4カ月、5カ月、6カ月、7カ月、8カ月、9カ月、10カ月、11カ月、12カ月、または少なくとも1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年、11年、12年)にわたって、がんの再燃、再発、および／または転移がないことを含む。一部の実施形態では、有益な応答は、正のがん予後を含む。一部の実施形態では、有益な応答は、がん治療または治療の組合せに対する測定可能な毒性の応答または副作用がないことを含む。

40

【0010】

一部の実施形態では、対象は、がんに対して少なくとも1つの有害な応答または有益でない応答を示すまたは以前示した。一部の実施形態では、有害な応答は、がん治療または

50

治療の組合せに対する負の臨床応答および／または応答不全を含む。一部の実施形態では、有害な応答は、がんのクリアランスの欠如、例えば、あるレベルの、がんのクリアランスの欠如に関連する1つまたは複数の臨床的尺度を含む。一部の実施形態では、有害な応答は、がんの再燃、再発、および／または転移の少なくとも1つを含む。一部の実施形態では、有害な応答は、負のがん予後を含む。一部の実施形態では、有害な応答は、がん治療または治療の組合せに対する1つまたは複数の毒性の応答または副作用（例えば、1つまたは複数の測定可能な毒性の応答または副作用）を含む。

【0011】

一部の実施形態では、標的応答プロファイルを得るために使用されるライブラリーは、対象応答プロファイルを得るために使用されるものと同じライブラリーである。

10

【0012】

一部の実施形態では、方法は、追加的な対象由来の抗原提示細胞（APC）および／またはリンパ球を用いてステップa）からe）を繰り返して、集団に基づくまたは複合的な標的応答プロファイルを得るステップをさらに含む。

【0013】

一部の実施形態では、標的応答プロファイルは、複数の腫瘍抗原に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む。

【0014】

一部の実施形態では、APCは対象から単離されたヒトAPCである；および／または、細菌細胞は細胞溶解素ポリペプチドをさらに含む；および／または、細胞溶解素ポリペプチドはリステリオリジンO（LLO）である；および／または、APCをアレイで提供する；および／または、アレイの各位置にあるAPCを、各セットが異なる腫瘍抗原を含む細菌細胞のセットと接触させる；および／または、APCおよびリンパ球は、末梢血から単離されたものである；および／または、APCは不死化細胞を含む；および／または、リンパ球はがんもしくは腫瘍に由来するものである。

20

【0015】

一部の実施形態では、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在する突然変異、スプライスバリエント、もしくは転座をコードする全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在する突然変異、スプライスバリエント、もしくは転座をコードする全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在するウイルスもしくは他の感染因子によってコードされる全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在するウイルスもしくは他の感染因子によってコードされる全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に関連する自己抗原をコードする全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に関連する自己抗原をコードする全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む。

30

【0016】

別の態様では、本開示は、対象をがん治療の候補として同定する方法を特徴とする。一部の実施形態では、方法は、a）複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、b）細菌細胞またはビーズを対象由来の抗原提示細胞（APC）と接触させるステップであって、APCが、細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、c）APCを、対象由来のリンパ球と、1つまたは複数のAPCによって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、d）1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル（例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下）を評価する（例えば、検出または測定することによって決定するステップと、e）1つまたは複数の免疫メディエーターの発

40

50

現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、対象応答プロファイルを得るまたは生成するステップと、f) 対象応答プロファイルを標的応答プロファイルと比較して、対象をがん治療の開始、継続、改変、中止または不開始の候補対象として選択するステップとを含む。一部の実施形態では、対象応答プロファイルは、複数の腫瘍抗原に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む。

【0017】

一部の実施形態では、方法は、g) 細菌細胞またはビーズを標的対象由来の抗原提示細胞 (APC) と接触させるステップであって、APCが、細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、h) APCを、標的対象由来のリンパ球と、1つまたは複数のAPCによって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、i) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル (例えば、対照と比したレベルの上昇または低下) を評価する (例えば、検出または測定する) ことによって決定するステップと、j) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、標的応答プロファイルを得るまたは生成するステップとを含む方法によって標的応答プロファイルを生成するステップをさらに含む。一部の実施形態では、標的応答プロファイルは、複数の腫瘍抗原に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む。

【0018】

一部の実施形態では、標的応答プロファイルは、がんに対する少なくとも1つの有益な応答を示すまたは以前示した1または複数の標的対象に由来する。一部の実施形態では、有益な応答は、がん治療または治療の組合せに対する正の臨床応答を含む。一部の実施形態では、有益な応答は、がんに対する自然応答を含む。一部の実施形態では、有益な応答は、がんのクリアランス、例えば、あるレベルの、がんのクリアランスに関連する1つまたは複数の臨床的尺度を含む。一部の実施形態では、有益な応答は、例えば所定の期間 (例えば、少なくとも1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、または少なくとも1カ月、2カ月、3カ月、4カ月、5カ月、6カ月、7カ月、8カ月、9カ月、10カ月、11カ月、12カ月、または少なくとも1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年、11年、12年) にわたって、がんの再燃、再発、および／または転移がないことを含む。一部の実施形態では、有益な応答は、正のがん予後を含む。一部の実施形態では、有益な応答は、がん治療または治療の組合せに対する1つまたは複数の毒性の応答および／または副作用 (例えば、1つまたは複数の測定可能な毒性の応答または副作用) がないことを含む。

【0019】

一部の実施形態では、標的応答プロファイルは、がんに対する1つまたは複数の有害な応答および／または有益でない応答を示すまたは以前示した1または複数の標的対象に由来する。一部の実施形態では、有害な応答および／または有益でない応答は、がん治療または治療の組合せに対する負の臨床応答および／または応答不全を含む。一部の実施形態では、有害な応答および／または有益でない応答は、がんのクリアランスの欠如、例えば、あるレベルの、がんのクリアランスの欠如に関連する1つまたは複数の臨床的尺度を含む。一部の実施形態では、有害な応答および／または有益でない応答は、がんの再燃、再発、および／または転移の少なくとも1つを含む。一部の実施形態では、有害な応答および／または有益でない応答は、負のがん予後を含む。一部の実施形態では、有害な応答お

よび／または有益でない応答は、がん治療または治療の組合せに対する1つまたは複数の毒性の応答および／または副作用（例えば、1つまたは複数の測定可能な毒性の応答および／または副作用）を含む。

【0020】

一部の実施形態では、方法は、がん治療またはがん治療の組合せの開始の候補対象を選択するステップをさらに含む。一部の実施形態では、方法は、候補対象をがん治療またはがん治療の組合せの継続のために選択するステップをさらに含む。一部の実施形態では、方法は、(i) 対象応答プロファイルが、がん治療もしくは組合せに対する1つもしくは複数の有益な応答を示すもしくは以前示した標的対象由来の標的応答プロファイルと類似している場合、および／または(ii) 対象応答プロファイルが、がん治療もしくは組合せに対する1つもしくは複数の有害な応答を示すもしくは以前示した標的対象由来の標的応答プロファイルと類似していない場合、対象を候補対象として選択するステップを含む。一部の実施形態では、方法は、がん治療またはがん治療の組合せを候補対象に施行するステップをさらに含む。

10

【0021】

一部の実施形態では、方法は、候補対象を、がん治療の改変のために選択するステップをさらに含む。一部の実施形態では、方法は、候補対象を、がん治療の中止または不開始のために選択するステップをさらに含む。一部の実施形態では、方法は、(i) 対象応答プロファイルが、がん治療に対する1つもしくは複数の有害な応答を示すもしくは以前示した標的対象由来の標的応答プロファイルと類似している場合、および／または(ii) 対象応答プロファイルが、がん治療に対する1つもしくは複数の有益な応答を示すもしくは以前示した標的対象由来の標的応答プロファイルと類似していない場合、対象をがん治療の改変、中止、および／または不開始の候補対象として選択するステップをさらに含む。一部の実施形態では、方法は、候補対象に施行するがん治療を改変するステップをさらに含む。一部の実施形態では、方法は、候補対象に対するがん治療を中止するまたは開始しないステップをさらに含む。

20

【0022】

一部の実施形態では、APCは対象から単離されたヒトAPCである；および／または、細菌細胞は細胞溶解素ポリペプチドをさらに含む；および／または、細胞溶解素ポリペプチドはリステリオリジンO (LLO) である；および／または、APCをアレイで提供する；および／または、アレイの各位置にあるAPCを、各セットが異なる腫瘍抗原を含む細菌細胞のセットと接触させる；および／または、APCおよびリンパ球は、末梢血から単離されたものである；および／または、APCは不死化細胞を含む；および／または、リンパ球はがんもしくは腫瘍に由来するものである。

30

【0023】

一部の実施形態では、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在する突然変異、スプライスバリエント、もしくは転座をコードする全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在する突然変異、スプライスバリエント、もしくは転座をコードする全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在するウイルスもしくは他の感染因子によってコードされる全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在するウイルスもしくは他の感染因子によってコードされる全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に関連する自己抗原をコードする全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に関連する自己抗原をコードする全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む。

40

【0024】

別の態様では、本開示は、腫瘍抗原を選択する方法を特徴とする。一部の実施形態では、方法は、a) 複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、b) 細菌細胞またはビーズを対象由来の抗原提示

50

細胞（A P C）と接触させるステップであって、A P Cが、細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、c）A P Cを、対象由来のリンパ球と、1つまたは複数のA P Cによって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、d）1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数のA P Cによって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または1つまたは複数のA P Cによって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル（例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下）を評価する（例えば、検出または測定する）ことによって決定するステップと、e）1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害、および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、対象応答プロファイルを得るまたは生成するステップと、f）対象応答プロファイルを標的応答プロファイルと比較するステップと、g）比較に基づいて1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップとを含む。一部の実施形態では、対象応答プロファイルは、複数の腫瘍抗原に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む。

10

【0025】

一部の実施形態では、方法は、h）細菌細胞またはビーズを標的対象由来の抗原提示細胞（A P C）と接触させるステップであって、A P Cが、細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、i）A P Cを、標的対象由来のリンパ球と、1つまたは複数のA P Cによって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、j）1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数のA P Cによって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または1つまたは複数のA P Cによって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル（例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下）を評価する（例えば、検出または測定する）ことによって決定するステップと、k）1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、標的応答プロファイルを得るまたは生成するステップとを含む方法によって標的応答プロファイルを生成するステップをさらに含む。一部の実施形態では、標的応答プロファイルは、複数の腫瘍抗原に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む。

20

30

【0026】

一部の実施形態では、標的応答プロファイルは、がんに対する1つまたは複数の有益な応答を示すまたは以前示した1または複数の標的対象に由来する。一部の実施形態では、有益な応答は、がん治療または治療の組合せに対する正の臨床応答を含む。一部の実施形態では、有益な応答は、がんに対する自然応答を含む。一部の実施形態では、有益な応答は、がんのクリアランス、例えば、あるレベルの、がんのクリアランスに関連する1つまたは複数の臨床的尺度を含む。一部の実施形態では、有益な応答は、例えば、所定の期間（例えば、少なくとも1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、または少なくとも1カ月、2カ月、3カ月、4カ月、5カ月、6カ月、7カ月、8カ月、9カ月、10カ月、11カ月、12カ月、または少なくとも1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年、11年、12年）にわたる、がんの再燃、再発、および／または転移を含む。一部の実施形態では、有益な応答は、正のがん予後を含む。一部の実施形態では、有益な応答は、がん治療または治療の組合せに対する1つまたは複数の毒性の応答および／または副作用（例えば、1つまたは複数の測定可能な毒性の応答および／または副作用）がないことを含む。

40

【0027】

50

一部の実施形態では、標的応答プロファイルは、がんに対する1つまたは複数の有害な応答または有益でない応答を示すまたは以前示した1つまたは複数の標的対象に由来する。一部の実施形態では、有害な応答および／または有益でない応答は、がん治療または治療の組合せに対する負の臨床応答および／または応答不全を含む。一部の実施形態では、有害な応答および／または有益でない応答は、がんのクリアランスの欠如、例えば、あるレベルの、がんのクリアランスの欠如に関連する1つまたは複数の臨床的尺度を含む。一部の実施形態では、有害な応答および／または有益でない応答は、がんの再燃、再発、および／または転移の少なくとも1つを含む。一部の実施形態では、有害な応答および／または有益でない応答は、負のがん予後を含む。一部の実施形態では、有害な応答および／または有益でない応答は、がん治療または治療の組合せに対する1つまたは複数の毒性の応答および／または副作用（例えば、1つまたは複数の測定可能な毒性の応答および／または副作用）を含む。

10

【0028】

一部の実施形態では、方法は、(i) がんに対する有益な応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる1つまたは複数の腫瘍抗原、および／または(ii) がんに対する有害な応答または有益でない応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップをさらに含む。一部の実施形態では、方法は、対象に、選択された抗原またはその免疫原性断片の1つまたは複数を含む免疫原性組成物を投与するステップをさらに含む。一部の実施形態では、方法は、対象に、がん治療または治療の組合せを施行するステップをさらに含む。

20

【0029】

一部の実施形態では、方法は、(i) がんに対する有害な応答または有益でない応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる1つまたは複数の腫瘍抗原、および／または(ii) がんに対する有益な応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップをさらに含む。一部の実施形態では、方法は、対象に、選択された抗原またはその免疫原性断片の1つまたは複数を含まない免疫原性組成物を投与するステップをさらに含む。一部の実施形態では、方法は、対象に、がん治療または治療の組合せを施行するステップをさらに含む。

30

【0030】

一部の実施形態では、APCは対象から単離されたヒトAPCである；および／または、細菌細胞は細胞溶解素ポリペプチドをさらに含む；および／または、細胞溶解素ポリペプチドはリステリオリジンO (LLO) である；および／または、APCをアレイで提供する；および／または、アレイの各位置にあるAPCを、各セットが異なる腫瘍抗原を含む細菌細胞のセットと接触させる；および／または、APCおよびリンパ球は、末梢血から単離されたものである；および／または、APCは不死化細胞を含む；および／または、リンパ球はがんもしくは腫瘍に由来するものである。

【0031】

一部の実施形態では、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在する突然変異、スプライスバリエント、もしくは転座をコードする全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在する突然変異、スプライスバリエント、もしくは転座をコードする全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在するウイルスもしくは他の感染因子によってコードされる全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在するウイルスもしくは他の感染因子によってコードされる全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に関連する自己抗原をコードする全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に関連する自己抗原をコードする全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む。

40

【0032】

50

別の態様では、本開示は、対象における免疫応答を誘導する方法を特徴とする。一部の実施形態では、方法は、a) 複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、b) 細菌細胞またはビーズを対象由来の抗原提示細胞 (A P C) と接触させるステップであって、A P C が、細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、c) A P C を、対象由来のリンパ球と、1つまたは複数の A P C によって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル (例えば、対照と比べたレベルの上昇またはレベルの低下) を評価する (例えば、検出または測定する) ことによって決定するステップと、e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、対象応答プロファイルを得るまたは生成するステップと、f) 対象応答プロファイルを標的応答プロファイルと比較するステップと、g) 比較に基づいて1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップと、h) 対象に、選択された抗原またはその免疫原性断片の1つまたは複数を含む免疫原性組成物を投与するステップとを含む。一部の実施形態では、対象応答プロファイルは、複数の腫瘍抗原に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む。

10

20

【0033】

一部の実施形態では、方法は、i) 細菌細胞またはビーズを標的対象由来の抗原提示細胞 (A P C) と接触させるステップであって、A P C が、細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、j) A P C を、標的対象由来のリンパ球と、1つまたは複数の A P C によって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、k) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または1つまたは複数の A P C によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル (例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下) を評価する (例えば、検出または測定する) ことによって決定するステップと、l) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、標的応答プロファイルを得るまたは生成するステップとを含む方法によって標的応答プロファイルを生成するステップをさらに含む。一部の実施形態では、標的応答プロファイルは、複数の腫瘍抗原に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む。

30

【0034】

一部の実施形態では、標的応答プロファイルは、がんに対する少なくとも1つの有益な応答を示すまたは以前示した1または複数の標的対象に由来する。一部の実施形態では、有益な応答は、がん治療または治療の組合せに対する正の臨床応答を含む。一部の実施形態では、有益な応答は、がんに対する自然応答を含む。一部の実施形態では、有益な応答は、がんのクリアランス、例えば、あるレベルの、がんのクリアランスに関連する1つまたは複数の臨床的尺度を含む。一部の実施形態では、有益な応答は、例えば所定の期間 (例えば、少なくとも1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、または少なくとも1カ月、2カ月、3カ月、4カ月、5カ月、6カ月、7カ月、8カ月、9カ月、10カ月、11カ月、12カ月、または少なくとも1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年、11

40

50

年、12年)にわたって、がんの再燃、再発、および／または転移がないことを含む。一部の実施形態では、有益な応答は、正のがん予後を含む。一部の実施形態では、有益な応答は、がん治療または治療の組合せに対する1つまたは複数の毒性の応答および／または副作用(例えば、1つまたは複数の測定可能な毒性の応答または副作用)がないことを含む。

【0035】

一部の実施形態では、方法は、(i)がんに対する1つまたは複数の有益な応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる1つまたは複数の腫瘍抗原、および／または(i)がんに対する1つもしくは複数の有害な応答または有益でない応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する1つまたは複数の腫瘍抗原を選択し、対象に投与するステップをさらに含む。

10

【0036】

一部の実施形態では、方法は、対象に、がん治療または治療の組合せを施行するステップをさらに含む。

【0037】

一部の実施形態では、APCは対象から単離されたヒトAPCである；および／または、細菌細胞は細胞溶解素ポリペプチドをさらに含む；および／または、細胞溶解素ポリペプチドはリステリオリジンO(LLO)である；および／または、APCをアレイで提供する；および／または、アレイの各位置にあるAPCを、各セットが異なる腫瘍抗原を含む細菌細胞のセットと接触させる；および／または、APCおよびリンパ球は、末梢血から単離されたものである；および／または、APCは不死化細胞を含む；および／または、リンパ球はがんもしくは腫瘍に由来するものである。

20

【0038】

一部の実施形態では、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在する突然変異、スプライスバリエント、もしくは転座をコードする全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在する突然変異、スプライスバリエント、もしくは転座をコードする全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在するウイルスもしくは他の感染因子によってコードされる全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在するウイルスもしくは他の感染因子によってコードされる全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に関連する自己抗原をコードする全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に関連する自己抗原をコードする全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む。

30

【0039】

別の態様では、本開示は、対象における免疫応答を誘導する方法を特徴とする。一部の実施形態では、方法は、a)複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、b)細菌細胞またはビーズを対象由来の抗原提示細胞(APC)と接触させるステップであって、APCが、細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、c)APCを、対象由来のリンパ球と、1つまたは複数のAPCによって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、d)1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル(例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下)を評価する(例えば、検出または測定することによって決定するステップと、e)1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小で

40

50

ある1つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、対象応答プロファイルを得るまたは生成するステップと、f) 対象応答プロファイルを標的応答プロファイルと比較するステップと、g) 比較に基づいて1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップと、h) 対象に、選択された抗原またはその免疫原性断片の1つまたは複数を含まない免疫原性組成物を投与するステップとを含む。一部の実施形態では、対象応答プロファイルは、複数の腫瘍抗原に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む。

【0040】

一部の実施形態では、方法は、i) 細菌細胞またはビーズを標的対象由来の抗原提示細胞 (APC) と接触させるステップであって、APCが、細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、j) APCを、標的対象由来のリンパ球と、1つまたは複数のAPCによって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、k) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル (例えば、対照と比したレベルの上昇または低下) を評価する (例えば、検出または測定する) ことによって決定するステップと、l) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、標的応答プロファイルを得るまたは生成するステップとを含む方法によって標的応答プロファイルを生成するステップをさらに含む。一部の実施形態では、標的応答プロファイルは、複数の腫瘍抗原に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む。

【0041】

一部の実施形態では、標的応答プロファイルは、がんに対する1つまたは複数の有害な応答および／または有益でない応答を示すまたは以前示した1つまたは複数の標的対象に由来する。一部の実施形態では、有害な応答および／または有益でない応答は、がん治療または治療の組合せに対する負の臨床応答および／または応答不全を含む。一部の実施形態では、有害な応答および／または有益でない応答は、がんのクリアランスの欠如、例えば、あるレベルの、がんのクリアランスの欠如に関連する1つまたは複数の臨床的尺度を含む。一部の実施形態では、有害な応答および／または有益でない応答は、がんの再燃、再発、および／または転移の少なくとも1つを含む。一部の実施形態では、有害な応答および／または有益でない応答は、負のがん予後を含む。一部の実施形態では、有害な応答および／または有益でない応答は、がん治療または治療の組合せに対する1つまたは複数の毒性の応答および／または副作用 (例えば、1つまたは複数の測定可能な毒性の応答および／または副作用) を含む。

【0042】

一部の実施形態では、方法は、がんに対する有害な応答または有益でない応答に関連する免疫メディエーターの発現または分泌を上昇させる1つまたは複数の腫瘍抗原、および／または、がんに対する有益な応答に関連する免疫メディエーターの発現または分泌を阻害および／または抑制する1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップをさらに含む。

【0043】

一部の実施形態では、方法は、対象に、がん治療または治療の組合せを施行するステップをさらに含む。

【0044】

一部の実施形態では、APCは対象から単離されたヒトAPCである；および／または、細菌細胞は細胞溶解素ポリペプチドをさらに含む；および／または、細胞溶解素ポリペプチドはリステリオリジンO (LLO) である；および／または、APCをアレイで提供する；および／または、アレイの各位置にあるAPCを、各セットが異なる腫瘍抗原を含

む細菌細胞のセットと接触させる；および／または、A P Cおよびリンパ球は、末梢血から単離されたものである；および／または、A P Cは不死化細胞を含む；および／または、リンパ球はがんもしくは腫瘍に由来するものである。

【0045】

一部の実施形態では、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在する突然変異、スプライスバリエーション、もしくは転座をコードする全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在する突然変異、スプライスバリエーション、もしくは転座をコードする全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在するウイルスもしくは他の感染因子によってコードされる全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在するウイルスもしくは他の感染因子によってコードされる全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に関連する自己抗原をコードする全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に関連する自己抗原をコードする全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む。

10

【0046】

別の態様では、本開示は、腫瘍抗原を選択する方法を特徴とする。一部の実施形態では、方法は、a) 複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、b) 細菌細胞またはビーズを対象由来の抗原提示細胞 (A P C) と接触させるステップであって、A P C が、細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、c) A P C を、対象由来のリンパ球と、1つまたは複数のA P Cによって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数のA P Cによって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるかどうかを、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル (例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下) を評価する (例えば、検出または測定する) ことによって決定するステップと、e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、対象応答プロファイルを得るステップと、f) 同定された腫瘍抗原の中から、がんに対する少なくとも1つの有益な応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる1つまたは複数の抗原を選択し、および／または、がんに対する少なくとも1つの有害な応答および／または有益でない応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップとを含む。

20

30

【0047】

一部の実施形態では、方法は、対象応答プロファイルを標的応答プロファイル、例えば、本明細書に記載の方法を使用して生成された標的応答プロファイルと比較するステップと、比較に基づいて1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップとをさらに含む。

【0048】

一部の実施形態では、標的応答プロファイルは、がんに対する少なくとも1つの有益な応答を示すまたは以前示した1または複数の標的対象に由来する。一部の実施形態では、有益な応答は、がん治療または治療の組合せに対する正の臨床応答を含む。一部の実施形態では、有益な応答は、がんに対する自然応答を含む。一部の実施形態では、有益な応答は、がんのクリアランス、例えば、あるレベルの、がんのクリアランスに関連する1つまたは複数の臨床的尺度を含む。一部の実施形態では、有益な応答は、例えば所定の期間 (例えば、少なくとも1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、または少なくとも1カ月、2カ月、3カ月、4カ月、5カ月、6カ月、7カ月、8カ月、9カ月、10カ月、11カ月、12カ月、または少なくとも1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年、11

40

50

年、12年)にわたって、がんの再燃、再発、および／または転移がないことを含む。一部の実施形態では、有益な応答は、正のがん予後を含む。一部の実施形態では、有益な応答は、がん治療または治療の組合せに対する1つまたは複数の毒性の応答および／または副作用(例えば、1つまたは複数の測定可能な毒性の応答または副作用)がないことを含む。

【0049】

一部の実施形態では、方法は、対象に、選択された抗原またはその免疫原性断片の1つまたは複数を含む免疫原性組成物を投与するステップをさらに含む。

【0050】

一部の実施形態では、方法は、対象に、がん治療または治療の組合せを施行するステップをさらに含む。

【0051】

一部の実施形態では、APCは対象から単離されたヒトAPCである；および／または、細菌細胞は細胞溶解素ポリペプチドをさらに含む；および／または、細胞溶解素ポリペプチドはリステリオリジンO(LLO)である；および／または、APCをアレイで提供する；および／または、アレイの各位置にあるAPCを、各セットが異なる腫瘍抗原を含む細菌細胞のセットと接触させる；および／または、APCおよびリンパ球は、末梢血から単離されたものである；および／または、APCは不死化細胞を含む；および／または、リンパ球はがんもしくは腫瘍に由来するものである。

【0052】

一部の実施形態では、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在する突然変異、スプライスバリエント、もしくは転座をコードする全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在する突然変異、スプライスバリエント、もしくは転座をコードする全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在するウイルスもしくは他の感染因子によってコードされる全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在するウイルスもしくは他の感染因子によってコードされる全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に関連する自己抗原をコードする全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に関連する自己抗原をコードする全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む。

【0053】

別の態様では、本開示は、腫瘍抗原を選択する方法を特徴とする。一部の実施形態では、方法は、a)複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、b)細菌細胞またはビーズを対象由来の抗原提示細胞(APC)と接触させるステップであって、APCが、細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、c)APCを、対象由来のリンパ球と、1つまたは複数のAPCによって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、d)1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるかどうかを、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル(例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下)を評価する(例えば、検出または測定する)ことによって決定するステップと、e)1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、対象応答プロファイルを得るステップと、f)同定された腫瘍抗原の中から、(i)がんに対する少なくとも1つの有害な応答および／または有益でない応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる1つまたは複数の抗原、ならびに／または(ii)がんに対する少なくとも1つの有益な応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻

10

20

30

40

50

害および／または抑制する1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップとを含む。

【0054】

一部の実施形態では、方法は、対象応答プロファイルを標的応答プロファイル、例えば、本明細書に記載の方法を使用して生成された標的応答プロファイルと比較するステップと、比較に基づいて1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップとをさらに含む。

【0055】

一部の実施形態では、標的応答プロファイルは、がんに対する1つまたは複数の有害な応答および／または有益でない応答を示すまたは以前示した1または複数の標的対象に由来する。一部の実施形態では、有害な応答および／または有益でない応答は、がん治療または治療の組合せに対する負の臨床応答および／または応答不全を含む。一部の実施形態では、有害な応答および／または有益でない応答は、がんのクリアランスの欠如、例えば、あるレベルの、がんのクリアランスの欠如に関連する1つまたは複数の臨床的尺度を含む。一部の実施形態では、有害な応答および／または有益でない応答は、がんの再燃、再発、および／または転移の少なくとも1つを含む。一部の実施形態では、有害な応答および／または有益でない応答は、負のがん予後を含む。一部の実施形態では、有害な応答および／または有益でない応答は、がん治療または治療の組合せに対する1つまたは複数の毒性の応答および／または副作用（例えば、1つまたは複数の測定可能な毒性の応答および／または副作用）を含む。

【0056】

一部の実施形態では、方法は、対象に、選択された抗原またはその免疫原性断片の1つまたは複数を含まない免疫原性組成物を投与するステップをさらに含む。

【0057】

一部の実施形態では、方法は、対象に、がん治療または治療の組合せを施行するステップをさらに含む。

【0058】

一部の実施形態では、APCは対象から単離されたヒトAPCである；および／または、細菌細胞は細胞溶解素ポリペプチドをさらに含む；および／または、細胞溶解素ポリペプチドはリステリオリジンO（LLO）である；および／または、APCをアレイで提供する；および／または、アレイの各位置にあるAPCを、各セットが異なる腫瘍抗原を含む細菌細胞のセットと接触させる；および／または、APCおよびリンパ球は、末梢血から単離されたものである；および／または、APCは不死化細胞を含む；および／または、リンパ球はがんもしくは腫瘍に由来するものである。

【0059】

一部の実施形態では、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在する突然変異、スプライスバリエント、もしくは転座をコードする全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在する突然変異、スプライスバリエント、もしくは転座をコードする全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在するウイルスもしくは他の感染因子によってコードされる全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在するウイルスもしくは他の感染因子によってコードされる全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に関連する自己抗原をコードする全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に関連する自己抗原をコードする全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む。

【0060】

別の態様では、本開示は、対象における免疫応答を誘導する方法を特徴とする。一部の実施形態では、方法は、a) 複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、b) 細菌細胞またはビーズを対象由来の抗原提示細胞（APC）と接触させるステップであって、APCが、細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、c) APCを、対象由来のリンパ球と、1つまた

は複数の A P C によって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数の A P C によって提示される 1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または 1つまたは複数の A P C によって提示される 1つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル（例えば、対照と比したレベルの上昇または低下）を評価する（例えば、検出または測定することによって決定するステップと、e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である 1つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、対象応答プロファイルを得るステップと、f) 同定された腫瘍抗原の中から、(i) がんに対する少なくとも 1つの有益な応答に関連する 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる 1つまたは複数の抗原、ならびに／または (i i) がんに対する少なくとも 1つの有害な応答または有益でない応答に関連する 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する 1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップと、g) 対象に、選択された抗原またはその免疫原性断片の 1つまたは複数の含む免疫原性組成物を投与するステップとを含む。

10

【0061】

一部の実施形態では、方法は、免疫原性組成物を投与するステップの前に、対象応答プロファイルを標的応答プロファイル、例えば、本明細書に記載の方法を使用して生成された標的応答プロファイルと比較するステップと、比較に基づいて 1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップとをさらに含む。

20

【0062】

一部の実施形態では、標的応答プロファイルは、がんに対する少なくとも 1つの有益な応答を示すまたは以前示した 1または複数の標的対象に由来する。一部の実施形態では、有益な応答は、がん治療または治療の組合せに対する正の臨床応答を含む。一部の実施形態では、有益な応答は、がんにに対する自然応答を含む。一部の実施形態では、有益な応答は、がんのクリアランス、例えば、あるレベルの、がんのクリアランスに関連する 1つまたは複数の臨床的尺度を含む。一部の実施形態では、有益な応答は、例えば所定の期間（例えば、少なくとも 1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、または少なくとも 1カ月、2カ月、3カ月、4カ月、5カ月、6カ月、7カ月、8カ月、9カ月、10カ月、11カ月、12カ月、または少なくとも 1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年、11年、12年）にわたって、がんの再燃、再発、および／または転移がないことを含む。一部の実施形態では、有益な応答は、正のがん予後を含む。一部の実施形態では、有益な応答は、がん治療または治療の組合せに対する 1つまたは複数の毒性の応答および／または副作用（例えば、1つまたは複数の測定可能な毒性の応答または副作用）がないことを含む。

30

【0063】

一部の実施形態では、方法は、対象に、がん治療または治療の組合せを施行するステップをさらに含む。

40

【0064】

一部の実施形態では、A P C は対象から単離されたヒト A P C である；および／または、細菌細胞は細胞溶解素ポリペプチドをさらに含む；および／または、細胞溶解素ポリペプチドはリステリオリジン O (L L O) である；および／または、A P C をアレイで提供する；および／または、アレイの各位置にある A P C を、各セットが異なる腫瘍抗原を含む細菌細胞のセットと接触させる；および／または、A P C およびリンパ球は、末梢血から単離されたものである；および／または、A P C は不死化細胞を含む；および／または、リンパ球はがんもしくは腫瘍に由来するものである。

【0065】

50

一部の実施形態では、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在する突然変異、スプライスバリエント、もしくは転座をコードする全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在する突然変異、スプライスバリエント、もしくは転座をコードする全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在するウイルスもしくは他の感染因子によってコードされる全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在するウイルスもしくは他の感染因子によってコードされる全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に関連する自己抗原をコードする全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に関連する自己抗原をコードする全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む。

10

【0066】

別の態様では、本開示は、対象における免疫応答を誘導する方法を特徴とする。一部の実施形態では、方法は、a) 複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、b) 細菌細胞またはビーズを対象由来の抗原提示細胞 (APC) と接触させるステップであって、APC が、細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、c) APC を、対象由来のリンパ球と、1つまたは複数の APC によって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数の APC によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または1つまたは複数の APC によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル (例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下) を評価する (例えば、検出または測定することによって決定するステップと、e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の腫瘍抗原を同定して、対象応答プロファイルを得るステップと、f) 対象応答プロファイルを標的応答プロファイル、例えば、本明細書に記載の方法を使用して生成された標的応答プロファイルと比較するステップと、g) 同定された腫瘍抗原の中から、(i) がんに対する少なくとも1つの有害な応答および／または有益でない応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる1つまたは複数の抗原、ならびに／または (i i) がんに対する少なくとも1つの有益な応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップと、h) 対象に、選択された抗原またはその免疫原性断片の1つまたは複数を含まない免疫原性組成物を投与するステップとを含む。

20

30

【0067】

一部の実施形態では、方法は、対象応答プロファイルを標的応答プロファイル、例えば、本明細書に記載の方法を使用して生成された標的応答プロファイルと比較するステップと、比較に基づいて1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップとをさらに含む。

40

【0068】

一部の実施形態では、標的応答プロファイルは、がんに対する1つまたは複数の有害な応答および／または有益でない応答を示すまたは以前示した1つまたは複数の標的対象に由来する。一部の実施形態では、有害な応答および／または有益でない応答は、がん治療または治療の組合せに対する負の臨床応答および／または応答不全を含む。一部の実施形態では、有害な応答および／または有益でない応答は、がんのクリアランスの欠如、例えば、あるレベルの、がんのクリアランスの欠如に関連する1つまたは複数の臨床的尺度を含む。一部の実施形態では、有害な応答および／または有益でない応答は、がんの再燃、再発、および／または転移の少なくとも1つを含む。一部の実施形態では、有害な応答および／または有益でない応答は、負のがん予後を含む。一部の実施形態では、有害な応答お

50

よび／または有益でない応答は、がん治療または治療の組合せに対する1つまたは複数の毒性の応答および／または副作用（例えば、1つまたは複数の測定可能な毒性の応答および／または副作用）を含む。

【0069】

一部の実施形態では、方法は、対象に、がん治療または治療の組合せを施行するステップをさらに含む。

【0070】

一部の実施形態では、APCは対象から単離されたヒトAPCである；および／または、細菌細胞は細胞溶解素ポリペプチドをさらに含む；および／または、細胞溶解素ポリペプチドはリステリオリジンO（LLO）である；および／または、APCをアレイで提供する；および／または、アレイの各位置にあるAPCを、各セットが異なる腫瘍抗原を含む細菌細胞のセットと接触させる；および／または、APCおよびリンパ球は、末梢血から単離されたものである；および／または、APCは不死化細胞を含む；および／または、リンパ球はがんもしくは腫瘍に由来するものである。

【0071】

一部の実施形態では、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在する突然変異、スプライスバリエント、もしくは転座をコードする全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在する突然変異、スプライスバリエント、もしくは転座をコードする全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在するウイルスもしくは他の感染因子によってコードされる全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在するウイルスもしくは他の感染因子によってコードされる全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に関連する自己抗原をコードする全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に関連する自己抗原をコードする全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む。

【0072】

別の態様では、本開示は、腫瘍抗原を同定する方法を特徴とする。一部の実施形態では、方法は、a) 細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、対象のがんまたは腫瘍細胞において発現される1つまたは複数の突然変異、スプライスバリエント、または転座を含む異なる異種ポリペプチドを含む、ステップと、b) 細菌細胞またはビーズを対象由来の抗原提示細胞（APC）と接触させるステップであって、APCが、細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、c) APCを、対象由来のリンパ球と、1つまたは複数のAPCによって提示されるポリペプチドによるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数のポリペプチドによって活性化されるのか、または1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数のポリペプチドに対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル（例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下）を評価する（例えば、検出または測定することによって決定するステップと、e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数のポリペプチドを同定するステップであって、刺激、阻害および／または抑制により、ポリペプチドが腫瘍抗原であることが示される、ステップとを含む。

【0073】

別の態様では、本開示は、腫瘍抗原を選択する方法を特徴とする。一部の実施形態では、方法は、a) 細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを提供するステップであって、ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、対象のがんまたは腫瘍細胞において発現される1つまたは複数の突然変異、スプライスバリエント、または転座を含む異なる異種ポリ

ペプチドを含む、ステップと、b) 細菌細胞またはビーズを対象由来の抗原提示細胞 (APC) と接触させるステップであって、APC が、細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、c) APC を、対象由来のリンパ球と、1つまたは複数の APC によって提示されるポリペプチドによるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数の APC によって提示される1つまたは複数のポリペプチドによって活性化されるのか、または1つまたは複数の APC によって提示される1つまたは複数のポリペプチドに対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル (例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下) を評価する (例えば、検出または測定する) ことによって決定するステップと、e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数のポリペプチドを同定するステップであって、刺激、阻害および／または抑制により、ポリペプチドが腫瘍抗原であることが示される、ステップと、f) 同定された腫瘍抗原の中から、(i) がんに対する少なくとも1つの有益な応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる1つまたは複数の腫瘍抗原、および／または (ii) がんに対する少なくとも1つの有害な応答および／または有益でない応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップとを含む。

10

20

【0074】

一部の実施形態では、方法は、同定されたポリペプチドの中から、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数のポリペプチドを選択するステップをさらに含む。

【0075】

一部の実施形態では、APC は対象から単離されたヒト APC である；および／または、細菌細胞は細胞溶解素ポリペプチドをさらに含む；および／または、細胞溶解素ポリペプチドはリステリオリジン O (LLO) である；および／または、APC をアレイで提供する；および／または、アレイの各位置にある APC を、各セットが異なる腫瘍抗原を含む細菌細胞のセットと接触させる；および／または、APC およびリンパ球は、末梢血から単離されたものである；および／または、APC は不死化細胞を含む；および／または、リンパ球はがんもしくは腫瘍に由来するものである。

30

【0076】

一部の実施形態では、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在する突然変異、スプライスバリエント、もしくは転座をコードする全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在する突然変異、スプライスバリエント、もしくは転座をコードする全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在するウイルスもしくは他の感染因子によってコードされる全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在するウイルスもしくは他の感染因子によってコードされる全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に関連する自己抗原をコードする全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に関連する自己抗原をコードする全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む。

40

【0077】

別の態様では、本開示は、潜在的な腫瘍抗原を選択する方法を特徴とする。一部の実施形態では、方法は、a) 細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、対象のがんまたは腫瘍細胞において発現される1つまたは複数の突然変異、スプライスバリエント、または転座を含む異種ポリペプチドを含む、ステップと、b) 細菌細胞またはビーズを対象由来の抗原提示細胞 (APC) と接触させるステップであって、APC が、細菌細胞ま

50

たはビーズを内部に取り込む、ステップと、c) APCを、対象由来のリンパ球と、1つまたは複数のAPCによって提示されるポリペプチドによるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数のポリペプチドによって活性化されるのか、または1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数のポリペプチドに対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル（例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下）を評価する（例えば、検出または測定することによって決定するステップと、e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数のポリペプチドを同定し、刺激、阻害および／または抑制する1つまたは複数のポリペプチドを腫瘍抗原として同定するステップと、f) 同定されたポリペプチドの中から、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数のポリペプチドを選択するステップとを含む。

10

【0078】

一部の実施形態では、方法は、APCへの曝露の1つまたは複数の前のラウンドを受けた対象由来のリンパ球を用いて、ステップb) からe) まで、またはステップc) からe) を繰り返すステップをさらに含む。

【0079】

一部の実施形態では、方法は、同定された腫瘍抗原の中から、(i) がんに対する少なくとも1つの有益な応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる1つまたは複数の腫瘍抗原、および／または(ii) がんに対する少なくとも1つの有害な応答および／または有益でない応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップをさらに含む。

20

【0080】

一部の実施形態では、方法は、対象に、選択された腫瘍抗原または選択されたポリペプチドまたはその免疫原性断片の1つまたは複数を含む免疫原性組成物を投与するステップをさらに含む。一部の実施形態では、方法は、対象に、選択された腫瘍抗原および選択されたポリペプチドまたはその免疫原性断片の1つまたは複数の組合せを含む免疫原性組成物を投与するステップをさらに含む。一部の実施形態では、方法は、対象に、がん治療または治療の組合せを施行するステップをさらに含む。

30

【0081】

一部の実施形態では、APCは対象から単離されたヒトAPCである；および／または、細菌細胞は細胞溶解素ポリペプチドをさらに含む；および／または、細胞溶解素ポリペプチドはリステリオリジンO (LLO) である；および／または、APCをアレイで提供する；および／または、アレイの各位置にあるAPCを、各セットが異なる腫瘍抗原を含む細菌細胞のセットと接触させる；および／または、APCおよびリンパ球は、末梢血から単離されたものである；および／または、APCは不死化細胞を含む；および／または、リンパ球はがんもしくは腫瘍に由来するものである。

40

【0082】

一部の実施形態では、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在する突然変異、スプライスバリエント、もしくは転座をコードする全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在する突然変異、スプライスバリエント、もしくは転座をコードする全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在するウイルスもしくは他の感染因子によってコードされる全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に関連する自己抗原をコ

50

ードする全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に関連する自己抗原をコードする全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む。

【0083】

別の態様では、本開示は、腫瘍抗原を選択する方法を特徴とする。一部の実施形態では、方法は、a) 細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、対象のがんまたは腫瘍細胞において発現される1つまたは複数の突然変異、スプライスバリエント、または転座を含む異なる異種ポリペプチドを含む、ステップと、b) 細菌細胞またはビーズを対象由来の抗原提示細胞（APC）と接触させるステップであって、APCが、細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、c) APCを、対象由来のリンパ球と、1つまたは複数のAPCによって提示されるポリペプチドによるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数のポリペプチドによって活性化されるのか、または1つまたは複数のAPCによって提示される1つまたは複数のポリペプチドに対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベル（例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下）を評価する（例えば、検出または測定する）ことによって決定するステップと、e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数のポリペプチドを同定し、刺激、阻害および／または抑制する1つまたは複数のポリペプチドを腫瘍抗原として同定するステップと、f) 同定された腫瘍抗原の中から、(i) がんに対する少なくとも1つの有害な応答および／または有益でない応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる1つまたは複数の腫瘍抗原、および／または(ii) がんに対する少なくとも1つの有益な応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップとを含む。

【0084】

一部の実施形態では、方法は、対象に、選択された腫瘍抗原またはその免疫原性断片の1つまたは複数を含まない免疫原性組成物を投与するステップをさらに含む。一部の実施形態では、方法は、対象に、がん治療または治療の組合せを施行するステップをさらに含む。

【0085】

一部の実施形態では、APCは対象から単離されたヒトAPCである；および／または、細菌細胞は細胞溶解素ポリペプチドをさらに含む；および／または、細胞溶解素ポリペプチドはリステリオリジンO（LLO）である；および／または、APCをアレイで提供する；および／または、アレイの各位置にあるAPCを、各セットが異なる腫瘍抗原を含む細菌細胞のセットと接触させる；および／または、APCおよびリンパ球は、末梢血から単離されたものである；および／または、APCは不死化細胞を含む；および／または、リンパ球はがんもしくは腫瘍に由来するものである。

【0086】

一部の実施形態では、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在する突然変異、スプライスバリエント、もしくは転座をコードする全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在する突然変異、スプライスバリエント、もしくは転座をコードする全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に存在するウイルスもしくは他の感染因子によってコードされる全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に関連する自己抗原をコードする全長ポリペプチドを含む；および／または、腫瘍抗原は、がんもしくは腫瘍に

連する自己抗原をコードする全長ポリペプチドの断片であるポリペプチドを含む。

【0087】

別の態様では、本開示は、対象における免疫応答を誘導する方法を特徴とする。一部の
実施形態では、方法は、a) 細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する
、または生成するステップであって、ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、対象の
がんまたは腫瘍細胞において発現される1つまたは複数の突然変異、スプライスバリアン
ト、または転座を含む異なる異種ポリペプチドを含む、ステップと、b) 細菌細胞または
ビーズを対象由来の抗原提示細胞 (APC) と接触させるステップであって、APC が、
細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、c) APC を、対象由来のリンパ
球と、1つまたは複数のAPC によって提示されるポリペプチドによるリンパ球の活性化
に適した条件下で接触させるステップと、d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは
複数のAPC によって提示される1つまたは複数のポリペプチドによって活性化されるの
か、または1つまたは複数のAPC によって提示される1つまたは複数のポリペプチドに
対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現およ
び／または分泌のレベル (例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下) を評価する (例
例えば、検出または測定する) ことによって決定するステップと、e) 1つまたは複数の
免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する
、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌の
レベルに対する影響が最小である1つまたは複数のポリペプチドを同定し、刺激、阻害お
よび／または抑制するポリペプチドを腫瘍抗原として同定するステップと、f) 同定され
た腫瘍抗原の中から、(i) がんに対する少なくとも1つの有益な応答に関連する1つまた
は複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる1つまた
は複数の腫瘍抗原、および／または(ii) がんに対する少なくとも1つの有害な応答お
よび／または有益でない応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現およ
び／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する1つまたは複数の腫瘍抗原を選
択するステップと、g) 対象に、選択された抗原またはその免疫原性断片の1つまたは複数
を含む免疫原性組成物を投与するステップとを含む。

【0088】

別の態様では、本開示は、対象における免疫応答を誘導する方法を特徴とする。一部の
実施形態では、方法は、a) 細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する
、または生成するステップであって、ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、対象の
がんまたは腫瘍細胞において発現される1つまたは複数の突然変異、スプライスバリアン
ト、または転座を含む異なる異種ポリペプチドを含む、ステップと、b) 細菌細胞または
ビーズを対象由来の抗原提示細胞 (APC) と接触させるステップであって、APC が、
細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、c) APC を、対象由来のリンパ
球と、1つまたは複数のAPC によって提示されるポリペプチドによるリンパ球の活性化
に適した条件下で接触させるステップと、d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは
複数のAPC によって提示される1つまたは複数のポリペプチドによって活性化されるの
か、または1つまたは複数のAPC によって提示される1つまたは複数のポリペプチドに
対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現およ
び／または分泌のレベル (例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下) を評価する (例
例えば、検出または測定する) ことによって決定するステップと、e) 1つまたは複数の
免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する
、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌の
レベルに対する影響が最小である1つまたは複数のポリペプチドを同定するステップであ
って、刺激、阻害および／または抑制により、ポリペプチドが腫瘍抗原であることが示さ
れる、ステップと、f) 同定されたポリペプチドの中から、1つまたは複数の免疫メディ
エーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の
ポリペプチドを選択するステップと、g) 対象に、選択されたポリペプチドまたはその免
疫原性断片の1つまたは複数を含む免疫原性組成物を投与するステップとを含む。

【0089】

別の態様では、本開示は、対象における免疫応答を誘導する方法を特徴とする。一部の実施形態では、方法は、a) 細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、対象のがんまたは腫瘍細胞において発現される1つまたは複数の突然変異、スプライスバリエント、または転座を含む異なる異種ポリペプチドを含む、ステップと、b) 細菌細胞またはビーズを対象由来の抗原提示細胞 (APC) と接触させるステップであって、APC が、細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、c) APC を、対象由来のリンパ球と、1つまたは複数の APC によって提示されるポリペプチドによるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数の APC によって提示される1つまたは複数のポリペプチドによって活性化されるのか、または1つまたは複数の APC によって提示される1つまたは複数のポリペプチドに対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および/または分泌のレベル (例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下) を評価する (例えば、検出または測定する) ことによって決定するステップと、e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および/または分泌を、刺激、阻害および/もしくは抑制する、ならびに/または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および/または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数のポリペプチドを同定するステップであって、刺激、阻害および/または抑制により、ポリペプチドが腫瘍抗原であることが示される、ステップと、f) 同定された腫瘍抗原およびポリペプチドから、(i) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および/または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数のポリペプチド、(ii) がんに対する少なくとも1つの有益な応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および/または分泌のレベルを上昇させる1つまたは複数の腫瘍抗原、および/または (iii) がんに対する少なくとも1つの有害な応答および/または有益でない応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および/または分泌のレベルを阻害および/または抑制する1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップと、g) 対象に、選択された腫瘍抗原およびポリペプチドまたはその免疫原性断片の1つまたは複数を含む免疫原性組成物を投与するステップとを含む。

【0090】

一部の実施形態では、方法は、対象に、がん治療または治療の組合せを施行するステップをさらに含む。

【0091】

別の態様では、本開示は、対象における免疫応答を誘導する方法を特徴とする。一部の実施形態では、方法は、a) 細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、対象のがんまたは腫瘍細胞において発現される1つまたは複数の突然変異、スプライスバリエント、または転座を含む異なる異種ポリペプチドを含む、ステップと、b) 細菌細胞またはビーズを対象由来の抗原提示細胞 (APC) と接触させるステップであって、APC が、細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、c) APC を、対象由来のリンパ球と、1つまたは複数の APC によって提示されるポリペプチドによるリンパ球の活性化に適した条件下で接触させるステップと、d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数の APC によって提示される1つまたは複数のポリペプチドによって活性化されるのか、または1つまたは複数の APC によって提示される1つまたは複数のポリペプチドに対して応答性ではないのかを、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および/または分泌のレベル (例えば、対照と比べたレベルの上昇または低下) を評価する (例えば、検出または測定する) ことによって決定するステップと、e) 1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および/または分泌を、刺激、阻害および/もしくは抑制する、ならびに/または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および/または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数のポリペプチドを同定し、刺激、阻害お

よび／または抑制するポリペプチドを腫瘍抗原として同定するステップと、f) 同定された腫瘍抗原の中から、(i) がんに対する少なくとも1つの有害な応答および／または有益でない応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる1つまたは複数の腫瘍抗原、および／または(i i) がんに対する少なくとも1つの有益な応答に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する1つまたは複数の腫瘍抗原を選択するステップと、g) 対象に、選択された抗原またはその免疫原性断片の1つまたは複数を含まない免疫原性組成物を投与するステップとを含む。

【0092】

一部の実施形態では、方法は、対象に、がん治療または治療の組合せを施行するステップをさらに含む。

【0093】

本明細書に記載の態様のいずれかでは、複数の腫瘍抗原は、少なくとも1種、3種、5種、10種、15種、20種、25種、30種、50種、100種、150種、250種、500種、750種、1000種もしくはそれよりも多くの異なる腫瘍抗原、またはその一部分を含む；および／または、1つまたは複数のリンパ球は、1つまたは複数の腫瘍抗原によって活性化されるのか、または1つまたは複数の腫瘍抗原に対して応答性ではないのかを決定するステップは、1つまたは複数の免疫メディエーターのレベルを測定することを含む；および／または、1つまたは複数の免疫メディエーターが、リンパ球によって発現されるサイトカイン、可溶性メディエーター、および細胞表面マーカーからなる群から選択される；および／または、1つまたは複数の免疫メディエーターは、サイトカインである；および／または、1つまたは複数のサイトカインは、TRAIL、IFN-γ、IL-12p70、IL-2、TNF-α、MIP1-α、MIP1-β、CXCL9、CXCL10、MCP1、RANTES、IL-1β、IL-4、IL-6、IL-8、IL-9、IL-10、IL-13、IL-15、CXCL11、IL-3、IL-5、IL-17、IL-18、IL-21、IL-22、IL-23A、IL-24、IL-27、IL-31、IL-32、TGF-β、CSF、GM-CSF、TRANSCIL (RANKLとしても公知)、MIP3-α、およびフラクタルカインからなる群から選択される；および／または、1つまたは複数の免疫メディエーターは、可溶性メディエーターである；および／または、1つまたは複数の可溶性メディエーターは、グランザイムA、グランザイムB、sFas、sFasL、パーフォリン、およびグラニュライシンからなる群から選択される；および／または、1つまたは複数の免疫メディエーターは、細胞表面マーカーである；および／または、1つまたは複数の細胞表面マーカーは、CD107a、CD107b、CD25、CD69、CD45RA、CD45RO、CD137 (4-1BB)、CD44、CD62L、CD27、CCR7、CD154 (CD40L)、KLRG1、CD71、HLA-DR、CD122 (IL-2RB)、CD28、IL7Ra (CD127)、CD38、CD26、CD134 (OX40)、CTLA-4 (CD152)、LAG-3、TIM-3 (CD366)、CD39、PD1 (CD279)、FoxP3、TIGIT、CD160、BTLA、2B4 (CD244)、およびKLRG1からなる群から選択される；および／または、リンパ球は、CD4+T細胞を含む；および／または、リンパ球は、CD8+T細胞を含む；および／または、リンパ球は、NK細胞、ガンマデルタT細胞、またはNK細胞を含む；および／または、リンパ球は、CD4+T細胞、CD8+T細胞、NK細胞、ガンマデルタT細胞、およびNK細胞の任意の組合せを含む；および／または、リンパ球活性化は、対照レベルよりも少なくとも20%、40%、60%、80%、100%、120%、140%、160%、180%、または200%高いまたは低い、1つまたは複数の発現または分泌された免疫メディエーターのレベルを評価することにより決定される；および／または、リンパ球活性化は、対照レベルの平均よりも少なくとも1、2、または3標準偏差高いまたは低い、1つまたは複数の発現または分泌された免疫メディエーターのレベルを評価することにより決定される；および／または、リンパ球活

10

20

30

40

50

性化は、対照に対する応答レベル中央値よりも少なくとも1、2、3、4または5中央絶対偏差（MAD）高いまたは低い、1つまたは複数の発現または分泌された免疫メディエーターのレベルを評価することにより決定される；および／または、リンパ球非応答性は、対照レベルの5%、10%、15%、または20%以内である、1つまたは複数の発現または分泌された免疫メディエーターのレベルを評価することにより決定される；および／または、リンパ球非応答性は、対照レベルの平均よりも1標準偏差未満または2標準偏差未満高いまたは低い、1つまたは複数の発現または分泌された免疫メディエーターのレベルを評価することにより決定される；および／または、リンパ球非応答性は、対照に対する応答レベル中央値よりも1中央絶対偏差（MAD）未満または2中央絶対偏差（MAD）未満高いまたは低い、1つまたは複数の発現または分泌された免疫メディエーターのレベルを評価することにより決定される；および／または、対象応答プロファイルは、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる1つまたは複数の異なる腫瘍抗原を含む；および／または、対象応答プロファイルは、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する1つまたは複数の異なる腫瘍抗原を含む；および／または、対象応答プロファイルは、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の異なる腫瘍抗原を含む；および／または、対象応答プロファイルは、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の異なる腫瘍抗原の組合せを含む；および／または、標的応答プロファイルは、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる1つまたは複数の異なる腫瘍抗原を含む；および／または、標的応答プロファイルは、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する1つまたは複数の異なる腫瘍抗原を含む；および／または、標的応答プロファイルは、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である1つまたは複数の異なる腫瘍抗原の組合せを含む；および／または、標的応答プロファイルは、がん治療に臨床的に応答する対象の集団由来の、またはがん治療に臨床的に応答することができない対象由来の、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを上昇させる異なる腫瘍抗原の平均数を含む；および／または、標的応答プロファイルは、がん治療に臨床的に応答する対象の集団由来の、またはがん治療に臨床的に応答することができない対象由来の1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルを阻害および／または抑制する異なる腫瘍抗原の平均数を含む；および／または、標的応答プロファイルは、がん治療に臨床的に応答する対象の集団由来の、またはがん治療に臨床的に応答することができない対象由来の、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である異なる腫瘍抗原の平均数を含む；および／または、標的応答プロファイルは、がん治療に臨床的に応答する対象の集団由来の、またはがん治療に臨床的に応答することができない対象の集団由来の、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小である異なる腫瘍抗原の組合せを含む；および／または、対象応答プロファイルの腫瘍抗原の数が、標的応答プロファイルの抗原の数と1以下、2以下、3以下、4以下、5以下、または10以下異なる場合、対象応答プロファイルは標的応答プロファイルと類似している；および／または、対象応答プロファイルは、活性化リンパ球および／または非応答性リンパ球によって発現および／または分泌される複数のサイトカインのそれぞれに対する異なる腫瘍抗原の数を含む；および／または、標的応答プロファイ

ルは、対応する複数のサイトカインのそれぞれに対する抗原の数を含む；および／または、
 標的応答プロファイルは、がん治療に臨床的に応答する対象の集団由来の活性化リンパ
 球および／または非応答性リンパ球によって発現および／または分泌される、対応する複
 数のサイトカインのそれぞれに対する抗原の平均数を含む；および／または、標的応答プ
 ロファイルは、がん治療に臨床的に応答することができない対象の集団由来の活性化リン
 パ球および／または非応答性リンパ球によって発現および／または分泌される、対応する
 複数のサイトカインのそれぞれに対する抗原の平均数を含む；および／または、標的応答
 プロファイルは、がん治療に臨床的に応答する対象の集団由来の、またはがん治療に臨床
 的に応答することができない対象の集団由来の活性化リンパ球および／または非応答性リ
 ンパ球によって発現および／または分泌される、対応する複数のサイトカインのそれぞれ
 に対する抗原の組合せを含む；および／または、対象応答プロファイルの複数のサイトカ
 インのうちの少なくとも2つに対する腫瘍抗原の数が、標的応答プロファイルの対応する
 複数のサイトカインに対する抗原の数と1以下、2以下、3以下、4以下、5以下、また
 は10以下異なる場合、対象応答プロファイルが標的応答プロファイルと類似している；
 および／または、対象は、がん治療に対する臨床的応答性の尺度または指標の少なくと
 も1つを示す；および／または、対象は、がん治療に対する臨床的応答不全の尺度また
 は指標の少なくととも1つを示す；および／または、がん治療は、免疫チェックポイント遮断
 治療を含む；および／または、免疫チェックポイント遮断治療は、ペムブロリズマブ、ニボ
 ルマブ、イピリムマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、トレメリムマブ
 、またはセミプリマブの投与を含む；および／または、免疫チェックポイント遮断治療は
 、2つまたはそれよりも多くの免疫チェックポイント阻害剤の投与を含む；および／また
 は、がん治療は、免疫抑制遮断治療を含む；および／または、免疫抑制遮断治療は、V i
 s t a (B 7 - H 5、T細胞活性化のvドメインIgサブレッサー)阻害剤、L a g -
 3 (リンパ球活性化遺伝子3、CD223)阻害剤、I D O (インドールアミン(indole
 mamine) -ピロール-2, 3-ジオキシゲナーゼ(2,3,-dioxygenase) -1, 2) 阻害剤
 、またはK I R受容体ファミリー(キラー細胞免疫グロブリン様受容体)阻害剤、C D 4
 7阻害剤、またはT i g i t (I gおよびI T I Mドメインを有するT細胞免疫受容体)
 阻害剤の投与を含む；および／または、免疫抑制遮断治療は、2つまたはそれよりも多
 くの免疫抑制阻害剤の投与を含む；および／または、がん治療は、免疫活性化治療を含む；
 および／または、免疫活性化治療は、C D 4 0アゴニスト、G I T R (グルココルチコイ
 ド誘導性T N F - R関連タンパク質、C D 3 5 7)アゴニスト、O X 4 0 (C D 1 3 4)
 アゴニスト、4 - 1 B B (C D 1 3 7)アゴニスト、I C O S (誘導性T細胞刺激物質、
 C D 2 7 8)アゴニスト、I L - 2 (インターロイキン2)アゴニスト、またはインター
 フェロンアゴニストの投与を含む；および／または、免疫活性化は、2つまたはそれより
 も多くの免疫活性化因子の投与を含む；および／または、がん治療は、アジュバント治
 療を含む；および／または、アジュバント治療は、T L Rアゴニスト(例えば、C p Gまた
 はポリI : C)、S T I N Gアゴニスト、自然免疫の非特異的刺激、樹状細胞、G M - C
 S F、I L - 1 2、I L - 7、F l t - 3、または他のサイトカインの投与を含む；およ
 び／または、がん治療は、腫瘍溶解性ウイルス治療を含む；および／または、腫瘍溶解性
 ウイルス治療は、タリモジーン・ラハーバレブベックの投与を含む；および／または、が
 ん
 治療は、1つまたは複数の化学療法剤の投与を含む；および／または、がん治療は、放射
 線照射を含む；および／または、がん治療は、外科的切除を含む；および／または、がん
 治療は、細胞に基づく治療を含む；および／または、細胞に基づく治療は、樹状細胞、キ
 メラ抗原受容体T (C A R - T)細胞、T細胞受容体形質導入細胞、腫瘍浸潤性リンパ球
 (T I L)、またはナチュラルキラー(NK)細胞の投与を含む；および／または、がん
 治療は、局所温熱療法または低温療法を含む；および／または、がん治療は、1つまたは
 複数の抗腫瘍抗体の投与を含む；および／または、抗腫瘍抗体は、二重特異性抗体を含む
 ；および／または、がん治療は、1つまたは複数の抗血管新生剤の投与を含む；および／
 または、がん治療は、免疫チェックポイント遮断による治療、免疫抑制遮断による治療、

免疫活性化による治療、アジュバント治療、腫瘍溶解性ウイルスによる治療、化学療法薬による治療、放射線照射による治療、外科的治療、細胞に基づく治療、温熱療法による治療、低温療法による治療、抗腫瘍抗体による治療、および抗血管新生治療の任意の組合せを含む。

【0094】

別の態様では、本開示は、1つまたは複数の選択された抗原を用いて対象における免疫応答を誘導する方法であって、a) 複数の腫瘍抗原を含む細菌細胞またはビーズを含むライブラリーを得る、提供する、または生成するステップであって、ライブラリーの各細菌細胞またはビーズが、異なる腫瘍抗原を含む、ステップと、b) 細菌細胞またはビーズを第1の対象由来の抗原提示細胞 (APC) と接触させるステップであって、APCが、細菌細胞またはビーズを内部に取り込む、ステップと、c) APCを、第1の対象由来のリンパ球と、1つまたは複数のAPCによって提示される腫瘍抗原によるリンパ球の刺激または阻害および／もしくは抑制に適した条件下で接触させるステップと、d) リンパ球を刺激する1つまたは複数の刺激性腫瘍抗原を同定し、リンパ球を刺激しない1つまたは複数の非刺激性腫瘍抗原を同定して、対象応答プロファイルを生成するステップと、e) 対象応答プロファイルを標的応答プロファイルと比較するステップであって、標的応答プロファイルが、がん治療に臨床的に応答する第2の対象由来のものであり、標的応答プロファイルは、リンパ球を刺激する1つまたは複数の同定された刺激性腫瘍抗原を含み、かつ、リンパ球を刺激しない1つまたは複数の同定された非刺激性腫瘍抗原を含む、ステップと、f) 1つまたは複数の抗原を選択するステップであって、1つまたは複数の抗原が対象応答プロファイルにおいて非刺激性であると同定され、同じ1つまたは複数の抗原が標的応答プロファイルにおいて刺激性であると同定される、ステップと、g) 第1の対象に、選択された抗原の1つまたは複数を含む免疫原性組成物を投与するステップとを含む方法の特徴とする。

【0095】

一部の実施形態では、方法は、がん治療を対象に施行するステップをさらに含む。一部の実施形態では、対象応答プロファイルは、複数の腫瘍抗原に関連する1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む。

【0096】

別の態様では、本開示は、本明細書に記載の方法のいずれかに従って得られたまたは生成された標的応答プロファイルの1つまたは複数の抗原を含む本発明の免疫原性組成物を特徴とする。

【0097】

別の態様では、本開示は、本明細書に記載の方法のいずれかに従って選択された1つまたは複数の抗原を含む本発明の免疫原性組成物を特徴とする。

【0098】

別の態様では、本開示は、(i) 1つまたは複数のヘパラナーゼポリペプチドまたはその免疫原性断片および(ii) SMAD4ポリペプチドまたはその免疫原性断片を含む免疫原性組成物を特徴とする。

【0099】

一部の実施形態では、1つまたは複数のヘパラナーゼポリペプチドまたは断片およびSMAD4ポリペプチドまたは断片は、それぞれ8~29アミノ酸の長さである。一部の実施形態では、ヘパラナーゼポリペプチドは、配列番号6または配列番号7のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、SMAD4ポリペプチドは、配列番号8のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、1つまたは複数の免疫原性断片は、配列番号6、配列番号7、または配列番号8のアミノ酸の総数の約70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%からなる。一部の実施形態では、1つまたは複数の免疫原性断片は、約1アミノ酸、約2アミノ酸、約3アミノ酸、約4アミノ酸、約5アミノ酸、約10アミノ酸、約15アミノ酸、約20アミノ酸、約25アミノ酸、約30アミノ酸、約35アミノ酸、約40アミノ酸、約45アミノ酸、約50アミノ酸、ま

たはそれよりも多くのアミノ酸を欠く配列番号6、配列番号7、または配列番号8からなる。一部の実施形態では、1つまたは複数のヘパラーゼ (heparanase) ポリペプチドは、配列番号6または配列番号7と少なくとも85%、90%、95%、97%、または99%同一であるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、SMA D 4 ポリペプチドは、配列番号8と少なくとも85%、90%、95%、97%、または99%同一であるアミノ酸配列を含む。

【0100】

別の態様では、本開示は、ヘパラーゼアイソフォーム1ポリペプチドまたは免疫原性断片、ヘパラーゼアイソフォーム2ポリペプチドまたは免疫原性断片、およびSMA D 4 ポリペプチドまたは免疫原性断片を含む免疫原性組成物を特徴とする。

10

【0101】

一部の実施形態では、ヘパラーゼアイソフォーム1ポリペプチドまたは免疫原性断片、ヘパラーゼアイソフォーム2ポリペプチドまたは免疫原性断片およびSMA D 4 ポリペプチドまたは免疫原性断片は、それぞれ8~29アミノ酸の長さである。一部の実施形態では、ヘパラーゼアイソフォーム1ポリペプチドは、配列番号1のアミノ酸配列を含み、ヘパラーゼアイソフォーム2ポリペプチドは、配列番号2のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、SMA D 4 ポリペプチドは、配列番号3のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、1つまたは複数の免疫原性断片は、配列番号6、配列番号7、または配列番号8のアミノ酸の総数の約70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%からなる。一部の実施形態では、1つまたは複数の免疫原性断片は、約1アミノ酸、約2アミノ酸、約3アミノ酸、約4アミノ酸、約5アミノ酸、約10アミノ酸、約15アミノ酸、約20アミノ酸、約25アミノ酸、約30アミノ酸、約35アミノ酸、約40アミノ酸、約45アミノ酸、約50アミノ酸、またはそれよりも多くのアミノ酸を欠く配列番号6、配列番号7、または配列番号8からなる。一部の実施形態では、ヘパラーゼアイソフォーム1ポリペプチドは、配列番号6と少なくとも85%、90%、95%、97%、または99%同一であるアミノ酸配列を含み、ヘパラーゼアイソフォーム1ポリペプチドは、配列番号7と少なくとも85%、90%、95%、97%、または99%同一であるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、SMA D 4 ポリペプチドは、配列番号8と少なくとも85%、90%、95%、97%、または99%同一であるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、組成物は、アジュバントをさらに含む。

20

30

【0102】

本発明の別の態様では、がんを処置する方法は、対象に本明細書に記載の免疫原性組成物を投与するステップを含む。一部の実施形態では、対象は、がんを有するかもしれないリスクがあり、および/または1つまたは複数のがんの徴候または症状を示し、および/または1つまたは複数のがんの危険因子を示す。一部の実施形態では、がんは、結腸直腸がん、黒色腫、または肺がんである。

【0103】

本発明の別の態様では、対象における免疫応答を誘導する方法は、対象に本明細書に記載の免疫原性組成物を投与するステップを含む。一部の実施形態では、免疫応答は、1つまたは複数のリンパ球の活性化を含む。一部の実施形態では、1つまたは複数のリンパ球は、CD4+T細胞を含む。一部の実施形態では、1つまたは複数のリンパ球は、CD8+T細胞を含む。一部の実施形態では、1つまたは複数のリンパ球は、NK細胞、ガンマーデルタT細胞、またはNK細胞を含む。一部の実施形態では、1つまたは複数のリンパ球は、CD4+T細胞、CD8+T細胞、NK細胞、ガンマーデルタT細胞、およびNK細胞の任意の組合せを含む。一部の実施形態では、免疫応答は、対照と比べた1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および/または分泌の増大を含む。一部の実施形態では、リンパ球シグナル伝達分子は免疫メディエーターの中から選択される。一部の実施形態では、1つまたは複数の免疫メディエーターは、サイトカインである。一部の実施形態では、1つまたは複数のサイトカインは、TRAIL、IFN-ガンマ、IL-12p

40

50

70、IL-2、TNF-α、MIP1-α、MIP1-β、CXCL9、CXCL10、MCP1、RANTES、IL-1β、IL-4、IL-6、IL-8、IL-9、IL-10、IL-13、IL-15、CXCL11、IL-3、IL-5、IL-17、IL-18、IL-21、IL-22、IL-23A、IL-24、IL-27、IL-31、IL-32、TGF-β、CSF、GM-CSF、TRANCE（RANKLとしても公知）、MIP3-α、MCP1、およびフラクタルカインから選択される。一部の実施形態では、1つまたは複数の免疫メディエーターは、可溶性メディエーターである。一部の実施形態では、1つまたは複数の可溶性メディエーターは、グランザイムA、グランザイムB、sFas、sFasL、パーフォリン、およびグラニュライシンから選択される。一部の実施形態では、1つまたは複数の免疫メディエーターは、細胞表面マーカーである。一部の実施形態では、1つまたは複数の細胞表面マーカーは、CD107a、CD107b、CD25、CD69、CD45RA、CD45RO、CD137（4-1BB）、CD44、CD62L、CD27、CCR7、CD154（CD40L）、KLRG-1、CD71、HLA-DR、CD122（IL-2RB）、CD28、IL7Ra（CD127）、CD38、CD26、CD134（OX-40）、CTLA-4（CD152）、LAG-3、TIM-3（CD366）、CD39、PD1（CD279）、FoxP3、TIGIT、CD160、BTLA、2B4（CD244）、およびKLRG1から選択される。一部の実施形態では、1つまたは複数の発現または分泌された免疫メディエーターのレベルは、対照レベルよりも少なくとも20%、40%、60%、80%、100%、120%、140%、160%、180%、または200%高い。一部の実施形態では、対照レベルの平均よりも少なくとも1、2、または3標準偏差高い、1つまたは複数の発現または分泌された免疫メディエーターのレベルは、リンパ球活性化を示す。一部の実施形態では、対照に対する応答レベル中央値よりも少なくとも1、2、3、4または5中央絶対偏差（MAD）高いまたは低い、1つまたは複数の発現または分泌された免疫メディエーターのレベルは、リンパ球活性化を示す。一部の実施形態では、免疫応答は、体液性応答および／または細胞応答を含む。一部の実施形態では、体液性応答は、応答の大きさの増大または抗原特異的免疫グロブリンG（IgG）レベルおよび／または抗原特異的中和抗体レベルのベースラインからの倍の上昇を含む。一部の実施形態では、体液性応答は、IgG力価のベースラインから4倍またはそれよりも大きな上昇を含む。一部の実施形態では、体液性応答は、50%中和抗体力価のベースラインから2倍またはそれよりも大きな上昇を含む。一部の実施形態では、細胞応答は、グランザイムB（GrB）の分泌を含む。一部の実施形態では、細胞応答は、応答の大きさの増大またはグランザイムB（GrB）レベルのベースラインからの倍の上昇を含む。一部の実施形態では、細胞応答は、T細胞のIFN-γ分泌の増大を含む。一部の実施形態では、対象は、がんを有するかもしれないがんのリスクがあり、および／または1つまたは複数のがんの徴候または症状を示し、および／または1つまたは複数のがんの危険因子を示す。一部の実施形態では、がんは、結腸直腸がん、黒色腫、または肺がんである。

【0104】

別の態様では、本開示は、免疫原性組成物を製造するための方法であって、本明細書に記載の任意の方法によって同定された1つまたは複数の抗原と担体を組み合わせるステップを含む方法の特徴とする。

【0105】

一部の実施形態では、抗原は、適切な宿主細胞において組換えDNA技術を使用して産生される。一部の実施形態では、方法は、免疫原性組成物を医薬組成物として製剤化するステップを含む。

【0106】

別の態様では、本開示は、それを必要とする対象に投与するための免疫原性組成物を製造するための方法であって、a. 複数の抗原を含む複数の抗原性組成物を提供する、調製する、または得るステップであって、各組成物が、異なる抗原を含む、ステップと、b.

標的応答プロファイルを提供する、調製する、または得るステップであって、標的応答プロファイルが、複数の抗原に関連する（例えば、それと共に決定、測定、観察される）1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む、ステップと、c. 対象応答プロファイルを提供する、調製する、または得るステップであって、対象応答プロファイルが、複数の抗原に関連する（例えば、それと共に決定、測定、観察される）1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む、ステップと、d. 標的応答プロファイルと対象応答プロファイルを比較するステップと、e. 比較に基づいて1つまたは複数の抗原を選択するステップと、f. 1つまたは複数の選択された抗原を含む1つまたは複数の抗原性組成物の少なくとも一部分を医薬組成物として製剤化するステップとを含む方法の特徴とする。

10

【0107】

一部の実施形態では、選択するステップは、がんに対する有益な応答に関連する免疫メディエーターの発現または分泌を増大させる1つまたは複数の抗原、ならびに／または、がんに対する有害な応答または有益でない応答に関連する免疫メディエーターの発現または分泌を阻害および／または抑制する1つまたは複数の抗原を選択することを含む。一部の実施形態では、複数の抗原性組成物は、溶液の状態であるか、凍結乾燥されたものであるか、または合成マトリックス上にある。

【0108】

別の態様では、本開示は、それを必要とする対象に投与するための免疫原性組成物を製造する方法であって、本明細書に記載の方法のいずれかによって同定された1つまたは複数の抗原またはその断片を調製するステップと、1つまたは複数の抗原またはその断片を組み合わせるステップであって、1つまたは複数の抗原またはその断片が、対象の応答プロファイルに従って選択される、ステップと、免疫原性組成物を医薬組成物として製剤化するステップとを含む方法の特徴とする。

20

【0109】

別の態様では、本開示は、それを必要とする対象に投与するための免疫原性組成物を製造する方法であって、本明細書に記載の任意の方法によって同定された1つまたは複数の抗原またはその断片を調製するステップと、1つまたは複数の抗原またはその断片を組み合わせるステップであって、1つまたは複数の抗原またはその断片は、1つまたは複数の抗原が、対象のリンパ球により、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を、刺激、阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルに対する影響が最小であることが示されているか否かに従って選択される、ステップと、免疫原性組成物を医薬組成物として製剤化するステップとを含む方法の特徴とする。

30

【0110】

別の態様では、本開示は、それを必要とする対象に投与するための免疫原性組成物を製造する方法であって、本明細書に記載の任意の方法によって同定された1つまたは複数の抗原またはその断片を調製するステップと、

【0111】

1つまたは複数の抗原またはその断片を組み合わせるステップであって、1つまたは複数の抗原またはその断片が、対象の応答プロファイルに従って選択される、ステップと、免疫原性組成物を医薬組成物として製剤化するステップとを含む方法の特徴とする。

40

【0112】

本明細書に記載の本教示は、以下の種々の例示的な実施形態の説明を付属図と共に読めばより詳細に理解されよう。下記の図は単に例証するためのものであり、本教示の範囲を決して限定しないことが理解されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【0113】

【図1】図1は、免疫チェックポイント遮断治療を受けた代表的な黒色腫患者由来のT細胞によって上清中に分泌されたIFN γ を示すグラフである。T細胞を、種々の腫瘍関連

50

抗原を発現する E. coli を用いてパルスした自己由来抗原提示細胞と共培養した。

【0114】

【図2】図2は、免疫チェックポイント遮断治療に対して非応答者であった黒色腫患者または応答者であった黒色腫患者由来の CD4⁺ T細胞による上清中へのサイトカイン分泌を刺激した T細胞抗原の数を示すグラフである。T細胞を、種々の腫瘍関連抗原を発現する E. coli を用いてパルスした自己由来抗原提示細胞と共培養した。

【0115】

【図3】図3は、免疫チェックポイント遮断治療に対して非応答者であった黒色腫患者または応答者であった黒色腫患者由来の CD8⁺ T細胞による上清中へのサイトカイン分泌を刺激した T細胞抗原の数を示すグラフである。T細胞を、種々の腫瘍関連抗原を発現する E. coli を用いてパルスした自己由来抗原提示細胞と共培養した。

10

【0116】

【図4】図4は、推定上の新抗原を発現する E. coli を用いてパルスした自己由来抗原提示細胞による刺激後の代表的な NSCLC 患者由来の T細胞によって分泌されるサイトカインについての反復測定間の良好なアラインメントを示す散布図である。

【0117】

【図5】図5は、チェックポイント遮断治療前およびチェックポイント遮断治療後に採取された代表的な NSCLC 患者由来の CD8⁺ T細胞からの、推定上の新抗原を発現する E. coli を用いてパルスした自己由来抗原提示細胞との共培養後の IFN γ および TNF α 分泌についての結果を示すグラフである。

20

【0118】

【図6】図6は、チェックポイント遮断治療前およびチェックポイント遮断治療後に採取された代表的な NSCLC 患者由来の CD4⁺ T細胞からの、推定上の新抗原を発現する E. coli を用いてパルスした自己由来抗原提示細胞との共培養後の IFN γ および TNF α 分泌についての結果を示すグラフである。

【0119】

【図7】図7は、本開示の方法およびエピトープ予測アルゴリズムを使用して同定された代表的な NSCLC 患者由来の CD8⁺ 特異的 T細胞新抗原間の限定された重複を示すベン図である。

【0120】

【図8】図8は、エピトープ予測では偽陽性率が高く、関連性のある抗原が見落とされ、抑制性および／または阻害性新抗原を同定することができなかったことを示す概略図である。

30

【0121】

【図9】図9は、代表的な結腸直腸がんの患者由来の T細胞によって上清中に分泌された IFN γ および TNF α を示すグラフである。T細胞を、種々の腫瘍関連抗原を発現する E. coli を用いてパルスした自己由来抗原提示細胞と共培養した。NG = negative control。

【0122】

【図10】図10は、陰性対照応答平均値の3標準偏差を超える IFN γ 分泌によって測定される、各 TAA に応答した結腸直腸がん患者のパーセンテージを示すグラフである。

40

【0123】

【図11】図11は、患者に独特の31種の突然変異を発現する E. coli を用いてパルスした抗原提示細胞と共培養した後の、結腸直腸癌の患者由来の CD8⁺ T細胞からの IFN γ および TNF α 分泌についての結果を示すグラフである。

【0124】

【図12】図12Aおよび12Bは、ATLAS およびエピトープ予測アルゴリズムによって同定された CD8⁺ 特異的 T細胞新抗原間の限定された重複を表すベン図である。図12Aは、突然変異体ペプチド（新抗原）には500 nMを下回ると推定される結合親和性を有したが、その野生型対応物に対してはそれを有さず、また、IEDB パーセンタイ

50

ル順位が突然変異体ペプチドについては ≤ 1 であったが野生型については ≤ 1 でないことが予測されたエピトープを表す。図12Bは、野生型対応物予測とは無関係に、結合親和性が500nMを下回る、またはIEDBパーセントイル順位が ≤ 1 であることが予測されたエピトープを表す。

【0125】

【図13】図13Aおよび13Bは、ATLASおよびエピトープ予測アルゴリズムによって同定されたCD8⁺特異的T細胞阻害性および／または抑制性新抗原間の限定された重複を表すベン図である。図13Aは、突然変異体ペプチド（新抗原）には500nMを下回ると推定される結合親和性を有したが、その野生型対応物に対してはそれを有さず、また、IEDBパーセントイル順位が突然変異体ペプチドについては ≤ 1 であったが野生型については ≤ 1 でないことが予測されたエピトープを表す。図13Bは、野生型対応物予測とは無関係に、結合親和性が500nMを下回る、またはIEDBパーセントイル順位が ≤ 1 であることが予測されたエピトープを表す。

10

【0126】

【図14】図14は、推定上の抗原に対する想起応答についてのインジケータとしてTNF- α およびIFN- γ 分泌を使用した、疾患の全てのステージのCRC患者にわたる、25種のCRC関連TAAに対する応答プロファイルを示すグラフである。

【0127】

【図15A】図15Aおよび15Bは、3種の新規のATLASにより同定されたTAAに対するT細胞刺激性応答が治療用ワクチンとして臨床開発中であるまたは臨床開発中であった3種のTAAと比較して高頻度であることを示すグラフである。

20

【図15B】図15Aおよび15Bは、3種の新規のATLASにより同定されたTAAに対するT細胞刺激性応答が治療用ワクチンとして臨床開発中であるまたは臨床開発中であった3種のTAAと比較して高頻度であることを示すグラフである。

【0128】

【図16】図16は、早期または後期疾患を有し、TNF- α およびIFN- γ サイトカイン放出を有するCRC患者由来のCD4⁺T細胞サブセットおよびCD8⁺T細胞サブセットの両方についての4種の選択されたTAAに対する刺激性応答率を示すグラフである。

【0129】

【図17】図17は、CD4⁺T細胞サブセットおよびCD8⁺T細胞サブセットについて、ならびにTNF- α およびIFN- γ 放出についての、健康な個体および種々の病態（ポリープまたはCRC）を有するドナーにおける4種の選択されたTAAに応答して放出された、正規化されたサイトカイン濃度を示すグラフである。

30

【0130】

【図18】図18は、プロファイルされたTAAに対するT細胞応答の例示的な経験的決定を示すグラフである。単一の肺がん患者についての例示的なデータが示されている。T細胞応答は、MSD標準曲線から推定され、陰性対照タンパク質に対する患者の応答に対して正規化された自然対数濃度として報告される。

【0131】

【図19】図19は、以前に記載されたTAA（NY-ESO-1、MUC1、およびMAGEA3）と比較した、2種の新規TAAに対する高頻度のCD4⁺T細胞応答を示すグラフである。各点は、陰性対照タンパク質に対する患者の応答に対して正規化された、そのTAAに対する患者の応答を表す。刺激性応答は黒色である。

40

【0132】

【図20】図20は、肺がん患者由来の広範囲のTAAに対するCD4⁺T細胞応答およびCD8⁺T細胞応答を示すグラフである。

【0133】

【図21】図21は、肺がん患者にわたって最も多くプロファイルされたTAAに関して検出された阻害性および／または抑制性T細胞応答を示すグラフである。

50

【0134】

【図22】図22は、患者に特異的なCD4⁺T細胞応答およびCD8⁺T細胞応答を同定するATLASを用いた新抗原スクリーニングを示すグラフである。各ドットは、技術的反復を表す。水平の点線は、それぞれ+3および-3中央絶対偏差(MAD)の、刺激性新抗原ならびに阻害性および/または抑制性新抗原を定義するために使用したカットオフを示す。

【0135】

【図23A-B】図23A、23B、23C、および23Dは、MHCクラスI結合のアルゴリズム予測ではCD8⁺T細胞応答または応答の型が正確に予測されないことを示す図である。図23Aおよび23Cは、アルゴリズムによって予測された新抗原およびATLASにおいて観察された新抗原の総数および重複を示す。図23Bおよび23Dは、強い結合(<150nM)、弱い結合(<500nM)、または結合せず(≥500nM)の予測の内訳を示す。結合予測群にわたってCD8⁺T細胞における刺激性応答または阻害性および/もしくは抑制性応答のいずれの濃縮もなかった。

【図23C-D】図23A、23B、23C、および23Dは、MHCクラスI結合のアルゴリズム予測ではCD8⁺T細胞応答または応答の型が正確に予測されないことを示す図である。図23Aおよび23Cは、アルゴリズムによって予測された新抗原およびATLASにおいて観察された新抗原の総数および重複を示す。図23Bおよび23Dは、強い結合(<150nM)、弱い結合(<500nM)、または結合せず(≥500nM)の予測の内訳を示す。結合予測群にわたってCD8⁺T細胞における刺激性応答または阻害性および/もしくは抑制性応答のいずれの濃縮もなかった。

【0136】

【図24A】図24Aおよび24Bは、候補新抗原に対してATLASによって同定されたCD8⁺T細胞応答は任意の突然変異型について濃縮されないことを示すグラフである。

【図24B】図24Aおよび24Bは、候補新抗原に対してATLASによって同定されたCD8⁺T細胞応答は任意の突然変異型について濃縮されないことを示すグラフである。

【0137】

【図25A】図25Aおよび25Bは、DNA突然変異体対立遺伝子の発生頻度がCD8⁺T細胞応答の発生頻度に関連しないことを示すグラフである。

【図25B】図25Aおよび25Bは、DNA突然変異体対立遺伝子の発生頻度がCD8⁺T細胞応答の発生頻度に関連しないことを示すグラフである。

【0138】

【図26A】図26Aおよび26Bは、RNAにおける突然変異の検出では候補新抗原によりCD8⁺T細胞における想起応答が引き出されるかどうかは予測されないことを示すグラフである。

【図26B】図26Aおよび26Bは、RNAにおける突然変異の検出では候補新抗原によりCD8⁺T細胞における想起応答が引き出されるかどうかは予測されないことを示すグラフである。

【0139】

【図27A】図27Aおよび27Bは、候補新抗原に対するATLASによって同定されたCD8⁺T細胞応答は遺伝子発現と相関しないことを示すグラフである。

【図27B】図27Aおよび27Bは、候補新抗原に対するATLASによって同定されたCD8⁺T細胞応答は遺伝子発現と相関しないことを示すグラフである。

【0140】

【図28】図28は、単一の患者由来のCD8⁺T細胞のスクリーニングにおいて6種の代表的な新抗原によって引き出される異なるサイトカイン応答プロファイルを例示するグラフである。

【0141】

【図 29】図 29 は、健康なドナーおよびがん患者についての CD8⁺T 細胞データを示すグラフである。IFN γ 分泌によって分析した場合、健康なドナーコホートでは大きな阻害性応答があり、これは、がん患者コホートにおける阻害性応答を著しく超えるものであった。逆に、TNF α 分泌を考察した場合には、がんコホートにおける阻害性応答の中央値がより大きかった。

【発明を実施するための形態】

【0142】

定義

活性化する：本明細書で使用される場合、抗原提示細胞（APC）によって提示されるペプチドに抗原特異的認識が起こることが可能になる条件下で曝露した後にリンパ球活性が検出可能にモジュレートされる場合、APC によって提示されるペプチドは、リンパ球を「活性化する」。リンパ球活性の任意のインジケーターを評価して、リンパ球が活性化されるかどうか、例えば、T 細胞増殖、受容体のリン酸化または脱リン酸化、カルシウム流、細胞骨格再構成、サイトカインまたは可溶性メディエーターなどの免疫メディエーターの発現および／または分泌の増大または減少、1 つまたは複数の細胞表面マーカーの発現の増大または減少を決定する。

【0143】

投与：本明細書で使用される場合、「投与」という用語は、一般には、対象または系への組成物の投与を指す。当業者は、妥当な状況下で、対象、例えば、ヒトへの投与のために利用することができる種々の経路を認識するであろう。例えば、一部の実施形態では、投与は、全身的または局所的であり得る。一部の実施形態では、投与は、経腸または非経口であり得る。一部の実施形態では、投与は、注射（例えば、筋肉内、静脈内、または皮下注射）によるものであり得る。一部の実施形態では、注射は、ボーラス注射、点滴、灌流、または注入を伴い得る。一部の実施形態では、投与は局所的であり得る。当業者は、例えば、www.fda.gov に列挙されているものの中から、本明細書に記載の特定の治療と共に使用するための妥当な投与経路を認識するであろう。これらとしては、耳介（耳）、頬側、結膜、皮膚、歯、子宮頸管内、洞内（endosinusal）、気管内、経腸、硬膜外、羊膜外、体外、間質性、腹腔内（intra-abdominal）、羊膜内、動脈内、関節内、胆管内、気管支内、滑液包内、心臓内、軟骨内、尾内、空洞内、腔内（intracavitary）、脳内、大槽内、角膜内、歯冠内、海綿体内、皮内、結節内、円板内、管内（intraductal）、十二指腸内、硬膜内、表皮内、食道内、胃内、歯肉内、病巣内、腔内（intraluminal）、リンパ内、髄内、髄膜内、筋肉内、眼内、卵巣内、心膜内、腹腔内（intraperitoneal）、胸膜内、前立腺内、肺内、洞内（intrasinusal）、脊髄内、滑液包内、腱内、精巣内、髄腔内、胸腔内、管内（intratubular）、腫瘍内、中耳内、子宮内、血管内、静脈内、静脈内ボーラス、点滴静注、脳室内、硝子体内、喉頭、経鼻、経鼻胃、点眼、経口、中咽頭、非経口、経皮（percutaneous）、関節周囲、硬膜外、神経周囲、歯周、直腸、呼吸器（例えば、吸入）、眼球後、軟部組織、くも膜下、結膜下、皮下、舌下、粘膜下、局部、経皮（transdermal）、経粘膜、経胎盤性、経気管、尿管、尿道、または腔が挙げられる。一部の実施形態では、投与は、電気浸透、血液透析、浸潤、イオン導入、洗浄、および／または密封包帯を伴い得る。一部の実施形態では、投与は、断続的投薬（例えば、時間が隔てられた複数回投薬）および／または周期的投薬（例えば、共通の期間で隔てられた個々の投薬）を伴い得る。一部の実施形態では、投与は、継続的投薬を伴い得る。

【0144】

抗原：「抗原」という用語は、本明細書で使用される場合、特異的な免疫応答を引き出す分子（例えば、ポリペプチド）を指す。抗原特異的免疫学的応答は、適応免疫応答としても公知であり、抗原受容体（例えば、T 細胞受容体、B 細胞受容体）を発現するリンパ球（例えば、T 細胞、B 細胞、NK 細胞）によって媒介される。ある特定の実施形態では、抗原は T 細胞抗原であり、細胞性免疫応答を引き出す。ある特定の実施形態では、抗原

はB細胞抗原であり、体液性（すなわち、抗体）応答を引き出す。ある特定の実施形態では、抗原はT細胞抗原およびB細胞抗原の両方である。本明細書で使用される場合、「抗原」という用語は、全長ポリペプチドもポリペプチドの一部分または免疫原性断片もどちらも、およびポリペプチド内のペプチドエピトープ（例えば、主要組織適合性遺伝子複合体（MHC）分子（例えば、MHCクラスI、またはMHCクラスII）が結合するペプチドエピトープ）を包含する。

【0145】

抗原提示細胞：「抗原提示細胞」または「APC」とは、T細胞による認識のためにMHCクラスIおよび／またはMHCクラスII分子上にペプチドを提示する細胞を指す。APCは、ナイーブなリンパ球を刺激する能力を有するプロフェッショナルAPC（例えば、樹状細胞、マクロファージ、B細胞）と、非プロフェッショナルAPC（例えば、線維芽細胞、上皮細胞、内皮細胞、グリア細胞）の両方を含む。ある特定の実施形態では、APCは、候補抗原として異種ポリペプチドを発現するライブラリーのメンバー（例えば、細菌細胞のライブラリーの細胞）を内部に取り込む（例えば、エンドサイトーシスにより取り込む）ことができる。

【0146】

自己溶菌酵素ポリペプチド：「自己溶菌酵素ポリペプチド」は、真核細胞によって内部に取り込まれた細胞（例えば、細菌細胞）の自己分解を容易にするまたは媒介するポリペプチドである。一部の実施形態では、自己溶菌酵素ポリペプチドは、細菌の自己溶菌酵素ポリペプチドである。自己溶菌酵素ポリペプチドとしては、GenBank（登録商標）に受託番号NP_388823.1、NP_266427.1、およびP0AGC3.1の下で配列が開示されているポリペプチドが挙げられ、これらに限定されない。

【0147】

がん：本明細書で使用される場合、「がん」という用語は、細胞が、比較的異常な、コントロールされていない、および／または自律的な成長を示し、したがって、細胞増殖のコントロールの有意な喪失を特徴とする異常に上昇した増殖率および／または異常な成長表現型を示す疾患、障害、または状態を指す。一部の実施形態では、がんは、1つまたは複数の腫瘍を特徴とし得る。例えば、副腎皮質癌、星状細胞腫、基底細胞癌、カルチノイド、心臓、胆管細胞癌、脊索腫、慢性骨髄増殖性新生物、頭蓋咽頭腫、非浸潤性乳管癌、上衣腫、眼内黒色腫、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（GIST）、妊娠性栄養膜疾患、神経膠腫、組織球増殖症、白血病（例えば、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、ヘアリー細胞白血病、骨髄性白血病（myelogenous leukemia）、骨髄性白血病（myeloid leukemia））、リンパ腫（例えば、バーキットリンパ腫〔非ホジキンリンパ腫〕、皮膚T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、菌状息肉腫、セザリー症候群、AIDS関連リンパ腫、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫）、黒色腫、メルケル細胞癌、中皮腫、骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫）、骨髄異形成症候群、乳頭腫症、傍神経節腫、褐色細胞腫、胸膜肺芽腫、網膜芽細胞腫、肉腫（例えば、ユーイング肉腫、カボジ肉腫、骨肉腫、横紋筋肉腫、子宮肉腫、血管の肉腫）、ウィルムス腫瘍、および／または副腎皮質、肛門、虫垂、胆管、膀胱、骨、脳、乳房、気管支、中枢神経系、子宮頸部、結腸、子宮内膜、食道、眼、卵管、胆嚢、胃腸管、生殖細胞、頭頸部、心臓、腸、腎臓（例えば、ウィルムス腫瘍）、喉頭、肝臓、肺（例えば、非小細胞肺癌、小細胞肺癌）、口、鼻腔、口腔、卵巣、脾臓、直腸、皮膚、胃、精巣、のど、甲状腺、陰茎、咽頭、腹膜、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、尿管、尿道、子宮、膣、もしくは外陰部のがんを含めた種々の型のがんを当業者は承知している。

【0148】

細胞溶解素ポリペプチド：「細胞溶解素ポリペプチド」は、真核細胞の膜内に細孔を形成する能力を有するポリペプチドである。細胞溶解素ポリペプチドは、真核細胞によって内部に取り込まれた宿主細胞（例えば、細菌細胞）において発現されると、宿主細胞成分（例えば、宿主細胞ポリペプチドなどの宿主細胞巨大分子）の、内部に取り込まれている

細胞の細胞質基質内への放出を容易にする。一部の実施形態では、細胞溶解素ポリペプチドは、細菌細胞溶解素ポリペプチドである。一部の実施形態では、細胞溶解素ポリペプチドは、細胞質細胞溶解素ポリペプチドである。細胞溶解素ポリペプチドとしては、米国特許第6,004,815号において、およびGenBank（登録商標）において受託番号NP_463733.1、NP_979614、NP_834769、YP_084586、YP_895748、YP_694620、YP_012823、NP_346351、YP_597752、BAB41212.2、NP_561079.1、YP_001198769、およびNP_359331.1の下で配列が開示されているポリペプチドが挙げられ、これらに限定されない。

【0149】

細胞質細胞溶解素ポリペプチド：「細胞質細胞溶解素ポリペプチド」は、真核細胞の膜内に細孔を形成する能力を有し、また、細菌細胞において細胞質ポリペプチドとして発現される細胞溶解素ポリペプチドである。細胞質細胞溶解素ポリペプチドは、細菌細胞によって有意には分泌されない。細胞質細胞溶解素ポリペプチドは、種々の手段によってもたらしることができる。一部の実施形態では、細胞質細胞溶解素ポリペプチドは、細胞質細胞溶解素ポリペプチドをコードする核酸としてもたらされる。一部の実施形態では、細胞質細胞溶解素ポリペプチドは、ビーズに付着した状態でもたらされる。一部の実施形態では、細胞質細胞溶解素ポリペプチドは、分泌された細胞溶解素ポリペプチドの配列と比べて変更された（例えば、非機能性になるように欠失またはシグナル配列の変更によって変更された）配列を有する。一部の実施形態では、細胞質細胞溶解素ポリペプチドは、分泌インコンピテント細胞において発現されることから、細胞質細胞溶解素ポリペプチドである。一部の実施形態では、細胞質細胞溶解素ポリペプチドは、細胞において発現されることから、細胞溶解素ポリペプチドと連結したシグナル配列の分泌を認識および媒介しない細胞質細胞溶解素ポリペプチドである。一部の実施形態では、細胞質細胞溶解素ポリペプチドは、細菌細胞溶解素ポリペプチドである。

【0150】

異種：「異種」という用語は、遺伝子またはポリペプチドに言及するために本明細書で使用される場合、それが存在し、かつ／もしくは発現される生物体に天然には存在せず、かつ／または人間の手によって生物体に導入された遺伝子またはポリペプチドを指す。一部の実施形態では、異種ポリペプチドは、本明細書に記載の腫瘍抗原である。

【0151】

免疫メディエーター：本明細書で使用される場合、「免疫メディエーター」という用語は、免疫応答に関与する細胞およびプロセスに影響を及ぼす任意の分子を指す。免疫メディエーターとしては、サイトカイン、ケモカイン、可溶性タンパク質、および細胞表面マーカーが挙げられる。

【0152】

改善する、増大させる、阻害する、刺激する、抑制する、または低減する：本明細書で使用される場合、「改善する」、「増大させる」、「阻害する」、「刺激する」、「抑制する」、「低減する」という用語またはその文法上の等価表現は、ベースラインまたは他の参照測定値と比べた値を示す。一部の実施形態では、妥当な参照測定値は、特定の作用剤または処置が存在しないかまたは存在し（例えば、その前および／または後）、他の点では同等の条件下での、または、妥当な同等の参照作用剤の存在下での、特定の系（例えば、単一の個体）における測定値であり得るまたはそれを含ま得る。特定の作用剤または処置の影響は、直接的または間接的であり得る。一部の実施形態では、妥当な参照測定値は、関連性のある作用剤または処置の存在下で、特定の方法で応答することが分かっているまたは応答することが予測される同等の系における測定値であり得るまたはそれを含ま得る。一部の実施形態では、抗原提示細胞（APC）によって提示されるペプチドは、リンパ球が、APCによって提示されるペプチドに、抗原特異的認識が起こることが可能になる条件下で曝露した後、例えば、対照と比べたT細胞増殖、受容体のリン酸化または脱リン酸化、カルシウム流、細胞骨格再構成、サイトカインまたは可溶性メディエーターな

10

20

30

40

50

どの免疫メディエーターの発現および／または分泌の増大または減少、1つまたは複数の細胞表面マーカーの発現の増大または減少によって観察される通り、活性化されて有益な応答に関連する表現型になる場合、リンパ球を「刺激する」またはそれに対して「刺激性」である。一部の実施形態では、抗原提示細胞によって提示されるペプチドは、リンパ球が、APCによって提示されるペプチドに、抗原特異的認識が起こることが可能になる条件下で曝露した後、例えば、対照と比べた受容体のリン酸化または脱リン酸化、カルシウム流、細胞骨格再構成、サイトカインまたは可溶性メディエーターなどの免疫メディエーターの発現および／または分泌の増大または減少、1つまたは複数の細胞表面マーカーの発現の増大または減少によって観察される通り、活性化されて有害な応答または有益でない応答に関連する表現型になる場合、リンパ球を「抑制する」、「阻害する」またはそれに対して「阻害性」である。

10

【0153】

インベインシポリペプチド：「インベインシポリペプチド」は、真核細胞による細胞（例えば、細菌細胞）の取り込みを容易にするまたは媒介するポリペプチドである。非侵襲的な細菌細胞におけるインベインシポリペプチドの発現により、細胞に、真核細胞に侵入する能力が付与される。一部の実施形態では、インベインシポリペプチドは、細菌インベインシポリペプチドである。一部の実施形態では、インベインシポリペプチドは、*Yersinia* インベインシポリペプチド（例えば、GenBank（登録商標）において受託番号YP_070195.1の下で開示されている配列を含む*Yersinia* インベインシポリペプチド）である。

20

【0154】

リステリオリジンO（LLO）：「リステリオリジンO」または「LLO」という用語は、*Listeria monocytogenes* のリステリオリジンOポリペプチドおよび細孔形成能を保持するその短縮形態（例えば、シグナル配列を欠く短縮形態を含めた細胞質形態のLLO）を指す。一部の実施形態では、LLOは、細胞質LLOである。例示的なLLO配列を下の表1に示す。

【0155】

ポリペプチド：「ポリペプチド」という用語は、本明細書で使用される場合、一般に、少なくとも3つのアミノ酸のポリマーという、その当技術分野で認められている意味を有する。しかし、「ポリペプチド」という用語は、本明細書（または本明細書に具体的に記載されている参考文献もしくはデータベース）において列挙されている完全な配列を有するポリペプチドを包含するだけでなく、そのような完全なポリペプチドの機能性断片（すなわち、少なくとも1つの活性を保持する断片）および免疫原性断片であるポリペプチドも包含することが十分に一般的であることが意図されていることが当業者には理解されよう。さらに、タンパク質配列は、一般に、活性を破壊しないいくつかの置換が許容されることが当業者には理解される。したがって、活性を保持し、かつ、同じクラスの別のポリペプチドに対して、少なくとも約30～40%の全体的な配列同一性、多くの場合には約50%、60%、70%、または80%を超える全体的な配列同一性を共有し、さらに通常は、通常少なくとも3～4個、および多くの場合には20個に至るまでまたはそれよりも多くのアミノ酸を包含する1つまたは複数の高度に保存された領域内の、同一性がはるかに高い、多くの場合には90%を超えるまたはさらには95%、96%、97%、98%、または99%である少なくとも1つの領域を含む任意のポリペプチドが、本明細書で使用される、関連する用語「ポリペプチド」に包含される。類似点および／または同一性の他の領域は、当業者が種々のポリペプチドの配列を分析することによって決定することができる。

30

40

【0156】

初代細胞：本明細書で使用される場合、「初代細胞」は、*in vitro* で不死化されていない生物体由来の細胞を指す。一部の実施形態では、初代細胞は、対象（例えば、ヒト）から直接取得した細胞である。一部の実施形態では、初代細胞は、対象から取得した細胞の後代（例えば、*in vitro* で継代された細胞）である。初代細胞は、培養

50

物中で刺激して増殖させた細胞を含む。

【0157】

応答：対象（患者または実験用生物体）に関して本明細書で使用される場合、「応答」、「応答性の」、または「応答性」とは、処置の結果として生じるまたは処置と相関する、対象の状態の変更を指す。ある特定の実施形態では、応答は、有益な応答である。ある特定の実施形態では、有益な応答は、対象の状態の安定化（例えば、処置しなければ生じることが予測されるまたは典型的に観察される悪変の防止または遅延）、状態の1つまたは複数の症状の好転（例えば、発生頻度および／または強度の低減）、ならびに／または状態が治癒する見込みの改善などを含み得る。ある特定の実施形態では、がんを有する対象に関しては、有益な応答は、以下を含み得る：対象が、がん治療または治療の組合せに
10 対する正の臨床応答を有する；対象が、がんに対する自然応答を有する；対象が、がんの部分寛解または完全寛解の状態にある；対象のがんが取り除かれている；対象が、がんの再燃も再発も転移も有していない；対象が、正のがん予後を有する；対象が、がん治療または治療の組合せに対する毒性の応答も副作用も経験していない。ある特定の実施形態では、がんを有していた対象に関しては、有益な応答は、過去に生じたものまたは進行中のものである。

【0158】

ある特定の実施形態では、応答は、有害な応答または有益でない応答である。ある特定の
20 実施形態では、有害な応答または有益でない応答は、対象の状態の悪変、状態の1つまたは複数の症状が好転しないこと（例えば、発生頻度および／または強度が低減しないこと）、ならびに／または状態が治癒する見込みの低下などを含み得る。ある特定の実施形態では、がんを有する対象に関しては、有害な応答または有益でない応答は、以下を含み得る：対象が、がん治療または治療の組合せに対する負の臨床応答を有する；対象が、がんの寛解の状態にない；対象のがんが取り除かれていない；対象が、がんの再燃、再発または転移を有していた；対象が、負のがん予後を有する；対象が、がん治療または治療の組合せに対する毒性の応答または副作用を経験した。ある特定の実施形態では、がんを有していた対象に関しては、有害な応答または有益でない応答は過去に生じたものまたは進行中のものである。

【0159】

細胞、器官、組織、または細胞成分、例えばリンパ球に関して本明細書で使用される場合、「応答」、「応答性の」、または「応答性」とは、作用剤、例えば腫瘍抗原の投与またはそれへの曝露の結果として生じるまたはそれと相関する細胞活性の変更を指す。ある特定の実施形態では、有益な応答は、対象における正の臨床応答または転帰に関連する免疫メディエーターの発現および／または分泌の増大を含み得る。ある特定の実施形態では、有益な応答は、対象における負の臨床応答または転帰に関連する免疫メディエーターの発現および／または分泌の減少を含み得る。ある特定の実施形態では、有害な応答または有益でない応答は、対象における負の臨床応答または転帰に関連する免疫メディエーターの発現および／または分泌の増大を含み得る。ある特定の実施形態では、有害な応答または有益でない応答は、対象における正の臨床応答または転帰に関連する免疫メディエーターの発現および／または分泌の減少を含み得る。ある特定の実施形態では、応答は、臨床
40 応答である。ある特定の実施形態では、応答は、細胞応答である。ある特定の実施形態では、応答は、直接的な応答である。ある特定の実施形態では、応答は、間接的な応答である。ある特定の実施形態では、「非応答」、「非応答性の」、または「非応答性」とは、応答が最小であることまたは検出可能な応答がないことを意味する。ある特定の実施形態では、「応答が最小であること」は、検出可能な応答がないことを含む。ある特定の実施形態では、応答の存在、程度、および／または性質を特定の判断基準に従って測定し、かつ／または特徴付けることができる。ある特定の実施形態では、そのような判断基準は、臨床的な判断基準および／または客観的な判断基準を含み得る。ある特定の実施形態では、応答を評価するための技法としては、これだけに限定されないが、臨床検査、陽電子放出断層撮影法、胸部X線、CTスキャン、MRI、超音波、内視鏡検査、腹腔鏡検査、試
50

料中の特定のマーカーの存在もしくはレベル、細胞診、および／または組織学的検査を挙げることができる。目的の応答が治療に対する腫瘍の応答である場合、当業者は、例えば、腫瘍負荷量、腫瘍サイズ、腫瘍のステージを決定するためのものなどを含めた、そのような応答を評価するための種々の確立された技法を認識するであろう。処置に対する応答を評価するための方法およびガイドラインは、Therasseら、J. Natl. Cancer Inst.、2000年、92巻（3号）：205～216頁；およびSeymourら、Lancet Oncol.、2017年、18巻：e143～52頁において考察されている。正確な応答の判断基準は、腫瘍、患者もしくは実験用生物体、および／または細胞、器官、組織、もしくは細胞成分の群を比較する場合に、比較される群を、応答率を決定するための同じまたは同等の判断基準に基づいて評価するという条件で、任意の適切な様式で選択することができる。当業者は妥当な判断基準を選択することができるであろう。

10

【0160】

腫瘍：本明細書で使用される場合、「腫瘍」という用語は、細胞または組織の異常な成長を指す。一部の実施形態では、腫瘍は、前がん性（例えば、良性）、悪性、前転移性、転移性、および／または非転移性である細胞を含み得る。一部の実施形態では、腫瘍は、がんに関連する、または、がんの顕在化である。一部の実施形態では、腫瘍は、分散腫瘍または液性腫瘍であり得る。一部の実施形態では、腫瘍は、固形腫瘍であり得る。

【0161】

がん免疫療法のためのイピリムマブ、ニボルマブ、およびペムブロリズマブなどの免疫チェックポイント阻害剤による治療における最近の進歩の結果、他の適応症の中でもNSCLCに罹患している対象において劇的な有効性がもたらされている。ニボルマブおよびペムブロリズマブ（pembroluzimab）は、以前に化学療法を用いて処置されていた進行NSCLCの患者における使用に関してFood and Drug Administration（FDA）および欧州医薬品庁（European Medicines Agency）（EMA）により認可されている。これらにより、腫瘍のコントロールにおけるT細胞応答の重要性が固められた。正常なヒトゲノムが全くない潜在的ながん拒絶反応抗原である新抗原が腫瘍コントロールに関連すると仮定される。しかし、当該新抗原および腫瘍クリアランスにおけるそれらの役割を定義するための試みは、それらを生物学的に関連する不偏の方法で定義するために利用可能なツールが不足していることにより妨げられている（SchumacherおよびSchreiber、2015年、Science、348巻：69～74頁、Gilchukら、2015年、Curr Opin Immunol、34巻：43～51頁）。

20

30

【0162】

非小細胞肺癌（NSCLC）を例として、ペムブロリズマブを用いた処置を受けた患者由来のNSCLC腫瘍の全エキソームシーケンシングから、腫瘍において同義でない突然変異負荷量がより高いことが、客観的応答、恒久的な臨床的有用性、および無増悪生存期間の改善に関連づけられることが示された（Rizviら、（2015年）Science、348巻（6230号）：124～8頁）。この試験では、同義でない突然変異負荷量の中央値は発見コホートでは209であり、検証コホートでは200であった。しかし、単に、突然変異はシーケンシングによって同定されたので、それにより創出されるエピトープがT細胞によって認識され得るまたはT細胞応答に対する防御抗原としての機能を果たし得ることを意味するわけではなく（Gilchukら、2015年、Curr Opin Immunol、34巻：43～51頁）、これにより、新抗原という単語の使用がいくらか誤称になる。NSCLCにおけるT細胞の潜在的な標的は200種またはそれよりも多く、突然変異のいずれが新抗原としての機能を果たすか、およびいずれの新抗原が腫瘍コントロールの臨床的エビデンスに関連するかを決定するためにあらゆる予測されるエピトープを試験することは実行可能ではない。最近、McGranahanらによる試験から、原発性肺腺癌におけるクローン新抗原負荷量および全生存が関連することが示された。しかし、クローン新抗原の濃縮でさえ、結果としてもたらされる潜在的な抗原標的は50種からおよそ400種の範囲である（McGranahanら、2016年、Science、351巻：1463～69頁）。イピリムマブによる治療に応答した黒色腫患者について（Snyderら、2015年、NEJM；VanAllenら、20

40

50

15年、Science)、およびペムプロリズマブを用いた処置を受けた、ミスマッチ修復欠損結腸直腸がんを有する患者において(Leら、2015年、NEJM)、類似の所見が記載されている。

【0163】

本開示は、T細胞応答を引き出し、特にヒトT細胞応答を引き出す腫瘍抗原(例えば、腫瘍特異的抗原(TSA、または新抗原)、腫瘍関連抗原(TAA)、または、がん/精巢抗原(CTA))、ならびに、潜在的な腫瘍抗原であるポリペプチドを迅速に同定するための方法およびシステムを提供する。本開示の目的に関して、「腫瘍抗原」とは、腫瘍抗原および潜在的な腫瘍抗原の両方を含む。本明細書に記載の通り、本開示の方法により、公知のアルゴリズムによって同定されなかった刺激性腫瘍抗原が同定された。さらに、本開示の方法により、公知のアルゴリズムによって同定可能でない抑制性および/または阻害性腫瘍抗原が同定された。本開示の方法により、潜在的な腫瘍抗原であるポリペプチド、すなわち、非がん性対象のT細胞は活性化するが、がんに罹患している対象のT細胞は活性化しないポリペプチドも同定された。本開示は、腫瘍抗原および潜在的な腫瘍抗原を選択する方法、選択された腫瘍抗原および潜在的な腫瘍抗原を使用する方法、選択された腫瘍抗原および潜在的な腫瘍抗原を含む免疫原性組成物、ならびに免疫原性組成物を製造する方法も提供する。本開示は、例えば、がん治療の開始、継続、改変、および/または中止に関して対象を同定または選択するために、がん対象における免疫応答を評価する方法も提供する。

【0164】

ライブラリー生成

ライブラリーは、メンバー(例えば、ウイルス粒子、リボソーム、またはビーズ(例えば、*in vitro*で翻訳されたポリペプチドなどのポリペプチドでコーティングされたビーズ、例えば、親和性ビーズ、例えば、抗体でコーティングされたビーズ、もしくは目的のポリペプチドと結合したNTA-Niビーズ)などの細胞または非細胞粒子)の収集物である。本開示によると、ライブラリーのメンバーは、本明細書に記載の目的のポリペプチドを含む(例えば、内部で発現するまたは保有する)。一部の実施形態では、ライブラリーのメンバーは、本明細書に記載の目的のポリペプチドを内部で発現する細胞である。一部の実施形態では、ライブラリーのメンバーは粒子であり、目的のポリペプチドを保有し、かつ/またはそれと結合している。アッセイ系におけるライブラリーの使用により、*in vitro*において多数の候補抗原に対する細胞応答を同時評価することが可能になる。本開示によると、ライブラリーは、ヒト抗原提示細胞によって内部に取り込まれ、したがって、内部で発現された目的のポリペプチド由来のペプチドを含めたライブラリーメンバー由来のペプチドが、T細胞による認識のために抗原提示細胞のMHC分子上に提示されるように設計される。

【0165】

ライブラリーは、ヒトMHCクラスIおよびMHCクラスII分子によって提示されるペプチドを検出するアッセイにおいて使用することができる。内部に取り込まれたライブラリーメンバーによって発現されるポリペプチドは、ヒト細胞の細胞内エンドサイトーシス区画(例えば、ファゴソーム、エンドソーム、リソソーム)内で消化され、MHCクラスII分子上に提示され、これが、ヒトCD4⁺T細胞によって認識される。一部の実施形態では、ライブラリーメンバーは、目的のポリペプチドに加えて、細胞溶解素ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ライブラリーメンバーは、目的のポリペプチドに加えて、インベイシンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ライブラリーメンバーは、目的のポリペプチドに加えて、自己溶菌酵素ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ライブラリーメンバーは、細胞溶解素ポリペプチドを発現する細胞と共にもたらされる(すなわち、細胞溶解素と目的のポリペプチドを同じ細胞においては発現させず、抗原提示細胞を、細胞溶解素を含むメンバーおよび目的のポリペプチドを含むメンバーに曝露させ、その結果、両方が抗原提示細胞によって内部に取り込まれ、その結果、細胞溶解素により、目的のポリペプチドの抗原提示細胞のMHCクラスI経路への送達が容易になる)。

細胞溶解素ポリペプチドは、細胞において構成的に発現させることもでき、誘導性発現系（例えば、誘導性プロモーター）のコントロール下に置くこともできる。一部の実施形態では、細胞溶解素を発現する細胞に対する細胞傷害性を最小にするために、細胞溶解素を誘導性プロモーターのコントロール下で発現させる。

【0166】

細胞溶解素ポリペプチドは、ヒト細胞によって内部に取り込まれると、ヒト細胞内の細胞内区画に貫入し、それにより、ライブラリーメンバーによって発現されたポリペプチドがヒト細胞の細胞質基質に接近することが可能になる。細胞質基質中に放出されたポリペプチドは、MHCクラス I 分子上に提示され、それが CD8⁺ T 細胞によって認識される。

10

【0167】

ライブラリーは、本明細書に記載の方法における使用のための抗原提示細胞によって内部に取り込まれ、目的のポリペプチド（および、細胞溶解素ポリペプチドが望ましい適用では、細胞溶解素ポリペプチド）を送達することが可能な任意の細胞型または粒子を含み得る。「細胞」という用語は、本明細書全体を通して、ライブラリーメンバーに言及するために使用されるが、一部の実施形態では、ライブラリーメンバーはウイルス粒子、リボソーム、またはビーズなどの非細胞粒子であることが理解される。一部の実施形態では、ライブラリーのメンバーは、目的のポリペプチド（および細胞溶解素ポリペプチド）をコードし、抗原提示細胞によって内部に取り込まれる前、および／またはその間に目的のポリペプチド（および細胞溶解素ポリペプチド）を発現するように誘導することが可能なポリヌクレオチドを含む。

20

【0168】

一部の実施形態では、細胞溶解素ポリペプチドは、それを発現させるライブラリー細胞に対して異種であり、ライブラリー細胞によって発現されるポリペプチドの、ライブラリー細胞が内部に取り込まれたヒト細胞の細胞質基質への送達を容易にするものである。細胞溶解素ポリペプチドとしては、リステリオリジン O（LLO）、ストレプトリジン O（SLO）、およびパーフリンゴリジン O（PFO）などの細菌細胞溶解素ポリペプチドが挙げられる。追加的な細胞溶解素ポリペプチドは、米国特許第 6,004,815 号に記載されている。ある特定の実施形態では、ライブラリーメンバーは、LLO を発現する。一部の実施形態では、細胞溶解素ポリペプチドは、ライブラリー細胞によって有意には分泌されない（例えば、細胞によって産生される細胞溶解素ポリペプチドの 20% 未満、10% 未満、5% 未満、または 1% 未満が分泌される）。例えば、細胞溶解素ポリペプチドは、細胞質 LLO ポリペプチド（例えば、N 末端シグナル配列を欠く LLO の一形態、Higgins ら、Mol. Microbiol.、31 巻（6 号）：1631～1641 頁、1999 年に記載）などの細胞質細胞溶解素ポリペプチドである。例示的な細胞溶解素ポリペプチド配列を表 1 に示す。表 1 の 2 行目に示されているリステリオリジン O（ $\Delta 3-25$ ）配列は、表 1 の 1 行目に示されている LLO 配列と比べて残基 3～25 の欠失を有し、また、細胞質 LLO ポリペプチドである。一部の実施形態では、細胞溶解素をライブラリー宿主細胞において構成的に発現させる。他の実施形態では、細胞溶解素を誘導性プロモーターのコントロール下で発現させる。細胞溶解素ポリペプチドは、ライブラリー細胞において目的のポリペプチドと同じベクターから発現させることもでき、異なるベクターから発現させることもできる。

30

40

【表 1 - 1】

表1. 例示的な細胞溶解素ポリペプチド

ポリペプチドの名称 (種)	ポリペプチド の受託番号 GI番号	ポリペプチドの配列
リステリオリジンO (<i>Listeria monocytogenes</i>)	NP_463733.1 GI:16802248	MKKIMLVFITLILVSLPIAQQTEAKDASAFNKENSISSMAPPASP PASPKTPIEKKHADKIDKYIQGLDYNKNNVLVYHGDAVTNVPPRK GYKDGNEYIVVEKKKKKSINQNNADIQVVNAISSLTYPGALVKANS ELVENQPDVLPVKRDSLTLSDLPGMTNQDNKIVVKNATKSNVNN AVNTLVERWNEKYAQAYPNVSAKIDYDDEMAYSESQLIAKFGTAF KAVNNSLVNFGAISEGKMQUEEVISFKQIYYNVNVNEPTRPSRFF GKAVTKEQLQALGVNAENPPAYISSVAYGRQVYLKLSTNSHSTKV KAAFDAAVSGKSVSGDVELTNI IKNSSFKAVIYGGSAKDEVQIID GNLGLDRLDILKKGATFNRETGPVPIAYTTNFLKDNELAVIKNNSE YIETTSKAYTDGKINIDHSGGYVAQFNISWDEVNYDPEGNEIVQH KNWSENNKSKLAHFTSSIYLPGNARNINVYAKECTGLAWEWWRV IDDRNLPLVKNRNISIWGTTLYPKYSNKVDNPIE (配列番号 1)
リステリオリジンO (Δ3-25)		MKDASAFNKENSISSMAPPASPPASPKTPIEKKHADKIDKYIQGL DYNKNNVLVYHGDAVTNVPPRKGYKDGNEYIVVEKKKKKSINQNN ADIQVVNAISSLTYPGALVKANSELVENQPDVLPVKRDSLTLSDLP PGMTNQDNKIVVKNATKSNVNNAVNTLVERWNEKYAQAYPNVSAK IDYDDEMAYSESQLIAKFGTAFKAVNNSLVNFGAISEGKMQUEEV ISFKQIYYNVNVNEPTRPSRFFGKAVTKEQLQALGVNAENPPAYI SSVAYGRQVYLKLSTNSHSTKVKAADAAVSGKSVSGDVELTNI I KNSSFKAVIYGGSAKDEVQIIDGNLGLDRLDILKKGATFNRETGPV PIAYTTNFLKDNELAVIKNNSEYIETTSKAYTDGKINIDHSGGYV AQFNISWDEVNYDPEGNEIVQHKNWSENNKSKLAHFTSSIYLPGN ARNINVYAKECTGLAWEWWRVIDDRNLPLVKNRNISIWGTTLYP KYSNKVDNPIE (配列番号 2)
ストレプトリジンO (<i>Streptococcus pyogenes</i>)	BAB41212.2 GI:71061060	MSNKKTFKKYSRVAGLLTAALIIGNLVTANAESNKQNTASTETTT TSEQPKPESELTIKAGQKMDMLNSNDMIKLAPKEMPLESAEK EEKKSEDKKKSEEDHTEEINDKIYSLNYNELEVLAKNGETIENFV PKEGVKKADKFIVIERKKKNINTTPVDISIIDSVTDRITYPAALQL ANKGFTENKPDVAVTKRNPQKIHDLPGMGDKATVEVNDPTYANV STADNLVNQWHDNYSGGNTLPARTQYTESMVYSKSQIEAALNVN SKILDGTLGIDFKSISKGEKKVMIAAYKQIFYTVSANLPNNPADV FDKSVTFKDLQRKGVSNAPPLFVSNVAYGRVTVFKLETSSKSND VEAAFSAAALKGTDVKTNGKYSIDILENSSFTAVVLGGDAAEHNKVV TKDFDVIRNVIKDNATFSRKNPAYPISYTSVFLKNNKIAGVNNRT EYVETTSTEYTSKINLSHQGAYVAQYEILWDEINYDDKGKEVIT KRRWDNNWYSKTSFPSTVIPLGANSRNIRIMARECTGLAWEWWRK

10

20

30

【表 1 - 2】

		VIDERDVKLSKEINVNISGSTLSPYGSITYK (配列番号 3)
パーフリンゴリジノ (<i>Clostridium perfringens</i>)	NP_561079.1 GI:18309145	MIRFKKTKLIASIAMALCLFSQPVISFSKDITDKNQSIDSGISSL SYNRNEVLASNGDKIESFVPKEGKKTGNKFIVVERQKRSLTTSPV DISIIDSVNDRTPGALQLADKAFVENRPTILMVKRKPININIDL PGLKGNSIKVDDPTYGKVSGAIDELVSKWNEKYSSTHTLPARTQ YSESMVYSKSQISSALNVNAKVLENSLGVDNFANANNEKKVMILA YKQIFYTVSADLPKNPSDLFDDSVTFNDLKQKGVSNAPPLMVSN VAYGRTIYVKLETTSSSKDVQAAFKALIKNTDIKNSQQYKDIYEN SSFTAVVLGGDAQEHNKVVTKDFDEIRKVIKDNATFSTKNPAYPI SYTSVFLKDNSVAAVHNKTDYIETTSTEYSKSGKINLDHSGAYVAQ FEVAWDEVSYDKEGNEVLTHKTWDGNYQDKTAHYSTVIPLEANAR NIRIKARECTGLAWEWWRDVISEYDVPLTNNINVSIGWTTLYPGS SITYN (配列番号 4)
ニューモリシン (<i>Streptococcus pneumoniae</i>)	NP_359331.1 GI:933687	MANKAVNDFILAMNYDKKKLLTHQGESIENRFIKEGNQLPDEFVV IERKKRSLSTNTSDISVTATNDSRLYPGALLVDETLLENNPTLL AVDRAPMTYSIDLPGGLASSDSFLQVEDPSNSSVRGAVNDLLAKWH QDYGQVNNVPMQYKITAHSMEQLKVKGSDFEKTGNSLDIDF NSVHSGEKQIQIVNFKQIYYTVSVDVKNPGDVQDVTVTEDLKQ RGISAERPLVYISSVAYGRQVYLKLETTSKSDEVEAAFEALIKGV KVAPQTEWKQILDNTEVKAVILGGDPSSGARVVTGKVDMMVEDLIQ EGSRFTADHPGLPISYTTSLRDNVVFQNSTDYVETKVTAYRN GDLLEDHSGAYVAQYYITWDELSYDHQGEVLTPKAWDRNGQDLT AHFTTSIPLKGNVRNLSVKIRECTGLAWEWWRVTVEKTDLPLVRK RTISIWGTTLYPQVEDKVEND (配列番号 5)

【0169】

一部の実施形態では、ライブラリーメンバー（例えば、細菌細胞であるライブラリーメンバー）は、抗原提示細胞による取り込みを容易にするインベイシンを含む。一部の実施形態では、ライブラリーメンバーは、抗原提示細胞内でのライブラリーメンバーの自己分解を容易にする自己溶菌酵素を含む。一部の実施形態では、ライブラリーメンバーは、インベイシンおよび自己溶菌酵素の両方を含む。一部の実施形態では、E. coli 細胞であるライブラリーメンバーは、インベイシンおよび／または自己溶菌酵素を含む。種々の実施形態では、インベイシンおよび／または自己溶菌酵素を発現するライブラリー細胞を、細胞株由来の非プロフェッショナル抗原提示細胞または抗原提示細胞も使用方法において使用する。Isbergら（Cell、1987年、50巻：769～778頁）、Sizemoreら（Science、1995年、270巻：299～302頁）およびCourvalinら（C.R. Acad. Sci. Paris、1995年、318巻：1207～12頁）は、標的細胞による細菌のエンドサイトーシスをもたらすためのインベイシンの発現を記載している。自己溶菌酵素は、Caoら、Infect. Immun. 1998年、66巻（6号）：2984～2986頁；Margotら、J. Bacteriol.、1998年、180巻（3号）：749～752頁；Buistら、Appl. Environ. Microbiol.、1997年、63巻（7号）：2722～2728頁；Yamanakaら、FEMS Microbiol. Lett.、1997年、150巻（2号）：269～275頁；Romeroら、FEMS Microbiol. Lett.、1993年、108巻（1号）：87～92頁；BetznerおよびKeck、Mol. Gen. Genet.、1989年、219巻（3号）：489～491頁；Lubitzら、J. Bacteriol.、1984年、159巻（1号）：385～387頁；およびTomaszら、J. Bacteriol.、1988年、170巻（12号）：5931～5934頁によって記載されている。一部の実施形態では、自己溶菌酵素は、溶解の遅延を許容する特徴を有し、例えば、自己溶菌酵素は、温度感受性または時間感受性である（例えば、Changら、1995年、J. Bact.、177巻、3283～3294頁；Raabら、1985年、J. Mol. Biol.、19巻、95～105頁；Gerdsら、1995年、Mol. Microbiol.、17巻、205～210頁を参照されたい）。有用な細胞溶解素としては、嗜癖（毒物／解毒薬）自己溶菌酵素も挙げられる（例えば、Magnuson Rら、1996年、J. Biol. Chem.、

271 卷 (31 号)、18705~18710 頁; Smith A S ら、1997 年、Mol. Microbiol.、26 卷 (5 号)、961~970 頁を参照されたい)。

【0170】

一部の実施形態では、ライブラリーのメンバーは、細菌細胞を含む。ある特定の実施形態では、ライブラリーは、非病原性、非病毒性細菌細胞を含む。ライブラリーメンバーとして使用するための細菌の例としては、E. coli、マイコバクテリウム属、Listeria monocytogenes、Shigella flexneri、Bacillus subtilis、またはサルモネラ属が挙げられる。

【0171】

一部の実施形態では、ライブラリーのメンバーは、真核細胞 (例えば、酵母細胞) を含む。一部の実施形態では、ライブラリーのメンバーは、ウイルス (例えば、バクテリオファージ) を含む。一部の実施形態では、ライブラリーのメンバーは、リボソームを含む。細胞溶解素および他の作用剤を含むリボソームを調製するための方法は、Kyung-Dall ら、米国特許第 5,643,599 号に記載されている。一部の実施形態では、ライブラリーのメンバーは、ビーズを含む。ビーズで構成されるライブラリーを調製するための方法は、例えば、Lam ら、Nature、354 巻: 82~84 頁、1991 年、米国特許第 5,510,240 号および第 7,262,269 号、およびそこで引用されている参考文献に記載されている。

【0172】

ある特定の実施形態では、目的のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、またはその一部分を、ライブラリーの細胞において目的のポリペプチドを発現するベクターにクローニングすることによってライブラリーを構築する。ポリヌクレオチドは、合成的に合成することができる。ポリヌクレオチドは、ポリヌクレオチドを増幅するプライマーを設計することによってクローニングすることができる。プライマーは、Primer3 Plus (以下の URL から入手可能: bioinformatics.nl/cgi-bin/primer3plus/primer3plus.cgi; Rozen および Skaletsky、Krawetz S、In: Misener S (編) Bioinformatics Methods and Protocols: Methods in Molecular Biology. Humana Press、Totowa、NJ、365~386 頁、2000 年を参照されたい) などの利用可能なソフトウェアを使用して設計することができる。プライマーを設計するための他の方法は、当業者に公知である。一部の実施形態では、効率的な発現が促進されるように、短縮され、かつ/または疎水性領域 (例えば、シグナル配列または膜貫通領域) を欠くポリペプチドが産生されるようにプライマーを構築する。所与のオープンリーディングフレーム (ORF) 配列内の予測されるシグナル配列および予測されるシグナル配列切断部位の場所は、利用可能なソフトウェアを使用して決定することができる。例えば、Dyrlov ら、J. Mol. Biol.、340 巻: 783~795 頁、2004 年、および以下の URL: cbs.dtu.dk/services/SignalP/ を参照されたい。例えば、シグナル配列が、所与のポリペプチド配列の N 末端の 20 アミノ酸に存在することが予測される場合、プライマーを、N 末端の 20 アミノ酸をコードするヌクレオチドの下流のコード配列とアニーリングするように設計し、したがって、増幅される配列は、このシグナル配列を欠く産物をコードする。

【0173】

プライマーは、その後のクローニングステップを容易にする配列を含むように設計することもできる。ORF は、ゲノム DNA (例えば、腫瘍細胞のゲノム DNA) から直接増幅させることもでき、腫瘍細胞によって発現される mRNA の逆転写 (RT-PCR) によって産生されるポリヌクレオチドから増幅させることもできる。mRNA の RT-PCR は、例えば、目的のゲノム配列がイントロン領域を含有する場合に有用である。PCR で増幅させた ORF を妥当なベクターにクローニングし、免疫学的アッセイにおいて使用する前に ORF のサイズ、配列、および発現を検証することができる。

【0174】

一部の実施形態では、目的のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを、タグ (例えば、N 末端もしくは C 末端エピトープタグ) またはレポータータンパク質 (例えば、蛍

10

20

30

40

50

光タンパク質)をコードする配列と連結する。エピトープタグおよびレポータータンパク質により、発現されたポリペプチドの精製が容易になり、また、所与のポリペプチドがライブラリー宿主細胞において適正に発現されていることを、例えば、細胞をスクリーニングにおいて使用する前に、検証することが可能になり得る。有用なエピトープタグとしては、例えば、ポリヒスチジン(His)タグ、パラミクソウイルスのPタンパク質およびVタンパク質由来のV5エピトープタグ、赤血球凝集素(HA)タグ、mycタグ、およびその他が挙げられる。一部の実施形態では、目的のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを、公知の抗原エピトープ(例えば、オボアルブミンなどのモデル抗原のMHCクラスI制限T細胞エピトープおよび/またはMHCクラスII制限T細胞エピトープ)であるタグをコードする配列と融合し、これを、目的のポリペプチドが発現されていること、および、抗原提示アッセイにおいてポリペプチド-タグ融合タンパク質が処理され、提示されることを検証するために使用することができる。一部の実施形態では、タグは、マウスT細胞(例えば、マウスT細胞株)のT細胞エピトープを含む。一部の実施形態では、目的のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを、精製を容易にするタグおよび公知の抗原エピトープであるタグに連結する。有用なレポータータンパク質としては、天然に存在する蛍光タンパク質およびそれらの誘導体、例えば、緑色蛍光タンパク質(Aequorea Victoria)およびNeon Green(Brachyostoma lanceolatum)が挙げられる。合成的に導き出した蛍光および発色性タンパク質のパネルも商業的な供給源から入手可能である。

10

【0175】

20

目的のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを、ライブラリー宿主細胞への導入のために発現ベクターにクローニングする。Gateway(登録商標)クローニングシステム(Invitrogen)などの、ポリヌクレオチドのクローニングおよび操作を容易にする種々のベクター系が入手可能である。当業者には公知の通り、発現ベクターは、ライブラリー宿主細胞においてポリヌクレオチドによってコードされる目的のポリペプチドの産生を駆動するエレメント(例えば、プロモーターおよび他の制御エレメント)を含む。一部の実施形態では、ポリペプチド発現を、誘導性エレメント(例えば、ほんの数例を挙げると、誘導性プロモーター、例えば、IPTG誘導性プロモーターもしくはアラビノース誘導性プロモーター、またはIPTG誘導性ファージT7 RNAポリメラーゼ系、ラクトース(lac)プロモーター、トリプトファン(trp)プロモーター、tacプロモーター、trcプロモーター、ファージラムダプロモーター、アルカリホスファターゼ(phoA)プロモーター; Cantrell, Meth. in Mol. Biol., 235巻: 257~276頁, Humana Press, CasaliおよびPreston編を参照されたい)によってコントロールする。一部の実施形態では、ポリペプチドを、細胞質ポリペプチドとして発現させる。一部の実施形態では、ポリペプチド発現のために使用されるベクターは、ライブラリー宿主細胞におけるコピー数が大きいベクターである。一部の実施形態では、発現のために使用されるベクターのコピー数は、細胞当たり25コピーよりも多く、50コピーよりも多く、75コピーよりも多く、100コピーよりも多く、150コピーよりも多く、200コピーよりも多く、または250コピーよりも多くである。一部の実施形態では、発現のために使用されるベクターは、ColE1複製開始点を有する。細菌におけるポリペプチド発現のために有用なベクターとしては、pETベクター(Novagen)、Gateway(登録商標)pDESTベクター(Invitrogen)、pGEXベクター(Amersham Biosciences)、pPROベクター(BD Biosciences)、pBADベクター(Invitrogen)、pLEXベクター(Invitrogen)、pMAL(商標)ベクター(New England Biolabs)、pGEMEXベクター(Promega)、およびpQEベクター(Qiagen)が挙げられる。ファージライブラリーを作製するためのベクター系は公知であり、それらとして、Novagen T7 Select(登録商標)ベクター、およびNew England Biolabs Ph. D.(商標)Peptide Display Cloning Systemが挙げられる。

30

40

50

【0176】

一部の実施形態では、ライブラリー宿主細胞は、目的のポリペプチドを、総細胞タンパク質の少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、または70%まで発現する（選択される発現系に応じて、構成的に、または誘導された場合に、のいずれかで）。一部の実施形態では、ライブラリーメンバー（例えば、細胞、ウイルス粒子、リボソーム、ビーズ）の中または上で利用可能なポリペプチドのレベルは、十分な数量のライブラリーメンバーに曝露した抗原提示細胞により、MHC分子上に、ポリペプチドエピトープが、精製されたペプチドでパルスした抗原提示細胞によって提示される密度と同等の密度で提示されるようなレベルである。

【0177】

ライブラリーの効率的な大規模作製のための方法が利用可能である。例えば、部位特異的リコンビナーゼまたはレアカッティング（rare-cutting）制限酵素を使用して、発現ベクター間のポリヌクレオチドを妥当な配向および読み枠に移行させることができる（Walhoutら、Meth. Enzymol.、328巻：575～592頁、2000年；Marsischkyら、Genome Res.、14巻：2020～202頁、2004年；Blommelら、Protein Expr. Purif.、47巻：562～570頁、2006年）。

【0178】

リボソームライブラリーを作製するために、発現されたポリペプチド（例えば、精製されたまたは部分的に精製されたポリペプチド）を、例えば、Wassefら、米国特許第4,863,874号；Wheatleyら、米国特許第4,921,757号；Huangら、米国特許第4,925,661号；またはMartinら、米国特許第5,225,212号に記載されている通り、リボソーム膜中に閉じ込めることができる。

【0179】

ライブラリーは、全長ポリペプチドおよび／またはポリペプチドの一部を含むように設計することができる。全長ポリペプチドの発現により、ヒト抗原提示細胞による提示に利用可能なエピトープが最大になり、それにより、抗原が同定される可能性が増大する。しかし、一部の実施形態では、効率的な発現を実現するために、ポリペプチドの一部または他の点で変更されたポリペプチドを発現させることが有用である。例えば、一部の実施形態では、伸長した疎水性領域、シグナルペプチド、膜貫通ドメイン、または細胞毒性を引き起こすドメインを有する大きな（例えば、1,000アミノ酸よりも大きな）ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを修飾して（例えば、C末端短縮、N末端短縮、または内部の欠失）、細胞傷害性を低減し、ライブラリー細胞での効率的な発現を可能にし、それにより今度はコードされるポリペプチドのヒト細胞上での提示を容易にする。点突然変異またはコドン最適化などの他の型の修飾も、発現を増強するために使用することができる。

【0180】

ライブラリーに含まれるポリペプチドの数は、変動させることができる。例えば、一部の実施形態では、標的細胞（例えば、腫瘍細胞）においてORFの少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%、またはそれよりも多くからポリペプチドが発現されるようにライブラリーを設計することができる。一部の実施形態では、ライブラリーは、少なくとも10種、15種、20種、25種、30種、40種、50種、75種、100種、150種、200種、250種、300種、350種、400種、450種、500種、550種、600種、650種、700種、750種、800種、850種、900種、950種、1000種、2500種、5000種、10,000種、またはそれよりも多くの異なる目的のポリペプチドを発現し、そのそれぞれが、単一の全長ポリヌクレオチドまたはその一部分によってコードされるポリペプチドであり得る。

【0181】

一部の実施形態では、アッセイは、例えば、体液性免疫応答および細胞媒介性免疫応答

10

20

30

40

50

のどちらの標的にもなり得る抗原を同定するために、分泌型ポリペプチド、細胞表面で発現されたポリペプチド、または病毒性決定因子である抗原を同定することに焦点を当てたものであり得る。

【0182】

ライブラリーは、目的のポリペプチドに加えて、目的のポリペプチドのMHC提示を容易に精製、分析、または評価することを可能にするタグまたはレポータータンパク質を含み得る。一部の実施形態では、ライブラリーによって発現されるポリペプチドは、ニワトリオボアルブミン(OVA)などのモデル抗原由来のMHCクラスI制限T細胞エпитープおよびMHCクラスII制限T細胞エпитープの両方を含むC末端タグを含む。ライブラリーによるタンパク質発現およびMHC提示をこれらのエпитープを使用して検証する。一部の実施形態では、エпитープは、それぞれ、GenBank(登録商標)において受託番号NP_990483の下で見いだされるアミノ酸配列内の位置に対応するOVA_{247~265}およびOVA_{258~265}である。連結したORFの発現および提示を、これらのエпитープを特異的に認識するT細胞ハイブリドーマ(例えば、H2-K^b制限型であるB3Z Tハイブリドーマ細胞、およびH2-A^k制限型であるKZO Tハイブリドーマ細胞)を使用した抗原提示アッセイを用いて検証することができる。

10

【0183】

ライブラリーメンバー(例えば、細菌細胞)のセットは、アレイ上(例えば、96ウェルプレートなどの固体支持体上)に提供し、各場所のメンバーが異なる目的のポリペプチド、または目的のポリペプチドの異なるセットを発現するように分離することができる。

20

【0184】

T細胞抗原を同定するためにライブラリーメンバーを使用する方法は、下で詳述されている。これらの方法に加えて、ライブラリーメンバーには、B細胞抗原を同定するためのアッセイにおける有用性もある。例えば、対象において存在する抗体が目的のポリペプチドと反応するかどうかを決定するために、目的のポリペプチドを含むライブラリーメンバーから調製された溶解物を使用して、対象(例えば、目的の感染因子に曝露された対象、がんを有する対象、および/または対照の対象)由来の抗体を含む試料(例えば、血清試料)をスクリーニングすることができる。抗体反応性を評価するために適した方法は公知であり、それらとして、例えば、ELISAアッセイが挙げられる。

【0185】

目的のポリペプチド

一部の実施形態では、本明細書に記載の方法および組成物を使用して、目的のポリペプチドに対する免疫応答を同定および/または検出することができる。一部の実施形態では、目的のポリペプチドは、標的腫瘍細胞由来のORFによってコードされ、ライブラリーのメンバーは、標的腫瘍細胞由来のORFを含む(例えば、内部で発現するまたは保有する)。一部のそのような実施形態では、ライブラリーを本明細書に記載の方法において使用して、1つまたは複数のORFによってコードされる1つまたは複数の目的のポリペプチドに対する免疫応答を評価することができる。一部の実施形態では、本開示の方法により、1つまたは複数の目的のポリペプチドが刺激性抗原(例えば、免疫応答、例えば、T細胞応答、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および/または分泌を刺激するもの)として同定される。一部の実施形態では、本開示の方法により、免疫応答(例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および/または分泌)に対する影響が最小であるまたは影響を及ぼさない1つまたは複数の目的のポリペプチドが抗原または潜在的な抗原として同定される。一部の実施形態では、本開示の方法により、1つまたは複数の目的のポリペプチドが阻害性および/または抑制性抗原(例えば、免疫応答、例えば、T細胞応答、例えば、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および/または分泌を阻害する、抑制する、下方制御する、損なう、かつ/または妨げる)として同定される。一部の実施形態では、本開示の方法により、1つまたは複数の目的のポリペプチドが腫瘍抗原または潜在的な腫瘍抗原、例えば、腫瘍特異的抗原(TSA、もしくは新抗原)、腫瘍関連抗原(TAA)、または、がん/精巣抗原(CTA)として同定される。

30

40

50

【0186】

一部の実施形態では、目的のポリペプチドは、推定上の腫瘍抗原であり、本明細書に記載の方法および組成物を使用して、1つまたは複数の推定上の腫瘍抗原に対する免疫応答を同定および／または検出することができる。例えば、ライブラリーのメンバーは、推定上の腫瘍抗原（例えば、以前に腫瘍抗原として同定された（例えば、第3者によって）ポリペプチド、例えば、本開示の方法以外の方法を使用して腫瘍抗原として同定されたポリペプチド）を含む（例えば、内部で発現するまたは保有する）。一部の実施形態では、推定上の腫瘍抗原は、本明細書に記載の腫瘍抗原である。一部のそのような実施形態では、そのようなライブラリーを使用して、そのような推定上の腫瘍抗原が免疫応答を媒介するかどうか、および／またはその程度を評価することができる。一部の実施形態では、本開示の方法により、1つまたは複数の推定上の腫瘍抗原が刺激性抗原として同定される。一部の実施形態では、本開示の方法により、1つまたは複数の推定上の腫瘍抗原が免疫応答に対する影響が最小であるまたは影響を及ぼさない抗原として同定される。一部の実施形態では、本開示の方法により、1つまたは複数の推定上の腫瘍抗原が阻害性および／または抑制性抗原として同定される。

10

【0187】

一部の実施形態では、目的のポリペプチドは、予め選択された腫瘍抗原であり、本明細書に記載の方法および組成物を使用して、1つまたは複数の予め選択された腫瘍抗原に対する免疫応答を同定および／または検出することができる。例えば、一部の実施形態では、ライブラリーのメンバーは、本開示の方法を使用して、かつ／または本開示の方法以外の方法を使用して腫瘍抗原として同定された1つまたは複数のポリペプチドを含む（例えば、内部で発現するまたは保有する）。一部のそのような実施形態では、本明細書に記載の1つまたは複数の応答プロファイルを得るために、そのようなライブラリーを使用して、そのような腫瘍抗原が、1または複数の対象（例えば、がんを有する対象および／または対照の対象）由来の免疫細胞による免疫応答を媒介するかどうか、ならびに／またはその程度を評価することができる。一部の実施形態では、本開示の方法により、1つまたは複数の予め選択された腫瘍抗原が、1または複数の対象にとっての刺激性抗原として同定される。一部の実施形態では、本開示の方法により、1つまたは複数の予め選択された腫瘍抗原が、1または複数の対象にとっての免疫応答に対する影響が最小であるまたは影響を及ぼさない抗原として同定される。一部の実施形態では、本開示の方法により、1つまたは複数の予め選択された腫瘍抗原が、1または複数の対象にとっての阻害性および／または抑制性抗原として同定される。

20

30

【0188】

一部の実施形態では、目的のポリペプチドは、公知の腫瘍抗原であり、本明細書に記載の方法および組成物を使用して、1つまたは複数の公知の腫瘍抗原に対する免疫応答を同定および／または検出することができる。例えば、一部の実施形態では、ライブラリーのメンバーは、本開示の方法を使用して、かつ／または本開示の方法以外の方法を使用して腫瘍抗原として同定された1つまたは複数のポリペプチドを含む（例えば、内部で発現するまたは保有する）。一部のそのような実施形態では、本明細書に記載の1つまたは複数の応答プロファイルを得るために、そのようなライブラリーを使用して、そのような腫瘍抗原が、1または複数の対象（例えば、がんを有する対象および／または対照の対象）由来の免疫細胞による免疫応答を媒介するかどうか、および／またはその程度を評価することができる。一部の実施形態では、本開示の方法により、1つまたは複数の公知の腫瘍抗原が1または複数の対象にとっての刺激性抗原として同定される。一部の実施形態では、本開示の方法により、1つまたは複数の公知の腫瘍抗原が1または複数の対象にとっての免疫応答に対する影響が最小であるまたは影響を及ぼさない抗原として同定される。一部の実施形態では、本開示の方法により、1つまたは複数の公知の腫瘍抗原が1または複数の対象にとっての阻害性および／または抑制性抗原として同定される。

40

【0189】

一部の実施形態では、目的のポリペプチドは、潜在的な腫瘍抗原であり、本明細書に記

50

載の方法および組成物を使用して、1つまたは複数の潜在的な腫瘍抗原に対する免疫応答を同定および／または検出することができる。例えば、一部の実施形態では、ライブラリーのメンバーは、本開示の方法を使用し、かつ／または本開示の方法以外の方法を使用して、目的のものであること、例えば、腫瘍に関連する突然変異をコードすることが同定された1つまたは複数のポリペプチドを含む（例えば、内部で発現するまたは保有する）。一部のそのような実施形態では、本明細書に記載の1つまたは複数の応答プロファイルを得るために、そのようなライブラリーを使用して、そのようなポリペプチドのいずれが1または複数の対象（例えば、がんを有する対象および／または対照の対象）由来の免疫細胞による免疫応答を媒介するか、および／またはその程度を評価することができる。一部の実施形態では、本開示の方法により、1つまたは複数のポリペプチドが1または複数の対象にとっての刺激性抗原として同定される。一部の実施形態では、本開示の方法により、1つまたは複数のポリペプチドが1または複数の対象にとっての免疫応答に対する影響が最小であるまたは影響を及ぼさない抗原として同定される。一部の実施形態では、本開示の方法により、1つまたは複数のポリペプチドが1または複数の対象にとっての阻害性および／または抑制性抗原として同定される。

10

【0190】

腫瘍抗原

本明細書に記載の方法およびシステムにおいて使用される目的のポリペプチドは、腫瘍抗原および潜在的な腫瘍抗原、例えば、腫瘍特異的抗原（TSA、または新抗原）、腫瘍関連抗原（TAA）、および／または、がん／精巢抗原（CTA）を含む。例示的な腫瘍抗原としては、例えば、MART-1/MelanA（MART-1またはMLANA）、gp100（Pmel17またはSILV）、チロシナーゼ、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3（HIP8としても公知）、BAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15、カルシトニン、カルレチニン、癌胎児性抗原（CEA）、クロモグラニン、サイトケラチン、デスミン、上皮の膜タンパク質（EMA）、第VII因子、グリア線維酸性タンパク質（GFAP）、肉眼的嚢胞性疾患体液タンパク質（Gross cystic disease fluid protein）（GCDFP-15）、HMB-45、ヒト絨毛膜ゴナドトロピン（hCG）、インヒビン、リンパ球マーカー、MART-1（メラニン）、MyoD1、筋肉特異的アクチン（MSA）、ニューロフィラメント、神経特異的エノラーゼ（NSE）、胎盤アルカリホスファターゼ（PLAP）、前立腺特異的抗原、PTPRC（CD45）、S100タンパク質、平滑筋アクチン（SMA）、シナプトフィジン、サイログロブリン、甲状腺転写因子-1、腫瘍M2-PK、ビメンチン、p53、Ras、HER-2/neu、BCR-ABL、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、エプスタイン・バーウイルス抗原（例えば、EBNA1）、ヒトパピローマウイルス（HPV）抗原E6またはE7（HPV__E6またはHPV__E7）、TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、RAGE、NY-ESO-1（CTAG1Bとしても公知）、erbB、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72、CA19-9、CA72-4、CAM17.1、NuMa、K-ras、ベータカテニン、CDK4、Mum-1、p15、p16、43-9F、5T4、791Tgp72、アルファフェトプロテイン（AFP）、ベータ-HCG、BCA225、BTAA、CA125、CA15-3\CA27.29\BCAA、CA195、CA242、CA-50、CAM43、CD68\p1、CO-029、FGF-5、G250、Ga733\EpCAM、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB/70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90\Mac-2結合性タンパク質\シクロフィリンC関連タンパク質、TAA16、TAG72、TLP、MUC16、IL13Rα2、FRα、VEGFR2、Lewis Y、FAP、EphA2、CEACAM5、EGFR、CA6、CA9、GPNMB、EGP1、FOLR1、内皮受容体、STEAP1、SLC44A4、Nectin-4、AGS-16、グアニリルシクラーゼ（guanylyl cyclase）C、MUC-1、

20

30

40

50

CFC1B、インテグリンアルファ3鎖(a3b1、ラミニン受容体鎖)、TPS、CD19、CD20、CD22、CD30、CD31、CD72、CD180、CD171(L1CAM)、CD123、CD133、CD138、CD37、CD70、CD79a、CD79b、CD56、CD74、CD166、CD71、CD34、CD99、CD117、CD80、CD28、CD13、CD15、CD25、CD10、CLL-1/CLEC12A、ROR1、グリピカン3(GPC3)、メソテリン、CD33/IL3Ra、c-Met、PSCA、PSMA、糖脂質F77、EGFRvIII、BCMA、GD-2、PSAP、プロステイン(P501Sとしても公知)、PSMA、サバイビン(BIRC5としても公知)、およびMAGE-A3、MAGEA2、MAGEA4、MAGEA6、MAGEA9、MAGEA10、MAGEA12、BIRC5、CDH3、CEACAM3、CGB__アイソフォーム2、ELK4、ERBB2、HPSE1、HPSE2、KRAS__アイソフォーム1、KRAS__アイソフォーム2、MUC1、SMA D4、TERT. 2、TERT. 3、TGFB2、EGAG9__アイソフォーム1、TP53、CGB__アイソフォーム1、IMPDH2、LCK、アンジオポエチン-1(Ang1)(ANGPT1としても公知)、XIAP(BIRC4としても公知)、ガレクチン-3(LGALS3としても公知)、VEGF-A(VEGFとしても公知)、ATP6S1(ATP6AP1としても公知)、MAGE-A1、cIAP-1(BIRC2としても公知)、マクロファージ遊走阻止因子(MIF)、ガレクチン-9(LGALS9としても公知)、プログラニュリンPGRN(グラニュリンとしても公知)、OGFR、MLIAP(BIRC7としても公知)、TBX4(ICPPS、SPSまたはT-ボックス4としても公知)、分泌型白血球タンパク質阻害物質(secretory leukocyte protein inhibitor)(Slpi)(抗ロイコプロテイナーゼ(antileukoprotease)としても公知)、Ang2(ANGPT2としても公知)、ガレクチン-1(LGALS1としても公知)、TRP-2(DCTとしても公知)、hTERT(テロメラーゼ逆転写酵素)チロシナーゼ関連タンパク質1(TRP-1、TYRP1)、NOR-90/UBF-2(UBTFとしても公知)、LGMN、SPA17、PRTN3、TRRAP__1、TRRAP__2、TRRAP__3、TRRAP__4、MAGEC2、PRAME、SOX10、RAC1、HRAS、GAGE4、AR、CYP1B1、MMP8、TYR、PDGFRB、KLK3、PAX3、PAX5、ST3GAL5、PLAC1、RhoC、MYCN、REG3A、CSAG2、CTAG2-1a、CTAG2-1b、PAGE4、BRAF、GRM3、ERBB4、KIT、MAPK1、MFI2、SART3、ST8SIA1、WDR46、AKAP-4、RGS5、FOSL1、PRM2、ACRBP、CTCFL、CSPG4、CNCB1、MSLN、WT1、SSX2、KDR、ANKRD30A、MAGED1、MAP3K9、XAGE1B、PREX2、CD276、TEK、AIM1、ALK、FOLH1、GRIN2A MAP3K5および任意の前述の腫瘍抗原の1つまたは複数のアイソフォームが挙げられる。例示的な腫瘍抗原を付随的な配列の一覧に提示する。

【0191】

腫瘍特異的抗原(TSA、または新抗原)は、正常な宿主ゲノムにおいてはコードされない腫瘍抗原である(例えば、Yarchoanら、Nat. Rev. Cancer.、2017年2月24日、doi:10.1038/nrc.2016.154;Gubinら、J. Clin. Invest.、125巻:3413~3421頁(2015年)を参照されたい)。一部の実施形態では、TSAは、体細胞突然変異および/または他の遺伝学的変更から生じる。一部の実施形態では、TSAは、ミスセンスまたはインフレーム突然変異から生じる。一部の実施形態では、TSAは、フレームシフト突然変異または終止コドン消失(loss-of-stop-codon)突然変異から生じる。一部の実施形態では、TSAは、挿入または欠失突然変異から生じる。一部の実施形態では、TSAは、重複または反復拡大突然変異から生じる。一部の実施形態では、TSAは、スプライスバリエントまたは不適切なスプライシングから生じる。一部の実施形態では、TSAは、遺伝子融合から生じる。一部の実施形態では、TSAは、転座から生じる。一部の実施形態では、TSAは、腫瘍形成ウイ

ルスタンパク質を含む。例えば、メルケル細胞ポリオーマウイルス（MCPyV）に関連するメルケル細胞癌（MCC）ならびにヒトパピローマウイルス（HPV）に関連する子宮頸部、中咽頭および他の部位のがんと同様に、TSAは、ウイルスオープンリーディングフレームによってコードされるタンパク質を含む。本開示の目的に関して、「突然変異」および「突然変異（複数可）」という用語は、対象のがんまたは腫瘍細胞のゲノムではコードされるが、同じ対象の正常なまたは非がん性細胞ではコードされない抗原に生じ得る全ての突然変異および遺伝学的変更を包含する。一部の実施形態では、TSAは、対象に特異的（個人的）である。一部の実施形態では、TSAは、1よりも多くの対象、例えば、がん罹患している対象の1%未満、1~3%未満、1~5%未満、1~10%未満、またはそれよりも多くにより共有される。一部の実施形態では、1よりも多くの対象により共有されるTSAは、公知のものであり得るまたは予め選択され得る。

10

【0192】

一部の実施形態では、TSAは、ウイルス由来のオープンリーディングフレームによってコードされる。例えば、ライブラリーを、以下のウイルスのうちの1つからポリペプチドが発現されるように設計することができる：免疫不全ウイルス（例えば、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、例えば、HIV-1、HIV-2）、肝炎ウイルス（例えば、B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）、A型肝炎ウイルス、非A型肝炎ウイルスおよび非B型肝炎ウイルス）、ヘルペスウイルス（例えば、単純ヘルペスウイルスI型（HSV-1）、HSV-2、水痘帯状疱疹ウイルス、エプスタイン・バーウイルス、ヒトサイトメガロウイルス、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）、HHV-7、HHV-8）、ポックスウイルス（例えば、痘瘡、ワクシニア、サル痘、伝染性軟属腫ウイルス）、インフルエンザウイルス、ヒトパピローマウイルス、アデノウイルス、ライノウイルス、コロナウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、狂犬病ウイルス、コクサッキーウイルス、ヒトT細胞白血病ウイルス（I型、II型およびIII型）、パラインフルエンザウイルス、パラミクソウイルス、ポリオウイルス、ロタウイルス、ライノウイルス、風疹ウイルス、麻疹ウイルス、流行性耳下腺炎ウイルス、アデノウイルス、黄熱ウイルス、ノーウォークウイルス、西ナイルウイルス、デングウイルス、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス（SARS-CoV）、ブニヤウイルス、エボラウイルス、マールブルグウイルス、東部ウマ脳炎ウイルス、ベネズエラウマ脳炎ウイルス、日本脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルス、フニンウイルス、ラッサウイルス、およびリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス。他のウイルスのライブラリーも作製し、本明細書に記載の方法に従って使用することができる。

20

30

【0193】

腫瘍特異的抗原は、当技術分野で公知であり、そのいずれも、本明細書に記載の方法において使用することができる。一部の実施形態では、潜在的なまたは推定上の新抗原であるポリペプチドをコードする遺伝子配列を、がんを有する対象由来の腫瘍組織および健康な組織のゲノムおよび／またはエキソームを次世代シーケンシング技術を使用してシーケンシングすることによって決定する。一部の実施形態では、突然変異の発生頻度および潜在的なまたは推定上の新抗原をコードする能力に基づいて選択される遺伝子を、次世代シーケンシング技術を使用してシーケンシングする。次世代シーケンシングは、ゲノムシーケンシング、ゲノムリシーケンシング、トランスクリプトームプロファイリング（RNA-Seq）、DNA-タンパク質相互作用（ChIP-シーケンシング）、およびエピゲノム特徴付けに当てはまる（de Magalhaesら（2010年）Ageing Research Reviews、9巻（3号）：315~323頁；Hall N（2007年）J. Exp. Biol. 209巻（Pt 9）：1518~1525頁；Church（2006年）Sci. Am.、294巻（1号）：46~54頁；ten Boschら（2008年）Journal of Molecular Diagnostics、10巻（6号）：484~492頁；Tucker Tら（2009年）The American Journal of Human Genetics、85巻（2号）：142~154頁）。次世代シーケンシングを使用して、個々の腫瘍におけるコーディング突然変異、例えば、単一のアミノ酸の変化（例えば、ミスセンス突然変異、インフレーム突然変異）またはフレームシフト挿入、欠失、遺伝子融合、終

40

50

止コドンのリードスルー突然変異、重複もしくは反復拡大突然変異、およびスプライスバリエーションもしくは不適切にスプライスされたイントロンの翻訳、および転座（例えば、「neoORF」）によって生じる新規のアミノ酸のひと続きなどの、別個の突然変異の存在を急速に明らかにすることができる。

【0194】

潜在的なまたは推定上の新抗原を同定するための別の方法は、直接タンパク質シーケンシングである。タンデム質量分析（MS/MS）を含む多次元MS技法（MS_n）を使用した酵素的消化物のタンパク質シーケンシングを使用して新抗原を同定することもできる。そのようなプロテオミクス手法を迅速な、高度に自動化された分析のために使用することができる（例えば、Gevaertら、Electrophoresis、21巻：1145～1154頁（2000年）を参照されたい）。発現された潜在的なまたは推定上の新抗原を同定するために、未知のタンパク質の新規シーケンシングのためのハイスループットな方法を使用して対象の腫瘍のプロテオームを分析することもできる。例えば、メタショットガンタンパク質シーケンシングを使用して、発現された潜在的なまたは推定上の新抗原を同定することができる（例えば、Guthalsら（2012年）Molecular and Cellular Proteomics、11巻（10号）：1084～96頁を参照されたい）。

【0195】

新抗原特異的T細胞応答を同定するために、MHC多量体を使用して潜在的なまたは推定上の新抗原を同定することもできる。例えば、患者試料における新抗原特異的T細胞応答のハイスループットな分析を、MHC四量体に基づくスクリーニング技法を使用して実施することができる（例えば、Hombrinkら（2011年）PLoS One；6巻（8号）：e22523頁；Hadrupら（2009年）Nature Methods、6巻（7号）：520～26頁；van Rooijら（2013年）Journal of Clinical Oncology、31巻：1～4頁；およびHemskerkerら（2013年）EMBO Journal、32巻（2号）：194～203頁を参照されたい）。

【0196】

一部の実施形態では、これらの方法のうちの1つを使用して同定された1つまたは複数の公知のまたは予め選択された腫瘍特異的抗原、または1つまたは複数の潜在的なまたは推定上の腫瘍特異的抗原を本明細書に記載のライブラリーに含めることができる。

【0197】

腫瘍関連抗原（TAA）は、正常なゲノムにおいてコードされるタンパク質を含む（例えば、Wardら、Adv. Immunol.、130巻：25～74頁（2016年）を参照されたい）。一部の実施形態では、TAAは、正常分化抗原または異常に発現された正常なタンパク質のいずれかである。ウィルムス腫瘍1（WT1）（Ohminamiら、Blood、95巻：286～293頁（2000年））またはHer2/neu（Kawashimaら、Cancer Res.、59巻：431～435頁（1999年））などの、成長／生存促進機能を保有する過剰発現された正常なタンパク質は、腫瘍形成プロセスに直接関与するTAAである。タンパク質のリン酸化などの翻訳後修飾によってもTAAの形成が導かれる可能性がある（Doyl e、J. Biol. Chem.、281巻：32676～32683頁（2006年）；Cobbold、Sci. Transl. Med.、5巻：203ra125（2013年））。TAAは、一般に、1よりも多くの対象、例えば、がん罹患している対象の1%未満、1～3%未満、1～5%未満、1～10%未満、1～20%未満、またはそれよりも多くによって共有される。一部の実施形態では、TAAは、公知のまたは予め選択された腫瘍抗原である。一部の実施形態では、個々の対象に関して、TAAは、潜在的なまたは推定上の腫瘍抗原である。がん／精巣抗原（CTA）は、種々の腫瘍型によって、および生殖組織（例えば、精巣、胎児卵巣および栄養膜）によって発現されるが、成体では他の正常組織における発現は限られている、または検出可能な発現はなく、一般に、正常な生殖細胞には存在せず、これは、これらの組織がMHCクラスI分子を発現しないからである（例えば、Coulieら、Nat. Rev. Cancer、14巻：135～146頁（2014年）；Simpsonら、Nat. Rev. Cancer、5巻：615～625頁（2005年）；Scanlanら、Immunol. Rev.、188巻：2

2～32頁（2002年）を参照されたい）。

ライブラリースクリーニング

【0198】

抗原の提示のためのヒト細胞

本発明は、とりわけ、ヒト免疫細胞によって認識される腫瘍抗原を同定するための組成物および方法を提供する。ヒト抗原提示細胞は、ヒトリンパ球上の抗原受容体および他の免疫活性化分子のリガンドを発現する。MHCペプチド結合特異性および抗原プロセッシング酵素の種間での差異を考慮すると、ヒト細胞によってプロセッシングされ、提示される抗原は、非ヒト系において同定された抗原よりも *in vivo* においてヒト抗原と生理的に関連する可能性が高い。したがって、これらの抗原を同定する方法では、候補腫瘍抗原ポリペプチドを提示させるためにヒト細胞を使用する。ライブラリーメンバーを内部に取り込まれ、ライブラリーメンバーによって発現されるポリペプチドをMHC分子上に提示する任意のヒト細胞を、本開示に従って抗原提示細胞として使用することができる。一部の実施形態では、抗原の提示のために使用されるヒト細胞は、初代ヒト細胞である。細胞は、ヒトの末梢血単核細胞（PBMC）を含み得る。一部の実施形態では、抗原提示アッセイにおいて使用する前に末梢血液細胞をサブセット（例えば、樹状細胞、マクロファージ、単球、B細胞、またはこれらの組合せを含むサブセット）に分離する。一部の実施形態では、MHCクラスIIを発現する細胞のサブセットを末梢血から選択する。一実施例では、樹状細胞を含む細胞集団を末梢血から単離する。一部の実施形態では、樹状細胞のサブセットを単離する（例えば、形質細胞様、骨髄性、またはそのサブセット）。ヒト樹状細胞マーカーとしては、CD1c、CD1a、CD303、CD304、CD141、およびCD209が挙げられる。細胞は、これらのマーカーの1つまたは複数の発現に基づいて選択することができる（例えば、CD303、CD1c、およびCD141を発現する細胞）。

【0199】

樹状細胞は、市販のキット（例えば、Miltenyi Biotec Inc.）を使用し、末梢血からの正の選択によって単離することができる。一部の実施形態では、樹状細胞を、アッセイにおいて使用する前に *ex vivo* で増大させる。樹状細胞は、*in vitro* における単球前駆体の樹状細胞への分化が促進される条件下で末梢血液細胞を培養することによっても作製することができる。これらの条件は、一般には、細胞をGM-CSFおよびIL-4などのサイトカインの存在下で培養することを含む（例えば、Inabaら、Isolation of dendritic cells、Curr. Protoc. Immunol. May；第3章：第3.7部、2001年を参照されたい）。造血幹細胞および造血前駆細胞（例えば、骨髄または末梢血から取得したもの）の *in vitro* における増大、ならびに、これらの細胞の *in vitro* における樹状細胞への分化の手順は、米国特許第5,199,942号、および米国特許公開第20030077263号に記載されている。簡単に述べると、CD34⁺造血幹細胞および造血前駆細胞を末梢血または骨髄から単離し、*in vitro* において、Flt3-L、IL-1、IL-3、およびc-kitリガンドの1つまたは複数を含む培養条件で増大させる。

【0200】

一部の実施形態では、ヒトMHC分子（例えば、ヒト細胞、またはヒトMHC分子を発現するように工学的に操作された非ヒト細胞）を発現する不死化細胞を抗原提示のために使用する。例えば、ヒトMHC分子をトランスフェクトしたCOS細胞、またはHeLa細胞をアッセイに使用することができる。

【0201】

一部の実施形態では、方法において使用される抗原提示細胞および免疫細胞はどちらも同じ対象に由来するものである（例えば、自己由来T細胞およびAPCを使用する）。これらの実施形態では、アッセイに利用可能な細胞の収率を最大にするために、対象の末梢血由来の細胞のサブセットを逐次的に単離することが有利であり得る。例えば、まず、CD4⁺T細胞サブセットおよびCD8⁺T細胞サブセットを末梢血から単離することがで

きる。次に、樹状細胞（DC）をT細胞枯渇細胞集団から単離する。残りのT細胞枯渇およびDC枯渇細胞を、アッセイへのDCの補充に使用するか、または、単独で抗原提示細胞として使用する。一部の実施形態では、DCをT細胞枯渇およびDC枯渇細胞と共に、1:2、1:3、1:4、または1:5の比率でアッセイに使用する。一部の実施形態では、方法において使用される抗原提示細胞および免疫細胞は、異なる対象に由来するものである（例えば、異種T細胞およびAPCを使用する）。

【0202】

抗原提示細胞は、末梢血以外の供給源から単離することができる。例えば、抗原提示細胞は、スクリーニングアッセイにおいて使用するために、粘膜組織（例えば、鼻、口、気管支組織、気管組織、胃腸管、生殖路（例えば、膣組織）、または関連するリンパ組織）、腹膜腔、リンパ節、脾臓、骨髄、胸腺、肺、肝臓、腎臓、ニューロン組織、内分泌組織、または他の組織から取得することができる。一部の実施形態では、細胞を免疫応答が活発な部位である組織（例えば、潰瘍、びらん、または膿瘍）から取得する。細胞は、外科的に、洗浄によって、または他の手段で取り出した組織から単離することができる。

【0203】

本明細書に記載の方法において有用な抗原提示細胞は、「プロフェッショナル」抗原提示細胞に限定されない。一部の実施形態では、非プロフェッショナル抗原提示細胞を本開示の方法の実施において有効に利用することができる。非プロフェッショナル抗原提示細胞としては、線維芽細胞、上皮細胞、内皮細胞、ニューロン／グリア細胞、プロフェッショナル抗原提示細胞ではないリンパ系または骨髄細胞（例えば、T細胞、好中球）、筋肉細胞、肝細胞、および他の型の細胞が挙げられる。

【0204】

抗原提示細胞を、目的のポリペプチド（および、所望であれば、細胞溶解素ポリペプチド）を発現するライブラリーメンバーと一緒に、抗原提示細胞によりライブラリーメンバーによって発現されるポリペプチドが内部に取り込まれ、プロセッシングされ、MHC分子上に提示される条件下で培養する。一部の実施形態では、ライブラリーメンバーを、抗原提示細胞と一緒に培養する前に死滅させるまたは不活化する。細胞またはウイルスは、任意の適切な作用剤によって不活化することができる（例えば、有機溶媒を用いた固定、照射、凍結）。一部の実施形態では、ライブラリーメンバーは、タグ（例えば、1つまたは複数の公知のT細胞エпитープを含むタグ）またはレポータータンパク質と連結したORFを発現する細胞であり、その発現は培養前に検証されている。

【0205】

一部の実施形態では、抗原提示細胞をライブラリーメンバーと一緒に37℃で30分から5時間の間にわたって（例えば、45分～1.5時間にわたって）インキュベートする。インキュベート後、抗原提示細胞を洗浄して、内部に取り込まれなかったライブラリーメンバーを除去することができる。ある特定の実施形態では、抗原提示細胞は非接着性であり、洗浄には細胞の遠心分離が必要になる。洗浄された抗原提示細胞を、抗原プロセッシングを可能にするために、リンパ球に曝露させる前に37℃でさらなる期間（例えば、30分～2時間）にわたってインキュベートすることができる。一部の実施形態では、抗原提示細胞を、リンパ球に曝露させる前に固定し、死滅させることが望ましい（例えば、細胞を1%パラホルムアルデヒドで処理することによって）。

【0206】

抗原提示細胞およびライブラリーメンバーの数は、ライブラリーメンバーによりMHC分子上への提示に十分な数量の目的のポリペプチドがもたらされる限りは、変動させることができる。一部の実施形態では、抗原提示細胞をアレイにおいて提供し、各セットが異なる目的のポリペプチドを発現するライブラリー細胞のセットと接触させる。ある特定の実施形態では、アレイ内の各場所に抗原提示細胞を $1 \times 10^3 \sim 1 \times 10^6$ 個含め、細胞を、細菌細胞であるライブラリー細胞 $1 \times 10^3 \sim 1 \times 10^8$ 個と接触させる。

【0207】

本明細書に記載の実施形態のいずれかでは、抗原提示細胞を、ライブラリー細胞と一緒に

にインキュベートする前またはライブラリー細胞と一緒にインキュベートした後に、新鮮に単離し、培養物で維持し、かつ／または凍結保管から解凍することができる。

【0208】

ヒトリンパ球

本開示の方法では、ヒトリンパ球を、抗原提示細胞、例えば、上記の通り目的のポリペプチドを発現するライブラリーと一緒にインキュベートした抗原提示細胞に対する抗原特異的反応性について試験する。本開示の方法により、個体から単離されたリンパ球、または当該細胞の後代のプールを使用してヒト抗原を迅速に同定することが可能になる。抗原特異的応答の検出は、個々のT細胞クローンを単離するために労力を要する手順に依拠するものではない。一部の実施形態では、ヒトリンパ球は、初代リンパ球である。一部の実施形態では、ヒトリンパ球は、NK細胞、ガンマデルタT細胞、またはNK細胞である。抗原提示細胞を抗原提示アッセイにおいて使用する前にサブセットに分離することができるのと同じく、特定のマーカーまたは他の特徴を有するリンパ球の集団を使用することができる。一部の実施形態では、Tリンパ球の集団を単離する。一部の実施形態では、CD4⁺T細胞の集団を単離する。一部の実施形態では、CD8⁺T細胞の集団を単離する。CD8⁺T細胞は、MHCクラスI分子との関連で提示されるペプチド抗原を認識する。したがって、一部の実施形態では、CD8⁺T細胞を、目的のポリペプチドに加えて細胞溶解素ポリペプチドを同時発現するライブラリー宿主細胞に曝露させた抗原提示細胞と共に使用する。例えば、特定の表現型を有する細胞をもたらし、他の細胞表面マーカーを発現するT細胞サブセットを単離することもできる。これらとしては、CLA（皮膚ホーミングT細胞に関して）、CD25、CD30、CD69、CD154（活性化T細胞に関して）、CD45RO（メモリーT細胞に関して）、CD294（Th2細胞に関して）、 γ/δ TCR発現細胞、CD3およびCD56（NK細胞に関して）が挙げられる。他のサブセットを選択することもできる。

【0209】

リンパ球は、当技術分野で公知の任意の手段によって単離し、分離することができる（例えば、磁気ビーズ分離、パニング、またはフローサイトメトリーを使用するものなどの、抗体に基づく方法を使用して）。ヒトリンパ球およびそのサブセットを同定し、単離するための試薬は周知であり、市販されている。

【0210】

本明細書に記載の方法における使用のためのリンパ球は、末梢血単核細胞から単離することもでき、ヒトの他の組織から単離することもできる。一部の実施形態では、リンパ球を腫瘍、リンパ節、粘膜組織（例えば、鼻、口、気管支組織、気管組織、胃腸管、生殖路（例えば、陰組織）、または関連するリンパ組織）、腹膜腔、脾臓、胸腺、肺、肝臓、腎臓、ニューロン組織、内分泌組織、腹膜腔、骨髄、または他の組織から取得する。一部の実施形態では、細胞を免疫応答が活発な部位である組織（例えば、潰瘍、びらん、または膿瘍）から取得する。細胞は、外科的に、洗浄によって、または他の手段で取り出した組織から単離することができる。

【0211】

個体から取得したリンパ球は、抗原提示アッセイにおいて使用するまで培養物中で維持することもでき、凍結させることもできる。一部の実施形態では、新鮮に単離したリンパ球を、*in vitro*において、上記の通りライブラリー細胞に曝露させた抗原提示細胞によって刺激することができる。一部の実施形態では、これらのリンパ球は、事前の非抗原特異的増大を必要とせずに、検出可能な刺激を示す。しかし、初代リンパ球では、最初に*in vitro*において非特異的に刺激した時に検出可能な抗原特異的応答も引き出される。したがって、一部の実施形態では、リンパ球を抗原提示アッセイにおいて使用する前に*in vitro*で非抗原特異的に刺激して増殖させる。リンパ球を抗原提示アッセイにおいて使用する前に抗原特異的に刺激することもできる。一部の実施形態では、細胞をライブラリーによって刺激して増殖させる（例えば、ライブラリーを使用する抗原提示アッセイにおいて使用する前に）。細胞を*in vitro*で増大させることにより

、アッセイにおいて使用するための細胞がより多数もたらされる。初代T細胞を、例えば、フィトヘマグルチニンまたはコンカナバリンなどのポリクローナルT細胞マイトジェンに曝露させることによって、増殖を刺激する抗体で処理することによって、または抗体でコーティングされた粒子で処理することによって、刺激して増大させることができる。一部の実施形態では、T細胞を、抗CD2抗体、抗CD3抗体、および抗CD28抗体で処理することによって増大させる。一部の実施形態では、T細胞を、インターロイキン2で処理することによって増大させる。一部の実施形態では、リンパ球を、抗原提示細胞と接触させる前に、凍結保管から解凍し、増大させる（例えば、例えば、非抗原特異的にまたは抗原特異的に、刺激して増殖させる）。一部の実施形態では、リンパ球を、抗原提示細胞と接触させる前に、新鮮に単離し、増大させる（例えば、例えば、非抗原特異的にまたは抗原特異的に、刺激して増殖させる）。

10

【0212】

抗原提示アッセイ

抗原提示アッセイでは、T細胞を上記の方法に従って調製した抗原提示細胞と一緒に、抗原提示細胞上のMHC分子によって提示されるペプチドのT細胞による認識が可能になる条件下で培養する。一部の実施形態では、T細胞を抗原提示細胞と一緒に、37℃で12～48時間（例えば、24時間）インキュベートする。一部の実施形態では、T細胞を抗原提示細胞と一緒に、37℃で3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、または8日間インキュベートする。抗原提示細胞およびT細胞の数は、変動させることができる。一部の実施形態では、所与のアッセイにおけるT細胞の抗原提示細胞に対する比は、1:10、1:5、1:2、1:1、2:1、5:1、10:1、20:1、25:1、30:1、32:1、35:1または40:1である。一部の実施形態では、抗原提示細胞をアレイにおいて提供し（例えば、96ウェルプレート中）、アレイの各場所の細胞は、各セットが異なる目的のポリペプチドを含むライブラリー細胞のセットと接触させたものである。ある特定の実施形態では、アレイ内の各場所に抗原提示細胞 $1 \times 10^3 \sim 1 \times 10^6$ 個を含め、当該細胞をT細胞 $1 \times 10^3 \sim 1 \times 10^6$ 個と接触させる。

20

【0213】

T細胞を抗原提示細胞と一緒にインキュベートした後、培養物を活性化についてアッセイする。リンパ球活性化は、当技術分野で公知の任意の手段、例えば、T細胞増殖、受容体のリン酸化または脱リン酸化、カルシウム流、細胞骨格再構成、サイトカインまたは可溶性メディエーターなどの免疫メディエーターの発現および／または分泌の増大または減少、1つまたは複数の細胞表面マーカーの発現の増大または減少によって検出することができる。一部の実施形態では、培養上清を回収し、活性化に関連する1つまたは複数のポリペプチド、例えば、サイトカイン、可溶性メディエーター、細胞表面マーカー、または他の免疫メディエーターの発現および／または分泌の増大および／または減少についてアッセイする。一部の実施形態では、1つまたは複数のサイトカインは、TRAIL、IFN-γ、IL-12p70、IL-2、TNF-α、MIP1-α、MIP1-β、CXCL9、CXCL10、MCP1、RANTES、IL-1β、IL-4、IL-6、IL-8、IL-9、IL-10、IL-13、IL-15、CXCL11、IL-3、IL-5、IL-17、IL-18、IL-21、IL-22、IL-23A、IL-24、IL-27、IL-31、IL-32、TGF-β、CSF、GM-CSF、TRANCE（RANKLとしても公知）、MIP3-α、およびフラクタルカインから選択される。一部の実施形態では、1つまたは複数の可溶性メディエーターは、グランザイムA、グランザイムB、sFas、sFasL、パーフォリン、およびグラニュライシンから選択される。一部の実施形態では、1つまたは複数の細胞表面マーカーは、CD107a、CD107b、CD25、CD69、CD45RA、CD45RO、CD137（4-1BB）、CD44、CD62L、CD27、CCR7、CD154（CD40L）、KLRG-1、CD71、HLA-DR、CD122（IL-2RB）、CD28、IL7Ra（CD127）、CD38、CD26、CD1

30

40

50

34 (OX-40)、CTLA-4 (CD152)、LAG-3、TIM-3 (CD366)、CD39、PD1 (CD279)、FoxP3、TIGIT、CD160、BTLA、2B4 (CD244)、およびKLRG1から選択される。培養上清中のサイトカイン分泌は、例えば、ELISA、ビーズアレイによって、例えば、Luminex (登録商標) アナライザーを用いて検出することができる。サイトカイン産生も、T細胞から単離されたmRNAのRT-PCRによって、またはT細胞によって放出されたサイトカインのELISPOT分析によってアッセイすることができる。一部の実施形態では、培養物中でのT細胞の増殖を決定する (例えば、 ^3H チミジンの組み入れを検出することによって)。一部の実施形態では、標的細胞溶解を決定する (例えば、 $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ で標識された抗原提示細胞のT細胞依存的溶解を検出することによって)。標的細胞溶解アッセイは、一般にはCD8⁺T細胞を用いて実施される。これらの検出方法に関するプロトコールは公知である。例えば、Current Protocols In Immunology、John E.Coliganら (編)、Wiley and Sons、NewYork、N.Y.、2007年を参照されたい。これらの検出方法では、例えば、非抗原特異的バックグラウンド活性化を調整するため、抗原提示細胞の提示能力を確認するため、およびリンパ球の生存能力を確認するために妥当な対照を使用することが当業者には理解される。

10

【0214】

一部の実施形態では、方法において使用される抗原提示細胞およびリンパ球は、同じ個体由来である。一部の実施形態では、方法において使用される抗原提示細胞およびリンパ球は、異なる個体由来である。

20

【0215】

一部の実施形態では、例えば、応答の検出を増強するため、または弱い最初の応答を増強するために、抗原提示細胞への曝露の1つまたは複数の前のラウンドを受けた同じ個体由来のリンパ球を使用して抗原提示アッセイを繰り返す。一部の実施形態では、例えば、応答の検出を増強するため、または弱い最初の応答を増強するために、ライブラリーへの曝露の1つまたは複数の前のラウンドを受けた同じ個体由来の抗原提示細胞を使用して抗原提示アッセイを繰り返す。一部の実施形態では、例えば、応答の検出を増強するため、または弱い最初の応答を増強するために、抗原提示細胞への曝露の1つまたは複数の前のラウンドを受けた同じ個体由来のリンパ球、およびライブラリーへの曝露の1つまたは複数の前のラウンドを受けた同じ個体由来の抗原提示細胞を使用して抗原提示アッセイを繰り返す。一部の実施形態では、例えば、多数の個体によって認識される抗原を同定する、または個体間で異なる反応性を比較するために、異なる個体由来の抗原提示細胞およびリンパ球を使用して抗原提示アッセイを繰り返す。

30

【0216】

腫瘍抗原を同定する方法

本明細書に記載の方法の1つの利点は、臨床的に意義のあるヒト抗原を同定できることである。がんを有するヒトは、以前の曝露から生じる適応免疫応答の産物である、腫瘍抗原を特異的に認識するリンパ球を有する可能性がある。一部の実施形態では、これらの細胞は、がんを有さない個体由来の細胞よりも高い発生頻度で存在し、かつ／または、これらの細胞は、妥当な抗原性刺激に再曝露すると容易に再活性化される (例えば、細胞は、「メモリー」細胞である)。したがって、がんを有するまたはがんを有していたヒトは、*in vitro*において抗原を同定するための細胞の特に有用なドナーである。個体は、がんから回復した個体であり得る。一部の実施形態では、個体は、最近がんを診断された (例えば、個体は、リンパ球および／または抗原提示細胞を当該個体から単離する前1年未満、3カ月未満、2カ月未満、1カ月未満、または2週間未満のうちに診断された)。一部の実施形態では、個体は、リンパ球および／または抗原提示細胞を単離する3カ月前よりも前、6カ月前よりも前、または1年前よりも前にがんを有すると最初に診断された。

40

【0217】

一部の実施形態では、メンバーが目的のポリペプチドを発現するまたは保有する、細胞

50

のライブラリーと接触させた抗原提示細胞に対してリンパ球をスクリーニングし、リンパ球は、がんと診断されていない個体由来のものである。一部の実施形態では、そのようなリンパ球を使用して、バックグラウンド（すなわち、非抗原特異的な）反応性を決定する。一部の実施形態では、そのようなリンパ球を使用して、非がん個体に存在する、当該リンパ球に反応性の抗原を同定する。

【0218】

多数のドナー（例えば、がんを有する多数の対象）由来の細胞を採取し、本明細書に記載の方法においてアッセイすることができる。一部の実施形態では、所与の腫瘍抗原が集団の広範な部分において反応性であるかどうかを決定するため、または集団の広範な部分で有効である免疫原性組成物を作製するために後で組み合わせることができる多数の腫瘍抗原を同定するために、多数のドナー由来の細胞をアッセイする。

10

【0219】

抗原提示アッセイは、感染性疾患および非感染性疾患のどちらの状況においても有用である。本明細書に記載の方法は、ヒト細胞性免疫の迅速な評価が有益である任意の状況に適用可能である。一部の実施形態では、新生細胞（例えば、腫瘍細胞）によって示差的に発現されるポリペプチドに対する抗原反応性を評価する。新生細胞によって示差的に発現される核酸のセットがサブトラクティブハイブリダイゼーションなどの確立された技法を使用して同定されている。本明細書に記載の方法を使用して、抗腫瘍免疫応答が生じた対象において機能的であった抗原を同定することができる。他の実施形態では、方法を使用して、対象が腫瘍抗原または腫瘍抗原のセットと反応するリンパ球を有するかどうかを評価する。

20

【0220】

一部の実施形態では、抗原提示アッセイを使用して、個体、例えば、自己免疫性状態の素因がある、またはそれに罹患している個体の細胞における自己抗原に対する反応性を調査する。そのような方法を、個体の病態に関する診断または予後インジケータをもたらし、または自己抗原を同定するために使用することができる。これらのアッセイのために、一部の実施形態では、ヒトポリペプチドのアレイを含むライブラリーを調製する。一部の実施形態では、自己抗原に対する交差反応性応答を引き出す疑いがある感染因子由来のポリペプチドを含むライブラリーを調製する。交差反応性自己免疫応答を引き出すと考えられる感染因子由来の抗原の例については、Barzilaiら、Curr Opin Rheumatol.、19巻（6号）：636～43頁、2007年；Ayadaら、Ann N Y Acad Sci.、1108巻：594～602頁、2007年；Drouinら、Mol Immunol.、45巻（1号）：180～9頁、2008年；およびBach、J Autoimmun.、25巻補遺：74～80頁、2005年を参照されたい。

30

【0221】

考察の通り、本開示は、目的のポリペプチドをライブラリー内に含める（例えば、ライブラリー細胞において発現させるまたは粒子もしくはビーズ中もしくは上に保有させる）方法を含む。ライブラリーのメンバーが抗原提示細胞によって内部に取り込まれた後、目的のポリペプチドは抗原提示細胞内でタンパク質分解によりプロセッシングされ、ポリペプチドのペプチド断片が抗原提示細胞において発現されるMHC分子上に提示される。本明細書に記載のアッセイにおいてヒトリンパ球を刺激するポリペプチドの同一性は、刺激を生じさせた抗原提示細胞にもたらされたライブラリー細胞のセットの調査から決定することができる。一部の実施形態では、観察された刺激を生じさせるためにMHC分子が結合するポリペプチド内のエピトープをマッピングすることが有用である。このエピトープ、またはそれが由来するより長いポリペプチド（どちらも本明細書では「抗原」と称される）は、免疫原性組成物のための、または今後の抗原提示アッセイにおける抗原性刺激のための基礎を形成し得る。

40

【0222】

MHC分子が結合するペプチドを同定する方法は公知である。一部の実施形態では、目的のポリペプチドの欠失突然変異体を生成し、これらを、リンパ球を刺激する能力につい

50

て試験することによってエピトープを同定する。抗原提示細胞によってプロセッシングされ、提示された時にリンパ球を刺激する能力を失う欠失では、ペプチドエピトープが失われている。一部の実施形態では、目的のポリペプチドの一部に対応するペプチドを合成し、ペプチドを、リンパ球を刺激する能力について試験すること（例えば、抗原提示細胞をペプチドでパルスする抗原提示アッセイにおいて）によってエピトープを同定する。MHCが結合するペプチドを同定する他の方法は、抗原性ペプチドを含む抗原提示細胞の溶解、細胞溶解物由来のMHC分子のアフィニティー精製、ならびにその後の、MHCからのペプチドの溶出および分析を伴う（Falk, K.ら、Nature、351巻：290頁、1991年、および米国特許第5,989,565号）。

【0223】

他の実施形態では、抗原に応答して増大したクローンT細胞受容体を同定することが有用である。クローンT細胞受容体は、T細胞受容体レパートリーのDNAシーケンシングによって同定される（Howieら、2015年、Sci Trans Med、7巻：301頁）。TCR特異性および機能を同定することにより、TCRを他の細胞型にトランスフェクトし、機能的な研究においてまたは新規の免疫療法のために使用することができる。

他の実施形態では、対象における腫瘍抗原に対して応答性のT細胞を同定し、単離することが有用である。単離されたT細胞を*ex vivo*で増大させ、がん治療または予防法のために対象に投与することができる。

【0224】

対象の免疫応答を同定する方法

本開示は、1または複数の対象（例えば、試験対象、または標的対象）の免疫応答を同定する方法を提供する。一部の実施形態では、1または複数の対象（例えば、試験対象または標的対象）の免疫応答を、a) 腫瘍抗原（例えば、公知の腫瘍抗原、本明細書に記載の腫瘍抗原、または本明細書に記載の方法を使用して同定された腫瘍抗原、潜在的な腫瘍抗原、および／もしくは他の目的のポリペプチド）のパネルを含む本明細書に記載のライブラリーを提供し、b) ライブラリーを対象由来の抗原提示細胞と接触させ、c) 抗原提示細胞を対象由来のリンパ球と接触させ、d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数の抗原提示細胞によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって刺激されるのか、阻害および／または抑制されるのか、活性化されるのか、またはそれに対して非応答性であるのかを決定することによって決定する。一部の実施形態では、ライブラリーは、約1種、約3種、約5種、約10種、約15種、約20種、約25種、約30種、約40種、約50種、約60種、約70種、約80種、約90種、約100種、またはそれよりも多くの腫瘍抗原を含む。

【0225】

一部の実施形態では、試験対象は、(i) がん治療を受けていないがん対象；(ii) がん治療に対して、臨床的に、応答しなかったおよび／または応答していないおよび／または負に応答した、がん対象；または(iii) がんと診断されていない対象である。

【0226】

一部の実施形態では、標的対象は、(i) がん治療に対して臨床的に正に応答するまたは応答したがん対象（「応答性対象」）；(ii) がん治療に対して臨床的に応答しなかったおよび／または応答していないおよび／または負に応答したがん対象（「非応答性対象」）；(iii) がんに対して自然に応答するまたは応答したがん対象（「自然標的対象」）；または(vi) がんと診断されていない対象（「正常な対象」）である。

【0227】

一部の実施形態では、リンパ球の刺激、非刺激、阻害および／もしくは抑制、活性化、ならびに／または非応答性を、本明細書に記載の1つまたは複数の発現または分泌されたサイトカインまたは他の免疫メディエーターのレベルを評価することによって決定する。一部の実施形態では、対照レベルよりも少なくとも20%、40%、60%、80%、100%、120%、140%、160%、180%、200%またはそれよりも大きく高い、1つまたは複数の発現または分泌されたサイトカインのレベルにより、リンパ球の刺

激が示される。一部の実施形態では、対照レベルの平均よりも少なくとも1、2、3、4または5標準偏差大きい、1つまたは複数の発現または分泌されたサイトカインのレベルにより、リンパ球の刺激が示される。一部の実施形態では、対照に対する応答レベル中央値よりも少なくとも1、2、3、4または5中央絶対偏差（MAD）大きい、1つまたは複数の発現または分泌されたサイトカインのレベルにより、リンパ球の刺激が示される。一部の実施形態では、対照は、陰性対照、例えば、Neon Green（NG）を発現するクローンである。一部の実施形態では、対照レベルよりも少なくとも20%、40%、60%、80%、100%、120%、140%、160%、180%、200%またはそれよりも大きく低い、1つまたは複数の発現または分泌されたサイトカインのレベルにより、リンパ球の阻害および／または抑制が示される。一部の実施形態では、対照レベルの平均より少なくとも1、2、3、4または5標準偏差低い、1つまたは複数の発現または分泌されたサイトカインのレベルにより、リンパ球の阻害および／または抑制が示される。一部の実施形態では、対照に対する応答レベル中央値より少なくとも1、2、3、4または5中央絶対偏差（MAD）低い、1つまたは複数の発現または分泌されたサイトカインのレベルにより、リンパ球の阻害および／または抑制が示される。一部の実施形態では、対照は、陰性対照、例えば、Neon Green（NG）を発現するクローンである。一部の実施形態では、対照レベルよりも少なくとも20%、40%、60%、80%、100%、120%、140%、160%、180%、200%またはそれよりも大きく高いまたは低い、1つまたは複数の発現または分泌されたサイトカインのレベルにより、リンパ球活性化が示される。一部の実施形態では、対照レベルの平均より少なくとも1、2、3、4または5標準偏差高いまたは低い、1つまたは複数の発現または分泌されたサイトカインのレベルにより、リンパ球活性化が示される。一部の実施形態では、対照に対する応答レベル中央値よりも少なくとも1、2、3、4または5中央絶対偏差（MAD）高いまたは低い、1つまたは複数の発現または分泌されたサイトカインのレベルにより、リンパ球活性化が示される。一部の実施形態では、対照は、陰性対照、例えば、Neon Green（NG）を発現するクローンである。一部の実施形態では、対照レベルの約20%、15%、10%、5%、またはそれ未満の範囲内である、1つまたは複数の発現または分泌されたサイトカインのレベルにより、リンパ球の非応答性または非刺激が示される。一部の実施形態では、対照レベルの平均より1標準偏差未満または2標準偏差未満高いまたは低い、1つまたは複数の発現または分泌されたサイトカインのレベルにより、リンパ球の非応答性または非刺激が示される。一部の実施形態では、対照に対する応答レベル中央値より1中央絶対偏差（MAD）未満または2中央絶対偏差（MAD）未満高いまたは低い、1つまたは複数の発現または分泌されたサイトカインのレベルにより、リンパ球の非応答性または非刺激が示される。一部の実施形態では、対象応答プロファイルは、異なるサイトカイン（例えば、1種、2種、3種、4種、5種、6種、7種、8種、9種、10種、12種、14種、16種、18種、20種、またはそれよりも多くのサイトカイン）のパネル、ならびに、サイトカインのパネルの各メンバーの産生、発現または分泌を刺激する、刺激しない、阻害および／もしくは抑制する、活性化する、またはそれに対して影響を及ぼさないもしくはそれに対する影響が最小である腫瘍抗原の総数（例えば、ライブラリー由来の異なる腫瘍抗原の全部または一部分の総数）の数量化、同定、および／または表示を含み得る。

【0228】

対象応答プロファイルを得る方法

本開示は、試験対象から対象応答プロファイル（「対象応答プロファイル」）を得るための方法を提供する。

【0229】

一部の実施形態では、試験対象の対象応答プロファイルを、a) 腫瘍抗原（例えば、公知の腫瘍抗原、本明細書に記載の腫瘍抗原、または本明細書に記載の方法を使用して同定された腫瘍抗原、潜在的な腫瘍抗原、および／もしくは他の目的のポリペプチド）のパネルを含む本明細書に記載のライブラリーを提供し、b) ライブラリーを試験対象由来の抗

原提示細胞と接触させ、c) 抗原提示細胞を試験対象由来のリンパ球と接触させ、d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数の抗原提示細胞によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって刺激されるのか、阻害および／または抑制されるのか、活性化されるのか、またはそれに対して非応答性であるのかを決定して、対象応答プロファイルを得ることによって得る。一部の実施形態では、ライブラリーは、約1種、約3種、約5種、約10種、約15種、約20種、約25種、約30種、約40種、約50種、約60種、約70種、約80種、約90種、約100種、約150種、約200種、約250種、約500種、約1000種、またはそれよりも多くの腫瘍抗原を含む。

【0230】

対象応答プロファイルは、リンパ球を刺激する、リンパ球を刺激しない、リンパ球を阻害および／または抑制する、リンパ球を活性化する、またはリンパ球がそれに対して非応答性である、本開示の方法によって同定される腫瘍抗原のパネルの全部または一部分の数量化、同定、および／または表示を含み得る。一部の実施形態では、対象応答プロファイルは、1つまたは複数の免疫メディエーター、例えば、1つまたは複数のサイトカインの発現または分泌のレベルの数量化、同定、および／または表示をさらに含む。

10

【0231】

一部の実施形態では、対象応答プロファイルは、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現または分泌を刺激する、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現または分泌を阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または免疫メディエーターの発現または分泌に影響を及ぼさないもしくは最小の影響を及ぼす、本開示の方法によって同定される腫瘍抗原のパネルの全部または一部分の数量化、同定、および／または表示を含む。一部の実施形態では、対象応答プロファイルは、1つまたは複数の免疫メディエーター、例えば、1つまたは複数のサイトカインの発現または分泌のレベルの数量化、同定、および／または表示をさらに含む。

20

【0232】

標的応答プロファイルを得る方法

一部の実施形態では、対象応答プロファイルを、標的対象、例えばがん治療に対して臨床的に応答するおよび／または応答したがん対象；がん治療に対して臨床的に応答しないおよび／または応答しなかったがん対象；がんに対する自然応答を有する、または有していた対象；またはがんと診断されていない対象由来の対応する応答プロファイル（標的対象の「標的応答プロファイル」）と比較する。

30

【0233】

本開示は、標的対象から標的応答プロファイルを得るための方法を提供する。標的対象の標的応答プロファイルを、a) 対象応答プロファイルを生成するために使用されるのと同じ腫瘍抗原（例えば、公知の腫瘍抗原、本明細書に記載の腫瘍抗原、または本明細書に記載の方法を使用して同定された腫瘍抗原、潜在的な腫瘍抗原、および／もしくは他の目的のポリペプチド）のパネルの全部または一部分を含む本明細書に記載のライブラリーを提供し、b) ライブラリーを標的対象由来の抗原提示細胞と接触させ、c) 抗原提示細胞を標的対象由来のリンパ球と接触させ、d) 1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数の抗原提示細胞によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって刺激されるのか、阻害および／もしくは抑制されるのか、それによって活性化されるのか、またはそれに対して非応答性であるのかを決定して、標的応答プロファイルを得ることによって得る。

40

【0234】

標的応答プロファイルは、標的対象由来の細胞の、対象応答プロファイルに含まれるのと同じ腫瘍抗原のパネルに対する免疫応答の数量化、同定、および／または表示を含む。

【0235】

一部の実施形態では、標的応答プロファイルは、リンパ球を刺激する、リンパ球を刺激しない、リンパ球を阻害および／もしくは抑制する、リンパ球を活性化する、ならびに／またはリンパ球がそれに対して非応答性である腫瘍抗原のパネルの全部または一部分の数

50

量化、同定、および／または表示を含む。一部の実施形態では、対象応答プロファイルは、1つまたは複数の免疫メディエーター、例えば、1つまたは複数のサイトカインの発現または分泌のレベルの数量化、同定、および／または表示をさらに含む。

【0236】

一部の実施形態では、標的応答プロファイルは、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌を刺激する、1つまたは複数の免疫メディエーターの発現または分泌を阻害および／もしくは抑制する、ならびに／または免疫メディエーターの発現および／または分泌に影響を及ぼさないもしくは最小の影響を及ぼす、本開示の方法によって同定される腫瘍抗原のパネルの全部または一部分の数量化、同定、および／または表示を含む。一部の実施形態では、対象応答プロファイルは、1つまたは複数の免疫メディエーター、例えば、1つまたは複数のサイトカインの発現または分泌のレベルの数量化、同定、および／または表示をさらに含む。

10

【0237】

対象応答プロファイルと標的応答プロファイルの比較
リンパ球

一部の実施形態では、対象応答プロファイルにおけるリンパ球を刺激する同定された腫瘍抗原が、標的応答プロファイルにおけるリンパ球を刺激する同定された腫瘍抗原と1以下、2以下、3以下、4以下、5以下、10以下、15以下、20以下、または25以下異なる場合；対象応答プロファイルにおけるリンパ球を刺激しない同定された腫瘍抗原が、標的応答プロファイルにおけるリンパ球を刺激しない同定された腫瘍抗原と1以下、2以下、3以下、4以下、5以下、10以下、15以下、20以下、または25以下異なる場合；対象応答プロファイルにおけるリンパ球を阻害および／または抑制する同定された腫瘍抗原が、標的応答プロファイルにおけるリンパ球を阻害および／または抑制する同定された腫瘍抗原と1以下、2以下、3以下、4以下、5以下、10以下、15以下、20以下、または25以下異なる場合；対象応答プロファイルにおけるリンパ球を活性化する同定された腫瘍抗原が、標的応答プロファイルにおけるリンパ球を活性化する同定された腫瘍抗原と1以下、2以下、3以下、4以下、5以下、10以下、15以下、20以下、または25以下異なる場合；ならびに／または、対象応答プロファイルにおけるリンパ球を刺激しないまたはリンパ球がそれに対して非応答性である同定された腫瘍抗原が、標的応答プロファイルにおけるリンパ球がそれに対して応答性ではないまたは最小に応答性である同定された腫瘍抗原と1以下、2以下、3以下、4以下、5以下、10以下、15以下、20以下、または25以下異なる場合、対象応答プロファイルは標的応答プロファイルと類似している。

20

30

【0238】

一部の実施形態では、対象応答プロファイルにおけるリンパ球を刺激する同定された腫瘍抗原が、標的応答プロファイルにおけるリンパ球を刺激する同定された腫瘍抗原と5を超える、6を超える、7を超える、8を超える、9を超える、10を超える、20を超える、またはそれよりも大きく異なる場合；対象応答プロファイルにおけるリンパ球を刺激しない同定された腫瘍抗原が、標的応答プロファイルにおけるリンパ球を刺激しない同定された腫瘍抗原と5を超える、6を超える、7を超える、8を超える、9を超える、10を超える、20を超える、またはそれよりも大きく異なる場合；対象応答プロファイルにおけるリンパ球を阻害および／または抑制する同定された腫瘍抗原が、標的応答プロファイルにおけるリンパ球を阻害および／または抑制する同定された腫瘍抗原と5を超える、6を超える、7を超える、8を超える、9を超える、10を超える、20を超える、またはそれよりも大きく異なる場合；対象応答プロファイルにおけるリンパ球を活性化する同定された腫瘍抗原が、標的応答プロファイルにおけるリンパ球を活性化する同定された腫瘍抗原と5を超える、6を超える、7を超える、8を超える、9を超える、10を超える、20を超える、またはそれよりも大きく異なる場合；ならびに／または、対象応答プロファイルにおけるリンパ球を刺激しないまたはリンパ球がそれに対して非応答性である同定された腫瘍抗原が、標的応答プロファイルにおけるリンパ球がそれに対して応答性では

40

50

ないまたは最小に応答性である同定された腫瘍抗原と5を超える、6を超える、7を超える、8を超える、9を超える、10を超える、20を超える、またはそれよりも大きく異なる場合、対象応答プロファイルは標的応答プロファイルと類似していない。

【0239】

一部の実施形態では、対象応答プロファイルにおけるリンパ球を刺激する同定された腫瘍抗原が、標的応答プロファイルにおけるリンパ球を刺激する同定された腫瘍抗原と1%以下、2%以下、3%以下、4%以下、5%以下、10%以下、15%以下、20%以下、または25%以下異なる場合；対象応答プロファイルにおけるリンパ球を刺激しない同定された腫瘍抗原が、標的応答プロファイルにおけるリンパ球を刺激しない同定された腫瘍抗原と1%以下、2%以下、3%以下、4%以下、5%以下、10%以下、15%以下、20%以下、または25%以下異なる場合；対象応答プロファイルにおけるリンパ球を阻害および／または抑制する同定された腫瘍抗原が、標的応答プロファイルにおけるリンパ球を阻害および／または抑制する同定された腫瘍抗原と1%以下、2%以下、3%以下、4%以下、5%以下、10%以下、15%以下、20%以下、または25%以下異なる場合；対象応答プロファイルにおけるリンパ球を活性化する同定された腫瘍抗原が、標的応答プロファイルにおけるリンパ球を活性化する同定された腫瘍抗原と1%以下、2%以下、3%以下、4%以下、5%以下、10%以下、15%以下、20%以下、または25%以下異なる場合；ならびに／または、対象応答プロファイルにおけるリンパ球を刺激しないまたはリンパ球がそれに対して非応答性である同定された腫瘍抗原が、標的応答プロファイルにおけるリンパ球がそれに対して応答性ではないまたは最小に応答性である同定された腫瘍抗原と1%以下、2%以下、3%以下、4%以下、5%以下、10%以下、15%以下、20%以下、または25%以下異なる場合、対象応答プロファイルは標的応答プロファイルと類似している。

【0240】

一部の実施形態では、対象応答プロファイルにおけるリンパ球を刺激する同定された腫瘍抗原が、標的応答プロファイルにおけるリンパ球を刺激する同定された腫瘍抗原と5%を超える、6%を超える、7%を超える、8%を超える、9%を超える、10%を超える、20%を超える、またはそれよりも大きく異なる場合；対象応答プロファイルにおけるリンパ球を刺激しない同定された腫瘍抗原が、標的応答プロファイルにおけるリンパ球を刺激しない同定された腫瘍抗原と5%を超える、6%を超える、7%を超える、8%を超える、9%を超える、10%を超える、20%を超える、またはそれよりも大きく異なる場合；ならびに／または、対象応答プロファイルにおけるリンパ球を阻害および／または抑制する同定された腫瘍抗原が、標的応答プロファイルにおけるリンパ球を阻害および／または抑制する同定された腫瘍抗原と5%を超える、6%を超える、7%を超える、8%を超える、9%を超える、10%を超える、20%を超える、またはそれよりも大きく異なる場合；対象応答プロファイルにおけるリンパ球を活性化する同定された腫瘍抗原が、標的応答プロファイルにおけるリンパ球を活性化する同定された腫瘍抗原と5%を超える、6%を超える、7%を超える、8%を超える、9%を超える、10%を超える、20%を超える、またはそれよりも大きく異なる場合；ならびに／または、対象応答プロファイルにおけるリンパ球を刺激しないまたはリンパ球がそれに対して非応答性である同定された腫瘍抗原が、標的応答プロファイルにおけるリンパ球がそれに対して応答性ではないまたは最小に応答性である同定された腫瘍抗原と5%を超える、6%を超える、7%を超える、8%を超える、9%を超える、10%を超える、20%を超える、またはそれよりも大きく異なる場合、対象応答プロファイルは標的応答プロファイルと類似していない。

【0241】

サイトカイン

一部の実施形態では、標的応答プロファイルは、サイトカインの産生、発現および／または分泌を刺激する、刺激しない、阻害および／もしくは抑制する、またはそれに対して影響を及ぼさないもしくはそれに対する影響が最小である1つまたは複数のサイトカインおよび腫瘍抗原の総数（例えば、対象応答プロファイルに含まれるものと同じ腫瘍抗原の

総数)の数量化、同定、および／または表示を含み得る。一部の実施形態では、標的応答プロファイルは、異なるサイトカインのパネル(例えば、対象応答プロファイルに含まれるサイトカインのうちの1種、2種、3種、4種、5種、6種、7種、8種、9種、10種、12種、14種、16種、18種、20種、またはそれよりも多く(例えば、全て))、ならびにサイトカインのパネルの産生、発現および／または分泌を刺激する、刺激しない、阻害および／もしくは抑制する、またはそれに対して影響を及ぼさないもしくはそれに対する影響が最小である腫瘍抗原の総数(例えば、対象応答プロファイルに含まれるものと同じ腫瘍抗原の総数)の数量化、同定、および／または表示を含み得る。

【0242】

一部の実施形態では、対象応答プロファイルに含まれる1つまたは複数のサイトカインの発現および／または分泌を刺激する抗原の総数が、標的応答プロファイルに含まれる同じ1つまたは複数のサイトカインを刺激する抗原の総数と1以下、2以下、3以下、4以下、5以下、10以下、15以下、20以下、または25以下異なる場合；対象応答プロファイルに含まれる1つまたは複数のサイトカインの発現および／または分泌を刺激しない抗原の総数が、標的応答プロファイルに含まれる同じ1つまたは複数のサイトカインを刺激しない抗原の総数と1以下、2以下、3以下、4以下、5以下、10以下、15以下、20以下、または25以下異なる場合；対象応答プロファイルに含まれる1つまたは複数のサイトカインを阻害および／または抑制する抗原の総数が、標的応答プロファイルに含まれる同じ1つまたは複数のサイトカインの発現および／または分泌を阻害および／または抑制する抗原の総数と1以下、2以下、3以下、4以下、5以下、10以下、15以下、20以下、または25以下異なる場合；ならびに／または、対象応答プロファイルに含まれる1つまたは複数のサイトカインの発現および／または分泌に対して影響を及ぼさないまたはそれに対する影響が最小である抗原の総数が、標的応答プロファイルに含まれる同じ1つまたは複数のサイトカインに対して影響を及ぼさないまたはそれに対する影響が最小である抗原の総数と1以下、2以下、3以下、4以下、5以下、10以下、15以下、20以下、または25以下異なる場合、対象応答プロファイルは標的応答プロファイルと類似している。

【0243】

一部の実施形態では、対象応答プロファイルに含まれる1つまたは複数のサイトカインの発現および／または分泌を刺激する抗原の総数が、標的応答プロファイルに含まれる同じ1つまたは複数のサイトカインを刺激する抗原の総数と5を超える、6を超える、7を超える、8を超える、9を超える、10を超える、20を超える、またはそれよりも大きく異なる場合；対象応答プロファイルに含まれる1つまたは複数のサイトカインの発現および／または分泌を刺激しない抗原の総数が、標的応答プロファイルに含まれる同じ1つまたは複数のサイトカインを刺激しない抗原の総数と5を超える、6を超える、7を超える、8を超える、9を超える、10を超える、20を超える、またはそれよりも大きく異なる場合；対象応答プロファイルに含まれる1つまたは複数のサイトカインの発現および／または分泌を阻害および／または抑制する抗原の総数が、標的応答プロファイルに含まれる同じ1つまたは複数のサイトカインを阻害および／または抑制する抗原の総数と5を超える、6を超える、7を超える、8を超える、9を超える、10を超える、20を超える、またはそれよりも大きく異なる場合；ならびに／または、対象応答プロファイルに含まれる1つまたは複数のサイトカインの発現および／または分泌に対して影響を及ぼさないまたはそれに対する影響が最小である抗原の総数が、標的応答プロファイルに含まれる同じ1つまたは複数のサイトカインに対して影響を及ぼさないまたはそれに対する影響が最小である抗原の総数と5を超える、6を超える、7を超える、8を超える、9を超える、10を超える、20を超える、またはそれよりも大きく異なる場合、対象応答プロファイルは標的応答プロファイルと類似していない。

【0244】

前述の方法は、潜在的な腫瘍抗原であるポリペプチド、ならびに腫瘍抗原をコードするライブラリーを用いて得られる対象応答プロファイルおよび標的応答プロファイルに適用

される。

【0245】

対象をがん治療のために同定／選択する方法

本開示は、試験対象、例えば、がん対象を、がん治療（例えば、本明細書に記載のがん治療）の開始、継続、改変、および／または中止または一部の 경우에는 不開始のために同定する方法を提供する。一般に、そのような方法は、がん治療を受けていないがん対象（またはがん治療に対して臨床的に応答しなかったおよび／または応答していないおよび／または負に応答したがん対象）の1つまたは複数の免疫応答を、（i）がん治療に対して臨床的に正に応答するまたは応答したがん対象（「応答性対象」）；（ii）がん治療に対して臨床的に応答しなかったおよび／または応答していないおよび／または負に応答したがん対象（「非応答性対象」）；（iii）がんに対して自然に応答するまたは応答したがん対象（「自然対象」）；ならびに／または、（vi）がんと診断されていない対象（「正常な対象」）であり得る標的対象の1つまたは複数の免疫応答と比較することを含む。

10

【0246】

応答性対象の1つまたは複数の免疫応答と同じまたは類似している、および／または、非応答性対象の1つまたは複数の免疫応答と類似していない試験対象の1つまたは複数の免疫応答により、試験対象が、がん治療を開始するべきである、および／または継続するべきである、および／または改変する（例えば、増大させる、および／または1つまたは複数の他のモダリティと組み合わせる）べきであることが示される。応答性対象の1つまたは複数の免疫応答と類似していない、および／または、非応答性対象の1つまたは複数の免疫応答と類似している（または同じである）試験対象の1つまたは複数の免疫応答により、がん対象が、がん治療を開始するべきでない、および／または中止するべきである、および／または改変する（例えば、低減する、および／または1つまたは複数の他のモダリティと組み合わせる）べきである、および／または代替がん治療を開始するべきである、または一部の 경우에는、がん治療を開始するべきでないことが示される。

20

【0247】

一部の実施形態では、標的応答プロファイル（応答性対象のもの）と類似している対象応答プロファイルにより、試験対象が、がん治療を開始するべきである、および／または継続するべきである、および／または改変する（例えば、増大させる、および／または1つまたは複数の他のモダリティと組み合わせる）べきであることが示される。一部の実施形態では、本明細書に記載の方法は、試験対象を、対象応答プロファイルが標的応答プロファイル（応答性対象のもの）と類似している場合に、がん治療の開始および／または継続および／または改変（例えば、増大および／または1つまたは複数の他のモダリティとの組合せ）のために選択することを含む。一部の実施形態では、本明細書に記載の方法は、対象応答プロファイルが標的応答プロファイル（応答性対象のもの）と類似している場合に、試験対象へのがん治療の施行を開始する、および／または継続する、および／または改変する（例えば、増大させる、および／または1つまたは複数の他のモダリティと組み合わせる）ことを含む。一部の実施形態では、本明細書に記載の方法は、対象応答プロファイルが標的応答プロファイル（応答性対象のもの）と類似している場合に、試験対象へのがん治療の施行を改変する（例えば、増大させる、および／または1つまたは複数の他のモダリティと組み合わせる）ことを含む。

30

40

【0248】

一部の実施形態では、標的応答プロファイル（応答性対象のもの）と類似していない対象応答プロファイルにより、試験対象が、がん治療を開始するべきでない、および／または改変する（例えば、低減する、および／または1つまたは複数の他のモダリティと組み合わせる）べきである、および／または中止するべきである、および／または代替がん治療を開始するべきであることが示される。一部の実施形態では、本明細書に記載の方法は

50

、対象応答プロファイルが標的応答プロファイル（応答性対象のもの）と類似していない場合には、試験対象を、開始のために選択せず、および／または、試験対象を、がん治療の改変（例えば、低減および／または1つまたは複数の他のモダリティとの組合せ）および／または中止および／または代替がん治療の開始のために選択することを含む。一部の実施形態では、本明細書に記載の方法は、対象応答プロファイルが標的応答プロファイル（応答性対象のもの）と類似していない場合には、試験対象へのがん治療の施行を開始しないことおよび／または改変すること（例えば、低減することおよび／または1つまたは複数の他のモダリティと組み合わせること）、および／または中止すること、および／または代替がん治療の開始を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載の方法は、対象応答プロファイルが標的応答プロファイル（応答性対象のもの）と類似していない場合には、試験対象にがん治療を施行しないことを含む。一部の実施形態では、本明細書に記載の方法は、対象応答プロファイルが標的応答プロファイル（応答性対象のもの）と類似していない場合には、試験対象へのがん治療の施行を改変すること（例えば、低減することおよび／または1つまたは複数の他のモダリティと組み合わせること）を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載の方法は、対象応答プロファイルが標的応答プロファイル（応答性対象のもの）と類似していない場合には、試験対象に代替がん治療を施行することを含む。

10

【0249】

一部の実施形態では、対象応答プロファイルを、がん治療に対して臨床的に応答しなかったおよび／または応答していないおよび／または負に応答するがん対象由来の対応する応答プロファイル（非応答性対象の「標的応答プロファイル」）と比較する。一部の実施形態では、標的応答プロファイル（非応答性対象のもの）を、対象応答プロファイルを生成するために使用されるのと同じ腫瘍抗原（例えば、公知の腫瘍抗原、本明細書に記載されているまたは本明細書に記載の方法を使用して同定される腫瘍抗原）のパネルの全部または一部分を含む本明細書に記載のライブラリーを提供し、ライブラリーを非応答性対象由来の抗原提示細胞と接触させ、抗原提示細胞を非応答性対象由来のリンパ球と接触させ、1つまたは複数のリンパ球が、1つまたは複数の抗原提示細胞によって提示される1つまたは複数の腫瘍抗原によって刺激されるのか、阻害および／もしくは抑制されるのか、またはそれに対して非応答性であるのかを決定することによって得る。標的応答プロファイル（非応答性対象のもの）は、非応答性がん対象由来の細胞の、対象応答プロファイルに含まれるものと同じ腫瘍抗原のパネルに対する免疫応答の数量化、同定、および／または表示を含む。

20

30

【0250】

対象応答プロファイルを標的応答プロファイルと比較するための方法、ならびに対象応答プロファイルと標的応答プロファイルの類似点および非類似点を決定するためのパラメータは本開示において提供される。

【0251】

一部の実施形態では、標的応答プロファイル（非応答性対象のもの）は、リンパ球を刺激する、リンパ球を刺激しない、ならびに／またはリンパ球を阻害および／または抑制する腫瘍抗原のパネルの全部または一部分の数量化、同定、および／または表示を含む。一部の実施形態では、対象応答プロファイルにおけるリンパ球を刺激する同定された腫瘍抗原が、標的応答プロファイル（非応答性対象のもの）におけるリンパ球を刺激する同定された腫瘍抗原と1以下、2以下、3以下、4以下、5以下、10以下、15以下、20以下、または25以下異なる場合；対象応答プロファイルにおけるリンパ球を刺激しない同定された腫瘍抗原が、標的応答プロファイル（非応答性対象のもの）におけるリンパ球を刺激しない同定された腫瘍抗原と1以下、2以下、3以下、4以下、5以下、10以下、15以下、20以下、または25以下異なる場合；ならびに／または、対象応答プロファイルにおけるリンパ球を阻害および／または抑制する同定された腫瘍抗原が、標的応答プロファイル（非応答性対象のもの）におけるリンパ球を阻害および／または抑制する同定された腫瘍抗原と1以下、2以下、3以下、4以下、5以下、10以下、15以下、20

40

50

以下、または25以下異なる場合、対象応答プロファイルは標的応答プロファイル（非応答性対象のもの）と類似している。一部の実施形態では、対象応答プロファイルにおけるリンパ球を刺激する同定された腫瘍抗原が、標的応答プロファイル（非応答性対象のもの）におけるリンパ球を刺激する同定された腫瘍抗原と5を超える、6を超える、7を超える、8を超える、9を超える、10を超える、20を超える、またはそれよりも大きく異なる場合；対象応答プロファイルにおけるリンパ球を刺激しない同定された腫瘍抗原が、標的応答プロファイル（非応答性対象のもの）におけるリンパ球を刺激しない同定された腫瘍抗原と5を超える、6を超える、7を超える、8を超える、9を超える、10を超える、20を超える、またはそれよりも大きく異なる場合；ならびに／または、対象応答プロファイルにおけるリンパ球を阻害および／または抑制する同定された腫瘍抗原が、標的
10
応答プロファイル（非応答性対象のもの）におけるリンパ球を阻害および／または抑制する同定された腫瘍抗原と5を超える、6を超える、7を超える、8を超える、9を超える、10を超える、20を超える、またはそれよりも大きく異なる場合、対象応答プロファイルは標的応答プロファイルと類似していない。一部の実施形態では、対象応答プロファイルにおけるリンパ球を刺激する同定された腫瘍抗原が、標的応答プロファイル（非応答性対象のもの）におけるリンパ球を刺激する同定された腫瘍抗原と1%以下、2%以下、3%以下、4%以下、5%以下、10%以下、15%以下、20%以下、または25%以下異なる場合；対象応答プロファイルにおけるリンパ球を刺激しない同定された腫瘍抗原が、標的
20
応答プロファイル（非応答性対象のもの）におけるリンパ球を刺激しない同定された腫瘍抗原と1%以下、2%以下、3%以下、4%以下、5%以下、10%以下、15%以下、20%以下、または25%以下異なる場合；ならびに／または、対象応答プロファイルにおけるリンパ球を阻害および／または抑制する同定された腫瘍抗原が、標的
30
応答プロファイル（非応答性対象のもの）におけるリンパ球を阻害および／または抑制する同定された腫瘍抗原と1%以下、2%以下、3%以下、4%以下、5%以下、10%以下、15%以下、20%以下、または25%以下異なる場合、対象応答プロファイルは標的
40
応答プロファイル（非応答性対象のもの）と類似している。一部の実施形態では、対象応答プロファイルにおけるリンパ球を刺激する同定された腫瘍抗原が、標的
50
応答プロファイル（非応答性対象のもの）におけるリンパ球を刺激する同定された腫瘍抗原と5%を超える、6%を超える、7%を超える、8%を超える、9%を超える、10%を超える、20%を超える、またはそれよりも大きく異なる場合；対象応答プロファイルにおけるリンパ球を刺激しない同定された腫瘍抗原が、標的
60
応答プロファイル（非応答性対象のもの）におけるリンパ球を刺激しない同定された腫瘍抗原と5%を超える、6%を超える、7%を超える、8%を超える、9%を超える、10%を超える、20%を超える、またはそれよりも大きく異なる場合；ならびに／または、対象応答プロファイルにおけるリンパ球を阻害
70
および／または抑制する同定された腫瘍抗原が、標的
80
応答プロファイル（非応答性対象のもの）におけるリンパ球を阻害
90
および／または抑制する同定された腫瘍抗原と5%を超える、6%を超える、7%を超える、8%を超える、9%を超える、10%を超える、20%を超える、またはそれよりも大きく異なる場合、対象応答プロファイルは標的
100
応答プロファイル（非応答性対象のもの）と類似していない。

【0252】

一部の実施形態では、標的応答プロファイル（非応答性対象のもの）は、1つまたは複数のサイトカイン、ならびに、サイトカインの産生、発現および／または分泌を刺激する、刺激しない、ならびに／または阻害および／もしくは抑制する腫瘍抗原の総数（例えば、対象応答プロファイルに含まれるものと同じ腫瘍抗原の総数）の数量化、同定、および／または表示を含み得る。一部の実施形態では、標的応答プロファイル（非応答性対象のもの）は、サイトカインのパネルの産生、発現および／または分泌を刺激する、刺激しない、ならびに／または阻害および／もしくは抑制する異なるサイトカインのパネル（例えば、対象応答プロファイルに含まれるサイトカインのうちの1種、2種、3種、4種、5種、6種、7種、8種、9種、10種、12種、14種、16種、18種、20種、またはそれよりも多く（例えば、全て））および腫瘍抗原の総数（例えば、対象応答プロファ
50

イルに含まれるものと同じ腫瘍抗原の総数)の数量化、同定、および／または表示を含み得る。一部の実施形態では、対象応答プロファイルに含まれる1つまたは複数のサイトカインを刺激する抗原の総数が、標的応答プロファイル(非応答性対象のもの)に含まれる同じ1つまたは複数のサイトカインを刺激する抗原の総数と1以下、2以下、3以下、4以下、5以下、10以下、15以下、20以下、または25以下異なる場合；対象応答プロファイルに含まれる1つまたは複数のサイトカインを刺激しない抗原の総数が、標的応答プロファイル(非応答性対象のもの)に含まれる同じ1つまたは複数のサイトカインを刺激しない抗原の総数と1以下、2以下、3以下、4以下、5以下、10以下、15以下、20以下、または25以下異なる場合；ならびに／または、対象応答プロファイルに含まれる1つまたは複数のサイトカインを阻害および／または抑制する抗原の総数が、標的
10 応答プロファイル(非応答性対象のもの)に含まれる同じ1つまたは複数のサイトカインを阻害および／または抑制する抗原の総数と1以下、2以下、3以下、4以下、5以下、10以下、15以下、20以下、または25以下異なる場合、対象応答プロファイルは標的
20 応答プロファイル(非応答性対象のもの)と類似している。一部の実施形態では、対象応答プロファイルに含まれる1つまたは複数のサイトカインを刺激する抗原の総数が、標的
応答プロファイル(非応答性対象のもの)に含まれる同じ1つまたは複数のサイトカインを刺激する抗原の総数と5を超える、6を超える、7を超える、8を超える、9を超える、10を超える、またはそれよりも大きく異なる場合；対象応答プロファイルに含まれる1つまたは複数のサイトカインを刺激しない抗原の総数が、標的
応答プロファイル(非応答性対象のもの)に含まれる同じ1つまたは複数のサイトカインを刺激しない抗原の総数と5を超える、6を超える、7を超える、8を超える、9を超える、10を超える、またはそれよりも大きく異なる場合；ならびに／または、対象応答プロファイルに含まれる1つまたは複数のサイトカインを阻害および／または抑制する抗原の総数が、標的
応答プロファイル(非応答性対象のもの)に含まれる同じ1つまたは複数のサイトカインを阻害
および／または抑制する抗原の総数と5を超える、6を超える、7を超える、8を超える、9を超える、10を超える、20を超える、またはそれよりも大きく異なる場合、対象
応答プロファイルは標的応答プロファイル(非応答性対象のもの)と類似していない。

【0253】

一部の実施形態では、標的応答プロファイル(非応答性対象のもの)と類似していない
対象応答プロファイルにより、試験対象が、がん治療を開始する、および／または継続す
30 る、および／または改変する(例えば、増大させる、および／または1つまたは複数の他の
モダリティと組み合わせる)べきであることが示される。一部の実施形態では、本明細書
に記載の方法は、対象応答プロファイルが標的応答プロファイル(非応答性対象のもの)
)と類似していない場合に、試験対象を、がん治療の開始および／または継続および／ま
たは改変(例えば、増大および／または1つまたは複数の他のモダリティとの組合せ)の
ために選択することを含む。一部の実施形態では、本明細書に記載の方法は、対象応答
40 プロファイルが標的応答プロファイル(非応答性対象のもの)と類似していない場合に、試
験対象へのがん治療の施行を開始する、および／または継続する、および／または改変す
る(例えば、増大させる、および／または1つまたは複数の他のモダリティと組み合わせ
る)ことを含む。一部の実施形態では、本明細書に記載の方法は、対象応答
50 プロファイルが標的応答プロファイル(非応答性対象のもの)と類似していない場合に、試
験対象へのがん治療の施行を改変する(例えば、増大させる、および／または1つまた
は複数の他のモダリティと組み合わせる)ことを含む。

【0254】

一部の実施形態では、標的応答プロファイル(非応答性対象のもの)と類似している対
象応答プロファイルにより、試験対象が、がん治療を開始するべきでない、および／ま
たは改変する(例えば、低減する、および／または1つまたは複数の他のモダリティと組
み合わせる)べきである、および／またはがん治療を中止するべきである、および／ま
たは

代替がん治療を開始すべきであることが示される。一部の実施形態では、本明細書に記載の方法は、対象応答プロファイルが標的応答プロファイル（非応答性対象のもの）と類似している場合に、試験対象を、開始のために選択せず、および／または、試験対象を、がん治療の改変（例えば、低減および／または1つまたは複数の他のモダリティとの組合せ）および／または中止および／または代替がん治療の開始のために選択することを含む。一部の実施形態では、本明細書に記載の方法は、対象応答プロファイルが標的応答プロファイル（非応答性対象のもの）と類似している場合に、試験対象へのがん治療の施行を開始しないことおよび／または改変すること（例えば、低減することおよび／または1つまたは複数の他のモダリティと組み合わせること）、および／または中止することおよび／または代替がん治療を開始することを含む。一部の実施形態では、本明細書に記載の方法は、対象応答プロファイルが標的応答プロファイル（非応答性対象のもの）と類似している場合に、試験対象にがん治療を施行しないことを含む。一部の実施形態では、本明細書に記載の方法は、対象応答プロファイルが標的応答プロファイル（非応答性対象のもの）と類似している場合に、試験対象へのがん治療の施行を改変すること（例えば、低減することおよび／または1つまたは複数の他のモダリティと組み合わせること）を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載の方法は、対象応答プロファイルが標的応答プロファイル（非応答性対象のもの）と類似している場合に、試験対象に代替がん治療を施行することを含む。

10

【0255】

一部の実施形態では、本明細書に記載の対象応答プロファイルを、1または複数の応答性対象の、および／または1または複数の（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれよりも多くの）非応答性対象の1つまたは複数の（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれよりも多くの）標的応答プロファイルと比較する。一部の実施形態では、本明細書に記載の標的応答プロファイル（例えば、応答性対象または非応答性対象のもの）は、それぞれ応答性対象の集団または非応答性対象の集団由来の1つまたは複数の免疫応答（本明細書に記載のもの）の平均を含む。一部の実施形態では、試験対象の1つまたは複数の（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれよりも多くの）対象応答プロファイルを得る（例えば、がん治療の施行の開始、改変、および／または中止の前、その間、および／またはその後に）。

20

【0256】

腫瘍抗原を選択する方法および対象における免疫応答を誘導する方法

一般に、免疫応答は、それらの統合された機能的な最終的效果に関して有用に定義することができる。Dhabarら（2014年）は、免疫応答を、免疫保護性、免疫病理学的、および免疫制御性／阻害性とカテゴリー化できることを提唱した。これらのカテゴリーにより、観念を組織化するための有用な構築物がもたらされるが、全体的な *in vivo* 免疫応答は、各カテゴリーが様々な量で優勢になるいくつかの応答の型からなる可能性が高い。免疫保護性または有益な応答は、効率的な創傷治癒を促進し、感染およびがんを除外し、また、ワクチンにより誘導される免疫記憶を媒介する応答と定義される。これらの応答は、例えばIFN- γ 、IL-12、IL-2、グランザイムB、CD107などのサイトカインおよびメディエーターに関連する。免疫病理学的または有害な応答は、自己に向けられるもの（多発性硬化症、関節炎、ループスのような自己免疫疾患）または無害な抗原（喘息、アレルギー）および慢性の非消散性炎症を伴う応答を増大させるものと定義される。これらの応答は、免疫保護性応答に関係づけられる分子に関連する場合もあるが、例えばTNF- α 、IL-10、IL-13、IL-17、IL-4、IgE、ヒスタミンなどの免疫メディエーターも含む。免疫制御性応答は、他の免疫細胞の機能を制御する（大部分は下方制御する）免疫細胞および因子を伴うものと定義される。最近の試験により、免疫応答を阻害するように機能する免疫系のアームが存在することが示唆される。例えば、制御性CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺T細胞、IL-10、およびTGF- β は、とりわけ、免疫制御性／阻害性機能を有することが示されている。これらの因子の生理機能は、炎症促進性応答、アレルギー性応答、および自己免疫応答を抑

30

40

50

えることであるが、これらはまた、抗腫瘍免疫の抑制もし、がんについての負の予後を示すものである。腫瘍に関しては、共刺激分子の発現が多くの場合に減少し、共阻害リガンドの発現が増大する。MHC分子は、多くの場合、腫瘍細胞において下方制御され、これはそれらのエスケープに好都合である。間質細胞を含めた腫瘍微小環境、腫瘍に関連する免疫細胞、および他の細胞型により、IL-10、TGF- β 、およびIDOなどの多くの阻害性因子が産生される。Treg、Tr1細胞、未成熟DC (iDC)、pDC、およびMDSCを含めた阻害性免疫細胞が腫瘍微小環境において見出され得る (Y Li UTGSBS Thesis、2016年)。メディエーターの例およびそれらの免疫効果を表2に示す。

【表2-1】

10

表2: 免疫メディエーター

サイトカイン	機能	分泌元	有益な転帰			有害な転帰		
			がん	ID	AI	がん	ID	AI
TRAIL	腫瘍細胞のアポトーシスを誘導する、免疫サプレッサー細胞を誘導する	大多数の細胞	X	X	?	X	?	?
IFN-ガンマ	病原体に対する自然免疫および適応免疫に対して極めて重要である、ウイルス複製を阻害する、MHCクラスI発現を増大させる	T細胞、NK細胞、NKT細胞	X	X	?	X	?	X
IL-12	Th1分化;T細胞成長を刺激する、T細胞からのIFN-ガンマ/TNF-アルファ分泌を誘導する、CTLを増強する	DC、マクロファージ、好中球	X	X	?	X	?	X
IL-2	T細胞増殖、エフェクターT細胞およびメモリーT細胞ならびに制御性T細胞への分化	T細胞、APC	X	X	X	?	?	?
TNF-アルファ	発熱、アポトーシス、炎症を誘導する、ウイルス複製を阻害する	マクロファージ、APC	X	X	?	X	?	X
MIP-1アルファ	走化性/炎症促進性効果、顆粒球を活性化する、IL-1/IL6/TNF-アルファの分泌を誘導する	マクロファージ、DC、T細胞	X	X	?	?	?	X

20

30

40

【表 2 - 2】

サイトカイン	機能	分泌元	有益な転帰			有害な転帰		
			がん	ID	AI	がん	ID	AI
MIP-1 ベータ	走化性/炎症促進性効果、顆粒球を活性化する、IL-1/IL6/TNF-アルファの分泌を誘導する	マクロファージ、DC、T細胞	X	X	?	?	?	X
CXCL9	T細胞化学誘引物質、IFN-ガンマによって誘導される	APC	X	X	?	X	?	X
CXCL10	T細胞、マクロファージ、NK および DC に対する化学誘引物質、内皮細胞への T 細胞接着を促進する	APC	X	X	?	?	?	X
MCP-1	単球、メモリーT細胞および DCS を動員する	大多数の細胞	X	X	?	X	?	X
RANTES	T細胞、好酸球、好塩基球を動員する、NK細胞の増殖/活性化を誘導する、T細胞活性化マーカー	T細胞	X	X	?	?	?	X
CXCL11	活性化 T 細胞に対する化学誘引物質	APC	X	X	?	?	?	X
IL-3	骨髄細胞の増殖を刺激する、T細胞の成長を誘導する	T細胞、APC	X	X	?	?	?	?
IL-17 I	Th17細胞によって産生される、IL6、GCSF、GMCSF、IL1b、TGF-beta、TNF-アルファ、ケモカインの産生を誘導する	T細胞	X	X	?	X	?	X
IL-18	炎症促進性、細胞媒介性免疫を誘導する、IFN-ガンマの産生	マクロファージ	X	X	?	X	?	X
IL-21	増殖を誘導する、Th2/Th17 TFh において上方制御される	CD4 T細胞	X	X	X	X	?	?
IL-22	細胞媒介性免疫、炎症促進性	NK細胞、T細胞	X	X	?	X	?	X
IL-23	炎症促進性	APC	X	X	?	X	?	X
IL-24	生存および増殖をコントロールする	単球、マクロファージ、Th2細胞	X	X	?	?	?	X

10

20

30

40

【表 2 - 3】

サイトカイン	機能	分泌元	有益な転帰			有害な転帰		
			がん	ID	AI	がん	ID	AI
IL-27	T細胞の分化を誘導する、IL-10を上方制御する、炎症促進性または抗炎症性であり得る;Th1/Tr1を促進する、Th2/Th17/制御性T細胞を阻害する	APC、T細胞	X	X	X	X	?	X
IL-32	炎症促進性、炎症性サイトカインおよびケモカインの分泌を増大させる	T細胞、NK細胞	X	X	?	X	?	X
CSF	骨髄細胞を増殖および分化するように誘導する	APC	X	X	X	?	?	?
GM-CSF	マクロファージおよび好酸球の増殖および成熟を促進する、増殖因子	T細胞、マクロファージ	X	X	?	?	?	X
TRANCE	DC成熟/生存、T細胞活性化マーカーを助ける、抗アポトーシス性、破骨活性を刺激する	T細胞	?	X	?	X	?	?
MIP-3 アルファ	T細胞、DCに対する走化性		X	X	?	?	?	X
フラクタルカイン	T細胞および単球に対する走化性	内皮細胞	X	X	?	?	?	X
IL-4	B細胞、Th2増殖、形質細胞分化、IgEを刺激する、MHCクラスII発現を上方制御する、IFN-ガンマ産生を低減する	Th2細胞、好塩基球	?	X	?	X	X	X
IL-10	Th1サイトカイン/MHCクラスII発現/共刺激分子発現を下方制御する	単球、Th2細胞、制御性T細胞	X	?	X	X	X	X
IL-5	B細胞、Ig分泌、好酸球活性化を刺激する	Th2細胞、肥満細胞	?	X	?	X	X	X
IL-13	IL4と同様、IgE産生、Th2サイトカインを誘導する	Th2細胞、NK細胞、肥満細胞、好酸球、好塩基球	?	X	?	X	X	X
TGF-ベータ	T細胞の増殖、活性、機能を阻害する;炎症促進性サイトカインの効果を遮断する	制御性T細胞	?	?	X	X	X	?

10

20

30

40

【表 2 - 4】

サイトカイン	機能	分泌元	有益な転帰			有害な転帰		
			がん	ID	AI	がん	ID	AI
IL-1 ベータ	発熱を誘導する、炎症促進性	マクロファージ	X	X	?	X	?	X
IL-6	炎症促進性、破骨細胞形成を駆動する、Th17 を駆動する	T細胞、マクロファージ	?	X	?	X	X	X
IL-8	好中球を感染部位に動員する	マクロファージ、上皮細胞	?	X	?	X	?	X
IL-31	細胞媒介性免疫、炎症促進性	Th2 細胞、マクロファージ、DC	X	X	?	X	?	X
IL-15	T細胞増殖および生存	T細胞、NK細胞	X	X	X	?	?	?
IL-9	Th2 増殖、サイトカイン分泌	T細胞、好中球、肥満細胞	?	?	X	X	X	?

10

20

ID=感染症

IA=自己免疫疾患

【0257】

一部の実施形態では、腫瘍抗原は、対象にとって有益である1つまたは複数のリンパ球応答を刺激する。一部の実施形態では、腫瘍抗原は、対象にとって有害であるまたは有益でない1つまたは複数のリンパ球応答を阻害および／または抑制する。有益な抗腫瘍応答を導き得る免疫応答の例としては、これだけに限定されないが、1) がん細胞を有効に死滅させ、メディエーターであるパーフォリンおよび／またはグランザイムを放出して、腫瘍細胞死を駆動することができる細胞傷害性CD8⁺T細胞；および2) 宿主防御において重要な役割を果たし、IL-2、IFN-γおよびTNF-αを分泌することができるCD4⁺Th1 T細胞が挙げられる。これらは、他のサイトカインの中でもIL-12、IL-2、およびIFN-γによって誘導される。

30

【0258】

一部の実施形態では、腫瘍抗原は、対象にとって有害であるまたは有益でない1つまたは複数のリンパ球応答を刺激する。一部の実施形態では、腫瘍抗原は、対象にとって有益である1つまたは複数のリンパ球応答を阻害および／または抑制する。有害なまたは有益でない抗腫瘍応答を導き得る免疫応答の例としては、これだけに限定されないが、1) 免疫応答を抑制し、TGF-βおよびIL-10などの免疫抑制性サイトカインを分泌し、かつ、分子CD25およびFoxP3を発現することができるT細胞の集団である制御性T細胞；ならびに2) アレルゲンに対する応答を標的とするが、がんに対しては増殖性でないTh2細胞が挙げられる。これらは、IL-4およびIL-10の増大によって誘導され、IL-4、IL-5、IL-6、IL-9およびIL-13を分泌することができる。

40

【0259】

本開示は、腫瘍抗原を同定し、選択するための方法およびシステムを提供する。一部の実施形態では、本明細書に記載の方法およびシステムにより、がん治療を受けていないがん対象（またはがん治療に対して臨床的に応答しなかった、および／または応答していないがん対象）において、それに対する1つまたは複数の免疫応答が刺激される、1つまたは複数の腫瘍抗原を同定し、選択することができる。一部の実施形態では、本明細書に記載の方法およびシステムにより、がん治療を受けていないがん対象（またはがん治療に対

50

して臨床的に応答しなかった、および／または応答していないがん対象）において、それに対する1つまたは複数の免疫応答が刺激されない、1つまたは複数の腫瘍抗原を同定し、選択することができる。一部の実施形態では、本明細書に記載の方法およびシステムにより、がん治療を受けていないがん対象（またはがん治療に対して臨床的に応答しなかった、および／または応答していないがん対象）において、それに対する1つまたは複数の免疫応答が阻害および／または抑制される、1つまたは複数の腫瘍抗原を同定し、選択することができる。一部の実施形態では、本明細書に記載の方法およびシステムにより、がん治療を受けていないがん対象（またはがん治療に対して臨床的に応答しなかった、および／または応答していないがん対象）において、免疫応答を引き出さないまたは最小の免疫応答を引き出す1つまたは複数の腫瘍抗原を同定し、選択することができる。

10

【0260】

一部の実施形態では、1つまたは複数の選択された腫瘍抗原を含む組成物を、がん対象に、がん治療の施行の前、その間、および／またはその後に投与する。

【0261】

本開示は、本発明の方法によって同定された腫瘍抗原を、対象応答プロファイルと標的応答プロファイルの比較に基づいて選択するための方法を提供する。本開示は、本発明の方法によって同定された腫瘍抗原を、望ましいまたは有益な応答との関連に基づいて選択（または選択解除）するための方法も提供する。本開示は、本発明の方法によって同定された腫瘍抗原を、望ましくない、有害な応答または有益でない応答との関連に基づいて選択（または選択解除）するための方法も提供する。一部の実施形態では、腫瘍抗原を選択するための方法を組み合わせる。方法は、任意の順序で組み合わせることができ、例えば、対象応答プロファイルと標的応答プロファイルの比較による選択を行い、その後、望ましい（もしくは望ましくない）応答との関連に基づく選択を行うこともでき、または望ましい（もしくは望ましくない）応答との関連に基づく選択を行い、その後、対象応答プロファイルと標的応答プロファイルの比較を行うこともできる。

20

【0262】

腫瘍抗原および潜在的な腫瘍抗原を同定する方法が本明細書に提示される。対象応答プロファイルを生成するまたは得るための方法が本明細書に提示される。標的応答プロファイル、例えば、集団に基づくまたは複合的な標的応答プロファイルを生成するまたは得るための方法が本明細書に提示される。対象応答プロファイルを標的応答プロファイルと比較するための方法が本明細書に提示される。対象応答プロファイルが標的応答プロファイルと類似しているかどうかを決定するための方法が本明細書に提示される。

30

【0263】

一部の実施形態では、対象応答プロファイルおよび標的応答プロファイルを、同じ複数の目的のポリペプチドを使用して生成するまたは得る。一部の実施形態では、対象応答プロファイルおよび標的応答プロファイルを、同じ複数の腫瘍抗原を使用して生成するまたは得る。

【0264】

標的応答プロファイルは、リンパ球を刺激する、リンパ球を刺激しない、リンパ球を阻害および／もしくは抑制する、リンパ球を活性化する、ならびに／またはリンパ球がそれに対して非応答性である、1つまたは複数の腫瘍抗原の数量化、同定、および／または表示を含む。

40

【0265】

一部の実施形態では、1つまたは複数の腫瘍抗原が、試験対象においてリンパ球を阻害および／または抑制するとして同定され（例えば、対象応答プロファイルから同定される）、同じ1つまたは複数の腫瘍抗原が、標的対象においてリンパ球を刺激するとして同定される（例えば、標的応答プロファイルから同定される）。一部の実施形態では、1つまたは複数の腫瘍抗原が、試験対象においてリンパ球を刺激するとして同定され（例えば、対象応答プロファイルから同定される）、同じ1つまたは複数の腫瘍抗原が、標的対象においてリンパ球を阻害および／または抑制するとして同定される（例えば、標的応答プロ

50

ファイルから同定される)。一部の実施形態では、1つまたは複数の腫瘍抗原または潜在的な腫瘍抗原が、試験対象においてリンパ球から最小の応答を引き出すまたは応答を引き出さないとして同定され(例えば、対象応答プロファイルから同定される)、同じ1つまたは複数の腫瘍抗原が、標的対象においてリンパ球を刺激するまたは阻害および／もしくは抑制するとして同定される(例えば、標的応答プロファイルから同定される)。一部の実施形態では、1つまたは複数の腫瘍抗原が、試験対象においてリンパ球を刺激するまたは阻害および／もしくは抑制するとして同定され(例えば、対象応答プロファイルから同定される)、同じ1つまたは複数の腫瘍抗原が、標的対象においてリンパ球から最小の応答を引き出すまたは応答を引き出さないとして同定される(例えば、標的応答プロファイルから同定される)。

10

【0266】

腫瘍抗原は、対象応答プロファイルと標的応答プロファイルの類似点または非類似点に基づいて同定および／または選択することができる。腫瘍抗原は、望ましいまたは有益な応答との関連に基づいて同定および／または選択(もしくは選択解除)することができる。腫瘍抗原は、望ましくない、有害な応答または有益でない応答との関連に基づいて同定および／または選択(もしくは選択解除)することができる。腫瘍抗原は、任意の順序で適用される、前述の方法の組合せに基づいて同定および／または選択(もしくは選択解除)することができる。

【0267】

全ての正の応答者

20

一部の実施形態では、対象応答プロファイルを、がん治療に対して臨床的に応答するおよび／または応答したがん対象由来の対応する応答プロファイル(本明細書に記載の応答性対象の「標的応答プロファイル」)と比較する。一部の実施形態では、対象応答プロファイルを、がんを診断されていない標的対象由来の標的応答プロファイルと比較する。一部の実施形態では、対象応答プロファイルを、がんに対する有益な応答を有する(または有していた)標的対象由来の標的応答プロファイルと比較する。一部の実施形態では、対象は、がん治療または治療の組合せに対する正の臨床応答を有する(または有していた)。一部の実施形態では、対象は、がんに対する自然応答を有していた。一部の実施形態では、対象は、がんの部分寛解または完全寛解の状態にある。一部の実施形態では、対象のがんが取り除かれている。一部の実施形態では、対象は、がんの再燃も再発も転移も有していない。一部の実施形態では、対象は正のがん予後を有する。一部の実施形態では、対象は、がん治療または治療の組合せに対する毒性の応答も副作用も経験していない。

30

【0268】

一部の実施形態では、標的応答プロファイルの同じ腫瘍抗原によって引き出される応答とは異なる、または類似していない応答を引き出す、対象応答プロファイルの1つまたは複数の腫瘍抗原を選択する。一部の実施形態では、望ましいまたは有益な免疫応答との関連に基づいて、1つまたは複数の腫瘍抗原を選択(または選択解除)する。一部の実施形態では、望ましくない、有害な、または有益でない免疫応答との関連に基づいて、1つまたは複数の腫瘍抗原を選択(または選択解除)する。

【0269】

40

それによって腫瘍抗原またはその免疫原性断片が(i)対象にとって有益なリンパ球応答を刺激する、(ii)対象にとって有益なサイトカインの発現を刺激する、(iii)対象にとって有害であるまたは有益でないリンパ球応答を阻害および／または抑制する、または(iv)対象にとって有害であるまたは有益でないサイトカインの発現を阻害および／または抑制する応答は、「有益な応答」と称される。

【0270】

一部の実施形態では、選択された腫瘍抗原は、対象にとって有益である1つまたは複数のリンパ球応答を刺激する。一部の実施形態では、選択された腫瘍抗原は、対象にとって有害であるまたは有益でない1つまたは複数のリンパ球応答を阻害および／または抑制する。

50

【0271】

一部の実施形態では、選択された腫瘍抗原は、対象にとって有益であるサイトカインの発現および／または分泌を増大させる。一部の実施形態では、選択された腫瘍抗原は、対象にとって有害であるまたは有益でないサイトカインの発現を阻害および／または抑制する。

【0272】

一部の実施形態では、対象への1つまたは複数の選択された腫瘍抗原の投与により、対象の免疫応答が引き出される。一部の実施形態では、対象への1つまたは複数の選択された腫瘍抗原の投与により、対象の有益な免疫応答が引き出される。一部の実施形態では、対象への1つまたは複数の選択された腫瘍抗原の投与により、対象の有益な応答が引き出される。一部の実施形態では、対象への1つまたは複数の選択された腫瘍抗原の投与により、対象のがん治療に対する臨床応答が改善される。

10

【0273】

全ての負の応答者

一部の実施形態では、対象応答プロファイルを、がん治療に対して臨床的に応答しないおよび／または応答しなかったがん対象由来の対応する応答プロファイル（本明細書に記載の非応答性対象の「標的応答プロファイル」）と比較する。一部の実施形態では、対象応答プロファイルを、がんに対する有害な応答または有益でない応答を有する（または有していた）標的対象由来の標的応答プロファイルと比較する。一部の実施形態では、対象は、がん治療または治療の組合せに対する負の臨床応答を有する（または有していた）。一部の実施形態では、対象のがんは取り除かれていない。一部の実施形態では、対象は、がんの再燃、再発または転移を有していた。一部の実施形態では、対象は、負のがん予後を有する。一部の実施形態では、対象は、がん治療または治療の組合せに対する毒性の応答または副作用を経験した。

20

【0274】

それによって腫瘍抗原またはその免疫原性断片が（i）対象にとって有害であるまたは有益でないリンパ球応答を刺激する、（ii）対象にとって有害であるまたは有益でないサイトカインの発現を刺激する、（iii）対象にとって有益であるリンパ球応答を阻害および／または抑制する、または（iv）対象にとって有益なサイトカインの発現を阻害および／または抑制する応答は、「有害な応答または有益でない応答」と称される。

30

【0275】

一部の実施形態では、標的応答プロファイルの同じ腫瘍抗原によって引き出される応答と同じである、または類似の応答を引き出す対象応答プロファイルの1つまたは複数の腫瘍抗原を選択する。一部の実施形態では、望ましいまたは有益な免疫応答との関連に基づいて、1つまたは複数の腫瘍抗原を選択（または選択解除）する。一部の実施形態では、望ましくない、有害な、または有益でない免疫応答との関連に基づいて、1つまたは複数の腫瘍抗原を選択（または選択解除）する。

【0276】

一部の実施形態では、選択された腫瘍抗原は、対象にとって有害であるまたは有益でない1つまたは複数のリンパ球応答を刺激する。一部の実施形態では、選択された腫瘍抗原は、対象にとって有益である1つまたは複数のリンパ球応答を阻害および／または抑制する。

40

【0277】

一部の実施形態では、選択された腫瘍抗原は、対象にとって有害であるまたは有益でないサイトカインの発現および／または分泌を増大させる。一部の実施形態では、選択された腫瘍抗原は、対象にとって有益なサイトカインの発現を阻害および／または抑制する。

【0278】

一部の実施形態では、本発明の方法によって1つまたは複数の腫瘍抗原を選択解除する。

【0279】

50

一部の実施形態では、1つまたは複数の選択された腫瘍抗原を対象への投与から除外する。

【0280】

潜在的な腫瘍抗原を選択する方法

十分に確立された腫瘍では、多くの場合、内在性の抗腫瘍T細胞応答の活性化は完全な腫瘍退縮をもたらすためには不十分である。さらに、腫瘍微小環境の状況で訓練されたT細胞は、時には、最適以下に活性化され、低結合活性を有し、最終的に、抗原を発現する腫瘍細胞を認識できない。さらに、腫瘍は複雑であり、突然変異した遺伝子の発現の程度が変動する多数の細胞型を含み、これにより、腫瘍成長のコントロールに適したポリクローナルT細胞応答を生じさせることが難しくなっている。結果として、当分野の研究者により、がん対象においては、がん対象において当該対象のT細胞によって認識されることが確認されているものに加えて、「潜在的な腫瘍抗原」である突然変異を同定することが重要であることが提唱された。

【0281】

現在のところ、潜在的な腫瘍抗原を包括的に同定する信頼できる方法は存在しない。何が抗原であるかを予測するための試みにおいて、コンピュータによる方法が開発されてきたが、これらの手法には多くの限定が存在する。第1に、エピトープ予測および提示のモデリングには、MHC分子をコードするHLA対立遺伝子を12,000種よりも多く考慮に入れる必要があり、各対象は、それらのうちの14種も発現し、それらの全てが異なるエピトープ親和性を有する。第2に、予測されるエピトープの大部分は、質量分析を使用して評価した場合に、腫瘍によって提示されて見いだすことができない。第3に、予測アルゴリズムでは、抗原のT細胞による認識を考慮にいれず、大多数の予測されるエピトープは、存在している場合であっても、T細胞応答を引き出すことができない。最後に、細胞性免疫の第2のアームであるCD4+T細胞サブセットは、多くの場合、見過ごされる；大多数のin silicoツールは、MHCクラスI結合物質に焦点を当てたものである。MHCクラスIIエピトープを予測するためのツールが開発中であり、より可変的である。

【0282】

本開示は、a)本開示の抗原提示アッセイにおいて潜在的な腫瘍抗原であるポリペプチドを同定するため、およびb)ポリペプチドを抗原性の潜在性に基づいて選択するための方法を提供する。方法は、何がT細胞応答の標的になり得るかまたはMHCによって提示され得るかに関する予測を行わずに、また、デコンボリューションを必要とせずに実施される。方法は、免疫原性組成物またはワクチン製剤に含めるのに最も適したこれらの潜在的な腫瘍抗原を同定するために、対象と同じMHC対立遺伝子を共有する健康な対象における抗原性の潜在性を探究するために拡張することができる。方法により、潜在的な腫瘍抗原が対象MHC分子との関連でプロセッシングされ、提示されること、およびT細胞が、潜在的な腫瘍抗原に正しい条件下で曝露された場合に、潜在的な腫瘍抗原に応答し得ること（例えば、アジュバントまたは送達系からの強力な危険シグナルを伴うワクチンの状況で）が確実になる。

【0283】

腫瘍抗原を選択するための前述の方法は、対象のがんまたは腫瘍細胞に存在するまたはそこで発現される潜在的な腫瘍抗原、すなわち1つまたは複数の突然変異をコードするポリペプチドの選択に適用することができる。

【0284】

免疫原性組成物およびその使用

本開示は、本明細書に記載の方法によって同定または選択された腫瘍抗原（1つまたは複数）を含む組成物、腫瘍抗原をコードする核酸、および組成物を使用する方法を提供する。一部の実施形態では、組成物は、8～40アミノ酸、8～60アミノ酸、8～100、8～150または8～200アミノ酸の長さのペプチド（例えば、MHC結合性ペプチド、例えば、23～29、24～28、25～27、8～30、8～29、8～28、8

～27、8～26、8～25、8～24、8～23、8～22、8～21、8～20、8～15、8～12アミノ酸の長さのペプチド)である腫瘍抗原を含む。一部の実施形態では、組成物は、全長ポリペプチドの長さの約70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%である1つまたは複数の腫瘍抗原を含む。一部の実施形態では、組成物は、全長ポリペプチドと比べて約1アミノ酸、約2アミノ酸、約3アミノ酸、約4アミノ酸、約5アミノ酸、約10アミノ酸、約15アミノ酸、約20アミノ酸、約25アミノ酸、約30アミノ酸、約35アミノ酸、約40アミノ酸、約45アミノ酸、約50アミノ酸、またはそれよりも多くのアミノ酸が短縮された1つまたは複数の腫瘍抗原を含む。組成物は、MHCクラスI結合性ペプチド、MHCクラスII結合性ペプチド、またはMHCクラスI結合性ペプチドとMHCクラスII結合性ペプチドの両方であるまたはそれを含む腫瘍抗原を含み得る。組成物は、単一の腫瘍抗原、または多数の腫瘍抗原を含み得る。一部の実施形態では、組成物は、2種、3種、4種、5種、6種、7種、8種、9種、10種、またはそれよりも多くの腫瘍抗原のセットを含む。一部の実施形態では、組成物は、10種、15種、20種、25種、30種、またはそれよりも多くの腫瘍抗原を含む。一部の実施形態では、腫瘍抗原またはペプチドは、1つまたは複数の融合タンパク質として提供される。一部の実施形態では、組成物は、腫瘍抗原をコードする核酸またはペプチドを含む。一部の実施形態では、腫瘍抗原をコードする核酸またはペプチドは、1つまたは複数の融合構築物として提供される。

10

【0285】

本開示は、2種または3種のTAA:HPSE1(配列番号6)、HPSE2(配列番号7)、および/またはSMAD4(配列番号8)の任意の組合せを含む免疫原性組成物を提供する。

20

【0286】

HPSEは、ヘパラン硫酸プロテオグリカン(HSPG)をヘパラン硫酸側鎖と中心部プロテオグリカンに切断するエンドグリコシダーゼであるヘパリナーゼをコードする。HPSEは、細胞外マトリックス(ECM)分解およびリモデリングに関与する。単一の機能的なヘパリナーゼ:543アミノ酸のタンパク質であるHPSEアイソフォーム1(HPSE1)が存在する。スプライスバリエントであるHPSEアイソフォーム2(HPSE2)は酵素活性を有さないが、HPSE1活性を制御することができる。HPSE1の活性なタンパク質形態は、非共有結合により連結した8kDaのサブユニットと50kDaのサブユニットのヘテロ二量体である。このタンパク質のTIMバレルフォールドドメインは活性部位を有し、C末端ドメインは非酵素的シグナル伝達および分泌機能に関与する。HPSE内の潜在的なT細胞エピトープが記載されている(Tang. In vitro and ex vivo evaluation of a multi-epitope heparinase vaccine for various malignancies. Cancer Sci, 105巻(2014年)9～17頁)。HPSE1およびHPSE2のタンパク質配列は、公的に利用可能なデータベース、UniProt(World Wide Web上、それぞれ<http://www.uniprot.org/uniprot/Q9Y251>)および<http://www.uniprot.org/uniprot/Q8WWQ2>)において検索することによって見いだすことができる。HPSE1およびHPSE2のDNA配列は、公的に利用可能なデータベース、Entrez(World Wide Web上、それぞれ<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1085>および<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/60495>)において検索することによって見いだすことができる。

30

40

【0287】

SMAD4は、TGFβシグナル伝達経路における下流の転写アウトプットの中心的なメディエーターであるシグナルトランスダクションタンパク質および腫瘍抑制遺伝子であるMothersons against decapentaplegicホモログ4をコードする。SMAD4は、552アミノ酸、60.4kDaのタンパク質である。SMAD4は、TGFβベータ活性化の不在下では単量体として存在し、TGFβベータ活性化に際してヘテロ二量体として存在する。SMAD4は、C末端リン酸化されたR-SMAD分子、SMAD2またはSMAD3の2つの分子、およびSMAD4の1つの分

50

子で構成されて、転写性の活性な S M A D 2 / S M A D 3 - S M A D 4 複合体を形成する。S M A D 4 は、DNA への結合、S m a d 結合性エレメント (S B E) と称される 8 b p のパリンδροーム配列 (G T C T A G A C) の認識を通じて、いくつかの標的遺伝子の転写を制御する。タンパク質は、腫瘍サプレッサーとして作用し、上皮細胞増殖を阻害する。S M A D 4 のタンパク質および DNA 配列は、公的に利用可能なデータベース、U n i P r o t および E n t r e z (W o r l d W i d e W e b 上、それぞれ <http://www.uniprot.org/uniprot/Q13485> および <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4089>) において検索することによって見いだすことができる。

【0288】

本開示は、腫瘍抗原をコードする核酸も提供する。この核酸を使用して、例えば、腫瘍抗原の組換えによる産生のため、または *i n v i v o* における核酸に基づく投与 (例えば、DNA ワクチン接種) のための発現ベクターを作製することができる。

【0289】

一部の実施形態では、腫瘍抗原を診断アッセイにおいて使用する。これらのアッセイに関しては、腫瘍抗原を含む組成物を、例えば、個体由来の試料における抗体反応性、または細胞反応性を検出するためのキットとして提供することができる。

【0290】

一部の実施形態では、腫瘍抗原組成物を使用して、対象における免疫応答を誘導する。一部の実施形態では、対象は、ヒトである。一部の実施形態では、対象は、非ヒト動物である。腫瘍抗原組成物を使用して、例えば、診断アッセイにおける使用のため、および治療への適用のための抗体を生じさせることができる (例えば、マウス、ラット、ハムスター、またはヤギなどの非ヒト動物において)。治療的使用の例に関しては、本明細書に記載の方法によって発見された腫瘍抗原は、強力な T 細胞および / または B 細胞抗原であり得る。抗体の調製物は、対象を腫瘍抗原で免疫し、対象から抗血清を単離することによって作製することができる。高力価、高親和性の抗原特異的抗体を引き出すため、および腫瘍抗原特異的抗体を抗血清から単離するための方法は、当技術分野で公知である。一部の実施形態では、腫瘍抗原組成物を使用して、モノクローナル抗体、例えば、ヒトモノクローナル抗体を生じさせる。

【0291】

一部の実施形態では、治療応答をもたらすために、腫瘍抗原組成物を使用してヒト対象における免疫応答を誘導する。一部の実施形態では、腫瘍抗原組成物を使用して、望ましくない免疫応答を方向付け直すヒト対象における免疫応答を誘導する。一部の実施形態では、腫瘍抗原組成物により、対象が、例えば、腫瘍抗原組成物を投与されていない対象と比較して本明細書に記載の正の臨床応答を有するようにする免疫応答が引き出される。一部の実施形態では、腫瘍抗原組成物により、対象が、例えば、腫瘍抗原組成物を投与されていない対象と比較して改善された臨床応答を有するようにする免疫応答が引き出される。一部の実施形態では、待機的効果のために、腫瘍抗原組成物を使用してヒト対象における免疫応答を誘導する。応答は、完全な治療または部分的な治療であり得る。

【0292】

一部の実施形態では、予防的応答をもたらすために、腫瘍抗原組成物を使用してヒト対象における免疫応答を誘導する。応答は、完全な保護または部分的な保護であり得る。

【0293】

一部の実施形態では、腫瘍抗原の免疫原性を *i n v i v o* で評価する。一部の実施形態では、腫瘍抗原に対する体液性応答を評価する (例えば、投与された腫瘍抗原に対する抗体価を検出することによって)。一部の実施形態では、腫瘍抗原に対する細胞性免疫応答を、例えば、対象由来の試料中の抗原特異的細胞の頻度を検出することによって (例えば、対象由来の T 細胞を、抗原性ペプチドを含有する M H C / ペプチド四量体で染色して、抗原特異的 T 細胞を検出することによって、または本明細書に記載のアッセイなどの抗原提示アッセイを使用して抗原特異的細胞を検出することによって) 評価する。一部の実施形態では、動物モデルにおいて、腫瘍抗原または抗原の保護的または治療的免疫を引き

出す能力を評価する。一部の実施形態では、動物モデルにおいて、腫瘍抗原または抗原の免疫を刺激する、または抑制および／もしくは阻害する能力を評価する。

【0294】

一部の実施形態では、組成物は、薬学的に許容される担体または賦形剤を含む。免疫原性組成物は、製剤の免疫原性を増強するためのアジュバント（例えば、水中油、不完全フロイントアジュバント、リン酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、サポニンアジュバント、*tol1*様受容体アゴニスト、またはムラミルジペプチド）も含み得る。他のアジュバントは、当技術分野で公知である。

【0295】

一部の実施形態では、免疫原性組成物は、担体タンパク質と連結した腫瘍抗原を含む。担体タンパク質の例としては、例えば、突然変異体であってもよく突然変異体でなくともよい毒素およびトキシノイド（化学的なまたは遺伝学的な）、例えば、炭疽毒素、PAおよびDNI（PharmAthene, Inc.）、ジフテリアトキシノイド（Massachusetts State Biological Labs; Serum Institute of India, Ltd.）またはCRM 197、破傷風毒素、破傷風トキシノイド（Massachusetts State Biological Labs; Serum Institute of India, Ltd.）、破傷風毒素断片Z、*Pseudomonas aeruginosa*の外毒素Aまたは外毒素Aの突然変異体、細菌フラグゼリン、ニューモリシン、*Neisseria meningitidis*（ATCC（American Type Culture Collection、Manassas, Va.）から入手可能な株）の外膜タンパク質、*Pseudomonas aeruginosa* Hcp1タンパク質、*E. coli*熱不安定エンテロトキシン、志賀毒素様毒素、ヒトLTBタンパク質、細菌細胞全体からのタンパク質抽出物、およびリンカーによって架橋することができる任意の他のタンパク質が挙げられる。他の有用な担体タンパク質としては、高密度リポタンパク質（HDL）、ウシ血清アルブミン（BSA）、P40、およびニワトリリボフラビンが挙げられる。多くの担体タンパク質は、市販されている（例えば、Sigma Aldrich. から）。

【0296】

一部の実施形態では、本明細書に記載の方法によって同定される腫瘍抗原を含む免疫原性組成物を、入手可能なワクチンと併せて使用する。例えば、本明細書に記載の通り同定された抗原を、ワクチン製剤の補足成分として、またはワクチン接種プロトコールにおける追加免疫抗原として使用することができる。

【0297】

一部の実施形態では、免疫原性組成物は、皮下注射用に約0.5 mLの体積であるか、皮内注射用に0.1 mLであるか、または経皮（*percutaneous*）投与用に0.002~0.02 mLである。0.5 mL用量の組成物は、およそ2~500 μ gの腫瘍抗原を含み得る。

【0298】

一部の実施形態では、免疫原性組成物を非経口的に投与する（例えば、皮下注射、筋肉内注射、静脈内注射、または皮内注射によって）。一部の実施形態では、皮膚層を物理的に透過する手段による送達を使用する（例えば、ニードル、エアガン、または摩擦）。

【0299】

一部の実施形態では、免疫原性組成物を対象に、例えば、筋肉内注射、皮内注射、または妥当な免疫アジュバントを用いた経皮（*transcutaneous*）免疫によって投与する。組成物は、1回または複数回投与することができ、多くの場合、対象における免疫応答が追加免疫されるように設計された第2の投与が含まれる。組成物の投与の頻度および数量は、組成物の特異的活性および対象の臨床応答に応じて変動し得、常套的な実験によって決定することができる。

【0300】

免疫原性組成物の製剤は、単位用量または複数回用量容器、例えば、密閉されたアンプ

10

20

30

40

50

ルおよびバイアルに入れて提供し、使用する直前に滅菌された液体担体を添加することし
か必要としないフリーズドライ（凍結乾燥）した状態で保管することができる。

【0301】

腫瘍抗原の産生

本開示の任意の方法または組成物での使用に適した腫瘍抗原は、組換えによってまたは
合成的になどの任意の利用可能な手段によって産生することができる（例えば、Jaradat
Amino Acids、50巻：39～68頁（2018年）；Behrendtら、J. Pept. Sci.、22
巻：4～27頁（2016年）を参照されたい）。例えば、腫瘍抗原コード核酸を発現す
るよう工学的に操作された宿主細胞系を利用することにより、腫瘍抗原を組換えによ
って産生させることができる。その代わりにまたはそれに加えて、内在性遺伝子を活性化す
ることによって腫瘍抗原を産生させることができる。その代わりにまたはそれに加えて、
化学合成によって腫瘍抗原を部分的にまたは完全に調製することができる。

10

【0302】

タンパク質を組換えによって産生させる場合、任意の発現系を使用することができる。
いくつか例を挙げると、公知の発現系として、例えば、E. coli、卵、バキュロウイ
ルス、植物、酵母、または哺乳動物細胞が挙げられる。

【0303】

一部の実施形態では、本発明に適した組換え腫瘍抗原を哺乳動物細胞において産生させ
る。本発明に従って使用することができる哺乳動物細胞の非限定的な例としては、BAL
B/cマウス骨髄腫株（NSO/1、E C A C C No: 85110503）；ヒト網膜
芽細胞（PER. C6、CruCell、Leiden、The Netherlands）；SV40によって形質転換されたサル腎臓CV1株（COS-7、ATCC CRL
1651）；ヒト胎児由来腎臓株（懸濁培養物における成長のためにサブクローニン
グされたHEK293または293細胞、Grahamら、J. Gen Virol.、36巻：59頁、
1977年）；ヒト線維肉腫細胞株（例えば、HT1080）；ベビーハムスター腎臓細
胞（BHK21、ATCC CCL 10）；チャイニーズハムスター卵巢細胞+/-D
HFR（CHO、UrlaubおよびChasin、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、77巻：4216
頁、1980年）；マウスセルトリ細胞（TM4、Mather、Biol. Reprod.、23巻：2
43～251頁、1980年）；サル腎臓細胞（CV1 ATCC CCL 70）；ア
フリカミドリザル腎臓細胞（VERO-76、ATCC CRL-1 587）；ヒト子
宮頸癌細胞（HeLa、ATCC CCL 2）；イヌ腎臓細胞（MDCK、ATCC
CCL 34）；バッファローラット肝細胞（BRL 3A、ATCC CRL 144
2）；ヒト肺細胞（W138、ATCC CCL 75）；ヒト肝細胞（Hep G2、
HB 8065）；マウス乳房腫瘍（MMT 060562、ATCC CCL 51）；
TRI細胞（Matherら、Annals N.Y. Acad. Sci.、383巻：44～68頁、1982年
）；MRC 5細胞；FS4細胞；およびヒトヘパトーマ株（Hep G2）が挙げられ
る。

20

30

【0304】

一部の実施形態では、本発明は、ヒト細胞から産生された組換え腫瘍抗原を提供する。
一部の実施形態では、本発明は、CHO細胞またはHT1080細胞から産生された組換
え腫瘍抗原を提供する。

40

【0305】

一般には、組換え腫瘍抗原を発現するように工学的に操作された細胞は、本明細書に記
載の組換え腫瘍抗原をコードする導入遺伝子を含み得る。組換え腫瘍抗原をコードする核
酸は、組換え腫瘍抗原を発現させるための制御配列、遺伝子対照配列、プロモーター、非
コード配列および／または他の妥当な配列を含有し得ることが理解されるべきである。一
般には、コード領域をこれらの核酸成分の1つまたは複数と作動可能に連結する。

【0306】

導入遺伝子のコード領域は、特定の細胞型に対するコドン使用を最適化するための1つ
または複数のサイレント突然変異を含み得る。例えば、腫瘍抗原導入遺伝子のコドンを脊

50

椎動物細胞における発現のために最適化することができる。一部の実施形態では、腫瘍抗原導入遺伝子のコドン哺乳動物細胞における発現のために最適化することができる。一部の実施形態では、腫瘍抗原導入遺伝子のコドンヒト細胞における発現のために最適化することができる。

【0307】

免疫原性組成物を製造する方法

一部の実施形態では、本開示は、それを必要とする対象に投与するための免疫原性組成物を製造する方法であって、a) 複数の抗原を含む複数の抗原性組成物を提供する、調製する、または得るステップであって、各組成物が、異なる抗原を含む、ステップと、b) 標的応答プロファイルを提供する、調製する、または得るステップであって、標的応答プロファイルが、複数の抗原に関連する（例えば、それと共に決定、測定、観察される）1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む、ステップと、c) 対象応答プロファイルを提供する、調製する、または得るステップであって、対象応答プロファイルが、複数の抗原に関連する（例えば、それと共に決定、測定、観察される）1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む、ステップと、d) 標的応答プロファイルと対象応答プロファイルを比較するステップと、e) 比較に基づいて1つまたは複数の抗原を選択するステップと、f) 1つまたは複数の選択された抗原を含む1つまたは複数の抗原性組成物の少なくとも一部分を医薬組成物として製剤化するステップとを含む方法を提供する。

【0308】

一部の例では、約1、2、5、10、20、40、60、80、100、150、200またはそれよりも多くの、抗原性組成物を提供する、調製する、または得る。例えば、複数の抗原を、本明細書に記載の方法を使用して、例えば、組換えによってまたは合成的に產生することができる。抗原を溶液または凍結乾燥された組成物などの適切な組成物として提供することができる。一部の例では、抗原を合成的に產生することができる。一部の例では、合成的に產生された抗原は、固体支持体に付着したままである。一部の例では、抗原を製剤化するステップは、抗原性組成物の一部分の一定分量を取ること、凍結乾燥された抗原性組成物の少なくとも一部分を再構成すること、および／または合成的に產生された抗原を固体支持体から放出させることを含む。

【0309】

抗原性組成物を調製するまたは得て、懸濁液中、溶液中、または凍結乾燥された形態などの種々の形態で保管することができる。抗原性組成物は、 -80°C 未満から約室温までにわたる温度、例えば約 -80°C 、約 -20°C 、約 -15°C 、約 -10°C 、約 4°C または約室温で保管することができる。一部の実施形態では、抗原性組成物は、担体、賦形剤、安定剤、防腐剤および／またはアジュバントを含み得る。

【0310】

複数の抗原は、標的応答プロファイルが複数の抗原に関連する（例えば、決定される、測定される、観察される）1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む場合、標的応答プロファイルに由来し得る。

【0311】

複数の抗原は、対象応答プロファイルが複数の抗原に関連する（例えば、決定される、測定される、観察される）1つまたは複数の免疫メディエーターの発現および／または分泌のレベルの表示を含む場合、対象応答プロファイルに由来し得る。

【0312】

一部の実施形態では、標的応答プロファイルと対象応答プロファイルを比較し、比較に基づいて1つまたは複数の抗原を選択する。一部の実施形態では、がんに対する有益な応答に関連する免疫メディエーターの発現または分泌を増大させる1つまたは複数の抗原、ならびに／または、がんに対する有害な応答または有益でない応答に関連する免疫メディエーターの発現または分泌を阻害および／もしくは抑制する1つまたは複数の抗原を選択する。選択された抗原または選択された抗原の一部分を医薬組成物として製剤化すること

ができる。

【0313】

がんおよびがん治療

本開示は、腫瘍などのがんを有するまたはそれと診断された対象に関する方法およびシステムを提供する。一部の実施形態では、腫瘍は、これだけに限定されないが、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、ヘアリー細胞白血病、AIDS関連リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ランゲルハンス細胞組織球増殖症、多発性骨髄腫、または骨髄増殖性新生物を含めた血液の悪性腫瘍であるまたはそれを含む。

【0314】

一部の実施形態では、腫瘍は、これだけに限定されないが、乳癌、扁平上皮細胞癌、結腸がん、頭頸部がん、卵巣がん、肺がん、中皮腫、尿生殖器のがん、直腸がん、胃がん、または食道がんを含めた固形腫瘍であるまたはそれを含む。

【0315】

一部の特定の実施形態では、腫瘍は、進行腫瘍および／または不応性腫瘍であるまたはそれを含む。一部の実施形態では、腫瘍は、腫瘍において（例えば、腫瘍から得た生検試料などの組織試料において）ある特定の病理が観察された場合、および／または、そのような腫瘍を有するがん患者が従来の化学療法候補にならないと一般に考えられる場合、進行したものと特徴付けられる。一部の実施形態では、腫瘍を進行したものと特徴付ける病理は、腫瘍サイズ、遺伝子マーカーの発現の変更、腫瘍細胞による隣接器官および／またはリンパ節への浸潤を含み得る。一部の実施形態では、腫瘍は、そのような腫瘍を有する患者が1つまたは複数の公知の治療モダリティ（例えば、1つまたは複数の従来の化学療法レジメン）に対して抵抗性である場合、および／または、特定の患者が、1つまたは複数のそのような公知の治療モダリティに対して抵抗性（例えば、応答性の欠如）を示した場合、不応性と特徴付けられる。

【0316】

一部の実施形態では、本開示は、がん治療に関する方法およびシステムを提供する。本開示は、特異的ながん治療のいずれにも限定されず、また、任意の公知のまたは開発されたがん治療が本開示に包含される。公知のがん治療としては、例えば、化学療法剤、放射線療法、外科的切除、腫瘍の外科的切除後の化学療法、アジュバント治療、局所低温療法または温熱療法、抗腫瘍抗体、および抗血管新生剤の投与が挙げられる。一部の実施形態では、がんおよび／またはアジュバント治療は、TLRアゴニスト（例えば、CpG、ポリI:Cなど、例えば、Wittigら、Crit. Rev. Oncol. Hematol.、94巻：31～44頁（2015年）；Huenら、Curr. Opin. Oncol.、26巻：237～44頁（2014年）；Kaczanowskaら、J. Leukoc. Biol.、93巻：847～863頁（2013年）を参照されたい）、STINGアゴニスト（例えば、US20160362441；US20140329889；Fuら、Sci. Transl. Med.、7巻：283ra52（2015年）；およびWO2014189805を参照されたい）、自然免疫および／もしくは樹状細胞の非特異的刺激、またはGM-CSF、インターロイキン-12、インターロイキン-7、Flt-3、もしくは他のサイトカインの投与を含む。一部の実施形態では、がん治療は、腫瘍溶解性ウイルス治療、例えば、タリモジーン・ラハーパレブベックであるまたはそれを含む（例えば、Fukuharaら、Cancer Sci.、107巻：1373～1379頁（2016年）を参照されたい）。一部の実施形態では、がん治療は、二重特異性抗体療法であるまたはそれを含む（例えば、Choiら、2011年、Expert Opin Biol Ther；Huehlsら、2015年、Immunol and Cell Biol）。一部の実施形態では、がん治療は、キメラ抗原受容体T（CAR-T）細胞、TCRを形質導入されたT細胞、樹状細胞、腫瘍浸潤性リンパ球（TIL）、またはナチュラルキラー（NK）細胞などの細胞療法であるまたはそれを含む（例えば、SharpeおよびMount、2015年、Dis Model Mech、8巻：337～50頁に概説されている通り）。

【0317】

抗腫瘍抗体治療（すなわち、1つまたは複数の抗腫瘍抗体作用剤の投与を伴う治療レジメン）は、急速に、多くの腫瘍を処置するための標準治療になっている。抗体作用剤は、腫瘍抗原、特に腫瘍細胞の表面で発現されるものに結合するように設計または選択されている。有用な抗腫瘍抗体作用剤が記載されている種々の総説が公開されている（例えば、Adlerら、Hematol. Oncol. Clin. North Am.、26巻：447～81頁（2012年）；Liら、Drug Discov. Ther.、7巻：178～84頁（2013年）；Scottら、Cancer Immun.、12巻：14頁（2012年）；およびSliwkowskiら、Science、341巻：1192～1198頁（2013年）を参照されたい）。以下の表8に、公知の入手可能な抗体作用剤によって標的とされるある特定のヒト抗原の非包括的一覧を提示し、適応がんを示す。

10

【0318】

抗体作用剤が有用であると提唱されているある特定の適応がん：

【表 8 - 1】

表8:

ヒト抗原	抗原(商品名または科学的名称)	適応がん
CD2	シプリズマブ	非ホジキンリンパ腫
CD3	UCHT1	末梢性または皮膚 T 細胞リンパ腫
CD4	HuMax-CD4	
CD19	SAR3419, MEDI-551	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
CD19 および CD3 または CD22	ブリナツモマブ、DT2219ARL などの二重特異性抗体	非ホジキンリンパ腫
CD20	リツキシマブ、ベルツズマ ブ、トシツモマブ、オフアツ ムマブ、イブリツモマブ、オ ビヌツズマブ	B 細胞悪性腫瘍(非ホジキンリンパ腫、 慢性リンパ球性白血病)
CD22 (SIGLEC2)	イノツズマブ、テトラキセタ ン、CAT-8015、DCDT2980S、 ベクツモマブ	化学療法抵抗性ヘアリー細胞白血病、ホ ジキンリンパ腫
CD30	ブレンツキシマブベドチン	
CD33	ゲムツズマブオゾガマイシン (マイロターゲット)	急性骨髄性白血病
CD37	16	慢性リンパ球性白血病
CD38	ダラツムマブ	多発性骨髄腫、血液腫瘍
CD40	ルカツムマブ	非ホジキンリンパ腫
CD52	アレムツズマブ(キャンパス)	慢性リンパ球性白血病
CD56 (NCAM1)	ロルボツズマブ	小細胞肺がん
CD66e (CEA)	ラベツズマブ	乳房腫瘍、結腸腫瘍および肺腫瘍
CD70	SGN-75	非ホジキンリンパ腫
CD74	ミラツズマブ	非ホジキンリンパ腫

10

20

30

【表 8 - 2】

ヒト抗原	抗原(商品名または科学的名称)	適応がん
CD138 (SYND1)	BT062	多発性骨髄腫
CD152 (CTLA-4)	イビリムマブ	転移性黒色腫
CD221 (IGF1R)	AVE1642, IMC-A12, MK-0646, R150, CP 751871	神経膠腫、肺がん、乳がん、頭頸部がん、前立腺がん、および甲状腺がん
CD254 (RANKL)	デノスマブ	乳癌および前立腺癌
CD261 (TRAILR1)	マバツムマブ	結腸腫瘍、肺腫瘍および膵腫瘍および血液悪性腫瘍
CD262 (TRAILR2)	HGS-ETR2, CS-1008	
CD326 (Epcam)	エドレコロマブ、17-1A、IGN101、カツマキシマブ、アダカツマブ	結腸直腸がん、悪性腹水、上皮性腫瘍(乳房、結腸、肺)
CD309 (VEGFR2)	IM-2C6, CDP791	上皮由来固形腫瘍
CD319 (SLAMF7)	HuLuc63	多発性骨髄腫
CD340 (HER2)	トラスツズマブ、ペルツズマブ、アド・トラスツズマブエムタンシン	乳がん
CAIX (CA9)	cG250	腎細胞癌
EGFR (c-erbB)	セツキシマブ、パニツムマブ、ニモツズマブおよび 806	神経膠腫、肺腫瘍、乳房腫瘍、結腸腫瘍、および頭頸部腫瘍を含めた固形腫瘍
EPHA3 (HEK)	KB004, IIIA4	肺腫瘍、腎腫瘍および結腸腫瘍、黒色腫、神経膠腫および血液悪性腫瘍
エピシアリン	エピツモマブ	卵巣上皮腫瘍
FAP	シプロツズマブおよび F19	結腸腫瘍、乳房腫瘍、肺腫瘍、膵腫瘍、および頭頸部腫瘍
HLA-DR ベータ	アボリズマブ	慢性リンパ球性白血病、非ホジキンリンパ腫
FOLR-1	ファーレツズマブ	卵巣腫瘍
5T4	アナツモマブ	非小細胞肺癌
GD3/GD2	3F8, ch14.18, KW-2871	神経外胚葉性腫瘍および上皮性腫瘍
gpA33	huA33	結腸直腸癌
GPNMB	グレムバツムマブ	乳がん
HER3 (ERBB3)	MM-121	乳房腫瘍、結腸腫瘍、肺腫瘍、卵巣腫瘍、および前立腺腫瘍
インテグリン α V	エタラシズマブ	腫瘍血管系

10

20

30

40

【表 8 - 3】

ヒト抗原	抗原(商品名または科学的名称)	適応がん
$\beta 3$		
インテグリン $\alpha 5 \beta 1$	ボロシキシマブ	腫瘍血管系
ルイス Y 抗原	hu3S193, IgN311	乳房腫瘍、結腸腫瘍、肺腫瘍、および前立腺腫瘍
MET (HGFR)	AMG 102, METMAB, SCH900105	乳房腫瘍、卵巣腫瘍および肺腫瘍
ムチン-1/CanAg	ペムツモマブ、オレゴボマブ、カンツズマブ	乳房腫瘍、結腸腫瘍、肺腫瘍および卵巣腫瘍
PSMA	ADC, J591	前立腺がん
ホスファチジルセリン	バビツキシマブ	固形腫瘍
TAG-72	ミンレツモマブ	乳房腫瘍、結腸腫瘍および肺腫瘍
テネイシン	81C6	神経膠腫、乳房腫瘍および前立腺腫瘍
VEGF	ベバシズマブ	腫瘍血管系
PD-L1	アベルマブ	非小細胞肺癌、MCC
CD274	デュルバルマブ	非小細胞肺癌
IDO 酵素	IDO 阻害剤	多数

【 0 3 1 9 】

一部の実施形態では、がん治療は、免疫チェックポイント遮断治療（例えば、Martin-Liberalら、Cancer Treat. Rev., 54巻：74～86頁（2017年）；Menonら、Cancers (Basel) 8巻：106頁（2016年）を参照されたい）、または免疫抑制遮断治療である、またはそれを含む。ある特定のがん細胞は、特に腫瘍抗原に対して特異的であるT細胞に対する免疫抵抗性の主要な機構として免疫チェックポイント経路を利用することによってよく育つ。例えば、ある特定のがん細胞は、細胞傷害性T細胞応答の阻害に関与する1つまたは複数の免疫チェックポイントタンパク質を過剰発現し得る。したがって、阻害性シグナルを克服し、がん細胞に対する免疫攻撃を可能にするおよび／または強化するために免疫チェックポイント遮断治療を施行することができる。免疫チェックポイント遮断治療により、負の免疫応答制御因子（例えば、CTLA-4）によるシグナル伝達を低下させるか、阻害するか、または抑止することによって、がん細胞に対する免疫細胞応答を容易にすることができる。一部の実施形態では、がん治療により、免疫応答の正の制御因子（例えば、CD28）のシグナル伝達を刺激または増強することができる。

【 0 3 2 0 】

免疫チェックポイント遮断および免疫抑制遮断治療の例としては、A2AR、B7-H4、BTLA、CTLA-4、CD28、CD40、CD137、GITR、IDO、KIR、LAG-3、PD-1、PD-L1、OX40、TIM-3、およびVISTAの1つまたは複数を標的とする作用剤が挙げられる。免疫チェックポイント遮断剤の特定の例としては、以下のモノクローナル抗体：イピリムマブ（標的CTLA-4）；トレメリムマブ（標的CTLA-4）；アテゾリズマブ（標的PD-L1）；ペムブロリズマブ（標的PD-1）；ニボルマブ（標的PD-1）；アベルマブ；デュルバルマブ；およびセ

ミプリマブが挙げられる。

【0321】

免疫抑制遮断剤の特定の例としては、V i s t a (B 7 - H 5、T細胞活性化のv-ドメインI g サプレッサー) 阻害剤；L a g - 3 (リンパ球活性化遺伝子3、C D 2 2 3) 阻害剤；I D O (インドールアミン-ピロール-2, 3-ジオキシゲナーゼ-1, 2) 阻害剤；K I R 受容体ファミリー (キラー細胞免疫グロブリン様受容体) 阻害剤；C D 4 7 阻害剤；およびT i g i t (I g およびI T I Mドメインを有するT細胞免疫受容体) 阻害剤が挙げられる。

【0322】

一部の実施形態では、がん治療は、免疫活性化治療であるまたはそれを含む。免疫活性化因子の特定の例としては、C D 4 0 アゴニスト；G I T R (グルココルチコイド誘導性T N F - R 関連タンパク質、C D 3 5 7) アゴニスト；O X 4 0 (C D 1 3 4) アゴニスト；4 - 1 B B (C D 1 3 7) アゴニスト；I C O S (誘導性T細胞刺激物質)；C D 2 7 8 アゴニスト；I L - 2 (インターロイキン2) アゴニスト；およびインターフェロンアゴニストが挙げられる。

【0323】

一部の実施形態では、がん治療は、1つまたは複数の免疫チェックポイント遮断剤、免疫抑制遮断剤、および／または免疫活性化因子の組合せ、または1つまたは複数の免疫チェックポイント遮断剤、免疫抑制遮断剤、および／または免疫活性化因子、および他のがん治療の組合せであるまたはそれを含む。

【0324】

本明細書で考察する通り、一部の実施形態では、本開示は、がん治療に対して応答しないおよび／もしくは応答しなかった；または応答するおよび／もしくは応答した (例えば、臨床的に応答性である、例えば、臨床的に正に応答性または臨床的に負に応答性である) 対象に関する方法およびシステムを提供する。一部の実施形態では、対象は、がん治療に対して臨床的に正に応答するおよび／または応答した。一部の実施形態では、対象は、がん治療に対して臨床的に負に応答するおよび／または応答した。一部の実施形態では、対象は、がん治療に対して応答しないおよび／または応答しなかった (例えば、臨床的に非応答性である)。

【0325】

対象が、がん治療に対して正に応答するか、負に応答するか、および／または応答できないかを特定の判断基準に従って測定し、かつ／または特徴付けることができる。ある特定の実施形態では、そのような判断基準は、臨床的な判断基準および／または客観的な判断基準を含み得る。ある特定の実施形態では、応答を評価するための技法としては、これだけに限定されないが、臨床検査、陽電子放出断層撮影法、胸部X線、C T スキャン、M R I、超音波、内視鏡検査、腹腔鏡検査、試料中の特定のマーカーの存在もしくはレベル、細胞診、および／または組織学的検査を挙げることができる。治療に対する腫瘍の正の応答、負の応答、および／または不応答は、当業者が、例えば、腫瘍負荷量、腫瘍サイズ、腫瘍のステージなどのうちの1つまたは複数を決めるためのものを含めた、そのような応答を評価するための種々の確立された技法を使用して評価することができる。処置に対する応答を評価するための方法およびガイドラインは、Therasseら、J. Natl. Cancer Inst.、2000年、92巻(3号)：205～216頁；およびSeymourら、Lancet Oncol.、2017年、18巻：e143～52頁において考察されている。

【0326】

一部の実施形態では、応答性対象は、がん治療が施行されると、腫瘍負荷量、腫瘍サイズ、および／または腫瘍のステージの低下を示す。一部の実施形態では、非応答性対象は、がん治療が施行されても、腫瘍負荷量、腫瘍サイズ、または腫瘍のステージのいずれの低下も示さない。一部の実施形態では、非応答性対象は、がん治療が施行されても、腫瘍負荷量、腫瘍サイズ、または腫瘍のステージの増大を示す。

【0327】

一部の実施形態では、がん対象を、本明細書に記載のがん治療の施行のために同定および／または選択する。一部の実施形態では、がん治療を対象に施行する。一部の実施形態では、がん治療が施行されると、対象は、がん治療に対する正の臨床応答を示す、例えば、1つまたは複数の臨床的な判断基準および／または客観的な判断基準に基づいた改善を示す（例えば、腫瘍負荷量、腫瘍サイズ、および／または腫瘍のステージの低下を示す）。一部の実施形態では、臨床応答は、がん治療を開始するべきでない、および／または変更する（例えば、低減する、および／または1つもしくは複数の他のモダリティと組み合わせる）べきである、および／または中止するべきである、および／または代替がん治療を開始するべきである、がん対象として同定される（本明細書に記載の方法を使用して）がん対象に施行されたがん治療に対する臨床応答よりも大きく正である。

10

【0328】

本明細書に記載の方法は、電子形態、ウェブに基づく形態、または紙形態などの報告書を作成および／または提供することを含み得る。報告書は、本明細書に記載の方法、例えば、本明細書に記載の対象応答プロファイルからの1つまたは複数のアウトプットを含み得る。一部の実施形態では、報告書は、がん患者、および必要に応じて、推奨されるがん治療の経過に関して、1つまたは複数の腫瘍抗原（例えば、本明細書に記載の、1つまたは複数の刺激性および／または阻害性および／もしくは抑制性腫瘍抗原、またはリンパ球が応答性ではない腫瘍抗原）の存在または非存在を同定する、紙または電子形態などで生成される。一部の実施形態では、報告書は、がん患者に対する識別子を含む。一実施形態では、報告書は、ウェブに基づく形態である。

20

【0329】

一部の実施形態では、それに加えて、またはその代わりに、報告書は、予後、抵抗性、または潜在的なもしくは示唆される治療選択肢に関する情報を含む。報告書は、治療選択肢の可能性のある効果、治療選択肢の許容性、または治療選択肢を、例えば、報告書において同定されているがん患者に適用することの可否に関する情報を含み得る。例えば、報告書は、がん治療の施行、例えば、予め選択された投与量または予め選択された処置レジメンで、例えば、1つまたは複数の代替がん治療と組み合わせて患者に施行することに関する情報、または推奨を含み得る。報告書は、例えば、本明細書に記載の実体に、本明細書に記載の方法の実施から7日以内、14日以内、21日以内、30日以内、または45日以内に送達することができる。一部の実施形態では、報告書は、個人向けのがん処置報告書である。

30

【0330】

一部の実施形態では、報告書は、がん対象が本明細書に記載の方法を使用して検査されることを毎回記録するために生成される。がん対象を、毎月、2カ月ごと、6カ月ごと、または1年ごとなどの間隔で、またはより高いもしくは低い頻度で再評価して、対象を、がん治療に対する応答性について、および／または例えば本明細書に記載されている1つまたは複数のがん症状の改善についてモニタリングすることができる。一部の実施形態では、報告書には少なくともがん対象の処置履歴を記録することができる。

【0331】

一実施形態では、方法は、報告書を別の関係者に提供することをさらに含む。他の関係者は、例えば、がん対象、介護者、医師、腫瘍専門医、病院、診療所、第三者支払人、保険会社または官庁であり得る。

40

【0332】

本明細書において言及されている全ての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、その全体が参照により組み込まれる。さらに、材料、方法および実施例は単に例示的なものであり、それに限定されるものではない。特に定義されていなければ、本明細書において使用される全ての科学技術用語は、本発明が属する技術分野の当業者に一般に理解されているものと同じ意味を有する。本明細書に記載のものと類似しているまたは同等である方法および材料を本発明の実施または試験に使用することができるが、適切な方法および材料が本明細書に記載されている。

50

【0333】

本開示を以下の実施例によってさらに例示する。実施例は、例示する目的でのみ提供される。実施例は、本開示の範囲または内容をどのようにしても限定するものとは解釈されない。

【実施例】

【0334】

(実施例1)

A T L A S 黒色腫腫瘍関連抗原 (T A A) ライブラリーに対する免疫応答—単一の患者の応答

A T L A S 黒色腫 T A A ライブラリーの生成

10

23種の全長遺伝子 (U n 0 0 1 ~ 0 2 3 と標識、以下の表3に示す通り公知のT A A をコードする) をH a r v a r d M e d i c a l S c h o o l にあるD N A リソースコアから得、A T L A S 発現ベクター (G e n o c e a B i o s c i e n c e s) に再クローニングし、配列を検証した。各T A A をE . c o l i において組換えにより発現させた。各オープンリーディングフレームのC末端、終止コドンの上流に挿入されたC 5 7 B L / 6 マウスT細胞エピトープS I I N F E K L を認識する代理T細胞アッセイ (B 3 Z ハイブリドーマ) を使用してタンパク質発現を検証した。陽性対照 (抗原提示細胞上にパルスされた最小のS I I N F E K L エピトープ) の5%を超えるB 3 Z 応答を誘導したタンパク質を、発現されたとみなした。

【表 3 - 1】

表3. ATLAS黒色腫TAAライブラリー

コード	抗原名	別名	長い名前	OMIM	遺伝子 ID
Un001	MAGEA3	HIP8; HYPD; CT1.3; MAGE3; MAGEA6, MAGE-A3 (G-2544)	MAGE ファミリーメンバーA3	300174	4102
Un002	NY-ESO-1	CTAG; ESO1; CT6.1; CTAG1; LAGE-2; LAGE2B; NY-ESO-1	がん/精巣抗原 1B	300156	1485
Un003	ANGPT1	AGP1, AGPT, ANG1	アンジオポエチン-1	601667	284
Un004	XIAP	API3; ILP1; MIHA; XLP2; BIRC4; IAP-3; hIAP3; hIAP-3	アポトーシスの X 連鎖阻害剤	300079	331
Un005	LGALS3	L31; GAL3; MAC2; CBP35; GALBP; GALIG; LGALS2	ガレクチン-3	153619	3958
Un006	VEGF-A	VPF; VEGF; MVCD1	血管内皮増殖因子 A	192240	7422
Un007	ATP6AP1	16A; CF2; Ac45; XAP3; XAP-3; ATP6S1; VATPS1; ATP6IP1	ATP アーゼ H ⁺ 輸送アクセサリタンパク質 1	300197	537
Un008	MAGEA1	CT1.1; MAGE1	MAGE ファミリーメンバーA1	300016	4100

10

20

30

40

【表 3 - 2】

Un009	BIRC2	API1; MIHB; HIAP2; RNF48; cIAP1; Hiap-2; c-IAP1	バキュロウイルス IAP リ ピート含有 2	601712	329
Un010	MIF	GIF; GLIF; MMIF, MIF	マクロファージ遊走阻止 因子	153620	4282
Un011	LGALS9	HUAT; LGALS9A	ガレクチン-9	601879	3965
Un012	PMEL	P1; SI; SIL; ME20; P100; SILV; ME20M; gp100; ME20- M; PMEL17; D12S53E	プレメラノソームタンパ ク質	155550	6490
Un013	GRN	GEP; GP88; PEPI; PGRN; CLN11; PCDGF	プログラニュリン	138945	2896
Un014	OGFR		オピオイド増殖因子受容 体	606459	11054
Un015	BIRC5	API4; EPR-1; サバイビン、 BIRC5	サバイビン	603352	332
Un016	BIRC7	KIAP; LIVIN; MLIAP; RNF50; ML- IAP	バキュロウイルス IAP リ ピート含有 7		79444
Un017	TBX4	SPS	T-ボックス 4	601719	9496
Un018	SLPI	ALP; MPI; ALK1; BLPI; HUSI; WAP4; WFDC4; HUSI- I	分泌型白血球タンパク質 阻害物質	107285	6590
Un019	ANGPT2	AGPT2, ANG2	アンジオポエチン-2	601922	285
Un020	LGALS1	GBP; GAL1	ガレクチン-1	150570	3956

10

20

30

40

【表 3 - 3】

Un021 Un100	DCT	TRP-2; TYRP2, , TYRP-2	ドパクロムトートメラ ーゼ	191275	1638
Un022	MLANA	MART1; MART-1	メラニン-A	605513	2315
Un023	TERT	TP2; TRT; CMM9; EST2; TCS1; hTRT; DKCA2; DKCB4; hEST2; PFBMFT1	テロメラナーゼ逆転写酵素	187270	7015
Un024	LGMN	AEP; LGMN1; PRSC1	レグマイン	602620	5641
Un025	SPA17	CT22; SP17; SP17-1	精子表面タンパク質 Sp17	608621	53340
Un026	HPV_E7		HPV E7 腫瘍性タンパク 質		1489079
Un027	TP53	P53; BCC7; LFS1; TRP53	細胞腫瘍抗原 p53	191170	7157
Un028	CEACAM3	CEA; CGM1; W264; W282; CD66D	癌胎児性抗原関連細胞接 着分子 3	609142	1084
Un029	PRTN3	MBN; MBT; NP4; P29; PR3; ACPA; AGP7; NP-4; PR-3; CANCA; C- ANCA	ミエロブラスチン前駆体	177020	5657
Un030 Un031 Un046 Un092	TRRAP	PAF350/400, PAF400, STAF40, TR- AP, Tra1	形質転換/転写ドメイン 関連タンパク質	603015	8295
Un032	MAGEA12	CT1.12; MAGE12	黒色腫関連抗原 12	300177	4111

10

20

30

40

【表 3 - 4】

Un033	MAGEA2	CT1.2; MAGE2; MAGEA2A	黒色腫関連抗原 2	300173	4101
Un034	MAGEA9	CT1.9; MAGE9	黒色腫関連抗原 9	300342	4108
Un035	MAGEC2	CT10; HCA587; MAGEE1	黒色腫関連抗原 C2	300468	51438
Un036	PRAME	MAPE; OIP4; CT130; OIP-4	腫瘍において優先的に発 現される黒色腫抗原	606021	23532
Un037	SOX10	DOM; WS4; PCWH; WS2E; WS4C	転写因子 SOX-10	602229	6663
Un038	MUC1	EMA; MCD; PEM; PUM; KL-6; MAM6; MCKD; PEMT; CD227; H23AG; MCKD1; MUC- 1; ADMCKD; ADMCKD1; CA 15-3; MUC- 1/X; MUC1/ZD; MUC-1/SEC	ムチン-1	158340	4582
Un039	RAC1	MIG5; Rac-1; TC-25; p21- Rac1	ras 関連 C3 ボツリヌス毒 素基質 1 アイソフォーム Rac1b	602048	5879
Un040	HRAS	CTLO; HAMSV; HRAS1; RASH1; p21ras; C-H-RAS; H- RASIDX; C- BAS/HAS; C- HA-RAS1	GTP アーゼ HRas	190020	3265
Un041	GAGE4	CT4.4	G 抗原 12I	300597	2576

10

20

30

40

【表 3 - 5】

Un042	BAGE	BAGE1; CT2.1	B 黒色腫抗原 1 前駆体	605167	574
Un043	AR	KD; AIS; AR8; TFM; DHTR; SBMA; HYSPI; NR3C4; SMA1; HUMARA	アンドロゲン受容体	313700	367
Un044	CYP1B1	CP1B; GLC3A; CYP1B1; P4501B1	シトクロム P450 1B1	601771	1545
Un045	CA9	MN; CAIX	炭酸脱水酵素 9 前駆体	603179	768
Un047	MMP8	HNC; CLG1; MMP-8; PMNL-CL	好中球コラゲナーゼ	120355	4317
Un048	GAGE1	CT4.1; GAGE-1	G 抗原 1	300594	2543
Un049	TYR	ATN; CMM8; OCA1; OCA1A; OCALA; SHEP3	チロシナーゼ前駆体	606933	7299
Un050	HPV_E6		HPV E6 腫瘍性タンパク 質		1489078

10

20

30

【表 3 - 6】

Un051	Bcr-abl		BCR/ABL 融合タンパク質 e14a5、(ペプチドアトラス A6MFJ9)		107963955
Un052	PDGFRB	IMF1; IBGC4; JTK12; PDGFR; CD140B; PDGFR1; PDGFR-1	血小板由来増殖因子受容体ベータ	173410	5159
Un053	KLK3	KLKB1, KLK3, PSA	血漿カリクレイン	176820	354
Un054	PAX5	ALL3; BSAP	ペアードボックスタンパク質 Pax-5	167414	5079
Un055	ST3GAL5	SATI; SIAT9; ST3GalV; SIATGM3S	ラクトシルセラミドアルファ-2, 3-シアル酸転移酵素	604402	8869
Un056	PLAC1	CT92; OOSP2L	胎盤特異的タンパク質 1 前駆体	300296	10761
Un057	PSCA	PRO232	前立腺幹細胞抗原プレプロタンパク質	602470	8000
Un058	RhoC	H9; ARH9; ARHC; RHOH9	rho 関連 GTP 結合性タンパク質 RhoC 前駆体	165380	389
Un059	MYCN	NMYC; ODED; MODED; N-myc; bHLHe37	N-myc 癌原遺伝子タンパク質	164840	4613
Un060	EpCAM	ESA; KSA; M4S1; MK-1; DIAR5; EGP-2; EGP40; KS1/4; MIC18; TROP1; EGP314; HNPCC8; TACSTD1	上皮細胞接着分子	185535	4072

10

20

30

40

【表 3 - 7】

Un061	REG3A	HIP; PAP; PAP1; REG3; INGAP; PAP- H; PBCGF; HIP/PAP; REG- III	再生臍島由来タンパク質 3-アルファ前駆体	167805	5068
Un062	EphA2	ECK; CTPA; ARCC2; CTPP1; CTRCT6	エフリン A 型受容体 2	176946	1969
Un063	CSAG2	TRAG3; CSAG3B; CT24.2; TRAG- 3	軟骨肉腫関連遺伝子 2/3 タンパク質		102723547
Un064	CTAG2-1a	CT2; ESO2; CAMEL; CT6.2; CT6.2a; CT6.2b; LAGE- 1; LAGE2B	がん/精巣抗原 2 アイソ フォーム LAGE-1a		30848
Un065	PAGE4	JM27; JM-27; CT16.7; GAGE- 9; GAGEC1; PAGE-1; PAGE-4	P 抗原ファミリーメンバ ー4	300287	9506
Un066	BRAF	NS7; BRAF1; RAFB1; B- RAF1	セリン/トレオニンタン パク質キナーゼ B-raf	164757	673
Un067	FAP	FAPA; SIMP; DPPIV	プロリルエンドペプチダ ーゼ FAP	600403	2191
Un068	GRM3	GLUR3; mGlu3; GPRC1C; MGLUR3	代謝型グルタミン酸受容 体 3	601115	2913
Un069	ERBB4	HER4; ALS19; p180erbB4	受容体チロシンプロテ インキナーゼ erbB-4	600543	2066

10

20

30

40

【表 3 - 8】

Un070	KIT	PBT; SCFR; C-Kit; CD117	肥満/幹細胞増殖因子受容体 Kit	164920	3815
Un071	LCK	LSK; YT16; IMD22; p56lck; pp58lck	チロシンプロテインキナーゼ Lck	153390	3932
Un072	MAGEA10	CT1.10; MAGE10	黒色腫関連抗原 10	300343	4109
Un073	MAGEA4	CT1.4; MAGE4; MAGE4A; MAGE4B; MAGE-41; MAGE-X2	黒色腫関連抗原 4	300175	4103
Un074	MAGEA6	CT1.6; MAGE6; MAGE3B; MAGE-3b	黒色腫関連抗原 6	300176	4105
Un075	MAPK1	ERK; p38; p40; p41; ERK2; ERT1; ERK-2; MAPK2; PRKM1; PRKM2; P42MAPK; p41mapk; p42-MAPK	マイトジェン活性化プロテインキナーゼ 1	176948	5594
Un076	MFI2	MTf; MTF1; CD228; MAP97	メラノトランスフェリン	155750	4241
Un077	SART3	P100; p110; DSAP1; TIP110; p110(nrb); RP11-13G14	T 細胞により認識される扁平上皮癌抗原 3	611684	9733

10

20

30

40

【表 3 - 9】

Un078	ST8SIA1	GD3S; SIAT8; SIAT8A; SIAT8-A; ST8SiaI	アルファ-N-アセチルノ イラミニドアルファ-2, 8-シアル酸転移酵素	601123	6489
Un079	WDR46	UTP7; BING4; FP221; C6orf11	WD リピート含有タンパ ク質 46	611440	9277
Un080	AKAP-4	AKAP 82, AKAP-4, AKAP82, CT99, FSC1, HI, PRKA4, hAKAP82, p8, AKAP4	A-キナーゼアンカータン パク質 4	300185	8852
Un081	RGS5	MST092; MST106; MST129; MSTP032; MSTP092; MSTP106; MSTP129	G-タンパク質シグナル伝 達の制御因子 5	603276	8490
Un082	CTAG2-1b	CT2; ESO2; CAMEL; CT6.2; CT6.2a; CT6.2b; LAGE- 1; LAGE2B	がん/精巣抗原 2 アイソ フォーム LAGE-1b		
Un083	FOSL1	FRA; FRA1; fra-1	fos 関連抗原 1	136515	8061
Un084	PRM2	MAD-CT-1; CT94.2	プロタミン-2	182890	5620
Un085	ACRBP	CT23; SP32; OY-TES-1	アクロシン結合性タンパ ク質前駆体	608352	84519
Un086	AFP	AFPD, FETA, HPAFP	アルファ-フェトプロテ イン	104150	174

10

20

30

40

【表 3 - 1 0】

Un087	CTCFL	CT27; BORIS; CTCF-T; HMGB1L1; dJ579F20.2	転写リプレッサーCTCFL	607022	140690
Un088	CSPG4	NG2; MCSP; MCSPG; MSK16; HMW- MAA; MEL- CSPG	コンドロイチン硫酸プロ テオグリカン 4 前駆体	601172	1464
Un089	PAX3	WS1; WS3; CDHS; HUP2	ペアードボックスタンパ ク質 Pax-3	606597	5077
Un090	CCNB1	CCNB	G2/有糸分裂特異的サイ クリン-B1	123836	891
Un091	MSLN	Mesotheline; MPF; SMRP	メソテリン	601051	10232
Un093	EGFR	ERBB; HER1; mENA; ERBB1; PIG61; NISBD2	上皮増殖因子受容体	131550	1956
Un094	WT1	GUD; AWT1; WAGR; WT33; NPHS4; WIT-2; EWS-WT1	ウィルムス腫瘍タンパク 質	607102	7490
Un095	SSX2	SSX; HD21; CT5.2; CT5.2A; HOM-MEL-40	タンパク質 SSX2	300192	6757
Un096	KDR	FLK1; CD309; VEGFR; VEGFR2	血管内皮増殖因子受容体 2 前駆体	191306	3791
Un097	ANKRD30A	NY-BR-1	アンキリンリピートドメ イン含有タンパク質 30A	610856	91074
Un098	MAGED1	NRAGE; DLXIN-1	黒色腫関連抗原 D1	300224	9500
Un099	CEACAM5	CEA; CD66e	癌胎児性抗原関連細胞接 着分子 5	114890	1048

10

20

30

40

【表 3 - 1 1】

Un101	MAP3K9	MLK1; MEKK9; PRKE1	マイトジェン活性化プロ テインキナーゼキナーゼ キナーゼ 9	600136	4293
Un102	XAGE1B	CTP9; XAGE1; CT12.1; GAGED2; XAGE-1; XAGE1A; CT12.1A; CT12.1B	X 抗原ファミリーメンバ ー1	300742	653220
Un103	PREX2	DEP.2; DEPDC2; P- REX2; PPP1R129; 6230420N16Rik	ホスファチジルイノシト ール 3, 4, 5-トリホスフ ェート依存性 Rac 交換体 2 タンパク質	612139	80243
Un104	ERBB2	NEU; NGL; HER2; TKR1; CD340; HER-2; MLN 19; HER- 2/neu	受容体チロシンプロテ インキナーゼ erbB-2	164870	2064
Un105	CD276	B7H3; B7-H3; B7RP-2; 4Ig- B7-H3	CD276 抗原	605715	80381
Un106	TEK	TIE2; VMCM; TIE-2; VMCM1; CD202B	アンジオポエチン-1 受容 体	600221	7010
Un107	AIM1	ST4; CRYBG1	黒色腫に存在しないタン パク質 1	601797	202
Un108	ALK	CD246; NBLST3	ALK チロシンキナーゼ 受容体	613014	238
Un109	PSMA	FOLH1	グルタミン酸カルボキシ ペプチダーゼ 2	600934	2346

10

20

30

40

【表 3 - 1 2】

Un110	GRIN2A	LKS; EPND; FESD; NR2A; GluN2A; NMDAR2A	イオンチャネル型グルタミン酸受容体、NMDA 2A	138253	2903
Un111	MAP3K5	ASK1; MEKK5; MAPKKK5	マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼ 5	602448	4217
Un112	HPSE1		ヘパラナーゼアイソフォーム 1	604724	10855
Un113	HPSE2		ヘパラナーゼアイソフォーム 2	604724	10855
Un114	SAGE	CT14	肉腫抗原 1	300359	55511

OMIM=Online Mendelian Inheritance in Man データベース

遺伝子ID=NCBIデータベース

【0335】

A T L A S ライブラリースクリーニング

同意を得た、以前にチェックポイント阻害剤（ペムブロリズマブ）を用いた治療を受け、治療に応答した黒色腫患者から末梢血試料を採取した。末梢血単核細胞（P B M C）を密度勾配遠心分離によって濃縮した。抗体をコンジュゲートした磁気ビーズを使用して C D 4 + T 細胞および C D 8 + T 細胞を選別し、抗 C D 3 および抗 C D 2 8 刺激で非特異的に増大させた。単球を樹状細胞（M D D C）に分化させた。

【0336】

ライブラリークローンを、M D D C 5, 0 0 0 個および T 細胞 8 0, 0 0 0 個を使用し、E. c o l i : M D D C 比率 1 0 0 : 1 で、反復でスクリーニングした。2 4 時間インキュベートした後、アッセイ上清を回収し、- 8 0 ° C で保管した。上清サイトカインを、M e s o S c a l e D i s c o v e r y V - P L E X P r o i n f l a m m a t o r y P a n e l 1（ヒト）K i t を使用して分析した。

【0337】

データ分析

バックグラウンドと統計学的に異なり（ウィルコクソン順位和、 $p < 0.05$ ）、陰性対照 G F P クローンの平均（ $N = 10$ ）の 3 標準偏差（S D）を超える平均 I F N γ 応答を誘導したクローンを抗原とみなした。

【0338】

図 1 は、単一の黒色腫患者についての代表的な結果を示す。バックグラウンドと統計学的に異なり（ウィルコクソン順位和、 $p < 0.05$ ）、陰性対照 G F P クローンの平均（ $N = 10$ ）の 3 標準偏差（S D）を超える平均 I F N γ 応答を誘導したクローンを抗原とみなした（水平の点線で示されている）。C E F = 陽性対照ペプチドプール。G F P = 緑色蛍光タンパク質。各符号は、個々の測定値を表し、横線 = 平均値である。U n 0 2 2 および U n 0 2 3 は C D 8 + ライブラリーに含まれなかった。

【0339】

（実施例 2）

チェックポイント遮断治療後の黒色腫患者における防御免疫に関連する T A A に対する

コホート特異的 T 細胞応答

多数の対象を試験に動員し、チェックポイント阻害剤による治療後の臨床転帰に基づいてコホート化した。安定疾患または腫瘍退縮を有した対象を、防御されたとみなし、疾患の悪化（腫瘍成長）を有した対象を、防御されなかったとみなした。腫瘍イメージングスキャンによって臨床的決定を行った。

【0340】

簡単に述べると、同意を得た、以前にチェックポイント阻害剤による治療を受けた黒色腫患者 32 名から血液試料を採取した（対象 1 名から 2 つの別々の採取物を得た）。末梢血単核細胞（PBMC）を密度勾配遠心分離によって濃縮した。CD4⁺T 細胞および CD8⁺T 細胞を選別し、抗 CD3 および抗 CD28 でコーティングしたマイクロビーズを使用して非特異的に増大させ、CD14⁺単球を樹状細胞（MDDC）に分化させた。公知の TAA（表 3 において上記の通り Un001～023 と標識されている）を含むライブラリークローンを、MDDC 5,000 個および T 細胞 80,000 個を使用し、E.coli:MDDC 比率 100:1 で、2 連でスクリーニングした；GFP を発現する E.coli の 10 反復を陰性対照として含めた。アッセイ上清を 24 時間の時点で回収し、-80℃で保管した。上清サイトカインを、Meso Scale Discovery V-PLEX Pro inflammatory Panel 1（ヒト）Kit を使用して分析した。

【0341】

データ分析

バックグラウンドと統計学的に異なり（ウィルコクソン順位和、 $p < 0.05$ ）、陰性対照 GFP クローンに対する平均応答（ $N = 10$ ）の 3 標準偏差（SD）を超える平均サイトカイン応答を誘導したクローンを抗原とみなした。各コホートが各サイトカインを伴って応答した抗原の平均数を比較して、防御された（応答者）コホートと防御されなかった（非応答者）コホートの間に差異があるかどうかを決定した。

【0342】

図 2 は、CD4⁺T 細胞サブセットについてのコホートデータを示す。対象を、疾患の臨床的評価に基づいて「応答者」群（灰色の棒）または「非応答者」群（黒色の棒）にコホート化した。患者ごとに評価した各サイトカインについて陰性対照応答の平均を上回る 3 SD のカットオフを使用し、各対象がそれらの CD4⁺T 細胞サブセットを伴って応答した TAA の数を表した。応答者コホートとは対照的に、非応答者群は、ライブラリーに含まれた TAA のいずれに対しても、評価されたサイトカインの大多数による最小の識別可能な CD4⁺T 細胞応答を有した。データは、各コホートが測定された各サイトカインを伴って応答した TAA の平均数（±SE）として示されている。

【0343】

図 3 は、CD8⁺T 細胞サブセットについてのコホートデータを示す。対象を、疾患の臨床的評価に基づいて「応答者」群（灰色の棒）または「非応答者」群（黒色の棒）にコホート化した。患者ごとに評価した各サイトカインについて陰性対照応答の平均を上回る 3 SD のカットオフを使用し、各対象がそれらの CD8⁺T 細胞サブセットを伴って応答した TAA の数を表した。IFN γ を分泌する CD8⁺T 細胞は、非応答者では検出不可能であったが、応答者は、平均で約 2 種の TAA に応答した。データは、各コホートが測定された各サイトカインを伴って応答した TAA の平均数（±SE）として示されている。

【0344】

（実施例 3）

非小細胞肺癌（NSCLC）患者において ATLAS を使用して同定された新抗原に対する免疫応答

ATLAS 新抗原ライブラリーの生成

ATLAS（Genocea Biosciences）を適用して、同意を得た、ペムブロリズマブ（ α PD-1 抗体（Ab）、0 日目に開始して隔週）を用いて首尾よく処

置されたNSCLC患者の腫瘍において同定された突然変異の全必要数をスクリーニングした。この患者に独特の突然変異202種のうち201種を発現するATLASライブラリーを作り上げた。各クローンに構築物の中心付近に突然変異が位置する113アミノ酸を含有させ、配列を検証した。各クローンをE. coliにおいて組換えにより発現させた。各オープンリーディングフレームのC末端、終止コドンの上流に挿入されたC57BL/6マウスT細胞エピトープSIINF EKLを認識する代理T細胞アッセイ（B3Zハイブリドーマ）を使用してタンパク質発現を検証した。陽性対照（抗原提示細胞上にパルスされた最小のSIINF EKLエピトープ）の5%を超えるB3Z応答を誘導したタンパク質を、発現されたとみなした。

【0345】

ATLASライブラリースクリーニング

チェックポイント遮断治療の前後のNSCLC患者から末梢血試料を採取した。末梢血単核細胞（PBMC）を密度勾配遠心分離によって濃縮した。抗体をコンジュゲートした磁気ビーズを使用してCD4⁺T細胞およびCD8⁺T細胞を選別し、抗CD3および抗CD28刺激で非特異的に増大させた。単球を樹状細胞（MDDC）に分化させた。

【0346】

処置の0日目および42日目（3回目の注射後）のCD4⁺T細胞およびCD8⁺T細胞を、それぞれライブラリークローン201種のうち195種および201種に対して、ならびに陰性対照である、Neon Green（NG）を発現するクローン20種に対してスクリーニングした。ライブラリークローンを、MDDC 2,000個およびT細胞80,000個を使用し、E. coli:MDDC比率250:1で、2連でスクリーニングした。24時間インキュベートした後、アッセイ上清を回収し、-80℃で保管した。上清サイトカインを、Meso Scale Discovery V-PLEX Proinflammatory Panel 1（ヒト）Kitを使用して分析した。

【0347】

データ分析

バックグラウンドと統計学的に異なり（ウィルコクソン順位和、 $p < 0.05$ ）、陰性対照Neon Greenクローンに対する平均応答（ $N = 20$ ）の3標準偏差（SD）を超える平均サイトカイン応答を誘導したクローンを抗原とみなした（水平の点線で示されている）。

【0348】

図4は、CD8⁺T細胞応答についてのサイトカインIFN γ およびTNF α の2連の測定値間の良好なアラインメントを示し、反復の74%よりも多くが互いから1.5倍以内に入った。

【0349】

図5は、処置前および処置後のCD8⁺T細胞についてのIFN γ およびTNF α についての結果を示す（それぞれ左側のパネルおよび右側のパネル）。このNSCLC患者では、スクリーニングされた突然変異の5%（201種のうち9種）が、処置前および処置後に取得した当該患者の末梢血CD8⁺T細胞によって認識される新抗原として同定された。同定された新抗原で処置前および処置後の両方で見いだされたものは1%だけであった。上の点線の上の点は、CD8⁺T細胞応答を刺激する新抗原を示す。下の点線の下の方は、CD8⁺T細胞応答を抑制および／または阻害する新抗原を示す。

【0350】

図6は、処置前および処置後のCD4⁺T細胞についてのIFN γ およびTNF α についての結果を示す（それぞれ左側のパネルおよび右側のパネル）。このNSCLC患者では、スクリーニングされた突然変異の10%（195種のうち20種）が、処置前に取得された当該患者の末梢血CD4⁺T細胞によって認識される新抗原と同定され、処置後には、スクリーニングされた突然変異の17%（195種のうち33種）に増大した。同定された新抗原の5パーセントが処置前および処置後の両方で見いだされた。上の点線の上の点は、CD4⁺T細胞応答を刺激する新抗原を示す。下の点線の下の方は、CD4⁺T

10

20

30

40

50

細胞応答を抑制および／または阻害する新抗原を示す。これらの結果から、特に I F N γ に関して、チェックポイント阻害剤による治療後に、新抗原に対する C D 4 $^{+}$ T 細胞応答の幅が増大したことが示される。

【表 4】

表4 図5および6に示されている結果の要約。

T 細胞応答	処置前	処置後	両方
CD8 $^{+}$	5%	5%	1%
CD4 $^{+}$	10%	17%	5%

10

【0351】

図7は、A T L A S およびエピトープ予測アルゴリズムによって同定された C D 8 $^{+}$ 特異的 T 細胞新抗原間の限定された重複を示す。M H C クラス I エピトープを、N S C L C 患者由来のスクリーニングされた新抗原全てについて、一般に使用されるアルゴリズム3種：N e t M H C、N e t C T L p a n および I E D B を使用して、ならびに患者に特異的なハプロタイプ H L A - A * 0 2 : 0 1 / * 3 2 : 0 1、H L A - B * 4 0 : 0 1 : 0 2 / * 4 5 : 0 1 : 0 1、H L A C * 0 6 : 0 2 / * 0 3 : 0 4 1 を使用して予測した (Rizvi ら、(2015年) Science.、348巻(6230号)：124～8頁を参照されたい)。A T L A S によって同定された抗原のうち8種は、N e t M H C、N e t C T L p a n、または I E D B のいずれによっても予測されなかった (M H C クラス I I エピトープは現在利用可能なアルゴリズムを使用して有効に予測することはできないことに留意されたい)。

20

【0352】

図8は、エピトープ予測では、偽陽性率が高いこと、関連性のある刺激性新抗原が見落とされることが、および抑制性および／または阻害性新抗原を同定できないことをさらに示す。少なくとも1種のアルゴリズムによって予測された新抗原137種のうち、15種 (または11%) のみが、N S C L C 患者における C D 8 $^{+}$ T 細胞応答をもたらすことが A T L A S によって確認された。これらの15種の新抗原のうち6種は、抑制性および／または阻害性であることが見いだされた。総じて、A T L A S では、9 + 8 種の刺激性新抗原、および6 + 3 種の抑制性および／または阻害性新抗原が同定された。したがって、A T L A S によって見いだされた刺激性抗原の47%がアルゴリズムでは見落とされ、A T L A S によって見いだされた抑制性および／または阻害性新抗原の33%がアルゴリズムでは同定できなかった。

30

【0353】

(実施例4)

A T L A S 結腸直腸がん (C R C) 腫瘍関連抗原 (T A A) ライブラリーに対する免疫応答—単一の患者の応答

A T L A S 結腸直腸がん T A A ライブラリーの生成

26種の T A A 遺伝子 (23種の独特の遺伝子を表す；「t a a 1 ~ 2 6」と標識し、以下の表5に示す) を、A T L A S 発現ベクター (G e n o c e a B i o s c i e n c e s) にクローニングし、配列を検証した。各 T A A を E . c o l i において組換えにより発現させた。各オープンリーディングフレームの C 末端、終止コドンの上流に挿入された C 5 7 B L / 6 マウス T 細胞エピトープ S I I N F E K L を認識する代理 T 細胞アッセイ (B 3 Z ハイブドローマ) を使用してタンパク質発現を検証した。陽性対照 (抗原提示細胞上にパルスされた最小の S I I N F E K L エピトープ) の5%を超える B 3 Z 応答を誘導したタンパク質を、発現されたとみなした。

40

【0354】

A T L A S ライブラリースクリーニング

凍結末梢血単核細胞 (P B M C) バイアルを B i o r e c l a m a t i o n I V T から購入した。P B M C は、ステージ I V 結腸直腸がんを有する50歳のコーカサス人男性

50

に由来するものであった。CD8⁺T細胞を、抗体をコンジュゲートした磁気ビーズを使用して選別し、抗CD3および抗CD28刺激で非特異的に増大させた。単球を樹状細胞(MDDC)に分化させた。

【0355】

ライブラリークローンを、MDDC 5,000個およびT細胞80,000個を使用し、E.coli:MDDC比率100:1で、反復でスクリーニングした。24時間インキュベートした後、アッセイ上清を回収し、-80℃で保管した。陰性対照は、neon green (NG)を発現するE.coliの13反復を含んだ。上清サイトカインを、Meso Scale Discovery V-PLEX Proinflammatory Panel 1 (ヒト) Kitを使用して分析した。

10

【0356】

データ分析

各サイトカインの標準曲線に関して検出の下限を下回った測定値を遮蔽した。陰性対照 neon green (NG) クローンの平均 (N=13) の3標準偏差 (SD) を超える平均 IFN γ または TNF α 応答を誘導したクローンを抗原とみなした。

【0357】

図9は、単一のCRC患者についての代表的な結果を示す。陰性対照NGクローンの平均 (N=10) の3標準偏差 (SD) を超える平均 IFN γ および/または TNF α 応答を誘導したクローンを抗原とみなした (水平の点線、黒色の符号で示されている)。NG = neon green。各符号は、個々の測定値を表し、小さな横線=2連の測定値の平均値である。TAAコード付け規約を下を表5に示す。

20

【0358】

(実施例5)

CRC患者のコホートにおけるCRC TAAに対するT細胞応答

CRC患者21名由来のPBMCを26種の公知のTAA (表5に示されている) のライブラリーに対してスクリーニングした。CD4⁺T細胞およびCD8⁺T細胞を選別し、抗CD3および抗CD28でコーティングしたマイクロビーズを使用して非特異的に増大させ、CD14⁺単球を樹状細胞(MDDC)に分化させた。ライブラリークローンを、MDDC 5,000個およびT細胞80,000個を使用し、E.coli:MDDC比率100:1で、2連でスクリーニングした; neon green (NG) を発現するE.coliの13反復を陰性対照として含めた。アッセイ上清を24時間の時点で回収し、-80℃で保管した。上清サイトカインを、Meso Scale Discovery V-PLEX Proinflammatory Panel 1 (ヒト) Kitを使用して分析した。

30

【0359】

データ分析

陰性対照NGクローンに対する平均応答 (N=10) の3標準偏差 (SD) を超える平均サイトカイン応答を誘導したクローンを抗原とみなした。

【0360】

図10は、CD4⁺T細胞サブセット (灰色の棒) およびCD8⁺T細胞サブセット (黒色の棒) の両方についてのデータを示す。平均陰性対照 (NG) 応答の3標準偏差を超えるIFN γ 分泌によって測定された各TAAに反応した対象のパーセンテージが表されている。全体的に、26種の抗原のうち9種が、CRC患者の少なくとも1名からCD8⁺T細胞応答を誘導した。3種のTAA (HPSE1、HPSE2、SMAD4) が、スクリーニングされたほぼ全ての対象由来のCD8⁺T細胞に対する抗原であり、2種のTAA (HPSE1、HPSE2) も各対象のCD4⁺T細胞サブセットに対する抗原であった。結果を以下の表5に要約する。

40

【表 5】

表5:

表 5.ATLAS 結腸直腸がんライブラリーにおける TAA に対する T 細胞
応答率の要約

コード	TAA	CD4	CD8
taa1	BIRC5	0	0
taa2	CDH3	0	0
taa3	CEACAM3	0	0
taa4	CEACAM5	0	0
taa5	CGB_5	0	0
taa6	COA1	0	0
taa7	EBAG9	0	0
taa8	EGFR	0	0
taa9	ELK4	0	0
taa10	ERBB2	0	0
taa11	EpCAM	0	8%
taa12	HPSE1	100%	92%
taa13	HPSE2	100%	77%
taa14	KRAS_アイソフォーム 1	0	31%
taa15	KRAS_アイソフォーム 2	0	0
taa16	MAGEA3	0	0
taa17	MUC1	0	0
taa18	SMAD4	0	100%
taa19	TERT.2	0	31%
taa20	TERT.3	0	31%
taa21	TGFBR2	0	8%
taa22	EBAG9_アイソフォーム 1	0	0
taa23	TP53	0	15%
taa24	CGB_3	0	0
taa25	IMPDH2	0	0
taa26	LCK	0	0

【 0 3 6 1】

(実施例 6)

結腸直腸がん (CRC) 患者において ATLAS を使用して同定された新抗原に対する
免疫応答

A T L A S 新抗原ライブラリーの生成

A T L A S を適用して、同意を得た結腸直腸がん患者の腫瘍において同定された突然変異の全必要数をスクリーニングした。この患者に独特である 31 種の突然変異を発現する A T L A S ライブラリーを作り上げた。各クローンに構築物の中心付近に突然変異が位置する 113 アミノ酸を含有させ、配列を検証した。各クローンを E. coli において組換えにより発現させ、ウェスタンブロットを使用してタンパク質発現を検証した。

【0362】

A T L A S ライブラリースクリーニング

凍結末梢血単核細胞 (P B M C) を C o n v e r s a n t B i o から購入した。解凍後、C D 8⁺ T 細胞を、抗体をコンジュゲートした磁気ビーズを使用して選別し、抗 C D 3 および抗 C D 28 刺激で非特異的に増大させた。C D 14⁺ 単球も抗体をコンジュゲートした磁気ビーズを使用して選別し、i n v i t r o で樹状細胞 (M D D C) に分化させた。

【0363】

C D 8⁺ T 細胞を、ライブラリークローン 31 種に対して、ならびに陰性対照である、N e o n G r e e n (N G) を発現するクローン 2 種に対してスクリーニングした。ライブラリークローンを、M D D C 1, 500 個および T 細胞 80, 000 個を使用し、E. coli : M D D C 比率 333 : 1 でスクリーニングした。24 時間インキュベートした後、アッセイ上清を回収し、-80℃で保管した。上清サイトカインを、M e s o S c a l e D i s c o v e r y カスタムプレートを使用して分析した。

【0364】

データ分析

陰性対照である N e o n G r e e n クローンに対する応答中央値 (N = 2) の 3 中央絶対偏差 (M A D) を超えるサイトカイン応答中央値を誘導したクローン (図 11 において水平の点線で示されている) を抗原とみなした。サイトカイン応答中央値を陰性対照応答中央値を 3 M A D 下回るまで低減したクローンを阻害性および／または抑制性抗原とみなした。

【0365】

図 11 は、患者の C D 8⁺ T 細胞由来の I F N γ および T N F α についての結果を示す。X は、陰性対照に対する応答中央値を示す。上の点線の上の点は、C D 8⁺ T 細胞応答を刺激する新抗原を示す (黒い丸)。下の点線の下の方は、C D 8⁺ T 細胞応答を阻害および／または抑制する新抗原を示す (黒色の四角)。この患者では、スクリーニングされた突然変異の 16% (31 種のうち 5 種) が、当該患者の末梢血 C D 8⁺ T 細胞によって認識される新抗原として同定された。さらに、スクリーニングされた突然変異の 13% (31 種のうち 4 種) が阻害性および／または抑制性新抗原として同定された。T N F α と比較して、I F N γ を誘導した新抗原の重複はなかったが、阻害性新抗原のうちの 2 種が I F N γ および T N F α の両方を抑制した。

【0366】

図 12 A および 12 B は、A T L A S およびエピトープ予測アルゴリズムによって同定された C D 8⁺ 特異的 T 細胞新抗原間の限定された重複を表すベン図を示す。M H C クラス I エピトープを、スクリーニングされた新抗原全てについて、一般に使用されるアルゴリズム 3 種: N e t M H C、N e t C T L p a n および I E D B を使用して、ならびに患者に特異的なハプロタイプ H L A - A * 30 : 02 / * 32 : 01、B * 18 : 01 / * 14 : 01、C * 05 : 01 / * 08 : 02 を使用して予測した。図 12 A は、突然変異体ペプチド (新抗原) には 500 nM を下回ると推定される結合親和性を有したが、その野生型対応物に対してはそれを有さず、また、I E D B パーセンタイル順位が突然変異体ペプチドについては ≤ 1 であったが野生型については ≤ 1 でないことが予測されたエピトープを表す。図 12 B は、野生型対応物予測とは無関係に、結合親和性が 500 nM を下回る、または I E D B パーセンタイル順位が ≤ 1 であることが予測されたエピトープを表す。前者の場合では、A T L A S によって同定された新抗原のいずれもアルゴリズムでは

予測されず、経験的には同定されなかった6種のエピトープが予測された（偽陽性率100%および偽陰性率100%）。後者に関しては、ATLASを使用して同定され、使用された3種全てのアルゴリズムによっても予測された新抗原が1種あった。残りの4種の新抗原は、いずれのアルゴリズムによっても予測されなかった。予測されたエピトープの26種はATLASでは確認することができなかった（したがって、アルゴリズムの偽陽性率は96%であり、偽陰性率は80%であった）。

【0367】

図13Aおよび13Bは、ATLASおよびエピトープ予測アルゴリズムによって同定されたCD8⁺特異的T細胞阻害性および／または抑制性新抗原間の限定された重複を表すベン図を示す。エピトープ予測では、刺激性抗原または阻害性および／もしくは抑制性抗原が識別されず、したがって、図12Aおよび12Bに関して使用されたものと同じMHC予測を、刺激性新抗原ではなく阻害性および／または抑制性新抗原に適用した。図13Aは、突然変異体ペプチド（新抗原）には500nMを下回ると推定される結合親和性を有したが、その野生型対応物に対してはそれを有さず、また、IEDBパーセントイル順位が突然変異体ペプチドについては ≤ 1 であったが野生型については ≤ 1 でないことが予測されたエピトープを表す。図13Bは、野生型対応物予測とは無関係に、結合親和性が500nMを下回る、またはIEDBパーセントイル順位が ≤ 1 であることが予測されたエピトープを表す。前者の場合では、ATLASによって同定された阻害性および／または抑制性新抗原のいずれもアルゴリズムでは予測されず、予測されたエピトープ6種が経験的には同定されなかった（偽陽性率100%および偽陰性率100%）。後者に関しては、ATLASを使用して同定され、アルゴリズム3種のうち1種（netMHCpan-MT）によっても予測された新抗原が1種あった。ATLASを用いて経験的に同定された残りの3種の新抗原は、いかなるアルゴリズムでも予測されなかった。繰り返すと、予測されたエピトープの26種がATLASでは確認することができなかった。

【0368】

（実施例7）

結腸直腸癌患者におけるT細胞応答プロファイリングにより、腫瘍関連抗原に特異的な応答の濃縮が明らかになる

ATLAS腫瘍関連抗原ライブラリーの生成

ATLAS（商標）を適用して、種々のステージのCRCおよび前悪性病変を有する対象34名における、HLA非依存的な、腫瘍関連抗原（TAA）のセットに対するT細胞想起応答をプロファイルした。26種のTAA遺伝子（23種の独特の遺伝子を表す、表5に示されている）を、ATLAS発現ベクターにクローニングし、配列を検証した。各TAAをE.coliにおいて組換えにより発現させ、ウェスタンブロット分析を使用して発現を検証した。

【表 6 - 1】

表6.ATLAS結腸直腸がんTAAライブラリー

抗原名	別名	長い名前	OMIM	遺伝子 ID
CDH3	CDHP, HJMD, PCAD	カドヘリン 3	114021	1001
CEACAM3	CEA; CGM1; W264; W282; CD66D	癌胎児性抗原関連細 胞接着分子 3	609142	1084
CEACAM5	CEA; CD66e	癌胎児性抗原関連細 胞接着分子 5	114890	1048
CGB_3	CGB, CGB5, CGB7, CGB8, hCGB	絨毛性ゴナドトロピ ンベータサブユニッ ト 3	118860	1082
CGB_5	CGB, HCG, hCGB	絨毛性ゴナドトロピ ンベータサブユニッ ト 5	608825	93659
COA1	C7orf44, MITRAC15	シトクロム c オキシ ダーゼアセンブリ因 子 1 ホモログ	614769	55744
EBAG9	EB9, PDAF	エストロゲン受容体 結合性部位関連、抗 原、9	605772	9166
EGFR	ERBB; HER1; mENA; ERBB1; PIG61; NISBD2	上皮増殖因子受容体	131550	1956
ELK4	SAP1	ETS 転写因子	600246	2005
EpCAM	ESA; KSA; M4S1; MK- 1; DIAR5; EGP-2; EGP40; KS1/4; MIC18; TROP1; EGP314; HNPPC8; TACSTD1	上皮細胞接着分子前 駆体	185535	4072

10

20

30

40

【表 6 - 2】

ERBB2	NEU; NGL; HER2; TKR1; CD340; HER-2; MLN 19; HER-2/neu	受容体チロシンプロ テインキナーゼ erbB- 2	164870	2064
HPSE1		ヘパラナーゼアイソ フォーム 1	604724	10855
HPSE2		ヘパラナーゼアイソ フォーム 2		
IMPDH2	IMPD2, IMPDH-II	イノシンーリン酸脱 水素酵素 2	146691	3615
KRAS	C-K-RAS, CFC2, K- RAS2A, K-RAS2B, K- RAS4A, K-RAS4B, K- Ras, K	KRAS 癌原遺伝子、 GTP アーゼ	190070	3845
LCK	LSK; YT16; IMD22; p56lck; pp58lck	チロシンプロテイン キナーゼ Lck	153390	3932
MAGEA3	HIP8; HYPD; CT1.3; MAGE3; MAGEA6, MAGE-A3 (G-2544)	MAGE ファミリーメ ンバーA3	300174	4102
MUC1	EMA; MCD; PEM; PUM; KL-6; MAM6; MCKD; PEMT; CD227; H23AG; MCKD1; MUC- 1; ADMCKD; ADMCKD1; CA 15-3; MUC-1/X; MUC1/ZD; MUC-1/SEC	ムチン-1 アイソフォ ーム 14 前駆体	158340	4582
SMAD4	DPC4, JIP, MADH4, MYHRS	SMAD ファミリーメ ンバー4	600993	4089
BIRC5	API4; EPR-1; サバイビ ン、BIRC5	サバイビン	603352	332
TERT	TP2; TRT; CMM9; EST2; TCS1; hTRT; DKCA2; DKCB4; hEST2; PFBMFT1	テロメラーゼ逆転写 酵素	187270	7015

10

20

30

40

【表 6 - 3】

TGFBR2	AAT3, FAA3, LDS1B, LDS2, LDS2B, MFS2, RIIC, TAAD2, TGFR-2,	トランスフォーミング増殖因子ベータ受容体 2	190182	7048
TP53	P53; BCC7; LFS1; TRP53	細胞腫瘍抗原 p53	191170	7157

OMIM=Online Mendelian Inheritance in Manデータベース

遺伝子ID=NCBIデータベース

【0369】

A T L A S ライブラリースクリーニング

凍結末梢血単核細胞 (P B M C) を C o n v e r s a n t B i o (A l a b a m a) から購入したか、または M a y o C l i n i c の共同研究者から入手した。解凍後、C D 8 + T 細胞を、抗体をコンジュゲートした磁気ビーズを使用して選別し、抗 C D 3 および抗 C D 2 8 刺激で非特異的に増大させた。抗体をコンジュゲートした磁気ビーズを使用して C D 1 4 + 単球も選別し、i n v i t r o で樹状細胞 (M D D C) に分化させた。

【0370】

凍結末梢血単核細胞 (P B M C) を C o n v e r s a n t B i o (A l a b a m a) から購入したか、または M a y o C l i n i c の共同研究者から入手した。解凍後、C D 8 + T 細胞を、抗体をコンジュゲートした磁気ビーズを使用して選別し、抗 C D 3 および抗 C D 2 8 刺激で非特異的に増大させた。抗体をコンジュゲートした磁気ビーズを使用して C D 1 4 + 単球も選別し、i n v i t r o で樹状細胞 (M D D C) に分化させた。

【0371】

C D 4 + T 細胞および C D 8 + T 細胞を、ライブラリークローン 2 6 種に対して、ならびに陰性対照である、N e o n G r e e n (N G) を発現するクローン 1 0 種に対してスクリーニングした。ライブラリークローンを、M D D C 1, 0 0 0 ~ 5, 0 0 0 個および T 細胞 8 0, 0 0 0 個を使用し、E. c o l i : M D D C 比率 3 3 3 : 1 でスクリーニングした。2 4 時間インキュベートした後、アッセイ上清を回収し、- 8 0 ° C で保管した。上清サイトカインレベルを、M e s o S c a l e D i s c o v e r y カスタムプレートを使用して分析した。

【0372】

データ分析

陰性対照である N e o n G r e e n (N G) クローンに対する応答中央値 (N = 1 0) の 2 中央絶対偏差 (M A D) を超えるサイトカイン応答中央値を誘導したクローン (図 1 4 において垂直の点線で、および図 1 7 において水平の点線で示されている) を抗原とみなした。サイトカイン応答中央値を陰性対照応答中央値を 2 M A D 下回るまで低減したクローンを阻害性および／または抑制性抗原とみなした。C R C 患者では、2 6 種の試験した T A A に対する想起応答の幅は変動したが、3 種の T A A のサブセットに対する C D 4 + T 細胞応答および C D 8 + T 細胞応答が強力に濃縮され、これは、健康な個体では見られなかった。

【0373】

図 1 4 は、C R C 患者にわたる、2 5 種の C R C 関連 T A A に対する応答プロファイルを示す。疾患のステージ全てにわたる C R C 患者由来の C D 4 + T 細胞および C D 8 + T 細胞を 2 5 種の T A A に対する応答についてプロファイルし、推定上の抗原に対する想起応答についてのインジケータとして T N F - α および I F N - γ 分泌を使用した。各抗原に反応して放出された、正規化されたサイトカイン濃度の分布が示されており、各行が 1 つの抗原を表す。縦の破線は、N G 陰性対照抗原に反応したサイトカイン放出の中央値

10

20

30

40

50

から 2 M A D を示す。プロットの右側へのシフトによって示される正の値は、刺激性 T 細胞の想起応答を示す。プロットの左側へのシフトによって示される負の値は、阻害性および／または抑制性 T 細胞の想起応答を示す。

【0374】

図 15 A および 15 B は、アルゴリズムによって以前同定されなかった 3 種の T A A に対する高頻度の T 細胞応答を示す。C R C の個体における、治療用ワクチンとして臨床開発中であるまたは臨床開発中であった 3 種の T A A と比較した、A T L A S により同定された T A A 3 種に対する応答率。図 15 A は、C D 4⁺ T 細胞および C D 8⁺ T 細胞の H P S E 1 および H P S E 2 に対する応答率を、M U C 1、M A G E A 3、および T P 5 3 と比較して示す。図 15 B は、C D 8⁺ T 細胞の H P S E 1、H P S E 2 および S M A D 4 に対する応答率を、M U C 1、M A G E A 3、および T P 5 3 と比較して示す。刺激性（上のパネル）ならびに阻害性および／または抑制性（下のパネル）T 細胞想起応答が示されている。

【0375】

図 16 は、早期または後期疾患を有する C R C 患者における選択された T A A に対する T 細胞応答を示す（N R、不応答者）。4 種の選択された T A A に対する刺激性応答率が C D 4⁺ T 細胞サブセットおよび C D 8⁺ T 細胞サブセットの両方について、ならびに T N F- α および I F N- γ サイトカイン放出について示されている（パネル A = H P S E 1；パネル B = H P S E 2；パネル C = T P 5 3；パネル D = M A G E A 3）。患者を疾患のステージによって群分けし、早期は、ステージ I および I I、すなわち、局所領域的疾患を表し、後期は、ステージ I I I および I V、すなわち、リンパ節または遠位部位への転移を伴うものを表す。刺激性応答（示されている）または阻害性および／もしくは抑制性応答（示されていない）のいずれについても早期疾患と後期疾患の間で応答率に有意な差異はなかった。がんのステージは T 細胞応答サインに影響を及ぼさなかった。

【0376】

図 17 は、種々の病態を有する健康な個体およびドナーにおける選択された T A A に対する T 細胞応答を示す。3 コホートにおける、4 種の選択された T A A に応答して放出された、正規化されたサイトカイン濃度が C D 4⁺ T 細胞サブセットおよび C D 8⁺ T 細胞サブセットについて、ならびに T N F- α および I F N- γ 放出について示されている（パネル A = H P S E 1；パネル B = H P S E 2；パネル C = T P 5 3；パネル D = M A G E A 3）。各データポイントは 1 個体を表す。異なるコホートにおける I F N- γ 放出をウィルコクソン順位和検定を使用して比較した。アスタリスクは、別段の指定のない限り、健康なドナーにおけるサイトカイン放出と比較した統計的有意性を示す。* $p < 0.05$ ；** $p < 0.01$ ；*** $p < 0.001$ 。T N F- α レベルに基づく有意差を同じ群にわたって検出した（示されていない）。重要なことに、前悪性腺腫性ポリープを有する個体における T A A のサブセット（H P S E 1、H P S E 2、S M A D 4）に対する T 細胞応答は、C R C 患者におけるものと類似しており、健康な個体における稀な応答とは明白に区別可能であった。このパターンは、治療用ワクチンとして現在調査されているまたは以前に調査された T A A（M U C 1、T P 5 3、M A G E A 3）に対する応答については観察されなかった。

【0377】

（実施例 8）

チェックポイント阻害剤を用いた処置を受けた肺がん患者における腫瘍関連抗原に対する T 細胞応答のプロファイリング

A T L A S 腫瘍関連抗原ライブラリーの生成

A T L A S を適用して、I C I 治療を受けている肺がん患者の多様な試料における腫瘍関連抗原（T A A）に対する T 細胞応答を特徴付け、プロファイルした。76 種の T A A 遺伝子（74 種の独特の遺伝子を表す、表 7 に示されている）を、A T L A S 発現ベクターにクローニングし、配列を検証した。各 T A A を E. c o l i において組換えにより発現させ、ウェスタンブロット分析を使用して発現を検証した。

10

20

30

40

50

【表 7 - 1】

表7.ATLAS肺がんTAAライブラリー

遺伝子名	別名	長い名前	OMIM	遺伝子 ID
ACTN4	ACTININ-4, FSGS, FSGS1	アクチニンアルファ 4	604638	81
ACVR1	ACTRIA, ACVRLK2, ALK2, FOP, SKR1, TSRI, ACVR1, ACTIVIN	アクチビン A 受容体 1 型	102576	90
ADH1C	ADH3	アルコール脱水素酵素 1C(クラス I)、ガンマポリペプチド	103730	126
ADORA2A	A2aR, ADORA2, RDC8, A2AR	アデノシン A2a 受容体	102776	135
AKAP-4	AKAP 82, AKAP-4, AKAP82, CT99, FSC1, HI, PRKA4, hAKAP82, p8, AKAP4	A-キナーゼアンカータンパク質 4	300185	8852
ARHGEF16	GEF16, NBR	Rho グアニンヌクレオチド交換因子 16		27237
BAGE	BAGE1; CT2.1	B 黒色腫抗原 1 前駆体	605167	574
BLNK	AGM4, BASH-S, LY57, SLP-65, SLP65, bca, BLNK	B 細胞リンカー	604515	29760
BNC1	BNC, BSN1, HsT19447	バソヌクリン 1	601930	646
BPIFA1	LUNX, NASG, PLUNC, SPLUNC1, SPURT, bA49G10.5	BPI フォールド含有ファミリーA メンバー1	607412	51297
CACNB3	CAB3, CACNLB3	電位開口型カルシウムチャネル補助サブユニットベータ 3	601958	784
CASP3	CPP32, CPP32B, SCA-1, CASPASE-3	カスパーゼ 3	600636	836

10

20

30

40

【表 7 - 2】

CAV1	BSCL3, CGL3, LCCNS, MSTP085, PPH3, VIP21	カベオリン 1	601047	857
CDH1	Arc-1, BCDS1, CD324, CDHE, ECAD, LCAM, UVO	カドヘリン 1	192090	999
COX8C	COX8-3	シトクロム c オキシダーゼサブユニット 8C	616855	341947
CPT1A	CPT1, CPT1-L, L-CPT1	カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 1A	600528	1374
CTAG1A	CT6.1, ESO1, LAGE-2, LAGE2A, NY-ESO-1	がん/精巣抗原 1A	300657	246100
CTCFL	CT27; BORIS; CTCF-T; HMGB1L1; dJ579F20.2	転写リプレッサー CTCFL	607022	140690
CXCL13	ANGIE, ANGIE2, BCA-1, BCA1, BLC, BLR1L, SCYB13	C-X-C モチーフケモカインリガンド 13	605149	10563
DGKH	DGKeta	ジアシルグリセロールキナーゼ eta	604071	160851
EEF2	EEF-2, EF-2, EF2, SCA26	真核生物翻訳伸長因子 2	130610	1938
EGFR	ERBB; HER1; mENA; ERBB1; PIG61; NISBD2	上皮増殖因子受容体	131550	1956
EIF5A	EIF-5A1, eIF5AI, EIF5A	真核生物翻訳開始因子 5A	600187	1984
FN1	CIG, ED-B, FINC, FN, FNZ, GFND, GFND2, LETS, MSF, フィブロネクチン	フィブロネクチン 1	135600	2335
GAGE1	CT4.1; GAGE-1	G 抗原 1	300594	2543
GAGE4	CT4.4	G 抗原 12I	300597	2576

10

20

30

40

【表 7 - 3】

HLA-DRB1		主要組織適合性遺伝子複合体、クラス II、DR ベータ 1	142857	3123
HLA-DRB5		主要組織適合性遺伝子複合体、クラス II、DR ベータ 5	604776	3127
HPSE1		ヘパラーゼアイソフォーム 1	604724	10855
HPSE2		ヘパラーゼアイソフォーム 2		
HSD17B3	EDH17B3, SDR12C2	水酸化ステロイド 17-ベータ脱水素酵素 3	605573	3293
IDE	INSULYSIN	インスリン分解酵素	146680	3416
IDO1	IDO, IDO-1, INDO	インドールアミン 2, 3-ジオキシゲナーゼ 1	147435	3620
IGFBP5	IBP5	インスリン様増殖因子結合性タンパク質 5	146734	3488
IGFBP7	AGM, FSTL2, IBP-7, IGFBP-7, IGFBP-7v, IGFBPRP1, MAC25, PSF,	インスリン様増殖因子結合性タンパク質 7	602867	3490
KCNK1	DPK, HOHO, K2P1, K2p1.1, KCNO1, TWIK-1, TWIK1	カリウム 2 孔ドメインチャネルサブファミリー K メンバー 1	601745	3775
LAMP3	CD208, DC LAMP, DC-LAMP, DCLAMP, LAMP, LAMP-3, TSC403	リソソーム関連膜タンパク質 3	605883	27074
MAGEA1	CT1.1; MAGE1	MAGE ファミリーメンバー A1	300016	4100
MAGEA3	HIP8; HYPD; CT1.3; MAGE3; MAGEA6, MAGE-A3 (G-2544)	MAGE ファミリーメンバー A3	300174	4102

10

20

30

40

【表 7 - 4】

MAGEB2	CT3.2, DAM6, MAGE-XP-2	MAGE ファミリーメンバーB2	300098	4113
MAPK13	MAPK 13, MAPK-13, PRKM13, SAPK4, p38 デルタ	マイトジェン活性化 プロテインキナーゼ 13	602899	5603
MARCO	SCARA2, SR-A6	コラーゲン構造を有 するマクロファージ 受容体	604870	8685
ME1	HUMNDME, MES	リンゴ酸酵素 1	154250	4199
MIIP	IIP45, IGFBP-2	遊走および浸潤阻害 性タンパク質	608772	60672
MMP12	HME, ME, MME, MMP-12	マトリックスメタロ ペプチダーゼ 12	601046	4321
MMP7	MMP-7, MPSL1, PUMP-1	マトリックスメタロ ペプチダーゼ 7	178990	4316
MPZL1	MPZL1b, PZR, PZR1b, PZRα, PZRβ	ミエリンタンパク質 ゼロ様 1	604376	9019
MSR1	CD204, SCARA1, SR-A, SR-AI, SR-AII, SR-AIII, SRA, phSR1, ph	マクロファージスカ ベンジャー受容体 1	153622	4481
MUC1	EMA; MCD; PEM; PUM; KL-6; MAM6; MCKD; PEMT; CD227; H23AG; MCKD1; MUC-1; ADMCKD; ADMCKD1; CA 15-3; MUC-1/X; MUC1/ZD; MUC-1/SEC	ムチン-1 アイソフォ ーム 14 前駆体	158340	4582
MYNN	OSZF, SBBIZ1, ZBTB31, ZNF902	ミオネウリン	606042	55892
NAGK	GNK, HSA242910	N-アセチルグルコサ ミンキナーゼ	606828	55577

10

20

30

40

【表 7 - 5】

NAPSA	KAP, Kdap, NAP1, NAPA, SNAPA	ナプシン A アスパラギン酸ペプチダーゼ	605631	9476
NFYC	CBF-C, CBFC, H1TF2A, HAP5, HSM, NF-YC	核転写因子 Y サブユニットガンマ	605344	4802
NKRF	ITBA4, NRF	NFKB 抑制因子	300440	55922
PLAU	ATF, BDPLT5, QPD, UPA, URK, u-PA	プラスミノーゲン活性化因子、ウロキナーゼ	191840	5328
ROR1	NTRKR1, dJ537F10.1	受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体 1	602336	4919
RUNX1	AML1, AML1-EVI-1, AMLCR1, CBF2 アルファ, CBFA2, EVI-1, PEBP2aB,	runt 関連転写因子 1	151385	861
SFTP A1	COLEC4, PSAP, PSP-A, PSPA, SFTP1B, SP-A, SP-A1, SPA, SPA1,	サーファクタントタンパク質 A1	178630	653509
SFTP A2	COLEC5, PSAP, PSP-A, PSPA, SFTP1B, SP-2A, SP-A, SPA2, SPAII	サーファクタントタンパク質 A2	178642	729238
SFTP B	PSP-B, SFTB3, SFTP3, SMDP1, SP-B	サーファクタントタンパク質 B	178640	6439
SFTP C	BRICD6, PSP-C, SFTP2, SMDP2, SP-C	サーファクタントタンパク質 C	178620	6440
SFTP D	COLEC7, PSP-D, SFTP4, SP-D	サーファクタントタンパク質 D	178635	6441
SLC2A5	GLUT-5, GLUT5, SGT1	溶質輸送体ファミリー 2 メンバー 5	138230	6518
SPAG9	CT89, HLC-6, HLC4, HLC6, JIP-4, JIP4, JLP, PHET, PIG6	精子関連抗原 9	605430	9043

10

20

30

40

【表 7 - 6】

SSX2	SSX; HD21; CT5.2; CT5.2A; HOM-MEL-40	タンパク質 SSX2	300192	6757
SUGT1	SGT1	SGT1 ホモログ、 MIS12 動原体複合体 アセンブリコシャペ ロン	604098	10910
SULT1C2	ST1C1, ST1C2, SULT1C1, humSULTC2	スルホトランスフェ ラーゼファミリー1C メンバー2	602385	6819
TGFBR2	AAT3, FAA3, LDS1B, LDS2, LDS2B, MFS2, RIIC, TAAD2, TGFR-2,	トランスフォーミン グ増殖因子ベータ受 容体 2	190182	7048
TMEM52B		膜貫通タンパク質 52B		120939
TP53	P53; BCC7; LFS1; TRP53	細胞腫瘍抗原 p53 ア イソフォーム a	191170	7157
VEGF-A	VPF; VEGF; MVCD1	血管内皮増殖因子 A	192240	7422
XPO7	EXP7, RANBP16	エクスポーチン 7	606140	23039
YES1	HsT441, P61-YES, Yes, c-yes	YES 癌原遺伝子 1、 Src ファミリーチロシ ンキナーゼ	164880	7525
CCDC80	DRO1, SSG1, URB, オ クリビン	コイルドコイルドメ イン含有 80	608298	151887

OMIM=Online Mendelian Inheritance in Man データベース

遺伝子ID=NCBIデータベース

【 0 3 7 8】

A T L A S ライブラリースクリーニング

同意を得た、ICI 治療を受けている患者 13 名から血液試料を採取した。凍結末梢血単核細胞 (PBMC) を Bioreclamation (New York) から購入した。解凍後、抗体をコンジュゲートした磁気ビーズを使用して CD4⁺T 細胞および CD8⁺T 細胞を選別し、抗 CD3 および抗 CD28 刺激で非特異的に増大させた。抗体をコンジュゲートした磁気ビーズを使用して CD14⁺単球も選別し、in vitro で樹状細胞 (MDDC) に分化させた。

【 0 3 7 9】

10

20

30

40

50

CD4⁺T細胞およびCD8⁺T細胞を、ライブラリークローン76種に対して、ならびに陰性対照である、Neon Green (NG)を発現するクローン10種に対してスクリーニングした。ライブラリークローンを、MDDC 1,000~5,000個およびT細胞80,000個を使用し、E.coli:MDDC比率333:1でスクリーニングした。24時間インキュベートした後、アッセイ上清を回収し、-80℃で保管した。上清サイトカインレベルを、Meso Scale Discoveryカスタムプレートを使用して分析した。

【0380】

データ分析

陰性対照であるNeon Greenクローンに対する応答中央値(N=10)の2中央絶対偏差(MAD)を超えるサイトカイン応答中央値を誘導したクローン(図18および図19において水平の点線によって示されている)を抗原とみなした。サイトカイン応答中央値を陰性対照応答中央値を2MAD下回るまで低減したクローンを阻害性および/または抑制性抗原とみなした。

【0381】

図18は、プロファイルされたTAAに対するT細胞応答の例示的な経験的決定を示す。単一の肺がん患者についての例示的なデータが示されている。T細胞応答を、MSD標準曲線から逆算し、陰性対照タンパク質に対する患者の応答に対して正規化した自然対数濃度として報告した。刺激性応答を、濃度中央値が陰性対照反復の中央値を2MADよりも大きく上回るTAAと定義した。この閾値は上の横の破線として示されており、刺激性応答が黒塗りの丸として示されている。阻害性および/または抑制性応答を、陰性対照反復の中央値を下回る陰性対照反復の2MADよりも大きい濃度中央値を有するTAAと定義した。この閾値は下の横の破線として示されており、阻害性および/または抑制性応答が黒塗りの三角形として示されている。

【0382】

図19は、以前に記載されたTAAと比較した、新規のTAAに対する高頻度のCD4⁺T細胞応答を示す。患者にわたって、2種の新規TAA(新規のTAA1=HPSE1;新規のTAA2=HPSE2)に対するIFN-γ CD4⁺T細胞応答は、肺がん患者の処置に関する臨床試験においてがんワクチンに利用された3種のTAAであるNY-ESO-1、MUC1、およびMAGEA3に対する応答よりも強力であると思われた。各点は、無関連の陰性対照タンパク質に対する患者の応答に対して正規化された、そのTAAに対する患者の応答を表す。上の水平の点線によって示される2×MADカットオフを上回る刺激性応答が黒色に色付けされている。正規化された濃度の中央値およびこれらの2種のTAAに対する刺激性応答の割合の両方が3種の他のTAAのものよりも高かった。これらの5種のTAAに対するCD8⁺応答は患者にわたってより類似していた(示されていない)。

【0383】

図20は、肺がん患者において広範囲のTAAに対するCD4⁺T細胞応答およびCD8⁺T細胞応答が発生することを示す。肺がん患者にわたって、少なくとも1個体において、76種のプロファイルされたTAAの明らかに大多数に対する刺激性CD4⁺および/またはCD8⁺T細胞応答が観察された。各TAAに対する刺激性T細胞応答が生じた患者のパーセントがCD4⁺T細胞(灰色の棒)およびCD8⁺T細胞(黒色の棒)について別々に示されている。IFN-γ 応答が上の2つのパネルに示されており、TNF-α 応答が下の2つのパネルに示されている。患者でCD4⁺T細胞応答およびCD8⁺T細胞応答の両方が発生した抗原(左側のパネル)を患者でCD4⁺T細胞応答またはCD8⁺T細胞応答のいずれかが発生した抗原(右側のパネル)と区別した。

【0384】

図21は、プロファイルされたTAAの大多数に関して阻害性および/または抑制性T細胞応答が検出されたことを示す。プロファイルされた肺がん患者にわたって、TAAに対する阻害性および/または抑制性T細胞応答が高頻度で観察された。プロファイルされ

た T A A それぞれについて、陰性対照タンパク質に対する応答よりも 2 M A D 低い応答と定義される阻害性および／または抑制性 T 細胞応答が生じた患者のパーセントが C D 4 + T 細胞（白色の棒）および C D 8 + T 細胞（灰色の棒）について示されている。I F N - γ 応答が上の 2 つのパネルに示されており、T N F - α 応答が下の 2 つのパネルに示されている。患者で C D 4 + T 細胞応答および C D 8 + T 細胞応答の両方が発生した抗原（左側のパネル）を患者で C D 4 + T 細胞応答または C D 8 + T 細胞応答のいずれかが発生した抗原（右側のパネル）と区別した。

【0385】

（実施例 9）

多数の腫瘍型にわたる A T L A S ^T を使用した新抗原同定

10

A T L A S 新抗原ライブラリーの生成

がん患者の多様なセットにおける腫瘍特異的突然変異に対する既存の T 細胞応答を特徴付け、プロファイルするために A T L A S を適用した。同意を得た患者 19 名から腫瘍生検材料および正常な組織試料を採取した。腫瘍試料の全エキソームおよび R N A シーケンシングならびにマッチさせた正常な試料の全エキソームシーケンシングにより、腫瘍に独特であり、患者の生殖細胞系列には存在しない突然変異が同定された。体細胞タンパク質を変更させる突然変異のそれぞれを、A T L A S 発現ベクターで個々のクローンにおいて発現させ、配列を検証した。各クローンを E. c o l i において組換えにより発現させ、ウェスタンブロット分析を使用して発現を検証した。

【0386】

20

A T L A S ライブラリースクリーニング

同意を得た患者 19 名から血液試料を採取し、P B M C を標準の手順を使用して単離した。凍結末梢血単核細胞（P B M C）を C o n v e r s a n t（A l a b a m a）から購入したか、または共同研究者から入手した。解凍後、抗体をコンジュゲートした磁気ビーズを使用して C D 4 + T 細胞および C D 8 + T 細胞を選別し、抗 C D 3 および抗 C D 2 8 刺激で非特異的に増大させた。抗体をコンジュゲートした磁気ビーズを使用して C D 1 4 + 単球も選別し、i n v i t r o で骨髄性樹状細胞（M D D C）に分化させた。

【0387】

C D 4 + T 細胞および C D 8 + T 細胞を、個体の特異的なライブラリークローンに対して、ならびに、多数の陰性対照である、N e o n G r e e n（N G）を発現するクローンに対してスクリーニングした。ライブラリークローンを、M D D C 1, 0 0 0 ~ 5, 0 0 0 個および T 細胞 8 0, 0 0 0 個を使用し、E. c o l i : M D D C 比率 3 3 3 : 1 でスクリーニングした。24 時間インキュベートした後、アッセイ上清を回収し、- 8 0 °C で保管した。上清サイトカインレベルを、M e s o S c a l e D i s c o v e r y カスタムプレートを使用して分析した。

30

【0388】

データ分析

陰性対照である N e o n G r e e n クローンに対する応答中央値の 2 中央絶対偏差（M A D）を超えるサイトカイン応答中央値を誘導したクローン（図 2 2 において水平の点線で示されている）を刺激性新抗原とみなした。サイトカイン応答中央値を陰性対照応答中央値を 2 M A D 下回るまで低減したクローンを阻害性および／または抑制性新抗原とみなした。

40

【0389】

図 2 2 は、例示的な患者に特異的な C D 4 + T 細胞応答および C D 8 + T 細胞応答を同定する A T L A S を用いた新抗原スクリーニングを示す。1 名の膵がん対象について、各候補新抗原に応答して観察された C D 4 + T 細胞応答および C D 8 + T 細胞応答が示されている。各ドットは、技術的反復を表す。水平の点線は、それぞれ + 3 および - 3 中央絶対偏差（M A D）である、刺激性新抗原ならびに阻害性および／または抑制性新抗原を定義するために使用したカットオフを示す。

【0390】

50

図 2 3 A、2 3 B、2 3 C、および 2 3 D は、MHC クラス I 結合を予測するアルゴリズムでは CD 8 + T 細胞応答または応答の型が正確に予測されなかったことを示す。図は、MHC クラス I アルゴリズムに基づく結合予測（結合親和性カットオフ < 5 0 0 nM を用いた Net MHC pan 予測）と、ATLAS において最初の対象 1 1 名にわたっておよび 1 9 名の対象全員にわたって観察された T 細胞応答を比較するものである。図 2 3 A および 2 3 C は、それぞれ最初の対象 1 1 名についておよび 1 9 名の対象全員についての、アルゴリズムによって予測された新抗原と ATLAS において観察された新抗原の総数および重複を示す。図 2 3 B および 2 3 D は、それぞれ最初の対象 1 1 名についておよび 1 9 名の対象全員についての、強い結合 (< 1 5 0 nM)、弱い結合 (< 5 0 0 nM)、または結合せず ($\geq 5 0 0$ nM) の予測の内訳を示す。結合予測群にわたって、CD 8 + T 細胞における刺激性応答または阻害性および／もしくは抑制性応答のいずれの濃縮もなかった。

10

【0391】

図 2 4 A および 2 4 B は、候補刺激性新抗原に対する、ATLAS によって同定された CD 8 + T 細胞応答がいずれの突然変異型についても濃縮されなかったことを示す。図 2 4 A では、最初の対象 1 1 名についての突然変異型をミスセンス、インフレーム、またはフレームシフトと定義した。図 2 4 B では、1 9 名の対象全員についての突然変異型を、短いバリエーション（野生型遺伝子配列と比べて 1 ~ 2 アミノ酸の変化をもたらすミスセンス突然変異とインフレーム突然変異の組合せ）および neo ORF（野生型遺伝子配列と比べて 3 アミノ酸またはそれよりも多くのアミノ酸の変化をもたらすフレームシフトと終止コドン消失突然変異の組合せ）と定義した。本実施例では、候補阻害性および／または抑制性新抗原は、ミスセンスのまたは短いバリエーション突然変異と関連する頻度がいくらか高かった。

20

【0392】

図 2 5 A および 2 5 B は、DNA 突然変異体対立遺伝子の発生頻度が低いことが CD 8 + T 細胞応答の発生頻度に中等度に関連することを示す（P 値 = 0. 0 3 7）。突然変異体 DNA 対立遺伝子の発生頻度を全エクソームシーケンシングから導き出し、観察される応答型と比較した。図 2 5 A は、最初の対象 1 1 名についての結果を示す。図 2 5 B は、1 9 名の対象全員についての結果を示す。

【0393】

図 2 6 A および 2 6 B は、RNA における突然変異の検出では刺激性または阻害性／抑制性抗原の候補が CD 8 + T 細胞において想起応答を有するかどうかは予測されなかったことを示す。RNA-seq を腫瘍材料に対して実施した。体細胞突然変異を全エクソームシーケンシングによって同定し、RNA-seq データを、DNA において同定される突然変異の存在または非存在について調べた。図 2 6 A は、最初の対象 1 1 名のうち 8 名についての結果を示す。図 2 6 B は、1 9 名の対象全員についての結果を示す。

30

【0394】

図 2 7 A および 2 7 B は、候補新抗原に対して ATLAS によって同定された CD 8 + T 細胞応答が遺伝子発現と相関しなかったことを示す。RNA-seq を腫瘍材料に対して実施した；候補新抗原を有する各遺伝子について定量的遺伝子発現値を算出し、正規化されたサイトカイン測定値と比較した。図 2 7 A は、最初の対象 1 1 名のうち 1 0 名についての結果を示す。図 2 7 B は、1 9 名の対象全員についての結果を示す。

40

【0395】

（実施例 10）

膵がん患者における、ATLAS を使用して同定された異なる新抗原に対する異なるサイトカイン応答

ATLAS 新抗原ライブラリーの生成

ATLAS を適用して、同意を得た膵がん患者の腫瘍において同定された突然変異の全必要数をスクリーニングした。この患者に独特である 2 2 種の突然変異を発現する ATLAS ライブラリーを作り上げた。各クローンに構築物の中心付近に突然変異が位置する 1

50

13 アミノ酸を含有させ、配列を検証した。各クローンを *E. coli* において組換えにより発現させ、ウェスタンブロットを使用してタンパク質発現を検証した。

【0396】

A T L A S ライブラリースクリーニング

凍結末梢血単核細胞 (P B M C) を *Conversant Bio* から購入した。解凍後、 $CD8^+$ T 細胞を、抗体をコンジュゲートした磁気ビーズを使用して選別し、抗 $CD3$ および抗 $CD28$ 刺激で非特異的に増大させた。抗体をコンジュゲートした磁気ビーズを使用して $CD14^+$ 単球も選別し、*in vitro* で樹状細胞 (M D D C) に分化させた。

【0397】

$CD8^+$ T 細胞を、22 種のライブラリークローンに対して、ならびに陰性対照である、*Neon Green* (N G) を発現するクローンに対してスクリーニングした。ライブラリークローンを、M D D C 5, 000 個および T 細胞 80, 000 個を使用し、*E. coli* : M D D C 比率 333 : 1 でスクリーニングした。19.5 時間インキュベートした後、アッセイ上清を回収し、 -80°C で保管した。上清サイトカイン *CM-CSF*、*IFN γ* 、*IL-10*、*MIF*、*TNF α* 、および *TRAIL* を、*Meso Scale Discovery* カスタムプレートを使用して分析した。

【0398】

データ分析

図 28 は、患者由来の $CD8^+$ T 細胞のスクリーニングにおいて 6 種の代表的な新抗原によって引き出された異なる *CM-CSF*、*IFN γ* 、*IL-10*、*MIF*、*TNF α* 、および *TRAIL* 応答プロファイルを示す。各パネルは、1 種の新抗原に対応する (G-3618、G-3624、G-3620、G-3627、G-3617、および G-3632 と示されている)。各パネルの横線は、陰性対照に対する応答中央値を示す。横線の上の棒は、サイトカイン分泌の刺激を示す。横線の下棒は、サイトカイン分泌の阻害および/または抑制を示す。パネルは、各新抗原によって引き出される異なるサイトカイン応答を例示する。

【0399】

(実施例 11)

がん患者および健康なドナーのコホートにおける、*VEGF* に対する T 細胞応答

がん患者 8 名 (肺がん 7 名、結腸直腸がん 1 名) および健康なドナー 13 名由来の P B M C を、公知の T A A である *VEGF* に対して 2 連でスクリーニングした。 $CD8^+$ T 細胞を選別し、抗 $CD3$ および抗 $CD28$ でコーティングしたマイクロビーズを使用して非特異的に増大させ、 $CD14^+$ 単球を樹状細胞 (M D D C) に分化させた。ライブラリークローンを、M D D C 5, 000 個および T 細胞 80, 000 個を使用し、*E. coli* : M D D C 比率 100 : 1 で、2 連でスクリーニングした; *neon green* (N G) を発現する *E. coli* の反復を陰性対照として含めた。アッセイ上清を 24 時間の時点で回収し、 -80°C で保管した。上清サイトカインを、*Meso Scale Discovery V-PLEX Proinflammatory Panel 1* (ヒト)

【0400】

データ分析

陰性対照である N G クローンに対する応答中央値 ($N=10$) の 2 中央値平均偏差 (M A D) を超える平均サイトカイン応答を誘導したクローンを抗原とみなした。図 29 は、健康なドナー (黒色の棒) およびがん患者 (白色の棒) についての $CD8^+$ T 細胞データを示す。各対象コホートについて *neon green* に対して正規化された中央値対数サイトカイン応答が示されている。*IFN γ* 分泌によって分析した場合、健康なドナーコホートでは大きな阻害性応答があり、これは、がん患者コホートにおける阻害性応答を著しく超えるものであった。逆に、*TNF α* 分泌を考察した場合には、がんコホートにおける阻害性応答の中央値がより大きかった。

【0401】

(実施例12)

3種のTAAの組合せを使用したin vitro免疫
in vitro免疫についてのプロトコール

健康なドナー由来のPBMCを標準のプロトコールを使用して濃縮する。洗浄したPBMCを補充RPMI-1640培地に再懸濁させる。細胞100 μ L(1mL当たり細胞 2×10^6 個)を96ウェル平底アッセイプレートの各ウェルに添加する。TAAであるHPSE1、HPSE2、SMAD4、MUC1、MAGEA3、およびTP53に対応する重複するペプチドを培養物に最終濃度50 μ g/mLで添加する。培養物を5日間インキュベートし、ペプチド含有培地を除去し、次いで、培養物にヒトIL-2(10U/mL)を提供して11日間置き、IL-2含有培地を3日ごとに補給した。ペプチドと共に5日間プラスIL-2と共に11日間のインキュベート時間で1サイクルが構成される。その後、16日目に初代培養物を同じペプチド(50ng/mL)で再刺激して次のサイクルを開始する。照射した(4000rad)自己由来末梢血単核細胞(5×10^5)をAPCとして体積50 μ Lで完全培地に添加する。各サイクルの最後にELISPOTを細胞の一定分量に対して実施して、ペプチドに対する新規の応答を観察する。

【化 1】

配列表

ヘパナーゼアイソフォーム1、プレプロタンパク質、NP_001092010.1, NP_006656.2 (配列番号6)

```

1 mllrskpalp pplmllllgp lgplspgalp rpaqaqdvvd ldfftqeplh lvspsfslsvt
61 idanlatdpr flillgspkl rtlarglspa ylrfggktd flifdpkkes tfeersywqs
121 qvnqdictyg sippdveekl rlewpqgeql llrehyqkkf knstysrsv dvlytfancs
181 gldlifglna llrtadlqwn ssnaqlldy csskgynisw elgnepnsfl kkadifings
241 qlgedfiglh kllrkstfkn aklygpdvvg prrktakmlk sflkaggevi dsvtwhhyyl
301 ngrtatkef lnpdvldifi ssvqkvfvv estrpgkkvw lgetssaygg gapllsdtfa
361 agfmwldklg lsarmgievv mrqvffgagn yhlvdenfdp lpdylwslif kklvgtkvlm
421 asvqgskrrk lrvylhctnt dnprykegdl tlyainlnhv tkylrlpypf snkqvdkyll
481 rplgphglls ksvqlngltl kmvddqtlpp lmekplrpys slglpafsys ffvirnakva
541 aci

```

10

ヘパナーゼアイソフォーム2、プレプロタンパク質、NP_001159970.1 (配列番号7)

```

1 mllrskpalp pplmllllgp lgplspgalp rpaqaqdvvd ldfftqeplh lvspsfslsvt
61 idanlatdpr flillgspkl rtlarglspa ylrfggktd flifdpkkes tfeersywqs
121 qvnqdictyg sippdveekl rlewpqgeql llrehyqkkf knstysrsv dvlytfancs
181 gldlifglna llrtadlqwn ssnaqlldy csskgynisw elgnepnsfl kkadifings
241 qlgedfiglh kllrkstfkn aklygpdvvg prrktakmlk sflkaggevi dsvtwhhyyl
301 ngrtatkef lnpdvldifi ssvqkvfvv wslflfkkv gtkvlmasvq gskrrklrvy
361 lhtntdnpr ykegdltlya inlnhvtkyl rlpypfsnkq vdkyllrplg phgllsksvq
421 lngltlkmvd dqtlpplmek plrpgssslg pafsysffvi rnakvaaci

```

20

SMADファミリーメンバー4、mothers against decapentaplegic ホモログ4、NP_005350.1 (配列番号8)

```

1 mdnmsitntp tsndaclsiv hslmchrqgg esetfakrai eslvkklkek kdeldslita
61 ittngahpsk cvtiqrtltdg rlqvagrkgf phviyarlwr wpdlhknelk hvkycqyafd
121 lkcdsvcvnp yhyervvspg idlsgltlqs napssmmvkd eyvhdfegqp slsteghsiq
181 tiqhppsnra stetystpal lapsesnats tanfnipva stsqqasilg gshsegllqi
241 asgpgpgqq ngftgqpaty hhnstttwtg srtapytpnl phhgnglhlh hppmpphpg
301 ywpvhnelaf qppisnhpap eywcsiayfe mdvqvgetfk vpsscpietv dgyvdpsggd
361 rfclgqlsnv hrteaierar lhigkgvgle ckgegdvwr clsdhavfvq syyl dreagr
421 apgdavhkiy psayikvfdl rqchrqmqgg aataqaaaaa qaaavagnip gpgsvggiap
481 ailsaaagi gvddlrrlci lrmsfvkgwg pdyprqsike tpcwieihlh ralqlldvl
541 htmpiadpqp ld

```

30

カドヘリン3、アイソフォーム1プレプロタンパク質、NP_001784.2

```

1 mglprgplas llllqvcwlq caasepcrav freaevtlea ggaeqepgga lgkvfmgcp
61 qepalfstdn ddftvrnget vqerrslker nplkifpskr ilrrhkrdwv vapisvpeng
121 kgpfppqrlnq lksnkdrdtk ifysitgpga dsppegvfav eketgwllln kpldreaiak
181 yelfghavse ngasvedpmn isiivtdqnd hkpkftqdtf rgsvlegvlp gtsvmqvttat
241 deddaiytyn gvvaysihsq epkdphdlmf tihrstgtis vissgldrek vpeytltiqa
301 tdmddgdgstd tavavveild andnapmfdp qkyeahvpen avghevqrll vtdldapnsp
361 awratylimg gddgdhftit thpesnqgil ttrkgldfea knqhtlyvev tneapfvkl
421 ptstativvh vedvneapvf vppskvvevq egiptgepvc vytaedpdke nqkisyrilr
481 dpagwlamdp dsgqvtavgd ldredeqfvr nniyevmva mdngsppttg tgtllltlid
541 vndhgpvppep rqitcnqsp vrqvlntdk dlsphstspfq aqltdsdiy wtaevneegd
601 tvvlslkkfl kqdydvhlsl lsdhgnkeql tviratvcdc hghvetcpgp wkggfilpvl
661 gavlallfl lllllvrkk rkikeplllp eddtrdnvfy ygeeggeed qdyditqlhr
721 glearpevv lndvaptiip tpmырrprpan pdeignfiie nlkaantdpt appydtllvf
781 dyegsgsdaa slsiltssas dqqdqdydyn ewgsrfkkla dmygggedd

```

40

カドヘリン3、アイソフォーム2前駆体、NP_001304124.1

```

1 mglprgplas llllqvcwlq caasepcrav freaevtlea ggaeqepgga lgkvfmgcp

```

【化2】

61 gepalfstdn ddftrnget vqerrslker nplkifpskr ilrrhkrdwv vapisvpeng
 121 kgpfpqrlng lksnkdrdtk ifysitgpga dsppegvfav eketgwllln kpldreaiak
 181 yelfghavse ngasvedpmn isiiivtdqnd hkpktqdtf rgsvlegvlp gtsvmqvtat
 241 deddaiytn gvvaysihsq epkdphdlmf tihrstgtis vissgldrek vpeytltiqa
 301 tdmgdgdstt tavavveild andnapmfdp qkyeahvpen avghevqrilt vtdldapnsp
 361 awratylimg gddgdhftit thpesnqgil ttrkgldfea knqhtlyvev tneapfvlkl
 421 ptstativvh vedvneapvf vppskvvevq egiptgepvc vytaedpdke nqkisyrlr
 481 dpagwlamdp dsqgvtavgt ldredeqfvr nniyevmvla mdngsppttg tgtllltlid
 541 vndhgvppep rqticnqsp vrqvlntdk dlsptspfq aqltddsdiy wtaevneegd
 601 tvvlslkkfl kqdydvhlslsdhgnkeql tviratvcdc hghvetcpgp wkggfilpvl
 661 gavlallfl llllllvrkk rkikeplllp eddtrdnvfy ygeegggeed qdyditqlhr
 721 glearpevvl rndvaptiip tpmырprpan pdeignfiie grgersqrg ngglqlargr
 781 trrs

10

カドヘリン3、アイソフォーム3、NP_001304125.1

1 mgcpqgepal fstdnddftv rngetvqerr slkernplki fpskrilrrh krdrwvapis
 61 vpengkgpfp qrlnqlksnk drdtkifysi tgpgadsppe gvaveketg wlllnkpldr
 121 eeiakyelfg havsengasv edpmnisiiv tdqndhkp kf tqdtfrgsvl egvlpgtsvm
 181 qvtatdedda iytyngvvay sihsqepkdp hdlmftihrs tgtisvissg ldrekepeyt
 241 ltigtatdmgd dgstttavav veildandna pmfdpkyea hvpnavghe qriltvtdld
 301 apnspawrat ylimggddgd hftitthpes nqgilttrkg ldfeaknqht lyvevtneap
 361 fvlklptsta tivvhvedvn eapvfvpvpsk vvevqegipt gepvcvytae dpdkenqkis
 421 yrilrdpagw lamdpdsgqv tavgtldred eqfvrnniye vmvlamdngs ppttggtll
 481 ltldidvndhg pvpeprqiti cnqspvrqvl nitdkdlsph tspfqaqltd dsdiywtavev
 541 neegdtvvlslkkflkqdy dvhlslsdhg nkeqltvira tvcdchghve tpggpwkggf
 601 ilpvlgavla llllllvrkk lvrkkrkike plllpeddtr dnvfyggeeg ggeedqdydi
 661 tqqlhrglear pevvlrndva ptiptpmyr prpanpdeig nfliienlkaa ntddtappyd
 721 tllvfdyegs gsdaasls sl tssasdqdq ydylnewgsr fklkladmygg gedd

20

絨毛性ゴナドトロピンベータサブユニット3、前駆体、NP_000728.1

1 memfqglllll lllsmggtwa skeplrprcr pinatlavek egcpvcitvn tticagycpt
 61 mtrvlqgvlp alpqvvcnyr dvrfesirlp gcprgvnpvv syavalscqc alcrrsttdc
 121 ggpkdhpltc ddprfqdsss skapppslps psrlpgpsdt pilpq

絨毛性ゴナドトロピンベータサブユニット5、前駆体、NP_149032.1

1 memfqglllll lllsmggtwa skeplrprcr pinatlavek egcpvcitvn tticagycpt
 61 mtrvlqgvlp alpqvvcnyr dvrfesirlp gcprgvnpvv syavalscqc alcrrsttdc
 121 ggpkdhpltc ddprfqdsss skapppslps psrlpgpsdt pilpq

30

シトクロムcオキシダーゼアセンブリ因子1ホモログ、アイソフォームa、NP_001308126.1,
 NP_001308127.1, NP_001308128.1, NP_001308129.1, NP_001337853.1,
 NP_001337854.1, NP_001337855.1, NP_001337856.1, NP_060694.2

1 mmwqkyagsr rsmplgaril fhgvyfaggf aivvyliqkf hsrallykla veqlqshpea
 61 qealgpplni hylklidren fvdvdaklk ipvsgskseg llyvhssrgg pfqrwhldev
 121 flelkdggqi pvfklsgeng devkke

シトクロムcオキシダーゼアセンブリ因子1ホモログ、アイソフォームb、NP_001308130.1

1 mplgarilfh gvfyaggfai vvyliqkfhs rallyklave qlqshpeaqe algpplnihy
 61 klidrenfv divdaklk ipvsgskseg llyvhssrggpf qrwhldevfl elkdggqipv
 121 fklsgengde vkke

40

シトクロムcオキシダーゼアセンブリ因子1ホモログ、アイソフォームc、NP_001308131.1,
 NP_001308132.1, NP_001308133.1, NP_001308134.1

1 mmwqkyagsr rsmplgaril fhgvyfaggf aivvyliqsk ypasrlrpdll lacsscslr
 61 gnt

シトクロムcオキシダーゼアセンブリ因子1ホモログ、アイソフォームd、NP_001337857.1

【化 3】

1 mqeaggqclw eqgsfstvcs mpgalplcit sfkfhshaly yklaveqlqs hpeaqealgp
 61 plnihyklki drenfvdivd akkipvsgs kseglllyvhs srggpfqrwh ldevflelkd
 121 gqqipvfkls gengdevkke

エストロゲン受容体結合性部位関連、抗原、9、 NP_001265867.1,
 NP_004206.1, NP_936056.1, NP_001308129.1,

1 maitqfrlfk fctclatvfs flkrlicrsg rgrklsgdqi tlpttvdysv vpkqtdveew
 61 tswdedapts vkieggngnv atqqnsleql epdyfkdmtp tirkktqkivi kkrepnlfgi
 121 pdgstgfsr laatqdlpfi hqssselgld twqentnawe eeedaawqae evlrqqklad
 181 rekraaeqqr kkmekeaqrl mkkeqnkigv kls

10

ETS転写因子、アイソフォームa、 NP_001964.2

1 mdsaitlwqf llqllqkpqn khmicwtsnd gqfklqae varlwgirkn kpnmnydkls
 61 ralryyyvkn iikkvngqkf vykfvstypei lnmdpmtvgr iegdceslnf sevsssskdv
 121 enggkdkppq pgaktssrnd yihsglyssf tlnslnssnv klfklikten paeklaekks
 181 pgeptpsvik fvttpskkpp vepvaatissi gpsispssee tiqualetlvs pklsleapt
 241 sasnvmtafa ttpissipp lqeptrtpsp plsshpdidt didsvasqpm elpenlslep
 301 kdqdsvllek dkvnssrsk kpkglelapt lvtssdpsp lgilspslpt asltpaffsq
 361 tpiiltsppl lssihfwstl spvaplspar lggantlfqf psvlnshgpf tlgldgpst
 421 pgpfspdlqk t

ETS転写因子、アイソフォームb、 NP_068567.1

1 mdsaitlwqf llqllqkpqn khmicwtsnd gqfklqae varlwgirkn kpnmnydkls
 61 ralryyyvkn iikkvngqkf vykfvstypei lnmdpmtvgr iegdceslnf sevsssskdv
 121 enggkdkppq pgaktssrnd yihsglyssf tlnslnssnv klfklikten paeklaekks
 181 pgeptpsvik fvttpskkpp vepvaatissi gpsispssee tiqualetlvs pklsleapt
 241 sasnvmtafa ttpissipp lqeptrtpsp plsshpdidt didsvasqpm elpenlslep
 301 kdqdsvllek dkvnssrsk kpkglelapt lvtssdpsp lgilspslpt asltpaffsq
 361 vacslfmvvp llsficpfkq iqnltyqvfc lllrfvlerl cvtvm

20

受容体チロシン-プロテインキナーゼerbB-2、アイソフォームa前駆体、 NP_004439.2

1 melaalcrrwg lllallppga astqvctgt mklrlpaspe thldmlrhly ggcqvvggnl
 61 eltylptnas lsflqdiqev qgyvliahnq vrqvplqlrl ivrgtqlfed nyalavldng
 121 dplnnttpvt gaspgglrel qlrslteilk ggvligrnpq lcyqdtlwk difhknnqla
 181 ltldtnrsr achpcspmk gsrcwgesse dcqsltrtvc aggcrcckgp lptdccheqc
 241 aagctgpkhs dclaclhfnh sgicelhcpa lvtyntdtfe smpnpegryt fgascvtacp
 301 ynylstdvgs ctlvcpnlhnq evtaedgtqr cekcskpcar vcyglgmehl revravtsan
 361 iqefagckki fgslaflpes fdgdpasnta plqpeqlqv etleeitgyl yisawpdsip
 421 dlsvfqnlqv irgrilhnaga ysltlqglgi swlglrlsre lgsglalilh nthlcfvhtv
 481 pwdqlfrnph qallhtanrp edecvgegla chqlcarghc wpggptqcvn csqflrgqec
 541 veecrvlqgl preyvnarhc lpchpecqpp ngsvtcfge adqcvacahy kdpffcvarc
 601 psgvkpdlis mpiwkfpdee gacqpcpinc thscvdlldk gcpaeqrasp ltsiisavvg
 661 illvvvlgvv fgilikrrrq kirkytmrrl lqetelvel tpsgampnqa qmrilketel
 721 rkvvklgsa fgtvykigi pdgenvkipv aikvlrents pkankeilde ayvmagvgsp
 781 yvsrllgicl tstvqlvtql mpygcldhv renrgrlgsq dllnwcmqia kgmsyledvr
 841 lvhrdlaarn vlvkspnhvk itdfglarl dideteyhad ggkvpikwma lesilrrrft
 901 hgsdvwsygv tvwelmtfga kpydgipare ipdllekger lpqppictid vymimvkcwm
 961 idsecrprfr elvsefsrma rdpqrffvvi nedlgsaspl dstfyrslle dddmgdlvda
 1021 eeylvppqgf fcpdpapag gmvhhrhrss strsgggdlt lglepseee prsplapseg
 1081 agsdvfdgdl gmgaakglqs lpthdpsplq rysedptvpl psetdgyvap ltcsppqpeyv
 1141 nqpdvrrppp spregplpaa rpagatlerp ktlspgkngv vkdvfafgga venpeyltpq
 1201 ggaapqphpp pafspafdnl yywdqddper gappstfkg ptaenpeylg ldvpv

30

40

受容体チロシン-プロテインキナーゼerbB-2、アイソフォームb、 NP_001005862.1

1 mklrlpaspe thldmlrhly ggcqvvggnl eltylptnas lsflqdiqev qgyvliahnq
 61 vrqvplqlrl ivrgtqlfed nyalavldng dplnnttpvt gaspgglrel qlrslteilk
 121 ggvligrnpq lcyqdtlwk difhknnqla ltldtnrsr achpcspmk gsrcwgesse

【化 4】

181 dcqsltrtvc aggcarkgpp lptdccheqc aagctgpkhs dclaclhfnh sgicelhcpa
 241 lvtyntdtfe smpnpegryt fgascvtacp ynylstadvgs ctlvcpplhnq evtaedgtqr
 301 cekcskpcar vcyglgmehl revravtsan iqefagckki fgslafipes fdgdpasnta
 361 plqpeqlqv etleeitgyl yisawpdsip dlsvfqnlqv irgrilhnga ysltlqglgi
 421 swlglrlslre lgsglalihh nthlcfvhtv pwdqlfrnph qallhtanrp edecvgegla
 481 chqlcarghc wpggptqcvn csqflrgqec veecrvlqgl preyvnarhc lpchpecqpp
 541 ngsvtcfge adqcvacahy kdpffcvarc psgvkdlsy mpiwkfpdee gacqpcpinc
 601 thscvdlddk gcpaeqrasp ltsiisavvg illvvvlgvv fgilikrrrq kirkytmrrl
 661 lqetelvepl tpsgampnqa qmrilketel rkvvklgsga fgtvykigiwi pdgenvkipv
 721 aikvlrents pkankeilde ayvmagvgsp yvsrllgicl tstvqlvtql mpygclddhv
 781 renrgrlgsq dllnwcmqia kgmsyledvr lvhrdlaarn vlvkspnhvk itdfglarl
 841 dideteyhad ggkvpikwma lesilrrrft hqsdvwsygv tvwelmtfga kpydgipare
 901 ipdllekger lpqpictid vymimvkcwm idsecrprfr elvsefsrma rdpqrfrvviq
 961 nedlgpaspl dstfyrslle dddmgdlvda eeylvqqgf fcpdpapagag gmvhhrhrss
 1021 strsgggdlt lglepseeee prsplapseg agsdvfdgd gmgaakglqs lpthdpsplq
 1081 rysedptvpl psetdgyvap ltcsppqeyv nqpdvrpqp spregplpaa rpagatlerp
 1141 ktlspgkngv vkdvfavgga venpeyltpq ggaapqphpp pafspafdnl yywdqpper
 1201 gappstfkgp ptaenpeylg ldvpv

10

受容体チロシンープロテインキナーゼerbB-2、アイソフォームc、NP_001276865.1

1 mprgswkpqv ctgtdmklrl paspethldm lrhlyqgcqv vqgnleltyl ptnaslsflq
 61 diqevqgyvl iahngvrqvp lqrlrivrgt qlfednyala vldngdplnn ttpvtgaspg
 121 glrelqlrls teilkggvli qrnplqcyqd tilwkdfhk nnqlaltlid tnrsrachpc
 181 spmckgsrsw gessedcql trtvaggga rckgplptdc cheqcaagct gpkhsdclac
 241 lhfngsice lhcpalvtyn tdtfesmpnp egrytfgasc vtacpynyls tdvgsctlvc
 301 plhnqevtae dgtqrcekcs kpcarvcygl gmehlrevra vtsanigefa gckkifgsla
 361 flpesfdgdp asntaplqpe qlqvftlee itgylyisaw pdsldpdlsvf qnlqvgrgri
 421 lhnaysltl qglgiswgl rslrelgsgl alihhnthlc fvhtvpwdql frnphqallh
 481 tanrpdecv geglachqlc arghcwpggp tqcvncsqfl rgqecveecr vlqglpreyv
 541 narhclpchp ecqpqngsvt cfpgeadqcv acahykdpf cvarcpsgvk pdlsympiwk
 601 fpdeegacqp cpincthscv dlddkgcpae graspltsii savvgillvv vlgvvfgili
 661 krrqqkirky tmrrllqete lvepltpsga mpnqaqmril ketelrkvvk lgsgafgtvy
 721 kgiwipdgen vkipvaikvl rentsapkank eildeayvma gvgsppvsrl lgicltstvtq
 781 lvtqlmpygc lldhvrenrg rlgsqdllnw cmqiakgmsy ledvrlvhrd laarnvlvks
 841 pnhvkitdfg larlldidet eyhadggkvp ikwmalesil rrrfthqsdv wsygvttwel
 901 mtfgakpydg ipareipdll ekgerlpqpp ictidvymim vkcwmidsec rprfrelvse
 961 fsmardpqr fvviqnedlg paspldstfy rslloddmg dlvdadeeylv pqqgffcpdp
 1021 apgaggmvh hrssstrsg ggdltlglep seeeaprspl apsegagsdv fdgdlgmga
 1081 kglqslpthd psplqrysed ptvplpsetd gyvapltcsp qpeyvnpqdv rpqppspreg
 1141 plpaarpaga tlerpkltp gkngvvkdvf afggavenpe yltppqgaap qphppafasp
 1201 afdnlyywdq dpperpapps tfkgtptaen peylglldvpv

20

30

受容体チロシンープロテインキナーゼerbB-2、アイソフォームd前駆体、NP_001276866.1

1 melaalcrwg lllallppga astqvctgtd mklrlpaspe thldmlrhly qgcqvqgnl
 61 eltylptnas lsflqdiqev qgyvliahnq vrqvpqlrlr ivrgtqlfed nyalavldng
 121 dplnnttpvt gaspgglrel qlrlsteilk ggvligrnpq lcyqdtlwk difhknngla
 181 ltlditnrsr achpcspmck gsrgwgesse dcqsltrtvc aggcarkgpp lptdccheqc
 241 aagctgpkhs dclaclhfnh sgicelhcpa lvtyntdtfe smpnpegryt fgascvtacp
 301 ynylstadvgs ctlvcpplhnq evtaedgtqr cekcskpcar vcyglgmehl revravtsan
 361 iqefagckki fgslafipes fdgdpasnta plqpeqlqv etleeitgyl yisawpdsip
 421 dlsvfqnlqv irgrilhnga ysltlqglgi swlglrlslre lgsglalihh nthlcfvhtv
 481 pwdqlfrnph qallhtanrp edecvgegla chqlcarghc wpggptqcvn csqflrgqec
 541 veecrvlqgl preyvnarhc lpchpecqpp ngsvtcfge adqcvacahy kdpffcvarc
 601 psgvkdlsy mpiwkfpdee gacqpcpinc thscvdlddk gcpaeqrasp ltsiisavvg
 661 illvvvlgvv fgilikrrrq kirkytmrrl lqetelvepl tpsgampnqa qmrilketel
 721 rkvvklgsga fgtvykigiwi pdgenvkipv aikvlrents pkankeilde ayvmagvgsp
 781 yvsrllgicl tstvqlvtql mpygclddhv renrgrlgsq dllnwcmqia kgmsyledvr

40

【化5】

841 lvhrdlaarn vlvkspnhvk itdfglarl1 dideteyhad ggkvpikwma lesilrrrrft
 901 hgsdvwsygv tvwelmtfga kpydgipare ipdllekger lpqppictid vymimvkcwm
 961 idsecrprfr elvsefsrma rdpqrfrvviq nedlqpaspl dstfyrslle dddmgdlvda
 1021 eeylvppqggf fcpdpapgag gmvhhrhrss strnm

受容体チロシンープロテインキナーゼerbB-2、アイソフォームe、NP_001276867.1

1 mklrlpaspe thldmlrhly qgcqvvggnl eltylptnas lsflqdiqev qgyvliahnq
 61 vrqvplqrlr ivrgtqlfed nyalavldng dplnnttpvt gaspgglrel qlrslteilc
 121 ggvligrnpq lcyqdtilwk difhknngla ltlditnrsr achpcspmkc gsrcwgesse
 181 dcqsltrtvc aggcacckgp lptdccheqc aagctgpkhs dclaclhfnh sgicelhcpa
 241 lvtyntdtfe smpnpegryt fgascvtacp ynystdvgs ctlvcpnlhq evtaedgtqr
 301 cekcskpcar vcylglgmehl revravtsan iqefagckki fgslafllpes fdgdpasnta
 361 plqpeqlqvfe etleeitgyl yisawpdsip dlsvfqnlqv irgrilhnga ysltlqglgi
 421 swlglrlslre lgsglalihh nthlcfvhtv pwdqlfrnph qallhtanrp edecvgegla
 481 chqlcarghc wpgpqtqcvn csqflrgqec veecrvlqgl preyvnrhc lpchpecqpq
 541 ngsvtcfqpe adqcvacahy kdpffcvarc psgvkdpsly mpiwkfpdee gacqpcpinc
 601 ths

10

イノシリン酸脱水素酵素2、NP_000875.2

1 madylisggt syvpddglt aqlfncgdgl tyndflilpg yidftadqvd ltsaltkkit
 61 lktplvsspm dtvteagmai amaltggigf ihhntctpefq anevrkvkky eggfitdpvv
 121 lspkdrvrdr feakarhgfc gipitdtgrm gsrlvgiiss rdidflkeee hdcfleeimt
 181 kredlvvapa gitlkeanei lqrsckgklp ivneddelva iiartdlkkn rdyplaskda
 241 kkqllcgaa gtheddkyrl dllaqagvdr vldssqgns ifqinmikyi kdkypnlqvi
 301 ggnvvtaaga knlidagvda lrvgmgsysi citqevlacg rpqatavkv seyarrfgvp
 361 viadggigqv ghiakalalg astvmngsll aatteapgey ffsdgirlkk yrgmgsldam
 421 dkhllsqnry fseadkikva qgvsgavqdk gsihkfvpyl iagiqhscqd igaksltqvr
 481 ammysgelkf ekrtsaqve ggvhslhsye krlf

20

KRAS癌原遺伝子、GTPアーゼ、アイソフォームa、NP_203524.1

1 mteyklvvvg aggvvgksalt iqliqnhfvd eydptiedsy rkqvvidget clldildtag
 61 qeysamrdq ymrtgegflc vfainntksf edihhyreqi krvkdsedvp mvlvgnkcdl
 121 psrtvdtkqa qdlarsygip fietsaktrq rvedafytlv reirqyrlkk iskeektgpc
 181 vkikkciim

KRAS癌原遺伝子、GTPアーゼ、アイソフォームb、NP_004976.2

1 mteyklvvvg aggvvgksalt iqliqnhfvd eydptiedsy rkqvvidget clldildtag
 61 qeysamrdq ymrtgegflc vfainntksf edihhyreqi krvkdsedvp mvlvgnkcdl
 121 psrtvdtkqa qdlarsygip fietsaktrq gvddafytlv reirkhkekm skdgkkkkkk
 181 sktkcvim

30

トランスフォーミング増殖因子ベータ受容体2、アイソフォームA前駆体、

NP_001020018.1

1 mgrgllrglw plhivlwtri astipphvqk sdvemeaqkd eiicpscnrt ahplrhinnd
 61 mivtdnngav kfpqlckfcd vrfstcdngk scmsncsits icekpqevcv avwrkndeni
 121 tletvchdpk lpyhdfied aaspkcimke kkkpgetffm cscsdecnd niifseeynt
 181 snpdlllvif qvtgisllpp lgvaisviii fycyrvnrqg klsstwetgk trklmefseh
 241 caiiledrrs disstcanni nhntellpie ldtlvkggrf aevyakalkq ntseqfetva
 301 vkifpyeeya swktekdifs dinlkhenil qfltaeerkt elgkqywlit afhakgnlqe
 361 yltrhviswe dlrklgssla rgiahlsdh tpcgrpkmpi vhrdlkssni lvkndltccl
 421 cdfglslrld ptlsvddlan sgqvgtarym apevlesrmn lenvesfkqt dvysmalvlw
 481 emtsrcnavg evkdyepfpg skvrehpcve smkdnvlrdr grpeipsfwl nhqgiqmvce
 541 tltecwdhdp earltaqcva erfselehld rlsgrscsee kipedgsint tk

40

トランスフォーミング増殖因子ベータ受容体2、アイソフォームB前駆体、NP_003233.4

1 mgrgllrglw plhivlwtri astipphvqk svndmivtd nngavkfpql ckfcdvrfst
 61 cdngkscmsn csitsicekp qevcvavwrk ndenitletv chdpklpyhd filedaaspk

【化 6】

```

121 cimkekkkpg etffmcscss decndniifs eeyntsnpdlllvifqvtgi sllpplgvai
181 sviiifycyr vnrqqklsst wetgktrklm efsehcaail eddrdisst canninhnte
241 llpieldtlv gkgrfaevyk aklkqntseq fetvavkifp yeeyaswkte kdifsdinlk
301 henilqflta eerktelgkq ywlitafhak gnlqeyltrh viswedlrkl gsslargiah
361 lhsdhtpcgr pkmpivhrdl kssnilvknd ltccldcfdgl slrlcptlsv ddlangsgvg
421 tarymapevl esrmnlleve sfkqtdvysm alvlwemtsr cnavgevkdy eppfgskvre
481 hpcvesmkdn vlrdgrpei psfwnlhqgi qmvcetltec wdhdpearlt aqcvaerfse
541 lehldrlsgr scseekiped gslnttk

```

アクチニアルファ4、アイソフォーム1、 NP_004915.2

```

1 mvdyaanqs yqygpsagn gaggggsmgd ymaqeddwdr dlldpawek qqrktftawc
61 nshlrkagtq ienidedfrd glklmllev isgerlpkpe rgkmrvhkin nvnkaldfia
121 skgvklvsig aeeivdgnak mtlgmiwtii lrfaigdisv eetsakegll lwcqrktapy
181 knvnvqnfhi swkdglafna lihrhrpeli eydklrkddp vtlnlnafev aekyldipkm
241 ldaedivnta rpdekaaimty vssfyhafsg aqkaetaanr ickvlavnge nehlmedyek
301 lasdllewir rtipwledrv pqktiagemqg kledfrdyrr vkhppkvqek cgleinfntl
361 qtklrlsnrp afmpsegkmv sdinngwqhl eqaekgyeew llneirrler ldhlaekfrq
421 kasiheawtd gkeamlkhrd yetatlsdik alirkheafe sdlaahqdrv eqiaaiaqel
481 neldyydshn vntrcqkicd qwdalgsllth srrealekte kqleaidqlh leyakraapf
541 nnwmesamed lqdmfivhti eeieglisah dqfksltpda drereailai hkeaqriaes
601 nhiklsgsnp yttvtpqiin skwekvqqlv pkrdhallee qskqgsnehl rrqfasqanv
661 vgpwiqtkme eigrisiemn gtledqlshl kqyersivdy kpnldlleqg hqliqealif
721 dnkhtnytme hirvgweqll ttiartinev enqiltrdak gisqeqmqef rasfnhfdkd
781 hggalgpeef kacslisgyd vendrqgeae fnrimslvdp nhsglvtfqa fidfmsrett
841 dtdtadqvia sfkvlagdgn fitaeelrre lppdqaeyci armapyqgpd avpgaldyks
901 fstalygesd 1

```

10

20

アクチニアルファ4、アイソフォーム2、 NP_001308962.1

```

1 mvdyaanqs yqygpsagn gaggggsmgd ymaqeddwdr dlldpawek qqrktftawc
61 nshlrkagtq ienidedfrd glklmllev isgerlpkpe rgkmrvhkin nvnkaldfia
121 skgvklvsig aeeivdgnak mtlgmiwtii lrfaigdisv eetsakegll lwcqrktapy
181 knvnvqnfhi swkdglafna lihrhrpeli eydklrkddp vtlnlnafev aekyldipkm
241 ldaedivgtl rpdekaaimty vscfyhafsg aqkaetaanr ickvlavnge nehlmedyek
301 lasdllewir rtipwledrv pqktiagemqg kledfrdyrr vkhppkvqek cgleinfntl
361 qtklrlsnrp afmpsegkmv sdinngwqhl eqaekgyeew llneirrler ldhlaekfrq
421 kasiheawtd gkeamlkhrd yetatlsdik alirkheafe sdlaahqdrv eqiaaiaqel
481 neldyydshn vntrcqkicd qwdalgsllth srrealekte kqleaidqlh leyakraapf
541 nnwmesamed lqdmfivhti eeieglisah dqfksltpda drereailai hkeaqriaes
601 nhiklsgsnp yttvtpqiin skwekvqqlv pkrdhallee qskqgsnehl rrqfasqanv
661 vgpwiqtkme eigrisiemn gtledqlshl kqyersivdy kpnldlleqg hqliqealif
721 dnkhtnytme hirvgweqll ttiartinev enqiltrdak gisqeqmqef rasfnhfdkk
781 qtgsmdsddf rallistgys lgeaefnrim slvdpnhsgl vtfqafidfm srettdtdta
841 dqviasfkvl agdknfitae elrrelppdq aeyciarmap yqgpdavpga ldyksfstal
901 ygesdl

```

30

アクチニンA受容体1型、 NP_001096.1, NP_001104537.1, NP_001334592.1,
 NP_001334593.1, NP_001334594.1, NP_001334595.1, NP_001334596.1

```

1 mvdgvmilpv limialpsps medekpkvnp klymcvcegl scgnedhceg qqcfsslsin
61 dgfhvyqkge fqvyegqkmt cktppspgga veccqgdwn rnitaqlptk gksfpgtqnf
121 hlevgliils vvfavcllac llgvalrkfk rrnqerlnpr dveygtiegl ittnvgdstl
181 adlldhscts gsgsglpflv qrtvarqitl lecvgkgryg evwrgswqge nvavkifssr
241 dekswfrete lyntvmlrhe nilgfiasdm tsrhstqlw lithyhemgs lydylqlttl
301 dtvsclrivl siasglahlh ieifgtqgkp aiahrdlksk nilvkkngqc ciadlglavm
361 hsqstnqldv gnnprvgtkr ymapevlDET iqvdcdfsyk rvdiafaglv lwevarrmvs
421 ngivedykpp fydvvpndps fedmrkvvcv dqqrpnipnr wfsdptltsl aklmkecwqy
481 npsarltaIr ikktltkidn sldklktdc

```

40

【化 7】

アルコール脱水素酵素1C(クラス)、ガンマポリペプチド、NP_000660.1

```

1 mstagkvikv kaavlwelkk pfsieeveva ppkahevrik mvaagicsrd ehvvsnglvt
61 plpvilghea agivesvgeg vttvkpgdkv iplftpqcgk cricknpesn yclknldlgnp
121 rgtlqdgtrr ftcsqkpihh fvgvstfsqy tvvdenavak idaasplekv cligcgfstg
181 ygsavkvakv tpgstcavfg lggvglsvvm gckaagaari iavdinkdkf akakelgate
241 cinpqdykkp iqevlkemtd ggvdffsfevi grldtmmasl lccheacgts vivgvppdsq
301 nlsinpmlll tgrtwkgaif ggfkssesvp klvadfmakk fsldalitni lpfekinegf
361 dllrsgksir tvltf

```

アデノシンA2a受容体、NP_000666.2, NP_001265426.1, NP_001265427.1,

NP_001265428.1, NP_001265429.1

10

```

1 mpimgssvyi tvelaiavla ilgnvlvcwa vwlnsnlqnv tnyfvvslaa adiavgvlai
61 pfaitistgf caachgclfi acfvlvltqs sifsliaiai dryiairipl rynglvtgtr
121 akgiiaicwv lsfaigltpm lgwnncgqpk egknhsgqcg egqvacflfed vvpmmymvyf
181 nffacvlvpl llmlgvylri flaarrqlkq mesqplpger arstlqkev h aakslaiivg
241 lfalcwlpplh iincftffcp dcshaplwlml ylaivlshtn svvnpgfiyay rirrefrqtfr
301 kiirshvlrq qepfkaagts arvlaahgsd geqvslrlng hppgvwangs aphperrpng
361 yalglvsggs aqesqgntgl pdvellshel kgvcpeppgl ddplaqdgag vs

```

RhoGuaninヌクレオチド交換因子16、NP_055263.2

```

1 maqrhsdssl eekllghrfh selrldaggn pasglpmvrg sprvrddaaf qpqvppappqp
61 rppgheepwp ivlstepaa lklgtqqlip kslavaskak tparhqsfga avlsreaarr
121 dppklpapsf slddmdvdkd pggmlrrnlr nqsyraamkg lgkpqqgqda iqlspklqal
181 aeepsqphttr spaknkktlg rkrghkgsfk ddpqlyqeiq erglntsqs dddildesss
241 pegtqkvdat ivvksyrpaq vtwsqplevv elgildqlst eerkrqeamf eiltsefsyq
301 hslsilveef lqskelratv tqmehhhlf s nildvlgasq rffedleqrh kaqvlvedis
361 dileehaekh fhpyiaycsn evyqqrtilqk lissnaafre alreierrpa cggplmlsfl
421 ilpmqrvtlrl plldmtlclt tgghseryka asralkaisk lvrqcnegah rmermeqmyt
481 lhtqldfskv kslplisasr wllkrgelfl veetglfrki asrptcylfl fndvlvvtkk
541 kseesymvqd yaqmnhigve kiepselplp gggnrsssvp hpfqvtllrn segrqeqlll
601 ssdsasdrar wivalthser qwqglsskgd lpqveitkaf fakqadevtl qqadvvlvlq
661 qedgwlyger lrdgetgwfp edfarfitsr vavegnvrrm erlrvetdv

```

20

B細胞リンカー、アイソフォーム1、NP_037446.1

```

1 mdklkitvp asqklrqlqk mvhdiknneg gimnkikklk vkappspprr dyasespade
61 eeqwssddfs dyenpdehsd semyvmpae naddsyeppp veqetrvphp alpfargeyi
121 dnrssqrhsp pfsktilpskp swpsekarlt stlpaltalq kpqvppkpkg llededyvv
181 pvedndenyi hptesssppp ekapmvnrst kpnssstpas pgtagrnsq awetkspppa
241 apsplpragk kpttpltktp vasqqnassv ceekpipaer hrgsshrqea vqspvfppaq
301 kqihqkpipl prfteggntp vdgpplsfs nstiseqeag vlckpwyaga cdrksaeaal
361 hrskndgsfl irkssghdsk qpytlvffn krwynipvrf ieatkqyalg rkkngeeyfg
421 svaieirnhq hsplvlidsq nntkdstrlk yavkvs

```

30

B細胞リンカー、アイソフォーム2、NP_001107566.1

```

1 mdklkitvp asqklrqlqk mvhdiknneg gimnkikklk vkappspprr dyasespade
61 eeqwssddfs dyenpdehsd semyvmpae naddsyeppp veqetrvphp alpfargeyi
121 dnrssqrhsp pfsktilpskp swpsekarlt stlpaltalq kpqvppkpkg llededyvv
181 pvedndenyi hptesssppp ekgrnsgawe tkspppaaps plpragkkpt tpltktppas
241 qqnassvcee kpipaerhrg sshrqeavqs pvfppaqkqi hqkpiplprf teggnptvdg
301 plpsfssnst iseqeagvlc kpwyagacdr ksaeaalhrs nkdgslfirk ssghdskqpy
361 tlvvffnkrv ynipvrfaiea tkqyalgrkk ngeeyfgsva eiirnhqhspl lvlidsqnt
421 kdstrlkyav kvs

```

40

B細胞リンカー、アイソフォーム3、NP_001245369.1

```

1 mdklkitvp asqklrqlqk mvhdiknneg gimnkikklk vkappspprr dyasespade
61 eeqwssddfs dyenpdehsd semyvmpae naddsyeppp veqetrvphp alpfargeyi
121 dnrssqrhsp pfsktilpskp swpsekarlt stlpaltalq kpqvppkpkg llededyvv

```

【化 8】

181 pvedndeniyi hptesssppp ekapmvrnst kpnssstpasp pgtasgrnsg awetkspppa
 241 apsplpragk kpttplkttp vasqqnassv ceekpipaer hrgsshrqea vqspvfppaq
 301 kqihqkpipl prfteggntp vdgplpsfss nstiseqeaq vlckpwyaga cdrksaeal
 361 hrsnkyfgsv aeiiirnhqhs plvlidsqnn tkdstrlkya vkvs

B細胞リンカー、アイソフォーム4、NP_001245370.1

1 mdklknkitvp asqklrqlqk mvhdiknneg gimnkikklk vkappsrvpr dyasespade
 61 eeqwsddfds dyenpdehsd semyvmpaee naddsyeyppp veqetrpvhp alpfargeyi
 121 dnrssqrhsp pfskltlpskp swpsekarlt stlpaltalq kpqvppkpkg lledeadyv
 181 pvedndeniyi hptesssppp ekgrnsgawe tkspppaaps plpragkkpt tplkttvas
 241 qqnassvcee kpipaerhrq sshrqeavqs pvfppaqkqi hqkpiplprf teggnptvdg
 301 plpsfssnst isegeagvlc kpwyagacdr ksaealhrs nkyfgsvaei irnhqhsplv
 361 lidsqnnktk dstlkyavkv s

10

B細胞リンカー、アイソフォーム5、NP_001245371.1

1 mdklknkitvp asqklrqlqk mvhdiknneg gimnkikklk vkappsrvpr dyasespade
 61 eeqwsddfds dyenpdehsd semyvmpaee naddsyeyppp veqetrpvhp alpfargtas
 121 grnsgawetk spppaapspl pragkkpttp lkttpvasqq nassvceekp ipaerhrqss
 181 hrqeavqspv fppaqkqihq kpiplprfte ggnptvdgpl psfssnstis egeagvlckp
 241 wyagacdrks aealhrs nk yfgsvaeiir nhqhsplvli dsqnnktkdst rlyavkv

パソクリン1、アイソフォームa、NP_001708.3

1 mrrrppsrgrg rgaararetr rqrhrsgrr maeaisctln cscqsfkpgk inhqrqcdqck
 61 hgwwahalsk lrippypts qveivqsnv fdisslmlyg tqaipvrli lldrlfsvlk
 121 qdevlqilha ldwtlqdyir gyvlqdasgk vldhwsimts eeavatllqqf lrfgetksiv
 181 elmaiqekee qsiiippsta nvdirafies cshrsslpt pvdkgpnssi hpfenlism
 241 tfmlpfqffn plppaligsl pegymleggh dqsqdpkqev hgpfpdssfl tssstpfqve
 301 kdqclncpda itkkedsth sdsssynivt kfertqlspe akvkperns gttkgrvft
 361 acektfydkg tlikihynavh lkikhkctie gcnmvfsslr srnrhsanpn prlhmpmnrn
 421 nrdkdlrns nlassenyk pgftvtspdc rpppsypgsg edskgqapaf nigqngvlf
 481 nlktvqgvlp fyrspatpae vantpgilps lplllssipe qlisnempfd alpkkksrks
 541 smpikiekea veianekrh lssdedmplq vvsedegeac spqshrvsee qhvqsgglgk
 601 pfpegerpch resviessga isqtpeqath nsereteqtp alimvpreve dgghehyftp
 661 gmepqvpsfd ymelqqrlla gglfsalsnr gmafpcleds kelevvgqha larqieenrf
 721 qcdickktfk nacsvkikhk nmhvkemhtc tvegcnatfp srrsrdrhss nlnlhqkals
 781 qealessehd fraayllkdv akeyqdvaft tqasqtsvi fkgtsrmgs vlypitqvh
 841 slesynsgpl segtildlst tssmkssess hsswdsdgs eegtvlmeds dgncegsllv
 901 pgedeypicv lmekadqsla slpsglpitc hlcqktytnk gtfrahyktv hlrlhkhckv
 961 pgcntmfssv rsnrhsqnp nlhkslassp shlq

20

30

パソクリン1、アイソフォームb、NP_001288135.1

1 mrcrmffsf kaslcgcga tapsltaisc tlnscsqsfk pgkinhrqcd qckhgwvaha
 61 lsklrippmy ptsqveivqs nvfdisslm lygtqaipvr lkilldrifs vlkqdevlqi
 121 lhaldwtlqd yirgyvlqda sgkvlhws mtseeevatl qqflrfgetk sivelmaiqe
 181 keeqsiiiip stanvdiraf iescshrss lptpvdkgp ssihpfenli snmtfmlpfq
 241 ffnplppali gslpeqymle qghdqsqdpk qevhgfpfids sfltssstpf qvekdqclnc
 301 pdaitkkeds thlsdsssyn ivtkfertql speakvkper nslgtkkgrv fctacektfy
 361 dkgtlikihyn avhlkikhkc tiegcnmvfs slrsnrhsa nnpnrhmpm nrrnrkdldr
 421 nslnlassen ykcpgftvts pdcrrppsy gsgedskgqp afpnigqngv lfpnlktvqp
 481 vlpfyrspat paevantpgi lpslplllss ipeqlisnem pfdalpkks rkssmpikie
 541 keaveianek rhnlssdedm plqvvsede eacspqshrv seeqhvqsgg lgkpfpeger
 601 pchresvies sgaisqtpeq athnserete qtpalimvpr evedgghehy ftpgmepqvp
 661 fsdymelqqr llagglfsal snrgmafpcl edskelevhg qhalarqiee nrfqcdickk
 721 tfknacsvki hhknmhvkem htctvegna tfpsrrsdr hssnlnlhqk alsqeales
 781 edhfraayll kdvaekayqd vaftqqasqt svifkgtsrm gslvypitqv hsslesyns
 841 gplsegtild lttssmkse sssshsswdsd gvseegtvlm edsdgncgs slvpgedeyp
 901 icvlmekadq slaslpsglp itchlqkty snkgtfrahy ktvhlrlhkh ckvpgcntmf

40

【化 9】

961 ssvrsrnrhs qnpnlhksla sspshlq

BPIフォールド含有ファミリーAメンバー1、前駆体、NP_001230122.1,

NP_057667.1, NP_570913.1

1 mfgtgglivf ygllaqtmaq fgglpvpldq tlpnlvnpal plsptglags ltnalsngll
61 sggllgiln lplldilkpg ggtsggllgg llgkvtsvip glnniidikv tdpqllelgl
121 vqspdghrly vtiplgiklq vntplvgasl lrlavkldit aeilavrdkq erihlvlgdc
181 thspgslqis lldglgplpi qglldslgti lnkvlpelvq gnvcpvnev lrglditlvh
241 divnmlihlq qfvikv

電位開口型カルシウムチャンネル補助サブユニットベータ3、アイソフォーム1、

NP_000716.2

1 myddsyvpgf edseagsads ytsrpsldsd vsleedresa rrevesqaqq qlerakhkp
61 afavrtvnsy cgvldeecpv qsgvnfeak dflhikekys ndwwigrvkv eggdiafips
121 pqrlesirkl qeqkarrsgn psslsdignr rspppslakq kqkqaehvpp ydvvpmsrpv
181 vlvgpslkgy evtdmmqkal dflkhrfdg risitrvtad lslakrsvln npgkrtiier
241 ssarssiaev qseierifel akslqlvvld addinhpaql aktslapiiv fvkvsppkvl
301 qrlirsrgks qmkhlvtqmm aydklvqcp esfdvilden qledacehla eylevywrath
361 hhpapggll gppsaiplq nqqlgerge ehsplerdsl mpsdeasess rqaawtgssqr
421 ssrhleedya dayqdlyqph rhtsglpsa nghdpqdrll aqdsehnhsd rnwqnrpwp
481 kdsy

10

電位開口型カルシウムチャンネル補助サブユニットベータ3、アイソフォーム2、

NP_001193844.1

1 myddsyvpgf edseagsads ytsrpsldsd vsleedresa rrevesqaqq qlerakkysn
61 dwwigrvkv eggdiafisp qrllesirkl eqkarrsgn ssslsdignr spppslakqk
121 kqqaehvppy dvvpmsrpv lvgpslkgy vtdmmqkalf dflkhrfdgr isitrvtadl
181 slakrsvlnn pgkrtiier sarssiaev seierifela kslqlvvlda dtinhpaqla
241 ktslapiiv fvkvsppkvl rllirsrgks mkhlvtqmma ydklvqcppe sfdvildeng
301 ledacehlae ylevywrath hpapggllg ppsaiplqn qqllgergee hsplerdslm
361 psdeasessr qawtgssqrs srhleedyad ayqdlyqphr qhtsglpsan ghdpqdrlla
421 qdsehnhsdr nwqnrpwpk dsy

20

電位開口型カルシウムチャンネル補助サブユニットベータ3、アイソフォーム3、

NP_001193845.1

1 msfsdssatf llnegsadsy tsrpsldsdv sleedresar revesqaqqq lerakhkpva
61 favrtvnsy gvldeecpvq gsgvnfeakd flhikekysn dwwigrvkv eggdiafisp
121 qrllesirkl eqkarrsgn ssslsdignr spppslakqk qkqaehvppy dvvpmsrpv
181 lvgpslkgy vtdmmqkalf dflkhrfdgr isitrvtadl slakrsvlnn pgkrtiier
241 sarssiaev seierifela kslqlvvlda dtinhpaqla ktslapiiv fvkvsppkvl
301 rllirsrgks mkhlvtqmma ydklvqcppe sfdvildeng ledacehlae ylevywrath
361 hpapggllg ppsaiplqn qqllgergee hsplerdslm psdeasessr qawtgssqrs
421 srhleedyad ayqdlyqphr qhtsglpsan ghdpqdrlla qdsehnhsdr nwqnrpwpk
481 dsy

30

電位開口型カルシウムチャンネル補助サブユニットベータ3、アイソフォーム4、

NP_001193846.1

1 megsadsyts rpsldsdvsl eedresarre vesqaqqle rakhkpvaafa vrtvnsygcgv
61 ldeecpvqgs gvnfeakdfl hiekekysndw wigrvkvkegg diafipspqr lesirklqeq
121 karrsgnps lsldignrrp ppslakqkqk qaehvppydv vpsmrpvvlv gpslkgyevt
181 dmmqkaldf lkhfrfdgr isitrvtadl akrsvlnnp krtiierssa rssiaevqse
241 ierifelaks lqlvvldadt inhpaqlakt slapiivfvk vsspkvlqrl irsrgksqmk
301 hltvqmmayd klvqcpesf dvildengle dacehlaeyl evywrathhp apggllgpp
361 saipglqnqq llgergeehs plerdslmps deasessrqa wtgssqrsr hleedyaday
421 qdlyqphrqh tsglpsangh dpqdrllaqd sehnhsdrnw qnrpwpkds y

40

【化 10】

カスパーゼ3、プレプロタンパク質、NP_001341706.1, NP_001341707.1, NP_004346.3, NP_116786.1

```

1  mentensvds  ksiknlepki  ihgsesmdsg  isldnsykmd  ypemglcii  nnknfhkstg
61 mtsrsgtdvd  aanlretfrn  lkyevrnknd  ltreetivelm  rdvskedhsk  rssfvcvlls
121 hgeegiifgt  ngpvdllkit  nffrgdrers  ltgkpklfii  qacrgtelde  gietdsgvdd
181 dmachkipve  adflyaysta  pgyyswrnsk  dgswfiqslc  amlkqyadkl  efmhiltrvn
241 rkvatfefsf  sfdatfhakk  qipcivsmll  kelyfyh

```

カスパーゼ3、アイソフォームb、NP_001341708.1, NP001341709.1

```

1  mdsgisldns  ykmdypemgl  ciiinnknfh  kstgmtsrsg  tdvdaanlre  tfrnlkyevr
61 nkndltreei  velmrdske  dhskrssfvc  vllshgeegi  ifgtngpvd  kkitnffrgd
121 rcrsltgkpk  lfiiqacrgt  eldcgietds  gvdddmachk  ipveadflya  ystapgyysw
181 rnskdgswwi  qslcamlkqy  adklefmhil  trvnrkvate  fesfsdatf  hakkqipciv
241 smltkelyfy  h

```

10

カスパーゼ3、アイソフォームc、NP_001341710.1, NP001341711.1

```

1  mentensvds  ksiknlepki  ihgsesmdsg  isldnsykmd  ypemglcii  nnknfhkstg
61 mtsrsgtdvd  aanlretfrn  lkyevrnknd  ltreetivelm  rdvskedhsk  rssfvcvlls
121 hgeegiifgt  ngpvdllkit  nffrgdrers  ltgkpklfii  qviilgeiqr  mapgsssrfrv
181 pc

```

カスパーゼ3、アイソフォームd、NP_001341712.1

```

1  msdalikvsm  entensvds  siknlepki  hgsesmdsg  sldnsykmd  pemglciiin
61 nknfhkstgm  tsrsgtdvda  anlretfrnl  kyevrnknd  treeivelm  dvskedhskr
121 ssfvcvllsh  geegiifgt  gpvdlkitn  ffrgdrers  tgkpklfii  viilgeiqrm
181 apgsssrfrv  c

```

20

カスパーゼ3、アイソフォームe、NP_001341713.1

```

1  mdsgisldns  ykmdypemgl  ciiinnknfh  kstgmtsrsg  tdvdaanlre  tfrnlkyevr
61 nkndltreei  velmrdske  dhskrssfvc  vllshgeegi  ifgtngpvd  kkitnffrgd
121 rcrsltgkpk  lfiiqviilg  eiqrmapgss  srfvpc

```

カベオリン1、アイソフォームアルファ、NP_001744.2

```

1  msggkyvdse  ghlytvpire  qgniypknnk  amadelsekq  vydahtkeid  lvnrpdkhln
61 ddvkvkidfed  viaepegths  fdgiwkasft  tftvtkywfy  rllsalfgip  maliwgiyfa
121 ilsflhiwav  vpciksflie  iqcisrvysi  yvhtvcdplf  eavgkifsnv  rinlqkei

```

30

カベオリン1、アイソフォームベータ、NP_001166366.1, NP_001166367.1, NP_001166368.1

```

1  madelsekqv  ydahtkeidl  vnrdpdkhln  dvvkidfedv  iaepgthsf  dgiwkasftt
61 ftvtkywfy  llsalfgipm  aliwgiyfai  lsflhiwav  pciksflie  qcisrvysiy
121 vhtvcdplfe  avgkifsnv  inlqkei

```

カドヘリン1、アイソフォーム1プレプロタンパク質、NP_004351.1

```

1  mgpwsrslsa  lllllqvssw  lcqepepchp  gfdaesyftt  vprhlergr  vlgrvnfedc
61 tgrqrtafys  ldtrfkvgtd  gvitvkrplr  fhnpqihflv  yawdstyrkf  stkvtlntvg
121 hhhrrpppha  svsgiqael  tfpnsspqlr  rqrdrwvipp  iscpeneqgp  fpknlvqiks
181 nkdkqkvfy  sitgqgadt  pvgvfiiere  tgwlkvtepl  dreriatytl  fshavssngn
241 avedpmeili  tvtdqndnkp  eftqevfkgs  vmegalpgts  vmevtatdad  ddvntynaai
301 aytilsqdpe  lpdknmftin  rntgvisvvt  tgldresfpt  ytlvvqaadl  qgeglsttat
361 avitvtdtnd  nppifnptty  kgqvpenean  vvittlkvtd  adapntpawe  avytilnddg
421 gqfvvttnpv  nndgilkta  gldeakqgy  ilhvavtnv  pfevslttst  atvtvdvldv
481 neapifvppe  krvevsedfg  vggeitsyta  qepdtfmeqk  ityriwrda  nwleinpdtg
541 aistraeldr  edfehvknt  ytaliatdn  gspvatgtgt  lllilsvnd  napipepti
601 ffcernpkpq  viniidadlp  pntspftael  thgasanwti  qyndptqesi  ilpkmalev
661 gdykinklm  dnqndqvtt  levsvcdceg  aagvcrkaqp  veaglpai  lgilggilal
721 lllllllllf  lrrravvkep  llppeddtrd  nvyvdeegg  geedqdfds  qlhrgldarp
781 evtrndvapt  lmsvprylpr  panpdeignf  idenlkaadt  dptappydsl  lvfdyegsgs

```

40

【化 1 1】

841 eaaslslns sesdkdqdyd ylnewgnrfk kladmyggge dd

カドヘリン1、アイソフォーム2前駆体、 NP_001304113.1

1 mgpwsrslsa lllllqvssw lcqepchp gfdaesyft vprhlergr vlgrvnfedc
 61 tgrqrtayfs ldtrfkvgtd gvitvkrplr fhnpqihflv yawdstyrkf stkvltntvg
 121 hhhrrppphqa svsgiqae11 tfpnsspglr rqrdrwvipp iscpeneqgp fpknlvqiks
 181 nkdkqkvfy sitgggadt pvgvfiiere tgwlkvtepl dreriatytl fshavssngn
 241 avedpmeili tvtdqndnkp eftqevfkgv vmegalpgts vmevtatdad ddvntynaai
 301 aytilsqdpe lpdknmftin rntgvisvvt tglresfpt ytlvvqaadl qgeglsttat
 361 avitvtdtnd nppifnpttg ldfeakqqyi lhvavtnvvp fevslttsta tvtdvldvn
 421 eapifvppek rvevsedfgv ggeitsytag epdtfmeqki tyriwrtdan wleinpdtga
 481 istraeldre dfhvknsty taliiatdng spvatgtgtl llilsdvndn apipeprtif
 541 fcernpkpqv iniidadlpp ntspftaelt hgasanwtiq yndptqesi lkpkmalevg
 601 dykinlklmd nqnkdqvt1 evsvdccega agvcrkaqp eaglqipail gilggilall
 661 ililllllfl rrravvkepl lppeddtrdn vyyydeegg eedqdfdsq lhrldarpe
 721 vtrndvaptl msvprylprp anpdeignfi denlkaadtd ptappydsll vfdyegsgse
 781 aaslslnss esdkdqdyd lnewgnrfk ladmyggged d

10

カドヘリン1、アイソフォーム3、 NP_001304114.1

1 meqkityriw rdtanwle1n pdtgaistra eldredfeh knstytalii atdngspvat
 61 gtgtlllils dvndnapipe prtiffcern pkpqviniid adlppntspf taelthgasa
 121 nwtiqyndpt qesiilkpkm alevgykin klmdnqnkd qvttlevsv dccegaagvcr
 181 kaqpveag1q ipailgilgg ilallilil1 lllflrrrav vkepllpded dtrdnvyyd
 241 eegggeedq1 fdlsq1hr1 darpevtrnd vaptlmsvpr ylprpanpde ignfidenlk
 301 aadtdptapp ydsllvfdye gsgseaasls slnssesdk qdydylnew nrffkladm
 361 gggedd

20

カドヘリン1、アイソフォーム4、 NP_001304115.1

1 malevgdyki nlklmdnqnkd qvttlevsv dccegaagvc rkqpveagl qipailgilg
 61 gilallilil1 lllflrrra vkepllppe dtrdnvyyy deegggeedq dfdsq1hr1
 121 ldarpevtrn dvaptlmsvp rylprpanpd eignfidenl kaadtdptap pydsllvfdy
 181 egsgseaasl slnssesdk qdydylnew gnrfkladm ygggedd

シトクロムcオキシダーゼサブユニット8C、 NP_892016.1

1 mp11rgcpa rrrhyrrlall glqpaprfa1 sgpprqrpls aaemavglvv ffftfltpaa
 61 yvlgnlkqfr rn

30

カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ1A、アイソフォーム1、 NP_001867.2

1 maeahqavaf qftvtpdgid lrlshealrq iylsglhwk kkfirfkngi itgvypasps
 61 swlivvvgvm ttmyakidps lgiia1nrt letancmssq tknvvsgvlf gtglwvaliv
 121 tmryslkvll syhgwmfteh gkmsratkiw mgmvkifsg1 kpmlysfqts lprlpvpavk
 181 dtvnrylqsv rplmkeedfk rmtalaqdfa vglgprlqwy lklkswatn yvsdwweeyi
 241 ylrgrgplmv nsnyyamdl1 yilpthiqaa ragnai1ail lyrrkldree ikpirllgst
 301 iplcsaqwer mfntsripge etdtiqhmr1 skhivvyhrg ryfkvwlyhd grllkpreme
 361 qgmqrildnt sepqpgearl aaltagdrvp warcrqayfg rgknkqslda vekaaffvtl
 421 deteegyrse dpdtsmdsya kslhgrcyd rwdksftfv vfknkgmgl1 aehswadapi
 481 vahlweyvms idslqlgyae dghckgdin1 nipyptrlq1 dipgecgevi etslntanll
 541 andvdfhsfp fva1gk1i1 kcrtspdafv qlalqlahyk dm1kfcltye asmtr1freg
 601 rtetvrsc1t escdfvramv dpagtveqrl klflkasekh qhmyrlamtg sgidrhlfcl
 661 yvvskylave spflkevlse pwrlstsqt1 qqqvelfdle nnpeyvssgg gfgpvaddgy
 721 gvsyilvgen linfhisskf scpetdshrf grhlkeamtd iitlfglssn skk

40

カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ1A、アイソフォーム2、 NP_001027017.1

1 maeahqavaf qftvtpdgid lrlshealrq iylsglhwk kkfirfkngi itgvypasps
 61 swlivvvgvm ttmyakidps lgiia1nrt letancmssq tknvvsgvlf gtglwvaliv
 121 tmryslkvll syhgwmfteh gkmsratkiw mgmvkifsg1 kpmlysfqts lprlpvpavk
 181 dtvnrylqsv rplmkeedfk rmtalaqdfa vglgprlqwy lklkswatn yvsdwweeyi

【化 1 2】

241 ylrgrgplmv nsnyyamdl yilpthiqaa ragnaihail lyrrkldree ikpirllgst
 301 iplcsaqwer mfntsrpge etdtiqhmrd skhivvyhrg ryfkvwlyhd grllkpreme
 361 qqmqrildnt sepqpgearl aaltagdrvp warcrqayfg rgknkqslda vekaaffvtl
 421 deteegyrse dpdtsmdsya ksilhgrcyd rwfdksftfv vfkngkmgln aehswadapi
 481 vahlweyvms idslqlgyae dghckgdinp nipyptrlqw dipgecgevi etslntanll
 541 andvdfhsfp fvafgkgiik kcrtspdafv qlalqlahyk dmgkfcltye asmtrlfreg
 601 rtetvrsctt escdfvramv dpaqtveqrl klflklasekh qhmyrlamtg sgidrhlfcl
 661 yvvskylave spflkevlse pwrlstsqtp qqqvelfdle nnpeyvssgg gfgpvaddgy
 721 gvsyilvgen linfhisskf scpetgiisq gpssdt

がん／精巢抗原1A、NP_640343.1

10

1 mqaegrqgtg stgdadgpgg pgipdgpggn aggpgeagat ggrgprgaga arasgpggga
 61 prgphggaas glngccrcga rgpesrllef ylampfatpm eaelarrsla qdapplvpvg
 121 vllkeftvsg niltirltaa dhrqlqlsis sclqqlsllm witqcflpvf laqppsqqrr

C-X-Cモチーフモカインリガンド13、NP_006410.1

1 mkfistslll mllvsslspp qgvlevvyts lrcrcvqess vfiprrfidr iqilprngnc
 61 prkeiivwkk nksivcvdpq aewiqrmmev lkrssstlp vpvfkrkip

ジアシルグリセロールキナーゼeta、アイソフォーム1、NP_001191433.1, NP_690874.2

1 magaggqhhp pgaaggaaaag agaavtsaaa saggedssd seaeqegpqrk lirkvstsgq
 61 irtktsikeg qlkqtssfq rwkkryfklr grtlyyakds kslifdevdl sdasvaeast
 121 knannsftii tpfrrlmlca enrkedewi sslksvqtre pyevaqlnve hfsgmhnwya
 181 csharptfcv vcreslsgvt shglscvck fkahkrcavr atnnckwttl asigkdied
 241 edgvamphqw legnlpsak cavcdktcgs vlrlqdwkcl wcktmvhtac kdlyhpicpl
 301 gqckvsiipp ialnstdsdg fcratfsfcv spllvfvnsk sgdnggvkfl rrfkqllnpa
 361 qvfdlmnggp hlglrlfqkf dnfrilvcgg dsgvgwvse idklnlkqcl qlgvplpgtg
 421 ndlarvlwgw gsydddtqlp qilekleras tkmldrwsim tyelklppka slpgppeas
 481 eefymtiyed svathltkil nsdehavvis saktlcetvk dfvakvekty dktlenavva
 541 davaskcsvg neklegllqa lhtdsqaapv lpglsplive edavesssee slgeskeqlg
 601 ddvtpkssqk avkpreimlr ansllkavrq vieeagkvmd dptvhpcepa nqssdydste
 661 tdeskeekad dgakesitvk taprspdara syghsqtdsv pgpavaaske nlpvlntrii
 721 cpglraglaa siagssiink mllanidpfg atpfidpdl svdgysekv mnyfgigld
 781 akislefnnk reehpekcrs rtknlmwygv lgtrellqrs yknleqrvql ecdggyiplp
 841 slqgiavlai psyaggtntfw ggtkeddifa apsfddkile vvaifdsqm avsrviklqh
 901 hriaqertvk itifgdegvp vqvdeawvq ppgiikivhk nraqmltrdr afestlkswe
 961 dkqkcdsgkp vlrrthlyihh aidlateeys qmqlcsqaa elitricdaa tihcllegel
 1021 ahavnacsha lnkanprcpe sltrdtatei ainvkalyne tesllvgrvp lqlespheer
 1081 vsnalhsvev elqklteipw llyilhpned eepmdctkr nrrstvfriw pkfkkekvqk
 1141 qktssqpgsg dtesgscean spgn

20

30

ジアシルグリセロールキナーゼeta、アイソフォーム2、NP_821077.1

1 magaggqhhp pgaaggaaaag agaavtsaaa saggedssd seaeqegpqrk lirkvstsgq
 61 irtktsikeg qlkqtssfq rwkkryfklr grtlyyakds kslifdevdl sdasvaeast
 121 knannsftii tpfrrlmlca enrkedewi sslksvqtre pyevaqlnve hfsgmhnwya
 181 csharptfcv vcreslsgvt shglscvck fkahkrcavr atnnckwttl asigkdied
 241 edgvamphqw legnlpsak cavcdktcgs vlrlqdwkcl wcktmvhtac kdlyhpicpl
 301 gqckvsiipp ialnstdsdg fcratfsfcv spllvfvnsk sgdnggvkfl rrfkqllnpa
 361 qvfdlmnggp hlglrlfqkf dnfrilvcgg dsgvgwvse idklnlkqcl qlgvplpgtg
 421 ndlarvlwgw gsydddtqlp qilekleras tkmldrwsim tyelklppka slpgppeas
 481 eefymtiyed svathltkil nsdehavvis saktlcetvk dfvakvekty dktlenavva
 541 davaskcsvg neklegllqa lhtdsqaapv lpglsplive edavesssee slgeskeqlg
 601 ddvtpkssqk avkpreimlr ansllkavrq vieeagkvmd dptvhpcepa nqssdydste
 661 tdeskeekad dgakesitvk taprspdara syghsqtdsv pgpavaaske nlpvlntrii
 721 cpglraglaa siagssiink mllanidpfg atpfidpdl svdgysekv mnyfgigld
 781 akislefnnk reehpekcrs rtknlmwygv lgtrellqrs yknleqrvql ecdggyiplp
 841 slqgiavlai psyaggtntfw ggtkeddifa apsfddkile vvaifdsqm avsrviklqh

40

【化 1 3】

901 hriaqcertvk itifgdegvp vqvdegeawvq ppgiikivhk nraqmltrdr afestlkswe
 961 dkqkcdsgkp vlrthlyihh aidlateeys qmqlcsqaee elitricdaa tihcllegel
 1021 ahavnacsha lnkanprcpe sltrdtatei ainvkalyne tesllvgrvp lqlespheer
 1081 vsnalhsvev elqklteipw lyyilhpned eepmdctkr nmrstvfriw pkfkkekqvqk
 1141 qktssqpqvqk wgteevaawl dllnlgeykdl ifirhdirga ellhlerrdl kdlgipkvgh
 1201 vkrilqgike lgrstpqsev

ジアシルグリセロールキナーゼeta、アイソフォーム3、 NP_001191434.1

1 mlcaenrkem edwisslksv qtreppeyevq fnvehfsgmh nwyacsharp tfcnvcresl
 61 sgvtshgls c evckfkahkr cavaratnnck wttlasigkd iiededgvam phqwlegnlp
 121 vsakcavcdk tcgsvlrlqd wkclwcktmv htackdlyhp icplgqckvs iippialnst
 181 dsdgfcratf sfcvspllvf vnsksqdnqg vkflrrfkql lnpaqvfdlm nggphlglrl
 241 fqkfdnfril vcggdgsvgw vlseidklnl nkqcqlgvlp lgtgndlarv lgwggsydd
 301 tqlpqilekl erastkmldr wsimtyelkl ppkasllpgp peaseefymt iyedsvathl
 361 tkilnsdeha vvissaktlc etvkdfvakv ektydktlen avvadavask csvlnekleg
 421 llqalhtdsq aapvlpplsp liveedaves sseeslgesk eqlgddvtpk ssqkavkpre
 481 imlranslkk avrqvieeag kvmdptvhp cepanqssdy dstetdeske eakddgakes
 541 itvktaprsp darasyghsq tdsvpqpava askenlpvln triicpplra glaasiagss
 601 iinkmllani dpfgatpfid pdldsvdgys ekcvmnnyfg igldakisle fnnkreehpe
 661 kcrsrtnlml wygvlgtrcl lqrsyknleq rvqlecdggy iplpslqgia vlnipsyagg
 721 tnfwggtked difaapsfdd kilevvaifd smgmavsrvi klqhhriaqc rtvkitifgd
 781 egvpvqvdege awvqppgiik ivhknraqml trdrafestl kswedkqkcd sgkpvlrthl
 841 yihhaidlat eevsqmqqlcs qaeeelitri cdaatihcll eqelahavna cshalnkanp
 901 rcpesltrdt ateiainvka lynetesllv grvplqlesp heervsnalh svevelqklt
 961 eipwlyyilh pnedeppmd ctkrnnrstv frivpkfkke kvqkqktssq pvqkwgteev
 1021 aawldllnlq eykdifirhd irgaellhle rrdlkntvge krdtkengkh mdlgipkvgh
 1081 vkrilqgike lgrstpqsev

10

20

ジアシルグリセロールキナーゼeta、アイソフォーム4、 NP_001191435.1

1 mlcaenrkem edwisslksv qtreppeyevq fnvehfsgmh nwyacsharp tfcnvcresl
 61 sgvtshgls c evckfkahkr cavaratnnck wttlasigkd iiededgvam phqwlegnlp
 121 vsakcavcdk tcgsvlrlqd wkclwcktmv htackdlyhp icplgqckvs iippialnst
 181 dsdgfcratf sfcvspllvf vnsksqdnqg vkflrrfkql lnpaqvfdlm nggphlglrl
 241 fqkfdnfril vcggdgsvgw vlseidklnl nkqcqlgvlp lgtgndlarv lgwggsydd
 301 tqlpqilekl erastkmldr wsimtyelkl ppkasllpgp peaseefymt iyedsvathl
 361 tkilnsdeha vvissaktlc etvkdfvakv ektydktlen avvadavask csvlnekleg
 421 llqalhtdsq aapvlpplsp liveedaves sseeslgesk eqlgddvtpk ssqkavkpre
 481 imlranslkk avrqvieeag kvmdptvhp cepanqssdy dstetdeske eakddgakes
 541 itvktaprsp darasyghsq tdsvpqpava askenlpvln triicpplra glaasiagss
 601 iinkmllani dpfgatpfid pdldsvdgys ekcvmnnyfg igldakisle fnnkreehpe
 661 kcrsrtnlml wygvlgtrcl lqrsyknleq rvqlecdggy iplpslqgia vlnipsyagg
 721 tnfwggtked difaapsfdd kilevvaifd smgmavsrvi klqhhriaqc rtvkitifgd
 781 egvpvqvdege awvqppgiik ivhknraqml trdrafestl kswedkqkcd sgkpvlrthl
 841 yihhaidlat eevsqmqqlcs qaeeelitri cdaatihcll eqelahavna cshalnkanp
 901 rcpesltrdt ateiainvka lynetesllv grvplqlesp heervsnalh svevelqklt
 961 eipwlyyilh pnedeppmd ctkrnnrstv frivpkfkke kvqkqktssq pvqkwgteev
 1021 aawldllnlq eykdifirhd irgaellhle rrdlkdlgip kvghvkrilq gikelgrstp
 1081 qsev

30

40

ジアシルグリセロールキナーゼeta、アイソフォーム5、 NP_001284358.1

1 mwnisqgctt gtpaptppdp svtcaervfl esppmacpak vhtackdlyh picplgqckv
 61 siippialns tdsdgfcrat fsfcvspllv fvnsksqdnq gvkflrrfkq llnpaqvfdl
 121 mnggphlglr lfqkfdnfri lvcggdgsvg wvlseidkln lnkqcqlgvl plgtgndlar
 181 vlgwggsydd dtqlpqilek lerastkmld rwsimtyelk lppkasllpg ppeaseefym
 241 tiyedsvath ltkilnsdeh avvissaktl cetvkdfvak vektydktle navvadavas
 301 kcsvlnekke qllqalhtds qaapvlppls pliveedave ssseeslges keqlgddvtpk
 361 pssqkavkpr eimlranslk kavrqvieea gkvmdptvh pcepangssd ydstetdesk

【化 1 4】

421 eeakddgake sitvktaprs pdarasyghs qtdsvpgpav aaskenlpvl ntriicpglr
 481 aglaasiags siinkmllan idpfgatpfi dpdldsvdgy sekcvmnnyf gigldakis
 541 efnnkreehp ekcrsrtnl mwygvlgtre llqrsyknle qrvqlecdgq yiplpslqgi
 601 avlnipsyag gtnfwgggtke ddifaapsfd dkilevvaif dsmqmvsvrv iklqhhriaq
 661 crtvtitfig degvpvqvdg eawvqppgii kivhknraqm ltrdrafest lkswedkqkc
 721 dsqkpvrlrth lyihhaidla teevsqmqcl sqaaeelitr icdaatihcl leqelahavn
 781 acshalnkan prcpesltrd tateiainvk alynetesll vgrvplqles pheervsnal
 841 hsvevelqkl teipwlyyil hpnedeeppm dckrnnrst vfrivpkfkk ekvqkqktss
 901 qpgsgdtesg sceanspgn

真核生物翻訳伸長因子2、NP_001952.1

10

1 mvnftvdqir aimdkkanir nmsviahvdh gkstlttdslv ckagiiasar agetrftdtr
 61 kdegerciti kstaislfye lsendlnfik qskdgagfli nlidspghvd fssevtaalr
 121 vtdgalvvvd cvsgvcvqte tvlrqaiar ikpvlmmnmk drallelgle peelyqtfqr
 181 ivenvnviis tygegesgpm gnimidpvlv tvvgfsglgh waftlkqfae myvakfaakg
 241 egqlgpaera kkvedmmkkl wgdryfdpan gkfsksatsp egkklprtfc qlildpifkv
 301 fdaimmfkke etakliekld ikldsedkdk egkpllkavm rrwlpagdal lqmitihlps
 361 pvtagkyrce llyegppdde aamgikscdp kgplmmyisk mvptsdkgrf yafgrvfsgl
 421 vstglkvrin gpnytpgkke dlylkpiqr ilmmgryvep iedvpcgniv glvgvdqflv
 481 ktgtittfeh ahnmrvmkfs vspvrvave aknpadlpkl veglklraks dpmvqciiee
 541 sgehiagag elhleicld leedhacipi kksdpvvsyr etvseesnl clskspnkhn
 601 rlymkarpfp dglaedidkg evsargelkq rarylaekye wdvaearki wcfpddgtgpn
 661 iltiditkgvq ylnaikdsdv agfqwatkeg alceenmrgv rfdvhdvtlh adaihrqggq
 721 iiptarrcly asvltaqprl mepiylveiq cpeqvvggiy gvlmrkrghv feesqvagtp
 781 mfvvkaylpv nesfgftadl rsntggqafp qcvfdhwqil pgdpfdnssr psqvvaetk
 841 rkglkegipa ldnfldkl

20

真核生物翻訳開始因子5A、アイソフォームA、NP_001137232.1

1 mcgtggttdsk trrpphasf lkrleskplk maddldfetg dagasatfpm qcsalrkngf
 61 vvlkgrpcki vemstsktgk hghakvhlvg idiftgkkye dicpsthmd vpnkrndfq
 121 ligiqdgyls llqdsgevre dlrlpegdlg keieqkydcg eeilitvlsa mteeaavaik
 181 amak

真核生物翻訳開始因子5A、アイソフォームB、NP_001137233.1,

NP_001137234.1, NP_001961.1

1 maddldfetg dagasatfpm qcsalrkngf vvlkgrpcki vemstsktgk hghakvhlvg
 61 idiftgkkye dicpsthmd vpnkrndfq ligiqdgyls llqdsgevre dlrlpegdlg
 121 keieqkydcg eeilitvlsa mteeaavaik amak

30

フィロネクチン1、アイソフォーム1前駆体、NP_997647.1

1 mlrgpgpgll llavqclgta vpstgasksk rqaqgmvpq spvavsqskp gcydngkhyq
 61 inqwertyl gnalvctcyg gsrfgncesk peaeetcfdk ytgntyrvgd tyerpkdsmi
 121 wdctcigagr griscianr cheggqsyki gdtwrrphet ggymlecvcl gngkgewtck
 181 piaekcftha agtsyvvet wekpyqgwm vdctclgegs gritctsrnr cndqdrtsy
 241 rigdtwskkd nrgnllqcic tgnrgewkc erhtsvqtts sgsgpftdvr aavyqpqphp
 301 qpppyghcvt dsgevsvgm qwlktqgnkq mlctclngv scqetavtqt yggnsngepc
 361 vlpftyngtr fyscttegrq dghlwcstts nyeqdkysf ctdhtvlvqt rggnsngalc
 421 hfpflynnhn ytdctsegr dnmkwcgttq nydadqkfgf cpmaaheie ttnegvmyri
 481 gdqwdkqhd gmhmrcctvg nrgewtcia ysqlrdqciv dditynvndt fhkrheeghm
 541 lntcfqggr grwkcdpvdq cqdsctgtfy qigdswekyv hgvryqcycy grgigewhcq
 601 plqtypsssg pvevfitetp sqpnshpiqw napqshisk yilrwrpkns vgrwkeatip
 661 ghlnsytikg lkpgvvyegq lisiqqyghq evtrfdftt ststpvtsnt vtgettpfsp
 721 lvatsesvte itassfvsw vsasdtvsgf rveyelseeg depqyldlps tatsvnipdl
 781 lpgrkyivnv yqisedgeqs lilstsqtta pdappdptvd qvddtsivvr wsrpqapitg
 841 yrivyspsve gsstelnlpe tansvtlsdl qpgvqyniti yaveengest pvviqqettg
 901 tprsdvpsp rdlqfvevtd vkvtimwtp esavtgyrvd vipvnlpgeh gqrlpisrnt
 961 faevtglspg vtyyfkvfav shgreskpl aqqttkldap tnlqfvnetd stvlvrwtp

40

【化 15】

1021 raqitgyrlt vgltrrgqpr qynvgpsvsk yplrnlpas eytvsllaik gngespkatg
 1081 vfttlqpgss ippyntevte ttivitwtpa prigfklgvr psqggeapre vtsdsgsivv
 1141 sgltpgveyv ytiqvlrdgq erdapivnk vtplsptnl hleanpdtgv ltvsverstt
 1201 pditgyritt tptngqqgns leevvhadqs sctfdnlspg leynvsyvtv kddkesvpis
 1261 dtiipevpql tdlsfvditd ssiglrwtp lingsesapt tltqqtavpp ptdlrftnig ptdmrvtwap
 1321 gyyvtvglep gidydsvit linggesapt tltqqtavpp ptdlrftnig ptdmrvtwap
 1381 ppsidltlnfl vryspvknee dvaelsisps dnavvltlnll pgteyvsvs svyeqhestp
 1441 lrgrqktgld sptgidfsdi tansftvhw apratitgyr irhhpehfsgr rpredrvphs
 1501 rnsitltnlt pgteyvsvsiv alngreespl ligqgstvsd vprdlevvaa tptslliswd
 1561 apavtvryyr itygetggns pvqeftvpgs kstatisglk pgvdytitvy avtgrgdspa
 1621 sskpisinyr teidkpsmqm vtdvqdnsis vkwlpssspv tgyrvtttkp ngpgptktkt
 1681 agpdqtemti eglqptveyv svvaqnpss esqplvqtav tnidrpkgla ftdvdvdsik
 1741 iawespqqqv sryrvtyssp edgihelpa pdgeedtael qglrpgseyt svvalhddm
 1801 esqpligtqs taipaptldk ftqvtptsis aqwtppnvql tgyrvrvtpk ektgpmkein
 1861 lapdsssvvv sglmvatkye svvaalkdtl tsrpaqgvvt tlenvsprrr arvtdatett
 1921 itiswrtkte titgfqvda pangqtpiqr tikpdvrsyt itglqpgtdy kiyltlnldn
 1981 arsspvvida staidapsnl rflattpsnl lvswqpprar itgyiikyk pgspprevvp
 2041 rprpgvteat itglepgtey tiyviaiknn qksepligrk ktdelpqlvt lphpnlhgpe
 2101 ildvpstvqk tpfvthpgyd tngniqlpgt sgqpsvsgq mifeehgfr ttpptatpi
 2161 rhrprpyppn vgeeiqighi predvdyhly phgpglnpna stgqealsqt tiswapfqt
 2221 seyisichpv gtdeepqlfr vpgtstsatl tglrtgatyn iivealkdqq rhkvreevvt
 2281 vgnsvnegln qptddscfdp ytvshyavgd ewermesgf kllcqlgfg sghfrcdssr
 2341 wchdngvnyk igekwdrqge ngqmsctcl gngkgefkcd pheacyddg ktyhvgewq
 2401 keylgaicsc tcfggqrgwr cdncrrpgge pspeggtgqs yngqsqryhq rtntnvnncpi
 2461 ecfmpldvqa dredsre

10

20

フィブロンクテン1、アイソフォーム3前駆体、 NP_002017.1

1 mlrgpgpgll llavqclgta vpstgasksk rqaqmqvqp spvavsqskp gcydngkhyq
 61 inqgwertyl gnalvctcyg gsrfgncesk peaeetcfdk ytgntyrvgd tyerpkdsmi
 121 wdctcigagr griscianr cheggqsyki gdtwrrphet ggymlecvcl gngkgewtck
 181 piaekcfda agtsyvvet wekpyqgwm vdctclgegs gritctsrnr cndqdrtsy
 241 rigdtwskkd nrgnllqcic tngnrgewkc erhtsvqts sgsgpftdvr aavyqpphp
 301 qpppyghcvd dsqvsvsgm qwlktggnkq mlctclngv scqetavtqt yggnsngepc
 361 vlpftyngtr fyscttegrq dghlwcstts nyeqdqkysf ctdhtvlvt rggnsngalc
 421 hfpflynnhn ytdctsegr dnmkwcggtt nydadqkfgf cpmaahelic ttnegvmyri
 481 gdqwdkqhdm ghmmrctcvg nrggewtcia ysqrldqci dditynvndt fhkrheeghm
 541 lntcfqgqr grwkcdpvdq cqdsctgtfy qigdswekyv hgvyqcyqy grgigewhcy
 601 plqtypsssg pvevfitetp sqpnshpiq napqpsisk yilwrpkns vgrwkeatip
 661 ghlnsytikg lkpgvvveygq lisigqyghq evtrfdftt ststpvtsnt vtgettpfsp
 721 lvatsesvte itassfvvsw vsasdtvsgf rveyelseeg depqyldlps tatsvnipl
 781 lpgkyivnv yqisedgeqs lilstsqtta pdappdptvd qvddtsivvr wsrpqapitg
 841 yrivspsve gsstelnlpe tansvtlsdl qpgvqyniti yaveengest pvviqgettg
 901 tpsrdtvp sp rdlqfvevtd vkvtimwtp esavtgyrvd vipvnlpghe gqrlpisrnt
 961 faevtqlspg vtyyfkfvav shgreskpl aqqttkldap tnlqfvnetd stvlvrwtp
 1021 raqitgyrlt vgltrrgqpr qynvgpsvsk yplrnlpas eytvsllaik gngespkatg
 1081 vfttlqpgss ippyntevte ttivitwtpa prigfklgvr psqggeapre vtsdsgsivv
 1141 sgltpgveyv ytiqvlrdgq erdapivnk vtplsptnl hleanpdtgv ltvsverstt
 1201 pditgyritt tptngqqgns leevvhadqs sctfdnlspg leynvsyvtv kddkesvpis
 1261 dtiipavppp tdlrftnigp dtmrvtwapp psidltlnflv rypvkneed vaelsispsd
 1321 navvltlnllp gteyvsvss vyeqhestpl rgrqktglds ptgidfsdit ansftvhwia
 1381 pratitgyri rhhpehfsgr predrvphsr nsitltnlt gteyvsvsiva lngreespl
 1441 igqgstvsdv prdlevvaat ptslliswda pavtvryyri tygetggns pvqeftvpgs
 1501 statigsklp gvdtytitvy vtgrgdspas skpisinyrt eidkpsmqm vtdvqdnsisv
 1561 kwlpssspvt gyrvtttkp ngpgptktkt gpdqtemtie glqptveyv svvaqnpss
 1621 sqplvqtavt nidrpkgla ftdvdvdsiki awespqqqv sryrvtysspe dgihelpap
 1681 dgeedtaelq glrpgseytv svvalhddme sqpligtqst aipaptldkf tqvtptsisa
 1741 qwtppnvqlt gyrvrvtpke ktgpmkeinl apdsssvvsv glmvatkyev svvaalkdtl

30

40

【化 16】

```

1801 srpaqgvvtt lenvspprra rvtatetetti tiswrktet itgfqvavp angqtpiqrt
1861 ikpdvrsyti tglqpgtdyk iylytlnrna rsspvidas taidapsnlr flattpnsll
1921 vswqpprari tgyiikyepk gspprevvpr prpgvteati tglepgteyt iyvialknnq
1981 ksepligrkk tdelplqlvtl phpnlhgpei ldvpstvqkt pfvthpgydt gngiqlpgts
2041 gqgpsvqgqm ifeehgfrtt tppttatpir hrprpyppnv gqealsqtti swapfqdtse
2101 yiischpvgt deeplqfrvp gtstsatltg ltrgatynii vealkdqqrh kvreevvtvg
2161 nsvneglnqp tddscfdpyt vshyavgdew ermsesgfkf lcqclgfgsg hfrcdssrwc
2221 hdngvnykig ekwdrqgeng qmmsctclgn gkgefkcph eatcyddgkt yhvgeqwgke
2281 ylgaisctc fggqrgwrcd ncrrpggeps pegttgqsyn qysqryhqrt ntnvncpiec
2341 fmpldvqadr edsre

```

10

フィブロネクチン1、アイソフォーム4前駆体、NP_997643.1

```

1 mlrgpgpgll llavqclgta vpstgasksk rqaqgmvpq spvavsqskp gcydngkhyq
  61 inqqwertyl gnalvctcyg gsrgfncesk peaeetcfdk ytgntyrvgd tyerpkdsmi
 121 wdctcigagr griscianr cheggqsyki gdtwrrphet ggymlecvcl gngkgewtck
 181 piaekcfdfa agtsyvvet wekpyqgwm vdtclgegs gritctsrnr cndqdrtsy
 241 rigdtwskkd nrgnllqci tgngrgewkc erhtsvqtts sgsgpftdvr aavyqpphp
 301 qpppyghcvd dsgevsvgm qwlktqgnkq mlctclngv scqetavtqt yggnsngepc
 361 vlpftyngtr fyscttegrq dghlwcstts nyeqdqkysf ctdhtvlvqt rggnsngalc
 421 hfpflynnhn ytdctsegr dnmkwcggtq nydadqkfgf cpmaahceic ttnegvmyri
 481 gdqwdkqhdn ghmmrctcv gngewtcia ysqldqci dditynvndt fhkrheeghm
 541 lntcfqgqr grwkcdpvdq cqdsetgtfy qigdswekyv hgvryqcy cygrigewhqc
 601 plqtypsssg pvevfitetp sqpnshpiw napqshisk yilrwrpkns vgrwkeatip
 661 ghlnsytikg lkpqvvyegq lisiqqyghq evtrfdfttt ststpvtsnt vtgettpfsp
 721 lvatsesvte itassfvsw vsasdtvsgf rveyelseeg depqyldlps tatsvnipl
 781 lpgrkyivnv yqisedgeqs lilstsqtta pdappdptvd qvddtsivvr wsrpqapitg
 841 yrivyspsve gsstelnlpe tansvtlsdl qpgvqyniti yaveenqest pvviqgett
 901 tprsdvpsp rdlqfvevtd vkvtimwtp esavtgyrvd vipvnlpghe gqrlpisrnt
 961 faevtglspg vtyyfkvfav shgreskpl aqqttkldap tnlqfvnetd stvlvrwtp
1021 raqitgyrlt vgltrrgqpr qynvgpsvsk yplrlqpas eytvsivaik gngespkatg
1081 vfttlqpgss ippynvtevt ttivitwtpa prigfklgrv psqggeapre vtsdsgsivv
1141 sgltpgveyv ytiqlvrdgq erdapivnk vtplsptnl hleanpdtgv ltvsverstt
1201 pditgyritt tptngqgns leevvhads sctfdnlspg leynvsvytv kddkesvpis
1261 dtiipavppp tdlrftnigp dtmrvtwapp psidltfnlv ryspvkneed vaelsispsd
1321 navvltllp gteyvsvss vyeqhestpl rgrqktglds ptgidfsdit ansftvhwia
1381 pratitgyri rhhpehfsgr predrvphsr nsitltnlt gteyvsviva lngreespl
1441 igqqstvsdv prdlevaat ptlliswda pavtvyryri tygetggnsp vqeftvpqsk
1501 statiglkp gvdytitvya vtgrgdspas skpisinyrt eidkpsqmqv tdvqdnisv
1561 kwlpssspvt gyrvtttkpn gpgptktkta gpdqtemtie glqptveyvv svyaqnpse
1621 sqplvqtavt nidrpklaf tdvdvdsiki awespgqvs ryrvtysse dgihelpap
1681 dgeedtaelq glrpgseytv svalhddme sqpligtqt aipaptklf tqvtpstls
1741 qwtppnvqlt gyrvrvtpke ktgpmkeinl apdsssvvs glmvatkyev svyalkdtlt
1801 srpaqgvvtt lenvspprra rvtatetetti tiswrktet itgfqvavp angqtpiqrt
1861 ikpdvrsyti tglqpgtdyk iylytlnrna rsspvidas taidapsnlr flattpnsll
1921 vswqpprari tgyiikyepk gspprevvpr prpgvteati tglepgteyt iyvialknnq
1981 ksepligrkk tvqktpfvth pgydtgngiq lpgtsgqqs vqgmifeeh gfrttptt
2041 atpirhrprp yppnvqgeal sqttiswapf qdtseyiisc hpvgtdepl qfrvpgtsts
2101 atltgltrga tyniivealk dqqrhkvree vvtvgnsvne glngptddsc fdpytvshya
2161 vgdewermse sgfkllcql gfgsgfhrcd srrwchdngv nykigekwdr qgengqmmse
2221 tclngkgef kcdpheatcy ddgktyhvge qwqkeylgai csctcfqgqr gwrcdnrrp
2281 ggepspeggt gqsynqysqr yhqrntnvn cpiecfmpld vqadredsre

```

20

30

40

フィブロネクチン1、アイソフォーム5前駆体、NP_997641.1

```

1 mlrgpgpgll llavqclgta vpstgasksk rqaqgmvpq spvavsqskp gcydngkhyq
  61 inqqwertyl gnalvctcyg gsrgfncesk peaeetcfdk ytgntyrvgd tyerpkdsmi
 121 wdctcigagr griscianr cheggqsyki gdtwrrphet ggymlecvcl gngkgewtck
 181 piaekcfdfa agtsyvvet wekpyqgwm vdtclgegs gritctsrnr cndqdrtsy

```

【化 17】

241 rigdtwskkd nrgnllqcic tgnrgewkc erhtsvqtts sgsgpftdvr aavyqpqphp
 301 qpppyghcvt dsgevysvsm qwlktqgnkq mlctclngv scqetavtqt yggnsngepc
 361 vlpftyngtrt fyscttegrq dghlwcstts nyeqdqkysf ctdhtvlvqt rggnsngalc
 421 hfpflynnhn ytdctsegr dnmkwcgttq nydadqkfgf cpmaaheeic ttnegvmyri
 481 gdqwdkqhdm ghmmrctcvq nrgewtcia ysqrldqciv dditynvndt fhkrheeghm
 541 lntctfgqgr grwkcdpvdq cqdsetgtfy qigdswekyv hgvryqcycy grgigewhcq
 601 plqtypsssg pvevfitetp sqpnshpiqw napqpshisk yilrwrpkns vgrwkeatip
 661 ghlnsytikg lkpgvvyegq lisiqqyghq evtrfdfttt ststpvtsnt vtgettpfsp
 721 lvatsesvte itassfvvsw vsasdtvsgf rveyelseeg depqyldlps tatsvnipl
 781 lpgrkyivnv yqisedgeqs lilstsqtta pdappdptvd qvddtsivvr wsrpqapitg
 841 yrivyspsve gsstelnlpe tansvtlsdl qpgvqyniti yaveengest pvviqgett
 901 tprsdvtpsp rdlqfvevtd vkvtimwtp esavtgyrvd vipvnlpgch gqrlpisrnt
 961 faevtglspg vtyyfkvfav shgreskplt aqgttkldap tnlqfvnetd stvlvrwtp
 1021 raqitgyrlt vgltrrgqpr qynvgpsvsk yplrnlpas eytvslvaik gnqespkatg
 1081 vfttlqpgss ippyntevte ttivitwtpa prigfklgvr psqggeapre vtsdsgsivv
 1141 sgltpgveyv ytiqvlrdgq erdapivnk vtplsppnt hleanpdtgv ltvswerstt
 1201 pditgyritt tptngqgqns leevvhadqs scfcdnlspg leynvsvyvtv kddkesvpis
 1261 dtiipavppp tdlrftnigp dtmrvtwapp psidltlnflv rypvkneed vaelsispsd
 1321 navvltlnllp gteyvsvss vyeqhestpl rgrqktglds ptgidfsdit ansftvhwia
 1381 pratitgyri rhhpehfsgr predrvphsr nsitltlnlt gteyvsviva lngreespl
 1441 igqqstsvdv prdlevvaat ptslliswda pavtvryyri tygetggnsp vqetvpgsk
 1501 statistglk gvdtyitvya vtgrgdspas skpisinyrt eidkpsqmqv eidvqdnisv
 1561 kwlpssspvt gyrvtttptkn gpgptktkta gpdqtemtie glqptveyv svayqnsge
 1621 sqplvqtavt tipaptdlkf tqvtptslsa qwtppnvqlt gyrvrvtpke ktgpmkeinl
 1681 apdsssvvsv glmvatkyev svyalkdtlt srpaqgvvt lenvsprra rvtatetti
 1741 tiswrktet itgfqvavp angqtpiqr ikpdrsyti tglqpgtdyk iylytlndna
 1801 rsspvidas taidapsnlr flattpnsll vswqpprari tgyiikyep gspprevvpr
 1861 prpgvteati tglepgteyt iyvialknnk ksepligrkk tdelpqlvtl phpnlhgpei
 1921 ldvpstvtkt pfvthpgydt gngiqlpqts gqpsvsgqm ifeehgfrt tpptatpir
 1981 hrprpyppnv geeiqighip redvdyhlyp hpgplnps tggealsqt iswapfqds
 2041 eyiischpvg tdeplqfrv pgtstsalt gltrgatyni ivealkdqr hkvreenvtv
 2101 gnsvneglng ptdscfdpy tvshyavge wormsesgfk llcqlgfgs ghfrcdssrw
 2161 chdngvnyki gekwdrqgen gqmsctclg ngkgefkdcp heatcyddgk tyhvgeqwqk
 2221 eylgaicsct cggqgrgwr dncrrpggcp spegttgqsy nqysqryhqr tntnvnepie
 2281 cfmpldvqad redsre

10

20

30

フィロネクテン1、アイソフォーム6前駆体、NP_997639.1

1 mlrgpgpgll llavqclgta vpstgasksk rgaqgmvpq spvavsqskp gcydngkhyq
 61 inqqwertyl gnalvctcyg gsrqgncesk peaeetcfdk ytgntyrvgd tyerpkdsmi
 121 wdctcigagr griscianr cheggqsyki gdtwrrphet ggymlecvcl gngkgewtck
 181 piaekcfda agtsyvvget wekpyqgwm vdctclgegs gritctsrnr cndqdrtsy
 241 rigdtwskkd nrgnllqcic tgnrgewkc erhtsvqtts sgsgpftdvr aavyqpqphp
 301 qpppyghcvt dsgevysvsm qwlktqgnkq mlctclngv scqetavtqt yggnsngepc
 361 vlpftyngtrt fyscttegrq dghlwcstts nyeqdqkysf ctdhtvlvqt rggnsngalc
 421 hfpflynnhn ytdctsegr dnmkwcgttq nydadqkfgf cpmaaheeic ttnegvmyri
 481 gdqwdkqhdm ghmmrctcvq nrgewtcia ysqrldqciv dditynvndt fhkrheeghm
 541 lntctfgqgr grwkcdpvdq cqdsetgtfy qigdswekyv hgvryqcycy grgigewhcq
 601 plqtypsssg pvevfitetp sqpnshpiqw napqpshisk yilrwrpkns vgrwkeatip
 661 ghlnsytikg lkpgvvyegq lisiqqyghq evtrfdfttt ststpvtsnt vtgettpfsp
 721 lvatsesvte itassfvvsw vsasdtvsgf rveyelseeg depqyldlps tatsvnipl
 781 lpgrkyivnv yqisedgeqs lilstsqtta pdappdptvd qvddtsivvr wsrpqapitg
 841 yrivyspsve gsstelnlpe tansvtlsdl qpgvqyniti yaveengest pvviqgett
 901 tprsdvtpsp rdlqfvevtd vkvtimwtp esavtgyrvd vipvnlpgch gqrlpisrnt
 961 faevtglspg vtyyfkvfav shgreskplt aqgttkldap tnlqfvnetd stvlvrwtp
 1021 raqitgyrlt vgltrrgqpr qynvgpsvsk yplrnlpas eytvslvaik gnqespkatg
 1081 vfttlqpgss ippyntevte ttivitwtpa prigfklgvr psqggeapre vtsdsgsivv
 1141 sgltpgveyv ytiqvlrdgq erdapivnk vtplsppnt hleanpdtgv ltvswerstt

40

【化 18】

```

1201 pditgyritt tptngqggns leevvhadqs sctfdnlspg leynvsvyvtv kddkesvpis
1261 dtiipavppp tdlrftnigp dtmrvtwapp psidltnflv ryspvkneed vaelsispsd
1321 navvltlnllp gteyvsvss vyeqhestpl rgrqktglds ptgidfsdit ansftvhwia
1381 pratitgyri rhhpehfsgr predrvphsr nsitltnltp gteyvsvsiva lngreespll
1441 igqqstvsdv prdlevvaat ptslliswda pavtvryyri tygetggnsq vqeftvpqgsk
1501 statigslkp gvdytitvya vtgrgdspas skpisinyrt eidkpsqmqv tdvqdnsisv
1561 kwlpssspvt gyrvtttppkn gpgptktkta gpdqtemtie glqptveyvv svyaqnpsege
1621 sqplvqtavt tipaptdlkf tqvtptslsa qwtppnvqlt gyrvrvtpke ktgpmkeinl
1681 apdsssvvvs glmvatkyev svyalkdtlt srpaqgvvtt lenvsprra rvtatetti
1741 tiswrktet itgfqvavp angqtpiqrt ikpdvrsyti tglqpqtdyk iylytlndna
1801 rsspvidas taidapsnlr flattpnsll vswqpprari tgyiikyepk gspprevvpr
1861 prpgvteati tglepgteyt iyvialknnq ksepligrkk tgqealsqt iswapfqdts
1921 eyiischpvg tdeepqfrv pgtstsatl gltrgatyni ivealkdqqr hkvreevvtv
1981 gnsvneglnt ptdscfdpy tvshyavge wormsesgfk llcqlgfgs ghfrcdssrw
2041 chdngvnyki gekwdrqgen gqmmstclg ngkgefkdcp heatcyddgk tyhvgeqwqk
2101 eylgaicsct cfqgqrgwrc dncrrpggcp spegttgqsy nqysqryhqr tntnvnpcie
2161 cfmpldvqad redsre

```

10

フィブロネクチン1、アイソフォーム7前駆体、NP_473375.2

```

1 mlrpgpggll llavqclgta vpstgasksk rqaqgmvpq spvavsqskp gcydngkhyq
61 inqwertyl gnalvctcyg gsrqfncesk peaeetcfdk ytgntyrvgd tyerpkdsmi
121 wdctcigagr griscianr cheggqsyki gdtwrrphet ggymlecvcl gngkgewtck
181 piaekcfdfa agtsyvvget wekpyqgwmv vdtclgegs gritctsrnr cndqdrtsy
241 rigdtwskkd nrgnllqcic tngrgewkc erhtsvqtts sgsgpftdvr aavyqpqphp
301 qpppyghcvd dsqvvyvsgm qwlktqgnkq mlctclngv scqetavtqt yggnsngepc
361 vlpftyngtr fyscttegrq dghlwcstts nyeqdqkysf ctdhtvlvqt rggnsngalc
421 hfpflynnhn ytdctsegr dnmkwcgttq nydadqkfgf cpmaahceic ttnegvmyri
481 gdqwdkqhdm ghmmrctcvg nrgewtcia ysqrldqciv dditynvndt fhkrheeghm
541 lntcfqgqgr grwkcdpvdq cqdsctgtfy qigdswekyv hgvryqcycy grgigewhcg
601 plqtypsssg pvevfitetp sqpnshpiqw napqpshisk yilwrpvsii pprnlgy

```

20

フィブロネクチン1、アイソフォーム8前駆体、NP_001293058.1

```

1 mlrpgpggll llavqclgta vpstgasksk rqaqgmvpq spvavsqskp gcydngkhyq
61 inqwertyl gnalvctcyg gsrqfncesk peaeetcfdk ytgntyrvgd tyerpkdsmi
121 wdctcigagr griscianr cheggqsyki gdtwrrphet ggymlecvcl gngkgewtck
181 piaekcfdfa agtsyvvget wekpyqgwmv vdtclgegs gritctsrnr cndqdrtsy
241 rigdtwskkd nrgnllqcic tngrgewkc erhtsvqtts sgsgpftdvr aavyqpqphp
301 qpppyghcvd dsqvvyvsgm qwlktqgnkq mlctclngv scqetavtqt yggnsngepc
361 vlpftyngtr fyscttegrq dghlwcstts nyeqdqkysf ctdhtvlvqt rggnsngalc
421 hfpflynnhn ytdctsegr dnmkwcgttq nydadqkfgf cpmaahceic ttnegvmyri
481 gdqwdkqhdm ghmmrctcvg nrgewtcia ysqrldqciv dditynvndt fhkrheeghm
541 lntcfqgqgr grwkcdpvdq cqdsctgtfy qigdswekyv hgvryqcycy grgigewhcg
601 plqtypsssg pvevfitetp sqpnshpiqw napqpshisk yilwrpvsii pprnlgy
661 ghlnsytkg lkpqvvyegq lisiqqyghq evtrfdfttt ststpvtsnt vtgettpfsp
721 lvatsesvte itassfvsw vsasdtvsgf rveyelseeg depqyldlps tatsvnipl
781 lpgrkyivnv yqisedgeqs lilstsqtta pdappdptvd qvddtsivvr wsrpqapitg
841 yrivyspsve gsstelnlpe tansvtlsdl qpgvqyniti yaveengest pvviqgett
901 tprsdvpsp rdlqfvevtd vkvtimwtp esavtgyrvd vipvnlpgch gqrlpisrnt
961 faevtqlspg vtyyfkvfav shgreskplt aqqttkldap tnlqfvnetd stvlvrwtp
1021 raqitgyrlt vgltrrgqpr qynvgpsvsk yplrnlpas eytvslvaik gngespkatg
1081 vfttlqpgss ippynvtevt ttivitwtpa prigfklgrv psqggeapre vtsdsgsivv
1141 sgltpgveyv ytiqlrdgq erdapivnk vtplsppnt hleanpdtgv ltvswerstt
1201 pditgyritt tptngqggns leevvhadqs sctfdnlspg leynvsvyvtv kddkesvpis
1261 dtiipevpql tdlsvfditd ssiglrwtp nsstiigyri tvvaagegip ifedfvdssv
1321 gyyvtgglep gidysvit linggesapt tltqqtavpp ptdlrftnig ptdmrvtwap
1381 ppsidltnfl vryspvknee dvaelsisps dnavvltlnl pteyvsvs svyeqhestp
1441 lrgqktgld sptgidfsdi tansftvhw apratitgyr irhhpehfsgr rpredrvphs

```

30

40

【化 19】

```

1501 rnsitltnlt pgteyvvsiv alngreespl ligqqstvsd vprdlelvaa tptslliswd
1561 apavtvrryr itygetggns pvqeftvpgs kstatisglk pgvdytitvy avtgrgdspa
1621 sskpisinyr teidkpsmqm vtdvqdnsis vkwlpssspv tgyrvtttkp ngpgptkktk
1681 agpdqtemti eglqptveyv vsvyaqnpq esqplvqtav tnidrpkgla ftdvdvdsik
1741 iawesppqqv sryrvtyssp edgihelpa pdgeedtael qglrpgseyt vsvvalhddm
1801 esqpligtqs taipaptdlk ftqvtptsls aqwtppnvql tgyrvrvtpk ektgpmkein
1861 lapdsssvvv sglmvatkys vsvvalkdtl tsrpaqgvvt tlenvsprr arvtatett
1921 itiswrtkte titgfqvda pangqtpiqr tikpdvrsyt itglqpgtdy kiyltlnn
1981 arsspvvida staidapnsl rflattpnsl lvswqpprar itgyiikyk pgspprevvp
2041 rprpgvteat itglepgtey tiyvialknn qksepligrk ktdelpqlvt lphnphgpe
2101 ildvpstvkq tpfvthpgyd tngniqlpgt sgqpsvsgq mifeehgfr ttppttatpi
2161 rhrprpyppn vgqealsqt iswapfqdt eyiischpv tdeeplqfrv pgtstsatlt
2221 gltrgatyni ivealkdqr hkvreevvt gnsvnegln ptddscfdpy tvshyavge
2281 wermsesgfk llcqlgfgs ghfrcdssr chdnvnyki gekwdrqgen gqmmstclg
2341 ngkgefkdq heatcyddg tyhvgeqwk eylgaicsc cffgqrgwr dncrrpggep
2401 spegttgqsy nqysqryhq tntnvnncpi cfmpldvqad redsre

```

10

フィロネクテン1、アイソフォーム9前駆体、NP_001293059.1

```

1 mlrgpgpgll llavqclgta vpstgasksk rqaqmvqpq spvavsqskp gcydngkhyq
61 inqgqwertyl gnalvctcyg gsrfgncesk peaeetcfdk ytgntryvgd tyerpksdmi
121 wdctcigagr grisctianr cheggqsyki gdtwrrphet ggymlecvcl gngkgewtck
181 piaekcfda agtsyvvget wekpyqgwm vdtclgegs gritctsrn cndqdrtsy
241 rigdtwskkd nrgnllqcic tngnrgewkc erhtsvqts sgsgpftdvr aavyqpphp
301 qpppyghcvd dsqvysvvgm qwlktggnk mlctclngv scqetavtqt yggnsngepc
361 vlpftyngtr fyscttegrq dghlwcstts nyeqdkysf ctdhtvlvtq rggnsgalc
421 hfpflynnhn ytdctsegr dnmkwcgttq nydadqkfgf cpmaahelic ttnegvmyri
481 gdqwdkqhdm ghmmrctcvg nrggewtcia ysqrldqci dditynvndt fhkrheeghm
541 lndctfgqgr grwkcdpvdq cqdsetgtfy qigdswekyv hgvryqcycy grgigewhcg
601 plqtypsssg pvevfitetp sqpnshpiqw napqpsisk yilwrpkns vgrwkeatip
661 ghlnsytikg lkpgvvveygq lisiqqyghq evtrfdftt ststpvtsnt vtgettpfsp
721 lvatsesvte itassfvvsw vsasdtvsgf rveyelseeg depqyldlps tatsvnipl
781 lpgrkyivnv yqisedgeqs lilstsqtta pdappdptvd qvddtsivvr wsrpqapitg
841 yrivyspsve gsstelnlpe tansvtlsdl qpqvyniti yaveenqest pvviqgett
901 tpsrdtvp sp rdlqfvevtd vkvtimwtp esavtgyrvd vipvnlpgch qqrplisrnt
961 faevtglspg vtyyfkvfav shgreskpl aqgttkldap tnlqfvnetd stvlvrwtp
1021 raqitgyrlt vgltrrgqpr qynvgpsvsk yplrnlpas eytvsllaik gngespkatg
1081 vfttlqpgss ippyntevte ttivitwtpa prigfklgrv psqggeapre vtsdsgsivv
1141 sgltpgveyv ytiqlvrdgq erdapivnk vtplsptnl hleanpdtgv ltvswerstt
1201 pditgyritt tptngqgqns leevvhadqs sctfdnlspg leynvsvyvt kddkesvpis
1261 dtiipevpql tdlsvfditd ssiglrwtp nsttiigyri tvvaagegip ifedfvdssv
1321 gyyvtvglep gidydisvit linggesapt tltqqtavpp ptdlrftnig ptdmrvtwap
1381 ppsidltnfl vryspvknee dvalsisps dnavltnll pgteyvsvs svyeghestp
1441 lrgrqktgld sptgidfsdi tansftvhw apratitgyr irhhpehfs rpredrvphs
1501 rnsitltnlt pgteyvvsiv alngreespl ligqqstvsd vprdlelvaa tptslliswd
1561 apavtvrryr itygetggns pvqeftvpgs kstatisglk pgvdytitvy avtgrgdspa
1621 sskpisinyr teidkpsmqm vtdvqdnsis vkwlpssspv tgyrvtttkp ngpgptkktk
1681 agpdqtemti eglqptveyv vsvyaqnpq esqplvqtav ttipaptdlk ftqvtptsls
1741 aqwtppnvql tgyrvrvtpk ektgpmkein lapdsssvvv sglmvatkys vsvvalkdtl
1801 tsrpaqgvvt tlenvsprr arvtatett itiswrtkte titgfqvda pangqtpiqr
1861 tikpdvrsyt itglqpgtdy kiyltlnn arsspvvida staidapnsl rflattpnsl
1921 lvswqpprar itgyiikyk pgspprevvp rprpgvteat itglepgtey tiyvialknn
1981 qksepligrk ktgqealsqt tiswapfqdt seyischpv gtdeeplqfr vpgtstsatl
2041 tgltrgatyn iivealkdqq rhkvreevvt vgnsvnegln qptddscfdp ytvshyavgd
2101 ewermsesgf kllcqlgfg sgfrcdssr wchdnvnyk igekwdrqge ngqmmstcl
2161 gngkgefkd pheatcyddg ktyhvgeqwk keylgaicsc tcfggqrgwr cdncrrpgge
2221 pspeggtgqs ynqysqryhq rtntnvnncpi ecfmpldvqa dredsre

```

20

30

40

【化 20】

フィブロネクチン1、アイソフォーム10前駆体、 NP_001293060.1

```

1  mlrgpgpgll  llavqclgta  vpstgasksk  rqaqqmvqpq  spvavsqskp  gcydngkhyq
61  inqqwertyl  gnalvctcyg  gsrgfncesk  peaeetcfdk  ytgntyrvgd  tyerpkdsmi
121 wdctcigagr  grisctianr  cheggqsyki  gdtwrrphet  ggymlecvcl  gngkgewtck
181 piaekcfdha  agtsyvvget  wekpyqgwm  vdctclgegs  gritctsrnr  cndqdrtsy
241 rigdtskkd  nrgnllqcic  tgnrgewkc  erhtsvqtts  sgsgpftdvr  aavyqpqphp
301 qpppyghcvt  dsgevysvgm  qwlktqgnkq  mlctclngv  scqetavtqt  yggnsngepc
361 vlpftyngrt  fyscttegrq  dghlwcstts  nyeqdqkysf  ctdhtvlvqt  rggnsngalc
421 hfpflynnhn  ytdctsegr  dnmkwcgttq  nydadqkfgf  cpmaaheei  ttnegvmyri
481 gdqwdkqhdm  ghmmrctcv  nrgewtcia  ysqrldqciv  dditynvndt  fhkrheeghm
541 lntcfqgqgr  grwkcdpvdq  cqdsctgtfy  qigdswekyv  hgvryqcycy  grgigewhcg
601 plqtypsssg  pvevfitetp  sqpnshpiq  napqpshisk  yilrwrpkns  vgrwkeatip
661 ghlnsytikg  lkpgvvyegq  lisiqqyghq  evtrfdfttt  ststpvtst  vtgettpfsp
721 lvatsesvte  itassfvsw  vsasdtvsgf  rveyelseeg  depqyldlps  tatsvnipl
781 lpgrkyivnv  yqisedgeqs  lilstsqtta  pdappdptvd  qvddtsivvr  wsrpqapitg
841 yrivyspsve  gsstelnlpe  tansvtlsdl  qpgvqyniti  yaveengest  pvviqgett
901 tprsdvtpsp  rdlqfvevtd  vkvtimwtp  esavtgyrvd  vipvnlpg  gqrlpisrnt
961 faevtgls  vtyyfkvfav  shgreskplt  aqgttkldap  tnlqfvnetd  stvlvrwtp
1021 raqitgyrl  vgltrrgqpr  qynvgpsvsk  yplrlnlq  eytvslvaik  gnespkatg
1081 vfttlpgess  ippnteve  ttivitwtpa  prigfklgvr  psqggeapre  vtsdsgsiv
1141 sgltpgveyv  ytiqvldr  erdapivnk  vtplsptnl  hleanpdtgv  ltvswerst
1201 pditgyritt  tptngqgns  leevvhadq  sctfdnlsp  leynvsvytv  kddkesvpis
1261 dtiipavppp  tdlrftnig  dtmrvtwapp  psidltnfl  ryspvkneed  vaelsispsd
1321 navvlnllp  gteyvsvss  vyeqhestpl  rgrqktgld  ptgidfsdit  ansftvhwia
1381 pratitgyri  rhhpehfsgr  predrvphsr  nsitltnlt  gteyvsvsiv  lngreespll
1441 igqqstvsdv  prdlevaat  ptslliswda  pavtvryyri  tygetggnsp  vqeftvpqsk
1501 statiglkp  gvdtyitvya  vtgrgdspas  skpisinyrt  eidkpsqmqv  tdvqdnsisv
1561 kwlpssspvt  gyrvtttpkn  gpgptkktka  gpdqtemtie  glqptveyvv  svyaqnpqge
1621 sqplvqtavt  tipaptlklf  tqvtptslsa  qwtppnvqlt  gyrvrvtpke  ktgpmkeinl
1681 apdsssvvvs  glmvatkyev  svyalkdtlt  srpaqgvvt  lenvspprra  rvtdatetti
1741 tiswrkttet  itgfqvda  anggtpiqrt  ikpdrvsty  tglqpgtdyk  iylytlndna
1801 rsspvvidas  taidapsnlr  flattpnsl  vswqpprari  tgyiikyekp  gspprevvpr
1861 prpgvteati  tglepgteyt  iyvialknq  ksepligrk  tdelpqlvtl  phpnlhgpei
1921 ldvpstvqkt  pfvthpgydt  gngiqlpgts  gqgsvsgqm  ifeeghfrt  tppttatpir
1981 hrprpyppnv  gqealsqtti  swapfqtse  yiischpvgt  deeplqfrvp  gtstsatltg
2041 ltrgatynii  vealkdqqrh  kvreevvtg  nsvneglnq  tddscfdpyt  vshyavgdew
2101 ermsesgfk  lcqclgfgsg  hfrcdssrwc  hdnvnykig  ekwdrqgeng  qmmsctclgn
2161 gkgefkdph  eatcyddgkt  yhvgeqwke  ylgaisctc  fggqrgrwrd  nccrrpggeps
2221 pegttgqsyn  qysqryhqrt  ntnvncpie  fmpldvqadr  edsre

```

10

20

30

フィブロネクチン1、アイソフォーム11前駆体、 NP_001293061.1

```

1  mlrgpgpgll  llavqclgta  vpstgasksk  rqaqqmvqpq  spvavsqskp  gcydngkhyq
61  inqqwertyl  gnalvctcyg  gsrgfncesk  peaeetcfdk  ytgntyrvgd  tyerpkdsmi
121 wdctcigagr  grisctianr  cheggqsyki  gdtwrrphet  ggymlecvcl  gngkgewtck
181 piaekcfdha  agtsyvvget  wekpyqgwm  vdctclgegs  gritctsrnr  cndqdrtsy
241 rigdtskkd  nrgnllqcic  tgnrgewkc  erhtsvqtts  sgsgpftdvr  aavyqpqphp
301 qpppyghcvt  dsgevysvgm  qwlktqgnkq  mlctclngv  scqetavtqt  yggnsngepc
361 vlpftyngrt  fyscttegrq  dghlwcstts  nyeqdqkysf  ctdhtvlvqt  rggnsngalc
421 hfpflynnhn  ytdctsegr  dnmkwcgttq  nydadqkfgf  cpmaaheei  ttnegvmyri
481 gdqwdkqhdm  ghmmrctcv  nrgewtcia  ysqrldqciv  dditynvndt  fhkrheeghm
541 lntcfqgqgr  grwkcdpvdq  cqdsctgtfy  qigdswekyv  hgvryqcycy  grgigewhcg
601 plqtypsssg  pvevfitetp  sqpnshpiq  napqpshisk  yilrwrpkns  vgrwkeatip
661 ghlnsytikg  lkpgvvyegq  lisiqqyghq  evtrfdfttt  ststpvtst  vtgettpfsp
721 lvatsesvte  itassfvsw  vsasdtvsgf  rveyelseeg  depqyldlps  tatsvnipl
781 lpgrkyivnv  yqisedgeqs  lilstsqtta  pdappdptvd  qvddtsivvr  wsrpqapitg
841 yrivyspsve  gsstelnlpe  tansvtlsdl  qpgvqyniti  yaveengest  pvviqgett
901 tprsdvtpsp  rdlqfvevtd  vkvtimwtp  esavtgyrvd  vipvnlpg  gqrlpisrnt

```

40

【化 2 1】

961 faevtglspg vtyyfkvfav shgreskplt aqgttkldap tnlqfvnetd stvlvrwtp
 1021 raqitgyrlt vgltrrgqpr qynvgpsvsk yplrnlpas eytvslvaik gngespkatg
 1081 vfttlqpgss ippyntevte ttivitwtpa prigfklgvr psqggeapre vtsdsgsivv
 1141 sgltpgveyv ytiqvlrdgq erdapivnkv vtplsptnl hleanpdtgv ltvsverstt
 1201 pditgyritt tptngqgqns leevvhadqs sctfdnlspg leynvsvyvtv kddkesvpis
 1261 dtiipavppp tdlrftnigp dtmrvtwapp psidltlnflv ryspvkneed vaelsispsd
 1321 navvltlnllp gteyvsvss vyeqhestpl rgrqktglds ptgidfsdit ansftvhwia
 1381 pratitgyri rhhpehfsgr predrvphsr nsitltlnlt gteyvsvsiva lngreespll
 1441 igqqstvsdv prdlevvaat ptlliswda pavtvryyri tygetggnsq vqeftvpqsk
 1501 statisglkp gvydtitvya vtgrgdspas skpisinyrt eidkpsqmqv tdvqdnsisv
 1561 kwlpssspvt gyrvtttpkn gpgptktkta gpdqtemtie glqptveyvv svyaqnpqse
 1621 sqplvqtavt tipaptdlkf tqvtpstlsa qwtppnvqlt gyrvrvtpke ktgpmkeinl
 1681 apdsssvvvs glmvatkyev svyalkdtlt srpaggvvt lenvsprra rvtatetti
 1741 tiswrktet itgfqvavp angqtpiqrt ikpdvrsyti tglqpgtdyk iylytlnrna
 1801 rsspvidas taidapsnlr flattpnsll vswqpprari tgyiikyepk gsprevvpr
 1861 prpgvteati tglepgteyt iyvialknnq ksepligrkk tvqktpfvth pgydtgngiq
 1921 lpgtsqgqps vgqgmifeeh gfrttptptt atpirhrprp yppnvqgeal sqttiswapf
 1981 qdtseyiisc hpvgtdeeph qfrvpgtsts atltgltrga tyniivealk dqqrhkvree
 2041 vvtvgnsvne glngptddsc fdpytvshya vgdewermse sgfkllcqcl gfgsgfhrcd
 2101 ssrwchdngv nykigekwdr qgengqmmmsc tclngkggef kcdpheatcy ddgktyhvge
 2161 qwqkeylgai csctcfggqr gwrcdncrrp ggepspeggt ggsynqysqr yhqrtntnvn
 2221 cpiecfmpld vqadredsre

10

主要組織適合性遺伝子複合体、クラスII、DRベータ1、前駆体、
 NP_001230894.1

20

1 mvclrlpggs cmavltvtlm vlssplalag dtrprfleys tsechffngt ervryldryf
 61 hnqeenrfrd sdvgefravt elgrpdaeyw nsqkdilleq rgrvdyrcrh nygvvesftv
 121 qrrvhpkvtv ypsktqplqh hnllvcsvsg fypgsievrw frngqeeckt vvtgltlihg
 181 dwtfqtvlml etvprsgvy tcqvehpsvt spltvewrar sesaqsksmls gvvgfvlgl
 241 flgaglfliyf rnqkghsglq prgfls

主要組織適合性遺伝子複合体、クラスII、DRベータ1、前駆体、
 NP_001346122.1

1 mvclklpggs cmaaltvtlm vlssplalag dtqprflwqg kykchffngt ervqflerlf
 61 ynqeefvrfd sdvgeyravt elgrpvaesw nsqkdiledr rgqvdtvcrh nygvgesftv
 121 qrrvhpevtv ypaktqplqh hnllvcsvsg fypgsievrw frngqeeckt vvtgltlihg
 181 dwtfqtvlml etvprsgvy tcqvehpsvm spltvewrar sesaqsksmls gvvgfvlgl
 241 flgaglfliyf rnqkghsglq ptgfls

30

主要組織適合性遺伝子複合体、クラスII、DRベータ1、前駆体、
 NP_001346123.1

1 mvclklpggs cmaaltvtlm vlssplalag dtrprflegv khechffngt ervrfldryf
 61 yhqeevrfrd sdvgeyravt elgrpdaeyw nsqkdilleq raevdtycrh nygvvesftv
 121 qrrvypevtv ypaktqplqh hnllvcsvng fypgsievrw frngqeeckt vvtgltlihg
 181 dwtfqtvlml etvprsgvy tcqvehpslt spltvewrar sesaqsksmls gvvgfvlgl
 241 flgaglfliyf rnqkghsglq ptgfls

主要組織適合性遺伝子複合体、クラスII、DRベータ1、前駆体、

NP_002115.2

1 mvclklpggs cmtaltvtlm vlssplalsg dtrprflwqp krechffngt ervrfldryf
 61 ynqeesvrfd sdvgefravt elgrpdaeyw nsqkdileqa raavdtycrh nygvvesftv
 121 qrrvqpkvtv ypsktqplqh hnllvcsvsg fypgsievrw flngqeeckt mvstgltlihg
 181 dwtfqtvlml etvprsgvy tcqvehpsvt spltvewrar sesaqsksmls gvvgfvlgl
 241 flgaglfliyf rnqkghsglq ptgfls

40

主要組織適合性遺伝子複合体、クラスII、DRベータ5、前駆体、

NP_002116.2

1 mvclklpggs ymakltvtlm vlssplalag dtrprflqqd kyechffngt ervrflhrdi
 61 ynqeedlrfd sdvgeyravt elgrpdaeyw nsqkdiledr raavdtycrh nygvgesftv

【化 2 2】

121 qrrvepkvtv ypartqtlqh hnllvcsvng fypgsievrv frnsqeeekag vvstgllqng
 181 dwtfgtvlml etvprsrgevy tcqvehpsvt spltvewraq sesaqsksmls gvvggfvlgll
 241 flgaglfliyf knqkghsglh ptglvs

水酸化ステロイド17-β脱水素酵素3、NP_000188.1

1 mgdvleqffi ltgllvclac lakcvrfsrc vllnywkvlp ksflrsmggw avitgagdgi
 61 gkaysfelak rglmvvlisr tlekleaiat eierrtgrsv kiiqadftkd diyehikekl
 121 agleigilvn nvgmplnllp shflnapdei qslhcnits vvkmtqlilk hmesrqkgli
 181 lnisgialf pwplymysa skafvcafsk alqeeykake viiqvltpya vstamtkyln
 241 tnvitktade fvkeslnyvt iggetcgcla heilagflsl ipawafysga fqrlllthyv
 301 aylklntkvr

10

インスリン分解酵素、アイソフォーム1、NP_004960.2

1 mryrlawllh palpstfrsv lgarlppper lcgfqkktys kmnnpaikri gnhitksped
 61 kreyrglela ngikvllisd pttkdksaal dvhigslsdp pniaglsfhc ehmlflgtkk
 121 ypkeneysqf lsehagssna ftsgehtnyy fdvshehleg aldrfaqffl cplfdesckd
 181 revnavdseh eknvmndawr lfglekatgn pkhpfskfgt gnkytletrp ngegldvrqe
 241 llkfhsayys snlmavcvlg reslddltlnl vvklfseven knvplpefpe hpqeehlkq
 301 lykivpikdi rnlyvtfpip dlqkyysnp ghylghligh egpgsllsel kskgwvntlv
 361 ggqkegargf mffiinvolt eegllhvedi ilhmfgyiqk lraegpgewv fgeckdlnav
 421 afrfkdkerp rgytskiagi lhyppleevl taeylleefr pdliemvldk lrpenrvvai
 481 vsksfegktd rteewygtqy kqaipdevi kkwqnadlng kfkltknef iptnfeilpl
 541 ekeatpypal ikdtamsklw fkqddkfflp kaclnfeffs pfayvdplhc nmaylylell
 601 kdslneyaya aelaglsydl qntiymyys vkgyndkqpi llkkiekma tfeidekrfe
 661 iikeaymrsl nnfraeqphq hamyylrllm tevawtkdel kealddvtlp rlkafipqll
 721 srlhieallh gnitkqaalg imqmvedtli ehahtkpllp sqlvryrevq lpdrgwfvyy
 781 qrnevhnncg ieiiyyqtdmq stsenmflel fcqiisepcf ntlrtkeqlg yivfsgprra
 841 ngiqglrfii qsekpphyle srveaflitm eksiedmtee afqkhiqala irrldkpkkl
 901 saecakywge iisqqynfdr dntevaylkt ltkediikfy kemlavdapr rhkvsvhvla
 961 remdscpvvg efpcqndinl sqapalpqpe viqnmtefkr glplfplvpk hinfmaakl

20

インスリン分解酵素、アイソフォーム2、NP_001159418.1

1 msklwfkqdd kfflpkacln feffspfavv dplhcnmayl ylellkdsln eyayaaelag
 61 lsydlqntiy gmylsvkgyn dkqpillkki iekmatfeid ekrfeiikea ymrslnnfra
 121 eqphqhamyy lrllmtevaw tkdelkeald dvtlprlkaf ipqlsrllhi eallhgnitk
 181 gaalgimqmv edtliehaht kpilpsqlvr yrevqlpdrg wfvyqqrnev hnncgieiyy
 241 qtdmqstsen mflelfcqii sepcfntlrk keqlgyivfs gprangiog lrflqsekp
 301 phylesrvea flitmeksie dmteefqkh iqalairrld kpkksaeca kywgeiisqq
 361 ynfdrdntev aylktltked iikfykemla vdaprrhkvs vhlaremds cpvvgefpcq
 421 ndinlsqapa lpqpeviqnm tefkrglplf plvkphinfm aakl

30

インスリン分解酵素、アイソフォーム3、NP_001309722.1

1 mryrlawllh palpstfrsv lgarlppper lcgfqkktys kmnnpaikri gnhitksped
 61 kreyrglela ngikvllisd pttkdksaal dvhigslsdp pniaglsfhc ehmlflgtkk
 121 ypkeneysqf lsehagssna ftsgehtnyy fdvshehleg aldrfaqffl cplfdesckd
 181 revnavdseh eknvmndawr lfglekatgn pkhpfskfgt gnkytletrp ngegldvrqe
 241 llkfhsayys snlmavcvlg reslddltlnl vvklfseven knvplpefpe hpqeehlkq
 301 lykivpikdi rnlyvtfpip dlqkyysnp ghylghligh egpgsllsel kskgwvntlv
 361 ggqkegargf mffiinvolt eegllhvedi ilhmfgyiqk lraegpgewv fgeckdlnav
 421 afrfkdkerp rgytskiagi lhyppleevl taeylleefr pdliemvldk lrpenrvvai
 481 vsksfegktd rteewygtqy kqaipdevi kkwqnadlng kfkltknef iptnfeilpl
 541 ekeatpypal ikdtamsklw fkqddkfflp kaclnfeffs riyadplhc nmtylfirll
 601 kddlkeytya arlsglsygi asgmnaills vkgyndkqpi llkkiekma tfeidekrfe
 661 iikeaymrsl nnfraeqphq hamyylrllm tevawtkdel kealddvtlp rlkafipqll
 721 srlhieallh gnitkqaalg imqmvedtli ehahtkpllp sqlvryrevq lpdrgwfvyy
 781 qrnevhnncg ieiiyyqtdmq stsenmflel fcqiisepcf ntlrtkeqlg yivfsgprra
 841 ngiqglrfii qsekpphyle srveaflitm eksiedmtee afqkhiqala irrldkpkkl

40

【化 2 3】

901 saecakywge iisqqynfdr dntevaylkt ltkediikfy kemlavdapr rhkvsvhvla
 961 remdscpvvg efpcqndinl sqapalpqpe viqnmtefkr glplflplvk hinfmaakl

インスリン分解酵素、アイソフォーム4、NP_001309723.1

1 mryrlawllh palpstfrsv lgarlppper lcgfqkktys kmnpaikri gnhitksped
 61 kreyrglela ngikvllisd pttkssaal dvhigslsdp pniaglsfhc ehmlflgtkk
 121 ypkeneysqf lsehagssna ftsgehtnyy fdvshhleg aldrfaqffl cplfdescdk
 181 revnavdseh eknvmndawr lfqlekatgn pkhpfskfgt greslddltl lvvklfseve
 241 nknvplpefp ehpfqeehlk qlykivpikd irnlyvtfpi pdlqkyysn pgghylghlig
 301 hepggsllse lkskgwvntl vggqkegarg fmffiinvdl teegllhved iilhmfiyiq
 361 klraegpgew vfgeckdlna vafrrkdker prgytskiag ilhyppleev ltaeylleef
 421 rpdliemvld klrpenvrva ivsksfegkt drteewygtq ykqeaipdev ikkwqnadln
 481 gkfkltkne fiptnfeilp lekeatpypa likdtamskl wfkqddkffl pkaclnfeff
 541 spfayvdlph cnmaylylel lkdslnayay aaelaglsyd lqntiygmyl svkgyndkqp
 601 illkkiekm atfeidekrf eiikeaymrs lnnfraeqph qhamyylrll mtevawtkde
 661 lkealddvtl prlkafipql lsrlhieall hgnitkqaal gimqmvedtl iehahtkpl
 721 psqlvryrev qlpdrgrwfyv qqrnevhnnc gieiyqtdm qstsenmfle lfcqiisepe
 781 fntlrkteql gyivfsgpr angigglrfi iqsekpphyl esrveaflit meksiedmte
 841 eafqkhiqal airrldkpkk lsaecakywg eiisqqynfd rdntevaylk tltkediikf
 901 ykemlavdap rrhkvsvhvl aremdscpvv gefpcqndin lsqapalpqpe eviqnmtefk
 961 rglplflplvk phinfmaakl

10

インスリン分解酵素、アイソフォーム5、NP_001309724.1, NP_001309725.1

1 mnnpaikrig nhitkspedk reyrnglelan gikvllisd ttdkssaal vhigslsdpp
 61 niaglsfhce hmlflgtkky pkeneysqfl sehagssnaf tsgehtnyyf dvshhlega
 121 ldrfaqfflc plfdescdkdr evnavdsehe knvmndawrl fqlekatgn pkhpfskfgt
 181 nkytletrpn qegidvrqel lkfhssayss nlmavcvlgr eslddltl lvvklfsevenk
 241 nvplpefpeh pfqeehlkql ykiavpikdir nlyvtfpipd lqkyysnpg hylghlighe
 301 gpgsllselk skgwvntlv gqkegargfm ffiinvdlte egllhvedii lhmfiyiqkl
 361 raegpgewvf geckdlnava frfkdkerpr gytskiagil hyppleevlt aeylleefrp
 421 dliemvldkl rpenvrvaiv sksfegktdr teewygtqyk qeaipdevik kwqnadlngk
 481 fklptknefi ptnfeilple keatpypali kdtamsklwf kqddkfflpl aclnfeffsp
 541 fayvdlphcn maylylellk dslneyayaa elaglsydlq ntiygmylsv kgyndkqpil
 601 lkkiiekmat feidekrfei ikeaymrsl nfraeqphqh amyylrllmt evawtkdelk
 661 ealddvtlpr lkafipqls rlhieallhg nitkqaalgi mqmvedtlie hahtkpllp
 721 qlvryrevql pdrgrwfyvq rnevhnncgi eiyyqtdmqst senmflelf cqiisepecfn
 781 tlrkteqlgy ivfsgpran gigglrfii sekpphyles rveaflitme ksiedmteea
 841 fqkhiqalai rrlldkpkkl aecakywgei isqqynfdrd nteavaylktl tkediikfyk
 901 emlavadprr hkvsvhvlar emdscpvvge fpcqndinls qapalpqpev iqnmtefkr
 961 lplflplvkph infmaakl

20

30

インスリン分解酵素、アイソフォーム6、NP_001309726.1

1 msklwfkqdd kfflplkacln feffsryiya dplhcnmtyl firllkddlk eytyaarlsg
 61 lsygiasgmn aillsvkgyn dkqpillkki iekmatfeid ekrfeiikea ymrslnnfra
 121 eqphqhamy lrlmteavaw tkdelkeald dvtlprlkaf ipqlslrhi eallhgnitk
 181 qaalgimqm edtliehaht kpillpsqlvr yrevqlpdr gfwyqqrnev hnncgieiyy
 241 qtdmqstsen mflfelfcqi sepcfntlirt keqlgyivfs gprangiig lrfiiqsekp
 301 phylesrvea flitmeksie dmtteafqkh iqalairrld kpkklssaeca kywgeiisqq
 361 ynfdrdntev aylktltked iikfykemla vdaprrhkvs hvlaremds cpvvgfepc
 421 ndinlsqapa lpqpeviqnm tefkrglplf plvkphinfm aakl

40

インドールアミン2, 3-ジオキシゲナーゼ1、NP_002155.1

1 mahamenswt iskeyhidee vgfalpnqpe nlpdfyndwm fiakhlpdli esgqlrerve
 61 klnmlsidhl tdhksqrlar lvlgcitmay vwkgghgdvr kvlpnrniav ycqlskklel
 121 ppilvyadcv lanwkkkdpn kpltyenmdv lfsfrdgdcs kgfflvsllv eiaaasaikv
 181 iptvfkamqm qerdtllkal leiascleka lqvfhqihdh vnpkaffsvl riylsgwkgn
 241 pqlsdglvye gfwedpkefa ggsaggssvf qcfdvllgiq qtagggghaaq flqdmrrymp

【化 2 4】

301 pahrnflcsl esnpsvrefv lskgdaglr aydacvkalv slrsyhlqiv tkyilipasq
 361 qpkenktsed pskleakgtg gtdlmnflkt vrstteksll keg

インスリン様増殖因子結合性タンパク質5、前駆体、NP_000590.1

1 mvllltavlll laayagpaqs lgsfvhcepc dekalsmcpp splgcelvke pgcgccmtca
 61 laegqscgvy tercaqglrc lprqdeekpl hallhgrgvc lneksyreqv kiersdrehe
 121 epttsemaee tyspkifrp htriselkae avkkdrkkkl tqskfvvgae ntahpriisa
 181 pemrqesegq pcrhmeasl qelkasprmv pravylpncd rkgfykrkqc kpsrgrkrgi
 241 cwcvdkygm klpmevyvdgd fqchtfdsn ve

インスリン様増殖因子結合性タンパク質7、アイソフォーム1前駆体、
NP_001544.1

1 merpslrall lgaaglllll lplssssssd tcgpccepasc pplpplgcll getrdacgcc
 61 pmcargegep cggggagrgy capgmecvks rkrrkgkaga aaggpgvsgv cvcksrypvc
 121 gsdgttypsg cqlraasqra esrgekaitq vskgtceqgp sivitppkdiw nvtgaqvyls
 181 cevigiptpv liwnkvkrgh ygvqrtellp gdrdnlaiqt rggpekhevt gwvlvsplsk
 241 edageyecha snsqqgasas akitvvdalh eipvkkgega el

インスリン様増殖因子結合性タンパク質7、アイソフォーム2前駆体、
NP_001240764.1

1 merpslrall lgaaglllll lplssssssd tcgpccepasc pplpplgcll getrdacgcc
 61 pmcargegep cggggagrgy capgmecvks rkrrkgkaga aaggpgvsgv cvcksrypvc
 121 gsdgttypsg cqlraasqra esrgekaitq vskgtceqgp sivitppkdiw nvtgaqvyls
 181 cevigiptpv liwnkvkrgh ygvqrtellp gdrdnlaiqt rggpekhevt gwvlvsplsk
 241 edageyecha snsqqgasas akitvvdalh eipvkkgtq

カリウム2孔ドメインチャネルサブファミリーKメンバー1、NP_002236.1

1 mlqslagssc vrlverhrsa wcfqflvlgv llylvfgavv fssvelpyed llrqelrklk
 61 rrfleehedl seqqleqflg rvleasnygv svlsnasgnw nwdftsalfv astvlsttgy
 121 ghtvplsdgg kafciisvi gipftllflt avvqritvhv trrpvlyfhi rwgfskqvva
 181 ivhavllgfv tvscffifpa avfsvleddw nflesfyfcf islstigld yvpgegynqk
 241 frelykigit cylllgliam lvvletfcel helkkfrkmf yvkkdkdedq vhiiehdqls
 301 fssitdqaag mkedqkqnep fvatqssacv dgpanh

リソソーム関連膜タンパク質3、前駆体、NP_055213.2

1 mprqlsaaaa lfaslavilh dgsqmrakaf petrdisqpt aaatvqdikk pvqqpakqap
 61 hgtlaarfmd ghifqtaat vkiptttat tkntattspi tytlvtqtat pnnshatppv
 121 tevtvgpsla pyslpptitp pahttgtsst tvshttgntt qpsnqtltpa tllsialhkt
 181 tgqkpvqpth apgttaaahn ttrtaapast vpgptlapqp ssvktgiyqv lngsrlicika
 241 emgiqlivqd kesvfsprry fnidpnatqa sngcgrksn lllnfqggfv nltftkdees
 301 yyisevgayl tvsdpetiyq gikhavvmfq tavghsfkcv seqslqlsah lqvkttdvql
 361 qafdfeddhf gnvdecssdy tivlpvigai vvgclmngm vykirlrcqs sgyqri

MAGEファミリーメンバーB2、NP_002355.2

1 mprgqksklr arekrrkard etrglnvpqv teaeeeeapc csssvsggaa ssspaagipq
 61 epqrapttaa aaaagvsstk skkgakshqg eknasssqas tstkpsedp ltrksgslvq
 121 fllykykikk svtkgemlki vgkrfrehfp eilkkasegl svvfglelnk vnpnghtytf
 181 idkvdltdde sllsswdfpr rkllmpllgv iflngnsate eeiweflnml gvydgeehsv
 241 fgepwklitk dlvqekyley kvvpssdppr fqflwgpray aetskmkvle flakvngttp
 301 cafpthyeea lkdeekagv

マイトジェン活性化プロテインキナーゼ13、NP_002745.1

1 mslirkkgfy kqdvntawe lpktyvspth vsgaygsvc saidkrsgek vaikklsrpf
 61 qseifakray rellllkhmq henvigllldv ftpasslrnf ydfylvmpfm qtdlqkimgm
 121 efseekiqyl vyqmlkglky ihsagvvhrd lkpgnlavne dcelkildfg larhadaemt
 181 gyvvtrwrya pevilswhmy ngtvdiwsvg cimaemltgk tlfkgkdylt qltqilkvtg

10

20

30

40

【化 2 5】

241 vpgtefvqkl ndkaaksyiq slpqtprkdf tqllfpraspg aadllekmle ldvdkrlltaa
 301 qalthpffep frdpeeetea qqpfdslsh ekltdewkq hiykeivnfs piarkdsrrr
 361 sgmkl

コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体、 NP_006761.1

1 mrnkkilked ellsetqqa fhqiampefe invpkpkrrn gvnfslavvv iylilltaga
 61 gllvvqvlml qarlvlemy flndtlaaed spsfslqlsa hpgehlaqga srlqvlqaql
 121 twvrvshehl lqrvdnftqn pgmfrikgeq gapglqghkg amgmpgapgp pgppaekgak
 181 gamgrdgatg psgpqqppgv kgeaglgppq gapgkqgatg tpgpqqegks kgdggllgpk
 241 getgtkgek dlglpgskgd rgmkgdagvm gppgaqgskg dfgrppppgl agfpgakgdq
 301 gqpglgqvgp ppgavghpga kgepgsagsg graglpqspg spgatglkgs kgdtglqggq
 361 grkgesgvp pagvkgeqgs pglagpkgap gqagqkqdg vkgssgeqgv kgekgergen
 421 svsvriygss nrgraevyys gtwticdde wqnsdaivfc rmlgyskgra lykvagtgq
 481 iwlndnvqcr testlwsctk nswghhdcs eedagvecsv

10

リンゴ酸酵素1、NADP依存性リンゴ酸酵素、 NP_002386.1

1 mepeaprrrh thqrgylltr nphlnkdla tleerqqlni hgllppsfnf geiqvlrvvk
 61 nfehlndsf rylllmdlqd rneklfyrvl tsdiekfmpi vytptvlgac qqyslvfrkp
 121 rglfitihdr ghiasvlnaw pedvikaiv tdgerilglg dlcnngmgip vglalytac
 181 ggmnpqeclp vildvgtene ellkdplyig lrqrrvrgse yddfldefme avsskygmnc
 241 liqfedfanv nafrllnkyr ngyctfnddi qgtasvavag llaalritkn klsdqtllfq
 301 gageaalga hlivmaleke glpkekaikk iwlvdskgli vkgrasltqe kekfahehe
 361 mknleaivge ikptaligva aiggafsegi lkdmaafner piifalsnpt skaecsaegc
 421 ykitkgraif asgspfdpvt lpngqtlpyg qgnnsyvfpg valgvvacgl rqtidniflt
 481 taeviaqqvs dkhleegrly pplntirdvs lkiaekivkd ayqektatvy pepqnkeafv
 541 rsqmystdyd qilpdcysw eevqkiqtkv dq

20

遊走および浸潤阻害性タンパク質、 NP_068752.2

1 mveaeelaql rllnlellrq lwvggdavrr svraasess lessssynse tpstpetsst
 61 slstscprgr ssvwgppdac rgdlrdvars gvaslppakc qhgeslgrpr phsapslgts
 121 slrdpepsgr lgdpgpqaq tprsilagqs klskprvtfs eesavpkrsr rlrpylgydw
 181 iagsldtsss itsqpeaffs klqefretnk eecicshpep qlpglressg sgveedhecv
 241 ycyrvnrllf pvpvdpgtpe rlcrtpdqg pggtlaqpah vrvsiplsil epvhryhihr
 301 rksfdasdtl alprhcllgw difppkseks saprnlldws svsaqaqhqk lsgtsspfhp
 361 aspmqmlppt ptwsvpqvpr phvprqkp

30

マトリックスメタロペプチダーゼ12、マクロファージメタロエラスターゼプレプロタンパク質、
NP_002417.2

1 mkfllillllq atasgalpln sstsleknv lfgerylekf ygleinklpv tkmkysgnlm
 61 kekicqmhqf lglkvgtqld tstlemhap rcgvpdvhhf rempggpvwr khyityrinn
 121 ytpdmnredv dyairkafqv wsnvtplkfs kintgmadil vvfargahgd fhafdgkggi
 181 lahafgpgsg iggdahfde efwtthsggt nlfiltavhei ghslglghss dpkavmfpty
 241 kyvdintfrrl saddirgigs lygdpenqr lpnpdnsepa lcdpnlsfda vttvgnkiff
 301 fkdrffwlkv serpktsvnl isslwptlps gieaayeiea rnqvflfkdd kywlisnlrp
 361 epnypsihf fgfpnfvkki daavfnprfy rtyffvdngy wryderrqmm dpgypklitk
 421 nfqgggpkid avfysknkyy yffqgsngqe ydflqlritk tlksnswfgc

マトリックスメタロペプチダーゼ7、マトライシンプレプロタンパク質、 NP_002414.1

1 mrltvlcavc llpgslalpl pqaaggmsel qweqaqdyk rfylydsetk nansleaklk
 61 emqkffglpi tgmlnsrvie imqkprcgv dvaeyslfpn spkwtskvvt yrivsytrdl
 121 phitvdrllv kalnmwgkei plhfrkvwg tadimigfar gahgdsypfd gpgntlahaf
 181 apgtglggda hfederwtd gsslglnfly aathelghsl gmghssdpna vmyptyngnd
 241 pqnflksqdd ikgiqklygk rsnsrkk

40

ミエリタンパク質ゼロ様1、ミエリタンパク質ゼロ様タンパク質1アイソフォームa前駆体、
NP_003944.1

1 maasagagav iaapdsrrwl wsvlaaalgl ltagvsalev ytpkeifvan gtqgklctckf

【化 2 6】

```

61 kststtggl t svswsfqpeg adttvsffhy sqggvylgny ppfkdrisw gdlldkkdasi
121 nienmqfihn gtyicdvknp pdivvqpgghi rlyvvekenl pvfpvwwvvg igtavvlglt
181 llismilavl yrrknskrdy tgcstsesls pvkqaprksd sdteglvksl psgshqgpvi
241 yaqlhdhsggh hsdkinkses vvyadirkn

```

ミエリタンパク質ゼロ様1、ミエリタンパク質ゼロ様タンパク質1アイソフォームb前駆体、

NP_078845.3

```

1 maasagagav iaapdsrrwl wsvlaaalgl ltagvsalev ytpkeifvan gtqgklctkf
61 kststtggl t svswsfqpeg adttvsffhy sqggvylgny ppfkdrisw gdlldkkdasi
121 nienmqfihn gtyicdvknp pdivvqpgghi rlyvvekenl pvfpvwwvvg igtavvlglt
181 llismilavl yrrknskrdy tgaqsymhs

```

10

ミエリタンパク質ゼロ様1、ミエリタンパク質ゼロ様タンパク質1アイソフォームc前駆体、

NP_001139663.1

```

1 maasagagav iaapdsrrwl wsvlaaalgl ltagvsalev ytpkeifvan gtqgklctkf
61 kststtggl t svswsfqpeg adttvsgpvi yaqlhdhsggh hsdkinkses vvyadirkn

```

マクロファージスカベンジャー受容体1、マクロファージスカベンジャー受容体I型およびII型アイソフォーム1型、

NP_619729.1

```

1 meqwdhfhng qedtdscses vkfdarsmta llppnpknsp slqeklksfk aalialyallv
61 favlipligi vaaqllkwet knscvsstna nditqsltgk gndseeemrf gevfmehmsn
121 mekriqhild meanlmdteh fqnfsmtdq rfndillqls tlfssvqghg naideisksl
181 islnntllldl qlnienlngk igentfkqge eiskleervy nvsaeimamk eeqvhlgeei
241 kgevkvlgni tndlrldkde hsqtlnitl igpppgppge kgdrgptges gprgfpig
301 ppglkgdrga igfpgsrglp gyagrpngsg pkgqkgekgs gntltptkv rlvvgsgphe
361 grveilhsqg wgticddrwe vrvqgvvcrs lgyppgvavh kaahfgqgtg piwlnevfcf
421 gressieeck irqwgtracs hsedagvtct l

```

20

マクロファージスカベンジャー受容体1、マクロファージスカベンジャー受容体I型およびII型アイソフォーム2型、

NP_002436.1

```

1 meqwdhfhng qedtdscses vkfdarsmta llppnpknsp slqeklksfk aalialyallv
61 favlipligi vaaqllkwet knscvsstna nditqsltgk gndseeemrf gevfmehmsn
121 mekriqhild meanlmdteh fqnfsmtdq rfndillqls tlfssvqghg naideisksl
181 islnntllldl qlnienlngk igentfkqge eiskleervy nvsaeimamk eeqvhlgeei
241 kgevkvlgni tndlrldkde hsqtlnitl igpppgppge kgdrgptges gprgfpig
301 ppglkgdrga igfpgsrglp gyagrpngsg pkgqkgekgs gntlrpvqlt dhiragps

```

30

マクロファージスカベンジャー受容体1、マクロファージスカベンジャー受容体I型およびII型アイソフォーム3型、

NP_619730.1

```

1 meqwdhfhng qedtdscses vkfdarsmta llppnpknsp slqeklksfk aalialyallv
61 favlipligi vaaqllkwet knscvsstna nditqsltgk gndseeemrf gevfmehmsn
121 mekriqhild meanlmdteh fqnfsmtdq rfndillqls tlfssvqghg naideisksl
181 islnntllldl qlnienlngk igentfkqge eiskleervy nvsaeimamk eeqvhlgeei
241 kgevkvlgni tndlrldkde hsqtlnitl igpppgppge kgdrgptges gprgfpig
301 ppglkgdrga igfpgsrglp gyagrpngsg pkgqkgekgs gntlstgpiw lnevfcgre
361 ssieeckirg wgttracshse dagvtctl

```

ミオネウリン、アイソフォームA、 NP_001172047.1, NP_061127.1

```

1 mqysshchehl lerlnkgrea gflcdctivi gefqfkahrn vlasfseyfg aiyrstsenn
61 vfldqsqvka dgfgkllefi ytgtlnldsw nvkeihqaad ylkveevvtk ckikmedfaf
121 ianpssteis sitgnielnq qtclltlrdr nnreksevt dliqanpkqg alakkssqtk
181 kkkkafnspk tgqnkvtvyp sdilenasve lfldanklpt pvveqvaqin dnseleltsv
241 ventfpaqdi vhtvtvkrkr gksqpncaik ehsmnsiasv kspyeaensg eeldqryska
301 kpmcntcgkv fseasslrrh mrihkgvipy vchlcgkft qcnqlkthvr thtgekpykc
361 elcdkgfaqk cqlvfhsrmh hgeekpykcd vcnlqfatss nlkiharkhs gekpyvcdrc
421 gqrfagastl tyhvrrhtge kpyvcdtcgk afavssslit hsrkhtgekpy yicgicgksf
481 issgelnkfh rshtgerpfi celcgnsytd iknlkhhkthk vhsgadktld ssaedhtlse

```

40

【化 27】

541 qdsiqkspis etmdvkpsdm tlplalplgt edhhmllpvt dtqsptsdtl lrstvngyse
601 pqliflqqly

ミオネウリン、アイソフォームB、 NP_001172048.1

1 mqyshhcehl lerlnkqrea gflcdctivi gefqfkahrn vlasfseyfg aiyrstsemm
61 vfldqsqvka dgfqkllefi ytgtlnldsw nvkeihqaad ylkveevvtf ckikmedfaf
121 ianpssteis sitgnielng qtclltlrdr nnreksevt dliqanpkqg alakkssqtk
181 kkkkafnspk tgqntkvqyp sdilenasve lfldanklpt pvveqvagin dnseleltsv
241 ventfpaqdi vhtvtvkrkr gksqpnalk ehsmsniasv kspyeaensg eeldqryska
301 kpmcntcgkv fseasslrrh mrihkgvkpy vchlcgkaft qcnqlkthvr thtgekpykc
361 elcdkgfaqk cqlvfhsrmh hgeekpykcd vcnlqfatss nlkiharkhs gekpyvcdrc
421 gqrfaqastl tyhvrhtge kpyvcdtcgk afavssslit hsrkhtgekp yicgicgksf
481 issgeinlkhf rshtgadktl dssaedhtls eqdsiqkspl setmdvkpsd mtlplalplg
541 tedhhmlpv tdtqsptsdt llrstvngys epqliflqqly y

10

N-アセチルグルコサミンキナーゼ、アイソフォーム1、 NP_060037.3

1 mrtrtgsqla arevtgsgav prqlgrrcq agrdanggts sdgssmaai yggvegggtr
61 sevllysedg kilaeadgls tnhwligtdk cverinemvn rakrkagvdp lvplrlslgls
121 lsggdqdag rilieelrdr fpylsesyli ttdaagsiat atpdggvvli sgtgsncrli
181 npdgsesgag gwghmmgdeg saywiahqav kivfidsidn eaaphdigyv kqamfhyfqv
241 pdrilgilthl yrdfdkcrfa gferkiaega qggdplrsyi frkagemplr hivavlpeid
301 pvlfgqkigl pilcvgsvwk swellkegfl laltqgreiq aqnffssftl mklrhssalg
361 gaslgarhig hllpmdysan aiafysytf

20

N-アセチルグルコサミンキナーゼ、アイソフォーム2、 NP_001317354.1, NP_001317355.1

1 mvnrakrkag vdpvlplrs lslsggdqe dagrilieel rdrfpylses ylittdaags
61 iatatpdggv vlisgtgenc rlinpdgses gggwghmmg degsaywiah qavkivfdisi
121 dnleaaphdi gyvkqamfhy fqvpdrilgil thlyrfdkcrfa rfagferkia egaqggdpls
181 ryifrkagem lgrhivavlp eidpvlfggk iglpilcvgs vkwswellke gfillaltqgr
241 eiqaqnffss ftlmklrhss alggaslgar highllpmdy sanaiafysy tfs

ナブシンAアスパラギン酸ペプチダーゼ、プレロタンパク質、 NP_004842.1

1 mspplllqpl llllpllnve psgatlirip lhrvqpgrri lnllrgwrep aelpklgaps
61 pgdkpifvpl snyrdvqyfg eiglgtppqn ftvafdtgss nlwvpsrrch ffsvpcwlhh
121 rfdpkasssf qangtkfaiq ygtgrvdgil sedklitiggi kgasvifgea lwepslvfaf
181 ahfdgilglg fpilsvegvr ppmdivlegg lldkpvfsfy lnrdpeepdg gelvlggsdp
241 ahyippltfv pvtvpaywqi hmervkvpgg ltlcakgcaa ildtgtslit gpteeiralh
301 aaiggiplla geyiilcsei pklpavsfll ggvwfnltah dyviqttrng vrlclsgfqa
361 ldvpppagpf wilgdvflgt yvavfdrgdm kssarvlgar artrgadlgw getaqaqfpg

30

核転写因子Yサブユニットガンマ、アイソフォーム1、 NP_001136060.1

1 msteggfggt sssdaqqlq sfwprvmeei rnltvkdfvr qelplarikk imkldevkm
61 isaeapvlfa kaaqifitel tlrawihted nkrtrlqrnd iamaitkfdq fdflidivpr
121 delkppkrqe evrqsvtpae pvqyyftlaq qptavqvqqg qggqqttsst ttiqpgqiii
181 aqpqqgqttp vtmqvgegqg vqivqagpgg qaqqagsgtg qtmqvmqqii tntgeiqqip
241 vqlnagqlqy irlagpvsgt qvvqgqigt atnaqqggrn asqgkprrc1 ketlqitgte
301 vqqgqqqfsq ftdgqqlyqi qvtmpagqd laqpmfiqsa nqpsdgqapq vtgd

核転写因子Yサブユニットガンマ、アイソフォーム2、 NP_055038.2

1 msteggfggt sssdaqqlq sfwprvmeei rnltvkdfvr qelplarikk imkldevkm
61 isaeapvlfa kaaqifitel tlrawihted nkrtrlqrnd iamaitkfdq fdflidivpr
121 delkppkrqe evrqsvtpae pvqyyftlaq qptavqvqqg qggqqttsst ttiqpgqiii
181 aqpqqgqttp vtmqvgegqg vqivqagpgg qaqqagsgtg qtmqvmqqii tntgeiqqip
241 vqlnagqlqy irlagpvsgt qvvqgqigt atnaqqitqt evqqgqqqfs qftdgqqlyq
301 iqqvtmpagq dlaqpmfiqs anqpsdgqap qvtgd

40

核転写因子Yサブユニットガンマ、アイソフォーム3、 NP_001136059.1

【化 2 8】

```

1 msteggfggt sssdaqgslq sfwprvmeei rnltvkdfvr gelplarikk imkldevkm
61 isaeapvlfa kaaqifitel tlrwihited nkrtrlqrnd iamaitkfdq fdflidivpr
121 delkppkrqe evrqsvtpae pvqyyftlaq qptavqvqqg qggqqttsst ttiqpgqiii
181 aqpqqgqttp vtmqvgegqq vqivgaqpqq qaqqaqsgtg qtmqvmqqii tntgeiqqip
241 vqlnagqlqy irlaqpvsgt qvvqgqigt1 atnaqqitqt evqggqqqfs qftdgqlyqi
301 qqvtmpagqd laqpmfiqsa nqpsdgqapq vtgd

```

核転写因子Yサブユニットガンマ、アイソフォーム4、 NP_001136061.1

```

1 msteggfggt sssdaqgslq sfwprvmeei rnltvkdfvr gelplarikk imkldevkr
61 ndiamaitkf dqfdflidiv prdelkppkr qeevrqsvtp aepvqyyftl aqqptavqvq
121 gqqqqgqqtts sttti qpqqi liaqpqqqgt tpvtmqvgeg qqvqivgaqp gqgaqqaqsg
181 tgqtmqvmqq iitntgeiqq ipvqlnagql qyirlaqpvs gtqvvgqqiq tlatnaqqit
241 qtevqggqqq fsqftdgqql yqiqqvtmpa gqdlaqpmfi qsanqpsdgq apqvtgd

```

10

核転写因子Yサブユニットガンマ、アイソフォーム5、 NP_001136062.1

```

1 msteggfggt sssdaqgslq sfwprvmeei rnltvkdfvr gelplarikk imkldevkm
61 isaeapvlfa kaaqifitel tlrwihited nkrtrlqrnd iamaitkfdq fdflidivpr
121 delkppkrqe evrqsvtpae pvqyyftlaq qptavqvqqg qggqqttsst ttiqpgqiii
181 aqpqqgqtmq vmqqiitntg eiqqipvqln agqlqyirla qpvsgtqvvg gqigtlatna
241 qgitqtevqq gqqqfsqftd gqqlyqiqqv tmpagqdlaq pmfiqsanqp sdgqapqvtg
301 d

```

核転写因子Yサブユニットガンマ、アイソフォーム6、 NP_001295043.1

```

1 msteggfggt sssdaqgslq sfwprvmeei rnltvkdfvr gelplarikk imkldevkm
61 isaeapvlfa kaaqifitel tlrwihited nkrtrlqrnd iamaitkfdq fdflidivpr
121 delkppkrqe evrqsvtpae pvqyyftlaq qptavqvqqg qggqqttsst ttiqpgqiii
181 aqpqqgqttp vtmqvgegqq vqivgaqpqq qaqqaqsgtg qtmqvmqqii tntgeiqqip
241 vqlnagqlqy irlaqpvsgt qvvqgqigt1 atnaqqgrn asqgkprcl ketlqitqte
301 vqggqqqfsq ftdgqrnsq qarvseltge aeprvkatg nstpctssl tthppshrag
361 ascvccsqpq qsstsppps alqvvvvevs gtpnqlethr elhaplpgmt slsplhpsq
421 lyqiqqvtmp agqdlaqpmf iqsanqpsdg qapqvtgd

```

20

核転写因子Yサブユニットガンマ、アイソフォーム7、 NP_001295044.1

```

1 msteggfggt sssdaqgslq sfwprvmeei rnltvkdfvr gelplarikk imkldevkm
61 isaeapvlfa kaaqifitel tlrwihited nkrtrlqrnd iamaitkfdq fdflidivpr
121 delkppkrqe evrqsvtpae pvqyyftlaq qptavqvqqg qggqqttsst ttiqpgqiii
181 aqpqqgqttp vtmqvgegqq vqivgaqpqq qaqqaqsgtg qtmqvmqqii tntgeiqqip
241 vqlnagqlqy irlaqpvsgt qvvqgqigt1 atnaqqitqt evqggqqqfs qftdgqrnsv
301 qgarvseltg eaeprevkat gnstpcstsl ptthppshra gascvccsqp qqsstsppps
361 dalqvvvvev sgtpnqleth relhaplpgm tsislphpsq qlyqiqqvtm pagqdlaqpm
421 fiqsanqpsd gqapqvtgd

```

30

NFKB抑制因子、アイソフォーム1、 NP_001166958.1

```

1 mgfmlplifr ysprlmekil qmaegidige mpsydlvlsk pskgqkrhls tcdgqnppkk
61 qagskfharp rfepvhfvas sskderqedp ygpqtkevne qthfasmpd iyqdytqdsf
121 siqdgnsqyc dssgfiltkd qpvtanmyfd sgnpapstts qqansqstpe pspstfpes
181 vvaekqyfie kltatiwkn1 snpemtsgsd kinytym1tr ciqacktnpe yiyaplkeip
241 padipknkkl ltdgyacevr cqnilylttg agskngsrdr atelavkllq krievrvvrr
301 kfkhtfgedl vvcqigmssy efppalkppe dlvlkgdas gqpifnasak hwtfnviten
361 andaigilnn sasfnkmsie ykyemmpnrt wrcrvflqdh claeqygtkk tskhaaadea
421 lkilqktqpt ypsvkssqch tgsprgsqk kkdikdlvy enssnpvctl ndtaqfnrmt
481 veyvyermtg lrwkckvile seviaeavgv kktvkyeaag eavktlkk1t ptvinnlkkq
541 avedvisrne iqgrsaeeay kqqikednig nqllrkmgt ggg1gksgeg irep1svkeq
601 hkreglgldv ervnkiakrd ieqiirnyar seshtdl1fs reltnderkq ihqiaqkygl
661 kskshgvghd rylvvgrkrr kedlldqlkq egqvghyelv mpqan

```

40

NFKB抑制因子、アイソフォーム2、 NP_001166959.1, NP_060014.2

【化 29】

```

1 mekilqmaeg idigempsyd lvlskpskgg krhlstcdgg nppkkqagsk fharprfepv
61 hfvassskde rqedpygpgt kevnegthfa smprdiyqdy tqdsfsiqdg nsqycdssgf
121 iltkdqpvta nmyfdsgnpa psttsqqans qstpepspsq tfpesvvaek qyfiekltat
181 iwnlnsnpem tsgsdkinyt ymltrciqac ktnpeyiyap lkeippadip knkklldgy
241 acevrcqniy lttgyagskn gsrdratela vkllqkriev rvvrrkfkht fgedlvvcqi
301 gmssyefppa lkppedlvvl gkdasggpif nasakhwnf vitenandai gilnnsasfn
361 kmsieykyem mpnrtwrcrv flqdhclaeq ygtkktkska aadealkilq ktqptypsvk
421 ssqchtgssp rgsgkkkdik dlvyenssn pvctlnntaq fnrmtveyvy ermtglrwkc
481 kvilesevia eavgvkktkv yeaageavkt lkktqptvin nlkkgavedv isrneiqrgrs
541 aeeaykqqik ednignqlr kmgtgggglg ksegigirepi svkeqhkreg lgldvervkn
601 iakrddieqi rnyarsesht dltfsreltn derkqihqia qkyglksksh gvghdrylvv
661 grkrrkedll dqlkqegqvg hyelvmpqan

```

10

プラスミノーゲン活性化因子、ウロキナーゼ、ウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子アイソフォーム1プレプロタンパク質、

NP_002649.1

```

1 mrallarlll cvlvvsdskg snelhqvpsn cdclnggtcv snkyfsnihw cncpkkfagg
61 hceidkskto yegngghfyrg kastdtmgrp clpwnsatvl qqtyhahrsd alqlglgkhn
121 ycrnpdnrrr pwcyyvqglk plvqecmvhd cadgkpkssp peelkfqcqg ktlrprfkii
181 ggefttienq pwfaaiyrrh rggsvtvvcg gslispcwvi sathcfidyp kkediyivylg
241 rsrlnsntqg emkfevenli lhdysadtl ahndiallk irskegrcaq psrtiqticl
301 psmyndpqfg tsceitgfgk enstdylpe qlkmtvvkli shrecqgphy ygsevttkml
361 caadpqwktd scqgdsqgpl vcslqgrmtl tgivswgrgc aldkkpgvyt rvshflpwir
421 shtkeengla l

```

20

プラスミノーゲン活性化因子、ウロキナーゼ、ウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子アイソフォーム2、

NP_001138503.1

```

1 mvfhlrtrye qancdclngg tcvsnkyfsn ihwcnckpkf ggqhceidks ktceyegngfh
61 yrgkastdtm grpclpwnsa tvlqqtyhah rsdalqlglg khnycrnpdn rrrpwcyyvq
121 glkplvqecm vhdcadgkpk ssppeelkf qgqktlrprf kiiggeftti enqpwwfaaiy
181 rrrhrggsvt ycgglispc wvisathcfi dypkkedyiv ylgrsrlnsn tqgemkfeve
241 nlilhkdyas dtlahhndia llkirskegr caqpsrtiq iclpsmyndp qfgtsceitg
301 fgkenstdyl ypeqlkmtvv klishrecq phygysevt kmlcaadpqw ktdscqgdsg
361 gplvcslqgr mlttgivswg rgcalkdkpg vytrvshflp wirshtkeen glal

```

プラスミノーゲン活性化因子、ウロキナーゼ、ウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子アイソフォーム3、

NP_001306120.1

```

1 mgrpclpwns atvlqqtyha hrsdalqlgl gkhnycrnpd nrrrpwcyyv vglkplvqec
61 mvhdcadgk pssppeelkf qcgqktlrpr fkiiggeftt ienqpwwfaai yrrhrggsvt
121 yvcgglispc cwvisathcf idypkkedyi vylgrsrlns ntqgemkfev enlilhkdyas
181 adtlahhndi allkirskeg rcaqpsrtiq ticlpsmynd pfgtsceit gfgkenstdy
241 lypeqlkmtv vklishrecq qphygysevt tkmlcaadpq wktcdscqgds ggplvcslqg
301 rmtltgivsw grgcalkdkp gvytrvshfl pwirshtkee nglal

```

30

受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体1、不活性チロシンプロテインキナーゼ膜貫通型受容体ROR1アイソフォーム1前駆体、

NP_005003.2

```

1 mhrprrrrgr ppllallaal llaargaaaq etelsvsacl vptsswniss elnkdsyltl
61 depmnitts lgqtaelhck vsgnppptir wfkndapvvq eprrlsfrst iygsrlrirn
121 ldttdtgyfq cvatngkev vstgvlvfkf gppptaspgy sdeyedgfc qpyrgiacar
181 fignrtvyme slhmqgeien qitaatmig tsshlscas qfaipslchy afpycdetss
241 vpkprdlcrd eceilenvlc qteyifarsn pmilmrlklp ncedlpqpes peaancirig
301 ipmadpinkn hkcyntgvd yrgtvsvtk grqcqpwnsq yphthtftal rfpelngghs
361 ycrnpngnqke apwcfldn fksdlcdipa cdskdskekn kmeilyilvp svaipalial
421 lffficvern nqkssapvq rqpkhvrgqn vemsmlnayk pkskakelp savrfmeelg
481 ecafgykiyq hlylpqmdha qlvaiktkld ynnpqgwtef qqeaslmale hhpnivcllg
541 avtqeqpvcm lfeyinqgdl heflimrsph sdvgcssded gtvkssldhg dflhiaiqia
601 agmeylsshf fvhkdlaarn iligeqlhvk isdlglarei ysadyrvqs kslpirwmp
661 peaamygkfs sdsdiwsfgv vlweifsfgl qpyygfnsqe viemvrkrql lpcsedcpr

```

40

【化 3 0】

721 myslmtecwn eipsrrprfk dihvrlrsw e glsshtsstt psggnattqt tslsaspsvn
 781 lsnprypnym fpsqgitpqq qiaqfigppi pqnqrfipin gypippgyaa fpaahyqptg
 841 pprvqhcpp pksrpsasas gststghvts lpssgsnqea nipllphmsi pnhpqgmgit
 901 vfgnksqkpy kidskqasll gdanihghte smisael

受容体チロシンキナーゼ様オープン受容体1、不活性チロシンプロテインキナーゼ膜貫通型受容体ROR1アイソフォーム2前駆体、

NP_001077061.1

1 mhrprrrgtr pp111111aal llaargaaaq etelsvsael vptsswniss elnkdsyltl
 61 depmnitts lgqtaelhck vsgnppptir wfkndapvvq eprrlsfrst iygsrlrirn
 121 ldttdtgyfq cvatngkev v sstgvlvfkf gppptaspqy sdeyedgfc qpyrgiacar
 181 fignrtvyme slhmqgeien qitaafmig tsshlslkcs qfaips1chy afpycdetss
 241 vpkprdlcrd eceilenlvc qteyifarsn pmilmrlklp ncedlpqpes peaancirig
 301 ipmadpinkn hkcnstgvd yrgtvsvtk s grqcqpwnsq yphthtftal rfpelngghs
 361 ycrnpgnqke apwcf1lden fksdlcdipa cgk

10

Runt関連転写因子1、runt関連転写因子1アイソフォームAML1a、

NP_001116079.1

1 mripvdasts rrftppstal spgkmsealp lgapdagaal agklrsgdrs mvevladhpg
 61 elvrtdspnf lcsvlpthwr cnktlpiakf vvalgdvpdg tlvtvmagnnd enysaelrna
 121 taamknqvar fndlr1vgrs grgksftlti tvftnppqva tyhraikitv dgpreprhr
 181 qklldqtkpg slsfserlse leqlrrtamr vsphhpaptp npraslnhst afnpqpsqm
 241 qeedtapwrc

Runt関連転写因子1、runt関連転写因子1アイソフォームAML1b、

NP_001001890.1

1 mripvdasts rrftppstal spgkmsealp lgapdagaal agklrsgdrs mvevladhpg
 61 elvrtdspnf lcsvlpthwr cnktlpiakf vvalgdvpdg tlvtvmagnnd enysaelrna
 121 taamknqvar fndlr1vgrs grgksftlti tvftnppqva tyhraikitv dgpreprhr
 181 qklldqtkpg slsfserlse leqlrrtamr vsphhpaptp npraslnhst afnpqpsqm
 241 qdtrqiqsp pwsydsyqy lgsiaspsvh patpispgra sgmtt1sael ssrlstapdl
 301 tafsdprqfp alpsisdprn hypgaftysp tpvtsgigig msamgsatry htylpppypg
 361 ssqagqgpfq asspsyhlyy gasagsyqfs mvqgersppr ilppctnast gsallnpslp
 421 nqsdvveaeg shsnstpnma psarleeavw rpy

20

Runt関連転写因子1、runt関連転写因子1アイソフォームAML1c、

NP_001745.2

1 masdsifesf psypqcfmre cilgmnp1rd vhdaster1f tppstalspg kmsealplga
 61 pdagaalagk lrsqdrsmve vladhpgelv rtdspnflcs vlpthwrcnk tlpiafkvva
 121 lgdvpdg1lv tvmagndeny saelnataa mknqvarfnd lrfvgrsgrg ksftltitvf
 181 tnppqvatyh raikitvdgp reprhrqkl ddqtkpgsls fserl1seleq lrrtamrvsp
 241 hhpaptpnpr aslnhstafn pqpqsgmqdt rqi1qpsppws ydqsyqylgs iaspsvhp1at
 301 pispgrasgm ttlsaelssr lstapdltaf sdprqfpalp sisdprmhyp gaftysptpv
 361 tsgigigmsa mgsatryhty lpppypgssq aqggpfqass psyhlyygas agsyqfsmvg
 421 gersp1rilp pctnastgsa llnp1slpnqs dvveaegshs nsptnmapsa rleeavw1rpy

30

サーファクタントタンパク質A1、肺サーファクタントタンパク質A1アイソフォーム1前駆体、

NP_001158116.1, NP_001158119.1, NP_005402.3

1 mwlcplalnl ilmaasgavc evkdvcvgsp gipgtpgshg lpgrdgrdgl kgdpgppgpm
 61 gppgempcpp gndglpgap ipgecgkge pgergppglp ahlde1lqat lhdfrhqilq
 121 trgalslqgs imtvgekvfs sngqsitfda iqeacaragg riavprnpee neaiasfvkk
 181 yntyayvglt egpspgdfry sdgtpvnytn wyrgepagrg keqcvemytd gqwndrncly
 241 srlticef

40

サーファクタントタンパク質A1、肺サーファクタントタンパク質A1アイソフォーム2前駆体、

NP_001087239.2

1 mrpcqvpgaa tgpramwlcpl lalnlilmaa sgavcevkdv cvgspgipgt pgshglpgrd
 61 grdglkgdpq ppqpmgppge mpcppgndgl pgapgipgec gekgepgerg ppglpah1de

【化 3 1】

121 elqatlhdfr hqilqtrgal slqgsimtv ekvfssngqs itfdaiqeac araggriavp
 181 rnpeeneai sfvkkkyntya yvgltegps gdfrysdtg vnytnwyrge pagrgkeqcv
 241 emytdgqwnd rnclysrhti cef

サーファクタントタンパク質A1、肺サーファクタントタンパク質A1アイソフォーム3前駆体、

NP_001158117.1

1 mrpcqvpqaa tgpramwlcpl lalnllilmaa sgavcevkdv cvgtppgipge cgekgepger
 61 gppglpahld eelqatlhdfr hqilqtrga slqgsimtv gekvfssngq sitfdaiqea
 121 caraggriav prnpeeneai asfvkkkynty ayvgltegps pgdfrysdtg pvnytnwyrge
 181 epagrgkeqc vemytdgqwn drnclysrht icef

10

サーファクタントタンパク質A1、肺サーファクタントタンパク質A1アイソフォーム4前駆体、

NP_001158118.1

1 mwlcplalnll ilmaasgavc evkdvcvgtp gipgecgekge epgergppgl pahldeelqa
 61 tlhdfrhqil qtrgalsslqg simtvgekvf ssngqsitfd aiqeacarag griavprnpe
 121 eneaiasfvk kyntyayvgl tegpspgdfr ysdgtpvnytn nwyrgepagr gkeqcvemyt
 181 dgqwndrncly srhticef

サーファクタントタンパク質A2、肺サーファクタントタンパク質A2アイソフォーム1前駆体、

NP_001092138.1, NP_001307742.1

1 mwlcplaltl ilmaasgaac evkdvcvgsp gipgtpgshg lpgrdgrdgv kgdpgppgpm
 61 gppgetpcpp gnnlpgapv vpgergekge agergppglp ahldeelqat lhdfrhqilq
 121 trgalsslqgs imtvgekvfs sngqsitfda iqeacaragg riavprnpee neaiasfvkk
 181 yntyayvglt egpspgdfr ysdgtpvnytn wyrgepagr keqcvemytd ggwndrncly
 241 srhticef

20

サーファクタントタンパク質A2、肺サーファクタントタンパク質A2アイソフォーム2前駆体、

NP_001307743.1

1 mpgaatgpra mwlcplaltl ilmaasgaac evkdvcvgsp gipgtpgshg lpgrdgrdgv
 61 kgdpgppgpm gppgetpcpp gnnlpgapv vpgergekge agergppglp ahldeelqat
 121 lhdfrhqilq trgalsslqgs imtvgekvfs sngqsitfda iqeacaragg riavprnpee
 181 neaiasfvkk yntyayvglt egpspgdfr ysdgtpvnytn wyrgepagr keqcvemytd
 241 ggwndrncly srhticef

サーファクタントタンパク質B、肺サーファクタントタンパク質B前駆体、

NP_000533.3, NP_942140.2

1 mhqagypgcr gamaeshllq wlllllptlc gpgtaawtts slacaggpef wcqslegalq
 61 cralghclqe vwghvgaddl cqededivhi lnkmakeaif qdtmrkfleg ecnvlplkll
 121 mpqcnqvlld yfplvidyfq nqtdsngicm hlgclksrqp epeqepgmsd plpkplrdpl
 181 pdplldklvl pvlpgalqar pgphtqdlse qqfpiplpyc wlcralikri gamipkgala
 241 vavaqvcrvv plvaggicqc laerysvill dtllgrmlpq lverlvlrce mddsagprsp
 301 tgewlprdse chlcmstvttg agnssegaip qamlqacvgs wldrekckqf veqhtpqllt
 361 lvprgwdahc tcqalgvcgt mssplqcihs pdl

30

サーファクタントタンパク質C、肺サーファクタントタンパク質Cアイソフォーム1前駆体、

NP_001165881.1, NP_003009.2

1 mdvgskevilm esppdysaap rgrfgipccp vhlkrllivv vvvvlivvvi vgallmglhm
 61 sqkhtemvle msigapeaqq rlalsehlvt tatfsigstg lvvydyqqll iaykpapgtc
 121 cyimkiapes ipslealtrk vhnfqmecs1 qakpavptsk lgqaegrdag sapsggdpaf
 181 lgmavstlclg evplyyi

40

サーファクタントタンパク質C、肺サーファクタントタンパク質Cアイソフォーム2前駆体、

NP_001165828.1, NP_001304707.1, NP_001304709.1

1 mdvgskevilm esppdysaap rgrfgipccp vhlkrllivv vvvvlivvvi vgallmglhm
 61 sqkhtemvle msigapeaqq rlalsehlvt tatfsigstg lvvydyqqll iaykpapgtc
 121 cyimkiapes ipslealtrk vhnfqakpav ptklqgaeg rdagsapsdg dpafllgmavs

【化 3 2】

181 tlcgevplyy i

サーファクタントタンパク質C、肺サーファクタントタンパク質Cアイソフォーム3前駆体、

NP_001304708.1

1 mdvgskevln esppvlemsi gapeaqgrla lsehlvttat fsigstglvv ydyqqllliay
 61 kpapgtccyi mkiapesips lealtrkvhn fqmcslqak pavptsklgg aegrdragsap
 121 sggdpafldm avstlcgevp lyyi

サーファクタントタンパク質D、肺サーファクタントタンパク質D前駆体、

NP_003010.4

1 mllfllsalv lltqplgyle aemktyshrt mpsactlvmc ssvesglpgr dgrdgregpr
 61 gekgdpplpg aagqagmpgq agpvpgkgn gsvgepgpkgt dtgpgsgppgp pgvpgpagre
 121 gplgkqgnig pggkpgpkge agpkgevgap gmqgsagarg lagpkgergv pgergvpgnt
 181 gaagsagamg pggspgargp pglkgdkgip gdkgakgesg lpdvaslrqq vealggqvqh
 241 lqaafsqqyk velfpngqsv gekifktagf vkpfteaql ctqaggqlas prsaaenaal
 301 qqlvvaknea aflsmttdskt egkftyptge slvysnwapg epnddggssed cveiftngkw
 361 ndraccgekrl vvcef

10

溶質輸送体ファミリー2メンバー5、溶質輸送体ファミリー2、促進グルコーストランスポーターメンバー5アイソフォーム1、

NP_001315548.1, NP_003030.1

1 meqqdqsmke grltlavlala tliaafgssf qygynvaavn spallmqqfy netyygrtge
 61 fmedfpltl wsvtvmfpg ggfigsllvg plvknfgrkg allfnfisi vpailmgcsr
 121 vatsfeliii srlvgicag vssnvpmly gelapknrg algvvpqlfi tvgilvaqif
 181 glrnlalanvd gwpillgtg vpaalqllll pffpespryl liqkkdeaaa kkalqtlrgw
 241 dsvdrevaai rgedeaekaa gfisvlklfr mrsrlwqls iivlmgggql sgvnaiyyya
 301 dqiylsagvp eehvqyvtg tgavnvmtf cavfvvllg rrlllllgfs icliaccvlt
 361 aalalqdtvs wmpyisivc isyvighalg pspipallit eiflqssrps afmvggsvhw
 421 lsnftvqlif pfieglgpy sfivfavi cltliyifliv petkaktfie inqiftkmnk
 481 vsevyypeke lkelppvtse q

20

溶質輸送体ファミリー2メンバー5、溶質輸送体ファミリー2、促進グルコーストランスポーターメンバー5アイソフォーム2、

NP_001129057.1

1 meqqdqsmke grltlavlala tliaafgssf qygynvaavn spallmqqfy netyygrtge
 61 fmedfpltl wsvtvmfpg ggfigsllvg plvknfgrkg allfnfisi vpailmgcsr
 121 vatsfeliii srlvgicag vssnvpmly gelapknrg algvvpqlfi tvgilvaqif
 181 glrnlalanvd gefrtsrehp hpftttlglp lvfqshhhrt glsadwslit gwmslggpsc
 241 pept

30

溶質輸送体ファミリー2メンバー5、溶質輸送体ファミリー2、促進グルコーストランスポーターメンバー5アイソフォーム3、

NP_001315549.1

1 mgttwllstp qhwtgefmed fpltlwsvt vsmfpggfi gsllvgplvn kfgrkgallf
 61 nnifsvipai lmgcsrvats feliiisrll vgicagvssn vvpmylgela pknrgalgv
 121 vpqlfitvgi lvaqifglrn llanvdgwpil lglgtgvpaa lqllllpffp espyllliqk
 181 kdaaaakkal qtlrgwdsd revaeirged eaekaagfis vlklfrmrsl rwqlsliivl
 241 mggqqlsgvn aiyyadqiy lsagvpeehv qyvtagtav nvmtfcavf vvellgrrll
 301 lllgfsicli accvltala lqdtvswmpy isivcvisyv ighalgpspi palliteifl
 361 qssrpsafmv ggswhlsnf tvglifpfiq eglgpysfiv faviclltti yiflivpetk
 421 aktfieinqi ftkmnkvsev ypekeelkel ppvtseq

40

溶質輸送体ファミリー2メンバー5、溶質輸送体ファミリー2、促進グルコーストランスポーターメンバー5アイソフォーム4、

NP_001315550.1

1 mylgelapkn lrgalgvpq lfitvgilva qifglrnlla nvdgwpillg ltgvpaalql
 61 lllpffpesp ryllliqkkde aaakkalqtl rgwdsdrev aeirgedeae kaagfisvlk
 121 lfrmrslrwq llsiivlmgg qqlsgvnaiy yyadqiylsa gvpeehvqyv tagtgavnvv
 181 mtfcavfvve llgrrlllll gfsicliacc vltaalalqd tvswmpyisi vcvisyvig
 241 algpspipal liteiflqss rpsafmvgs vhwlsnftvg lifpfiegl gpysfivfav
 301 iclltliyif livpetkakt fieinqiftk mnkvseype keelkelppv tseq

【化 3 3】

精子関連抗原9、C-Jun-アミノ末端キナーゼ-相互作用タンパク質4アイソフォーム1、

NP_001124000.1

```

1 meledgvvyq eepggsgavm servsglags iyreferlig rydeevvkel mplvvavlen
61 ldsvfaqdqe hqvelellrd dneqlitqye rekalkrhae ekfiefedsq eqekkdqltr
121 veslesqtrq lelaknyad qisrleerea elkkeynalh qrhtemihny mehlertklh
181 qlsgsdqles tahsrirker pislgifplp agdglltpda qkggetpgse qwkfqelsqp
241 rshtslkvsn spepqkaveq edelsdvsgg gskattpast ansdvatipt dtplkeeneg
301 fvkvtadapnk seiskhievq vaqetrnvst gsaeneekse vqaiiestpe ldmdkdlsqy
361 kgsstptkqi enkafdrnte slfeelssag sgligdvdeg adllgmgreve enlilentql
421 letknaalniv kndliakvde ltcekdvlqg eleavkqakl kleeknrele eelrkaraea
481 edarqkakdd ddsdiptaqr krfrtrvemar vlmernqyke rlmelqeavr wtemirasre
541 npamqekkrk siwqffsrlf sssstnttkkp eppvnlkyna ptshvtpsvk krsstlsqlp
601 gdkskafdfi seeteaslas rreqkreqyr qvkahvqked grvqafgwsf pqkykqvtnq
661 qgenkmknlp vpvylrplde kdtsmklwca vgvnlsggkt rdggsvvgas vfykdvagld
721 tegskqrsas qssldkldqe lkeqqkelkn geelsslvwi ctsthsatkv liidavqpqn
781 ildsftvcns hvlciasvpg aretdypage dlsegsgvdk aslcsmtsnn ssaetdsllg
841 gitvvgcsae gvtgaatsps tngaspvmdk ppemeaense vdenvpatae ateategnag
901 saedtvdisq tgvtehvft dplgvqiped lspvyqssnd sdaykdqisv lpneqdlvre
961 eaqkmssllp tmwlgagngc lyvhssvaqw rkclhsiklk dsilsivhvk givlvaladg
1021 tlaifhrqvd gqwdlsnyhl ldlgrphhsi rcmtvvhdkv wcyrnkiyv vqpkamkiek
1081 sfdahprkes qvrqlawvgd gvwvsirls tlrlyhahty qhlqdvdiap yvskmlgtgk
1141 lgfsfvrita lmvscnrlwv gtgngviisi pltetnktsg vpgnrpgsvi rvygdensdk
1201 vtpgtfipyc smahaqlcfh ghrdavrffv avpgqvispq ssssgtdltg dkagpsaqep
1261 gsqtplksml visggeggyid frmgedegges ellgedlple psvtkaersh livwqvmygn
1321 e

```

10

20

精子関連抗原9、C-Jun-アミノ末端キナーゼ-相互作用タンパク質4アイソフォーム2、

NP_001123999.1

```

1 meledgvvyq eepggsgavm servsglags iyreferlig rydeevvkel mplvvavlen
61 ldsvfaqdqe hqvelellrd dneqlitqye rekalkrhae ekfiefedsq eqekkdqltr
121 veslesqtrq lelaknyad qisrleerea elkkeynalh qrhtemihny mehlertklh
181 qlsgsdqles tahsrirker pislgifplp agdglltpda qkggetpgse qwkfqelsqp
241 rshtslkdel sdvsqgggska ttpastansd vatiptdtpl keenegfvkv tnapnkseis
301 khievqvage trnvstgsae neeksevqai iestpeldmd kdlsqykqss tptkgienka
361 fdrnteslfe elssagsgli gdvdegadll gmgrevenli lentqlletk nalnivkndl
421 iakvdeltce kdvlqgelea vkqaklkle knreleeelr karaeaedar qkakddddd
481 iptaqkrkft rvemarvlme rnqykerlme lqeavrwtem irasrenpam gekkrssiwq
541 fvptrfsrlf sssstnttkkp eppvnlkyna ptshvtpsvk krsstlsqlp gdkskafdfi
601 seeteaslas rreqkreqyr qvkahvqked grvqafgwsf pqkykqvtnq qgenkmknlp
661 vpvylrplde kdtsmklwca vgvnlsggkt rdggsvvgas vfykdvagld tegskqrsas
721 qssldkldqe lkeqqkelkn geelsslvwi ctsthsatkv liidavqpqn ildsftvcns
781 hvlciasvpg aretdypage dlsegsgvdk aslcsmtsnn ssaetdsllg gitvvgcsae
841 gvtgaatsps tngaspvmdk ppemeaense vdenvpatae ateategnag saedtvdisq
901 tgvtehvft dplgvqiped lspvyqssnd sdaykdqisv lpneqdlvre eaqkmssllp
961 tmwlgagngc lyvhssvaqw rkclhsiklk dsilsivhvk givlvaladg tlaifhrqvd
1021 gqwdlsnyhl ldlgrphhsi rcmtvvhdkv wcyrnkiyv vqpkamkiek sfdahprkes
1081 qvrqlawvgd gvwvsirls tlrlyhahty qhlqdvdiap yvskmlgtgk lgfsfvrita
1141 lmvscnrlwv gtgngviisi pltetnktsg vpgnrpgsvi rvygdensdk vtpgtfipyc
1201 smahaqlcfh ghrdavrffv avpgqvispq ssssgtdltg dkagpsaqep gsqtplksml
1261 visggeggyid frmgedegges ellgedlple psvtkaersh livwqvmygn e

```

30

40

精子関連抗原9、C-Jun-アミノ末端キナーゼ-相互作用タンパク質4アイソフォーム3、

NP_003962.3

```

1 meledgvvyq eepggsgavm servsglags iyreferlig rydeevvkel mplvvavlen
61 ldsvfaqdqe hqvelellrd dneqlitqye rekalkrhae ekfiefedsq eqekkdqltr
121 veslesqtrq lelaknyad qisrleerea elkkeynalh qrhtemihny mehlertklh

```

【化 3 4】

```

181 qlsgsdqles tahsrirker pislgifplp agdglltpda qkggetpgse qwkfqelsqp
241 rshtslkdel sdvsqgggska ttpastansd vatiptdtpl keenegfvkv tdpnkseis
301 khievqvaqe trnvstgsae neeksevgai iestpeldmd kdlsqygkss tptkgienka
361 fdrnteslfe elssagsgli gdvddegadll gmgrevenli lentqlletk nalnivkndl
421 iakvdeltce kdvlqgelea vkqaklkle knreleeelr karaeaedar qkakddddd
481 iptagrkrft rvemarvlme rnqykerlme lqeavrwtem irasrenpam qekkrssiww
541 ffsrlfssss nttkkpeppv nlkynaptsh vtpsvkkrrs tlsqplpgdks kafdfllseet
601 easlasrreq kregyrqvka hvqkedgrvq afgwslpqky kvtnngqgen kmknlpvpvy
661 lrpldekdt s mklwcavgvn lsggktrdgg svvgasvfyk dvagldtegs kqrsasqssl
721 dkldqelkeq qkelknqeel sslvwictst hsatkvliid avqpgnilds ftvcnshvle
781 iasvpgaret dypagedlse sgqvdkasl c gsmtsnssae tdsllggitv vgcsaegvtg
841 aatspstnga spvmdkppem eaensevden vptaeatea tegnagsaed tvdisqtgvy
901 tehvftdplg vqipedlspv yqssndsday kdqisvlpne qdlvreeaqk mssllptmwl
961 gaqngclyvh ssvaqrwkcl hsiklkdsil sivhvkivl valadgtlai fhrvgdggwd
1021 lsnyhlldlg rphhsircmt vvhdkwvcgy rnkiyvvpk amkieksfda hprkesqvrq
1081 lawvgdgvvw sirltdstlrl yhahtyqhlq dvdiepyvsk mlgtgklgfs fvritalmvs
1141 cnrlwvgtgn gviisiplte tnktsgvpgn rpgsvirvyg densdkvtpg tfipycsmah
1201 aqlcfhghrd avkffvavpg qvispgssss gtdltgdkag psaqepgsqt plksmlvisg
1261 gegyidfrmg deggesellg edlplepsvt kaershlivw qvmygne

```

10

精子関連抗原9、C-Jun-アミノ末端キナーゼ-相互作用タンパク質4アイソフォーム4、

NP_001238900.1

```

1 mspgcmllfv fgfvvggavvi nsailvslsv lllvhfsist gvpaltqnlp rilrkerpis
61 lgiflplpagd glltpdaqkg getpgseqwk fqelsqprsh tsldkelsdv sgggskattp
121 astansdvat iptdtplkee negfvkvtda pnkseiskhi evqvaqetrn vstgsaenee
181 ksevqaiies tpeldmdkdl sgysgstpt kgienkafdr nteslfeels sagsgligdv
241 degadllgmrg revenlilen tqilletkna nivkndliak vdeltcekdv lqgeleavkq
301 akklleeknr eleelrkar aeaedarqka kdddddtdpt aqrkrfrtrve marvlmernq
361 ykerlmelqe avrwtemira srenpamqek krssiwqffs rlfssssntt kkpeppvnlk
421 ynaptshvtp svkkrsstls qlpgdkskaf dflseeteas lasrreqkre qyrqvkahvq
481 kedgrvqafg wslpqkykqv tngqgenkmk nlpvpvylrp ldekdtsmkl wcavgvnlsg
541 gktrdggsvv gasvfykdva gldtegsqqr sasqssldkl dqelkeqqke lknqeelssl
601 vwictsthsa tkvliidavq pgnildsftv cnshvleciav vpgaret dyp agedlsesgg
661 vdkaslsgsm tsnssaetds llggitvvgc saegvtgaat spstngaspv mdkppemeae
721 nsevdenvpt aeeateateg nagsaedtvd isqtgvyteh vftdplgvqi pedlspvyqs
781 endsdaykdq isvlpneqdl vreeaqkmss llptmwlgaq ngclyvhssv aqwrkclhsi
841 klkdsilsiv hvkgivlval adgtlaifhr gvdgqwdlsn yhlldlgrph hsircmtvvh
901 dkvwgyrnk iyvvqpkamk ieksfdahpr kesqvrqlaw vgdgvwvsir ldstlrlyha
961 htyqhlqdv ieipyvskmlg tgklgfsfvr italmvscnr lwvgtgngvi isipltetvi
1021 lhqgrllglr anktsgvpgn rpgsvirvyg densdkvtpg tfipycsmah aqlcfhghrd
1081 avkffvavpg qvispgssss gtdltgdkag psaqepgsqt plksmlvisg gegyidfrmg
1141 deggesellg edlplepsvt kaershlivw qvmygne

```

20

30

SGT1ホモログ、MIS12動原体複合体アセンブリコンシャペロン、タンパク質SGT1ホモログアイソフォームA、

NP_006695.1

```

1 maaaaagtat sqrrffqsfsd alidedpqaa leeltkaleq kpddaqqyyc raychillgn
61 ycvavadakk slelnpnnst amlrkgicey heknyaaale tfteggklds adanfsvwik
121 rcqeaqngse sevwithqski kydwyttesq vvltmiknv qkndvnvefs ekelsalvkl
181 psgedynlkl ellhpiipeq stfkvlstki eiklkkpeav rweklegggd vptpkqfvad
241 vknlypsssp ytrnwdklvg eikeeknek legdaalnrl fqqiysdgsd evkramnksf
301 mesggtvlst nwsdvgrkrv einppddmew kky

```

40

SGT1ホモログ、MIS12動原体複合体アセンブリコンシャペロン、タンパク質SGT1ホモログアイソフォームB、

NP_001124384.1

```

1 maaaaagtat sqrrffqsfsd alidedpqaa leeltkaleq kpddaqqyyc raychillgn
61 ycvavadakk slelnpnnst amlrkgicey heknyaaale tfteggkldi etgfhrvgga
121 glqltssdp paldsqsagi tgadanfsvw ikrcqeaqng sesevwithq kikydwytte

```

【化 3 5】

181 sqvvitlmik nvqkndvnve fsekelsalv klpsgedynl klellhpiip eqstfkvlst
 241 kieiklkkpe avrweklegq gdvptpkqfv advknlypss spytrnwdkl vgeikeeekn
 301 eklegdaaln rlfqqiysdg sdevkramnk sfmesggtvl stnwsdvgrkr kveinppddm
 361 ewkky

SGT1ホモログ、MIS12動原体複合体アセンブリコシャペロン、タンパク質SGT1ホモログアイソフォームC、

NP_001307760.1

1 mlsqkevava dakkslelnp nnstamlrkq iceyheknya aaletftegq kldsadanfs
 61 vwikrcqeaq ngsesevwth qskikydwyt tesqvvitlm iknvqkndvn vefsekelsa
 121 lvklpsgedy nklellhpi ipeqstfkvl stkieiklkk peavrwekle gggdvptpkq
 181 fvadvknlyp ssspytrnwd klvgeikeee kneklegdaa lnrlfqqiys dgsdevkram
 241 nksfmesggt vlstnwsdvgr krkveinppd dmewkky

10

スルホトランスフェラーゼファミリー1Cメンバー2、スルホトランスフェラーゼ1C2アイソフォームa、

NP_001047.1

1 maltsdlgkq iklkevegtl lqpatvdnws qigsfeakpd dllictypka gttwiqeivd
 61 mieqngdvek cqrailqhrh pfiewarppq psgvekakam psprilklthl stqllppsffw
 121 ennckflyva rnakdcmvsy yhfqrmnhml pdpgtweeyf etfingkvvw gswfdhvkqw
 181 wemkdrhqil flfyedikrd pkheirkvmq fmgkkvdetv ldkivqetsf ekmkenpmtn
 241 rstvsksil d qsisfmrkg tvgdwnhft vaqnerfdei yrrkmeqtsi nfcme1

スルホトランスフェラーゼファミリー1Cメンバー2、スルホトランスフェラーゼ1C2アイソフォームb、

NP_789795.1

1 maltsdlgkq iklkevegtl lqpatvdnws qigsfeakpd dllictypka gttwiqeivd
 61 mieqngdvek cqrailqhrh pfiewarppq psetgfhhva qaglkllsss nppastsqsa
 121 kitdllppsf wennckflyv arnakdcmvs yyhfqrmnhm lpdpgtweey fetfingkvv
 181 wgsdfdhvkq wwemkdrhqi lflfyedikr dpkheirkvm qfmgkkvdet vldkivqets
 241 fekmkenpmt nrstvsksil d qsisfmrk gtvgdwknhf tvaqnerfde iyrkmeqts
 301 infcmel

20

膜貫通タンパク質52B、アイソフォーム1、 NP_694567.1

1 mswrpqppcci sscclttdwv hlwyiwllyv igallllcgl tsclfrcccl srqqngedgg
 61 pppcevtvia fdhdstlqst itslqsvfqp aarrilavah shsslqqlps sldtlpgyee
 121 alhmsrftva mcgqkapdlp pvpeekqlpp tekestrivd sw

膜貫通タンパク質52B、アイソフォーム2前駆体、 NP_001073283.1

1 mgvrhvva sallyfills gtrceencgn pehcldtdwv hlwyiwllyv igallllcgl
 61 tsclfrcccl srqqngedgg pppcevtvia fdhdstlqst itslqsvfqp aarrilavah
 121 shsslqqlps sldtlpgyee alhmsrftva mcgqkapdlp pvpeekqlpp tekestrivd
 181 sw

30

イクスポーチン7、 NP_055839.3

1 madhvqslaq lenlckqlye ttdttrtlqa ekalveftns pdclskcql1 lergsssysq
 61 llaatcltkl vsrtnnplpl eqridirnyv lnylatrpkl atfvtqaliq lyaritklgw
 121 fdccqkddyvf rnaitdvtrf lqdsveycii gvtilsqtltn eingadtthp ltkhrkiass
 181 frdssldif tlscnllkqa sgknlnlnde sqhgllmqll klthnclnfd figtstdeess
 241 ddltctvqipt swrsafldss tlqlffdyly sippsfsplv lsclvqiasv rrslnnaer
 301 akflshlvdg vkrilenpqs lsdpnyhef crllarlskn yqlgelvkve nypeviria
 361 nftvtslqhw efapnsvhyl lslwqrlaas vpyvkataph mletytpvt kayitsrles
 421 vhiilrdgle dpledglvq qqlqqlstg rceyektcal lvqlfdqsaq syqellqsas
 481 aspmdivaqe grltwlvyii gaviggrrvsf astdeqdamd gelvcrvlql mnltdsrlaq
 541 agneklelam lsffeqrki yigdqvqkss klyrrlsevl glndetmvlv vfigkiitnl
 601 kywgrcepit sktlqlndl sigyssvrkl vklsavqfml nnhtsehfsf lginnqsnlt
 661 dmrcttftyt algrllmvd1 gededqyeqf mlpltaafea vaqmfstnsf neqeakrtlv
 721 glvrldrgia fafnaktsfm mlfewiypsy mpilqraiel wyhdpacttp vlklmaelv
 781 nrsqrlqfdv sspngillfr etskmitmyg nriltlgevp kdqvyalklk gisicfsmk
 841 aalsgsyvnf gvfrlygdda ldna1qt1fik lllsiphsdl ldypklsqsy ysllvltq

40

【化 3 6】

901 hmnfiaslep hvimylssi segltaltdm vctgccscld hivtylfkql srstkkrttp
 961 lngesdrflh imqghpemi qmlstvlnei ifedcrnqws msrp11glil lnekyfsdlr
 1021 nsivnsqppe kqqamhlcfe nlmegiernl ltknrdrftq nlsafrrrevn dsmknstyg
 1081 nsndmms

YES癌原遺伝子1、Srcファミリーチロシンキナーゼ、チロシンプロテインキナーゼYes、

NP_005424.1

1 mgcikskenk spaikyrpen tpepvstsvs hygaepttvs pcpsssakgt avnfsslsmt
 61 pfggssgvt pfggsssfsv vpssypaglt ggvtifvaly dyearttedl sfkkgerfqi
 121 inntegdwwe arsiatgkng yipsnyvapa dsigaeewyf gkmgrkdaer lllnpgnqrg
 181 iflvresett kgayslsird wdeirgdnvk hykirkldng gyyittraqf dtlqklvkhy
 241 tehadglchk lttvcptvkp qtqglakdaw eipreslrle vklgggcfge vwmgtwngtt
 301 kvaiktikpg tmmpeaflqe aqimkklrhd klvplyavvs eepiyivtef mskgslldfi
 361 kegdgkylkl pqlvdmaaqi adgmayerm nyihrdlraa nilvgenlvc kiadfglarl
 421 iedneytarq gakfpikwta peaaalygrft iksdvwsfqi lqtelvtkgr vpypgmvnre
 481 vlegvergyr mpcpqqcpes lhelmlncwk kdpderptfe yiqsfledyf tatepqyqpg
 541 enl

10

コイルドコイルドメイン含有80、コイルドコイルドメイン含有80前駆体、

NP_955805.1, NP_955806.1

1 mtwrmgprft mllamwlvcg sephphatir gshggrkvpl vspdsrpar flrhtgrsrg
 61 ierstleerp lqplqrrsv pvlrlarpte pparsdinga avrpeqrpa rgspremir
 121 egssarsrml rfpssgsspn ilasfagknr vwvisaphas egyptlmsl lkddvycela
 181 erhiqqivlf hqageegkv rritsegqil eqpldpslip klmsflklek gkfgmvllkk
 241 tlqveerypy pvrleamyev idqgpirrie kirqkgfvqk ckasgvegqv vaegndggg
 301 agrpslgsek kkedprraqv pptresrvkv lrklaatapa lpqppstpra ttppapatt
 361 vtrstsravt vaarpmttta fpttqrptwtp spshrppttt evitarrpsv senlyppsrk
 421 dqhrerpqtt rrpksatsle sftnapptti sepstraagp grfrdnrmdr rehghrdpnv
 481 vpgppkpake kppkkkaqdk ilsneyeeky dlsrptasql edelqvgvnp lkkakeskkh
 541 eklekpekek kkkmknenad kllksekqmk ksekkskqek ekskkkkggk teqdygqkpt
 601 nkhtqspkk svadllgsfe gkrrlllita pkaennmyvq qrdeylesfc kmatrki
 661 tifgpnvnnst mkidhfqlnd ekpmrvvde dlvdqrlise lrkeygmtyn dffmvltdvd
 721 lrvkqyyevp itmksvfqli dtfqsrikdm ekqkqegivc kedkkqslen flsrfrwrrr
 781 llvisapnde dwaysqqlsa lsgqacnfgl rhitilkllg vgeevggvle lfpingssv
 841 eredvpahlv kdirnyfqs peyfsmlvg kdgvnkswyp spmwsmvivy dlidsmqlrr
 901 qemaiqqslg mrcpedeyag ygyhsyhqgy qdgyqddyrr hesyhhgyp

20

30

アクロシン結合性タンパク質前駆体 NP_115878.2

1 mrkpaagflp sllkvlllpl apaaqdstg astpgsplsp teyerffall tptwkaette
 61 rlrathgcrn ptlvqlqye nhglvpdgav csnlpyaswf esfcqfthyr csnhvyyakr
 121 vlcsqpvsl spntlkeiea saevspttmt spisphtvt erqtfqpwe rlsnnveell
 181 qsslslggqe qapehkqegq vhrqeqte hkqegqkqe eqeeeqeeg kqegqgkqe
 241 greavsqlqt dsepkhfes lssnpssfap rvrevestpm imeniqelir saqidemne
 301 iydensywrn qnpgsllqlp hteallvlyc siventciit ptakawkyme eeilgfgksv
 361 cdslgrhms tcalcdfcsl kleqchseas lqrqqcdtsh ktpfvsplla sqslsignqv
 421 gspesgrfyg ldlygglhmd fwcarlatkg cedrvvsgwl qteflsfqdg dfptkicdtd
 481 yiqypnycsf ksqqclmrnr nrkvsrmrcl qnetysalsp gksedvvlrw sqefstltlg
 541 qfg

40

アルファファクトリン、アイソフォーム1 NP_001125.1

1 mkwvesifli flnftesrt lhrneygias ildsyqctae isladlatif faqfvqeaty
 61 kevskmvkd ltaiekptgd eqssgclenq lpafleelch ekeilekygh sdccsqseeg
 121 rhncflahkk ptpasipflq vpepvtscea yeedretfmn kfiyeiarrh pflyaptill
 181 waarydkiip scckaenave cfqtkaatvt kelresslln qhacavmknf gtrtfqaitv
 241 tklsqkftkv nfteiqklvl dvahvehcc rgdvlclqd gekimsyics qqdtlsnkit
 301 eccklttler gqcihaend ekpeglspln nrflgdrdfn qfssgeknif lasfvheysr
 361 rhpqlavsvi lrvakgyqel lekcfqtenp lecqdkggee lqkyiqesga lakrscglfq

【化 3 7】

421 klgeyyylqna flvaytkkap qltssselmai trkmaataat ccqlsedkll acgegaadii
 481 ighlclirhem tpvnpvgvgc ctssyanrrp cfsslvvdet yvppafsdck fifhkdldcga
 541 qgvalqtmkq eflinlvkqk pqiteeqlea viadfsglle kccqgqeqev cfaeegqkli
 601 sktraalgv

アルファ-フィトプロテイン、アイソフォーム2 NP_001341646.1

1 mnkfiyeiar rhpflyapti llwaarydki ipscckaena vecfqtkaat vtkelressl
 61 lnqhacavmk nfgtrtfqai tvtklsqkft kvnfteiqkl vldvahvheh ccrqdvldcl
 121 qdgerimsyi csqqdtlsnk iteccklttl ergqcihae ndekpeglspl nlnrflgdrd
 181 fnqfssgekn iflasfvhey srrhpqlavs vilrvakgyq ellekcfqte nplecqdkge
 241 eelqkyiqes qalakrscgl fqklgeyyylq naflvaytkk apqltsselm aitrkmaata
 301 atccqlsedk llacgegaad iiighlclirh emtpvnpvgv qcctssyanr rpcfsslvvd
 361 etyvppafsd dkfifhkdldc qagqvalqtm kqeflinlvk qkpqiteeql eaviadfsgl
 421 lekccqgqeq evcfaeegqk lisktraalg v

10

黒色腫に存在しないタンパク質1 NP_001615.2

1 mpplsppagqd pgepspcrpp kkhttfhlwr skkkqgpapp dcvfvphpl papagearal
 61 dvvdgkyvvr dsqefplhcg esqffhtts algsllesg ifkksraqpp ednrrkpvlq
 121 klgtlftagr rnsrngles ptrsnakpls pkdvvaspkl peresersrs qssqlkqtdt
 181 seegsprenp reaegelpes ggpaappdae lsprwssaa avavqqchen dspqleplea
 241 egepfpdatt takqlhsspg nssrgenaet parspgedas pgagheqeaf lgvrgapgsp
 301 tgerpagglg eapngapsvc aeegslgprn arsqppkgas dlpgeppaeg aahtassaga
 361 dctarpkgha hpakvltldi ylsktegaqv depvvitpra edcgdwddme krssgrrsgr
 421 rrgsqkstsd pgadaelpes aarddavfdd evapnaasdn asaekkvksp raaldggvas
 481 aaspekpsp gtlgqlrges drskqppas sptkrkgrsr aleavpappa sgprapakes
 541 ppkrvpdpdp vtktgaaesg eeaaraipre lpvkslllp eikpehkrp lphnfngrae
 601 ggrsrelgra agapgasdad glkprnhfgv grstvttkvt lpakpkhvel nlktpknlld
 661 lgnehnpsfq pvhkgntatk islfenkrtn ssprhtdirg qrntrpasskt fvgraklnla
 721 kkakemeqpe kkvmnpnspqn gvlvketaie tkvtvseeei lpatrgmngd ssenqalgpq
 781 pnqddkadqv tdagclsepv asalipvkdh killekedsea adskslvlen vtdtaqdipt
 841 tvdtkdlppt ampkpqhtfs dsqspaessp gpslslsapa pgdvpkdtcv qspissfpct
 901 dlkvsenhkg cvlpvsrqnn ekmpllelgg ettpplster speavgsecp srvlvqvrsf
 961 vlpvestqdv ssqvipesse vrevqlptch snepevvsva scappqeevl gnehshctae
 1021 laaksgppvi ppasektlpi qagsqgsrtp lmaessptns pssgnhlatp qrpqdtvtng
 1081 qdspasllni sagsddsvfd sssdmekfte iikqmdsava mpmkrkkarm pnsapahfam
 1141 ppihedhlek vfdpkvftfg lgkkkesqpe mspalhlmqn ldtksklrpk rasaeqsvlf
 1201 kslhtntngn seplvmpein dkenrdvtn gikrsrleks alfssllssl pqdkifspsv
 1261 tsvntmttaf stsngslsq ssvsqptteg appcglneq snllpdnslk vfnfnsssts
 1321 hsslkspshm ekypqkektk edldrsnlh lpetkfsels klkndmeka nhiesviksn
 1381 lpncansdtd fmglfkssry dpsisfsgms lsdmtlrgs vqnklmrpg kvviysepdv
 1441 sekcievfds iqdcswsls pvilikvvrw cwilyeqpnf eghsipleeg elelsglwgi
 1501 edilerheea esdkpvvigs irhvvdqdyrv shidlftepe glgilssyfd dteemqgfgv
 1561 mqktcsmkvh wgtwliyeep gfqgvpfile pgeypdlfw dteeyigsm rplkmgrkv
 1621 efptdpkvvv yekpffegkc veletgmcsf vmeggeteea tgddhlpfts vgsmlvrgi
 1681 wwayekpgft ghqylleege yrdwkawggy ngelqslrpi lgdfsnahti myseknfgsk
 1741 gssidvlgiv anlketgygv ktqsinvlsg vvwayenpdf tgeqyildkg fytsfedwgg
 1801 knckissvqp icldsftgpr rrnqihlfse pqfghsqsf eettsqids fstksrsvsg
 1861 gswvvydgen ftgnqyvlee ghypclsamg cppgatfksl rfidvefsep tiilferedf
 1921 kgkkielnae tvnlrslgfn tqirsvqvig giwvtyeygs yrgrqfllsp aevpnwyefs
 1981 gcrqigslrp fvqkriyfrl rnkatglfms tngnledkl lriqvmedvg addqiwiyye
 2041 gcikcriaed ccltivgslv tsgsklgla dqnadsqfws lksdgriysk lkpnlvldik
 2101 ggtqydaqnhi ilntvskekf tqvweamvly t

20

30

40

A-キナーゼアンカータンパク質4、アイソフォーム1 NP_003877.2

1 mmaysdtmm sddidwlrsh rgvckvdlyn pegqqdqdrk vicfvdstl nvedkdykda
 61 assseegnln lgsleekeii vikdtekkdq sktegsvalf kqapsdpvsv lnwllsdlqk
 121 yalgfqhals pststckhkv gdtegeyhra ssencysvya dqvnidylmn rpqnrlremt

【化 3 8】

181 aakntnnnngs psappakpps tqravispdg ecsiddlsfy vnrlsslviq mahkeikekl
 241 egkskclhhs icpspgnker isprtpaski asemayeave ltaaemrgtg eesreggqks
 301 flyselsnks ksgdkqmsqr eskefadsis kglmvyangv asdmmvslmk tlkvhssgkp
 361 ipasvvlkrv llrhtkeivs dlidscmknl hnitgvlmt dsvsavkrn lfnqwkqnat
 421 dimeamlkrl vsaligeeke tksqslsyas lkagshdpkc rnqslfstm kaemkerdkg
 481 kmksdpcksl tsaekvgehi lkegltiwnq kqgnsckvat kacsnkdek ekinastdsl
 541 akdlivsal klyqhlqtqt kgkdtceedc pgstmgymaq stqyekcggg qsakalsvkq
 601 leshrapgps tcqkenghld sqkmdmsniv lmlqklne npfkcedpce genkcsepra
 661 skaasmsnrs dkaeeqcqeh geldctsgmk qangqfidkl vesvmklcli makysndgaa
 721 laeleeqaas ankpnfrgrtr cihsgampqn yqdslghevi vnnqcstns qkqlqavlqw
 781 iaasqfnvpm lyfmgdkdgg lekllpqvsak aaekgysvgg llqevmkfak erqpdeavgk
 841 varkqlldwl lanl

10

A-キナーゼアンカータンパク質4、アイソフォーム2 NP_647450.1

1 msddidwlrs hrgvckvdly npegqqdqr kvicfvdst lnvedkdykd aassssegnl
 61 nlgsleekei ivikdtekkd qsktegsycl fkqapsdpvs vlnwllsdlq kyalgfqhal
 121 spststckhk vgdtegeyhr assencysvy adqvnidylm nrpqnrlrem taakntnnng
 181 spsappakpp stqravispd geciddlsf yvnrlsslvi qmahkeikek legkskclhh
 241 sicpspgnks risprtpask iasemayeav eltaaemrgt geesreggqk sflyselsnk
 301 ksgdkqmsq reskefads skglmvyang vasdmmvslm ktlkvhssgk pipasvvlkr
 361 vllrhtkeiv sldidscmkn lhnitgvlmt dsdfvsavkr nlfngwkqna tdimeamlkr
 421 lvsaligeek etksqslsya slkagshdpk crnqslfst mkaemkerdk gkmksdpcks
 481 ltsaekvgeh ilkegltiwn qkqgnsckva tkacsnkdek gekinastds lakdlivsal
 541 klyqhlqtqt tkgkdtceed cpgstmgyma qstqyekcgg gqsakalsvk qlshrapgp
 601 stcqkenghl dsqkmdmsni vlmlqklne enpfkcedpc egenkcsepr askaasmsnr
 661 sdaeeqcqe hqeldctsgm kqangqfidk lvesvmklcl imakysndga alaeleeqaa
 721 sankpnfrgt rcihsgampq nyqdslghev ivnnqcstns lqkqlqavlq wiaasqfnvp
 781 mlyfmgdkdg qlekllpqvsa kaaekgysvg gllqevmkfa kerqpdeavg kvarkqlldw
 841 llanl

20

ALKチロシンキナーゼ受容体、アイソフォーム1 NP_004295.2

1 mgaigllwll plllstaavg sgmgtgqrag spaagpplqp replsysrlq rkslavdfv
 61 psflrvyard lllppsssel kagrpearg laldcapllr llgpapgvsw tagspapaea
 121 rtlsrvlkkg svrklrrakq lvlelgeeai legcvppge aavgllqfnl selfswwirq
 181 gegrlrirlm pekkasevgr egrlsaaair sqprllfqif gtghsslesp tnmppspdy
 241 ftwnltwim dsfpflshrs ryglecsfdd pceleyspl hdlrnqsws rripseeasq
 301 mdllldgpgae rskemprgsf lllntsadsk htllspwmrs ssehctlavs vhrhlqpsgr
 361 yiaqllphne aareillmpt pgkhgwtvlq grigrpdnpf rvaleyiss nrsalsavdff
 421 alknscgts pgskmalqss ftcwngtvlq lqgacdfhq dcaqgedesqm crklpvgfyc
 481 nfedgfcgwt qgtlsphtpq wqvrtlkdar fqdhqdhall lsttdvpase satvtsatfp
 541 apiksspcel rmswlirgvl rgnvslvlve nktgkeqgrm vwhvaayegl slwqwmvpl
 601 ldvsdrfwlq mvawwgqgsr aivafdnisi sldcyltisg edkilqntap ksrlferrnp
 661 nkelkpgens prqtpifdpt vhwlfittcg sgphgptqac cnnayqnsnl svevgsegpl
 721 kgiqiwkvp tdtysisgyg aaggkqgknt mmrshgvsvl gifnlekddm lyilvgqgge
 781 dacpstnqli qkvciennv ieeirvnrs vhewaggggg gggatyvfk kdgvpvpli
 841 aaggggrayg aktdtfhper lennssvlg ngnsagaagg ggwndntsll wagkslqega
 901 tggghscpqam kkwgwetrgg fggggggcsc ggggggyigg naasnndpem dgedgvsfis
 961 plgilytpal kvmeghgevn ikhylvncshc evdechmdpe shkvicfcdh gtvlaedgvs
 1021 civsptpeph lplslilsvv tsalvaalvl afsgimivyr rkhqelqamq melqspeykl
 1081 sklrtstimt dynpnycfag ktssisdike vprkntlir glghgafgev yegqvsgmpn
 1141 dpsplqvavk tlpevcseqd eldfllmeali iskfnnhqniv rcigvslqsl prfillelma
 1201 ggdlksflre trprpsqps lamldllhva rdiacgcqyl eenhfihrdi aarnclltcp
 1261 gpgrvakigd fgmardiyra syyrkqgcam lpvkwmppea fmegiftskt dtwsfgvllw
 1321 eifslgympp psksnqevle fvtsggrmdp pkncpgpvyr imtqcwqhqp edrpnfail
 1381 erieyctqdp dvintalpie ygplveeeek vpvrrpkdpeg vppllvsqqa kreeerspaa
 1441 ppplpttssg kaakkptaee isrvrprgpa vegghvnmf sqsnppselh kvhgsrnkpt
 1501 slwnptygsw ftekptkkn piakkephdr gnlglegsct vppnvatgrl pgasllleps

30

40

【化 3 9】

1561 sltanmkevp lfrlrhfpag nvnygyqqqg lpleaatapg aghyedtilk sknsnmqpgp

ALKチロシンキナーゼ受容体、アイソフォーム2 NP_001340694.1

1 mqmclqspey klslrtsti mtdynpnycf agktssisdI kevprknitl irglghgafg
 61 evyegqvsgm pndpsplqva vktlpevcse qdeldflmea liiskfnhqn ivrcigvslq
 121 slprfillel maggdksfl retrprpsqp sslamldllh vardiacgcq yleenhfih
 181 diaarncllt cpgpgrvaki gdfgmardiy rasyyrkggc amlpvkwmp eafmegifts
 241 ktdtwsfvgv lweifslgym pypsksngev lefvtsggrm dppkncpgpv yrimtqcwqh
 301 qpdrpnfai ilerieyctq dpdvintalp ieygplveee ekvpvrpkdp egvppllvsg
 361 qakreeersp aappplptts sgkaakkpta aeisvrprg pavegghvnm afsqsnppse
 421 lkhvhgsrnk ptslwnptyg swftekptkk nnpiakkeph drgnlglegs ctvppnvatg
 481 rlpgasllle pssltanmke vplfrlrhfp cgnvnygyq qglpleaata pgaghyedti
 541 lksknsnmqg gp

10

アンジオポエチン-2、アイソフォームa NP_001138.1

1 mwqivfftlc cdlvlaaayn nfrksmdsig kkqyqvqhgcs csytfillpem dncrsssspy
 61 vsnavgrdap leyddsvqrl qvlenimenn tqwlmkleny iqdnmkkemv eiqqnavqng
 121 tvmieigtn llnqtaeqtr kltdeaqvl nqttrlelql lehslstnkl ekqildqtse
 181 inkldknsf lekvvlamed khiiqlqsik eekdqlqvlv skqnsiieel ekkivtatvn
 241 nsvlqkqghd lmetvnnllt mmstsnksakd ptvakeeqis frdcaevfks ghtngiytl
 301 tfpnsteeik aycdmeaggg gwtiiqrred gsvdfqrtwk eykvfgnps geywlgnefv
 361 qltnqgryv lkihlkdweg neayslyehf ylsseelnyr ihlkgltgta gkissisqpg
 421 ndfstkdgdnd dckickcsqm ltggwwfdac gpsnlngmyy pqrqntnkfn gikwyywkgs
 481 gyslkattmm irpadf

20

アンジオポエチン-2、アイソフォームb NP_00112359.1

1 mwqivfftlc cdlvlaaayn nfrksmdsig kkqyqvqhgcs csytfillpem dncrsssspy
 61 vsnavgrdap leyddsvqrl qvlenimenn tqwlmkleny iqdnmkkemv eiqqnavqng
 121 tvmieigtn llnqtaeqtr kltdeaqvl nqttrlelql lehslstnkl ekqildqtse
 181 inkldknsf lekvvlamed khiiqlqsik eekdqlqvlv skqnsiieel ekkivtatvn
 241 nsvlqkqghd lmetvnnllt mmstsnksakd ptvakeeqis frdcaevfks ghtngiytl
 301 fpnsteeika ycdmeagggg wtiiqrredg svdfqrtwke ykvfgnpsg eywlgnefv
 361 qltnqgryv lkihlkdweg neayslyehf ylsseelnyr ihlkgltgta gkissisqpg
 421 dfstkdgnd dckickcsqm ltggwwfdac gpsnlngmyy pqrqntnkfn gikwyywkgs
 481 yslkattmmi rpadf

30

アンジオポエチン-2、アイソフォームc NP_00112360.1

1 mwqivfftlc cdlvlaaayn nfrksmdsig kkqyqvqhgcs csytfillpem dncrsssspy
 61 vsnavgrdap leyddsvqrl qvlenimenn tqwlmkleny iqdnmkkemv eiqqnavqng
 121 qildqtse in klqdknsf lekvvlamed khiiqlqsik eekdqlqvlv skqnsiieel ekkivtatvn
 181 kivtatvnns vlqkqghd lmetvnnllt mmstsnksakd ptvakeeqis frdcaevfks ghtngiytl
 241 ttngiytltf pnsteeikay cdmeagggg wtiiqrredg svdfqrtwke ykvfgnpsg eywlgnefv
 301 ywlgnefvsg ltnqgryv lkihlkdweg neayslyehf ylsseelnyr ihlkgltgta gkissisqpg
 361 issisqpgnd fstkdgdnd dckickcsqm ltggwwfdac gpsnlngmyy pqrqntnkfn gikwyywkgs
 421 kwyywkgsy slkattmmi rpadf

アンジオポエチン-1、アイソフォーム1前駆体 NP_001137.2

1 mtvflsfafI aailthigcs nqrrspensg rrynrihqg caytfilpeh dngcresttd
 61 qyntnalqrd aphvepdfss qklqhlehm enytqwlqkl enyivenmks emaqiqnav
 121 qnhtatmlei gtsllsqtae qtrkltdvet qvlnqtsrle iqllelslst yklekqlq
 181 tneilkihek nslllehkile megkhkeeld tlkeenlq glvtrqtyii gelekqlnra
 241 tttnsvlqkq qllelmdtvhn lvnltckegv llkkgkrete kpfrdcadv yagfnksgiy
 301 tiyinnmpep kkvfcmndvn gggwtviqhr edgsldfgrg wkeykmfgn psgeywlgne
 361 fifaitsqrq ymlrielmdw egnraysqyd rfhignekqn yrlylkghtg tagkqsslil
 421 hgadfstkda dndncmcka lmltggwwfd acgpsnlngm fytagqnghk lngikwhyfk
 481 gpsyslrstt mmirpldf

40

【化 4 0】

アンジオボエチン-1、アイソフォーム2前駆体 NP_001186788.1

```

1  mtvflsfafll aailthigcs nqrrspensg rrynriqhgg caytfilpeh dgncresttd
61 qyntnalqrd aphvepdfss qklqhlehm enytqwlqkl enyivenmks emaqiqqnav
121 qnhtatmlei gtsllsqtae qtrkltdvet qvlnqtsrle iqllelslst yklekqllqq
181 tneilkihek nsllchkile megkhkeeld tlkeekenlq glvtrqtyii qelekqlnra
241 tttnsvlqkq qlelmdtvhn lvnltckevl lkggkreeek pfrdcadvyq agfnksgiyt
301 iyinnmpepk kvfcnmdivng ggwtviqhre dgsldfqrwg keykmgfgnp sgeywlgnf
361 ifaitsqrqy mlrielmdwe gnrayssqyr fhignekqny rlylkghtgt agkqsslih
421 gadfstkdad ndncmckcal mltggwwfda cgpsnlngmf ytagqnhgkl ngikwhyfkg
481 psyslrsttm mirpldf

```

10

アンジオボエチン-1、アイソフォーム3前駆体 NP_001300980.1

```

1  megkhkeeld tlkeekenlq glvtrqtyii qelekqlnra tttnsvlqkq qlelmdtvhn
61 lvnltckevl lkggkreeek kpfrdcadvy qagfnksgiy tiyinnmpep kvfcnmdivn
121 ggwtviqhre edgsldfqrwg wkeykmgfgn psgeywlgnf fifaitsqrq ymlrielmdw
181 egnrayssqyr rfhignekqn yrlylkghtg tagkqsslih hgadfstkda dndncmckca
241 lmltggwwfda acgpsnlngm fytagqnhgk lngikwhyfk gpsyslrstt mmirpldf

```

アンキリンリピートドメイン含有タンパク質30A NP_443723.2

```

1  mtkrkkttinl niqdaqkrta lhwacvnghe evvtflvdrk cqldvldgeh rtplmkalqc
61 hqeacanili dsqadinlvd vygntalhya vyseilsvva kllshgavie vhnkasltpl
121 llsitrkrseq ivefllikna nanavnkykc talmlavchg sseivgmllq qnvdivfaadi
181 cgvtahyav tcgfhhiheq imeyirklsk nhqntnpegt sagtpdeaap laertpdae
241 slvektptdea aplvertptd aeslvektptd eaaslvsgts dkiqclekat sgkfegsaee
301 tpreitspak etsekftwpa kgrprkiawe kkedtpreim spaketsefk twaakgrprk
361 iawekketpv ktgcvarvts nktkvlekgr skmiacptke sstkasandq rfpesekqee
421 deeyscdsrs lfessakiqv cipesiyqkv meinreveep pkkpsafkpa iemqnsvpnk
481 afelkneqtl radpmfppes kqkdyeensw dseslctvs qkdvcplkat hqkeidking
541 kleespnkdq llkatcgmkv siptkalelk dmqtfkapp gkpsafepat emqksvpnka
601 lelneqtlr adeilpsesk qkdyeenswd teslctvsq kvdvcplkaah qkeidkingk
661 legspvkdgl lkanccmkvs iptkalelmd mqtfkapppe kpsafepaie mqksvpnkale
721 elkneqtlra deilpseskq kdyeesswds eslctvsqk dvclpkathq keidkingkl
781 eespdndgfl kapcrmkvsi ptkalelmdm qtfkaeppek psafepaie qksvpnkale
841 lkneqtlrad qmfpseskqk kveenswds slretvsqkd vcvpkathq emdkisgkle
901 dstslskild tvhscerare lqkdhceqrt gkmeqmkkkf cvlkkklsea keiksqlenq
961 kvkwegelcs vrltlngeee krrnadilne kireelgrie eqhrkelevk qqlegalriq
1021 dielksvesn lngvshthen enyllhencm lkkeiamlkl eiatlkhhqyq ekenkyfedi
1081 kilkeksael qmtlklkees ltkrasysg qlkvliaent mltsklkeq dkeileaeie
1141 shhprlasav qdhdqivtsr ksgepafhia gdaclqrkmn vdvssstiynn evlhqplsea
1201 qrkskslkin lnyagdare ntlvsehaqr dqretqcqmk eaehmyqneq dnvknkteqq
1261 esldqklfql qsknmwllqq lvhahkkadn kskitidihf lerkmqhhl1 kekneiefny
1321 nnhlknriyq yekekaeten s

```

20

30

アンドロゲン受容体、アイソフォーム1 NP_000035.2

```

1  mevqlglgrv yprppsktyr gafqnlfsqsv reviqnpgpr hpeaasaapp gaslllllqqq
61 qqqqqqqqqq qqqqqqqqqq etsprqqqqq qgedgspqah rrgptgylvl deeqqpsqpq
121 salechperg cvpepgaava askglpqqlp appdeddsaa pstlsllgpt fpglsscsad
181 lkdilseast mqlqqqqqqe avsegssgr areasgaps skdnylggts tisdnakelc
241 kavsvsmglg vealehlspg eqlrgdcmya pllvgppavr ptpcaplaec kgsllldsag
301 kstedtaeys pfkggytkgl egeslgcsgs aaagssgtle lpstlslyks galdeaaayq
361 srdyynfpla lagppppppp phpharikle npldygsawa aaaaqcrygd laslhagaga
421 gpgsgspsaa assswhtlft aeegqlygpc gggggggggg gggggggggg gggagavap
481 ygytrppqgl aggesdftap dvwypgmvsv rvypspstcv ksemgpwmds ysgpygdmrl
541 etardhvlpi dyfppqkctc licgdeasgc hygaltcgsc kvffkraaeg kqkylcasrn
601 dcltdkfrk ncpscrllrk yeagmtlgar klklglnkl qeegasstt spteettqkl
661 tvshiegyec qpiflnvlea iepgvvcagh dnnqpdsfaa llsslnelge rqlvhvkvwa
721 kalpgfrnlh vddgmaviqy swmgmlmvfam gwrsftnvns rmlyfapdlv fneyrmhksr

```

40

【化 4 1】

781 mysqcvrmrh lsqefgwlqi tpqeflcmka lllfsiipvd glknqkffde lrmnyikeld
 841 riiackrknp tscsrrfyql tkllsvqpi arelhqftfd llikshmvsv dfpemmaei
 901 svqvpkilsg kvkpiyfhtq

アンドロゲン受容体、アイソフォーム2 NP_001011645.1

1 milwlhslet ardhvlpidy yfppqktcli cgdeasgchy galtcgsckv ffkraaegkq
 61 kylcasrndc tidkfrknc pscrlrkcy agmtlgarkl kklgnlklqe egeassttsp
 121 teettqkltv shiegyecqp iflnvleae pgvvcaghdn nqpdsfaall sslnelgerq
 181 lvhvkwaka lpgfrnlhvd dgmaviqysw mglmvfamgw rsftnvnsmr lyfapdlvfn
 241 eyrmhkssrmy sqcvrmrhls qefgwlqitp qeflcmkall lfsiipvdgl knqkffdelr
 301 mnyikeldri iackrknppts csrrfyqltk lldsvqpiar elhqftfdll ikshmvsvdf
 361 pemmaeiisv qvpkilsgkv kpiyfhtq

10

アンドロゲン受容体、アイソフォーム3 NP_001334990.1

1 mevqlglgrv yprppsktyr gafqnlfsqv reviqnpgpr hpeaasaapp gaslllllqqq
 61 qqqqqqqqqq qqqqqqqqqq etsprqqqqq qgedgspqah rrgptgylvl deeqqpsqpq
 121 salechperg cvpepgaava askglpqqlp appdeddsaa pstlsllgpt fpglsscsad
 181 lkdilseast mqlqqqqqqe avsegsssg areasgaps skdnylggts tisdnakelc
 241 kavsvsmglg vealehlspg eqlrgdcmya pllvgppavr ptpcaplaec kgsllldsag
 301 kstedtaeys pfkgytkgl egeslgcsge aaagssgtle lpstlslyks galdeaaayq
 361 srdyynfpla lagppppppp phpharikle npldygsawa aaaaqcrygd laslhagaaa
 421 gpgsgspsaa assswhtlft aeegqlygpc gggggggggg gggggggggg gggeagavap
 481 ygytrppqgl aggesdftap dvwyppgmvs rvpypsptcv ksemgpwmds ysgpygdmrl
 541 etardhvlpi dyfppqktc licgdeasgc hygaltcgsc kvffkraaeg kqkylcasrn
 601 dctidkfrk ncpscrkrkc yeagmtlgek frvgnckhkl mtrp

20

アンドロゲン受容体、アイソフォーム4 NP_001334992.1

1 mevqlglgrv yprppsktyr gafqnlfsqv reviqnpgpr hpeaasaapp gaslllllqqq
 61 qqqqqqqqqq qqqqqqqqqq etsprqqqqq qgedgspqah rrgptgylvl deeqqpsqpq
 121 salechperg cvpepgaava askglpqqlp appdeddsaa pstlsllgpt fpglsscsad
 181 lkdilseast mqlqqqqqqe avsegsssg areasgaps skdnylggts tisdnakelc
 241 kavsvsmglg vealehlspg eqlrgdcmya pllvgppavr ptpcaplaec kgsllldsag
 301 kstedtaeys pfkgytkgl egeslgcsge aaagssgtle lpstlslyks galdeaaayq
 361 srdyynfpla lagppppppp phpharikle npldygsawa aaaaqcrygd laslhagaaa
 421 gpgsgspsaa assswhtlft aeegqlygpc gggggggggg gggggggggg gggeagavap
 481 ygytrppqgl aggesdftap dvwyppgmvs rvpypsptcv ksemgpwmds ysgpygdmrl
 541 etardhvlpi dyfppqktc licgdeasgc hygaltcgsc kvffkraaeg kqkylcasrn
 601 dctidkfrk ncpscrkrkc yeagmtlgaa vvvserilrv fgvsewlp

30

アンドロゲン受容体、アイソフォーム5 NP_001334993.1

1 mevqlglgrv yprppsktyr gafqnlfsqv reviqnpgpr hpeaasaapp gaslllllqqq
 61 qqqqqqqqqq qqqqqqqqqq etsprqqqqq qgedgspqah rrgptgylvl deeqqpsqpq
 121 salechperg cvpepgaava askglpqqlp appdeddsaa pstlsllgpt fpglsscsad
 181 lkdilseast mqlqqqqqqe avsegsssg areasgaps skdnylggts tisdnakelc
 241 kavsvsmglg vealehlspg eqlrgdcmya pllvgppavr ptpcaplaec kgsllldsag
 301 kstedtaeys pfkgytkgl egeslgcsge aaagssgtle lpstlslyks galdeaaayq
 361 srdyynfpla lagppppppp phpharikle npldygsawa aaaaqcrygd laslhagaaa
 421 gpgsgspsaa assswhtlft aeegqlygpc gggggggggg gggggggggg gggeagavap
 481 ygytrppqgl aggesdftap dvwyppgmvs rvpypsptcv ksemgpwmds ysgpygdmrn
 541 trrkrlwkli irsinscics pretevpvrq qk

40

ATPアーゼH+輸送アクセサリタンパク質1 NP_001174.2

1 mmaamatarv rmgprcaqal wrmpwlpvfl slaaaaaaaa aeqqvplvlw ssdrdlwapa
 61 adthehighits dlqlstyldp alelgprnvl lflqdklsie dftayggvfg nkqdsafsnl
 121 enaldlapss lvlpavdwya vstlttylqe klgasplhvd latlrelkln aslpalllir
 181 lpytassglm apreveltnd evigqvlstl ksedvpytaa ltavrprrva rdvavvagg
 241 grqlqlkqpv spvihppvsv ndtaprilfw aqnfsvaykd qwedltpltf gvqelnltgs

【化 4 2】

301 fwndsfarls ltyerlfgtt vtfkfilanr lypvsarhwf tmerlevhsn gsvayfnasq
 361 vtgpsiysfh ceyvsslskk gsllvartqp spwqmmldf qiqafnmge qfsyasdcas
 421 ffspgiwmgl ltslflmfif tyglhmils1 ktmdrfdhkh gptisltqiv

B黒色腫抗原1前駆体 NP_001178.1

1 maaravflal saqlqlqarlm keespvvswr lepedgtalc fif

BCR/ABL融合タンパク質 e14ab NG_050673.1

1 gcacctgcag ggagggcagg cagctagcct gaaggctgat ccccccttcc tgtagcact
 61 tttgatggga ctagtggact ttggttcaga aggaagagct atgcttggtta gggcctcttg
 121 tctcctccca ggagtggaca aggtgggtta ggagcagttt ctccctgagt ggctgctgct
 181 ggggtggttga ggagatgcac ggcttctgtt cctagtcaca aggtctgcagc agacgctcct
 241 cagatgctct gtgccttgga tctggcccca ctcccgctct ccagaccctc ctctcctcca
 301 gctacctgcc agccggcact tttgggtcaag ctgttttgca ttcactgttg cacatatgct
 361 cagtcacaca cacagcatac gctatgcaca tgtgtccaca cacacccac ccacatccca
 421 catcaccccg acccctctct ctgtccttgg aaccttatta cacttcgagt cactgggttg
 481 cctgtattgt gaaaccagct ggatcctgag atccccaaga cagaaatcat gatgagtatg
 541 tttttggccc atgacactgg cttaccttgt gccaggcaga tggcagccac acagtgtcca
 601 cggatgggtt gatthttgaag cagagtttagc ttgtcacctg cctcccttcc cggggacaac
 661 agaagctgac ctctttgatc tcttgccagc atgatgagtc tccggggctc tatgggtttc
 721 tgaatgtcat cgtccactca gccactggat ttaagcagag ttcaagtaag tactgggttg
 781 gggaggaggg ttgcagcggc cgagccaggg tctccacca ggaaggactc atcgggcagg
 841 gtgtggggaa acagggagggt tgttcagatg accacgggac acctttgacc ctggccgctg
 901 tggagtgttt gtgctgggtg atgccttctg ggtgtggaat tgthtttccc ggagtggcct
 961 ctgccctctc cctagcctg tctcagatcc tgggagctgg tgagctgcc cctgcaggtg
 1021 gatcgagtaa ttgcaggggt ttggcaagga ctttgacaga catccccagg ggtgccccgg
 1081 agtgtgggggt ccaagccagg agggctgtca gcagtgcacc ttcacccac agcagagcag
 1141 atttggtgctc tctgtcgagc tggatggata ctactttttt tttcccttcc ctctaagtgg
 1201 ggggtctccc cagctactgg agctgtcaga acagtgaagg ctggtaacac atgagttgca
 1261 ctgtgtaagt ttctcgaggc cgggcgcagt ggctcatgcc tgtaatccca gcactttggg
 1321 aggtcgaggc aggtggatcg cttgagctca ggagtgggag accagcctga ccaacatggg
 1381 gaaaccctgt gtctactaaa aatacaaga ttagccgggc taggcagtg gcacctgtaa
 1441 tcacaactgc ttgggaggct gaggggaagag aatcgcttga acccaggagg cggagggtgc
 1501 agtgagccga gcttgtgcca ctgcattcca gcctggggcg cagagcaaga ctccgcctca
 1561 aaaaaaaaaa aaaaaagtcc ctagaaacag caaaatgtgg agacagaaag cttaccaggg
 1621 attgttgggg aatgggggtg ggagagagga ctaactgcag atgaacccaa gggggacttt
 1681 ttaggtgaga gcagtgtcgt gaaaagactg tgggtgctgt tgcgtcaca tttacatttc
 1741 ctaaaattct ttaaacctca cacttgggat ggatgaatta catgacatgc agattgcacc
 1801 ttcataacat aatctttctc ctgggcccct gtctctggct gcctcataaa cgtgggtgtt
 1861 tccctcgtgg gcctccctgc atccctgcac ctccctcccg gtctgtctg tgagcaatac
 1921 agcgtgacac cctacgctgc cccgtgggtc cgggcttgtc tctccttgc tccctgttac
 1981 ctttctttct atctcttctc tgcctcgtgc actcaacctt gcaccccaa accaaacct
 2041 ttattcatgg accccaaact tgttctctct atgtcctgtc cctttgaggg gcaccacct
 2101 ccaccgcgat ggccaagcca gaaaccgtgg tctgctctcc ctccgttaaa tgcattctc
 2161 catcagttag gcttcttagt catctctggc tgcctggcca ggccctgggt gtggcctcct
 2221 cctgggtctt tgtagctctg gatatccctg cagaaagggt cccactacc aggcctctcc
 2281 atccccagtc tcaggtagtt tttctaaaat gcaaacccca cctgcaact taccgcccac
 2341 agcccgagcc actcttctcc aggcctcgcc tccctccctt cccctgcac cccacgactt
 2401 ctccagcact gagctgcttc ctgtgcccc cagtggcctg gactccctt tgccttaact
 2461 ctttgcccca tagtacagcg gggctctgctc tgattgtagg ggcttccac atccccagg
 2521 atggctgccc tctgctgtgg catcactgtg taacaatggc gtgtacacct ctctgtcccc
 2581 accagtgcag ggcccttctc atcgtagggg ctttagctgg ggtttgtgga tcgactgagt
 2641 gaacgaatgt tgtgggaagt cccgttctcc agccgcaccc agggaaattc cacagagcgg
 2701 gcaggggcat cgcagtagggt gctgggtgtc acgccagacc acaattagggt gtttaatttt
 2761 taaaaagaaa gttacaacct ttttttttta tttttatttt ttctgattct gcaaataaca
 2821 cctgctctta cagaccatgt ggggtgatgt gaaaagacct gtgacctct ccatgtccac
 2881 ttctccccc agatctgtac tgcacccctg aggtggattc ctttgggtat tttgtgaata

10

20

30

40

【化 4 3】

2941 aagcaaagac gcgcgtctac agggacacag ctgagcca

セリン／トレオニン－プロテインキナーゼB－raf、アイソフォーム1 NP_004324.2

1 maalsggggg gaepgqalfn gdmepeagag agaaassaad paipееvwni kqmikltqeh
 61 iealldkfeg ehnpssiyle ayeeytskld alqreqql1 eslgngtdfs vssasmdtv
 121 tssssssslsv lpsslsvfqn ptdvarsnpk spqkpivrvf lpnkqrtvvp arcgvtvrds
 181 lkkalmmrgl ipeccavyri qdgekkpigw dtdiswltge elhvevlenv plttfnfvrk
 241 tfftlafecl crklifqgfr cqtcegykfhn rcstevplmc vnydqldlf vskffehhpi
 301 pgeeaslaet altsgsspsa pasdsigpqi ltspsspsksi pipqpfrpad edhrnqfgqr
 361 drsssapnvh intiepvnid dlirdqgfrg dggsttglsa tppaslpqsl tnvkalqksp
 421 gpqrerksss ssedrnrmkt lgrrdssddw eipdggitvg qrigsgsfgt vykgkwhgdv
 481 avkmlnvtap tpqqlqafkn evglrktrh vnillfmgys tkpqlaivtq wecgsslyhh
 541 lhiiekfem ikliidiarqt aggmtylhak siihrdlksn niflhedltv kigdfglatv
 601 ksrwsgshqf eqlsgsilwm apevirmqdk npysfqsdyv afgivlyelm tgqlpysnin
 661 nrdqiifmvrg rgylspdlk vrsncpkamk rmaeclkkk rderplfpqi lasiellars
 721 lpkihrsase pslnragfqt edfslyacas pktpiqaggy gafpvh

10

セリン／トレオニン－プロテインキナーゼB－raf、アイソフォーム2 NP_001341538.1

1 maalsggggg gaepgqalfn gdmepeagag agaaassaad paipееvwni kqmikltqeh
 61 iealldkfeg ehnpssiyle ayeeytskld alqreqql1 eslgngtdfs vssasmdtv
 121 tssssssslsv lpsslsvfqn ptdvarsnpk spqkpivrvf lpnkqrtvvp arcgvtvrds
 181 lkkalmmrgl ipeccavyri qdgekkpigw dtdiswltge elhvevlenv plttfnfvrk
 241 tfftlafecl crklifqgfr cqtcegykfhn rcstevplmc vnydqldlf vskffehhpi
 301 pgeeaslaet altsgsspsa pasdsigpqi ltspsspsksi pipqpfrpad edhrnqfgqr
 361 drsssapnvh intiepvnid dlirdqgfrg dggsttglsa tppaslpqsl tnvkalqksp
 421 gpqrerksss ssedrnrmkt lgrrdssddw eipdggitvg qrigsgsfgt vykgkwhgdv
 481 avkmlnvtap tpqqlqafkn evglrktrh vnillfmgys tkpqlaivtq wecgsslyhh
 541 lhiiekfem ikliidiarqt aggmtylhak siihrdlksn niflhedltv kigdfglatv
 601 ksrwsgshqf eqlsgsilwm apevirmqdk npysfqsdyv afgivlyelm tgqlpysnin
 661 nrdqiifmvrg rgylspdlk vrsncpkamk rmaeclkkk rderplfpqi lasiellars
 721 lpkihrsase pslnragfqt edfslyacas pktpiqaggy gefaafk

20

炭酸脱水酵素9前駆体 NP_001207.2

1 maplcpspwl pllipapapg ltvqllsl1 llvpvhpqr1 prmqedsplg ggssgeddpl
 61 geedlpseed spreadppge edlpgeedlp geedlpevkp kseeegslkl edlptveapg
 121 dpqepqnnah rdkegddqsh wryggdppwp rvspacagr1 qspvdirpql aafcpalrpl
 181 ellgflqpl pelrlrngh svqtlppl emalpggrey ralqlhlhwg aagrpqseht
 241 veghrfpaei hvvhlstafa rvdealgrpg glavlaafle egpeensaye qlslrleeia
 301 eegsetqvpg ldisallpsd fsryfyegs ltpcpagqv iwtvfnqtm lsakqlhtls
 361 dtlwgpgdsr lqlnfratqp lngrvieasf pagvdsspra aepvqlnsl aagdiallvf
 421 gllfavtsva flvqmrrqhr rgtkggvsyr paevaetga

30

G／有糸分裂特異的サイクリンB1、アイソフォーム1 NP_114172.1

1 malrvtrnsk inaenkakin magakrvpta paatskpqlr prtalgdign kvseqlqakm
 61 pmkkeakpsa tgkvidkklp kplekvpmlv pvpvsepvp pepepepepv keeklspepi
 121 lvdtaaspsm etsgcapae dlcqafsdvi lavndvdaed gadpnlcsey vkdiyaylrq
 181 leeeqavrp1 yllgrevtgn mrailidwlv qvqmkfrllq etmymtvsii drfmqnnvcp
 241 kkmqlqlvgv amfiaskyee myppeigdfa fvtndtytkh qirgmemkil ralnfglgrp
 301 lplhlfrsas kigevdveq tlakylmelt mldydmvhfp psqiaagafc lalkildnge
 361 wptplghyls yteesllpvm qhlaknvvmv nqgltkhmtv knkyatskha kistlpqlns
 421 alvqdlakav akv

40

G／有糸分裂特異的サイクリンB1、アイソフォーム2 NP_001341773.1

1 malrvtrnsk inaenkakin magakrvpta paatskpqlr prtalgdign kvseqlqakm
 61 pmkkeakpsa tgkvidkklp kplekvpmlv pvpvsepvp pepepepepv keeklspepi
 121 lvdtaaspsm etsgcapae dlcqafsdvi lavndvdaed gadpnlcsey vkdiyaylrq
 181 leeeqavrp1 yllgrevtgn mrailidwlv qvqmkfrllq etmymtvsii drfmqnnvcp

【化 4 4】

241 kkmlqlvgvt amfiaskyee myppeigdfa fvtndntytkh qirgmemkil ralnfglgrp
 301 lplhflrras kigevdveqh tlakylmelt mldydmvhfp psqiaagafc lalkildnge
 361 wtvknkyats khakistlpq lnsalvqdl a kavakv

Gノ有糸分裂特異的サイクリン-B1、アイソフォーム3 NP_001341774.1

1 malrvtrnsk inaenkakin magakrvpta paatskpglr prtaldign kvseqlqakm
 61 pmkkeakpsa tgkvidkklp kplekvpmlv pvpvsepvp pepepepepv keeklspepi
 121 lvdtaspspm etsgcapaee dlcqafsdvi lavndvdaed gadpnlcsey vkdiayaylrq
 181 lenncvpkkm lqlvgvtamf iaskyeemyp peigdfafvt dntytkhqir qmemkilral
 241 nfglgrplpl hflrraskig evdveqhtla kylmeltmld ydmvhfppsqa iaagafclal
 301 kildngewtp tlqhylsyte esllpvmqhl aknvmvnqg ltkhmtvknk yatskhakis
 361 tlpqlnsalv qdlakavakv

10

CD276、アイソフォームa前駆体 NP_001019907.1

1 mlrrrgspgm gvhvgaalga lwfcltgale vqvpdpvva lvgtatldcc sfspepgfsl
 61 aqlnliwqlt dtkqlvhsfa egqdqgsaya nrtalfpdl1 aqgnaslrlq rrvvadegsf
 121 tcfvsirdfg saavslqvaa pyskpsmtle pnkdlrpgdt vtitcssyqg ypeaevfwqd
 181 ggqvpltgnt ttsqmanegg lfdvhsilrv vlgangtysc lvrnpvlqgd ahssvtitpq
 241 rsptgavevq vpedpvvalv gtdatlrscf spepgfslaq lnliwqltdt kqlvhsfteg
 301 rdqgsayanr talfpdl1aq gnaslrlqrv rvadegsftc fvsirdfgsa avslqvaapy
 361 skpsmtlepn kdlrpgdtvt itcssyrgyp eaevfwqdgq gvpltgntvt sqmaneggf
 421 dvhsvlrvvl gangtysclv rnpvlqgdah gsvtitgqpm tfppealwvt vglsvclial
 481 lvalafvcwr kikqsceeen agaedqdeg egsktalqpl khdskskeddg qeia

20

CD276、アイソフォームb前駆体 NP_001316557.1, NP_079516.1

1 mlrrrgspgm gvhvgaalga lwfcltgale vqvpdpvva lvgtatldcc sfspepgfsl
 61 aqlnliwqlt dtkqlvhsfa egqdqgsaya nrtalfpdl1 aqgnaslrlq rrvvadegsf
 121 tcfvsirdfg saavslqvaa pyskpsmtle pnkdlrpgdt vtitcssyrg ypeaevfwqd
 181 ggqvpltgnt ttsqmanegg lfdvhsilrv vlgangtysc lvrnpvlqgd ahssvtitpq
 241 pmtfppealw vtvglsvcli allvalafvc wrkikqscee enagaedqdg egegstaklq
 301 plkhdsksked dgqeia

CD276、アイソフォームc NP_001316558.1

1 mtlepnkdlr pgdtvtitcs syqgypeaev fwqdgggvpl tgnvttsqma neqglfdvhs
 61 ilrvvlgang tysclvrnpv lqqdahssvt itpqrsptga vevqvpdpv valvgtdatl
 121 rcsfspepgf slaqlnliwq ltdtkqlvhs ftegrdqgsa yanrtalfpd llaqgnaslrl
 181 lqrvrvadeg sftcfvsird fgaaavslqv aapyskpsmt lepnkdlrpg dtvtitcssy
 241 rgypeaevfw qdgqgvpltg nvttsqmane qglfdvhsvl rrvlgangty sclvrnpvlq
 301 qdahgsvtit gqpmtfppea lwvtvgsclv liallvalaf vcwrkikqsc eenagaedq
 361 dgegegskta lqplkhdsks eddgqeia

30

癌胎児性抗原関連細胞接着分子3、アイソフォーム1前駆体

NP_001806.2

1 mgppsasphr ecipwqglll tasllnfwnp pttaklties mplsvaegke vlllvhnlpq
 61 hlfgyswykg ervdgnsliiv gyvigttqat pgaaysgret iytnasllliq nvtqndigfy
 121 tlqviksdlv neeatgqfhv yqenapglpv gavagivtg lvglvalvaal vcflllaktg
 181 rtsiqrdlke qqpqalapgr gpshssafsm splstaqapl pnprrtaasiy eellkhdtnt
 241 ycrmdhkaev as

癌胎児性抗原関連細胞接着分子3、アイソフォーム2前駆体

NP_001264092.1

1 mgppsasphr ecipwqglll tasllnfwnp pttaklties mplsvaegke vlllvhnlpq
 61 hlfgyswykg ervdgnsliiv gyvigttqat pgaaysgret iytnasllliq nvtqndigfy
 121 tlqviksdlv neeatgqfhv yqenapglpv gavagivtg lvglvalvaal vcflllaktg
 181 rpwslpqlcl ldvpslhcpq pptqpqdsf hl

40

【化 4 5】

癌胎児性抗原関連細胞接着分子5、アイソフォーム1プレタンパク質

NP_001278413.1, NP_004354.3

```

1 mespsapphr wcipwqrlll taslltfwnp pttaklties tpfnvaegke vlllvhnlpq
61 hlfgyswykg ervdgnrqii gyvigttqqat pgpaysgrei iypnasllliq niiqndtgfy
121 tlhviksdly neeatgqfrv ypelpkpsis snnskpvedk davaftcepe tqdatylwwv
181 nnqslpvspr qlslngnrtl tlfntvtrndt asykctqnp vsarrsdsvi lnlvlygpdap
241 tispntsyrr sgenlnlsch aasnppaqys wfvngtfqqs tqelfipnit vnnsqsytcq
301 ahnsdtglmr ttvtittvya eppkpfitsn nsnpvededa valtcepei nttylwwvnn
361 qslpvsprlq lsndnrtltl lsvtrndvgs yecgignels vdhsdpviln vlygpdpti
421 spsytyyrrp vnlslschaa snppaqyswl idgniqqhtq elfisnitek nsglytcqan
481 nsasghsrtt vktitvsael pkpsissnns kpvedkdava ftcepeaqnt tylwwvngqs
541 lpvsprlqls ngnrtiltlfv vtrndarayv cgiqnsvsan rsdpvtldvl ygpdtpiisp
601 pdssylsgan lnlschsasn pspqyswrin gipqqtqvl fiakitpnnn gtyacfvsnl
661 atgrnnsivk sitvsasgts pglsgatvg imigvlvgva li

```

10

癌胎児性抗原関連細胞接着分子5、アイソフォーム2プレタンパク質

NP_001295327.1

```

1 mespsapphr wcipwqrlll taslltfwnp pttaklties tpfnvaegke vlllvhnlpq
61 hlfgyswykg ervdgnrqii gyvigttqqat pgpaysgrei iypnasllliq niiqndtgfy
121 tlhviksdly neeatgqfrv ypelpkpsis snnskpvedk davaftcepe tqdatylwwv
181 nnqslpvspr qlslngnrtl tlfntvtrndt asykctqnp vsarrsdsvi lnlvlygpdap
241 tispntsyrr sgenlnlsch aasnppaqys wfvngtfqqs tqelfipnit vnnsqsytcq
301 ahnsdtglmr ttvtittvye pppkpfitsn snpvededav altcepei nttylwwvnnq
361 slpvsprlql sndnrtltll svtrndvgpy ecgignelsv dhsdpvilnv lygpdptis
421 psytyyrrpg vnlslschaas nppaqyswli dgniqqhtqe lfisnitekn sglytcqann
481 sasghsrttv ktitvsaelp kpsissnnsk pvedkdavaf tcepeaqnt ylwwvngqsl
541 pvsprlqlsn gnrtltlfv trndarayvc giqnsvsanr sdpvtldvly gpdtpiisp
601 dssylsganl nlschsasnp spqyswring ipqqtqvlfi iakitpnnng tyacfvsnla
661 tgrnnsivks itvsasgtsp glsgatvgi migvlvgval i

```

20

バキュロウイルスIAPリポート含有2、アイソフォーム1 NP_001157.1, NP_001243092.1

```

1 mhktasqrfl pgpsyniks imedstilsd wtmsnkqkmk ydfscelyrm stystfpagv
61 pvverslara gfyytgvdnk vkcfccglml dnwklgdspi qkhkqlypsc sfignlvsa
121 lgstskntsp mrnsfahsls ptlehsslf gsysslsnp lnsravedis ssrtnpysya
181 msteeearfl yhmwpltfll pselaragfy yigpgdrvac facgklsnw epkddamseh
241 rrrhfpncpfl ensletlrfs isnlsmqtha armrtfmywp ssvpvqpeql asagfyyvgr
301 nddvkcfcc dgglrcwesgd dpwvehakwf prceflirmk ggefvdieiq ryphlleql
361 stsdttegen adppiihfgp gessedavm mntpvvksal emgfndrlvk qtvqskilt
421 genyktvndi vsallnaede kreeekqg eemasddls irknrmalf qtlcvlpild
481 nllkanvink gehdiikqkt qiplqareli dtilvkgnaa anifknclke idstlyknlf
541 vdknmkyipt edvsglslee qlrrlqeert ckvcmdkevs vvfipcghlv vcqecapslr
601 kcpicrgiik gtvrtfls

```

30

バキュロウイルスIAPリポート含有2、アイソフォーム2 NP_001243095.1

```

1 mstystfpag vpvverslar agfyytgvdn kvkcfccglm ldnwklgdsp iqkhkqlyps
61 csfignlvsa slgstsknts pmrnsfahsl sptlehsslf sgsysslsnp plnsravedi
121 sssrtnpysy amsteeearfl tyhmwpltfll spselaragf yyigpgdrva cfacgklsn
181 wepkddamse hrrhfpncpf lensletlrf sisnlsmqth aarmrtfmyw pssvpvqpeq
241 lasagfyyvg rnddvkcfcc dgglrcwesg ddpwvehakw fprceflirm kgefvdieiq
301 gryphlleql lstsdttegee nadppiihfg pgessevad mmntpvvksa lemgnrdlv
361 kqtvqskilt tgenyktvnd ivsallnaed ekreeekqg aeemasddls lirknrmalf
421 qqltcvlpil dnllkanvin kgehdiikqk tqiplqarel idtilvkgnaa anifknclke
481 eidstlyknlf fvdknmkyip tedvsglsle eqlrrlqeer tckvcmdkev svvfipcghl
541 vvcqecapsl rkcpicrgii kgtvrtfls

```

40

軟骨肉腫関連遺伝子2/3タンパク質、アイソフォームX1 XP_006724920.1

```

1 mwmqliqlve gvkrdqgfl ekefyhktni kmrceflacw paftvlgeaw rdqvdwsrll

```


【化 4 6】

61 rdtglvkmsr kprassplsn nhpptpkrrg sgrhplnpgp ealskfprqp grekgpikev
121 pgtkgsp

軟骨肉腫関連遺伝子2/3タンパク質、アイソフォームX2 XP_016885512.1

1 mwmqliqlve gvkrdqgfl ekefyhktni kmrceflacw paftvlgeaw rdqvdwsrll
61 rdtglvkmsr kprassplsn nhpptpkrfp rpggrekgpi kevpgtkgsp

コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4前駆体 NP_001888.2

1 mqsgprpplp apglalaltl tmlarlasaa sffgenhlev pvataltdid lqlqfstsqp
61 ealllllaagp adhlllqllys grlqvrllvg qeelrlqtpa etllsdsiph tvvltvvegsw
121 atlsvdgfln assavpgapl evpyglfvvg tgtlglpylr gtsrplrgcl haatlngsrsl
181 lrpltpdvhe gcaeeftsas dvalgfsgph slaafpawgt qdegleftl ttqsrqapla
241 fqaggrrgdf iyvdifeghl ravvekqgt vllhnsvpva dgqphevsvh inahrleisv
301 dqypthtsnr gvlsyleprg slllggldae asrhlqehrl gltpeatnas llgcomedlsv
361 ngqrrglrea lltrnmaagc rleeeeyedd ayghyeafst lapeawpame lpepcvpepg
421 lppvfanftq lltisplvva eggawlewv hvqptldlme aelrksqvlv svtrgarhge
481 leldipgaqa rkmftlldvv nrkarfihdg sedtsdqlvl evsvtarvpm psclrrgqty
541 llpiqvnvvn dpphiifphg slmvilehtq kplgpevfqa ydpdsacegl tfqvlgtssg
601 lpverrdqpg epatefscre leagslvyvh rggpaqdltf rvsdglqasp patlkvvair
661 paiqhrstg lrlaggsamp ilpanlsvet navgqdvsvl frvtgalqfg elqkqgaggv
721 egaewwatqa fhqrdveqgr vrylstpgh leydtvenla levqvqgeil snlsfpvtiq
781 ratvwmlrle plhtqntqge tlthahleat leeagpspt fhievvgapr kgnlqlqgtr
841 lsdggqftqd diqagrvtvg ataraseave dtfrfrvtap pyfsplytff ihiggdpdap
901 vltvnllvvp eggvgvlsad hlfvkslnsa sylvevmerp rhgrlawrgt qdkttmvtsf
961 tnedllrgrl vyqhddsett eddipfvatr qgessgdmaw eevrgvfrva iqpvndhapv
1021 qtisrifhva rggrllltd dvafsdadsg fadaqlvltr kdllfgsiva vdeptrpiyr
1081 ftqedlrkrr vlfvhsqadr gwiqlqvsg qhqtallev qasepylrva ngsslvpqg
1141 gggtidtavt hldtnldirs gdevhyhvtg gprwqqlvra gqpatafsqg dlldgavlys
1201 hngslsprdt mafsveagpv htatqlqvti alegplapl lvrhkkiiyv qgeaaeirrd
1261 qleaageavp padivfsvks ppsagylvmv srgaladepp sldpvqsfsg eavdtgrvly
1321 lharpeawsd afslldvasg gaplegvlve levlpaaip eaqnfsvpeg gsiltlappll
1381 rvsgpyfptl lglsqvllep pqhgalqked gpqartlsaf swrmveeqli ryvhdgsetl
1441 tdsfvlmana semdrqshpv aftvtvlpvv dpppiltnt glqmwegata pipaealrst
1501 dgdsgsedlv ytieqpsngr vvlrgapgte vrsftqaql dggvlvlfshrg tldggfrfrrl
1561 sdgehtspgh ffrvtaqkqv llslkgsqtl tvcpqsvqpl ssqtlrasss agtdpqllly
1621 rvvrqpgqlr lfhaqqdstg ealvnftqae vyagnilyeh emppepfwea hdtlelqlss
1681 ppardvaatl avavsfeaac pqrpslhwkn kglwvpegqr aritvaalda snllasvpsp
1741 qrsehdvlfq vtqfprsgql lvseephag qphflqsqa agqlvyahgg ggtqqdgfhf
1801 rahlgqpaga svagpqtsea faitvrdiv rppqpqasvp lrltrgsrang israqslvvd
1861 pdsapgeley evqraphngf lslvggglp vtrftqadvd sgrlafvang svagifqls
1921 msdgaspplp mslavdilps aievqlrapl evpqalgrss lsqqqlrvvs dreepeaayr
1981 liqqpqyghl lvggrrptsaf sqfqidqgev vfaftnfsss hdhfrvlala rgvnasavvn
2041 vtvrallhvw aggpwpqgat lrlldptvld gelanrtgsv prfrllegpr hgrvvrvpra
2101 rtepggsqvl eqftqqdled grlglevgrp egrappagd sltlelwaqg vppavasldf
2161 atepynaarp ysvallsvpe aarteagkpe sstptgepgp masspepava kggflsflea
2221 nmfsviipmc lvllllalil pllfylrkrr ktgkhdvql takprnglag dtetfrkvep
2281 gqaipltavp gggpppggqp dpellqfct pnpalkngqy wv

がん/精巢抗原2アイソフォーム LAGE-1a NP_758965.2

1 mqaegrqgq stgdadgpgg pgipdgpggn aggpgeagat ggrgprgaga arasgprgga
61 prgphggaas aqdgrcpcga rrpdsrille hitmpfsspm eaelvrrils rdaaplprpg
121 avlkdfvtvg nllfirltaa dhrqlqlsis sclqqlsllm witqcfllpvf laqapsqgrr

がん/精巢抗原2アイソフォーム LAGE-1b NP_066274.2

1 mqaegrqgq stgdadgpgg pgipdgpggn aggpgeagat ggrgprgaga arasgprgga
61 prgphggaas aqdgrcpcga rrpdsrille hitmpfsspm eaelvrrils rdaaplprpg
121 avlkdfvtvg nllfmsvrdq dregagrmrv vgwglgsasp egqkardlrr pkhkvsegrp

【化 4 7】

181 gtpgpppppeg aqgdgcrgrva fnvmfsaphi

転写リプレッサーCTCFL、アイソフォーム1 NP_001255969.1, NP_001255970.1,

NP_542185.2

1 maateisvls eqftkikele lmpekgllkee ekgdvcrekd hrspseleae rtsgafqds
61 leeevelvla pseesekeyil tlqtvhftse avelqdmsll siqqqegvqv vvqqpppgll
121 wleegprqsl qqcvaisiqq elyspqemev lqfhaleenv mvasedskla vslaettgli
181 kleeegeknq llaertkeql ffvetmsgde rsdeivltvs nsnveeqedq ptaggadaek
241 akstknqrkt kgakgtfhcd vcmftssrms sfnrhmktht sekphlchlc lktfrtvtll
301 rnhvnthtgt rpykcndcnm afvtsgelvr hrkykthek pfkcsmkkyas sveasklkrh
361 vrshtgerpf qccqcsyasr dtyklkrhmr thsgekyec hichtrftqs gtmkihilk
421 hgenvpkyqc phcatiiark sdlrvhmrnl haysaaelkc ryksavfher yaliqhkhk
481 knekrfkckh csyackqerh mtahirthtg ekpftclscn kcfqrqqln ahfrkyhdan
541 fiptvykcsk cgkgfswin lhrhsekcs geaksaasgk grtrkrkqt ilkeatkqgk
601 eaakgwkeaa ngdaaaaea sttkgeqfpg emfpvacret tarvkeevde gvtcemllnt
661 mdk

10

転写リプレッサーCTCFL、アイソフォーム2 NP_001255971.1

1 maateisvls eqftkikele lmpekgllkee ekgdvcrekd hrspseleae rtsgafqds
61 leeevelvla pseesekeyil tlqtvhftse avelqdmsll siqqqegvqv vvqqpppgll
121 wleegprqsl qqcvaisiqq elyspqemev lqfhaleenv mvasedskla vslaettgli
181 kleeegeknq llaertkeql ffvetmsgde rsdeivltvs nsnveeqedq ptaggadaek
241 akstknqrkt kgakgtfhcd vcmftssrms sfnrhmktht sekphlchlc lktfrtvtll
301 rnhvnthtgt rpykcndcnm afvtsgelvr hrkykthek pfkcsmkkyas sveasklkrh
361 vrshtgerpf qccqcsyasr dtyklkrhmr thsgekyec hichtrftqs gtmkihilk
421 hgenvpkyqc phcatiiark sdlrvhmrnl haysaaelkc ryksavfher yaliqhkhk
481 knekrfkckh csyackqerh mtahirthtg ekpftclscn kcfqrqqln ahfrkyhdan
541 fiptvykcsk cgkgfswin lhrhsekcs geaksaasgk grtrkrkqt ilkeatkqgk
601 eaakgwkeaa ngdaaaeas ttkgeqfpg mfpvacrett arvkeevdeg vtcemllntm
661 dk

20

転写リプレッサーCTCFL、アイソフォーム3 NP_001255972.1

1 maateisvls eqftkikele lmpekgllkee ekgdvcrekd hrspseleae rtsgafqds
61 leeevelvla pseesekeyil tlqtvhftse avelqdmsll siqqqegvqv vvqqpppgll
121 wleegprqsl qqcvaisiqq elyspqemev lqfhaleenv mvasedskla vslaettgli
181 kleeegeknq llaertkeql ffvetmsgde rsdeivltvs nsnveeqedq ptaggadaek
241 akstknqrkt kgakgtfhcd vcmftssrms sfnrhmktht sekphlchlc lktfrtvtll
301 rnhvnthtgt rpykcndcnm afvtsgelvr hrkykthek pfkcsmkkyas sveasklkrh
361 vrshtgerpf qccqcsyasr dtyklkrhmr thsgekyec hichtrftqs gtmkihilk
421 hgenvpkyqc phcatiiark sdlrvhmrnl haysaaelkc ryksavfher yaliqhkhk
481 knekrfkckh csyackqerh mtahirthtg ekpftclscn kcfqrqqln ahfrkyhdan
541 fiptvykcsk cgkgfswin lhrhsekcs geaksaasgk grtrkrkqt ilkeatkqgk
601 eaakgwkeaa ngdaaaaea sttkgeqfpg emfpvacret tarvkeevde gvtcemllnt
661 mdnsagctgr mmlvsawllg rpqetynqgr rrrgsrrvtw

30

転写リプレッサーCTCFL、アイソフォーム4 NP_001255973.1

1 maateisvls eqftkikele lmpekgllkee ekgdvcrekd hrspseleae rtsgafqds
61 leeevelvla pseesekeyil tlqtvhftse avelqdmsll siqqqegvqv vvqqpppgll
121 wleegprqsl qqcvaisiqq elyspqemev lqfhaleenv mvasedskla vslaettgli
181 kleeegeknq llaertkeql ffvetmsgde rsdeivltvs nsnveeqedq ptaggadaek
241 akstknqrkt kgakgtfhcd vcmftssrms sfnrhmktht sekphlchlc lktfrtvtll
301 rnhvnthtgt rpykcndcnm afvtsgelvr hrkykthek pfkcsmkkyas sveasklkrh
361 vrshtgerpf qccqcsyasr dtyklkrhmr thsgekyec hichtrftqs gtmkihilk
421 hgenvpkyqc phcatiiark sdlrvhmrnl haysaaelkc ryksavfher yaliqhkhk
481 knekrfkckh csyackqerh mtahirthtg ekpftclscn kcfqrqqln ahfrkyhdan
541 fiptvykcsk cgkgfswin lhrhsekcs geaksaasgk grtrkrkqt ilkeatkqgk
601 eaakgwkeaa ngdgvisahr nlcllgssds hasvsgagit darhhawliv llflvemgfy

40

【化 4 8】

661 hvshs

転写リプレッサーCTCFL、アイソフォーム5 NP_001255974.1

1 maateisvls eqftkikele lmpekglike ekgdvcrekd hrspseleae rtsgafqds
 61 leeevelvla pseesekeyil tlqtvhftse avelqdmssl siqqqegvqv vvqqpgpgll
 121 wleegprqsl qqcvaisiqq elyspgemev lqfhaleenv mvasedskla vslaettgli
 181 kleeeqeknq llaertkeql ffvetmsgde rsdeivltvs nsnveeqedq ptaggadaek
 241 akstknqrkt kgakgtfhcd vcmftssrms sfnrhmktht sekphlchlc lktfrtvtll
 301 rnhvnthtgt rpykcndcnm afvtsgelvr hrrykhthek pfkcsmkya sveasklkrh
 361 vrshtgerpf qccqcsyasr dtyklkrhmr thsgekyec hichtrftqs gtmkihilqk
 421 hgenvpkyqc phcatiiark sdlrvhmrnl haysaaelkc ryksavfher yalighqkth
 481 knekrfkckh csyackqerh mtahirthtg ekpftclscn kcfqrqqln ahfrkyhdan
 541 fiptvykcsk cgkgfswil wvgsevae lqsgcppglh hpkaglgped
 601 plpgqlrhtt agtglssllq gplcraa

10

転写リプレッサーCTCFL、アイソフォーム6 NP_001255975.1

1 maateisvls eqftkikele lmpekglike ekgdvcrekd hrspseleae rtsgafqds
 61 leeevelvla pseesekeyil tlqtvhftse avelqdmssl siqqqegvqv vvqqpgpgll
 121 wleegprqsl qqcvaisiqq elyspgemev lqfhaleenv mvasedskla vslaettgli
 181 kleeeqeknq llaertkeql ffvetmsgde rsdeivltvs nsnveeqedq ptaggadaek
 241 akstknqrkt kgakgtfhcd vcmftssrms sfnrhmktht sekphlchlc lktfrtvtll
 301 rnhvnthtgt rpykcndcnm afvtsgelvr hrrykhthek pfkcsmkya sveasklkrh
 361 vrshtgerpf qccqcsyasr dtyklkrhmr thsgvhrnl haysaaelkc ryksavfher
 421 yalighqkth knekrfkckh csyackqerh mtahirthtg ekpftclscn kcfqrqqln
 481 ahfrkyhdan fiptvykcsk cgkgfswin lhrhsekcs geaksaasgk grtrkrkqt
 541 ilkeatkqgk eaakgwkeaa ngdeaaaaea sttkgeqfpg emfpvacret tarvkeevde
 601 gvtcemllnt mdk

20

転写リプレッサーCTCFL、アイソフォーム7 NP_001255976.1

1 maateisvls eqftkikele lmpekglike ekgdvcrekd hrspseleae rtsgafqds
 61 leeevelvla pseesekeyil tlqtvhftse avelqdmssl siqqqegvqv vvqqpgpgll
 121 wleegprqsl qqcvaisiqq elyspgemev lqfhaleenv mvasedskla vslaettgli
 181 kleeeqeknq llaertkeql ffvetmsgde rsdeivltvs nsnveeqedq ptaggadaek
 241 akstknqrkt kgakgtfhcd vcmftssrms sfnrhmktht sekphlchlc lktfrtvtll
 301 rnhvnthtgt rpykcndcnm afvtsgelvr hrrykhthek pfkcsmkya sveasklkrh
 361 vrshtgerpf qccqcsyasr dtyklkrhmr thsgekyec hichtrftqs gtmkihilqk
 421 hgenvpkyqc phcatiiark sdlrvhmrnl haysaaelkc ryksavfher yalighqkth
 481 knekrfkckh csyackqerh mtahirthtg ekpftclscn kcfqrqqln ahfrkyhdan
 541 fiptvykcsk cgkgfswit skwsglqpqt fit

30

転写リプレッサーCTCFL、アイソフォーム8 NP_001255977.1

1 maateisvls eqftkikele lmpekglike ekgdvcrekd hrspseleae rtsgafqds
 61 leeevelvla pseesekeyil tlqtvhftse avelqdmssl siqqqegvqv vvqqpgpgll
 121 wleegprqsl qqcvaisiqq elyspgemev lqfhaleenv mvasedskla vslaettgli
 181 kleeeqeknq llaertkeql ffvetmsgde rsdeivltvs nsnveeqedq ptaggadaek
 241 akstknqrkt kgakgtfhcd vcmftssrms sfnrhmktht sekphlchlc lktfrtvtll
 301 rnhvnthtgt rpykcndcnm afvtsgelvr hrrykhthek pfkcsmkya sveerhmtah
 361 irthtgekpft tclscnkcfr qkqllnahfr kyhdanfipt vykcskcgkg fswilwvgn
 421 sevae lggpg sgp llrlqsg cppglhpkpka glgpedplpg qlrhttagtg lssllqgplc
 481 raa

40

転写リプレッサーCTCFL、アイソフォーム9 NP_001255978.1

1 msgdersdei vltvsnnsve eqedqptagq adaekakstk nqrktkgakg tfhcdvcmft
 61 ssrmssfnrh mkthtsekph lchlclktfr tvtllrnhvn thtgrpykc ndcnmafvt
 121 gelvrhrryk hthekpfkcs mkyasveas klkrhvrsht gerpfqccqc syasrdtykl
 181 krhmrtshsge kpyechicht rftqsgtmki hilqkhgenv pkyqcphcat iiarksdlrv
 241 hmrnlhaysa aelkcrycsa vfheryalig hqkthknekr fkckhcsyac qgerhmtahi

【化 4 9】

301 rthtgekpft clscnkcfrrg kqllnahfrk yhdanfiptv ykcskcgkgf srwinlhrhs
 361 ekcgsgeaks aasgkgrrrr krkqtilkea tkggkeaakg wkeaangdgw isahrnlcll
 421 gssdshasvs gagitdarhh awlivilflv emgyfhyvshs

転写リプレッサーCTCFL、アイソフォーム10 NP_001255979.1

1 msgdersdei vltvsnsnve egedqptagq adaekakstk nqrktkgakg tfhcdvcmft
 61 ssrmssfnrh mkthtsekph lchlcclktfr tvtllrnhrvn thtgrtrykc ndcnmafvt
 121 gelvrhrryk hthekpfkcs mckyasveas klkrhvrshg gerpfqccgc syasrdtykl
 181 krhmrrhsge kpyechicht rftqsgtmki hilqkhgenv pkyqcpkcat iiarksdlrv
 241 hmrrnlhaysa aelkcrycsa vfheryalig hqkthknekr fkckhcsyac kqerhmtahi
 301 rthtgekpft clscnkcfrrg kqllnahfrk yhdanfiptv ykcskcgkgf srwilwvgn
 361 evaelggpgs gpillrlqsgc ppplhpkag lgpdpplpgg lrhttagtgl ssllqgplcr
 421 aa

10

転写リプレッサーCTCFL、アイソフォーム11 NP_001255980.1, NP_001255981.1

1 maateisvls eqftkikele lmpekgklee ekdgvcreekd hrspseleae rtsgafqds
 61 leeevelvla pseesekyil tlqtvhftse avelqdmll siqqqegvqv vvqqpgpgll
 121 wleegprqsl qqcvaisiqq elyspqemev lqfhaleenv mvasedskla vslaettgli
 181 kleeqeknq llaertkeql ffvetmsgde rsdeivltvs nsnveeqedq ptaggadaek
 241 akstkqrkt kgakgtfhcd vcmftssrms sfnrhmkttht sekphlchlc lktfrvtll
 301 rnhvnthtgt rpykndcnm afvtsgelvr hrrykthek pfkcsmkya svevkpfldl
 361 klhgilveaa vqvtpsvtns ricykqafyy sykiyagnnm hsl

20

転写リプレッサーCTCFL、アイソフォーム12 NP_001255983.1

1 mftssrmssf nrhmktthtse kphlchlcclt tfrvtllrn hvnthtgtrp ykndcnmaf
 61 vtsgelvrhr rykthekpf kcsmkysav easklkrhvr shtgerpfqc cqcsyasrdt
 121 yklkrhmrrh sgekyechi chtrftqsgt mkihilqkhg envpkyqcp catiarksd
 181 lrvhmrrnlha ysaaelkcry csavfherya lihqkthkn ekrfkckhcs yackqerhmt
 241 ahirthtgek pftclscnk frqkqllnah frkyhdanfi ptvykcskg kgfswrwinl
 301 rhsekcsge aksaasggr rtrkrkqtil keatkqkea akgwkeaang dgvisahrnl
 361 cllgssdsha svsgagitda rhhawlivll flvemgyfhyv shs

転写リプレッサーCTCFL、アイソフォーム13 NP_001255984.1

1 mftssrmssf nrhmktthtse kphlchlcclt tfrvtllrn hvnthtgtrp ykndcnmaf
 61 vtsgelvrhr rykthekpf kcsmkysav easklkrhvr shtgerpfqc cqcsyasrdt
 121 yklkrhmrrh sgekyechi chtrftqsgt mkihilqkhg envpkyqcp catiarksd
 181 lrvhmrrnlha ysaaelkcry csavfherya lihqkthkn ekrfkckhcs yackqerhmt
 241 ahirthtgek pftclscnk frqkqllnah frkyhdanfi ptvykcskg kgfswrvly

30

シトクロムP450 1B1 NP_000095.2

1 mgtslspndp wplnplsiqq ttlllllsvl atvhvgqrl rqrqrqlrsa ppgpfawpli
 61 gnaaavgqaa hlsfarlarr ygdvfgirlg scpivvlng raihqalvqq gsafadrpaf
 121 asfrvsvggr smafghyseh wkvqrraahs mmrnfftrqp rsrqvleglv lsearelval
 181 lvrgsadgaf ldprpltvva vanvmsavcf gcryshddpe frellshnee fgtrvgagsl
 241 vdmpwlgqyf pnpvrtvfre feqlnrnfsn fildkflrhc eslrgaapr dmdafilsa
 301 ekkaagdshg ggarldlenn patitdifga sqdtlstaql wllllftryp dvqtrvqael
 361 dqvvgrdrp cmgdqpnlp vlaflyeamr fssfvptip hattantsvl gyhipkdtvv
 421 fvnqwsvnhd plkwpenf dparfldkd linkdltsv mifsvgkrrc igeelskmql
 481 flfisilahq cdfranpnep akmnfsygl ikpksfkvnv tlresmelld savqnlake
 541 tcq

40

上皮増殖因子受容体、アイソフォームa前駆体 NP_005219.2

1 mrpsgtagaa llallaalcp asraleekkv cqgtsnkltq lgtfedhfls lqrmfnncev
 61 vlgneityv qrnysdflk tiqevagyvl ialntverip lenlqiirgn myyensyala
 121 vlsnydankt glkelpmrnl qeilhgavrf snnpalcne siqwrdivss dflsnmsmdf
 181 qnhlgscqkc dpocpnscw gageencqkl tkiiacqcs gcrgrkspsd cchnqcaagc
 241 tgpresdclv crkfrdeatc kdtcpplmly npttyqmdvn pegkysfgat cvkkcprnyv

【化 5 0】

301 vtdhgscvra cgadsyemee dgvrkckkce gpcrkvcngi gigefkdsls inatnikhfk
 361 nctsisgdlh ilpvafrgds fthtppldpq eldilkvtke itgflliqaw penrtdlhaf
 421 enleirgrt kqhggfslav vslnitslgl rslkeisdgd viisgnknlc yantinwkk1
 481 fgtsggqtki isnrgensck atggvchalc spegcwgpep rdcvscrnvs rgrecvdkcn
 541 llegeprefv enseciqchp eclpqamnit ctgrgpdnci qcahyidgph cvktcpagvm
 601 genntlvwky adaghvchlc hpnctygctg pglegcptng pkipsiatgm vga1111lv
 661 algiglfmrr rhivrkrtr rllqerelve pltpsgeapn qallrilket efkkikvlgs
 721 gafgtvykgl wipegekvki pvaikelrea tsplankeil deayvmasvd nphvcrllgi
 781 cltstvtqlit qlmpfgclld yvrehkdng sqyllnwcvq iakgmnyled rrlvhrdlaa
 841 rnvlvktpqh vkitdfglak llgaeekyeh aeggkvpikw malesilhri ythqsdvwsy
 901 gvtvwelmtf gskpydgipa seissilekg erlpqpict idvymimvkc wmidadsrpk
 961 freliiefsk mardpqrylv iggdermhlp sptdsnfyra lmdeedmdv vdadeylipq
 1021 qgffsspsts rtp11sslsa tsnnstvaci drnglqscpi kedsflgrys sdptgalted
 1081 siddtflvpv eyinqsvpkr pagsvqnpvy hnqplnpaps rdphyqdphs tavgnpeyln
 1141 tvqptcvnst fdspahwaqk gshqisldnp dyqqdffpke akpngifkgs taenaeylrv
 1201 apqssefiga

10

上皮増殖因子受容体、アイソフォームb前駆体 NP_958439.1

1 mrpsgtagaa llallaalcp asraleekkv cqgtsnkltq lgtfedhfls lqrmfnncev
 61 vlgnleityv qrnysdlsflk tiqevagyvl ialntverip lenlqiirgn myyensyala
 121 vlsnydankt glkelpmrnl qeilhgavrf snnpalcnve siqwrdivss dflsnmsmdf
 181 qnhlgscqkc dpscpngscw gageencqkl tkiicaqqcs grcrgkspds cchnqcaagc
 241 tgpresdclv crkfrdeatc kdtcpplmly npttyqmdvn pegkysfgat cvkkcprnyv
 301 vtdhgscvra cgadsyemee dgvrkckkce gpcrkvcngi gigefkdsls inatnikhfk
 361 nctsisgdlh ilpvafrgds fthtppldpq eldilkvtke itgflliqaw penrtdlhaf
 421 enleirgrt kqhggfslav vslnitslgl rslkeisdgd viisgnknlc yantinwkk1
 481 fgtsggqtki isnrgensck atggvchalc spegcwgpep rdcvscrnvs rgrecvdkcn
 541 llegeprefv enseciqchp eclpqamnit ctgrgpdnci qcahyidgph cvktcpagvm
 601 genntlvwky adaghvchlc hpnctygs

20

上皮増殖因子受容体、アイソフォームc前駆体 NP_958440.1

1 mrpsgtagaa llallaalcp asraleekkv cqgtsnkltq lgtfedhfls lqrmfnncev
 61 vlgnleityv qrnysdlsflk tiqevagyvl ialntverip lenlqiirgn myyensyala
 121 vlsnydankt glkelpmrnl qeilhgavrf snnpalcnve siqwrdivss dflsnmsmdf
 181 qnhlgscqkc dpscpngscw gageencqkl tkiicaqqcs grcrgkspds cchnqcaagc
 241 tgpresdclv crkfrdeatc kdtcpplmly npttyqmdvn pegkysfgat cvkkcprnyv
 301 vtdhgscvra cgadsyemee dgvrkckkce gpcrkvcngi gigefkdsls inatnikhfk
 361 nctsisgdlh ilpvafrgds fthtppldpq eldilkvtke itgls

30

上皮増殖因子受容体、アイソフォームd前駆体 NP_958441.1

1 mrpsgtagaa llallaalcp asraleekkv cqgtsnkltq lgtfedhfls lqrmfnncev
 61 vlgnleityv qrnysdlsflk tiqevagyvl ialntverip lenlqiirgn myyensyala
 121 vlsnydankt glkelpmrnl qeilhgavrf snnpalcnve siqwrdivss dflsnmsmdf
 181 qnhlgscqkc dpscpngscw gageencqkl tkiicaqqcs grcrgkspds cchnqcaagc
 241 tgpresdclv crkfrdeatc kdtcpplmly npttyqmdvn pegkysfgat cvkkcprnyv
 301 vtdhgscvra cgadsyemee dgvrkckkce gpcrkvcngi gigefkdsls inatnikhfk
 361 nctsisgdlh ilpvafrgds fthtppldpq eldilkvtke itgflliqaw penrtdlhaf
 421 enleirgrt kqhggfslav vslnitslgl rslkeisdgd viisgnknlc yantinwkk1
 481 fgtsggqtki isnrgensck atggvchalc spegcwgpep rdcvscrnvs rgrecvdkcn
 541 llegeprefv enseciqchp eclpqamnit ctgrgpdnci qcahyidgph cvktcpagvm
 601 genntlvwky adaghvchlc hpnctygp gn eslkamlfcl fklsscnqsn dgsvshqsgs
 661 paaqesc1gw ipsllpsefq lgwggcshlh awpsasviit assch

40

上皮増殖因子受容体、アイソフォームe前駆体 NP_001333826.1

1 mrpsgtagaa llallaalcp asraleekkv cqgtsnkltq lgtfedhfls lqrmfnncev
 61 vlgnleityv qrnysdlsflk tiqevagyvl ialntverip lenlqiirgn myyensyala
 121 vlsnydankt glkelpmrnl qgqkcdpscp ngscwgagee ncqkltkiic aqqcsgrcrg

【化 5 1】

181 kspsdccchnq caagctgpre sdclvcrkfr deatckdtcp plmlynptty qmdvnpegky
 241 sfgatcvkkc prnyvvdhg scvracgads yemeedgvrk ckkcegpckr vcngigigef
 301 kdslnsinatn ikhfkncstsi sgdlhilpva frgdsfthtp pldpqeldil ktvkeitgfl
 361 liqawpenrt dlhafenlei irgrtkqhggq fslavvslni tslglrslike isdgdviisg
 421 nknlcyaniti nwkkllfgtsq qktkiisnrg ensckatgqv chalcspegc wgpeprdcvs
 481 crnvsrgrec vdkcnllege prefvensec iqchpeclpq amnitctgrg pdnciqcahy
 541 idgphcvkctc pagvmgennt lvwkyadagh vchlchpnct ygctgpgleg cptngpkips
 601 iatgmvgaill lllvvalgig lfmrrrhivr krtllrrllqe relvepltps geapnqallr
 661 ilketefkki kvlgsgafgt vykglwipeg ekvkipvaik elreatspka nkeildeayv
 721 masvndphvc rllgicltst vqlitqlmpf gclldyvreh kdnigsqyll nwcqvakiagm
 781 nyledrrlvh rdlaarnvlv ktpqhvkitd fglakllgae ekeyhaeggk vpikwmales
 841 ilhriythqs dvwsygvvtvw elmtfgskpy dgipaseiss ilekgerlpq ppictidvym
 901 imvkewmida dsrpckfreliefskmardp qrylvigqde rmhlpstps nfyralmdee
 961 dmddvvdade ylipqggffs spstsrtpll ssatsnsns tvacidrngl qscpikedsf
 1021 lqryssdptg altdesiddt flpvpgewlv wkqscssts thsaaaslqc psqvlppasp
 1081 egetvadlqt q

10

上皮増殖因子受容体、アイソフォーム前駆体 NP_001333827.1

1 mrpsgtagaa llallaalcp asraleekkv cqgtsnkltq lgtfedhfls lqrmfnncev
 61 vlgneleityv qrnyslflk tiqevagyvl ialntverip lenlqiirgn myyensyala
 121 vlsnydankt glkelpmrnl qeilhgavrf snnpalcnve siqwrdivss dflsnmsmdf
 181 qnhlgscqkc dpscngscw gageencqkl tkilcaqcs grcrkspsd cchnqcaagc
 241 tgpresdclv crkfrdeatc kdtcpplmly npttyqmdvn pegkysfgat cvkkcprnyv
 301 vtdhgscvra cgadsyemee dgvrckckce gpcrkvcngi gigefkdsln inatnikhfk
 361 nctsisgdlh ilpvafrgds fthtppldpq eldilkvtke itgflligaw penrtdlhaf
 421 enleiirgrt kqhgqfslav vslnitslgl rslkeisdgd viisgnknlc yantinwkkk
 481 fgtsgqktki isnrgensck atgqvchalc spegcwgppep rdcvscrnvs rgrecvdkcn
 541 llegeprefv enseciqchp eclpqamnit ctgrgpdnci qcahyidgph cvktcpagvm
 601 genntlvwky adaghvchlc hpnctygtcg pglegcptng pkipsiatgm vgalllllv
 661 algiglfmrr rhivrkrtrll rllqerelve pltpsgeapn gallrilket ekkikvlg
 721 gafgtvykgi wipegekvi pvaikelrea tspkankeil deayvmasvd nphvcrligi
 781 cltstvqlit qlmpfgclld yvrehkdnig sqyllnwcvq iakgmnyled rrlvhrdlaa
 841 rnlvktqpqh vkitdfglak llgaekeyh aeggkvpikw malesilhri ythqsdvwsy
 901 gvtvwelmtf gskpydgipa seissilekg erlpqppict idvymimvk wmidadsrp
 961 freliiefsk mardpqrylv iqgdermhlp sptdsnfyra lmdeedmdv vdadeylipq
 1021 qgffsspsrts rtpllsslsa tsnnstvaci drnglqscpi kedsflqrys sdptgalted
 1081 siddtflvpv gewlvwkqsc sstssthsaa aslqcpsqvl ppaspegetv adlqtq

20

30

上皮増殖因子受容体、アイソフォームg前駆体 NP_001333828.1

1 mrpsgtagaa llallaalcp asraleekkv cqgtsnkltq lgtfedhfls lqrmfnncev
 61 vlgneleityv qrnyslflk tiqevagyvl ialntverip lenlqiirgn myyensyala
 121 vlsnydankt glkelpmrnl qgqkcdpscp ngscwgagee ncqkltkiic aqcsgrcrg
 181 kspsdccchnq caagctgpre sdclvcrkfr deatckdtcp plmlynptty qmdvnpegky
 241 sfgatcvkkc prnyvvdhg scvracgads yemeedgvrk ckkcegpckr vcngigigef
 301 kdslnsinatn ikhfkncstsi sgdlhilpva frgdsfthtp pldpqeldil ktvkeitgfl
 361 liqawpenrt dlhafenlei irgrtkqhggq fslavvslni tslglrslike isdgdviisg
 421 nknlcyaniti nwkkllfgtsq qktkiisnrg ensckatgqv chalcspegc wgpeprdcvs
 481 crnvsrgrec vdkcnllege prefvensec iqchpeclpq amnitctgrg pdnciqcahy
 541 idgphcvkctc pagvmgennt lvwkyadagh vchlchpnct ygctgpgleg cptngpkips
 601 iatgmvgaill lllvvalgig lfmrrrhivr krtllrrllqe relvepltps geapnqallr
 661 ilketefkki kvlgsgafgt vykglwipeg ekvkipvaik elreatspka nkeildeayv
 721 masvndphvc rllgicltst vqlitqlmpf gclldyvreh kdnigsqyll nwcqvakiagm
 781 nyledrrlvh rdlaarnvlv ktpqhvkitd fglakllgae ekeyhaeggk vpikwmales
 841 ilhriythqs dvwsygvvtvw elmtfgskpy dgipaseiss ilekgerlpq ppictidvym
 901 imvkewmida dsrpckfreliefskmardp qrylvigqde rmhlpstps nfyralmdee
 961 dmddvvdade ylipqggffs spstsrtpll ssatsnsns tvacidrngl qscpikedsf
 1021 lqryssdptg altdesiddt flpvpeying svpkrpagsv qnpvyhnqpl npapsrdphy

40

【化 5 2】

1081 qdphstavg n peylntvqpt cvnstfdspa hwaqkgshqi sldnpdyqqd ffpkeakpng
 1141 ifkgstaena eylr vapqss efiga

上皮増殖因子受容体、アイソフォームh NP_001333829.1

1 mfnncevvlq nleityvqrn ydlsflktiq evagyvlial ntveriplen lqiirgnmyy
 61 ensyalavls nydanktglk elpmrnlqei lhgavrfsnn palcnvesiq wrdivssdfl
 121 snmsmdfqnh lgscqkcdps cpngscwgag eencqkltki icaqqcsgrc rgkspedcch
 181 nqcaagctgp resdclvcrk frdeatckdt cpplmlynpt tyqmdvnpeg kysfgatcvk
 241 kcpnrnyvvd hgscvracga dsyemeedgv rkckkceggp rkvcngigig efkdslsina
 301 tnikhfknet sisgdlhilp vafrgdsfth tppldpqeld ilktvkeitg flligawpen
 361 rtdlhafenl eiirgrtkqh gqfslavvsl nitslglrls keisdgdvii sgnknlcyan
 421 tinwkkllfgt sgqktkiisn rgensckatg qvchalcspe gcwgpeprdc vscrnvsggr
 481 ecvdkcnlle geprefvens eciqchpecl pqamnitctg rgpdnciqca hyidgphcvk
 541 tcpagvmgen ntlvwkyada ghvchlchpn ctygctgpgl egcptngpki psiatgmvg
 601 llllllvvalg iglfmrrrhi vrkrtllrrll qerelveplt psgeapnqal lrilketefk
 661 kikvlsgsaf gtvykglwip egekkipva ikelreatsp kankeildea yvmavsdnph
 721 vcrllgiclt stvqlitqlm pfgclldyvr ehkdnigsqy llnwcvqia gmnyledrll
 781 vhrdlaarnv lvktpqhvk tdfglakllg aeekeyhaeg gkvpi kmal esilhriyth
 841 qsdvwsygt vwelmtfgsk pydgipasei ssilekgerl pppictidv ymimvkcwmi
 901 dadsrpkfre liiefskmar dpqrylvig dermhpspt dsnfyr almd eedmdvvd
 961 dey lipqqgf fsspsstrtp llsslsatsn nstvacidrn glqscpiked sflqryssdp
 1021 tgaltedsid dtflvppei nqsvpkp pag svqnpvyhnq plnpapsrdp hyqdphstav
 1081 gnpeylntvq ptcvnstf ds pahwaqkgsh qisldnpdyq qdffpkeakp ngifkgstae
 1141 naeylr vapq ssefiga

10

20

上皮増殖因子受容体、アイソフォームi前駆体 NP_001333870.1

1 mrpsgtagaa llallaalcp asraleekkg nyvvdthgsc vracgadsye meedgvrkck
 61 kceggpcrkvc ngigigefkd slsinatnik hfknctsisg dlhilpvafr gdsfthtppl
 121 dpqeldilkt vkeitgflli qawpenrtdl hafenleir grtkqhggfs lavvslnits
 181 lglrlskeis dgdviiisgnk nlcyantinw kklfgtsgqk tkliisnrgen sckatgqvch
 241 alcspegcwg peprdcvscr nvsrgrecvd kcnllegepr efvenseciq chpeclpqam
 301 nitctgrgpd nciqcahyid gphcvktcpa gvmgenntlv wkyadaghvc hlchpnctyg
 361 ctgpglegcp tngpkipsia tgmvgallll lvvalgiglf mrrrhivrkr tlrrllqere
 421 lvepltpsge apnqallril ketefkkikv lgsgafgtvy kglwipegk vkipvaikel
 481 reatspkank eildeayvma svdnphvcrl lgicltstvt litqlmpfgc lldyvrehkd
 541 nigsqyllnw cvqiakgmny ledrrlvhrd laarnvlvkt pqhvk itdfg lakllgaeek
 601 eyhaeggkvp ikwmalesil hriythgsdv wsygvtvwel mtfgskpydg ipaseissil
 661 ekgerlpqpp ictidvymim vkcwmidads rpkfrelie fsmardpqr ylviqgderm
 721 hlsptdsnf yralmdeedm ddvdadeyl ipqggffssp stsrtpllss lsatsnnstv
 781 acidrnglqs cpikedsflq ryssdptgal tedsiddtfl pvpeyinqsv pkrpagsvqn
 841 pyvhnqpln apsrdphyqd phstavg npe ylntvqptcv nstf dspahw aqkgshqisl
 901 dnpdyqqdff pkeakpngif kgstaenaey lrvapqssef iga

30

上皮細胞接着分子 NP_002345.2

1 mappqvlafg lllaaatatf aaageecvce nyklavncfv nnnrqcqtcs vgaqntvics
 61 klaakclvmk aemngsklgr rakpegalqn ndglydpdcd esglfkakqc ngtsmcwcvn
 121 tagvrtrtdkd teitcservr tywiiielkh karekpydsk slrtalqkei ttryqldpkf
 181 itsilyennv itidlvqnss qktqndvdia dvayyfekdv kgeslfhskk mdltnvgeql
 241 dldpggtli yvdekapefs mqglkagvia vivvvviavv agivvlvisr kkrmakyeke
 301 eikemgemhr elna

40

エフリンA型受容体2、アイソフォーム1前駆体 NP_004422.2

1 melqaaracf allwgcalaa aaaagkevv lldfaaagge lgwlthpygk gwdlmqnimn
 61 dmpiymsvc nvmsgdqdnw lrtnwvyrg aerifielkf tvrdcnspfg gasscketfn
 121 lyyaeslddy gtnfqkrlft kidtiapdei tvssdfearh vklnveersv gpltrkgfyl
 181 afqdigacva llsvrvyykk cpellqglah fpetiagsda pslatvagtc vdhavvppgg
 241 eepmrhcavd gewlvpigqc lcqagyekve dacqacspgf fkfeasespc lecpehtlps

【化 5 3】

301 pegatscece egffrapqdp asmpctrpps aphyltavgm gakvelrwtp pqdsggredi
 361 vysvtceqcw pesgecgpc asvrysepph gltrtsvtvs dlephmnytf tvearngvsg
 421 lvtrsrfrta svsinqtapp kvrlgrstt slsvswsipp pqqsrvwkye vtyrkkgdsn
 481 synvrrtegf svtlddlapd ttilvqvqal tdegqgagask vhefqtlspe gsgnlavigg
 541 vavgvlllv lagvgffihrrrknqrarqs pedvyfskse qlkplktyvd phtyedpnqa
 601 vlkftteihip scvtrqkvig agefgevykg mlktssgkke vpvaiktika gytekqrddf
 661 lgeagimgqf shhniirleg viskykpmmi iteymengal dkflrekdge fsvlqlvgml
 721 rgiaagmkyl anmnyvhrdl aarnilvnsn lvckvdsfgl srvleddpea tyttsggkip
 781 irwtapeais yrkftsasdv wsfgivmwev mtygerpywe lsnhevmkai ndgfrlptpm
 841 dcpsaiyqlm mqcwqgerar rpkfadvsi ldklirapds lktladfdpr vsirlpstsg
 901 segvpfirtvs ewlesikmqg ytehmmaagy taiekvqmt nddikrigvr lpghqkriay
 961 sllglkdqvn tvgipi

10

エリンA型受容体2、アイソフォーム2 NP_001316019.1

1 mqnimndmpi ymysvcnvm gdqdnwlrtn wvyrgaeri fielkftvrd cnsfpggass
 61 cketfnlyya eslddygtnf qkrlftkidt iapdeitvss dfearhvkln veersvgplt
 121 rkgyfalfqd igacvallsv rvykkcpel lqglahfpet iagsdapsla tvagtcvdha
 181 vpppggeep mhcavdgewl vpigqclcqa gyekvedacq acspgffkfe asespclecp
 241 ehtlpspega tsceceegff rapqdpasmp ctrppsaphy ltavgmgakv elrwtpqgds
 301 ggredivysv tceqcwpesg ecgpcasvr ysepphgltr tsvtvsdlep hmnyfttvea
 361 rngvsglvt rsfrrtasvsi nqteppkvrl egrsttslsv swsippqqqs rvwkyevtyr
 421 kkgdsnsynv rrtgfsvtl ddlapdttlyl vqvqaltqeg qgagskvhef qtlspgsgn
 481 laviggvavg vllllvlagv gffihrrrkn qrarqspedv yfskseqlkp lktyvdphty
 541 edpnqavlkf tteihpscvt rkvigagef gevykgmlkt ssgkkevpva iktlkagyte
 601 kqrdfvlgea gimqgfshhn iirlegvisk ykpmmiitey mengaldkfl rekdgefsvl
 661 qlvgmlrgia agmkylanmn yvhrdlaarn ilvnsnlvck vsdfglsvrl eddpeatytt
 721 sggkipirwt apeaisyrkf tsasdvwsfg ivmwevmtyg erpywelsnh evmkaindgv
 781 rlptpmcps aiyqlmmqgw qgerarrpkf advsildkl irapdsldkl adfdprvsir
 841 lpstsgsegv pfirtvsewle sikmqqyteh fmaagytaie kvvqmtnddi krigvrlpgh
 901 qkriaysllg lkdqvntvgi pi

20

受容体-チロシン-プロテインキナーゼerbB-2、アイソフォームa前駆体 NP_004439.2

1 melaalcrwg lllallppga astqvctgt d mklrlpaspe thldmlrhly ggcqvvggnl
 61 eltylptnas lsflqdiqev ggyvliahnq vrqvpqlrlr ivrgtqlfed nyalavldng
 121 dplnnttpvt gaspgglrel qlrslteilk ggvliqrnpq lcyqdtlwk difhknngla
 181 ltlditnrsr achpcspmk gsrcwgesse dcqsltrtvc aggcrcckgp lptdccheqc
 241 aagctgpkhs dclaclhfnh sgicelhcpa lvtyntdtfe smpnpegryt fgascvtacp
 301 ynylstdvgs ctlvcpnlhnq evtaedgtqr cekcskpcar vcyglgmehl revravtsan
 361 iqefagckki fgslafllpes fdgdpasnta plqpeqlqv etleeitgyl yisawpdsip
 421 dlsvfqnlqv irgrilhnga ysltlqglgi swlglrlsre lsgslalihh nthlcfvhtv
 481 pwdqlfrnph qallhtanrp edecvgegla chqlcarghc wpggptqcvn csqflrgqec
 541 veecrvlqgl preyvnrhc lpchpecqpq ngsvtcfgep adqcvacahy kdpffcvare
 601 psgvkpdlis mpiwkfpdee gacqpcpinc thscvdlldk gcpaeqrasp ltsiisavvg
 661 illvvvlvgv fgilikkrrq kirkytmrrl lqetelvepl tpsgampnqa qmrilketel
 721 rkvvklgsga fgtvykigiwi pdgenvkipv aikvlrents pkankeilde ayvmagvgsp
 781 yvsrllgicl tstvqlvtql mpygclddhv renrgrlgsq dlnnwcmqia kgmsyledvr
 841 lvhrdlaarn vlvkspnhvk itdfglarl dideteyhad ggkvpikwma lesilrrrft
 901 hqsdvwsygv tvwelmtfga kpydgipare ipdllekger lpqppictid vymimvkcwm
 961 idsecrprfr elvsefsrma rdpqrfrvviq nedlqpaspl dstfyrslle dddmgdlvda
 1021 eeylvppqgf fcpdpapag gmvhhrhrss strsgggdlt lglepseee prsplapseg
 1081 agsdvfdgd gmgaakglqs lpthdpsplq rysepdtpvpl psetdgyvap ltcsppqeyv
 1141 nqpdvrpqp spregplpaa rpagatlerp ktlsppgkngv vkdvfafgga venpeyltpq
 1201 ggaapqphpp pafspafdnl yywdqdppep gappstfkgp ptaenpeylg ldvvp

30

40

受容体-チロシン-プロテインキナーゼerbB-2、アイソフォームb NP_001005862.1

1 mklrlpaspe thldmlrhly ggcqvvggnl eltylptnas lsflqdiqev ggyvliahnq
 61 vrqvpqlrlr ivrgtqlfed nyalavldng dplnnttpvt gaspgglrel qlrslteilk

【化 5 4】

```

121 ggvligrnpq lcyqdtlwk difhknngla ltlidtnrsr achpcspmkc gsrcwgesse
181 dcqsltrtvc aggcrcckgp lptdccheqc aagctgpkhs dclaclhfnh sgicelhcpa
241 lvtyntdtfe smpnpegryt fgascvtacp ynylstdvgs ctlvcplhnq evtaedgtqr
301 cekcskpcar vcyglgmehl revravtsan iqefagckki fgslafldpes fdgdpasnta
361 plqpeqlqv etleeitgyl yisawpdsld dlsvfqnlqv irgrilhnga ysltlqglgi
421 swlglrlslre lgsglalihh nthlcfvhtv pwdqlfrnph gallhtanrp edecvgegla
481 chqlcarghc wpgpqtqcvn csqflrgqec veecrvlqgl preyvnrhc lpchpecqpg
541 ngsvtcfgep adqcvacahy kdpffcvarc psgvkpdlsy mpiwkfpdee gacqpcpinc
601 thscvldddk gcpaeqrasp ltsiisavvg illvvvlgvv fgilikrrqg kirkytmrrl
661 lqetelvepl tpsgampnqa qmrilketel rkvvklgsa fgtvykigiwi pdgenvkipv
721 aikvlrents pkankeilde ayvmagvgsp yvsrllgicl tstvqlvtql mpygclddhv
781 renrgrlgsq dllnwcmqia kgmsyledvr lvhrdlaarn vlvkspnhvk itdfglarl1
841 dideteyhad ggkvpikwma lesilrrrft hqsdvwsygv tvwelmtfga kpydgipare
901 ipdllekger lpqppictid vymimvkcwm idsecrprfr elvsefsrma rdpqrffviq
961 nedlgpaspl dstfyrslle dddmgdlvda eeylvqqgff fcpdpaggag gmvhhrhrss
1021 strsgggdlt lglepseeee prsplapseg agsdvfdgdl gmgaakqls lpthdpsplq
1081 ryledptvpl psetdgyvap ltcsppqpeyv nqpdvrrpqp spregplpaa rpagatlerp
1141 ktlsppgkngv vkdvfafgga venpeyltpq ggaapqphpp pafspafdn1 yywdqdppe
1201 gappstfkgp ptaenpeylg ldvpv

```

10

受容体-チロシン-プロテインキナーゼerbB-2、アイソフォームc NP_001276865.1

```

1 mprgswkpqv ctgtdmklrl paspethldm lrlhlyqgcqv vqgnleltyl ptnaslsflq
61 diqevqgyvl iahnqvrqvp lqrlrivrgt qlfednyala vldngdplnn ttpvtgaspg
121 glrelqlrsl teilkggvli grnpqlcyqd tilwkdfhkn ngallaltlid tnrsrachpc
181 spmckgsrwc gessedcql trtvcaggca rckgplptdc cheqcaagct gpkhsdclac
241 lhfhnsgice lhcpalvtyn tdtfesmpnp egrytfgasc vtacpynyls tdvgsctlvc
301 plhnqevtae dgtqrceks kpcarvcygl gmehlrevra vtsanigefa gckkifgsa
361 flpesfdgdp asntaplqpe qlqvftlee itgylisaw pdsldlsvf qnlqvgrgri
421 lhnaysltl qglgiswlg rslrelgsgl alihhnthlc fvhtvpwdql frnphqallh
481 tanrpdecv geglachqlc argchwgpgp tqcvncsqfl rgqecveecr vlqglpreyv
541 narhclpchg ecqpqngsvt cfpgeadqcv acahykdpff cvarcpgsvk pdlsympiwk
601 fpdeegacqp cpincthscv dlddkgcpae graspltsii savvgillv vlgvvgfili
661 krrqqkirky tmrrllqete lvepltpsga mpnqaqmril ketelrkvv lgsgafgtvy
721 kgiwipdgen vkipvaikvl rentsppkank eildeayvma gvgsyvsrl lgicltstvt
781 lvtqlmpygc lldhvrenrg rlgsgdlnw cmqiakgmsy ledvrlvhrd laarnvlvks
841 pnvhkitdfg larlldidet eyhadggkvp ikwmalesil rrrfthqsdv wsygvtwel
901 mtfgakpydg ipareipdl ekgerlpqpp ictidvymim vkcwmidsec rprfrelvse
961 fsmardpqr fvviqnedlg paspldstfy rsllreddmg dlvdaeeylv pqqgffcpdp
1021 apgaggmvhh rhrssstrsg ggdltlgleg seeeaprspl apsegagsdv fdgdldmgaa
1081 kglqlslpthd psplqrsed ptvplpsetd gyvapltcsp qppeyvnqpdv rpqppspreg
1141 plpaarpaga tlerpktlsp gkngvvkdvf afggavenpe yltppqgaap qphppafasp
1201 afdnlyywdq dppergapps tfkgtpaen peylgldvpv

```

20

30

受容体-チロシン-プロテインキナーゼerbB-2、アイソフォームd NP_001276866.1

```

1 melaalcwrg lllallppga astqvctgtd mklrlpaspe thldmlrlhly ggcqvvggnl
61 eltylptnas lsflqdiqev ggyvliahnq vrqvplqlrl ivrgtqlfed nyalavldng
121 dplnnttpvt gaspgglrel qlrslteilk ggvligrnpq lcyqdtlwk difhknngla
181 ltlidtnrsr achpcspmkc gsrcwgesse dcqsltrtvc aggcrcckgp lptdccheqc
241 aagctgpkhs dclaclhfnh sgicelhcpa lvtyntdtfe smpnpegryt fgascvtacp
301 ynylstdvgs ctlvcplhnq evtaedgtqr cekcskpcar vcyglgmehl revravtsan
361 iqefagckki fgslafldpes fdgdpasnta plqpeqlqv etleeitgyl yisawpdsld
421 dlsvfqnlqv irgrilhnga ysltlqglgi swlglrlslre lgsglalihh nthlcfvhtv
481 pwdqlfrnph gallhtanrp edecvgegla chqlcarghc wpgpqtqcvn csqflrgqec
541 veecrvlqgl preyvnrhc lpchpecqpg ngsvtcfgep adqcvacahy kdpffcvarc
601 psgvkpdlsy mpiwkfpdee gacqpcpinc thscvldddk gcpaeqrasp ltsiisavvg
661 illvvvlgvv fgilikrrqg kirkytmrrl lqetelvepl tpsgampnqa qmrilketel
721 rkvvklgsa fgtvykigiwi pdgenvkipv aikvlrents pkankeilde ayvmagvgsp

```

40

【化 5 5】

```

781 yvsrllgicl tstvqlvtql mpygcilldhv renrgrlgsq dllnwcmqia kgmsyledvr
841 lvhrdlaarn vlvksphvkv itdfglarl1 dideteyhad ggkvpikwma lesilrrrrft
901 hqsdrvswygv tvwelmtfga kpydgipare ipdllekger lpqppictid vymimvkcwm
961 idsecrprfr elvsefsrma rdpqrffvviq nedlgpasp1 dstfyrslle dddmgdlvda
1021 eeylvppqqgf fcpdpapagag gmvhhrhrss strnm

```

受容体チロシンプロテインキナーゼerbB-2、アイソフォーム NP_001276867.1

```

1 mklrlpaspe thldmlrhly qgcqvvggnl eltylptnas lsflqdiqev qgyvliahnq
61 vrqvplqrlr ivrgtqlfed nyalavldng dplnnttpvt gaspgglrel qlrslteilk
121 ggvligrnpq lcyqdtlwk difhknngla ltlidtnrsr achpcspmkc gsrcwgesse
181 dcqsltrtvc aggcarckgp lptdccheqc aagctgpkhs dclaclhfnh sgicelhcpa
241 lvtyntdtfe smnpnegryt fgascvtacp ynylstdvgs ctlvcpnlhq evtaedgtqr
301 cekcskpcar vcylgmehl revravtsan iqefagckki fgslafipes fdgdpasnta
361 plqpeqlqvfe etleeitgyl yisawpdsip dlsvfqnlqv irgrilhnga ysltlqglgi
421 swlgrlslre lgsglalihh nthlcfvhtv pwdqlfrnph qallhtanrp edecvgegla
481 chqlcarghc wpgpgtqcvn csqflrgqec veecrvlqgl preyvnarhc lpchpecqpq
541 ngsvtcfqpe adqcvacahy kdpffcvarc psgvkdpsly mpiwkfpdee gacqpcpinc
601 ths

```

10

受容体チロシンプロテインキナーゼerbB-4、アイソフォームJM-a/CVT-1前駆体

NP_005226.1

```

1 mkpatglwvw vsllvaagtv qpsdsqsvca gtenklssls dleqqyrarlr kyyencevwm
61 gnleitsieh nrdlsflrsv revtgyvlva lnqfrylple nlriirgtrl yedryalaif
121 lnyrkdgngf lqelglknlt eilnggvyvd qnkflcyadt ihwqdivrnp wpsnltlvst
181 ngssgcgrch ksctgrcwgp tenhcqtltr tvcaeacdgr cygpyvsdce hrecaggcsg
241 pkdtdefacm nfndsgacvt qcpqtfvynp ttfqlehnfn akytygafcv kkcphnfvd
301 ssscvracps skmeveengi kmckpctdic pkacdgitg slmsaqtvs snidkfinct
361 kingnliflv tgihgdpyna ieaidpekln vfrtvreitg flniqswppn mtdfsvfnl
421 vtiggrvlys glslilkqq gitslqfqs1 keisagniyi tdnsnlcyh tinwttlfst
481 ingrividn rkaenctaeg mvcnhlcssd gcwggpdpdc lscrrfsrgr iciescnlyd
541 gefrefengs icvecdpqce kmedglltch gpgpdnctkc shfkdgpnvc ekcpdglqga
601 nsfifyyadp drechpchn ctggcngpts hddciyypwtg hstlpqhrt pliaagvigg
661 lfilvivglt favyvrksi kkrallrrfl etelveltp sgtapnqaql rilketelkr
721 kvlgsgafg tvykgiwppe getvkipvai kilnettgpk anvefmdcal imasmdhphl
781 vrlgvclsp tiqlvtqlmp hgclleyvhe hkdngisqll lnwcvqiakg mmyleerrlv
841 hrdlaarnvl vkspnhvkit dfglarlleg dekeynadgg kmpikwma1 cihyrkfthq
901 sdvswygvvti welmtfggkp ydgiptreip dllekgerlp qpictidvy mvmvkcwmid
961 adsrpkfkel aaefsrmar1 pqrlyviqgd drmkllspnd skffqnlldc edledmmdae
1021 eylvppqafni ppiytssar idsnrseigh spppaytpms gnqfvyrddg faaeggvsvp
1081 yraptstipe apvaaggatae ifddscngt lrpvaphvq edsstqrysa dptvfapers
1141 prgeldeegy mtpmrkpkq eynpveenp fvsrrkngdl qaldnpeyhn asngppkaed
1201 eyvneplyln tfantlgkae ylknnilsm1 ekakkafdn dywnhslppr stlqhpdyllq
1261 eystkyfykq ngrirpivae npeylsefsl kpgtvlpppp yrhrnttv

```

20

30

受容体チロシンプロテインキナーゼerbB-4、アイソフォームJM-a/CVT-2前駆体

NP_001036064.1

```

1 mkpatglwvw vsllvaagtv qpsdsqsvca gtenklssls dleqqyrarlr kyyencevwm
61 gnleitsieh nrdlsflrsv revtgyvlva lnqfrylple nlriirgtrl yedryalaif
121 lnyrkdgngf lqelglknlt eilnggvyvd qnkflcyadt ihwqdivrnp wpsnltlvst
181 ngssgcgrch ksctgrcwgp tenhcqtltr tvcaeacdgr cygpyvsdce hrecaggcsg
241 pkdtdefacm nfndsgacvt qcpqtfvynp ttfqlehnfn akytygafcv kkcphnfvd
301 ssscvracps skmeveengi kmckpctdic pkacdgitg slmsaqtvs snidkfinct
361 kingnliflv tgihgdpyna ieaidpekln vfrtvreitg flniqswppn mtdfsvfnl
421 vtiggrvlys glslilkqq gitslqfqs1 keisagniyi tdnsnlcyh tinwttlfst
481 ingrividn rkaenctaeg mvcnhlcssd gcwggpdpdc lscrrfsrgr iciescnlyd
541 gefrefengs icvecdpqce kmedglltch gpgpdnctkc shfkdgpnvc ekcpdglqga
601 nsfifyyadp drechpchn ctggcngpts hddciyypwtg hstlpqhrt pliaagvigg

```

40

【化 5 6】

661 lfilvivglt favyvrksi kkkralrrfl etelvepltp sgtapnqaql rilketelkr
 721 kvkvgsgafg tvykgiwppe getvkipvai kilnettgpk anvefmdeal imasmdhphl
 781 vrllgvclsp tiqlvtqlmp hgclleyvhe hkdngsqll lnwcvqiakg mmyleerrlv
 841 hrdlaarnvl vkspnhvkit dfglarlleg dekeynadgg kmpikwmale cihyrkfthq
 901 sdvwsygvvti welmtfggkp ydgiptreip dllekgerlp qppictidvy mvmvkcwmid
 961 adsrpkfkel aaefermard pqrlyviqgd drmklpaspnd skffqnllde edledmmdae
 1021 eylvpqafni pppiytsrar idsnrnqfvy rdggfaaeqg vsvpyraptst tpeapvaqg
 1081 ataeifddsc cngtlrkpva phvqedsstq rysadptvfa persprgeld eegymtpmrd
 1141 kpkqeylnpv eenpfvsrrk ngdlqaldnp eyhnasngpp kaedeyvnep lylnfantl
 1201 gkaeylknni lsmpekakka fdnpdywnhs lpprstlqhp dylqeystky fykqngrip
 1261 ivaenpeyls efslkpgtvl ppppyrhrnt vv

10

プロリルエンドペプチダーゼFAP、アイソフォーム1 NP_004451.2

1 mktwvkivfg vatsavlall vmcivlrpsr vhnseentmr altlkdilng tfsyktffpn
 61 wisgqeylhq sadnnivlyn ietgqsytil snrtmksvna snyglspdrq fvylesdysk
 121 lwrysyaty yiydlsngef vrgnelprpi qylcwspvgs klayvyqnni ylkqrpqgdp
 181 fqitfngren kifngipdwv yeeemlatky alwwspngkf layaefndtd ipviaysyyg
 241 deqyptrtini pypkagaknp vvrifiidtt ypayvgpgev pvpamiassd yyfswltwvt
 301 dervclqwlk rvqnvsvlsi cdfredwqtg dcpktqehie esrtgwaggf fvstpvfsyd
 361 aisyykifsd kdgykhihi kdtvenaiqi tsqkweaini frvtqdslyf ssnefeeypg
 421 rrniyrisig syppskkcvt chlrrkerccy ytasfsdyak yyalvcyggp ipistlhdgr
 481 tdqeikilee nkelenalkn iqlpkeekk levdeitlwy kmilppqfdr skkypplliqv
 541 yggpcsqsvr svfavnwisy laskegmvia lvdgrgtafq gdkllyavyr klgyvevedq
 601 itavrkiem gfidekriai wgwsygygvs slalasgtgl fkcgiavapv ssweyyasvy
 661 terfmgpltk ddnlehykns tvmaraeayfr nvdyllihgt addnvhfqns aqiakalvna
 721 qvdfqamwys dqnhglsgls tnhylythmth flkqcfslsd

20

プロリルエンドペプチダーゼFAP、アイソフォーム2 NP_001278736.1

1 mktwvkivfg vatsavlall vmcivlrpsr vhnseentmr altlkdilng tfsyktffpn
 61 wisgqeylhq sadnnivlyn ietgqsytil snrtmlwrys ytatyiydl sngfvrngne
 121 lrpqiylcw spvgsklayv yqnniylkqr pgdppfqitf ngrenkifng ipdwvyeeem
 181 latkyalwvs pngkflayae fndtdipvia ysygdeqyp rtinipypka gaknpvvrif
 241 iidttypayv gpqevvpam iassdyfsw ltwtvdervc lqwlkrvqnv svlsicdfre
 301 dwqtwdcpkt qehieesrtg waggffvstp vfsydaisyy kifsdkdgyk hihiyikdtve
 361 naiqitsgkw eainifrvrtq dslyfssnef eeyppgrniy risigsypps kkcvtchlrrk
 421 ercqyytasf sdyakyyalv cyggpipist lhdgrtdgei kileenkele nalkniqlpk
 481 eeikklevde itlwykmilp pqfdrskkyp lliqvyggpc sqsvrsvfav nwisylaske
 541 gmvalvdgr gtafqgdkll yavyrklgyv evedqitavr kfiemgfide kriaiwgwsy
 601 ggyvsslala sgtglfkcgf avapvsswey yasvyterfm glptkddnle hyknstvmr
 661 aeyfrnvdyllihgtaddnv hfqnasaqia alvnaqvdfq amwysdqnhg lsglstnhly
 721 thmthflkqc fsld

30

グルタミン酸カルボキシペプチダーゼ2、アイソフォーム1 NP_004467.1

1 mwnllhetds avatarrprw lcagalvlag gffllgflfg wfikssneat nitpkhnmka
 61 fldelkaeni kkflynftqi phlagteqnf qlakqigsqw kefgldsvl ahydvllysy
 121 nkthpnyisi inedgneifn tsfeppppg yenvsdivpp fsafspqgmp egdlvyvnya
 181 rtedffkler dmkinccgki viarygkvfr gnkvnknaqla gagkvilysd padyfapgvk
 241 sydpdgnlpg ggvqrgniln lngagdppltp gypaneyayr rgiaeavglp sipvhpigyy
 301 daqkllekmg gsappdsswr gslkvpyvng pgftgnfstq kvkmhihstn evtrinyvig
 361 tlrqavepdr yvilgghrds wvfggidpqs gaavvheivr sfgtlkkgew rprtilfas
 421 wdaeeffllg stewaeensr llqergvayi nadssiegnv tlrvdctplm yslvhnltke
 481 lkspdegfeg kslyeswtkk spspefsgmp risklsgnd fevffqrlgi asgrarytkn
 541 wetnkfsyyp lyhsvyetye lvekyfypmf kyhltvaqvr ggmvfelans ivlpfdcrdy
 601 avvlrkyadk iysismkhpq emktysvsfd slfsavknft eiaskfserl qdfdksnpiv
 661 lrmmdqlmfl lerafidplg lpdprfyrhv iyapsshny agesfpgiyd alfdieskvd
 721 pskawgevrk qiyvaavtvq aaatlseva

40

【化 5 7】

グルタミン酸カルボキシペプチダーゼ2、アイソフォーム2 NP_001014986.1

```

1 mwnllhetds avatarrprw lcagalvlag gffllgflfg wfikssneat nitpkhnmka
61 fldelkaeni kkflynftqi phlagteqnf qlakqisqsw kefgldsvl ahydvllsyp
121 nkthpnyisi inedgneifn tsfeppppg yenvsdivpp fsafspqgmp egdlvyvnya
181 rtedffkler dmkinccski viarygkvfr gnvknaqla gkgvilyd padyfapgvk
241 sypdgwnlpg ggvqrgniln lngagdpltp gypaneyayr rgiaeavglp sipvhpigyy
301 daqkllkmg gsappdsswr gskvpynvg pgftgnfstq kvkmhihstn evtriyvng
361 tlrgevpepr yvilgggrds wvfggidpqs gaavvheivr sfgtlkkegw rprtilfas
421 wdaeeffllg stewaeensr llqergvayi nadssiegn tlrvdctplm yslvhnltke
481 lkspdegfeg kslyeswtkk spspesfgmp risklsgnd fevffqrlgi asgrarytkn
541 wetnkfsyyp lyhsvyetye lvekyfypmf kyhltvaqvr ggmvfelans ivlpfdcrdy
601 avvlrkyadk iysismkhpq emktysvsfd slfsavknft eiaskfserl qdfdkskhvi
661 yapsshnkya gesfpgiyda lfdieskvdp skawgevkrq iyvaavtvaq aaelseva

```

10

グルタミン酸カルボキシペプチダーゼ2、アイソフォーム3 NP_001180400.1

```

1 mtagssyplf laayactgcl aerlgwfiks sneatnitpk hnmkaflde kaenikkfly
61 nftqiphlag teqnfqlakq iqsqwkefgl dsvelahydv llsypnkthp nyisiinedg
121 neifntslfe ppppyenvs divppfsafs pggmpegdv yvnyartedf fklerdmkin
181 csgkiviary gkvfrgnkvk naqlagakgv ilysdpadyf apgvksyypdg wnlpgggvqr
241 gnlnlngag dpltpgypan eyayrrgiae avglpsipvh pigyydaql lekmggsapp
301 dsswrgslkv pynvgpgftg nfstqkvkmh ihstnevtri ynvigtlrge vepdryvilg
361 ghrdswvfgg idpqsgaavv heivrsfgtl kkegwrprrt ilfaswdae fgllgstewa
421 eensrllqer gvayinadss iegnytlrvt ctplmyslvh nltkelkspd egfegkslye
481 swtkkspse fsgmpriskl gsgndfevff qrlgiasgra rytknwetnk fsgyplyhsv
541 yetyelvekf ydpmfkyhlt vaqvrsgmvf elansivlpf dcrdyavvlr kyadkiysis
601 mkhpqemkty svsfdsfsa vknfteiask fserlqdfdk snpivlrmmn dqlmfleraf
661 idplglpdrp fyrvhiyaps shnkyagesf pgiydalfdi eskvdpskaw gevkrqiyva
721 aftvqaaaet lseva

```

20

グルタミン酸カルボキシペプチダーゼ2、アイソフォーム4 NP_001180401.1

```

1 mtagssyplf laayactgcl aerlgwfiks sneatnitpk hnmkaflde kaenikkfly
61 nftqiphlag teqnfqlakq iqsqwkefgl dsvelahydv llsypnkthp nyisiinedg
121 neifntslfe ppppyenvs divppfsafs pggmpegdv yvnyartedf fklerdmkin
181 csgkiviary gkvfrgnkvk naqlagakgv ilysdpadyf apgvksyypdg wnlpgggvqr
241 gnlnlngag dpltpgypan eyayrrgiae avglpsipvh pigyydaql lekmggsapp
301 dsswrgslkv pynvgpgftg nfstqkvkmh ihstnevtri ynvigtlrge vepdryvilg
361 ghrdswvfgg idpqsgaavv heivrsfgtl kkegwrprrt ilfaswdae fgllgstewa
421 eensrllqer gvayinadss iegnytlrvt ctplmyslvh nltkelkspd egfegkslye
481 swtkkspse fsgmpriskl gsgndfevff qrlgiasgra rytknwetnk fsgyplyhsv
541 yetyelvekf ydpmfkyhlt vaqvrsgmvf elansivlpf dcrdyavvlr kyadkiysis
601 mkhpqemkty svsfdsfsa vknfteiask fserlqdfdk skhviyapss hnkyagesfp
661 giydalfdie skvdpskawg evkrqiyvaa ftvqaaaetl seva

```

30

グルタミン酸カルボキシペプチダーゼ2、アイソフォーム5 NP_001180402.1

```

1 mggsappdss wrsglvpyn vpgftgnfs tqkvkmhihs tnevtriyv igtlrgevpe
61 dryvilgghr dswvfggidp qsgaavvhei vrsfgtlkke gwrprtilf aswdaeeffl
121 lgstewaeen srlqergva yinadssieg nytlrvdctp lmyslvhnlt kelkspdegf
181 egkslyeswt kkspspefs mprisklsg ndfevffqrl giasgraryt knwetnkfsy
241 yplyhsvyet yelvekyfyp mfkyhltvaq vrggmvfela nsivlpfdr dyavvlrky
301 dkiysismkh pqemktysvs fdsfslsavkn fteiaskfse rlqdfdksnp ivlrmmndql
361 mflerafidp lglpdrpfyr hvhiyapssh kyagesfpgi ydalfdiesk vdpdkawgev
421 krqiyvaavt vqaaaetlse va

```

40

グルタミン酸カルボキシペプチダーゼ2、アイソフォーム6 NP_001338165.1

```

1 mkafldelka enikkflynf tqiphlagte qnfqlakqi sqwkefglds velahydvll
61 syppnkthpny isiinedgne ifntslfepp ppgyenvsdi vppfsafspq gmpegdlyv
121 nyartedffk lerdmkins gkiviarygk vfrgnkvkna qlagakgvil ysdpadyfap

```

【化 5 8】

```

181 gvksypdgwn lpgggvqrgn ilnlngagdp ltpgypaney ayrrgiaeav glpsipvhpi
241 gyydaqklle kmggsappds swrgslkvy nvpgpgftgnf stqkvkmhih stnevtrlyn
301 vigtlrgave pdryvilggh rdswvfggid pqsgaavvhe ivrsfgtlkk egwrprtil
361 faswdaeeefg llgstewae nrrllqergv ayinadssie gnytlrvdct plmyslvhnl
421 tkelkspdeg fegkslyesw tkkspspefs gmprisklgs gndfevffqr lgiasgrary
481 tknwetnkfs gyplyhsvey tyelvekfyd pmfkyhltva qvrggmvfel ansivlpfdc
541 rdyavvlrky adkiysismk hpqemktysv sfdslfsavk nfteiaskfs erlqdfdksk
601 hviyapsshn kyagesfpgi ydalfdiesk vdpkawgev krqiyvaaft vqaaaetlse
661 va

```

Fos関連抗原1、アイソフォーム1 NP_005429.1

10

```

1 mfrdfgepgp ssgnggggygg paqppaaaqa aqkfhlvps intmsgsqel qwmvqphflg
61 pssyprplty pqysppqprp gviralgppp gvrripceqi speeeerrrv rrernklaaa
121 kcrnrrelt dflqaetdcl edeksglqre ieelqkqker lel vleahrp ickipegake
181 gdtgstsgts sppapcrvp cislsppgvl epealhtptl mttptltpft pslvftypst
241 pepcasahrk ssssgdpss dplgsptlla l

```

Fos関連抗原1、アイソフォーム2 NP_001287773.1

```

1 mfrdfgepgp ssgnggggygg paqppaaaqa aqkfhlvps intmsgsqel qwmvqphflg
61 pssyprplty pqysppqprp gviralgppp gvrripceqe tdkledeksg lgreieelqk
121 qkerlelvle ahrpickipe gakegdtgst sgtssppapc rvpvcisls gpvlepealh
181 tptlmttptl tpftpslvft ypstpepcas ahrksssssg dpssdplgsp tlla l

```

Fos関連抗原1、アイソフォーム3 NP_001287784.1

20

```

1 mfrdfgepgp ssgnggggygg paqppaaaqa aqkfhlvps intmsgsqel qwmvqphflg
61 pssyprplty pqysppqprp gviralgppp gvrripceqp ggrgappska raeqagcgqv
121 qepeegtdrl paggd

```

Fos関連抗原1、アイソフォーム4 NP_001287785.1

```

1 mfrdfgepgp ssgnggggygg paqppaaaqa aqkispeeee rrrvrernk laaakcrnr
61 keltdflqae tdkledeksg lgreieelqk qkerlelvle ahrpickipe gakegdtgst
121 sgtssppapc rvpvcisls gpvlepealh tptlmttptl tpftpslvft ypstpepcas
181 ahrksssssg dpssdplgsp tlla l

```

Fos関連抗原1、アイソフォーム5 NP_001287786.1

```

1 mfrdfgepgp ssgnggggygg paqppaaaqa aqgetdkled eksglqreie elqkqkerle
61 lvleahrpic kipegakegd tgstsgtssp papcrvppci slsppgvlep ealhtptlmt
121 tpsltptftps lvftypstpe pcasahrkss sssgdpssdp lgsptlla l

```

30

G抗原1 NP_001035753.1

```

1 mswrgrstyy wprprryvqp pemigpmrpe qfsdevepat peegepatqr qdpaaagege
61 degasagqgp kpeadsqeqg hpqtgceded gpdgqemdpp npeevktpee gegqsgc

```

G抗原12I NP_001465.1

```

1 mswrgrstyy wprprryvqp pemigpmrpe qfsdevepat peegepatqr qdpaaagege
61 degasagqgp kpeadsqeqg hpqtgceded gpdgqemdpp npeevktpee gekqsgc

```

ガレクチン-1 NP_002296.1

```

1 macglvasnl nlkpgeclrv rgevapdaks fvlnlgkdsn nlclhfnprf nahgdantiv
61 cnskdggawg teqreavfpf qpgsvaevci tfdqanltvk lpdgyefkfp nrlnleainy
121 maadgdfkik cvafd

```

40

ガレクチン-3アイソフォーム1 NP_002297.2

```

1 madnfslhda lsgsgnnpnq gwpgawgnqp agaggyppgas ypgaypgqap pgaypgqapp
61 gaypgapgay pgapapgvyp gppsppgapp ssgqpsatga ypatgpygap agplivpynl
121 plpggvprpm litilgtvkv nanrialdfq rgndvafhfn prfnennrrv ivcntklenn
181 wgreerqsvf pfesgkpfki qvlvepdhfk vavndahlq ynhrvkkln iskligsgdi

```

【化 5 9】

241 dltsasytmi

ガレクチン-3、アイソフォーム3 NP_001344607.1

1 mhsktpcgcf kpwkmadnfs lhdalsgsgn pnpqgwpagaw gnqpagaggy pgasyppgayp
 61 gqappgaypg qappgaypga pgaypgapap gvypgppsgp gaypssgqps atgaypatgp
 121 ygapagpliv pynlplpggv vprmlitilg tvkpnanria ldfqrgndva fhfnprfnen
 181 nrrvivcntk ldnnwgreer qsvfpfesgk pfkiqvlvep dhfkavavnda hllqynhrvk
 241 klneisklgi sgdidltsas ytmi

ガレクチン-9ショート NP_002299.2

1 mafsgsqapy lspavpfsqt iqggldqdlq itvngtvls sgrtfavnfq tgfsngndiaf
 61 hfnprfedgg yvvcntrqng swgpeerkt hmpfqkgmpfd lcflvqssdf kvmvngilfv
 121 qyfhrvpfhr vdtisvngsv qlsyisfqpp gvwpapanapi tqtvihvqs apggmfstpa
 181 ippmmyphpa ypmptittil gglypsksil lsgtvlpasq rfhinlcsn hiafhlnprf
 241 denavvrntq idnswgseer slprkmpfvr qgsfsvwilc eahclkvavd gqhlfeyyhr
 301 lrnlptinrl evggdiqlth vqt

10

ガレクチン-9ロング NP_033665.1

1 mafsgsqapy lspavpfsqt iqggldqdlq itvngtvls sgrtfavnfq tgfsngndiaf
 61 hfnprfedgg yvvcntrqng swgpeerkt hmpfqkgmpfd lcflvqssdf kvmvngilfv
 121 qyfhrvpfhr vdtisvngsv qlsyisfqnp rtvpvqpafs tvpfsqpvcf pprprgrrrqk
 181 ppgvwpapan pitqtvihv qsapggmfst paippmmyph paympmfitt ilgglypsks
 241 illsgtvlpas aqrhinlcs gnhiiafhlnp rfdenavvrn tqidnswgse erslprkmpf
 301 vrgqsfsvwi lceahclkva vdgqhlfeyy hrlrnlptin rlevggdiql thvqt

20

ガレクチン-9アイソフォーム3 NP_001317092.1

1 mafsgsqapy lspavpfsqt iqggldqdlq itvngtvls sgrtfavnfq tgfsngndiaf
 61 hfnprfedgg yvvcntrqng swgpeerkt hmpfqkgmpfd lcflvqssdf kvmvngilfv
 121 qyfhrvpfhr vdtisvngsv qlsyisfqpp gvwpapanapi tqtvihvqs apggmfstpa
 181 ippmmyphpa ypmptittil gglypsksil lsgtvlpasq rcsckvklta srwpwmvstc
 241 lnttia

ブレメラノームタンパク質、アイソフォーム1プレタンパク質 NP_001186983.1

1 mdlvlkrcll hlavigalla vgatkvrpnq dwlgvsrqlr tkawnrqlyp ewteaqrldc
 61 wrggqvslkv sndgptliga nasfsialnf pgsqkvlpdg qviwvntii ngsqvwggqp
 121 vypqetddac ifpdggpcps gswsqkrsfv yvkwtwgqyw qvlggpvsgl sigtgramlg
 181 thtmevtvyh rrgsrsyvpl ahsssaftit dqvpfsvsve qlraldggkn hflrnqpltf
 241 alqlhdpsgy laeadlsytw dfgdssgtli sralvvtthy lepgpvtaqv vlqaaipmts
 301 cgssvpvpgt dghrptaeap nttagqvptt evvgttppga ptaepsqtts vqvpttevis
 361 tapvqmpata stgmtpekv vsevmttla emstpeatgm tpaevsivvl sgtaaavtt
 421 tewvettare lpipepegpd assimstesi tsglglldg tatlrllvrq vpldevlyry
 481 gsfsvtldiv qgiesaeilq avpsgegdaft eltvscgggl pkeacmeiss pgcqpapaql
 541 cqpvlpspac qlvlhqilkq gsgtyclnvs ladtnslavv stqlimpvpg illtggeagl
 601 gqvplivgil lvlmavvlas liyrrrlmkq dfsvpqlphs sshwrlrpri fcscpigens
 661 pllsqgqv

30

ブレメラノームタンパク質、アイソフォーム2前駆体 NP_001186982.1

1 mdlvlkrcll hlavigalla vgatkgsqv ggqpvypqet ddacifpdgg pcpsgswsqk
 61 rsfvyvwktw gqywqvlggp vsqslsigtr amlgthtmev tvyhrgrsrs yvplahsssa
 121 ftitdqvpfs vsqslrald ggnkhflrnq pltfalqlhd psgylaeatl sytwdfgdss
 181 gtllsralvv thtylepgpv taqvvqlaai pltscgsspv pgttidghrpt aeapnttagq
 241 vpttevvgtt pgqaptaeps gttsvqvptt evistapvqm ptaestgmtt ekvpvsevmg
 301 ttlaemstpe atgmtpaevs ivvlsgttaa qvtttewvet tarelpipep egpdassims
 361 tesitgslgp lldgtatlrl vkrqvpldcv lyrygsfsvt ldivqgiesa eilqavpsge
 421 gdafeltvsc qgglpkeacm eisspgcqp aqrlcqpvlp spacqlvlhq ilkqsgstyc
 481 lnsladtns lavvstqlim pgqeaglgqv plivgillvl mavvlasliy rrrlrmkqdfs
 541 vpqlphsssh wlrlprifcs cpigenspll sgqgv

40

【化 60】

プレメラノソームタンパク質、アイソフォーム3プレタンパク質 NP_008859.1

1 mdlvlkrc11 hlavigalla vgatkvrpnq dwlgvsrqlr tkawnrqlyp ewteaqrldc
 61 wrggqvslkv sndgptliga nasfsialnf pgsqkvlpdg qviwvntii ngsqvwggqp
 121 vvpqetddac ifpdggpcps gswsqkrsfv yvwktwgqyw qvlggpvsgl sigtgramlg
 181 thtmevtvyh rrgsrsyvpl ahsssaftit dqvpfsvsvs qlraldggkn hflrnqpltf
 241 alqlhdpsgy laeadlsytw dfgdssgtli sralvvtthy lepgpvtaqv vlqaaip1ts
 301 cgsspvpgtt dghrptaeap nttagqvptt evvgttppga ptaepsgtts vqvpttevis
 361 tapvqmpdae stgmtpekvp vsevmgttla emstpeatgm tpaevsivvl sgttaaqvtt
 421 tewvettare lpipepepdp assimstesi tgs1gplldg tat1rlvkrq vpldcvlyry
 481 gsfsvtldiv qgiesaeilq avpsgegda1 eltvcqgg1 pkeacmeiss pgcqp1aqr1
 541 cqpvlpspac qlvlhqilk1 gsgtyclnvs ladtnslavv stqlimp1gqe aglgqvpliv
 601 gillvlmavv lasliyr1rl mkqdfsvpql phssshw1rl prifcsc1pig ensp1lsgqq
 661 v

10

プレメラノソームタンパク質、アイソフォーム4プレタンパク質 NP_001307050.1

1 mdlvlkrc11 hlavigalla vgatkvrpnq dwlgvsrqlr tkawnrqlyp ewteaqrldc
 61 wrggqvslkv sndgptliga nasfsialnf pgsqkvlpdg qviwvntii ngsqvwggqp
 121 vvpqetddac ifpdggpcps gswsqkrsfv yvwktwgqyw qvlggpvsgl sigtgramlg
 181 thtmevtvyh rrgsrsyvpl ahsssaftit dqvpfsvsvs qlraldggkn hflrnqpltf
 241 alqlhdpsgy laeadlsytw dfgdssgtli sralvvtthy lepgpvtaqv vlqaaip1ts
 301 cgsspvpgtt dghrptaeap nttagqvptt evvgttppga ptaepsgtts vqvpttevis
 361 tapvqmpdae staaqvttte wvettarelp ipepepdpas simstesitg slgplldgta
 421 tlrlvkrqvp ldcvlyrygs fsvtldivqg iesaeilqav psgegda1el tvscqgg1pk
 481 eacmeisspg cqp1aqr1lcq pvlpspacql vlhqilk1ggs gtyclnvs1a dt1nslavvst
 541 qlimp1vggil ltgqeag1gq vplivgillv lmavvlasli yrr1rlmkqdf svpqlphss1s
 601 hwlrlprifc scpigenspl lsgqqv

20

プレメラノソームタンパク質、アイソフォーム5プレタンパク質 NP_001307051.1

1 mdlvlkrc11 hlavigalla vgatkvrpnq dwlgvsrqlr tkawnrqlyp ewteaqrldc
 61 wrggqvslkv sndgptliga nasfsialnf pgsqkvlpdg qviwvntii ngsqvwggqp
 121 vvpqetddac ifpdggpcps gswsqkrsfv yvwktwgqyw qvlggpvsgl sigtgramlg
 181 thtmevtvyh rrgsrsyvpl ahsssaftit dqvpfsvsvs qlraldggkn hflrnqpltf
 241 alqlhdpsgy laeadlsytw dfgdssgtli sralvvtthy lepgpvtaqv vlqaaip1ts
 301 cgsspvpgtt dghrptaeap nttagqvptt evvgttppga ptaepsgtts vqvpttevis
 361 tapvqmpdae staaqvttte wvettarelp ipepepdpas simstesitg slgplldgta
 421 tlrlvkrqvp ldcvlyrygs fsvtldivqg iesaeilqav psgegda1el tvscqgg1pk
 481 eacmeisspg cqp1aqr1lcq pvlpspacql vlhqilk1ggs gtyclnvs1a dt1nslavvst
 541 qlimp1gqeag lgqvplivgi llvlmavv1a sliyr1rlmk qdfsvpqlph ssshw1rlpr
 601 ifcsc1pigen spl1lsgqqv

30

イオンチャネル型グルタミン酸受容体、NMDA 2A、アイソフォーム1前駆体 NP_000824.1,

NP_001127879.1

1 mgrvgwytl1 vlpallvwrg papsaaaekg ppalniavml ghshdvt1ere lrt1lwgp1eqa
 61 aglp1ldv1nv allmnrt1dpk slithvcd1lm sgarihg1lvf gddtdqeava qmldfissht
 121 fvpilgi1hgg asmimad1kdp tstffqf1gas iqqqatv1mlk imqdydwhvf slvt1tifpgy
 181 refisfv1ktt vdnsvfvgwdm qnvit1ldtsf edaktqv1qlk kihssvilly cskdeav1lil
 241 searslg1ltg ydffwi1vpsl vsgntel1ipk efpsglisvs yddwdys1lea rvr1dgigilt
 301 taassm1lekf syipeak1asc ygqmerpevp mht1lhp1fmv vtwdgkd1sf tee1gyqv1hpr
 361 lvvivl1nkdr ewekvg1kwen ht1slrhav pryksf1sdce pd1dnh1siv leeapf1vive
 421 didpl1tetcv rntvp1crkf kinnst1negm nvkkcck1gfc idil1kl1srt vkft1yd1lylv
 481 tngkhg1kkvn nvwn1gmige vyqrav1mavg sltine1erse vvd1fsvp1fve tgisvm1vsrs
 541 ng1tvsp1safl epfsas1vwvm mfvm1llivsa iavfv1feyfs pvgy1nr1lak gkaphg1psft
 601 igkaiw1llwg lvfn1ns1vpq npkg1ttskim vsvwa1ffavi flasytan1a afmige1efvd
 661 qvtg1lsd1kkf qrp1hdys1ppf rfg1tv1p1ngst ernir1n1ypy mhqym1tkfn kgvedal1vsl
 721 ktgk1lda1fiy daav1lny1kag rdegck1lvti gsgy1ifatt ygial1qk1gsp wkrq1idl1all
 781 qfv1gd1gemee let1lw1tgic hnek1nev1mss qldid1n1magv fymla1a1amal slitfi1wehl

40

【化 6 1】

841 fywklrfcft gvcdrpgll fsisrgiysc ihgvhieekk kspdfnltgs qsnmlkllrs
 901 aknissmsnm nssrmdspkr aadfiqrgsl imdmvsdkgn lmysdnrsfq gkesifgdnm
 961 nelqtfvanr qkdnlnnyvf qgqhpltlne snpntvevav steskansrp rqlwkksvds
 1021 irqdslsqnp vsqrdeatae nrthslkspr ylpeemahsd isetsnratc hrepdnsknh
 1081 ktkdnfkrsv askypkdcse vertylktsk ssprdkiyti dgekepgfhl dppqfvenvt
 1141 lpenvdffdp yqdpsefrk gdstlpmrn plhneeglsn ndqyklyskh ftlkdksph
 1201 setseryrqn sthcrsclsn mptysghtfm rspfkcdac lrmgnlydide dqmlqetgnp
 1261 atgeqvyyqd waqnnalqlq knklrisrgh sydnivdkpr eldlsrpsrs islkdrerll
 1321 egnfygslfs vpssklsgkk sslfpqgled skrskslldp htssdnplhs hrddqrlvig
 1381 rcpdpykhs lpsqavndsy lrsslrstas ycsrdsrghn dvyisehvmp yaanknmms
 1441 tprvlnscsn rrvykkmpsi esdv

10

イオンチャネル型グルタミン酸受容体、NMDA 2A、アイソフォーム2前駆体 NP_001127880.1

1 mgrvgwytl vlpallvwrp papsaaaekg ppalniavml ghshdvttere lrtlwgspeqa
 61 aglpldvnnv allmnrtqpk slithvcdlm sgarihglvf gddtdqeava qmldfissht
 121 fvpilgiagg asmimadkdp tstffqfgas iqqqatvmlk imqdydwhvf slvttifpgy
 181 refisfvktt vdnsvfgwdm qnvitldtsf edaktqvqlk kihssvilly cskdeavlll
 241 searslglgt ydffwivpsl vsgntelipk efpsglisvs yddwdyslea rrvrdgigilt
 301 taassmlekf syipeakasc ygqmerpevp mhtlhpfmvn vtwdgkdlst teegyqvhr
 361 lvvivlnkdr ewekvgkwen htlslrhavw pryksfsdce pddnhlsivt leeapfvive
 421 didplttetv rntvpcrkfv kinnstnegm nvkkckgfc idilkklst vkftdydlylv
 481 tngkhgkknv nvwngmige vvygravmav sltineerse vvdsvpfve tgisvmvrs
 541 ngtvpsafl epfsasvwm mfvmllivsa iavfvfeyfs pvgyrnrlak gkaphggsft
 601 igkaiwllwg lvfnnsvpvq npkgttskim vsvwaffavi flasytanla afmiqeevfd
 661 qvtglsdkkf qrphtdysppf rfgtvpngst ernirnnpyp mhqymtkfnq kgvedalvsl
 721 ktgkldafiy daavllykag rdegcklvti gsgyifattg ygialqkgs wkrqidlall
 781 qfvgdgeme letlwlgtic hneknevmss qldidmagv fymlaaamal slitfiwehl
 841 fywklrfcft gvcdrpgll fsisrgiysc ihgvhieekk kspdfnltgs qsnmlkllrs
 901 aknissmsnm nssrmdspkr aadfiqrgsl imdmvsdkgn lmysdnrsfq gkesifgdnm
 961 nelqtfvanr qkdnlnnyvf qgqhpltlne snpntvevav steskansrp rqlwkksvds
 1021 irqdslsqnp vsqrdeatae nrthslkspr ylpeemahsd isetsnratc hrepdnsknh
 1081 ktkdnfkrsv askypkdcse vertylktsk ssprdkiyti dgekepgfhl dppqfvenvt
 1141 lpenvdffdp yqdpsefrk gdstlpmrn plhneeglsn ndqyklyskh ftlkdksph
 1201 setseryrqn sthcrsclsn mptysghtfm rspfkcdac lrmgnlydide dqmlqetgmt
 1261 nawllgdapr tltntchpr r

20

代謝型グルタミン酸受容体3前駆体 NP_000831.2

1 mkmltrlqv lalfskgfl lslgdhnflr reikiedglv lgglfpinek gtgteecgri
 61 nedrgiqrl amlfaidein kddyllpgvk lgvhildtcs rdyaleqsl efvrsltkv
 121 deaeymcpdg syaigenipl liagviggsy ssvsiqvanl lrlfqipqis yastsaklsd
 181 ksrydyfart vppdfyqaka maelrffnw tyvstvaseg dygetgieaf eqearlrnic
 241 iataekvgrs nirksydsi relqlkpnar vvvlfmrdd sreliaaasr anasftwvas
 301 dgwgagesii kgsehvaiga itlelasqp rfdryfql npynnhnnpw frdfweqkfq
 361 cslqnkrnhr rvcdkhlaid ssnyeqeski mfvnnavyam ahalhkmqr lcpnttklcl
 421 amkildgkkl ykdyllkinf tapfnpnkda dsivkfdtfg dgmgrynvfn fgnvggkysy
 481 lkvghwaetl sldvnsihws rnsvptsqcs dpcapnemkn mqpqdvccwi cipcepyeyl
 541 adeftcmdcg sgqwptadlt gcydlpedyi rwedawaigp vtiacclgfm tcmvvtvik
 601 hntplvkas grelcylillf gvglscymtf ffiakpspvi calrrlglgs sfaicysall
 661 tktnciarif dgvkngagrp kfispssqvf iclglilvqi vmvsvwlile apgtrrytla
 721 ekretvilkc nvkdssmlis ltydvilvil ctvyafktrk cpenfneakf igftmyttci
 781 iwlafllpify vtssdyrvqt ttmcisvsls gfvlglclfa pkvhiilfqp qknvvtthrlh
 841 lnrfsvsgtg ttysqssast yvptvcngre vldsttssl

30

40

HPV E6腫瘍性タンパク質 (oncoprotein)、NP_041325.1

1 mhqkrtamfq dpqerprklp qlctelqtti hdiilecvyc kqqlrrrevy dfafrdlciv
 61 yrdgnpyavc dkclkfyski seyryhycsl ygttleqqyn kplcdllirc incqkplcpe
 121 ekqrhlkdkq rfhnirgrwt grcmccrscs rtrretql

【化 6 2】

HPV E7腫瘍性タンパク質、NP_041326.1

1 mhgdtpthel ymldlqpett dlycyeqlnd sseeedeidg pagqaepdra hynivtfceck
61 cdstlrlcvq sthvdirtle dllmgtlgiv cpicsqkp

GTPアーゼHRas、アイソフォーム1、NP_001123914.1, NP_005334.1

1 mteyklvvvg aggvvksalt iqliqnhfvd eydptiedsy rkqvvidget clldildtag
61 qeysamrdq ymrtgegflc vfainntksf edihgyreqi krkdsddvp mvlvgnkcdl
121 aartvesrqa qdlarsygip yietsaktrq gvedafytlv reirqhklrk lnppdesgpg
181 cmsckcvls

GTPアーゼHRas、アイソフォーム3 NP_001304983.1

1 mtcpcwvwgt svtwlhalwn lgrlrtspea tasptsrprp rpgraaalal apapgpsgtp
61 rdpcdpaapr agvedafytl vreirqhklrk lnppdesgpg gcmsckcvls

GTPアーゼHRas、アイソフォーム2 NP_789765.1

1 mteyklvvvg aggvvksalt iqliqnhfvd eydptiedsy rkqvvidget clldildtag
61 qeysamrdq ymrtgegflc vfainntksf edihgyreqi krkdsddvp mvlvgnkcdl
121 aartvesrqa qdlarsygip yietsaktrq gsrsgsssss gtlwdppgpm

血管内皮増殖因子受容体2前駆体 NP_002244.1

1 mqskvllava lwlcvetraa svglpsvslld lprlsiqkdi ltikanttq itcrqgrdld
61 wlwpnnqsgs eqrvevtecs dglfckltti pkvigndtga ykcfyretld asviyvyvqd
121 yrspfiassvs dqhgvyvite nknktvvpic lgsisnlvns lcarypekrf vpdgnriswd
181 skkgftipsy misyagmvfc eakindesyq simyivvvvg yriydvvlsp shgielsvge
241 klvlncartart elnvgidfnw eypsskhqhk klvnrldktq sgsemkkfls tltidgvtrs
301 dqglytcaas sglmtkknst fvrvehkpfv afgsgmeslv eatvgervri pakylgyppp
361 eikwykngip lesnhtikag hvltimevse rdtgnytvil tnpiskekqs hvvslvvyvp
421 pqigekslis pvdsyqygtt qtlctctyai ppphhihwyw gleecanep sqavsvtnpy
481 pceewrsved fqggnkievn knqfaliegk nktvstlviq aanvsalykc eavnkvggrge
541 rvisfhvtrg peitlqpdmq ptegesvslw ctadrstfen ltwyklgpqp lpihvlgelpt
601 pvcknldtlw klnatmfsns tndilimelk naslqdgdy vclaqrkrtk krhcvvrqlt
661 vlervaptit gnlenqttsi gesievscta sgnpppqimw fkdnetlved sgivlkdgnr
721 nltirrvrke deglytcqac svlgcakvea ffiiegatek tnleiiilvg taviamffwl
781 llviilrtvk ranggelktg ylsivmdpde lpdehcerl pydaskwefp rdrklklgkpl
841 grgafgqvie adafgidkta tcrtvavkml kegathsehr almselkili highhlnvvn
901 llgactkpgg plmvivefck fgnlstylrs krnefvpykt kgarfrqgkd yvgaipvdlk
961 rrlsditssq ssassgfvee kslsdveeee apedlykdfi tlehlicysf qvakgmefla
1021 srkcihrdla arnillsekn vvkicdfgla rdiykdpdyv rkgdarlplk wmapetifdr
1081 vytliqsdws fgvllewfis lgsapypgk ideefcrrlk egtrmrady ttpemyqtml
1141 dcwhgepsqr ptfselvehl gnllqanaqq dgkdyivlpi setlsmeeds glslptspvs
1201 cmeeeevcdp kfhydnrtagi sqylqnskrk srpvsvktfe dipleepevk vipddnqtds
1261 gmvaseelk tledrtklsp sfggmvpsks resvasegsn qtsgyqsgyh sddtdttvys
1321 seeaellkli eigvqtgsta qilqpdsqgtt lssppv

肥満／幹細胞増殖因子受容体KIT、アイソフォーム1前駆体 NP_000213.1

1 mrgargawdf lcvlllllrv qtgssqpsvs pgepsppsih pgksdlivrv gdeirllctd
61 pgfvkwtfel ldetnenkqn ewitekaeat ntgkytctnk hglnsniyvf vrdpaklflv
121 drslygkedn dtlvrcpltd pevtnyslkg cggkplpkdl rfipdpkagi miksvkayh
181 rlclhcsvdq egksvlsekf ilkvrpafka vpvsvskas yllregeeft vtctikdvss
241 svystwkren sqtklqekyn swhhgdfnye rgatltissa rvndsgvfmc yanntfgsan
301 vtttlevvdk gfinifpmin ttvfvndgen vdliveyeaf pkpehqwiw mnrfttdkwe
361 dypksenese uryvselhlt rlkgteggty tflvnsndvn aaiafnvyvn tkpeiltydr
421 lvngmlqcva agfpeptidw yfcpgtegrc sasvlpvdvq tlnssgppfg klvvqssids
481 safkhngtve ckayndvgkt sayfnfakg nnkeqihpht lftplligfv ivagmmciiv
541 miltykylqk pmyevqwkvv eeingnnyvy idptqlpydh kwefprnrls fgktlgagaf
601 gkvveatayg likdsdaamtv avkmlkpsah lterealmse lkvlsylgnh mnivnllgac

【化 6 3】

661 tiggptlvt eyccygdlrn flrrkrdsfi cskqedhaea alyknllhsk esscsdstne
 721 ymdmkpgvsv vvpstkadkrr svrigsyier dvtpaimeed elaldledll sfsyqvakgm
 781 aflaskncih rdlarnill thgritkicd fgldardiknd snyvvkgnar lpvkwmapes
 841 ifncvytfes dvwsygiflw elfslgsspy pgmpvdsfky kmikegfrml spehapaemy
 901 dimktcwdad plkrptfkqi vqliekqise stnhiysnla ncsprnqkpvdhsvrinsv
 961 gstasssqpl lvhddv

肥満／幹細胞増殖因子受容体KIT、アイソフォーム2前駆体 NP_001087241.1

1 mrgargawdf lcvlllllrvt qtgssqpsvs pgepsppsih pgksdlivrv gdeirllctd
 61 pgfvkwtfel ldetnenkqn ewitekaeat ntgkytctnk hglnsniyvf vrdpaklflv
 121 drslygkedn dtlvrcpltd pevtnyslkg cggkplpkdl rfipdpkagi miksvkayh
 181 rlcldhcsvdq egksvlsekf ilkvrpafka vpvsvsvkas yllregeeft vtctikdvss
 241 svystwkren sqtklqekyn swhhgdfnye rqatltissa rvndsgvfmc yanntfgsan
 301 vtttlevvdk gfinifpmin ttvfvdngen vdliveyeaf pkpehqqwiymnrtftdkwe
 361 dypksenese uryvselhlt rlkgteggty tflvnsdvn aaiafnvyvn tkpeiltydr
 421 lvngmlqcva agfpeptidw yfcpgtegrc sasvlpvdvq tlnssgppfg klvvqssids
 481 safkhngtve ckayndvgkt sayfnfafke qihphtlftl lligfvivag mmciivmilt
 541 ykylqkpmie vqwkvvveein gnnvyvidpt qlpydhkwef prnrlsfgt lgagafgkvv
 601 eataygliks daamtavakm lkpsahltier ealmseklvl sylgnhmniv nllgactigg
 661 ptlviteycc ygdlrnflrr krdsficskq edhaeaalyk nllhskessc sdstneymadm
 721 kpgvsvvvt kadkrsvri gsyierdvtv aimeddelal dledllsfys qvakgmafla
 781 skncihrdla arnillthgr itkicdfgla rdikndsnv vkgnarlpvk wmapesifnc
 841 vytfesdvws ygiflwelfs lgsspypgmp vdsfkykmik egfrmlspeh apaemydimk
 901 tcdwddplkr ptfkqivqli ekqisestnh iysnlanesp nrqkpvdvhs vrinsvgsta
 961 sssqpllvhd dv

10

20

血漿カリクレインアイソフォーム1プレタンパク質 NP_001639.1

1 mwpvpvftltl svtwigaapl ilsrievgwe cekhsqpwqv lvasrgrave ggvlvhpqgw
 61 ltaahcirnk svillgrhsl fhpedtgqvf qvshsfphpl ydmsllknrf lrpqddsshd
 121 lmlrlsepa eltdavkvmd lptqepalgt tcyasgwgsi epeefltppk lqcvdlhvis
 181 ndvcaqvhpq kvtkfmlcag rwtggkstcs gdsqgplvcn gvlqgitwsg sepcalperp
 241 slytkvvhyr kwikdtivan p

血漿カリクレインアイソフォーム3プレタンパク質 NP_001025218.1

1 mwpvpvftltl svtwigaapl ilsrievgwe cekhsqpwqv lvasrgrave ggvlvhpqgw
 61 ltaahcirnk svillgrhsl fhpedtgqvf qvshsfphpl ydmsllknrf lrpqddsshd
 121 lmlrlsepa eltdavkvmd lptqepalgt tcyasgwgsi epeefltppk lqcvdlhvis
 181 ndvcaqvhpq kvtkfmlcag rwtggkstcs wvilitelmt palpmvlhgs lvpwrggv

30

血漿カリクレインアイソフォーム4プレタンパク質 NP_001025219.1

1 mwpvpvftltl svtwigaapl ilsrievgwe cekhsqpwqv lvasrgrave ggvlvhpqgw
 61 ltaahcirnk gddsshdml lrlsepaelt davkvmdlpt qepalgttcy asgwgsiepe
 121 efltpkklqc vdlhvisndv caqvhpqkvt kfmlcagrwt ggkstcs gds ggplvcngvl
 181 qgitwsgsep calperpsly tkvvhyrkwi kdtivanp

チロシンープロテインキナーゼLCK、アイソフォームa NP_001036236.1, NP_005347.3

1 mgcgcsshe ddwmenidvc enchypivpl dgkgtlirn gsevrplvt yegsnppasp
 61 lqdnlvialh syepshdgd gfekgeqlri leqsgewwka qslttgqegf ipfnfvakan
 121 slepewffk nlsrkdaerq llapgnthgs fliresesta gsfslsvrdf dqnggevvkh
 181 ykirndngg fyisprift glhelvrhyt nasdglctrl srpcqtqkpq kpwwedewev
 241 pretlklver lgagqfgev mgynghtkv avkslkqgsm spdaflaeen lmkqlqhgrl
 301 vrllyavvtqe piyiteyme ngslvdfkt psgikltink lldmaaqiae gmafierny
 361 ihrdlraani lvsdtlscki adfglarlie dneytarega kfpikwtape ainygtftik
 421 sdvwsfgill teivthgrip ypgmtnpevi qnlergyrmv rpdncpeely qlmlrlcwker
 481 pedrptfdyl rsvledffta teggyqpqp

40

チロシンープロテインキナーゼLCK、アイソフォームb NP_001317397.1

【化 6 4】

1 mcgcssshpe ddwmenidvc enchypivpl dgkgtilirn gsevrldplvt yegsnppasp
 61 lqdnlvialh syepshdgd1 gfekeqelri leqsgewwka qslttgqegf ipfnfvakan
 121 slepepwffk nlsrkdaerq llapgnthgs fliresesta gsfslsvrdf dqnqgevvkh
 181 ykirndngg fyispritfp glhelvrhvt ryynghtkva vkslkqgsms pdaflaeal
 241 mkqlqhqrly rlyavvtqep iyiiiteymen gslvdfllkt sgikltinkl ldmaaqiaeg
 301 mafieernyi hrdlraanil vsdtlsckia dfglarried neytaregak fpikwtapea
 361 inygtftiks dvwsfgillt eivthgripy pgmtnpeviq nlrgyrmvr pdncpeelyq
 421 lmrlcwkerp edrptfdylr svledfftat eggyqpqp

レグマインプレタンパク質 NP_001008530.1, NP_005597.3

1 mvwkvavfls valgigavpi ddpedggkhv vvivagsngw ynyrhqadac hayqiihrng
 61 ipdeqivvmm yddiaysedn ptpgvinrp ngtdvyqgvp kdytgedvtp qnflavlrqd
 121 aeavkgigsg kvlksqpqdh vfiyftdhgs tglvfpned lhvkdlneti hymykhkmyr
 181 kmvfyeiace sgsmmhlpd ninvyattaa npressyacy ydekrstylg dwysvnwmed
 241 sdvedltket lkhqyhlvks htntshvmqy gnktistmkv mqfqqmkrka sspvplppvt
 301 hldltspdpv pltimkrklm ntndleesrq lteeiqrhld arhlieksvr kivsllaase
 361 aeveqllser apltghscyp eallhfrthc fnwhsptyey alrhlyvlvn lcekyplhr
 421 iklsmdhvc1 ghy

10

マクロファージ遊走阻止因子 NP_002406.1

1 mpmfivntnv prasvpdgfl seltqqlaqa tgkppqyia hvvpdqlmaf ggssepalc
 61 slhsigkigg aqnrsyskl1 cgllaerlri spdrvyiny dmnaanvgwn nstfa

MAGEファミリーメンバーA1 NP_004979.3

1 msleqrsllhc kpeealeaqq ealglvcvqa atssssplvl gtleevptag stdppqspqg
 61 asafpttinf trqrqpsegs ssreeegpst scileslfra vitkkvadlv gflllkyrar
 121 epvtkaemle sviknykhcf peifgkases lqlvfgidvk eadptghsyv lvtclglisyd
 181 gllgdnqimp ktgflilivlv miammegghap eeiweelsv mevydgrehs aygeprkllt
 241 qdlvqekyle yrqvpsdapa ryeflwgprra laetsykvvl eyvikvsarv rffffpslrea
 301 alreeeegv

20

黒色腫関連抗原10 NP_001011543.2, NP_001238757.1, NP_066386.2

1 mprapkrqrc mpeedlqsqs etqglegaqa plaveedass ststsssfps sfpsssssss
 61 sscypilpst peevsaddet pnpqsaqia csspsvasl pldqsdegss sqkeespstl
 121 qvlpsdeslp rseidekvtd lvqfllfkyq mkepitkaei lesvirnyed hfpllfseas
 181 ecmllvfgid vkevdpthgs fvlvtslglt ydgmlsdvqs mpktgilili lsiifiegyc
 241 tpeeviweal nmmglydgme hliygpeprkl ltqdwvqeny leyrqvpgsd paryeflwgp
 301 rahaeirkms llkflakvng sdprsfplwy eealkdeeer aqdriattdt ttamasasss
 361 atgsfsype

30

黒色腫関連抗原12 NP_001159858.1, NP_001159859.1, NP_005358.2

1 mpleqrsqhc kpeegleaqg ealglvgaga pateeqetas ssstlvevtl revpaaesps
 61 pphspqgast lpttinytlw sqsdegssne eqegpstfpd letsfqvals rkmaelvhl
 121 llkyrarepf tkaemlgsvi rnfqdffpvi fskaseylql vfgievvevv righlyilvt
 181 clglisydgll gdnqivpktg lliivlaiaa kegdcapcek iweelsvlea sdgredsvfa
 241 hprklltqdl vqenyleyrq vpgsdpacye flwgpralve tsykvvlhhl lkisggphis
 301 ypplhewafr egee

黒色腫関連抗原2 NP_001269430.1, NP_001269431.1, NP_001269433.1

NP_001269434.1, NP_005352.1, NP_786884.1, NP_786885.1

1 mpleqrsqhc kpeeglearg ealglvgaga pateeqqtas ssstlvevtl gevpaadsps
 61 pphspqgass fsttinytlw rqsdegssnq eeegprmpd lesefqaais rkmvelvhfl
 121 llkyrarepv tkaemlesvl rncqdffpvi fskaseylql vfgievvevv pishlyilvt
 181 clglisydgll gdnqivpktg lliivlaiaa iegdcapcek iweelsmlev fegredsvfa
 241 hprkllmqdl vqenyleyrq vpgsdpacye flwgpralie tsykvvlhht lkiggephis
 301 ypplheralr egee

40

【化 6 5】

MAGEファミリーメンバーA3 NP_005353.1

1 mpleqrsqhc kpeeglearg ealglvgaga pateeqeas ssstlvevtl gevpaespd
 61 ppqspqgass lpttmnyplw sqsyedssnq eeegpstfpd lesefqaals rkvaclvhfl
 121 llkyrarepv tkaemlgsvv gnwqyffpvi fskassslql vfgielmevd pighlyifat
 181 clglisydgl gdnqimpkag lliivlaiaa regdcapeek iweelsvlev fegredsilg
 241 dpkklitqhf vqenyleyrq vpgsdpacey flwgpralve tsykvllhm vkisggphis
 301 ypplhewvlr egee

黒色腫関連抗原4 NP_001011548.1, NP_001011549.1, NP_001011550.1,

NP_002353.3

1 msseqksqhc kpeegveaqe ealglvgaga ptteeqeaav ssssplvpgt leevpaaesa
 61 gppqspqgass alpttisftc wrqpnegsss qeeegpstsp daeslfreal snkvdelahf
 121 llrkyrakel vtkaemlerv iknykrccfpv ifgkaseslk mifgidvkev dpassntylv
 181 tclglisydgl lgnnqifpkt gllliivlgti amegdsasee eiweelgvmg vydgrehvvy
 241 geprklitqd wvqenyleyr qvpgsnparv eflwgprala etsykvllhm vvrvarvri
 301 aypslreaal leeeegv

10

黒色腫関連抗原6 NP_005354.1, NP_787064.1

1 mpleqrsqhc kpeeglearg ealglvgaga pateeqeas ssstlvevtl gevpaespd
 61 ppqspqgass lpttmnyplw sqsyedssnq eeegpstfpd lesefqaals rkvaclvhfl
 121 llkyrarepv tkaemlgsvv gnwqyffpvi fskassslql vfgielmevd pighlyifat
 181 clglisydgl gdnqimpktg fliiilalaa kegdcapcek iweelsvlev fegredsilg
 241 dpkklitqyf vqenyleyrq vpgsdpacey flwgpralie tsykvllhm vkisggpris
 301 ypllhwelr egee

20

黒色腫関連抗原9 NP_005356.1

1 msleqrsphc kpdedleagg edlglmgage ptgeeeetts ssdskeeevs aagssspqqs
 61 pgggasssis vyytlwsqfd egsssqeeeee psssvdpaql efmfqaalkl kvaclvhfl
 121 hkyrvkepv kaemlesvik nykryfpvif gkasefmqvi fgtdvkevdp aghsyilvta
 181 lglsedsmg dghsmkaal liivlglvilt kdncapcevi wealsvmgvy vgkehmfyge
 241 prklitqdwv qenyleyrqv pgspahyef lwgskahaet syekvinylv mlnarepicy
 301 pslyeevlge egegv

黒色腫関連抗原C2 NP_057333.1

1 mppvpvgvpfr nvdndsptsv eledwvdaqh ptdeeeeeeas sasstlylvf spssfstsss
 61 lilggpeeee vpsgvipnlt esipssppqg ppqggsqsp sscsssfsws sfseesssqk
 121 gedtgctcgl pdsessfyt ldekvaelve flillkyeae pvteaemlmi iiklydyfpv
 181 ilkrarefme llfglaliev gpdhfcvfan tvgltdegsd degmpensll iilsvifk
 241 gncaseviw evlnavgyva grehfvgyep reltkvwvq ghyleyrevp hssppyyefl
 301 wgprahsesi kkkvleflak lnntvpssfp swykdalkdv eervqatidt addatvmase
 361 slsvmsnvs fse

30

黒色腫関連抗原D1、アイソフォームa NP_001005333.1

1 magkmdcgag llgfqnpcac ravchplpqp pastlplsaf ptlclpypsq lrdppavlsc
 61 yctplgaspa paeasvedsa llmqtlmeai qiseapptnq ataaaspqss qpptanemad
 121 iqvsaaaarp ksafkvqnat tkgpngvydf sqahnakdvp ntqpkafks qnatpkipna
 181 aydfsqaatt gelaanksem afkagnattk vgpnatynfs qslnandlan srpktpfkaw
 241 ndttkaptad tqtqnvnqak matsqadiet dpgisepdga taqtsadgsq aqnlesrtii
 301 rgkrtrkinn lnveenssgd qrraplaagt wrsapvpvtt qnppgappnv lwqtplawqn
 361 psgwqngtar qtpparqspp arqtpawqn pvawqnpviw pnpviwqnpv iwnpviwpg
 421 pvvwpnplaw qnppgwqtp gwqtpgwqg ppdwqgppdw plppdwplpp dwplptdwpl
 481 ppdwipadwp ipdwqnlrp spnlrpspns rasqnpqaaq prdvallqer anklvkylml
 541 kdytkvpikr semlrldire ytdvypeiie racfvlekkf giqlkeidke ehlyilistp
 601 eslagilgtt kdtplklgl llvilgvfmg nraseavlwe alrkmglrpg vrhplldlr
 661 kllyefvkv kyldyrrvpn snppeyeflw glrsyhetks mkvlrfiaev qkrdrdwta
 721 qfmeadeal daldaaaaea earaeartm gigdeavsgp wswddiefel ltweedgdfg
 781 dpwsripftf waryhqars rfpqtfagpi igpggtasan faanfagif fwve

40

【化 6 6】

黒色腫関連抗原D1、アイソフォームb NP_001005332.1, NP_008917.3

```

1  maqkmdcgag llgfqaeeasv edsallmqt1 meaiqiseap ptnqataaas pqssqpptan
61 emadiqvsa aarpksafkv qnattkgpnp vydfsqahna kdvptnqpka afksqnatpk
121 gpnaaydfsq aattgelaan ksemafkaqn attkvgnat ynfsqslnan dlansrpktk
181 fkawndttka ptadtqtqnv ngakmatsqa dietdpgise pdgataqtsa dgsqaqnles
241 rtiirgkrtr kinnlnveen ssgdqrapp1 aagtwrsapv pvttnpnpa pnpvlwqtpl
301 awqnpqswqn qtarqtppar qspparqtp awqnpvawqn pviwnpviw qnpviwnpi
361 vwpqpvvwpn plawqnpqgw qtpqgwqtp gwqgppdwq ppdwplppdw plppdwplpt
421 dwplppdwip adwpippdwq nlrpsnlp spnsrasqn gaaqprval lqeranklvk
481 ylmlkdytkv pikrsemldr iireytdvyp eiieracflv ekkfgiqlke idkeehlyil
541 istpeslagi lgttkdtpkl glllvilgvi fmmgnrasea vlwealrkmg lrpqvrhpl1
601 gdlrklltye fvkqkyldyr rvpnsnppey eflwglrsyh etskmkvlf iaevqkrdpr
661 dwtaqfmeaa dealdaldaa aaeaeareaa rtrmgigdea vsgpwsddi efelltwdee
721 gdfgdpwsri pftfwaryhq narsrfpqt agpiigpggt asanfaanf aigffwve

```

10

マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼキナーゼ5 NP_005914.1

```

1  msteadegit fsvppfapsq fctipeggic rrggaaavge geehqlpppp pgsfwnvesa
61 aapgigcpaa tssssatrgr gssvvggsrr ttvayvinea sqgqlvvaes ealqslreac
121 etvgatletl hfgklfdget tvldrfynad iavvemsdaf rqpqlfyhlg vresfsmann
181 iilycdtndsl slqslkeiic qkntmctgny ifvpymitph nkvyccdsf mkgltelmqp
241 nfellllpic lplvdrrfiql lkvaqasssq yfresilndi rkarnlytgk elaaelarir
301 qrvdnievlt adivinllls yrdiqdydsi vklvetlek ptfdlashhh vkfhyafaln
361 rrrnlpqdrak aldimpvmvq segqvasdmy clvgriykd fldsnftdte srdhgaswfk
421 kafeseptlq sginyavlll aaghqfessf elrkvgvkl sllgkknle klqsywevgf
481 flgasvland hmrviqasek lfklktpawy lksivetili ykhfvklte qpvaqelvd
541 fwmfdlveat ktdvtvvrfr vlileptkiy qpsylsinne veektisiwh vlpddkkgih
601 ewnfsassvr gvsiskfeer ccflyvlhns ddfqiyfcte lhckkffemv ntiteekgrs
661 teegdcse dl leydyeyden gdrvvlgkgt ygivyagr dl snqvriaike iperdsryst
721 plheelialhk hlkhknivgy lgsfsengfi kifmeqvpgg slsallrskw gplkdneqti
781 gfytkqileg lkylhdnqiv hrdikgdnvl intysgvlki sdfgtskrla ginpctetft
841 gtlqymapei idkgprgygk aadiwslgct iematgkpp fyelgepqaa mfkvgmfkvh
901 peipesmsae akafilkcfe pdpdkracan dllvdeflkv sskkkktqpk lsalsagsne
961 ylrsislppv vlvedtssss eygsvspdte lkvdpsfkt rakscgerdv kgirtlflgi
1021 pdenfedhsa ppspeekdsq ffmlrkdser ratlhrilte dqdkivrnln eslaqgaeep
1081 klkwehittl iaslrefvrs tdrkiiattl sklkleldfd shgisqvqv lfgfqdavnk
1141 vlrrhnikph wmfaldisir kavqtaitil vpelrphfsl asesdtadqe dldveddhee
1201 qpsnqtvrp qaviedavat sgvtlssstv shdsqsahrs lnvqlgrmki etnrlleelv
1261 rkekelqall hraieekdqe ikhlklksqp ieipelpvf lnsstnted seltdwlrn
1321 gadedtisrf laedytlldv lyyvtrddlk clrlrggmle tlwkaiidfr nkqt

```

20

30

マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼキナーゼ9、アイソフォーム1 NP_149132.2

```

1  mepsrallgc lasaaaaapp gedgagagae eeeeeeeaa aavpggelgc daplpwytav
61 feyeaagede ltlrlgdvve vlskdsqvsg degwwtgqln qrvgifpsny vtprsafssr
121 cqpqgedpsc yppiqlleid faeltleeii gggfgkvyr afwigdevav kaarhdpded
181 isqtienvrq eaklfamkh pniialrgvc lkepnclvm efarggplnr vlsgkrippd
241 ilvnwvqia rgmnylhdea ivpiihrdlk ssnililqkv engdlsnkil kitdfglare
301 whrttkmsaa gtyawmpev irasmfsgs dvwsygvllw elltgevpfr gidglavayg
361 vamnkialpi pstcpepfak lmedcwnpdp hsrpsftnil dqlttieesg ffempkdsfh
421 clqdnwkhei qemfdqlrak ekelrtweee ltraalqqn qeellrrreq elaereidil
481 erelniihq lcqekprvkk rkkgfrksrl klkdgnrisl psdfqhkftv qasptmdkrk
541 slinsrsspp asptiiprll aiqltpgess ktwgrssvvp keegeeeekr apkkkgrtwg
601 pgtlgqkela sgdegspqrr ekanglstps esphfhlglk slvdgykqws ssapnlvkqp
661 rsspaplgft slmemallaa swvvpidiee dedsegpgsg esrlqhspsq sylcipfprg
721 edgdgppsdg iheepvtns atstpqltpt nslkrsggah rrcevallgc gavlaatglg
781 fdllleagkq llpleepepp areekkrreg lfqrssrpr stspssrklf kkeepmlllg
841 dpsasltlls lssisecnst rslrdsdsde ivvyempvvp veapplspct hnplvnvrve

```

40

【化 6 7】

901 rfkrdpnqsl tpthvtlttp sqpsshrtp sdgalkpetl lasrspssng lspspgagml
 961 ktpspsrddpg efprlpdpnv vfpptprwn tqgdstlerp ktleflprpr psanrqrl dp
 1021 wwfvspshar stspanssst etpsnldscf assstveer pglpallpfq aglpptert
 1081 lldldaegqs qdstvplcra elnthrpapy eiqqefws

マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼ9、アイソフォーム2 NP_001271159.1

1 mepsrallgc lasaaaaapp gedgagagae eeeeeeeaa aavgpgeigc daplpwytav
 61 feyeaagede ltlrlgdvve vlksdsvsg degwwtgqln qrvgifpsny vtpsafssr
 121 cqpqgedpsc yppiqlleid faeltleeii gigggfkvyr afwigdevav kaarhdpded
 181 isqtienvrq eaklfamkh pniialrgvc lkepnclclm efarggplnr vlsqkrippd
 241 ilvnwavqia rgmnylhdea ivpiihrdlk ssnililqkv engdlsnkil kitdfglare
 301 whrttkmsaa gtyawmavev irasmfsgs dvwsygvllw elltgevpfr gidglavayg
 361 vamnkallpi pstcpepfak lmedcwnpdp hsrpsftnil dqlttieesg ffempkdsfh
 421 clqdnwkhei qemfdqlrak ekelrtweee ltraalqqkn qeellrrreq elaereidil
 481 erelniiihq lcqekprvkk rkqkfrksrl klkdgnrisl psdfqhkftv qasptmdkrk
 541 slinsrsspp asptiiprlr aiqltpgess ktwgrssvvp keegeeekr apkkkgtrtwg
 601 pgtlgqkela sgdegspqrr ekanglstps esphfhlglk slvdgykqws ssapnlvkgp
 661 rsspallpgft slmemededs egpgsgesrl qhspsgsylv ipfprgedgd gpssdgihee
 721 ptpvnsatst pqltptnslk rggahhrce vallgcgavl aatglgfdll eagkcqllpl
 781 eepepparee kkrreglfqr ssrrrstsp psrkfkkee pmlllgdpsa sltllslssi
 841 secnstrsll rdsdeivvy empvspveap plspcthnpl vnvrvfrkr dpnqsltpth
 901 vtlttspqps shrtpsdga lketillasr spssnglsp pgagmlktps psrdpgefpr
 961 lpdpnvfvfp tprrwntqqd stlerpktle flprprpsan rqrldpwwfv spsharstsp
 1021 anssstetps nldscfass stveerpplp allpfqagpl pptertlldl daegqsqdst
 1081 vplcraelnt hrpapyeiqq efws

10

20

マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼ9、アイソフォーム3 NP_001271160.1

1 meltgleval vlilqkveng dlsnkilkit dfglarewhr ttkmsaagty awmavevira
 61 smfsgsdv dw sygvllwell tgevpfrgid glavaygvam nklalpipst cpepfaklme
 121 dcwnpdphsr psftnildql ttieesgffe mpkdsfhclq dnwkheiqem fdqlrakeke
 181 lrtweeeltr aalqqknqee llrrregela ereidilere lniiihqlcq ekprvkkkrkg
 241 kfrksrlklk dgnrislpsd fqhkftvqas ptmdkrksli nsrssppasp tiiprlrai
 301 cetvsqiswg qntqghlspa lsshrlvqac sihnfchlss tmcymhilt pgesktwgr
 361 ssvvpkeege eeekrapkkk grtwgpgtlg qkelasgdeg lkslvdgykq wssapnlvk
 421 gprsspalpg ftslmemall aaswvvpidi eededsegpg sgesrlqhsq sqsylvcipfp
 481 rgedgdgpps dgiheeptpv nsatstpqlt ptnsllkrgga hhrcevall gcgavlaa
 541 lgfdlleagk cqlpleepe ppareekkr eglfqrssrp rrstspssrk lfkkeepmll
 601 lgdpsasltl slslssisecn strslrds deivvyempv spveapplsp cthnplvnv
 661 verfkrdpnq sltpthvlt tpsqpsshr tpsdgalkpe tllasrps ngslspsgag
 721 mlktpspsrd pgefprlpdp nvvfpptpr wntqgdstle rpktleflpr prpsanqrl
 781 dpwwfvvsh arstspanss stetpsnlds cfasssstve erpglpallp fqaglppte
 841 rtlldldaeg qsqdstvplc raelnthrpa pyeiqqefws

30

マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼ9、アイソフォーム4 NP_001271161.1

1 msaagtyawm apevirasmf skgsdvwysg vllwelltge vprgidgla vaygvamnkl
 61 alpipstcpe pfaklmedcw npdpshrsf tnildqltti eesgffempk dsfhclqdnw
 121 kheiqemfdq lrakekelrt weeltraal qqknqeellr rregelaere idilerelni
 181 iihqlcqekp rvkkkrkgkfr ksrlklkdgn rislpsdfqh kftvqasptm dkrkslinsr
 241 ssppasptii prlraiqcet vsqiswgqnt qghlspalss hrlvqacsih nfchlsstmc
 301 iymhiltpe ssktwgrssv vpkeegeeee krapkkkgtr wpggtlgqke lasdeglsks
 361 lvdgykqwss sapnlvkgpr sspalpgfts lmemallaas wvvpidiied edsegpgsge
 421 srlqhspsqs ylcipfprge dgdgssdgi heeptpvnsa tstpqltptn slkrggahr
 481 rcevallgcg avlaaatglgf dlleagkcql lpleepeppa reekkrregl fqrssrprs
 541 tsppsrklfk keepmlllgd psasltllsl ssisecnstr slrdsdei vvyempvsv
 601 eapplspcth nplvnvrver fkrdpnqsl tpthvtlttps qpsshrtrps dgalkpetll
 661 asrspssngl spspgagmlk tpspsrdpge fprlpdpnv fpptprrwnt qqdstlerpk
 721 tleflprprp sanrqrl dpw wfvspshars tspanssste tpsnldscfa sssstveerp

40

【化 6 8】

781 glpallpfqa gplppterl llddaegqsq dstvplcrae lnthrpapye iqgefws

マイトジン活性化プロテインキナーゼ1 NP_002736.3, NP_620407.1

1 maaaaaagag pemvrgqvfd vgptrytnlsy igegaygmvc saydnvnkvr vaikkispfe
61 hqtycqrtrr eikillrfrh eniigindii raptieqmkd vyivqdlmet dlykllktqh
121 lsndhicyfl yqilrglkyi hsanvlhrdl kpsnlllntt cdlkicdfgl arvadpdhdh
181 tgflteyvat rwyrpeiml nskgytsid iwsvgcila mlsnrpifpg khyldqlnhi
241 lgilgspsqe dlnciinlka rnyllslphk nkvpwnrlfp nadskaldll dkmltfnphk
301 rieveqalah pylegyydp depiaepfk fdmelledlpk eklkelifee tarfqpgyrs

メラノ NP_005502.1

1 mpredahfiy gypkkghghs yttaaeaagi giltvilgvl lligcwycrr rngyralmdk
61 slhvgqtqcal trrcpqegfd hrskvslqe kncepvpna ppayeklsae qspppysp

10

メラノトランスフェリン、アイソフォーム1プレタンパク質 NP_005920.2

1 mrgpsgalwl llalrtvlgg mevrwcatsd peqhkcgnms eafreagiqp slldcvgtsa
61 dhcvqliaaq eadaitldgg aiyeagkehg lkpvvgevyd qevgtsyyav avvrsshvt
121 idtlkgvksc htginrtvgw nvpvgylves grlsvmgcdv lkavsdylfgg scvpgages
181 yseslclrcr gdssgegvcd kspleryydy sgafrciaeg agdvafvkhs tvlentdgkt
241 lpswgqalls qdfellcrdg sradvteqrq chlarvpaha vvrardtgg lifrllnegq
301 rlfshhegssf qmfsseaygq kdllfkdsts elvpiatqty eawlgheylh amkgllcdpn
361 rlppylrwc vlstpeiqlcg dmavafrqr lkpeiqlcvsa kspqhcmeri qaeqvdaavl
421 sgediytagk tyglvpaage hyapedssns yyvavvrrd sshaftldel rgkrschagf
481 gspagwdvpv galiqrgfir pkdcvltav seffnascvp vnnpknyss lcalcvgdeq
541 grnkcvgnsg erylgyrgaf rclvenagdv afvrhttvfd ntngnsepw aaelrsedye
601 llcpngarae vsqfaacnla qipphavmvr pdtniftvyg lldkaqdlfg ddhnkngfkm
661 fdssnyhgqd llfkdatvra vpvgekttyr gwlgldyvaa legmssqqcs gaaapagap
721 llplllpala arllppal

20

メラノトランスフェリン、アイソフォーム2前駆体 NP_201573.1

1 mrgpsgalwl llalrtvlgg mevrwcatsd peqhkcgnms eafreagiqp slldcvgtsa
61 dhcvqliaaq eadaitldgg aiyeagkehg lkpvvgevyd qevgtsyyav avvrsshvt
121 idtlkgvksc htginrtvgw nvpvgylves grlsvmgcdv lkavsdylfgg scvpgages
181 yseslclrcr gdssgegvcd kspleryydy sgafrciaeg agdvafvkhs tvlentdesp
241 srrqtwtrese eeegecpahe earrtmrssa gqawkwapvh rpqdesdkge fgkraksrdm
301 lg

30

バキュロウイルスIAPリポート含有7、アイソフォームアルファ NP_647478.1

1 mgpkdsakcl hrgppqshwa agdgptqerc gprslgspvl gldtcrawdh vdgqilgqlr
61 plteeeeeeg agatlsrgpa fpgmgseelr lasfydwplt aevppellaa agffhtghqd
121 kvrcffcygg lqswkrgddp wtehakwfps cqflrskgr dfvhsqgeth sqllgswdpw
181 eepedaapva psvpasgype lptprrevqs esaqepggvs paeaqravwv leppgardve
241 aqlrrlqeer tckvcldrav sivfvpcghl vcaecapglq lcpicrapvr srvtfls

バキュロウイルスIAPリポート含有7、アイソフォームベータ NP_071444.1

1 mgpkdsakcl hrgppqshwa agdgptqerc gprslgspvl gldtcrawdh vdgqilgqlr
61 plteeeeeeg agatlsrgpa fpgmgseelr lasfydwplt aevppellaa agffhtghqd
121 kvrcffcygg lqswkrgddp wtehakwfps cqflrskgr dfvhsqgeth sqllgswdpw
181 eepedaapva psvpasgype lptprrevqs esaqepgard veaqlrrlqe ertckvcldr
241 avsivfvpcg hlvcaecapg lqlcpicrap vrsrvrtfls

40

好中球コラゲナーゼ、アイソフォーム1プレタンパク質 NP_002415.1

1 mfskltpfl lllhvqiska fpvsskekn ktvqdylekf yqlpsnqyqs trkngtnviv
61 eklkemqrff glntvgkne etldmmkkpr cgvpdsggfm ltpgnpkwer tnltyrirny
121 tpqlseaeve raikdafelw svaspliftr isqgeadini afyqrdhgd spfdgpngil
181 ahafqpgggi ggdaahfaee twntsanyn lflvaahfeg hslglahssd pgalmypnya
241 fretsnyslp qddidgiqai yglssniqp tgpstpkpcd psltfdaitt lrgeliffkd

【化 6 9】

301 ryfwrhrpql qrvemnfisl fwpslptgiq aayedfdrdl iflflkgnqyw alsygdilqg
 361 ypkdisnygf pssvqaidaa vfyrsktyff vndqfwrydn qrqfmepgyp ksissgafpgi
 421 eskvdavfqg ehffhvfegp ryyafdliaq rvtrvargnk wlnrcryg

好中球コラゲナーゼ、アイソフォーム2 NP_001291370.1, NP_001291371.1

1 mqqipgeksi ndylekfyql psnqyqstrk ngtnvivekl kemqrffgln vtgkpneetl
 61 dmmkkprcgv pdsqgfmtp gnpkwertnl tyrimnytpq lseaeverai kdafelwsva
 121 spliftrisq geadiniafy qrdhgdnspf dgpngilaha fqpqggiggd ahfdaeetwt
 181 ntsanynlfl vaahefghsl glahssdpqa lmypnayfre tsnyslpqdd idgigaiygl
 241 ssnpigptgp stpkpcdpsl tfdaittlrg eilffkdryf wrrhpqlqrv emnfislfwp
 301 slptgigaay edfdrdlifl fkgngywals gydilqgypk disnygfps vqaidaavfy
 361 rsktyffvnd qfwrydnqrq fmepgykpsi sgafpgiesk vdavfqgeh fhfvsqpryy
 421 afdliaqrvt rvargnkwnl cryg

10

メソレリン、アイソフォーム1プレタンパク質 NP_001170826.1, NP_005814.2

1 malptarpll gscgtpalgs llflflslgw vqpsrtlage tgqeaapldg vlanppniss
 61 lsprqllgfp caevsglste rvrelavala qknvklsteq lrclahlrse ppedldalpl
 121 dlllflnpda fsgpqactrf fsritkanvd llprgaperq rllpaalacw gvrsgllsea
 181 dvralggglac dlpgrfvaes aeullprlvs cpgpldqddq eaaraalqgg gppygppstw
 241 svstmdalrg llpvlqgpii rsipqgiva wrqrsrdps wrqpertilr prfrrevect
 301 acpsgkkare ideslifykk weleacvdaa llatqmdrvn aipftyeqld vlkhkldey
 361 pqgypesviq hlgylflkms pedirkwnvt sletlkalle vnkghemspq vatliidrfvk
 421 grgqlkdtdl dtltafypgy lcslspeels svppssiav rpqldtdcdp rqlldvlypka
 481 rlafqnmngs eyfvkiqsf ggaptedlka lsqgnvsmld atfmklrtda vlpltvaevq
 541 kllgphvegl kaeerhrpvr dwilrqrqdd ldtlglglqg gipngylvld lsmqealsgt
 601 pcellgpgpvl tvlalllast la

20

メソレリン、アイソフォーム2プレタンパク質 NP_037536.2

1 malptarpll gscgtpalgs llflflslgw vqpsrtlage tgqeaapldg vlanppniss
 61 lsprqllgfp caevsglste rvrelavala qknvklsteq lrclahlrse ppedldalpl
 121 dlllflnpda fsgpqactrf fsritkanvd llprgaperq rllpaalacw gvrsgllsea
 181 dvralggglac dlpgrfvaes aeullprlvs cpgpldqddq eaaraalqgg gppygppstw
 241 svstmdalrg llpvlqgpii rsipqgiva wrqrsrdps wrqpertilr prfrrevect
 301 acpsgkkare ideslifykk weleacvdaa llatqmdrvn aipftyeqld vlkhkldey
 361 pqgypesviq hlgylflkms pedirkwnvt sletlkalle vnkghemspq aprrlpqlva
 421 tldirfvlkgr gqldkdtdl ltafypgylc slspeelssv ppssiavvrp qdldtdcdprq
 481 ldvlypkarl afqnmngsey fvkisqsfll aptedlkals qqnvsmdlat fmkrltdavl
 541 pltvaevqkl lgphvegika eerhrpvrw ilrqrqddld tlglglqggi pngylvldls
 601 mqealsgtpc llgpgpvlvtv lalllastla

30

ムチン-1、アイソフォーム1前駆体 NP_002447.4

1 mtpgtqspff llllltvlvt vtgsghasst pggeketsat qrssvpsste knalstgvsf
 61 fflsfhisnl qfnssledps tdyqgelqrd isemflqiyk qggflglslni kfrpgsvvvq
 121 ltlafragti nvhdvetqfn qykteaasry nltisdvsvs dvpfpfsaq gagvpgwgia
 181 llvlvcvlva laivyliala vcqcrnkny qldifpardt yhpmseypty hthgryvpps
 241 stdrspyekv sagnggssls ytnpavaats anl

ムチン-1、アイソフォーム2前駆体 NP_001018016.1

1 mtpgtqspff llllltvlta ttapkpavtv tgsghasstp ggeketsatq rsvpsstek
 61 nafnssledp stdyygelqr disemflqiy kqggflglsln ikfrpgsvvv qltlafragt
 121 invhdvetqf ngykteaasr ynltisdvsv sdvpfpfsaq sgagvpgwgi allvlvcvlv
 181 alaivylial avcqcrnkny qldifpardt tyhpmseypt ythgryvpp sstdrspyek
 241 vsagnggsssl sytnpavaat sanl

40

ムチン-1、アイソフォーム3前駆体 NP_001018017.1

1 mtpgtqspff llllltvlvt vtgsghasst pggeketsat qrssvpsste knafnssled
 61 pstdyqgelq rdisemflqi ykqggflglsl nikfrpgsvv qltlafragt tinhdvetq

【化 7 0】

121 fnqykteaas rynltisdvs vsdvpfpfsa qsgagvpgwg iallvlvcl valaivyli
 181 lavcqrrkn ygqldifpar dtyhpmseyp tythgryvp psstdrspy kvsagnggss
 241 lsytnpavaa tsanl

ムチン-1、アイソフォーム5前駆体 NP_001037855.1

1 mtpgtqspff llllltvlv vtgsghasst pggeketsat qrssvpsste knaipapttt
 61 kscrtfklc fcrfinkgvf waspilssvs dvpfpfsaqs gagvpgwgia llvlvclva
 121 laivyliala vcqrrknyn qldifpardt yhpmseypty hthgryvpps stdrspyekv
 181 sagnggssls ytnpavaats anl

ムチン-1、アイソフォーム6前駆体 NP_001037856.1

1 mtpgtqspff llllltvlv vtgsghasst pggeketsat qrssvpsste knafnssled
 61 pstdyyqelq rdisemavcq crrknynqld ifpardtyhp mseptyhth gryvpsstd
 121 rspyekvsag nggsslsytn pavaatsanl

10

ムチン-1、アイソフォーム7前駆体 NP_001037857.1

1 mtpgtqspff llllltvlta ttapkpavv tgsghasstp ggeketsatq rssvpsstek
 61 nafnssledp stdyyqelqr disemavcq rknynqldi fpardtyhpm seyptyhthg
 121 ryvpsstdr spyekvsagn ggsslsytnp avaatsanl

ムチン-1、アイソフォーム8前駆体 NP_001037858.1

1 mtpgtqspff llllltvlv vtgsghasst pggeketsat qrssvpsste knaipapttt
 61 kscrtfklc fcrfinkgvf waspilssvw gwgarylghra agaglcsgca ghclshclgc
 121 lsvppkelra aghlsspgyl psyervphlp hpwalcap

20

ムチン-1、アイソフォーム9前駆体 NP_001191214.1

1 mtpgtqspff llllltvlv vtgsghasst pggeketsat qrssvpsste knavsmtssv
 61 lsshspsgsgs sttqgqdvlt apatepasgs aatwgqdvts vpvtrpalgs ttpahdvts
 121 apdnkpapgs tappahgvts apdtrpapgs tappahgvts apdnrpalgs tappvhnvts
 181 asgsasgsas tlvhngtsar atttpaskst pfsipshhsd tpttlashst ktdassthhs
 241 tvppltssnh stspqlstgv sffflsfhis nlqfnssled pstdyyqelq rdisemflqi
 301 ykqggflglsl nikfrpgsvv qltlaftreg tinvhdvstq fnqykteaas rynltisdvs
 361 vsdvpfpfsa qsgagvpgwg iallvlvcl valaivyli lavcqrrkn ygqldifpar
 421 dtyhpmseyp tythgryvp psstdrspy kvsagnggss lsytnpavaa tsanl

ムチン-1、アイソフォーム10前駆体 NP_001191215.1

1 mtpgtqspff llllltvlta ttapkpavv tgsghasstp ggeketsatq rssvpsstek
 61 navsmtssvl sshspgsgss ttqgqdvltla patepasgsa atwgqdvtsv pvtrpalgst
 121 tppahdvtsa pdnkpapgst appahgvtsa pdtrpapgst appahgvtsa pdnralgst
 181 appvhnvtsa sgsasgsast lvhngtsara ttptaskst fsipshhsdt tpttlashstk
 241 tdassthhsst vpltssnhs tspqlstgvs ffflsfhisn lqfnssledp pstdyyqelqr
 301 disemflqiy kqggflglsl ikfrpgsvv qltlaftreg invhdstqf nqykteaasr
 361 ynltisdvsd sdvpfpfsaq sgagvpgwgi allvlvclv alaivyliav avcqrrknyn
 421 gqldifpard tyhpmseypt ythgryvpp sstdrspyek vsagnggssl sytnpavaat
 481 sanl

30

ムチン-1、アイソフォーム11前駆体 NP_001191216.1

1 mtpgtqspff llllltvlta ttapkpavv tgsghasstp ggeketsatq rssvpsstek
 61 nalstgvsff flsfhisnlq fnssledpst dyyqelqr di semflqiykq ggflglslkn
 121 frpgsvvvql tlaftregtin vhdvtqfnq ykteaasryn ltisdvsd vpfpfsaqs
 181 agvpgwgial lvlvclval aivyliav cqrrknynq ldifpardty hpmseyptyh
 241 thgryvppss tdrspyekvs agnggsslsy tnpavaatsa nl

40

ムチン-1、アイソフォーム12前駆体 NP_001191217.1

1 mtpgtqspff llllltvlta ttapkpavv tgsghasstp ggeketsatq rssvpsstek
 61 nafnssledp stdyyqelqr disemflqiy kqggflglsl ikfrpgsvv qltlaftreg
 121 invhdstqf nqykteaasr ynltisdvsd wwgarylghr aagaglcsgc aghclshclg

【化 7 1】

181 clsvppkelr aaghlsspgy lpsyervphl phpwalcap

ムチン-1、アイソフォーム13前駆体 NP_001191218.1

1 mtpgtqspff llllltvlta ttapkatv tgsghasstp ggeketsatq rssvpsstek
61 naiykqggfl glsniakfrpg svvqltlafr regtinvhdv etqfnqykte aasrynltis
121 dvsvsdvpfp fsaqsgagvp gwgiallv cvlvalaivy lialavcqr rknygqldif
181 pardtyhpm eyptyhthgr yvppsstdrs pyekvsagng gsslsytnpa vaatsanl

ムチン-1、アイソフォーム14前駆体 NP_001191219.1

1 mtpgtqspff llllltvlta ggeketsatqr ssvpsstekn aiykqggflg lsniakfrpgs
61 vvvqltlafr egtinvhdve tqfnqyktea asrynltisd vsvsdvpfpf saqsgagvp
121 wgiallv cvlvalaivyl ialavcqr knygqldif ardyhpmse yptyhthgry
181 vppsstdrsp yekvsagng sslytnpav aatsanl

10

ムチン-1、アイソフォーム15前駆体 NP_001191220.1

1 mtpgtqspff llllltvlta ttapkatv tgsghasstp ggeketsatq rssvpsstek
61 naflqiyykg gflglsnikf rpgsvvqlt lafregtin hdvetqfnqy kteasrynlt
121 tisdvsvsdv pfpfsaqsga gvpwgiall vlvcvlvala ivylialavc qrrknnygql
181 difpardtyh pmseyptyht hgryvppsstd drspyekvsa gnggsslyt npavaatsan
241 1

ムチン-1、アイソフォーム16前駆体 NP_001191221.1

1 mtpgtqspff llllltvlta ttapkatv tgsghasstp ggeketsatq rssvpsstek
61 naipaptttk scretflkwp gsvvqltla fregtinhd vetqfnqykt eaasrynlti
121 sdvsvsdvpf pfsaqsgagv pgwgiallv cvlvalaiv ylialavcqr rrknnygqldi
181 fpardtyhpm seyptyhthg ryvppsstdr spyekvsagn ggsslytnp avaatsanl

20

ムチン-1、アイソフォーム17前駆体 NP_001191222.1

1 mtpgtqspff llllltvlta vtgsghasst pggeketsat qrssvpsste knalstgvsf
61 flflsfhisnl qfnssledps tdyqgelqr disemflqiyy qggflglgni kfrpgsvvqv
121 tlafrregti nhdvvetqfn qykteaasry nltisdvsgc lsvppkelra aghlsspgyl
181 psyervphlp hpwalcap

ムチン-1、アイソフォーム18前駆体 NP_001191223.1

1 mtpgtqspff llllltvlta vtgsghasst pggeketsat qrssvpsste knaipapttt
61 kscrtflkw pgsvvqlt afregtinhd vetqfnqyk teaasrynlt isdvsvsdvp
121 pfsaqsgag vpgwgiallv lvcvlvalaiv ylialavcqr crrknnygql ifpardtyhp
181 mseyptyhth gryvppsstd rspyekvsag nggsslytn pavaatsanl

30

ムチン-1、アイソフォーム19前駆体 NP_001191224.1

1 mtpgtqspff llllltvlta ttapkatv tgsghasstp ggeketsatq rssvpsstek
61 nafnssledp stdyyqelqr disemsgagv pgwgiallv cvlvalaiv ylialavcqr
121 rrknnygqldi fpardtyhpm seyptyhthg ryvppsstdr spyekvsagn ggsslytnp
181 avaatsanl

ムチン-1、アイソフォーム20前駆体 NP_001191225.1

1 mtpgtqspff llllltvlta ttapkatv tgsghasstp ggeketsatq rssvpsstek
61 naipaptttk scrtflkcf crfinkgvfw aspilssvsd vfpfsaqsg agvpwgial
121 lvcvlvalaiv ylialav cqrknnygql ldifpardty hpmseyptyh thgryvppss
181 tdrspyekvs agnggssly tnpavaatsa nl

40

ムチン-1、アイソフォーム21前駆体 NP_001191226.1

1 mtpgtqspff llllltvlta ttapkatv tgsghasstp ggeketsatq rssvpsstek
61 nalstgvsff flsfhisnlq fnssledpst dyqgelqr di semavcqr knygqldif
121 ardyhpmse yptyhthgry vppsstdrsp yekvsagng sslytnpav aatsanl

N-myc癌原遺伝子タンパク質、アイソフォーム1 NP_001280157.1, NP_005369.2

【化 7 2】

1 mpsscststmp gmicknpdle fdsllqpcfyp deddfyfaggp dstppgediw kkfellptpp
 61 lpsrgrfaeh sseppswvte mllenelwgs paeedafglg glggltpnpv ilqdcmwsgf
 121 sareklerav seklqhgrrp ptagstaqsp gagaaspagr ghggaagagr agaalpaela
 181 hpaaecvdpa vvfppfvnkr epapvpaapa sapaagpava sgagiaapag apgvapprrp
 241 grqtsggdhk alstsgedt1 sdsddeddee edeeseidvv tvekrsssn tkavttftit
 301 vrpknalgp graqsselll krclpihqh nyaapspyve sedappqkki kseasprplk
 361 svippkaks1 sprnsdseds errrnhnile rqrndlrss fltlrdhvpe lvknekaakv
 421 vilkkateyv hslqaeehql llekeklqar qqqlkkieh artc

N-myc癌原遺伝子タンパク質、アイソフォーム2 NP_001280160.1

1 mrgapgnvcg aeqalarrkr aqtvaairghp rppggpgdtr aesppdplqs agddeddeee
 61 deeseidvvt vekrrssnt kavttftitv rpknaalgpq raqssellk rclpihqhn
 121 yaapspyves edappqkkik seasprplks vipkaks1s prnsdsedse rrrnhniler
 181 qrrndlrss fltlrdhvpe1 vknekaakvv ilkkateyv slqaeehql1 lekeklqarq
 241 qqllkkieha rtc

10

N-myc癌原遺伝子タンパク質、アイソフォーム3 NP_001280162.1

1 mrgapgnvcg aeqalarrkr aqtvaairghp rppggpgdtr aesppdplqs agvlevgagp
 61 rlrpppregs tpgiktngae rspqspagrr adaellhvhv aghdlqerpr rv

がん／精巢抗原1B NP_001318.1

1 mqaegrgrtg stgdadgpgg pgipdgpggn agggpgeagat ggrgprgaga arasgpggga
 61 prgphggaas glngccrcga rgpesrllef ylampfatpm eaelarrsla qdapplpvpg
 121 vllkeftvsg niltirltaa dhrqlqlsis sclqlsl1m witqcflpvf laqppsgqrr

20

オピオイド増殖因子受容体 NP_031372.2

1 mddpdcdstw eedeedaeda ededcedgea agardadagd edeeseepa arpssfqsrn
 61 tgsrnwratr dmcrhrhny dlverdengd tplsrfyrne irflpncfi edilqntdn
 121 ydllednhsy iqwlflrep gvnwhakplt lrevehfks qeigerlvra yelmlgyfi
 181 rledrgtgtv graqnyqkrf qnlrnrshnn lritrllks1 gelglehfqa plvrffleet
 241 lvrrelpgvr qsaldyfmfa vrcrhqrrql vhfawehfrp rckfvwgpgd klrrfkpssl
 301 phplegsrkv eeegspgdpd heastqgrtc gpehskgggr vdegppprsv epqdagpler
 361 sqgdeagghg edrpeplspk eskkrrkels rreqppptepg pqsaseveki alnlegcals
 421 qgsrlrtgtq vggqdpgeav qpcrqplgar vadkvrkrk vdegagdsaa vasggaqtla
 481 lagspapsgh pkaghsengv eedtegrtg kegtpgspse tpgpspagpa gdepaespse
 541 tpgprpagpa gdepaespse tpgprpagpa gdepaespse tpgpspagpt rdepaespse
 601 tpgprpagpa gdepaespse tpgprpagpa gdepaespse tpgpspagpt rdepaekagea
 661 aelqdaeves saksgkp

30

P抗原ファミリーメンバー4 NP_001305806.1, NP_008934.1

1 msarvrssr grgdgqeapd vvafvapges qqeeptdnq diepgqereg tppieerkve
 61 gdcqemdlek trsergdgsd vkektppnpk haktkeagdg qp

ベアードボックスタンパク質Pax-3、アイソフォームPAX3a NP_000429.2

1 mttlagavpr mmrpgpgqny prsgfplevs tplgggrvnq lggvfingrp lpnhirhkiv
 61 emahhgirpc visrqlrvsh gcvskilcry qetgsirpga iggskpkvtt tpdvekkiee
 121 ykrenpgmfs weirdkllkd avcdntvps vssisrilrs kfgkgeeeea dlerkeaees
 181 ekkakhsidg ilsergkrwr lgrrtcwvtw rasas

ベアードボックスタンパク質Pax-3、アイソフォームPAX3i NP_001120838.1

1 mttlagavpr mmrpgpgqny prsgfplevs tplgggrvnq lggvfingrp lpnhirhkiv
 61 emahhgirpc visrqlrvsh gcvskilcry qetgsirpga iggskpkvtt pdvekkieey
 121 krenpgmfs eirdkllkd vcdntvpsv sssisrilrs fgkgeeeead lerkeaeese
 181 kkakhsidgi lserasapqs degsddidsep dlplkrkqrr srttftaeql eelerafert
 241 hypdiytrees laqrakltea rvqvwfsnrr arwrkqagan qlmafnhlip gfgpptampt
 301 lptyqlsets yqptsipqav sdpsstvhrr qplppstvhq stipsnpdss sayclpstrh
 361 gfssytdsfv ppsgpsnmpn ptignglspq vmglltnhgg vphqpqtdya lspltggglep

40

【化 7 3】

421 tttvsascsq rldhmkslds lptsqsyccp tysttgysmd pvtgyqygqy gqsafhylkp
481 dia

ペアドボックスタンパク質Pax-3、アイソフォームPAX3b NP_039230.1

1 mttlagavpr mmrpgpgqny prsgfplevs tplgqgrvnq lggvfingrp lpnhirhkiv
61 emahhgirpc visrqlrvsh gcvsakilcry qetgsirpga iggskpkqvt tpdvekkiee
121 ykrenpgmfs weirdkllkd avcdrrntvps vssisrilrs kfgkgeeeea dlerkeaees
181 ekkakhsidg ilsergaklv sgvsash

ペアドボックスタンパク質Pax-3、アイソフォームPAX3 NP_852122.1

1 mttlagavpr mmrpgpgqny prsgfplevs tplgqgrvnq lggvfingrp lpnhirhkiv
61 emahhgirpc visrqlrvsh gcvsakilcry qetgsirpga iggskpkqvt tpdvekkiee
121 ykrenpgmfs weirdkllkd avcdrrntvps vssisrilrs kfgkgeeeea dlerkeaees
181 ekkakhsidg ilserasapq sdegssidse pdlplkrkqr rsrttftaeq leelerafer
241 thypdiytire elagraklte arvqvwsfnr rarwrkqaga nqlmafhnli pggfpptamp
301 tlptyqlset syqptsipqa vsdpsstvhr pqpplppstvh qstipsnpds ssayclpstr
361 hgfssytdsf vppsgpsnpm nptignglsp qvmglltnhg gvphqpqtdy alspltggle
421 ptttvsascs qrlldhmksld slptsqsyccp ptysttgysm dpvtgyqygq ygqskpwtf

10

ペアドボックスタンパク質Pax-3、アイソフォームPAX3d NP_852123.1

1 mttlagavpr mmrpgpgqny prsgfplevs tplgqgrvnq lggvfingrp lpnhirhkiv
61 emahhgirpc visrqlrvsh gcvsakilcry qetgsirpga iggskpkqvt tpdvekkiee
121 ykrenpgmfs weirdkllkd avcdrrntvps vssisrilrs kfgkgeeeea dlerkeaees
181 ekkakhsidg ilserasapq sdegssidse pdlplkrkqr rsrttftaeq leelerafer
241 thypdiytire elagraklte arvqvwsfnr rarwrkqaga nqlmafhnli pggfpptamp
301 tlptyqlset syqptsipqa vsdpsstvhr pqpplppstvh qstipsnpds ssayclpstr
361 hgfssytdsf vppsgpsnpm nptignglsp qvmglltnhg gvphqpqtdy alspltggle
421 ptttvsascs qrlldhmksld slptsqsyccp ptysttgysm dpvtgyqygq ygqsfahylk
481 pdia

20

ペアドボックスタンパク質Pax-3、アイソフォームPAX3e NP_852124.1

1 mttlagavpr mmrpgpgqny prsgfplevs tplgqgrvnq lggvfingrp lpnhirhkiv
61 emahhgirpc visrqlrvsh gcvsakilcry qetgsirpga iggskpkqvt tpdvekkiee
121 ykrenpgmfs weirdkllkd avcdrrntvps vssisrilrs kfgkgeeeea dlerkeaees
181 ekkakhsidg ilserasapq sdegssidse pdlplkrkqr rsrttftaeq leelerafer
241 thypdiytire elagraklte arvqvwsfnr rarwrkqaga nqlmafhnli pggfpptamp
301 tlptyqlset syqptsipqa vsdpsstvhr pqpplppstvh qstipsnpds ssayclpstr
361 hgfssytdsf vppsgpsnpm nptignglsp qvmglltnhg gvphqpqtdy alspltggle
421 ptttvsascs qrlldhmksld slptsqsyccp ptysttgysm dpvtgyqygq ygqsfahylk
481 pdiawfqill ntfdkssgee edleq

30

ペアドボックスタンパク質Pax-3、アイソフォームPAX3h NP_852125.1

1 mttlagavpr mmrpgpgqny prsgfplevs tplgqgrvnq lggvfingrp lpnhirhkiv
61 emahhgirpc visrqlrvsh gcvsakilcry qetgsirpga iggskpkqvt tpdvekkiee
121 ykrenpgmfs weirdkllkd avcdrrntvps vssisrilrs kfgkgeeeea dlerkeaees
181 ekkakhsidg ilserasapq sdegssidse pdlplkrkqr rsrttftaeq leelerafer
241 thypdiytire elagraklte arvqvwsfnr rarwrkqaga nqlmafhnli pggfpptamp
301 tlptyqlset syqptsipqa vsdpsstvhr pqpplppstvh qstipsnpds ssayclpstr
361 hgfssytdsf vppsgpsnpm nptignglsp qvpfiissqi slgfkfsf

40

ペアドボックスタンパク質Pax-3、アイソフォームPAX3g NP_852126.1

1 mttlagavpr mmrpgpgqny prsgfplevs tplgqgrvnq lggvfingrp lpnhirhkiv
61 emahhgirpc visrqlrvsh gcvsakilcry qetgsirpga iggskpkqvt tpdvekkiee
121 ykrenpgmfs weirdkllkd avcdrrntvps vssisrilrs kfgkgeeeea dlerkeaees
181 ekkakhsidg ilserasapq sdegssidse pdlplkrkqr rsrttftaeq leelerafer
241 thypdiytire elagraklte arvqvwsfnr rarwrkqaga nqlmafhnli pggfpptamp
301 tlptyqlset syqptsipqa vsdpsstvhr pqpplppstvh qstipsnpds ssayclpstr

【化 7 4】

361 hgfssyt dsf vppsgpsnmp nptignglsp qvpfiissqi srk

ペアドボックスタンパク質 Pax-5、アイソフォーム1 NP_057953.1

1 mdleknyptp rtsrtghggv nqlggvfvng rplpdvvrqr ivelahggvr pcdisrqlrv
 61 shgcvskilg ryyetgsikp gviggs kpkv atpkvvekia eykrqnptmf aweirdrlla
 121 ervcdndtvp svssinriir tkvqqppnqp vpasshsivs tgsvtqvssv stdsagssys
 181 isgilgit sp sadtnkrkrd egigesvpvn ghslpgrdfl rkqmr gdlft qqglevldrv
 241 ferqhysdif tttepi kpeq tteysamasl agglldmkan lasptpadig ssvpgpqsyp
 301 ivtgrdlast tlpgypphvp pagqgsysap tltgmvp gse fsgspyshpq yssyndswrf
 361 pnp gllgs py ysaaarga ppaaataydr h

10

ペアドボックスタンパク質 Pax-5、アイソフォーム2 NP_001267476.1

1 mdleknyptp rtsrtghggv nqlggvfvng rplpdvvrqr ivelahggvr pcdisrqlrv
 61 shgcvskilg ryyetgsikp gviggs kpkv atpkvvekia eykrqnptmf aweirdrlla
 121 ervcdndtvp svssinriir tkvqqppnqp vpasshsivs tgsvtqvssv stdsagssys
 181 isgilgit sp sadtnkrkrd egigesvpvn ghslpgrdfl rkqmr gdlft qqglevldrv
 241 ferqhysdif tttepi kpeq tteysamasl agglldmkan lasptpadig ssvpgpqsyp
 301 ivtgsefsgs pyshpqysy ndswrfnp ng llgs pyysa aargaappa ataydrh

ペアドボックスタンパク質 Pax-5、アイソフォーム3 NP_001267477.1

1 mdleknyptp rtsrtghggv nqlggvfvng rplpdvvrqr ivelahggvr pcdisrqlrv
 61 shgcvskilg ryyetgsikp gviggs kpkv atpkvvekia eykrqnptmf aweirdrlla
 121 ervcdndtvp svssinriir tkvqqppnqp vpasshsivs tgsvtqvssv stdsagssys
 181 isgilgit sp sadtnkrkrd egigesvpvn ghslpgrdfl rkqmr gdlft qqglevldrv
 241 ferqhysdif tttepi kpeq tteysamasl agglldmkan lasptpadig ssvpgpqsyp
 301 ivtgrdlast tlpgypphvp pagqgsysap tltgmvp gsp yyysaaarga appaaatayd
 361 rh

20

ペアドボックスタンパク質 Pax-5、アイソフォーム4 NP_001267478.1

1 mdleknyptp rtsrtghggv nqlggvfvng rplpdvvrqr ivelahggvr pcdisrqlrv
 61 shgcvskilg ryyetgsikp gviggs kpkv atpkvvekia eykrqnptmf aweirdrlla
 121 ervcdndtvp svssinriir tkvqqppnqp vpasshsivs tgsvtqvssv stdsagssys
 181 isgilgit sp sadtnkrkrd egigesvpvn ghslpgrdfl rkqmr gdlft qqglevldrv
 241 ferqhysdif tttepi kpeq gvsfp gvp tla sliprtttp ggspt rgcla pptiialppe
 301 ep phlq pplp mtvtdpwsqa gtkh

ペアドボックスタンパク質 Pax-5、アイソフォーム5 NP_001267479.1

1 mdleknyptp rtsrtghggv nqlggvfvng rplpdvvrqr ivelahggvr pcdisrqlrv
 61 shgcvskilg ryyetgsikp gviggs kpkv atpkvvekia eykrqnptmf aweirdrlla
 121 ervcdndtvp svssinriir tkvqqppnqp vpasshsivs tgsvtqvssv stdsagssys
 181 isgilgit sp sadtnkrkrd egigesvpvn ghslpgrdfl rkqmr gdlft qqglevldrv
 241 ferqhysdif tttepi kpeq apptiialpp eep phlq ppl pmtvtdpwsq agtkh

30

ペアドボックスタンパク質 Pax-5、アイソフォーム6 NP_001267480.1

1 mfaweirdrl laervcdndt vpsvssinri irtkvqqppn qvpvpasshsi vstgsvtqvs
 61 svst dsagss ysisgilgit spsadtnkrk rdegigespv png hslpgrd flrkqmr gdl
 121 ftqqqlevld rvferqhysd iftttepi kpeq eqtteysama slagglldmk anlasptpad
 181 igssvp gpgqs ypivtgspyy ysaaargaap paaataydrh

ペアドボックスタンパク質 Pax-5、アイソフォーム7 NP_001267481.1

1 mdleknyptp rtsrtghggv nqlggvfvng rplpdvvrqr ivelahggvr pcdisrqlrv
 61 shgcvskilg ryyetgsikp gviggs kpkv atpkvvekia eykrqnptmf aweirdrlla
 121 ervcdndtvp svssinriir tkvqqppnqp vpasshsivs tgsvtqvssv stdsagssys
 181 isgilgit sp sadtnkrkrd egigesvpvn ghslpgrdfl rkqmr gdlft qqglevldrv
 241 ferqhysdif tttepi kpeq tteysamasl agglldmkan lasptpadig ssvpgpqsyp
 301 ivtgsp yyyys aaargaappa aataydrh

40

【化 7 5】

ベアドボックスタンパク質Pax-5、アイソフォーム8 NP_001267482.1

```

1 mdleknytp rtsrtghggv nqlggvfvng rplpdvvrqr ivelahqgvr pcdisrqlrv
61 shgcvskilg ryyetgsikp gvigggskpkv atpkvvekia eykrqnptmf aweirdrlla
121 ervcdndtvp svssinriir tkvqqppnqp vpasshsigi qespvpnghs lpgrdflrkq
181 mrgdlftqqq levldrvfer qhysdifttt epikpeqtte ysamaslagg lddmkanlas
241 ptpadigssv pgpqsypivt grdlasttlt gypphvppag qgsysaptlt gmvpqspyyy
301 saaargaapp aaataydrh

```

ベアドボックスタンパク質Pax-5、アイソフォーム9 NP_001267483.1

```

1 mdleknytp rtsrtghggv nqlggvfvng rplpdvvrqr ivelahqgvr pcdisrqlrv
61 shgcvskilg ryyetgsikp gvigggskpkv atpkvvekia eykrqnptmf aweirdrlla
121 ervcdndtvp svssinriir tkvqqppnqp vpasshsigi qespvpnghs lpgrdflrkq
181 mrgdlftqqq levldrvfer qhysdifttt epikpeqtte ysamaslagg lddmkanlas
241 ptpadigssv pgpqsypivt grdlasttlt gypphvppag qgsysaptlt gmvpqsefsg
301 spyshpqyys yndswrfpnp gllgspyyys aaargaappa aataydrh

```

10

ベアドボックスタンパク質Pax-5、アイソフォーム10 NP_001267484.1

```

1 mdleknytp rtsrtghggv nqlggvfvng rplpdvvrqr ivelahqgvr pcdisrqlrv
61 shgcvskilg riirtkvqqp pnqvpvpassh sivstgsvtq vssvstdsag ssysisgilg
121 itspsadtnk rkrdegiges pvpngshlpg rdflrkqmrq dlftqqqlev ldrvferqhy
181 sdiftttepi kpeqtteysa maslaggldd mkanlasptp adigssvpgp qsypivtgse
241 fsgspyshpq yssyndswrf pnpqllgspy yysaaargaa ppaaataydr h

```

ベアドボックスタンパク質Pax-5、アイソフォーム11 NP_001267485.1

```

1 mfaweirdrl laervcdndt vpsvssinri irtkvqqppn qvpvpasshsi vstgsvtqvs
61 svstdsagss ysisgilgit spsadtlnrk rdegigespv pngshlpgd flrkqmrqdl
121 ftqqqlevld rvferqhysd iftttepikp eqtteysama slagglldmk anlasptpad
181 igssvpgpqs ypivtgrdla sttlpgypph vppagqgsys aptltgmvpq sefsgspysh
241 pqyssyndsw rfpnpqllgs pyyysaaarg aappaaatay drh

```

20

血小板由来増殖因子受容体ベータ、アイソフォーム1 NP_002600.1

```

1 mrlpgampal alkge111ls l111lepqis qglvvtppgp elvlnvsstf vltcsgsapv
61 vwermsqpep qemakaqdg fssvltltnl tgltdgeyfc thndsrget derkrlyifv
121 pdptvgflpn daeelfiflt eiteitipcr vtdpqlvvtl hekkgdvalp vpydhqrgfs
181 gifedrsyic kttigdreva sdayyvrlq vssinvsvna vqtvvrqgen itlmcivign
241 evvnfewtyp rkesgrlvep vtdfildmpy hirsilhips aeledsgtyt cnvtesvndh
301 qdekainitv vesgyvrlg evgtlqfael hrsrtlqvfv eayppptvlw fkdnr1t1gds
361 sageialstr nvsetryvse ltlvrkvvae aghytmrafh edaevqlsfq lqinvpvr1v
421 elseshpdsg eqtvrcrgrg mpqpniiwsa crdlkrcre lpptllgnss eesqletnv
481 tyweeeqefe vvstlrlqhv drplsvrctl rnavgqdtqe vivvphslpf kvvvisaila
541 lvvltiisli ilimlwqkkp ryeirwkvie svssdgheyi yvdpmlpyd stwelprdq1
601 vlgrtlgsga fgqvveatah glshsqatmk vavkmlksta rssekqalms elkimshl1p
661 hlnvvnllga ctkggpiyii teycrygdlv dylhrnkhtf lqhhsdkrrp psaelysnal
721 pvglplpshv sltgesdggv mdmskdesvd yvpmlmdkgd vkyadiessn ymapydnyvp
781 sapertcrat linespvlsy mdlvgfsyqv angmeflask ncvhrdlaar nvlicegklv
841 kicdfglard imrdsnyisk gstflplkwm apesifnsly ttlsdvwsfg illweiftlg
901 gtpypelpmn eqfynaikrg yrmagpahas deiyeimqkc weekfeirpp fsq1v11ler
961 llgegykkky qqvdeeflrs dhpailrsqa rlpghfhlrs pldtssvlyt avqpnegdnd
1021 yiip1pdpkp evadegpleg spslasstln evntsstisc dsplepqdep epepqlelqv
1081 epepeleqlp dsgcpaprae aedsfl

```

30

40

血小板由来増殖因子受容体ベータ、アイソフォーム2 NP_001341945.1

```

1 msqpeppqema kaqdgtfssv ltltnltgld tgeyfc1hnd srgletderk rlyifvpdp1t
61 vgflpndaee lfiflteite itipcrvtdp qlvvtlhekk gdvalpvpyd hqrgfsgife
121 drsyicktti gdrevdsday yvrlqvssi nvsvnavqtv vrqgenitlm civignevvn
181 fewtyprkes grlvepvtdf lldmpyhirs ilhipsaele ds1gt1tcnvt esvndhqdek
241 ainitvvesg yvrl1gevg1t lqfaelhrsr tlqv1vfeayp pptvlwfkdn rtlgdssage

```

【化 7 6】

301 ialstrnvse tryvseltlv rvkvaeaghy tmrafhedae vqlsfqlqin vpvrvlelse
 361 shpdsgeqtv rcrgrgmpqp niiwsacrdl krcprelpppt llgnssees qletnvtvye
 421 eegefeyvst lrlqhvdrrpl svrctlrnav gqdtqevivv phslpfpkvvv isailalvvl
 481 tiisliilim lwqkkpryeyi rwkviessvss dgheyiyvdp mqlpydstwe lprdqvlvgr
 541 tlgsagfgqv veatahglsh sqatmkvavk mlkstarsse kqalmseki mshlgphlnv
 601 vnllgactkg gpiyiiteyc rygdlvdyhl rnkhtflqhh sdkrrppsae lysnalpvgl
 661 plpshvsltg esdggymdms kdesvdyvpm ldmkgdvkya diessnymap ydnyvpsape
 721 rtcratline spvlsymdlv gfsyqvangm eflaskncvh rdlaarnvli cegklvkicd
 781 fgldardimrd snyiskgstf lplkwmapes ifnslyttls dvwsfgillw eiftlgtgtpy
 841 pelpmneqfy naikrgyrma qpahasdeiy eimqkcweek feirppfsql vlllerllge
 901 gykkkyqqvd eeflrsdhpil ilrsqarlpq fhglrspldt ssvlytavqp negdndyiip
 961 lpdpkpevad egplegspsl asstlnevnt sstiscdspl epqdepepep qlqlqvepep
 1021 eleqlpdsgec papraeeds fl

10

血小板由来増殖因子受容体ベータ、アイソフォーム3 NP_001341946.1

1 mitnvaflvs lrteatsakp plgtgrwilm ptmstdsrsv plsglmlsrv ssinvsvnav
 61 qtvvrqgeni tlmdivigne vvnfewtypr kesgrlvepv tdfllldmpyh irsilhipsa
 121 eledsgtytc nvtesvndhq dekainitvv esgyvrlge vgtlqfaelh rsrtlqvffe
 181 aypptvlfw kdnrtlgdss ageialstrn vsetryvsel tlrvkvaea ghytmrafhe
 241 daevqlsfql qinvpvrve lseshpdsge qtvrcrgrgm pqpniwsac rdlkrcprel
 301 pptllgnsse esqletnvt yweegefeyv vstlrlqhvd rplsvrctlr navgqdtgev
 361 ivvphslpfpk vvvisailal vltiislii limlwqkkpr yeirwkviess vssdgheyiy
 421 vdpmlpyds twelprdqvl lgrtlgsaf gqvveatah lshsqatmkv avkmlkstar
 481 ssekqalmse lkimshlgph lnnvnllgac tkggpiyit eycrygdldv ylhknhtfl
 541 qhhsdkrrpp saelysnalp vglplpshvs ltgesdggym dmskdesvdy vpmldmkgdv
 601 kyadiessny mapydnyvps apertcratl inespvlsym dlvgfsyqva ngmefflaskn
 661 cvhrdlaarn vlliceqlvk icdfglardi mrdnsyiskg stflplkwma pesifnslyt
 721 tldsvwsfgi llweiftlge tpyelpmne qfynaikrgy rmaqpahasd eiyeimqkcw
 781 eekfeirppf sqlvlllerl lgegykkkyq qvdeeflrsd hpailrsqar lpgfhglrsp
 841 ldtssvlyta vqpnegdndy iipldpdpke vadegplegs psalasstlne vntsstiscd
 901 splepqqdepe pepqlqlqve pepeleqlpd sgcpapraea edsfl

20

胎盤特異的タンパク質1前駆体 NP_001303816.1, NP_001303817.1,

NP_001303818.1, NP_068568.1

1 mkvfkfiglm illtsafsag sgqspmtvlc sidwfmvtvh pfmlnndvcv hfhelhlglg
 61 cppnhvqpha yqfityrvtec girakavsqd mviysteihi sskgtpskfv ipvscaapqk
 121 spwltpkpcsm rvasksrata qkdekcyevf slsqssqrpn cdcpvcvfse eehtqvpchq
 181 agaqeaqplq pshfldised wslhtddmig sm

30

腫瘍において優先的に発現される黒色腫抗原、アイソフォームa

NP_001278644.1, NP_001278645.1, NP_006106.1, NP_996836.1, NP_996837.1,
 NP_996838.1, NP_996839.1

1 merrrlwgsi qsryismsvw tsprrlvela gqslkdeal aiaalellpr elfpplfmaa
 61 fdgrhsqtlk amvqawpftc lplgvlmkgq hhlletfkav ldgldvllaq evrprrrwklq
 121 vldlrknshq dfwtvwsgrn aslysfpepe aaqpmkkrk vdglssteaq pfipvevlvd
 181 lflkegacde lfsyliekvk rkknvlrlcc kklkifampm qdikmilkmv qldsiedlev
 241 tctwklptla kfspylgqmi nlrrlllshi hassyispek eeqyiaqfts qflslqlqla
 301 lyvdsllfflr grldqllrhv mnpeltlsit ncrllsegdvm hlsqspsvsq lsvlsllsgvm
 361 ltdvspeplq allerasatl qdlvfdecgi tddqllallp slshcsqltt lsfygnsisi
 421 salqslqlhl iglsnlthvl yvpvlesyed ihgtlhlerl aylharlrel lcelgrpsmv
 481 wlsanpcphc gdrtfydpep ilcpcfmpn

40

腫瘍において優先的に発現される黒色腫抗原、アイソフォームb

NP_001278646.1, NP_001278648.1, NP_001305055.1, NP_001305056.1

1 msvwtsprrl velagqslk dealaiaale llprelfppl fmaafdgrhs qtlkamvqaw
 61 pftclplgvl mkgqhlhlet fkavldgldv llagevrprw wklqvldlrk nshqdfwtvw
 121 sgnraslysf pepeaaqpmk kkrkvldglst eaepfipve vlvdflfkeg acdelfsyli

【化 77】

```

181 ekvkrkkknvl rlcckklkif ampmqdikmi lkmvqldsie dlevtctwkl ptlakfspyl
241 gqminlrrll lshihassyi spekeeqyia qftsqflslq clqalyvdsf fflrgrldql
301 lrhvmnplet lsitncrlse gdvmhlsqsp svsqslsvsl sgvmldtvsp eplqallera
361 satlqdlvfd ecgitddqll allpslshcs qlttlsfygn sisisalqsl lqhliglsnl
421 thvlypvppe syedihgtlh lerlaylhar lrellcelgr psmvwlsanp cphcgdrtyf
481 dpepilcpfc mgn

```

ホスファチジルイノシトール3, 4, 5-トリリン酸依存性Rac交換体2タンパク質、アイソフォームa

NP_079146.2

```

1 msedsrgdsr aesakdleq lrlrvclvse lqkterdyvg tleflvsaf1 hrnmqcaask
61 vdknvtetv kmlfsniedi lavhkeflkv veeclhpepn aqgevgtcfl hfkdkfryd
121 eycsnhekaq kllelnkir tirtflncm llggrkntdv plegylvtpi qrickyplil
181 kellkrtrprk hsdyaavmea lqamkavcsn ineakrmek levleewqsh iegwegsnit
241 dtctemlmcg vllkissgni qervfflfdn llvyckrkhr rlksnkastd ghrylfrgri
301 ntevmevenv ddgtadfhss ghivvngwki hntaknkfw cmaktpeekh ewfeailker
361 errkgklkgm eqdtwvmise qgeklykmmc rgglikdrk rklttfpkcf lgsefvswll
421 eigeihpree gvhlggalle ngiihhvtdk hqfkpegmly rfryddgtfy prnemqdv
481 kgvrlycrh slftpvirdk dyhlrtyksv vmanklidwl iaaggdrtre eamifgvglc
541 dngfmhhvle ksefkdepll frffsdeeme gsnmkhrlmk hdlkvvenvi akslliksne
601 gsygfgledk nkvpiklve kgsnaemagm evgkifain gdlvfmprfn evdcflkscl
661 nsrkplrvlv stkpretvki pdsadglgfq irgfgpsvvh avgrgtvaava aglhpgqci
721 kvnginvske thasviahvt acrkyyrptk qdsiqwvyns iesaqedlqk shskppgdea
781 gdafdckee vidkftmai idgkkehvs1 tvdnvhleyg vvyeydstag ikcnvvekmi
841 epkgffslta kilealaksd ehfvqnc1 nslneviptd lqskfsalcs eriehlcqri
901 ssykkfsrvl knrawptfkq akskisplhs sdfcptnchv nvmevsypkt stslgsafgv
961 qlsrkhsh dkenkssegg klspmvv1qhtittmaapsg lslgqdgghg lryllkeedl
1021 etqdiyqkl1 gklqtalkev emcvcqiddl lessityspkl erktsegiip tdsdnekger
1081 nskrvcfnva gdegedsghd tsnrdsysd cnsnrnsias ftsicssqcs syfhsdemds
1141 gdelpslvri shdkqdkih1 clehlfsqvd sitnllkgga vvrafdqtky ltpgrglqef
1201 qqemepklsc pkrlrlhikq dpwnlpssvr tlaqnirkfv eevkcrllla lleysdsetq
1261 lrrdmvfcqt lvatvcafse qlmaalnqmf dnskenemet weasrrwldq ianagvlfhf
1321 qsl1spn1td eqamledtlv alfdlekvsf yfkpseeep1 vanvpltyqa egsrqalkvy
1381 fyidsyhfeq lpqrlkn1ggg fkihpvlfaq alesmegyyy rdnvsveefq aqinaaslek
1441 vkqynqklra fyldksn1spp nstskaayvd klmrplnald elyrlvasfi rskrtaacan
1501 tacsasgvgl lsvsselcnr lgachiimcs sgvrhrt1sv tlegaiilar shglppryim
1561 qatdvmrkqg arvqntakn1 gvrdrtpqsa prlyklcepp ppagee

```

10

20

30

ホスファチジルイノシトール 3, 4, 5-トリリン酸依存性Rac交換体2タンパク質、アイソフォームb

NP_079446.3

```

1 msedsrgdsr aesakdleq lrlrvclvse lqkterdyvg tleflvsaf1 hrnmqcaask
61 vdknvtetv kmlfsniedi lavhkeflkv veeclhpepn aqgevgtcfl hfkdkfryd
121 eycsnhekaq kllelnkir tirtflncm llggrkntdv plegylvtpi qrickyplil
181 kellkrtrprk hsdyaavmea lqamkavcsn ineakrmek levleewqsh iegwegsnit
241 dtctemlmcg vllkissgni qervfflfdn llvyckrkhr rlksnkastd ghrylfrgri
301 ntevmevenv ddgtadfhss ghivvngwki hntaknkfw cmaktpeekh ewfeailker
361 errkgklkgm eqdtwvmise qgeklykmmc rgglikdrk rklttfpkcf lgsefvswll
421 eigeihpree gvhlggalle ngiihhvtdk hqfkpegmly rfryddgtfy prnemqdv
481 kgvrlycrh slftpvirdk dyhlrtyksv vmanklidwl iaaggdrtre eamifgvglc
541 dngfmhhvle ksefkdepll frffsdeeme gsnmkhrlmk hdlkvvenvi akslliksne
601 gsygfgledk nkvpiklve kgsnaemagm evgkifain gdlvfmprfn evdcflkscl
661 nsrkplrvlv stkpretvki pdsadglgfq irgfgpsvvh avgrgtvaava aglhpgqci
721 kvnginvske thasviahvt acrkyyrptk qdsiqwvyns iesaqedlqk shskppgdea
781 gdafdckee vidkftmai idgkkehvs1 tvdnvhleyg vvyeydstag ikcnvvekmi
841 epkgffslta kilealaksd ehfvqnc1 nslneviptd lqskfsalcs eriehlcqri
901 ssykkvqase rfynftarha vwehsfd1lvsstfvpvpt meflllpppl lgisqdgrqh
961 cipedlpsqe mllaerapv

```

40

【化 7 8】

プロタミン-2、アイソフォーム1 NP_002753.2

1 mvryrvrsls ershevyrqq lhggqegghhg qeeqglspch vevyerthgq shyrrrhcsr
61 rrlhrihrrq hrscrrrkrr scrhrrrhrr gcrtrkrtr rh

プロタミン-2、アイソフォーム2 NP_001273285.1

1 mvryrvrsls ershevyrqq lhggqegghhg qeeqglspch vevyerthgq shyrrrhcsr
61 rrlhrihrrq hrscrrrkrr scrhrrrhrr eslgdplnqn flsqkaaepg rehaegtklp
121 gpltpswklr ksrpkhqvrrp

プロタミン-2、アイソフォーム3 NP_001273286.1

1 mvryrvrsls ershevyrqq lhggqegghhg qeeqglspch vevyerthgq shyrrrhcsr
61 rrlhrihrrq hrscrrrh

10

プロタミン-2、アイソフォーム4 NP_001273287.1

1 mvryrvrsls ershevyrqq lhggqegghhg qeeqglspch vevyerthgq shyrrrhcsr
61 rrlhrihrrq hrscrrrkrr scrhrrrhrr epgrehaegt klpgpltpsw klrksrpkhq
121 vrrp

プロタミン-2、アイソフォーム5 NP_001273288.1

1 mvryrvrsls ershevyrqq lhggqegghhg qeeqglspch vevyerthgq shyrrrhcsr
61 rrlhrihrrq hrscrrrkrr scrhrrrhrr glpappppcpa cp

プログアニリン NP_002078.1

1 mwtlvswval taglvagtrc pdgqfcqvac clldpggasys ccrplldkwp ttlsrhlggp
61 cqvdahcsag hsciftvsgt sscpcfpeav acgdghhccp rgfhcsadgr scfqrsgnns
121 vgaiqcpsdq fecpdfstcc vmvdgswgcc pmpqascced rvhccphgaf cdlvhtreit
181 ptgthplakk lpaqrtnrav alsssvmcpd arsrcpdgst ccelpsgkyg ccmpnntacc
241 sdhlhccpqr tvcdliqskc lskentattdl ltklpahtvg dvkcdmesc pdgytccrlq
301 sgawgccpft qavccedhih ccpgafitcdt qkgtceggph qvpwmekapa hlslpdpqal
361 krdvpcdnvs scpsstccq ltsgewgccp ipeavccsdh qhccpqqytv vaegqcqrgs
421 eivaglekmp arraslspr digcdqhtsc pvgqtccpsl ggsuaccqlp havccedrgh
481 ccpgaytcnv karscekev saqpatflar sphvgvkdve cgeghfchdn qtccrdnrqg
541 waccpyrqgv ccadrrhccp agfrcaargt kclrrreaprw daplrpalr qll

20

ミロプラスチン前駆体 NP_002768.3

1 mahrpsspal asvllallls gaaraaeivg gheaqphsrp ymaslqmrng pgshfcggtl
61 ihpsfvltaa hclrdipqrl vnvvlghnrv rtqepqqhf svaqvflnny daenklndvl
121 liqlsspanl sasvatvqlp qdqpvphgt qclamgwgrv gahdppaqvl qelnvtvtf
181 fcrphnictf vprrkagictf gdsqgplcd giigqidsfv iwgcattrlf dfftrvalyv
241 dwirstlrrv eakgrp

30

前立腺幹細胞抗原プレタンパク質 NP_005663.2

1 maglalqpqt allcyscaq vsnedclqve nctqlgeqcw tariravgl tviskgcsln
61 cvddsdyv gkknitccdt dlcnasgaha lqpaaailal lpalglllw pgql

Ras関連C3ボツリヌス毒素基質1アイソフォームRac1b NP_061485.1

1 mqaikcvvvg dgavgktcll isyttinafp eyiptvfdny sanvmvdgkp vnlglwdtag
61 qedydrplrpl sypqtvgety gkditsrgkd kpiadvflic fslvspasfe nvrakwytev
121 rhhcpntpii lvgtkldlrd dkdtieklke kkltpitypq glamakeiga vkylecsalt
181 qrglktvfde airavlcppp vkkrkrkcll l

40

再生膝島由来タンパク質3-アルファ前駆体

NP_002571.1,

NP_620354.1, NP_620355.1

1 mlppmalpsv swmlslclml lsqvqgeepq relpsarirc pkgskaygsh cyalfispks
61 wtdadlacqk rpsgnlvsvl sgaegsfvss lvksignsys yvwiglhdpt qgtepnegew
121 ewsssdvmy fawernpsti sspghcasls rstafllrwd yncnvrlypv ckftd

【化 7 9】

Gタンパク質シグナル伝達の制御因子5、アイソフォーム1 NP_003608.1

1 mckglaalph sclerakeik iklgillqkp dsvgdlvipy nekpekpakt qktsldealq
 61 wrdsldkllq nnyglasfks flksefseen lefwiacedy kkikspakma ekakqiyeef
 121 iqteapkevn idhftkditm knlvepslss fdmaqkriha lmekdslprf vrsefyqeli
 181 k

Gタンパク質シグナル伝達の制御因子5、アイソフォーム2 NP_001182232.1, NP_001241677.1

1 maekakqiye efigteapke vnidhftkdi tmknlvepsl ssfdmaqkri halmekdslp
 61 rfvrsefyqe lik

Gタンパク質シグナル伝達の制御因子5、アイソフォーム3 NP_001241678.1

1 mckglaalph sclerakeik iklgillqkp dsvgdlvipy nekpekpakt qktsldealq
 61 wrdsldkllq nnyglasfks flksefseen lefwiacedy kkikspakma ekakqiyeef
 121 iqteapkevg lwnidhftk ditmknllep slssfdmaqk rihalmekds lprfvrsefy
 181 qelik

10

Rho関連GTP結合性タンパク質RhoC前駆体 NP_001036143.1,

NP_001036144.1, NP_786886.1

1 maaairkklvi vgdgacgkct llivfskdqf pevyvptvfe nyiadievdg kqvelalwdt
 61 aggedydrlr plsyptdvi lmcfsidspd slenipekwt pevkhfcpnv piilvgnkkd
 121 lrqdehtrre lakmkqepvr seegrmanr isafgylecs aktkegvrev fematraglq
 181 vrknkrrrgc pil

肉腫抗原 1 NP_061136.2

1 mqasplqtsq ptppeelhaa ayvftndgqq mrsdevnlva tghqskkkhs rkskrhsssk
 61 rrksmsswld kgedaavths iceerinngq pvadnvlsta ppwpdatiah nireermeng
 121 qsrtcdkvlst appqlvhmaa agipsmstrd lhstvtthnir eermengqpq pdnvlstgpt
 181 glinmaatpi pamsardlya tvthnvceqk menvqpapdn vlltlrprri nmtdtgispn
 241 strdpyatit ynvpeekmek gqpqpdnls tastglinva gagtpaistn glystvpnhv
 301 ceekmendqp qpnnvlstvq pviiyltatg ipgmntrdqy atithnvcee rvvnnqplps
 361 nalstvlpgl aylatadmpa mstrdqhati ihnlrekkd nsqptpdnvl savtpelinl
 421 agagippmst rdqyatvnhh vhearmengq rkqdnvlsnv lsglinmaga sipamssrdl
 481 yatithsvre ekmesgkpgt dkvisndapq lghmaaggip smstkdllyat vtqnvhheem
 541 ennqpqpsyd lstvlpglty ltvagipams trdqyatvth nvheekikng qaasdnvfst
 601 vppafinmaa tgvssmstrd qyaavthnir eekinnsqpa pgnilstapp wlrhmaaagi
 661 sstitrdlyv tathsvheek mtngqqapdn slstvppgci nlsagagiscr strdlyatvi
 721 hdiqeeemen dqtppdgfls nsdspelinm tghcmppnal dsfshdftsl skdellykpd
 781 snefavgtkn ysvsagdpvp tvmslvetvp ntpqispama kkinddikyq lmkevrfrfgq
 841 nyerifille evqgsmkvkr qfveftikea arfkkvvliq qlekalkeid shchlrkvkh
 901 mrkr

20

30

T細胞によって認識される扁平上皮細胞癌抗原3

NP_055521.1

1 mataaetsas epeaeskagp kadgeedevk aartrrkvlv ravaaatykt mgpawdqgee
 61 gvsesdgdey amassaessp geyeweydee eeknqleier leeqlsinvy dynchvdli
 121 llrlegeltk vrmargkmse ifplteelwl ewlhdeisma qdglldrehvy dlfeakavkdy
 181 icpniwleyg qysvggigqk gglekvrsvf eralssvghl mtkglalwea yrefesaive
 241 aarlekvhsl frrqlaibly dmeatfaeye ewsedpipes viqnynkalq qlekykpyee
 301 allqaeaprl aeyqayidfe mkigdpriq liferalven clvpdlwiry sqylldrqlkv
 361 kdlvlsvhn airncpwtva lwsryllame rhgvdhqvis vtfekalnag fiqatdyvei
 421 wqayldylrr rvdffkdssk eleelraaft raleylkgev eerfnesgdp scvimqnwar
 481 iearlcnnmq karelwdsim trgnakyanm wleyynlera hgdtghcrka lhravqctsd
 541 ypehvcevl1 tmertegsle dwdiavqkte trlarvneqr mkaaekaaal vqeeekaeq
 601 rkraraekka lkkkkkirgp ekgadedde kewgddeeq pskrrrvens ipaagetqnv
 661 evaagpagkc aavdveppsk qkekaaslkr dmpkvldhss kdsitvfvs nlpysmqepdt
 721 klrlpfeacg evvqirpifs nrgdfrgycy vefkeeksal qalemdrksv egrpmfvspe
 781 vdksknpdfk vfrystslek hklfisglpf sctkeeleei ckahgtvkd1 rlvtnragkp
 841 kglayveyen esgasqavmk mdgmtikeni ikvaisnppq rkvppekpctr kapggpmllp

40

【化 8 0】

901 qtygargkgrr tqslslpral qrpasaaapqa engpaaapav aapaateapk msnadfaklf
961 lrk

分泌型白血球タンパク質阻害物質 NP_003055.1

1 mkssglfpfl vllalgtlap wavegsgksf kagvcppkks aqclrykkpe cgsdwqcpqgk
61 krccpdtcgl kcldpvdtprn ptrrkpgkcp vtyggclmln ppnfcemdgg ckrdlkccmg
121 mcgkscvsvp ka

転写因子SOX-10 NP_008872.1

1 maeeqdlsev elspvgseep rclspgsaps lgpdgsggggs glraspgpge lgkvkkekqqd
61 geadddkfpv cireavsqvl sgydwtlvpm pvrvgaskk kphvkrpmna fmvwaqaarr
121 kladqyphlh naelsktlgk lwrlldnesdk rpfieeaerl rmqhkhdhpd ykyqprrrkn
181 gkaaaggeaeg pggeaeggggt aaiqahyksa hldhrhpgeg spmsdgnpeh psgqshgppt
241 ppttpktelq sgkadpkrdg rsmgeegkph idfgnvdige ishevmsnme tfdvaeldqy
301 lppnghpgghv ssysaagygl gsalavasgh sawiskppgv alptvspggv dakaqvktet
361 agpqgpphyt dqpstsqiay tsllslphygs afpsisrpqf dysdhqpsgp yyghsgqasg
421 lysafsymgp sqrpolytais dppspgpgqsh spthwegpvy ttlsrp

10

精子表面タンパク質Sp17 NP_059121.1

1 msipfsnthry ripqgfgnll egltreilre qpdnipafaa ayfesllekr ektnfdpaew
61 gskvedrfyn nhafeeqepk eksdpkqees qisgkeeets vtildsseed kekeevaavk
121 iqaafrghia reeakkmktn slqneekken k

タンパク質SSX2、アイソフォームa NP_003138.3

20

1 mngddafarr ptvgaqipek iqkafddiak yfskeewekm kasekifyvy mkrkyeamtk
61 lgfkatlppf mcnkraedfq gndldndpnr gnqverpamt fgrrlqgispk impkkpaeeg
121 ndseevpeas gpqndgkelc ppgkpttsek ihersgnrea qekehrgta hrwssqnthn
181 igrfslstsm gavhgtpkti thnrtpkpgn mpgptdcvre nsw

タンパク質SSX2、アイソフォームb NP_783629.1

1 mngddafarr ptvgaqipek iqkafddiak yfskeewekm kasekifyvy mkrkyeamtk
61 lgfkatlppf mcnkraedfq gndldndpnr gnqverpamt fgrrlqgispk impkkpaeeg
121 ndseevpeas gpqndgkelc ppgkpttsek ihersgpkrg ehawthrlre rkqlviyeei
181 sdpeedde

タンパク質SSX2、アイソフォームc NP_001265626.1

30

1 mngddafarr ptvgaqipek iqkafddiak yfskeewekm kasekifyvy mkrkyeamtk
61 lgfkatlppf mcnkraedfq gndldndpnr gnqverpamt fgrrlqgispk impkkpaeeg
121 ndseevpeas gpqndgkelc ppgkpttsek ihersgnrea qekehrgta hrwssqnthn
181 igpkrgrehaw thrlrerqkl viyeeisdpe edde

ラクトシラミドアルファー-2, 3-シアル酸転移酵素、アイソフォーム1 NP_003887.3

1 mrtkaagcae rrplqprtea aaapagrapm seytyvklrs dcsrpslqwy traqskmrrp
61 slllkdilkc tllvfgvwil yilklnytte ecdmkkmhv dpdhvakraq yaqqvlqkec
121 rpkfaktma llfehrysvd llpfvqkapk dseaeskydp pfgfrkfssk vtlllellpe
181 hdlpehlkak tcrrevvigs ggilhglegl htlnqfdvvi rlmsapvegy sehvgnktti
241 rmtypgapl sdleyysndl fvavlfksvd fnwlqamvkk etlpfwvrlf fwkqvaekip
301 lqpkhfriln pviiketafd ilqysepqsr fwgrdknvpt igviavvlat hlcdevslag
361 fgydlnqprt plhyfidsqcm aamnfqtmhn vttetkflk lvkegvvkdll sggidref

40

ラクトシラミドアルファー-2, 3-シアル酸転移酵素、アイソフォーム2 NP_001035902.1

1 masvpmpsey tyvklrsdcs rpslqwyttra qskmrrpsll lkdlkctll vfgvwilyil
61 kllytteecd mkkmhvdpd hvakraqyaq qvlqkecrpk faktsmallf ehrysvdlp
121 fvqkapkdse aeskydppfg frkfsskvqt llellpehdl pehlkakter rcvvisgsgi
181 lhglelghtl nqfdvvlrln sapvegysch vgnkttirtm ypegaplsdl eyysndlfva
241 vlfksvdfnw lqamvkketl pfwvrlffwk qvaekiplq khfrilnpvi iketafdilq
301 ysepqsrffwg rdknvptigv iavvlathlc devslagfgy dlnqprtphl yfidsqmaam

【化 8 1】

361 nfgtmhmvtt etkflklvk egvkdlsagg idref

ラクトシルセラミドアルファー-2, 3-シアル酸転移酵素、アイソフォーム3 NP_001341152.1,
NP_001341153.1, NP_001341155.1, NP_001341162.1, NP_001341163.1,
NP_001341177.1

1 mallfehyrs vdllpfvqka pkdseaesky dppfgfrkfs skvqtlllell pehdlpehlk
61 aktcrrcvvi gsggilhggle lghtlnqfdv virlnsapve gysehvgnt tirmtypega
121 plsdleyysn dlfvavlfks vdfnwlqamv kketlpfwvr lffwkqvaek iplqpkhfri
181 lnpviiketa fdilqysepq srfwgrdknv ptigviavvl athlcdevsl agfgydlnqp
241 rtplhyfidsq cmaamnfqtm hnvttetkfl lklvkegvvk dlsaggidref

10

ラクトシルセラミドアルファー-2, 3-シアル酸転移酵素、アイソフォーム4 NP_001341156.1,
NP_001341158.1, NP_001341167.1

1 mpseytyvkl rsdcsrcslq wytraqskmr rpslllkdil kctllvfgvw ilyilklnyt
61 teecdmkkmh yvdpdhvkra qkyaqvvlqk ecrpkfaks mallfehyrs vdllpfvqka
121 pkdseaesky dppfgfrkfs skvqtlllell pehdlpehlk aktcrrcvvi gsggilhggle
181 lghtlnqfdv virlnsapve gysehvgnt tirmtypega plsdleyysn dlfvavlfks
241 vdfnwlqamv kketlpfwvr lffwkqvaek iplqpkhfri lnpviiketa fdilqysepq
301 srfwgrdknv ptigviavvl athlcdevsl agfgydlnqp rtplhyfidsq cmaamnfqtm
361 hnvttetkfl lklvkegvvk dlsaggidref

ラクトシルセラミドアルファー-2, 3-シアル酸転移酵素、アイソフォーム5 NP_001341176.1

1 mtypegapls dleyysndlf vavlfksvdf nwlqamvkke tlpfwvrlff wkqvaekipl
61 qpkhfrilnp viiketafdi lqysepqsrfs wgrdknvpti gviavvlath lcdevslagf
121 gydlnqprtp lhyfidsqcm amnfqtmhmv ttetkflkl vkegvkdls ggidref

20

アルファー-N-アセチルノイラミドアルファー-2, 8-シアル酸転移酵素、アイソフォーム1 NP_003025.1

1 mspcgrarrq tsrgamavla wkfprrlpm gasalcvvvl cwlyifpvyr lpnekeivqg
61 vlqqgtawrr nqtaarafrk qmedccdpah lfamtkmns mgksmwydge flysftidns
121 tyslfpqatp fqlplkkcav vnggilks gcgrqidean fvmrcnlpl sseytkdvgs
181 ksylvtanps iirgrfqnl wsrktfdvnm kiynhsyiy pafsmktgte pslrvytts
241 dvganqtvlf anpnflrsig kfwksrgiha krlstglflv saalglicev aiygfwpfsv
301 nmheqpishh yydnvlpfsg fhampeeflq lwyhlkigal rmqldpcedt slqpts

アルファー-N-アセチルノイラミドアルファー-2, 8-シアル酸転移酵素、アイソフォーム2

NP_001291379.1

1 mtgsfythsp ltiqltlssh rcnlpplsse ytkdvgsksq lvtanpsiir qrfqnllwsr
61 ktfvdmkiy nhsyiympaf smktgtespl rvytyltdvg anqtvlfan nflrsigkfw
121 ksrghakrl stglflvsaa lglceevaiy gfwpfsvnmh eqpishhyd nvlpfsgfha
181 mpeeflqlwy lhkigalrmq ldpcedtslq pts

30

サバイビン、アイソフォーム1 NP_001159.2

1 mgaptlppaw qpflkdhris tfknwpfleg cactpermae agfihcpten epdlaqcffc
61 fkelegwepd ddpieehkhh ssgcaflsvk kqfeeltlge flklrdrak nkiaketnkn
121 kkefeetaek vrraieqlaa md

サバイビン、アイソフォーム2 NP_001012270.1

1 mgaptlppaw qpflkdhris tfknwpfleg cactpermae agfihcpten epdlaqcffc
61 fkelegwepd ddpmqrkpti rrknlrklrr kcavpssswl pwieasgrsc lvpewlhhfq
121 glfpgatslp vgplams

40

サバイビン、アイソフォーム3 NP_001012271.1

1 mgaptlppaw qpflkdhris tfknwpfleg cactpermae agfihcpten epdlaqcffc
61 fkelegwepd ddpigpgtva yacntstlgg rggritreeh kkhssgcafl svkkqfeelt
121 lgefklldre raknkiaket nnkkkefeet aekvrraieq laamd

T-ボックス4、アイソフォーム1 NP_001308049.1

【化 8 2】

```

1  mlqdkgl ses  eeafraqppa  lgeasaanap  epalaapgl s  gaalgspgpp  gadvvaaaaa
61 eqtienikvg  lhekewkkf  heagtemiit  kagrrmfpsy  kvkvtgmnpk  tkyillidiv
121 paddhrykfc  dnkwmvagka  epampgrlyv  hpdspatgah  wmrqlvsfkg  lkltnnhldp
181 fgghilnsmh  kyqprlhivk  adennafgsk  ntafcthvfp  etsfisvtsy  qnhkitqlki
241 ennpfakgfr  gsddsdrlva  rlqskeypvi  sksimqrli  spqlsatp dv  gp11gthqal
301 qhyqhengah  sqlaepqdlp  lstfptqrds  slfyhclkr  adgtrhldlp  ckrsyleaps
361 svgedhyfrs  ppydqqlms  psycsevtpr  eacmysgsgp  eiagvsgvdd  lpppplscnm
421 wtsvspysy  svqtmety  qpfpthftat  tmmprlptls  aqssqppgna  hfsvynqlsq
481 sqvrergpsa  sfrergrlpq  gcerkppsph  lnaane flys  qtfslsress  lqyhsgmgtv
541 enwtdg

```

10

T-ボックス4、アイソフォーム2 NP_060958.2

```

1  mlqdkgl ses  eeafraqppa  lgeasaanap  epalaapgl s  gaalgspgpp  gadvvaaaaa
61 eqtienikvg  lhekewkkf  heagtemiit  kagrrmfpsy  kvkvtgmnpk  tkyillidiv
121 paddhrykfc  dnkwmvagka  epampgrlyv  hpdspatgah  wmrqlvsfkg  lkltnnhldp
181 fgghilnsmh  kyqprlhivk  adennafgsk  ntafcthvfp  etsfisvtsy  qnhkitqlki
241 ennpfakgfr  gsddsdrlva  rlqskeypvi  sksimqrli  spqlsatp dv  gp11gthqal
301 qhyqhengah  sqlaepqdlp  lstfptqrds  slfyhclkr  dgtrhldlpc  krsyleapss
361 vgedhyfrsp  ppydqqlms  sycsevtpre  acmysgsgpe  iagvsgvddl  pppplscnmw
421 tsvspysys  vqtmety  pfpthftatt  mmpripltsa  qssqppgnah  fsvynqlsq
481 qvrergpsas  fprergrlpq  cerkppsph  naane flys  tfslsressl  qyhsgmgtve
541 nwt dg

```

アンジオテンシン-1受容体、アイソフォーム1 NP_000450.2

```

1  mds laslvlc  gvslllsgtv  egamd1ilin  slplvsdaet  sltci asgwr  phepitigrd
61 fealmnqhqd  plevtqdvtr  ewakkvvwkr  ekaskingay  fcegrvrgea  irirtmkmrq
121 qasflpatlt  mtvdkgdv n  isfkkvlike  edaviykngs  fihsvprhev  pdilevhlph
181 aqpqdagvys  aryiggnlft  safrlivrr  cea qkwgpec  nhlctacmn  gvchedtgec
241 icppgfmgrt  cekacelhtf  grtckercsg  gegcksyvfc  lpdpygcsc  tgwkgqlcne
301 achpgfygpd  cklrcscnng  emcdrfqqcl  cspgwqglqc  eregiprmt  kivdlpdhie
361 vns gkfnpic  kasgwplptn  eemtlvkp dg  tvlhpkd fnh  tdhfsvaift  ihrilppds g
421 vwvcsvntva  gmvekpfnis  vkvlpkplna  pnvidtghnf  avinissepy  fgdgpikskk
481 llykpvnhye  awqhiqvtne  ivtlnylepr  teyelcvqlv  rreggeghp  gpvrrfttas
541 iglppprgln  llpksqttn  ltwpqifpss  eddfyvever  rsvqksdqgn  ikvpgnltsv
601 llnnlhpreq  yvvrarvntk  aggewsedlt  awtl sdilpp  qpenikisni  thssaviswt
661 ildgysissi  tirykvqgkn  edqhvdkik  natitqyqlk  glepetayqv  difaennigs
721 snpafshelv  tlpesqapad  lgggkmlia  ilgsagmtcl  tvllaflil  qlkranvqrr
781 maqafqnvr  epavqfnsgt  lalnrvknn  pdptiypvld  wndikfqdvi  gegnfgqvlk
841 arikkdglrm  daaikrmkey  askddhrdfa  gelevlcklg  hhpniinllg  acehrgyl y
901 aieyaphgnl  ldflrksrvl  etdpafaian  stastlssqq  llhfaadvar  gndylsqkf
961 ihrdlaarni  lvgenyvaki  adfglsrgqe  vyvkktmgrl  pvrwmaiesl  nysvyttnd
1021 vwsygvllwe  ivslggtpyc  gmtcaelyek  lpqgyrlekp  lncddevydl  mrqcwrekpy
1081 erpsfaqilv  slnrmleerk  tyvnttlyek  ftyagidcsa  eeaa

```

20

30

アンジオテンシン-1受容体、アイソフォーム2 NP_001277006.1

```

1  mds laslvlc  gvslllsgtv  egamd1ilin  slplvsdaet  sltci asgwr  phepitigrd
61 fealmnqhqd  plevtqdvtr  ewakkvvwkr  ekaskingay  fcegrvrgea  irirtmkmrq
121 qasflpatlt  mtvdkgdv n  isfkkvlike  edaviykngs  fihsvprhev  pdilevhlph
181 aqpqdagvys  aryiggnlft  safrlivrr  cea qkwgpec  nhlctacmn  gvchedtgec
241 icppgfmgrt  cekacelhtf  grtckercsg  gegcksyvfc  lpdpygcsc  tgwkgqlcne
301 giprmtpkiv  dlpdhievns  gkfnpickas  gwplptneem  tlvkpdgtvl  hpkdfnhtdh
361 fsvaiftihr  ilppds gvwv  csvntvagmv  ekpfnisvk  lpkplnapnv  idtghnfavi
421 nissepyfgd  gpikskkll  kpvnhyeawq  hqvtnievt  lnyleprtey  elcvqlvrrg
481 eggeghpgpv  rrrfttasig  lpprglnllp  ksqttnltw  qpifpssedd  fyveverrsv
541 qksdqgnikv  pgnltsvlln  nlhpreqyv  rarvntkaqg  ewsedltawt  lsdilppqpe
601 nikisniths  saviswtild  gysissitir  ykvqgknedq  hvdvkiknat  itqyqlkgle
661 petayqv dif  aennigssnp  afshelvtlp  esqapadl gg  gkmliaailg  sagmtcltlv

```

40

【化 8 3】

721 lafliilqlk ranvqrrmaq afqnvreepa vqfnsctlal nrkvknpdp tiypvldwnd
 781 ikfqdvigeg nfgqvlkari kkdglrmdaa ikrmkeyask ddhrdfagel evlcklghhp
 841 niinllgace hrgyllyaie yaphgnlldf lrksrvletd pafaiansta stlssqqllh
 901 faadvargmd ylsqkqfihr dlaarnilvg enyvakiadf glsrgqevyv kktmgrlpvr
 961 wmaieslnys vyttnsdvws ygvllweivs lggtpycgmt caelyeklpq gyrlekplnc
 1021 ddevydlmrq cwrekpyerp sfaqilvsln rmleerktyv nttlyekfty agidcsaeea
 1081 a

アンジオテンシン-1受容体、アイソフォーム3 NP_001277007.1

1 mdsiaslvlc gvslillsasf lpatltmtvd kgdvnnsf kvlkeedav iykngsfihs
 61 vprhevpdil evhlphagpp dagvysaryi ggnlftsaft rlivrrcea qkwgpecnhlc
 121 tacmngvch edtgecicpp gfmgrtceka celhtfgrtc kercsgqegc ksyvfclpdp
 181 ygcscatgwk glqcnegipr mtpkivdlpd hievnsgkfn pickasgwpl ptneemtlvk
 241 pdgtvlhpkd fnhtdhfsva iftihrilpp dsgvwvcsvn tvagmvekpfn nsvkvlpkp
 301 lnapnvidtg hnfvainiss epyfgdgpik skklllykpv nhyeawqhiqv tneivtlnyl
 361 eprteyelcv qlvrrgegge ghpgpvrrft tasiglprrr glnlpkpsqt tlnltwqpif
 421 psseddfyve verrsvqksd qqnikvpgnl tsvllnnlhq regyvvrarv ntkaggewse
 481 dltawtltdi lppqpeniki snithssavi swtildgysi ssitirykvq gknedqhvvd
 541 kiknatitqy qlkglepeta yqvdi faenn igssnpafsh elvtlpsqa padlgggkml
 601 liailgsagm tcltvllafl iilqlkranv qrrmaqafqn reepavqfns gtlalnrvkv
 661 nnpdptiypv ldwndikfqd vigeqnfqgv lkarikkdgl rmdaaikrmk eyaskddhvd
 721 fagelevlck lghhpninl lgacehrgyl ylaieyaphg nllldflrksr vletdpafai
 781 anstatlss qllhfaadv argmdylsqk qfihrdlaar nilvgenyva kiadfglsrg
 841 qevyvkktmg rlpvrwmaie slnysvytt nsvwsygvll weivslggtp ycgmtcaely
 901 eklpggyrle kplncddevy dlmrqcwrek pyerpsfaqi lvslnrmlee rktyvnttly
 961 ekftyagidc saeeaa

テロメラーゼ逆転写酵素、アイソフォーム1 NP_937983.2

1 mprapr crav rsllrshyre vlplatfvrr lgpqgwrlvq rgdpaafral vaqclvcvpw
 61 darpppaaps frqvscikel varvlqrice rgaknvlafr falldgargg ppeafttsvr
 121 sylpntvt da lrgsgawgll lrrvgddvlv hllarcalfv lvapscayqv cgppllyqlga
 181 atqarpppha sgprrrlgce rawnhsvrea gvplglpapg arrrggsasr slplpkrrr
 241 gaapep rtp vgggswahpg rtrgpsdrf cvvsparpae eatslegals gtrhshpsvg
 301 rqhhagppst srpprpwdtp cppvyaetkh flyssgdkeq lrpsfllssl rpsltgarri
 361 vetiflg rrp wmpgtprrlp rlpqrywqmr plflellgnh aqcpvgvllk thcp lraavt
 421 paagvcarek pggsvaapee edtdprrlvq llrqhsspwq vygfvracrl rlvppglwgs
 481 rhnerrflrn tkkfislghk aklsiqeltw kmsvrdcawl rrspgvgcvp aaehrlreei
 541 lakflhlwms vyvvelrsf fyvtettfqk nrlffyrksv wsklqsigir qhlkrvqlre
 601 lseaevrqhr earpalltsr lrfipkpdgl rpivnmdivv gartfrrekr aerltsrvka
 661 lfsvl nyera rrp gllgasv lglddihraw rtfvlrvraq dpppelyfvk vdvtagydti
 721 pqrsltevia siikpntyc vrryavvqka ahghvrkafk shvstltdlq pymrqfva h
 781 qdrlsdav vieqssslne assglfdvfl rfmchhavri rgksyvcqg ipqgsilstl
 841 lcslycgdme nklfagirrd glllrlvddf llvtphltha ktflrtlvr g vpeygcvn
 901 rktvvnfpve dealggtafv qmpahglfpw cgllldtrtl evqsdysya rtsirasltf
 961 nrgfkagrnm rrrklfgvlrl kchslfldlq vnsllgtvctn iykillllqay rf hacvqlp
 1021 fhqqvwknpt fflrvisdta slcysilkak nagmslgakg aagplpseav qwlchqafll
 1081 kltrhrvtyv pllgsrltaq tqslsrklpgt tltaleaaan palpsdfkti ld

テロメラーゼ逆転写酵素、アイソフォーム2 NP_001180305.1

1 mprapr crav rsllrshyre vlplatfvrr lgpqgwrlvq rgdpaafral vaqclvcvpw
 61 darpppaaps frqvscikel varvlqrice rgaknvlafr falldgargg ppeafttsvr
 121 sylpntvt da lrgsgawgll lrrvgddvlv hllarcalfv lvapscayqv cgppllyqlga
 181 atqarpppha sgprrrlgce rawnhsvrea gvplglpapg arrrggsasr slplpkrrr
 241 gaapep rtp vgggswahpg rtrgpsdrf cvvsparpae eatslegals gtrhshpsvg
 301 rqhhagppst srpprpwdtp cppvyaetkh flyssgdkeq lrpsfllssl rpsltgarri
 361 vetiflg rrp wmpgtprrlp rlpqrywqmr plflellgnh aqcpvgvllk thcp lraavt
 421 paagvcarek pggsvaapee edtdprrlvq llrqhsspwq vygfvracrl rlvppglwgs

【化 8 4】

481 rhnerrflrn tkkfislghk aklslqeltw kmsvrdcawl rrspgvgcvp aaehrlreei
 541 lakflhlwms vyvvellrsf fyvtettfjk nrlffyrksv wsklqsigir qhlkrvqlre
 601 lseaevrqhr earpalltsr lrfipkpdgl rpivnmdyvv gartfrrekr aerltsrvka
 661 lfsvlnyera rrpqllgasv lglddihraw rtfvlrvraq dpppelyfvk vdvtagydti
 721 pqdrltevia siikpqntyc vrryavvqka ahghvrkafk shvstltdlq pymrqfvahl
 781 getsplrdav vieqssslne assglfdvfl rfmchhavri rgksyvqcqg ipqgsilstl
 841 lcslcygdme nklfagirrd glllrlvddf llvtphltha ktflsyarts irasltfnrg
 901 fkagrnmrrk lfgvlrlkch slfldlqvns lqtvctniyk illlqayrfh acvlqlpfhq
 961 qvwknptffl rvisdtaslc ysilkaknag mslgakgaag plpseavqwl chqafllklt
 1021 rhrvtyvpll gslrtaqtql srklpgttlt aleaaanpal psdfktild

10

細胞腫瘍抗原p53、アイソフォームa NP_000537.3, NP_001119584.1

1 meepqsdpsv epplsqtfs dlwkllpenn vlsplpsqam ddmlspddi eqwftedpgp
 61 deaprmpeaa ppvapapaap tpaapapaps wplsssvpsq ktyqgsygfr lgflhshtak
 121 svtctyspal nkmfcqlakt cpvqlwvdst pppgtrvram aiykqsqhmt evvrrcphe
 181 rcsdsdglap pqhlirvegn lrveylddrn tfrhsvvpy eppevgdct tihynymcns
 241 scmngmnrp iltiitleds sgnllgrnsf evrvacpgr drrteenlr kkgphelp
 301 pgstkrpnl ntssspqpk kpldgyftl qirgrerfem frelnealel kdaqagkepg
 361 gsrahsshk skkgqstsrh kklmfkteg dsd

細胞腫瘍抗原p53、アイソフォームb NP_001119586.1

1 meepqsdpsv epplsqtfs dlwkllpenn vlsplpsqam ddmlspddi eqwftedpgp
 61 deaprmpeaa ppvapapaap tpaapapaps wplsssvpsq ktyqgsygfr lgflhshtak
 121 svtctyspal nkmfcqlakt cpvqlwvdst pppgtrvram aiykqsqhmt evvrrcphe
 181 rcsdsdglap pqhlirvegn lrveylddrn tfrhsvvpy eppevgdct tihynymcns
 241 scmngmnrp iltiitleds sgnllgrnsf evrvacpgr drrteenlr kkgphelp
 301 pgstkrpnl ntssspqpk kpldgyftl qdqtstfken c

20

細胞腫瘍抗原p53、アイソフォームc NP_001119585.1

1 meepqsdpsv epplsqtfs dlwkllpenn vlsplpsqam ddmlspddi eqwftedpgp
 61 deaprmpeaa ppvapapaap tpaapapaps wplsssvpsq ktyqgsygfr lgflhshtak
 121 svtctyspal nkmfcqlakt cpvqlwvdst pppgtrvram aiykqsqhmt evvrrcphe
 181 rcsdsdglap pqhlirvegn lrveylddrn tfrhsvvpy eppevgdct tihynymcns
 241 scmngmnrp iltiitleds sgnllgrnsf evrvacpgr drrteenlr kkgphelp
 301 pgstkrpnl ntssspqpk kpldgyftl qmllldlrwcy flinss

30

細胞腫瘍抗原p53、アイソフォームd NP_001119587.1

1 mfcqlaktcp vqlwvdstpp pgtrvramai ykqsqhmtev vrrcppherc sdsdglappq
 61 hlirvegnlr veylddrntf rhsvvpyep pevgsdctti hynymcnssc mggmnrpil
 121 tiitledssg nllgrnsfev rvcacpgrdr rteeenlrkk gephhelppg stkrpnlnt
 181 sssppqkkkp ldgyftlqi rgrerfemfr elnealeld aqagkepggs rahsshkksk
 241 kggstsrhkk lmfktegpd d

細胞腫瘍抗原p53、アイソフォームe NP_001119588.1

1 mfcqlaktcp vqlwvdstpp pgtrvramai ykqsqhmtev vrrcppherc sdsdglappq
 61 hlirvegnlr veylddrntf rhsvvpyep pevgsdctti hynymcnssc mggmnrpil
 121 tiitledssg nllgrnsfev rvcacpgrdr rteeenlrkk gephhelppg stkrpnlnt
 181 sssppqkkkp ldgyftlqd qtsfjkenc

40

細胞腫瘍抗原p53、アイソフォームf NP_001119589.1

1 mfcqlaktcp vqlwvdstpp pgtrvramai ykqsqhmtev vrrcppherc sdsdglappq
 61 hlirvegnlr veylddrntf rhsvvpyep pevgsdctti hynymcnssc mggmnrpil
 121 tiitledssg nllgrnsfev rvcacpgrdr rteeenlrkk gephhelppg stkrpnlnt
 181 sssppqkkkp ldgyftlqm lldlrwcyfl inss

細胞腫瘍抗原p53、アイソフォームg NP_001119590.1, NP_001263689.1,

NP_001263690.1

【化 8 5】

1 mddlmlspdd ieqwftedpg pdeaprmpea appvapapaa ptpaapapap swplsssvps
 61 qktyqgsygf rlgflhshta ksvtctyspa lnkmfcqlak tcpvqlwvds tpppgtrvra
 121 maiykqsqhm tevrrcphh ercsdsdgl ppqhlirveg nlrveylddr ntfrhsvvvp
 181 yeppevgssc ttiyhynmcn sscmggmrr piltiitled ssgnllgrns fevrvcacpg
 241 rrrrteeenl rkkgephhel ppgstkralp nntssspqpk kkpldgyft lqirgrerfe
 301 mfrelneale lkdaqagkep ggsrahsshl kskkgqstsr hkklmfkteg pdsd

細胞腫瘍抗原p53、アイソフォームh NP_001263624.1

1 mddlmlspdd ieqwftedpg pdeaprmpea appvapapaa ptpaapapap swplsssvps
 61 qktyqgsygf rlgflhshta ksvtctyspa lnkmfcqlak tcpvqlwvds tpppgtrvra
 121 maiykqsqhm tevrrcphh ercsdsdgl ppqhlirveg nlrveylddr ntfrhsvvvp
 181 yeppevgssc ttiyhynmcn sscmggmrr piltiitled ssgnllgrns fevrvcacpg
 241 rrrrteeenl rkkgephhel ppgstkralp nntssspqpk kkpldgyft lqmlldlrwc
 301 yflinss

10

細胞腫瘍抗原p53、アイソフォームi NP_001263625.1

1 mddlmlspdd ieqwftedpg pdeaprmpea appvapapaa ptpaapapap swplsssvps
 61 qktyqgsygf rlgflhshta ksvtctyspa lnkmfcqlak tcpvqlwvds tpppgtrvra
 121 maiykqsqhm tevrrcphh ercsdsdgl ppqhlirveg nlrveylddr ntfrhsvvvp
 181 yeppevgssc ttiyhynmcn sscmggmrr piltiitled ssgnllgrns fevrvcacpg
 241 rrrrteeenl rkkgephhel ppgstkralp nntssspqpk kkpldgyft lqdttsfqke
 301 nc

細胞腫瘍抗原p53、アイソフォームj NP_001263626.1

1 maiykqsqhm tevrrcphh ercsdsdgl ppqhlirveg nlrveylddr ntfrhsvvvp
 61 yeppevgssc ttiyhynmcn sscmggmrr piltiitled ssgnllgrns fevrvcacpg
 121 rrrrteeenl rkkgephhel ppgstkralp nntssspqpk kkpldgyft lqirgrerfe
 181 mfrelneale lkdaqagkep ggsrahsshl kskkgqstsr hkklmfkteg pdsd

20

細胞腫瘍抗原p53、アイソフォームk NP_001263627.1

1 maiykqsqhm tevrrcphh ercsdsdgl ppqhlirveg nlrveylddr ntfrhsvvvp
 61 yeppevgssc ttiyhynmcn sscmggmrr piltiitled ssgnllgrns fevrvcacpg
 121 rrrrteeenl rkkgephhel ppgstkralp nntssspqpk kkpldgyft lqdttsfqke
 181 nc

細胞腫瘍抗原p53、アイソフォームl NP_001263628.1

1 maiykqsqhm tevrrcphh ercsdsdgl ppqhlirveg nlrveylddr ntfrhsvvvp
 61 yeppevgssc ttiyhynmcn sscmggmrr piltiitled ssgnllgrns fevrvcacpg
 121 rrrrteeenl rkkgephhel ppgstkralp nntssspqpk kkpldgyft lqmlldlrwc
 181 yflinss

30

Dパクロマトトメラゼ、アイソフォーム1 NP_001913.2

1 msplwwgfl1 sclgckilpg agqgfprvcv tvdslvnkec cprlgaesan vcgsqqgrgq
 61 ctevradtrp wsgpyilrnq ddrelwprkf fhrtckctgn fagyncgdck fgwtgpncer
 121 kkppvirqni hslspqereq flgaldlakk rvhpdyvitt qhwlgllgpn gtqppqfancs
 181 vydffvwlhy ysvrdtllgp grpyraidfs hggpafvtwh ryhlclclerd lqrlignesf
 241 alpywnfatg rnecdvctdq lfgaarpddp tlisrnsrfs swetvcdslld dynhlvtlcn
 301 gtyegllrrn qmgrnsmklp tlkdirdcls lqkfdnppff qnstfsfrna legfdkadgt
 361 ldsqvmshln lvhsflngtn alphaandp ifvvlhsftd aifdewmkrf nppadawpge
 421 lapighnrmv nmvpffppvt neelftsdq lgysaidlp vsveetpgwp ttllvvmgtl
 481 valvgflvll aflqyrrlrk gytplmethl sskryteea

40

Dパクロマトトメラゼ、アイソフォーム2 NP_001123361.1

1 msplwwgfl1 sclgckilpg agqgfprvcv tvdslvnkec cprlgaesan vcgsqqgrgq
 61 ctevradtrp wsgpyilrnq ddrelwprkf fhrtckctgn fagyncgdck fgwtgpncer
 121 kkppvirqni hslspqereq flgaldlakk rvhpdyvitt qhwlgllgpn gtqppqfancs
 181 vydffvwlhy ysvrdtllgp grpyraidfs hggpafvtwh ryhlclclerd lqrlignesf

【化 8 6】

241 alpywnfatg rnecdvctdq lfgaarpddp tlisrnsrfs swetvcdsld dynhlvtlcn
 301 gtyegllrrn qmgrnsmklp tlkdirdcls lqkfdnppff qnstfsfrna legfdkadgt
 361 ldsqvmshln lvhsflngtn alphsaandp ifvvisnrll ynattnileh vrkekatkel
 421 pslhvlvlhs ftdaifdewm krfrnppadaw pqelapighn rmynmvpffp pvtneelflt
 481 sdqlgysyai dlpvsveetp gwpttllvwm gtlvalvglf vllaflqyrr lrkgytplme
 541 thlsskryte ea

トバクロムトートメラゼ、アイソフォーム3 NP_001309111.1, NP_001309112.1,
 NP_001309113.1, NP_001309114.1

1 mgrnsmklpt lkldirdcls qkfdnppffq nstfsfrnal egfdkadgtl dsqvmshlnl
 61 vhsflngtna lphsaandpi fvvlshtda ifdewmkrfn ppadawpqel apighnrmyn
 121 mvpffppvtn eelftsdql gysyaidlpv sveetpgwpt tllvwmgtlv alvglfvlla
 181 flqyrrlrkg ytplmethls skryteea

10

トバクロムトートメラゼ、アイソフォーム4、NP_001309115.1

1 mllgiqrqmk crrlsdvtkr leedehvnth spmrrgnfag yncgdckfgw tgpncerkkp
 61 pvirqnihs spgereqflg aldlakkrvh pdyvittqhw lgllgpngtq pqfancsvyd
 121 ffwvlhyysv rdtllgpgrp yraidfshqg pafvtwhryh llclerdlqr lignesfalp
 181 ywnfatgrne cdvctdqlfg aarpddptli srnsrfsswe tvcdslddyn hlvtlcnngty
 241 egllrrnqmg rnsmlptlk dirdclsqk fdnppffqns tfsfrnaleg fdkadgtlds
 301 qvmshlnlvh sflngtnalp hsaandpifv vlhsftdaif dewmkrfnpp adawpqelap
 361 ighnrmynmv pffppvtnee lfltsdqlgy syaidlpvsv eetpgwpttl lvvmgtlval
 421 vglfvllafl qyrrlrkgyt plmethlssk ryteea

20

形質転換／転写ドメイン関連タンパク質、アイソフォーム1

NP_001231509.1

1 mafvatqgat vvdqttlmmk ylqfvaaltd vntpdetklk mmqevsenfe nvtsspqyst
 61 flehiiprfl tflqdgdevqf lqekpaqqlr klvleiihri ptnehlrphr knvlsvmfrf
 121 leteneenvl iclriiieh kqfrppitqe ihhflfdvqk iykelpkvvn ryfenpqvip
 181 entvpppemv gmittiavkv nperedsetr thsiiprgsl slkvlaelpi ivvlmyqlyk
 241 lnihnvvaef vplimntiai qvsagarghk lynkelyadf iaaqiktlsf layiiriyqe
 301 lvtkysqqmv kgmlqllsnc paetahrke lliaakhilt telrnqfipc mdklfdesil
 361 igsgytaret lrplaystla dlvhvvrqhl plsdslavq lfakniddes lpssiqtmcs
 421 klllnlvdc rskseqesgn grdvlmrml vfvklfhtia ryqlsaifkk ckpqselgav
 481 eaalpgvpta paapgpapsp apvpappppp pppppatpvt papvppfekq gekdkedkqt
 541 fqvtcderslv ktlvcgvkti twgitsckap geaqfipnkq lqpketqiyl klvkyamqal
 601 diyqvqiagn gqtyirvanc qtvrmkeeke vlehfagvft mmnpltfkei fqtvpymve
 661 risknyalqi vansflanpt tsalfatily eylldrplm gsnvelsnly klklklvfgs
 721 vslfaaeneq mlkphlhkiv nssmelaqta kepynyflll ralfrsiggg shdllyqefl
 781 pllplnllqgl nmlqsglhkq hmkdlfvelc ltvprvlssl lpypmlmldp lvsalngsqt
 841 lvsqglrtle lcvdnlqpdl lydhiqpvr elmqalwrtl rnpadsishv ayrvlgkfsg
 901 snrkmlkesq klhyvvtevq gpsitvefsd cksalqlpme kaietaldcl ksantepyyr
 961 rgawevikcf lvammsledn khalyqllah pnftektipn viishrykaq dtparktfeg
 1021 altgafmsav ikdlrpsalp fvaslirhyt mvavaqqcgp flpocyqvgv qpstamfhse
 1081 engskgmdpl vlidaiaicm ayeekelcki gevalavifd vasiilgske racqlplfsy
 1141 iverlcaccy egawyaklgg vvsikflmer lpltwvlqng qtflkallfv mmdltgevsn
 1201 gavamakttl eqllmrcatp lkdeeraeei vaageksfhh vthdlvrevt spnstvrkqa
 1261 mhsqvlavq tgksvtvime phkevlqdmv ppkkhlrrh panaqiglme gntfcttlqp
 1321 rlftmdlrvv ehkvfytell nlceadsal tkpkykslp slvplriaal nalaacnylp
 1381 qsrekiiaal fkalnstnse lqeageacmr kflegatiev dqinhmrpl lmmldgdyrs
 1441 tlnvvnrlts vtrlfpsnfn dkfcdqmmqh lrkwmvsvvi thkggqrsdg nesiseccgrc
 1501 plspfcqfee mkicsaiinl fhlipaapqt lvkpllevvm kteramliea gspfreplik
 1561 fltrhpsqtv elfmmeatln dpqwsrmfms flkhkdarpl rdvlaanpnr fitlllpqga
 1621 qtavrpqsp tstmrldlqf qaikiisiiv knddswlasq hslvsqllrv wvsenfgerh
 1681 rkenmaatnw kepkllyayl lnyckrnygd iellfqllra ftgrflcnmt flkeymeeei
 1741 pknysiaqkr alffrfvdfn dpnfgdelka kvqlhilnpa flysfekgeg eqllgppnpe
 1801 gdnpesitsv fitkvldpek qadmlslri yllqyatllv ehaphhihdn nknrnsklrr

30

40

【化 8 7】

1861 lmtfawpcli skacvdpack ysglhllahi iakfaihkki vlqvfhslk ahamearaiv
 1921 rqamailtpa vparmedghq mlthwtrkii veeghtvpql vhlhlivqh fkvypvrhh
 1981 lvqhmvsamq rlgftpsvti eqrrlavdls evvikwelqr ikdqqpdsdm dpnssgeggn
 2041 svsssikrgl svdsagevkr frtatgaisa vfgrsqslpg adslakpid kqhtdtvvnf
 2101 lrvacqvnd ntntagspge vlsrrcvnll ktalrpdmpw kselklqwf d kllmtveqpn
 2161 qvnygnictg levlsflltv lqspailssf kplqrgiaac mtcgntkvlr avhsllsrlm
 2221 sifptepsts svaskyeele clyaaavgkvi yegltneyka tnanpsqlfg tlmilksacs
 2281 nnpsydrlr svfmrslqkm vrehlnpqaa sgsteatsgt selvmlslel vktrlavmsm
 2341 emrknfiqai ltsliekspd akilravvki veewvknnsp maanqtptlr eksillvkmm
 2401 tyiekrfped lelraqfldl vnyvyrdetl sgseltakle paflesglrca qplirakffe
 2461 vfdnsmkrrv yerllyvtcs qnweamgnhf wikqcielll avcekstpig tscqgampls
 2521 itnvinlads hdraafamvt hvkqepre nseskeedve idielapgdq tstptkrels
 2581 ekdignqlhm ltnrhdkfld tlrevktgal lsafvqlchi sttlaektwv qlfprlwkil
 2641 sdrqghalag eispflcsgs hqvqrdrccps alncfveams qcvppipirp cvlkylgkth
 2701 nlwfrstlml ehqafekgls lqikpkqtte fyeqesitpp qgeildslae lysllqeedm
 2761 waglwkkrck ysetataiay eqhgffeqaq esyekamda kkehersnas paifpeyqlw
 2821 edhwirscge lmqwealtey gqskghinpy lvlecawrvs nwtamkealv qvevscpkem
 2881 awkvnmrygy laichpeeeg lsfierlvem asslairewr rlpvvhvshv tpillqaaqqi
 2941 ielqeaqqin aglqptnlgr nnsldhmkvt vktwrnrlpi vsddlshwss ifmwrqhhyq
 3001 gkptwsgmhs ssivtayens sqhdpssnna mlgvhasasa iiqygkiark qglvnvaldi
 3061 lsrihtiptv pivdcfqkir qqvkcyqla gvmgknecmq gleviestnl kyftkemtse
 3121 fyalkgmfla qinkseeank afsaavqmhd vlvkawamwg dylenifvke rqlhlgsai
 3181 tcylhacrhq nesksrkyla kvllwlsfdd dkntladavd kycigvpipi wlawipqllt
 3241 clvgsegkll lnlsqvgrv ypgavyfpir tlyltkieq reryksdpgp iratapmwrc
 3301 srimhmqrcl hptllssleg ivdgmwvfre nwheevlrql qqglakcysv afeksgavsd
 3361 akitphtlnf vkkllvstfgv glenvsnvst mfssaasesl arraqataqd pvfqlklkgqf
 3421 ttdfdsvpg smklhnlisk lkkwikilea ktkqlpkffl ieeckrflsn fsaqtaevei
 3481 pgeflmpkpt hyyikiarfm prveivqkhn taarrlyirg hngkiypylv mndacltesr
 3541 reervlqlr llncplekrk ettkrhlfft vprvvavspq mrlvednpss lslveiykqr
 3601 cakkgiehnd pisryydril tvqargtgas hqvlrdilke vqsnmvprsm lkewalhtfp
 3661 natdywtfrk mftiglalig faefvlhlr lnpemlqiaq dtgklnvayf rfdindatgd
 3721 ldanrpvpfr ltpniseft tigvsgplta smiavarcfa qpnfkvdgil ktvlrdeiaa
 3781 whkktqedts splsaagqpe nmdsqqlvsl vqkavtaimt rlhnlafqeg geskvntlva
 3841 aansldnlcr mdpawhpwl

10

20

形質転換／転写ドメイン関連タンパク質、アイソフォーム2 NP_003487.1

1 mafvatqgat vvdqttlmmk yllqfvaaltd vntpdetklk mmqevsenfe nvtsspqyst
 61 flehiiprfl tflqdgdevqf lqekpaqqlr klvleiihri ptnehlrph ptnehlrph knvlsvmfrf
 121 leteneenvl iclriiieh kqfrppitqe ihhflfdvqk iykelpkvvn ryfenpqvip
 181 entvpppmv gmittiavkv nperedsetr thsiiprgsl slkvlaelpi ivvlmyqlyk
 241 lnihnvaaef vplimntiai qvsaqarqhk lynkelyadf iaaqiktlsf layiiriyqe
 301 lvtkysqgm vkgmlqllsnc paetahrke lliaakhilt telrnqfipc mdklfdesil
 361 igsgytaret lrplaystla dlvhhrqhl plsdslavq lfakniddes lpssiqtmcs
 421 klllnlvdci rskseqesgn grdvlmrmle vfvklfhtia ryqlsaifkk ckpqselgav
 481 eaalpgvpta paapgpapsp apvpappppp pppppatpvt papvppfekq gekdkedkqt
 541 fqvtcderslv ktlvcgvkti twgitsckap geaqfipnkq lqpketqiyi klvkyamqal
 601 diyqvqiagn gqtyirvanc qtvrnkeke vlehfagvft mmmpltfkei fqtvpymve
 661 risknyalqi vansflanpt tsalfatilv eyllrdlpem gsnvelsny lklfklvfgs
 721 vslfaaeneq mlkphlhkiv nssmelaqta kepynyflll ralfrsiggg shdllyqefl
 781 pllpnllqgl nmlqsglhkq hmkdlfvelc ltvprlssl lpylpmlmdp lvsalngsq
 841 lvsqglrtle lcvdnlqpdf lydhiqpvr elmqalwrtl rnpadsishv ayrvlgkfgg
 901 snrkmlkesq klhyvvtvq gpsitvefsd ckaslqlpme kaletaldcl kasantepyr
 961 rqawevikcf lvammsledn khalyqllah pnftektipn viishrykaq dtparktfeg
 1021 altgafmsav ikdlrpsalp fvaslirhyt mvavaqcgcp flpvcyqvg qpstamfhse
 1081 engskgmdpl vlidaiaicm ayeekelcki gevalavifd vasiilgske racqlplfsy
 1141 iverlcaccy eqawyaklgg vvsikflmer lpltwvlqnq qtflkallfv mmdltgevsn
 1201 gavamakttl eqllmrcatp lkdeeraeei vaaqeksfnh vthdlvrevt spnstvrkqa

30

40

【化 8 8】

1261 mhs1qvlavq tgksvtvime phkevlqdmv ppkkhl1rhq panaqiglme gntfcttlqp
 1321 rlftmdlnvv ehkvfytell nlceadsal tk1pcykslp slvplriaal nalaacnylp
 1381 qsrekiiaal fkalnstnse lqeageacmr kflegatiev dqihthmrpl lmm1gdysrl
 1441 tlnvvnrlts vtr1f1pnsfn dkfcdqmmqh lrkwmevvvi thkggqrsdg nemkicsaii
 1501 nlfh1lipaap qtlvkpllev vmkteramli eagspfrepl ikfltrhpsq tvelfmmeat
 1561 lndpgwsmrf msflkhkdar plrdvlaanp nrfit1llpg gaqtavrpqs pststmrdl
 1621 qfqaikiisi ivknddswla sqhslvsq1r rvwvsenfge rhrkenmaat nwkepkllay
 1681 cl1lnyckrny gdiellfql1 raftgrflcn mtf1lkeymee eipknysiaq kralffrfvd
 1741 fndpnfgdel kakvlqhiln paflysfekg egeq1lgppn pegdnpesit svfitkvldp
 1801 ekqadm1ds1 riy1llqyat1 lvehaphhih dnnknrnskl rrlmtfawpc llskacvdpa
 1861 ckysgh1lla hiiakfaihk kiv1qvfhsl lkahameara ivrgamailt pavparmedg
 1921 hqmlthwtrk iiveeghtvp qlvhihlh1v qhfkvyypvr hhlvqhmvsa mqr1lgftpsv
 1981 tieqrrlavd lsevvikwel qrikdqgpps dmdpnssgeg vnsvssikr glsvdsagev
 2041 krfrtatgai savfgrsqsl pgads1llakp idkqhtdtvv nflirvacqv ndntntagsp
 2101 gevlsrrcvn llktalrpd1m wpkselklqw fdkl1mtveq pnqvnygnic tglevlsf1l
 2161 tv1qspails sfkplqrgia acmtcgntkv lravhs1l1sr lmsifpteps tssvaskyee
 2221 lec1yaavgk viyeg1ltnye katnanpsql fgt1lmilksa csnnpsyidr lisvfmrs1q
 2281 kmvreh1npq aasgsteats gtselvm1sl elvkt1rlavm smemrk1nfig ailtslieks
 2341 pdak1ilravv kiveewvkn1n spmaanqtpt lreks1llvk mmt1yiekrfp edle1naqfl
 2401 dl1vnyvyrde t1sgseltak lepaf1slgr caqpl1rakf fevf1dnsmkr rvyer1llyvt
 2461 csqnweamgn hfwikqci1el llavcekstp igtscqgaml psitn1n1la dshdraafam
 2521 vthvkqepre renseskeed veidielap1g dqtstpk1tke lsek1dignql hmltnrhd1kf
 2581 ldt1levktg allsafvq1lc histt1laekt wvqlfpr1lw ilsd1rqqhal ageispf1cs
 2641 gshqvqr1dcq psalncfvea msqcvpp1pi rpevlkylgk thnlwfr1stl m1ehqafekg
 2701 lslqikpk1qt tefyegesit ppqgeild1sl aelys1lqee dmwag1lwqkr ckysetatai
 2761 ayeqhgff1eq aqesyekamd kakkehersn aspai1fpeyq lwedhwir1cs kel1nqwealt
 2821 eygqskgh1n pylv1lecawr vsnwtam1kea lvqvevsc1pk emawkv1nmyr gylaich1pee
 2881 qqlsfier1lv emass1laire wrr1lphv1sh vhtpl1lqaaq qielgea1aq inag1lqptnl
 2941 grn1slhdmk tvvktwr1nrl pivsdd1shw ssifmw1rqhh yqaiv1taye1n ssqhdps1snn
 3001 amlgvhas1as ai1qygkiar kqglvnval1d ilsriht1pt vpivdcf1qki rqqvkcy1lql
 3061 agvmgkne1cm qgleviest1n lkyftkemt1a efyalkgm1fl aqinksee1an kafsaa1vmh
 3121 dv1lvkawamw gdylenif1vk erqlhl1gvsa itcy1lhacr1h qnesksr1kyl akvlw1llsfd
 3181 ddknt1ladav dkycigvpp1i qwlawipq1l tclvgseg1kl lln1lisqvgr vppqav1yfp1
 3241 rtly1ltkie qreryksdp1g piratapm1wr csrimhm1gre lhpt1lls1le givdqm1vwfr
 3301 enwheev1lrq lqqglakc1ys vafeksgav1s dakitpht1n fvkklvst1fg vglenvs1nvs
 3361 tmfssaas1es larragata1q dpvfq1klkg ftdfd1fsvp gsmklhnl1s klkkwik1le
 3421 aktkqlpk1ff lieekcr1fls nfsaqtae1ve ipgef1lmpkp thyyikiar1f mprveiv1qkh
 3481 ntaarr1lyir ghngkiyp1yl vmndacl1tes rreerv1lq1l rlln1p1elek1r kettkrh1lff
 3541 tvprv1vavsp qmrlvedn1ps slslveiy1k rcakkgie1hd npisry1drl atvqarg1ta
 3601 shqvlr1dilk evqsnmvpr1s mlkewa1lhtf pnatdywt1fr kmfti1ylal1 gfaefvlh1n
 3661 rlnpem1lqia qdtgk1lnvay frfdindat1g dldanrpvp1f rltpnisef1l ttigvsg1plt
 3721 asmiavar1cf aqpnfkvd1gi lktvlrde1ii awhkktq1edt ssplsaag1qp enmdsq1qlvs
 3781 lvqkavta1im trlhnlaq1fe ggeskvnt1lv aaansldn1lc rmdpawh1pw1

10

20

30

40

チロシナーゼ前駆体 NP_000363.1

1 mllavlyc1l wsfqtsag1hf pracvsskn1l mekeccppws gdrspcg1qls grgscqn1ll
 61 snap1gppqfp ftgvddresw psvfynrt1cq csgnfm1gfn1c gnckfgf1wgp ncterr1lvr
 121 rnifdl1sape kdkffay1tl akhtissdyv ipigtyg1qmk ngstpmf1ndi niyd1lfvwmh
 181 yyvsm1dallg gseiwr1didf aheapaf1pw hrlf1llrweq eiqlt1gden fti1pywdwr1d
 241 aekodict1de ymggqhpt1np nllspas1ffs swqivcs1rle eynshqsl1cn gtpegpl1rrn
 301 pgnhdks1rtp rlpssad1vef clsltqy1esg smdkaanf1sf rntlegf1asp ltgiadas1qs
 361 smhnalhi1ym ngtmsqv1qgs andpif1llhh afvdsi1feqw lrrhrpl1qev ypeanap1igh
 421 nresymvp1fi plyrngd1ffi sskdlgy1dys ylqdsdp1dsf qdyiks1yleg asriws1llg
 481 aamvgav1lta llaglvsl1lc rhkrkql1pee kqpl1meked yhslyqsh1l

血管内皮増殖因子A、アイソフォームa NP_001020537.2

1 mtdrqt1dap spsyh1llpgr rrtvdaaa1sr gggpepap1gg gvegvgarg1v alk1lfvq1llg

【化 8 9】

```

61 csrfggavvr ageaepsgaa rsassgreep qpeegeeeee keeergpqwr lgarkpgswt
121 geaavcadsa paarapqala rasgrggrva rrgaesgpp hsprrrgsas ragpgraset
181 mnfllswvhw slalllylhh akwsqaapma egggnhhev vkfmdvyqrs ychpietlvd
241 ifqeypdeie yifkpscvpl mrcggccnde glecvptees nitmqimrik phggqhighem
301 sflqhnkcec rpkkdrarqe kksvrgkgkg qkrkrkksry kswsvyvgar cclmpwslpg
361 phpcgpcser rkhlfvqdpq tckcsckntd srckarqlcl nertcrckdp rr

```

血管内皮増殖因子A、アイソフォームb NP_003367.4

```

1 mtdrqtatp spsyhllpgr rrtvdaaasr gggpepapgg gvegvgargv alklfvqllg
61 csrfggavvr ageaepsgaa rsassgreep qpeegeeeee keeergpqwr lgarkpgswt
121 geaavcadsa paarapqala rasgrggrva rrgaesgpp hsprrrgsas ragpgraset
181 mnfllswvhw slalllylhh akwsqaapma egggnhhev vkfmdvyqrs ychpietlvd
241 ifqeypdeie yifkpscvpl mrcggccnde glecvptees nitmqimrik phggqhighem
301 sflqhnkcec rpkkdrarqe kksvrgkgkg qkrkrkksry kswsvpcgpc serrkhlfvq
361 dpqtckcsck ntbsrckarq lelntcrck dkpr

```

10

血管内皮増殖因子A、アイソフォームc NP_001020538.2

```

1 mtdrqtatp spsyhllpgr rrtvdaaasr gggpepapgg gvegvgargv alklfvqllg
61 csrfggavvr ageaepsgaa rsassgreep qpeegeeeee keeergpqwr lgarkpgswt
121 geaavcadsa paarapqala rasgrggrva rrgaesgpp hsprrrgsas ragpgraset
181 mnfllswvhw slalllylhh akwsqaapma egggnhhev vkfmdvyqrs ychpietlvd
241 ifqeypdeie yifkpscvpl mrcggccnde glecvptees nitmqimrik phggqhighem
301 sflqhnkcec rpkkdrarqe kksvrgkgkg qkrkrkksrp cgpcserrkh lfvqdpqtck
361 csckntdsrck karqlclner tcrckdkpr

```

20

血管内皮増殖因子A、アイソフォームd NP_001020539.2

```

1 mtdrqtatp spsyhllpgr rrtvdaaasr gggpepapgg gvegvgargv alklfvqllg
61 csrfggavvr ageaepsgaa rsassgreep qpeegeeeee keeergpqwr lgarkpgswt
121 geaavcadsa paarapqala rasgrggrva rrgaesgpp hsprrrgsas ragpgraset
181 mnfllswvhw slalllylhh akwsqaapma egggnhhev vkfmdvyqrs ychpietlvd
241 ifqeypdeie yifkpscvpl mrcggccnde glecvptees nitmqimrik phggqhighem
301 sflqhnkcec rpkkdrarqe npcgpcserr khlfvqdpqt ckcsckntds rckarqlcln
361 ertcrckdkpr r

```

血管内皮増殖因子A、アイソフォームe NP_001020540.2

```

1 mtdrqtatp spsyhllpgr rrtvdaaasr gggpepapgg gvegvgargv alklfvqllg
61 csrfggavvr ageaepsgaa rsassgreep qpeegeeeee keeergpqwr lgarkpgswt
121 geaavcadsa paarapqala rasgrggrva rrgaesgpp hsprrrgsas ragpgraset
181 mnfllswvhw slalllylhh akwsqaapma egggnhhev vkfmdvyqrs ychpietlvd
241 ifqeypdeie yifkpscvpl mrcggccnde glecvptees nitmqimrik phggqhighem
301 sflqhnkcec rpkkdrarqe npcgpcserr khlfvqdpqt ckcsckntds rckm

```

30

血管内皮増殖因子A、アイソフォームf NP_001020541.2

```

1 mtdrqtatp spsyhllpgr rrtvdaaasr gggpepapgg gvegvgargv alklfvqllg
61 csrfggavvr ageaepsgaa rsassgreep qpeegeeeee keeergpqwr lgarkpgswt
121 geaavcadsa paarapqala rasgrggrva rrgaesgpp hsprrrgsas ragpgraset
181 mnfllswvhw slalllylhh akwsqaapma egggnhhev vkfmdvyqrs ychpietlvd
241 ifqeypdeie yifkpscvpl mrcggccnde glecvptees nitmqimrik phggqhighem
301 sflqhnkcec rpkkdrarqe kcdkpr

```

40

血管内皮増殖因子A、アイソフォームg NP_001028928.1

```

1 mtdrqtatp spsyhllpgr rrtvdaaasr gggpepapgg gvegvgargv alklfvqllg
61 csrfggavvr ageaepsgaa rsassgreep qpeegeeeee keeergpqwr lgarkpgswt
121 geaavcadsa paarapqala rasgrggrva rrgaesgpp hsprrrgsas ragpgraset
181 mnfllswvhw slalllylhh akwsqaapma egggnhhev vkfmdvyqrs ychpietlvd
241 ifqeypdeie yifkpscvpl mrcggccnde glecvptees nitmqimrik phggqhighem
301 sflqhnkcec rpkkdrarqe npcgpcserr khlfvqdpqt ckcsckntds rckarqlcln

```

【化 9 0】

361 ertcrsltrk d

血管内皮増殖因子A、アイソフォームh NP_001165093.1

1 mtdrqttdtap spsyhllpgr rrtvdaaasr gggpepapgg gvegvgargv alklfvqllg
 61 csrfggavvr ageaepsgaa rsassgreep qpeegeeeee keeergpgwr lgarkpgswt
 121 geaavcadsa paarapqala rasgrggrva rrgaeesgpp hsprrrgsas ragpgraset
 181 mnflswvhw slalllylhh akwsqaapma eggqgnhhev vkfmdvyqrs ychpietlvd
 241 ifqeypdeie yifkpscvpl mrcggccnde glecvptees nitmqimrik phggqhgim
 301 sflqhnkcec rcdkpr

血管内皮増殖因子A、アイソフォームi NP_001165094.1

1 mnflswvhw slalllylhh akwsqaapma eggqgnhhev vkfmdvyqrs ychpietlvd
 61 ifqeypdeie yifkpscvpl mrcggccnde glecvptees nitmqimrik phggqhgim
 121 sflqhnkcec rpkkdrarqe kksvrgkgkg qkrkrkksry kswsvyvgar cclmpwslpg
 181 phpcgpcser rkhlfvqdpq tckscntd srckarqllel nertcrckp rr

10

血管内皮増殖因子A、アイソフォームj NP_001165095.1

1 mnflswvhw slalllylhh akwsqaapma eggqgnhhev vkfmdvyqrs ychpietlvd
 61 ifqeypdeie yifkpscvpl mrcggccnde glecvptees nitmqimrik phggqhgim
 121 sflqhnkcec rpkkdrarqe kksvrgkgkg qkrkrkksry kswsvpcgpc serrkhlfvq
 181 dpqtckscck ntssrckarq lelnertcrck dkpr

血管内皮増殖因子A、アイソフォームk NP_001165096.1

1 mnflswvhw slalllylhh akwsqaapma eggqgnhhev vkfmdvyqrs ychpietlvd
 61 ifqeypdeie yifkpscvpl mrcggccnde glecvptees nitmqimrik phggqhgim
 121 sflqhnkcec rpkkdrarqe kksvrgkgkg qkrkrkksrp cgpcserrkh lfvqdpqtck
 181 csckntdsrck karqlleln tcrckprr

20

血管内皮増殖因子A、アイソフォームl NP_001165097.1

1 mnflswvhw slalllylhh akwsqaapma eggqgnhhev vkfmdvyqrs ychpietlvd
 61 ifqeypdeie yifkpscvpl mrcggccnde glecvptees nitmqimrik phggqhgim
 121 sflqhnkcec rpkkdrarqe npcgpcserr khlfvqdpqt ckscckntds rckarqlleln
 181 ertcrckprr r

血管内皮増殖因子A、アイソフォームm NP_001165098.1

1 mnflswvhw slalllylhh akwsqaapma eggqgnhhev vkfmdvyqrs ychpietlvd
 61 ifqeypdeie yifkpscvpl mrcggccnde glecvptees nitmqimrik phggqhgim
 121 sflqhnkcec rpkkdrarqe npcgpcserr khlfvqdpqt ckscckntds rckm

30

血管内皮増殖因子A、アイソフォームn NP_001165099.1

1 mnflswvhw slalllylhh akwsqaapma eggqgnhhev vkfmdvyqrs ychpietlvd
 61 ifqeypdeie yifkpscvpl mrcggccnde glecvptees nitmqimrik phggqhgim
 121 sflqhnkcec rpkkdrarqe kcdkpr

血管内皮増殖因子A、アイソフォームo NP_001165100.1

1 mnflswvhw slalllylhh akwsqaapma eggqgnhhev vkfmdvyqrs ychpietlvd
 61 ifqeypdeie yifkpscvpl mrcggccnde glecvptees nitmqimrik phggqhgim
 121 sflqhnkcec rpkkdrarqe npcgpcserr khlfvqdpqt ckscckntds rckarqlleln
 181 ertcrsltrk d

40

血管内皮増殖因子A、アイソフォームp NP_001165101.1

1 mnflswvhw slalllylhh akwsqaapma eggqgnhhev vkfmdvyqrs ychpietlvd
 61 ifqeypdeie yifkpscvpl mrcggccnde glecvptees nitmqimrik phggqhgim
 121 sflqhnkcec rcdkpr

血管内皮増殖因子A、アイソフォームq NP_001191313.1

【化 9 1】

```

1 mnfllswvhw slallllylhh akwsqaapma eggqgnhhev vkfmdvyqrs ychpietlvd
61 ifgeypdeie yifkpscvpl mrcggccnde glecvptees nitmqimrik phggqhighem
121 sflqhnkcec rpkkdrarqe kksvrgkgkg qkrkrkksry kswsvcdkpr r

```

血管内皮増殖因子A、アイソフォーム NP_001191314.1

```

1 mtdrqttdtap spsyhllpgr rrtvdaaasr gggpepapgg gvegvgargv alklfvqllg
61 csrfggavvr ageaepsgaa rsassgreep qpeegeeeee keeergpqwr lgarkpgswt
121 geaavcadsa paarapqala rasgrggrva rrgaesgpp hsprrrgsas ragpgraset
181 mnfllswvhw slallllylhh akwsqaapma eggqgnhhev vkfmdvyqrs ychpietlvd
241 ifgeypdeie yifkpscvpl mrcggccnde glecvptees nitmqimrik phggqhighem
301 sflqhnkcec rpkkdrarqe kksvrgkgkg qkrkrkksry kswsvcdkpr r

```

10

血管内皮増殖因子A、アイソフォームs NP_001273973.1

```

1 maeggqgnhh evvkfmdvyq rsyhpietl vdifgeypde ieyifkpscv plmrcggccn
61 deglecvpte esnitmqimr ikphggqhigh emsflqhnkc ecrpkdrar qenpcgpcse
121 rrrklhfvqdp qtkcscknt dsrckarqle lnertercdk prr

```

血管内皮増殖因子A、アイソフォームVEGF-Ax前駆体

NP_001303939.1

```

1 mnfllswvhw slallllylhh akwsqaapma eggqgnhhev vkfmdvyqrs ychpietlvd
61 ifgeypdeie yifkpscvpl mrcggccnde glecvptees nitmqimrik phggqhighem
121 sflqhnkcec rpkkdrarqe npcgpcserr khlfvqdpqt ckcsckntds rckarqleln
181 ertcrckdkpr rsagqeeegas lrvsgtrslt rkd

```

20

WDリピート含有タンパク質46、アイソフォーム1 NP_005443.3

```

1 metapkpqgd vppkkdklqt krkkprrywe eetvpttaga spgpprnkkn relrpqrpkn
61 ayilkkstris kkpqvppkpr ewknpesqrg lsgtqdpfpg papvpvevvq kfcridksrk
121 lphskaktrs rlevaeaeae etsikaarse lllaeepgfl egedgedtak icqadiveav
181 diasaakhfd lnlrqfgpyr lnysrtgrhl afggrrghva aldwtcklm ceinvmeavr
241 dirflhseal lavaqnrwlh iydnggielh cirrdrvtr leflpfhfl atasetgflt
301 yldvsvgkiv aalnaragrl dvmsqnpyna vihlghsngt vslwspamke plakilchrg
361 gvrvavavdst gtymatsgld hqlkifdlrg tyqplstrtl phgaghlafs qrgllvagmg
421 dvvniwagqg kasppsleqp ylthrlsgpv hglqfcpfed vlgvghtggi tsmlvpgage
481 pnfldglesnp yrsrkqrqew evkallekvp aeliclpra laevdvisle qgkqekierl
541 gydpqakapf qpkkpkqgrs staslvkrkr kvmdeehrdk vrqslqqqhh keakakptga
601 rpsaldrfvr

```

30

WDリピート含有タンパク質46、アイソフォーム2 NP_001157739.1

```

1 metapkpqgd vppkkdklqt krkkprewn pesqrglsgt qdpfpgpapv pvevvqkfc
61 idksrkklphs kaktrsrlv aeaeaeetsi kaarsellla eepgfleged gedtakicqa
121 diveavdias aakhfdlnlr qfgpyrlnys rtgrhlafgg rrghvaaldw vtcklmcein
181 vmeavrdirf lhseallava qnrwlhiydnggielhcirr cdrvtrlefl pfhflatas
241 etgfltyldv svkivaaln aragrlvms qnpynavihl ghsngtvsllw spamkeplak
301 ilchrggvra vavdstgtym atsgldhqlk ifdlrgtyqp lstrtlphga ghlaftsgrgl
361 lvagmgdvvn iwagqgkasp psleqpylth rlsqpvhlq fcpfedvlgv ghtggitssl
421 vpgagepnfd glesnpyrsr kqrqewevka llekvpaeli clpralaev dvisleggk
481 eqierlgydp qakapfqpkp kqkgrsstas lvkrkrkvmdeehrdkvrqs lqqqhkeak
541 akptgarpsa ldrfvr

```

40

ウィルス腫瘍タンパク質、アイソフォームA NP_000369.4

```

1 mdflllqdp stcvpepasq htlrsgpgcl qqpeqqgvrd pggiwaklga aeasaerlqg
61 rrsrgasgse pqmgdsdvr lallpavps lgggggcalp vsgaaqwapv ldfappgasa
121 ygsllggpapp papppppppp phsfikqeps wggaepheeq clsaftvhfs gqftgtagac
181 rygpfggppp sqassgqarm fpnapylpsc lesqpairnq gystvtfdgt psyghtpshh
241 aaqfpnhsfk hedpmgqqgs lgeqqysvpp pyvgchtpd sctgsqalll rtpyssdnly
301 qmtsleclmt wnmnlgat1 kghstgyesd nhthpilcga qyrihthgvf rgidvrrvp

```

【化 9 2】

361 gvaptlvrsa setsekrpfm caypgcnkry fklshlqmhs rkhtgekpyq cdfkdcerrf
 421 srsdqlkrhq rrhtgvkpfq cktcqrkfsr sdhlkthtrt htgekpfsr wpscqqkfar
 481 sdelvrhnm hqrnmklql al

ウィルス腫瘍タンパク質、アイソフォームB NP_077742.3

1 mdflillqdp stcvpepasq htlrsgpgcl qqpeqqgvrd pggiwaklga aeasaerlqg
 61 rrsrgasgse pqqmgsdvrd lnallpavps lgggggcalp vsgaaqwapv ldfappgasa
 121 ygsllgppapp papppppppp phsfikqeps wggaepheeq clsaftvhfs gqftgtagac
 181 rygpfqpppp sqassgqarm ffnapylypsc lesqpairnq gystvtfdgt psyghtpshh
 241 aaqfpnhsfk hedpmgqqgs lgeqqysvvp pyvgchtptd sctgsqalll rtpyssdnly
 301 qmtsqliemt wnmnlgat1 kgvaagssss vkwteggqsnh stgyesdnht tpilcgaqyr
 361 ihtgfvrgi qdvrrvpqva ptlvrsaset sekrfpmcay pgcnkryfkl shlqmhsrkh
 421 tgekpyqcdf kdcerrfssr dqlkrhqrh tgvpkfqckt cqrkfsrshd lkthtrthtg
 481 ekpfscrwps cqkfkfarsde lvrhnmhqr nmtklqlal

10

ウィルス腫瘍タンパク質、アイソフォームD NP_077744.4

1 mdflillqdp stcvpepasq htlrsgpgcl qqpeqqgvrd pggiwaklga aeasaerlqg
 61 rrsrgasgse pqqmgsdvrd lnallpavps lgggggcalp vsgaaqwapv ldfappgasa
 121 ygsllgppapp papppppppp phsfikqeps wggaepheeq clsaftvhfs gqftgtagac
 181 rygpfqpppp sqassgqarm ffnapylypsc lesqpairnq gystvtfdgt psyghtpshh
 241 aaqfpnhsfk hedpmgqqgs lgeqqysvvp pyvgchtptd sctgsqalll rtpyssdnly
 301 qmtsqliemt wnmnlgat1 kgvaagssss vkwteggqsnh stgyesdnht tpilcgaqyr
 361 ihtgfvrgi qdvrrvpqva ptlvrsaset sekrfpmcay pgcnkryfkl shlqmhsrkh
 421 tgekpyqcdf kdcerrfssr dqlkrhqrh tgvpkfqckt cqrkfsrshd lkthtrthtg
 481 ktsekpfsr wpscqqkfar sdelvrhnm hqrnmklql al

20

ウィルス腫瘍タンパク質、アイソフォームE NP_001185480.1

1 mekgystvtf dgtpsyghtp shhaaqfph sfkhedpmgq qgslgeqqys vpppvvgcht
 61 ptdsctgsqa lllrtpyssd nlyqmtsle cmtwnqnm1g atlkqvaags sssvkwtegg
 121 snhstgyesd nhttpilcga qyrihtgfvf rgidvrrvp gvaptlvrsa setsekrpfm
 181 caypgcnkry fklshlqmhs rkhtgekpyq cdfkdcerrf srsdqlkrhq rrhtgvkpfq
 241 cktcqrkfsr sdhlkthtrt htgekpfsr wpscqqkfar sdelvrhnm hqrnmklql
 301 al

ウィルス腫瘍タンパク質、アイソフォームF NP_001185481.1

1 mekgystvtf dgtpsyghtp shhaaqfph sfkhedpmgq qgslgeqqys vpppvvgcht
 61 ptdsctgsqa lllrtpyssd nlyqmtsle cmtwnqnm1g atlkghstgy esdnhttpil
 121 cgaqyrihth gvfrgiqdv rvpqvaptlv rsasetsekr pfmcaypgcn kryfklshlq
 181 mhsrkhtgek pyqcdfkdce rfrsrsdqlk rhqrrhtgvk pfqcktcqrk ffrsdlhkt
 241 trthtgktse kpfscrwpsc qkfkfarsdel vrhnmhqrn mtklqlal

30

X抗原ファミリーメンバー1、アイソフォームa NP_001091063.2

1 mespkkknqq lkvgilhlgs rqqkiriqlr sqcatwkvic kscisqtpgi nldlgsgkvk
 61 kiipkeehck mpeageeqpq v

X抗原ファミリーメンバー1、アイソフォームd NP_001091065.1

1 mespkkknqq lkvgilhlgs rqqkiriqlr sqvlqremrd megdlqelhq sntgdksgfg
 61 frrqgednt

40

アボトシスのX連鎖阻害剤 NP_001158.2, NP_001191330.1

1 mtfnsfegsk tcvpadinke eefveefnrl ktfanfpgs pvsastlara gflytgedgt
 61 vrcfschaav drwqygdsav grhrkvspnc rfingfylen satqstnsi qngqykveny
 121 lgsrdhfald rpsethady1 lrtgqvvd1s dtiypnpam yseearlksf qnwpyahlt
 181 prelasagly ytgigdqvc fccggklknw epcdrawseh rrhfpncffv lgrnlirse
 241 sdavssdrnf pnstnlprnp smadyearif tfgtwiysv keqlaragfy algedkvkc
 301 fhcggltdw kpsedpweqh akwypgckyl leqkgqeyin nihlthslee clvrttekt
 361 sltrriddti fqnpmvgeai rmgfsfkdik kimeekiqis gsnykslevl vadlvnaqkd

【化 9 3】

421 smqdessqts lqkeisteeq lrrlqeeclc kicmdrniai vfvpcghlvt ckqcaeavdk
 481 cpmcytvitf kqkifms

50

【 0 4 0 2 】

均等物

本開示は、その詳細な説明と併せて記載されているが、前述の説明は、添付の特許請求の範囲の範囲によって定義される本発明の範囲を例示するものであり、限定するものではないことが理解されるべきである。他の態様、利点、および改変は、以下の特許請求の範囲の範囲内に入る：

【 図 1 】

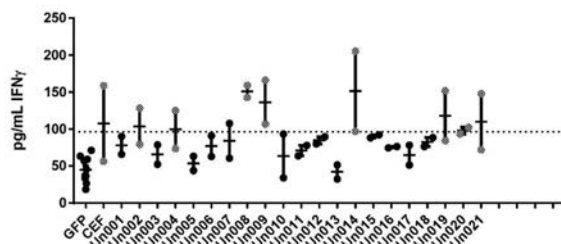
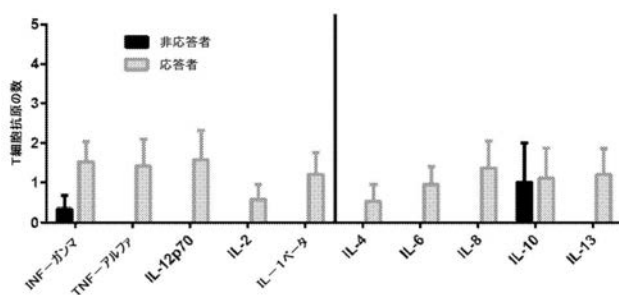
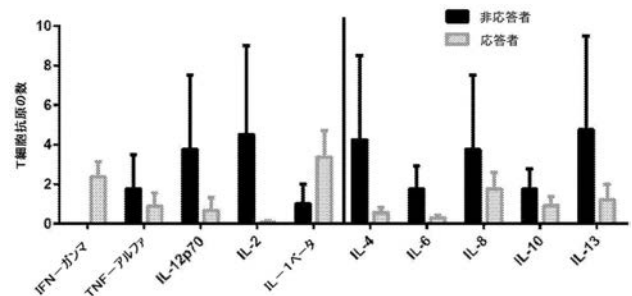


図1. 多数のTAAが免疫チェックポイント遮断治療を受けた代表的な黒色腫患者由来のT細胞によって認識される。

【 図 2 】

図2. CD4⁺T細胞応答により免疫チェックポイント遮断に対する応答が予測される。

【 図 3 】

図3. IFN- γ 分泌CD8⁺T細胞により免疫チェックポイント遮断に対する応答が予測される。

【 図 4 】

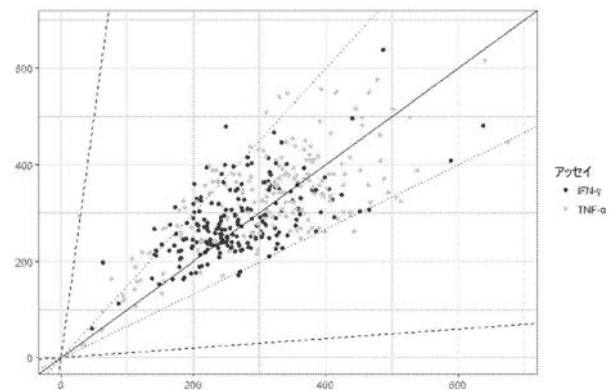


図4. 各サイトカインについての反復測定間の良好なアラインメント。

【図 5】

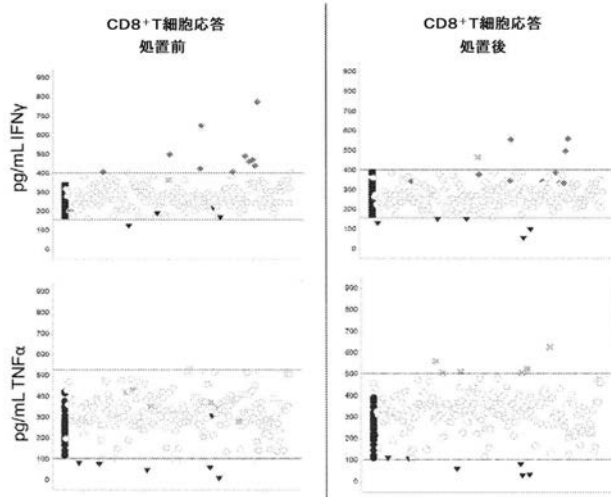


図5. チェックポイント遮断治療前およびチェックポイント遮断治療後のCD8⁺T細胞応答によって同定された多数の抑制性または阻害性新抗原。

【図 6】

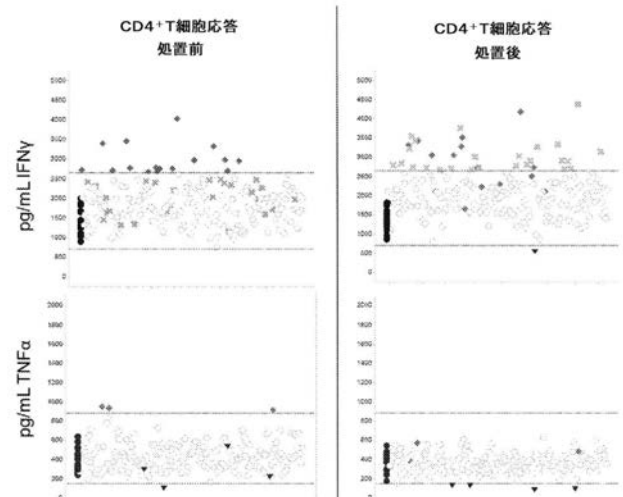


図6. チェックポイント遮断治療後の新抗原に対するCD4⁺T細胞IFN- γ 応答の幅の増大。

【図 7】

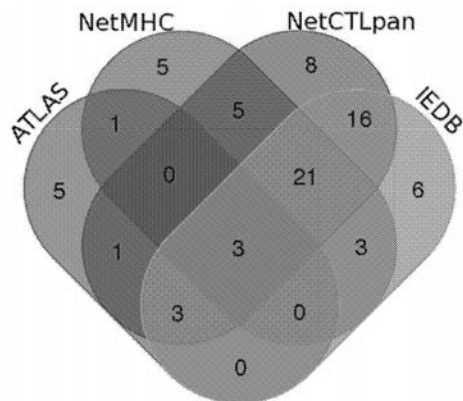


図7. 本開示の方法(ATLAS)およびエピトープ予測アルゴリズムによって同定されたCD8⁺特異的T細胞新抗原間の限定された重複。

【図 8】

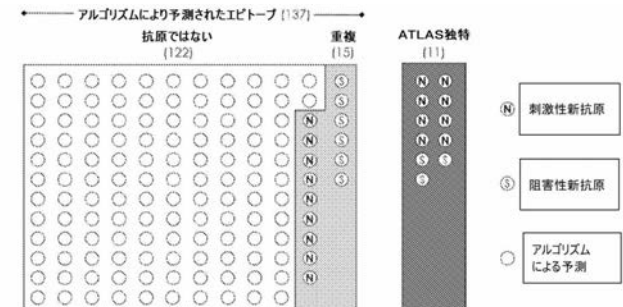


図8. エピトープ予測アルゴリズムでは偽陽性率が高く、関連性のある抗原が見落とされ、抑制性および/または阻害性抗原を同定することができなかった。

図9. TAAのライブラリーに対する代表的な結腸直腸がん患者のCD8⁺T細胞応答。

Figure 1: Bar chart showing the percentage of CD8 and CD4 responses for various genes. The y-axis is '対象の%' (0-150). The x-axis lists genes: BIRC5, CD3, CEACAM3, CEACAM5, CCR4, CCR4-1, CCR4-2, CCR4-3, CCR4-4, CCR4-5, CCR4-6, CCR4-7, CCR4-8, CCR4-9, CCR4-10, CCR4-11, CCR4-12, CCR4-13, CCR4-14, CCR4-15, CCR4-16, CCR4-17, CCR4-18, CCR4-19, CCR4-20, CCR4-21, CCR4-22, CCR4-23, CCR4-24, CCR4-25, CCR4-26, CCR4-27, CCR4-28, CCR4-29, CCR4-30, CCR4-31, CCR4-32, CCR4-33, CCR4-34, CCR4-35, CCR4-36, CCR4-37, CCR4-38, CCR4-39, CCR4-40, CCR4-41, CCR4-42, CCR4-43, CCR4-44, CCR4-45, CCR4-46, CCR4-47, CCR4-48, CCR4-49, CCR4-50, CCR4-51, CCR4-52, CCR4-53, CCR4-54, CCR4-55, CCR4-56, CCR4-57, CCR4-58, CCR4-59, CCR4-60, CCR4-61, CCR4-62, CCR4-63, CCR4-64, CCR4-65, CCR4-66, CCR4-67, CCR4-68, CCR4-69, CCR4-70, CCR4-71, CCR4-72, CCR4-73, CCR4-74, CCR4-75, CCR4-76, CCR4-77, CCR4-78, CCR4-79, CCR4-80, CCR4-81, CCR4-82, CCR4-83, CCR4-84, CCR4-85, CCR4-86, CCR4-87, CCR4-88, CCR4-89, CCR4-90, CCR4-91, CCR4-92, CCR4-93, CCR4-94, CCR4-95, CCR4-96, CCR4-97, CCR4-98, CCR4-99, CCR4-100. The legend indicates CD8 response (black bars) and CD4 response (grey bars).

The figure consists of two vertically stacked scatter plots. The top plot shows the distribution of pg/mL IFN-γ for various genotypes. The y-axis ranges from 0 to 150. The x-axis lists genotypes from G*17A to G*26A. A legend indicates that open circles represent G*17A, filled circles represent G*18A, open squares represent G*19A, and filled squares represent G*20A. The bottom plot shows the distribution of pg/mL TNF-α for the same genotypes. The y-axis ranges from 0 to 1000. The same legend applies. Both plots include horizontal dotted lines at approximately 25, 40, and 60 pg/mL for IFN-γ and 200, 400, and 600 pg/mL for TNF-α.

Figure 11

A Venn diagram illustrating the overlap of genes between four datasets: STLAS, HSC, HSC, and HSC. The diagram shows 5 genes unique to STLAS, 3 unique to HSC, and various overlaps between the datasets.

Figure 12A

Figure 12B

【図 13 A】

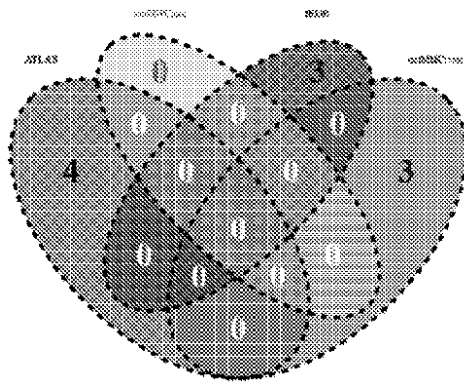


Figure 13A

【図 13 B】

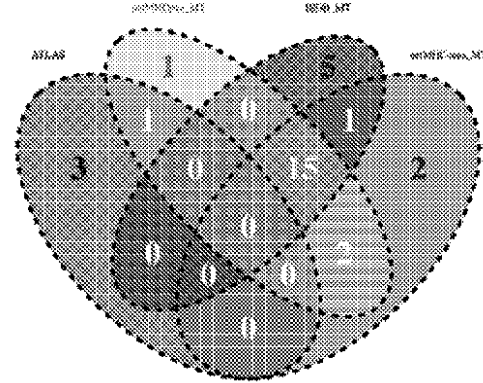


Figure 13B

【図 14】

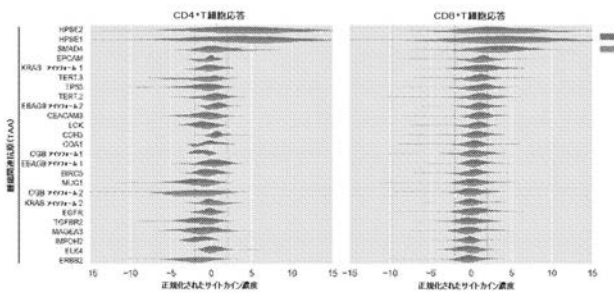


Figure 14

【図 15 A】

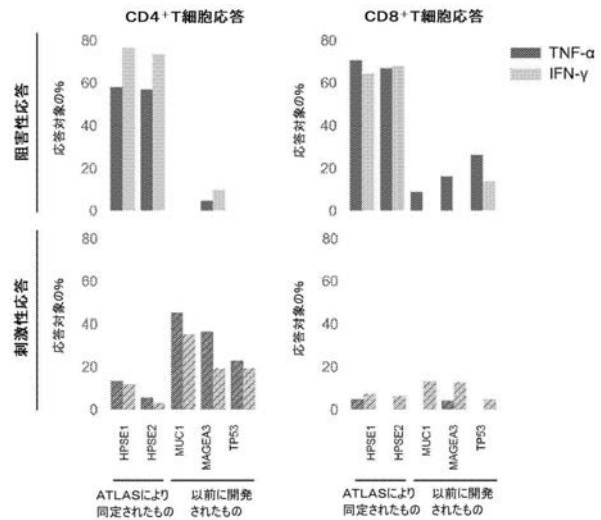


Figure 15A

【図 15 B】

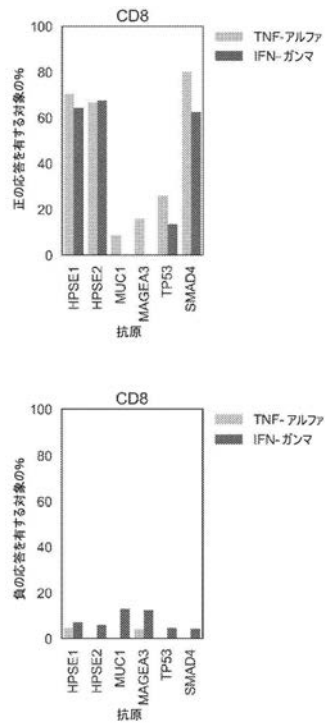


Figure 15B

【図 16】

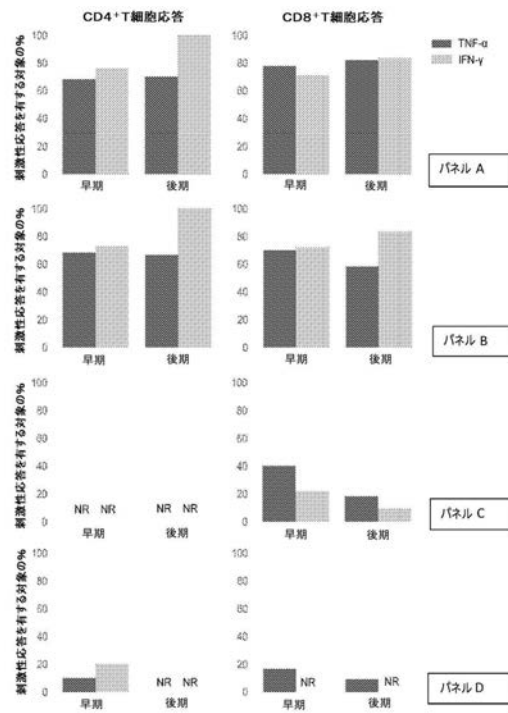


Figure 16

【図 17】

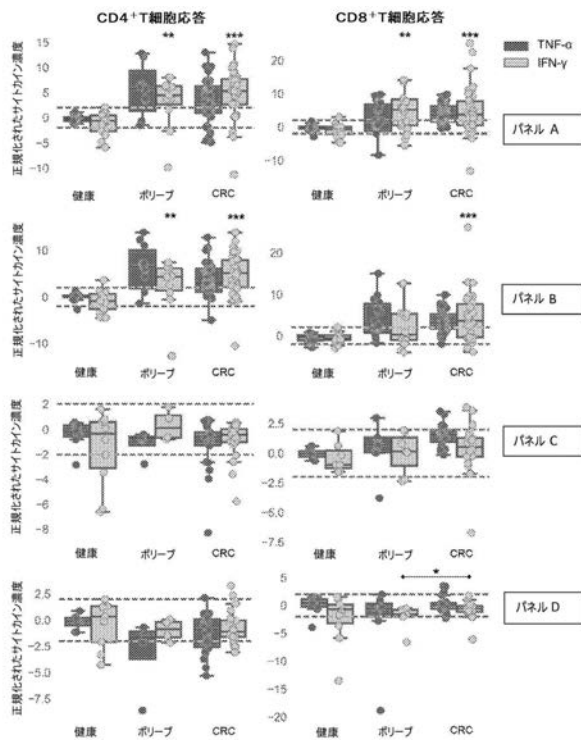


Figure 17

【図 18】

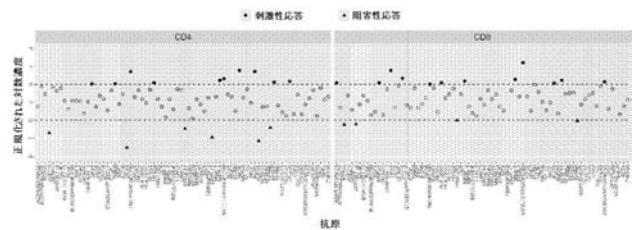


Figure 18

【図 19】

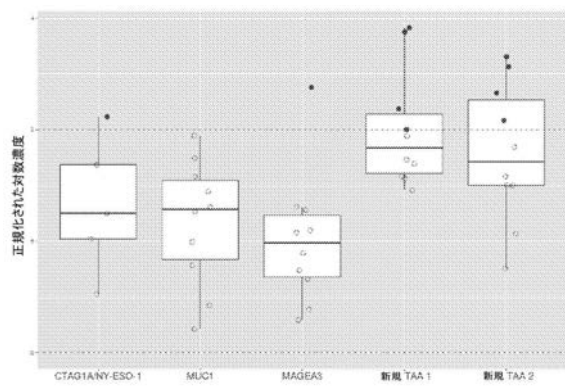


Figure 19

【図 20】

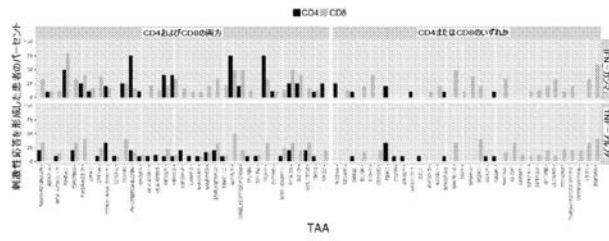


Figure 20

【図 21】

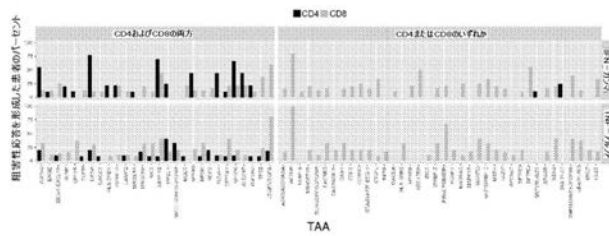


Figure 21

【図 22】

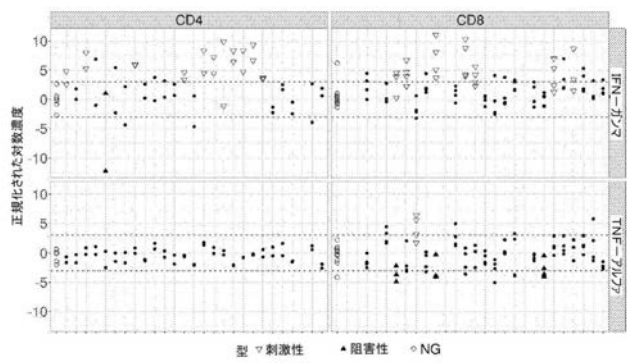


Figure 22

【図 23 A - B】

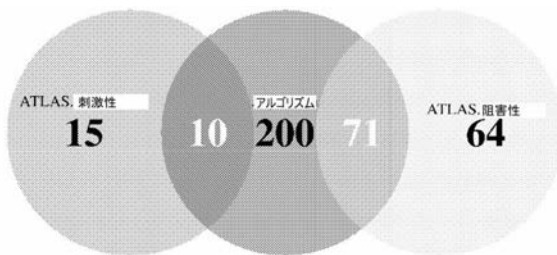


Figure 23A

【図 23 C - D】

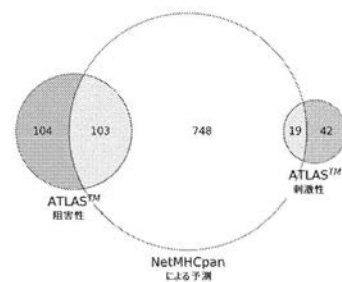


Figure 23C

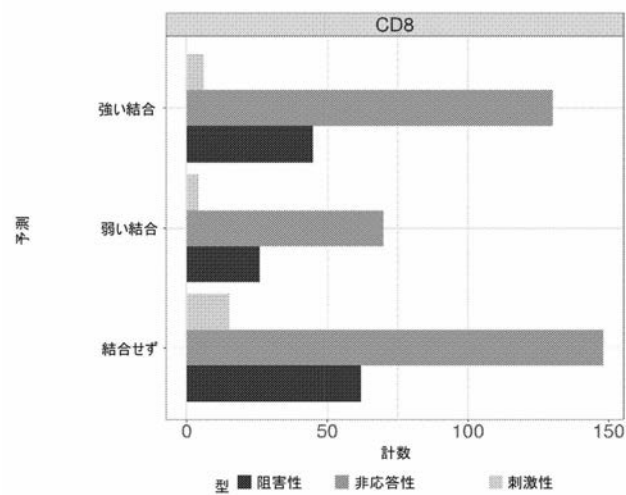


Figure 23B

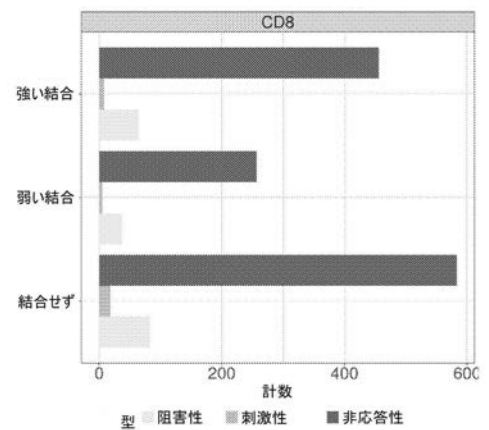


Figure 23D

【図 2 4 A】

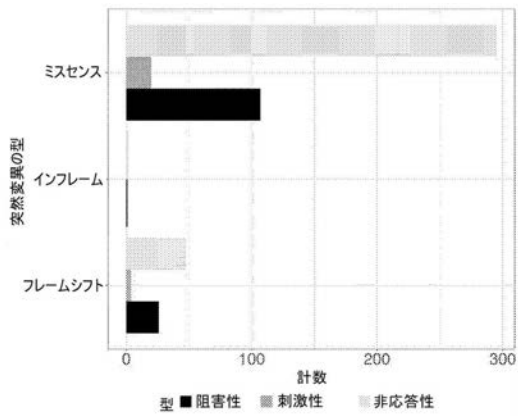


Figure 24A

【図 2 4 B】

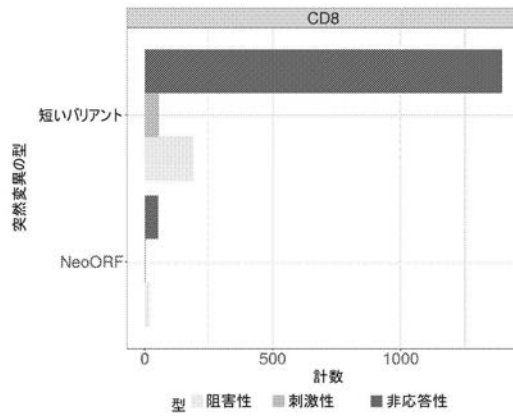


Figure 24B

【図 2 5 A】

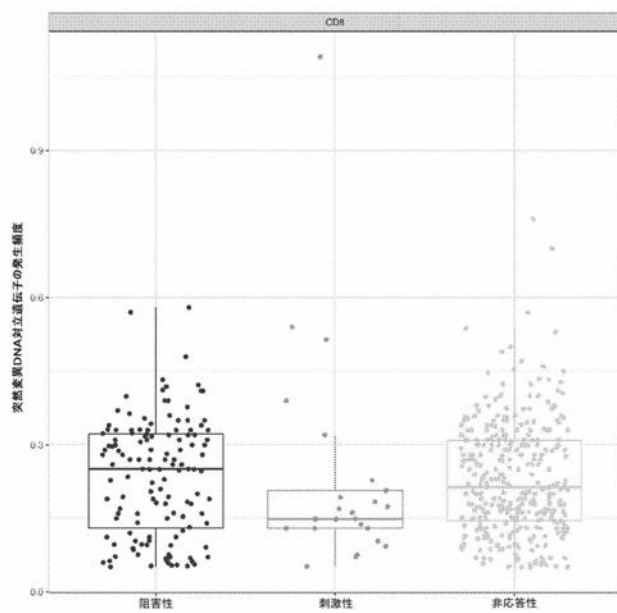


Figure 25A

【図 2 5 B】

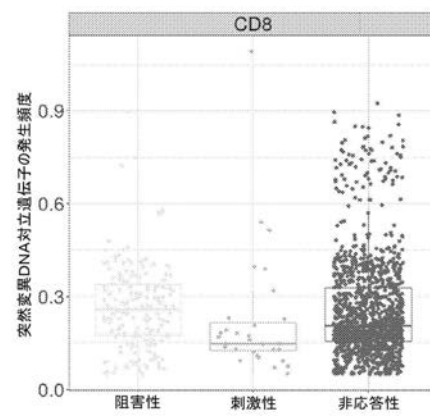


Figure 25B

【図 26 A】

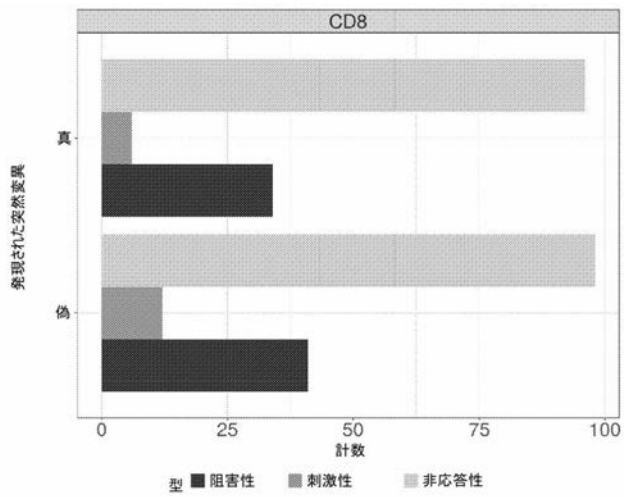


Figure 26A

【図 26 B】

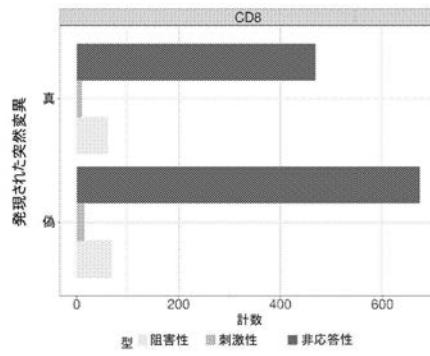


Figure 26B

【図 27 A】

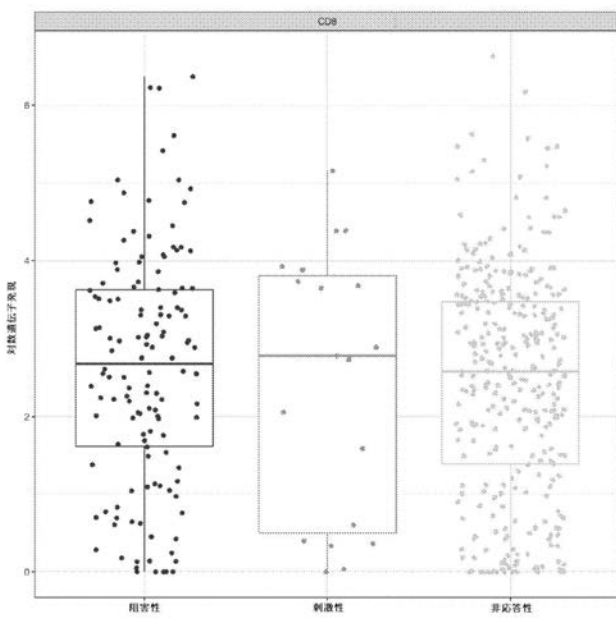


Figure 27A

【図 27 B】

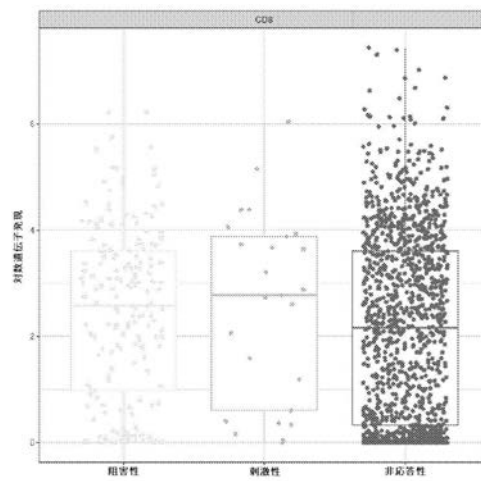


Figure 27B

【図 28】

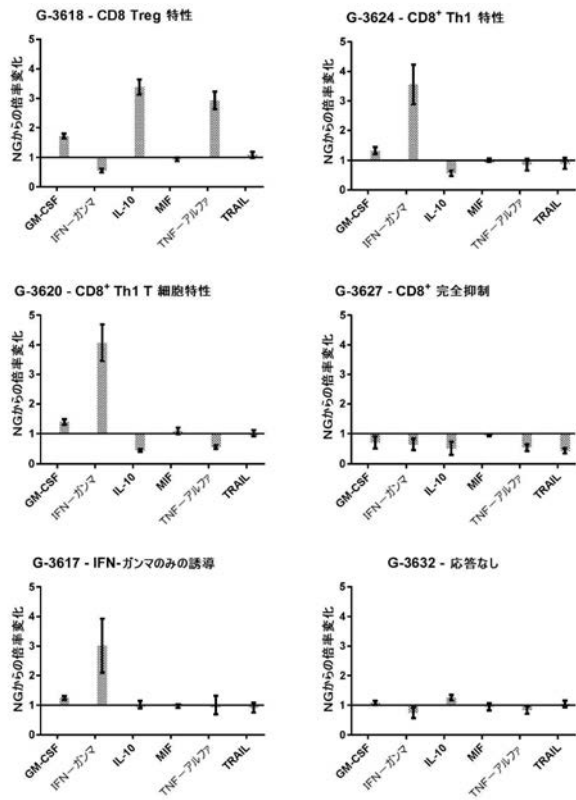


Figure 28

【図 29】

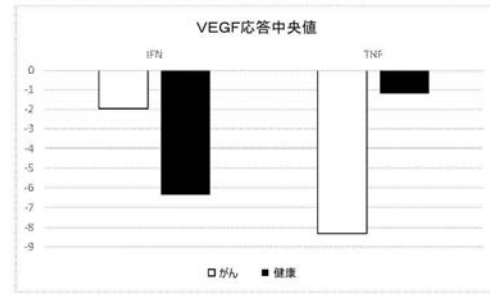


Figure 29

【配列表】

[2020514378000001.app](#)

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 18/23442

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☐ forming part of the international application as filed:
☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☒ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 18/23442

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

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

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

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

- * 18, 19, 24-45, 50-67, 72-79, 84-91, 111, 136-138, 142-154, 160-222, 226, 227, 231-235, 239-276, 280-282

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

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
-----Go to Extra Sheet for continuation-----

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims: it is covered by claims Nos.:
Claims 1-17, 20-23, 46-49, 68-71, 80-83, 92-110, 112-135, 139-141, 155-159, 223-225, 277-279

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 18/23442

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - C12N 5/0783, 5/0784; G01N 33/53; C07K 16/00; A61K 39/00; A61P 35/00 (2018.01)
 CPC - C12N 5/0636, 5/0639, 15/1037; C12Q 1/025; C07K 16/2818; G01N 33/5047, 33/569; A61K 39/0011, 2039/505; A61P 35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History Document

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

See Search History Document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History Document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	GHAMSARI et al. Genome-Scale Neoantigen Screening Using Atlas Prioritizes Candidate Antigens for Immunotherapy in a Non-Small Cell Lung Cancer Patient. In: Society of Immunotherapy of Cancer's Annual Meeting & Associated Programs, National Harbor, November 9-13, 2016. Poster 374, Available on the internet: <URL: https://www.genocoea.com/assets/Ghamsari_SITC2016_02Nov2016.pdf >. Especially entire poster abstract.	1-3, 17/3, 20-23, 46-49, 68-71, 80-83, 92, 93, 101/(92,93), 102, 103, 110/(102,103), 112, 121, 130-135, 139, 140, 141, 155-159, 277-279 4-16, 17/(4-16), 94-100, 101/(94-100), 104-109, 110/(104-109), 113-120, 122-129, 223-225
Y	WO 2016/081947 A2 (MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER) 26 May 2016 (26.05.2016). Especially para [3], [19], [27], [85], [177], [178], [179], [184], [191], [202], [206], [210].	4-16, 17/(4-16), 94-100, 101/(94-100), 104-109, 110/(104-109), 113-120, 122-129, 223-225
A	US 9,115,402 B2 (HACOHEN et al.) 25 August 2015 (25.08.2015). Especially col 38 ln 35-57, Claim 1	1, 3, 20, 46, 68, 80, 92, 102, 112, 121, 130, 131, 133, 155-158, 223, 277
A	US 2013/0102496 A1 (GENOCEA BIOSCIENCES, INC.) 25 April 2013 (25.04.2013). Especially para [0078], claims 78, 81, 82	1, 3, 20, 46, 68, 80, 92, 102, 112, 121, 130, 131, 133, 155-158, 223, 277

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 July 2018

Date of mailing of the international search report

08 AUG 2018

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 18/23442

Continuation of Box III: Observations where Unity of Invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I: Claims 1-17, 20-23, 46-49, 68-71, 80-83, 92-110, 112-135, 139-141, 155-159, 223-225, 277-279, drawn to methods for identify subject for cancer therapy and identifying tumor antigens.

Group II: Claims 228-230, 236-238, drawn to an immunogenic composition.

The inventions listed as Groups I and II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I has the special technical feature of the specific method steps of obtaining, providing, or generating a library comprising bacterial cells or beads comprising a plurality of tumor antigens, wherein each bacterial cell or bead of the library comprises a different tumor antigen, not required by Group II.

Group I has the special technical feature of the specific method step of contacting the bacterial cells or beads of the library with antigen presenting cells (APCs) from a subject, wherein the APCs internalize the bacterial cells or beads, not required by Group II.

Group I has the special technical feature of the specific method step of contacting the APCs with lymphocytes from the subject, under conditions suitable for activation of lymphocytes by a tumor antigen presented by one or more APCs, not required by Group II.

Group I has the special technical feature of the specific method steps of determining whether one or more lymphocytes are activated by, or not responsive to, one or more tumor antigens presented by one or more APCs, e.g., by assessing (e.g., detecting or measuring) a level (e.g., an increased or decreased level, relative to a control) of expression and/or secretion of one or more immune mediators, not required by Group II.

Group II has the special technical feature of an immunogenic composition comprising (i) one or more heparanase polypeptides or immunogenic fragments thereof and (ii) a SMAD4 polypeptide or immunogenic fragment thereof, not required by Group I.

Common Technical Feature:

Groups I and II share the special technical feature of polypeptides that generate an immune response.

However, said common technical feature does not represent a contribution over the prior art, and is anticipated by the publication titled "Escherichia coli expressing recombinant antigen and listeriolysin O stimulate class I-restricted CD8+ T cells following uptake by human APC" by Hu et al. (hereinafter "Hu") [published 1 February 2004 in J Immunol Vol 172 No 3 Pages 1595-1601].

As to the common technical feature, Hu teaches (abstract; "Bacteria expressing enhanced green fluorescent protein were internalized efficiently by dendritic cells, as shown by flow cytometry and fluorescence microscopy. Phenotypic changes in DC were observed, including up-regulation of costimulatory molecules and IL-12p40 production. We tested whether bacteria expressing recombinant Ags could stimulate human T cells using the influenza matrix protein as a model Ag. Specific responses against an immunodominant epitope were seen using IFN-gamma ELISPOT assays when the matrix protein was coexpressed with listeriolysin O, but not when expressed alone. THP-1 macrophages were also capable of stimulating T cells after uptake of bacteria, but showed slower kinetics and lower overall levels of T cell stimulation than dendritic cells").

As the common technical feature was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a common special technical feature that would otherwise unify the groups. The inventions lack unity with one another.

Therefore, Groups I and II lack unity of invention under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

Continuation of item 4: Claims 18, 19, 24-45, 50-67, 72-79, 84-91, 111, 136-138, 142-154, 160-222, 226, 227, 231-235, 239-276, 280-282 are multiple dependent claims and are not drafted according to the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
G 0 1 N 33/50 (2006.01)		G 0 1 N 33/50	K	4 H 0 4 5
G 0 1 N 33/574 (2006.01)		G 0 1 N 33/574	A	
A 6 1 K 39/02 (2006.01)		A 6 1 K 39/02		
A 6 1 K 39/12 (2006.01)		A 6 1 K 39/12		
C 1 2 N 1/21 (2006.01)		C 1 2 N 1/21		
C 1 2 N 5/0784 (2010.01)		C 1 2 N 5/0784		
C 1 2 N 5/0786 (2010.01)		C 1 2 N 5/0786		
C 1 2 N 5/0781 (2010.01)		C 1 2 N 5/0781		
C 4 0 B 40/10 (2006.01)		C 4 0 B 40/10		
C 4 0 B 50/06 (2006.01)		C 4 0 B 50/06		
C 0 7 K 14/57 (2006.01)		C 0 7 K 14/57		
C 0 7 K 14/525 (2006.01)		C 0 7 K 14/525		
C 0 7 K 14/55 (2006.01)		C 0 7 K 14/55		
C 0 7 K 14/545 (2006.01)		C 0 7 K 14/545		
C 0 7 K 14/495 (2006.01)		C 0 7 K 14/495		
C 0 7 K 14/535 (2006.01)		C 0 7 K 14/535		
C 0 7 K 14/715 (2006.01)		C 0 7 K 14/715		
C 1 2 N 9/64 (2006.01)		C 1 2 N 9/64	Z	
C 1 2 N 5/0783 (2010.01)		C 1 2 N 5/0783		
C 1 2 N 15/12 (2006.01)		C 1 2 N 15/12		

(31)優先権主張番号 62/583,233

(32)優先日 平成29年11月8日(2017.11.8)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

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

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 フレクトナー, ジェシカ ベイカー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01776, サドベリー, ブライアント ドライブ 1

(72)発明者 ロスキーアス, マリー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02139, ケンブリッジ, アッシュバートン プレイ
ス 3

(72)発明者 キャロル, パメラ エム.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02118, ボストン, クレアモント パーク 6,
ナンバー 2

(72)発明者 ラム, ヒューバート

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02169, クインシー, クインシー ショア ドライ
ブ 1395

(72)発明者 マクニール, リサ ケー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02472, ウォータータウン, ワーウィック ロード
21, ユニット 1

(72)発明者 ブルーム, ウェンディー ジェーン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02474, アーリントン, モンタギュー ストリート
33

F ターム(参考) 2G045 AA26 CA17 FB03

4B050 CC07 DD07 KK18 LL01

4B063 QQ42 QQ52 QQ79 QR77

4B065 AA01X AA90X AA90Y AA93X AA93Y AA94X AA94Y AB01 AC14 BA02

CA23 CA24 CA44 CA46

4C085 AA13 EE01

4H045 AA10 AA30 BA10 CA40 CA41 DA01 DA02 DA03 DA10 DA11

DA12 DA14 DA18 DA50 DA51 DA89 EA50 FA71