(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2020-532987
(P2020-532987A)
(43)公表日　令和2年11月19日(2020.11.19)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C12N 15/13	(2006.01)	C12N	15/13	ZNA	4B065
C12N 15/62	(2006.01)	C12N	15/62	Z	4C087
C12N 15/85	(2006.01)	C12N	15/85	Z	
C12N 5/10	(2006.01)	C12N	5/10		
A61K 35/17	(2015.01)	A61K	35/17	A	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 323 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2020-513604 (P2020-513604)
(86)(22)出願日　平成30年9月10日 (2018.9.10)
(85)翻訳文提出日　令和2年4月24日 (2020.4.24)
(86)国際出願番号　PCT/US2018/050288
(87)国際公開番号　WO2019/051424
(87)国際公開日　平成31年3月14日 (2019.3.14)
(31)優先権主張番号　62/556,310
(32)優先日　平成29年9月8日 (2017.9.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

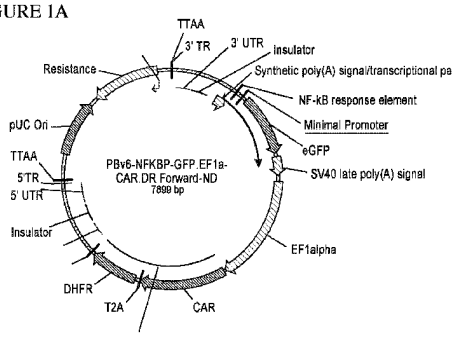
(71)出願人　519331338
ポセイダ　セラピューティクス，インコーポレイティド
アメリカ合衆国，カリフォルニア　９２１２１，サンディエゴ，キャンパス　ポイント　コート　４２４２，スイート　７００
(74)代理人　100099759
弁理士　青木　篤
(74)代理人　100123582
弁理士　三橋　真二
(74)代理人　100117019
弁理士　渡辺　陽一
(74)代理人　100141977
弁理士　中島　勝

最終頁に続く

(54)【発明の名称】キメラリガンド受容体（ＣＬＲ）介在性の条件遺伝子発現のための組成物および方法

(57)【要約】
（ａ）誘発性プロモーターをコードする配列および導入遺伝子をコードする配列を含む誘発性導入遺伝子構築物、および（ｂ）構成的プロモーターをコードする配列および外因性受容体をコードする配列を含む受容体構築物を含み、構築物（ａ）および構築物（ｂ）を細胞のゲノム配列に組み込むと、外来レポーターが発現され、リガンドを結合すると、この外来レポーターは、（ａ）中の誘発性プロモーターを標的とする細胞内シグナルを伝達して遺伝子発現を修飾する、組成物が開示される。組成物を細胞に導入する方法およびその結果得られた細胞を養子細胞治療法に使用することも提供される。
【選択図】図１Ａ

FIGURE 1A



pNFKB-GFP & EF1a-CAR in the **same** direction

【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ａ）誘発性プロモーターをコードする配列および導入遺伝子をコードする配列を含む誘発性導入遺伝子構築物、および
（ｂ）構成的プロモーターをコードする配列および外因性受容体をコードする配列を含む受容体構築物を含み、
構築物（ａ）および構築物（ｂ）を細胞のゲノム配列に組み込むと、外因性受容体が発現され、
リガンドを結合すると、外因性受容体は、（ａ）の誘発性プロモーターを標的とする細胞内シグナルを伝達して遺伝子発現を修飾する、組成物。
【請求項２】
（ｂ）の前記外因性受容体は非天然起源の受容体を含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
前記非天然起源の受容体は合成受容体、変性受容体、組み換え受容体、変異受容体、またはキメラ受容体である、請求項１または２に記載の組成物。
【請求項４】
前記非天然起源の受容体はＴ細胞受容体(TCR)から単離されるかそれに由来する１つ以上の配列を含む、請求項１～３のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項５】
前記非天然起源の受容体は足場タンパク質から単離されるかそれに由来する１つ以上の配列を含む、請求項１～４のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項６】
前記非天然起源の受容体は膜貫通ドメインを含む、請求項１～５のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項７】
前記非天然起源の受容体は細胞内シグナルを伝達する細胞内受容体と相互作用する、請求項１～６のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項８】
前記非天然起源の受容体は細胞内シグナル伝達ドメインを含む、請求項１～６のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項９】
前記非天然起源の受容体はキメラリガンド受容体(CLR)である、請求項１～８のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１０】
前記CLRはキメラ抗原受容体である、請求項９に記載の組成物。
【請求項１１】
前記キメラリガンド受容体は
(a)少なくとも足場タンパク質を含むリガンド認識領域を含む外部ドメイン、
(b)膜貫通ドメイン、および
(c)少なくとも１つの共刺激ドメインを含む内部ドメイン、
を含む請求項９または１０に記載の組成物。
【請求項１２】
前記外部ドメイン(a)はシグナルペプチドをさらに含む請求項１１に記載の組成物。
【請求項１３】
前記外部ドメイン(a)は前記リガンド認識領域と前記膜貫通ドメインの間にさらにヒンジを含む、請求項１１または１２に記載の組成物。
【請求項１４】
前記シグナルペプチドはヒトCD2、CD3δ、CD3ε、CD3γ、CD3ζ、CD4、CD8α、CD19、CD28、4-1BBまたはGM-CSFRシグナルペプチドをコードする配列を含む、請求項１２または１３に記載の組成物。

【請求項１５】
前記シグナルペプチドはヒトCD8αシグナルペプチドをコードする配列を含む、請求項１２または１３に記載の組成物。
【請求項１６】
前記シグナルペプチドはMALPVTALLLPLALLLHAARP（配列番号：17000)を含むアミノ酸配列を含む、請求項１５に記載の組成物。
【請求項１７】
前記シグナルペプチドは
【化１】
atggcactgccagtcaccgccctgctgctgcctctggctctgctgctgcacgcagctagacca

(配列番号：17001)を含む核酸配列によってコードされている、請求項１５または１６に記載の組成物。
【請求項１８】
前記膜貫通ドメインはヒトCD2、CD3δ、CD3ε、CD3γ、CD3ζ、CD4、CD8α、CD19、CD28、4-1BBまたはGM-CSFR膜貫通ドメインをコードする配列を含む、請求項１１～１７のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１９】
前記膜貫通ドメインはヒトCD8α膜貫通ドメインをコードする配列を含む、請求項１１～１７のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２０】
前記膜貫通ドメインはIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC（配列番号：17002)を含むアミノ酸配列を含む、請求項１９に記載の組成物。
【請求項２１】
前記膜貫通ドメインは
【化２】
atctacatttgggcaccactggccgggacctgtggagtgctgctgctgagcctggtcatcacactgtactgc
(配列番号：17003）を含む核酸配列によりコードされている、請求項１９または２０に記載の組成物。
【請求項２２】
前記内部ドメインはヒトCD3ζ内部ドメインを含む、請求項１１～２１のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２３】
前記少なくとも１つの共刺激ドメインはヒト4-1BB、CD28、CD3ζ、CD40、ICOS、MyD88、OX-40細胞内のセグメント、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項１１～２２のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２４】
前記少なくとも１つの共刺激ドメインはヒトCD3ζおよび／または4-1BB共刺激ドメインを含む、請求項１１～２２のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２５】
前記CD3ζ共刺激ドメインは
【化３】
RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ
EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP
PR

(配列番号：17004)を含むアミノ酸配列を含む、請求項２３または２４に記載の組成物。
【請求項２６】
前記CD3ζ共刺激ドメインは

【化４】
cgcgtgaagtttagtcgatcagcagatgccccagcttacaaacagggacagaaccagctgtataacgagctgaatctgggccgccga
gaggaatatgacgtgctggataagcggagaggacgcgaccccgaaatgggaggcaagcccaggcgcaaaaaccctcaggaaggg
cctgtataacgagctgcagaaggacaaaatggcagaagcctattctgagatcggcatgaaggggggagcgacggagaggcaaagg
gcacgatgggctgtaccagggactgagcaccgccacaaaggacacctatgatgctctgcatatgcaggcactgcctccaagg

(配列番号：17005)を含む核酸配列によってコードされている、請求項２５に記載の組成物。
【請求項２７】
前記4-1BB共刺激ドメインは
【化５】
KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL

(配列番号：17006)を含むアミノ酸配列を含む、請求項２３または２４に記載の組成物。
【請求項２８】
前記4-1BB 共刺激ドメインは
【化６】
aagagaggcaggaagaaactgctgtatatttcaaacagcccttcatgcgccccgtgcagactacccaggaggaagacgggtgctcc
tgtcgattccctgaggaagaggaaggcgggtgtgagctg

(配列番号：17007)を含む核酸配列によりコードされている、請求項２７に記載の組成物。
【請求項２９】
前記4-1BB共刺激ドメインは前記膜貫通ドメインと前記CD3ζ共刺激ドメインの間に位置する、請求項２４～２８のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項３０】
前記ヒンジはヒトCD8α、IgG4、および／またはCD4配列に由来する配列を含む、請求項１１～２９のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項３１】
前記ヒンジはヒトCD8α配列に由来する配列を含む、請求項１１～２９のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項３２】
前記ヒンジは
【化７】
TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD
(配列番号：17008)を含むアミノ酸配列を含む、請求項３０または３１に記載の組成物。
【請求項３３】
前記ヒンジは
【化８】
actaccacaccagcacctagaccaccaactccagctccaaccatcgcgagtcagcccctgagtctgagacctgaggcctgcaggcc
agctgcaggaggagctgtgcacaccaggggcctggacttcgcctgcgac

(配列番号：17028)を含む核酸配列または
【化９】
ACCACAACCCCTGCCCCCAGACCTCCCACACCCGCCCCTACCATCGCGAGTCAGCCCCTGAGTCTGA
GACCTGAGGCCTGCAGGCCAGCTGCAGGAGGAGCTGTGCACACCAGGGGCCTGGACTTCGCCTGC
GAC
(配列番号：17009)を含む核酸配列によりコードされている、請求項３２に記載の組成物

。
【請求項３４】
前記少なくとも１つのタンパク質足場は前記リガンドに特異的に結合する、請求項１１～３３のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項３５】
前記少なくとも１つのタンパク質足場は抗体、抗体断片、単一ドメイン抗体、単鎖抗体、抗体模倣物、またはセンチリンを含む、請求項１１～３３のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項３６】
前記リガンド認識領域は抗体、抗体断片、単一ドメイン抗体、単鎖抗体、抗体模倣物、およびセンチリンのうちの１種以上を含む、請求項１１～３３のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項３７】
前記単一ドメイン抗体はVHHを含むかまたはVHHからなる、請求項３５または３６に記載の組成物。
【請求項３８】
前記抗体模倣物はアフィボディ、アフィリン、アフィマー、アフィチン、アルファボディ、アンチカリン、アビマー、DARPin、フィノマー、クニッツドメインペプチドまたはモノボディを含むかまたはこれらからなる、請求項３５または３６に記載の組成物。
【請求項３９】
前記センチリンは少なくとも１つのフィブロネクチンIII型(FN3) ドメインの共通配列を含むかまたはこれらからなる、請求項３５または３６に記載の組成物。
【請求項４０】
前記少なくとも１つのフィブロネクチンIII型 (FN3) ドメインはヒトタンパク質に由来する、請求項３９項に記載の組成物。
【請求項４１】
前記ヒトタンパク質はテネイシン－Ｃである、請求項４０に記載の組成物。
【請求項４２】
前記共通配列は
【化１０】
LPAPKNLVVSEVTEDSLRLSWTAPDAAFDSFLIQYQESEKVGEAINLTVPGSERSYDL

TGLKPGTEYTVSIYGVKGGHRSNPLSAEFTT

(配列番号：17010)を含む、請求項３９～４１のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項４３】
前記共通配列は
【化１１】
MLPAPKNLVVSEVTEDSLRLSWTAPDAAFDSFLIQYQESEKVGEAINLTVPGSERSYD

LTGLKPGTEYTVSIYGVKGGHRSNPLSAEFTT

(配列番号：17011)を含む、請求項３９～４１のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項４４】
前記共通配列は、
(a)前記共通配列の位置１３～１６にあるアミノ酸残基TEDSを含むかまたはこれらからなるＡ－Ｂループ；
(b)前記共通配列の位置２２～２８にあるアミノ酸残基TAPDAAFを含むかまたはこれらからなるＢ－Ｃループ；
(c)前記共通配列の位置３８～４３にあるアミノ酸残基SEKVGEを含むかまたはこれらからなるＣ－Ｄループ；
(d)前記共通配列の位置５１～５４にあるアミノ酸残基GSERを含むかまたはこれらから

なるＤ－Ｅループ；
(e)前記共通配列の位置６０～６４にあるアミノ酸残基GLKPGを含むかまたはこれらからなるＥ－Ｆループ；
(f)前記共通配列の位置７５～８１にあるアミノ酸残基KGGHRSNを含むかまたはこれらからなるＦ－Ｇループ；または
(g)前記(a)から(f)の任意の組み合わせ
内の１箇所以上の位置で修飾されている、請求項３９～４３のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項４５】
少なくとも５つのフィブロネクチンIII型(FN3)ドメインの共通配列を含む、請求項３９～４４のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項４６】
少なくとも１０のフィブロネクチンIII型(FN3)ドメインの共通配列を含む、請求項３９～４４のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項４７】
少なくとも１５のフィブロネクチンIII型(FN3)ドメインの共通配列を含む、請求項３９～４４のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項４８】
前記足場は、10^{-9}M以下、10^{-10}M以下、10^{-11}M以下、10^{-12}M以下、10^{-13}M以下、10^{-14}M以下、および10^{-15}M以下のK_D値から選ばれた少なくとも１つの親和性で抗原と結合する、請求項３９～４７のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項４９】
前記K_D値は表面プラズモン共鳴で決定される、請求項４８に記載の組成物。
【請求項５０】
（ｂ）の前記構成的プロモーターをコードする配列はEF1αプロモーターをコードする配列を含む、請求項１～４９のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項５１】
（ｂ）の前記構成的プロモーターをコードする配列はCMVプロモーター、U6プロモーター、SV40プロモーター、PGK1プロモーター、Ubcプロモーター、ヒトβ アクチンプロモーター、CAG プロモーター、またはEF1αプロモーターをコードする配列を含む、請求項１～４９のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項５２】
（ａ）の前記誘発性プロモーターをコードする配列はNF_KBプロモーターをコードする配列を含む、請求項１～５１のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項５３】
（ａ）の前記誘発性プロモーターをコードする配列はインターフェロン(IFN)プロモーターをコードする配列またはインターロイキン-2プロモーターをコードする配列を含む、請求項１～５１のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項５４】
前記インターフェロン(IFN)プロモーターはIFNγプロモーターである、請求項５３に記載の組成物。
【請求項５５】
（ａ）の前記誘発性プロモーターをコードする配列はNR4A1プロモーターをコードする配列またはNR4A1プロモーターをコードする配列を含む、請求項１～５１のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項５６】
（ａ）の前記誘発性プロモーターをコードする配列はCD5プロモーターをコードする配列またはCD5プロモーターをコードする配列を含む、請求項１～５１のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項５７】

前記導入遺伝子は前記細胞のゲノム配列に関して内因性の配列を含む、請求項１～５６のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項５８】
前記導入遺伝子は前記細胞のゲノム配列に関して外因性の配列を含む、請求項１～５６のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項５９】
前記外因性配列は前記細胞のゲノム内の内因性の配列の配列変異体である、請求項５８に記載の組成物。
【請求項６０】
前記外因性配列は前記細胞中に完全にまたは部分的に欠けている遺伝子の野生型の配列であり、前記遺伝子は健常細胞のゲノムに完全に存在する、請求項５８に記載の組成物。
【請求項６１】
前記外因性配列は、前記細胞のゲノムに関して、合成配列、修飾配列、組み換え配列、キメラ配列、または非天然起源の配列である、請求項５８に記載の組成物。
【請求項６２】
前記導入遺伝子は分泌タンパク質をコードする、請求項５７～６１のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項６３】
前記分泌タンパク質は、それを必要とする被験体の疾患または障害を治療するのに治療的に有効な水準で前記細胞から産生および／または分泌される、請求項６２に記載の組成物。
【請求項６４】
前記誘発性導入遺伝子構築物(a)は第１のトランスポゾンに含まれ、前記受容体構築物(b)は第２のトランスポゾンに含まれる、請求項１～６３のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項６５】
前記第１のトランスポゾンは第１のベクターに含まれ、前記第２のトランスポゾンは第２のベクターに含まれる、請求項６４に記載の組成物。
【請求項６６】
前記第１のトランスポゾンおよび前記第２のトランスポゾンはベクターに含まれる、請求項１～６３のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項６７】
前記誘発性導入遺伝子構築物(a)および前記受容体構築物(b)はトランスポゾンに含まれる、請求項１～６１のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項６８】
前記トランスポゾンはベクターに含まれる、請求項６７に記載の組成物。
【請求項６９】
前記誘発性導入遺伝子構築物(a)および前記受容体構築物(b)は同じ方向に配向されている、請求項６７または６８に記載の組成物。
【請求項７０】
前記誘発性導入遺伝子構築物(a)および前記受容体構築物(b)は同じ方向に配向されていない、請求項６５または６６に記載の組成物。
【請求項７１】
前記誘発性導入遺伝子構築物(a)および前記受容体構築物(b)は反対方向に配向されている、請求項７０に記載の組成物。
【請求項７２】
前記ベクターはプラスミドまたはナノプラスミドである、請求項６５～７１のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項７３】
前記トランスポゾンはpiggyBacトランスポゾン、Sleeping Beautyトランスポゾン、Helraiserトランスポゾン、またはTol2トランスポゾンである、請求項６５～７２のいずれか

１項に記載の組成物。
【請求項７４】
前記トランスポゾンはpiggyBacトランスポゾンである、請求項６５～７２のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項７５】
転位酵素をコードする配列を含むプラスミドまたはナノプラスミドをさらに含む、請求項６４～７４のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項７６】
転位酵素をコードする前記配列はメッセンジャーＲＮＡ配列である、請求項７５に記載の組成物。
【請求項７７】
前記転位酵素はpiggyBac転位酵素である、請求項７６に記載の組成物。
【請求項７８】
前記piggyBac転位酵素は配列番号：17029を含むアミノ酸配列を含む、請求項７７に記載の組成物。
【請求項７９】
piggyBac転位酵素は機能亢進性変異体であり、この機能亢進性変異体は配列番号：17029の位置30、165、282 および538のうちの一箇所以上にアミノ酸置換を含む、請求項７７または７８に記載の組成物。
【請求項８０】
配列番号：17029の位置30にある前記アミノ酸置換はイソロイシン(I)がバリン(V)で置換されたもの(I30V)である、請求項７９に記載の組成物。
【請求項８１】
配列番号：17029の位置165にある前記アミノ酸置換はグリシン(G)がセリン(S)で置換されたもの(G165S)である、請求項７９に記載の組成物。
【請求項８２】
配列番号：17029の位置282にある前記アミノ酸置換はメチオニン(M)がバリン(V)で置換されたもの(M282V)である、請求項７９に記載の組成物。
【請求項８３】
配列番号：17029の位置538にある前記アミノ酸置換はアスパラギン(N)がリシン(K)で置換されたもの(N538K)である、請求項７９に記載の組成物。
【請求項８４】
前記転位酵素はSuper piggyBac(SPB)転位酵素である、請求項７８～８３のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項８５】
前記Super piggyBac(SPB)転位酵素は配列番号：17030を含むアミノ酸配列を含む、請求項８４に記載の組成物。
【請求項８６】
前記第１のトランスポゾンおよび／または前記第２のトランスポゾンは選択遺伝子をさらに含む、請求項６４～８５のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項８７】
前記選択遺伝子はneo、DHFR (ジヒドロ葉酸還元酵素)、TYMS (チミジル酸合成酵素)、MGMT(O(6)-メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼ)、多剤耐性遺伝子(MDR1)、ALDH1(アルデヒド脱水酵素1ファミリー、メンバーA1)、FRANCF、RAD51C (RAD51 Paralog C)、GCS(グルコシルセラミド・シンターゼ)、NKX2.2(NK2 ホメオボックス2)またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項８６に記載の組成物。
【請求項８８】
前記選択遺伝子はDHFRを含む、請求項８６に記載の組成物。
【請求項８９】
前記第１のトランスポゾンおよび／または前記第２のトランスポゾンは

(a)リガンド結合領域、
(b)リンカー、および
(c)切断型カスパーゼ９ポリペプチド、
を含む誘発性カスパーゼポリペプチドを含み、
前記誘発性カスパーゼポリペプチドは非ヒト配列を含まない、請求項６４～８８のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項９０】
前記非ヒト配列は制限酵素部位である、請求項８９に記載の組成物。
【請求項９１】
前記リガンド結合領域誘発性カスパーゼポリペプチドはFK506結合タンパク質12(FKBP12)ポリペプチドを含む、請求項８９または９０に記載の組成物。
【請求項９２】
前記FK506結合タンパク質12 (FKBP12)ポリペプチドのアミノ酸配列は前記配列の位置36に修飾を含む、請求項９１に記載の組成物。
【請求項９３】
前記修飾は位置36にあるフェニルアラニン(F)がバリン(V)で置換されたもの(F36V)である、請求項９１に記載の組成物。
【請求項９４】
前記FKBP12ポリペプチドは
【化１２】
GVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKVDSSRDRNKPFKFMLGKQEVI
RGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLE
(配列番号：17012)を含むアミノ酸配列によりコードされている、請求項９１～９３のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項９５】
前記FKBP12ポリペプチドは
【化１３】
GGGGTCCAGGTCGAGACTATTTCACCAGGGGATGGGCGAACATTTCCAAAAAGG
GGCCAGACTTGCGTCGTGCATTACACCGGGATGCTGGAGGACGGGAAGAAAGTG
GACAGCTCCAGGGATCGCAACAAGCCCTTCAAGTTCATGCTGGGAAAGCAGGAA
GTGATCCGAGGATGGGAGGAAGGCGTGGCACAGATGTCAGTCGGCCAGCGGGCC
AAACTGACCATTAGCCCTGACTACGCTTATGGAGCAACAGGCCACCCAGGGATC
ATTCCCCCTCATGCCACCCTGGTCTTCGAT GTGGAACTGCTGAAGCTGGAG
(配列番号：17013) を含む核酸配列によりコードされている、請求項９４に記載の組成物。
【請求項９６】
前記誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドの前記リンカー領域はGGGGS (配列番号：17014)を含むアミノ酸によりコードされている、請求項８９～９５のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項９７】
前記誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドの前記リンカー領域はGGAGGAGGAGGATCC (配列番号：17015)を含む核酸配列によりコードされている、請求項９６に記載の組成物。
【請求項９８】
前記誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドの前記切断型カスパーゼ9ポリペプチドは前記配列の位置87にアルギニン（R）を含まないアミノ酸配列によりコードされている、請求項８９～９７のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項９９】

前記誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドの前記切断型カスパーゼ9ポリペプチドは前記配列の位置282にアラニン(A)を含まないアミノ酸配列によりコードされている、請求項８９～９８のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１００】

前記誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドの前記切断型カスパーゼ9ポリペプチドは

【化１４】

GFGDVGALESLRGNADLAYILSMEPCGHCLIINNVNFCRESGLRTRTGSNIDCEKLRR

RFSSLHFMVEVKGDLTAKKMVLALLELAQQDHGALDCCVVVILSHGCQASHLQFPG

AVYGTDGCPVSVEKIVNIFNGTSCPSLGGKPKLFFIQACGGEQKDHGFEVASTSPEDE

SPGSNPEPDATPFQEGLRTFDQLDAISSLPTPSDIFVSYSTFPGFVSWRDPKSGSWYVE

TLDDIFEQWAHSEDLQSLLLRVANAVSVKGIYKQMPGCFNFLRKKLFFKTS

(配列番号：17016)を含むアミノ酸によりコードされている、請求項８９～９９のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１０１】

前記誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドの前記切断型カスパーゼ9ポリペプチドは

【化１５】

TTTGGGGACGTGGGGGCCCTGGAGTCTCTGCGAGGAAATGCCGATCTGGCTTAC

ATCCTGAGCATGGAACCCTGCGGCCACTGTCTGATCATTAACAATGTGAACTTCT

GCAGAGAAAGCGGACTGCGAACACGGACTGGCTCCAATATTGACTGTGAGAAGC

TGCGGAGAAGGTTCTCTAGTCTGCACTTTATGGTCGAAGTGAAAGGGGATCTGAC

CGCCAAGAAAATGGTGCTGGCCCTGCTGGAGCTGGCTCAGCAGGACCATGGAGC

TCTGGATTGCTGCGTGGTCGTGATCCTGTCCCACGGGTGCCAGGCTTCTCATCTG

CAGTTCCCCGGAGCAGTGTACGGAACAGACGGCTGTCCTGTCAGCGTGGAGAAG

ATCGTCAACATCTTCAACGGCACTTCTTGCCCTAGTCTGGGGGGAAAGCCAAAAC

TGTTCTTTATCCAGGCCTGTGGCGGGGAACAGAAAGATCACGGCTTCGAGGTGG

CCAGCACCAGCCCTGAGGACGAATCACCAGGGAGCAACCCTGAACCAGATGCAA

CTCCATTCCAGGAGGGACTGAGGACCTTTGACCAGCTGGATGCTATCTCAAGCCT

GCCCACTCCTAGTGACATTTTCGTGTCTTACAGTACCTTCCCAGGCTTTGTCTCAT

GGCGCGATCCCAAGTCAGGGAGCTGGTACGTGGAGACACTGGACGACATCTTTG

AACAGTGGGCCCATTCAGAGGACCTGCAGAGCCTGCTGCTGCGAGTGGCAAACG

CTGTCTCTGTGAAGGGCATCTACAAACAGATGCCCGGGTGCTTCAATTTTCTGAG

AAAGAAACTGTTCTTTAAGACTTCC

(配列番号：17017)を含むアミノ酸配列によりコードされている、請求項１００に記載の組成物。

【請求項１０２】

前記誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドは

【化１６】

GVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKVDSSRDRNKPFKFMLGKQEVI
RGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLEGGGGS
GFGDVGALESLRGNADLAYILSMEPCGHCLIINNVNFCRESGLRTRTGSNIDCEKLRR
RFSSLHFMVEVKGDLTAKKMVLALLELAQQDHGALDCCVVVILSHGCQASHLQFPG
AVYGTDGCPVSVEKIVNIFNGTSCPSLGGKPKLFFIQACGGEQKDHGFEVASTSPEDE
SPGSNPEPDATPFQEGLRTFDQLDAISSLPTPSDIFVSYSTFPGFVSWRDPKSGSWYVE
TLDDIFEQWAHSEDLQSLLLRVANAVSVKGIYKQMPGCFNFLRKKLFFKTS

(配列番号：17018)を含むアミノ酸配列によりコードされている、請求項８９～１０１のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１０３】

前記誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドは

【化１７】

Ggggtccaggtcgagactatttcaccaggggatgggcgaacatttccaaaaaggggccagacttgcgtcgtgcattacaccgggat
gctggaggacgggaagaaagtggacagctccagggatcgcaacaagcccttcaagttcatgctgggaaagcaggaagtgatccga
ggatgggaggaaggcgtggcacagatgtcagtcggccagcgggccaaactgaccattagccctgactacgcttatggagcaacag
gccacccagggatcattccccctcatgccaccctggtcttcgatgtggaactgctgaagctggagggaggaggaggatccggatttg
gggacgtgggggccctggagtctctgcgaggaaatgccgatctggcttacatcctgagcatggaaccctgcggccactgtctgatcat
taacaatgtgaacttctgcagagaaagcggactgcgaacacggactggctccaatattgactgtgagaagctgcggagaaggttctct
agtctgcactttatggtcgaagtgaaaggggatctgaccgccaagaaaatggtgctggccctgctggagctggctcagcaggaccat
ggagctctggattgctgcgtggtcgtgatcctgtcccacgggtgccaggcttctcatctgcagttccccggagcagtgtacggaacag
acggctgtcctgtcagcgtggagaagatcgtcaacatcttcaacggcacttcttgccctagtctgggggggaaagccaaaactgttcttta
tccaggcctgtggcggggaacagaaagatcacggcttcgaggtggccagcaccagccctgaggacgaatcaccagggagcaacc
ctgaaccagatgcaactccattccaggagggactgaggacctttgaccagctggatgctatctcaagcctgcccactcctagtgacatt
ttcgtgtcttacagtaccttcccaggcttttgtctcatggcgcgatcccaagtcagggagctggtacgtggagacactggacgacatctt
gaacagtgggcccattcagaggacctgcagagcctgctgctgcgagtggcaaacgctgtctctgtgaagggcatctacaaacagatg
cccgggtgcttcaattttctgagaaagaaactgttctttaagacttcc

(配列番号：17019)を含む核酸配列によりコードされている、請求項１０２に記載の組成物。

【請求項１０４】

前記第１のトランスポゾンおよび／または前記第２のトランスポゾンは少なくとも１種の自己切断型ペプチドを含む、請求項６４～１０３のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１０５】

前記少なくとも１種の自己切断型ペプチドはT2Aペプチド、GSG-T2Aペプチド、E2Aペプチド、GSG-E2Aペプチド、F2Aペプチド、GSG-F2Aペプチド、P2Aペプチド、またはGSG-P2Aペプチドを含む、請求項１０４に記載の組成物。

【請求項１０６】

前記少なくとも１種の自己切断型ペプチドはT2Aペプチドを含む、請求項１０５に記載の組成物。

【請求項１０７】

前記T2AペプチドはEGRGSLLTCGDVEENPGP（配列番号：17020)を含むアミノ酸配列を含む、請求項１０５または１０６に記載の組成物。

【請求項１０８】

前記GSG-T2Aペプチドは(配列番号：17021)を含むアミノ酸配列を含む、請求項１０５または１０６に記載の組成物。

【請求項１０９】

前記E2Aペプチドは(配列番号：17022)を含むアミノ酸配列を含む、請求項１０５または１０６に記載の組成物。

【請求項１１０】

前記GSG-E2Aペプチドは(配列番号：17023)を含むアミノ酸配列を含む、請求項１０５または１０６に記載の組成物。

【請求項１１１】

前記F2Aペプチドは(配列番号：17024)を含むアミノ酸配列を含む、請求項１０５または１０６に記載の組成物。

【請求項１１２】

前記GSG-F2Aペプチドは(配列番号：17025)を含むアミノ酸配列を含む、請求項１０５または１０６に記載の組成物。

【請求項１１３】

前記P2Aペプチドは(配列番号：17026)を含むアミノ酸配列を含む、請求項１０５または１０６に記載の組成物。

【請求項１１４】

前記GSG-P2Aペプチドは(配列番号：17027)を含むアミノ酸配列を含む、請求項１０５または１０６に記載の組成物。

【請求項１１５】

前記少なくとも１種の自己切断型ペプチドは

(a)前記選択遺伝子と前記誘発性導入遺伝子構築物の間、または

(b)前記誘発性導入遺伝子構築物と前記誘発性カスパーゼポリペプチドの間

に位置する、請求項１０４～１１４のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１１６】

前記少なくとも１種の自己切断型ペプチドは

(a)前記選択遺伝子と前記レポーター構築物の間、または

(b)前記レポーター構築物と前記誘発性カスパーゼポリペプチドの間

に位置する、請求項１０４～１１５のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１１７】

請求項１～１１６のいずれか１項に記載の組成物を含む細胞。

【請求項１１８】

細胞中に条件遺伝子発現を誘発する方法であって、

(a)前記細胞を請求項１～１１７のいずれか１項に記載の組成物に、前記誘発性導入遺伝子構築物の前記細胞のゲノムへの組み込みと前記外来レポーターの発現を可能にするのに適した条件で、接触させること、および

(b)前記外因性受容体とそれに特異的に結合するリガンドを接触させ、前記誘発性プロモーターを標的とする細胞内シグナルを伝達し、それにより遺伝子発現を修飾することを含む、方法。

【請求項１１９】

前記細胞は生体内、生体外、実験器具内、または原位置にある、請求項１１８に記載の方法。

【請求項１２０】

前記細胞は免疫細胞である、請求項１１８または１１９に記載の方法。

【請求項１２１】

前記免疫系細胞はＴ細胞、ナチュラルキラー(NK)細胞、ナチュラルキラー(NK)様細胞、造血前駆体細胞、末梢血(PB) 由来のＴ細胞、または臍帯血(UCB)由来のＴ細胞である、請求項１２０に記載の方法。

【請求項１２２】

前記免疫系細胞はＴ細胞である、請求項１２１に記載の方法。
【請求項１２３】
前記細胞は自己細胞である、請求項１１８～１２２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１２４】
前記細胞は同種異系細胞である、請求項１１８～１２２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１２５】
前記誘発性導入遺伝子構築物の前記細胞のゲノムへの組み込みと前記外来レポーターの発現を可能にするのに適した条件は生体内の条件を含む、請求項１１８～１２２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１２６】
前記誘発性導入遺伝子構築物の前記細胞のゲノムへの組み込みと前記外来レポーターの発現を可能にするのに適した条件は、人体内の温度と実質的に同じ温度、人体内のCO_2濃度と実質的に同じCO_2濃度、人体内のO_2濃度と実質的に同じO_2濃度、および人体内の電解質濃度と実質的に同じ電解質濃度を有する水性環境または生理食塩水環境を含む、請求項１１８～１２２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１２７】
前記リガンドは非天然起源である、請求項１１８～１２２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１２８】
疾患または障害の治療を必要とする被験体の疾患または障害を治療する方法であって、
請求項１～１１５のいずれか１項の組成物を前記被験体に、前記誘発性導入遺伝子構築物の前記細胞のゲノムへの組み込みと前記外来レポーターの発現を可能にするのに適した条件で、投与すること、および
前記外因性受容体が選択的に結合するリガンドを投与することを含み、
前記リガンドを前記外因性受容体に結合させることは、前記導入遺伝子を制御する前記誘発性プロモーターを標的とすべく細胞内シグナルを伝達し、前記導入遺伝子が発現され、前記導入遺伝子の産物は前記疾患または障害を治療するのに治療的に有効である、方法。
【請求項１２９】
前記導入遺伝子の産物は分泌タンパク質である、請求項１２８に記載の方法。
【請求項１３０】
前記分泌タンパク質は凝固因子である、請求項１２９に記載の方法。
【請求項１３１】
前記凝固因子は第ＩＸ因子である、請求項１３０に記載の方法。
【請求項１３２】
前記疾患または障害は凝固障害である、請求項１２８～１３１のいずれか１項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
[関連出願]
本願は、２０１７年９月８日出願の米国特許出願第６２／５５６，３１０号の利益を主張する。同出願の全内容を本明細書に援用する。
【０００２】
[配列表の援用]
２０１８年９月１０日に作成された５５，０５４ＫＢの大きさの「POTH-027/001WO Seq Listing.txt」という名前のテキストファイルの全内容を本明細書に援用する。
【０００３】
[開示の分野]
本開示は分子生物学、より具体的にはキメラリガンド受容体（ＣＬＲ）介在性シグナル

に応答する条件遺伝子発現系に使用する組成物および方法に関する。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００４】
[背景]
当技術分野では、治療薬の長期送達のために遺伝子修飾細胞における遺伝子発現を制御する方法が長年にわたり必要とされてきたが未だに解決していない。本開示は、細胞表面受容体を活性化すると条件付きで遺伝子を発現する遺伝子修飾細胞による解決策を提供する。
【課題を解決するための手段】
【０００５】
本開示は、（ａ）誘発性プロモーターをコードする配列および導入遺伝子をコードする配列を含む誘発性導入遺伝子構築物、および（ｂ）構成的プロモーターをコードする配列および外因性受容体をコードする配列を含む受容体構築物を含み、構築物（ａ）および構築物（ｂ）を細胞のゲノム配列に組み込むと、外因性受容体が発現され、リガンドを結合すると、前記外因性受容体は、（ａ）の誘発性プロモーターを標的とする細胞内シグナルを伝達して遺伝子発現を修飾する、組成物を提供する。特定の実施形態では、この組成物は遺伝子発現を増大することによって遺伝子発現を修飾する。特定の実施形態では、この組成物は遺伝子発現を低減することによって遺伝子発現を修飾する。特定の実施形態では、この組成物は一時的に（たとえば、外因性受容体へのリガンドの結合の間）遺伝子発現を修飾することによって遺伝子発現を修飾する。特定の実施形態では、この組成物は遺伝子発現を急性的に修飾する（たとえば、リガンドは可逆的に外因性受容体に結合する）。特定の実施形態では、この組成物は遺伝子発現を長期的に修飾する（たとえば、リガンドは不可逆的に外因性受容体に結合する）。
【０００６】
本開示の組成物の特定の実施形態では、この細胞は原核細胞であってもよい。本開示の原核細胞としては細菌および古細菌が挙げられるがこれらに限定されない。たとえば、本開示の細菌としてはリステリア・モノサイトゲネス（listeria monocytogenes）が挙げられるがこれに限定されない。
【０００７】
本開示の組成物の特定の実施形態では、細胞は真核細胞であってもよい。本開示の真核細胞としては、酵母、植物、藻類、昆虫、哺乳類、両生類、鳥類、爬虫類、有袋類、齧歯類、およびヒトが挙げられるがこれらに限定されない。好ましい本開示の真核細胞としてはヒト細胞が挙げられるがこれに限定されない。典型的な本開示のヒト細胞としては免疫細胞（たとえばＴ細胞）、骨髄系細胞および骨髄細胞（たとえば造血幹細胞（ＨＳＣ））が挙げられるがこれらに限定されない。
【０００８】
本開示の組成物の特定の実施形態では、（ｂ）の前記外因性受容体は細胞のゲノム配列に関して内因性の受容体を含む。典型的な受容体としては、細胞内受容体、細胞表面受容体、膜貫通受容体、リガンド開口型イオンチャネル、およびＧタンパク質共役受容体が挙げられるがこれらに限定されない。
【０００９】
本開示の組成物の特定の実施形態では、（ｂ）の前記外因性受容体は非天然起源の受容体を含む。特定の実施形態では、前記非天然起源の受容体は合成受容体、修飾受容体、組み換え受容体、変異受容体、またはキメラ受容体である。特定の実施形態では、前記非天然起源の受容体はＴ細胞受容体（ＴＣＲ）から単離されるかＴＣＲに由来する１つ以上の配列を含む。特定の実施形態では、前記非天然起源の受容体は足場タンパク質から単離されるか足場タンパク質に由来する１つ以上の配列を含む。非天然起源の受容体が膜貫通ドメインを含まない実施形態を含む特定の実施形態では、非天然起源の受容体は、非天然起源の受容体との接触後に細胞内シグナルを伝達する第２の膜貫通受容体、膜結合受容体、

および／または細胞内受容体と相互作用する。

【００１０】

本開示の組成物の特定の実施形態では、（ｂ）の前記外因性受容体は非天然起源の受容体を含む。特定の実施形態では、前記非天然起源の受容体は合成受容体、修飾受容体、組み換え受容体、変異受容体、またはキメラ受容体である。特定の実施形態では、前記非天然起源の受容体はＴ細胞受容体（ＴＣＲ）から単離されるかＴＣＲに由来する１つ以上の配列を含む。特定の実施形態では、前記非天然起源の受容体は足場タンパク質から単離されるか足場タンパク質に由来する１つ以上の配列を含む。特定の実施形態では、前記非天然起源の受容体は膜貫通ドメインを含む。特定の実施形態では、前記非天然起源の受容体は細胞内シグナルを伝達する細胞内受容体と相互作用する。特定の実施形態では、前記非天然起源の受容体は細胞内シグナル伝達ドメインを含む。特定の実施形態では、前記非天然起源の受容体はキメラリガンド受容体（ＣＬＲ）である。特定の実施形態では、前記ＣＬＲはキメラ抗原受容体である。

【００１１】

本開示の組成物の特定の実施形態では、（ｂ）の前記外因性受容体は非天然起源の受容体を含む。特定の実施形態では、前記ＣＬＲはキメラ抗原受容体である。特定の実施形態では、前記キメラリガンド受容体は（ａ）少なくとも足場タンパク質を含むリガンド認識領域を含む外部ドメイン、（ｂ）膜貫通ドメイン、および（ｃ）少なくとも１つの共刺激ドメインを含む内部ドメインを含む。特定の実施形態では、前記外部ドメイン（ａ）はシグナルペプチドをさらに含む。特定の実施形態では、前記外部ドメイン（ａ）は前記リガンド認識領域と前記膜貫通ドメインの間にさらにヒンジを含む。特定の実施形態では、前記シグナルペプチドはヒトＣＤ２、ＣＤ３δ、ＣＤ３ε、ＣＤ３γ、ＣＤ３ζ、ＣＤ４、ＣＤ８α、ＣＤ１９、ＣＤ２８、４－１ＢＢまたはＧＭ－ＣＳＦＲシグナルペプチドをコードする配列を含む。特定の実施形態では、前記シグナルペプチドはヒトＣＤ８αシグナルペプチドをコードする配列を含む。特定の実施形態では、前記シグナルペプチドはMALPVTALLLPLALLLHAARP（配列番号17000）を含むアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、前記シグナルペプチドは

【化１】

atggcactgccagtcaccgccctgctgctgcctctggctctgctgctgcacgcagctagacca

（配列番号17001）を含む核酸配列によってコードされている。特定の実施形態では、前記膜貫通ドメインはヒトＣＤ２、ＣＤ３δ、ＣＤ３ε、ＣＤ３γ、ＣＤ３ζ、ＣＤ４、ＣＤ８α、ＣＤ１９、ＣＤ２８、４－１ＢＢまたはＧＭ－ＣＳＦＲ膜貫通ドメインをコードする配列を含む。特定の実施形態では、前記膜貫通ドメインはヒトＣＤ８α膜貫通ドメインをコードする配列を含む。特定の実施形態では、前記膜貫通ドメインはIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC（配列番号17002）を含むアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、前記膜貫通ドメインは

【化２】

atctacatttgggcaccactggccgggacctgtggagtgctgctgctgagcctggtcatcacactgtactgc

（配列番号17003）を含む核酸配列によりコードされている。特定の実施形態では、前記内部ドメインはヒトＣＤ３ζ内部ドメインを含む。特定の実施形態では、前記少なくとも１つの共刺激ドメインはヒト４－１ＢＢ、ＣＤ２８、ＣＤ３ζ、ＣＤ４０、ＩＣＯＳ、ＭｙＤ８８、ＯＸ－４０細胞内のセグメント、またはそれらの任意の組み合わせを含む。特定の実施形態では、前記少なくとも１つの共刺激ドメインはヒトＣＤ３ζおよび／または４－１ＢＢ共刺激ドメインを含む。特定の実施形態では、前記ＣＤ３ζ共刺激ドメインは

【化３】
RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ
EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP
PR
（配列番号17004）を含むアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、前記ＣＤ３ζ共刺激ドメインは
【化４】
cgcgtgaagtttagtcgatcagcagatgccccagcttacaaacagggacagaaccagctgtataacgagctgaatctgggccgccga
gaggaatatgacgtgctggataagcggagaggacgcgaccccgaaatgggaggcaagcccaggcgcaaaaaccctcaggaagg
cctgtataacgagctgcagaaggacaaaatggcagaagcctattctgagatcggcatgaaggggagcgacggagaggcaaagg
gcacgatgggctgtaccagggactgagcaccgccacaaaggacacctatgatgctctgcatatgcaggcactgcctccaagg

（配列番号17005）を含む核酸配列によりコードされている。特定の実施形態では、前記４－１ＢＢ共刺激ドメインは
【化５】
KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL

（配列番号17006）を含むアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、前記４－１ＢＢ共刺激ドメインは
【化６】
aagagaggcaggaagaaactgctgtatattttcaaacagcccttcatgcgccccgtgcagactacccaggaggaagacgggtgctcc
tgtcgatccctgaggaagaggaaggcgggtgtgagctg

（配列番号17007）を含む核酸配列によりコードされている。特定の実施形態では、前記４－１ＢＢ共刺激ドメインは前記膜貫通ドメインと前記ＣＤ３ζ共刺激ドメインの間に位置する。特定の実施形態では、前記ヒンジはヒトＣＤ８α、ＩｇＧ４、および／またはＣＤ４配列に由来する配列を含む。特定の実施形態では、前記ヒンジはヒトＣＤ８α配列に由来する配列を含む。特定の実施形態では、前記ヒンジは
【化７】
TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD

（配列番号17008）を含むアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、前記ヒンジは
【化８】
actaccacaccagcacctagaccaccaactccagctccaaccatcgcgagtcagcccctgagtctgagacctgaggcctgcaggcc
agctgcaggaggagctgtgcacaccaggggcctggacttcgcctgcgac

（配列番号17028）を含む核酸配列によりコードされている。特定の実施形態では、前記ヒンジは
【化９】
ACCACAACCCCTGCCCCCAGACCTCCCACACCCGCCCCTACCATCGCGAGTCAGC
CCCTGAGTCTGAGACCTGAGGCCTGCAGGCCAGCTGCAGGAGGAGCTGTGCACA
CCAGGGGCCTGGACTTCGCCTGCGAC
（配列番号17009）を含む核酸配列によりコードされている。特定の実施形態では、前記少なくとも１つのタンパク質足場は前記リガンドに特異的に結合する。
【００１２】
本開示の組成物の特定の実施形態では、（ｂ）の前記外因性受容体は非天然起源の受容体を含む。特定の実施形態では、前記ＣＬＲはキメラ抗原受容体である。特定の実施形態

では、前記キメラリガンド受容体は（ａ）少なくとも足場タンパク質を含むリガンド認識領域を含む外部ドメイン、（ｂ）膜貫通ドメイン、および（ｃ）少なくとも１つの共刺激ドメインを含む内部ドメインを含む。特定の実施形態では、前記少なくとも１つのタンパク質足場は抗体、抗体断片、単一ドメイン抗体、単鎖抗体、抗体模倣物、またはセンチリン（Centyrin）を含む。特定の実施形態では、前記リガンド認識領域は抗体、抗体断片、単一ドメイン抗体、単鎖抗体、抗体模倣物、およびセンチリンのうちの１種以上を含む。特定の実施形態では、前記単一ドメイン抗体はＶＨＨを含むかまたはＶＨＨからなる。特定の実施形態では、前記抗体模倣物はアフィボディ、アフィリン、アフィマー、アフィチン、アルファボディ、アンチカリン、アビマー、ＤＡＲＰｉｎ、フィノマー、クニッツ（Kunitz）ドメインペプチドまたはモノボディ（monobody）を含むかまたはこれらからなる。特定の実施形態では、前記センチリンは少なくとも１つのフィブロネクチンＩＩＩ型（ＦＮ３）ドメインの共通配列を含むかまたはこれらからなる。

【００１３】

本開示の組成物の特定の実施形態では、（ｂ）の前記外因性受容体は非天然起源の受容体を含む。特定の実施形態では、前記ＣＬＲはキメラ抗原受容体である。特定の実施形態では、前記キメラリガンド受容体は（ａ）少なくとも足場タンパク質を含むリガンド認識領域を含む外部ドメイン、（ｂ）膜貫通ドメイン、および（ｃ）少なくとも１つの共刺激ドメインを含む内部ドメインを含む。特定の実施形態では、前記センチリンは少なくとも１つのフィブロネクチンＩＩＩ型（ＦＮ３）ドメインの共通配列を含むかまたはこれらからなる。特定の実施形態では、前記少なくとも１つのフィブロネクチンＩＩＩ型（ＦＮ３）ドメインはヒトタンパク質に由来する。特定の実施形態では、前記ヒトタンパク質はテネイシンＣである。特定の実施形態では、前記共通配列は

【化１０】

LPAPKNLVVSEVTEDSLRLSWTAPDAAFDSFLIQYQESEKVGEAINLTVPGSERSYDL

TGLKPGTEYTVSIYGVKGGHRSNPLSAEFTT

（配列番号17010）を含む。特定の実施形態では、前記共通配列は

【化１１】

MLPAPKNLVVSEVTEDSLRLSWTAPDAAFDSFLIQYQESEKVGEAINLTVPGSERSYD

LTGLKPGTEYTVSIYGVKGGHRSNPLSAEFTT

（配列番号17011）を含む。特定の実施形態では、前記共通配列は、（ａ）前記共通配列の位置１３～１６にあるアミノ酸残基TEDSを含むかまたはこれらからなるＡ－Ｂループ；（ｂ）前記共通配列の位置２２～２８にあるアミノ酸残基TAPDAAFを含むかまたはこれらからなるＢ－Ｃループ；（ｃ）前記共通配列の位置３８～４３にあるアミノ酸残基SEKVGEを含むかまたはこれらからなるＣ－Ｄループ；（ｄ）前記共通配列の位置５１～５４にあるアミノ酸残基GSERを含むかまたはこれらからなるＤ－Ｅループ；（ｅ）前記共通配列の位置６０～６４にあるアミノ酸残基GLKPGを含むあるいはこれらからなるＥ－Ｆループ；（ｆ）前記共通配列の位置７５～８１にあるアミノ酸残基KGGHRSNを含むあるいはこれらからなるＦ－Ｇループ；または（ｇ）前記（ａ）から（ｆ）の任意の組み合わせ内の１箇所以上で修飾されている。特定の実施形態では、前記センチリンは少なくとも５つのフィブロネクチンＩＩＩ型（ＦＮ３）ドメインの共通配列を含む。特定の実施形態では、前記センチリンは少なくとも１０のフィブロネクチンＩＩＩ型（ＦＮ３）ドメインの共通配列を含む。特定の実施形態では、前記センチリンは少なくとも１５のフィブロネクチンＩＩＩ型（ＦＮ３）ドメインの共通配列を含む。特定の実施形態では、前記足場は、10^{-9}Ｍ以下、10^{-10}Ｍ以下、10^{-11}Ｍ以下、10^{-12}Ｍ以下、10^{-13}Ｍ以下、10^{-14}Ｍ以下、および10^{-15}Ｍ以下のK_D値から選ばれた少なくとも１つの親和性で抗原と結合する。特定の実施形態では、前記K_D値は表面プラズモン共鳴で決定される。本開示の組成物の特定の実施形態では、（ｂ）の前記外因性受容体は非天然起源の受容体を含む。特定の実施形態では、前記ＣＬＲはキメラ抗原受容体である。特定の実施形態では、前記キメラリ

ガンド受容体は（ａ）少なくともＶＨＨ抗体を含むリガンド認識領域を含む外部ドメイン、（ｂ）膜貫通ドメイン、および（ｃ）少なくとも１つの共刺激ドメインを含む内部ドメインを含む。特定の実施形態では、ＶＨＨはラクダ由来である。その代わりに、あるいはそれに加えて、特定の実施形態ではＶＨＨはヒト化されている。特定の実施形態では、配列は抗体の２つの重鎖可変領域を含み、ＶＨＨの相補性決定領域（ＣＤＲ）はヒト配列である。

【００１４】

本開示の組成物の特定の実施形態では、（ｂ）の前記構成的プロモーターをコードする配列はＥＦ１αプロモーターをコードする配列を含む。本開示の組成物の特定の実施形態では、（ｂ）の前記構成的プロモーターをコードする配列はＣＭＶプロモーター、Ｕ６プロモーター、ＳＶ４０プロモーター、ＰＧＫ１プロモーター、Ｕｂｃプロモーター、ヒトβアクチンプロモーター、ＣＡＧプロモーター、またはＥＦ１αプロモーターをコードする配列を含む。

【００１５】

本開示の組成物の特定の実施形態では、（ａ）の前記誘発性プロモーターをコードする配列はＮＦκＢプロモーターをコードする配列を含む。本開示の組成物の特定の実施形態では、（ａ）の前記誘発性プロモーターをコードする配列はインターフェロン（ＩＦＮ）プロモーターをコードする配列またはインターロイキン２プロモーターをコードする配列を含む。本開示の組成物の特定の実施形態では、（ａ）の前記誘発性プロモーターをコードする配列は核内受容体サブファミリー４グループＡメンバー１（ＮＲ４Ａ１；ＮＵＲ７７としても知られる）プロモーターをコードする配列またはＮＲ４Ａ１プロモーターをコードする配列を含む。本開示の組成物の特定の実施形態では、（ａ）の前記誘発性プロモーターをコードする配列はＴ細胞表面糖タンパク質ＣＤ５（ＣＤ５）プロモーターをコードする配列またはＣＤ５プロモーターをコードする配列を含む。特定の実施形態では、前記インターフェロン（ＩＦＮ）プロモーターはＩＦＮγプロモーターである。本開示の組成物の特定の実施形態では、誘発性プロモーターはサイトカインまたはケモカインのプロモーターから単離されるかこれらに由来する。特定の実施形態では、このサイトカインまたはケモカインはＩＬ２、ＩＬ３、ＩＬ４、ＩＬ５、ＩＬ６、ＩＬ１０、ＩＬ１２、ＩＬ１３、ＩＬ１７Ａ／Ｆ、ＩＬ２１、ＩＬ２２、ＩＬ２３、形質転換増殖因子ベータ（ＴＧＦβ）、コロニー刺激因子２（ＧＭ－ＣＳＦ）、インターフェロンガンマ（ＩＦＮγ）、腫瘍壊死因子（ＴＮＦα）、ＬＴα、パーフォリン、グランザイムＣ（Ｇｚｍｃ）、グランザイムＢ（Ｇｚｍｂ）、Ｃ－Ｃモチーフケモカインリガンド５（ＣＣＬ５）、Ｃ－Ｃモチーフケモカインリガンド４（ＣＣＬ４）、Ｃ－Ｃモチーフケモカインリガンド３（ＣＣＬ３）、Ｘ－Ｃモチーフケモカインリガンド（ＸＣＬ１）、およびＬＩＦインターロイキン６ファミリーサイトカイン（Ｌｉｆ）を含む。

【００１６】

（ａ）の前記誘発性プロモーターをコードする配列がＮＲ４Ａ１プロモーターをコードする配列またはＮＲ４Ａ１プロモーターをコードする配列を含む実施形態を含む本開示の組成物の特定の実施形態では、ＮＲ４Ａ１プロモーターはＴ細胞ではＴ細胞受容体（ＴＣＲ）の刺激、Ｂ細胞ではＢ細胞受容体（ＢＣＲ）の刺激によって活性化され、したがって、本開示のＴ細胞またはＢ細胞をそれぞれＴＣＲまたはＢＣＲによって活性化するとＮＲ４Ａ１プロモーターに制御されている任意の配列の発現が誘発される。

【００１７】

（ａ）の前記誘発性プロモーターをコードする配列がＣＤ５プロモーターをコードする配列またはＣＤ５プロモーターをコードする配列を含む実施形態を含む本開示の組成物の特定の実施形態では、ＣＤ５プロモーターはＴ細胞でＴ細胞受容体（ＴＣＲ）の刺激によって活性化され、したがって、本開示のＴ細胞をＴＣＲによって活性化するとＣＤ５プロモーターに制御されている任意の配列の発現が誘発される。

【００１８】

本開示の組成物の特定の実施形態では、誘発性プロモーターは、細胞の分化、活性化、

枯渇、および機能に関与する表面タンパク質を含む遺伝子のプロモーターから単離されるかこれらに由来する。特定の実施形態では、この遺伝子はＣＤ６９、ＣＤ７１、ＣＴＬＡ４、ＰＤ－１、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＧ３、ＴＩＭ－３、ＧＩＴＲ、ＭＨＣＩＩ、ＣＯＸ－２、ＦＡＳＬ、および４－１ＢＢを含む。

【００１９】

本開示の組成物の特定の実施形態では、誘発性プロモーターは、ＣＤ代謝および分化に関与する遺伝子のプロモーターから単離されるかこれらに由来する。本開示の組成物の特定の実施形態では、誘発性プロモーターは、Ｎｒ４ａ１、Ｎｒ４ａ３、Ｔｎｆｒｓｆ９（４－１ＢＢ）、Ｓｅｍａ７ａ、Ｚｆｐ３６ｌ２、Ｇａｄｄ４５ｂ、Ｄｕｓｐ５、Ｄｕｓｐ６、およびＮｅｔｏ２のプロモーターから単離されるかこれらに由来する。

【００２０】

本開示の組成物の特定の実施形態では、前記導入遺伝子は前記細胞の前記ゲノム配列に関して内因性の配列を含む。

【００２１】

本開示の組成物の特定の実施形態では、前記導入遺伝子は前記細胞の前記ゲノム配列に関して外因性の配列を含む。特定の実施形態では、前記外因性の配列は前記細胞の前記ゲノム内の内因性の配列の配列変異体である。特定の実施形態では、前記外因性配列は前記細胞中に完全あるいは部分的に欠けている遺伝子の野生型の配列であり、前記遺伝子は健常細胞のゲノムに完全に存在する。特定の実施形態では、前記外因性配列は前記細胞のゲノムに関して、合成配列、修飾配列、組み換え型配列、キメラ配列、または非天然起源の配列である。特定の実施形態では、前記導入遺伝子は分泌タンパク質をコードする。特定の実施形態では、前記分泌タンパク質は、それを必要とする被験体の疾患または障害を治療するのに有効な水準で細胞から産生および／または分泌される。

【００２２】

本開示の組成物の特定の実施形態では、前記誘発性導入遺伝子構築物（ａ）は第１のトランスポゾンに含まれ、前記受容体構築物（ｂ）は第２のトランスポゾンに含まれる。本開示の組成物の特定の実施形態では、前記第１のトランスポゾンは第１のベクターに含まれ、前記第２のトランスポゾンは第２のベクターに含まれる。本開示の組成物の特定の実施形態では、前記第１のトランスポゾンおよび前記第２のトランスポゾンはベクターに含まれる。特定の実施形態では、前記第１のトランスポゾンおよび前記第２のトランスポゾンは同じ方向に配向されている。特定の実施形態では、前記第１のトランスポゾンおよび前記第２のトランスポゾンは反対方向に配向されている。特定の実施形態では、前記ベクターはプラスミドである。特定の実施形態では、前記ベクターはナノプラスミドである。

【００２３】

本開示の組成物の特定の実施形態では、前記ベクターはウイルスベクターである。本開示のウイルスベクターは、レトロウイルス、レンチウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、またはそれらの任意の組み合わせから単離されるかこれらに由来する配列を含んでいてもよい。ウイルスベクターはアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）から単離されるかＡＶＶに由来する配列を含んでいてもよい。ウイルスベクターは組み換えＡＡＶ（ｒＡＡＶ）を含んでいてもよい。本開示の典型的なアデノ随伴ウイルスおよび組み換えアデノ随伴ウイルスは、本開示の構築物をコードする配列の隣のｃｉｓに位置する２つ以上の末端逆位（ＩＴＲ）配列を含む。本開示の典型的なアデノ随伴ウイルスおよび組み換えアデノ随伴ウイルスとしてはすべての血清型（たとえば、ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡＶ８、およびＡＡＶ９）が挙げられるがこれらに限定されない。本開示の典型的なアデノ随伴ウイルスおよび組み換えアデノ随伴ウイルスとしては、自己相補型ＡＡＶ（ｓｃＡＡＶ）および１つの血清型のゲノムと別の血清型のカプシドを含むＡＡＶ複合型（たとえば、ＡＡＶ２／５、ＡＡＶ－ＤＪ、およびＡＡＶ－ＤＪ８）が挙げられるがこれらに限定されない。本開示の典型的なアデノ随伴ウイルスおよび組み換えアデノ随伴ウイルスとしては、ｒＡＡＶ－ＬＫ０３、ならびにＮＰ－５９およびＮＰ－８４のカプシド変異体を持つＡＡＶが挙げられるがこれらに限定されない

。

【００２４】

本開示の組成物の特定の実施形態では、前記ベクターはナノ粒子である。本開示の典型的なナノ粒子ベクターとしては、核酸（たとえば、ＲＮＡ、ＤＮＡ、合成ヌクレオチド、修飾ヌクレオチド、またはそれらの任意の組み合わせ）、アミノ酸（Ｌ－アミノ酸、Ｄ－アミノ酸、合成アミノ酸、修飾アミノ酸、またはそれらの任意の組み合わせ）、ポリマー（たとえばポリマーソーム）、ミセル、脂質（たとえばリポソーム）、有機分子（たとえば、炭素原子、シート、繊維、チューブ）、無機分子（リン酸カルシウムまたは金）、あるいはそれらの任意の組み合わせが挙げられるがこれらに限定されない。ナノ粒子ベクターは受動的または能動的に細胞膜を通じて輸送されてもよい。

【００２５】

本開示の組成物の特定の実施形態では、前記第１のトランスポゾンまたは前記第２のトランスポゾンはpiggyBacトランスポゾンである。特定の実施形態では、前記第１のトランスポゾンおよび第２のトランスポゾンはpiggyBacトランスポゾンである。特定の実施形態では、前記組成物は転移酵素をコードする配列を含むプラスミドまたはナノプラスミドをさらに含む。特定の実施形態では、転移酵素をコードする前記配列はｍＲＮＡ配列である。特定の実施形態では、前記転移酵素はpiggyBac転移酵素である。特定の実施形態では、前記piggyBac転移酵素は配列番号１を含むアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、前記piggyBac転移酵素は機能亢進性変異体であり、この機能亢進性変異体は配列番号１の位置３０、１６５、２８２および５３８のうちの１箇所以上にアミノ酸置換を含む。特定の実施形態では、配列番号１の位置３０にある前記アミノ酸置換はイソロイシン（Ｉ）がバリン（Ｖ）で置換されたもの（Ｉ３０Ｖ）である。特定の実施形態では、配列番号１の位置１６５にある前記アミノ酸置換はグリシン（Ｇ）がセリン（Ｓ）で置換されたもの（Ｇ１６５Ｓ）である。特定の実施形態では、配列番号１の位置２８２にある前記アミノ酸置換はメチオニン（Ｍ）がバリン（Ｖ）で置換されたもの（Ｍ２８２Ｖ）である。特定の実施形態では、配列番号１の位置５３８にある前記アミノ酸置換はアスパラギン（Ｎ）がリシン（Ｋ）で置換されたもの（Ｎ５３８Ｋ）である。特定の実施形態では、前記転移酵素はSuper piggyBac（ＳＰＢ）転移酵素である。特定の実施形態では、前記Super piggyBac（ＳＰＢ）転移酵素は配列番号２を含むアミノ酸配列を含む。

【００２６】

本開示の特定の実施形態では、前記転移酵素はpiggyBac（商標）（ＰＢ）転移酵素である。このpiggyBac（ＰＢ）転移酵素は、少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意の割合で以下の配列と同一のアミノ酸配列を含むか、そのようなアミノ酸配列からなってもよい：

【化１２】

```
  1 MGSSLDDEHI LSALLQSDDE LVGEDSDSEI SDHVSEDDVQ SDTEEAFIDE VHEVQPTSSG

 61 SEILDEQNVI EQPGSSLASN RILTLPQRTI RGKNKHCWST SKSTRRSRVS ALNIVRSQRG

121 PTRMCRNIYD PLLCFKLFFT DEIISEIVKW TNAEISLKRR ESMTGATFRD TNEDEIYAFF

181 GILVMTAVRK DNHMSTDDLF DRSLSMVYVS VMSRDRFDFL IRCLRMDDKS IRPTLRENDV

241 FTPVRKIWDL FIHQCIQNYT PGAHLTIDEQ LLGFRGRCPF RMYIPNKPSK YGIKILMMCD

301 SGYKYMINGM PYLGRGTQTN GVPLGEYYVK ELSKPVHGSC RNITCDNWFT SIPLAKNLLQ

361 EPYKLTIVGT VRSNKREIPE VLKNSRSRPV GTSMFCFDGP LTLVSYKPKP AKMVYLLSSC

421 DEDASINEST GKPQMVMYYN QTKGGVDTLD QMCSVMTCSR KTNRWPMALL YGMINIACIN

481 SFIIYSHNVS SKGEKVQSRK KFMRNLYMSL TSSFMRKRLE APTLKRYLRD NISNILPNEV

541 PGTSDDSTEE PVMKKRTYCT YCPSKIRRKA NASCKKCKKV ICREHNIDMC QSCF
```

（配列番号17029）。

【００２７】

本開示の特定の実施形態では、前記転移酵素は、以下の配列の位置３０、１６５、２８２、５３８のうちの１箇所以上にアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むか、そのようなアミノ酸配列からなるpiggyBac（商標）（ＰＢ）転移酵素である：

【化１３】

```
  1 MGSSLDDEHI LSALLQSDDE LVGEDSDSEI SDHVSEDDVQ SDTEEAFIDE VHEVQPTSSG

 61 SEILDEQNVI EQPGSSLASN RILTLPQRTI RGKNKHCWST SKSTRRSRVS ALNIVRSQRG

121 PTRMCRNIYD PLLCFKLFFT DEIISEIVKW TNAEISLKRR ESMTGATFRD TNEDEIYAFF

181 GILVMTAVRK DNHMSTDDLF DRSLSMVYVS VMSRDRFDFL IRCLRMDDKS IRPTLRENDV

241 FTPVRKIWDL FIHQCIQNYT PGAHLTIDEQ LLGFRGRCPF RMYIPNKPSK YGIKILMMCD

301 SGYKYMINGM PYLGRGTQTN GVPLGEYYVK ELSKPVHGSC RNITCDNWFT SIPLAKNLLQ

361 EPYKLTIVGT VRSNKREIPE VLKNSRSRPV GTSMFCFDGP LTLVSYKPKP AKMVYLLSSC

421 DEDASINEST GKPQMVMYYN QTKGGVDTLD QMCSVMTCSR KTNRWPMALL YGMINIACIN

481 SFIIYSHNVS SKGEKVQSRK KFMRNLYMSL TSSFMRKRLE APTLKRYLRD NISNILPNEV

541 PGTSDDSTEE PVMKKRTYCT YCPSKIRRKA NASCKKCKKV ICREHNIDMC QSCF
```

（配列番号17029）。

【００２８】

特定の実施形態では、前記転移酵素は配列番号１の配列の位置３０、１６５、２８２、５３８のうちの２箇所以上にアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むか、そのようなアミノ酸配列からなるpiggyBac（商標）（ＰＢ）転移酵素である。特定の実施形態では、前記転移酵素は配列番号１の配列の位置３０、１６５、２８２、５３８のうちの３箇所以上にアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むか、そのようなアミノ酸配列からなるpiggyBac（商標）（ＰＢ）転移酵素である。特定の実施形態では、前記転移酵素は配列番号１の配列の位置３０、１６５、２８２、および５３８のそれぞれにアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むか、そのようなアミノ酸配列からなるpiggyBac（商標）（ＰＢ）転移酵素である。特定の実施形態では、配列番号１の配列の位置３０にある前記アミノ酸置換はイソロイシン（Ｉ）がバリン（Ｖ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１の配列の位置１６５にある前記アミノ酸置換はグリシン（Ｇ）がセリン（Ｓ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１の配列の位置２８２にある前記アミノ酸置換はメチオニン（Ｍ）がバリン（Ｖ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１の配列の位置５３８にある前記アミノ酸置換はアスパラギン（Ｎ）がリシン（Ｋ）で置換されたものである。

【００２９】

本開示の特定の実施形態では、前記転移酵素はSuper piggyBac（商標）（ＳＰＢ）転移酵素である。特定の実施形態では、本開示のSuper piggyBac（商標）（ＳＰＢ）転移酵素は、配列番号１の配列の位置３０にある前記アミノ酸置換はイソロイシン（Ｉ）がバリン（Ｖ）で置換されたものであり、位置１６５にある前記アミノ酸置換はグリシン（Ｇ）がセリン（Ｓ）で置換されたものであり、位置２８２にある前記アミノ酸置換はメチオニン（Ｍ）がバリン（Ｖ）で置換されたものであり、位置５３８にある前記アミノ酸置換はアスパラギン（Ｎ）がリシン（Ｋ）で置換されたものであるアミノ酸配列を含むかそのようなアミノ酸配列からなってもよい。特定の実施形態では、このSuper piggyBac（商標）（ＳＰＢ）転移酵素は、少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意の割合で以下の配列と同一のアミノ酸配列を含むか、そのようなアミノ酸配列からなってもよい：

【化１４】

```
  1 MGSSLDDEHI LSALLQSDDE LVGEDSDSEV SDHVSEDDVQ SDTEEAFIDE VHEVQPTSSG

 61 SEILDEQNVI EQPGSSLASN RILTLPQRTI RGKNKHCWST SKSTRRSRVS ALNIVRSQRG

121 PTRMCRNIYD PLLCFKLFFT DEIISEIVKW TNAEISLKRR ESMTSATFRD TNEDEIYAFF

181 GILVMTAVRK DNHMSTDDLF DRSLSMVYVS VMSRDRFDFL IRCLRMDDKS IRPTLRENDV

241 FTPVRKIWDL FIHQCIQNYT PGAHLTIDEQ LLGFRGRCPF RVYIPNKPSK YGIKILMMCD

301 SGTKYMINGM PYLGRGTQTN GVPLGEYYVK ELSKPVHGSC RNITCDNWFT SIPLAKNLLQ

361 EPYKLTIVGT VRSNKREIPE VLKNSRSRPV GTSMFCFDGP LTLVSYKPKP AKMVYLLSSC

421 DEDASINEST GKPQMVMYYN QTKGGVDTLD QMCSVMTCSR KTNRWPMALL YGMINIACIN

481 SFIIYSHNVS SKGEKVQSRK KFMRNLYMSL TSSFMRKRLE APTLKRYLRD NISNILPKEV

541 PGTSDDSTEE PVMKKRTYCT YCPSKIRRKA NASCKKCKKV ICREHNIDMC QSCF
```

（配列番号17030）。

【００３０】

前記転移酵素が位置３０、１６５、２８２、および／または５３８に上記の変異を含む実施形態を含む、本開示の特定の実施形態では、piggyBac（商標）またはSuper piggyBac（商標）転移酵素は、配列番号１または配列番号２の配列の位置３、４６、８２、１０３、１１９、１２５、１７７、１８０、１８５、１８７、２００、２０７、２０９、２２６、２３５、２４０、２４１、２４３、２５８、２９６、２９８、３１１、３１５、３１９、３２７、３２８、３４０、４２１、４３６、４５６、４７０、４８６、５０３、５５２、５７０、および５９１のうちの１箇所以上にアミノ酸置換をさらに含んでもよい。前記転移酵素が位置３０、１６５、２８２、および／または５３８に上記の変異を含む実施形態を含む特定の実施形態では、piggyBac（商標）またはSuper piggyBac（商標）転移酵素は、位置４６、１１９、１２５、１７７、１８０、１８５、１８７、２００、２０７、２０９、２２６、２３５、２４０、２４１、２４３、２９６、２９８、３１１、３１５、３１９、３２７、３２８、３４０、４２１、４３６、４５６、４７０、４８５、５０３、５５２、および５７０のうちの１箇所以上にアミノ酸置換をさらに含んでもよい。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置３にあるアミノ酸置換はセリン（Ｓ）がアスパラギン（Ｎ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置４６にあるアミノ酸置換はアラニン（Ａ）がセリン（Ｓ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置４６にあるアミノ酸置換はアラニン（Ａ）がスレオニン（Ｔ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置８２にあるアミノ酸置換はイソロイシン（Ｉ）がトリプトファン（Ｗ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置１０３にあるアミノ酸置換はセリン（Ｓ）がプロリン（Ｐ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置１１９にあるアミノ酸置換はアルギニン（Ｒ）がプロリン（Ｐ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置１２５にあるアミノ酸置換はシステイン（Ｃ）がアラニン（Ａ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置１２５にあるアミノ酸置換はシステイン（Ｃ）がロイシン（Ｌ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置１７７にあるアミノ酸置換はチロシン（Ｙ）がリシン（Ｋ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置１７７にあるアミノ酸置換はチロシン（Ｙ）がヒスチジン（Ｈ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置１８０にあるアミノ酸置換はフェニルアラニン（Ｆ）がロイシン（Ｌ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置１８０にあ

るアミノ酸置換はフェニルアラニン（Ｆ）がイソロイシン（Ｉ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置１８０にあるアミノ酸置換はフェニルアラニン（Ｆ）がバリン（Ｖ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置１８５にあるアミノ酸置換はメチオニン（Ｍ）がロイシン（Ｌ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置１８７にあるアミノ酸置換はアラニン（Ａ）がグリシン（Ｇ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置２００にあるアミノ酸置換はフェニルアラニン（Ｆ）がトリプトファン（Ｗ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置２０７にあるアミノ酸置換はバリン（Ｖ）がプロリン（Ｐ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置２０９にあるアミノ酸置換はバリン（Ｖ）がフェニルアラニン（Ｆ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置２２６にあるアミノ酸置換はメチオニン（Ｍ）がフェニルアラニン（Ｆ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置２３５にあるアミノ酸置換はロイシン（Ｌ）がアルギニン（Ｒ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置２４０にあるアミノ酸置換はバリン（Ｖ）がリシン（Ｋ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置２４１にあるアミノ酸置換はフェニルアラニン（Ｆ）がロイシン（Ｌ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置２４３にあるアミノ酸置換はプロリン（Ｐ）がリシン（Ｋ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置２５８にあるアミノ酸置換はアスパラギン（Ｎ）がセリン（Ｓ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置２９６にあるアミノ酸置換はロイシン（Ｌ）がトリプトファン（Ｗ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置２９６にあるアミノ酸置換はロイシン（Ｌ）がチロシン（Ｙ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置２９６にあるアミノ酸置換はロイシン（Ｌ）がフェニルアラニン（Ｆ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置２９８にあるアミノ酸置換はメチオニン（Ｍ）がロイシン（Ｌ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置２９８にあるアミノ酸置換はメチオニン（Ｍ）がアラニン（Ａ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置２９８にあるアミノ酸置換はメチオニン（Ｍ）がバリン（Ｖ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置３１１にあるアミノ酸置換はプロリン（Ｐ）がイソロイシン（Ｉ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置３１１にあるアミノ酸置換はプロリン（Ｐ）がバリンで置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置３１５にあるアミノ酸置換はアルギニン（Ｒ）がリシン（Ｋ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置３１９にあるアミノ酸置換はスレオニン（Ｔ）がグリシン（Ｇ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置３２７にあるアミノ酸置換はチロシン（Ｙ）がアルギニン（Ｒ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置３２８にあるアミノ酸置換はチロシン（Ｙ）がバリン（Ｖ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置３４０にあるアミノ酸置換はシステイン（Ｃ）がグリシン（Ｇ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置３４０にあるアミノ酸置換はシステイン（Ｃ）がロイシン（Ｌ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置４２１にあるアミノ酸置換はアスパラギン酸（Ｄ）がヒスチジン（Ｈ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置４３６にあるアミノ酸置換はバリン（Ｖ）がイソロイシン（Ｉ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置４５６にあるアミノ酸置換はメチオニン（Ｍ）がチロシン（Ｙ）で置換されたものである。特定の実施形態で

は、配列番号１または配列番号２の位置４７０にあるアミノ酸置換はロイシン（Ｌ）がフェニルアラニン（Ｆ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置４８５にあるアミノ酸置換はセリン（Ｓ）がリシン（Ｋ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置５０３にあるアミノ酸置換はメチオニン（Ｍ）がロイシン（Ｌ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置５０３にあるアミノ酸置換はメチオニン（Ｍ）がイソロイシン（Ｉ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置５５２にあるアミノ酸置換はバリン（Ｖ）がリシン（Ｋ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置５７０にあるアミノ酸置換はアラニン（Ａ）がスレオニン（Ｔ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置５９１にあるアミノ酸置換はグルタミン（Ｑ）がプロリン（Ｐ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置５９１にあるアミノ酸置換はグルタミン（Ｑ）がアルギニン（Ｒ）で置換されたものである。

【００３１】

前記転移酵素が位置３０、１６５、２８２、および／または５３８に上記の変異を含む実施形態を含む、本開示の特定の実施形態では、piggyBac（商標）転移酵素は、配列番号１または配列番号２の配列の位置１０３、１９４、３７２、３７５、４５０、５０９、および５７０のうちの１箇所以上にアミノ酸置換を含んでもよく、またはSuper piggyBac（商標）転移酵素は、配列番号１または配列番号２の配列の位置１０３、１９４、３７２、３７５、４５０、５０９、および５７０のうちの１箇所以上にアミノ酸置換をさらに含んでもよい。前記転移酵素が位置３０、１６５、２８２、および／または５３８に上記の変異を含む実施形態を含む、本開示の方法の特定の実施形態では、piggyBac（商標）またはSuper piggyBac（商標）転移酵素は、配列番号１または配列番号２の配列の位置１０３、１９４、３７２、３７５、４５０、５０９、および５７０のうちの２箇所、３箇所、４箇所、５箇所、６箇所またはそれ以上の箇所にアミノ酸置換をさらに含んでもよい。前記転移酵素が位置３０、１６５、２８２、および／または５３８に上記の変異を含む実施形態を含む特定の実施形態では、piggyBac（商標）またはSuper piggyBac（商標）転移酵素は、配列番号１または配列番号２の配列の位置１０３、１９４、３７２、３７５、４５０、５０９、および５７０にアミノ酸置換をさらに含んでもよい。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置１０３にあるアミノ酸置換はセリン（Ｓ）がプロリン（Ｐ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置１９４にあるアミノ酸置換はメチオニン（Ｍ）がバリン（Ｖ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置３７２にあるアミノ酸置換はアルギニン（Ｒ）がアラニン（Ａ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置３７５にあるアミノ酸置換はリシン（Ｋ）がアラニン（Ａ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置４５０にあるアミノ酸置換はアスパラギン酸（Ｄ）がアスパラギン（Ｎ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置５０９にあるアミノ酸置換はセリン（Ｓ）がグリシン（Ｇ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号１または配列番号２の位置５７０にあるアミノ酸置換はアスパラギン（Ｎ）がセリン（Ｓ）で置換されたものである。特定の実施形態では、piggyBac（商標）転移酵素は配列番号１の位置１９４にメチオニン（Ｍ）のバリン（Ｖ）による置換を含んでもよい。piggyBac（商標）転移酵素が配列番号１の位置１９４にメチオニン（Ｍ）のバリン（Ｖ）による置換を含んでもよい実施形態を含む特定の実施形態では、piggyBac（商標）転移酵素は配列番号１または配列番号２の配列の位置３７２、３７５、および４５０にアミノ酸置換をさらに含んでもよい。特定の実施形態では、piggyBac（商標）転移酵素は配列番号１の位置１９４にメチオニン（Ｍ）のバリン（Ｖ）による置換、配列番号１の位置３７２にアルギニン（Ｒ）のアラニン（Ａ）による置換、および配列番号１の位置３７５にリシン（Ｋ）のアラニン（Ａ）による置換を含んでもよい。特定の実施形態では、piggyBac（商標）

転移酵素は配列番号１の位置１９４にメチオニン（Ｍ）のバリン（Ｖ）による置換、配列番号１の位置３７２にアルギニン（Ｒ）のアラニン（Ａ）による置換、配列番号１の位置３７５にリシン（Ｋ）のアラニン（Ａ）による置換、および配列番号１の位置４５０にアスパラギン酸（Ｄ）のアスパラギン（Ｎ）による置換を含んでもよい。

【００３２】

本開示の特定の実施形態では、転移酵素はスリーピング・ビューティ（Sleeping Beauty、休眠状態の酵素の意味）転移酵素（たとえば米国特許第9,228,180号を参照のこと。同文献の全内容を本明細書に援用する）。特定の実施形態では、スリーピング・ビューティ転移酵素は機能亢進性スリーピング・ビューティ（ＳＢ１００Ｘ）転移酵素である。特定の実施形態では、スリーピング・ビューティ転移酵素は以下の配列と少なくとも７５％同一のアミノ酸配列を含む：

【化１５】

MGKSKEISQDLRKKIVDLHKSGSSLGAISKRLKVPRSSVQTIVRKYKHHGTTQPSYRS
GRRRYLSPRDERTLVRKVQINPRTTAKDLVKMLEETGTKVSISTVKRVLYRHNLKGR
SARKKPLLQNRHKKARLRFATAHGDKDRTFWRNVLWSDETKIELFGHNDHRYVWR
KKGEACKPKNTIPTVKHGGGSIMLWGCFAAGGTGALHKIDGIMRKENYVDILKQHL
KTSVRKLKLGRKWVFQMDNDPKHTSKVVAKWLKDNKVKVLEWPSQSPDLNPIENL
WAELKKRVRARRPTNLTQLHQLCQEEWAKIHPTYCGKLVEGYPKRLTQVKQFKGN
ATKY

（配列番号17031）。

【００３３】

スリーピング・ビューティ転移酵素が機能亢進性スリーピング・ビューティ（ＳＢ１００Ｘ）転移酵素である実施形態を含む特定の実施形態では、スリーピング・ビューティ転移酵素は以下の配列と少なくとも７５％同一のアミノ酸配列を含む：

【化１６】

MGKSKEISQDLRKRIVDLHKSGSSLGAISKRLAVPRSSVQTIVRKYKHHGTTQPSYRS
GRRRYLSPRDERTLVRKVQINPRTTAKDLVKMLEETGTKVSISTVKRVLYRHNLKGH
SARKKPLLQNRHKKARLRFATAHGDKDRTFWRNVLWSDETKIELFGHNDHRYVWR
KKGEACKPKNTIPTVKHGGGSIMLWGCFAAGGTGALHKIDGIMDAVQYVDILKQHL
KTSVRKLKLGRKWVFQHDNDPKHTSKVVAKWLKDNKVKVLEWPSQSPDLNPIENL
WAELKKRVRARRPTNLTQLHQLCQEEWAKIHPNYCGKLVEGYPKRLTQVKQFKGN
ATKY

（配列番号17032）。

【００３４】

本開示の組成物の特定の実施形態では、前記第１のトランスポゾンおよび／または前記第２のトランスポゾンは選択遺伝子をさらに含む。特定の実施形態では、前記選択遺伝子はネオマイシン、ＤＨＦＲ（ジヒドロ葉酸還元酵素）、ＴＹＭＳ（チミジル酸合成酵素）、ＭＧＭＴ（Ｏ（６）－メチルグアニン－ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ）、多剤耐性遺伝子（ＭＤＲ１）、ＡＬＤＨ１（アルデヒド脱水酵素１ファミリー、メンバーＡ１）、ＦＲＡＮＣＦ、ＲＡＤ５１Ｃ（ＲＡＤ５１パラログＣ）、ＧＣＳ（グルコシルセラミド・シンターゼ）、ＮＫＸ２．２（ＮＫ２ホメオボックス２）またはそれらの任意の組み合わせを含む。特定の実施形態では、前記選択遺伝子はＤＨＦＲを含む。

【００３５】

本開示の組成物の特定の実施形態では、前記第１のトランスポゾンおよび／または前記第２のトランスポゾンは（ａ）リガンド結合領域、（ｂ）リンカー、および（ｃ）切断型カスパーゼ９ポリペプチドを含む誘発性カスパーゼポリペプチドを含み、前記誘発性カス

パーゼポリペプチドは非ヒト配列を含まない。特定の実施形態では、前記非ヒト配列は制限酵素部位である。特定の実施形態では、前記リガンド結合領域誘発性カスパーゼポリペプチドはＦＫ５０６結合タンパク質１２（ＦＫＢＰ１２）ポリペプチドを含む。特定の実施形態では、前記ＦＫ５０６結合タンパク質１２（ＦＫＢＰ１２）ポリペプチドのアミノ酸配列は前記配列の位置３６に修飾を含む。特定の実施形態では、前記修飾は位置３６にあるフェニルアラニン（Ｆ）がバリン（Ｖ）で置換されたもの（Ｆ３６Ｖ）である。特定の実施形態では、前記ＦＫＢＰ１２ポリペプチドは

【化１７】

GVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKVDSSRDRNKPFKFMLGKQEVI

RGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLE

（配列番号17012）を含むアミノ酸配列によってコードされる。特定の実施形態では、ＦＫＢＰ１２ポリペプチドは

【化１８】

GGGGTCCAGGTCGAGACTATTTCACCAGGGGATGGGCGAACATTTCCAAAAAGG

GGCCAGACTTGCGTCGTGCATTACACCGGGATGCTGGAGGACGGGAAGAAAGTG

GACAGCTCCAGGGATCGCAACAAGCCCTTCAAGTTCATGCTGGGAAAGCAGGAA

GTGATCCGAGGATGGGAGGAAGGCGTGGCACAGATGTCAGTCGGCCAGCGGGCC

AAACTGACCATTAGCCCTGACTACGCTTATGGAGCAACAGGCCACCCAGGGATC

ATTCCCCCTCATGCCACCCTGGTCTTCGAT GTGGAACTGCTGAAGCTGGAG

（配列番号17013）を含む核酸配列によってコードされる。

【００３６】

特定の実施形態では、前記誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドの前記リンカー領域はＧＧＧＧＳ（配列番号17014）を含むアミノ酸によりコードされている。特定の実施形態では、前記誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドの前記リンカー領域はGGAGGAGGAGGATCC（配列番号17015）を含む核酸配列によりコードされている。

【００３７】

特定の実施形態では、前記誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドの前記切断型カスパーゼ９ポリペプチドは前記配列の位置８７にアルギニン（Ｒ）を含まないアミノ酸配列によりコードされている。特定の実施形態では、前記誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドの前記切断型カスパーゼ９ポリペプチドは前記配列の位置２８２にアラニン（Ａ）を含まないアミノ酸配列によりコードされている。特定の実施形態では、前記誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドの前記切断型カスパーゼ９ポリペプチドは

【化１９】

GFGDVGALESLRGNADLAYILSMEPCGHCLIINNVNFCRESGLRTRTGSNIDCEKLRR

RFSSLHFMVEVKGDLTAKKMVLALLELAQQDHGALDCCVVVILSHGCQASHLQFPG

AVYGTDGCPVSVEKIVNIFNGTSCPSLGGKPKLFFIQACGGEQKDHGFEVASTSPEDE

SPGSNPEPDATPFQEGLRTFDQLDAISSLPTPSDIFVSYSTFPGFVSWRDPKSGSWYVE

TLDDIFEQWAHSEDLQSLLLRVANAVSVKGIYKQMPGCFNFLRKKLFFKTS

（配列番号17016）を含むアミノ酸によってコードされている。特定の実施形態では、前記誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドの前記切断型カスパーゼ９ポリペプチドは

【化２０】

TTTGGGGACGTGGGGGCCCTGGAGTCTCTGCGAGGAAATGCCGATCTGGCTTAC

ATCCTGAGCATGGAACCCTGCGGCCACTGTCTGATCATTAACAATGTGAACTTCT

GCAGAGAAAGCGGACTGCGAACACGGACTGGCTCCAATATTGACTGTGAGAAGC

TGCGGAGAAGGTTCTCTAGTCTGCACTTTATGGTCGAAGTGAAAGGGGATCTGAC

CGCCAAGAAAATGGTGCTGGCCCTGCTGGAGCTGGCTCAGCAGGACCATGGAGC

TCTGGATTGCTGCGTGGTCGTGATCCTGTCCCACGGGTGCCAGGCTTCTCATCTG

CAGTTCCCCGGAGCAGTGTACGGAACAGACGGCTGTCCTGTCAGCGTGGAGAAG

ATCGTCAACATCTTCAACGGCACTTCTTGCCCTAGTCTGGGGGGAAAGCCAAAAC

TGTTCTTTATCCAGGCCTGTGGCGGGGAACAGAAAGATCACGGCTTCGAGGTGG

CCAGCACCAGCCCTGAGGACGAATCACCAGGGAGCAACCCTGAACCAGATGCAA

CTCCATTCCAGGAGGGACTGAGGACCTTTGACCAGCTGGATGCTATCTCAAGCCT

GCCCACTCCTAGTGACATTTTCGTGTCTTACAGTACCTTCCCAGGCTTTGTCTCAT

GGCGCGATCCCAAGTCAGGGAGCTGGTACGTGGAGACACTGGACGACATCTTTG

AACAGTGGGCCCATTCAGAGGACCTGCAGAGCCTGCTGCTGCGAGTGGCAAACG

CTGTCTCTGTGAAGGGCATCTACAAACAGATGCCCGGGTGCTTCAATTTTCTGAG

AAAGAAACTGTTCTTTAAGACTTCC

（配列番号17017）を含む核酸配列によってコードされている。

【００３８】

特定の実施形態では、前記誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドは

【化２１】

GVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKVDSSRDRNKPFKFMLGKQEVI

RGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLEGGGGS

GFGDVGALESLRGNADLAYILSMEPCGHCLIINNVNFCRESGLRTRTGSNIDCEKLRR

RFSSLHFMVEVKGDLTAKKMVLALLELAQQDHGALDCCVVVILSHGCQASHLQFPG

AVYGTDGCPVSVEKIVNIFNGTSCPSLGGKPKLFFIQACGGEQKDHGFEVASTSPEDE

SPGSNPEPDATPFQEGLRTFDQLDAISSLPTPSDIFVSYSTFPGFVSWRDPKSGSWYVE

TLDDIFEQWAHSEDLQSLLLRVANAVSVKGIYKQMPGCFNFLRKKLFFKTS

（配列番号17018）を含むアミノ酸配列によってコードされている。特定の実施形態では、前記誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドは

【化２２】

（配列番号17019）を含む核酸配列によってコードされている。

【００３９】

本開示の組成物の特定の実施形態では、前記第１のトランスポゾンおよび／または前記第２のトランスポゾンは少なくとも１つの自己切断型ペプチドを含む。特定の実施形態では、前記少なくとも１つの自己切断型ペプチドはＴ２Ａペプチド、ＧＳＧ－Ｔ２Ａペプチド、Ｅ２Ａペプチド、ＧＳＧ－Ｅ２Ａペプチド、Ｆ２Ａペプチド、ＧＳＧ－Ｆ２Ａペプチド、Ｐ２Ａペプチド、またはＧＳＧ－Ｐ２Ａペプチドを含む。特定の実施形態では、前記少なくとも１つの自己切断型ペプチドはＴ２Ａペプチドを含む。特定の実施形態では、前記Ｔ２ＡペプチドはEGRGSLLTCGDVEENPGP（配列番号：17020）を含むアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、前記ＧＳＧ－Ｔ２ＡペプチドはGSGEGRGSLLTCGDVEENPGP（配列番号17021）を含むアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、前記Ｅ２ＡペプチドはQCTNYALLKLAGDVESNPGP（配列番号17022）を含むアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、前記ＧＳＧ－Ｅ２ＡペプチドはGSGQCTNYALLKLAGDVESNPGP（配列番号17023）を含むアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、前記Ｆ２ＡペプチドはVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP（配列番号17024）を含むアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、前記ＧＳＧ－Ｆ２ＡペプチドはGSGVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP（配列番号17025）を含むアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、前記Ｐ２ＡペプチドはATNFSLLKQAGDVEENPGP（配列番号17026）を含むアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、前記ＧＳＧ－Ｐ２ＡペプチドはGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP（配列番号17027）を含むアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、前記少なくとも１つの自己切断型ペプチドは（ａ）前記選択遺伝子と前記誘発性導入遺伝子構築物の間、または（ｂ）前記誘発性導入遺伝子構築物と前記誘発性カスパーゼポリペプチドの間に位置する。特定の実施形態では、前記少なくとも１つの自己切断型ペプチドは（ａ）前記選択遺伝子と前記レポーター構築物の間、または（ｂ）前記レポーター構築物と前記誘発性カスパーゼポリペプチドの間に位置する。

【００４０】

本開示は、本開示の組成物を含む細胞を提供する。

【００４１】

本開示は、細胞中に条件遺伝子発現を誘発する方法であって、（ａ）前記細胞を本開示の組成物に、前記誘発性導入遺伝子構築物の前記細胞のゲノムへの組み込みと前記外来レポーターの発現を可能にするのに適した条件で、接触させること、および（ｂ）前記外因

性受容体とそれに特異的に結合するリガンドを接触させ、前記誘発性プロモーターを標的とする細胞内シグナルを伝達し、それにより遺伝子発現を修飾することを含む、方法を提供する。特定の実施形態では、前記細胞は生体内、生体外、実験器具内、または原位置にある。特定の実施形態では、前記細胞は免疫細胞である。特定の実施形態では、前記免疫系細胞はＴ細胞、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、ナチュラルキラー（ＮＫ）様細胞、造血前駆体細胞、末梢血（ＰＢ）由来のＴ細胞、または臍帯血（ＵＣＢ）由来のＴ細胞である。特定の実施形態では、前記免疫細胞はＴ細胞である。特定の実施形態では、前記細胞は自己細胞である。特定の実施形態では、前記細胞は同種異系細胞である。

【００４２】

本開示は、疾患または障害の治療を必要とする被験体の疾患または障害を治療する方法であって、本開示の組成物を前記被験体に、前記誘発性導入遺伝子構築物の前記細胞の前記ゲノムへの組み込みと前記外来レポーターの発現を可能にするのに適した条件で、投与すること、および前記外因性受容体が選択的に結合するリガンドを投与することを含み、前記リガンドを前記外因性受容体に結合することは、前記導入遺伝子を制御する前記誘発性プロモーターを標的とすべく細胞内シグナルを伝達し、前記導入遺伝子が発現され、前記導入遺伝子の産物は前記疾患または障害の治療に有効である、方法を提供する。特定の実施形態では、前記導入遺伝子の産物は分泌タンパク質である。特定の実施形態では、前記分泌タンパク質は凝固因子である。特定の実施形態では、前記凝固因子は第ＩＸ因子である。特定の実施形態では、前記疾患または障害は凝固障害である。

【００４３】

本開示の方法の特定の実施形態では、前記誘発性導入遺伝子構築物の前記細胞の前記ゲノムへの組み込みと前記外来レポーターの発現を可能にするのに適した条件は生体内の条件である。特定の実施形態では、前記誘発性導入遺伝子構築物の前記細胞の前記ゲノムへの組み込みと前記外来レポーターの発現を可能にするのに適した条件は、人体内の温度に実質的に近い温度、人体内のCO_2濃度に実質的に近いCO_2濃度、人体内のO_2濃度に実質的に近いO_2濃度、および人体内の電解質濃度に実質的に近い電解質濃度を有する水性環境または生理食塩水環境を含む。

【００４４】

本開示の組成物および方法の特定の実施形態では、前記外因性受容体が特異的に結合する前記リガンドは非天然起源である。特定の実施形態では、前記リガンドは核酸、アミノ酸、ポリマー（たとえばポリマーソーム）、有機小分子、無機小分子、またはそれらの任意の組み合わせである。典型的なリガンドとしては、合成タンパク質、修飾タンパク質、組み換えタンパク質、キメラタンパク質、内因性タンパク質または非天然起源タンパク質（可溶性または膜結合型）、ステロイドホルモン、気体粒子、核酸、成長因子、神経伝達物質、ビタミン、およびミネラルが挙げられるがこれらに限定されない。

【００４５】

本開示は、（ａ）誘発性プロモーターをコードする配列および導入遺伝子をコードする配列を含む誘発性導入遺伝子構築物、および（ｂ）構成的プロモーターをコードする配列および外因性リガンドをコードする配列を含むリガンド構築物を含み、構築物（ａ）および構築物（ｂ）を細胞のゲノム配列に組み込むと、前記外因性受容体が発現され、受容体を結合すると、前記外因性リガンドは、（ａ）の誘発性プロモーターを標的とする細胞内シグナルを伝達して遺伝子発現を修飾する、組成物を提供する。特定の実施形態では、前記リガンドは非天然配列または合成配列である。特定の実施形態では、前記リガンドは融合タンパク質である。特定の実施形態では、前記リガンドは前記細胞の表面に結合されている。特定の実施形態では、前記リガンドは細胞内ドメインを含む。特定の実施形態では、前記細胞内ドメインは前記リガンドを発現する細胞内シグナルを伝達する。特定の実施形態では、前記リガンドの構造は本開示の組成物の前記受容体の構造と実質的に似ている。特定の実施形態では、前記リガンドによって伝達されるシグナルと前記受容体によって伝達されるシグナルは双方向性のシグナルである。

【００４６】

本特許または出願書類は、少なくとも１枚の色つき図面を含む。色つき図面を含む本特許または特許出願公開の写しは、依頼と必要な料金の支払いに応じて特許庁により提供される。

【図面の簡単な説明】

【００４７】

【図１】図１Ａ～ＢはＮＦ－ＫＢ誘発性ベクターのＴ細胞内での発現に関する１対の概略図である。２種のＴ細胞活性化ＮＦ－ＫＢ誘発性ベクターを開発した。１つは（Ａ）の順方向の遺伝子発現系（ＧＥＳ）によるもの、もう１つは（Ｂ）の相補的方向のものであり、いずれも構成的ＥＦ１αプロモーターよりも前方にある。これらのベクターはさらに、Ｔ２Ａ配列によって隔てられたＣＡＲ分子およびＤＨＦＲ選択遺伝子の発現を指示する。条件付きのＮＦ－ＫＢ誘発性発現系およびＥＦ１αに指示される遺伝子はいずれも、電気穿孔（ＥＰ）によってＴ細胞に永久的に組み込むことのできるpiggyBacトランスポゾンの一部である。一度ゲノムに組み込まれると、Ｔ細胞は膜表面にＣＡＲ、細胞内にＤＨＦＲを構成的に発現し、ＮＦ－ＫＢ誘発性遺伝子ＧＦＰの発現量はＴ細胞を活性化するだけで最大量まで発現される。

【図２】図２は、活性化Ｔ細胞内でのＮＦ－ＫＢ誘発性ＧＦＰ発現を示す１対のグラフである。Ｔ細胞に、ＥＦ１αプロモーターの制御下で、ＧＦＰ発現を駆動するＮＦ－ＫＢ誘発性発現系を含まない（ＧＥＳなしの対照）か、順方向（ｐＮＦＫＢ－ＧＦＰ順方向）または逆方向（ｐＮＦＫＢ－ＧＦＰ逆方向）で含む、抗ＢＣＭＡ－ＣＡＲおよびＤＨＦＲ変異タンパク質遺伝子を発現するpiggyBacベクターをヌクレオフェクションした。細胞を、メトトレキサート選択しながら細胞がほぼ完全に休止する（１９日目）まで培養し、５日目と１９日目にＧＦＰ発現を評価した。５日目では、すべてのＴ細胞が増殖し高度に刺激されており、ＮＦ－ＫＢ誘発性発現カセットを内部に持つ細胞は強いＮＦκＢ活性によって多量のＧＦＰを産生している。ＧＥＳなしの対照細胞は検出可能な量のＧＦＰを発現しなかった。１９日目までに、ＧＥＳを含むＴ細胞はほぼ完全に休止し、ＮＦκＢ活性が低下するためＧＦＰ発現量は５日目よりも有意に少なかった（約１／８のＭＦＩ（平均蛍光強度））。ＧＦＰ発現は１９日目でもまだ観察されているが、これはＧＦＰタンパク質の半減期が長い（約３０時間）ことによるものであるか、たとえばＴＣＲ、ＣＡＲ、サイトカイン受容体、または成長因子受容体シグナルによる基底水準のＮＦκＢ活性によるものである。

【図３】図３はＢＣＭＡ陽性腫瘍細胞が存在する場合の抗BCMA CARによるＮＦ－ＫＢ誘発性ＧＦＰ発現の活性化を示す一連のグラフである。Ｔ細胞を修飾しない（偽Ｔ細胞）か、ＥＦ１αプロモーターの制御下で、ＧＦＰ発現を駆動するＮＦ－ＫＢ誘発性発現系を含まない（ＧＥＳなしの対照）か、順方向（ｐＮＦＫＢ－ＧＦＰ順方向）または逆方向（ｐＮＦＫＢ－ＧＦＰ逆方向）で含む、抗BCMA CARおよびＤＨＦＲ変異タンパク質遺伝子を発現するpiggyBacベクターをヌクレオフェクションした。すべての細胞を、メトトレキサート選択しながら、あるいはせずに（偽Ｔ細胞）、細胞がほぼ完全に休止するまで２２日間培養した。次いで細胞を３日間、ＢＣＭＡ陰性（Ｋ５６２）、ＢＭＣＡ陽性（ＲＰＭＩ８２２６）、または陽性対照抗ＣＤ３抗ＣＤ２８活性化試薬（ＣＤ３／２８刺激）のない状態（刺激なし）またはある状態で刺激した。ＧＥＳなしの対照または偽Ｔ細胞ではいずれの条件でもＧＦＰ発現は検出できなかった。しかし、ｐＮＦＫＢ－ＧＦＰを順方向に転移させた細胞および逆方向に転移させた細胞は、ＢＣＭＡ陰性Ｋ５６２細胞と共に培養したときには刺激なしの対照とほとんど変わらないＧＦＰ発現を示したが、ＢＣＭＡ陽性腫瘍細胞の存在条件または陽性対照条件ではいずれも劇的な遺伝子発現の増加を示した。ＢＣＭＡ陽性腫瘍細胞と共培養した場合、ｐＮＦＫＢ－ＧＦＰを順方向に転移させた細胞と逆方向に転移させた細胞ではＧＦＰ発現の差はほとんど見られなかった。

【図４】図４は、誘発性遺伝子の発現量がプロモーターよりも前方にある複数の応答配列によって制御できることを示す一連のグラフである。Ｔ細胞に、抗BCMA CARTyrinに続いて選択遺伝子をいずれもヒトＥＦ１αプロモーターの制御下でコードするpiggyBacベクターをヌクレオフェクションした。さらに、ベクターは切断型ＣＤ１９タンパク質（ｄＣＤ

１９）の発現を駆動する条件ＮＦ－ＫＢ誘発遺伝子をさらにコードし、かつ０個～５個で変動する複数のＮＦＫＢ応答配列（ＲＥ）を含んでいたか、ＧＥＳを含まなかった（ＧＥＳなし）か、電気穿孔パルスは受けたがpiggyBac核酸を含まなかった（偽）。逆（反対）方向／配向のＧＥＳについてのみデータを示す。すべての細胞を１８日間培養し、メトトレキサート添加によってpiggyBac修飾Ｔ細胞を選択した。次いで細胞を抗ＣＤ３抗ＣＤ２８ビーズ活性化試薬で３日間刺激し、ｄＣＤ１９表面発現を０日目、３日目、および１８日目にＦＡＣＳによって評価した。データをＦＡＣＳヒストグラムおよび標的タンパク質染色のＭＦＩで示す。０日目には、ＧＥＳをコードするベクターを転移させたすべてのＴ細胞で表面ｄＣＤ１９発現は低レベルで検出された。刺激後３日目、ＧＥＳを発現するすべてのＴ細胞でｄＣＤ１９発現の劇的な増加が見られ、ＲＥの数が多いほど表面発現量の増加率が高かった。したがって、表面ｄＣＤ１９発現量はＧＥＳでコードされるＲＥの数に正比例していた。ＧＥＳを含まないＴ細胞、すなわちＧＥＳなしの対照および偽対照の表面ではｄＣＤ１９は検出されなかった。

【図５】図５は、血液凝固につながるヒトの凝固経路を示す概略図である。たとえば内皮の損傷による接触活性化は、内因性凝固経路を活性化する。組織因子は、たとえば外傷後に外因性凝固経路を活性化する。いずれの経路もプロトロンビンからトロンビンへの変換に収束し、フィブリノーゲンからフィブリンへの変換を触媒する。重合フィブリンは血小板とともに凝血塊を形成する。第ＩＸ因子（丸で囲んだ部分）がない場合、凝固に欠陥がある。第ＶＩＩＩ因子（ＦＶＩＩＩ）欠乏症は血友病Ａの発症につながる。第ＩＸ因子（ＦＩＸ）欠乏症は血友病Ｂの発症につながる。本開示の組成物および方法の前、血友病Ｂの標準治療には２～３日毎に組み換え第ＩＸ因子を注入する必要があり、年間約２５０，０００ドルの費用がかかっていた。この標準治療の選択肢とは大きく異なり、本開示のＴ細胞は数十年間ヒトの体内で維持される。

【図６】図６は、第ＩＸ因子分泌Ｔ細胞を示す一連の蛍光標示式細胞分取（Fluorescence-Activated Cell Sorting = ＦＡＣＳの図）である。ヒト第ＩＸ因子導入遺伝子をコードするＴ細胞は、細胞の約８０％にＴ細胞表現型を示した。６つのパネルを左から右の順に説明する。（１）ｘ軸は前方散乱（ＦＳＣ）であるのに対し、ｙ軸は側方散乱（ＳＳＣ）である。ｘ軸は５０Ｋ刻みで０～２５０，０００（２５０Ｋと略記）、ｙ軸は５０Ｋ刻みで０～２５０Ｋである。（２）ｘ軸は細胞生存マーカーである７アミノアクチノマイシンＤ（７ＡＡＤ）に対する前方散乱である。ｘ軸は０～２５０Ｋまで５０Ｋ刻みで表示されている。ｙ軸は、上から下に-10^3、０、10^3、10^4、10^5と表示されている。（３）ｘ軸には、Ｃｙ７色素に結合した抗ＣＤ５６－ＡＰＣ（ＣＤＣ５６－ＡＰＣ－Ｃｙ７）が示され、０～10^5の単位で１０の累乗で増加している。ｙ軸には、フィコエリトリン（ＰＥ）に結合した抗ＣＤ３が示され、０～10^5の単位で１０の累乗で増加している。（４）ｘ軸にはフルオレセインイソチオシアナート（ＦＩＴＣ）に結合した抗ＣＤ８が示され、０～10^5の単位で１０の累乗で増加している。ｙ軸にはブリリアント・バイオレット６５０（ＢＶ６５０）色素に結合した抗ＣＤ４が示され、０～10^5の単位で１０の累乗で増加している。（５）ｘ軸にはブリリアント・バイオレット４２１（ＢＶ４２１）色素に結合した抗ＣＤ６２Ｌ抗体が示され、０～10^5の単位で１０の累乗で増加している。ｙ軸には、ＰＥおよびＣｙ７に結合した抗ＣＤ４５ＲＡ抗体が示され、０～10^5の単位で１０の累乗で増加している。このパネルは四角で囲まれている。（６）ｘ軸には、ブリリアント・バイオレット７８６（ＢＶ７８６）に結合した抗ＣＣＲ７抗体が示され、０～10^5の単位で１０の累乗で増加している。ｙ軸には、ＰＥおよびＣｙ７に結合した抗ＣＤ４５ＲＡが示され、０～10^5の単位で１０の累乗で増加している。

【図７】図７Ａは、本開示の修飾Ｔ細胞の作製中のヒト第ＩＸ因子の分泌を示すグラフである。ｙ軸には、第ＩＸ因子の濃度が０～８０ナノグラム（ｎｇ）／ミリリットル（ｍＬ）で２０ｎｇ／ｍＬ刻みで示されている。ｘ軸には９日目と１２日目のＴ細胞が示されている。　図７Ｂは、Ｔ細胞によって産生された分泌第ＩＸ因子の凝固活性を示すグラフである。ｙ軸には、ヒトの血漿に対する第ＩＸ因子の活性（％）が０～８％まで２％刻みで示されている。ｘ軸には９日目と１２日目のＴ細胞が示されている。

【図８】図８は、ＣＤ４陽性細胞で誘発性遺伝子の発現量がプロモーターよりも前方にある複数の応答配列によって制御できることを示す一連のグラフである。切断型ＣＤ１９（ｄＣＤ１９）を発現するＣＡＲ－Ｔ細胞をＢＣＭＡ＋Ｈ９２９多発性骨髄腫細胞で、ＣＡＲ－Ｔ：Ｈ９２９の比２：１で刺激した。ＮＦ－κＢ応答配列の０、１、２、３、４、または５回の反復によって増強された最小限のプロモーターによってｄＣＤ１９の発現を駆動した。BCMA CARの発現を、ヒトＴ細胞での遺伝子発現に一般に用いられる構成的プロモーターであるヒト伸長因子１α（ＥＦ１α）プロモーターによって駆動した。腫瘍細胞刺激の前は、ＣＡＲおよびｄＣＤ１９の発現量はいずれも偽Ｔ細胞対照に比べて基底水準であった。ＣＡＲおよびｄＣＤ１９の発現量はいずれも腫瘍細胞刺激をすると増加し（３日目）、次いで減少し（９日目、１４日目）、細胞が再び完全に休止した状態になったときに最終的にそれぞれの基底水準に達した（２０日目）。しかし、ＣＡＲの表面発現はすべてのＣＡＲ－Ｔ細胞サンプルにおいて細胞活性および休止の過程で等しく増減したのに対し、ｄＣＤ１９の発現量はＮＦ－κＢ応答配列の数に正比例していた（３日目、９日目、１４日目）。データをＦＡＣＳヒストグラムおよび標的タンパク質染色のＭＦＩで示す。したがって、表面ｄＣＤ１９発現量はＧＥＳでコードされるＲＥの数に正比例していた。ＧＥＳを含まないＴ細胞、すなわちＧＥＳなしの対照および偽対照の表面ではｄＣＤ１９は検出されなかった。

【図９】図９は、ＣＤ８陽性細胞で誘発性遺伝子の発現量がプロモーターよりも前方にある複数の応答配列によって制御できることを示す一連のグラフである。切断型ＣＤ１９（ｄＣＤ１９）を発現するＣＡＲ－Ｔ細胞をＢＣＭＡ＋Ｈ９２９多発性骨髄腫細胞で、ＣＡＲ－Ｔ：Ｈ９２９の比２：１で刺激した。ＮＦ－κＢ応答配列の０、１、２、３、４、または５回の反復によって増強された最小限のプロモーターによってｄＣＤ１９の発現を駆動した。BCMA CARの発現を、ヒトＴ細胞での遺伝子発現に一般に用いられる構成的プロモーターであるヒト伸長因子１α（ＥＦ１α）プロモーターによって駆動した。腫瘍細胞刺激の前、ＣＡＲおよびｄＣＤ１９の発現量はいずれも偽Ｔ細胞対照に比べて基底水準であった。ＣＡＲおよびｄＣＤ１９の発現量はいずれも腫瘍細胞刺激をすると増加し（３日目）、次いで減少し（９日目、１４日目）、細胞が再び完全に休止した状態になったときに最終的にそれぞれの基底水準に達した（２０日目）。しかし、ＣＡＲの表面発現はすべてのＣＡＲ－Ｔ細胞サンプルにおいて細胞活性および休止の過程で等しく増減したのに対し、ｄＣＤ１９の発現量はＮＦ－κＢ応答配列の数に正比例していた（３日目、９日目、１４日目）。データをＦＡＣＳヒストグラムおよび標的タンパク質染色のＭＦＩで示す。したがって、表面ｄＣＤ１９発現量はＧＥＳでコードされるＲＥの数に正比例していた。ＧＥＳを含まないＴ細胞、すなわちＧＥＳなしの対照および偽対照の表面ではｄＣＤ１９は検出されなかった。

【図１０】図１０は、Ｔ細胞を武装化するのに用いることのできる様々なチェックポイントのシグナル伝達タンパク質を標的とするノックアウト効率を示す棒グラフである。Ｃａｓ－ＣＬＯＶＥＲを用いて、休止状態の初代ヒト汎Ｔ細胞のチェックポイント受容体ＰＤ－１、ＴＧＦＢＲ２、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３、およびＣＴＬＡ－４をノックアウトした。ノックアウト率をｙ軸に示す。遺伝子編集の結果、流動細胞計測法で測定した細胞表面でのタンパク質発現が３０～７０％減少した。

【図１１】図１１は、野生型、欠損型および転換型受容体と、初代Ｔ細胞での細胞内シグナル伝達（抑制性または刺激性）に対するそれらの影響を示す一連の概略図である。Ｔ細胞に内因的に発現した野生型の抑制性受容体がその内因性リガンドと結合すると、抑制性シグナルが伝達され、部分的にＴ細胞のエフェクター機能が低減される。しかし、ＰＤ－１（上図）またはＴＧＦＢＲＩＩ（下図）などのチェックポイント受容体タンパク質の細胞内ドメイン（ＩＣＤ）の変異（変異・欠損型）または欠失（切断・欠損型）は、同族のリガンドが結合したときのそのシグナル伝達能力を低下または消失させる。したがって、遺伝子操作された変異または切断型の欠損型受容体が修飾Ｔ細胞表面に発現すると、遊離の内因性リガンドの結合について、内因的に発現した野生型受容体と競合し、内因的に発現した野生型受容体による抑制シグナルの伝達が効果的に低減または消失する。具体的に

は、変異または欠損型受容体が結合すると内因性リガンドは野生型受容体の結合から隔離され、結果として効果的に修飾Ｔ細胞へ送達されるチェックポイントシグナル伝達の全体レベルが弱くなり、修飾Ｔ細胞のチェックポイント抑制および機能的枯渇が低減または阻害される。転換型受容体は、野生型ＩＣＤを、共刺激分子（ＣＤ３ζ、ＣＤ２８、４－１ＢＢなど）または異なる抑制分子（ＣＴＬＡ４、ＰＤ－１、Ｌａｇ３など）のいずれかに由来するＩＣＤで置き換えることによって作製される。前者の場合、修飾された転換型受容体が内因性リガンドに結合すると、Ｔ細胞へ陽性シグナルが伝達され、それによって修飾Ｔ細胞の刺激の増強、および標的腫瘍細胞の死滅の潜在的な増強が促される。後者の場合、修飾された転換型受容体が内因性リガンドに結合すると、Ｔ細胞へ陰性シグナルが伝達され、それによって修飾Ｔ細胞の刺激は消失され、標的腫瘍細胞の死滅が潜在的に低減される。シグナルペプチド（紫色の矢印）、細胞外ドメイン（ＥＣＤ）（明るい緑色）、膜貫通ドメイン（黄色）、細胞内シグナル伝達ドメイン（ＩＣＤ）（オレンジ）、および置換ＩＣＤ（緑色）が受容体図に示されている。「＊」は変異ＩＣＤを示す。「＋」はチェックポイントシグナルがあることを示す。「－」は、チェックポイントシグナルがないことを示す。

【図１２】図１２は、修飾Ｔ細胞表面の受容体の発現量の増加を促進し得る特定の変異を持つ欠損型受容体の設計例を示す概略図である。ＰＤ－１およびＴＧＦＢＲＩＩの欠損型受容体についての例を示す。ＰＤ－１（上図）およびＴＧＦＢＲＩＩ（下図）の切断型受容体のシグナルペプチドドメイン（ＳＰ）、膜貫通ドメイン（ＴＭ）、および細胞外ドメイン（ＥＣＤ）を表示する。上の４つの分子のうち１番目は野生型ＰＤ－１受容体であり、野生型ＰＤ－１のＳＰおよびＴＭをコードする。欠損型ＰＤ－１受容体について、ＰＤ－１の野生型ＳＰまたはＴＭドメイン（緑色、薄緑色）のヒトＴ細胞ＣＤ８α受容体のＳＰまたはＴＭドメイン（赤色）で置き換えたものを示す。２番目の分子は未変性ＰＤ－１のＴＭとともにＣＤ８αのＳＰをコードし、３番目は野生型ＰＤ－１のＳＰと代替物ＣＤ８αのＴＭをコードし、４番目は代替物ＣＤ８αのＳＰとＴＭの両方をコードする。同様に、ＴＧＦβＲＩＩの欠損型受容体について、野生型ＴＧＦＢＲＩＩのＳＰ（ピンク）をヒトＴ細胞ＣＤ８α受容体のＳＰドメイン（赤）で置き換えたものを示す。構築物の名称と各構築物タンパク質のアミノ酸長（ａａ）のリストを図の左に示す。

【図１３】図１３は流動細胞計測法で測定した修飾初代ヒトＴ細胞の表面のＰＤ－１およびＴＧＦＢＲＩＩの欠損型受容体の発現量を示す一連のヒストグラムである。図１２の６種の切断型欠損構築物のそれぞれを初代ヒトＴ細胞表面で発現させた。Ｔ細胞を抗ＰＤ－１（上、青いヒストグラム）または抗ＴＧＦβＲＩＩ（下、青いヒストグラム）、あるいはアイソタイプ（対照）または二次抗体のみ（secondary only）（灰色のヒストグラム）で染色した。ＰＤ－１またはＴＧＦβＲＩＩ発現について陽性の細胞染色はゲート型であり（頻度をゲートの上に示す）、平均蛍光強度（ＭＦＩ）値を陽性の各ヒストグラムの上に示す。欠損型受容体構築物の名称を各図の上に示す。両方の欠損型受容体の方法、すなわち野生型ＳＰを代替物ＣＤ８αで置き換えたものは発現に成功した。０２．８ａＳＰ－ＰＤ－１および０２．８ａＳＰ－ＴＧＦβＲＩＩはＴ細胞表面での発現量が最大になった。０２．８ａＳＰ－ＰＤ－１欠損型受容体は４３，６８０のＭＦＩを示したが、これは内因性Ｔ細胞ＰＤ－１発現の１７７倍であり、野生型ＰＤ－１欠損型受容体の２．８倍である。０２．８ａＳＰ－ＴＧＦβＲＩＩ欠損型受容体は１３，８０９の平均蛍光強度を示したが、これは内因性Ｔ細胞ＴＧＦβＲＩＩ発現の１０２倍であり、野生型ＴＧＦβＲＩＩ欠損型受容体の１．８倍である。ＰＤ－１およびＴＧＲＢＲＩＩのいずれについても、野生型ＳＰを代替物ＣＤ８ａで置き換えると欠損型または転換型受容体の表面発現が増強された。このことは、内因性リガンドの結合および隔離の際のチェックポイント抑制の低減または阻害を最大限にするのに役に立つ可能性がある。

【図１４】図１４はＣｓｙ４－Ｔ２Ａ－Ｃｌｏ０５１－Ｇ４Ｓリンカー－ｄＣａｓ９構築マップ（実施形態２）の概略図である。

【図１５】図１５はｐＲＴ１－Ｃｌｏ０５１－ｄＣａｓ９二重ＮＬＳ構築マップ（実施形態１）の概略図である。

【図１６】図１６は、本開示のＣａｓ－Ｃｌｏｖｅｒ融合タンパク質の実施形態１（図１５に示すｐＲＴ１－Ｃｌｏ０５１－ｄＣａｓ９二重ＮＬＳ）または実施形態２（図１４に示すＣｓｙ４－Ｔ２Ａ－Ｃｌｏ０５１－Ｇ４Ｓリンカー－ｄＣａｓ９）について、汎Ｔ細胞表面のＢ２Ｍ（左）またはジャーカット細胞表面のＴ細胞受容体のα鎖（右）の発現のノックアウトによる効果を比較する１対のグラフである。右のグラフでは、示されているように、融合タンパク質を１０μｇまたは２０μｇで提供している。

【図１７】図１７は、実施形態１（レーン２；図１５に示すｐＲＴ１－Ｃｌｏ０５１－ｄＣａｓ９二重ＮＬＳ）または実施形態２（レーン３；図１４に示すＣｓｙ４－Ｔ２Ａ－Ｃｌｏ０５１－Ｇ４Ｓリンカー－ｄＣａｓ９）のそれぞれをコードするｍＲＮＡのゲル電気泳動分析の写真である。また、実施形態２をコードするｍＲＮＡの以前の標品（「旧版」）を比較のために含む（レーン４）。図示されているように、予想どおり、この２つの異なる実施形態をコードするすべてのｍＲＮＡサンプルはゲル内で明確に異なるバンドとして移動し、高品質であり、大きさが似ている。

【発明を実施するための形態】

【００４８】

［発明の詳細な説明］

本開示は、（ａ）誘発性プロモーターをコードする配列および導入遺伝子をコードする配列を含む誘発性導入遺伝子構築物、および（ｂ）構成的プロモーターをコードする配列および外因性受容体をコードする配列を含む受容体構築物を含み、構築物（ａ）および構築物（ｂ）を細胞のゲノム配列に組み込むと、前記外因性受容体が発現され、リガンドを結合すると、前記外因性受容体は、（ａ）の前記誘発性プロモーターを標的とする細胞内シグナルを伝達して遺伝子発現を修飾する、組成物を提供する。

【００４９】

外因性受容体

本開示の外因性受容体は非天然起源の受容体を含んでもよい。特定の実施形態では、前記非天然起源の受容体は合成受容体、修飾受容体、組み換え受容体、変異受容体、またはキメラ受容体である。特定の実施形態では、前記非天然起源の受容体はＴ細胞受容体（ＴＣＲ）から単離されるかＴＣＲに由来する１つ以上の配列を含む。特定の実施形態では、前記非天然起源の受容体は足場タンパク質から単離されるか足場タンパク質に由来する１つ以上の配列を含む。特定の実施形態では、前記非天然起源の受容体は膜貫通ドメインを含む。特定の実施形態では、前記非天然起源の受容体は細胞内シグナルを伝達する細胞内受容体と相互作用する。特定の実施形態では、前記非天然起源の受容体は細胞内シグナル伝達ドメインを含む。特定の実施形態では、前記非天然起源の受容体はキメラリガンド受容体（ＣＬＲ）である。特定の実施形態では、前記ＣＬＲはキメラ抗原受容体である。

【００５０】

本開示の組成物の特定の実施形態では、（ｂ）の前記外因性受容体は非天然起源の受容体を含む。特定の実施形態では、前記ＣＬＲはキメラ抗原受容体である。特定の実施形態では、前記キメラリガンド受容体は（ａ）少なくとも足場タンパク質を含むリガンド認識領域を含む外部ドメイン、（ｂ）膜貫通ドメイン、および（ｃ）少なくとも１つの共刺激ドメインを含む内部ドメインを含む。

【００５１】

本開示は、少なくとも１つのセンチリンを含むキメラ受容体を提供する。本開示のキメラリガンド／抗原受容体（ＣＬＲ／ＣＡＲ）は２つ以上のセンチリンを含んでもよい（本明細書ではＣＡＲＴｙｒｉｎという）。

【００５２】

本開示は少なくとも１つのＶＨＨを含むキメラ受容体を提供する。本開示のキメラリガンド／抗原受容体（ＣＬＲ／ＣＡＲ）は２つ以上のＶＨＨを含んでもよい（本明細書ではＶＣＡＲという）。

【００５３】

本開示のキメラ受容体は、ヒトＣＤ２、ＣＤ３δ、ＣＤ３ε、ＣＤ３γ、ＣＤ３ζ、Ｃ

Ｄ４、ＣＤ８α、ＣＤ１９、ＣＤ２８、４－１ＢＢまたはＧＭ－ＣＳＦＲシグナルペプチドを含んでもよい。本開示のヒンジ／スペーサードメインは、ヒトＣＤ８α、ＩｇＧ４、および／またはＣＤ４のヒンジ／スペーサー／ストークを含んでもよい。本開示の細胞内ドメインまたは内部ドメインはヒトＣＤ３ζの細胞内シグナル伝達ドメインを含んでもよく、ヒト４－１ＢＢ、ＣＤ２８、ＣＤ４０、ＩＣＯＳ、ＭｙＤ８８、ＯＸ－４０細胞内セグメント、またはそれらの任意の組み合わせをさらに含んでもよい。典型的な膜貫通ドメインとしては、ヒトＣＤ２、ＣＤ３δ、ＣＤ３ε、ＣＤ３γ、ＣＤ３ζ、ＣＤ４、ＣＤ８α、ＣＤ１９、ＣＤ２８、４－１ＢＢ、またはＧＭ－ＣＳＦＲ膜貫通ドメインが挙げられるがこれらに限定されない。

【００５４】

本開示は、Ｔ細胞、ＮＫ細胞、造血前駆体細胞、末梢血（ＰＢ）由来のＴ細胞（Ｇ－ＣＳＦ動員末梢血由来のＴ細胞を含む）、臍帯血（ＵＣＢ）由来のＴ細胞などの細胞に本開示のＣＬＲ／ＣＡＲ、ＣＡＲＴｙｒｉｎ、および／またはＶＣＡＲを導入することによって１種以上のリガンドまたは抗原に対し特異的にした遺伝子修飾細胞を提供する。本開示の細胞は、本開示のトランスポゾンと本開示の転移酵素をコードする配列を含むプラスミドまたはナノプラスミドとを電気泳動で転写させることによって修飾されてもよい（好ましくは、本開示の転移酵素をコードする配列はｍＲＮＡ配列である）。

【００５５】

実施形態によっては、この武装化Ｔ細胞は、（ａ）誘発性プロモーターをコードする配列および導入遺伝子をコードする配列を含む誘発性導入遺伝子構築物、および（ｂ）構成的プロモーターをコードする配列および外因性受容体（ＣＬＲまたはＣＡＲなど）をコードする配列を含む受容体構築物を含み、前記構築物（ａ）および前記構築物（ｂ）を細胞のゲノム配列に組み込むと、前記外因性受容体が発現され、リガンドまたは抗体を結合すると、前記外因性受容体は、前記誘発性導入遺伝子（ａ）の発現を制御する前記誘発性プロモーターを直接的または間接的に標的とする細胞内シグナルを伝達して遺伝子発現を修飾する、組成物を含む。

【００５６】

キメラ受容体

本開示のキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）および／またはキメラリガンド受容体（ＣＬＲ）は、（ａ）抗原／リガンド認識領域を含む外部ドメイン、（ｂ）膜貫通ドメイン、および（ｃ）少なくとも１つの共刺激ドメインを含む内部ドメインを含んでもよい。特定の実施形態では、前記外部ドメインはシグナルペプチドをさらに含んでもよい。その代わりまたはそれに加えて、特定の実施形態では、前記外部ドメインは抗原／リガンド認識領域と前記膜貫通ドメインの間にさらにヒンジを含んでもよい。本開示のＣＡＲの特定の実施形態では、前記シグナルペプチドはヒトＣＤ２、ＣＤ３δ、ＣＤ３ε、ＣＤ３γ、ＣＤ３ζ、ＣＤ４、ＣＤ８α、ＣＤ１９、ＣＤ２８、４－１ＢＢまたはＧＭ－ＣＳＦＲシグナルペプチドをコードする配列を含んでもよい。本開示のＣＡＲの特定の実施形態では、前記シグナルペプチドはヒトＣＤ８αシグナルペプチドをコードする配列を含んでもよい。特定の実施形態では、前記膜貫通ドメインはヒトＣＤ２、ＣＤ３δ、ＣＤ３ε、ＣＤ３γ、ＣＤ３ζ、ＣＤ４、ＣＤ８α、ＣＤ１９、ＣＤ２８、４－１ＢＢまたはＧＭ－ＣＳＦＲ膜貫通ドメインをコードする配列を含んでもよい。本開示のＣＡＲの特定の実施形態では、前記膜貫通ドメインはヒトＣＤ８α膜貫通ドメインをコードする配列を含んでもよい。本開示のＣＡＲ／ＣＬＲの特定の実施形態では、前記内部ドメインはヒトＣＤ３ζ内部ドメインを含んでもよい。

【００５７】

本開示のＣＡＲ／ＣＬＲの特定の実施形態では、前記少なくとも１つの共刺激ドメインはヒト４－１ＢＢ、ＣＤ２８、ＣＤ４０、ＩＣＯＳ、ＭｙＤ８８、ＯＸ－４０細胞内のセグメント、またはそれらの任意の組み合わせを含んでもよい。本開示のＣＡＲの特定の実施形態では、前記少なくとも１つの共刺激ドメインはヒトＣＤ２８および／または４－１ＢＢ共刺激ドメインを含んでもよい。本開示のＣＡＲの特定の実施形態では、前記ヒンジ

はヒトＣＤ８α、ＩｇＧ４、および／またはＣＤ４配列に由来する配列を含んでもよい。本開示のＣＡＲ／ＣＬＲの特定の実施形態では、前記ヒンジはヒトＣＤ８α配列に由来する配列を含んでもよい。

【００５８】

前記ＣＤ２８共刺激ドメインは

【化２３】

RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ

EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP

PR

（配列番号17004）を含むアミノ酸配列、あるいは

【化２４】

RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ

EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP

PR

（配列番号17004）を含むアミノ酸配列と少なくとも７０％、８０％、９０％、９５％、または９９％同一の配列を含んでもよい。前記ＣＤ２８共刺激ドメインは、

【化２５】

cgcgtgaagtttagtcgatcagcagatgccccagcttacaaacagggacagaaccagctgtataacgagctgaatctgggccgccga

gaggaatatgacgtgctggataagcggagaggacgcgaccccgaaatgggaggcaagcccaggcgcaaaaaccctcaggaagg

cctgtataacgagctgcagaaggacaaaatggcagaagcctattctgagatcggcatgaaggggagcgacggagaggcaaagg

gcacgatgggctgtaccagggactgagcaccgccacaaaggacacctatgatgctctgcatatgcaggcactgcctccaagg

（配列番号17005）を含む核酸配列によってコードされてもよい。

前記４－１ＢＢ共刺激ドメインは、

【化２６】

KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL

（配列番号17006）を含むアミノ酸配列あるいは

【化２７】

KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL

（配列番号17006）を含むアミノ酸配列と少なくとも７０％、８０％、９０％、９５％、または９９％同一の配列を含んでもよい。前記４－１ＢＢ共刺激ドメインは、

【化２８】

aagagaggcaggaagaaactgctgtatattttcaaacagcccttcatgcgccccgtgcagactacccaggaggaagacgggtgctcc

tgtcgattccctgaggaagaggaaggcgggtgtgagctg

（配列番号17007）を含む核酸配列によってコードされてもよい。前記４－１ＢＢ共刺激ドメインは、前記膜貫通ドメインと前記ＣＤ２８共刺激ドメインの間に位置してもよい。

【００５９】

本開示のＣＡＲ／ＣＬＲの特定の実施形態では、前記ヒンジはヒトＣＤ８α、ＩｇＧ４、および／またはＣＤ４配列に由来する配列を含んでもよい。本開示のＣＡＲ／ＣＬＲの特定の実施形態では、前記ヒンジはヒトＣＤ８α配列に由来する配列を含んでもよい。

前記ヒンジは

【化２９】

TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD

（配列番号17008）を含むヒトＣＤ８αアミノ酸配列、あるいは

【化３０】

TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD

（配列番号17008）を含むアミノ酸配列と少なくとも７０％、８０％、９０％、９５％、または９９％同一の配列を含んでもよい。前記ヒトＣＤ８αヒンジアミノ酸配列は

【化３１】

actaccacaccagcacctagaccaccaactccagctccaaccatcgcgagtcagcccctgagtctgagacctgaggcctgcaggcc

agctgcaggaggagctgtgcacaccaggggcctggacttcgcctgcgac

（配列番号17028）を含む核酸配列によってコードされてもよい。

【００６０】

ＳｃＦｖ

本開示は、特定の標的タンパク質を認識し結合する単鎖可変断片（ＳｃＦｖ）組成物およびこれらの組成物の使用方法を提供する。ＳｃＦｖ組成物は、抗体の重鎖可変領域と軽鎖可変領域を含む。ＳｃＦｖ組成物は本開示のＣＡＲまたはＣＬＲの抗原／リガンド認識領域に組み込まれてもよい。本開示のＣＡＲ／ＣＬＲの抗原／リガンド認識領域は本開示のＳｃＦｖまたはＳｃＦｖ組成物を含んでもよい。実施形態によっては、ＳｃＦｖは免疫グロブリンの重鎖可変領域（ＶＨ）と軽鎖可変領域（ＶＬ）の融合タンパク質を含み、ＶＨおよびＶＬドメインはリンカーで連結されている。ＳｃＦｖは、定常領域が除去されリンカーが導入されているが、元の免疫グロブリンの特異性を保持する。典型的なリンカーはGGGGSGGGGSGGGGS（配列番号17033）の配列を含む。

（センチリン）

【００６１】

本開示のセンチリンは、本開示の抗原またはリガンドに特異的に結合する。抗原に特異的に結合する１つ以上のセンチリンを含む本開示のＣＡＲおよび／またはＣＬＲを用いて、細胞（たとえば細胞傷害性免疫細胞）の特異性を特異的抗原を発現する細胞に向けてもよい。その代わりに、またはそれに加えて、リガンド／抗原に特異的に結合するセンチリンを含む本開示のＣＬＲは、誘発性プロモーターの制御下で配列の発現を誘発するシグナルを細胞内で伝達してもよい。

【００６２】

本開示のセンチリンは、抗原またはリガンドに特異的に結合できるタンパク質足場を含んでもよい。本開示のセンチリンは、少なくとも１つのフィブロネクチンＩＩＩ型（ＦＮ３）ドメインの共通配列を含む、抗原またはリガンドに特異的に結合できるタンパク質足場を含んでもよい。前記少なくとも１つのフィブロネクチンＩＩＩ型（ＦＮ３）ドメインはヒトタンパク質に由来してもよい。前記ヒトタンパク質はテネイシン－Ｃであってもよい。前記共通配列は

【化３２】

LPAPKNLVVSEVTEDSLRLSWTAPDAAFDSFLIQYQESEKVGEAINLTVPGSERSYDL

TGLKPGTEYTVSIYGVKGGHRSNPLSAEFTT

（配列番号17010）または

【化３３】

MLPAPKNLVVSEVTEDSLRLSWTAPDAAFDSFLIQYQESEKVGEAINLTVPGSERSYD

LTGLKPGTEYTVSIYGVKGGHRSNPLSAEFTT

（配列番号17011）を含んでもよい。

【００６３】

前記センチリンは、

【化３４】
LPAPKNLVVSEVTEDSLRLSWTAPDAAFDSFLIQYQESEKVGEAINLTVPGSERSYDL

TGLKPGTEYTVSIYGVKGGHRSNPLSAEFTT

（配列番号17010）または
【化３５】
MLPAPKNLVVSEVTEDSLRLSWTAPDAAFDSFLIQYQESEKVGEAINLTVPGSERSYD

LTGLKPGTEYTVSIYGVKGGHRSNPLSAEFTT

（配列番号17011）の配列と少なくとも５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、またはその間の任意の割合で同一のアミノ酸配列を含んでもよい。
【００６４】
前記センチリンは、
【化３６】
LPAPKNLVVSEVTEDSLRLSWTAPDAAFDSFLIQYQESEKVGEAINLTVPGSERSYDL

TGLKPGTEYTVSIYGVKGGHRSNPLSAEFTT

（配列番号17010）または
【化３７】
MLPAPKNLVVSEVTEDSLRLSWTAPDAAFDSFLIQYQESEKVGEAINLTVPGSERSYD

LTGLKPGTEYTVSIYGVKGGHRSNPLSAEFTT

（配列番号17011）の配列と少なくとも７４％同一のアミノ酸配列を含んでもよい。
【００６５】
前記共通配列は
【化３８】
atgctgcctgcaccaaagaacctggtggtgtctcatgtgacagaggatagtgccagactgtcatggactgctcccgacgcagccttcg

atagttttatcatcgtgtaccgggagaacatcgaaaccggcgaggccattgtcctgacagtgccagggtccgaacgctcttatgacctg

acagatctgaagcccggaactgagtactatgtgcagatcgccggcgtcaaaggaggcaatatcagcttccctctgtccgcaatcttcac

caca

（配列番号17034）を含む核酸配列によってコードされてもよい。
【００６６】
前記共通配列は、（ａ）前記共通配列の位置１３～１６にあるアミノ酸残基TEDS（配列番号17035）を含むあるいはこれらからなるＡ－Ｂループ；（ｂ）前記共通配列の位置２２～２８にあるアミノ酸残基TAPDAAF（配列番号17036）を含むあるいはこれらからなるＢ－Ｃループ；（ｃ）前記共通配列の位置３８～４３にあるアミノ酸残基SEKVGE（配列番号17037）を含むあるいはこれらからなるＣ－Ｄループ；（ｄ）前記共通配列の位置５１～５４にあるアミノ酸残基GSER（配列番号17038）を含むあるいはこれらからなるＤ－Ｅループ；（ｅ）前記共通配列の位置６０～６４にあるアミノ酸残基GLKPG（配列番号17039）を含むあるいはこれらからなるＥ－Ｆループ；（ｆ）前記共通配列の位置７５～８１にあるアミノ酸残基KGGHRSN（配列番号17040）を含むあるいはこれらからなるＦ－Ｇループ；または（ｇ）前記（ａ）から（ｆ）の任意の組み合わせ内の１箇所以上で修飾されていてもよい。本開示のセンチリンは、少なくとも５つのフィブロネクチンＩＩＩ型（ＦＮ３）ドメイン、少なくとも１０のフィブロネクチンＩＩＩ型（ＦＮ３）ドメイン、または少なくとも１５のフィブロネクチンＩＩＩ型（ＦＮ３）ドメインの共通配列を含んでもよい。
【００６７】
前記センチリンは、10^{-9}Ｍ以下、10^{-10}Ｍ以下、10^{-11}Ｍ以下、10^{-12}Ｍ以下、10^{-13}Ｍ以下、10^{-14}Ｍ以下、および10^{-15}Ｍ以下のK_D値から選ばれた少なくとも１

つの親和性で抗原またはリガンドと結合してもよい。前記K_D値は表面プラズモン共鳴で決定されてもよい。

【００６８】

抗体模倣物

「抗体模倣物」という用語は、標的配列に特異的に結合し、かつ天然抗体とは異なる構造を持つ有機化合物を表すことを意図する。抗体模倣物は、タンパク質、核酸、または小分子を含んでもよい。本開示の抗体模倣物が特異的に結合する標的配列は抗原であってもよい。抗体模倣物は、抗体に比べて優れた溶解性、組織透過性、熱および酵素に対する安定性（たとえば酵素分解耐性）、低い生産コストなどの（これらに限定されない）より優れた性質を提供してもよい。典型的な抗体模倣物としては、アフィボディ、アフィリン、アフィマー、アフィチン、アルファボディ、アンチカリン、アビマー（結合活性多量体としても知られる）、ＤＡＲＰｉｎ（設計アンキリン反復タンパク質）、フィノマー、クニッツドメインペプチド、およびモノボディなどが挙げられるがこれらに限定されない。

【００６９】

本開示のアフィボディ分子は、ジスルフィド架橋のない１個以上のαヘリックスを含む、またはからなる、タンパク質足場を含む。好ましくは、本開示のアフィボディ分子は、３個のαヘリックスを含む、またはからなる。たとえば、本開示のアフィボディ分子は、免疫グロブリン結合ドメインを含んでもよい。本開示のアフィボディ分子は、タンパク質ＡのＺドメインを含んでもよい。

【００７０】

本開示のアフィリン分子は、たとえばγＢクリスタリンまたはユビキチンの露出アミノ酸の修飾によって作製されたタンパク質足場を含む。アフィリン分子は機能的には抗体の抗原親和性に似ているが、構造的には抗体に似ていない。アフィリンの作製に用いられる任意のタンパク質足場において、適切に折りたたまれたタンパク質分子のうち溶媒または可能性のある結合パートナーに接近し得るアミノ酸を露出したアミノ酸と考える。これらの露出アミノ酸のうち任意の１個以上を標的配列または抗原に特異的に結合するように修飾してもよい。

【００７１】

本開示のアフィマー分子は、特異的標的配列に対して親和性の高い結合部位を提供するペプチドループを示すよう遺伝子操作された安定性の高いタンパク質を含むタンパク質足場を含む。典型的な本開示のアフィマー分子は、シスタチンタンパク質またはその三次構造に基づくタンパク質足場を含む。典型的な本開示のアフィマー分子は逆平行βシートの上面に位置するαヘリックスを含む共通の三次構造を共有していてもよい。

【００７２】

本開示のアフィチン分子は人工タンパク質足場を含み、その構造はたとえばＤＮＡ結合タンパク質（たとえばＤＮＡ結合タンパク質Ｓａｃ７ｄ）に由来してもよい。本開示のアフィチンは標的配列（抗原の全体であってもよいし一部であってもよい）に選択的に結合する。典型的な本開示のアフィチンは、１つ以上のアミノ酸配列をＤＮＡ結合タンパク質の結合表面にランダム化して得られたタンパク質をリボソーム提示および選択に供することにより製造される。本開示のアフィチンの標的配列は、たとえば、ペプチド、タンパク質、ウイルス、または細菌のゲノムまたは表面に見られるものであってもよい。本開示の特定の実施形態では、アフィチン分子を酵素の特異的抑制物質として用いてもよい。本開示のアフィチン分子は耐熱性タンパク質またはその誘導体を含んでもよい。

【００７３】

本開示のアルファボディ分子は細胞透過性アルファボディ（ＣＰＡＢ）ともよばれることがある。本開示のアルファボディ分子は、様々な標的配列（抗原など）に結合する小さなタンパク質（一般に１０ｋＤａ未満）を含む。アルファボディ分子は細胞内の標的配列に到達し結合できる。構造的に、本開示のアルファボディ分子は一本鎖のαヘリックス（天然の撚り合わせコイル構造に似ている）を形成する人工配列を含む。本開示のアルファボディ分子は、標的タンパク質に特異的に結合するよう修飾された１個以上のアミノ酸を

含むタンパク質足場を含んでもよい。分子の結合特異性に拘わらず、本開示のアルファボディ分子は正しい折りたたみと熱安定性を維持する。

【００７４】

本開示のアンチカリン分子は、タンパク質または小分子に含まれる標的配列または部位に結合する人工タンパク質を含む。本開示のアンチカリン分子は、ヒトリポカリンに由来する人工タンパク質を含んでもよい。本開示のアンチカリン分子は、たとえばモノクローナル抗体またはその断片の代わりに用いられてもよい。アンチカリン分子は、モノクローナル抗体またはその断片よりも優れた組織透過性および熱安定性を示してもよい。典型的な本開示のアンチカリン分子は、約１８０個のアミノ酸を含んで約２０ｋＤａの質量を有していてもよい。構造的に、本開示のアンチカリン分子は、ループおよび結合したαヘリックスによって対になるよう連結された逆平行β鎖を含む筒状構造を含む。好ましい実施形態では、本開示のアンチカリン分子は、ループおよび結合したαヘリックスによって対になるよう連結された８本の逆平行β鎖を含む筒状構造を含む。

【００７５】

本開示のアビマー分子は、標的配列（抗原であってもよい）に特異的に結合する人工タンパク質を含む。本開示のアビマーは、同一の標的または別個の標的内の複数の結合部位を認識してもよい。本開示のアビマーが２つ以上の標的を認識する場合、アビマーは二重特異性抗体に似た機能を持つ。人工タンパク質アビマーは、それぞれ約３０～３５アミノ酸の２つ以上のペプチド配列を含んでもよい。これらのペプチドは１つ以上のリンカーペプチドによって連結されていてもよい。アビマーのペプチドのうちの１つ以上のペプチドのアミノ酸配列は膜受容体のＡドメインに由来してもよい。アビマーは必要に応じてジスルフィド結合および／またはカルシウムを含んでもよい強固な構造を持つ。本開示のアビマーは抗体に比べて高い熱安定性を示してもよい。

【００７６】

本開示のＤＡＲＰｉｎ（設計アンキリン反復タンパク質）は、標的配列に対し高い特異性と高い親和性を持つ遺伝子操作、組み換え、またはキメラ型タンパク質を含む。特定の実施形態では、本開示のＤＡＲＰｉｎはアンキリンタンパク質に由来し、必要に応じて、アンキリンタンパク質の少なくとも３つの反復モチーフ（反復構造単位ともいう）を含む。アンキリンタンパク質はタンパク質とタンパク質との親和性の高い相互作用を媒介する。本開示のＤＡＲＰｉｎは大きな標的相互作用表面を構成する。

【００７７】

本開示のフィノマーは、ヒトFyn SH3ドメインに由来し標的配列に結合するよう遺伝子操作された小さな（約７ｋＤａ）結合タンパク質、ならびに抗体と同等の親和性および同等の特異性を持つ分子を含む。

【００７８】

本開示のクニッツドメインペプチドはクニッツドメインを含むタンパク質足場を含む。クニッツドメインは、プロテアーゼ活性を阻害する活性部位を含む。構造的に、本開示のクニッツドメインはジスルフィドが豊富なα＋βの折りたたみを含む。この構造の例としてウシ膵臓トリプシンインヒビターが挙げられる。クニッツドメインペプチドは特定のタンパク質構造を認識し、競合的なプロテアーゼインヒビターとして機能する。本開示のクニッツドメインはエカランチド（ヒトリポタンパク質関連凝固インヒビター（ＬＡＣＩ）に由来）を含んでもよい。

【００７９】

本開示のモノボディは単鎖抗体と同等の大きさの小さな（約９４個のアミノ酸を含み約１０ｋＤａの質量を有する）タンパク質である。これらの遺伝子操作タンパク質は抗原などの標的配列に特異的に結合する。本開示のモノボディは、１種以上の別個のタンパク質または標的配列を特異的に標的としてもよい。好ましい実施形態では、本開示のモノボディはヒトフィブロネクチンに似た構造、より好ましくはフィブロネクチンの第１０の細胞外ＩＩＩ型ドメインに似た構造のタンパク質足場を含む。このフィブロネクチンの第１０の細胞外ＩＩＩ型ドメインおよびそのモノボディ模倣物は、筒を形成する７つのβシート

と、各側に抗体の３個の相補性決定領域（ＣＤＲ）に対応する３つの露出したループを含む。抗体の可変ドメインの構造とは異なり、モノボディは金属イオンとの結合部位および中心のジスルフィド結合を欠失している。ループＢＣおよびＦＧを修飾することによって多重特異性モノボディを最適化してもよい。本開示のモノボディはアドネクチンを含んでもよい。

【００８０】

ＶＨＨ

本開示の組成物および方法の特定の実施形態では、ＣＡＲまたはＣＬＲは単一ドメイン抗体（ＳｄＡｂ）を含む。特定の実施形態では、前記ＳｄＡｂはＶＨＨである。

【００８１】

本開示は、抗原またはリガンド認識領域をそれぞれ含むＣＡＲまたはＣＬＲを提供し、これらは少なくとも１つの（「ＶＣＡＲ」または「ＶＣＬＲ」を生成する）ＶＨＨを含む。本開示のＣＡＲおよびＣＬＲは２つ以上のＶＨＨを含んでもよい。たとえば、二重特異性ＶＣＡＲまたはＶＣＬＲは２つのＶＨＨを含んでもよい。この二重特異性ＶＣＡＲまたはＶＣＬＲの実施形態によっては、各ＶＨＨは別の抗原に特異的に結合する。

【００８２】

本開示のＶＨＨタンパク質は抗原またはリガンドに特異的に結合する。抗原に特異的に結合する１つ以上のＶＨＨを含む本開示のＣＡＲを用いて細胞（たとえば細胞傷害性免疫細胞）の特異性を特定の抗原を発現する標的細胞に向けてもよい。抗原に特異的に結合する１つ以上のＶＨＨを含む本開示のＣＬＲは、いずれかのＶＨＨのリガンドに結合すると、誘発性プロモーターの制御下で配列の発現を活性化する細胞内シグナルを伝達してもよい。

【００８３】

本開示のＶＨＨをコードする配列の変更、追加、および／または欠失によって免疫原性を低下させたり、結合、親和性、オン率、オフ率、結合力、特異性、半減期、安定性、溶解度、または当技術分野で公知の他の任意の適切な特性を低減、増強、または変更したりできる。

【００８４】

必要に応じて、ＶＨＨタンパク質は、抗原またはリガンドへの高い親和性や任意の有利な生物学的特性を保持しつつ遺伝子操作することができる。この目的を達成するため、ＶＨＨタンパク質は、親配列および様々な概念的な遺伝子操作産物の分析方法によって、親配列および遺伝子操作配列の三次元モデルを用いて必要に応じて調製できる。三次元モデルは当業者に一般に利用でき、よく知られている。選択された候補配列の推定三次元立体配置構造を図示・表示するコンピュータプログラム（たとえば、Xencor，Inc.（カリフォルニア州モンロビア）のImmunofilterプログラム）が利用でき、可能性のある免疫原性を測定できる。これらの表示を検討することにより、候補配列の機能において残基が果たす可能性のある役割の分析、すなわち、候補ＶＨＨタンパク質がその抗原／リガンドに結合する能力に影響を及ぼす残基の分析が可能である。このように、標的抗原／リガンドとの親和性などの所望の特性が得られるように親配列および基準配列から残基を選択し組み合わせることができる。上記の手順の代わりに、またはそれに加えて、他の好適な遺伝子操作方法を用いることができる。

【００８５】

ＶＨ

本開示の組成物および方法の特定の実施形態では、ＣＡＲまたはＣＬＲは単一ドメイン抗体（ＳｄＡｂ）を含む。特定の実施形態では、ＳｄＡｂはＶＨである。

【００８６】

本開示は、単一ドメイン抗体（それぞれ「ＶＣＡＲ」または「ＶＣＬＲ」を生成する）を含むＣＡＲ／ＣＬＲを提供する。特定の実施形態では、単一ドメイン抗体はＶＨを含む。特定の実施形態では、ＶＨはヒトの配列から単離されるかヒトの配列に由来する。特定の実施形態では、ＶＨはヒトのＣＤＲ配列および／またはヒトのフレームワーク配列とヒ

ト以外の配列またはヒト化配列を含む（たとえばラットのＦｃドメイン）。特定の実施形態では、ＶＨは完全ヒト化ＶＨである。特定の実施形態では、ＶＨは天然抗体でも天然抗体の断片でもない。特定の実施形態では、ＶＨはモノクローナル抗体の断片ではない。特定の実施形態では、ＶＨはUniDab（商標）抗体（TeneoBio）である。

【００８７】

特定の実施形態では、ＶＨはＶＨを作製するUniRat（商標）（TeneoBio）系および"NGS-based Discovery"を用いて完全に修飾される。この方法を用いて、天然ではなく完全に修飾された系を用いて特異的ＶＨを生成する。ＶＨは、宿主（たとえばマウス、ラット、またはヒト）から直接単離される、あるいは細胞または細胞株（ハイブリドーマ）の単一のクローンから直接単離される、天然のモノクローナル抗体（ｍＡｂ）に由来しない。これらのＶＨはその後、前記細胞株からクローン化されなかった。代わりに、ＶＨ配列は、UniRat（商標）系をヒトの可変領域（ＶＨドメイン）とラットのＦｃドメインを含む導入遺伝子として用いて完全に修飾され、したがって軽鎖を持たないヒト／ラットキメラであり、標準のｍＡｂ形式とは異なっている。天然のラット遺伝子をノックアウトし、ラット体内で発現された唯一の抗体はラットＦｃに連結されたＶＨドメインを含む誘導遺伝子（UniAb）に由来している。これらはUniRatで発現する唯一の抗体である。次世代シーケンシング（ＮＧＳ）および生物情報学を用いて、免疫後にUniRat（商標）によって生成された重鎖抗体の完全な抗原特異的レパートリーを特定する。次いで特有遺伝子アセンブリ法を用いて、抗体レパートリー配列情報を、様々な機能について実験器具内で選抜できる完全ヒト重鎖抗体の大規模なコレクションに変える。特定の実施形態では、完全ヒト化ＶＨはヒトのＶＨドメインをヒトのＦｃと実験器具内で融合（して非天然の組み換えＶＨ抗体を生成）することによって生成される。特定の実施形態では、ＶＨは完全にヒト化されているが、生体内で軽鎖を含まないヒト／ラットキメラ（ヒトＶＨ、ラットＦｃ）として発現する。完全ヒト化ＶＨは生体内で軽鎖を含まないヒト／ラットキメラ（ヒトＶＨ、ラットＦｃ）として発現され、約８０ｋＤａである（１５０ｋＤａに対して）。

【００８８】

本開示のＶＣＡＲ／ＶＣＬＲは本開示の少なくとも１つのＶＨを含んでもよい。特定の実施形態では、本開示のＶＨを、Ｆｃドメインまたはその一部を除去するよう修飾してもよい。特定の実施形態では、本開示のＶＨのフレームワーク配列を、たとえば発現の改善、免疫原性の低下、または機能の改善のために修飾してもよい。

【００８９】

トランスポゾン／転移酵素

典型的な本開示のトランスポゾン／転移酵素系としては、piggyBacトランスポゾンおよび転移酵素、スリーピング・ビューティ・トランスポゾンおよび転移酵素、ヘルレイザー（Helraiser）トランスポゾンおよび転移酵素、ならびにTol2トランスポゾンおよび転移酵素が挙げられるがこれらに限定されない。

【００９０】

piggyBac転移酵素は、トランスポゾンの両端にあるトランスポゾンに特異的な末端逆位（inverted terminal repeat = ITR）配列を認識し、ＩＴＲ間にある内容をＴＴＡＡ染色体部位に移動する。piggyBacトランスポゾン系にはＩＴＲ間に含むことのできる目的遺伝子の搭載物（payload）に制限がない。特定の実施形態では、特にトランスポゾンがpiggyBacトランスポゾンである実施形態では、転移酵素はpiggyBac（商標）またはSuper piggyBac（商標）（ＳＰＢ）転移酵素である。特定の実施形態では、特に転移酵素がSuper piggyBac（商標）（ＳＰＢ）転移酵素である実施形態では、転移酵素をコードする配列はｍＲＮＡ配列である。

【００９１】

本開示の方法の特定の実施形態では、前記転移酵素はpiggyBac（商標）（ＰＢ）転移酵素である。前記piggyBac（ＰＢ）転移酵素は、以下の配列と少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意の割合で同一のアミノ酸配列を含むか、そのようなアミノ酸配列からなってもよい：

【化３９】

```
  1 MGSSLDDEHI LSALLQSDDE LVGEDSDSEI SDHVSEDDVQ SDTEEAFIDE VHEVQPTSSG
 61 SEILDEQNVI EQPGSSLASN RILTLPQRTI RGKNKHCWST SKSTRRSRVS ALNIVRSQRG
121 PTRMCRNIYD PLLCFKLFFT DEIISEIVKW TNAEISLKRR ESMTGATFRD TNEDEIYAFF
181 GILVMTAVRK DNHMSTDDLF DRSLSMVYVS VMSRDRFDFL IRCLRMDDKS IRPTLRENDV
241 FTPVRKIWDL FIHQCIQNYT PGAHLTIDEQ LLGFRGRCPF RMYIPNKPSK YGIKILMMCD
301 SGTKYMINGM PYLGRGTQTN GVPLGEYYVK ELSKPVHGSC RNITCDNWFT SIPLAKNLLQ
361 EPYKLTIVGT VRSNKREIPE VLKNSRSRPV GTSMFCFDGP LTLVSYKPKP AKMVYLLSSC
421 DEDASINEST GKPQMVMYYN QTKGGVDTLD QMCSVMTCSR KTNRWPMALL YGMINIACIN
481 SFIIYSHNVS SKGEKVQSRK KFMRNLYMSL TSSFMRKRLE APTLKRYLRD NISNILPNEV
541 PGTSDDSTEE PVMKKRTYCT YCPSKIRRKA NASCKKCKKV ICREHNIDMC QSCF
```

（配列番号14487）。

【００９２】

本開示の方法の特定の実施形態では、前記転移酵素は以下の配列の位置３０、１６５、２８２、５３８のうちの１箇所以上にアミノ酸置換を含むアミノ酸配列を含むか、そのようなアミノ酸配列からなるpiggyBac（商標）（ＰＢ）転移酵素である：

【化４０】

```
  1 MGSSLDDEHI LSALLQSDDE LVGEDSDSEI SDHVSEDDVQ SDTEEAFIDE VHEVQPTSSG
 61 SEILDEQNVI EQPGSSLASN RILTLPQRTI RGKNKHCWST SKSTRRSRVS ALNIVRSQRG
121 PTRMCRNIYD PLLCFKLFFT DEIISEIVKW TNAEISLKRR ESMTGATFRD TNEDEIYAFF
181 GILVMTAVRK DNHMSTDDLF DRSLSMVYVS VMSRDRFDFL IRCLRMDDKS IRPTLRENDV
241 FTPVRKIWDL FIHQCIQNYT PGAHLTIDEQ LLGFRGRCPF RMYIPNKPSK YGIKILMMCD
301 SGTKYMINGM PYLGRGTQTN GVPLGEYYVK ELSKPVHGSC RNITCDNWFT SIPLAKNLLQ
361 EPYKLTIVGT VRSNKREIPE VLKNSRSRPV GTSMFCFDGP LTLVSYKPKP AKMVYLLSSC
421 DEDASINEST GKPQMVMYYN QTKGGVDTLD QMCSVMTCSR KTNRWPMALL YGMINIACIN
481 SFIIYSHNVS SKGEKVQSRK KFMRNLYMSL TSSFMRKRLE APTLKRYLRD NISNILPNEV
541 PGTSDDSTEE PVMKKRTYCT YCPSKIRRKA NASCKKCKKV ICREHNIDMC QSCF
```

（配列番号14487）。

【００９３】

特定の実施形態では、前記転移酵素は配列番号14487の配列の位置３０、１６５、２８２、５３８のうちの２箇所以上にアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むか、そのようなアミノ酸配列からなるpiggyBac（商標）（ＰＢ）転移酵素である。特定の実施形態では、前記転移酵素は配列番号14487の配列の位置３０、１６５、２８２、５３８のうちの３箇所以上にアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むか、そのようなアミノ酸配列からなるpiggyBac（商標）（ＰＢ）転移酵素である。特定の実施形態では、前記転移酵素は配列番号14487の配列の位置３０、１６５、２８２、および５３８のそれぞれにアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むか、そのようなアミノ酸配列からなるpiggyBac（商標）（ＰＢ）転移酵素である。特定の実施形態では、配列番号14487の配列の位置３０にある前記アミノ酸置換はイソロイシン（Ｉ）がバリン（Ｖ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487の配列の位置１６５にある前記アミノ酸置換はグリシン（Ｇ）がセリン（Ｓ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487の配列の位置２８２にある前記アミノ酸置換はメチオニン（Ｍ）がバリン（Ｖ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487の配列の位置５３８にある前記アミノ酸置換はアスパラギン（Ｎ）がリシン（Ｋ）で置換されたものである。

【００９４】

本開示の方法の特定の実施形態では、前記転移酵素はSuper piggyBac（商標）（ＳＰＢ

）転移酵素である。特定の実施形態では、本開示のSuper piggyBac（商標）（ＳＰＢ）転移酵素は、配列番号14487の配列の位置３０にあるアミノ酸置換はイソロイシン（Ｉ）がバリン（Ｖ）で置換されたものであり、位置１６５にあるアミノ酸置換はグリシン（Ｇ）がセリン（Ｓ）で置換されたものであり、位置２８２にあるアミノ酸置換はメチオニン（Ｍ）がバリン（Ｖ）で置換されたものであり、位置５３８にあるアミノ酸置換はアスパラギン（Ｎ）がリシン（Ｋ）で置換されたものであるアミノ酸配列を含むかそのようなアミノ酸配列からなってもよい。特定の実施形態では、このSuper piggyBac（商標）（ＳＰＢ）転移酵素は、少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意の割合で以下の配列と同一のアミノ酸配列を含むか、そのようなアミノ酸配列からなってもよい：

【化４１】

```
  1 MGSSLDDEHI LSALLQSDDE LVGEDSDSEV SDHVSEDDVQ SDTEEAFIDE VHEVQPTSSG
 61 SEILDEQNVI EQPGSSLASN RILTLPQRTI RGKNKHCWST SKSTRRSRVS ALNIVRSQRG
121 PTRMCRNIYD PLLCFKLFFT DEIISEIVKW TNAEISLKRR ESMTSATFRD TNEDEIYAFF
181 GILVMTAVRK DNHMSTDDLF DRSLSMVYVS VMSRDRFDFL IRCLRMDDKS IRPTLRENDV
241 FTPVRKIWDL FIHQCIQNYT PGAHLTIDEQ LLGFRGRCPF RVYIPNKPSK YGIKILMMCD
301 SGTKYMINGM PYLGRGTQTN GVPLGEYYVK ELSKPVHGSC RNITCDNWFT SIPLAKNLLQ
361 EPYKLTIVGT VRSNKREIPE VLKNSRSRPV GTSMFCFDGP LTLVSYKPKP AKMVYLLSSC
421 DEDASINEST GKPQMVMYYN QTKGGVDTLD QMCSVMTCSR KTNRWPMALL YGMINIACIN
481 SFIIYSHNVS SKGEKVQSRK KFMRNLYMSL TSSFMRKRLE APTLKRYLRD NISNILPKEV
541 PGTSDDSTEE PVMKKRTYCT YCPSKIRRKA NASCKKCKKV ICREHNIDMC QSCF
```

（配列番号14484）。

【００９５】

前記転移酵素が位置３０、１６５、２８２、および／または５３８に上記の変異を含む実施形態を含む本開示の方法の特定の実施形態では、piggyBac（商標）またはSuper piggyBac（商標）転移酵素は、配列番号14487または配列番号14484の配列の位置３、４６、８２、１０３、１１９、１２５、１７７、１８０、１８５、１８７、２００、２０７、２０９、２２６、２３５、２４０、２４１、２４３、２５８、２９６、２９８、３１１、３１５、３１９、３２７、３２８、３４０、４２１、４３６、４５６、４７０、４８６、５０３、５５２、５７０、および５９１のうちの１箇所以上にアミノ酸置換をさらに含んでもよい。前記転移酵素が位置３０、１６５、２８２、および／または５３８に上記の変異を含む実施形態を含む特定の実施形態では、piggyBac（商標）またはSuper piggyBac（商標）転移酵素は、位置４６、１１９、１２５、１７７、１８０、１８５、１８７、２００、２０７、２０９、２２６、２３５、２４０、２４１、２４３、２９６、２９８、３１１、３１５、３１９、３２７、３２８、３４０、４２１、４３６、４５６、４７０、４８５、５０３、５５２、および５７０のうちの１箇所以上にアミノ酸置換をさらに含んでもよい。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置３にあるアミノ酸置換はセリン（Ｓ）がアスパラギン（Ｎ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置４６にあるアミノ酸置換はアラニン（Ａ）がセリン（Ｓ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置４６にあるアミノ酸置換はアラニン（Ａ）がスレオニン（Ｔ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置８２にあるアミノ酸置換はイソロイシン（Ｉ）がトリプトファン（Ｗ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置１０３にあるアミノ酸置換はセリン（Ｓ）がプロリン（Ｐ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置１１９にあるアミノ酸置換はアルギニン（Ｒ）がプロリン（Ｐ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置１２５にあるアミノ酸置換はシステイン（Ｃ）がアラニン（Ａ）で置換された

ものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置１２５にあるアミノ酸置換はシステイン（Ｃ）がロイシン（Ｌ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置１７７にあるアミノ酸置換はチロシン（Ｙ）がリシン（Ｋ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置１７７にあるアミノ酸置換はチロシン（Ｙ）がヒスチジン（Ｈ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置１８０にあるアミノ酸置換はフェニルアラニン（Ｆ）がロイシン（Ｌ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置１８０にあるアミノ酸置換はフェニルアラニン（Ｆ）がイソロイシン（Ｉ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置１８０にあるアミノ酸置換はフェニルアラニン（Ｆ）がバリン（Ｖ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置１８５にあるアミノ酸置換はメチオニン（Ｍ）がロイシン（Ｌ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置１８７にあるアミノ酸置換はアラニン（Ａ）がグリシン（Ｇ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置２００にあるアミノ酸置換はフェニルアラニン（Ｆ）がトリプトファン（Ｗ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置２０７にあるアミノ酸置換はバリン（Ｖ）がプロリン（Ｐ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置２０９にあるアミノ酸置換はバリン（Ｖ）がフェニルアラニン（Ｆ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置２２６にあるアミノ酸置換はメチオニン（Ｍ）がフェニルアラニン（Ｆ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置２３５にあるアミノ酸置換はロイシン（Ｌ）がアルギニン（Ｒ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置２４０にあるアミノ酸置換はバリン（Ｖ）がリシン（Ｋ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置２４１にあるアミノ酸置換はフェニルアラニン（Ｆ）がロイシン（Ｌ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置２４３にあるアミノ酸置換はプロリン（Ｐ）がリシン（Ｋ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置２５８にあるアミノ酸置換はアスパラギン（Ｎ）がセリン（Ｓ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置２９６にあるアミノ酸置換はロイシン（Ｌ）がトリプトファン（Ｗ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置２９６にあるアミノ酸置換はロイシン（Ｌ）がチロシン（Ｙ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置２９６にあるアミノ酸置換はロイシン（Ｌ）がフェニルアラニン（Ｆ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置２９８にあるアミノ酸置換はメチオニン（Ｍ）がロイシン（Ｌ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置２９８にあるアミノ酸置換はメチオニン（Ｍ）がアラニン（Ａ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置２９８にあるアミノ酸置換はメチオニン（Ｍ）がバリン（Ｖ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置３１１にあるアミノ酸置換はプロリン（Ｐ）がイソロイシン（Ｉ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置３１１にあるアミノ酸置換はプロリン（Ｐ）がバリンで置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置３１５にあるアミノ酸置換はアルギニン（Ｒ）がリシン（Ｋ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置３１９にあるアミノ酸置換はスレオニン（Ｔ）がグリシン（Ｇ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置３２７にあるアミノ酸置換はチロシン（Ｙ）がアルギニン（Ｒ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487ま

または配列番号14484の位置３２８にあるアミノ酸置換はチロシン（Ｙ）がバリン（Ｖ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置３４０にあるアミノ酸置換はシステイン（Ｃ）がグリシン（Ｇ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置３４０にあるアミノ酸置換はシステイン（Ｃ）がロイシン（Ｌ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置４２１にあるアミノ酸置換はアスパラギン酸（Ｄ）がヒスチジン（Ｈ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置４３６にあるアミノ酸置換はバリン（Ｖ）がイソロイシン（Ｉ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置４５６にあるアミノ酸置換はメチオニン（Ｍ）がチロシン（Ｙ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置４７０にあるアミノ酸置換はロイシン（Ｌ）がフェニルアラニン（Ｆ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置４８５にあるアミノ酸置換はセリン（Ｓ）がリシン（Ｋ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置５０３にあるアミノ酸置換はメチオニン（Ｍ）がロイシン（Ｌ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置５０３にあるアミノ酸置換はメチオニン（Ｍ）がイソロイシン（Ｉ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置５５２にあるアミノ酸置換はバリン（Ｖ）がリシン（Ｋ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置５７０にあるアミノ酸置換はアラニン（Ａ）がスレオニン（Ｔ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置５９１にあるアミノ酸置換はグルタミン（Ｑ）がプロリン（Ｐ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置５９１にあるアミノ酸置換はグルタミン（Ｑ）がアルギニン（Ｒ）で置換されたものである。

【００９６】

転移酵素が位置３０、１６５、２８２、および／または５３８に上記の変異を含む実施形態を含む、本開示の方法の特定の実施形態では、piggyBac（商標）またはSuper piggyBac（商標）転移酵素は、配列番号14487または配列番号14484の配列の位置１０３、１９４、３７２、３７５、４５０、５０９、および５７０のうちの１箇所以上にアミノ酸置換をさらに含んでもよい。転移酵素が位置３０、１６５、２８２、および／または５３８に上記の変異を含む実施形態を含む本開示の方法の特定の実施形態では、piggyBac（商標）またはSuper piggyBac（商標）転移酵素は、配列番号14487または配列番号14484の配列の位置１０３、１９４、３７２、３７５、４５０、５０９、および５７０のうちの２箇所、３箇所、４箇所、５箇所、６箇所またはそれ以上の箇所にアミノ酸置換をさらに含んでもよい。転移酵素が位置３０、１６５、２８２、および／または５３８に上記の変異を含む実施形態を含む特定の実施形態では、piggyBac（商標）またはSuper piggyBac（商標）転移酵素は、配列番号14487または配列番号14484の配列の位置１０３、１９４、３７２、３７５、４５０、５０９、および５７０にアミノ酸置換をさらに含んでもよい。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置１０３にあるアミノ酸置換はセリン（Ｓ）がプロリン（Ｐ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置１９４にあるアミノ酸置換はメチオニン（Ｍ）がバリン（Ｖ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置３７２にあるアミノ酸置換はアルギニン（Ｒ）がアラニン（Ａ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置３７５にあるアミノ酸置換はリシン（Ｋ）がアラニン（Ａ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置４５０にあるアミノ酸置換はアスパラギン酸（Ｄ）がアスパラギン（Ｎ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置５０９にあるアミノ酸置換はセリン（Ｓ）がグリシン（Ｇ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位

置５７０にあるアミノ酸置換はアスパラギン（Ｎ）がセリン（Ｓ）で置換されたものである。特定の実施形態では、piggyBac（商標）転移酵素は配列番号14487の位置１９４にメチオニン（Ｍ）のバリン（Ｖ）による置換を含んでもよい。piggyBac（商標）転移酵素が配列番号14487の位置１９４にメチオニン（Ｍ）のバリン（Ｖ）による置換を含んでもよい実施形態を含む特定の実施形態では、piggyBac（商標）転移酵素は配列番号14487または配列番号14484の配列の位置３７２、３７５、および４５０にアミノ酸置換をさらに含んでもよい。特定の実施形態では、piggyBac（商標）転移酵素は配列番号14487の位置１９４にメチオニン（Ｍ）のバリン（Ｖ）による置換、配列番号14487の位置３７２にアルギニン（Ｒ）のアラニン（Ａ）による置換、および配列番号14487の位置３７５にリシン（Ｋ）のアラニン（Ａ）による置換を含んでもよい。特定の実施形態では、piggyBac（商標）転移酵素は配列番号14487の位置１９４にメチオニン（Ｍ）のバリン（Ｖ）による置換、配列番号14487の位置３７２にアルギニン（Ｒ）のアラニン（Ａ）による置換、配列番号14487の位置３７５にリシン（Ｋ）のアラニン（Ａ）による置換、および配列番号14487の位置４５０にアスパラギン酸（Ｄ）のアスパラギン（Ｎ）による置換を含んでもよい。

【００９７】

スリーピング・ビューティトランスポゾンは、ＩＴＲを認識しＩＴＲ間にある内容をＴＡ染色体部位に移動するスリーピング・ビューティ転移酵素によって標的ゲノムに転移される。様々な実施形態で、ＳＢトランスポゾンによる遺伝子導入またはこれに似た多数のトランスポゾンのいずれかを用いた遺伝子導入を本開示の組成物および方法に用いてもよい。

【００９８】

特定の実施形態では、特にトランスポゾンがスリーピング・ビューティ・トランスポゾンである実施形態では、転移酵素はスリーピング・ビューティ転移酵素または機能亢進性のスリーピング・ビューティ転移酵素（ＳＢ１００Ｘ）である。

【００９９】

本開示の方法の特定の実施形態では、スリーピング・ビューティ転移酵素は以下の配列と少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意の割合で同一のアミノ酸配列を含む：

【化４２】

```
  1 MGKSKEISQD LRKKIVDLHK SGSSLGAISK RLKVPRSSVQ TIVRKYKHHG TTQPSYRSGR
 61 RRVLSPRDER TLVRKVQINP RTTAKDLVKM LEETGTKVSI STVKRVLYRH NLKGRSARKK
121 PLLQNRHKKA RLRFATAHGD KDRTFWRNVL WSDETKIELF GHNDHRYVWR KKGEACKPKN
181 TIPTVKHGGG SIMLWGCFAA GGTGALHKID GIMRKENYVD ILKQHLKTSV RKLKLGRKWV
241 FQMDNDPKHT SKVVAKWLKD NKVKVLEWPS QSPDLNPIEN LWAELKKRVR ARRPTNLTQL
301 HQLCQEEWAK IHPTYCGKLV EGYPKRLTQV KQFKGNATKY
```

（配列番号14485）。

【０１００】

本開示の方法の特定の実施形態では、機能亢進性のスリーピング・ビューティ（ＳＢ１００Ｘ）転移酵素は以下の配列と少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意の割合で同一のアミノ酸配列を含む：

【化４３】

```
  1 MGKSKEISQD LRKRIVDLHK SGSSLGAISK RLAVPRSSVQ TIVRKYKHHG TTQPSYRSGR
 61 RRVLSPRDER TLVRKVQINP RTTAKDLVKM LEETGTKVSI STVKRVLYRH NLKGHSARKK
121 PLLQNRHKKA RLRFATAHGD KDRTFWRNVL WSDETKIELF GHNDHRYVWR KKGEACKPKN
181 TIPTVKHGGG SIMLWGCFAA GGTGALHKID GIMDAVQYVD ILKQHLKTSV RKLKLGRKWV
241 FQHDNDPKHT SKVVAKWLKD NKVKVLEWPS QSPDLNPIEN LWAELKKRVR ARRPTNLTQL
301 HQLCQEEWAK IHPNYCGKLV EGYPKRLTQV KQFKGNATKY
```

（配列番号14486）。

【０１０１】

ヘルレイザートランスポゾンは、ヘリトロン転移酵素によって転移される。ヘリトロン転移酵素は、ヘルレイザートランスポゾン（３０００万～３６００万年前に有効であったコウモリのゲノムに由来する古い配列）を移動する。典型的な本開示のヘルレイザートランスポゾンとしてはＨｅｌｉｂａｔ１が挙げられ、これは以下を含む核酸配列を含む：

【化４４】

```
  1 TCCTATATAA TAAAAGAGAA ACATGCAAAT TGACCATCCC TCCGCTACGC TCAAGCCACG
 61 CCCACCAGCC AATCAGAAGT GACTATGCAA ATTAACCCAA CAAAGATGGC AGTTAAATTT
121 GCATACGCAG GTGTCAAGCG CCCCAGGAGG CAACGGCGGC CGCGGGCTCC CAGGACCTTC
181 GCTGGCCCCG GGAGGCGAGG CCGGCCGCGC CTAGCCACAC CCGCGGGCTC CCGGGACCTT
241 CGCCAGCAGA GAGCAGAGCG GGAGAGCGGG CGGAGAGCGG GAGGTTTGGA GGACTTGGCA
301 GAGCAGGAGG CCGCTGGACA TAGAGCAGAG CGAGAGAGAG GGTGGCTTGG AGGGCGTGGC
361 TCCCTCTGTC ACCCCAGCTT CCTCATCACA GCTGTGGAAA CTGACAGCAG GGAGGAGGAA
421 GTCCCACCCC CACAGAATCA GCCAGAATCA GCCGTTGGTC AGACAGCTCT CAGCGGCCTG
481 ACAGCCAGGA CTCTCATTCA CCTGCATCTC AGACCGTGAC AGTAGAGAGG TGGGACTATG
541 TCTAAAGAAC AACTGTTGAT ACAACGTAGC TCTGCAGCCG AAAGATGCCG GCGTTATCGA
```

【化４５】

601 CAGAAAATGT CTGCAGAGCA ACGTGCGTCT GATCTTGAAA GAAGGCGGCG CCTGCAACAG
661 AATGTATCTG AAGAGCAGCT ACTCGAAAAA CGTCGCTCTG AAGCCGAAAA ACAGCGGCGT
721 CATCGACAGA AAATGTCTAA AGACCAACGT GCCTTTGAAG TTGAAAGAAG GCGGTGGCGA
781 CGACAGAATA TGTCTAGAGA ACAGTCATCA ACAAGTACTA CCAATACCGG TAGGAACTGC
841 CTTCTCAGCA AAAATGGAGT ACATGAGGAT GCAATTCTCG AACATAGTTG TGGTGGAATG
901 ACTGTTCGAT GTGAATTTTG CCTATCACTA AATTTCTCTG ATGAAAAACC ATCCGATGGG
961 AAATTTACTC GATGTTGTAG CAAAGGGAAA GTCTGTCCAA ATGATATACA TTTTCCAGAT
1021 TACCCGGCAT ATTTAAAAAG ATTAATGACA AACGAAGATT CTGACAGTAA AAATTTCATG
1081 GAAAATATTC GTTCCATAAA TAGTTCTTTT GCTTTTGCTT CCATGGGTGC AAATATTGCA
1141 TCGCCATCAG GATATGGGCC ATACTGTTTT AGAATACACG GACAAGTTTA TCACCGTACT
1201 GGAACTTTAC ATCCTTCGGA TGGTGTTTCT CGGAAGTTTG CTCAACTCTA TATTTTGGAT
1261 ACAGCCGAAG CTACAAGTAA AAGATTAGCA ATGCCAGAAA ACCAGGGCTG CTCAGAAAGA
1321 CTCATGATCA ACATCAACAA CCTCATGCAT GAAATAAATG AATTAACAAA ATCGTACAAG
1381 ATGCTACATG AGGTAGAAAA GGAAGCCCAA TCTGAAGCAG CAGCAAAAGG TATTGCTCCC
1441 ACAGAAGTAA CAATGGCGAT TAAATACGAT CGTAACAGTG ACCCAGGTAG ATATAATTCT
1501 CCCCGTGTAA CCGAGGTTGC TGTCATATTC AGAAACGAAG ATGGAGAACC TCCTTTTGAA
1561 AGGGACTTGC TCATTCATTG TAAACCAGAT CCCAATAATC CAAATGCCAC TAAAATGAAA
1621 CAAATCAGTA TCCTGTTTCC TACATTAGAT GCAATGACAT ATCCTATTCT TTTTCCACAT
1681 GGTGAAAAAG GCTGGGGAAC AGATATTGCA TTAAGACTCA GAGACAACAG TGTAATCGAC
1741 AATAATACTA GACAAAATGT AAGGACACGA GTCACACAAA TGCAGTATTA TGGATTTCAT
1801 CTCTCTGTGC GGGACACGTT CAATCCTATT TTAAATGCAG GAAAATTAAC TCAACAGTTT
1861 ATTGTCGATT CATATTCAAA AATCGACGCC AATCCGATAA ATTTCATCAA AGCAAACCAA
1921 TCTAAGTTGA GAGTTGAAAA ATATAGTGGT TTGATGGATT ATCTCAAATC TAGATCTGAA
1981 AATGACAATG TGCCGATTGG TAAAATGATA ATACTTCCAT CATCTTTTGA GGGTAGTCCC
2041 AGAAATATGC AGCAGCGATA TCAGGATGCT ATGGCAATTG TAACGAAGTA TGGCAAGCCC
2101 GATTTATTCA TAACCATGAC ATGCAACCCC AAATGGGCAG ATATTACAAA CAATTTACAA
2161 CGCTGGCAAA AAGTTGAAAA CAGACCTGAC TTGGTAGCCA GAGTTTTTAA TATTAAGCTG
2221 AATGCTCTTT TAAATGATAT ATGTAAATTC CATTTATTTG GCAAAGTAAT AGCTAAAATT
2281 CATGTCATTG AATTTCAGAA ACGCGGACTG CCTCACGCTC ACATATTATT GATATTAGAT
2341 AGTGAGTCCA AATTACGTTC AGAAGATGAC ATTGACCGTA TAGTTAAGGC AGAAATTCCA
2401 GATGAAGACC AGTGTCCTCG ACTTTTTCAA ATTGTAAAAT CAAATATGGT ACATGGACCA
2461 TGTGGAATAC AAAATCCAAA TAGTCCATGT ATGGAAAATG GAAAATGTTC AAAGGGATAT
2521 CCAAAAGAAT TTCAAAATGC GACCATTGGA AATATTGATG GATATCCCAA ATACAAACGA
2581 AGATCTGGTA GCACCATGTC TATTGGAAAT AAAGTTGTCG ATAACACTTG GATTGTCCCT
2641 TATAACCCGT ATTTGTGCCT TAAATATAAC TGTCATATAA ATGTTGAAGT CTGTGCATCA
2701 ATTAAAAGTG TCAAATATTT ATTTAAATAC ATCTATAAAG GGCACGATTG TGCAAATATT
2761 CAAATTTCTG AAAAAAATAT TATCAATCAT GACGAAGTAC AGGACTTCAT TGACTCCAGG
2821 TATGTGAGCG CTCCTGAGGC TGTTTGGAGA CTTTTTGCAA TGCGAATGCA TGACCAATCT

【化４６】

2881 CATGCAATCA CAAGATTAGC TATTCATTTG CCAAATGATC AGAATTTGTA TTTTCATACC
2941 GATGATTTTG CTGAAGTTTT AGATAGGGCT AAAAGGCATA ACTCGACTTT GATGGCTTGG
3001 TTCTTATTGA ATAGAGAAGA TTCTGATGCA CGTAATTATT ATTATTGGGA GATTCCACAG
3061 CATTATGTGT TTAATAATTC TTTGTGGACA AAACGCCGAA AGGGTGGGAA TAAAGTATTA
3121 GGTAGACTGT TCACTGTGAG CTTTAGAGAA CCAGAACGAT ATTACCTTAG ACTTTTGCTT
3181 CTGCATGTAA AAGGTGCGAT AAGTTTTGAG GATCTGCGAA CTGTAGGAGG TGTAACTTAT
3241 GATACATTTC ATGAAGCTGC TAAACACCGA GGATTATTAC TTGATGACAC TATCTGGAAA
3301 GATACGATTG ACGATGCAAT CATCCTTAAT ATGCCCAAAC AACTACGGCA ACTTTTTGCA
3361 TATATATGTG TGTTTGGATG TCCTTCTGCT GCAGACAAAT TATGGGATGA GAATAAATCT
3421 CATTTTATTG AAGATTTCTG TTGGAAATTA CACCGAAGAG AAGGTGCCTG TGTGAACTGT
3481 GAAATGCATG CCCTTAACGA AATTCAGGAG GTATTCACAT TGCATGGAAT GAAATGTTCA
3541 CATTTCAAAC TTCCGGACTA TCCTTTATTA ATGAATGCAA ATACATGTGA TCAATTGTAC
3601 GAGCAACAAC AGGCAGAGGT TTTGATAAAT TCTCTGAATG ATGAACAGTT GGCAGCCTTT
3661 CAGACTATAA CTTCAGCCAT CGAAGATCAA ACTGTACACC CCAAATGCTT TTTCTTGGAT
3721 GGTCCAGGTG GTAGTGGAAA AACATATCTG TATAAAGTTT TAACACATTA TATTAGAGGT
3781 CGTGGTGGTA CTGTTTTACC CACAGCATCT ACAGGAATTG CTGCAAATTT ACTTCTTGGT
3841 GGAAGAACCT TTCATTCCCA ATATAAATTA CCAATTCCAT TAAATGAAAC TTCAATTTCT
3901 AGACTCGATA TAAAGAGTGA AGTTGCTAAA ACCATTAAAA AGGCCCAACT TCTCATTATT
3961 GATGAATGCA CCATGGCATC CAGTCATGCT ATAAACGCCA TAGATAGATT ACTAAGAGAA
4021 ATTATGAATT TGAATGTTGC ATTTGGTGGG AAAGTTCTCC TTCTCGGAGG GGATTTTCGA
4081 CAATGTCTCA GTATTGTACC ACATGCTATG CGATCGGCCA TAGTACAAAC GAGTTTAAAG
4141 TACTGTAATG TTTGGGGATG TTTCAGAAAG TTGTCTCTTA AAACAAATAT GAGATCAGAG
4201 GATTCTGCTT ATAGTGAATG GTTAGTAAAA CTTGGAGATG GCAAACTTGA TAGCAGTTTT
4261 CATTTAGGAA TGGATATTAT TGAAATCCCC CATGAAATGA TTTGTAACGG ATCTATTATT
4321 GAAGCTACCT TTGGAAATAG TATATCTATA GATAATATTA AAAATATATC TAAACGTGCA
4381 ATTCTTTGTC CAAAAAATGA GCATGTTCAA AAATTAAATG AAGAAATTTT GGATATACTT
4441 GATGGAGATT TTCACACATA TTTGAGTGAT GATTCCATTG ATTCAACAGA TGATGCTGAA
4501 AAGGAAAATT TTCCCATCGA ATTTCTTAAT AGTATTACTC CTTCGGGAAT GCCGTGTCAT
4561 AAATTAAAAT TGAAAGTGGG TGCAATCATC ATGCTATTGA GAAATCTTAA TAGTAAATGG
4621 GGTCTTTGTA ATGGTACTAG ATTTATTATC AAAAGATTAC GACCTAACAT TATCGAAGCT
4681 GAAGTATTAA CAGGATCTGC AGAGGGAGAG GTTGTTCTGA TTCCAAGAAT TGATTTGTCC
4741 CCATCTGACA CTGGCCTCCC ATTTAAATTA ATTCGAAGAC AGTTTCCCGT GATGCCAGCA
4801 TTTGCGATGA CTATTAATAA ATCACAAGGA CAAACTCTAG ACAGAGTAGG AATATTCCTA
4861 CCTGAACCCG TTTTCGCACA TGGTCAGTTA TATGTTGCTT TCTCTCGAGT TCGAAGAGCA
4921 TGTGACGTTA AAGTTAAAGT TGTAAATACT TCATCACAAG GGAAATTAGT CAAGCACTCT
4981 GAAAGTGTTT TTACTCTTAA TGTGGTATAC AGGGAGATAT TAGAATAAGT TTAATCACTT
5041 TATCAGTCAT TGTTTGCATC AATGTTGTTT TTATATCATG TTTTTGTTGT TTTTATATCA
5101 TGTCTTTGTT GTTGTTATAT CATGTTGTTA TTGTTTATTT ATTAATAAAT TTATGTATTA
5161 TTTTCATATA CATTTTACTC ATTTCCTTTC ATCTCTCACA CTTCTATTAT AGAGAAAGGG
5221 CAAATAGCAA TATTAAAATA TTTCCTCTAA TTAATTCCCT TTCAATGTGC ACGAATTTCG
5281 TGCACCGGGC CACTAG

（配列番号14652）。

【０１０２】

他の転移酵素とは異なり、ヘリトロン転移酵素はＲＮＡ分解酵素Ｈに似た触媒ドメインを含まないが、代わりに複製開始ドメイン（Ｒｅｐ）とＤＮＡ巻き戻し酵素ドメインで構成されるＲｅｐＨｅｌモチーフを含む。Ｒｅｐドメインは核酸分解酵素のＨＵＨスーパーファミリーの核酸分解酵素ドメインである。

【０１０３】

典型的な本開示のヘリトロン転移酵素は、以下を含むアミノ酸配列を含む：

【化４７】

```
   1 MSKEQLLIQR SSAAERCRRY RQKMSAEQRA SDLERRRRLQ QNVSEEQLLE KRRSEAEKQR
  61 RHRQKMSKDQ RAFEVERRRW RRQNMSREQS STSTTNTGRN CLLSKNGVHE DAILEHSCGG
 121 MTVRCEFCLS LNFSDEKPSD CKFTRCCSKC KVCPNDIHFP DYPAYLKRLM TNEDSDSKNF
 181 MENIRSINSS FAFASMGANI ASPSGYGPYC FRIHGQVYHR TGTLHPSDGV SRKFAQLYIL
 241 DTAEATSKRL AMPENQGCSE RLMININNLM HEINELTKSY KMLHEVEKEA QSEAAAKGIA
 301 PTEVTMAIKY DRNSDPGRYN SPRVTEVAVI FRNEDGEPPF ERDLLIHCKP DPNNPNATKM
 361 KQISILFPTL DAMTYPILFP HGEKGWGTDI ALRLRDNSVI DNNTRQNVRT RVTQMQYYGF
 421 HLSVRDTFNP ILNAGKLTQQ FIVDSYSKME ANRINFIKAN QSKLPVEKYS GLMDYLKSRS
 481 ENDNVPIGKM IILPSSFEGS PRNMQQRYQD AMAIVTKYGK PDLFITMTCN PKWADITNNL
 541 QRWQKVENRP DLVARVFNIK LNALLNDICK FHLFGKVIAK IHVIEFQKRG LPHAHILLIL
 601 DSESKLRSED DIDRIVKAEI PDEDQCPRLF QIVKSNMVHG PCGIQNPNSP CMENGKCSKG
 661 YPKEFQNATI GNIDGYPKYK RRSGSTMSIG NKVVDNTWIV PYNPYLCLKY NCHINVEVCA
 721 SIKSVKYLFK YIYKGHDCAN IQISEKNIIN HDEVQDFIDS RYVSAPEAVW RLFAMRMHDQ
 781 SHAITRLAIH LPNDQNLYFH TDDFAEVLDR AKRHNSTLMA WFLLKREDSD ARNYYYWEIP
 841 QHYVFNNSLW TKRRKGGNKV LGRLFTVSFR EPERYYLRLL LLHVKGAISF EDLRTVGGVT
 901 YDTFHEAAKH RGLLLDDTIW KDTIDDAIIL NMPKQLRQLF AYICVFGCPS AADKLWDENK
 961 SHFIEDFCWK LHRREGACVN CEMHALNEIQ EVFTLHGMKC SHFKLPDYPL LMNANTCDQL
1021 YECQQQAEVLI NSLNDEQLAA FQTITSAIED QTVHPKCFFL DGPGGSGKTY LYKVLTHYIR
1081 GRGGTVLPTA STGIAANLLL GGRTFHSQYK LPIPLNETSI SRLDIKSEVA KTIKKAQLLI
1141 IDECTMASSH AINAIDRLLR EIMNLNVAFG GKVLLLGGDF RQCLSIVPHA MRSAIVQTSL
1201 KYCNVWGCFR KLSLKTNMRS EDSAYSEWLV KLGDGKLDSS FHLGMDIIEI PHEMICNGSI
1261 IEATFGNSIS IDNIKNISKR AILCPKNEHV QKLNEEILDI LDGDFHTYLS DDSIDSTDDA
1321 EKENFPIEFL NSITPSGMPC HKLKLKVGAI IMLLRNLNSK WGLCNGTRFI IKRLRPNIIE
1381 AEVLTGSAEG EVVLIPRIDL SPSDTGLPFK LIRRQFPVMP AFAMTINKSQ GQTLDRVGIF
1441 LPEPVFAHGQ LYVAFSRVRR ACDVKVKVVN TSSQGKLVKH SESVFTLNVV YREILE
```

（配列番号14501）。

【０１０４】

ヘリトロン転移では、トランスポゾンの３’末端に近いヘアピンが転写終結コドンとして機能する。しかし、このヘアピンを転移酵素によって迂回することにより隣接配列を形質導入することができる。また、ヘルレイザー転移によって共有結合性閉環状中間体が生成される。さらに、ヘリトロン転移は標的部位の複製を欠失する可能性がある。ヘルレイザー配列では、転移酵素にはＬＴＳおよびＲＴＳと名付けられた左右の末端配列が隣接している。これらの配列は保存された５’－ＴＣ／ＣＴＡＧ－３’モチーフで終了する。ヘアピン終結構造を形成する能力のある１９ｂｐの回文配列は、ＲＴＳの１１ヌクレオチド上流に位置し、配列GTGCACGAATTTCGTGCACCGGGCCACTAG（配列番号14500）からなる。

【０１０５】

Ｔｏｌ２トランスポゾンはメダカのゲノムから単離されるかゲノムに由来してもよく、ｈＡＴファミリーのトランスポゾンに似ていてもよい。典型的な本開示のＴｏｌ２トランスポゾンは約４．７キロベースを含む配列によってコードされ、Ｔｏｌ２転移酵素をコー

ドする遺伝子を含む。この遺伝子は４つのエキソンを含む。典型的な本開示のＴｏｌ２転移酵素は、以下を含むアミノ酸配列を含む：

【化４８】

```
  1 MEEVCDSSAA ASSTVQNQPQ DQEHPWPYLR EFFSLSGVNK DSFKMKCVLC LPLNKEISAF
 61 KSSPSNLRKH IERMHPNYLK NYSKLTAQKR KIGTSTHASS SKQLKVDSVF PVKHVSPVTV
121 NKAILRYIIQ GLHPFSTVDL PSFKELISTL QPGISVITRP TLRSKIAEAA LIMKQKVTAA
181 MSEVEWIATT TDCWTARRKS FIGVTAHWIN PGSLERHSAA LACKRLMGSH TFEVLASAMN
241 DIHSEYEIRD KVVCTTTDSG SNFMKAFRVF GVENNDIETE ARRCESDDTD SEGCGEGSDG
301 VEFQDASRVL DQDDGFEFQL PKHQKCACHL LNLVSSVDAQ KALSNEHYKK LYRSVFGKCQ
361 ALWNKSSRSA LAAEAVESES RLQLLRPNQT RWNSTFMAVD RILQICKEAG EGALRNICTS
421 LEVPMFNPAE MLFLTEWANT MRPVAKVLDI LQAETNTQLG WLLPSVHQLS LKLQRLHHSL
481 RYCDPLVDAL QQGIQTRFKH MFEDPEIIAA AILLPKFRTS WTNDETIIKR GMDYIRVHLE
541 PLDHKKELAN SSSDDEDFFA SLKPTTHEAS KELDGYLACV SDTRESLLTF PAICSLSIKT
601 NTPLPASAAC ERLFSTAGLL FSPKRARLDT NNFENQLLLK LNLRFYNFE
```

（配列番号14502）。

【０１０６】

逆方向反復、サブ末端配列、およびＴｏｌ２転移酵素を含む典型的な本開示のＴｏｌ２トランスポゾンは、以下を含む核酸配列によってコードされる：

【化４９】

```
   1 CAGAGGTGTA AAGTACTTGA GTAATTTTAC TTGATTACTG TACTTAAGTA TTATTTTTGG
  61 GGATTTTTAC TTTACTTGAG TACAATTAAA AATCAATACT TTTACTTTTA CTTAATTACA
 121 TTTTTTTAGA AAAAAAAGTA CTTTTTACTC CTTACAATTT TATTTACAGT CAAAAAGTAC
 181 TTATTTTTTG GAGATCACTT CATTCTATTT TCCCTTGCTA TTACCAAACC AATTGAATTG
 241 CGCTGATGCC CAGTTTAATT TAAATGTTAT TTATTCTGCC TATGAAAATC GTTTTCACAT
 301 TATATGAAAT TGGTCAGACA TGTTCATTGG TCCTTTGGAA GTGACGTCAT GTCACATCTA
 361 TTACCACAAT GCACAGCACC TTGACCTGGA AATTAGGGAA ATTATAACAG TCAATCAGTG
 421 GAAGAAAATG GAGGAAGTAT GTGATTCATC AGCAGCTGCG AGCAGCACAG TCCAAAATCA
 481 GCCACAGGAT CAAGAGCACC CGTGGCCGTA TCTTCGCGAA TTCTTTTCTT TAAGTGGTGT
 541 AAATAAAGAT TCATTCAAGA TGAAATGTGT CCTCTGTCTC CCGCTTAATA AAGAAATATC
 601 GGCCTTCAAA AGTTCGCCAT CAAACCTAAG GAAGCATATT GAGGTAAGTA CATTAAGTAT
 661 TTTGTTTTAC TGATAGTTTT TTTTTTTTTT TTTTTTTTTT TTTTTGGGTG TGCATGTTTT
 721 GACGTTGATG GCGCGCCTTT TATATGTGTA GTAGGCCTAT TTTCACTAAT GCATGCGATT
 781 GACAATATAA GGCTCACGTA ATAAAATGCT AAAATGCATT TGTAATTGGT AACGTTAGGT
 841 CCACGGGAAA TTTGGCGCCT ATTGCAGCTT TGAATAATCA TTATCATTCC GTGCTCTCAT
 901 TGTGTTTGAA TTCATGCAAA ACACAAGAAA ACCAAGCGAG AAATTTTTTT CCAAACATGT
 961 TGTATTGTCA AAACGGTAAC ACTTTACAAT GAGGTTGATT AGTTCATGTA TTAACTAACA
1021 TTAAATAACC ATGAGCAATA CATTTGTTAC TGTATCTGTT AATCTTTGTT AACGTTAGTT
1081 AATAGAAATA CAGATGTTCA TTGTTTGTTC ATGTTAGTTC ACAGTGCATT AACTAATGTT
1141 AACAAGATAT AAAGTATTAG TAAATGTTGA AATTAACATG TATACGTGCA GTTCATTATT
1201 AGTTCATGTT AACTAATGTA GTTAACTAAC GAACCTTATT GTAAAAGTGT TACCATCAAA
1261 ACTAATGTAA TGAAATCAAT TCACCCTGTC ATGTCAGCCT TACAGTCCTG TGTTTTTGTC
1321 AATATAATCA GAAATAAAAT TAATGTTTGA TTGTCACTAA ATGCTACTGT ATTTCTAAAA
1381 TCAACAAGTA TTTAACATTA TAAAGTGTGC AATTGGCTGC AAATGTCAGT TTTATTAAAG
1441 GGTTAGTTCA CCCAAAAATG AAAATAATGT CATTAATGAC TCGCCCTCAT GTCGTTCCAA
1501 GCCCGTAAGA CCTCCGTTCA TCTTCAGAAC ACAGTTTAAG ATATTTTAGA TTTAGTCCGA
1561 GAGCTTTCTG TGCCTCCATT GAGAATGTAT GTACGGTATA CTGTCCATGT CCAGAAAGGT
1621 AATAAAAACA TCAAAGTAGT CCATGTGACA TCAGTGGGTT AGTTAGAATT TTTTGAAGCA
1681 TCGAATACAT TTTGGTCCAA AAATAACAAA ACCTACGACT TTATTCGGCA TTGTATTCTC
1741 TTCCGGGTCT GTTGTCAATC CGCGTTCACG ACTTCGCAGT GACGCTACAA TGCTGAATAA
1801 AGTCGTAGGT TTTGTTATTT TTGGACCAAA ATGTATTTTC GATGCTTCAA ATAATTCTAC
1861 CTAACCCACT GATGTCACAT GGACTACTTT GATGTTTTTA TTACCTTTCT GGACATGGAC
1921 AGTATACCGT ACATACATTT TCAGTGGAGG GACAGAAAGC TCTCGGACTA AATCTAAAAT
1981 ATCTTAAACT GTGTTCCGAA GATGAACGGA GGTGTTACGG GCTTGGAACG ACATGAGGGT
2041 GAGTCATTAA TGACATCTTT TCATTTTTGG GTGAACTAAC CCTTTAATGC TGTAATCAGA
2101 GACTGTATGT GTAATTGTTA CATTTATTGC ATACAATATA AATATTTATT TGTTGTTTTT
2161 ACAGAGAATG CACCCAAATT ACCTCAAAAA CTACTCTAAA TTGACAGCAC AGAAGAGAAA
```

【化５０】

2221 GATCGGGACC TCCACCCATG CTTCCAGCAG TAAGCAACTG AAAGTTGACT CAGTTTTCCC
2281 AGTCAAACAT GTGTCTCCAG TCACTGTGAA CAAAGCTATA TTAAGGTACA TCATTCAAGG
2341 ACTTCATCCT TTCAGCACTG TTGATCTGCC ATCATTTAAA GAGCTGATTA GTACACTGCA
2401 GCCTGGCATT TCTGTCATTA CAAGGCCTAC TTTACGCTCC AAGATAGCTG AAGCTGCTCT
2461 GATCATGAAA CAGAAAGTGA CTGCTGCCAT GAGTGAAGTT GAATGGATTG CAACCACAAC
2521 GGATTGTTGG ACTGCACGTA GAAAGTCATT CATTGGTGTA ACTGCTCACT GGATCAACCC
2581 TGGAAGTCTT GAAAGACATT CCGCTGCACT TGCCTGCAAA AGATTAATGG GCTCTCATAC
2641 TTTTGAGGTA CTGGCCAGTG CCATGAATGA TATCCACTCA GAGTATGAAA TACGTGACAA
2701 GGTTGTTTGC ACAACCACAG ACAGTGGTTC CAACTTTATG AAGGCTTTCA GAGTTTTTGG
2761 TGTGGAAAAC AATGATATCG AGACTGAGGC AAGAAGGTGT GAAAGTGATG ACACTGATTC
2821 TGAAGGCTGT GGTGAGGGAA GTGATGGTGT GGAATTCCAA GATGCCTCAC GAGTCCTGGA
2881 CCAAGACGAT GGCTTCGAAT TCCAGCTACC AAAACATCAA AAGTGTGCCT GTCACTTACT
2941 TAACCTAGTC TCAAGCGTTG ATGCCCAAAA AGCTCTCTCA AATGAACACT ACAAGAAACT
3001 CTACAGATCT GTCTTTGGCA AATGCCAAGC TTTATGGAAT AAAAGCAGCC GATCGGCTCT
3061 AGCAGCTGAA GCTGTTGAAT CAGAAAGCCG GCTTCAGCTT TTAAGGCCAA ACCAAACGCG
3121 GTGGAATTCA ACTTTTATGG CTGTTGACAG AATTCTTCAA ATTTGCAAAG AAGCAGGAGA
3181 AGGCGCACTT CGGAATATAT GCACCTCTCT TGAGGTTCCA ATGTAAGTGT TTTTCCCCTC
3241 TATCGATGTA AACAAATGTG GGTTGTTTTT GTTTAATACT CTTTGATTAT GCTGATTTCT
3301 CCTGTAGGTT TAATCCAGCA GAAATGCTGT TCTTGACAGA GTGGGCCAAC ACAATGCGTC
3361 CAGTTGCAAA AGTACTCGAC ATCTTGCAAG CGGAAACGAA TACACAGCTG GGGTGGCTGC
3421 TGCCTAGTGT CCATCAGTTA AGCTTGAAAC TTCAGCGACT CCACCATTCT CTCAGGTACT
3481 GTGACCCACT TGTGGATGCC CTACAACAAG GAATCCAAAC ACGATTCAAG CATATGTTTG
3541 AAGATCCTGA GATCATAGCA GCTGCCATCC TTCTCCCTAA ATTTCGGACC TCTTGGACAA
3601 ATGATGAAAC CATCATAAAA CGAGGTAAAT GAATGCAAGC AACATACACT TGACGAATTC
3661 TAATCTGGGC AACCTTTGAG CCATACCAAA ATTATTCTTT TATTTATTTA TTTTTGCACT
3721 TTTTAGGAAT GTTATATCCC ATCTTTGGCT GTGATCTCAA TATGAATATT GATGTAAAGT
3781 ATTCTTGCAG CAGGTTGTAG TTATCCCTCA GTGTTTCTTG AAACCAAACT CATATGTATC
3841 ATATGTGGTT TGGAAATGCA GTTAGATTTT ATGCTAAAAT AAGGGATTTG CATGATTTTA
3901 GATGTAGATG ACTGCACGTA AATGTAGTTA ATGACAAAAT CCATAAAATT TGTTCCCAGT
3961 CAGAAGCCCC TCAACCAAAC TTTTCTTTGT GTCTGCTCAC TGTGCTTGTA GGCATGGACT
4021 ACATCAGAGT GCATCTGGAG CCTTTGGACC ACAAGAAGGA ATTGGCCAAC AGTTCATCTG
4081 ATGATGAAGA TTTTTTCGCT TCTTTGAAAC CGACAACACA TGAAGCCAGC AAAGAGTTGG
4141 ATGGATATCT GGCCTGTGTT TCAGACACCA GGGAGTCTCT GCTCACGTTT CCTGCTATTT
4201 GCAGCCTCTC TATCAAGACT AATACACCTC TTCCCGCATC GGCTGCCTGT GAGAGGCTTT
4261 TCAGCACTGC AGGATTGCTT TTCAGCCCCA AAAGAGCTAG GCTTGACACT AACAATTTTG
4321 AGAATCAGCT TCTACTGAAG TTAAATCTGA GGTTTTACAA CTTTGAGTAG CGTGTACTGG
4381 CATTAGATTG TCTGTCTTAT AGTTTGATAA TTAAATACAA ACAGTTCTAA AGCAGGATAA
4441 AACCTTGTAT GCATTTCATT TAATGTTTTT TGAGATTAAA AGCTTAAACA AGAATCTCTA
4501 GTTTTCTTTC TTGCTTTTAC TTTTACTTCC TTAATACTCA AGTACAATTT TAATGGAGTA
4561 CTTTTTTACT TTTACTCAAG TAAGATTCTA GCCAGATACT TTTACTTTTA ATTGAGTAAA
4621 ATTTTCCCTA AGTACTTGTA CTTTCACTTG AGTAAAATTT TTGAGTACTT TTTACACCTC
4681 TG

（配列番号17041）。

【０１０７】
典型的な本開示のトランスポゾン／転移酵素系としては、piggyBacおよびpiggyBac様トランスポゾンおよび転移酵素が挙げられるがこれらに限定されない。
【０１０８】
piggyBacおよびpiggyBac様転移酵素はトランスポゾンの両端にあるトランスポゾンに特異的な末端逆位（ＩＴＲ）配列を認識し、ＩＴＲ間にある内容をＴＴＡＡまたはＴＴＡＴ染色体部位に移動する。piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾン系にはＩＴＲ間に含むことのできる目的遺伝子の搭載物に制限がない。
【０１０９】
特定の実施形態では、特にトランスポゾンがpiggyBacトランスポゾンである実施形態では、転移酵素はpiggyBac（商標）またはSuper piggyBac（商標）（ＳＰＢ）転移酵素である。特定の実施形態では、特に転移酵素がpiggyBac（商標）またはSuper piggyBac（商標）（ＳＰＢ）転移酵素である実施形態では、転移酵素をコードする配列はｍＲＮＡ配列である。
【０１１０】
本開示の方法の特定の実施形態では、前記転移酵素はpiggyBacまたはpiggyBac様転移酵素である。
【０１１１】
本開示の方法の特定の実施形態では、前記転移酵素はpiggyBacまたはpiggyBac様転移酵素である。前記piggyBac（ＰＢ）またはpiggyBac様転移酵素は、以下の配列と少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意の割合で同一のアミノ酸配列を含むか、そのようなアミノ酸配列からなってもよい：
【化５１】

```
  1 MGSSLDDEHI LSALLQSDDE LVGEDSDSEI SDHVSEDDVQ SDTEEAFIDE VHEVQPTSSG
 61 SEILDEQNVI EQPGSSLASN RILTLPQRTI RGKNKHCWST SKSTRRSRVS ALNIVRSQRG
121 PTRMCRNIYD PLLCFKLFFT DEIISEIVKW TNAEISLKRR ESMTGATFRD TNEDEIYAFF
181 GILVMTAVRK DNHMSTDDLF DRSLSMVYVS VMSRDRFDFL IRCLRMDDKS IRPTLRENDV
241 FTPVRKIWDL FIHQCIQNYT PGAHLTIDEQ LLGFRGRCPF RMYIPNKPSK YGIKILMMCD
301 SGTKYMINGM PYLGRGTQTN GVPLGEYYVK ELSKPVHGSC RNITCDNWFT SIPLAKNLLQ
361 EPYKLTIVGT VRSNKREIPE VLKNSRSRPV GTSMFCFDGP LTLVSYKPKP AKMVYLLSSC
421 DEDASINEST GKPQMVMYYN QTKGGVDTLD QMCSVMTCSR KTNRWPMALL YGMINIACIN
481 SFIIYSHNVS SKGEKVQSRK KFMRNLYMSL TSSFMRKRLE APTLKRYLRD NISNILPNEV
541 PGTSDDSTEE PVMKKRTYCT YCPSKIRRKA NASCKKCKKV ICREHNIDMC QSCF
```

（配列番号14487）。
【０１１２】
本開示の方法の特定の実施形態では、前記転移酵素は、以下の配列の位置３０、１６５、２８２および５３８のうちの１箇所以上にアミノ酸置換を含むアミノ酸配列を含むか、そのようなアミノ酸配列からなるpiggyBacまたはpiggyBac様転移酵素である：

【化５２】

```
  1 MGSSLDDEHI LSALLQSDDE LVGEDSDSEI SDHVSEDDVQ SDTEEAFIDE VHEVQPTSSG
 61 SEILDEQNVI EQPGSSLASN RILTLPQRTI RGKNKHCWST SKSTRRSRVS ALNIVRSQRG
121 PTRMCRNIYD PLLCFKLFFT DEIISEIVKW TNAEISLKRR ESMTGATFRD TNEDEIYAFF
181 GILVMTAVRK DNHMSTDDLF DRSLSMVYVS VMSRDRFDFL IRCLRMDDKS IRPTLRENDV
241 FTPVRKIWDL FIHQCIQNYT PGAHLTIDEQ LLGFRGRCPF RMYIPNKPSK YGIKILMMCD
301 SGTKYMINGM PYLGRGTQTN GVPLGEYYVK ELSKPVHGSC RNITCDNWFT SIPLAKNLLQ
361 EPYKLTIVGT VRSNKREIPE VLKNSRSRPV GTSMFCFDGP LTLVSYKPKP AKMVYLLSSC
421 DEDASINEST GKPQMVMYYN QTKGGVDTLD QMCSVMTCSR KTNRWPMALL YGMINIACIN
481 SFIIYSHNVS SKGEKVQSRK KFMRNLYMSL TSSFMRKRLE APTLKRYLRD NISNILPNEV
541 PGTSDDSTEE PVMKKRTYCT YCPSKIRRKA NASCKKCKKV ICREHNIDMC QSCF
```

（配列番号14487）。

【０１１３】

特定の実施形態では、前記転移酵素は配列番号14487の配列の位置３０、１６５、２８２、５３８のうちの２箇所以上にアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むか、そのようなアミノ酸配列からなるpiggyBacまたはpiggyBac様転移酵素である。特定の実施形態では、前記転移酵素は配列番号14487の配列の位置３０、１６５、２８２、５３８のうちの３箇所以上にアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むか、そのようなアミノ酸配列からなるpiggyBacまたはpiggyBac様転移酵素である。特定の実施形態では、前記転移酵素は配列番号14487の配列の位置３０、１６５、２８２、および５３８のそれぞれにアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むか、そのようなアミノ酸配列からなるpiggyBacまたはpiggyBac様転移酵素である。特定の実施形態では、配列番号14487の配列の位置３０にある前記アミノ酸置換はイソロイシン（Ｉ）がバリン（Ｖ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487の配列の位置１６５にある前記アミノ酸置換はグリシン（Ｇ）がセリン（Ｓ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487の配列の位置２８２にある前記アミノ酸置換はメチオニン（Ｍ）がバリン（Ｖ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487の配列の位置５３８にある前記アミノ酸置換はアスパラギン（Ｎ）がリシン（Ｋ）で置換されたものである。

【０１１４】

本開示の方法の特定の実施形態では、前記転移酵素はSuper piggyBac（商標）（ＳＰＢ）またはpiggyBac様転移酵素である。特定の実施形態では、本開示のSuper piggyBac（商標）（ＳＰＢ）またはpiggyBac様転移酵素は、配列番号14487の配列の位置３０にある前記アミノ酸置換はイソロイシン（Ｉ）がバリン（Ｖ）で置換されたものであり、位置１６５にある前記アミノ酸置換はグリシン（Ｇ）がセリン（Ｓ）で置換されたものであり、位置２８２にある前記アミノ酸置換はメチオニン（Ｍ）がバリン（Ｖ）で置換されたものであり、位置５３８にある前記アミノ酸置換はアスパラギン（Ｎ）がリシン（Ｋ）で置換されたものであるアミノ酸配列を含むかそのようなアミノ酸配列からなってもよい。特定の実施形態では、前記Super piggyBac（商標）（ＳＰＢ）またはpiggyBac様転移酵素は、以下の配列と少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意の割合で同一のアミノ酸配列を含むか、そのようなアミノ酸配列からなってもよい：

【化５３】

```
  1 MGSSLDDEHI LSALLQSDDE LVGEDSDSEV SDHVSEDDVQ SDTEEAFIDE VHEVQPTSSG
 61 SEILDEQNVI EQPGSSLASN RILTLPQRTI RGKNKHCWST SKSTRRSRVS ALNIVRSQRG
121 PTRMCRNIYD PLLCFKLFFT DEIISEIVKW TNAEISLKRR ESMTSATFRD TNEDEIYAFF
181 GILVMTAVRK DNHMSTDDLF DRSLSMVYVS VMSRDRFDFL IRCLRMDDKS IRPTLRENDV
241 FTPVRKIWDL FIHQCIQNYT PGAHLTIDEQ LLGFRGRCPF RVYIPNKPSK YGIKILMMCD
301 SGTKYMINGM PYLGRGTQTN GVPLGEYYVK ELSKPVHGSC RNITCDNWFT SIPLAKNLLQ
361 EPYKLTIVGT VRSNKREIPE VLKNSRSRPV GTSMFCFDGP LTLVSYKPKP AKMVYLLSSC
421 DEDASINEST GKPQMVMYYN QTKGGVDTLD QMCSVMTCSR KTNRWPMALL YGMINIACIN
481 SFIIYSHNVS SKGEKVQSRK KFMRNLYMSL TSSFMRKRLE APTLKRYLRD NISNILPKEV
541 PGTSDDSTEE PVMKKRTYCT YCPSKIRRKA NASCKKCKKV ICREHNIDMC QSCF
```

（配列番号14484）。

【０１１５】

前記転移酵素が位置３０、１６５、２８２、および／または５３８に上記の変異を含む実施形態を含む本開示の方法の特定の実施形態では、piggyBac（商標）またはSuper piggyBac（商標）またはpiggyBac様転移酵素は、配列番号14487または配列番号14484の配列の位置３、４６、８２、１０３、１１９、１２５、１７７、１８０、１８５、１８７、２００、２０７、２０９、２２６、２３５、２４０、２４１、２４３、２５８、２９６、２９８、３１１、３１５、３１９、３２７、３２８、３４０、４２１、４３６、４５６、４７０、４８６、５０３、５５２、５７０、および５９１のうちの１箇所以上にアミノ酸置換をさらに含んでもよい。前記転移酵素が位置３０、１６５、２８２、および／または５３８に上記の変異を含む実施形態を含む特定の実施形態では、piggyBac（商標）またはSuper piggyBac（商標）、あるいはpiggyBac様転移酵素は、位置４６、１１９、１２５、１７７、１８０、１８５、１８７、２００、２０７、２０９、２２６、２３５、２４０、２４１、２４３、２９６、２９８、３１１、３１５、３１９、３２７、３２８、３４０、４２１、４３６、４５６、４７０、４８５、５０３、５５２、および５７０のうちの１箇所以上にアミノ酸置換をさらに含んでもよい。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置３にあるアミノ酸置換はセリン（Ｓ）がアスパラギン（Ｎ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置４６にあるアミノ酸置換はアラニン（Ａ）がセリン（Ｓ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置４６にあるアミノ酸置換はアラニン（Ａ）がスレオニン（Ｔ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置８２にあるアミノ酸置換はイソロイシン（Ｉ）がトリプトファン（Ｗ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置１０３にあるアミノ酸置換はセリン（Ｓ）がプロリン（Ｐ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置１１９にあるアミノ酸置換はアルギニン（Ｒ）がプロリン（Ｐ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置１２５にあるアミノ酸置換はシステイン（Ｃ）がアラニン（Ａ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置１２５にあるアミノ酸置換はシステイン（Ｃ）がロイシン（Ｌ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置１７７にあるアミノ酸置換はチロシン（Ｙ）がリシン（Ｋ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置１７７にあるアミノ酸置換はチロシン（Ｙ）がヒスチジン（Ｈ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置１８０にあるアミノ酸置換はフェニルアラニン（Ｆ）がロイシン（Ｌ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置１８０にあるアミノ酸置換はフェニルアラニン（Ｆ）がイソロイシン（Ｉ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487ま

または配列番号14484の位置１８０にあるアミノ酸置換はフェニルアラニン（Ｆ）がバリン（Ｖ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置１８５にあるアミノ酸置換はメチオニン（Ｍ）がロイシン（Ｌ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置１８７にあるアミノ酸置換はアラニン（Ａ）がグリシン（Ｇ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置２００にあるアミノ酸置換はフェニルアラニン（Ｆ）がトリプトファン（Ｗ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置２０７にあるアミノ酸置換はバリン（Ｖ）がプロリン（Ｐ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置２０９にあるアミノ酸置換はバリン（Ｖ）がフェニルアラニン（Ｆ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置２２６にあるアミノ酸置換はメチオニン（Ｍ）がフェニルアラニン（Ｆ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置２３５にあるアミノ酸置換はロイシン（Ｌ）がアルギニン（Ｒ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置２４０にあるアミノ酸置換はバリン（Ｖ）がリシン（Ｋ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置２４１にあるアミノ酸置換はフェニルアラニン（Ｆ）がロイシン（Ｌ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置２４３にあるアミノ酸置換はプロリン（Ｐ）がリシン（Ｋ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置２５８にあるアミノ酸置換はアスパラギン（Ｎ）がセリン（Ｓ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置２９６にあるアミノ酸置換はロイシン（Ｌ）がトリプトファン（Ｗ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置２９６にあるアミノ酸置換はロイシン（Ｌ）がチロシン（Ｙ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置２９６にあるアミノ酸置換はロイシン（Ｌ）がフェニルアラニン（Ｆ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置２９８にあるアミノ酸置換はメチオニン（Ｍ）がロイシン（Ｌ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置２９８にあるアミノ酸置換はメチオニン（Ｍ）がアラニン（Ａ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置２９８にあるアミノ酸置換はメチオニン（Ｍ）がバリン（Ｖ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置３１１にあるアミノ酸置換はプロリン（Ｐ）がイソロイシン（Ｉ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置３１１にあるアミノ酸置換はプロリン（Ｐ）がバリンで置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置３１５にあるアミノ酸置換はアルギニン（Ｒ）がリシン（Ｋ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置３１９にあるアミノ酸置換はスレオニン（Ｔ）がグリシン（Ｇ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置３２７にあるアミノ酸置換はチロシン（Ｙ）がアルギニン（Ｒ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置３２８にあるアミノ酸置換はチロシン（Ｙ）がバリン（Ｖ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置３４０にあるアミノ酸置換はシステイン（Ｃ）がグリシン（Ｇ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置３４０にあるアミノ酸置換はシステイン（Ｃ）がロイシン（Ｌ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置４２１にあるアミノ酸置換はアスパラギン酸（Ｄ）がヒスチジン（Ｈ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置４３６にあるアミノ酸置換はバリン（Ｖ）がイソロイシン（Ｉ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置４５６にあるアミノ酸置換はメチ

オニン（Ｍ）がチロシン（Ｙ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置４７０にあるアミノ酸置換はロイシン（Ｌ）がフェニルアラニン（Ｆ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置４８５にあるアミノ酸置換はセリン（Ｓ）がリシン（Ｋ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置５０３にあるアミノ酸置換はメチオニン（Ｍ）がロイシン（Ｌ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置５０３にあるアミノ酸置換はメチオニン（Ｍ）がイソロイシン（Ｉ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置５５２にあるアミノ酸置換はバリン（Ｖ）がリシン（Ｋ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置５７０にあるアミノ酸置換はアラニン（Ａ）がスレオニン（Ｔ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置５９１にあるアミノ酸置換はグルタミン（Ｑ）がプロリン（Ｐ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置５９１にあるアミノ酸置換はグルタミン（Ｑ）がアルギニン（Ｒ）で置換されたものである。

【０１１６】

前記転移酵素が位置３０、１６５、２８２、および／または５３８に上記の変異を含む実施形態を含む本開示の方法の特定の実施形態では、piggyBac（商標）またはpiggyBac様転移酵素は、配列番号14487または配列番号14484の配列の位置１０３、１９４、３７２、３７５、４５０、５０９、および５７０のうちの１箇所以上にアミノ酸置換をさらに含んでもよい。前記転移酵素が位置３０、１６５、２８２、および／または５３８に上記の変異を含む実施形態を含む本開示の方法の特定の実施形態では、piggyBac（商標）またはpiggyBac様転移酵素、あるいはSuper piggyBac（商標）転移酵素は、配列番号14487または配列番号14484の配列の位置１０３、１９４、３７２、３７５、４５０、５０９、および５７０のうちの２箇所、３箇所、４箇所、５箇所、６箇所またはそれ以上の箇所にアミノ酸置換をさらに含んでもよい。前記転移酵素が位置３０、１６５、２８２、および／または５３８に上記の変異を含む実施形態を含む特定の実施形態では、piggyBac（商標）またはpiggyBac様転移酵素、あるいはSuper piggyBac（商標）転移酵素は、配列番号14487または配列番号14484の配列の位置１０３、１９４、３７２、３７５、４５０、５０９、および５７０にアミノ酸置換をさらに含んでもよい。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置１０３にあるアミノ酸置換はセリン（Ｓ）がプロリン（Ｐ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置１９４にあるアミノ酸置換はメチオニン（Ｍ）がバリン（Ｖ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置３７２にあるアミノ酸置換はアルギニン（Ｒ）がアラニン（Ａ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置３７５にあるアミノ酸置換はリシン（Ｋ）がアラニン（Ａ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置４５０にあるアミノ酸置換はアスパラギン酸（Ｄ）がアスパラギン（Ｎ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置５０９にあるアミノ酸置換はセリン（Ｓ）がグリシン（Ｇ）で置換されたものである。特定の実施形態では、配列番号14487または配列番号14484の位置５７０にあるアミノ酸置換はアスパラギン（Ｎ）がセリン（Ｓ）で置換されたものである。特定の実施形態では、piggyBac（商標）またはpiggyBac様転移酵素は配列番号14487の位置１９４にメチオニン（Ｍ）のバリン（Ｖ）による置換を含んでもよい。piggyBac（商標）またはpiggyBac様転移酵素が配列番号14487の位置１９４にメチオニン（Ｍ）のバリン（Ｖ）による置換を含んでもよい実施形態を含む特定の実施形態では、piggyBac（商標）またはpiggyBac様転移酵素は配列番号14487または配列番号14484の配列の位置３７２、３７５、および４５０にアミノ酸置換をさらに含んでもよい。特定の実施形態では、piggyBac（商標）またはpiggyBac様転移酵素は配列番号14487の位置１９４にメチオニン（Ｍ）のバリン（Ｖ）による置換、配列番号14487の位置３７２にアルギニン（Ｒ）のアラニン（Ａ）による置換

、および配列番号14487の位置３７５にリシン（Ｋ）のアラニン（Ａ）による置換を含んでもよい。特定の実施形態では、piggyBac（商標）またはpiggyBac様転移酵素は配列番号14487の位置１９４にメチオニン（Ｍ）のバリン（Ｖ）による置換、配列番号14487の位置３７２にアルギニン（Ｒ）のアラニン（Ａ）による置換、配列番号14487の位置３７５にリシン（Ｋ）のアラニン（Ａ）による置換、および配列番号14487の位置４５０にアスパラギン酸（Ｄ）のアスパラギン（Ｎ）による置換を含んでもよい。

【０１１７】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は昆虫から単離されるか昆虫に由来する。特定の実施形態では、昆虫はイラクサギンウワバ（Trichoplusia ni；GenBank登録番号AAA87375；配列番号17083）、ミツモンキンウワバ（Argyrogramma agnata；GenBank登録番号GU477713；配列番号17084、配列番号17085）、ガンビエハマダラカ（Anopheles gambiae；GenBank登録番号XP_312615（配列番号17086）；GenBank登録番号XP_320414（配列番号17087）；GenBank登録番号XP_310729（配列番号17088））、ワタアブラムシ（Aphis gossypii；GenBank登録番号GU329918；配列番号17089、配列番号17090）、エンドウヒゲナガアブラムシ（Acyrthosiphon pisum；GenBank登録番号XP_001948139；配列番号17091）、タマナヤガ（Agrotis ipsilon； GenBank登録番号GU477714；配列番号17092、配列番号17093）、カイコ（Bombyx mori；GenBank登録番号BAD11135；配列番号17094）、ニカメイチュウ（Chilo suppressalis；GenBank登録番号JX294476；配列番号17095、配列番号17096）、キイロショウジョウバエ（Drosophila melanogaster；GenBank登録番号AAL39784；配列番号17097）、オオタバコガ（Helicoverpa armigera；GenBank登録番号ABS18391；配列番号17098）、ニセアメリカタバコガ（Heliothis virescens；GenBank登録番号ABD76335；配列番号17099）、オオキクギンウワバ（Macdunnoughia crassisigna；GenBank登録番号EU287451；配列番号17100、配列番号17101）、ワタアカミムシガ（Pectinophora gossypiella；GenBank登録番号GU270322；配列番号17102、配列番号17103）、コクヌストモドキ（Tribolium castaneum；GenBank登録番号XP_001814566；配列番号17104）、ミツモンキンウワバ（Ctenoplusia agnata（Argyrogramma agnataともいう））、メソル・ボウウィエリ（Messor bouvieri；クロナガアリの一種）、アルファルファハキリバチ（Megachile rotundata）、ボンブス・インパティエンス（Bombus impatiens；マルハナバチの一種）、ヨトウガ（Mamestra brassicae）、ヘシアンバエ（Mayetiola destructor）またはセイヨウミツバチ（Apis mellifera）である。

【０１１８】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は昆虫から単離されるか昆虫に由来する。特定の実施形態では、昆虫はイラクサギンウワバ（AAA87375）である。

【０１１９】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は昆虫から単離されるか昆虫に由来する。特定の実施形態では、昆虫はカイコ（BAD11135）である。

【０１２０】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は甲殻類から単離されるか甲殻類に由来する。特定の実施形態では、甲殻類はオオビワミジンコ（Daphnia pulicaria；AAM76342、配列番号17105）である。

【０１２１】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は脊椎動物から単離されるか脊椎動物に由来する。特定の実施形態では、脊椎動物はネッタイツメガエル（Xenopus tropicalis；GenBank登録番号BAF82026；配列番号17106）、ヒト（Homo sapiens；GenBank登録番号NP_689808；配列番号17107）、ハツカネズミ（Mus musculus；GenBank登録番号NP_741958；配列番号17108）、カニクイザル（Macaca fascicularis；GenBank登録番号AB179012；配列番号17108、配列番号17109）、ドブネズミ（Rattus norvegicus；GenBank登録番号XP_220453；配列番号17110）またはコウモリ（Myotis lucifugus）である。

【０１２２】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は尾索類から単離されるか尾

索類に由来する。特定の実施形態では、尾索類はカタユウレイボヤ（Ciona intestinalis；GenBank登録番号XP_002123602；配列番号17111）である。

【０１２３】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素はトランスポゾンを染色体部位の配列5’-TTAT-3’（TTAT標的配列）に挿入する。

【０１２４】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素はトランスポゾンを染色体部位の配列5’-TTAA-3’（TTAA標的配列）に挿入する。

【０１２５】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンの標的配列は、5’-CTAA-3’、5’-TTAG-3’、5’-ATAA-3’、5’-TCAA-3’、5’AGTT-3’、5’-ATTA-3’、5’-GTTA-3’、5’-TTGA-3’、5’-TTTA-3’、5’-TTAC-3’、5’-ACTA-3’、5’-AGGG-3’、5’-CTAG-3’、5’-TGAA-3’、5’-AGGT-3’、5’-ATCA-3’、5’-CTCC-3’、5’-TAAA-3’、5’-TCTC-3’、5’TGAA-3’、5’-AAAT-3’、5’-AATC-3’、5’-ACAA-3’、5’-ACAT-3’、5’-ACTC-3’、5’-AGTG-3’、5’-ATAG-3’、5’-CAAA-3’、5’-CACA-3’、5’-CATA-3’、5’-CCAG-3’、5’-CCCA-3’、5’-CGTA-3’、5’-GTCC-3’、5’-TAAG-3’、5’-TCTA-3’、5’-TGAG-3’、5’-TGTT-3’、5’-TTCA-3’、5’-TTCT-3’、および5’-TTTT-3’を含むか、からなる。

【０１２６】

本開示の方法の特定の実施形態では、前記転移酵素はpiggyBacまたはpiggyBac様転移酵素である。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素はカイコから単離されるかカイコに由来する。piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は、以下の配列と少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意の割合で同一のアミノ酸配列を含むか、そのようなアミノ酸配列からなってもよい：

【化５４】

```
  1 MDIERQEERI RAMLEEELSD YSDESSSEDE TDHCSEHEVN YDTEEERIDS VDVPSNSRQE
 61 EANAIIANES DSDPDDDLPL SLVRQRASAS RQVSGPFYTS KDGTKWYKNC QRPNVRLRSE
121 NIVTEQAQVK NIARDASTEY ECWNIFVTSD MLQEILTHTN SSIRHRQTKT AAENSSAETS
181 FYMQETTLCE LKALIALLYL AGLIKSNRQS LKDLWRTDGT GVDIFRTTMS LQRFQFLQNN
241 IRFDDKSTRD ERKQTDNMAA FRSIFDQFVQ CCQNAYSPSE FLTIDEMLLS FRGRCLFRVY
301 IPNKPAKYGI KILALVDAKN FDVVNLEVYA GKQPSGPYAV SNRPFEVVER LIQPVARSHR
361 NVTFDNWFTG YELMLHLLNE YRLTSVGTVR KNKRQIPESF IRTDRQPNSS VFGFQKDITL
421 VSYAPKKNKV VVVMSTMHHD NSIDESTGEK QKPEMITFYN STKAGVDVVD ELSANYNVSR
481 NSKRWPMTLF YGVLNMAAIN ACIIYRANKN VTIKRTEFIR SLGLSMIYEH LHSRNKKKNI
541 PTYLRQRIEK QLGEPSPRHV NVPGRYVRCQ DCPYKKDRKT KHSCNACAKP ICMEHAKFLC
601 ENCAELDSSL
```

（配列番号14504）。

【０１２７】

piggyBac（ＰＢ）またはpiggyBac様転移酵素は以下の配列と少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意の割合で同一のアミノ酸配列を含むか、そのようなアミノ酸配列からなってもよい：

【化５５】

```
  1 MDIERQEERI RAMLEEELSD YSDESSSEDE TDHCSEHEVN YDTEEERIDS VDVPSNSRQE

 61 EANAIIANES DSDPDDDLPL SLVRQRASAS RQVSGPFYTS KDGTKWYKNC QRPNVRLRSE
121 NIVTEQAQVK NIARDASTEY ECWNIFVTSD MLQEILTHTN SSIRHRQTKT AAENSSAETS
181 FYMQETTLCE LKALIALLYL AGLIKSNRQS LKDLWRTDGT GVDIFRTTMS LQRFQFLQNN
241 IRFDDKSTRD ERKQTDNMAA FRSIFDQFVQ CCQNAYSPSE FLTIDEMLLS FRGRCLFRVY
301 IPNKPAKYGI KILALVDAKN FYVVNLEVYA GKQPSGPYAV SNRPFEVVER LIQPVARSHR
361 NVTFDNWFTG YELMLHLLNE YRLTSVGTVR KNKRQIPESF IRTDRQPNSS VFGFQKDITL
421 VSYAPKKNKV VVVMSTMHHD NSIDESTGEK QKPEMITFYN STKAGVDVVD ELCANYNVSR
481 NSKRWPMTLF YGVLNMAAIN ACIIYRTNKN VTIKRTEFIR SLGLSMIYEH LHSRNKKKNI
541 PTYLRQRIEK QLGEPSPRHV NVPGRYVRCQ DCPYKKDRKT KRSCNACAKP ICMEHAKFLC
601 ENCAELDSSL
```

（配列番号14505）。

【０１２８】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は核局在化シグナルと融合している。特定の実施形態では、核局在化シグナルと融合されたpiggyBacまたはpiggyBac様転移酵素のアミノ酸配列は、以下を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる：

【化５６】

```
   1 atggcaccca aaaagaaacg taaagtgatg gacattgaaa gacaggaaga aagaatcagg
  61 gcgatgctcg aagaagaact gagcgactac tccgacgaat cgtcatcaga ggatgaaacc
 121 gaccactgta gcgagcatga ggttaactac gacaccgagg aggagagaat cgactctgtg
 181 gatgtgccct ccaactcacg ccaagaagag gccaatgcaa ttatcgcaaa cgaatcggac
 241 agcgatccag acgatgatct gccactgtcc ctcgtgcgcc agcgggccag cgcttcgaga
 301 caagtgtcag gtccattcta cacttcgaag gacggcacta agtggtacaa gaattgccag
 361 cgacctaacg tcagactccg ctccgagaat atcgtgaccg aacaggctca ggtcaagaat
 421 atcgccccgc acgcctcgac tgagtacgag tgttggaata tcttcgtgac ttcggacatg
 481 ctgcaagaaa ttctgacgca caccaacagc tcgattagcc atcgccagac caagactgca
 541 gcggagaact catcggccga aacctccttc tatatgcaag agacttactt gtgcgaactg
 601 aaggcgctga ttgcactgct gtacttggcc ggcctcatca aatcaaatag gcagagcctc
 661 aaagatctct ggagaacgga tggaactgga gtggatatct ttcggacgac tatgagcttg
 721 cagcggttcc agtttctgca aaacaatatc agattcgacg acaagtccac ccgggacgaa
 781 aggaaacaga ctgacaacat ggctgcgttc cggtcaatat tcgatcagtt tgtgcagtgc
 841 tgccaaaacg cttatagccc atcggaattc ctgaccatcg acgaaatgct tctctccttc
 901 cggggcgct gcctgttccg agtgtacatc ccgaacaagc cggctaaata cggaatcaaa
 961 atcctggccc tggtggacgc caagaatttc tacgtcgtga atctcgaagt gtacgcagga
1021 aagcaaccgt cgggaccgta cgctgtttcg aaccgcccgt ttgaagtcgt cgagcggctt
1081 attcagccgg tggccagatc ccaccgcaat gttaccttcg acaattggtt caccggctac
1141 gagctgatgc ttcaccttct gaacgagtac cggctcacta gcgtggggac tgtcaggaag
1201 aacaagcggc agatcccaga atccttcatc cgcaccgacc gccagcctaa ctcgtccgtg
1261 ttcggatttc aaaaggatat cacgcttgtc tcgtacgccc ccaagaaaaa caaggtcgtg
1321 gtcgtgatga gcaccatgca tcacgacaac agcatcgacg agtcaaccgg agaaaagcaa
1381 aagcccgaga tgatcacctt ctacaattca actaaggccg gcgtcgacgt cgtggatgaa
1441 ctgtgcgcga actataacgt gtcccggaac tctaagcggt ggccctatgac tctctttctac
1501 ggagtgctga atatggccgc aatcaacgcg tgcatcatct accgcaccaa caagaacgtg
1561 accatcaagc gcaccgagtt catcagatcg ctgggtttga gcatgatcta cgagcacctc
1621 cattcacgga acaagaagaa gaatatccct acttacctga ggcagcgtat cgagaagcag
1681 ttgggagaac caagcccgcg ccacgtgaac gtgccgggcc gctacgtgcg gtgccaagat
1741 tgcccgtaca aaaaggaccg caaaaccaaa agatcgtgta acgcgtgcgc caaacctatc
1801 tgcatggagc atgccaaatt tctgtgtgaa aattgtgctg aactcgattc ctccctg
```

（配列番号14629）。

【０１２９】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は機能亢進性である。機能亢進性piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は、その由来源である天然の変異体よりも活性の高い転移酵素である。特定の実施形態では、機能亢進性piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素はカイコから単離されるかカイコに由来する。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は配列番号14505の機能亢進性変異体である。特定の実施形態では、機能亢進性piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は以下の配列と少なくとも９０％同一の配列

を含む：

【化５７】

```
  1 MDIERQEERI RAMLEEELSD YSDESSSEDE TDHCSEHEVN YDTEEERIDS VDVPSNSRQE
 61 EANAIIANES DSDPDDDLPL SLVRQRASAS RQMSGPHYTS KDGTKWYKNC QRPNVRLRSE
121 NIVTEQAQVK NIARDASTEY ECWNIFVTSD MLQEILTHTN SSIRWRQTKT AAENSSASTS
181 FYMQETTLCE LKALIGLLYI AGLIKSNRQS LKDLWRTDGT GVDIFRTTMS LQRFQFLQNN
241 IRFDDKSTRD ERKQTDNMAA FRSIFDQFVQ SCQNAYSPSE FLTIDEMLLS FRGRCLFRVY
301 IPNKPAKYGI KILALVDAKN FYVKNLEVYA GKQPSGPYAV SNRPFEVVER LIQPVARSHR
361 NVTFDNWFTG YELMLHLLNE YRLTSVGTVR KNKRQIPESF IRTDRQPNSS VFGFQKDITL
421 VSYAPKKNKV VVVMSTMHHD NSIDESTGEK QKPEMITFYN STKAGVDVVD ELCANYNVSR
481 NSKRWPMTLF YGVLNMAAIN ACIIYRTNKN VTIKRTEFIR SLGLSMIYEH LHSRNKKKNI
541 PTYLRQRIEK QLGEPSPRHV NVPGRYVRCQ DCPYKKDRKT KRSCNACAKP ICMEHAKFLC
601 ENCAELDSHL
```

（配列番号14576）。

【０１３０】

特定の実施形態では、機能亢進性piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は配列番号14576を含む。特定の実施形態では、機能亢進性piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は以下の配列を含む：

【化５８】

```
  1 MDIERQEERI RAMLEEELSD YSDESSSEDE TDHCSEHEVN YDTEEERIDS VDVPSNSRQE
 61 EANAIIANES DSDPDDDLPL SLVRQRASAS RQVSGPFYTS KDGTKWYKNC QRPNVRLRSE
121 NIVTEQAQVK NIARDASTEY ECWNIFVTSD MLQEILTHTN SSIRWRQTKT AAENSSAETS
181 FYMQETTLCE LKALIGLLYI AGLIKSNRQS LKDLWRTDGT GVDIFRTTMS LQRFQFLLNN
241 IRFDDKSTRD ERKQTDNMAA FRSIFDQFVQ SCQNAYSPSE FLTIDEMLLS FRGRCLFRVY
301 IPNKPAKYGI KILALVDAKN FYVHNLEVYA GKQPSGPYAV SNRPFEVVER LIQPVARSHR
361 NVTFDNWFTG YEVMLHLLNE YRLTSVGTVR KNKRQIPESF IRTDRQPNSS VFGFQKDITL
421 VSYAPKKNKV VVVMSTMHHD NSIDESTGEK QKPEMITFYN STKAGVDVVD ELCANYNVSR
481 NSKRWPMTLF YGVLNMAAIN ACIIYRTNKN VTIKRTEFIR SLGLSMIYEH LHSRNKKKNI
541 PTYLRQRIEK QLGEPSPRHV NVPGRYVRCQ DCPYKKDRKT KRSCNACAKP ICMEHAKFLC
601 ENCAHLDS
```

（配列番号14630）。

【０１３１】

特定の実施形態では、機能亢進性piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は以下の配列を含む：

【化５９】

```
  1 MDIERQEERI RAMLEEELSD YSDESSSEDE TDHCSEHEVN YDTEEERIDS VDVPSNSRQE
 61 EANAIIANES DSDPDDDLPL SLVRQRASAS RQVSGPFYTS KDGTKWYKNC QRPNVRLRSE
121 NIVTEQAQVK NIARDASTEY ECWNIFVTSD MLQEILTHTN SSIRWRQTKT AAENSSASTS
181 FYMQETTLCE LKALIGLLYI AGLIKSNRQS LKDLWRTDGT GVDIFRTTMS LQRFQFLLNN
241 IRFDDKSTRD ERKQTDNMAA FRSIFDQFVQ SCQNAYSPSE FLTIDEMLLS FRGRCLFRVY
301 IPNKPAKYGI KILALVDAKN FYVKNLEVYA GKQPSGPYAV SNRPFEVVER LIQPVARSHR
361 NVTFDNWFTG YELMLHLLNE YRLTSVGTVR KNKRQIPESF IRTDRQPNSS VFGFQKDITL
421 VSYAPKKNKV VVVMSTMHHD NSIDESTGEK QKPEMITFYN STKAGVDVVD ELCANYNVSR
481 NSKRWPMTLF YGVLNMAAIN ACIIYRTNKN VTIKRTEFIR SLGLSMIYEH LHSRNKKKNI
541 PTYLRQRIAM QLGEPSPRHV NVPGRYVRCQ DCPYKKDRKT KRSCNACAKP ICMEHAKFLC
601 ENCAELDSSL
```

（配列番号14631）。

【０１３２】

特定の実施形態では、機能亢進性piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は以下の配列を含む：

【化６０】

```
  1 MDIERQEERI RAMLEEELSD YSDESSSEDE TDHCSEHEVN YDTEEERIDS VDVPSNSRQE
 61 EANAIIANES DSDPDDDLPL SLVRQRASAS RQVSGPFYTS KDGTKWYKNC QRPNVRLRSE
121 NIVTEQAQVK NIARDASTEY ECWNIFVTSD MLQEILTHTN SSIRWRQTKT AAENSSAETS
181 FYMQETTLCE LKALIGLLYI AGLIKSNRQS LKDLWRTDGT GVDIFRTTMS LQRFQFLLNN
241 IRFDDKSTRD ERKQTDNMAA FRSIFDQFVQ SCQNAYSPSE FLTIDEMLLS FRGRCLFRVY
301 IPNKPAKYGI KILALVDAKN FYVKNLEVYA GKQPSGPYAV SNRPFEVVER LIQPVARSHR
361 NVTFDNWFTG YELMLHLLNE YRLTSVGTVR KNKTQIPENF IRTDRQPNSS VFGFQKDITL
421 VSYAPKKNKV VVVMSTMHHD NSIDESTGEK QKPEMITFYN STKAGVDVVD ELQANYNVSR
481 NSKRWPMTLF YGVLNMAAIN ACIIYRTNKN VTIKRTEFIR SLGLSMIYEH LHSRNKKKNI
541 PTYLRQRIEK QLGEPSPRHV NVPGRYVRCQ DCPYKKDRKT KRSCNACAKP ICMEHAKFLC
601 ENCAELDSSL
```

（配列番号14632）。

【０１３３】

特定の実施形態では、機能亢進性piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は以下の配列を含む：

【化６１】

```
  1 MDIERQEERI RAMLEEELSD YSDESSSEDE TDHCSEHEVN YDTEEERIDS VDVPSNSRQE
 61 EANAIIANES DSDPDDDLPL SLVRQRASAS RQVSGPFYTS KDGTKWYKNC QRPNVRLRSE
121 NIVTEQAQVK NIARDASTEY ECWNIFVTSD MLQEILTHTN SSIRWRQTKT AAENSSAETS
181 FYMQETTLCE LKALIGLLYI AGLIKSNRQS LKDLWRTDGT GVDIFRTTMS LQRFQFLQNN
241 IRFDDKSTRD ERKQTDNMAA FRSIFDQFVQ SCQNAYSPSE FLTIDEMLLS FRGRCLFRVY
301 IPNKPAKYGI KILALVDAKN FYVKNLEVYA GKQPSGPYAV SNRPFEVVER LIQPVARSHR
361 NVTFDNWFTG YELMLHLLNE YRLTSVGTVR KNKRQIPESF IRTDRQPNSS VFGFQKDITL
421 VSYAPKKNKV VVVMSTMHHD NSIDESTGEK QKPEMITFYN STKAGVDVVD ELCANYNVSR
481 NSKRWPMTLF YGVLNMAAIN ACIIYRTNKN VTIKRTEFIR SLGLSMIYEH LHSRNKKKNI
541 PTYLRQRIEK QLGEPSPRHV NVPGRYVRCQ DCPYKKDRKT KRSCNACAKP ICMEHAKFLC
601 ENCAELDSSL
```

（配列番号14633）。

【０１３４】

特定の実施形態では、機能亢進性piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は以下の配列を含む：

【化６２】

```
  1 MDIERQEERI RAMLEEELSD YSDESSSEDE TDHCSEHEVN YDTEEERIDS VDVPSNSRQE
 61 EANAIIANES DSDPDDDLPL SLVRQRASAS RQVSGPFYTS KDGTKWYKNC QRPNVRLRSE
121 NIVTEQAQVK NIARDASTEY ECWNIFVTSD MLQEILTHTN SSIRHRQTKT AAENSSAETS
181 FYMQETTLCE LKALIALLYL AGLIKSNRQS LKDLWRTDGT GVDIFRTTMS LQRFQFLQNN
241 IRFDDKSTRD ERKQTDNMAA FRSIFDQFVQ CCQNAYSPSE FLTIDEMLLS FRGRCLFRVY
301 IPNKPAKYGI KILALVDAKN DYVVNLEVYA GKQPSGPYAV SNRPFEVVER LIQPVARSHR
361 NVTFDNWFTG YELMLHLLNE YRLTSVGTVR KNKRQIPESF IRTDRQPNSS VFGFQKDITL
421 VSYAPKKNKV VVVMSTMHHD NSIDESTGEK QKPEMITFYN STKAGVDVVD ELCANYNVSR
481 NSKRWPMTLF YGVLNMAAIN ACIIYRTNKN VTIKRTEFIR SLGLSMIYEH LHSRNKKKNI
541 PTYLRQRIEK QLGEPSSRHV NVKGRYVRCQ DCPYKKDRKT KRSCNACAKP ICMEHAKFLC
601 ENCAELDSSL
```

（配列番号14634）。

【０１３５】

特定の実施形態では、機能亢進性piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は配列番号14505よりも活性が高い。特定の実施形態では、機能亢進性piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は配列番号14505と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％、あるいはその間の任意の割合で同一である。

【０１３６】

特定の実施形態では、機能亢進性piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は位置９２、９３、９６、９７、１６５、１７８、１８９、１９６、２００、２０１、２１１、２１５、２３５、２３８、２４６、２５３、２５８、２６１、２６３、２７１、３０３、３２１、３２４、３３０、３７３、３８９、３９９、４０２、４０３、４０４、４４８、４７３、４

８４、５０７、５２３、５２７、５２８、５４３、５４９、５５０、５５７、６０１、６０５、６０７、６０９、６１０またはそれらの組み合わせから選択される位置にアミノ酸置換を含む（配列番号14505に対して）。特定の実施形態では、機能亢進性piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は以下のアミノ酸置換：

【化６３】

Q92A, V93L, V93M, P96G, F97H, F97C, H165E, H165W, E178S,
E178H, C189P, A196G, L200I, A201Q, L211A, W215Y, G219S, Q235Y, Q235G, Q238L,
K246I, K253V, M258V, F261L, S263K, C271S, N303R, F321W, F321D, V324K, V324H,
A330V, L373C, L373V, V389L, S399N, R402K, T403L, D404Q, D404S, D404M, N441R,
G448W, E449A, V469T, C473Q, R484K T507C, G523A, I527M, Y528K Y543I, E549A,
K550M, P557S, E601V, E605H, E605W, D607H, S609H, L610I

またはそれらの任意の組み合わせを含む。特定の実施形態では、機能亢進性piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は以下のアミノ酸置換を含む：

【化６４】

Q92A, V93L, V93M, P96G, F97H, F97C, H165E, H165W,
E178S, E178H, C189P, A196G, L200I, A201Q, L211A, W215Y, G219S, Q235Y, Q235G,
Q238L, K246I, K253V, M258V, F261L, S263K, C271S, N303R, F321W, F321D, V324K,
V324H, A330V, L373C, L373V, V389L, S399N, R402K, T403L, D404Q, D404S, D404M,
N441R, G448W, E449A, V469T, C473Q, R484K T507C, G523A, I527M, Y528K Y543I,
E549A, K550M, P557S, E601V, E605H, E605W, D607H, S609H および L610I.

【０１３７】

特定の実施形態では、機能亢進性piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は野生型ではない１個以上のアミノ酸の置換を含み、野生型のアミノ酸に対するこの１個以上の置換は以下の置換を含む：

【化６５】

E4X, A12X, M13X,L14X, E15X, D20X, E24X, S25X, S26X, S27X, D32X,
H33X, E36X, E44X, E45X, E46X, I48X, D49X, R58X, A62X, N63X, A64X,
I65X, I66X, N68X, E69X, D71X, S72X, D76X, P79X, R84X, Q85X, A87X, S88X,
Q92X, V93X, S94X, G95X, P96X, F97X, Y98X, T99X, I145X, S149X, D150X, L152X,
E154X, T157X, N160X, S161X, S162X, H165X, R166X, T168X, K169X, T170X,
A171X, E173X, S175X, S176X, E178X, T179X, M183X, Q184X, T186X, T187X,
L188X, C189X, L194X, I195X, A196X, L198X, L200X, A201X, L203X, I204X,
K205X, A206X, N207X, Q209X, S210X, L211X, K212X, D213X, L214X, W215X,
R216X, T217X, G219X, V222X, D223X, I224X, T227X, M229X, Q235X, L237X,
Q238X, N239X, N240X, P302X, N303X, P305X, A306X, K307X, Y308X, I310X, K311X,
I312X, L313X, A314X, L315X, V316X,D317X, A318X, K319X, N320X, F321X, Y322X,
V323X, V324X, L326X, E327X, V328X, A330X, Q333X, P334X, S335X, G336X, P337X,
A339X, V340X, S341X, N342X, R343X, P344X, F345X, E346X, V347X, E349X, I352X,
Q353X, V355X, A356X, R357X, N361X, D365X, W367X, T369X, G370X, L373X,
M374X, L375X, H376X, N379X, E380X, R382X, V386X, V389X, N392X, R394X, Q395X,
S399X, F400X, I401X, R402XT403X, D404X, R405X, Q406X, P407X, N408X, S409X,
S410X, V411X, F412X, F414X, Q415X, I418X, T419X, L420X, N428XV432X, M434X,
D440X, N441X, S442X, I443X, D444X, E445X, G448X, E449X, Q451X, K452X, M455X,
I456X, T457X, F458X, S461X, A464X, V466X, Q468X, V469X, E471X, L472X, C473X,
A474X, K483X, W485X, T488X, L489X, Y491X, G492X, V493X, M496X, I499X, C502X,
I503X, T507X, K509X, N510X, V511X, T512X, I513X, R515X, E517X, S521X, G523X,
L524X, S525X, I527X, Y528X, E529X, H532X, S533X, N535X, K536X, K537X, N539X,
I540X, T542X, Y543X, Q546X, E549X, K550X, Q551X, G553X, E554X, P555X, S556X,
P557X, R558X, H559X, V560X, N561X, V562X, P563X, G564X, R565X, Y566X, V567X,
Q570X, D571X, P573X, Y574X, K576X, K581X, S583X, A586X, A588X, E594X, F598X,
L599X, E601X, N602X, C603X, A604X, E605X, L606X, D607X, S608X, S609X または L610X

（配列番号14505に対して）。機能亢進性のアミノ酸置換の一覧は米国特許第10,041,077号に記載されている。同特許の全内容を本明細書に援用する。

【０１３８】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は組み込み能欠損型である。特定の実施形態では、組み込み能欠損piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は対応するトランスポゾンを切り出すことができるが切り出されたトランスポゾンを対応する野生型の転移酵素に比べて低い頻度で組み込む転移酵素である。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は配列番号14505の組み込み能欠損型変異体である。

【０１３９】

特定の実施形態では、切り出し能はあるが組み込み能を欠損したpiggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は、野生型ではないアミノ酸の１個以上の置換を含み、野生型のアミノ酸に対するこの１個以上の置換は、以下の置換を含む：

【化６６】

R9X, A12X, M13X, D20X, Y21K, D23X, E24X, S25X, S26X, S27X, E28X,
E30X, D32X, H33X, E36X, H37X, A39X, Y41X, D42X, T43X, E44X, E45X, E46X, R47X,
D49X, S50X, S55X, A62X, N63X, A64X, I66X, A67X, N68X, E69X, D70X, D71X, S72X,
D73X, P74X, D75X, D76X, D77X,I78X, S81X,V83X, R84X, Q85X, A87X, S88X,
A89X,S90X,R91X, Q92X, V93X, S94X, G95X, P96X, F97X, Y98X, T99X, W012X,
G103X, Y107X, K108X, L117X, I122X, Q128X, I312X, D135X, S137X, E139X, Y140X,
I145X, S149X, D150X, Q153X, E154X, T157X, S161X, S162X, R164X, H165X, R166X,
Q167X, T168X, K169X, T170X, A171X, A172X, E173X, R174X, S175X, S176X, A177X,
E178X, T179X, S180X,Y182X, Q184X, E185X, T187X, L188X, C189X, L194X, I195X,
A196X, L198X, L200X, A201X, L203X, I204X, K205X, N207X, Q209X, L211X, D213X,
L214X, W215X, R216X, T217X, G219X, T220X, V222X, D223X, I224X, T227X, T228X,
F234X, Q235X, L237X, Q238X, N239X, N240X, N303X, K304X, I310X, I312X, L313X,
A314X, L315X, V316X,D317X, A318X, K319X, N320X, F321X, Y322X, V323X, V324X,
N325X, L326X, E327X, V328X, A330X, G331X, K332X, Q333X, S335X, P337X, P344X,
F345X, E349X, H359X, N361X, V362X, D365X, F368X, Y371X, E372X, L373X, H376X,
E380X, R382X, R382X, V386X, G387X, T388X, V389X, K391X, N392X, R394X, Q395X,
E398X, S399X, F400X, I401X, R402XT403X, D404X, R405X, Q406X, P407X, N408X,
S409X, S410X, Q415X,K416X, A424X, K426X, N428X, V430X, V432X, V433X, M434X,
D436X, D440X, N441X, S442X, I443X, D444X, E445X, S446X, T447X, G448X, E449X,
K450X, Q451X, E454X, M455X, I456X, T457X, F458X, S461X, A464X, V466X, Q468X,
V469X, C473X, A474X, N475X, N477X, K483X, R484X, P486X, T488X, L489X, G492X,
V493X, M496X, I499X, I503X, Y505X, T507X, N510X, V511X, T512X, I513X, K514X,
T516X, E517X, S521X, G523X, L524X, S525X, I527X, Y528X, L531X, H532X, S533X,
N535X, I540X, T542X, Y543X, R545X, Q546X, E549X, L552X, G553X, E554X, P555X,
S556X, P557X, R558X, H559X, V560X, N561X, V562X, P563X, G564X, V567X, Q570X,
D571X, P573X, Y574X, K575X, K576X, N585X, A586X, M593X, K596X, E601X, N602X,
A604X, E605X, L606X, D607X, S608X, S609X または L610X

（配列番号14505に対して）。

組み込み能欠損性のアミノ酸置換の一覧は米国特許第10,041,077号に記載されている。同特許の全内容を本明細書に援用する。

【０１４０】

特定の実施形態では、組み込み能欠損型piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は以下の配列を含む：

【化６７】

```
  1 MDIERQEERI RAMLEEELSD YSDESSSEDE TDHCSEHEVN YDTEEERIDS VDVPSNSRQE
 61 EANAIIANES DSDPDDDLPL SLVRQRASAS RQVSGPFYTS KDGTKWYKNC QRPNVRLRSE
121 NIVTEQAQVK NIARDASTEY ECWNIFVTSD MLQEILTHTN SSIRHRQTKT AAENSSAETS
181 FYMQETTLCE LKALIALLYL AGLIKSNRQS LKDLWRKDGT GVDIFRTTMS LQRFQFLLNN
241 IRFDDISTRD ERKQTDNMAA FRSIFDQFVQ CCQNAYSPSE FLTIDEMLLS FRGRCLFRVY
301 IPNKPAKYGI KILALVDAKN FYVVNLEVYA GKQPSGPYAV SNRPFEVVER LIQPVARSHR
361 NVTFDNWFTG YELMLHLLNE YRLTSVGTVR KNKRQIPESF IRTDRQPNSS VFGFQKDITL
421 VSYAPKKNKV VVVMSTMHHD NSIDESTGEK QKPEMITFYN STKAGVDVVD ELCANYNVSR
481 NSKKWPMTLF YGVLNMAAIN ACIIYRTNKN VTIKRTEFIR SLGLSMMYEH LHSRNKKKNI
541 PTYLRQRIEK QLGEPVPRHV NVPGRYVRCQ DCPYKKDRKT KRSCNACAKP ICMEHAKFLC
601 ENCAELDSSL
```

（配列番号14606）。

特定の実施形態では、組み込み能欠損型piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は以下の配列を含む：

【化６８】

```
  1 MDIERQEERI RAMLEEELSD YSDESSSEDE TDHCSEHEVN YDTEEERIDS VDVPSNSRQE
 61 EANAIIANES DSDPDDDLPL SLVRQRASAS RQVSGPFYTS KDGTKWYKNC QRPNVRLRSE
121 NIVTEQAQVK NIARDASTEY ECWNIFVTSD MLQEILTHTN SSIRHRQTKT AAENSSAETS
181 FYMQETTLCE LKALIGLLYL AGLIKSNRQS LKDLWRTDGT GVDIFRTTMS LQRFYFLQNN
241 IRFDDKSTLD ERKQTDNMAA FRSIFDQFVQ SCQNAYSPSE FLTIDEMLLS FRGRCLFRVY
301 IPNKPAKYGI KILALVDAKN FYVVNLEVYA GKQPSGPYAV SNRPFEVVER LIQPVARSHR
361 NVTFDNWFTG YELMLHLLNE YRLTSVGTVR KNKRQIPESF IRTDRQPNSS VFGFQKDITL
421 VSYAPKKNKV VVVMSTMHHD NSIDESTGEK QKPEMITFYN STKAGVDVVD ELCANYNVSR
481 NSKRWPMTLF YGVLNMAAIN ACIIYRTNKN VTIKRTEFIR SLGLSMIYEH LHSRNKKKNI
541 PTYLRQRIEK QLGEPSPRHV NYPGRYVRCQ DCPYKKDRKT KRSCNACAKP ICMEHAKFLC
601 VNCAELDSSL
```

（配列番号14607）。

特定の実施形態では、組み込み能欠損型piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は以下の配列を含む：

【化６９】

```
  1 MDIERQEERI RAMLEEELSD YSDESSSEDE TDHCSEHEVN YDTEEERIDS VDVPSNSRQE
 61 EANAIIANES DSDPDDDLPL SLVRQRASAS RQVSGPFYTS KDGTKWYKNC QRPNVRLRSE
121 NIVTEQAQVK NIARDASTEY ECWNIFVTSD MLQEILTHTN SSIRHRQTKT AAENSSAETS
181 FYMQETTLCE LKALIALLYL AGLIKSNRQS LKDLWRKDGT GVDIFRTTMS LQRFQFLLNN
241 IRFDDKSTRD ERKQTDNMAA FRSIFDQFVQ CCQNAYSPSE FLTIDEMLLS FRGRCLFRVY
301 IPNKPAKYGI KILALVDAKN DYVVNLEVYA GKQPSGPYAV SNRPFEVVER LIQPVARSHR
361 NVTFDNWFTG YECMLHLLNE YRLTSVGTVR KNKRQIPESF IRTDRQPNSS VFGFQKDITL
421 VSYAPKKNKV VVVMSTMHHD NSIDESTGEK QKPEMITFYN STKAGVDVVD ELCANYNVSR
481 NSKKWPMTLF YGVLNMAAIN ACIIYRTNKN VTIKRTEFIR SLGLSMIKEH LHSRNKKKNI
541 PTYLRQRIEK QLGEPSPRHV NVPGRYVRCQ DCPYKKDRKT KRSCNACAKP ICMEHAKFLC
601 ENCAELDSSL
```

（配列番号14608）。

特定の実施形態では、組み込み能欠損型転移酵素は配列番号14608と少なくとも９０％同一の配列を含む。

【０１４１】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンはカイコから単離されるかカイコに由来する。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化７０】

```
  1 ttatcccggc gagcatgagg cagggtatct cataccctgg taaaatttta aagttgtgta
 61 ttttataaaa ttttcgtctg acaacactag cgcgctcagt agctggaggc aggagcgtgc
121 gggaggggat agtggcgtga tcgcagtgtg gcacgggaca ccggcgagat attcgtgtgc
181 aaacctgttt cgggtatgtt ataccctgcc tcattgttga cgtatttttt ttatgtaatt
241 tttccgatta ttaatttcaa ctgttttatt ggtatttta tgttatccat tgttcttttt
301 ttatgattta ctgtatcggt tgtctttcgt tcctttagtt gagtttttt ttattatttt
361 cagtttttga tcaaa
```

（配列番号14506）。
特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：
【化７１】

```
  1 tcatattttt agtttaaaaa aataattata tgttttataa tgaaaagaat ctcattatct
 61 ttcagtatta ggttgattta tattccaaag aataatattt ttgttaaatt gttgattttt
121 gtaaacctct aaatgttttg tgctaaaatt actgtgttta agaaaaagat taataaataa
181 taataatttc ataattaaaa acttctttca ttgaatgcca ttaaataaac cattatttta
241 caaaataaga tcaacataat tgagtaaata ataataagaa caatattata gtacaacaaa
301 atatgggtat gtcataccct gccacattct tgatgtaact ttcttttcacc tcatgctcgc
361 cgggttat
```

（配列番号14507）。
特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：
【化７２】

```
  1 ttatcccggc gagcatgagg cagggtatct cataccctgg taaaatttta aagttgtgta
 61 ttttataaaa ttttcgtctg acaacactag cgcgctcagt agctggaggc aggagcgtgc
121 gggaggggat agtggcgtga tcgcagtgtg gcacgggaca ccggcgagat attcgtgtgc
181 aaacctgttt cgggtatgtt ataccctgcc tcat
```

（配列番号14508）。
特定の実施形態では、piggyBac（商標）（ＰＢ）またはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：
【化７３】

```
  1 taaataataa taatttcata attaaaaact tctttcattg aatgccatta aataaaccat
 61 tattttacaa aataagatca acataattga gtaaataata ataagaacaa tattatagta
121 caacaaaata tgggtatgtc ataccctgcc acattcttga tgtaactttt tttcacctca
181 tgctcgccgg gttat
```

（配列番号14509）。
【０１４２】
特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは配列番号14506に対応する左側配列と配列番号14507に対応する右側配列を含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンの一方の末端は少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、またはその間の任意の割合で配列番号14506と同一であり、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンのもう一方の末端は少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、またはその間の任意の割合で配列番号14507と同一である。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは配列番号14506および配列番号14507または配列番号14509を含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは配列番号14508および配列番号14507または配列番号14509を含む。特定の実施形態では、トランスポゾンの左右の末端は、5'-TTAT-3標的挿入部位のすぐ隣に１６ｂｐの末端反復配列CCCGGCGAGCATGAGG（配列番号14510）を共有しており、この配列は２つの末端で互いに逆向きになっている。特定の実施形態では、左のトランスポゾン末端は5'-TTATCCCGGCGAGCATGAGG-3（配列番号14511）を含む配列で始まり、トランスポゾンの右側はこの配列と逆相補性をもつ配列、すなわち5'-CCTCATGCTCGCCGGGTTAT-3'（配列番号14512）で終わる。
【０１４３】
特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは配列番号14506または配列番号14508の少なくとも１４個、１６個、１８個、２０個、３０個、または４０個の連続するヌクレオチドを含む一末端を含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは配列番号14507または配列番号14509の少なくとも１４個、１６個、１８個、２０個、３０個、または４０個の連続するヌクレオチドを含む一末端を含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは配列番号14506または

配列番号14508と少なくとも９０％同一の一末端を含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは配列番号14507または配列番号14509と少なくとも９０％同一の一末端を含む。

【０１４４】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化７４】

```
  1 ttaacccggc gagcatgagg cagggtatct cataccctgg taaaatttta aagttgtgta
 61 ttttataaaa ttttcgtctg acaacactag cgcgctcagt agctggaggc aggagcgtgc
121 gggaggggat agtggcgtga tcgcagtgtg gcacgggaca ccggcgagat attcgtgtgc
181 aaacctgttt cgggtatgtt ataccctgcc tcattgttga cgtatttttt ttatgtaatt
241 tttccgatta ttaatttcaa ctgttttatt ggtatttttа tgttatccat tgttcttttt
301 ttatgattta ctgtatcggt tgtcttttcgt tcctttagtt gagtttttтt ttattatttt
361 cagtttttga tcaaa
```

（配列番号14515）。

【０１４５】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化７５】

```
  1 tcatattttt agtttaaaaa aataattata tgttttataa tgaaaagaat ctcattatct
 61 ttcagtatta ggttgattta tattccaaag aataatattt ttgttaaatt gttgattttt
121 gtaaacctct aaatgtttgt tgctaaaatt actgtgttta agaaaaagat taataaataa
181 taataatttc ataattaaaa acttctttca ttgaatgcca ttaaataatt cattatttta
241 caaaataaga tcaacataat tgagtaaata ataataagaa caatattata gtacaacaaa
301 atatgggtat gtcatacccc ttttttttttt ttttttttttt ttttttcggg tagagggccg
361 aacctcctac gaggtccccg cgcaaaaggg gcgcgcgggg tatgtgagac tcaacgatct
421 gcatggtgtt gtgagcagac cgcgggccca aggattttag agcccaccca ctaaacgact
481 cctctgcact cttacacccg acgtccgatc ccctccgagg tcagaacccg gatgaggtag
541 gggggctacc gcggtcaaca ctacaaccag acggcgcggc tcaccccaag gacgcccagc
601 cgacggagcc ttcgaggcga atcgaaggct ctgaaacgtc ggccgtctcg gtacggcagc
661 ccgtcgggcc gcccagacgg tgccgctggt gtcccggaat accccgctgg accagaacca
721 gcctgccggg tcgggacgcg atacaccgtc gaccggtcgc tctaatcact ccacggcagc
781 gcgctagagt gctggta
```

（配列番号14516）。

【０１４６】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンはCCCGGCGAGCATGAGG（配列番号14510）の配列を含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは配列番号14510のＩＴＲ配列を含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンはTTATCCCGGCGAGCATGAGG（配列番号14511）の配列を含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは配列番号14511の少なくとも１６個の連続するヌクレオチドを含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンはCCTCATGCTCGCCGGGTTAT（配列番号14512）の配列を含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは配列番号14512の少なくとも１６個の連続するヌクレオチドを含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは配列番号14511の少なくとも１６個の連続するヌクレオチドを含む一末端と配列番号14512の少なくとも１６個の連続するヌクレオチドを含む一末端を含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは配列番号14511および配列番号14512を含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンはTTAACCCGGCGAGCATGAGG（配列番号14513）の配列を含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンはCCTCATGCTCGCCGGGTTAA（配列番号14514）の配列を含む。

【０１４７】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは配列番号14506および配列番号14507を含む、あるいは配列番号14506または配列番号14507に少なくとも９０％同一のこれらの一方または両方の変異体を含む末端を有してもよく、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は、配列番号14504または配列番号14505の配列を有するか、配列番号14

504または配列番号14505と少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％またはその間の任意の割合で同一の配列を有する。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは逆反復の対の間に挿入された異種ポリヌクレオチドを含み、トランスポゾンは配列番号14504または配列番号14505と少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％またはその間の任意の割合で同一の配列を有するpiggyBacまたはpiggyBac様転移酵素によって転移できる。特定の実施形態では、トランスポゾンは２つのトランスポゾン末端を含み、各末端は、２つのトランスポゾン末端で互いに逆向きに配列番号14510を含む。特定の実施形態では、それぞれの逆位末端配列（ＩＴＲ）は配列番号14510と少なくとも９０％同一である。

【０１４８】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンはpiggyBacまたはpiggyBac様転移酵素によって標的核酸内の配列5'-TTAT-3に挿入できる。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンの一方の末端は配列番号14506の少なくとも１６個の連続するヌクレオチドを含み、他方のトランスポゾン末端は配列番号14507の少なくとも１６個の連続するヌクレオチドを含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンの一方の末端は配列番号14506の少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、少なくとも２２個、少なくとも２５個、少なくとも３０個の連続するヌクレオチドを含み、他方のトランスポゾン末端は配列番号14507の少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、少なくとも２２個、少なくとも２５個、少なくとも３０個の連続するヌクレオチドを含む。

【０１４９】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは配列番号14506および配列番号14507に対応するトランスポゾン末端（各末端はＩＴＲを含む）を含み、5'-TTAT3'に対応する標的配列を含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは転移酵素（たとえば配列番号14505）をコードする配列をさらに含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは配列番号14506に対応する１つのトランスポゾン末端と配列番号14516に対応する第２のトランスポゾン末端を含む。配列番号14516は配列番号14507に非常に似ているが、ＩＴＲの少し前に大きな挿入物を有する。２つのトランスポゾン末端のＩＴＲ配列は同一（いずれも配列番号14510に同一）であるが、異なる標的配列を有する。すなわち、第２のトランスポゾンは5'-TTAA-3'に対応する標的配列を有し、これは標的配列特異性を変更するためにＩＴＲ配列を変更する必要がないということの証拠である。5'-TTAA-3’標的部位に関連するpiggyBacまたはpiggyBac様転移酵素（配列番号14504）は5'-TTAT-3'に関連する転移酵素（配列番号14505）とはわずか４個のアミノ酸変更（Ｄ３２２Ｙ、Ｓ４７３Ｃ、Ａ５０７Ｔ、Ｈ５８２Ｒ）による違いしかない。特定の実施形態では、5'-TTAA-3’標的部位に関連するpiggyBacまたはpiggyBac様転移酵素（配列番号14504）は5'-TTAT-3'に関連するpiggyBacまたはpiggyBac様転移酵素（配列番号14505）よりも5'-TTAT-3'末端を持つトランスポゾンに対する活性が低い。特定の実施形態では、5'-TTAA-3’標的部位を持つpiggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは、5'-TTAA-3’標的部位を5'-TTAT-3'で置き換えることによって5'-TTAT-3標的部位を持つpiggyBacまたはpiggyBac様転移酵素に変換できる。このようなトランスポゾンは、5'-TTAT-3’標的配列を認識する配列番号14504のようなpiggyBacまたはpiggyBac様転移酵素と共に用いることもできるし、本来5'-TTAA-3'トランスポゾンに関連する転移酵素の変異体と共に用いることもできる。特定の実施形態では、5'-TTAA-3'と5'-TTAT-3'のpiggyBacまたはpiggyBac様転移酵素が非常に似ていることは、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素のアミノ酸配列のごくわずかな変化によって標的配列特異性が変わることを示す。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾン－転移酵素遺伝子導入

系の5'-TTAA-3’標的配列を5'-TTAT-3'標的配列で置き換えるいかなる修飾によってもＩＴＲは同一のままであり、転移酵素は元のpiggyBacまたはpiggyBac様転移酵素、あるいは低度の変異誘発によって転移酵素に変異を導入した結果得られるその変異体である。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾン－転移酵素導入系は、5'-TTAT-3'に有効なpiggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾン－転移酵素遺伝子導入系の5'-TTAT-3’標的配列を5'-TTAA-3'標的配列で置き換える修飾によって作製されてもよく、ＩＴＲは同一のままであり、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は元の転移酵素またはその変異体である。

【０１５０】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンはカイコから単離されるかカイコに由来してもよい。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化７６】

```
  1 cccggcgagc atgaggcagg gtatctcata ccctggtaaa attttaaagt tgtgtatttt
 61 ataaaatttt cgtctgacaa cactagcgcg ctcagtagct ggaggcagga gcgtgcggga
121 ggggatagtg gcgtgatcgc agtgtggcac gggacaccgg cgagatattc gtgtgcaaac
181 ctgtttcggg tatgttatac cctgcctcat tgttgacgta t
```

（配列番号14577）。

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化７７】

```
  1 tttaagaaaa agattaataa ataataataa tttcataatt aaaaacttct ttcattgaat
 61 gccattaaat aaaccattat tttacaaaat aagatcaaca taattgagta aataataata
121 agaacaatat tatagtacaa caaaatatgg gtatgtcata ccctgccaca ttcttgatgt
181 aacttttttt cacctcatgc tcgccggg
```

（配列番号14578）。

特定の実施形態では、トランスポゾンは配列番号14577の少なくとも１６個の連続するヌクレオチドと配列番号14578の少なくとも１６個の連続するヌクレオチド、およびCCCGGCGAGCATGAGG（配列番号14510）と少なくとも８７％同一の末端逆位配列を含む。

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化７８】

```
  1 cccggcgagc atgaggcagg gtatctcata ccctggtaaa attttaaagt tgtgtatttt
 61 ataaaatttt cgtctgacaa cactagcgcg ctcagtagct ggaggcagga gcgtgcggga
121 ggggatagtg gcgtgatcgc agtgtggcac gggacaccgg cgagatattc gtgtgcaaac
181 ctgtttcggg tatgttatac cctgcctcat tgttgacgta ttttttttat gtaatttttc
241 cgattattaa tttcaactgt tttattggta tttttatgtt atccattgtt cttttttttat
301 gatttactgt atcggttgtc tttcgttcct ttagttgagt tttttttttat tattttcagt
361 ttttgatcaa a
```

（配列番号14595）。

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化７９】

```
  1 tcatattttt agtttaaaaa aataattata tgttttataa tgaaaagaat ctcattatct
 61 ttcagtatta ggttgattta tattccaaag aataatattt ttgttaaatt gttgatttct
121 gtaaacctct aaatgtttgt tgctaaaatt actgtgttta agaaaaagat taataaataa
181 taataatttc ataattaaaa acttctttca ttgaatgcca ttaaataaac cattatttta
241 caaaataaga tcaacataat tgagtaaata ataataagaa caatattata gtacaacaaa
301 atatgggtat gtcatacccc gccacattct tgatgtaact ttcttttcacc tcatgctcgc
361 cggg
```

（配列番号14596）。

【０１５１】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは配列番号14595および配列番号14596を含み、配列番号14505のpiggyBacまたはpiggyBac様転移酵素によって転移される。特定の実施形態では、配列番号14595および配列番号14596のＩＴＲは5’-TTAA

-3’配列に隣接していない。特定の実施形態では、配列番号14595および配列番号14596のＩＴＲは5’-TTAT-3’配列に隣接している。

【０１５２】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化８０】

```
  1 cccggcgagc atgaggcagg gtatctcata ccctggtaaa attttaaagt tgtgtatttt
 61 ataaaatttt cgtctgacaa cactagcgcg ctcagtagct ggaggcagga gcgtgcggga
121 ggggatagtg gcgtgatcgc agtgtggcac gggacaccgg cgagatattc gtgtgcaaac
181 ctgtttcggg tatgttatac cctgcctcat tgttgacgta ttttttttat gtaatttttc
241 cgattattaa tttcaactgt tttattggta ttttttatgtt atccattgtt cttttttttat
301 g
```

（配列番号14597）。

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化８１】

```
  1 cagggtatct cataccctgg taaaatttta aagttgtgta ttttataaaa ttttcgtctg
 61 acaacactag cgcgctcagt agctggaggc aggagcgtgc gggaggggat agtggcgtga
121 tcgcagtgtg gcacgggaca ccggcgagat attcgtgtgc aaacctgttt cgggtatgtt
181 ataccctgcc tcattgttga cgtatttttt ttatgtaatt tttccgatta ttaatttcaa
241 ctgttttatt ggtatttttа tgttatccat tgttcttttt ttatg
```

（配列番号14598）。

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化８２】

```
  1 cagggtatct cataccctgg taaaatttta aagttgtgta ttttataaaa ttttcgtctg
 61 acaacactag cgcgctcagt agctggaggc aggagcgtgc gggaggggat agtggcgtga
121 tcgcagtgtg gcacgggaca ccggcgagat attcgtgtgc aaacctgttt cgggtatgtt
181 ataccctgcc tcattgttga cgtat
```

（配列番号14599）。

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンの左末端は配列番号14577、配列番号14595、または配列番号14597～14599の配列を含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンの左末端の前方に左標的配列がある。

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化８３】

```
  1 tcatattttt agtttaaaaa aataattata tgttttataa tgaaaagaat ctcattatct
 61 ttcagtatta ggttgattta tattccaaag aataatattt ttgttaaatt gttgattttt
121 gtaaacctct aaatgtttgt tgctaaaatt actgtgttta agaaaaagat taataaataa
181 taataatttc ataattaaaa acttctttca ttgaatgcca ttaaataaac cattatttta
241 caaaataaga tcaacataat tgagtaaata ataataagaa caatattata gtacaacaaa
301 atatgggtat gtcataccct gccacattct tgatgtaact ttttttcacc tcatgctcgc
361 cggg
```

（配列番号14600）。

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化８４】

```
  1 tttaagaaaa agattaataa ataataataa tttcataatt aaaaacttct ttcattgaat
 61 gccattaaat aaaccattat tttacaaaat aagatcaaca taattgagta aataataata
121 agaacaatat tatagtacaa caaaatatgg gtatgtcata ccctgccaca ttcttgatgt
181 aacttttttt ca
```

（配列番号14601）。

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化８５】

```
  1 cccggcgagc atgaggcagg gtatctcata ccctggtaaa attttaaagt tgtgtatttt
 61 ataaaatttt cgtctgacaa cactagcgcg ctcagtagct ggaggcagga gcgtgcggga
121 ggggatagtg gcgtgatcgc agtgtggcac gggacaccgg cgagatattc gtgtgcaaac
181 ctgtttcggg tatgttatac cctgcctcat tgttgacgta ttttttttat gtaatttttc
241 cgattattaa tttcaactgt tttattggta tttttatgtt atccattgtt cttttttttat
301 gatttactgt atcggttgtc tttcgttcct ttagttgagt ttttttttat tattttcagt
361 ttttgatcaa a
```

（配列番号14602）。

【０１５３】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンの右末端は配列番号14578、配列番号14596、または配列番号14600～14601の配列を含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンの右末端の後に右標的配列が続く。特定の実施形態では、トランスポゾンは配列番号14505の転移酵素によって転移される。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンの左右の末端は標的配列のすぐ隣に互いに逆向きに配列番号14510の１６ｂｐの反復配列を共有している。特定の実施形態では、左のトランスポゾン末端は配列番号14510で始まり、右のトランスポゾン末端は配列番号14510と逆相補性をもつ5’- CCTCATGCTCGCCGGG-3’（配列番号14603）で終わる。 特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは配列番号14510または配列番号14603と少なくとも９３％、少なくとも８７％、または少なくとも８１％、あるいはその間の任意の割合で同一のＩＴＲを含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは、標的配列の後に配列番号88、105、107から選択される配列を含む左トランスポゾン末端を含み、配列番号14578または106を含む右トランスポゾン末端の後に標的配列を含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは、配列番号14577と少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％、あるいはその間の任意の割合で同一の配列を含む一末端と、配列番号14578と少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％、あるいはその間の任意の割合で同一の配列を含む一末端を含む。特定の実施形態では、一方のトランスポゾン末端は配列番号14577の少なくとも１４個、少なくとも１６個、少なくとも１８個、または少なくとも２０個の連続する塩基を含み、一方のトランスポゾン末端は配列番号14578の少なくとも１４個、少なくとも１６個、少なくとも１８個、または少なくとも２０個の連続する塩基を含む。

【０１５４】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは２つのトランスポゾン末端を含み、各トランスポゾン末端は、２つのトランスポゾン末端で互いに逆向きに、配列番号14510と少なくとも８１％、少なくとも８７％、または少なくとも９３％、あるいはその間の任意の割合で同一の配列を含む。一方の末端は配列番号14599の少なくとも１４個、少なくとも１６個、少なくとも１８個、または少なくとも２０個の連続する塩基をさらに含んでもよく、他方の末端は配列番号14601の少なくとも１４個、少なくとも１６個、少なくとも１８個、または少なくとも２０個の連続する塩基をさらに含んでもよい。piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは配列番号14505の転移酵素によって転移されてもよく、この転移酵素は必要に応じて核局在化シグナルに 融合されていてもよい。

【０１５５】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは配列番号14595および配列番号14596を含み、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は配列番号14504または配列番号14505を含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは配列番号14597および配列番号14596を含み、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は配列番号14504または配列番号14505を含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは配列番号14595および配列番号14578を含み、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は配列番号14504または配列番号14505を含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは配列番号14602および配列番号14600を含み、piggyBacまたは

piggyBac様転移酵素は配列番号14504または配列番号14505を含む。

【０１５６】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは、ATGAGGCAGGGTAT（配列番号14614）、ATACCCTGCCTCAT（配列番号14615）、GGCAGGGTAT（配列番号14616）、ATACCCTGCC（配列番号14617）、TAAAATTTTA（配列番号14618）、ATTTTATAAAAT（配列番号14619）、TCATACCCTG（配列番号14620）、およびTAAATAATAATAA（配列番号14621）から選択される１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、または７つの配列を含む左末端を含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは、配列番号14617、配列番号14620、および配列番号14621から選択される１つ、２つ、または３つの配列を含む右末端を含む。

含む。

【０１５７】

本開示の方法の特定の実施形態では、前記転移酵素はpiggyBacまたはpiggyBac様転移酵素である。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素はネッタイツメガエルから単離されるかネッタイツメガエルに由来する。piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は、以下の配列と少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意の割合で同一のアミノ酸配列を含むか、そのようなアミノ酸配列からなってもよい：

【化８６】

```
  1 MAKRFYSAEE AAAHCMASSS EEFSGSDSEY VPPASESDSS TEESWCSSST VSALEEPMEV
 61 DEDVDDLEDQ EAGDRADAAA GGEPAWGPPC NFPPEIPPFT TVPGVKVDTS NFEPINFFQL
121 FMTEAILQDM VLYTNVYAEQ YLTQNPLPRY ARAHAWHPTD IAEMKRFVGL TLAMGLIKAN
181 SLESYWDTTT VLSIPVFSAT MSRNRYQLLL RFLHFNNNAT AVPPDQPGHD RLHKLRPLID
241 SLSERFAAVY TPCQNICIDE SLLLFKGRLQ FRQYIPSKRA RYGIKFYKLC ESSSGYTSYF
301 LIYEGKDSKL DPPGCPPDLT VSGKIVWELI SPLLGQGFHL YVDNFYSSIP LFTALYCLDT
361 PACGTINRNR KGLPRALLDK KLNRGETYAL RKNELLAIKF FDKKNVFMLT SIHDESVIRE
421 QRVGRPPKNK PLCSKEYSKY MGGVDRTDQL QHYYNATRKT RAWYKKVGIY LIQMALRNSY
481 IVYKAAVPGP KLSYYKYQLQ ILPALLFGGV EEQTVPEMPP SDNVARLIGK HFIDTLPPTP
541 GKQRPQKGCK VCRKRGIRRD TRYYCPKCPR NPGLCFKPCF EIYHTQLHY
```

（配列番号14517）。

【０１５８】

実施形態によっては、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は配列番号14517の機能亢進性変異体である。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は配列番号14517の組み込み能欠損型変異体である。piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は、以下の配列と少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意の割合で同一のアミノ酸配列を含むか、そのようなアミノ酸配列からなってもよい：

【化８７】

```
  1 MAKRFYSAEE AAAHCMAPSS EEFSGSDSEY VPPASESDSS TEESWCSSST VSALEEPMEV
 61 DEDVDDLEDQ EAGDRADAAA GGEPAWGPPC NFPPEIPPFT TVPGVKVDTS NFEPINFFQL
121 FMTEAILQDM VLYTNVYAEQ YLTQNPLPRY ARAHAWHPTD IAEMKRFVGL TLAMGLIKAN
181 SLESYWNTTT VLSIPVFSAT MSRNRYQLLL RFLHFNNNAT AVPPDQPDHD RLHKLRPLID
241 SLSERFAAVY TPCQNICIDE SLLLFKGRLR FRQYIPSKRA RYGIKFYKLC ESSSGYTSYF
301 LIYEGKDSKL DPPGCPPDLT VSGKIVWELI SPLLGQGFHL YVDNFYSSIP LFTALYCLDT
361 PACGTINRTR KGLPRALLDK KLNRGETYAL RKNELLAIKF FDKKNVFMLT SIHDESVIRE
421 QRVGRPPKNK PLCSKEYSKY MGGVDRTDQL QHYYNATRKT SAWYKKVGIY LIQMALRNSY
481 IVYKAAVPGP KLSYYKYQLQ ILPALLFGGV EEQTVPEMLP SDNVARLIGK HFIDTLPPTP
541 GKQRPQKGCK VCRKRGIRRD TRYYCPKCPR NPGLCFKPCF EIYHTQLHY
```

（配列番号14518）。

【０１５９】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素はネッタイツメガエルから単

離されるかネッタイツメガエルに由来する。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は機能亢進性piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素である。特定の実施形態では、機能亢進性piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は以下の配列と少なくとも９０％同一の配列を含む：

【化８８】

```
  1 MAKRFYSAEE AAAHCSASSS EEFSGSDSEY VPPASESDSS TEESWCSSST VSALEEPMEV
 61 DEDVDDLEDQ EAGDRADAAA GGEPAWGPPC NFPPEIPPFT TVPGVKVDTS NFEPINFFQL
121 FMTEAILQDM VLYTNVYAEQ YLTQNPLTRG ARAHAWHPTD IAEMKRFVGL TLAMGLIKAN
181 SIESYWDTTT VLSIPVFGAT MSRNRYQLLL RFLHFNNNAT AVPPDQPGHD RLHKLRPLID
241 SLSERFANVY TPCQNICIDE SLMLFKGRLQ FRQYIPSKRA RYGIKFYKLC ESSTGYTSYF
301 LIYEGKDSKL DPPGCPPDLT VSGKIVWELI SPLLGQGFHL YVDNFYSSIP LFTALYCLNT
361 PACGTINRNR KGLPRALLDK KLNRGETYAL RKNELLAIKF FDKKNVFMLT SIHDESVIRE
421 QRVGRPPKNK PLCSKEYSKY MGGVDRTDQL QHYYNATRKT RHWYKKVGIY LIQMALRNSY
481 IVYKAAVPGP KLSYYKYQLQ ILPALLFGGV EEQTVPEMPD SDNVARLIGK HFIDTLPPTP
541 GKQRPQKGCK VCRKRGIRRD TRYYCPKCPR NPGLCRKPCF EIYHTQLHY
```

（配列番号14572）。

【０１６０】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は機能亢進性piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素である。機能亢進性piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は、その由来源である天然の変異体よりも活性の高い転移酵素である。特定の実施形態では、機能亢進性piggyBacまたはpiggyBac様 転移酵素は配列番号14517の転移酵素よりも活性が高い。特定の実施形態では、機能亢進性piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は以下の配列を含む：

【化８９】

```
  1 MAKRFYSAEE AAAHCSASSS EEFSGSDSEY VPPASESDSS TEESWCSSST VSALEEPMEV
 61 DEDVDDLEDQ EAGDRADAAA GGEPAWGPPC NFPPEIPPFT TVPGVKVDTS NFEPINFFQL
121 FMTEAILQDM VLYTNVYAEQ YLTQNPLTRG ARAHAWHPTD IAEMKRFVGL TLAMGLIKAN
181 SIESYWDTTT VLSIPVFGAT MSRNRYQLLL RFLHFNNNAT AVPPDQPGHD RLHKLRPLID
241 SLSERFANVY TPCQNICIDE SLMLFKGRLQ FRQYIPSKRA RYGIKFYKLC ESSTGYTSYF
301 LIYEGKDSKL DPPGCPPDLT VSGKIVWELI SPLLGQGFHL YVDNFYSSIP LFTALYCLNT
361 PACGTINRNR KGLPRALLDK KLNRGETYAL RKNELLAIKF FDKKNVFMLT SIHDESVIRE
421 QRVGRPPKNK PLCSKEYSKY MGGVDRTDQL QHYYNATRKT RHWYKKVGIY LIQMALRNSY
481 IVYKAAVPGP KLSYYKYQLQ ILPALLFGGV EEQTVPEMPD SDNVARLIGK HFIDTLPPTP
541 GKQRPQKGCK VCRKRGIRRD TRYYCPKCPR NPGLCRKPCF EIYHTQLHY
```

（配列番号14572）。

【０１６１】

特定の実施形態では、機能亢進性piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は以下の配列を含む：

【化９０】

```
  1 MAKRFYSAEE AAAHCMASSS EEFSGSDSEY VPPASESDSS TEESWCSSST VSALEEPMEV
 61 DEDVDDLEDQ EAGDRADAAA GGEPAWGPPC NFPPEIPPFT TVPGVKVDTS NFEPINFFQL
121 FMTEAILQDM VLYTNVYAEQ YLTQNPLTRY ARAHAWHPTD IAEMKRFVGL TLAMGLIKAN
181 SLESYWDTTT VLSIPVFSAT MSRNRYQLLL RFLHFNNNAT AVPPDQPGHD RLHKLRPLID
241 SLSERFAAVY TPCQNICIDE SLLLFKGRLQ FRQYIPSKRA RYGIKFYKLC ESSSGYTSYF
301 LIYEGKDSKL DPPGCPPDLT VSGKIVWELI SPLLGQGFHL YVDNFYSSIP LFTALYCLNT
361 PACGTINRNR KGLPRALLDK KLNRGETYAL RKNELLAIKF FDKKNVFMLT SIHDESVIRE
421 QRVGRPPKNK PLCSKEYSKY MGGVDRTDQL QHYYNATRKT RHWYKKVGIY LIQMALRNSY
481 IVYKAAVPGP KLSYYKYQLQ ILPALLFGGV EEQTVPEMPP SDNVARLIGK HFIDTLPPTP
541 GKQRPQKGCK VCRKRGIRRD TRYYCPKCPR NPGLCRKPCF EIYHTQLHY
```

（配列番号14624）。

【０１６２】

特定の実施形態では、機能亢進性piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は以下の配列を含む：

【化９１】

```
  1 MAKRFYSAEE AAAHCMASSS EEFSGSDSEY VPPASESDSS TEESWCSSST VSALEEPMEV
 61 DEDVDDLEDQ EAGDRADAAA GGEPAWGPPC NFPPEIPPFT TVPGVKVDTS NFEPINFFQL
121 FMTEAILQDM VLYTNVYAEQ YLTQNPLPRY ARAHAWHPTD IAEMKRFVGL TLAMGLIKAN
181 SLESYWDTTT VLKIPVFSAT MSRNRYQLLL RFLHFNNNAT AVPPDQPGHD RLHKLRPLID
241 SLSERFAAVY TPCQNICIDE SLLLFKGRLQ FRQYIPSKRA RYGIKFYKLC ESSSGYTSYF
301 LIYEGKDSKL DPPGCPPDLT VSGKIVWELI SPLLGQGFHL YVDNFYSSIP LFTALYCLNT
361 PACGTINRNR KGLPRALLDK KLNRGETYAL RKNELLAIKF FDKKNVFMLT SIHDESVIRE
421 QRVGRPPKNK PLCSKEYSKY MGGVDRTDQL QHYYNATRKT RHWYKKVGIY LIQMALRNSY
481 IVYKAAVPGP KLSYYKYQLQ ILPALLFGGV EEQTVPEMPP SDNVARLIGK HFIDTLPPTP
541 GKQRPQKGCK VCRKRGIRRD TRYYCPKCPR NPGLCFKPCF EIYHTQLHY
```

（配列番号14625）。

【０１６３】

特定の実施形態では、機能亢進性piggyBacまたはpiggyBac様 転移酵素は以下の配列を含む：

【化９２】

```
  1 MAKRFYSAEE AAAHCMASSS EQTSGSDSEY VPPASESDSS TEESWCSSST VSALEEPMEV
 61 DEDVDDLEDQ EAGDRADAAA GGEPAWGPPC NFPPEIPPFT TVPGVKVDTS NFEPINFFQL
121 FMTEAILQDM VLYTNVYAEQ YLTQNPLTRY ARAHAWHPTD IAEMKRFVGL TLAMGLIKAN
181 SIESYWDTTT VLSIPVFGAT MSRNRYQLLL RFLHFNNNAT AVPPDQPGHD RLHKLRPLID
241 SLSERFANVY TPCQNICIDE SLLLFKGRLQ FRQYIPSKRA RYGIKFYKLC ESSSGYTSYF
301 LIYEGKDSKL DPPGCPPDLT VSGKIVWELI SPLLGQGFHL YVDNFYSSIP LFTALYCLNT
361 PACGTINRNR KGLPRALLDK KLNRGETYAL RKNELLAIKF FDKKNVFMLT SIHDESVIRE
421 QRVGRKPKNK PLCSKEYSKY MGGVDRTDQL QHYYNATRKT RHWYKKVGIY LIQMALRNSY
481 IVYKAAVPGP KLSYYKYQLQ ILPALLFGGV EEQTVPEMPP SDNVARLIGK HFIDTLPPTP
541 GKQRPQKGCK VCRKRGIRRD TRYYCPKCPR NPGLCRKPCF EIYHTQLHY
```

（配列番号14627）。

【０１６４】

特定の実施形態では、機能亢進性piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は以下の配列を含む：

【化９３】

```
  1 MAKRFYSAEE AAAHCSASSS EEFSGSDSEY VPPASESDSS TEESWCSSST VSALEEPMEV
 61 DEDVDDLEDQ EAGDRADAAA GGEPAWGPPC NFPPEIPPFT TVPGVKVDTS NFEPINFFQL
121 FMTEAILQDM VLYTNVYAEQ YLTQNPLTRG ARAHAWHPTD IAEMKRFVGL TLAMGLIKAN
181 SLESYWDTTT VLSIPVFGAT MSRNRYQLLL RFLHFNNNAT AVPPDQPGHD RLHKLRPLID
241 SLSERFANVY TPCQNICIDE SLMLFKGRLQ FRQYIPSKRA RYGIKFYKLC ESSTGYTSYF
301 LIYEGKDSKL DPPGCPPDLT VSGKIVWELI SPLLGQGFHL YVDNFYSSIP LFTALYCLNT
361 PACGTINRNR KGLPRALLDK KLNRGETYAL RKNELLAIKF FDKKNVFMLT SIHDESVIRE
421 QRVGRPPKNK PLCSKEYSKY MGGVDRTDQL QHYYNATRKT RHWYKKVGIY LIQMALRNSY
481 IVYKAAVPGP KLSYYKYQLQ ILPALLFGGV EEQTVPEMPP SDNVARLIGK HFIDTLPPTP
541 GKQRPQKGCK VCRKRGIRRD TRYYCPKCPR NPGLCRKPCF EIYHTQLHY
```

（配列番号14628）。

【０１６５】

特定の実施形態では、機能亢進性piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は配列番号17042の配列を含む。

【０１６６】

特定の実施形態では、機能亢進性piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は、以下から選択されるアミノ酸：

【化９４】

6, 7, 16, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 28, 31, 34, 67, 73, 76, 77, 88, 91, 141, 145, 146,
148, 150, 157, 162, 179, 182, 189, 192, 193, 196, 198, 200, 210, 212, 218, 248, 263,
270, 294, 297, 308, 310, 333, 336, 354, 357, 358, 359, 377, 423, 426, 428, 438, 447,
450, 462, 469, 472, 498, 502, 517, 520, 523, 533, 534, 576, 577, 582, 583 または 587

の位置にアミノ酸置換を含む（配列番号14517に対して）。特定の実施形態では、機能亢進性piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は以下のアミノ酸置換：

【化９５】

Y6C, S7G, M16S, S19G, S20Q, S20G, S20D, E21D, E22Q, F23T, F23P, S24Y, S26V,
S28Q, V31K, A34E, L67A, G73H, A76V, D77N, P88A, N91D, Yl41Q, Y141A, N145E,
N145V, P146T, P146V, P146K, P148T, P148H, Y150G, Y150S, Y150C, H157Y,
A162C, A179K, L182I, L182V, T189G, L192H, S193N, S193K, V196I, S198G, T200W,
L210H, F212N, N218E, A248N, L263M, Q270L, S294T, T297M, S308R, L310R, L333M,
Q336M, A354H, C357V, L358F, D359N, L377I, V 423H, P426K, K428R, S438A, T447G,
T447A, L450V, A462H, A462Q, I469V, I472L, Q498M, L502V, E5171, P520D, P520G,
N523S, I533E, D534A, F576R, F576E, K577I, I582R, Y583F, L587Y または L587W

あるいはそれらの任意の組み合わせ（これらの変異のうち少なくとも１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、またはすべてなど）を含む（配列番号14517に対して）。

【０１６７】

特定の実施形態では、機能亢進性piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は野生型ではない１個以上のアミノ酸の置換を含み、野生型のアミノ酸に対するこの１個以上の置換は以下の置換を含む：

【化９６】

A2X, K3X, R4X, F5X, Y6X, S7X, A11X, A13X, C15X, M16X, A17X, S18X,
S19X, S20X, E21X, E22X, F23X, S24X, G25X, 26X, D27X, S28X, E29X, E42X,
E43X, S44X, C46X, S47X, S48X, S49X, T50X, V51X, S52X, A53X, L54X, E55X,
E56X, P57X, M58X, E59X, E62X, D63X, V64X, D65X, D66X, L67X, E68X, D69X,
Q70X, E71X, A72X, G73X, D74X, R75X, A76X, D77X, A78X, A79X, A80X,
G81X, G82X, E83X, P84X, A85X, W86X, G87X, P88X, P89X, C90X, N91X, F92X,
P93X, E95X, I96X, P97X, P98X, F99X, T100X, T101X, P103X, G104X, V105X,
K106X, V107X, D108X, T109X, N111X, P114X, I115X, N116X, F117X, F118X, Q119X,
M122X, T123X, E124X, A125X, I126X, L127X, Q128X, D129X, M130X, L132X, Y133X,
V126X, Y127X, A138X, E139X, Q140X, Y141X, L142X, Q144X, N145X, P146X, L147X,
P148X, Y150X, A151X, A155X, H157X, P158X , I161X, A162X, V168X, T171X,
L172X, A173X, M174X, I177X, A179X, L182X, D187X, T188X, T189X, T190X,
L192X, S193X, I194X, P195X, V196X, S198X, A199X, T200X, S202X, L208X,
L209X, L210X, R211X, F212X, F215X, N217X, N218X, A219X, T220X, A221X, V222X,
P224X, D225X, Q226X, P227X, H229X, R231X, H233X, L235X, P237X, I239X, D240X,
L242X, S243X, E244X, R244X, F246X, A247X, A248X, V249X, Y250X, T251X, P252X,

【化９７】

C253X, Q254X, I256X, C257X, I258X, D259X, E260X, S261X, L262X, L263X, L264X,
F265X, K266X, G267X, R268X, L269X, Q270X, F271X, R272X, Q273X, Y274X, I275X,
P276X, S277X, K278X, R279X, A280X, R281X, Y282X, G283X, I284X, K285X, F286X,
Y287X, K288X, L289X, C290X, E291X, S292X, S293XS294X, G295X, Y296X, T297X,
S298X, Y299X, F300X, E304X, L310X, P313X, G314X, P316X, P317X, D318X, L319X,
T320X, V321X, K324X, E328X, I330X, S331X, P332X, L333X, L334X, G335X, Q336X,
F338X, L340X, D343X, N344X, F345X, Y346X, S347X, L351X, F352X, A354X, L355X,
Y356X, C357X, L358X, D359X, T360X, R422X, Y423X, G424X, P426X, K428X, N429X,
K430X, P431X, L432X, S434X, K435X, E436X, S438X, K439X, Y440X, G443X, R446X,
T447X, L450X, Q451X, N455X, T460X, R461X, A462X, K465X, V467X, G468X, I469X,
Y470X, L471X, I472X, M474X, A475X, L476X, R477X, S479X, Y480X, V482XY483X,
K484X, A485X, A486X, V487X, P488X, P490X, K491X, S493X, Y494X, Y495X, K496X,
Y497T, Q498X, L499X, Q500X, I501X, L502X, P503X, A504X, L505X, L506X, F507X,
G508X, G509X, V510X, E511X, E512X, Q513X, T514X, V515X, E517X, M518X, P519X,
P520X, S521X, D522X, N523X, V524X, A525X, L527X, I528X, K530X, H531X, F532X,
I533X, D534X, T535X, L536X, T539X, P540X,Q546X, K550X, R553X, K554X, R555X,
G556X, I557X, R558X, R559X, D560X, T561X, Y564X, P566X, K567X, P569X, R570X,
N571X, L574X, C575X, F576X, K577X, P578X, F580X, E581X, I582X, Y583X, T585X,
Q586X, L587X, H588X またはY589X

（配列番号14517に対して）。機能亢進性のアミノ酸置換の一覧は米国特許第10,041,077

号に記載されている。同特許の全内容を本明細書に援用する。

【０１６８】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は組み込み能欠損型である。特定の実施形態では、組み込み能欠損piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は対応するトランスポゾンを切り出すことができるが切り出されたトランスポゾンを対応する野生型の転移酵素に比べて低い頻度で組み込む転移酵素である。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は配列番号14517の組み込み能欠損型変異体である。特定の実施形態では、組み込み能欠損型piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は配列番号14517の欠損型である。

【０１６９】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は切り出しには有効であるが組み込み能を欠損している。特定の実施形態では、組み込み能欠損型piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は以下の配列と少なくとも９０％同一の配列を含む：

【化９８】

```
  1 MAKRFYSAEE AAAHCMASSS EEFSGSDSEY VPPASESDSS TEESWCSSST VSALEEPMEV
 61 DEDVDDLEDQ EAGDRVDAAA GGEPAWGPPC NFPPEIPPFT TVPGVKVDTS NFEPINFFQL
121 FMTEAILQDM VLYTNVYAEQ YLTQNPLPRY ARAHAWHPTD IAEMKRFVGL TLAMGLIKAN
181 SLESYWDTTT VLSIPVFSAT MSRNRYQLLL KFLHFNNEAT AVPPDQPGHD RLHKLRPLID
241 SLSERFAAVY TPCQNICIDE SLLLFKGRLQ FRQYIPSKRA RYGIKFYKLC ESSSGYTSYF
301 LIYEGKDSKL DPPGCPPDLT VSGKIVWELI SPLLGQGFHL YVDNFYSSIP LFTALYCLDT
361 PACGTINRNR KGLPRALLDK KLNRGETYAL RKNELLAIKF FDKKNVFMLT SIHDESVIRE
421 QRVGRPPKNK PLCSKEYSKY MGGVDRTDQL QHYYNATRKT RAWYKKVGIY LIQMALRNSY
481 IVYKAAVPGP KLSYYKYQLQ ILPALLFGGV EEQTVPEMPP SDNVARLIGK HFIDTLPPTP
541 GKQRPQKGCK VCRKRGIRRD TRYYCPKCPR NPGLCFKPCF EIYHTQLHYG RR
```

（配列番号14605）。

【０１７０】

特定の実施形態では、組み込み能欠損型piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は以下の配列と少なくとも９０％同一の配列を含む：

【化９９】

```
  1 MAKRFYSAEE AAAHCMASSS EEFSGSDSEY VPPASESDSS TEESWCSSST VSALEEPMEV
 61 DEDVDDLEDQ EAGDRADAAA GGEPAWGPPC NFPPEIPPFT TVPGVKVDTS NFEPINFFQL
121 FMTEAILQDM VLYTNVYAEQ YLTQVPLPRY ARAHAWHPTD IAEMKRFVGL TLAMGLIKAN
181 SLESYWDTTT VLNIPVFSAT MSRNRYQLLL RFLEFNNEAT AVPPDQPGHD RLHKLRPLID
241 SLSERFAAVY TPCQNICIDE SLLLFKGRLQ FRQYIPSKRA RYGIKFYKLC ESSSGYTSYF
301 LIYEGKDSKL DPPGCPPDLT VSGKIVWELI SPLLGQGFHL YVDNFYSSIP LFTALYCLDT
361 PACGTINRNR KGLPRALLDK KLNRGETYAL RKNELLAIKF FDKKNVFMLT SIHDESVIRE
421 QRVGRPPKNK PLCSKEYSKY MGGVDRTDQL QHYYNATRKT RAWYKKVGIY LIQMALRNSY
481 IVYKAAVPGP KLSYYKYQLQ ILPALLFGGV EEQTVPEMPP SDNVARLIGK HFIDTLPPTP
541 GKQRPQKGCK VCRKRGIRRD TRYYCPKCPR NPGLCFKPCF EIYHTQLHY
```

（配列番号14604）。

【０１７１】

特定の実施形態では、組み込み能欠損型piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は以下の配列と少なくとも９０％同一の配列を含む：

【化１００】

```
  1 MAKRFYSAEE AAAHCMASSS EEFSGSDSEY VPPASESDSS TEESWCSSST VSALEEPMEV
 61 DEDVDDLEDQ EAGDRADAAA GGEPAWGPPC NFPPEIPPFT TVPGVKVDTS NFEPINFFQL
121 FMTEAILQDM VLYTNVYAEQ YLTQNVLPRY ARAHAWHPTD IAEMKRFVGL TLAMGLIKAN
181 SLESYWDTTT VLSIPVFSAT MSRNRYQLLL RFLHFNNDAT AVPPDQPGHD RLHKLRPLID
241 SLTERFAAVY TPCONICIDE SLLLFKGRLQ FROYIPSKRA RYGIKFYKLC ESSSGYTSYF
301 LIYEGKDSKL DPPGCPPDLT VSGKIVWELI SPLLGQGFHL YVDNFYSSIP LFTALYCLDT
361 PACGTINRNR KGLPRALLDK KLNRGETYAL RKNELLAIKF FDKKNVFMLT SIHDESVIRE
421 QRVGRPPKNK PLCSKEYSKY MGGVDRTDQL QHYYNATRKT RAWYKKVGIY LIQMALRNSY
481 IVYKAAVPGP KLSYYKYQLQ ILPALLFGGV EEQTVPEMPP SDNVARLIGK HFIDTLPPTP
541 GKQRPQKGCK VCRKRGIRRD TRYYCPKCPR NPGLCFKPCF EIYHTQLHYG RR
```

（配列番号14611）。

【０１７２】

特定の実施形態では、組み込み能欠損型piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は配列番号14611を含む。特定の実施形態では、組み込み能欠損型piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は以下の配列と少なくとも９０％同一の配列を含む：

【化１０１】

```
  1 MAKRFYSAEE AAAHCMASSS EEFSGSDSEY VPPASESDSS TEESWCSSST VSALEEPMEV
 61 DEDVDDLEDQ EAGDRADAAP GGEPAWGPPC NFPPEIPPFT TVPGVKVDTS NFEPINFFQL
121 FMTEAILQDM VLYTNVYAEQ YLTQVPLPRY ARAHAWHPTD IAEMKRFVGL TLAMGLIKAN
181 SLESYWDTTT VLSIPVFSAT MSRNRYQLLL RFLHFNNEAT AVPPDQPGHD RLHKLRPLID
241 SLSERFAAVY TPCQNICIDE SLLLFKGRLQ FRQYIPSKRA RYGIKFYKLC ESSSGYTSYF
301 LIYEGKDSKL DPPGCPPDLT VSGKIVWELI SPLLGQGFHL YVDNFYSSIP LFTALYCLDT
361 PACGTINRNR KGLPRALLDK KLNRGETYAL RKNELLAIKF FDKKNVFMLT SIHDESVIRE
421 QRVGRPPKNK PLCSKEYSKY MGGVDRTDQL QHYYNATRKT RAWYKKVGIY LIQMALRNSY
481 IVYKAAVPGP KLSYYKYQLQ ILPALLFGGV EEQTVPEMPP SDNVARLIGK HFIDTLPPTP
541 GKQRPQKGCK VCRKRGIRRD TRYYCPKCPR NPGLCFKPCF EIYHTQLHYG RR
```

（配列番号14612）。

【０１７３】

特定の実施形態では、組み込み能欠損型piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は配列番号14612を含む。特定の実施形態では、組み込み能欠損型piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は以下の配列と少なくとも９０％同一の配列を含む：

【化１０２】

```
  1 MAKRFYSAEE AAAHCMASSS EEFSGSDSEY VPPASESDSS TEESWCSSST VSALEEPMEV
 61 DEDVDDLEDQ EAGDRADAAA GGEPAWGPPC NFPPEIPPFT TVPGVKVDTS NFEPINFFQL
121 FMTEAILQDM VLYTNVYAEQ YLTQVPLPRY ARAHAWHPTD IAEMKRFVGL TLAMGLIKAN
181 SLESYWDTTT VLNIPVFSAT MSRNRYQLLL RFLEFNNNAT AVPPDQPGHD RLHKLRPLID
241 SLSERFAAVY TPCQNICIDE SLLLFKGRLQ FRQYIPSKRA RYGIKFYKLC ESSSGYTSYF
301 LIYEGKDSKL DPPGCPPDLT VSGKIVWELI SPLLGQGFHL YVDNFYSSIP LFTALYCLDT
361 PACGTINRNR KGLPRALLDK KLNRGETYAL RKNELLAIKF FDKKNVFMLT SIHDESVIRE
421 QRVGRPPKNK PLCSKEYSKY MGGVDRTDQL QHYYNATRKT RAWYKKVGIY LIQMALRNSY
481 IVYKAAVPGP KLSYYKYQLQ ILPALLFGGV EEQTVPEMPP SDNVARLIGK HFIDTLPPTP
541 GKQRPQKGCK VCRKRGIRRD TRYYCPKCPR NPGLCFKPCF EIYHTQLHYG RR
```

配列番号14613）。

【０１７４】

特定の実施形態では、組み込み能欠損型piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は配列番号14613を含む。特定の実施形態では、組み込み能欠損型piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は位置２１８のＡｓｎがＧｌｕまたはＡｓｐで置き換えられているアミノ酸置換（Ｎ２１８ＤまたはＮ２１８Ｅ）を含む（配列番号14517に対して）。

【０１７５】

特定の実施形態では、切り出し能はあるが組み込み能を欠損したpiggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は、野生型ではないアミノ酸の１個以上の置換を含み、野生型のアミノ酸に対するこの１個以上の置換は、以下の置換を含む：

【化１０３】

A2X, K3X, R4X, F5X, Y6X, S7X, A8X, E9X, E10X, A11X, A12X, A13X,
H14X, C15X, M16X, A17X, S18X, S19X, S20X, E21X, E22X, F23X, S24X, G25X, 26X,
D27X, S28X, E29X, V31X, P32X, P33X, A34X, S35X, E36X, S37X, D38X, S39X, S40X,
T41X, E42X, E43X, S44X, W45X, C46X, S47X, S48X, S49X, T50X, V51X, S52X, A53X,
L54X, E55X, E56X, P57X, M58X, E59X, V60X, M122X, T123X, E124X, A125X, L127X,
Q128X, D129X, L132X, Y133X, V126X, Y127X, E139X, Q140X, Y141X, L142X, T143X,
Q144X, N145X, P146X, L147X, P148X, R149X, Y150X, A151X, H154X, H157X, P158X,
T159X, D160X, I161X, A162X, E163X, M164X, K165X, R166X, F167X, V168X, G169X,
L170X, T171X, L172X, A173X, M174X, G175X, L176X, I177X, K178X, A179X, N180X,
S181X, L182X, S184X, Y185X, D187X, T188X, T189X, T190X, V191X, L192X, S193X,
I194X, P195X, V196X, F197X, S198X, A199X, T200X, M201X, S202X, R203X, N204X,
R205X, Y206X, Q207X, L208X, L209X, L210X, R211X, F212X, L213X, H241X, F215X,
N216X, N217X, N218X, A219X, T220X, A221X, V222X, P223X, P224X, D225X, Q226X,
P227X, G228X, H229X, D230X, R231X, H233X, K234X, L235X, R236X, L238X, I239X,
D240X, L242X, S243X, E244X, R244X, F246X, A247X, A248X, V249X, Y250X, T251X,
P252X, C253X, Q254X, N255X, I256X, C257X, I258X, D259X, E260X, S261X, L262X,
L263X, L264X, F265X, K266X, G267X, R268X, L269X, Q270X, F271X, R272X, Q273X,
Y274X, I275X, P276X, S277X, K278X, R279X, A280X, R281X, Y282X, G283X, I284X,
K285X, F286X, Y287X, K288X, L289X, C290X, E291X, S292X, S293X, S294X, G295X,
Y296X, T297X, S298X, Y299X, F300X, I302X, E304X, G305X,K306X, D307X, S308X,
K309X, L310X, D311X, P312X, P313X, G314X, C315X, P316X, P317X, D318X, L319X,
T320X, V321X, S322X, G323X, K324X, I325X, V326X, W327X, E328X, L329X, I330X,
S331X, P332X, L333X, L334X, G335X, Q336X, F338X, H339X, L340X, V342X, N344X,
F345X, Y346X, S347X, S348X, I349X, L351X, T353X, A354X, Y356X, C357X, L358X,
D359X, T360X, P361X, A362X, C363X, G364X, I366X, N367X, R368X, D369X, K371X,
G372X, L373X, R375X, A376X, L377X, L378X, D379X, K380X, K381X, L382X, N383X,
R384XG385X, T387X, Y388X, A389X, L390X, K392X, N393X, E394X, A397X, K399X,
F400X, F401X, D402X, N405X, L406X, L409X, R422X, Y423X, G424X, E425X, P426X,

【化１０４】

K428X, N429X, K430X, P431X, L432X, S434X, K435X, E436X, S438X, K439X, Y440X, G442X, G443X, V444X, R446X, T447X, L450X, Q451X, H452X, N455X, T457X, R458X, T460X, R461X, A462X, Y464X, K465X, V467X, G468X, I469X, L471X, I472X, Q473X, M474X, L476X, R477X, N478X, S479X, Y480X, V482XY483X, K484X, A485X, A486X, V487X, P488X, G489X, P490X, K491X, L492X, S493X, Y494X, Y495X, K496X, Q498X, L499X, Q500X, I501X, L502X, P503X, A504X, L505X, L506X, F507X, G508X, G509X, V510X, E511X, E512X, Q513X, T514X, V515X, E517X, M518X, P519X, P520X, S521X, D522X, N523X, V524X, A525X, L527X, I528X, G529X, K530X, F532X, I533X, D534X, T535X, L536X, P537X, P538X, T539X, P540X, G541X, F542X, Q543X, R544X, P545X, Q546X, K547X, G548X, C549X, K550X, V551X, C552X, R553X, K554X, R555X, G556X, I557X, R558X, R559X, D560X, T561X, R562X, Y563X, Y564X, C565X, P566X, K567X, C568X, P569X, R570X, N571X, P572X, G573X, L574X, C575X, F576X, K577X, P578X, C579X, F580X, E581X, I582X, Y583X, H584X, T585X, Q586X, L587X, H588X または Y589X

（配列番号14517に対して）。切り出し能はあるが組み込み能を欠損するアミノ酸置換の一覧は米国特許第10,041,077号に記載されている。同特許の全内容を本明細書に援用する。

【０１７６】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は核局在化シグナルと融合している。特定の実施形態では、配列番号14517または配列番号14518は核局在化シグナルと融合している。特定の実施形態では、核局在化シグナルと融合されたpiggyBacまたはpiggyBac様転移酵素のアミノ酸配列は、以下を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる：

【化１０５】

```
   1 atggcaccca aaaagaaacg taaagtgatg gccaaaagat ttacagcgc cgaagaagca
  61 gcagcacatt gcatggcatc gtcatccgaa gaatttctcgg ggagcgattc cgaatatgtc
 121 ccaccggcct cggaaagcga ttcgagcact gaggagtcgt ggtgttcctc ctcaactgtc
 181 tcggctcttg aggagccgat ggaagtggat gaggatgtgg acgacttgga ggaccaggaa
 241 gccggagaca gggccgacgc tgccgcggga ggggagccgg cgtggggacc tccatgcaat
 301 tttcctcccg aaatcccacc gttcactact gtgccgggag tgaaggtcga cacgtccaac
 361 ttcgaaccga tcaatttctt tcaactcttc atgactgaag cgatcctgca agatatggtg
 421 ctctacacta atgtgtacgc cgagcagtac ctgactcaaa acccgctgcc tcgctacgcg
 481 agagcgcatg cgtggcaccc gaccgatatc gcggagatga agcggttcgt gggactgacc
 541 ctcgcaatgg gcctgatcaa ggccaacagc ctcgagtcat actgggatac cacgactgtg
 601 cttagcattc cggtgttctc cgctaccatg tcccgtaacc gctaccaact cctgctgcgg
 661 ttcctccact tcaacaacaa tgcgaccgct gtgccacctg accagccagg acacgacaga
 721 ctccacaagc tgcggccatt gatcgactcg ctgagcgagc gattcgccgc ggtgtacacc
 781 ccttgccaaa acatttgcat cgacgagtcg cttctgctgt ttaaaggccg gcttcagttc
 841 cgccagtaca tcccatcgaa gcgcgcttcgc tatggtatca aattctacaa actctgcgag
 901 tcgtccagcg gctacacgtc atacttcttg atctacgagg ggaaggactc taagctggac
 961 ccaccggggt gtccaccgga tcttactgtc tccggaaaaa tcgtgtggga actcatctca
1021 cctctcctcg gacaaggctt tcatctctac gtcgacaatt tctactcatc gatccctctg
```

【化１０６】

```
1081 ttcaccgccc tctactgcct ggatactcca gcctgtggga ccattaacag aaaccggaag
1141 ggtctgccga gagcactgct ggataagaag ttgaacaggg gagagactta cgcgctgaga
1201 aagaacgaac tcctcgccat caaattcttc gacaagaaaa atgtgtttat gctcacctcc
1261 atccacgacg aatccgtcat ccgggagcag cgcgtgggca ggccgccgaa aaacaagccg
1321 ctgtgctcta aggaatactc caagtacatg gggggtgtcg accggaccga tcagctgcag
1381 cattactaca acgccactag aaagacccgg gcctggtaca agaaagtcgg catctacctg
1441 atccaaatgg cactgaggaa ttcgtatatt gtctacaagg ctgccgttcc gggcccgaaa
1501 ctgtcatact acaagtacca gcttcaaatc ctgccggcgc tgctgttcgg tggagtggaa
1561 gaacagactg tgcccgagat gccgccatcc gacaacgtgg cccggttgat cggaaagcac
1621 ttcattgata ccctgcctcc gacgcctgga aagcagcggc cacagaaggg atgcaaagtt
1681 tgccgcaagc gcggaatacg gcgcgatacc cgctactatt gcccgaagtg ccccccgcaat
1741 cccggactgt gtttcaagcc ctgttttgaa atctaccaca cccagttgca ttac
```

（配列番号14626）。

【０１７７】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンはネッタイツメガエルから単離されるかネッタイツメガエルに由来する。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１０７】

```
   1 ttaacctttt tactgccaat gacgcatggg atacgtcgtg gcagtaaaag ggcttaaatg
  61 ccaacgacgc gtcccatacg ttgttggcat tttaagtctt ctctctgcag cggcagcatg
 121 tgccgccgct gcagagagtt tctagcgatg acagcccctc tgggcaacga gccgggggggg
 181 ctgtc
```

（配列番号14519）。

【０１７８】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１０８】

```
   1 tttgcatttt tagacattta gaagcctata tcttgttaca gaattggaat tacacaaaaa
  61 ttctaccata ttttgaaagc ttaggttgtt ctgaaaaaaa caatatattg ttttcctggg
 121 taaactaaaa gtcccctcga ggaaaggccc ctaaagtgaa acagtgcaaa acgttcaaaa
 181 actgtctggc aatacaagtt ccactttgac caaaacggct ggcagtaaaa gggttaa
```

（配列番号14520）。

【０１７９】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは配列番号14519および配列番号14520を含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１０９】

```
   1 ttaacctttt gcctgccaat cacgcatggg atacgtcgtg gcagtaaaag ggcttaaatg
  61 ccaacgacgc gtcccatacg ttgttggcat tttaagtctt ctctctgcag cggcagcatg
 121 tgccgccgct gcagagagtt tctagcgatg acagcccctc tgggcaacga gccgggggggg
 181 ctgtc
```

（配列番号14521）。

【０１８０】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１１０】

```
1 tttgcatttt tagacattta gaagcctata tcttgttaca gaattggaat tacacaaaaa
  61 ttctaccata ttttgaaagc ttaggttgtt ctgaaaaaaa caatatattg ttttcctggg
 121 taaactaaaa gtcccctcga ggaaaggccc ctaaagtgaa acagtgcaaa acgttcaaaa
 181 actgtctggc aatacaagtt ccactttggg acaaatcggc tggcagtgaa agggttaa
```

（配列番号14522）。

【０１８１】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１１１】

```
  1 ttaacctttt tactgccaat gacgcatggg atacgtcgtg gcagtaaaag ggcttaaatg
 61 ccaacgacgc gtcccatacg ttgttggcat tttaattctt ctctctgcag cggcagcatg
121 tgccgccgct gcagagagtt tctagcgatg acagcccctc tgggcaacga gccgggggggg
181 ctgtc
```

（配列番号14523）。

【０１８２】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは配列番号14520、さらに配列番号14519、配列番号14521および配列番号14523のいずれか１つを含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは配列番号14522、さらに配列番号14519、配列番号14521および配列番号14523のいずれか１つを含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは配列番号14519、配列番号14521、または配列番号14523からの少なくとも１４個、１６個、１８個、２０個、３０個、または４０個の連続するヌクレオチドを含む一末端を含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは配列番号14520または配列番号14522からの少なくとも１４個、１６個、１８個、２０個、３０個、または４０個の連続するヌクレオチドを含む一末端を含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは配列番号14519、配列番号14521、または配列番号14523と少なくとも９０％同一の一末端を含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは配列番号14520または配列番号14522と少なくとも９０％同一の一末端を含む。一実施形態では、一方のトランスポゾン末端は配列番号14519と少なくとも９０％同一であり、他方のトランスポゾン末端は配列番号14520と少なくとも９０％同一である。

【０１８３】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンはTTAACCTTTTTACTGCCA（配列番号14524）の配列を含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンはTTAACCCTTTGCCTGCCA（配列番号14526）の配列を含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンはTTAACCYTTTTACTGCCA（配列番号14527）の配列を含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンはTGGCAGTAAAAGGGTTAA（配列番号14529）の配列を含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンはTGGCAGTGAAAGGGTTAA（配列番号14531）の配列を含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンはTTAACCYTTTKMCTGCCA（配列番号14533）の配列を含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンの一方の末端は配列番号14524、配列番号14526、および配列番号14527から選択される配列を含む。特定の実施形態では、piggyBac（商標）（ＰＢ）またはpiggyBac様トランスポゾンの一方の末端は配列番号14529および配列番号14531から選択される配列を含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンの各末端逆位配列は、ＩＴＲ配列CCYTTTKMCTGCCA（配列番号14563）の配列を含む。特定の実施形態では、piggyBac（商標）（ＰＢ）またはpiggyBac様トランスポゾンの各末端は互いに逆向きに配列番号14563を含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンの１つのＩＴＲは配列番号14524、配列番号14526、および配列番号14527から選択される配列を含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンの１つのＩＴＲは配列番号14529および配列番号14531から選択される配列を含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは２つのトランスポゾン末端に互いに逆向きに配列番号14533を含む。

【０１８４】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは配列番号14519および配列番号14520を含む、あるいは配列番号14519または配列番号14520に少なくとも９０％同一のこれらの一方または両方の変異体を含む末端を有してもよく、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は、配列番号14517の配列を有するか、配列番号14517または配列番号14

518と少なくとも％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％またはその間の任意の割合で同一の変異体を有する。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンの一方の末端は配列番号14519、配列番号14521、または配列番号14523の少なくとも１４個の連続するヌクレオチドを含み、他方のトランスポゾン末端は配列番号14520または配列番号14522の少なくとも１４個の連続するヌクレオチドを含む。特定の実施形態では、一方のトランスポゾン末端は配列番号14519、配列番号14521、または配列番号14523の少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、少なくとも２２個、少なくとも２５個、または少なくとも３０個の連続するヌクレオチドを含み、他方のトランスポゾン末端は配列番号14520または配列番号14522の少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、少なくとも２２個、少なくとも２５個、または少なくとも３０個の連続するヌクレオチドを含む。

【０１８５】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は配列番号14519に対応する左側配列および配列番号14520に対応する右側配列を持つトランスポゾン末端を認識する。この転移酵素は、ＤＮＡを一方のトランスポゾン末端の左末端の5'-TTAA-3'配列から第２のトランスポゾン末端の右末端の5'-TTAA-3'まで、その間に配置されているすべての異種ＤＮＡも含めて切断することによってトランスポゾンをＤＮＡ分子から切り出し、切り出された配列を第２のＤＮＡ分子に挿入する。特定の実施形態では、左右のトランスポゾン末端の切断型および修飾型も、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素によって転移できるトランスポゾンの一部として機能する。たとえば、左トランスポゾン末端は配列番号14521または配列番号14523に対応する配列によって置き換えられてもよく、右トランスポゾン末端は配列番号14522に対応するより短い配列によって置き換えられてもよい。特定の実施形態では、左右のトランスポゾン末端は、5'-TTAA-3'挿入部位を含む１８ｂｐのほぼ完全に反復された配列（5'-TTAACCYTTTKMCTGCCA：配列番号14533）を末端に共有しており、この配列は２つの末端で互いに逆向きである。すなわち、配列番号14519および配列番号14523では左トランスポゾン末端は配列5'-TTAACCTTTTTACTGCCA-3'（配列番号14524）で始まり、あるいは配列番号14521では左トランスポゾン末端は配列5'-TTAACCCTTTGCCTGCCA-3'（配列番号14526）で始まり、右トランスポゾン末端はこの配列と概ね相補的な配列で終わる。配列番号14520では5'-TGGCAGTAAAAGGGTTAA-3'（配列番号14529）で終わり、配列番号14522では5'-TGGCAGTGAAAGGGTTAA-3'（配列番号14531）で終わっている。本発明の一実施形態は、２つのトランスポゾン末端の間に挿入された異種ポリヌクレオチドを含むトランスポゾンであり、各トランスポゾン末端は２つのトランスポゾン末端で互いに逆向きに配列番号14533を含む。特定の実施形態では、一方のトランスポゾン末端は配列番号14524、配列番号14526、および配列番号14527から選択される配列を含む。実施形態によっては、一方のトランスポゾン末端は配列番号14529および配列番号14531から選択される配列を含む。

【０１８６】

特定の実施形態では、piggyBac（商標）（ＰＢ）またはpiggyBac様トランスポゾンはネッタイツメガエルから単離されるかネッタイツメガエルに由来する。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１１２】

```
  1 ccctttgcct gccaatcacg catgggatac gtcgtggcag taaaagggct taaatgccaa
61 cgacgcgtcc catacgtt
```

（配列番号14573）。

【０１８７】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾン は以下の配列を含む：

【化１１３】

```
 1 cctgggtaaa ctaaaagtcc cctcgaggaa aggcccctaa agtgaaacag tgcaaaacgt
61 tcaaaaactg tctggcaata caagttccac tttgggacaa atcggctggc agtgaaaggg
```

（配列番号14574）。

【０１８８】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは配列番号14573または配列番号14574の少なくとも１６個の連続する塩基、およびCCYTTTBMCTGCCA（配列番号14575）の末端逆位配列を含む。

【０１８９】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１１４】

```
  1 ccctttgcct gccaatcacg catgggatac gtcgtggcag taaaagggct taaatgccaa
 61 cgacgcgtcc catacgttgt tggcatttta agtcttctct ctgcagcggc agcatgtgcc
121 gccgctgcag agagtttcta gcgatgacag cccctctggg caacgagccg ggggggctgt
181 c
```

（配列番号14579）。

【０１９０】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１１５】

```
  1 cctttttact gccaatgacg catgggatac gtcgtggcag taaaagggct taaatgccaa
 61 cgacgcgtcc catacgttgt tggcatttta attcttctct ctgcagcggc agcatgtgcc
121 gccgctgcag agagtttcta gcgatgacag cccctctggg caacgagccg ggggggctgt
181 c
```

（配列番号14580）。

【０１９１】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１１６】

```
  1 cctttttact gccaatgacg catgggatac gtcgtggcag taaaagggct taaatgccaa
 61 cgacgcgtcc catacgttgt tggcatttta agtcttctct ctgcagcggc agcatgtgcc
121 gccgctgcag agagtttcta gcgatgacag cccctctggg caacgagccg ggggggctgt
181 c
```

（配列番号14581）。

【０１９２】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１１７】

```
  1 cctttttact gccaatgacg catgggatac gtcgtggcag taaaagggct taaatgccaa
 61 cgacgcgtcc catacgttgt tggcatttta agtcttctct ctgcagcggc agcatgtgcc
121 gccgctgcag agag
```

（配列番号14582）。

【０１９３】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１１８】

```
 1 cctttttact gccaatgacg catgggatac gtcgtggcag taaaagggct taaatgccaa
61 cgacgcgtcc catacgttgt tggcatttta agtctt
```

（配列番号14583）。

【０１９４】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１１９】

```
  1 ccctttgcct gccaatcacg catgggatac gtcgtggcag taaaagggct taaatgccaa
 61 cgacgcgtcc catacgttgt tggcatttta agtctt
```

（配列番号14584）。

【０１９５】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１２０】

```
  1 ttatcctttt tactgccaat gacgcatggg atacgtcgtg gcagtaaaag ggcttaaatg
 61 ccaacgacgc gtcccatacg ttgttggcat tttaagtctt ctctctgcag cggcagcatg
121 tgccgccgct gcagagagtt tctagcgatg acagcccctc tgggcaacga gccgggggag
181 ctgtc
```

（配列番号14585）。

【０１９６】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１２１】

```
  1 tttgcatttt tagacattta gaagcctata tcttgttaca gaattggaat tacacaaaaa
 61 ttctaccata ttttgaaagc ttaggttgtt ctgaaaaaaa caatatattg ttttcctggg
121 taaactaaaa gtcccctcga ggaaaggccc ctaaagtgaa acagtgcaaa acgttcaaaa
181 actgtctggc aatacaagtt ccactttggg acaaatcggc tggcagtgaa aggg
```

（配列番号14586）。

【０１９７】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは配列番号14573および配列番号14579～14585から選択される左トランスポゾン末端配列を含む。特定の実施形態では、左トランスポゾン末端配列は前に左標的配列がある。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１２２】

```
  1 tttgcatttt tagacattta gaagcctata tcttgttaca gaattggaat tacacaaaaa
 61 ttctaccata ttttgaaagc ttaggttgtt ctgaaaaaaa caatatattg ttttcctggg
121 taaactaaaa gtcccctcga ggaaaggccc ctaaagtgaa acagtgcaaa acgttcaaaa
181 actgtctggc aatacaagtt ccactttgac caaaacggct ggcagtaaaa ggg
```

（配列番号14587）。

【０１９８】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１２３】

```
  1 ttgttctgaa aaaaacaata tattgttttc ctgggtaaac taaaagtccc ctcgaggaaa
 61 ggcccctaaa gtgaaacagt gcaaaacgtt caaaaactgt ctggcaatac aagttccact
121 ttgaccaaaa cggctggcag taaaaggg
```

（配列番号14588）。

【０１９９】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１２４】

```
  1 tttgcatttt tagacattta gaagcctata tcttgttaca gaattggaat tacacaaaaa
 61 ttctaccata ttttgaaagc ttaggttgtt ctgaaaaaaa caatatattg ttttcctggg
121 taaactaaaa gtcccctcga ggaaaggccc ctaaagtgaa acagtgcaaa acgttcaaaa
181 actgtctggc aatacaagtt ccactttgac caaaacggct ggcagtaaaa gggttat
```

（配列番号14589）。

【０２００】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１２５】

```
  1 ttgttctgaa aaaaacaata tattgttttc ctgggtaaac taaaagtccc ctcgaggaaa
 61 ggcccctaaa gtgaaacagt gcaaaacgtt caaaaactgt ctggcaatac aagttccact
121 ttgggacaaa tcggctggca gtgaaaggg
```

（配列番号14590）。

【０２０１】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは配列番号14574および配列番号14587～14590から選択される右トランスポゾン末端配列を含む。特定の実施形態では、右トランスポゾン末端配列の後に右標的配列が続く。特定の実施形態では、左右のトランスポゾン末端は２つの末端で互いに逆向きに、標的配列に隣接して１４ｂｐの反復配列（配列番号14575）を含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは標的配列と配列番号14582～14584および14573から選択される配列とを含む左トランスポゾン末端と、配列番号14588～14590および14574から選択される配列とその後に右標的配列とを含む右トランスポゾン末端を含む。

【０２０２】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンの左トランスポゾン末端は以下の配列：

【化１２６】

```
 1 atcacgcatg ggatacgtcg tggcagtaaa agggcttaaa tgccaacgac gcgtcccata
61 cgtt
```

（配列番号14591）およびＩＴＲを含む。特定の実施形態では、左トランスポゾン末端は以下の配列：

【化１２７】

```
 1 atgacgcatg ggatacgtcg tggcagtaaa agggcttaaa tgccaacgac gcgtcccata
61 cgttgttggc attttaagtc tt
```

（配列番号14592）およびＩＴＲを含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンの右トランスポゾン末端は以下の配列：

【化１２８】

```
 1 cctgggtaaa ctaaaagtcc cctcgaggaa aggcccctaa agtgaaacag tgcaaaacgt
61 tcaaaaactg tctggcaata caagttccac tttgggacaa atcggc
```

（配列番号14593）およびＩＴＲを含む。特定の実施形態では、右トランスポゾン末端は以下の配列：

【化１２９】

```
  1 ttgttctgaa aaaaacaata tattgttttc ctgggtaaac taaaagtccc ctcgaggaaa
 61 ggcccctaaa gtgaaacagt gcaaaacgtt caaaaactgt ctggcaatac aagttccact
121 ttgaccaaaa cggc
```

（配列番号14594）およびＩＴＲを含む。

【０２０３】

特定の実施形態では、一方のトランスポゾン末端は配列番号14573と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、またはその間の任意の割合で同一の配列を含み、他方のトランスポゾン末端は配列番号14574と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、またはその間の任意の割合で同一の配列を含む。特定の実施形態では、一方のトランスポゾン末端は配列番号14573の少なくとも１４個、少なくとも１６個、少なくとも１８個、少なくとも２０個、または少なくとも２５個の連続するヌクレオチドを含み、一方のトランスポゾン末端は配列番号14574の少なくとも１４個、少なくとも１６個、少なくとも１８個、少なくとも２０個、または少なくとも２５個の連続するヌクレオチドを含む。特定の実施形態では、一方のトランスポゾン末端は配列番号14591のうち少なくとも１４個、少なくとも１６個、少なくとも１８個、少なくとも２０個を含み、他

方の末端は配列番号14593のうち少なくとも１４個、少なくとも１６個、少なくとも１８個、少なくとも２０個を含む。特定の実施形態では、各トランスポゾン末端は配列番号14575を逆向きに含む。

【０２０４】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは配列番号14573、配列番号14579、配列番号14581、配列番号14582、配列番号14583、および配列番号14588から選択される配列と、配列番号14587、配列番号14588、配列番号14589、および配列番号14586から選択される配列を含み、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は配列番号14517または配列番号14518を含む。

【０２０５】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは標的配列に隣接してＩＴＲ配列CCCTTTGCCTGCCA（配列番号14622）（左側ＩＴＲ）およびTGGCAGTGAAAGGG（配列番号14623）（右側ＩＴＲ）を含む。

【０２０６】

本開示の方法の特定の実施形態では、前記転移酵素はpiggyBacまたはpiggyBac様転移酵素である。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素はオオタバコガから単離されるかオオタバコガに由来する。piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は、以下の配列と少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意の割合で同一のアミノ酸配列を含むか、そのようなアミノ酸配列からなってもよい：

【化１３０】

```
  1 MASRQRLNHD EIATILENDD DYSPLDSESE KEDCVVEDDV WSDNEDAIVD FVEDTSAQED
 61 PDNNIASRES PNLEVTSLTS HRIITLPQRS IRGKNNHVWS TTKGRTTGRT SAINIIRTNR
121 GPTRMCRNIV DPLLCFQLFI TDEIIHEIVK WTNVEIIVKR QNLKDISASY RDTNTMEIWA
181 LVGILTLTAV MKDNHLSTDE LFDATFSGTR YVSVMSRERF EFLIRCIRMD DKTLRPTLRS
241 DDAFLPVRKI WEIFINQCRQ NHVPGSNLTV DEQLLGFRGR CPFRMYIPNK PDKYGIKFPM
301 MCAAATKYMI DAIPYLGKST KTNGLPLGEF YVKDLTKTVH GTNRNITCDN WFTSIPLAKN
361 MLQAPYNLTI VGTIRSNKRE MPEEIKNSRS RPVGSSMFCF DGPLTLVSYK PKPSKMVFLL
421 SSCDENAVIN ESNGKPDMIL FYNQTKGGVD SFDQMCKSMS ANRKTNRWPM AVFYGMLNMA
481 FVNSYIIYCH NKINKQEKPI SRKEFMKKLS IQLTTPWMQE RLQAPTLKRT LRDNITNVLK
541 NVVPASSENI SNEPEPKKRR YCGVCSYKKR RMTKAQCCKC KKAICGEHNI DVCQDCI
```

（配列番号14525）。

【０２０７】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンはオオタバコガから単離されるかオオタバコガに由来する。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１３１】

```
  1 ttaaccctag aagcccaatc tacgtaaatt tgacgtatac cgcggcgaaa tatctctgtc
 61 tctttcatgt ttaccgtcgg atcgccgcta acttctgaac caactcagta gccattggga
121 cctcgcagga cacagttgcg tcatctcggt aagtgccgcc attttgttgt actctctatt
181 acaacacacg tcacgtcacg tcgttgcacg tcattttgac gtataattgg gctttgtgta
241 acttttgaat ttgtttcaaa ttttttatgt ttgtgattta tttgagttaa tcgtattgtt
301 tcgttacatt tttcatataa taataatatt ttcaggttga gtacaaa
```

（配列番号14570）。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１３２】

```
  1 agactgtttt tttctaagag acttctaaaa tattattacg agctgattta attttatgaa
 61 aacatttaaa actagttgat ttttttttata attacataat tttaagaaaa agtgttagag
121 gcttgatttt tttgttgatt tttttctaaga tttgattaaa gtgccataat agtattaata
181 aagagtattt tttaacttaa aatgtatttt atttattaat taaaacttca attatgataa
241 ctcatgcaaa aatatagttc attaacagaa aaaaatagga aaactttgaa gttttgtttt
301 tacacgtcat ttttacgtat gattgggctt tatagctagt taaatatgat tgggcttcta
361 gggttaa
```

（配列番号14528）。

【０２０８】

本開示の方法の特定の実施形態では、前記転移酵素はpiggyBacまたはpiggyBac様転移酵素である。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素はワタアカミムシガから単離されるかワタアカミムシガに由来する。piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は、以下の配列と少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意の割合で同一のアミノ酸配列を含むか、そのようなアミノ酸配列からなってもよい：

【化１３３】

```
  1 MDLRKQDEKI RQWLEQDIEE DSKGESDNSS SETEDIVEME VHKNTSSESE VSSESDYEPV
 61 CPSKRQRTQI IESEESDNSE SIRPSRRQTS RVIDSDETDE DVMSSTPQNI PRNPNVIQPS
121 SRFLYGKNKH KWSSAAKPSS VRTSRRNIIH FIPGPKERAR EVSEPIDIFS LFISEDMLQQ
181 VVTFTNAEML IRKNKYKTET FTVSPTNLEE IRALLGLLFN AAAMKSNHLP TRMLFNTHRS
241 GTIFKACMSA ERLNFLIKCL RFDDKLTRNV RQRDDRFAPI RDLWQALISN FQKWYTPGSY
301 ITVDEQLVGF RGRCSFRMYI PNKPNKYGIK LVMAADVNSK YIVNAIPYLG KGTDPQNQPL
361 ATFFIKEITS TLHGTNRNIT MDNWFTSVPL ANELLMAPYN LTLVGTLRSN KREIPEKLKN
421 SKSRAIGTSM FCYDGDKTLV SYKAKSNKVV FILSTIHDQP DINQETGKPE MIHFYNSTKG
481 AVDTVDQMCS SISTNRKTQR WPLCVFYNML NLSIINAYVV YVYNNVRNNK KPMSRRDFVI
541 KLGDQLMEPW LRQRLQTVTL RRDIKVMIQD ILGESSDLEA PVPSVSNVRK IYYLCPSKAR
601 RMTKHRCIKC KQAICGPHNI DICSRCIE
```

（配列番号14530）。

【０２０９】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンはワタアカミムシガから単離されるかワタアカミムシガに由来する。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１３４】

```
  1 ttaaccctag ataactaaac attcgtccgc tcgacgacgc gctatgccgc gaaattgaag
 61 tttacctatt attccgcgtc ccccgccccc gccgcttttt ctagcttcct gatttgcaaa
121 atagtgcatc gcgtgacacg ctcgaggtca cacgacaatt aggtcgaaag ttacaggaat
181 ttcgtcgtcc gctcgacgaa agtttagtaa ttacgtaagt ttggcaaagg taagtgaatg
241 aagtattttt ttataattat tttttaattc tttatagtga taacgtaagg tttatttaaa
301 tttattactt ttatagttat ttagccaatt gttataaatt ccttgttatt gctgaaaaat
361 ttgcctgttt tagtcaaaat ttattaactt ttcgatcgtt ttttag
```

（配列番号14532）。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１３５】

```
  1 tttcactaag taatttttgtt cctatttagt agataagtaa cacataatta ttgtgatatt
 61 caaaacttaa gaggtttaat aaataataat aaaaaaaaaa tggtttttat ttcgtagtct
121 gctcgacgaa tgtttagtta ttacgtaacc gtgaatatag tttagtagtc tagggttaa
```

（配列番号14571）。

【０２１０】

本開示の方法の特定の実施形態では、前記転移酵素はpiggyBacまたはpiggyBac様転移酵素である。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素はミツモンキンウワバから単離されるかミツモンキンウワバに由来する。piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素

は、以下の配列と少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意の割合で同一のアミノ酸配列を含むか、そのようなアミノ酸配列からなってもよい：

【化１３６】

```
  1 MASRQHLYQD EIAAILENED DYSPHDTDSE MEDCVTQDDV RSDVEDEMVD NIGNGTSPAS
 61 RHEDPETPDP SSEASNLEVT LSSHRIIILP QRSIREKNNH IWSTTKGQSS GRTAAINIVR
121 TNRGPTRMCR NIVDPLLCFQ LFIKEEIVEE IVKWTNVEMV QKRVNLKDIS ASYRDTNEME
181 IWAIISMLTL SAVMKDNHLS TDELFNVSYG TRYVSVMSRE RFEFLLRLLR MGDKLLRPNL
241 RQEDAFTPVR KIWEIFINQC RLNYVPGTNL TVDEQLLGFR GRCPFRMYIP NKPDKYGIKF
301 PMVCDAATKY MVDAIPYLGK STKTQGLPLG EFYVKELTQT VHGTNRNVTC DNWFTSVPLA
361 KSLLNSPYNL TLVGTIRSNK REIPEEVKNS RSRQVGSSMF CFDGPLTLVS YKPKPSKMVF
421 LLSSCNEDAV VNQSNGKPDM ILFYNQTKGG VDSFDQMCSS MSTNRKTNRW PMAVFYGMLN
481 MAFVNSYIIY CHNMLAKKEK PLSRKDFMKK LSTDLTTPSM QKRLEAPTLK RSLRDNITNV
541 LKIVPQAAID TSFDEPEPKK RRYCGFCSYK KKRMTKTQCF KCKKPVCGEH NIDVCQDCI
```

（配列番号14534）。

【０２１１】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンはミツモンキンウワバから単離されるかミツモンキンウワバに由来する。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１３７】

```
  1 ttaaccctag aagcccaatc tacgtcattc tgacgtgtat gtcgccgaaa atactctgtc
 61 tcttttctcct gcacgatcgg attgccgcga acgctcgatt caacccagtt ggcgccgaga
121 tctattggag gactgcggcg ttgattcggt aagtcccgcc attttgtcat agtaacagta
181 ttgcacgtca gcttgacgta tatttgggct ttgtgttatt tttgtaaatt ttcaacgtta
241 gtttattatt gcatcttttt gttacattac tggtttattt gcatgtatta ctcaaatatt
301 atttttattt tagcgtagaa aataca
```

（配列番号14535）。

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１３８】

```
  1 agactgtttt ttttgtattt gcattatata ttatattcta aagttgattt aattctaaga
 61 aaaacattaa aataagtttc tttttgtaaa atttaattaa ttataagaaa aagtttaagt
121 tgatctcatt ttttataaaa atttgcaatg tttccaaagt tattattgta aaagaataaa
181 taaaagtaaa ctgagttttа attgatgttt tattatatca ttatactata tattacttaa
241 ataaaacaat aactgaatgt atttctaaaa ggaatcacta gaaaatatag tgatcaaaaa
301 tttacacgtc atttttgcgt atgattgggc tttataggtt ctaaaaatat gattgggcct
361 ctagggttaa
```

（配列番号14536）。

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンはＩＴＲ配列CCCTAGAAGCCCAATC（配列番号14564）を含む。

【０２１２】

本開示の方法の特定の実施形態では、前記転移酵素はpiggyBacまたはpiggyBac様転移酵素である。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素はタマナヤガから単離されるかタマナヤガに由来する。piggyBac（ＰＢ）またはpiggyBac様転移酵素は、以下の配列と少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意の割合で同一のアミノ酸配列を含むか、そのようなアミノ酸配列からなってもよい：

【化１３９】

```
  1 MESRQRLNQD EIATILENDD DYSPLDSDSE AEDRVVEDDV WSDNEDAMID YVEDTSRQED
 61 PDNNIASQES ANLEVTSLTS HRIISLPQRS ICGKNNHVWS TTKGRTTGRT SAINIIRTNR
121 GPTRMCRNIV DPLLCFQLFI TDEIIHEIVK WTNVEMIVKR QNLIDISASY RDTNTMEMWA
181 LVGILTLTAV MKDNHLSTDE LFDATFSGTR YVSVMSRERF EFLIRCMRMD DKTLRPTLRS
241 DDAFIPVRKL WEIFINQCRL NYVPGGNLTV DEQLLGFRGR CPFRMYIPNK PDKYGIRFPM
301 MCDAATKYMI DAIPYLGKST KTNGLPLGEF YVKELTKTVH GTNRNVTCDN WFTSIPLAKN
361 MLQAPYNLTI VGTIRSNKRE IPEEIKNSRS RPVGSSMFCF DGPLTLVSYK PKPSRMVFLL
421 SSCDENAVIN ESNGKPDMIL FYNQTKGGVD SFDQMCKSMS ANRKTNRWPM AVFYGMLNMA
481 FVNSYIIYCH NKINKQKKPI NRKEFMKNLS TDLTTPWMQE RLKAPTLKRT LRDNITNVLK
541 NVVPPSPANN SEEPGPKKRS YCGFCSYKKR RMTKTQFYKC KKAICGEHNI DVCQDCV
```

（配列番号14537）。

【０２１３】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンはタマナヤガから単離されるかタマナヤガに由来する。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１４０】

```
  1 ttaaccctag aagcccaatc tacgtaaatt tgacgtatac cgcggcgaaa tatatctgtc
 61 tctttcacgt ttaccgtcgg attcccgcta acttcggaac caactcagta gccattgaga
121 actcccagga cacagttgcg tcatctcggt aagtgccgcc attttgttgt aatagacagg
181 ttgcacgtca ttttgacgta taattgggct ttgtgtaact tttgaaatta tttataattt
241 ttattgatgt gatttatttg agttaatcgt attgtttcgt tacatttttc atatgatatt
301 aatattttca gattgaatat aaa
```

（配列番号14538）。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１４１】

```
  1 agactgtttt ttttaaaagg cttataaagt attactattg cgtgatttaa ttttataaaa
 61 atatttaaaa ccagttgatt ttttttaataa ttacctaatt ttaagaaaaa atgttagaag
121 cttgatattt ttgttgattt ttttctaaga tttgattaaa aggccataat tgtattaata
181 aagagtattt ttaacttcaa atttatttta tttattaatt aaaacttcaa ttatgataat
241 acatgcaaaa atatagttca tcaacagaaa aatataggaa aactctaata gttttatttt
301 tacacgtcat ttttacgtat gattgggctt tatagctagt caaatatgat tgggcttcta
361 gggttaa
```

（配列番号14539）。

【０２１４】

本開示の方法の特定の実施形態では、前記転移酵素はpiggyBacまたはpiggyBac様転移酵素である。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素はアルファルファハキリバチから単離されるかアルファルファハキリバチに由来する。piggyBac（ＰＢ）またはpiggyBac様転移酵素は、以下の配列と少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意の割合で同一のアミノ酸配列を含むか、そのようなアミノ酸配列からなってもよい：

【化１４２】

```
  1 MNGKDSLGEF YLDDLSDCLD CRSASSTDDE SDSSNIAIRK RCPIPLIYSD SEDEDMNNNV
 61 EDNNHFVKES NRYHYQIVEK YKITSKTKKW KDVTVTEMKK FLGLIILMGQ VKKDVLYDYW
121 STDPSIETPF FSKVMSRNRF LQIMQSWHFY NNNDISPNSH RLVKIQPVID YFKEKFNNVY
181 KSDQQLSLDE CLIPWRGRLS IKTYNPAKIT KYGILVRVLS EARTGYVSNF CVYAADGKKI
241 EETVLSVIGP YKNMWHHVYQ DNYYNSVNIA KIFLKNKLRV CGTIRKNRSL PQILQTVKLS
301 RGQHQFLRNG HTLLEVWNNG KRNVNMISTI HSAQMAESRN RSRTSDCPIQ KPISIIDYNK
361 YMKGVDRADQ YLSYYSIFRK TKKWTKRVVM FFINCALFNS FKVYTTLNGQ KITYKNFLHK
421 AALSLIEDCG TEEQGTDLPN SEPTTTRTTS RVDHPGRLEN FGKHKLVNIV TSGQCKKPLR
481 QCRVCASKKK LSRTGFACKY CNVPLHKGDC FERYHSLKKY
```

（配列番号14540）。

【０２１５】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンはアルファルファハキリバチから単離されるかアルファルファハキリバチに由来する。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１４３】

```
  1 ttaaataatg cccactctag atgaacttaa cactttaccg accggccgtc gattattcga
 61 cgtttgctcc ccagcgctta ccgaccggcc atcgattatt cgacgtttgc ttcccagcgc
121 ttaccgaccg gtcatcgact tttgatcttt ccgttagatt tggttaggtc agattgacaa
181 gtagcaagca tttcgcattc tttattcaaa taatcggtgc ttttttctaa gctttagccc
241 ttagaa
```

（配列番号14541）。

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１４４】

```
  1 acaacttctt ttttcaacaa atattgttat atggattatt tatttattta tttatttatg
 61 gtatatttta tgtttattta tttatggtta ttatggtata ttttatgtaa ataataaact
121 gaaaacgatt gtaatagatg aaataaatat tgttttaaca ctaatataat taaagtaaaa
181 gattttaata aatttcgtta ccctacaata acacgaagcg tacaatttta ccagagttta
241 ttaa
```

（配列番号14542）。

【０２１６】

本開示の方法の特定の実施形態では、前記転移酵素はpiggyBacまたはpiggyBac様転移酵素である。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素はボンブス・インパティエンスから単離されるかボンブス・インパティエンスに由来する。piggyBac（ＰＢ）またはpiggyBac様転移酵素は、以下の配列と少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意の割合で同一のアミノ酸配列を含むか、そのようなアミノ酸配列からなってもよい：

【化１４５】

```
  1 MNEKNGIGEF YLDDLSDCPD SYSRSNSGDE SDGSDTIIRK RGSVLPPRYS DSEDDEINNV
 61 EDNANNVENN DDIWSTNDEA IILEPFEGSP GLKIMPSSAE SVTDNVNLFF GDDFFEHLVR
121 ESNRYHYQVM EKYKIPSKAK KWTDITVPEM KKFLGLIVLM GQIKKDVLYD YWSTDPSIET
181 PFFSQVMSRN RFVQIMQSWH FCNNDNIPHD SHRLAKIQPV IDYFRRKFND VYKPCQQLSL
241 DESIIPWRGR LSIKTYNPAK ITKYGILVRV LSEAVTGYVC NFDVYAADGK KLEDTAVIEP
301 YKNIWHQIYQ DNYYNSVKMA RILLKNKVRV CGTIRKNRGL PRSLKTIQLS RGQYEFRRNH
361 QILLEVWNNG RRNVNMISTI HSAQLMESRS KSKRSDVPIQ KPNSIIDYNK YMKGVDRADQ
421 YLAYYSIFRK TKKWTKRVVM FFINCALFNS FRVYTILNGK NITYKNFLHK VAVSWIEDGE
481 TNCTEQDDNL PNSEPTRRAP RLDHPGRLSN YGKHKLINIV TSGRSLKPQR QCRVCAVQKK
541 RSRTCFVCKF CNVPLHKGDC FERYHTLKKY
```

（配列番号14543）。

【０２１７】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンはボンブス・インパティエンスから単離されるかボンブス・インパティエンスに由来する。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１４６】

```
   1 ttaatttttt aacattttac cgaccgatag ccgattaatc gggtttttgc cgctgacgct
  61 taccgaccga taacctatta atcggctttt tgtcgtcgaa gcttaccaac ctatagccta
 121 cctatagtta atcggttgcc atggcgataa acaatctttc tcattatatg agcagtaatt
 181 tgttatttag tactaaggta ccttgctcag ttgcgtcagt tgcgttgctt tgtaagctcc
241 cacagtttta taccaattcg aaaaacttac cgttcgcg
```

（配列番号14544）。

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１４７】

```
  1 actatttcac atttgaacta aaaaccgttg taatagataa aataaatata atttagtatt
 61 aatattatgg aaacaaaaga ttttattcaa tttaattatc ctatagtaac aaaaagcggc
121 caatttttatc tgagcatacg aaaagcacag atactcccgc ccgacagtct aaaccgaaac
181 agagccggcg ccagggagaa tctgcgcctg agcagccggt cggacgtgcg tttgctgttg
241 aaccgctagt ggtcagtaaa ccagaaccag tcagtaagcc agtaactgat cagttaacta
301 gattgtatag ttcaaattga acttaatcta gtttttaagc gtttgaatgt tgtctaactt
361 cgttatatat tatattcttt ttaa
```

（配列番号14545）。

【０２１８】

本開示の方法の特定の実施形態では、前記転移酵素はpiggyBacまたはpiggyBac様転移酵素である。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素はヨトウガから単離されるかヨトウガに由来する。piggyBac（ＰＢ）またはpiggyBac様転移酵素は、以下の配列と少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意の割合で同一のアミノ酸配列を含むか、そのようなアミノ酸配列からなってもよい：

【化１４８】

```
  1 MFSFVPNKEQ TRTVLIFCFH LKTTAAESHR PLVEAFGEQV PTVKTCERWF QRFKSGDFDV
 61 DDKEHGKPPK RYEDAELQAL LDEDDAQTQK QLAEQLEVSQ QAVSNRLREG GKIQKVGRWV
121 PHELNERQRE RRKNTCEILL SRYKRKSFLH RIVTGEEKWI FFVNPKRKKS YVDPGQPATS
181 TARPNRFGKK TRLCVWWDQS GVIYYELLKP GETVNTARYQ QQLINLNRAL QRKRPEYQKR
241 QHRVIFLHDN APSHTARAVR DTLETLNWEV LPHAAYSPDL APSDYHLFAS MGHALAEQRF
301 DSYESVEEWL DEWFAAKDDE FYWRGIHKLP ERWDNCVASD GKYFE
```

（配列番号14546）。

【０２１９】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンはヨトウガから単離されるかヨトウガに由来する。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１４９】

```
  1 ttattgggtt gcccaaaaag taattgcgga ttttttcatat acctgtcttt taaacgtaca
 61 tagggatcga actcagtaaa actttgacct tgtgaaataa caaacttgac tgtccaacca
121 ccatagtttg gcgcgaattg agcgtcataa ttgttttgac ttttttgcagt caac
```

（配列番号14547）。

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１５０】

```
  1 atgatttttt ctttttaaac caattttaat tagttaattg atataaaaat ccgcaattac
 61 ttttttgggca acccaataa
```

（配列番号14548）。

【０２２０】

本開示の方法の特定の実施形態では、前記転移酵素はpiggyBacまたはpiggyBac様転移酵素である。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素はヘシアンバエから単離されるかヘシアンバエに由来する。piggyBac（ＰＢ）またはpiggyBac様転移酵素は、以下の配列と少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意の割合で同一のアミノ酸配列を含むか、そのようなアミノ酸配列からなってもよい：

【化１５１】

```
  1 MENFENWPKR RHLREVLLGH FFAKKTAAES HRLLVEVYGE HALAKTQCFE WFQRFKSGDF
 61 DTEDKERPGQ PKKFEDEELE ALLDEDCCQT QEELAKSLGV TQQAISKRLK AAGYIQKQGN
121 WVPHELKPRD VERRFCMSEM LLQRHKKKSF LSRIITGDEK WIHYDNSKRK KSYVKRGGRA
181 KSTPKSNLHG AKVMLCIWWD QRGVLYYELL EPGQTITGDL YRTQLIRLKQ ALAEKRPEYA
241 KRHGAVIFHH DNARPHVALP VKNYLENSGW EVLPHPPYSP DLAPSDYHLF RSMQNDLAGK
301 RFTSEQGIRK WLDSFLAAKP AKFFEKGIHE LSERWEKVIA SDGQYFE
```

（配列番号14549）。

【０２２１】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンはヘシアンバエから単離されるかヘシアンバエに由来する。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１５２】

```
  1 taagacttcc aaaatttcca cccgaacttt accttccccg cgcattatgt ctctcttttc
 61 accctctgat ccctggtatt gttgtcgagc acgatttata ttgggtgtac aacttaaaaa
121 ccggaattgg acgctagatg tccacactaa cgaatagtgt aaaagcacaa atttcatata
181 tacgtcattt tgaaggtaca tttgacagct atcaaaatca gtcaataaaa ctattctatc
241 tgtgtgcatc atatttttta attaact
```

（配列番号14550）。

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１５３】

```
  1 tgcattcatt cattttgtta tcgaaataaa gcattaattt tcactaaaaa attccggttt
 61 ttaagttgta cacccaatat catccttagt gacaattttc aaatggcttt cccattgagc
121 tgaaaccgtg gctctagtaa gaaaaacgcc caacccgtca tcatatgcct tttttttctc
181 aacatccg
```

（配列番号14551）。

【０２２２】

本開示の方法の特定の実施形態では、前記転移酵素はpiggyBacまたはpiggyBac様転移酵素である。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素はセイヨウミツバチから単離されるかセイヨウミツバチに由来する。piggyBac（ＰＢ）またはpiggyBac様転移酵素は、以下の配列と少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意の割合で同一のアミノ酸配列を含むか、そのようなアミノ酸配列からなってもよい：

【化１５４】

```
  1 MENQKEHYRH ILLFYFRKGK NASQAHKKLC AVYGDEALKE RQCQNWFDKF RSGDFSLKDE
 61 KRSGRPVEVD DDLIKAIIDS DRHSTTREIA EKLHVSHTCI ENHLKQLGYV QKLDTWVPHE
121 LKEKHLTQRI NSCDLLKKRN ENDPFLKRLI TGDEKWVVYN NIKRKRSWSR PREPAQTTSK
181 AGIHRKKVLL SVWWDYKGIV YFELLPPNRT INSVVYIEQL TKLNNAVEEK RPELTNRKGV
241 VFHHDNARPH TSLVTRQKLL ELGWDVLPHP PYSPDLAPSD YFLFRSLQNS LNGKNFNNDD
301 DIKSYLIQFF ANKNQKFYER GIMMLPERWQ KVIDQNGQHI TE
```

（配列番号14552）。

【０２２３】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンはセイヨウミツバチから単離されるかセイヨウミツバチに由来する。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１５５】

```
  1 ttgggttggc aactaagtaa ttgcggattt cactcataga tggcttcagt tgaattttta
 61 ggttttgctgg cgtagtccaa atgtaaaaca cattttgtta tttgatagtt ggcaattcag
121 ctgtcaatca gtaaaaaaag ttttttgatc ggttgcgtag ttttcgtttg gcgttcgttg
181 aaaa
```

（配列番号14553）。

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１５６】

```
  1 agttatttag ttccatgaaa aaattgtctt tgattttcta aaaaaaatcc gcaattactt
 61 agttgccaat ccaa
```

（配列番号14554）。

【０２２４】

本開示の方法の特定の実施形態では、前記転移酵素はpiggyBacまたはpiggyBac様転移酵素である。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素はメソル・ボウウィエリから単離されるかメソル・ボウウィエリに由来する。piggyBac（ＰＢ）またはpiggyBac様転移酵素は、以下の配列と少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意の割合で同一のアミノ酸配列を含むか、そのようなアミノ酸配列からなってもよい：

【化１５７】

```
  1 MSSFVPENVH LRHALLFLFH QKKRAAESHR LLVETYGEHA PTIRTCETWF RQFKCGDFNV
 61 QDKERPGRPK TFEDAELQEL LDEDSTQTQK QLAEKLNVSR VAICERLQAM GKIQKMGRWV
121 PHELNDRQME NRKIVSEMLL QRYERKSFLH RIVTGDEKWI YFENPKRKKS WLSPGEAGPS
181 TARPNRFGRK TMLCVWWDQI GVVYYELLKP GETVNTDRYR QQMINLNCAL IEKRPQYAQR
241 HDKVILQHDN APSHTAKPVK EMLKSLGWEV LSHPPYSPDL APSDYHLFAS MGHALAEQHF
301 ADFEEVKKWL DEWFSSKEKL FFWNGIHKLS ERWTKCIESN GQYFE
```

（配列番号14555）。

【０２２５】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンはメソル・ボウウィエリから単離されるかメソル・ボウウィエリに由来する。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１５８】

```
  1 agtcagaaat gacacctcga tcgacgacta atcgacgtct aatcgacgtc gattttatgt
 61 caacatgtta ccaggtgtgt cggtaattcc tttccggttt ttccggcaga tgtcactagc
121 cataagtatg aaatgttatg atttgataca tatgtcattt tattctactg acattaacct
181 taaaactaca caagttacgt tccgccaaaa taacagcgtt atagatttat aatttttga
241 aa
```

（配列番号14556）。

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１５９】

```
  1 ataaatttga actatccatt ctaagtaacg tgttttcttt aacgaaaaaa ccggaaaaga
 61 attaccgaca ctcctggtat gtcaacatgt tattttcgac attgaatcgc gtcgattcga
121 agtcgatcga ggtgtcattt ctgact
```

（配列番号14557）。

【０２２６】

本開示の方法の特定の実施形態では、前記転移酵素はpiggyBacまたはpiggyBac様転移酵素である。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素はイラクサギンウワバから単離されるかイラクサギンウワバに由来する。piggyBac（ＰＢ）またはpiggyBac様転移酵素は、以下の配列と少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、

３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意の割合で同一のアミノ酸配列を含むか、そのようなアミノ酸配列からなってもよい：

【化１６０】

```
  1 MGSSLDDEHI LSALLQSDDE LVGEDSDSEV SDHVSEDDVQ SDTEEAFIDE VHEVQPTSSG
 61 SEILDEQNVI EQPGSSLASN RILTLPQRTI RGKNKHCWST SKSTRRSRVS ALNIVRSQRG
121 PTRMCRNIYD PLLCFKLFFT DEIISEIVKW TNAEISLKRR ESMTSATFRD TNEDEIYAFF
181 GILVMTAVRK DNHMSTDDLF DRSLSMVYVS VMSRDRFDFL IRCLRMDDKS IRPTLRENDV
241 FTPVRKIWDL FIHOCIONYT PGAHLTIDEO LLGFRGRCPF RVYIPNKPSK YGIKILMMCD
301 SGTKYMINGM PYLGRGTQTN GVPLGEYYVK ELSKPVHGSC RNITCDNWFT SIPLAKNLLQ
361 EPYKLTIVGT VRSNKREIPE VLKNSRSRPV GTSMFCFDGP LTLVSYKPKP AKMVYLLSSC
421 DEDASINEST GKPQMVMYYN QTKGGVDTLD QMCSVMTCSR KTNRWPMALL YGMINIACIN
481 SFIIYSHNVS SKGEKVQSRK KFMRNLYMSL TSSFMRKRLE APTLKRYLRD NISNILPKEV
541 PGTSDDSTEE PVMKKRTYCT YCPSKIRRKA NASCKKCKKV ICREHNIDMC QSCF
```

（配列番号14558）。

【０２２７】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンはイラクサギンウワバから単離されるかイラクサギンウワバに由来する。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１６１】

```
  1 ttaaccctag aaagatagtc tgcgtaaaat tgacgcatgc attcttgaaa tattgctctc
 61 tcttttctaaa tagcgcgaat ccgtcgctgt gcatttagga catctcagtc gccgcttgga
121 gctcccgtga ggcgtgcttg tcaatgcggt aagtgtcact gattttgaac tataacgacc
181 gcgtgagtca aaatgacgca tgattatctt ttacgtgact tttaagattt aactcatacg
241 ataattatat tgttatttca tgttctactt acgtgataac ttattatata tatattttct
301 tgttatagat atc
```

（配列番号14559）。

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１６２】

```
  1 tttgttactt tatagaagaa attttgagtt tttgtttttt ttttaataaat aaataaacat
 61 aaataaattg tttgttgaat ttattattag tatgtaagtg taaatataat aaaacttaat
121 atctattcaa attaataaat aaacctcgat atacagaccg ataaaacaca tgcgtcaatt
181 ttacgcatga ttatctttaa cgtacgtcac aatatgatta tctttctagg gttaa
```

（配列番号14560）。

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１６３】

```
  1 ccctagaaag atagtctgcg taaaattgac gcatgcattc ttgaaatatt gctctctctt
 61 tctaaatagc gcgaatccgt cgctgtgcat ttaggacatc tcagtcgccg cttggagctc
121 ccgtgaggcg tgcttgtcaa tgcggtaagt gtcactgatt ttgaactata acgaccgcgt
181 gagtcaaaat gacgcatgat tatcttttac gtgactttta agatttaact catacgataa
241 ttatattgtt atttcatgtt ctacttacgt gataacttat tatatatata ttttcttgtt
301 atagatatc
```

（配列番号14561）。

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１６４】

```
  1 tttgttactt tatagaagaa attttgagtt tttgtttttt ttttaataaat aaataaacat
 61 aaataaattg tttgttgaat ttattattag tatgtaagtg taaatataat aaaacttaat
121 atctattcaa attaataaat aaacctcgat atacagaccg ataaaacaca tgcgtcaatt
181 ttacgcatga ttatctttaa cgtacgtcac aatatgatta tctttctagg g
```

（配列番号14562）。

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１６５】

```
  1 tctaaatagc gcgaatccgt cgctgtgcat ttaggacatc tcagtcgccg cttggagctc
 61 ccgtgaggcg tgcttgtcaa tgcggtaagt gtcactgatt ttgaactata acgaccgcgt
121 gagtcaaaat gacgcatgat tatcttttac gtgactttta agatttaact catacgataa
181 ttatattgtt atttcatgtt ctacttacgt gataacttat tatatatata ttttcttgtt
241 atagatatc
```

（配列番号14609）。

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは以下の配列を含む：

【化１６６】

```
  1 tttgttactt tatagaagaa attttgagtt tttgtttttt tttaataaat aaataaacat
 61 aaataaattg tttgttgaat ttattattag tatgtaagtg taaatataat aaaacttaat
121 atctattcaa attaataaat aaacctcgat atacagaccg ataaaacaca tgcgtcaatt
181 ttacgcatga ttatctttaa cgtacgtcac aatatgatta tctttctagg g
```

（配列番号14610）。

【０２２８】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは配列番号14561および配列番号14562を含み、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は配列番号14558を含む。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンは配列番号14609および配列番号14610を含み、piggyBacまたはpiggyBac様転移酵素は配列番号14558を含む。

【０２２９】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンはワタアブラムシから単離されるかワタアブラムシに由来する。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンはＩＴＲ配列CCTTCCAGCGGGCGCGC（配列番号14565）を含む。

【０２３０】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンはニカメイチュウから単離されるかニカメイチュウに由来する。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンはＩＴＲ配列CCCAGATTAGCCT（配列番号14566）を含む。

【０２３１】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンはニセアメリカタバコガから単離されるかニセアメリカタバコガに由来する。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンはＩＴＲ配列CCCTTAATTACTCGCG（配列番号14567）を含む。

【０２３２】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンはワタアカミムシガから単離されるかワタアカミムシガに由来する。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンはＩＴＲ配列CCCTAGATAACTAAAC（配列番号14568）を含む。

【０２３３】

特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンはハマダラカから単離されるかハマダラカに由来する。特定の実施形態では、piggyBacまたはpiggyBac様トランスポゾンはＩＴＲ配列CCCTAGAAAGATA（配列番号14569）を含む。

【０２３４】

免疫細胞および免疫前駆体細胞

特定の態様では、本開示の免疫細胞は、リンパ前駆細胞、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、Ｔリンパ球（Ｔ細胞）、幹細胞様記憶Ｔ細胞（T_{SCM}細胞）、中央記憶Ｔ細胞（T_{CM}）、幹細胞様Ｔ細胞、Ｂリンパ球（Ｂ細胞）、骨髄前駆細胞、好中球、好塩基球、好酸球、単球、マクロファージ、血小板、赤血球、赤血球（ＲＢＣ）、巨核球、または破骨細胞を含む。

【０２３５】

特定の態様では、免疫前駆体細胞は、１種以上の免疫細胞に分化することができる任意の細胞を含む。特定の態様では、免疫前駆体細胞は、自己再生して免疫細胞になることが

できる複能性幹細胞を含む。特定の態様では、免疫前駆体細胞は造血幹細胞（ＨＳＣ）またはその子孫を含む。特定の態様では、免疫前駆体細胞は、免疫細胞になることができる前駆体細胞を含む。特定の態様では、免疫前駆体細胞は、造血前駆細胞（ＨＰＣ）を含む。

【０２３６】

造血幹細胞（ＨＳＣ）

造血幹細胞（ＨＳＣ）は複能性と自己複製能を持つ細胞である。リンパ系統および骨髄系統から分化したすべての血液細胞はＨＳＣから生じる。ＨＳＣは、大人の骨髄、末梢血、動員末梢血、腹膜透析流出物、および臍帯血に見られる。

【０２３７】

本開示のＨＳＣは、一次幹細胞かまたは培養幹細胞から単離したもの、またはそれらに由来するものであってもよい。本開示のＨＳＣは、胚性幹細胞、複能性幹細胞、多能性幹細胞、成体幹細胞、または誘発性多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）から単離したもの、またはそれらに由来するものであってもよい。

【０２３８】

本開示の免疫前駆体細胞は、ＨＳＣまたはＨＳＣ子孫細胞を含んでいてもよい。本開示の例示的なＨＳＣ子孫細胞としては、これらに限定されないが、複能性幹細胞、リンパ前駆細胞、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、Ｔリンパ球細胞（Ｔ細胞）、Ｂリンパ球細胞（Ｂ細胞）、骨髄前駆細胞、好中球、好塩基球、好酸球、単球、およびマクロファージが挙げられる。

【０２３９】

本開示の方法により産生されたＨＳＣは、成体幹細胞から単離かまたはそれに由来し、単一系統に関与する一方で胚性幹細胞の特性を共有する「原始」幹細胞の特徴を保持していてもよい。例えば、本開示の方法により産生される「原始」ＨＳＣは、分裂前のその「幹細胞性」を保持しているが分化していない。その結果、養子細胞治療として、本開示の方法で産生した「原始」ＨＳＣは生体内でその数を補うだけでなく、増殖する。本開示の方法で産生した「原始」ＨＳＣは、単回投与量として投与した場合に治療で有効である場合がある。実施形態によっては、本開示の原始ＨＳＣはＣＤ３４＋である。実施形態によっては、本開示の原始ＨＳＣはＣＤ３４＋およびＣＤ３８－である。実施形態によっては、本開示の原始ＨＳＣは、ＣＤ３４＋、ＣＤ３８－、およびＣＤ９０＋である。実施形態によっては、本開示の原始ＨＳＣは、ＣＤ３４＋、ＣＤ３８－、ＣＤ９０＋、およびＣＤ４５ＲＡ－である。実施形態によっては、本開示の原始ＨＳＣは、ＣＤ３４＋、ＣＤ３８－、ＣＤ９０＋、ＣＤ４５ＲＡ－、およびＣＤ４９ｆ＋である。実施形態によっては、本開示の大部分の原始ＨＳＣは、ＣＤ３４＋、ＣＤ３８－、ＣＤ９０＋、ＣＤ４５ＲＡ－、およびＣＤ４９ｆ＋である。

【０２４０】

本開示の実施形態によっては、原始ＨＳＣ、ＨＳＣ、および／またはＨＳＣ子孫細胞は、外因性配列（例えば、キメラ抗体受容体または治療用タンパク質）を発現するように本開示の方法により修飾されてもよい。本開示の実施形態によっては、修飾原始ＨＳＣ、修飾ＨＳＣ、および／または修飾ＨＳＣ子孫細胞は、これらに限定されないが本開示の修飾Ｔ細胞、修飾ナチュラルキラー細胞、および／または修飾Ｂ細胞を含む修飾免疫細胞を産生するように前方分化していてもよい。

【０２４１】

Ｔ細胞

本開示の修飾Ｔ細胞は、修飾造血幹細胞・前駆細胞（ＨＳＰＣ）または修飾ＨＳＣに由来していてもよい。

【０２４２】

従来の生物学的治療法および化学治療法とは異なり、本開示の修飾Ｔ細胞は、抗原認識の際に素早く再生する能力を持ち、これによって繰り返し治療の必要性を取り除くことができる。これを達成するため、実施形態によっては、本開示の修飾Ｔ細胞は初期応答を駆

動するだけでなく、生存能力のある記憶Ｔ細胞の安定集団として患者内に留まり、再発の可能性を防ぐ。または、実施形態によっては、望ましくない場合は本開示の修飾Ｔ細胞は患者に残存しない。

【０２４３】

抗原とは無関係の（持続性）シグナル伝達によるＴ細胞の疲弊を起こさない抗原受容体分子、および記憶Ｔ細胞、特に幹細胞記憶（T_{SCM}）Ｔ細胞または幹細胞様Ｔ細胞を含む修飾Ｔ細胞生成物の開発に多くの努力が向けられてきた。本開示の幹細胞様修飾Ｔ細胞は、最も高い自己複製能と、中央記憶（T_{CM}）Ｔ細胞またはT_{CM}様細胞、エフェクター記憶Ｔ細胞（T_{EM}）、およびエフェクターＴ細胞（T_{E}）を派生させる複能性を示し、これにより優れた腫瘍撲滅効果と修飾Ｔ細胞の長期生着が得られる。ナイーブＴ細胞（T_{N}）＞T_{SCM}＞T_{CM}＞T_{EM}＞T_{E}＞T_{TE}という線状の分化経路は、これら細胞の生成に関与する場合がある。これにより、T_{N}は、直接T_{SCM}を生じる親前駆体細胞であり、T_{SCM}は直接T_{CM}を生じる。本開示のＴ細胞の組成は、各親Ｔ細胞下位集合のうちの1種以上を含んでいてもよく、T_{SCM}細胞が最も多い（例えば、T_{SCM}＞T_{CM}＞T_{EM}＞T_{E}＞T_{TE}）。

【０２４４】

本開示の実施形態の方法によっては、免疫細胞前駆体は初期記憶Ｔ細胞、幹細胞様Ｔ細胞、ナイーブＴ細胞（T_{N}）、T_{SCM}、T_{CM}、T_{EM}、T_{E}、またはT_{TE}に分化している、または分化することができる。実施形態によっては、免疫細胞前駆体は本開示の原始ＨＳＣ、ＨＳＣ、またはＨＳＣ子孫細胞である。

【０２４５】

本開示の実施形態の方法によっては、免疫細胞は初期記憶Ｔ細胞、幹細胞様Ｔ細胞、ナイーブＴ細胞（T_{N}）、T_{SCM}、T_{CM}、T_{EM}、T_{E}、またはT_{TE}である。

【０２４６】

本開示の実施形態の方法によっては、免疫細胞は初期記憶Ｔ細胞である。

【０２４７】

本開示の実施形態の方法によっては、免疫細胞は幹細胞様Ｔ細胞である。

【０２４８】

本開示の実施形態の方法によっては、免疫細胞はT_{SCM}である。

【０２４９】

本開示の実施形態の方法によっては、免疫細胞はT_{CM}である。

【０２５０】

本開示の実施形態の方法によっては、これらの方法は複数の修飾Ｔ細胞を修飾および／または産生し、少なくとも２％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはこれらの間の任意の百分率の前記複数の修飾Ｔ細胞は、初期記憶Ｔ細胞の１つ以上の細胞表面マーカーを発現する。特定の態様では、前記複数の修飾初期記憶Ｔ細胞は少なくとも１つの修飾幹細胞様Ｔ細胞を含む。特定の態様では、前記複数の修飾初期記憶Ｔ細胞は、少なくとも１つの修飾T_{SCM}を含む。特定の態様では、前記複数の修飾初期記憶Ｔ細胞は、少なくとも１つの修飾T_{CM}を含む。

【０２５１】

本開示の実施形態の方法によっては、これらの方法は、複数の修飾Ｔ細胞を修飾および／または産生し、少なくとも２％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはこれらの間の任意の百分率の前記複数の修飾Ｔ細胞は幹細胞様Ｔ細胞の１つ以上の細胞表面マーカーを発現する。特定の態様では、前記複数の修飾幹細胞様Ｔ細胞は少なくとも１つの修飾T_{SCM}を含む。特定の態様では、前記複数の修飾幹細胞様Ｔ細胞は少なくとも１つの修飾T_{CM}を含む。

【０２５２】

本開示の実施形態の方法によっては、これらの方法は、複数の修飾Ｔ細胞を修飾および／または産生し、少なくとも２％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３

５％、４０％、４５％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはこれらの間の任意の百分率の前記複数の修飾Ｔ細胞は、幹細胞様記憶Ｔ細胞（T_{SCM}）のうちの１種以上の細胞表面マーカーを発現する。特定の態様では、細胞表面マーカーは、ＣＤ６２ＬおよびＣＤ４５ＲＡを含む。特定の態様では、細胞表面マーカーは、ＣＤ６２Ｌ、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ２８、ＣＣＲ７、ＣＤ１２７、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ９５、ＣＤ９５、およびＩＬ－２Ｒβのうち、１種以上を含む。特定の態様では、細胞表面マーカーはＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ９５、ＩＬ－２Ｒβ、ＣＣＲ７、およびＣＤ６２Ｌのうち、１種以上を含む。

【０２５３】

本開示の実施形態の方法によっては、これらの方法は、複数の修飾Ｔ細胞を修飾および／または産生し、少なくとも２％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはこれらの間の任意の百分率の前記複数の修飾Ｔ細胞は、中央記憶Ｔ細胞（T_{CM}）の１種以上の細胞表面マーカーを発現する。特定の態様では、細胞表面マーカーは、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ９５、ＩＬ－２Ｒβ、ＣＣＲ７、およびＣＤ６２Ｌのうち、１種以上を含む

【０２５４】

本開示の実施形態の方法によっては、これらの方法は、複数の修飾Ｔ細胞を修飾および／または産生し、少なくとも２％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはこれらの間の任意の百分率の前記複数の修飾Ｔ細胞は、ナイーブＴ細胞（T_{N}）の１種以上の細胞表面マーカーを発現する。特定の態様では、細胞表面マーカーは、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＣＲ７、およびＣＤ６２Ｌのうち、１種以上を含む。

【０２５５】

本開示の実施形態の方法によっては、これらの方法は、複数の修飾Ｔ細胞を修飾および／または産生し、少なくとも２％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはこれらの間の任意の百分率の前記複数の修飾Ｔ細胞は、エフェクターＴ細胞（修飾T_{EFF}）の１種以上の細胞表面マーカーを発現する。特定の態様では、細胞表面マーカーは、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ９５、およびＩＬ－２Ｒβのうち、１種以上を含む。

【０２５６】

本開示の実施形態の方法によっては、これらの方法は、複数の修飾Ｔ細胞を修飾および／または産生し、少なくとも２％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはこれらの間の任意の百分率の前記複数の修飾Ｔ細胞は、幹細胞様Ｔ細胞、幹細胞性記憶Ｔ細胞（T_{SCM}）、または中央記憶Ｔ細胞（T_{CM}）の１種以上の細胞表面マーカーを発現する。

【０２５７】

本開示の実施形態の方法によっては、緩衝液は免疫細胞またはその前駆体を含む。緩衝液は、Ｔ細胞を含む免疫細胞またはその前駆体のあるレベルの細胞生存率および／または幹細胞様表現型を維持かまたは増強する。特定の態様では、緩衝液は、ヌクレオフェクションの前に、一次ヒトＴ細胞のあるレベルの細胞生存率および／または幹細胞様表現型を維持かまたは増強する。特定の態様では、緩衝液は、ヌクレオフェクション中に、一次ヒトＴ細胞のあるレベルの細胞生存率および／または幹細胞様表現型を維持かまたは増強する。特定の態様では、緩衝液は、ヌクレオフェクション後に、一次ヒトＴ細胞のあるレベルの細胞生存率および／または幹細胞様表現型を維持かまたは増強する。特定の態様では、緩衝液は、ＫＣｌ、$MgCl_2$、ＣｌＮａ、グルコース、および$Ca(NO_3)_2$のうち１種以上を絶対または相対存在量かまたは濃度で含み、任意でＨＥＰＥＳ、Ｔｒｉｓ／ＨＣｌ、およびリン酸緩衝液からなる群より選択されるサプリメント（栄養補助剤）をさら

に含む。特定の態様では、緩衝液は、５ｍＭのＫＣｌ、１５ｍＭの$MgCl_2$、９０ｍＭのＣｌＮａ、１０ｍＭのグルコース、および０．４ｍＭの$Ca(NO_3)_2$を含む。特定の態様では、緩衝液は、５ｍＭのＫＣｌ、１５ｍＭの$MgCl_2$、９０ｍＭのＣｌＮａ、１０ｍＭのグルコース、０．４ｍＭの$Ca(NO_3)_2$、および２０ｍＭのＨＥＰＥＳと７５ｍＭのＴｒｉｓ／ＨＣｌを含むサプリメントを含む。特定の態様では、緩衝液は、５ｍＭのＫＣｌ、１５ｍＭの$MgCl_2$、９０ｍＭのＣｌＮａ、１０ｍＭのグルコース、０．４ｍＭの$Ca(NO_3)_2$、およびｐＨ７．２で４０ｍＭのNa_2HPO_4／NaH_2PO_4を含むサプリメントを含む。特定の態様では、一次ヒトＴ細胞を含む組成物は、１００μｌの緩衝液と5×10^6～25×10^6個の細胞を含む。特定の態様では、組成物は、導入工程時に緩衝液または他の培地１ミリリットル当たり250×10^6個の測定可能量の一次ヒトＴ細胞を含む。

【０２５８】

本開示の実施形態の方法によっては、これらの方法は、本開示のＴ細胞を含む本開示の免疫細胞とＴ細胞増殖組成物を接触させることを含む。本開示の実施形態の方法によっては、トランスポゾンおよび／または本開示の転位酵素を本開示の免疫細胞に導入する工程は、免疫細胞とＴ細胞増殖組成物を接触させることをさらに含んでいてもよい。実施形態によっては、前記方法の導入工程が電気穿孔またはヌクレオフェクション工程を含む方法を含む場合、電気穿孔またはヌクレオフェクション工程は、本開示のＴ細胞増殖組成物に接触させた免疫細胞により行ってもよい。

【０２５９】

本開示の実施形態の方法によっては、Ｔ細胞増殖組成物は、リン、１種以上のオクタン酸、パルミチン酸、リノール酸、およびオレイン酸、ステロール、およびアルカンを含む、それらから本質的になる、またはそれらからなる。

【０２６０】

本開示の修飾Ｔ細胞を産生する方法の特定の実施形態において、増殖サプリメントは、１種以上のサイトカインを含む。１種以上のサイトカインは、これらに限定されないが、リンホカインを含む任意のサイトカインを含んでいてもよい。リンホカインの例としては、これらに限定されないが、インターロイキン－２（ＩＬ－２）、インターロイキン－３（ＩＬ－３）、インターロイキン－４（ＩＬ－４）、インターロイキン－５（ＩＬ－５）、インターロイキン－６（ＩＬ－６）、インターロイキン－７（ＩＬ－７）、インターロイキン－１５（ＩＬ－１５）、インターロイキン－２１（ＩＬ－２１）、顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）、およびインターフェロン－γ（ＩＮＦγ）が挙げられる。前記１種以上のサイトカインはＩＬ－２を含んでいてもよい。

【０２６１】

本開示の実施形態の方法によっては、Ｔ細胞増殖組成物は、ヒト血清アルブミン、組み換えヒトインスリン、ヒトトランスフェリン、２－メルカプトエタノール、および増殖サプリメントを含む。この方法の特定の実施形態では、Ｔ細胞増殖組成物は、１種以上のオクタン酸、ニコチンアミド、２，４，７，９－テトラメチル－５－デシン－４，７－ジオール（ＴＭＤＤ）、アジピン酸ジイソプロピル（ＤＩＰＡ）、ｎ－ブチル－ベンゼンスルホンアミド、１，２－ベンゼンジカルボン酸のビス（２－メチルプロピル）エステル、パルミチン酸、リノール酸、オレイン酸、ステアリン酸ヒドラジド、オレイン酸アミド、ステロール、およびアルカンをさらに含んでいてもよい。この方法の特定の実施形態では、Ｔ細胞増殖組成物は１種以上のオクタン酸、パルミチン酸、リノール酸、オレイン酸、およびステロールをさらに含んでいてもよい。この方法の特定の実施形態では、Ｔ細胞増殖組成物は、０．９ｍｇ／ｋｇ～９０ｍｇ／ｋｇ（上限値および下限値を含む）の濃度の１種以上のオクタン酸、０．２ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇ（上限値および下限値を含む）の濃度のパルミチン酸を０．２ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇ（上限値および下限値を含む）の濃度のリノール酸、０．２ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇ（上限値および下限値を含む）の濃度のオレイン酸、約０．１ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇ（上限値および下限値を含む）の濃度のステロールをさらに含む。この方法の特定の実施形態では、Ｔ細胞増殖組成

物は、約９ｍｇ／ｋｇの濃度の１種以上のオクタン酸、約２ｍｇ／ｋｇの濃度のパルミチン酸、約２ｍｇ／ｋｇの濃度のリノール酸、約２ｍｇ／ｋｇの濃度のオレイン酸、および約１ｍｇ／ｋｇの濃度のステロールをさらに含む。この方法の特定の実施形態では、Ｔ細胞増殖組成物は、６．４μｍｏｌ／ｋｇ～６４０μｍｏｌ／ｋｇ（上限値および下限値を含む）の濃度の１種以上のオクタン酸、０．７μｍｏｌ／ｋｇ～７０μｍｏｌ／ｋｇ（上限値および下限値を含む）の濃度のパルミチン酸、０．７５μｍｏｌ／ｋｇ～７５μｍｏｌ／ｋｇ（上限値および下限値を含む）の濃度のリノール酸、０．７５μｍｏｌ／ｋｇ～７５μｍｏｌ／ｋｇ（上限値および下限値を含む）の濃度のオレイン酸、および０．２５μｍｏｌ／ｋｇ～２５μｍｏｌ／ｋｇ（上限値および下限値を含む）の濃度のステロールをさらに含む。この方法の特定の実施形態では、Ｔ細胞増殖組成物は、約６４μｍｏｌ／ｋｇの濃度の１種以上のオクタン酸、約７μｍｏｌ／ｋｇの濃度のパルミチン酸、約７．５μｍｏｌ／ｋｇの濃度のリノール酸、約７．５μｍｏｌ／ｋｇの濃度のオレイン酸、および約２．５μｍｏｌ／ｋｇの濃度のステロールをさらに含む。

【０２６２】

特定の態様では、Ｔ細胞増殖組成物は、ヒト血清アルブミン、組み換えヒトインスリン、ヒトトランスフェリン、２－メルカプトエタノール、および複数の発現した修飾Ｔ細胞を産生するための増殖サプリメントのうちの１種以上を含み、前記複数の修飾Ｔ細胞の少なくとも２％は、初期記憶Ｔ細胞、幹細胞様Ｔ細胞、幹細胞性記憶Ｔ細胞（T_{SCM}）、および／または中央記憶Ｔ細胞（T_{CM}）の１種以上の細胞表面マーカーを発現する。特定の態様では、Ｔ細胞増殖組成物は、１種以上のオクタン酸、ニコチンアミド、２，４，７，９－テトラメチル－５－デシン－４，７－ジオール（ＴＭＤＤ）、アジピン酸ジイソプロピル（ＤＩＰＡ）、ｎ－ブチル－ベンゼンスルホンアミド、１，２－ベンゼンジカルボン酸のビス（２－メチルプロピル）エステル、パルミチン酸、リノール酸、オレイン酸、ステアリン酸ヒドラジド、オレイン酸アミド、ステロール、およびアルカンをさらに含む。特定の態様では、Ｔ細胞増殖組成物は、１種以上のオクタン酸、パルミチン酸、リノール酸、オレイン酸、およびステロール（例えば、コレステロール）を含む。特定の態様では、Ｔ細胞増殖組成物は、０．９ｍｇ／ｋｇ～９０ｍｇ／ｋｇ（上限値および下限値を含む）の濃度の１種以上のオクタン酸、０．２ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇ（上限値および下限値を含む）の濃度のパルミチン酸、０．２ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇ（上限値および下限値を含む）の濃度のリノール酸、０．２ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇ（上限値および下限値を含む）の濃度のオレイン酸、および約０．１ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇ（上限値および下限値を含む）の濃度のステロール（ここで、ｍｇ／ｋｇ＝百万分率）を含む。特定の態様では、Ｔ細胞増殖組成物は、約９ｍｇ／ｋｇの濃度の１種以上のオクタン酸、約２ｍｇ／ｋｇの濃度のパルミチン酸、約２ｍｇ／ｋｇの濃度のリノール酸、約２ｍｇ／ｋｇの濃度のオレイン酸、約１ｍｇ／ｋｇの濃度のステロール（ここで、ｍｇ／ｋｇ＝百万分率）を含む。特定の態様では、Ｔ細胞増殖組成物は、９．１９ｍｇ／ｋｇの濃度の１種以上のオクタン酸、１．８６ｍｇ／ｋｇの濃度のパルミチン酸、約２．１２ｍｇ／ｋｇの濃度のリノール酸、約２．１３ｍｇ／ｋｇの濃度のオレイン酸、約１．０１ｍｇ／ｋｇの濃度のステロール（ここで、ｍｇ／ｋｇ＝百万分率）を含む。特定の態様では、Ｔ細胞増殖組成物は、９．１９ｍｇ／ｋｇの濃度のオクタン酸、１．８６ｍｇ／ｋｇの濃度のパルミチン酸、２．１２ｍｇ／ｋｇの濃度のリノール酸、約２．１３ｍｇ／ｋｇの濃度のオレイン酸、および１．０１ｍｇ／ｋｇの濃度のステロール（ここで、ｍｇ／ｋｇ＝百万分率）を含む。特定の態様では、Ｔ細胞増殖組成物は、６．４μｍｏｌ／ｋｇ～６４０μｍｏｌ／ｋｇ（上限値および下限値を含む）の濃度の１種以上のオクタン酸、０．７μｍｏｌ／ｋｇ～７０μｍｏｌ／ｋｇ（上限値および下限値を含む）の濃度のパルミチン酸、０．７５μｍｏｌ／ｋｇ～７５μｍｏｌ／ｋｇ（上限値および下限値を含む）の濃度のリノール酸、０．７５μｍｏｌ／ｋｇ～７５μｍｏｌ／ｋｇ（上限値および下限値を含む）の濃度のオレイン酸、０．２５μｍｏｌ／ｋｇ～２５μｍｏｌ／ｋｇ（上限値および下限値を含む）の濃度のステロールを含む。特定の態様では、Ｔ細胞増殖組成物は、約６４μｍｏｌ／ｋｇの濃度の１種以上のオクタン酸、約７μｍｏｌ／ｋｇの濃度のパルミチン酸、

約７．５μｍｏｌ／ｋｇの濃度のリノール酸、約７．５μｍｏｌ／ｋｇの濃度のオレイン酸、および約２．５μｍｏｌ／ｋｇの濃度のステロールを含む。特定の態様では、Ｔ細胞増殖組成物は、約６３．７５μｍｏｌ／ｋｇの濃度の１種以上のオクタン酸、約７．２７μｍｏｌ／ｋｇの濃度のパルミチン酸、約７．５７μｍｏｌ／ｋｇの濃度のリノール酸、約７．５６μｍｏｌ／ｋｇの濃度のオレイン酸、および約２．６１μｍｏｌ／ｋｇの濃度のステロールを含む。特定の態様では、Ｔ細胞増殖組成物は、約６３．７５μｍｏｌ／ｋｇの濃度のオクタン酸、約７．２７μｍｏｌ／ｋｇの濃度のパルミチン酸、約７．５７μｍｏｌ／ｋｇの濃度のリノール酸、７．５６μｍｏｌ／ｋｇの濃度のオレイン酸、および２．６１μｍｏｌ／ｋｇの濃度のステロールを含む。

【０２６３】

本明細書で用いられる用語「栄養補給されたＴ細胞増殖組成物」または「Ｔ細胞増殖組成物」は、３７℃でヒト血清アルブミン、組み換えヒトインスリン、ヒトトランスフェリン、２－メルカプトエタノール、および増殖サプリメントのうちの１種以上を含む培地と互いに言い換え可能である場合がある。これに代えて、またはこれに加えて、用語「栄養補給されたＴ細胞増殖組成物」または「Ｔ細胞増殖組成物」は、リン、オクタン脂肪酸、パルミチン脂肪酸、リノール脂肪酸、およびオレイン酸のうちの１種以上を含む培地と互いに言い換え可能である場合がある。特定の態様では、これら培地は、例えば、イスコフ修飾ダルベッコ培地（(IMDM);ThermoFisher Scientificからカタログ番号１２４４００５３として入手可能）に見ることができる量よりも１０倍多い量のリンを含む。

【０２６４】

本明細書で用いられる用語「栄養補給されたＴ細胞増殖組成物」または「Ｔ細胞増殖組成物」は、３７℃でヒト血清アルブミン、組み換えヒトインスリン、ヒトトランスフェリン、２－メルカプトエタノール、イスコフＭＤＭ、および増殖サプリメントのうちの１種以上を含む培地と互いに言い換え可能である場合がある。またはこれに加えて、用語「栄養補給されたＴ細胞増殖組成物」または「Ｔ細胞増殖組成物」は、ホウ素、ナトリウム、マグネシウム、リン、カリウム、およびカルシウム元素のうちの１種以上を含む培地と互いに言い換え可能である場合がある。特定の態様では、用語「栄養補給されたＴ細胞増殖組成物」または「Ｔ細胞増殖組成物」は、対応する平均濃度で存在する以下の元素のうち１種以上を含む培地と互いに言い換え可能である場合がある：３．７ｍｇ／Ｌのホウ素、３０００ｍｇ／Ｌのナトリウム、１８ｍｇ／Ｌのマグネシウム、２９ｍｇ／Ｌのリン、１５ｍｇ／Ｌのカリウム、および４ｍｇ／Ｌのカルシウム。

【０２６５】

本明細書で用いられる用語「栄養補給されたＴ細胞増殖組成物」または「Ｔ細胞増殖組成物」は、３７℃でヒト血清アルブミン、組み換えヒトインスリン、ヒトトランスフェリン、２－メルカプトエタノール、および増殖サプリメントのうち１種以上を含む培地と互いに言い換え可能である場合がある。またはこれに加えて、用語「栄養補給されたＴ細胞増殖組成物」または「Ｔ細胞増殖組成物」は、以下の成分のうち１種以上を含む培地と互いに言い換え可能である場合がある：オクタン酸(CAS No.124-07-2)、ニコチンアミド(CAS No.98-92-0)、２，４，７，９－テトラメチル－５－デシン－４，７－ジオール（ＴＭＤＤ）(CAS No.126-86-3)、アジピン酸ジイソプロピル（ＤＩＰＡ）(CAS No.6938-94-9)、ｎ－ブチル－ベンゼンスルホンアミド(CAS No.3622-84-2)、１，２－ベンゼンジカルボン酸のビス（２－メチルプロピル）エステル(CAS No.84-69-5)、パルミチン酸(CAS No.57-10-3)、リノール酸(CAS No.60-33-3)、オレイン酸(CAS No.112-80-1)、ステアリン酸ヒドラジド(CAS No.4130-54-5)、オレイン酸アミド(CAS No.3322-62-1)、ステロール（例えば、コレステロール）(CAS No.57-88-5)、およびアルカン（例えば、ノナデカン）(CAS No.629-92-5)。特定の態様では、用語「栄養補給されたＴ細胞増殖組成物」または「Ｔ細胞増殖組成物」は、以下の成分のうち１種以上を含む培地と互いに言い換え可能である場合がある：オクタン酸(CAS No.124-07-2)、ニコチンアミド(CAS No.98-92-0)、２，４，７，９－テトラメチル－５－デシン－４，７－ジオール（ＴＭＤＤ）(CAS No.126-86-3)、アジピン酸ジイソプロピル（ＤＩＰＡ）(CAS No.6938-94-9)、ｎ－ブチル－ベンゼンス

ルホンアミド(CAS No.3622-84-2)、１，２－ベンゼンジカルボン酸のビス（２－メチルプロピル）エステル(CAS No.84-69-5)、パルミチン酸(CAS No.57-10-3)、リノール酸(CAS No.60-33-3)、オレイン酸(CAS No.112-80-1)、ステアリン酸ヒドラジド(CAS No.4130-54-5)、オレイン酸アミド(CAS No.3322-62-1)、ステロール（例えば、コレステロール）(CAS No.57-88-5)、アルカン（例えば、ナノデカン）(CAS No.629-92-5)、およびフェノールレッド(CAS No.143-74-8)。特定の態様では、 用語「栄養補給されたＴ細胞増殖組成物」または「Ｔ細胞増殖組成物」は、以下の成分のうち１種以上を含む培地と互いに言い換え可能である場合がある：オクタン酸 (CAS No.124-07-2)、ニコチンアミド(CAS No.98-92-0)、２，４，７，９－テトラメチル－５－デシン－４，７－ジオール（ＴＭＤＤ）(CAS No.126-86-3)、アジピン酸ジイソプロピル（ＤＩＰＡ）(CAS No.6938-94-9)、ｎ－ブチル－ベンゼンスルホンアミド(CAS No.3622-84-2)、１，２－ベンゼンジカルボン酸のビス（２－メチルプロピル）エステル(CAS No.84-69-5)、パルミチン酸(CAS No.57-10-3)、リノール酸(CAS No.60-33-3)、オレイン酸(CAS No.112-80-1)、ステアリン酸ヒドラジド(CAS No.4130-54-5)、オレイン酸アミド(CAS No.3322-62-1)、フェノールレッド(CAS No.143-74-8)、およびラノリンアルコール。

【０２６６】

特定の態様では、用語「栄養補給されたＴ細胞増殖組成物」または「Ｔ細胞増殖組成物」は、３７℃でヒト血清アルブミン、組み換えヒトインスリン、ヒトトランスフェリン、２－メルカプトエタノール、および増殖サプリメントのうち１種以上を含む培地と互いに言い換え可能である場合がある。またはこれに加えて、用語「栄養補給されたＴ細胞増殖組成物」または「Ｔ細胞増殖組成物」は、以下のナトリウムイオン、アンモニウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、塩化物イオン、硫酸イオン、およびリン酸イオンのうちの１種以上を含む培地と互いに言い換え可能である。

【０２６７】

本明細書で用いられる用語「栄養補給されたＴ細胞増殖組成物」または「Ｔ細胞増殖組成物」は、３７℃でヒト血清アルブミン、組み換えヒトインスリン、ヒトトランスフェリン、２－メルカプトエタノール、および増殖サプリメントのうち１種以上を含む培地と互いに言い換え可能である場合がある。またはこれに加えて、用語「栄養補給されたＴ細胞増殖組成物」または「Ｔ細胞増殖組成物」は、以下の遊離アミノ酸のうち１種以上を含む培地と互いに言い換え可能である：ヒスチジン、アスパラギン、セリン、グルタミン酸、アルギニン、グリシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、トレオニン、アラニン、プロリン、システイン、リジン、チロシン、メチオニン、バリン、イソロイシン、ロイシン、フェニルアラニン、およびトリプトファン。特定の態様では、用語「栄養補給されたＴ細胞増殖組成物」または「Ｔ細胞増殖組成物」は、対応する平均モル百分率で以下の遊離アミノ酸のうち１種以上を含む培地と互いに言い換え可能である：ヒスチジン（約１％）、アスパラギン（約０．５％）、セリン（約１．５％）、グルタミン（約６７％）、アルギニン（約１．５％）、グリシン（約１．５％）、アスパラギン酸（約１％）、グルタミン酸（約２％）、トレオニン（約２％）、アラニン（約１％）、プロリン（約１．５％）、システイン（約１．５％）、リジン（約３％）、チロシン（約１．５％）、メチオニン（約１％）、バリン（約３．５％）、イソロイシン（約３％）、ロイシン（約３．５％）、フェニルアラニン（約１．５％）、およびトリプトファン（約０．５％）。特定の態様では、用語「栄養補給されたＴ細胞増殖組成物」または「Ｔ細胞増殖組成物」は、対応する平均モル百分率で以下の遊離アミノ酸のうち１種以上を含む培地と互いに言い換え可能である：ヒスチジン（約０．７８％）、アスパラギン（約０．４％）、セリン（約１．６％）、グルタミン（約６７．０１％）、アルギニン（約１．６７％）、グリシン（約１．７２％）、アスパラギン酸（約１．００％）、グルタミン酸（約１．９３％）、トレオニン（約２．３８％）、アラニン（約１．１１％）、プロリン（約１．４９％）、システイン（約１．６５％）、リジン（約２．８４％）、チロシン（約１．６２％）、メチオニン（約０．８５％）、バリン（約３．４５％）、イソロイシン（約３．１４％）、ロイシン（約３．３％）、フェニルアラニン（約１．６４％）、およびトリプトファン（約０．３７％

）。

【０２６８】

本明細書で用いられる用語「栄養補給されたＴ細胞増殖組成物」または「Ｔ細胞増殖組成物」は、３７℃でヒト血清アルブミン、組み換えヒトインスリン、ヒトトランスフェリン、２－メルカプトエタノール、イスコフＭＤＭ、および増殖サプリメントのうちの１種以上を含む培地と互いに言い換え可能である場合がある。またはこれに加えて、用語「栄養補給されたＴ細胞増殖組成物」または「Ｔ細胞増殖組成物」は、リン、オクタン脂肪酸、パルミチン脂肪酸、リノール脂肪酸、およびオレイン酸のうちの１種以上を含む培地と互いに言い換え可能である場合がある。特定の態様では、この培地は、例えば、イスコフ修飾ダルベッコ培地（（ＩＭＤＭ）、カタログ番号１２４４００５３としてThermoFisher Scientificより入手可能）に見られる量より１０倍多い量のリンを含む。

【０２６９】

特定の態様では、用語「栄養補給されたＴ細胞増殖組成物」または「Ｔ細胞増殖組成物」は、１種以上のオクタン酸、パルミチン酸、リノール酸、オレイン酸、およびステロール（例えば、コレステロール）を含む培地と互いに言い換え可能である場合がある。特定の態様では、用語「栄養補給されたＴ細胞増殖組成物」または「Ｔ細胞増殖組成物」は、０．９ｍｇ／ｋｇ～９０ｍｇ／ｋｇ（上限値および下限値を含む）の濃度の１種以上のオクタン酸、０．２ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇ（上限値および下限値を含む）の濃度のパルミチン酸、０．２ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇ（上限値および下限値を含む）の濃度のリノール酸、０．２ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇ（上限値および下限値を含む）の濃度のオレイン酸、および約０．１ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇ（上限値および下限値を含む）の濃度のステロール（ここで、ｍｇ／ｋｇ＝百万分率）を含む培地と互いに言い換え可能である場合がある。特定の態様では、用語「栄養補給されたＴ細胞増殖組成物」または「Ｔ細胞増殖組成物」は、約９ｍｇ／ｋｇの濃度の１種以上のオクタン酸、約２ｍｇ／ｋｇの濃度のパルミチン酸、約２ｍｇ／ｋｇの濃度のリノール酸、約２ｍｇ／ｋｇの濃度のオレイン酸、および約１ｍｇ／ｋｇの濃度のステロール（ここで、ｍｇ／ｋｇ＝百万分率）を含む培地と互いに言い換え可能である場合がある。特定の態様では、用語「栄養補給されたＴ細胞増殖組成物」または「Ｔ細胞増殖組成物」は、９．１９ｍｇ／ｋｇの濃度の１種以上のオクタン酸、１．８６ｍｇ／ｋｇの濃度のパルミチン酸、約２．１２ｍｇ／ｋｇの濃度のリノール酸、約２．１３ｍｇ／ｋｇの濃度のオレイン酸、約１．０１ｍｇ／ｋｇの濃度のステロール（ここで、ｍｇ／ｋｇ＝百万分率）を含む培地と互いに言い換え可能である場合がある。特定の態様では、用語「栄養補給されたＴ細胞増殖組成物」または「Ｔ細胞増殖組成物」は、９．１９ｍｇ／ｋｇの濃度の１種以上のオクタン酸、１．８６ｍｇ／ｋｇの濃度のパルミチン酸、２．１２ｍｇ／ｋｇの濃度のリノール酸、約２．１３ｍｇ／ｋｇの濃度のオレイン酸、および１．０１ｍｇ／ｋｇの濃度のステロール（ここで、ｍｇ／ｋｇ＝百万分率）を含む培地と互いに言い換え可能である場合がある。特定の態様では、用語「栄養補給されたＴ細胞増殖組成物」または「Ｔ細胞増殖組成物」は、６．４μｍｏｌ／ｋｇ～６４０μｍｏｌ／ｋｇ（上限値および下限値を含む）の濃度の１種以上のオクタン酸、０．７μｍｏｌ／ｋｇ～７０μｍｏｌ／ｋｇ（上限値および下限値を含む）の濃度のパルミチン酸、０．７５μｍｏｌ／ｋｇ～７５μｍｏｌ／ｋｇ（上限値および下限値を含む）の濃度のリノール酸、０．７５μｍｏｌ／ｋｇ～７５μｍｏｌ／ｋｇ（上限値および下限値を含む）の濃度のオレイン酸、および０．２５μｍｏｌ／ｋｇ～２５μｍｏｌ／ｋｇ（上限値および下限値を含む）の濃度のステロールを含む培地と互いに言い換え可能である場合がある。特定の態様では、用語「栄養補給されたＴ細胞増殖組成物」または「Ｔ細胞増殖組成物」は、約６４μｍｏｌ／ｋｇの濃度の１種以上のオクタン酸、約７μｍｏｌ／ｋｇの濃度のパルミチン酸、約７．５μｍｏｌ／ｋｇの濃度のリノール酸、約７．５μｍｏｌ／ｋｇの濃度のオレイン酸、および約２．５μｍｏｌ／ｋｇの濃度のステロールを含む培地と互いに言い換え可能である場合がある。

【０２７０】

特定の態様では、用語「栄養補給されたＴ細胞増殖組成物」または「Ｔ細胞増殖組成物

」は、約６３．７５μｍｏｌ／ｋｇの濃度の１種以上のオクタン酸、約７．２７μｍｏｌ／ｋｇの濃度のパルミチン酸、約７．５７μｍｏｌ／ｋｇの濃度のリノール酸、約７．５６μｍｏｌ／ｋｇの濃度のオレイン酸、約２．６１μｍｏｌ／ｋｇの濃度のステロールを含む培地と互いに言い換え可能である場合がある。特定の態様では、用語「栄養補給されたＴ細胞増殖組成物」または「Ｔ細胞増殖組成物」は、約６３．７５μｍｏｌ／ｋｇの濃度の１種以上のオクタン酸、約７．２７μｍｏｌ／ｋｇの濃度のパルミチン酸、約７．５７μｍｏｌ／ｋｇの濃度のリノール酸、７．５６μｍｏｌ／ｋｇの濃度のオレイン酸、および２．６１μｍｏｌ／ｋｇの濃度のステロールを含む培地と互いに言い換え可能である場合がある。

【０２７１】

本開示の修飾Ｔ細胞（例えば、幹細胞様Ｔ細胞、T_{SCM}、および／またはT_{CM}）を製造する方法の特定の実施形態では、これら方法は、修飾Ｔ細胞と、Ｐ１３Ｋ－Ａｋｔ－ｍＴＯＲ経路阻害剤を接触させることを含む。１種以上のＰ１３Ｋ経路成分阻害剤を含む成長培地を用いた手順に関する方法の任意の工程で本開示の修飾Ｔ細胞（本開示の修飾幹細胞様Ｔ細胞、T_{SCM}、および／またはT_{CM}を含む）をインキュベート、培養、成長、保存、または混合してもよい。Ｐ１３Ｋ経路成分阻害剤としては、これらに限定されないが、例えば、ＴＷＳ１１９（GSK 3B阻害剤XIIとしても知られている。化学式$C_{18}H_{14}N_4O_2$を持つCAS No.601514-19-6）などのＧＳＫ３β阻害剤が挙げられる。Ｐ１３Ｋ経路成分阻害剤としては、これらに限定されないが、例えば、ｂｂ００７（BLUEBIRDBIO（登録商標））が挙げられる。さらに、Ｐ１３Ｋ経路成分阻害剤としては、これらに限定されないが、例えば、アロステリックＡｋｔ阻害剤ＶＩＩＩ（化合物番号１０１９６４９９のＡｋｔ－１／２とも言う）、ＡＴＰ競合阻害剤（タンパク質キナーゼＢ（Ａｋｔ）のＡＴＰ結合ポケットを標的するオルソステリック阻害剤）、イソキノリン－５－スルホンアミド（Ｈ－８、Ｈ－８９、およびＮＬ－７１－１０１）、アゼパン誘導体（（－）－バラノール由来の一連の構造）、アミノフラザン（ＧＳＫ６９０６９３）、複素環（７－アザインドール、６－フェニルプリン誘導体、ピロロ［２、３－ｄ］ピリミジン誘導体、ＣＣＴ１２８９３０、３－アミノピロリジン、アニリノトリアゾール誘導体、スピロインドリン誘導体、ＡＺＤ５３６３、イパタセルチブ（ＧＤＣ－００６８、ＲＧ７４４０）、Ａ－６７４５６３、およびＡ－４４３６５４）、フェニルピラゾール誘導体（ＡＴ７８６７およびＡＴ１３１４８）、チオフェンカルボキサミド誘導体（アフレセルチブ（ＧＳＫ２１１０１８３）、２－ピリミジル－５－アミドチオフェン誘導体（ＤＣ１２０）、ウプロセルチブ（ＧＳＫ２１４１７９５））、アロステリック阻害剤（オルソステリック阻害剤より優れており、特異性が高く、副作用と毒性が少ない）、２、３－ジフェニルキノキサリン類縁体（２、３－ジフェニルキノキサリン誘導体、トリアゾロ［３、４－ｆ］［１、６］ナフチリジン－３（２Ｈ）－オン誘導体（ＭＫ－２２０６））、アルキルリン脂質（エデルフォシン（１－Ｏ－オクタデシル－２－Ｏ－メチル－ｒａｃ－グリセロ－３－ホスホコリン、ＥＴ－１８－ＯＣＨ３）イルモフォシン（ＢＭ４１．４４０）、ミルテフォシン（ヘキサデシルホスホコリン、ＨｅＰＣ）、ペリフォシン（Ｄ－２１２６６）、エルシルホスホコリン（ＥｒＰＣ）、エルフォシン（ＥｒＰＣ３、エルシルホスホホモコリン）、インドール－３－カルビノール類縁体（インドール－３－カルビノール、３－クロロアセチルインドール、ジインドリルメタン、６－メトキシ－５、７－ジヒドロインドロ［２、３－ｂ］カルバゾール－２、１０－ジカルボン酸ジエチル（ＳＲ１３６６８）、ＯＳＵ－Ａ９）、スルホンアミド誘導体（ＰＨ－３１６およびＰＨＴ－４２７）、チオ尿素誘導体（ＰＩＴ－１、ＰＩＴ－２、ＤＭ－ＰＩＴ－１、Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルボニル］－Ｎ′－（３－ブロモフェニル）－チオ尿素）、プリン誘導体（トリシリビン（ＴＣＮ、ＮＳＣ１５４０２０）、ホモリン酸トリシリビン活性類縁体（ＴＣＮ－Ｐ）、４－アミノ－ピリド［２、３－ｄ］ピリミジン誘導体ＡＰＩ－１、３－フェニル－３Ｈ－イミドアゾ［４、５－ｂ］ピリジン誘導体、ＡＲＱ０９２）、ＢＡＹ１１２５９７６、３－メチル－キサンチン、キノリン－４－カルボキサミドおよび２－［４－（シクロヘキサ－１、３－ジエン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェノール、３－

オキソ－チルカル酸、３α－および３β－アセトキシ－チルカル酸、アセトキシ－チルカル酸、および不可逆性阻害剤（抗生物質、ラクトキノマイシン、フレノリシンＢ、カラフンギン、メデルマイシン、Ｂｏｃ－Ｐｈｅ－ビニルケトン、４－ヒドロキシノネナール（４－ＨＮＥ）、１、６－ナフチリジノン誘導体、およびイミドアゾ－１、２－ピリジン誘導体）が挙げられる。

【０２７２】

本開示の修飾Ｔ細胞（例えば、幹細胞様Ｔ細胞、T_{SCM}、および／またはT_{CM}）を製造する方法の特定の実施形態では、これら方法は修飾Ｔ細胞と、Ｔ細胞エフェクター分化阻害剤を接触させることを含む。Ｔ細胞エフェクター分化阻害剤としては、これらに限定されないが、例えば、ＢＥＴ阻害剤（例えば、ＪＱ１、チエノトリアゾロジアゼピン）および／またはタンパク質のＢＥＴファミリー（例えば、ＢＲＤ２、ＢＲＤ３、ＢＲＤ４、およびＢＲＤＴ）阻害剤が挙げられる。

【０２７３】

本開示の修飾Ｔ細胞（例えば、幹細胞様Ｔ細胞、T_{SCM}、および／またはT_{CM}）を製造する方法の特定の実施形態では、これら方法は、修飾Ｔ細胞と、核・細胞内アセチル－ＣｏＡ低減剤とを接触させることを含む。核・細胞内アセチル－ＣｏＡ低減剤としては、これらに限定されないが、２－ヒドロキシクエン酸塩（２－ＨＣ）、およびＡｃｓｓ１の発現増強剤が挙げられる。

【０２７４】

本開示の修飾Ｔ細胞（例えば、幹細胞様Ｔ細胞、T_{SCM}、および／またはT_{CM}）を製造する方法の特定の実施形態では、これら方法は、修飾Ｔ細胞と、ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）阻害剤を含む組成物とを接触させることを含む。実施形態によっては、ＨＤＡＣ阻害剤を含む組成物は、バルプロ酸、フェニル酪酸ナトリウム（ＮａＰＢ）、またはこれらの組み合わせを含む、またはそれらからなる。実施形態によっては、ＨＤＡＣ阻害剤を含む組成物は、バルプロ酸を含む、またはそれからなる。実施形態によっては、ＨＤＡＣ阻害剤を含む組成物は、フェニル酪酸ナトリウム（ＮａＰＢ）を含む、またはそれからなる。

【０２７５】

本開示の修飾Ｔ細胞（例えば、幹細胞様Ｔ細胞、T_{SCM}、および／またはT_{CM}）を製造する方法の特定の実施形態では、活性化サプリメントは、１種以上のサイトカインを含んでいてもよい。前記１種以上のサイトカインは、任意のサイトカインを含んでいてもよく、リンホカインが挙げられるが、これに限定されない。リンホカインとしては、これらに限定されないが、例えば、インターロイキン－２（ＩＬ－２）、インターロイキン－３（ＩＬ－３）、インターロイキン－４（ＩＬ－４）、インターロイキン－５（ＩＬ－５）、インターロイキン－６（ＩＬ－６）、インターロイキン－７（ＩＬ－７）、インターロイキン－１５（ＩＬ－１５）、インターロイキン－２１（ＩＬ－２１）、顆粒球－マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）、およびインターフェロン－γ（ＩＮＦγ）が挙げられる。前記１種以上のサイトカインは、ＩＬ－２を含んでいてもよい。

【０２７６】

本開示の修飾Ｔ細胞（例えば、幹細胞様Ｔ細胞、T_{SCM}、および／またはT_{CM}）を製造する方法の特定の実施形態では、活性化サプリメントは、１種以上の活性化因子複合体を含んでいてもよい。例示的で非限定的な活性化因子複合体は、ＣＤ３、ＣＤ２８、およびＣＤ２のうち１つ以上に結合する単量体抗体複合体、二量体抗体複合体、三量体抗体複合体、または四量体抗体複合体を含んでいてもよい。実施形態によっては、活性化サプリメントは、ヒト抗体、ヒト化抗体、組み換え抗体、またはキメラ抗体を含む活性化因子複合体を含む、またはそれらからなる。実施形態によっては、活性化サプリメントは、ＣＤ３およびＣＤ２８に結合する活性化因子複合体を含む、またはそれらからなる。実施形態によっては、活性化サプリメントは、ＣＤ３、ＣＤ２８、およびＣＤ２に結合する活性化因子複合体を含む、またはそれらからなる。

【０２７７】

ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞

特定の態様では、本開示の修飾免疫細胞または免疫前駆体細胞はナチュラルキラー（ＮＫ）細胞である。特定の態様では、ＮＫ細胞は、リンパ前駆細胞から分化した細胞毒性リンパ球である。

【０２７８】

本開示の修飾ＮＫ細胞は、修飾造血幹細胞・前駆細胞（ＨＳＰＣ）または修飾ＨＳＣ由来のものであってもよい。

【０２７９】

特定の態様では、活性化されていないＮＫ細胞はＣＤ３枯渇白血球分離(leukapheresis)（ＣＤ１４／ＣＤ１９／ＣＤ５６＋細胞を含む）に由来する。

【０２８０】

特定の態様では、Lonza 4D nucleofectorまたはBTX ECM 830（５００Ｖ、パルス長さ：７００ｕｓｅｃ、電極の間隔：０．２ｍｍ、１パルス）を用いてＮＫ細胞を電気穿孔する。すべてのLonza 4D nucleofectorプログラムは、本開示の方法の範囲内で想起される。

【０２８１】

特定の態様では、キュベットにて１００μＬのＰ３緩衝液中で５×１０Ｅ６細胞を電気穿孔法により電気穿孔した。しかしながら、この体積あたりの細胞比率は、市販の製造方法で測定可能である。

【０２８２】

特定の態様では、ＮＫ細胞は、さらなる細胞株と共培養することで刺激された。特定の態様では、このさらなる細胞株は、人工抗原提示細胞（ａＡＰＣ）を含む。特定の態様では、刺激は、電気穿孔後の１日目、２日目、３日目、４日目、５日目、６日目、または７日目に行う。特定の態様では、刺激は電気穿孔後の２日目に行う。

【０２８３】

特定の態様では、ＮＫ細胞はＣＤ５６を発現する。

【０２８４】

Ｂ細胞

特定の態様では、本開示の修飾免疫細胞または免疫前駆体細胞はＢ細胞である。Ｂ細胞は、細胞表面にＢ細胞受容体を発現するリンパ球の一種である。Ｂ細胞受容体は、特定の抗原に結合する。

【０２８５】

本開示の修飾Ｂ細胞は、修飾造血幹細胞・前駆細胞（ＨＳＰＣ）または修飾ＨＳＣに由来するものであってもよい。

【０２８６】

特定の態様では、ＨＳＰＣ本開示の方法を用いて修飾されており、ヒトＩＬ－３、Ｆｌｔ３Ｌ、ＴＰＯ、ＳＣＦ、およびＧ－ＣＳＦの存在下で少なくとも３日間、少なくとも４日間、少なくとも５日間、少なくとも６日間、または少なくとも７日間Ｂ細胞分化のため予備刺激される。特定の態様では、ＨＳＰＣは本開示の方法を用いて修飾されて、ヒトＩＬ－３、Ｆｌｔ３Ｌ、ＴＰＯ、ＳＣＦ、およびＧ－ＣＳＦの存在下で５日間Ｂ細胞分化のため予備刺激される。

【０２８７】

特定の態様では、予備刺激の前に、修飾ＨＳＰＣ細胞を支持細胞層に移して、２週間に一度供給すると共に、修飾ＨＳＰＣ細胞を週１回新鮮な支持細胞層に移す。特定の態様では、支持細胞はＭＳ－５支持細胞である。

【０２８８】

特定の態様では、修飾ＨＳＰＣ細胞は、ＭＳ－５支持細胞と共に少なくとも７、１４、２１、２８、３０、３３、３５、４２、または４８日間培養される。特定の態様では、修飾ＨＳＰＣ細胞は、ＭＳ－５支持細胞と共に３３日間培養される。

【０２８９】

細胞修飾の方法

本開示の実施形態の方法によっては、組成物は、送達または導入工程時に緩衝液または他の培地１ミリリットルあたり２５０×１０^{6}個の一次ヒトＴ細胞を測定可能量で含む。

【０２９０】

本開示の実施形態の方法によっては、組成物は、電気穿孔法またはヌクレオフェクションによって細胞に送達かまたは導入される。実施形態によっては、送達または導入工程は、電気穿孔法またはヌクレオフェクションを含む。

【０２９１】

本開示の実施形態の方法によっては、組成物は、電気穿孔法またはヌクレオフェクション以外の方法で細胞に送達または導入される。

【０２９２】

本開示の実施形態の方法によっては、組成物は、局所送達、吸着、吸収、電気穿孔法、スピンフェクション、共培養、形質移入、機械的送達、超音波送達、振動送達、マグネトフェクション、またはナノ粒子媒介送達のうちの１種以上によって送達または導入される。実施形態によっては、送達または導入工程は、局所送達、吸着、吸収、電気穿孔法、スピンフェクション、共培養、形質移入、機械的送達、超音波送達、振動送達、マグネトフェクション、またはナノ粒子媒介送達のうちの１種以上を含む。

【０２９３】

本開示の実施形態の方法によっては、組成物は、リポソームによる形質移入、リン酸カルシウムによる形質移入、FuGENE（登録商標）による形質移入、およびデンドリマー媒介形質移入により送達または導入される。実施形態によっては、送達または導入工程は、リポソームによる形質移入、リン酸カルシウムによる形質移入、FuGENEによる形質移入、およびデンドリマー媒介形質移入のうちの１種以上を含む。

【０２９４】

本開示の実施形態の方法によっては、組成物は、機械的形質移入によって送達または導入され、機械的形質移入は細胞圧縮（cell squeezing）、細胞照射（cell bombardment）、または遺伝子銃技術を含む。実施形態によっては、送達または導入工程は、細胞圧縮、細胞照射、または遺伝子銃技術を含む１種以上の機械的形質移入を含む。

【０２９５】

本開示の実施形態の方法によっては、組成物はリポソーム送達、ミセルによる送達、およびポリメロソームによる送達を含むナノ粒子媒介形質移入によって送達または導入される。実施形態によっては、送達または導入工程は、リポソーム送達、ミセルによる送達、およびポリメロソームによる送達のうちの１種以上を含む。

【０２９６】

送達の非転移法

本開示の組成物および方法の実施形態によっては、本開示の修飾細胞は、ある配列を本開示のＨＳＣ、ＨＳＣ子孫細胞、免疫細胞、または免疫前駆体細胞に導入することにより作製されてもよい。導入工程は、非転移送達系を介した配列および／または遺伝子編集組成物の送達を含んでいてもよい。導入工程は、生体外、生体内、実験器具内、または原位置で行われてもよい。

【０２９７】

本開示の組成物および方法の実施形態によっては、配列および／または遺伝子編集組成物を本開示のＨＳＣ、ＨＳＣ子孫細胞、免疫細胞、または免疫前駆体細胞に導入することは、局所送達、吸着、吸収、電気穿孔法、スピンフェクション、共培養、形質移入、機械的送達、超音波送達、振動送達、マグネトフェクション、およびナノ粒子媒介送達のうちの１種以上を含む。

【０２９８】

本開示の組成物および方法の実施形態によっては、核酸配列および／または遺伝子編集構築物を本開示のＨＳＣ、ＨＳＣ子孫細胞、免疫細胞、または免疫前駆体細胞に導入することは、リポソームによる形質移入、リン酸カルシウムによる形質移入、FuGENEによる形質移入、およびデンドリマー媒介形質移入を含む。

【０２９９】
本開示の組成物および方法の実施形態によっては、機械的形質移入により配列および／または遺伝子編集組成物を本開示のＨＳＣ、ＨＳＣ子孫細胞、免疫細胞、または免疫前駆体細胞に導入することは、細胞圧縮、細胞照射、または遺伝子銃技術を含む。
【０３００】
本開示の組成物および方法の実施形態によっては、ナノ粒子媒介形質移入により配列および／または遺伝子編集組成物を本開示のＨＳＣ、ＨＳＣ子孫細胞、免疫細胞、または免疫前駆体細胞に導入することは、リポソーム、ミセル、重合体、およびポリメロソームのうちの１種以上を含む。
【０３０１】
本開示の組成物および方法の実施形態によっては、配列および／または遺伝子編集組成物を本開示のＨＳＣ、ＨＳＣ子孫細胞、免疫細胞、または免疫前駆体細胞に導入することは、非ウイルスベクターを含む。実施形態によっては、非ウイルスベクターは、配列および／または遺伝子編集組成物を含む。実施形態によっては、非ウイルスベクターは、プラスミドＤＮＡ、線状二本鎖ＤＮＡ（ｄｓＤＮＡ）、線状一本鎖ＤＮＡ（ｓｓＤＮＡ）、DoggyBone（登録商標）ＤＮＡ、ナノプラスミド、ミニサークルＤＮＡ、一本鎖オリゴデオキシヌクレオチド（ｓｓＯＤＮ）、ＤＤＮＡオリゴヌクレオチド、一本鎖ｍＲＮＡ（ｓｓＲＮＡ）、および二本鎖ｍＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）を含む。
【０３０２】
本開示の組成物および方法の実施形態によっては、配列および／または遺伝子編集組成物を本開示のＨＳＣ、ＨＳＣ子孫細胞、免疫細胞、または免疫前駆体細胞に導入することは、ウイルスベクターを含む。実施形態によっては、ウイルスベクターは非組み込みおよび／または非染色体ベクターである。非組み込み非染色体ベクターとしては、これらに限定されないが、例えば、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）、アデノウイルス、およびヘルペスウイルスが挙げられる。実施形態によっては、ウイルスベクターは組み込み染色体ベクターである。組み込み染色体ベクターとしては、これらに限定されないが、例えば、アデノ随伴ベクター（ＡＡＶ）、レンチウイルス、およびγ－レトロウイルスが挙げられる。実施形態によっては、ウイルスベクターは、前記配列および／または前記遺伝子編集組成物を含む。
【０３０３】
本開示の組成物および方法の実施形態によっては、配列および／または遺伝子編集組成物を本開示のＨＳＣ、ＨＳＣ子孫細胞、免疫細胞、または免疫前駆体細胞に導入することは、本開示のベクターの組み合わせを含む。非限定的な例としてのベクターの組み合わせは、ウイルスと非ウイルスベクター、複数の非ウイルスベクター、または複数のウイルスベクターが挙げられる。非限定的な例としてのベクターの組み合わせは、ＤＮＡ由来ベクターとＲＮＡ由来ベクターの組み合わせ、非ウイルス発現ベクターとウイルス送達ベクターの組み合わせ、非ウイルス発現ベクターとナノ粒子送達ベクターの組み合わせ、２つの個別の非ウイルス発現ベクターの組み合わせ、非ウイルス発現ベクターと機械的または化学的形質移入法の組み合わせが挙げられる。
【０３０４】
本開示の組成物および方法の実施形態によっては、配列および／または遺伝子編集組成物を本開示のＨＳＣ、ＨＳＣ子孫細胞、免疫細胞、または免疫前駆体細胞に導入することにより、配列を安定して組み込む、配列を一時的に組み込む、部位に特異的に配列を組み込む、または偏って組み込む。実施形態によっては、前記配列は核酸配列である。実施形態によっては、核酸配列は導入遺伝子を含む。
【０３０５】
本開示の組成物および方法の実施形態によっては、配列および／または遺伝子編集組成物を本開示のＨＳＣ、ＨＳＣ子孫細胞、免疫細胞、または免疫前駆体細胞に導入することにより、配列を安定して組み込む。実施形態によっては、前記配列は核酸配列である。実施形態によっては、安定した染色体組み込みは、ランダム組み込み、部位特異的組み込み

、または偏った組み込みであってもよい。実施形態によっては、部位特異的組み込みは、補助されていなくてもよく、補助されていてもよい。実施形態によっては、補助された部位特異的組み込みは、部位に向けられたヌクレアーゼと共送達される。実施形態によっては、部位に向けられたヌクレアーゼは、ゲノム組み込み部位の上流領域および下流領域に対して百分率相同性を含む５’および３’ヌクレオチド配列伸長を持つ導入遺伝子を含む。実施形態によっては、相同であるヌクレオチド伸長を持つ導入遺伝子により、相同組み換え、マイクロホモロジー媒介末端結合、または非相同末端結合によるゲノム組み込みが可能になる。実施形態によっては、部位特異的組み込みは、安全な待避部位で起こる。遺伝子的に安全な待避部位は、新たに挿入された遺伝要素が信頼性を伴って機能し（例えば、治療的に有効な発現量で発現する）、宿主有機体に危害を及ぼすような宿主ゲノムの有害な変化を生じないように新しい遺伝子材料の組み込みを収容することができる。潜在的なゲノム的に安全な待避部位は、これらに限定されないが、例えば、ヒトアルブミン遺伝子のイントロン配列、アデノ随伴ウイルス部位１（ＡＡＶＳ１）、染色体１９でのＡＡＶウイルス組み込み天然発生部位、ケモカイン（Ｃ－Ｃモチーフ）受容体５（ＣＣＲ５）遺伝子、およびマウスＲｏｓａ２６座位のヒト相同分子種部位が挙げられる。

【０３０６】

実施形態によっては、部位特異的導入遺伝子組み込みは、標的遺伝子の発現を阻害する部位で起こる。実施形態によっては、標的遺伝子の発現の阻害は、イントロン、エクソン、プロモーター、遺伝要素、転写促進因子、抑制因子、開始コドン、終止コドン、および応答要素の部位特異的組み込みにより起こる。実施形態によっては、部位特異的組み込みにより標的された標的遺伝子としては、これらに限定されないが、例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＡＢ、ＰＤＩ、任意の免疫抑制遺伝子、および非自己拒絶に関与する遺伝子が挙げられる。

【０３０７】

本開示の組成物および方法の実施形態によっては、配列および／または遺伝子編集組成物を本開示の部位特異的導入遺伝子組み込みのＨＳＣ、ＨＳＣ子孫細胞、免疫細胞、または免疫前駆体細胞に導入することは、標的遺伝子の発現が高められるような部位で起こる。実施形態によっては、標的遺伝子の発現の増加は、イントロン、エクソン、プロモーター、遺伝要素、転写促進因子、抑制因子、開始コドン、終止コドン、および応答要素の部位特異的組み込みにより起こる。

【０３０８】

本開示の組成物および方法の実施形態によっては、配列および／または遺伝子編集組成物を本開示のＨＳＣ、ＨＳＣ子孫細胞、免疫細胞、または免疫前駆体細胞に導入する際に、導入遺伝子の送達または組み込みを容易にするため、酵素を用いて宿主ゲノムで鎖切断を形成してもよい。実施形態によっては、酵素は、一本鎖切断を形成する。実施形態によっては、酵素は二本鎖切断を形成する。実施形態によっては、切断誘発酵素としては、これらに限定されないが、例えば、転位酵素、インテグラーゼ、エンドヌクレアーゼ、ＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９、転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ（ＴＡＬＥＮ）、ジンクフィンガーヌクレアーゼ（ＺＦＮ）、Ｃａｓ－ＣＬＯＶＥＲ（登録商標）、およびＣＰＦ１が挙げられる。実施形態によっては、切断誘発酵素は、ガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）を持つ核タンパク質複合体として、タンパク質としてＤＮＡにコードされた、またはｍＲＮＡにコードされた細胞に送達されてもよい。

【０３０９】

本開示の組成物および方法の実施形態によっては、配列および／または遺伝子編集組成物を本開示のＨＳＣ、ＨＳＣ子孫細胞、免疫細胞、または免疫前駆体細胞に導入する際に、部位特異的導入遺伝子組み込みはベクター媒介組み込み部位バイアスにより制御される。実施形態によっては、ベクター媒介組み込み部位バイアスは、選択したレンチウイルスベクターによって制御される。実施形態によっては、ベクター媒介組み込み部位バイアスは、選択したγ－レトロウイルスベクターによって制御される。

【０３１０】

本開示の組成物および方法の実施形態によっては、配列および／または遺伝子編集組成物を本開示のＨＳＣ、ＨＳＣ子孫細胞、免疫細胞、または免疫前駆体細胞に導入する際に、部位特異的導入遺伝子組み込み部位は不安定な染色体挿入である。実施形態によっては、組み込まれた導入遺伝子は発現抑制、除去、切除、またはさらに修飾されてもよい。

【０３１１】

本開示の組成物および方法の実施形態によっては、配列および／または遺伝子編集組成物を本開示のＨＳＣ、ＨＳＣ子孫細胞、免疫細胞、または免疫前駆体細胞に導入する際に、ゲノム修飾は導入遺伝子の不安定な組み込みを含む。実施形態によっては、この不安定な組み込みは、一過性の非染色体組み込み、半安定非染色体組み込み、半持続性非染色体挿入、または不安定な染色体挿入であってもよい。実施形態によっては、一過性の非染色体挿入は、染色体外または細胞内で起こってもよい。

【０３１２】

本開示の組成物および方法の実施形態によっては、配列および／または遺伝子編集組成物を本開示のＨＳＣ、ＨＳＣ子孫細胞、免疫細胞、または免疫前駆体細胞に導入する際に、導入遺伝子の一過性の非染色体挿入は染色体に組み込まれず、修飾された遺伝子材料は細胞分裂時に複製されない。

【０３１３】

本開示の組成物および方法の実施形態によっては、配列および／または遺伝子編集組成物を本開示のＨＳＣ、ＨＳＣ子孫細胞、免疫細胞、または免疫前駆体細胞に導入する際に、ゲノム修飾は導入遺伝子の半安定または持続性非染色体組み込みを含む。実施形態によっては、ＤＮＡベクターは、エピソームとして非ウイルスベクターの保持のために核マトリックスタンパク質に結合する足場／マトリックス結合領域（Ｓ－ＭＡＲ）モジュールをコードして、分裂細胞の核での自己複製を可能にする。

【０３１４】

本開示の組成物および方法の実施形態によっては、配列および／または遺伝子編集組成物を本開示のＨＳＣ、ＨＳＣ子孫細胞、免疫細胞、または免疫前駆体細胞に導入する際に、ゲノム修飾は導入遺伝子の不安定な染色体組み込みである。実施形態によっては、組み込まれた導入遺伝子は、発現抑制、除去、切除、またはさらに修飾されてもよい。

【０３１５】

本開示の組成物および方法の実施形態によっては、配列および／または遺伝子編集組成物を本開示のＨＳＣ、ＨＳＣ子孫細胞、免疫細胞、または免疫前駆体細胞に導入する際に、導入遺伝子挿入によるゲノムの修飾は、相同組み換え（ＨＲ）、マイクロホモロジー媒介末端結合（ＭＭＥＪ）、非相同末端結合（ＮＨＥＪ）、トランスポザーゼ酵素媒介修飾、インテグラーゼ酵素媒介修飾、エンドヌクレアーゼ酵素媒介修飾、または組み換え酵素媒介修飾による宿主細胞に向けられた二本鎖切断修復（相同性修復）を介して起こってもよい。実施形態によっては、導入遺伝子挿入によるゲノムの修飾は、ＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９、ＴＡＬＥＮ、ＺＦＮ、Ｃａｓ－ＣＬＯＶＥＲ、およびｃｐｆ１を介して起こってもよい。

【０３１６】

ナノ粒子の送達

本開示の組成物および方法の実施形態によっては、配列および／または遺伝子編集組成物を本開示のＨＳＣ、ＨＳＣ子孫細胞、免疫細胞、または免疫前駆体細胞に導入することは、ナノ粒子ベクターを含む。ナノ粒子ベクターは、本開示の組成物を封入してもよい。これに代えて、またはこれに加えて、ナノ粒子ベクターの表面は、本開示の組成物を含んでいてもよい。実施形態によっては、前記表面は内表面である。実施形態によっては、前記表面は外表面である。実施形態によっては、前記表面は、その内側または外側に組み込まれた本開示の組成物を含む。

【０３１７】

本開示のナノ粒子ベクターの非限定的な例としては、親水性ブロック、疎水性ブロック、および電荷を帯びたブロックのうちの１つ以上を含んでいてもよい。実施形態によって

は、親水性ブロックはポリエチレンオキシド（ＰＥＯ）であってもよく、電荷を帯びたブロックはポリ（Ｌ－ヒスチジン）であってもよい。

【０３１８】

本開示は、二ブロックおよび三ブロック共重合体を含むナノ粒子ベクターを提供する。例示的な二ブロック共重合体は、親水性ブロック、疎水性ブロック、および電荷を帯びたブロックのうちの１つ以上を含んでいてもよい。実施形態によっては、親水性ブロックはポリエチレンオキシド（ＰＥＯ）であってもよく、電荷を帯びたブロックはポリ（Ｌ－ヒスチジン）であってもよい。例示的な三ブロック共重合体は、親水性ブロック、疎水性ブロック、および電荷を帯びたブロックのうちの１つ以上を含んでいてもよい。実施形態によっては、親水性ブロックはポリエチレンオキシド（ＰＥＯ）であってもよく、電荷を帯びたブロックはポリ（Ｌ－ヒスチジン）であってもよい。

【０３１９】

様々な実施形態で用いてもよい例示的な三ブロック共重合体は、ＰＥＯ－ｂ－ＰＬＡ－ｂ－ＰＨＩＳであり、設計により各ブロックの繰り返し単位の数を変えられる。

【０３２０】

ポリヒスチジン（すなわちポリ（Ｌ－ヒスチジン））は、不飽和窒素の孤立電子対を提供するイミダゾール環のためにｐＨ感受性重合体である。すなわち、ポリヒスチジンはプロトン化／脱プロトン化により酸・塩基両方の性質を持つ。様々な実施形態により、例えば、ポリヒスチジン系ミセルと複合体を形成した遺伝子編集組成物を含む本開示の組成物の細胞内送達が可能である。

【０３２１】

本実施形態の三ブロック共重合体をミセルにするための中間生成物として用いてもよい二ブロック共重合体は、様々な疎水性脂肪族ポリ無水物、ポリ核酸、ポリエステル、ポリオルトエステル、ポリペプチド、ポリホスファゼン、および多糖類と結合した親水性生体適合性ポリエチレンオキシド（ＰＥＯ）（ＰＥＧと化学的に同義）を含んでいてもよい。多糖類としては、これらに限定されないが、ポリラクチド（ＰＬＡ）、ポリグリコリド（ＰＬＧＡ）、ポリ（乳酸－ｃｏ－グリコール酸）（ＰＬＧＡ）、ポリ（ε－カプロラクトン）（ＰＣＬ）、およびポリ（カルボン酸トリメチレン）（ＰＴＭＣ）が挙げられる。

【０３２２】

１００％ＰＥＧ化された表面からなる重合体ミセルは、実験器具内での化学的安定性が向上し、生体内での生体利用性が高められ、血液循環半減期が長くなっている。例えば、重合体ミセルの膜部分を構成する脂肪族ポリエステルは、人体などの生理学的条件でそのエステル結合が加水分解されることで分解される。この生分解性により、脂肪族ポリエステルは、薬物送達装置の埋め込み可能な生体材料、生体吸収性縫合、密着性障壁、および組織工学による損傷修復用足場としての使用に関して大きな注目を集めている。

【０３２３】

特定の理論に束縛されるわけではないが、様々な実施形態の三ブロック共重合体によって形成されるミセルでは、疎水性ブロックが凝集してコアを形成し、それを取り囲む層を１つ以上形成するように親水性ブロックとポリヒスチジンブロックが両端に残ると思われる。

【０３２４】

足場タンパク質

本開示のタンパク質足場は、フィブロネクチンＩＩＩ型（ＦＮ３）繰り返しタンパク質、コード核酸かまたは相補核酸、ベクター、宿主細胞、組成物、組み合わせ、配合物、それらを作製および使用する装置および方法に由来していてもよい。好ましい一態様では、タンパク質足場は、ヒトのテネイシン－Ｃ（以後、「テネイシン」）に由来する複数のＦＮ３ドメインの共通配列から構成される。さらに好ましい一態様では、本開示のタンパク質足場は、１５個のＦＮ３ドメインの共通配列である。本開示のタンパク質足場は、様々な分子、例えば、細胞標的タンパク質と結合するように設計されていてもよい。好ましい一態様では、本開示のタンパク質足場は、野生型の抗原決定基および／またはリガンドか

または抗原の変異体に結合するように設計されていてもよい。

【０３２５】

本開示のタンパク質足場は、さらなる分子または部位、例えば、抗体のＦｃ領域、アルブミン結合ドメイン、または半減期に影響を及ぼす他の部位を含んでいてもよい。さらなる実施形態では、本開示のタンパク質足場は、タンパク質足場をコードしていてもよい核酸分子に結合していてもよい。

【０３２６】

本開示は、宿主細胞において複数のＦＮ３ドメインの共通配列に基づいて少なくとも１種のタンパク質足場を発現させる少なくとも１つの方法を提供する。前記方法は、少なくとも１種のタンパク質足場が検出可能かつ／または回収可能な量で発現する条件で本明細書で記載するように宿主細胞を培養することを含む。

【０３２７】

本開示は、（ａ）本明細書で記載するような複数のＦＮ３ドメインの共通配列および／またはコード核酸に基づくタンパク質足場、および（ｂ）好適かつ／また医薬的に許容可能な担体または希釈剤を含む少なくとも１つの組成物を提供する。

【０３２８】

本開示は、フィブロネクチンＩＩＩ型（ＦＮ３）繰り返しタンパク質、好ましくは複数のＦＮ３ドメインの共通配列、より好ましくはヒトテネイシン由来の複数のＦＮ３ドメインの共通配列に基づくタンパク質足場のライブラリーを生成する方法を提供する。ライブラリーは、足場の部分（例えば、ループ領域）の特定の位置で（変異により）アミノ酸または分子中のアミノ酸の数を変化させることで、足場を連続生成することにより形成される。ライブラリーは、単一のループのアミノ酸組成物を変化させる、複数のループまたは足場分子のさらなる位置のアミノ酸組成物を同時に変化させることで生成されてもよい。従って、変化させたループは、長くなっても短くなってもよい。このようなライブラリーは、各位置に可能なすべてのアミノ酸を含むか、またはアミノ酸の設計された下位集合を含むように生成されてもよい。ライブラリーの構成要素は、実験器具内かまたはＣＩＳ提示法（ＤＮＡ提示法、ＲＮＡ提示法、リボソーム提示法など）、酵母菌提示法、細菌提示法、およびファージ提示法など、提示によるスクリーニングに用いてもよい。

【０３２９】

本開示のタンパク質足場は、還元条件での安定性や高濃度での溶解性など、生物物理特性が高められており、原核系（例えば、大腸菌）、真核系（例えば、酵母菌）、および実験器具内での転写／翻訳系（例えば、ウサギ網状赤血球溶解系）で発現して折りたたまれていてもよい。

【０３３０】

本開示は、特定の標的と検出用結着剤で本発明の足場ライブラリーをパニングすることで、その標的に結合する足場分子を生成する方法を提供する。他の関連する側面では、本開示は、例えば、特定の親和性を持つ標的タンパク質に結合することができるなど、所望の活性を持つ親和性成熟タンパク質足場を生成するのに用いてもよいスクリーニング方法を含む。親和性成熟は、変異生成とファージ提示法または実験器具内提示法など、系を用いた選択を繰り返すことで達成されてもよい。この過程での変異生成は、特定の足場残基に対する部位特異的変異、間違いが発生しやすいＰＣＲによるランダム変異生成、ＤＮＡシャッフリング、および／またはこれらの技術の組み合わせの結果である場合がある。

【０３３１】

本開示は、フィブロネクチンＩＩＩ型（ＦＮ３）繰り返しタンパク質の共通配列に基づく単離された組み換えおよび／または合成タンパク質足場を提供する。このようなタンパク質足場としては、これらに限定されないが、哺乳類由来の足場、および共通ＦＮ３配列に基づいて少なくとも１種のポリヌクレオチドをコードするタンパク質足場を含む組成物およびコード核酸分子が挙げられる。本開示は、これらに限定されないが、そのような核酸およびタンパク質足場を作製および使用する方法（診断および治療組成物、方法、および装置を含む）をさらに含む。

【０３３２】
本開示のタンパク質足場の従来の治療法に対する利点は、局所投与、経口投与、または血液脳関門を通過する能力、大腸菌の中で発現することで、哺乳類細胞で発現して複数の標的または同じ標的の複数の抗原決定基に結合する二重特異性すなわちタンデム分子に遺伝子操作する哺乳類細胞の発現能力に対する資源の関数としてタンパク質の発現量を増やす能力、薬物、重合体、およびプローブと結合する能力、高濃度に処方される能力、かつこのような分子が病気の組織および腫瘍に有効に貫通する能力である。
【０３３３】
また、前記タンパク質足場は、抗体の可変領域を模倣する折りたたみに関連した抗体の特性の多くを持つ。この指向性により、ＦＮ３ループを抗体相補性決定領域（ＣＤＲ）と同様に露出させることができる。前記タンパク質足場は、もちろん、細胞標的に結合することができ、ループを変化させる、例えば、親和性成熟させて特定の結合または関連する特性を向上させることができる。
【０３３４】
本開示のタンパク質足場の６つのループのうちの３つは、形態的に抗体の相補性決定領域（ＣＤＲ１－３）、すなわち抗原結合領域に対応し、残りの３つのループは抗体ＣＤＲと同様に表面に露出している。これらのループは、共通配列の残基１３－１６、２２－２８、３８－４３、５１－５４、６０－６４、および７５－８１に、またはその周辺に広がっている。好ましくは、残基２２－２８、５１－５４、および７５－８１のループ領域かまたはその周辺のループ領域は、結合特異性と親和性について変更されている。これらループ領域の１つ以上は、他のループ領域および／または主鎖部分としてその配列を維持する他の鎖と無作為化されてライブラリーに追加されて、特定のタンパク質標的に対して高い親和性を持つライブラリーから強力な結着剤を選択してもよい。ループ領域の１つ以上は、タンパク質と抗体ＣＤＲが相互作用するように標的タンパク質と相互作用することができる。
【０３３５】
抗原／リガンド認識領域配列の送達
本開示は、本開示の結合する抗原および／またはリガンドに対して抗原／リガンド認識領域（ＡＲＲ／ＬＲＲ）配列のライブラリーを生成する方法を提供する。ライブラリーは、ＡＲＲ／ＬＲＲの特定の位置で（変異により）アミノ酸または配列中のアミノ酸の数を変化させることで、ＡＲＲ／ＬＲＲ配列を連続生成することにより形成される。実施形態によっては、このＡＲＲ／ＬＲＲは、本開示のタンパク質足場、抗体模倣物、センチリン、一本鎖抗体（ｓｃＦｖ）、単一ドメイン抗体、ＶＨＨ、およびＶＨのうちの１種以上を含む。実施形態によっては、ライブラリーは、（変異により）抗体、ｓｃＦｖ、ＶＨＨ、またはＶＨの特定の位置（例えば、可変領域の１種以上の相補性決定領域（ＣＤＲ）および／またはフレームワーク領域）でアミノ酸または配列中のアミノ酸の数を変化させることで、ＡＲＲ／ＬＲＲ配列の連続生成より形成される。
【０３３６】
ライブラリーは、単一のＣＤＲのアミノ酸組成物を変化させる、または複数のＣＤＲまたは抗体、ｓｃＦｖ、ＶＨＨ、またはＶＨのさらなる位置（例えば、可変領域のフレームワーク配列）のアミノ酸生成物を同時に変化させることによって生成してもよい。従って、変化させた可変領域のＣＤＲおよび／またはフレームワーク配列は、長くなっても短くなってもよい。
【０３３７】
ライブラリーは、足場タンパク質すなわちセンチリンのループのアミノ酸組成物を変化させて生成してもよい。従って、変化させたループ配列は長くなっても短くなってもよい。
【０３３８】
ライブラリーは、抗体模倣物の抗原／リガンド結合領域または特異性決定領域のアミノ酸組成物を変化させて生成してもよい。

【０３３９】
このようなライブラリーは、各位置に可能なすべてのアミノ酸を含むか、またはアミノ酸の設計された下位集合を含むように生成されてもよい。ライブラリーの構成要素は、実験器具内かまたはＣＩＳ提示法（ＤＮＡ提示法、ＲＮＡ提示法、リボソーム提示法など）、酵母菌提示法、細菌提示法、およびファージ提示法など、提示によるスクリーニングに用いてもよい。
【０３４０】
本開示のＡＲＲ／ＬＲＲは、還元条件での安定性や高濃度での溶解性など、生物物理特性が高められており、原核系（例えば、大腸菌）、真核系（例えば、酵母菌）、および実験器具内での転写／翻訳系（例えば、ウサギ網状赤血球溶解系）で発現して折りたたまれていてもよい。
【０３４１】
本開示は、特定の標的と検出用結着剤で本発明のライブラリーをパニングすることで、その特定の標的に結合するＡＲＲ／ＬＲＲまたはその一部を生成する方法を提供する。他の関連する側面では、本開示は、例えば、特定の親和性を持つ標的タンパク質に結合することができるなど、所望の活性を持つ親和性成熟ＡＲＲ／ＬＲＲを生成するのに用いてもよいスクリーニング方法を含む。親和性成熟は、変異生成とファージ提示法または実験器具内提示法など、系を用いた選択を繰り返すことで達成されてもよい。この過程での変異生成は、特定のタンパク質残基に対する部位特異的変異、間違いが発生しやすいＰＣＲによるランダム変異生成、ＤＮＡシャッフリング、および／またはこれらの技術の組み合わせの結果である場合がある。
【０３４２】
本開示は、少なくとも１種のＶＨＨを含む単離された組み換えおよび／または合成タンパク質足場を提供する。本開示は、これらに限定されないが、そのような核酸およびタンパク質足場を作製および使用する方法（診断および治療組成物、方法、および装置を含む）をさらに含む。
【０３４３】
本開示の組成物の従来の治療法に対する利点は、局所投与、経口投与、または血液脳関門を通過する能力、大腸菌の中で発現することで、哺乳類細胞で発現して複数の標的または同じ標的の複数の抗原決定基に結合する二重特異性すなわちタンデム分子に遺伝子操作する哺乳類細胞の発現能力に対する資源の関数としてタンパク質の発現量を増やす能力、薬物、重合体、およびプローブと結合する能力、高濃度に処方される能力、かつこのような分子が病気の組織および腫瘍に有効に貫通する能力である。
【０３４４】
タンパク質の産生および生成
本開示のタンパク質は、当該分野でよく知られた細胞株、混合細胞株、不死化細胞、または不死化細胞のクロナール集団により任意で産生されてもよい。例えば、Ausubel, et al., ed., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc., NY, N.Y. (1987-2001); Sambrook, et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Edition, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989); Harlow and Lane, Antibodies, a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989); Colligan, et al., eds., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, Inc., NY (1994-2001); Colligan et al., Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, N.Y., (1997-2001)を参照のこと。
【０３４５】
タンパク質をコードするアミノ酸を変更、付加、および／または削除して免疫原性を低下させる、または結合、親和性、オンレート、オフレート、結合活性、特異性、半減期、安定性、溶解性、または当該分野で知られている任意の他の好適な特徴を低下、増強、または修正してもよい。
【０３４６】

他の好ましい生物学的特性と共に、抗原またはリガンドに対する高い親和性を保持するようにタンパク質を修飾してもよい。この目標を達成するため、親配列および修飾配列の三次元モデルを用いて親配列と様々な概念的な修飾生成物の分析過程によりタンパク質を任意で調製してもよい。三次元モデルは一般に利用可能であり、当業者に知られている。選択された候補配列の起こりうる三次元高次構造を図示・表示して、可能性のある免疫原性を測定することができるコンピュータープログラムが利用可能である（例えば、Xencor社（カリフォルニア州モンロヴィア）のImmunofilterプログラム）。これらの表示を調べることにより、候補配列の機能における残基の想定される役割を分析する、すなわち、抗原に結合するタンパク質の能力に影響を及ぼす残基を分析することができる。このように、標的抗原／リガンドに対する親和性など、所望の特徴が得られるように親配列および基準配列から残基を選択して組み合わせてもよい。上記の手順に代えて、またはこれに加えて、他の好適な修飾方法を用いてもよい。

ＡＲＲ／ＬＲＲのスクリーニング

【０３４７】

類似のタンパク質またはその断片に対する特異的結合についてタンパク質ＡＲＲ／ＬＲＲかまたはその任意の部分をスクリーニングすることは、ヌクレオチド（ＤＮＡまたはＲＮＡ提示）かまたはペプチド提示ライブラリー（例えば、実験器具内提示）を用いて簡便に行うことができる。この方法は、所望の機能または構造を持つ個々の構成要素についてペプチドの大きな集合をスクリーニングすることを含む。提示されたヌクレオチドまたはペプチド配列は長さが、３～５０００個かまたはそれ以上のヌクレオチドまたはアミノ酸であってもよく、しばしば５～１００個のアミノ酸、および約８～２５個のアミノ酸である。ペプチドライブラリーを生成する直接化学合成法に加えて、いくつかの組み換えＤＮＡ法が記載されている。その１つは、バクテリオファージまたは細胞の表面でペプチド配列を提示することを含む。各バクテリオファージまたは細胞は、特定の提示ペプチド配列をコードするヌクレオチド配列を含む。そのような方法はＰＣＴ特許公開第91/17271号、第91/18980号、第91/19818号、第および93/08278号に記載されている。

【０３４８】

ペプチドのライブラリーを生成する他のシステムは、実験器具内化学合成と組み換え方法の両方の側面を有する。ＰＣＴ特許公開第92/05258号、第92/14843号、および第96/19256号を参照のこと。また、米国特許第5,658,754号および第5,643,768号を参照のこと。ペプチド提示ライブラリー、ベクター、およびスクリーニングキットはInvitrogen（カリフォルニア州カールスバッド）およびCambridge Antibody Technologies（英国ケンブリッジシャー）などの供給者から市販されている。例えば、米国特許第4,704,692号、第4,939,666号、第4,946,778号、第5,260,203号、第5,455,030号、第5,518,889号、第5,534,621号、第5,656,730号、第5,763,733号、第5,767,260号、第5856456号(Enzonに付与）；第5,223,409号、第5,403,484号、第5,571,698号、第5,837,500号（Dyaxに付与）、第5,427,908号、第5,580,717号（Affymaxに付与）；第5,885,793号（Cambridge Antibody Technologiesに付与）；第5,750,373号（Genentechに付与）、第5,618,920号、第5,595,898号、第5,576,195号、第5,698,435号、第5,693,493号、第5,698,417号（Xoma, Colligan（上記参照）；Ausubel（上記参照のこと）；またはSambrook（上記参照のこと）に付与）を参照のこと。

【０３４９】

本開示のタンパク質足場、抗体、ｓｃＦｖ、センチリン、単一ドメイン抗体、ＶＨＨ、またはＶＨのうちの１種以上を含む本開示のＡＲＲ／ＬＲＲは、広範囲の親和性（ＫＤ）を持つヒトまたは他の哺乳類タンパク質に結合することができる。好ましい一態様では、少なくとも１種のＡＲＲ／ＬＲＲは、例えば、これらに限定されないが０．１～９．９（任意の範囲またはその範囲内の値）×10^{-8}、10^{-9}、10^{-10}、10^{-11}、10^{-12}、10^{-13}、10^{-14}、10^{-15}、または任意の範囲またはその範囲内の値など、約10^{-7}Ｍ以下のＫＤという高い親和性を持つ標的タンパク質に任意で結合することができる。ＫＤは、当業者によって実践されているように表面プラズモン共鳴またはKinexa法により決定さ

れる。好ましい一態様では、本開示の少なくとも１種のタンパク質足場、抗体、ｓｃＦｖ、センチリン、単一ドメイン抗体、ＶＨＨ、またはＶＨは、例えば、これらに限定されないが、０．１～９．９（任意の範囲またはその範囲内の値）×10^{-8}、10^{-9}、10^{-10}、10^{-11}、10^{-12}、10^{-13}、10^{-14}、10^{-15}、または任意の範囲またはその範囲内の値など約10^{-7}M以下のＫＤという高い親和性を持つ標的タンパク質に任意で結合することができる。ＫＤは、当業者によって実践されているように表面プラズモン共鳴またはKinexa法により決定される。

【０３５０】

本開示のタンパク質足場、抗体、ｓｃＦｖ、センチリン、単一ドメイン抗体、ＶＨＨ、またはＶＨの抗原／リガンドに対する親和性または結合活性は、任意の好適な方法を用いて実験で決定してもよい（例えば、Berzofsky, et al., “Antibody-Antigen Interactions,” In Fundamental Immunology, Paul, W. E., Ed., Raven Press: New York, N.Y. (1984); Kuby, Janis Immunology, W.H. Freeman and Company: New York, N.Y. (1992)、および本明細書で記載する方法を参照のこと）。特定のタンパク質と抗原／リガンドの相互作用の測定された親和性は、異なる条件（例えば、塩濃度、ｐＨ）で測定すれば変動する場合がある。従って、親和性および他の抗原結合パラメータ（例えば、ＫＤ、Ｋｏｎ、Ｋｏｆｆ）の測定は、タンパク質足場（例えば、ＶＨＨ）と抗原の標準溶液および標準緩衝液（例えば、本明細書で記載する緩衝液）により行うのが好ましい。

【０３５１】

どのタンパク質、抗体、および他の拮抗薬が標的タンパク質との結合で競合し、かつ／または抗原決定基領域を共有しているかを決定するため、本開示のタンパク質足場、抗体、ｓｃＦｖ、センチリン、単一ドメイン抗体、ＶＨＨ、またはＶＨを用いて競合アッセイを行ってもよい。これらのアッセイは、タンパク質表面の限定数の結合部位に対する拮抗薬またはリガンドの競合を評価するのに当業者にはよく知られている。タンパク質および／または抗体は、競合の前または後に固定かまたは不溶化されて、例えば、デカンテーション（タンパク質／抗体が予め不溶化されている場合）かまたは遠心分離（タンパク質／抗体が競合反応後に沈殿する場合）により標的タンパク質に結合した試料は未結合の試料から分離される。また、競合結合は、機能が標的タンパク質へのタンパク質足場、抗体、ｓｃＦｖ、センチリン、単一ドメイン抗体、ＶＨＨ、またはＶＨの結合の有無（例えば、タンパク質足場、抗体、ｓｃＦｖ、センチリン、単一ドメイン抗体、ＶＨＨ、またはＶＨが例えば、標識の酵素の活性を阻害かまたは促進するか否か）により変化するか否かにより決定されてもよい。当該分野で知られているようにＥＬＩＳＡおよび他の機能アッセイを用いてもよい。

【０３５２】

治療用タンパク質

本開示の特定の実施形態では、Ｔ細胞は修飾されて治療用タンパク質（分泌されたヒトタンパク質を含む）を発現する。任意の病気または障害の治療かまたは予防において、これらの分泌されたタンパク質を単剤治療または他の治療との組み合わせで用いてもよい。これらの分泌されたタンパク質を単剤治療で、または酵素補充および／または生物学的治療薬の投与に関する他の治療と組み合わせて用いてもよい。ヒト分泌タンパク質のデータベースはproteinatlas.org/search/protein_class:Predicted%20secreted%20proteinsで見られ、その全内容を参照により本明細書に組み込む。例示的なヒト治療用タンパク質は、これらに限定されないが、表１のヒトタンパク質に示されている。

【０３５３】

【表１－１】

表１　典型的な治療用タンパク質（およびCAR-Tの有効性を強化するタンパク質）。 開示の組成物は開示の任意の配列の発現を駆り立てる表１のタンパク質のうちの１種以上のプロモーターを含み得る。

遺伝子名称	遺伝子の記述	タンパク質 配列番号
A1BG	α1-B糖タンパク質	配列番号: 1 - 2
A2M	α-2マクログロブリン	配列番号: 3 - 6
A2ML1	α-2マクログロブリン様1	配列番号: 7 - 12
A4GNT	α-1,4-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ	配列番号: 13
AADACL2	アリールアセトアミド脱アセチル化酵素様2	配列番号: 14 - 15
AANAT	アラールキルアミンN-アセチル転移酵素	配列番号: 16 - 19
ABCG1	ATP-結合カセット，サブファミリーG（白），メンバー1	配列番号: 20 - 26
ABHD1	アブヒドロラーゼドメイン含有1	配列番号: 27 - 31
ABHD10	アブヒドロラーゼドメイン含有10	配列番号: 32 - 35
ABHD14A	アブヒドロラーゼドメイン含有14A	配列番号: 36 - 40
ABHD15	アブヒドロラーゼドメイン含有15	配列番号: 41
ABI3BP	ABIファミリー，メンバー3(NESH)結合タンパク質	配列番号: 42 - 63
FAM175A	配列類似性175を持つファミリー，メンバーA	配列番号: 64 - 71
LA16c-380H5.3		配列番号: 72
AC008641.1		配列番号: 73
CTB-60B18.6		配列番号: 74 - 75
AC009133.22		配列番号: 76
AC009491.2		配列番号: 77
RP11-977G19.10		配列番号: 78 - 80
CTD-2370N5.3		配列番号: 81 - 84
RP11-196G11.1		配列番号: 85 - 87
AC136352.5		配列番号: 88
RP11-812E19.9		配列番号: 89
AC145212.4	MaFFに相互作用するタンパク質	配列番号: 90
AC233755.1		配列番号: 91
AC011513.3		配列番号: 92 - 93
ACACB	アセチルCoAカルボキシル基転移酵素β	配列番号: 94 - 100
ACAN	アグリカン	配列番号: 101 - 108
ACE	アンジオテンシンI転換酵素	配列番号: 109 - 121
ACHE	アセチルコリンエステラーゼ（Yt血液型）	配列番号: 122 - 134
ACP2	酸性リン酸分解酵素2，リソソーム性	配列番号: 135 - 142
ACP5	酸性リン酸分解酵素5，酒石酸抵抗性	配列番号: 143 - 151
ACP6	酸性リン酸分解酵素6，リゾホスファチジン酸	配列番号: 152 - 158
PAPL	鉄／亜鉛紫色酸性ホスファターゼ様タンパク質	配列番号: 159 - 162
ACPP	酸性ホスファターゼ，前立腺	配列番号: 163 - 167
ACR	アクロシン	配列番号: 168 - 169

【表１－２】

ACRBP	アクロシン結合タンパク質	配列番号: 170 - 174
ACRV1	先体小胞タンパク質 1	配列番号: 175 - 178
ACSF2	アシルCoA合成酵素ファミリー・メンバー2	配列番号: 179 - 187
ACTL10	アクチン様10	配列番号: 188
ACVR1	アクチビンA受容体, I型	配列番号: 189 - 197
ACVR1C	アクチビンA受容体, IC型	配列番号: 198 - 201
ACVRL1	アクチビンA受容体 II型様1	配列番号: 202 - 207
ACYP1	アシルホスファターゼ1, 赤血球(一般)型	配列番号: 208 - 213
ACYP2	アシルホスファターゼ2, 筋肉型	配列番号: 214 - 221
CECR1	ネコ眼症候群染色体領域, 候補1	配列番号: 222 - 229
ADAM10	ADAMメタロペプチダーゼドメイン10	配列番号: 230 - 237
ADAM12	ADAMメタロペプチダーゼドメイン12	配列番号: 238 - 240
ADAM15	ADAMメタロペプチダーゼドメイン15	配列番号: 241 - 252
ADAM17	ADAMメタロペプチダーゼドメイン17	配列番号: 253 - 255
ADAM18	ADAMメタロペプチダーゼドメイン18	配列番号: 256 - 260
ADAM22	ADAMメタロペプチダーゼドメイン22	配列番号: 261 - 269
ADAM28	ADAMメタロペプチダーゼドメイン28	配列番号: 270 - 275
ADAM29	ADAMメタロペプチダーゼドメイン29	配列番号: 276 - 284
ADAM32	ADAMメタロペプチダーゼドメイン32	配列番号: 285 - 291
ADAM33	ADAMメタロペプチダーゼドメイン33	配列番号: 292 - 296
ADAM7	ADAMメタロペプチダーゼドメイン7	配列番号: 297 - 300
ADAM8	ADAMメタロペプチダーゼドメイン8	配列番号: 301 - 305
ADAM9	ADAMメタロペプチダーゼドメイン9	配列番号: 306 - 311
ADAMDEC1	ADAM様, デシシン1	配列番号: 312 - 314
ADAMTS1	トロンボスポンジン１型モチーフ1を持つADAMメタロペプチダーゼ	配列番号: 315 - 318
ADAMTS10	トロンボスポンジン１型モチーフ10を持つADAMメタロペプチダーゼ	配列番号: 319 - 324
ADAMTS12	トロンボスポンジン１型モチーフ12を持つADAMメタロペプチダーゼ	配列番号: 325 - 327
ADAMTS13	トロンボスポンジン１型モチーフ13を持つADAMメタロペプチダーゼ	配列番号: 328 - 335
ADAMTS14	トロンボスポンジン１型モチーフ14を持つADAMメタロペプチダーゼ	配列番号: 336 - 337
ADAMTS15	トロンボスポンジン１型モチーフ15を持つADAMメタロペプチダーゼ	配列番号: 338
ADAMTS16	トロンボスポンジン１型モチーフ16を持つADAMメタロペプチダーゼ	配列番号: 339 - 340
ADAMTS17	トロンボスポンジン１型モチーフ17を持つADAMメタロペプチダーゼ	配列番号: 341 - 344
ADAMTS18	トロンボスポンジン１型モチーフ18を持つADAMメタロペプチダーゼ	配列番号: 345 - 348
ADAMTS19	トロンボスポンジン１型モチーフ19を持つADAMメタロペプチダーゼ	配列番号: 349 - 352
ADAMTS2	トロンボスポンジン１型モチーフ2を持つADAMメタロペプチダーゼ	配列番号: 353 - 355

【表１－３】

ADAMTS20	トロンボスポンジン１型モチーフ20を持つADAMメタロペプチダーゼ	配列番号: 356 - 359
ADAMTS3	トロンボスポンジン１型モチーフ3を持つADAMメタロペプチダーゼ	配列番号: 360 - 361
ADAMTS5	トロンボスポンジン１型モチーフ5を持つADAMメタロペプチダーゼ	配列番号: 362
ADAMTS6	トロンボスポンジン１型モチーフ6を持つADAMメタロペプチダーゼ	配列番号: 363 - 364
ADAMTS7	トロンボスポンジン１型モチーフ7を持つADAMメタロペプチダーゼ	配列番号: 365
ADAMTS8	トロンボスポンジン１型モチーフ8を持つADAMメタロペプチダーゼ	配列番号: 366
ADAMTS9	トロンボスポンジン１型モチーフ9を持つADAMメタロペプチダーゼ	配列番号: 367 - 371
ADAMTSL1	ADAMTS様1	配列番号: 372 - 382
ADAMTSL2	ADAMTS様2	配列番号: 383 - 385
ADAMTSL3	ADAMTS様3	配列番号: 386 - 387
ADAMTSL4	ADAMTS様4	配列番号: 388 - 391
ADAMTSL5	ADAMTS様5	配列番号: 392 - 397
ADCK1	AarFドメイン含有キナーゼ1	配列番号: 398 - 402
ADCYAP1	アデニル酸環化酵素 活性化ポリペプチド1(下垂体)	配列番号: 403 - 404
ADCYAP1R1	アデニル酸環化酵素 活性化ポリペプチド1(下垂体)受容体I型	配列番号: 405 - 411
ADGRA3	接着Gタンパク質結合受容体 A3	配列番号: 412 - 416
ADGRB2	接着Gタンパク質結合受容体 B2	配列番号: 417 - 425
ADGRD1	接着Gタンパク質結合受容体 D1	配列番号: 426 - 431
ADGRE3	接着Gタンパク質結合受容体 E3	配列番号: 432 - 436
ADGRE5	接着Gタンパク質結合受容体 E5	配列番号: 437 - 442
ADGRF1	接着Gタンパク質結合受容体 F1	配列番号: 443 - 447
ADGRG1	接着Gタンパク質結合受容体 G1	配列番号: 448 - 512
ADGRG5	接着Gタンパク質結合受容体 G5	配列番号: 513 - 515
ADGRG6	接着Gタンパク質結合受容体 G6	配列番号: 516 - 523
ADGRV1	接着Gタンパク質結合受容体 V1	配列番号: 524 - 540
ADI1	アシレズクトンジオキシゲナーゼ1	配列番号: 541 - 543
ADIG	アジポゲニン	配列番号: 544 - 547
ADIPOQ	アディポネクチン，C1Q及びコラーゲンドメインを含む	配列番号: 548 - 549
ADM	アドレノメデュリン	配列番号: 550 - 557
ADM2	アドレノメデュリン 2	配列番号: 558 - 559
ADM5	アドレノメデュリン 5（推定）	配列番号: 560
ADPGK	ADP依存性グルコキナーゼ	配列番号: 561 - 570
ADPRHL2	ADPリボシルヒドロラーゼ様2	配列番号: 571
AEBP1	AE結合タンパク質 1	配列番号: 572 - 579
LACE1	乳汁分泌亢進1	配列番号: 580 - 583
AFM	アファミン	配列番号: 584
AFP	α胎児タンパク質	配列番号: 585 - 586

【表１－４】

AGA	アスパルチルグルコサミニダーゼ	配列番号: 587 - 589
AGER	最終糖化産物に特異的な受容体	配列番号: 590 - 600
AGK	アシルグリセロールキナーゼ	配列番号: 601 - 606
AGPS	アルキルグリセロンリン酸塩シンターゼ	配列番号: 607 - 610
AGR2	アンテリアグラジエント2, タンパク質ジスルフィド異性化酵素ファミリー・メンバー	配列番号: 611 - 614
AGR3	アンテリアグラジエント 3, タンパク質ジスルフィド異性化酵素ファミリー・メンバー	配列番号: 615 - 617
AGRN	アグリン	配列番号: 618 - 621
AGRP	アグーチ関連神経ペプチド	配列番号: 622
AGT	アンギオテンシノゲン（セルピンペプチダーゼインヒビター, 系統群A, メンバー8)	配列番号: 623
AGTPBP1	ATP/GTP結合タンパク質 1	配列番号: 624 - 627
AGTRAP	アンジオテンシン II受容体関連タンパク質	配列番号: 628 - 635
AHCYL2	アデノシルホモシステイン分解酵素様2	配列番号: 636 - 642
AHSG	α-2-HS糖タンパク質	配列番号: 643 - 644
AIG1	アンドロゲン誘導性 1	配列番号: 645 - 653
AK4	アデニル酸ドメイン含有キナーゼ4	配列番号: 654 - 657
AKAP10	Aドメイン含有キナーゼ(PRKA) アンカータンパク質 10	配列番号: 658 - 666
AKR1C1	アルド・ケト還元酵素ファミリー1, メンバーC1	配列番号: 667 - 669
RP4-576H24.4		配列番号: 670 - 672
セルピンA3	セルピンペプチダーゼインヒビター, 系統群A（α-1 抗プロテイナーゼ, 抗トリプシン), メンバー3	配列番号: 673
RP11-14J7.7		配列番号: 674 - 675
RP11-903H12.5		配列番号: 676
AL356289.1		配列番号: 677
AL589743.1		配列番号: 678
XXbac-BPG116M5.17		配列番号: 679 - 680
XXbac-BPG181M17.5		配列番号: 681
XXbac-BPG32J3.20		配列番号: 682
RP11-350014.18		配列番号: 683
ALAS2	5'-アミノレブリン酸シンターゼ2	配列番号: 684 - 691
ALB	アルブミン	配列番号: 692 - 701
ALDH9A1	アルデヒド脱水酵素9 ファミリー, メンバーA1	配列番号: 702
ALDOA	アルドラーゼA, フルクトース・ニリン酸	配列番号: 703 - 717
ALG1	ALG1, キトビオシルジホスホドリコールβ-マンノース転移酵素	配列番号: 718 - 723
ALG5	ALG5, リン酸ドリキル βグルコシルトランスフェラーゼ	配列番号: 724 - 725
ALG9	ALG9, α-1,2-マンノース転移酵素	配列番号: 726 - 736

【表１－５】

FAM150A	配列相同性を持つファミリー150，メンバーA	配列番号：737 - 738
FAM150B	配列相同性を持つファミリー150，メンバーB	配列番号：739 - 745
ALKBH1	AlkB相同体1，ヒストンH2Aジオキシゲナーゼ	配列番号：746 - 748
ALKBH5	AlkB 相同体5，RNA脱メチル化酵素	配列番号：749 - 750
ALPI	アルカリホスファターゼ，腸管	配列番号：751 - 752
ALPL	アルカリホスファターゼ，肝臓／骨／腎臓	配列番号：753 - 757
ALPP	アルカリホスファターゼ，胎盤	配列番号：758
ALPPL2	アルカリホスファターゼ，胎盤様2	配列番号：759
AMBN	アメロブラスチン(エナメル・マトリックス・タンパク質)	配列番号：760 - 762
AMBP	α-1ミクログロブリン／ビクニン前駆体	配列番号：763 - 765
AMELX	アメロゲニン，X結合	配列番号：766 - 768
AMELY	アメロゲニン，Y結合	配列番号：769 - 770
AMH	抗ミュラー管ホルモン	配列番号：771
AMPD1	アデノシンーリン酸脱アミノ酵素1	配列番号：772 - 774
AMTN	アメロチン	配列番号：775 - 776
AMY1A	アミラーゼ，α1A（唾液）	配列番号：777 - 779
AMY1B	アミラーゼ，α1B（唾液）	配列番号：780 - 783
AMY1C	アミラーゼ，α1C（唾液）	配列番号：784
AMY2A	アミラーゼ，α2A（膵臓）	配列番号：785 - 787
AMY2B	アミラーゼ，α2B（膵臓）	配列番号：788 - 792
ANG	アンジオゲニン，RNA分解酵素A ファミリー5	配列番号：793 - 794
ANGEL1	エンジェル相同体1（ショウジョウバエ）	配列番号：795 - 798
ANGPT1	アンジオポエチン1	配列番号：799 - 803
ANGPT2	アンジオポエチン2	配列番号：804 - 807
ANGPT4	アンジオポエチン4	配列番号：808
ANGPTL1	アンジオポエチン様1	配列番号：809 - 811
ANGPTL2	アンジオポエチン様2	配列番号：812 - 813
ANGPTL3	アンジオポエチン様3	配列番号：814
ANGPTL4	アンジオポエチン様4	配列番号：815 - 822
ANGPTL5	アンジオポエチン様5	配列番号：823 - 824
ANGPTL6	アンジオポエチン様6	配列番号：825 - 827
ANGPTL7	アンジオポエチン様7	配列番号：828
C19又はf80	染色体19翻訳領域80	配列番号：829 - 832
ANK1	アンキリン1，赤血球	配列番号：833 - 843
ANKDD1A	アンキリン反復・デスドメイン含有1A	配列番号：844 - 850
ANKRD54	アンキリン反復ドメイン 54	配列番号：851 - 859
ANKRD60	アンキリン反復ドメイン 60	配列番号：860
ANO7	アノクタミン7	配列番号：861 - 864
ANOS1	アノスミン1	配列番号：865
ANTXR1	炭疽毒素受容体 1	配列番号：866 - 869
AOAH	アシルオキシアシルヒドロラーゼ(好中球)	配列番号：870 - 874
AOC1	アミン酸化酵素，銅含有1	配列番号：875 - 880
AOC2	アミン酸化酵素，銅含有2（網膜特異性）	配列番号：881 - 882
AOC3	アミン酸化酵素，銅含有3	配列番号：883 - 889
AP000721.4		配列番号：890

【表１－６】

APBB1	アミロイドβ（A4）前駆体タンパク質結合，ファミリーB，メンバー1（Fe65）	配列番号：891 - 907
APCDD1	腺腫症大腸ポリポーシス下方制御1	配列番号：908 - 913
APCS	アミロイドP成分，血清	配列番号：914
APELA	アペリン受容体 早期内因性リガンド	配列番号：915 - 917
APLN	アペリン	配列番号：918
APLP2	アミロイドβ（A4）前駆体様タンパク質 2	配列番号：919 - 928
APOA1	アポリポタンパク質A-I	配列番号：929 - 933
APOA2	アポリポタンパク質A-II	配列番号：934 - 942
APOA4	アポリポタンパク質A-IV	配列番号：943
APOA5	アポリポタンパク質A-V	配列番号：944 - 946
APOB	アポリポタンパク質B	配列番号：947 - 948
APOC1	アポリポタンパク質C-I	配列番号：949 - 957
APOC2	アポリポタンパク質C-II	配列番号：958 - 962
APOC3	アポリポタンパク質C-III	配列番号：963 - 966
APOC4	アポリポタンパク質C-IV	配列番号：967 - 968
APOC4-APOC2	APOC4-APOC2 リードスルー（NMD候補）	配列番号：969 - 970
APOD	アポリポタンパク質D	配列番号：971 - 974
APOE	アポリポタンパク質E	配列番号：975 - 978
APOF	アポリポタンパク質F	配列番号：979
APOH	アポリポタンパク質H（β-2糖タンパク質 I）	配列番号：980 - 983
APOL1	アポリポタンパク質L，1	配列番号：984 - 994
APOL3	アポリポタンパク質L，3	配列番号：995 - 1009
APOM	アポリポタンパク質M	配列番号：1010 - 1012
APOOL	アポリポタンパク質O様	配列番号：1013 - 1015
ARCN1	アーチェイン1	配列番号：1016 - 1020
ARFIP2	ADPリボシル化因子結合タンパク質2	配列番号：1021 - 1027
ARHGAP36	Rho GTP加水分解酵素活性化タンパク質36	配列番号：1028 - 1033
HMHA1	組織適合性（マイナー）HA-1	配列番号：1034 - 1042
ARHGAP6	Rho GTP加水分解酵素活性化タンパク質 6	配列番号：1043 - 1048
ARHGEF4	Rhoグアニンヌクレオチド交換因子（GEF）4	配列番号：1049 - 1059
ARL16	ADPリボシル化因子様16	配列番号：1060 - 1068
ARMC5	アルマジロ反復配列含有 5	配列番号：1069 - 1075
ARNTL	アリール炭化水素受容体核転位因子様	配列番号：1076 - 1090
ARSA	アリールスルファターゼA	配列番号：1091 - 1096
ARSB	アリールスルファターゼB	配列番号：1097 - 1100
ARSE	アリールスルファターゼE（点状軟骨異形成症1）	配列番号：1101 - 1104
ARSG	アリールスルファターゼG	配列番号：1105 - 1108
ARSI	アリールスルファターゼファミリー，メンバーI	配列番号：1109 - 1111
ARSK	アリールスルファターゼファミリー，メンバーK	配列番号：1112 - 1116
ART3	ADPリボシル基転移酵素3	配列番号：1117 - 1124
ART4	ADPリボシル基転移酵素4（Dombrock血液型）	配列番号：1125 - 1128
ART5	ADPリボシル基転移酵素5	配列番号：1129 - 1133

【表１－７】

ARTN	アルテミン	配列番号: 1134 - 1144
ASAH1	Nアシルスフィンゴシンアミドヒドラーゼ(酸性セラミダーゼ) 1	配列番号: 1145 - 1195
ASAH2	Nアシルスフィンゴシンアミドヒドラーゼ(非リソソーム性セラミダーゼ) 2	配列番号: 1196 - 1201
ASCL1	Achaete-scuteファミリーbHLH 転写因子1	配列番号: 1202
ASIP	アグーチタンパク質	配列番号: 1203 - 1204
ASPN	アスポリン	配列番号: 1205 - 1206
ASTL	アスタシン様金属エンドペプチダーゼ(M12ファミリー)	配列番号: 1207
ATAD5	ATP分解酵素ファミリー, AAAドメイン含有5	配列番号: 1208 - 1209
ATAT1	α チューブリンアラールキルアミンNアセチル転移酵素 1	配列番号: 1210 - 1215
ATG2A	オートファジー関連 2A	配列番号: 1216 - 1218
ATG5	オートファジー関連 5	配列番号: 1219 - 1227
ATMIN	ATM相互作用物質	配列番号: 1228 - 1231
ATP13A1	ATP分解酵素13A1型	配列番号: 1232 - 1234
ATP5F1	ATP 合成酵素, H+ 輸送, ミトコンドリアFo複合体, サブユニットB1	配列番号: 1235 - 1236
ATP6AP1	ATPase, H+ 輸送, リソソーム性アクセサリータンパク質 1	配列番号: 1237 - 1244
ATP6AP2	ATPase, H+ 輸送, リソソーム性アクセサリータンパク質 2	配列番号: 1245 - 1267
ATPAF1	ATP 合成酵素ミトコンドリアF1 複合体会合因子1	配列番号: 1268 - 1278
AUH	AU RNA結合タンパク質／エノイルCoA 加水酵素	配列番号: 1279 - 1280
AVP	アルギニンバソプレシン	配列番号: 1281
AXIN2	アキシン2	配列番号: 1282 - 1289
AZGP1	α-2糖タンパク質 1, 亜鉛結合	配列番号: 1290 - 1292
AZU1	アズロシジン1	配列番号: 1293 - 1294
B2M	β-2ミクログロブリン	配列番号: 1295 - 1301
B3GALNT1	β-1,3-N-アセチルガラクトースアミニル転移酵素1 (グロボシド血液型)	配列番号: 1302 - 1314
B3GALNT2	β-1,3-N-アセチルガラクトースアミニル転移酵素2	配列番号: 1315 - 1317
B3GALT1	UDP-Gal:β-GlcNAc-β-1,3-ガラクトース転移酵素, ポリペプチド1	配列番号: 1318
B3GALT4	UDP-Gal:β-GlcNAc-β-1,3-ガラクトース転移酵素, ポリペプチド4	配列番号: 1319
B3GALT5	UDP-Gal:β-GlcNAc-β-1,3-ガラクトース転移酵素, ポリペプチド5	配列番号: 1320 - 1324
B3GALT6	UDP-Gal:β-Gal-β-1,3-ガラクトース転移酵素, ポリペプチド6	配列番号: 1325
B3GAT3	β-1,3-グルクロン酸転移酵素3	配列番号: 1326 - 1330
B3GLCT	β 3-グルコシルトランスフェラーゼ	配列番号: 1331

【表１－８】

B3GNT3	UDP-GlcNAc-β-Gal-β-1,3-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ 3	配列番号: 1332 - 1335
B3GNT4	UDP-GlcNAc-β-Gal-β-1,3-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ 4	配列番号: 1336 - 1339
B3GNT6	UDP-GlcNAc-β-Gal-β-1,3-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ 6	配列番号: 1340 - 1341
B3GNT7	UDP-GlcNAc-β-Gal-β-1,3-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ 7	配列番号: 1342
B3GNT8	UDP-GlcNAc-β-Gal-β-1,3-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ 8	配列番号: 1343
B3GNT9	UDP-GlcNAc-β-Gal-β-1,3-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ 9	配列番号: 1344
B4GALNT1	β-1,4-N-アセチル-ガラクトサミニル転移酵素1	配列番号: 1345 - 1356
B4GALNT3	β-1,4-N-アセチル-ガラクトサミニル転移酵素3	配列番号: 1357 - 1358
B4GALNT4	β-1,4-N-アセチル-ガラクトサミニル転移酵素4	配列番号: 1359 - 1361
B4GALT4	UDP-Gal:β-GlcNAc-β-1,4-ガラクトース転移酵素, ポリペプチド4	配列番号: 1362 - 1375
B4GALT5	UDP-Gal:β-GlcNAc-β-1,4-ガラクトース転移酵素, ポリペプチド5	配列番号: 1376
B4GALT6	UDP-Gal:β-GlcNAc-β-1,4-ガラクトース転移酵素, ポリペプチド6	配列番号: 1377 - 1380
B4GAT1	β-1,4-グルクロン酸転移酵素1	配列番号: 1381
B9D1	B9タンパク質ドメイン1	配列番号: 1382 - 1398
BACE2	アミロイド前駆体タンパク質βサイト切断酵素2	配列番号: 1399 - 1401
BAGE5	Bメラノーマ抗原ファミリー, メンバー5	配列番号: 1402
BCAM	基底細胞接着分子(Lutheran血液型)	配列番号: 1403 - 1406
BCAN	ブレビカン	配列番号: 1407 - 1413
BCAP29	B細胞受容体関連タンパク質29	配列番号: 1414 - 1426
BCAR1	乳がん抗エストロゲン耐性1	配列番号: 1427 - 1444
BCHE	ブチリルコリンエステラーゼ	配列番号: 1445 - 1449
BCKDHB	側鎖ケト酸脱水素酵素E1, β ポリペプチド	配列番号: 1450 - 1452
BDNF	脳由来神経栄養因子	配列番号: 1453 - 1470
BGLAP	骨γカルボキシグルタミン酸(gla) タンパク質	配列番号: 1471
BGN	ビグリカン	配列番号: 1472 - 1473
BLVRB	ビリベルジン還元酵素B	配列番号: 1474 - 1478
BMP1	骨形成タンパク質 1	配列番号: 1479 - 1490
BMP10	骨形成タンパク質 10	配列番号: 1491
BMP15	骨形成タンパク質 15	配列番号: 1492
BMP2	骨形成タンパク質 2	配列番号: 1493
BMP3	骨形成タンパク質 3	配列番号: 1494
BMP4	骨形成タンパク質 4	配列番号: 1495 - 1502
BMP6	骨形成タンパク質 6	配列番号: 1503

【表１－９】

BMP7	骨形成タンパク質 7	配列番号: 1504 - 1507
BMP8A	骨形成タンパク質 8a	配列番号: 1508
BMP8B	骨形成タンパク質 8b	配列番号: 1509
BMPER	BMP結合内皮制御因子	配列番号: 1510 - 1513
BNC1	バソヌクリン1	配列番号: 1514 - 1515
BOC	BOC 細胞接着関連, 癌遺伝子制御	配列番号: 1516 - 1526
BOD1	細胞分裂における染色体の二方向性1	配列番号: 1527 - 1531
BOLA1	BolA ファミリー・メンバー1	配列番号: 1532 - 1534
BPI	殺菌性透過性増強タンパク質	配列番号: 1535 - 1538
BPIFA1	BPI 褶含有ファミリーA, メンバー1	配列番号: 1539 - 1542
BPIFA2	BPI褶含有ファミリーA, メンバー2	配列番号: 1543 - 1544
BPIFA3	BPI褶含有ファミリーA, メンバー3	配列番号: 1545 - 1546
BPIFB1	BPI褶含有ファミリーB, メンバー1	配列番号: 1547 - 1548
BPIFB2	BPI褶含有ファミリーB, メンバー2	配列番号: 1549
BPIFB3	BPI褶含有ファミリーB, メンバー3	配列番号: 1550
BPIFB4	BPI褶含有ファミリーB, メンバー4	配列番号: 1551 - 1552
BPIFB6	BPI褶含有ファミリーB, メンバー6	配列番号: 1553 - 1554
BPIFC	BPI褶含有ファミリーC	配列番号: 1555 - 1558
BRF1	BRF1, RNA ポリメラーゼIII転写開始因子90 kDaサブユニット	配列番号: 1559 - 1574
BRINP1	レチノイン酸誘導性神経に特異的骨形成タンパク質1	配列番号: 1575 - 1576
BRINP2	レチノイン酸誘導性神経に特異的骨形成タンパク質2	配列番号: 1577
BRINP3	レチノイン酸誘導性神経に特異的骨形成タンパク質3	配列番号: 1578 - 1580
BSG	ベイシジン(Ok血液型)	配列番号: 1581 - 1591
BSPH1	精子タンパク質相同体の結合剤1	配列番号: 1592
BST1	骨髄間質細胞抗原1	配列番号: 1593 - 1597
BTBD17	BTB (POZ)ドメイン含有17	配列番号: 1598
BTD	ビオチニダーゼ	配列番号: 1599 - 1608
BTN2A2	ブチロフィリン, サブファミリー2, メンバーA2	配列番号: 1609 - 1622
BTN3A1	ブチロフィリン, サブファミリー3, メンバーA1	配列番号: 1623 - 1629
BTN3A2	ブチロフィリン, サブファミリー3, メンバーA2	配列番号: 1630 - 1640
BTN3A3	ブチロフィリン, サブファミリー3, メンバーA3	配列番号: 1641 - 1649
RP4-608015.3	補体因子H関連タンパク質 2	配列番号: 1650
C10又はf99	染色体10翻訳領域99	配列番号: 1651
C11又はf1	染色体11翻訳領域1	配列番号: 1652 - 1656
C11又はf24	染色体11翻訳領域24	配列番号: 1657 - 1659
C11又はf45	染色体11翻訳領域45	配列番号: 1660 - 1661
C11又はf94	染色体11翻訳領域94	配列番号: 1662
C12又はf10	染色体12翻訳領域10	配列番号: 1663 - 1666

【表１－１０】

C12又はf49	染色体12翻訳領域49	配列番号: 1667 - 1670
C12又はf73	染色体12翻訳領域73	配列番号: 1671 - 1680
C12又はf76	染色体12翻訳領域76	配列番号: 1681 - 1688
C14又はf93	染色体14翻訳領域93	配列番号: 1689 - 1704
C16又はf89	染色体16翻訳領域89	配列番号: 1705 - 1707
C16又はf90	染色体16翻訳領域90	配列番号: 1708 - 1709
C17又はf67	染色体17翻訳領域67	配列番号: 1710
C17又はf75	染色体17翻訳領域75	配列番号: 1711 - 1719
C17又はf99	染色体17翻訳領域99	配列番号: 1720 - 1722
C18又はf54	染色体18翻訳領域54	配列番号: 1723 - 1727
C19又はf47	染色体19翻訳領域47	配列番号: 1728 - 1735
C19又はf70	染色体19翻訳領域70	配列番号: 1736 - 1739
C1GALT1	コア1 合成酵素，糖タンパク質-N-アセチルガラクトサミン 3-β-ガラクトース転移酵素1	配列番号: 1740 - 1744
C1又はf127	染色体1翻訳領域127	配列番号: 1745 - 1748
C1又はf159	染色体1翻訳領域159	配列番号: 1749 - 1761
C1又はf198	染色体1翻訳領域198	配列番号: 1762 - 1766
C1又はf54	染色体1翻訳領域54	配列番号: 1767 - 1769
C1又はf56	染色体1翻訳領域56	配列番号: 1770
C1QA	補体成分1，q小成分，A鎖	配列番号: 1771 - 1773
C1QB	補体成分1，q小成分，B鎖	配列番号: 1774 - 1777
C1QC	補体成分1，q小成分，C鎖	配列番号: 1778 - 1780
C1QL1	補体成分1，q小成分様1	配列番号: 1781
C1QL2	補体成分1，q小成分様2	配列番号: 1782
C1QL3	補体成分1，q小成分様3	配列番号: 1783 - 1784
C1QL4	補体成分1，q小成分様4	配列番号: 1785
C1QTNF1	C1q及び腫瘍壊死因子 関連タンパク質 1	配列番号: 1786 - 1795
FAM132A	配列相同性を持つファミリー132，メンバーA	配列番号: 1796
C1QTNF2	C1q及び腫瘍壊死因子 関連タンパク質 2	配列番号: 1797
C1QTNF3	C1q及び腫瘍壊死因子 関連タンパク質 3	配列番号: 1798 - 1799
C1QTNF4	C1q及び腫瘍壊死因子 関連タンパク質 4	配列番号: 1800 - 1801
C1QTNF5	C1q及び腫瘍壊死因子 関連タンパク質 5	配列番号: 1802 - 1804
C1QTNF7	C1q及び腫瘍壊死因子 関連タンパク質 7	配列番号: 1805 - 1809
C1QTNF8	C1q及び腫瘍壊死因子 関連タンパク質 8	配列番号: 1810 - 1811
C1QTNF9	C1q及び腫瘍壊死因子 関連タンパク質 9	配列番号: 1812 - 1813
C1QTNF9B	C1q及び腫瘍壊死因子 関連タンパク質 9B	配列番号: 1814 - 1816
C1R	補体成分1，r小成分	配列番号: 1817 - 1825
C1RL	補体成分1，r小成分様	配列番号: 1826 - 1834
C1S	補体成分1，s小成分	配列番号: 1835 - 1844
C2	補体成分2	配列番号: 1845 - 1859
C21又はf33	染色体21翻訳領域33	配列番号: 1860 - 1868
C21又はf62	染色体21翻訳領域62	配列番号: 1869 - 1872
C22又はf15	染色体22翻訳領域15	配列番号: 1873 - 1875
C22又はf46	染色体22翻訳領域46	配列番号: 1876
C2CD2	C2 カルシウム依存性ドメイン含有2	配列番号: 1877 - 1879

【表１－１１】

C2又はf40	染色体2翻訳領域40	配列番号: 1880 - 1882
C2又はf66	染色体2翻訳領域66	配列番号: 1883
C2又はf69	染色体2翻訳領域69	配列番号: 1884
C2又はf78	染色体2翻訳領域78	配列番号: 1885
C3	補体成分3	配列番号: 1886 - 1890
C3又はf33	染色体3翻訳領域33	配列番号: 1891 - 1895
C3又はf58	染色体3翻訳領域58	配列番号: 1896 - 1899
C4A	補体成分4A (Rodgers血液型)	配列番号: 1900 - 1901
C4B	補体成分4B (Chido血液型)	配列番号: 1902 - 1903
C4BPA	補体成分4結合タンパク質, α	配列番号: 1904 - 1906
C4BPB	補体成分4結合タンパク質, β	配列番号: 1907 - 1911
C4又はf48	染色体4翻訳領域48	配列番号: 1912 - 1913
C5	補体成分5	配列番号: 1914
C5又はf46	染色体5翻訳領域46	配列番号: 1915 - 1916
C6	補体成分6	配列番号: 1917 - 1920
C6又はf120	染色体6翻訳領域120	配列番号: 1921
C6又はf15	染色体6翻訳領域15	配列番号: 1922
C6又はf58	染色体6翻訳領域58	配列番号: 1923
C7	補体成分7	配列番号: 1924
C7又はf57	染色体7翻訳領域57	配列番号: 1925 - 1929
C8A	補体成分8, α ポリペプチド	配列番号: 1930
C8B	補体成分8, βポリペプチド	配列番号: 1931 - 1933
C8G	補体成分8, ガンマポリペプチド	配列番号: 1934 - 1935
C9	補体成分9	配列番号: 1936
C9又はf47	染色体9翻訳領域47	配列番号: 1937 - 1939
CA10	炭酸脱水酵素X	配列番号: 1940 - 1946
CA11	炭酸脱水酵素XI	配列番号: 1947 - 1948
CA6	炭酸脱水酵素VI	配列番号: 1949 - 1953
CA9	炭酸脱水酵素IX	配列番号: 1954 - 1955
CABLES1	Cdk5及びAbl酵素基質1	配列番号: 1956 - 1961
CABP1	カルシウム結合タンパク質 1	配列番号: 1962 - 1965
CACNA2D1	カルシウムチャネル, 電位依存性, α 2/δ サブユニット1	配列番号: 1966 - 1969
CACNA2D4	カルシウムチャネル, 電位依存性, α 2/δ サブユニット4	配列番号: 1970 - 1983
CADM3	細胞接着分子3	配列番号: 1984 - 1986
CALCA	カルシトニン関連 ポリペプチドα	配列番号: 1987 - 1991
CALCB	カルシトニン関連 ポリペプチドβ	配列番号: 1992 - 1994
CALCR	カルシトニン受容体	配列番号: 1995 - 2001
CALCRL	カルシトニン受容体様	配列番号: 2002 - 2006
FAM26D	配列相同性を持つファミリー26, メンバーD	配列番号: 2007 - 2011
CALR	カルレチキュリン	配列番号: 2012 - 2015
CALR3	カルレチキュリン3	配列番号: 2016 - 2017
CALU	カルメニン	配列番号: 2018 - 2023
CAMK2D	カルシウム／カルモジュリン依存性タンパク質 ドメイン含有キナーゼIIδ	配列番号: 2024 - 2035

【表１－１２】

CAMP	カテリシジン抗菌ペプチド	配列番号: 2036
CANX	カルネキシン	配列番号: 2037 - 2051
CARM1	共活性化因子関連アルギニンメチル基転移酵素1	配列番号: 2052 - 2059
CARNS1	カルノシン合成酵素 1	配列番号: 2060 - 2062
CARTPT	CART プレプロペプチド	配列番号: 2063
CASQ1	カルセケストリン1（速筋線維，骨格筋）	配列番号: 2064 - 2065
CASQ2	カルセケストリン2（心筋）	配列番号: 2066
CATSPERG	Catsperチャネル補助γサブユニット	配列番号: 2067 - 2074
CBLN1	セレベリン1 前駆体	配列番号: 2075 - 2077
CBLN2	セレベリン2 前駆体	配列番号: 2078 - 2081
CBLN3	セレベリン3 前駆体	配列番号: 2082 - 2083
CBLN4	セレベリン4 前駆体	配列番号: 2084
CCBE1	コラーゲン及びカルシウム結合EGF ドメイン1	配列番号: 2085 - 2087
CCDC112	より合わせコイルドメイン含有112	配列番号: 2088 - 2091
CCDC129	より合わせコイルドメイン含有129	配列番号: 2092 - 2099
CCDC134	より合わせコイルドメイン含有134	配列番号: 2100 - 2101
CCDC149	より合わせコイルドメイン含有149	配列番号: 2102 - 2105
CCDC3	より合わせコイルドメイン含有3	配列番号: 2106 - 2107
CCDC80	より合わせコイルドメイン含有80	配列番号: 2108 - 2111
CCDC85A	より合わせコイルドメイン含有85A	配列番号: 2112
CCDC88B	より合わせコイルドメイン含有88B	配列番号: 2113 - 2115
CCER2	より合わせコイルグルタミン酸に富むタンパク質 2	配列番号: 2116 - 2117
CCK	コレシストキニン	配列番号: 2118 - 2120
CCL1	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド1	配列番号: 2121
CCL11	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド11	配列番号: 2122
CCL13	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド13	配列番号: 2123 - 2124
CCL14	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド14	配列番号: 2125 - 2128
CCL15	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド15	配列番号: 2129 - 2130
CCL16	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド16	配列番号: 2131 - 2133
CCL17	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド17	配列番号: 2134 - 2135
CCL18	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド18（肺性及び活性化調節）	配列番号: 2136
CCL19	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド19	配列番号: 2137 - 2138
CCL2	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド2	配列番号: 2139 - 2140
CCL20	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド20	配列番号: 2141 - 2143
CCL21	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド21	配列番号: 2144 - 2145
CCL22	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド22	配列番号: 2146
CCL23	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド23	配列番号: 2147 - 2149
CCL24	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド24	配列番号: 2150 - 2151
CCL25	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド25	配列番号: 2152 - 2155
CCL26	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド26	配列番号: 2156 - 2157
CCL27	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド27	配列番号: 2158
CCL28	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド28	配列番号: 2159 - 2161

【表１－１３】

CCL3	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド3	配列番号: 2162
CCL3L3	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド3様3	配列番号: 2163
CCL4	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド4	配列番号: 2164 - 2165
CCL4L2	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド4様2	配列番号: 2166 - 2175
CCL5	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド5	配列番号: 2176 - 2178
CCL7	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド7	配列番号: 2179 - 2181
CCL8	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド8	配列番号: 2182
CCNB1IP1	サイクリン B1結合タンパク質1, E3ユビキチンタンパク質連結酵素	配列番号: 2183 - 2194
CCNL1	サイクリン L1	配列番号: 2195 - 2203
CCNL2	サイクリン L2	配列番号: 2204 - 2211
CD14	CD14分子	配列番号: 2212 - 2216
CD160	CD160分子	配列番号: 2217 - 2221
CD164	CD164分子, シアロムチン	配列番号: 2222 - 2227
CD177	CD177分子	配列番号: 2228 - 2230
CD1E	CD1e分子	配列番号: 2231 - 2244
CD2	CD2分子	配列番号: 2245 - 2246
CD200	CD200分子	配列番号: 2247 - 2253
CD200R1	CD200受容体 1	配列番号: 2254 - 2258
CD22	CD22分子	配列番号: 2259 - 2276
CD226	CD226分子	配列番号: 2277 - 2284
CD24	CD24分子	配列番号: 2285 - 2291
CD276	CD276分子	配列番号: 2292 - 2307
CD300A	CD300a分子	配列番号: 2308 - 2312
CD300LB	CD300分子様ファミリー・メンバーb	配列番号: 2313 - 2314
CD300LF	CD300分子様ファミリー・メンバーf	配列番号: 2315 - 2323
CD300LG	CD300分子様ファミリー・メンバーg	配列番号: 2324 - 2329
CD3D	CD3d分子, δ (CD3-TCR 複合体)	配列番号: 2330 - 2333
CD4	CD4分子	配列番号: 2334 - 2336
CD40	CD40分子, TNF受容体 スーパーファミリー・メンバー5	配列番号: 2337 - 2340
CD44	CD44分子 (インド人血液型)	配列番号: 2341 - 2367
CD48	CD48分子	配列番号: 2368 - 2370
CD5	CD5分子	配列番号: 2371 - 2372
CD55	CD55分子, 補体のための崩壊促進因子 (Cromer血液型)	配列番号: 2373 - 2383
CD59	CD59分子, 補体制御 タンパク質	配列番号: 2384 - 2394
CD5L	CD5分子様	配列番号: 2395
CD6	CD6分子	配列番号: 2396 - 2403
CD68	CD68分子	配列番号: 2404 - 2407
CD7	CD7分子	配列番号: 2408 - 2413
CD79A	CD79a分子, 免疫グロブリン関連α	配列番号: 2414 - 2416
CD80	CD80分子	配列番号: 2417 - 2419
CD86	CD86分子	配列番号: 2420 - 2426
CD8A	CD8a分子	配列番号: 2427 - 2430
CD8B	CD8b分子	配列番号: 2431 - 2436

【表１－１４】

CD99	CD99分子	配列番号: 2437 - 2445
CDC23	細胞分裂周期23	配列番号: 2446 - 2450
CDC40	細胞分裂周期40	配列番号: 2451 - 2453
CDC45	細胞分裂周期45	配列番号: 2454 - 2460
CDCP1	CUBドメイン含有タンパク質 1	配列番号: 2461 - 2462
CDCP2	CUBドメイン含有タンパク質 2	配列番号: 2463 - 2464
CDH1	カドヘリン1, １型	配列番号: 2465 - 2472
CDH11	カドヘリン11, ２型, OB-カドヘリン(骨芽細胞)	配列番号: 2473 - 2482
CDH13	カドヘリン13	配列番号: 2483 - 2492
CDH17	カドヘリン17, LI カドヘリン(肝臓-腸)	配列番号: 2493 - 2497
CDH18	カドヘリン18, ２型	配列番号: 2498 - 2504
CDH19	カドヘリン19, ２型	配列番号: 2505 - 2509
CDH23	カドヘリン関連 23	配列番号: 2510 - 2525
CDH5	カドヘリン5, ２型 (血管内皮)	配列番号: 2526 - 2533
CDHR1	カドヘリン関連 ファミリー・メンバー1	配列番号: 2534 - 2539
CDHR4	カドヘリン関連 ファミリー・メンバー4	配列番号: 2540 - 2544
CDHR5	カドヘリン関連 ファミリー・メンバー5	配列番号: 2545 - 2551
CDKN2A	サイクリン依存性ドメイン含有キナーゼインヒビター2A	配列番号: 2552 - 2562
CDNF	脳ドーパミン神経栄養因子	配列番号: 2563 - 2564
CDON	細胞接着関連, 癌遺伝子制御	配列番号: 2565 - 2572
CDSN	コルネオデスモシン	配列番号: 2573
CEACAM16	がん胎児抗原関連細胞接着分子16	配列番号: 2574 - 2575
CEACAM18	がん胎児抗原関連細胞接着分子18	配列番号: 2576
CEACAM19	がん胎児抗原関連細胞接着分子19	配列番号: 2577 - 2583
CEACAM5	がん胎児抗原関連細胞接着分子5	配列番号: 2584 - 2591
CEACAM7	がん胎児抗原関連細胞接着分子7	配列番号: 2592 - 2594
CEACAM8	がん胎児抗原関連細胞接着分子8	配列番号: 2595 - 2596
CEL	カルボキシエステルリパーゼ	配列番号: 2597
CELA2A	キモトリプシン様エラスターゼファミリー, メンバー2A	配列番号: 2598
CELA2B	キモトリプシン様エラスターゼファミリー, メンバー2B	配列番号: 2599 - 2600
CELA3A	キモトリプシン様エラスターゼファミリー, メンバー3A	配列番号: 2601 - 2603
CELA3B	キモトリプシン様エラスターゼファミリー, メンバー3B	配列番号: 2604 - 2606
CEMIP	細胞遊走誘導タンパク質, ヒアルロン酸結合	配列番号: 2607 - 2611
CEP89	中心小体タンパク質 89kDa	配列番号: 2612 - 2617
CER1	ケルベロス1, DANファミリーBMP抗剤	配列番号: 2618
CERCAM	脳内皮細胞接着分子	配列番号: 2619 - 2626
CERS1	セラミド合成酵素 1	配列番号: 2627 - 2631
CES1	カルボキシルエステラーゼ1	配列番号: 2632 - 2637
CES3	カルボキシルエステラーゼ3	配列番号: 2638 - 2642
CES4A	カルボキシルエステラーゼ4A	配列番号: 2643 - 2648

【表１－１５】

CES5A	カルボキシルエステラーゼ5A	配列番号: 2649 - 2656
CETP	コレステロールエステル転移タンパク質，血漿	配列番号: 2657 - 2659
CCDC108	108含有より合わせコイルドメイン	配列番号: 2660 - 2669
CFB	補体因子B	配列番号: 2670 - 2674
CFC1	クリプト，FRL-1，潜在性ファミリー1	配列番号: 2675 - 2677
CFC1B	クリプト，FRL-1，潜在性ファミリー1B	配列番号: 2678 - 2680
CFD	補体因子D (adipsin)	配列番号: 2681 - 2682
CFDP1	頭蓋顔面発現タンパク質 1	配列番号: 2683 - 2686
CFH	補体因子H	配列番号: 2687 - 2689
CFHR1	補体因子H関連 1	配列番号: 2690 - 2691
CFHR2	補体因子H関連 2	配列番号: 2692 - 2693
CFHR3	補体因子H関連 3	配列番号: 2694 - 2698
CFHR4	補体因子H関連 4	配列番号: 2699 - 2702
CFHR5	補体因子H関連 5	配列番号: 2703
CFI	補体因子I	配列番号: 2704 - 2708
CFP	補体因子プロパジン	配列番号: 2709 - 2712
CGA	糖タンパク質ホルモン，α ポリペプチド	配列番号: 2713 - 2717
CGB1	絨毛性性腺刺激ホルモン，β ポリペプチド1	配列番号: 2718 - 2719
CGB2	絨毛性性腺刺激ホルモン，β ポリペプチド2	配列番号: 2720 - 2721
CGB	絨毛性性腺刺激ホルモン，β ポリペプチド	配列番号: 2722
CGB5	絨毛性性腺刺激ホルモン，β ポリペプチド5	配列番号: 2723
CGB7	絨毛性性腺刺激ホルモン，β ポリペプチド7	配列番号: 2724 - 2726
CGB8	絨毛性性腺刺激ホルモン，β ポリペプチド8	配列番号: 2727
CGREF1	EF-h及びドメイン1を持つ細胞増殖制御因子	配列番号: 2728 - 2735
CHAD	コンドロアドヘリン	配列番号: 2736 - 2738
CHADL	コンドロアドヘリン様	配列番号: 2739 - 2741
CHEK2	チェックポイントドメイン含有キナーゼ2	配列番号: 2742 - 2763
CHGA	クロモグラニンA	配列番号: 2764 - 2766
CHGB	クロモグラニンB	配列番号: 2767 - 2768
CHI3L1	キチン分解酵素3様1(軟骨糖タンパク質-39)	配列番号: 2769 - 2770
CHI3L2	キチン分解酵素3様2	配列番号: 2771 - 2784
CHIA	キチン分解酵素，酸性	配列番号: 2785 - 2793
CHID1	キチン分解酵素ドメイン含有1	配列番号: 2794 - 2812
CHIT1	キチン分解酵素1 (キトトリオシダーゼ)	配列番号: 2813 - 2816
CHL1	細胞接着分子L1様	配列番号: 2817 - 2825
CHN1	キメリン1	配列番号: 2826 - 2836
CHPF	コンドロイチン重合因子	配列番号: 2837 - 2839
CHPF2	コンドロイチン重合因子 2	配列番号: 2840 - 2843
CHRD	コーディン	配列番号: 2844 - 2849
CHRDL1	コーディン様1	配列番号: 2850 - 2854
CHRDL2	コーディン様2	配列番号: 2855 - 2863
CHRNA2	コリン作動性受容体，ニコチン性，α 2 (神経細胞)	配列番号: 2864 - 2872
CHRNA5	コリン作動性受容体，ニコチン性，α 5 (神経細胞)	配列番号: 2873 - 2876

【表１－１６】

CHRNB1	コリン作動性受容体，ニコチン性，β 1（筋肉）	配列番号：2877 - 2882
CHRND	コリン作動性受容体，ニコチン性，δ（筋肉）	配列番号：2883 - 2888
CHST1	炭水化物(ケラタン硫酸Gal-6) 硫酸基転移酵素1	配列番号：2889
CHST10	炭水化物硫酸基転移酵素10	配列番号：2890 - 2897
CHST11	炭水化物(コンドロイチン4) 硫酸基転移酵素11	配列番号：2898 - 2902
CHST13	炭水化物(コンドロイチン4) 硫酸基転移酵素13	配列番号：2903 - 2904
CHST4	炭水化物(N-アセチルグルコサミン6-O) 硫酸基転移酵素4	配列番号：2905 - 2906
CHST5	炭水化物(N-アセチルグルコサミン6-O) 硫酸基転移酵素5	配列番号：2907 - 2908
CHST6	炭水化物(N-アセチルグルコサミン6-O) 硫酸基転移酵素6	配列番号：2909 - 2910
CHST7	炭水化物(N-アセチルグルコサミン6-O) 硫酸基転移酵素7	配列番号：2911
CHST8	炭水化物(N-アセチルガラクトサミン 4-O) 硫酸基転移酵素8	配列番号：2912 - 2915
CHSY1	コンドロイチン硫酸合成酵素 1	配列番号：2916 - 2917
CHSY3	コンドロイチン硫酸合成酵素 3	配列番号：2918
CHTF8	染色体伝達忠実度因子8	配列番号：2919 - 2929
CILP	軟骨中間層タンパク質，ヌクレオチドピロリン酸加水分解酵素	配列番号：2930
CILP2	軟骨中間層タンパク質 2	配列番号：2931 - 2932
CKLF	ケモカイン様因子	配列番号：2933 - 2938
CKMT1A	クレアチンキナーゼ，ミトコンドリア1A	配列番号：2939 - 2944
CKMT1B	クレアチンキナーゼ，ミトコンドリア1B	配列番号：2945 - 2954
CLCA1	塩素イオンチャネルアクセサリー1	配列番号：2955 - 2956
CLCF1	カルジオトロフィン様サイトカイン因子1	配列番号：2957 - 2958
CLDN15	クローディン15	配列番号：2959 - 2964
CLDN7	クローディン7	配列番号：2965 - 2971
CLDND1	クローディンドメイン含有1	配列番号：2972 - 2997
CLEC11A	C型レクチンドメインファミリー11，メンバーA	配列番号：2998 - 3000
CLEC16A	C型レクチンドメインファミリー16，メンバーA	配列番号：3001 - 3006
CLEC18A	C型レクチンドメインファミリー18，メンバーA	配列番号：3007 - 3012
CLEC18B	C型レクチンドメインファミリー18，メンバーB	配列番号：3013 - 3016
CLEC18C	C型レクチンドメインファミリー18，メンバーC	配列番号：3017 - 3023
CLEC19A	C型レクチンドメインファミリー19，メンバーA	配列番号：3024 - 3027

【表１－１７】

CLEC2B	C型レクチンドメインファミリー2，メンバーB	配列番号：3028 - 3029
CLEC3A	C型レクチンドメインファミリー3，メンバーA	配列番号：3030 - 3031
CLEC3B	C型レクチンドメインファミリー3，メンバーB	配列番号：3032 - 3033
CLGN	カルメジン	配列番号：3034 - 3036
CLN5	セロイド・リポフスチン沈着症，神経細胞 5	配列番号：3037 - 3048
CLPS	コリパーゼ，膵臓	配列番号：3049 - 3051
CLPSL1	コリパーゼ様1	配列番号：3052 - 3053
CLPSL2	コリパーゼ様2	配列番号：3054 - 3055
CLPX	カゼイン分解性ミトコンドリア基質ペプチド加水分解酵素シャペロンサブユニット	配列番号：3056 - 3058
CLSTN3	カルシンテニン3	配列番号：3059 - 3065
CLU	クラステリン	配列番号：3066 - 3079
CLUL1	クラステリン様1（網膜）	配列番号：3080 - 3087
CMA1	キマーゼ1，肥満細胞	配列番号：3088 - 3089
CMPK1	シチジン一リン酸(UMP-CMP) ドメイン含有キナーゼ1，cytosolic	配列番号：3090 - 3093
CNBD1	環状ヌクレオチド結合ドメイン含有1	配列番号：3094 - 3097
CNDP1	カルノシンジペプチド加水分解酵素1（金属ペプチド加水分解酵素M20 ファミリー）	配列番号：3098 - 3100
RQCD1	細胞分化に必要なRCD1相同体(分裂酵母)	配列番号：3101 - 3107
CNPY2	キャノピーFGF 信号伝達制御因子 2	配列番号：3108 - 3112
CNPY3	キャノピーFGF 信号伝達制御因子 3	配列番号：3113 - 3114
CNPY4	キャノピーFGF 信号伝達制御因子 4	配列番号：3115 - 3117
CNTFR	毛様体神経栄養因子受容体	配列番号：3118 - 3121
CNTN1	コンタクチン 1	配列番号：3122 - 3131
CNTN2	コンタクチン 2（軸索）	配列番号：3132 - 3143
CNTN3	コンタクチン 3（血漿細胞腫関連）	配列番号：3144
CNTN4	コンタクチン 4	配列番号：3145 - 3153
CNTN5	コンタクチン 5	配列番号：3154 - 3159
CNTNAP2	コンタクチン 関連タンパク質様2	配列番号：3160 - 3163
CNTNAP3	コンタクチン 関連タンパク質様3	配列番号：3164 - 3168
CNTNAP3B	コンタクチン 関連タンパク質様3B	配列番号：3169 - 3177
COASY	CoA 合成酵素	配列番号：3178 - 3187
COCH	コクリン	配列番号：3188 - 3199
COG3	オリゴマーゴルジ複合体3の成分	配列番号：3200 - 3203
COL10A1	コラーゲン，X型，α 1	配列番号：3204 - 3207
COL11A1	コラーゲン，XI型，α 1	配列番号：3208 - 3218
COL11A2	コラーゲン，XI型，α 2	配列番号：3219 - 3223
COL12A1	コラーゲン，XII型，α 1	配列番号：3224 - 3231
COL14A1	コラーゲン，XIV型，α 1	配列番号：3232 - 3239
COL15A1	コラーゲン，XV型，α 1	配列番号：3240 - 3241
COL16A1	コラーゲン，XVI型，α 1	配列番号：3242 - 3246
COL18A1	コラーゲン，XVIII型，α 1	配列番号：3247 - 3251

【表１－１８】

COL19A1	コラーゲン，XIX型，α 1	配列番号：3252 - 3254
COL1A1	コラーゲン，I型，α 1	配列番号：3255 - 3256
COL1A2	コラーゲン，I型，α 2	配列番号：3257 - 3258
COL20A1	コラーゲン，XX型，α 1	配列番号：3259 - 3262
COL21A1	コラーゲン，XXI型，α 1	配列番号：3263 - 3268
COL22A1	コラーゲン，XXII型，α 1	配列番号：3269 - 3271
COL24A1	コラーゲン，XXIV型，α 1	配列番号：3272 - 3275
COL26A1	コラーゲン，XXVI型，α 1	配列番号：3276 - 3277
COL27A1	コラーゲン，XXVII型，α 1	配列番号：3278 - 3280
COL28A1	コラーゲン，XXVIII型，α 1	配列番号：3281 - 3285
COL2A1	コラーゲン，II型，α 1	配列番号：3286 - 3287
COL3A1	コラーゲン，III型，α 1	配列番号：3288 - 3290
COL4A1	コラーゲン，IV型，α 1	配列番号：3291 - 3293
COL4A2	コラーゲン，IV型，α 2	配列番号：3294 - 3296
COL4A3	コラーゲン，IV型，α 3（グッドパスチャー抗原）	配列番号：3297 - 3300
COL4A4	コラーゲン，IV型，α 4	配列番号：3301 - 3302
COL4A5	コラーゲン，IV型，α 5	配列番号：3303 - 3309
COL4A6	コラーゲン，IV型，α 6	配列番号：3310 - 3315
COL5A1	コラーゲン，V型，α 1	配列番号：3316 - 3318
COL5A2	コラーゲン，V型，α 2	配列番号：3319 - 3320
COL5A3	コラーゲン，V型，α 3	配列番号：3321
COL6A1	コラーゲン，VI型，α 1	配列番号：3322 - 3323
COL6A2	コラーゲン，VI型，α 2	配列番号：3324 - 3329
COL6A3	コラーゲン，VI型，α 3	配列番号：3330 - 3338
COL6A5	コラーゲン，VI型，α 5	配列番号：3339 - 3343
COL6A6	コラーゲン，VI型，α 6	配列番号：3344 - 3346
COL7A1	コラーゲン，VII型，α 1	配列番号：3347 - 3348
COL8A1	コラーゲン，VIII型，α 1	配列番号：3349 - 3352
COL8A2	コラーゲン，VIII型，α 2	配列番号：3353 - 3355
COL9A1	コラーゲン，IX型，α 1	配列番号：3356 - 3359
COL9A2	コラーゲン，IX型，α 2	配列番号：3360 - 3363
COL9A3	コラーゲン，IX型，α 3	配列番号：3364 - 3365
COLEC10	コレクチンサブファミリー・メンバー10(C型レクチン)	配列番号：3366
COLEC11	コレクチンサブファミリー・メンバー11	配列番号：3367 - 3376
COLGALT1	コラーゲンβ(1-0)ガラクトース転移酵素1	配列番号：3377 - 3379
COLGALT2	コラーゲンβ(1-0)ガラクトース転移酵素2	配列番号：3380 - 3382
COLQ	不斉アセチルコリンエステラーゼのコラーゲン様尾部サブユニット(ホモ三量体の単鎖)	配列番号：3383 - 3387
COMP	軟骨オリゴマー基質タンパク質	配列番号：3388 - 3390
COPS6	COP9シグナロソームサブユニット6	配列番号：3391 - 3394
COQ6	Co酵素Q6 モノオキシゲナーゼ	配列番号：3395 - 3402
CORT	コルチスタチン	配列番号：3403
CP	セルロプラスミン(フェロキシダーゼ)	配列番号：3404 - 3408
CPA1	カルボキシペプチド加水分解酵素A1（膵臓）	配列番号：3409 - 3413

【表１－１９】

CPA2	カルボキシペプチド加水分解酵素A2（膵臓）	配列番号：3414 - 3415
CPA3	カルボキシペプチド加水分解酵素A3（肥満細胞）	配列番号：3416
CPA4	カルボキシペプチド加水分解酵素A4	配列番号：3417 - 3422
CPA6	カルボキシペプチド加水分解酵素A6	配列番号：3423 - 3425
CPAMD8	C3及びPZP様，α-2マクログロブリンドメイン含有8	配列番号：3426 - 3431
CPB1	カルボキシペプチド加水分解酵素B1（組織）	配列番号：3432 - 3436
CPB2	カルボキシペプチド加水分解酵素B2（血漿）	配列番号：3437 - 3439
CPE	カルボキシペプチド加水分解酵素E	配列番号：3440 - 3444
CPM	カルボキシペプチド加水分解酵素M	配列番号：3445 - 3454
CPN1	カルボキシペプチド加水分解酵素N，ポリペプチド1	配列番号：3455 - 3456
CPN2	カルボキシペプチド加水分解酵素N，ポリペプチド2	配列番号：3457 - 3458
CPO	カルボキシペプチド加水分解酵素O	配列番号：3459
CPQ	カルボキシペプチド加水分解酵素Q	配列番号：3460 - 3465
CPVL	カルボキシペプチド加水分解酵素，卵黄形成様	配列番号：3466 - 3476
CPXM1	カルボキシペプチド加水分解酵素X(M14ファミリー)，メンバー1	配列番号：3477
CPXM2	カルボキシペプチド加水分解酵素X(M14 ファミリー)，メンバー2	配列番号：3478 - 3479
CPZ	カルボキシペプチド加水分解酵素Z	配列番号：3480 - 3483
CR1L	補体成分(3b/4b)受容体1様	配列番号：3484 - 3485
CRB2	クラムスファミリー・メンバー2	配列番号：3486 - 3488
CREG1	E1A-刺激遺伝子1の細胞抑制因子	配列番号：3489
CREG2	E1A-刺激遺伝子2の細胞抑制因子	配列番号：3490
CRELD1	システインに富むEGF様ドメイン1	配列番号：3491 - 3496
CRELD2	システインに富む EGF様ドメイン2	配列番号：3497 - 3501
CRH	副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン	配列番号：3502
CRHBP	副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン結合タンパク質	配列番号：3503 - 3504
CRHR1	副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン受容体1	配列番号：3505 - 3516
CRHR2	副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン受容体2	配列番号：3517 - 3523
CRISP1	システインに富む分泌性タンパク質 1	配列番号：3524 - 3527
CRISP2	システインに富む分泌性タンパク質 2	配列番号：3528 - 3530
CRISP3	システインに富む分泌性タンパク質 3	配列番号：3531 - 3534
CRISPLD2	システインに富む分泌性タンパク質 LCCLドメイン含有2	配列番号：3535 - 3542
CRLF1	サイトカイン受容体様因子1	配列番号：3543 - 3544
CRP	C反応性タンパク質，ペントラキシン関連	配列番号：3545 - 3549
CRTAC1	軟骨酸性タンパク質1	配列番号：3550 - 3554
CRTAP	軟骨関連タンパク質	配列番号：3555 - 3556
CRY2	クリプトクロム生物時計2	配列番号：3557 - 3560
CSAD	システインスルフィン酸脱炭酸酵素	配列番号：3561 - 3573

【表１－２０】

CSF1	コロニー刺激因子1（マクロファージ）	配列番号：3574 - 3581
CSF1R	コロニー刺激因子1受容体	配列番号：3582 - 3586
CSF2	コロニー刺激因子2（顆粒球-マクロファージ）	配列番号：3587
CSF2RA	コロニー刺激因子2受容体，α，低親和性(顆粒球-マクロファージ)	配列番号：3588 - 3599
CSF3	コロニー刺激因子3(顆粒球)	配列番号：3600 - 3606
CSGALNACT1	コンドロイチン硫酸N-アセチルガラクトースアミニル転移酵素1	配列番号：3607 - 3615
CSH1	絨毛性乳腺刺激ホルモン1（胎盤ラクトゲン）	配列番号：3616 - 3619
CSH2	絨毛性乳腺刺激ホルモン2	配列番号：3620 - 3624
CSHL1	絨毛性乳腺刺激ホルモン様1	配列番号：3625 - 3631
CSN1S1	カゼインα s1	配列番号：3632 - 3637
CSN2	カゼインβ	配列番号：3638
CSN3	カゼインκ	配列番号：3639
CST1	シスタチンSN	配列番号：3640 - 3641
CST11	シスタチン11	配列番号：3642 - 3643
CST2	シスタチンSA	配列番号：3644
CST3	シスタチンC	配列番号：3645 - 3647
CST4	シスタチンS	配列番号：3648
CST5	シスタチンD	配列番号：3649
CST6	シスタチンE/M	配列番号：3650
CST7	シスタチンF（ロイコシスタチン）	配列番号：3651
CST8	シスタチン8（シスタチン関連 副睾丸特異的）	配列番号：3652 - 3653
CST9	シスタチン9（テスタチン）	配列番号：3654
CST9L	シスタチン9様	配列番号：3655
CSTL1	シスタチン様1	配列番号：3656 - 3658
CT55	がん／精巣抗原55	配列番号：3659 - 3660
CTBS	キトビアーゼ，ジ-N-アセチル	配列番号：3661 - 3663
CTGF	結合組織増殖因子	配列番号：3664
CTHRC1	コラーゲン三重らせん反復配列含有1	配列番号：3665 - 3668
CTLA4	細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質 4	配列番号：3669 - 3672
CTNS	シスチノシン，リソソーム性シスチン輸送体	配列番号：3673 - 3680
CTRB1	キモトリプシノーゲン B1	配列番号：3681 - 3683
CTRB2	キモトリプシノーゲン B2	配列番号：3684 - 3687
CTRC	キモトリプシン C（カルデクリン）	配列番号：3688 - 3689
CTRL	キモトリプシン様	配列番号：3690 - 3692
CTSA	カテプシンA	配列番号：3693 - 3701
CTSB	カテプシンB	配列番号：3702 - 3726
CTSC	カテプシンC	配列番号：3727 - 3731
CTSD	カテプシンD	配列番号：3732 - 3742
CTSE	カテプシンE	配列番号：3743 - 3744
CTSF	カテプシンF	配列番号：3745 - 3748
CTSG	カテプシンG	配列番号：3749
CTSH	カテプシンH	配列番号：3750 - 3755

【表１－２１】

CTSK	カテプシンK	配列番号: 3756 - 3757
CTSL	カテプシンL	配列番号: 3758 - 3760
CTSO	カテプシンO	配列番号: 3761
CTSS	カテプシンS	配列番号: 3762 - 3766
CTSV	カテプシンV	配列番号: 3767 - 3768
CTSW	カテプシンW	配列番号: 3769 - 3771
CTSZ	カテプシンZ	配列番号: 3772
CUBN	キュビリン(内因子コバラミン受容体)	配列番号: 3773 - 3776
CUTA	CutA二価カチオントレランス相同体(大腸菌)	配列番号: 3777 - 3786
CX3CL1	ケモカイン(C-X3-C モチーフ)リガンド1	配列番号: 3787 - 3790
CXADR	コクサッキーウイルス及びアデノウイルス受容体	配列番号: 3791 - 3795
CXCL1	ケモカイン(C-X-C モチーフ)リガンド1（黒色腫増殖促進効果，α）	配列番号: 3796
CXCL10	ケモカイン(C-X-C モチーフ)リガンド10	配列番号: 3797
CXCL11	ケモカイン(C-X-C モチーフ)リガンド11	配列番号: 3798 - 3799
CXCL12	ケモカイン(C-X-C モチーフ)リガンド12	配列番号: 3800 - 3805
CXCL13	ケモカイン(C-X-C モチーフ)リガンド13	配列番号: 3806
CXCL14	ケモカイン(C-X-C モチーフ)リガンド14	配列番号: 3807 - 3808
CXCL17	ケモカイン(C-X-C モチーフ)リガンド17	配列番号: 3809 - 3810
CXCL2	ケモカイン(C-X-C モチーフ)リガンド2	配列番号: 3811
CXCL3	ケモカイン(C-X-C モチーフ)リガンド3	配列番号: 3812
CXCL5	ケモカイン(C-X-C モチーフ)リガンド5	配列番号: 3813
CXCL6	ケモカイン(C-X-C モチーフ)リガンド6	配列番号: 3814 - 3815
CXCL8	ケモカイン(C-X-C モチーフ)リガンド8	配列番号: 3816 - 3817
CXCL9	ケモカイン(C-X-C モチーフ)リガンド9	配列番号: 3818
CX又はf36	染色体X翻訳領域36	配列番号: 3819 - 3820
CYB5D2	チトクロームb5ドメイン含有2	配列番号: 3821 - 3824
CYHR1	システイン／ヒスチジンに富む1	配列番号: 3825 - 3832
CYP17A1	P450，ファミリー17，サブファミリーA，ポリペプチド1	配列番号: 3833 - 3837
CYP20A1	チトクロームP450，ファミリー20，サブファミリーA，ポリペプチド1	配列番号: 3838 - 3844
CYP21A2	チトクロームP450，ファミリー21，サブファミリーA，ポリペプチド2	配列番号: 3845 - 3852
CYP26B1	チトクロームP450，ファミリー26，サブファミリーB，ポリペプチド1	配列番号: 3853 - 3857
CYP2A6	チトクロームP450，ファミリー2，サブファミリーA，ポリペプチド6	配列番号: 3858 - 3859
CYP2A7	チトクロームP450，ファミリー2，サブファミリーA，ポリペプチド7	配列番号: 3860 - 3862
CYP2B6	チトクロームP450，ファミリー2，サブファミリーB，ポリペプチド6	配列番号: 3863 - 3866
CYP2C18	チトクロームP450，ファミリー2，サブファミリーC，ポリペプチド18	配列番号: 3867 - 3868
CYP2C19	チトクロームP450，ファミリー2，サブファミリーC，ポリペプチド19	配列番号: 3869 - 3870

【表１－２２】

CYP2C8	チトクロームP450, ファミリー2, サブファミリーC, ポリペプチド8	配列番号: 3871 - 3878
CYP2C9	チトクロームP450, ファミリー2, サブファミリーC, ポリペプチド9	配列番号: 3879 - 3881
CYP2E1	チトクロームP450, ファミリー2, サブファミリーE, ポリペプチド1	配列番号: 3882 - 3887
CYP2F1	チトクロームP450, ファミリー2, サブファミリーF, ポリペプチド1	配列番号: 3888 - 3891
CYP2J2	チトクロームP450, ファミリー2, サブファミリーJ, ポリペプチド2	配列番号: 3892
CYP2R1	チトクロームP450, ファミリー2, サブファミリーR, ポリペプチド1	配列番号: 3893 - 3898
CYP2S1	チトクロームP450, ファミリー2, サブファミリーS, ポリペプチド1	配列番号: 3899 - 3904
CYP2W1	チトクロームP450, ファミリー2, サブファミリーW, ポリペプチド1	配列番号: 3905 - 3907
CYP46A1	チトクロームP450, ファミリー46, サブファミリーA, ポリペプチド1	配列番号: 3908 - 3912
CYP4F11	チトクロームP450, ファミリー4, サブファミリーF, ポリペプチド11	配列番号: 3913 - 3917
CYP4F2	チトクロームP450, ファミリー4, サブファミリーF, ポリペプチド2	配列番号: 3918 - 3922
CYR61	システインに富む, 血管新生誘導因子, 61	配列番号: 3923
CYTL1	サイトカイン様1	配列番号: 3924 - 3926
D2HGDH	D-2ヒドロキシグルタル酸脱水素酵素	配列番号: 3927 - 3935
DAG1	ジストログリカン1(ジストロフィン関連糖タンパク質 1)	配列番号: 3936 - 3950
D及び5	DANドメインファミリー・メンバー5, BMP拮抗剤	配列番号: 3951 - 3952
DAO	D-アミノ酸酸化酵素	配列番号: 3953 - 3958
DAZAP2	DAZ 関連タンパク質 2	配列番号: 3959 - 3967
DBH	ドーパミンβ水酸化酵素(ドーパミンβ-モノオキシゲナーゼ)	配列番号: 3968 - 3969
DBNL	ドレブリン様	配列番号: 3970 - 3987
DCD	ダームシジン	配列番号: 3988 - 3990
DCN	デコリン	配列番号: 3991 - 4009
DDIAS	DNA 損傷誘導アポトーシス抑制因子	配列番号: 4010 - 4019
DDOST	ドリチルージホフホオリゴ糖--タンパク質糖転移酵素サブユニット(非触媒)	配列番号: 4020 - 4023
DDR1	ディスコイジンドメイン受容体チロシンドメイン含有キナーゼ1	配列番号: 4024 - 4069
DDR2	ディスコイジンドメイン受容体チロシンドメイン含有キナーゼ2	配列番号: 4070 - 4075
DDT	D-ドパクロム互変異性化酵素	配列番号: 4076 - 4081
DDX17	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) ボックスヘリカーゼ 17	配列番号: 4082 - 4086

【表１－２３】

DDX20	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) ボックスポリペプチド20	配列番号: 4087 - 4089
DDX25	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) ボックスヘリカーゼ 25	配列番号: 4090 - 4096
DDX28	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) ボックスポリペプチド28	配列番号: 4097
DEAF1	DEAF1 転写因子	配列番号: 4098 - 4100
DEF8	FDCP 8中に差動的に発現された相同体(マウス)	配列番号: 4101 - 4120
DEFA1	α-デフェンシン1	配列番号: 4121 - 4122
DEFA1B	α-デフェンシン1B	配列番号: 4123
DEFA3	α-デフェンシン3, 好中球特異的	配列番号: 4124
DEFA4	α-デフェンシン4, コルチコスタチン	配列番号: 4125
DEFA5	α-デフェンシン5, パネート細胞特異的	配列番号: 4126
DEFA6	α-デフェンシン6, パネート細胞特異的	配列番号: 4127
DEFB1	β-デフェンシン1	配列番号: 4128
DEFB103A	β-デフェンシン103A	配列番号: 4129
DEFB103B	β-デフェンシン103B	配列番号: 4130
DEFB104A	β-デフェンシン104A	配列番号: 4131
DEFB104B	β-デフェンシン104B	配列番号: 4132
DEFB105A	β-デフェンシン105A	配列番号: 4133
DEFB105B	β-デフェンシン105B	配列番号: 4134
DEFB106A	β-デフェンシン106A	配列番号: 4135
DEFB106B	β-デフェンシン106B	配列番号: 4136
DEFB107A	β-デフェンシン107A	配列番号: 4137
DEFB107B	β-デフェンシン107B	配列番号: 4138
DEFB108B	β-デフェンシン108B	配列番号: 4139
DEFB110	β-デフェンシン110	配列番号: 4140 - 4141
DEFB113	β-デフェンシン113	配列番号: 4142
DEFB114	β-デフェンシン114	配列番号: 4143
DEFB115	β-デフェンシン115	配列番号: 4144
DEFB116	β-デフェンシン116	配列番号: 4145
DEFB118	β-デフェンシン118	配列番号: 4146
DEFB119	β-デフェンシン119	配列番号: 4147 - 4149
DEFB121	β-デフェンシン121	配列番号: 4150
DEFB123	β-デフェンシン123	配列番号: 4151
DEFB124	β-デフェンシン124	配列番号: 4152
DEFB125	β-デフェンシン125	配列番号: 4153
DEFB126	β-デフェンシン126	配列番号: 4154
DEFB127	β-デフェンシン127	配列番号: 4155
DEFB128	β-デフェンシン128	配列番号: 4156
DEFB129	β-デフェンシン129	配列番号: 4157
DEFB130	β-デフェンシン130	配列番号: 4158
RP11-1236K1.1		配列番号: 4159
DEFB131	β-デフェンシン131	配列番号: 4160
CTD-2313N18.7		配列番号: 4161

【表１－２４】

DEFB132	β-デフェンシン132	配列番号: 4162
DEFB133	β-デフェンシン133	配列番号: 4163
DEFB134	β-デフェンシン134	配列番号: 4164 - 4165
DEFB135	β-デフェンシン135	配列番号: 4166
DEFB136	β-デフェンシン136	配列番号: 4167
DEFB4A	β-デフェンシン4A	配列番号: 4168
DEFB4B	β-デフェンシン4B	配列番号: 4169
C10又はf10	染色体10翻訳領域10	配列番号: 4170 - 4171
DGCR2	ディジョージ症候群棄却域遺伝子 2	配列番号: 4172 - 4175
DHH	デザートヘッジホッグ	配列番号: 4176
DHRS4	脱水素酵素／還元酵素(SDR ファミリー) メンバー4	配列番号: 4177 - 4184
DHRS4L2	脱水素酵素／還元酵素(SDR ファミリー) メンバー4様2	配列番号: 4185 - 4194
DHRS7	脱水素酵素／還元酵素(SDR ファミリー) メンバー7	配列番号: 4195 - 4202
DHRS7C	脱水素酵素／還元酵素(SDR ファミリー) メンバー7C	配列番号: 4203 - 4205
DHRS9	脱水素酵素／還元酵素(SDR ファミリー) メンバー9	配列番号: 4206 - 4213
DHRSX	脱水素酵素／還元酵素(SDR ファミリー) X結合	配列番号: 4214 - 4218
DHX29	DEAH (Asp-Glu-Ala-His) ボックスポリペプチド29	配列番号: 4219 - 4221
DHX30	DEAH (Asp-Glu-Ala-His) ボックスヘリカーゼ 30	配列番号: 4222 - 4229
DHX8	DEAH (Asp-Glu-Ala-His) ボックスポリペプチド8	配列番号: 4230 - 4234
DIO2	脱ヨウ素酵素, ヨードチロニン, II型	配列番号: 4235 - 4244
DIXDC1	DIXドメイン含有1	配列番号: 4245 - 4248
DKK1	ディックコップWNT 信号伝達経路インヒビター1	配列番号: 4249
DKK2	ディックコップWNT 信号伝達経路インヒビター2	配列番号: 4250 - 4252
DKK3	ディックコップWNT 信号伝達経路インヒビター3	配列番号: 4253 - 4258
DKK4	ディックコップWNT 信号伝達経路インヒビター4	配列番号: 4259
DKKL1	ディックコップ様1	配列番号: 4260 - 4265
DLG4	ディスクス, 大相同体4 (ショウジョウバエ)	配列番号: 4266 - 4274
DLK1	δ様1相同体(ショウジョウバエ)	配列番号: 4275 - 4278
DLL1	δ様1 (ショウジョウバエ)	配列番号: 4279 - 4280
DLL3	δ様3 (ショウジョウバエ)	配列番号: 4281 - 4283
DMBT1	欠失悪性脳腫瘍 1	配列番号: 4284 - 4290
DMKN	デルモカイン	配列番号: 4291 - 4337
DMP1	象牙質基質酸性リン酸化タンパク質 1	配列番号: 4338 - 4339
DMRTA2	DMRT様ファミリーA2	配列番号: 4340 - 4341

【表１－２５】

DNAAF5	ダイニン，軸糸，会合因子5	配列番号：4342 - 4345
DNAH14	ダイニン，軸糸，重鎖 14	配列番号：4346 - 4360
DNAJB11	DnaJ (Hsp40)相同体，サブファミリーB，メンバー11	配列番号：4361 - 4362
DNAJB9	DnaJ (Hsp40)相同体，サブファミリーB，メンバー9	配列番号：4363
DNAJC25-GNG10	DNAJC25-GNG10リードスルー	配列番号：4364
DNAJC3	DnaJ (Hsp40)相同体，サブファミリーC，メンバー3	配列番号：4365 - 4366
DNASE1	デオキシRNA分解酵素 I	配列番号：4367 - 4377
DNASE1L1	デオキシRNA分解酵素 I様1	配列番号：4378 - 4388
DNASE1L2	デオキシRNA分解酵素 I様2	配列番号：4389 - 4394
DNASE1L3	デオキシRNA分解酵素 I様3	配列番号：4395 - 4400
DNASE2	デオキシRNA分解酵素 II，リソソーム性	配列番号：4401 - 4402
DNASE2B	デオキシRNA分解酵素 II β	配列番号：4403 - 4404
DPEP1	ジペプチド加水分解酵素1 (renal)	配列番号：4405 - 4409
DPEP2	ジペプチド加水分解酵素2	配列番号：4410 - 4416
DPEP3	ジペプチド加水分解酵素3	配列番号：4417
DPF3	D4，亜鉛及び二重PHDフィンガー，ファミリー3	配列番号：4418 - 4424
DPP4	ジペプチジルペプチド加水分解酵素4	配列番号：4425 - 4429
DPP7	ジペプチジルペプチド加水分解酵素7	配列番号：4430 - 4435
DPT	デルマトポンチン	配列番号：4436
DRAXIN	背側抑制軸索ガイダンスタンパク質	配列番号：4437
DSE	デルマタン硫酸エピマー変換酵素	配列番号：4438 - 4446
DSG2	デスモグレイン2	配列番号：4447 - 4448
DSPP	象牙質シアロホスホ・タンパク質	配列番号：4449 - 4450
DST	ジストニン	配列番号：4451 - 4469
DUOX1	デュアルオキシダーゼ1	配列番号：4470 - 4474
DYNLT3	ダイニン，軽鎖，Tctex 3型	配列番号：4475 - 4477
E2F5	E2F 転写因子5，p130結合	配列番号：4478 - 4484
EBAG9	エストロゲン受容体結合部位関連，抗原，9	配列番号：4485 - 4493
EBI3	エプスタイン・バーウイルス誘導3	配列番号：4494
ECHDC1	エチルマロニルCoA 脱炭酸酵素 1	配列番号：4495 - 4513
ECM1	細胞外基質タンパク質 1	配列番号：4514 - 4516
ECM2	細胞外基質タンパク質 2，雌性器官及び脂肪細胞特異的	配列番号：4517 - 4520
ECSIT	ECSITシグナル積算体	配列番号：4521 - 4532
EDDM3A	副睾丸タンパク質 3A	配列番号：4533
EDDM3B	副睾丸タンパク質 3B	配列番号：4534
EDEM2	ER分解エンハンサー，マンノシダーゼα様2	配列番号：4535 - 4536
EDEM3	ER分解エンハンサー，マンノシダーゼα様3	配列番号：4537 - 4539
EDIL3	EGF様反復配列及び ディスコイジン I様ドメイン3	配列番号：4540 - 4541
EDN1	エンドセリン1	配列番号：4542
EDN2	エンドセリン2	配列番号：4543

【表１－２６】

EDN3	エンドセリン3	配列番号: 4544 - 4549
EDNRB	エンドセリン受容体 B型	配列番号: 4550 - 4558
EFEMP1	EGF含有フィビュリン様細胞外基質タンパク質 1	配列番号: 4559 - 4569
EFEMP2	EGF含有フィビュリン様細胞外基質タンパク質 2	配列番号: 4570 - 4581
EFNA1	エフリンA1	配列番号: 4582 - 4583
EFNA2	エフリンA2	配列番号: 4584
EFNA4	エフリンA4	配列番号: 4585 - 4587
EGFL6	EGF様ドメイン，多発性6	配列番号: 4588 - 4589
EGFL7	EGF様ドメイン，多発性7	配列番号: 4590 - 4594
EGFL8	EGF様ドメイン，多発性8	配列番号: 4595 - 4597
EGFLAM	EGF様，フィブロネクチンIII型及びラミニンG ドメイン	配列番号: 4598 - 4606
EGFR	上皮増殖因子受容体	配列番号: 4607 - 4614
EHBP1	EH メイン結合タンパク質1	配列番号: 4615 - 4626
EHF	Ets相同因子	配列番号: 4627 - 4636
EHMT1	真性染色質ヒストンリジンメチル基転移酵素1	配列番号: 4637 - 4662
EHMT2	真性染色質ヒストンリジンメチル基転移酵素2	配列番号: 4663 - 4667
EIF2AK1	真核細胞翻訳開始因子2-α ドメイン含有キナーゼ1	配列番号: 4668 - 4671
ELANE	エラスターゼ，好中球発現	配列番号: 4672 - 4673
ELN	エラスチン	配列番号: 4674 - 4696
ELP2	伸長因子アセチル転移酵素複合体サブユニット2	配列番号: 4697 - 4709
ELSPBP1	副睾丸精子結合タンパク質 1	配列番号: 4710 - 4715
EMC1	ER膜タンパク質 複合体 サブユニット1	配列番号: 4716 - 4722
EMC10	ER膜タンパク質 複合体 サブユニット10	配列番号: 4723 - 4729
EMC9	ER膜タンパク質 複合体 サブユニット9	配列番号: 4730 - 4733
EMCN	エンドムシン	配列番号: 4734 - 4738
EMID1	EMIドメイン含有1	配列番号: 4739 - 4745
EMILIN1	エラスチンミクロフィブリルインタフェイサ1	配列番号: 4746 - 4747
EMILIN2	エラスチンミクロフィブリルインタフェイサ2	配列番号: 4748
EMILIN3	エラスチンミクロフィブリルインタフェイサ3	配列番号: 4749
ENAM	エナメリン	配列番号: 4750
ENDOG	エンドヌクレアーゼG	配列番号: 4751
ENDOU	エンドヌクレアーゼ，ポリU特異的	配列番号: 4752 - 4754
ENHO	エネルギー恒常性関連	配列番号: 4755
ENO4	エノラーゼファミリー・メンバー4	配列番号: 4756 - 4760
ENPP6	エクトヌクレオチドピロホスファターゼ／ホスホジエステラーゼ 6	配列番号: 4761 - 4762

【表１－２７】

ENPP7	エクトヌクレオチドピロホスファターゼ／ホスホジエステラーゼ 7	配列番号: 4763 - 4764
ENTPD5	エクトヌクレオシド三リン酸ジホスホヒドロラーゼ5	配列番号: 4765 - 4769
ENTPD8	エクトヌクレオシド三リン酸ジホスホヒドロラーゼ8	配列番号: 4770 - 4773
EOGT	EGF ドメインに特異的なO結合N-アセチルグルコサミン(GlcNAc) 転移酵素	配列番号: 4774 - 4781
EPCAM	上皮細胞接着分子	配列番号: 4782 - 4785
EPDR1	エペンジミン関連1	配列番号: 4786 - 4789
EPGN	上皮マイトジェン	配列番号: 4790 - 4798
EPHA10	EPH受容体 A10	配列番号: 4799 - 4806
EPHA3	EPH受容体 A3	配列番号: 4807 - 4809
EPHA4	EPH受容体 A4	配列番号: 4810 - 4819
EPHA7	EPH受容体 A7	配列番号: 4820 - 4821
EPHA8	EPH受容体 A8	配列番号: 4822 - 4823
EPHB2	EPH受容体 B2	配列番号: 4824 - 4828
EPHB4	EPH受容体 B4	配列番号: 4829 - 4831
EPHX3	エポキシド加水分解酵素3	配列番号: 4832 - 4835
EPO	エリスロポエチン	配列番号: 4836
EPPIN	副睾丸ペプチド加水分解酵素インヒビター	配列番号: 4837 - 4839
EPPIN-WFDC6	EPPIN-WFDC6リードスルー	配列番号: 4840
EPS15	上皮増殖因子受容体経路基質15	配列番号: 4841 - 4843
EPS8L1	EPS8様1	配列番号: 4844 - 4849
EPX	好酸球過酸化酵素	配列番号: 4850
EPYC	エピフィカン	配列番号: 4851 - 4852
EQTN	エクアトリン, 精子先体関連	配列番号: 4853 - 4855
ERAP1	小胞体 アミノペプチド加水分解酵素1	配列番号: 4856 - 4861
ERAP2	小胞体 アミノペプチド加水分解酵素2	配列番号: 4862 - 4869
ERBB3	Erb-b2受容体チロシンドメイン含有キナーゼ3	配列番号: 4870 - 4883
FAM132B	配列相同性 132を持つファミリー, メンバーB	配列番号: 4884 - 4886
ERLIN1	ER脂質ラフト関連1	配列番号: 4887 - 4889
ERLIN2	ER脂質ラフト関連2	配列番号: 4890 - 4898
ERN1	核信号伝達小胞体 1	配列番号: 4899 - 4900
ERN2	核信号伝達小胞体 2	配列番号: 4901 - 4905
ERO1A	小胞体酸化還元酵素α	配列番号: 4906 - 4912
ERO1B	小胞体酸化還元酵素β	配列番号: 4913 - 4915
ERP27	小胞体タンパク質 27	配列番号: 4916 - 4917
ERP29	小胞体タンパク質 29	配列番号: 4918 - 4921
ERP44	小胞体タンパク質 44	配列番号: 4922
ERV3-1	内在性レトロウイルス群3, メンバー1	配列番号: 4923
ESM1	内皮細胞に特異的な分子1	配列番号: 4924 - 4926
ESRP1	上皮スプライシング制御 タンパク質 1	配列番号: 4927 - 4935

【表１－２８】

EXOG	エンド／エキソヌクレアーゼ(5'-3'), エンドヌクレアーゼG様	配列番号: 4936 - 4949
EXTL1	エキソストシン様糖転移酵素1	配列番号: 4950
EXTL2	エキソストシン様糖転移酵素2	配列番号: 4951 - 4955
F10	凝固因子X	配列番号: 4956 - 4959
F11	凝固因子XI	配列番号: 4960 - 4964
F12	凝固因子XII (ハーゲマン因子)	配列番号: 4965
F13B	凝固因子XIII, B ポリペプチド	配列番号: 4966
F2	凝固因子II (トロンビン)	配列番号: 4967 - 4969
F2R	凝固因子II (トロンビン)受容体	配列番号: 4970 - 4971
F2RL3	凝固因子II (トロンビン)受容体様3	配列番号: 4972 - 4973
F5	凝固因子V (プロアクセレリン, labile 因子)	配列番号: 4974 - 4975
F7	凝固因子VII (血清プロトロンビン転換促進物質)	配列番号: 4976 - 4979
F8	凝固因子VIII, 凝血原成分	配列番号: 4980 - 4985
F9	凝固因子IX	配列番号: 4986 - 4987
FABP6	脂肪酸結合タンパク質 6, ileal	配列番号: 4988 - 4990
FAM107B	配列相同性を持つファミリー107, メンバーB	配列番号: 4991 - 5012
FAM131A	配列相同性を持つファミリー131, メンバーA	配列番号: 5013 - 5021
FAM171A1	配列相同性を持つファミリー171, メンバーA1	配列番号: 5022 - 5023
FAM171B	配列相同性を持つファミリー171, メンバーB	配列番号: 5024 - 5025
FAM172A	配列相同性を持つファミリー172, メンバーA	配列番号: 5026 - 5030
FAM177A1	配列相同性を持つファミリー177, メンバーA1	配列番号: 5031 - 5040
FAM180A	配列相同性を持つファミリー180, メンバーA	配列番号: 5041 - 5043
FAM189A1	配列相同性を持つファミリー189, メンバーA1	配列番号: 5044 - 5045
FAM198A	配列相同性を持つファミリー198, メンバーA	配列番号: 5046 - 5048
FAM19A1	配列相同性を持つファミリー19 (ケモカイン(C-C モチーフ)様), メンバーA1	配列番号: 5049 - 5051
FAM19A2	配列相同性を持つファミリー19 (ケモカイン(C-C モチーフ)様), メンバーA2	配列番号: 5052 - 5059
FAM19A3	配列相同性を持つファミリー19 (ケモカイン(C-C モチーフ)様), メンバーA3	配列番号: 5060 - 5061
FAM19A4	配列相同性を持つファミリー19 (ケモカイン(C-C モチーフ)様), メンバーA4	配列番号: 5062 - 5064
FAM19A5	配列相同性を持つファミリー19 (ケモカイン(C-C モチーフ)様), メンバーA5	配列番号: 5065 - 5068
FAM20A	配列相同性を持つファミリー20, メンバーA	配列番号: 5069 - 5072
FAM20C	配列相同性を持つファミリー20, メンバーC	配列番号: 5073
FAM213A	配列相同性を持つファミリー213, メンバーA	配列番号: 5074 - 5079
FAM46B	配列相同性を持つファミリー46, メンバーB	配列番号: 5080
FAM57A	配列相同性を持つファミリー57, メンバーA	配列番号: 5081 - 5086
FAM78A	配列相同性を持つファミリー78, メンバーA	配列番号: 5087 - 5089
FAM96A	配列相同性を持つファミリー96, メンバーA	配列番号: 5090 - 5094

【表１－２９】

FAM9B	配列相同性を持つファミリー9，メンバーB	配列番号：5095 - 5098
FAP	繊維芽細胞 活性化タンパク質，α	配列番号：5099 - 5105
FAS	Fas細胞表面死受容体	配列番号：5106 - 5115
FAT1	FAT非定型カドヘリン1	配列番号：5116 - 5122
FBLN1	フィビュリン 1	配列番号：5123 - 5135
FBLN2	フィビュリン 2	配列番号：5136 - 5141
FBLN5	フィビュリン 5	配列番号：5142 - 5147
FBLN7	フィビュリン 7	配列番号：5148 - 5153
FBN1	フィブリリン1	配列番号：5154 - 5157
FBN2	フィブリリン2	配列番号：5158 - 5163
FBN3	フィブリリン3	配列番号：5164 - 5168
FBXW7	F-ボックス及び WD 反復ドメイン含有7，E3ユビキチンタンパク質連結酵素	配列番号：5169 - 5179
FCAR	IgA受容体のFc断片	配列番号：5180 - 5189
FCGBP	IgG結合タンパク質のFc断片	配列番号：5190 - 5192
FCGR1B	IgG，高親和性Ib，受容体（CD64)のFc断片	配列番号：5193 - 5198
FCGR3A	IgG，低親和性IIIa，受容体（CD16a）のFc断片	配列番号：5199 - 5205
FCGRT	IgG，輸送体，α，受容体のFc断片	配列番号：5206 - 5216
FCMR	IgM受容体のFc断片	配列番号：5217 - 5223
FCN1	フィコリン(コラーゲン／線維素原ドメイン含有）1	配列番号：5224 - 5225
FCN2	フィコリン(コラーゲン／線維素原ドメイン含有レクチン）2	配列番号：5226 - 5227
FCN3	フィコリン(コラーゲン／線維素原ドメイン含有）3	配列番号：5228 - 5229
FCRL1	Fc受容体様1	配列番号：5230 - 5232
FCRL3	Fc受容体様3	配列番号：5233 - 5238
FCRL5	Fc受容体様5	配列番号：5239 - 5241
FCRLA	Fc受容体様A	配列番号：5242 - 5253
FCRLB	Fc受容体様B	配列番号：5254 - 5258
FDCSP	濾胞樹状細胞分泌タンパク質	配列番号：5259
FETUB	フェチュインB	配列番号：5260 - 5266
FGA	線維素原α鎖	配列番号：5267 - 5269
FGB	線維素原β鎖	配列番号：5270 - 5272
FGF10	繊維芽細胞増殖因子10	配列番号：5273 - 5274
FGF17	繊維芽細胞増殖因子17	配列番号：5275 - 5276
FGF18	繊維芽細胞増殖因子18	配列番号：5277
FGF19	繊維芽細胞増殖因子19	配列番号：5278
FGF21	繊維芽細胞増殖因子21	配列番号：5279 - 5280
FGF22	繊維芽細胞増殖因子22	配列番号：5281 - 5282
FGF23	繊維芽細胞増殖因子23	配列番号：5283
FGF3	繊維芽細胞増殖因子3	配列番号：5284
FGF4	繊維芽細胞増殖因子4	配列番号：5285
FGF5	繊維芽細胞増殖因子5	配列番号：5286 - 5288
FGF7	繊維芽細胞増殖因子7	配列番号：5289 - 5293

【表１－３０】

FGF8	繊維芽細胞増殖因子8（アンドロゲン誘導性）	配列番号: 5294 - 5299
FGFBP1	繊維芽細胞増殖因子結合タンパク質 1	配列番号: 5300
FGFBP2	繊維芽細胞増殖因子結合タンパク質 2	配列番号: 5301
FGFBP3	繊維芽細胞増殖因子結合タンパク質 3	配列番号: 5302
FGFR1	繊維芽細胞増殖因子受容体 1	配列番号: 5303 - 5325
FGFR2	繊維芽細胞増殖因子受容体 2	配列番号: 5326 - 5347
FGFR3	繊維芽細胞増殖因子受容体 3	配列番号: 5348 - 5355
FGFR4	繊維芽細胞増殖因子受容体 4	配列番号: 5356 - 5365
FGFRL1	繊維芽細胞増殖因子受容体様1	配列番号: 5366 - 5371
FGG	線維素原 γ鎖	配列番号: 5372 - 5377
FGL1	線維素原様1	配列番号: 5378 - 5384
FGL2	線維素原様2	配列番号: 5385 - 5386
FHL1	４．５LIM ドメイン1	配列番号: 5387 - 5414
FHOD3	フォルミン相同体y 2ドメイン含有3	配列番号: 5415 - 5421
FIBIN	ヒレ芽開始因子相同体(ゼブラフィッシュ)	配列番号: 5422
FICD	FICドメイン含有	配列番号: 5423 - 5426
FJX1	四結合ボックス1	配列番号: 5427
FKBP10	FK506結合タンパク質 10, 65 kDa	配列番号: 5428 - 5433
FKBP11	FK506結合タンパク質 11, 19 kDa	配列番号: 5434 - 5440
FKBP14	FK506結合タンパク質 14, 22 kDa	配列番号: 5441 - 5443
FKBP2	FK506結合タンパク質 2, 13kDa	配列番号: 5444 - 5447
FKBP7	FK506結合タンパク質 7	配列番号: 5448 - 5453
FKBP9	FK506結合タンパク質 9, 63 kDa	配列番号: 5454 - 5457
FLT1	Fms関連チロシンドメイン含有キナーゼ1	配列番号: 5458 - 5466
FLT4	Fms関連チロシンドメイン含有キナーゼ4	配列番号: 5467 - 5471
FMO1	フラビン含有モノオキシゲナーゼ 1	配列番号: 5472 - 5476
FMO2	フラビン含有モノオキシゲナーゼ 2（非機能性）	配列番号: 5477 - 5479
FMO3	フラビン含有モノオキシゲナーゼ 3	配列番号: 5480 - 5482
FMO5	フラビン含有モノオキシゲナーゼ 5	配列番号: 5483 - 5489
FMOD	フィブロモジュリン	配列番号: 5490
FN1	フィブロネクチン 1	配列番号: 5491 - 5503
FNDC1	フィブロネクチンIII型ドメイン含有1	配列番号: 5504 - 5505
FNDC7	フィブロネクチンIII型ドメイン含有7	配列番号: 5506 - 5507
FOCAD	Focadhesin	配列番号: 5508 - 5514
FOLR2	葉酸受容体 2（胎児）	配列番号: 5515 - 5524
FOLR3	葉酸受容体 3（γ）	配列番号: 5525 - 5529
FOXRED2	FAD依存性酸化還元酵素ドメイン含有2	配列番号: 5530 - 5533
FP325331.1	性質不明タンパク質UNQ6126/PRO20091	配列番号: 5534
CH507-9B2.3		配列番号: 5535 - 5541
FPGS	ホリルポリグルタミン酸合成酵素	配列番号: 5542 - 5548
FRAS1	フレイザー細胞外基質複合体 サブユニット1	配列番号: 5549 - 5554
FREM1	FRAS1関連細胞外基質1	配列番号: 5555 - 5559
FREM3	FRAS1関連細胞外基質3	配列番号: 5560
FRMPD2	FERM及びPDZドメイン含有2	配列番号: 5561 - 5564
FRZB	Frizzled関連タンパク質	配列番号: 5565

【表１－３１】

FSHB	濾胞刺激ホルモン，β ポリペプチド	配列番号：5566 - 5568
FSHR	濾胞刺激ホルモン受容体	配列番号：5569 - 5572
FST	フォリスタチン	配列番号：5573 - 5576
FSTL1	フォリスタチン様1	配列番号：5577 - 5580
FSTL3	フォリスタチン様3（分泌糖タンパク質）	配列番号：5581 - 5586
FSTL4	フォリスタチン様4	配列番号：5587 - 5589
FSTL5	フォリスタチン様5	配列番号：5590 - 5592
FTCDNL1	ホルムイミノ転移酵素環状脱アミノ酵素N-末端様	配列番号：5593 - 5596
FUCA1	フコシド分解酵素，α-L- 1，組織	配列番号：5597
FUCA2	フコシド分解酵素，α-L- 2，血漿	配列番号：5598 - 5599
FURIN	フューリン(対塩基性アミノ酸切断酵素)	配列番号：5600 - 5606
FUT10	フコシル転移酵素 10（α (1,3) フコシル転移酵素）	配列番号：5607 - 5609
FUT11	フコシル転移酵素 11（α (1,3) フコシル転移酵素）	配列番号：5610 - 5611
FXN	フラタキシン	配列番号：5612 - 5619
FXR1	脆弱X精神遅滞，常染色体相同体1	配列番号：5620 - 5632
FXYD3	FXYDドメイン含有イオン輸送制御因子 3	配列番号：5633 - 5645
GABBR1	γ-アミノ酪酸(GABA) B受容体，1	配列番号：5646 - 5657
GABRA1	γ-アミノ酪酸(GABA) A受容体，α 1	配列番号：5658 - 5673
GABRA2	γ-アミノ酪酸(GABA) A受容体，α 2	配列番号：5674 - 5688
GABRA5	γ-アミノ酪酸(GABA) A受容体，α 5	配列番号：5689 - 5697
GABRG3	γ-アミノ酪酸(GABA) A受容体，γ3	配列番号：5698 - 5703
GABRP	γ-アミノ酪酸(GABA) A受容体，パイ	配列番号：5704 - 5712
GAL	ガラニン／GMAP プレプロペプチド	配列番号：5713
GAL3ST1	ガラクトース-3-O-硫酸基転移酵素1	配列番号：5714 - 5735
GAL3ST2	ガラクトース-3-O-硫酸基転移酵素2	配列番号：5736
GAL3ST3	ガラクトース-3-O-硫酸基転移酵素3	配列番号：5737 - 5738
GALC	ガラクトシルセラミダーゼ	配列番号：5739 - 5748
GALNS	ガラクトサミン (N-アセチル)-6-硫酸エステル加水分解酵素	配列番号：5749 - 5754
GALNT10	ポリペプチドN-アセチルガラクトースアミニル転移酵素10	配列番号：5755 - 5758
GALNT12	ポリペプチドN-アセチルガラクトースアミニル転移酵素12	配列番号：5759 - 5760
GALNT15	ポリペプチドN-アセチルガラクトースアミニル転移酵素15	配列番号：5761 - 5764
GALNT2	ポリペプチドN-アセチルガラクトースアミニル転移酵素2	配列番号：5765
GALNT6	ポリペプチドN-アセチルガラクトースアミニル転移酵素6	配列番号：5766 - 5777
GALNT8	ポリペプチドN-アセチルガラクトースアミニル転移酵素8	配列番号：5778 - 5781
GALNTL6	ポリペプチドN-アセチルガラクトサミニル転移酵素様6	配列番号：5782 - 5785
GALP	ガラニン様ペプチド	配列番号：5786 - 5788

【表１－３２】

GANAB	グルコシダーゼ，α；中性AB	配列番号：5789 - 5797
GARS	グリシルtRNA合成酵素	配列番号：5798 - 5801
GAS1	増殖停止に特異的な遺伝子1	配列番号：5802
GAS6	増殖停止に特異的な遺伝子6	配列番号：5803
GAST	ガストリン	配列番号：5804
PDDC1	パーキンソン病7ドメイン含有1	配列番号：5805 - 5813
GBA	グルコシダーゼ，β，酸	配列番号：5814 - 5817
GBGT1	グロボシド α-1,3-N-アセチルガラクトースアミニル転移酵素1	配列番号：5818 - 5826
GC	群特異的な成分(ビタミンD結合タンパク質)	配列番号：5827 - 5831
GCG	グルカゴン	配列番号：5832 - 5833
GCGR	グルカゴン受容体	配列番号：5834 - 5836
GCNT7	グルコサミニル(N-アセチル) 転移酵素ファミリー・メンバー7	配列番号：5837 - 5838
GCSH	グリシン切断系タンパク質 H（アミノメチル担体）	配列番号：5839 - 5847
GDF1	増殖分化因子1	配列番号：5848
GDF10	増殖分化因子10	配列番号：5849
GDF11	増殖分化因子11	配列番号：5850 - 5851
GDF15	増殖分化因子15	配列番号：5852 - 5854
GDF2	増殖分化因子2	配列番号：5855
GDF3	増殖分化因子3	配列番号：5856
GDF5	増殖分化因子5	配列番号：5857 - 5858
GDF6	増殖分化因子6	配列番号：5859 - 5861
GDF7	増殖分化因子7	配列番号：5862
GDF9	増殖分化因子9	配列番号：5863 - 5867
GDNF	グリア細胞由来神経栄養因子	配列番号：5868 - 5875
GFOD2	グルコースーフルクトース酸化還元酵素ドメイン含有2	配列番号：5876 - 5881
GFPT2	グルタミンーフルクトース-6-リン酸塩アミノ基転移酵素2	配列番号：5882 - 5884
GFRA2	GDNFファミリー受容体α 2	配列番号：5885 - 5891
GFRA4	GDNFファミリー受容体α 4	配列番号：5892 - 5894
GGA2	ゴルジ関連，γアダプチン耳含有，ARF結合タンパク質 2	配列番号：5895 - 5903
GGH	γグルタミル加水分解酵素(コンジュガーゼ，ホリルポリγグルタミル加水分解酵素)	配列番号：5904
GGT1	γグルタミル転移酵素 1	配列番号：5905 - 5927
GGT5	γグルタミル転移酵素 5	配列番号：5928 - 5932
GH1	成長ホルモン1	配列番号：5933 - 5937
GH2	成長ホルモン2	配列番号：5938 - 5942
GHDC	GH3ドメイン含有	配列番号：5943 - 5950
GHRH	成長ホルモン放出ホルモン	配列番号：5951 - 5953
GHRHR	成長ホルモン放出ホルモン受容体	配列番号：5954 - 5959
GHRL	グレリン／オベスタチンプレプロペプチド	配列番号：5960 - 5970
GIF	胃内因子(ビタミンB合成)	配列番号：5971 - 5972

【表１－３３】

GIP	胃抑制ポリペプチド	配列番号: 5973
GKN1	ガストロカイン1	配列番号: 5974
GKN2	ガストロカイン2	配列番号: 5975 - 5976
GLA	ガラクトシダーゼ, α	配列番号: 5977 - 5978
GLB1	ガラクトシダーゼ, β 1	配列番号: 5979 - 5987
GLB1L	ガラクトシダーゼ, β 1様	配列番号: 5988 - 5995
GLB1L2	ガラクトシダーゼ, β 1様2	配列番号: 5996 - 5997
GLCE	グルクロン酸エピマー変換酵素	配列番号: 5998 - 5999
GLG1	ゴルジ糖タンパク質 1	配列番号: 6000 - 6007
GLIPR1	GLI病態形成関連 1	配列番号: 6008 - 6011
GLIPR1L1	GLI病態形成関連 1様1	配列番号: 6012 - 6015
GLIS3	GLIS ファミリー亜鉛フィンガー 3	配列番号: 6016 - 6024
GLMP	グリコシル化リソソーム性膜タンパク質	配列番号: 6025 - 6033
GLRB	グリシン受容体, β	配列番号: 6034 - 6039
GLS	グルタミナーゼ	配列番号: 6040 - 6047
GLT6D1	糖転移酵素6ドメイン含有1	配列番号: 6048 - 6049
GLTPD2	糖脂質転移タンパク質ドメイン含有2	配列番号: 6050
GLUD1	グルタミン酸脱水素酵素1	配列番号: 6051
GM2A	GM2ガングリオシド活性化因子	配列番号: 6052 - 6054
GML	グリコシルホスファチジルイノシトール固定分子様	配列番号: 6055 - 6056
GNAS	GNAS 複合体座位	配列番号: 6057 - 6078
GNLY	グラニュリシン	配列番号: 6079 - 6082
GNPTG	N-アセチルグルコサミン-1-リン酸塩転移酵素, γサブユニット	配列番号: 6083 - 6087
GNRH1	生殖腺刺激ホルモン－放出ホルモン1（黄体化－放出ホルモン）	配列番号: 6088 - 6089
GNRH2	生殖腺刺激ホルモン－放出ホルモン2	配列番号: 6090 - 6093
GNS	グルコサミン(N-アセチル)-6-硫酸エステル加水分解酵素	配列番号: 6094 - 6099
GOLM1	ゴルジ膜タンパク質 1	配列番号: 6100 - 6104
GORAB	ゴルジン, RAB6-相互作用	配列番号: 6105 - 6107
GOT2	グルタミン酸-オキサロ酢酸アミノ基転移酵素2, ミトコンドリア	配列番号: 6108 - 6110
GP2	糖タンパク質2（チモーゲン顆粒膜）	配列番号: 6111 - 6119
GP6	糖タンパク質VI（血小板）	配列番号: 6120 - 6123
GPC2	グリピカン2	配列番号: 6124 - 6125
GPC5	グリピカン5	配列番号: 6126 - 6128
GPC6	グリピカン6	配列番号: 6129 - 6130
GPD2	グリセロール-3-リン酸塩脱水素酵素2（ミトコンドリア）	配列番号: 6131 - 6139
GPER1	G タンパク質結合エストロゲン受容体 1	配列番号: 6140 - 6146
GPHA2	糖タンパク質ホルモンα 2	配列番号: 6147 - 6149
GPHB5	糖タンパク質ホルモンβ 5	配列番号: 6150 - 6151
GPIHBP1	グリコシルホスファチジルイノシトール固定高密度リポタンパク質結合タンパク質 1	配列番号: 6152

【表１－３４】

GPLD1	グリコシルホスファチジルイノシトール特異的ホスホリパーゼD1	配列番号: 6153
GPNMB	糖タンパク質（膜貫通型）ニューロメジンB	配列番号: 6154 - 6156
GPR162	G タンパク質結合受容体 162	配列番号: 6157 - 6160
GPX3	グルタチオン過酸化酵素 3	配列番号: 6161 - 6168
GPX4	グルタチオン過酸化酵素 4	配列番号: 6169 - 6179
GPX5	グルタチオン過酸化酵素 5	配列番号: 6180 - 6181
GPX6	グルタチオン過酸化酵素 6	配列番号: 6182 - 6184
GPX7	グルタチオン過酸化酵素 7	配列番号: 6185
GREM1	グレムリン1, DAN ファミリーBMP拮抗剤	配列番号: 6186 - 6188
GREM2	グレムリン2, DAN ファミリーBMP拮抗剤	配列番号: 6189
GRHL3	グレイニーヘッド様転写因子3	配列番号: 6190 - 6195
GRIA2	グルタミン酸受容体, イオンチャネル型, AMPA2	配列番号: 6196 - 6207
GRIA3	グルタミン酸受容体, イオンチャネル型, AMPA3	配列番号: 6208 - 6213
GRIA4	グルタミン酸受容体, イオンチャネル型, AMPA4	配列番号: 6214 - 6225
GRIK2	グルタミン酸受容体, イオンチャネル型, カイニン酸2	配列番号: 6226 - 6234
GRIN2B	グルタミン酸受容体, イオンチャネル型, N-メチル D-アスパラギン酸2B	配列番号: 6235 - 6238
GRM2	グルタミン酸受容体, 代謝型2	配列番号: 6239 - 6242
GRM3	グルタミン酸受容体, 代謝型3	配列番号: 6243 - 6247
GRM5	グルタミン酸受容体, 代謝型5	配列番号: 6248 - 6252
GRN	グラニュリン	配列番号: 6253 - 6268
GRP	ガストリン放出性ペプチド	配列番号: 6269 - 6273
DFNA5	聴覚喪失, 常染色体優性5	配列番号: 6274 - 6282
GSG1	生殖細胞関連1	配列番号: 6283 - 6291
GSN	ゲルソリン	配列番号: 6292 - 6300
GTDC1	グリコシル転移酵素様ドメイン含有1	配列番号: 6301 - 6314
GTPBP10	GTP結合タンパク質10（推定）	配列番号: 6315 - 6323
GUCA2A	グアニル酸シクラーゼ活性化因子2A（グアニリン）	配列番号: 6324
GUCA2B	グアニル酸シクラーゼ活性化因子2B（ウログアニリン）	配列番号: 6325
GUSB	グルクロニダーゼ, β	配列番号: 6326 - 6330
GVQW1	GVQW モチーフ含有1	配列番号: 6331
GXYLT1	グルコシドキシロシル転移酵素 1	配列番号: 6332 - 6333
GXYLT2	グルコシドキシロシル転移酵素 2	配列番号: 6334 - 6336
GYPB	グリコホリンB（MNS血液型）	配列番号: 6337 - 6345
GZMA	グランザイムA（グランザイム1, 細胞傷害性Tリンパ球関連セリンエステラーゼ3）	配列番号: 6346
GZMB	グランザイムB（グランザイム2, 細胞傷害性Tリンパ球関連セリンエステラーゼ1）	配列番号: 6347 - 6355
GZMH	グランザイムH（カテプシンG様2, タンパク質 h-CCPX）	配列番号: 6356 - 6358

【表１－３５】

GZMK	グランザイムK（グランザイム3；トリプターゼII）	配列番号：6359
GZMM	グランザイムM（リンパ球met-ase 1）	配列番号：6360 - 6361
H6PD	六炭糖-6-リン酸塩脱水素酵素（グルコース1-脱水素酵素）	配列番号：6362 - 6363
HABP2	ヒアルロナン結合タンパク質 2	配列番号：6364 - 6365
HADHB	ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素／3-ケトアシル-CoAチオラーゼ／エノイル-CoA 加水酵素（三機能タンパク質），βサブユニット	配列番号：6366 - 6372
HAMP	ヘプシジン抗菌ペプチド	配列番号：6373 - 6374
HAPLN1	ヒアルロナン及びプロテオグリカン連結タンパク質 1	配列番号：6375 - 6381
HAPLN2	ヒアルロナン及びプロテオグリカン連結タンパク質 2	配列番号：6382 - 6383
HAPLN3	ヒアルロナン及びプロテオグリカン連結タンパク質 3	配列番号：6384 - 6387
HAPLN4	ヒアルロナン及びプロテオグリカン連結タンパク質 4	配列番号：6388
HARS2	ヒスチジル-tRNA合成酵素2，ミトコンドリア	配列番号：6389 - 6404
HAVCR1	肝炎Aウイルス細胞受容体 1	配列番号：6405 - 6409
HCCS	ホロチトクロームc合成酵素	配列番号：6410 - 6412
HCRT	ヒポクレチン（オレキシン）神経ペプチド 前駆体	配列番号：6413
CECR5	ネコ眼症候群染色体領域，候補5	配列番号：6414 - 6416
HEATR5A	HEAT反復配列含有 5A	配列番号：6417 - 6423
HEPH	ヘファエスチン	配列番号：6424 - 6431
HEXA	ヘキソサミニダーゼA（αポリペプチド）	配列番号：6432 - 6441
HEXB	ヘキソサミニダーゼB（βポリペプチド）	配列番号：6442 - 6447
HFE2	血色素症２型（若年性）	配列番号：6448 - 6454
HGF	肝細胞増殖因子（ヘパポエチンA；散乱因子）	配列番号：6455 - 6465
HGFAC	HGF 活性化因子	配列番号：6466 - 6467
HHIP	ヘッジホッグ結合タンパク質	配列番号：6468 - 6469
HHIPL1	HHIP様1	配列番号：6470 - 6471
HHIPL2	HHIP様2	配列番号：6472
HHLA1	HERV-H LTR関連1	配列番号：6473 - 6474
HHLA2	HERV-H LTR関連2	配列番号：6475 - 6485
HIBADH	3-ヒドロキシイソ酪酸脱水素酵素	配列番号：6486 - 6488
HINT2	ヒスチジン三連ヌクレオチド結合タンパク質2	配列番号：6489
HLA-A	主要組織適合性複合体，クラスI，A	配列番号：6490 - 6494
HLA-C	主要組織適合性複合体，クラスI，C	配列番号：6495 - 6499
HLA-DOA	主要組織適合性複合体，クラスII，DOα	配列番号：6500 - 6501
HLA-DPA1	主要組織適合性複合体，クラスII，DPα1	配列番号：6502 - 6505
HLA-DQA1	主要組織適合性複合体，クラスII，DQα1	配列番号：6506 - 6511
HLA-DQB1	主要組織適合性複合体，クラスII，DQ β 1	配列番号：6512 - 6517
HLA-DQB2	主要組織適合性複合体，クラスII，DQ β 2	配列番号：6518 - 6521
HMCN1	ヘミセンチン1	配列番号：6522 - 6523

【表１－３６】

HMCN2	ヘミセンチン2	配列番号: 6524 - 6527
HMGCL	3-ヒドロキシメチル-3-メチルグルタリル-CoAリアーゼ	配列番号: 6528 - 6531
HMSD	組織適合性(マイナー)セルピンドメイン含有	配列番号: 6532 - 6533
HP	ハプトグロビン	配列番号: 6534 - 6547
HPR	ハプトグロビン関連タンパク質	配列番号: 6548 - 6550
HPSE	ヘパラナーゼ	配列番号: 6551 - 6557
HPSE2	ヘパラナーゼ2 (不活性)	配列番号: 6558 - 6563
HPX	ヘモペキシン	配列番号: 6564 - 6565
HRC	ヒスチジンに富むカルシウム結合タンパク質	配列番号: 6566 - 6568
HRG	ヒスチジンに富む糖タンパク質	配列番号: 6569
HS2ST1	ヘパラン硫酸2-O-硫酸基転移酵素1	配列番号: 6570 - 6572
HS3ST1	ヘパラン硫酸(グルコサミン) 3-O-硫酸基転移酵素1	配列番号: 6573 - 6575
HS6ST1	ヘパラン硫酸6-O-硫酸基転移酵素1	配列番号: 6576
HS6ST3	ヘパラン硫酸6-O-硫酸基転移酵素3	配列番号: 6577 - 6578
HSD11B1L	ヒドロキシステロイド(11-β) 脱水素酵素1様	配列番号: 6579 - 6597
HSD17B11	ヒドロキシステロイド(17-β) 脱水素酵素11	配列番号: 6598 - 6599
HSD17B7	ヒドロキシステロイド(17-β) 脱水素酵素7	配列番号: 6600 - 6604
HSP90B1	熱ショックタンパク質 90kDa β (Grp94), メンバー1	配列番号: 6605 - 6610
HSPA13	熱ショックタンパク質 70kDa ファミリー, メンバー13	配列番号: 6611
HSPA5	熱ショック70kDa タンパク質 5 (グルコース感受性タンパク質, 78kDa)	配列番号: 6612
HSPG2	ヘパラン硫酸プロテオグリカン2	配列番号: 6613 - 6617
HTATIP2	HIV-1 Tat相互作用的タンパク質 2, 30kDa	配列番号: 6618 - 6625
HTN1	ヒスタチン1	配列番号: 6626 - 6628
HTN3	ヒスタチン3	配列番号: 6629 - 6631
HTRA1	HtrA セリン ペプチド加水分解酵素1	配列番号: 6632 - 6633
HTRA3	HtrA セリン ペプチド加水分解酵素3	配列番号: 6634 - 6635
HTRA4	HtrA セリン ペプチド加水分解酵素4	配列番号: 6636
HYAL1	ヒアルロノグルコサミニダーゼ1	配列番号: 6637 - 6645
HYAL2	ヒアルロノグルコサミニダーゼ2	配列番号: 6646 - 6654
HYAL3	ヒアルロノグルコサミニダーゼ3	配列番号: 6655 - 6661
HYOU1	低酸素症上方制御された1	配列番号: 6662 - 6676
IAPP	膵島アミロイドポリペプチド	配列番号: 6677 - 6681
IBSP	インテグリン結合シアロタンパク質	配列番号: 6682
ICAM1	細胞間付着分子 1	配列番号: 6683 - 6685
ICAM2	細胞間付着分子 2	配列番号: 6686 - 6696
ICAM4	細胞間付着分子 4 Landsteiner-Wiener血液型)	配列番号: 6697 - 6699
ID1	DNA結合1インヒビター, 優性負ヘリックス・ループ・ヘリックスタンパク質	配列番号: 6700 - 6701
IDE	インスリン分解酵素	配列番号: 6702 - 6705

【表１－３７】

IDNK	IdnK, グルコノドメイン含有キナーゼ相同体(大腸菌)	配列番号: 6706 - 6711
IDS	イズロン酸2-硫酸エステル加水分解酵素	配列番号: 6712 - 6717
IDUA	イズロニダーゼ, α-L-	配列番号: 6718 - 6723
IFI27L2	インターフェロン α誘導性タンパク質 27様2	配列番号: 6724 - 6725
IFI30	インターフェロン γ誘導性タンパク質 30	配列番号: 6726 - 6727
IFNA1	インターフェロン α 1	配列番号: 6728
IFNA10	インターフェロン α 10	配列番号: 6729
IFNA13	インターフェロン α 13	配列番号: 6730 - 6731
IFNA14	インターフェロン α 14	配列番号: 6732
IFNA16	インターフェロン α 16	配列番号: 6733
IFNA17	インターフェロン α 17	配列番号: 6734
IFNA2	インターフェロン α 2	配列番号: 6735
IFNA21	インターフェロン α 21	配列番号: 6736
IFNA4	インターフェロン α 4	配列番号: 6737
IFNA5	インターフェロン α 5	配列番号: 6738
IFNA6	インターフェロン α 6	配列番号: 6739 - 6740
IFNA7	インターフェロン α 7	配列番号: 6741
IFNA8	インターフェロン α 8	配列番号: 6742
IFNAR1	インターフェロン (α, β及びω)受容体 1	配列番号: 6743 - 6744
IFNB1	インターフェロン β 1, 繊維芽細胞	配列番号: 6745
IFNE	インターフェロン ε	配列番号: 6746
IFNG	インターフェロン γ	配列番号: 6747
IFNGR1	インターフェロン γ受容体 1	配列番号: 6748 - 6758
IFNL1	インターフェロン λ1	配列番号: 6759
IFNL2	インターフェロン λ2	配列番号: 6760
IFNL3	インターフェロン λ3	配列番号: 6761 - 6762
IFNLR1	インターフェロン λ受容体 1	配列番号: 6763 - 6767
IFNW1	インターフェロン ω1	配列番号: 6768
IGF1	インスリン様増殖因子1 (ソマトメジンC)	配列番号: 6769 - 6774
IGF2	インスリン様増殖因子2	配列番号: 6775 - 6782
IGFALS	インスリン様増殖因子結合タンパク質, 酸に不安定なサブユニット	配列番号: 6783 - 6785
IGFBP1	インスリン様増殖因子結合タンパク質 1	配列番号: 6786 - 6788
IGFBP2	インスリン様増殖因子結合タンパク質 2, 36kDa	配列番号: 6789 - 6792
IGFBP3	インスリン様増殖因子結合タンパク質 3	配列番号: 6793 - 6800
IGFBP4	インスリン様増殖因子結合タンパク質 4	配列番号: 6801
IGFBP5	インスリン様増殖因子結合タンパク質 5	配列番号: 6802 - 6803
IGFBP6	インスリン様増殖因子結合タンパク質 6	配列番号: 6804 - 6806
IGFBP7	インスリン様増殖因子結合タンパク質 7	配列番号: 6807 - 6808
IGFBPL1	インスリン様増殖因子結合タンパク質様1	配列番号: 6809
IGFL1	IGF様ファミリー・メンバー1	配列番号: 6810
IGFL2	IGF様ファミリー・メンバー2	配列番号: 6811 - 6813
IGFL3	IGF様ファミリー・メンバー3	配列番号: 6814

【表１－３８】

IGFLR1	IGF様ファミリー受容体 1	配列番号: 6815 - 6823
IGIP	IgA誘導タンパク質	配列番号: 6824
IGLON5	IgLON ファミリー・メンバー5	配列番号: 6825
IGSF1	免疫グロブリン・スーパーファミリー，メンバー1	配列番号: 6826 - 6831
IGSF10	免疫グロブリン・スーパーファミリー，メンバー10	配列番号: 6832 - 6833
IGSF11	免疫グロブリン・スーパーファミリー，メンバー11	配列番号: 6834 - 6841
IGSF21	免疫グロブリン・スーパーファミリー，メンバー21	配列番号: 6842
IGSF8	免疫グロブリン・スーパーファミリー，メンバー8	配列番号: 6843 - 6846
IGSF9	免疫グロブリン・スーパーファミリー，メンバー9	配列番号: 6847 - 6849
IHH	インディアンヘッジホッグ	配列番号: 6850
IL10	インターロイキン10	配列番号: 6851 - 6852
IL11	インターロイキン11	配列番号: 6853 - 6856
IL11RA	インターロイキン11受容体，α	配列番号: 6857 - 6867
IL12B	インターロイキン12B	配列番号: 6868
IL12RB1	インターロイキン12受容体，β 1	配列番号: 6869 - 6874
IL12RB2	インターロイキン12受容体，β 2	配列番号: 6875 - 6879
IL13	インターロイキン13	配列番号: 6880 - 6881
IL13RA1	インターロイキン13受容体，α 1	配列番号: 6882 - 6883
IL15RA	インターロイキン15受容体，α	配列番号: 6884 - 6901
IL17A	インターロイキン17A	配列番号: 6902
IL17B	インターロイキン17B	配列番号: 6903
IL17C	インターロイキン17C	配列番号: 6904
IL17D	インターロイキン17D	配列番号: 6905 - 6907
IL17F	インターロイキン17F	配列番号: 6908
IL17RA	インターロイキン17受容体 A	配列番号: 6909 - 6910
IL17RC	インターロイキン17受容体 C	配列番号: 6911 - 6926
IL17RE	インターロイキン17受容体 E	配列番号: 6927 - 6933
IL18BP	インターロイキン18結合タンパク質	配列番号: 6934 - 6944
IL18R1	インターロイキン18受容体 1	配列番号: 6945 - 6948
IL18RAP	インターロイキン18受容体アクセサリータンパク質	配列番号: 6949 - 6951
IL19	インターロイキン19	配列番号: 6952 - 6954
IL1R1	インターロイキン1受容体，I型	配列番号: 6955 - 6967
IL1R2	インターロイキン1受容体，II型	配列番号: 6968 - 6971
IL1RAP	インターロイキン1受容体アクセサリータンパク質	配列番号: 6972 - 6985
IL1RL1	インターロイキン1受容体様1	配列番号: 6986 - 6991
IL1RL2	インターロイキン1受容体様2	配列番号: 6992 - 6994
IL1RN	インターロイキン1受容体拮抗剤	配列番号: 6995 - 6999
IL2	インターロイキン2	配列番号: 7000

【表１－３９】

IL20	インターロイキン20	配列番号: 7001 - 7003
IL20RA	インターロイキン20受容体, α	配列番号: 7004 - 7010
IL21	インターロイキン21	配列番号: 7011 - 7012
IL22	インターロイキン22	配列番号: 7013 - 7014
IL22RA2	インターロイキン22受容体, α 2	配列番号: 7015 - 7017
IL23A	インターロイキン23, α サブユニットp19	配列番号: 7018
IL24	インターロイキン24	配列番号: 7019 - 7024
IL25	インターロイキン25	配列番号: 7025 - 7026
IL26	インターロイキン26	配列番号: 7027
IL27	インターロイキン27	配列番号: 7028 - 7029
IL2RB	インターロイキン2受容体, β	配列番号: 7030 - 7034
IL3	インターロイキン3	配列番号: 7035
IL31	インターロイキン31	配列番号: 7036
IL31RA	インターロイキン31受容体 A	配列番号: 7037 - 7044
IL32	インターロイキン32	配列番号: 7045 - 7074
IL34	インターロイキン34	配列番号: 7075 - 7078
IL3RA	インターロイキン3受容体, α (低親和性)	配列番号: 7079 - 7081
IL4	インターロイキン4	配列番号: 7082 - 7084
IL4I1	インターロイキン4 誘導1	配列番号: 7085 - 7092
IL4R	インターロイキン4受容体	配列番号: 7093 - 7106
IL5	インターロイキン5	配列番号: 7107 - 7108
IL5RA	インターロイキン5受容体, α	配列番号: 7109 - 7118
IL6	インターロイキン6	配列番号: 7119 - 7125
IL6R	インターロイキン6受容体	配列番号: 7126 - 7131
IL6ST	インターロイキン6シグナル伝達物質	配列番号: 7132 - 7141
IL7	インターロイキン7	配列番号: 7142 - 7149
IL7R	インターロイキン7受容体	配列番号: 7150 - 7156
IL9	インターロイキン9	配列番号: 7157
ILDR1	免疫グロブリン様ドメイン含有受容体 1	配列番号: 7158 - 7162
ILDR2	免疫グロブリン様ドメイン含有受容体 2	配列番号: 7163 - 7169
IMP4	IMP4, U3核小体低分子リボヌクレオタンパク質	配列番号: 7170 - 7175
IMPG1	光受容体間基質プロテオグリカン1	配列番号: 7176 - 7179
INHA	インヒビン, α	配列番号: 7180
INHBA	インヒビン, β A	配列番号: 7181 - 7183
INHBB	インヒビン, β B	配列番号: 7184
INHBC	インヒビン, β C	配列番号: 7185
INHBE	インヒビン, β E	配列番号: 7186 - 7187
INPP5A	イノシトールポリリン酸塩-5-脱リン酸酵素A	配列番号: 7188 - 7192
INS	インスリン	配列番号: 7193 - 7197
INS-IGF2	INS-IGF2リードスルー	配列番号: 7198 - 7199
INSL3	インスリン様3 (ライディッヒ細胞)	配列番号: 7200 - 7202
INSL4	インスリン様4 (胎盤)	配列番号: 7203
INSL5	インスリン様5	配列番号: 7204
INSL6	インスリン様6	配列番号: 7205
INTS3	インテグレーター複合体 サブユニット3	配列番号: 7206 - 7211

【表１－４０】

IPO11	インポーチン11	配列番号: 7212 - 7220
IPO9	インポーチン9	配列番号: 7221 - 7222
IQCF6	IQモチーフ含有F6	配列番号: 7223 - 7224
IRAK3	インターロイキン-1受容体関連ドメイン含有キナーゼ3	配列番号: 7225 - 7227
IRS4	インスリン受容体基質4	配列番号: 7228
ISLR	免疫グロブリン・スーパーファミリー含有ロイシンに富む反復配列	配列番号: 7229 - 7232
ISLR2	免疫グロブリン スーパーファミリー含有ロイシンに富む反復配列 2	配列番号: 7233 - 7242
ISM1	イスミン1, 血管新生インヒビター	配列番号: 7243
ISM2	イスミン2	配列番号: 7244 - 7249
ITGA4	インテグリン, α 4 (抗原CD49D, VLA-4受容体のα 4サブユニット)	配列番号: 7250 - 7252
ITGA9	インテグリン, α 9	配列番号: 7253 - 7255
ITGAL	インテグリン, αL (抗原CD11A (p180), リンパ球機能関連抗原1; α ポリペプチド)	配列番号: 7256 - 7265
ITGAX	インテグリン, αX (補体成分3受容体 4サブユニット)	配列番号: 7266 - 7268
ITGB1	インテグリン, β1 (フィブロネクチン受容体, β ポリペプチド, 抗原CD29 はMDF2, MSK12を含む)	配列番号: 7269 - 7284
ITGB2	インテグリン, β2 (補体成分3受容体3及び4サブユニット)	配列番号: 7285 - 7301
ITGB3	インテグリン, β3 (血小板糖タンパク質IIIa, 抗原CD61)	配列番号: 7302 - 7304
ITGB7	インテグリン, β7	配列番号: 7305 - 7312
ITGBL1	インテグリン, β様1 (EGF様反復ドメインを持つ)	配列番号: 7313 - 7318
ITIH1	インターαトリプシンインヒビター重鎖1	配列番号: 7319 - 7324
ITIH2	インターαトリプシンインヒビター重鎖2	配列番号: 7325 - 7327
ITIH3	インターαトリプシンインヒビター重鎖3	配列番号: 7328 - 7330
ITIH4	インターαトリプシンインヒビター重鎖ファミリー, メンバー4	配列番号: 7331 - 7334
ITIH5	インターαトリプシンインヒビター重鎖ファミリー, メンバー5	配列番号: 7335 - 7338
ITIH6	インターαトリプシンインヒビター重鎖ファミリー, メンバー6	配列番号: 7339
ITLN1	インテレクチン1 (ガラクトフラノース結合)	配列番号: 7340
ITLN2	インテレクチン2	配列番号: 7341
IZUMO1R	IZUMO1受容体, JUNO	配列番号: 7342 - 7343
IZUMO4	IZUMO ファミリー・メンバー4	配列番号: 7344 - 7350
AMICA1	付着分子, CXADR 抗原1と相互作用	配列番号: 7351 - 7359
JCHAIN	多量体IgA 及びIgMの連結鎖	配列番号: 7360 - 7365
JMJD8	十文字ドメイン含有8	配列番号: 7366 - 7370
JSRP1	接合部筋小胞体タンパク質 1	配列番号: 7371
KANSL2	KAT8調節NSL 複合体サブユニット2	配列番号: 7372 - 7382

【表１－４１】

KAZALD1	カザール型セリン ペプチド加水分解酵素インヒビタードメイン1	配列番号: 7383
KCNIP3	Kv チャネル結合タンパク質 3, カルセニリン	配列番号: 7384 - 7386
KCNK7	カリウムチャネル, 二孔ドメインサブファミリーK, メンバー7	配列番号: 7387 - 7392
KCNN4	カリウムチャネル, カルシウム活性化中間／小コンダクタンスサブファミリーN α, メンバー4	配列番号: 7393 - 7398
KCNU1	カリウムチャネル, サブファミリーU, メンバー1	配列番号: 7399 - 7403
KCP	キエリン／コーディン様タンパク質	配列番号: 7404 - 7407
KDELC1	KDEL (Lys-Asp-Glu-Leu)含有1	配列番号: 7408
KDELC2	KDEL (Lys-Asp-Glu-Leu)含有2	配列番号: 7409 - 7412
KDM1A	リジン(K)に特異的な脱メチル化酵素 1A	配列番号: 7413 - 7416
KDM3B	リジン(K)に特異的な脱メチル化酵素 3B	配列番号: 7417 - 7420
KDM6A	リジン(K)に特異的な脱メチル化酵素 6A	配列番号: 7421 - 7430
KDM7A	リジン(K)に特異的な脱メチル化酵素 7A	配列番号: 7431 - 7432
KDSR	3-ケトジヒドロスフィンゴシン還元酵素	配列番号: 7433 - 7439
KERA	ケラトカン	配列番号: 7440
KIAA0100	KIAA0100	配列番号: 7441 - 7446
KIAA0319	KIAA0319	配列番号: 7447 - 7452
KIAA1324	KIAA1324	配列番号: 7453 - 7461
KIFC2	キネシンファミリー・メンバーC2	配列番号: 7462 - 7464
KIR2DL4	キラー細胞免疫グロブリン様受容体, 二ドメイン, 長鎖細胞質側末端, 4	配列番号: 7465 - 7471
KIR3DX1	キラー細胞免疫グロブリン様受容体, 三ドメイン, X1	配列番号: 7472 - 7476
KIRREL2	IRRE様2 (ショウジョウバエ)の同類	配列番号: 7477 - 7481
KISS1	KiSS-1転移ー抑制因子	配列番号: 7482 - 7483
KLHL11	ケルチ様ファミリー・メンバー11	配列番号: 7484
KLHL22	ケルチ様ファミリー・メンバー22	配列番号: 7485 - 7491
KLK1	カリクレイン1	配列番号: 7492 - 7493
KLK10	カリクレイン関連 ペプチド加水分解酵素10	配列番号: 7494 - 7498
KLK11	カリクレイン関連 ペプチド加水分解酵素11	配列番号: 7499 - 7507
KLK12	カリクレイン関連 ペプチド加水分解酵素12	配列番号: 7508 - 7514
KLK13	カリクレイン関連 ペプチド加水分解酵素13	配列番号: 7515 - 7523
KLK14	カリクレイン関連 ペプチド加水分解酵素14	配列番号: 7524 - 7525
KLK15	カリクレイン関連 ペプチド加水分解酵素15	配列番号: 7526 - 7530
KLK2	カリクレイン関連 ペプチド加水分解酵素2	配列番号: 7531 - 7543
KLK3	カリクレイン関連 ペプチド加水分解酵素3	配列番号: 7544 - 7555
KLK4	カリクレイン関連 ペプチド加水分解酵素4	配列番号: 7556 - 7560
KLK5	カリクレイン関連 ペプチド加水分解酵素5	配列番号: 7561 - 7564
KLK6	カリクレイン関連 ペプチド加水分解酵素6	配列番号: 7565 - 7571
KLK7	カリクレイン関連 ペプチド加水分解酵素7	配列番号: 7572 - 7576
KLK8	カリクレイン関連 ペプチド加水分解酵素8	配列番号: 7577 - 7584

【表１－４２】

KLK9	カリクレイン関連 ペプチド加水分解酵素9	配列番号: 7585 - 7586
KLKB1	カリクレインB, 血漿（フレッチャー因子）1	配列番号: 7587 - 7591
SETD8	SETドメイン含有(リジンメチル転移酵素) 8	配列番号: 7592 - 7595
KNDC1	ドメイン含有キナーゼ非触媒C末端ローブドメイン(KIND)含有1	配列番号: 7596 - 7597
KNG1	キニノーゲン1	配列番号: 7598 - 7602
KRBA2	KRAB-Aドメイン含有2	配列番号: 7603 - 7606
KREMEN2	クリングル含有膜貫通型 タンパク質 2	配列番号: 7607 - 7612
KRTDAP	ケラチン生成細胞分化関連タンパク質	配列番号: 7613 - 7614
L1CAM	L1 細胞接着分子	配列番号: 7615 - 7624
L3MBTL2	L(3)中期胞胚変移様2（ショウジョウバエ）	配列番号: 7625 - 7629
LACRT	ラクリチン	配列番号: 7630 - 7632
LACTB	ラクタム分解酵素, β	配列番号: 7633 - 7635
LAG3	リンパ球活性化遺伝子 3	配列番号: 7636 - 7637
LAIR2	白血球関連免疫グロブリン様受容体 2	配列番号: 7638 - 7641
LALBA	ラクトアルブミン, α	配列番号: 7642 - 7643
LAMA1	ラミニン, α 1	配列番号: 7644 - 7645
LAMA2	ラミニン, α 2	配列番号: 7646 - 7649
LAMA3	ラミニン, α 3	配列番号: 7650 - 7659
LAMA4	ラミニン, α 4	配列番号: 7660 - 7674
LAMA5	ラミニン, α 5	配列番号: 7675 - 7677
LAMB1	ラミニン, β 1	配列番号: 7678 - 7682
LAMB2	ラミニン, β 2 (ラミニンS)	配列番号: 7683 - 7685
LAMB3	ラミニン, β 3	配列番号: 7686 - 7690
LAMB4	ラミニン, β 4	配列番号: 7691 - 7694
LAMC1	ラミニン, γ1 (元LAMB2)	配列番号: 7695 - 7696
LAMC2	ラミニン, γ2	配列番号: 7697 - 7698
LAMC3	ラミニン, γ3	配列番号: 7699 - 7700
LAMP3	リソソーム性関連膜タンパク質 3	配列番号: 7701 - 7704
GYLTL1B	グリコシル転移酵素様1B	配列番号: 7705 - 7710
LAT	T細胞活性化のためのリンカー	配列番号: 7711 - 7720
LAT2	T細胞活性化のためのリンカーファミリー, メンバー2	配列番号: 7721 - 7729
LBP	リポ多糖結合タンパク質	配列番号: 7730
LCAT	レシチン・コレステロールアシル基転移酵素	配列番号: 7731 - 7737
LCN1	リポカリン1	配列番号: 7738 - 7739
LCN10	リポカリン10	配列番号: 7740 - 7745
LCN12	リポカリン12	配列番号: 7746 - 7748
LCN15	リポカリン15	配列番号: 7749
LCN2	リポカリン2	配列番号: 7750 - 7752
LCN6	リポカリン6	配列番号: 7753 - 7754
LCN8	リポカリン8	配列番号: 7755 - 7756
LCN9	リポカリン9	配列番号: 7757 - 7758
LCORL	リガンド依存性核内受容体転写共役制御因子様	配列番号: 7759 - 7764
LDLR	低密度リポタンパク質受容体	配列番号: 7765 - 7773

【表１－４３】

LDLRAD2	低密度リポタンパク質受容体 クラスAドメイン含有2	配列番号: 7774 - 7775
LEAP2	肝臓発現抗菌ペプチド 2	配列番号: 7776
LECT2	白血球細胞由来ケモタキシン2	配列番号: 7777 - 7780
LEFTY1	左右決定因子1	配列番号: 7781 - 7782
LEFTY2	左右決定因子2	配列番号: 7783 - 7784
LEP	レプチン	配列番号: 7785
LFNG	LFNG O-フコシルペプチド3-β-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ	配列番号: 7786 - 7791
LGALS3BP	レクチン，ガラクトシド結合，可溶性，3結合タンパク質	配列番号: 7792 - 7806
LGI1	ロイシンに富む，グリオーマ不活性化1	配列番号: 7807 - 7825
LGI2	ロイシンに富む反復配列 LGI ファミリー，メンバー2	配列番号: 7826 - 7827
LGI3	ロイシンに富む反復配列 LGI ファミリー，メンバー3	配列番号: 7828 - 7831
LGI4	ロイシンに富む反復配列 LGI ファミリー，メンバー4	配列番号: 7832 - 7835
LGMN	レグマイン	配列番号: 7836 - 7849
LGR4	ロイシンに富む反復配列含有 G タンパク質結合受容体 4	配列番号: 7850 - 7852
LHB	黄体化ホルモンβ ポリペプチド	配列番号: 7853
LHCGR	黄体化ホルモン／絨毛性ゴナドトロピン受容体	配列番号: 7854 - 7858
LIF	白血病抑制因子	配列番号: 7859 - 7860
LIFR	白血病抑制因子受容体 ルファ	配列番号: 7861 - 7865
LILRA1	白血球免疫グロブリン様受容体，サブファミリーA（TMドメイン付き），メンバー1	配列番号: 7866 - 7867
LILRA2	白血球免疫グロブリン様受容体，サブファミリーA（TMドメイン付き），メンバー2	配列番号: 7868 - 7874
LILRB3	白血球免疫グロブリン様受容体，サブファミリーB(TM及びITIMドメイン付き)，メンバー3	配列番号: 7875 - 7879
LIME1	Lck相互作用膜貫通型アダプター1	配列番号: 7880 - 7885
LINGO1	ロイシンに富む反復配列及びIgドメイン含有1	配列番号: 7886 - 7896
LIPA	脂肪分解酵素 A，リソソーム酸，コレステロールエステラーゼ	配列番号: 7897 - 7901
LIPC	脂肪分解酵素，肝臓	配列番号: 7902 - 7905
LIPF	脂肪分解酵素，胃	配列番号: 7906 - 7909
LIPG	脂肪分解酵素，内皮	配列番号: 7910 - 7915
LIPH	脂肪分解酵素，メンバーH	配列番号: 7916 - 7920
LIPK	脂肪分解酵素，ファミリー・メンバーK	配列番号: 7921
LIPM	脂肪分解酵素，ファミリー・メンバーM	配列番号: 7922 - 7923
LIPN	脂肪分解酵素，ファミリー・メンバーN	配列番号: 7924
LMAN2	レクチン，マンノース結合2	配列番号: 7925 - 7929
LMNTD1	ラミン尾部ドメイン含有1	配列番号: 7930 - 7940

【表１－４４】

LNX1	numbタンパク質Xのリガンド１，E3ユビキチンタンパク質連結酵素	配列番号：7941 - 7947
LOX	リジル酸化酵素	配列番号：7948 - 7950
LOXL1	リジル酸化酵素様1	配列番号：7951 - 7952
LOXL2	リジル酸化酵素様2	配列番号：7953 - 7961
LOXL3	リジル酸化酵素様3	配列番号：7962 - 7968
LOXL4	リジル酸化酵素様4	配列番号：7969
LPA	リポタンパク質，Lp(a)	配列番号：7970 - 7972
LPL	リポタンパク質 脂肪分解酵素	配列番号：7973 - 7977
LPO	ラクトペルオキシダーゼ	配列番号：7978 - 7984
LRAT	レシチンレチノールアシル転移酵素（ホスファチジルコリン--レチノール0-アシル転移酵素）	配列番号：7985 - 7987
LRCH3	ロイシンに富む反復配列及び カルポニン相同（CH）ドメイン含有3	配列番号：7988 - 7996
LRCOL1	ロイシンに富むコリパーゼ様1	配列番号：7997 - 8000
LRFN4	ロイシンに富む反復配列及びフィブロネクチンIII型ドメイン含有4	配列番号：8001 - 8002
LRFN5	ロイシンに富む反復配列及びフィブロネクチンIII型ドメイン含有5	配列番号：8003 - 8005
LRG1	ロイシンに富むα-2-糖タンパク質1	配列番号：8006
LRP1	低密度リポタンパク質受容体関連 タンパク質1	配列番号：8007 - 8012
LRP11	低密度リポタンパク質受容体関連 タンパク質11	配列番号：8013 - 8014
LRP1B	低密度リポタンパク質受容体関連 タンパク質1B	配列番号：8015 - 8018
LRP2	低密度リポタンパク質受容体関連 タンパク質2	配列番号：8019 - 8020
LRP4	低密度リポタンパク質受容体関連 タンパク質4	配列番号：8021 - 8022
LRPAP1	低密度リポタンパク質受容体関連 タンパク質関連タンパク質1	配列番号：8023 - 8024
LRRC17	ロイシンに富む反復配列含有 17	配列番号：8025 - 8027
LRRC32	ロイシンに富む反復配列含有 32	配列番号：8028 - 8031
LRRC3B	ロイシンに富む反復配列含有 3B	配列番号：8032 - 8036
LRRC4B	ロイシンに富む反復配列含有 4B	配列番号：8037 - 8039
LRRC70	ロイシンに富む反復配列含有 70	配列番号：8040 - 8041
LRRN3	ロイシンに富む反復配列神経細胞 3	配列番号：8042 - 8045
LRRTM1	ロイシンに富む反復配列膜貫通型神経細胞 1	配列番号：8046 - 8052
LRRTM2	ロイシンに富む反復配列膜貫通型神経細胞2	配列番号：8053 - 8055
LRRTM4	ロイシンに富む反復配列膜貫通型 神経細胞4	配列番号：8056 - 8061
LRTM2	ロイシンに富む反復配列及び膜貫通型ドメイン2	配列番号：8062 - 8066
LSR	脂肪分解刺激リポタンパク質受容体	配列番号：8067 - 8077
LST1	白血球特異的転写物1	配列番号：8078 - 8095
LTA	リンホトキシンα	配列番号：8096 - 8097

【表１－４５】

LTBP1	潜在性形質転換増殖因子β結合タンパク質 1	配列番号: 8098 - 8107
LTBP2	潜在性形質転換増殖因子β結合タンパク質 2	配列番号: 8108 - 8111
LTBP3	潜在性形質転換増殖因子β結合タンパク質 3	配列番号: 8112 - 8124
LTBP4	潜在性形質転換増殖因子β結合タンパク質 4	配列番号: 8125 - 8140
LTBR	リンホトキシンβ受容体（TNFR スーパーファミリー，メンバー3）	配列番号: 8141 - 8146
LTF	ラクトトランスフェリン	配列番号: 8147 - 8151
LTK	白血球受容体チロシンキナーゼ	配列番号: 8152 - 8155
LUM	ルミカン	配列番号: 8156
LUZP2	ロイシンジッパータンパク質 2	配列番号: 8157 - 8160
LVRN	リーベリン	配列番号: 8161 - 8166
LY6E	リンパ球抗原6 複合体，座位E	配列番号: 8167 - 8180
LY6G5B	リンパ球抗原6 複合体，座位G5B	配列番号: 8181 - 8182
LY6G6D	リンパ球抗原6 複合体，座位G6D	配列番号: 8183 - 8184
LY6G6E	リンパ球抗原6 複合体，座位G6E（偽遺伝子）	配列番号: 8185 - 8188
LY6H	リンパ球抗原6 複合体，座位H	配列番号: 8189 - 8192
LY6K	リンパ球抗原6 複合体，座位K	配列番号: 8193 - 8196
RP11-520P18.5		配列番号: 8197
LY86	リンパ球抗原86	配列番号: 8198 - 8199
LY96	リンパ球抗原96	配列番号: 8200 - 8201
LYG1	リゾチームG様1	配列番号: 8202 - 8203
LYG2	リゾチームG様2	配列番号: 8204 - 8209
LYNX1	Ly6／神経毒1	配列番号: 8210 - 8214
LYPD1	LY6／PLAURドメイン含有1	配列番号: 8215 - 8217
LYPD2	LY6／PLAURドメイン含有2	配列番号: 8218
LYPD4	LY6／PLAURドメイン含有4	配列番号: 8219 - 8221
LYPD6	LY6／PLAURドメイン含有6	配列番号: 8222 - 8226
LYPD6B	LY6／PLAURドメイン含有6B	配列番号: 8227 - 8233
LYPD8	LY6／PLAURドメイン含有8	配列番号: 8234 - 8235
LYZ	リゾチーム	配列番号: 8236 - 8238
LYZL4	リゾチーム様4	配列番号: 8239 - 8240
LYZL6	リゾチーム様6	配列番号: 8241 - 8243
M6PR	マンノース-6-リン酸塩受容体(陽イオン依存)	配列番号: 8244 - 8254
MAD1L1	MAD1有糸分裂停止欠乏性様1（イースト）	配列番号: 8255 - 8267
MAG	ミエリン関連糖タンパク質	配列番号: 8268 - 8273
MAGT1	マグネシウム輸送体 1	配列番号: 8274 - 8277
MALSU1	リボソーム大サブユニット1のミトコンドリア会合体	配列番号: 8278
MAMDC2	MAMドメイン含有2	配列番号: 8279
MAN2B1	マンノシダーゼ，α，クラス2B，メンバー1	配列番号: 8280 - 8285
MAN2B2	マンノシダーゼ，α，クラス2B，メンバー2	配列番号: 8286 - 8288
MANBA	マンノシダーゼ，β A，リソソーム性	配列番号: 8289 - 8302
MANEAL	マンノシダーゼ，エンド-α様	配列番号: 8303 - 8307
MANF	中脳星状細胞由来神経栄養因子	配列番号: 8308 - 8309
MANSC1	MANSCドメイン含有1	配列番号: 8310 - 8313

【表１－４６】

MAP3K9	マイトジェン活性化タンパク質ドメイン含有キナーゼ9	配列番号: 8314 - 8319
MASP1	マンナン結合レクチンセリンペプチド加水分解酵素1 (Ra反応因子C4/C2活性化成分)	配列番号: 8320 - 8327
MASP2	マンナン結合レクチンセリンペプチド加水分解酵素2	配列番号: 8328 - 8329
MATN1	マトリリン1, 軟骨基質タンパク質	配列番号: 8330
MATN2	マトリリン2	配列番号: 8331 - 8343
MATN3	マトリリン3	配列番号: 8344 - 8345
MATN4	マトリリン4	配列番号: 8346 - 8350
MATR3	マトリン3	配列番号: 8351 - 8378
MAU2	MAU2姉妹染色分体接着因子	配列番号: 8379 - 8381
MAZ	MYC関連亜鉛フィンガータンパク質 (プリン結合転写因子)	配列番号: 8382 - 8396
MBD6	メチル-CpG結合ドメインタンパク質6	配列番号: 8397 - 8408
MBL2	マンノース結合レクチン(タンパク質C)2, 可溶性	配列番号: 8409
MBNL1	筋盲様スプライシング制御因子 1	配列番号: 8410 - 8428
MCCC1	メチルクロトニル-CoAカルボキシル基転移酵素1(α)	配列番号: 8429 - 8440
MCCD1	ミトコンドリアより合わせコイルドメイン1	配列番号: 8441
MCEE	メチルマロニルCoAエピマー変換酵素	配列番号: 8442 - 8445
MCF2L	MCF.2細胞株由来形質転換配列様	配列番号: 8446 - 8467
MCFD2	多発性凝固因子欠乏2	配列番号: 8468 - 8479
MDFIC	MyoD ファミリーインヒビタードメイン含有	配列番号: 8480 - 8487
MDGA1	MAMドメイン含有グリコシルホスファチジルイノシトールアンカー1	配列番号: 8488 - 8493
MDK	ミッドカイン(神経突起伸長促進因子2)	配列番号: 8494 - 8503
MED20	メディエーター複合体サブユニット20	配列番号: 8504 - 8508
MEGF10	多発性EGF様ドメイン10	配列番号: 8509 - 8512
MEGF6	多発性EGF様ドメイン6	配列番号: 8513 - 8516
MEI1	減数分裂二本鎖切断形成タンパク質1	配列番号: 8517 - 8520
MEI4	減数分裂二本鎖切断形成タンパク質4	配列番号: 8521
MEIS1	骨髄異所性ウイルス挿入部位ホメオボックス1	配列番号: 8522 - 8527
MEIS3	骨髄異所性ウイルス挿入部位ホメオボックス3	配列番号: 8528 - 8537
MFI2	モノクローナル抗体133.2及び96.5により同定された抗原p97 (黒色腫関連)	配列番号: 8538 - 8540
MEPE	基質細胞外リン酸化糖タンパク質	配列番号: 8541 - 8547
MESDC2	中胚葉発生候補2	配列番号: 8548 - 8552
MEST	中胚葉特異的転写物	配列番号: 8553 - 8566
MET	MET癌原遺伝子,受容体チロシンキナーゼ	配列番号: 8567 - 8572
METRN	メテオリン, グリア細胞分化制御因子	配列番号: 8573 - 8577
METRNL	メテオリン, グリア細胞分化制御因子様	配列番号: 8578 - 8581
METTL17	メチル転移酵素様17	配列番号: 8582 - 8592
METTL24	メチル転移酵素様24	配列番号: 8593

【表１－４７】

METTL7B	メチル転移酵素様7B	配列番号: 8594 - 8595
METTL9	メチル転移酵素様9	配列番号: 8596 - 8604
MEX3C	Mex-3 RNA結合ファミリー・メンバーC	配列番号: 8605 - 8607
MFAP2	ミクロフィブリル関連タンパク質 2	配列番号: 8608 - 8609
MFAP3	ミクロフィブリル関連タンパク質 3	配列番号: 8610 - 8614
MFAP3L	ミクロフィブリル関連タンパク質 3様	配列番号: 8615 - 8624
MFAP4	ミクロフィブリル関連タンパク質 4	配列番号: 8625 - 8627
MFAP5	ミクロフィブリル関連タンパク質 5	配列番号: 8628 - 8638
MFGE8	乳脂肪球-EGF 因子8 タンパク質	配列番号: 8639 - 8645
MFNG	MFNG O-フコシルペプチド 3-β-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ	配列番号: 8646 - 8653
MGA	MGA, MAX二量体形成タンパク質	配列番号: 8654 - 8662
MGAT2	マンノシル(α-1,6-)-糖タンパク質 β-1,2-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ	配列番号: 8663
MGAT3	マンノシル(β-1,4-)-糖タンパク質 β-1,4-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ	配列番号: 8664 - 8666
MGAT4A	マンノシル(α-1,3-)-糖タンパク質 β-1,4-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ, イソ酵素A	配列番号: 8667 - 8671
MGAT4B	マンノシル(α-1,3-)-糖タンパク質 β-1,4-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ, イソ酵素B	配列番号: 8672 - 8682
MGAT4D	MGAT4 ファミリー, メンバーD	配列番号: 8683 - 8688
MGLL	モノグリセリド脂肪分解酵素	配列番号: 8689 - 8698
MGP	基質Gla タンパク質	配列番号: 8699 - 8701
MGST2	ミクロソームグルタチオンS-転移酵素 2	配列番号: 8702 - 8705
MIA	黒色腫阻害活性	配列番号: 8706 - 8711
MIA2	黒色腫阻害活性2	配列番号: 8712
MIA3	黒色腫阻害活性ファミリー, メンバー3	配列番号: 8713 - 8717
MICU1	ミトコンドリアカルシウム取り込み1	配列番号: 8718 - 8727
MIER1	中胚葉誘導初期応答1, 転写制御因子	配列番号: 8728 - 8736
MINOS1-NBL1	MINOS1-NBL1リードスルー	配列番号: 8737 - 8739
MINPP1	多発性イノシトール-ポリリン酸塩脱リン酸酵素1	配列番号: 8740 - 8742
MLEC	マレクチン	配列番号: 8743 - 8746
MLN	モチリン	配列番号: 8747 - 8749
MLXIP	MLX結合タンパク質	配列番号: 8750 - 8755
MLXIPL	MLX結合タンパク質様	配列番号: 8756 - 8763
MMP1	マトリックスメタロペプチダーゼ1	配列番号: 8764
MMP10	マトリックスメタロペプチダーゼ10	配列番号: 8765 - 8766
MMP11	マトリックスメタロペプチダーゼ11	配列番号: 8767 - 8770
MMP12	マトリックスメタロペプチダーゼ12	配列番号: 8771
MMP13	マトリックスメタロペプチダーゼ13	配列番号: 8772 - 8774
MMP14	マトリックスメタロペプチダーゼ14 (膜挿入)	配列番号: 8775 - 8777

【表１－４８】

MMP17	マトリックスメタロペプチダーゼ17（膜挿入）	配列番号：8778 - 8785
MMP19	マトリックスメタロペプチダーゼ19	配列番号：8786 - 8791
MMP2	マトリックスメタロペプチダーゼ2	配列番号：8792 - 8799
MMP20	マトリックスメタロペプチダーゼ20	配列番号：8800
MMP21	マトリックスメタロペプチダーゼ21	配列番号：8801
MMP25	マトリックスメタロペプチダーゼ25	配列番号：8802 - 8803
MMP26	マトリックスメタロペプチダーゼ26	配列番号：8804 - 8805
MMP27	マトリックスメタロペプチダーゼ27	配列番号：8806
MMP28	マトリックスメタロペプチダーゼ28	配列番号：8807 - 8812
MMP3	マトリックスメタロペプチダーゼ3	配列番号：8813 - 8815
MMP7	マトリックスメタロペプチダーゼ7	配列番号：8816
MMP8	マトリックスメタロペプチダーゼ8	配列番号：8817 - 8822
MMP9	マトリックスメタロペプチダーゼ9	配列番号：8823
MMRN1	マルチメリン1	配列番号：8824 - 8826
MMRN2	マルチメリン2	配列番号：8827 - 8831
MOXD1	モノオキシゲナーゼ，DBH様1	配列番号：8832 - 8834
C6又はf25	染色体6翻訳領域25	配列番号：8835 - 8842
MPO	骨髄過酸化酵素	配列番号：8843 - 8844
MPPED1	メタロホスホエステラーゼドメイン含有1	配列番号：8845 - 8848
MPZL1	ミエリンタンパク質ゼロ様1	配列番号：8849 - 8853
MR1	主要組織適合性複合体，クラスI関連	配列番号：8854 - 8859
MRPL2	ミトコンドリアリボソームタンパク質 L2	配列番号：8860 - 8864
MRPL21	ミトコンドリアリボソームタンパク質 L21	配列番号：8865 - 8871
MRPL22	ミトコンドリアリボソームタンパク質 L22	配列番号：8872 - 8876
MRPL24	ミトコンドリアリボソームタンパク質 L24	配列番号：8877 - 8881
MRPL27	ミトコンドリアリボソームタンパク質 L27	配列番号：8882 - 8887
MRPL32	ミトコンドリアリボソームタンパク質 L32	配列番号：8888 - 8890
MRPL34	ミトコンドリアリボソームタンパク質 L34	配列番号：8891 - 8895
MRPL35	ミトコンドリアリボソームタンパク質 L35	配列番号：8896 - 8899
MRPL52	ミトコンドリアリボソームタンパク質 L52	配列番号：8900 - 8910
MRPL55	ミトコンドリアリボソームタンパク質 L55	配列番号：8911 - 8936
MRPS14	ミトコンドリアリボソームタンパク質 S14	配列番号：8937 - 8938
MRPS22	ミトコンドリアリボソームタンパク質 S22	配列番号：8939 - 8947
MRPS28	ミトコンドリアリボソームタンパク質 S28	配列番号：8948 - 8955
MS4A14	膜橋架け 4-メイン，サブファミリーA，メンバー14	配列番号：8956 - 8966
MS4A3	膜橋架け 4-ドメイン，サブファミリーA，メンバー3（造血細胞特異的）	配列番号：8967 - 8971
MSH3	MutS 相同体3	配列番号：8972
MSH5	MutS 相同体5	配列番号：8973 - 8984
MSLN	メソテリン	配列番号：8985 - 8992
MSMB	Microseminoタンパク質，β-	配列番号：8993 - 8994
MSRA	メチオニンスルホキシド還元酵素A	配列番号：8995 - 9002
MSRB2	メチオニンスルホキシド還元酵素B2	配列番号：9003 - 9004
MSRB3	メチオニンスルホキシド還元酵素B3	配列番号：9005 - 9018

【表１－４９】

MST1	マクロファージ刺激1	配列番号: 9019 - 9020
MSTN	ミオスタチン	配列番号: 9021
MT1G	メタロチオネイン1G	配列番号: 9022 - 9025
MTHFD2	メチレンテトラヒドロ葉酸脱水素酵素(NADP+依存)2, メテニルテトラヒドロ葉酸シクロヒドロラーゼ	配列番号: 9026 - 9030
MTMR14	ミオチューブラリン関連タンパク質 14	配列番号: 9031 - 9041
MTRNR2L11	MT-RNR2様11 (偽遺伝子)	配列番号: 9042
MTRR	5-メチルテトラヒドロ葉酸-ホモシステイン・メチル転移酵素還元酵素	配列番号: 9043 - 9055
MTTP	ミクロソームトリグリセリド転移タンパク質	配列番号: 9056 - 9066
MTX2	メタキシン2	配列番号: 9067 - 9071
MUC1	ムチン1, 細胞表面関連	配列番号: 9072 - 9097
MUC13	ムチン13, 細胞表面関連	配列番号: 9098 - 9099
MUC20	ムチン20, 細胞表面関連	配列番号: 9100 - 9104
MUC3A	ムチン3A, 細胞表面関連	配列番号: 9105 - 9107
MUC5AC	ムチン5AC, オリゴマー粘液／ゲル形成	配列番号: 9108
MUC5B	ムチン5B, オリゴマー粘液／ゲル形成	配列番号: 9109 - 9110
MUC6	ムチン6, オリゴマー粘液／ゲル形成	配列番号: 9111 - 9114
MUC7	ムチン7, 分泌	配列番号: 9115 - 9118
MUCL1	ムチン様1	配列番号: 9119 - 9121
MXRA5	マトリックス再構築関連5	配列番号: 9122
MXRA7	マトリックス再構築関連7	配列番号: 9123 - 9129
MYDGF	骨髄 由来増殖因子	配列番号: 9130 - 9132
MYL1	ミオシン, 軽鎖 1, アルカリ; 骨格, 高速	配列番号: 9133 - 9134
MYOC	ミオシリン, 線維柱帯網誘導性グルココルチコイド応答	配列番号: 9135 - 9136
MYRFL	ミエリン制御因子様	配列番号: 9137 - 9141
MZB1	周辺帯B及びB1細胞に特異的なタンパク質	配列番号: 9142 - 9146
N4BP2L2	NEDD4結合タンパク質2様2	配列番号: 9147 - 9152
NAA38	N(α)-アセチル転移酵素 38, NatC補助サブユニット	配列番号: 9153 - 9158
NAAA	N-アシルエタノールアミン酸アミダーゼ	配列番号: 9159 - 9164
NAGA	N-アセチルガラクトサミニダーゼ, α-	配列番号: 9165 - 9167
NAGLU	N-アセチルグルコサミニダーゼ, α	配列番号: 9168 - 9172
NAGS	N-アセチルグルタミン酸合成酵素	配列番号: 9173 - 9174
NAPSA	ナプシンAアスパラギン酸ペプチド加水分解酵素	配列番号: 9175 - 9177
CARKD	炭水化物ドメイン含有キナーゼドメイン 含有	配列番号: 9178 - 9179
APOA1BP	アポリポタンパク質A-I結合タンパク質	配列番号: 9180 - 9182
NBL1	神経芽細胞腫1, DANファミリーBMP拮抗剤	配列番号: 9183 - 9196
NCAM1	神経細胞接着分子1	配列番号: 9197 - 9216
NCAN	ニューロカン	配列番号: 9217 - 9218
NCBP2-AS2	NCBP2アンチセンスRNA 2 (ヘッドトゥーヘッド)	配列番号: 9219

【表１－５０】

NCSTN	ニカストリン	配列番号: 9220 - 9229
NDNF	ニューロン由来神経栄養因子	配列番号: 9230 - 9232
NDP	ノリエ病(偽神経膠腫)	配列番号: 9233 - 9235
NDUFA10	NADH脱水素酵素(ユビキノン) 1 αサブ複合体, 10, 42kDa	配列番号: 9236 - 9245
NDUFB5	NADH脱水素酵素(ユビキノン) 1 βサブ複合体, 5, 16kDa	配列番号: 9246 - 9254
NDUFS8	NADH脱水素酵素(ユビキノン) Fe-Sタンパク質 8, 23kDa (NADH-co酵素Q還元酵素)	配列番号: 9255 - 9264
NDUFV1	NADH脱水素酵素(ユビキノン)フラボタンパク質 1, 51kDa	配列番号: 9265 - 9278
NECAB3	N-末端EF-h及びカルシウム結合タンパク質3	配列番号: 9279 - 9288
PVRL1	ポリオウイルス受容体関連 1 (ヘルペスウイルス侵入メディエーターC)	配列番号: 9289 - 9291
NELL1	神経EGFL様1	配列番号: 9292 - 9295
NELL2	神経EGFL様2	配列番号: 9296 - 9310
NENF	ニューデシン神経栄養因子	配列番号: 9311
NETO1	ニューロピリン(NRP) 及びトロイド(TLL)様1	配列番号: 9312 - 9316
NFASC	ニューロファシン	配列番号: 9317 - 9331
NFE2L1	核因子, 赤血球2様1	配列番号: 9332 - 9350
NFE2L3	核因子, 赤血球2様3	配列番号: 9351 - 9352
NGEF	神経細胞グアニンヌクレオチド交換因子	配列番号: 9353 - 9358
NGF	神経増殖因子(β ポリペプチド)	配列番号: 9359
NGLY1	N-グリカナーゼ1	配列番号: 9360 - 9366
NGRN	ニューグリン, 神経突起伸長関連	配列番号: 9367 - 9368
NHLRC3	NHL 反復配列含有 3	配列番号: 9369 - 9371
NID1	ナイドジェン1	配列番号: 9372 - 9373
NID2	ナイドジェン2 (オステオニドジェン)	配列番号: 9374 - 9376
NKG7	ナチュラルキラー細胞顆粒タンパク質7	配列番号: 9377 - 9381
NLGN3	ニューロリジン1 3	配列番号: 9382 - 9386
NLGN4Y	ニューロリジン1 4, Y結合	配列番号: 9387 - 9393
NLRP5	NLR ファミリー, パイリンドメイン含有5	配列番号: 9394 - 9396
NMB	ニューロメジンB	配列番号: 9397 - 9398
NME1	NME/NM23ヌクレオシドニリン酸塩ドメイン含有キナーゼ1	配列番号: 9399 - 9405
NME1-NME2	NME1-NME2リードスルー	配列番号: 9406 - 9408
NME3	NME/NM23ヌクレオシドニリン酸塩ドメイン含有キナーゼ3	配列番号: 9409 - 9413
NMS	ニューロメジンS	配列番号: 9414
NMU	ニューロメジンU	配列番号: 9415 - 9418
NOA1	一酸化窒素関連1	配列番号: 9419
NODAL	結節性増殖分化因子	配列番号: 9420 - 9421
NOG	ノギン	配列番号: 9422
NOMO3	結節性修飾因子3	配列番号: 9423 - 9429
NOS1AP	一酸化窒素合成酵素 1 (神経細胞)アダプターンパク質	配列番号: 9430 - 9434

【表１－５１】

NOTCH3	ノッチ3	配列番号: 9435 - 9438
NOTUM	胸背板ペクチンアセチルエステル分解酵素相同体(ショウジョウバエ)	配列番号: 9439 - 9441
NOV	腎芽腫過剰発現	配列番号: 9442
NPB	神経ペプチドB	配列番号: 9443 - 9444
NPC2	ニーマン・ピック病, C2型	配列番号: 9445 - 9453
NPFF	神経ペプチド FF-アミドペプチド前駆体	配列番号: 9454
NPFFR2	神経ペプチドFF受容体 2	配列番号: 9455 - 9458
NPHS1	ネフローゼ1, 先天性, フィンランド型(ネフリン)	配列番号: 9459 - 9460
NPNT	ネフロネクチン	配列番号: 9461 - 9471
NPPA	ナトリウム利尿ペプチド A	配列番号: 9472 - 9474
NPPB	ナトリウム利尿ペプチド B	配列番号: 9475
NPPC	ナトリウム利尿ペプチド C	配列番号: 9476 - 9477
NPS	神経ペプチド S	配列番号: 9478
NPTX1	神経細胞 ペントラキシン I	配列番号: 9479
NPTX2	神経細胞 ペントラキシン II	配列番号: 9480
NPTXR	神経細胞 ペントラキシン受容体	配列番号: 9481 - 9482
NPVF	神経ペプチド VF 前駆体	配列番号: 9483
NPW	神経ペプチド W	配列番号: 9484 - 9486
NPY	神経ペプチド Y	配列番号: 9487 - 9489
NQO2	NAD(P)H 脱水素酵素, キノン2	配列番号: 9490 - 9498
NRCAM	神経細胞 細胞接着分子	配列番号: 9499 - 9511
NRG1	ニューレグリン1	配列番号: 9512 - 9529
NRN1L	ニューリチン1様	配列番号: 9530 - 9532
NRP1	ニューロピリン1	配列番号: 9533 - 9546
NRP2	ニューロピリン2	配列番号: 9547 - 9553
NRTN	ニュールツリン	配列番号: 9554
NRXN1	ニューレキシン1	配列番号: 9555 - 9585
NRXN2	ニューレキシン2	配列番号: 9586 - 9594
NT5C3A	5'-ヌクレオチダーゼ, 細胞質ゾルIIIA	配列番号: 9595 - 9605
NT5DC3	5'-ヌクレオチダーゼドメイン含有3	配列番号: 9606 - 9608
NT5E	5'-ヌクレオチダーゼ, 外部(CD73)	配列番号: 9609 - 9613
NTF3	ニューロトロフィン3	配列番号: 9614 - 9615
NTF4	ニューロトロフィン4	配列番号: 9616 - 9617
NTM	ニューロトリミン	配列番号: 9618 - 9627
NTN1	ネトリン1	配列番号: 9628 - 9629
NTN3	ネトリン3	配列番号: 9630
NTN4	ネトリン4	配列番号: 9631 - 9635
NTN5	ネトリン5	配列番号: 9636 - 9637
NTNG1	ネトリンG1	配列番号: 9638 - 9644
NTNG2	ネトリンG2	配列番号: 9645 - 9646
NTS	ニューロテンシン	配列番号: 9647 - 9648
NUBPL	ヌクレオチド結合タンパク質様	配列番号: 9649 - 9655
NUCB1	ヌクレオバインディン1	配列番号: 9656 - 9662
NUCB2	ヌクレオバインディン2	配列番号: 9663 - 9678

【表１－５２】

NUDT19	Nudix（ヌクレオシド二リン酸塩付加体X)モチーフ19型	配列番号：9679
NUDT9	Nudix（ヌクレオシド二リン酸塩付加体 X)モチーフ9型	配列番号：9680 - 9684
NUP155	ヌクレオポリン155kDa	配列番号：9685 - 9688
NUP214	ヌクレオポリン214kDa	配列番号：9689 - 9700
NUP85	ヌクレオポリン85kDa	配列番号：9701 - 9715
NXPE3	ニューレキソフィリン及び PC-エステル分解酵素ドメインファミリー，メンバー3	配列番号：9716 - 9721
NXPE4	ニューレキソフィリン及び PC-エステル分解酵素ドメインファミリー，メンバー4	配列番号：9722 - 9723
NXPH1	ニューレキソフィリン1	配列番号：9724 - 9727
NXPH2	ニューレキソフィリン2	配列番号：9728
NXPH3	ニューレキソフィリン3	配列番号：9729 - 9730
NXPH4	ニューレキソフィリン4	配列番号：9731 - 9732
NYX	ニクタロピン	配列番号：9733 - 9734
OAF	Oaf相同体	配列番号：9735 - 9736
OBP2A	匂い分子結合タンパク質 2A	配列番号：9737 - 9743
OBP2B	匂い分子結合タンパク質 2B	配列番号：9744 - 9747
OC90	オトコニン90	配列番号：9748
OCLN	オクルディン	配列番号：9749 - 9751
ODAM	歯原性，エナメル芽細胞関連	配列番号：9752 - 9755
C4又はf26	染色体4翻訳領域26	配列番号：9756 - 9759
OGG1	8-オキソグアニンDNAグリコシラーゼ	配列番号：9760 - 9773
OGN	オステオグリシン	配列番号：9774 - 9776
OIT3	腫瘍性タンパク質 誘導転写物3	配列番号：9777 - 9778
OLFM1	オルファクトメジン1	配列番号：9779 - 9789
OLFM2	オルファクトメジン2	配列番号：9790 - 9793
OLFM3	オルファクトメジン3	配列番号：9794 - 9796
OLFM4	オルファクトメジン4	配列番号：9797
OLFML1	オルファクトメジン様1	配列番号：9798 - 9801
OLFML2A	オルファクトメジン様2A	配列番号：9802 - 9804
OLFML2B	オルファクトメジン様2B	配列番号：9805 - 9809
OLFML3	オルファクトメジン様3	配列番号：9810 - 9812
OMD	オステオモジュリン	配列番号：9813
OMG	オリゴデンドロサイトミエリン糖タンパク質	配列番号：9814
OOSP2	卵母細胞分泌タンパク質 2	配列番号：9815 - 9816
OPCML	オピオイド結合タンパク質／細胞接着分子様	配列番号：9817 - 9821
PROL1	プロリンに富む，涙1	配列番号：9822
OPTC	オプチシン	配列番号：9823 - 9824
ORAI1	ORAIカルシウム 遊離-活性化カルシウム修飾因子1	配列番号：9825
ORM1	オロソムコイド1	配列番号：9826
ORM2	オロソムコイド2	配列番号：9827
ORMDL2	ORMDLスフィンゴ脂質生合成制御因子 2	配列番号：9828 - 9831
OS9	増幅骨肉腫9，小胞体レクチン	配列番号：9832 - 9846

【表１－５３】

OSCAR	破骨細胞関連，免疫グロブリン様受容体	配列番号：9847 - 9857
OSM	オンコスタチンM	配列番号：9858 - 9860
OSMR	オンコスタチンM受容体	配列番号：9861 - 9865
OSTN	オステオクリン	配列番号：9866 - 9867
OTOA	オトアンコリン	配列番号：9868 - 9873
OTOG	オトゲリン	配列番号：9874 - 9876
OTOGL	オトゲリン様	配列番号：9877 - 9883
OTOL1	オトリン1	配列番号：9884
OTOR	オトラプリン	配列番号：9885
OTOS	オトスピラリン	配列番号：9886 - 9887
OVCH1	オボキマーゼ1	配列番号：9888 - 9890
OVCH2	オボキマーゼ2（遺伝子／偽遺伝子）	配列番号：9891 - 9892
OVGP1	卵管糖タンパク質 1，120kDa	配列番号：9893
OXCT1	3-オキソ酸CoA 転移酵素 1	配列番号：9894 - 9897
OXCT2	3-オキソ酸CoA 転移酵素 2	配列番号：9898
OXNAD1	酸化還元酵素NAD結合ドメイン含有1	配列番号：9899 - 9905
OXT	オキシトシン／ニューロフィジンIプレプロペプチド	配列番号：9906
P3H1	プロリル3-水酸化酵素1	配列番号：9907 - 9911
P3H2	プロリル3-水酸化酵素2	配列番号：9912 - 9915
P3H3	プロリル3-水酸化酵素3	配列番号：9916
P3H4	プロリル3-水酸化酵素ファミリー・メンバー4（非酵素）	配列番号：9917 - 9921
P4HA1	プロリル4-水酸化酵素，αポリペプチドI	配列番号：9922 - 9926
P4HA2	プロリル4-水酸化酵素，αポリペプチドII	配列番号：9927 - 9941
P4HA3	プロリル4-水酸化酵素，αポリペプチドIII	配列番号：9942 - 9946
P4HB	プロリル4-水酸化酵素，βポリペプチド	配列番号：9947 - 9958
PAEP	プロゲスターゲン関連子宮内膜タンパク質	配列番号：9959 - 9967
PAM	ペプチジルグリシンα-アミド化モノオキシゲナーゼ	配列番号：9968 - 9981
PAMR1	筋肉再生関連ペプチド加水分解酵素ドメイン含有1	配列番号：9982 - 9988
PAPLN	パピリン，プロテオグリカン様硫酸化糖タンパク質	配列番号：9989 - 9996
PAPPA	妊娠関連血漿 タンパク質 A，パッパリシン1	配列番号：9997
PAPPA2	パッパリシン2	配列番号：9998 - 9999
PARP15	ポリ(ADP-リボース) ポリメラーゼファミリー，メンバー15	配列番号：10000 - 10003
PARVB	パービン，β	配列番号：10004 - 10008
PATE1	前立腺及び精巣発現1	配列番号：10009 - 10010
PATE2	前立腺及び精巣発現2	配列番号：10011 - 10012
PATE3	前立腺及び精巣発現3	配列番号：10013
PATE4	前立腺及び精巣発現4	配列番号：10014 - 10015
PATL2	トポイソメラーゼII相同体関連タンパク質2（イースト）	配列番号：10016 - 10021
PAX2	ペアードボックス2	配列番号：10022 - 10027

【表１－５４】

PAX4	ペアードボックス4	配列番号: 10028 - 10034
PCCB	プロピオニルCoA カルボキシル基転移酵素, β ポリペプチド	配列番号: 10035 - 10049
PCDH1	プロトカドヘリン1	配列番号: 10050 - 10055
PCDH12	プロトカドヘリン12	配列番号: 10056 - 10057
PCDH15	プロトカドヘリン関連 15	配列番号: 10058 - 10091
PCDHA1	プロトカドヘリンα 1	配列番号: 10092 - 10094
PCDHA10	プロトカドヘリンα 10	配列番号: 10095 - 10097
PCDHA11	プロトカドヘリンα 11	配列番号: 10098 - 10100
PCDHA6	プロトカドヘリンα 6	配列番号: 10101 - 10103
PCDHB12	プロトカドヘリンβ 12	配列番号: 10104 - 10106
PCDHGA11	プロトカドヘリン・γサブファミリーA, 11	配列番号: 10107 - 10109
PCF11	PCF11 切断及びポリアデニル化因子サブユニット	配列番号: 10110 - 10114
PCOLCE	プロコラーゲンC-エンドペプチド加水分解酵素エンハンサー	配列番号: 10115
PCOLCE2	プロコラーゲンC-エンドペプチド加水分解酵素エンハンサー 2	配列番号: 10116 - 10119
PCSK1	プロタンパク質転換酵素スブチリシン／ケキシン１型	配列番号: 10120 - 10122
PCSK1N	プロタンパク質転換酵素スブチリシン／ケキシン１型インヒビター	配列番号: 10123
PCSK2	プロタンパク質転換酵素スブチリシン／ケキシン２型	配列番号: 10124 - 10126
PCSK4	プロタンパク質転換酵素スブチリシン／ケキシン４型	配列番号: 10127 - 10129
PCSK5	プロタンパク質転換酵素スブチリシン／ケキシン５型	配列番号: 10130 - 10134
PCSK9	プロタンパク質転換酵素スブチリシン／ケキシン９型	配列番号: 10135
PCYOX1	プレニルシステイン酸化酵素1	配列番号: 10136 - 10140
PCYOX1L	プレニルシステイン酸化酵素1様	配列番号: 10141 - 10145
PDE11A	ホスホジエステラーゼ 11A	配列番号: 10146 - 10151
PDE2A	ホスホジエステラーゼ 2A, cGMP刺激	配列番号: 10152 - 10173
PDE7A	ホスホジエステラーゼ 7A	配列番号: 10174 - 10177
PDF	ペプチド脱ホルミル酵素(ミトコンドリア)	配列番号: 10178
PDGFA	血小板由来増殖因子αポリペプチド	配列番号: 10179 - 10182
PDGFB	血小板由来増殖因子βポリペプチド	配列番号: 10183 - 10186
PDGFC	血小板由来増殖因子C	配列番号: 10187 - 10190
PDGFD	血小板由来増殖因子D	配列番号: 10191 - 10193
PDGFRA	血小板由来増殖因子受容体, αポリペプチド	配列番号: 10194 - 10200
PDGFRB	血小板由来増殖因子受容体, βポリペプチド	配列番号: 10201 - 10204
PDGFRL	血小板由来増殖因子受容体様	配列番号: 10205 - 10206
PDHA1	ピルビン酸脱水素酵素(リポアミド)α1	配列番号: 10207 - 10215
PDIA2	タンパク質ジスルフィド異性化酵素ファミリーA, メンバー2	配列番号: 10216 - 10219

【表１－５５】

PDIA3	タンパク質ジスルフィド異性化酵素ファミリーA，メンバー3	配列番号：10220 - 10223
PDIA4	タンパク質ジスルフィド異性化酵素ファミリーA，メンバー4	配列番号：10224 - 10225
PDIA5	タンパク質ジスルフィド異性化酵素ファミリーA，メンバー5	配列番号：10226 - 10229
PDIA6	タンパク質ジスルフィド異性化酵素ファミリーA，メンバー6	配列番号：10230 - 10236
PDILT	タンパク質ジスルフィド異性化酵素，精巣発現	配列番号：10237 - 10238
PDYN	プロダイノルフィン	配列番号：10239 - 10241
PDZD8	PDZドメイン含有8	配列番号：10242
PDZRN4	PDZドメイン含有リングフィンガー 4	配列番号：10243 - 10245
PEAR1	血小板内皮凝集受容体 1	配列番号：10246 - 10249
PEBP4	ホスファチジルエタノールアミン結合タンパク質 4	配列番号：10250 - 10251
PECAM1	血小板／内皮細胞接着分子1	配列番号：10252 - 10255
PENK	プロエンケファリン	配列番号：10256 - 10261
PET117	PET117相同体	配列番号：10262
PF4	血小板 因子4	配列番号：10263
PF4V1	血小板 因子4変異体1	配列番号：10264
PFKP	ホスホフルクトキナーゼ，血小板	配列番号：10265 - 10273
PFN1	プロフィリン1	配列番号：10274 - 10276
PGA3	ペプシノーゲン3，Ｉ群（ペプシノーゲンA）	配列番号：10277 - 10280
PGA4	ペプシノーゲン4，Ｉ群(ペプシノーゲンA)	配列番号：10281 - 10283
PGA5	ペプシノーゲン5，Ｉ群（ペプシノーゲンA）	配列番号：10284 - 10286
PGAM5	PGAM ファミリー・メンバー5，セリン／スレオニンタンパク質脱リン酸酵素，ミトコンドリア	配列番号：10287 - 10290
PGAP3	タンパク質3への後GPI付着	配列番号：10291 - 10298
PGC	プロガストリシン(ペプシノーゲンC)	配列番号：10299 - 10302
PGF	胎盤増殖因子	配列番号：10303 - 10306
PGLYRP1	ペプチドグリカン認識タンパク質1	配列番号：10307
PGLYRP2	ペプチドグリカン認識タンパク質2	配列番号：10308 - 10311
PGLYRP3	ペプチドグリカン認識タンパク質3	配列番号：10312
PGLYRP4	ペプチドグリカン認識タンパク質4	配列番号：10313 - 10314
PHACTR1	脱リン酸酵素及び アクチン 制御因子 1	配列番号：10315 - 10321
PHB	プロヒビチン	配列番号：10322 - 10330
PI15	ペプチド加水分解酵素インヒビター15	配列番号：10331 - 10332
PI3	ペプチド加水分解酵素インヒビター3，皮膚由来	配列番号：10333
PIANP	PILRα関連神経タンパク質	配列番号：10334 - 10339
PIGK	ホスファチジルイノシトールグリカンアンカー生合成，クラスK	配列番号：10340 - 10343
PIGL	ホスファチジルイノシトールグリカンアンカー生合成，クラスL	配列番号：10344 - 10351

【表１－５６】

PIGT	ホスファチジルイノシトールグリカンアンカー生合成，クラスT	配列番号：10352 - 10406
PIGZ	ホスファチジルイノシトールグリカンアンカー生合成，クラスZ	配列番号：10407 - 10409
PIK3AP1	ホスホイノシチド-3-ドメイン含有キナーゼアダプタータンパク質 1	配列番号：10410 - 10412
PIK3IP1	ホスホイノシチド-3-ドメイン含有キナーゼ相互作用 タンパク質 1	配列番号：10413 - 10416
PILRA	対免疫グロブリン様２型受容体 α	配列番号：10417 - 10421
PILRB	対免疫グロブリン様２型受容体 β	配列番号：10422 - 10433
PINLYP	ホスホリパーゼA2 インヒビター及びLY6/PLAURドメイン含有	配列番号：10434 - 10438
PIP	プロラクチン誘導タンパク質	配列番号：10439
PIWIL4	Piwi様RNA媒介遺伝子サイレンシング4	配列番号：10440 - 10444
PKDCC	タンパク質 ドメイン含有キナーゼドメイン含有，細胞質	配列番号：10445 - 10446
PKHD1	多嚢胞性腎及び肝疾患1（常染色体劣性）	配列番号：10447 - 10448
PLA1A	ホスホリパーゼA1 メンバーA	配列番号：10449 - 10453
PLA2G10	ホスホリパーゼA2，X群	配列番号：10454 - 10455
PLA2G12A	ホスホリパーゼA2，XIIA群	配列番号：10456 - 10458
PLA2G12B	ホスホリパーゼA2，XIIB群	配列番号：10459
PLA2G15	ホスホリパーゼA2，XV群	配列番号：10460 - 10467
PLA2G1B	ホスホリパーゼA2，IB群（膵臓）	配列番号：10468 - 10470
PLA2G2A	ホスホリパーゼA2，IIA群（血小板，滑液）	配列番号：10471 - 10472
PLA2G2C	ホスホリパーゼA2，IIC群	配列番号：10473 - 10474
PLA2G2D	ホスホリパーゼA2，IID群	配列番号：10475 - 10476
PLA2G2E	ホスホリパーゼA2，IIE群	配列番号：10477
PLA2G3	ホスホリパーゼA2，III群	配列番号：10478
PLA2G5	ホスホリパーゼA2，V群	配列番号：10479
PLA2G7	ホスホリパーゼA2，VII群（血小板－活性化因子アセチル加水分解酵素，血漿）	配列番号：10480 - 10481
PLA2R1	ホスホリパーゼA2受容体 1，180kDa	配列番号：10482 - 10483
PLAC1	胎盤に特異的な1	配列番号：10484
PLAC9	胎盤に特異的な9	配列番号：10485 - 10487
PLAT	プラスミノーゲン活性化因子，組織	配列番号：10488 - 10496
PLAU	プラスミノーゲン活性化因子，ウロキナーゼ	配列番号：10497 - 10499
PLAUR	プラスミノーゲン活性化因子，ウロキナーゼ受容体	配列番号：10500 - 10511
PLBD1	ホスホリパーゼBドメイン含有1	配列番号：10512 - 10514
PLBD2	ホスホリパーゼBドメイン含有2	配列番号：10515 - 10517
PLG	プラスミノーゲン	配列番号：10518 - 10520
PLGLB1	プラスミノーゲン様B1	配列番号：10521 - 10524
PLGLB2	プラスミノーゲン様B2	配列番号：10525 - 10526
PLOD1	プロコラーゲン－リジン，2-オキソグルタル酸5-ジオキシゲナーゼ 1	配列番号：10527 - 10529
PLOD2	プロコラーゲン－リジン，2-オキソグルタル酸5-ジオキシゲナーゼ 2	配列番号：10530 - 10535

【表１－５７】

PLOD3	プロコラーゲンーリジン，2-オキソグルタル酸5-ジオキシゲナーゼ 3	配列番号：10536 - 10542
PLTP	リン脂質転移タンパク質	配列番号：10543 - 10547
PLXNA4	プレキシンA4	配列番号：10548 - 10551
PLXNB2	プレキシンB2	配列番号：10552 - 10560
PM20D1	ペプチド加水分解酵素M20ドメイン含有1	配列番号：10561
PMCH	メラニン前駆体濃縮ホルモン	配列番号：10562
PMEL	プレメラノソームタンパク質	配列番号：10563 - 10574
PMEPA1	前立腺膜貫通型タンパク質，アンドロゲン誘導1	配列番号：10575 - 10581
PNLIP	膵臓脂肪分解酵素	配列番号：10582
PNLIPRP1	膵臓脂肪分解酵素関連タンパク質 1	配列番号：10583 - 10591
PNLIPRP3	膵臓脂肪分解酵素関連タンパク質 3	配列番号：10592
PNOC	プレプロノシセプチン	配列番号：10593 - 10595
PNP	プリンヌクレオシドホスホリラーゼ	配列番号：10596 - 10599
PNPLA4	パタチン様ホスホリパーゼドメイン含有4	配列番号：10600 - 10603
PODNL1	ポドカン様1	配列番号：10604 - 10615
POFUT1	タンパク質 O-フコシル転移酵素 1	配列番号：10616 - 10617
POFUT2	タンパク質 O-フコシル転移酵素 2	配列番号：10618 - 10623
POGLUT1	タンパク質 O-グルコシルトランスフェラーゼ 1	配列番号：10624 - 10628
POLL	ポリメラーゼ(DNA依存性)，λ	配列番号：10629 - 10641
POMC	プロオピオメラノコルチン	配列番号：10642 - 10646
POMGNT2	タンパク質 O結合マンノース N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ 2（β 1,4-）	配列番号：10647 - 10648
PON1	パラオキソナーゼ1	配列番号：10649 - 10650
PON2	パラオキソナーゼ2	配列番号：10651 - 10663
PON3	パラオキソナーゼ3	配列番号：10664 - 10669
POSTN	ペリオスチン，骨芽細胞特異的因子	配列番号：10670 - 10675
PPBP	血小板前駆体塩基性タンパク質(ケモカイン(C-X-C モチーフ)リガンド7)	配列番号：10676
PPIB	ペプチジルプロリン異性化酵素B（シクロフィリンB)	配列番号：10677
PPIC	ペプチジルプロリン異性化酵素C（シクロフィリンC)	配列番号：10678
PPOX	プロトポルフィリノーゲン酸化酵素	配列番号：10679 - 10689
PPP1CA	タンパク質脱リン酸酵素1，触媒サブユニット，αイソ酵素	配列番号：10690 - 10695
PPT1	パルミトイルータンパク質チオエステラーゼ 1	配列番号：10696 - 10712
PPT2	パルミトイルータンパク質チオエステラーゼ 2	配列番号：10713 - 10720
PPY	膵臓ポリペプチド	配列番号：10721 - 10725
PRAC2	前立腺がん感受性候補2	配列番号：10726 - 10727
PRADC1	蛋白質分解酵素関連ドメイン含有1	配列番号：10728
PRAP1	プロリンに富む酸性タンパク質 1	配列番号：10729 - 10730

【表１－５８】

PRB1	プロリンに富むタンパク質 BstNI サブファミリー1	配列番号: 10731 - 10734
PRB2	プロリンに富むタンパク質 BstNI サブファミリー2	配列番号: 10735 - 10736
PRB3	プロリンに富むタンパク質 BstNI サブファミリー3	配列番号: 10737 - 10738
PRB4	プロリンに富むタンパク質 BstNI サブファミリー4	配列番号: 10739 - 10742
PRCD	進行性杆体錐体変性	配列番号: 10743 - 10744
PRCP	プロリルカルボキシペプチド加水分解酵素(アンギオテンシン分解酵素C)	配列番号: 10745 - 10756
PRDM12	PRドメイン含有12	配列番号: 10757
PRDX4	ペルオキシレドキシン4	配列番号: 10758 - 10761
PRELP	プロリン／アルギニンに富む末端ロイシンに富む反復配列タンパク質	配列番号: 10762
PRF1	パーフォリン1（ポア形成タンパク質）	配列番号: 10763 - 10765
PRG2	プロテオグリカン2，骨髄(ナチュラルキラー細胞活性化因子，好酸球顆粒主要塩基性 タンパク質)	配列番号: 10766 - 10768
PRG3	プロテオグリカン3	配列番号: 10769
PRG4	プロテオグリカン4	配列番号: 10770 - 10775
PRH1	プロリンに富むタンパク質 HaeIII サブファミリー1	配列番号: 10776 - 10778
PRH2	プロリンに富むタンパク質 HaeIII サブファミリー2	配列番号: 10779 - 10780
PRKAG1	タンパク質キナーゼ，AMP活性化，γ1 非触媒サブユニット	配列番号: 10781 - 10795
PRKCSH	タンパク質ドメイン含有キナーゼC基質80K-H	配列番号: 10796 - 10805
PRKD1	タンパク質ドメイン含有キナーゼD1	配列番号: 10806 - 10811
PRL	プロラクチン	配列番号: 10812 - 10814
PRLH	プロラクチン放出ホルモン	配列番号: 10815
PRLR	プロラクチン受容体	配列番号: 10816 - 10834
PRNP	プリオンタンパク質	配列番号: 10835 - 10838
PRNT	プリオンタンパク質（精巣特異的）	配列番号: 10839
PROC	タンパク質C（凝固因子Va 及びVIIIaの活性化因子中）	配列番号: 10840 - 10847
PROK1	プロキネチシン1	配列番号: 10848
PROK2	プロキネチシン2	配列番号: 10849 - 10850
PROM1	プロミニン1	配列番号: 10851 - 10862
PROS1	タンパク質S（α）	配列番号: 10863 - 10866
PROZ	タンパク質Z，ビタミンK依存性血漿糖タンパク質	配列番号: 10867 - 10868
PRR27	プロリンに富む 27	配列番号: 10869 - 10872
PRR4	プロリンに富む 4（涙）	配列番号: 10873 - 10875
PRRG2	プロリンに富む Gla（G-カルボキシグルタミン酸）2	配列番号: 10876 - 10878
PRRT3	プロリンに富む膜貫通型タンパク質 3	配列番号: 10879 - 10881

【表１－５９】

PRRT4	プロリンに富む膜貫通型タンパク質 4	配列番号: 10882 - 10888
PRSS1	蛋白質分解酵素，セリン，1（トリプシン1）	配列番号: 10889 - 10892
PRSS12	蛋白質分解酵素，セリン，12（ニューロトリプシン，モトプシン）	配列番号: 10893
PRSS16	蛋白質分解酵素，セリン，16（胸腺）	配列番号: 10894 - 10901
PRSS2	蛋白質分解酵素，セリン，2（トリプシン2）	配列番号: 10902 - 10905
PRSS21	蛋白質分解酵素，セリン，21（テスチシン）	配列番号: 10906 - 10911
PRSS22	蛋白質分解酵素，セリン，22	配列番号: 10912 - 10914
PRSS23	蛋白質分解酵素，セリン，23	配列番号: 10915 - 10918
PRSS27	蛋白質分解酵素，セリン 27	配列番号: 10919 - 10921
PRSS3	蛋白質分解酵素，セリン，3	配列番号: 10922 - 10926
PRSS33	蛋白質分解酵素，セリン，33	配列番号: 10927 - 10930
PRSS35	蛋白質分解酵素，セリン，35	配列番号: 10931
PRSS36	蛋白質分解酵素，セリン，36	配列番号: 10932 - 10935
PRSS37	蛋白質分解酵素，セリン，37	配列番号: 10936 - 10939
PRSS38	蛋白質分解酵素，セリン，38	配列番号: 10940
PRSS42	蛋白質分解酵素，セリン，42	配列番号: 10941 - 10942
PRSS48	蛋白質分解酵素，セリン，48	配列番号: 10943 - 10944
PRSS50	蛋白質分解酵素，セリン，50	配列番号: 10945
PRSS53	蛋白質分解酵素，セリン，53	配列番号: 10946
PRSS54	蛋白質分解酵素，セリン，54	配列番号: 10947 - 10951
PRSS55	蛋白質分解酵素，セリン，55	配列番号: 10952 - 10954
PRSS56	蛋白質分解酵素，セリン，56	配列番号: 10955 - 10956
PRSS57	蛋白質分解酵素，セリン，57	配列番号: 10957 - 10958
PRSS58	蛋白質分解酵素，セリン，58	配列番号: 10959 - 10960
PRSS8	蛋白質分解酵素，セリン，8	配列番号: 10961 - 10964
PRTG	プロトゲニン	配列番号: 10965 - 10968
PRTN3	タンパク質分解酵素3	配列番号: 10969 - 10970
PSAP	プロサポシン	配列番号: 10971 - 10974
PSAPL1	プロサポシン様1（遺伝子／偽遺伝子）	配列番号: 10975
PSG1	妊娠特異的 β-1-糖タンパク質 1	配列番号: 10976 - 10983
PSG11	妊娠特異的 β-1-糖タンパク質 11	配列番号: 10984 - 10988
PSG2	妊娠特異的 β-1-糖タンパク質 2	配列番号: 10989 - 10990
PSG3	妊娠特異的 β-1-糖タンパク質 3	配列番号: 10991 - 10994
PSG4	妊娠特異的 β-1-糖タンパク質 4	配列番号: 10995 - 11006
PSG5	妊娠特異的 β-1-糖タンパク質 5	配列番号: 11007 - 11012
PSG6	妊娠特異的 β-1-糖タンパク質 6	配列番号: 11013 - 11018
PSG7	妊娠特異的β-1-糖タンパク質 7（遺伝子／偽遺伝子）	配列番号: 11019 - 11021
PSG8	妊娠特異的β-1-糖タンパク質 8	配列番号: 11022 - 11026
PSG9	妊娠特異的β-1-糖タンパク質 9	配列番号: 11027 - 11034
PSMD1	プロテアソーム26Sサブユニット，非ATP分解酵素1	配列番号: 11035 - 11042
PSORS1C2	乾癬感受性1 候補2	配列番号: 11043
PSPN	パーセフィン	配列番号: 11044 - 11045
PTGDS	プロスタグランジンD2 合成酵素 21kDa（脳）	配列番号: 11046 - 11050

【表１－６０】

PTGIR	プロスタグランジンI2（プロスタサイクリン)受容体（IP)	配列番号: 11051 - 11055
PTGS1	プロスタグランジン－エンドペルオキシド合成酵素1(プロスタグランジンG/H 合成酵素及びシクロオキシゲナーゼ)	配列番号: 11056 - 11064
PTGS2	プロスタグランジン－エンドペルオキシド合成酵素2(プロスタグランジンG/H 合成酵素及びシクロオキシゲナーゼ)	配列番号: 11065 - 11066
PTH	副甲状腺ホルモン	配列番号: 11067 - 11068
PTH2	副甲状腺ホルモン2	配列番号: 11069
PTHLH	副甲状腺ホルモン様ホルモン	配列番号: 11070 - 11078
PTK7	タンパク質チロシンドメイン含有キナーゼ7(不活性)	配列番号: 11079 - 11094
PTN	プレイオトロフィン	配列番号: 11095 - 11096
PTPRA	タンパク質チロシン脱リン酸酵素，受容体A型	配列番号: 11097 - 11104
PTPRB	タンパク質チロシン脱リン酸酵素，受容体B型	配列番号: 11105 - 11112
PTPRC	タンパク質チロシン脱リン酸酵素，受容体C型	配列番号: 11113 - 11123
PTPRCAP	タンパク質チロシン脱リン酸酵素，受容体C型関連タンパク質	配列番号: 11124
PTPRD	タンパク質チロシン脱リン酸酵素，受容体D型	配列番号: 11125 - 11136
PTPRF	タンパク質チロシン脱リン酸酵素，受容体F型	配列番号: 11137 - 11144
PTPRJ	タンパク質チロシン脱リン酸酵素，受容体J型	配列番号: 11145 - 11150
PTPRO	タンパク質チロシン脱リン酸酵素，受容体O型	配列番号: 11151 - 11159
PTPRS	タンパク質チロシン脱リン酸酵素，受容体S型	配列番号: 11160 - 11167
PTTG1IP	下垂体腫瘍形質転換1結合タンパク質	配列番号: 11168 - 11171
PTX3	ペントラキシン 3，長鎖	配列番号: 11172
PTX4	ペントラキシン 4，長鎖	配列番号: 11173 - 11175
PVR	ポリオウイルス受容体	配列番号: 11176 - 11181
PXDN	ペルオキシダシン	配列番号: 11182 - 11186
PXDNL	ペルオキシダシン様	配列番号: 11187 - 11189
PXYLP1	2-ホスホキシロース脱リン酸酵素1	配列番号: 11190 - 11202
PYY	ペプチド YY	配列番号: 11203 - 11204
PZP	妊娠ゾーンタンパク質	配列番号: 11205 - 11206
QPCT	グルタミニル－ペプチド環状転移酵素	配列番号: 11207 - 11209
QPRT	キノリン酸ホスホリボシル転移酵素	配列番号: 11210 - 11211
QRFP	ピログルタミル化RFアミドペプチド	配列番号: 11212 - 11213
QSOX1	クエシンQ6スルフヒドリル酸化酵素1	配列番号: 11214 - 11217
R3HDML	R3Hドメイン含有様	配列番号: 11218
RAB26	RAB26，メンバーRAS癌遺伝子ファミリー	配列番号: 11219 - 11222

【表１－６１】

RAB36	RAB36, メンバーRAS癌遺伝子ファミリー	配列番号: 11223 - 11225
RAB9B	RAB9B, メンバーRAS癌遺伝子ファミリー	配列番号: 11226
RAET1E	レチノイン酸初期転写物1E	配列番号: 11227 - 11232
RAET1G	レチノイン酸初期転写物1G	配列番号: 11233 - 11235
RAMP2	受容体(Gタンパク質共役) 活性調節タンパク質 2	配列番号: 11236 - 11240
RAPGEF5	Rapグアニンヌクレオチド交換因子(GEF) 5	配列番号: 11241 - 11247
RARRES1	レチノイン酸受容体レスポンダー(タザロテン誘導) 1	配列番号: 11248 - 11249
RARRES2	レチノイン酸受容体レスポンダー(タザロテン誘導) 2	配列番号: 11250 - 11253
RASA2	RAS p21タンパク質活性化因子2	配列番号: 11254 - 11256
RBM3	RNA結合モチーフ(RNP1, RRM)タンパク質 3	配列番号: 11257 - 11259
RBP3	レチノール結合タンパク質3, 間質性	配列番号: 11260
RBP4	レチノール結合タンパク質 4, 血漿	配列番号: 11261 - 11264
RCN1	レチキュロカルビン1, EF-h及びカルシウム結合ドメイン	配列番号: 11265 - 11268
RCN2	レチキュロカルビン2, EF-h及びカルシウム結合ドメイン	配列番号: 11269 - 11272
RCN3	レチキュロカルビン3, EF-h及びカルシウム結合ドメイン	配列番号: 11273 - 11276
RCOR1	REST転写共役制御因子1	配列番号: 11277 - 11278
RDH11	レチノール脱水素酵素11 (全-trans/9-cis/11-cis)	配列番号: 11279 - 11286
RDH12	レチノール脱水素酵素12 (全-trans/9-cis/11-cis)	配列番号: 11287 - 11288
RDH13	レチノール脱水素酵素13 (全-trans/9-cis)	配列番号: 11289 - 11297
RDH5	レチノール脱水素酵素5 (11-cis/9-cis)	配列番号: 11298 - 11302
RDH8	レチノール脱水素酵素8 (全-trans)	配列番号: 11303 - 11304
REG1A	再生膵島由来1 α	配列番号: 11305
REG1B	再生膵島由来1 β	配列番号: 11306 - 11307
REG3A	再生膵島由来3 α	配列番号: 11308 - 11310
REG3G	再生膵島由来3 γ	配列番号: 11311 - 11313
REG4	再生膵島由来ファミリー, メンバー4	配列番号: 11314 - 11317
RELN	リーリン	配列番号: 11318 - 11321
RELT	RELT腫瘍壊死因子受容体	配列番号: 11322 - 11325
REN	レニン	配列番号: 11326 - 11327
REPIN1	複製開始因子1	配列番号: 11328 - 11341
REPS2	RALBP1 関連Epsドメイン含有2	配列番号: 11342 - 11343
RET	Ret 癌原遺伝子	配列番号: 11344 - 11349
RETN	レジスチン	配列番号: 11350 - 11352
RETNLB	レジスチン様β	配列番号: 11353
RETSAT	レチノールサチュラーゼ(全-trans-レチノール13,14-還元酵素)	配列番号: 11354 - 11358
RFNG	RFNG O-フコシルペプチド 3-β-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ	配列番号: 11359 - 11361
RGCC	細胞制御因子サイクル	配列番号: 11362

【表１－６２】

RGL4	Ralグアニンヌクレオチド解離刺激因子様4	配列番号: 11363 - 11369
RGMA	反発誘導分子ファミリー・メンバーa	配列番号: 11370 - 11379
RGMB	反発誘導分子ファミリー・メンバーb	配列番号: 11380 - 11381
RHOQ	Ras相同体ファミリー・メンバーQ	配列番号: 11382 - 11386
RIC3	RIC3アセチルコリン受容体シャペロン	配列番号: 11387 - 11394
HRSP12	熱応答性タンパク質12	配列番号: 11395 - 11398
RIMS1	調整シナプス膜開口分泌1	配列番号: 11399 - 11414
RIPPLY1	リップル転写抑制因子1	配列番号: 11415 - 11416
RLN1	レラキシン1	配列番号: 11417
RLN2	レラキシン2	配列番号: 11418 - 11419
RLN3	レラキシン3	配列番号: 11420 - 11421
RMDN1	微小管動態の制御因子1	配列番号: 11422 - 11435
RNASE1	RNA分解酵素，RNA分解酵素Aファミリー，1（膵臓）	配列番号: 11436 - 11440
RNASE10	RNA分解酵素，RNA分解酵素Aファミリー，10（非活性）	配列番号: 11441 - 11442
RNASE11	RNA分解酵素，RNA分解酵素Aファミリー，11（非活性）	配列番号: 11443 - 11453
RNASE12	RNA分解酵素，RNA分解酵素Aファミリー，12（非活性）	配列番号: 11454
RNASE13	RNA分解酵素，RNA分解酵素Aファミリー，13（非活性）	配列番号: 11455
RNASE2	RNA分解酵素，RNA分解酵素Aファミリー，2（肝臓，好酸球由来神経毒）	配列番号: 11456
RNASE3	RNA分解酵素，RNA分解酵素Aファミリー，3	配列番号: 11457
RNASE4	RNA分解酵素，RNA分解酵素Aファミリー，4	配列番号: 11458 - 11460
RNASE6	RNA分解酵素，RNA分解酵素Aファミリー，k6	配列番号: 11461
RNASE7	RNA分解酵素，RNA分解酵素Aファミリー，7	配列番号: 11462 - 11463
RNASE8	RNA分解酵素，RNA分解酵素Aファミリー，8	配列番号: 11464
RNASE9	RNA分解酵素，RNA分解酵素Aファミリー，9（非活性）	配列番号: 11465 - 11475
RNASEH1	RNA分解酵素H1	配列番号: 11476 - 11478
RNASET2	RNA分解酵素T2	配列番号: 11479 - 11486
RNF146	リングフィンガータンパク質 146	配列番号: 11487 - 11498
RNF148	リングフィンガータンパク質 148	配列番号: 11499 - 11500
RNF150	リングフィンガータンパク質 150	配列番号: 11501 - 11505
RNF167	リングフィンガータンパク質 167	配列番号: 11506 - 11516
RNF220	リングフィンガータンパク質 220	配列番号: 11517 - 11523
RNF34	リングフィンガータンパク質 34，E3ユビキチンタンパク質連結酵素	配列番号: 11524 - 11531
RNLS	レナラーゼ，FAD依存性アミン酸化酵素	配列番号: 11532 - 11534
RNPEP	アルギニルアミノペプチド加水分解酵素(アミノペプチド加水分解酵素B)	配列番号: 11535 - 11540
ROR1	受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体1	配列番号: 11541 - 11543
RPL3	リボソームタンパク質 L3	配列番号: 11544 - 11549
RPLP2	リボソームタンパク質，大，P2	配列番号: 11550 - 11552

【表１－６３】

RPN2	リボフォリンII	配列番号: 11553 - 11559
RPS27L	リボソームタンパク質 S27様	配列番号: 11560 - 11565
RS1	レチノスキシン1	配列番号: 11566
RSF1	再構築及びスペーシング因子1	配列番号: 11567 - 11573
RSPO1	R-スポンジン 1	配列番号: 11574 - 11577
RSPO2	R-スポンジン 2	配列番号: 11578 - 11585
RSPO3	R-スポンジン 3	配列番号: 11586 - 11587
RSPO4	R-スポンジン 4	配列番号: 11588 - 11589
RSPRY1	リングフィンガー及びSPRYドメイン含有1	配列番号: 11590 - 11596
RTBDN	レトビンジン	配列番号: 11597 - 11609
RTN4RL1	レティキュロン4受容体様1	配列番号: 11610
RTN4RL2	レティキュロン4受容体様2	配列番号: 11611 - 11613
SAA1	血清アミロイドA1	配列番号: 11614 - 11616
SAA2	血清アミロイドA2	配列番号: 11617 - 11622
SAA4	血清アミロイドA4, 常在型	配列番号: 11623
SAP30	Sin3A関連タンパク質, 30kDa	配列番号: 11624
SAR1A	分泌関連, Ras 関連GTP加水分解酵素 1A	配列番号: 11625 - 11631
SARAF	容量依存的カルシウム流入関連制御因子	配列番号: 11632 - 11642
SARM1	無菌α 及びTIRモチーフ含有1	配列番号: 11643 - 11646
SATB1	SATBホメオボックス1	配列番号: 11647 - 11659
SAXO2	軸糸微小管2の安定因子	配列番号: 11660 - 11664
SBSN	スプラバシン	配列番号: 11665 - 11667
SBSPON	ソマトメジンB 及びトロンボスポンジン, 1型ドメイン 含有	配列番号: 11668
SCARF1	スカベンジャー受容体 クラスF, メンバー1	配列番号: 11669 - 11673
SCG2	セクレトグラニンII	配列番号: 11674 - 11676
SCG3	セクレトグラニンIII	配列番号: 11677 - 11679
SCG5	セクレトグラニンV	配列番号: 11680 - 11684
SCGB1A1	セクレトグロビン, ファミリー1A, メンバー1 (ウテログロビン)	配列番号: 11685 - 11686
SCGB1C1	セクレトグロビン, ファミリー1C, メンバー1	配列番号: 11687
SCGB1C2	セクレトグロビン, ファミリー1C, メンバー2	配列番号: 11688
SCGB1D1	セクレトグロビン, ファミリー1D, メンバー1	配列番号: 11689
SCGB1D2	セクレトグロビン, ファミリー1D, メンバー2	配列番号: 11690
SCGB1D4	セクレトグロビン, ファミリー1D, メンバー4	配列番号: 11691
SCGB2A1	セクレトグロビン, ファミリー2A, メンバー1	配列番号: 11692
SCGB2A2	セクレトグロビン, ファミリー2A, メンバー2	配列番号: 11693 - 11694
SCGB2B2	セクレトグロビン, ファミリー2B, メンバー2	配列番号: 11695 - 11696

【表１－６４】

SCGB3A1	セクレトグロビン，ファミリー3A，メンバー1	配列番号：11697
SCGB3A2	セクレトグロビン，ファミリー3A，メンバー2	配列番号：11698 - 11699
SCN1B	ナトリウム チャネル，電位開口型，I型 βサブユニット	配列番号：11700 - 11705
SCN3B	ナトリウム チャネル，電位開口型，III型 βサブユニット	配列番号：11706 - 11710
SCPEP1	セリンカルボキシペプチド加水分解酵素1	配列番号：11711 - 11718
SCRG1	軟骨形成の刺激因子1	配列番号：11719 - 11720
SCT	セクレチン	配列番号：11721
SCUBE1	シグナルペプチド，CUB ドメイン，EGF様1	配列番号：11722 - 11725
SCUBE2	シグナルペプチド，CUB ドメイン，EGF様2	配列番号：11726 - 11732
SCUBE3	シグナルペプチド，CUB ドメイン，EGF様3	配列番号：11733
SDC1	シンデカン1	配列番号：11734 - 11738
SDF2	間質細胞由来因子2	配列番号：11739 - 11741
SDF2L1	間質細胞由来因子2様1	配列番号：11742
SDF4	間質細胞由来因子4	配列番号：11743 - 11746
SDHAF2	コハク酸脱水素酵素複合体会合因子2	配列番号：11747 - 11754
SDHAF4	コハク酸脱水素酵素複合体会合因子4	配列番号：11755
SDHB	コハク酸脱水素酵素複合体，サブユニットB，鉄硫黄(Ip)	配列番号：11756 - 11758
SDHD	コハク酸脱水素酵素複合体，サブユニットD，膜内在性タンパク質	配列番号：11759 - 11768
SEC14L3	SEC14様脂質結合3	配列番号：11769 - 11775
SEC16A	SEC16 相同体A，小胞体輸送因子	配列番号：11776 - 11782
SEC16B	SEC16 相同体B，小胞体輸送因子	配列番号：11783 - 11786
SEC22C	SEC22 相同体C，小胞輸送タンパク質	配列番号：11787 - 11799
SEC31A	SEC31 相同体A，COPII被覆複合体成分	配列番号：11800 - 11829
SECISBP2	SECIS結合タンパク質 2	配列番号：11830 - 11834
SECTM1	分泌及び膜貫通型 1	配列番号：11835 - 11842
SEL1L	lin-12様(線虫)のSel-1抑制因子	配列番号：11843 - 11845
SEPT15	15 kDa セレノタンパク質	配列番号：11846 - 11852
SELM	セレノタンパク質 M	配列番号：11853 - 11855
SEPN1	セレノタンパク質 N，1	配列番号：11856 - 11859
SELO	セレノタンパク質 O	配列番号：11860 - 11861
SEPP1	セレノタンパク質 P，血漿，1	配列番号：11862 - 11867
SEMA3A	セマドメイン，免疫グロブリンドメイン(Ig)，単鎖塩基性ドメイン，分泌，(セマフォリン) 3A	配列番号：11868 - 11872
SEMA3B	セマドメイン，免疫グロブリンドメイン(Ig)，単鎖塩基性ドメイン，分泌，(セマフォリン) 3B	配列番号：11873 - 11879
SEMA3C	セマドメイン，免疫グロブリンドメイン(Ig)，単鎖塩基性ドメイン，分泌，(セマフォリン) 3C	配列番号：11880 - 11884

【表１－６５】

SEMA3E	セマドメイン，免疫グロブリンドメイン（Ig），単鎖塩基性ドメイン，分泌，（セマフォリン）3E	配列番号：11885 - 11889
SEMA3F	セマドメイン，免疫グロブリンドメイン（Ig），単鎖塩基性ドメイン，分泌，（セマフォリン）3F	配列番号：11890 - 11896
SEMA3G	セマドメイン，免疫グロブリンドメイン（Ig），単鎖塩基性ドメイン，分泌，（セマフォリン）3G	配列番号：11897 - 11899
SEMA4A	セマドメイン，免疫グロブリンドメイン（Ig），膜貫通型ドメイン(TM) 及び単鎖細胞質ドメイン，（セマフォリン）4A	配列番号：11900 - 11908
SEMA4B	セマドメイン，免疫グロブリンドメイン（Ig），膜貫通型ドメイン(TM) 及び単鎖細胞質ドメイン，（セマフォリン）4B	配列番号：11909 - 11919
SEMA4C	セマドメイン，免疫グロブリンドメイン（Ig），膜貫通型ドメイン(TM) 及び単鎖細胞質ドメイン，（セマフォリン）4C	配列番号：11920 - 11922
SEMA4D	セマドメイン，免疫グロブリンドメイン（Ig），膜貫通型ドメイン(TM) 及び単鎖細胞質ドメイン，（セマフォリン）4D	配列番号：11923 - 11936
SEMA4F	セマドメイン，免疫グロブリンドメイン（Ig），膜貫通型ドメイン(TM) 及び単鎖細胞質ドメイン，（セマフォリン）4F	配列番号：11937 - 11945
SEMA4G	セマドメイン，免疫グロブリンドメイン（Ig），膜貫通型ドメイン(TM) 及び単鎖細胞質ドメイン，（セマフォリン）4G	配列番号：11946 - 11953
SEMA5A	セマドメイン，七トロンボスポンジン反復配列（１型及び １型様），膜貫通型ドメイン(TM) 及び単鎖細胞質ドメイン，（セマフォリン）5A	配列番号：11954 - 11955
SEMA6A	セマドメイン，膜貫通型ドメイン(TM)，及び細胞質ドメイン，（セマフォリン）6A	配列番号：11956 - 11963
SEMA6C	セマドメイン，膜貫通型ドメイン(TM)，及び細胞質ドメイン，（セマフォリン）6C	配列番号：11964 - 11969
SEMA6D	セマドメイン，膜貫通型ドメイン(TM)，及び細胞質ドメイン，（セマフォリン）6D	配列番号：11970 - 11983
SEMG1	セメノゲリンI	配列番号：11984
SEMG2	セメノゲリンII	配列番号：11985
SEPT9	セプチン9	配列番号：11986 - 12022
SERPINA1	セルピンペプチダーゼインヒビター，系統群A（α-1 抗プロテイナーゼ，抗トリプシン），メンバー1	配列番号：12023 - 12039
SERPINA10	セルピンペプチダーゼインヒビター，系統群A（α-1 抗プロテイナーゼ，抗トリプシン），メンバー10	配列番号：12040 - 12043

【表１－６６】

SERPINA11	セルピンペプチダーゼインヒビター，系統群A（α-1 抗プロテイナーゼ，抗トリプシン），メンバー11	配列番号：12044
SERPINA12	セルピンペプチダーゼインヒビター，系統群A（α-1 抗プロテイナーゼ，抗トリプシン），メンバー12	配列番号：12045 - 12046
SERPINA3	セルピンペプチダーゼインヒビター，系統群A（α-1 抗プロテイナーゼ，抗トリプシン），メンバー3	配列番号：12047 - 12053
SERPINA4	セルピンペプチダーゼインヒビター，系統群A（α-1 抗プロテイナーゼ，抗トリプシン），メンバー4	配列番号：12054 - 12056
SERPINA5	セルピンペプチダーゼインヒビター，系統群A（α-1 抗プロテイナーゼ，抗トリプシン），メンバー5	配列番号：12057 - 12068
SERPINA6	セルピンペプチダーゼインヒビター，系統群A（α-1 抗プロテイナーゼ，抗トリプシン），メンバー6	配列番号：12069 - 12071
SERPINA7	セルピンペプチダーゼインヒビター，系統群A（α-1 抗プロテイナーゼ，抗トリプシン），メンバー7	配列番号：12072 - 12073
SERPINA9	セルピンペプチダーゼインヒビター，系統群A（α-1 抗プロテイナーゼ，抗トリプシン），メンバー9	配列番号：12074 - 12080
SERPINB2	セルピンペプチダーゼインヒビター，系統群B（卵白アルブミン），メンバー2	配列番号：12081 - 12085
SERPINC1	セルピンペプチダーゼインヒビター，系統群C（抗トロンビン），メンバー1	配列番号：12086 - 12087
SERPIND1	セルピンペプチダーゼインヒビター，系統群D（ヘパリン補因子），メンバー1	配列番号：12088 - 12089
SERPINE1	セルピンペプチダーゼインヒビター，系統群E（ネキシン，プラスミノーゲン活性化因子インヒビター１型），メンバー1	配列番号：12090
SERPINE2	セルピンペプチダーゼインヒビター，系統群E（ネキシン，プラスミノーゲン活性化因子インヒビター１型），メンバー2	配列番号：12091 - 12097
SERPINE3	セルピンペプチダーゼインヒビター，系統群E（ネキシン，プラスミノーゲン活性化因子インヒビター１型），メンバー3	配列番号：12098 - 12101
SERPINF1	セルピンペプチダーゼインヒビター，系統群F（α-2抗プラスミン，色素上皮由来因子），メンバー1	配列番号：12102 - 12110
SERPINF2	セルピンペプチダーゼインヒビター，系統群F（α-2抗プラスミン，色素上皮由来因子），メンバー2	配列番号：12111 - 12115
SERPING1	セルピンペプチダーゼインヒビター，系統群G（C1 インヒビター），メンバー1	配列番号：12116 - 12126

【表１－６７】

SERPINH1	セルピンペプチダーゼインヒビター，系統群 H（熱ショックタンパク質 47），メンバー1，（コラーゲン結合タンパク質 1）	配列番号：12127 - 12141
SERPINI1	セルピンペプチダーゼインヒビター，系統群 I（ニューロセルピン），メンバー1	配列番号：12142 - 12146
SERPINI2	セルピンペプチダーゼインヒビター，系統群 I（パンクピン），メンバー2	配列番号：12147 - 12153
SEZ6L2	てんかん発作関連6 相同体(マウス)様2	配列番号：12154 - 12160
SFRP1	分泌性縮れ関連タンパク質 1	配列番号：12161 - 12162
SFRP2	分泌性縮れ関連タンパク質 2	配列番号：12163
SFRP4	分泌性縮れ関連タンパク質 4	配列番号：12164 - 12165
SFRP5	分泌性縮れ関連タンパク質 5	配列番号：12166
SFTA2	サーファクタント関連2	配列番号：12167 - 12168
SFTPA1	サーファクタントタンパク質 A1	配列番号：12169 - 12173
SFTPA2	サーファクタントタンパク質 A2	配列番号：12174 - 12178
SFTPB	サーファクタントタンパク質 B	配列番号：12179 - 12183
SFTPD	サーファクタントタンパク質 D	配列番号：12184 - 12185
SFXN5	シデロフレキシン5	配列番号：12186 - 12190
SGCA	サルコグリカン，α（50kDa ジストロフィン関連糖タンパク質）	配列番号：12191 - 12198
SGSH	N-スルホグルコサミンスルホヒドロラーゼ	配列番号：12199 - 12207
SH3RF3	SH3ドメイン含有リングフィンガー 3	配列番号：12208
SHBG	性ホルモン結合グロブリン	配列番号：12209 - 12227
SHE	Src相同2ドメイン含有E	配列番号：12228 - 12230
SHH	ソニックヘッジホッグ	配列番号：12231 - 12234
SHKBP1	SH3KBP1結合タンパク質 1	配列番号：12235 - 12250
SIAE	シアル酸アセチルエステル分解酵素	配列番号：12251 - 12253
SIDT2	SID1 膜貫通型ファミリー，メンバー2	配列番号：12254 - 12263
SIGLEC10	シアル酸結合Ig様レクチン 10	配列番号：12264 - 12272
SIGLEC6	シアル酸結合Ig様レクチン 6	配列番号：12273 - 12278
SIGLEC7	シアル酸結合Ig様レクチン 7	配列番号：12279 - 12283
SIGLECL1	SIGLEC ファミリー様1	配列番号：12284 - 12289
SIGMAR1	シグマ非オピオイド 細胞内受容体 1	配列番号：12290 - 12293
SIL1	SIL1 ヌクレオチド交換因子	配列番号：12294 - 12302
SIRPB1	シグナル調節タンパク質β 1	配列番号：12303 - 12315
SIRPD	シグナル調節タンパク質δ	配列番号：12316 - 12318
SLAMF1	信号伝達リンパ球活性分子ファミリー・メンバー1	配列番号：12319 - 12321
SLAMF7	SLAMファミリー・メンバー7	配列番号：12322 - 12330
SLC10A3	溶質輸送体ファミリー10，メンバー3	配列番号：12331 - 12335
SLC15A3	溶質輸送体ファミリー15（オリゴペプチド輸送体），メンバー3	配列番号：12336 - 12341
SLC25A14	溶質輸送体ファミリー25（ミトコンドリア輸送体,脳），メンバー14	配列番号：12342 - 12348
SLC25A25	溶質輸送体ファミリー25（ミトコンドリア輸送体；リン酸塩 輸送体），メンバー25	配列番号：12349 - 12355

【表１－６８】

SLC2A5	溶質輸送体ファミリー2（促進性グルコース／フルクトース輸送体），メンバー5	配列番号：12356 - 12364
SLC35E3	溶質輸送体ファミリー35，メンバーE3	配列番号：12365 - 12366
SLC39A10	溶質輸送体ファミリー39（亜鉛輸送体），メンバー10	配列番号：12367 - 12373
SLC39A14	溶質輸送体ファミリー39（亜鉛輸送体），メンバー14	配列番号：12374 - 12384
SLC39A4	溶質輸送体ファミリー39（亜鉛輸送体），メンバー4	配列番号：12385 - 12387
SLC39A5	溶質輸送体ファミリー39（亜鉛輸送体），メンバー5	配列番号：12388 - 12394
SLC3A1	溶質輸送体ファミリー3（アミノ酸輸送体重鎖），メンバー1	配列番号：12395 - 12404
SLC51A	溶質輸送体ファミリー51，αサブユニット	配列番号：12405 - 12409
SLC52A2	溶質輸送体ファミリー52（riboフラビン輸送体），メンバー2	配列番号：12410 - 12420
SLC5A6	溶質輸送体ファミリー5（ナトリウム／マルチビタミン及びヨウ化物共輸送体），メンバー6	配列番号：12421 - 12431
SLC6A9	溶質輸送体ファミリー6（神経伝達物質輸送体，グリシン），メンバー9	配列番号：12432 - 12439
SLC8A1	溶質輸送体ファミリー8（ナトリウム／カルシウム交換体），メンバー1	配列番号：12440 - 12451
SLC8B1	溶質輸送体ファミリー8（ナトリウム／リチウム／カルシウム交換体），メンバーB1	配列番号：12452 - 12462
SLC9A6	溶質輸送体ファミリー9，サブファミリーA（NHE6，カチオン／プロトン・対向輸送体6），メンバー6	配列番号：12463 - 12474
SLCO1A2	溶質輸送体有機アニオン輸送体ファミリー，メンバー1A2	配列番号：12475 - 12488
SLIT1	スリットガイダンスリガンド1	配列番号：12489 - 12492
SLIT2	スリットガイダンスリガンド2	配列番号：12493 - 12501
SLIT3	スリットガイダンスリガンド3	配列番号：12502 - 12504
SLITRK3	SLIT及びNTRK様ファミリー，メンバー3	配列番号：12505 - 12507
SLPI	分泌性白血球ペプチド加水分解酵素インヒビター	配列番号：12508
SLTM	SAFB様，転写修飾因子	配列番号：12509 - 12522
SLURP1	分泌LY6/PLAURドメイン含有1	配列番号：12523
SMARCA2	SWI/SNF関連，基質関連，染色質のアクチン依存性制御因子，サブファミリーa，メンバー2	配列番号：12524 - 12571
SMG6	SMG6ナンセンス変異依存mRNA分解因子	配列番号：12572 - 12583
SMIM7	小内在性膜タンパク質 7	配列番号：12584 - 12600
SMOC1	SPARC 関連モジュラーカルシウム結合1	配列番号：12601 - 12602
SMOC2	SPARC 関連モジュラーカルシウム結合2	配列番号：12603 - 12607
SMPDL3A	スフィンゴミエリンホスホジエステラーゼ，酸様3A	配列番号：12608 - 12609

【表１－６９】

SMPDL3B	スフィンゴミエリンホスホジエステラーゼ，酸様3B	配列番号：12610 - 12614
SMR3A	顎下腺アンドロゲン制御的タンパク質 3A	配列番号：12615
SMR3B	顎下腺アンドロゲン制御的タンパク質 3B	配列番号：12616 - 12618
SNED1	スシ，ナイドジェン及び EGF様ドメイン1	配列番号：12619 - 12625
SNTB1	シントロフィン，β1（ジストロフィン関連タンパク質 A1，59kDa，塩基性成分1）	配列番号：12626 - 12628
SNTB2	シントロフィン，β2（ジストロフィン関連タンパク質 A1，59kDa，塩基性成分2）	配列番号：12629 - 12633
SNX14	局在化ネキシン14	配列番号：12634 - 12645
SOD3	スーパーオキシドジスムターゼ3，細胞外	配列番号：12646 - 12647
SOST	スクレロスチン	配列番号：12648
SOSTDC1	スクレロスチンドメイン含有1	配列番号：12649 - 12650
SOWAHA	Sosondowahアンキリン反復ドメイン ファミリー・メンバーA	配列番号：12651
SPACA3	精子先体関連3	配列番号：12652 - 12654
SPACA4	精子先体関連4	配列番号：12655
SPACA5	精子先体関連5	配列番号：12656 - 12657
SPACA5B	精子先体関連5B	配列番号：12658
SPACA7	精子先体関連7	配列番号：12659 - 12662
SPAG11A	精子関連抗原11A	配列番号：12663 - 12671
SPAG11B	精子関連抗原11B	配列番号：12672 - 12680
SPARC	分泌タンパク質，酸性，システインに富む（オステオネクチン）	配列番号：12681 - 12685
SPARCL1	SPARC様1（小内皮細静脈タンパク質）	配列番号：12686 - 12695
SPATA20	精子形成関連20	配列番号：12696 - 12709
SPESP1	精子赤道部分タンパク質 1	配列番号：12710
SPINK1	セリンペプチド加水分解酵素インヒビター，カザール１型	配列番号：12711 - 12712
SPINK13	セリンペプチド加水分解酵素インヒビター，カザール１型3（推定）	配列番号：12713 - 12715
SPINK14	セリン ペプチド加水分解酵素インヒビター，カザール１型4（推定）	配列番号：12716 - 12717
SPINK2	セリン ペプチド加水分解酵素インヒビター，カザール２型（アクロシン－トリプシンインヒビター）	配列番号：12718 - 12723
SPINK4	セリン ペプチド加水分解酵素インヒビター，カザール4型	配列番号：12724 - 12725
SPINK5	セリン ペプチド加水分解酵素インヒビター，カザール５型	配列番号：12726 - 12731
SPINK6	セリン ペプチド加水分解酵素インヒビター，カザール６型	配列番号：12732 - 12734
SPINK7	セリン ペプチド加水分解酵素インヒビター，カザール７型(推定)	配列番号：12735 - 12736
SPINK8	セリン ペプチド加水分解酵素インヒビター，カザール８型(推定)	配列番号：12737

【表１－７０】

SPINK9	セリン ペプチド加水分解酵素インヒビター, カザール９型	配列番号: 12738 - 12739
SPINT1	セリン ペプチド加水分解酵素インヒビター, クニッツ１型	配列番号: 12740 - 12747
SPINT2	セリン ペプチド加水分解酵素インヒビター, クニッツ２型	配列番号: 12748 - 12755
SPINT3	セリン ペプチド加水分解酵素インヒビター, クニッツ３型	配列番号: 12756
SPINT4	セリン ペプチド加水分解酵素インヒビター, クニッツ4型	配列番号: 12757
SPOCK1	Sparc／オステオネクチン, cwcv 及びカザール様ドメインプロテオグリカン(テスチカン) 1	配列番号: 12758 - 12761
SPOCK2	Sparc／オステオネクチン, cwcv 及びカザール様ドメインプロテオグリカン(テスチカン) 2	配列番号: 12762 - 12765
SPOCK3	Sparc／オステオネクチン, cwcv 及びカザール様ドメインプロテオグリカン(テスチカン) 3	配列番号: 12766 - 12791
SPON1	スポンジン1, 細胞外基質タンパク質	配列番号: 12792
SPON2	スポンジン2, 細胞外基質タンパク質	配列番号: 12793 - 12802
SPP1	分泌リン酸化タンパク質 1	配列番号: 12803 - 12807
SPP2	分泌リン酸化タンパク質 2, 24kDa	配列番号: 12808 - 12810
SPRN	プリオンタンパク質相同体(ゼブラフィッシュ)の陰	配列番号: 12811
SPRYD3	SPRYドメイン含有3	配列番号: 12812 - 12815
SPRYD4	SPRYドメイン含有4	配列番号: 12816
SPTY2D1-AS1	SPTY2D1アンチセンスRNA 1	配列番号: 12817 - 12822
SPX	スペキシンホルモン	配列番号: 12823 - 12824
SRGN	セルグリシン	配列番号: 12825
SRL	サルカルメニン	配列番号: 12826 - 12828
SRP14	シグナル認識粒子14kDa (相同Alu RNA結合タンパク質)	配列番号: 12829 - 12832
SRPX	スシー反復配列含有タンパク質, X結合	配列番号: 12833 - 12836
SRPX2	スシー反復配列含有タンパク質, X結合 2	配列番号: 12837 - 12840
SSC4D	スカベンジャー受容体システインに富むファミリー, 4 ドメイン	配列番号: 12841
SSC5D	スカベンジャー受容体システインに富むファミリー, 5 ドメイン	配列番号: 12842 - 12845
SSPO	SCO-スポンジン	配列番号: 12846
SSR2	シグナル配列受容体, β (トランスロコン関連タンパク質 β)	配列番号: 12847 - 12856
SST	ソマトスタチン	配列番号: 12857
ST3GAL1	ST3 β-ガラクトシド α-2,3-シアリル転移酵素 1	配列番号: 12858 - 12865
ST3GAL4	ST3 β-ガラクトシド α-2,3-シアリル転移酵素 4	配列番号: 12866 - 12881

【表１－７１】

ST6GAL1	ST6 β-ガラクトサミドα-2,6-シアリルトランスフェラーゼ1	配列番号: 12882 - 12897
ST6GALNAC2	ST6 (α-N-アセチル-ノイラミニル-2,3-β-ガラクトシル-1,3)-N-アセチルガラクトサミニドα-2,6-シアリル転移酵素 2	配列番号: 12898 - 12902
ST6GALNAC5	ST6 (α-N-アセチル-ノイラミニル-2,3-β-ガラクトシル-1,3)-N-アセチルガラクトサミニドα-2,6-シアリル転移酵素 5	配列番号: 12903 - 12904
ST6GALNAC6	ST6 (α-N-アセチル-ノイラミニル-2,3-β-ガラクトシル-1,3)-N-アセチルガラクトサミニドα-2,6-シアリル転移酵素 6	配列番号: 12905 - 12912
ST8SIA2	ST8 α-N-アセチルーノイラミニドα-2,8-シアリル転移酵素 2	配列番号: 12913 - 12915
ST8SIA4	ST8 α-N-アセチルーノイラミニドα-2,8-シアリル転移酵素 4	配列番号: 12916 - 12918
ST8SIA6	ST8 α-N-アセチルーノイラミニドα-2,8-シアリル転移酵素 6	配列番号: 12919 - 12920
STARD7	StAR関連脂質転移(START)ドメイン含有7	配列番号: 12921 - 12922
STATH	スタテリン	配列番号: 12923 - 12925
STC1	スタニオカルシン1	配列番号: 12926 - 12927
STC2	スタニオカルシン2	配列番号: 12928 - 12930
STMND1	スタスミンドメイン含有1	配列番号: 12931 - 12932
C7又はf73	染色体7翻訳領域73	配列番号: 12933 - 12934
STOML2	ストマチン(EPB72)様2	配列番号: 12935 - 12938
STOX1	ストークヘッドボックス1	配列番号: 12939 - 12943
STRC	ステレオシリン	配列番号: 12944 - 12949
SUCLG1	コハク酸-CoA連結酵素, αサブユニット	配列番号: 12950 - 12951
SUDS3	SDS3相同体, SIN3A転写共役制御因子複合体成分	配列番号: 12952
SULF1	硫酸エステル加水分解酵素1	配列番号: 12953 - 12963
SULF2	硫酸エステル加水分解酵素2	配列番号: 12964 - 12968
SUMF1	硫酸エステル加水分解酵素変更因子1	配列番号: 12969 - 12973
SUMF2	硫酸エステル加水分解酵素変更因子2	配列番号: 12974 - 12987
SUSD1	スシドメイン含有1	配列番号: 12988 - 12993
SUSD5	スシドメイン含有5	配列番号: 12994 - 12995
SVEP1	スシ, フォン・ヴィルブランド因子A型, EGF及びペントラキシンドメイン含有1	配列番号: 12996 - 12998
SWSAP1	SWIM型亜鉛フィンガー 7関連タンパク質 1	配列番号: 12999
SYAP1	シナプス関連タンパク質 1	配列番号: 13000
SYCN	シンコリン	配列番号: 13001
TAC1	タキキニン, 前駆体1	配列番号: 13002 - 13004
TAC3	タキキニン3	配列番号: 13005 - 13014
TAC4	タキキニン4 (ヘモキニン)	配列番号: 13015 - 13020
TAGLN2	トランスゲリン2	配列番号: 13021 - 13024
TAPBP	TAP結合タンパク質 (タパシン)	配列番号: 13025 - 13030
TAPBPL	TAP結合タンパク質様	配列番号: 13031 - 13032
TBL2	トランスデューシン(β)様2	配列番号: 13033 - 13045

【表１－７２】

TBX10	T-ボックス10	配列番号: 13046
TCF12	転写因子12	配列番号: 13047 - 13060
TCN1	トランスコバラミンI（ビタミンB12結合タンパク質，R 結合剤ファミリー）	配列番号: 13061
TCN2	トランスコバラミンII	配列番号: 13062 - 13065
TCTN1	テクトニックファミリー・メンバー1	配列番号: 13066 - 13084
TCTN3	テクトニックファミリー・メンバー3	配列番号: 13085 - 13089
TDP2	チロシル-DNA ホスホジエステラーゼ 2	配列番号: 13090 - 13091
C14orf80	染色体14翻訳領域80	配列番号: 13092 - 13105
TEK	TEKチロシンキナーゼ，内皮	配列番号: 13106 - 13110
TEPP	精巣，前立腺 及び胎盤発現	配列番号: 13111 - 13112
TEX101	精巣発現 101	配列番号: 13113 - 13114
TEX264	精巣発現 264	配列番号: 13115 - 13126
C1又はf234	染色体1翻訳領域234	配列番号: 13127 - 13129
TF	トランスフェリン	配列番号: 13130 - 13136
TFAM	転写因子A，ミトコンドリア	配列番号: 13137 - 13139
TFF1	トレフォイル因子1	配列番号: 13140
TFF2	トレフォイル因子2	配列番号: 13141
TFF3	トレフォイル因子3（腸管）	配列番号: 13142 - 13144
TFPI	組織因子経路インヒビター(リポタンパク質関連凝固 インヒビター)	配列番号: 13145 - 13154
TFPI2	組織因子経路インヒビター2	配列番号: 13155 - 13156
TG	サイログロブリン	配列番号: 13157 - 13166
TGFB1	形質転換増殖因子，β 1	配列番号: 13167 - 13168
TGFB2	形質転換増殖因子，β 2	配列番号: 13169 - 13170
TGFB3	形質転換増殖因子，β 3	配列番号: 13171 - 13172
TGFBI	形質転換増殖因子，β誘導性，68kDa	配列番号: 13173 - 13180
TGFBR1	形質転換増殖因子，β受容体 1	配列番号: 13181 - 13190
TGFBR3	形質転換増殖因子，β受容体 III	配列番号: 13191 - 13197
THBS1	トロンボスポンジン1	配列番号: 13198 - 13199
THBS2	トロンボスポンジン2	配列番号: 13200 - 13202
THBS3	トロンボスポンジン3	配列番号: 13203 - 13207
THBS4	トロンボスポンジン4	配列番号: 13208 - 13209
THOC3	THO 複合体 3	配列番号: 13210 - 13219
THPO	血小板産生因子	配列番号: 13220 - 13225
THSD4	トロンボスポンジン，I型，ドメイン含有4	配列番号: 13226 - 13229
THY1	Thy-1 細胞表面抗原	配列番号: 13230 - 13235
TIE1	免疫グロブリン様及び EGF様ドメインを持つチロシンドメイン含有キナーゼ1	配列番号: 13236 - 13237
TIMMDC1	ミトコンドリア内膜ドメイン含有トランスロカーゼ1	配列番号: 13238 - 13245
TIMP1	TIMPメタロペプチダーゼインヒビター1	配列番号: 13246 - 13250
TIMP2	TIMPメタロペプチダーゼインヒビター2	配列番号: 13251 - 13255
TIMP3	TIMPメタロペプチダーゼインヒビター3	配列番号: 13256
TIMP4	TIMPメタロペプチダーゼインヒビター4	配列番号: 13257
TINAGL1	尿細管間質性腎炎抗原様1	配列番号: 13258 - 13260

【表１－７３】

TINF2	TERF1 (TRF1)-相互作用核因子2	配列番号: 13261 - 13270
TLL2	トロイド様2	配列番号: 13271
TLR1	トール様受容体 1	配列番号: 13272 - 13277
TLR3	トール様受容体 3	配列番号: 13278 - 13280
TM2D2	TM2ドメイン含有2	配列番号: 13281 - 13286
TM2D3	TM2ドメイン含有3	配列番号: 13287 - 13294
TM7SF3	膜貫通型7スーパーファミリー・メンバー3	配列番号: 13295 - 13309
TM9SF1	膜貫通型9スーパーファミリー・メンバー1	配列番号: 13310 - 13320
TMC06	膜貫通型及びより合わせコイルドメイン6	配列番号: 13321 - 13328
TMED1	膜貫通型 p24輸送タンパク質 1	配列番号: 13329 - 13335
TMED2	膜貫通型 p24輸送タンパク質 2	配列番号: 13336 - 13338
TMED3	膜貫通型 p24輸送タンパク質 3	配列番号: 13339 - 13342
TMED4	膜貫通型 p24輸送タンパク質 4	配列番号: 13343 - 13345
TMED5	膜貫通型 p24輸送タンパク質 5	配列番号: 13346 - 13349
TMED7	膜貫通型 p24輸送タンパク質 7	配列番号: 13350 - 13351
TMED7-TICAM2	TMED7-TICAM2リードスルー	配列番号: 13352 - 13353
TMEM108	膜貫通型タンパク質108	配列番号: 13354 - 13362
TMEM116	膜貫通型タンパク質116	配列番号: 13363 - 13374
TMEM119	膜貫通型タンパク質119	配列番号: 13375 - 13378
TMEM155	膜貫通型 タンパク質155	配列番号: 13379 - 13382
TMEM168	膜貫通型 タンパク質168	配列番号: 13383 - 13388
TMEM178A	膜貫通型 タンパク質178A	配列番号: 13389 - 13390
TMEM179	膜貫通型 タンパク質179	配列番号: 13391 - 13396
TMEM196	膜貫通型 タンパク質196	配列番号: 13397 - 13401
TMEM199	膜貫通型 タンパク質199	配列番号: 13402 - 13405
TMEM205	膜貫通型 タンパク質205	配列番号: 13406 - 13419
TMEM213	膜貫通型 タンパク質213	配列番号: 13420 - 13423
TMEM25	膜貫通型 タンパク質25	配列番号: 13424 - 13440
TMEM30C	膜貫通型 タンパク質30C	配列番号: 13441
TMEM38B	膜貫通型 タンパク質38B	配列番号: 13442 - 13446
TMEM44	膜貫通型 タンパク質 44	配列番号: 13447 - 13456
TMEM52	膜貫通型 タンパク質52	配列番号: 13457 - 13461
TMEM52B	膜貫通型 タンパク質52B	配列番号: 13462 - 13464
TMEM59	膜貫通型 タンパク質59	配列番号: 13465 - 13472
TMEM67	膜貫通型 タンパク質67	配列番号: 13473 - 13484
TMEM70	膜貫通型 タンパク質70	配列番号: 13485 - 13487
TMEM87A	膜貫通型 タンパク質87A	配列番号: 13488 - 13497
TMEM94	膜貫通型 タンパク質94	配列番号: 13498 - 13513
TMEM95	膜貫通型 タンパク質95	配列番号: 13514 - 13516
TMIGD1	膜貫通型及び免疫グロブリンドメイン含有1	配列番号: 13517 - 13518
TMPRSS12	膜貫通型 (C-末端) 蛋白質分解酵素, セリン 12	配列番号: 13519 - 13520
TMPRSS5	膜貫通型蛋白質分解酵素, セリン 5	配列番号: 13521 - 13532
TMUB1	膜貫通型及びユビキチン様ドメイン含有1	配列番号: 13533 - 13539
TMX2	チオレドキシン関連膜貫通型タンパク質 2	配列番号: 13540 - 13547
TMX3	チオレドキシン関連膜貫通型タンパク質 3	配列番号: 13548 - 13555

【表１－７４】

TNC	テネイシンC	配列番号: 13556 - 13564
TNFAIP6	腫瘍壊死因子, α-誘導タンパク質 6	配列番号: 13565
TNFRSF11A	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー, メンバー11a, NFKB 活性化因子	配列番号: 13566 - 13570
TNFRSF11B	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー, メンバー11b	配列番号: 13571 - 13572
TNFRSF12A	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー, メンバー12A	配列番号: 13573 - 13578
TNFRSF14	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー, メンバー14	配列番号: 13579 - 13585
TNFRSF18	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー, メンバー18	配列番号: 13586 - 13589
TNFRSF1A	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー, メンバー1A	配列番号: 13590 - 13598
TNFRSF1B	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー, メンバー1B	配列番号: 13599 - 13600
TNFRSF25	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー, メンバー25	配列番号: 13601 - 13612
TNFRSF6B	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー, メンバー6b, 囮(おとり)	配列番号: 13613
TNFSF11	腫瘍壊死因子(リガンド) スーパーファミリー, メンバー11	配列番号: 13614 - 13618
TNFSF12	腫瘍壊死因子(リガンド) スーパーファミリー, メンバー12	配列番号: 13619 - 13620
TNFSF12-TNFSF13	TNFSF12-TNFSF13リードスルー	配列番号: 13621
TNFSF15	腫瘍壊死因子(リガンド) スーパーファミリー, メンバー15	配列番号: 13622 - 13623
TNN	テネイシンN	配列番号: 13624 - 13626
TNR	テネイシンR	配列番号: 13627 - 13629
TNXB	テネイシンXB	配列番号: 13630 - 13636
FAM179B	配列相同性179を持つファミリー, メンバーB	配列番号: 13637 - 13642
TOMM7	ミトコンドリア外膜7相同体トランスロカーゼ(イースト)	配列番号: 13643 - 13646
TOP1MT	トポイソメラーゼ(DNA) I, ミトコンドリア	配列番号: 13647 - 13661
TOR1A	トーシンファミリー1, メンバーA (トーシンA)	配列番号: 13662
TOR1B	トーシンファミリー1, メンバーB (トーシンB)	配列番号: 13663 - 13664
TOR2A	トーシンファミリー2, メンバーA	配列番号: 13665 - 13671
TOR3A	トーシンファミリー3, メンバーA	配列番号: 13672 - 13676
TPD52	腫瘍タンパク質 D52	配列番号: 13677 - 13689
TPO	甲状腺過酸化酵素	配列番号: 13690 - 13700
TPP1	トリペプチジルペプチド加水分解酵素I	配列番号: 13701 - 13718
TPSAB1	トリプターゼα/β 1	配列番号: 13719 - 13721
TPSB2	トリプターゼβ 2 (遺伝子／偽遺伝子)	配列番号: 13722 - 13724
TPSD1	トリプターゼδ 1	配列番号: 13725 - 13726

【表１－７５】

TPST1	チロシルタンパク質硫酸基転移酵素1	配列番号: 13727 - 13729
TPST2	チロシルタンパク質硫酸基転移酵素2	配列番号: 13730 - 13738
TRABD2A	TraBドメイン含有2A	配列番号: 13739 - 13741
TRABD2B	TraBドメイン含有2B	配列番号: 13742
TREH	トレハロース分解酵素(刷子縁膜糖タンパク質)	配列番号: 13743 - 13745
TREM1	骨髄細胞に発現したトリガー受容体1	配列番号: 13746 - 13749
TREM2	骨髄細胞に発現したトリガー受容体2	配列番号: 13750 - 13752
TRH	サイロトロピン放出ホルモン	配列番号: 13753 - 13754
TRIM24	三要素モチーフ含有24	配列番号: 13755 - 13756
TRIM28	三要素モチーフ含有28	配列番号: 13757 - 13762
TRIO	Trio Rhoグアニンヌクレオチド交換因子	配列番号: 13763 - 13769
TRNP1	TMF1感受性核タンパク質 1	配列番号: 13770 - 13771
TSC22D4	TSC22ドメインファミリー, メンバー4	配列番号: 13772 - 13775
TSHB	甲状腺刺激ホルモン, β	配列番号: 13776 - 13777
TSHR	甲状腺刺激ホルモン受容体	配列番号: 13778 - 13785
TSKU	つくし, 低分子量ロイシンに富むプロテオグリカン	配列番号: 13786 - 13790
TSLP	胸腺間質リンホポエチン	配列番号: 13791 - 13793
TSPAN3	テトラスパニン3	配列番号: 13794 - 13799
TSPAN31	テトラスパニン31	配列番号: 13800 - 13806
TSPEAR	トロンボスポンジン型ラミニンGドメイン及び EAR反復配列	配列番号: 13807 - 13810
TTC13	テトラトリコペプチド反復ドメイン 13	配列番号: 13811 - 13817
TTC19	テトラトリコペプチド反復ドメイン 19	配列番号: 13818 - 13823
TTC9B	テトラトリコペプチド反復ドメイン 9B	配列番号: 13824
TTLL11	チューブリンチロシン連結酵素様ファミリー・メンバー11	配列番号: 13825 - 13829
TTR	トランスサイレチン	配列番号: 13830 - 13832
TWSG1	ねじれ原腸陥入BMP信号伝達修飾因子1	配列番号: 13833 - 13835
TXNDC12	チオレドキシンドメイン含有12 (小胞体)	配列番号: 13836 - 13838
TXNDC15	チオレドキシンドメイン含有15	配列番号: 13839 - 13845
TXNDC5	チオレドキシンドメイン含有5 (小胞体)	配列番号: 13846 - 13847
TXNRD2	チオレドキシン 還元酵素2	配列番号: 13848 - 13860
TYRP1	チロシナーゼ関連タンパク質 1	配列番号: 13861 - 13863
UBAC2	UBAドメイン含有2	配列番号: 13864 - 13868
UBALD1	UBA様ドメイン含有1	配列番号: 13869 - 13877
UBAP2	ユビキチン 関連タンパク質 2	配列番号: 13878 - 13884
UBXN8	UBXドメインタンパク質 8	配列番号: 13885 - 13891
UCMA	成長板の上部及び 軟骨基質関連	配列番号: 13892 - 13893
UCN	ウロコルチン	配列番号: 13894
UCN2	ウロコルチン2	配列番号: 13895
UCN3	ウロコルチン3	配列番号: 13896
UGGT2	UDP-グルコース糖タンパク質グルコシルトランスフェラーゼ 2	配列番号: 13897 - 13902

【表１－７６】

UGT1A10	UDP グルクロノシル転移酵素 1 ファミリー, ポリペプチドA10	配列番号: 13903 - 13904
UGT2A1	UDP グルクロノシル転移酵素 2 ファミリー, ポリペプチドA1, 複合体座位	配列番号: 13905 - 13909
UGT2B11	UDP グルクロノシル転移酵素 2 ファミリー, ポリペプチドB11	配列番号: 13910
UGT2B28	UDP グルクロノシル転移酵素 2 ファミリー, ポリペプチドB28	配列番号: 13911 - 13912
UGT2B4	UDP グルクロノシル転移酵素 2 ファミリー, ポリペプチドB4	配列番号: 13913 - 13916
UGT2B7	UDP グルクロノシル転移酵素 2 ファミリー, ポリペプチドB7	配列番号: 13917 - 13920
UGT3A1	UDP 糖転移酵素3 ファミリー, ポリペプチドA1	配列番号: 13921 - 13926
UGT3A2	UDP 糖転移酵素3 ファミリー, ポリペプチドA2	配列番号: 13927 - 13930
UGT8	UDP 糖転移酵素8	配列番号: 13931 - 13933
ULBP3	UL16結合タンパク質 3	配列番号: 13934 - 13935
UMOD	ウロモジュリン	配列番号: 13936 - 13947
UNC5C	Unc-5ネトリン受容体 C	配列番号: 13948 - 13952
UPK3B	ウロプラキン3B	配列番号: 13953 - 13955
USP11	ユビキチン 特異的ペプチド加水分解酵素11	配列番号: 13956 - 13959
USP14	ユビキチン 特異的ペプチド加水分解酵素14 (tRNA-グアニントランスグリコシラーゼ)	配列番号: 13960 - 13966
USP3	ユビキチン特異的ペプチド加水分解酵素3	配列番号: 13967 - 13982
CIRH1A	硬変, 常染色体劣性 1A (cirhin)	配列番号: 13983 - 13992
UTS2	ウロテンシン2	配列番号: 13993 - 13995
UTS2B	ウロテンシン2B	配列番号: 13996 - 14001
UTY	偏在転写テトラトリコペプチド反復配列含有, Y結合	配列番号: 14002 - 14014
UXS1	UDP-グルクロン酸脱炭酸酵素 1	配列番号: 14015 - 14022
VASH1	バソヒビン1	配列番号: 14023 - 14025
VCAN	バーシカン	配列番号: 14026 - 14032
VEGFA	血管内皮増殖因子A	配列番号: 14033 - 14058
VEGFB	血管内皮増殖因子B	配列番号: 14059 - 14061
VEGFC	血管内皮増殖因子C	配列番号: 14062
FIGF	C-fos 誘導性増殖因子(血管内皮増殖因子D)	配列番号: 14063
VGF	VGF 神経増殖因子誘導性	配列番号: 14064 - 14066
VIP	血管作動性腸管ペプチド	配列番号: 14067 - 14069
VIPR2	血管作動性腸管ペプチド受容体 2	配列番号: 14070 - 14073
VIT	Vitrin	配列番号: 14074 - 14081
VKORC1	ビタミンKエポキシド還元酵素複合体, サブユニット1	配列番号: 14082 - 14089
VLDLR	超低密度リポタンパク質受容体	配列番号: 14090 - 14092
VMO1	卵黄膜外層1相同体(ニワトリ)	配列番号: 14093 - 14096
VNN1	バニン1	配列番号: 14097
VNN2	バニン2	配列番号: 14098 - 14111

【表１－７７】

VNN3	バニン3	配列番号: 14112 - 14123
VOPP1	小胞，がん内に過剰発現，生存促進性タンパク質 1	配列番号: 14124 - 14136
VPREB1	前駆Bリンパ球1	配列番号: 14137 - 14138
VPREB3	前駆Bリンパ球3	配列番号: 14139 - 14140
VPS37B	空胞タンパク質局在化37相同体B（出芽酵母）	配列番号: 14141 - 14143
VPS51	空胞タンパク質局在化51 相同体(出芽酵母)	配列番号: 14144 - 14155
VSIG1	Vセット及び 免疫グロブリンドメイン含有1	配列番号: 14156 - 14158
VSIG10	Vセット及び 免疫グロブリンドメイン含有10	配列番号: 14159 - 14160
VSTM1	Vセット及び膜貫通型ドメイン含有1	配列番号: 14161 - 14167
VSTM2A	Vセット及び膜貫通型ドメイン含有2A	配列番号: 14168 - 14171
VSTM2B	Vセット及び膜貫通型ドメイン含有2B	配列番号: 14172
VSTM2L	Vセット及び膜貫通型ドメイン含有2様	配列番号: 14173 - 14175
VSTM4	Vセット及び膜貫通型ドメイン含有4	配列番号: 14176 - 14177
VTN	ビトロネクチン	配列番号: 14178 - 14179
VWA1	フォン・ヴィルブランド因子Aドメイン含有1	配列番号: 14180 - 14183
VWA2	フォン・ヴィルブランド因子Aドメイン含有2	配列番号: 14184 - 14185
VWA5B2	フォン・ヴィルブランド因子Aドメイン含有5B2	配列番号: 14186 - 14187
VWA7	フォン・ヴィルブランド因子Aドメイン含有7	配列番号: 14188
VWC2	フォン・ヴィルブランド因子Cドメイン含有2	配列番号: 14189
VWC2L	フォン・ヴィルブランド因子Cドメイン含有タンパク質 2様	配列番号: 14190 - 14191
VWCE	フォン・ヴィルブランド因子C及びEGF ドメイン	配列番号: 14192 - 14196
VWDE	フォン・ヴィルブランド因子D及びEGF ドメイン	配列番号: 14197 - 14202
VWF	フォン・ヴィルブランド因子	配列番号: 14203 - 14205
WDR25	WD 反復ドメイン 25	配列番号: 14206 - 14212
WDR81	WD 反復ドメイン 81	配列番号: 14213 - 14222
WDR90	WD 反復ドメイン 90	配列番号: 14223 - 14230
WFDC1	WAP四ジスルフィドコアドメイン1	配列番号: 14231 - 14233
WFDC10A	WAP四ジスルフィドコアドメイン10A	配列番号: 14234
WFDC10B	WAP四ジスルフィドコアドメイン10B	配列番号: 14235 - 14236
WFDC11	WAP四ジスルフィドコアドメイン11	配列番号: 14237 - 14239
WFDC12	WAP四ジスルフィドコアドメイン12	配列番号: 14240
WFDC13	WAP四ジスルフィドコアドメイン13	配列番号: 14241
WFDC2	WAP四ジスルフィドコアドメイン2	配列番号: 14242 - 14246
WFDC3	WAP四ジスルフィドコアドメイン3	配列番号: 14247 - 14250
WFDC5	WAP四ジスルフィドコアドメイン5	配列番号: 14251 - 14252
WFDC6	WAP四ジスルフィドコアドメイン6	配列番号: 14253 - 14254
WFDC8	WAP四ジスルフィドコアドメイン8	配列番号: 14255 - 14256
WFIKKN1	WAP，フォリスタチン／カザール，免疫グロブリン，クニッツ及びネトリンドメイン含有1	配列番号: 14257

【表１－７８】

WFIKKN2	WAP，フォリスタチン／カザール，免疫グロブリン，クニッツ及びネトリンドメイン含有2	配列番号：14258 - 14259
DFNB31	聴覚喪失，常染色体劣性 31	配列番号：14260 - 14263
WIF1	WNT 抑制因子1	配列番号：14264 - 14266
WISP1	WNT1誘導性信号伝達経路タンパク質 1	配列番号：14267 - 14271
WISP2	WNT1誘導性信号伝達経路タンパク質 2	配列番号：14272 - 14274
WISP3	WNT1誘導性信号伝達経路タンパク質 3	配列番号：14275 - 14282
WNK1	WNKリジン欠乏タンパク質 ドメイン含有キナーゼ1	配列番号：14283 - 14296
WNT1	無翼型MMTV組込み部位ファミリー，メンバー1	配列番号：14297 - 14298
WNT10B	無翼型MMTV組込み部位ファミリー，メンバー10B	配列番号：14299 - 14303
WNT11	無翼型MMTV組込み部位ファミリー，メンバー11	配列番号：14304 - 14306
WNT16	無翼型MMTV組込み部位ファミリー，メンバー16	配列番号：14307 - 14308
WNT2	無翼型MMTV組込み部位ファミリー，メンバー2	配列番号：14309 - 14311
WNT3	無翼型MMTV組込み部位ファミリー，メンバー3	配列番号：14312
WNT3A	無翼型MMTV組込み部位ファミリー，メンバー3A	配列番号：14313
WNT5A	無翼型MMTV組込み部位ファミリー，メンバー5A	配列番号：14314 - 14317
WNT5B	無翼型MMTV組込み部位ファミリー，メンバー5B	配列番号：14318 - 14324
WNT6	無翼型MMTV組込み部位ファミリー，メンバー6	配列番号：14325
WNT7A	無翼型MMTV組込み部位ファミリー，メンバー7A	配列番号：14326
WNT7B	無翼型MMTV組込み部位ファミリー，メンバー7B	配列番号：14327 - 14331
WNT8A	無翼型MMTV組込み部位ファミリー，メンバー8A	配列番号：14332 - 14335
WNT8B	無翼型MMTV組込み部位ファミリー，メンバー8B	配列番号：14336
WNT9A	無翼型MMTV組込み部位ファミリー，メンバー9A	配列番号：14337
WNT9B	無翼型MMTV組込み部位ファミリー，メンバー9B	配列番号：14338 - 14340
WSB1	WD反復配列及びSOCSボックス含有1	配列番号：14341 - 14350
WSCD1	WSCドメイン含有1	配列番号：14351 - 14360
WSCD2	WSCドメイン含有2	配列番号：14361 - 14364
XCL1	ケモカイン(C モチーフ)リガンド1	配列番号：14365
XCL2	ケモカイン(C モチーフ)リガンド2	配列番号：14366

【表１－７９】

XPNPEP2	X-プロリルアミノペプチド加水分解酵素(アミノペプチド加水分解酵素P)2, 膜結合	配列番号: 14367 - 14368
XXYLT1	キシロシドキシロシル転移酵素 1	配列番号: 14369 - 14374
XYLT1	キシロシル転移酵素 I	配列番号: 14375
XYLT2	キシロシル転移酵素 II	配列番号: 14376 - 14381
ZFYVE21	亜鉛フィンガー, FYVEドメイン含有21	配列番号: 14382 - 14386
ZG16	チモーゲン顆粒タンパク質 16	配列番号: 14387
ZG16B	チモーゲン顆粒タンパク質 16B	配列番号: 14388 - 14391
ZIC4	Zic ファミリー・メンバー4	配列番号: 14392 - 14400
ZNF207	亜鉛フィンガータンパク質207	配列番号: 14401 - 14411
ZNF26	亜鉛フィンガータンパク質26	配列番号: 14412 - 14415
ZNF34	亜鉛フィンガータンパク質34	配列番号: 14416 - 14419
ZNF419	亜鉛フィンガータンパク質419	配列番号: 14420 - 14434
ZNF433	亜鉛フィンガータンパク質433	配列番号: 14435 - 14444
ZNF449	亜鉛フィンガータンパク質449	配列番号: 14445 - 14446
ZNF488	亜鉛フィンガータンパク質488	配列番号: 14447 - 14448
ZNF511	亜鉛フィンガータンパク質511	配列番号: 14449 - 14450
ZNF570	亜鉛フィンガータンパク質570	配列番号: 14451 - 14456
ZNF691	亜鉛フィンガータンパク質691	配列番号: 14457 - 14464
ZNF98	亜鉛フィンガータンパク質98	配列番号: 14465 - 14468
ZPBP	透明帯結合タンパク質	配列番号: 14469 - 14472
ZPBP2	透明帯結合タンパク質2	配列番号: 14473 - 14476
ZSCAN29	亜鉛フィンガー及び SCANドメイン含有29	配列番号: 14477 - 14483

【０３５４】

細胞マーカーの発現

本開示の特定の実施形態では、Ｔ細胞は検出可能なマーカーまたは標識を発現するように修飾されている。実施形態によっては、これら検出可能なマーカーとしては蛍光タンパク質が挙げられるが、これらに限定されない。蛍光タンパク質の非限定的な例としては、TagBFP、mTagBFP2、Azurite、EBFP2、mKalama1、Sirius、Sapphire、T-Sapphire、ECFP、Cerulean、SCFP3A、mTurquoise、mTurquoise2、単量体Midorishi-Cyan、TagCFP、mTFP1、EGFP、Emerald、Superfolder GFP、単量体Azami Green、mUKG、mWasabi、Clover、mNeonGreen、EYFP、Citrine、Venus、SYFP2、TagYFP、単量体Kusabira Orange、mKok、mKO2、mOrange、mOrange2、mRaspberry、mCherry、mStrawberry、mTangerine、tdTomato、TagRFP、TagFRP-T、mApple、mRuby、mRuby2、mPlum、HcRed-Tandem、mKate2、mNeptune、NiRFP、TagRFP657、IFP1.4、mRFP、mKeima Red、LSS-mKate1、LSS-mKate2、mBeRFP、およびこれらのスペクトルがシフトした変異体が挙げられる。本開示の実施形態によっては、前記検出可能なマーカーまたは標識はルシフェラーゼを含む。実施形態によっては、前記検出可能なマーカーまたは標識はヒトで発現するようにコドン最適化されている。実施形態によっては、前記検出可能なマーカーまたは標識は細胞内マーカーまたは標識である。実施形態によっては、前記検出可能なマーカーまたは標識は細胞内マーカーまたは標識である。実施形態によっては、前記検出可能なマーカーまたは標識は核マーカーまたは標識である。実施形態によっては、前記検出可能なマーカーまたは標識はミトコンドリアマーカーまたは標識である。実施形態によっては、前記検出可能なマーカーまたは標識は細胞表面マーカーである。実施形態によっては、特に、マーカーまたは標識が細胞表面マーカーである場合の実施形態では、前記マーカーまたは標識は細胞膜に結合されてもよい。本開示の組成物および方法によりマーカーを発現するように修飾された細胞を生体内、生体外、実験器具内、および原位置での標識細胞として用いてもよい。本開示の特定の実施形態で

は、誘発性プロモーターが標的された場合にプロモーターがマーカーまたは標識の発現を誘発するように、前記マーカーまたは標識は本開示の誘発性プロモーターの制御下にある。

【０３５５】

誘発性プロモーター

本開示の組成物の特定の実施形態では、（ａ）の誘発性プロモーターをコードする配列はNF_KBプロモーターをコードする配列を含む。本開示の組成物の特定の実施形態では、（ａ）の誘発性プロモーターをコードする配列は、インターフェロン（ＩＦＮ）プロモーターをコードする配列またはインターロイキン－２プロモーターをコードする配列を含む。特定の態様では、インターフェロン（ＩＦＮ）プロモーターはＩＦＮγプロモーターである。本開示の組成物の特定の実施形態では、誘発性プロモーターは、サイトカインまたはケモカインのプロモーターから単離されたか、またはそれに由来する。特定の態様では、サイトカインまたはケモカインは、ＩＬ２、ＩＬ３、ＩＬ４、ＩＬ５、ＩＬ６、ＩＬ１０、ＩＬ１２、ＩＬ１３、ＩＬ１７Ａ／Ｆ、ＩＬ２１、ＩＬ２２、ＩＬ２３、形質転換成長因子β（ＴＧＦβ）、コロニー刺激因子２（ＧＭ－ＣＳＦ）、インターフェロンγ（ＩＦＮγ）、腫瘍壊死因子（$T_NF\alpha$）、ＬＴα、パーフォリン、グランザイムＣ（Ｇｚｍｃ）、グランザイムＢ（Ｇｚｍｂ）、Ｃ－Ｃモチーフケモカインリガンド５（ＣＣＬ５）、Ｃ－Ｃモチーフケモカインリガンド４（Ｃｃｌ４）、Ｃ－Ｃモチーフケモカインリガンド３（Ｃｃｌ３）、Ｘ－Ｃモチーフケモカインリガンド１（Ｘｃｌ１）および、ＬＩＦインターロイキン６ファミリーサイトカイン（Ｌｉｆ）を含む。

【０３５６】

本開示の組成物の特定の実施形態では、誘発性プロモーターは、細胞分化、活性化、疲弊、および機能に関与する表面タンパク質を含む遺伝子のプロモーターから単離されたか、またはそれに由来する。特定の態様では、前記遺伝子はＣＤ６９、ＣＤ７１、ＣＴＬＡ４、ＰＤ－１、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＧ３、ＴＩＭ－３、ＧＩＴＲ、ＭＨＣＩＩ、ＣＯＸ－２、ＦＡＳＬ、および４－１ＢＢを含む。

【０３５７】

本開示の組成物の特定の実施形態では、誘発性プロモーターは、ＣＤ代謝および分化に関与する遺伝子のプロモーターから単離されたか、またはそれに由来する。本開示の組成物の特定の実施形態では、誘発性プロモーターは、Ｎｒ４ａ１、Ｎｒ４ａ３、Ｔｎｆｒｓｆ９（４－１ＢＢ）、Ｓｅｍａ７ａ、Ｚｆｐ３６ｌ２、Ｇａｄｄ４５ｂ、Ｄｕｓｐ５、Ｄｕｓｐ６、およびＮｅｔｏ２のプロモーターから単離されたか、またはそれに由来する。

【０３５８】

核酸分子

タンパク質足場をコードする本開示の核酸分子は、ＲＮＡ（ｍＲＮＡ、ｈｎＲＮＡ、ｔＲＮＡ、または任意の他の形態）、またはＤＮＡ（これらに限定されないが、クローニング、合成による産生、またはこれらの任意の組み合わせにより得られたｃＤＮＡおよびゲノムＤＮＡを含む）の形態であってもよい。前記ＤＮＡは三本鎖、二本鎖、一本鎖、またはこれらの任意の組み合わせであってもよい。前記ＤＮＡまたはＲＮＡの少なくとも１本の鎖のいずれかの部分は、コード鎖（センス鎖としても知られている）であってもよく、または非コード鎖（アンチセンス鎖としても知られている）であってもよい。

【０３５９】

本開示の単離核酸分子は、任意で１種以上のイントロンを含む翻訳領域（ＯＲＦ）を含む核酸分子を含んでいてもよい。前記イントロンは、これらに限定されないが、例えば、少なくとも１種のタンパク質足場の少なくとも１つの指定部分；標的タンパク質に結合するタンパク質足場またはループ領域のコード配列を含む核酸分子；および上記のものとは実質的に異なるヌクレオチド配列を含むが、遺伝暗号の縮重により本明細書で記載のタンパク質足場および／または当該分野で知られているタンパク質足場をコードする核酸分子が挙げられる。もちろん、遺伝暗号は当該分野でよく知られている。従って、本発明の特定のタンパク質足場をコードする縮重核酸変異体を生成することは当業者には自明である

。例えば、Ausubel, et al.（上記を参照のこと）およびそのような核酸変異体が本発明に含まれる。

【０３６０】

本明細書に示されるように、タンパク質足場をコードする核酸を含む本開示の核酸分子は、これらに限定されないが、タンパク質足場断片のアミノ酸配列それ自体；タンパク質足場全体またはその一部のコード配列；タンパク質足場、その断片または一部のコード配列と、上記さらなるコード配列（例えば、少なくとも１つのイントロン）を含む、または含まないさらなる配列（例えば、少なくとも１つのシグナル先導ペプチドまたは融合ペプチドのコード配列）とさらなる非コード配列（これらに限定されないが、例えば、５′および３′非コード配列（例えば、転写、ｍＲＮＡ処理（スプライシングおよびポリアデニル化シグナル（例えば、ｍＲＮＡのリボソーム結合および安定性）を含む）での役割を果たす転写された非翻訳配列を含む）；およびさらなるアミノ酸（例えば、さらなる機能を提供するアミノ酸）をコードするさらなるコード配列が挙げられる。従って、タンパク質足場をコードする配列をマーカー配列に融合させてもよい。前記マーカー配列は、例えば、タンパク質足場断片またはその一部を含む融合タンパク質足場の精製を容易にするペプチドをコードする配列である。

本明細書で記載のポリヌクレオチドに選択可能にハイブリダイズするポリヌクレオチド

【０３６１】

本開示は、本明細書で開示されるポリヌクレオチドに対して選択可能なハイブリダイゼーション条件でハイブリダイズする単離核酸を提供する。従って、本実施形態のポリヌクレオチドは、そのようなポリヌクレオチドを含む核酸の単離、検出、および／または定量に用いられてもよい。例えば、本発明のポリヌクレオチドは、預託ライブラリーで部分的かまたは完全な長さのクローンを同定、単離されるか増幅するのに用いられてもよい。実施形態によっては、これらポリヌクレオチドは、ヒトまたは哺乳類核酸ライブラリーから単離されたゲノムまたはｃＤＮＡ配列、またはヒトまたは哺乳類核酸ライブラリーに由来するｃＤＮＡに相補なゲノムまたはｃＤＮＡ配列である。

【０３６２】

このｃＤＮＡライブラリーは、少なくとも８０％、好ましくは少なくとも８５％または９０％、より好ましくは少なくとも９５％完全な長さの配列を含むことが好ましい。ｃＤＮＡライブラリーを正規化して、希少な配列の表示を増加させてもよい。排除するものではないが、典型的には、相補配列に対する配列同一性が低い配列には厳密さが低いかまたは中程度のハイブリダイゼーション条件が用いられる。同一性が高い配列には中程度および高い厳密さの条件を任意で用いてもよい。厳密さの低い条件により、約７０％の配列同一性を持つ配列の選択可能なハイブリダイゼーションが可能であり、これを用いてオルソロガス配列またはパラロガス配列を同定してもよい。

【０３６３】

任意で、本発明のポリヌクレオチドは、本明細書に記載のポリヌクレオチドによりコードされたタンパク質足場の少なくとも一部をコードする。本発明のポリヌクレオチドは、本発明のタンパク質足場をコードするポリヌクレオチドに対して選択可能なハイブリダイゼーションに用いてもよい核酸配列を含む。例えば、Ausubel（上記を参照のこと）、Colligan（上記を参照のこと）を参照のこと。これらはその全内容が参照により本明細書に組み込まれる。

【０３６４】

核酸の構築

当該分野でよく知られた（ａ）組み換え法、（ｂ）合成技術、（ｃ）精製技術、および／または（ｄ）これらの組み合わせを用いて本開示の単離核酸を作製してもよい。

【０３６５】

これらの核酸は、便利さのため、本発明のポリヌクレオチドに加えて複数の配列を含んでいてもよい。例えば、１つ以上のエンドヌクレアーゼ制限部位を含む多クローニング部位を核酸に挿入して、ポリヌクレオチドの単離を促進してもよい。また、複数の翻訳可能

配列を挿入して、本開示の翻訳されたポリヌクレオチドの単離を促進してもよい。例えば、ヘキサヒスチジンマーカー配列は、本開示のタンパク質を精製するのに便利な手段を提供する。前記コード配列を除く本開示の核酸は、本開示のポリヌクレオチドのクローニングおよび／または発現のためのベクター、アダプター、またはリンカーであってもよい。

【０３６６】

このようなクローニング配列および／または発現配列にさらなる配列を付加して、クローニングおよび／または発現でのそれらの機能を最適にする、ポリヌクレオチドの単離を促進する、またはポリヌクレオチドの細胞への導入を向上させてもよい。クローニングベクター、発現ベクター、アダプター、およびリンカーの使用は、当該分野でよく知られている（例えば、Ausubel（上記を参照のこと）またはSambrook（上記を参照のこと）を参照のこと）。

【０３６７】

核酸を構築する組み換え法

当業者に知られている任意の数のクローニング法を用いて、生物学的源から本開示の単離核酸組成物（例えば、ＲＮＡ、ｃＤＮＡ、ゲノムＤＮＡ、またはこれらの任意の組み合わせ）を得てもよい。実施形態によっては、厳密な条件で本発明のポリヌクレオチドに選択的にハイブリダイズされたオリゴヌクレオチドプローブを用いて、ｃＤＮＡライブラリーまたはゲノムＤＮＡライブラリーの所望の配列を同定してもよい。ＲＮＡの単離とｃＤＮＡライブラリーおよびゲノムライブラリーの構築は、当業者にはよく知られている（例えば、Ausubel（上記を参照のこと）またはSambrook（上記を参照のこと）を参照のこと）。

【０３６８】

核酸のスクリーニングおよび単離法

本開示のポリヌクレオチドの配列に基づくプローブを用いてｃＤＮＡライブラリーおよびゲノムライブラリーをスクリーニングしてもよい。プローブを用いて、ゲノムＤＮＡ配列またはｃＤＮＡ配列とハイブリダイズして、同じまたは異なる生物の相同遺伝子を単離してもよい。当業者には自明であるように、ハイブリダイゼーションの様々な厳密さをアッセイに用いてもよく、ハイブリダイゼーション培地または洗浄培地の何れかが厳密であってもよい。ハイブリダイゼーションの条件が厳密になるほど、そのプローブと二本鎖を形成する標的との相補性の度合いが高くなる。厳密さは、温度、イオン強度、ｐＨ、および部分的変性溶媒（例えば、ホルムアミド）の存在のうちの１つ以上により制御してもよい。例えば、ハイブリダイゼーションの厳密さは、例えば、ホルムアミドの濃度を０％～５０％の範囲で操作するなど、反応溶液の極性を変化させることで簡便に変化させられる。検出可能な結合に必要な相補性（配列同一性）の程度は、ハイブリダイゼーション培地および／または洗浄培地の厳密さによって変化する。相補性の程度は、１００％、７０～１００％、またはこの範囲の任意の範囲かまたは値であることが最適である。ただし、自明であるが、プローブとプライマーにおける少数の配列多様性はハイブリダイゼーション培地および／または洗浄培地の厳密さを低くすることで補償されてもよい。

【０３６９】

ＲＮＡまたはＤＮＡの増幅法は、当該分野で知られており、必要以上の実験をせずに本明細書に示す教示およびガイダンスに基づき本開示により用いられてもよい。

【０３７０】

既知のＤＮＡまたはＲＮＡ増幅法は、これらに限定されないが、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）および関連する増幅過程（例えば、米国特許第4,683,195号、第4,683,202号、第4,800,159号、第4,965,188号（Mullis, et al.に付与）；第4,795,699号および第4,921,794号（Tabor, et alに付与）；第5,142,033号（Innisに付与）；第5,122,464号（Wilson, et al.に付与）；第5,091,310号（Innisに付与）；第5,066,584号（Gyllensten, et alに付与）；第4,889,818号（Gelfand, et alに付与）；第4,994,370号（Silver, et alに付与）；第4,766,067号（Biswasに付与）；第4,656,134号（Ringoldに付与）を参照のこと）および二本鎖ＤＮＡ合成の鋳型として標的配列に対するアンチセンスＲＮＡを用いた

ＲＮＡ媒介増幅（米国特許第5,130,238号（Malek, et alに付与、商品名NASBA））が挙げられる。これらは参照によりその全内容が本明細書に組み込まれる。（例えば、Ausubel（上記を参照のこと）またはSambrook（上記を参照のこと）を参照のこと）。

【０３７１】

例えば、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）技術を用いて、本開示のポリヌクレオチドの配列と、ゲノムＤＮＡライブラリーまたはｃＤＮＡライブラリーから直接得た関連する遺伝子の配列を増幅してもよい。また、ＰＣＲおよび他の実験器具内増幅法は、発現させるタンパク質をコードする核酸配列をクローニングする、または試料中で所望のｍＲＮＡの存在を検出するため、核酸の配列決定のため、または他の目的でプローブとして用いる核酸を作製するのに有用な場合がある。実験器具内増幅法により当業者を導くのに十分な技術の例はBerger（上記を参照のこと）、Sambrook（上記を参照のこと）、およびAusubel（上記を参照のこと）、Mullis, et al.の米国特許第4,683,202号(1987)；およびInnis, et al.のPCR Protocols A Guide to Methods and Applications, Eds., Academic Press Inc., San Diego, Calif. (1990)に見られる。ゲノムＰＣＲ増幅の市販キットが当該分野で知られている。例えば、Advantage-GC Genomic PCRキット(Clontech)を参照のこと。また、例えば、Ｔ４遺伝子３２タンパク質(Boehringer Mannheim)を用いて長いＰＣＲ生成物の収率を向上させてもよい。

【０３７２】

核酸を構築する合成方法

また、本開示の単離核酸を周知の方法による直接化学合成によって作製してもよい（例えば、Ausubel, et al.（上記を参照のこと）を参照のこと）。化学合成は、一般に一本鎖オリゴヌクレオチドを作製する。この一本鎖オリゴヌクレオチドを相補配列とのハイブリダイゼーションにより、または鋳型として一本鎖を用いてＤＮＡポリメラーゼとの重合により二本鎖ＤＮＡに変換することができる。当業者には自明であるが、ＤＮＡの化学合成は、約１００塩基またはそれ以上の長さの配列に限定される場合があり、それより長い配列は短い配列のライゲーションで得てもよい。

【０３７３】

組み換え発現カセット

本開示は、さらに、本開示の核酸を含む組み換え発現カセットを提供する。本開示の核酸配列、例えば、本開示のタンパク質足場をコードするｃＤＮＡ配列またはゲノム配列を用いて、少なくとも１つの所望の宿主細胞に導入することができる組み換え発現カセットを構築してもよい。組み換え発現カセットは、典型的には、転写開始調節配列に操作により結合する本開示のポリヌクレオチドを含む。この転写開始調節配列は、意図した宿主細胞でのポリヌクレオチドの転写を導く。異種プロモーターおよび同種（すなわち、内因性）プロモーターの両方を用いて、本開示の核酸の発現を導いてもよい。

【０３７４】

実施形態によっては、本開示のポリヌクレオチドの発現を上方調節または下方調節するようにプロモーター、転写促進因子、または他の要素として働く単離核酸を本開示のポリヌクレオチドの非異種性形態の適切な位置（イントロンの上流、下流、またはその中に）に導入してもよい。例えば、生体内または実験器具内で内因性プロモーターを変異、欠失、および／または置換により変更してもよい。

【０３７５】

ベクターおよび宿主細胞

本開示はまた、本開示の単離核酸分子を含むベクター、組み換えベクターで遺伝的に操作された宿主細胞、および当該分野で知られている組み換え技術による少なくとも１種のタンパク質足場の生成に関する。例えば、Sambrook, et al.（上記を参照のこと）、Ausubel, et al.（上記を参照のこと）を参照のこと。これらは参照によりその全内容が本明細書に組み込まれる。

【０３７６】

例えば、ＰＢ－ＥＦ１ａベクターを用いてもよい。前記ベクターは、以下のヌクレオチ

ド配列を含む：

【化１６７】

tgtacatagattaaccctagaaagataatcatattgtgacgtacgttaaagataatcatgcgtaaaattgacgcatgtgttttatcggtctgt
atatcgaggtttatttattaatttgaatagatattaagttttattatatttacacttacatactaataataaattcaacaaacaatttatttatgtttatt
tatttattaaaaaaaaacaaaaactcaaaatttcttctataaagtaacaaaacttttatcgaatacctgcagcccgggggatgcagagggga
cagcccccccccaaagccccagggatgtaattacgtccctccccgctagggggcagcagcgagccgcccgggctccgctcc
ggtccggcgctcccccgcatcccgagccggcagcgtgcgggacagcccgggcacggggaaggtggcacgggatcgctttc
ctctgaacgcttctcgctgctctttgagcctgcagacacctgggggggatacggggaaaagttgactgtgccttttcgatcgaaccatgga
cagttagctttgcaaagatggataaagttttaaacagagaggaatctttgcagctaatggaccttctaggtcttgaaaggagtgggaattg
gctccggtgcccgtcagtgggcagagcgcacatcgcccacagtccccgagaagttgggggggaggggtcggcaattgaaccggtg
cctagagaaggtggcgcggggtaaactgggaaagtgatgtcgtgtactggctccgccttttcccgagggtgggggagaaccgtata
taagtgcagtagtcgccgtgaacgttcttttttcgcaacgggtttgccgccagaacacaggtaagtgccgtgtgtggttcccgcgggcct
ggcctctttacgggttatggcccttgcgtgccttgaattacttccacctggctgcagtacgtgattcttgatcccgagcttcgggttggaag
tgggtgggagagttcgaggccttgcgcttaaggagccccttcgcctcgtgcttgagttgaggcctggcctgggcgctggggccgccg
cgtgcgaatctggtggcaccttcgcgcctgtctcgctgctttcgataagtctctagccatttaaaatttttgatgacctgctgcgacgcttttt
ttctggcaagatagtcttgtaaatgcgggccaagatctgcacactggtatttcggttttgggggccgcgggcggcgacggggcccgtg
cgtcccagcgcacatgttcggcgaggcggggcctgcgagcgcggccaccgagaatcggacgggggtagtctcaagctggccggc
ctgctctggtgcctggcctcgcgccgccgtgtatcgcccgccctgggcggcaaggctggcccggtcggcaccagttgcgtgagcg
gaaagatggccgcttcccggccctgctgcagggagctcaaaatggaggacgcggcgctcgggagagcgggcgggtgagtcaccc
acacaaaggaaaagggccttccgtcctcagccgtcgcttcatgtgactccacggagtaccgggcgccgtccaggcacctcgattagt
tctcgagcttttggagtacgtcgtcttaggttgggggggagggtttatgcgatggagtttccccacactgagtgggtggagactgaag
ttaggccagcttggcacttgatgtaattctccttggaatttgccctttttgagtttggatcttggttcattctcaagcctcagacagtggttcaa
agttttttttcttccatttcaggtgtcgtgagaattctaatacgactcactatagggtgtgctgtctcatcattttggcaaagattggccaccaa
gcttgtcctgcaggagggtcgacgcctctagacgggcggccgctccggatccacgggtaccgatcacatatgcctttaattaaacact
agttctatagtgtcacctaaattcccttagtgagggttaatggccgtaggccgccagaattgggtccagacatgataagatacattgatg
agtttggacaaaccacaactagaatgcagtgaaaaaaatgctttatttgtgaaatttgtgatgctattgctttatttgtaaccattataagctg
caataaacaagttaacaacaacaattgcattcattttatgtttcaggttcaggggggaggtgtgggaggttttttcggactctaggacctgcg
catgcgcttggcgtaatcatggtcatagctgtttcctgtttttccccgtatcccccccaggtgtctgcaggctcaaagagcagcgagaagcg
ttcagaggaaagcgatccgtgccaccttccccgtgcccgggctgtcccccgcacgctgccggctcggggatgcgggggggagcgcc
ggaccggagcggagccccgggcggctcgctgctgccccctagcgggggagggacgtaattacatccctgggggcttggggggg

【化１６８】

ggctgtcccctctcaccgcggtggagctccagcttttgttcgaattggggccccccctcgagggtatcgatgatatctataacaagaaaat
atatatataataagttatcacgtaagtagaacatgaaataacaatataattatcgtatgagttaaatcttaaaagtcacgtaaaagataatcat
gcgtcattttgactcacgcggtcgttatagttcaaaatcagtgacacttaccgcattgacaagcacgcctcacgggagctccaagcggc
gactgagatgtcctaaatgcacagcgacggattcgcgctatttagaaagagagagcaatatttcaagaatgcatgcgtcaattttacgca
gactatcttctagggttaatctagctagccttaagggcgcctattgcgttgcgctcactgcccgctttccagtcgggaaacctgtcgtgc
cagctgcattaatgaatcggccaacgcgcggggagaggcggtttgcgtattgggcgctcttccgcttcctcgctcactgactcgctgc
gctcggtcgttcggctgcggcgagcggtatcagctcactcaaaggcggtaatacggttatccacagaatcaggggataacgcaggaa
agaacatgaccaaaatcccttaacgtgagttttcgttccactgagcgtcagaccccgtagaaaagatcaaaggatcttcttgagatccttt
ttttctgcgcgtaatctgctgcttgcaaacaaaaaaaccaccgctaccagcggtggtttgtttgccggatcaagagctaccaactctttttc
cgaaggtaactggcttcagcagagcgcagataccaaatactgttcttctagtgtagccgtagttaggccaccacttcaagaactctgtag
caccgcctacatacctcgctctgctaatcctgttaccagtggctgctgccagtggcgataagtcgtgtcttaccgggttggactcaagac
gatagttaccggataaggcgcagcggtcgggctgaacgggggttcgtgcacacagcccagcttggagcgaacgacctacaccga
actgagatacctacagcgtgagctatgagaaagcgccacgcttcccgaagggagaaaggcggacaggtatccggtaagcggcagg
gtcggaacaggagagcgcacgagggagcttccagggggaaacgcctggtatctttatagtcctgtcgggtttcgccacctctgacttg
agcgtcgatttttgtgatgctcgtcaggggggcggagcctatggaaaaacgccagcaacgcggcctttttacggttcctggccttttgct
ggccttttgctcacatgagattatcaaaaaggatcttcacctagatccttttaaattaaaaatgaagttttaaatcaatctaaagtatatatga
gtaaacttggtctgacagtcagaagaactcgtcaagaaggcgatagaaggcgatgcgctgcgaatcgggagcggcgataccgtaaa
gcacgaggaagcggtcagcccattcgccgccaagctcttcagcaatatcacgggtagccaacgctatgtcctgatagcggtccgcca
cacccagccggccacagtcgatgaatccagaaaagcggccattttccaccatgatattcggcaagcaggcatcgccatgggtcacga
cgagatcctcgccgtcgggcatgctcgccttgagcctggcgaacagttcggctggcgcgagcccctgatgctcttcgtccagatcatc
ctgatcgacaagaccggcttccatccgagtacgtgctcgctcgatgcgatgtttcgcttggtggtcgaatgggcaggtagccggatca
agcgtatgcagccgccgcattgcatcagccatgatggatactttctcggcaggagcaaggtgagatgacaggagatcctgccccggc
acttcgcccaatagcagccagtcccttcccgcttcagtgacaacgtcgagcacagctgcgcaaggaacgcccgtcgtggccagcca
cgatagccgcgctgcctcgtcttgcagttcattcagggcaccggacaggtcggtcttgacaaaaagaaccgggcgcccctgcgctga
cagccggaacacggcggcatcagagcagccgattgtctgttgtgcccagtcatagccgaatagcctctccacccaagcggccggag
aacctgcgtgcaatccatcttgttcaatcataatattattgaagcatttatcagggttcgtctcgtcccggtctcctcccaatgcatgtcaata
ttggccattagccatattattcattggttatatagcataaatcaatattggctattggccattgcatacgttgtatctatatcataata

（配列番号17073）。

【０３７７】

これらのポリヌクレオチドは、宿主で増殖させるため、選択可能マーカーを含むベクターに結合させてもよい。一般に、リン酸カルシウム沈殿物などの沈殿物、または電荷を帯びた脂質との複合体にプラスミドまたはナノプラスミドベクターを導入する。ベクターがウイルスである場合、適切な梱包細胞株を用いて実験器具内に詰め込み、宿主細胞に形質導入してもよい。

【０３７８】

ＤＮＡ挿入物は、操作により適切なプロモーターに結合される。発現構築物は、さらに、転写開始部位、転写終始部位を含み、転写領域には翻訳のためのリボソーム結合部位を含む。これらの構築物によって発現された成熟転写物のコード部分は、先頭に翻訳開始コ

ドン、および翻訳されるｍＲＮＡの終わりに適切に配置された終始コドン（例えば、ＵＡＡ、ＵＧＡ、またはＵＡＧ）を含むことが好ましい。哺乳類細胞または真核細胞の発現のためにはＵＡＡおよびＵＡＧが好ましい。

【０３７９】

発現ベクターは、少なくとも１種の選択可能マーカーを含むことが好ましいが必須ではない。そのようなマーカーとしては、これらに限定されないが、例えば、アンピシリン、ゼオシン（Sh ble遺伝子）、ピューロマイシン（ｐａｃ遺伝子）、ハイグロマイシンＢ（ｈｙｇＢ遺伝子）、Ｇ４１８／ジェネティシン（ｎｅｏ遺伝子）、ミコフェノール酸、またはグルタミン合成酵素（ＧＳ、米国特許第5,122,464号；第5,770,359号；第5,827,739号）、ブラストサイジン（ｂｓｄ遺伝子）、真核細胞培養物に対する耐性遺伝子、アンピシリン、ゼオシン（Sh ble遺伝子）、ピューロマイシン（ｐａｃ遺伝子）、ハイグロマイシンＢ（ｈｙｇＢ遺伝子）、Ｇ４１８／ジェネティシン（ｎｅｏ遺伝子）、カナマイシン、スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、カルベニシリン、ブレオマイシン、エリスロマイシン、ポリミキシンＢ、または大腸菌および他のバクテリアまたは原核生物を培養するためのテトラサイクリン耐性遺伝子が挙げられる（上記特許は引用によりその全内容が本明細書に組み込まれる）。上記の宿主細胞にとっての適切な培養培地および条件は当該分野で知られている。当業者には好適なベクターは自明である。宿主細胞へのベクター構築物の導入は、リン酸カルシウム形質移入、ＤＥＡＥ－デキストラン媒介形質移入、カチオン性脂質媒介形質移入、電気穿孔法、形質導入、感染、または他の知られている方法により達成することができる。そのような方法は当該技術分野、例えばSambrook（上記を参照のこと）の１～４章および１６～１８章；Ausubel（上記を参照のこと）の１章、９章、１３章、１５章、１６章に記載されている。

【０３８０】

発現ベクターは、本開示の組成物および方法により修飾された細胞を単離するため少なくとも１種の選択可能な細胞表面マーカーを含むことが好ましいが必須ではない。本開示の選択可能な細胞表面マーカーは、表面タンパク質、糖タンパク質、または１つの細胞または細胞亜集合を細胞の他の規定された亜集合と区別するタンパク質群を含む。選択可能な細胞表面マーカーは、本開示の組成物および方法によって修飾された細胞と、本開示の組成物および方法によって修飾されていない細胞とを区別することが好ましい。そのような細胞表面マーカーとしては、これらに限定されないが、例えば、「分化抗体群」または「分類決定基」タンパク質（しばしば「ＣＤ」と略され、ＣＤ１９、ＣＤ２７１、ＣＤ３４、ＣＤ２２、ＣＤ２０、ＣＤ３３、ＣＤ５２の切断された、または完全な長さの形態、またはこれらの任意の組み合わせが挙げられる）が挙げられる。細胞表面マーカーはさらに自殺遺伝子マーカーＲＱＲ８(Philip B et al. Blood. 2014 Aug 21; 124(8):1277-87)を含む。

【０３８１】

発現ベクターは、本開示の組成物および方法により修飾された細胞を単離するための少なくとも１種の選択可能な薬物耐性マーカーを含むことが好ましいが必須ではない。本開示の選択可能な薬物耐性マーカーは、野生型または変異体のＮｅｏ、ＤＨＦＲ、ＴＹＭＳ、ＦＲＡＮＣＦ、ＲＡＤ５１Ｃ、ＧＣＳ、ＭＤＲ１、ＡＬＤＨ１、ＮＫＸ２．２、またはこれらの任意の組み合わせを含んでいてもよい。

【０３８２】

少なくとも１種の本開示のタンパク質足場は、融合タンパク質などの修飾された形態で発現してもよく、分泌シグナルだけでなく、さらなる異種性機能領域を含んでいてもよい。例えば、さらなるアミノ酸、特に電荷を帯びたアミノ酸の領域をタンパク質足場のＮ末端に付加して、精製時またはその後の取り扱いおよび保存時における宿主細胞内での安定性と持続性を向上させてもよい。また、ペプチド部位を本開示のタンパク質足場に付加して、精製を容易にしてもよい。タンパク質足場または少なくともその１つの断片を最終調製する前にそのような領域を除去してもよい。そのような方法は多くの標準的な実験マニュアル、例えば、Sambrook（上記を参照のこと）の１７．２９章～１７．４２章および１

８．１章～１８．７４章；Ausubel（上記を参照のこと）の１６章、１７章、および１８章に記載されている。

【０３８３】

当業者であれば、本開示のタンパク質をコードする核酸の発現に利用可能な多くの発現系について知っている。または、本開示の核酸は、本開示のタンパク質足場をコードする内因性ＤＮＡを含む宿主細胞内で（操作により）スイッチを入れることで宿主細胞内で発現させてもよい。そのような方法は、例えば、米国特許第5,580,734号、第5,641,670号、第5,733,746号、および第5,733,761号など、当該分野で知られており、これらの全内容を引用により本明細書に組み込む。

【０３８４】

タンパク質足場、それらの指定された部分、またはそれらの変異体の生成に有用な例示的な細胞培養物は、当該分野で知られている真菌細胞、酵母菌細胞、および哺乳類細胞である。哺乳類細胞系は細胞の単層という形態を取ることが多いが、哺乳類細胞懸濁液または生物反応器を用いてもよい。完全なグリコシル化タンパク質を発現することができる複数の好適な宿主細胞系統が当該分野で開発されており、そのような例としてはCOS-1（例えば、ATCC CRL 1650)、COS-7（例えば、ATCC CRL-1651)、HEK293、BHK21（例えば、ATCC CRL-10)、CHO（例えば、ATCC CRL 1610)およびBSC-1（例えば、ATCC CRL-26)細胞株、Cos-7細胞、CHO細胞、hep G2細胞、P3X63Ag8.653、SP2/0-Ag14、293細胞、HeLa細胞などが挙げられる。これらは、例えば、バージニア州マナサスのアメリカ培養細胞系統保存機関(www.atcc.org)から容易に入手可能である。好ましい宿主細胞は、骨髄腫細胞およびリンパ腫細胞など、リンパ由来の細胞を含む。特に好ましい宿主細胞は、P3X63Ag8.653細胞(ATCC登録番号CRL-1580)およびSP2/0-Ag14細胞(ATCC登録番号CRL-1851)である。特に好ましい一態様では、組み換え細胞はP3X63Ab8.653細胞またはSP2/0-Ag14細胞である。

【０３８５】

これら細胞の発現ベクターは、以下の発現制御配列のうちの１種以上を含んでいてもよい。そのような例としては、これらに限定されないが、複製起点；プロモーター（例えば、後期または初期ＳＶ４０プロモーター、CMVプロモーター（米国特許第5,168,062号；第5,385,839号）、HSV tkプロモーター、pgk（ホスホグリセリン酸キナーゼ）プロモーター、ＥＦ－１αプロモーター（米国特許第5,266,491号）、少なくとも１種のヒトプロモーター；転写促進因子および／または処理情報部位（例えば、リボソーム結合部位、ＲＮＡスプライス部位、ポリアデニル化部位（例えば、SV40 large T Agポリ Ａ付加部位））、および転写終始配列が挙げられる。例えば、Ausubel et al.（上記を参照のこと）、Sambrook, et al.（上記を参照のこと）を参照のこと。本発明の核酸またはタンパク質の産生に有用な細胞が知られている、かつ／または、例えば、アメリカ培養細胞系統およびハイブリドーマ保存カタログ(www.atcc.org)や他の周知の源または商業源から入手可能である。

【０３８６】

真核宿主細胞を用いる場合、典型的にはポリアデニル化配列または転写終始配列をベクターに組み込む。終始配列の一例は、ウシ成長ホルモン遺伝子由来のポリアデニル化配列である。また、転写物の正確なスプライシングのための配列が含まれていてもよい。スプライシング配列の一例はＳＶ４０由来のＶＰ１イントロンである(Sprague, et al., J. Virol. 45:773-781 (1983))。また、宿主細胞内の複製を制御する遺伝子配列を当該分野で知られているようにベクターに組み込んでもよい。

アミノ酸コード

【０３８７】

本開示のタンパク質足場を構成するアミノ酸はしばしば省略される。アミノ酸の区別は、当該分野では自明であるように、その１文字のコード、その３文字のコード、名前、またはヌクレオチドコドンによってアミノ酸を区別して示してもよい（Alberts, B., et al., Molecular Biology of The Cell, Third Ed., Garland Publishing, Inc., New York, 1994を参照のこと）。本開示のタンパク質足場は、本明細書に規定するように、天然の

変異または人の操作の何れかに由来するアミノ酸の置換、欠失、または付加を１つ以上含んでいてもよい。機能に重要な本開示のタンパク質足場のアミノ酸を当該分野で知られている方法、例えば、部位特異的変異導入またはアラニン走査変異導入（例えば、Ausubel（上記を参照のこと）の８章、１５章；Cunningham and Wells, Science 244:1081-1085 (1989))により同定してもよい。後者の手順では分子のすべての残基に単一のアラニン変異を導入する。次いで、得られた変異体分子の生物学的活性（これに限定されないが、少なくとも１つの中性化活性など）を試験する。また、タンパク質足場の結合に重要な部位を構造分析、例えば、結晶化、核磁気共鳴、または光親和性標識(Smith, et al., J. Mol. Biol. 224:899-904 (1992) and de Vos, et al., Science 255:306-312 (1992))などにより同定してもよい。

【０３８８】

当業者には自明であるように、本発明は、本開示の少なくとも１種の生物学的活性タンパク質足場を含む。生物学的活性タンパク質足場は、天然（非合成）タンパク質足場、内因性タンパク質足場、または関連および周知のタンパク質足場の特定の活性の少なくとも２０％、３０％、または４０％、好ましくは少なくとも５０％、６０％、または７０％、最も好ましくは少なくとも８０％、９０％、または９５％～９９％の特定の活性を有する。酵素活性および基質特異性の測定値をアッセイし定量する方法は当業者によく知られている。

【０３８９】

他の側面では、本開示は、有機部位の共有結合により修飾された本明細書で記載のタンパク質足場およびその断片に関する。そのような修飾は、向上した薬物動態特性（例えば、生体内での血清半減期の増加）を有するタンパク質足場断片を産生することができる。有機部位は、線状または分岐状の親水性重合体基、脂肪酸基、または脂肪酸エステル基であってもよい。特定の実施形態では、親水性重合体基は、約８００～約１２０，０００ダルトンの分子量を持っていてもよく、ポリアルカングリコール（例えば、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ポリプロピレングリコール（ＰＰＧ））、炭水化物重合体、アミノ酸重合体またはポリビニルピロリドンであってもよい。脂肪酸基または脂肪酸エステル基は約８～４０の炭素を含んでいてもよい。

【０３９０】

白血球分離生成物から単離したＴ細胞

閉鎖系および標準的な方法（例えば、COBE Spectra Apheresisシステム）を用いて被験体または臨床施設から白血球分離生成物または血液を集めてもよい。標準的な病院かまたは施設の白血球分離手順に従って生成物を標準的な白血球分離収集袋に回収する。例えば、本開示の方法の好ましい態様では、白血球分離に通常用いられるもの以外にはさらなる抗凝血剤または血液添加剤（ヘパリンなど）が含まれない。

【０３９１】

または、白血球（ＷＢＣ）／末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）（Biosafe Sepax 2 (Closed/Automated)を用いて）かまたはＴ細胞（CliniMACS（登録商標） Prodigy (Closed/Automated)を用いて）を全血から直接単離してもよい。しかしながら、特定の被験体（例えば、癌と診断および／または癌の治療を受けている被験体）では、ＷＢＣ／ＰＢＭＣ収率は、白血球分離で単離した場合に比べて全血から単離した場合有意に低いことがある。

【０３９２】

白血球分離手順および／または直接細胞単離手順を本開示の任意の被験体に用いてもよい。

【０３９３】

白血球分離生成物、血液、ＷＢＣ／ＰＢＭＣ組成物、および／またはＴ細胞組成物は、臨床試験規約で使用が認められた標準的な病院または施設での血液採集手順に従って、断熱容器に入れて、調整された室温（＋１９℃～＋２５℃）で保たれなければならない。これら白血球分離生成物、血液、ＷＢＣ／ＰＢＭＣ組成物、および／またはＴ細胞組成物は冷蔵してはいけない。

【０３９４】
白血球分離生成物、血液、ＷＢＣ／ＰＢＭＣ組成物、および／またはＴ細胞組成物の細胞濃度は、輸送時に１ｍＬあたり０．２×１０^{9}細胞を超えてはいけない。白血球分離生成物、血液、ＷＢＣ／ＰＢＭＣ組成物、および／またはＴ細胞組成物を過度に混合することは避けるべきである。
【０３９５】
白血球分離生成物、血液、ＷＢＣ／ＰＢＭＣ組成物、および／またはＴ細胞組成物を例えば、一晩保存しなければならない場合、調整した室温（上記と同じ）に保たなければならない。保存時に、白血球分離生成物、血液、ＷＢＣ／ＰＢＭＣ組成物、および／またはＴ細胞組成物の濃度は１ｍＬあたり０．２×１０^{9}細胞を超えてはいけない。
【０３９６】
白血球分離生成物、血液、ＷＢＣ／ＰＢＭＣ組成物、および／またはＴ細胞組成物の細胞を自己血漿中に保存するのが好ましい。特定の態様では、白血球分離生成物、血液、ＷＢＣ／ＰＢＭＣ組成物、および／またはＴ細胞組成物の細胞濃度が１ｍＬあたり０．２×１０^{9}細胞よりも高い場合、生成物を自己血漿で希釈しなければならない。
【０３９７】
好ましくは、白血球分離生成物、血液、ＷＢＣ／ＰＢＭＣ組成物、および／またはＴ細胞組成物は、標識および分離手順を開始する２４時間より前のものであってはいけない。白血球分離生成物、血液、ＷＢＣ／ＰＢＭＣ組成物、および／またはＴ細胞組成物は、閉鎖系および／または自動化された系（例えば、CliniMACS Prodigy）を用いて細胞標識のために処理および／または作製されていてもよい。
【０３９８】
自動化された系は、細胞生成物（例えば、白血球分離生成物、血液、ＷＢＣ／ＰＢＭＣ組成物、および／またはＴ細胞組成物）の、できればフィコレーション（ficolation、Ficoll-Paqueなどの比重液を用いた分離法）および／または洗浄によりさらに軟膜単離を行ってもよい。
【０３９９】
閉鎖系および／または自動化された系を用いて、Ｔ細胞単離用に（例えば、白血球分離生成物、血液、ＷＢＣ／ＰＢＭＣ組成物、および／またはＴ細胞組成物由来の）細胞を作製および標識してもよい。
【０４００】
ＷＢＣ／ＰＢＭＣは直接ヌクレオフェクトしてもよい（その方が簡単で、追加の工程がいらない）が、本開示の方法はヌクレオフェクションの前にまずＴ細胞を単離することを含んでいてもよい。直接ＰＢＭＣをヌクレオフェクトするより簡単な方法は、ＣＡＲシグナル伝達によって媒介されるＣＡＲ＋細胞の選択可能な増殖を必要とするが、それ自体、機能的にＴ細胞を疲弊させることで生成物の生体内での効率を直接低下させる劣った増殖方法であることが証明されている。この生成物は、Ｔ細胞、ＮＫ細胞、ＮＫＴ細胞、単球、またはこれらの任意の組み合わせを含むＣＡＲ＋細胞の異種組成物であってもよいが、患者間での生成物の可変性が大きく、投与量とＣＲＳ管理をより困難にする。Ｔ細胞は、腫瘍抑制および殺傷の一次エフェクターと考えられているので、自己生成物の製造のためにＴ細胞を単離することは、他のより異種性の高い組成物に比べて有意な利点が得られる場合がある。
【０４０１】
Ｔ細胞は、１工程の標識手順で標識細胞の富化または標識細胞の減少により直接、または２工程の標識手順で間接的に単離してもよい。本開示の特定の富化方法によれば、Ｔ細胞をCell Collection Bag、非標識化細胞（非標的細胞）をNegative Fraction Bagに採集してもよい。本開示の富化方法に対して、非標識細胞（標的細胞）をCell Collection Bagに、標識細胞（非標的細胞）をNegative Fraction BagまたはNon-Target Cell Bagにそれぞれ回収する。選択試薬は、これらに限定されないが、抗体被覆ビーズを含んでいてもよい。抗体被覆ビーズは、修飾工程および／または増殖工程の前に除去してもよく、修飾

工程および／または増殖工程の前に細胞表面に保持されていてもよい。細胞マーカーの以下の非限定的な例のうち１種以上を用いてＴ細胞を単離してもよい：ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ２５、抗ビオチン、ＣＤ１ｃ、ＣＤ３／ＣＤ１９、ＣＤ３／ＣＤ５６、ＣＤ１４、ＣＤ１９、ＣＤ３４、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ５６、ＣＤ６２Ｌ、ＣＤ１３３、ＣＤ１３７、ＣＤ２７１、ＣＤ３０４、ＩＦＮ－γ、ＴＣＲα／β、および／またはこれらの任意の組み合わせ。Ｔ細胞を単離する方法は、Ｔ細胞の単離に用いてもよい細胞マーカーの以下の非限定的な例のうちの１種以上に特異的に結合し、かつ／または検出可能に標識する１種以上の試薬を含んでいてもよい：ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ２５、抗ビオチン、ＣＤ１ｃ、ＣＤ３／ＣＤ１９、ＣＤ３／ＣＤ５６、ＣＤ１４、ＣＤ１９、ＣＤ３４、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ５６、ＣＤ６２Ｌ、ＣＤ１３３、ＣＤ１３７、ＣＤ２７１、ＣＤ３０４、ＩＦＮ－γ、ＴＣＲα／β、および／またはこれらの任意の組み合わせ。これらの試薬は、「適正製造規範」（「ＧＭＰ」）等級であってもなくてもよい。これらの試薬は、Thermo DynaBeadsおよびMiltenyi CliniMACS生成物を含んでいてもよいが、これらに限定されない。本開示のＴ細胞を単離する方法は、標識工程および／または単離工程を複数回繰り返すことを含んでいてもよい。本開示のＴ細胞を単離する方法の任意の時点で、望ましくない細胞および／または望ましくない細胞種を陽性選択または陰性選択して本開示のＴ細胞生成物組成物から除去してもよい。本開示のＴ細胞生成物組成物はさらなる細胞種を含んでいてもよく、これらの細胞腫はＣＤ４、ＣＤ８、および／または他のＴ細胞マーカーを発現していてもよい。

【０４０２】

Ｔ細胞をヌクレオフェクトする本開示の方法は、例えば、ＷＢＣ／ＰＢＭＣの集団または組成物中でＴ細胞をヌクレオフェクトする工程によりＴ細胞単離工程をなくしてもよい。この工程は、ヌクレオフェクションの前に、ＴＣＲシグナル伝達による単離工程または選択可能な増殖工程を含む。

【０４０３】

Ｔ細胞富化および／または選別の前または後に陽性選択または陰性選択により特定の細胞集団を減少させてもよい。細胞生成物組成物から減少させてもよい細胞組成物の例は、骨髄細胞、ＣＤ２５＋制御性Ｔ細胞（T Regs）、樹状細胞、マクロファージ、赤血球、マスト細胞、γ－デルタＴ細胞、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、ナチュラルキラー（ＮＫ）様細胞（例えば、サイトカイン誘発キラー（ＣＩＫ）細胞）、誘発ナチュラルキラー（ｉＮＫ）Ｔ細胞、ナチュラルキラーＴ細胞、Ｂ細胞、またはこれらの任意の組み合わせを含んでいてもよい。

【０４０４】

本開示のＴ細胞生成物組成物はＣＤ４＋Ｔ細胞およびＣＤ８＋Ｔ細胞を含んでいてもよい。ＣＤ４＋Ｔ細胞とＣＤ８＋Ｔ細胞は、単離されるか選択手順の際に個別の回収袋に単離してもよい。ＣＤ４＋Ｔ細胞とＣＤ８＋Ｔ細胞は、さらに個別に処理してもよく、または特定の比で再構成（組み合わせて同じ組成物にする）した後に処理してもよい。

【０４０５】

ＣＤ４＋Ｔ細胞とＣＤ８＋Ｔ細胞が再構成される場合の特定の比は、その種類、用いる増幅技術の有効性、細胞培地、および／またはＴ細胞生成物組成物の増殖に用いる成長条件に依存していてもよい。起こりうるＣＤ４＋：ＣＤ８＋の比の例としては、これらに限定されないが、５０％：５０％、６０％：４０％、４０％：６０％、７５％：２５％、および２５％：７５％が挙げられる。

【０４０６】

ＣＤ８＋Ｔ細胞は強力な腫瘍細胞殺傷能力を示し、ＣＤ４＋Ｔ細胞は、ＣＤ８＋Ｔ細胞増殖性能および機能を補助するのに必要な多くのサイトカインを提供する。正常な提供者から単離されたＴ細胞はＣＤ４＋が優位であるので、Ｔ細胞生成物組成物では実験器具内でＣＤ４＋：ＣＤ８＋の比を人工的に調整して、生体内で別の方法で(otherwise)存在するＣＤ４＋Ｔ細胞のＣＤ８＋Ｔ細胞に対する比を改善させる。また、自己Ｔ細胞生成物組成物の生体外増殖に最適にした比を用いてもよい。Ｔ細胞生成物組成物の人工的に調整し

たＣＤ４＋：ＣＤ８＋の比の観点から重要であるが、本開示の生成物組成物は、Ｔ細胞の任意の内因的に発生する集団よりも有意に異なっており、有意に大きな利点をもたらす場合がある。

【０４０７】

Ｔ細胞を単離する好ましい方法は、未処理の汎Ｔ細胞を得る陰性選択法を含んでいてもよい。これは、得られたＴ細胞組成物は操作されていないＴ細胞および内因的に発生する多様性／比のＴ細胞を含むＴ細胞を含んでいることを意味する。

【０４０８】

陽性選択または陰性選択に用いてもよい試薬としては、これらに限定されないが、磁性細胞分離ビーズが挙げられる。磁性細胞分離ビーズは、本開示のＴ細胞単離方法の次の工程を行う前にＣＤ４＋Ｔ細胞またはＣＤ８＋Ｔ細胞の選択された集団、またはＣＤ４＋とＣＤ８＋Ｔ細胞の混合集団から除去されていてもいなくてもよい。

【０４０９】

Ｔ細胞組成物およびＴ細胞生成物組成物を、標準的なＴ細胞培養培地での冷凍保存または保存、および／または遺伝子修飾用に準備してもよい。

【０４１０】

高回収率、高生存率、高表現型、および／または高機能でヒト細胞を保存および回収するのに最適な標準的冷凍保存方法を用いてＴ細胞組成物、Ｔ細胞生成物組成物、未刺激のＴ細胞組成物、休止Ｔ細胞組成物、またはそれらの任意の一部を凍結保存してもよい。市販の冷凍保存培地および／または試験規約を用いてもよい。本開示の冷凍保存方法はＤＭＳＯを含まない冷凍保存剤（例えば、ＤＭＳＯを含まないCryoSOfree（登録商標）冷凍保存培地）を含んでいてもよい。この培地は冷凍に関連した毒性を低減する。

【０４１１】

Ｔ細胞組成物、Ｔ細胞生成物組成物、未刺激のＴ細胞組成物、休止Ｔ細胞組成物、またはそれらの任意の一部を培養培地に保存してもよい。本開示のＴ細胞培養培地は、細胞の保存、細胞の遺伝子修飾、細胞表現型、および／または細胞増殖に最適化されていてもよい。本開示のＴ細胞培養培地は１種以上の抗生物質を含んでいてもよい。細胞培養培地が抗生物質を含むと形質移入効率および／またはヌクレオフェクションによる遺伝子修飾後の細胞収率が低下することがあるので、特異的な抗生物質（またはそれらの組み合わせ）とそれぞれの濃度を形質移入効率および／またはヌクレオフェクションによる遺伝子修飾後の細胞収率に最適になるように変更してもよい。

【０４１２】

本開示のＴ細胞培養培地は血清を含んでいてもよく、また、血清組成物と濃度を細胞収率が最適になるように変更してもよい。Ｔ細胞の培養にはウシ胎児血清ＦＢＳ／ＦＣＳよりもヒトＡＢ血清が好ましいが、本開示のＴ細胞培養培地に用いることを想定すると、ＦＢＳ／ＦＣＳにゼノタンパク質を導入してもよい。血清は、培養物中のＴ細胞組成物を投与する被験体の血液から単離されてもよい。従って、本開示のＴ細胞培養培地は自己血清を含んでいてもよい。また、血清を含まない培地または代替血清を本開示のＴ細胞培養培地に用いてもよい。本開示のＴ細胞培養培地および方法の特定の実施形態では、血清を含まない培地または代替血清は、培地にゼノ血清で栄養補給することよりも利点がある場合がある。例えば、より高い生存率を持ち、高い効率でヌクレオフェクトされ、ヌクレオフェクション後の生存率が高く、より望ましい細胞表現型を示し、かつ／または増幅技術を加える際により多く／速い増殖を示すより健康な細胞が挙げられるが、これらに限定されない。

【０４１３】

Ｔ細胞培養培地は、市販の細胞増殖培地を含んでいてもよい。市販の細胞増殖培地としては、例えば、PBS、HBSS、OptiMEM、DMEM、RPMI 1640、AIM-V、X-VIVO 15、CellGro DC培地、CTS OpTimizer Ｔ細胞増殖SFM、TexMACS培地、PRIME-XV Ｔ細胞増殖培地、ImmunoCult-XF Ｔ細胞増殖培地、またはこれらの任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【０４１４】
Ｔ細胞組成物、Ｔ細胞生成物組成物、未刺激のＴ細胞組成物、休止Ｔ細胞組成物、またはそれらの任意の一部は、遺伝子修飾用に準備されてもよい。遺伝子修飾用にＴ細胞組成物、Ｔ細胞生成物組成物、未刺激のＴ細胞組成物、休止Ｔ細胞組成物、またはそれらの任意の一部を準備することは、細胞の洗浄および／または所望のヌクレオフェクション緩衝液での細胞の再懸濁を含んでいてもよい。冷凍保存したＴ細胞組成物を解凍して、ヌクレオフェクションによる遺伝子修飾用に準備してもよい。標準的な、または知られている試験規約に従って冷凍保存した細胞を解凍してもよい。凍結保存した細胞の解凍および準備は、より高い生存率を持ち、高い効率でヌクレオフェクトされ、ヌクレオフェクション後の生存率が高く、より望ましい細胞表現型を示し、かつ／または増幅技術を加える際により多く／速い増殖を示す細胞を得るのに最適にされていてもよい。例えば、解凍および／または準備工程にGrifols Albutein（２５％のヒトアルブミン）を用いてもよい。
【０４１５】
自己Ｔ細胞生成物組成物の遺伝子修飾
例えば、電気穿孔法などのヌクレオフェクション法を用いてＴ細胞組成物、Ｔ細胞生成物組成物、未刺激のＴ細胞組成物、休止Ｔ細胞組成物、またはそれらの任意の一部を遺伝的に修飾してもよい。より高い生存率を持ち、高い効率でヌクレオフェクトされ、ヌクレオフェクション後の生存率が高く、より望ましい細胞表現型を示し、かつ／または増幅技術を加える際により多く／速い増殖を示す細胞を得るため、ヌクレオフェクトする細胞の総数、ヌクレオフェクション反応液の総体積、および試料を調製する正確なタイミングを最適にしてもよい。
【０４１６】
例えば、Lonza Amaxa、MaxCyte PulseAgile、Harvard Apparatus BTX、および／またはInvitrogen Neonを用いてヌクレオフェクションおよび／または電気穿孔を行ってもよい。非金属電極系がヌクレオフェクションに好ましい場合があり、そのような例としては、これらに限定されないがプラスチック重合体電極が挙げられる。
【０４１７】
ヌクレオフェクションによる遺伝子修飾の前に、Ｔ細胞組成物、Ｔ細胞生成物組成物、未刺激のＴ細胞組成物、休止Ｔ細胞組成物、またはそれらの任意の一部をヌクレオフェクション緩衝液中に再懸濁してもよい。本開示のヌクレオフェクション緩衝液は市販のヌクレオフェクション緩衝液を含む。より高い生存率を持ち、高い効率でヌクレオフェクトされ、ヌクレオフェクション後の生存率が高く、より望ましい細胞表現型を示し、かつ／または増幅技術を加える際により多く／速い増殖を示す細胞を得るため、本開示のヌクレオフェクション緩衝液を最適にしてもよい。本開示のヌクレオフェクション緩衝液は、これらに限定されないが、PBS、HBSS、OptiMEM、BTXpress、Amaxa Nucleofector、ヒトＴ細胞ヌクレオフェクション緩衝液、およびこれらの任意の組み合わせを含んでいてもよい。より高い生存率を持ち、高い効率でヌクレオフェクトされ、ヌクレオフェクション後の生存率が高く、より望ましい細胞表現型を示し、かつ／または増幅技術を加える際により多く／速い増殖を示す細胞を得るため、本開示のヌクレオフェクション緩衝液は１種以上のサプリメント因子を含んでいてもよい。サプリメント因子の例としては、これらに限定されないが、組み換えヒトサイトカイン、ケモカイン、インターロイキン、およびこれらの任意の組み合わせが挙げられる。サイトカイン、ケモカイン、およびインターロイキンの例としては、これらに限定されないが、IL2、IL7、IL12、IL15、IL21、IL1、IL3、IL4、IL5、IL6、IL8、CXCL8、IL9、IL10、IL11、IL13、IL14、IL16、IL17、IL18、IL19、IL20、IL22、IL23、IL25、IL26、IL27、IL28、IL29、IL30、IL31、IL32、IL33、IL35、IL36、GM-CSF、IFN-γ、IL-1α/IL-1F1、IL-1β/IL-1F2、IL-12 p70、IL-12/IL-35 p35、IL-13、IL-17/IL-17A、IL-17A/Fヘテロ二量体、IL-17F、IL-18/IL-1F4、IL-23、IL-24、IL-32、IL-32β、IL-32γ、IL-33、LAP(TGF-β1)、リンホトキシンα/TNF-β、TGF-β、TNF-α、TRANCE/TNFSF11/RANK L、およびこれらの任意の組み合わせが挙げられる。サプリメント因子の例としては、これらに限定されないが、塩、鉱物、代謝物質、またはこれらの任意の組

み合わせが挙げられる。塩、鉱物、代謝物質の例としては、これらに限定されないが、ＨＥＰＥＳ、ニコチンアミド、ヘパリン、ピルビン酸ナトリウム、Ｌ－グルタミン、ＭＥＭ非必須アミノ酸溶液、アスコルビン酸、ヌクレオシド、ＦＢＳ／ＦＣＳ、ヒト血清、代替血清、抗生物質、ｐＨ調整剤、アール塩、２－メルカプトエタノール、ヒトトランスフェリン、組み換えヒトインスリン、ヒト血清アルブミン、Nucleofector PLUSサプリメント、ＫＣＬ、$MgCl_2$、Na_2HPO_4、NAH_2PO_4、ラクトビオン酸ナトリウム、マンニトール、コハク酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ＣＩＮａ、グルコース、$Ca(NO_3)_2$、Ｔｒｉｓ／ＨＣｌ、K_2HPO_4、KH_2PO_4、ポリエチレンイミン、ポリエチレングリコール、ポロクサマー１８８、ポロクサマー１８１、ポロクサマー４０７、ポリ－ビニルピロリドン、Ｐｏｐ３１３、Ｃｒｏｗｎ－５、およびこれらの任意の組み合わせが挙げられる。サプリメント因子の例としては、これらに限定されないが、PBS、HBSS、OptiMEM、DMEM、RPMI 1640、AIM-V、X-VIVO 15、CellGro DC培地、CTS OpTimizer Ｔ細胞増殖SFM、TexMACS培地、PRIME-XV Ｔ細胞増殖培地、ImmunoCult-XF Ｔ細胞増殖培地などの培地、およびこれらの任意の組み合わせが挙げられる。サプリメント因子の例としては、これらに限定されないが、細胞のＤＮＡセンシング、代謝、分化、シグナル伝達、アポトーシス経路、およびこれらの組み合わせの阻害剤が挙げられる。阻害剤の例としては、これらに限定されないが、TLR9、MyD88、IRAK、TRAF6、TRAF3、IRF-7、NF-KB、1型インターフェロン、炎症性サイトカイン、cGAS、STING、Sec5、TBK1、IRF-3、RNA pol III、RIG-1、IPS-1、FADD、RIP1、TRAF3、AIM2、ASC、カスパーゼ1、プロIL1B、P13K、Akt、Wnt3Aの阻害剤、グリコーゲンシンターゼキナーゼ３β（GSK 3β）（例えば、TWS119）の阻害剤、バフィロマイシン、クロロキン、キナクリン、AC-YVAD-CMK、Z-VAD-FMK、Z-IETD-FMK、およびこれらの任意の組み合わせが挙げられる。サプリメント因子の例としては、これらに限定されないが、細胞の送達を高める、核の送達または輸送を高める、核酸の核への容易にされた輸送を高める、染色体外核酸の分解を高める、および／またはＤＮＡ媒介毒性を低減するように１種以上の核酸を修飾または安定化させる試薬が挙げられる。１種以上の核酸を修飾または安定化させる試薬の例としては、これらに限定されないが、ｐＨ調整剤、ＤＮＡ結合タンパク質、脂質、脂質、$CaPO_4$、ＮＬＳ配列を含むまたは含まない正味中性電荷ＤＮＡ結合ペプチド、ＴＲＥＸ１酵素、およびこれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【０４１８】

細胞をヌクレオフェクション緩衝液（任意でヌクレオフェクション反応バイアルまたはキュベット内に入れられている）に加える前、加えると同時、または加えた後にトランスポゾンおよび転位酵素を含む転移試薬を本開示のヌクレオフェクション反応液に加えてもよい。本開示のトランスポゾンは、プラスミドＤＮＡ、ナノプラスミド、線状プラスミドＤＮＡ、ＰＣＲ生成物、DOGGYBONE（登録商標）ＤＮＡ、ｍＲＮＡ鋳型、一本鎖または二本鎖ＤＮＡ、タンパク質と核酸の組み合わせ、またはこれらの任意の組み合わせを含んでいてもよい。本開示のトランスポゾンは、１つ以上のＴＴＡＡ部位、１つ以上の末端逆向き配列（ＩＴＲ）、１つ以上の長末端配列（ＬＴＲ）、１つ以上の隔離部位、１つ以上のプロモーター、１つ以上の完全な長さの遺伝子または切断された遺伝子、１つ以上のポリＡシグナル、１つ以上の自己開裂２Ａペプチド開裂部位、１つ以上の内部リボソーム進入部位（ＩＲＥＳ）、１つ以上の転写促進因子、１つ以上の調節部位、１つ以上の複製起点、およびこれらの任意の組み合わせをコードする１つ以上の配列を含んでいてもよい。

【０４１９】

本開示のトランスポゾンは、１つ以上の完全な長さの遺伝子または切断された遺伝子をコードする１つ以上の配列を含んでいてもよい。本開示のトランスポゾンにより導入された１つ以上の完全な長さの遺伝子または切断された遺伝子は、シグナルペプチド、センチリン、一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、ヒンジ、膜貫通ドメイン、共促進ドメイン、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）、キメラＴ細胞受容体（ＣＡＲ－Ｔ）、ＣＡＲＴｙｒｉｎ（センチリンを含むＣＡＲ－Ｔ）、受容体、リガンド、サイトカイン、薬物耐性遺伝子、腫瘍抗原、アロ抗原または自己抗原、酵素、タンパク質、ペプチド、ポリペプチド、蛍光タンパク

質、変異タンパク質、またはこれらの任意の組み合わせのうちの１種以上をコードしていてもよい。

【０４２０】

本開示のトランスポゾンは、水、ＴＡＥ、ＴＢＥ、ＰＢＳ、ＨＢＳＳ、培地、本開示のサプリメント因子、またはこれらの任意の組み合わせ中で作製されてもよい。

【０４２１】

臨床安全性を最適にし、かつ／または製造可能性を向上させるように本開示のトランスポゾンを設計してもよい。非限定的な例として、不要な配列かまたは領域を排除し、かつ／または非抗生物質選択マーカーを含めることにより、臨床安全性を最適にし、かつ／または製造可能性を向上させるように本開示のトランスポゾンを設計してもよい。本開示のトランスポゾンはＧＭＰ等級であってもなくてもよい。

【０４２２】

本開示の転位酵素は、プラスミドＤＮＡ、ナノプラスミドＤＮＡ、ｍＲＮＡ、タンパク質、タンパク質と核酸の組み合わせ、またはこれらの任意の組み合わせのうちの１種以上の配列によりコードされていてもよい。

【０４２３】

本開示の転位酵素は、水、ＴＡＥ、ＴＢＥ、ＰＢＳ、ＨＢＳＳ、培地、本開示のサプリメント因子、またはこれらの任意の組み合わせ中で作製されてもよい。本開示の転位酵素またはそれらをコードかまたは送達する配列／構築物はＧＭＰ等級であってもなくてもよい。

【０４２４】

本開示のトランスポゾンおよび転位酵素は、任意の手段で細胞に送達されてもよい。

【０４２５】

本開示の組成物および方法は、プラスミドＤＮＡ（ｐＤＮＡ）またはナノプラスミドＤＮＡにより本開示のトランスポゾンおよび転位酵素を細胞に送達することを含んでいるが、送達にプラスミドまたはナノプラスミドを用いることでトランスポゾンおよび／または転位酵素が細胞の染色体ＤＮＡに組み込まれることがあり、これにより転位酵素の発現が継続することがある。従って、染色体組み込みの可能性を除去するために、本開示のトランスポゾンおよび転位酵素をｍＲＮＡまたはタンパク質の何れかとして細胞に送達してもよい。

【０４２６】

トランスポゾンおよび／または転位酵素をヌクレオフェクション反応液に導入する前に、本開示のトランスポゾンおよび転位酵素を単独で、または互いに２種以上を組み合わせて前もってインキュベートしてもよい。トランスポゾンおよび転位酵素のそれぞれの絶対量および相対量、例えば、トランスポゾンの転位酵素の比を最適にしてもよい。

【０４２７】

任意でバイアルまたはキュベット内でヌクレオフェクション反応液を調製した後、製造者の試験規約に従って反応液をNucleofector（登録商標）装置に充填して、電気パルスによる送達のために活性化してもよい。高められた生存率、より高いヌクレオフェクション効率、ヌクレオフェクション後のより高い生存率、望ましい細胞表現型、および／または増殖技術を加えた際のより高く速い増殖能を持つ細胞を得るため、本開示のトランスポゾンおよび／または転位酵素（または本開示のトランスポゾンおよび／または転位酵素をコードする配列）の細胞への送達に用いられる電気パルス条件を最適にしてもよい。Amaxa nucleofector技術を用いる場合、Amaxa 2Bまたは4D用の様々なヌクレオフェクションプログラムのそれぞれが考えられている。

【０４２８】

本開示のヌクレオフェクション反応の後、細胞をそっと細胞培地に加えてもよい。例えば、Ｔ細胞がヌクレオフェクション反応を受ける場合、Ｔ細胞をＴ細胞培地に加えてもよい。本開示の後ヌクレオフェクション細胞培地は市販の培地の何れか１種以上を含んでいてもよい。より高い生存率、より高いヌクレオフェクション効率、ヌクレオフェクション

後のより高い生存率、より望ましい細胞表現型、および／または増殖技術を加えた際のより高く速い増殖能を持つ細胞を得るため、本開示の後ヌクレオフェクション細胞培地（本開示の後ヌクレオフェクションＴ細胞培地を含む）を最適にしてもよい。本開示の後ヌクレオフェクション細胞培地（本開示の後ヌクレオフェクションＴ細胞培地を含む）は、PBS、HBSS、OptiMEM、DMEM、RPMI 1640、AIM-V、X-VIVO 15、CellGro DC培地、CTS OpTimizer Ｔ細胞増殖SFM、TexMACS培地、PRIME-XV Ｔ細胞増殖培地、ImmunoCult-XF Ｔ細胞増殖培地、およびこれらの任意の組み合わせを含んでいてもよい。生存率、ヌクレオフェクション効率、ヌクレオフェクション後の生存率、細胞表現型、および／または増幅技術を加えた際のより高く速い増殖能を高めるため、本開示の後ヌクレオフェクション細胞培地（本開示の後ヌクレオフェクションＴ細胞培地を含む）は、本開示の１種以上のサプリメント因子を含んでいてもよい。サプリメント因子の例としては、これらに限定されないが、組み換えヒトサイトカイン、ケモカイン、インターロイキン、およびこれらの任意の組み合わせが挙げられる。サイトカイン、ケモカイン、およびインターロイキンの例としては、これらに限定されないが、IL2、IL7、IL12、IL15、IL21、IL1、IL3、IL4、IL5、IL6、IL8、CXCL8、IL9、IL10、IL11、IL13、IL14、IL16、IL17、IL18、IL19、IL20、IL22、IL23、IL25、IL26、IL27、IL28、IL29、IL30、IL31、IL32、IL33、IL35、IL36、GM-CSF、IFN-γ、IL-1α/IL-1F1、IL-1β/IL-1F2、IL-12 p70、IL-12/IL-35 p35、IL-13、IL-17/IL-17A、IL-17A/Fヘテロ二量体、IL-17F、IL-18/IL-1F4、IL-23、IL-24、IL-32、IL-32β、IL-32γ、IL-33、LAP (TGF-β1)、リンホトキシンα/TNF-β、TGF-β、TNF-α、TRANCE/TNFSF11/RANK L、およびこれらの任意の組み合わせが挙げられる。サプリメント因子の例としては、これらに限定されないが、塩、鉱物、代謝物質、またはこれらの任意の組み合わせが挙げられる。塩、鉱物、代謝物質の例としては、これらに限定されないが、ＨＥＰＥＳ、ニコチンアミド、ヘパリン、ピルビン酸ナトリウム、Ｌ－グルタミン、ＭＥＭ非必須アミノ酸溶液、アスコルビン酸、ヌクレオシド、ＦＢＳ／ＦＣＳ、ヒト血清、代替血清、抗生物質、ｐＨ調整剤、アール塩、２－メルカプトエタノール、ヒトトランスフェリン、組み換えヒトインスリン、ヒト血清アルブミン、Nucleofector PLUSサプリメント、ＫＣＬ、$MgCl_2$、Na_2HPO_4、NAH_2PO_4、ラクトビオン酸ナトリウム、マンニトール、コハク酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ＣＩＮａ、グルコース、$Ca(NO_3)_2$、Ｔｒｉｓ／ＨＣｌ、K_2HPO_4、KH_2PO_4、ポリエチレンイミン、ポリエチレングリコール、ポロクサマー１８８、ポロクサマー１８１、ポロクサマー４０７、ポリ－ビニルピロリドン、Ｐｏｐ３１３、Ｃｒｏｗｎ－５、およびこれらの任意の組み合わせが挙げられる。サプリメント因子の例としては、これらに限定されないが、PBS、HBSS、OptiMEM、DMEM、RPMI 1640、AIM-V、X-VIVO 15、CellGro DC培地、CTS OpTimizer Ｔ細胞増殖SFM、TexMACS培地、PRIME-XV Ｔ細胞増殖培地、ImmunoCult-XF Ｔ細胞増殖培地などの培地、およびこれらの任意の組み合わせが挙げられる。サプリメント因子の例としては、これらに限定されないが、細胞のＤＮＡセンシング、代謝、分化、シグナル伝達、アポトーシス経路、およびこれらの組み合わせの阻害剤が挙げられる。阻害剤の例としては、これらに限定されないが、TLR9、MyD88、IRAK、TRAF6、TRAF3、IRF-7、NF-KB、1型インターフェロン、炎症性サイトカイン、cGAS、STING、Sec5、TBK1、IRF-3、RNA pol III、RIG-1、IPS-1、FADD、RIP1、TRAF3、AIM2、ASC、カスパーゼ1、プロIL1B、P13K、Akt、Wnt3Aの阻害剤、グリコーゲンシンターゼキナーゼ３β(GSK 3β)の阻害剤（例えば、TWS119）、バフィロマイシン、クロロキン、キナクリン、AC-YVAD-CMK、Z-VAD-FMK、Z-IETD-FMK、およびこれらの任意の組み合わせが挙げられる。サプリメント因子の例としては、これらに限定されないが、細胞の送達を高める、核の送達または輸送を高める、核酸の核への容易にされた輸送を高める、染色体外核酸の分解を高める、かつ／またはＤＮＡ媒介毒性を低減するように１種以上の核酸を修飾または安定化させる試薬が挙げられる。１種以上の核酸を修飾または安定化させる試薬の例としては、これらに限定されないが、ｐＨ調整剤、ＤＮＡ結合タンパク質、脂質、脂質、$CaPO_4$、ＮＬＳ配列を含む、または含まない正味中性電荷ＤＮＡ結合ペプチド、ＴＲＥＸ１酵素、およびこれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【０４２９】

本開示の後ヌクレオフェクション細胞培地（本開示の後ヌクレオフェクションＴ細胞培地を含む）を室温で用いてもよく、または、例えば、３２℃～３７℃（上限値および下限値を含む）まで予め温めてもよい。本開示の後ヌクレオフェクション細胞培地（本開示の後ヌクレオフェクションＴ細胞培地を含む）を、本開示のトランスポゾンまたはその一部の細胞生存率および／または発現を維持かまたは増強する任意の温度まで予め温めてもよい。

【０４３０】

本開示の後ヌクレオフェクション細胞培地（本開示の後ヌクレオフェクションＴ細胞培地を含む）を組織培養フラスコまたは皿、G-Rexフラスコ、生物反応器、細胞培養袋、または任意の他の標準的な容器に入れてもよい。本開示の後ヌクレオフェクション細胞培養物（本開示の後ヌクレオフェクションＴ細胞培養物を含む）は、静置されてもよく、または摂動（例えば、揺らす、かき混ぜる、または振とうする）してもよい。

【０４３１】

本開示の後ヌクレオフェクション細胞培養物は遺伝子修飾細胞を含んでいてもよい。本開示の後ヌクレオフェクションＴ細胞培養物は遺伝子修飾Ｔ細胞を含んでいてもよい。本開示の遺伝子修飾細胞を所定の期間休止させてもよく、または、例えば、T Cell Expander技術を加えることにより増殖のために刺激してもよい。特定の態様では、本開示の遺伝子修飾細胞を所定の期間休止させてもよく、または、例えば、Ｔ細胞増殖技術を加えることで直ちに増殖刺激をしてもよい。本開示の遺伝子修飾細胞を順化させる、転位させる、かつ／または陽性選択または陰性選択をするのに十分な時間休止させてもよく、その結果、高生存率、より高いヌクレオフェクション効率、ヌクレオフェクション後のより高い生存率、望ましい細胞表現型、および／または増殖技術を加えた際のより高く速い増殖能を持つ細胞が得られる。本開示の遺伝子修飾細胞を例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４時間、またはそれ以上休止させてもよい。特定の態様では、本開示の遺伝子修飾細胞を例えば、一晩休止させてもよい。特定の側面では、一晩は約１２時間である。本開示の遺伝子修飾細胞を例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４日間、またはそれ以上休止させてもよい。

【０４３２】

ヌクレオフェクション反応の後でExpander技術を加える前に本開示の遺伝子修飾細胞を選択してもよい。遺伝子修飾細胞の最適な選択のため、細胞を後ヌクレオフェクション細胞培地で少なくとも２～１４日間休止させて、修飾細胞の同定（例えば、修飾細胞と非修飾細胞の区別）を容易にしてもよい。

【０４３３】

本開示のトランスポゾンのヌクレオフェクションがうまく行った場合、ヌクレオフェクション後２４時間以内に本開示のＣＡＲ／ＣＡＲＴｙｒｉｎおよび選択マーカーは修飾Ｔ細胞内で検出可能であってもよい。トランスポゾンの染色体外発現により、選択マーカーのみの発現では修飾Ｔ細胞（トランスポゾンがうまく組み込まれた細胞）と無修飾Ｔ細胞（トランスポゾンがうまく組み込まれなかった細胞）とを区別できない場合がある。トランスポゾンの染色体外発現が選択マーカーによる修飾細胞の検出を不明瞭にしている場合、ヌクレオフェクトされた細胞（修飾細胞および無修飾細胞の両方）を所定の期間（例えば、２～１４日間）休止させて、細胞が発現するのを止める、またはすべての染色体外トランスポゾン発現を消失させてもよい。このように休止期間を延長した後、修飾Ｔ細胞のみを選択マーカーの発現に対して陽性に保つ。この延長した休止期間の長さは、各ヌクレオフェクション反応および選択過程に対して最適にされていてもよい。トランスポゾンの染色体外発現が選択マーカーによる修飾細胞の検出を不明瞭にしている場合、この延長した休止期間を設けずに選択を行ってもよいが、さらなる選択工程を後の時点（例えば増殖段階中かまたはその後）で含めてもよい。

【０４３４】

本開示の遺伝子修飾細胞は任意の手段で選択されてもよい。本開示の方法の特定の実施

形態では、特異的選択マーカーを発現する細胞を単離することにより本開示の遺伝子修飾細胞を選択してもよい。本開示の選択マーカーは、トランスポゾンの１つ以上の配列によりコードされていてもよい。うまく転位した結果として、修飾細胞により本開示の選択マーカーが発現されてもよい（すなわち、トランスポゾンの１つ以上の配列によりコードされていない）。特定の態様では、本開示の遺伝子修飾細胞は、後ヌクレオフェクション細胞培地の有害な化合物に対する耐性を付与する選択マーカーを含んでいてもよい。そのような有害な化合物としては、例えば、選択マーカーによって修飾細胞に付与される耐性がなければ細胞死につながるような抗生物質または薬物が挙げられる。選択マーカーの例としては、これらに限定されないが、以下の遺伝子のうちの１つ以上の野生型（ＷＴ）または変異体形態が挙げられる：ｎｅｏ、ＤＨＦＲ、ＴＹＭＳ、ＡＬＤＨ、ＭＤＲ１、ＭＧＭＴ、ＦＡＮＣＦ、ＲＡＤ５１Ｃ、ＧＣＳ、およびＮＫＸ２．２。選択マーカーの例としては、これらに限定されないが、Ａｂ被覆磁性ビーズ技術またはカラム選択により標的されてもよい表面発現選択マーカーまたは表面発現タグが挙げられる。効率的なカラム選択、洗浄、および溶出のため、タンパク質の精製の用いられるような開裂可能なタグを本開示の選択マーカーに付加してもよい。特定の態様では、本開示の選択マーカーは、内因的に修飾細胞（修飾Ｔ細胞を含む）により発現されておらず、従って、（例えば、細胞選別技術による）修飾細胞の物理的単離に有用である場合がある。内因的に修飾細胞（修飾Ｔ細胞を含む）により発現されていない本開示の選択マーカーとしては、これらに限定されないが、例えば、ＣＤ２７１、ＣＤ１９、ＣＤ５２、ＣＤ３４、ＲＱＲ８、ＣＤ２２、ＣＤ２０、ＣＤ３３の完全な長さの形態、変異形態、または切断された形態、およびこれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【０４３５】

本開示の遺伝子修飾細胞は、ヌクレオフェクション反応の後、選択可能に増殖させてもよい。特定の態様では、ＣＡＲ／ＣＡＲＴｙｒｉｎを含む修飾Ｔ細胞は、ＣＡＲ／ＣＡＲＴｙｒｉｎ刺激によって選択的に増殖されてもよい。ＣＡＲ／ＣＡＲＴｙｒｉｎを含む修飾Ｔ細胞は、標的で被覆した試薬（例えば、標的または標的内で被覆された増殖ビーズを発現する腫瘍系統または正常細胞系統）と接触させることで刺激されてもよい。または、ＣＡＲ／ＣＡＲＴｙｒｉｎを含む修飾Ｔ細胞は、照射された腫瘍細胞、同種異形の正常細胞、または自己ＰＢＭＣと接触させることで刺激されてもよい。刺激に用いた標的発現細胞による本開示の細胞生成物組成物の汚染を最小にするため、例えば、細胞生成物組成物を直接被験体に投与する場合、ＣＡＲ／ＣＡＲＴｙｒｉｎ標的タンパク質で被覆した増殖ビーズを用いて刺激を行ってもよい。ＣＡＲ／ＣＡＲＴｙｒｉｎによるＣＡＲ／ＣＡＲＴｙｒｉｎを含む修飾Ｔ細胞の選択可能な増殖は、修飾Ｔ細胞の機能的疲弊を回避するように最適にされていてもよい。

【０４３６】

本開示の遺伝子修飾細胞は、凍結保存してもよく、所定の期間休止させてもよく、またはCell Expander（細胞増殖剤）技術を加えることで増殖のために刺激されてもよい。本開示の遺伝子修飾細胞は、凍結保存してもよく、所定の期間休止させてもよく、またはCell Expander 技術を加えることで増殖のためにすぐに刺激されてもよい。選択された遺伝子修飾細胞がＴ細胞である場合、これらＴ細胞はCell Expander技術を加えることで増殖のために刺激されてもよい。選択された本開示の遺伝子修飾細胞は、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４時間、またはそれ以上休止させてもよい。特定の態様では、選択された本開示の遺伝子修飾細胞は、例えば一晩休止させてもよい。特定の側面では、一晩は約１２時間である。選択された本開示の遺伝子修飾細胞は、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４日間、またはそれ以上休止させてもよい。選択された本開示の遺伝子修飾細胞を任意の期間休止させてもよく、これにより高生存率、より高いヌクレオフェクション効率、ヌクレオフェクション後のより高い生存率、望ましい細胞表現型、および／または増殖技術を加えた際のより高く速い増殖能を持つ細胞が得られる。

【０４３７】
任意の標準的な冷凍保存方法を用いて選択された遺伝子修飾細胞（選択された本開示の遺伝子修飾Ｔ細胞を含む）を凍結保存してもよい。この方法は、高回収率、高生存率、高表現型、および／または高機能性能を持つヒト細胞を保存および／または回収するのに最適にされていてもよい。本開示の冷凍保存方法は、市販の冷凍保存培地および／または試験規約を含んでいてもよい。
【０４３８】
選択された遺伝子修飾細胞（選択された本開示の遺伝子修飾Ｔ細胞を含む）の転位効率は、任意の手段により評価されてもよい。例えば、Expander技術を用いる前に、選択された遺伝子修飾細胞（選択された本開示の遺伝子修飾Ｔ細胞を含む）によるトランスポゾンの発現量を蛍光活性化細胞選別（ＦＡＣＳ）によって測定してもよい。選択された遺伝子修飾細胞（選択された本開示の遺伝子修飾Ｔ細胞を含む）の転位効率の決定は、トランスポゾン（例えば、ＣＡＲ）を発現する選択された細胞の百分率を決定することを含んでいてもよい。これに代えて、またはこれに加えて、Ｔ細胞の純度、トランスポゾン発現量（例えば、ＣＡＲ発現量）の平均蛍光強度（ＭＦＩ）、ＣＡＲリガンドを発現する標的細胞の脱顆粒および／または殺傷を媒介する（トランスポゾンで送達された）ＣＡＲの能力、および／または選択された遺伝子修飾細胞（選択された本開示の遺伝子修飾Ｔ細胞を含む）の表現型を任意の手段により評価してもよい。
【０４３９】
本開示の細胞生成物組成物は、特定の放出条件に合致した場合に被験体への投与のために放出されてもよい。放出条件としては、これらに限定されないが、例えば、細胞表面に検出可能な量のＣＡＲを発現する修飾、選択、および／または増殖Ｔ細胞の特定の百分率が挙げられる。
【０４４０】
自己Ｔ細胞生成物組成物の遺伝子修飾
本開示の遺伝子修飾細胞（遺伝子修飾Ｔ細胞を含む）をExpander技術を用いて増殖させてもよい。本開示のExpander技術は市販のExpander技術を含んでいてもよい。本開示のExpander技術の例としては、ＴＣＲにより本開示の遺伝子修飾Ｔ細胞を刺激することが挙げられる。本開示の遺伝子修飾Ｔ細胞を刺激するすべての手段が考えられるが、ＴＣＲにより本開示の遺伝子修飾Ｔ細胞を刺激するのが好ましい方法であり、優れた殺傷能力を持つ生成物が得られる。
【０４４１】
ＴＣＲにより本開示の遺伝子修飾Ｔ細胞を刺激するため、Thermo Expander DynaBeadsをＴ細胞に対するビーズの比を３：１として用いてもよい。Expanderビーズが生分解性でない場合、ビーズをExpander組成物から除去してもよい。例えば、ビーズを約５日後にExpander組成物から除去してもよい。ＴＣＲにより本開示の遺伝子修飾Ｔ細胞を刺激するため、ミルテニー(Miltenyi)Ｔ細胞活性化／増殖試薬を用いてもよい。ＴＣＲにより本開示の遺伝子修飾Ｔ細胞を刺激するため、StemCell TechnologiesのImmunoCultヒトCD3/CD28またはCD3/CD28/CD2 Ｔ細胞活性化試薬を用いてもよい。所定の期間後にこれら可溶性四量体抗体複合体が分解して除去工程を必要としないので、この技術が好ましい場合がある。
【０４４２】
人工抗原提示細胞（ＡＰＣ）を遺伝子操作して、標的抗原を共発現させて、これを用いて本開示のＴ細胞の細胞を本開示のＴＣＲおよび／またはＣＡＲにより刺激してもよい。人工ＡＰＣは、腫瘍細胞株（例えば、不死化された骨髄性白血病系統Ｋ５６２を含む）を含む、またはそれに由来していてもよく、また遺伝子操作されて複数の共刺激分子または技術（例えば、ＣＤ２８、４－１ＢＢＬ、ＣＤ６４、ｍｂＩＬ－２１、ｍｂＩＬ－１５、ＣＡＲ標的分子など）を共発現してもよい。本開示の人工ＡＰＣを共刺激分子と組み合わせる場合、条件は、望ましくない表現型や機能、つまり最終分化したエフェクターＴ細胞が発達かまたは出現することを防ぐように最適になっていてもよい。

【０４４３】
照射ＰＢＭＣ（自己またはアロ）は、ＣＤ１９などのいくつかの標的抗原を発現してもよく、これらを用いて本開示の細胞またはＴ細胞を本開示のＴＣＲおよび／またはＣＡＲにより刺激してもよい。これに代えて、またはこれに加えて、照射腫瘍細胞はいくつかの標的抗原を発現していてもよく、これらを用いて本開示の細胞またはＴ細胞を本開示のＴＣＲおよび／またはＣＡＲにより刺激してもよい。
【０４４４】
プレートに結合させた、かつ／または可溶性の抗ＣＤ３、抗ＣＤ２、および／または抗ＣＤ２８刺激を用いて、本開示の細胞またはＴ細胞を本開示のＴＣＲおよび／またはＣＡＲにより刺激してもよい。
【０４４５】
抗原で被覆したビーズは標的タンパク質を提示してもよく、これを用いて本開示の細胞またはＴ細胞を本開示のＴＣＲおよび／またはＣＡＲにより刺激してもよい。これに代えて、またはこれに加えて、ＣＡＲ／ＣＡＲＴｙｒｉｎ標的タンパク質で被覆したExpanderビーズを用いて、本開示の細胞またはＴ細胞を本開示のＴＣＲおよび／またはＣＡＲにより刺激してもよい。
【０４４６】
増幅方法は、ＴＣＲまたはＣＡＲ／ＣＡＲＴｙｒｉｎにより、遺伝子修飾Ｔ細胞の表面に発現したＣＤ２、ＣＤ３、ＣＤ２８、４－１ＢＢ、および／または他のマーカーを介して本開示の細胞またはＴ細胞を刺激するのに適用される。
【０４４７】
ヌクレオフェクションの直後からヌクレオフェクションの約２４時間後まで増殖技術を本開示の細胞に用いてもよい。増殖手順の際には様々な細胞培地を用いてもよいが、本開示の望ましいＴ細胞増殖培地は、例えば、高生存率、細胞表現型、高総増殖量、または生体内で高持続能、高正着性、および／または高ＣＡＲ媒介殺傷能力を持つ細胞を産生してもよい。本開示の細胞培地は、本開示の遺伝子修飾細胞の増殖量、表現型、および機能を向上／増強するように最適になっていてもよい。増殖されたＴ細胞の好ましい表現型は、幹細胞記憶細胞、Ｔ中央記憶細胞、およびＴエフェクター記憶細胞の混合物を含んでいてもよい。Expander Dynabeadsは、臨床で優れた性能につながることがある中央記憶Ｔ細胞を主に産生する可能性がある。
【０４４８】
本開示のＴ細胞増殖培地（部分かまたは全部）としては、例えば、PBS、HBSS、OptiMEM、DMEM、RPMI 1640、AIM-V、X-VIVO 15、CellGro DC培地、CTS OpTimizer Ｔ細胞増殖SFM、TexMACS培地、PRIME-XV Ｔ細胞増殖培地、ImmunoCult-XF Ｔ細胞増殖培地、またはこれらの任意の組み合わせが挙げられる。本開示のＴ細胞増殖培地は、１種以上のサプリメント因子をさらに含んでいてもよい。本開示のＴ細胞増殖培地に含まれていてもよいサプリメント因子は、生存率、細胞表現型、総増殖量を高める、または生体内での持続性、正着性、および／またはＣＡＲ媒介殺傷能力を高める。本開示のＴ細胞増殖培地に含まれていてもよいサプリメント因子としては、これらに限定されないが、組み換えヒトサイトカイン、ケモカイン、および／またはインターロイキン例えば、IL2、IL7、IL12、IL15、IL21、IL1、IL3、IL4、IL5、IL6、IL8、CXCL8、IL9、IL10、IL11、IL13、IL14、IL16、IL17、IL18、IL19、IL20、IL22、IL23、IL25、IL26、IL27、IL28、IL29、IL30、IL31、IL32、IL33、IL35、IL36、GM-CSF、IFN-γ、IL-1α/IL-1F1、IL-1β/IL-1F2、IL-12 p70、IL-12/IL-35 p35、IL-13、IL-17/IL-17A、IL-17A/Fヘテロ二量体、IL-17F、IL-18/IL-1F4、IL-23、IL-24、IL-32、IL-32β、IL-32γ、IL-33、LAP (TGF-β1)、リンホトキシンα/TNF-β、TGF-β、TNF-α、TRANCE/TNFSF11/RANK L、またはこれらの任意の組み合わせが挙げられる。本開示のＴ細胞増殖培地に含まれていてもよいサプリメント因子としては、これらに限定されないが、塩、鉱物、および／または代謝物質、例えば、ＨＥＰＥＳ、ニコチンアミド、ヘパリン、ピルビン酸ナトリウム、Ｌ－グルタミン、ＭＥＭ非必須アミノ酸溶液、アスコルビン酸、ヌクレオシド、ＦＢＳ／ＦＣＳ、ヒト血清、代替血清、抗生物質、ｐ

Ｈ調整剤、アール塩、２－メルカプトエタノール、ヒトトランスフェリン、組み換えヒトインスリン、ヒト血清アルブミン、Nucleofector PLUSサプリメント、ＫＣＬ、$MgCl_2$、Na_2HPO_4、NAH_2PO_4、ラクトビオン酸ナトリウム、マンニトール、コハク酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ＣＩＮａ、グルコース、$Ca(NO_3)_2$、Ｔｒｉｓ／ＨＣｌ、K_2HPO_4、KH_2PO_4、ポリエチレンイミン、ポリエチレングリコール、ポロクサマー１８８、ポロクサマー１８１、ポロクサマー４０７、ポリ－ビニルピロリドン、Ｐｏｐ３１３、Ｃｒｏｗｎ－５、またはこれらの任意の組み合わせが挙げられる。本開示のＴ細胞増殖培地に含まれていてもよいサプリメント因子としては、これらに限定されないが、細胞のＤＮＡセンシング、代謝、分化、信号伝達、アポトーシス経路の阻害剤、例えば、TLR9、MyD88、IRAK、TRAF6、TRAF3、IRF-7、NF-KB、1型インターフェロン、炎症性サイトカイン、cGAS、STING、Sec5、TBK1、IRF-3、RNA pol III、RIG-1、IPS-1、FADD、RIP1、TRAF3、AIM2、ASC、カスパーゼ1、プロIL1B、P13K、Akt、Wnt3Aの阻害剤、グリコーゲンシンターゼキナーゼ３β(GSK-3β)の阻害剤(例えば、TWS119)、バフィロマイシン、クロロキン、キナクリン、AC-YVAD-CMK、Z-VAD-FMK、Z-IETD-FMK、またはこれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【０４４９】

本開示のＴ細胞増殖培地に含まれていてもよいサプリメント因子としては、これらに限定されないが、細胞の送達を高める、核の送達または輸送を高める、核酸の核への容易にされた輸送を高める、染色体外核酸の分解を高める、かつ／またはＤＮＡ媒介毒性を低減するように核酸を修飾または安定化させる試薬、例えば、ｐＨ修飾剤、ＤＮＡ結合タンパク質、脂質、脂質、$CaPO_4$、ＮＬＳ配列を含む、または含まない正味中性電荷ＤＮＡ結合ペプチド、ＴＲＥＸ１酵素、またはこれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【０４５０】

本開示の遺伝子修飾細胞は、選択可能な薬物または化合物の使用により増殖工程中に選択されてもよい。例えば、特定の実施形態では、本開示のトランスポゾンが、培養培地に加えた薬物に対する耐性を遺伝子修飾細胞に与える選択マーカーをコードする場合、選択は増殖工程時に起きてもよく、選択が起きるのに約１～１４日間の培養が必要である場合がある。本開示のトランスポゾンによりコードされる選択マーカーとして用いてもよい薬物耐性遺伝子の例としては、これらに限定されないが、遺伝子ｎｅｏ、ＤＨＦＲ、ＴＹＭＳ、ＡＬＤＨ、ＭＤＲ１、ＭＧＭＴ、ＦＡＮＣＦ、ＲＡＤ５１Ｃ、ＧＣＳ、ＮＫＸ２．２の野生型（ＷＴ）または変異体形態、またはこれらの任意の組み合わせが挙げられる。培養培地に加えてもよく、選択マーカーが耐性を付与してもよい対応する薬物または化合物の例としては、これらに限定されないが、Ｇ４１８、ピューロマイシン、アンピシリン、カナマイシン、メトトレキサート、メファラン、テモゾロミド、ビンクリスチン、エトポシド、ドキソルビシン、ベンダムスチン、フルダラビン、アレジア（パミドロン酸ジナトリウム）、ベセヌム（カルムスチン）、ＢｉＣＮＵ（カルムスチン）、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、カルムブリス（カルムスチン）、カルムスチン、クラフェン（シクロホスファミド）、シクロホスファミド、シトキサン（シクロホスファミド）、ダラツムマブ、ダラザレックス（ダラツムマブ）、ドキシル（ドキソルビシン塩酸塩リポソーム）、ドキソルビシン塩酸塩リポソーム、Ｄｏｘ－ＳＬ（ドキソルビシン塩酸塩リポソーム）、エロツズマブ、エムプリシティ（エロツズマブ）、エヴァセット（ドキソルビシン塩酸塩リポソーム）、ファリーダック（パノビノスタット）、イキサゾミブクエン酸塩、カイプロリス（カルフィルゾミブ）、レナリドミド、リポドックス（ドキソルビシン塩酸塩リポソーム）、モゾビル（プレリキサホル）、ネオサール（シクロホスファミド）、ニンラーロ（イキサゾミブクエン酸塩）、パミドロン酸ジナトリウム、パノビノスタット、プレリキサホル、ポマリドミド、ポマリスト（ポマリドミド）、レブラミド（レナリドミド）、シノビル（サリドマイド）、サリドマイド、サロミド（サリドマイド）、ベルケイド（ボルテゾミブ）、ゾレドロン酸、ゾメタ（ゾレドロン酸）、またはこれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【０４５１】

本開示のＴ細胞増殖工程は、細胞培養袋、WAVE生物反応器、G-Rexフラスコ、または任意の他の好適な容器および／または反応器内で起きてもよい。

【０４５２】

本開示の細胞またはＴ細胞培養物は、静置してもよく、揺する、かき混ぜる、または振とうしてもよい。

【０４５３】

本開示の細胞またはＴ細胞増殖工程は、特定の条件を最適にしてもよい。そのような条件としては、これらに限定されないが、培養持続時間、細胞濃度、Ｔ細胞培地の追加／除去の予定、細胞の大きさ、総細胞数、細胞表現型、細胞集団の純度、成長中の細胞集団での遺伝子修飾細胞の百分率、サプリメントの使用および組成、Expander技術の添加／除去、またはこれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【０４５４】

本開示の細胞またはＴ細胞増殖工程は、得られた増殖細胞集団の処方の前、所定の終点まで継続してもよい。例えば、本開示の細胞またはＴ細胞増殖工程は、所定の時間、少なくとも、２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、２２、２４時間；少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０日間；少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２週；少なくとも１、２、３、４、５、６ヶ月間、または少なくとも１年間継続してもよい。本開示の細胞またはＴ細胞増殖工程は、得られた培養物全体の細胞密度が、体積（μｌ、ｍｌ、Ｌ）あたり１、１０、１００、１０００、10^4、10^5、10^6、10^7、10^8、10^9、10^{10}細胞、またはその間の任意の密度など、所定の細胞密度になるまで継続してもよい。本開示の細胞またはＴ細胞増殖工程は、得られた培養物の遺伝子修飾細胞が本開示のトランスポゾンの所定の発現レベル、例えば、発現の閾値レベル（得られた遺伝子修飾細胞が臨床的に有効であることを示す発現の最小、最大、または平均レベル）の１％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、または１００％、またはこれらの間の任意の百分率を示すまで継続してもよい。本開示の細胞またはＴ細胞増殖工程は、得られた培養物の遺伝子修飾細胞の無修飾細胞に対する割合が所定の閾値、少なくとも１：１０、１：９、１：８、１：７、１：６、１：５、１：４、１：３、１：２、１：１、２：１、２：１、４：１、５：１、６：１、７：１、８：１、９：１、１０：１、またはこれらの間の任意の比になるまで継続してもよい。

【０４５５】

放出のための遺伝子修飾自己Ｔ細胞の分析

遺伝子修飾細胞の百分率を本開示の増殖工程中またはその後に評価してもよい。本開示の遺伝子修飾細胞によるトランスポゾンの細胞発現を蛍光活性化細胞選別（ＦＡＣＳ）により測定してもよい。例えば、ＦＡＣＳを用いて、本開示のＣＡＲを発現する細胞またはＴ細胞の百分率を決定してもよい。これに代えて、またはこれに加えて、遺伝子修飾細胞またはＴ細胞の純度、遺伝子修飾本開示の細胞またはＴ細胞によって発現されたＣＡＲの平均蛍光強度（ＭＦＩ）、ＣＡＲリガンドを発現する標的細胞の脱顆粒および／または殺傷を媒介するＣＡＲの能力、および／またはＣＡＲ＋Ｔ細胞の表現型を評価してもよい。

【０４５６】

被験体に投与することを意図した本開示の組成物は、前記組成物が医薬品製品として処方される、かつ／または被験体に投与されるのに安全かつ有効であることを示す１つ以上の「放出基準」を満たすことが求められてもよい。放出基準は、本開示の組成物（例えば、本開示のＴ細胞生成物）が細胞表面に検出可能な量の本開示のＣＡＲを発現する特定の百分率のＴ細胞を含むという要件を含んでいてもよい。

【０４５７】

増殖工程は、（例えば、特定総数の細胞、記憶細胞の特定集団、または、特定の大きさの集団を達成するなど）特定の基準が満たされるまで継続されなければならない。

【０４５８】

特定の基準は、増殖工程が終わる時を知らせる。例えば、細胞の大きさが３００ｆＬに達すると、細胞を処方、再活性化、または凍結保存しなければならない（さもなくば、この閾値を越えた大きさの細胞は死にはじめる）。細胞集団の平均の大きさが３００ｆＬ未満に達したら直ちに冷凍保存すると、解凍および培養時に細胞の回復が改善されることがある。というのは、これらの細胞は冷凍保存前に完全な休止状態になっていないからである（完全な休止細胞の大きさは約１８０ｆＬである）。増殖の前に本開示のＴ細胞の大きさは約１８０ｆＬであってもよいが、増殖後の３日目にはこの細胞の大きさの４倍よりも大きく約９００ｆＬまででであってもよい。次の６～１２日間では、Ｔ細胞集団は、細胞の大きさがゆっくりと減少していき、１８０ｆＬで完全な休止状態となる。

【０４５９】

細胞集団を処方用に調製する過程は、これらに限定されないが、細胞集団の細胞を濃縮し、細胞を洗浄し、かつ／またはさらに、薬物耐性または磁性ビーズ選別により細胞を特定の表面発現マーカーに対して選択する工程を含んでいてもよい。細胞集団を処方用に調製する過程は、最終生成物の安全性および純度を確実にする選別工程をさらに含んでいてもよい。例えば、処方用に調製されている本開示の遺伝子修飾Ｔ細胞を刺激するために、被験体由来の腫瘍細胞を用いて本開示の遺伝子修飾Ｔ細胞を刺激する、または患者由来の腫瘍細胞を遺伝的に修飾した場合は、その患者由来の腫瘍細胞が最終生成物に含まれないことが重要である。

【０４６０】

細胞生成物の輸液および／または輸液用の冷凍保存

本開示の医薬品製剤を輸液、冷凍保存、および／または保存用の袋に分配してもよい。

【０４６１】

標準的な試験規約と必要に応じて不融性冷凍保存培地を用いて、本開示の医薬品製剤を凍結保存してもよい。例えば、ＤＭＳＯを含まない冷凍保存剤（例えば、ＤＭＳＯを含まないCryoSOfree（登録商標）冷凍保存培地）を用いて冷凍に関連した毒性を低減してもよい。凍結保存した本開示の医薬品製剤を後日患者に輸液に供するために保存してもよい。有効な治療は本開示の医薬品製剤を複数回の投与する必要がある場合があり、従って、医薬品製剤を予め小分けした「投与量」で包装してもよい。これは、冷凍で保存されているが、個々の投与量を解凍できるように分けられていてもよい。

【０４６２】

本開示の医薬品製剤を室温で保存してもよい。有効な治療は本開示の医薬品製剤を複数回投与する必要がある場合があり、従って、医薬品製剤を予め小分けした「投与量」で包装してもよい。これは、一緒に保存されているが、個々の投与量を投与できるように分けられていてもよい。

【０４６３】

続く再増殖および／または同じ患者へのさらなる投与量を生成するための選択のため、本開示の医薬品製剤を保管庫に保存してもよい。後者は、例えば、症状の沈静および再発の後で将来投与が必要になる患者の同種異系治療の場合である。

製剤

【０４６４】

上述のように、本開示は安定した製剤を提供する。これらの製剤は、好ましくは、生理食塩水または選択した塩を含むリン酸緩衝液、保存料を含む保存された溶液および製剤、および医薬的に許容可能な製剤中に少なくとも１種のタンパク質足場を含む、医薬品または家畜への使用に好適な多目的に使用される保存された製剤を含む。保存された製剤は、少なくとも１種の知られている保存料、または任意で少なくとも１種のフェノール、ｍ－クレゾール、ｐ－クレゾール、ｏ－クレゾール、クロロクレゾール、ベンジルアルコール、硝酸フェニル水銀、フェノキシエタノール、ホルムアルデヒド、クロロブタノール、塩化マグネシウム（例えば、六水和物）、アルキルパラベン（メチル、エチル、プロピル、ブチルなど）、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、およびチメロサール、これらの重合体、またはこれらの水性希釈剤混合物からなる群より

選択される保存料を含む。当該分野で知られているように、例えば、約０．００１５％、またはその任意の範囲、値、または一部など任意の好適な濃度または混合物を用いてもよい非限定的な例としては、保存料なし、約０．１～２％のｍ－クレゾール（例えば、０．２、０．３、０．４、０．５、０．９、１．０％）、約０．１～３％のベンジルアルコール（例えば、０．５、０．９、１．１、１．５、１．９、２．０、２．５％）、約０．００１～０．５％のチメロサール（例えば、０．００５、０．０１）、約０．００１－２．０％のフェノール（例えば、０．０５、０．２５、０．２８、０．５、０．９、１．０％）、０．０００５～１．０％のアルキルパラベン（例えば、０．０００７５、０．０００９、０．００１、０．００２、０．００５、０．００７５、０．００９、０．０１、０．０２、０．０５、０．０７５、０．０９、０．１、０．２、０．３、０．５、０．７５、０．９、１．０％）などが挙げられる。

【０４６５】

上述のように、本発明は、包装材料、および少なくとも１つのバイアルを含む製造品を提供する。前記バイアルは、少なくとも１種のタンパク質足場溶液、所定の緩衝液および／または保存料、任意で水性希釈剤を含み、前記包装材料は、そのような溶液を１、２、３、４、５、６、９、１２、１８、２０、２４、３０、３６、４０、４８、５４、６０、６６、７２時間またはそれ以上の期間に亘って保持することができることを示す標識を含む。本発明は、包装材料、凍結乾燥した少なくとも１種のタンパク質足場を含む第一のバイアル、および所定の緩衝液または保存料の水性希釈剤を含む第二のバイアルを含む製造品を提供する。前記包装材料は、前記少なくとも１種のタンパク質足場を水性希釈剤で再構築して、２４時間以上の期間保持することができる溶液を形成するよう、患者に指示する標識を含む。

【０４６６】

本発明に従って用いられる少なくとも１種のタンパク質足場は、哺乳類細胞または遺伝子組み換え調製からを含む組み換え手段により作製されていてもよく、または本明細書で記載する、または当該分野で知られているように他の生物学的源から精製されてもよい。

【０４６７】

本発明の生成物中の少なくとも１種のタンパク質足場の範囲は、再構築した際に得られる量を含む。湿潤／乾燥系の場合、濃度は約１．０μｇ／ｍｌ～約１０００ｍｇ／ｍｌであるが、これより低い濃度および高い濃度でも操作可能であり、意図する送達培地に依存する。例えば、溶液製剤は、経皮パッチ、経肺、経粘膜、浸透圧法、またはマイクロポンプ法とは異なる。

【０４６８】

好ましくは、前記水性希釈剤は、任意で医薬的に許容可能な保存料をさらに含む。好ましい保存料は、フェノール、ｍ－クレゾール、ｐ－クレゾール、ｏ－クレゾール、クロロクレゾール、ベンジルアルコール、アルキルパラベン（メチル、エチル、プロピル、ブチルなど）、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ジヒドロ酢酸ナトリウム、およびチメロサール、またはこれらの混合物からなる群より選択されるものを含む。製剤に用いられる保存料の濃度は、抗微生物効果を得るのに十分な濃度である。そのような濃度は、選択された保存料に依存し、当業者により容易に決定される。

【０４６９】

他の賦形剤、例えば、等張剤、緩衝液、酸化防止剤、および保存増強剤を任意で希釈剤に加えるのが好ましい。グリセリンなどの等張剤は、周知の濃度で一般に用いられる。生理学的に許容された緩衝液を加えて、ｐＨの制御を向上させることが好ましい。製剤は、例えば、ｐＨ約４～約１０、好ましくはｐＨ約５～約９、最も好ましくは約６．０～約８．０など、広範囲のｐＨを含んでいてもよい。本発明の製剤のｐＨは、約６．８～約７．８であることが好ましい。好ましい緩衝液としては、リン酸緩衝液が挙げられる。最も好ましいのはリン酸ナトリウムであり、特にリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）である。

【０４７０】

その他の添加剤を任意で製剤または組成物に添加して、凝集を低減してもよい。そのよ

うな添加剤としては、例えば、医薬的に許容可能な可溶化剤（例えばＴｗｅｅｎ２０（モノラウリン酸ポリオキシエチレン（２０）ソルビタン）、Ｔｗｅｅｎ４０（モノパルミチン酸ポリオキシエチレン（２０）ソルビタン）、Ｔｗｅｅｎ８０（モノオレイン酸ポリオキシエチレン（２０）ソルビタン）、プルロニックＦ６８（ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロック共重合体）、およびＰＥＧ（ポリエチレングリコール））、または非イオン性界面活性剤（例えば、ポリソルビン酸エステル２０または８０）、ポロキサマー１８４または１８８、プルロニック（登録商標）ポリオール、他のブロック共重合体、およびキレート剤（例えばＥＤＴＡおよびＥＧＴＡ）が挙げられる。これらの添加剤は、ポンプまたはプラスチック容器を用いて製剤を投与する場合に特に有用である。医薬的に許容可能な界面活性剤の存在により、タンパク質が凝集する傾向が和らげられる。

【０４７１】

本発明の製剤は、少なくとも１種のタンパク質足場と、フェノール、ｍ－クレゾール、ｐ－クレゾール、ｏ－クレゾール、クロロクレゾール、ベンジルアルコール、アルキルパラベン（メチル、エチル、プロピル、ブチルなど）、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、およびチメロサール、またはこれらの混合物からなる群より選択される保存料とを水性希釈剤中で混合することを含む工程により調製されてもよい。従来の溶解および混合手順を用いて少なくとも１種のタンパク質足場と保存料を水性希釈剤中で混合する。好適な製剤を調製するため、例えば、測定量の少なくとも１種のタンパク質足場の緩衝溶液と所望の保存料の緩衝溶液をタンパク質と保存料が所望の濃度になるのに十分な量で混合する。当業者であれば、この工程の変形は自明である。例えば、成分を加える順序、さらなる添加剤を使用するか否か、製剤を調製する温度およびｐＨは、すべて、使用する投与の濃度および手段を最適にすることができる因子である。

【０４７２】

請求項の製剤は、透明溶液、または凍結乾燥された少なくとも１種のタンパク質足場のバイアルと、水、保存料および／または賦形剤、好ましくはリン酸緩衝液および／または生理食塩水、および選択した塩を含む第二のバイアルとを含む２つのバイアルとして患者に提供されてもよい。前記凍結乾燥された少なくとも１種のタンパク質足場は、前記第二のバイアルの成分と共に水性希釈剤中で再構成される。単一の溶液バイアルまたは再構成を必要とする２つのバイアルを複数回再利用してもよく、単一かまたは複数のサイクルの患者の治療に十分であり、従って現在利用できるものよりも簡便な治療計画を提供することができる。

【０４７３】

本請求項の製造品は、製造直後から２４時間以上までの期間に亘る投与に有用である。従って、本請求項の製造品は患者に有意な利益をもたらす。本発明の製剤は、必要に応じて約２℃～約４０℃の温度で安全に保存されてもよい。また、タンパク質の生物学的活性をより長期の間保持してもよく、これにより溶液を６、１２、１８、２４、３６、４８、７２、または９６時間に亘って保持および／または使用することができることを示す包装袋用標識を用いてもよい。保存した希釈剤を用いる場合、そのような標識は、１～１２ヶ月、半年、１年半、および／または２年までに使用することを含んでいてもよい。

【０４７４】

本発明の少なくとも１種のタンパク質足場の溶液は、少なくとも１種のタンパク質足場を水性希釈剤中で混合することを含む工程により調製されてもよい。混合は従来の溶解および混合手順を用いて行われる。好適な希釈剤を調製するため、例えば、水または緩衝液中の測定量の少なくとも１種のタンパク質足場をタンパク質および必要に応じて保存料または緩衝液が所望の濃度になるのに十分な量で混合する。当業者であれば、この工程の変形は自明である。例えば、成分を加える順序、さらなる添加剤を使用するか否か、製剤を調製する温度およびｐＨは、すべて、使用する投与の濃度および手段に最適にすることができる因子である。

【０４７５】

請求項の製剤は、透明溶液、または凍結乾燥された少なくとも１種のタンパク質足場の

バイアルと、水性希釈剤を含む第二のバイアルとを含む２つのバイアルとして患者に提供される。前記凍結乾燥された少なくとも１種のタンパク質足場は、前記第二のバイアルの成分で再構成される。単一の溶液バイアルまたは再構成を必要とする２つのバイアルを複数回再利用してもよく、単一かまたは複数のサイクルの患者の治療に十分であり、従って現在利用できるものよりも簡便な治療計画を提供することができる。

【０４７６】

請求項の製剤は、薬局、診療所、またはその他の機関や施設に透明溶液かまたは凍結乾燥された少なくとも１種のタンパク質足場のバイアルと、その再構成に用いる水性希釈剤を含む第二のバイアルとを含む２つのバイアルを提供することにより患者に間接的に提供されてもよい。この場合の透明溶液は、１リットルまで、またはそれ以上の量で、大型容器で提供されてもよく、前記少なくとも１種のタンパク質足場溶液の小分けしたものをそこから１回または複数回取って小さいバイアルに移し、薬局や診療所から顧客および／または患者に提供されてもよい。

【０４７７】

単一のバイアル系を含む認識されている装置は、溶液を送達するペン型注射器装置を含み、そのような例としては以下のものが挙げられる：BD Pens, BD Autojector（登録商標）、Humaject（登録商標）、NovoPen（登録商標）、B-D（登録商標）Pen, AutoPen（登録商標）、OptiPen（登録商標）、GenotropinPen（登録商標）、Genotronorm Pen（登録商標）、Humatro Pen（登録商標）、Reco-Pen（登録商標）、Roferon Pen（登録商標）、Biojector（登録商標）、Iject（登録商標）、J-tip Needle-Free Injector（登録商標）、Intraject（登録商標）、Medi-Ject（登録商標）（例えば、Becton Dickinson（ニュージャージー州フランクリンレイクス、www.bectondickenson.com）、Disetronic（スイス、ブルグドルフ、www.disetronic.com）；Bioject、オレゴン州ポートランド(www.bioject.com)；National Medical Products, Weston Medical（英国ピーターボロ、www.weston-medical.com）、Medi-Ject Corp（ミネソタ州ミネアポリス、www.mediject.com）により製造または開発）、および同様に好適な装置。２つのバイアル系を含む認識されている装置は、再構成溶液を送達するカートリッジ内で凍結乾燥薬物を再構成するペン型注射器システムを含み、そのような装置としてはHumatroPen（登録商標）が挙げられる。他の好適な装置の例としては、前充填注射器、自動注射器、針なし注射器、および針なし静脈輸液セットが挙げられる。

【０４７８】

請求項の製品は、包装材料を含む。包装材料は、規制当局によって要求される情報に加えて、製品を用いることができる条件を提供する。本発明の包装材料は、２つのバイアルの湿潤／乾燥製品について少なくとも１種のタンパク質足場を水性希釈剤内で再構成して溶液を形成し、２～２４時間の期間に亘ってその溶液を用いるようにという指示を患者に提供する。単一のバイアルの溶液製品の場合、標識にはそのような溶液を２～２４時間の期間またはそれ以上の期間に亘って用いてもよいことが示されている。本請求項の製品はヒト医薬品製品として有用である。

【０４７９】

本発明の製剤は、少なくとも１種のタンパク質足場を、選択された緩衝液、好ましくは生理食塩水または選択された塩を含むリン酸緩衝液と混合することを含む工程により調製されてもよい。従来の溶解および混合手順を用いて少なくとも１種のタンパク質足場と緩衝液を水性希釈剤中で混合する。好適な製剤を調製するため、例えば、水または緩衝液中の測定量の少なくとも１種のタンパク質足場をタンパク質と緩衝液が所望の濃度になるような十分な量で所望の緩衝剤水溶液水と混合する。当業者であれば、この工程の変形は自明である。例えば、成分を加える順序、さらなる添加剤を使用するか否か、製剤を調製する温度およびｐＨは、すべて、使用する投与の濃度および手段に最適にすることができる因子である。

【０４８０】

本請求項の安定した製剤または保存された製剤は、透明溶液、または凍結乾燥されたタ

ンパク質足場のバイアルと保存料または緩衝液および賦形剤の水性希釈剤を含む第二のバイアルとを含む２つのバイアルとして患者に提供されてもよい。前記凍結乾燥されたタンパク質足場は、第二のバイアルの成分で再構成される。単一の溶液バイアルまたは再構成を必要とする２つのバイアルを複数回再利用してもよく、単一かまたは複数のサイクルの患者の治療に十分であり、従って現在利用できるものよりも簡便な治療計画を提供することができる。

【０４８１】

タンパク質足場を安定化する他の製剤または方法は、タンパク質足場を含む凍結乾燥粉末の透明溶液以外のものであってもよい。不透明な溶液の中では、粒子懸濁液を含む製剤である。前記粒子は、様々な大きさの構造内にタンパク質足場を含む組成物であり、マイクロ球体、マイクロ粒子、ナノ粒子、ナノ球体、またはリポソームとして様々な形態で知られている。活性剤を含むこのような比較的相同な本質的に球状の粒子製剤は、米国特許第4,589,330号に教示されているように、活性剤および重合体を含む水相と非水相を接触させて、次いで非水相を蒸発させて水相由来の粒子を凝集させることにより形成されてもよい。米国特許第4,818,542号に教示されているように、連続溶媒に分散させた活性剤および重合体を含む第一の相を用いて、冷凍乾燥または希釈抽出沈殿により前記溶媒を懸濁液から除去して多孔性マイクロ粒子を調製してもよい。このような調製に好ましい重合体は、以下のものからなる群より選択される天然または合成の共重合体かまたは重合体である：寒天、でんぷん、アラビノガラクタン、アルブミン、コラーゲン、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、グリコリド－Ｌ（－）ラクチドポリ（ε－カプロラクトン）、ポリ（ε－カプロラクトン－ＣＯ－乳酸）、ポリ（ε－カプロラクトン－ＣＯ－グリコール酸）、ポリ（β－ヒドロキシ酪酸）、ポリエチレンオキシド、ポリエチレン、ポリ（２－シアノアクリル酸アルキル）、ポリ（メタクリル酸ヒドロキシエチル）、ポリアミド、ポリアミノ酸、ポリ（２－ヒドロキシエチルＤＬ－アスパルトアミド）、ポリエステル尿素、ポリ（Ｌ－フェニルアラニン／エチレングリコール／１，６－ジイソシアナトヘキサン）、およびポリメタクリル酸メチル。特に好ましい重合体は、ポリエステル、例えば、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、グリコリド－Ｌ（－）ラクチドポリ（ε－カプロラクトン、ポリ（ε－カプロラクトン－ＣＯ－乳酸）、およびポリ（ε－カプロラクトン－ＣＯ－グリコール酸）である。重合体および／または活性剤を溶解するのに有用な溶媒は、水、ヘキサフルオロイソプロピルアルコール、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ヘキサン、ベンゼン、またはヘキサフルオロアセトン１．５水和物が挙げられる。活性剤を含む相を第二の相で分散する工程は、前記第一の相を圧力をかけてノズルのオリフィスに通して、液滴を形成することを含んでいてもよい。

【０４８２】

乾燥粉末製剤は、冷凍乾燥以外の工程で得られてもよい。そのような工程としては、スプレー乾燥、または蒸発かまたは結晶性組成物の沈殿とその後の水性溶媒または非水性溶媒を除去する１つ以上の工程による溶媒抽出が挙げられる。スプレー乾燥したタンパク質足場の調製は、米国特許第6,019,968号に教示されている。このタンパク質足場乾燥粉末組成物は、呼吸性乾燥粉末が得られる条件で溶媒中のタンパク質足場の溶液またはスラリー、必要に応じて賦形剤をスプレー乾燥することにより得てもよい。そのような溶媒は、容易に乾燥させることができる水およびエタノールなどの極性化合物を含んでいてもよい。窒素雰囲気下、または窒素を乾燥気体として用いるなど、酸素の非存在下でスプレー乾燥手順を行うことによりタンパク質足場の安定性を高めてもよい。他の比較的乾燥した製剤は、典型的にはWO99/16419に教示されたヒドロフルオロアルカン推進剤を含む懸濁液媒質に分散した複数の穴あきミクロ構造の分散体である。これらの安定化した分散体は、定量吸入器を用いて患者の肺に投与されてもよい。スプレー乾燥薬剤の商業的な製造に有用な装置は、Buchi Ltd.またはNiro Corp.により製造されている。

【０４８３】

本明細書に記載の安定製剤かまたは溶液または保存された製剤かまたは溶液中の少なくとも１つのタンパク質足場は、本発明に従って様々な送達方法で患者に投与されてもよい

。そのような方法としては、皮下注射または筋肉注射；経皮送達、経肺送達、経粘膜送達、移植、浸透圧ポンプ、カートリッジ、マイクロポンプ、または当該分野で知られている他の手段が挙げられる。

【０４８４】

治療への応用

本発明はまた、本発明の少なくとも１種のタンパク質足場を用いて、例えば、治療有効量のタンパク質足場を投与するか、または前記細胞、組織、器官、動物、または患者を治療有効量のタンパク質足場と接触させることにより、当該分野で知られている、または本明細書で記載するように、細胞、組織、器官、動物、または患者の病気を調節かまたは治療する方法を提供する。また、本発明は、細胞、組織、器官、動物、または患者の病気を調節かまたは治療する方法を提供する。

【０４８５】

本発明のいずれかの方法は、少なくとも１種のタンパク質足場を含む有効量の組成物または医薬組成物を、そのような調節、処理、または治療を必要とする細胞、組織、器官、動物、または患者に投与することを含んでいてもよい。そのような方法は、必要に応じて、そのような病気または障害を治療するための共投与または併用療法をさらに含んでいてもよく、前記少なくとも１種のタンパク質足場、その指定された部分または変異体の投与は、アルキル化剤、有糸分裂阻害剤、および放射性医薬品のうちの少なくとも一種から選択したものを前、同時、および／または後に投与することをさらに含む。好適な投与量は当該分野でよく知られている。例えば、Wells et al., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000); Nursing 2001 Handbook of Drugs, 21st edition, Springhouse Corp., Springhouse, Pa., 2001; Health Professional's Drug Guide 2001, ed., Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, N.J.を参照のこと。これらはその全内容を引用により本明細書に組み込む。

【０４８６】

好適な投与量は、必要に応じて、約０．１～９９および／または１００～５００ｍｇ／ｋｇ／投与、またはその任意の範囲、値またはその一部、または単回または複数回の投与あたりの血清濃度が約０．１～５０００μｇ／ｍｌを達成する血清濃度、またはその任意の範囲、値またはその一部を含んでいてもよい。本発明のタンパク質足場の好ましい投与量の範囲は、患者の体重あたり、約１ｍｇ／ｋｇ、約３、約６、または約１２ｍｇ／ｋｇまでである。

【０４８７】

または、投与量は周知の因子により変化してもよい。そのような因子としては、例えば、特定の剤の薬力学的特性、投与の形態および経路、受容者の年齢、健康、および体重、症状の性質および程度、同時治療の種類、治療の頻度、および所望の効果が挙げられる。通常、薬効成分の投与量は、体重キログラムあたり約０．１～１００ミリグラムであってもよい。１投与かまたは徐放形態で１キログラムあたり通常０．１～５０ミリグラム、好ましくは０．１～１０ミリグラムが所望の結果を得るのに有効である。

【０４８８】

非限定的な例としては、ヒトまたは動物の治療は、単一の輸液または繰り返し投与を用いて本発明の少なくとも１種のタンパク質足場を１日あたり約０．１～１００ｍｇ／ｋｇまたはその任意の範囲、値、または一部として、少なくとも１～４０日に１回、これに代えて、またはこれに加えて少なくとも１～５２週に１回、これに代えて、またはこれに加えて少なくとも１～２０年に１回、またはこれらの任意の組み合わせで１回または周期的に投与することとして提供されてもよい。

【０４８９】

内部投与に好適な投与形態（組成物）は一般に、単位あたりかまたは容器あたり約０．００１ミリグラム～約５００ミリグラムの薬効成分を含む。これらの医薬組成物では、薬

効成分は通常、組成物の総重量に対して約０．５～９９．９９９重量％の量で存在する。
【０４９０】
非経口投与の場合、タンパク質足場は、医薬的に許容可能な非経口投与媒質と共に、または個別に溶液、懸濁液、乳液、粒子、粉末、または凍結乾燥粉末として処方されてもよい。そのような媒質の例は水、生理食塩水、リンガー液、ブドウ糖溶液、および約１～１０％ヒト血清アルブミンである。また、リポソームおよび非水性媒質（例えば、固定油）を用いてもよい。媒質または凍結乾燥粉末は、等張性を維持する添加剤（例えば、塩化ナトリウム、マンニトール）および化学的安定性を維持する添加剤（例えば、緩衝液および保存料）を含んでいてもよい。この製剤を知られている、または好適な技術により殺菌する。
【０４９１】
好適な医薬品担体は、この分野の標準的な参考書であるRemington's Pharmaceutical Sciences, A. Osolの最新版に記載されている。
【０４９２】
代替え投与
多くの周知の開発された方法を本発明に従って用いて、本発明による薬学的に有効量の少なくとも１種のタンパク質足場を投与してもよい。以下の記載で経肺投与を用いるが、他の投与方法を本発明に従って用いてもよく、好適な結果が得られる。吸入または本明細書で記載かまたは当該分野で周知の他の投与に好適な様々な装置および方法の何れかを用いて、本発明のタンパク質足場を溶液、乳液、コロイド、または懸濁液などの担体中で、または乾燥粉末として送達してもよい。
【０４９３】
非経口製剤および投与
非経口投与用の製剤は、共通の賦形剤として、殺菌水または生理食塩水、ポリアルキレングリコール（例えば、ポリエチレングリコール）、野菜由来の油、水添ナフタレン類などを含んでいてもよい。適切な乳化剤または加湿剤および懸濁剤を用いて、知られている方法に従って輸液用の水性または油性懸濁液を調製してもよい。輸液用剤は、非毒性の非経口投与可能な希釈剤（例えば、水溶液、殺菌注射可能溶液、または溶媒中の懸濁液）であってもよい。用いることができる媒質または溶媒は、水、リンガー液、等張生理食塩水などである。通常の溶媒または懸濁溶媒、殺菌不揮発油を用いてもよい。これらの目的のため、任意の種類の不揮発油および脂肪酸を用いてもよい。そのような例としては、天然、合成、または半合成脂肪油または脂肪酸；天然、合成、または半合成のモノ－、ジ－、またはトリグリセリドが挙げられる。経口投与は、当該分野で知られており、これらに限定されないが、従来の注射手段、米国特許第5,851,198号に記載された針を使用しない気体加圧式注射装置、および米国特許第5,839,446号に記載されたレーザー穿孔装置が挙げられる。これらの全内容は、引用により本明細書に組み込まれる。
【０４９４】
代替え送達
本発明はさらに、非経口投与、皮下投与、筋肉内投与、静脈内投与、関節内投与、気管支内投与、腹部内投与、嚢内投与、軟骨内投与、腔内投与、腔内投与、小脳内投与、脳室内投与、結腸内投与、頸部内投与、腸内投与、肝臓内投与、心筋内投与、骨内投与、骨盤内投与、心膜内投与、腹腔内投与、胸膜内投与、前立腺内投与、肺内投与、直腸内投与、腎臓内投与、網膜内投与、髄腔内投与、関節滑液嚢内投与、胸郭内投与、子宮内投与、膀胱内投与、病巣内投与、急速静注、膣投与、直腸投与、口腔投与、舌下投与、鼻腔内投与、または経皮手段による少なくとも１種のタンパク質足場の投与に関する。少なくとも１種のタンパク質足場組成物は、以下の投与に使用するために調製されてもよい：特に液体溶液または懸濁液形態での非経口投与（皮下投与、筋肉内投与、または静脈内投与）または任意の他の投与）；特に半固体固体形態、例えば、これらに限定されないがクリームおよび尿道坐薬での膣または直腸投与；これらに限定されないが、例えば、錠剤またはカプセルの形態での口腔投与または舌下投与；これらに限定されないが、例えば、粉末、経鼻

液滴またはエアロゾル、または特定の剤の形態での経鼻投与；これらに限定されないが、例えば、ジメチルスルホキシドなどの化学転写促進因子を含み、皮膚構造を修飾する（Junginger, et al. In “Drug Permeation Enhancement;” Hsieh, D. S., Eds., pp. 59-90 (Marcel Dekker, Inc. New York 1994, その全内容を引用により本明細書に組み込む）、タンパク質とペプチドを含む製剤を皮膚に塗布することができる酸化剤を含む(WO98/53847)、電気穿孔法などにより電界をかけて一過性の輸送経路を形成する、またはイオン泳動などにより電荷を帯びた薬物の皮膚の移動度を高める、または音響泳動などにより超音波をかけるゲル、軟膏、ローション、懸濁液、またはパッチ送達システム（米国特許第4,309,989号および第4,767,402号）（上記広報および特許は、その全内容を引用により本明細書に組み込む）による経皮投与。

【０４９５】

養子細胞治療としての修飾細胞の注入

本開示は、それを必要とする対象に投与するために選択および／または増殖された本開示の１種以上のＣＡＲおよび／またはＣＡＲＴｙｒｉｎｓを発現する修飾細胞を提供する。本開示の修飾細胞は、室温および体温を含む任意の温度で保存するために処方されてもよい。本開示の修飾細胞は、冷凍保存および続く解凍のために処方されてもよい。本開示の修飾細胞は、殺菌した包装から直接被験体に投与するために医薬的に許容可能な担体中で処方されてもよい。本開示の修飾細胞は、最小量の細胞機能とＣＡＲ／ＣＡＲＴｙｒｉｎ発現を確実にするために、細胞生存率および／またはＣＡＲ／ＣＡＲＴｙｒｉｎ発現量の表示と共に医薬的に許容可能な担体中で処方されてもよい。本開示の修飾細胞は、さらなる増殖を阻害し、かつ／または細胞死を防ぐための１種以上の試薬と共に所定の密度で医薬的に許容可能な担体中で処方されてもよい。

【０４９６】

本開示の特定の実施形態では、本開示の修飾細胞は、注射または静脈輸液により患者に送達される。特定の態様では、治療有効投与量の本開示の組成物または本開示の修飾細胞を含む組成物は、１投与あたり患者の体重１ｋｇあたり２×１０^{5}～５×１０^{8}個の細胞、またはその任意の範囲、値または一部の細胞を含む。

【０４９７】

本開示の特定の実施形態では、本開示の修飾細胞は注射または静脈輸液により患者に送達される。特定の態様では、治療有効投与量の本開示の組成物または本開示の修飾細胞を含む組成物は、１投与あたり患者の体重１ｋｇあたり０．２×１０^{6}～２０×１０^{6}個の細胞を含む。特定の態様では、治療有効投与量の本開示の組成物または本開示の修飾細胞を含む組成物は、１投与あたり患者の体重１ｋｇあたり０．２×１０^{6}個の細胞、２×１０^{6}個の細胞、２０×１０^{6}個の細胞、または任意の数の細胞を含む。

【０４９８】

本開示の特定の実施形態では、本開示の修飾細胞は注射または静脈輸液により患者に送達される。特定の態様では、治療有効投与量の本開示の組成物または本開示の修飾細胞を含む組成物は、１投与あたり患者の体重１ｋｇあたり１×１０^{6}個、または約１×１０^{6}個の細胞を含む。

【０４９９】

本開示の特定の実施形態では、本開示の修飾細胞は注射または静脈輸液により患者に送達される。特定の態様では、治療有効投与量の本開示の組成物または本開示の修飾細胞を含む組成物は、１投与あたり患者の体重１ｋｇあたり３×１０^{6}個または約３×１０^{6}個の細胞を含む。

【０５００】

本開示の特定の実施形態では、本開示の修飾細胞は注射または静脈輸液により患者に送達される。特定の態様では、治療有効投与量の本開示の組成物または本開示の修飾細胞を含む組成物は、１投与あたり患者の体重１ｋｇあたり０．７×１０^{6}～６．７×１０^{6}個の細胞を含む。特定の態様では、治療有効投与量の本開示の組成物または本開示の修飾細胞を含む組成物は１投与あたり患者の体重１ｋｇあたり０．７×１０^{6}個、６．７×１０^{6}個

、または任意の数の細胞を含む。
【０５０１】
本開示の特定の実施形態では、本開示の修飾細胞は注射または静脈輸液により患者に送達される。特定の態様では、治療有効投与量の本開示の組成物または本開示の修飾細胞を含む組成物は、１投与あたり患者の体重１ｋｇあたり０．７×１０^{6}～１６×１０^{6}個の細胞を含む。特定の態様では、治療有効投与量の本開示の組成物または本開示の修飾細胞を含む組成物は、１投与あたり患者の体重１ｋｇあたり０．７×１０^{6}個、２×１０^{6}個、６×１０^{6}個、１０．７×１０^{6}個、１６×１０^{6}個、または任意の数の細胞を含む。
【０５０２】
本開示の特定の実施形態では、本開示の修飾細胞は注射または静脈輸液により患者に送達される。特定の態様では、治療有効投与量の本開示の組成物または本開示の修飾細胞を含む組成物は、１投与あたり患者の体重１ｋｇあたり１．２×１０^{6}～７．１×１０^{6}個の細胞を含む。特定の態様では、治療有効投与量の本開示の組成物または本開示の修飾細胞を含む組成物は、１投与あたり患者の体重１ｋｇあたり１．２×１０^{6}個、７．１×１０^{6}個、または任意の数の細胞を含む。特定の態様では、治療有効投与量の本開示の組成物または本開示の修飾細胞を含む組成物は、１投与あたり患者の体重１ｋｇあたり２×１０^{6}～３×１０^{6}個の細胞を含む。
【０５０３】
本開示の特定の実施形態では、本開示の修飾細胞は注射または静脈輸液により患者に送達される。特定の態様では、治療有効投与量の本開示の組成物または本開示の修飾細胞を含む組成物は、１投与あたり患者の体重１ｋｇあたり１１０６×１０^{6}～２１０６×１０^{6}個の細胞を含む。特定の態様では、治療有効投与量の本開示の組成物または本開示の修飾細胞を含む組成物は、１投与あたり患者の体重１ｋｇあたり１１０６×１０^{6}個、２１０６×１０^{6}個、または任意の数の細胞を含む。本開示の特定の実施形態では、本開示の修飾細胞は注射または静脈輸液により患者に送達される。特定の態様では、治療有効投与量の本開示の組成物または本開示の修飾細胞を含む組成物は、１投与あたり患者の体重１ｋｇあたり０．７×１０^{6}～１．３×１０^{6}個の細胞を含む。特定の態様では、治療有効投与量の本開示の組成物または本開示の修飾細胞を含む組成物は、１投与あたり患者の体重１ｋｇあたり０．７×１０^{6}個、１．３×１０^{6}個、または任意の数の細胞を含む。
【０５０４】
本開示の特定の実施形態では、本開示の修飾細胞は注射または静脈輸液により患者に送達される。特定の態様では、治療有効投与量の本開示の組成物または本開示の修飾細胞を含む組成物は、単回または複数回の投与量を含む。特定の態様では、治療有効投与量の本開示の組成物または本開示の修飾細胞を含む組成物は、分割投与量を含む。特定の態様では、治療有効投与量の本開示の組成物または本開示の修飾細胞を含む組成物は、初期投与量および維持投与量を含む。
【０５０５】
本開示の特定の実施形態では、前記修飾細胞はＴ細胞であり、前記Ｔ細胞は、実験器具内での増殖または医薬的に許容可能な担体との製剤の前にＴ細胞マーカーに従って仕分けしてもよい。実施形態によっては、ＣＤ８＋マーカーおよび／またはＣＤ４＋マーカーを用いて修飾Ｔ細胞を仕分けしてもよい。
【０５０６】
誘発性アポトーシス促進性ポリペプチド
本開示の誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドは免疫原性がかなり低いため、既存の誘発性ポリペプチドよりも優れている。本開示の誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドは組み換えポリペプチドであり、従って、天然に生じないが、本開示の誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドを産生するように組み換えた配列は、宿主ヒト免疫系が「非自己」と認識するような非ヒト配列を含まず、その結果、本開示の誘発性アポトーシス促進性ポリペプチド、前記誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドを含む細胞、または前記誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドと前記誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドを含む細

胞とを含む組成物を受容する被験体の免疫応答を誘発しない。

【０５０７】

本開示は、リガンド結合領域、リンカー、およびアポトーシス促進性ペプチドを含む誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドを提供し、前記誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドは非ヒト配列を含まない。特定の態様では、前記非ヒト配列は制限部位を含む。特定の態様では、前記アポトーシス促進性ペプチドはカスパーゼポリペプチドである。特定の態様では、前記カスパーゼポリペプチドはカスパーゼ９ポリペプチドである。特定の態様では、前記カスパーゼ９ポリペプチドは、切断型カスパーゼ９ポリペプチドである。本開示の誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドは非天然起源であってもよい。

【０５０８】

本開示のカスパーゼポリペプチドとしては、これらに限定されないが、カスパーゼ１、カスパーゼ２、カスパーゼ３、カスパーゼ４、カスパーゼ５、カスパーゼ６、カスパーゼ７、カスパーゼ８、カスパーゼ９、カスパーゼ１０、カスパーゼ１１、カスパーゼ１２、およびカスパーゼ１４が挙げられる。本開示のカスパーゼポリペプチドとしては、これらに限定されないが、カスパーゼ２、カスパーゼ３、カスパーゼ６、カスパーゼ７、カスパーゼ８、カスパーゼ９、およびカスパーゼ１０を含むアポトーシスに関連づけられたカスパーゼポリペプチドが挙げられる。本開示のカスパーゼポリペプチドとしては、これらに限定されないが、カスパーゼ２、カスパーゼ８、カスパーゼ９、およびカスパーゼ１０を含むアポトーシスを開始するカスパーゼポリペプチドが挙げられる。本開示のカスパーゼポリペプチドとしては、これらに限定されないが、カスパーゼ３、カスパーゼ６、およびカスパーゼ７を含むアポトーシスを実行するカスパーゼポリペプチドが挙げられる。

【０５０９】

本開示のカスパーゼポリペプチドは、野生型アミノ酸または核酸配列に比べて１つ以上の修飾を持つアミノ酸または核酸配列によってコードされていてもよい。本開示のカスパーゼポリペプチドをコードする核酸配列は、コドン最適化されていてもよい。本開示のカスパーゼポリペプチドのアミノ酸および／または核酸配列に対する１つ以上の修飾は、野生型アミノ酸または核酸配列に比べて本開示のカスパーゼポリペプチドの相互作用、架橋、または交差架橋、または活性化を高めてもよい。これに代えて、またはこれに加えて、本開示のカスパーゼポリペプチドのアミノ酸および／または核酸配列に対する１つ以上の修飾は、野生型アミノ酸または核酸配列に比べて本開示のカスパーゼポリペプチドの免疫原性を減じてもよい。

【０５１０】

本開示のカスパーゼポリペプチドは、野生型カスパーゼポリペプチドに比べて切断されていてもよい。例えば、カスパーゼポリペプチドを切断して、カスパーゼ活性化およびリクルートドメイン（ＣＡＲＤ）をコードする配列を除去し、誘発性本開示のカスパーゼポリペプチドを含む細胞のアポトーシスを開始することに加えて、局所の炎症性応答を活性化する可能性を除去または最小にしてもよい。本開示のカスパーゼポリペプチドをコードする核酸配列をスプライスして、野生型カスパーゼポリペプチドに比べて本開示のカスパーゼポリペプチドの変異体アミノ酸配列を形成してもよい。本開示のカスパーゼポリペプチドは、組み換えおよび／またはキメラ配列によってコードされていてもよい。本開示の組み換えカスパーゼポリペプチドおよび／またはキメラカスパーゼポリペプチドは、１種以上の異なるカスパーゼポリペプチドに由来する配列を含んでいてもよい。これに代えて、またはこれに加えて、本開示の組み換えカスパーゼポリペプチドおよび／またはキメラカスパーゼポリペプチドは、１種以上の種（例えば、ヒト配列および非ヒト配列）に由来する配列を含んでいてもよい。本開示のカスパーゼポリペプチドは非天然起源であってもよい。

【０５１１】

本開示の誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドのリガンド結合領域は、本開示の第一の誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドと本開示の第二の誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドとの二量化を容易にするまたは促進する任意のポリペプチド配列を含んでいて

もよく、この二量化により、アポトーシス促進性ポリペプチドの架橋および細胞のアポトーシスの開始が活性化または誘発される。

【０５１２】

リガンド結合（「二量化」）領域は、例えば、非天然起源合成リガンドなど、内因性または非天然起源リガンド（すなわち、誘発剤）を用いて誘発を可能にする任意のポリペプチドまたはその機能ドメインを含んでいてもよい。リガンド結合領域は、誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドの性質とリガンド（すなわち、誘発剤）の選択により細胞膜の内側でも外側でもよい。受容体を含む広く多様なリガンド結合ポリペプチドおよびその機能ドメインが知られている。本開示のリガンド結合領域は、受容体由来の１つ以上の配列を含んでいてもよい。特定の対象は、リガンド（例えば、小さい有機リガンド）が知られている、または容易に作成することができるリガンド結合領域である。これらのリガンド結合領域または受容体としては、これらに限定されないが、ＦＫＢＰおよびシクロフィリン受容体、ステロイド受容体、テトラサイクリン受容体、抗体、特に重鎖サブユニットまたは軽鎖サブユニットから得てもよい「非天然起源」受容体、その変異配列、確率的手順によって得られたランダムアミノ酸配列、組み合わせ合成などが挙げられる。特定の態様では、リガンド結合領域は、ＦＫＢＰリガンド結合領域、シクロフィリン受容体リガンド結合領域、ステロイド受容体リガンド結合領域、シクロフィリン受容体、リガンド結合領域、およびテトラサイクリン受容体リガンド結合領域からなる群より選択される。

【０５１３】

１つ以上の受容体ドメインを含むリガンド結合領域は、少なくとも約５０個のアミノ酸、および約３５０個未満のアミノ酸、一般的に２００個未満のアミノ酸、内因性ドメインまたはその切断された活性部分であってもよい。この結合領域は、例えば、小さい（２５ｋＤａ未満、ウイルスベクターへの効率的な形質移入を可能にする）、単量体、非免疫原性であり、合成利用可能であり、細胞透過性であり、二量化することができる非毒性リガンドであってもよい。

【０５１４】

１つ以上の受容体ドメインを含むリガンド結合領域は、誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドの設計や適切なリガンド（すなわち誘発剤）の利用可能性に応じて、細胞内または細胞外にあってもよい。疎水性リガンドでは、結合領域は膜のいずれの側にあってもよいが、親水性リガンド、特にタンパク質リガンドでは、リガンドが結合に有効となる形状でリガンドを内在化する輸送システムが存在しない限り、通常、結合領域は細胞膜の外側に位置する。細胞内受容体では、誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドまたは誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドを含むトランスポゾンまたはベクターは、受容体ドメイン配列のシグナルペプチドおよび膜貫通ドメインの５’または３’をコードするか、受容体ドメイン配列の脂質付着シグナル配列の５’を有していてもよい。受容体ドメインがシグナルペプチドと膜貫通ドメインとの間にある場合には、受容体ドメインは細胞外に存在する。

【０５１５】

高親和性結合を形成する抗体および抗体のサブユニット、例えば重鎖または軽鎖、具体的には重鎖または軽鎖の断片、より具体的にはその可変領域のすべてまたは一部、またはその融合物は、本開示のリガンド結合領域として使用できる。期待される抗体として、免疫応答を誘発せず、かつ通常は末梢部（すなわち中枢神経系（ＣＮＳ）／脳領域の外側）では発現しない細胞外ドメインなど、異なる位置で発現したヒト産物である抗体が含まれる。その例としては、限定はされないが、低親和性神経成長因子受容体（ＬＮＧＦＲ）、および胚表面タンパク質（すなわち癌胎児性抗原）が挙げられる。さらに抗体は、生体に許容可能なハプテン分子、および結合親和性により選別した個々の抗体のサブユニットに対して調製できる。サブユニットをコードするｃＤＮＡは、定常領域、可変領域の一部分、可変領域の突然変異誘発などの排除により単離かつ修飾されて、リガンドに対して適切な親和性を持つ結合タンパク質ドメインを得ることができる。このようにして、生体に許容可能な殆どすべてのハプテン化合物は、リガンドとして、またはリガンドのエピトープ

を提供するように使用できる。抗体単位に代えて、結合領域または結合ドメインが既知であり、また結合に対し有用かつ公知のリガンドが存在する場合に、内因性受容体を使用できる。

【０５１６】

受容体を多量体とするために、誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドのリガンド結合領域／受容体ドメインに対するリガンドは、そのリガンドが少なくとも２個の結合部位を持つことができるという意味で多量体であってもよく、各々の結合部位はリガンド受容体領域に結合できる（すなわち、このリガンドは、第１の誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドのリガンド結合領域に結合できる第１の結合部位と、第２の誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドのリガンド結合領域に結合できる第２の結合部位とを有し、これら第１および第２の誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドのリガンド結合領域は同一であっても異なっていてもよい）。したがって、本明細書で使用される「多量体リガンド結合領域」という用語は、多量体リガンドに結合する本開示の誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドのリガンド結合領域を指す。本開示の多量体リガンドには、二量体リガンドが含まれる。本開示の二量体リガンドは、リガンド受容体ドメインに結合できる２個の結合部位を保持していてもよい。特定の実施形態では、本開示の多量体リガンドは、通常、おおよそ四量体以下の小合成有機分子の二量体またはより高次のオリゴマーであり、個々の分子は通常、少なくとも約１５０Ｄａ～約５ｋＤａ未満であり、通常約３ｋＤａ未満である。様々な合成リガンドと受容体の対を使用できる。例えば内因性受容体を含む実施形態では、二量体ＦＫ５０６はＦＫＢＰ１２受容体とともに使用でき、例として二量体化シクロスポリンＡはシクロフィリン受容体とともに、二量体化エストロゲンはエストロゲン受容体とともに、二量体化グルココルチコイドはグルココルチコイド受容体とともに、二量体化テトラサイクリンはテトラサイクリン受容体とともに、二量化ビタミンＤはビタミンＤ受容体とともに使用できる。あるいは、より高次のリガンド、例えば三量体も使用できる。非天然起源の受容体、例えば、抗体のサブユニット、修飾抗体のサブユニット、重鎖および軽鎖可変領域を縦に並べて含みかつ柔軟なリンカーで分離された単鎖抗体、または修飾受容体、およびその変異配列などを含む実施形態では、多種の化合物を任意に使用できる。本開示の多量体リガンドを含む単位の顕著な特徴は、各結合部位が高い親和性で受容体に結合できることであり、好ましくは、それらを化学的に二量体にできることにある。またリガンドの疎水性／親水性を平衡にする方法が利用できるので、それらリガンドを機能的な濃度で血清中に溶解させ、さらに多くの用途では原形質膜を通して拡散させることができる。

【０５１７】

本開示の誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドの活性化は、例えば、条件的に制御されたタンパク質またはポリペプチドを産生する誘発剤により媒介される化学的誘発による二量体化（ＣＩＤ）を通して達成できる。本開示のアポトーシス促進性ポリペプチドは、誘発性であるだけでなく、不安定な二量体化剤の分解または単量体の競合阻害剤の投与により、これらのポリペプチドの誘発はまた可逆的になる。

【０５１８】

特定の実施形態では、リガンド結合領域は、ＦＫ５０６結合タンパク質１２（ＦＫＢＰ１２）ポリペプチドを含む。特定の実施形態では、リガンド結合領域は、３６位（Ｆ３６Ｖ）のフェニルアラニン（Ｆ）をバリン（Ｖ）で置換したＦＫＢＰ１２ポリペプチドを含む。リガンド結合領域が３６位（Ｆ３６Ｖ）のフェニルアラニン（Ｆ）をバリン（Ｖ）で置換したＦＫＢＰ１２ポリペプチドを含む特定の実施形態では、誘発剤は、合成薬物であるＡＰ１９０３（ＣＡＳ索引名：２－ピペリジンカルボン酸，１－［（２Ｓ）－１－オキソ－２－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ブチル］－，１，２－エタンジイルビス［イミノ（２－オキソ－２，１－エタンジイル）オキシ－３，１－フェニレン［（１Ｒ）－３－（３，４－ジメトキシフェニル）プロピリデン］］エステル，［２Ｓ－［１（Ｒ*），２Ｒ*［Ｓ*［Ｓ*［１（Ｒ*），２Ｒ*］］］］］－（９Ｃｌ）；ＣＡＳ登録番号：195514-63-7；分子式：$C_{78}H_{98}N_4O_{20}$；分子量：１４１１．６５））を含んでもよい。リ

ガンド結合領域が３６位（Ｆ３６Ｖ）のフェニルアラニン（Ｆ）をバリン（Ｖ）で置換したＦＫＢＰ１２ポリペプチドを含む特定の実施形態では、誘発剤は、ＡＰ２０１８７（ＣＡＳ登録番号：195514-80-8、および分子式：$C_{82}H_{107}N_5O_{20}$）を含んでもよい。特定の実施形態では、誘発剤は、例えばＡＰ１５１０などのＡＰ２０１８７類似体である。本明細書で使用される誘発剤ＡＰ２０１８７、ＡＰ１９０３、およびＡＰ１５１０は、互換的に使用されてもよい。

【０５１９】

ＡＰ１９０３のＡＰＩ（有効成分）は、Alphora Research Inc.によって製造され、ＡＰ１９０３の注射用製剤は、Formatech Inc.によって製造されている。この製剤は、非イオン性可溶化剤であるSolutol HS 15（２５０ｍｇ／ｍＬ、BASF製）の２５％溶液中に、ＡＰ１９０３の５ｍｇ／ｍＬ溶液として製剤化されている。室温では、この製剤は透明で僅かに黄色の溶液である。冷蔵すると、この製剤は可逆的な相転移を引き起こして乳白色の溶液となる。この相転移は、室温まで再加温すると逆方向に動く。量として、３ｍＬのガラス製バイアル中に２．３３ｍＬを充填する（バイアル当たりの合計注入量として、ＡＰ１９０３は約１０ｍｇとなる）。ＡＰ１９０３の投与が必要と判断されると、例えば患者に、非ＤＥＨＰかつ非エチレンオキシド滅菌輸液のセットを使用して、２時間にわたって静脈内注入によって注射用ＡＰ１９０３の単回固定用量（０．４ｍｇ／ｋｇ）を投与する。ＡＰ１９０３の投与用量は、すべての患者に対して個別に計算し、体重が１０％以上変動しない限り再計算しない。計算した用量は、注入前に０．９％生理食塩水で１００ｍＬに希釈される。ＡＰ１９０３の過去のフェーズＩの研究では、２４人の健康なボランティアを、０．０１、０．０５、０．１、０．５、１．０ｍｇ／ｋｇの用量濃度で注射用ＡＰ１９０３を２時間かけて静脈内注入して単回投与により処置した。ＡＰ１９０３血漿濃度は用量に正比例し、平均のＣｍａｘ値は０．０１～１．０ｍｇ／ｋｇの用量範囲で約１０～１２７５ｎｇ／ｍＬの範囲にあった。最初の注入期間の後に、血中濃度は急速な分散過程を示して、血漿濃度は投与後の０．５、２、１０時間のそれぞれで最大濃度の約１８、７、１％まで低下した。注射用ＡＰ１９０３は、すべての用量濃度で安全かつ良好な許容性があることを示し、好ましい薬物動態特性を示していた。Iuliucci J D, et al., J Clin Pharmacol. 41: 870-9, 2001を参照。

【０５２０】

注射で使用するＡＰ１９０３の固定用量として、例えば、０．４ｍｇ／ｋｇで２時間にわたって静脈内注入されてもよい。細胞の効果的なシグナル伝達のために生体外で必要なＡＰ１９０３の量は、１０～１００ｎＭ（１６００Ｄａの分子量）である。この量は、１６～１６０μｇ／Ｌ、または約０．０１６～１．６μｇ／ｋｇ（１．６～１６０μｇ／ｋｇ）に相当する。上記のＡＰ１９０３のフェーズＩ研究では、１ｍｇ／ｋｇの用量まで良好な許容性があった。したがって、治療細胞と組合わせたこのフェーズＩ研究では、０．４ｍｇ／ｋｇをＡＰ１９０３の安全かつ有効な用量とできる。

【０５２１】

本開示のリガンド結合をコードするアミノ酸配列および／または核酸配列は、野生型アミノ酸配列または核酸配列と比較して、１つ以上の修飾した配列を含んでもよい。例えば、本開示のリガンド結合領域をコードするアミノ酸配列および／または核酸配列は、コドン最適化配列であってもよい。この１つ以上の修飾は、野生型ポリペプチドと比較して、本開示のリガンド結合領域に対するリガンド（例えば誘発剤）の結合親和性を増大することができる。あるいは、またはさらに、１つ以上の修飾は、野生型ポリペプチドに比較して、本開示のリガンド結合領域の免疫原性を低下させることができる。本開示のリガンド結合領域および／または本開示の誘発剤は、非天然起源であってもよい。

【０５２２】

本開示の誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドは、リガンド結合領域、リンカー、およびアポトーシス促進性ペプチドを含み、この誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドは、非ヒト配列を含まない。特定の実施形態では、非ヒト配列は制限部位を含む。リンカーは、リガンド結合領域の二量体化が起こると、アポトーシス促進性ポリペプチドの相互作

用または活性化が細胞内でアポトーシスを開始するように、アポトーシス促進性ポリペプチドの相互作用、架橋、交差活性化、または活性化を可能にする任意の有機材料または無機材料を含んでいてもよい。特定の実施形態では、リンカーはポリペプチドである。特定の実施形態では、リンカーは、Ｇ／Ｓに富むアミノ酸配列を含むポリペプチド（「ＧＳ」リンカー）である。特定の実施形態では、リンカーは、アミノ酸配列GGGGS（配列番号：17014）を含むポリペプチドである。好ましい実施形態では、リンカーはポリペプチドであり、ポリペプチドをコードする核酸は、制限エンドヌクレアーゼの制限部位を含まない。本開示のリンカーは、非天然起源であってもよい。

【０５２３】

本開示の誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドは、本開示の誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドの発現を細胞内で開始および／または調節できる任意のプロモーターの転写調節下でその細胞内に発現されてもよい。本明細書で使用される「プロモーター」という用語は、ＲＮＡポリメラーゼが遺伝子を転写するための最初の結合部位として作用するプロモーターを指す。例えば、本開示の誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドは、本開示の誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドの発現を哺乳動物細胞内で開始および／または調節できる任意のプロモーターの転写調節下で哺乳動物細胞内に発現されてもよく、このプロモーターは、限定はされないが、天然の、内因性の、外因性の、および異種のプロモーターを含む。好ましい哺乳動物細胞として、ヒト細胞が挙げられる。したがって、本開示の誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドは、本開示の誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドの発現をヒト細胞内で開始および／または調節できる任意のプロモーターの転写調節下でヒト細胞内に発現されてもよく、このプロモーターは、限定はされないが、ヒトプロモーターまたはウイルスプロモーターを含む。ヒト細胞内での発現のためのプロモーターの例として、限定はされないが、ヒトサイトメガロウイルス（ＣＭＶ）最初期遺伝子プロモーター、ＳＶ４０初期プロモーター、ラウス肉腫ウイルス長末端反復配列、β－アクチンプロモーター、ラットインスリンプロモーター、およびグリセルアルデヒド－３－リン酸デヒドロゲナーゼプロモーターが挙げられ、それぞれのプロモーターを使用して、本開示の誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドの高濃度発現を達成できる。発現濃度が細胞内でアポトーシスを開始するのに十分である場合には、本開示の誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドの発現を達成するために、当技術分野で周知であるその他のウイルスプロモーターまたは哺乳動物細胞プロモーターまたは細菌ファージプロモーターの使用もまた考慮される。周知の特性を持つプロモーターを使用して、遺伝子導入または形質転換後の目的のタンパク質の発現濃度および形態を最適化できる。

【０５２４】

特定の生体シグナルまたは合成シグナルに応答して調節されるプロモーターの選択により、本開示の誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドの誘発性発現を可能にできる。エクジソンシステム（Invitrogen社、 Carlsbad, Calif.）は、そのシステムの１つである。このシステムは、哺乳類細胞中の目的の遺伝子の発現を調節できるように設計されている。このシステムは、厳密に調節された発現機構からなり、この機構では実質的には導入遺伝子の基底濃度の発現は認められないものの、２００倍以上の誘発性が可能となる。このシステムは、ショウジョウバエのヘテロ二量体エクジソン受容体に基づいており、エクジソンまたはムリステロンＡなどの類似体が受容体に結合すると、この受容体はプロモーターを活性化し、導入遺伝子の下流での発現を活性化することで高濃度のｍＲＮＡ転写産物が得られる。このシステムでは、ヘテロ二量体受容体の両方のモノマーが１つのベクターから構成として発現するが、目的の遺伝子の発現を駆動するエクジソン応答性プロモーターは異なるプラスミド上にある。したがって、このタイプのシステムを目的のベクター内に組込む操作は有用と思われる。有用と思われる別の誘発システムは、GossenおよびBujard（Gossen and Bujard, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:5547-5551, 1992; Gossen et al., Science, 268:1766-1769, 1995を参照）によって最初に開発されたTet-Off™またはTet-On™システムである。このシステムでは、テトラサイクリンまたはドキシサイクリンなどのテトラサイクリンの誘導体に応答して、高濃度の遺伝子発現を調節することもで

きる。Tet-On™システムでは、ドキシサイクリンの存在下で遺伝子発現を活性化できるが、Tet-Off™システムでは、ドキシサイクリンがなくても遺伝子発現を活性化できる。これらシステムは、大腸菌のテトラサイクリン耐性オペロンに由来する２つの調節要素、すなわちテトラサイクリンオペレーター配列（テトラサイクリン抑制因子が結合する配列）およびテトラサイクリン抑制因子タンパク質に基づいている。目的の遺伝子は、その内部にテトラサイクリン応答性要素が存在するプロモーターの背後のプラスミド内にクローニングされる。別のプラスミドには、テトラサイクリン制御トランスアクチベーターと呼ばれる調節要素を含み、この要素は、Tet-Off™システムでは、単純ヘルペスウイルス由来のＶＰ１６ドメインと野生型テトラサイクリン抑制因子から構成される。したがって、ドキシサイクリンがないときは、転写は恒常的に活性になっている。Tet-On™システムでは、テトラサイクリン抑制因子は野生型ではなく、ドキシサイクリンの存在下で転写を活性化する。遺伝子治療ベクターの産生では、テトラサイクリンまたはドキシサイクリンの存在下でプロデューサー細胞を成長させ、かつ潜在的に毒性のある導入遺伝子の発現を防ぐように、Tet-Off™システムを使用できるが、ベクターが患者に導入される際には、遺伝子発現は恒常的に活性となる。

【０５２５】

いくつかの場合には、遺伝子治療ベクター内の導入遺伝子の発現を調節することが望ましい。例えば、所望の発現濃度に応じて、異なる活性度を持つ異なるウイルスプロモーターが利用される。哺乳動物細胞では、ＣＭＶの最初期プロモーターを使用して、強力な転写賦活を行うことが多い。ＣＭＶプロモーターについては、Donnelly, J. J., et al., 1997. Annu. Rev. Immunol. 15:617-48に概説されている。導入遺伝子の発現濃度の低減が所望される場合には、ＣＭＶプロモーターの能力が低い修飾型もまた使用されてきた。造血細胞中の導入遺伝子の発現が所望される場合には、ＭＬＶまたはＭＭＴＶ由来のＬＴＲなどのレトロウイルスプロモーターが使用されることが多い。所望の効果に応じて使用されるその他のウイルスプロモーターとして、SV40、RSV LTR、HIV-1およびHIV-2 LTR、Ｅ１Ａ領域、Ｅ２Ａ領域、またはＭＬＰ領域などからのアデノウイルスプロモーター、AAV LTR、HSV-TK、および肉腫ウイルスが挙げられる。

【０５２６】

その他の例では、増殖するように調節され、かつ特定の分化細胞中で活性があるプロモーターを選択してもよい。したがって、例えば、プロモーターは、多能性幹細胞中では活性でなくてもよいが、例えば多能性幹細胞がより成熟した細胞に分化する場合に、プロモーターはその時に活性化されてもよい。

【０５２７】

同様に組織特異的なプロモーターを使用して、非標的組織に対する潜在的な毒性または望ましくない影響を低減するように、特定の組織または細胞内で転写を実施する。これらのプロモーターは、ＣＭＶプロモーターなどの強力なプロモーターと比較して発現が低下するが、発現が制限されて免疫原性を低減できる可能性もある（Bojak, A., et al., 2002. Vaccine. 20:1975-79; Cazeaux, N., et al., 2002. Vaccine 20:3322-31を参照）。例えば、ＰＳＡ関連プロモーターまたは前立腺特異的腺性カリクレインなどの組織特異的プロモーター、または筋肉クレアチンキナーゼ遺伝子は、それらが適切となる場合には使用されてもよい。

【０５２８】

組織特異的または分化特異的プロモーターの例として、限定はされないが、Ｂ２９（Ｂ細胞）、ＣＤ１４（単球細胞）、ＣＤ４３（白血球および血小板）、ＣＤ４５（造血細胞）、ＣＤ６８（マクロファージ）、デスミン（筋肉）、エラスターゼ－１（膵腺房細胞）、エンドグリン（内皮細胞）、フィブロネクチン（分化細胞、治癒組織）、Ｆｌｔ－１（内皮細胞）、およびＧＦＡＰ（星状細胞）が挙げられる。

【０５２９】

特定の適応症では、遺伝子治療ベクターの投与後の特定の時点での転写を活性化することが望ましい。この活性化は、調節可能なホルモンやサイトカインなどのプロモーターに

より実施される。使用できるサイトカインプロモーターおよび炎症性タンパク質応答性プロモーターとして、ＫおよびＴキニノーゲン（Kageyama et al., (1987) J. Biol. Chem., 262, 2345-2351を参照）、ｃ－ｆｏｓ、ＴＮＦ－α、Ｃ－反応性タンパク質（Arcone, et al., (1988) Nucl. Acids Res., 16(8), 3195-3207を参照）、ハプトグロビン（Oliviero et al., (1987) EMBO J., 6, 1905-1912を参照）、血清アミロイドＡ２、Ｃ／ＥＢＰα、ＩＬ－１、ＩＬ－６（Poli and Cortese, (1989) Proc. Nat'l Acad. Sci. USA, 86, 8202-8206を参照）、補完Ｃ３（Wilson et al., (1990) Mol. Cell. Biol., 6181-6191を参照）、ＩＬ－８、α－１酸性糖タンパク質（Prowse and Baumann, (1988) Mol Cell Biol, 8, 42-51を参照）、α－１アンチトリプシン、リポタンパク質リパーゼ（Zechner et al., Mol. Cell. Biol., 2394-2401, 1988を参照）、アンジオテンシノーゲン（Ron, et al., (1991) Mol. Cell. Biol., 2887-2895を参照）、フィブリノゲン、ｃ－ｊｕｎ（ホルボールエステル、ＴＮＦ－α、ＵＶ照射、レチノイン酸、および過酸化水素により誘発可能）、コラゲナーゼ（ホルボールエステルおよびレチノイン酸により誘発）、メタロチオネイン（重金属および糖質コルチコイドにより誘発可能）、ストロメリシン（ホルボールエステル、インターロイキン－１、およびＥＧＦにより誘発可能）、α－２マクログロブリン、およびα－１抗キモトリプシンが挙げられる。他のプロモーターとして、例えば、ＳＶ４０、ＭＭＴＶ、ヒト免疫不全ウイルス（ＭＶ）、モロニーウイルス、ＡＬＶ、エプスタインバーウイルス、ラウス肉腫ウイルス、ヒトアクチン、ミオシン、ヘモグロビン、およびクレアチンが挙げられる。

【０５３０】

所望する作用に応じて、上記プロモーターのいずれか単独または他のプロモーターとの組合わせを使用できることが考えられる。プロモーターおよびその他の調節要素は、それらが目的の細胞または組織中で機能的であるように選択される。さらに、プロモーターの上記のリストが、全てであると、または限定的であると解釈されるべきではなく、本明細書に開示されるプロモーターおよび方法と併せて他のプロモーターも使用できる。

【０５３１】

武装化Ｔ細胞の「ノックダウン」手段

本開示のＴ細胞は、それらの治療能力を高めるように遺伝子修飾されてもよい。あるいは、またはさらに、本開示のＴ細胞を修飾して、免疫学的および／または代謝的チェックポイントに対する感受性を低下させてもよい。本開示のＴ細胞のこの種の「武装化」修飾では、修飾後には、本明細書では「武装化」Ｔ細胞と呼ぶことにする。本開示の武装化Ｔ細胞は、例えば、腫瘍免疫抑制微小環境内でＴ細胞に送達される特定の内因性チェックポイントシグナルの阻止および／または希釈（すなわちチェックポイント阻害）により産生できる。

【０５３２】

実施形態によっては、本開示の武装化Ｔ細胞は、Ｔ細胞、ＮＫ細胞、造血前駆細胞、（Ｇ－ＣＳＦ動員末梢血から単離されるかそれに由来するＴ細胞を含む）末梢血（ＰＢ）由来Ｔ細胞、または臍帯血（ＵＣＢ）由来Ｔ細胞に由来する。実施形態によっては、本開示の武装化Ｔ細胞は、本開示のキメラリガンド受容体（タンパク質足場、抗体、ＳｃＦＶ、または抗体模倣体を含むＣＬＲ）／キメラ抗原受容体（タンパク質足場、抗体、ＳｃＦＶ、または抗体模倣物を含むＣＡＲ）、ＣＡＲＴｙｒｉｎ（センチリンを含むＣＡＲ）、および／またはＶＣＡＲ（ラクダ類ＶＨＨまたは単一ドメインＶＨを含むＣＡＲ）のうちの1種以上を含む。実施形態によっては、本開示の武装化Ｔ細胞は、（ａ）リガンド結合領域、（ｂ）リンカー、および（ｃ）短縮型カスパーゼ９ポリペプチドを含む誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドを含み、誘発性アポトーシス促進性ポリペプチドは、非ヒト配列を含まない。実施形態によっては、この非ヒト配列は制限部位である。実施形態によっては、リガンド結合領域誘発性カスパーゼポリペプチドは、ＦＫ５０６結合タンパク質１２（ＦＫＢＰ１２）ポリペプチドを含む。実施形態によっては、ＦＫ５０６結合タンパク質１２（ＦＫＢＰ１２）ポリペプチドのアミノ酸配列は、この配列の３６位に修飾を含む。実施形態によっては、この修飾は、３６位（Ｆ３６Ｖ）のフェニルアラニン（Ｆ）のバ

リン（Ｖ）による置換である。実施形態によっては、本開示の武装化Ｔ細胞は外因性配列を含む。実施形態によっては、この外因性配列は、治療用タンパク質をコードする配列を含む。典型的な治療用タンパク質は、核、細胞質、細胞内、膜貫通、細胞表面結合、または分泌タンパク質であってもよい。武装化Ｔ細胞によって発現される典型的な治療用タンパク質は、武装化Ｔ細胞の活性を修飾でき、または別の細胞の活性を修飾できる。実施形態によっては、本開示の武装化Ｔ細胞は、選択遺伝子または選択マーカーを含む。実施形態によっては、本開示の武装化Ｔ細胞は、（本明細書では誘発性導入遺伝子構築物とも呼ばれる）合成遺伝子発現カセットを含む。

【０５３３】

実施形態によっては、本開示のＴ細胞は、阻害性チェックポイントシグナルの受容体をコードする１つ以上の遺伝子の発現をサイレンシングまたは低減するように修飾されて、本開示の武装化Ｔ細胞を産生する。阻害性チェックポイントシグナルの例として、限定はされないが、本開示のＣＡＲ－Ｔ細胞表面のＰＤ－１受容体に結合するＰＤ－Ｌ１リガンド、またはＣＡＲ－Ｔ細胞表面のＴＧＦβＲII受容体に結合するＴＧＦβサイトカインが挙げられる。阻害性チェックポイントシグナルの受容体は、Ｔ細胞の細胞表面または細胞質内で発現する。阻害性チェックポイントシグナルの受容体をコードする遺伝子の発現がサイレンシングまたは低減されると、本開示の武装化Ｔ細胞の表面または細胞質内の阻害性チェックポイント受容体のタンパク質発現が失われる。したがって、阻害性チェックポイント受容体をコードする１つ以上の遺伝子の発現がサイレンシングまたは低減された本開示の武装化Ｔ細胞は、チェックポイントシグナルに対して抵抗性があり、非受容性または非感受性である。武装化Ｔ細胞の抵抗性または阻害性チェックポイントシグナルに対する感受性の低下は、これらの阻害性チェックポイントシグナルの存在下での武装化Ｔ細胞の治療能力を向上する。阻害性チェックポイントシグナルには、限定はされないが、表２に列記した例が含まれる。本開示の武装化Ｔ細胞中でサイレンシングされる典型的な阻害性チェックポイントシグナルとして、限定はされないが、ＰＤ－１およびＴＧＦβＲIIが挙げられる。

【０５３４】

【表２－１】

表２　典型的な阻害性チェックポイントシグナル（および免疫抑制を誘発するタンパク質）。

正式名称	略語	配列番号:
プログラム細胞死タンパク質1	PD1	14643-14644
形質転換増殖因子β受容体1	TGFβR1	14645
形質転換増殖因子β受容体2	TGFβR2	14646
T細胞免疫グロブリン及びムチンドメイン 含有3	TIM3	14647
リンパ球活性化遺伝子 3	LAG3	14648
細胞傷害性Tリンパ球タンパク質4	CTLA4	14649
Bリンパ球及びTリンパ球アテニュエータ	BTLA	14650
キラー細胞免疫グロブリン様受容体	KIR	14651
α-2A アドレナリン受容体	A2aR	14652
T細胞活性化のV型免疫グロブリンドメイン含有抑制因子	VISTA	14653
Ig及びITIMドメインを持つT細胞免疫受容体	TIGIT	14654
プログラム細胞死1リガンド1	B7H1 又は PD-L1	14655
プログラム細胞死1リガンド2	B7DC 又は PD-L2	14656
Tリンパ球 活性化抗原CD80	B7-1 又は CD80	14657
Tリンパ球 活性化抗原CD86	B7-2 又は CD86	14658
CD160 抗原	CD160	14659
白血球関連免疫グロブリン様受容体1	LAIR1	14660
T細胞免疫グロブリン及びムチンドメイン含有タンパク質 4	TIM4 又は TIMD4	14661
ナチュラルキラー細胞受容体2B4	2B4 又は CD244	14662
主要組織適合性複合体I型	MHC I	14663
主要組織適合性複合体II型	MHC II	
推定2-メチルクエン酸脱水酵素受容体	PDH1R	
T細胞免疫グロブリン及びムチンドメイン1受容体	TIM1R	
T細胞免疫グロブリン及びムチンドメイン4受容体	TIM4R	
B7-H3受容体	B7H3R又はCD176 Receptor	
B7-H4受容体	B7H4R	
免疫グロブリン様転写物(ILT)3受容体	ILT3R	
ホスホイノシチド3-キナーゼ，α-サブユニット	PI3K alpha	14664
ホスホイノシチド3-キナーゼ，γ-サブユニット	PI3K gamma	14665
チロシンータンパク質脱リン酸酵素非受容体 II型	SHP2 又は PTPN11	14666
タンパク質脱リン酸酵素2，　γサブユニット	PP2A gamma	14667
タンパク質脱リン酸酵素2，βブユニット	PP2A beta	14668
タンパク質脱リン酸酵素2，δサブユニット	PP2Adelta	14669
タンパク質脱リン酸酵素2，εサブユニット	PP2A epsilon	14670
タンパク質脱リン酸酵素2，αサブユニット	PP2A alpha	14671
T細胞受容体，αサブユニット	TCR alpha	14672
T細胞受容体，βサブユニット	TCR beta	14673
T細胞受容体，ζサブユニット	TCR zeta	14674
T細胞受容体，サブユニットCD3 ε	TCR CD3 epsilon	14675
T細胞受容体，サブユニットCD3 γ	TCR CD3 gamma	14676

【表２－２】

T細胞受容体，サブユニットCD3δ	TCR CD3 delta	14677
分化抗原群28	CD28	14678
ガレクチン	Galectins	
ガレクチン9	Galectin 9	14679
高移動度群ボックス1	HMGB1	14680
アルギナーゼ1	ARG1	14681
プロスタグランジン-エンドペルオキシド合成酵素 1	PTGS1	14682
プロスタグランジン-エンドペルオキシド合成酵素 2	PTGS2	14683
ムチン1，細胞表面関連	MUC1	14684
ムチン2，オリゴマー粘液／ゲル形成	MUC2	14685
ムチン3A，細胞表面関連	MUC3A	14686
ムチン3B，細胞表面関連	MUC3B	14687
ムチン4，細胞表面関連	MUC4	14688
ムチン5AC，オリゴマー粘液／ゲル形成	MUC5AC	14689
ムチン5B，オリゴマー粘液／ゲル形成	MUC5B	14690
ムチン6，オリゴマー粘液／ゲル形成	MUC6	14691
ムチン7，分泌	MUC7	14692
ムチン8	MUC8	
ムチン12，細胞表面関連	MUC12	14693
ムチン13，細胞表面関連	MUC13	14694
ムチン15，細胞表面関連	MUC15	14695
ムチン16，細胞表面関連	MUC16	14696
ムチン17，細胞表面関連	MUC17	14697
ムチン19，オリゴマー	MUC19	14698
ムチン20，細胞表面関連	MUC20	14699
ムチン21，細胞表面関連	MUC21	14700
ムチン22	MUC22	14701
インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ 1	IDO1	14702
インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ 2	IDO2	14703
誘導性T細胞共刺激分子リガンド	ICOSLG	14704
ROS 癌原遺伝子1,受容体チロシンキナーゼ	ROS1	14705
腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー・メンバー9	4-1BB，CD137，ILA 又は TNFRSF9	14706
4-1BBリガンド	4-1BB-L	14707
糖質ステロイド誘導TNFR ファミリー関連遺伝子	GITR	14708
糖質ステロイド誘導TNFR ファミリー関連遺伝子リガンド	GITRL	14709

【０５３５】

実施形態によっては、本開示のＴ細胞は、チェックポイントシグナル伝達に関与する細胞内タンパク質をコードする１つ以上の遺伝子の発現をサイレンシングまたは低減させるように修飾されて、本開示の武装化Ｔ細胞を産生する。本開示のＴ細胞の活性は、チェックポイントシグナル伝達経路内で関与するいずれかの細胞内シグナル伝達タンパク質を標的とすることにより高められ、それにより１つ以上のチェックポイント経路へのチェックポイント阻害または干渉を達成できる。チェックポイントシグナル伝達に関与する細胞内シグナル伝達タンパク質には、限定はされないが、表３に列記した典型的な細胞内シグナル伝達タンパク質が含まれる。

【０５３６】

【表３】

表３　典型的な細胞内シグナル伝達タンパク質

正式名称	略語	配列番号:
ホスホイノシチド3-キナーゼ，αサブユニット	PI3K alpha	14710
ホスホイノシチド3-キナーゼ，γサブユニット	PI3K gamma	14711
チロシン-タンパク質脱リン酸酵素非受容体 II型	SHP2 又は PTPN11	14712
タンパク質脱リン酸酵素2，γサブユニット	PP2A gamma	14713
タンパク質脱リン酸酵素2，βサブユニット	PP2A beta	14714
タンパク質脱リン酸酵素2，δサブユニット	PP2Adelta	14715
タンパク質脱リン酸酵素2，εサブユニット	PP2A epsilon	14716
タンパク質脱リン酸酵素2，αサブユニット	PP2A alpha	14717
RAC-α セリン／スレオニンータンパク質キナーゼ	AKT 又は PKB	14718
チロシン-タンパク質ドメイン含有キナーゼZAP-70	ZAP70	14719
アミノ酸配列(KIEELE)含有ドメインタンパク質	KIEELE-ドメイン含有タンパク質	
BCL2 関連アタノ遺伝子 6	Bat3, Bag6 又はScythe	14720
特大B細胞リンパ腫	Bcl-xL	14721
Bcl-2関連タンパク質 A1	Bfl-1 又は BCL2A1	14722

【０５３７】

実施形態によっては、本開示のＴ細胞は、治療の有効性を妨げる転写因子をコードする１つ以上の遺伝子の発現をサイレンシングまたは低減させるように修飾されて、本開示の武装化Ｔ細胞を産生する。武装化Ｔ細胞の活性は、治療の有効性を妨げる転写因子の発現をサイレンシングまたは低減させて（または機能を抑制させて）増強または調節できる。発現をサイレンシングまたは低減させるように、またはその機能を抑制するように修飾されてもよい典型的な転写因子には、限定はされないが、表４に列記される転写因子の例が含まれる。例えば、ＦＯＸＰ３遺伝子の発現を本開示の武装化Ｔ細胞中でサイレンシングまたは低減させて、その発現または活性が治療の有効性を低減する可能性があるＴ制御性ＣＡＲ－Ｔ細胞（ＣＡＲ－Ｔｒｅｇ細胞）の産生を防止または低減する。

【０５３８】

【表４－１】

表４　典型的な転写因子

正式名称	略語	配列番号:
活性度依存性神経保護因子ホメオボックス	ADNP	14723
ADNPホメオボックス2	ADNP2	14724
AE結合タンパク質 1	AEBP1	14725
AE結合タンパク質 2	AEBP2	14726
AF4/FMR2 ファミリー・メンバー1	AFF1	14727
AF4/FMR2 ファミリー・メンバー2	AFF2	14728
AF4/FMR2 ファミリー・メンバー3	AFF3	14729
AF4/FMR2 ファミリー・メンバー4	AFF4	14730
ATフック含有転写因子1	AHCTF1	14731
アリール炭化水素受容体	AHR	14732
アリール炭化水素受容体抑制因子	AHRR	14733
自己免疫性制御因子	AIRE	14734
ATフック転写因子	AKNA	14735
ALX ホメオボックス1	ALX1	14736
ALX ホメオボックス3	ALX3	14737
ALX ホメオボックス4	ALX4	14738
アンキリン反復配列及び亜鉛フィンガードメイン含有1	ANKZF1	14739
アダプター関連タンパク質複合体 5 ζ1サブユニット	AP5Z1	14740
アンドロゲン受容体	AR	14741
アルギニン５０ホメオボックス	ARGFX	14742
Rho GTP加水分解酵素活性化タンパク質 35	ARHGAP35	14743
ATに富む相互作用ドメイン1A	ARID1A	14744
ATに富む相互作用ドメイン1B	ARID1B	14745
ATに富む相互作用ドメイン2	ARID2	14746
ATに富む相互作用ドメイン3A	ARID3A	14747
ATに富む相互作用ドメイン3B	ARID3B	14748
ATに富む相互作用ドメイン3C	ARID3C	14749
ATに富む相互作用ドメイン4A	ARID4A	14750
ATに富む相互作用ドメイン4B	ARID4B	14751
ATに富む相互作用ドメイン5A	ARID5A	14752
ATに富む相互作用ドメイン5B	ARID5B	14753
アリール炭化水素受容体核転位因子	ARNT	14754
アリール炭化水素受容体核転位因子 2	ARNT2	14755
アリール炭化水素受容体核転位因子様	ARNTL	14756
アリール炭化水素受容体核転位因子様2	ARNTL2	14757
アリスタレス関連ホメオボックス	ARX	14758
achaete-scute ファミリーbHLH 転写因子1	ASCL1	14759
achaete-scute ファミリーbHLH 転写因子2	ASCL2	14760
achaete-scute ファミリーbHLH 転写因子3	ASCL3	14761
achaete-scute ファミリーbHLH 転写因子4	ASCL4	14762
achaete-scute ファミリーbHLH 転写因子5	ASCL5	14763
ash1 (欠損, 小, 又はホメオティック)様(ショウジョウバエ)	ASH1L	14764
ash2 (欠損, 小, 又はホメオティック)様(ショウジョウバエ)	ASH2L	14765

【表４－２】

活性化転写因子1	ATF1	14766
活性化転写因子2	ATF2	14767
活性化転写因子3	ATF3	14768
活性化転写因子4	ATF4	14769
活性化転写因子5	ATF5	14770
活性化転写因子6	ATF6	14771
活性化転写因子6 β	ATF6B	14772
活性化転写因子7	ATF7	14773
atonal bHLH転写因子1	ATOH1	14774
atonal bHLH 転写因子7	ATOH7	14775
atonal bHLH 転写因子8	ATOH8	14776
α地中海貧血症／知的障害症候群X結合	ATRX	14777
アタキシン7	ATXN7	14778
BTB及びCNC相同体 1,塩基性ロイシンジッパー転写因子1	BACH1	14779-14780
BTBドメイン及び CNC 相同体2	BACH2	14781
BarH様ホメオボックス1	BARHL1	14782
BarH様ホメオボックス2	BARHL2	14783
BARX ホメオボックス1	BARX1	14784
BARX ホメオボックス2	BARX2	14785
塩基性ロイシンジッパーATF様転写因子,	Batf	14786
塩基性ロイシンジッパー転写因子, ATF様	BATF	14786
塩基性ロイシンジッパー転写因子, ATF様2	BATF2	14787
塩基性ロイシンジッパー転写因子, ATF様3	BATF3	14788
ボビーソックス(bobby sox)相同体(ショウジョウバエ)	BBX	14789
B細胞CLL／リンパ腫 11A	BCL11A	14790
B細胞CLL／リンパ腫 11B	BCL11B	14791
B細胞CLL／リンパ腫 3	BCL3	14792
B細胞CLL／リンパ腫 6	BCL6	14793
B細胞CLL／リンパ腫 6, メンバーB	BCL6B	14794
BCL2 関連転写因子1	BCLAF1	14795
塩基性ヘリックス・ループ・ヘリックスファミリー・メンバーa15	BHLHA15	14796
塩基性ヘリックス・ループ・ヘリックスファミリー・メンバーa9	BHLHA9	14797
塩基性ヘリックス・ループ・ヘリックスドメイン含有, クラスB, 9	BHLHB9	14798
塩基性ヘリックス・ループ・ヘリックスファミリー・メンバーe22	BHLHE22	14799
塩基性ヘリックス・ループ・ヘリックスファミリー・メンバーe23	BHLHE23	14800
塩基性ヘリックス・ループ・ヘリックスファミリー・メンバーe40	BHLHE40	14801
塩基性ヘリックス・ループ・ヘリックスファミリー・メンバーe41	BHLHE41	14802
β-インターフェロン遺伝子正の調節ドメインI結合因子	Blimp-1	14803
骨形成タンパク質 2	BMP2	14804
バソヌクリン1	BNC1	14805

【表４－３】

バソヌクリン2	BNC2	14806
bolA ファミリー・メンバー1	BOLA1	14807
bolA ファミリー・メンバー2	BOLA2	14808
bolA ファミリー・メンバー3	BOLA3	14809
ブロモドメイン PHD フィンガー 転写因子	BPTF	14810
乳がん 1	BRCA1	14811
脳特異的ホメオボックス	BSX	14812
染色体20翻訳領域194	C20又はf194	14813
カルモジュリン結合転写 活性化因子 1	CAMTA1	14814
カルモジュリン結合転写 活性化因子 2	CAMTA2	14815
カルシウム制御的熱安定性タンパク質 1	CARHSP1	14816
castor 亜鉛フィンガー 1	CASZ1	14817
コア結合因子，βサブユニット	CBFB	14818
より合わせコイルドメイン含有79	CCDC79	14819
細胞分裂周期5様	CDC5L	14820
尾型ホメオボックス1	CDX1	14821
尾型ホメオボックス2	CDX2	14822
尾型ホメオボックス4	CDX4	14823
CCAAT／エンハンサー結合タンパク質 α	CEBPA	14824
CCAAT／エンハンサー結合タンパク質 β	CEBPB	14825
CCAAT／エンハンサー結合タンパク質δ	CEBPD	14826
CCAAT／エンハンサー結合タンパク質 ε	CEBPE	14827
CCAAT／エンハンサー結合タンパク質 γ	CEBPG	14828
CCAAT／エンハンサー結合タンパク質 ζ	CEBPZ	14829
セントロメアタンパク質 T	CENPT	14830
セラミド合成酵素 3	CERS3	14831
セラミド合成酵素 6	CERS6	14832
染色体アラインメント維持リン酸化タンパク質 1	CHAMP1	14833
カピクア転写抑制因子	CIC	14834
CDKN1A 相互作用亜鉛フィンガータンパク質1	CIZ1	14835
概日時計制御因子	CLOCK	14836
CCR4-NOT 転写 複合体 サブユニット4	CNOT4	14837
CPX 染色体領域，候補1	CPXCR1	14838
束縛染色質制御因子相同体1	CRAMP1	14839
cAMP 応答配列結合タンパク質 1	CREB1	14840
cAMP 応答配列結合タンパク質 3	CREB3	14841
cAMP 応答配列結合タンパク質 3様1	CREB3L1	14842
cAMP 応答配列結合タンパク質 3様2	CREB3L2	14843
cAMP 応答配列結合タンパク質 3様3	CREB3L3	14844
cAMP 応答配列結合タンパク質 3様4	CREB3L4	14845
cAMP 応答配列結合タンパク質 5	CREB5	14846
CREB結合タンパク質	CREBBP	14847
cAMP 応答配列結合タンパク質様2	CREBL2	14848
CREB3 制御因子	CREBRF	14849
CREB/ATF bZIP 転写因子	CREBZF	14850

【表４－４】

cAMP 応答配列修飾因子	CREM	14851
錐体杆体ホメオボックス	CRX	14852
システインーセリンに富む核タンパク質 1	CSRNP1	14853
システインーセリンに富む核タンパク質 2	CSRNP2	14854
システインーセリンに富む核タンパク質 3	CSRNP3	14855
CCCTC結合因子(亜鉛フィンガータンパク質)	CTCF	14856
CCCTC結合因子様	CTCFL	14857
カット(cut)様ホメオボックス1	CUX1	14858-14859
カット(cut)様ホメオボックス2	CUX2	14860
CXXCフィンガータンパク質 1	CXXC1	14861
ダックスフントファミリー転写因子1	DACH1	14862
ダックスフントファミリー転写因子2	DACH2	14863
アルブミンプロモーター(アルブミン Dボックス)結合タンパク質のD部位	DBP	14864
発育中の脳ホメオボックス1	DBX1	14865
発育中の脳ホメオボックス2	DBX2	14866
損傷特異的DNA結合タンパク質 2	DDB2	14867
DNA 損傷誘導性転写物3	DDIT3	14868
DEAF1, 転写因子	DEAF1	14869
遠位のないホメオボックス1	DLX1	14870
遠位のないホメオボックス2	DLX2	14871
遠位のないホメオボックス3	DLX3	14872
遠位のないホメオボックス4	DLX4	14873
遠位のないホメオボックス5	DLX5	14874
遠位のないホメオボックス6	DLX6	14875
DNAメチル転移酵素 1 関連タンパク質 1	DMAP1	14876
間脳／中脳ホメオボックス1	DMBX1	14877
ダブルセックス及びmab-3 関連転写因子1	DMRT1	14878
ダブルセックス及びmab-3 関連転写因子2	DMRT2	14879
ダブルセックス及びmab-3 関連転写因子3	DMRT3	14880
DMRT様ファミリーA1	DMRTA1	14881
DMRT様ファミリーA2	DMRTA2	14882
プロリンに富む C-末端 1を持つDMRT様ファミリーB	DMRTB1	14883
DMRT様ファミリーC1	DMRTC1	14884
DMRT様ファミリーC1B	DMRTC1B	14884
DMRT様ファミリーC2	DMRTC2	14885
サイクリン D結合myb様転写因子1	DMTF1	14886
DnaJ熱ショックタンパク質ファミリー(Hsp40) メンバーC1	DNAJC1	14887
DnaJ熱ショックタンパク質ファミリー(Hsp40) メンバーC2	DNAJC2	14888
DnaJ熱ショックタンパク質ファミリー(Hsp40) メンバーC21	DNAJC21	14889
DNA (シトシン-5-)-メチル転移酵素 1	DNMT1	14890
DNA (シトシン-5-)-メチル転移酵素 3 α	DNMT3A	14891
DNA (シトシン-5-)-メチル転移酵素 3 β	DNMT3B	14892
DNA (シトシン-5-)-メチル転移酵素 3様	DNMT3L	14893
二重PHD フィンガー 1	DPF1	14894
二重 PHD フィンガー 2	DPF2	14895

【表４－５】

二重 PHD フィンガー 3	DPF3	14896
分岐対関連ホメオボックス	DPRX	14897
転写 1の下方制御因子	DR1	14898
DR1 関連タンパク質 1	DRAP1	14899
脊髄後根神経節ホメオボックス	DRGX	14900
二重ホメオボックス4	DUX4	14901
二重ホメオボックス4様9	DUX4L9	14902
二重ホメオボックスA	DUXA	14903
E2F 転写因子1	E2F1	14904
E2F 転写因子2	E2F2	14905
E2F 転写因子3	E2F3	14906
E2F 転写因子4	E2F4	14907
E2F 転写因子5	E2F5	14908
E2F 転写因子6	E2F6	14909
E2F 転写因子7	E2F7	14910
E2F 転写因子8	E2F8	14911
E4F 転写因子1	E4F1	14912
初期 B細胞因子1	EBF1	14913
初期 B細胞因子2	EBF2	14914
初期 B細胞因子3	EBF3	14915
初期 B細胞因子4	EBF4	14916
初期増殖応答1	EGR1	14917
初期増殖応答2	EGR2	14918
初期増殖応答3	EGR3	14919
初期増殖応答4	EGR4	14920
ets同相因子	EHF	14921
E74様因子1 (etsドメイン転写因子)	ELF1	14922
E74様因子2 (etsドメイン転写因子)	ELF2	14923
E74様因子3 (etsドメイン転写因子, 上皮特異的)	ELF3	14924
E74様因子4 (etsドメイン転写因子)	ELF4	14925
E74様因子5 (etsドメイン転写因子)	ELF5	14926
ELK1, ETS癌遺伝子ファミリー・メンバー	ELK1	14927
ELK3, ETS-ドメイン タンパク質 (SRF アクセサリータンパク質 2)	ELK3	14928
ELK4, ETS-ドメイン タンパク質 (SRF アクセサリータンパク質 1)	ELK4	14929
ELM2及びMyb/SANT様ドメイン含有1	ELMSAN1	14930
empty spiracles ホメオボックス1	EMX1	14931
empty spiracles ホメオボックス2	EMX2	14932
縁取ホメオボックス1	EN1	14933
縁取ホメオボックス2	EN2	14934
エノラーゼ1, (α)	ENO1	14935
エオメソデルミン	EOMES	14936
内皮PASドメインタンパク質 1	EPAS1	14937
Ets2抑制因子	ERF	14938
v-ets トリ赤芽球症ウイルスE26癌遺伝子相同体	ERG	14939-14940

【表４－６】

エストロゲン受容体 1	ESR1	14941
エストロゲン受容体 2 (ER β)	ESR2	14942
エストロゲン関連受容体 α	ESRRA	14943
エストロゲン関連受容体 β	ESRRB	14944
エストロゲン関連受容体 γ	ESRRG	14945
ESX ホメオボックス1	ESX1	14946
v-etsトリ赤芽球症ウイルスE26癌遺伝子 相同体1	ETS1	14947
v-etsトリ赤芽球症ウイルスE26癌遺伝子 相同体2	ETS2	14948
ets変異体1	ETV1	14949
ets変異体2	ETV2	14950
ets変異体3	ETV3	14951
ets変異体3様	ETV3L	14952
ets変異体4	ETV4	14953
ets変異体5	ETV5	14954
ets変異体6	ETV6	14955
ets変異体7	ETV7	14956
偶数スキップホメオボックス1	EVX1	14957
偶数スキップホメオボックス2	EVX2	14958
ゼステ1ポリコーム抑圧的複合体 2サブユニットのエンハンサー	EZH1	14959
ゼステ2ポリコーム抑圧的複合体 2サブユニットのエンハンサー	EZH2	14960
配列相同性170を持つファミリー・メンバーA	FAM170A	14961
Fer3様bHLH 転写因子	FERD3L	14962
FEV (ETS癌遺伝子 ファミリー)	FEV	14963
FEZ ファミリー亜鉛フィンガー 1	FEZF1	14964
FEZ ファミリー亜鉛フィンガー 2	FEZF2	14965
濾胞形成起原特異的 bHLH 転写因子	FIGLA	14966
FLT3-相互作用 亜鉛フィンガー 1	FIZ1	14967
Fli-1 癌原遺伝子, ETS 転写因子	FLI1	14968
FBJ マウス骨肉腫ウイルス性癌遺伝子相同体	FOS	14969
FBJ マウス骨肉腫ウイルス性癌遺伝子相同体B	FOSB	14970
FOS様抗原1	FOSL1	14971
FOS様抗原2	FOSL2	14972
フォークヘッドボックスA1	FOXA1	14973
フォークヘッドボックスA2	FOXA2	14974
フォークヘッドボックスA3	FOXA3	14975
フォークヘッドボックスB1	FOXB1	14976
フォークヘッドボックスB2	FOXB2	14977
フォークヘッドボックスC1	FOXC1	14978
フォークヘッドボックスC2	FOXC2	14979
フォークヘッドボックスD1	FOXD1	14980
フォークヘッドボックスD2	FOXD2	14981
フォークヘッドボックスD3	FOXD3	14982
フォークヘッドボックスD4	FOXD4	14983
フォークヘッドボックスD4様1	FOXD4L1	14984
フォークヘッドボックスD4様3	FOXD4L3	14985
フォークヘッドボックスD4様4	FOXD4L4	14986

【表４－７】

フォークヘッドボックスD4様5	FOXD4L5	14987
フォークヘッドボックスD4様6	FOXD4L6	14988
フォークヘッドボックスE1	FOXE1	14989
フォークヘッドボックスE3	FOXE3	14990
フォークヘッドボックスF1	FOXF1	14991
フォークヘッドボックスF2	FOXF2	14992
フォークヘッドボックスG1	FOXG1	14993
フォークヘッドボックスH1	FOXH1	14994
フォークヘッドボックスI1	FOXI1	14995
フォークヘッドボックスI2	FOXI2	14996
フォークヘッドボックスI3	FOXI3	14997
フォークヘッドボックスJ1	FOXJ1	14998
フォークヘッドボックスJ2	FOXJ2	14999
フォークヘッドボックスJ3	FOXJ3	15000
フォークヘッドボックスK1	FOXK1	15001
フォークヘッドボックスK2	FOXK2	15002
フォークヘッドボックスL1	FOXL1	15003
フォークヘッドボックスL2	FOXL2	15004
フォークヘッドボックスM1	FOXM1	15005
フォークヘッドボックスN1	FOXN1	15006
フォークヘッドボックスN2	FOXN2	15007
フォークヘッドボックスN3	FOXN3	15008
フォークヘッドボックスN4	FOXN4	15009
フォークヘッドボックスO1	FOXO1	15010
フォークヘッドボックスO3	FOXO3	15011
フォークヘッドボックスO4	FOXO4	15012
フォークヘッドボックスO6	FOXO6	15013
フォークヘッドボックスP1	FOXP1	15014
フォークヘッドボックスP2	FOXP3	15015
フォークヘッドボックスP3	FOXP4	15016
フォークヘッドボックスP4	FOXQ1	15017
フォークヘッドボックスQ1	FOXR1	15018
フォークヘッドボックスR1	FOXR2	15019
フォークヘッドボックスR2	FOXS1	15020
フォークヘッドボックスS1	FOXP3	15021
極上流要素結合タンパク質 1	FUBP1	15022
極上流要素 (FUSE)結合タンパク質 3	FUBP3	15023
GA結合タンパク質転写因子αサブユニット	GABPA	15024
GA結合タンパク質転写因子, β サブユニット1	GABPB1	15025
GA結合タンパク質転写因子, β サブユニット2	GABPB2	15026
GATA結合タンパク質 1 (グロビン転写因子1)	GATA1	15027
GATA結合タンパク質 2	GATA2	15028
GATA結合タンパク質 3	GATA3	15029
GATA結合タンパク質 4	GATA4	15030
GATA結合タンパク質 5	GATA5	15031
GATA結合タンパク質 6	GATA6	15032

【表４－８】

GATA 亜鉛フィンガードメイン含有1	GATAD1	15033
GATA 亜鉛フィンガードメイン含有2A	GATAD2A	15034
GATA 亜鉛フィンガードメイン含有2B	GATAD2B	15035
嚢胚形成脳ホメオボックス1	GBX1	15036
嚢胚形成脳ホメオボックス2	GBX2	15037
GCに富む配列DNA結合因子2	GCFC2	15038
膠細胞欠損相同体1	GCM1	15039
膠細胞欠損相同体2	GCM2	15040
増殖因子非依存性1 転写抑制因子	GFI1	15041
増殖因子非依存性1B 転写抑制因子	GFI1B	15042
GLI ファミリー亜鉛フィンガー 1	GLI1	15043
GLI ファミリー亜鉛フィンガー 2	GLI2	15044
GLI ファミリー亜鉛フィンガー 3	GLI3	15045
GLI ファミリー亜鉛フィンガー 4	GLI4	15046
GLIS ファミリー亜鉛フィンガー 1	GLIS1	15047
GLIS ファミリー亜鉛フィンガー 2	GLIS2	15048
GLIS ファミリー亜鉛フィンガー 3	GLIS3	15049
糖質ステロイド修飾的要素タンパク質 1	GMEB1	15050
糖質ステロイド修飾的要素結合タンパク質 2	GMEB2	15051
gon-4様(線虫)	GON4L	15052
グレイニーヘッド様転写因子1	GRHL1	15053
グレイニーヘッド様転写因子2	GRHL2	15054
グレイニーヘッド様転写因子3	GRHL3	15055
グースコイドホメオボックス	GSC	15056
グースコイドホメオボックス2	GSC2	15057
GS ホメオボックス1	GSX1	15058
GS ホメオボックス2	GSX2	15059
基本転写因子IIi	GTF2I	15060
基本転写因子IIIA	GTF3A	15061
GDNF誘導性亜鉛フィンガータンパク質1	GZF1	15062
心臓及び神経冠誘導体発現 1	H及び1	15063
心臓及び神経冠誘導体発現 2	H及び2	15064
HMG-ボックス転写因子1	HBP1	15065-15066
高分岐ホメオボックス	HDX	15067
helt bHLH転写因子	HELT	15068
hes ファミリーbHLH 転写因子1	HES1	15069-15070
hes ファミリーbHLH 転写因子2	HES2	15071
hes ファミリーbHLH 転写因子3	HES3	15072
hes ファミリーbHLH 転写因子4	HES4	15073
hes ファミリーbHLH 転写因子5	HES5	15074
hes ファミリーbHLH 転写因子6	HES6	15075
hes ファミリーbHLH 転写因子7	HES7	15076
HESX ホメオボックス1	HESX1	15077
YRPWモチーフ1を持つhes関連ファミリーbHLH転写因子	HEY1	15078
YRPWモチーフ2を持つhes関連ファミリーbHLH転写因子	HEY2	15079
YRPWモチーフ様を持つhes関連ファミリーbHLH転写因子	HEYL	15080

【表４－９】

造血性発現ホメオボックス	HHEX	15081
がん細胞過剰メチル化1	HIC1	15082
がん細胞過剰メチル化2	HIC2	15083
低酸素症誘導性因子1，αサブユニット(塩基性ヘリックス・ループ・ヘリックス転写因子)	HIF1A	15084
低酸素症誘導性因子3，αサブユニット	HIF3A	15085
ヒストンH4 転写因子	HINFP	15086
ヒト免疫不全ウイルスＩ型エンハンサー結合タンパク質1	HIVEP1	15087
ヒト免疫不全ウイルスＩ型エンハンサー結合タンパク質2	HIVEP2	15088
ヒト免疫不全ウイルスＩ型エンハンサー結合タンパク質3	HIVEP3	15089
HKR1，GLI-クルッペル亜鉛フィンガー・ファミリー・メンバー	HKR1	15090
肝性白血病因子	HLF	15091
ヘリカーゼ様転写因子	HLTF	15092
H2.0様ホメオボックス	HLX	15093
ホメオボックス含有1	HMBOX1	15094
高移動度群20A	HMG20A	15095
高移動度群20B	HMG20B	15096
高移動度群ATフック1	HMGA1	15097
高移動度群ATフック2	HMGA2	15098
HMGボックス含有3	HMGXB3	15099
HMGボックス含有4	HMGXB4	15100
H6ファミリーホメオボックス1	HMX1	15101
H6ファミリーホメオボックス2	HMX2	15102
H6ファミリーホメオボックス3	HMX3	15103-15104
HNF1ホメオボックスA	HNF1A	15105
HNF1ホメオボックスB	HNF1B	15106
肝細胞核因子4 α	HNF4A	15107
肝細胞核因子4 γ	HNF4G	15108
不均一核リボヌクレオタンパク質 K	HNRNPK	15109
ホメオボックス及びロイシンジッパーコード化	HOMEZ	15110
HOP ホメオボックス	HOPX	15111
ホメオボックスA1	HOXA1	15112
ホメオボックスA10	HOXA10	15113
ホメオボックスA11	HOXA11	15114
ホメオボックスA13	HOXA13	15115
ホメオボックスA2	HOXA2	15116
ホメオボックスA3	HOXA3	15117
ホメオボックスA4	HOXA4	15118
ホメオボックスA5	HOXA5	15119
ホメオボックスA6	HOXA6	15120
ホメオボックスA7	HOXA7	15121
ホメオボックスA9	HOXA9	15122
ホメオボックスB1	HOXB1	15123
ホメオボックスB13	HOXB13	15124
ホメオボックスB2	HOXB2	15125
ホメオボックスB3	HOXB3	15126

【表４－１０】

ホメオボックスB4	HOXB4	15127
ホメオボックスB5	HOXB5	15128
ホメオボックスB6	HOXB6	15129
ホメオボックスB7	HOXB7	15130
ホメオボックスB8	HOXB8	15131
ホメオボックスB9	HOXB9	15132
ホメオボックスC10	HOXC10	15133
ホメオボックスC11	HOXC11	15134
ホメオボックスC12	HOXC12	15135
ホメオボックスC13	HOXC13	15136
ホメオボックスC4	HOXC4	15137
ホメオボックスC5	HOXC5	15138
ホメオボックスC6	HOXC6	15139
ホメオボックスC8	HOXC8	15140
ホメオボックスC9	HOXC9	15141
ホメオボックスD1	HOXD1	15142
ホメオボックスD10	HOXD10	15143
ホメオボックスD11	HOXD11	15144
ホメオボックスD12	HOXD12	15145
ホメオボックスD13	HOXD13	15146
ホメオボックスD3	HOXD3	15147
ホメオボックスD4	HOXD4	15148
ホメオボックスD8	HOXD8	15149
ホメオボックスD9	HOXD9	15150
熱ショック転写因子1	HSF1	15151
熱ショック転写因子2	HSF2	15152
熱ショック転写因子4	HSF4	15153
熱ショック転写因子ファミリー・メンバー5	HSF5	15154
熱ショック転写因子ファミリー，X結合 1	HSFX1	15155
熱ショック転写因子，Y結合 1	HSFY1	15156
熱ショック転写因子，Y結合 2	HSFY2	15156
DNA結合1インヒビター，優性負ヘリックス・ループ・ヘリックスタンパク質	ID1	15157
DNA結合2インヒビター，優性負 ヘリックス・ループ・ヘリックスタンパク質	ID2	15158
DNA結合3インヒビター，優性負 ヘリックス・ループ・ヘリックスタンパク質	ID3	15159
DNA結合4インヒビター，優性負 ヘリックス・ループ・ヘリックスタンパク質	ID4	15160
インターフェロン ガンマ誘導性タンパク質 16	IFI16	15161
IKAROSファミリー亜鉛フィンガー 1	IKZF1	15162
IKAROSファミリー亜鉛フィンガー 2	IKZF2	15163
IKAROSファミリー亜鉛フィンガー 3	IKZF3	15164
IKAROSファミリー亜鉛フィンガー 4	IKZF4	15165
IKAROSファミリー亜鉛フィンガー 5	IKZF5	15166
インスリノーマ関連1	INSM1	15167

【表４－１１】

インスリノーマ関連2	INSM2	15168
インターフェロン制御因子1	IRF1	15169
インターフェロン制御因子2	IRF2	15170
インターフェロン制御因子3	IRF3	15171
インターフェロン制御因子4	IRF4	15172
インターフェロン制御因子5	IRF5	15173
インターフェロン制御因子6	IRF6	15174
インターフェロン制御因子7	IRF7	15175
インターフェロン制御因子8	IRF8	15176
インターフェロン制御因子9	IRF9	15177
イロコイホメオボックス1	IRX1	15178
イロコイホメオボックス2	IRX2	15179
イロコイホメオボックス3	IRX3	15180
イロコイホメオボックス4	IRX4	15181
イロコイホメオボックス5	IRX5	15182
イロコイホメオボックス6	IRX6	15183
ISL LIMホメオボックス1	ISL1	15184
ISL LIMホメオボックス2	ISL2	15185
腸特異的ホメオボックス	ISX	15186
十文字及びATに富む相互作用ドメイン含有2	JARID2	15187
JAZF 亜鉛フィンガー 1	JAZF1	15188
Jun二量体形成タンパク質 2	JDP2	15189
jun 癌原遺伝子	JUN	15190
jun B癌原遺伝子	JUNB	15191
jun D癌原遺伝子	JUND	15192
K(リジン)アセチル転移酵素 5	KAT5	15193
リジンアセチル転移酵素 6A	KAT6A	15194
リジンアセチル転移酵素 6B	KAT6B	15195
リジンアセチル転移酵素 7	KAT7	15196
リジンアセチル転移酵素 8	KAT8	15197
カリウムチャネル修飾因子1	KCMF1	15198
カリウム電位開口型チャネル結合タンパク質 3	KCNIP3	15199
リジン脱メチル化酵素 2A	KDM2A	15200
リジン脱メチル化酵素 5A	KDM5A	15201
リジン脱メチル化酵素 5B	KDM5B	15202
リジン脱メチル化酵素 5C	KDM5C	15203
リジン脱メチル化酵素 5D	KDM5D	15204
KH型スプライシング制御 タンパク質	KHSRP	15205
KIAA1549	KIAA1549	15206
クルッペル様因子1 (赤血球)	KLF1	15207
クルッペル様因子10	KLF10	15208
クルッペル様因子11	KLF11	15209
クルッペル様因子12	KLF12	15210
クルッペル様因子13	KLF13	15211
クルッペル様因子14	KLF14	15212
クルッペル様因子15	KLF15	15213

【表４－１２】

クルッペル様因子16	KLF16	15214
クルッペル様因子17	KLF17	15215
クルッペル様因子2	KLF2	15216
クルッペル様因子3（塩基）	KLF3	15217
クルッペル様因子4（腸）	KLF4	15218
クルッペル様因子5（腸管）	KLF5	15219
クルッペル様因子6	KLF6	15220
クルッペル様因子7（遍在性）	KLF7	15221
クルッペル様因子8	KLF8	15222
クルッペル様因子9	KLF9	15223
リジンメチル転移酵素 2A	KMT2A	15224
リジンメチル転移酵素 2B	KMT2B	15225
リジンメチル転移酵素 2C	KMT2C	15226
リジンメチル転移酵素 2E	KMT2E	15227
l(3)中期胞胚変移様1（ショウジョウバエ）	L3MBTL1	15228
l(3)中期胞胚変移様2（ショウジョウバエ）	L3MBTL2	15229
l(3)中期胞胚変移様3（ショウジョウバエ）	L3MBTL3	15230
l(3)中期胞胚変移様4（ショウジョウバエ）	L3MBTL4	15231
テントウムシホメオボックス1	LBX1	15232
テントウムシホメオボックス2	LBX2	15233
リガンド依存核受容体転写共役制御因子	LCOR	15234
リガンド依存核受容体転写共役制御因子様	LCORL	15235
リンパ系エンハンサー結合因子1	LEF1	15236
ロイシン ２０ホメオボックス	LEUTX	15237
LIM ホメオボックス1	LHX1	15238
LIM ホメオボックス2	LHX2	15239
LIM ホメオボックス3	LHX3	15240
LIM ホメオボックス4	LHX4	15241
LIM ホメオボックス5	LHX5	15242
LIM ホメオボックス6	LHX6	15243
LIM ホメオボックス8	LHX8	15244
LIM ホメオボックス9	LHX9	15245
LIM ホメオボックス転写因子1，α	LMX1A	15246
LIM ホメオボックス転写因子1，β	LMX1B	15247
LOC730110	LOC730110	
ロイシンに富む反復配列（in FLII)結合タンパク質 1	LRRFIP1	15248
ロイシンに富む反復配列（in FLII)結合タンパク質 2	LRRFIP2	15249
Ly1抗体反応性	LYAR	15250
リンパ性白血病関連血球新生制御因子 1	LYL1	15251
渦精原トランスポゾンサイレンサー	MAEL	15252
v-mafトリ筋腱膜線維肉腫癌遺伝子相同体	MAF	15253
MAF1相同体，下方制御因子 of RNA ポリメラーゼIII	MAF1	15254
v-mafトリ筋腱膜線維肉腫癌遺伝子 相同体A	MAFA	15255-15256
v-mafトリ筋腱膜線維肉腫癌遺伝子 相同体B	MAFB	15257
v-mafトリ筋腱膜線維肉腫癌遺伝子 相同体F	MAFF	15258
v-mafトリ筋腱膜線維肉腫癌遺伝子 相同体G	MAFG	15259

【表４－１３】

v-mafトリ筋腱膜線維肉腫癌遺伝子 相同体K	MAFK	15260
マトリン3	MATR3	15261
MYC 関連因子X	MAX	15262
MYC 関連亜鉛フィンガータンパク質	MAZ	15263
メチル-CpG結合ドメインタンパク質 1	MBD1	15264
メチル-CpG結合ドメインタンパク質 2	MBD2	15265
メチル-CpG結合ドメインタンパク質 3	MBD3	15266
メチル-CpG結合ドメインタンパク質 3様1	MBD3L1	15267
メチル-CpG結合ドメインタンパク質 3様2	MBD3L2	15268
メチル-CpG結合ドメイン 4 DNAグリコシラーゼ	MBD4	15269
メチル-CpG結合ドメインタンパク質 5	MBD5	15270
メチル-CpG結合ドメインタンパク質 6	MBD6	15271
マッスルブランド様スプライシング制御因子 3	MBNL3	15272
MDS1及びEVI1複合体座位	MECOM	15273
メチル-CpG結合タンパク質 2	MECP2	15274
筋細胞エンハンサー 因子2A	MEF2A	15275
筋細胞エンハンサー 因子2B	MEF2B	15276
筋細胞エンハンサー 因子2C	MEF2C	15277
筋細胞エンハンサー 因子2D	MEF2D	15278
骨髄異所性ウイルス挿入部位ホメオボックス1	MEIS1	15279
骨髄異所性ウイルス挿入部位ホメオボックス2	MEIS2	15280
骨髄異所性ウイルス挿入部位ホメオボックス3	MEIS3	15281
骨髄異所性ウイルス挿入部位ホメオボックス3 偽遺伝子 1	MEIS3P1	15282
骨髄異所性ウイルス挿入部位ホメオボックス3 偽遺伝子 2	MEIS3P2	15283
間葉ホメオボックス1	MEOX1	15284
間葉ホメオボックス2	MEOX2	15285
後中胚葉bHLH 転写因子1	MESP1	15286
後中胚葉bHLH 転写因子2	MESP2	15287
MGA, MAX二量体形成タンパク質	MGA	15288-15289
MIER1転写制御因子	MIER1	15290
MIERファミリー・メンバー2	MIER2	15291
MIERファミリー・メンバー3	MIER3	15292
MIS18結合タンパク質 1	MIS18BP1	15293
小眼球関連転写因子	MITF	15294
Mix 対様ホメオボックス	MIXL1	15295
mohawk ホメオボックス	MKX	15296
骨髄／リンパ系又は混合型白血病; 転座型, 1	MLLT1	15297
骨髄／リンパ系又は混合型白血病; 転座型, 10	MLLT10	15298
骨髄／リンパ系又は混合型白血病; 転座型, 11	MLLT11	15299
骨髄／リンパ系又は混合型白血病; 転座型, 3	MLLT3	15300
骨髄／リンパ系又は混合型白血病; 転座型, 4	MLLT4	15301
骨髄／リンパ系又は混合型白血病; 転座型, 6	MLLT6	15302
MLX, MAX二量体形成タンパク質	MLX	15303
MLX結合タンパク質	MLXIP	15304
MLX結合タンパク質様	MLXIPL	15305

【表４－１４】

MAXネットワーク転写抑制因子	MNT	15306
運動神経及び膵臓ホメオボックス1	MNX1	15307
ムスクリン(musculin)	MSC	15308
メソゲニン 1	MSGN1	15309
メラニン細胞刺激ホルモンホメオボックス1	MSX1	15310
メラニン細胞刺激ホルモンホメオボックス2	MSX2	15311
転移関連1	MTA1	15312
転移関連1 ファミリー・メンバー2	MTA2	15313
転移関連1 ファミリー・メンバー3	MTA3	15314
金属制御転写因子1	MTF1	15315
金属応答配列結合転写因子2	MTF2	15316
MAX二量体形成タンパク質 1	MXD1	15317
MAX二量体形成タンパク質 3	MXD3	15318
MAX二量体形成タンパク質 4	MXD4	15319
MAX相互作用物質 1, 二量体形成タンパク質	MXI1	15320
v-mybトリ骨髄芽球症ウイルス性癌遺伝子相同体	MYB	15321
v-mybトリ骨髄芽球症ウイルス性癌遺伝子相同体様1	MYBL1	15322
v-mybトリ骨髄芽球症ウイルス性癌遺伝子相同体様2	MYBL2	15323
v-mycトリ骨髄球腫症ウイルス性癌遺伝子相同体	MYC	15324
v-mycトリ骨髄球腫症ウイルス性癌遺伝子肺がん由来相同体	MYCL	15325
MYCL 偽遺伝子 1	MYCLP1	15326
v-mycトリ骨髄球腫症ウイルス性癌遺伝子神経芽細胞腫由来相同体	MYCN	15327
筋原性因子5	MYF5	15328
筋原性因子6	MYF6	15329
ミオネウリン	MYNN	15330
筋原性分化 1	MYOD1	15331
ミオゲニン(筋原性因子4)	MYOG	15332
ミエリン制御因子	MYRF	15333
Myb様, SWIRM及びMPN ドメイン1	MYSM1	15334
ミエリン転写因子1	MYT1	15335-15336
ミエリン転写因子1様	MYT1L	15337
骨髄亜鉛フィンガー 1	MZF1	15338
Nanogホメオボックス	NANOG	15339
NANOG隣接ホメオボックス	NANOGNB	15340
Nanogホメオボックス偽遺伝子 1	NANOGP1	15341
Nanogホメオボックス偽遺伝子 8	NANOGP8	15342
核受容体共活性化因子1	NCOA1	15343
核受容体共活性化因子2	NCOA2	15344
核受容体共活性化因子3	NCOA3	15345
核受容体共活性化因子4	NCOA4	15346
核受容体共活性化因子5	NCOA5	15347
核受容体共活性化因子6	NCOA6	15348
核受容体共活性化因子7	NCOA7	15349
核受容体転写共役制御因子1	NCOR1	15350
核受容体転写共役制御因子2	NCOR2	15351

【表４－１５】

神経細胞分化1	NEUROD1	15352
神経細胞分化2	NEUROD2	15353
神経細胞分化 4	NEUROD4	15354
神経細胞分化 6	NEUROD6	15355
ニューロゲニン1	NEUROG1	15356
ニューロゲニン2	NEUROG2	15357
ニューロゲニン3	NEUROG3	15358
活性化T細胞の核因子 5，浸透圧応答性	NFAT5	15359
活性化T細胞の核因子，細胞質，カルシニューリン依存性1	NFATC1	15360
活性化T細胞の核因子，細胞質，カルシニューリン依存性2	NFATC2	15361
活性化T細胞の核因子，細胞質，カルシニューリン依存性3	NFATC3	15362
活性化T細胞の核因子，細胞質，カルシニューリン依存性4	NFATC4	15363
核因子，赤血球2	NFE2	15364
核因子，赤血球2様1	NFE2L1	15365
核因子，赤血球2様2	NFE2L2	15366
核因子，赤血球2様3	NFE2L3	15367
核因子I/A	NFIA	15368
核因子I/B	NFIB	15369
核因子I/C（CCAAT結合 転写因子）	NFIC	15370
核因子，インターロイキン3制御的	NFIL3	15371
核因子I/X（CCAAT結合 転写因子）	NFIX	15372
B細胞中のκ軽鎖ポリペプチド遺伝子エンハンサーの核因子 1	NFKB1	15373
B細胞中のκ軽鎖ポリペプチド遺伝子エンハンサーの核因子 2 (p49/p100)	NFKB2	15374
B細胞インヒビター中のκ軽鎖ポリペプチド遺伝子エンハンサーの核因子，α	NFKBIA	15375
B細胞インヒビター中のκ軽鎖ポリペプチド遺伝子エンハンサーの核因子，β	NFKBIB	15376
B細胞インヒビター中のκ軽鎖ポリペプチド遺伝子エンハンサーの核因子，δ	NFKBID	15377
B細胞インヒビター中のκ軽鎖ポリペプチド遺伝子エンハンサーの核因子，ε	NFKBIE	15378
B細胞インヒビター中のκ軽鎖ポリペプチド遺伝子エンハンサーの核因子様1	NFKBIL1	15379
B細胞インヒビター中のκ軽鎖ポリペプチド遺伝子エンハンサーの核因子，ζ	NFKBIZ	15380
κB結合タンパク質関連核因子	NFRKB	15381
核転写因子，X-ボックス結合1	NFX1	15382
核転写因子，X-ボックス結合様1	NFXL1	15383
核転写因子Y、αサブユニット	NFYA	15384
核転写因子Y、βサブユニット	NFYB	15385
核転写因子Y、γサブユニット	NFYC	15386
nescient ヘリックス・ループ・ヘリックス1	NHLH1	15387
nescient ヘリックス・ループ・ヘリックス2	NHLH2	15388
NFKB抑圧因子	NKRF	15389
NK1ホメオボックス1	NKX1-1	15390

【表４－１６】

NK1ホメオボックス2	NKX1-2	15391
NK2ホメオボックス1	NKX2-1	15392
NK2ホメオボックス2	NKX2-2	15393
NK2ホメオボックス3	NKX2-3	15394
NK2ホメオボックス4	NKX2-4	15395
NK2ホメオボックス5	NKX2-5	15396
NK2ホメオボックス6	NKX2-6	15397
NK2ホメオボックス8	NKX2-8	15398
NK3ホメオボックス1	NKX3-1	15399
NK3ホメオボックス2	NKX3-2	15400
NK6ホメオボックス1	NKX6-1	15401
NK6ホメオボックス2	NKX6-2	15402
NK6ホメオボックス3	NKX6-3	15403
NOBOX卵形成ホメオボックス	NOBOX	15404
NOC3様DNA複製制御因子	NOC3L	15405
核複合体関連4相同体	NOC4L	15406
非POUドメイン含有，八量体結合	NONO	15407
脊索ホメオボックス	NOTO	15408
神経細胞 PASドメインタンパク質 1	NPAS1	15409
神経細胞 PASドメインタンパク質 2	NPAS2	15410
神経細胞 PASドメインタンパク質 3	NPAS3	15411
神経細胞 PASドメインタンパク質 4	NPAS4	15412
核受容体サブファミリー0 群 B メンバー1	NR0B1	15413
核受容体サブファミリー0 群 B メンバー2	NR0B2	15414
核受容体サブファミリー1 群 D メンバー1	NR1D1	15415
核受容体サブファミリー1 群 D メンバー2	NR1D2	15416
核受容体サブファミリー1 群 H メンバー2	NR1H2	15417
核受容体サブファミリー1 群 H メンバー3	NR1H3	15418
核受容体サブファミリー1 群 H メンバー4	NR1H4	15419
核受容体サブファミリー1 群I メンバー2	NR1I2	15420
核受容体サブファミリー1 群I メンバー3	NR1I3	15421
核受容体サブファミリー2 群 C メンバー1	NR2C1	15422
核受容体サブファミリー2 群 C メンバー2	NR2C2	15423
核受容体サブファミリー2 群 E メンバー1	NR2E1	15424
核受容体サブファミリー2 群 E メンバー3	NR2E3	15425
核受容体サブファミリー2 群 F メンバー1	NR2F1	15426
核受容体サブファミリー2 群 F メンバー2	NR2F2	15427
核受容体サブファミリー2 群 F メンバー6	NR2F6	15428
核受容体サブファミリー3 群 C メンバー1	NR3C1	15429
核受容体サブファミリー3 群 C メンバー2	NR3C2	15430
核受容体サブファミリー4 群 A メンバー1	NR4A1	15431
核受容体サブファミリー4 群 A メンバー2	NR4A2	15432
核受容体サブファミリー4 群 A メンバー3	NR4A3	15433
核受容体サブファミリー5 群 A メンバー1	NR5A1	15434
核受容体サブファミリー5 群 A メンバー2	NR5A2	15435
核受容体サブファミリー6 群 A メンバー1	NR6A1	15436

【表４－１７】

核呼吸因子1	NRF1	15437-15438
神経網膜ロイシンジッパー	NRL	15439
オリゴデンドロサイト転写因子1	OLIG1	15440
オリゴデンドロサイト系列転写因子2	OLIG2	15441
オリゴデンドロサイト転写因子3	OLIG3	15442
単切断ホメオボックス1	ONECUT1	15443
単切断ホメオボックス2	ONECUT2	15444
単切断ホメオボックス3	ONECUT3	15445
奇数スキップ関連転写因子1	OSR1	15446
奇数スキップ関連転写因子2	OSR2	15447
整形ホメオボックス	OTP	15448
歯列矯正ホメオボックス1	OTX1	15449
歯列矯正ホメオボックス2	OTX2	15450
卵様亜鉛フィンガー 1	OVOL1	15451
卵様亜鉛フィンガー 2	OVOL2	15452
卵様亜鉛フィンガー 3	OVOL3	15453
ポリ(ADP-リボース) ポリメラーゼ1	PARP1	15454
ポリ(ADP-リボース) ポリメラーゼファミリー・メンバー12	PARP12	15455
POZ/BTB及びATフック含有亜鉛フィンガー 1	PATZ1	15456
PRKC, アポトーシス, WT1, 制御因子	PAWR	15457
ペアードボックス1	PAX1	15458
ペアードボックス2	PAX2	15459
ペアードボックス3	PAX3	15460
ペアードボックス4	PAX4	15461
ペアードボックス5	PAX5	15462
ペアードボックス6	PAX6	15463
ペアードボックス7	PAX7	15464
ペアードボックス8	PAX8	15465
ペアードボックス9	PAX9	15466
PAX3及びPAX7結合タンパク質 1	PAXBP1	15467
ポリブロモ1	PBRM1	15468
プレB細胞白血病ホメオボックス1	PBX1	15469
プレB細胞白血病ホメオボックス2	PBX2	15470
プレB細胞白血病ホメオボックス3	PBX3	15471
プレB細胞白血病ホメオボックス4	PBX4	15472
ポリ(rC)結合タンパク質 1	PCBP1	15473
ポリ(rC)結合タンパク質 2	PCBP2	15474
ポリ(rC)結合タンパク質 3	PCBP3	15475
ポリ(rC)結合タンパク質 4	PCBP4	15476
ポリコーム群リングフィンガー 6	PCGF6	15477
膵臓及び十二指腸ホメオボックス1	PDX1	15478-15479
父性的発現 3	PEG3	15480
黄体ホルモン受容体	PGR	15481
プロヒビチン	PHB	15482
プロヒビチン2	PHB2	15483
PHDフィンガータンパク質 20	PHF20	15484

【表４－１８】

PHDフィンガータンパク質 5A	PHF5A	15485
対様ホメオボックス2a	PHOX2A	15486
対様ホメオボックス2b	PHOX2B	15487
推定ホメオドメイン 転写因子1	PHTF1	15488
推定ホメオドメイン 転写因子2	PHTF2	15489
対様ホメオドメイン 1	PITX1	15490
対様ホメオドメイン 2	PITX2	15491
対様ホメオドメイン 3	PITX3	15492
PBX／結節1 ホメオボックス1	PKNOX1	15493
PBX／結節1 ホメオボックス2	PKNOX2	15494
PLAG1 亜鉛フィンガー	PLAG1	15495
PLAG1様亜鉛フィンガー 1	PLAGL1	15496
PLAG1様亜鉛フィンガー 2	PLAGL2	15497
プレクストリン	PLEK	15498
前骨髄球性白血病亜鉛フィンガー	PLZF	15499
ZNF ドメインを持つpogo 転移可能配列	POGZ	15500
POU クラス1 ホメオボックス1	POU1F1	15501
POU クラス2 関連因子1	POU2AF1	15502
POU クラス2 ホメオボックス1	POU2F1	15503
POU クラス2 ホメオボックス2	POU2F2	15504
POU クラス2 ホメオボックス3	POU2F3	15505
POU クラス3 ホメオボックス1	POU3F1	15506
POU クラス3 ホメオボックス2	POU3F2	15507
POU クラス3 ホメオボックス3	POU3F3	15508
POU クラス3 ホメオボックス4	POU3F4	15509
POU クラス4 ホメオボックス1	POU4F1	15510
POU クラス4 ホメオボックス2	POU4F2	15511
POU クラス4 ホメオボックス3	POU4F3	15512
POU クラス5 ホメオボックス1	POU5F1	15513
POU クラス5 ホメオボックス1B	POU5F1B	15514
POUドメインクラス5, 転写因子2	POU5F2	15515
POU クラス6 ホメオボックス1	POU6F1	15516
POU クラス6 ホメオボックス2	POU6F2	15517
ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 α	PPARA	15518
ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体δ	PPARD	15519
ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ	PPARG	15520
タンパク質脱リン酸酵素1 制御 サブユニット13様	PPP1R13L	15521
PRドメイン1	PRDM1	15522
PRドメイン10	PRDM10	15523
PRドメイン11	PRDM11	15524
PRドメイン12	PRDM12	15525
PRドメイン13	PRDM13	15526
PRドメイン14	PRDM14	15527
PRドメイン15	PRDM15	15528
PRドメイン16	PRDM16	15529
PRドメイン2	PRDM2	15530

【表４－１９】

PRドメイン4	PRDM4	15531
PRドメイン5	PRDM5	15532
PRドメイン6	PRDM6	15533
PRドメイン7	PRDM7	15534
PRドメイン8	PRDM8	15535
PRドメイン9	PRDM9	15536
プロラクチン制御配列結合	PREB	15537
PROP対様ホメオボックス1	PROP1	15538
プロスペロホメオボックス1	PROX1	15539
プロスペロホメオボックス2	PROX2	15540
対関連ホメオボックス1	PRRX1	15541
対関連ホメオボックス2	PRRX2	15542
パラスペックル成分1	PSPC1	15543
膵臓特異的転写因子，1a	PTF1A	15544
プリンに富む結合タンパク質 A	PURA	15545
プリンに富む配列結合タンパク質 B	PURB	15546
プリンに富む配列結合タンパク質 G	PURG	15547
レチノイン酸受容体 α	RARA	15548
レチノイン酸受容体 β	RARB	15549
レチノイン酸受容体 γ	RARG	15550
網膜及び前神経褶ホメオボックス	RAX	15551-15552
網膜及び前神経褶ホメオボックス2	RAX2	15553
RB 関連KRAB 亜鉛フィンガー	RBAK	15554
RNA結合モチーフ タンパク質 22	RBM22	15555
免疫グロブリンκ-J領域のための組換えシグナル結合タンパク質	RBPJ	15556
免疫グロブリンκ-J領域様のための組換えシグナル結合タンパク質	RBPJL	15557
リングフィンガー及びCCCH型ドメイン1	RC3H1	15558
リングフィンガー及びCCCH型ドメイン2	RC3H2	15559
REST転写共役制御因子1	RCOR1	15560
REST転写共役制御因子2	RCOR2	15561
REST転写共役制御因子3	RCOR3	15562
v-relトリ細網内皮症ウイルス性癌遺伝子相同体	REL	15563
v-relトリ細網内皮症ウイルス性癌遺伝子相同体A	RELA	15564
v-relトリ細網内皮症ウイルス性癌遺伝子相同体B	RELB	15565
アルギニン－グルタミン酸ジペプチド（RE）反復配列	RERE	15566
RE1-サイレンシング転写因子	REST	15567
制御 因子X1	RFX1	15568
制御 因子X2	RFX2	15569
制御 因子X3	RFX3	15570
制御 因子X4	RFX4	15571
制御 因子X5	RFX5	15572
制御 因子X6	RFX6	15573
制御 因子X7	RFX7	15574
RFXファミリー・メンバー8，RFX DNA結合ドメイン欠乏	RFX8	15575
制御因子X関連アンキリン含有タンパク質	RFXANK	15576

【表４－２０】

制御因子X関連タンパク質	RFXAP	15577
Rhox ホメオボックスファミリー・メンバー1	RHOXF1	15578
Rhox ホメオボックスファミリー・メンバー2	RHOXF2	15579
Rhox ホメオボックスファミリー・メンバー2B	RHOXF2B	15580
再配列L-myc 融合物	RLF	15581-15582
RAR 関連オーファン受容体 A	RORA	15583
RAR 関連オーファン受容体 B	RORB	15584
RAR 関連オーファン受容体 C	RORC	15585
レチノイン酸受容体関連オーファン核受容体 γ	RORgT	15586
ras 応答配列結合タンパク質 1	RREB1	15587
runt 関連転写因子1	RUNX1	15588
runt 関連転写因子1; 転座型, 1 (サイクリン D 関連)	RUNX1T1	15589
runt 関連転写因子2	RUNX2	15590
runt 関連転写因子3	RUNX3	15591
レチノイドX受容体 α	RXRA	15592
レチノイドX受容体 β	RXRB	15593
レチノイドX受容体 γ	RXRG	15594
スパルト様転写因子1	SALL1	15595
スパルト様転写因子2	SALL2	15596
スパルト様転写因子3	SALL3	15597
スパルト様転写因子4	SALL4	15598
SATB ホメオボックス1	SATB1	15599
SATB ホメオボックス2	SATB2	15600
小胞体中のS期サイクリンA関連タンパク質	SCAPER	15601
スクラッチファミリー亜鉛フィンガー 1	SCRT1	15602
スクラッチファミリー亜鉛フィンガー 2	SCRT2	15603
スクレラキシスbHLH 転写因子	SCX	15604
SEボックスホメオボックス	SEBOX	15605
SET結合タンパク質 1	SETBP1	15606
スプライシング因子プロリン／グルタミンに富む	SFPQ	15607
低身長ホメオボックス	SHOX	15608
低身長ホメオボックス2	SHOX2	15609
シングルマインドファミリー bHLH 転写因子1	SIM1	15610
シングルマインドファミリー bHLH 転写因子2	SIM2	15611
SIX ホメオボックス1	SIX1	15612
SIX ホメオボックス2	SIX2	15613
SIX ホメオボックス3	SIX3	15614
SIX ホメオボックス4	SIX4	15615
SIX ホメオボックス5	SIX5	15616
SIX ホメオボックス6	SIX6	15617
SKI 癌原遺伝子	SKI	15618
SKI様癌原遺伝子	SKIL	15619
SKI ファミリー転写共役制御因子1	SKOR1	15620
SKI ファミリー転写共役制御因子2	SKOR2	15621
溶質輸送体ファミリー30 (亜鉛輸送体), メンバー9	SLC30A9	15622
SMAD ファミリー・メンバー1	SMAD1	15623

【表４－２１】

SMAD ファミリー・メンバー2	SMAD2	15624
SMAD ファミリー・メンバー3	SMAD3	15625
SMAD ファミリー・メンバー4	SMAD4	15626
SMAD ファミリー・メンバー5	SMAD5	15627
SMAD ファミリー・メンバー6	SMAD6	15628
SMAD ファミリー・メンバー7	SMAD7	15629
SMAD ファミリー・メンバー9	SMAD9	15630
SWI/SNF 関連，基質関連，染色質のアクチン依存性制御因子，サブファミリーa，メンバー1	SMARCA1	15631
SWI/SNF 関連，基質関連，染色質のアクチン依存性制御因子，サブファミリーa，メンバー2	SMARCA2	15632
SWI/SNF 関連，基質関連，染色質のアクチン依存性制御因子，サブファミリーa，メンバー4	SMARCA4	15633
SWI/SNF 関連，基質関連，染色質のアクチン依存性制御因子，サブファミリーa，メンバー5	SMARCA5	15634
SWI/SNF関連，基質関連．染色質のアクチン依存性制御因子，サブファミリーa,含有DEAD/H ボックス1	SMARCAD1	15635
SWI/SNF 関連，基質関連，染色質のアクチン依存性制御因子，サブファミリーa様1	SMARCAL1	15636
SWI/SNF 関連，基質関連，染色質のアクチン依存性制御因子，サブファミリーb，メンバー1	SMARCB1	15637
SWI/SNF 関連，基質関連，染色質のアクチン依存性制御因子，サブファミリーc，メンバー1	SMARCC1	15638
SWI/SNF 関連，基質関連，染色質のアクチン依存性制御因子，サブファミリーc，メンバー2	SMARCC2	15639
SWI/SNF 関連，基質関連，染色質のアクチン依存性制御因子，サブファミリーd，メンバー1	SMARCD1	15640
SWI/SNF 関連，基質関連，染色質のアクチン依存性制御因子，サブファミリーd，メンバー2	SMARCD2	15641
SWI/SNF 関連，基質関連，染色質のアクチン依存性制御因子，サブファミリーd，メンバー3	SMARCD3	15642
SWI/SNF 関連，基質関連，染色質のアクチン依存性制御因子，サブファミリーe，メンバー1	SMARCE1	15643
カタツムリファミリー亜鉛フィンガー 1	SNAI1	15644
カタツムリファミリー亜鉛フィンガー 2	SNAI2	15645
カタツムリファミリー亜鉛フィンガー 3	SNAI3	15646
小核RNA活性化複合体ポリペプチド4	SNAPC4	15647
精子形成及び卵形成特異的塩基性ヘリックス・ループ・ヘリックス1	SOHLH1	15648
精子形成及び卵形成特異的塩基性ヘリックス・ループ・ヘリックス2	SOHLH2	15649
SRY-ボックス1	SOX1	15650
SRY-ボックス10	SOX10	15651
SRY-ボックス11	SOX11	15652
SRY-ボックス12	SOX12	15653
SRY-ボックス13	SOX13	15654
SRY-ボックス14	SOX14	15655

【表４－２２】

SRY-ボックス15	SOX15	15656
SRY-ボックス17	SOX17	15657
SRY-ボックス18	SOX18	15658
SRY-ボックス2	SOX2	15659
SRY-ボックス21	SOX21	15660
SRY-ボックス3	SOX3	15661
SRY-ボックス30	SOX30	15662
SRY-ボックス4	SOX4	15663
SRY-ボックス5	SOX5	15664
SRY-ボックス6	SOX6	15665
SRY-ボックス7	SOX7	15666
SRY-ボックス8	SOX8	15667
SRY-ボックス9	SOX9	15668
Sp1 転写因子	SP1	15669-15670
SP100核内抗原	SP100	15671
SP110核内小体タンパク質	SP110	15672
SP140核内小体タンパク質	SP140	15673
SP140核内小体タンパク質様	SP140L	15674
Sp2 転写因子	SP2	15675
Sp3 転写因子	SP3	15676
Sp4 転写因子	SP4	15677
Sp5 転写因子	SP5	15678
Sp6 転写因子	SP6	15679
Sp7 転写因子	SP7	15680
Sp8 転写因子	SP8	15681
Sp9 転写因子	SP9	15682
SAM 尖頭ドメイン含有ETS 転写因子	SPDEF	15683
Spi-1癌原遺伝子	SPI1	15684
Spi-B転写因子(Spi-1/PU.1 関連)	SPIB	15685
Spi-C転写因子(Spi-1/PU.1 関連)	SPIC	15686
精子形成ロイシンジッパー1	SPZ1	15687
ステロール制御領域結合転写因子1	SREBF1	15688
ステロール制御領域結合転写因子2	SREBF2	15689
血清応答因子	SRF	15690
性決定領域Y	SRY	15691
構造特異的認識タンパク質 1	SSRP1	15692
腫瘍形成能18の抑制，亜鉛フィンガー	ST18	15693
シグナル伝達性転写因子 1	STAT1	15694
シグナル伝達性転写因子 2	STAT2	15695
シグナル伝達性転写因子 3（急性期応答因子）	STAT3	15696
シグナル伝達性転写因子 4	STAT4	15697
シグナル伝達性転写因子 5	STAT5	15698
シグナル伝達性転写因子 5A	STAT5A	15699
シグナル伝達性転写因子 5B	STAT5B	15700
シグナル伝達性転写因子 6，インターロイキン-4 誘導性	STAT6	15701
転写アダプター2A	TADA2A	15702

【表４－２３】

転写アダプター2B	TADA2B	15703
TATAボックス結合タンパク質 関連因子1	TAF1	15704
T細胞急性リンパ球性白血病 1	TAL1	15705
T細胞急性リンパ球性白血病 2	TAL2	15706
Tax1 (ヒトT細胞白血病 ウイルスＩ型)結合タンパク質 1	TAX1BP1	15707
Tax1 (ヒトT細胞白血病ウ イルスＩ型)結合タンパク質 3	TAX1BP3	15708
Tボックス転写因子T-bet	Tbet	15709
TATAボックス結合タンパク質	TBP	15710
TATAボックス結合タンパク質様1	TBPL1	15711
TATAボックス結合タンパク質様2	TBPL2	15712
Tボックス, 脳1	TBR1	15713
T-ボックス1	TBX1	15714
T-ボックス10	TBX10	15715
T-ボックス15	TBX15	15716
T-ボックス18	TBX18	15717
T-ボックス19	TBX19	15718
T-ボックス2	TBX2	15719
T-ボックス20	TBX20	15720
T-ボックス21	TBX21	15721
T-ボックス22	TBX22	15722
T-ボックス3	TBX3	15723
T-ボックス4	TBX4	15724
T-ボックス5	TBX5	15725
T-ボックス6	TBX6	15726
転写因子12	TCF12	15727
転写因子15 (塩基性ヘリックス・ループ・ヘリックス)	TCF15	15728
転写因子19	TCF19	15729
転写因子20 (AR1)	TCF20	15730
転写因子21	TCF21	15731
転写因子23	TCF23	15732
転写因子24	TCF24	15733
転写因子25 (塩基性ヘリックス・ループ・ヘリックス)	TCF25	15734
転写因子3	TCF3	15735
転写因子4	TCF4	15736
転写因子7 (T細胞特異的, HMGボックス, TCF1)	TCF7	15737
転写因子7様1	TCF7L1	15738
転写因子7様2	TCF7L2	15739
転写因子様5 (塩基性ヘリックス・ループ・ヘリックス)	TCFL5	15740
TEAドメイン転写因子1	TEAD1	15741
TEAドメイン転写因子2	TEAD2	15742
TEAドメイン転写因子3	TEAD3	15743
TEAドメイン転写因子4	TEAD4	15744
甲状腺刺激胚性因子	TEF	15745
テロメア反復配列結合因子(NIMA-相互作用) 1	TERF1	15746
テロメア反復配列結合因子2	TERF2	15747
tet メチルシトシン・ジオキシゲナーゼ 1	TET1	15748

【表４－２４】

tet メチルシトシン・ジオキシゲナーゼ 2	TET2	15749
tet メチルシトシン・ジオキシゲナーゼ 3	TET3	15750
転写因子A, ミトコンドリア	TFAM	15751
転写因子AP-2 α（活性化エンハンサー結合タンパク質 2 α）	TFAP2A	15752
転写因子AP-2 β（活性化エンハンサー結合タンパク質 2 β）	TFAP2B	15753
転写因子AP-2 γ（活性化エンハンサー結合タンパク質 2 γ）	TFAP2C	15754
転写因子AP-2δ（活性化エンハンサー結合タンパク質 2δ）	TFAP2D	15755
転写因子AP-2 ε（活性化エンハンサー結合タンパク質 2 ε）	TFAP2E	15756
転写因子AP-4（活性化エンハンサー結合タンパク質 4）	TFAP4	15757
転写因子B1, ミトコンドリア	TFB1M	15758
転写因子B2, ミトコンドリア	TFB2M	15759
転写因子CP2	TFCP2	15760
転写因子CP2様1	TFCP2L1	15761
転写因子Dp-1	TFDP1	15762
転写因子Dp-2（E2F二量体形成パートナー2）	TFDP2	15763
転写因子Dp ファミリー・メンバー3	TFDP3	15764
IGHM エンハンサーに結合する転写因子 3	TFE3	15765
転写因子EB	TFEB	15766
転写因子EC	TFEC	15767
TGFB 誘導因子ホメオボックス1	TGIF1	15768
TGFB 誘導因子ホメオボックス2	TGIF2	15769
TGFB 誘導因子ホメオボックス2様, X結合	TGIF2LX	15770
TGFB 誘導因子ホメオボックス2様, Y結合	TGIF2LY	15771
THAPドメイン含有, アポトーシス 関連タンパク質 1	THAP1	15772
THAPドメイン含有10	THAP10	15773
THAPドメイン含有11	THAP11	15774
THAPドメイン含有12	THAP12	15775
THAPドメイン含有, アポトーシス 関連タンパク質 2	THAP2	15776
THAPドメイン含有, アポトーシス 関連タンパク質 3	THAP3	15777
THAPドメイン含有4	THAP4	15778
THAPドメイン含有5	THAP5	15779
THAPドメイン含有6	THAP6	15780
THAPドメイン含有7	THAP7	15781
THAPドメイン含有8	THAP8	15782
THAPドメイン含有9	THAP9	15783
Th誘導POZ-クルッペル因子	ThPOK	15784
甲状腺ホルモン受容体, α	THRA	15785
甲状腺ホルモン受容体, β	THRB	15786
T細胞白血病 ホメオボックス1	TLX1	15787
T細胞白血病 ホメオボックス2	TLX2	15788
T細胞白血病 ホメオボックス3	TLX3	15789
EGR1の標的, メンバー1（核）	TOE1	15790
tonsoku様, DNA修復タンパク質	TONSL	15791
トポイソメラーゼI結合, アルギニン／セリンに富む, E3ユビキチンタンパク質連結酵素	TOPORS	15792
胸腺細胞選択関連高移動度群ボックス	TOX	15793

【表４－２５】

TOX 高移動度群ボックスファミリー・メンバー2	TOX2	15794
TOX 高移動度群ボックスファミリー・メンバー3	TOX3	15795
TOX 高移動度群ボックスファミリー・メンバー4	TOX4	15796
腫瘍 タンパク質 p53	TP53	15797
腫瘍 タンパク質 p63	TP63	15798
腫瘍 タンパク質 p73	TP73	15799
四ペプチド反復配列ホメオボックス1	TPRX1	15800
四ペプチド反復配列ホメオボックス様	TPRXL	15801
転写制御因子1	TRERF1	15802
毛髪鼻指節骨症候群I	TRPS1	15803
TSC22ドメインファミリー・メンバー1	TSC22D1	15804
TSC22ドメインファミリー・メンバー2	TSC22D2	15805
TSC22ドメインファミリー・メンバー3	TSC22D3	15806
TSC22ドメインファミリー・メンバー4	TSC22D4	15807
teashirt亜鉛フィンガーホメオボックス1	TSHZ1	15808
teashirt亜鉛フィンガーホメオボックス2	TSHZ2	15809
teashirt亜鉛フィンガーホメオボックス3	TSHZ3	15810
転写終結因子, RNA ポリメラーゼI	TTF1	15811-15812
転写終結因子, RNA ポリメラーゼII	TTF2	15813-15814
タビー二分転写因子	TUB	15815
ねじれファミリーbHLH 転写因子1	TWIST1	15816
ねじれファミリーbHLH 転写因子2	TWIST2	15817
上流結合タンパク質 1 (LBP-1a)	UBP1	15818
上流結合転写因子, RNAポリメラーゼI	UBTF	15819
上流結合転写因子, RNAポリメラーゼI様1	UBTFL1	15820
上流結合転写因子, RNAポリメラーゼI様6 (偽遺伝子)	UBTFL6	15821
UNC ホメオボックス	UNCX	15822
unkemptファミリー亜鉛フィンガー	UNK	15823
unkemptファミリー様亜鉛フィンガー	UNKL	15824
上流転写因子1	USF1	15825
上流転写因子2, c-fos 相互作用	USF2	15826
上流転写因子ファミリー・メンバー3	USF3	15827
未分化胚性細胞 転写因子1	UTF1	15828
前腹側ホメオボックス1	VAX1	15829
前腹側ホメオボックス2	VAX2	15830
ビタミンD (1,25-ジヒドロキシビタミンD3)受容体	VDR	15831
VENT ホメオボックス	VENTX	15832
血管内皮亜鉛フィンガー 1	VEZF1	15833
視覚系ホメオボックス1	VSX1	15834
視覚系ホメオボックス2	VSX2	15835
WD 反復配列及びHMG-ボックスDNA結合タンパク質 1	WDHD1	15836
ウォルフ・ヒルショルン症候群候補1	WHSC1	15837
広く間隙を置いた亜鉛フィンガー・モチーフ	WIZ	15838
ウィルムス腫瘍 1	WT1	15839
Xボックス結合タンパク質 1	XBP1	15840
Yボックス結合タンパク質 1	YBX1	15841

【表４－２６】

Yボックス結合タンパク質 2	YBX2	15842
Yボックス結合タンパク質 3	YBX3	15843
YEATSドメイン含有2	YEATS2	15844
YEATSドメイン含有4	YEATS4	15845
YY1 転写因子	YY1	15846
YY2 転写因子	YY2	15847
亜鉛フィンガー BED型含有1	ZBED1	15848
亜鉛フィンガー BED型含有2	ZBED2	15849
亜鉛フィンガー BED型含有3	ZBED3	15850
亜鉛フィンガー BED型含有4	ZBED4	15851
亜鉛フィンガー BED型含有5	ZBED5	15852
亜鉛フィンガー BED型含有6	ZBED6	15853
Z-DNA結合タンパク質 1	ZBP1	15854-15855
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有1	ZBTB1	15856
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有10	ZBTB10	15857
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有11	ZBTB11	15858
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有12	ZBTB12	15859
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有14	ZBTB14	15860
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有16	ZBTB16	15861
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有17	ZBTB17	15862
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有18	ZBTB18	15863
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有2	ZBTB2	15864
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有20	ZBTB20	15865
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有21	ZBTB21	15866
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有22	ZBTB22	15867
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有24	ZBTB24	15868
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有25	ZBTB25	15869
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有26	ZBTB26	15870
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有3	ZBTB3	15871
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有32	ZBTB32	15872
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有33	ZBTB33	15873
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有34	ZBTB34	15874
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有37	ZBTB37	15875
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有38	ZBTB38	15876
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有39	ZBTB39	15877
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有4	ZBTB4	15878
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有40	ZBTB40	15879
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有41	ZBTB41	15880
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有42	ZBTB42	15881
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有43	ZBTB43	15882
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有44	ZBTB44	15883
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有45	ZBTB45	15884
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有46	ZBTB46	15885
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有47	ZBTB47	15886
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有48	ZBTB48	15887
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有49	ZBTB49	15888

【表４－２７】

亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有5	ZBTB5	15889
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有6	ZBTB6	15890
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有7A	ZBTB7A	15891
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有7B	ZBTB7B	15892
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有7C	ZBTB7C	15893
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有8A	ZBTB8A	15894
亜鉛フィンガー及びBTBドメイン含有9	ZBTB9	15895
亜鉛フィンガー CCCH型含有10	ZC3H10	15896
亜鉛フィンガー CCCH型含有11A	ZC3H11A	15897
亜鉛フィンガー CCCH型含有12A	ZC3H12A	15898
亜鉛フィンガー CCCH型含有12B	ZC3H12B	15899
亜鉛フィンガー CCCH型含有13	ZC3H13	15900
亜鉛フィンガー CCCH型含有14	ZC3H14	15901
亜鉛フィンガー CCCH型含有15	ZC3H15	15902
亜鉛フィンガー CCCH型含有18	ZC3H18	15903
亜鉛フィンガー CCCH型含有3	ZC3H3	15904
亜鉛フィンガー CCCH型含有4	ZC3H4	15905
亜鉛フィンガー CCCH型含有6	ZC3H6	15906
亜鉛フィンガー CCCH型含有7A	ZC3H7A	15907
亜鉛フィンガー CCCH型含有7B	ZC3H7B	15908
亜鉛フィンガー CCCH型含有8	ZC3H8	15909
亜鉛フィンガー CCHC型含有11	ZCCHC11	15910
亜鉛フィンガー CCHC型含有6	ZCCHC6	15911
亜鉛フィンガー Eボックス結合ホメオボックス1	ZEB1	15912
亜鉛フィンガー Eボックス結合ホメオボックス2	ZEB2	15913
亜鉛フィンガー及びATフックドメイン含有	ZFAT	15914
亜鉛フィンガー ホメオボックス2	ZFHX2	15915
亜鉛フィンガー ホメオボックス3	ZFHX3	15916
亜鉛フィンガー ホメオボックス4	ZFHX4	15917
ZFP1 亜鉛フィンガー タンパク質	ZFP1	15918
ZFP14 亜鉛フィンガー タンパク質	ZFP14	15919
ZFP2 亜鉛フィンガー タンパク質	ZFP2	15920
ZFP28 亜鉛フィンガー タンパク質	ZFP28	15921
ZFP3 亜鉛フィンガー タンパク質	ZFP3	15922
ZFP30 亜鉛フィンガー タンパク質	ZFP30	15923
ZFP36リングフィンガー タンパク質様1	ZFP36L1	15924
ZFP36リングフィンガー タンパク質様2	ZFP36L2	15925
ZFP37 亜鉛フィンガー タンパク質	ZFP37	15926
ZFP41 亜鉛フィンガー タンパク質	ZFP41	15927
ZFP42 亜鉛フィンガー タンパク質	ZFP42	15928
ZFP57 亜鉛フィンガー タンパク質	ZFP57	15929
ZFP62 亜鉛フィンガー タンパク質	ZFP62	15930
ZFP64 亜鉛フィンガー タンパク質	ZFP64	15931
ZFP69 亜鉛フィンガー タンパク質	ZFP69	15932-15933
ZFP69 亜鉛フィンガータンパク質B	ZFP69B	15934
ZFP82 亜鉛フィンガー タンパク質	ZFP82	15935

【表４－２８】

ZFP90 亜鉛フィンガー タンパク質	ZFP90	15936
ZFP91 亜鉛フィンガー タンパク質	ZFP91	15937
ZFP92 亜鉛フィンガー タンパク質	ZFP92	15938
亜鉛フィンガータンパク質，FOG ファミリー・メンバー1	ZFPM1	15939
亜鉛フィンガータンパク質，FOG ファミリー・メンバー2	ZFPM2	15940
亜鉛フィンガータンパク質，X結合	ZFX	15941
亜鉛フィンガータンパク質，Y結合	ZFY	15942
亜鉛フィンガー，FYVEドメイン含有26	ZFYVE26	15943
亜鉛フィンガー，GATA様タンパク質 1	ZGLP1	15944
亜鉛フィンガー CCCH型及び Gパッチドメイン含有	ZGPAT	15945
亜鉛フィンガー及びホメオボックス 1	ZHX1	15946
亜鉛フィンガー及びホメオボックス 2	ZHX2	15947
亜鉛フィンガー及びホメオボックス 3	ZHX3	15948
Zic ファミリー・メンバー1	ZIC1	15949
Zic ファミリー・メンバー2	ZIC2	15950
Zic ファミリー・メンバー3	ZIC3	15951
Zic ファミリー・メンバー4	ZIC4	15952
Zic ファミリー・メンバー5	ZIC5	15953
K タンパク質 1に相互作用する亜鉛フィンガータンパク質	ZIK1	15954
亜鉛フィンガー，インプリント2	ZIM2	15955
亜鉛フィンガー，インプリント3	ZIM3	15956
KRAB及びSCAN ドメインを持つ亜鉛フィンガー1	ZKSCAN1	15957
KRAB及びSCAN ドメインを持つ亜鉛フィンガー2	ZKSCAN2	15958
KRAB及びSCAN ドメインを持つ亜鉛フィンガー3	ZKSCAN3	15959
KRAB及びSCAN ドメインを持つ亜鉛フィンガー4	ZKSCAN4	15960
KRAB及びSCAN ドメインを持つ亜鉛フィンガー5	ZKSCAN5	15961
KRAB及びSCAN ドメインを持つ亜鉛フィンガー7	ZKSCAN7	15962
KRAB及びSCAN ドメインを持つ亜鉛フィンガー8	ZKSCAN8	15963
亜鉛フィンガーマトリン１型	ZMAT1	15964
亜鉛フィンガーマトリン２型	ZMAT2	15965
亜鉛フィンガーマトリン３型	ZMAT3	15966
亜鉛フィンガーマトリン４型	ZMAT4	15967
亜鉛フィンガーマトリン５型	ZMAT5	15968
亜鉛フィンガータンパク質10	ZNF10	15969
亜鉛フィンガータンパク質100	ZNF100	15970
亜鉛フィンガータンパク質101	ZNF101	15971
亜鉛フィンガータンパク質106	ZNF106	15972
亜鉛フィンガータンパク質107	ZNF107	15973
亜鉛フィンガータンパク質112	ZNF112	15974
亜鉛フィンガータンパク質114	ZNF114	15975
亜鉛フィンガータンパク質117	ZNF117	15976
亜鉛フィンガータンパク質12	ZNF12	15977
亜鉛フィンガータンパク質121	ZNF121	15978
亜鉛フィンガータンパク質124	ZNF124	15979
亜鉛フィンガータンパク質131	ZNF131	15980
亜鉛フィンガータンパク質132	ZNF132	15981

【表４－２９】

亜鉛フィンガータンパク質133	ZNF133	15982
亜鉛フィンガータンパク質134	ZNF134	15983
亜鉛フィンガータンパク質135	ZNF135	15984
亜鉛フィンガータンパク質136	ZNF136	15985
亜鉛フィンガータンパク質137，偽遺伝子	ZNF137P	15986
亜鉛フィンガータンパク質138	ZNF138	15987
亜鉛フィンガータンパク質14	ZNF14	15988
亜鉛フィンガータンパク質140	ZNF140	15989
亜鉛フィンガータンパク質141	ZNF141	15990
亜鉛フィンガータンパク質142	ZNF142	15991
亜鉛フィンガータンパク質143	ZNF143	15992
亜鉛フィンガータンパク質146	ZNF146	15993
亜鉛フィンガータンパク質148	ZNF148	15994
亜鉛フィンガータンパク質154	ZNF154	15995
亜鉛フィンガータンパク質155	ZNF155	15996
亜鉛フィンガータンパク質157	ZNF157	15997
亜鉛フィンガータンパク質16	ZNF16	15998
亜鉛フィンガータンパク質160	ZNF160	15999
亜鉛フィンガータンパク質165	ZNF165	16000
亜鉛フィンガータンパク質169	ZNF169	16001
亜鉛フィンガータンパク質17	ZNF17	16002
亜鉛フィンガータンパク質174	ZNF174	16003
亜鉛フィンガータンパク質175	ZNF175	16004
亜鉛フィンガータンパク質18	ZNF18	16005
亜鉛フィンガータンパク質180	ZNF180	16006
亜鉛フィンガータンパク質181	ZNF181	16007
亜鉛フィンガータンパク質182	ZNF182	16008
亜鉛フィンガータンパク質184	ZNF184	16009
亜鉛フィンガータンパク質189	ZNF189	16010
亜鉛フィンガータンパク質19	ZNF19	16011
亜鉛フィンガータンパク質195	ZNF195	16012
亜鉛フィンガータンパク質197	ZNF197	16013
亜鉛フィンガータンパク質2	ZNF2	16014
亜鉛フィンガータンパク質20	ZNF20	16015-16016
亜鉛フィンガータンパク質200	ZNF200	16017
亜鉛フィンガータンパク質202	ZNF202	16018
亜鉛フィンガータンパク質205	ZNF205	16019
亜鉛フィンガータンパク質207	ZNF207	16020
亜鉛フィンガータンパク質208	ZNF208	16021
亜鉛フィンガータンパク質211	ZNF211	16022
亜鉛フィンガータンパク質212	ZNF212	16023
亜鉛フィンガータンパク質213	ZNF213	16024
亜鉛フィンガータンパク質214	ZNF214	16025
亜鉛フィンガータンパク質215	ZNF215	16026
亜鉛フィンガータンパク質217	ZNF217	16027
亜鉛フィンガータンパク質219	ZNF219	16028

【表４－３０】

亜鉛フィンガータンパク質22	ZNF22	16029
亜鉛フィンガータンパク質221	ZNF221	16030
亜鉛フィンガータンパク質223	ZNF223	16031
亜鉛フィンガータンパク質224	ZNF224	16032
亜鉛フィンガータンパク質225	ZNF225	16033-16034
亜鉛フィンガータンパク質226	ZNF226	16035
亜鉛フィンガータンパク質227	ZNF227	16036
亜鉛フィンガータンパク質229	ZNF229	16037
亜鉛フィンガータンパク質23	ZNF23	16038
亜鉛フィンガータンパク質230	ZNF230	16039-16040
亜鉛フィンガータンパク質232	ZNF232	16041
亜鉛フィンガータンパク質233	ZNF233	16042-16043
亜鉛フィンガータンパク質234	ZNF234	16044
亜鉛フィンガータンパク質235	ZNF235	16045
亜鉛フィンガータンパク質236	ZNF236	16046
亜鉛フィンガータンパク質239	ZNF239	16047
亜鉛フィンガータンパク質24	ZNF24	16048
亜鉛フィンガータンパク質248	ZNF248	16049
亜鉛フィンガータンパク質25	ZNF25	16050
亜鉛フィンガータンパク質250	ZNF250	16051
亜鉛フィンガータンパク質251	ZNF251	16052
亜鉛フィンガータンパク質252，偽遺伝子	ZNF252P	16053
亜鉛フィンガータンパク質253	ZNF253	16054
亜鉛フィンガータンパク質254	ZNF254	16055
亜鉛フィンガータンパク質256	ZNF256	16056
亜鉛フィンガータンパク質257	ZNF257	16057
亜鉛フィンガータンパク質26	ZNF26	16058
亜鉛フィンガータンパク質260	ZNF260	16059
亜鉛フィンガータンパク質263	ZNF263	16060
亜鉛フィンガータンパク質264	ZNF264	16061
亜鉛フィンガータンパク質266	ZNF266	16062
亜鉛フィンガータンパク質267	ZNF267	16063
亜鉛フィンガータンパク質268	ZNF268	16064
亜鉛フィンガータンパク質273	ZNF273	16065
亜鉛フィンガータンパク質274	ZNF274	16066
亜鉛フィンガータンパク質275	ZNF275	16067
亜鉛フィンガータンパク質276	ZNF276	16068
亜鉛フィンガータンパク質277	ZNF277	16069
亜鉛フィンガータンパク質28	ZNF28	16070
亜鉛フィンガータンパク質280A	ZNF280A	16071
亜鉛フィンガータンパク質280B	ZNF280B	16072
亜鉛フィンガータンパク質280C	ZNF280C	16073
亜鉛フィンガータンパク質280D	ZNF280D	16074
亜鉛フィンガータンパク質281	ZNF281	16075
亜鉛フィンガータンパク質282	ZNF282	16076
亜鉛フィンガータンパク質283	ZNF283	16077

【表４－３１】

亜鉛フィンガータンパク質284	ZNF284	16078
亜鉛フィンガータンパク質285	ZNF285	16079
亜鉛フィンガータンパク質286A	ZNF286A	16080
亜鉛フィンガータンパク質286B	ZNF286B	16081
亜鉛フィンガータンパク質287	ZNF287	16082
亜鉛フィンガータンパク質292	ZNF292	16083
亜鉛フィンガータンパク質296	ZNF296	16084
亜鉛フィンガータンパク質3	ZNF3	16085
亜鉛フィンガータンパク質30	ZNF30	16086
亜鉛フィンガータンパク質300	ZNF300	16087
亜鉛フィンガータンパク質302	ZNF302	16088
亜鉛フィンガータンパク質304	ZNF304	16089
亜鉛フィンガータンパク質311	ZNF311	16090
亜鉛フィンガータンパク質316	ZNF316	16091
亜鉛フィンガータンパク質317	ZNF317	16092
亜鉛フィンガータンパク質318	ZNF318	16093
亜鉛フィンガータンパク質319	ZNF319	16094
亜鉛フィンガータンパク質32	ZNF32	16095
亜鉛フィンガータンパク質320	ZNF320	16096
亜鉛フィンガータンパク質322	ZNF322	16097
亜鉛フィンガータンパク質324	ZNF324	16098
亜鉛フィンガータンパク質324B	ZNF324B	16099
亜鉛フィンガータンパク質326	ZNF326	16100
亜鉛フィンガータンパク質329	ZNF329	16101
亜鉛フィンガータンパク質331	ZNF331	16102
亜鉛フィンガータンパク質333	ZNF333	16103
亜鉛フィンガータンパク質334	ZNF334	16104
亜鉛フィンガータンパク質335	ZNF335	16105
亜鉛フィンガータンパク質337	ZNF337	16106
亜鉛フィンガータンパク質33A	ZNF33A	16107
亜鉛フィンガータンパク質33B	ZNF33B	16108
亜鉛フィンガータンパク質34	ZNF34	16109
亜鉛フィンガータンパク質341	ZNF341	16110
亜鉛フィンガータンパク質343	ZNF343	16111
亜鉛フィンガータンパク質345	ZNF345	16112
亜鉛フィンガータンパク質346	ZNF346	16113
亜鉛フィンガータンパク質347	ZNF347	16114
亜鉛フィンガータンパク質35	ZNF35	16115
亜鉛フィンガータンパク質350	ZNF350	16116
亜鉛フィンガータンパク質354A	ZNF354A	16117
亜鉛フィンガータンパク質354B	ZNF354B	16118
亜鉛フィンガータンパク質354C	ZNF354C	16119
亜鉛フィンガータンパク質355，偽遺伝子	ZNF355P	16120
亜鉛フィンガータンパク質358	ZNF358	16121
亜鉛フィンガータンパク質362	ZNF362	16122
亜鉛フィンガータンパク質365	ZNF365	16123-16124

【表４－３２】

亜鉛フィンガータンパク質366	ZNF366	16125
亜鉛フィンガータンパク質367	ZNF367	16126
亜鉛フィンガータンパク質37A	ZNF37A	16127
亜鉛フィンガータンパク質382	ZNF382	16128
亜鉛フィンガータンパク質383	ZNF383	16129
亜鉛フィンガータンパク質384	ZNF384	16130
亜鉛フィンガータンパク質385A	ZNF385A	16131
亜鉛フィンガータンパク質385B	ZNF385B	16132
亜鉛フィンガータンパク質385C	ZNF385C	16133
亜鉛フィンガータンパク質385D	ZNF385D	16134
亜鉛フィンガータンパク質391	ZNF391	16135
亜鉛フィンガータンパク質394	ZNF394	16136
亜鉛フィンガータンパク質395	ZNF395	16137
亜鉛フィンガータンパク質396	ZNF396	16138
亜鉛フィンガータンパク質397	ZNF397	16139
亜鉛フィンガータンパク質398	ZNF398	16140
亜鉛フィンガータンパク質404	ZNF404	16141
亜鉛フィンガータンパク質407	ZNF407	16142
亜鉛フィンガータンパク質408	ZNF408	16143
亜鉛フィンガータンパク質41	ZNF41	16144
亜鉛フィンガータンパク質410	ZNF410	16145
亜鉛フィンガータンパク質414	ZNF414	16146
亜鉛フィンガータンパク質415	ZNF415	16147
亜鉛フィンガータンパク質416	ZNF416	16148
亜鉛フィンガータンパク質417	ZNF417	16149
亜鉛フィンガータンパク質418	ZNF418	16150
亜鉛フィンガータンパク質419	ZNF419	16151
亜鉛フィンガータンパク質420	ZNF420	16152
亜鉛フィンガータンパク質423	ZNF423	16153
亜鉛フィンガータンパク質425	ZNF425	16154
亜鉛フィンガータンパク質426	ZNF426	16155
亜鉛フィンガータンパク質428	ZNF428	16156
亜鉛フィンガータンパク質429	ZNF429	16157
亜鉛フィンガータンパク質43	ZNF43	16158
亜鉛フィンガータンパク質430	ZNF430	16159
亜鉛フィンガータンパク質431	ZNF431	16160
亜鉛フィンガータンパク質432	ZNF432	16161
亜鉛フィンガータンパク質433	ZNF433	16162
亜鉛フィンガータンパク質436	ZNF436	16163
亜鉛フィンガータンパク質438	ZNF438	16164
亜鉛フィンガータンパク質439	ZNF439	16165
亜鉛フィンガータンパク質44	ZNF44	16166
亜鉛フィンガータンパク質440	ZNF440	16167
亜鉛フィンガータンパク質441	ZNF441	16168
亜鉛フィンガータンパク質442	ZNF442	16169
亜鉛フィンガータンパク質443	ZNF443	16170

【表４－３３】

亜鉛フィンガータンパク質444	ZNF444	16171
亜鉛フィンガータンパク質445	ZNF445	16172
亜鉛フィンガータンパク質446	ZNF446	16173
亜鉛フィンガータンパク質449	ZNF449	16174
亜鉛フィンガータンパク質45	ZNF45	16175
亜鉛フィンガータンパク質451	ZNF451	16176
亜鉛フィンガータンパク質454	ZNF454	16177
亜鉛フィンガータンパク質460	ZNF460	16178
亜鉛フィンガータンパク質461	ZNF461	16179
亜鉛フィンガータンパク質462	ZNF462	16180
亜鉛フィンガータンパク質467	ZNF467	16181
亜鉛フィンガータンパク質468	ZNF468	16182
亜鉛フィンガータンパク質469	ZNF469	16183
亜鉛フィンガータンパク質470	ZNF470	16184
亜鉛フィンガータンパク質471	ZNF471	16185
亜鉛フィンガータンパク質473	ZNF473	16186
亜鉛フィンガータンパク質474	ZNF474	16187-16188
亜鉛フィンガータンパク質479	ZNF479	16189
亜鉛フィンガータンパク質48	ZNF48	16190
亜鉛フィンガータンパク質480	ZNF480	16191
亜鉛フィンガータンパク質483	ZNF483	16192
亜鉛フィンガータンパク質484	ZNF484	16193
亜鉛フィンガータンパク質485	ZNF485	16194
亜鉛フィンガータンパク質486	ZNF486	16195
亜鉛フィンガータンパク質487	ZNF487	16196
亜鉛フィンガータンパク質488	ZNF488	16197
亜鉛フィンガータンパク質490	ZNF490	16198
亜鉛フィンガータンパク質491	ZNF491	16199
亜鉛フィンガータンパク質492	ZNF492	16200
亜鉛フィンガータンパク質493	ZNF493	16201
亜鉛フィンガータンパク質496	ZNF496	16202
亜鉛フィンガータンパク質497	ZNF497	16203
亜鉛フィンガータンパク質500	ZNF500	16204
亜鉛フィンガータンパク質501	ZNF501	16205
亜鉛フィンガータンパク質502	ZNF502	16206
亜鉛フィンガータンパク質503	ZNF503	16207
亜鉛フィンガータンパク質506	ZNF506	16208
亜鉛フィンガータンパク質507	ZNF507	16209
亜鉛フィンガータンパク質510	ZNF510	16210
亜鉛フィンガータンパク質511	ZNF511	16211
亜鉛フィンガータンパク質512	ZNF512	16212
亜鉛フィンガータンパク質512B	ZNF512B	16213
亜鉛フィンガータンパク質513	ZNF513	16214
亜鉛フィンガータンパク質514	ZNF514	16215
亜鉛フィンガータンパク質516	ZNF516	16216
亜鉛フィンガータンパク質517	ZNF517	16217

【表４－３４】

亜鉛フィンガータンパク質518A	ZNF518A	16218
亜鉛フィンガータンパク質518B	ZNF518B	16219
亜鉛フィンガータンパク質519	ZNF519	16220
亜鉛フィンガータンパク質521	ZNF521	16221
亜鉛フィンガータンパク質524	ZNF524	16222
亜鉛フィンガータンパク質526	ZNF526	16223
亜鉛フィンガータンパク質527	ZNF527	16224
亜鉛フィンガータンパク質528	ZNF528	16225
亜鉛フィンガータンパク質529	ZNF529	16226
亜鉛フィンガータンパク質530	ZNF530	16227
亜鉛フィンガータンパク質532	ZNF532	16228
亜鉛フィンガータンパク質534	ZNF534	16229
亜鉛フィンガータンパク質536	ZNF536	16230
亜鉛フィンガータンパク質540	ZNF540	16231
亜鉛フィンガータンパク質541	ZNF541	16232
亜鉛フィンガータンパク質542，偽遺伝子	ZNF542P	16233
亜鉛フィンガータンパク質543	ZNF543	16234
亜鉛フィンガータンパク質544	ZNF544	16235
亜鉛フィンガータンパク質546	ZNF546	16236
亜鉛フィンガータンパク質547	ZNF547	16237
亜鉛フィンガータンパク質548	ZNF548	16238
亜鉛フィンガータンパク質549	ZNF549	16239
亜鉛フィンガータンパク質550	ZNF550	16240
亜鉛フィンガータンパク質552	ZNF552	16241
亜鉛フィンガータンパク質554	ZNF554	16242
亜鉛フィンガータンパク質555	ZNF555	16243
亜鉛フィンガータンパク質556	ZNF556	16244
亜鉛フィンガータンパク質557	ZNF557	16245
亜鉛フィンガータンパク質558	ZNF558	16246
亜鉛フィンガータンパク質559	ZNF559	16247
亜鉛フィンガータンパク質56	ZNF56	16248
亜鉛フィンガータンパク質560	ZNF560	16249
亜鉛フィンガータンパク質561	ZNF561	16250
亜鉛フィンガータンパク質562	ZNF562	16251
亜鉛フィンガータンパク質563	ZNF563	16252
亜鉛フィンガータンパク質564	ZNF564	16253
亜鉛フィンガータンパク質565	ZNF565	16254
亜鉛フィンガータンパク質566	ZNF566	16255
亜鉛フィンガータンパク質567	ZNF567	16256
亜鉛フィンガータンパク質568	ZNF568	16257
亜鉛フィンガータンパク質569	ZNF569	16258
亜鉛フィンガータンパク質57	ZNF57	16259
亜鉛フィンガータンパク質570	ZNF570	16260
亜鉛フィンガータンパク質571	ZNF571	16261
亜鉛フィンガータンパク質572	ZNF572	16262
亜鉛フィンガータンパク質573	ZNF573	16263

【表４－３５】

亜鉛フィンガータンパク質574	ZNF574	16264
亜鉛フィンガータンパク質575	ZNF575	16265
亜鉛フィンガータンパク質576	ZNF576	16266-16267
亜鉛フィンガータンパク質577	ZNF577	16268
亜鉛フィンガータンパク質578	ZNF578	16269
亜鉛フィンガータンパク質579	ZNF579	16270
亜鉛フィンガータンパク質580	ZNF580	16271
亜鉛フィンガータンパク質581	ZNF581	16272
亜鉛フィンガータンパク質582	ZNF582	16273
亜鉛フィンガータンパク質583	ZNF583	16274
亜鉛フィンガータンパク質584	ZNF584	16275
亜鉛フィンガータンパク質585A	ZNF585A	16276
亜鉛フィンガータンパク質585B	ZNF585B	16277
亜鉛フィンガータンパク質586	ZNF586	16278
亜鉛フィンガータンパク質587	ZNF587	16279
亜鉛フィンガータンパク質589	ZNF589	16280
亜鉛フィンガータンパク質592	ZNF592	16281
亜鉛フィンガータンパク質593	ZNF593	16282
亜鉛フィンガータンパク質594	ZNF594	16283
亜鉛フィンガータンパク質595	ZNF595	16284
亜鉛フィンガータンパク質596	ZNF596	16285
亜鉛フィンガータンパク質597	ZNF597	16286
亜鉛フィンガータンパク質598	ZNF598	16287
亜鉛フィンガータンパク質599	ZNF599	16288
亜鉛フィンガータンパク質600	ZNF600	16289
亜鉛フィンガータンパク質605	ZNF605	16290
亜鉛フィンガータンパク質606	ZNF606	16291
亜鉛フィンガータンパク質607	ZNF607	16292
亜鉛フィンガータンパク質608	ZNF608	16293
亜鉛フィンガータンパク質609	ZNF609	16294
亜鉛フィンガータンパク質610	ZNF610	16295
亜鉛フィンガータンパク質611	ZNF611	16296
亜鉛フィンガータンパク質613	ZNF613	16297
亜鉛フィンガータンパク質614	ZNF614	16298
亜鉛フィンガータンパク質615	ZNF615	16299
亜鉛フィンガータンパク質616	ZNF616	16300
亜鉛フィンガータンパク質618	ZNF618	16301
亜鉛フィンガータンパク質619	ZNF619	16302
亜鉛フィンガータンパク質620	ZNF620	16303
亜鉛フィンガータンパク質621	ZNF621	16304
亜鉛フィンガータンパク質622	ZNF622	16305
亜鉛フィンガータンパク質623	ZNF623	16306
亜鉛フィンガータンパク質624	ZNF624	16307
亜鉛フィンガータンパク質625	ZNF625	16308
亜鉛フィンガータンパク質626	ZNF626	16309
亜鉛フィンガータンパク質627	ZNF627	16310

【表４－３６】

亜鉛フィンガータンパク質628	ZNF628	16311
亜鉛フィンガータンパク質629	ZNF629	16312
亜鉛フィンガータンパク質639	ZNF639	16313
亜鉛フィンガータンパク質641	ZNF641	16314
亜鉛フィンガータンパク質644	ZNF644	16315
亜鉛フィンガータンパク質645	ZNF645	16316
亜鉛フィンガータンパク質646	ZNF646	16317
亜鉛フィンガータンパク質648	ZNF648	16318
亜鉛フィンガータンパク質649	ZNF649	16319
亜鉛フィンガータンパク質652	ZNF652	16320
亜鉛フィンガータンパク質653	ZNF653	16321
亜鉛フィンガータンパク質654	ZNF654	16322
亜鉛フィンガータンパク質655	ZNF655	16323
亜鉛フィンガータンパク質658	ZNF658	16324
亜鉛フィンガータンパク質658B（偽遺伝子）	ZNF658B	16325
亜鉛フィンガータンパク質66	ZNF66	16326
亜鉛フィンガータンパク質660	ZNF660	16327
亜鉛フィンガータンパク質662	ZNF662	16328
亜鉛フィンガータンパク質664	ZNF664	16329
亜鉛フィンガータンパク質665	ZNF665	16330
亜鉛フィンガータンパク質667	ZNF667	16331
亜鉛フィンガータンパク質668	ZNF668	16332
亜鉛フィンガータンパク質669	ZNF669	16333
亜鉛フィンガータンパク質670	ZNF670	16334
亜鉛フィンガータンパク質671	ZNF671	16335
亜鉛フィンガータンパク質672	ZNF672	16336
亜鉛フィンガータンパク質674	ZNF674	16337
亜鉛フィンガータンパク質675	ZNF675	16338
亜鉛フィンガータンパク質676	ZNF676	16339
亜鉛フィンガータンパク質677	ZNF677	16340
亜鉛フィンガータンパク質678	ZNF678	16341
亜鉛フィンガータンパク質679	ZNF679	16342
亜鉛フィンガータンパク質680	ZNF680	16343
亜鉛フィンガータンパク質681	ZNF681	16344
亜鉛フィンガータンパク質682	ZNF682	16345
亜鉛フィンガータンパク質683	ZNF683	16346
亜鉛フィンガータンパク質684	ZNF684	16347
亜鉛フィンガータンパク質687	ZNF687	16348
亜鉛フィンガータンパク質688	ZNF688	16349
亜鉛フィンガータンパク質689	ZNF689	16350
亜鉛フィンガータンパク質69	ZNF69	16351
亜鉛フィンガータンパク質691	ZNF691	16352
亜鉛フィンガータンパク質692	ZNF692	16353
亜鉛フィンガータンパク質695	ZNF695	16354
亜鉛フィンガータンパク質696	ZNF696	16355
亜鉛フィンガータンパク質697	ZNF697	16356

【表４－３７】

亜鉛フィンガータンパク質699	ZNF699	16357
亜鉛フィンガータンパク質7	ZNF7	16358
亜鉛フィンガータンパク質70	ZNF70	16359
亜鉛フィンガータンパク質701	ZNF701	16360
亜鉛フィンガータンパク質702，偽遺伝子	ZNF702P	16361
亜鉛フィンガータンパク質703	ZNF703	16362
亜鉛フィンガータンパク質704	ZNF704	16363
亜鉛フィンガータンパク質705A	ZNF705A	16364
亜鉛フィンガータンパク質705D	ZNF705D	16365
亜鉛フィンガータンパク質705E	ZNF705E	16366
亜鉛フィンガータンパク質705G	ZNF705G	16367
亜鉛フィンガータンパク質706	ZNF706	16368
亜鉛フィンガータンパク質707	ZNF707	16369
亜鉛フィンガータンパク質708	ZNF708	16370
亜鉛フィンガータンパク質709	ZNF709	16371
亜鉛フィンガータンパク質71	ZNF71	16372
亜鉛フィンガータンパク質710	ZNF710	16373
亜鉛フィンガータンパク質711	ZNF711	16374
亜鉛フィンガータンパク質713	ZNF713	16375
亜鉛フィンガータンパク質714	ZNF714	16376
亜鉛フィンガータンパク質716	ZNF716	16377
亜鉛フィンガータンパク質717	ZNF717	16378
亜鉛フィンガータンパク質718	ZNF718	16379
亜鉛フィンガータンパク質720	ZNF720	16380
亜鉛フィンガータンパク質721	ZNF721	16381
亜鉛フィンガータンパク質724，偽遺伝子	ZNF724P	16382
亜鉛フィンガータンパク質726	ZNF726	16383
亜鉛フィンガータンパク質727	ZNF727	16384
亜鉛フィンガータンパク質729	ZNF729	16385
亜鉛フィンガータンパク質730	ZNF730	16386
亜鉛フィンガータンパク質732	ZNF732	16387
亜鉛フィンガータンパク質735	ZNF735	16388
亜鉛フィンガータンパク質737	ZNF737	16389
亜鉛フィンガータンパク質74	ZNF74	16390
亜鉛フィンガータンパク質740	ZNF740	16391
亜鉛フィンガータンパク質746	ZNF746	16392
亜鉛フィンガータンパク質747	ZNF747	16393
亜鉛フィンガータンパク質749	ZNF749	16394
亜鉛フィンガータンパク質750	ZNF750	16395
亜鉛フィンガータンパク質75a	ZNF75A	16396
亜鉛フィンガータンパク質75D	ZNF75D	16397
亜鉛フィンガータンパク質76	ZNF76	16398
亜鉛フィンガータンパク質761	ZNF761	16399
亜鉛フィンガータンパク質763	ZNF763	16400
亜鉛フィンガータンパク質764	ZNF764	16401
亜鉛フィンガータンパク質765	ZNF765	16402

【表４－３８】

亜鉛フィンガータンパク質766	ZNF766	16403
亜鉛フィンガータンパク質768	ZNF768	16404
亜鉛フィンガータンパク質77	ZNF77	16405
亜鉛フィンガータンパク質770	ZNF770	16406
亜鉛フィンガータンパク質771	ZNF771	16407
亜鉛フィンガータンパク質772	ZNF772	16408
亜鉛フィンガータンパク質773	ZNF773	16409
亜鉛フィンガータンパク質774	ZNF774	16410
亜鉛フィンガータンパク質775	ZNF775	16411
亜鉛フィンガータンパク質776	ZNF776	16412
亜鉛フィンガータンパク質777	ZNF777	16413
亜鉛フィンガータンパク質778	ZNF778	16414
亜鉛フィンガータンパク質780A	ZNF780A	16415
亜鉛フィンガータンパク質780B	ZNF780B	16416
亜鉛フィンガータンパク質781	ZNF781	16417
亜鉛フィンガータンパク質782	ZNF782	16418
亜鉛フィンガー ファミリー・メンバー783	ZNF783	16419
亜鉛フィンガータンパク質784	ZNF784	16420
亜鉛フィンガータンパク質785	ZNF785	16421
亜鉛フィンガータンパク質786	ZNF786	16422
亜鉛フィンガータンパク質787	ZNF787	16423
亜鉛フィンガー ファミリー・メンバー788	ZNF788	16424
亜鉛フィンガータンパク質789	ZNF789	16425
亜鉛フィンガータンパク質79	ZNF79	16426
亜鉛フィンガータンパク質790	ZNF790	16427
亜鉛フィンガータンパク質791	ZNF791	16428
亜鉛フィンガータンパク質792	ZNF792	16429
亜鉛フィンガータンパク質793	ZNF793	16430
亜鉛フィンガータンパク質799	ZNF799	16431
亜鉛フィンガータンパク質8	ZNF8	16432
亜鉛フィンガータンパク質80	ZNF80	16433
亜鉛フィンガータンパク質800	ZNF800	16434
亜鉛フィンガータンパク質804A	ZNF804A	16435
亜鉛フィンガータンパク質804B	ZNF804B	16436
亜鉛フィンガータンパク質805	ZNF805	16437
亜鉛フィンガータンパク質806	ZNF806	16438
亜鉛フィンガータンパク質808	ZNF808	16439
亜鉛フィンガータンパク質81	ZNF81	16440
亜鉛フィンガータンパク質813	ZNF813	16441
亜鉛フィンガータンパク質814	ZNF814	16442
亜鉛フィンガータンパク質816	ZNF816	16443
亜鉛フィンガータンパク質821	ZNF821	16444
亜鉛フィンガータンパク質823	ZNF823	16445
亜鉛フィンガータンパク質827	ZNF827	16446
亜鉛フィンガータンパク質829	ZNF829	16447
亜鉛フィンガータンパク質83	ZNF83	16448

【表４－３９】

亜鉛フィンガータンパク質830	ZNF830	16449
亜鉛フィンガータンパク質831	ZNF831	16450
亜鉛フィンガータンパク質833，偽遺伝子	ZNF833P	16451
亜鉛フィンガータンパク質835	ZNF835	16452
亜鉛フィンガータンパク質836	ZNF836	16453
亜鉛フィンガータンパク質837	ZNF837	16454
亜鉛フィンガータンパク質839	ZNF839	16455
亜鉛フィンガータンパク質84	ZNF84	16456
亜鉛フィンガータンパク質840，偽遺伝子	ZNF840P	16457
亜鉛フィンガータンパク質841	ZNF841	16458
亜鉛フィンガータンパク質843	ZNF843	16459
亜鉛フィンガータンパク質844	ZNF844	16460
亜鉛フィンガータンパク質845	ZNF845	16461
亜鉛フィンガータンパク質846	ZNF846	16462
亜鉛フィンガータンパク質85	ZNF85	16463
亜鉛フィンガータンパク質853	ZNF853	16464
亜鉛フィンガータンパク質860	ZNF860	16465
亜鉛フィンガータンパク質876，偽遺伝子	ZNF876P	16466
亜鉛フィンガータンパク質878	ZNF878	16467
亜鉛フィンガータンパク質879	ZNF879	16468
亜鉛フィンガータンパク質880	ZNF880	16469
亜鉛フィンガータンパク質891	ZNF891	16470
亜鉛フィンガータンパク質90	ZNF90	16471
亜鉛フィンガータンパク質91	ZNF91	16472
亜鉛フィンガータンパク質92	ZNF92	16473
亜鉛フィンガータンパク質93	ZNF93	16474
亜鉛フィンガータンパク質98	ZNF98	16475
亜鉛フィンガータンパク質99	ZNF99	16476
亜鉛フィンガー，NFX1型含有1	ZNFX1	16477
亜鉛フィンガー及びSCANドメイン含有1	ZSCAN1	16478
亜鉛フィンガー及びSCANドメイン含有10	ZSCAN10	16479
亜鉛フィンガー及びSCANドメイン含有12	ZSCAN12	16480
亜鉛フィンガー及びSCANドメイン含有16	ZSCAN16	16481
亜鉛フィンガー及びSCANドメイン含有18	ZSCAN18	16482
亜鉛フィンガー及びSCANドメイン含有2	ZSCAN2	16483
亜鉛フィンガー及びSCANドメイン含有20	ZSCAN20	16484
亜鉛フィンガー及びSCANドメイン含有21	ZSCAN21	16485
亜鉛フィンガー及びSCANドメイン含有22	ZSCAN22	16486
亜鉛フィンガー及びSCANドメイン含有23	ZSCAN23	16487
亜鉛フィンガー及びSCANドメイン含有25	ZSCAN25	16488
亜鉛フィンガー及びSCANドメイン含有26	ZSCAN26	16489
亜鉛フィンガー及びSCANドメイン含有29	ZSCAN29	16490
亜鉛フィンガー及びSCANドメイン含有30	ZSCAN30	16491
亜鉛フィンガー及びSCANドメイン含有31	ZSCAN31	16492
亜鉛フィンガー及びSCANドメイン含有32	ZSCAN32	16493
亜鉛フィンガー及びSCANドメイン含有4	ZSCAN4	16494

【表４－４０】

亜鉛フィンガー及びSCANドメイン含有5A	ZSCAN5A	16495
亜鉛フィンガー及びSCANドメイン含有5B	ZSCAN5B	16496
亜鉛フィンガー及びSCANドメイン含有5C，偽遺伝子	ZSCAN5CP	16497
亜鉛フィンガー及びSCANドメイン含有9	ZSCAN9	16498
UFM1に特異的なペプチド加水分解酵素ドメインを持つ亜鉛フィンガー	ZUFSP	16499
亜鉛フィンガー，X結合，複製A	ZXDA	16500
亜鉛フィンガー，X結合，複製B	ZXDB	16501
ZXD ファミリー亜鉛フィンガー C	ZXDC	16502
亜鉛フィンガーZZ型含有3	ZZZ3	16503

【０５３９】

実施形態によっては、本開示のＴ細胞は、細胞死受容体または細胞アポトーシス受容体をコードする１つ以上の遺伝子の発現をサイレンシングまたは低減するように修飾されて、本開示の武装化Ｔ細胞を産生する。細胞死受容体およびその内因性リガンドの相互作用により、アポトーシスが開始される。細胞死受容体および/または細胞アポトーシス受容体および/またはリガンドの発現、活性、または相互作用の破壊により、本開示の武装化Ｔ細胞の死滅シグナルに対する感受性を低下させ、その結果として本開示の武装化Ｔ細胞の腫瘍環境での有効性を高める。本開示の武装化Ｔ細胞中で修飾される典型的な細胞死受容体は、Ｆａｓ（ＣＤ９５）である。本開示の典型的な細胞死受容体および／または細胞アポトーシス受容体およびリガンドとして、限定はされないが、表５に示される典型的な受容体およびリガンドが挙げられる。

【０５４０】

【表５】

表５　典型的な細胞死および／または細胞アポトーシス受容体及びリガンド

正式名称	略称	配列番号:
分化抗原群120	CD120a	16504-16505
細胞死受容体 3	DR3	16506
細胞死受容体 6	DR6	16507
第１アポトーシスシグナル(Fas)受容体	Fas (CD95/APO-1)	16508-16509
Fas リガンド	FasL	16510
細胞腫瘍 抗原p53	p53	16511
腫瘍壊死因子受容体 1	TNF-R1	16512
腫瘍壊死因子受容体 2	TNF-R2	16513
腫瘍壊死因子関連 アポトーシス誘導リガンド受容体 1	TRAIL-R1 (DR4)	16514
腫瘍壊死因子関連 アポトーシス誘導リガンド受容体 2	TRAIL-R2 (DR5)	16515
デスドメインを持つFas関連タンパク質	FADD	16516
腫瘍壊死因子受容体１型関連デスドメイン・タンパク質	TRADD	16517
Bcl-2関連Xタンパク質	Bax	16518
Bcl-2相同キラー	BAK	16519
14-3-3 タンパク質	14-3-3	16520
B細胞リンパ腫2	Bcl-2	16521
チトクロームC	Cyt C	16522
カスパーゼの二次ミトコンドリア由来活性化因子	Smac/Diablo	16523
高温要求性タンパク質 A2	HTRA2/Omi	16524
アポトーシス誘導因子	AIF	16525
エンドヌクレアーゼG	EXOG	16526
カスパーゼ 9	Cas9	16527
カスパーゼ 2	Cas2	16528
カスパーゼ 8	Cas8	16529
カスパーゼ 10	Cas10	16530
カスパーゼ 3	Cas3	16531
カスパーゼ 6	Cas6	16532
カスパーゼ 7	Cas7	16533
腫瘍壊死因子α	TNF- alpha	16534
アポトーシスのTNF関連弱誘導因子	TWEAK	16535
アポトーシス受容体のTNF関連弱誘導因子	TWEAK -R	16536
腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導リガンド	TRAIL	16537
TNFリガンド関連分子 1	TL1A	16538
受容体ー相互作用セリン／スレオニンータンパク質ドメイン含有キナーゼ1	RIP1	16539
アポトーシス細胞インヒビター1	cIAP-1	16540
TNF受容体関連因子2	TRAF-2	16541

【０５４１】

実施形態によっては、本開示のＴ細胞は、代謝感知タンパク質をコードする１つ以上の遺伝子の発現をサイレンシングまたは低減するように修飾されて、本開示の武装化Ｔ細胞を産生する。本開示の武装化Ｔ細胞による（低濃度の酸素、低ｐＨ、低濃度グルコース、および少量の他分子で特徴付けられる）免疫抑制性微小腫瘍環境での代謝感知の破壊は、Ｔ細胞機能の長時間の保持をもたらし、その結果として武装化Ｔ細胞当たりに死滅する腫瘍細胞の増大に繋がる。例えば、ＨＩＦ１ａおよびＶＨＬは、低酸素環境下でＴ細胞機能

の役割を果たす。本開示の武装化Ｔ細胞は、ＨＩＦ１ａまたはＶＨＬをコードする１つ以上の遺伝子の発現をサイレンシングまたは低減させてしまう可能性がある。代謝感知に関与する遺伝子およびタンパク質として、限定はされないが、表６に示される典型的な遺伝子およびタンパク質が挙げられる。

【０５４２】

【表６－１】

表６　典型的な代謝感知遺伝子（およびコードされたタンパク質）

正式名称	代謝物	略称	配列番号:
低酸素誘導性因子1α	低酸素	HIF-1α	16542
フォンヒッペル・リンダウ腫瘍抑制因子	低酸素	VHL	16543
プロリル水酸化酵素ドメインタンパク質	高酸素	PHD タンパク質	
グルコース輸送体 1	グルコース	GLUT1	16544
活性化T細胞のリンカー	アミノ酸（ロイシン）	LAT	16545
CD98糖タンパク質	アミノ酸（ロイシン）	CD98	16546
好アラニン，セリン，システイン輸送体 2	カチオン性アミノ酸（グルタミン）	ASCT2/Slc1a5	16547
溶質輸送体ファミリー7 メンバー1	カチオン性アミノ酸	Slc7a1	16548
溶質輸送体ファミリー7 メンバー2	カチオン性アミノ酸	Slc7a2	16549
溶質輸送体ファミリー7 メンバー3	カチオン性アミノ酸	Slc7a3	16550
溶質輸送体ファミリー7 メンバー4	カチオン性アミノ酸	Slc7a4	16551
溶質輸送体ファミリー7 メンバー5	糖タンパク質関連アミノ酸	Slc7a5	16552
溶質輸送体ファミリー7 メンバー6	糖タンパク質関連アミノ酸	Slc7a6	16553
溶質輸送体ファミリー7 メンバー7	糖タンパク質関連アミノ酸	Slc7a7	16554
溶質輸送体ファミリー7 メンバー8	糖タンパク質関連アミノ酸	Slc7a8	16555
溶質輸送体ファミリー7 メンバー9	糖タンパク質関連アミノ酸	Slc7a9	16556
溶質輸送体ファミリー7 メンバー10	糖タンパク質関連アミノ酸	Slc7a10	16557
溶質輸送体ファミリー7 メンバー11	糖タンパク質関連アミノ酸	Slc7a11	16558
溶質輸送体ファミリー7 メンバー13	糖タンパク質関連アミノ酸	Slc7a13	16559
溶質輸送体ファミリー7 メンバー14	カチオン性アミノ酸	Slc7a14	16560
溶質輸送体ファミリー3 メンバー2	アミノ酸	Slc3a2	16561
カルシウム輸送タンパク質 2	カチオン性アミノ酸（アルギニン）	CAT2	16562
カルシウム輸送タンパク質 3	カチオン性アミノ酸（アルギニン）	CAT3	16563
カルシウム輸送タンパク質 4	カチオン性アミノ酸（アルギニン）	CAT4	16564
亜鉛フィンガードメインタンパク質1Bに隣接するブロモドメイン	アミノ酸（アルギニン）	BAZ1B	16565
PC4及びSFRS1-相互作用 タンパク質	アミノ酸（アルギニン）	PSIP1	16566
トランスリン	アミノ酸（アルギニン）	TSN	16567
G-タンパク質結合受容体	脂肪酸及びコレステロール	GPCRs	

【表６－２】

T細胞受容体，αサブユニット	脂肪酸及びコレステロール	TCR alpha	16568
T細胞受容体，βサブユニット	脂肪酸及びコレステロール	TCR beta	16569
T細胞受容体，ζサブユニット	脂肪酸及びコレステロール	TCR zeta	16570
T細胞受容体，サブユニットCD3 ε	脂肪酸及びコレステロール	TCR CD3 epsilon	16571
T細胞受容体，サブユニットCD3 γ	脂肪酸及びコレステロール	TCR CD3 gamma	16572
T細胞受容体，サブユニットCD3 δ	脂肪酸及びコレステロール	TCR CD3delta	16573
ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体	脂肪酸及びコレステロール	PPARs	
AMP活性化 タンパク質キナーゼ	エネルギー恒常性(細胞内AMP/ATP比)	AMPK	16574-16575
P2Xプリン受容体7	酸化還元恒常性	P2X7	16576

【０５４３】

実施形態によっては、本開示のＴ細胞は、モノクローナル抗体を含むがん治療への感受性を付与するタンパク質をコードする１つ以上の遺伝子の発現をサイレンシングまたは低減するように修飾されて、本開示の武装化Ｔ細胞を産生する。したがって、本開示の武装化Ｔ細胞は、がん治療（例えば、化学療法、モノクローナル抗体療法、または別の抗腫瘍治療）の過程中に機能して、優れた機能または有効性を示すことができる。がん治療への感受性の付与に関与するタンパク質として、限定はされないが、表７に示される典型的なタンパク質が挙げられる。

【０５４４】

【表７】

表７　がん治療に感受性を付与する典型的なタンパク質

正式名称	略称	配列番号:
銅輸送ATP分解酵素2	ATP7B	16577
限界点クラスター領域タンパク質	BCR	16578
エーベルソンチロシンータンパク質ドメイン含有キナーゼ1	ABL	16579
乳がん抵抗性タンパク質	BCRP	16580
１型乳がん感受性タンパク質	BRCA1	16581
２型乳がん感受性タンパク質	BRCA2	16582
キャンパス1 抗原	CD52	16583
チトクロームP450 2D6	CYP2D6	16584
デオキシシチジンキナーゼ	dCK	16585
ジヒドロ葉酸還元酵素	DHFR	16586
ジヒドロピリミジン脱水素酵素[NADP(+)]	DPYD	16587
上皮増殖因子受容体	EGFR	16588
DNA除去修復タンパク質 ERCC-1	ERCC1	16589
エストロゲン受容体	ESR	16590
低親和性免疫グロブリン γ-Fc領域受容体 III-A	FCGR3A	16591
受容体チロシン-タンパク質ドメイン含有キナーゼerbB-2	HER2 又は ERBB2	16592
インスリン様増殖因子1受容体	IGF1R	16593
GTP加水分解酵素KRas	KRAS	16594
多剤耐性タンパク質 1	MDR1 又は ABCB1	16595
メチル化DNA--タンパク質-システインのメチル転移酵素	MGMT	16596
多剤耐性関連タンパク質 1	MRP1 又は ABCC1	16597
黄体ホルモン受容体	PGR	16598
G-タンパク質 信号伝達制御因子 10	RGS10	16599
サイトカイン信号伝達抑制因子 3	SOCS-3	16600
チミジル酸合成酵素	TYMS	16601
UDP-グルクロノシル転移酵素 1-1	UGT1A1	16602

[0002]

【０５４５】

実施形態によっては、本開示のＴ細胞は、増殖優位因子をコードする１つ以上の遺伝子の発現をサイレンシングまたは低減するように修飾されて、武装化Ｔ細胞を産生する。発癌遺伝子の発現のサイレンシングまたは低減は、本開示の武装化Ｔ細胞に増殖優位性をもたらすことができる。例えば、ＣＡＲ－Ｔの製造過程中のＴＥＴ２遺伝子の発現のサイレンシングまたは低減（例えば発現の妨害）は、この増殖能力を欠く非武装化ＣＡＲ－Ｔと比較して、腫瘍の増殖とそれに続く根絶に対して有意な能力を持つ武装化ＣＡＲ－Ｔの産生をもたらす。この手段を安全スイッチ（例えば、本開示のｉＣ９安全スイッチ）に結合してもよい。こうすると、被験体からの副作用や武装化ＣＡＲ－Ｔの制御不能な増殖が発生する場合に、武装化ＣＡＲ－Ｔ細胞を標的とする妨害が可能になる。典型的な増殖優位性因子を表８に掲げるが、これらに限定されるものではない。

【０５４６】

【表８】

表８　典型的な増殖優位性因子

正式名称	略称	配列番号:
10-11転座2	TET2	16603
DNA(シトシン-5)-メチル転移酵素 3A	DNMT3A	16604
形質転換 タンパク質 RhoA	RHOA	16605
癌原遺伝子 vav	VAV1	16606
Rhombotin-2	LMO2	16607
T細胞急性リンパ球性白血病 タンパク質 1	TAL1	16608
サイトカイン信号伝達の抑制因子 1	SOCS1	16609
ヘルペスウイルス流入メディエーター	HVEM	16610
T細胞死関連遺伝子 8	TDAG8	16611
BCL6転写共役制御因子	BCOR	16612
B細胞及びT細胞アテニュエータ	BTLA	16613
SPARC様タンパク質 1	SPARCL1	16614
メラニン細胞刺激ホルモンホメオボックス1様タンパク質	MSX1	16615

【０５４７】

武装化Ｔ細胞の「欠損型または転換型受容体」手段

実施形態によっては、本開示のＴ細胞は、修飾／キメラチェックポイント受容体を発現するように修飾されて、本開示の武装化Ｔ細胞を産生する。

【０５４８】

実施形態によっては、修飾／キメラチェックポイント受容体は、欠損型受容体（null receptor）、囮受容体（decoy receptor）、または優性負受容体（dominant negative receptor、細胞内ドメインを持たない受容体のこと）を含む。本開示の欠損型受容体、囮受容体、または優性負受容体は、修飾／キメラチェックポイント受容体／タンパク質であってもよい。本開示の欠損型受容体、囮受容体、または優性負受容体は、細胞内シグナル伝達ドメインの発現のために切断されていてもよい。それに代えて、またはそれに加えて、本開示の欠損型受容体、囮受容体、または優性負受容体は、効果的なシグナル伝達を決定するか、そのために必要とされる一箇所以上のアミン酸位置で、細胞内シグナル伝達ドメイン内で変異されていてもよい。本開示の欠損型受容体、囮受容体、または優性負受容体の切断または変異は、その受容体がチェックポイントシグナルを細胞にあるいは細胞内に運搬または伝達する能力の低下を招く。

【０５４９】

例えば、腫瘍細胞の表面に発現したＰＤ－Ｌ１受容体からの免疫抑制チェックポイントシグナルの希釈または封鎖は、本開示の武装化Ｔ細胞表面の修飾／キメラＰＤ－１欠損型受容体を発現することで達成されてもよく、この希釈または封鎖は、武装化Ｔ細胞の表面に発現した内因性（非修飾の）ＰＤ－１受容体と効果的に競合して、武装化Ｔ細胞の内因性ＰＤ－１受容体を通して免疫抑制チェックポイントシグナルの形質導入を低減するか阻止する。この典型的な実施形態では、腫瘍細胞表面に発現したＰＤ－Ｌ１に結合するためのこれら２つの異なる受容体間の競合は、有効チェックポイントシグナル伝達の水準を低減または消滅させ、その結果、欠損型受容体を発現する武装化Ｔ細胞の治療能力を高める。

【０５５０】

実施形態によっては、修飾／キメラチェックポイント受容体は、膜貫通受容体である欠損型受容体、囮受容体、または優性負受容体を含む。

【０５５１】

実施形態によっては、修飾／キメラチェックポイント受容体は、膜結合性すなわち膜結合した受容体／タンパク質である欠損型受容体、囮受容体、または優性負受容体を含む。

【０５５２】
実施形態によっては、修飾／キメラチェックポイント受容体は、細胞内受容体／タンパク質である欠損型受容体、囮受容体、または優性負受容体を含む。
【０５５３】
実施形態によっては、修飾／キメラチェックポイント受容体は、細胞内受容体／タンパク質である欠損型受容体、囮受容体、または優性負受容体を含む。本開示の典型的な欠損型、囮型、または優性負型の細胞内受容体／タンパク質として、限定はされないが、抑制チェックポイントシグナルの下流のシグナル伝達成分（例えば、表２および表３に示すもの）、転写因子（例えば表４に示すもの）、サイトカインまたはサイトカイン受容体、ケモカインまたはケモカイン受容体、細胞死またはアポトーシス受容体／リガンド（例えば表５に示すもの）、代謝感知分子（例えば表６に示すもの）、がん治療への感受性を付与するタンパク質（例えば表７に示すもの）、および癌遺伝子または腫瘍抑制遺伝子（例えば表８に示すもの）が挙げられる。本開示の典型的なサイトカイン、サイトカイン受容体、ケモカイン、およびケモカイン受容体として、限定はされないが、表９に示すようなサイトカインおよびサイトカイン受容体、ならびにケモカインおよびケモカイン受容体が挙げられる。
【０５５４】

【表９－１】

表９　典型的なサイトカインおよびサイトカイン受容体、ケモカインおよびケモカイン受容体

正式名称	略称	配列番号:
4-1BBリガンド	4-1BBL	16616
腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー・メンバー25	Apo3 又は TNFRSF25	16617
腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー・メンバー13	APRIL 又は TNFRSF13	16618
細胞 死のBcl2関連アゴニスト	Bcl-xL 又は BAD	16619
腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー・メンバー17	BCMA 又は TNFRSF17	16620
C-Cモチーフケモカイン1	CCL1	16621
C-Cモチーフケモカイン11	CCL11	16622
C-Cモチーフケモカイン13	CCL13	16623
C-Cモチーフケモカイン14	CCL14	16624
C-Cモチーフケモカイン15	CCL15	16625
C-Cモチーフケモカイン16	CCL16	16626
C-Cモチーフケモカイン17	CCL17	16627
C-Cモチーフケモカイン18	CCL18	16628
C-Cモチーフケモカイン19	CCL19	16629
C-Cモチーフケモカイン2	CCL2	16630
C-Cモチーフケモカイン20	CCL20	16631
C-Cモチーフケモカイン21	CCL21	16632
C-Cモチーフケモカイン22	CCL22	16633
C-Cモチーフケモカイン23	CCL23	16634
C-Cモチーフケモカイン24	CCL24	16635
C-Cモチーフケモカイン25	CCL25	16636
C-Cモチーフケモカイン26	CCL26	16637
C-Cモチーフケモカイン27	CCL27	16638
C-Cモチーフケモカイン28	CCL28	16639
C-Cモチーフケモカイン3	CCL3	16640
C-Cモチーフケモカイン4	CCL4	16641
C-Cモチーフケモカイン5	CCL5	16642
C-Cモチーフケモカイン7	CCL7	16643
C-Cモチーフケモカイン8	CCL8	16644
C-C ケモカイン受容体１型	CCR1	16645
C-C ケモカイン受容体１０型	CCR10	16646
C-C ケモカイン受容体１１型	CCR11	16647
C-C ケモカイン受容体２型	CCR2	16648
C-C ケモカイン受容体３型	CCR3	16649
C-C ケモカイン受容体４型	CCR4	16650
C-C ケモカイン受容体５型	CCR5	16651
C-C ケモカイン受容体６型	CCR6	16652
C-C ケモカイン受容体７型	CCR7	16653
C-C ケモカイン受容体８型	CCR8	16654
C-C ケモカイン受容体９型	CCR9	16655
顆粒球コロニー刺激因子受容体	CD114 又は CSF3R	16656
マクロファージコロニー刺激因子1受容体	CD115 又は CSF1R	16657

【表９－２】

顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子受容体 αサブユニット	CD116 又は CSF2RA	16658
肥満／幹細胞増殖因子受容体キット	CD117 又は KIT	16659
白血病 抑制因子受容体	CD118 又は LIFR	16660
腫瘍壊死因子受容体 スーパーファミリー・メンバー1A	CD120a 又は TNFRSF1A	16661
腫瘍壊死因子受容体 スーパーファミリー・メンバー1B	CD120b 又は TNFRSF1B	16662
インターロイキン-1受容体１型	CD121a 又は IL1R1	16663
インターロイキン-2受容体 βサブユニット	CD122 又は IL2RB	16664
インターロイキン-3受容体 αサブユニット	CD123 又は IL3RA	16665
インターロイキン-4受容体 αサブユニット	CD124 又は IL4R	16666
インターロイキン-6受容体 αサブユニット	CD126 又は IL6R	16667
インターロイキン-7受容体 αサブユニット	CD127 又は IL7R	16668
インターロイキン-6受容体 βサブユニット	CD130 又は IL6ST	16669
サイトカイン受容体共通γサブユニット	CD132 又は IL2RG	16670
腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリー・メンバー8	CD153 又は TNFSF8	16671
CD40 リガンド	CD154 又は CD40L	16672
腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリー・メンバー6	CD178 又は FASLG	16673
インターロイキン-12受容体 βサブユニット-1	CD212 又は IL12RB1	16674
インターロイキン-13受容体 αサブユニット1	CD213a1 又は IL13RA1	16675
インターロイキン-13受容体 αサブユニット2	CD213a2 又は IL13RA2	16676
インターロイキン-2受容体 αサブユニット	CD25 又は IL2RA	16677
CD27 抗原	CD27	16678
腫瘍壊死因子受容体 スーパーファミリー・メンバー8	CD30 又は TNFRSF8	16679
T-細胞表面糖タンパク質 CD4	CD4	16680
腫瘍壊死因子受容体 スーパーファミリー・メンバー5	CD40 又は TNFRSF5	16681
CD70 抗原	CD70	16682
腫瘍壊死因子受容体 スーパーファミリー・メンバー6	CD95 又は FAS 又は FNFRSF6	16683
顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子受容体 αサブユニット	CDw116 又は CSF2RA	16684
インターフェロンγ受容体 1	CDw119 又は IFNGR1	16685
インターロイキン-1受容体 ２型	CDw121b 又は IL1R2	16686
インターロイキン-5受容体 αサブユニット	CDw125 又は IL5RA	16687
サイトカイン受容体共通βサブユニット	CDw131 又は CSF2RB	16688
腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー・メンバー9	CDw137 又は TNFRSF9	16689
インターロイキン-10受容体	CDw210 又は IL10R	16690
インターロイキン-17受容体 A	CDw217 又は IL17RA	16691
C-X3-Cモチーフケモカイン1	CX3CL1	16692
CX3Cケモカイン受容体 1	CX3CR1	16693
C-X-Cモチーフケモカイン1	CXCL1	16694
C-X-Cモチーフケモカイン10	CXCL10	16695
C-X-Cモチーフケモカイン11	CXCL11	16696
C-X-Cモチーフケモカイン12	CXCL12	16697
C-X-Cモチーフケモカイン13	CXCL13	16698
C-X-Cモチーフケモカイン14	CXCL14	16699
C-X-Cモチーフケモカイン16	CXCL16	16700

【表９－３】

C-X-Cモチーフケモカイン2	CXCL2	16701
C-X-Cモチーフケモカイン3	CXCL3	16702
C-X-Cモチーフケモカイン4	CXCL4	16703
C-X-Cモチーフケモカイン5	CXCL5	16704
C-X-Cモチーフケモカイン6	CXCL6	16705
C-X-Cモチーフケモカイン7	CXCL7	16706
C-X-Cモチーフケモカイン8	CXCL8	16707
C-X-Cモチーフケモカイン9	CXCL9	16708
C-X-C ケモカイン受容体１型	CXCR1	16709
C-X-C ケモカイン受容体２型	CXCR2	16710
C-X-C ケモカイン受容体３型	CXCR3	16711
C-X-C ケモカイン受容体 4型	CXCR4	16712
C-X-C ケモカイン受容体５型	CXCR5	16713
C-X-C ケモカイン受容体６型	CXCR6	16714
C-X-C ケモカイン受容体７型	CXCR7	16715
非定型ケモカイン受容体 1	DARC 又は ACKR1	16716
エリスロポエチン	Epo	16717
エリスロポエチン受容体	EpoR	16718
受容体型チロシンータンパク質ドメイン含有キナーゼFLT3	Flt-3	16719
FLT3リガンド	Flt-3L	16720
顆粒球コロニー刺激因子受容体	G-CSF 又は GSF3R	16721
腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー・メンバー18	GITR 又は TNFRSF18	16722
GITR リガンド	GITRL	16723
サイトカイン受容体共通βサブユニット	GM-CSF 又は CSF2RB	16724
インターロイキン-6受容体 βサブユニット	gp130 又は IL6ST	16725
腫瘍壊死因子受容体 スーパーファミリー・メンバー14	HVEM 又は TNFRSF14	16726
インターフェロン γ	IFNγ	16727
インターフェロン γ受容体 2	IFNGR2	16728
インターフェロン-α	IFN-α	16729
インターフェロン-β	IFN-β	16730
インターロイキン-1 α	IL1	16731
インターロイキン-10	IL10	16732
インターロイキン-10受容体	IL10R	16733
インターロイキン-11	IL-11	16734
インターロイキン-11受容体 α	IL-11Ra	16735
インターロイキン-12	IL12	16736
インターロイキン-13	IL13	16737
インターロイキン-13受容体	IL13R	16738
インターロイキン-14	IL-14	16739
インターロイキン-15	IL15	16740
インターロイキン-15受容体 α	IL-15Ra	16741
インターロイキン-16	IL-16	16742
インターロイキン-17	IL17	16743
インターロイキン-17受容体	IL17R	16744
インターロイキン-18	IL18	16745

【表９－４】

インターロイキン-1受容体 α	IL-1RA	16746
インターロイキン-1 α	IL-1α	16747
インターロイキン-1β	IL-1β	16748
インターロイキン-2	IL2	16749
インターロイキン-20	IL-20	16750
インターロイキン-20受容体 α	IL-20Rα	16751
インターロイキン-20受容体 β	IL-20Rβ	16752
インターロイキン-21	IL21	16753
インターロイキン-3	IL-3	16754
インターロイキン-35	IL35	16755
インターロイキン-4	IL4	16756
インターロイキン-4受容体	IL4R	16757
インターロイキン-5	IL5	16758
インターロイキン-5受容体	IL5R	16759
インターロイキン-6	IL6	16760
インターロイキン-6受容体	IL6R	16761
インターロイキン-7	IL7	16762
インターロイキン-9受容体	IL-9R	16763
白血病抑制因子	LIF	16764
白血病抑制因子受容体	LIFR	16765
腫瘍壊死因子スーパーファミリー・メンバー14	LIGHT 又は TNFSF14	16766
腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー・メンバー3	LTβR 又は TNFRSF3	16767
リンホトキシン-β	LT-β	16768
マクロファージコロニー刺激因子1	M-CSF	16769
腫瘍壊死因子受容体 スーパーファミリー・メンバー11B	OPG 又は TNFRSF11B	16770
オンコスタチン-M	OSM	16771
オンコスタチン-M受容体	OSMR	16772
腫瘍壊死因子受容体 スーパーファミリー・メンバー4	OX40 又は TNFRSF4	16773
腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリー・メンバー4	OX40L 又は TNFSF4	16774
腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー・メンバー11A	RANK 又は TNFRSF11A	16775
Kit リガンド	SCF 又は KITLG	16776
腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー・メンバー13B	TACI 又は TNFRSF13B	16777
腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリー・メンバー13B	TALL-1 又は TNFSF13B	16778
TGF-β受容体１型	TGF-βR1	16779
TGF-β受容体２型	TGF-βR2	16780
TGF-β受容体３型	TGF-βR3	16781
形質転換増殖因子β-1	TGF-β1	16782
形質転換増殖因子β-2	TGF-β2	16783
形質転換増殖因子β-3	TGF-β3	16784
腫瘍壊死因子α	TNF 又は TNF-α	16785
腫瘍壊死因子β	TNF-β	16786
甲状腺過酸化酵素	Tpo	16787
甲状腺過酸化酵素受容体	TpoR	16788
腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリー・メンバー10	TRAIL 又は TNFSF10	16789

【表９－５】

腫瘍壊死因子受容体 スーパーファミリー・メンバー10A	TRAILR1 又は TNFRSF10A	16790
腫瘍壊死因子受容体 スーパーファミリー・メンバー10B	TRAILR2 又は TNFRSF10B	16791
腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリー・メンバー11	TRANCE 又は TNFSF11	16792
腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリー・メンバー12	TWEAK 又は TNFSF11	16793
リンホタクチン	XCL1	16794
サイトカインSCM-1 β	XCL2	16795

【０５５５】

実施形態によっては、修飾／キメラチェックポイント受容体は、転換型受容体を含む。典型的な転換型受容体は、本開示の修飾／キメラ受容体／タンパク質を含み、天然または野生型細胞内シグナル伝達ドメインは、タンパク質に対して非天然でも野生型ドメインでもない異なる細胞内シグナル伝達ドメインにより転換または置換される。例えば、抑制シグナル伝達ドメインを刺激シグナル伝達ドメインで置換すると、免疫抑制シグナルを免疫賦活シグナルに転換することになる。あるいは、抑制シグナル伝達ドメインを異なる抑制ドメインで置換すると、抑制シグナル伝達の水準を下げるか上げることができる。転換型受容体が発現または過剰発現すると、免疫抑制腫瘍微小環境内に発現した同族チェックポイント受容体に結合するための内因性野生型チェックポイント受容体（転換型受容体ではない）との競合を経て、同族チェックポイントシグナルは希釈および／または封鎖される。本開示の武装化Ｔ細胞は、本開示の転換型受容体をコードする配列を含んでいてもよく、本開示の１種以上の転換型受容体の発現をもたらし、その結果として本開示の武装化Ｔ細胞の活性度を変える。本開示の武装化Ｔ細胞は、本開示の転換型受容体を発現してもよく、この転換型受容体は、本開示のチェックポイント受容体、転写因子、サイトカイン受容体、細胞死受容体、代謝感知分子、がん治療、がん遺伝子、および／または腫瘍抑制タンパク質または遺伝子の下流の細胞内発現タンパク質を標的とする。

【０５５６】

本開示の典型的な転換型受容体は、限定はされないが、抑制チェックポイントシグナル（例えば表２および表３に示すもの）、転写因子（例えば表４に示すもの）、サイトカインまたはサイトカイン受容体、ケモカインまたはケモカイン受容体、細胞死またはアポトーシス受容体／リガンド（例えば表５に示すもの）、代謝感知分子（例えば表６に示すもの）、がん治療に感応性を付与するタンパク質（例えば表７に示すもの）、および癌遺伝子または腫瘍抑制遺伝子（例えば表８に示すもの）の下流のシグナル伝達成分を含むタンパク質を含むか、そのタンパク質に由来していてもよい。本開示の典型的なサイトカイン、サイトカイン受容体、ケモカイン、およびケモカイン受容体は、限定はされないが、表９に示すサイトカインおよびサイトカイン受容体、ならびにケモカインおよびケモカイン受容体を含む。

【０５５７】

武装化Ｔ細胞「合成遺伝子発現」手段

実施形態によっては、本開示のＴ細胞は、条件遺伝子発現を媒介するキメラリガンド受容体（ＣＬＲ）またはキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現するように修飾されて、本開示の武装化Ｔ細胞を産生する。武装化Ｔ細胞の核内でＣＬＲ／ＣＡＲと条件遺伝子発現系との組合わせが起こると、同族リガンドとＣＬＲとの結合または同族抗原とＣＡＲとの結合によって条件的に活性化される合成遺伝子発現系を構成する。この系は、例えば、腫瘍環境であるいは腫瘍環境内でリガンドまたは抗原結合部位での合成遺伝子発現を低減または制限することで、変性Ｔ細胞の治療能力の「武装化」すなわち増強を促進できる。

【０５５８】

外因性受容体

実施形態によっては、武装化Ｔ細胞は、（ａ）誘発性プロモーターをコードする配列お

よび導入遺伝子をコードする配列を含む誘発性導入遺伝子構築物、および（ｂ）恒常的なプロモーターをコードする配列およびＣＬＲまたはＣＡＲのような外因性受容体をコードする配列を含む受容体構築物を含み、（ａ）の構築物および（ｂ）の構築物が細胞のゲノム配列内に組込まれると、外因性受容体が発現され、かつリガンドまたは抗原を結合すると、外因性受容体は、誘発性導入遺伝子（ａ）の発現を制御する誘発性プロモーターを直接的または間接的に標的とする細胞内シグナルを伝達して遺伝子発現を修飾する。

【０５５９】

本開示の合成遺伝子発現系の実施形態によっては、組成物は遺伝子発現を低減することで遺伝子発現を修飾する。実施形態によっては、組成物は遺伝子発現を一時的に（例えば、リガンドが外因性受容体に結合する間に）修飾することで遺伝子発現を修飾する。実施形態によっては、組成物は遺伝子発現を急性的に修飾する（例えば、リガンドは外因性受容体に可逆的に結合する）。実施形態によっては、組成物は遺伝子発現を慢性的に修飾する（例えば、リガンドは外因性受容体に非可逆的に結合する）。

【０５６０】

本開示の組成物の実施形態によっては、（ｂ）の外因性受容体は細胞のゲノム配列に関する内因性受容体を含む。典型的な受容体は、限定はされないが、細胞内受容体、細胞表面受容体、膜貫通受容体、リガンド依存性イオンチャネル、およびＧタンパク質結合受容体を含む。

【０５６１】

本開示の組成物の実施形態によっては、（ｂ）の外因性受容体は非天然起源の受容体を含む。実施形態によっては、非天然起源の受容体は、合成受容体、修飾受容体、組換え受容体、変異受容体、またはキメラ受容体を含む。実施形態によっては、非天然起源の受容体は、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）から単離されるかそれに由来する１つ以上の配列を含む。実施形態によっては、非天然起源の受容体は、足場タンパク質から単離されるかそれに由来する１つ以上の配列を含む。実施形態によっては、非天然起源の受容体が膜貫通ドメインを含まない実施形態を含み、非天然起源の受容体は、第２の膜貫通受容体、膜結合受容体、および／または細胞内受容体と相互作用し、非天然起源の受容体と接触して細胞内シグナルを伝達する。

【０５６２】

本開示の組成物の実施形態によっては、（ｂ）の外因性受容体は非天然起源の受容体を含む。実施形態によっては、非天然起源の受容体は、合成受容体、修飾受容体、組換え受容体、変異受容体、またはキメラ受容体を含む。実施形態によっては、非天然起源の受容体は、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）から単離されるかそれに由来する１つ以上の配列を含む。実施形態によっては、非天然起源の受容体は、足場タンパク質から単離されるかそれに由来する１つ以上の配列を含む。実施形態によっては、非天然起源の受容体は膜貫通ドメインを含む。実施形態によっては、非天然起源の受容体は、細胞内シグナルを伝達する細胞内受容体と相互作用する。実施形態によっては、非天然起源の受容体は細胞内シグナル伝達ドメインを含む。実施形態によっては、非天然起源の受容体はキメラリガンド受容体（ＣＬＲ）である。実施形態によっては、ＣＬＲはキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）である。

【０５６３】

本開示の組成物の実施形態によっては、（ｂ）の外因性受容体は非天然起源の受容体を含む。実施形態によっては、ＣＬＲはキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）である。実施形態によっては、キメラリガンド受容体は、（ａ）少なくとも１種の足場タンパク質を含むリガンド認識領域を含む外部ドメイン、（ｂ）膜貫通ドメイン、および（ｃ）少なくとも１つの共刺激ドメインを含む内部ドメインを含む。実施形態によっては、（ａ）の外部ドメインはさらにシグナルペプチドを含む。実施形態によっては、（ａ）の外部ドメインはさらにリガンド認識領域と膜貫通ドメインの間にヒンジを含む。

【０５６４】

本開示のＣＬＲ／ＣＡＲの実施形態によっては、シグナルペプチドは、ヒトＣＤ２、ＣＤ３δ、ＣＤ３ε、ＣＤ３γ、ＣＤ３ζ、ＣＤ４、ＣＤ８α、ＣＤ１９、ＣＤ２８、４－

１ＢＢ、またはＧＭ－ＣＳＦＲシグナルペプチドをコードする配列を含む。実施形態によっては、シグナルペプチドは、ヒトＣＤ８αシグナルペプチドをコードする配列を含む。実施形態によっては、シグナルペプチドは、MALPVTALLLPLALLLHAARP（配列番号：17000）を含むアミノ酸配列を含む。実施形態によっては、シグナルペプチドは

【化１６９】

atggcactgccagtcaccgccctgctgctgcctctggctctgctgctgcacgcagctagacca

（配列番号：17001）を含む核酸配列によりコードされている。

【０５６５】

本開示のＣＬＲ／ＣＡＲの実施形態によっては、膜貫通ドメインは、ヒトＣＤ２、ＣＤ３δ、ＣＤ３ε、ＣＤ３γ、ＣＤ３ζ、ＣＤ４、ＣＤ８α、ＣＤ１９、ＣＤ２８、４－１ＢＢ、またはＧＭ－ＣＳＦＲ膜貫通ドメインをコードする配列を含む。実施形態によっては、膜貫通ドメインは、ヒトＣＤ８α膜貫通ドメインをコードする配列を含む。実施形態によっては、膜貫通ドメインは、IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC（配列番号：17002）を含むアミノ酸配列を含む。実施形態によっては、膜貫通ドメインは、

【化１７０】

atctacatttgggcaccactggccgggacctgtggagtgctgctgctgagcctggtcatcacactgtactgc

（配列番号：17003）を含む核酸配列によりコードされている。

【０５６６】

本開示のＣＬＲ／ＣＡＲの実施形態によっては、内部ドメインはヒトＣＤ３ζ内部ドメインを含む。実施形態によっては、少なくとも１つの共刺激ドメインは、ヒト４－１ＢＢ、ＣＤ２８、ＣＤ３ζ、ＣＤ４０、ＩＣＯＳ、ＭｙＤ８８、ＯＸ－４０細胞内セグメントまたはそれらの任意の組み合わせを含む。実施形態によっては、少なくとも１つの共刺激ドメインは、ヒトＣＤ３ζおよび／または４－１ＢＢ共刺激ドメインを含む。実施形態によっては、ＣＤ３ζ共刺激ドメインは、

【化１７１】

RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ

EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP

PR

（配列番号：17004）を含むアミノ酸配列を含む。実施形態によっては、ＣＤ３ζ共刺激ドメインは、

【化１７２】

cgcgtgaagtttagtcgatcagcagatgccccagcttacaaacagggacagaaccagctgtataacgagctgaatctgggccgccga

gaggaatatgacgtgctggataagcggagaggacgcgaccccgaaatgggaggcaagcccaggcgcaaaaaccctcaggaagg

cctgtataacgagctgcagaaggacaaaatggcagaagcctattctgagatcggcatgaaggggagcgacggagaggcaaagg

gcacgatgggctgtaccagggactgagcaccgccacaaaggacacctatgatgctctgcatatgcaggcactgcctccaagg

（配列番号：17005）を含む核酸配列によりコードされている。実施形態によっては、４－１ＢＢ共刺激ドメインは、

【化１７３】

KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL

（配列番号：17006）を含むアミノ酸配列を含む。実施形態によっては、４－１ＢＢ共刺激ドメインは、

【化１７４】

aagagaggcaggaagaaactgctgtatatttttcaaacagcccttcatgcgccccgtgcagactacccaggaggaagacgggtgctcc

tgtcgattccctgaggaagaggaaggcgggtgtgagctg

（配列番号：17007）を含む核酸配列によりコードされている。実施形態によっては、４－１ＢＢ共刺激ドメインは、膜貫通ドメインとＣＤ３ζ共刺激ドメインの間に位置する。本開示のＣＬＲ／ＣＡＲの実施形態によっては、ヒンジは、ヒトＣＤ８α、ＩｇＧ４、および／またはＣＤ４配列に由来する配列を含む。実施形態によっては、ヒンジはヒトＣＤ８α配列に由来する配列を含む。実施形態によっては、ヒンジは、

【化１７５】

TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD

（配列番号：17008）を含むアミノ酸配列を含む。実施形態によっては、ヒンジは、

【化１７６】

actaccacaccagcacctagaccaccaactccagctccaaccatcgcgagtcagcccctgagtctgagacctgaggcctgcaggcc

agctgcaggaggagctgtgcacaccaggggcctggacttcgcctgcgac

（配列番号：17028）を含む核酸配列によってコードされている。実施形態によっては、ヒンジは、

【化１７７】

ACCACAACCCCTGCCCCCAGACCTCCCACACCCGCCCCTACCATCGCGAGTCAGCCCCTGAGTCTGA

GACCTGAGGCCTGCAGGCCAGCTGCAGGAGGAGCTGTGCACACCAGGGGCCTGGACTTCGCCTGC

GAC

（配列番号17009）を含む核酸配列によってコードされている。実施形態によっては、少なくとも１つのタンパク質足場はリガンドに特異的に結合する。

【０５６７】

本開示の組成物の実施形態によっては、（ｂ）の外因性受容体は非天然起源の受容体を含む。実施形態によっては、ＣＬＲはキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）である。実施形態によっては、キメラリガンド受容体は、（ａ）少なくとも１種の足場タンパク質を含むリガンド認識領域を含む外部ドメイン、（ｂ）膜貫通ドメイン、および（ｃ）少なくとも１つの共刺激ドメインを含む内部ドメインを含む。実施形態によっては、少なくとも１種の足場タンパク質は、抗体、抗体断片、単一ドメイン抗体、単鎖抗体、抗体模倣物、またはセンチリン（ここではCARTyrinと呼ぶ）を含む。実施形態によっては、リガンド認識領域は、抗体、抗体断片、単一ドメイン抗体、単鎖抗体、抗体模倣物、およびセンチリンのうちの１種以上を含む。実施形態によっては、単一ドメイン抗体は、ＶＨＨまたはＶＨ（ここではＶＣＡＲと呼ぶ）を含むかこれからなる。実施形態によっては、単一ドメイン抗体は、ヒト相補性決定領域（ＣＤＲ）を含むＶＨＨまたはＶＨを含むかこれからなる。実施形態によっては、ＶＨは組換えまたはキメラタンパク質である。実施形態によっては、ＶＨはヒト組換えまたはキメラタンパク質である。実施形態によっては、抗体模倣物は、アフィボディ、アフィリン、アフィマー、アフィチン、アルファボディ、アンチカリン、アビマー、DARPin、ファイノマー（Fynomer）、クニッツドメインペプチド（Kunitz domain peptide）、またはモノボディを含むかこれからなる。実施形態によっては、センチリンは少なくとも１種のフィブロネクチンIII 型（ＦＮ３）ドメインの共通配列を含むかこれからなる。

【０５６８】

本開示の組成物の実施形態によっては、（ｂ）の外因性受容体は非天然起源の受容体を含む。実施形態によっては、ＣＬＲはキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）である。実施形態によっては、キメラリガンド受容体は、（ａ）少なくとも１種の足場タンパク質を含むリガンド認識領域を含む外部ドメイン、（ｂ）膜貫通ドメイン、および（ｃ）少なくとも１つの共刺激ドメインを含む内部ドメインを含む。実施形態によっては、センチリンは、少なく

とも１つのフィブロネクチンIII 型（ＦＮ３）ドメインの共通配列を含むかこれからなる。実施形態によっては、少なくとも１つのフィブロネクチンIII 型（ＦＮ３）ドメインはヒトタンパク質由来である。実施形態によっては、ヒトタンパク質はテネイシン－Ｃである。実施形態によっては、共通配列は、

【化１７８】

LPAPKNLVVSEVTEDSLRLSWTAPDAAFDSFLIQYQESEKVGEAINLTVPGSERSYDL

TGLKPGTEYTVSIYGVKGGHRSNPLSAEFTT

（配列番号：17010）を含む。実施形態によっては、共通配列は、

【化１７９】

MLPAPKNLVVSEVTEDSLRLSWTAPDAAFDSFLIQYQESEKVGEAINLTVPGSERSYD

LTGLKPGTEYTVSIYGVKGGHRSNPLSAEFTT

（配列番号：17011）を含む。実施形態によっては、共通配列は次のうちの１箇所以上の位置で修飾される：（ａ）共通配列の位置１３～１６にあるアミノ酸残基TEDSを含むかそれからなるＡ－Ｂループ；（ｂ）共通配列の位置２２～２８にあるアミノ酸残基TAPDAAFを含むかそれからなるＢ－Ｃループ；（ｃ）共通配列の位置３８～４３にあるアミン酸残基SEKVGEを含むかそれからなるＣ－Ｄループ；（ｄ）共通配列の位置５１～５４にあるアミン酸残基GSERを含むかそれからなるＤ－Ｅループ；（ｅ）共通配列の位置６０～６４にあるアミン酸残基GLKPGを含むかそれからなるＥ－Ｆループ；（ｆ）共通配列の位置７５～８１にあるアミン酸残基KGGHRSNを含むかそれからなるＦ－Ｇループ；または（ｇ）これら（ａ）～（ｆ）の任意の組合わせ。実施形態によっては、センチリンは少なくとも５個のフィブロネクチンIII 型（ＦＮ３）ドメインの共通配列を含む。実施形態によっては、センチリンは少なくとも１０個のフィブロネクチンIII 型（ＦＮ３）ドメインの共通配列を含む。実施形態によっては、センチリンは少なくとも１５個のフィブロネクチンIII 型（ＦＮ３）ドメインの共通配列を含む。実施形態によっては、足場は10^{-9}M以下の、10^{-10}M以下の、10^{-11}M以下の、10^{-12}M以下の、10^{-13}M以下の、10^{-14}M以下の、また10^{-15}M以下のK_D値から選ばれた少なくとも１つの親和性で抗原に結合する。実施形態によっては、K_D値は表面プラズモン共鳴により決定される。

【０５６９】

誘発性プロモーター

本開示の組成物の特定の実施形態では、（ａ）の誘発性プロモーターをコードする配列は、NF_KBプロモーターをコードする配列を含む。本開示の組成物の特定の実施形態では、（ａ）の誘発性プロモーターをコードする配列は、インターフェロン（ＩＦＮ）プロモーターをコードする配列、またはインターロイキン２プロモーターをコードする配列を含む。本開示の組成物の特定の実施形態では、（ａ）の誘発性プロモーターをコードする配列は、核内受容体サブファミリー４グループＡメンバー１（ＮＲ４Ａ１；ＮＵＲ７７としても公知）プロモーターをコードする配列、すなわちＮＲ４Ａ１プロモーターをコードする配列を含む。本開示の組成物の特定の実施形態では、（ａ）の誘発性プロモーターをコードする配列は、Ｔ細胞表面糖タンパク質ＣＤ５プロモーターをコードする配列、すなわちＣＤ５プロモーターをコードする配列を含む。特定の実施形態では、インターフェロン（ＩＦＮ）プロモーターはＩＦＮγプロモーターである。本開示の組成物の特定の実施形態では、誘発性プロモーターは、サイトカインまたはケモカインのプロモーターから単離されるかそのプロモーターに由来する。特定の実施形態では、サイトカインまたはケモカインは、ＩＬ２、ＩＬ３、ＩＬ４、ＩＬ５、ＩＬ６、ＩＬ１０、ＩＬ１２、ＩＬ１３、ＩＬ１７Ａ／Ｆ、ＩＬ２１、ＩＬ２２、ＩＬ２３、形質転換増殖因子β（ＴＧＦβ）、コロニー刺激因子２（ＧＭ－ＣＳＦ）、インターフェロンγ（ＩＦＮγ）、腫瘍壊死因子（ＴＮＦα）、ＬＴα、パーフォリン、グランザイムＣ（Ｇｚｍｃ）、グランザイムＢ（Ｇｚｍｂ）、Ｃ－Ｃモチーフケモカインリガンド５（ＣＣＬ５）、Ｃ－Ｃモチーフケモカインリガンド４（ＣＣＬ４）、Ｃ－Ｃモチーフケモカインリガンド３（ＣＣＬ３）、Ｘ－Ｃ

モチーフケモカインリガンド１（ＸＣＬ１）、およびＬＩＦインターロイキン６ファミリーサイトカイン（Ｌｉｆ）を含む。

【０５７０】

本開示の組成物の特定の実施形態では、（ａ）の誘発性プロモーターをコードする配列がＮＲ４Ａ１プロモーターをコードする配列を含む実施形態を含み、ＮＲ４Ａ１プロモーターは、Ｔ細胞中のＴ細胞受容体（ＴＣＲ）刺激によって、かつＢ細胞中のＢ細胞受容体（ＢＣＲ）刺激によって活性化され、それによって、それぞれＴＣＲまたはＢＣＲを経て本開示のＴ細胞またはＢ細胞が活性化するとＮＲ４Ａ１プロモーターの制御下で任意の配列の発現が誘発される。

【０５７１】

本開示の組成物の特定の実施形態では、（ａ）の誘発性プロモーターをコードする配列がＣＤ５プロモーターをコードする配列を含む実施形態を含み、ＣＤ５プロモーターは、Ｔ細胞中のＴ細胞受容体（ＴＣＲ）刺激によって活性化され、それによって、ＴＣＲを経て本開示のＴ細胞が活性化するとＣＤ５プロモーターの制御下で任意の配列の発現が誘発される。

【０５７２】

本開示の組成物の特定の実施形態では、誘発性プロモーターは、細胞分化、活性化、消耗および機能に関与する表面タンパク質を含む遺伝子のプロモーターから単離されるか、そのプロモーターに由来する。特定の実施形態では、遺伝子は、ＣＤ６９、ＣＤ７１、ＣＴＬＡ４、ＰＤ－１、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＧ３、ＴＩＭ－３、ＧＩＴＲ、ＭＨＣII、ＣＯＸ－２、ＦＡＳＬ、および４－１ＢＢを含む。

【０５７３】

本開示の組成物の実施形態によっては、誘発性プロモーターは、ＣＤ代謝および分化に関与する遺伝子のプロモーターから単離されるか、そのプロモーターに由来する。本開示の組成物の実施形態によっては、誘発性プロモーターは、Ｎｒ４ａ１、Ｎｒ４ａ３、Ｔｎｆｒｓｆ９（４－１ＢＢ）、Ｓｅｍａ７ａ、Ｚｆｐ３６ｌ２、Ｇａｄｄ４５ｂ、Ｄｕｓｐ５、Ｄｕｓｐ６、およびＮｅｔｏ２のプロモーターから単離されるか、そのプロモーターに由来する。

【０５７４】

誘発性導入遺伝子

実施形態によっては、誘発性導入遺伝子構築物は、抑制チェックポイントシグナル（例えば表２と表３に示す）、転写因子（例えば表４に示す）、サイトカインまたはサイトカイン受容体、ケモカインまたはケモカイン受容体、細胞死またはアポトーシス受容体／リガンド（例えば表５に示す）、代謝感知分子（例えば表６に示す）、がん治療に対する感受性を付与するタンパク質（例えば表７および／または表１に示す）、および癌遺伝子または腫瘍抑制遺伝子（例えば表８に示す）の下流のシグナル伝達成分の発現を含むか、あるいはそれらの発現を駆動する。本開示の典型的なサイトカイン、サイトカイン受容体、ケモカインおよびケモカイン受容体として、限定はされないが、表９に示すサイトカインおよびサイトカイン受容体ならびにケモカインおよびケモカイン受容体が挙げられる。

【０５７５】

Ｃａｓ－Ｃｌｏｖｅｒ

本開示は、ガイドＲＮＡおよび融合タンパク質またはその融合タンパク質をコードする配列を含む組成物を提供し、この融合タンパク質はｄＣａｓ９およびＣｌｏ０５１エンドヌクレアーゼまたはそのヌクレアーゼドメインを含む。

【０５７６】

小Ｃａｓ９（ＳａＣａｓ９）

本開示は、エフェクターに動作可能に結合した小Ｃａｓ９を含む組成物を提供する。特定の実施形態では、本開示はＤＮＡ局在化成分およびエフェクター分子を含むか、本質的にこれらからなるか、あるいはこれらからなる融合タンパク質を提供し、このエフェクターは小Ｃａｓ９を含む。特定の実施形態では、本開示の小Ｃａｓ９構築物は、ＩＩＳ型エ

ンドヌクレアーゼを含むエフェクターを含んでもよい。

【０５７７】

活性触媒部位を有する黄色ブドウ球菌Ｃａｓ９のアミノ酸配列。

【化１８０】

```
1    mkrnyilgld igitsvgygi idyetrdvid agvrlfkean vennegrrsk rgarrlkrrr
61   rhriqrvkkl lfdynlltdh selsginpye arvkglsqkl seeefsaall hlakrrgvhn
121  vneveedtgn elstkeqisr nskaleekyv aelqlerlkk dgevrgsinr fktsdyvkea
181  kqllkvqkay hqldqsfidt yidlletrrt yyegpgegsp fgwkdikewy emlmghctyf
241  peelrsvkya ynadlynaln dlnnlvitrd enekleyyek fqiienvfkq kkkptlkqia
301  keilvneedi kgyrvtstgk peftnlkvyh dikditarke iienaelldq iakiltiyqs
361  sediqeeltn lnseltqeei eqisnlkgyt gthnlslkai nlildelwht ndnqiaifnr
421  lklvpkkvdl sqqkeipttl vddfilspvv krsfiqsikv inaiikkygl pndiiielar
481  eknskdaqkm inemqkrnrq tnerieeiir ttgkenakyl iekiklhdmq egkclyslea
541  ipledllnnp fnyevdhiip rsvsfdnsfn nkvlvkqeen skkgnrtpfq ylsssdskis
601  yetfkkhiln lakgkgrisk tkkeylleer dinrfsvqkd finrnlvdtr yatrglmnll
661  rsyfrvnnld vkvksinggf tsflrrkwkf kkernkgykh haedaliian adfifkewkk
721  ldkakkvmen qmfeekqaes mpeieteqey keifitphqi khikdfkdyk yshrvdkkpn
781  relindtlys trkddkgntl ivnnlnglyd kdndklkkli nkspekllmy hhdpqtyqkl
841  klimeqygde knplykyyee tgnyltkysk kdngpvikki kyygnklnah lditddypns
901  rnkvvklslk pyrfdvyldn gvykfvtvkn ldvikkenyy evnskcyeea kklkkisnqa
961  efiasfynnd likingelyr vigvnndlln rievnmidit yreylenmnd krppriikti
1021 asktqsikky stdilgnlye vkskkhpqii kkg
```

（配列番号：17074）

【０５７８】

不活化小Ｃａｓ９（ｄＳａＣａｓ９）

本開示は、エフェクターに動作可能に結合した不活化小Ｃａｓ９（ｄＳａＣａｓ９）を含む組成物を提供する。特定の実施形態では、本開示はＤＮＡ局在化成分およびエフェクター分子を含むか、本質的にこれらからなるか、またはこれらからなる融合タンパク質を提供し、このエフェクターは不活化小Ｃａｓ９（ｄＳａＣａｓ９）を含む。特定の実施形態では、本開示の不活化小Ｃａｓ９（ｄＳａＣａｓ９）構築物は、ＩＩＳ型エンドヌクレアーゼを含むエフェクターを含んでもよい。

【０５７９】

ｄＳａＣａｓ９配列：Ｄ１０ＡおよびＮ５８０Ａ変異（太字、大文字、および下線付き）は、触媒部位を不活化する。

【化１８１】

```
1    mkrnyilglA igitsvgygi idyetrdvid agvrlfkean vennegrrsk rgarrlkrrr
61   rhriqrvkkl lfdynlltdh selsginpye arvkglsqkl seeefsaall hlakrrgvhn
121  vneveedtgn elstkeqisr nskaleekyv aelqlerlkk dgevrgsinr fktsdyvkea
181  kqllkvqkay hqldqsfidt yidlletrrt yyegpgegsp fgwkdikewy emlmghctyf
241  peelrsvkya ynadlynaln dlnnlvitrd enekleyyek fqiienvfkq kkkptlkqia
301  keilvneedi kgyrvtstgk peftnlkvyh dikditarke iienaelldq iakiltiyqs
361  sediqeeltn lnseltqeei eqisnlkgyt gthnlslkai nlildelwht ndnqiaifnr
421  lklvpkkvdl sqqkeipttl vddfilspvv krsfiqsikv inaiikkygl pndiiielar
481  eknskdaqkm inemqkrnrq tnerieeiir ttgkenakyl iekiklhdmq egkclyslea
541  ipledllnnp fnyevdhiip rsvsfdnsfn nkvlvkqeeA skkgnrtpfq ylsssdskis
601  yetfkkhiln lakgkgrisk tkkeylleer dinrfsvqkd finrnlvdtr yatrglmnll
661  rsyfrvnnld vkvksinggf tsflrrkwkf kkernkgykh haedaliian adfifkewkk
721  ldkakkvmen qmfeekqaes mpeieteqey keifitphqi khikdfkdyk yshrvdkkpn
781  relindtlys trkddkgntl ivnnlnglyd kdndklkkli nkspekllmy hhdpqtyqkl
841  klimeqygde knplykyyee tgnyltkysk kdngpvikki kyygnklnah lditddypns
901  rnkvvklslk pyrfdvyldn gvykfvtvkn ldvikkenyy evnskcyeea kklkkisnqa
961  efiasfynnd likingelyr vigvnndlln rievnmidit yreylenmnd krppriikti
1021 asktqsikky stdilgnlye vkskkhpqii kkg
```

（配列番号：17075）

【０５８０】

不活化Ｃａｓ９（ｄＣａｓ９）

本開示は、エフェクターに動作可能に結合した不活化Ｃａｓ９（ｄＣａｓ９）を含む組成物を提供する。特定の実施形態では、本開示はＤＮＡ局在化成分およびエフェクター分子を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる融合タンパク質を提供し、このエフェクターは不活化Ｃａｓ９（ｄＣａｓ９）を含む。特定の実施形態では、本開示の不活化Ｃａｓ９（ｄＣａｓ９）構築物は、ＩＩＳ型エンドヌクレアーゼを含むエフェクターを含んでもよい。

【０５８１】

特定の実施形態では、本開示のｄＣａｓ９は、化膿性ブドウ球菌から単離されるかそれに由来するｄＣａｓ９を含む。特定の実施形態では、ｄＣａｓ９は、触媒部位を不活化するｄＣａｓ９のアミノ酸配列の位置１０および８４０が置換されたｄＣａｓ９を含む。特定の実施形態では、これらの置換はＤ１０ＡおよびＨ８４０Ａである。特定の実施形態では、ｄＣａｓ９のアミノ酸配列は以下の配列を含む。

【化１８２】

```
  1 XDKKYSIGLA IGTNSVGWAV ITDEYKVPSK KFKVLGNTDR HSIKKNLIGA LLFDSGETAE
 61 ATRLKRTARR RYTRRKNRIC YLQEIFSNEM AKVDDSFFHR LEESFLVEED KKHERHPIFG
121 NIVDEVAYHE KYPTIYHLRK KLVDSTDKAD LRLIYLALAH MIKFRGHFLI EGDLNPDNSD
181 VDKLFIQLVQ TYNQLFEENP INASGVDAKA ILSARLSKSR RLENLIAQLP GEKKNGLFGN
241 LIALSLGLTP NFKSNFDLAE DAKLQLSKDT YDDDLDNLLA QIGDQYADLF LAAKNLSDAI
301 LLSDILRVNT EITKAPLSAS MIKRYDEHHQ DLTLLKALVR QQLPEKYKEI FFDQSKNGYA
361 GYIDGGASQE EFYKFIKPIL EKMDGTEELL VKLNREDLLR KQRTFDNGSI PHQIHLGELH
421 AILRRQEDFY PFLKDNREKI EKILTFRIPY YVGPLARGNS RFAWMTRKSE ETITPWNFEE
481 VVDKGASAQS FIERMTNFDK NLPNEKVLPK HSLLYEYFTV YNELTKVKYV TEGMRKPAFL
541 SGEQKKAIVD LLFKTNRKVT VKQLKEDYFK KIECFDSVEI SGVEDRFNAS LGTYHDLLKI
601 IKDKDFLDNE ENEDILEDIV LTLTLFEDRE MIEERLKTYA HLFDDKVMKQ LKRRRYTGWG
661 RLSRKLINGI RDKQSGKTIL DFLKSDGFAN RNFMQLIHDD SLTFKEDIQK AQVSGQGDSL
721 HEHIANLAGS PAIKKGILQT VKVVDELVKV MGRHKPENIV IEMARENQTT QKGQKNSRER
781 MKRIEEGIKE LGSQILKEHP VENTQLQNEK LYLYYLQNGR DMYVDQELDI NRLSDYDVDA
841 IVPQSFLKDD SIDNKVLTRS DKNRGKSDNV PSEEVVKKMK NYWRQLLNAK LITQRKFDNL
901 TKAERGGLSE LDKAGFIKRQ LVETRQITKH VAQILDSRMN TKYDENDKLI REVKVITLKS
961 KLVSDFRKDF QFYKVREINN YHHAHDAYLN AVVGTALIKK YPKLESEFVY GDYKVYDVRK
1021 MIAKSEQEIG KATAKYFFYS NIMNFFKTEI TLANGEIRKR PLIETNGETG EIVWDKGRDF
1081 ATVRKVLSMP QVNIVKKTEV QTGGFSKESI LPKRNSDKLI ARKKDWDPKK YGGFDSPTVA
1141 YSVLVVAKVE KGKSKKLKSV KELLGITIME RSSFEKNPID FLEAKGYKEV KKDLIIKLPK
1201 YSLFELENGR KRMLASAGEL QKGNELALPS KYVNFLYLAS HYEKLKGSPE DNEQKQLFVE
1261 QHKHYLDEII EQISEFSKRV ILADANLDKV LSAYNKHRDK PIREQAENII HLFTLTNLGA
1321 PAAFKYFDTT IDRKRYTSTK EVLDATLIHQ SITGLYETRI DLSQLGGD
```

（配列番号：17076）

【０５８２】

特定の実施形態では、ｄＣａｓ９のアミノ酸配列は以下の配列を含む。

【化１８３】

```
  1 MDKKYSIGLA IGTNSVGWAV ITDEYKVPSK KFKVLGNTDR HSIKKNLIGA LLFDSGETAE
 61 ATRLKRTARR RYTRRKNRIC YLQEIFSNEM AKVDDSFFHR LEESFLVEED KKHERHPIFG
121 NIVDEVAYHE KYPTIYHLRK KLVDSTDKAD LRLIYLALAH MIKFRGHFLI EGDLNPDNSD
181 VDKLFIQLVQ TYNQLFEENP INASGVDAKA ILSARLSKSR RLENLIAQLP GEKKNGLFGN
241 LIALSLGLTP NFKSNFDLAE DAKLQLSKDT YDDDLDNLLA QIGDQYADLF LAAKNLSDAI
301 LLSDILRVNT EITKAPLSAS MIKRYDEHHQ DLTLLKALVR QQLPEKYKEI FFDQSKNGYA
361 GYIDGGASQE EFYKFIKPIL EKMDGTEELL VKLNREDLLR KQRTFDNGSI PHQIHLGELH
421 AILRRQEDFY PFLKDNREKI EKILTFRIPY YVGPLARGNS RFAWMTRKSE ETITPWNFEE
481 VVDKGASAQS FIERMTNFDK NLPNEKVLPK HSLLYEYFTV YNELTKVKYV TEGMRKPAFL
541 SGEQKKAIVD LLFKTNRKVT VKQLKEDYFK KIECFDSVEI SGVEDRFNAS LGTYHDLLKI
601 IKDKDFLDNE ENEDILEDIV LTLTLFEDRE MIEERLKTYA HLFDDKVMKQ LKRRRYTGWG
661 RLSRKLINGI RDKQSGKTIL DFLKSDGFAN RNFMQLIHDD SLTFKEDIQK AQVSGQGDSL
721 HEHIANLAGS PAIKKGILQT VKVVDELVKV MGRHKPENIV IEMARENQTT QKGQKNSRER
781 MKRIEEGIKE LGSQILKEHP VENTQLQNEK LYLYYLQNGR DMYVDQELDI NRLSDYDVDA
841 IVPQSFLKDD SIDNKVLTRS DKNRGKSDNV PSEEVVKKMK NYWRQLLNAK LITQRKFDNL
901 TKAERGGLSE LDKAGFIKRQ LVETRQITKH VAQILDSRMN TKYDENDKLI REVKVITLKS
 961 KLVSDFRKDF QFYKVREINN YHHAHDAYLN AVVGTALIKK YPKLESEFVY GDYKVYDVRK
1021 MIAKSEQEIG KATAKYFFYS NIMNFFKTEI TLANGEIRKR PLIETNGETG EIVWDKGRDF
1081 ATVRKVLSMP QVNIVKKTEV QTGGFSKESI LPKRNSDKLI ARKKDWDPKK YGGFDSPTVA
1141 YSVLVVAKVE KGKSKKLKSV KELLGITIME RSSFEKNPID FLEAKGYKEV KKDLIIKLPK
1201 YSLFELENGR KRMLASAGEL QKGNELALPS KYVNFLYLAS HYEKLKGSPE DNEQKQLFVE
1261 QHKHYLDEII EQISEFSKRV ILADANLDKV LSAYNKHRDK PIREQAENII HLFTLTNLGA
1321 PAAFKYFDTT IDRKRYTSTK EVLDATLIHQ SITGLYETRI DLSQLGGD
```

（配列番号：17077）

【０５８３】

Ｃｌｏ０５１エンドヌクレアーゼ

典型的なＣｌｏ０５１ヌクレアーゼドメインは、以下の配列を含むか、本質的にそれからなるか、あるいはそれからなる。

【化１８４】

```
EGIKSNISLLKDELRGQISHISHEYLSLIDLAFDSKQNRLFEMKVLELLVNEYGFKGRH
LGGSRKPDGIVYSTTLEDNFGIIVDTKAYSEGYSLPISQADEMERYVRENSNRDEEVN
PNKWWENFSEEVKKYYFVFISGSFKGKFEEQLRRLSMTTGVNGSAVNVVNLLLGAE
KIRSGEMTIEELERAMFNNSEFILKY
```

（配列番号：17078）

【０５８４】

Cas-Clover融合タンパク質

特定の実施形態では、典型的なｄＣａｓ９-Ｃｌｏ０５１融合タンパク質（実施形態１）は、以下のアミノ酸配列を含んでもよいか、本質的にそれからなってもよいか、またはそれからなってもよい。以下の配列で、下線付き部はＣｌｏ０５１配列、リンカー部は太字イタリック体、およびｄＣａｓ９配列（化膿性ブドウ球菌）部はイタリック体である。

【化１８５】

MAPKKKRKVEGIKSNISLLKDELRGQISHISHEYLSLIDLAFDSKQNRLFEMKVLELLVNEYGFKGRHLGGSRKP
DGIVYSTTLEDNFGIIVDTKAYSEGYSLPISQADEMERYVRENSNRDEEVNPNKWWENFSEEVKKYYFVFISGSF
KGKFEEQLRRLSMTTGVNGSAVNVVNLLLGAEKIRSGEMTIEELERAMFNNSEFILKY***GGGGS***DKKYSIGLAIGT
NSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSN
EMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIK
FRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLF
GNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEIT
KAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEE
LLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFA
WMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPA
FLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENE
DILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGF
ANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEM
ARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDV
DAIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDK
AGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAY
LNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLI
ETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPT
VAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRM
LASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLD
KVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLS
QLGGDGSPKKKRKVSS

（配列番号：17079）

【０５８５】

特定の実施形態では、典型的なｄＣａｓ９-Ｃｌｏ０５１融合タンパク質（実施形態１）は、以下の核酸配列を含んでもよいか、本質的にそれからなってもよいか、またはそれからなってもよい。以下の配列は、化膿性ブドウ球菌由来のｄＣａｓ９配列である。

【化１８６】

```
   1 atggcaccaa agaagaaaag aaaagtggag ggcatcaagt caaacatcag cctgctgaaa
  61 gacgaactgc ggggacagat tagtcacatc agtcacgagt acctgtcact gattgatctg
 121 gccttcgaca gcaagcagaa tagactgttt gagatgaaag tgctggaact gctggtcaac
 181 gagtatggct tcaagggcag acatctgggc gggtctagga aacctgacgg catcgtgtac
 241 agtaccacac tggaagacaa cttcggaatc attgtcgata ccaaggctta ttccgagggc
 301 tactctctgc caattagtca ggcagatgag atggaaaggt acgtgcgcga aaactcaaat
 361 agggacgagg aagtcaaccc caataagtgg tgggagaatt tcagcgagga agtgaaagaa
 421 tactacttcg tctttatctc aggcagcttc aaagggaagt ttgaggaaca gctgcggaga
 481 ctgtccatga ctaccggggt gaacggatct gctgtcaacg tggtcaatct gctgctgggc
 541 gcagaaaaga tcaggtccgg ggagatgaca attgaggaac tggaacgcgc catgttcaac
 601 aattctgagt ttatcctgaa gtatggaggc gggggaagcg ataagaaata ctccatcgga
 661 ctggccattg gcaccaattc cgtgggctgg gctgtcatca cagacgagta caaggtgcca
 721 agcaagaagt tcaaggtcct ggggaacacc gatcgccaca gtatcaagaa aaatctgatt
 781 ggagccctgc tgttcgactc aggcgagact gctgaagcaa cccgactgaa gcggactgct
 841 aggcgccgat atacccggag aaaaaatcgg atctgctacc tgcaggaaat tttcagcaac
 901 gagatggcca aggtggacga tagtttcttt caccgcctgg aggaatcatt cctggtggag
 961 gaagataaga aacacgagcg gcatcccatc tttggcaaca ttgtggacga agtcgcttat
1021 cacgagaagt accctactat ctatcatctg aggaagaaac tggtggactc caccgataag
1081 gcagacctgc gcctgatcta tctggccctg gctcacatga tcaagttccg gggcatttt
1141 ctgatcgagg gagatctgaa ccctgacaat tctgatgtgg acaagctgtt catccagctg
1201 gtccagacat acaatcagct gtttgaggaa aacccaatta atgcctcagg cgtggacgca
1261 aaggccatcc tgagcgccag actgtccaaa tctaggcgcc tggaaaacct gatcgctcag
1321 ctgccaggag agaagaaaaa cggcctgttt gggaatctga ttgcactgtc cctgggcctg
1381 acacccaact tcaagtctaa ttttgatctg gccgaggacg ctaagctgca gctgtccaaa
1441 gacacttatg acgatgacct ggataacctg ctggctcaga tcggcgatca gtacgcagac
1501 ctgtttctgg ccgctaagaa tctgagtgac gccatcctgc tgtcagatat tctgcgcgtg
1561 aacacagaga ttactaaggc cccactgagt gcttcaatga tcaaaagata tgacgagcac
```

【化１８７】

```
1621 catcaggatc tgaccctgct gaaggctctg gtgaggcagc agctgcccga gaaatacaag
1681 gaaatcttct ttgatcagag caagaatgga tacgccggct atattgacgg cggggcttcc
1741 caggaggagt tctacaagtt catcaagccc attctggaaa agatggacgg caccgaggaa
1801 ctgctggtga agctgaatcg ggaggacctg ctgagaaaac agaggacatt tgataacgga
1861 agcatccctc accagattca tctgggcgaa ctgcacgcca tcctgcgacg gcaggaggac
1921 ttctacccat ttctgaagga taaccgcgag aaaatcgaaa agatcctgac cttcagaatc
1981 ccctactatg tggggcctct ggcacgggga aatagtagat ttgcctggat gacaagaaag
2041 tcagaggaaa ctatcacccc ctggaacttc gaggaagtgg tcgataaagg cgctagcgca
2101 cagtccttca ttgaaaggat gacaaatttt gacaagaacc tgccaaatga gaaggtgctg
2161 cccaaacaca gcctgctgta cgaatatttc acagtgtata acgagctgac taaagtgaag
2221 tacgtcaccg aagggatgcg caagcccgca ttcctgtccg gagagcagaa gaaagccatc
2281 gtggacctgc tgtttaagac aaatcggaaa gtgactgtca aacagctgaa ggaagactat
2341 ttcaagaaaa ttgagtgttt cgattcagtg gaaatcagcg gcgtcgagga caggtttaac
2401 gcctccctgg ggacctacca cgatctgctg aagatcatca aggataagga cttcctggac
2461 aacgaggaaa atgaggacat cctggaggac attgtgctga cactgactct gtttgaggat
2521 cgcgaaatga tcgaggaacg actgaagact tatgcccatc tgttcgatga caaagtgatg
2581 aagcagctga aaagaaggcg ctacaccgga tggggacgcc tgagccgaaa actgatcaat
2641 gggattagag acaagcagag cggaaaaact atcctggact ttctgaagtc cgatggcttc
2701 gccaacagga acttcatgca gctgattcac gatgactctc tgaccttcaa ggaggacatc
2761 cagaaagcac aggtgtctgg ccagggggac agtctgcacg agcatatcgc aaacctggcc
2821 ggcagccccg ccatcaagaa agggattctg cagaccgtga aggtggtgga cgaactggtc
2881 aaggtcatgg gacgacacaa acctgagaac atcgtgattg agatggcccg cgaaaatcag
2941 acaactcaga agggccagaa aaacagtcga gaacggatga agagaatcga ggaaggcatc
3001 aaggagctgg ggtcacagat cctgaaggag catcctgtgg aaaacactca gctgcagaat
3061 gagaaactgt atctgtacta tctgcagaat ggacgggata tgtacgtgga ccaggagctg
3121 gatattaaca gactgagtga ttatgacgtg gatgccatcg tccctcagag cttcctgaag
3181 gatgactcca ttgacaacaa ggtgctgacc aggtccgaca agaaccgcgg caaatcagat
3241 aatgtgccaa gcgaggaagt ggtcaagaaa atgaagaact actggaggca gctgctgaat
3301 gccaagctga tcacacagcg gaaatttgat aacctgacta aggcagaaag aggaggcctg
3361 tctgagctgg acaaggccgg cttcatcaag cggcagctgg tggagacaag acagatcact
3421 aagcacgtcg ctcagattct ggatagcaga atgaacacaa agtacgatga aaacgacaag
3481 ctgatcaggg aggtgaaagt cattactctg aaatccaagc tggtgtctga ctttagaaag
3541 gatttccagt tttataaagt cagggagatc aacaactacc accatgctca tgacgcatac
3601 ctgaacgcag tggtcgggac cgccctgatt aagaaatacc ccaagctgga gtccgagttc
3661 gtgtacggag actataaagt gtacgatgtc cggaagatga tcgccaaatc tgagcaggaa
3721 attggcaagg ccaccgctaa gtatttcttt tacagtaaca tcatgaattt ctttaagacc
3781 gaaatcacac tggcaaatgg ggagatcaga aaaaggcctc tgattgagac caacggggag
3841 acaggagaaa tcgtgtggga caagggaagg gattttgcta ccgtgcgcaa agtcctgtcc
3901 atgccccaag tgaatattgt caagaaaact gaagtgcaga ccgggggatt ctctaaggag
3961 agtattctgc ctaagcgaaa ctctgataaa ctgatcgccc ggaagaaaga ctgggacccc
4021 aagaagtatg gcgggttcga ctctccaaca gtggcttaca gtgtcctggt ggtcgcaaag
4081 gtggaaaagg ggaagtccaa gaaactgaag tctgtcaaag agctgctggg aatcactatt
4141 atggaacgca gctccttcga gaagaatcct atcgattttc tggaagccaa gggctataaa
4201 gaggtgaaga aagacctgat cattaagctg ccaaaatact cactgtttga gctggaaaac
4261 ggacgaaagc gaatgctggc aagcgccgga gaactgcaga agggcaatga gctggccctg
4321 ccctccaaat acgtgaactt cctgtatctg gctagccact acgagaaact gaaggggtcc
4381 cctgaggata acgaacagaa gcagctgttt gtggagcagc acaaacatta tctggacgag
4441 atcattgaac agatttcaga gttcagcaag agagtgatcc tggctgacgc aaatctggat
4501 aaagtcctga gcgcatacaa caagcaccga gacaaaccaa tccgggagca ggccgaaaat
4561 atcattcatc tgttcaccct gacaaacctg ggcgccccctg cagccttcaa gtattttgac
4621 accacaatcg atcggaagag atacacttct accaaagagg tgctggatgc taccctgatc
4681 caccagagta ttaccggcct gtatgagaca cgcatcgacc tgtcacagct gggaggcgat
4741 gggagcccca agaaaaagcg gaaggtgtct agttaa
```

（配列番号：17080）

【０５８６】

特定の実施形態では、本開示のｄＣａｓ９-Ｃｌｏ０５１融合タンパク質（実施形態１）をコードする核酸配列はＤＮＡを含んでもよい。特定の実施形態では、本開示のｄＣａｓ９-Ｃｌｏ０５１融合タンパク質（実施形態１）をコードする核酸配列はＲＮＡを含んでもよい。

【０５８７】

特定の実施形態では、典型的なｄＣａｓ９-Ｃｌｏ０５１融合タンパク質（実施形態２

）は、以下のアミノ酸配列を含んでもよいか、本質的にそれからなってもよいか、またはそれからなってもよい。以下の配列で、下線付き部はＣｌｏ０５１配列、リンカー部は太字イタリック体、およびｄＣａｓ９配列（化膿性ブドウ球菌）部はイタリック体である。

【化１８８】

```
   1 MPKKKRKVEG IKSNISLLKD ELRGQISHIS HEYLSLIDLA FDSKQNRLFE MKVLELLVNE
  61 YGFKGRHLGG SRKPDGIVYS TTLEDNFGII VDTKAYSEGY SLPISQADEM ERYVRENSNR
 121 DEEVNPNKWW ENFSEEVKKY YFVFISGSFK GKFEEQLRRL SMTTGVNGSA VNVVNLLLGA
 181 EKIRSGEMTI EELERAMFNN SEFILKYGGG GSDKKYSIGL AIGTNSVGWA VITDEYKVPS
 241 KKFKVLGNTD RHSIKKNLIG ALLFDSGETA EATRLKRTAR RRYTRRKNRI CYLQEIFSNE
 301 MAKVDDSFFH RLEESFLVEE DKKHERHPIF GNIVDEVAYH EKYPTIYHLR KKLVDSTDKA
 361 DLRLIYLALA HMIKFRGHFL IEGDLNPDNS DVDKLFIQLV QTYNQLFEEN PINASGVDAK
 421 AILSARLSKS RRLENLIAQL PGEKKNGLFG NLIALSLGLT PNFKSNFDLA EDAKLQLSKD
 481 TYDDDLDNLL AQIGDQYADL FLAAKNLSDA ILLSDILRVN TEITKAPLSA SMIKRYDEHH
 541 QDLTLLKALV RQQLPEKYKE IFFDQSKNGY AGYIDGGASQ EEFYKFIKPI LEKMDGTEEL
 601 LVKLNREDLL RKQRTFDNGS IPHQIHLGEL HAILRRQEDF YPFLKDNREK IEKILTFRIP
 661 YYVGPLARGN SRFAWMTRKS EETITPWNFE EVVDKGASAQ SFIERMTNFD KNLPNEKVLP
 721 KHSLLYEYFT VYNELTKVKY VTEGMRKPAF LSGEQKKAIV DLLFKTNRKV TVKQLKEDYF
 781 KKIECFDSVE ISGVEDRFNA SLGTYHDLLK IIKDKDFLDN EENEDILEDI VLTLTLFEDR
 841 EMIEERLKTY AHLFDDKVMK QLKRRRYTGW GRLSRKLING IRDKQSGKTI LDFLKSDGFA
 901 NRNFMQLIHD DSLTFKEDIQ KAQVSGQGDS LHEHIANLAG SPAIKKGILQ TVKVVDELVK
 961 VMGRHKPENI VIEMARENQT TQKGQKNSRE RMKRIEEGIK ELGSQILKEH PVENTQLQNE
1021 KLYLYYLQNG RDMYVDQELD INRLSDYDVD AIVPQSFLKD DSIDNKVLTR SDKNRGKSDN
1081 VPSEEVVKKM KNYWRQLLNA KLITQRKFDN LTKAERGGLS ELDKAGFIKR QLVETRQITK
1141 HVAQILDSRM NTKYDENDKL IREVKVITLK SKLVSDFRKD FQFYKVREIN NYHHAHDAYL
1201 NAVVGTALIK KYPKLESEFV YGDYKVYDVR KMIAKSEQEI GKATAKYFFY SNIMNFFKTE
1261 ITLANGEIRK RPLIETNGET GEIVWDKGRD FATVRKVLSM PQVNIVKKTE VQTGGFSKES
1321 ILPKRNSDKL IARKKDWDPK KYGGFDSPTV AYSVLVVAKV EKGKSKKLKS VKELLGITIM
1381 ERSSFEKNPI DFLEAKGYKE VKKDLIIKLP KYSLFELENG RKRMLASAGE LQKGNELALP
1441 SKYVNFLYLA SHYEKLKGSP EDNEQKQLFV EQHKHYLDEI IEQISEFSKR VILADANLDK
1501 VLSAYNKHRD KPIREQAENI IHLFTLTNLG APAAFKYFDT TIDRKRYTST KEVLDATLIH
1561 QSITGLYETR IDLSQLGGDG SPKKKRKV
```

（配列番号：17081）

【０５８８】

特定の実施形態では、典型的なｄＣａｓ９-Ｃｌｏ０５１融合タンパク質（実施形態２）は、以下の核酸配列を含んでもよいか、本質的にそれからなってもよいか、またはそれからなってもよい。以下の配列は、化膿性ブドウ球菌由来のｄＣａｓ９配列である。

【化１８９】

```
   1 atgcctaaga agaagcggaa ggtggaaggc atcaaaagca acatctccct cctgaaagac
  61 gaactccggg ggcagattag ccacattagt cacgaatacc tctcctcat cgacctggct
 121 ttcgatagca agcagaacag gctctttgag atgaaagtgc tggaactgct cgtcaatgag
 181 tacgggttca agggtcgaca cctcggcgga tctaggaaac cagacggcat cgtgtatagt
 241 accacactgg aagacaactt tgggatcatt gtggatacca aggcatactc tgagggttat
 301 agtctgccca tttcacaggc cgacgagatg gaacggtacg tgcgcgagaa ctcaaataga
 361 gatgaggaag tcaaccctaa caagtggtgg gagaacttct ctgaggaagt gaagaaatac
 421 tacttcgtct ttatcagcgg gtccttcaag ggtaaatttg aggaacagct caggagactg
 481 agcatgacta ccggcgtgaa tggcagcgcc gtcaacgtgg tcaatctgct cctgggcgct
 541 gaaaagattc ggagcggaga gatgaccatc gaagagctgg agagggcaat gtttaataat
 601 agcgagttta tcctgaaata cggtggcggt ggatccgata aaaagtattc tattggttta
 661 gccatcggca ctaattccgt tggatgggct gtcataaccg atgaatacaa agtaccttca
 721 aagaaattta aggtgttggg gaacacagac cgtcattcga ttaaaaagaa tcttatcggt
 781 gccctcctat tcgatagtgg cgaaacggca gaggcgactc gcctgaaacg aaccgctcgg
 841 agaaggtata cacgtcgcaa gaaccgaata tgttacttac aagaaatttt tagcaatgag
 901 atggccaaag ttgacgattc tttctttcac cgtttggaag agtccttcct tgtcgaagag
 961 gacaagaaac atgaacggca ccccatcttt ggaaacatag tagatgaggt ggcatatcat
1021 gaaaagtacc caacgattta tcacctcaga aaaaagctag ttgactcaac tgataaagcg
1081 gacctgaggt taatctactt ggctcttgcc catatgataa agttccgtgg gcacttttct
1141 attgagggtg atctaaatcc ggacaactcg gatgtcgaca aactgttcat ccagttagta
1201 caaacctata atcagttgtt tgaagagaac cctataaatg caagtggcgt ggatgcgaag
1261 gctattctta gcgcccgcct ctctaaatcc cgacggctag aaaacctgat cgcacaatta
1321 cccggagaga agaaaaatgg gttgttcggt aaccttatag cgctctcact aggcctgaca
1381 ccaaatttta agtcgaactt cgacttagct gaagatgcca aattgcagct tagtaaggac
1441 acgtacgatg acgatctcga caatctactg gcacaaattg gagatcagta tgcggacttt
1501 tttttggctg ccaaaaacct tagcgatgca atcctcctat ctgacatact gagagttaat
1561 actgagatta ccaaggcgcc gttatccgct tcaatgatca aaaggtacga tgaacatcac
1621 caagacttga cacttctcaa ggccctagtc cgtcagcaac tgcctgagaa atataaggaa
1681 atattctttg atcagtcgaa aaacgggtac gcaggttata ttgacggcgg agcgagtcaa
1741 gaggaattct acaagttttat caaacccata ttagagaaga tggatgggac ggaagagttg
1801 cttgtaaaac tcaatcgcga agatctactg cgaaagcagc ggacttttcga caacggtagc
1861 attccacatc aaatccactt aggcgaattg catgctatac ttagaaggca ggaggatttt
1921 tatccgttcc tcaaagacaa tcgtgaaaag attgagaaaa tcctaacctt tcgcatacct
1981 tactatgtgg gacccctggc ccgagggaac tctcggttcg catggatgac aagaaagtcc
2041 gaagaaacga ttactccatg gaattttgag gaagttgtcg ataaaggtgc gtcagctcaa
2101 tcgttcatcg agaggatgac caactttgac aagaatttac cgaacgaaaa agtattgcct
2161 aagcacagtt tactttacga gtatttcaca gtgtacaatg aactcacgaa agttaagtat
2221 gtcactgagg gcatgcgtaa acccgccttt ctaagcggag aacagaagaa agcaatagta
2281 gatctgttat tcaagaccaa ccgcaaagtg acagttaagc aattgaaaga ggactacttt
2341 aagaaaattg aatgcttcga ttctgtcgag atctccgggg tagaagatcg atttaatgcg
2401 tcacttggta cgtatcatga cctcctaaag ataattaaag ataaggactt cctggataac
2461 gaagagaatg aagatatctt agaagatata gtgttgactc ttaccctctt tgaagatcgg
2521 gaaatgattg aggaaagact aaaaacatac gctcacctgt tcgacgataa ggttatgaaa
2581 cagttaaaga ggcgtcgcta tacgggctgg ggacgattgt cgcggaaact tatcaacggg
```

【化１９０】

```
2641 ataagagaca agcaaagtgg taaaactatt ctcgattttc taaagagcga cggcttcgcc
2701 aataggaact ttatgcagct gatccatgat gactctttaa ccttcaaaga ggatatacaa
2761 aaggcacagg tttccggaca aggggactca ttgcacgaac atattgcgaa tcttgctggt
2821 tcgccagcca tcaaaaaggg catactccag acagtcaaag tagtggatga gctagttaag
2881 gtcatgggac gtcacaaacc ggaaaacatt gtaatcgaga tggcacgcga aaatcaaacg
2941 actcagaagg ggcaaaaaaa cagtcgagag cggatgaaga gaatagaaga gggtattaaa
3001 gaactgggca gccagatctt aaaggagcat cctgtggaaa atacccaatt gcagaacgag
3061 aaactttacc tctattacct acaaaatgga agggacatgt atgttgatca ggaactggac
3121 ataaaccgtt tatctgatta cgacgtcgat gccattgtac cccaatcctt tttgaaggac
3181 gattcaatcg acaataaagt gcttacacgc tcggataaga accgagggaa aagtgacaat
3241 gttccaagcg aggaagtcgt aaagaaaatg aagaactatt ggcggcagct cctaaatgcg
3301 aaactgataa cgcaaagaaa gttcgataac ttaactaaag ctgagagggg tggcttgtct
3361 gaacttgaca aggccggatt tattaaacgt cagctcgtgg aaacccgcca aatcacaaag
3421 catgttgcac agatactaga ttcccgaatg aatacgaaat acgacgagaa cgataagctg
3481 attcgggaag tcaaagtaat cactttaaag tcaaaattgg tgtcggactt cagaaaggat
3541 tttcaattct ataaagttag ggagataaat aactaccacc atgcgcacga cgcttatctt
3601 aatgccgtcg tagggaccgc actcattaag aaatacccga agctagaaag tgagtttgtg
3661 tatggtgatt acaaagttta tgacgtccgt aagatgatcg cgaaaagcga acaggagata
3721 ggcaaggcta cagccaaata cttcttttat tctaacatta tgaatttctt taagacggaa
3781 atcactctgg caaacggaga gatacgcaaa cgacctttaa ttgaaaccaa tggggagaca
3841 ggtgaaatcg tatgggataa gggccgggac ttcgcgacgg tgagaaaagt tttgtccatg
3901 ccccaagtca acatagtaaa gaaaactgag gtgcagaccg gagggttttc aaaggaatcg
3961 attcttccaa aaaggaatag tgataagctc atcgctcgta aaaaggactg ggacccgaaa
4021 aagtacggtg gcttcgatag ccctacagtt gcctattctg tcctagtagt ggcaaaagtt
4081 gagaagggaa aatccaagaa actgaagtca gtcaaagaat tattggggat aacgattatg
4141 gagcgctcgt cttttgaaaa gaaccccatc gacttccttg aggcgaaagg ttacaaggaa
4201 gtaaaaaagg atctcataat taaactacca aagtatagtc tgtttgagtt agaaaatggc
4261 cgaaaacgga tgttggctag cgccggagag cttcaaaagg ggaacgaact cgcactaccg
4321 tctaaatacg tgaatttcct gtatttagcg tcccattacg agaagttgaa aggttcacct
4381 gaagataacg aacagaagca acttttttgtt gagcagcaca aacattatct cgacgaaatc
4441 atagagcaaa tttcggaatt cagtaagaga gtcatcctag ctgatgccaa tctggacaaa
4501 gtattaagcg catacaacaa gcacagggat aaacccatac gtgagcaggc ggaaaatatt
4561 atccatttgt ttactcttac caacctcggc gctccagccg cattcaagta ttttgacaca
4621 acgatagatc gcaaacgata cacttctacc aaggaggtgc tagacgcgac actgattcac
4681 caatccatca cgggattata tgaaactcgg atagatttgt cacagcttgg gggtgacgga
4741 tcccccaaga agaagaggaa agtctga
```

（配列番号：17082）

【０５８９】

特定の実施形態では、本開示のｄＣａｓ９-Ｃｌｏ０５１融合タンパク質（実施形態２）をコードする核酸配列はＤＮＡを含んでもよい。特定の実施形態では、本開示のｄＣａｓ９-Ｃｌｏ０５１融合タンパク質（実施形態２）をコードする核酸配列はＲＮＡを含んでもよい。

【実施例】

【０５９０】

実施例１：修飾Ｔ細胞での発現のためのＮＦ－ＫＢ誘発性ベクターの設計

２つのＴ細胞活性化ＮＦ－ＫＢ誘発性ベクターを開発した（図１ＡおよびＢ）。これらベクターの一方は順方向の遺伝子発現系（ＧＥＳ）を持ち（Ａ）、他方は相補性方向の遺伝子発現系を持ち（Ｂ）、両方とも恒常的にＥＦ１ａプロモーターに先行する位置にある。これらのベクターはまた、Ｔ２Ａ配列によって分離されたＣＡＲ分子およびＤＨＦＲ選択遺伝子の発現を誘導する。条件付きＮＦ－ＫＢ誘発系およびＥＦ１ａ誘導遺伝子の両方は、ＥＰを使用してＴ細胞内に永久的に組込みが可能なpiggyBacトランスポゾンの一部分である。ゲノム内に一旦組込まれると、Ｔ細胞は膜表面のＣＡＲおよび細胞内のＤＨＦＲを恒常的に発現するが、ＮＦ－ＫＢ誘発性遺伝子すなわちＧＦＰの発現は、Ｔ細胞の活性化のみによって最高濃度まで発現される。

【０５９１】

実施例２：修飾Ｔ細胞でのＧＦＰ発現のためのＮＦ－ＫＢ誘発性ベクター

Ｔ細胞は、順方向（ｐＮＦＫＢ－ＧＦＰ順方向）または逆方向（ｐＮＦＫＢ－ＧＦＰ逆方向）のいずれかでＧＦＰ発現を駆動するＮＦ-ＫＢ誘発性発現系の不在（遺伝子発現系（ＧＥＳ）の制御無し）または存在に併せて、抗BCMA CARおよびＤＨＦＲムテイン遺伝子を発現するpiggyBacベクターにより、ＥＦ１ａプロモーターの制御下で核酸注入された。細胞を、メトトレキサート選択の存在下で細胞がほぼ完全に休止するまで培養し（１９日目まで）、５日目と１９日目にＧＦＰ発現を評価した。５日目には、すべてのＴ細胞が増殖しかつ高度に刺激されて、その細胞は、強いＮＦκＢ活性により高濃度のＧＦＰを産生するＮＦ－ＫＢ誘発性発現カセットを持っていた（図２を参照）。ＧＥＳ制御の無い細胞では、検出可能な濃度のＧＦＰを発現しなかった。１９日目では、ＮＦκＢ活性が低くなるので、ＧＥＳ　Ｔ細胞はほぼ完全に休止し、ＧＦＰ発現は５日目よりも顕著に低かった（約１／８のＭＦＩ）。ＧＦＰ発現は１９日目でも依然観察されたが、これはＧＦＰタンパク質の半減期が長い（約３０時間）ことに起因するか、あるいは例えばＴＣＲ、ＣＡＲ、サイトカイン受容体、または成長因子受容体シグナルによるＮＦκＢの基底濃度に起因する可能性がある。

【０５９２】

実施例３：修飾Ｔ細胞での抗BCMA CAR媒介ＧＦＰ発現のためのＮＦ－ＫＢ誘発性ベクター

Ｔ細胞は、順方向（ｐＮＦＫＢ－ＧＦＰ順方向）または逆方向（ｐＮＦＫＢ－ＧＦＰ逆方向）のいずれかでＧＦＰ発現を駆動するＮＦ-ＫＢ誘発発現系の不在（遺伝子発現系（ＧＥＳ）の制御無し）または存在に併せて、抗BCMA CARおよびＤＨＦＲムテイン遺伝子を発現するpiggyBacベクターにより、ＥＦ１ａプロモーターの制御下で修飾されなかったか（偽Ｔ細胞）、または核酸注入された。すべての細胞を、メトトレキサート選択の存在あるいは不在（偽Ｔ細胞）に併せて、細胞がほぼ完全に休止するまで２２日間培養した。細胞をその後、ＢＣＭＡ－（Ｋ５６２）、ＢＭＣＡ＋（ＲＰＭＩ８２２６）、または陽性対照の抗ＣＤ３抗ＣＤ２８活性化試薬（ＣＤ３／２８による刺激）の不在下（刺激は無し）または存在下で３日間刺激した。ＧＦＰ発現は、ＧＥＳの制御が無いか、または偽Ｔ細胞を使用したすべての条件下では、検出不可であった。しかし、ｐＮＦＫＢ－ＧＦＰの順方向および逆方向での置換細胞は、ＢＣＭＡ－Ｋ５６２細胞により培養した場合に、刺激無しの制御下ではＧＦＰ発現が殆ど現れなかったが、両方の置換細胞とも、ＢＣＭＡ＋腫瘍細胞の存在下または陽性制御下のいずれでも遺伝子発現の劇的な増加を示した（図３）。ＢＣＭＡ＋腫瘍細胞と共培養されたｐＮＦＫＢ－ＧＦＰの順方向および逆方向での置換細胞間では、ＧＦＰ発現に殆ど差が見られなかった。

【０５９３】

実施例４：修飾Ｔ細胞での抗BCMA CAR媒介発現の制御

誘発性遺伝子の発現濃度は、誘発性プロモーターの上流にあるか、または先行する応答要素の数によって調節できる。抗BCMA CARTyrin、続いて選択遺伝子を、両方ともヒトＥＦ１ａプロモーターにより制御してコードするpiggyBacベクターによって、Ｔ細胞は核酸注入された（図４）。さらにベクターは、切断されたＣＤ１９タンパク質（ｄＣＤ１９）の発現を駆動する条件付きＮＦ－ＫＢ誘発性遺伝子発現系を付加的にコードし、かつ０～５のＧＥＳで変化する複数のＮＦＫＢ応答要素（ＲＥ）を含むようにするか、または電気穿孔パルスを受けるがpiggyBac核酸（偽）を受けないようにした。データは、逆（反対）方向のＧＥＳについてのみ表示される。すべての細胞を１８日間培養し、メトトレキサートの添加を使用してpiggyBac修飾Ｔ細胞の選択を行った。次に、抗ＣＤ３抗ＣＤ２８ビーズ活性化試薬を使用して細胞を３日間刺激し、ｄＣＤ１９表面発現を０、３、および１８日目にＦＡＣＳにより評価して、データをＦＡＣＳヒストグラムおよび標的タンパク質染色のＭＦＩとして示した。表面ｄＣＤ１９発現は、ＧＥＳをコードするベクターにより置換されたすべてのＴ細胞で０日目には低濃度で検出された。刺激後３日目で、ＧＥＳを発現するすべてのＴ細胞でｄＣＤ１９発現の劇的な増加が観察され、より多数のＲＥの細胞では表面発現がより大きな倍率で増加した。したがってｄＣＤ１９表面発現は、ＧＥＳでコードされたＲＥの数に正比例していた。ＧＥＳを含まない、すなわちＧＥＳ無しおよびモック（偽）の参照ではＴ細胞の表面にｄＣＤ１９は検出されなかった。

【０５９４】

実施例５：修飾Ｔ細胞でのヒト第IX因子の発現

第IX因子の遺伝子欠損（図５）は、血友病Ｂと呼ばれる生命を脅かす病気に繋がる。血友病Ｂは、２万５千人に１人から３万人に１人の割合で発症する稀な病気である。本開示の組成物や方法の開発の以前には、血友病Ｂの標準治療は、年間約２５万ドルの費用をかけて、２～３日毎に組換え第IX因子タンパク質が注射されてきた。

【０５９５】

Ｔ細胞は、数十年にわたってヒト内に保持されるので、頻繁な注入を必要とせずに血友病Ｂ患者に欠乏する第IX因子を供給するように第IX因子を分泌する理想的な媒介物である。Ｔ細胞をPiggyBacで置換させて、第IX因子を分泌させた。ＦＡＣＳを使用して、ヒト第IX因子導入遺伝子をコードする遺伝子導入Ｔ細胞のＴ細胞マーカーを測定した（図６）。これらの修飾Ｔ細胞は、ヒト第IX因子を分泌することができ（図７Ａ）、この分泌第IX因子は凝固活性を示した（図７Ｂ）。

【０５９６】

実施例６：武装化Ｔ細胞表面でのチェックポイントシグナル伝達タンパク質のノックダウン効率

武装化Ｔ細胞を産生する別の手段は、細胞内シグナル伝達ドメインを変化させたかまたはそのドメインを持たない様々な修飾／キメラチェックポイント受容体を発現させて、内因性チェックポイントシグナル伝達を低減または阻害することにある。武装化Ｔ細胞を産生する１つの機構は、チェックポイントシグナル伝達を阻害し、種々のチェックポイント受容体をノックアウトすることである。Cas-CLOVER^{TM}プラットフォームを使用して、休止（または静止）した全始原Ｔ細胞中のチェックポイント受容体であるＰＤ－１、ＴＧＦβＲ２、ＬＡＧ－３、Ｔｉｍ－３、およびＣＴＬＡ－４を標的化しノックアウトした。フローサイトメトリーでの測定のように、遺伝子編集は、細胞表面でのタンパク質発現に３０～７０％の損失をもたらした（図１０）。これらの結果は、Cas-CLOVER^{TM}がこれらの遺伝子のノックアウトを効率的に標的化して、Ｔ細胞表面での標的タンパク質の発現に損失をもたらすことを示している。ノックアウト効率は、ガイドＲＮＡ対をさらに最適化するか、同一遺伝子および／または標的遺伝子のレギュレーターまたはプロモーターを標的とする追加のガイドＲＮＡ対を使用して、顕著に増大できる。

【０５９７】

実施例７：武装化Ｔ細胞表面での欠損型または転換型細胞内シグナル伝達タンパク質の発現手段

武装化Ｔ細胞を産生する別の手段は、細胞内シグナル伝達ドメインを変化させたかまたはそのドメインを持たない様々な修飾／キメラチェックポイント受容体を発現させて、内因性チェックポイントシグナル伝達を低減または阻害することにある。この手段を用いて標的化できるチェックポイントシグナルとして、それぞれＰＤ－Ｌ１リガンドおよびＴＧＦβサイトカインに結合するＴ細胞のＰＤ－１またはＴＧＦβＲIIが挙げられる。図１１は、２つの異なる抑制受容体（ＰＤ－１（上部の図）およびＴＧＦβＲII（下部の図））に対する囮受容体／欠損型受容体／優性負受容体（欠損型受容体）を産生するための種々の手段の概略図を示している。欠損型受容体を設計するには、ＰＤ－１またはＴＧＦβＲIIの細胞内ドメイン（ＩＣＤ）を変異（変異欠損型）または切断（切断欠損型）できる。結果として、欠損型受容体の同族リガンドが結合しても、チェックポイントシグナルはＴ細胞へ送達されない。さらに、欠損型受容体は内因性リガンドの結合において野生型受容体と競合するので、欠損型受容体によるいずれの結合も、内因性リガンドの野生型受容体への結合を引き起こさない。これにより、Ｔ細胞に効果的に送達されるチェックポイントシグナル伝達の全体的な濃度が希釈され、チェックポイントの阻害が軽減または阻止される。図１１はまた、抑制受容体ＰＤ－１（上部の図）およびＴＧＦβＲII（下部の図）の転換型受容体のための設計手段も示している。転換型受容体では、野生型ＩＣＤは、免疫刺激分子（共刺激スイッチ）または異なる抑制分子（抑制スイッチ）のいずれかからのＩＣＤにより置換される。免疫刺激分子として、限定はされないが、ＣＤ３ｚ、ＣＤ２８、

４－１ＢＢ、および表２に列記された例が挙げられる。抑制分子として、限定はされないが、ＣＴＬＡ４、ＰＤ１、Ｌａｇ３、および表２に列記された例が挙げられる。前者の場合には、修飾転換型受容体による内因性リガンドの結合は、Ｔ細胞への陽性シグナルの送達をもたらし、それによりＴ細胞の刺激の増大に役立って腫瘍の標的化および死滅の継続を促進する。後者の場合には、修飾転換型受容体による内因性リガンドの結合により、陰性シグナルがＴ細胞に送達され、それによりＴ細胞の刺激および活性を低減させるのに役立つ。

【０５９８】

実施例８：武装化Ｔ細胞表面でのＰＤ１およびＴＧＦβＲＩＩの欠損型または転換型細胞内シグナル伝達タンパク質の表面発現の増強

武装化Ｔ細胞を産生するように、代替シグナルペプチド（ＳＰ）および膜貫通ドメイン（ＴＭ）を発現する複数の切断欠損型受容体を設計して、修飾Ｔ細胞表面での最大発現量について試験した。図１２は、ＰＤ－１（上部の図）およびＴＧＦβＲＩＩ（下部の図）のいくつかの欠損型受容体構築物の概略図を示す。これらのタンパク質の細胞外ドメイン（ＥＣＤ）は、野生型シグナルペプチド（ＳＰ）および／または膜貫通ドメイン（ＴＭ）がヒトＴ細胞ＣＤ８ａ受容体からのドメインにより置換される（赤い矢印）ように修飾された。図１２に示される６個の切断欠損型構築物は、それぞれＤＮＡ合成されて、mRNA IVT DNAベクター（ｐＲＴ）にサブクローニングされた。それぞれで静脈内注入を経て高品質のｍＲＮＡが産生された。６個の各々の分子をコードするｍＲＮＡの遺伝子導入は、ヒト始原Ｔ細胞への電気穿孔（ＥＰ）送達を使用して実施され、ＦＡＣＳ解析はＥＰの２４時間後に実行されて、細胞表面の各構築物の発現濃度を評価した（図１３）。フローサイトメトリーにより、WT SPを代替のＣＤ８ａ（02.8aSP-PD-1および02.8aSP-TGFβRII）により置換すると、Ｔ細胞表面で最高濃度の発現が生じた。02.8aSP-PD-1欠損型受容体は、４３，６８０のＭＦＩを示し、これは内因性Ｔ細胞ＰＤ－１発現より１７７倍高く、WT PD-1欠損型受容体より２．８倍高かった。02.8aSP-TGFβRII欠損型受容体は、１３，８０９のＭＦＩを示し、これは内因性Ｔ細胞TGFβRIIの発現より１０２倍高く、WT TGFβRII欠損型受容体より１．８倍高かった。これらの結果は、ＰＤ－１およびＴＧＦβＲＩＩ抑制タンパク質の両方について、野生型ＳＰを代替のCD8a SPで置換すると、欠損型受容体または転換型受容体の表面発現の増大に繋がることを示している。これにより、次第に天然のリガンドが結合すると、それぞれチェックポイント阻害または共刺激が最大化される。

【０５９９】

［参照による組込み］

相互参照した特許または出願あるいは関連する特許または出願を含む本明細書内に引用されたいずれの文書も、明示的に除外または他に限定されない限り、その全体が参照により本明細書内に組込まれる。任意の文書の引用は、その文書が本明細書内に開示または請求されたいずれかの発明に関する先行技術であること、あるいはその文書が単独でまたは他の参考文書と組合せてその発明を教示、示唆、または開示することを認めるものではない。さらに、本文書内の用語の意味または定義が参照により組込まれた文書内の同一の用語の意味または定義と食い違う範囲では、本文書でその用語に割当てられた意味または定義が優先される。

【０６００】

［他の形態］

本開示の特定の実施形態を図示して説明してきたが、本開示の趣旨および範囲から逸脱することなく、その他の種々の変更および修飾を施すことができる。添付の特許請求の範囲は、本開示の範囲内にあるすべてのその変更および修飾を含む。

【図１Ａ】

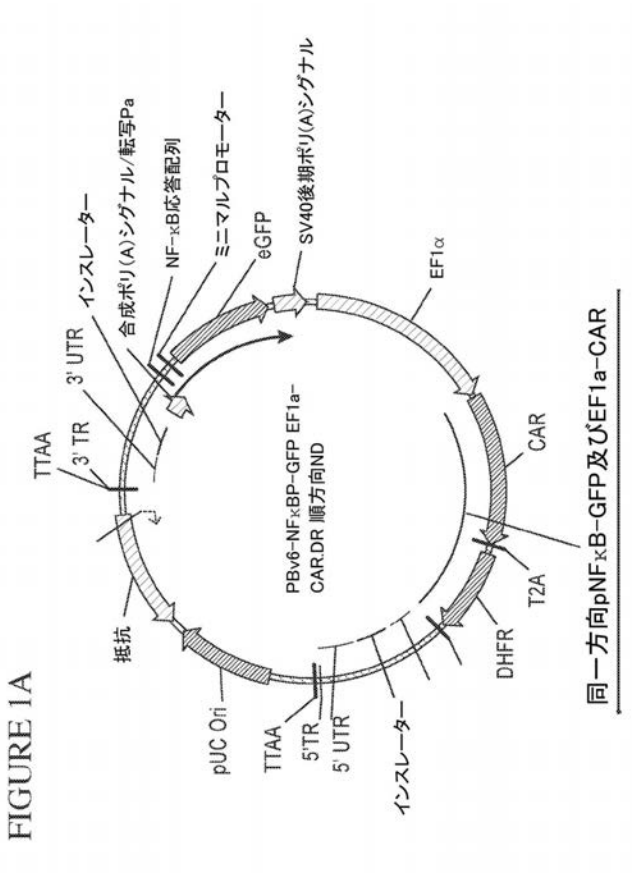


FIGURE 1A

【図１Ｂ】

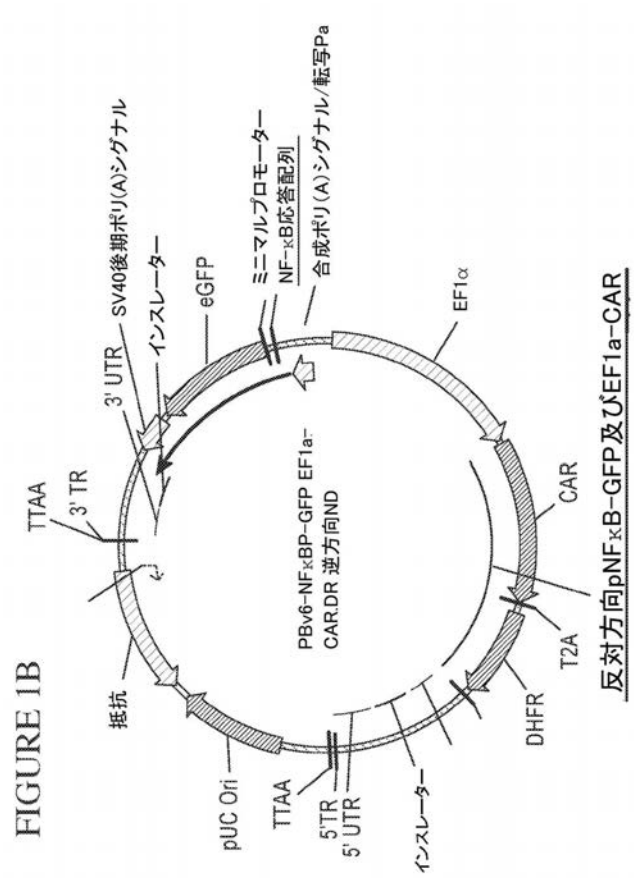


FIGURE 1B

【図２】

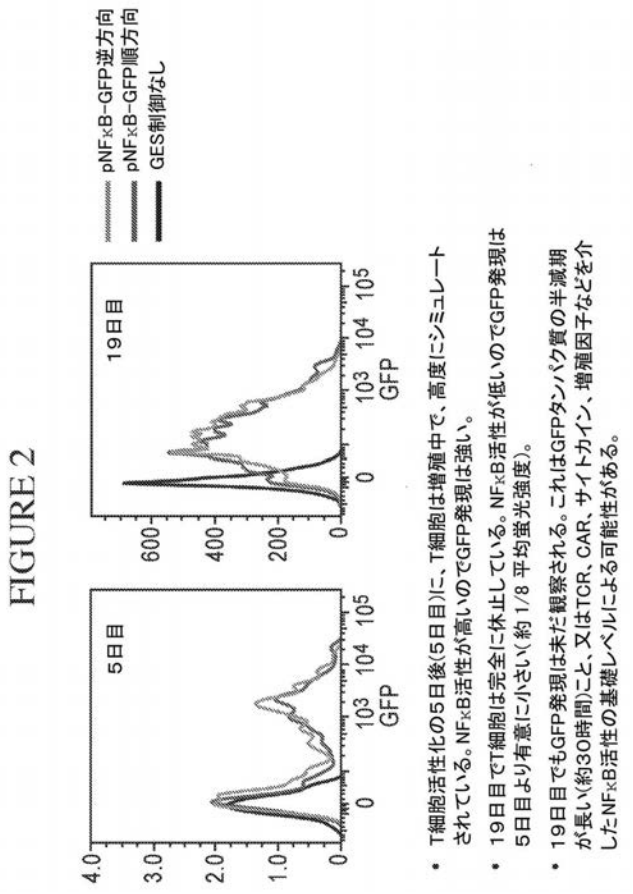


FIGURE 2

- T細胞活性化の5日後(5日目)に、T細胞は増殖中で、高度にシミュレートされている。NFκB活性が高いのでGFP発現は強い。
- 19日目でT細胞は完全に休止している。NFκB活性が低いのでGFP発現は5日目より有意に小さい(約1/8 平均蛍光強度)。
- 19日目でもGFP発現は未だ観察される。これはGFPタンパク質の半減期が長い(約30時間)こと、又はTCR、CAR、サイトカイン、増殖因子などを介したNFκB活性の基礎レベルによる可能性がある。

【図３】

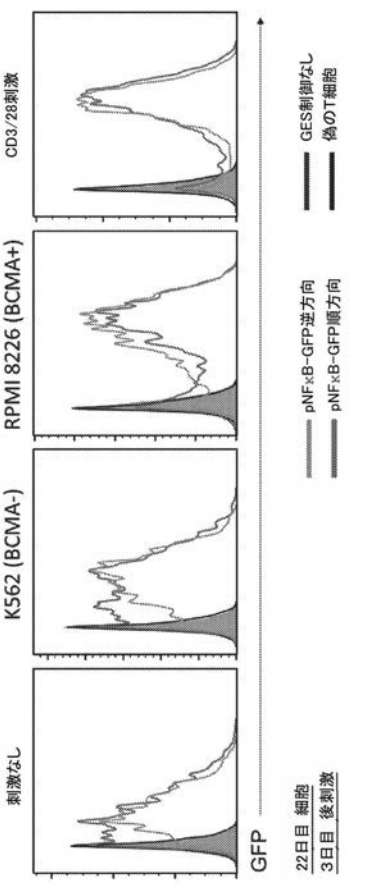
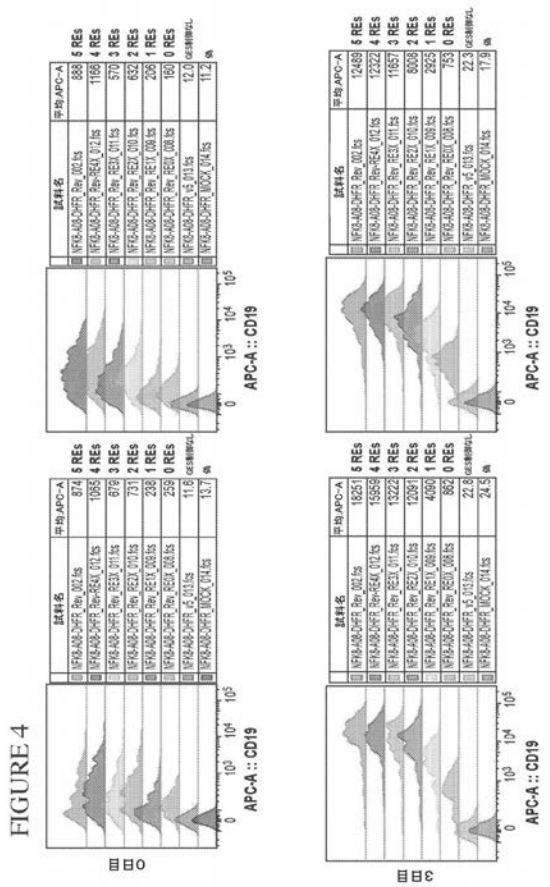
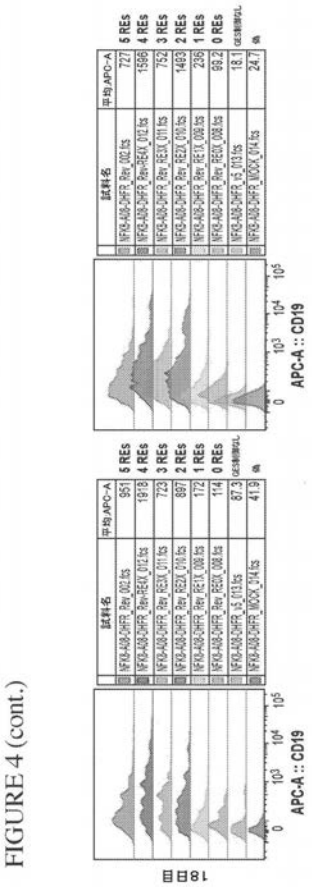


FIGURE 3

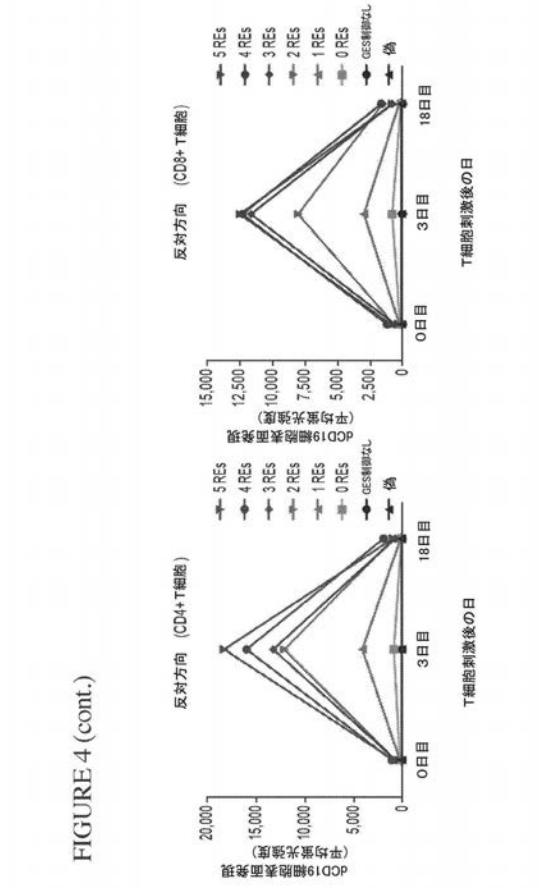
【図４－１】



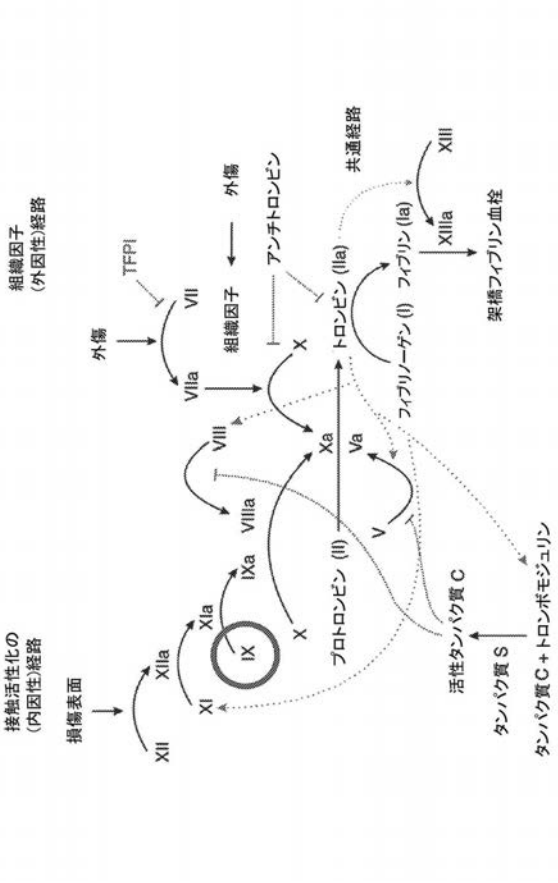
【図４－２】



【図４－３】



【図５】



【図６】

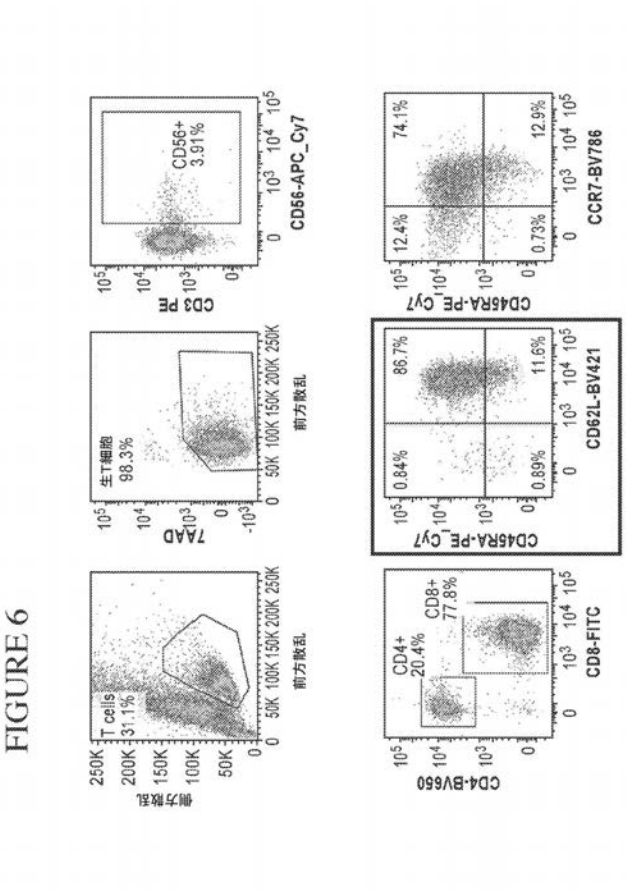


FIGURE 6
T cells
31.1%
前方散乱
生T細胞
98.3%
7AAD
CD3 PE
CD56+
3.91%
CD56-APC_Cy7
CD4+
20.4%
CD8+
77.8%
CD4-BV650
CD8-FITC
CD45RA-PE_Cy7
CD62L-BV421
CD45RA-PE_Cy7
CCR7-BV786

【図７】

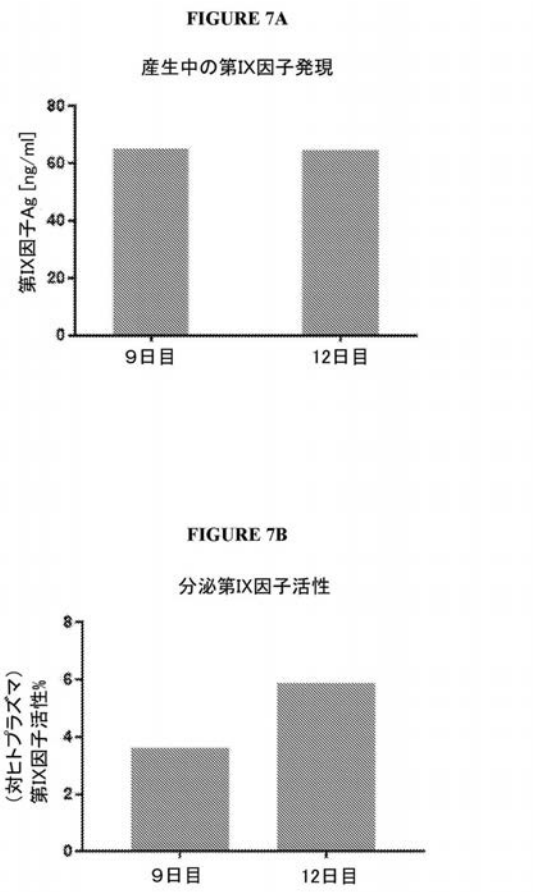


FIGURE 7A
産生中の第IX因子発現
第IX因子Ag [ng/ml]
9日目
12日目
FIGURE 7B
分泌第IX因子活性
(対ヒトプラズマ)
第IX因子活性%
9日目
12日目

【図８】

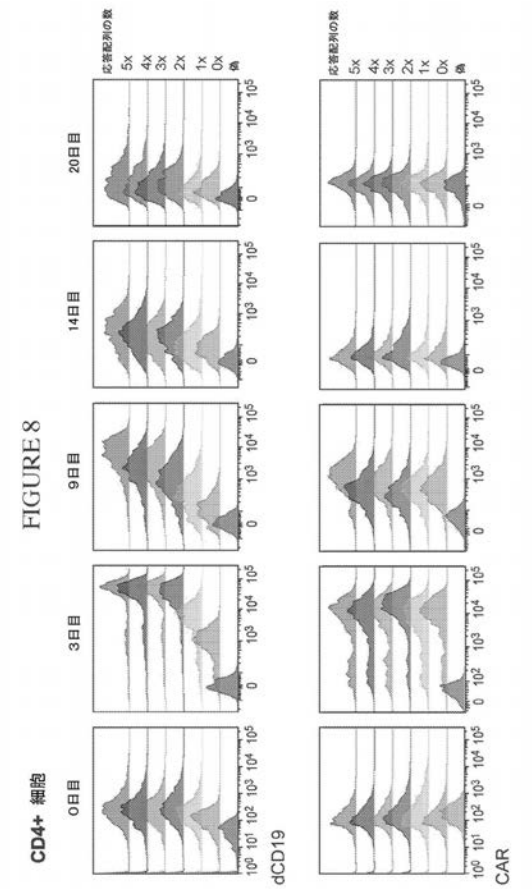


FIGURE 8
CD4+ 細胞
0日目
3日目
9日目
14日目
20日目
応答配列の数
5x
4x
3x
2x
1x
0x
dCD19
CAR

【図９】

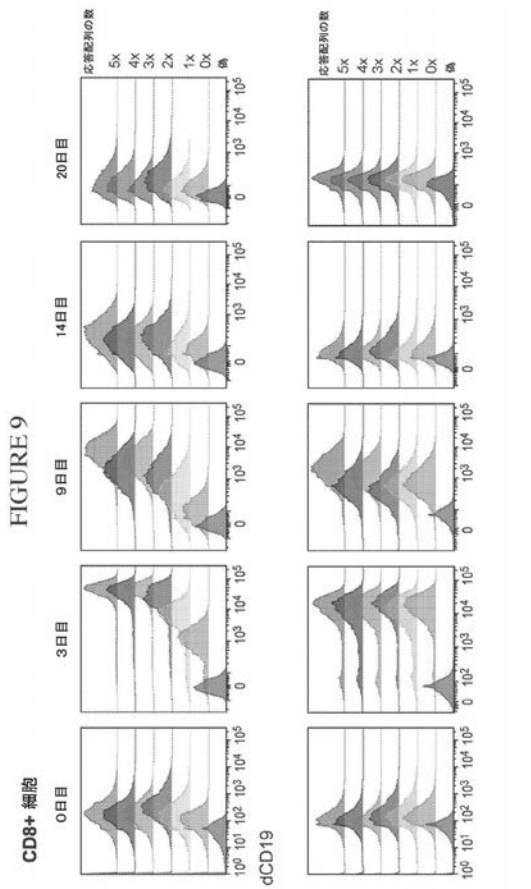
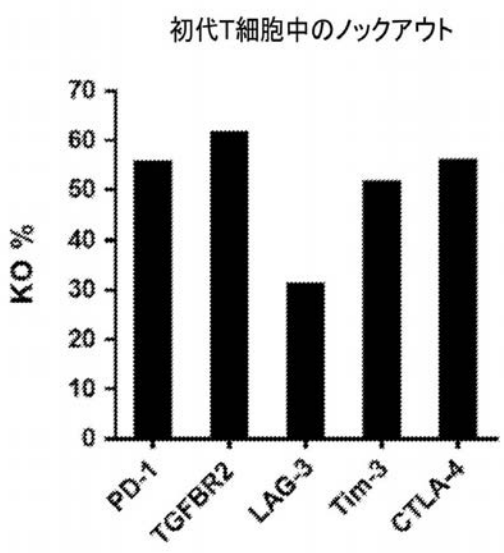


FIGURE 9
CD8+ 細胞
0日目
3日目
9日目
14日目
20日目
応答配列の数
5x
4x
3x
2x
1x
0x
dCD19

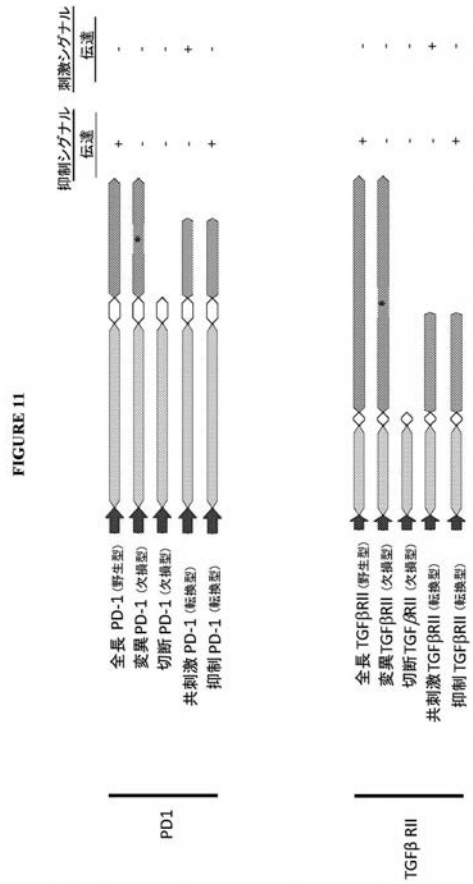
【図１０】

FIGURE 10



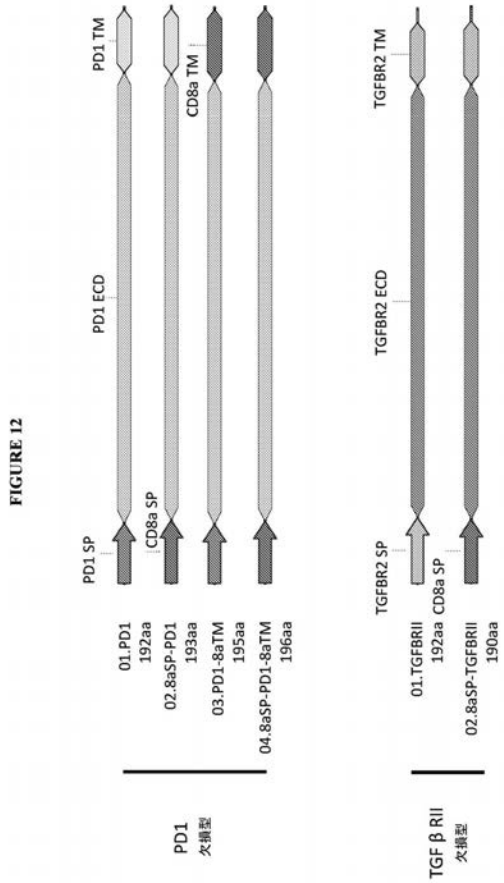
【図１１】

FIGURE 11



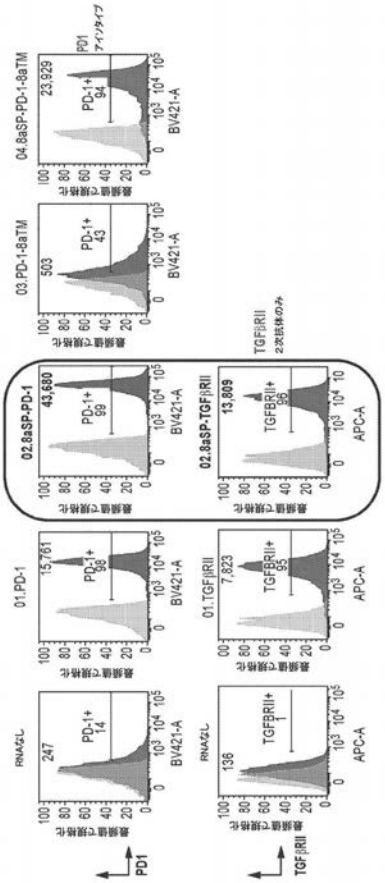
【図１２】

FIGURE 12



【図１３】

FIGURE 13



【図１４】

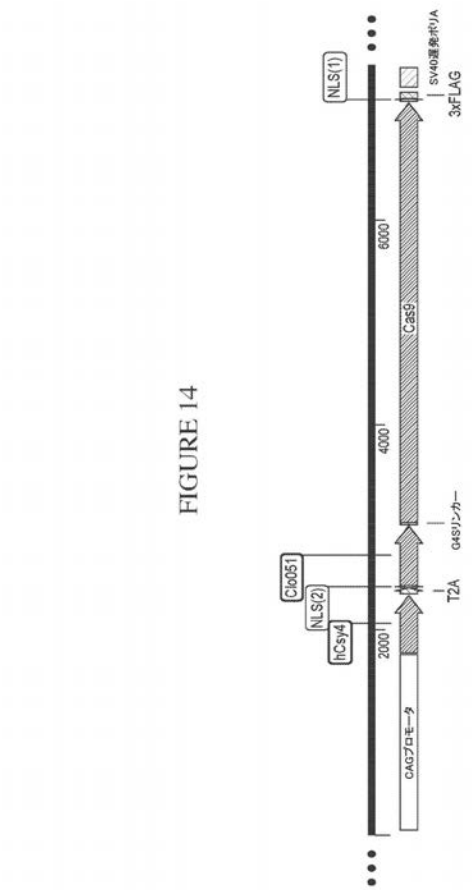


FIGURE 14

【図１５】

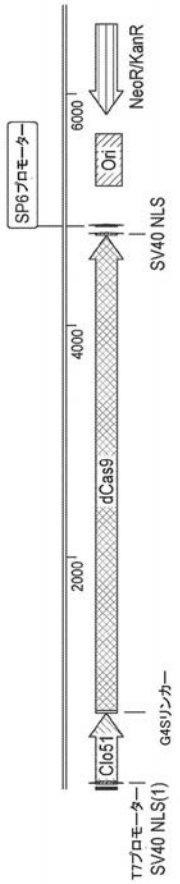
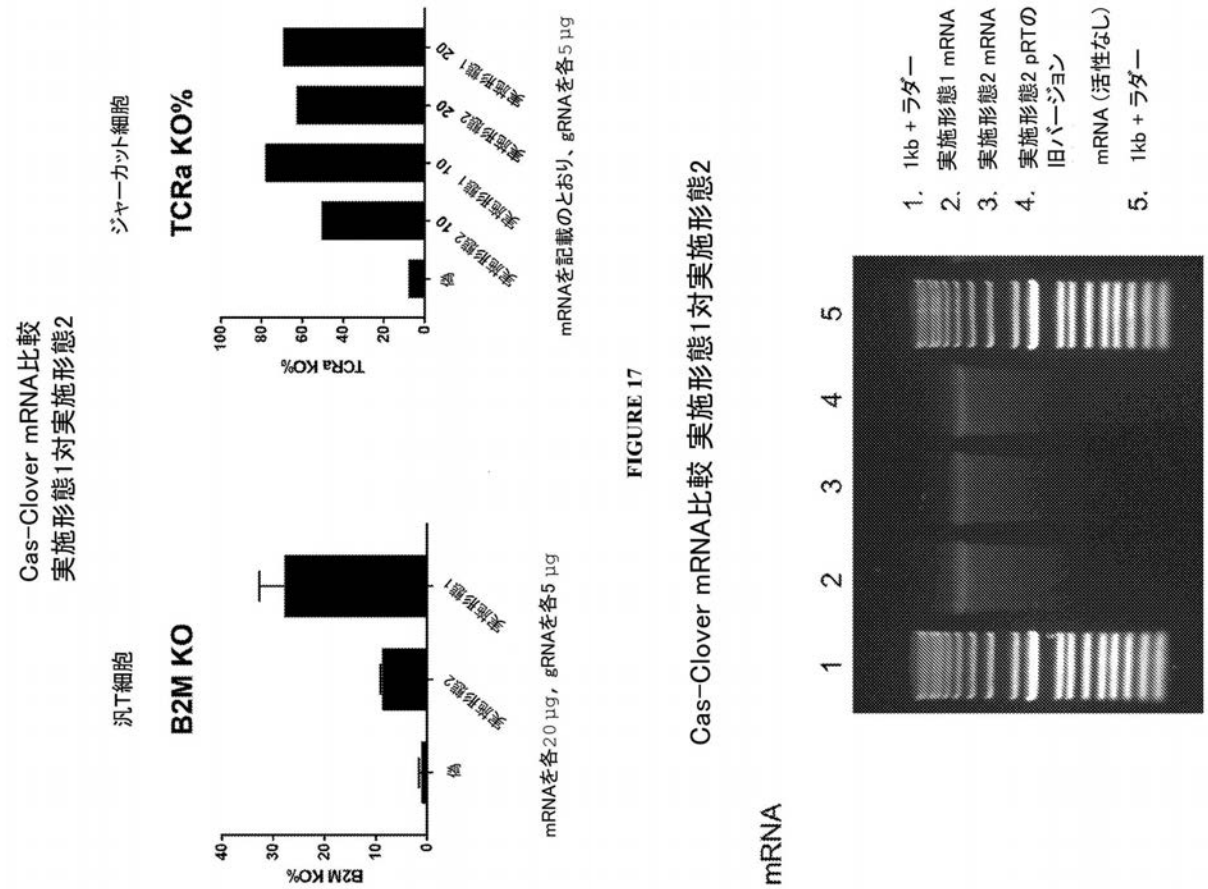


FIGURE 15

【図１６】

【図１７】



【配列表】
2020532987000001.app
【手続補正書】
【提出日】令和2年5月8日(2020.5.8)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
ａ）Ｔ細胞集団を提供し、ここで、この集団中の複数のＴ細胞は少なくとも１つのキメラリガンド受容体（ＣＬＲ）および少なくとも１つの誘発性導入遺伝子構築物を含み、
ここで、ＣＬＲは、（ｉ）シグナルペプチドと少なくとも１つの足場タンパク質を含むリガンド認識領域を含む外部ドメイン；（ｉｉ）膜貫通ドメイン；および（ｉｉｉ）少なくとも１つの共刺激ドメインを含む内部ドメインを含む、膜貫通型タンパク質であり、
ここで、少なくとも１つの誘発性導入遺伝子構築物は、誘発性プロモーターをコードする配列および導入遺伝子をコードする配列を含み；そして
ｂ）Ｔ細胞集団を、少なくとも１つのＣＬＲのリガンド認識領域に結合するリガンドと接触させ、
ここで、リガンドがリガンド認識領域に結合すると、少なくとも１つのＣＬＲの内部ドドメインが、誘発性プロモーターを標的とする細胞内シグナルを伝達し、複数のＴ細胞内で導入遺伝子の発現をもたらす、
ことを含む、導入遺伝子を発現させる方法。
【請求項２】
（ｉ）の外部ドメインが、リガンド認識領域と膜貫通ドメインの間にヒンジをさらに含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
少なくとも１つのタンパク質足場が、抗体、抗体断片、単一ドメイン抗体、単鎖抗体、抗体模倣物、単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、ＶＨ、ＶＨＨまたはセンチリンを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項４】
前記ＣＬＲが、ＢＣＭＡ、ＭＵＣ－１またはＰＳＭＡに特異的に結合する、請求項１に記載の方法。
【請求項５】
前記導入遺伝子が、前記Ｔ細胞のゲノム配列に関して内因性である配列を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項６】
前記導入遺伝子が、前記Ｔ細胞のゲノム配列に関して外因性である配列を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項７】
前記外因性配列が、前記細胞のゲノムに関して、合成配列、修飾配列、組み換え配列、キメラ配列、または非天然起源の配列である、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
前記導入遺伝子が分泌タンパク質をコードする、請求項１に記載の方法。
【請求項９】
前記分泌タンパク質が第ＩＸ因子である、請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
前記導入遺伝子が抗癌剤である、請求項１に記載の方法。
【請求項１１】

ａ）構成的プロモーターおよび少なくとも１つのキメラリガンド受容体（ＣＬＲ）をコードする配列を含む受容体配列；および
ｂ）誘発性プロモーターおよび導入遺伝子をコードする配列を含む誘発性導入遺伝子配列
を含む核酸配列。
【請求項１２】
前記構成的プロモーターが、ＣＭＶプロモーター、Ｕ６プロモーター、ＳＶ４０プロモーター、ＰＧＫ１プロモーター、Ｕｂｃプロモーター、ヒトβアクチンプロモーター、ＣＡＧプロモーター、またはＥＦ１αプロモーターである、請求項１１に記載の核酸。
【請求項１３】
前記構成的プロモーターがＥＦ１αプロモーターである、請求項１２に記載の核酸。
【請求項１４】
前記誘発性プロモーターが、ＮＦκＢプロモーター、ＮＲ４Ａ１プロモーター、ＣＤ５プロモーター、インターフェロン（ＩＦＮ）プロモーターまたはインターロイキン－２プロモーターである、請求項１１に記載の核酸。
【請求項１５】
前記ＩＦＮプロモーターがＩＦＮγプロモーターである、請求項１４に記載の核酸。
【請求項１６】
請求項１１に記載の核酸を含むベクター。
【請求項１７】
前記誘発性導入遺伝子配列および前記受容体配列が同じ方向に配向されている、請求項１６に記載のベクター。
【請求項１８】
前記誘発性導入遺伝子配列および前記受容体配列が反対方向に配向されている、請求項１６に記載のベクター。
【請求項１９】
疾患または障害の治療を必要とする被験体の疾患または障害を治療する方法であって、以下を被験体に投与することを含む、方法：
ａ）Ｔ細胞集団であって、ここで、この集団中の複数のＴ細胞は少なくとも１つのキメラリガンド受容体（ＣＬＲ）および少なくとも１つの誘発性導入遺伝子構築物を含み、
ここで、ＣＬＲは、（ｉ）シグナルペプチドと少なくとも１つの足場タンパク質を含むリガンド認識領域を含む外部ドメイン；（ｉｉ）膜貫通ドメイン；および（ｉｉｉ）少なくとも１つの共刺激ドメインを含む内部ドメインを含む、膜貫通型タンパク質であり、
ここで、少なくとも１つの誘発性導入遺伝子構築物は、誘発性プロモーターをコードする配列および導入遺伝子をコードする配列を含む、Ｔ細胞の集団；および
ｂ）少なくとも１つのＣＬＲのリガンド認識領域に結合するリガンドであって、
ここで、リガンドがリガンド認識領域に結合すると、少なくとも１つのＣＬＲの内部ドドメインが、誘発性プロモーターを標的とする細胞内シグナルを伝達し、複数のＴ細胞内で導入遺伝子の発現をもたらし、それによって被験体の疾患または障害を治療する、リガンド。
【請求項２０】
前記疾患または障害が癌である、請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
前記疾患または障害が血友病Ｂである、請求項１９に記載の方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2018/050288

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C12N15/63 C12N15/90
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C12N

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	C.-Y. WU ET AL: "Remote control of therapeutic T cells through a small molecule-gated chimeric receptor", SCIENCE, vol. 350, no. 6258, 16 October 2015 (2015-10-16), pages aab4077-aab4077, XP055260068, US ISSN: 0036-8075, DOI: 10.1126/science.aab4077	1-36, 50-63, 117-132
Y	the whole document	37-49, 64-116
	----- -/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 February 2019	01/03/2019

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

1

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2018/050288

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Ryosuke Uchibori ET AL: "Development of inducible switch promoters that drive exogenous gene expression upon the recognition of CD19 by chimeric antiven receptors", Science (New York, N.Y.), 1 May 2014 (2014-05-01), pages S165-S166, XP055555266, United States DOI: 10.1126/science.aaa4971 Retrieved from the Internet: URL:https://www.cell.com/molecular-therapy-family/molecular-therapy/pdf/S1525-0016(16)35445-4.pdf [retrieved on 2019-02-12] abstract -----	1-12, 117-122
Y	WO 2017/147538 A1 (POSEIDA THERAPEUTICS INC [US]; SHEDLOCK DEVON [US]; HERMANSON DAVID [U] 31 August 2017 (2017-08-31) paragraphs [0006] - [0076] -----	37-49, 64-116
Y	MARCELA V MAUS ET AL: "Antibody-modified T cells: CARs take the front seat for hematologic malignancies", BLOOD, vol. 123, no. 17, 24 April 2014 (2014-04-24), pages 2625-2635, XP055278960, US ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2013-11-492231 the whole document -----	64-88
Y	MELITA IRVING ET AL: "Engineering Chimeric Antigen Receptor T-Cells for Racing in Solid Tumors: Don't Forget the Fuel", FRONTIERS IN IMMUNOLOGY, vol. 8, 3 April 2017 (2017-04-03), XP055513766, CH ISSN: 1664-3224, DOI: 10.3389/fimmu.2017.00267 the whole document -----	64-116
	-/--	

1

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2018/050288

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	B. JENA ET AL: "Redirecting T-cell specificity by introducing a tumor-specific chimeric antigen receptor", BLOOD, vol. 116, no. 7, 19 August 2010 (2010-08-19), pages 1035-1044, XP055021403, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2010-01-043737 the whole document	64-116
Y	WO 2015/123642 A1 (UNIV TEXAS [US]) 20 August 2015 (2015-08-20) paragraph [0076]; examples 1-5	64-88
Y	WO 2017/023801 A1 (UNIV MINNESOTA [US]; INTIMA BIOSCIENCE INC [US]) 9 February 2017 (2017-02-09) paragraph [0423] - paragraph [0424]; figure 2	64-116
Y	MIKI ANDO ET AL: "'Off-the-shelf' immunotherapy with iPSC-derived rejuvenated cytotoxic T lymphocytes", EXPERIMENTAL HEMATOLOGY, vol. 47, 1 March 2017 (2017-03-01), pages 2-12, XP055555381, US ISSN: 0301-472X, DOI: 10.1016/j.exphem.2016.10.009 the whole document	89-116
Y	NURIA VILABOA ET AL: "Gene Switches for Deliberate Regulation of Transgene Expression: Recent Advances in System Development and Uses", JOURNAL OF GENETIC SYNDROMES & GENE THERAPY, vol. 02, no. 03, 1 January 2011 (2011-01-01), XP055555286, DOI: 10.4172/2157-7412.1000107 the whole document	89-116
A	WO 2013/049275 A1 (JANSSEN BIOTECH INC [US]; DIEM MICHAEL [US]; JACOBS STEVEN [US]) 4 April 2013 (2013-04-04) page 3, line 26 - page 22, line 8	1-132
A	WO 2013/123503 A1 (PHILADELPHIA CHILDREN HOSPITAL [US]) 22 August 2013 (2013-08-22) paragraph [0013] - paragraph [0100]	130-132

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2018/050288

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2017147538 A1	31-08-2017	AU 2017224111 A1	13-09-2018
		CA 3015642 A1	31-08-2017
		CN 109312361 A	05-02-2019
		EP 3420090 A1	02-01-2019
		KR 20180131545 A	10-12-2018
		SG 11201807134R A	27-09-2018
		WO 2017147538 A1	31-08-2017
WO 2015123642 A1	20-08-2015	AU 2015218239 A1	18-08-2016
		CA 2938887 A1	20-08-2015
		CN 106414748 A	15-02-2017
		EP 3105335 A1	21-12-2016
		JP 2017506513 A	09-03-2017
		KR 20160120307 A	17-10-2016
		RU 2016136370 A	05-09-2018
		SG 11201606664U A	29-09-2016
		US 2017183407 A1	29-06-2017
		WO 2015123642 A1	20-08-2015
WO 2017023801 A1	09-02-2017	CA 2993431 A1	09-02-2017
		CN 108472314 A	31-08-2018
		EP 3328399 A1	06-06-2018
		GB 2557123 A	13-06-2018
		JP 2018522072 A	09-08-2018
		US 2017065636 A1	09-03-2017
		US 2017067021 A1	09-03-2017
		US 2017119820 A1	04-05-2017
		US 2017130200 A1	11-05-2017
		WO 2017023801 A1	09-02-2017
		WO 2017023803 A1	09-02-2017
WO 2013049275 A1	04-04-2013	AU 2012316080 A1	03-04-2014
		AU 2016269407 A1	22-12-2016
		AU 2018204514 A1	12-07-2018
		BR 112014007469 A2	04-04-2017
		CA 2849774 A1	04-04-2013
		CN 103827361 A	28-05-2014
		EA 201490703 A1	30-09-2014
		EP 2761066 A1	06-08-2014
		JP 6440496 B2	19-12-2018
		JP 6445600 B2	26-12-2018
		JP 2014530014 A	17-11-2014
		JP 2017121238 A	13-07-2017
		KR 20140069226 A	09-06-2014
		MX 358827 B	05-09-2018
		US 2013079243 A1	28-03-2013
		US 2016041182 A1	11-02-2016
		US 2018143203 A1	24-05-2018
		WO 2013049275 A1	04-04-2013
WO 2013123503 A1	22-08-2013	AU 2013221212 A1	04-09-2014
		BR 112014020325 A2	08-08-2017
		CA 2864879 A1	22-08-2013
		CL 2014002198 A1	13-03-2015
		CN 104520428 A	15-04-2015
		EP 2814958 A1	24-12-2014
		HK 1205191 A1	11-12-2015
		JP 6373763 B2	22-08-2018

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2018/050288

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		JP 2015509711 A	02-04-2015
		JP 2018121655 A	09-08-2018
		KR 20150005521 A	14-01-2015
		RU 2014137450 A	10-04-2016
		SG 11201404956P A	26-09-2014
		US 2015111955 A1	23-04-2015
		WO 2013123503 A1	22-08-2013
		ZA 201406065 B	23-12-2015

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

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ　7/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/04	
Ａ６１Ｐ　35/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	

(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

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＷＥＥＮ

(74)代理人　100150810
弁理士　武居　良太郎
(74)代理人　100170852
弁理士　白樫　依子
(72)発明者　エリック　オステラッグ
アメリカ合衆国，カリフォルニア　９２１２１，サンディエゴ，キャンパス　ポイント　コート　４２４２，スイート　７００
(72)発明者　デボン　シェドロック
アメリカ合衆国，カリフォルニア　９２１２１，サンディエゴ，キャンパス　ポイント　コート　４２４２，スイート　７００

Ｆターム(参考)　4B065 AA94X AB01 AC14 BA02 CA24 CA44
4C087 AA01 AA02 BB43 MA05 NA14 ZA53 ZB26