(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2020-513828
(P2020-513828A)
(43)公表日　令和2年5月21日(2020.5.21)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C12N 15/85	(2006.01)	C12N	15/85	Z	4B065
C12N 5/10	(2006.01)	C12N	5/10	ZNA	4C085
C12N 15/09	(2006.01)	C12N	15/09	110	4C087
C12N 5/0783	(2010.01)	C12N	15/09	100	
A61K 35/17	(2015.01)	C12N	5/0783		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 402 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-552085 (P2019-552085)
(86)(22)出願日　平成30年3月22日 (2018.3.22)
(85)翻訳文提出日　令和1年11月18日 (2019.11.18)
(86)国際出願番号　PCT/US2018/023785
(87)国際公開番号　WO2018/175733
(87)国際公開日　平成30年9月27日 (2018.9.27)
(31)優先権主張番号　62/474,991
(32)優先日　平成29年3月22日 (2017.3.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)
(31)優先権主張番号　62/621,356
(32)優先日　平成30年1月24日 (2018.1.24)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

(71)出願人　504389991
ノバルティス　アーゲー
スイス国　バーゼル　リヒトシュトラーセ　３５
(71)出願人　500429103
ザ　トラスティーズ　オブ　ザ　ユニバーシティ　オブ　ペンシルバニア
アメリカ合衆国　１９１０４　ペンシルベニア州　フィラデルフィア　シビック　センター　ブールバード　３６００　ナインス　フロア
(74)代理人　100106518
弁理士　松谷　道子
(74)代理人　100122301
弁理士　冨田　憲史

最終頁に続く

(54)【発明の名称】増強された有効性を有するバイオマーカー及びＣＡＲ　Ｔ細胞療法

(57)【要約】
本発明は、ＣＡＲ　Ｔ細胞療法を改善した組成物及び方法を提供する。具体的には、本発明は、例えば、Ｔｅｔ２に関連する１つ以上の遺伝子の変化した発現及び／又は機能を有する細胞及びその使用方法を提供する。本発明は、ＣＡＲ　Ｔ細胞に関連する１つ以上の遺伝子の阻害剤及びその使用方法を更に提供する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現する細胞（例えば、細胞集団）、例えば免疫エフェクター細胞であって、
前記ＣＡＲは、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン及び細胞内シグナル伝達ドメインを含み、
前記細胞は、Ｔｅｔ２関連遺伝子（例えば、１つ以上のＴｅｔ２関連遺伝子）の変化した発現及び／又は機能を有する、細胞（例えば、細胞集団）、例えば免疫エフェクター細胞。
【請求項２】
Ｔｅｔ２関連遺伝子の低減又は排除された発現及び／又は機能を有する、請求項１に記載の細胞。
【請求項３】
Ｔｅｔ２関連遺伝子の増加又は活性化された発現及び／又は機能を有する、請求項１又は２に記載の細胞。
【請求項４】
第１のＴｅｔ２関連遺伝子の低減又は排除された発現及び／又は機能並びに第２のＴｅｔ２関連遺伝子の増加又は活性化された発現及び／又は機能を有する、請求項１～３のいずれか一項に記載の細胞。
【請求項５】
Ｔｅｔ２の低減又は排除された発現及び／又は機能を更に有する、請求項１～４のいずれか一項に記載の細胞。
【請求項６】
前記Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１から選択される１つ以上（例えば、２、３、４、５つ又は全て）の遺伝子を含む、請求項１～５のいずれか一項に記載の細胞。
【請求項７】
ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１から選択される１つ以上（例えば、２、３、４、５つ又は全て）の遺伝子の低減又は排除された発現及び／又は機能を有する、請求項６に記載の細胞。
【請求項８】
前記Ｔｅｔ２関連遺伝子は、表８から選択される１つ以上の（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０又はそれを超える）遺伝子を含む、請求項１～４のいずれか一項に記載の細胞。
【請求項９】
表８、列Ｂから選択される１つ以上の（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０又はそれを超える）遺伝子の低減又は排除された発現及び／又は機能を有する、請求項８に記載の細胞。
【請求項１０】
表８、列Ａから選択される１つ以上の（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０又はそれを超える）遺伝子の増加又は活性化された発現及び／又は機能を有する、請求項８又は９に記載の細胞。
【請求項１１】
前記Ｔｅｔ２関連遺伝子は、表９、列Ｄから選択される１つ以上の（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０又はそれを超える）遺伝子を含む、請求項１～４のいずれか一項に記載の細胞。
【請求項１２】
表９、列Ｄから選択される１つ以上の（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０又はそれを超える）遺伝子の低減又は排除された発現及び／又は機能を有する、請求項１１に記載の細胞。

【請求項１３】
表９、列Ｄから選択される１つ以上の（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０又はそれを超える）遺伝子の増加又は活性化された発現及び／又は機能を有する、請求項１１又は１２に記載の細胞。
【請求項１４】
前記Ｔｅｔ２関連遺伝子は、表９、列Ａから選択される経路（例えば、１つ以上の（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０又はそれを超える）経路）における１つ以上の（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０又はそれを超える）遺伝子を含む、請求項１～４のいずれか一項に記載の細胞。
【請求項１５】
表９、列Ａから選択される１つ以上の（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０又はそれを超える）遺伝子の低減又は排除された発現及び／又は機能を有する、請求項１４に記載の細胞。
【請求項１６】
表９、列Ａから選択される１つ以上の（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０又はそれを超える）遺伝子の増加又は活性化された発現及び／又は機能を有する、請求項１４又は１５に記載の細胞。
【請求項１７】
前記経路は、
（１）白血球分化経路、
（２）免疫系プロセスの正の調節経路、
（３）膜貫通受容体タンパク質チロシンキナーゼシグナル伝達経路、
（４）解剖学的構造形態形成の調節経路、
（５）ＮＦＫＢを介したＴＮＦＡシグナル伝達経路、
（６）ヒドロラーゼ活性の正の調節経路、
（７）創傷治癒経路、
（８）α－βＴ細胞活性化経路、
（９）細胞成分移動の調節経路、
（１０）炎症反応経路、
（１１）骨髄細胞分化経路、
（１２）サイトカイン産生経路、
（１３）ＵＶ応答の下方制御の経路、
（１４）多細胞生物プロセスの負の調節経路、
（１５）血管形態形成経路、
（１６）ＮＦＡＴ依存性転写経路、
（１７）アポトーシスプロセスの正の調節経路、
（１８）低酸素経路、
（１９）ＫＲＡＳシグナル伝達による上方制御の経路、又は
（２０）ストレス活性化プロテインキナーゼシグナル伝達カスケードの経路
の１つ以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は全て）から選択される、請求項１４～１６のいずれか一項に記載の細胞。
【請求項１８】
白血球分化経路に関連する前記１つ以上の遺伝子は、表９、行１から選択される、請求項１７に記載の細胞。
【請求項１９】
免疫系プロセスの正の調節経路に関連する前記１つ以上の遺伝子は、表９、行５６から選択される、請求項１７に記載の細胞。
【請求項２０】
膜貫通受容体タンパク質チロシンキナーゼシグナル伝達経路に関連する前記１つ以上の

遺伝子は、表９、行８５から選択される、請求項１７に記載の細胞。
【請求項２１】
解剖学的構造形態形成の調節経路に関連する前記１つ以上の遺伝子は、表９、行１２８から選択される、請求項１７に記載の細胞。
【請求項２２】
ＮＦＫＢを介したＴＮＦＡシグナル伝達の経路に関連する前記１つ以上の遺伝子は、表９、行１３４から選択される、請求項１７に記載の細胞。
【請求項２３】
ヒドロラーゼ活性の正の調節経路に関連する前記１つ以上の遺伝子は、表９、行１３７から選択される、請求項１７に記載の細胞。
【請求項２４】
創傷治癒経路に関連する前記１つ以上の遺伝子は、表９、行１４１から選択される、請求項１７に記載の細胞。
【請求項２５】
α－βＴ細胞活性化経路に関連する前記１つ以上の遺伝子は、表９、行１４９から選択される、請求項１７に記載の細胞。
【請求項２６】
細胞成分移動の調節経路に関連する前記１つ以上の遺伝子は、表９、行１８０から選択される、請求項１７に記載の細胞。
【請求項２７】
炎症反応経路に関連する前記１つ以上の遺伝子は、表９、行１９７から選択される、請求項１７に記載の細胞。
【請求項２８】
骨髄細胞分化経路に関連する前記１つ以上の遺伝子は、表９、行２０６から選択される、請求項１７に記載の細胞。
【請求項２９】
サイトカイン産生経路に関連する前記１つ以上の遺伝子は、表９、行２２１から選択される、請求項１７に記載の細胞。
【請求項３０】
ＵＶ応答の下方制御の経路に関連する前記１つ以上の遺伝子は、表９、行２３３から選択される、請求項１７に記載の細胞。
【請求項３１】
多細胞生物プロセスの負の調節経路に関連する前記１つ以上の遺伝子は、表９、行２３５から選択される、請求項１７に記載の細胞。
【請求項３２】
血管形態形成経路に関連する前記１つ以上の遺伝子は、表９、行２３７から選択される、請求項１７に記載の細胞。
【請求項３３】
ＮＦＡＴ依存性転写経路に関連する前記１つ以上の遺伝子は、表９、行２４３から選択される、請求項１７に記載の細胞。
【請求項３４】
アポトーシスプロセスの正の調節経路に関連する前記１つ以上の遺伝子は、表９、行２５０から選択される、請求項１７に記載の細胞。
【請求項３５】
低酸素経路に関連する前記１つ以上の遺伝子は、表９、行２５６から選択される、請求項１７に記載の細胞。
【請求項３６】
ＫＲＡＳシグナル伝達による上方制御の経路に関連する前記１つ以上の遺伝子は、表９、行２５８から選択される、請求項１７に記載の細胞。
【請求項３７】

ストレス活性化プロテインキナーゼシグナル伝達カスケードの経路に関連する前記１つ以上の遺伝子は、表９、行２６０から選択される、請求項１７に記載の細胞。
【請求項３８】
前記Ｔｅｔ２関連遺伝子は、セントラルメモリー表現型に関連する遺伝子（例えば、１つ以上の遺伝子）を含む、請求項１又は２に記載の細胞。
【請求項３９】
前記セントラルメモリー表現型は、セントラルメモリーＴ細胞表現型である、請求項３８に記載の細胞。
【請求項４０】
前記セントラルメモリー表現型は、ナイーブ細胞（例えば、ナイーブＴ細胞）におけるＣＣＲ７及び／又はＣＤ４５ＲＯの発現レベルと比較してＣＣＲ７及び／又はＣＤ４５ＲＯのより高い発現レベルを含む、請求項３８又は３９に記載の細胞。
【請求項４１】
前記セントラルメモリー表現型は、ナイーブ細胞（例えば、ナイーブＴ細胞）におけるＣＤ４５ＲＡの発現レベルと比較してＣＤ４５ＲＡのより低い発現レベルを含む、請求項３８～４０のいずれか一項に記載の細胞。
【請求項４２】
前記セントラルメモリー表現型は、前記細胞の増強された抗原依存性増殖を含む、請求項３８～４１のいずれか一項に記載の細胞。
【請求項４３】
前記セントラルメモリー表現型は、例えば、前記細胞が抗ＣＤ３又は抗ＣＤ２８抗体で活性化される場合、ＩＦＮ－γ及び／又はＣＤ１０７ａの低下した発現レベルを含む、請求項３８～４２のいずれか一項に記載の細胞。
【請求項４４】
前記Ｔｅｔ２関連遺伝子のモジュレーター（例えば、阻害剤又はアクティベーター）を含む、請求項１～４３のいずれか一項に記載の細胞。
【請求項４５】
前記モジュレーター（例えば、阻害剤又はアクティベーター）は、（１）前記Ｔｅｔ２関連遺伝子又はその調節エレメント内の１つ以上の部位を標的とする遺伝子編集系、（２）前記遺伝子編集系の１つ以上の成分をコードする核酸、又は（３）それらの組み合わせである、請求項４１に記載の細胞。
【請求項４６】
前記遺伝子編集系は、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９系、ジンクフィンガーヌクレアーゼ系、ＴＡＬＥＮ系及びメガヌクレアーゼ系からなる群から選択される、請求項４５に記載の細胞。
【請求項４７】
前記遺伝子編集系は、前記Ｔｅｔ２関連遺伝子の初期エクソン又はイントロンの標的配列に結合する、請求項４５又は４６に記載の細胞。
【請求項４８】
前記遺伝子編集系は、前記Ｔｅｔ２関連遺伝子の標的配列に結合し、及び前記標的配列は、エクソン４の上流、例えばエクソン１、エクソン２又はエクソン３にある、請求項４５～４７のいずれか一項に記載の細胞。
【請求項４９】
前記遺伝子編集系は、前記Ｔｅｔ２関連遺伝子の後期エクソン又はイントロンの標的配列に結合する、請求項４５～４８のいずれか一項に記載の細胞。
【請求項５０】
前記遺伝子編集系は、前記Ｔｅｔ２関連遺伝子の標的配列に結合し、及び前記標的配列は、最後から４番目のエクソンの下流、例えば最後から３番目のエクソン、最後から２番目のエクソン又は最後のエクソンにある、請求項４５～４９のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項５１】
前記遺伝子編集系は、前記Ｔｅｔ２関連遺伝子の標的配列にハイブリダイズする標的化配列を含むｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系である、請求項４５～５０のいずれか一項に記載の細胞。
【請求項５２】
前記モジュレーター（例えば、阻害剤）は、前記Ｔｅｔ２関連遺伝子に特異的なｓｉＲＮＡ若しくはｓｈＲＮＡ又は前記ｓｉＲＮＡ若しくはｓｈＲＮＡをコードする核酸である、請求項４４に記載の細胞。
【請求項５３】
前記ｓｉＲＮＡ又はｓｈＲＮＡは、前記Ｔｅｔ２関連遺伝子のｍＲＮＡの配列に相補的な配列を含む、請求項５２に記載の細胞。
【請求項５４】
前記モジュレーター（例えば、阻害剤又はアクティベーター）は、小分子である、請求項４４に記載の細胞。
【請求項５５】
前記モジュレーター（例えば、阻害剤又はアクティベーター）は、タンパク質である、請求項４４に記載の細胞。
【請求項５６】
前記モジュレーター（例えば、阻害剤）は、前記Ｔｅｔ２関連遺伝子によってコードされるタンパク質のドミナントネガティブ結合パートナー又は前記ドミナントネガティブ結合パートナーをコードする核酸である、請求項５５に記載の細胞。
【請求項５７】
前記モジュレーター（例えば、阻害剤）は、前記Ｔｅｔ２関連遺伝子によってコードされるタンパク質のドミナントネガティブ（例えば、触媒的に不活性な）変異体又は前記ドミナントネガティブ変異体をコードする核酸である、請求項５５に記載の細胞。
【請求項５８】
第１のＴｅｔ２関連遺伝子の阻害剤及び第２のＴｅｔ２関連遺伝子のアクティベーターを含む、請求項１～５７のいずれか一項に記載の細胞。
【請求項５９】
Ｔｅｔ２の阻害剤を更に含む、請求項１～５８のいずれか一項に記載の細胞。
【請求項６０】
前記抗原結合ドメインは、ＴＳＨＲ、ＣＤ１９、ＣＤ１２３、ＣＤ２２、ＣＤ３０、ＣＤ１７１、ＣＳ－１、ＣＬＬ－１、ＣＤ３３、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＧＤ２、ＧＤ３、ＢＣＭＡ、Ｔｎ　Ａｇ、ＰＳＭＡ、ＲＯＲ１、ＦＬＴ３、ＦＡＰ、ＴＡＧ７２、ＣＤ３８、ＣＤ４４ｖ６、ＣＥＡ、ＥＰＣＡＭ、Ｂ７Ｈ３、ＫＩＴ、ＩＬ－１３Ｒａ２、メソテリン、ＩＬ－１１Ｒａ、ＰＳＣＡ、ＰＲＳＳ２１、ＶＥＧＦＲ２、ルイスＹ、ＣＤ２４、ＰＤＧＦＲ－β、ＳＳＥＡ－４、ＣＤ２０、葉酸受容体α、ＥＲＢＢ２（Ｈｅｒ２／ｎｅｕ）、ＭＵＣ１、ＥＧＦＲ、ＮＣＡＭ、Ｐｒｏｓｔａｓｅ、ＰＡＰ、ＥＬＦ２Ｍ、エフリンＢ２、ＩＧＦ－Ｉ受容体、ＣＡＩＸ、ＬＭＰ２、ｇｐ１００、ｂｃｒ－ａｂｌ、チロシナーゼ、ＥｐｈＡ２、フコシルＧＭ１、ｓＬｅ、ＧＭ３、ＴＧＳ５、ＨＭＷＭＡＡ、ｏ－アセチル－ＧＤ２、葉酸受容体β、ＴＥＭ１／ＣＤ２４８、ＴＥＭ７Ｒ、ＣＬＤＮ６、ＧＰＲＣ５Ｄ、ＣＸＯＲＦ６１、ＣＤ９７、ＣＤ１７９ａ、ＡＬＫ、ポリシアル酸、ＰＬＡＣ１、ＧｌｏｂｏＨ、ＮＹ－ＢＲ－１、ＵＰＫ２、ＨＡＶＣＲ１、ＡＤＲＢ３、ＰＡＮＸ３、ＧＰＲ２０、ＬＹ６Ｋ、ＯＲ５１Ｅ２、ＴＡＲＰ、ＷＴ１、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＬＡＧＥ－１ａ、ＭＡＧＥ－Ａ１、レグマイン、ＨＰＶ　Ｅ６、Ｅ７、ＭＡＧＥ　Ａ１、ＥＴＶ６－ＡＭＬ、精子タンパク質１７、ＸＡＧＥ１、Ｔｉｅ　２、ＭＡＤ－ＣＴ－１、ＭＡＤ－ＣＴ－２、Ｆｏｓ関連抗原１、ｐ５３、ｐ５３変異体、プロステイン、サバイビン及びテロメラーゼ、ＰＣＴＡ－１／ガレクチン８、ＭｅｌａｎＡ／ＭＡＲＴ１、Ｒａｓ変異体、ｈＴＥＲＴ、肉腫転座切断点、ＭＬ－ＩＡＰ、ＥＲＧ（ＴＭＰＲＳＳ２　ＥＴＳ融合遺伝子）、ＮＡ１７、ＰＡＸ３、アンドロゲン受容体、サイクリンＢ１、ＭＹＣＮ、ＲｈｏＣ、

ＴＲＰ－２、ＣＹＰ１Ｂ１、ＢＯＲＩＳ、ＳＡＲＴ３、ＰＡＸ５、ＯＹ－ＴＥＳ１、ＬＣＫ、ＡＫＡＰ－４、ＳＳＸ２、ＲＡＧＥ－１、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素、ＲＵ１、ＲＵ２、腸カルボキシルエステラーゼ、ｍｕｔ　ｈｓｐ７０－２、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ７２、ＬＡＩＲ１、ＦＣＡＲ、ＬＩＬＲＡ２、ＣＤ３００ＬＦ、ＣＬＥＣ１２Ａ、ＢＳＴ２、ＥＭＲ２、ＬＹ７５、ＧＰＣ３、ＦＣＲＬ５及びＩＧＬＬ１からなる群から選択される腫瘍抗原に結合する、請求項１～５９のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項６１】

前記腫瘍抗原は、ＣＤ１９である、請求項６０に記載の細胞。

【請求項６２】

前記抗原結合ドメインは、例えば、国際公開第２０１２／０７９０００号パンフレット又は国際公開第２０１４／１５３２７０号パンフレットに記載される抗原又は抗体断片である、請求項１～６１のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項６３】

前記膜貫通ドメインは、配列番号１２のアミノ酸配列の少なくとも１、２若しくは３つの修飾であるが、２０、１０若しくは５つ以下の修飾を有するアミノ酸配列、又は配列番号１２のアミノ酸配列と９５～９９％の同一性を有する配列、又は配列番号１２の配列を含む、請求項１～６２のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項６４】

前記抗原結合ドメインは、ヒンジ領域によって前記膜貫通ドメインに結合され、前記ヒンジ領域は、配列番号２若しくは配列番号６又はそれと９５～９９％の同一性を有する配列を含む、請求項１～６３のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項６５】

前記細胞内シグナル伝達ドメインは、一次シグナル伝達ドメイン及び／又は共刺激シグナル伝達ドメインを含み、前記一次シグナル伝達ドメインは、ＣＤ３ζ、ＣＤ３γ、ＣＤ３δ、ＣＤ３ε、共通ＦｃＲγ（ＦＣＥＲ１Ｇ）、ＦｃＲβ（ＦｃεＲ１ｂ）、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＦｃγＲＩＩａ、ＤＡＰ１０又はＤＡＰ１２から選択されるタンパク質の機能的シグナル伝達ドメインを含む、請求項１～６４のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項６６】

前記一次シグナル伝達ドメインは、配列番号１８若しくは配列番号２０のアミノ酸配列の少なくとも１、２若しくは３つの修飾であるが、２０、１０若しくは５つ以下の修飾を有するアミノ酸配列、又は配列番号１８若しくは配列番号２０のアミノ酸配列と９５～９９％の同一性を有する配列、又は配列番号１８若しくは配列番号２０のアミノ酸配列を含む、請求項６５に記載の細胞。

【請求項６７】

前記細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激シグナル伝達ドメイン又は一次シグナル伝達ドメイン及び共刺激シグナル伝達ドメインを含み、前記共刺激シグナル伝達ドメインは、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、ＯＸ４０、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＩＣＯＳ、リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－１）、ＣＤ２、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３、ＣＤ８３と特異的に結合するリガンド、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＧＩＴＲ、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ（ＬＩＧＨＴＲ）、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０（ＫＬＲＦ１）、ＣＤ１６０、ＣＤ１９、ＣＤ４、ＣＤ８α、ＣＤ８β、ＩＬ２Ｒβ、ＩＬ２Ｒγ、ＩＬ７Ｒα、ＩＴＧＡ４、ＶＬＡ１、ＣＤ４９ａ、ＩＴＧＡ４、ＩＡ４、ＣＤ４９Ｄ、ＩＴＧＡ６、ＶＬＡ－６、ＣＤ４９ｆ、ＩＴＧＡＤ、ＣＤ１１ｄ、ＩＴＧＡＥ、ＣＤ１０３、ＩＴＧＡＬ、ＣＤ１１ａ、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＡＭ、ＣＤ１１ｂ、ＩＴＧＡＸ、ＣＤ１１ｃ、ＩＴＧＢ１、ＣＤ２９、ＩＴＧＢ２、ＣＤ１８、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＢ７、ＴＮＦＲ２、ＴＲＡＮＣＥ／ＲＡＮＫＬ、ＤＮＡＭ１（ＣＤ２２６）、ＳＬＡＭＦ４（ＣＤ２４４、２Ｂ４）、ＣＤ８４、ＣＤ９６（Ｔａｃｔｉｌｅ）、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＲＴＡＭ、Ｌｙ９（ＣＤ２２９）、ＣＤ１６０（ＢＹ５５）、ＰＳＧＬ１、ＣＤ１００（ＳＥＭＡ４Ｄ）、ＣＤ６９、ＳＬＡＭＦ６（ＮＴＢ－Ａ、Ｌｙ１０８）、ＳＬＡＭ（ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰＯ－３）、ＢＬＡＭＥ（ＳＬＡＭＦ８）、ＳＥＬＰＬＧ（Ｃ

Ｄ１６２）、ＬＴＢＲ、ＬＡＴ、ＧＡＤＳ、ＳＬＰ－７６、ＰＡＧ／Ｃｂｐ、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４６及びＮＫＧ２Ｄからなる群から選択されるタンパク質の機能的シグナル伝達ドメインを含む、請求項１～６６のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項６８】

前記共刺激シグナル伝達ドメインは、配列番号１４若しくは配列番号１６のアミノ酸配列の少なくとも１、２若しくは３つの修飾であるが、２０、１０若しくは５つ以下の修飾を有するアミノ酸配列又は配列番号１４若しくは配列番号１６のアミノ酸配列と９５～９９％の同一性を有する配列を含む、請求項６７に記載の細胞。

【請求項６９】

前記共刺激シグナル伝達ドメインは、配列番号１４又は配列番号１６の配列を含む、請求項６７又は６８に記載の細胞。

【請求項７０】

前記細胞内ドメインは、配列番号１４又は配列番号１６の配列及び配列番号１８又は配列番号２０の配列を含み、前記細胞内シグナル伝達ドメインを含む前記配列は、同じフレームにおいて且つ単一のポリペプチド鎖として発現される、請求項１～６９のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項７１】

配列番号２の配列を含むリーダー配列を更に含む、請求項１～７０のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項７２】

免疫エフェクター細胞（例えば、免疫エフェクター細胞集団）である、請求項１～７１のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項７３】

前記免疫エフェクター細胞は、Ｔ細胞又はＮＫ細胞である、請求項７２に記載の細胞。

【請求項７４】

前記免疫エフェクター細胞は、Ｔ細胞である、請求項７２又は７３に記載の細胞。

【請求項７５】

前記Ｔ細胞は、ＣＤ４＋Ｔ細胞、ＣＤ８＋Ｔ細胞又はそれらの組み合わせである、請求項７３又は７４に記載の細胞。

【請求項７６】

ヒト細胞である、請求項１～７５のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項７７】

ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の阻害剤を含む、請求項１～７６のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項７８】

ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の前記阻害剤は、（１）ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１遺伝子又はその調節エレメント内の１つ以上の部位を標的とする遺伝子編集系、（２）前記遺伝子編集系の１つ以上の成分をコードする核酸、又は（３）それらの組み合わせである、請求項７７に記載の細胞。

【請求項７９】

前記遺伝子編集系は、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９系、ジンクフィンガーヌクレアーゼ系、ＴＡＬＥＮ系及びメガヌクレアーゼ系からなる群から選択される、請求項７８に記載の細胞。

【請求項８０】

前記遺伝子編集系は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１遺伝子の初期エクソン又はイントロンの標的配列に結合する、請求項７８又は７９に記載の細胞。

【請求項８１】

前記遺伝子編集系は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又は

ＰＲＤＭ１遺伝子の標的配列に結合し、及び前記標的配列は、エクソン４の上流、例えばエクソン１、エクソン２又はエクソン３、例えばエクソン３にある、請求項７８～８０のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項８２】

前記遺伝子編集系は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１遺伝子の後期エクソン又はイントロンの標的配列に結合する、請求項７８～８１のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項８３】

前記遺伝子編集系は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１遺伝子の標的配列に結合し、及び前記標的配列は、最後から４番目のエクソンの下流、例えば最後から３番目のエクソン、最後から２番目のエクソン又は最後のエクソンにある、請求項７８～８２のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項８４】

前記遺伝子編集系は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１遺伝子の標的配列にハイブリダイズする標的化配列を含むｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系である、請求項７８～８３のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項８５】

ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の前記阻害剤は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ、又はＰＲＤＭ１に特異的なｓｉＲＮＡ若しくはｓｈＲＮＡ又は前記ｓｉＲＮＡ若しくはｓｈＲＮＡをコードする核酸である、請求項８４に記載の細胞。

【請求項８６】

前記ｓｉＲＮＡ又はｓｈＲＮＡは、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１　ｍＲＮＡの配列に相補的な配列を含む、請求項８５に記載の細胞。

【請求項８７】

ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の前記阻害剤は、小分子である、請求項７７に記載の細胞。

【請求項８８】

ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の前記阻害剤は、タンパク質であり、例えばＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ若しくはＰＲＤＭ１遺伝子によってコードされるタンパク質のドミナントネガティブ結合パートナー又は前記ドミナントネガティブ結合パートナーをコードする核酸である、請求項７７に記載の細胞。

【請求項８９】

ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の前記阻害剤は、タンパク質であり、例えばＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ若しくはＰＲＤＭ１遺伝子によってコードされるタンパク質のドミナントネガティブ（例えば、触媒的に不活性な）変異体又は前記ドミナントネガティブ変異体をコードする核酸である、請求項７７に記載の細胞。

【請求項９０】

ＣＡＲ発現細胞、例えば請求項１～８９のいずれか一項に記載の細胞、例えばＣＡＲ１９発現細胞（例えば、ＣＴＬ０１９又はＣＴＬ１１９）の治療有効性を高める方法であって、前記細胞におけるＴｅｔ２関連遺伝子（例えば、１つ以上のＴｅｔ２関連遺伝子）の発現及び／又は機能を変化させる（例えば、低減又は増加させる）工程を含み、前記Ｔｅｔ２関連遺伝子は、

（ｉ）ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の１つ以上、

（ｉｉ）表８に列挙される１つ以上の遺伝子、

（ｉｉｉ）表９、列Ｄに列挙される１つ以上の遺伝子、

（ｉｖ）表９、列Ａに列挙される１つ以上の経路に関連する１つ以上の遺伝子、又は
（ｖ）セントラルメモリー表現型に関連する１つ以上の遺伝子
の１つ以上（例えば、２、３、４つ又は全て）から選択される、方法。
【請求項９１】
ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の１つ以上の発現及び／又は機能を変化させる（例えば、低減する）ことを含む、請求項９０又は９１に記載の方法。
【請求項９２】
Ｔｅｔ２の発現及び／又は機能を変化させる（例えば、低減する）ことを更に含む、請求項９０～９２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９３】
ＣＡＲ発現細胞、例えば請求項１～８９のいずれか一項に記載の細胞、例えばＣＡＲ１９発現細胞（例えば、ＣＴＬ０１９又はＣＴＬ１１９）の治療有効性を高める方法であって、前記細胞を、
（ｉ）ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の１つ以上、
（ｉｉ）表８に列挙される１つ以上の遺伝子、
（ｉｉｉ）表９、列Ｄに列挙される１つ以上の遺伝子、
（ｉｖ）表９、列Ａに列挙される１つ以上の経路に関連する１つ以上の遺伝子、又は
（ｖ）セントラルメモリー表現型に関連する１つ以上の遺伝子
（の例えば２、３、４つ又は全て）から選択されるＴｅｔ２関連遺伝子（例えば、１つ以上のＴｅｔ２関連遺伝子）のモジュレーター（例えば、阻害剤又はアクティベーター）と接触させる工程を含む方法。
【請求項９４】
前記工程は、前記細胞をＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の阻害剤と接触させることを含む、請求項９３に記載の方法。
【請求項９５】
前記阻害剤は、（１）前記Ｔｅｔ２関連遺伝子又はその調節エレメント内の１つ以上の部位を標的とする遺伝子編集系、（２）前記Ｔｅｔ２関連遺伝子の発現を阻害する核酸（例えば、ｓｉＲＮＡ又はｓｈＲＮＡ）、（３）前記Ｔｅｔ２関連遺伝子によってコードされるタンパク質（例えば、ドミナントネガティブ、例えば触媒的に不活性なもの）又は前記Ｔｅｔ２関連遺伝子によってコードされるタンパク質の結合パートナー、（４）前記Ｔｅｔ２関連遺伝子の発現及び／又は機能を阻害する小分子、（５）（１）～（３）のいずれかをコードする核酸、及び（６）（１）～（５）の任意の組み合わせからなる群から選択される、請求項９３又は９４に記載の方法。
【請求項９６】
前記細胞をＴｅｔ２の阻害剤と接触させることを更に含む、請求項９３～９５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９７】
前記接触は、エクスビボで起こる、請求項９３～９６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９８】
前記接触は、インビボで起こる、請求項９３～９７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９９】
前記接触は、ＣＡＲをコードする核酸の前記細胞への送達前にインビボで起こる、請求項９８に記載の方法。
【請求項１００】
前記接触は、前記細胞が、それを必要とする対象に投与された後にインビボで起こる、請求項９８に記載の方法。
【請求項１０１】
対象における癌を処置するための方法であって、請求項１～９１のいずれか一項に記載

の細胞の有効量を前記対象に投与することを含む方法。
【請求項１０２】
（ｉ）ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の１つ以上、
（ｉｉ）表８に列挙される１つ以上の遺伝子、
（ｉｉｉ）表９、列Ｄに列挙される１つ以上の遺伝子、
（ｉｖ）表９、列Ａに列挙される１つ以上の経路に関連する１つ以上の遺伝子、又は
（ｖ）セントラルメモリー表現型に関連する１つ以上の遺伝子
の１つ以上（例えば、２、３、４つ又は全て）から選択されるＴｅｔ２関連遺伝子（例えば、１つ以上のＴｅｔ２関連遺伝子）のモジュレーター（例えば、阻害剤又はアクティベーター）を前記対象に投与することを更に含む、請求項１０１に記載の方法。
【請求項１０３】
前記対象にＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の阻害剤を投与することを更に含む、請求項１０１又は１０２に記載の方法。
【請求項１０４】
前記対象にＴｅｔ２の阻害剤を投与することを更に含む、請求項１０１～１０３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０５】
処置を、それを必要とする対象において行う方法における使用のための細胞であって、前記方法は、請求項１～９１のいずれか一項に記載の細胞の有効量を前記対象に投与することを含む、細胞。
【請求項１０６】
前記方法は、
（ｉ）ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の１つ以上、
（ｉｉ）表８に列挙される１つ以上の遺伝子、
（ｉｉｉ）表９、列Ｄに列挙される１つ以上の遺伝子、
（ｉｖ）表９、列Ａに列挙される１つ以上の経路に関連する１つ以上の遺伝子、又は
（ｖ）セントラルメモリー表現型に関連する１つ以上の遺伝子
（の例えば２、３、４つ又は全て）から選択されるＴｅｔ２関連遺伝子（例えば、１つ以上のＴｅｔ２関連遺伝子）のモジュレーター（例えば、阻害剤又はアクティベーター）を前記対象に投与することを更に含む、請求項１０５に記載の使用のための細胞。
【請求項１０７】
前記方法は、前記対象にＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の阻害剤を投与することを更に含む、請求項１０５又は１０６に記載の使用のための細胞。
【請求項１０８】
前記方法は、前記対象にＴｅｔ２の阻害剤を投与することを更に含む、請求項１０５～１０７のいずれか一項に記載の使用のための細胞。
【請求項１０９】
処置を、それを必要とする対象において行う方法における使用のためのＣＡＲ発現細胞療法であって、前記方法は、前記ＣＡＲ発現細胞療法と、
（ｉ）ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の１つ以上、
（ｉｉ）表８に列挙される１つ以上の遺伝子、
（ｉｉｉ）表９、列Ｄに列挙される１つ以上の遺伝子、
（ｉｖ）表９、列Ａに列挙される１つ以上の経路に関連する１つ以上の遺伝子、又は
（ｖ）セントラルメモリー表現型に関連する１つ以上の遺伝子
（の例えば２、３、４つ又は全て）から選択されるＴｅｔ２関連遺伝子（例えば、１つ以上のＴｅｔ２関連遺伝子）のモジュレーター（例えば、阻害剤又はアクティベーター）と

を前記対象に投与することを更に含む、ＣＡＲ発現細胞療法。
【請求項１１０】
前記モジュレーターは、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の阻害剤である、請求項１０９に記載の使用のためのＣＡＲ発現細胞療法。
【請求項１１１】
前記方法は、前記対象にＴｅｔ２の阻害剤を投与することを更に含む、請求項１０９又は１１０に記載の使用のためのＣＡＲ発現細胞療法。
【請求項１１２】
前記対象は、前記ＣＡＲ発現細胞療法の開始前に前記モジュレーター（例えば、阻害剤）の前処置を受ける、請求項１０９～１１１のいずれか一項に記載の使用のためのＣＡＲ発現細胞療法。
【請求項１１３】
前記対象は、前記モジュレーター（例えば、阻害剤）及び前記ＣＡＲ発現細胞療法による同時処置を受ける、請求項１０９～１１２のいずれか一項に記載の使用のためのＣＡＲ発現細胞療法。
【請求項１１４】
前記対象は、ＣＡＲ発現細胞療法後の前記モジュレーター（例えば、阻害剤）による処置を受ける、請求項１０９～１１３のいずれか一項に記載の使用のためのＣＡＲ発現細胞療法。
【請求項１１５】
前記対象は、腫瘍抗原の発現に関連する疾患、例えば増殖性疾患、前癌状態、癌及び前記腫瘍抗原の発現に関連する非癌関連の適応症を有する、請求項１０９～１１４のいずれか一項に記載の使用のためのＣＡＲ発現細胞療法。
【請求項１１６】
前記癌は、血液癌又は固形腫瘍である、請求項１１５に記載の使用のためのＣＡＲ発現細胞療法。
【請求項１１７】
前記癌は、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、急性白血病、急性リンパ系白血病（ＡＬＬ）、Ｂ細胞急性リンパ系白血病（Ｂ－ＡＬＬ）、Ｔ細胞急性リンパ系白血病（Ｔ－ＡＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞の新生物、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ヘアリーセル白血病、小細胞型若しくは大細胞型濾胞性リンパ腫、悪性のリンパ増殖性状態、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、脊髄形成異常及び骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、形質芽細胞リンパ腫、形質細胞様樹状細胞の新生物、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症又は前白血病の１つ以上から選択される血液癌である、請求項１１５又は１１６に記載の使用のためのＣＡＲ発現細胞療法。
【請求項１１８】
前記癌は、結腸癌、直腸癌、腎細胞癌、肝臓癌、肺の非小細胞癌、小腸癌、食道癌、黒色腫、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚又は眼内の悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣の癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟部組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、小児固形腫瘍、膀胱癌、腎臓癌又は尿管癌、腎盂癌、中枢神経系（ＣＮＳ）新生物、原発性ＣＮＳリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮癌、Ｔ細胞リンパ腫、環境的に誘発された癌、前記癌の組み合わせ及び前記癌の転移性病変からなる群から選択される、請求項１１５又は１１６に記載の使用のためのＣＡＲ発現細胞療法。
【請求項１１９】
対象を処置する方法であって、
（ｉ）ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の１つ

以上、
（ｉｉ）表８に列挙される１つ以上の遺伝子、
（ｉｉｉ）表９、列Ｄに列挙される１つ以上の遺伝子、
（ｉｖ）表９、列Ａに列挙される１つ以上の経路に関連する１つ以上の遺伝子、又は
（ｖ）セントラルメモリー表現型に関連する１つ以上の遺伝子
（の例えば２、３、４つ又は全て）から選択されるＴｅｔ２関連遺伝子（例えば、１つ以上のＴｅｔ２関連遺伝子）のモジュレーター（例えば、阻害剤又はアクティベーター）を前記対象に投与することを含み、前記対象は、ＣＡＲ発現細胞を含む治療を受けたか、受けているか又は受けることになる、方法。
【請求項１２０】
前記モジュレーターは、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の阻害剤である、請求項１１９に記載の方法。
【請求項１２１】
前記対象にＴｅｔ２の阻害剤を投与することを更に含む、請求項１１９又は１２０に記載の方法。
【請求項１２２】
対象の前記処置における使用のためのＴｅｔ２関連遺伝子（例えば、１つ以上のＴｅｔ２関連遺伝子）のモジュレーター（例えば、阻害剤又はアクティベーター）であって、前記Ｔｅｔ２関連遺伝子は、
（ｉ）ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の１つ以上、
（ｉｉ）表８に列挙される１つ以上の遺伝子、
（ｉｉｉ）表９、列Ｄに列挙される１つ以上の遺伝子、
（ｉｖ）表９、列Ａに列挙される１つ以上の経路に関連する１つ以上の遺伝子、又は
（ｖ）セントラルメモリー表現型に関連する１つ以上の遺伝子
（の例えば２、３、４つ又は全て）から選択され、前記対象は、ＣＡＲ発現細胞を含む治療を受けたか、受けているか又は受けることになる、モジュレーター（例えば、阻害剤又はアクティベーター）。
【請求項１２３】
ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の阻害剤である、請求項１２２に記載の使用のためのモジュレーター。
【請求項１２４】
前記対象は、Ｔｅｔ２の阻害剤を受けたか、受けているか又は受けることになる、請求項１２２又は１２３に記載の使用のためのモジュレーター。
【請求項１２５】
ＣＡＲ発現細胞を製造する方法であって、ＣＡＲをコードする核酸を、前記核酸（又はそのＣＡＲコード部分）がＴｅｔ２関連遺伝子（例えば、１つ以上のＴｅｔ２関連遺伝子）内（例えば、前記Ｔｅｔ２関連遺伝子のイントロン又はエクソン内）の細胞のゲノムに組み込まれ、それにより前記Ｔｅｔ２関連遺伝子の発現及び／又は機能が変化される（例えば、低減又は排除される）ように細胞に導入することを含み、前記Ｔｅｔ２関連遺伝子は、
（ｉ）ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の１つ以上、
（ｉｉ）表８に列挙される１つ以上の遺伝子、
（ｉｉｉ）表９、列Ｄに列挙される１つ以上の遺伝子、
（ｉｖ）表９、列Ａに列挙される１つ以上の経路に関連する１つ以上の遺伝子、又は
（ｖ）セントラルメモリー表現型に関連する１つ以上の遺伝子
（の例えば２、３、４つ又は全て）から選択される、方法。
【請求項１２６】
前記Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２Ｒ

Ａ又はＰＲＤＭ１から選択される、請求項１２５に記載の方法。
【請求項１２７】
ＣＡＲ発現細胞を製造する方法であって、前記ＣＡＲ発現細胞を、
（ｉ）ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の１つ以上、
（ｉｉ）表８に列挙される１つ以上の遺伝子、
（ｉｉｉ）表９、列Ｄに列挙される１つ以上の遺伝子、
（ｉｖ）表９、列Ａに列挙される１つ以上の経路に関連する１つ以上の遺伝子、又は
（ｖ）セントラルメモリー表現型に関連する１つ以上の遺伝子
（の例えば２、３、４つ又は全て）から選択されるＴｅｔ２関連遺伝子（例えば、１つ以上のＴｅｔ２関連遺伝子）のモジュレーター（例えば、阻害剤又はアクティベーター）とエクスビボで接触させることを含む方法。
【請求項１２８】
前記Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１から選択される、請求項１２７に記載の方法。
【請求項１２９】
ＣＡＲをコードする配列と、
（ｉ）ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の１つ以上、
（ｉｉ）表８に列挙される１つ以上の遺伝子、
（ｉｉｉ）表９、列Ｄに列挙される１つ以上の遺伝子、
（ｉｖ）表９、列Ａに列挙される１つ以上の経路に関連する１つ以上の遺伝子、又は
（ｖ）セントラルメモリー表現型に関連する１つ以上の遺伝子
（の例えば２、３、４つ又は全て）から選択されるＴｅｔ２関連遺伝子（例えば、１つ以上のＴｅｔ２関連遺伝子）のモジュレーター（例えば、阻害剤又はアクティベーター）をコードする配列とを含むベクター。
【請求項１３０】
前記モジュレーター（例えば、阻害剤）は、（１）前記遺伝子又はその調節エレメント内の１つ以上の部位を標的とする遺伝子編集系、（２）前記Ｔｅｔ２関連遺伝子の発現を阻害する核酸（例えば、ｓｉＲＮＡ又はｓｈＲＮＡ）、（３）前記Ｔｅｔ２関連遺伝子によってコードされるタンパク質（例えば、ドミナントネガティブ、例えば触媒的に不活性なもの）又は前記Ｔｅｔ２関連遺伝子によってコードされるタンパク質の結合パートナー、及び（４）（１）～（３）のいずれかをコードする核酸又はそれらの組み合わせである、請求項１２９に記載のベクター。
【請求項１３１】
前記モジュレーターは、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の阻害剤である、請求項１２９又は１３０に記載のベクター。
【請求項１３２】
ＣＡＲをコードする前記配列及び前記阻害剤をコードする前記配列は、２Ａ部位によって分離されている、請求項１２９～１３１のいずれか一項に記載のベクター。
【請求項１３３】
Ｔｅｔ２関連遺伝子（例えば、１つ以上のＴｅｔ２関連遺伝子）又はその調節エレメントの配列に特異的な遺伝子編集系であって、前記Ｔｅｔ２関連遺伝子は、
（ｉ）ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の１つ以上、
（ｉｉ）表８に列挙される１つ以上の遺伝子、
（ｉｉｉ）表９、列Ｄに列挙される１つ以上の遺伝子、
（ｉｖ）表９、列Ａに列挙される１つ以上の経路に関連する１つ以上の遺伝子、又は
（ｖ）セントラルメモリー表現型に関連する１つ以上の遺伝子
（の例えば２、３、４つ又は全て）から選択される、遺伝子編集系。

【請求項１３４】
ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１遺伝子の配列に特異的である、請求項１３３に記載の遺伝子編集系。
【請求項１３５】
ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ遺伝子編集系、ジンクフィンガーヌクレアーゼ系、ＴＡＬＥＮ系又はメガヌクレアーゼ系である、請求項１３３又は１３４に記載の遺伝子編集系。
【請求項１３６】
ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ遺伝子編集系である、請求項１３３～１３５のいずれか一項に記載の遺伝子編集系。
【請求項１３７】
前記Ｔｅｔ２関連遺伝子又はその調節エレメントの配列に特異的な標的化配列を含むｇＲＮＡ分子及びＣａｓ９タンパク質、
前記Ｔｅｔ２関連遺伝子又はその調節エレメントの配列に特異的な標的化配列を含むｇＲＮＡ分子及びＣａｓ９タンパク質をコードする核酸、
前記Ｔｅｔ２関連遺伝子又はその調節エレメントの配列に特異的な標的化配列を含むｇＲＮＡ分子をコードする核酸及びＣａｓ９タンパク質、又は
前記Ｔｅｔ２関連遺伝子又はその調節エレメントの配列に特異的な標的化配列を含むｇＲＮＡ分子をコードする核酸及びＣａｓ９タンパク質をコードする核酸
を含む、請求項１３６に記載の遺伝子編集系。
【請求項１３８】
テンプレートＤＮＡを更に含む、請求項１３３～１３７のいずれか一項に記載の遺伝子編集系。
【請求項１３９】
前記テンプレートＤＮＡは、ＣＡＲ、例えば本明細書に記載のＣＡＲをコードする核酸配列を含む、請求項１３８に記載の遺伝子編集系。
【請求項１４０】
ＣＡＲ発現細胞をエクスビボで製造するための組成物であって、
（ｉ）ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の１つ以上、
（ｉｉ）表８に列挙される１つ以上の遺伝子、
（ｉｉｉ）表９、列Ｄに列挙される１つ以上の遺伝子、
（ｉｖ）表９、列Ａに列挙される１つ以上の経路に関連する１つ以上の遺伝子、又は
（ｖ）セントラルメモリー表現型に関連する１つ以上の遺伝子
（の例えば２、３、４つ又は全て）から選択されるＴｅｔ２関連遺伝子（例えば、１つ以上のＴｅｔ２関連遺伝子）のモジュレーター（例えば、阻害剤又はアクティベーター）を含む組成物。
【請求項１４１】
前記モジュレーターは、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の阻害剤である、請求項１４０に記載の組成物。
【請求項１４２】
前記モジュレーター（例えば、阻害剤）は、（１）前記Ｔｅｔ２関連遺伝子又はその調節エレメント内の１つ以上の部位を標的とする遺伝子編集系、（２）前記Ｔｅｔ２関連遺伝子の発現を阻害する核酸（例えば、ｓｉＲＮＡ又はｓｈＲＮＡ）、（３）前記遺伝子によってコードされるタンパク質（例えば、ドミナントネガティブ、例えば触媒的に不活性なもの）又は前記Ｔｅｔ２関連遺伝子によってコードされるタンパク質の結合パートナー、又は（４）（１）～（３）のいずれかをコードする核酸又はそれらの組み合わせである、請求項１４０又は１４１に記載の組成物。
【請求項１４３】
Ｔｅｔ２の阻害剤を更に含む、請求項１４２に記載の組成物。
【請求項１４４】

請求項１～８９のいずれか一項に記載の１つ以上の細胞を含む細胞集団であって、前記細胞におけるＴｅｔ２関連遺伝子（例えば、１つ以上のＴｅｔ２関連遺伝子）の発現及び／又は機能が低減又は排除されている１つ以上の細胞を含まない細胞集団より高い（例えば、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０倍高い）パーセンテージのＴｓｃｍ細胞（例えば、ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋ＣＣＲ７＋（任意選択によりＣＤ２７＋ＣＤ９５＋）Ｔ細胞）を含む細胞集団。

【請求項１４５】

請求項１～８９のいずれか一項に記載の１つ以上の細胞を含む細胞集団であって、前記細胞集団の少なくとも５０％（例えば、少なくとも６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％又は９９％）は、セントラルメモリーＴ細胞表現型を有する、細胞集団。

【請求項１４６】

前記セントラルメモリー細胞表現型は、セントラルメモリーＴ細胞表現型である、請求項１４５に記載の細胞集団。

【請求項１４７】

前記細胞集団の少なくとも５０％（例えば、少なくとも６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％又は９９％）は、ＣＤ４５ＲＯ及び／又はＣＣＲ７を発現する、請求項１４５又は１４６に記載の細胞集団。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

本出願は、２０１７年３月２２日に出願された米国仮特許出願第６２／４７４，９９１号明細書及び２０１８年１月２４日に出願された米国仮特許出願第６２／６２１，３５６号明細書に対する優先権を主張する。上記の出願の内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０００２】

配列表

本出願は、ＡＳＣＩＩ形式で電子的に提出された配列表を含み、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。２０１８年３月２０日に作成された前記ＡＳＣＩＩコピーは、Ｎ２０６７－７１２５ＷＯ＿ＳＬ．ｔｘｔという名称であり、且つサイズが５０９，０５９バイトである。

【０００３】

本発明は、概して、腫瘍抗原の発現に関連する疾患を処置するための、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）の使用に関する。

【背景技術】

【０００４】

自己Ｔ細胞、特にキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を形質導入したＴ細胞での養子細胞移入（ＡＣＴ）治療は、血液癌の試験において有望性が示されている。改善された有効性を有するＴ細胞療法、特にＣＡＲ　Ｔ細胞療法に対する医学的ニーズがある。

【発明の概要】

【０００５】

本発明は、少なくとも部分的に、例えばＴｅｔ２などのメチルシトシンジオキシゲナーゼ遺伝子に関連付けられた１つ以上の遺伝子を破壊する組成物及びその方法並びに操作された細胞の機能活性を増加させるためのそのような組成物の使用及び方法（例えば、ＣＡＲ　Ｔ細胞などの遺伝子改変抗原特異的Ｔ細胞）を提供する。特に、本発明は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞の治療効果を向上させる方法及び組成物を提供する。理論に拘束されるものではないが、特定の実施形態において、本明細書に記載の１つ以上の遺伝子の改変は、例えば、セントラルメモリー表現型を導く可能性があり、それによりＣＡＲ

Ｔ細胞の増殖及び／又は機能が増加すると考えられる。

【０００６】

従って、一態様において、本発明は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現する細胞（例えば、細胞集団）、例えば免疫エフェクター細胞を提供し、ＣＡＲは、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン及び細胞内シグナル伝達ドメインを含み、細胞は、Ｔｅｔ２関連遺伝子（例えば、１つ以上のＴｅｔ２関連遺伝子）の変化した発現及び／又は機能を有する。

【０００７】

いくつかの実施形態において、細胞は、Ｔｅｔ２関連遺伝子の低減又は排除された発現及び／又は機能を有する。いくつかの実施形態において、細胞は、Ｔｅｔ２関連遺伝子の増加又は活性化された発現及び／又は機能を有する。いくつかの実施形態において、細胞は、第１のＴｅｔ２関連遺伝子の低減又は排除された発現及び／又は機能並びに第２のＴｅｔ２関連遺伝子の増加又は活性化された発現及び／又は機能を有する。いくつかの実施形態において、細胞は、Ｔｅｔ２の低減又は排除された発現及び／又は機能を更に有する。

【０００８】

いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１から選択される１つ以上（例えば、２、３、４、５つ又は全て）の遺伝子を含む。いくつかの実施形態において、細胞は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１から選択される１つ以上（例えば、２、３、４、５つ又は全て）の遺伝子の低減又は排除された発現及び／又は機能を有する。

【０００９】

一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＮＯＴＣＨ２を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＣＤ２８を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＣＯＳを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＬ２ＲＡを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＰＲＤＭ１を含む。

【００１０】

一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ及びＮＯＴＣＨ２を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ及びＣＤ２８を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ及びＩＣＯＳを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ及びＩＬ２ＲＡを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＮＯＴＣＨ２及びＣＤ２８を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＮＯＴＣＨ２及びＩＣＯＳを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＮＯＴＣＨ２及びＩＬ２ＲＡを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＮＯＴＣＨ２及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＣＤ２８及びＩＣＯＳを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＣＤ２８及びＩＬ２ＲＡを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＣＤ２８及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＣＯＳ及びＩＬ２ＲＡを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＣＯＳ及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＬ２ＲＡ及びＰＲＤＭ１を含む。

【００１１】

一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２及びＣＤ２８を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２及びＩＣＯＳを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２及びＩＬ２ＲＡを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＣＤ２８及びＩＣＯＳを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＣＤ２８及びＩＬ２ＲＡを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＣＤ

２８及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＩＣＯＳ及びＩＬ２ＲＡを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＩＣＯＳ及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＩＬ２ＲＡ及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８及びＩＣＯＳを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８及びＩＬ２ＲＡを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＮＯＴＣＨ２、ＩＣＯＳ及びＩＬ２ＲＡを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＮＯＴＣＨ２、ＩＣＯＳ及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＮＯＴＣＨ２、ＩＬ２ＲＡ及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ及びＩＬ２ＲＡを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＣＤ２８、ＩＬ２ＲＡ及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ及びＰＲＤＭ１を含む。

【００１２】

一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＮＯＴＣＨ２、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＬ２ＲＡ及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ及びＩＬ２ＲＡを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＣＤ２８、ＩＬ２ＲＡ及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ及びＩＬ２ＲＡを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＩＬ２ＲＡ及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＩＣＯＳ及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＩＣＯＳ及びＩＬ２ＲＡを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８及びＩＬ２ＲＡを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８及びＩＣＯＳを含む。

【００１３】

いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ及びＩＬ２ＲＡを含む。いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ及びＰＲＤＭ１を含む。いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＬ２ＲＡ及びＰＲＤＭ１を含む。いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ及びＰＲＤＭ１を含む。いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ及びＰＲＤＭ１を含む。いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ及びＰＲＤＭ１を含む。

【００１４】

いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ及びＰＲＤＭ１を含む。

【００１５】

いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、表８から選択される１つ以上の（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０又はそれを超える）遺伝子を含む。い

くつかの実施形態において、細胞は、表８、列Ｂから選択される１つ以上の（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０又はそれを超える）遺伝子の低減又は排除された発現及び／又は機能を有する。いくつかの実施形態において、細胞は、表８、列Ａから選択される１つ以上の（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０又はそれを超える）遺伝子の増加又は活性化された発現及び／又は機能を有する。

【００１６】

いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、表９、列Ｄから選択される１つ以上の（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０又はそれを超える）遺伝子を含む。いくつかの実施形態において、細胞は、表９、列Ｄから選択される１つ以上の（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０又はそれを超える）遺伝子の低減又は排除された発現及び／又は機能を有する。いくつかの実施形態において、細胞は、表９、列Ｄから選択される１つ以上の（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０又はそれを超える）遺伝子の増加又は活性化された発現及び／又は機能を有する。

【００１７】

いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、表９、列Ａから選択される経路（例えば、１つ以上の（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０又はそれを超える）経路）における１つ以上の（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０又はそれを超える）遺伝子を含む。いくつかの実施形態において、細胞は、表９、列Ａから選択される１つ以上の（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０又はそれを超える）遺伝子の低減又は排除された発現及び／又は機能を有する。いくつかの実施形態において、細胞は、表９、列Ａから選択される１つ以上の（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０又はそれを超える）遺伝子の増加又は活性化された発現及び／又は機能を有する。

【００１８】

いくつかの実施形態において、経路は、（１）白血球分化経路、（２）免疫系プロセスの正の調節経路、（３）膜貫通受容体タンパク質チロシンキナーゼシグナル伝達経路、（４）解剖学的構造形態形成の調節経路、（５）ＮＦＫＢを介したＴＮＦＡシグナル伝達経路、（６）ヒドロラーゼ活性の正の調節経路、（７）創傷治癒経路、（８）α－βＴ細胞活性化経路、（９）細胞成分移動の調節経路、（１０）炎症反応経路、（１１）骨髄細胞分化経路、（１２）サイトカイン産生経路、（１３）ＵＶ応答の下方制御の経路、（１４）多細胞生物プロセスの負の調節経路、（１５）血管形態形成経路、（１６）ＮＦＡＴ依存性転写経路、（１７）アポトーシスプロセスの正の調節経路、（１８）低酸素経路、（１９）ＫＲＡＳシグナル伝達による上方制御の経路、又は（２０）ストレス活性化プロテインキナーゼシグナル伝達カスケードの経路の１つ以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は全て）から選択される。

【００１９】

いくつかの実施形態において、白血球分化経路に関連する１つ以上の遺伝子は、表９、行１から選択される。いくつかの実施形態において、免疫系プロセスの正の調節経路に関連する１つ以上の遺伝子は、表９、行５６から選択される。いくつかの実施形態において、膜貫通受容体タンパク質チロシンキナーゼシグナル伝達経路に関連する１つ以上の遺伝子は、表９、行８５から選択される。いくつかの実施形態において、解剖学的構造形態形成の調節経路に関連する１つ以上の遺伝子は、表９、行１２８から選択される。いくつかの実施形態において、ＮＦＫＢを介したＴＮＦＡシグナル伝達の経路に関連する１つ以上の遺伝子は、表９、行１３４から選択される。いくつかの実施形態において、ヒドロラーゼの正の調節経路に関連する１つ以上の遺伝子は、表９、行１３７から選択される。いくつかの実施形態において、創傷治癒経路に関連する１つ以上の遺伝子は、表９、行１４１から選択される。いくつかの実施形態において、α－βＴ細胞活性化経路に関連する１つ以上の遺伝子は、表９、行１４９から選択される。いくつかの実施形態において、細胞成分移動の調節経路に関連する１つ以上の遺伝子は、表９、行１８０から選択される。いく

つかの実施形態において、炎症反応経路に関連する１つ以上の遺伝子は、表９、行１９７から選択される。いくつかの実施形態において、骨髄細胞分化経路に関連する１つ以上の遺伝子は、表９、行２０６から選択される。いくつかの実施形態において、サイトカイン産生経路に関連する１つ以上の遺伝子は、表９、行２２１から選択される。いくつかの実施形態において、ＵＶ応答の下方制御の経路に関連する１つ以上の遺伝子は、表９、行２３３から選択される。いくつかの実施形態において、多細胞生物プロセスの負の調節経路に関連する１つ以上の遺伝子は、表９、行２３５から選択される。いくつかの実施形態において、血管形態形成経路に関連する１つ以上の遺伝子は、表９、行２３７から選択される。いくつかの実施形態において、ＮＦＡＴ依存性転写経路に関連する１つ以上の遺伝子は、表９、行２４３から選択される。いくつかの実施形態において、アポトーシスプロセスの正の調節経路に関連する１つ以上の遺伝子は、表９、行２５０から選択される。いくつかの実施形態において、低酸素経路に関連する１つ以上の遺伝子は、表９、行２５６から選択される。いくつかの実施形態において、ＫＲＡＳシグナル伝達による上方制御の経路に関連する１つ以上の遺伝子は、表９、行２５８から選択される。いくつかの実施形態において、ストレス活性化プロテインキナーゼシグナル伝達カスケードの経路に関連する１つ以上の遺伝子は、表９、行２６０から選択される。

【００２０】

いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、セントラルメモリー表現型に関連する遺伝子（例えば、１つ以上の遺伝子）を含む。いくつかの実施形態において、セントラルメモリー表現型は、セントラルメモリーＴ細胞表現型である。いくつかの実施形態において、セントラルメモリー表現型は、ナイーブ細胞（例えば、ナイーブＴ細胞）におけるＣＣＲ７及び／又はＣＤ４５ＲＯの発現レベルと比較してＣＣＲ７及び／又はＣＤ４５ＲＯのより高い発現レベルを含む。いくつかの実施形態において、セントラルメモリー表現型は、ナイーブ細胞（例えば、ナイーブＴ細胞）におけるＣＤ４５ＲＡの発現レベルと比較してＣＤ４５ＲＡのより低い発現レベルを含む。いくつかの実施形態において、セントラルメモリー表現型は、細胞の増強された抗原依存性増殖を含む。いくつかの実施形態において、セントラルメモリー表現型は、例えば、細胞が抗ＣＤ３又は抗ＣＤ２８抗体で活性化される場合、ＩＦＮ－γ及び／又はＣＤ１０７ａの低下した発現レベルを含む。

【００２１】

いくつかの実施形態において、細胞は、Ｔｅｔ２関連遺伝子のモジュレーター（例えば、阻害剤又はアクティベーター）を含む。

【００２２】

いくつかの実施形態において、モジュレーター（例えば、阻害剤又はアクティベーター）は、（１）Ｔｅｔ２関連遺伝子又はその調節エレメント内の１つ以上の部位を標的とする遺伝子編集系、（２）前記遺伝子編集系の１つ以上の成分をコードする核酸、又は（３）それらの組み合わせである。いくつかの実施形態において、遺伝子編集系は、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９系、ジンクフィンガーヌクレアーゼ系、ＴＡＬＥＮ系及びメガヌクレアーゼ系からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、遺伝子編集系は、Ｔｅｔ２関連遺伝子の初期エクソン又はイントロンの標的配列に結合する。いくつかの実施形態において、遺伝子編集系は、Ｔｅｔ２関連遺伝子の標的配列に結合し、及び標的配列は、エクソン４の上流、例えばエクソン１、エクソン２又はエクソン３にある。いくつかの実施形態において、遺伝子編集系は、Ｔｅｔ２関連遺伝子の後期エクソン又はイントロンの標的配列に結合する。いくつかの実施形態において、遺伝子編集系は、Ｔｅｔ２関連遺伝子の標的配列に結合し、及び標的配列は、最後から４番目のエクソンの下流、例えば最後から３番目のエクソン、最後から２番目のエクソン又は最後のエクソンにある。いくつかの態様において、遺伝子編集系は、Ｔｅｔ２関連遺伝子の標的配列にハイブリダイズする標的化配列を含むｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系である。

【００２３】

いくつかの実施形態において、モジュレーター（例えば、阻害剤）は、Ｔｅｔ２関連遺伝子に特異的なｓｉＲＮＡ若しくはｓｈＲＮＡ又は前記ｓｉＲＮＡ若しくはｓｈＲＮＡを

コードする核酸である。いくつかの態様において、ｓｉＲＮＡ又はｓｈＲＮＡは、Ｔｅｔ２関連遺伝子のｍＲＮＡの配列に相補的な配列を含む。

【００２４】

いくつかの実施形態において、モジュレーター（例えば、阻害剤又はアクティベーター）は、小分子である。

【００２５】

いくつかの実施形態において、モジュレーター（例えば、阻害剤又はアクティベーター）は、タンパク質である。いくつかの実施形態において、モジュレーター（例えば、阻害剤）は、Ｔｅｔ２関連遺伝子によってコードされるタンパク質のドミナントネガティブ結合パートナー又は前記ドミナントネガティブ結合パートナーをコードする核酸である。いくつかの実施形態において、モジュレーター（例えば、阻害剤）は、Ｔｅｔ２関連遺伝子によってコードされるタンパク質のドミナントネガティブ（例えば、触媒的に不活性な）変異体又は前記ドミナントネガティブ変異体をコードする核酸である。

【００２６】

いくつかの実施形態において、細胞は、第１のＴｅｔ２関連遺伝子の阻害剤及び第２のＴｅｔ２関連遺伝子のアクティベーターを含む。いくつかの実施形態において、細胞は、Ｔｅｔ２の阻害剤を更に含む。

【００２７】

一態様において、本発明は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現する細胞（例えば、細胞集団）、例えば免疫エフェクター細胞、例えばＣＡＲ発現細胞を提供し、ＣＡＲは、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン及び細胞内シグナル伝達ドメインを含み、ＣＡＲ発現細胞は、Ｔｅｔ２の破壊、例えばＴｅｔ２の変化した発現及び／又は機能を有する。

【００２８】

いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２に破壊を有するＣＡＲ発現細胞、例えば本明細書に記載のものは、破壊されていないＴｅｔ２、例えば野生型Ｔｅｔ２を有する、他の点で同一又は類似したＣＡＲ発現細胞と比較した場合、以下の特徴：

（ｉ）増殖可能性の増加、例えば実施例１のアッセイにより測定した場合、少なくとも１．５、２、３、４、５又は６倍の増殖、

（ｉｉ）短命の記憶Ｔ細胞の１つ以上の特性、例えば実施例１のアッセイにより測定した場合、ＥＯＭＥＳの発現の増加、ＫＬＲＧ１の発現の減少、細胞傷害活性の増加又は記憶Ｔ細胞電位の増加、

（ｉｉｉ）エフェクター機能の増加、例えば実施例１のアッセイにより測定した場合、ＣＤ１０７ａ、グランザイムＢ及びパーフォリンの脱顆粒の増加、

（ｉｖ）実施例１のアッセイにより測定した場合、細胞溶解活性の増加、

（ｖ）増殖能力の増加、例えば実施例１のアッセイにより測定した場合、Ｋｉ６７の増加の１つ、２つ、３つ、４つ又はそれを超える数（例えば、全て）を有する。

【００２９】

いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２の破壊を伴うＣＡＲ発現細胞は、Ｔｅｔ２の単一アレル性破壊を有し、例えば、細胞は、破壊されたＴｅｔ２の１つのアレル（例えば、本明細書に記載のもの）及び野生型Ｔｅｔ２アレルを有する。

【００３０】

いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２の破壊を伴うＣＡＲ発現細胞は、Ｔｅｔ２の両アレル性破壊を有し、例えば、細胞は、破壊されたＴｅｔ２の２つのアレル（例えば、本明細書に記載のもの）を有する。

【００３１】

いくつかの実施形態において、免疫エフェクター細胞又はＣＡＲ発現細胞におけるＴｅｔ２の破壊は、Ｔｅｔ２の機能を変化させる、例えば低下させる変異、例えばハイポモルフ変異、例えば本明細書に記載のＥ１８７９Ｑ変異によって引き起こされる。いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２におけるハイポモルフ変異、例えばＥ１８７９Ｑは、実施例１のアッセイに記載されるように、野生型Ｔｅｔ２アレルにより産生されるＴｅｔ２タン

パク質と比較して低下した機能を有するＴｅｔ２タンパク質を生じる。

【００３２】

いくつかの実施形態において、免疫エフェクター細胞又はＣＡＲ発現細胞におけるＴｅｔ２の破壊は、例えば実施例１に記載されるように、Ｔｅｔ２遺伝子における、例えばＴｅｔ２遺伝子のプロモーター、イントロン又はエクソンにおけるレンチウイルス組み込み、例えばＣＡＲ分子をコードするレンチウイルスの組み込みによって産生される。

【００３３】

いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２破壊、例えば本明細書に記載のものは、細胞を、Ｔｅｔ２阻害剤、例えばＴｅｔ２の小分子阻害剤（例えば、２－ヒドロキシグルタレート）、レンチウイルス（例えば、本明細書に記載のＣＡＲ分子をコードするレンチウイルス）、ドミナントネガティブＴｅｔ２アイソフォーム又は前記ドミナントネガティブＴｅｔ２をコードする核酸、Ｔｅｔ２を標的とするＲＮＡｉ剤（例えば、ｓｉＲＮＡ又はｓｈＲＮＡ）、Ｔｅｔ２を標的とするＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９又はＴｅｔ２を標的とするＺＦＮ／ＴＡＬＥＮと接触させることにより、ＣＡＲ発現細胞集団の免疫エフェクター細胞集団において産生される。

【００３４】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される方法のいずれかによって生じるＴｅｔ２破壊は、単一アレル性又は両アレル性であり得る。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される方法のいずれかによって細胞内で産生されるＴｅｔ２破壊は、単一アレル性であり、例えば、細胞は、１つの破壊されたＴｅｔ２アレル及び１つの野生型Ｔｅｔ２アレルを有する。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される方法のいずれかによって細胞内で産生されるＴｅｔ２破壊は、両アレル性であり、例えば、細胞は、２つの破壊されたＴｅｔ２アレル、例えば２つの異なる破壊、例えば本明細書に記載のものを有する。

【００３５】

いくつかの実施形態において、例えばＣＡＲ分子の発現前に免疫エフェクター細胞集団にＴｅｔ２破壊が存在する。いくつかの実施形態において、免疫エフェクター細胞集団は、Ｔｅｔ２破壊アレル、例えば本明細書に記載の単一アレル性Ｔｅｔ２破壊、例えば単一アレル性ハイポモルフＴｅｔ２アレルを含む。

【００３６】

いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２破壊アレル、例えばハイポモルフＴｅｔ２アレルを含む免疫エフェクター細胞集団を、Ｔｅｔ２阻害剤、例えばＴｅｔ２の小分子阻害剤（例えば、２－ヒドロキシグルタレート）、レンチウイルス（例えば、本明細書に記載のＣＡＲ分子をコードするレンチウイルス）、ドミナントネガティブＴｅｔ２アイソフォーム又は前記ドミナントネガティブＴｅｔ２をコードする核酸、Ｔｅｔ２を標的とするＲＮＡｉ剤、Ｔｅｔ２を標的とするＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９又はＴｅｔ２を標的とするＺＦＮ／ＴＡＬＥＮと接触させ、それによりＴｅｔ２の野生型アレルを破壊し、例えばＴｅｔ２の両アレル性破壊を生じる。

【００３７】

本明細書に開示される組成物のいずれかのいくつかの実施形態において、抗原結合ドメインは、ＴＳＨＲ、ＣＤ１９、ＣＤ１２３、ＣＤ２２、ＣＤ３０、ＣＤ１７１、ＣＳ－１、ＣＬＬ－１、ＣＤ３３、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＧＤ２、ＧＤ３、ＢＣＭＡ、Ｔｎ　Ａｇ、ＰＳＭＡ、ＲＯＲ１、ＦＬＴ３、ＦＡＰ、ＴＡＧ７２、ＣＤ３８、ＣＤ４４ｖ６、ＣＥＡ、ＥＰＣＡＭ、Ｂ７Ｈ３、ＫＩＴ、ＩＬ－１３Ｒａ２、メソテリン、ＩＬ－１１Ｒａ、ＰＳＣＡ、ＰＲＳＳ２１、ＶＥＧＦＲ２、ルイスＹ、ＣＤ２４、ＰＤＧＦＲ－β、ＳＳＥＡ－４、ＣＤ２０、葉酸受容体α、ＥＲＢＢ２（Ｈｅｒ２／ｎｅｕ）、ＭＵＣ１、ＥＧＦＲ、ＮＣＡＭ、Ｐｒｏｓｔａｓｅ、ＰＡＰ、ＥＬＦ２Ｍ、エフリンＢ２、ＩＧＦ－Ｉ受容体、ＣＡＩＸ、ＬＭＰ２、ｇｐ１００、ｂｃｒ－ａｂｌ、チロシナーゼ、ＥｐｈＡ２、フコシルＧＭ１、ｓＬｅ、ＧＭ３、ＴＧＳ５、ＨＭＷＭＡＡ、ｏ－アセチル－ＧＤ２、葉酸受容体β、ＴＥＭ１／ＣＤ２４８、ＴＥＭ７Ｒ、ＣＬＤＮ６、ＧＰＲＣ５Ｄ、ＣＸＯＲＦ６

１、ＣＤ９７、ＣＤ１７９ａ、ＡＬＫ、ポリシアル酸、ＰＬＡＣ１、ＧｌｏｂｏＨ、ＮＹ－ＢＲ－１、ＵＰＫ２、ＨＡＶＣＲ１、ＡＤＲＢ３、ＰＡＮＸ３、ＧＰＲ２０、ＬＹ６Ｋ、ＯＲ５１Ｅ２、ＴＡＲＰ、ＷＴ１、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＬＡＧＥ－１ａ、ＭＡＧＥ－Ａ１、レグマイン、ＨＰＶ　Ｅ６、Ｅ７、ＭＡＧＥ　Ａ１、ＥＴＶ６－ＡＭＬ、精子タンパク質１７、ＸＡＧＥ１、Ｔｉｅ　２、ＭＡＤ－ＣＴ－１、ＭＡＤ－ＣＴ－２、Ｆｏｓ関連抗原１、ｐ５３、ｐ５３変異体、プロステイン、サバイビン及びテロメラーゼ、ＰＣＴＡ－１／ガレクチン８、ＭｅｌａｎＡ／ＭＡＲＴ１、Ｒａｓ変異体、ｈＴＥＲＴ、肉腫転座切断点、ＭＬ－ＩＡＰ、ＥＲＧ（ＴＭＰＲＳＳ２　ＥＴＳ融合遺伝子）、ＮＡ１７、ＰＡＸ３、アンドロゲン受容体、サイクリンＢ１、ＭＹＣＮ、ＲｈｏＣ、ＴＲＰ－２、ＣＹＰ１Ｂ１、ＢＯＲＩＳ、ＳＡＲＴ３、ＰＡＸ５、ＯＹ－ＴＥＳ１、ＬＣＫ、ＡＫＡＰ－４、ＳＳＸ２、ＲＡＧＥ－１、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素、ＲＵ１、ＲＵ２、腸カルボキシルエステラーゼ、ｍｕｔ　ｈｓｐ７０－２、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ７２、ＬＡＩＲ１、ＦＣＡＲ、ＬＩＬＲＡ２、ＣＤ３００ＬＦ、ＣＬＥＣ１２Ａ、ＢＳＴ２、ＥＭＲ２、ＬＹ７５、ＧＰＣ３、ＦＣＲＬ５及びＩＧＬＬ１からなる群から選択される腫瘍抗原に結合する。

【００３８】

本明細書に開示される組成物のいずれかのいくつかの実施形態において、腫瘍抗原は、ＣＤ１９である。

【００３９】

本明細書に開示される組成物のいずれかのいくつかの実施形態において、抗原結合ドメインは、例えば、国際公開第２０１２／０７９０００号パンフレット又は国際公開第２０１４／１５３２７０号パンフレットに記載される抗原又は抗体断片である。いくつかの実施形態において、膜貫通ドメインは、配列番号１２のアミノ酸配列の少なくとも１、２若しくは３つの修飾であるが、２０、１０又は５つ以下の修飾を有するアミノ酸配列、又は配列番号１２のアミノ酸配列と９５～９９％の同一性を有する配列、又は配列番号１２のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態において、抗原結合ドメインは、ヒンジ領域によって膜貫通ドメインに結合され、前記ヒンジ領域は、配列番号２若しくは配列番号６又はそれと９５～９９％の同一性を有する配列を含む。

【００４０】

本明細書に開示される組成物のいずれかのいくつかの実施形態において、細胞内シグナル伝達ドメインは、一次シグナル伝達ドメイン及び／又は共刺激シグナル伝達ドメインを含み、一次シグナル伝達ドメインは、ＣＤ３ζ、ＣＤ３γ、ＣＤ３δ、ＣＤ３ε、共通ＦｃＲγ（ＦＣＥＲ１Ｇ）、ＦｃＲβ（ＦｃεＲ１ｂ）、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＦｃγＲＩＩａ、ＤＡＰ１０又はＤＡＰ１２から選択されるタンパク質の機能的シグナル伝達ドメインを含む。

【００４１】

本明細書に開示される組成物のいずれかのいくつかの実施形態において、一次シグナル伝達ドメインは、配列番号１８若しくは配列番号２０のアミノ酸配列の少なくとも１、２若しくは３つの修飾であるが、２０、１０若しくは５つ以下の修飾を有するアミノ酸配列、又は配列番号１８若しくは配列番号２０と９５～９９％の同一性を有する配列、又は配列番号１８若しくは配列番号２０のアミノ酸配列を含む。

【００４２】

本明細書に開示される組成物のいずれかのいくつかの実施形態において、細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激シグナル伝達ドメイン又は一次シグナル伝達ドメイン及び共刺激シグナル伝達ドメインを含み、共刺激シグナル伝達ドメインは、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、ＯＸ４０、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＩＣＯＳ、リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－１）、ＣＤ２、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３、ＣＤ８３と特異的に結合するリガンド、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＧＩＴＲ、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ（ＬＩＧＨＴＲ）、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０（ＫＬＲＦ１）、ＣＤ１６０、ＣＤ１９、ＣＤ４、ＣＤ８α、ＣＤ８β、ＩＬ２Ｒβ、ＩＬ２Ｒγ、ＩＬ７Ｒα、

ＩＴＧＡ４、ＶＬＡ１、ＣＤ４９ａ、ＩＴＧＡ４、ＩＡ４、ＣＤ４９Ｄ、ＩＴＧＡ６、ＶＬＡ－６、ＣＤ４９ｆ、ＩＴＧＡＤ、ＣＤ１１ｄ、ＩＴＧＡＥ、ＣＤ１０３、ＩＴＧＡＬ、ＣＤ１１ａ、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＡＭ、ＣＤ１１ｂ、ＩＴＧＡＸ、ＣＤ１１ｃ、ＩＴＧＢ１、ＣＤ２９、ＩＴＧＢ２、ＣＤ１８、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＢ７、ＴＮＦＲ２、ＴＲＡＮＣＥ／ＲＡＮＫＬ、ＤＮＡＭ１（ＣＤ２２６）、ＳＬＡＭＦ４（ＣＤ２４４、２Ｂ４）、ＣＤ８４、ＣＤ９６（Ｔａｃｔｉｌｅ）、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＲＴＡＭ、Ｌｙ９（ＣＤ２２９）、ＣＤ１６０（ＢＹ５５）、ＰＳＧＬ１、ＣＤ１００（ＳＥＭＡ４Ｄ）、ＣＤ６９、ＳＬＡＭＦ６（ＮＴＢ－Ａ、Ｌｙ１０８）、ＳＬＡＭ（ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰＯ－３）、ＢＬＡＭＥ（ＳＬＡＭＦ８）、ＳＥＬＰＬＧ（ＣＤ１６２）、ＬＴＢＲ、ＬＡＴ、ＧＡＤＳ、ＳＬＰ－７６、ＰＡＧ／Ｃｂｐ、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４６及びＮＫＧ２Ｄからなる群から選択されるタンパク質の機能的シグナル伝達ドメインを含む。

【００４３】

本明細書に開示される組成物のいずれかのいくつかの実施形態において、共刺激シグナル伝達ドメインは、配列番号１４若しくは配列番号１６のアミノ酸配列の少なくとも１、２若しくは３つの修飾であるが、２０、１０若しくは５つ以下の修飾を有するアミノ酸配列又は配列番号１４若しくは配列番号１６と９５～９９％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態において、共刺激シグナル伝達ドメインは、配列番号１４又は配列番号１６の配列を含む。いくつかの実施形態において、細胞内ドメインは、配列番号１４又は配列番号１６の配列及び配列番号１８又は配列番号２０の配列を含み、細胞内シグナル伝達ドメインを含む配列は、同じフレームにおいて且つ単一のポリペプチド鎖として発現される。いくつかの実施形態において、細胞は、配列番号２の配列を含むリーダー配列を更に含む。

【００４４】

いくつかの実施形態において、細胞は、免疫エフェクター細胞（例えば、免疫エフェクター細胞集団）である。いくつかの実施形態において、免疫エフェクター細胞は、Ｔ細胞又はＮＫ細胞である。いくつかの実施形態において、免疫エフェクター細胞は、Ｔ細胞である。いくつかの実施形態において、Ｔ細胞は、ＣＤ４＋Ｔ細胞、ＣＤ８＋Ｔ細胞又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態において、細胞は、ヒト細胞である。

【００４５】

いくつかの実施形態において、細胞は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の阻害剤を含む。

【００４６】

いくつかの実施形態において、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の阻害剤は、（１）ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１遺伝子又はその調節エレメント内の１つ以上の部位を標的とする遺伝子編集系、（２）前記遺伝子編集系の１つ以上の成分をコードする核酸、又は（３）それらの組み合わせである。いくつかの実施形態において、遺伝子編集系は、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９系、ジンクフィンガーヌクレアーゼ系、ＴＡＬＥＮ系及びメガヌクレアーゼ系からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、遺伝子編集系は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１遺伝子の初期エクソン又はイントロンの標的配列に結合する。いくつかの実施形態において、遺伝子編集系は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１遺伝子の標的配列に結合し、及び標的配列は、エクソン４の上流、例えばエクソン１、エクソン２又はエクソン３、例えばエクソン３にある。いくつかの実施形態において、遺伝子編集系は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１遺伝子の後期エクソン又はイントロンの標的配列に結合する。いくつかの実施形態において、遺伝子編集系は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１遺伝子の標的配列に結合し、及び標的配列は、最後から４番目のエクソンの下流、例えば最後から３番目のエクソン、最後から２番目のエクソン又は最後のエクソンにある。いくつ

かの態様において、遺伝子編集系は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１遺伝子の標的配列にハイブリダイズする標的化配列を含むｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系である。

【００４７】

いくつかの実施形態において、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の阻害剤は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１に特異的なｓｉＲＮＡ若しくはｓｈＲＮＡ又は前記ｓｉＲＮＡ若しくはｓｈＲＮＡをコードする核酸である。いくつかの実施形態において、ｓｉＲＮＡ又はｓｈＲＮＡは、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１ｍＲＮＡの配列に相補的な配列を含む。

【００４８】

いくつかの実施形態において、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の阻害剤は、小分子である。

【００４９】

いくつかの実施形態において、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の阻害剤は、タンパク質であり、例えばＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１遺伝子によってコードされるタンパク質のドミナントネガティブ結合パートナー又は前記ドミナントネガティブ結合パートナーをコードする核酸である。いくつかの実施形態において、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の阻害剤は、タンパク質であり、例えばＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１遺伝子によってコードされるタンパク質のドミナントネガティブ（例えば、触媒的に不活性の）変異体又は前記ドミナントネガティブ変異体をコードする核酸である。

【００５０】

別の態様において、本発明は、ＣＡＲ発現細胞、例えば本明細書に記載の細胞、例えばＣＡＲ１９発現細胞（例えばＣＴＬ０１９又はＣＴＬ１１９）の治療有効性を高める方法を提供し、方法は、前記細胞におけるＴｅｔ２関連遺伝子（例えば、１つ以上のＴｅｔ２関連遺伝子）の発現及び／又は機能を変化させる（例えば、低減又は増加させる）工程を含み、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、（ｉ）ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の１つ以上、（ｉｉ）表８に列挙される１つ以上の遺伝子、（ｉｉｉ）表９、列Ｄに列挙される１つ以上の遺伝子、（ｉｖ）表９、列Ａに列挙される１つ以上の経路に関連する１つ以上の遺伝子、又は（ｖ）セントラルメモリー表現型に関連する１つ以上の遺伝子の１つ以上（例えば２、３、４つ又は全て）から選択される。

【００５１】

いくつかの実施形態において、方法は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の１つ以上の発現及び／又は機能を変化させる（例えば、低減する）ことを含む。いくつかの実施形態において、この方法は、Ｔｅｔ２の発現及び／又は機能を変化させる（例えば、低減する）ことを更に含む。

【００５２】

別の態様において、本発明は、ＣＡＲ発現細胞、例えば本明細書に記載の細胞、例えばＣＡＲ１９発現細胞（例えば、ＣＴＬ０１９又はＣＴＬ１１９）の治療有効性を高める方法を提供し、方法は、前記細胞を、（ｉ）ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の１つ以上、（ｉｉ）表８に列挙される１つ以上の遺伝子、（ｉｉｉ）表９、列Ｄに列挙される１つ以上の遺伝子、（ｉｖ）表９、列Ａに列挙される１つ以上の経路に関連する１つ以上の遺伝子、又は（ｖ）セントラルメモリー表現型に関連する１つ以上の遺伝子（の例えば２、３、４つ又は全て）から選択されるＴｅｔ２関連遺伝子（例えば、１つ以上のＴｅｔ２関連遺伝子）のモジュレーター（例えば、阻害剤又はアクティベーター）と接触させる工程を含む。

【００５３】

いくつかの実施形態において、前記工程は、前記細胞をＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ

２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の阻害剤と接触させることを含む。いくつかの実施形態において、阻害剤は、（１）Ｔｅｔ２関連遺伝子又はその調節エレメント内の１つ以上の部位を標的とする遺伝子編集系、（２）Ｔｅｔ２関連遺伝子の発現を阻害する核酸（例えば、ｓｉＲＮＡ又はｓｈＲＮＡ）、（３）Ｔｅｔ２関連遺伝子によってコードされるタンパク質（例えば、ドミナントネガティブ、例えば触媒的に不活性なもの）又はＴｅｔ２関連遺伝子によってコードされるタンパク質の結合パートナー、（４）Ｔｅｔ２関連遺伝子の発現及び／又は機能を阻害する小分子、（５）（１）～（３）のいずれかをコードする核酸、及び（６）（１）～（５）の任意の組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、方法は、前記細胞をＴｅｔ２の阻害剤と接触させることを更に含む。

【００５４】

いくつかの実施形態において、前記接触は、エクスビボで起こる。いくつかの実施形態において、接触は、インビボで起こる。いくつかの実施形態において、接触は、ＣＡＲをコードする核酸の細胞への送達前にインビボで起こる。いくつかの実施形態において、接触は、細胞が、それを必要とする対象に投与された後にインビボで起こる。

【００５５】

別の態様において、本発明は、対象における癌を処置するための方法を提供し、方法は、本明細書に記載の細胞の有効量を前記対象に投与することを含む。

【００５６】

いくつかの実施形態において、方法は、（ｉ）ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の１つ以上、（ｉｉ）表８に列挙される１つ以上の遺伝子、（ｉｉｉ）表９、列Ｄに列挙される１つ以上の遺伝子、（ｉｖ）表９、列Ａに列挙される１つ以上の経路に関連する１つ以上の遺伝子、又は（ｖ）セントラルメモリー表現型に関連する１つ以上の遺伝子の１つ以上（例えば、２、３、４つ又は全て）から選択されるＴｅｔ２関連遺伝子（例えば、１つ以上のＴｅｔ２関連遺伝子）のモジュレーター（例えば、阻害剤又はアクティベーター）を前記対象に投与することを更に含む。

【００５７】

いくつかの実施形態において、方法は、前記対象にＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の阻害剤を投与することを更に含む。いくつかの実施形態において、方法は、前記対象にＴｅｔ２の阻害剤を投与することを更に含む。

【００５８】

別の態様において、本発明は、ＣＡＲ発現細胞、例えば本明細書に記載の細胞、例えばＣＡＲ１９発現細胞（例えば、ＣＴＬ０１９又はＣＴＬ１１９）の治療有効性を高める方法を提供し、方法は、前記細胞をＴｅｔ２阻害剤と接触させることにより、Ｔｅｔ２の発現及び／又は機能を変化させる（例えば、低減する）工程を含む。

【００５９】

いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２阻害剤は、Ｔｅｔ２の小分子阻害剤（例えば、２－ヒドロキシグルタレート）、レンチウイルス（例えば、本明細書に記載のＣＡＲ分子をコードするレンチウイルス）、ドミナントネガティブＴｅｔ２アイソフォーム又は前記ドミナントネガティブＴｅｔ２をコードする核酸、Ｔｅｔ２を標的とするＲＮＡｉ剤（例えば、ｓｉＲＮＡ又はｓｈＲＮＡ）、Ｔｅｔ２を標的とするＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９又はＴｅｔ２を標的とするＺＦＮ／ＴＡＬＥＮから選択される。

【００６０】

いくつかの実施形態において、前記接触は、エクスビボで起こる。いくつかの実施形態において、接触は、インビボで起こる。いくつかの実施形態において、接触は、ＣＡＲをコードする核酸の細胞への送達前にインビボで起こる。いくつかの実施形態において、接触は、細胞が、それを必要とする対象に投与された後にインビボで起こる。

【００６１】

別の態様において、本発明は、対象における癌を処置するための方法を提供し、方法は、本明細書に記載の細胞の有効量を前記対象に投与することを含む。

【００６２】
別の態様において、本発明は、処置を、それを必要とする対象において行う方法における使用のための細胞を提供し、方法は、本明細書に記載の細胞の有効量を前記対象に投与することを含む。
【００６３】
いくつかの実施形態において、方法は、（ｉ）ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の１つ以上、（ｉｉ）表８に列挙される１つ以上の遺伝子、（ｉｉｉ）表９、列Ｄに列挙される１つ以上の遺伝子、（ｉｖ）表９、列Ａに列挙される１つ以上の経路に関連する１つ以上の遺伝子、又は（ｖ）セントラルメモリー表現型に関連する１つ以上の遺伝子（の例えば２、３、４つ又は全て）から選択されるＴｅｔ２関連遺伝子（例えば、１つ以上のＴｅｔ２関連遺伝子）のモジュレーター（例えば、阻害剤又はアクティベーター）を前記対象に投与することを更に含む。いくつかの実施形態において、方法は、前記対象にＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の阻害剤を投与することを更に含む。
【００６４】
いくつかの実施形態において、方法は、前記対象にＴｅｔ２の阻害剤、例えばＴｅｔ２の小分子阻害剤（例えば、２－ヒドロキシグルタレート）、レンチウイルス（例えば、本明細書に記載のＣＡＲ分子をコードするレンチウイルス）、ドミナントネガティブＴｅｔ２アイソフォーム又は前記ドミナントネガティブＴｅｔ２をコードする核酸、Ｔｅｔ２を標的とするＲＮＡｉ剤（例えば、ｓｉＲＮＡ又はｓｈＲＮＡ）、Ｔｅｔ２を標的とするＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９又はＴｅｔ２を標的とするＺＦＮ／ＴＡＬＥＮを投与することを更に含む。
【００６５】
別の態様において、本発明は、処置を、それを必要とする対象において行う方法における使用のためのＣＡＲ発現細胞療法を提供し、方法は、ＣＡＲ発現細胞療法と、（ｉ）ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の１つ以上、（ｉｉ）表８に列挙される１つ以上の遺伝子、（ｉｉｉ）表９、列Ｄに列挙される１つ以上の遺伝子、（ｉｖ）表９、列Ａに列挙される１つ以上の経路に関連する１つ以上の遺伝子、又は（ｖ）セントラルメモリー表現型に関連する１つ以上の遺伝子（の例えば２、３、４つ又は全て）から選択されるＴｅｔ２関連遺伝子（例えば、１つ以上のＴｅｔ２関連遺伝子）のモジュレーター（例えば、阻害剤又はアクティベーター）とを前記対象に投与することを更に含む。
【００６６】
いくつかの実施形態において、モジュレーターは、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の阻害剤である。いくつかの実施形態において、方法は、前記対象にＴｅｔ２の阻害剤を投与することを更に含む。
【００６７】
別の態様において、本発明は、処置を、それを必要とする対象において行う方法における使用のためのＣＡＲ発現細胞療法を提供し、方法は、ＣＡＲ発現細胞療法及びＴｅｔ２の阻害剤を前記対象に投与することを含む。
【００６８】
いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２阻害剤は、Ｔｅｔ２の小分子阻害剤（例えば、２－ヒドロキシグルタレート）、レンチウイルス（例えば、本明細書に記載のＣＡＲ分子をコードするレンチウイルス）、ドミナントネガティブＴｅｔ２アイソフォーム及び前記ドミナントネガティブＴｅｔ２をコードする核酸、Ｔｅｔ２を標的とするＲＮＡｉ剤（例えば、ｓｉＲＮＡ又はｓｈＲＮＡ）、Ｔｅｔ２を標的とするＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９又はＴｅｔ２を標的とするＺＦＮ／ＴＡＬＥＮから選択される。
【００６９】
いくつかの実施形態において、対象は、ＣＡＲ発現細胞療法の開始前にモジュレーター（例えば、阻害剤）の前処置を受ける。いくつかの実施形態において、対象は、モジュレ

ーター（例えば、阻害剤）及びＣＡＲ発現細胞療法による同時処置を受ける。いくつかの実施形態において、対象は、ＣＡＲ発現細胞療法後のモジュレーター（例えば、阻害剤）による処置を受ける。

【００７０】

いくつかの実施形態において、対象は、腫瘍抗原の発現に関連する疾患、例えば増殖性疾患、前癌状態、癌及び腫瘍抗原の発現に関連する非癌関連の適応症を有する。

【００７１】

いくつかの実施形態において、癌は、血液癌又は固形腫瘍である。いくつかの実施形態において、癌は、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、急性白血病、急性リンパ系白血病（ＡＬＬ）、Ｂ細胞急性リンパ系白血病（Ｂ－ＡＬＬ）、Ｔ細胞急性リンパ系白血病（Ｔ－ＡＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞の新生物、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ヘアリーセル白血病、小細胞型若しくは大細胞型濾胞性リンパ腫、悪性のリンパ増殖性状態、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、脊髄形成異常及び骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、形質芽細胞リンパ腫、形質細胞様樹状細胞の新生物、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症又は前白血病の１つ以上から選択される血液癌である。

【００７２】

いくつかの実施形態において、癌は、結腸癌、直腸癌、腎細胞癌、肝臓癌、肺の非小細胞癌、小腸癌、食道癌、黒色腫、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚又は眼内の悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣の癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟部組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、小児固形腫瘍、膀胱癌、腎臓癌又は尿管癌、腎盂癌、中枢神経系（ＣＮＳ）新生物、原発性ＣＮＳリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮癌、Ｔ細胞リンパ腫、環境的に誘発された癌、前記癌の組み合わせ及び前記癌の転移性病変からなる群から選択される。

【００７３】

別の態様において、本発明は、対象を処置する方法を提供し、方法は、（ｉ）ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の１つ以上、（ｉｉ）表８に列挙される１つ以上の遺伝子、（ｉｉｉ）表９、列Ｄに列挙される１つ以上の遺伝子、（ｉｖ）表９、列Ａに列挙される１つ以上の経路に関連する１つ以上の遺伝子、又は（ｖ）セントラルメモリー表現型に関連する１つ以上の遺伝子（の例えば２、３、４つ又は全て）から選択されるＴｅｔ２関連遺伝子（例えば、１つ以上のＴｅｔ２関連遺伝子）のモジュレーター（例えば、阻害剤又はアクティベーター）を前記対象に投与することを含み、前記対象は、ＣＡＲ発現細胞を含む治療を受けたか、受けているか又は受けることになる。

【００７４】

いくつかの実施形態において、モジュレーターは、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の阻害剤である。いくつかの実施形態において、方法は、前記対象にＴｅｔ２の阻害剤を投与することを更に含む。

【００７５】

別の態様において、本発明は、対象を処置する方法を提供し、方法は、Ｔｅｔ２の阻害剤を前記対象に投与することを含む。いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２阻害剤は、Ｔｅｔ２の小分子阻害剤（例えば、２－ヒドロキシグルタレート）、レンチウイルス（例えば、本明細書に記載のＣＡＲ分子をコードするレンチウイルス）、ドミナントネガティブＴｅｔ２アイソフォーム又は前記ドミナントネガティブＴｅｔ２をコードする核酸、Ｔｅｔ２を標的とするＲＮＡｉ剤（例えば、ｓｉＲＮＡ又はｓｈＲＮＡ）、Ｔｅｔ２を標的とするＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９又はＴｅｔ２を標的とするＺＦＮ／ＴＡＬＥＮから選択される。

【００７６】
別の態様において、本発明は、対象の処置における使用のためのＴｅｔ２関連遺伝子（例えば、１つ以上のＴｅｔ２関連遺伝子）のモジュレーター（例えば、阻害剤又はアクティベーター）を提供し、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、（ｉ）ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の１つ以上、（ｉｉ）表８に列挙される１つ以上の遺伝子、（ｉｉｉ）表９、列Ｄに列挙される１つ以上の遺伝子、（ｉｖ）表９、列Ａに列挙される１つ以上の経路に関連する１つ以上の遺伝子、又は（ｖ）セントラルメモリー表現型に関連する１つ以上の遺伝子（の例えば２、３、４つ又は全て）から選択され、前記対象は、ＣＡＲ発現細胞を含む治療を受けたか、受けているか又は受けことになる。

【００７７】
いくつかの実施形態において、モジュレーターは、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の阻害剤である。いくつかの実施形態において、対象は、Ｔｅｔ２の阻害剤を受けたか、受けているか又は受けることになる。

【００７８】
更に別の態様において、本発明は、対象、例えば本明細書に開示する状態又は疾患を有する対象の処置における使用のためのＴｅｔ２阻害剤を提供し、前記対象は、ＣＡＲ発現細胞を含む治療を受けたか、受けているか又は受けることになる。

【００７９】
一態様において、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）発現免疫エフェクター細胞集団を作製する方法が本明細書に開示され、方法は、
ａ）免疫エフェクター細胞、例えばＴ細胞の集団を提供すること、
ｂ）免疫エフェクター細胞集団を、ＣＡＲポリペプチドをコードする核酸と接触させること、
ｃ）免疫エフェクター細胞集団を、例えば本明細書に記載のようにＴｅｔ２阻害剤と接触させること、及び
ｄ）ＣＡＲポリペプチドの発現を可能にする条件下で細胞を維持すること
を含み、それによりＣＡＲ発現免疫エフェクター細胞集団を作製する。

【００８０】
いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２阻害剤は、Ｔｅｔ２阻害剤、例えばＴｅｔ２の小分子阻害剤（例えば、２－ヒドロキシグルタレート）、レンチウイルス（例えば、本明細書に記載のＣＡＲ分子をコードするレンチウイルス）、ドミナントネガティブＴｅｔ２アイソフォーム又は前記ドミナントネガティブＴｅｔ２をコードする核酸、Ｔｅｔ２を標的とするＲＮＡｉ剤（例えば、ｓｉＲＮＡ又はｓｈＲＮＡ）、Ｔｅｔ２を標的とするＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９又はＴｅｔ２を標的とするＺＦＮ／ＴＡＬＥＮから選択される。

【００８１】
いくつかの実施形態において、本明細書に開示されているように、Ｔｅｔ　２阻害剤で製造されたＣＡＲ発現細胞は、破壊されていないＴｅｔ２、例えば野生型Ｔｅｔ２を有する、他の点で類似したＣＡＲ発現細胞と比較した場合、以下の特徴：
（ｉ）増殖可能性の増加、例えば実施例１のアッセイにより測定した場合、少なくとも１．５、２、３、４、５又は６倍の増殖、
（ｉｉ）短命の記憶Ｔ細胞の１つ以上の特性、例えば実施例１のアッセイにより測定した場合、Ｅｏｍｅｓの発現の増加、ＫＬＲＧ１の発現の減少、細胞傷害活性の増加又は記憶Ｔ細胞電位の増加、
（ｉｉｉ）エフェクター機能の増加、例えば実施例１のアッセイにより測定した場合、ＣＤ１０７ａ、グランザイムＢ及びパーフォリンの脱顆粒の増加、
（ｉｖ）実施例１のアッセイにより測定した場合、細胞溶解活性の増加、
（ｖ）増殖能力の増加、例えば実施例１のアッセイにより測定した場合、Ｋｉ６７の増加の１つ、２つ、３つ、４つ又はそれを超える数（例えば、全て）を有する。

【００８２】
本明細書に開示される製造方法のいくつかの実施形態において、例えばＣＡＲポリペプ

チドをコードする核酸と接触させる前に免疫エフェクター細胞集団にＴｅｔ２破壊が存在する。いくつかの実施形態において、免疫エフェクター細胞集団は、Ｔｅｔ２破壊アレル、例えば本明細書に記載の単一アレル性Ｔｅｔ２破壊、例えば単一アレル性ハイポモルフＴｅｔ２アレルを含む。本明細書に開示される製造方法のいくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２の単一アレル性破壊を含む免疫エフェクター細胞集団をＴｅｔ２の阻害剤、例えば本明細書に記載のものと接触させることでＴｅｔ２の両アレル性破壊、例えばＴｅｔ２の野生型アレルの破壊が生じる。

【００８３】

本明細書に開示される製造方法のいくつかの実施形態において、例えばＣＡＲポリペプチドをコードする核酸と接触させる前に免疫エフェクター細胞集団にＴｅｔ２破壊が存在する。いくつかの実施形態において、免疫エフェクター細胞集団は、１つ以上のＴｅｔ２破壊アレル、例えばＴｅｔ２の両アレル破壊を含む。

【００８４】

本明細書に開示される製造方法のいくつかの実施形態において、例えばＣＡＲポリペプチドをコードする核酸と接触させる前に免疫エフェクター細胞集団にＴｅｔ２破壊が存在しない。いくつかの実施形態において、破壊されたＴｅｔ２アレルを含まない、例えば２つの野生型Ｔｅｔ２アレルを含む免疫エフェクター細胞集団をＴｅｔ２の阻害剤、例えば本明細書に記載のものと接触させることでＴｅｔ２の両アレル性破壊、例えばＴｅｔ２の野生型アレルの破壊が生じる。

【００８５】

いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２の両アレル性破壊を含む免疫エフェクター集団で製造されたＣＡＲ発現集団は、破壊されていないＴｅｔ２、例えば野生型Ｔｅｔ２を有する、他の点で類似したＣＡＲ発現細胞と比較した場合、以下の特徴：

（ｉ）増殖可能性の増加、例えば実施例１のアッセイにより測定した場合、少なくとも１．５、２、３、４、５又は６倍の増殖、

（ｉｉ）短命の記憶Ｔ細胞の特性、例えば実施例１のアッセイにより測定した場合、ＥＯＭＥＳの発現の増加、ＫＬＲＧ１の発現の減少、細胞傷害活性の増加又は記憶Ｔ細胞電位の増加、

（ｉｉｉ）エフェクター機能の増加、例えば実施例１のアッセイにより測定した場合、ＣＤ１０７ａ、グランザイムＢ及びパーフォリンの脱顆粒の増加、

（ｉｖ）実施例１のアッセイにより測定した場合、細胞溶解活性の増加、

（ｖ）増殖能力の増加、例えば実施例１のアッセイにより測定した場合、Ｋｉ６７の増加の１つ、２つ、３つ、４つ又はそれを超える数（例えば、全て）を有する。

【００８６】

本明細書に開示される方法又は組成物のいずれかのいくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２の破壊、例えばＴｅｔ２における単一アレル性又は両アレル性破壊（例えば、本明細書に開示される方法のいずれかによる）を含むＣＡＲ発現細胞は、ＣＡＲ発現細胞集団を形成する、例えば増殖又は分割する、例えばクローンＣＡＲ発現細胞集団へと増殖する。いくつかの実施形態において、１つのＣＡＲ発現細胞に由来するＣＡＲ発現細胞集団、例えばＣＡＲ発現細胞のクローン集団は、例えば、疾患又は状態、例えば癌、例えばＣＡＲ発現細胞により認識される抗原の発現に関連する癌の処置のために対象に投与することができる。いくつかの実施形態において、ＣＡＲ発現細胞のクローン集団は、例えば、本明細書に記載されるように前記疾患の処置をもたらす。

【００８７】

別の態様において、本発明は、ＣＡＲ発現細胞を製造する方法を提供し、方法は、ＣＡＲをコードする核酸を、前記核酸（又はそのＣＡＲコード部分）がＴｅｔ２関連遺伝子（例えば、１つ以上のＴｅｔ２関連遺伝子）内（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子のイントロン又はエクソン内）の細胞のゲノムに組み込まれ、それによりＴｅｔ２関連遺伝子の発現及び／又は機能が変化される（例えば、低減又は排除される）ように細胞に導入することを含み、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、（ｉ）ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、Ｉ

Ｌ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の１つ以上、（ｉｉ）表８に列挙される１つ以上の遺伝子、（ｉｉｉ）表９、列Ｄに列挙される１つ以上の遺伝子、（ｉｖ）表９、列Ａに列挙される１つ以上の経路に関連する１つ以上の遺伝子、又は（ｖ）セントラルメモリー表現型に関連する１つ以上の遺伝子（の例えば２、３、４つ又は全て）から選択される。

【００８８】

いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１から選択される。

【００８９】

別の態様において、本発明は、ＣＡＲ発現細胞を製造する方法を提供し、方法は、前記ＣＡＲ発現細胞を、（ｉ）ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の１つ以上、（ｉｉ）表８に列挙される１つ以上の遺伝子、（ｉｉｉ）表９、列Ｄに列挙される１つ以上の遺伝子、（ｉｖ）表９、列Ａに列挙される１つ以上の経路に関連する１つ以上の遺伝子、又は（ｖ）セントラルメモリー表現型に関連する１つ以上の遺伝子（の例えば２、３、４つ又は全て）から選択されるＴｅｔ２関連遺伝子（例えば、１つ以上のＴｅｔ２関連遺伝子）のモジュレーター（例えば、阻害剤又はアクティベーター）とエクスビボで接触させることを含む。

【００９０】

いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１から選択される。

【００９１】

別の態様において、本発明は、ＣＡＲをコードする配列と、（ｉ）ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の１つ以上、（ｉｉ）表８に列挙される１つ以上の遺伝子、（ｉｉｉ）表９、列Ｄに列挙される１つ以上の遺伝子、（ｉｖ）表９、列Ａに列挙される１つ以上の経路に関連する１つ以上の遺伝子、又は（ｖ）セントラルメモリー表現型に関連する１つ以上の遺伝子（の例えば２、３、４つ又は全て）から選択されるＴｅｔ２関連遺伝子（例えば、１つ以上のＴｅｔ２関連遺伝子）のモジュレーター（例えば、阻害剤又はアクティベーター）をコードする配列とを含むベクターを提供する。

【００９２】

いくつかの実施形態において、モジュレーター（例えば、阻害剤）は、（１）遺伝子又はその調節エレメント内の１つ以上の部位を標的とする遺伝子編集系、（２）Ｔｅｔ２関連遺伝子の発現を阻害する核酸（例えば、ｓｉＲＮＡ又はｓｈＲＮＡ）、（３）Ｔｅｔ２関連遺伝子によってコードされるタンパク質（例えば、ドミナントネガティブ、例えば触媒的に不活性なもの）又はＴｅｔ２関連遺伝子によってコードされるタンパク質の結合パートナー、及び（４）（１）～（３）のいずれかをコードする核酸又はそれらの組み合わせである。

【００９３】

いくつかの実施形態において、モジュレーターは、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の阻害剤である。いくつかの実施形態において、ＣＡＲをコードする配列及び阻害剤をコードする配列は、２Ａ部位によって分離されている。

【００９４】

別の態様において、本発明は、Ｔｅｔ２関連遺伝子（例えば、１つ以上のＴｅｔ２関連遺伝子）又はその調節エレメントの配列に特異的な遺伝子編集系を提供し、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、（ｉ）ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の１つ以上、（ｉｉ）表８に列挙される１つ以上の遺伝子、（ｉｉｉ）表９、列Ｄに列挙される１つ以上の遺伝子、（ｉｖ）表９、列Ａに列挙される１つ以上の経路に関連する１つ以上の遺伝子、又は（ｖ）セントラルメモリー表現型に関連する１つ以上の遺伝子（の例えば２、３、４つ又は全て）から選択される。

【００９５】

いくつかの実施形態において、遺伝子編集系は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１遺伝子の配列に特異的である。

【００９６】

いくつかの態様において、遺伝子編集系は、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ遺伝子編集系、ジンクフィンガーヌクレアーゼ系、ＴＡＬＥＮ系又はメガヌクレアーゼ系である。いくつかの実施形態において、遺伝子編集系は、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ遺伝子編集系である。

【００９７】

いくつかの実施形態において、遺伝子編集系は、Ｔｅｔ２関連遺伝子又はその調節エレメントの配列に特異的な標的化配列を含むｇＲＮＡ分子及びＣａｓ９タンパク質、Ｔｅｔ２関連遺伝子又はその調節エレメントの配列に特異的な標的化配列を含むｇＲＮＡ分子及びＣａｓ９タンパク質をコードする核酸、Ｔｅｔ２関連遺伝子又はその調節エレメントの配列に特異的な標的化配列を含むｇＲＮＡ分子をコードする核酸及びＣａｓ９タンパク質、又はＴｅｔ２関連遺伝子又はその調節エレメントの配列に特異的な標的化配列を含むｇＲＮＡ分子をコードする核酸及びＣａｓ９タンパク質をコードする核酸を含む。

【００９８】

いくつかの実施形態において、遺伝子編集系は、テンプレートＤＮＡを更に含む。いくつかの実施形態において、テンプレートＤＮＡは、ＣＡＲ、例えば本明細書に記載のＣＡＲをコードする核酸配列を含む。

【００９９】

別の態様において、本発明は、ＣＡＲ発現細胞をエクスビボで製造するための組成物を提供し、方法は、（ｉ）ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の１つ以上、（ｉｉ）表８に列挙される１つ以上の遺伝子、（ｉｉｉ）表９、列Ｄに列挙される１つ以上の遺伝子、（ｉｖ）表９、列Ａに列挙される１つ以上の経路に関連する１つ以上の遺伝子、又は（ｖ）セントラルメモリー表現型に関連する１つ以上の遺伝子（の例えば２、３、４つ又は全て）から選択されるＴｅｔ２関連遺伝子（例えば、１つ以上のＴｅｔ２関連遺伝子）のモジュレーター（例えば、阻害剤又はアクティベーター）を含む。

【０１００】

いくつかの実施形態において、モジュレーターは、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の阻害剤である。

【０１０１】

いくつかの実施形態において、モジュレーター（例えば、阻害剤）は、（１）Ｔｅｔ２関連遺伝子又はその調節エレメント内の１つ以上の部位を標的とする遺伝子編集系、（２）Ｔｅｔ２関連遺伝子の発現を阻害する核酸（例えば、ｓｉＲＮＡ又はｓｈＲＮＡ）、（３）遺伝子によってコードされるタンパク質（例えば、ドミナントネガティブ、例えば触媒的に不活性なもの）又はＴｅｔ２関連遺伝子によってコードされるタンパク質の結合パートナー、又は（４）（１）～（３）のいずれかをコードする核酸又はそれらの組み合わせである。

【０１０２】

いくつかの実施形態において、組成物は、Ｔｅｔ２の阻害剤を更に含む。

【０１０３】

別の態様において、本発明は、本明細書に開示される１つ以上の細胞を含む細胞集団を提供し、細胞集団は、前記細胞におけるＴｅｔ２関連遺伝子（例えば、１つ以上のＴｅｔ２関連遺伝子）の発現及び／又は機能が低減又は排除されている１つ以上の細胞を含まない細胞集団より高い（例えば、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０倍高い）パーセンテージのＴｓｃｍ細胞（例えば、ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＤ６２Ｌ＋ＣＣＲ７＋（任意選択によりＣＤ２７＋ＣＤ９５＋）Ｔ細胞）を含む。

【０１０４】

別の態様において、本発明は、請求項１～８９のいずれか一項に記載の１つ以上の細胞を含む細胞集団を提供し、細胞集団の少なくとも５０％（例えば、少なくとも６０％、７

０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％又は９９％）は、セントラルメモリーＴ細胞表現型を有する。

【０１０５】

いくつかの実施形態において、セントラルメモリー細胞表現型は、セントラルメモリーＴ細胞表現型である。いくつかの実施形態において、細胞集団の少なくとも５０％（例えば、少なくとも６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％又は９９％）は、ＣＤ４５ＲＯ及び／又はＣＣＲ７を発現する。

【０１０６】

本特許又は出願ファイルには、カラーで作成された少なくとも１つの図面が含まれている。カラーの図面を伴う本特許又は特許出願公開の複写は、請求及び必要な料金の支払いに応じて特許庁によって提供されるであろう。

【図面の簡単な説明】

【０１０７】

【図１Ａ－１Ｄ】ＣＬＬ患者におけるＣＡＲ　Ｔ細胞の養子移入後の臨床応答の評価を示す。図１Ａは、２回の注入の前後のＣＴＬ０１９　ＣＡＲ　Ｔ細胞のインビボでの増殖及び持続性を示す。ＣＴＬ０１９細胞の頻度は、平均導入遺伝子コピー／μｇＤＮＡとして示される。図１Ｂは、ＣＡＲ　Ｔ細胞注入前後の血清サイトカインの長期測定を示す。各サイトカインの絶対測定値は、３倍の８点希釈系列にわたる組換えタンパク質濃度に基づく標準曲線から導かれた。各サンプルを二重に分析し、平均値を示した（変動係数は、１０％未満である）。図１Ｃは、ＣＴＬ０１９療法の前後の循環ＣＬＬ細胞の総数を示す。計算は、５リットルの量の末梢血と仮定した全血球計算値からの絶対リンパ球数に基づいていた。図１Ｄは、化学療法抵抗性リンパ節腫脹の解消を示す逐次的コンピューター断層撮影を示す。質量は、矢印で示される通り、ＣＡＲ　Ｔ細胞の第２の注入から２ヶ月後に始まって徐々に減少し、１年及びそれを超えて消散した（データは示さず）。

【図２】患者１０におけるＣＡＲ　Ｔ細胞の増殖がＣＤ８コンパートメントで起こることを示す。ＣＤ８＋ＣＴＬ０１９細胞増殖（右グラフ）と比較した総ＣＴＬ０１９　ＣＡＲ　Ｔ細胞増殖（左グラフ）の動態が注入前及び注入後で示される。循環ＣＴＬ０１９細胞の数は、ＣＤ３＋及びＣＤ８＋ＣＡＲ＋集団の頻度及び絶対細胞数に基づいて計算された。観測された値は、全てフローサイトメトリーによる検出限界（０．１％）を超えていた。

【図３】患者１０から製造されたＣＡＲ　Ｔ細胞がポリクローナル組成物を呈することを示す。患者１０の細胞注入製剤中のＣＤ８－（左の円グラフ）及びＣＤ８＋（右の円グラフ）ＣＡＲ　Ｔ細胞のＴＣＲＶβ分布が示される。

【図４Ａ－４Ｄ】ＣＡＲ　Ｔ細胞のクローン増殖を起こしたＣＬＬ患者におけるＴＣＲＶβ使用の分布を示す。図４Ａでは、ＣＡＲ　Ｔ細胞の第２の注入から１ヶ月後（左の円グラフ）及び２ヶ月後（中間の円グラフ）のＣＬＬ患者の末梢血におけるＴＣＲＶβ遺伝子セグメント使用の平均頻度が示されている。第２の注入後の増殖のピークにおけるソートされたＣＤ８＋ＣＡＲ　Ｔ細胞のＴＣＲＶβクロノタイプ頻度は、右端の円グラフに示されている。各ＴＣＲＶβ遺伝子セグメントは、その頻度に比例する扇形で表される。各時点でのＴＣＲＶβ５．１使用の比率を表す扇形が各円グラフに示される。図４Ｂでは、ＰＢＭＣのフローサイトメトリー分析は、ＴＣＲＶβ１３．１（陰性対照）と比較してＴＣＲＶβ５．１陽性であるＣＤ８＋ＣＡＲ　Ｔ細胞の大部分を示す。図４Ｃでは、活性のピークにおけるソートされたＣＤ８＋ＣＡＲ＋Ｔ細胞中のＴＣＲＶβ５．１クロノタイプの、レパートリーのディープシーケンシングによって決定される存在量が注入前のＣＤ８＋ＣＴＬ０１９細胞及び第２のＣＡＲ　Ｔ細胞処理後１ヶ月及び２ヶ月の全血で示されている。支配的なＴＣＲＶβ５．１クローン（ＣＡＳＳＬＤＧＳＧＱＧＳＤＹＧＹＴＦ）は、各二変量プロットにおいて赤い点で示される。図４Ｄでは、ＣＡＲ　Ｔ細胞の第２の注入後のＴＣＲＶ５．１βクローン増殖の動態がＣＡＲ増殖及び持続レベルと並行してプロットされている。ＣＡＲ及び優性ＴＣＲＶβ５．１クローンのレベル（検出可能なクローン配列を有する細胞のパーセンテージとして示される）を、全血から抽出したＤＮＡのｑＰ

ＣＲで測定した。
【図５Ａ－５Ｂ】患者１０におけるＣＡＲレンチウイルス組み込み部位の分析及びＴＥＴ２キメラ転写物の検出を示す。図５Ａでは、第２の注入後のＣＡＲ　Ｔ細胞クローンの相対存在量が積み上げ棒グラフとして概括される。組み込み部位でマークされているように、異なるバーは、主要な細胞クローンを示す。部位の鍵をグラフの下に示す。各組み込み部位は、最も近い遺伝子によって命名される。相対存在量は、ＳｏｎｉｃＬｅｎｇｔｈ法を使用して推定された。３％未満の推定相対存在量は、「低存在量」として分類される。図５Ｂは、インビボでのＣＡＲ　Ｔ細胞活性（１２１日目）のピークで検出されたベクタープロウイルスへの切断型転写物のスプライシングを示すＴＥＴ２組み込み部位遺伝子座におけるベクターの概略図を示す。スプライシング現象の各々は、（黒い実線の上の小さいアスタリスクで示される）異所性フレーム内停止コドンを動員し、スプライシングされた産物を表す。３つのキメラメッセージ（合計５つのジャンクション）のスプライスジャンクションに対応する配列を図の下に示す。図の下の表において下線が付された領域は、スプライスドナー及びアクセプターに対応している。ＬＴＲ、長ターミナルリピート；ｃＰＰＴ、ポリプリントラクト；ＥＦ１α、伸長因子１αプロモーター。
【図６Ａ－６Ｂ】患者１０におけるＴＥＴ２キメラ転写物の検出のための戦略を示す。図６Ａでは、切断型ＴＥＴ２転写物に対応するポリアデニル化ＲＮＡの検出のための戦略が示されている。ボックスは、組み込まれたベクターが存在するＴＥＴ２エクソン９及び１０間のゲノム領域を表す。青及び赤の矢印は、図の下に列挙されたフォワードプライマー及びリバースプライマーの一般的な位置を示す。ＬＴＲ、長ターミナルリピート；ｃＰＰＴ、ポリプリントラクト；ＥＦ１α、伸長因子１αプロモーター。図６Ｂは、キメラＴＥＴ２　ＲＴ－ＰＣＲ産物の視覚化を示す。ＰＣＲ産物を天然アガロースゲルで分離し、臭化エチジウムで染色した。アンプリコンの予想サイズは、ゲルの上に列挙されている。切断型の転写物はボックスで強調されている。ＲＴ－ＰＣＲ反応の鍵を図の下に示す。
【図７Ａ－７Ｇ】ＴＥＴ２欠損がエピジェネティックランドスケープ及びＴ細胞分化を変化させることを示す。図７Ａでは、ＣＴＬ０１９療法に対する応答のピーク時に患者１０から培養されたＣＡＲ＋及びＣＡＲ－ＣＤ８＋Ｔ細胞の総５－ｈｍｃレベルが示される。ヒストグラムは、フローサイトメトリーによって決定される細胞内５－ｈｍｃ染色の強度を示す。図７Ｂは、患者１０から培養されたＣＡＲ＋及びＣＡＲ－ＣＤ８＋Ｔ細胞における差次的ＡＴＡＣ－ｓｅｑ領域のベン図（左）及び図の各部分におけるそれらのピークの濃縮（右）を示す。図７Ｃでは、上記の患者細胞に対応するＩＦＮＧ遺伝子座でのＡＴＡＣ濃縮のゲノムブラウザビューが示される。図７Ｄは、ＣＤ８＋ＣＡＲ＋を発現するＩＦＮγ及びＣＤ１０７ａ並びに抗ＣＤ３／ＣＤ２８抗体被覆ビーズで刺激されていないか又は刺激された患者１０から増殖したＣＡＲ－Ｔ細胞の頻度を示す。コンタープロットの挿入物は、ゲートされた細胞集団の頻度を示す。図７Ｅでは、インビボ活性のピークでのＣＡＲ　Ｔ細胞のエクスビボ分化表現型は、患者１０と比較した２人の長期完全応答ＣＬＬ患者（患者１及び２）について示される。円グラフの扇形は、各Ｔ細胞サブセットの相対頻度を表す。ナイーブ様Ｔ細胞：ＣＣＲ７＋ＣＤ４５ＲＯ－；セントラルメモリーＴ細胞：ＣＣＲ７＋ＣＤ４５ＲＯ＋；エフェクターメモリーＴ細胞：ＣＣＲ７－ＣＤ４５ＲＯ＋；及びエフェクターＴ細胞：ＣＣＲ７－ＣＤ４５ＲＯ－。定量的ＰＣＲによって決定されたＣＴＬ０１９細胞レベル及び各患者の応答のピーク時にＨＬＡ－ＤＲ（細胞表面活性化マーカー）を発現する活性化ＣＡＲ　Ｔ細胞の頻度は、円グラフの下に列挙される。図７Ｆでは、ＴＥＴ２発現は、定量ＰＣＲで測定したスクランブルｓｈＲＮＡ（対照）又はＴＥＴ２配列でレンチウイルス形質導入された健康なドナーに由来する初代ＣＤ８＋Ｔ細胞において示される。エラーバーは、平均値の標準誤差を示す。図７Ｇでは、ＴＥＴ２のｓｈＲＮＡ媒介ノックダウン及びインビトロ増殖後の健康なドナー由来のセントラルメモリー（左）、エフェクターメモリー（中央）及びエフェクターＣＤ８＋Ｔ細胞の頻度を示す。各サブセットの頻度は、スクランブルｓｈＲＮＡで形質導入された対応物と比較して示される（ｎ＝１２）。Ｐ値は、対応のあるスチューデントの両側ｔ検定を使用して決定された。

【図８】患者１０からのＴＥＴ２破壊ＣＡＲ　Ｔ細胞が、抑制されたエフェクター分化及び活性と一致する全体的なクロマチンプロファイルを示すことを示す。マッチしたＣＤ８＋ＣＡＲ－Ｔ細胞の対応物と比較した、患者１０からのＴＥＴ２破壊ＣＤ８＋ＣＡＲ＋Ｔ細胞においてより有意に閉じたクロマチン領域に関連するＧＯタームが列挙されている。
【図９】経時的な患者１０におけるＣＡＲ　Ｔ細胞の分化状態を示す。ＨＬＡ－ＤＲ（Ｔ細胞活性化を示す表面分子）を発現する患者１０のＣＡＲ＋及びＣＡＲ－ＣＤ８＋Ｔ細胞の頻度を示すフローサイトメトリーデータの代表的なコンタープロット。分化状態の決定因子として、ＣＤ４５ＲＯ及びＣＣＲ７を発現するこれらの細胞の比率が示される。コンタープロットの挿入物は、ゲートされた細胞集団の頻度を示す。
【図１０Ａ－１０Ｃ】ＴＥＴ２のノックダウンがＣＡＲ＋Ｔ細胞の頻度を増加させ、エフェクター分化を減少させることを示す。図１０Ａは、スクランブルｓｈＲＮＡ（対照）又はＴＥＴ２を標的とするｓｈＲＮＡによる形質導入後の健康ドナーＣＤ８＋ＣＡＲ＋Ｔ細胞の分化状態を示す代表的なフローサイトメトリープロットを示す。挿入物は、ゲートされた集団の頻度を定義する。図１０Ｂ及び図１０Ｃは、調節又はＴＥＴ２　ｓｈＲＮＡ形質導入後の分化表現型に応じた、健康な対象のＣＡＲ＋ＣＤ８＋Ｔ細胞及びＣＡＲ＋ＣＤ４＋Ｔ細胞の頻度をそれぞれ示す（ｎ＝１０）。Ｐ値は、対応のあるスチューデントの両側ｔ検定を使用して計算された。
【図１１Ａ－１１Ｅ】患者１０におけるＣＡＲレンチウイルス組み込み部位及びＴＥＴ２欠損の調査の結果を示す。図１１Ａは、積み重ね棒グラフとして概括された第２の注入後のＣＡＲ　Ｔ細胞クローンの相対存在量を示す。組み込み部位でマークされているように、異なる水平バーは、主要な細胞クローンを示す。部位の鍵をグラフの下に示す。３％未満の推定相対存在量は、「低存在量」として分類される。図１１Ｂは、シャノン指数を用いた経時的な患者１０のＣＡＲ　Ｔ細胞の多様性を示し、シャノン指数は、異なるユニークな組み込み部位の数と、組み込み部位間でサンプリングされた細胞の分布の均一性との両方を説明する。図１１Ｃは、インビボＣＡＲ　Ｔ細胞活性（１２１日目）のピークで検出されたベクタープロウイルスへの切断型転写物のスプライシングを示すＴＥＴ２組み込み部位遺伝子座におけるベクターの概略図を示す。スプライシング現象の各々は、（黒い実線の上の小さいアスタリスクで示される）異所性フレーム内停止コドンを動員し、スプライシングされた産物を表す。３つのキメラメッセージ（合計５つのジャンクション）のスプライスジャンクションに対応する配列を図の下に示す。図の下の表において下線が付された領域は、スプライスドナー及びアクセプターに対応している。ＬＴＲ、長ターミナルリピート；ｃＰＰＴ、ポリプリントラクト；ＥＦ１α、伸長因子１αプロモーター。図１１Ｄは、５－ｍＣから５－ｈｍＣへ並びに５－ｆＣ及び５－ｃａＣへのＴＥＴ２触媒逐次酸化の図を示す（上）。Ｅ１８７９Ｑ　ＴＥＴ２変異体でトランスフェクトされたＨＥＫ２９３Ｔ細胞から分離された６００ｎｇのゲノムＤＮＡにおける５－ｍＣ、５－ｈｍＣ、５－ｆＣ及び５－ｃａＣのドットブロットが示される。アッセイの対照には、空のベクター、野生型ＴＥＴ２及び触媒的に不活性な（ＨｘＤ）ＴＥＴ２変異体（左下）が含まれる。抗ＦＬＡＧ抗体を使用して上記細胞におけるｈＴＥＴ２を検出するウエスタンブロットも示す。Ｈｓｐ９０α／βをローディング対照として使用した（右下）。図１１Ｅは、全サイトカイン修飾のパーセンテージを示すように、Ｅ１８７９Ｑ　ＴＥＴ２変異体により産生され、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳにより定量化された５－ｍＣ、５－ｈｍＣ、５－ｆＣ及び５－ｃａＣ修飾のゲノムレベルを示す。独立した実験の平均から導かれた割合（ｎ＝３）が表示される（＊＊Ｐ≦０．０１は、対応のあるスチューデントの両側ｔ検定を使用して決定された）。
【図１２Ａ－１２Ｃ】ＣＡＲ　Ｔ細胞のエピジェネティックランドスケープに対するＴＥＴ２欠損の影響を示す。図１２Ａは、患者１０からのＣＡＲ－Ｔ細胞と比較した、ＣＡＲ＋で得られたか又は失われた、クロマチン領域における転写因子（ＴＦ）結合モチーフの濃縮を示す。図１２Ｂは、患者１０からのＣＤ８＋ＣＡＲ＋及びＣＡＲ－Ｔ細胞の縦分化表現型を示す（左パネル）。インビボ活性のピークでの分化表現型は、患者１０と比較した２人の長期完全応答ＣＬＬ患者（患者１及び２）について示される（右パネル）。円グ

ラフの扇形は、各Ｔ細胞サブセットの相対頻度を表す。定量的ＰＣＲによって決定されたＣＴＬ０１９細胞レベル及び各患者の応答のピーク時にＨＬＡ－ＤＲ（細胞表面活性化マーカー）を発現する活性化ＣＡＲ　Ｔ細胞の頻度は、円グラフの下に列挙される。図１２Ｃは、ＣＤ１９又はメソテリン（陰性対照）を発現するＫ５６２細胞による反復刺激に応答したＣＴＬ０１９細胞の長期増殖を示す。ＣＡＲ　Ｔ細胞は、スクランブル対照又はＴＥＴ２特異的ｓｈＲＮＡを発現するように形質導入された。各矢印は、細胞が抗原に曝露された時を示す。Ｐ値は、対応のあるスチューデントの両側ｔ検定を使用して決定された（＊Ｐ＜０．０５）。

【図１３】ＣＤ８コンパートメントにおける患者１０のＣＡＲ　Ｔ細胞の増殖を示す。ＣＡＲ　Ｔ細胞増殖の注入前後の動態（ＣＤ３＋、ＣＤ８＋及びＣＤ８－）は、他の応答者と比較して、患者１０において示される。循環ＣＴＬ０１９細胞の数は、ＣＤ３＋、ＣＤ８＋及びＣＤ８－ＣＡＲ　Ｔ細胞集団の頻度及び絶対細胞数に基づいて計算された。観測された値は、全てフローサイトメトリーによる検出限界（０．１％）を超えていた。

【図１４Ａ－１４Ｄ】長期の注入後の時点での患者１０における免疫細胞集団のプロファイリング及びＣＡＲ　Ｔ細胞検出を示す。図１４Ａは、患者１０の末梢血ＣＡＲ　Ｔ細胞を識別するためのフローサイトメトリーゲーティング戦略を示す。図１４Ｂは、この患者のＣＤ４及びＣＤ８コンパートメント内のＣＴＬ０１９細胞の相対的パーセンテージを示す。健康な対象からのＴ細胞は、陰性対照として機能した。図１４Ｃは、健康な対象と比較した患者１０の循環Ｂ細胞の頻度を示す。死細胞及びダブレットを除外するために前ゲーティングが実行され、全てのゲーティング閾値は、蛍光マイナス１（ＦＭＯ）対照に基づいていた。図１４Ｄは、患者１０の血液中の種々の免疫細胞集団の一覧を示す。各集団の頻度は、その表現型マーカーに対応する別の列に列挙されている。図１４Ｅは、ｑＰＣＲにより決定される患者１０の末梢血中のＣＡＲ　Ｔ細胞の持続性を示す。３回の複製から得られた平均閾値サイクル（Ｃｔ）値及び標準偏差（ＳＤ）が列挙される。ＣＡＲ　Ｔ細胞の存在量の計算は、細胞毎の平均マーキング及びゲノムＤＮＡのマイクログラム毎の導入遺伝子コピーとして報告される。

【図１５】患者１０からのＴＥＴ２欠損ＣＡＲ　Ｔ細胞の全体的なクロマチンプロファイリングを示す。マッチしたＣＤ８＋ＣＡＲ－Ｔ細胞の対応物と比較した、患者１０からのＴＥＴ２破壊ＣＤ８＋ＣＡＲ＋Ｔ細胞においてより有意に開いたクロマチン領域に関連する遺伝子オントロジー（ＧＯ）タームが列挙されている。

【図１６】他の応答者と比較した経時的な患者１０のＣＡＲ　Ｔ細胞の分化状態を示す。完全応答者からのＣＤ８＋ＣＡＲ＋及びＣＡＲ－Ｔ細胞の分化表現型を決定するために使用されるゲーティング戦略の例（左上パネル）。折れ線グラフは、他の応答患者におけるこれらの細胞集団の分化状態を経時的に示し、ｑＰＣＲによって決定された、血中の対応するＣＡＲ　Ｔ細胞レベルと共にプロットされる。

【図１７】ＴＥＴ２ノックダウン及び腫瘍標的による連続的な再刺激後のＣＡＲ　Ｔ細胞生存率を示す。ＴＥＴ２　ｓｈＲＮＡ又はスクランブル対照で形質導入され、ＣＤ１９を発現するＫ５６２細胞で再刺激されたＣＡＲ＋Ｔ細胞の生存率（ｎ＝１２）。各矢印は、細胞が抗原に曝露された時点を示す。

【図１８Ａ－１８Ｂ】ＴＥＴ２阻害後のＣＡＲ　Ｔ細胞サイトカインプロファイルを示す。図１８Ａは、ＴＥＴ２　ｓｈＲＮＡ又はスクランブル対照で形質導入された健康ドナーＣＡＲ　Ｔ細胞による急性細胞内サイトカイン産生の代表的なフローサイトメトリーを示す（左パネル）。全ＣＤ３＋、ＣＤ４＋及びＣＤ８＋ＣＡＲ　Ｔ細胞によるＩＦＮγ、ＴＮＦα及びＩＬ－２の産生が示される。これらの細胞は、ＣＤ３／ＣＤ２８（右上パネル）又はＣＡＲ抗イディオタイプ抗体（右下パネル）でコーティングされたビーズで刺激された。図１８Ｂは、ＣＤ１９抗原での再刺激後のＴＥＴ２欠損又は対照ＣＡＲ　Ｔ細胞によるＩＦＮγ（上パネル）、ＴＮＦα（中央パネル）及びＩＬ－２（下パネル）の産生を示す。各矢印は、ＣＡＲ　Ｔ細胞がＣＤ１９に曝露された時を示す。

【図１９Ａ－１９Ｃ】ＣＡＲ　Ｔ細胞の細胞毒性機構に対するＴＥＴ２ノックダウンの効果を示す。図１９Ａは、ＣＤ３／ＣＤ２８及びＣＡＲ特異的刺激後のＣＤ１０７ａ（細胞

溶解のマーカー）を発現するＴＥＴ２ノックアウト又は対照ＣＡＲ　Ｔ細胞の頻度を示すフローサイトメトリープロットを示す（左パネル）。ｎ＝６人の異なる健康なドナーから製造されたＣＡＲ　Ｔ細胞の分析から概括されたデータが示される（右パネル）。図１９Ｂは、その対応物対照と比較したＴＥＴ２阻害の設定におけるＣＡＲ　Ｔ細胞中のグランザイムＢ及びパーフォリンの発現レベルを示す代表的なヒストグラムを示す（左パネル）。ｎ＝５人の健康なドナーのＣＡＲ　Ｔ細胞からプールされたデータは、右パネルに概括される。図１９Ｃは、ルシフェラーゼ発現ＯＳＵ－ＣＬＬ（左パネル）又はＮＡＬＭ－６（右パネル）細胞と一晩共培養した後のＣＴＬ０１９細胞（ＴＥＴ２又はスクランブル対照ｓｈＲＮＡで形質導入）の細胞毒性能力を示す。非形質転換Ｔ細胞は、非特異的溶解を制御するための追加群として含まれていた。Ｐ値は、対応のあるスチューデントの両側ｔ検定を使用して決定された（＊Ｐ＜０．０５；＊＊Ｐ≦０．０１）。

【図２０Ａ－２０Ｂ】他の応答対象と比較した患者１０のＣＡＲ　Ｔ細胞によるエフェクター及びメモリー分子の発現を示す。図２０Ａは、他の３人の完全応答者と比較した患者１０におけるインビボＣＴＬ０１９増殖のピークでのグランザイムＢの発現（左パネル）及びグランザイムＢ／Ｋｉ－６７を共発現するＣＡＲ－及びＣＡＲ＋Ｔ細胞の頻度（右パネル）を示す。図２０Ｂは、細胞内ＥＯＭＥＳ発現の代表的なヒストグラム（左パネル）及びこれらの患者の同じ細胞集団におけるＣＤ２７（中央パネル）及びＫＬＲＧ１発現（右パネル）リンパ球の頻度を示すコンタープロットを示す。

【発明を実施するための形態】

【０１０８】

定義

特に定義されない限り、本明細書で使用される全ての科学技術用語は、本発明が関係する技術分野の当業者が一般に理解するのと同じ意味を有する。

【０１０９】

用語「１つの（ａ）」及び「１つの（ａｎ）」は、その冠詞の文法上の指示対象の１つ又は１つより多い（即ち少なくとも１つ）を指す。例として、「要素」は、１つの要素又は１つより多い要素を意味する。

【０１１０】

用語「約」は、量、時間的な継続期間などの計測可能な値を参照するとき、指定される値から±２０％又は一部の例では±１０％、又は一部の例では±５％、又は一部の例では±１％、又は一部の例では±０．１％の変動が、かかる変動が本開示の方法の実施に適切であるものとして包含されることを意味する。

【０１１１】

用語「キメラ抗原受容体」又は代わりに「ＣＡＲ」は、一連のポリペプチド、典型的には最も単純な実施形態で２ポリペプチドを指し、免疫エフェクター細胞にあるとき、細胞に標的細胞、典型的には癌細胞に対する特異性及び細胞内シグナル産生を与える。いくつかの実施形態において、ＣＡＲは、下に定義されるような、少なくとも細胞外抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン及び刺激性分子由来の機能的シグナル伝達ドメイン及び／又は共刺激性分子を含む細胞質シグナル伝達ドメイン（本明細書では「細胞内シグナル伝達ドメイン」とも称する）を含む。いくつかの態様において、一連のポリペプチドは、互いに隣接している。いくつかの実施形態において、一連のポリペプチドは、二量体化分子存在下において、互いにポリペプチドを結合できる、例えば抗原結合ドメインを細胞内シグナル伝達ドメインに結合できる二量体化スイッチを含む。一態様において、刺激性分子は、Ｔ細胞受容体複合体と関係するζ鎖である。一態様において、細胞質シグナル伝達ドメインは、下に定義するような少なくとも１つの共刺激性分子に由来する１つ以上の機能的シグナル伝達ドメインを更に含む。一態様において、共刺激性分子は、本明細書に記載の共刺激性分子、例えば４－１ＢＢ（即ちＣＤ１３７）、ＣＤ２７及び／又はＣＤ２８から選択される。一態様において、ＣＡＲは、細胞外抗原結合ドメインと、膜貫通ドメインと、刺激分子に由来する機能性シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインとを含むキメラ融合タンパク質を含む。一態様において、ＣＡＲは、細胞外抗原結合ドメインと

、膜貫通ドメインと、共刺激分子に由来する機能性シグナル伝達ドメイン及び刺激分子に由来する機能性シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインとを含むキメラ融合タンパク質を含む。一態様において、ＣＡＲは、細胞外抗原結合ドメインと、膜貫通ドメインと、１つ以上の共刺激分子に由来する２つの機能性シグナル伝達ドメイン及び刺激分子に由来する機能性シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインとを含むキメラ融合タンパク質を含む。一態様において、ＣＡＲは、細胞外抗原結合ドメインと、膜貫通ドメインと、１つ以上の共刺激分子に由来する少なくとも２つの機能性シグナル伝達ドメイン及び刺激分子に由来する機能性シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインとを含むキメラ融合タンパク質を含む。一態様において、ＣＡＲは、ＣＡＲ融合タンパク質のアミノ末端（Ｎ－ｔｅｒ）に任意選択のリーダー配列を含む。一態様において、ＣＡＲは、細胞外抗原結合ドメインのＮ末端にリーダー配列を更に含み、リーダー配列は、任意選択により、細胞プロセシング及びＣＡＲの細胞膜局在化中に抗原結合ドメイン（例えば、ｓｃＦｖ）から切断される。

【０１１２】

本明細書に記載のものなどの特定の腫瘍マーカーＸを標的とする抗原結合ドメイン（例えば、ｓｃＦｖ又はＴＣＲ）を含むＣＡＲは、ＸＣＡＲとも称される。例えば、ＣＤ１９を標的とする抗原結合ドメインを含むＣＡＲは、ＣＤ１９ＣＡＲと称される。

【０１１３】

用語「シグナル伝達ドメイン」は、二次メッセンジャーを生成するか又はかかるメッセンジャーに応答してエフェクターとして機能することにより定義されたシグナル伝達経路を介して細胞活性を調節するように細胞内で情報を伝えることにより機能するタンパク質の機能性の一部分を指す。

【０１１４】

用語「抗体」は、本明細書で使用されるとき、抗原と特異的に結合する免疫グロブリン分子に由来するタンパク質又はポリペプチド配列を指す。抗体は、ポリクローナル又はモノクローナル、多重鎖又は単鎖又はインタクトな免疫グロブリンであり得、且つ天然の供給源又は組換え供給源に由来し得る。抗体は、免疫グロブリン分子の四量体であり得る。

【０１１５】

用語「抗体断片」は、抗原のエピトープと特異的に相互作用する（例えば、結合、立体障害、安定化／不安定化、空間分布による）能力を保持する抗体の少なくとも一部分を指す。抗体断片の例は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ断片、ｓｃＦｖ抗体断片、ジスルフィド結合Ｆｖ（ｓｄＦｖ）、ＶＨドメイン及びＣＨ１ドメインからなるＦｄ断片、線形抗体、ｓｄＡｂなどの単一ドメイン抗体（ＶＬ又はＶＨのいずれか）、ラクダ科ＶＨＨドメイン、ヒンジ領域でジスルフィド架橋により連結した２個のＦａｂ断片及び単離ＣＤＲを含む二価断片などの抗体断片から形成される多特異性抗体又は抗体の他のエピトープ結合断片を含むが、これらに限定されない。抗原結合断片は、シングルドメイン抗体、マキシボディ、ミニボディ、ナノボディ、イントラボディ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ｖ－ＮＡＲ及びビス－ｓｃＦｖにも取り込まれ得る（例えば、Ｈｏｌｌｉｎｇｅｒ ａｎｄ Ｈｕｄｓｏｎ，Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ２３：１１２６－１１３６，２００５を参照されたい）。抗原結合断片は、フィブロネクチンＩＩＩ型（Ｆｎ３）などのポリペプチドをベースとする足場にもグラフトされ得る（フィブロネクチンポリペプチドミニボディについて記載している米国特許第６，７０３，１９９号明細書を参照されたい）。

【０１１６】

用語「ｓｃＦｖ」は、軽鎖の可変領域を含む少なくとも１つの抗体断片と、重鎖の可変領域を含む少なくとも１つの抗体断片とを含む融合タンパク質を指し、軽鎖及び重鎖可変領域は、例えば、合成リンカー、例えば短い可動性ポリペプチドリンカーによって近接して連結されており、単鎖ポリペプチドとして発現することが可能であり、及びｓｃＦｖは、その由来であるインタクトな抗体の特異性を保持している。指定されない限り、本明細書で使用されるとき、ｓｃＦｖは、ＶＬ及びＶＨ可変領域を例えばポリペプチドのＮ端側

及びＣ端側末端に対していずれの順序でも有し得、ｓｃＦｖは、ＶＬ－リンカー－ＶＨを含み得るか又はＶＨ－リンカー－ＶＬを含み得る。

【０１１７】

抗体又はその抗体断片を含む本発明のＣＡＲの一部分は、種々の形態で存在し得、抗原結合ドメインは、例えば、シングルドメイン抗体断片（ｓｄＡｂ）、単鎖抗体（ｓｃＦｖ）、ヒト化抗体又は二重特異性抗体を含め、連続したポリペプチド鎖の一部として発現する（Ｈａｒｌｏｗ ｅｔ ａｌ．，１９９９，Ｕｓｉｎｇ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，ＮＹ；Ｈａｒｌｏｗ ｅｔ ａｌ．，１９８９，Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ；Ｈｏｕｓｔｏｎ ｅｔ ａｌ．，１９８８，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８５：５８７９－５８８３；Ｂｉｒｄ ｅｔ ａｌ．，１９８８，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４２：４２３－４２６）。一態様において、本発明のＣＡＲ組成物の抗原結合ドメインは、抗体断片を含む。更なる態様において、ＣＡＲは、ｓｃＦｖを含む抗体断片を含む。ある所与のＣＤＲの厳密なアミノ酸配列境界は、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．（１９９１），“Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，”５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ（「Ｋａｂａｔ」番号付けスキーム）、Ａｌ－Ｌａｚｉｋａｎｉ ｅｔ ａｌ．，（１９９７）ＪＭＢ ２７３，９２７－９４８（「Ｃｈｏｔｈｉａ」番号付けスキーム）により記載のもの又はその組み合わせを含む多くの周知のスキームのいずれかを使用して決定できる。

【０１１８】

本明細書で使用されるとき、用語「結合ドメイン」又は「抗体分子」は、少なくとも１つの免疫グロブリン可変ドメイン配列を含むタンパク質、例えば免疫グロブリン鎖又はその断片を指す。用語「結合ドメイン」又は「抗体分子」は、抗体及び抗体断片を包含する。ある実施形態において、抗体分子は、多重特異性抗体分子であり、例えば、これは、複数個の免疫グロブリン可変ドメイン配列を含み、ここで、複数個のうちの第１の免疫グロブリン可変ドメイン配列が第１のエピトープに対する結合特異性を有し、複数個のうちの第２の免疫グロブリン可変ドメイン配列が第２のエピトープに対する結合特異性を有する。ある実施形態において、多重特異性抗体分子は、二重特異性抗体分子である。二重特異性抗体は、２つ以下の抗原に対して特異性を有する。二重特異性抗体分子は、第１のエピトープに対して結合特異性を有する第１の免疫グロブリン可変ドメイン配列及び第２のエピトープに対して結合特異性を有する第２の免疫グロブリン可変ドメイン配列によって特徴付けられる。

【０１１９】

本発明のＣＡＲの抗体又は抗体その断片を含む部分は、例えば、単一ドメイン抗体断片（ｓｄＡｂ）、単鎖抗体（ｓｃＦｖ）、ヒト化抗体又は二機能性抗体を含む、抗原結合ドメインが連続的ポリペプチド鎖の一部として発現される多様な形態で存在し得る（Ｈａｒｌｏｗ ｅｔ ａｌ．，１９９９，Ｉｎ：Ｕｓｉｎｇ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，ＮＹ；Ｈａｒｌｏｗ ｅｔ ａｌ．，１９８９，Ｉｎ：Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ；Ｈｏｕｓｔｏｎ ｅｔ ａｌ．，１９８８，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８５：５８７９－５８８３；Ｂｉｒｄ ｅｔ ａｌ．，１９８８，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４２：４２３－４２６）。一態様において、本発明のＣＡＲ組成物の抗原結合ドメインは、抗体断片を含む。更なる態様において、ＣＡＲは、ｓｃＦｖを含む抗体断片を含む。

【０１２０】

用語「抗体重鎖」は、その天然に存在するコンホメーションをとる抗体分子に存在する

２種類のポリペプチド鎖の大きい方を指し、通常、これが抗体の属するクラスを決定する。

【０１２１】

用語「抗体軽鎖」は、その天然に存在するコンホメーションをとる抗体分子に存在する２種類のポリペプチド鎖の小さい方を指す。カッパ（κ）及びラムダ（λ）軽鎖が２つの主要な抗体軽鎖アイソタイプを指す。

【０１２２】

用語「組換え抗体」は、例えば、バクテリオファージ又は酵母発現システムによって発現される抗体など、組換えＤＮＡ技術を用いて作成される抗体を指す。この用語は、抗体をコードするＤＮＡ分子であって、抗体タンパク質を発現するＤＮＡ分子又はその抗体を指定するアミノ酸配列の合成によって作成された抗体を意味するとも解釈されるべきであり、ＤＮＡ又はアミノ酸配列は、当技術分野において利用可能な周知の組換えＤＮＡ又はアミノ酸配列技術を用いて得られたものである。

【０１２３】

用語「抗原」又は「Ａｇ」は、免疫応答を引き起こす分子を指す。この免疫応答には、抗体産生又は特異的免疫適格細胞の活性化のいずれか又は両方が含まれ得る。当業者は、任意の巨大分子が、事実上あらゆるタンパク質又はペプチドを含め、抗原となり得ることを理解するであろう。更に、抗原は、組換えＤＮＡ又はゲノムＤＮＡに由来し得る。当業者は、従って、免疫応答を生じさせるタンパク質をコードするヌクレオチド配列又は部分的ヌクレオチド配列を含む任意のＤＮＡが、その用語が本明細書において使用される通りの「抗原」をコードすることを理解するであろう。更に、当業者は、抗原がある遺伝子の完全長ヌクレオチド配列によってのみコードされる必要はないことを理解するであろう。本発明には、限定されないが、２つ以上の遺伝子の部分的ヌクレオチド配列の使用が含まれること及びそれらのヌクレオチド配列が所望の免疫応答を生じさせるポリペプチドをコードするように様々な組み合わせで配列されることが容易に明らかである。更に、当業者は、抗原が「遺伝子」によってコードされる必要は全くないことを理解するであろう。抗原は、合成して作成され得、又は生体試料から得られ得、又はポリペプチド以外の巨大分子である可能性もあることが容易に明らかである。かかる生体試料には、限定されないが、組織試料、腫瘍試料、細胞又は体液が他の生物学的成分と共に含まれ得る。

【０１２４】

用語「抗癌効果」は、限定されないが、例えば腫瘍容積の減少、癌細胞数の減少、転移数の減少、平均余命の増加、癌細胞増殖の減少、癌細胞生存の減少又は癌性病態に関連する様々な生理学的症状の改善を含め、様々な手段によって明らかになり得る生物学的効果を指す。「抗癌効果」は、そもそも癌の発生を防ぐことにおけるペプチド、ポリヌクレオチド、細胞及び抗体の能力によっても明らかになり得る。用語「抗腫瘍効果」は、例えば、腫瘍体積減少、腫瘍細胞数減少、腫瘍細胞増殖減少又は腫瘍細胞生存減少を含むが、これらに限定されない種々の手段により顕在化され得る生物学的効果を指す。

【０１２５】

用語「自己」は、同じ個体に由来する任意の材料であって、後にその個体に再導入されることになる材料を指す。

【０１２６】

用語「同種異系」は、材料が導入される個体と同じ種の異なる動物に由来する任意の材料を指す。２つ以上の個体は、１つ以上の遺伝子座の遺伝子が同一でないとき、互いに同種異系であると言われる。一部の態様において、同じ種の個体からの同種異系材料は、抗原的に相互作用するのに十分に遺伝的に異なり得る。

【０１２７】

用語「異種」は、異なる種の動物に由来する移植片を指す。

【０１２８】

用語「癌」は、異常細胞の無制御の成長によって特徴付けられる疾患を指す。癌細胞は、局所的に又は血流及びリンパ系を通じて体の他の部位に広がり得る。様々な癌の例が本

明細書に記載され、限定されないが、乳癌、前立腺癌、卵巣癌、子宮頸癌、皮膚癌、膵癌、結腸直腸癌、腎癌、肝癌、脳癌、リンパ腫、白血病、肺癌などが挙げられる。用語「腫瘍」及び「癌」は、本明細書では同義的に使用され、例えば両方の用語とも固形及び液性、例えばびまん性又は循環性腫瘍を包含する。本明細書で使用されるとき、用語「癌」又は「腫瘍」は、前癌性並びに悪性の癌及び腫瘍を含む。

【０１２９】

「由来する」は、この用語が本明細書で使用される場合、第１の分子と第２の分子との間の関係を指す。これは、概して、第１の分子と第２の分子との間の構造的類似性に言及するものであり、第２の分子に由来する第１の分子に関する方法又は供給源を限定することを含意又は包含しない。例えば、ＣＤ３ζ分子に由来する細胞内シグナル伝達ドメインの場合、細胞内シグナル伝達ドメインは、求められる機能、即ち適切な条件下でシグナルを生成する能力を有するような十分なＣＤ３ζ構造を保持している。これは、細胞内シグナル伝達ドメインの特定の作製方法に限定することを含意又は包含せず、例えば細胞内シグナル伝達ドメインを提供するためにＣＤ３ζ配列で開始して不要な配列を欠失させ、又は変異を付与して細胞内シグナル伝達ドメインに至らせなければならないことを意味しない。

【０１３０】

語句「本明細書に記載の腫瘍抗原の発現に関連する疾患」には、限定されないが、例えば癌若しくは悪性腫瘍などの増殖性疾患又は骨髄形成異常、骨髄異形成症候群若しくは前白血病などの前癌病態を含めた、本明細書に記載の腫瘍抗原の発現に関連する疾患又は本明細書に記載の腫瘍抗原を発現する細胞に関連する病状又は本明細書に記載の腫瘍抗原を発現する細胞に関連する非癌関連の適応症が含まれる。一態様において、本明細書に記載の腫瘍抗原の発現と関連する癌は、血液癌である。一態様において、本明細書に記載の腫瘍抗原の発現と関連する癌は、固形癌である。更に、本明細書に記載の腫瘍抗原の発現に関連する疾患としては、限定されないが、例えば、本明細書に記載の腫瘍抗原の発現に関連する非定型的及び／又は非典型的な癌、悪性腫瘍、前癌状態又は増殖性疾患が挙げられる。本明細書に記載の腫瘍抗原の発現に関連する非癌関連徴候には、限定されないが、例えば自己免疫疾患（例えば、ループス）、炎症性障害（アレルギー及び喘息）及び移植が含まれる。一部の実施形態において、腫瘍抗原発現細胞は、腫瘍抗原をコードするｍＲＮＡを発現するか又はいずれかの時点で発現した。ある実施形態において、腫瘍抗原発現細胞は、腫瘍抗原タンパク質（例えば、野生型又は突然変異体）を産生し、腫瘍抗原タンパク質は、正常レベル又は低下したレベルで存在し得る。ある実施形態において、腫瘍抗原発現細胞は、一時的に検出可能なレベルの腫瘍抗原タンパク質を産生したが、続いて検出可能な腫瘍抗原タンパク質を実質的に産生しなくなった。

【０１３１】

用語「保存的配列改変」は、そのアミノ酸配列を含む抗体又は抗体断片の結合特性が大きい影響又は変化を被ることのないアミノ酸改変を指す。かかる保存的改変には、アミノ酸置換、付加及び欠失が含まれる。改変は、部位特異的突然変異誘発及びＰＣＲ媒介性突然変異誘発など、当技術分野において公知の標準技法によって本発明の抗体又は抗体断片に導入することができる。保存的アミノ酸置換は、アミノ酸残基が同様の側鎖を有するアミノ酸残基に置き換えられるものである。同様の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当技術分野において定義されている。これらのファミリーには、塩基性側鎖（例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、非荷電極性側鎖（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン、トリプトファン）、非極性側鎖（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン）、β分枝側鎖（例えば、スレオニン、バリン、イソロイシン）及び芳香族側鎖（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）を有するアミノ酸が含まれる。従って、本発明のＣＡＲ内の１つ以上のアミノ酸残基は、同じ側鎖ファミリーからの他のアミノ酸残基に置き換えることができ、及び変化したＣＡＲは、本明細書に記載される機能アッセ

イを用いて試験することができる。

【０１３２】

用語「刺激」は、刺激性分子（例えば、ＴＣＲ／ＣＤ３複合体又はＣＡＲ）とその同族のリガンド（又はＣＡＲの場合には腫瘍抗原）との結合によって誘導される一次応答を指し、それにより、限定されないが、ＴＣＲ／ＣＤ３複合体を介したシグナル伝達又は適切なＮＫ受容体若しくはＣＡＲのシグナル伝達ドメインを介したシグナル伝達などのシグナル伝達事象を媒介する。刺激は、特定の分子の発現変化を媒介することができる。

【０１３３】

用語「刺激性分子」は、免疫細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞、Ｂ細胞）によって発現され、免疫細胞シグナル伝達経路の少なくともいくつかの態様について、免疫細胞の活性化を刺激的に調節する細胞質シグナル伝達配列を提供する分子を指す。一態様において、シグナルは、例えば、ＴＣＲ／ＣＤ３複合体と、ペプチドを載せたＭＨＣ分子との結合により開始される一次シグナルであり、これは、増殖、活性化、分化などを含むが、これらに限定されないＴ細胞応答の媒介をもたらす。刺激性方向に作用する初代細胞質シグナル伝達配列（「一次シグナル伝達ドメイン」とも称される）は、免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ又はＩＴＡＭとして知られるシグナル伝達モチーフを含み得る。本発明において特に有用であるＩＴＡＭ含有細胞質シグナル伝達配列の例には、ＣＤ３ζ、共通ＦｃＲγ（ＦＣＥＲ１Ｇ）、ＦｃγＲＩＩａ、ＦｃＲβ（ＦｃεＲ１ｂ）、ＣＤ３γ、ＣＤ３δ、ＣＤ３ε、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＤＡＰ１０及びＤＡＰ１２由来のものが含まれるが、これらに限定されない。本発明の具体的なＣＡＲにおいて、本発明の任意の１つ以上のＣＡＲの細胞内シグナル伝達ドメインは、細胞内シグナル伝達配列、例えばＣＤ３－ζの一次シグナル伝達配列を含む。本発明の具体的なＣＡＲにおいて、ＣＤ３－ζの一次シグナル伝達配列は、配列番号１８として提供される配列又は非ヒト種、例えばマウス、げっ歯類、サル、類人猿などからの均等な残基である。本発明の具体的なＣＡＲにおいて、ＣＤ３－ζの一次シグナル伝達配列は、配列番号２０に提供される通りの配列又は非ヒト種、例えばマウス、げっ歯類、サル、類人猿などからの均等な残基である。

【０１３４】

用語「抗原提示細胞」又は「ＡＰＣ」は、その表面上に主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）と複合体化した外来抗原を提示するアクセサリー細胞などの免疫系細胞（例えば、Ｂ細胞、樹状細胞など）を指す。Ｔ細胞は、そのＴ細胞受容体（ＴＣＲ）を用いてこうした複合体を認識し得る。ＡＰＣは、抗原をプロセシングしてそれをＴ細胞に提示する。

【０１３５】

「細胞内シグナル伝達ドメイン」は、この用語が本明細書で使用されるとき、分子の細胞内部分を指す。細胞内シグナル伝達ドメインは、ＣＡＲ含有細胞、例えばＣＡＲＴ細胞の免疫エフェクター機能を促進するシグナルを生成する。例えば、ＣＡＲＴ細胞における免疫エフェクター機能の例としては、細胞溶解活性及びサイトカインの分泌を含めたヘルパー活性が挙げられる。

【０１３６】

ある実施形態において、細胞内シグナル伝達ドメインは、一次細胞内シグナル伝達ドメインを含み得る。例示的一次細胞内シグナル伝達ドメインには、一次刺激又は抗原依存性刺激に関与する分子に由来するものが含まれる。ある実施形態において、細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激細胞内ドメインを含み得る。例示的共刺激細胞内シグナル伝達ドメインには、共刺激シグナル又は抗原非依存性刺激に関与する分子に由来するものが含まれる。例えば、ＣＡＲＴの場合、一次細胞内シグナル伝達ドメインがＴ細胞受容体の細胞質配列を含むことができ、且つ共刺激細胞内シグナル伝達ドメインが共受容体又は共刺激分子からの細胞質配列を含むことができる。

【０１３７】

一次細胞内シグナル伝達ドメインは、免疫受容活性化チロシンモチーフ又はＩＴＡＭとして知られるシグナル伝達モチーフを含むことができる。ＩＴＡＭを含む一次細胞質シグナル伝達配列の例には、限定されないが、ＣＤ３ζ、共通ＦｃＲγ（ＦＣＥＲ１Ｇ）、Ｆ

ｃγＲＩＩａ、ＦｃＲβ（ＦｃεＲ１ｂ）、ＣＤ３γ、ＣＤ３δ、ＣＤ３ε、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＤＡＰ１０及びＤＡＰ１２に由来するものが含まれる。

【０１３８】

用語「ζ」若しくは代わりに「ζ鎖」、「ＣＤ３－ζ」又は「ＴＣＲ－ζ」は、ＧｅｎＢａｎ受託番号ＢＡＧ３６６６４．１として提供されるタンパク質又は非ヒト種、例えばマウス、げっ歯類、サル、類人猿などからの均等な残基として定義され、「ζ刺激ドメイン」若しくは代わりに「ＣＤ３－ζ刺激ドメイン」又は「ＴＣＲ－ζ刺激ドメイン」は、Ｔ細胞活性化に必要な初期シグナルを機能的に伝達するのに十分なζ鎖の細胞質ドメインからのアミノ酸残基又はその機能性誘導体として定義される。一態様において、ζの細胞質ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＢＡＧ３６６６４．１の残基５２～１６４又はその機能性オルソログである非ヒト種、例えばマウス、げっ歯類、サル、類人猿などからの均等な残基を含む。一態様において、「ζ刺激ドメイン」又は「ＣＤ３－ζ刺激ドメイン」は、配列番号１８として提供される配列である。一態様において、「ζ刺激ドメイン」又は「ＣＤ３－ζ刺激ドメイン」は、配列番号２０として提供される配列である。

【０１３９】

用語「共刺激分子」は、共刺激リガンドに特異的に結合して、それにより、限定されないが増殖など、Ｔ細胞による共刺激応答を媒介するＴ細胞上のコグネイト結合パートナーを指す。共刺激分子は、効率的な免疫応答に寄与する抗原受容体又はそのリガンド以外の細胞表面分子である。共刺激性分子には、ＭＨＣクラスＩ分子、ＢＴＬＡ及びＴｏｌｌリガンド受容体並びにＯＸ４０、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＬＦＡ－１（ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８）、ＩＣＯＳ（ＣＤ２７８）及び４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）が含まれるが、これらに限定されるものではない。そのような共刺激性分子の更なる例は、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＧＩＴＲ、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ（ＬＩＧＨＴＲ）、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０（ＫＬＲＦ１）、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４６、ＣＤ１６０、ＣＤ１９、ＣＤ４、ＣＤ８α、ＣＤ８β、ＩＬ２Ｒβ、ＩＬ２Ｒγ、ＩＬ７Ｒα、ＩＴＧＡ４、ＶＬＡ１、ＣＤ４９ａ、ＩＴＧＡ４、ＩＡ４、ＣＤ４９Ｄ、ＩＴＧＡ６、ＶＬＡ－６、ＣＤ４９ｆ、ＩＴＧＡＤ、ＣＤ１１ｄ、ＩＴＧＡＥ、ＣＤ１０３、ＩＴＧＡＬ、ＣＤ１１ａ、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＡＭ、ＣＤ１１ｂ、ＩＴＧＡＸ、ＣＤ１１ｃ、ＩＴＧＢ１、ＣＤ２９、ＩＴＧＢ２、ＣＤ１８、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＢ７、ＮＫＧ２Ｄ、ＮＫＧ２Ｃ、ＴＮＦＲ２、ＴＲＡＮＣＥ／ＲＡＮＫＬ、ＤＮＡＭ１（ＣＤ２２６）、ＳＬＡＭＦ４（ＣＤ２４４、２Ｂ４）、ＣＤ８４、ＣＤ９６（Ｔａｃｔｉｌｅ）、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＲＴＡＭ、Ｌｙ９（ＣＤ２２９）、ＣＤ１６０（ＢＹ５５）、ＰＳＧＬ１、ＣＤ１００（ＳＥＭＡ４Ｄ）、ＣＤ６９、ＳＬＡＭＦ６（ＮＴＢ－Ａ、Ｌｙ１０８）、ＳＬＡＭ（ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰＯ－３）、ＢＬＡＭＥ（ＳＬＡＭＦ８）、ＳＥＬＰＬＧ（ＣＤ１６２）、ＬＴＢＲ、ＬＡＴ、ＧＡＤＳ、ＳＬＰ－７６、ＰＡＧ／Ｃｂｐ、ＣＤ１９ａ及びＣＤ８３と選択的に結合するリガンドを含む。

【０１４０】

共刺激性細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激性分子の細胞内部分であり得る。共刺激性分子は、以下のタンパク質ファミリーに代表され得る：ＴＮＦ受容体タンパク質、免疫グロブリン様タンパク質、サイトカイン受容体、インテグリン、シグナル伝達リンパ球活性化分子（ＳＬＡＭタンパク質）及び活性化ＮＫ細胞受容体。そのような分子の例には、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、ＯＸ４０、ＧＩＴＲ、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＩＣＯＳ、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ、ＩＣＡＭ－１、リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－１）、ＣＤ２、ＣＤＳ、ＣＤ７、ＣＤ２８７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、ＮＫＧ２Ｄ、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ４６、ＣＤ１６０、Ｂ７－Ｈ３及びＣＤ８３と特異的に結合するリガンドなどが含まれる。

【０１４１】

細胞内シグナル伝達ドメインは、その由来である分子の細胞内部分全体、又は天然の細胞内シグナル伝達ドメイン全体、又はその機能性断片若しくはその誘導体を含み得る。

【０１４２】

用語「４－１ＢＢ」は、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＡＡＡ６２４７８．２として提供されるアミノ酸配列又は非ヒト種、例えばマウス、げっ歯類、サル、類人猿などからの均等な残基を有するＴＮＦＲスーパーファミリーのメンバーを指し、及び「４－１ＢＢ共刺激ドメイン」は、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＡＡＡ６２４７８．２のアミノ酸残基２１４～２５５又は非ヒト種、例えばマウス、げっ歯類、サル、類人猿などからの均等な残基として定義される。一態様において、「４－１ＢＢ共刺激ドメイン」は、配列番号１４として提供される配列又は非ヒト種、例えばマウス、げっ歯類、サル、類人猿などからの均等な残基である。

【０１４３】

「免疫エフェクター細胞」は、この用語が本明細書で使用されるとき、免疫応答、例えば免疫エフェクター応答の促進に関与する細胞を指す。免疫エフェクター細胞の例としては、Ｔ細胞、例えばα／β　Ｔ細胞及びγ／δ　Ｔ細胞、Ｂ細胞、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、ナチュラルキラーＴ（ＮＫＴ）細胞、肥満細胞及び骨髄由来食細胞が挙げられる。

【０１４４】

「免疫エフェクター機能又は免疫エフェクター応答」は、この用語が本明細書で使用されるとき、標的細胞の免疫攻撃を亢進させる又は促進する例えば免疫エフェクター細胞の機能又は応答を指す。例えば、免疫エフェクター機能又は応答は、標的細胞の死滅又は成長若しくは増殖阻害を促進するＴ細胞又はＮＫ細胞の特性を指す。Ｔ細胞の場合、一次刺激及び共刺激が免疫エフェクター機能又は応答の例である。

【０１４５】

用語「コードする」は、定義付けられたヌクレオチド配列（例えば、ｒＲＮＡ、ｔＲＮＡ及びｍＲＮＡ）又は定義付けられたアミノ酸配列のいずれかを有する生物学的過程における他のポリマー及び巨大分子の合成の鋳型としての役割を果たす、遺伝子、ｃＤＮＡ又はｍＲＮＡなど、ポリヌクレオチド内の特異的ヌクレオチド配列の固有の特性及びそれによってもたらされる生物学的特性を指す。従って、遺伝子、ｃＤＮＡ又はＲＮＡは、その遺伝子に対応するｍＲＮＡの転写及び翻訳によって細胞又は他の生体系のタンパク質が産生される場合にタンパク質をコードする。そのヌクレオチド配列がｍＲＮＡ配列と同一の且つ通常配列表に提供されるものであるコード鎖及び遺伝子又はｃＤＮＡの転写鋳型として使用される非コード鎖の両方は、その遺伝子のｃＤＮＡのタンパク質又は他の産物をコードすると称することができる。

【０１４６】

特記されない限り、「アミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列」は、互いの縮重バージョンであり、同じアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列の全てを含む。タンパク質又はＲＮＡをコードするヌクレオチド配列という語句には、そのタンパク質をコードするヌクレオチド配列が何らかのバージョンで１つ又は複数のイントロンを含み得る限りにおいて、イントロンも含まれ得る。

【０１４７】

用語「有効量」又は「治療有効量」は、本明細書では同義的に使用され、本明細書に記載される通りの化合物、製剤、材料又は組成物が特定の生物学的結果を達成するのに有効な量を指す。

【０１４８】

用語「内因性」は、生物、細胞、組織又は系由来の又はその内部で産生される任意の材料を指す。

【０１４９】

用語「外因性」は、生物、細胞、組織又は系の外側から導入されるか又はその外側で産生される任意の材料を指す。

【０１５０】

用語「発現」は、プロモーターによってドライブされる特定のヌクレオチド配列の転写及び／又は翻訳を指す。

【０１５１】
用語「トランスファーベクター」は、単離核酸を含む組成物であって、細胞内部への単離核酸の送達に使用し得る組成物を指す。当技術分野では、限定されないが、線状ポリヌクレオチド、イオン性又は両親媒性化合物に関連するポリヌクレオチド、プラスミド及びウイルスを含め、多くのベクターが公知である。従って、用語「トランスファーベクター」には自己複製プラスミド又はウイルスが含まれる。この用語は、例えば、ポリリジン化合物、リポソームなど、細胞への核酸のトランスファーを促進する非プラスミド及び非ウイルス化合物も更に含むものと解釈されなければならない。ウイルストランスファーベクターの例としては、限定されないが、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター、レトロウイルスベクター、レンチウイルスベクターなどが挙げられる。
【０１５２】
用語「発現ベクター」は、発現させるヌクレオチド配列に作動可能に連結した発現制御配列を含む組換えポリヌクレオチドを含むベクターを指す。発現ベクターは、発現に十分なシス作用エレメントを含み、他の発現用エレメントは、宿主細胞によって供給されるか又はインビトロ発現系に供給され得る。発現ベクターには、組換えポリヌクレオチドを組み込むコスミド、プラスミド（例えば、ネイキッド又はリポソームに含まれる）及びウイルス（例えば、レンチウイルス、レトロウイルス、アデノウイルス及びアデノ随伴ウイルス）を含め、当技術分野において公知のもの全てが含まれる。
【０１５３】
用語「レンチウイルス」は、レトロウイルス科（Ｒｅｔｒｏｖｉｒｉｄａｅ）の属を指す。レンチウイルスは、非分裂細胞を感染させることができる点でレトロウイルスの中でユニークであり、レンチウイルスは、宿主細胞のＤＮＡに多量の遺伝情報を送達することができ、そのため、遺伝子デリバリーベクターの最も効率的な方法の１つである。ＨＩＶ、ＳＩＶ及びＦＩＶは、全てレンチウイルスの例である。
【０１５４】
用語「レンチウイルスベクター」は、特に、Ｍｉｌｏｎｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．１７（８）：１４５３－１４６４（２００９）に提供される通りの自己不活性化レンチウイルスベクターを含め、レンチウイルスゲノムの少なくとも一部分に由来するベクターを指す。臨床で使用し得るレンチウイルスベクターの他の例としては、限定されないが、例えばＯｘｆｏｒｄ　ＢｉｏＭｅｄｉｃａからのＬＥＮＴＩＶＥＣＴＯＲ（登録商標）遺伝子デリバリー技術、ＬｅｎｔｉｇｅｎからのＬＥＮＴＩＭＡＸ（商標）ベクターシステムなどが挙げられる。非臨床タイプのレンチウイルスベクターも利用可能であり、当業者に公知であろう。
【０１５５】
用語「相同」又は「同一性」は、２つのポリマー分子間、例えば２つのＤＮＡ分子又は２つのＲＮＡ分子など、２つの核酸分子間又は２つのポリペプチド分子間におけるサブユニット配列同一性を指す。２つの分子の両方におけるサブユニット位置が同じ単量体サブユニットによって占有されるとき、例えば２つのＤＮＡ分子の各々の位置がアデニンによって占有される場合、それらは、その位置で相同又は同一である。２つの配列間の相同性は、一致する位置又は相同な位置の数の直接の関数である。例えば、２つの配列における位置の半分（例えば、１０サブユニット長のポリマーにおける５個の位置）が相同である場合、それらの２つの配列は、５０％相同である。位置の９０％（例えば、１０個中９個）が一致するか又は相同である場合、それらの２つの配列は、９０％相同である。
【０１５６】
「ヒト化」形態の非ヒト（例えば、マウス）抗体は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小配列を含むキメラ免疫グロブリン、免疫グロブリン鎖又はその断片（抗体のＦｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２又は他の抗原結合部分配列など）である。ほとんどの場合、ヒト化抗体及びその抗体断片は、ヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体又は抗体断片）においてレシピエントの相補決定領域（ＣＤＲ）からの残基が所望の特異性、親和性及び能力を有するマウス、ラット又はウサギなどの非ヒト種（ドナー抗体）のＣＤＲから

の残基に置き換えられているものである。一部の例では、ヒト免疫グロブリンのＦｖフレームワーク領域（ＦＲ）残基が対応する非ヒト残基に置き換えられる。更に、ヒト化抗体／抗体断片は、レシピエント抗体にも、移入されるＣＤＲ又はフレームワーク配列にも見られない残基を含むことができる。これらの改変は抗体又は抗体断片の性能を更に精緻化及び最適化し得る。一般に、ヒト化抗体又はその抗体断片は、少なくとも１つ及び典型的には２つの可変ドメインの実質的に全てを含むことになり、ＣＤＲ領域の全て又は実質的に全てが非ヒト免疫グロブリンのものに対応し、且つＦＲ領域の全て又は大部分がヒト免疫グロブリン配列のものである。ヒト化抗体又は抗体断片は、免疫グロブリン定常領域（Ｆｃ）、典型的にはヒト免疫グロブリンのＦｃの少なくとも一部分も含むことができる。更なる詳細については、Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３２１：５２２－５２５，１９８６；Ｒｅｉｃｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３３２：３２３－３２９，１９８８；Ｐｒｅｓｔａ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐ．Ｓｔｒｕｃｔ．Ｂｉｏｌ．，２：５９３－５９６，１９９２を参照されたい。

【０１５７】

「完全にヒト」は、分子全体がヒト起源であるか、又はヒト形態の抗体又は免疫グロブリンと同一のアミノ酸配列からなる抗体又は抗体断片などの免疫グロブリンを指す。

【０１５８】

用語「単離されている」は、自然状態から改変されているか又は取り出されていることを意味する。例えば、生きている動物に天然に存在する核酸又はペプチドは、「単離されている」のではないが、その自然状態の共存する材料から部分的又は完全に分離された同じ核酸又はペプチドは、「単離されている」。単離核酸又はタンパク質は、実質的に精製された形態で存在することができ、又は例えば宿主細胞など、非天然環境中に存在することができる。

【０１５９】

本発明との関連において、一般的に存在する核酸塩基に関して以下の略称が使用される。「Ａ」は、アデノシンを指し、「Ｃ」は、シトシンを指し、「Ｇ」は、グアノシンを指し、「Ｔ」は、チミジンを指し、及び「Ｕ」は、ウリジンを指す。

【０１６０】

用語「作動可能に連結された」又は「転写制御」は、調節配列と異種核酸配列との間における後者の発現をもたらす機能的な連結を指す。例えば、第１の核酸配列が第２の核酸配列と機能的に関係した状態に置かれているとき、第１の核酸配列は、第２の核酸配列と作動可能に連結されている。例えば、プロモーターがコード配列の転写又は発現に影響を及ぼす場合、プロモーターは、コード配列に作動可能に連結されている。作動可能に連結されるＤＮＡ配列は、互いに連続し得、例えば２つのタンパク質コード領域をつなぎ合わせる必要がある場合、同じリーディングフレーム内にある。

【０１６１】

免疫原性組成物の「非経口」投与という用語は、例えば、皮下（ｓ．ｃ．）、静脈内（ｉ．ｖ．）、筋肉内（ｉ．ｍ．）、又は胸骨内注射、腫瘍内、又は輸注技法を含む。

【０１６２】

用語「核酸」又は「ポリヌクレオチド」は、一本鎖又は二本鎖の形態のデオキシリボ核酸（ＤＮＡ）又はリボ核酸（ＲＮＡ）及びそれらのポリマーを指す。具体的に限定しない限り、この用語には、参照核酸と同様の結合特性を有し、且つ天然に存在するヌクレオチドと同じように代謝される、天然ヌクレオチドの既知の類似体を含む核酸が包含される。特に指示されない限り、ある詳細な核酸配列は、黙示的に、その保存的に改変された変異体（例えば、縮重コドン置換）、アレル、オルソログ、ＳＮＰ及び相補配列並びに明示的に指示される配列も包含する。具体的には、縮重コドン置換は、１つ以上の選択の（又は全ての）コドンの３番目の位置が混合塩基及び／又はデオキシイノシン残基で置換されている配列を作成することによって達成し得る（Ｂａｔｚｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｒｅｓ．１９：５０８１（１９９１）；Ｏｈｔｓｕｋａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６０：２６０５－２６０８（１９８５）；及びＲｏｓｓｏ

ｌｉｎｉ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｐｒｏｂｅｓ ８：９１－９８（１９９４））。

【０１６３】

用語「ペプチド」、「ポリペプチド」及び「タンパク質」は、同義的に使用され、ペプチド結合によって共有結合的に連結したアミノ酸残基で構成される化合物を指す。タンパク質又はペプチドは、少なくとも２つのアミノ酸を含有しなければならず、タンパク質の配列又はペプチドの配列を含むことのできるアミノ酸の最大数に制限はない。ポリペプチドは、互いにペプチド結合によってつなぎ合わされた２つ以上のアミノ酸を含む任意のペプチド又はタンパク質を含む。本明細書で使用されるとき、この用語は、当技術分野では一般に例えばペプチド、オリゴペプチド及びオリゴマーとも称される短鎖と、当技術分野では概してタンパク質と称される、多数の種類があるより長い鎖との両方を指す。「ポリペプチド」には、例えば、生物学的に活性な断片、実質的に相同なポリペプチド、オリゴペプチド、ホモ二量体、ヘテロ二量体、ポリペプチドの変異体、修飾ポリペプチド、誘導体、類似体、融合タンパク質が特に含まれる。ポリペプチドには、天然ペプチド、組換えペプチド又はこれらの組み合わせが含まれる。

【０１６４】

用語「プロモーター」は、ポリヌクレオチド配列の特異的転写を開始させるのに必要である、細胞の合成機構又は導入された合成機構によって認識されるＤＮＡ配列を指す。

【０１６５】

用語「プロモーター／調節配列」は、そのプロモーター／調節配列に作動可能に連結された遺伝子産物の発現に必要な核酸配列を指す。一部の例では、この配列は、コアプロモーター配列であり得、他の例では、この配列は、エンハンサー配列及び遺伝子産物の発現に必要な他の調節エレメントも含み得る。プロモーター／調節配列は、例えば、遺伝子産物を組織特異的に発現するものであり得る。

【０１６６】

用語「構成的」プロモーターは、遺伝子産物をコードするか又はそれを指定するポリヌクレオチドと作動可能に連結されているとき、細胞のほとんど又は全ての生理条件下で細胞において遺伝子産物の産生を生じさせるヌクレオチド配列を指す。

【０１６７】

用語「誘導性」プロモーターは、遺伝子産物をコードするか又はそれを指定するポリヌクレオチドと作動可能に連結されているとき、実質的にプロモーターに対応する誘発物質が細胞に存在する場合に限り細胞において遺伝子産物の産生を生じさせるヌクレオチド配列を指す。

【０１６８】

用語「組織特異的」プロモーターは、遺伝子をコードするか又はそれによって指定されるポリヌクレオチドと作動可能に連結されているとき、実質的に細胞がプロモーターに対応する組織型の細胞である場合に限り細胞において遺伝子産物の産生を生じさせるヌクレオチド配列を指す。

【０１６９】

用語「癌関連抗原」又は「腫瘍抗原」は、同義的に、癌細胞の表面上に完全に又は代わりに断片（例えば、ＭＨＣ／ペプチド）として発現する分子（典型的にはタンパク質、炭水化物又は脂質）であって、癌細胞への薬理学的薬剤の優先的なターゲティングに有用な分子を指す。いくつかの実施形態において、腫瘍抗原は、正常細胞及び癌細胞の両方が発現するマーカー、例えば系列マーカー、例えばＢ細胞上のＣＤ１９である。いくつかの実施形態において、腫瘍抗原は、正常細胞と比較して癌細胞で過剰発現する（例えば、正常細胞と比較して１倍の過剰発現、２倍の過剰発現、３倍の過剰発現又はそれを超える）細胞表面分子である。いくつかの実施形態において、腫瘍抗原は、癌細胞で不適切に合成される細胞表面分子、例えば正常細胞に発現する分子と比較して欠失、付加又は変異を含む分子である。いくつかの実施形態において、腫瘍抗原は癌細胞の細胞表面にのみ、完全に又は代わりに断片（例えば、ＭＨＣ／ペプチド）として発現することになり、正常細胞の

表面に合成されないか又は発現しない。いくつかの実施形態において、本発明のＣＡＲは、ＭＨＣ提示ペプチドに結合する抗原結合ドメイン（例えば、抗体又は抗体断片）を含むＣＡＲを含む。通常、内因性タンパク質に由来するペプチドは、主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）クラスＩ分子のポケットに嵌まり、ＣＤ８＋Ｔリンパ球上のＴ細胞受容体（ＴＣＲ）によって認識される。ＭＨＣクラスＩ複合体は、あらゆる有核細胞によって構成的に発現される。癌では、ウイルス特異的及び／又は腫瘍特異的ペプチド／ＭＨＣ複合体が免疫療法用のユニークなクラスの細胞表面標的となる。ヒト白血球抗原（ＨＬＡ）－Ａ１又はＨＬＡ－Ａ２のコンテクストでウイルス又は腫瘍抗原由来のペプチドを標的とするＴＣＲ様抗体が記載されている（例えば、Ｓａｓｔｒｙ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｖｉｒｏｌ．２０１１ ８５（５）：１９３５－１９４２；Ｓｅｒｇｅｅｖａ ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ，２０１１ １１７（１６）：４２６２－４２７２；Ｖｅｒｍａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ ２０１０ １８４（４）：２１５６－２１６５；Ｗｉｌｌｅｍｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ ２００１ ８（２１）：１６０１－１６０８；Ｄａｏ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉ Ｔｒａｎｓｌ Ｍｅｄ ２０１３ ５（１７６）：１７６ｒａ３３；Ｔａｓｓｅｖ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ ２０１２ １９（２）：８４－１００を参照されたい）。例えば、ＴＣＲ様抗体は、ヒトｓｃＦｖファージディスプレイライブラリなど、ライブラリのスクリーニングによって同定することができる。

【０１７０】

用語「腫瘍支持抗原」又は「癌支持抗原」は、互換的に、それ自体癌性ではないが、例えば増殖又は生存、例えば免疫細胞に対する抵抗性を促進することにより、癌細胞を支持する、細胞の表面に発現される分子（典型的には、タンパク質、炭水化物又は脂質）を指す。この型の例示的な細胞は、間質細胞及び骨髄由来サプレッサー細胞（ＭＤＳＣ）を含む。腫瘍支持抗原自体は、抗原が癌細胞を支持する細胞上に存在する限り、腫瘍細胞を支持する役割を果たさなくてもよい。

【０１７１】

用語「可動性ポリペプチドリンカー」又は「リンカー」は、ｓｃＦｖとの関連で使用されるとき、可変重鎖領域と可変軽鎖領域とを共に連結するために単独又は組み合わせで使用されるグリシン及び／又はセリン残基などのアミノ酸からなるペプチドリンカーを指す。一実施形態において、可動性ポリペプチドリンカーは、Ｇｌｙ／Ｓｅｒリンカーであり、アミノ酸配列（Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ）ｎ（式中、ｎは、１つ以上の正の整（配列番号３１）数、例えばｎ＝１、ｎ＝２、ｎ＝３、ｎ＝４、ｎ＝５及びｎ＝６、ｎ＝７、ｎ＝８、ｎ＝９及びｎ＝１０である（配列番号２８））を含む。一実施形態において、可動性ポリペプチドリンカーには、限定されないが、（Ｇｌｙ４ Ｓｅｒ）４（配列番号２９）又は（Ｇｌｙ４ Ｓｅｒ）３（配列番号３０）が含まれる。別の実施形態において、リンカーは、（Ｇｌｙ２Ｓｅｒ）、（ＧｌｙＳｅｒ）又は（Ｇｌｙ３Ｓｅｒ）の複数の繰り返しを含む。また、国際公開第２０１２／１３８４７５号パンフレット（参照により本明細書に援用される）に記載されるリンカーも本発明の範囲内に含まれる。

【０１７２】

本明細書で使用されるとき、５’キャップ（ＲＮＡキャップ、ＲＮＡ７－メチルグアノシンキャップ又はＲＮＡ m^7 Ｇキャップとも称される）は、転写開始直後に真核生物メッセンジャーＲＮＡの「前」又は５’末端に付加された修飾グアニンヌクレオチドである。５’キャップは、１番目の転写ヌクレオチドに連結される末端基からなる。その存在は、リボソームによる認識及びＲＮアーゼからの保護に重要である。キャップ付加は転写と結び付いており、それぞれが他方に影響を与えるようにして同時転写的に起こる。転写開始直後、合成されているｍＲＮＡの５’末端に、ＲＮＡポリメラーゼに関連するキャップ合成複合体が結合する。この酵素複合体は、ｍＲＮＡキャッピングに必要な化学反応を触媒する。合成は、多段階生化学反応として進行する。キャッピング部分は、ｍＲＮＡのその安定性又は翻訳効率などの機能を調整するために改変することができる。

【０１７３】

本明細書で使用されるとき、「インビトロ転写ＲＮＡ」は、インビトロ合成されたＲＮＡ、好ましくはｍＲＮＡを指す。概して、インビトロ転写ＲＮＡは、インビトロ転写ベクターから作成される。インビトロ転写ベクターは、インビトロ転写ＲＮＡの作成に使用される鋳型を含む。

【０１７４】

本明細書で使用されるとき、「ポリ（Ａ）」は、ポリアデニル化によってｍＲＮＡに付加される一連のアデノシンである。一過性発現用のコンストラクトの好ましい実施形態において、ポリＡは、５０～５０００（配列番号３４）、好ましくは６４より多く、より好ましくは１００より多く、最も好ましくは３００又は４００より多い。ポリ（Ａ）配列は、局在性、安定性又は翻訳効率などのｍＲＮＡ機能を調整するために化学的又は酵素的に改変することができる。

【０１７５】

本明細書で使用されるとき、「ポリアデニル化」は、メッセンジャーＲＮＡ分子へのポリアデニリル部分又はその改変変異体の共有結合を指す。真核生物では、ほとんどのメッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）分子が３’末端でポリアデニル化される。３’ポリ（Ａ）テールは、酵素、ポリアデニル酸ポリメラーゼの作用によってｍＲＮＡ前駆体に付加されるアデニンヌクレオチドの長い配列（多くの場合に数百個）である。高等真核生物では、ポリ（Ａ）テールは、特異的配列、ポリアデニル化シグナルを含む転写物に付加される。ポリ（Ａ）テール及びそれに結合したタンパク質は、ｍＲＮＡをエキソヌクレアーゼによる分解から保護するのに役立つ。ポリアデニル化は、転写終結、ｍＲＮＡの核外移行及び翻訳にも重要である。ポリアデニル化は、ＤＮＡからＲＮＡへの転写直後に核内で起こるが、更に後に細胞質でも起こり得る。転写が終結した後、ＲＮＡポリメラーゼに関連するエンドヌクレアーゼ複合体の作用によってｍＲＮＡ鎖が切断される。切断部位は、通常、切断部位近傍の塩基配列ＡＡＵＡＡＡの存在によって特徴付けられる。ｍＲＮＡが切断された後、切断部位の遊離３’末端にアデノシン残基が付加される。

【０１７６】

本明細書で使用されるとき、「一過性」は、数時間、数日間又は数週間の期間にわたる組み込まれないトランス遺伝子の発現を指し、この発現期間は、宿主細胞においてゲノムに組み込まれた場合又は安定プラスミドレプリコン中に含まれている場合の遺伝子の発現期間よりも短い。

【０１７７】

本明細書で使用される場合、用語「処置する」、「処置」及び「処置している」は、１つ以上の療法（例えば、本発明のＣＡＲなどの１つ以上の療法剤）の投与によってもたらされる増殖性障害の進行、重症度及び／若しくは持続期間の低減若しくは改善又は増殖性障害の１つ以上の症状（好ましくは１つ以上の認識し得る症状）の改善を指す。具体的な実施形態において、用語「処置する」、「処置」及び「処置している」は、患者には必ずしも認識できない、腫瘍の成長などの増殖性障害の少なくとも１つの計測可能な理学的パラメータの改善を指す。他の実施形態において、用語「処置する」、「処置」及び「処置している」は、増殖性障害の進行の物理的な、例えば認識し得る症状の安定化による阻害、生理学的な、例えば理学的パラメータの安定化による阻害のいずれか又は両方を指す。他の実施形態において、用語「処置する」、「処置」及び「処置している」は、腫瘍サイズ又は癌性細胞数の低減又は安定化を指す。

【０１７８】

用語「シグナル伝達経路」は、細胞のある部分から細胞の別の部分へのシグナルの伝達において役割を果たす種々のシグナル伝達分子間の生化学的関係を指す。語句「細胞表面受容体」は、シグナルを受け取り、且つ細胞の膜を越えてシグナルを伝える能力を有する分子及び分子複合体を含む。

【０１７９】

用語「対象」は、免疫応答を生じさせることのできる生きている生物（例えば、哺乳類、ヒト）を含むことが意図される。

【０１８０】
用語の「実質的に精製された」細胞は、他の細胞型を本質的に含まない細胞を指す。実質的に精製された細胞とは、その天然に存在する状態でそれが通常結び付いている他の細胞型と分離されている細胞も指す。一部の例では、実質的に精製された細胞集団とは、均質な細胞集団を指す。他の例では、この用語は、単に、その自然状態でそれが天然に結び付いている細胞から分離されている細胞を指す。一部の態様において、これらの細胞は、インビトロで培養される。他の態様において、これら細胞は、インビトロで培養されない。

【０１８１】
用語「療法的」とは、本明細書で使用されるとき、治療を意味する。療法的効果は疾患状態の低減、抑制、寛解又は根絶によって達成される。

【０１８２】
用語「予防」は、本明細書で使用されるとき、疾患又は疾患状態の予防又はそれに対する予防的治療を意味する。

【０１８３】
本発明との関連において、「腫瘍抗原」、又は「過剰増殖性障害抗原」、又は「過剰増殖性障害に関連する抗原」は、特異的な過剰増殖性障害に共通する抗原を指す。特定の態様において、本発明の過剰増殖性障害抗原は、限定されないが、原発性又は転移性黒色腫、胸腺腫、リンパ腫、肉腫、肺癌、肝癌、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、白血病、子宮癌、子宮頸癌、膀胱癌、腎癌及び腺癌、例えば乳癌、前立腺癌、卵巣癌、膵癌などを含めた癌に由来する。

【０１８４】
用語「トランスフェクトされた」、又は「形質転換された」、又は「形質導入された」は、外因性核酸を宿主細胞に移入させるか又は導入するプロセスを指す。「トランスフェクトされた」、又は「形質転換された」、又は「形質導入された」細胞は、外因性核酸をトランスフェクト、形質転換又は形質導入されたものである。細胞には初代対象細胞及びその子孫が含まれる。

【０１８５】
用語「特異的に結合する」は、試料中に存在するコグネイト結合パートナー（例えば、腫瘍抗原）タンパク質を認識し、結合する抗体又はリガンドであって、しかし、試料中の他の分子は、実質的に認識又は結合しない、抗体又はリガンドを指す。

【０１８６】
「制御可能キメラ抗原受容体（ＲＣＡＲ）」は、本明細書で使用される場合、一連のポリペプチド、典型的には最も単純な実施形態で２ポリペプチドを指し、ＲＣＡＲＸ細胞にある場合、ＲＣＡＲＸ細胞に標的細胞、典型的には癌細胞に対する特異性及び制御可能細胞内シグナル産生又は増殖を与え、これは、ＲＣＡＲＸ細胞の免疫エフェクター特性を最適化し得る。ＲＣＡＲ細胞は、少なくとも一部には、抗原結合ドメインにより結合される抗原を含む標的細胞に対する特性を提供することを抗原結合ドメインに依存する。一実施形態において、ＲＣＡＲは、二量体化分子存在下、細胞内シグナル伝達ドメインを抗原結合ドメインに結合できる二量体化スイッチを含む。

【０１８７】
「膜アンカー」又は「膜繋留ドメイン」は、この用語が本明細書で使用されるとき、細胞外又は細胞内ドメインを細胞膜にアンカリングするのに十分なポリペプチド又は部分、例えばミリストイル基を指す。

【０１８８】
「スイッチドメイン」は、この用語が本明細書で例えばＲＣＡＲに言及する場合に使用されるとき、二量化分子の存在下で別のスイッチドメインと会合する実体、典型的にはポリペプチドベースの実体を指す。この会合の結果、第１のスイッチドメインに連結、例えば融合した第１の実体と、第２のスイッチドメインに連結、例えば融合した第２の実体との機能的カップリングが生じる。第１及び第２のスイッチドメインは、まとめて二量化ス

イッチと称される。実施形態において、第１及び第２のスイッチドメインは、互いに同じであり、例えば、これらは、同じ一次アミノ酸配列を有するポリペプチドであり、まとめてホモ二量化スイッチと称される。実施形態において、第１及び第２のスイッチドメインは、互いに異なり、例えば、これらは、異なる一次アミノ酸配列を有するポリペプチドであり、まとめてヘテロ二量化スイッチと称される。実施形態において、スイッチは、細胞内である。実施形態において、スイッチは、細胞外である。実施形態において、スイッチドメインは、ポリペプチドベースの実体、例えばＦＫＢＰ又はＦＲＢベースであり、二量化分子は、小分子、例えばラパログである。実施形態において、スイッチドメインは、ポリペプチドベースの実体、例えばｍｙｃペプチドに結合するｓｃＦｖであり、二量化分子は、ポリペプチド、その断片又はポリペプチドの多量体、例えば１つ以上のｍｙｃ　ｓｃＦｖに結合するｍｙｃリガンド又はｍｙｃリガンドの多量体である。実施形態において、スイッチドメインは、ポリペプチドベースの実体、例えばｍｙｃ受容体であり、二量化分子は、抗体又はその断片、例えばｍｙｃ抗体である。

【０１８９】

「二量化分子」は、この用語が本明細書で例えばＲＣＡＲに言及する場合に使用されるとき、第１のスイッチドメインと第２のスイッチドメインとの会合を促進する分子を指す。実施形態において、二量化分子は、対象に天然に存在しないか、又は有意な二量化をもたらし得る濃度で存在しない。実施形態において、二量化分子は、小分子、例えばラパマイシン又はラパログ、例えばＲＡＤ００１である。

【０１９０】

用語「生物学的に均等」は、参照用量又は参照量の参照化合物（例えば、ＲＡＤ００１）によって生じる効果と均等な効果を生じさせるのに必要な量の参照化合物（例えば、ＲＡＤ００１）以外の薬剤を指す。一実施形態において、効果は、例えば、Ｐ７０　Ｓ６キナーゼ阻害によって測定したときの、例えばインビボ又はインビトロアッセイで評価したときの、例えば本明細書に記載されるアッセイ、例えばブーレイ（Ｂｏｕｌａｙ）アッセイによって測定したときのｍＴＯＲ阻害レベルである。一実施形態において、効果は、細胞選別によって測定したときのＰＤ－１陽性／ＰＤ－１陰性Ｔ細胞の比の変化である。一実施形態において、ｍＴＯＲ阻害剤の生物学的に均等な量又は用量は、参照用量又は参照量の参照化合物と同じレベルのＰ７０　Ｓ６キナーゼ阻害を達成する量又は用量である。一実施形態において、ｍＴＯＲ阻害剤の生物学的に均等な量又は用量は、参照用量又は参照量の参照化合物と同じレベルのＰＤ－１陽性／ＰＤ－１陰性Ｔ細胞の比の変化を達成する量又は用量である。

【０１９１】

用語「低免疫増強用量」は、ｍＴＯＲ阻害剤、例えばアロステリックｍＴＯＲ阻害剤、例えばＲＡＤ００１又はラパマイシン又は触媒ｍＴＯＲ阻害剤と併せて使用されるとき、例えばＰ７０　Ｓ６キナーゼ活性の阻害によって測定したときのｍＴＯＲ活性を、完全ではないが、部分的に阻害するｍＴＯＲ阻害剤の用量を指す。ｍＴＯＲ活性の、例えばＰ７０　Ｓ６キナーゼの阻害による評価方法は、本明細書で考察される。用量は、完全な免疫抑制をもたらすには不十分であるが、免疫応答を増強するには十分である。一実施形態において、ｍＴＯＲ阻害剤の低免疫増強用量は、ＰＤ－１陽性Ｔ細胞の数の減少及び／又はＰＤ－１陰性Ｔ細胞の数の増加又はＰＤ－１陰性Ｔ細胞／ＰＤ－１陽性Ｔ細胞の比の増加をもたらす。一実施形態において、ｍＴＯＲ阻害剤の低免疫増強用量は、ナイーブＴ細胞の数の増加をもたらす。一実施形態において、ｍＴＯＲ阻害剤の低免疫増強用量は、以下の１つ以上をもたらす：

例えばメモリーＴ細胞上、例えばメモリーＴ細胞前駆体上の以下のマーカー：ＣＤ６２Ｌ^{high}、ＣＤ１２７^{high}、ＣＤ２７$^{+}$及びＢＣＬ２の１つ以上の発現の増加；

例えばメモリーＴ細胞上、例えばメモリーＴ細胞前駆体上のＫＬＲＧ１の発現の減少；及び

メモリーＴ細胞前駆体、例えば以下の特性：ＣＤ６２Ｌ^{high}の増加、ＣＤ１２７^{high}の増加、ＣＤ２７$^{+}$の増加、ＫＬＲＧ１の減少及びＢＣＬ２の増加のいずれか１つ又

は組み合わせを有する細胞の数の増加。
ここで、上記に記載される変化のいずれも、例えば未処置対象と比較した場合、例えば少なくとも一過性に起こる。
【０１９２】
「難治性」は、本明細書で使用される場合、処置に応答しない疾患、例えば癌を指す。実施形態において、難治性癌は、処置の開始前又は開始時点で処置に抵抗性であり得る。他の実施形態において、難治性癌は、処置中に抵抗性になり得る。難治性癌は、抵抗性癌とも称される。
【０１９３】
「再発した」は、本明細書で使用される場合、一定期間の改善後、例えば治療（例えば、癌治療）の先の処置後の、疾患（例えば、癌）の再来又は癌などの疾患の徴候及び症状を指す。
【０１９４】
範囲：本開示全体を通じて、本発明の様々な態様が範囲の形式で提示され得る。範囲の形式での記載は、単に便宜上及び簡潔にするためのものであり、本発明の範囲に対する確固たる限定と解釈されてはならないことが理解されるべきである。従って、範囲の記載は、具体的に開示される全ての可能な部分範囲並びにその範囲内にある個々の数値を有すると考えられなければならない。例えば、１～６などの範囲の記載は、１～３、１～４、１～５、２～４、２～６、３～６などの具体的に開示される部分範囲並びにその範囲内にある個々の数値、例えば１、２、２．７、３、４、５、５．３及び６を有すると考えられなければならない。別の例として、９５～９９％の同一性などの範囲は、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％の同一性を有するものを含み、且つ９６～９９％、９６～９８％、９６～９７％、９７～９９％、９７～９８％及び９８～９９％の同一性などの部分範囲を含む。これは、範囲の幅に関わらず適用される。
【０１９５】
本明細書で使用される場合、用語「ＩＦＮＧ」、「インターフェロンγ」又は「ＩＦＮ－γ」は、遺伝子ＩＦＮＧ及びその遺伝子によってコードされるタンパク質を指す。ヒトゲノムにおいて、ＩＦＮＧは、染色体１２ｑ１５に位置する。例示的なＩＦＮＧ配列は、Ｇｅｎｅｂａｎｋ番号：ＮＭ＿０００６１９．２で提供される。
【０１９６】
本明細書で使用される場合、用語「ＮＯＴＣＨ２」、「神経原性遺伝子座ノッチ相同タンパク質２」又は「ｈＮ２」は、遺伝子ＮＯＴＣＨ２及び遺伝子によってコードされるタンパク質を指す。ヒトゲノムにおいて、ＮＯＴＣＨ２は、染色体１ｐ１２に位置する。２つの例示的なＮｏｔｃｈ２アイソフォームは、Ｇｅｎｅｂａｎｋ番号：ＮＭ＿００１２００００１．１及びＮＭ＿０２４４０８．３で提供される。
【０１９７】
本明細書で使用される場合、用語「ＩＬ２ＲＡ」、「インターロイキン－２受容体サブユニットα」、「ＩＬ－２－ＲＡ」又は「ＩＬ２－ＲＡ」は、ＩＬ２ＲＡ遺伝子及びその遺伝子によってコードされるタンパク質を指す。これは、「ＣＤ２５」、「ＴＡＣ抗原」又は「ｐ５５」としても知られている。ヒトゲノムにおいて、ＩＬ２ＲＡは、染色体１０ｐ１５．１に位置する。３つの例示的なＩＬ２ＲＡアイソフォームは、Ｇｅｎｅｂａｎｋ番号ＮＭ＿０００４１７．２、ＮＭ＿００１３０８２４２．１及びＮＭ＿００１３０８２４３．１で提供される。
【０１９８】
本明細書で使用される場合、用語「ＰＲＤＭ１」又は「ＰＲドメインジンクフィンガータンパク質１」は、遺伝子ＰＲＤＭ１及びその遺伝子によってコードされるタンパク質を指す。それは、「ＢＬＩＭＰ－１」、「βインターフェロン遺伝子陽性調節ドメインＩ結合因子」、「ＰＲドメイン含有タンパク質１」、「陽性調節ドメインＩ結合因子１」、「ＰＲＤＩ－ＢＦ１」及び「ＰＲＤＩ結合因子１」としても知られている。ヒトゲノムにおいて、ＰＲＤＭ１は、染色体６ｑ２１に位置する。４つの例示的なＰＲＤＭ１アイソフォ

ームは、Ｇｅｎｅｂａｎｋ番号：ＮＭ＿００１１９８．３、ＮＭ＿１８２９０７．２、ＸＭ＿０１１５３６０６３．２及びＸＭ＿０１７０１１１８７．１で提供される。

【０１９９】

「Ｔｅｔ」という用語は、本明細書で使用される場合、１０－１１転座メチルシトシンジオキシゲナーゼファミリーの遺伝子ファミリー及び前記遺伝子によってコードされるタンパク質を指す。Ｔｅｔには、例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及びＴｅｔ３が含まれる。

【０２００】

「Ｔｅｔ２」という用語は、本明細書で使用される場合、遺伝子、ｔｅｔメチルシトシンジオキシゲナーゼ２及び前記遺伝子によってコードされるタンパク質、ｔｅｔ２メチルシトシンジオキシゲナーゼを指し、これは、メチルシトシンの５－ヒドロキシメチルシトシンへの変換を触媒する。これは、「ＫＩＡＡ１５４６」、「ＦＬＪ２００３２」及び「ｔｅｔ発癌遺伝子ファミリーメンバー２」とも称される。コードされたタンパク質は、骨髄造血に関与しており、この遺伝子の欠陥は、いくつかの骨髄増殖性障害に関連している。ヒトゲノムにおいて、ＴＥＴ２は、染色体４ｑ２４に位置する。現在、６つのＴＥＴ２アイソフォームが記述されており、Ｇｅｎｅｂａｎｋ番号は、ＮＭ＿００１１２７２０８．２；ＸＭ＿００５２６３０８２．１；ＸＭ＿００６７１４２４２．２；ＮＭ＿０１７６２８．４；ＸＭ＿０１１５３２０４４．１；及びＸＭ＿０１１５３２０４３．１である。

【０２０１】

ヒトＴｅｔ２のタンパク質配列の例は、ＵｎｉＰｒｏｔ受託番号Ｑ６Ｎ０２１として提供される。

【化１】

```
         10         20         30         40         50
MEQDRTNHVE GNRLSPFLIP SPPICQTEPL ATKLQNGSPL PERAHPEVNG
         60         70         80         90        100
DTKWHSFKSY YGIPCMKGSQ NSRVSPDFTQ ESRGYSKCLQ NGGIKRTVSE
        110        120        130        140        150
PSLSGLLQIK KLKQDQKANG ERRNFGVSQE RNPGESSQPN VSDLSDKKES
        160        170        180        190        200
VSSVAQENAV KDFTSFSTHN CSGPENPELQ ILNEQEGKSA NYHDKNIVLL
        210        220        230        240        250
KNKAVLMPNG ATVSASSVEH THGELLEKTL SQYYPDCVSI AVQKTTSHIN
        260        270        280        290        300
AINSQATNEL SCEITHPSHT SGQINSAQTS NSELPPKPAA VVSEACDADD
        310        320        330        340        350
ADNASKLAAM LNTCSFQKPE QLQQQKSVFE ICPSPAENNI QGTTKLASGE
        360        370        380        390        400
EFCSGSSSNL QAPGGSSERY LKQNEMNGAY FKQSSVFTKD SFSATTTPPP
        410        420        430        440        450
PSQLLLSPPP PLPQVPQLPS EGKSTLNGGV LEEHHHYPNQ SNTTLLREVK
        460        470        480        490        500
IEGKPEAPPS QSPNPSTHVC SPSPMLSERP QNNCVNRNDI QTAGTMTVPL
        510        520        530        540        550
CSEKTRPMSE HLKHNPPIFG SSGELQDNCQ QLMRNKEQEI LKGRDKEQTR
        560        570        580        590        600
DLVPPTQHYL KPGWIELKAP RFHQAESHLK RNEASLPSIL QYQPNLSNQM
        610        620        630        640        650
TSKQYTGNSN MPGGLPRQAY TQKTTQLEHK SQMYQVEMNQ GQSQGTVDQH
        660        670        680        690        700
LQFQKPSHQV HFSKTDHLPK AHVQSLCGTR FHFQQRADSQ TEKLMSPVLK
        710        720        730        740        750
QHLNQQASET EPFSNSHLLQ HKPHKQAAQT QPSQSSHLPQ NQQQQQKLQI
        760        770        780        790        800
KNKEEILQTF PHPQSNNDQQ REGSFFGQTK VEECFHGENQ YSKSSEFETH
        810        820        830        840        850
NVQMGLEEVQ NINRRNSPYS QTMKSSACKI QVSCSNNTHL VSENKEQTTH
        860        870        880        890        900
PELFAGNKTQ NLHHMQYFPN NVIPKQDLLH RCFQEQEQKS QQASVLQGYK
        910        920        930        940        950
NRNQDMSGQQ AAQLAQQRYL IHNHANVFPV PDQGGSHTQT PPQKDTQKHA
        960        970        980        990       1000
```

【化２】

```
ALRWHLLQKQ EQQQTQQPQT ESCHSQMHRP IKVEPGCKPH ACMHTAPPEN
      1010       1020       1030       1040       1050
KTWKKVTKQE NPPASCDNVQ QKSIIETMEQ HLKQFHAKSL FDHKALTLKS
      1060       1070       1080       1090       1100
QKQVKVEMSG PVTVLTRQTT AAELDSHTPA LEQQTTSSEK TPTKRTAASV
      1110       1120       1130       1140       1150
LNNFIESPSK LLDTPIKNLL DTPVKTQYDF PSCRCVEQII EKDEGPFYTH
      1160       1170       1180       1190       1200
LGAGPNVAAI REIMEERFGQ KGKAIRIERV IYTGKEGKSS QGCPIAKWVV
      1210       1220       1230       1240       1250
RRSSSEEKLL CLVRERAGHT CEAAVIVILI LVWEGIPLSL ADKLYSELTE
      1260       1270       1280       1290       1300
TLRKYGTLTN RRCALNEERT CACQGLDPET CGASFSFGCS WSMYYNGCKF
      1310       1320       1330       1340       1350
ARSKIPRKFK LLGDDPKEEE KLESHLQNLS TLMAPTYKKL APDAYNNQIE
      1360       1370       1380       1390       1400
YEHRAPECRL GLKEGRPFSG VTACLDFCAH AHRDLHNMQN GSTLVCTLTR
      1410       1420       1430       1440       1450
EDNREFGGKP EDEQLHVLPL YKVSDVDEFG SVEAQEEKKR SGAIQVLSSF
      1460       1470       1480       1490       1500
RRKVRMLAEP VKTCRQRKLE AKKAAAEKLS SLENSSNKNE KEKSAPSRTK
      1510       1520       1530       1540       1550
QTENASQAKQ LAELLRLSGP VMQQSQQPQP LQKQPPQPQQ QQRPQQQQPH
      1560       1570       1580       1590       1600
HPQTESVNSY SASGSTNPYM RRPNPVSPYP NSSHTSDIYG STSPMNFYST
      1610       1620       1630       1640       1650
SSQAAGSYLN SSNPMNPYPG LLNQNTQYPS YQCNGNLSVD NCSPYLGSYS
      1660       1670       1680       1690       1700
PQSQPMDLYR YPSQDPLSKL SLPPIHTLYQ PRFGNSQSFT SKYLGYGNQN
      1710       1720       1730       1740       1750
MQGDGFSSCT IRPNVHHVGK LPPYPTHEMD GHFMGATSRL PPNLSNPNMD
      1760       1770       1780       1790       1800
YKNGEHHSPS HIIHNYSAAP GMFNSSLHAL HLQNKENDML SHTANGLSKM
      1810       1820       1830       1840       1850
LPALNHDRTA CVQGGLHKLS DANGQEKQPL ALVQGVASGA EDNDEVWSDS
      1860       1870       1880       1890       1900
EQSFLDPDIG GVAVAPTHGS ILIECAKREL HATTPLKNPN RNHPTRISLV
      1910       1920       1930       1940       1950
FYQHKSMNEP KHGLALWEAK MAEKAREKEE ECEKYGPDYV PQKSHGKKVK
      1960       1970       1980       1990       2000
REPAEPHETS EPTYLRFIKS LAERTMSVTT DSTVTTSPYA FTRVTGPYNR
 2002
YI
```

[配列番号 1357]

【０２０２】

ｔｅｔ２遺伝子は、染色体４、位置ＧＲＣｈ３８．ｐ２（ＧＣＦ＿０００００１４０５．２８）（ＮＣ＿０００００４．１２（１０５１４５８７５～１０５２７９８０３）；遺伝子ＩＤ５４７９０に位置する。

【０２０３】

Ｔｅｔ２をコードする核酸配列の例を以下に提供する。ヒトＴｅｔ２の６つの同定されたアイソフォームが同定されている。ｍＲＮＡ配列を以下に提供する（実施形態において、各配列中、Ｔは、Ｕで置換され得る）。実施形態において、Ｔｅｔ２は、下記配列の各々によりコードされるタンパク質を含む。

【０２０４】

【表１】

名称	NCBI 参照配列	配列
ホモ・サピエンス (Homo sapiens) tet メチルシトシンジオキシゲナーゼ 2(TET2)、転写変異体1、mRNA [配列番号 1358]	NM_001127208.2	GGCAGTGGCAGCGGCGAGAGCTTGGGCGGCCGCCGCCGC CTCCTCGCGAGCGCCGCGCGCCCGGGTCCCG CTCGCATGCAAGTCACGTCCGCCCCCTCGGCGCGGCCGCC CCGAGACGCCGGCCCCGCTGAGTGATGAGA ACAGACGTCAAACTGCCTTATGAATATTGATGCGGAGGC TAGGCTGCTTTCGTAGAGAAGCAGAAGGAAG CAAGATGGCTGCCCTTTAGGATTTGTTAGAAAGGAGACC CGACTGCAACTGCTGGATTGCTGCAAGGCTG AGGGACGAGAACGAGGCTGGCAAACATTCAGCAGCACA CCCTCTCAAGATTGTTTACTTGCCTTTGCTCC TGTTGAGTTACAACGCTTGGAAGCAGGAGATGGGCTCAG CAGCAGCCAATAGGACATGATCCAGGAAGAG CAGTAAGGGACTGAGCTGCTGAATTCAACTAGAGGGCAG CCTTGTGGATGGCCCCGAAGCAAGCCTGATG GAACAGGATAGAACCAACCATGTTGAGGGCAACAGACTA AGTCCATTCCTGATACCATCACCTCCCATTT GCCAGACAGAACCTCTGGCTACAAAGCTCCAGAATGGAA GCCCACTGCCTGAGAGAGCTCATCCAGAAGT AAATGGAGACACCAAGTGGCACTCTTTCAAAAGTTATTA TGGAATACCCTGTATGAAGGGAAGCCAGAAT AGTCGTGTGAGTCCTGACTTTACACAAGAAAGTAGAGGG TATTCCAAGTGTTTGCAAAATGGAGGAATAA AACGCACAGTTAGTGAACCTTCTCTCTCTGGGCTCCTTCA GATCAAGAAATTGAAACAAGACCAAAAGGC TAATGGAGAAAGACGTAACTTCGGGGTAAGCCAAGAAAG AAATCCAGGTGAAAGCAGTCAACCAAATGTC TCCGATTTGAGTGATAAGAAAGAATCTGTGAGTTCTGTAG CCCAAGAAAATGCAGTTAAAGATTTCACCA GTTTTTCAACACATAACTGCAGTGGGCCTGAAAATCCAG AGCTTCAGATTCTGAATGAGCAGGAGGGGAA AAGTGCTAATTACCATGACAAGAACATTGTATTACTTAAA AACAAGGCAGTGCTAATGCCTAATGGTGCT ACAGTTTCTGCCTCTTCCGTGGAACACACACATGGTGAAC TCCTGGAAAAAACACTGTCTCAATATTATC CAGATTGTGTTTCCATTGCGGTGCAGAAAACCACATCTCA CATAAATGCCATTAACAGTCAGGCTACTAA TGAGTTGTCCTGTGAGATCACTCACCCATCGCATACCTCA GGGCAGATCAATTCCGCACAGACCTCTAAC TCTGAGCTGCCTCCAAAGCCAGCTGCAGTGGTGAGTGAG GCCTGTGATGCTGATGATGCTGATAATGCCA GTAAACTAGCTGCAATGCTAAATACCTGTTCCTTTCAGAA ACCAGAACAACTACAACAACAAAAATCAGT TTTTGAGATATGCCCATCTCCTGCAGAAAATAACATCCAG GGAACCACAAAGCTAGCGTCTGGTGAAGAA TTCTGTTCAGGTTCCAGCAGCAATTTGCAAGCTCCTGGTG GCAGCTCTGAACGGTATTTAAAACAAAATG AAATGAATGGTGCTTACTTCAAGCAAAGCTCAGTGTTCAC TAAGGATTCCTTTTCTGCCACTACCACACC ACCACCACCATCACAATTGCTTCTTTCTCCCCCTCCTCCTC TTCCACAGGTTCCTCAGCTTCCTTCAGAA GGAAAAAGCACTCTGAATGGTGGAGTTTTAGAAGAACAC

【０２０５】

【表２】

		CACCACTACCCCAACCAAAGTAACACAACAC
		TTTTAAGGGAAGTGAAAATAGAGGGTAAACCTGAGGCAC
		CACCTTCCCAGAGTCCTAATCCATCTACACA
		TGTATGCAGCCCTTCTCCGATGCTTTCTGAAAGGCCTCAG
		AATAATTGTGTGAACAGGAATGACATACAG
		ACTGCAGGGACAATGACTGTTCCATTGTGTTCTGAGAAA
		ACAAGACCAATGTCAGAACACCTCAAGCATA
		ACCCACCAATTTTTGGTAGCAGTGGAGAGCTACAGGACA
		ACTGCCAGCAGTTGATGAGAAACAAAGAGCA
		AGAGATTCTGAAGGGTCGAGACAAGGAGCAAACACGAG
		ATCTTGTGCCCCCAACACAGCACTATCTGAAA
		CCAGGATGGATTGAATTGAAGGCCCCTCGTTTTCACCAAG
		CGGAATCCCATCTAAAACGTAATGAGGCAT
		CACTGCCATCAATTCTTCAGTATCAACCCAATCTCTCCAA
		TCAAATGACCTCCAAACAATACACTGGAAA
		TTCCAACATGCCTGGGGGGCTCCCAAGGCAAGCTTACAC
		CCAGAAAACAACACAGCTGGAGCACAAGTCA
		CAAATGTACCAAGTTGAAATGAATCAAGGGCAGTCCCAA
		GGTACAGTGGACCAACATCTCCAGTTCCAAA
		AACCCTCACACCAGGTGCACTTCTCCAAAACAGACCATTT
		ACCAAAAGCTCATGTGCAGTCACTGTGTGG
		CACTAGATTTCATTTTCAACAAAGAGCAGATTCCCAAACT
		GAAAAACTTATGTCCCCAGTGTTGAAACAG
		CACTTGAATCAACAGGCTTCAGAGACTGAGCCATTTTCAA
		ACTCACACCTTTTGCAACATAAGCCTCATA
		AACAGGCAGCACAAACACAACCATCCCAGAGTTCACATC
		TCCCTCAAAACCAGCAACAGCAGCAAAAATT
		ACAAATAAAGAATAAAGAGGAAATACTCCAGACTTTTCC
		TCACCCCCAAAGCAACAATGATCAGCAAAGA
		GAAGGATCATTCTTTGGCCAGACTAAAGTGGAAGAATGT
		TTTCATGGTGAAAATCAGTATTCAAAATCAA
		GCGAGTTCGAGACTCATAATGTCCAAATGGGACTGGAGG
		AAGTACAGAATATAAATCGTAGAAATTCCCC
		TTATAGTCAGACCATGAAATCAAGTGCATGCAAAATACA
		GGTTTCTTGTTCAAACAATACACACCTAGTT
		TCAGAGAATAAAGAACAGACTACACATCCTGAACTTTTT
		GCAGGAAACAAGACCCAAAACTTGCATCACA
		TGCAATATTTTCCAAATAATGTGATCCCAAAGCAAGATCT
		TCTTCACAGGTGCTTTCAAGAACAGGAGCA
		GAAGTCACAACAAGCTTCAGTTCTACAGGGATATAAAAA
		TAGAAACCAAGATATGTCTGGTCAACAAGCT
		GCGCAACTTGCTCAGCAAAGGTACTTGATACATAACCAT
		GCAAATGTTTTTCCTGTGCCTGACCAGGGAG
		GAAGTCACACTCAGACCCCTCCCCAGAAGGACACTCAAA
		AGCATGCTGCTCTAAGGTGGCATCTCTTACA
		GAAGCAAGAACAGCAGCAAACACAGCAACCCCAAACTG
		AGTCTTGCCATAGTCAGATGCACAGGCCAATT
		AAGGTGGAACCTGGATGCAAGCCACATGCCTGTATGCAC
		ACAGCACCACCAGAAAACAAAACATGGAAAA
		AGGTAACTAAGCAAGAGAATCCACCTGCAAGCTGTGATA
		ATGTGCAGCAAAAGAGCATCATTGAGACCAT
		GGAGCAGCATCTGAAGCAGTTTCACGCCAAGTCGTTATTT
		GACCATAAGGCTCTTACTCTCAAATCACAG
		AAGCAAGTAAAAGTTGAAATGTCAGGGCCAGTCACAGTT

【０２０６】

【表３】

		TTGACTAGACAAACCACTGCTGCAGAACTTG ATAGCCACACCCCAGCTTTAGAGCAGCAAACAACTTCTTC AGAAAAGACACCAACCAAAAGAACAGCTGC TTCTGTTCTCAATAATTTTATAGAGTCACCTTCCAAATTAC TAGATACTCCTATAAAAAATTTATTGGAT ACACCTGTCAAGACTCAATATGATTTCCCATCTTGCAGAT GTGTAGAGCAAATTATTGAAAAAGATGAAG GTCCTTTTTATACCCATCTAGGAGCAGGTCCTAATGTGGC AGCTATTAGAGAAATCATGGAAGAAAGGTT TGGACAGAAGGGTAAAGCTATTAGGATTGAAAGAGTCAT CTATACTGGTAAAGAAGGCAAAAGTTCTCAG GGATGTCCTATTGCTAAGTGGGTGGTTCGCAGAAGCAGC AGTGAAGAGAAGCTACTGTGTTTGGTGCGGG AGCGAGCTGGCCACACCTGTGAGGCTGCAGTGATTGTGA TTCTCATCCTGGTGTGGGAAGGAATCCCGCT GTCTCTGGCTGACAAACTCTACTCGGAGCTTACCGAGACG CTGAGGAAATACGGCACGCTCACCAATCGC CGGTGTGCCTTGAATGAAGAGAGAACTTGCGCCTGTCAG GGGCTGGATCCAGAAACCTGTGGTGCCTCCT TCTCTTTTGGTTGTTCATGGAGCATGTACTACAATGGATG TAAGTTTGCCAGAAGCAAGATCCCAAGGAA GTTTAAGCTGCTTGGGGATGACCCAAAAGAGGAAGAGAA ACTGGAGTCTCATTTGCAAAACCTGTCCACT CTTATGGCACCAACATATAAGAAACTTGCACCTGATGCAT ATAATAATCAGATTGAATATGAACACAGAG CACCAGAGTGCCGTCTGGGTCTGAAGGAAGGCCGTCCAT TCTCAGGGGTCACTGCATGTTTGGACTTCTG TGCTCATGCCCACAGAGACTTGCACAACATGCAGAATGG CAGCACATTGGTATGCACTCTCACTAGAGAA GACAATCGAGAATTTGGAGGAAAACCTGAGGATGAGCAG CTTCACGTTCTGCCTTTATACAAAGTCTCTG ACGTGGATGAGTTTGGGAGTGTGGAAGCTCAGGAGGAGA AAAAACGGAGTGGTGCCATTCAGGTACTGAG TTCTTTTCGGCGAAAAGTCAGGATGTTAGCAGAGCCAGTC AAGACTTGCCGACAAAGGAAACTAGAAGCC AAGAAAGCTGCAGCTGAAAAGCTTTCCTCCCTGGAGAAC AGCTCAAATAAAAATGAAAAGGAAAAGTCAG CCCCATCACGTACAAAACAAACTGAAAACGCAAGCCAGG CTAAACAGTTGGCAGAACTTTTGCGACTTTC AGGACCAGTCATGCAGCAGTCCCAGCAGCCCCAGCCTCT ACAGAAGCAGCCACCACAGCCCCAGCAGCAG CAGAGACCCCAGCAGCAGCAGCCACATCACCCTCAGACA GAGTCTGTCAACTCTTATTCTGCTTCTGGAT CCACCAATCCATACATGAGACGGCCCAATCCAGTTAGTC CTTATCCAAACTCTTCACACACTTCAGATAT CTATGGAAGCACCAGCCCTATGAACTTCTATTCCACCTCA TCTCAAGCTGCAGGTTCATATTTGAATTCT TCTAATCCCATGAACCCTTACCCTGGGCTTTTGAATCAGA ATACCCAATATCCATCATATCAATGCAATG GAAACCTATCAGTGGACAACTGCTCCCCATATCTGGGTTC CTATTCTCCCCAGTCTCAGCCGATGGATCT GTATAGGTATCCAAGCCAAGACCCTCTGTCTAAGCTCAGT CTACCACCCATCCATACACTTTACCAGCCA AGGTTTGGAAATAGCCAGAGTTTTACATCTAAATACTTAG

【０２０７】

【表４】

		GTTATGGAAACCAAAATATGCAGGGAGATG GTTTCAGCAGTTGTACCATTAGACCAAATGTACATCATGT AGGGAAATTGCCTCCTTATCCCACTCATGA GATGGATGGCCACTTCATGGGAGCCACCTCTAGATTACC ACCCAATCTGAGCAATCCAAACATGGACTAT AAAAATGGTGAACATCATTCACCTTCTCACATAATCCATA ACTACAGTGCAGCTCCGGGCATGTTCAACA GCTCTCTTCATGCCCTGCATCTCCAAAACAAGGAGAATGA CATGCTTTCCCACACAGCTAATGGGTTATC AAAGATGCTTCCAGCTCTTAACCATGATAGAACTGCTTGT GTCCAAGGAGGCTTACACAAATTAAGTGAT GCTAATGGTCAGGAAAAGCAGCCATTGGCACTAGTCCAG GGTGTGGCTTCTGGTGCAGAGGACAACGATG AGGTCTGGTCAGACAGCGAGCAGAGCTTTCTGGATCCTG ACATTGGGGGAGTGGCCGTGGCTCCAACTCA TGGGTCAATTCTCATTGAGTGTGCAAAGCGTGAGCTGCAT GCCACAACCCCTTTAAAGAATCCCAATAGG AATCACCCCACCAGGATCTCCCTCGTCTTTTACCAGCATA AGAGCATGAATGAGCCAAAACATGGCTTGG CTCTTTGGGAAGCCAAAATGGCTGAAAAAGCCCGTGAGA AAGAGGAAGAGTGTGAAAAGTATGGCCCAGA CTATGTGCCTCAGAAATCCCATGGCAAAAAAGTGAAACG GGAGCCTGCTGAGCCACATGAAACTTCAGAG CCCACTTACCTGCGTTTCATCAAGTCTCTTGCCGAAAGGA CCATGTCCGTGACCACAGACTCCACAGTAA CTACATCTCCATATGCCTTCACTCGGGTCACAGGGCCTTA CAACAGATATATATGATATCACCCCCTTTT GTTGGTTACCTCACTTGAAAAGACCACAACCAACCTGTCA GTAGTATAGTTCTCATGACGTGGGCAGTGG GGAAAGGTCACAGTATTCATGACAAATGTGGTGGGAAAA ACCTCAGCTCACCAGCAACAAAAGAGGTTAT CTTACCATAGCACTTAATTTTCACTGGCTCCCAAGTGGTC ACAGATGGCATCTAGGAAAAGACCAAAGCA TTCTATGCAAAAAGAAGGTGGGGAAGAAAGTGTTCCGCA ATTTACATTTTTAAACACTGGTTCTATTATT GGACGAGATGATATGTAAATGTGATCCCCCCCCCCCGCTT ACAACTCTACACATCTGTGACCACTTTTAA TAATATCAAGTTTGCATAGTCATGGAACACAAATCAAAC AAGTACTGTAGTATTACAGTGACAGGAATCT TAAAATACCATCTGGTGCTGAATATATGATGTACTGAAAT ACTGGAATTATGGCTTTTTGAAATGCAGTT TTTACTGTAATCTTAACTTTTATTTATCAAAATAGCTACA GGAAACATGAATAGCAGGAAAACACTGAAT TTGTTTGGATGTTCTAAGAAATGGTGCTAAGAAAATGGTG TCTTTAATAGCTAAAAATTTAATGCCTTTA TATCATCAAGATGCTATCAGTGTACTCCAGTGCCCTTGAA TAATAGGGGTACCTTTTCATTCAAGTTTTT ATCATAATTACCTATTCTTACACAAGCTTAGTTTTTAAAA TGTGGACATTTTAAAGGCCTCTGGATTTTG CTCATCCAGTGAAGTCCTTGTAGGACAATAAACGTATATA TGTACATATATACACAAACATGTATATGTG CACACACATGTATATGTATAAATATTTTAAATGGTGTTTT AGAAGCACTTTGTCTACCTAAGCTTTGACA ACTTGAACAATGCTAAGGTACTGAGATGTTTAAAAAACA

【０２０８】

【表５】

		AGTTTACTTTCATTTTAGAATGCAAAGTTGA TTTTTTTAAGGAAACAAAGAAAGCTTTTAAAATATTTTTG CTTTTAGCCATGCATCTGCTGATGAGCAAT TGTGTCCATTTTTAACACAGCCAGTTAAATCCACCATGGG GCTTACTGGATTCAAGGGAATACGTTAGTC CACAAAACATGTTTTCTGGTGCTCATCTCACATGCTATAC TGTAAAACAGTTTTATACAAAATTGTATGA CAAGTTCATTGCTCAAAAATGTACAGTTTTAAGAATTTTC TATTAACTGCAGGTAATAATTAGCTGCATG CTGCAGACTCAACAAAGCTAGTTCACTGAAGCCTATGCT ATTTTATGGATCATAGGCTCTTCAGAGAACT GAATGGCAGTCTGCCTTTGTGTTGATAATTATGTACATTG TGACGTTGTCATTTCTTAGCTTAAGTGTCC TCTTTAACAAGAGGATTGAGCAGACTGATGCCTGCATAA GATGAATAAACAGGGTTAGTTCCATGTGAAT CTGTCAGTTAAAAAGAAACAAAAACAGGCAGCTGGTTTG CTGTGGTGGTTTTAAATCATTAATTTGTATA AAGAAGTGAAAGAGTTGTATAGTAAATTAAATTGTAAAC AAAACTTTTTTAATGCAATGCTTTAGTATTT TAGTACTGTAAAAAAATTAAATATATACATATATATATAT ATATATATATATATATATATATGAGTTTGAAG CAGAATTCACATCATGATGGTGCTACTCAGCCTGCTACAA ATATATCATAATGTGAGCTAAGAATTCATT AAATGTTTGAGTGATGTTCCTACTTGTCATATACCTCAAC ACTAGTTTGGCAATAGGATATTGAACTGAG AGTGAAAGCATTGTGTACCATCATTTTTTTCCAAGTCCTT TTTTTTATTGTTAAAAAAAAAAGCATACCT TTTTTCAATACTTGATTTCTTAGCAAGTATAACTTGAACTT CAACCTTTTTGTTCTAAAAATTCAGGGAT ATTTCAGCTCATGCTCTCCCTATGCCAACATGTCACCTGT GTTTATGTAAAATTGTTGTAGGTTAATAAA TATATTCTTTGTCAGGGATTTAACCCTTTTATTTTGAATCC CTTCTATTTTACTTGTACATGTGCTGATG TAACTAAAACTAATTTTGTAAATCTGTTGGCTCTTTTTATT GTAAAGAAAAGCATTTTAAAAGTTTGAGG AATCTTTTGACTGTTTCAAGCAGGAAAAAAAAATTACAT GAAAATAGAATGCACTGAGTTGATAAAGGGA AAAATTGTAAGGCAGGAGTTTGGCAAGTGGCTGTTGGCC AGAGACTTACTTGTAACTCTCTAAATGAAGT TTTTTTGATCCTGTAATCACTGAAGGTACATACTCCATGT GGACTTCCCTTAAACAGGCAAACACCTACA GGTATGGTGTGCAACAGATTGTACAATTACATTTTGGCCT AAATACATTTTTGCTTACTAGTATTTAAAA TAAATTCTTAATCAGAGGAGGCCTTTGGGTTTTATTGGTC AAATCTTTGTAAGCTGGCTTTTGTCTTTTT AAAAAATTTCTTGAATTTGTGGTTGTGTCCAATTTGCAAA CATTTCCAAAAATGTTTGCTTTGCTTACAA ACCACATGATTTTAATGTTTTTTGTATACCATAATATCTA GCCCCAAACATTTGATTACTACATGTGCAT TGGTGATTTTGATCATCCATTCTTAATATTTGATTTCTGTG TCACCTACTGTCATTTGTTAAACTGCTGG CCAACAAGAACAGGAAGTATAGTTTGGGGGGTTGGGGAG AGTTTACATAAGGAAGAGAAGAAATTGAGTG GCATATTGTAAATATCAGATCTATAATTGTAAATATAAAA

【０２０９】

【表６】

		CCTGCCTCAGTTAGAATGAATGGAAAGCAG ATCTACAATTTGCTAATATAGGAATATCAGGTTGACTATA TAGCCATACTTGAAAATGCTTCTGAGTGGT GTCAACTTTACTTGAATGAATTTTTCATCTTGATTGACGC ACAGTGATGTACAGTTCACTTCTGAAGCTA GTGGTTAACTTGTGTAGGAAACTTTTGCAGTTTGACACTA AGATAACTTCTGTGTGCATTTTTCTATGCT TTTTTAAAAACTAGTTTCATTTCATTTTCATGAGATGTTTG GTTTATAAGATCTGAGGATGGTTATAAAT ACTGTAAGTATTGTAATGTTATGAATGCAGGTTATTTGAA AGCTGTTTATTATTATATCATTCCTGATAA TGCTATGTGAGTGTTTTTAATAAAATTTATATTTATTTAAT GCACTCTAAAAAAAAAAAAAAAAAA
予測: **ホモ・サピエンス** (Homo sapiens) tet **メチルシトシン** **ジオキシゲナーゼ** 2(TET2)、 **転写** **変異体**X1、 mRNA **[配列番号** 1359]	XM_005263082.1	AAGCAGAAGGAAGCAAGATGGCTGCCCTTTAGGATTTGT TAGAAAGGAGACCCGACTGCAACTGCTGGAT TGCTGCAAGGCTGAGGGACGAGAACGAGAATTCAACTAG AGGGCAGCCTTGTGGATGGCCCCGAAGCAAG CCTGATGGAACAGGATAGAACCAACCATGTTGAGGGCAA CAGACTAAGTCCATTCCTGATACCATCACCT CCCATTTGCCAGACAGAACCTCTGGCTACAAAGCTCCAG AATGGAAGCCCACTGCCTGAGAGAGCTCATC CAGAAGTAAATGGAGACACCAAGTGGCACTCTTTCAAAA GTTATTATGGAATACCCTGTATGAAGGGAAG CCAGAATAGTCGTGTGAGTCCTGACTTTACACAAGAAAG TAGAGGGTATTCCAAGTGTTTGCAAAATGGA GGAATAAAACGCACAGTTAGTGAACCTTCTCTCTCTGGGC TCCTTCAGATCAAGAAATTGAAACAAGACC AAAAGGCTAATGGAGAAAGACGTAACTTCGGGGTAAGCC AAGAAAGAAATCCAGGTGAAAGCAGTCAACC AAATGTCTCCGATTTGAGTGATAAGAAAGAATCTGTGAG TTCTGTAGCCCAAGAAAATGCAGTTAAAGAT TTCACCAGTTTTTCAACACATAACTGCAGTGGGCCTGAAA ATCCAGAGCTTCAGATTCTGAATGAGCAGG AGGGGAAAAGTGCTAATTACCATGACAAGAACATTGTAT TACTTAAAAACAAGGCAGTGCTAATGCCTAA TGGTGCTACAGTTTCTGCCTCTTCCGTGGAACACACACAT GGTGAACTCCTGGAAAAAACACTGTCTCAA TATTATCCAGATTGTGTTTCCATTGCGGTGCAGAAAACCA CATCTCACATAAATGCCATTAACAGTCAGG CTACTAATGAGTTGTCCTGTGAGATCACTCACCCATCGCA TACCTCAGGGCAGATCAATTCCGCACAGAC CTCTAACTCTGAGCTGCCTCCAAAGCCAGCTGCAGTGGTG AGTGAGGCCTGTGATGCTGATGATGCTGAT AATGCCAGTAAACTAGCTGCAATGCTAAATACCTGTTCCT TTCAGAAACCAGAACAACTACAACAACAAA AATCAGTTTTTGAGATATGCCCATCTCCTGCAGAAAATAA CATCCAGGGAACCACAAAGCTAGCGTCTGG TGAAGAATTCTGTTCAGGTTCCAGCAGCAATTTGCAAGCT CCTGGTGGCAGCTCTGAACGGTATTTAAAA CAAAATGAAATGAATGGTGCTTACTTCAAGCAAAGCTCA GTGTTCACTAAGGATTCCTTTTCTGCCACTA CCACACCACCACCACCATCACAATTGCTTCTTTCTCCCCC TCCTCCTCTTCCACAGGTTCCTCAGCTTCC TTCAGAAGGAAAAAGCACTCTGAATGGTGGAGTTTTAGA

【０２１０】

【表７】

		AGAACACCACCACTACCCCAACCAAAGTAAC ACAACACTTTTAAGGGAAGTGAAAATAGAGGGTAAACCT GAGGCACCACCTTCCCAGAGTCCTAATCCAT CTACACATGTATGCAGCCCTTCTCCGATGCTTTCTGAAAG GCCTCAGAATAATTGTGTGAACAGGAATGA CATACAGACTGCAGGGACAATGACTGTTCCATTGTGTTCT GAGAAAACAAGACCAATGTCAGAACACCTC AAGCATAACCCACCAATTTTTGGTAGCAGTGGAGAGCTA CAGGACAACTGCCAGCAGTTGATGAGAAACA AAGAGCAAGAGATTCTGAAGGGTCGAGACAAGGAGCAA ACACGAGATCTTGTGCCCCCAACACAGCACTA TCTGAAACCAGGATGGATTGAATTGAAGGCCCCTCGTTTT CACCAAGCGGAATCCCATCTAAAACGTAAT GAGGCATCACTGCCATCAATTCTTCAGTATCAACCCAATC TCTCCAATCAAATGACCTCCAAACAATACA CTGGAAATTCCAACATGCCTGGGGGGCTCCCAAGGCAAG CTTACACCCAGAAAACAACACAGCTGGAGCA CAAGTCACAAATGTACCAAGTTGAAATGAATCAAGGGCA GTCCCAAGGTACAGTGGACCAACATCTCCAG TTCCAAAAACCCTCACACCAGGTGCACTTCTCCAAAACA GACCATTTACCAAAAGCTCATGTGCAGTCAC TGTGTGGCACTAGATTTCATTTTCAACAAAGAGCAGATTC CCAAACTGAAAAACTTATGTCCCCAGTGTT GAAACAGCACTTGAATCAACAGGCTTCAGAGACTGAGCC ATTTTCAAACTCACACCTTTTGCAACATAAG CCTCATAAACAGGCAGCACAAACACAACCATCCCAGAGT TCACATCTCCCTCAAAACCAGCAACAGCAGC AAAAATTACAAATAAAGAATAAAGAGGAAATACTCCAG ACTTTTCCTCACCCCCAAAGCAACAATGATCA GCAAAGAGAAGGATCATTCTTTGGCCAGACTAAAGTGGA AGAATGTTTTCATGGTGAAAATCAGTATTCA AAATCAAGCGAGTTCGAGACTCATAATGTCCAAATGGGA CTGGAGGAAGTACAGAATATAAATCGTAGAA ATTCCCCTTATAGTCAGACCATGAAATCAAGTGCATGCAA AATACAGGTTTCTTGTTCAAACAATACACA CCTAGTTTCAGAGAATAAAGAACAGACTACACATCCTGA ACTTTTTGCAGGAAACAAGACCCAAAACTTG CATCACATGCAATATTTTCCAAATAATGTGATCCCAAAGC AAGATCTTCTTCACAGGTGCTTTCAAGAAC AGGAGCAGAAGTCACAACAAGCTTCAGTTCTACAGGGAT ATAAAAATAGAAACCAAGATATGTCTGGTCA ACAAGCTGCGCAACTTGCTCAGCAAAGGTACTTGATACA TAACCATGCAAATGTTTTTCCTGTGCCTGAC CAGGGAGGAAGTCACACTCAGACCCCTCCCCAGAAGGAC ACTCAAAAGCATGCTGCTCTAAGGTGGCATC TCTTACAGAAGCAAGAACAGCAGCAAACACAGCAACCCC AAACTGAGTCTTGCCATAGTCAGATGCACAG GCCAATTAAGGTGGAACCTGGATGCAAGCCACATGCCTG TATGCACACAGCACCACCAGAAAACAAAACA TGGAAAAAGGTAACTAAGCAAGAGAATCCACCTGCAAGC TGTGATAATGTGCAGCAAAAGAGCATCATTG AGACCATGGAGCAGCATCTGAAGCAGTTTCACGCCAAGT CGTTATTTGACCATAAGGCTCTTACTCTCAA ATCACAGAAGCAAGTAAAAGTTGAAATGTCAGGGCCAGT

【０２１１】

【表８】

		CACAGTTTTGACTAGACAAACCACTGCTGCA GAACTTGATAGCCACACCCCAGCTTTAGAGCAGCAAACA ACTTCTTCAGAAAAGACACCAACCAAAAGAA CAGCTGCTTCTGTTCTCAATAATTTTATAGAGTCACCTTCC AAATTACTAGATACTCCTATAAAAAATTT ATTGGATACACCTGTCAAGACTCAATATGATTTCCCATCT TGCAGATGTGTAGAGCAAATTATTGAAAAA GATGAAGGTCCTTTTTATACCCATCTAGGAGCAGGTCCTA ATGTGGCAGCTATTAGAGAAATCATGGAAG AAAGGTTTGGACAGAAGGGTAAAGCTATTAGGATTGAAA GAGTCATCTATACTGGTAAAGAAGGCAAAAG TTCTCAGGGATGTCCTATTGCTAAGTGGGTGGTTCGCAGA AGCAGCAGTGAAGAGAAGCTACTGTGTTTG GTGCGGGAGCGAGCTGGCCACACCTGTGAGGCTGCAGTG ATTGTGATTCTCATCCTGGTGTGGGAAGGAA TCCCGCTGTCTCTGGCTGACAAACTCTACTCGGAGCTTAC CGAGACGCTGAGGAAATACGGCACGCTCAC CAATCGCCGGTGTGCCTTGAATGAAGAGAGAACTTGCGC CTGTCAGGGGCTGGATCCAGAAACCTGTGGT GCCTCCTTCTCTTTTGGTTGTTCATGGAGCATGTACTACA ATGGATGTAAGTTTGCCAGAAGCAAGATCC CAAGGAAGTTTAAGCTGCTTGGGGATGACCCAAAAGAGG AAGAGAAACTGGAGTCTCATTTGCAAAACCT GTCCACTCTTATGGCACCAACATATAAGAAACTTGCACCT GATGCATATAATAATCAGATTGAATATGAA CACAGAGCACCAGAGTGCCGTCTGGGTCTGAAGGAAGGC CGTCCATTCTCAGGGGTCACTGCATGTTTGG ACTTCTGTGCTCATGCCCACAGAGACTTGCACAACATGCA GAATGGCAGCACATTGGTATGCACTCTCAC TAGAGAAGACAATCGAGAATTTGGAGGAAAACCTGAGG ATGAGCAGCTTCACGTTCTGCCTTTATACAAA GTCTCTGACGTGGATGAGTTTGGGAGTGTGGAAGCTCAG GAGGAGAAAAAACGGAGTGGTGCCATTCAGG TACTGAGTTCTTTTCGGCGAAAAGTCAGGATGTTAGCAGA GCCAGTCAAGACTTGCCGACAAAGGAAACT AGAAGCCAAGAAAGCTGCAGCTGAAAAGCTTTCCTCCCT GGAGAACAGCTCAAATAAAAATGAAAAGGAA AAGTCAGCCCCATCACGTACAAAACAAACTGAAAACGCA AGCCAGGCTAAACAGTTGGCAGAACTTTTGC GACTTTCAGGACCAGTCATGCAGCAGTCCCAGCAGCCCC AGCCTCTACAGAAGCAGCCACCACAGCCCCA GCAGCAGCAGAGACCCCAGCAGCAGCAGCCACATCACCC TCAGACAGAGTCTGTCAACTCTTATTCTGCT TCTGGATCCACCAATCCATACATGAGACGGCCCAATCCA GTTAGTCCTTATCCAAACTCTTCACACACTT CAGATATCTATGGAAGCACCAGCCCTATGAACTTCTATTC CACCTCATCTCAAGCTGCAGGTTCATATTT GAATTCTTCTAATCCCATGAACCCTTACCCTGGGCTTTTG AATCAGAATACCCAATATCCATCATATCAA TGCAATGGAAACCTATCAGTGGACAACTGCTCCCCATATC TGGGTTCCTATTCTCCCCAGTCTCAGCCGA TGGATCTGTATAGGTATCCAAGCCAAGACCCTCTGTCTAA GCTCAGTCTACCACCCATCCATACACTTTA CCAGCCAAGGTTTGGAAATAGCCAGAGTTTTACATCTAA

【０２１２】

【表９】

		ATACTTAGGTTATGGAAACCAAAATATGCAG GGAGATGGTTTCAGCAGTTGTACCATTAGACCAAATGTA CATCATGTAGGGAAATTGCCTCCTTATCCCA CTCATGAGATGGATGGCCACTTCATGGGAGCCACCTCTA GATTACCACCCAATCTGAGCAATCCAAACAT GGACTATAAAAATGGTGAACATCATTCACCTTCTCACATA ATCCATAACTACAGTGCAGCTCCGGGCATG TTCAACAGCTCTCTTCATGCCCTGCATCTCCAAAACAAGG AGAATGACATGCTTTCCCACACAGCTAATG GGTTATCAAAGATGCTTCCAGCTCTTAACCATGATAGAAC TGCTTGTGTCCAAGGAGGCTTACACAAATT AAGTGATGCTAATGGTCAGGAAAAGCAGCCATTGGCACT AGTCCAGGGTGTGGCTTCTGGTGCAGAGGAC AACGATGAGGTCTGGTCAGACAGCGAGCAGAGCTTTCTG GATCCTGACATTGGGGGAGTGGCCGTGGCTC CAACTCATGGGTCAATTCTCATTGAGTGTGCAAAGCGTGA GCTGCATGCCACAACCCCTTTAAAGAATCC CAATAGGAATCACCCCACCAGGATCTCCCTCGTCTTTTAC CAGCATAAGAGCATGAATGAGCCAAAACAT GGCTTGGCTCTTTGGGAAGCCAAAATGGCTGAAAAAGCC CGTGAGAAAGAGGAAGAGTGTGAAAAGTATG GCCCAGACTATGTGCCTCAGAAATCCCATGGCAAAAAAG TGAAACGGGAGCCTGCTGAGCCACATGAAAC TTCAGAGCCCACTTACCTGCGTTTCATCAAGTCTCTTGCC GAAAGGACCATGTCCGTGACCACAGACTCC ACAGTAACTACATCTCCATATGCCTTCACTCGGGTCACAG GGCCTTACAACAGATATATATGATATCACC CCCTTTTGTTGGTTACCTCACTTGAAAAGACCACAACCAA CCTGTCAGTAGTATAGTTCTCATGACGTGG GCAGTGGGGAAAGGTCACAGTATTCATGACAAATGTGGT GGGAAAAACCTCAGCTCACCAGCAACAAAAG AGGTTATCTTACCATAGCACTTAATTTTCACTGGCTCCCA AGTGGTCACAGATGGCATCTAGGAAAAGAC CAAAGCATTCTATGCAAAAAGAAGGTGGGGAAGAAAGT GTTCCGCAATTTACATTTTTAAACACTGGTTC TATTATTGGACGAGATGATATGTAAATGTGATCCCCCCCC CCCGCTTACAACTCTACACATCTGTGACCA CTTTTAATAATATCAAGTTTGCATAGTCATGGAACACAAA TCAAACAAGTACTGTAGTATTACAGTGACA GGAATCTTAAAATACCATCTGGTGCTGAATATATGATGTA CTGAAATACTGGAATTATGGCTTTTTGAAA TGCAGTTTTTACTGTAATCTTAACTTTTATTTATCAAAATA GCTACAGGAAACATGAATAGCAGGAAAAC ACTGAATTTGTTTGGATGTTCTAAGAAATGGTGCTAAGAA AATGGTGTCTTTAATAGCTAAAAATTTAAT GCCTTTATATCATCAAGATGCTATCAGTGTACTCCAGTGC CCTTGAATAATAGGGGTACCTTTTCATTCA AGTTTTTATCATAATTACCTATTCTTACACAAGCTTAGTTT TTAAAATGTGGACATTTTAAAGGCCTCTG GATTTTGCTCATCCAGTGAAGTCCTTGTAGGACAATAAAC GTATATATGTACATATATACACAAACATGT ATATGTGCACACACATGTATATGTATAAATATTTTAAATG GTGTTTTAGAAGCACTTTGTCTACCTAAGC TTTGACAACTTGAACAATGCTAAGGTACTGAGATGTTTAA

【０２１３】

【表１０】

		AAAACAAGTTTACTTTCATTTTAGAATGCA AAGTTGATTTTTTTAAGGAAACAAAGAAAGCTTTTAAAAT ATTTTTGCTTTTAGCCATGCATCTGCTGAT GAGCAATTGTGTCCATTTTTAACACAGCCAGTTAAATCCA CCATGGGGCTTACTGGATTCAAGGGAATAC GTTAGTCCACAAAACATGTTTTCTGGTGCTCATCTCACAT GCTATACTGTAAAACAGTTTTATACAAAAT TGTATGACAAGTTCATTGCTCAAAAATGTACAGTTTTAAG AATTTTCTATTAACTGCAGGTAATAATTAG CTGCATGCTGCAGACTCAACAAAGCTAGTTCACTGAAGC CTATGCTATTTTATGGATCATAGGCTCTTCA GAGAACTGAATGGCAGTCTGCCTTTGTGTTGATAATTATG TACATTGTGACGTTGTCATTTCTTAGCTTA AGTGTCCTCTTTAACAAGAGGATTGAGCAGACTGATGCCT GCATAAGATGAATAAACAGGGTTAGTTCCA TGTGAATCTGTCAGTTAAAAAGAAACAAAAACAGGCAGC TGGTTTGCTGTGGTGGTTTTAAATCATTAAT TTGTATAAAGAAGTGAAAGAGTTGTATAGTAAATTAAAT TGTAAACAAAACTTTTTTAATGCAATGCTTT AGTATTTTAGTACTGTAAAAAAATTAAATATATACATATA TATATATATATATATATATATATATATGAG TTTGAAGCAGAATTCACATCATGATGGTGCTACTCAGCCT GCTACAAATATATCATAATGTGAGCTAAGA ATTCATTAAATGTTTGAGTGATGTTCCTACTTGTCATATA CCTCAACACTAGTTTGGCAATAGGATATTG AACTGAGAGTGAAAGCATTGTGTACCATCATTTTTTTCCA AGTCCTTTTTTTTATTGTTAAAAAAAAAAG CATACCTTTTTTCAATACTTGATTTCTTAGCAAGTATAACT TGAACTTCAACCTTTTTGTTCTAAAAATT CAGGGATATTTCAGCTCATGCTCTCCCTATGCCAACATGT CACCTGTGTTTATGTAAAATTGTTGTAGGT TAATAAATATATTCTTTGTCAGGGATTTAACCCTTTTATTT TGAATCCCTTCTATTTTACTTGTACATGT GCTGATGTAACTAAAACTAATTTTGTAAATCTGTTGGCTC TTTTTATTGTAAAGAAAAGCATTTTAAAAG TTTGAGGAATCTTTTGACTGTTTCAAGCAGGAAAAAAAA ATTACATGAAAATAGAATGCACTGAGTTGAT AAAGGGAAAAATTGTAAGGCAGGAGTTTGGCAAGTGGCT GTTGGCCAGAGACTTACTTGTAACTCTCTAA ATGAAGTTTTTTTGATCCTGTAATCACTGAAGGTACATAC TCCATGTGGACTTCCCTTAAACAGGCAAAC ACCTACAGGTATGGTGTGCAACAGATTGTACAATTACATT TTGGCCTAAATACATTTTTGCTTACTAGTA TTTAAAATAAATTCTTAATCAGAGGAGGCCTTTGGGTTTT ATTGGTCAAATCTTTGTAAGCTGGCTTTTG TCTTTTTAAAAAATTTCTTGAATTTGTGGTTGTGTCCAATT TGCAAACATTTCCAAAAATGTTTGCTTTG CTTACAAACCACATGATTTTAATGTTTTTTGTATACCATA ATATCTAGCCCCAAACATTTGATTACTACA TGTGCATTGGTGATTTTGATCATCCATTCTTAATATTTGAT TTCTGTGTCACCTACTGTCATTTGTTAAA CTGCTGGCCAACAAGAACAGGAAGTATAGTTTGGGGGGT TGGGGAGAGTTTACATAAGGAAGAGAAGAAA TTGAGTGGCATATTGTAAATATCAGATCTATAATTGTAAA

【０２１４】

【表１１】

		TATAAAACCTGCCTCAGTTAGAATGAATGG AAAGCAGATCTACAATTTGCTAATATAGGAATATCAGGT TGACTATATAGCCATACTTGAAAATGCTTCT GAGTGGTGTCAACTTTACTTGAATGAATTTTTCATCTTGA TTGACGCACAGTGATGTACAGTTCACTTCT GAAGCTAGTGGTTAACTTGTGTAGGAAACTTTTGCAGTTT GACACTAAGATAACTTCTGTGTGCATTTTT CTATGCTTTTTTAAAAACTAGTTTCATTTCATTTTCATGAG ATGTTTGGTTTATAAGATCTGAGGATGGT TATAAATACTGTAAGTATTGTAATGTTATGAATGCAGGTT ATTTGAAAGCTGTTTATTATTATATCATTC CTGATAATGCTATGTGAGTGTTTTTAATAAAATTTATATT TATTTAATGCACTCTAA
予測: ホモ・サピエンス (Homo sapiens) tet メチルシトシン ジオキシゲナーゼ 2(TET2)、 転写 変異体X2、 mRNA [配列番号 1360]	XM_006714 242.2	GTAGAGAAGCAGAAGGAAGCAAGATGGCTGCCCTTTAGG ATTTGTTAGAAAGGAGACCCGACTGCAACTG CTGGATTGCTGCAAGGCTGAGGGACGAGAACGAGGCTGG CAAACATTCAGCAGCACACCCTCTCAAGATT GTTTACTTGCCTTTGCTCCTGTTGAGTTACAACGCTTGGA AGCAGGAGATGGGCTCAGCAGCAGCCAATA GGACATGATCCAGGAAGAGCAGTAAGGGACTGAGCTGCT GAATTCAACTAGAGGGCAGCCTTGTGGATGG CCCCGAAGCAAGCCTGATGGAACAGGATAGAACCAACCA TGTTGAGGGCAACAGACTAAGTCCATTCCTG ATACCATCACCTCCCATTTGCCAGACAGAACCTCTGGCTA CAAAGCTCCAGAATGGAAGCCCACTGCCTG AGAGAGCTCATCCAGAAGTAAATGGAGACACCAAGTGGC ACTCTTTCAAAAGTTATTATGGAATACCCTG TATGAAGGGAAGCCAGAATAGTCGTGTGAGTCCTGACTT TACACAAGAAAGTAGAGGGTATTCCAAGTGT TTGCAAAATGGAGGAATAAAACGCACAGTTAGTGAACCT TCTCTCTCTGGGCTCCTTCAGATCAAGAAAT TGAAACAAGACCAAAAGGCTAATGGAGAAAGACGTAAC TTCGGGGTAAGCCAAGAAAGAAATCCAGGTGA AAGCAGTCAACCAAATGTCTCCGATTTGAGTGATAAGAA AGAATCTGTGAGTTCTGTAGCCCAAGAAAAT GCAGTTAAAGATTTCACCAGTTTTTCAACACATAACTGCA GTGGGCCTGAAAATCCAGAGCTTCAGATTC TGAATGAGCAGGAGGGGAAAAGTGCTAATTACCATGACA AGAACATTGTATTACTTAAAAACAAGGCAGT GCTAATGCCTAATGGTGCTACAGTTTCTGCCTCTTCCGTG GAACACACACATGGTGAACTCCTGGAAAAA ACACTGTCTCAATATTATCCAGATTGTGTTTCCATTGCGG TGCAGAAAACCACATCTCACATAAATGCCA TTAACAGTCAGGCTACTAATGAGTTGTCCTGTGAGATCAC TCACCCATCGCATACCTCAGGGCAGATCAA TTCCGCACAGACCTCTAACTCTGAGCTGCCTCCAAAGCCA GCTGCAGTGGTGAGTGAGGCCTGTGATGCT GATGATGCTGATAATGCCAGTAAACTAGCTGCAATGCTA AATACCTGTTCCTTTCAGAAACCAGAACAAC TACAACAACAAAAATCAGTTTTTGAGATATGCCCATCTCC TGCAGAAAATAACATCCAGGGAACCACAAA GCTAGCGTCTGGTGAAGAATTCTGTTCAGGTTCCAGCAGC AATTTGCAAGCTCCTGGTGGCAGCTCTGAA CGGTATTTAAAACAAAATGAAATGAATGGTGCTTACTTC

【０２１５】

【表１２】

		AAGCAAAGCTCAGTGTTCACTAAGGATTCCT TTTCTGCCACTACCACACCACCACCACCATCACAATTGCT TCTTTCTCCCCCTCCTCCTCTTCCACAGGT TCCTCAGCTTCCTTCAGAAGGAAAAAGCACTCTGAATGGT GGAGTTTTAGAAGAACACCACCACTACCCC AACCAAAGTAACACAACACTTTTAAGGGAAGTGAAAATA GAGGGTAAACCTGAGGCACCACCTTCCCAGA GTCCTAATCCATCTACACATGTATGCAGCCCTTCTCCGAT GCTTTCTGAAAGGCCTCAGAATAATTGTGT GAACAGGAATGACATACAGACTGCAGGGACAATGACTGT TCCATTGTGTTCTGAGAAAACAAGACCAATG TCAGAACACCTCAAGCATAACCCACCAATTTTTGGTAGCA GTGGAGAGCTACAGGACAACTGCCAGCAGT TGATGAGAAACAAAGAGCAAGAGATTCTGAAGGGTCGA GACAAGGAGCAAACACGAGATCTTGTGCCCCC AACACAGCACTATCTGAAACCAGGATGGATTGAATTGAA GGCCCCTCGTTTTCACCAAGCGGAATCCCAT CTAAAACGTAATGAGGCATCACTGCCATCAATTCTTCAGT ATCAACCCAATCTCTCCAATCAAATGACCT CCAAACAATACACTGGAAATTCCAACATGCCTGGGGGGC TCCCAAGGCAAGCTTACACCCAGAAAACAAC ACAGCTGGAGCACAAGTCACAAATGTACCAAGTTGAAAT GAATCAAGGGCAGTCCCAAGGTACAGTGGAC CAACATCTCCAGTTCCAAAAACCCTCACACCAGGTGCACT TCTCCAAAACAGACCATTTACCAAAAGCTC ATGTGCAGTCACTGTGTGGCACTAGATTTCATTTTCAACA AAGAGCAGATTCCCAAACTGAAAAACTTAT GTCCCCAGTGTTGAAACAGCACTTGAATCAACAGGCTTC AGAGACTGAGCCATTTTCAAACTCACACCTT TTGCAACATAAGCCTCATAAACAGGCAGCACAAACACAA CCATCCCAGAGTTCACATCTCCCTCAAAACC AGCAACAGCAGCAAAAATTACAAATAAAGAATAAAGAG GAAATACTCCAGACTTTTCCTCACCCCCAAAG CAACAATGATCAGCAAAGAGAAGGATCATTCTTTGGCCA GACTAAAGTGGAAGAATGTTTTCATGGTGAA AATCAGTATTCAAAATCAAGCGAGTTCGAGACTCATAAT GTCCAAATGGGACTGGAGGAAGTACAGAATA TAAATCGTAGAAATTCCCCTTATAGTCAGACCATGAAATC AAGTGCATGCAAAATACAGGTTTCTTGTTC AAACAATACACACCTAGTTTCAGAGAATAAAGAACAGAC TACACATCCTGAACTTTTTGCAGGAAACAAG ACCCAAAACTTGCATCACATGCAATATTTTCCAAATAATG TGATCCCAAAGCAAGATCTTCTTCACAGGT GCTTTCAAGAACAGGAGCAGAAGTCACAACAAGCTTCAG TTCTACAGGGATATAAAAATAGAAACCAAGA TATGTCTGGTCAACAAGCTGCGCAACTTGCTCAGCAAAG GTACTTGATACATAACCATGCAAATGTTTTT CCTGTGCCTGACCAGGGAGGAAGTCACACTCAGACCCCT CCCCAGAAGGACACTCAAAAGCATGCTGCTC TAAGGTGGCATCTCTTACAGAAGCAAGAACAGCAGCAAA CACAGCAACCCCAAACTGAGTCTTGCCATAG TCAGATGCACAGGCCAATTAAGGTGGAACCTGGATGCAA GCCACATGCCTGTATGCACACAGCACCACCA GAAAACAAAACATGGAAAAAGGTAACTAAGCAAGAGAA

【０２１６】

【表１３】

		TCCACCTGCAAGCTGTGATAATGTGCAGCAAA AGAGCATCATTGAGACCATGGAGCAGCATCTGAAGCAGT TTCACGCCAAGTCGTTATTTGACCATAAGGC TCTTACTCTCAAATCACAGAAGCAAGTAAAAGTTGAAAT GTCAGGGCCAGTCACAGTTTTGACTAGACAA ACCACTGCTGCAGAACTTGATAGCCACACCCCAGCTTTAG AGCAGCAAACAACTTCTTCAGAAAAGACAC CAACCAAAAGAACAGCTGCTTCTGTTCTCAATAATTTTAT AGAGTCACCTTCCAAATTACTAGATACTCC TATAAAAAATTTATTGGATACACCTGTCAAGACTCAATAT GATTTCCCATCTTGCAGATGTGTAGGTTTG GACAGAAGGGTAAAGCTATTAGGATTGAAAGAGTCATCT ATACTGGTAAAGAAGGCAAAAGTTCTCAGGG ATGTCCTATTGCTAAGTGGGAGAACTTGCGCCTGTCAGGG GCTGGATCCAGAAACCTGTGGTGCCTCCTT CTCTTTTGGTTGTTCATGGAGCATGTACTACAATGGATGT AAGTTTGCCAGAAGCAAGATCCCAAGGAAG TTTAAGCTGCTTGGGGATGACCCAAAAGAGGAAGAGAAA CTGGAGTCTCATTTGCAAAACCTGTCCACTC TTATGGCACCAACATATAAGAAACTTGCACCTGATGCAT ATAATAATCAGATTGAATATGAACACAGAGC ACCAGAGTGCCGTCTGGGTCTGAAGGAAGGCCGTCCATT CTCAGGGGTCACTGCATGTTTGGACTTCTGT GCTCATGCCCACAGAGACTTGCACAACATGCAGAATGGC AGCACATTGGTATGCACTCTCACTAGAGAAG ACAATCGAGAATTTGGAGGAAAACCTGAGGATGAGCAGC TTCACGTTCTGCCTTTATACAAAGTCTCTGA CGTGGATGAGTTTGGGAGTGTGGAAGCTCAGGAGGAGAA AAAACGGAGTGGTGCCATTCAGGTACTGAGT TCTTTTCGGCGAAAAGTCAGGATGTTAGCAGAGCCAGTC AAGACTTGCCGACAAAGGAAACTAGAAGCCA AGAAAGCTGCAGCTGAAAAGCTTTCCTCCCTGGAGAACA GCTCAAATAAAAATGAAAAGGAAAAGTCAGC CCCATCACGTACAAAACAAACTGAAAACGCAAGCCAGGC TAAACAGTTGGCAGAACTTTTGCGACTTTCA GGACCAGTCATGCAGCAGTCCCAGCAGCCCCAGCCTCTA CAGAAGCAGCCACCACAGCCCCAGCAGCAGC AGAGACCCCAGCAGCAGCAGCCACATCACCCTCAGACAG AGTCTGTCAACTCTTATTCTGCTTCTGGATC CACCAATCCATACATGAGACGGCCCAATCCAGTTAGTCCT TATCCAAACTCTTCACACACTTCAGATATC TATGGAAGCACCAGCCCTATGAACTTCTATTCCACCTCAT CTCAAGCTGCAGGTTCATATTTGAATTCTT CTAATCCCATGAACCCTTACCCTGGGCTTTTGAATCAGAA TACCCAATATCCATCATATCAATGCAATGG AAACCTATCAGTGGACAACTGCTCCCCATATCTGGGTTCC TATTCTCCCCAGTCTCAGCCGATGGATCTG TATAGGTATCCAAGCCAAGACCCTCTGTCTAAGCTCAGTC TACCACCCATCCATACACTTTACCAGCCAA GGTTTGGAAATAGCCAGAGTTTTACATCTAAATACTTAGG TTATGGAAACCAAAATATGCAGGGAGATGG TTTCAGCAGTTGTACCATTAGACCAAATGTACATCATGTA GGGAAATTGCCTCCTTATCCCACTCATGAG ATGGATGGCCACTTCATGGGAGCCACCTCTAGATTACCAC

【０２１７】

【表１４】

		CCAATCTGAGCAATCCAAACATGGACTATA AAAATGGTGAACATCATTCACCTTCTCACATAATCCATAA CTACAGTGCAGCTCCGGGCATGTTCAACAG CTCTCTTCATGCCCTGCATCTCCAAAACAAGGAGAATGAC ATGCTTTCCCACACAGCTAATGGGTTATCA AAGATGCTTCCAGCTCTTAACCATGATAGAACTGCTTGTG TCCAAGGAGGCTTACACAAATTAAGTGATG CTAATGGTCAGGAAAAGCAGCCATTGGCACTAGTCCAGG GTGTGGCTTCTGGTGCAGAGGACAACGATGA GGTCTGGTCAGACAGCGAGCAGAGCTTTCTGGATCCTGA CATTGGGGGAGTGGCCGTGGCTCCAACTCAT GGGTCAATTCTCATTGAGTGTGCAAAGCGTGAGCTGCAT GCCACAACCCCTTTAAAGAATCCCAATAGGA ATCACCCCACCAGGATCTCCCTCGTCTTTTACCAGCATAA GAGCATGAATGAGCCAAAACATGGCTTGGC TCTTTGGGAAGCCAAAATGGCTGAAAAAGCCCGTGAGAA AGAGGAAGAGTGTGAAAAGTATGGCCCAGAC TATGTGCCTCAGAAATCCCATGGCAAAAAAGTGAAACGG GAGCCTGCTGAGCCACATGAAACTTCAGAGC CCACTTACCTGCGTTTCATCAAGTCTCTTGCCGAAAGGAC CATGTCCGTGACCACAGACTCCACAGTAAC TACATCTCCATATGCCTTCACTCGGGTCACAGGGCCTTAC AACAGATATATATGATATCACCCCCTTTTG TTGGTTACCTCACTTGAAAAGACCACAACCAACCTGTCAG TAGTATAGTTCTCATGACGTGGGCAGTGGG GAAAGGTCACAGTATTCATGACAAATGTGGTGGGAAAAA CCTCAGCTCACCAGCAACAAAAGAGGTTATC TTACCATAGCACTTAATTTTCACTGGCTCCCAAGTGGTCA CAGATGGCATCTAGGAAAAGACCAAAGCAT TCTATGCAAAAAGAAGGTGGGGAAGAAAGTGTTCCGCAA TTTACATTTTTAAACACTGGTTCTATTATTG GACGAGATGATATGTAAATGTGATCCCCCCCCCCCGCTTA CAACTCTACACATCTGTGACCACTTTTAAT AATATCAAGTTTGCATAGTCATGGAACACAAATCAAACA AGTACTGTAGTATTACAGTGACAGGAATCTT AAAATACCATCTGGTGCTGAATATATGATGTACTGAAAT ACTGGAATTATGGCTTTTTGAAATGCAGTTT TTACTGTAATCTTAACTTTTATTTATCAAAATAGCTACAG GAAACATGAATAGCAGGAAAACACTGAATT TGTTTGGATGTTCTAAGAAATGGTGCTAAGAAAATGGTGT CTTTAATAGCTAAAAATTTAATGCCTTTAT ATCATCAAGATGCTATCAGTGTACTCCAGTGCCCTTGAAT AATAGGGGTACCTTTTCATTCAAGTTTTTA TCATAATTACCTATTCTTACACAAGCTTAGTTTTTAAAAT GTGGACATTTTAAAGGCCTCTGGATTTTGC TCATCCAGTGAAGTCCTTGTAGGACAATAAACGTATATAT GTACATATATACACAAACATGTATATGTGC ACACACATGTATATGTATAAATATTTTAAATGGTGTTTTA GAAGCACTTTGTCTACCTAAGCTTTGACAA CTTGAACAATGCTAAGGTACTGAGATGTTTAAAAAACAA GTTTACTTTCATTTTAGAATGCAAAGTTGAT TTTTTTAAGGAAACAAAGAAAGCTTTTAAAATATTTTTGC TTTTAGCCATGCATCTGCTGATGAGCAATT GTGTCCATTTTTAACACAGCCAGTTAAATCCACCATGGGG

【０２１８】

【表１５】

		CTTACTGGATTCAAGGGAATACGTTAGTCC ACAAAACATGTTTTCTGGTGCTCATCTCACATGCTATACT GTAAAACAGTTTTATACAAAATTGTATGAC AAGTTCATTGCTCAAAAATGTACAGTTTTAAGAATTTTCT ATTAACTGCAGGTAATAATTAGCTGCATGC TGCAGACTCAACAAAGCTAGTTCACTGAAGCCTATGCTAT TTTATGGATCATAGGCTCTTCAGAGAACTG AATGGCAGTCTGCCTTTGTGTTGATAATTATGTACATTGT GACGTTGTCATTTCTTAGCTTAAGTGTCCT CTTTAACAAGAGGATTGAGCAGACTGATGCCTGCATAAG ATGAATAAACAGGGTTAGTTCCATGTGAATC TGTCAGTTAAAAAGAAACAAAAACAGGCAGCTGGTTTGC TGTGGTGGTTTTAAATCATTAATTTGTATAA AGAAGTGAAAGAGTTGTATAGTAAATTAAATTGTAAACA AAACTTTTTTAATGCAATGCTTTAGTATTTT AGTACTGTAAAAAAATTAAATATATACATATATATATATA TATATATATATATATATATGAGTTTGAAGC AGAATTCACATCATGATGGTGCTACTCAGCCTGCTACAAA TATATCATAATGTGAGCTAAGAATTCATTA AATGTTTGAGTGATGTTCCTACTTGTCATATACCTCAACA CTAGTTTGGCAATAGGATATTGAACTGAGA GTGAAAGCATTGTGTACCATCATTTTTTTCCAAGTCCTTTT TTTTATTGTTAAAAAAAAAAGCATACCTT TTTTCAATACTTGATTTCTTAGCAAGTATAACTTGAACTTC AACCTTTTTGTTCTAAAAATTCAGGGATA TTTCAGCTCATGCTCTCCCTATGCCAACATGTCACCTGTG TTTATGTAAAATTGTTGTAGGTTAATAAAT ATATTCTTTGTCAGGGATTTAACCCTTTTATTTTGAATCCC TTCTATTTTACTTGTACATGTGCTGATGT AACTAAAACTAATTTTGTAAATCTGTTGGCTCTTTTTATTG TAAAGAAAAGCATTTTAAAAGTTTGAGGA ATCTTTTGACTGTTTCAAGCAGGAAAAAAAAATTACATG AAAATAGAATGCACTGAGTTGATAAAGGGAA AAATTGTAAGGCAGGAGTTTGGCAAGTGGCTGTTGGCCA GAGACTTACTTGTAACTCTCTAAATGAAGTT TTTTTGATCCTGTAATCACTGAAGGTACATACTCCATGTG GACTTCCCTTAAACAGGCAAACACCTACAG GTATGGTGTGCAACAGATTGTACAATTACATTTTGGCCTA AATACATTTTTGCTTACTAGTATTTAAAAT AAATTCTTAATCAGAGGAGGCCTTTGGGTTTTATTGGTCA AATCTTTGTAAGCTGGCTTTTGTCTTTTTA AAAAATTTCTTGAATTTGTGGTTGTGTCCAATTTGCAAAC ATTTCCAAAAATGTTTGCTTTGCTTACAAA CCACATGATTTTAATGTTTTTTGTATACCATAATATCTAGC CCCAAACATTTGATTACTACATGTGCATT GGTGATTTTGATCATCCATTCTTAATATTTGATTTCTGTGT CACCTACTGTCATTTGTTAAACTGCTGGC CAACAAGAACAGGAAGTATAGTTTGGGGGGTTGGGGAGA GTTTACATAAGGAAGAGAAGAAATTGAGTGG CATATTGTAAATATCAGATCTATAATTGTAAATATAAAAC CTGCCTCAGTTAGAATGAATGGAAAGCAGA TCTACAATTTGCTAATATAGGAATATCAGGTTGACTATAT AGCCATACTTGAAAATGCTTCTGAGTGGTG TCAACTTTACTTGAATGAATTTTTCATCTTGATTGACGCA

【０２１９】

【表１６】

		CAGTGATGTACAGTTCACTTCTGAAGCTAG TGGTTAACTTGTGTAGGAAACTTTTGCAGTTTGACACTAA GATAACTTCTGTGTGCATTTTTCTATGCTT TTTTAAAAACTAGTTTCATTTCATTTTCATGAGATGTTTGG TTTATAAGATCTGAGGATGGTTATAAATA CTGTAAGTATTGTAATGTTATGAATGCAGGTTATTTGAAA GCTGTTTATTATTATATCATTCCTGATAAT GCTATGTGAGTGTTTTTAATAAAATTTATATTTATTTAATG CACTCTAA
ホモ・サピエンス (Homo sapiens) tet メチルシトシン ジオキシゲナーゼ 2(TET2)、 転写 変異体2、 mRNA [配列番号 1361]	NM_017628. 4	AAACAGAAGGTGGGCCGGGGCGGGGAGAAACAGAACTC GGTCAATTTCCCAGTTTGTCGGGTCTTTAAAA ATACAGGCCCCTAAAGCACTAAGGGCATGCCCTCGGTGA AACAGGGGAGCGCTTCTGCTGAATGAGATTA AAGCGACAGAAAAGGGAAAGGAGAGCGCGGGCAACGGG ATCTAAAGGGAGATAGAGACGCGGGCCTCTGA GGGCTGGCAAACATTCAGCAGCACACCCTCTCAAGATTG TTTACTTGCCTTTGCTCCTGTTGAGTTACAA CGCTTGGAAGCAGGAGATGGGCTCAGCAGCAGCCAATAG GACATGATCCAGGAAGAGCAGTAAGGGACTG AGCTGCTGAATTCAACTAGAGGGCAGCCTTGTGGATGGC CCCGAAGCAAGCCTGATGGAACAGGATAGAA CCAACCATGTTGAGGGCAACAGACTAAGTCCATTCCTGA TACCATCACCTCCCATTTGCCAGACAGAACC TCTGGCTACAAAGCTCCAGAATGGAAGCCCACTGCCTGA GAGAGCTCATCCAGAAGTAAATGGAGACACC AAGTGGCACTCTTTCAAAAGTTATTATGGAATACCCTGTA TGAAGGGAAGCCAGAATAGTCGTGTGAGTC CTGACTTTACACAAGAAAGTAGAGGGTATTCCAAGTGTTT GCAAAATGGAGGAATAAAACGCACAGTTAG TGAACCTTCTCTCTCTGGGCTCCTTCAGATCAAGAAATTG AAACAAGACCAAAAGGCTAATGGAGAAAGA CGTAACTTCGGGGTAAGCCAAGAAAGAAATCCAGGTGAA AGCAGTCAACCAAATGTCTCCGATTTGAGTG ATAAGAAAGAATCTGTGAGTTCTGTAGCCCAAGAAAATG CAGTTAAAGATTTCACCAGTTTTTCAACACA TAACTGCAGTGGGCCTGAAAATCCAGAGCTTCAGATTCT GAATGAGCAGGAGGGGAAAAGTGCTAATTAC CATGACAAGAACATTGTATTACTTAAAAACAAGGCAGTG CTAATGCCTAATGGTGCTACAGTTTCTGCCT CTTCCGTGGAACACACACATGGTGAACTCCTGGAAAAAA CACTGTCTCAATATTATCCAGATTGTGTTTC CATTGCGGTGCAGAAAACCACATCTCACATAAATGCCAT TAACAGTCAGGCTACTAATGAGTTGTCCTGT GAGATCACTCACCCATCGCATACCTCAGGGCAGATCAAT TCCGCACAGACCTCTAACTCTGAGCTGCCTC CAAAGCCAGCTGCAGTGGTGAGTGAGGCCTGTGATGCTG ATGATGCTGATAATGCCAGTAAACTAGCTGC AATGCTAAATACCTGTTCCTTTCAGAAACCAGAACAACTA CAACAACAAAAATCAGTTTTTGAGATATGC CCATCTCCTGCAGAAAATAACATCCAGGGAACCACAAAG CTAGCGTCTGGTGAAGAATTCTGTTCAGGTT CCAGCAGCAATTTGCAAGCTCCTGGTGGCAGCTCTGAAC GGTATTTAAAACAAAATGAAATGAATGGTGC TTACTTCAAGCAAAGCTCAGTGTTCACTAAGGATTCCTTT

【０２２０】

【表１７】

		TCTGCCACTACCACACCACCACCACCATCA CAATTGCTTCTTTCTCCCCCTCCTCCTCTTCCACAGGTTCC TCAGCTTCCTTCAGAAGGAAAAAGCACTC TGAATGGTGGAGTTTTAGAAGAACACCACCACTACCCCA ACCAAAGTAACACAACACTTTTAAGGGAAGT GAAAATAGAGGGTAAACCTGAGGCACCACCTTCCCAGAG TCCTAATCCATCTACACATGTATGCAGCCCT TCTCCGATGCTTTCTGAAAGGCCTCAGAATAATTGTGTGA ACAGGAATGACATACAGACTGCAGGGACAA TGACTGTTCCATTGTGTTCTGAGAAAACAAGACCAATGTC AGAACACCTCAAGCATAACCCACCAATTTT TGGTAGCAGTGGAGAGCTACAGGACAACTGCCAGCAGTT GATGAGAAACAAAGAGCAAGAGATTCTGAAG GGTCGAGACAAGGAGCAAACACGAGATCTTGTGCCCCCA ACACAGCACTATCTGAAACCAGGATGGATTG AATTGAAGGCCCCTCGTTTTCACCAAGCGGAATCCCATCT AAAACGTAATGAGGCATCACTGCCATCAAT TCTTCAGTATCAACCCAATCTCTCCAATCAAATGACCTCC AAACAATACACTGGAAATTCCAACATGCCT GGGGGGCTCCCAAGGCAAGCTTACACCCAGAAAACAACA CAGCTGGAGCACAAGTCACAAATGTACCAAG TTGAAATGAATCAAGGGCAGTCCCAAGGTACAGTGGACC AACATCTCCAGTTCCAAAAACCCTCACACCA GGTGCACTTCTCCAAAACAGACCATTTACCAAAAGCTCAT GTGCAGTCACTGTGTGGCACTAGATTTCAT TTTCAACAAAGAGCAGATTCCCAAACTGAAAAACTTATG TCCCCAGTGTTGAAACAGCACTTGAATCAAC AGGCTTCAGAGACTGAGCCATTTTCAAACTCACACCTTTT GCAACATAAGCCTCATAAACAGGCAGCACA AACACAACCATCCCAGAGTTCACATCTCCCTCAAAACCA GCAACAGCAGCAAAAATTACAAATAAAGAAT AAAGAGGAAATACTCCAGACTTTTCCTCACCCCCAAAGC AACAATGATCAGCAAAGAGAAGGATCATTCT TTGGCCAGACTAAAGTGGAAGAATGTTTTCATGGTGAAA ATCAGTATTCAAAATCAAGCGAGTTCGAGAC TCATAATGTCCAAATGGGACTGGAGGAAGTACAGAATAT AAATCGTAGAAATTCCCCTTATAGTCAGACC ATGAAATCAAGTGCATGCAAAATACAGGTTTCTTGTTCAA ACAATACACACCTAGTTTCAGAGAATAAAG AACAGACTACACATCCTGAACTTTTTGCAGGAAACAAGA CCCAAAACTTGCATCACATGCAATATTTTCC AAATAATGTGATCCCAAAGCAAGATCTTCTTCACAGGTG CTTTCAAGAACAGGAGCAGAAGTCACAACAA GCTTCAGTTCTACAGGGATATAAAAATAGAAACCAAGAT ATGTCTGGTCAACAAGCTGCGCAACTTGCTC AGCAAAGGTACTTGATACATAACCATGCAAATGTTTTTCC TGTGCCTGACCAGGGAGGAAGTCACACTCA GACCCCTCCCCAGAAGGACACTCAAAAGCATGCTGCTCT AAGGTGGCATCTCTTACAGAAGCAAGAACAG CAGCAAACACAGCAACCCCAAACTGAGTCTTGCCATAGT CAGATGCACAGGCCAATTAAGGTGGAACCTG GATGCAAGCCACATGCCTGTATGCACACAGCACCACCAG AAAACAAAACATGGAAAAAGGTAACTAAGCA AGAGAATCCACCTGCAAGCTGTGATAATGTGCAGCAAAA

【０２２１】

【表１８】

		GAGCATCATTGAGACCATGGAGCAGCATCTG AAGCAGTTTCACGCCAAGTCGTTATTTGACCATAAGGCTC TTACTCTCAAATCACAGAAGCAAGTAAAAG TTGAAATGTCAGGGCCAGTCACAGTTTTGACTAGACAAA CCACTGCTGCAGAACTTGATAGCCACACCCC AGCTTTAGAGCAGCAAACAACTTCTTCAGAAAAGACACC AACCAAAAGAACAGCTGCTTCTGTTCTCAAT AATTTTATAGAGTCACCTTCCAAATTACTAGATACTCCTA TAAAAAATTTATTGGATACACCTGTCAAGA CTCAATATGATTTCCCATCTTGCAGATGTGTAGGTAAGTG CCAGAAATGTACTGAGACACATGGCGTTTA TCCAGAATTAGCAAATTTATCTTCAGATATGGGATTTTCC TTCTTTTTTTAAATCTTGAGTCTGGCAGCA ATTTGTAAAGGCTCATAAAAATCTGAAGCTTACATTTTTT GTCAAGTTACCGATGCTTGTGTCTTGTGAA AGAGAACTTCACTTACATGCAGTTTTTCCAAAAGAATTAA ATAATCGTGCATGTTTATTTTTCCCTCTCT TCAGATCCTGTAAAATTTGAATGTATCTGTTTTAGATCAA TTCGCCTATTTAGCTCTTTGTATATTATCT CCTGGAGAGACAGCTAGGCAGCAAAAAAACAATCTATTA AAATGAGAAAATAACGACCATAGGCAGTCTA ATGTACGAACTTTAAATATTTTTTAATTCAAGGTAAAATA TATTAGTTTCACAAGATTTCTGGCTAATAG GGAAATTATTATCTTCAGTCTTCATGAGTTGGGGGAAATG ATAATGCTGACACTCTTAGTGCTCCTAAAG TTTCCTTTTCTCCATTTATACATTTGGAATGTTGTGATTTA TATTCATTTTGATTCCCTTTTCTCTAAAA TTTCATCTTTTTGATTAAAAAATATGATACAGGCATACCT CAGAGATATTGTGGGTTTGGCTCCATACCA CAATAAAATGAATATTACAATAAAGCAAGTTGTAAGGAC TTTTTGGTTTCTCACTGTATGTAAAAGTTAT TTATATACTATACTGTAACATACTAAGTGTGCAATAGCAT TGTGTCTAAAAAATATATACTTTAAAAATA ATTTATTGTTAAAAAAATGCCAACAATTATCTGGGCCTTT AGTGAGTGCTAATCTTTTTGCTGGTGGAGG GTCGTGCTTCAGTATTGATCGCTGTGGACTGATCATGGTG GTAGTTGCTGAAGGTTGCTGGGATGGCTGT GTGTGTGGCAATTTCTTAAAATAAGACAACAGTGAAGTG CTGTATCAATTGATTTTTCCATTCACAAAAG ATTTCTCTGTAGCATGCAATGCTGTTTGATAGCATTTAAC CCACAGCAGAATTTCTTTGAAAATTGGACT CAGTCCTCTCAAACTGTGCTGCTGCTTTATCAACTAAGTT TTTGTAATTTTCTGAATCCTTTGTTGTCAT TTCAGCAGTTTACAGCATCTTCATTGGAAGTATATTCCAT CTCAAACATTCTTTGTTCATCCATAAGAAG CAACTTCTTATCAAGTTTTTTCATGACATTGCAGTAACTC AGCCCCATCTTCAGGCTCTACTTCTAATTC TGGTTCTCTTGCTACATCTCCCTCATCTGCAGTGACCTCTC CACGGAAGTCTTGAACTCCTCAAAGTAAT CCATGAGGGTTGGAATCAACTTCTAAACTCCTGTTAATGT TGATATATTGACCCCCTCCCATGAATTATG AATGTTCTTAATAACTTCTAAATGGTGATACCTTTCCAGA AGGCTTTCAATGTACTTTGCCCGGATCCAT CAGAAGACTATCTTGGCAGCTGTAGACTAACAATATATTT

【０２２２】

【表１９】

		CTTAAATGATAAGACTTGAAAGTCAAAAGT ACTCCTTAATCCATAGGCTGCAGAATCAATGTTGTATTAA CAGGCACGAAAACAGCATTAATCTTGTGCA TCTCCATCGGAGCTCTTGGGTGACTAGGTGCCTTGAGCAG TAATATTTTGAAAGGAGGTTTTGGTTTTGT TTTTTGTTTTTTTTTTTTGTTTTTTAGCAGTAAGTCTCAACA CTGGGCTTAAAATATTCAGTAAACTATG TTGTAAAAAGATGTGTTATCATCCAGACTTTGTTGTTCCA TTACTCTACACAAGCAGGGTACACTTAGCA TAATTCTTAAGGGCCTTGGAATTTTCAGAATGGTAAATGA GTATGGGCTTCAACTTAAAATCATCAACTG CATTAGCCTGTAACAAGAGAGTCAGCCTGTCCTTTGAAGC AAGGCATTGACTTCTATCTATGAAAGTCTT AGATGGCACCTTGTTTCAATAGTAGGCTGTTTAGTACAGC CACCTTCATCAGTGATCTTAGCTAGATCTT CTGCATAACTTGCTGCAGCTTCTACATCAGCACTTGCTGC CTCACCTTGTCCTTTTATGTTATAGAGACA GCTGCGCTTCTTAAACTTTATAAACCAACTTCTGCTAGCT TCCAACTTCTCTTCTGCAGCTTCCTCATTC TCTTCATAGAACTGAAGGGAGTCAAGGCCTTGCTCTGGAT TAAGCTTTGGCTTAAGGAATGTTGTGGCTG ACGTGATCTTCTATCCAGACCACTAAAGCGCTCTCCATAT CAGCAATAAGGCCGTTTTGCTTTCTTACCT TTCATGTGTTCACTGGAGTAATTTCCTTCAAGAATTTTTCC TTTACATTCACAACTTGGCTAACTGGCAT GCAAGGCCTAGCTTTCAGCCTGTCTTGGCTTTTGACATGC CTTCCTCACTTAGCTCGTCATATCTAGCTT TTGATTTAAAGTGGCAGGCATACAACTCTTCCTTTCACTT GAACACTTAGAGGCCACTGTAGGGTTATTA ATTGGCCTAATTTCAATATTGTTGTGTTTTAGGGAATAGA GAGGCCCAGGGAGAGGGAGAGAGCCCAAAC GGCTGGTTGATAGAGCAGGCAGAATGCACACAACATTTA TCAGATTATGTTTGCACCATTTACCAGATTA TGGGTACGGTTTGTGGCACCCCCCAAAAATTAGAATAGT AACATCAAAGATCACTGATCACAGATCGCCA TAACATAAATAATAATAAACTTTAAAATACTGTGAGAAT TACCAAAATGTGATACAGAGACATGAAGTGA GCACATGCTGTTGAAAAAAATGACACTGATAGACATACT TAACACGTGGGATTGCCACAAACCTTCAGTT TGTAAAAGTCACAGTAACTGTGACTCACAAAAGAACAAA GCACAATAAAACGAGGTATGCCTGTATTTTT AAAAAAAGCTTTTTGTTAAAATTCAGGATATGTAATAGGT CTGTAGGAATAGTGAAATATTTTTGCTGAT GGATGTAGATATATACGTGGATAGAGATGAAGATCTTAA TTATAGCTATGCAGCATAGATTTAGTCAAAG ACATTTGAAAAGACAAATGTTAAATTAGTGTGGCTAATG ACCTACCCGTGCCATGTTTTCCCTCTTGCAA TGAGATACCCCACACTGTGTAGAAGGATGGAGGGAGGAC TCCTACTGTCCCTCTTTGCGTGTGGTTATTA AGTTGCCTCACTGGGCTAAAACACCACACATCTCATAGAT AATATTTGGTAAGTTGTAATCGTCTTCACT CTTCTCTTATCACCCACCCCTATCTTCCCACTTTTCCATCT TTGTTGGTTTGCAACAGCCCCTTCTTTTT GCCTGACTCTCCAGGATTTTCTCTCATCATAAATTGTTCTA

【０２２３】

【表２０】

		AAGTACATACTAATATGGGTCTGGATTGA CTATTCTTATTTGCAAAACAGCAATTAAATGTTATAGGGA AGTAGGAAGAAAAAGGGGTATCCTTGACAA TAAACCAAGCAATATTCTGGGGGTGGGATAGAGCAGGAA ATTTTATTTTTAATCTTTTAAAATCCAAGTA ATAGGTAGGCTTCCAGTTAGCTTTAAATGTTTTTTTTTTCC AGCTCAAAAAATTGGATTGTAGTTGATAC TACATATAATACATTCTAATTCCCTCACTGTATTCTTTGTT TAGTTTCATTTATTTGGTTTAAAATAATT TTTTATCCCATATCTGAAATGTAATATATTTTTATCCAACA ACCAGCATGTACATATACTTAATTATGTG GCACATTTTCTAATAGATCAGTCCATCAATCTACTCATTT TAAAGAAAAAAAAATTTTAAAGTCACTTTT AGAGCCCTTAATGTGTAGTTGGGGGTTAAGCTTTGTGGAT GTAGCCTTTATATTTAGTATAATTGAGGTC TAAAATAATAATCTTCTATTATCTCAACAGAGCAAATTAT TGAAAAAGATGAAGGTCCTTTTTATACCCA TCTAGGAGCAGGTCCTAATGTGGCAGCTATTAGAGAAAT CATGGAAGAAAGGTAATTAACGCAAAGGCAC AGGGCAGATTAACGTTTATCCTTTTGTATATGTCAGAATT TTTCCAGCCTTCACACACAAAGCAGTAAAC AATTGTAAATTGAGTAATTATTAGTAGGCTTAGCTATTCT AGGGTTGCCAACACTACACACTGTGCTATT CACCAGAGAGTCACAATATTTGACAGGACTAATAGTCTG CTAGCTGGCACAGGCTGCCCACTTTGCGATG GATGCCAGAAAACCCAGGCATGAACAGGAATCGGCCAGC CAGGCTGCCAGCCACAAGGTACTGGCACAGG CTCCAACGAGAGGTCCCACTCTGGCTTTCCCACCTGATAA TAAAGTGTCAAAGCAGAAAGACTGGTAAAG TGTGGTATAAGAAAAGAACCACTGAATTAAATTCACCTA GTGTTGCAAATGAGTACTTATCTCTAAGTTT TCTTTTACCATAAAAAGAGAGCAAGTGTGATATGTTGAAT AGAAAGAGAAACATACTATTTACAGCTGCC TTTTTTTTTTTTTTTCGCTATCAATCACAGGTATACAAGTA CTTGCCTTTACTCCTGCATGTAGAAGACT CTTATGAGCGAGATAATGCAGAGAAGGCCTTTCATATAA ATTTATACAGCTCTGAGCTGTTCTTCTTCTA GGGTGCCTTTTCATTAAGAGGTAGGCAGTATTATTATTAA AGTACTTAGGATACATTGGGGCAGCTAGGA CATATTCAGTATCATTCTTGCTCCATTTCCAAATTATTCAT TTCTAAATTAGCATGTAGAAGTTCACTAA ATAATCATCTAGTGGCCTGGCAGAAATAGTGAATTTCCCT AAGTGCCTTTTTTTTGTTGTTTTTTTGTTT TGTTTTTTAAACAAGCAGTAGGTGGTGCTTTGGTCATAAG GGAAGATATAGTCTATTTCTAGGACTATTC CATATTTTCCATGTGGCTGGATACTAACTATTTGCCAGCC TCCTTTTCTAAATTGTGAGACATTCTTGGA GGAACAGTTCTAACTAAAATCTATTATGACTCCCCAAGTT TTAAAATAGCTAAATTTAGTAAGGGAAAAA ATAGTTTATGTTTTAGAAGACTGAACTTAGCAAACTAACC TGAATTTTGTGCTTTGTGAAATTTTATATC GAAATGAGCTTTCCCATTTTCACCCACATGTAATTTACAA AATAGTTCATTACAATTATCTGTACATTTT GATATTGAGGAAAAACAAGGCTTAAAAACCATTATCCAG

【０２２４】

【表２１】

		TTTGCTTGGCGTAGACCTGTTTAAAAAATAA TAAACCGTTCATTTCTCAGGATGTGGTCATAGAATAAAGT TATGCTCAAATGTTCAAATATTTAAA
予測: ホモ・サピエンス (Homo sapiens) tet メチルシトシン ジオキシゲナーゼ 2(TET2)、 転写 変異体X9、 mRNA [配列番号 1362]	XM_011532 044.1	TCAGGCTCTACTTCTAATTCTGGTTCTCTTGCTACATCTCC CTCATCTGCAGTGACCTCTCCACGGAAGT CTTGAACTCCTCAAAAGCAAATTATTGAAAAAGATGAAG GTCCTTTTTATACCCATCTAGGAGCAGGTCC TAATGTGGCAGCTATTAGAGAAATCATGGAAGAAAGGTT TGGACAGAAGGGTAAAGCTATTAGGATTGAA AGAGTCATCTATACTGGTAAAGAAGGCAAAAGTTCTCAG GGATGTCCTATTGCTAAGTGGGTGGTTCGCA GAAGCAGCAGTGAAGAGAAGCTACTGTGTTTGGTGCGGG AGCGAGCTGGCCACACCTGTGAGGCTGCAGT GATTGTGATTCTCATCCTGGTGTGGGAAGGAATCCCGCTG TCTCTGGCTGACAAACTCTACTCGGAGCTT ACCGAGACGCTGAGGAAATACGGCACGCTCACCAATCGC CGGTGTGCCTTGAATGAAGAGAGAACTTGCG CCTGTCAGGGGCTGGATCCAGAAACCTGTGGTGCCTCCTT CTCTTTTGGTTGTTCATGGAGCATGTACTA CAATGGATGTAAGTTTGCCAGAAGCAAGATCCCAAGGAA GTTTAAGCTGCTTGGGGATGACCCAAAAGAG GAAGAGAAACTGGAGTCTCATTTGCAAAACCTGTCCACT CTTATGGCACCAACATATAAGAAACTTGCAC CTGATGCATATAATAATCAGATTGAATATGAACACAGAG CACCAGAGTGCCGTCTGGGTCTGAAGGAAGG CCGTCCATTCTCAGGGGTCACTGCATGTTTGGACTTCTGT GCTCATGCCCACAGAGACTTGCACAACATG CAGAATGGCAGCACATTGGTATGCACTCTCACTAGAGAA GACAATCGAGAATTTGGAGGAAAACCTGAGG ATGAGCAGCTTCACGTTCTGCCTTTATACAAAGTCTCTGA CGTGGATGAGTTTGGGAGTGTGGAAGCTCA GGAGGAGAAAAAACGGAGTGGTGCCATTCAGGTACTGAG TTCTTTTCGGCGAAAAGTCAGGATGTTAGCA GAGCCAGTCAAGACTTGCCGACAAAGGAAACTAGAAGCC AAGAAAGCTGCAGCTGAAAAGCTTTCCTCCC TGGAGAACAGCTCAAATAAAAATGAAAAGGAAAAGTCA GCCCCATCACGTACAAAACAAACTGAAAACGC AAGCCAGGCTAAACAGTTGGCAGAACTTTTGCGACTTTC AGGACCAGTCATGCAGCAGTCCCAGCAGCCC CAGCCTCTACAGAAGCAGCCACCACAGCCCCAGCAGCAG CAGAGACCCCAGCAGCAGCAGCCACATCACC CTCAGACAGAGTCTGTCAACTCTTATTCTGCTTCTGGATC CACCAATCCATACATGAGACGGCCCAATCC AGTTAGTCCTTATCCAAACTCTTCACACACTTCAGATATC TATGGAAGCACCAGCCCTATGAACTTCTAT TCCACCTCATCTCAAGCTGCAGGTTCATATTTGAATTCTT CTAATCCCATGAACCCTTACCCTGGGCTTT TGAATCAGAATACCCAATATCCATCATATCAATGCAATG GAAACCTATCAGTGGACAACTGCTCCCCATA TCTGGGTTCCTATTCTCCCCAGTCTCAGCCGATGGATCTG TATAGGTATCCAAGCCAAGACCCTCTGTCT AAGCTCAGTCTACCACCCATCCATACACTTTACCAGCCAA GGTTTGGAAATAGCCAGAGTTTTACATCTA AATACTTAGGTTATGGAAACCAAAATATGCAGGGAGATG

【０２２５】

【表２２】

		GTTTCAGCAGTTGTACCATTAGACCAAATGT ACATCATGTAGGGAAATTGCCTCCTTATCCCACTCATGAG ATGGATGGCCACTTCATGGGAGCCACCTCT AGATTACCACCCAATCTGAGCAATCCAAACATGGACTAT AAAAATGGTGAACATCATTCACCTTCTCACA TAATCCATAACTACAGTGCAGCTCCGGGCATGTTCAACA GCTCTCTTCATGCCCTGCATCTCCAAAACAA GGAGAATGACATGCTTTCCCACACAGCTAATGGGTTATC AAAGATGCTTCCAGCTCTTAACCATGATAGA ACTGCTTGTGTCCAAGGAGGCTTACACAAATTAAGTGAT GCTAATGGTCAGGAAAAGCAGCCATTGGCAC TAGTCCAGGGTGTGGCTTCTGGTGCAGAGGACAACGATG AGGTCTGGTCAGACAGCGAGCAGAGCTTTCT GGATCCTGACATTGGGGGAGTGGCCGTGGCTCCAACTCA TGGGTCAATTCTCATTGAGTGTGCAAAGCGT GAGCTGCATGCCACAACCCCTTTAAAGAATCCCAATAGG AATCACCCCACCAGGATCTCCCTCGTCTTTT ACCAGCATAAGAGCATGAATGAGCCAAAACATGGCTTGG CTCTTTGGGAAGCCAAAATGGCTGAAAAAGC CCGTGAGAAAGAGGAAGAGTGTGAAAAGTATGGCCCAG ACTATGTGCCTCAGAAATCCCATGGCAAAAAA GTGAAACGGGAGCCTGCTGAGCCACATGAAACTTCAGAG CCCACTTACCTGCGTTTCATCAAGTCTCTTG CCGAAAGGACCATGTCCGTGACCACAGACTCCACAGTAA CTACATCTCCATATGCCTTCACTCGGGTCAC AGGGCCTTACAACAGATATATATGATATCACCCCCTTTTG TTGGTTACCTCACTTGAAAAGACCACAACC AACCTGTCAGTAGTATAGTTCTCATGACGTGGGCAGTGG GGAAAGGTCACAGTATTCATGACAAATGTGG TGGGAAAAACCTCAGCTCACCAGCAACAAAAGAGGTTAT CTTACCATAGCACTTAATTTTCACTGGCTCC CAAGTGGTCACAGATGGCATCTAGGAAAAGACCAAAGCA TTCTATGCAAAAAGAAGGTGGGGAAGAAAGT GTTCCGCAATTTACATTTTTAAACACTGGTTCTATTATTGG ACGAGATGATATGTAAATGTGATCCCCCC CCCCCGCTTACAACTCTACACATCTGTGACCACTTTTAAT AATATCAAGTTTGCATAGTCATGGAACACA AATCAAACAAGTACTGTAGTATTACAGTGACAGGAATCT TAAAATACCATCTGGTGCTGAATATATGATG TACTGAAATACTGGAATTATGGCTTTTTGAAATGCAGTTT TTACTGTAATCTTAACTTTTATTTATCAAA ATAGCTACAGGAAACATGAATAGCAGGAAAACACTGAAT TTGTTTGGATGTTCTAAGAAATGGTGCTAAG AAAATGGTGTCTTTAATAGCTAAAAATTTAATGCCTTTAT ATCATCAAGATGCTATCAGTGTACTCCAGT GCCCTTGAATAATAGGGGTACCTTTTCATTCAAGTTTTTA TCATAATTACCTATTCTTACACAAGCTTAG TTTTTAAAATGTGGACATTTTAAAGGCCTCTGGATTTTGC TCATCCAGTGAAGTCCTTGTAGGACAATAA ACGTATATATGTACATATATACACAAACATGTATATGTGC ACACACATGTATATGTATAAATATTTTAAA TGGTGTTTTAGAAGCACTTTGTCTACCTAAGCTTTGACAA CTTGAACAATGCTAAGGTACTGAGATGTTT AAAAAACAAGTTTACTTTCATTTTAGAATGCAAAGTTGAT

【０２２６】

【表２３】

		TTTTTTAAGGAAACAAAGAAAGCTTTTAAA ATATTTTTGCTTTTAGCCATGCATCTGCTGATGAGCAATT GTGTCCATTTTTAACACAGCCAGTTAAATC CACCATGGGGCTTACTGGATTCAAGGGAATACGTTAGTC CACAAAACATGTTTTCTGGTGCTCATCTCAC ATGCTATACTGTAAAACAGTTTTATACAAAATTGTATGAC AAGTTCATTGCTCAAAAATGTACAGTTTTA AGAATTTTCTATTAACTGCAGGTAATAATTAGCTGCATGC TGCAGACTCAACAAAGCTAGTTCACTGAAG CCTATGCTATTTTATGGATCATAGGCTCTTCAGAGAACTG AATGGCAGTCTGCCTTTGTGTTGATAATTA TGTACATTGTGACGTTGTCATTTCTTAGCTTAAGTGTCCTC TTTAACAAGAGGATTGAGCAGACTGATGC CTGCATAAGATGAATAAACAGGGTTAGTTCCATGTGAAT CTGTCAGTTAAAAAGAAACAAAAACAGGCAG CTGGTTTGCTGTGGTGGTTTTAAATCATTAATTTGTATAA AGAAGTGAAAGAGTTGTATAGTAAATTAAA TTGTAAACAAAACTTTTTTAATGCAATGCTTTAGTATTTT AGTACTGTAAAAAAATTAAATATATACATA TATATATATATATATATATATATATATATGAGTTTGAAGC AGAATTCACATCATGATGGTGCTACTCAGC CTGCTACAAATATATCATAATGTGAGCTAAGAATTCATTA AATGTTTGAGTGATGTTCCTACTTGTCATA TACCTCAACACTAGTTTGGCAATAGGATATTGAACTGAG AGTGAAAGCATTGTGTACCATCATTTTTTTC CAAGTCCTTTTTTTTATTGTTAAAAAAAAAAGCATACCTT TTTTCAATACTTGATTTCTTAGCAAGTATA ACTTGAACTTCAACCTTTTTGTTCTAAAAATTCAGGGATA TTTCAGCTCATGCTCTCCCTATGCCAACAT GTCACCTGTGTTTATGTAAAATTGTTGTAGGTTAATAAAT ATATTCTTTGTCAGGGATTTAACCCTTTTA TTTTGAATCCCTTCTATTTTACTTGTACATGTGCTGATGTA ACTAAAACTAATTTTGTAAATCTGTTGGC TCTTTTTATTGTAAAGAAAAGCATTTTAAAAGTTTGAGGA ATCTTTTGACTGTTTCAAGCAGGAAAAAAA AATTACATGAAAATAGAATGCACTGAGTTGATAAAGGGA AAAATTGTAAGGCAGGAGTTTGGCAAGTGGC TGTTGGCCAGAGACTTACTTGTAACTCTCTAAATGAAGTT TTTTTGATCCTGTAATCACTGAAGGTACAT ACTCCATGTGGACTTCCCTTAAACAGGCAAACACCTACA GGTATGGTGTGCAACAGATTGTACAATTACA TTTTGGCCTAAATACATTTTTGCTTACTAGTATTTAAAATA AATTCTTAATCAGAGGAGGCCTTTGGGTT TTATTGGTCAAATCTTTGTAAGCTGGCTTTTGTCTTTTTAA AAAATTTCTTGAATTTGTGGTTGTGTCCA ATTTGCAAACATTTCCAAAAATGTTTGCTTTGCTTACAAA CCACATGATTTTAATGTTTTTTGTATACCA TAATATCTAGCCCCAAACATTTGATTACTACATGTGCATT GGTGATTTTGATCATCCATTCTTAATATTT GATTTCTGTGTCACCTACTGTCATTTGTTAAACTGCTGGC CAACAAGAACAGGAAGTATAGTTTGGGGGG TTGGGGAGAGTTTACATAAGGAAGAGAAGAAATTGAGTG GCATATTGTAAATATCAGATCTATAATTGTA AATATAAAACCTGCCTCAGTTAGAATGAATGGAAAGCAG

【０２２７】

【表２４】

		ATCTACAATTTGCTAATATAGGAATATCAGG TTGACTATATAGCCATACTTGAAAATGCTTCTGAGTGGTG TCAACTTTACTTGAATGAATTTTTCATCTT GATTGACGCACAGTGATGTACAGTTCACTTCTGAAGCTAG TGGTTAACTTGTGTAGGAAACTTTTGCAGT TTGACACTAAGATAACTTCTGTGTGCATTTTTCTATGCTTT TTTAAAAACTAGTTTCATTTCATTTTCAT GAGATGTTTGGTTTATAAGATCTGAGGATGGTTATAAATA CTGTAAGTATTGTAATGTTATGAATGCAGG TTATTTGAAAGCTGTTTATTATTATATCATTCCTGATAATG CTATGTGAGTGTTTTTAATAAAATTTATA TTTATTTAATGCACTCTAA
予測: ホモ・サピエンス (Homo sapiens) tet メチルシトシン ジオキシゲナーゼ 2(TET2)、 転写 変異体X7、 mRNA [配列番号 1363]	XM_011532043.1	GTAGAGAAGCAGAAGGAAGCAAGATGGCTGCCCTTTAGG ATTTGTTAGAAAGGAGACCCGACTGCAACTG CTGGATTGCTGCAAGGCTGAGGGACGAGAACGAGGCTGG CAAACATTCAGCAGCACACCCTCTCAAGATT GTTTACTTGCCTTTGCTCCTGTTGAGTTACAACGCTTGGA AGCAGGAGATGGGCTCAGCAGCAGCCAATA GGACATGATCCAGGAAGAGCAGTAAGGGACTGAGCTGCT GAATTCAACTAGAGGGCAGCCTTGTGGATGG CCCCGAAGCAAGCCTGATGGAACAGGATAGAACCAACCA TGTTGAGGGCAACAGACTAAGTCCATTCCTG ATACCATCACCTCCCATTTGCCAGACAGAACCTCTGGCTA CAAAGCTCCAGAATGGAAGCCCACTGCCTG AGAGAGCTCATCCAGAAGTAAATGGAGACACCAAGTGGC ACTCTTTCAAAAGTTATTATGGAATACCCTG TATGAAGGGAAGCCAGAATAGTCGTGTGAGTCCTGACTT TACACAAGAAAGTAGAGGGTATTCCAAGTGT TTGCAAAATGGAGGAATAAAACGCACAGTTAGTGAACCT TCTCTCTCTGGGCTCCTTCAGATCAAGAAAT TGAAACAAGACCAAAAGGCTAATGGAGAAAGACGTAAC TTCGGGGTAAGCCAAGAAAGAAATCCAGGTGA AAGCAGTCAACCAAATGTCTCCGATTTGAGTGATAAGAA AGAATCTGTGAGTTCTGTAGCCCAAGAAAAT GCAGTTAAAGATTTCACCAGTTTTTCAACACATAACTGCA GTGGGCCTGAAAATCCAGAGCTTCAGATTC TGAATGAGCAGGAGGGGAAAAGTGCTAATTACCATGACA AGAACATTGTATTACTTAAAAACAAGGCAGT GCTAATGCCTAATGGTGCTACAGTTTCTGCCTCTTCCGTG GAACACACACATGGTGAACTCCTGGAAAAA ACACTGTCTCAATATTATCCAGATTGTGTTTCCATTGCGG TGCAGAAAACCACATCTCACATAAATGCCA TTAACAGTCAGGCTACTAATGAGTTGTCCTGTGAGATCAC TCACCCATCGCATACCTCAGGGCAGATCAA TTCCGCACAGACCTCTAACTCTGAGCTGCCTCCAAAGCCA GCTGCAGTGGTGAGTGAGGCCTGTGATGCT GATGATGCTGATAATGCCAGTAAACTAGCTGCAATGCTA AATACCTGTTCCTTTCAGAAACCAGAACAAC TACAACAACAAAAATCAGTTTTTGAGATATGCCCATCTCC TGCAGAAAATAACATCCAGGGAACCACAAA GCTAGCGTCTGGTGAAGAATTCTGTTCAGGTTCCAGCAGC AATTTGCAAGCTCCTGGTGGCAGCTCTGAA CGGTATTTAAAACAAAATGAAATGAATGGTGCTTACTTC AAGCAAAGCTCAGTGTTCACTAAGGATTCCT

【０２２８】

【表２５】

		TTTCTGCCACTACCACACCACCACCACCATCACAATTGCT TCTTTCTCCCCCTCCTCCTCTTCCACAGGT TCCTCAGCTTCCTTCAGAAGGAAAAAGCACTCTGAATGGT GGAGTTTTAGAAGAACACCACCACTACCCC AACCAAAGTAACACAACACTTTTAAGGGAAGTGAAAATA GAGGGTAAACCTGAGGCACCACCTTCCCAGA GTCCTAATCCATCTACACATGTATGCAGCCCTTCTCCGAT GCTTTCTGAAAGGCCTCAGAATAATTGTGT GAACAGGAATGACATACAGACTGCAGGGACAATGACTGT TCCATTGTGTTCTGAGAAAACAAGACCAATG TCAGAACACCTCAAGCATAACCCACCAATTTTTGGTAGCA GTGGAGAGCTACAGGACAACTGCCAGCAGT TGATGAGAAACAAAGAGCAAGAGATTCTGAAGGGTCGA GACAAGGAGCAAACACGAGATCTTGTGCCCCC AACACAGCACTATCTGAAACCAGGATGGATTGAATTGAA GGCCCCTCGTTTTCACCAAGCGGAATCCCAT CTAAAACGTAATGAGGCATCACTGCCATCAATTCTTCAGT ATCAACCCAATCTCTCCAATCAAATGACCT CCAAACAATACACTGGAAATTCCAACATGCCTGGGGGGC TCCCAAGGCAAGCTTACACCCAGAAAACAAC ACAGCTGGAGCACAAGTCACAAATGTACCAAGTTGAAAT GAATCAAGGGCAGTCCCAAGGTACAGTGGAC CAACATCTCCAGTTCCAAAAACCCTCACACCAGGTGCACT TCTCCAAAACAGACCATTTACCAAAAGCTC ATGTGCAGTCACTGTGTGGCACTAGATTTCATTTTCAACA AAGAGCAGATTCCCAAACTGAAAAACTTAT GTCCCCAGTGTTGAAACAGCACTTGAATCAACAGGCTTC AGAGACTGAGCCATTTTCAAACTCACACCTT TTGCAACATAAGCCTCATAAACAGGCAGCACAAACACAA CCATCCCAGAGTTCACATCTCCCTCAAAACC AGCAACAGCAGCAAAAATTACAAATAAAGAATAAAGAG GAAATACTCCAGACTTTTCCTCACCCCCAAAG CAACAATGATCAGCAAAGAGAAGGATCATTCTTTGGCCA GACTAAAGTGGAAGAATGTTTTCATGGTGAA AATCAGTATTCAAAATCAAGCGAGTTCGAGACTCATAAT GTCCAAATGGGACTGGAGGAAGTACAGAATA TAAATCGTAGAAATTCCCCTTATAGTCAGACCATGAAATC AAGTGCATGCAAAATACAGGTTTCTTGTTC AAACAATACACACCTAGTTTCAGAGAATAAAGAACAGAC TACACATCCTGAACTTTTTGCAGGAAACAAG ACCCAAAACTTGCATCACATGCAATATTTTCCAAATAATG TGATCCCAAAGCAAGATCTTCTTCACAGGT GCTTTCAAGAACAGGAGCAGAAGTCACAACAAGCTTCAG TTCTACAGGGATATAAAAATAGAAACCAAGA TATGTCTGGTCAACAAGCTGCGCAACTTGCTCAGCAAAG GTACTTGATACATAACCATGCAAATGTTTTT CCTGTGCCTGACCAGGGAGGAAGTCACACTCAGACCCCT CCCCAGAAGGACACTCAAAAGCATGCTGCTC TAAGGTGGCATCTCTTACAGAAGCAAGAACAGCAGCAAA CACAGCAACCCCAAACTGAGTCTTGCCATAG TCAGATGCACAGGCCAATTAAGGTGGAACCTGGATGCAA GCCACATGCCTGTATGCACACAGCACCACCA GAAAACAAAACATGGAAAAAGGTAACTAAGCAAGAGAA TCCACCTGCAAGCTGTGATAATGTGCAGCAAA

【０２２９】

【表２６】

		AGAGCATCATTGAGACCATGGAGCAGCATCTGAAGCAGT TTCACGCCAAGTCGTTATTTGACCATAAGGC TCTTACTCTCAAATCACAGAAGCAAGTAAAAGTTGAAAT GTCAGGGCCAGTCACAGTTTTGACTAGACAA ACCACTGCTGCAGAACTTGATAGCCACACCCCAGCTTTAG AGCAGCAAACAACTTCTTCAGAAAAGACAC CAACCAAAAGAACAGCTGCTTCTGTTCTCAATAATTTTAT AGAGTCACCTTCCAAATTACTAGATACTCC TATAAAAAATTTATTGGATACACCTGTCAAGACTCAATAT GATTTCCCATCTTGCAGATGTGTAGAGCAA ATTATTGAAAAAGATGAAGGTCCTTTTTATACCCATCTAG GAGCAGGTCCTAATGTGGCAGCTATTAGAG AAATCATGGAAGAAAGGTATACAAGTACTTGCCTTTACT CCTGCATGTAGAAGACTCTTATGAGCGAGAT AATGCAGAGAAGGCCTTTCATATAAATTTATACAGCTCTG AGCTGTTCTTCTTCTAGGGTGCCTTTTCAT TAAGAGGTAGGCAGTATTATTATTAAAGTACTTAGGATA CATTGGGGCAGCTAGGACATATTCAGTATCA TTCTTGCTCCATTTCCAAATTATTCATTTCTAAATTAGCAT GTAGAAGTTCACTAAATAATCATCTAGTG GCCTGGCAGAAATAGTGAATTTCCCTAAGTGCCTTTTTTT TGTTGTTTTTTTGTTTTGTTTTTTAAACAA GCAGTAGGTGGTGCTTTGGTCATAAGGGAAGATATAGTC TATTTCTAGGACTATTCCATATTTTCCATGT GGCTGGATACTAACTATTTGCCAGCCTCCTTTTCTAAATT GTGAGACATTCTTGGAGGAACAGTTCTAAC TAAAATCTATTATGACTCCCCAAGTTTTAAAATAGCTAAA TTTAGTAAGGGAAAAAATAGTTTATGTTTT AGAAGACTGAACTTAGCAAACTAACCTGAATTTTGTGCTT TGTGAAATTTTATATCGAAATGAGCTTTCC CATTTTCACCCACATGTAATTTACAAAATAGTTCATTACA ATTATCTGTACATTTTGATATTGAGGAAAA ACAAGGCTTAAAAACCATTATCCAGTTTGCTTGGCGTAGA CCTGTTTAAAAAATAATAAACCGTTCATTT CTCAGGATGTGGTCATAGAATAAAGTTATGCTCAAATGTT CAAA

【０２３０】

「Ｔｅｔ阻害剤」又は「Ｔｅｔ［ｘ］阻害剤」（例えば、「Ｔｅｔ１阻害剤」、「Ｔｅｔ２阻害剤」又は「Ｔｅｔ３阻害剤」）は、その用語が本明細書で使用される場合、対応するＴｅｔ、例えばＴｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２の機能及び／又は発現を低減又は排除する分子又は分子群（例えば、系）を指す。一実施形態において、Ｔｅｔ、例えばＴｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２阻害剤は、Ｔｅｔ、例えばＴｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２の発現を阻害する、例えばＴｅｔ、例えばＴｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２の発現を低減するか又は排除する分子を指す。実施形態において、Ｔｅｔ、例えばＴｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２阻害剤は、Ｔｅｔ、例えばＴｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２の機能を阻害する分子である。Ｔｅｔ、例えばＴｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ、例えばＴｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２の発現を阻害するＴｅｔ２阻害剤の例は、遺伝子編集系結合部位又はその近辺の核酸の修飾が、Ｔｅｔ、例えばＴｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２の発現を低減又は排除するように修飾される、例えば本明細書に記載のＴｅｔ、例えばＴｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２遺伝子内又はその調節エレメント内の核酸を標的とする遺伝子編集系である。Ｔｅｔ、例えばＴｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ、例えばＴｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２の発現を阻害するＴｅｔ２阻害剤の別の例は、Ｔｅｔ、例え

ばＴｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２ ｍＲＮＡとハイブリダイズすることができ、Ｔｅｔ、例えばＴｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２翻訳の減少又は排除を生じる、核酸分子、例えばＲＮＡ分子、例えば短鎖ヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）又は短鎖干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）である。Ｔｅｔ、例えばＴｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２阻害剤は、Ｔｅｔ、例えばＴｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２発現を阻害する分子をコードする核酸（例えば、抗Ｔｅｔ、例えばＴｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２ ｓｈＲＮＡ又はｓｉＲＮＡをコードする核酸又は抗Ｔｅｔ、例えばＴｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２遺伝子編集系の１つ以上、例えば全ての成分をコードする核酸）も含む。Ｔｅｔ、例えばＴｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２の機能を阻害する分子の例は、Ｔｅｔ、例えばＴｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２の１つ以上の活性を阻害する分子、例えばタンパク質又は小分子である。例は、Ｔｅｔ、例えばＴｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２の小分子阻害剤である。別の例は、ドミナントネガティブＴｅｔ、例えばＴｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２タンパク質である。別の例は、Ｔｅｔのドミナントネガティブバージョン、例えばＴｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２結合パートナー、例えば関連ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）である。別の例は、Ｔｅｔ、例えばＴｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２結合パートナーを阻害する分子、例えば小分子、例えばＴｅｔ、例えばＴｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２関連ＨＤＡＣ阻害剤である。Ｔｅｔ、例えばＴｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２阻害剤は、Ｔｅｔ、例えばＴｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２の阻害剤をコードする核酸も含む。

【０２３１】

用語「ＩＦＮＧ阻害剤」及び「ＩＦＮ－γ阻害剤」は、本明細書で互換的に使用され、ＩＦＮ－γの発現及び／又は機能を低減又は排除する分子又は分子群（例えば、系）を指す。ＩＦＮ－γ阻害剤には、ＩＦＮ－γ、ＩＦＮ－γ受容体（例えば、ＩＦＮ－γ受容体１及び／又はＩＦＮ－γ受容体２）又はＩＦＮ－γエフェクター（例えば、ＴＮＦＳＦ１４、ＴＮＦＲＳＦ３、ＴＮＦＲＳＦ１４又はＴＮＦＲＳＦ６Ｂ）の全ての適切な形態の全てのアンタゴニスト又は阻害剤が含まれる。例示的なＩＦＮ－γ阻害剤には、ＩＦＮ－γ遺伝子又はその調節エレメントを標的とする遺伝子編集系；ＩＦＮ－γ翻訳を低減する核酸分子、例えばＲＮＡ分子、例えば短鎖ヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）又は短鎖干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）；及びＩＦＮ－γの１つ以上の活性を阻害するタンパク質、ペプチド又は小分子が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【０２３２】

本明細書で使用される場合、用語「ＮＯＴＣＨ２阻害剤」は、ＮＯＴＣＨ２の発現及び／又は機能を低減又は排除する分子又は分子群（例えば、系）を指す。例示的なＮＯＴＣＨ２阻害剤には、ＮＯＴＣＨ２遺伝子又はその調節エレメントを標的とする遺伝子編集系；ＮＯＴＣＨ２翻訳を低減する核酸分子、例えばＲＮＡ分子、例えば短鎖ヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）又は短鎖干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）；及びＮＯＴＣＨ２の１つ以上の活性を阻害するタンパク質、ペプチド又は小分子が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【０２３３】

本明細書で使用される場合、用語「ＩＬ２ＲＡ阻害剤」は、ＩＬ２ＲＡの発現及び／又は機能を低減又は排除する分子又は分子群（例えば、系）を指す。例示的なＩＬ２ＲＡ阻害剤には、ＩＬ２ＲＡ遺伝子又はその調節エレメントを標的とする遺伝子編集系；ＩＬ２ＲＡ翻訳を低減する核酸分子、例えばＲＮＡ分子、例えば短鎖ヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）又は短鎖干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）；及びＩＬ２ＲＡの１つ以上の活性を阻害するタンパク質、ペプチド又は小分子が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【０２３４】

本明細書で使用される場合、用語「ＰＲＤＭ１阻害剤」は、ＰＲＤＭ１の発現及び／又

は機能を低減又は排除する分子又は分子群（例えば、系）を指す。例示的なＰＲＤＭ１阻害剤には、ＰＲＤＭ１遺伝子又はその調節エレメントを標的とする遺伝子編集系；ＰＲＤＭ１翻訳を低減する核酸分子、例えばＲＮＡ分子、例えば短鎖ヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）又は短鎖干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）；及びＰＲＤＭ１の１つ以上の活性を阻害するタンパク質、ペプチド又は小分子が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【０２３５】

本明細書で使用される場合、「Ｔｅｔ２関連遺伝子」は、その構造、発現及び／又は機能がＴｅｔ２と関連する（例えば、影響を受けるか又は調節される）遺伝子又はその構造、発現及び／又は機能がＴｅｔ２と関連する（例えば、影響を受けるか又は調節される）遺伝子産物（例えば、ｍＲＮＡ又はポリペプチド）をコードする遺伝子を指す。Ｔｅｔ２関連遺伝子には、Ｔｅｔ２遺伝子は、含まれない。

【０２３６】

いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、本明細書に記載の１つ以上の（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０又はそれを超える）遺伝子を含む。いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、表８に記載の１つ以上の（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０又はそれを超える）遺伝子を含む。いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、表９に記載の１つ以上の（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０又はそれを超える）遺伝子を含む。

【０２３７】

いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１から選択される１つ以上（例えば、２、３、４、５つ又は全て）の遺伝子を含む。

【０２３８】

一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＮＯＴＣＨ２を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＣＤ２８を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＣＯＳを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＬ２ＲＡを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＰＲＤＭ１を含む。

【０２３９】

一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ及びＮＯＴＣＨ２を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ及びＣＤ２８を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ及びＩＣＯＳを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ及びＩＬ２ＲＡを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＮＯＴＣＨ２及びＣＤ２８を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＮＯＴＣＨ２及びＩＣＯＳを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＮＯＴＣＨ２及びＩＬ２ＲＡを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＮＯＴＣＨ２及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＣＤ２８及びＩＣＯＳを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＣＤ２８及びＩＬ２ＲＡを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＣＤ２８及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＣＯＳ及びＩＬ２ＲＡを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＣＯＳ及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＬ２ＲＡ及びＰＲＤＭ１を含む。

【０２４０】

一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２及びＣＤ２８を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２及びＩＣＯＳを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２及びＩＬ２ＲＡを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＣＤ２８及びＩＣＯＳを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＣＤ２

８及びＩＬ２ＲＡを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＣＤ２８及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＩＣＯＳ及びＩＬ２ＲＡを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＩＣＯＳ及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＩＬ２ＲＡ及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８及びＩＣＯＳを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８及びＩＬ２ＲＡを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＮＯＴＣＨ２、ＩＣＯＳ及びＩＬ２ＲＡを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＮＯＴＣＨ２、ＩＣＯＳ及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＮＯＴＣＨ２、ＩＬ２ＲＡ及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ及びＩＬ２ＲＡを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＣＤ２８、ＩＬ２ＲＡ及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ及びＰＲＤＭ１を含む。

【０２４１】

一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＮＯＴＣＨ２、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＬ２ＲＡ及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ及びＩＬ２ＲＡを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＣＤ２８、ＩＬ２ＲＡ及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ及びＩＬ２ＲＡを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＩＬ２ＲＡ及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＩＣＯＳ及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＩＣＯＳ及びＩＬ２ＲＡを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８及びＰＲＤＭ１を含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８及びＩＬ２ＲＡを含む。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８及びＩＣＯＳを含む。

【０２４２】

いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ及びＩＬ２ＲＡを含む。いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ及びＰＲＤＭ１を含む。いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＬ２ＲＡ及びＰＲＤＭ１を含む。いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ及びＰＲＤＭ１を含む。いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ及びＰＲＤＭ１を含む。いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ及びＰＲＤＭ１を含む。

【０２４３】

いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ及びＰＲＤＭ１を含む。

【０２４４】

特定の実施形態において、Ｔｅｔ２の発現及び／又は機能が阻害されると、Ｔｅｔ２関

連遺伝子の発現及び／又は機能が変化する。いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２の発現及び／又は機能が阻害されると、Ｔｅｔ２関連遺伝子の発現及び／又は機能が低減又は排除される。他の実施形態において、Ｔｅｔ２の発現及び／又は機能が阻害されると、Ｔｅｔ２関連遺伝子の発現及び／又は機能が増加又は活性化される。

【０２４５】

いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子又は遺伝子産物は、Ｔｅｔ２に関連する（例えば、Ｔｅｔ２の阻害に関連する）生物学的経路のメンバーである。特定の実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子又は遺伝子産物は、経路のＴｅｔ２の下流にある。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子又は遺伝子産物は、経路のＴｅｔ２の上流にある。

【０２４６】

特定の実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、Ｔｅｔ２（例えば、Ｔｅｔ２遺伝子又は遺伝子産物）と直接的又は間接的に相互作用する遺伝子産物（例えば、ポリペプチド）をコードする。他の実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、Ｔｅｔ２（例えば、Ｔｅｔ２遺伝子又は遺伝子産物）と相互作用しない遺伝子産物（例えば、ポリペプチド）をコードする。

【０２４７】

本明細書で使用される場合、「Ｔｅｔ２関連遺伝子」の「モジュレーター」は、Ｔｅｔ２関連遺伝子の機能及び／又は発現を調節する（例えば、低減若しくは排除又は増加若しくは活性化する）分子又は分子群（例えば、系）を指す。特定の実施形態において、モジュレーターは、Ｔｅｔ２関連遺伝子の発現及び／又は機能を低減又は排除する。他の実施形態において、モジュレーターは、Ｔｅｔ２関連遺伝子の発現及び／又は機能を増加又は活性化する。特定の実施形態において、モジュレーターは、Ｔｅｔ２関連遺伝子の阻害剤である。他の実施形態において、モジュレーターは、Ｔｅｔ２関連遺伝子のアクティベーターである。いくつかの実施形態において、モジュレーターは、例えば、核酸が遺伝子編集系結合部位又はその近くで修飾されて、Ｔｅｔ２関連遺伝子の発現及び／又は機能を調節するように、Ｔｅｔ２関連遺伝子又はその調節エレメント内の核酸を標的とする、遺伝子編集系である。いくつかの実施形態において、モジュレーターは、遺伝子編集系の成分又は遺伝子編集系の成分をコードする核酸である。他の実施形態において、モジュレーターは、Ｔｅｔ２関連遺伝子のｍＲＮＡとハイブリダイズすることができ、例えばＴｅｔ２関連遺伝子産物の減少又は排除を生じる、核酸分子、例えばＲＮＡ分子、例えば短鎖ヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）又は短鎖干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）である。他の実施形態において、モジュレーターは、ＲＮＡ分子、例えばｓｈＲＮＡ又はｓｉＲＮＡをコードする核酸である。いくつかの態様において、モジュレーターは、例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子の過剰発現のための、Ｔｅｔ２関連遺伝子の遺伝子産物又は遺伝子産物をコードする核酸である。他の実施形態において、モジュレーターは、Ｔｅｔ２関連遺伝子の発現及び／又は機能を調節する小分子である。他の実施形態において、モジュレーターは、Ｔｅｔ２関連遺伝子の発現及び／又は機能を調節するタンパク質である。例えば、モジュレーターは、Ｔｅｔ２関連遺伝子の遺伝子産物の変異体（例えば、ドミナントネガティブ変異体又は構成的に活性な変異体）又は結合パートナーであり得る。いくつかの実施形態において、モジュレーターは、前述のタンパク質をコードする核酸である。モジュレーターは、Ｔｅｔ２関連遺伝子の転写前、それと同時若しくはその後及び／又はＴｅｔ２関連遺伝子の翻訳前、それと同時若しくはその後にＴｅｔ２関連遺伝子の発現及び／又は機能を調節（例えば、阻害又は活性化）することができる。

【０２４８】

本明細書で使用される場合、「Ｔｅｔ関連遺伝子」は、その構造、発現及び／又は機能がＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３）と関連する（例えば、影響を受けるか又は調節される）遺伝子又はその構造、発現及び／又は機能がＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３）と関連する（例えば、影響を受けるか又は調節される）遺伝子産物（例えば、ｍＲＮＡ又はポリペプチド）をコードする遺伝子を指す

。Ｔｅｔ関連遺伝子は、Ｔｅｔ遺伝子（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３遺伝子）を含まない。

【０２４９】

特定の実施形態において、Ｔｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３）の発現及び／又は機能が阻害されると、Ｔｅｔ関連遺伝子の発現及び／又は機能が変化する。いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３）の発現及び／又は機能が阻害されると、Ｔｅｔ関連遺伝子の発現及び／又は機能が低減又は排除される。他の実施形態において、Ｔｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３）の発現及び／又は機能が阻害されると、Ｔｅｔ関連遺伝子の発現及び／又は機能が増加又は活性化される。

【０２５０】

いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ関連遺伝子又は遺伝子産物は、Ｔｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３）に関連する（例えば、Ｔｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３）の阻害に関連する）生物学的経路のメンバーである。特定の実施形態において、Ｔｅｔ関連遺伝子又は遺伝子産物は、経路のＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３）の下流にある。一実施形態において、Ｔｅｔ関連遺伝子又は遺伝子産物は、経路のＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３）の上流にある。

【０２５１】

特定の実施形態において、Ｔｅｔ関連遺伝子は、Ｔｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３）（例えば、Ｔｅｔ遺伝子又は遺伝子産物）と直接的又は間接的に相互作用する遺伝子産物（例えば、ポリペプチド）をコードする。他の実施形態において、Ｔｅｔ関連遺伝子は、Ｔｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３）（例えば、Ｔｅｔ遺伝子又は遺伝子産物）と相互作用しない遺伝子産物（例えば、ポリペプチド）をコードする。

【０２５２】

本明細書で使用される場合、「Ｔｅｔ関連遺伝子」の「モジュレーター」は、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３に関連する遺伝子）の機能及び／又は発現を調節する（例えば、低減若しくは排除又は増加若しくは活性化する）分子又は分子群（例えば、系）を指す。特定の実施形態において、モジュレーターは、Ｔｅｔ関連遺伝子の発現及び／又は機能を低減又は排除する。他の実施形態において、モジュレーターは、Ｔｅｔ関連遺伝子の発現及び／又は機能を増加又は活性化する。特定の実施形態において、モジュレーターは、Ｔｅｔ関連遺伝子の阻害剤である。他の実施形態において、モジュレーターは、Ｔｅｔ関連遺伝子のアクティベーターである。いくつかの実施形態において、モジュレーターは、例えば、核酸が遺伝子編集系結合部位又はその近くで修飾されて、Ｔｅｔ関連遺伝子の発現及び／又は機能を調節するように、Ｔｅｔ関連遺伝子又はその調節エレメント内の核酸を標的とする、遺伝子編集系である。いくつかの実施形態において、モジュレーターは、遺伝子編集系の成分又は遺伝子編集系の成分をコードする核酸である。他の実施形態において、モジュレーターは、Ｔｅｔ関連遺伝子のｍＲＮＡとハイブリダイズすることができ、例えばＴｅｔ関連遺伝子産物の減少又は排除を生じる、核酸分子、例えばＲＮＡ分子、例えば短鎖ヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）又は短鎖干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）である。他の実施形態において、モジュレーターは、ＲＮＡ分子、例えばｓｈＲＮＡ又はｓｉＲＮＡをコードする核酸である。いくつかの実施形態において、モジュレーターは、例えば、Ｔｅｔ関連遺伝子の過剰発現のための、Ｔｅｔ関連遺伝子の遺伝子産物又は遺伝子産物をコードする核酸である。他の実施形態において、モジュレーターは、Ｔｅｔ関連遺伝子の発現及び／又は機能を調節する小分子である。他の実施形態において、モジュレーターは、Ｔｅｔ関連遺伝子の発現及び／又は機能を調節するタンパク質である。例えば、モジュレーターは、Ｔｅｔ関連遺伝子の遺伝子産物の変異体（例えば、ドミナントネガティブ変異体又は構成的に活性な変異体）又は結合パートナーであり得る。いくつかの実施形態において、モジュレーターは、前述のタンパク質をコードす

る核酸である。モジュレーターは、Ｔｅｔ関連遺伝子の転写前、それと同時若しくはその後及び／又はＴｅｔ関連遺伝子の翻訳前、それと同時若しくはその後にＴｅｔ関連遺伝子の発現及び／又は機能を調節（例えば、阻害又は活性化）することができる。

【０２５３】

「系」という用語は、Ｔｅｔ及び／又はＴｅｔ関連遺伝子、例えばＴｅｔ２及び／又はＴｅｔ２関連遺伝子の遺伝子編集又は調節（例えば、阻害又は活性化）に関連して本明細書で使用される場合、共に所望の機能をもたらすように作用する分子のグループ、例えば１つ以上の分子を指す。

【０２５４】

本明細書で使用される用語「遺伝子編集系」は、前記系により標的とされる遺伝子ＤＮＡの部位又はその近辺の１つ以上の核酸の改変、例えば欠失を導き及び実施する、系、例えば１つ以上の分子を指す。遺伝子編集系は当技術分野において公知であり、以下により詳細に記載する。

【０２５５】

「結合パートナー」という用語は、本明細書においてＴｅｔ及び／又はＴｅｔ関連分子、例えばＴｅｔ２及び／又はＴｅｔ２関連分子に関連して使用される場合、Ｔｅｔ及び／又はＴｅｔ関連遺伝子産物、例えばＴｅｔ２及び／又はＴｅｔ２関連遺伝子産物と相互作用する、例えば結合する分子、例えばタンパク質を指す。理論に拘束されることを望まないが、Ｔｅｔ、例えばＴｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２は、１つ以上のＨＤＡＣタンパク質に結合すると考えられる。このようなＨＤＡＣタンパク質は、Ｔｅｔ、例えばＴｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２結合パートナーの例として考慮される。

【０２５６】

「ドミナントネガティブ」遺伝子産物又はタンパク質は、別の遺伝子産物又はタンパク質の機能を妨害するものである。影響を受ける他の遺伝子産物は、ドミナントネガティブタンパク質と同一であるか又は異なり得る。ドミナントネガティブ遺伝子産物は、切断、点変異を有する全長タンパク質若しくはその断片又は全長野生型若しくは変異体タンパク質若しくはその断片と他のタンパク質との融合体を含む多様な形態であり得る。観察される阻害レベルは非常に低い可能性がある。例えば、これは、効果を見るために、機能的タンパク質又は過程に関与するタンパク質と比較して大過剰のドミナントネガティブタンパク質を必要とし得る。通常の生物学的アッセイ条件下での効果の確認は困難であり得る。一実施形態において、Ｔｅｔ関連遺伝子産物のドミナントネガティブ変異体（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子産物）は、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）変異体によりコードされる触媒的に不活性な遺伝子産物である。別の実施形態において、Ｔｅｔ関連遺伝子産物のドミナントネガティブ結合パートナー（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子産物）は、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）変異体によりコードされる触媒的に不活性な遺伝子産物である。一実施形態において、ドミナントネガティブＴｅｔ、例えばＴｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２は、触媒的に不活性なＴｅｔ、例えばＴｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２である。別の実施形態において、ドミナントネガティブＴｅｔ、例えばＴｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２結合パートナーは、触媒的に不活性なＴｅｔ、例えばＴｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２結合ＨＤＡＣ阻害剤である。

【０２５７】

理論に拘束されることを望まないが、「セントラルメモリーＴ細胞（Ｔｃｍ）表現型」を有する細胞は、ＣＣＲ７及びＣＤ４５ＲＯを発現する。一実施形態において、セントラルメモリーＴ細胞表現型を有する細胞は、ＣＣＲ７及びＣＤ４５ＲＯを発現し、且つ／又はナイーブＴ細胞と比較してより低レベルのＣＤ４５ＲＡを発現するか又は発現しない。一実施形態において、セントラルメモリーＴ細胞表現型を有する細胞は、ＣＤ４５ＲＯ及びＣＤ６２Ｌを発現し、且つ／又はナイーブＴ細胞と比較してより低レベルのＣＤ４５ＲＡを発現するか又は発現しない。一実施形態において、セントラルメモリーＴ細胞表現型

を有する細胞は、ＣＣＲ７、ＣＤ４５ＲＯ及びＣＤ６２Ｌを発現し、且つ／又はナイーブＴ細胞と比較してより低レベルのＣＤ４５ＲＡを発現するか又は発現しない。

【０２５８】

理論に拘束されることを望まないが、「エフェクターメモリーＴ細胞（Ｔｅｍ）表現型」を有する細胞は、ナイーブＴ細胞と比較してより低レベルのＣＣＲ７を発現するか又は発現せず、より高レベルのＣＤ４５ＲＯを発現する。

【０２５９】

本明細書に記載される経路は、例えば、Ｇｅｎｅ Ｏｎｔｏｌｏｇｙ Ｃｏｎｓｏｒｔｉｕｍ（例えば、Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｐｒｏｃｅｓｓ Ｏｎｔｏｌｏｇｙ）及び／又はＧｅｎｅ Ｓｅｔ Ｅｎｒｉｃｈｍｅｎｔ Ａｎａｌｙｓｉｓ（ＧＳＥＡ）（例えば、Ｈａｌｌｍａｒｋ ｏｒ Ｃａｎｏｎｉｃａｌ ｐａｔｈｗａｙ ｇｅｎｅ ｓｅｔｓ）に記載されている。

【０２６０】

Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｐｒｏｃｅｓｓ Ｏｎｔｏｌｏｇｙは、例えば、Ａｓｈｂｕｒｎｅｒ ｅｔ ａｌ．Ｇｅｎｅ ｏｎｔｏｌｏｇｙ：ｔｏｏｌ ｆｏｒ ｔｈｅ ｕｎｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ ｂｉｏｌｏｇｙ（２０００）Ｎａｔ Ｇｅｎｅｔ ２５（１）：２５－９；Ｔｈｅ Ｇｅｎｅ Ｏｎｔｏｌｏｇｙ Ｃｏｎｓｏｒｔｉｕｍ．Ｇｅｎｅ Ｏｎｔｏｌｏｇｙ Ｃｏｎｓｏｒｔｉｕｍ：ｇｏｉｎｇ ｆｏｒｗａｒｄ．（２０１５）Ｎｕｃｌ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ ４３ Ｄａｔａｂａｓｅ ｉｓｓｕｅ Ｄ１０４９-Ｄ１０５６に記載されている。ホールマーク遺伝子セット及びカノニカル経路遺伝子セットは、例えば、Ｔａｍａｙｏ，ｅｔ ａｌ．（２００５）ＰＮＡＳ １０２，１５５４５－１５５５０；Ｍｏｏｔｈａ，Ｌｉｎｄｇｒｅｎ，ｅｔ ａｌ．（２００３）Ｎａｔ Ｇｅｎｅｔ ３４，２６７－２７３に記載されている。

【０２６１】

本明細書で使用される場合、「白血球分化経路」とは、比較的特殊化されていない造血前駆細胞が白血球の特殊化された特徴を獲得するプロセス、例えばＢｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｐｒｏｃｅｓｓ ＯｎｔｏｌｏｇｙのＧＯ：０００２５２１に分類される１つ以上のプロセスを指す。

【０２６２】

本明細書で使用される場合、「免疫系プロセスの正の調節経路」とは、免疫系プロセスの頻度、速度又は程度を活性化又は増加させるプロセス、例えばＢｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｐｒｏｃｅｓｓ ＯｎｔｏｌｏｇｙのＧＯ：０００２６８４に分類される１つ以上のプロセスを指す。

【０２６３】

本明細書で使用される場合、「膜貫通受容体タンパク質チロシンキナーゼシグナル伝達経路」とは、チロシンキナーゼ活性を有する細胞表面受容体への、細胞外リガンドの結合により開始されるシグナル伝達経路、例えばＢｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｐｒｏｃｅｓｓ ＯｎｔｏｌｏｇｙのＧＯ：０００７１６９に分類される１つ以上の経路を指す。

【０２６４】

本明細書で使用される場合、「解剖学的構造形態形成の調節経路」とは、解剖学的構造形態形成の頻度、速度又は程度を調節するプロセス、例えばＢｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｐｒｏｃｅｓｓ ＯｎｔｏｌｏｇｙのＧＯ：００２２６０３に分類される１つ以上のプロセスを指す。

【０２６５】

本明細書で使用される場合、「ＮＦＫＢを介したＴＮＦＡシグナル伝達経路」とは、ＴＮＦに応答してＮＦκＢによって調節されるプロセス、例えばホールマーク遺伝子セット（ＧＳＥＡ）のＭ５８９０に分類される１つ以上の遺伝子が関与するプロセスを指す。

【０２６６】

本明細書で使用される場合、「ヒドロラーゼ活性の正の調節経路」とは、ヒドロラーゼ活性の頻度、速度及び／又は程度を活性化又は増加させるプロセス、例えばＢｉｏｌｏｇ

ｉｃａｌ　Ｐｒｏｃｅｓｓ　ＯｎｔｏｌｏｇｙのＧＯ：００５１３４５に分類される１つ以上のプロセスを指す。

【０２６７】

本明細書で使用される場合、「創傷治癒経路」とは、受傷後に損傷組織の完全性（例えば、部分的又は完全な完全性）を回復するプロセス、例えばＢｉｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｐｒｏｃｅｓｓ　ＯｎｔｏｌｏｇｙのＧＯ：００４２０６０に分類される１つ以上のプロセスを指す。

【０２６８】

本明細書で使用される場合、「α－βＴ細胞活性化経路」とは、例えば、マイトジェン、サイトカイン、ケモカイン、細胞リガンド又はそれが特異的である抗原への曝露に起因する、αβＴ細胞の形態及び／又は挙動の変化、例えばＢｉｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｐｒｏｃｅｓｓ　ＯｎｔｏｌｏｇｙのＧＯ：００４６６３１に分類される１つ以上の変化が関与するプロセスを指す。

【０２６９】

本明細書で使用される場合、「細胞成分移動の調節経路」とは、細胞成分の移動の頻度、速度及び／又は程度を調節するプロセス、例えばＢｉｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｐｒｏｃｅｓｓ　ＯｎｔｏｌｏｇｙのＧＯ：００５１２７０に分類される１つ以上のプロセスを指す。

【０２７０】

本明細書で使用される場合、「炎症反応経路」とは、例えば、脊椎動物組織による、感染又は化学物質又は物理的要因によって引き起こされる受傷に対する防御反応（例えば、即時防御反応）、例えばＢｉｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｐｒｏｃｅｓｓ　ＯｎｔｏｌｏｇｙのＧＯ：０００６９５４に分類される１つ以上の反応を指す。いくつかの実施形態において、このプロセスは、局所的血管拡張、細胞間空間への血漿の溢出及び／又は白血球及びマクロファージの蓄積を特徴とする。

【０２７１】

本明細書で使用される場合、「骨髄細胞分化経路」とは、比較的特殊化されていない骨髄前駆細胞が骨髄性白血球、巨核球、血小板又は赤血球系列のいずれかの細胞の特殊化された特徴を獲得するプロセス、例えばＢｉｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｐｒｏｃｅｓｓ　ＯｎｔｏｌｏｇｙのＧＯ：００３００９９に分類される１つ以上のプロセスを指す。

【０２７２】

本明細書で使用される場合、「サイトカイン産生経路」とは、細胞刺激後にサイトカインが合成又は分泌され、その細胞内又は細胞外レベルの増加をもたらすプロセス、例えばＢｉｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｐｒｏｃｅｓｓ　ＯｎｔｏｌｏｇｙのＧＯ：０００１８１６に分類される１つ以上のプロセスを指す。

【０２７３】

本明細書で使用される場合、「ＵＶ応答の下方制御の経路」とは、紫外線（ＵＶ）放射に応答して下方制御される遺伝子、例えばホールマーク遺伝子セットのＭ５９４２に分類される１つ以上の遺伝子が関与するプロセスを指す。

【０２７４】

本明細書で使用される場合、「多細胞生物プロセスの負の調節経路」とは、生物プロセス、細胞レベルを超える生物の機能に関するプロセス（例えば、組織と器官との統合プロセス）の頻度、速度及び／又は程度を停止、防止又は低減するプロセス、例えばＢｉｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｐｒｏｃｅｓｓ　ＯｎｔｏｌｏｇｙのＧＯ：００５１２４１に分類される１つ以上のプロセスを指す。

【０２７５】

本明細書で使用される場合、「血管形態形成経路」とは、血管の解剖学的構造が生成及び組織化されるプロセス、例えばＢｉｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｐｒｏｃｅｓｓ　ＯｎｔｏｌｏｇｙのＧＯ：００４８５１４に分類される１つ以上のプロセスを指す。

【０２７６】

本明細書で使用される場合、「ＮＦＡＴ依存性転写経路」とは、リンパ球におけるカル

シニューリン調節ＮＦＡＴ依存性転写に関与する遺伝子、例えばカノニカル経路遺伝子セットのＭ６０に分類される１つ以上の遺伝子に関連するプロセスを指す。

【０２７７】

本明細書で使用される場合、「アポトーシスプロセスの正の調節経路」とは、アポトーシスの頻度、速度及び／又は程度を活性化又は増加させるプロセス、例えばＢｉｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｐｒｏｃｅｓｓ　ＯｎｔｏｌｏｇｙのＧＯ：００４３０６５に分類される１つ以上のプロセスを指す。

【０２７８】

本明細書で使用される場合、「低酸素経路」とは、低酸素に応答して上方制御される遺伝子、例えばホールマーク遺伝子セットのＭ５８９１に分類される１つ以上の遺伝子が関与するプロセスを指す。

【０２７９】

本明細書で使用される場合、「ＫＲＡＳシグナル伝達による上方制御の経路」とは、ＫＲＡＳ活性化により上方制御される遺伝子、例えばホールマーク遺伝子セットのＭ５９５３に分類される１つ以上の遺伝子が関与するプロセスを指す。

【０２８０】

本明細書で使用される場合、「ストレス活性化プロテインキナーゼシグナル伝達カスケードの経路」とは、ストレス活性化プロテインキナーゼ（ＳＡＰＫ）カスケードが１つ以上のシグナルを中継するシグナル伝達経路、例えばＢｉｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｐｒｏｃｅｓｓ　ＯｎｔｏｌｏｇｙのＧＯ：００３１０９８に分類される１つ以上のシグナル伝達経路を指す。

【０２８１】

説明

本発明は、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）のモジュレーター（例えば、阻害剤又はアクティベーター）及びＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３）、例えばＴｅｔ２の阻害剤並びにその使用方法を提供する。特に、本発明は、本明細書に記載の１つ以上の遺伝子の阻害剤を含むＣＡＲ発現Ｔ細胞及びＣＡＲ　Ｔ細胞に関連する１つ以上の遺伝子の使用を提供する。本発明の阻害剤は、それらの使用方法と共により詳細に以下に記載される。ＣＡＲ、ＣＡＲ　Ｔ細胞及び使用方法について以下で更に説明する。

【０２８２】

理論に拘束されるものではないが、特定の実施形態において、１つ以上のＴｅｔ関連（例えば、Ｔｅｔ２関連）遺伝子の発現及び／又は機能が調節された細胞は、ＤＮＡヒドロキシメチル化の減少並びに変化したＴ細胞の分化に一致したエピジェネティックなプロファイルの獲得を示し得ると考えられている。例えば、１つ以上のＴｅｔ関連（例えば、Ｔｅｔ２関連）遺伝子の発現及び／又は機能が調節されたＣＡＲ　Ｔ細胞は、後期メモリー分化の特性と異なる初期メモリー表現型を示し得る。従って、特定の実施形態において、ＴＥＴ（例えば、ＴＥＴ２）経路における１つ以上の遺伝子の発現及び／又は機能の調節は、Ｔ細胞増殖を促進し得、それにより遺伝的にリダイレクトされたＴ細胞での処置を増強し得る。

【０２８３】

Ｔｅｔ及びＴｅｔ関連遺伝子のモジュレーター

本発明は、例えば、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）のモジュレーター及び任意選択によりＴｅｔ（Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）の阻害剤を含む組成物並びにそのような組成物及び／又は本明細書に記載の他の手段を使用することにより、免疫エフェクター細胞機能、例えばＣＡＲ発現細胞機能を強化するための方法を提供する。当技術分野で公知の任意のモジュレーター、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及びＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）の任意の阻害剤を本発明に従って使用することができる。Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）のモジュレーターの例及びＴｅｔ（例えば、

Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）の例示的な阻害剤は、以下に記載される。

【０２８４】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される方法のいずれかによるＴｅｔ２関連遺伝子のいずれかの調節は、単一アレル性又は両アレル性であり得る。特定の実施形態において、調節は、両アレル性である（例えば、２つの調節されたアレル）。他の実施形態において、調節は、単一アレル性である（例えば、１つの調節されたアレル及び１つの野生型アレル）。

【０２８５】

遺伝子編集系

本発明によると、遺伝子編集系は、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）のモジュレーター及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）の阻害剤として使用することができる。また、本発明により、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）を標的とする遺伝子編集系の１つ以上の成分をコードする核酸の使用が企図される。

【０２８６】

一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１から選択される１つ以上（２、３、４、５つ又は全て）の遺伝子である。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、表８から選択される１つ以上の（例えば、組み合わせ又は２、３、４、５、６、７、８、９、１０又はそれを超える）遺伝子である。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、表９、列Ｄから選択される１つ以上の（例えば、組み合わせ又は２、３、４、５、６、７、８、９、１０又はそれを超える）遺伝子である。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、表９、列Ａから選択される１つ以上の（例えば、組み合わせ又は２、３、４、５、６、７、８、９、１０又はそれを超える）経路に関連する、１つ以上の（例えば、組み合わせ又は２、３、４、５、６、７、８、９、１０又はそれを超える）遺伝子である。一実施形態において、Ｔｅｔ２関連遺伝子は、セントラルメモリーＴ細胞表現型に関連する１つ以上の遺伝子である。

【０２８７】

ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９遺伝子編集系

天然に存在するＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系は、配列決定された真正細菌ゲノムの約４０％及び配列決定された古細菌の９０％に見られる。Ｇｒｉｓｓａ ｅｔ ａｌ．（２００７）ＢＭＣ Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ ８：１７２。この系は、プラスミド及びファージなどの外来遺伝的要素に対する抵抗性を付与する一種の原核生物免疫系であり、後天性免疫の型を提供する。Ｂａｒｒａｎｇｏｕ ｅｔ ａｌ．（２００７）Ｓｃｉｅｎｃｅ ３１５：１７０９－１７１２；Ｍａｒｒａｇｉｎｉ ｅｔ ａｌ．（２００８）Ｓｃｉｅｎｃｅ ３２２：１８４３－１８４５。

【０２８８】

ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系は、マウス又は霊長類などの真核生物における遺伝子編集（特定の遺伝子のサイレンシング、増強又は変更）に使用するために改変されている。Ｗｉｅｄｅｎｈｅｆｔ ｅｔ ａｌ．（２０１２）Ｎａｔｕｒｅ ４８２：３３１－８。これは、例えば、特別に設計したＣＲＩＳＰＲ及び１つ以上の適切なＣａｓを含むプラスミドを真核細胞に導入することにより達成される。

【０２８９】

ＣＲＩＳＰＲ座位と呼ばれることもあるＣＲＩＳＰＲ配列は、交互の反復及びスペーサーを含む。天然に存在するＣＲＩＳＰＲにおいて、スペーサーは、通常、細菌に対して外来であるプラスミド又はファージ配列などの配列を含み、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）を標的とする例示的なＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系において、スペーサー

は、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）の遺伝子配列又はその調節エレメントの配列に由来する。

【０２９０】

ＣＲＩＳＰＲ座位からのＲＮＡは、構成的に発現され、小ＲＮＡへと処理される。これらは、反復配列が隣接したスペーサーを含む。ＲＮＡは、他のＣａｓタンパク質をＲＮＡ又はＤＮＡレベルで外来性遺伝的要素に対して発現抑制するように導く。Ｈｏｒｖａｔｈ ｅｔ ａｌ．（２０１０）Ｓｃｉｅｎｃｅ ３２７：１６７－１７０；Ｍａｋａｒｏｖａ ｅｔ ａｌ．（２００６）Ｂｉｏｌｏｇｙ Ｄｉｒｅｃｔ １：７。スペーサーは、そのため、ｓｉＲＮＡに類似して、ＲＮＡ分子のテンプレートとしての役割を果たす。Ｐｅｎｎｉｓｉ（２０１３）Ｓｃｉｅｎｃｅ ３４１：８３３－８３６。

【０２９１】

多くの異なるタイプの細菌で自然に生じるように、ＣＲＩＳＰＲの正確な配置及び構造、Ｃａｓ遺伝子の機能及び数及びそれらの産物は、種毎にいくぶん異なる。Ｈａｆｔ ｅｔ ａｌ．（２００５）ＰＬｏＳ Ｃｏｍｐｕｔ．Ｂｉｏｌ．１：ｅ６０；Ｋｕｎｉｎ ｅｔ ａｌ．（２００７）Ｇｅｎｏｍｅ Ｂｉｏｌ．８：Ｒ６１；Ｍｏｊｉｃａ ｅｔ ａｌ．（２００５）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｅｖｏｌ．６０：１７４－１８２；Ｂｏｌｏｔｉｎ ｅｔ ａｌ．（２００５）Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ．１５１：２５５１－２５６１；Ｐｏｕｒｃｅｌ ｅｔ ａｌ．（２００５）Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ．１５１：６５３－６６３；及びＳｔｅｒｎ ｅｔ ａｌ．（２０１０）Ｔｒｅｎｄｓ．Ｇｅｎｅｔ．２８：３３５－３４０。例えば、Ｃｓｅ（Ｃａｓサブタイプ、大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ））タンパク質（例えば、ＣａｓＡ）は、機能的複合体、Ｃａｓｃａｄｅを形成し、これは、ＣＲＩＳＰＲ ＲＮＡ転写物を、Ｃａｓｃａｄｅが保持するスペーサー－反復単位に処理する。Ｂｒｏｕｎｓ ｅｔ ａｌ．（２００８）Ｓｃｉｅｎｃｅ ３２１：９６０－９６４。他の原核生物において、Ｃａｓ６は、ＣＲＩＳＰＲ転写物を加工する。大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）におけるＣＲＩＳＰＲベースのファージ不活性化は、Ｃａｓｃａｄｅ及びＣａｓ３を必要とするが、Ｃａｓ１又はＣａｓ２を必要としない。パイロコッカス・フリオサス（Ｐｙｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆｕｒｉｏｓｕｓ）及び他の原核生物におけるＣｍｒ（Ｃａｓ ＲＡＭＰモジュール）タンパク質は、小ＣＲＩＳＰＲ ＲＮＡと機能的複合体を形成し、これは、相補性標的ＲＮＡを認識し、切断する。より単純なＣＲＩＳＰＲ系は、二重らせんの各鎖のための２活性切断部位を有するヌクレアーゼであるタンパク質Ｃａｓ９に依存する。Ｃａｓ９と修飾ＣＲＩＳＰＲ遺伝子座ＲＮＡとの組み合わせを遺伝子編集のための系に使用できる。Ｐｅｎｎｉｓｉ（２０１３）Ｓｃｉｅｎｃｅ ３４１：８３３－８３６。

【０２９２】

従って、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系を使用して、例えばＴｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）、及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）若しくはＴｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）、及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）の遺伝子調節エレメントを改変させる、例えば１つ以上の核酸を欠失させる又はＴｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）の機能の発現を減少させる未成熟終止を導入することができる。代わりに、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系をＲＮＡ干渉のように使用して、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２、Ｔｅｔ３、例えばＴｅｔ２）を可逆的な方法で遮断することもできる。例えば、哺乳類細胞では、ＲＮＡポリメラーゼを立体的に遮断し、ＲＮＡは、Ｃａｓタンパク質をＴｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）のプロモーターに導くことができる。

【０２９３】

真核生物細胞における遺伝子編集のためのＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系は、典型的には、（１）標的化配列（ゲノムＤＮＡ標的配列にハイブリダイズすることができる）及びＣａｓ

、例えばＣａｓ９酵素と結合することができる配列を含むガイドＲＮＡ分子（ｇＲＮＡ）、及び（２）Ｃａｓ、例えばＣａｓ９、タンパク質を含む。標的化配列及びＣａｓ、例えばＣａｓ９酵素に結合することができる配列は、同じ又は異なる分子上に配置され得る。異なる分子上に配置されている場合、それぞれは、例えば、ハイブリダイゼーションにより、分子が会合することを可能にするハイブリダイゼーションドメインを含む。

【０２９４】

本発明の例示的なｇＲＮＡ分子は、配列（ここで、「ｎ」は、標的化配列（例えば、本明細書、例えば表３に記載のもの）の残基を指し、１５～２５ヌクレオチドからなり得、例えば２０ヌクレオチドからなる）：

ｎｎｎｎｎｎｎｎｎｎｎｎｎｎｎｎｎｎｎｎＧＵＵＵＵＡＧＡＧＣＵＡＵＧＣＵＧＵＵＵＧ（配列番号４０）；

及び次の配列を有する第２の核酸配列：

【化３】

AACUUACCAAGGAACAGCAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAC

UUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGC

であって、任意選択により、３’末端に１、２、３、４、５、６又は７（例えば、４又は７、例えば７）の更なるＵヌクレオチドを有する配列（配列番号４１）を有する第１の核酸を含む、例えばそれからなる。

【０２９５】

代わりに、第２の核酸分子は、上記配列の断片からなり得、ここで、そのような断片は、第１の核酸とハイブリダイズできる。このような第２の核酸分子の例は、

【化４】

AACAGCAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUG

GCACCGAGUCGGUGC

であり、任意選択により、３’末端に１、２、３、４、５、６又は７（例えば、４又は７、例えば７）の更なるＵヌクレオチドを有する（配列番号４２）。

【０２９６】

本発明の別の例示的なｇＲＮＡ分子は、配列（ここで、「ｎ」は、標的化配列（例えば、本明細書、例えば表３に記載のもの）の残基を指し、１５～２５ヌクレオチドからなり得、例えば２０ヌクレオチドからなる）：

【化５】

nnnnnnnnnnnnnnnnnnnnGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGU

CCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGC (配列番号 43)

であって、任意選択により、３’末端に１、２、３、４、５、６又は７（例えば、４又は７、例えば４）の更なるＵヌクレオチドを有する配列を有する第１の核酸を含む、例えばそれからなる。当技術分野で公知の技術、例えば米国特許出願公開第２０１４００６８７９７号明細書、国際公開第２０１５／０４８５７７号パンフレット及びＣｏｎｇ（２０１３）Ｓｃｉｅｎｃｅ　３３９：８１９－８２３に記載されているものを使用して、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子を阻害する人工ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系を生成できる。例えば、Ｔｓａｉ（２０１４）Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．，３２：６　５６９－５７６、米国特許第８，８７１，４４５号明細書；同第８，８６５，４０６号明細書；同第８，７９５，９６５号明細書；同第８，７７１，９４５号明細書；及び同第８，６９７，３５９号明細書（これらの内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載のもののようなＴｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子を阻害する当技術分野において公知の他の人工ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系も産生

できる。Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子を阻害するこのような系は、例えば、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系を、標的遺伝子、例えばＴｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子の配列とハイブリダイズする標的化配列を含むｇＲＮＡ分子を含むように操作することにより、産生され得る。実施形態において、ｇＲＮＡは、標的遺伝子、例えばＴｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子の１５～２５ヌクレオチド、例えば２０ヌクレオチドと完全に相補性である標的化配列を含む。一実施形態において、標的遺伝子、例えばＴｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子の１５～２５ヌクレオチド、例えば２０ヌクレオチドは、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系（例えば、ここで、系は、Ｓ．ピオゲネス（Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ）Ｃａｓ９タンパク質を含み、ＰＡＭ配列は、ＮＧＧを含み、ここで、Ｎは、Ａ、Ｔ、Ｇ又はＣのいずれかであり得る）のＣａｓタンパク質により認識されるプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列の５’に直接配置される。実施形態において、ｇＲＮＡの標的化配列は、表２に列挙された配列に相補的なＲＮＡ配列を含む、例えばそれからなる。実施形態において、ｇＲＮＡは、表３に列挙された標的化配列を含む。

【０２９７】

一実施形態において、外来ＤＮＡを、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系、例えばＣＡＲ（例えば、本明細書に記載のもの）をコードするＤＮＡと共に細胞に導入することができ、外来ＤＮＡの配列及び染色体配列に応じて、この過程は、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系により標的化される部位又はその近辺でのＣＡＲ（例えば、本明細書に記載のもの）をコードするＤＮＡを組み込むのに使用され得る。本明細書に記載されるように、しかし、理論に拘束されることなく、例において、そのような組み込みは、ＣＡＲの発現及びＴｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子の破壊をもたらし得る。このような外来ＤＮＡ分子は、本明細書において「テンプレートＤＮＡ」と称される。実施形態において、テンプレートＤＮＡは、目的の１つ又は複数の分子をコードする（例えば、本明細書に記載のＣＡＲをコードする）テンプレートＤＮＡの核酸に対するホモロジーアーム５’、３’又は５’及び３’の両方を更に含み、ここで、前記ホモロジーアームは、標的配列に隣接するゲノムＤＮＡ配列に相補的である。

【０２９８】

一実施形態において、本発明のＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系は、Ｃａｓ９、例えばＳ．ピオゲネス（Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ）Ｃａｓ９及びＴｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）並びに／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子の配列とハイブリダイズする標的化配列を含むｇＲＮＡを含む。一実施形態において、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系は、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子に特異的なｇＲＮＡをコードする核酸及びＣａｓタンパク質、例えばＣａｓ９、例えばＳ．ピオゲネス（Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ）Ｃａｓ９をコードする核酸を含む。一実施形態において、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系は、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子に特異的なｇＲＮＡ及びＣａｓタンパク質、例えばＣａｓ９、例えばＳ．ピオゲネス（Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ）Ｃａｓ９をコードする核酸を含む。

【０２９９】

本発明における使用のために相補的標的化配列を含むｇＲＮＡが生成され得るＴｅｔ２のゲノム標的配列の例は、以下の表２に列挙される。実施形態において、ｇＲＮＡは、以下の表の標的配列のＲＮＡ相補体を含む（例えば、ｓｇＴＥＴ２＿１について、ｇＲＮＡは、ＣＣＵＵＧＧＡＣＡＣＣＵＵＣＵＣＣＵＣＣ（配列番号４４）を含むであろう）。実

施形態において、ｇＲＮＡは、以下の表２の標的配列のＲＮＡ類似体を含む（例えば、ｓｇＴＥＴ２＿１について、ｇＲＮＡは、ＧＧＡＡＣＣＵＧＵＧＧＡＡＧＡＧＧＡＧＧ（配列番号４５）を含むであろう）。実施形態において、Ｔｅｔ２阻害剤は、Ｔｅｔ２に特異的なｇＲＮＡ分子をコードする核酸であり、ここで、核酸は、例えば、Ｕ６－又はＨ１－プロモーターの制御下で以下の２つの表からの標的配列の配列を含む。

【０３００】

【表２７】

表2

gRNA ID	遺伝子記号	染色体	位置	鎖	Tet2遺伝子配列内の標的配列
sgTET2_1	TET2	chr4	106156327	-	GGAACCTGTGGAAGAGGAGG (配列番号46)
sgTET2_2	TET2	chr4	106156339	-	GAAGGAAGCTGAGGAACCTG (配列番号47)
sgTET2_3	TET2	chr4	106156897	+	ATGACCTCCAAACAATACAC (配列番号48)
sgTET2_4	TET2	chr4	106157189	-	CAAGTGCTGTTTCAACACTG (配列番号49)
sgTET2_5	TET2	chr4	106157296	-	GGGAGATGTGAACTCTGGGA (配列番号50)
sgTET2_6	TET2	chr4	106155148	-	GGAGGTGATGGTATCAGGAA (配列番号51)
sgTET2_7	TET2	chr4	106155166	-	GGTTCTGTCTGGCAAATGGG (配列番号52)
sgTET2_8	TET2	chr4	106155217	-	GGATGAGCTCTCTCAGGCAG (配列番号53)
sgTET2_9	TET2	chr4	106155403	-	TGAAGGAGCCCAGAGAGAGA (配列番号65)
sgTET2_10	TET2	chr4	106155478	+	GTAAGCCAAGAAAGAAATCC (配列番号66)

【０３０１】

本発明の種々の実施形態において、Ｔｅｔ、例えばＴｅｔ２を阻害するのに有用なｇＲＮＡ標的化配列の例を以下の表３に提供する。実施形態において、本発明のＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系は、表３に列挙された配列を含む標的化配列を含むｇＲＮＡ分子を含む。実施形態において、本発明のＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系は、表３に列挙された配列である標的化配列を含むｇＲＮＡ分子を含む。

【０３０２】

【表２８】

表3

ID	標的	標的領域	鎖	ゲノム標的配列の位置(hg38)	gRNA標的配列	配列番号
54790_1_1	TET2	エクソン	+	chr4:105145928-105145948	UGUCGGGUCUUUAAAAAUAC	73
54790_1_3	TET2	エクソン	+	chr4:105145945-105145965	UACAGGCCCCUAAAGCACUA	74
54790_1_4	TET2	エクソン	+	chr4:105145946-105145966	ACAGGCCCCUAAAGCACUAA	75
54790_1_5	TET2	エクソン	+	chr4:105145957-105145977	AAGCACUAAGGGCAUGCCCU	76
54790_1_8	TET2	エクソン	+	chr4:105145966-105145986	GGGCAUGCCCUCGGUGAAAC	77
54790_1_10	TET2	エクソン	+	chr4:105145967-105145987	GGCAUGCCCUCGGUGAAACA	78
54790_1_12	TET2	エクソン	+	chr4:105145968-105145988	GCAUGCCCUCGGUGAAACAG	79
54790_1_20	TET2	エクソン	+	chr4:105146006-105146026	UGAGAUUAAAGCGACAGAAA	80
54790_1_23	TET2	エクソン	+	chr4:105146007-105146027	GAGAUUAAAGCGACAGAAAA	81
54790_1_25	TET2	エクソン	+	chr4:105146012-105146032	UAAAGCGACAGAAAAGGGAA	82
54790_1_30	TET2	エクソン	+	chr4:105146021-105146041	AGAAAAGGGAAAGGAGAGCG	83
54790_1_31	TET2	エクソン	+	chr4:105146022-105146042	GAAAAGGGAAAGGAGAGCGC	84
54790_1_33	TET2	エクソン	+	chr4:105146028-105146048	GGAAAGGAGAGCGCGGGCAA	85
54790_1_35	TET2	エクソン	+	chr4:105146029-105146049	GAAAGGAGAGCGCGGGCAAC	86
54790_1_38	TET2	エクソン	+	chr4:105146038-105146058	GCGCGGGCAACGGGAUCUAA	87
54790_1_39	TET2	エクソン	+	chr4:105146039-105146059	CGCGGGCAACGGGAUCUAAA	88
54790_1_43	TET2	エクソン	+	chr4:105146053-105146073	UCUAAAGGGAGAUAGAGACG	89

【０３０３】

【表２９】

54790_1_44	TET2	エクソン	+	chr4:105146054-105146074	CUAAAGGGAGAUAGAGACGC	90
54790_1_47	TET2	エクソン	+	chr4:105146063-105146083	GAUAGAGACGCGGGCCUCUG	91
54790_1_48	TET2	エクソン	+	chr4:105146064-105146084	AUAGAGACGCGGGCCUCUGA	92
54790_1_49	TET2	エクソン	+	chr4:105146069-105146089	GACGCGGGCCUCUGAGGGUA	93
54790_1_51	TET2	エクソン	+	chr4:105146072-105146092	GCGGGCCUCUGAGGGUAAGG	94
54790_1_52	TET2	エクソン	+	chr4:105146073-105146093	CGGGCCUCUGAGGGUAAGGU	95
54790_1_54	TET2	エクソン	+	chr4:105146082-105146102	GAGGGUAAGGUGGGCGCAAG	96
54790_1_61	TET2	エクソン	-	chr4:105145954-105145974	GCAUGCCCUUAGUGCUUUAG	97
54790_1_62	TET2	エクソン	-	chr4:105145955-105145975	GGCAUGCCCUUAGUGCUUUA	98
54790_1_64	TET2	エクソン	-	chr4:105145956-105145976	GGGCAUGCCCUUAGUGCUUU	99
54790_1_68	TET2	エクソン	-	chr4:105145976-105145996	GCGCUCCCCUGUUUCACCGA	100
54790_1_69	TET2	エクソン	-	chr4:105145977-105145997	AGCGCUCCCCUGUUUCACCG	101
54790_1_87	TET2	エクソン	-	chr4:105146080-105146100	UGCGCCCACCUUACCCUCAG	102
54790_2_1	TET2	エクソン	+	chr4:105146669-105146689	AGAGCCGGCGGUAGCGGCAG	103
54790_2_2	TET2	エクソン	+	chr4:105146675-105146695	GGCGGUAGCGGCAGUGGCAG	104
54790_2_6	TET2	エクソン	+	chr4:105146686-105146706	CAGUGGCAGCGGCGAGAGCU	105
54790_2_7	TET2	エクソン	+	chr4:105146687-105146707	AGUGGCAGCGGCGAGAGCUU	106
54790_2_8	TET2	エクソン	+	chr4:105146690-105146710	GGCAGCGGCGAGAGCUUGGG	107
54790_2_12	TET2	エクソン	+	chr4:105146725-105146745	CCUCGCGAGCGCCGCGCGCC	108
54790_2_13	TET2	エクソン	+	chr4:105146726-105146746	CUCGCGAGCGCCGCGCGCCC	109
54790_2_14	TET2	エクソン	+	chr4:105146761-105146781	GCAAGUCACGUCCGCCCCCU	110
54790_2_15	TET2	エクソン	+	chr4:105146766-105146786	UCACGUCCGCCCCCUCGGCG	111
54790_2_17	TET2	エクソン	+	chr4:105146783-105146803	GCGCGGCCGCCCCGAGACGC	112
54790_2_24	TET2	エクソン	+	chr4:105146836-105146856	CUGCCUUAUGAAUAUUGAUG	113

【０３０４】

【表３０】

54790_2_25	TET2	エクソン	+	chr4:105146839-105146859	CCUUAUGAAUAUUGAUGCGG	114
54790_2_27	TET2	エクソン	+	chr4:105146844-105146864	UGAAUAUUGAUGCGGAGGCU	115
54790_2_34	TET2	エクソン	+	chr4:105146868-105146888	UGCUUUCGUAGAGAAGCAGA	116
54790_2_37	TET2	エクソン	+	chr4:105146879-105146899	AGAAGCAGAAGGAAGCAAGA	117
54790_2_39	TET2	エクソン	+	chr4:105146891-105146911	AAGCAAGAUGGCUGCCCUUU	118
54790_2_44	TET2	エクソン	+	chr4:105146905-105146925	CCCUUUAGGAUUUGUUAGAA	119
54790_2_51	TET2	エクソン	+	chr4:105146926-105146946	GGAGACCCGACUGCAACUGC	120
54790_2_52	TET2	エクソン	+	chr4:105146938-105146958	GCAACUGCUGGAUUGCUGCA	121
54790_2_56	TET2	エクソン	+	chr4:105146944-105146964	GCUGGAUUGCUGCAAGGCUG	122
54790_2_57	TET2	エクソン	+	chr4:105146945-105146965	CUGGAUUGCUGCAAGGCUGA	123
54790_2_62	TET2	エクソン	+	chr4:105146957-105146977	AAGGCUGAGGGACGAGAACG	124
54790_2_64	TET2	エクソン	-	chr4:105146676-105146696	GCUGCCACUGCCGCUACCGC	125
54790_2_65	TET2	エクソン	-	chr4:105146716-105146736	CGCUCGCGAGGAGGCGGCGG	126
54790_2_66	TET2	エクソン	-	chr4:105146719-105146739	CGGCGCUCGCGAGGAGGCGG	127
54790_2_67	TET2	エクソン	-	chr4:105146722-105146742	GCGCGGCGCUCGCGAGGAGG	128
54790_2_68	TET2	エクソン	-	chr4:105146725-105146745	GGCGCGCGGCGCUCGCGAGG	129
54790_2_69	TET2	エクソン	-	chr4:105146728-105146748	CCGGGCGCGCGGCGCUCGCG	130
54790_2_74	TET2	エクソン	-	chr4:105146739-105146759	GCGAGCGGGACCCGGGCGCG	131
54790_2_75	TET2	エクソン	-	chr4:105146746-105146766	CUUGCAUGCGAGCGGGACCC	132
54790_2_76	TET2	エクソン	-	chr4:105146747-105146767	ACUUGCAUGCGAGCGGGACC	133
54790_2_78	TET2	エクソン	-	chr4:105146753-105146773	GACGUGACUUGCAUGCGAGC	134
54790_2_79	TET2	エクソン	-	chr4:105146754-105146774	GGACGUGACUUGCAUGCGAG	135
54790_2_83	TET2	エクソン	-	chr4:105146775-105146795	GGGCGGCCGCGCCGAGGGGG	136
54790_2_85	TET2	エクソン	-	chr4:105146778-105146798	UCGGGGCGGCCGCGCCGAGG	137

【０３０５】

【表３１】

54790_2_86	TET2	エクソン	-	chr4:105146779-105146799	CUCGGGGCGGCCGCGCCGAG	138
54790_2_88	TET2	エクソン	-	chr4:105146780-105146800	UCUCGGGGCGGCCGCGCCGA	139
54790_2_89	TET2	エクソン	-	chr4:105146781-105146801	GUCUCGGGGCGGCCGCGCCG	140
54790_2_93	TET2	エクソン	-	chr4:105146792-105146812	GCGGGGCCGGCGUCUCGGGG	141
54790_2_94	TET2	エクソン	-	chr4:105146795-105146815	UCAGCGGGGCCGGCGUCUCG	142
54790_2_95	TET2	エクソン	-	chr4:105146796-105146816	CUCAGCGGGGCCGGCGUCUC	143
54790_2_97	TET2	エクソン	-	chr4:105146797-105146817	ACUCAGCGGGGCCGGCGUCU	144
54790_2_100	TET2	エクソン	-	chr4:105146805-105146825	UUCUCAUCACUCAGCGGGGC	145
54790_2_101	TET2	エクソン	-	chr4:105146809-105146829	UCUGUUCUCAUCACUCAGCG	146
54790_2_103	TET2	エクソン	-	chr4:105146810-105146830	GUCUGUUCUCAUCACUCAGC	147
54790_2_106	TET2	エクソン	-	chr4:105146811-105146831	CGUCUGUUCUCAUCACUCAG	148
54790_2_109	TET2	エクソン	-	chr4:105146842-105146862	CCUCCGCAUCAAUAUUCAUA	149
54790_2_117	TET2	エクソン	-	chr4:105146908-105146928	CCUUUCUAACAAAUCCUAAA	150
54790_2_118	TET2	エクソン	-	chr4:105146909-105146929	UCCUUUCUAACAAAUCCUAA	151
54790_2_122	TET2	エクソン	-	chr4:105146934-105146954	GCAAUCCAGCAGUUGCAGUC	152
54790_2_123	TET2	エクソン	-	chr4:105146935-105146955	AGCAAUCCAGCAGUUGCAGU	153
54790_3_1	TET2	エクソン	+	chr4:105190341-105190361	AAACUCUGUCUUCUCUAGGC	154
54790_3_13	TET2	エクソン	+	chr4:105190411-105190431	UCCUGUUGAGUUACAACGCU	155
54790_3_16	TET2	エクソン	+	chr4:105190418-105190438	GAGUUACAACGCUUGGAAGC	156
54790_3_19	TET2	エクソン	+	chr4:105190424-105190444	CAACGCUUGGAAGCAGGAGA	157
54790_3_21	TET2	エクソン	+	chr4:105190425-105190445	AACGCUUGGAAGCAGGAGAU	158
54790_3_24	TET2	エクソン	+	chr4:105190444-105190464	UGGGCUCAGCAGCAGCCAAU	159
54790_3_26	TET2	エクソン	+	chr4:105190456-105190476	CAGCCAAUAGGACAUGAUCC	160
54790_3_30	TET2	エクソン	+	chr4:105190469-105190489	AUGAUCCAGGAAGAGCAGUA	161

【０３０６】

【表３２】

54790_3_32	TET2	エクソン	+	chr4:105190470-105190490	UGAUCCAGGAAGAGCAGUAA	162
54790_3_34	TET2	エクソン	+	chr4:105190483-105190503	GCAGUAAGGGACUGAGCUGC	163
54790_3_37	TET2	エクソン	+	chr4:105190494-105190514	CUGAGCUGCUGGUAAGACAG	164
54790_3_46	TET2	エクソン	-	chr4:105190385-105190405	GCAAGUAAACAAUCUUGAGA	165
54790_3_47	TET2	エクソン	-	chr4:105190386-105190406	GGCAAGUAAACAAUCUUGAG	166
54790_3_52	TET2	エクソン	-	chr4:105190407-105190427	UUGUAACUCAACAGGAGCAA	167
54790_3_55	TET2	エクソン	-	chr4:105190415-105190435	UCCAAGCGUUGUAACUCAAC	168
54790_3_60	TET2	エクソン	-	chr4:105190462-105190482	CUUCCUGGAUCAUGUCCUAU	169
54790_3_62	TET2	エクソン	-	chr4:105190477-105190497	CAGUCCCUUACUGCUCUUCC	170
54790_4_7	TET2	エクソン	+	chr4:105233887-105233907	GCUCUUUAGAAUUCAACUAG	171
54790_4_8	TET2	エクソン	+	chr4:105233888-105233908	CUCUUUAGAAUUCAACUAGA	172
54790_4_12	TET2	エクソン	+	chr4:105233899-105233919	UCAACUAGAGGGCAGCCUUG	173
54790_4_14	TET2	エクソン	+	chr4:105233903-105233923	CUAGAGGGCAGCCUUGUGGA	174
54790_4_19	TET2	エクソン	+	chr4:105233923-105233943	UGGCCCCGAAGCAAGCCUGA	175
54790_4_21	TET2	エクソン	+	chr4:105233929-105233949	CGAAGCAAGCCUGAUGGAAC	176
54790_4_25	TET2	エクソン	+	chr4:105233950-105233970	GGAUAGAACCAACCAUGUUG	177
54790_4_26	TET2	エクソン	+	chr4:105233951-105233971	GAUAGAACCAACCAUGUUGA	178
54790_4_30	TET2	エクソン	+	chr4:105234010-105234030	CAUUUGCCAGACAGAACCUC	179
54790_4_37	TET2	エクソン	+	chr4:105234029-105234049	CUGGCUACAAAGCUCCAGAA	180
54790_4_44	TET2	エクソン	+	chr4:105234068-105234088	AGAGCUCAUCCAGAAGUAAA	181
54790_4_45	TET2	エクソン	+	chr4:105234081-105234101	AAGUAAAUGGAGACACCAAG	182
54790_4_47	TET2	エクソン	+	chr4:105234104-105234124	CACUCUUUCAAAAGUUAUUA	183
54790_4_54	TET2	エクソン	+	chr4:105234121-105234141	UUAUGGAAUACCCUGUAUGA	184
54790_4_57	TET2	エクソン	+	chr4:105234122-105234142	UAUGGAAUACCCUGUAUGAA	185

【０３０７】

【表３３】

54790_4_66	TET2	エクソン	+	chr4:105234170-105234190	GACUUUACACAAGAAAGUAG	186
54790_4_67	TET2	エクソン	+	chr4:105234171-105234191	ACUUUACACAAGAAAGUAGA	187
54790_4_72	TET2	エクソン	+	chr4:105234194-105234214	UAUUCCAAGUGUUUGCAAAA	188
54790_4_74	TET2	エクソン	+	chr4:105234197-105234217	UCCAAGUGUUUGCAAAAUGG	189
54790_4_81	TET2	エクソン	+	chr4:105234233-105234253	GUUAGUGAACCUUCUCUCUC	190
54790_4_82	TET2	エクソン	+	chr4:105234234-105234254	UUAGUGAACCUUCUCUCUCU	191
54790_4_89	TET2	エクソン	+	chr4:105234271-105234291	GAAAUUGAAACAAGACCAAA	192
54790_4_93	TET2	エクソン	+	chr4:105234278-105234298	AAACAAGACCAAAAGGCUAA	193
54790_4_97	TET2	エクソン	+	chr4:105234296-105234316	AAUGGAGAAAGACGUAACUU	194
54790_4_99	TET2	エクソン	+	chr4:105234297-105234317	AUGGAGAAAGACGUAACUUC	195
54790_4_100	TET2	エクソン	+	chr4:105234298-105234318	UGGAGAAAGACGUAACUUCG	196
54790_4_106	TET2	エクソン	+	chr4:105234320-105234340	GUAAGCCAAGAAAGAAAUCC	197
54790_4_123	TET2	エクソン	+	chr4:105234437-105234457	UUUUCAACACAUAACUGCAG	198
54790_4_124	TET2	エクソン	+	chr4:105234438-105234458	UUUCAACACAUAACUGCAGU	199
54790_4_134	TET2	エクソン	+	chr4:105234475-105234495	GCUUCAGAUUCUGAAUGAGC	200
54790_4_138	TET2	エクソン	+	chr4:105234478-105234498	UCAGAUUCUGAAUGAGCAGG	201
54790_4_140	TET2	エクソン	+	chr4:105234479-105234499	CAGAUUCUGAAUGAGCAGGA	202
54790_4_141	TET2	エクソン	+	chr4:105234480-105234500	AGAUUCUGAAUGAGCAGGAG	203
54790_4_147	TET2	エクソン	+	chr4:105234529-105234549	CAUUGUAUUACUUAAAAACA	204
54790_4_151	TET2	エクソン	+	chr4:105234548-105234568	AAGGCAGUGCUAAUGCCUAA	205
54790_4_153	TET2	エクソン	+	chr4:105234574-105234594	UACAGUUUCUGCCUCUUCCG	206
54790_4_157	TET2	エクソン	+	chr4:105234587-105234607	UCUUCCGUGGAACACACACA	207
54790_4_161	TET2	エクソン	+	chr4:105234598-105234618	ACACACACAUGGUGAACUCC	208
54790_4_163	TET2	エクソン	+	chr4:105234643-105234663	UCCAGAUUGUGUUUCCAUUG	209

【０３０８】

【表３４】

54790_4_171	TET2	エクソン	+	chr4:105234685-105234705	CAUAAAUGCCAUUAACAGUC	210
54790_4_177	TET2	エクソン	+	chr4:105234734-105234754	ACUCACCCAUCGCAUACCUC	211
54790_4_178	TET2	エクソン	+	chr4:105234735-105234755	CUCACCCAUCGCAUACCUCA	212
54790_4_181	TET2	エクソン	+	chr4:105234793-105234813	GCCUCCAAAGCCAGCUGCAG	213
54790_4_184	TET2	エクソン	+	chr4:105234802-105234822	GCCAGCUGCAGUGGUGAGUG	214
54790_4_200	TET2	エクソン	+	chr4:105234943-105234963	UCCUGCAGAAAAUAACAUCC	215
54790_4_201	TET2	エクソン	+	chr4:105234944-105234964	CCUGCAGAAAAUAACAUCCA	216
54790_4_203	TET2	エクソン	+	chr4:105234965-105234985	GGAACCACAAAGCUAGCGUC	217
54790_4_207	TET2	エクソン	+	chr4:105234983-105235003	UCUGGUGAAGAAUUCUGUUC	218
54790_4_211	TET2	エクソン	+	chr4:105235010-105235030	AGCAGCAAUUUGCAAGCUCC	219
54790_4_212	TET2	エクソン	+	chr4:105235013-105235033	AGCAAUUUGCAAGCUCCUGG	220
54790_4_216	TET2	エクソン	+	chr4:105235026-105235046	CUCCUGGUGGCAGCUCUGAA	221
54790_4_219	TET2	エクソン	+	chr4:105235052-105235072	UUAAAACAAAAUGAAAUGAA	222
54790_4_225	TET2	エクソン	+	chr4:105235087-105235107	GCAAAGCUCAGUGUUCACUA	223
54790_4_235	TET2	エクソン	+	chr4:105235162-105235182	UCCCCCUCCUCCUCUUCCAC	224
54790_4_240	TET2	エクソン	+	chr4:105235184-105235204	GUUCCUCAGCUUCCUUCAGA	225
54790_4_245	TET2	エクソン	+	chr4:105235202-105235222	GAAGGAAAAAGCACUCUGAA	226
54790_4_247	TET2	エクソン	+	chr4:105235205-105235225	GGAAAAAGCACUCUGAAUGG	227
54790_4_256	TET2	エクソン	+	chr4:105235260-105235280	AAAGUAACACAACACUUUUA	228
54790_4_258	TET2	エクソン	+	chr4:105235261-105235281	AAGUAACACAACACUUUUAA	229
54790_4_262	TET2	エクソン	+	chr4:105235276-105235296	UUUAAGGGAAGUGAAAAUAG	230
54790_4_263	TET2	エクソン	+	chr4:105235277-105235297	UUAAGGGAAGUGAAAAUAGA	231
54790_4_268	TET2	エクソン	+	chr4:105235288-105235308	GAAAAUAGAGGGUAAACCUG	232
54790_4_272	TET2	エクソン	+	chr4:105235356-105235376	CUUCUCCGAUGCUUUCUGAA	233

【０３０９】

【表３５】

54790_4_280	TET2	エクソン	+	chr4:105235380-105235400	CUCAGAAUAAUUGUGUGAAC	234
54790_4_284	TET2	エクソン	+	chr4:105235400-105235420	AGGAAUGACAUACAGACUGC	235
54790_4_286	TET2	エクソン	+	chr4:105235401-105235421	GGAAUGACAUACAGACUGCA	236
54790_4_294	TET2	エクソン	+	chr4:105235478-105235498	AAGCAUAACCCACCAAUUUU	237
54790_4_297	TET2	エクソン	+	chr4:105235487-105235507	CCACCAAUUUUUGGUAGCAG	238
54790_4_302	TET2	エクソン	+	chr4:105235498-105235518	UGGUAGCAGUGGAGAGCUAC	239
54790_4_313	TET2	エクソン	+	chr4:105235546-105235566	CAAAGAGCAAGAGAUUCUGA	240
54790_4_314	TET2	エクソン	+	chr4:105235547-105235567	AAAGAGCAAGAGAUUCUGAA	241
54790_4_317	TET2	エクソン	+	chr4:105235558-105235578	GAUUCUGAAGGGUCGAGACA	242
54790_4_324	TET2	エクソン	+	chr4:105235607-105235627	ACACAGCACUAUCUGAAACC	243
54790_4_326	TET2	エクソン	+	chr4:105235611-105235631	AGCACUAUCUGAAACCAGGA	244
54790_4_329	TET2	エクソン	+	chr4:105235624-105235644	ACCAGGAUGGAUUGAAUUGA	245
54790_4_333	TET2	エクソン	+	chr4:105235645-105235665	GGCCCCUCGUUUUCACCAAG	246
54790_4_339	TET2	エクソン	+	chr4:105235669-105235689	AUCCCAUCUAAAACGUAAUG	247
54790_4_343	TET2	エクソン	+	chr4:105235739-105235759	AUGACCUCCAAACAAUACAC	248
54790_4_347	TET2	エクソン	+	chr4:105235757-105235777	ACUGGAAAUUCCAACAUGCC	249
54790_4_349	TET2	エクソン	+	chr4:105235758-105235778	CUGGAAAUUCCAACAUGCCU	250
54790_4_351	TET2	エクソン	+	chr4:105235759-105235779	UGGAAAUUCCAACAUGCCUG	251
54790_4_352	TET2	エクソン	+	chr4:105235760-105235780	GGAAAUUCCAACAUGCCUGG	252
54790_4_353	TET2	エクソン	+	chr4:105235761-105235781	GAAAUUCCAACAUGCCUGGG	253
54790_4_355	TET2	エクソン	+	chr4:105235770-105235790	ACAUGCCUGGGGGGCUCCCA	254
54790_4_360	TET2	エクソン	+	chr4:105235801-105235821	CACCCAGAAAACAACACAGC	255
54790_4_365	TET2	エクソン	+	chr4:105235841-105235861	UACCAAGUUGAAAUGAAUCA	256
54790_4_366	TET2	エクソン	+	chr4:105235842-105235862	ACCAAGUUGAAAUGAAUCAA	257

【０３１０】

【表３６】

54790_4_368	TET2	エクソン	+	chr4:105235853-105235873	AUGAAUCAAGGGCAGUCCCA	258
54790_4_370	TET2	エクソン	+	chr4:105235861-105235881	AGGGCAGUCCCAAGGUACAG	259
54790_4_371	TET2	エクソン	+	chr4:105235897-105235917	GUUCCAAAAACCCUCACACC	260
54790_4_376	TET2	エクソン	+	chr4:105235952-105235972	GCUCAUGUGCAGUCACUGUG	261
54790_4_388	TET2	エクソン	+	chr4:105236038-105236058	GAAACAGCACUUGAAUCAAC	262
54790_4_399	TET2	エクソン	+	chr4:105236098-105236118	GCAACAUAAGCCUCAUAAAC	263
54790_4_407	TET2	エクソン	+	chr4:105236182-105236202	AUUACAAAUAAAGAAUAAAG	264
54790_4_416	TET2	エクソン	+	chr4:105236237-105236257	AACAAUGAUCAGCAAAGAGA	265
54790_4_417	TET2	エクソン	+	chr4:105236249-105236269	CAAAGAGAAGGAUCAUUCUU	266
54790_4_419	TET2	エクソン	+	chr4:105236263-105236283	AUUCUUUGGCCAGACUAAAG	267
54790_4_426	TET2	エクソン	+	chr4:105236279-105236299	AAAGUGGAAGAAUGUUUUCA	268
54790_4_435	TET2	エクソン	+	chr4:105236332-105236352	CGAGACUCAUAAUGUCCAAA	269
54790_4_438	TET2	エクソン	+	chr4:105236333-105236353	GAGACUCAUAAUGUCCAAAU	270
54790_4_440	TET2	エクソン	+	chr4:105236338-105236358	UCAUAAUGUCCAAAUGGGAC	271
54790_4_444	TET2	エクソン	+	chr4:105236341-105236361	UAAUGUCCAAAUGGGACUGG	272
54790_4_452	TET2	エクソン	+	chr4:105236413-105236433	AUCAAGUGCAUGCAAAAUAC	273
54790_4_466	TET2	エクソン	+	chr4:105236486-105236506	ACACAUCCUGAACUUUUUGC	274
54790_4_475	TET2	エクソン	+	chr4:105236562-105236582	CAAAGCAAGAUCUUCUUCAC	275
54790_4_479	TET2	エクソン	+	chr4:105236578-105236598	UCACAGGUGCUUUCAAGAAC	276
54790_4_486	TET2	エクソン	+	chr4:105236611-105236631	ACAACAAGCUUCAGUUCUAC	277
54790_4_488	TET2	エクソン	+	chr4:105236612-105236632	CAACAAGCUUCAGUUCUACA	278
54790_4_493	TET2	エクソン	+	chr4:105236642-105236662	AAUAGAAACCAAGAUAUGUC	279
54790_4_494	TET2	エクソン	+	chr4:105236673-105236693	CUGCGCAACUUGCUCAGCAA	280
54790_4_498	TET2	エクソン	+	chr4:105236719-105236739	UGUUUUUCCUGUGCCUGACC	281

【０３１１】

【表３７】

54790_4_501	TET2	エクソン	+	chr4:105236720-105236740	GUUUUUCCUGUGCCUGACCA	282
54790_4_503	TET2	エクソン	+	chr4:105236723-105236743	UUUCCUGUGCCUGACCAGGG	283
54790_4_511	TET2	エクソン	+	chr4:105236752-105236772	CACUCAGACCCCUCCCCAGA	284
54790_4_512	TET2	エクソン	+	chr4:105236778-105236798	CUCAAAAGCAUGCUGCUCUA	285
54790_4_513	TET2	エクソン	+	chr4:105236781-105236801	AAAAGCAUGCUGCUCUAAGG	286
54790_4_518	TET2	エクソン	+	chr4:105236856-105236876	CUUGCCAUAGUCAGAUGCAC	287
54790_4_520	TET2	エクソン	+	chr4:105236866-105236886	UCAGAUGCACAGGCCAAUUA	288
54790_4_522	TET2	エクソン	+	chr4:105236869-105236889	GAUGCACAGGCCAAUUAAGG	289
54790_4_525	TET2	エクソン	+	chr4:105236876-105236896	AGGCCAAUUAAGGUGGAACC	290
54790_4_531	TET2	エクソン	+	chr4:105236928-105236948	CACCACCAGAAAACAAAACA	291
54790_4_532	TET2	エクソン	+	chr4:105236935-105236955	AGAAAACAAAACAUGGAAAA	292
54790_4_540	TET2	エクソン	+	chr4:105237004-105237024	AAAGAGCAUCAUUGAGACCA	293
54790_4_545	TET2	エクソン	+	chr4:105237052-105237072	CAAGUCGUUAUUUGACCAUA	294
54790_4_553	TET2	エクソン	+	chr4:105237098-105237118	CAAGUAAAAGUUGAAAUGUC	295
54790_4_554	TET2	エクソン	+	chr4:105237099-105237119	AAGUAAAAGUUGAAAUGUCA	296
54790_4_578	TET2	エクソン	+	chr4:105237280-105237300	UACUCCUAUAAAAAAUUUAU	297
54790_4_582	TET2	エクソン	+	chr4:105237329-105237349	UUCCCAUCUUGCAGAUGUGU	298
54790_4_589	TET2	エクソン	+	chr4:105237359-105237379	CAGAAAUGUACUGAGACACA	299
54790_4_596	TET2	エクソン	+	chr4:105237397-105237417	AGCAAAUUUAUCUUCAGAUA	300
54790_4_597	TET2	エクソン	+	chr4:105237398-105237418	GCAAAUUUAUCUUCAGAUAU	301
54790_4_606	TET2	エクソン	+	chr4:105237430-105237450	CUUUUUUUAAAUCUUGAGUC	302
54790_4_614	TET2	エクソン	+	chr4:105237446-105237466	AGUCUGGCAGCAAUUUGUAA	303
54790_4_657	TET2	エクソン	+	chr4:105237650-105237670	GCUCUUUGUAUAUUAUCUCC	304
54790_4_662	TET2	エクソン	+	chr4:105237663-105237683	UAUCUCCUGGAGAGACAGCU	305

【０３１２】

【表３８】

54790_4_668	TET2	エクソン	+	chr4:105237708-105237728	AAUGAGAAAAUAACGACCAU	306
54790_4_670	TET2	エクソン	+	chr4:105237748-105237768	UUUAAAUAUUUUUUAAUUCA	307
54790_4_679	TET2	エクソン	+	chr4:105237778-105237798	UAUUAGUUUCACAAGAUUUC	308
54790_4_682	TET2	エクソン	+	chr4:105237786-105237806	UCACAAGAUUUCUGGCUAAU	309
54790_4_686	TET2	エクソン	+	chr4:105237787-105237807	CACAAGAUUUCUGGCUAAUA	310
54790_4_693	TET2	エクソン	+	chr4:105237817-105237837	UAUCUUCAGUCUUCAUGAGU	311
54790_4_695	TET2	エクソン	+	chr4:105237818-105237838	AUCUUCAGUCUUCAUGAGUU	312
54790_4_697	TET2	エクソン	+	chr4:105237819-105237839	UCUUCAGUCUUCAUGAGUUG	313
54790_4_700	TET2	エクソン	+	chr4:105237820-105237840	CUUCAGUCUUCAUGAGUUGG	314
54790_4_709	TET2	エクソン	+	chr4:105237882-105237902	CUUUUCUCCAUUUAUACAUU	315
54790_4_741	TET2	エクソン	+	chr4:105240332-105240352	AAAGCUUUUUGUUAAAAUUC	316
54790_4_746	TET2	エクソン	+	chr4:105240344-105240364	UAAAAUUCAGGAUAUGUAAU	317
54790_4_750	TET2	エクソン	+	chr4:105240352-105240372	AGGAUAUGUAAUAGGUCUGU	318
54790_4_754	TET2	エクソン	+	chr4:105240377-105240397	UAGUGAAAUAUUUUUGCUGA	319
54790_4_760	TET2	エクソン	+	chr4:105240395-105240415	GAUGGAUGUAGAUAUAUACG	320
54790_4_770	TET2	エクソン	+	chr4:105240478-105240498	AGACAAAUGUUAAAUUAGUG	321
54790_4_780	TET2	エクソン	+	chr4:105240541-105240561	GAUACCCCACACUGUGUAGA	322
54790_4_783	TET2	エクソン	+	chr4:105240545-105240565	CCCCACACUGUGUAGAAGGA	323
54790_4_785	TET2	エクソン	+	chr4:105240548-105240568	CACACUGUGUAGAAGGAUGG	324
54790_4_787	TET2	エクソン	+	chr4:105240549-105240569	ACACUGUGUAGAAGGAUGGA	325
54790_4_790	TET2	エクソン	+	chr4:105240552-105240572	CUGUGUAGAAGGAUGGAGGG	326
54790_4_791	TET2	エクソン	+	chr4:105240579-105240599	CUACUGUCCCUCUUUGCGUG	327
54790_4_795	TET2	エクソン	+	chr4:105240599-105240619	UGGUUAUUAAGUUGCCUCAC	328
54790_4_796	TET2	エクソン	+	chr4:105240600-105240620	GGUUAUUAAGUUGCCUCACU	329

【０３１３】

【表３９】

54790_4_800	TET2	エクソン	+	chr4:105240634-105240654	CACAUCUCAUAGAUAAUAUU	330
54790_4_807	TET2	エクソン	+	chr4:105240703-105240723	UCCCACUUUUCCAUCUUUGU	331
54790_4_818	TET2	エクソン	+	chr4:105240740-105240760	UUCUUUUUGCCUGACUCUCC	332
54790_4_829	TET2	エクソン	+	chr4:105240784-105240804	UUCUAAAGUACAUACUAAUA	333
54790_4_830	TET2	エクソン	+	chr4:105240785-105240805	UCUAAAGUACAUACUAAUAU	334
54790_4_833	TET2	エクソン	+	chr4:105240790-105240810	AGUACAUACUAAUAUGGGUC	335
54790_4_841	TET2	エクソン	+	chr4:105240833-105240853	AAACAGCAAUUAAAUGUUAU	336
54790_4_842	TET2	エクソン	+	chr4:105240834-105240854	AACAGCAAUUAAAUGUUAUA	337
54790_4_845	TET2	エクソン	+	chr4:105240841-105240861	AUUAAAUGUUAUAGGGAAGU	338
54790_4_851	TET2	エクソン	+	chr4:105240851-105240871	AUAGGGAAGUAGGAAGAAAA	339
54790_4_853	TET2	エクソン	+	chr4:105240852-105240872	UAGGGAAGUAGGAAGAAAAA	340
54790_4_855	TET2	エクソン	+	chr4:105240853-105240873	AGGGAAGUAGGAAGAAAAAG	341
54790_4_858	TET2	エクソン	+	chr4:105240885-105240905	CAAUAAACCAAGCAAUAUUC	342
54790_4_861	TET2	エクソン	+	chr4:105240886-105240906	AAUAAACCAAGCAAUAUUCU	343
54790_4_862	TET2	エクソン	+	chr4:105240887-105240907	AUAAACCAAGCAAUAUUCUG	344
54790_4_863	TET2	エクソン	+	chr4:105240888-105240908	UAAACCAAGCAAUAUUCUGG	345
54790_4_865	TET2	エクソン	+	chr4:105240891-105240911	ACCAAGCAAUAUUCUGGGGG	346
54790_4_867	TET2	エクソン	+	chr4:105240892-105240912	CCAAGCAAUAUUCUGGGGGU	347
54790_4_870	TET2	エクソン	+	chr4:105240902-105240922	UUCUGGGGGUGGGAUAGAGC	348
54790_4_880	TET2	エクソン	+	chr4:105240940-105240960	UCUUUUAAAAUCCAAGUAAU	349
54790_4_881	TET2	エクソン	+	chr4:105240944-105240964	UUAAAAUCCAAGUAAUAGGU	350
54790_4_891	TET2	エクソン	+	chr4:105240991-105241011	UUUUUUCCAGCUCAAAAAAU	351
54790_4_905	TET2	エクソン	+	chr4:105241063-105241083	UUUGUUUAGUUUCAUUUAUU	352
54790_4_929	TET2	エクソン	+	chr4:105241146-105241166	UGUACAUAUACUUAAUUAUG	353

【０３１４】

【表４０】

54790_4_945	TET2	エクソン	+	chr4:105241237-105241257	UAGAGCCCUUAAUGUGUAGU	354
54790_4_949	TET2	エクソン	+	chr4:105241238-105241258	AGAGCCCUUAAUGUGUAGUU	355
54790_4_951	TET2	エクソン	+	chr4:105241239-105241259	GAGCCCUUAAUGUGUAGUUG	356
54790_4_953	TET2	エクソン	+	chr4:105241240-105241260	AGCCCUUAAUGUGUAGUUGG	357
54790_4_956	TET2	エクソン	+	chr4:105241253-105241273	UAGUUGGGGGUUAAGCUUUG	358
54790_4_962	TET2	エクソン	+	chr4:105241283-105241303	CUUUAUAUUUAGUAUAAUUG	359
54790_4_973	TET2	エクソン	+	chr4:105241340-105241360	CAAAUUAUUGAAAAAGAUGA	360
54790_4_977	TET2	エクソン	+	chr4:105241361-105241381	GGUCCUUUUUAUACCCAUCU	361
54790_4_979	TET2	エクソン	+	chr4:105241367-105241387	UUUUAUACCCAUCUAGGAGC	362
54790_4_984	TET2	エクソン	+	chr4:105241378-105241398	UCUAGGAGCAGGUCCUAAUG	363
54790_4_990	TET2	エクソン	+	chr4:105241399-105241419	GGCAGCUAUUAGAGAAAUCA	364
54790_4_993	TET2	エクソン	+	chr4:105241407-105241427	UUAGAGAAAUCAUGGAAGAA	365
54790_4_995	TET2	エクソン	+	chr4:105241422-105241442	AAGAAAGGUAAUUAACGCAA	366
54790_4_997	TET2	エクソン	+	chr4:105241428-105241448	GGUAAUUAACGCAAAGGCAC	367
54790_4_998	TET2	エクソン	+	chr4:105241429-105241449	GUAAUUAACGCAAAGGCACA	368
54790_4_1014	TET2	エクソン	+	chr4:105241523-105241543	UAAAUUGAGUAAUUAUUAGU	369
54790_4_1019	TET2	エクソン	+	chr4:105241538-105241558	UUAGUAGGCUUAGCUAUUCU	370
54790_4_1020	TET2	エクソン	+	chr4:105241539-105241559	UAGUAGGCUUAGCUAUUCUA	371
54790_4_1029	TET2	エクソン	+	chr4:105241592-105241612	AGAGAGUCACAAUAUUUGAC	372
54790_4_1032	TET2	エクソン	+	chr4:105241612-105241632	AGGACUAAUAGUCUGCUAGC	373
54790_4_1033	TET2	エクソン	+	chr4:105241618-105241638	AAUAGUCUGCUAGCUGGCAC	374
54790_4_1035	TET2	エクソン	+	chr4:105241636-105241656	ACAGGCUGCCCACUUUGCGA	375
54790_4_1040	TET2	エクソン	+	chr4:105241653-105241673	CGAUGGAUGCCAGAAAACCC	376
54790_4_1043	TET2	エクソン	+	chr4:105241663-105241683	CAGAAAACCCAGGCAUGAAC	377

【０３１５】

【表４１】

54790_4_1045	TET2	エクソン	+	chr4:105241669-105241689	ACCCAGGCAUGAACAGGAAU	378
54790_4_1046	TET2	エクソン	+	chr4:105241678-105241698	UGAACAGGAAUCGGCCAGCC	379
54790_4_1047	TET2	エクソン	+	chr4:105241693-105241713	CAGCCAGGCUGCCAGCCACA	380
54790_4_1048	TET2	エクソン	+	chr4:105241699-105241719	GGCUGCCAGCCACAAGGUAC	381
54790_4_1049	TET2	エクソン	+	chr4:105241705-105241725	CAGCCACAAGGUACUGGCAC	382
54790_4_1052	TET2	エクソン	+	chr4:105241718-105241738	CUGGCACAGGCUCCAACGAG	383
54790_4_1053	TET2	エクソン	+	chr4:105241729-105241749	UCCAACGAGAGGUCCCACUC	384
54790_4_1058	TET2	エクソン	+	chr4:105241770-105241790	AAGUGUCAAAGCAGAAAGAC	385
54790_4_1059	TET2	エクソン	+	chr4:105241780-105241800	GCAGAAAGACUGGUAAAGUG	386
54790_4_1092	TET2	エクソン	+	chr4:105241946-105241966	UUUUUUUCGCUAUCAAUCAC	387
54790_4_1109	TET2	エクソン	+	chr4:105242012-105242032	UGAGCGAGAUAAUGCAGAGA	388
54790_4_1117	TET2	エクソン	+	chr4:105242057-105242077	CUCUGAGCUGUUCUUCUUCU	389
54790_4_1118	TET2	エクソン	+	chr4:105242058-105242078	UCUGAGCUGUUCUUCUUCUA	390
54790_4_1123	TET2	エクソン	+	chr4:105242076-105242096	UAGGGUGCCUUUUCAUUAAG	391
54790_4_1124	TET2	エクソン	+	chr4:105242080-105242100	GUGCCUUUUCAUUAAGAGGU	392
54790_4_1130	TET2	エクソン	+	chr4:105242105-105242125	GUAUUAUUAUUAAAGUACUU	393
54790_4_1135	TET2	エクソン	+	chr4:105242114-105242134	UUAAAGUACUUAGGAUACAU	394
54790_4_1136	TET2	エクソン	+	chr4:105242115-105242135	UAAAGUACUUAGGAUACAUU	395
54790_4_1137	TET2	エクソン	+	chr4:105242116-105242136	AAAGUACUUAGGAUACAUUG	396
54790_4_1140	TET2	エクソン	+	chr4:105242124-105242144	UAGGAUACAUUGGGGCAGCU	397
54790_4_1154	TET2	エクソン	+	chr4:105242210-105242230	UUCACUAAAUAAUCAUCUAG	398
54790_4_1156	TET2	エクソン	+	chr4:105242215-105242235	UAAAUAAUCAUCUAGUGGCC	399
54790_4_1162	TET2	エクソン	+	chr4:105242287-105242307	UUGUUUUUUAAACAAGCAGU	400
54790_4_1163	TET2	エクソン	+	chr4:105242290-105242310	UUUUUUAAACAAGCAGUAGG	401

【０３１６】

【表４２】

54790_4_1164	TET2	エクソン	+	chr4:105242298 -105242318	ACAAGCAGUAGGUGGUGCUU	402
54790_4_1167	TET2	エクソン	+	chr4:105242306 -105242326	UAGGUGGUGCUUUGGUCAUA	403
54790_4_1169	TET2	エクソン	+	chr4:105242307 -105242327	AGGUGGUGCUUUGGUCAUAA	404
54790_4_1173	TET2	エクソン	+	chr4:105242328 -105242348	GGAAGAUAUAGUCUAUUUCU	405
54790_4_1176	TET2	エクソン	+	chr4:105242351 -105242371	ACUAUUCCAUAUUUUCCAUG	406
54790_4_1178	TET2	エクソン	+	chr4:105242355 -105242375	UUCCAUAUUUUCCAUGUGGC	407
54790_4_1187	TET2	エクソン	+	chr4:105242404 -105242424	UCUAAAUUGUGAGACAUUCU	408
54790_4_1193	TET2	エクソン	+	chr4:105242407 -105242427	AAAUUGUGAGACAUUCUUGG	409
54790_4_1201	TET2	エクソン	+	chr4:105242469 -105242489	UAAAAUAGCUAAAUUUAGUA	410
54790_4_1205	TET2	エクソン	+	chr4:105242470 -105242490	AAAAUAGCUAAAUUUAGUAA	411
54790_4_1241	TET2	エクソン	+	chr4:105242625 -105242645	AUCUGUACAUUUUGAUAUUG	412
54790_4_1244	TET2	エクソン	+	chr4:105242635 -105242655	UUUGAUAUUGAGGAAAAACA	413
54790_4_1250	TET2	エクソン	+	chr4:105242663 -105242683	AAACCAUUAUCCAGUUUGCU	414
54790_4_1258	TET2	エクソン	+	chr4:105242705 -105242725	UAAUAAACCGUUCAUUUCUC	415
54790_4_1259	TET2	エクソン	+	chr4:105242711 -105242731	ACCGUUCAUUUCUCAGGAUG	416
54790_4_1269	TET2	エクソン	-	chr4:105233886 -105233906	UAGUUGAAUUCUAAAGAGCA	417
54790_4_1276	TET2	エクソン	-	chr4:105233917 -105233937	UUGCUUCGGGGCCAUCCACA	418
54790_4_1278	TET2	エクソン	-	chr4:105233929 -105233949	GUUCCAUCAGGCUUGCUUCG	419
54790_4_1279	TET2	エクソン	-	chr4:105233930 -105233950	UGUUCCAUCAGGCUUGCUUC	420
54790_4_1281	TET2	エクソン	-	chr4:105233931 -105233951	CUGUUCCAUCAGGCUUGCUU	421
54790_4_1285	TET2	エクソン	-	chr4:105233941 -105233961	UGGUUCUAUCCUGUUCCAUC	422
54790_4_1288	TET2	エクソン	-	chr4:105233961 -105233981	UCUGUUGCCCUCAACAUGGU	423
54790_4_1289	TET2	エクソン	-	chr4:105233965 -105233985	UUAGUCUGUUGCCCUCAACA	424
54790_4_1290	TET2	エクソン	-	chr4:105233990 -105234010	GGAGGUGAUGGUAUCAGGAA	425

【０３１７】

【表４３】

54790_4_1293	TET2	エクソン	-	chr4:105233995-105234015	AAAUGGGAGGUGAUGGUAUC	426
54790_4_1296	TET2	エクソン	-	chr4:105234002-105234022	GUCUGGCAAAUGGGAGGUGA	427
54790_4_1297	TET2	エクソン	-	chr4:105234008-105234028	GGUUCUGUCUGGCAAAUGGG	428
54790_4_1298	TET2	エクソン	-	chr4:105234011-105234031	AGAGGUUCUGUCUGGCAAAU	429
54790_4_1300	TET2	エクソン	-	chr4:105234012-105234032	CAGAGGUUCUGUCUGGCAAA	430
54790_4_1305	TET2	エクソン	-	chr4:105234019-105234039	UUGUAGCCAGAGGUUCUGUC	431
54790_4_1308	TET2	エクソン	-	chr4:105234029-105234049	UUCUGGAGCUUUGUAGCCAG	432
54790_4_1310	TET2	エクソン	-	chr4:105234046-105234066	CAGGCAGUGGGCUUCCAUUC	433
54790_4_1314	TET2	エクソン	-	chr4:105234058-105234078	GAUGAGCUCUCUCAGGCAGU	434
54790_4_1315	TET2	エクソン	-	chr4:105234059-105234079	GGAUGAGCUCUCUCAGGCAG	435
54790_4_1319	TET2	エクソン	-	chr4:105234065-105234085	ACUUCUGGAUGAGCUCUCUC	436
54790_4_1322	TET2	エクソン	-	chr4:105234080-105234100	UUGGUGUCUCCAUUUACUUC	437
54790_4_1327	TET2	エクソン	-	chr4:105234099-105234119	ACUUUUGAAAGAGUGCCACU	438
54790_4_1334	TET2	エクソン	-	chr4:105234134-105234154	UUCUGGCUUCCCUUCAUACA	439
54790_4_1335	TET2	エクソン	-	chr4:105234135-105234155	AUUCUGGCUUCCCUUCAUAC	440
54790_4_1337	TET2	エクソン	-	chr4:105234151-105234171	CAGGACUCACACGACUAUUC	441
54790_4_1341	TET2	エクソン	-	chr4:105234170-105234190	CUACUUUCUUGUGUAAAGUC	442
54790_4_1351	TET2	エクソン	-	chr4:105234201-105234221	UCCUCCAUUUUGCAAACACU	443
54790_4_1355	TET2	エクソン	-	chr4:105234245-105234265	UGAAGGAGCCCAGAGAGAGA	444
54790_4_1367	TET2	エクソン	-	chr4:105234262-105234282	GUUUCAAUUUCUUGAUCUGA	445
54790_4_1378	TET2	エクソン	-	chr4:105234289-105234309	GUCUUUCUCCAUUAGCCUUU	446
54790_4_1388	TET2	エクソン	-	chr4:105234328-105234348	UUUCACCUGGAUUUCUUUCU	447
54790_4_1392	TET2	エクソン	-	chr4:105234341-105234361	UUUGGUUGACUGCUUUCACC	448
54790_4_1396	TET2	エクソン	-	chr4:105234359-105234379	UCACUCAAAUCGGAGACAUU	449

【０３１８】

【表４４】

54790_4_1399	TET2	エクソン	-	chr4:105234369-105234389	UUCUUUCUUAUCACUCAAAU	450
54790_4_1410	TET2	エクソン	-	chr4:105234408-105234428	AUCUUUAACUGCAUUUUCUU	451
54790_4_1411	TET2	エクソン	-	chr4:105234409-105234429	AAUCUUUAACUGCAUUUUCU	452
54790_4_1416	TET2	エクソン	-	chr4:105234435-105234455	GCAGUUAUGUGUUGAAAAAC	453
54790_4_1422	TET2	エクソン	-	chr4:105234464-105234484	AUCUGAAGCUCUGGAUUUUC	454
54790_4_1423	TET2	エクソン	-	chr4:105234473-105234493	UCAUUCAGAAUCUGAAGCUC	455
54790_4_1435	TET2	エクソン	-	chr4:105234520-105234540	GUAAUACAAUGUUCUUGUCA	456
54790_4_1441	TET2	エクソン	-	chr4:105234566-105234586	GCAGAAACUGUAGCACCAUU	457
54790_4_1444	TET2	エクソン	-	chr4:105234588-105234608	AUGUGUGUGUUCCACGGAAG	458
54790_4_1448	TET2	エクソン	-	chr4:105234594-105234614	UUCACCAUGUGUGUGUUCCA	459
54790_4_1457	TET2	エクソン	-	chr4:105234619-105234639	AUUGAGACAGUGUUUUUUCC	460
54790_4_1461	TET2	エクソン	-	chr4:105234647-105234667	ACCGCAAUGGAAACACAAUC	461
54790_4_1466	TET2	エクソン	-	chr4:105234660-105234680	UGUGGUUUUCUGCACCGCAA	462
54790_4_1471	TET2	エクソン	-	chr4:105234678-105234698	AAUGGCAUUUAUGUGAGAUG	463
54790_4_1474	TET2	エクソン	-	chr4:105234696-105234716	AUUAGUAGCCUGACUGUUAA	464
54790_4_1475	TET2	エクソン	-	chr4:105234726-105234746	CGAUGGGUGAGUGAUCUCAC	465
54790_4_1479	TET2	エクソン	-	chr4:105234742-105234762	UCUGCCCUGAGGUAUGCGAU	466
54790_4_1480	TET2	エクソン	-	chr4:105234743-105234763	AUCUGCCCUGAGGUAUGCGA	467
54790_4_1482	TET2	エクソン	-	chr4:105234753-105234773	UGCGGAAUUGAUCUGCCCUG	468
54790_4_1485	TET2	エクソン	-	chr4:105234771-105234791	CUCAGAGUUAGAGGUCUGUG	469
54790_4_1490	TET2	エクソン	-	chr4:105234780-105234800	UGGAGGCAGCUCAGAGUUAG	470
54790_4_1493	TET2	エクソン	-	chr4:105234797-105234817	ACCACUGCAGCUGGCUUUGG	471
54790_4_1495	TET2	エクソン	-	chr4:105234800-105234820	CUCACCACUGCAGCUGGCUU	472
54790_4_1497	TET2	エクソン	-	chr4:105234806-105234826	GCCUCACUCACCACUGCAGC	473

【０３１９】

【表４５】

54790_4_1499	TET2	エクソン	-	chr4:105234828-105234848	AUCAGCAUCAUCAGCAUCAC	474
54790_4_1505	TET2	エクソン	-	chr4:105234855-105234875	UAGCAUUGCAGCUAGUUUAC	475
54790_4_1510	TET2	エクソン	-	chr4:105234882-105234902	UUCUGGUUUCUGAAAGGAAC	476
54790_4_1514	TET2	エクソン	-	chr4:105234888-105234908	UAGUUGUUCUGGUUUCUGAA	477
54790_4_1521	TET2	エクソン	-	chr4:105234899-105234919	UUUUGUUGUUGUAGUUGUUC	478
54790_4_1526	TET2	エクソン	-	chr4:105234940-105234960	UGUUAUUUUCUGCAGGAGAU	479
54790_4_1527	TET2	エクソン	-	chr4:105234941-105234961	AUGUUAUUUUCUGCAGGAGA	480
54790_4_1531	TET2	エクソン	-	chr4:105234947-105234967	CCCUGGAUGUUAUUUUCUGC	481
54790_4_1535	TET2	エクソン	-	chr4:105234964-105234984	ACGCUAGCUUUGUGGUUCCC	482
54790_4_1539	TET2	エクソン	-	chr4:105234972-105234992	UUCACCAGACGCUAGCUUUG	483
54790_4_1545	TET2	エクソン	-	chr4:105235011-105235031	AGGAGCUUGCAAAUUGCUGC	484
54790_4_1551	TET2	エクソン	-	chr4:105235031-105235051	UACCGUUCAGAGCUGCCACC	485
54790_4_1569	TET2	エクソン	-	chr4:105235116-105235136	ACCACACCAUCACCCAGAAA	486
54790_4_1577	TET2	エクソン	-	chr4:105235166-105235186	ACCUGUGGAAGAGGAGGAGG	487
54790_4_1579	TET2	エクソン	-	chr4:105235167-105235187	AACCUGUGGAAGAGGAGGAG	488
54790_4_1581	TET2	エクソン	-	chr4:105235168-105235188	GAACCUGUGGAAGAGGAGGA	489
54790_4_1582	TET2	エクソン	-	chr4:105235169-105235189	GGAACCUGUGGAAGAGGAGG	490
54790_4_1586	TET2	エクソン	-	chr4:105235172-105235192	UGAGGAACCUGUGGAAGAGG	491
54790_4_1588	TET2	エクソン	-	chr4:105235175-105235195	AGCUGAGGAACCUGUGGAAG	492
54790_4_1593	TET2	エクソン	-	chr4:105235181-105235201	GAAGGAAGCUGAGGAACCUG	493
54790_4_1600	TET2	エクソン	-	chr4:105235190-105235210	UUUCCUUCUGAAGGAAGCUG	494
54790_4_1606	TET2	エクソン	-	chr4:105235199-105235219	AGAGUGCUUUUUCCUUCUGA	495
54790_4_1617	TET2	エクソン	-	chr4:105235246-105235266	UACUUUGGUUGGGGUAGUGG	496
54790_4_1618	TET2	エクソン	-	chr4:105235249-105235269	UGUUACUUUGGUUGGGGUAG	497

【０３２０】

【表４６】

54790_4_1620	TET2	エクソン	-	chr4:105235255-105235275	GUGUUGUGUUACUUUGGUUG	498
54790_4_1621	TET2	エクソン	-	chr4:105235256-105235276	AGUGUUGUGUUACUUUGGUU	499
54790_4_1623	TET2	エクソン	-	chr4:105235257-105235277	AAGUGUUGUGUUACUUUGGU	500
54790_4_1626	TET2	エクソン	-	chr4:105235261-105235281	UUAAAAGUGUUGUGUUACUU	501
54790_4_1633	TET2	エクソン	-	chr4:105235307-105235327	CUCUGGGAAGGUGGUGCCUC	502
54790_4_1634	TET2	エクソン	-	chr4:105235316-105235336	GGAUUAGGACUCUGGGAAGG	503
54790_4_1635	TET2	エクソン	-	chr4:105235319-105235339	GAUGGAUUAGGACUCUGGGA	504
54790_4_1636	TET2	エクソン	-	chr4:105235323-105235343	UGUAGAUGGAUUAGGACUCU	505
54790_4_1638	TET2	エクソン	-	chr4:105235324-105235344	GUGUAGAUGGAUUAGGACUC	506
54790_4_1641	TET2	エクソン	-	chr4:105235331-105235351	CAUACAUGUGUAGAUGGAUU	507
54790_4_1643	TET2	エクソン	-	chr4:105235337-105235357	GGGCUGCAUACAUGUGUAGA	508
54790_4_1647	TET2	エクソン	-	chr4:105235357-105235377	UUUCAGAAAGCAUCGGAGAA	509
54790_4_1648	TET2	エクソン	-	chr4:105235358-105235378	CUUUCAGAAAGCAUCGGAGA	510
54790_4_1653	TET2	エクソン	-	chr4:105235364-105235384	UGAGGCCUUUCAGAAAGCAU	511
54790_4_1660	TET2	エクソン	-	chr4:105235382-105235402	CUGUUCACACAAUUAUUCUG	512
54790_4_1668	TET2	エクソン	-	chr4:105235439-105235459	CUUGUUUUCUCAGAACACAA	513
54790_4_1676	TET2	エクソン	-	chr4:105235463-105235483	UGCUUGAGGUGUUCUGACAU	514
54790_4_1678	TET2	エクソン	-	chr4:105235477-105235497	AAAUUGGUGGGUUAUGCUUG	515
54790_4_1680	TET2	エクソン	-	chr4:105235489-105235509	CACUGCUACCAAAAAUUGGU	516
54790_4_1681	TET2	エクソン	-	chr4:105235490-105235510	CCACUGCUACCAAAAAUUGG	517
54790_4_1683	TET2	エクソン	-	chr4:105235493-105235513	UCUCCACUGCUACCAAAAAU	518
54790_4_1690	TET2	エクソン	-	chr4:105235531-105235551	CUUUGUUUCUCAUCAACUGC	519
54790_4_1699	TET2	エクソン	-	chr4:105235604-105235624	UUCAGAUAGUGCUGUGUUGG	520
54790_4_1700	TET2	エクソン	-	chr4:105235605-105235625	UUUCAGAUAGUGCUGUGUUG	521

【０３２１】

【表４７】

54790_4_1702	TET2	エクソン	-	chr4:105235606-105235626	GUUUCAGAUAGUGCUGUGUU	522
54790_4_1703	TET2	エクソン	-	chr4:105235607-105235627	GGUUUCAGAUAGUGCUGUGU	523
54790_4_1708	TET2	エクソン	-	chr4:105235628-105235648	GCCUUCAAUUCAAUCCAUCC	524
54790_4_1711	TET2	エクソン	-	chr4:105235650-105235670	UUCCGCUUGGUGAAAACGAG	525
54790_4_1712	TET2	エクソン	-	chr4:105235651-105235671	AUUCCGCUUGGUGAAAACGA	526
54790_4_1713	TET2	エクソン	-	chr4:105235652-105235672	GAUUCCGCUUGGUGAAAACG	527
54790_4_1722	TET2	エクソン	-	chr4:105235663-105235683	GUUUUAGAUGGGAUUCCGCU	528
54790_4_1723	TET2	エクソン	-	chr4:105235674-105235694	UGCCUCAUUACGUUUUAGAU	529
54790_4_1724	TET2	エクソン	-	chr4:105235675-105235695	AUGCCUCAUUACGUUUUAGA	530
54790_4_1730	TET2	エクソン	-	chr4:105235703-105235723	GGUUGAUACUGAAGAAUUGA	531
54790_4_1737	TET2	エクソン	-	chr4:105235724-105235744	GUCAUUUGAUUGGAGAGAUU	532
54790_4_1738	TET2	エクソン	-	chr4:105235725-105235745	GGUCAUUUGAUUGGAGAGAU	533
54790_4_1743	TET2	エクソン	-	chr4:105235734-105235754	UUGUUUGGAGGUCAUUUGAU	534
54790_4_1749	TET2	エクソン	-	chr4:105235746-105235766	AUUUCCAGUGUAUUGUUUGG	535
54790_4_1751	TET2	エクソン	-	chr4:105235749-105235769	GGAAUUUCCAGUGUAUUGUU	536
54790_4_1756	TET2	エクソン	-	chr4:105235770-105235790	UGGGAGCCCCCCAGGCAUGU	537
54790_4_1758	TET2	エクソン	-	chr4:105235778-105235798	GCUUGCCUUGGGAGCCCCCC	538
54790_4_1763	TET2	エクソン	-	chr4:105235789-105235809	UCUGGGUGUAAGCUUGCCUU	539
54790_4_1766	TET2	エクソン	-	chr4:105235790-105235810	UUCUGGGUGUAAGCUUGCCU	540
54790_4_1769	TET2	エクソン	-	chr4:105235806-105235826	CUCCAGCUGUGUUGUUUUCU	541
54790_4_1770	TET2	エクソン	-	chr4:105235807-105235827	GCUCCAGCUGUGUUGUUUUC	542
54790_4_1779	TET2	エクソン	-	chr4:105235846-105235866	GCCCUUGAUUCAUUUCAACU	543
54790_4_1782	TET2	エクソン	-	chr4:105235872-105235892	AUGUUGGUCCACUGUACCUU	544
54790_4_1783	TET2	エクソン	-	chr4:105235873-105235893	GAUGUUGGUCCACUGUACCU	545

【０３２２】

【表４８】

54790_4_1790	TET2	エクソン	-	chr4:105235888-105235908	GUUUUUGGAACUGGAGAUGU	546
54790_4_1791	TET2	エクソン	-	chr4:105235897-105235917	GGUGUGAGGGUUUUUGGAAC	547
54790_4_1795	TET2	エクソン	-	chr4:105235903-105235923	GCACCUGGUGUGAGGGUUUU	548
54790_4_1800	TET2	エクソン	-	chr4:105235910-105235930	GAGAAGUGCACCUGGUGUGA	549
54790_4_1801	TET2	エクソン	-	chr4:105235911-105235931	GGAGAAGUGCACCUGGUGUG	550
54790_4_1804	TET2	エクソン	-	chr4:105235918-105235938	CUGUUUUGGAGAAGUGCACC	551
54790_4_1811	TET2	エクソン	-	chr4:105235932-105235952	UUUUGGUAAAUGGUCUGUUU	552
54790_4_1813	TET2	エクソン	-	chr4:105235942-105235962	GCACAUGAGCUUUUGGUAAA	553
54790_4_1814	TET2	エクソン	-	chr4:105235949-105235969	AGUGACUGCACAUGAGCUUU	554
54790_4_1828	TET2	エクソン	-	chr4:105236010-105236030	GGACAUAAGUUUUUCAGUUU	555
54790_4_1829	TET2	エクソン	-	chr4:105236011-105236031	GGGACAUAAGUUUUUCAGUU	556
54790_4_1836	TET2	エクソン	-	chr4:105236031-105236051	CAAGUGCUGUUUCAACACUG	557
54790_4_1838	TET2	エクソン	-	chr4:105236032-105236052	UCAAGUGCUGUUUCAACACU	558
54790_4_1839	TET2	エクソン	-	chr4:105236033-105236053	UUCAAGUGCUGUUUCAACAC	559
54790_4_1846	TET2	エクソン	-	chr4:105236078-105236098	AAAAGGUGUGAGUUUGAAAA	560
54790_4_1852	TET2	エクソン	-	chr4:105236095-105236115	UAUGAGGCUUAUGUUGCAAA	561
54790_4_1856	TET2	エクソン	-	chr4:105236111-105236131	GUUUGUGCUGCCUGUUUAUG	562
54790_4_1861	TET2	エクソン	-	chr4:105236138-105236158	GGGAGAUGUGAACUCUGGGA	563
54790_4_1862	TET2	エクソン	-	chr4:105236142-105236162	UUGAGGGAGAUGUGAACUCU	564
54790_4_1864	TET2	エクソン	-	chr4:105236143-105236163	UUUGAGGGAGAUGUGAACUC	565
54790_4_1873	TET2	エクソン	-	chr4:105236158-105236178	GCUGCUGUUGCUGGUUUUGA	566
54790_4_1875	TET2	エクソン	-	chr4:105236159-105236179	UGCUGCUGUUGCUGGUUUUG	567
54790_4_1880	TET2	エクソン	-	chr4:105236167-105236187	GUAAUUUUUGCUGCUGUUGC	568
54790_4_1892	TET2	エクソン	-	chr4:105236215-105236235	UUUGGGGGUGAGGAAAAGUC	569

【０３２３】

【表４９】

54790_4_1896	TET2	エクソン	-	chr4:105236225-105236245	UCAUUGUUGCUUUGGGGGUG	570
54790_4_1901	TET2	エクソン	-	chr4:105236230-105236250	GCUGAUCAUUGUUGCUUUGG	571
54790_4_1902	TET2	エクソン	-	chr4:105236231-105236251	UGCUGAUCAUUGUUGCUUUG	572
54790_4_1904	TET2	エクソン	-	chr4:105236232-105236252	UUGCUGAUCAUUGUUGCUUU	573
54790_4_1906	TET2	エクソン	-	chr4:105236233-105236253	UUUGCUGAUCAUUGUUGCUU	574
54790_4_1914	TET2	エクソン	-	chr4:105236275-105236295	AACAUUCUUCCACUUUAGUC	575
54790_4_1931	TET2	エクソン	-	chr4:105236350-105236370	GUACUUCCUCCAGUCCCAUU	576
54790_4_1941	TET2	エクソン	-	chr4:105236394-105236414	UUUCAUGGUCUGACUAUAAG	577
54790_4_1943	TET2	エクソン	-	chr4:105236395-105236415	AUUUCAUGGUCUGACUAUAA	578
54790_4_1944	TET2	エクソン	-	chr4:105236396-105236416	GAUUUCAUGGUCUGACUAUA	579
54790_4_1950	TET2	エクソン	-	chr4:105236409-105236429	UUUGCAUGCACUUGAUUUCA	580
54790_4_1960	TET2	エクソン	-	chr4:105236461-105236481	GUUCUUUAUUCUCUGAAACU	581
54790_4_1966	TET2	エクソン	-	chr4:105236495-105236515	UUGUUUCCUGCAAAAAGUUC	582
54790_4_1972	TET2	エクソン	-	chr4:105236520-105236540	UUGCAUGUGAUGCAAGUUUU	583
54790_4_1973	TET2	エクソン	-	chr4:105236521-105236541	AUUGCAUGUGAUGCAAGUUU	584
54790_4_1982	TET2	エクソン	-	chr4:105236549-105236569	UGCUUUGGGAUCACAUUAUU	585
54790_4_1984	TET2	エクソン	-	chr4:105236563-105236583	UGUGAAGAAGAUCUUGCUUU	586
54790_4_1985	TET2	エクソン	-	chr4:105236564-105236584	CUGUGAAGAAGAUCUUGCUU	587
54790_4_2009	TET2	エクソン	-	chr4:105236653-105236673	CUUGUUGACCAGACAUAUCU	588
54790_4_2017	TET2	エクソン	-	chr4:105236713-105236733	GCACAGGAAAAACAUUUGCA	589
54790_4_2019	TET2	エクソン	-	chr4:105236729-105236749	CUUCCUCCCUGGUCAGGCAC	590
54790_4_2022	TET2	エクソン	-	chr4:105236735-105236755	GUGUGACUUCCUCCCUGGUC	591
54790_4_2023	TET2	エクソン	-	chr4:105236740-105236760	UCUGAGUGUGACUUCCUCCC	592
54790_4_2029	TET2	エクソン	-	chr4:105236763-105236783	UUGAGUGUCCUUCUGGGGAG	593

【０３２４】

【表５０】

54790_4_2030	TET2	エクソン	-	chr4:105236764-105236784	UUUGAGUGUCCUUCUGGGGA	594
54790_4_2031	TET2	エクソン	-	chr4:105236765-105236785	UUUUGAGUGUCCUUCUGGGG	595
54790_4_2034	TET2	エクソン	-	chr4:105236768-105236788	UGCUUUUGAGUGUCCUUCUG	596
54790_4_2037	TET2	エクソン	-	chr4:105236769-105236789	AUGCUUUUGAGUGUCCUUCU	597
54790_4_2039	TET2	エクソン	-	chr4:105236770-105236790	CAUGCUUUUGAGUGUCCUUC	598
54790_4_2053	TET2	エクソン	-	chr4:105236846-105236866	CUAUGGCAAGACUCAGUUUG	599
54790_4_2054	TET2	エクソン	-	chr4:105236847-105236867	ACUAUGGCAAGACUCAGUUU	600
54790_4_2055	TET2	エクソン	-	chr4:105236848-105236868	GACUAUGGCAAGACUCAGUU	601
54790_4_2060	TET2	エクソン	-	chr4:105236863-105236883	UUGGCCUGUGCAUCUGACUA	602
54790_4_2063	TET2	エクソン	-	chr4:105236882-105236902	CAUCCAGGUUCCACCUUAAU	603
54790_4_2064	TET2	エクソン	-	chr4:105236897-105236917	CAGGCAUGUGGCUUGCAUCC	604
54790_4_2065	TET2	エクソン	-	chr4:105236909-105236929	GCUGUGUGCAUACAGGCAUG	605
54790_4_2069	TET2	エクソン	-	chr4:105236916-105236936	UGGUGGUGCUGUGUGCAUAC	606
54790_4_2077	TET2	エクソン	-	chr4:105236933-105236953	UUCCAUGUUUUGUUUUCUGG	607
54790_4_2079	TET2	エクソン	-	chr4:105236936-105236956	UUUUUCCAUGUUUUGUUUUC	608
54790_4_2085	TET2	エクソン	-	chr4:105236978-105236998	ACAUUAUCACAGCUUGCAGG	609
54790_4_2089	TET2	エクソン	-	chr4:105236981-105237001	UGCACAUUAUCACAGCUUGC	610
54790_4_2092	TET2	エクソン	-	chr4:105237024-105237044	CUGCUUCAGAUGCUGCUCCA	611
54790_4_2096	TET2	エクソン	-	chr4:105237054-105237074	CUUAUGGUCAAAUAACGACU	612
54790_4_2099	TET2	エクソン	-	chr4:105237070-105237090	AUUUGAGAGUAAGAGCCUUA	613
54790_4_2112	TET2	エクソン	-	chr4:105237125-105237145	UGUCUAGUCAAAACUGUGAC	614
54790_4_2114	TET2	エクソン	-	chr4:105237150-105237170	GCUAUCAAGUUCUGCAGCAG	615
54790_4_2118	TET2	エクソン	-	chr4:105237172-105237192	GCUGCUCUAAAGCUGGGGUG	616
54790_4_2119	TET2	エクソン	-	chr4:105237177-105237197	UGUUUGCUGCUCUAAAGCUG	617

【０３２５】

【表５１】

54790_4_2120	TET2	エクソン	-	chr4:105237178-105237198	UUGUUUGCUGCUCUAAAGCU	618
54790_4_2122	TET2	エクソン	-	chr4:105237179-105237199	GUUGUUUGCUGCUCUAAAGC	619
54790_4_2135	TET2	エクソン	-	chr4:105237218-105237238	GAAGCAGCUGUUCUUUUGGU	620
54790_4_2137	TET2	エクソン	-	chr4:105237222-105237242	AACAGAAGCAGCUGUUCUUU	621
54790_4_2148	TET2	エクソン	-	chr4:105237266-105237286	GGAGUAUCUAGUAAUUUGGA	622
54790_4_2153	TET2	エクソン	-	chr4:105237270-105237290	UAUAGGAGUAUCUAGUAAUU	623
54790_4_2156	TET2	エクソン	-	chr4:105237287-105237307	GUAUCCAAUAAAUUUUUUAU	624
54790_4_2160	TET2	エクソン	-	chr4:105237311-105237331	AAAUCAUAUUGAGUCUUGAC	625
54790_4_2163	TET2	エクソン	-	chr4:105237334-105237354	UACCUACACAUCUGCAAGAU	626
54790_4_2165	TET2	エクソン	-	chr4:105237335-105237355	UUACCUACACAUCUGCAAGA	627
54790_4_2170	TET2	エクソン	-	chr4:105237361-105237381	CAUGUGUCUCAGUACAUUUC	628
54790_4_2174	TET2	エクソン	-	chr4:105237392-105237412	GAAGAUAAAUUUGCUAAUUC	629
54790_4_2180	TET2	エクソン	-	chr4:105237429-105237449	ACUCAAGAUUUAAAAAAAGA	630
54790_4_2197	TET2	エクソン	-	chr4:105237510-105237530	CUUUCACAAGACACAAGCAU	631
54790_4_2206	TET2	エクソン	-	chr4:105237558-105237578	GCACGAUUAUUUAAUUCUUU	632
54790_4_2213	TET2	エクソン	-	chr4:105237593-105237613	UUUUACAGGAUCUGAAGAGA	633
54790_4_2215	TET2	エクソン	-	chr4:105237594-105237614	AUUUUACAGGAUCUGAAGAG	634
54790_4_2221	TET2	エクソン	-	chr4:105237607-105237627	CAGAUACAUUCAAAUUUUAC	635
54790_4_2225	TET2	エクソン	-	chr4:105237645-105237665	UAAUAUACAAAGAGCUAAAU	636
54790_4_2233	TET2	エクソン	-	chr4:105237671-105237691	UGCUGCCUAGCUGUCUCUCC	637
54790_4_2247	TET2	エクソン	-	chr4:105237727-105237747	UUCGUACAUUAGACUGCCUA	638
54790_4_2270	TET2	エクソン	-	chr4:105237874-105237894	AAUGGAGAAAAGGAAACUUU	639
54790_4_2274	TET2	エクソン	-	chr4:105237884-105237904	CAAAUGUAUAAAUGGAGAAA	640
54790_4_2277	TET2	エクソン	-	chr4:105237892-105237912	CAACAUUCCAAAUGUAUAAA	641

【０３２６】

【表５２】

54790_4_2284	TET2	エクソン	-	chr4:105237936-105237956	AGAUGAAAUUUUAGAGAAAA	642
54790_4_2287	TET2	エクソン	-	chr4:105237937-105237957	AAGAUGAAAUUUUAGAGAAA	643
54790_4_2323	TET2	エクソン	-	chr4:105240511-105240531	AGGGAAAACAUGGCACGGGU	644
54790_4_2325	TET2	エクソン	-	chr4:105240515-105240535	CAAGAGGGAAAACAUGGCAC	645
54790_4_2326	TET2	エクソン	-	chr4:105240516-105240536	GCAAGAGGGAAAACAUGGCA	646
54790_4_2328	TET2	エクソン	-	chr4:105240521-105240541	UCAUUGCAAGAGGGAAAACA	647
54790_4_2330	TET2	エクソン	-	chr4:105240530-105240550	UGGGGUAUCUCAUUGCAAGA	648
54790_4_2331	TET2	エクソン	-	chr4:105240531-105240551	GUGGGGUAUCUCAUUGCAAG	649
54790_4_2336	TET2	エクソン	-	chr4:105240548-105240568	CCAUCCUUCUACACAGUGUG	650
54790_4_2337	TET2	エクソン	-	chr4:105240549-105240569	UCCAUCCUUCUACACAGUGU	651
54790_4_2338	TET2	エクソン	-	chr4:105240550-105240570	CUCCAUCCUUCUACACAGUG	652
54790_4_2342	TET2	エクソン	-	chr4:105240581-105240601	CACACGCAAAGAGGGACAGU	653
54790_4_2345	TET2	エクソン	-	chr4:105240589-105240609	UUAAUAACCACACGCAAAGA	654
54790_4_2347	TET2	エクソン	-	chr4:105240590-105240610	CUUAAUAACCACACGCAAAG	655
54790_4_2353	TET2	エクソン	-	chr4:105240616-105240636	UGUGGUGUUUUAGCCCAGUG	656
54790_4_2357	TET2	エクソン	-	chr4:105240634-105240654	AAUAUUAUCUAUGAGAUGUG	657
54790_4_2365	TET2	エクソン	-	chr4:105240693-105240713	AAAAGUGGGAAGAUAGGGGU	658
54790_4_2366	TET2	エクソン	-	chr4:105240694-105240714	GAAAAGUGGGAAGAUAGGGG	659
54790_4_2368	TET2	エクソン	-	chr4:105240697-105240717	AUGGAAAAGUGGGAAGAUAG	660
54790_4_2369	TET2	エクソン	-	chr4:105240698-105240718	GAUGGAAAAGUGGGAAGAUA	661
54790_4_2370	TET2	エクソン	-	chr4:105240699-105240719	AGAUGGAAAAGUGGGAAGAU	662
54790_4_2373	TET2	エクソン	-	chr4:105240707-105240727	ACCAACAAAGAUGGAAAAGU	663
54790_4_2377	TET2	エクソン	-	chr4:105240708-105240728	AACCAACAAAGAUGGAAAAG	664
54790_4_2380	TET2	エクソン	-	chr4:105240716-105240736	CUGUUGCAAACCAACAAAGA	665

【０３２７】

【表５３】

54790_4_2382	TET2	エクソン	-	chr4:105240739-105240759	GAGAGUCAGGCAAAAAGAAG	666
54790_4_2383	TET2	エクソン	-	chr4:105240740-105240760	GGAGAGUCAGGCAAAAAGAA	667
54790_4_2384	TET2	エクソン	-	chr4:105240741-105240761	UGGAGAGUCAGGCAAAAAGA	668
54790_4_2389	TET2	エクソン	-	chr4:105240752-105240772	AGAGAAAAUCCUGGAGAGUC	669
54790_4_2393	TET2	エクソン	-	chr4:105240761-105240781	UUUAUGAUGAGAGAAAAUCC	670
54790_4_2422	TET2	エクソン	-	chr4:105240882-105240902	UAUUGCUUGGUUUAUUGUCA	671
54790_4_2424	TET2	エクソン	-	chr4:105240895-105240915	CCCACCCCCAGAAUAUUGCU	672
54790_4_2434	TET2	エクソン	-	chr4:105240954-105240974	CUGGAAGCCUACCUAUUACU	673
54790_4_2439	TET2	エクソン	-	chr4:105240973-105240993	AAAAAACAUUUAAAGCUAAC	674
54790_4_2446	TET2	エクソン	-	chr4:105241000-105241020	UACAAUCCAAUUUUUUGAGC	675
54790_4_2454	TET2	エクソン	-	chr4:105241052-105241072	CUAAACAAAGAAUACAGUGA	676
54790_4_2456	TET2	エクソン	-	chr4:105241053-105241073	ACUAAACAAAGAAUACAGUG	677
54790_4_2468	TET2	エクソン	-	chr4:105241107-105241127	AUAUAUUACAUUUCAGAUAU	678
54790_4_2469	TET2	エクソン	-	chr4:105241108-105241128	AAUAUAUUACAUUUCAGAUA	679
54790_4_2475	TET2	エクソン	-	chr4:105241136-105241156	UAUAUGUACAUGCUGGUUGU	680
54790_4_2477	TET2	エクソン	-	chr4:105241143-105241163	AAUUAAGUAUAUGUACAUGC	681
54790_4_2488	TET2	エクソン	-	chr4:105241193-105241213	CUUUAAAAUGAGUAGAUUGA	682
54790_4_2498	TET2	エクソン	-	chr4:105241245-105241265	AACCCCCAACUACACAUUAA	683
54790_4_2499	TET2	エクソン	-	chr4:105241246-105241266	UAACCCCCAACUACACAUUA	684
54790_4_2503	TET2	エクソン	-	chr4:105241285-105241305	CUCAAUUAUACUAAAUAUAA	685
54790_4_2519	TET2	エクソン	-	chr4:105241367-105241387	GCUCCUAGAUGGGUAUAAAA	686
54790_4_2522	TET2	エクソン	-	chr4:105241377-105241397	AUUAGGACCUGCUCCUAGAU	687
54790_4_2523	TET2	エクソン	-	chr4:105241378-105241398	CAUUAGGACCUGCUCCUAGA	688
54790_4_2527	TET2	エクソン	-	chr4:105241394-105241414	UCUCUAAUAGCUGCCACAUU	689

【０３２８】

【表５４】

54790_4_2538	TET2	エクソン	-	chr4:105241470-105241490	AAAAUUCUGACAUAUACAAA	690
54790_4_2546	TET2	エクソン	-	chr4:105241494-105241514	ACUGCUUUGUGUGUGAAGGC	691
54790_4_2548	TET2	エクソン	-	chr4:105241498-105241518	GUUUACUGCUUUGUGUGUGA	692
54790_4_2555	TET2	エクソン	-	chr4:105241568-105241588	AAUAGCACAGUGUGUAGUGU	693
54790_4_2558	TET2	エクソン	-	chr4:105241593-105241613	UGUCAAAUAUUGUGACUCUC	694
54790_4_2563	TET2	エクソン	-	chr4:105241647-105241667	UCUGGCAUCCAUCGCAAAGU	695
54790_4_2564	TET2	エクソン	-	chr4:105241648-105241668	UUCUGGCAUCCAUCGCAAAG	696
54790_4_2568	TET2	エクソン	-	chr4:105241665-105241685	CUGUUCAUGCCUGGGUUUUC	697
54790_4_2569	TET2	エクソン	-	chr4:105241673-105241693	GCCGAUUCCUGUUCAUGCCU	698
54790_4_2570	TET2	エクソン	-	chr4:105241674-105241694	GGCCGAUUCCUGUUCAUGCC	699
54790_4_2573	TET2	エクソン	-	chr4:105241695-105241715	CUUGUGGCUGGCAGCCUGGC	700
54790_4_2574	TET2	エクソン	-	chr4:105241699-105241719	GUACCUUGUGGCUGGCAGCC	701
54790_4_2575	TET2	エクソン	-	chr4:105241707-105241727	CUGUGCCAGUACCUUGUGGC	702
54790_4_2577	TET2	エクソン	-	chr4:105241711-105241731	GAGCCUGUGCCAGUACCUUG	703
54790_4_2578	TET2	エクソン	-	chr4:105241733-105241753	GCCAGAGUGGGACCUCUCGU	704
54790_4_2582	TET2	エクソン	-	chr4:105241745-105241765	UCAGGUGGGAAAGCCAGAGU	705
54790_4_2585	TET2	エクソン	-	chr4:105241746-105241766	AUCAGGUGGGAAAGCCAGAG	706
54790_4_2591	TET2	エクソン	-	chr4:105241759-105241779	UUGACACUUUAUUAUCAGGU	707
54790_4_2595	TET2	エクソン	-	chr4:105241760-105241780	UUUGACACUUUAUUAUCAGG	708
54790_4_2598	TET2	エクソン	-	chr4:105241763-105241783	UGCUUUGACACUUUAUUAUC	709
54790_4_2609	TET2	エクソン	-	chr4:105241819-105241839	ACUAGGUGAAUUUAAUUCAG	710
54790_4_2613	TET2	エクソン	-	chr4:105241836-105241856	AAGUACUCAUUUGCAACACU	711
54790_4_2622	TET2	エクソン	-	chr4:105241878-105241898	UCACACUUGCUCUCUUUUUA	712
54790_4_2629	TET2	エクソン	-	chr4:105241939-105241959	AUAGCGAAAAAAAAAAAAAA	713

【０３２９】

【表５５】

54790_4_2633	TET2	エクソン	-	chr4:105241986-105242006	UCUUCUACAUGCAGGAGUAA	714
54790_4_2635	TET2	エクソン	-	chr4:105241994-105242014	CAUAAGAGUCUUCUACAUGC	715
54790_4_2642	TET2	エクソン	-	chr4:105242038-105242058	GCUGUAUAAAUUUAUAUGAA	716
54790_4_2652	TET2	エクソン	-	chr4:105242086-105242106	CUGCCUACCUCUUAAUGAAA	717
54790_4_2663	TET2	エクソン	-	chr4:105242173-105242193	AGAAAUGAAUAAUUUGGAAA	718
54790_4_2665	TET2	エクソン	-	chr4:105242179-105242199	UAAUUUAGAAAUGAAUAAUU	719
54790_4_2679	TET2	エクソン	-	chr4:105242236-105242256	GGAAAUUCACUAUUUCUGCC	720
54790_4_2681	TET2	エクソン	-	chr4:105242257-105242277	GUUGUUUUUUUUGGCACUUA	721
54790_4_2683	TET2	エクソン	-	chr4:105242258-105242278	UGUUGUUUUUUUUGGCACUU	722
54790_4_2685	TET2	エクソン	-	chr4:105242266-105242286	UGUUUUUUUGUUGUUUUUUU	723
54790_4_2694	TET2	エクソン	-	chr4:105242360-105242380	AUCCAGCCACAUGGAAAAUA	724
54790_4_2697	TET2	エクソン	-	chr4:105242369-105242389	AUAGUUAGUAUCCAGCCACA	725
54790_4_2701	TET2	エクソン	-	chr4:105242395-105242415	CACAAUUUAGAAAAGGAGGC	726
54790_4_2702	TET2	エクソン	-	chr4:105242399-105242419	GUCUCACAAUUUAGAAAAGG	727
54790_4_2703	TET2	エクソン	-	chr4:105242402-105242422	AAUGUCUCACAAUUUAGAAA	728
54790_4_2721	TET2	エクソン	-	chr4:105242462-105242482	UUUAGCUAUUUUAAAACUUG	729
54790_4_2723	TET2	エクソン	-	chr4:105242463-105242483	AUUUAGCUAUUUUAAAACUU	730
54790_4_2726	TET2	エクソン	-	chr4:105242464-105242484	AAUUUAGCUAUUUUAAAACU	731
54790_4_2742	TET2	エクソン	-	chr4:105242539-105242559	UUUCACAAAGCACAAAAUUC	732
54790_4_2749	TET2	エクソン	-	chr4:105242583-105242603	AAUUACAUGUGGGUGAAAAU	733
54790_4_2752	TET2	エクソン	-	chr4:105242584-105242604	AAAUUACAUGUGGGUGAAAA	734
54790_4_2755	TET2	エクソン	-	chr4:105242593-105242613	CUAUUUUGUAAAUUACAUGU	735
54790_4_2756	TET2	エクソン	-	chr4:105242594-105242614	ACUAUUUUGUAAAUUACAUG	736
54790_4_2769	TET2	エクソン	-	chr4:105242669-105242689	ACGCCAAGCAAACUGGAUAA	737

【０３３０】

【表５６】

54790_4_2772	TET2	エクソン	-	chr4:105242676-105242696	CAGGUCUACGCCAAGCAAAC	738
54790_4_2780	TET2	エクソン	-	chr4:105242695-105242715	CGGUUUAUUAUUUUUUAAAC	739
54790_4_2781	TET2	エクソン	-	chr4:105242715-105242735	ACCACAUCCUGAGAAAUGAA	740
54790_5_3	TET2	エクソン	+	chr4:105242816-105242836	CUGUGGGUUUCUUUAAGGUU	741
54790_5_7	TET2	エクソン	+	chr4:105242824-105242844	UUCUUUAAGGUUUGGACAGA	742
54790_5_8	TET2	エクソン	+	chr4:105242825-105242845	UCUUUAAGGUUUGGACAGAA	743
54790_5_15	TET2	エクソン	+	chr4:105242838-105242858	GACAGAAGGGUAAAGCUAUU	744
54790_5_20	TET2	エクソン	+	chr4:105242861-105242881	AUUGAAAGAGUCAUCUAUAC	745
54790_5_23	TET2	エクソン	+	chr4:105242870-105242890	GUCAUCUAUACUGGUAAAGA	746
54790_5_26	TET2	エクソン	+	chr4:105242884-105242904	UAAAGAAGGCAAAAGUUCUC	747
54790_5_27	TET2	エクソン	+	chr4:105242885-105242905	AAAGAAGGCAAAAGUUCUCA	748
54790_5_30	TET2	エクソン	+	chr4:105242904-105242924	AGGGAUGUCCUAUUGCUAAG	749
54790_5_31	TET2	エクソン	+	chr4:105242905-105242925	GGGAUGUCCUAUUGCUAAGU	750
54790_5_51	TET2	エクソン	-	chr4:105242915-105242935	ACACUUACCCACUUAGCAAU	751
54790_6_1	TET2	エクソン	+	chr4:105243550-105243570	GGAAUGGUGAUCCACGCAGG	752
54790_6_7	TET2	エクソン	+	chr4:105243589-105243609	UGAAGAGAAGCUACUGUGUU	753
54790_6_9	TET2	エクソン	+	chr4:105243594-105243614	AGAAGCUACUGUGUUUGGUG	754
54790_6_12	TET2	エクソン	+	chr4:105243595-105243615	GAAGCUACUGUGUUUGGUGC	755
54790_6_14	TET2	エクソン	+	chr4:105243605-105243625	UGUUUGGUGCGGGAGCGAGC	756
54790_6_18	TET2	エクソン	+	chr4:105243619-105243639	GCGAGCUGGCCACACCUGUG	757
54790_6_19	TET2	エクソン	+	chr4:105243646-105243666	AGUGAUUGUGAUUCUCAUCC	758
54790_6_21	TET2	エクソン	+	chr4:105243651-105243671	UUGUGAUUCUCAUCCUGGUG	759
54790_6_24	TET2	エクソン	+	chr4:105243652-105243672	UGUGAUUCUCAUCCUGGUGU	760
54790_6_27	TET2	エクソン	+	chr4:105243656-105243676	AUUCUCAUCCUGGUGUGGGA	761

【０３３１】

【表５７】

54790_6_30	TET2	エクソン	+	chr4:105243673-105243693	GGAAGGAAUCCCGCUGUCUC	762
54790_6_32	TET2	エクソン	+	chr4:105243691-105243711	UCUGGCUGACAAACUCUACU	763
54790_6_37	TET2	エクソン	+	chr4:105243711-105243731	CGGAGCUUACCGAGACGCUG	764
54790_6_39	TET2	エクソン	+	chr4:105243719-105243739	ACCGAGACGCUGAGGAAAUA	765
54790_6_41	TET2	エクソン	+	chr4:105243738-105243758	ACGGCACGCUCACCAAUCGC	766
54790_6_48	TET2	エクソン	+	chr4:105243771-105243791	AUGAAGAGUAAGUGAAGCCC	767
54790_6_49	TET2	エクソン	+	chr4:105243772-105243792	UGAAGAGUAAGUGAAGCCCA	768
54790_6_51	TET2	エクソン	-	chr4:105243564-105243584	GCUUCUGCGAACCACCUGCG	769
54790_6_56	TET2	エクソン	-	chr4:105243631-105243651	UCACUGCAGCCUCACAGGUG	770
54790_6_57	TET2	エクソン	-	chr4:105243636-105243656	CACAAUCACUGCAGCCUCAC	771
54790_6_62	TET2	エクソン	-	chr4:105243667-105243687	GCGGGAUUCCUUCCCACACC	772
54790_6_66	TET2	エクソン	-	chr4:105243685-105243705	GUUUGUCAGCCAGAGACAGC	773
54790_6_67	TET2	エクソン	-	chr4:105243686-105243706	AGUUUGUCAGCCAGAGACAG	774
54790_6_75	TET2	エクソン	-	chr4:105243723-105243743	GCCGUAUUUCCUCAGCGUCU	775
54790_6_80	TET2	エクソン	-	chr4:105243753-105243773	AUUCAAGGCACACCGGCGAU	776
54790_6_82	TET2	エクソン	-	chr4:105243760-105243780	ACUCUUCAUUCAAGGCACAC	777
54790_6_84	TET2	エクソン	-	chr4:105243768-105243788	CUUCACUUACUCUUCAUUCA	778
54790_7_10	TET2	エクソン	+	chr4:105259615-105259635	CAGGAGAACUUGCGCCUGUC	779
54790_7_12	TET2	エクソン	+	chr4:105259616-105259636	AGGAGAACUUGCGCCUGUCA	780
54790_7_14	TET2	エクソン	+	chr4:105259617-105259637	GGAGAACUUGCGCCUGUCAG	781
54790_7_16	TET2	エクソン	+	chr4:105259621-105259641	AACUUGCGCCUGUCAGGGGC	782
54790_7_20	TET2	エクソン	+	chr4:105259637-105259657	GGGCUGGAUCCAGAAACCUG	783
54790_7_21	TET2	エクソン	+	chr4:105259655-105259675	UGUGGUGCCUCCUUCUCUUU	784
54790_7_23	TET2	エクソン	+	chr4:105259665-105259685	CCUUCUCUUUUGGUUGUUCA	785

【０３３２】

【表５８】

54790_7_31	TET2	エクソン	+	chr4:105259682-105259702	UCAUGGAGCAUGUACUACAA	786
54790_7_35	TET2	エクソン	+	chr4:105259713-105259733	UUGCCAGAAGCAAGAUCCCA	787
54790_7_41	TET2	エクソン	+	chr4:105259730-105259750	CCAAGGAAGUUUAAGCUGCU	788
54790_7_42	TET2	エクソン	+	chr4:105259731-105259751	CAAGGAAGUUUAAGCUGCUU	789
54790_7_44	TET2	エクソン	+	chr4:105259732-105259752	AAGGAAGUUUAAGCUGCUUG	790
54790_7_48	TET2	エクソン	+	chr4:105259747-105259767	GCUUGGGGAUGACCCAAAAG	791
54790_7_53	TET2	エクソン	-	chr4:105259632-105259652	UUCUGGAUCCAGCCCCUGAC	792
54790_7_54	TET2	エクソン	-	chr4:105259649-105259669	AAGGAGGCACCACAGGUUUC	793
54790_7_56	TET2	エクソン	-	chr4:105259656-105259676	AAAAGAGAAGGAGGCACCAC	794
54790_7_57	TET2	エクソン	-	chr4:105259665-105259685	UGAACAACCAAAAGAGAAGG	795
54790_7_58	TET2	エクソン	-	chr4:105259668-105259688	CCAUGAACAACCAAAAGAGA	796
54790_7_72	TET2	エクソン	-	chr4:105259719-105259739	CUUCCUUGGGAUCUUGCUUC	797
54790_7_73	TET2	エクソン	-	chr4:105259732-105259752	CAAGCAGCUUAAACUUCCUU	798
54790_7_74	TET2	エクソン	-	chr4:105259733-105259753	CCAAGCAGCUUAAACUUCCU	799
54790_7_80	TET2	エクソン	-	chr4:105259762-105259782	GAAGUAAACAAACCUCUUUU	800
54790_7_81	TET2	エクソン	-	chr4:105259763-105259783	GGAAGUAAACAAACCUCUUU	801
54790_8_8	TET2	エクソン	+	chr4:105261748-105261768	CUUUAUACAGGAAGAGAAAC	802
54790_8_12	TET2	エクソン	+	chr4:105261781-105261801	GCAAAACCUGUCCACUCUUA	803
54790_8_18	TET2	エクソン	+	chr4:105261826-105261846	ACCUGAUGCAUAUAAUAAUC	804
54790_8_27	TET2	エクソン	-	chr4:105261790-105261810	UUGGUGCCAUAAGAGUGGAC	805
54790_8_30	TET2	エクソン	-	chr4:105261795-105261815	AUAUGUUGGUGCCAUAAGAG	806
54790_8_34	TET2	エクソン	-	chr4:105261809-105261829	GGUGCAAGUUUCUUAUAUGU	807
54790_8_38	TET2	エクソン	-	chr4:105261830-105261850	ACCUGAUUAUUAUAUGCAUC	808
54790_9_14	TET2	エクソン	+	chr4:105269623-105269643	CAGAGCACCAGAGUGCCGUC	809

【０３３３】

【表５９】

54790_9_15	TET2	エクソン	+	chr4:105269624-105269644	AGAGCACCAGAGUGCCGUCU	810
54790_9_19	TET2	エクソン	+	chr4:105269632-105269652	AGAGUGCCGUCUGGGUCUGA	811
54790_9_20	TET2	エクソン	+	chr4:105269636-105269656	UGCCGUCUGGGUCUGAAGGA	812
54790_9_22	TET2	エクソン	+	chr4:105269651-105269671	AAGGAAGGCCGUCCAUUCUC	813
54790_9_24	TET2	エクソン	+	chr4:105269652-105269672	AGGAAGGCCGUCCAUUCUCA	814
54790_9_25	TET2	エクソン	+	chr4:105269653-105269673	GGAAGGCCGUCCAUUCUCAG	815
54790_9_27	TET2	エクソン	+	chr4:105269668-105269688	CUCAGGGGUCACUGCAUGUU	816
54790_9_35	TET2	エクソン	+	chr4:105269714-105269734	GACUUGCACAACAUGCAGAA	817
54790_9_37	TET2	エクソン	+	chr4:105269725-105269745	CAUGCAGAAUGGCAGCACAU	818
54790_9_39	TET2	エクソン	+	chr4:105269733-105269753	AUGGCAGCACAUUGGUAAGU	819
54790_9_40	TET2	エクソン	+	chr4:105269734-105269754	UGGCAGCACAUUGGUAAGUU	820
54790_9_43	TET2	エクソン	+	chr4:105269740-105269760	CACAUUGGUAAGUUGGGCUG	821
54790_9_49	TET2	エクソン	-	chr4:105269633-105269653	UUCAGACCCAGACGGCACUC	822
54790_9_50	TET2	エクソン	-	chr4:105269641-105269661	GGCCUUCCUUCAGACCCAGA	823
54790_9_51	TET2	エクソン	-	chr4:105269662-105269682	CAGUGACCCCUGAGAAUGGA	824
54790_9_52	TET2	エクソン	-	chr4:105269666-105269686	CAUGCAGUGACCCCUGAGAA	825
54790_9_61	TET2	エクソン	-	chr4:105269709-105269729	CAUGUUGUGCAAGUCUCUGU	826
54790_9_62	TET2	エクソン	-	chr4:105269710-105269730	GCAUGUUGUGCAAGUCUCUG	827
54790_10_10	TET2	エクソン	+	chr4:105272578-105272598	AGAGAAGACAAUCGAGAAUU	828
54790_10_13	TET2	エクソン	+	chr4:105272581-105272601	GAAGACAAUCGAGAAUUUGG	829
54790_10_16	TET2	エクソン	+	chr4:105272592-105272612	AGAAUUUGGAGGAAAACCUG	830
54790_10_23	TET2	エクソン	+	chr4:105272637-105272657	UUUAUACAAAGUCUCUGACG	831
54790_10_29	TET2	エクソン	+	chr4:105272647-105272667	GUCUCUGACGUGGAUGAGUU	832
54790_10_30	TET2	エクソン	+	chr4:105272648-105272668	UCUCUGACGUGGAUGAGUUU	833

【０３３４】

【表６０】

54790_10_33	TET2	エクソン	+	chr4:105272655-105272675	CGUGGAUGAGUUUGGGAGUG	834
54790_10_36	TET2	エクソン	+	chr4:105272664-105272684	GUUUGGGAGUGUGGAAGCUC	835
54790_10_40	TET2	エクソン	+	chr4:105272667-105272687	UGGGAGUGUGGAAGCUCAGG	836
54790_10_46	TET2	エクソン	+	chr4:105272678-105272698	AAGCUCAGGAGGAGAAAAAA	837
54790_10_48	TET2	エクソン	+	chr4:105272683-105272703	CAGGAGGAGAAAAAACGGAG	838
54790_10_49	TET2	エクソン	+	chr4:105272694-105272714	AAAACGGAGUGGUGCCAUUC	839
54790_10_51	TET2	エクソン	+	chr4:105272711-105272731	UUCAGGUACUGAGUUCUUUU	840
54790_10_55	TET2	エクソン	+	chr4:105272723-105272743	GUUCUUUUCGGCGAAAAGUC	841
54790_10_64	TET2	エクソン	+	chr4:105272759-105272779	CAGUCAAGACUUGCCGACAA	842
54790_10_71	TET2	エクソン	+	chr4:105272805-105272825	AGCUGAAAAGCUUUCCUCCC	843
54790_10_78	TET2	エクソン	+	chr4:105272832-105272852	CAGCUCAAAUAAAAAUGAAA	844
54790_10_81	TET2	エクソン	+	chr4:105272880-105272900	ACAAACUGAAAACGCAAGCC	845
54790_10_82	TET2	エクソン	+	chr4:105272892-105272912	CGCAAGCCAGGCUAAACAGU	846
54790_10_83	TET2	エクソン	+	chr4:105272896-105272916	AGCCAGGCUAAACAGUUGGC	847
54790_10_85	TET2	エクソン	-	chr4:105272557-105272577	GUGAGAGUGCAUACCUGGUA	848
54790_10_87	TET2	エクソン	-	chr4:105272558-105272578	AGUGAGAGUGCAUACCUGGU	849
54790_10_91	TET2	エクソン	-	chr4:105272562-105272582	CUCUAGUGAGAGUGCAUACC	850
54790_10_99	TET2	エクソン	-	chr4:105272611-105272631	ACGUGAAGCUGCUCAUCCUC	851
54790_10_105	TET2	エクソン	-	chr4:105272638-105272658	ACGUCAGAGACUUUGUAUAA	852
54790_10_114	TET2	エクソン	-	chr4:105272711-105272731	AAAAGAACUCAGUACCUGAA	853
54790_10_127	TET2	エクソン	-	chr4:105272761-105272781	CUUUGUCGGCAAGUCUUGAC	854
54790_10_132	TET2	エクソン	-	chr4:105272775-105272795	UGGCUUCUAGUUUCCUUUGU	855
54790_10_136	TET2	エクソン	-	chr4:105272795-105272815	CUUUUCAGCUGCAGCUUUCU	856
54790_10_145	TET2	エクソン	-	chr4:105272822-105272842	AUUUGAGCUGUUCUCCAGGG	857

【０３３５】

【表６１】

54790_10_147	TET2	エクソン	-	chr4:105272825-105272845	UUUAUUUGAGCUGUUCUCCA	858
54790_10_150	TET2	エクソン	-	chr4:105272826-105272846	UUUUAUUUGAGCUGUUCUCC	859
54790_10_167	TET2	エクソン	-	chr4:105272867-105272887	AGUUUGUUUUGUACGUGAUG	860
54790_10_168	TET2	エクソン	-	chr4:105272868-105272888	CAGUUUGUUUUGUACGUGAU	861
54790_10_169	TET2	エクソン	-	chr4:105272869-105272889	UCAGUUUGUUUUGUACGUGA	862
54790_10_177	TET2	エクソン	-	chr4:105272901-105272921	UACCUGCCAACUGUUUAGCC	863
54790_11_9	TET2	エクソン	+	chr4:105275178-105275198	GUCAACUCUUAUUCUGCUUC	864
54790_11_14	TET2	エクソン	+	chr4:105275203-105275223	CCACCAAUCCAUACAUGAGA	865
54790_11_19	TET2	エクソン	+	chr4:105275256-105275276	UCACACACUUCAGAUAUCUA	866
54790_11_24	TET2	エクソン	+	chr4:105275304-105275324	UCCACCUCAUCUCAAGCUGC	867
54790_11_34	TET2	エクソン	+	chr4:105275346-105275366	AAUCCCAUGAACCCUUACCC	868
54790_11_35	TET2	エクソン	+	chr4:105275347-105275367	AUCCCAUGAACCCUUACCCU	869
54790_11_44	TET2	エクソン	+	chr4:105275391-105275411	UAUCCAUCAUAUCAAUGCAA	870
54790_11_47	TET2	エクソン	+	chr4:105275405-105275425	AUGCAAUGGAAACCUAUCAG	871
54790_11_49	TET2	エクソン	+	chr4:105275426-105275446	GGACAACUGCUCCCCAUAUC	872
54790_11_50	TET2	エクソン	+	chr4:105275427-105275447	GACAACUGCUCCCCAUAUCU	873
54790_11_53	TET2	エクソン	+	chr4:105275456-105275476	UUCUCCCCAGUCUCAGCCGA	874
54790_11_55	TET2	エクソン	+	chr4:105275467-105275487	CUCAGCCGAUGGAUCUGUAU	875
54790_11_56	TET2	エクソン	+	chr4:105275533-105275553	UCCAUACACUUUACCAGCCA	876
54790_11_59	TET2	エクソン	+	chr4:105275538-105275558	ACACUUUACCAGCCAAGGUU	877
54790_11_65	TET2	エクソン	+	chr4:105275571-105275591	AGUUUUACAUCUAAAUACUU	878
54790_11_68	TET2	エクソン	+	chr4:105275577-105275597	ACAUCUAAAUACUUAGGUUA	879
54790_11_74	TET2	エクソン	+	chr4:105275594-105275614	UUAUGGAAACCAAAAUAUGC	880
54790_11_77	TET2	エクソン	+	chr4:105275595-105275615	UAUGGAAACCAAAAUAUGCA	881

【０３３６】

【表６２】

54790_11_79	TET2	エクソン	+	chr4:105275601-105275621	AACCAAAAUAUGCAGGGAGA	882
54790_11_85	TET2	エクソン	+	chr4:105275643-105275663	AGACCAAAUGUACAUCAUGU	883
54790_11_86	TET2	エクソン	+	chr4:105275644-105275664	GACCAAAUGUACAUCAUGUA	884
54790_11_92	TET2	エクソン	+	chr4:105275675-105275695	UCCUUAUCCCACUCAUGAGA	885
54790_11_93	TET2	エクソン	+	chr4:105275679-105275699	UAUCCCACUCAUGAGAUGGA	886
54790_11_96	TET2	エクソン	+	chr4:105275690-105275710	UGAGAUGGAUGGCCACUUCA	887
54790_11_99	TET2	エクソン	+	chr4:105275691-105275711	GAGAUGGAUGGCCACUUCAU	888
54790_11_104	TET2	エクソン	+	chr4:105275735-105275755	CAAUCUGAGCAAUCCAAACA	889
54790_11_105	TET2	エクソン	+	chr4:105275748-105275768	CCAAACAUGGACUAUAAAAA	890
54790_11_110	TET2	エクソン	+	chr4:105275798-105275818	CCAUAACUACAGUGCAGCUC	891
54790_11_111	TET2	エクソン	+	chr4:105275799-105275819	CAUAACUACAGUGCAGCUCC	892
54790_11_116	TET2	エクソン	+	chr4:105275843-105275863	UGCCCUGCAUCUCCAAAACA	893
54790_11_120	TET2	エクソン	+	chr4:105275874-105275894	AUGCUUUCCCACACAGCUAA	894
54790_11_121	TET2	エクソン	+	chr4:105275875-105275895	UGCUUUCCCACACAGCUAAU	895
54790_11_129	TET2	エクソン	+	chr4:105275928-105275948	GAUAGAACUGCUUGUGUCCA	896
54790_11_131	TET2	エクソン	+	chr4:105275931-105275951	AGAACUGCUUGUGUCCAAGG	897
54790_11_133	TET2	エクソン	+	chr4:105275958-105275978	CACAAAUUAAGUGAUGCUAA	898
54790_11_137	TET2	エクソン	+	chr4:105275963-105275983	AUUAAGUGAUGCUAAUGGUC	899
54790_11_139	TET2	エクソン	+	chr4:105275978-105275998	UGGUCAGGAAAAGCAGCCAU	900
54790_11_141	TET2	エクソン	+	chr4:105275990-105276010	GCAGCCAUUGGCACUAGUCC	901
54790_11_142	TET2	エクソン	+	chr4:105275991-105276011	CAGCCAUUGGCACUAGUCCA	902
54790_11_143	TET2	エクソン	+	chr4:105275996-105276016	AUUGGCACUAGUCCAGGGUG	903
54790_11_145	TET2	エクソン	+	chr4:105276003-105276023	CUAGUCCAGGGUGUGGCUUC	904
54790_11_148	TET2	エクソン	+	chr4:105276011-105276031	GGGUGUGGCUUCUGGUGCAG	905

【０３３７】

【表６３】

54790_11_150	TET2	エクソン	+	chr4:105276023-105276043	UGGUGCAGAGGACAACGAUG	906
54790_11_152	TET2	エクソン	+	chr4:105276028-105276048	CAGAGGACAACGAUGAGGUC	907
54790_11_156	TET2	エクソン	+	chr4:105276053-105276073	AGACAGCGAGCAGAGCUUUC	908
54790_11_158	TET2	エクソン	+	chr4:105276066-105276086	AGCUUUCUGGAUCCUGACAU	909
54790_11_160	TET2	エクソン	+	chr4:105276067-105276087	GCUUUCUGGAUCCUGACAUU	910
54790_11_162	TET2	エクソン	+	chr4:105276068-105276088	CUUUCUGGAUCCUGACAUUG	911
54790_11_165	TET2	エクソン	+	chr4:105276069-105276089	UUUCUGGAUCCUGACAUUGG	912
54790_11_168	TET2	エクソン	+	chr4:105276074-105276094	GGAUCCUGACAUUGGGGGAG	913
54790_11_169	TET2	エクソン	+	chr4:105276080-105276100	UGACAUUGGGGGAGUGGCCG	914
54790_11_172	TET2	エクソン	+	chr4:105276093-105276113	GUGGCCGUGGCUCCAACUCA	915
54790_11_173	TET2	エクソン	+	chr4:105276094-105276114	UGGCCGUGGCUCCAACUCAU	916
54790_11_182	TET2	エクソン	+	chr4:105276160-105276180	CCCCUUUAAAGAAUCCCAAU	917
54790_11_186	TET2	エクソン	+	chr4:105276175-105276195	CCAAUAGGAAUCACCCCACC	918
54790_11_193	TET2	エクソン	+	chr4:105276225-105276245	AGCAUGAAUGAGCCAAAACA	919
54790_11_194	TET2	エクソン	+	chr4:105276230-105276250	GAAUGAGCCAAAACAUGGCU	920
54790_11_196	TET2	エクソン	+	chr4:105276238-105276258	CAAAACAUGGCUUGGCUCUU	921
54790_11_199	TET2	エクソン	+	chr4:105276239-105276259	AAAACAUGGCUUGGCUCUUU	922
54790_11_200	TET2	エクソン	+	chr4:105276251-105276271	GGCUCUUUGGGAAGCCAAAA	923
54790_11_210	TET2	エクソン	+	chr4:105276275-105276295	UGAAAAAGCCCGUGAGAAAG	924
54790_11_214	TET2	エクソン	+	chr4:105276294-105276314	GAGGAAGAGUGUGAAAAGUA	925
54790_11_217	TET2	エクソン	+	chr4:105276324-105276344	UAUGUGCCUCAGAAAUCCCA	926
54790_11_221	TET2	エクソン	+	chr4:105276340-105276360	CCCAUGGCAAAAAAGUGAAA	927
54790_11_223	TET2	エクソン	+	chr4:105276341-105276361	CCAUGGCAAAAAAGUGAAAC	928
54790_11_231	TET2	エクソン	+	chr4:105276409-105276429	UCAUCAAGUCUCUUGCCGAA	929

【０３３８】

【表６４】

54790_11_236	TET2	エクソン	+	chr4:105276466-105276486	CAUCUCCAUAUGCCUUCACU	930
54790_11_237	TET2	エクソン	+	chr4:105276467-105276487	AUCUCCAUAUGCCUUCACUC	931
54790_11_239	TET2	エクソン	+	chr4:105276474-105276494	UAUGCCUUCACUCGGGUCAC	932
54790_11_240	TET2	エクソン	+	chr4:105276475-105276495	AUGCCUUCACUCGGGUCACA	933
54790_11_243	TET2	エクソン	+	chr4:105276515-105276535	AUGAUAUCACCCCCUUUUGU	934
54790_11_252	TET2	エクソン	+	chr4:105276573-105276593	GUAGUAUAGUUCUCAUGACG	935
54790_11_253	TET2	エクソン	+	chr4:105276574-105276594	UAGUAUAGUUCUCAUGACGU	936
54790_11_256	TET2	エクソン	+	chr4:105276580-105276600	AGUUCUCAUGACGUGGGCAG	937
54790_11_258	TET2	エクソン	+	chr4:105276581-105276601	GUUCUCAUGACGUGGGCAGU	938
54790_11_259	TET2	エクソン	+	chr4:105276582-105276602	UUCUCAUGACGUGGGCAGUG	939
54790_11_262	TET2	エクソン	+	chr4:105276587-105276607	AUGACGUGGGCAGUGGGGAA	940
54790_11_263	TET2	エクソン	+	chr4:105276611-105276631	CACAGUAUUCAUGACAAAUG	941
54790_11_265	TET2	エクソン	+	chr4:105276614-105276634	AGUAUUCAUGACAAAUGUGG	942
54790_11_267	TET2	エクソン	+	chr4:105276615-105276635	GUAUUCAUGACAAAUGUGGU	943
54790_11_271	TET2	エクソン	+	chr4:105276646-105276666	CAGCUCACCAGCAACAAAAG	944
54790_11_273	TET2	エクソン	+	chr4:105276677-105276697	CCAUAGCACUUAAUUUUCAC	945
54790_11_275	TET2	エクソン	+	chr4:105276688-105276708	AAUUUUCACUGGCUCCCAAG	946
54790_11_280	TET2	エクソン	+	chr4:105276698-105276718	GGCUCCCAAGUGGUCACAGA	947
54790_11_283	TET2	エクソン	+	chr4:105276706-105276726	AGUGGUCACAGAUGGCAUCU	948
54790_11_285	TET2	エクソン	+	chr4:105276738-105276758	AAGCAUUCUAUGCAAAAAGA	949
54790_11_288	TET2	エクソン	+	chr4:105276741-105276761	CAUUCUAUGCAAAAAGAAGG	950
54790_11_289	TET2	エクソン	+	chr4:105276742-105276762	AUUCUAUGCAAAAAGAAGGU	951
54790_11_291	TET2	エクソン	+	chr4:105276743-105276763	UUCUAUGCAAAAAGAAGGUG	952
54790_11_297	TET2	エクソン	+	chr4:105276780-105276800	CAAUUUACAUUUUUAAACAC	953

【０３３９】

【表６５】

54790_11_302	TET2	エクソン	+	chr4:105276792-105276812	UUAAACACUGGUUCUAUUAU	954
54790_11_316	TET2	エクソン	+	chr4:105276885-105276905	AUAUCAAGUUUGCAUAGUCA	955
54790_11_321	TET2	エクソン	+	chr4:105276925-105276945	UACUGUAGUAUUACAGUGAC	956
54790_11_323	TET2	エクソン	+	chr4:105276945-105276965	AGGAAUCUUAAAAUACCAUC	957
54790_11_329	TET2	エクソン	+	chr4:105276975-105276995	UAUAUGAUGUACUGAAAUAC	958
54790_11_330	TET2	エクソン	+	chr4:105276983-105277003	GUACUGAAAUACUGGAAUUA	959
54790_11_344	TET2	エクソン	+	chr4:105277042-105277062	UUAUUUAUCAAAAUAGCUAC	960
54790_11_352	TET2	エクソン	+	chr4:105277058-105277078	CUACAGGAAACAUGAAUAGC	961
54790_11_356	TET2	エクソン	+	chr4:105277078-105277098	AGGAAAACACUGAAUUUGUU	962
54790_11_359	TET2	エクソン	+	chr4:105277094-105277114	UGUUUGGAUGUUCUAAGAAA	963
54790_11_367	TET2	エクソン	+	chr4:105277108-105277128	AAGAAAUGGUGCUAAGAAAA	964
54790_11_377	TET2	エクソン	+	chr4:105277187-105277207	CUCCAGUGCCCUUGAAUAAU	965
54790_11_378	TET2	エクソン	+	chr4:105277188-105277208	UCCAGUGCCCUUGAAUAAUA	966
54790_11_379	TET2	エクソン	+	chr4:105277189-105277209	CCAGUGCCCUUGAAUAAUAG	967
54790_11_393	TET2	エクソン	+	chr4:105277255-105277275	CAAGCUUAGUUUUUAAAAUG	968
54790_11_395	TET2	エクソン	+	chr4:105277267-105277287	UUAAAAUGUGGACAUUUUAA	969
54790_11_401	TET2	エクソン	+	chr4:105277274-105277294	GUGGACAUUUUAAAGGCCUC	970
54790_11_410	TET2	エクソン	+	chr4:105277304-105277324	UCAUCCAGUGAAGUCCUUGU	971
54790_11_419	TET2	エクソン	+	chr4:105277438-105277458	UGACAACUUGAACAAUGCUA	972
54790_11_437	TET2	エクソン	+	chr4:105277501-105277521	AUGCAAAGUUGAUUUUUUUA	973
54790_11_465	TET2	エクソン	+	chr4:105277599-105277619	ACAGCCAGUUAAAUCCACCA	974
54790_11_466	TET2	エクソン	+	chr4:105277600-105277620	CAGCCAGUUAAAUCCACCAU	975
54790_11_467	TET2	エクソン	+	chr4:105277601-105277621	AGCCAGUUAAAUCCACCAUG	976
54790_11_469	TET2	エクソン	+	chr4:105277609-105277629	AAAUCCACCAUGGGGCUUAC	977

【０３４０】

【表６６】

54790_11_472	TET2	エクソン	+	chr4:105277617-105277637	CAUGGGGCUUACUGGAUUCA	978
54790_11_474	TET2	エクソン	+	chr4:105277618-105277638	AUGGGGCUUACUGGAUUCAA	979
54790_11_478	TET2	エクソン	+	chr4:105277649-105277669	AGUCCACAAAACAUGUUUUC	980
54790_11_492	TET2	エクソン	+	chr4:105277753-105277773	AAGAAUUUUCUAUUAACUGC	981
54790_11_503	TET2	エクソン	+	chr4:105277818-105277838	CUGAAGCCUAUGCUAUUUUA	982
54790_11_504	TET2	エクソン	+	chr4:105277826-105277846	UAUGCUAUUUUAUGGAUCAU	983
54790_11_511	TET2	エクソン	+	chr4:105277846-105277866	AGGCUCUUCAGAGAACUGAA	984
54790_11_524	TET2	エクソン	+	chr4:105277924-105277944	UAAGUGUCCUCUUUAACAAG	985
54790_11_532	TET2	エクソン	+	chr4:105277963-105277983	CCUGCAUAAGAUGAAUAAAC	986
54790_11_533	TET2	エクソン	+	chr4:105277964-105277984	CUGCAUAAGAUGAAUAAACA	987
54790_11_539	TET2	エクソン	+	chr4:105278008-105278028	AGUUAAAAAGAAACAAAAAC	988
54790_11_541	TET2	エクソン	+	chr4:105278015-105278035	AAGAAACAAAAACAGGCAGC	989
54790_11_542	TET2	エクソン	+	chr4:105278025-105278045	AACAGGCAGCUGGUUUGCUG	990
54790_11_543	TET2	エクソン	+	chr4:105278028-105278048	AGGCAGCUGGUUUGCUGUGG	991
54790_11_574	TET2	エクソン	+	chr4:105278210-105278230	AAGCAGAAUUCACAUCAUGA	992
54790_11_587	TET2	エクソン	+	chr4:105278310-105278330	CAUAUACCUCAACACUAGUU	993
54790_11_589	TET2	エクソン	+	chr4:105278317-105278337	CUCAACACUAGUUUGGCAAU	994
54790_11_627	TET2	エクソン	+	chr4:105278467-105278487	CCUUUUUGUUCUAAAAAUUC	995
54790_11_628	TET2	エクソン	+	chr4:105278468-105278488	CUUUUUGUUCUAAAAAUUCA	996
54790_11_637	TET2	エクソン	+	chr4:105278532-105278552	UGUUUAUGUAAAAUUGUUGU	997
54790_11_643	TET2	エクソン	+	chr4:105278556-105278576	UAAUAAAUAUAUUCUUUGUC	998
54790_11_645	TET2	エクソン	+	chr4:105278557-105278577	AAUAAAUAUAUUCUUUGUCA	999
54790_11_664	TET2	エクソン	+	chr4:105278640-105278660	AACUAAUUUUGUAAAUCUGU	1000
54790_11_679	TET2	エクソン	+	chr4:105278680-105278700	AAAAGCAUUUUAAAAGUUUG	1001

【０３４１】

【表６７】

54790_11_686	TET2	エクソン	+	chr4:105278704-105278724	AUCUUUUGACUGUUUCAAGC	1002
54790_11_700	TET2	エクソン	+	chr4:105278748-105278768	AGAAUGCACUGAGUUGAUAA	1003
54790_11_701	TET2	エクソン	+	chr4:105278749-105278769	GAAUGCACUGAGUUGAUAAA	1004
54790_11_703	TET2	エクソン	+	chr4:105278762-105278782	UGAUAAAGGGAAAAAUUGUA	1005
54790_11_707	TET2	エクソン	+	chr4:105278766-105278786	AAAGGGAAAAAUUGUAAGGC	1006
54790_11_708	TET2	エクソン	+	chr4:105278773-105278793	AAAAUUGUAAGGCAGGAGUU	1007
54790_11_710	TET2	エクソン	+	chr4:105278780-105278800	UAAGGCAGGAGUUUGGCAAG	1008
54790_11_711	TET2	エクソン	+	chr4:105278787-105278807	GGAGUUUGGCAAGUGGCUGU	1009
54790_11_721	TET2	エクソン	+	chr4:105278846-105278866	UUUGAUCCUGUAAUCACUGA	1010
54790_11_728	TET2	エクソン	+	chr4:105278862-105278882	CUGAAGGUACAUACUCCAUG	1011
54790_11_729	TET2	エクソン	+	chr4:105278878-105278898	CAUGUGGACUUCCCUUAAAC	1012
54790_11_731	TET2	エクソン	+	chr4:105278892-105278912	UUAAACAGGCAAACACCUAC	1013
54790_11_733	TET2	エクソン	+	chr4:105278897-105278917	CAGGCAAACACCUACAGGUA	1014
54790_11_734	TET2	エクソン	+	chr4:105278927-105278947	CAGAUUGUACAAUUACAUUU	1015
54790_11_748	TET2	エクソン	+	chr4:105278978-105278998	UAAAAUAAAUUCUUAAUCAG	1016
54790_11_751	TET2	エクソン	+	chr4:105278981-105279001	AAUAAAUUCUUAAUCAGAGG	1017
54790_11_753	TET2	エクソン	+	chr4:105278988-105279008	UCUUAAUCAGAGGAGGCCUU	1018
54790_11_754	TET2	エクソン	+	chr4:105278989-105279009	CUUAAUCAGAGGAGGCCUUU	1019
54790_11_757	TET2	エクソン	+	chr4:105278998-105279018	AGGAGGCCUUUGGGUUUUAU	1020
54790_11_762	TET2	エクソン	+	chr4:105279017-105279037	UUGGUCAAAUCUUUGUAAGC	1021
54790_11_772	TET2	エクソン	+	chr4:105279052-105279072	UAAAAAAUUUCUUGAAUUUG	1022
54790_11_799	TET2	エクソン	+	chr4:105279173-105279193	UUUGAUUACUACAUGUGCAU	1023
54790_11_813	TET2	エクソン	+	chr4:105279240-105279260	ACUGUCAUUUGUUAAACUGC	1024
54790_11_818	TET2	エクソン	+	chr4:105279254-105279274	AACUGCUGGCCAACAAGAAC	1025

【０３４２】

【表６８】

54790_11_822	TET2	エクソン	+	chr4:105279267-105279287	CAAGAACAGGAAGUAUAGUU	1026
54790_11_825	TET2	エクソン	+	chr4:105279268-105279288	AAGAACAGGAAGUAUAGUUU	1027
54790_11_827	TET2	エクソン	+	chr4:105279269-105279289	AGAACAGGAAGUAUAGUUUG	1028
54790_11_828	TET2	エクソン	+	chr4:105279270-105279290	GAACAGGAAGUAUAGUUUGG	1029
54790_11_829	TET2	エクソン	+	chr4:105279271-105279291	AACAGGAAGUAUAGUUUGGG	1030
54790_11_832	TET2	エクソン	+	chr4:105279275-105279295	GGAAGUAUAGUUUGGGGGGU	1031
54790_11_833	TET2	エクソン	+	chr4:105279276-105279296	GAAGUAUAGUUUGGGGGGUU	1032
54790_11_836	TET2	エクソン	+	chr4:105279277-105279297	AAGUAUAGUUUGGGGGGUUG	1033
54790_11_841	TET2	エクソン	+	chr4:105279292-105279312	GGUUGGGGAGAGUUUACAUA	1034
54790_11_851	TET2	エクソン	+	chr4:105279311-105279331	AAGGAAGAGAAGAAAUUGAG	1035
54790_11_859	TET2	エクソン	+	chr4:105279373-105279393	CCUGCCUCAGUUAGAAUGAA	1036
54790_11_864	TET2	エクソン	+	chr4:105279402-105279422	GAUCUACAAUUUGCUAAUAU	1037
54790_11_865	TET2	エクソン	+	chr4:105279411-105279431	UUUGCUAAUAUAGGAAUAUC	1038
54790_11_871	TET2	エクソン	+	chr4:105279449-105279469	UACUUGAAAAUGCUUCUGAG	1039
54790_11_886	TET2	エクソン	+	chr4:105279524-105279544	CAGUUCACUUCUGAAGCUAG	1040
54790_11_890	TET2	エクソン	+	chr4:105279538-105279558	AGCUAGUGGUUAACUUGUGU	1041
54790_11_912	TET2	エクソン	+	chr4:105279632-105279652	UUUCAUUUUCAUGAGAUGUU	1042
54790_11_920	TET2	エクソン	+	chr4:105279648-105279668	UGUUUGGUUUAUAAGAUCUG	1043
54790_11_921	TET2	エクソン	+	chr4:105279652-105279672	UGGUUUAUAAGAUCUGAGGA	1044
54790_11_928	TET2	エクソン	+	chr4:105279691-105279711	UAUUGUAAUGUUAUGAAUGC	1045
54790_11_954	TET2	エクソン	-	chr4:105275038-105275058	UCGCAAAAGUUCUGUGGACA	1046
54790_11_955	TET2	エクソン	-	chr4:105275039-105275059	GUCGCAAAAGUUCUGUGGAC	1047
54790_11_957	TET2	エクソン	-	chr4:105275044-105275064	ACAAAGUCGCAAAAGUUCUG	1048
54790_11_960	TET2	エクソン	-	chr4:105275165-105275185	AGUUGACAGACUCUGUCUGA	1049

【０３４３】

【表６９】

54790_11_961	TET2	エクソン	-	chr4:105275166-105275186	GAGUUGACAGACUCUGUCUG	1050
54790_11_970	TET2	エクソン	-	chr4:105275206-105275226	CCGUCUCAUGUAUGGAUUGG	1051
54790_11_972	TET2	エクソン	-	chr4:105275209-105275229	GGGCCGUCUCAUGUAUGGAU	1052
54790_11_973	TET2	エクソン	-	chr4:105275214-105275234	GGAUUGGGCCGUCUCAUGUA	1053
54790_11_977	TET2	エクソン	-	chr4:105275229-105275249	GGAUAAGGACUAACUGGAUU	1054
54790_11_978	TET2	エクソン	-	chr4:105275230-105275250	UGGAUAAGGACUAACUGGAU	1055
54790_11_980	TET2	エクソン	-	chr4:105275235-105275255	GAGUUUGGAUAAGGACUAAC	1056
54790_11_982	TET2	エクソン	-	chr4:105275244-105275264	GUGUGUGAAGAGUUUGGAUA	1057
54790_11_984	TET2	エクソン	-	chr4:105275250-105275270	UCUGAAGUGUGUGAAGAGUU	1058
54790_11_991	TET2	エクソン	-	chr4:105275287-105275307	GGAAUAGAAGUUCAUAGGGC	1059
54790_11_992	TET2	エクソン	-	chr4:105275291-105275311	AGGUGGAAUAGAAGUUCAUA	1060
54790_11_993	TET2	エクソン	-	chr4:105275292-105275312	GAGGUGGAAUAGAAGUUCAU	1061
54790_11_999	TET2	エクソン	-	chr4:105275308-105275328	ACCUGCAGCUUGAGAUGAGG	1062
54790_11_1001	TET2	エクソン	-	chr4:105275311-105275331	UGAACCUGCAGCUUGAGAUG	1063
54790_11_1012	TET2	エクソン	-	chr4:105275352-105275372	AGCCCAGGGUAAGGGUUCAU	1064
54790_11_1013	TET2	エクソン	-	chr4:105275353-105275373	AAGCCCAGGGUAAGGGUUCA	1065
54790_11_1017	TET2	エクソン	-	chr4:105275360-105275380	GAUUCAAAAGCCCAGGGUAA	1066
54790_11_1018	TET2	エクソン	-	chr4:105275361-105275381	UGAUUCAAAAGCCCAGGGUA	1067
54790_11_1021	TET2	エクソン	-	chr4:105275366-105275386	UAUUCUGAUUCAAAAGCCCA	1068
54790_11_1022	TET2	エクソン	-	chr4:105275367-105275387	GUAUUCUGAUUCAAAAGCCC	1069
54790_11_1026	TET2	エクソン	-	chr4:105275389-105275409	GCAUUGAUAUGAUGGAUAUU	1070
54790_11_1027	TET2	エクソン	-	chr4:105275390-105275410	UGCAUUGAUAUGAUGGAUAU	1071
54790_11_1031	TET2	エクソン	-	chr4:105275397-105275417	UUUCCAUUGCAUUGAUAUGA	1072
54790_11_1034	TET2	エクソン	-	chr4:105275420-105275440	GGGAGCAGUUGUCCACUGAU	1073

【０３４４】

【表７０】

54790_11_1035	TET2	エクソン	-	chr4:105275440-105275460	AGAAUAGGAACCCAGAUAUG	1074
54790_11_1037	TET2	エクソン	-	chr4:105275441-105275461	GAGAAUAGGAACCCAGAUAU	1075
54790_11_1040	TET2	エクソン	-	chr4:105275442-105275462	GGAGAAUAGGAACCCAGAUA	1076
54790_11_1042	TET2	エクソン	-	chr4:105275455-105275475	CGGCUGAGACUGGGGAGAAU	1077
54790_11_1046	TET2	エクソン	-	chr4:105275463-105275483	AGAUCCAUCGGCUGAGACUG	1078
54790_11_1049	TET2	エクソン	-	chr4:105275464-105275484	CAGAUCCAUCGGCUGAGACU	1079
54790_11_1050	TET2	エクソン	-	chr4:105275465-105275485	ACAGAUCCAUCGGCUGAGAC	1080
54790_11_1055	TET2	エクソン	-	chr4:105275475-105275495	GGAUACCUAUACAGAUCCAU	1081
54790_11_1058	TET2	エクソン	-	chr4:105275496-105275516	UUAGACAGAGGGUCUUGGCU	1082
54790_11_1060	TET2	エクソン	-	chr4:105275501-105275521	UGAGCUUAGACAGAGGGUCU	1083
54790_11_1061	TET2	エクソン	-	chr4:105275507-105275527	GUAGACUGAGCUUAGACAGA	1084
54790_11_1062	TET2	エクソン	-	chr4:105275508-105275528	GGUAGACUGAGCUUAGACAG	1085
54790_11_1067	TET2	エクソン	-	chr4:105275529-105275549	UGGUAAAGUGUAUGGAUGGG	1086
54790_11_1068	TET2	エクソン	-	chr4:105275532-105275552	GGCUGGUAAAGUGUAUGGAU	1087
54790_11_1069	TET2	エクソン	-	chr4:105275533-105275553	UGGCUGGUAAAGUGUAUGGA	1088
54790_11_1072	TET2	エクソン	-	chr4:105275537-105275557	ACCUUGGCUGGUAAAGUGUA	1089
54790_11_1075	TET2	エクソン	-	chr4:105275549-105275569	GGCUAUUUCCAAACCUUGGC	1090
54790_11_1076	TET2	エクソン	-	chr4:105275553-105275573	CUCUGGCUAUUUCCAAACCU	1091
54790_11_1079	TET2	エクソン	-	chr4:105275570-105275590	AGUAUUUAGAUGUAAAACUC	1092
54790_11_1085	TET2	エクソン	-	chr4:105275606-105275626	AACCAUCUCCCUGCAUAUUU	1093
54790_11_1089	TET2	エクソン	-	chr4:105275641-105275661	AUGAUGUACAUUUGGUCUAA	1094
54790_11_1092	TET2	エクソン	-	chr4:105275649-105275669	UUCCCUACAUGAUGUACAUU	1095
54790_11_1093	TET2	エクソン	-	chr4:105275676-105275696	AUCUCAUGAGUGGGAUAAGG	1096
54790_11_1095	TET2	エクソン	-	chr4:105275679-105275699	UCCAUCUCAUGAGUGGGAUA	1097

【０３４５】

【表７１】

54790_11_1097	TET2	エクソン	-	chr4:105275685-105275705	UGGCCAUCCAUCUCAUGAGU	1098
54790_11_1098	TET2	エクソン	-	chr4:105275686-105275706	GUGGCCAUCCAUCUCAUGAG	1099
54790_11_1102	TET2	エクソン	-	chr4:105275705-105275725	UAGAGGUGGCUCCCAUGAAG	1100
54790_11_1105	TET2	エクソン	-	chr4:105275719-105275739	AUUGGGUGGUAAUCUAGAGG	1101
54790_11_1107	TET2	エクソン	-	chr4:105275722-105275742	CAGAUUGGGUGGUAAUCUAG	1102
54790_11_1111	TET2	エクソン	-	chr4:105275733-105275753	UUUGGAUUGCUCAGAUUGGG	1103
54790_11_1112	TET2	エクソン	-	chr4:105275736-105275756	AUGUUUGGAUUGCUCAGAUU	1104
54790_11_1113	TET2	エクソン	-	chr4:105275737-105275757	CAUGUUUGGAUUGCUCAGAU	1105
54790_11_1120	TET2	エクソン	-	chr4:105275751-105275771	CCAUUUUUAUAGUCCAUGUU	1106
54790_11_1125	TET2	エクソン	-	chr4:105275787-105275807	UAGUUAUGGAUUAUGUGAGA	1107
54790_11_1129	TET2	エクソン	-	chr4:105275801-105275821	CCGGAGCUGCACUGUAGUUA	1108
54790_11_1133	TET2	エクソン	-	chr4:105275820-105275840	AGAGAGCUGUUGAACAUGCC	1109
54790_11_1144	TET2	エクソン	-	chr4:105275848-105275868	CUCCUUGUUUUGGAGAUGCA	1110
54790_11_1145	TET2	エクソン	-	chr4:105275849-105275869	UCUCCUUGUUUUGGAGAUGC	1111
54790_11_1148	TET2	エクソン	-	chr4:105275858-105275878	GCAUGUCAUUCUCCUUGUUU	1112
54790_11_1154	TET2	エクソン	-	chr4:105275884-105275904	UGAUAACCCAUUAGCUGUGU	1113
54790_11_1155	TET2	エクソン	-	chr4:105275885-105275905	UUGAUAACCCAUUAGCUGUG	1114
54790_11_1161	TET2	エクソン	-	chr4:105275916-105275936	GUUCUAUCAUGGUUAAGAGC	1115
54790_11_1165	TET2	エクソン	-	chr4:105275927-105275947	GGACACAAGCAGUUCUAUCA	1116
54790_11_1169	TET2	エクソン	-	chr4:105275948-105275968	UUAAUUUGUGUAAGCCUCCU	1117
54790_11_1175	TET2	エクソン	-	chr4:105275997-105276017	ACACCCUGGACUAGUGCCAA	1118
54790_11_1176	TET2	エクソン	-	chr4:105276011-105276031	CUGCACCAGAAGCCACACCC	1119
54790_11_1182	TET2	エクソン	-	chr4:105276081-105276101	ACGGCCACUCCCCCAAUGUC	1120
54790_11_1186	TET2	エクソン	-	chr4:105276100-105276120	UGACCCAUGAGUUGGAGCCA	1121

【０３４６】

【表７２】

54790_11_1188	TET2	エクソン	-	chr4:105276108-105276128	AUGAGAAUUGACCCAUGAGU	1122
54790_11_1200	TET2	エクソン	-	chr4:105276157-105276177	GGGAUUCUUUAAAGGGGUUG	1123
54790_11_1202	TET2	エクソン	-	chr4:105276163-105276183	CCUAUUGGGAUUCUUUAAAG	1124
54790_11_1203	TET2	エクソン	-	chr4:105276164-105276184	UCCUAUUGGGAUUCUUUAAA	1125
54790_11_1205	TET2	エクソン	-	chr4:105276165-105276185	UUCCUAUUGGGAUUCUUUAA	1126
54790_11_1207	TET2	エクソン	-	chr4:105276177-105276197	CUGGUGGGGUGAUUCCUAUU	1127
54790_11_1209	TET2	エクソン	-	chr4:105276178-105276198	CCUGGUGGGGUGAUUCCUAU	1128
54790_11_1211	TET2	エクソン	-	chr4:105276191-105276211	AGACGAGGGAGAUCCUGGUG	1129
54790_11_1212	TET2	エクソン	-	chr4:105276192-105276212	AAGACGAGGGAGAUCCUGGU	1130
54790_11_1214	TET2	エクソン	-	chr4:105276193-105276213	AAAGACGAGGGAGAUCCUGG	1131
54790_11_1216	TET2	エクソン	-	chr4:105276196-105276216	GUAAAAGACGAGGGAGAUCC	1132
54790_11_1219	TET2	エクソン	-	chr4:105276205-105276225	CUUAUGCUGGUAAAAGACGA	1133
54790_11_1221	TET2	エクソン	-	chr4:105276206-105276226	UCUUAUGCUGGUAAAAGACG	1134
54790_11_1228	TET2	エクソン	-	chr4:105276218-105276238	GCUCAUUCAUGCUCUUAUGC	1135
54790_11_1230	TET2	エクソン	-	chr4:105276240-105276260	CAAAGAGCCAAGCCAUGUUU	1136
54790_11_1241	TET2	エクソン	-	chr4:105276268-105276288	ACGGGCUUUUUCAGCCAUUU	1137
54790_11_1246	TET2	エクソン	-	chr4:105276286-105276306	ACACUCUUCCUCUUUCUCAC	1138
54790_11_1247	TET2	エクソン	-	chr4:105276287-105276307	CACACUCUUCCUCUUUCUCA	1139
54790_11_1251	TET2	エクソン	-	chr4:105276320-105276340	AUUUCUGAGGCACAUAGUCU	1140
54790_11_1252	TET2	エクソン	-	chr4:105276321-105276341	GAUUUCUGAGGCACAUAGUC	1141
54790_11_1260	TET2	エクソン	-	chr4:105276333-105276353	UUUUUGCCAUGGGAUUUCUG	1142
54790_11_1263	TET2	エクソン	-	chr4:105276343-105276363	CCGUUUCACUUUUUUGCCAU	1143
54790_11_1265	TET2	エクソン	-	chr4:105276344-105276364	CCCGUUUCACUUUUUUGCCA	1144
54790_11_1269	TET2	エクソン	-	chr4:105276369-105276389	GAAGUUUCAUGUGGCUCAGC	1145

【０３４７】

【表７３】

54790_11_1270	TET2	エクソン	-	chr4:105276378 -105276398	GUGGGCUCUGAAGUUUCAUG	1146
54790_11_1273	TET2	エクソン	-	chr4:105276396 -105276416	UUGAUGAAACGCAGGUAAGU	1147
54790_11_1274	TET2	エクソン	-	chr4:105276397 -105276417	CUUGAUGAAACGCAGGUAAG	1148
54790_11_1277	TET2	エクソン	-	chr4:105276404 -105276424	CAAGAGACUUGAUGAAACGC	1149
54790_11_1281	TET2	エクソン	-	chr4:105276427 -105276447	GGUCACGGACAUGGUCCUUU	1150
54790_11_1282	TET2	エクソン	-	chr4:105276436 -105276456	GGAGUCUGUGGUCACGGACA	1151
54790_11_1284	TET2	エクソン	-	chr4:105276442 -105276462	UACUGUGGAGUCUGUGGUCA	1152
54790_11_1286	TET2	エクソン	-	chr4:105276448 -105276468	UGUAGUUACUGUGGAGUCUG	1153
54790_11_1288	TET2	エクソン	-	chr4:105276457 -105276477	AUAUGGAGAUGUAGUUACUG	1154
54790_11_1290	TET2	エクソン	-	chr4:105276474 -105276494	GUGACCCGAGUGAAGGCAUA	1155
54790_11_1294	TET2	エクソン	-	chr4:105276481 -105276501	AGGCCCUGUGACCCGAGUGA	1156
54790_11_1297	TET2	エクソン	-	chr4:105276501 -105276521	UAUCAUAUAUAUCUGUUGUA	1157
54790_11_1300	TET2	エクソン	-	chr4:105276527 -105276547	GUGAGGUAACCAACAAAAGG	1158
54790_11_1301	TET2	エクソン	-	chr4:105276528 -105276548	AGUGAGGUAACCAACAAAAG	1159
54790_11_1303	TET2	エクソン	-	chr4:105276529 -105276549	AAGUGAGGUAACCAACAAAA	1160
54790_11_1305	TET2	エクソン	-	chr4:105276530 -105276550	CAAGUGAGGUAACCAACAAA	1161
54790_11_1310	TET2	エクソン	-	chr4:105276544 -105276564	GGUUGUGGUCUUUUCAAGUG	1162
54790_11_1312	TET2	エクソン	-	chr4:105276559 -105276579	UACUACUGACAGGUUGGUUG	1163
54790_11_1313	TET2	エクソン	-	chr4:105276565 -105276585	GAACUAUACUACUGACAGGU	1164
54790_11_1314	TET2	エクソン	-	chr4:105276569 -105276589	AUGAGAACUAUACUACUGAC	1165
54790_11_1331	TET2	エクソン	-	chr4:105276646 -105276666	CUUUUGUUGCUGGUGAGCUG	1166
54790_11_1334	TET2	エクソン	-	chr4:105276656 -105276676	AAGAUAACCUCUUUUGUUGC	1167
54790_11_1336	TET2	エクソン	-	chr4:105276680 -105276700	CCAGUGAAAAUUAAGUGCUA	1168
54790_11_1339	TET2	エクソン	-	chr4:105276705 -105276725	GAUGCCAUCUGUGACCACUU	1169

【０３４８】

【表７４】

54790_11_1344	TET2	エクソン	-	chr4:105276706-105276726	AGAUGCCAUCUGUGACCACU	1170
54790_11_1354	TET2	エクソン	-	chr4:105276738-105276758	UCUUUUUGCAUAGAAUGCUU	1171
54790_11_1363	TET2	エクソン	-	chr4:105276780-105276800	GUGUUUAAAAAUGUAAAUUG	1172
54790_11_1370	TET2	エクソン	-	chr4:105276841-105276861	AGAGUUGUAAGCGGGGGGGG	1173
54790_11_1371	TET2	エクソン	-	chr4:105276842-105276862	UAGAGUUGUAAGCGGGGGGG	1174
54790_11_1374	TET2	エクソン	-	chr4:105276843-105276863	GUAGAGUUGUAAGCGGGGGG	1175
54790_11_1376	TET2	エクソン	-	chr4:105276844-105276864	UGUAGAGUUGUAAGCGGGGG	1176
54790_11_1378	TET2	エクソン	-	chr4:105276845-105276865	GUGUAGAGUUGUAAGCGGGG	1177
54790_11_1379	TET2	エクソン	-	chr4:105276846-105276866	UGUGUAGAGUUGUAAGCGGG	1178
54790_11_1382	TET2	エクソン	-	chr4:105276847-105276867	AUGUGUAGAGUUGUAAGCGG	1179
54790_11_1383	TET2	エクソン	-	chr4:105276848-105276868	GAUGUGUAGAGUUGUAAGCG	1180
54790_11_1386	TET2	エクソン	-	chr4:105276849-105276869	AGAUGUGUAGAGUUGUAAGC	1181
54790_11_1388	TET2	エクソン	-	chr4:105276850-105276870	CAGAUGUGUAGAGUUGUAAG	1182
54790_11_1394	TET2	エクソン	-	chr4:105276876-105276896	AAACUUGAUAUUAUUAAAAG	1183
54790_11_1406	TET2	エクソン	-	chr4:105276963-105276983	AUCAUAUAUUCAGCACCAGA	1184
54790_11_1440	TET2	エクソン	-	chr4:105277160-105277180	AUAGCAUCUUGAUGAUAUAA	1185
54790_11_1444	TET2	エクソン	-	chr4:105277192-105277212	CCCCUAUUAUUCAAGGGCAC	1186
54790_11_1446	TET2	エクソン	-	chr4:105277198-105277218	AAGGUACCCCUAUUAUUCAA	1187
54790_11_1447	TET2	エクソン	-	chr4:105277199-105277219	AAAGGUACCCCUAUUAUUCA	1188
54790_11_1451	TET2	エクソン	-	chr4:105277217-105277237	UGAUAAAAACUUGAAUGAAA	1189
54790_11_1457	TET2	エクソン	-	chr4:105277246-105277266	AACUAAGCUUGUGUAAGAAU	1190
54790_11_1463	TET2	エクソン	-	chr4:105277293-105277313	ACUGGAUGAGCAAAAUCCAG	1191
54790_11_1469	TET2	エクソン	-	chr4:105277311-105277331	UUGUCCUACAAGGACUUCAC	1192
54790_11_1471	TET2	エクソン	-	chr4:105277321-105277341	AUAUCGUUUAUUGUCCUACA	1193

【０３４９】

【表７５】

54790_11_1478	TET2	エクソン	-	chr4:105277432-105277452	UGUUCAAGUUGUCAAAGCUU	1194
54790_11_1501	TET2	エクソン	-	chr4:105277563-105277583	AUUGCUCAUCAGCAGAUGCA	1195
54790_11_1505	TET2	エクソン	-	chr4:105277591-105277611	UUAACUGGCUGUGUUAAAAA	1196
54790_11_1507	TET2	エクソン	-	chr4:105277606-105277626	AGCCCCAUGGUGGAUUUAAC	1197
54790_11_1509	TET2	エクソン	-	chr4:105277616-105277636	GAAUCCAGUAAGCCCCAUGG	1198
54790_11_1512	TET2	エクソン	-	chr4:105277619-105277639	CUUGAAUCCAGUAAGCCCCA	1199
54790_11_1517	TET2	エクソン	-	chr4:105277655-105277675	GCACCAGAAAACAUGUUUUG	1200
54790_11_1547	TET2	エクソン	-	chr4:105277827-105277847	UAUGAUCCAUAAAAUAGCAU	1201
54790_11_1553	TET2	エクソン	-	chr4:105277879-105277899	GUACAUAAUUAUCAACACAA	1202
54790_11_1558	TET2	エクソン	-	chr4:105277934-105277954	GCUCAAUCCUCUUGUUAAAG	1203
54790_11_1565	TET2	エクソン	-	chr4:105277966-105277986	CCUGUUUAUUCAUCUUAUGC	1204
54790_11_1574	TET2	エクソン	-	chr4:105277996-105278016	UUUUAACUGACAGAUUCACA	1205
54790_11_1613	TET2	エクソン	-	chr4:105278246-105278266	CAUUAUGAUAUAUUUGUAGC	1206
54790_11_1621	TET2	エクソン	-	chr4:105278304-105278324	UGUUGAGGUAUAUGACAAGU	1207
54790_11_1624	TET2	エクソン	-	chr4:105278319-105278339	CUAUUGCCAAACUAGUGUUG	1208
54790_11_1630	TET2	エクソン	-	chr4:105278373-105278393	AAGGACUUGGAAAAAAAUGA	1209
54790_11_1636	TET2	エクソン	-	chr4:105278386-105278406	UAACAAUAAAAAAAAGGACU	1210
54790_11_1643	TET2	エクソン	-	chr4:105278392-105278412	UUUUUUUAACAAUAAAAAAA	1211
54790_11_1647	TET2	エクソン	-	chr4:105278423-105278443	AGAAAUCAAGUAUUGAAAAA	1212
54790_11_1658	TET2	エクソン	-	chr4:105278470-105278490	CCUGAAUUUUUAGAACAAAA	1213
54790_11_1667	TET2	エクソン	-	chr4:105278513-105278533	ACAGGUGACAUGUUGGCAUA	1214
54790_11_1669	TET2	エクソン	-	chr4:105278514-105278534	CACAGGUGACAUGUUGGCAU	1215
54790_11_1674	TET2	エクソン	-	chr4:105278520-105278540	CAUAAACACAGGUGACAUGU	1216
54790_11_1675	TET2	エクソン	-	chr4:105278531-105278551	CAACAAUUUUACAUAAACAC	1217

【０３５０】

【表７６】

54790_11_1682	TET2	エクソン	-	chr4:105278589-105278609	AGAAGGGAUUCAAAAUAAAA	1218
54790_11_1683	TET2	エクソン	-	chr4:105278590-105278610	UAGAAGGGAUUCAAAAUAAA	1219
54790_11_1685	TET2	エクソン	-	chr4:105278605-105278625	CAUGUACAAGUAAAAUAGAA	1220
54790_11_1687	TET2	エクソン	-	chr4:105278606-105278626	ACAUGUACAAGUAAAAUAGA	1221
54790_11_1733	TET2	エクソン	-	chr4:105278813-105278833	GAGAGUUACAAGUAAGUCUC	1222
54790_11_1739	TET2	エクソン	-	chr4:105278855-105278875	UAUGUACCUUCAGUGAUUAC	1223
54790_11_1746	TET2	エクソン	-	chr4:105278880-105278900	CUGUUUAAGGGAAGUCCACA	1224
54790_11_1749	TET2	エクソン	-	chr4:105278892-105278912	GUAGGUGUUUGCCUGUUUAA	1225
54790_11_1751	TET2	エクソン	-	chr4:105278893-105278913	UGUAGGUGUUUGCCUGUUUA	1226
54790_11_1754	TET2	エクソン	-	chr4:105278910-105278930	CUGUUGCACACCAUACCUGU	1227
54790_11_1758	TET2	エクソン	-	chr4:105278953-105278973	UAGUAAGCAAAAAUGUAUUU	1228
54790_11_1768	TET2	エクソン	-	chr4:105279007-105279027	AUUUGACCAAUAAAACCCAA	1229
54790_11_1784	TET2	エクソン	-	chr4:105279084-105279104	UUUUGGAAAUGUUUGCAAAU	1230
54790_11_1789	TET2	エクソン	-	chr4:105279101-105279121	GUAAGCAAAGCAAACAUUUU	1231
54790_11_1792	TET2	エクソン	-	chr4:105279127-105279147	CAAAAAACAUUAAAAUCAUG	1232
54790_11_1796	TET2	エクソン	-	chr4:105279154-105279174	AUGUUUGGGGCUAGAUAUUA	1233
54790_11_1797	TET2	エクソン	-	chr4:105279167-105279187	AUGUAGUAAUCAAAUGUUUG	1234
54790_11_1798	TET2	エクソン	-	chr4:105279168-105279188	CAUGUAGUAAUCAAAUGUUU	1235
54790_11_1800	TET2	エクソン	-	chr4:105279169-105279189	ACAUGUAGUAAUCAAAUGUU	1236
54790_11_1803	TET2	エクソン	-	chr4:105279212-105279232	CAGAAAUCAAAUAUUAAGAA	1237
54790_11_1809	TET2	エクソン	-	chr4:105279240-105279260	GCAGUUUAACAAAUGACAGU	1238
54790_11_1814	TET2	エクソン	-	chr4:105279266-105279286	ACUAUACUUCCUGUUCUUGU	1239
54790_11_1832	TET2	エクソン	-	chr4:105279376-105279396	CCAUUCAUUCUAACUGAGGC	1240
54790_11_1833	TET2	エクソン	-	chr4:105279380-105279400	CUUUCCAUUCAUUCUAACUG	1241

【０３５１】

【表７７】

54790_11_1841	TET2	エクソン	-	chr4:105279449-105279469	CUCAGAAGCAUUUUCAAGUA	1242
54790_11_1877	TET2	エクソン	-	chr4:105279748-105279768	AACACUCACAUAGCAUUAUC	1243

【０３５２】

ＴＡＬＥＮ遺伝子編集系

ＴＡＬＥＮは、ＴＡＬエフェクターＤＮＡ結合ドメインとＤＮＡ切断ドメインを融合することにより人工的に産生される。転写アクティベーター様効果（ＴＡＬＥ）は、ＨＬＡ又はＴＣＲ遺伝子の部分を含む、任意の所望のＤＮＡ配列に結合するように操作できる。操作されたＴＡＬＥとＤＮＡ開裂ドメインを合わせることにより、ＨＬＡ又はＴＣＲ配列を含む、任意の所望のＤＮＡ配列に特異的な制限酵素を産生できる。次いで、これらを細胞に導入でき、そこで、それらは、ゲノム編集のために使用され得る。Ｂｏｃｈ（２０１１）Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈ．２９：１３５－６；及びＢｏｃｈ ｅｔ ａｌ．（２００９）Ｓｃｉｅｎｃｅ ３２６：１５０９－１２；Ｍｏｓｃｏｕ ｅｔ ａｌ．（２００９）Ｓｃｉｅｎｃｅ ３２６：３５０１。

【０３５３】

ＴＡＬＥは、ザントモナス細菌により分泌されるタンパク質である。ＤＮＡ結合ドメインは、１２番目及び１３番目のアミノ酸以外、反復した高度に保存的な３３～３４アミノ酸配列を含む。これらの２箇所は、高度に可変であり、特定のヌクレオチド認識と強い相関を示す。それらは、従って、所望のＤＮＡ配列と結合するように操作され得る。

【０３５４】

ＴＡＬＥＮを産生するために、ＴＡＬＥタンパク質を例えば野生型又は変異ＦｏｋＩエンドヌクレアーゼであるヌクレアーゼ（Ｎ）と融合する。ＴＡＬＥＮにおいて使用するために、ＦｏｋＩについていくつかの変異が行われており、これらは、例えば、切断特異性又は活性の改善を含む。Ｃｅｒｍａｋ ｅｔ ａｌ．（２０１１）Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．３９：ｅ８２；Ｍｉｌｌｅｒ ｅｔ ａｌ．（２０１１）Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈ．２９：１４３－８；Ｈｏｃｋｅｍｅｙｅｒ ｅｔ ａｌ．（２０１１）Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈ．２９：７３１－７３４；Ｗｏｏｄ ｅｔ ａｌ．（２０１１）Ｓｃｉｅｎｃｅ ３３３：３０７；Ｄｏｙｏｎ ｅｔ ａｌ．（２０１０）Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｔｈｏｄｓ ８：７４－７９；Ｓｚｃｚｅｐｅｋ ｅｔ ａｌ．（２００７）Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈ．２５：７８６－７９３；及びＧｕｏ ｅｔ ａｌ．（２０１０）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２００：９６。

【０３５５】

ＦｏｋＩドメインは、二量体として機能し、適切な配向及び間隔を有する標的ゲノムにおける部位のための独特なＤＮＡ結合ドメインを有する２つの構築物を必要とする。ＴＡＬＥ ＤＮＡ結合ドメインとＦｏｋＩ切断ドメインとの間のアミノ酸残基数及び２の個々のＴＡＬＥＮ結合部位の間の塩基数の両方が高レベルの活性を達成するために重要なパラメータであると考えられる。Ｍｉｌｌｅｒ ｅｔ ａｌ．（２０１１）Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈ．２９：１４３－８。

【０３５６】

Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子に特異的なＴＡＬＥＮを細胞内で使用して、二重鎖切断（ＤＳＢ）を産生できる。変異は、修復機構が切断を非相同末端結合により不適切に修復する場合、切断部位に導入できる。例えば、不適切な修復は、フレームシフト変異を導入し得る。代わりに、外来ＤＮＡを、ＴＡＬＥＮ、例えばＣＡＲ（例えば、本明細書に記載のもの）をコードするＤＮＡと共に細胞に導入することができ、外来ＤＮＡの配列及び染色体配列に応じて、この過程は、ＴＡＬＥＮにより標的化される部位又はその近辺でのＣＡＲ（例えば、本明細書に記載のもの）をコードするＤＮＡを

組み込むのに使用され得る。本明細書に記載されるように、しかし、理論に拘束されることなく、例において、そのような組み込みはＣＡＲの発現及びＴｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子の破壊をもたらし得る。このような外来ＤＮＡ分子は、本明細書において「テンプレートＤＮＡ」と称される。実施形態において、テンプレートＤＮＡは、目的の１つ又は複数の分子をコードする（例えば、本明細書に記載のＣＡＲをコードする）テンプレートＤＮＡの核酸に対するホモロジーアーム５’、３’又は５’及び３’の両方を更に含み、ここで、前記ホモロジーアームは、標的配列に隣接するゲノムＤＮＡ配列に相補的である。

【０３５７】

Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子における配列に特異的なＴＡＬＥＮは、モジュラー成分を使用する種々のスキームを含む、当技術分野において公知の任意の方法を使用して構築できる。Ｚｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．（２０１１）Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈ．２９：１４９－５３；Ｇｅｉｂｌｅｒ ｅｔ ａｌ．（２０１１）ＰＬｏＳ ＯＮＥ ６：ｅ１９５０９；米国特許第８，４２０，７８２号明細書；米国特許第８，４７０，９７３号明細書、その内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０３５８】

ジンクフィンガーヌクレアーゼ

「ＺＦＮ」又は「ジンクフィンガーヌクレアーゼ」とは、所望の核酸配列、例えばＴｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子を改変する、例えば１つ以上の核酸を欠失させるため使用できる人工ヌクレアーゼであるジンクフィンガーヌクレアーゼを指す。

【０３５９】

ＴＡＬＥＮと同様、ＺＦＮは、ＤＮＡ結合ドメインに融合したＦｏｋＩヌクレアーゼドメイン（又はその誘導体）を含む。ＺＦＮの場合、ＤＮＡ結合ドメインは、１つ以上のジンクフィンガーを含む。Ｃａｒｒｏｌｌ ｅｔ ａｌ．（２０１１）Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｓｏｃｉｅｔｙ ｏｆ Ａｍｅｒｉｃａ １８８：７７３－７８２；及びＫｉｍ ｅｔ ａｌ．（１９９６）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９３：１１５６－１１６０。

【０３６０】

ジンクフィンガーは、１つ以上の亜鉛イオンにより安定化される小タンパク質構造モチーフである。ジンクフィンガーは、例えば、Ｃｙｓ２Ｈｉｓ２を含むことができ、約３ｂｐ配列を認識できる。既知特異性の種々のジンクフィンガーを合わせて、約６ｂｐ、９ｂｐ、１２ｂｐ、１５ｂｐ又は１８ｂｐ配列を認識する多フィンガーポリペプチドを産生できる。ファージディスプレイ、酵母ワンハイブリッド系、細菌ワンハイブリッド及びツーハイブリッド系及び哺乳動物細胞を含む、特異的配列を認識するジンクフィンガー（及びそれらの組み合わせ）を産生するための種々の選択及びモジュラーアセンブリー技術が利用可能である。

【０３６１】

ＴＡＬＥＮと同様、ＺＦＮは、ＤＮＡを切断するために二量体化しなければならない。そのため、ＺＦＮの対が非パリンドロームＤＮＡ部位を標的とすることが必要である。２の各々のＺＦＮは、そのヌクレアーゼが適切に離れて、ＤＮＡの逆の鎖に結合しなければならない。Ｂｉｔｉｎａｉｔｅ ｅｔ ａｌ．（１９９８）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９５：１０５７０－５。

【０３６２】

またＴＡＬＥＮと同様、ＺＦＮは、ＤＮＡに二重鎖切断を創製でき、これは、不適切に修復された場合にフレームシフト変異を創製でき、細胞におけるＴｅｔ関連遺伝子（例え

ば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子の発現の減少に至る。ＺＦＮは、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子を変異させるため、又は標的配列若しくはその近辺の部位にＣＡＲをコードする核酸を導入するために相同組換えと共に使用することができる。上述のように、ＣＡＲをコードする核酸は、テンプレートＤＮＡの一部としても導入され得る。実施形態において、テンプレートＤＮＡは、目的の１つ又は複数の分子をコードする（例えば、本明細書に記載のＣＡＲをコードする）テンプレートＤＮＡの核酸に対するホモロジーアーム５’、３’又は５’及び３’の両方を更に含み、ここで、前記ホモロジーアームは、標的配列に隣接するゲノムＤＮＡ配列に相補的である。

【０３６３】

Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子における配列に特異的なＺＦＮは、当技術分野において公知の任意の方法を使用して構築できる。例えば、その内容が全体として参照により本明細書に組み込まれるＰｒｏｖａｓｉ（２０１１）Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｄ．１８：８０７－８１５；Ｔｏｒｉｋａｉ（２０１３）Ｂｌｏｏｄ １２２：１３４１－１３４９；Ｃａｔｈｏｍｅｎ ｅｔ ａｌ．（２００８）Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．１６：１２００－７；及びＧｕｏ ｅｔ ａｌ．（２０１０）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．４００：９６；米国特許出願公開第２０１１／０１５８９５７号明細書；及び米国特許出願公開第２０１２／００６０２３０号明細書を参照されたい。実施形態において、ＺＦＮ遺伝子編集系は、ＺＦＮ遺伝子編集系、例えばＴｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子を標的とするＺＦＮ遺伝子編集系の１つ以上の成分をコードする核酸も含み得る。

【０３６４】

理論に拘束されるものではないが、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子を標的とする遺伝子編集系（例えば、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ遺伝子編集系）は、例えば、切断型Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又は切断型Ｔｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子の発現を引き起こし得る編集イベントを発生させることにより、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子の１つ以上の機能を調節（例えば、阻害）することを可能にし得ると考えられる。また、理論に拘束されるものではないが、切断型Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）産物及び／又は切断型Ｔｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子産物は、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）産物及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子産物の１つ以上の機能（例えば、足場機能）を保存しながら、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）産物及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子産物の１つ以上の他の機能（例えば、触媒的機能）を阻害し得、それは、従って、好ましいものであり得る。Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子の後期エクソン又はイントロンを標的とする遺伝子編集系は、この点で特に好ましいものであり得る。一態様において、本発明の遺伝子編集系は、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子の後期エクソン又はイントロンを標的とする。一態様において、本発明の遺伝子編集系は、エクソン又はエクソン８の下流のイントロンを標的とする。一態様において、遺伝子編集系は、Ｔｅｔ２遺伝子のエクソン８又はエクソン９、例えばエクソン９を標的とする。

【０３６５】

理論に拘束されるものではないが、他の実施形態において、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子の初期エクソン又はイントロンを標的とする、例えば標的遺伝子に未成熟終止コドンを導入して、遺伝子産物の発現を生じさせないか、又は完全に非機能性の遺伝子産物の発現を生じさせることも好ましい場合がある。Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子の初期エクソン又はイントロンを標的とする遺伝子編集系は、この点で、特に好ましいものであり得る。一態様において、本発明の遺伝子編集系は、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子の初期エクソン又はイントロンを標的とする。一態様において、本発明の遺伝子編集系は、エクソン又はエクソン４の上流のイントロンを標的とする。実施形態において、遺伝子編集系は、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子のエクソン１、エクソン２又はエクソン３、例えばエクソン３を標的とする。

【０３６６】

理論に拘束されるものではないが、他の実施形態において、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子の配列を標的とすることも好ましい場合があり、これは、遺伝子の１つ以上のアイソフォームに特異的であるが、遺伝子の１つ以上の他のアイソフォームには影響しない。実施形態において、触媒ドメインを含む、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子のアイソフォームを特異的に標的とすることが好ましい場合がある。

【０３６７】

二重鎖ＲＮＡ、例えばＳｉＲＮＡ又はＳｈＲＮＡ、モジュレーター

本発明によると、二重鎖ＲＮＡ（「ｄｓＲＮＡ」）、例えばｓｉＲＮＡ又はｓｈＲＮＡは、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子のモジュレーター（例えば、阻害剤）として使用することができる。また、本発明により、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子の前記ｄｓＲＮＡモジュレーター（例えば、阻害剤）をコードする核酸の使用が企図される。

【０３６８】

一実施形態において、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子のモジュレーター（例えば、阻害剤）は、核酸、例えばｄｓＲＮＡ、例えばＴｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）若しくは遺伝子産物及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子若しくは遺伝子産物をコードする核酸、例えばＴｅｔ関連遺伝子産物（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子産物をコードするゲノムＤＮＡ又はｍＲＮＡをコードする核酸に特異的なｓｉＲＮＡ又はｓｈＲＮＡである。

【０３６９】

本発明の一態様は、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子の配列、核酸配列（例えば、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）産物及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子産物をコードするゲノムＤＮＡ又はｍＲＮＡ）に相補的（例えば、１００％相補的）である、少なくとも１５の連続ヌクレオチド、例えば１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、

２２、２３、２４又は２５の連続ヌクレオチド、例えば２１の連続ヌクレオチドを含む、ｄｓＲＮＡ、例えばｓｉＲＮＡ又はｓｈＲＮＡを含む組成物を提供する。実施形態において、少なくとも１５の連続ヌクレオチド、例えば１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４又は２５の連続ヌクレオチド、例えば２１の連続ヌクレオチドは、ｓｈＲＮＡの標的配列又は表４に列挙されるＴｅｔ２　ｓｈＲＮＡをコードする核酸の連続ヌクレオチドを含む。分子が依然としてＲＮＡ干渉を媒介できる場合、標的配列及び／又はｓｈＲＮＡ分子の一部はＤＮＡとして提示されるが、これらの配列を標的とする又はこれらの配列を含むｄｓＲＮＡ剤は、ＲＮＡ又は本明細書に開示される及び／又は当技術分野で公知の任意のヌクレオチド、修飾ヌクレオチド又は置換物であり得ると考えられる。

【０３７０】

一実施形態において、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子の発現を阻害するｄｓＲＮＡ分子をコードする核酸分子を、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子の発現を阻害するｄｓＲＮＡ分子が例えばＣＡＲ発現細胞内で発現されるようにプロモーター、例えばＨ１又はＵ６駆動プロモーターに操作可能に連結する。例えば、Ｔｉｓｃｏｒｎｉａ　Ｇ．，“Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ　ｏｆ　Ｌｅｎｔｉｖｉｒａｌ　Ｖｅｃｔｏｒｓ　Ｅｘｐｒｅｓｓｉｎｇ　ｓｉＲＮＡ，”Ｃｈａｐｔｅｒ　３，ｉｎ　Ｇｅｎｅ　Ｔｒａｎｓｆｅｒ：Ｄｅｌｉｖｅｒｙ　ａｎｄ　Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ　ｏｆ　ＤＮＡ　ａｎｄ　ＲＮＡ（ｅｄｓ．Ｆｒｉｅｄｍａｎｎ　ａｎｄ　Ｒｏｓｓｉ）を参照されたい。Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ，ＵＳＡ，２００７；Ｂｒｕｍｍｅｌｋａｍｐ　ＴＲ，ｅｔ　ａｌ．（２００２）Ｓｃｉｅｎｃｅ　２９６：５５０－５５３；Ｍｉｙａｇｉｓｈｉ　Ｍ，ｅｔ　ａｌ．（２００２）Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１９：４９７－５００。一実施形態において、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子の発現を阻害するｄｓＲＮＡ分子をコードする核酸分子は、ＣＡＲの成分、例えば要素の全てをコードする核酸分子を含む同じベクター、例えばレンチウイルスベクター上に存在する。そのような実施形態において、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子の発現を阻害するｄｓＲＮＡ分子をコードする核酸分子は、ベクター、例えばレンチウイルスベクター上、ＣＡＲの成分、例えば全ての成分をコードする核酸の５’又は３’に位置する。Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子の発現を阻害するｄｓＲＮＡ分子をコードする核酸分子は、ＣＡＲの成分、例えば全ての成分をコードする核酸と同一又は異なる方向で転写され得る。一実施形態において、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子の発現を阻害するｄｓＲＮＡ分子をコードする核酸分子は、ＣＡＲの成分、例えば全ての成分をコードする核酸分子を含むベクター以外のベクター上に存在する。一実施形態において、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子の発現を阻害するｄｓＲＮＡ分子をコードする核酸分子は、ＣＡＲ発現細胞内で一時的に発現する。一実施形態において、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子の発現を阻害するｄｓＲＮＡ分子をコードする核酸分子は、ＣＡＲ発現細胞のゲノムに安定に組み込まれる。

【０３７１】

ｓｈＲＮＡ配列をコードする核酸配列の例を以下に提供する。標的配列は、Ｔｅｔ２ゲノムＤＮＡ（又は周囲のＤＮＡ）内の配列を指す。Ｔｅｔ２　ｓｈＲＮＡをコードする核

酸は、本発明で有用なｓｈＲＮＡ分子をコードする。実施形態において、Ｔｅｔ２阻害剤は、以下に列挙される標的配列に特異的な又はそのｍＲＮＡ相補体に特異的なｓｉＲＮＡ又はｓｈＲＮＡである。実施形態において、Ｔｅｔ２阻害剤は、以下の表４のＴｅｔ２ ｓｈＲＮＡをコードする核酸によってコードされるｓｈＲＮＡである。実施形態において、Ｔｅｔ２阻害剤は、例えば、Ｔｅｔ２ ｓｈＲＮＡが産生されるようにＵ６又はＨ１プロモーターの制御下にある、以下の表４のＴｅｔ２ ｓｈＲＮＡをコードする核酸を含む核酸である。実施形態において、本発明は、ｓｈＲＮＡの標的配列、例えば表４のｓｈＲＮＡのいずれかのｓｈＲＮＡの標的配列の、ＲＮＡ類似体（即ち全てのＴ核酸残基がＵ核酸残基で置換されたもの）である配列を含むｓｉＲＮＡ又はｓｈＲＮＡを提供する。

【０３７２】

【表７８】

表4

	SHRNA_名称	shRNAの標的配列	Tet2 shRNAをコードする核酸
TET2	TET2-3838_76472_挿入物 (TET2 shRNA #1)	CACATGGCGTTTATCCAGAAT (配列番号1244)	CACATGGCGTTTATCCAGAATCTCGAGATTCTGGATAAACGCCATGTGTTTTTTGAATTCGCACCAGCACGCTACGCACACACAGTACACACACTGACGTTTCGCCGTCTTC (配列番号1253)
TET2	TET2_NM_017628.4_25616_コンセプト (TET2 shRNA #2)	CAGATGCACAGGCCAATTAAG (配列番号1245)	GAAGACGCACCGGCAGATGTACAGGCTAATTAAGGTTAATATTCATAGCCTTAATTGGCCTGTGCATCTGTTTTTTGAATTCGCACCAGCACGCTACGCAACACGTCAACCAGTGTCAGTGTTTCGCCGT (配列番号 1254)
TET2	TET2_NM_017628.4_25625_コンセプト (TET2 shRNA #3)	GAGCTGCTGAATTCAACTAGA (配列番号1246)	GAAGACGCACCGGGAGCTGCTGAATTCAATTAGAGTTAATATTCATAGCTCTAGTTGAATTCAGCAGCTCTTTTTTGAATTCGCACCAGCACGCTACGCATGCAGTCAACCAGTGTCAACCATTCGCCGT (配列番号1255)
TET2	TET2-6571_76471_標的 (TET2 shRNA #4)	CAGATCGCCATAACATAAATA (配列番号1247)	CAGATCGCCATAACATAAATACTCGAGTATTTATGTTATGGCGATCTGTTTTTTGAATTCGCACCAGCACGCTACGCATGACCAGTACACACACTGCATGTTCGCCGTCTTC (配列番号1256)
TET2	TET2_NM_017628.4_25619_標的 (TET2 shRNA #5)	GACCATGGAGCAGCATCTGAA (配列番号1248)	GAAGACGCACCGGGACCATGGAGTAGCATTTGAAGTTAATATTCATAGCTTCAGATGCTGCTCCATGGTCTTTTTTGAATTCGCACCAGCACGCTACGCATGGTGTCAACCAGTGTCAGTTGTTCGCCGT (配列番号 1257)
TET2	TET2 shRNA #6	GCCAAGTCATTATTTGACCAT (配列番号1249)	GCCAAGTCATTATTTGACCATCTCGAGATGGTCAAATAATGACTTGGCTTTTTTGA (配列番号1258)
TET2	TET2 shRNA #7	CCTCAGAGATATTGTGGGTTT (配列番号1250)	CCTCAGAGATATTGTGGGTTTCTCGAGAAACCCACAATATCTCTGAGGTTTTTTGA (配列番号1259)
TET2	TET2 shRNA #8	GGGTAAGCCAAGAAAGAAA (配列番号1251)	GGGTAAGCCAAGAAAGAAACTCGAGTTTCTTTCTTGGCTTACCCTTTTTTGA (配列番号1260)
TET2	TET2 8長 (TET2 shRNA #9)	GGGTAAGCCAAGAAAGAAA (配列番号1252)	GAAGACGCACCGGGGGTAAGCCAAGAAAGAAAGTTAATATTCATAGCTTTCTTTCTTGGCTTACCCTTTTTTGAATTCGCACCAGCACGCTACGCAACACGTCAACCAGTGTCAGTGTTTCGCCGT (配列番号1261)

【０３７３】

Ｔｅｔ２の更なるｄｓＲＮＡ阻害剤、例えばｓｈＲＮＡ及びｓｉＲＮＡ分子は、当技術

分野で公知の方法及び本明細書に記載の方法を使用して設計及び試験することができる。実施形態において、ｄｓＲＮＡ　Ｔｅｔ２阻害剤、例えばｓｈＲＮＡ又はｓｉＲＮＡは、配列番号１３５８の配列を標的とする。実施形態において、ｄｓＲＮＡ　Ｔｅｔ２阻害剤、例えばｓｈＲＮＡ又はｓｉＲＮＡは、配列番号１３５９の配列を標的とする。実施形態において、ｄｓＲＮＡ　Ｔｅｔ２阻害剤、例えばｓｈＲＮＡ又はｓｉＲＮＡは、配列番号１３６０の配列を標的とする。実施形態において、ｄｓＲＮＡ　Ｔｅｔ２阻害剤、例えばｓｈＲＮＡ又はｓｉＲＮＡは、配列番号１３６１の配列を標的とする。実施形態において、ｄｓＲＮＡ　Ｔｅｔ２阻害剤、例えばｓｈＲＮＡ又はｓｉＲＮＡは、配列番号１３６２の配列を標的とする。実施形態において、ｄｓＲＮＡ　Ｔｅｔ２阻害剤、例えばｓｈＲＮＡ又はｓｉＲＮＡは、配列番号１３６３の配列を標的とする。実施形態において、ｄｓＲＮＡ　Ｔｅｔ２阻害剤、例えばｓｈＲＮＡ又はｓｉＲＮＡは、Ｔｅｔ２をコードするｍＲＮＡの配列を標的とする。

【０３７４】

いくつかの実施形態において、ｄｓＲＮＡ阻害剤は、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ又はＰＲＤＭ１の阻害剤である。例えば、ＰＲＤＭ１の例示的なｄｓＲＮＡ阻害剤、例えばｓｈＲＮＡ及びｓｉＲＮＡ分子は、当技術分野で公知であり、例えば国際公開第２０１３／０７０５６３号パンフレットに記載され、これは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０３７５】

実施形態において、阻害剤は、上記実施形態のいずれかのｄｓＲＮＡ阻害剤、例えばｓｈＲＮＡ又はｓｉＲＮＡをコードする核酸、例えばＤＮＡである。実施形態において、核酸、例えばＤＮＡは、ベクター、例えば任意の従来の発現系、例えば本明細書に記載のもの、例えばレンチウイルスベクター上に配置される。

【０３７６】

理論に拘束されるものではないが、ｄｓＲＮＡ阻害剤（例えば、ｓｉＲＮＡ又はｓｈＲＮＡ）は、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子のｍＲＮＡの配列を標的とし、これは、遺伝子の１つ以上のアイソフォームに特異的であるが、遺伝子の１つ以上の他のアイソフォームには影響しない（例えば、ユニークなスプライスジャンクションを標的とするか、又は遺伝子の１つ以上のアイソフォームに存在するが遺伝子の１つ以上の他のアイソフォームには存在しないドメインを標的とするため）。実施形態において、触媒ドメインを含む、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子のアイソフォームを特異的に標的とすることが好ましい場合がある。

【０３７７】

小分子

いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子のモジュレーターは、小分子である。例示的な小分子モジュレーター（例えば、阻害剤）を以下に説明する。

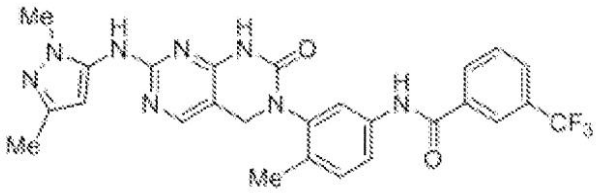
【０３７８】

ＩＦＮ－γ阻害剤

実施形態において、ＩＦＮ－γ阻害剤は、ＩＦＮ－γの発現及び／又は機能を阻害又は低減する小分子である。一例において、本発明によるＩＦＮ－γ阻害剤は、ＩＦＮ－γの合成を阻害又は低減する小分子、例えばビスフェノール若しくはフェノキシ化合物又はその誘導体である。例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第５，８８０，１４６号明細書を参照されたい。別の例において、本発明によるＩＦＮ－γ阻害剤は、ＩＦＮ－γ誘導因子（ＩＧＩＦ）の産生を減少させること又はインターロイキン－１β変換酵素（ＩＣＥ）を阻害することにより、ＩＦＮ－γを阻害する小分子である。例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第５，９８５，８６３号明

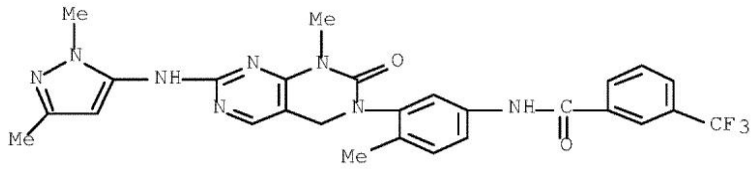
細書を参照されたい。
【０３７９】
ＮＯＴＣＨ２阻害剤
実施形態において、ＮＯＴＣＨ２阻害剤は、Ｎｏｔｃｈ２の発現及び／又は機能を阻害又は低減する小分子である。
【０３８０】
一例において、本発明によるＮＯＴＣＨ２阻害剤は、グリオトキシン又はその誘導体であり、例えばアセチルグリオトキシン、６－C_{1-3}－アルコキシグリオトキシン、６－C_{2-3}－アシルオキシグリオトキシン、６－ジヒドログリオトキシン、６－ジヒドロキシグリオトキシン、６－［（メトキシカルボニル）メトキシ］グリオトキシン若しくは６－シアノメトキシグリオトキシン又はその塩からなる群から選択される。例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第７，９８１，８７８号明細書を参照されたい。
【０３８１】
一例において、本発明によるＮＯＴＣＨ２阻害剤は、６－４［－（ｔｅｒｔブチル）－フェノキシ］ピリジン－３－アミン又はその誘導体であり、例えば参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第９，２９６，６８２号明細書を参照されたい。
【０３８２】
一例において、本発明によるＮＯＴＣＨ２阻害剤は、γ－セクレターゼ阻害剤、例えばＭＫ－０７５２（Ｍｅｒｃｋ＆Ｃｏ．）、ＲＯ４９２９０９７（Ｒｏｃｈｅ）、セマガセスタット（ＬＹ－４５０１３９；Ｅｌｉ　Ｌｉｌｌｙ＆Ｃｏ．）、アバガセスタット（ＢＭＳ－７０８１６３；Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂ）、ＤＡＰＴ（Ｎ－［Ｎ－（３，５－ジフルオロフェニルアセチル－Ｌ－アラニル）］－Ｓ－フェニルグリシンｔ－ブチルエステル）、Ｌ６８５，４５８、化合物Ｅ（（ｓ，ｓ）－２－（３，５－ジフルオロフェニル）－アセチルアミノ］－Ｎ－（１－メチル－２－オキソ－５－フェニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，４］ジアゼピン－３－イル）－プロピオンアミド）、ＤＢＺ（ジベンザゼピン）、ＪＬＫ６（７－アミノ－４－クロロ－３－メトキシイソクマリン）又は化合物１８（［１１－エンド］－Ｎ－（５，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－６，９－メタノベンゾ［９］［８］アヌレン－１１－イル）－チオフェン－２－スルホンアミド）である。例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるＰｕｒｏｗ　Ｂ．Ａｄｖ　Ｅｘｐ　Ｍｅｄ　Ｂｉｏｌ．２０１２；７２７：３０５－１９を参照されたい。
【０３８３】
ＣＤ２８阻害剤
実施形態において、ＣＤ２８阻害剤は、ＣＤ２８の発現及び／又は機能を阻害又は低減する小分子である。
【０３８４】
ＩＣＯＳ阻害剤
実施形態において、ＩＣＯＳ阻害剤は、ＩＣＯＳの発現及び／又は機能を阻害又は低減する小分子である。
【０３８５】
ＩＬ２ＲＡ阻害剤
実施形態において、ＩＬ２ＲＡ阻害剤は、ＩＬ２ＲＡの発現及び／又は機能を阻害又は低減する小分子である。
【０３８６】
一例において、本発明によるＩＬ２ＲＡ阻害剤は、ＩＬ－２とＩＬ２ＲＡとの間の結合を低下させる小分子、例えばアシルフェニルアラニン類似体、例えばＲｏ２６－４５５０（Ｒｏｃｈｅ）又はその誘導体である。例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるＴｈａｎｏｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　Ｕ　Ｓ　Ａ．２００６を参照されたい。

【０３８７】
ＰＲＤＭ１阻害剤
実施形態において、ＰＲＤＭ１阻害剤は、ＰＲＤＭ１の発現及び／又は機能を阻害又は低減する小分子である。
【０３８８】
Ｔｅｔ阻害剤
実施形態において、Ｔｅｔ阻害剤は、Ｔｅｔ、例えばＴｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２の発現及び／又は機能を阻害する小分子である。
【０３８９】
Ｔｅｔ２阻害剤
実施形態において、Ｔｅｔ２阻害剤は、Ｔｅｔ２の発現及び／又は機能を阻害する小分子である。例えば、本発明によるＴｅｔ２阻害剤は、２－ヒドロキシグルタレート（ＣＡＳ＃２８８９－３１－８）である。
【０３９０】
別の例において、本発明によるＴｅｔ２阻害剤は、以下の構造を有する。
【化６】

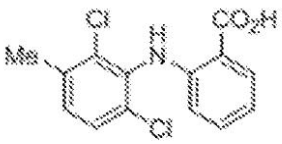


プルリポチンSC1

【０３９１】
別の例において、本発明によるＴｅｔ２阻害剤は、Ｎ－［３－［７－（２，５－ジメチル－２Ｈ－ピラゾール－３－イルアミノ）－１－メチル－２－オキソ－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミド［４，５－ｄ］ピリミジン－３－イル］－４－メチルフェニル］－３－トリフルオロメチル－ベンズアミド（ＣＡＳ＃８３９７０７－３７－８）であり、以下の構造を有する。
【化７】



【０３９２】
別の例において、本発明によるＴｅｔ２阻害剤は、２－［（２，６－ジクロロ－３－メチルフェニル）アミノ］安息香酸（ＣＡＳ＃６４４－６２－２）であり、以下の構造を有する。
【化８】



メクロフェナム酸

【０３９３】
実施形態において、本発明のＴｅｔ２阻害剤は、前述のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【０３９４】
ＨＤＡＣ阻害剤
本発明によると、任意の公知のＨＤＡＣ阻害剤を使用することができる。ＨＤＡＣ阻害剤の非限定的な例には、ボニノスタット（Ｚｏｌｉｎｚａ（登録商標））；ロミデプシン（Ｉｓｔｏｄａｘ（登録商標））；トレコスタチンＡ（ＴＳＡ）；オキサムフラチン；ボリノスタット（ゾリンザ（登録商標）、スベロイルアニリドヒドロキサム酸）；ピロキサミド（シベロイル－３－アミノピリジンアミドヒドロキサム酸）；トラポキシンＡ（ＲＦ－１０２３Ａ）；トラポキシンＢ（ＲＦ－１０２３８）；シクロ［（αＳ，２Ｓ）－α－アミノ－η－オキソ－２－オキシランオクタノイル－Ｏ－メチル－Ｄ－チロシル－Ｌ－イソロイシル－Ｌ－プロリル］（Ｃｙｌ－１）；シクロ［（αＳ，２Ｓ）－α－アミノ－η－オキソ－２－オキシランオクタノイル－Ｏ－メチル－Ｄ－チロシル－Ｌ－イソロイシル－（２Ｓ）－２－ピペリジンカルボニル］（Ｃｙｌ－２）；環状［Ｌ－アラニル－Ｄ－アラニル－（２Ｓ）－η－オキソ－Ｌ－α－アミノオキシランオクタノイル－Ｄ－プロリル］（ＨＣ－毒素）；シクロ［（αＳ，２Ｓ）－α－アミノ－η－オキソ－２－オキシランオクタノイル－Ｄ－フェニルアラニル－Ｌ－ロイシル－（２Ｓ）－２－ピペリジンカルボニル］（ＷＦ－３１６１）；クラミドシン（（Ｓ）－環状（２－メチルアラニル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｄ－プロリル－η－オキソ－Ｌ－α－アミノオキシランオクタノイル）；アピシジン（シクロ（８－オキソ－Ｌ－２－アミノデカノイル－１－メトキシ－Ｌ－トリプトフィル－Ｌ－イソロイシル－Ｄ－２－ピペリジンカルボニル）；ロミデプシン（Ｉｓｔｏｄａｘ（登録商標）、ＦＲ－９０１２２８）；４－フェニルブチレート；スピルコスタチンＡ；ミルプロイン（バルプロ酸）；エンチノスタット（ＭＳ－２７５、Ｎ－（２－アミノフェニル）－４－［Ｎ－（ピリジン－３－イル－メトキシカルボニル）－アミノ－メチル］－ベンズアミド）；デプデシン（４，５：８，９－ジアンヒドロ－１，２，６，７，１１－ペンタデオキシ－Ｄ－トレオ－Ｄ－イド－ウンデカ－１，６－ジエニトール）；４－（アセチルアミノ）－Ｎ－（２－アミノフェニル）－ベンズアミド（ＣＩ－９９４としても知られる）；Ｎ１－（２－アミノフェニル）－Ｎ８－フェニル－オクタンジアミド（ＢＭＬ－２１０としても知られる）；４－（ジメチルアミノ）－Ｎ－（７－（ヒドロキシアミノ）－７－オキソヘプチル）ベンズアミド（Ｍ３４４としても知られる）；（Ｅ）－３－（４－（（（２－（１Ｈ－インドール－３－イル）エチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－メチル）フェニル）－Ｎ－ヒドロキシアクリルアミド（ＮＶＰ－ＬＡＱ８２４）；パノビノスタット（Ｆａｒｙｄａｋ（登録商標））；モセチノスタット及びベリノスタット。

【０３９５】
タンパク質
いくつかの実施形態において、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子のモジュレーターは、タンパク質である。例示的なタンパク質モジュレーター（例えば、阻害剤）は、以下に記載される。

【０３９６】
ＩＦＮ－γ阻害剤
実施形態において、ＩＦＮ－γ阻害剤は、ＩＦＮ－γの発現及び／又は機能を阻害又は低減するタンパク質である。一例において、本発明によるＩＦＮ－γ阻害剤は、抗ＩＦＮ－γ抗体若しくはその断片又は抗ＩＦＮ－γ受容体抗体若しくはその断片である。例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる国際公開第２０１３／０７８３７８号パンフレット、国際公開第２０１１／０６１７００号パンフレット、米国特許第６，３２９，５１１号パンフレット、米国特許第６，５５８，６６１号パンフレット及び米国特許第４，８９７，２６４号パンフレットを参照されたい。

【０３９７】
別の例では、本発明によるＩＦＮ－γ阻害剤は、ＩＦＮ－γ受容体又はその断片、例えば参照によりその全体が本明細書に組み込まれる国際公開第２０１１／０６１７００号パ

ンフレット、米国特許第６，５５８，６６１号明細書及び米国特許第７，６０８，４３０号明細書に記載のものである。

【０３９８】

別の例では、本発明によるＩＦＮ－γ阻害剤は、修飾又は不活性化されたＩＦＮ－γ又はＩＦＮ－γの断片であり、例えば参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第５，４５１，６５８号明細書及び米国特許第７，９７３，１３３号明細書に記載のものである。

【０３９９】

別の例では、本発明によるＩＦＮ－γ阻害剤は、ＩＦＮ－γのアンタゴニストであるサイトカインであり、例えば参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第５，６１２，１９５号明細書に記載のものである。

【０４００】

別の例では、本発明によるＩＦＮ－γ阻害剤は、ＩＦＮ－γの産生を阻害又は低減するＢＣＲＦ１タンパク質であり、例えば参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第５，７３６，３９０号明細書に記載のものである。

【０４０１】

ＮＯＴＣＨ２阻害剤

実施形態において、ＮＯＴＣＨ２阻害剤は、ＮＯＴＣＨ２の発現及び／又は機能を阻害又は低減するタンパク質である。一例において、本発明によるＮｏｔｃｈ２阻害剤は、抗ＮＯＴＣＨ２抗体又はその断片であり、例えば参照によりその全体が本明細書に組み込まれる国際公開第２０１４／１４１０６４号パンフレット、国際公開第２００８／０９１６４１号パンフレット、米国特許第７，９１９，０９２号明細書、米国特許第８，２２６，９４３号明細書及び米国特許第８，４０４，２３９号明細書を参照されたい。

【０４０２】

ＩＬ２ＲＡ阻害剤

実施形態において、ＩＬ２ＲＡ阻害剤は、ＩＬ２ＲＡの発現及び／又は機能を阻害又は低減するタンパク質である。一例において、本発明によるＩＬ２ＲＡ阻害剤は、抗ＩＬ２ＲＡ抗体又はその断片であり、例えば参照によりその全体が本明細書に組み込まれる国際公開第１９９０／００７８６１号パンフレット、国際公開第２０００／０３０６７９号パンフレット、国際公開第２０１４／１４４９３５号パンフレット及び米国特許第７，４３８，９０７号明細書を参照されたい。例示的な抗ＩＬ２ＲＡ抗体には、ダクリズマブ、バシリキシマブ及びＢＴ５６３が含まれる。

【０４０３】

別の例では、本発明によるＩＬ２ＲＡ阻害剤は、ＩＬ２ＲＡのペプチドアンタゴニストであり、例えばその全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第５，６３５，５９７号明細書及びＥｍｅｒｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉ．２００３ Ａｐｒ；１２（４）：８１１－２２を参照されたい。

【０４０４】

ＰＲＤＭ１阻害剤

実施形態において、ＰＲＤＭ１阻害剤は、ＰＲＤＭ１の発現及び／又は機能を阻害又は低減するタンパク質又はペプチドである。一例において、本発明によるＰＲＤＭ１阻害剤は、抗ＰＲＤＭ１抗体又はその断片である。一例において、本発明によるＰＲＤＭ１阻害剤は、ＰＲＤＭ１に結合する遮断ペプチドである。

【０４０５】

ドミナントネガティブＴｅｔ２

本発明によると、ドミナントネガティブＴｅｔ２アイソフォーム及び前記ドミナントネガティブＴｅｔ２をコードする核酸は、Ｔｅｔ２阻害剤として使用することができる。実施形態において、ドミナントネガティブＴｅｔ２は、Ｔｅｔ２の触媒機能を欠いている。ドミナントネガティブＴｅｔ２の例は、配列番号１３５７の番号付けに従って、変異Ｒ１２６１Ｇを有する配列番号１３５７を含むか又はそれからなるタンパク質である。ドミナ

ントネガティブＴｅｔ２の例は、配列番号１３５７の番号付けに従って、変異Ｒ１２６２Ａを有する配列番号１３５７を含むか又はそれからなるタンパク質である。ドミナントネガティブＴｅｔ２の例は、配列番号１３５７の番号付けに従って、変異Ｓ１２９０Ａを有する配列番号１３５７を含むか又はそれからなるタンパク質である。ドミナントネガティブＴｅｔ２の例は、配列番号１３５７の番号付けに従って、ＷＳＭＹＹＮ（配列番号１３５７のアミノ酸１２９１～１２９６）からＧＧＳＧＧＳ（配列番号６７）への変異を有する配列番号１３５７を含むか又はそれからなるタンパク質である。ドミナントネガティブＴｅｔ２の例は、配列番号１３５７の番号付けに従って、変異Ｍ１２９３Ａ及びＹ１２９４Ａを有する配列番号１３５７を含むか又はそれからなるタンパク質である。ドミナントネガティブＴｅｔ２の例は、配列番号１３５７の番号付けに従って、変異Ｙ１２９５Ａを有する配列番号１３５７を含むか又はそれからなるタンパク質である。ドミナントネガティブＴｅｔ２の例は、配列番号１３５７の番号付けに従って、変異Ｓ１３０３Ｎを有する配列番号１３５７を含むか又はそれからなるタンパク質である。ドミナントネガティブＴｅｔ２の例は、配列番号１３５７の番号付けに従って、変異Ｈ１３８２Ｙを有する配列番号１３５７を含むか又はそれからなるタンパク質である。ドミナントネガティブＴｅｔ２の例は、配列番号１３５７の番号付けに従って、変異Ｄ１３８４Ａを有する配列番号１３５７を含むか又はそれからなるタンパク質である。ドミナントネガティブＴｅｔ２の例は、配列番号１３５７の番号付けに従って、変異Ｄ１３８４Ｖを有する配列番号１３５７を含むか又はそれからなるタンパク質である。実施形態において、ドミナントネガティブＴｅｔ２は、前述の変異のいずれかの組み合わせを含み得る。そのような変異は、例えば、Ｃｈｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，４９３：５６１－５６４（２０１３）；Ｈｕ ｅｔ ａｌ，Ｃｅｌｌ，１５５：１５４５－１５５５（２０１３）に記載され、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０４０６】

ドミナントネガティブＴｅｔ２結合パートナー

理論に拘束されるものではないが、Ｔｅｔ２は、１つ以上のＨＤＡＣ、例えば免疫エフェクター細胞、例えばＴ細胞で発現した１つ以上のＨＤＡＣと相互作用、例えば結合し、そのようなＴｅｔ２：ＨＤＡＣ複合体は、細胞内のＴｅｔ２活性に寄与し得ると考えられる。実施形態において、本発明のＴｅｔ２阻害剤は、ドミナントネガティブＴｅｔ２結合パートナー、例えばドミナントネガティブＴｅｔ２結合ＨＤＡＣである。他の実施形態において、本発明のＴｅｔ２阻害剤は、ドミナントネガティブＴｅｔ２結合パートナー、例えばドミナントネガティブＴｅｔ２結合ＨＤＡＣをコードする核酸を含む。

【０４０７】

ベクター

本明細書に記載されるように、本発明は、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子（例えば、本明細書に記載されるもの）の、遺伝子編集系、ｓｈＲＮＡ若しくはｓｉＲＮＡ阻害剤、小分子、ペプチド又はタンパク質モジュレーター（例えば、阻害剤）など、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子のモジュレーター（例えば、阻害剤）をコードする、ベクター、例えば本明細書に記載されるものを提供する。

【０４０８】

例えば、ＣＡＲを更に含む実施形態において、核酸は、例えば、本明細書に記載される、ＣＡＲをコードする配列を更に含み得る。いくつかの実施形態において、本発明は、本明細書に記載のＴｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子の阻害剤をコードする核酸配列を含み、本明細書に記載のＣＡＲ分子をコードする核酸配列を含む、ベクターを提供する。実施形態において、核酸配列は、別個のベクター上に配置される。他の実施形態において、２つ以上の核酸配列は、同じフレームにおいて単一核分子により且つ

単一のポリペプチド鎖としてコード化される。この態様において、２つ以上のＣＡＲは、例えば、１つ以上のペプチド開裂部位により分けられ得る（例えば、自己開裂部位又は細胞内プロテアーゼのための基質）。ペプチド開裂部位の例は、次のものを含み、ここで、ＧＳＧ残基は、任意選択である。

Ｔ２Ａ：（ＧＳＧ）ＥＧＲＧＳＬＬＴＣＧＤＶＥＥＮＰＧＰ（配列番号６８）

Ｐ２Ａ：（ＧＳＧ）ＡＴＮＦＳＬＬＫＱＡＧＤＶＥＥＮＰＧＰ（配列番号６９）

Ｅ２Ａ：（ＧＳＧ）ＱＣＴＮＹＡＬＬＫＬＡＧＤＶＥＳＮＰＧＰ（配列番号７０）

Ｆ２Ａ：（ＧＳＧ）ＶＫＱＴＬＮＦＤＬＬＫＬＡＧＤＶＥＳＮＰＧＰ（配列番号７１）

【０４０９】

これらのペプチド切断部位は、本明細書では集合的に「２Ａ部位」と称される。実施形態において、ベクターは、本明細書に記載のＣＡＲをコードする核酸配列及び本明細書に記載のＴｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子のｓｈＲＮＡ又はｓｉＲＮＡ阻害剤をコードする核酸配列を含む。実施形態において、ベクターは、本明細書に記載のＣＡＲをコードする核酸配列及び本明細書に記載のＴｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子のゲノム編集系（例えば、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系）モジュレーター（例えば、阻害剤）をコードする核酸配列を含む。

【０４１０】

モジュレーターの使用方法

本発明は、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子の発現及び／又は機能を変化させる工程を含む、ＣＡＲ発現細胞、例えば本明細書に記載のＣＡＲを発現する細胞、例えばＣＡＲ１９発現細胞（例えば、ＣＴＬ０１９又はＣＴＬ１１９）の治療有効性を高める方法を提供する。

【０４１１】

特定の実施形態において、方法は、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子の発現及び／又は機能を低減又は排除することを含む。他の実施形態において、方法は、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子の発現及び／又は機能を増加又は活性化することを含む。いくつかの実施形態において、方法は、前記細胞を、本明細書に記載のＴｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子のモジュレーター（例えば、阻害剤）と接触させることを含む。いくつかの実施形態において、方法は、前記細胞内の５－ヒドロキシメチルシトシンのレベルを低下させることを含む。

【０４１２】

本発明は、前記細胞において、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子の発現又は機能を変化させる（例えば、低減若しくは排除又は増加若しくは活性化する）工程を含む、ＣＡＲ発現細胞、例えば改善された機能を有する（例えば、改善された有効性、例えば腫瘍標的化又は増殖を有する）ＣＡＲ発現細胞を製造する方法を更に提供する。実施形態において、方法は、前記細胞を、本明細書に記載のＴｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子のモジュレーター（例えば、阻害剤又はアクティベーター）と接触させることを含む。いくつかの実施形態において、接触は、エクスビボで行わ

れる。いくつかの実施形態において、接触は、インビボで行われる。いくつかの実施形態において、接触は、前記細胞がＣＡＲ、例えば本明細書に記載のＣＡＲを発現するように修飾される前、同時又は後に行われる。

【０４１３】

実施形態において、本発明は、ＣＡＲ発現細胞、例えば本明細書に記載のＣＡＲを発現する細胞、例えばＣＡＲ１９発現細胞（例えば、ＣＴＬ０１９又はＣＴＬ１１９発現細胞）において、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子の発現及び／又は機能を変化させる（例えば、阻害又は活性化する）ための方法を提供し、方法は、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子の発現及び／又は機能を変化させる（例えば、低減若しくは排除又は増加若しくは活性化する）工程を含む実施形態において、方法は、前記細胞を本明細書に記載のＴｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子のモジュレーター（例えば、阻害剤又はアクティベーター）と接触させることを含む。いくつかの実施形態において、方法は、前記細胞内の５－ヒドロキシメチルシトシンのレベルを低下させることを含む。

【０４１４】

一実施形態において、本発明は、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子の発現が破壊されるように、ＣＡＲをコードする核酸を、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子又はその調節エレメント内の部位において、細胞、例えば免疫エフェクター細胞、例えばＴ細胞に導入することを含む方法、例えば上記の方法を提供する。Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子内の部位での組み込みが、例えば、上記のようなＴｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子を標的とする遺伝子編集系を使用して、達成され得る。

【０４１５】

一実施形態において、本発明は、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子を標的とする、遺伝子編集系、例えばＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ遺伝子編集系、例えばＴｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子の標的配列に相補的な標的化配列を有するｇＲＮＡを含む、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系を細胞に導入する工程を含む方法、例えば上記の方法を提供する。実施形態において、ｇＲＮＡ及びＣａｓ酵素のリボ核タンパク質複合体として、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系が前記細胞に導入される、例えば電気穿孔を介して導入される。一実施形態において、この方法は、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系の１つ以上の成分をコードする核酸を前記細胞に導入することを含む。一実施形態において、前記核酸は、ＣＡＲ、例えば本明細書に記載のＣＡＲをコードするベクター上に配置される。

【０４１６】

一実施形態において、本発明は、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子を標的とする阻害性ｄｓＲＮＡ、例えばｓｈＲＮＡ又はｓｉＲＮＡを細胞に導入する工程を含む方法、例えば上記の方法を提供する。一実施形態において、方法は、Ｔｅｔ関連遺伝子（例えば、Ｔｅｔ２関連遺伝子）及び／又はＴｅｔ（例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２及び／又はＴｅｔ３、例えばＴｅｔ２）遺伝子を標的とする阻害性ｄｓＲＮＡ、例えばｓｈＲＮＡ又はｓｉＲＮＡをコードする核酸を前記細胞に導入することを含む。一実施形態において、前記核酸は、ＣＡＲ、例えば本明細書に記載のＣＡＲをコードするベクター

上に配置される。
【０４１７】
ＣＡＲ及びＣＡＲ　Ｔ細胞の更なる成分及び本発明に関する方法を以下に記載する。
【０４１８】
本発明のＣＡＲで操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を使用した、物質の組成物及び癌などの疾患の処置のための使用方法が本明細書に提供される。
【０４１９】
一態様において、本発明は、腫瘍抗原、例えば本明細書に記載の腫瘍抗原への特異的結合のために操作した抗原結合ドメイン（例えば、抗体又は抗体断片、ＴＣＲ又はＴＣＲ断片）を含む、多数のキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を提供する。一態様において、本発明は、ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を提供し、ここで、操作された免疫エフェクター細胞は抗癌特性を示す。一態様において、細胞がＣＡＲで形質転換され、ＣＡＲが細胞表面上に発現する。いくつかの実施形態において、細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）は、ＣＡＲをコードするウイルスベクターで形質導入される。いくつかの実施形態において、ウイルスベクターは、レトロウイルスベクターである。いくつかの実施形態において、ウイルスベクターは、レンチウイルスベクターである。一部のかかる実施形態において、細胞は、ＣＡＲを安定に発現し得る。別の実施形態において、細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）に、ＣＡＲをコードする核酸、例えばｍＲＮＡ、ｃＤＮＡ、ＤＮＡをトランスフェクトする。一部のかかる実施形態において、細胞は、ＣＡＲを一過性に発現し得る。
【０４２０】
一態様において、本明細書に記載のＣＡＲの抗原結合ドメインは、ｓｃＦｖ抗体断片である。一態様において、そのような抗体断片は、それらが同等の結合親和性を保持する、例えば、それらは、由来するＩｇＧ抗体と同程度の親和性で同じ抗原に結合する点で機能的である。他の実施形態において、抗体断片は、より低い結合親和性を有し、例えば、それは、由来する抗体よりも低い結合親和性で同じ抗原に結合するが、本明細書に記載の生物学的応答を提供するという点で機能的である。一実施形態において、ＣＡＲ分子は、標的抗原について、10^{-4}Ｍ～10^{-8}Ｍ、例えば10^{-5}Ｍ～10^{-7}Ｍ、例えば10^{-6}Ｍ又は10^{-7}Ｍの結合親和性ＫＤを有する抗体断片を含む。一実施形態において、抗体断片は、参照抗体、例えば本明細書に記載の抗体より少なくとも５倍、１０倍、２０倍、３０倍、５０倍、１００倍又は１０００倍小さい結合親和性を有する。
【０４２１】
一態様において、このような抗体断片は、当業者に理解されるように、免疫応答活性化、その標的抗原からのシグナル伝達開始阻害を含むが、これらに限定されない生物学的応答を提供するという点で機能的である。
【０４２２】
一態様において、ＣＡＲの抗原結合ドメインは、それが由来するｓｃＦｖのマウス配列と比較してヒト化されたｓｃＦｖ抗体断片である。
【０４２３】
一態様において、本発明のＣＡＲの抗原結合ドメイン（例えば、ｓｃＦｖ）は、配列が哺乳類細胞での発現にコドン最適化されている核酸分子によってコードされる。一態様において、本発明のＣＡＲコンストラクト全体は、配列全体が哺乳類細胞での発現にコドン最適化されている核酸分子によってコードされる。コドン最適化とは、コードＤＮＡにおける同義コドン（即ち同じアミノ酸をコードするコドン）の出現頻度が異なる種で偏っているという発見を指す。かかるコドン縮重により、同一のポリペプチドが種々のヌクレオチド配列によってコードされることが可能になる。種々のコドン最適化方法が当技術分野において公知であり、例えば少なくとも米国特許第５，７８６，４６４号明細書及び同第６，１１４，１４８号明細書に開示される方法が挙げられる。
【０４２４】

一態様において、本発明のＣＡＲは、特異的抗体の抗原結合ドメインを細胞内シグナル伝達分子と組み合わせる。例えば、いくつかの態様において、細胞内シグナル伝達分子は、ＣＤ３－ζ鎖、４－１ＢＢ及びＣＤ２８シグナル伝達モジュール並びにそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。一態様において、抗原結合ドメインは、本明細書に記載の腫瘍抗原に結合する。

【０４２５】

更に、本発明は、ＣＡＲ及びＣＡＲ発現細胞並びに数ある疾患の中で、癌又は本明細書に記載の腫瘍抗原を発現する細胞若しくは組織が関与するあらゆる悪性腫瘍若しくは自己免疫性疾患を処置するための医薬又は方法におけるそれらの使用を提供する。

【０４２６】

一態様において、本発明のＣＡＲを本明細書に記載の腫瘍抗原を発現する正常細胞の根絶に使用でき、それにより細胞移植前の細胞コンディショニング治療としての使用が適用可能である。一態様において、本明細書に記載の腫瘍抗原を発現する正常細胞は、正常幹細胞であり、細胞移植は、幹細胞移植である。

【０４２７】

一態様において、本発明は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を提供し、ここで、操作された免疫エフェクター細胞は抗腫瘍特性を示す。好ましい抗原は、本明細書に記載の癌関連抗原（即ち腫瘍抗原）である。一態様において、ＣＡＲの抗原結合ドメインは、部分的ヒト化抗体断片を含む。一態様において、ＣＡＲの抗原結合ドメインは、部分的ヒト化ｓｃＦｖを含む。従って、本発明は、ヒト化抗原結合ドメインを含み、細胞、例えばＴ細胞又はＮＫ細胞へ操作された、ＣＡＲ及び養子治療のためのその使用方法を提供する。

【０４２８】

一態様において、本発明のＣＡＲは、ＣＤ１３７（４－１ＢＢ）シグナル伝達ドメイン、ＣＤ２８シグナル伝達ドメイン、ＣＤ２７シグナルドメイン、ＣＤ３ζシグナルドメイン及びこれらの任意の組み合わせの群から選択される少なくとも１つの細胞内ドメインを含む。一態様において、本発明のＣＡＲは、少なくとも１つの細胞内シグナル伝達ドメインを含み、ＣＤ１３７（４－１ＢＢ）又はＣＤ２８以外の１つ以上の共刺激分子からのものである。

【０４２９】

本発明のＣＡＲの成分のいくつかの例の配列を表１に列挙する。表中、ａａは、アミノ酸を表し、ｎａは、対応するペプチドをコードする核酸を表す。

【０４３０】

【表７９】

表1.CARの種々の成分の配列(aa–アミノ酸、na–対応するタンパク質をコードする核酸)

配列番号	説明	配列	huCD19への対応
1	EF-1プロモーター	CGTGAGGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACATCGC CCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGGAGGGGTCGGCAATTGA ACCGGTGCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAAACTGGGAAAG TGATGTCGTGTACTGGCTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGA GAACCGTATATAAGTGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTC GCAACGGGTTTGCCGCCAGAACACAGGTAAGTGCCGTGTGTG GTTCCCGCGGGCCTGGCCTCTTTACGGGTTATGGCCCTTGCGT GCCTTGAATTACTTCCACCTGGCTGCAGTACGTGATTCTTGAT CCCGAGCTTCGGGTTGGAAGTGGGTGGGAGAGTTCGAGGCCT TGCGCTTAAGGAGCCCCTTCGCCTCGTGCTTGAGTTGAGGCCT GGCCTGGGCGCTGGGGCCGCCGCGTGCGAATCTGGTGGCACC TTCGCGCCTGTCTCGCTGCTTTCGATAAGTCTCTAGCCATTTA AAATTTTTGATGACCTGCTGCGACGCTTTTTTTCTGGCAAGAT AGTCTTGTAAATGCGGGCCAAGATCTGCACACTGGTATTTCG GTTTTTGGGGCCGCGGGCGGCGACGGGGCCCGTGCGTCCCAG CGCACATGTTCGGCGAGGCGGGGCCTGCGAGCGCGGCCACCG AGAATCGGACGGGGGTAGTCTCAAGCTGGCCGGCCTGCTCTG GTGCCTGGCCTCGCGCCGCCGTGTATCGCCCCGCCCTGGGCG GCAAGGCTGGCCCGGTCGGCACCAGTTGCGTGAGCGGAAAG ATGGCCGCTTCCCGGCCCTGCTGCAGGGAGCTCAAAATGGAG GACGCGGCGCTCGGGAGAGCGGGCGGGTGAGTCACCCACAC AAAGGAAAAGGGCCTTTCCGTCCTCAGCCGTCGCTTCATGTG ACTCCACGGAGTACCGGGCGCCGTCCAGGCACCTCGATTAGT TCTCGAGCTTTTGGAGTACGTCGTCTTTAGGTTGGGGGGAGG GGTTTTATGCGATGGAGTTTCCCCACACTGAGTGGGTGGAGA CTGAAGTTAGGCCAGCTTGGCACTTGATGTAATTCTCCTTGGA ATTTGCCCTTTTTGAGTTTGGATCTTGGTTCATTCTCAAGCCTC AGACAGTGGTTCAAAGTTTTTTTCTTCCATTTCAGGTGTCGTG A	100
2	リーダー(aa)	MALPVTALLLPLALLLHAARP	13
3	リーダー(na)	ATGGCCCTGCCTGTGACAGCCCTGCTGCTGCCTCTGGCTCTGC TGCTGCATGCCGCTAGACCC	54
4	CD 8 ヒンジ (aa)	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD	14
5	CD8 ヒンジ (na)	ACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACACCGGCGCCCACC ATCGCGTCGCAGCCCCTGTCCCTGCGCCCAGAGGCGTGCCGG CCAGCGGCGGGGGGCGCAGTGCACACGAGGGGGCTGGACTT CGCCTGTGAT	55
6	Ig4 ヒンジ (aa)	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV	102

【０４３１】

【表８０】

		DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLGKM	
7	Ig4 ヒンジ (na)	GAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCCTTGCCCTGCCCCC GAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAG CCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAGGTGACC TGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAG TTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAG ACCAAGCCCCGGGAGGAGCAGTTCAATAGCACCTACCGGGTG GTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGC AAGGAATACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCAG CAGCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTC GGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCCAAGAGGAGA TGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCT TCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCC AGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACA GCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCCGGCTGACCGTGGACA AGAGCCGGTGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTCCGTGA TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGA GCCTGTCCCTGGGCAAGATG	103
8	IgD ヒンジ (aa)	RWPESPKAQASSVPTAQPQAEGSLAKATTAPATTRNTGRGGEE KKKEKEKEEQEERETKTPECPSHTQPLGVYLLTPAVQDLWLRD KATFTCFVVGSDLKDAHLTWEVAGKVPTGGVEEGLLERHSNGS QSQHSRLTLPRSLWNAGTSVTCTLNHPSLPPQRLMALREPAAQA PVKLSLNLLASSDPPEAASWLLCEVSGFSPPNILLMWLEDQREV NTSGFAPARPPPQPGSTTFWAWSVLRVPAPPSPQPATYTCVVSH EDSRTLLNASRSLEVSYVTDH	47
9	IgD ヒンジ (na)	AGGTGGCCCGAAAGTCCCAAGGCCCAGGCATCTAGTGTTCCT ACTGCACAGCCCCAGGCAGAAGGCAGCCTAGCCAAAGCTACT ACTGCACCTGCCACTACGCGCAATACTGGCCGTGGCGGGGAG GAGAAGAAAAAGGAGAAAGAGAAAGAAGAACAGGAAGAGA GGGAGACCAAGACCCCTGAATGTCCATCCCATACCCAGCCGC TGGGCGTCTATCTCTTGACTCCCGCAGTACAGGACTTGTGGCT TAGAGATAAGGCCACCTTTACATGTTTCGTCGTGGGCTCTGAC CTGAAGGATGCCCATTTGACTTGGGAGGTTGCCGGAAAGGTA CCCACAGGGGGGGTTGAGGAAGGGTTGCTGGAGCGCCATTCC AATGGCTCTCAGAGCCAGCACTCAAGACTCACCCTTCCGAGA TCCCTGTGGAACGCCGGGACCTCTGTCACATGTACTCTAAATC ATCCTAGCCTGCCCCCACAGCGTCTGATGGCCCTTAGAGAGC CAGCCGCCCAGGCACCAGTTAAGCTTAGCCTGAATCTGCTCG CCAGTAGTGATCCCCCAGAGGCCGCCAGCTGGCTCTTATGCG AAGTGTCCGGCTTTAGCCCGCCCAACATCTTGCTCATGTGGCT GGAGGACCAGCGAGAAGTGAACACCAGCGGCTTCGCTCCAG CCCGGCCCCCACCCCAGCCGGGTTCTACCACATTCTGGGCCT GGAGTGTCTTAAGGGTCCCAGCACCACCTAGCCCCCAGCCAG CCACATACACCTGTGTTGTGTCCCATGAAGATAGCAGGACCC TGCTAAATGCTTCTAGGAGTCTGGAGGTTTCCTACGTGACTGA CCATT	48
10	GS ヒンジ/リンカー (aa)	GGGGSGGGGS	49
11	GS ヒンジ/リンカー (na)	GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGAGGTTCC	50
12	CD8TM (aa)	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC	15
13	CD8 TM (na)	ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTC TCCTGTCACTGGTTATCACCCTTTACTGC	56
14	4-1BB	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL	16

【０４３２】

【表８１】

	細胞内 ドメイン(aa)		
15	4-1BB 細胞内 ドメイン(na)	AAACGGGGCAGAAAGAAACTCCTGTATATATTCAAACAACCA TTTATGAGACCAGTACAAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGT AGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGAAGGAGGATGTGAACT G	60
16	CD27 (aa)	QRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPA CSP	51
17	CD27 (na)	AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAA CATGACTCCCCGCCGCCCCGGGCCCACCCGCAAGCATTACCA GCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCC	52
18	CD3-ζ(aa)	RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKG HDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	17
19	CD3-ζ(na)	AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACAA GCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACG AAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGG ACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAG GAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGA GGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGG GCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCA CCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCC CTCGC	101
20	CD3-ζ(aa)	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKG HDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	43
21	CD3-ζ(na)	AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCA GCAGGGCCAG AACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGA GTACGATGTTT TGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAG CCGAGAAGGA AGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGAT AAGATGGCGG AGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGG GGCAAGGGGC ACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACA CCTACGACGC CCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGC	44
22	リンカー	GGGGS	18
23	リンカー	GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGAGGTTCC	50
24	PD-1 細胞外 ドメイン(aa)	Pgwfldspdrpwnpptfspallvvtegdnatftcsfsntsesfvlnwyrmspsnqtdklaafpedr sqpgqdcrfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaislapkaqikeslraelrvterraevptah pspsprpagqfqtlv	
25	PD-1 細胞外 ドメイン(na)	Cccggatggtttctggactctccggatcgcccgtggaatccccaacctttctcaccggcactcttggtt gtgactgagggcgataatgcgaccttcacgtgctcgttctccaacacctccgaatcattcgtgctgaact ggtaccgcatgagcccgtcaaaccagaccgacaagctcgccgcgtttccggaagatcggtcgcaac cgggacaggattgtcggttccgcgtgactcaactgccgaatggcagagacttccacatgagcgtggt ccgcgctaggcgaaacgactccgggacctacctgtgcggagccatctcgctggcgcctaaggccca aatcaaagagagcttgagggccgaactgagagtgaccgagcgcagagctgaggtgccaactgcac atccatccccatcgcctcggcctgcggggcagtttcagaccctggtc	
26	PD-1 CAR (aa) シグナル あり	Malpvtalllplalllhaarppgwfldspdrpwnpptfspallvvtegdnatftcsfsntsesfvlnw yrmspsnqtdklaafpedrsqpgqdcrfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaislapkaqi keslraelrvterraevptahpspsprpagqfqtlvtttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaagga vhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpe eeeggcelrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeg lynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr	
27	PD-1 CAR (na)	Atggccctccctgtcactgccctgcttctccccctcgcactcctgctccacgccgctagaccaccgga atggtttctggactctccggatcgcccgtggaatccccaacctttctcaccggcactcttggttgtgact	

【０４３３】

【表８２】

		gagggcgataatgcgaccttcacgtgctcgttctccaacacctccgaatcattcgtgctgaactggtac cgcatgagcccgtcaaaccagaccgacaagctcgccgcgtttccggaagatcggtcgcaaccggga caggattgtcggttccgcgtgactcaactgccgaatggcagagacttccacatgagcgtggtccgcgc taggcgaaacgactccgggacctacctgtgcggagccatctcgctggcgcctaaggcccaaatcaa agagagcttgagggccgaactgagagtgaccgagcgcagagctgaggtgccaactgcacatccatc cccatcgcctcggcctgcggggcagtttcagaccctggtcacgaccactccggcgccgcgcccacc gactccggccccaactatcgcgagccagcccctgtcgctgaggccggaagcatgccgccctgccgc cggaggtgctgtgcatacccggggattggacttcgcatgcgacatctacatttgggctcctctcgccgg aacttgtggcgtgctccttctgtccctggtcatcaccctgtactgcaagcggggtcggaaaaagcttctg tacattttcaagcagcccttcatgaggcccgtgcaaaccacccaggaggaggacggttgctcctgccg gttccccgaagaggaagaaggaggttgcgagctgcgcgtgaagttctcccggagcgccgacgccc ccgcctataagcagggccagaaccagctgtacaacgaactgaacctgggacggcgggaagagtac gatgtgctggacaagcggcgcggccgggacccgaaatgggcgggaagcctagaagaaagaacc ctcaggaaggcctgtataacgagctgcagaaggacaagatggccgaggcctactccgaaattggga tgaagggagagcggcggaggggaaaggggcacgacggcctgtaccaaggactgtccaccgccac caaggacacatacgatgccctgcacatgcaggcccttcccctcgc	
28	リンカー	(Gly-Gly-Gly-Ser)n, 式中n = 1-10	105
29	リンカー	(Gly4 Ser)4	106
30	リンカー	(Gly4 Ser)3	107
31	リンカー	(Gly3Ser)	108
32	ポリA	aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa

【表８３】

		aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa

【表８４】

		aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa

【表８５】

		tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt

【表８６】

		aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa

のような抗原（ペプチド）の断片がＭＨＣ（主要組織適合複合体）により癌細胞の表面に提示される、癌関連抗原。

【０４３９】

従って、本発明は、以下の癌関連抗原（腫瘍抗原）を標的とするＣＡＲを提供する：ＣＤ１９、ＣＤ１２３、ＣＤ２２、ＣＤ３０、ＣＤ１７１、ＣＳ－１、ＣＬＬ－１（ＣＬＥＣＬ１）、ＣＤ３３、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＧＤ２、ＧＤ３、ＢＣＭＡ、Ｔｎ　Ａｇ、ＰＳＭＡ、ＲＯＲ１、ＦＬＴ３、ＦＡＰ、ＴＡＧ７２、ＣＤ３８、ＣＤ４４ｖ６、ＣＥＡ、ＥＰＣＡＭ、Ｂ７Ｈ３、ＫＩＴ、ＩＬ－１３Ｒａ２、メソテリン、ＩＬ－１１Ｒａ、ＰＳＣＡ、ＶＥＧＦＲ２、ルイスＹ、ＣＤ２４、ＰＤＧＦＲ－β、ＰＲＳＳ２１、ＳＳＥＡ－４、ＣＤ２０、葉酸受容体α、ＥＲＢＢ２（Ｈｅｒ２／ｎｅｕ）、ＭＵＣ１、ＥＧＦＲ、ＮＣＡＭ、Ｐｒｏｓｔａｓｅ、ＰＡＰ、ＥＬＦ２Ｍ、エフリンＢ２、ＩＧＦ－Ｉ受容体、ＣＡＩＸ、ＬＭＰ２、ｇｐ１００、ｂｃｒ－ａｂｌ、チロシナーゼ、ＥｐｈＡ２、フコシルＧＭ１、ｓＬｅ、ＧＭ３、ＴＧＳ５、ＨＭＷＭＡＡ、ｏ－アセチル－ＧＤ２、葉酸受容体β、ＴＥＭ１／ＣＤ２４８、ＴＥＭ７Ｒ、ＣＬＤＮ６、ＴＳＨＲ、ＧＰＲＣ５Ｄ、ＣＸＯＲＦ６１、ＣＤ９７、ＣＤ１７９ａ、ＡＬＫ、ポリシアル酸、ＰＬＡＣ１、ＧｌｏｂｏＨ、ＮＹ－ＢＲ－１、ＵＰＫ２、ＨＡＶＣＲ１、ＡＤＲＢ３、ＰＡＮＸ３、ＧＰＲ２０、ＬＹ６Ｋ、ＯＲ５１Ｅ２、ＴＡＲＰ、ＷＴ１、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＬＡＧＥ－１ａ、レグマイン、ＨＰＶ　Ｅ６、Ｅ７、ＭＡＧＥ－Ａ１、ＭＡＧＥ　Ａ１、ＥＴＶ６－ＡＭＬ、精子タンパク質１７、ＸＡＧＥ１、Ｔｉｅ　２、ＭＡＤ－ＣＴ－１、ＭＡＤ－ＣＴ－２、Ｆｏｓ関連抗原１、ｐ５３、ｐ５３変異体、プロステイン、サバイビン及びテロメラーゼ、ＰＣＴＡ－１／ガレクチン８、ＭｅｌａｎＡ／ＭＡＲＴ１、Ｒａｓ変異体、ｈＴＥＲＴ、肉腫転座切断点、ＭＬ－ＩＡＰ、ＥＲＧ（ＴＭＰＲＳＳ２　ＥＴＳ融合遺伝子）、ＮＡ１７、ＰＡＸ３、アンドロゲン受容体、サイクリンＢ１、ＭＹＣＮ、ＲｈｏＣ、ＴＲＰ－２、ＣＹＰ１Ｂ１、ＢＯＲＩＳ、ＳＡＲＴ３、ＰＡＸ５、ＯＹ－ＴＥＳ１、ＬＣＫ、ＡＫＡＰ－４、ＳＳＸ２、ＲＡＧＥ－１、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素、ＲＵ１、ＲＵ２、腸カルボキシルエステラーゼ、ｍｕｔ　ｈｓｐ７０－２、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ７２、ＬＡＩＲ１、ＦＣＡＲ、ＬＩＬＲＡ２、ＣＤ３００ＬＦ、ＣＬＥＣ１２Ａ、ＢＳＴ２、ＥＭＲ２、ＬＹ７５、ＧＰＣ３、ＦＣＲＬ５及びＩＧＬＬ１。

【０４４０】

腫瘍支持抗原

本明細書に記載のＣＡＲは、腫瘍支持抗原（例えば、本明細書に記載の腫瘍支持抗原）に結合する抗原結合ドメイン（例えば、抗体又は抗体断片、ＴＣＲ又はＴＣＲ断片）を含み得る。いくつかの実施形態において、腫瘍支持抗原は、間質細胞又は骨髄由来サプレッサー細胞（ＭＤＳＣ）上に存在する抗原である。間質細胞は、微小環境における細胞分裂を促進するために成長因子を分泌し得る。ＭＤＳＣ細胞は、Ｔ細胞の増殖及び活性化を阻害することができる。理論に拘束されることを望まないが、いくつかの実施形態において、ＣＡＲ発現細胞は腫瘍支持細胞を破壊し、それにより腫瘍増殖又は生存を間接的に阻害する。

【０４４１】

実施形態において、間質細胞抗原は、骨髄間質細胞抗原２（ＢＳＴ２）、線維芽細胞活性化タンパク質（ＦＡＰ）及びテネイシンの１つ以上から選択される。一実施形態において、ＦＡＰ特異的抗体は、シブロツズマブとの結合について競合するか又はそれと同じＣＤＲを有する。実施形態において、ＭＤＳＣ抗原は、ＣＤ３３、ＣＤ１１ｂ、Ｃ１４、ＣＤ１５及びＣＤ６６ｂの１つ以上から選択される。従って、いくつかの実施形態において、腫瘍支持抗原は、骨髄間質細胞抗原２（ＢＳＴ２）、線維芽細胞活性化タンパク質（ＦＡＰ）又はテネイシン、ＣＤ３３、ＣＤ１１ｂ、Ｃ１４、ＣＤ１５及びＣＤ６６ｂの１つ以上から選択される。

【０４４２】

キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）

本発明は、ＣＡＲをコードする配列を含む組換えＤＮＡ構築物を包含し、ＣＡＲは、本

明細書に記載の癌関連抗原に特異的に結合する抗原結合ドメイン（例えば、抗体又は抗体断片、ＴＣＲ又はＴＣＲ断片）を含み、抗原結合ドメインの配列は、例えば、細胞内シグナル伝達ドメインをコードする核酸配列に連続しており、それと同じリーディングフレーム内にある。細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激シグナル伝達ドメイン及び／又は一次シグナル伝達ドメイン、例えばζ鎖を含み得る。共刺激シグナル伝達ドメインとは、共刺激分子の細胞内ドメインの少なくとも一部分を含むＣＡＲの一部分を指す。

【０４４３】

具体的な態様において、本発明のＣＡＲ構築物はｓｃＦｖドメインを含み、ｓｃＦｖの前には、配列番号２に提供されるような任意選択のリーダー配列があり得、後ろには、配列番号４又は配列番号６又は配列番号８又は配列番号１０に提供されるような任意選択のヒンジ配列、配列番号１２に提供されるような膜貫通領域、配列番号１４又は配列番号１６を含む細胞内シグナル伝達ドメイン及び配列番号１８又は配列番号２０を含むＣＤ３ζ配列があり得、例えば、これらのドメインは、連続しており、同じリーディングフレーム内にあり、単一の融合タンパク質を形成する。

【０４４４】

一態様において、例示的ＣＡＲ構築物は、任意選択のリーダー配列（例えば、本明細書に記載されるリーダー配列）、細胞外抗原結合ドメイン（例えば、本明細書に記載される抗原結合ドメイン）、ヒンジ（例えば、本明細書に記載されるヒンジ領域）、膜貫通ドメイン（例えば、本明細書に記載される膜貫通ドメイン）及び細胞内刺激ドメイン（例えば、本明細書に記載される細胞内刺激ドメイン）を含む。一態様において、例示的ＣＡＲ構築物は、任意選択のリーダー配列（例えば、本明細書に記載されるリーダー配列）、細胞外抗原結合ドメイン（例えば、本明細書に記載される抗原結合ドメイン）、ヒンジ（例えば、本明細書に記載されるヒンジ領域）、膜貫通ドメイン（例えば、本明細書に記載される膜貫通ドメイン）、細胞内共刺激シグナル伝達ドメイン（例えば、本明細書に記載される共刺激シグナル伝達ドメイン）及び／又は細胞内一次シグナル伝達ドメイン（例えば、本明細書に記載される一次シグナル伝達ドメイン）を含む。

【０４４５】

例示的なリーダー配列は、配列番号２として提供される。ヒンジ／スペーサー配列の例は、配列番号４、又は配列番号６、又は配列番号８、又は配列番号１０として提供される。例示的な膜貫通ドメイン配列は、配列番号１２として提供される。例示的な４－１ＢＢタンパク質の細胞内シグナル伝達ドメインの配列は、配列番号１４として提供される。例示的なＣＤ２７の細胞内シグナル伝達ドメインの配列の例は、配列番号１６として提供される。例示的なＣＤ３ζドメイン配列は、配列番号１８又は配列番号２０として提供される。

【０４４６】

一態様において、本発明は、ＣＡＲをコードする核酸分子を含む組換え核酸コンストラクトを包含し、核酸分子は、細胞内シグナル伝達ドメインをコードする核酸配列に連続しており、それと同じリーディングフレーム内にある、例えば本明細書に記載される抗原結合ドメインをコードする核酸配列を含む。

【０４４７】

一態様において、本発明は、ＣＡＲをコードする核酸分子を含む組換え核酸構築物を包含し、核酸分子は、抗原結合ドメインをコードする核酸配列を含み、この配列は、細胞内シグナル伝達ドメインをコードする核酸配列に連続しており、それと同じリーディングフレーム内にある。ＣＡＲに使用し得る例示的細胞内シグナル伝達ドメインには、限定されないが、例えばＣＤ３－ζ、ＣＤ２８、ＣＤ２７、４－１ＢＢなどの１つ以上の細胞内シグナル伝達ドメインが含まれる。一部の例では、ＣＡＲは、ＣＤ３－ζ、ＣＤ２８、４－１ＢＢなどの任意の組み合わせを含み得る。

【０４４８】

所望の分子をコードする核酸配列は、標準的な技法を用いて、例えばその核酸分子を発現する細胞からのライブラリをスクリーニングすることによるか、それを含むことが知ら

れるベクターから核酸分子を誘導することによるか、又はそれを含む細胞及び組織から直接単離することによるなど、当技術分野において公知の組換え方法を用いて得ることができる。代わりに、目的の核酸はクローニングでなく、むしろ合成的に作製することができる。

【０４４９】

本発明は、細胞に直接形質導入することのできるＣＡＲを発現するレトロウイルス及びレンチウイルスベクターコンストラクトを含む。

【０４５０】

本発明は、細胞に直接トランスフェクトすることのできるＲＮＡ構築物も含む。トランスフェクションに使用するためのｍＲＮＡの作成方法には、特別に設計したプライマーによるテンプレートのインビトロ転写（ＩＶＴ）と、続くポリＡ付加が含まれ、それにより、３’及び５’非翻訳配列（「ＵＴＲ」）（例えば、本明細書に記載の３’及び／又は５’ＵＴＲ）、５’キャップ（例えば、本明細書に記載の５’キャップ）及び／又は配列内リボソーム進入部位（ＩＲＥＳ）（例えば、本明細書に記載のＩＲＥＳ）、発現させようとする核酸及びポリＡテールを含む構築物、典型的には５０～２０００塩基長（配列番号３２）が産生される。このように産生されたＲＮＡは、種々の種類の細胞を効率的にトランスフェクトすることができる。一実施形態において、テンプレートは、ＣＡＲの配列を含む。一実施形態において、ＲＮＡ　ＣＡＲベクターは、電気穿孔によって細胞、例えばＴ細胞又はＮＫ細胞に形質導入される。

【０４５１】

抗原結合ドメイン

一態様において、本発明のＣＡＲは、他の場合には抗原結合ドメインと称される標的特異的結合エレメントを含む。部分の選択は、標的細胞の表面を定義するリガンドの種類及び数に依存する。例えば、抗原結合ドメインは、特定の疾患状態に関連する標的細胞上の細胞表面マーカーとしての役割を果たすリガンドを認識するように選択され得る。従って、本発明のＣＡＲにおける抗原結合ドメインのリガンドとしての役割を果たし得る細胞表面マーカーの例には、ウイルス、細菌及び寄生虫感染症、自己免疫疾患及び癌細胞に関連するものが含まれる。

【０４５２】

一態様において、所望の抗原に特異的に結合する抗原結合ドメインをＣＡＲに操作することにより、ＣＡＲ媒介性Ｔ細胞応答を目的の抗原に仕向けることができる。

【０４５３】

一態様において、抗原結合ドメインを含むＣＡＲの一部分は、腫瘍抗原、例えば本明細書に記載される腫瘍抗原を標的とする抗原結合ドメインを含む。

【０４５４】

抗原結合ドメインは、限定されないが、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、組換え抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体及びその機能性断片、例えば、限定されないが、重鎖可変ドメイン（ＶＨ）、軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）及びラクダ科動物由来ナノボディの可変ドメイン（ＶＨＨ）などのシングルドメイン抗体及び組換えフィブロネクチンドメイン、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）又はその断片、例えば単鎖ＴＣＲなど、抗原結合ドメインとして機能することが当技術分野において公知の代替的足場を含め、抗原に結合する任意のドメインであり得る。一部の例では、抗原結合ドメインは、ＣＡＲが最終的に使用されることになる同じ種に由来することが有益である。例えば、ヒトでの使用には、ＣＡＲの抗原結合ドメインが抗体又は抗体断片の抗原結合ドメインにヒト又はヒト化残基を含むことが有益であり得る。

【０４５５】

一実施形態において、ＣＤ１９　ＣＡＲは、米国特許第８，３９９，６４５号明細書；米国特許第７，４４６，１９０号明細書；Ｘｕ　ｅｔ　ａｌ．，Ｌｅｕｋ　Ｌｙｍｐｈｏｍａ．２０１３　５４（２）：２５５－２６０（２０１２）；Ｃｒｕｚ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ　１２２（１７）：２９６５－２９７３（２０１３）；Ｂｒｅｎｔｊｅｎｓ

ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ，１１８（１８）：４８１７－４８２８（２０１１）；Ｋｏｃｈｅｎｄｅｒｆｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ １１６（２０）：４０９９－１０２（２０１０）；Ｋｏｃｈｅｎｄｅｒｆｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ １２２（２５）：４１２９－３９（２０１３）；又は１６ｔｈ Ａｎｎｕ Ｍｅｅｔ Ａｍ Ｓｏｃ Ｇｅｎ Ｃｅｌｌ Ｔｈｅｒ（ＡＳＧＣＴ）（Ｍａｙ １５－１８，Ｓａｌｔ Ｌａｋｅ Ｃｉｔｙ）２０１３，Ａｂｓｔ １０（それぞれその全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されたＣＤ１９ ＣＡＲである。一実施形態において、ＣＤ１９に対する抗原結合ドメインは、例えば、国際公開第２０１２／０７９０００号パンフレット（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載のＣＡＲ、抗体又はその抗原結合断片の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。一実施形態において、ＣＤ１９に対する抗原結合ドメインは、例えば、国際公開第２０１４／１５３２７０号パンフレット；Ｋｏｃｈｅｎｄｅｒｆｅｒ，Ｊ．Ｎ．ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ．３２（７），６８９－７０２（２００９）；Ｋｏｃｈｅｎｄｅｒｆｅｒ，Ｊ．Ｎ．，ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ，１１６（２０），４０９９－４１０２（２０１０）；国際公開第２０１４／０３１６８７号パンフレット；Ｂｅｊｃｅｋ，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，５５，２３４６－２３５１，１９９５；又は米国特許第７，４４６，１９０号明細書（それぞれ、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載のＣＡＲ、抗体又はその抗原結合断片の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。

【０４５６】

一実施形態において、メソテリンに対する抗原結合ドメインは、例えば、国際公開第２０１５／０９０２３０号パンフレットに記載の抗体、抗原結合断片又はＣＡＲの、抗原結合ドメイン、例えばＣＤＲ、ｓｃＦｖ又はＶＨ及びＶＬであるか又はそれに由来し得る（一実施形態において、ＣＡＲは国際公開第２０１５／０９０２３０号パンフレットに記載のＣＡＲであり、その内容は、その全体が本明細書に組み込まれる）。実施形態において、メソテリンに対する抗原結合ドメインは、例えば、国際公開第１９９７／０２５０６８号パンフレット、国際公開第１９９９／０２８４７１号パンフレット、国際公開第２００５／０１４６５２号パンフレット、国際公開第２００６／０９９１４１号パンフレット、国際公開第２００９／０４５９５７号パンフレット、国際公開第２００９／０６８２０４号パンフレット、国際公開第２０１３／１４２０３４号パンフレット、国際公開第２０１３／０４０５５７号パンフレット又は国際公開第２０１３／０６３４１９号パンフレット（それぞれその全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されている抗体、抗原結合断片又はＣＡＲの抗原結合部分、例えばＣＤＲ、ｓｃＦｖ又はＶＨ及びＶＬであるか又はそれに由来する。

【０４５７】

一実施形態において、ＣＤ１２３に対する抗原結合ドメインは、例えば、国際公開第２０１４／１３０６３５号パンフレット（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載の抗体、抗原結合断片又はＣＡＲの抗原結合部分、例えばＣＤＲ、ｓｃＦｖ又はＶＨ及びＶＬであるか又はそれに由来する。一実施形態において、ＣＤ１２３に対する抗原結合ドメインは、例えば、国際公開第２０１６／０２８８９６号パンフレット（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載の抗体、抗原結合断片又はＣＡＲの抗原結合部分、例えばＣＤＲ、ｓｃＦｖ又はＶＨ及びＶＬであるか又はそれに由来し、実施形態において、ＣＡＲは国際公開第２０１６／０２８８９６号パンフレットに記載のＣＡＲである。一実施形態において、ＣＤ１２３に対する抗原結合ドメインは、例えば、国際公開第１９９７／０２４３７３号パンフレット、国際公開第２００８／１２７７３５号パンフレット（例えば、２６２９２、３２７０１、３７７１６又は３２７０３のＣＤ１２３結合ドメイン）、国際公開第２０１４／１３８８０５号パンフレット（例えば、ＣＳＬ３６２のＣＤ１２３結合ドメイン）、国際公開第２０１４／１３８８１９号パンフレット、国際公開第２０１３／１７３８２０号パンフレット、国際公開第２０１４／１４４６２２号パンフレット、国際公開第２００１／６６１３９号パンフレット、国際公開第２０１０／１２６０６６号パンフレット（例えば、Ｏｌｄ４、Ｏｌｄ５、Ｏｌｄ１７、Ｏｌｄ１９、Ｎ

ｅｗ１０２又はＯｌｄ６のいずれかのＣＤ１２３結合ドメイン）、国際公開第２０１４／１４４６２２号パンフレット又は米国特許国際公開第２００９／０２５２７４２号明細書（それぞれその全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載の抗体、抗原結合断片又はＣＡＲの抗原結合部分、例えばＣＤＲ、ｓｃＦｖ又はＶＨ及びＶＬであるか、又はこれらに由来する。

【０４５８】

一実施形態において、ＣＤ２２に対する抗原結合ドメインは、例えば、Ｈａｓｏ ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ，１２１（７）：１１６５－１１７４（２０１３）；Ｗａｙｎｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ １６（６）：１８９４－１９０３（２０１０）；Ｋａｔｏ ｅｔ ａｌ．，Ｌｅｕｋ Ｒｅｓ ３７（１）：８３－８８（２０１３）；Ｃｒｅａｔｉｖｅ ＢｉｏＭａｒｔ（ｃｒｅａｔｉｖｅｂｉｏｍａｒｔ．ｎｅｔ）：ＭＯＭ－１８０４７－Ｓ（Ｐ）に記載されている抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。

【０４５９】

一実施形態において、ＣＳ－１に対する抗原結合ドメインは、エロツズマブ（ＢＭＳ）の抗原結合部分、例えばＣＤＲであり、例えばＴａｉ ｅｔ ａｌ．，２００８，Ｂｌｏｏｄ １１２（４）：１３２９－３７；Ｔａｉ ｅｔ ａｌ．，２００７，Ｂｌｏｏｄ．１１０（５）：１６５６－６３を参照されたい。

【０４６０】

一実施形態において、ＣＬＬ－１に対する抗原結合ドメインは、例えば、国際公開第２０１６／０１４５３５号パンフレット（その内容は全体として本明細書に組み込まれる）に記載の抗体、抗原結合断片又はＣＡＲの抗原結合部分、例えばＣＤＲ又はＶＨ及びＶＬである。一実施形態において、ＣＬＬ－１に対する抗原結合ドメインは、例えば、Ｒ＆Ｄ、ｅｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ａｂｃａｍから入手可能な抗体、例えばＰＥ－ＣＬＬ１－ｈｕ Ｃａｔ＃３５３６０４（ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ）；及びＰＥ－ＣＬＬ１（ＣＬＥＣ１２Ａ）Ｃａｔ＃５６２５６６（ＢＤ）の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。

【０４６１】

一実施形態において、ＣＤ３３に対する抗原結合ドメインは、例えば、Ｂｒｏｓｓ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ ７（６）：１４９０－１４９６（２００１）（Ｇｅｍｔｕｚｕｍａｂ Ｏｚｏｇａｍｉｃｉｎ，ｈＰ６７．６）、Ｃａｒｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ ５２（２４）：６７６１－６７６７（１９９２）（Ｌｉｎｔｕｚｕｍａｂ，ＨｕＭ１９５）、Ｌａｐｕｓａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｖｅｓｔ Ｎｅｗ Ｄｒｕｇｓ ３０（３）：１１２１－１１３１（２０１２）（ＡＶＥ９６３３）、Ａｉｇｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｌｅｕｋｅｍｉａ ２７（５）：１１０７－１１１５（２０１３）（ＡＭＧ３３０，ＣＤ３３ ＢｉＴＥ）、Ｄｕｔｏｕｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｄｖ ｈｅｍａｔｏｌ ２０１２：６８３０６５（２０１２）及びＰｉｚｚｉｔｏｌａ ｅｔ ａｌ．，Ｌｅｕｋｅｍｉａ ｄｏｉ：１０．１０３８／Ｌｕｅ．２０１４．６２（２０１４）に記載されている抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。ＣＤ３３を標的とする例示的なＣＡＲ分子は本明細書に記載されており、国際公開第２０１６／０１４５７６号パンフレット、例えば国際公開第２０１６／０１４５７６号パンフレットの表２（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に提供される。

【０４６２】

一実施形態において、ＧＤ２に対する抗原結合ドメインは、例えば、Ｍｕｊｏｏ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．４７（４）：１０９８－１１０４（１９８７）；Ｃｈｅｕｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ ４５（６）：２６４２－２６４９（１９８５）、Ｃｈｅｕｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ ５（９）：１４３０－１４４０（１９８７）、Ｃｈｅｕｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ １６（９）：３０５３－３０６０（１９９８）、．Ｈａｎｄｇｒｅｔｉｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ ３５（３）：１９９－２０４（１９９２）に記載されている抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。いくつ

かの実施形態において、ＧＤ２に対する抗原結合ドメインは、ｍＡｂ　１４．１８、１４Ｇ２ａ、ｃｈ１４．１８、ｈｕ１４．１８、３Ｆ８、ｈｕ３Ｆ８、３Ｇ６、８Ｂ６、６０Ｃ３、１０Ｂ８、ＭＥ３６．１及び８Ｈ９（例えば、国際公開第２０１２０３３８８５号パンフレット、国際公開第２０１３０４０３７１号パンフレット、国際公開第２０１３１９２２９４号パンフレット、国際公開第２０１３０６１２７３号パンフレット、国際公開第２０１３１２３０６１号パンフレット、国際公開第２０１３０７４９１６号パンフレット及び国際公開第２０１３８５５５２号パンフレットを参照されたい）から選択される抗体の抗原結合部分である。いくつかの実施形態において、ＧＤ２に対する抗原結合ドメインは、米国特許出願公開第２０１００１５０９１０号明細書又は国際公開第２０１１１６０１１９号パンフレットに記載されている抗体の抗原結合部分である。

【０４６３】

一実施形態において、ＢＣＭＡに対する抗原結合ドメインは、例えば、国際公開第２０１２１６３８０５号パンフレット、国際公開第２００１１２８１２号パンフレット及び国際公開第２００３０６２４０１号パンプレットに記載されている抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。実施形態において、更なる例示的なＢＣＭＡ　ＣＡＲ構築物は、国際公開第２０１２／０１６３８０５号パンフレット（その内容が全体として参照により本明細書に組み込まれる）からの抗原結合ドメイン、例えばＣＤＲ、ｓｃＦｖ又はＶＨ及びＶＬ配列を用いて産生される。実施形態において、更なる例示的なＢＣＭＡ　ＣＡＲ構築物は、国際公開第２０１６／０１４５６５号パンフレット（その内容が全体として参照により本明細書に組み込まれる）からの抗原結合ドメイン、例えばＣＤＲ、ｓｃＦｖ又はＶＨ及びＶＬ配列を用いて産生される。実施形態において、更なる例示的なＢＣＭＡ　ＣＡＲ構築物は、国際公開第２０１４／１２２１４４号パンフレット（その内容が全体として参照により本明細書に組み込まれる）からの抗原結合ドメイン、例えばＣＤＲ、ｓｃＦｖ又はＶＨ及びＶＬ配列を用いて産生される。実施形態において、更なる例示的なＢＣＭＡ　ＣＡＲ構築物は、国際公開第２０１６／０１４７８９号パンフレット（その内容が全体として参照により本明細書に組み込まれる）からのＣＡＲ分子及び／又はＢＣＭＡ結合ドメイン（例えば、ＣＤＲ、ｓｃＦｖ又はＶＨ及びＶＬ配列）を用いて産生される。実施形態において、更なる例示的なＢＣＭＡ　ＣＡＲ構築物は、国際公開第２０１４／０８９３３５号パンフレット（その内容が全体として参照により本明細書に組み込まれる）からのＣＡＲ分子及び／又はＢＣＭＡ結合ドメイン（例えば、ＣＤＲ、ｓｃＦｖ又はＶＨ及びＶＬ配列）を用いて産生される。実施形態において、更なる例示的なＢＣＭＡ　ＣＡＲ構築物は、国際公開第２０１４／１４０２４８号パンフレット（その内容が全体として参照により本明細書に組み込まれる）からのＣＡＲ分子及び／又はＢＣＭＡ結合ドメイン（例えば、ＣＤＲ、ｓｃＦｖ又はＶＨ及びＶＬ配列）を用いて産生される。

【０４６４】

一実施形態において、Ｔｎ抗原に対する抗原結合ドメインは、例えば、米国特許出願公開第２０１４／０１７８３６５号明細書、米国特許第８，４４０，７９８号明細書、Ｂｒｏｏｋｓ　ｅｔ　ａｌ．，ＰＮＡＳ　１０７（２２）：１００５６－１００６１（２０１０）及びＳｔｏｎｅ　ｅｔ　ａｌ．，ＯｎｃｏＩｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　１（６）：８６３－８７３（２０１２）に記載されている抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。

【０４６５】

一実施形態において、ＰＳＭＡに対する抗原結合ドメインは、例えば、Ｐａｒｋｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｅｘｐｒ　Ｐｕｒｉｆ　８９（２）：１３６－１４５（２０１３）、米国特許出願公開第２０１１０２６８６５６号明細書（Ｊ５９１　ＳｃＦｖ）；Ｆｒｉｇｅｒｉｏ　ｅｔ　ａｌ，Ｅｕｒｏｐｅａｎ　Ｊ　Ｃａｎｃｅｒ　４９（９）：２２２３－２２３２（２０１３）（ｓｃＦｖＤ２Ｂ）；国際公開第２００６１２５４８１号パンフレット（ｍＡｂｓ　３／Ａ１２，３／Ｅ７及び３／Ｆ１１）に記載されている抗体及び単鎖抗体断片（ｓｃＦｖ　Ａ５及びＤ７）の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。

【０４６６】

一実施形態において、ＲＯＲ１に対する抗原結合ドメインは、例えば、Ｈｕｄｅｃｅｋ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ １９（１２）：３１５３－３１６４（２０１３）；国際公開第２０１１１５９８４７号パンフレット；及び米国特許出願公開第２０１３０１０１６０７号明細書に記載されている抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。

【０４６７】

一実施形態において、ＦＬＴ３に対する抗原結合ドメインは、例えば、国際公開第２０１１０７６９２２号パンフレット、米国特許第５７７７０８４号明細書、欧州特許第０７５４２３０号明細書、米国特許出願公開第２００９０２９７５２９号明細書及びいくつかの市販カタログ抗体（Ｒ＆Ｄ、ｅｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ａｂｃａｍ）に記載されている抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。

【０４６８】

一実施形態において、ＴＡＧ７２に対する抗原結合ドメインは、例えば、Ｈｏｍｂａｃｈ ｅｔ ａｌ．，Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ １１３（４）：１１６３－１１７０（１９９７）に記載されている抗体；及びＡｂｃａｍ ａｂ６９１の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。

【０４６９】

一実施形態において、ＦＡＰに対する抗原結合ドメインは、例えば、Ｏｓｔｅｒｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ １４：４５８４－４５９２（２００８）（ＦＡＰ５）、米国特許出願公開第２００９／０３０４７１８号明細書；シブロツズマブ（例えば、Ｈｏｆｈｅｉｎｚ ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｌｏｇｙ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ａｎｄ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ２６（１），２００３を参照されたい）；及びＴｒａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｅｘｐ Ｍｅｄ ２１０（６）：１１２５－１１３５（２０１３）に記載の抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。

【０４７０】

一実施形態において、ＣＤ３８に対する抗原結合ドメインは、ダラツムマブ（例えば、Ｇｒｏｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ １１６（２１）：１２６１－１２６２（２０１０）；ＭＯＲ２０２（例えば、米国特許第８，２６３，７４６号明細書を参照されたい）；又は米国特許第８，３６２，２１１号明細書に記載の抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。

【０４７１】

一実施形態において、ＣＤ４４ｖ６に対する抗原結合ドメインは、例えば、Ｃａｓｕｃｃｉ ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ １２２（２０）：３４６１－３４７２（２０１３）に記載されている抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。

【０４７２】

一実施形態において、ＣＥＡに対する抗原結合ドメインは、例えば、Ｃｈｍｉｅｌｅｗｓｋｉ ｅｔ ａｌ．，Ｇａｓｔｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ １４３（４）：１０９５－１１０７（２０１２）に記載されている抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。

【０４７３】

一実施形態において、ＥＰＣＡＭに対する抗原結合ドメインは、例えば、ＭＴ１１０、ＥｐＣＡＭ－ＣＤ３二特異性Ａｂ（例えば、ｃｌｉｎｉｃａｌｔｒｉａｌｓ．ｇｏｖ／ｃｔ２／ｓｈｏｗ／ＮＣＴ００６３５５９６を参照されたい）；エドレコロマブ；３６２２Ｗ９４；ＩＮＧ－１；及びアデカツムマブ（ＭＴ２０１）から選択される抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。

【０４７４】

一実施形態において、ＰＲＳＳ２１に対する抗原結合ドメインは、米国特許第８，０８０，６５０号明細書に記載されている抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。

【０４７５】

一実施形態において、Ｂ７Ｈ３に対する抗原結合ドメインは、例えば、抗体ＭＧＡ２７１（Ｍａｃｒｏｇｅｎｉｃｓ）の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。

【０４７６】
一実施形態において、ＫＩＴに対する抗原結合ドメインは、例えば、米国特許第７９１５３９１号明細書、米国特許出願公開第２０１２０２８８５０６号明細書に記載されている抗体及びいくつかの市販のカタログ抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０４７７】
一実施形態において、ＩＬ－１３Ｒａ２に対する抗原結合ドメインは、例えば、国際公開第２００８／１４６９１１号パンフレット、国際公開第２００４０８７７５８号パンフレット、いくつかの市販カタログ抗体及び国際公開第２００４０８７７５８号パンフレットに記載されている抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０４７８】
一実施形態において、ＣＤ３０に対する抗原結合ドメインは、例えば、米国特許第７０９０８４３Ｂ１号明細書及び欧州特許第０８０５８７１号明細書に記載されている抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０４７９】
一実施形態において、ＧＤ３に対する抗原結合ドメインは、例えば、米国特許第７２５３２６３号明細書；米国特許第８，２０７，３０８号明細書；米国特許出願公開第２０１２０２７６０４６号明細書；欧州特許第１０１３７６１号明細書；国際公開第２００５０３５５７７号パンフレット；及び米国特許第６４３７０９８号明細書に記載されている抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０４８０】
一実施形態において、ＣＤ１７１に対する抗原結合ドメインは、例えば、Ｈｏｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ ３７（２）：９３－１０４（２０１４）に記載されている抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０４８１】
一実施形態において、ＩＬ－１１Ｒａに対する抗原結合ドメインは、Ａｂｃａｍ（カタログ番号ａｂ５５２６２）又はＮｏｖｕｓ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌｓｓ（カタログ番号ＥＰＲ５４４６）から入手可能な抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。別の実施形態において、ＩＬ－１１Ｒａに対する抗原結合ドメインは、ペプチドであり、例えばＨｕａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ ７２（１）：２７１－２８１（２０１２）を参照されたい。
【０４８２】
一実施形態において、ＰＳＣＡに対する抗原結合ドメインは、例えば、Ｍｏｒｇｅｎｒｏｔｈ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｓｔａｔｅ ６７（１０）：１１２１－１１３１（２００７）（ｓｃＦｖ ７Ｆ５）；Ｎｅｊａｔｏｌｌａｈｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊ ｏｆ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ ２０１３（２０１３），ａｒｔｉｃｌｅ ＩＤ ８３９８３１（ｓｃＦｖ Ｃ５－ＩＩ）；及び米国特許出願公開第２００９０３１１１８１号明細書に記載されている抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０４８３】
一実施形態において、ＶＥＧＦＲ２に対する抗原結合ドメインは、例えば、Ｃｈｉｎｎａｓａｍｙ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔ １２０（１１）：３９５３－３９６８（２０１０）に記載されている抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０４８４】
一実施形態において、ルイスＹに対する抗原結合ドメインは、例えば、Ｋｅｌｌｙ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｂｉｏｔｈｅｒ Ｒａｄｉｏｐｈａｒｍ ２３（４）：４１１－４２３（２００８）（ｈｕ３Ｓ１９３ Ａｂ（ｓｃＦｖｓ））；Ｄｏｌｅｚａｌ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ １６（１）：４７－５６（２００３）（ＮＣ１０ ｓｃＦｖ）に記載の抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０４８５】
一実施形態において、ＣＤ２４に対する抗原結合ドメインは、例えば、Ｍａｌｉａｒ ｅｔ ａｌ．，Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ １４３（５）：１３７５－１３８４

（２０１２）に記載されている抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０４８６】
一実施形態において、ＰＤＧＦＲβに対する抗原結合ドメインは、抗体Ａｂｃａｍ ａｂ３２５７０の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０４８７】
一実施形態において、ＳＳＥＡ－４に対する抗原結合ドメインは、抗体ＭＣ８１３（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ）又は他の市販の抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０４８８】
一実施形態において、ＣＤ２０に対する抗原結合ドメインは、抗体リツキシマブ、オファツムマブ、オクレリズマブ、ベルツズマブ若しくはＧＡ１０１の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０４８９】
一実施形態において、葉酸受容体αに対する抗原結合ドメインは、抗体ＩＭＧＮ８５３又は米国特許出願公開第２０１２０００９１８１号明細書；米国特許第４８５１３３２号明細書、ＬＫ２６：米国特許第５９５２４８４号明細書に記載の抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０４９０】
一実施形態において、ＥＲＢＢ２に対する抗原結合ドメイン（Ｈｅｒ２／ｎｅｕ）は、抗体トラスツズマブ又はペルツズマブの抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０４９１】
一実施形態において、ＭＵＣ１に対する抗原結合ドメインは、抗体ＳＡＲ５６６６５８の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０４９２】
一実施形態において、ＥＧＦＲに対する抗原結合ドメインは、抗体セツキシマブ、パニツムマブ、ザルツムマブ、ニモツズマブ又はマツズマブの抗原結合部分、例えばＣＤＲである。一実施形態において、ＥＧＦＲｖＩＩＩに対する抗原結合ドメインは、例えば、国際公開第２０１４／１３０６５７号パンフレットに記載の抗体、抗原結合断片又はＣＡＲの、抗原結合ドメイン、例えばＣＤＲ、ｓｃＦｖ又はＶＨ及びＶＬであるか又はそれに由来し得る（一実施形態において、ＣＡＲは国際公開第２０１４／１３０６５７号パンフレットに記載のＣＡＲであり、その内容は、その全体が本明細書に組み込まれる）。
【０４９３】
一実施形態において、ＮＣＡＭに対する抗原結合ドメインは、抗体クローン２－２Ｂ：ＭＡＢ５３２４（ＥＭＤ Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０４９４】
一実施形態において、エフリンＢ２に対する抗原結合ドメインは、例えば、Ａｂｅｎｇｏｚａｒ ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ １１９（１９）：４５６５－４５７６（２０１２）に記載されている抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０４９５】
一実施形態において、ＩＧＦ－Ｉ受容体に対する抗原結合ドメインは、例えば、米国特許第８３４４１１２Ｂ２号明細書；欧州特許出願公開第２３２２５５０Ａ１号明細書；国際公開第２００６／１３８３１５号パンフレット又はＰＣＴ／ＵＳ２００６／０２２９９５号明細書に記載されている抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０４９６】
一実施形態において、ＣＡＩＸに対する抗原結合ドメインは、抗体クローン３０３１２３（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ）の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０４９７】
一実施形態において、ＬＭＰ２に対する抗原結合ドメインは、例えば、米国特許第７，４１０，６４０号明細書又は米国特許出願公開第２００５０１２９７０１号明細書に記載されている抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。

【０４９８】
一実施形態において、ｇｐ１００に対する抗原結合ドメインは、抗体ＨＭＢ４５、ＮＫＩｂｅｔａＢ、又は国際公開第２０１３１６５９４０号パンフレット、又は米国特許出願公開第２０１３０２９５００７号明細書に記載の抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０４９９】
一実施形態において、チロシナーゼに対する抗原結合ドメインは、例えば、米国特許第５８４３６７４号明細書；又は米国特許出願公開第１９９５０５０４０４８号明細書に記載されている抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０５００】
一実施形態において、ＥｐｈＡ２に対する抗原結合ドメインは、例えば、Ｙｕ ｅｔａｌ．，Ｍｏｌ Ｔｈｅｒ ２２（１）：１０２－１１１（２０１４）に記載されている抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０５０１】
一実施形態において、ＧＤ３に対する抗原結合ドメインは、例えば、米国特許第７２５３２６３号明細書；米国特許第８，２０７，３０８号明細書；米国特許出願公開第２０１２０２７６０４６号明細書；欧州特許出願公開第１０１３７６１Ａ３号明細書；２０１２０２７６０４６；国際公開第２００５０３５５７７号パンフレット；又は米国特許第６４３７０９８号明細書に記載されている抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０５０２】
一実施形態において、フコシルＧＭ１に対する抗原結合ドメインは、例えば、米国特許出願公開第２０１００２９７１３８号明細書；又は国際公開第２００７／０６７９９２号パンフレットに記載されている抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０５０３】
一実施形態において、ｓＬｅに対する抗原結合ドメインは、抗体Ｇ１９３（ルイスＹについて）の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。Ｓｃｏｔｔ ＡＭ ｅｔ ａｌ，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ ６０：３２５４－６１（２０００）を参照されたく、Ｎｅｅｓｏｎ ｅｔ ａｌ，Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｍａｙ ２０１３ １９０（Ｍｅｅｔｉｎｇ Ａｂｓｔｒａｃｔ Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ）１７７．１０にも記載される。
【０５０４】
一実施形態において、ＧＭ３に対する抗原結合ドメインは、抗体ＣＡ２５２３４４９（ｍＡｂ １４Ｆ７）の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０５０５】
一実施形態において、ＨＭＷＭＡＡに対する抗原結合ドメインは、Ｋｍｉｅｃｉｋ ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ３（１）：ｅ２７１８５（２０１４）（ＰＭＩＤ：２４５７５３８２）（ｍＡｂ９．２．２７）；米国特許第６５２８４８１号明細書；国際公開第２０１００３３８６６号パンフレット；又は米国特許出願公開第２０１４０００４１２４号明細書に記載の抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０５０６】
一実施形態において、ｏ－アセチル－ＧＤ２に対する抗原結合ドメインは、抗体８Ｂ６の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０５０７】
一実施形態において、ＴＥＭ１／ＣＤ２４８に対する抗原結合ドメインは、例えば、Ｍａｒｔｙ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｌｅｔｔ ２３５（２）：２９８－３０８（２００６）；Ｚｈａｏ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ ３６３（２）：２２１－２３２（２０１１）に記載されている抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０５０８】
一実施形態において、ＣＬＤＮ６に対する抗原結合ドメインは、抗体ＩＭＡＢ０２７（Ｇａｎｙｍｅｄ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）の抗原結合部分、例えばＣＤＲであ

る。例えば、ｃｌｉｎｉｃａｌｔｒｉａｌ．ｇｏｖ／ｓｈｏｗ／ＮＣＴ０２０５４３５１を参照されたい。

【０５０９】

一実施形態において、ＴＳＨＲに対する抗原結合ドメインは、例えば、米国特許第８，６０３，４６６号明細書；米国特許第８，５０１，４１５号明細書；又は米国特許第８，３０９，６９３号明細書に記載されている抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。

【０５１０】

一実施形態において、ＧＰＲＣ５Ｄに対する抗原結合ドメインは、抗体ＦＡＢ６３００Ａ（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ）；又はＬＳ－Ａ４１８０（Ｌｉｆｅｓｐａｎ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。

【０５１１】

一実施形態において、ＣＤ９７に対する抗原結合ドメインは、例えば、米国特許第６，８４６，９１１号明細書；ｄｅ Ｇｒｏｏｔ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ １８３（６）：４１２７－４１３４（２００９）に記載されている抗体；又はＲ＆Ｄ：ＭＡＢ３７３４からの抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。

【０５１２】

一実施形態において、ＡＬＫに対する抗原結合ドメインは、例えば、Ｍｉｎｏ－Ｋｅｎｕｄｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ １６（５）：１５６１－１５７１（２０１０）に記載されている抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。

【０５１３】

一実施形態において、ポリシアル酸に対する抗原結合ドメインは、例えば、Ｎａｇａｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２８８（４７）：３３７８４－３３７９６（２０１３）に記載されている抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。

【０５１４】

一実施形態において、ＰＬＡＣ１に対する抗原結合ドメインは、例えば、Ｇｈｏｄｓ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ Ａｐｐｌ Ｂｉｏｃｈｅｍ ２０１３ ｄｏｉ：１０．１００２／ｂａｂ．１１７７に記載されている抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。

【０５１５】

一実施形態において、ＧｌｏｂｏＨに対する抗原結合ドメインは、抗体ＶＫ９；又は例えばＫｕｄｒｙａｓｈｏｖ Ｖ ｅｔ ａｌ，Ｇｌｙｃｏｃｏｎｊ Ｊ．１５（３）：２４３－９（１９９８），Ｌｏｕ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ １１１（７）：２４８２－２４８７（２０１４）；ＭＢｒ１：Ｂｒｅｍｅｒ Ｅ－Ｇ ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２５９：１４７７３-１４７７７（１９８４）に記載されている抗体の抗原結合部分である。

【０５１６】

一実施形態において、ＮＹ－ＢＲ－１に対する抗原結合ドメインは、例えば、Ｊａｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｐｐｌ Ｉｍｍｕｎｏｈｉｓｔｏｃｈｅｍ Ｍｏｌ Ｍｏｒｐｈｏｌ １５（１）：７７－８３（２００７）に記載されている抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。

【０５１７】

一実施形態において、ＷＴ－１に対する抗原結合ドメインは、例えば、Ｄａｏ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉ Ｔｒａｎｓｌ Ｍｅｄ ５（１７６）：１７６ｒａ３３（２０１３）；又は国際公開第２０１２／１３５８５４号パンフレットに記載されている抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。

【０５１８】

一実施形態において、ＭＡＧＥ－Ａ１に対する抗原結合ドメインは、例えば、Ｗｉｌｌｅｍｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ １７４（１２）：７８５３－７８５８（２００５）（ＴＣＲ様ｓｃＦｖ）に記載されている抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。

【０５１９】
一実施形態において、精子タンパク質１７に対する抗原結合ドメインは、例えば、Ｓｏｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｔａｒｇｅｔ Ｏｎｃｏｌ ２０１３ Ａｕｇ １４（ＰＭＩＤ：２３９４３３１３）；Ｓｏｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｄ Ｏｎｃｏｌ ２９（４）：２９２３－２９３１（２０１２）に記載されている抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０５２０】
一実施形態において、Ｔｉｅ２に対する抗原結合ドメインは、抗体ＡＢ３３（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０５２１】
一実施形態において、ＭＡＤ－ＣＴ－２に対する抗原結合ドメインは、例えば、ＰＭＩＤ：２４５０９５２；米国特許第７６３５７５３号明細書に記載されている抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０５２２】
一実施形態において、Ｆｏｓ関連抗原１に対する抗原結合ドメインは、抗体１２Ｆ９（Ｎｏｖｕｓ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌｓ）の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０５２３】
一実施形態において、ＭｅｌａｎＡ／ＭＡＲＴ１に対する抗原結合ドメインは、欧州特許第２５１４７６６Ａ２号明細書；又は米国特許第７，７４９，７１９号明細書に記載されている抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０５２４】
一実施形態において、肉腫転座切断点に対する抗原結合ドメインは、例えば、Ｌｕｏ ｅｔ ａｌ，ＥＭＢＯ Ｍｏｌ．Ｍｅｄ．４（６）：４５３－４６１（２０１２）に記載されている抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０５２５】
一実施形態において、ＴＲＰ－２に対する抗原結合ドメインは、例えば、Ｗａｎｇ ｅｔ ａｌ，Ｊ Ｅｘｐ Ｍｅｄ．１８４（６）：２２０７－１６（１９９６）に記載されている抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０５２６】
一実施形態において、ＣＹＰ１Ｂ１に対する抗原結合ドメインは、例えば、Ｍａｅｃｋｅｒ ｅｔ ａｌ，Ｂｌｏｏｄ １０２（９）：３２８７－３２９４（２００３）に記載されている抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０５２７】
一実施形態において、ＲＡＧＥ－１に対する抗原結合ドメインは、抗体ＭＡＢ５３２８（ＥＭＤ Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０５２８】
一実施形態において、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素に対する抗原結合ドメインは、抗体カタログ番号：ＬＳ－Ｂ９５－１００（Ｌｉｆｅｓｐａｎ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０５２９】
一実施形態において、腸カルボキシルエステラーゼに対する抗原結合ドメインは、抗体４Ｆ１２：カタログ番号：ＬＳ－Ｂ６１９０－５０（Ｌｉｆｅｓｐａｎ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０５３０】
一実施形態において、ｍｕｔ ｈｓｐ７０－２に対する抗原結合ドメインは、抗体Ｌｉｆｅｓｐａｎ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ：モノクローナル：カタログ番号：ＬＳ－Ｃ１３３２６１－１００（Ｌｉｆｅｓｐａｎ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。
【０５３１】
一実施形態において、ＣＤ７９ａに対する抗原結合ドメインは、Ａｂｃａｍから入手可

能な抗体抗ＣＤ７９ａ抗体［ＨＭ４７／Ａ９］（ａｂ３１２１）；Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙから入手可能な抗体ＣＤ７９Ａ抗体番号３３５１；又はＳｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈから入手可能なウサギにおいて産生した抗ＣＤ７９Ａ抗体である抗体ＨＰＡ０１７７４８の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。

【０５３２】

一実施形態において、ＣＤ７９ｂに対する抗原結合ドメインは、抗体ポラツズマブベドチン、Ｄｏｒｎａｎ ｅｔ ａｌ．，“Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ｐｏｔｅｎｔｉａｌ ｏｆ ａｎ ａｎｔｉ－ＣＤ７９ｂ ａｎｔｉｂｏｄｙ－ｄｒｕｇ ｃｏｎｊｕｇａｔｅ，ａｎｔｉ－ＣＤ７９ｂ－ｖｃ－ＭＭＡＥ，ｆｏｒ ｔｈｅ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ ｎｏｎ－Ｈｏｄｇｋｉｎ ｌｙｍｐｈｏｍａ”Ｂｌｏｏｄ．２００９ Ｓｅｐ ２４；１１４（１３）：２７２１－９．ｄｏｉ：１０．１１８２／ｂｌｏｏｄ－２００９－０２－２０５５００．Ｅｐｕｂ ２００９ Ｊｕｌ ２４に記載の抗ＣＤ７９ｂ又は“４５０７ Ｐｒｅ－Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ Ｔ Ｃｅｌｌ－Ｄｅｐｅｎｄｅｎｔ Ｂｉｓｐｅｃｉｆｉｃ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ａｎｔｉ－ＣＤ７９ｂ／ＣＤ３ Ａｓ ａ Ｐｏｔｅｎｔｉａｌ Ｔｈｅｒａｐｙ ｆｏｒ Ｂ Ｃｅｌｌ Ｍａｌｉｇｎａｎｃｉｅｓ”Ａｂｓｔｒａｃｔｓ ｏｆ ５６ｔｈ ＡＳＨ Ａｎｎｕａｌ Ｍｅｅｔｉｎｇ ａｎｄ Ｅｘｐｏｓｉｔｉｏｎ，Ｓａｎ Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，ＣＡ Ｄｅｃｅｍｂｅｒ ６－９ ２０１４に記載の二特異性抗体抗ＣＤ７９ｂ／ＣＤ３の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。

【０５３３】

一実施形態において、ＣＤ７２に対する抗原結合ドメインは、Ｍｙｅｒｓ及びＵｃｋｕｎ，“Ａｎ ａｎｔｉ－ＣＤ７２ ｉｍｍｕｎｏｔｏｘｉｎ ａｇａｉｎｓｔ ｔｈｅｒａｐｙ－ｒｅｆｒａｃｔｏｒｙ Ｂ－ｌｉｎｅａｇｅ ａｃｕｔｅ ｌｙｍｐｈｏｂｌａｓｔｉｃ ｌｅｕｋｅｍｉａ．”Ｌｅｕｋ Ｌｙｍｐｈｏｍａ．１９９５ Ｊｕｎ；１８（１－２）：１１９－２２に記載の抗体Ｊ３－１０９又はＰｏｌｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，“Ａｎｔｉｂｏｄｙ－Ｄｒｕｇ Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｎｏｎ－Ｈｏｄｇｋｉｎ’ｓ Ｌｙｍｐｈｏｍａ：Ｔａｒｇｅｔ ａｎｄ Ｌｉｎｋｅｒ－Ｄｒｕｇ Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ”Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ Ｍａｒｃｈ １５，２００９ ６９；２３５８に記載の抗ＣＤ７２（１０Ｄ６．８．１，ｍＩｇＧ１）の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。

【０５３４】

一実施形態において、ＬＡＩＲ１に対する抗原結合ドメインは、ＰｒｏＳｐｅｃから入手可能な抗体ＡＮＴ－３０１ ＬＡＩＲ１抗体；又はＢｉｏＬｅｇｅｎｄから入手可能な抗ヒトＣＤ３０５（ＬＡＩＲ１）抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。

【０５３５】

一実施形態において、ＦＣＡＲに対する抗原結合ドメインは、Ｓｉｎｏ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｃ．から入手可能な抗体ＣＤ８９／ＦＣＡＲＡｎｔｉｂｏｄｙ（カタログ番号１０４１４－Ｈ０８Ｈ）の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。

【０５３６】

一実施形態において、ＬＩＬＲＡ２に対する抗原結合ドメインは、Ａｂｎｏｖａから入手可能な抗体ＬＩＬＲＡ２モノクローナル抗体（Ｍ１７）、クローン３Ｃ７又はＬｉｆｅｓｐａｎ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓから入手可能なマウス抗ＬＩＬＲＡ２抗体、モノクローナル（２Ｄ７）の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。

【０５３７】

一実施形態において、ＣＤ３００ＬＦに対する抗原結合ドメインは、ＢｉｏＬｅｇｅｎｄから入手可能な抗体マウス抗ＣＭＲＦ３５様分子１抗体、モノクローナル［ＵＰ－Ｄ２］又はＲ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓから入手可能なラット抗ＣＭＲＦ３５様分子１抗体、モノクローナル［２３４９０３］の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。

【０５３８】

一実施形態において、ＣＬＥＣ１２Ａに対する抗原結合ドメインは、抗体二特異性Ｔ細

胞エンゲージャー（ＢｉＴＥ）ｓｃＦｖ抗体及びＮｏｏｒｄｈｕｉｓ ｅｔ ａｌ．，“Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ｏｆ ＣＬＥＣ１２Ａ Ｉｎ Ａｃｕｔｅ Ｍｙｅｌｏｉｄ Ｌｅｕｋｅｍｉａ ｂｙ Ａｎｔｉｂｏｄｙ－Ｄｒｕｇ－Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ ａｎｄ Ｂｉｓｐｅｃｉｆｉｃ ＣＬＬ－１ｘＣＤ３ ＢｉＴＥ Ａｎｔｉｂｏｄｙ”５３ｒｄＡＳＨ Ａｎｎｕａｌ Ｍｅｅｔｉｎｇ ａｎｄ Ｅｘｐｏｓｉｔｉｏｎ，Ｄｅｃｅｍｂｅｒ １０－１３，２０１１に記載のＡＤＣ及びＭＣＬＡ－１１７（Ｍｅｒｕｓ）の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。

【０５３９】

一実施形態において、ＢＳＴ２（ＣＤ３１７とも称される）に対する抗原結合ドメインは、Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ－Ｏｎｌｉｎｅから入手可能な抗体マウス抗ＣＤ３１７抗体、モノクローナル［３Ｈ４］又はＲ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓから入手可能なマウス抗ＣＤ３１７抗体、モノクローナル［６９６７３９］の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。

【０５４０】

一実施形態において、ＥＭＲ２（ＣＤ３１２とも称される）に対する抗原結合ドメインは、Ｌｉｆｅｓｐａｎ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓから入手可能な抗体マウス抗ＣＤ３１２抗体、モノクローナル［ＬＳ－Ｂ８０３３］又はＲ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓから入手可能なマウス抗ＣＤ３１２抗体、モノクローナル［４９４０２５］の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。

【０５４１】

一実施形態において、ＬＹ７５に対する抗原結合ドメインは、ＥＭＤ Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅから入手可能な抗体マウス抗リンパ球抗原７５抗体、モノクローナル［ＨＤ３０］又はＬｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓから入手可能なマウス抗リンパ球抗原７５抗体、モノクローナル［Ａ１５７９７］の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。

【０５４２】

一実施形態において、ＧＰＣ３に対する抗原結合ドメインは、Ｎａｋａｎｏ Ｋ，Ｉｓｈｉｇｕｒｏ Ｔ，Ｋｏｎｉｓｈｉ Ｈ，ｅｔ ａｌ．Ｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ ｏｆ ａ ｈｕｍａｎｉｚｅｄ ａｎｔｉ－ｇｌｙｐｉｃａｎ ３ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｂｙ ＣＤＲ ｇｒａｆｔｉｎｇ ａｎｄ ｓｔａｂｉｌｉｔｙ ｏｐｔｉｍｉｚａｔｉｏｎ．Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｄｒｕｇｓ．２０１０ Ｎｏｖ；２１（１０）：９０７－９１６に記載の抗体ｈＧＣ３３、又はＭＤＸ－１４１４、ＨＮ３、又はＹＰ７の抗原結合部分、例えばＣＤＲであり、これら３つは、全てＦｅｎｇ ｅｔ ａｌ．，“Ｇｌｙｐｉｃａｎ－３ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：ａ ｎｅｗ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ｔａｒｇｅｔ ｆｏｒ ｌｉｖｅｒ ｃａｎｃｅｒ．”ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔ．２０１４ Ｊａｎ ２１；５８８（２）：３７７－８２に記載される。

【０５４３】

一実施形態において、ＦＣＲＬ５に対する抗原結合ドメインは、Ｅｌｋｉｎｓ ｅｔ ａｌ．，“ＦｃＲＬ５ ａｓ ａ ｔａｒｇｅｔ ｏｆ ａｎｔｉｂｏｄｙ－ｄｒｕｇ ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ ｆｏｒ ｔｈｅ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ ｍｕｌｔｉｐｌｅ ｍｙｅｌｏｍａ”Ｍｏｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒ．２０１２ Ｏｃｔ；１１（１０）：２２２２－３２に記載の抗ＦｃＲＬ５抗体の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。

【０５４４】

一実施形態において、ＩＧＬＬ１に対する抗原結合ドメインは、Ｌｉｆｅｓｐａｎ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓから入手可能な抗体マウス抗免疫グロブリンλ様ポリペプチド１抗体、モノクローナル［ＡＴ１Ｇ４］、ＢｉｏＬｅｇｅｎｄから入手可能なマウス抗免疫グロブリンλ様ポリペプチド１抗体、モノクローナル［ＨＳＬ１１］の抗原結合部分、例えばＣＤＲである。

【０５４５】

一実施形態において、抗原結合ドメインは、上に列挙した、抗体からの１つ、２つ、３つ（例えば、３つ全て）の重鎖ＣＤＲ、ＨＣ ＣＤＲ１、ＨＣ ＣＤＲ２及びＨＣ ＣＤＲ３並びに／又は上に列挙した抗体からの１つ、２つ、３つ（例えば、３つ全て）の軽鎖

ＣＤＲ、ＬＣ　ＣＤＲ１、ＬＣ　ＣＤＲ２及びＬＣ　ＣＤＲ３を含む。一実施形態において、抗原結合ドメインは、上に列挙した抗体の重鎖可変領域及び／又は軽鎖可変領域を含む。

【０５４６】

別の態様において、抗原結合ドメインは、ヒト化抗体又は抗体断片を含む。一部の態様において、非ヒト抗体は、ヒト化であり、抗体の特定の配列又は領域は、ヒトで天然に産生される抗体又はその断片との類似性が増すように改変される。一態様において、抗原結合ドメインは、ヒト化である。

【０５４７】

ヒト化抗体は、ＣＤＲ移植（例えば、それぞれその全体が参照により本明細書に組み込まれる欧州特許第２３９，４００号明細書；国際公開第９１／０９９６７号パンフレット；及び米国特許第５，２２５，５３９号明細書、同第５，５３０，１０１号明細書及び同第５，５８５，０８９号明細書を参照されたい）、ベニアリング又はリサーフェシング（例えば、それぞれその全体が参照により本明細書に組み込まれる欧州特許第５９２，１０６号明細書及び欧州特許第５１９，５９６号明細書；Ｐａｄｌａｎ，１９９１，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，２８（４／５）：４８９－４９８；Ｓｔｕｄｎｉｃｋａ　ｅｔ　ａｌ．，１９９４，Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，７（６）：８０５－８１４；及びＲｏｇｕｓｋａ　ｅｔ　ａｌ．，１９９４，ＰＮＡＳ，９１：９６９－９７３を参照されたい）、鎖シャッフリング（例えば、その全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第５，５６５，３３２号明細書を参照されたい）及び例えばそれぞれその全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第２００５／００４２６６４号明細書、米国特許出願公開第２００５／００４８６１７号明細書、米国特許第６，４０７，２１３号明細書、米国特許第５，７６６，８８６号明細書、国際公開第９３１７１０５号パンフレット、Ｔａｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１６９：１１１９－２５（２００２）、Ｃａｌｄａｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｅｎｇ．，１３（５）：３５３－６０（２０００）、Ｍｏｒｅａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ，２０（３）：２６７－７９（２０００）、Ｂａｃａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２７２（１６）：１０６７８－８４（１９９７）、Ｒｏｇｕｓｋａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｅｎｇ．，９（１０）：８９５－９０４（１９９６）、Ｃｏｕｔｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．，５５（２３　Ｓｕｐｐ）：５９７３ｓ－５９７７ｓ（１９９５）、Ｃｏｕｔｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．，５５（８）：１７１７－２２（１９９５）、Ｓａｎｄｈｕ　Ｊ　Ｓ，Ｇｅｎｅ，１５０（２）：４０９－１０（１９９４）及びＰｅｄｅｒｓｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２３５（３）：９５９－７３（１９９４）に記載の技術を含むが、これらに限定されない、当技術分野で公知の多様な方法を使用して産生できる。多くの場合、フレームワーク領域におけるフレームワーク残基を、抗原結合を変える、例えば改善するためにＣＤＲドナー抗体からの対応する残基で置換する。これらのフレームワーク置換は、当技術分野で周知の方法、例えば抗原結合に重要なフレームワーク残基を同定するためのＣＤＲとフレームワーク残基の相互作用のモデリング及び特定の位置の異常フレームワーク残基を同定するための配列比較により同定される。（例えば、参照により本明細書に組み込まれるＱｕｅｅｎ　ｅｔ　ａｌ．、米国特許第５，５８５，０８９号明細書；及びＲｉｅｃｈｍａｎｎ　ｅｔ　ａｌ．，１９８８，Ｎａｔｕｒｅ，３３２：３２３を参照されたい）。

【０５４８】

ヒト化抗体又は抗体断片は、非ヒトである供給源から残留している１つ以上のアミノ酸残基を有する。これらの非ヒトアミノ酸残基は、多くの場合、典型的には「インポート」可変ドメインからとられる「インポート」残基という。本明細書に提供されるように、ヒト化抗体又は抗体断片は、フレームワークが完全に又は大部分ヒト生殖細胞系に由来する、非ヒト免疫グロブリン分子及びフレームワーク領域からの１つ以上のＣＤＲを含む。抗体又は抗体断片のヒト化のための多数の技術が当技術分野で周知であり、本質的に、Ｗｉｎｔｅｒ　ａｎｄ　ｃｏ－ｗｏｒｋｅｒｓ（Ｊｏｎｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，

３２１：５２２－５２５（１９８６）；Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３３２：３２３－３２７（１９８８）；Ｖｅｒｈｏｅｙｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２３９：１５３４－１５３６（１９８８））の方法に従い、齧歯類ＣＤＲ又はＣＤＲ配列をヒト抗体の対応する配列に置換することにより、即ちＣＤＲ移植（欧州特許第２３９，４００号明細書；国際公開第９１／０９９６７号パンフレット；及び米国特許第４，８１６，５６７号；第６，３３１，４１５号；第５，２２５，５３９号；第５，５３０，１０１号；第５，５８５，０８９号；第６，５４８，６４０号明細書、これらの内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）により実施できる。このようなヒト化抗体及び抗体断片において、実質的に１つより少ない無傷のヒト可変ドメインは、非ヒト種からの対応する配列により置換されている。ヒト化抗体は、多くの場合、あるＣＤＲ残基及びおそらくあるフレームワーク（ＦＲ）残基が齧歯類抗体における類似部位からの残基により置換される、ヒト抗体である。抗体及び抗体断片のヒト化は、ベニアリング又はリサーフェシング（欧州特許第５９２，１０６号明細書；欧州特許第５１９，５９６号明細書；Ｐａｄｌａｎ，１９９１，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，２８（４／５）：４８９－４９８；Ｓｔｕｄｎｉｃｋａ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，７（６）：８０５－８１４（１９９４）；及びＲｏｇｕｓｋａ ｅｔ ａｌ．，ＰＮＡＳ，９１：９６９－９７３（１９９４））又は鎖シャッフリング（米国特許第５，５６５，３３２号明細書）によっても達成でき、その内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０５４９】

ヒト化抗体を製造するために使用する軽及び重両者のヒト可変ドメインの選択は、抗原性を減少するためである。いわゆる「ベストフィット」法により、齧歯類抗体の可変ドメインの配列を既知ヒト可変ドメイン配列のライブラリ全体に対してスクリーニングする。齧歯類に最も近いヒト配列を、その後、ヒト化抗体のためのヒトフレームワーク（ＦＲ）として受け入れる（Ｓｉｍｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１５１：２２９６（１９９３）；Ｃｈｏｔｈｉａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，１９６：９０１（１９８７）、これらの内容は、その全体が参照によりその全体を本明細書に組み込まれる）。別の方法は、特定のサブグループの軽鎖又は重鎖の全抗体のコンセンサス配列由来の特定のフレームワークを使用する。同じフレームワークは、数種の異なるヒト化抗体のために使用し得る（例えば、その内容が全体として参照により本明細書に組み込まれるＮｉｃｈｏｌｓｏｎ ｅｔ ａｌ．Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎ．３４（１６－１７）：１１５７－１１６５（１９９７）；Ｃａｒｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８９：４２８５（１９９２）；Ｐｒｅｓｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１５１：２６２３（１９９３）を参照されたい）。いくつかの実施形態において、重鎖可変領域のフレームワーク領域、例えば４つ全てのフレームワーク領域は、ＶＨ４＿４－５９生殖細胞系配列由来である。一実施形態において、フレームワーク領域は、例えば、対応するマウス配列のアミノ酸からの１つ、２つ、３つ、４つ又は５つの改変、例えば置換を含み得る。一実施形態において、軽鎖可変領域のフレームワーク領域、例えば全部で４つのフレームワーク領域は、ＶＫ３＿１．２５生殖細胞系配列由来である。一実施形態において、フレームワーク領域は、例えば、対応するマウス配列のアミノ酸からの１つ、２つ、３つ、４つ又は５つの改変、例えば置換を含み得る。

【０５５０】

いくつかの態様において、本発明のＣＡＲ組成物の抗体断片を含む部分は、標的抗原に対する高親和性及び他の有利な生物学的特性を維持しながらヒト化される。本発明の一態様によると、ヒト化抗体及び抗体断片は、親及びヒト化配列の三次元モデルを使用して、親配列及び種々の概念的ヒト化産物の分析の過程により製造される。三次元免疫グロブリンモデルは、一般に利用可能であり、当業者に熟知されている。選択した候補免疫グロブリン配列の可能性のある三次元立体構造的構造を説明及び提示するコンピュータープログラムが利用可能である。これらのディスプレイの検査は、候補免疫グロブリン配列の機能における残基の可能性のある役割の分析、例えば候補免疫グロブリンの標的抗原への結合

能に影響する残基の分析を可能にする。この方法で、ＦＲ残基は、標的抗原に対する親和性増加などの所望の抗体又は抗体断片時調が達成されるように、レシピエント及びインポート配列から選択及び組み合わせできる。一般に、ＣＤＲ残基は、抗原結合の直接的且つ最も実質的な影響に関与する。

【０５５１】

ヒト化抗体又は抗体断片は、例えば、本発明における元の抗体と同様の抗原特異性、本明細書に記載されるようなヒト癌関連抗原に結合する能力を保持し得る。いくつかの実施形態において、ヒト化抗体又は抗体断片は、本明細書に記載の癌関連抗原に結合する改善された親和性及び／又は特異性を有し得る。

【０５５２】

一態様において、本発明の抗原結合ドメインは、抗体又は抗体断片の特定の機能的特徴又は特性によって特徴付けられる。例えば、一態様において、抗原結合ドメインを含む本発明のＣＡＲ組成物の部分は、本明細書に記載の腫瘍抗原に特異的に結合する。

【０５５３】

一態様において、本明細書に記載の抗癌抗原結合ドメインは、断片、例えば単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）である。一態様において、本明細書に記載の抗癌関連抗原結合ドメインは、Ｆｖ、Ｆａｂ、（Ｆａｂ’）２又は二機能性（例えば、二特異性）ハイブリッド抗体（例えば、Ｌａｎｚａｖｅｃｃｈｉａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１７，１０５（１９８７））である。一態様において、本発明の抗体及びその断片は、野生型又は増強した親和性で本明細書に記載の癌関連抗原に結合する。

【０５５４】

ある例において、ｓｃＦｖｓは、当技術分野で公知の方法により製造できる（例えば、Ｂｉｒｄ　ｅｔ　ａｌ．，（１９８８）Ｓｃｉｅｎｃｅ　２４２：４２３－４２６及びＨｕｓｔｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，（１９８８）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８５：５８７９－５８８３を参照されたい）。ＳｃＦｖ分子は、可動性ポリペプチドリンカーを使用して、ＶＨ領域とＶＬ領域とを一緒に連結することにより産生できる。ｓｃＦｖ分子は、最適長及び／又はアミノ酸組成を有するリンカー（例えば、Ｓｅｒ－Ｇｌｙリンカー）を含む。リンカー長は、ｓｃＦｖの可変領域がどのように折りたたまれ、相互作用するかに大きく影響し得る。実際、短ポリペプチドリンカーを用いる場合、（例えば、５～１０アミノ酸）、鎖内折りたたみは阻止される。鎖内折りたたみは、２可変領域が一体となって機能的エピトープ結合部位を形成させるためにも必要である。リンカー方向及びサイズの例は、例えば、参照により本明細書に組み込まれるＨｏｌｌｉｎｇｅｒ　ｅｔ　ａｌ．１９９３　Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．９０：６４４４－６４４８、米国特許出願公開第２００５／０１００５４３号、第２００５／０１７５６０６号、第２００７／００１４７９４号明細書及び国際公開第２００６／０２０２５８号パンフレット及び国際公開第２００７／０２４７１５号パンフレットを参照されたい。

【０５５５】

ｓｃＦｖは、そのＶＬ領域とＶＨ領域との間に少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０又はそれを超えるアミノ酸残基のリンカーを含み得る。リンカー配列は、あらゆる天然に存在するアミノ酸を含み得る。いくつかの実施形態において、リンカー配列は、アミノ酸グリシン及びセリンを含む。別の実施形態において、リンカー配列は、（Gly_4Ser）ｎ（ここで、ｎは、１つ以上の正の整数である）などの一連のグリシン及びセリン反復を含む（配列番号２２）。一実施形態において、リンカーは、（Gly_4Ser）$_4$（配列番号２９）又は（Gly_4Ser）$_3$（配列番号３０）であり得る。リンカー長の変動は、活性を維持又は増強し、活性試験において優れた有効性を生じ得る。

【０５５６】

別の態様において、抗原結合ドメインは、Ｔ細胞受容体（「ＴＣＲ」）又はその断片、

例えば単鎖ＴＣＲ（ｓｃＴＣＲ）である。そのようなＴＣＲを作製する方法は、当技術分野で公知である。例えば、ｉｌｌｅｍｓｅｎ ＲＡ ｅｔ ａｌ，Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒａｐｙ ７：１３６９－１３７７（２０００）；Ｚｈａｎｇ Ｔ ｅｔ ａｌ，Ｃａｎｃｅｒ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ １１：４８７－４９６（２００４）；Ａｇｇｅｎ ｅｔ ａｌ，Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ．１９（４）：３６５－７４（２０１２）（参考文献は、その全体が本明細書に組み込まれる）を参照されたい。例えば、リンカー（例えば、柔軟なペプチド）によって連結されたＴ細胞クローン由来のＶα及びＶβ遺伝子を含むｓｃＴＣＲを操作することができる。このアプローチは、それ自体が細胞内にある癌関連標的にとって非常に有用であるが、そのような抗原（ペプチド）の断片は、ＭＨＣによって癌細胞の表面に提示される。

【０５５７】

二特異性ＣＡＲ

一実施形態において、多特異性抗体分子は、二特異性抗体分子である。二特異性抗体は、２つ以下の抗原に特異性を有する。二特異性抗体分子は、第１のエピトープに対する結合特異性を有する第１の免疫グロブリン可変ドメイン配列及び第２のエピトープに対する結合特異性を有する第２の免疫グロブリン可変ドメイン配列により特徴付けられる。一実施形態において、第１及び第２のエピトープは、同じ抗原、例えば同じタンパク質（又は多量体タンパク質のサブユニット）である。一実施形態において、第１及び第２のエピトープは、重複する。一実施形態において、第１及び第２のエピトープは、重複しない。一実施形態において、第１及び第２のエピトープは、異なる抗原、例えば異なるタンパク質（又は多量体タンパク質の異なるサブユニット）にある。一実施形態において、二特異性抗体分子は、第１のエピトープに結合特異性を有する重鎖可変ドメイン配列及び軽鎖可変ドメイン配列並びに第２のエピトープに結合特異性を有する重鎖可変ドメイン配列及び軽鎖可変ドメイン配列を含む。一実施形態において、二特異性抗体分子は、第１のエピトープに結合特異性を有する半抗体及び第２のエピトープに結合特異性を有する半抗体を含む。一実施形態において、二特異性抗体分子は、第１のエピトープに結合特異性を有する半抗体又はその断片及び第２のエピトープに結合特異性を有する半抗体又はその断片を含む。一実施形態において、二特異性抗体分子は、第１のエピトープに結合特異性を有するｓｃＦｖ又はその断片及び第２のエピトープに結合特異性を有するｓｃＦｖ又はその断片を含む。

【０５５８】

一実施形態において、抗体分子は、多特異性（例えば、二特異性又は三特異性）抗体分子である。二特異性又はヘテロ二量体抗体分子を産生するためのプロトコルは、当技術分野で公知である。例えば、米国特許第５７３１１６８号明細書に記載の「ノブインアホール」アプローチ；例えば、国際公開第０９／０８９００４号パンフレット、国際公開第０６／１０６９０５号パンフレット及び国際公開第２０１０／１２９３０４号パンフレットに記載のような静電的ステアリングＦｃ対形成；例えば、国際公開第０７／１１０２０５号パンフレットに記載のような鎖交換操作ドメイン（ＳＥＥＤ）ヘテロ二量体形成；例えば、国際公開第０８／１１９３５３号パンフレット、国際公開第２０１１／１３１７４６号パンフレット及び国際公開第２０１３／０６０８６７号パンフレットに記載のようなＦａｂアーム交換；例えば、米国特許第４４３３０５９号明細書に記載のような、例えばアミン反応性基とスルフヒドリル反応性基とを有するヘテロ二官能性試薬を使用して二特異性構造を製造するための、抗体架橋結合による二重抗体コンジュゲート；例えば、米国特許第４４４４８７８号明細書に記載のような、２重鎖間のジスルフィド結合の還元及び酸化のサイクルを経る異なる抗体からの半抗体（重－軽鎖対又はＦａｂ）の組み換えにより産生する二特異性抗体決定基；例えば、米国特許第５２７３７４３号明細書に記載のような、三機能性抗体、スルフヒドリル反応性基により架橋された３Ｆａｂ’断片；例えば、米国特許第５５３４２５４号明細書に記載のような、生合成結合タンパク質、例えばＣ末端テール、好ましくはジスルフィド又はアミン反応性化学架橋結合により架橋されたｓｃＦｖの対；例えば、米国特許第５５８２９９６号明細書に記載のような、二機能性抗体、

例えば置換された定常ドメインを有する、ロイシンジッパー（例えば、ｃ－ｆｏｓ及びｃ－ｊｕｎ）により二量体化された異なる結合特性を有するＦａｂ断片；例えば、米国特許第５５９１８２８号明細書に記載のような、二特異性及びオリゴ特異性一価及びオリゴ価受容体、例えば一方の抗体のＣＨ１領域と他方の典型的には軽鎖を伴う抗体のＶＨ領域との間のポリペプチドスペーサーを介して連結した２つの抗体（２Ｆａｂ断片）のＶＨ－ＣＨ１領域；例えば、米国特許第５６３５６０２号明細書に記載のような、二特異性ＤＮＡ－抗体コンジュゲート、例えば二本鎖切片のＤＮＡを経た抗体又はＦａｂ断片の架橋；例えば、米国特許第５６３７４８１号明細書に記載のような、二特異性融合タンパク質、例えば親水性らせん状ペプチドリンカーを間に有し、完全定常領域を有する２つのｓｃＦｖを含む発現構築物；例えば、米国特許第５８３７２４２号明細書に記載のような、多価及び多特異性結合タンパク質、例えばＩｇ重鎖可変領域の結合領域を有する第１のドメイン及びＩｇ軽鎖可変領域の結合領域を有する第２のドメインを有し、一般に、二特異性、三特異性、四特異性の分子を作るための高次構造を包含する二特異性抗体と呼ばれるポリペプチドの二量体；例えば、米国特許第５８３７８２１号明細書に記載のような、二特異性／多価分子を形成するように二量体できる、ペプチドスペーサーで更に抗体ヒンジ領域及びＣＨ３領域に結合した、連結ＶＬ鎖及びＶＨ鎖を有するミニボディ構築物；二特異性二特異性抗体を形成するように二量体を形成できる、いずれかの方向で短ペプチドリンカー（例えば、５又は１０アミノ酸）により又はリンカーなしで連結されたＶＨ及びＶＬドメイン；例えば、米国特許第５８４４０９４号明細書に記載のような三量体及び四量体；例えば、米国特許第５８６４０１９号明細書に記載のような、一連のＦＶ（又はｓｃＦｖ）を形成するように更にＶＬドメインと結合した、Ｃ末端で架橋可能基とのペプチド結合により連結した一連のＶＨドメイン（又はファミリーメンバーにおけるＶＬドメイン）；及び例えば米国特許第５８６９６２０号明細書に記載のような、ｓｃＦＶ又は二特異性抗体形態の両者を使用して、例えばホモ二価、ヘテロ二価、三価及び四価構造を形成するように、非共有又は化学架橋により多価構造に合わさっている、ペプチドリンカーにより連結してＶＨドメイン及びＶＬドメインの両者を有する単鎖結合ポリペプチドを例えば含むが、これらに限定されない。多特異性及び二特異性分子及びそれを製造するための更なる例は、例えば、米国特許第５９１０５７３号明細書、米国特許第５９３２４４８号明細書、米国特許第５９５９０８３号明細書、米国特許第５９８９８３０号明細書、米国特許第６００５０７９号明細書、米国特許第６２３９２５９号明細書、米国特許第６２９４３５３号明細書、米国特許第６３３３３９６号明細書、米国特許第６４７６１９８号明細書、米国特許第６５１１６６３号明細書、米国特許第６６７０４５３号明細書、米国特許第６７４３８９６号明細書、米国特許第６８０９１８５号明細書、米国特許第６８３３４４１号明細書、米国特許第７１２９３３０号明細書、米国特許第７１８３０７６号明細書、米国特許第７５２１０５６号明細書、米国特許第７５２７７８７号明細書、米国特許第７５３４８６６号明細書、米国特許第７６１２１８１号明細書、米国特許出願公開第２００２００４５８７Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００２０７６４０６Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００２１０３３４５Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００３２０７３４６Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００３２１１０７８Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００４２１９６４３Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００４２２０３８８Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００４２４２８４７Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００５００３４０３Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００５００４３５２Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００５０６９５５２Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００５０７９１７０Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００５１００５４３Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００５１３６０４９Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００５１３６０５１Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００５１６３７８２Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００５２６６４２５Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００６０８３７４７Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００６１２０９６０Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００６２０４４９３Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００６２６３３６７Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００７００４９０９Ａ１号明細書、米国

特許出願公開第２００７０８７３８１Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００７１２８１５０Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００７１４１０４９Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００７１５４９０１Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００７２７４９８５Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００８０５０３７０Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００８０６９８２０Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００８１５２６４５Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００８１７１８５５Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００８２４１８８４Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００８２５４５１２Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００８２６０７３８Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００９１３０１０６Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００９１４８９０５Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００９１５５２７５Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００９１６２３５９Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００９１６２３６０Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００９１７５８５１Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００９１７５８６７Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００９２３２８１１Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００９２３４１０５Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００９２６３３９２Ａ１号明細書、米国特許出願公開第２００９２７４６４９Ａ１号明細書、欧州特許第３４６０８７Ａ２号明細書、国際公開第０００６６０５Ａ２号パンフレット、国際公開第０２０７２６３５Ａ２号パンフレット、国際公開第０４０８１０５１Ａ１号パンフレット、国際公開第０６０２０２５８Ａ２号パンフレット、国際公開第２００７０４４８８７Ａ２号パンフレット、国際公開第２００７０９５３３８Ａ２号パンフレット、国際公開第２００７１３７７６０Ａ２号パンフレット、国際公開第２００８１１９３５３Ａ１号パンフレット、国際公開第２００９０２１７５４Ａ２号パンフレット、国際公開第２００９０６８６３０Ａ１号パンフレット、国際公開第９１０３４９３Ａ１号パンフレット、国際公開第９３２３５３７Ａ１号パンフレット、国際公開第９４０９１３１Ａ１号パンフレット、国際公開第９４１２６２５Ａ２号パンフレット、国際公開第９５０９９１７Ａ１号パンフレット、国際公開第９６３７６２１Ａ２号パンフレット、国際公開第９９６４４６０Ａ１号パンフレットに見ることができる。上に参照した出願の内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０５５９】

二特異性抗体分子の各抗体又は抗体断片（例えば、ｓｃＦｖ）内において、ＶＨは、ＶＬの上流又は下流であり得る。いくつかの実施形態において、上流抗体又は抗体断片（例えば、ｓｃＦｖ）は、そのＶＬ（VL_1）の上流のそのＶＨ（VH_1）と共に配置され、下流抗体又は抗体断片（例えば、ｓｃＦｖ）は、そのＶＬ（VL_2）の上流のそのＶＨ（VH_2）と共に配置され、その結果、全体的二特異性抗体分子は、配置VH_1－VL_1－VL_2－VH_2を有する。他の実施形態において、上流抗体又は抗体断片（例えば、ｓｃＦｖ）は、そのＶＨ（VH_1）の上流のそのＶＬ（VL_1）と共に配置され、下流抗体又は抗体断片（例えば、ｓｃＦｖ）は、そのＶＨ（VH_2）の上流のそのＶＬ（VL_2）と共に配置され、その結果、全体的二特異性抗体分子は、配置VL_1－VH_1－VH_2－VL_2を有する。任意選択により、リンカーは、２つの抗体又は抗体断片（例えば、ｓｃＦｖ）間、例えば構築物がVH_1－VL_1－VL_2－VH_2として配列される場合、VL_1とVL_2との間又は構築物がVL_1－VH_1－VH_2－VL_2として配置される場合、VH_1とVH_2との間に配置される。リンカーは、本明細書に記載のリンカー、例えば（Gly_4－Ｓｅｒ）ｎリンカー（ここで、ｎは、１、２、３、４、５又は６、好ましくは４である）であり得る（配列番号７２）。一般に、２つのｓｃＦｖ間のリンカーは、２つのｓｃＦｖのドメイン間の誤対合を避けるのに十分長くなければならない。任意選択により、リンカーは、第１のｓｃＦｖのＶＬとＶＨとの間に配置される。任意選択により、リンカーは、第２のｓｃＦｖのＶＬとＶＨとの間に配置される。複数リンカーを有する構築物において、リンカーの任意の２つ以上は、同一又は異なり得る。従って、いくつかの実施形態において、二特異性ＣＡＲは、本明細書に記載のような配置でＶＬ、ＶＨ及び任意選択により１つ以上のリンカーを含む。

【０５６０】

安定性及び変異

本明細書に記載の癌関連抗原に対する抗原結合ドメイン、例えばｓｃＦｖ分子（例えば、可溶性ｓｃＦｖ）の安定性を、慣用の対照ｓｃＦｖ分子又は完全長抗体の生物物理学的特性（例えば、熱安定性）を参照して評価できる。一実施形態において、ヒト化ｓｃＦｖは、記載するアッセイにおいて、対照結合分子（例えば、慣用のｓｃＦｖ分子）より、約０．１℃、約０．２５℃、約０．５℃、約０．７５℃、約１℃、約１．２５℃、約１．５℃、約１．７５℃、約２℃、約２．５℃、約３℃、約３．５℃、約４℃、約４．５℃、約５℃、約５．５℃、約６℃、約６．５℃、約７℃、約７．５℃、約８℃、約８．５℃、約９℃、約９．５℃、約１０℃、約１１℃、約１２℃、約１３℃、約１４℃又は約１５℃高い熱安定性を有する。

【０５６１】

本明細書に記載の癌関連抗原に対する抗原結合ドメイン、例えばｓｃＦｖの改善した熱安定性は、続いて、ＣＡＲ構築物全体に貢献し、ＣＡＲ構築物の治療的性質の改善に至る。本明細書に記載の癌関連抗原の抗原結合ドメイン、例えばｓｃＦｖの熱安定性は、慣用の抗体と比較して、少なくとも約２℃又は３℃改善され得る。一実施形態において、本明細書に記載の癌関連抗原の抗原結合ドメイン、例えばｓｃＦｖは、慣用の抗体と比較して、１℃改善された熱安定性を有する。別の実施形態において、本明細書に記載の癌関連抗原の抗原結合ドメイン、例えばｓｃＦｖは、慣用の抗体と比較して、２℃改善された熱安定性を有する。他の態様において、ｓｃＦｖは、慣用の抗体に対して４℃、５℃、６℃、７℃、８℃、９℃、１０℃、１１℃、１２℃、１３℃、１４℃、１５℃改善された熱安定性を有する。比較は、例えば、本明細書に開示されるｓｃＦｖ分子とｓｃＦｖ　ＶＨ及びＶＬが由来する抗体のｓｃＦｖ分子又はＦａｂ断片との間でなされ得る。熱安定性を、当分野で知られる方法を使用して測定できる。例えば、一実施形態において、Ｔｍを測定できる。Ｔｍを測定する方法及びタンパク質安定性を決定する他の方法は、下に更に詳細に記載する。

【０５６２】

ｓｃＦｖの変異（可溶性ｓｃＦｖのヒト化又は直接変異誘発により生じる）は、ｓｃＦｖの安定性を変化させ、ｓｃＦｖ及びＣＡＲ構築物の全体的安定性を改善することができる。ヒト化ｓｃＦｖの安定性は、Ｔｍ、変性温度及び凝集温度などの測定値を使用して、マウスｓｃＦｖと比較される。

【０５６３】

変異体ｓｃＦｖの結合能を、公知のアッセイ及び本明細書に記載のアッセイを使用して決定できる。

【０５６４】

一実施形態において、本明細書に記載の癌関連抗原の抗原結合ドメイン、例えばｓｃＦｖは、変異ｓｃＦｖがＣＡＲ構築物の安定性改善を提供するように、ヒト化過程に由来する、少なくとも１つの変異を含む。他の態様において、本明細書に記載の癌関連抗原の抗原結合ドメイン、例えばｓｃＦｖは、変異ｓｃＦｖがＣＡＲ構築物の安定性改善を提供するように、ヒト化過程に由来する、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０変異を含む。

【０５６５】

タンパク質安定性を評価する方法

抗原結合ドメインの安定性は、例えば、下記の方法を使用して、評価し得る。このような方法は、最小安定ドメインが最初に変性する又は協調的に変性する多ドメイン単位（例えば、単一変性遷移を示す多ドメインタンパク質）の全体的安定性閾値を制限する、複数熱的変性遷移の決定を可能にする。最小安定ドメインを、多数の更なる方法で同定できる。変異誘発を、どのドメインが全体的安定性を制限するか探索するために実施できる。更に、多ドメインタンパク質のプロテアーゼ抵抗性を、最小安定ドメインが本質的に変性することが知られる条件下、ＤＳＣ又は他の分光学的方法により実施できる（Ｆｏｎｔａｎａ，ｅｔ　ａｌ．，（１９９７）Ｆｏｌｄ．Ｄｅｓ．，２：Ｒ１７－２６；Ｄｉｍａｓｉ

ｅｔ　ａｌ．（２００９）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３９３：６７２－６９２）。最小安定ドメインが同定されたら、このドメインをコードする配列（又はその部分）を、本方法における試験配列として用い得る。

【０５６６】

ａ）熱安定性

組成物の熱安定性を、当分野で知られる、多数の非限定的生物物理学的又は生化学的技術を使用して分析し得る。特定の実施形態において、熱安定性を、分析的分光により評価する。

【０５６７】

分析的分光法の例は示差走査熱量測定（ＤＳＣ）である。ＤＳＣは、大部分のタンパク質又はタンパク質ドメインの変性に付随する熱熱吸収性に感受性である熱量計を用いる（例えば、Ｓａｎｃｈｅｚ－Ｒｕｉｚ，ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２７：１６４８－５２，１９８８を参照されたい）。タンパク質の熱安定性を決定するために、タンパク質サンプルを熱量計に入れ、Ｆａｂ又はｓｃＦｖが変性するまで温度を上げる。タンパク質が変性する温度が、全体的タンパク質安定性の指標である。

【０５６８】

分析的分光法の他の例は、円二色性（ＣＤ）分光である。ＣＤ分光測定は、組成物の光学活性を温度上昇の関数として測定する。円二色性（ＣＤ）分光は、構造的不斉に起因する左手側偏光対右手側偏光の吸収の差異を測定する。障害された又は変性した構造は、規則正しい又は折りたたまれた構造と極めて異なるＣＤスペクトルをもたらす。ＣＤスペクトルは、温度上昇の変性効果に対するタンパク質の感受性を反映し、従ってタンパク質熱安定性の指標である（ｖａｎ　Ｍｉｅｒｌｏ　ａｎｄ　Ｓｔｅｅｍｓｍａ，Ｊ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．，７９（３）：２８１－９８，２０００を参照されたい）。

【０５６９】

熱安定性を測定するための分析的分光法の他の例は、蛍光発光分光である（ｖａｎ　Ｍｉｅｒｌｏ　ａｎｄ　Ｓｔｅｅｍｓｍａ，ｓｕｐｒａを参照されたい）。熱安定性を測定するための分析的分光法の更に他の例は、核磁気共鳴（ＮＭＲ）分光である（例えば、ｖａｎ　Ｍｉｅｒｌｏ　ａｎｄ　Ｓｔｅｅｍｓｍａ，ｓｕｐｒａを参照されたい）。

【０５７０】

組成物の熱安定性は、生化学的に測定できる。熱安定性を評価するための生化学的方法の例は、熱負荷アッセイである。「熱負荷アッセイ」において、組成物を、設定した一定期間、一定範囲の高温に付す。例えば、一実施形態において、試験ｓｃＦｖ分子又はｓｃＦｖ分子を含む分子を例えば１～１．５時間、一定範囲の温度上昇に付す。その後、タンパク質の活性を、関連する生化学的アッセイによりアッセイする。例えば、タンパク質が結合タンパク質（例えば、ｓｃＦｖ又はｓｃＦｖ含有ポリペプチド）であるならば、結合タンパク質の結合活性を、機能的又は定量的ＥＬＩＳＡにより決定できる。

【０５７１】

このようなアッセイはハイスループット形式で実施でき、大腸菌及びハイスループットスクリーニングを使用する実施例に記載のものである。抗原結合ドメイン、例えば本明細書に記載の癌関連抗原に対する抗原結合ドメインを含むもの、例えばｓｃＦｖ変異体のライブラリが、当技術分野で公知の方法を使用して作成され得る。抗原結合ドメイン、例えば本明細書に記載の癌関連抗原に対するもの、例えばｓｃＦｖの発現に対する抗原結合ドメインの発現が誘導され得、抗原結合ドメイン、例えば本明細書に記載の癌関連抗原に対するもの、例えばｓｃＦｖは、熱負荷に供され得る。負荷試験サンプルを結合についてアッセイでき、安定である、本明細書に記載の癌関連抗原に対する抗原結合ドメイン、例えばｓｃＦｖをスケールアップし、更に特徴付けし得る。

【０５７２】

熱安定性を、上記技術のいずれかを使用して、組成物の融解温度（Ｔｍ）を測定することにより評価する（例えば、分析的分光技術）。融解温度は、組成物の分子の５０％が折りたたまれた状態である、温度遷移曲線の中点の温度である（例えば、Ｄｉｍａｓｉ　ｅ

ｔ　ａｌ．（２００９）Ｊ．Ｍｏｌ　Ｂｉｏｌ．３９３：６７２－６９２を参照されたい）。一実施形態において、本明細書に記載の癌関連抗原に対する抗原結合ドメイン、例えばｓｃＦｖ、例えばｓｃＦｖのＴｍ値は、約４０℃、４１℃、４２℃、４３℃、４４℃、４５℃、４６℃、４７℃、４８℃、４９℃、５０℃、５１℃、５２℃、５３℃、５４℃、５５℃、５６℃、５７℃、５８℃、５９℃、６０℃、６１℃、６２℃、６３℃、６４℃、６５℃、６６℃、６７℃、６８℃、６９℃、７０℃、７１℃、７２℃、７３℃、７４℃、７５℃、７６℃、７７℃、７８℃、７９℃、８０℃、８１℃、８２℃、８３℃、８４℃、８５℃、８６℃、８７℃、８８℃、８９℃、９０℃、９１℃、９２℃、９３℃、９４℃、９５℃、９６℃、９７℃、９８℃、９９℃、１００℃である。一実施形態において、ＩｇＧのＴｍ値は、約４０℃、４１℃、４２℃、４３℃、４４℃、４５℃、４６℃、４７℃、４８℃、４９℃、５０℃、５１℃、５２℃、５３℃、５４℃、５５℃、５６℃、５７℃、５８℃、５９℃、６０℃、６１℃、６２℃、６３℃、６４℃、６５℃、６６℃、６７℃、６８℃、６９℃、７０℃、７１℃、７２℃、７３℃、７４℃、７５℃、７６℃、７７℃、７８℃、７９℃、８０℃、８１℃、８２℃、８３℃、８４℃、８５℃、８６℃、８７℃、８８℃、８９℃、９０℃、９１℃、９２℃、９３℃、９４℃、９５℃、９６℃、９７℃、９８℃、９９℃、１００℃である。一実施形態において、多価抗体のＴｍ値は、約４０℃、４１℃、４２℃、４３℃、４４℃、４５℃、４６℃、４７℃、４８℃、４９℃、５０℃、５１℃、５２℃、５３℃、５４℃、５５℃、５６℃、５７℃、５８℃、５９℃、６０℃、６１℃、６２℃、６３℃、６４℃、６５℃、６６℃、６７℃、６８℃、６９℃、７０℃、７１℃、７２℃、７３℃、７４℃、７５℃、７６℃、７７℃、７８℃、７９℃、８０℃、８１℃、８２℃、８３℃、８４℃、８５℃、８６℃、８７℃、８８℃、８９℃、９０℃、９１℃、９２℃、９３℃、９４℃、９５℃、９６℃、９７℃、９８℃、９９℃、１００℃である。

【０５７３】

熱安定性は、分析的熱量測定技術（例えば、ＤＳＣ）を使用して組成物の比熱又は熱容量（Ｃｐ）を測定することによっても評価する。組成物の比熱は、１ｍｏｌの水の温度を１℃上げるのに必要なエネルギー（例えば、ｋｃａｌ／ｍｏｌで）である。大きいＣｐは、変性又は不活性タンパク質組成物の特徴である。組成物の熱容量（ΔＣｐ）の変化を、温度遷移前後の組成物の比熱の決定により測定する。熱安定性は、変性のギブズ自由エネルギー（ΔＧ）、変性のエンタルピー（ΔＨ）又は変性のエントロピー（ΔＳ）を含む、熱力学的安定性の他のパラメータの測定又は決定によっても評価し得る。上記生化学的アッセイ（例えば、熱負荷アッセイ）の１つ以上を使用して、組成物の５０％がその活性（例えば、結合活性）を保持する温度（即ちT_C値）を決定する。

【０５７４】

更に、本明細書に記載の癌関連抗原の抗原結合ドメイン、例えばｓｃＦｖに対する変異は、本明細書に記載の癌関連抗原の未変異の抗原結合ドメイン、例えばｓｃＦｖと比較して、本明細書に記載の癌関連抗原の抗原結合ドメイン、例えばｓｃＦｖの熱安定性を変化させるためになされ得る。本明細書に記載の癌関連抗原のヒト化抗原結合ドメイン、例えばｓｃＦｖがＣＡＲ構築物に取り込まれるとき、本明細書に記載の癌関連抗原の抗原結合ドメイン、例えばヒト化ｓｃＦｖは、本発明のＣＡＲ全体に熱安定性を提供する。一実施形態において、本明細書に記載の癌関連抗原に対する抗原結合ドメイン、例えば、ｓｃＦｖは、本明細書に記載の癌関連抗原の抗原結合ドメイン、例えばｓｃＦｖに熱安定性を付与する単一変異を含む。別の実施形態において、本明細書に記載の癌関連抗原に対する抗原結合ドメイン、例えばｓｃＦｖは、本明細書に記載の癌関連抗原に対する抗原結合ドメイン、例えばｓｃＦｖに、熱安定性を付与する複数の変異を含む。一実施形態において、本明細書に記載の癌関連抗原に対する抗原結合ドメイン、例えばｓｃＦｖの複数の変異は、本明細書に記載の癌関連抗原に対する抗原結合ドメイン、例えばｓｃＦｖの熱安定性に対して相加効果を有する。

【０５７５】

ｂ）凝集％

組成物の安定性は、その凝集傾向の測定により決定できる。凝集は、多数の非限定的生化学的又は生物物理学的技術により測定できる。例えば、組成物の凝集は、クロマトグラフィー、例えばサイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）を使用して評価し得る。ＳＥＣは、サイズに基づき分子を分ける。カラムを、イオン及び小分子を内側に入れるが、大きいものは入れないポリマーゲルの半固体ビーズで満たす。タンパク質組成物をカラムの上部に適用したとき、小型の折りたたまれたタンパク質（即ち非凝集タンパク質）は、大タンパク質凝集が利用可能であるより大量の溶媒に分散される。その結果、大きい凝集体はカラムをより速く移動し、この方法で混合物をその要素に分離又は分画できる。各フラクションは、ゲルから溶出するに連れて別々に定量できる（例えば、光散乱による）。従って、組成物の凝集％を、フラクションの濃度と、ゲルに適用したタンパク質の総濃度の比較により決定できる。安定組成物は、本質的に単一フラクションとしてカラムから溶出し、溶出プロファイル又はクロマトグラムにおいて本質的に単一ピークとして見える。

【０５７６】

ｃ）結合親和性

組成物の安定性を、その標的結合親和性の決定により評価できる。決定結合親和性のための広範な方法が当分野で知られる。結合親和性を決定するための方法の例は、表面プラズモン共鳴を用いる。表面プラズモン共鳴は、例えば、ＢＩＡｃｏｒｅシステム（Ｐｈａｒｍａｃｉａ Ｂｉｏｓｅｎｓｏｒ ＡＢ，Ｕｐｐｓａｌａ，Ｓｗｅｄｅｎ ａｎｄ Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ，Ｎ．Ｊ．）を使用する、バイオセンサーマトリックス内のタンパク質濃度の変化の検出により実時間生体分子特異的相互作用の分析を可能にする、光学的現象である。更なる記載については、Ｕ．，ｅｔ ａｌ．（１９９３）Ａｎｎ．Ｂｉｏｌ．Ｃｌｉｎ．５１：１９－２６；Ｊｏｎｓｓｏｎ，Ｕ．，ｉ（１９９１）Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ １１：６２０－６２７；Ｊｏｈｎｓｓｏｎ，Ｂ．，ｅｔ ａｌ．（１９９５）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｒｅｃｏｇｎｉｔ．８：１２５－１３１；及びＪｏｈｎｎｓｏｎ，Ｂ．，ｅｔ ａｌ．（１９９１）Ａｎａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．１９８：２６８－２７７を参照されたい。

【０５７７】

一態様において、ＣＡＲの抗原結合ドメインは、本明細書に記載の抗原結合ドメインアミノ酸配列と相同であるアミノ酸配列を含み、抗原結合ドメインは、本明細書に記載の抗原結合ドメインの所望の機能的特性を保持する。

【０５７８】

特定の一態様において、本発明のＣＡＲ組成物は、抗体断片を含む。更なる態様において、抗体断片はｓｃＦｖを含む。

【０５７９】

種々の態様において、ＣＡＲの抗原結合ドメインは、一方又は両方の可変領域（例えば、ＶＨ及び／又はＶＬ）内、例えば１つ以上のＣＤＲ領域内及び／又は１つ以上のフレームワーク領域の、１つ以上のアミノ酸の改変により操作される。特定の一態様において、本発明のＣＡＲ組成物は、抗体断片を含む。更なる態様において、抗体断片はｓｃＦｖを含む。

【０５８０】

本発明の抗体又は抗体断片が、アミノ酸配列が（例えば、野生型から）異なるように更に改変され得るが、所望の活性は改変されないことが当業者に理解される。例えば、「非必須」アミノ酸残基でのアミノ酸置換を生じる更なるヌクレオチド置換は、タンパク質に対して行われ得る。例えば、分子における非必須アミノ酸残基は、同じ側鎖ファミリーからの別のアミノ酸残基で置換され得る。別の実施形態において、一連のアミノ酸を、側鎖ファミリーメンバーの順番及び／又は組成が異なる構造的に類似する一連のもので置き換えることができ、例えばアミノ酸残基が類似側鎖を有するアミノ酸残基で置き換えられた保存的置換をなし得る。

【０５８１】

塩基性側鎖（例えば、リシン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖（例えば、アスパ

ラギン酸、グルタミン酸）、非電荷極性側鎖（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン）、非極性側鎖（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン）、β分枝側鎖（例えば、スレオニン、バリン、イソロイシン）及び芳香族側鎖（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）を含む、類似側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当技術分野で定義されている。

【０５８２】

２つ以上の核酸又はポリペプチド配列に関連して、同一性パーセントは、同じである、２つ以上の配列を指す。２配列は、次の配列比較アルゴリズムの１つを使用して又は手動アラインメント及び目視により、比較窓又は指定領域にわたり、最大対応を比較及びアラインしたとき、同じであるアミノ酸残基又はヌクレオチドを特定パーセント有する場合、「実質的に同一」である（特定領域又は特定されていないときに配列全体にわたって例えば６０％の同一性、任意選択により７０％、７１％、７２％、７３％、７４％、７５％、７６％、７７％、７８％、７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％の同一性）。任意選択により、同一性は、少なくとも約５０ヌクレオチド（又は１０アミノ酸）長の領域又はより好ましくは１００～５００又は１０００又はそれを超えるヌクレオチド（又は２０、５０、２００又はそれを超えるアミノ酸）長の領域にわたり、同一性が存在する。

【０５８３】

配列比較のために、典型的には１配列が対照配列としての役割を果たし、それに対して試験配列を比較する。配列比較アルゴリズムを使用するとき、試験及び対照配列をコンピューターに入力し、必要であれば、部分配列座標を指定し、配列アルゴリズムプログラムパラメータを指定する。デフォルトプログラムパラメータを使用でき又は代替パラメータを指定できる。次いで、配列比較アルゴリズムは、プログラムパラメータに基づき、対照配列に対する試験配列の配列同一性パーセントを計算する。比較のために配列をアラインメントする方法は、当技術分野で周知である。比較のための配列の最適アラインメントは、例えば、Ｓｍｉｔｈ ａｎｄ Ｗａｔｅｒｍａｎ，（１９７０）Ａｄｖ．Ａｐｐｌ．Ｍａｔｈ．２：４８２ｃの局所相同性アルゴリズム、Ｎｅｅｄｌｅｍａｎ ａｎｄ Ｗｕｎｓｃｈ，（１９７０）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．４８：４４３の相同性アラインメントアルゴリズム、Ｐｅａｒｓｏｎ ａｎｄ Ｌｉｐｍａｎ，（１９８８）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８５：２４４４のサーチのための類似法、これらのアルゴリズムのコンピューターによる実行（Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｓｏｆｔｗａｒｅ Ｐａｃｋａｇｅ，Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｃｏｍｐｕｔｅｒ Ｇｒｏｕｐ，５７５ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｄｒ．，Ｍａｄｉｓｏｎ，ＷＩにおけるＧＡＰ、ＢＥＳＴＦＩＴ、ＦＡＳＴＡ及びＴＦＡＳＴＡ）又は手動アラインメント及び目視（例えば、Ｂｒｅｎｔ ｅｔ ａｌ．，（２００３）Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙを参照されたい）により実施できる。

【０５８４】

配列同一性及び配列類似性パーセントの決定に適するアルゴリズムの２つの例はＢＬＡＳＴ及びＢＬＡＳＴ ２．０アルゴリズムであり、これらはそれぞれＡｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，（１９７７）Ｎｕｃ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２５：３３８９－３４０２；及びＡｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，（１９９０）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３－４１０に記載されている。ＢＬＡＳＴ解析を実施するためのソフトウエアは、Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｅｎｔｅｒ ｆｏｒ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎから公的に入手可能である。

【０５８５】

２アミノ酸配列間の同一性パーセントは、ＰＡＭ１２０荷重残基表、ギャップ長ペナルティ１２及びギャップペナルティ４を使用して、ＡＬＩＧＮプログラム（バージョン２．０）に取り込まれている、Ｍｅｙｅｒｓ ａｎｄ Ｗ．Ｍｉｌｌｅｒ，（１９８８）Ｃｏ

ｍｐｕｔ．Ａｐｐｌ．Ｂｉｏｓｃｉ．４：１１－１７）アルゴリズムを使用しても決定できる。加えて、２アミノ酸配列間の同一性パーセントは、Ｂｌｏｓｓｏｍ ６２マトリックス又はＰＡＭ２５０マトリックス及びギャップ荷重１６、１４、１２、１０、８、６又は４及び長さ荷重１、２、３、４、５又は６を使用する、ＧＣＧソフトウェアパッケージ（ｗｗｗ．ｇｃｇ．ｃｏｍで利用可能）のＧＡＰプログラムに取り込まれているＮｅｅｄｌｅｍａｎ ａｎｄ Ｗｕｎｓｃｈ（１９７０）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．４８：４４４－４５３）アルゴリズムを使用して決定できる。

【０５８６】

一態様において、本発明は、機能的に均等な分子を産生する、出発抗体又は断片（例えば、ｓｃＦｖ）アミノ酸配列の改変を企図する。例えば、ＣＡＲに含まれる、本明細書に記載の癌関連抗原に対する抗原結合ドメイン、例えばｓｃＦｖの、ＶＨ又はＶＬを、本明細書に記載の癌関連抗原に対する抗原結合ドメイン、例えばｓｃＦｖの、出発ＶＨ又はＶＬフレームワーク領域の少なくとも約７０％、７１％。７２％、７３％、７４％、７５％、７６％、７７％、７８％、７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％の同一性を保持するように修飾できる。本発明は、機能的に均等な分子を産生するための、ＣＡＲ構築物全体の改変、例えばＣＡＲ構築物における種々のドメインの１つ以上のアミノ酸配列における改変を企図する。ＣＡＲ構築物は、出発ＣＡＲ構築物の少なくとも約７０％、７１％、７２％、７３％、７４％、７５％、７６％、７７％、７８％、７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％の同一性を保持するように改変され得る。

【０５８７】

膜貫通ドメイン

膜貫通ドメインに関して、種々の実施形態において、ＣＡＲは、ＣＡＲの細胞外ドメインに結合する膜貫通ドメインを含むように設計できる。膜貫通ドメインは、膜貫通領域に隣接した１つ以上の更なるアミノ酸、例えば膜貫通が由来するタンパク質の細胞外領域と関係する１つ以上のアミノ酸（例えば、細胞外領域の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０～最大で１５のアミノ酸）及び／又は膜貫通タンパク質が由来するタンパク質の細胞内領域と関係する１つ以上のアミノ酸（例えば、細胞内領域の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０～最大で１５のアミノ酸）を含み得る。一態様において、膜貫通ドメインは、ＣＡＲの他のドメインの１つと関連するものであり、例えば一実施形態において、膜貫通ドメインは、シグナル伝達ドメイン、共刺激ドメイン又はヒンジドメインが由来するのと同じタンパク質由来であり得る。別の態様において、膜貫通ドメインは、ＣＡＲの任意の別のドメインが由来するものと同じタンパク質に由来しない。ある例において、膜貫通ドメインは、このようなドメインが、同一又は異なる表面膜タンパク質の膜貫通ドメインと結合するのを避けるように、例えば受容体複合体の他のメンバーとの相互作用を最小化するように選択され又はアミノ酸置換による改変ができる。一態様において、膜貫通ドメインは、ＣＡＲ発現細胞の細胞表面上の別のＣＡＲとホモ二量体化できる。異なる態様において、膜貫通ドメインのアミノ酸配列は、同じＣＡＲ発現細胞に存在する天然結合パートナーの結合ドメインとの相互作用を最小化するように改変又は置換され得る。

【０５８８】

膜貫通ドメインは、天然由来又は組み換え源由来であり得る。源が天然であるとき、ドメインは、あらゆる膜結合又は膜貫通タンパク質由来であり得る。一態様において、膜貫通ドメインは、ＣＡＲが標的に結合したときは常に細胞内ドメインにシグナル伝達できる。本発明において特に有用な膜貫通ドメインは、例えば、Ｔ細胞受容体のα、β又はζ鎖、ＣＤ２８、ＣＤ２７、ＣＤ３ε、ＣＤ４５、ＣＤ４、ＣＤ５、ＣＤ８、ＣＤ９、ＣＤ１６、ＣＤ２２、ＣＤ３３、ＣＤ３７、ＣＤ６４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１３４、ＣＤ１３７、ＣＤ１５４の少なくとも膜貫通領域を含み得る。一実施形態において、膜貫通ドメインは、例えば、ＫＩＲＤＳ２、ＯＸ４０、ＣＤ２、ＣＤ２７、ＬＦＡ－１（ＣＤ１１

ａ、ＣＤ１８）、ＩＣＯＳ（ＣＤ２７８）、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、ＧＩＴＲ、ＣＤ４０、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ（ＬＩＧＨＴＲ）、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０（ＫＬＲＦ１）、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４６、ＣＤ１６０、ＣＤ１９、ＩＬ２Ｒβ、ＩＬ２Ｒγ、ＩＬ７Ｒα、ＩＴＧＡ１、ＶＬＡ１、ＣＤ４９ａ、ＩＴＧＡ４、ＩＡ４、ＣＤ４９Ｄ、ＩＴＧＡ６、ＶＬＡ－６、ＣＤ４９ｆ、ＩＴＧＡＤ、ＣＤ１１ｄ、ＩＴＧＡＥ、ＣＤ１０３、ＩＴＧＡＬ、ＣＤ１１ａ、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＡＭ、ＣＤ１１ｂ、ＩＴＧＡＸ、ＣＤ１１ｃ、ＩＴＧＢ１、ＣＤ２９、ＩＴＧＢ２、ＣＤ１８、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＢ７、ＴＮＦＲ２、ＤＮＡＭ１（ＣＤ２２６）、ＳＬＡＭＦ４（ＣＤ２４４、２Ｂ４）、ＣＤ８４、ＣＤ９６（Ｔａｃｔｉｌｅ）、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＲＴＡＭ、Ｌｙ９（ＣＤ２２９）、ＣＤ１６０（ＢＹ５５）、ＰＳＧＬ１、ＣＤ１００（ＳＥＭＡ４Ｄ）、ＳＬＡＭＦ６（ＮＴＢ－Ａ、Ｌｙ１０８）、ＳＬＡＭ（ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰＯ－３）、ＢＬＡＭＥ（ＳＬＡＭＦ８）、ＳＥＬＰＬＧ（ＣＤ１６２）、ＬＴＢＲ、ＰＡＧ／Ｃｂｐ、ＮＫＧ２Ｄ、ＮＫＧ２Ｃの少なくとも膜貫通領域を含み得る。

【０５８９】

ある例において、膜貫通ドメインは、ヒンジ、例えばヒトタンパク質からのヒンジを介して、ＣＡＲの細胞外領域、例えばＣＡＲの抗原結合ドメインに結合できる。例えば、一実施形態において、ヒンジは、ヒトＩｇ（免疫グロブリン）ヒンジ（例えば、ＩｇＧ４ヒンジ、ＩｇＤヒンジ）、ＧＳリンカー（例えば、本明細書に記載のＧＳリンカー）、ＫＩＲ２ＤＳ２ヒンジ又はＣＤ８ａヒンジであり得る。一実施形態において、ヒンジ又はスペーサーは、配列番号４のアミノ酸配列を含む（例えば、これからなる）。一態様において、膜貫通ドメインは、配列番号１２の膜貫通ドメインを含む（例えば、これからなる）。

【０５９０】

一態様において、ヒンジ又はスペーサーは、ＩｇＧ４ヒンジを含む。例えば、一実施形態において、ヒンジ又はスペーサーは、アミノ酸配列

【化９】

ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP
REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKM (配列番号6)

のヒンジを含む。いくつかの実施形態において、ヒンジ又はスペーサーは、

【化１０】

GAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCCTTGCCCTGCCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCC
AGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAG
GTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTA
CGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAGCAGTTCAAT
AGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAA
GGAATACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCAGCAGCATCGAGAAAACCATCA
GCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCCAAGAG
GAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGA
CATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCC
CTGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCCGGCTGACCGTGGACAAGAGC
CGGTGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCA
CTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGCAAGATG (配列番号7)

のヌクレオチド配列によりコードされたヒンジを含む。

【０５９１】

一態様において、ヒンジ又はスペーサーは、ＩｇＤヒンジを含む。例えば、一実施形態において、ヒンジ又はスペーサーは、アミノ酸配列

【化１１】

RWPESPKAQASSVPTAQPQAEGSLAKATTAPATTRNTGRGGEEKKKEKEKEEQEERETKTPE
CPSHTQPLGVYLLTPAVQDLWLRDKATFTCFVVGSDLKDAHLTWEVAGKVPTGGVEEGLLE
RHSNGSQSQHSRLTLPRSLWNAGTSVTCTLNHPSLPPQRLMALREPAAQAPVKLSLNLLASS
DPPEAASWLLCEVSGFSPPNILLMWLEDQREVNTSGFAPARPPPQPGSTTFWAWSVLRVPAPP
SPQPATYTCVVSHEDSRTLLNASRSLEVSYVTDH (配列番号8)

のヒンジを含む。いくつかの実施形態において、ヒンジ又はスペーサーは、

【化１２】

AGGTGGCCCGAAAGTCCCAAGGCCCAGGCATCTAGTGTTCCTACTGCACAGCCCCAGGC
AGAAGGCAGCCTAGCCAAAGCTACTACTGCACCTGCCACTACGCGCAATACTGGCCGTG
GCGGGGAGGAGAAGAAAAAGGAGAAAGAGAAAGAAGAACAGGAAGAGAGGGAGACCA
AGACCCCTGAATGTCCATCCCATACCCAGCCGCTGGGCGTCTATCTCTTGACTCCCGCAG
TACAGGACTTGTGGCTTAGAGATAAGGCCACCTTTACATGTTTCGTCGTGGGCTCTGACC
TGAAGGATGCCCATTTGACTTGGGAGGTTGCCGGAAAGGTACCCACAGGGGGGGTTGAG
GAAGGGTTGCTGGAGCGCCATTCCAATGGCTCTCAGAGCCAGCACTCAAGACTCACCCTT
CCGAGATCCCTGTGGAACGCCGGGACCTCTGTCACATGTACTCTAAATCATCCTAGCCTG
CCCCCACAGCGTCTGATGGCCCTTAGAGAGCCAGCCGCCCAGGCACCAGTTAAGCTTAG
CCTGAATCTGCTCGCCAGTAGTGATCCCCCAGAGGCCGCCAGCTGGCTCTTATGCGAAGT
GTCCGGCTTTAGCCCGCCCAACATCTTGCTCATGTGGCTGGAGGACCAGCGAGAAGTGA
ACACCAGCGGCTTCGCTCCAGCCCGGCCCCCACCCCAGCCGGGTTCTACCACATTCTGGG
CCTGGAGTGTCTTAAGGGTCCCAGCACCACCTAGCCCCCAGCCAGCCACATACACCTGTG
TTGTGTCCCATGAAGATAGCAGGACCCTGCTAAATGCTTCTAGGAGTCTGGAGGTTTCCT
ACGTGACTGACCATT (配列番号9)

のヌクレオチド配列によりコードされたヒンジを含む。

【０５９２】

一態様において、膜貫通ドメインは組み換えであり得、その場合、ロイシン及びバリンなどの疎水性残基を優勢に含む。一態様において、フェニルアラニン、トリプトファン及びバリンのトリプレットを、組み換え膜貫通ドメインの各末端に見ることができる。

【０５９３】

任意選択により、２～１０アミノ酸長の短オリゴ又はポリペプチドリンカーが、ＣＡＲの膜貫通ドメインと細胞質領域の間に結合を形成し得る。グリシン－セリンダブレットは特に適当なリンカーを提供する。例えば、一態様において、リンカーは、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳのアミノ酸配列を含む（配列番号１０）。一実施形態において、リンカーは、ＧＧＴＧＧＣＧＧＡＧＧＴＴＣＴＧＧＡＧＧＴＧＧＡＧＧＴＴＣＣのヌクレオチド配列によりコードされる（配列番号１１）。

【０５９４】

一態様において、ヒンジ又はスペーサーは、ＫＩＲ２ＤＳ２ヒンジを含む。

【０５９５】

細胞質ドメイン

本ＣＡＲの細胞質ドメイン又は領域は、細胞内シグナル伝達ドメインを含む。細胞内シグナル伝達ドメインは、一般的に、ＣＡＲが導入されている免疫細胞の正常エフェクター

機能の少なくとも１つの活性化を担う。用語「エフェクター機能」は、細胞の特殊化された機能を指す。Ｔ細胞のエフェクター機能は、例えば、細胞溶解活性又はサイトカインの分泌を含むヘルパー活性であり得る。従って、用語「細胞内シグナル伝達ドメイン」は、エフェクター機能シグナルを形質導入し、細胞に特殊な機能を果たすよう指示するタンパク質の部分を指す。通常、細胞内シグナル伝達ドメイン全体を用いることができるが、多くの場合、鎖全体を使用する必要はない。細胞内シグナル伝達の切断された一部を使用する範囲内において、このような切断された一部を、それがエフェクター機能シグナルを伝達する限り、完全鎖の代わりに使用し得る。用語細胞内シグナル伝達ドメインは、そのため、エフェクター機能シグナルの伝達に十分な細胞内シグナル伝達ドメインのあらゆる切断された一部を含むことを意図する。

【０５９６】

本発明のＣＡＲにおいて使用する細胞内シグナル伝達ドメインの例は、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）及び抗原受容体結合後にシグナル伝達を開始するために協調して機能する共受容体の細胞質配列並びにこれらのあらゆる誘導体又はバリアント及び同じ機能的能力を有するあらゆる組み換え配列を含む。

【０５９７】

ＴＣＲ単独により産生されたシグナルはＴ細胞の完全活性化には不十分であり、二次及び／又は共刺激性シグナルも必要であることが知られている。そのため、Ｔ細胞活性化は、２つの異なるクラスの細胞質シグナル伝達配列が介在するということができる：ＴＣＲ（初代細胞内シグナル伝達ドメイン）を介して抗原依存性一次活性化を開始するもの及び二次又は共刺激性シグナル（二次細胞質ドメイン、例えば共刺激ドメイン）を提供するように抗原非依存的方法で作用するもの。

【０５９８】

一次シグナル伝達ドメインは、ＴＣＲ複合体の一次活性化を刺激性方向又は阻害性方向のいずれかで制御する。刺激性方向で作用する初代細胞内シグナル伝達ドメインは、免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ又はＩＴＡＭとして知られるシグナル伝達モチーフを含み得る。

【０５９９】

本発明において特に有用であるＩＴＡＭ含有一次細胞内シグナル伝達ドメインの例は、ＣＤ３ζ、共通ＦｃＲγ（ＦＣＥＲ１Ｇ）、ＦｃγＲＩＩａ、ＦｃＲβ（ＦｃεＲ１ｂ）、ＣＤ３γ、ＣＤ３δ、ＣＤ３ε、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＤＡＰ１０及びＤＡＰ１２のものを含む。一実施形態において、本発明のＣＡＲは、細胞内シグナル伝達ドメイン、例えばＣＤ３ζの一次シグナル伝達ドメインを含む。

【０６００】

一実施形態において、一次シグナル伝達ドメインは、天然ＩＴＡＭドメインと比較して改変された（例えば、増加又は減少した）活性を有する、修飾ＩＴＡＭドメイン、例えば変異ＩＴＡＭドメインを含む。一実施形態において、一次シグナル伝達ドメインは、修飾ＩＴＡＭ含有初代細胞内シグナル伝達ドメイン、例えば最適化及び／又は切断されたＩＴＡＭ含有初代細胞内シグナル伝達ドメインを含む。一実施形態において、一次シグナル伝達ドメインは、１つ、２つ、３つ、４つ又はそれを超えるＩＴＡＭモチーフを含む。

【０６０１】

ＣＡＲの細胞内シグナル伝達ドメインは、ＣＤ３ζシグナル伝達ドメインをそれ自体で含むことができ又は本発明のＣＡＲに関連して、有用な任意の他の所望の細胞内シグナル伝達ドメインと組み合わせ得る。例えば、ＣＡＲの細胞内シグナル伝達ドメインは、ＣＤ３ζ鎖部分及び共刺激性シグナル伝達ドメインを含み得る。共刺激性シグナル伝達ドメインは、共刺激性分子の細胞内ドメインを含むＣＡＲの部分を指す。共刺激性分子は、リンパ球の抗原に対する効率的応答に必要である、抗原受容体又はそのリガンド以外の細胞表面分子である。そのような分子の例には、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、ＯＸ４０、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＩＣＯＳ、リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－１）、ＣＤ２、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３及びＣＤ８３と特

異的に結合するリガンド等が含まれる。例えば、ＣＤ２７共刺激は、インビトロでヒトＣＡＲＴ細胞の増殖、エフェクター機能及び生存を増強し、インビボでヒトＴ細胞残留性及び抗腫瘍活性を増強することが示されている（Ｓｏｎｇ　ｅｔ　ａｌ．Ｂｌｏｏｄ．２０１２；１１９（３）：６９６－７０６）。更なるこのような共刺激性分子の例は、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＧＩＴＲ、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ（ＬＩＧＨＴＲ）、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０（ＫＬＲＦ１）、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４６、ＣＤ１６０、ＣＤ１９、ＣＤ４、ＣＤ８α、ＣＤ８β、ＩＬ２Ｒβ、ＩＬ２Ｒγ、ＩＬ７Ｒα、ＩＴＧＡ４、ＶＬＡ１、ＣＤ４９ａ、ＩＴＧＡ４、ＩＡ４、ＣＤ４９Ｄ、ＩＴＧＡ６、ＶＬＡ－６、ＣＤ４９ｆ、ＩＴＧＡＤ、ＣＤ１１ｄ、ＩＴＧＡＥ、ＣＤ１０３、ＩＴＧＡＬ、ＣＤ１１ａ、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＡＭ、ＣＤ１１ｂ、ＩＴＧＡＸ、ＣＤ１１ｃ、ＩＴＧＢ１、ＣＤ２９、ＩＴＧＢ２、ＣＤ１８、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＢ７、ＴＮＦＲ２、ＴＲＡＮＣＥ／ＲＡＮＫＬ、ＤＮＡＭ１（ＣＤ２２６）、ＳＬＡＭＦ４（ＣＤ２４４、２Ｂ４）、ＣＤ８４、ＣＤ９６（Ｔａｃｔｉｌｅ）、ＮＫＧ２Ｄ、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＲＴＡＭ、Ｌｙ９（ＣＤ２２９）、ＣＤ１６０（ＢＹ５５）、ＰＳＧＬ１、ＣＤ１００（ＳＥＭＡ４Ｄ）、ＣＤ６９、ＳＬＡＭＦ６（ＮＴＢ－Ａ、Ｌｙ１０８）、ＳＬＡＭ（ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰＯ－３）、ＢＬＡＭＥ（ＳＬＡＭＦ８）、ＳＥＬＰＬＧ（ＣＤ１６２）、ＬＴＢＲ、ＬＡＴ、ＧＡＤＳ、ＳＬＰ－７６、ＰＡＧ／Ｃｂｐ及びＣＤ１９ａを含む。

【０６０２】

本発明のＣＡＲの細胞質部分内の細胞内シグナル伝達配列は、互いに無作為に又は特定の順序で連結し得る。任意選択により、例えば、２～１０アミノ酸（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０アミノ酸）長の短オリゴ又はポリペプチドリンカーは、細胞内シグナル伝達配列間に結合を形成し得る。一実施形態において、グリシン－セリンダブレットを適当なリンカーとして使用できる。一実施形態において、単一アミノ酸、例えばアラニン、グリシンを適当なリンカーとして使用できる。

【０６０３】

一態様において、細胞内シグナル伝達ドメインは、２つ以上、例えば２つ、３つ、４つ、５つ又はそれを超える共刺激性シグナル伝達ドメインを含むように設計される。一実施形態において、２つ以上、例えば２つ、３つ、４つ、５つ又はそれを超える共刺激性シグナル伝達ドメインは、リンカー分子、例えば本明細書に記載のリンカー分子により分けられる。一実施形態において、細胞内シグナル伝達ドメインは、２つの共刺激性シグナル伝達ドメインを含む。一実施形態において、リンカー分子はグリシン残基である。一実施形態において、リンカー分子はアラニン残基である。

【０６０４】

一態様において、細胞内シグナル伝達ドメインは、ＣＤ３ζのシグナル伝達ドメイン及びＣＤ２８のシグナル伝達ドメインを含むように設計される。一態様において、細胞内シグナル伝達ドメインは、ＣＤ３ζのシグナル伝達ドメイン及び４－１ＢＢのシグナル伝達ドメインを含むように設計される。一態様において、４－１ＢＢのシグナル伝達ドメインは、配列番号１４のシグナル伝達ドメインである。一態様において、ＣＤ３－ζのシグナル伝達ドメインは、配列番号１８のシグナル伝達ドメインである。

【０６０５】

一態様において、細胞内シグナル伝達ドメインは、ＣＤ３ζのシグナル伝達ドメイン及びＣＤ２７のシグナル伝達ドメインを含むように設計される。一態様において、ＣＤ２７のシグナル伝達ドメインは、ＱＲＲＫＹＲＳＮＫＧＥＳＰＶＥＰＡＥＰＣＲＹＳＣＰＲＥＥＧＳＴＩＰＩＱＥＤＹＲＫＰＥＰＡＣＳＰ（配列番号１６）のアミノ酸配列を含む。一態様において、ＣＤ２７のシグナル伝達ドメインは、

【化１３】

AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACATGACTCCCCGCCGCCC
CGGGCCCACCCGCAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCG
CTCC (配列番号 17)

の核酸配列によりコードされる。

【０６０６】

一態様において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞は、第２のＣＡＲ、例えば同じ標的又は異なる標的（例えば、本明細書に記載の癌関連抗原以外の標的又は本明細書に記載の異なる癌関連抗原）に対する、例えば異なる抗原結合ドメインを含む第２のＣＡＲの更に含み得る。一実施形態において、第２のＣＡＲは、癌関連抗原と同じ癌細胞型を発現する標的に対する抗原結合ドメインを含む。一実施形態において、ＣＡＲ発現細胞は、第１の抗原を標的とし、共刺激シグナル伝達ドメインを有するが、一次シグナル伝達ドメインを有しない細胞内シグナル伝達ドメインを含む第１のＣＡＲ及び第２の異なる抗原を標的とし、一次シグナル伝達ドメインを有するが、共刺激シグナル伝達ドメインを有しない細胞内シグナル伝達ドメインを含む第２のＣＡＲを含む。理論に拘束されることを望まないが、第１のＣＡＲへの共刺激シグナル伝達ドメイン、例えば４－１ＢＢ、ＣＤ２８、ＣＤ２７又はＯＸ－４０及び一次シグナル伝達ドメイン、例えばＣＤ３ζの第２のＣＡＲへの配置は、両標的が発現される細胞に対してＣＡＲ活性を制限する。一実施形態において、ＣＡＲ発現細胞は、本明細書に記載の標的抗原に結合する抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン及び共刺激ドメインを含む第１の癌関連抗原ＣＡＲ及び異なる標的抗原（例えば、第１の標的抗原と同一の癌細胞型に発現される抗原）を標的とし、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン及び一次シグナル伝達ドメインを含む第２のＣＡＲを含む。別の実施形態において、ＣＡＲ発現細胞は、本明細書に記載の標的抗原に結合する抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン及び一次シグナル伝達ドメインを含む第１のＣＡＲ及び第１の標的抗原以外の抗原（例えば、第１の標的抗原と同一の癌細胞型に発現される抗原）を標的とし、抗原に対する抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン及び共刺激シグナル伝達ドメインを含む第２のＣＡＲを含む。

【０６０７】

一実施形態において、ＣＡＲ発現細胞は、本明細書に記載のＸＣＡＲ及び阻害性ＣＡＲを含む。一実施形態において、阻害性ＣＡＲは、正常細胞、例えばまたＣＬＬを発現する正常細胞で見られるが、癌細胞で見られない抗原と結合する抗原結合ドメインを含む。一実施形態において、阻害性ＣＡＲは、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン及び阻害分子の細胞内ドメインを含む。例えば、阻害性ＣＡＲの細胞内ドメインは、ＰＤ１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＭ３、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３及び／又はＣＥＡＣＡＭ－５）、ＬＡＧ３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４又はＴＧＦβの細胞内ドメインであり得る。

【０６０８】

一実施形態において、ＣＡＲ発現細胞が２つ以上の異なるＣＡＲを含むとき、種々のＣＡＲの抗原結合ドメインは、抗原結合ドメインが互いに相互作用しないようなものである。例えば、第１及び第２のＣＡＲを発現する細胞は、第２のＣＡＲの抗原結合ドメイン、例えばＶＨＨである第２のＣＡＲの抗原結合ドメインと結合を形成しない、例えば断片、例えばｓｃＦｖとしての第１のＣＡＲの抗原結合ドメインを有し得る。

【０６０９】

一部の実施形態において、抗原結合ドメインは、単一ドメイン抗原結合（ＳＤＡＢ）分子を含み、相補的決定領域が単一ドメインポリペプチドの一部である分子を含む。例は、重鎖可変ドメイン、軽鎖を天然に欠く結合分子、慣用の４鎖抗体由来の単一ドメイン、操作されたドメイン及び抗体由来のもの以外の単一ドメインスキャフォールドを含むが、これらに限定されない。ＳＤＡＢ分子は、当技術分野の又は将来的な単一ドメイン分子であり得る。ＳＤＡＢ分子は、マウス、ヒト、ラクダ、ラマ、ヤツメウナギ、魚類、サメ、ヤギ、ウサギ及びウシを含むが、これらに限定されない任意の種由来であり得る。この用語は、ラクダ科（Ｃａｍｅｌｉｄａｅ）及びサメ以外の種由来の天然に存在する単一ドメイン抗体分子も含む。

【０６１０】

一態様において、ＳＤＡＢ分子は、例えば、サメの血清に見られる新規抗原受容体（Ｎ

ＡＲ）として知られる免疫グロブリンアイソタイプ由来であるような、魚類で見られる免疫グロブリンの可変領域に由来し得る。ＮＡＲ（「ＩｇＮＡＲ」）の可変領域由来の単一ドメイン分子を製造する方法は、国際公開第０３／０１４１６１号パンフレット及びＳｔｒｅｌｔｓｏｖ（２００５）Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｓｃｉ．１４：２９０１－２９０９に記載されている。

【０６１１】

別の態様によると、ＳＤＡＢ分子は、軽鎖を欠く重鎖として知られる天然に存在する単一ドメイン抗原結合分子である。このような単一ドメイン分子は、例えば、国際公開第９４０４６７８号パンフレット及びＨａｍｅｒｓ－Ｃａｓｔｅｒｍａｎ，Ｃ．ｅｔ　ａｌ．（１９９３）Ｎａｔｕｒｅ　３６３：４４６－４４８に記載されている。明確化するために、天然に軽鎖を欠く重鎖分子由来のこの可変ドメインは、ここでは、４鎖免疫グロブリンの慣用のＶＨと区別するためにＶＨＨ又はナノボディとして知られている。このようなＶＨＨ分子は、ラクダ科（Ｃａｍｅｌｉｄａｅ）種、例えばラクダ、ラマ、ヒトコブラクダ、アルパカ及びグアナコ由来であり得る。ラクダ科（Ｃａｍｅｌｉｄａｅ）以外の他の種は、天然に軽鎖を欠く重鎖分子を産生し得、このようなＶＨＨは、本発明の範囲内である。

【０６１２】

ＳＤＡＢ分子は、組み換え、ＣＤＲ移植、ヒト化、ラクダ化、脱免疫化及び／又はインビトロ産生され得る（例えば、ファージディスプレイにより選択）。

【０６１３】

受容体の抗原結合ドメイン間を相互作用する抗原結合ドメインを含む複数のキメラ膜包埋受容体を有する細胞は、例えば、抗原結合ドメインの１つ以上がその同族抗原に結合することを阻止するため、望ましくない可能性があることも判明した。従って、本明細書に開示されるのは、このような相互作用を最小化する、抗原結合ドメインを含む第１及び第２の天然に存在しないキメラ膜包埋受容体を有する細胞である。また、本明細書に開示されるのは、このような相互作用を最小化する抗原結合ドメインを含む第１及び第２の天然に存在しないキメラ膜包埋受容体をコードする核酸並びにこのような細胞及び核酸を製造及び使用する方法である。一実施形態において、前記第１及び第２の天然に存在しないキメラ膜包埋受容体の抗原結合ドメインの一方は、ｓｃＦｖを含み、他方は、単一ＶＨドメイン、例えばラクダ科、サメ若しくはヤツメウナギ単一ＶＨドメイン又はヒト若しくはマウス配列由来の単一ＶＨドメインを含む。

【０６１４】

一部の実施形態において、本発明は、第１及び第２のＣＡＲを含み、ここで、前記第１のＣＡＲ、前記第２のＣＡＲの一方の抗原結合ドメインは、可変軽ドメイン及び可変重ドメインを含まない。一実施形態において、前記第１のＣＡＲ、前記第２のＣＡＲの一方の抗原結合ドメインは、ｓｃＦｖであり、他方は、ｓｃＦｖではない。一実施形態において、前記第１のＣＡＲ、前記第２のＣＡＲの一方の抗原結合ドメインは、単一ＶＨドメイン、例えばラクダ科、サメ若しくはヤツメウナギ単一ＶＨドメイン又はヒト若しくはマウス配列由来の単一ＶＨドメインを含む。一実施形態において、前記第１のＣＡＲ、前記第２のＣＡＲの一方の抗原結合ドメインは、ナノボディを含む。一実施形態において、前記第１のＣＡＲ、前記第２のＣＡＲの一方の抗原結合ドメインは、ラクダ科ＶＨＨドメインを含む。

【０６１５】

一部の実施形態において、前記第１のＣＡＲ、前記第２のＣＡＲの一方の抗原結合ドメインは、ｓｃＦｖを含み、他方は、単一ＶＨドメイン、例えばラクダ科、サメ若しくはヤツメウナギ単一ＶＨドメイン又はヒト若しくはマウス配列由来の単一ＶＨドメインを含む。一実施形態において、前記第１のＣＡＲ、前記第２のＣＡＲの一方の抗原結合ドメインは、ｓｃＦｖを含み、他方は、ナノボディを含む。一実施形態において、前記第１のＣＡＲ、前記第２のＣＡＲの一方の抗原結合ドメインは、ｓｃＦｖを含み、他方は、ラクダ科ＶＨＨドメインを含む。

【０６１６】
一部の実施形態において、細胞の表面上に存在するとき、前記第１のＣＡＲの抗原結合ドメインのその同族抗原への結合は、前記第２のＣＡＲの存在により実質的に低減されない。一実施形態において、前記第２のＣＡＲの存在下の前記第１のＣＡＲの抗原結合ドメインのその同族抗原への結合は、前記第２のＣＡＲの非存在下の前記第１のＣＡＲの抗原結合ドメインのその同族抗原への結合の８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％である。
【０６１７】
一部の実施形態において、細胞の表面上に存在するとき、前記第１のＣＡＲ、前記第２のＣＡＲの抗原結合ドメインは、両方がｓｃＦｖ抗原結合ドメインである場合より少なく互いに結合する。一実施形態において、前記第１のＣＡＲ及び前記第２のＣＡＲの抗原結合ドメインは、両方がｓｃＦｖ抗原結合ドメインである場合より８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％少なく互いに結合する。
【０６１８】
別の態様において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞は、別の薬剤、例えばＣＡＲ発現細胞の活性を増強する薬剤を更に発現できる。例えば、一実施形態において、薬剤は、阻害分子を阻害する薬剤であり得る。阻害分子、例えばＰＤ１は、ＣＡＲ発現細胞が免疫エフェクター応答を開始する能力を減少させ得る。阻害分子の例は、ＰＤ１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＭ３、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３及び／又はＣＥＡＣＡＭ－５）、ＬＡＧ３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４及びＴＧＦβを含む。一実施形態において、阻害分子を阻害する薬剤は、例えば、本明細書に記載の分子、例えば細胞に正のシグナルを提供する第２のポリペプチド、例えば本明細書に記載の細胞内シグナル伝達ドメインに結合した第１のポリペプチド、例えば阻害分子を含む薬剤である。一実施形態において、薬剤は、例えば、ＰＤ１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＭ３、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３及び／又はＣＥＡＣＡＭ－５）、ＬＡＧ３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４若しくはＴＧＦβ又はこれらのいずれかの断片（例えば、これらのいずれかの少なくとも細胞外ドメインの部分）などの阻害分子の第１のポリペプチド及び本明細書に記載の細胞内シグナル伝達ドメインである第２のポリペプチド（例えば、共刺激ドメイン（例えば、本明細書に記載のような例えば４１ＢＢ、ＣＤ２７又はＣＤ２８）及び／又は一次シグナル伝達ドメイン（例えば、本明細書に記載のＣＤ３ζシグナル伝達ドメインを含む）である第２のポリペプチドを含む。一実施形態において、薬剤は、ＰＤ１又はその断片（例えば、ＰＤ１の少なくとも細胞外ドメインの部分）の第１のポリペプチド並びに本明細書に記載の細胞内シグナル伝達ドメイン（例えば、本明細書に記載のＣＤ２８シグナル伝達ドメイン及び／又は本明細書に記載のＣＤ３ζシグナル伝達ドメイン）の第２のポリペプチドを含む。ＰＤ１は、ＣＤ２８、ＣＴＬＡ－４、ＩＣＯＳ及びＢＴＬＡも含む受容体のＣＤ２８ファミリーの阻害性メンバーである。ＰＤ－１は、活性化Ｂ細胞、Ｔ細胞及び骨髄細胞に発現される（Ａｇａｔａ ｅｔ ａｌ．１９９６ Ｉｎｔ．Ｉｍｍｕｎｏｌ ８：７６５－７５）。ＰＤ１に対する２リガンド、ＰＤ－Ｌ１及びＰＤ－Ｌ２は、ＰＤ１への結合によりＴ細胞活性化を下方制御することが示されている（Ｆｒｅｅｍａｎ ｅｔ ａｌ．２０００ Ｊ Ｅｘｐ Ｍｅｄ １９２：１０２７－３４；Ｌａｔｃｈｍａｎ ｅｔ ａｌ．２００１ Ｎａｔ Ｉｍｍｕｎｏｌ ２：２６１－８；Ｃａｒｔｅｒ ｅｔ ａｌ．２００２ Ｅｕｒ Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ ３２：６３４－４３）。ＰＤ－Ｌ１は、ヒト癌において豊富である（Ｄｏｎｇ ｅｔ ａｌ．２００３ Ｊ Ｍｏｌ Ｍｅｄ ８１：２８１－７；Ｂｌａｎｋ ｅｔ ａｌ．２００５ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ ５４：３０７－３１４；Ｋｏｎｉｓｈｉ ｅｔ ａｌ．２００４ Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ １０：５０９４）。免疫抑制は、ＰＤ１とＰＤ－Ｌ１との局所相互作用の阻害により逆転できる。
【０６１９】
一実施形態において、薬剤は、膜貫通ドメイン及び４１ＢＢ及びＣＤ３ζなどの細胞内

シグナル伝達ドメインに融合する阻害分子、例えばプログラム細胞死１（ＰＤ１）（本明細書ではＰＤ１　ＣＡＲと称する）の細胞外ドメイン（ＥＣＤ）を含む。一実施形態において、ＰＤ１　ＣＡＲは、本明細書に記載のＸＣＡＲと組み合わせで使用したとき、Ｔ細胞の残留性を改善する。一実施形態において、ＣＡＲは、配列番号２６において下線で示すＰＤ１の細胞外ドメインを含むＰＤ１　ＣＡＲである。一実施形態において、ＰＤ１　ＣＡＲは、配列番号２６のアミノ酸配列を含む。

【化１４】

Malpvtalllplalllhaarppgwfldspdrpwnpptfspallvvtegdnatftcsfsntsesfvlnwyrmspsnqtdklaafpedrsqpgqdcr
frvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaislapkaqikeslraelrvterraevptahpspsprpagqfqtlvtttpaprpptpaptiasqplslr
peacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsad
apaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdt
ydalhmqalppr (配列番号26)

【０６２０】

一実施形態において、ＰＤ１　ＣＡＲは、下記アミノ酸配列を含む（配列番号３９）。

【化１５】

pgwfldspdrpwnpptfspallvvtegdnatftcsfsntsesfvlnwyrmspsnqtdklaafpedrsqpgqdcrfrvtqlpngrdfhmsvvrar
rndsgtylcgaislapkaqikeslraelrvterraevptahpspsprpagqfqtlvtttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfa
cdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnlgr
reeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr
(配列番号39)

【０６２１】

一実施形態において、薬剤は、ＰＤ１　ＣＡＲ、例えば本明細書に記載のＰＤ１　ＣＡＲをコードする核酸配列を含む。一実施形態において、ＰＤ１　ＣＡＲの核酸配列を下に示し、ＰＤ１　ＥＣＤは下記配列番号２７において下線が付されている。

【化１６】

atggccctccctgtcactgccctgcttctccccctcgcactcctgctccacgccgctagaccacccggatggtttctggactctccggatcgcccgtg
gaatcccccaaccttctcaccggcactcttggttgtgactgagggcgataatgcgaccttcacgtgctcgttctccaacacctccgaatcattcgtgct
gaactggtaccgcatgagcccgtcaaaccagaccgacaagctcgccgcgtttccggaagatcggtcgcaaccgggacaggattgtcggttccgc
gtgactcaactgccgaatggcagagacttccacatgagcgtggtccgcgctaggcgaaacgactccgggacctacctgtgcggagccatctcgct
ggcgcctaaggcccaaatcaaagagagcttgagggccgaactgagagtgaccgagcgcagagctgaggtgccaactgcacatccatccccatc
gcctcggcctgcggggcagtttcagaccctggtcacgaccactccggcgccgcgcccaccgactccggccccaactatcgcgagccagccccct
gtcgctgaggccggaagcatgccgcctgccgccggaggtgctgtgcatacccggggattggacttcgcatgcgacatctacatttgggctcctct
cgccggaacttgtggcgtgctccttctgtccctggtcatcaccctgtactgcaagcggggtcggaaaaagcttctgtacattttcaagcagcccttcat
gaggcccgtgcaaaccacccaggaggaggacggttgctcctgccggttccccgaagaggaagaaggaggttgcgagctgcgcgtgaagttctc
ccggagcgccgacgcccccgcctataagcagggccagaaccagctgtacaacgaactgaacctgggacggcgggaagagtacgatgtgctgg
acaagcggcgcggccgggaccccgaaatgggcgggaagcctagaagaaagaaccctcaggaaggcctgtataacgagctgcagaaggacaa
gatggccgaggcctactccgaaattgggatgaagggagagcggcggaggggaaaggggcacgacggcctgtaccaaggactgtccaccgcc
accaaggacacatacgatgcccctgcacatgcaggcccttccccctcgc (配列番号 27)

【０６２２】

別の態様において、本発明は、ＣＡＲ発現細胞、例えばＣＡＲＴ細胞の集団を提供する。いくつかの実施形態において、ＣＡＲ発現細胞の集団は、種々のＣＡＲを発現する細胞の混合物を含む。例えば、一実施形態では、ＣＡＲＴ細胞の集団は、本明細書に記載の癌関連抗原に対する抗原結合ドメインを有するＣＡＲを発現する第１の細胞及び異なる抗原

結合ドメイン、例えば本明細書に記載の異なる癌関連抗原に対する抗原結合ドメイン、例えば第１の細胞によって発現されるＣＡＲの抗原結合ドメインによって結合された癌関連抗原と異なる、本明細書に記載の癌関連抗原に対する抗原結合ドメインを有するＣＡＲを発現する第２の細胞を含み得る。別の例として、ＣＡＲ発現細胞の集団は、本明細書に記載の癌関連抗原に対する抗原結合ドメインを含むＣＡＲを発現する第１の細胞及び本明細書に記載の癌関連抗原以外の標的に対する抗原結合ドメインを含むＣＡＲを発現する第２の細胞を含み得る。一実施形態において、ＣＡＲ発現細胞の集団は、例えば、初代細胞内シグナル伝達ドメインを含むＣＡＲを発現する第１の細胞及び二次シグナル伝達ドメインを含むＣＡＲを発現する第２の細胞を含む。

【０６２３】

他の態様において、本発明は、細胞の集団を提供し、ここで、集団内の少なくとも１つの細胞は、本明細書に記載の癌関連抗原に対する抗原結合ドメインを有するＣＡＲを発現し、第２の細胞は、他の薬剤、例えばＣＡＲ発現細胞の活性を増強する薬剤を発現する。例えば、一実施形態において、薬剤は、阻害分子を阻害する薬剤であり得る。阻害分子、例えばＰＤ－１は、ＣＡＲ発現細胞が免疫エフェクター応答を開始する能力を減少させ得る。阻害分子の例は、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＭ３、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３及び／又はＣＥＡＣＡＭ－５）、ＬＡＧ３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４及びＴＧＦβを含む。一実施形態において、阻害分子を阻害する薬剤は、例えば、本明細書に記載の分子、例えば細胞に正のシグナルを提供する第２のポリペプチド、例えば本明細書に記載の細胞内シグナル伝達ドメインに結合した第１のポリペプチド、例えば阻害分子を含む薬剤である。一実施形態において、薬剤は、例えば、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＭ３、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３及び／又はＣＥＡＣＡＭ－５）、ＬＡＧ３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４若しくはＴＧＦβ又はこれらのいずれかの断片などの阻害分子の第１のポリペプチド及び本明細書に記載の細胞内シグナル伝達ドメインである第２のポリペプチド（例えば、共刺激ドメイン（例えば、本明細書に記載のような例えば４１ＢＢ、ＣＤ２７、ＯＸ４０又はＣＤ２８）及び／又は一次シグナル伝達ドメイン（例えば、本明細書に記載のＣＤ３ζシグナル伝達ドメインを含む）である第２のポリペプチドを含む。一実施形態において、薬剤は、ＰＤ－１又はその断片の第１のポリペプチド及び本明細書に記載の細胞内シグナル伝達ドメインの第２のポリペプチド（例えば、本明細書に記載のＣＤ２８シグナル伝達ドメイン及び／又は本明細書に記載のＣＤ３ζシグナル伝達ドメイン）を含む。

【０６２４】

一態様において、本発明は、別の薬剤、例えば本明細書に記載のキナーゼ阻害剤などのキナーゼ阻害剤と組み合わせて、ＣＡＲ発現細胞、例えばＣＡＲＴ細胞、例えば種々のＣＡＲを発現する細胞の混合物を投与することを含む方法を提供する。別の態様において、本発明は、集団内の少なくとも１つの細胞が本明細書に記載の癌関連抗原の抗原結合ドメインを有するＣＡＲを発現し、第２の細胞が別の薬剤、例えばＣＡＲ発現細胞の活性を増強する薬剤を発現する細胞集団を別の薬剤、例えば本明細書に記載のキナーゼ阻害剤などのキナーゼ阻害剤と組み合わせて投与することを含む方法を提供する。

【０６２５】

制御可能なキメラ抗原受容体

いくつかの実施形態において、ＣＡＲ活性が制御できる制御可能ＣＡＲ（ＲＣＡＲ）は、ＣＡＲ治療の安全性及び有効性を最適化するために望ましい。ＣＡＲ活性が制御され得る多くの方法がある。例えば、誘導性アポトーシス（例えば、二量体化ドメインに融合したカスパーゼを使用するもの）（例えば、Ｄｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎ　Ｅｇｎｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．２０１１　Ｎｏｖ．３；３６５（１８）：１６７３－１６８３を参照されたい）を本発明のＣＡＲ治療における安全スイッチとして使用できる。一態様において、ＲＣＡＲは、本明細書に記載の標準的ＣＡＲの要素、例えば抗原結合ドメイン及び細胞内シグナル伝達ドメインが個別のポリペプチド又はメンバーに配置された、一連の典型的には最も単純

な実施形態において２つのポリペプチドを含む。一部の実施形態において、一連のポリペプチドは、二量体化分子の存在下で互いにポリペプチドを結合できる、例えば抗原結合ドメインを細胞内シグナル伝達ドメインに結合できる二量体化スイッチを含む。

【０６２６】

一態様において、ＲＣＡＲは、２つのポリペプチド又はメンバー：１）細胞内シグナル伝達ドメイン、例えば本明細書に記載の一次細胞内シグナル伝達ドメイン及び第１のスイッチドメインを含む、細胞内シグナル伝達メンバー；２）本明細書に記載の抗原結合ドメイン、例えば本明細書に記載の腫瘍抗原を標的とするもの及び第２のスイッチドメインを含む抗原結合メンバーを含む。任意選択により、ＲＣＡＲは、本明細書に記載の膜貫通ドメインを含む。一実施形態において、膜貫通ドメインは、細胞内シグナル伝達メンバー上、抗原結合メンバー上又は両方の上に配置できる。（特に断らない限り、ＲＣＡＲのメンバー又は要素が本明細書に記載されるものであるとき、順番は記載した通りであり得るが、他の順番も同様に含まれる。換言すると、一実施形態において、順番は、本書に記載の通りであるが、他の実施形態において、順番は、異なり得る。例えば、膜貫通領域の一端の要素の順番は、例と異なり得、例えば、細胞内シグナル伝達ドメインに対するスイッチドメインの配置は、異なり、例えば逆であり得る）。

【０６２７】

一実施形態において、第１及び第２のスイッチドメインは、細胞内又は細胞外二量体化スイッチを形成できる。一実施形態において、二量体化スイッチは、例えば、第１及び第２のスイッチドメインが同一であるホモ二量体化スイッチ又は例えば第１及び第２のスイッチドメインが互いに異なるヘテロ二量体化スイッチであり得る。

【０６２８】

実施形態において、ＲＣＡＲは、「多スイッチ」を含み得る。多スイッチは、ヘテロ二量体化スイッチドメイン又はホモ二量体化スイッチドメインを含み得る。多スイッチは、複数の、例えば２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ又は１０のスイッチドメインを独立して第１のメンバー、例えば抗原結合メンバー及び第２のメンバー、例えば細胞内シグナル伝達メンバー上に含む。一実施形態において、第１のメンバーは、複数の第１のスイッチドメイン、例えばＦＫＢＰベースのスイッチドメインを含み得、第２のメンバーは、複数の第２のスイッチドメイン、例えばＦＲＢベースのスイッチドメインを含み得る。一実施形態において、第１のメンバーは、第１及び第２のスイッチドメイン、例えばＦＫＢＰベースのスイッチドメイン及びＦＲＢベースのスイッチドメインを含み得、第２のメンバーは、第１及び第２のスイッチドメイン、例えばＦＫＢＰベースのスイッチドメイン及びＦＲＢベースのスイッチドメインを含み得る。

【０６２９】

一実施形態において、細胞内シグナル伝達メンバーは、１つ以上の細胞内シグナル伝達ドメイン、例えば一次細胞内シグナル伝達ドメイン及び１つ以上の共刺激性シグナル伝達ドメインを含む。

【０６３０】

一実施形態において、抗原結合メンバーは、１つ以上の細胞内シグナル伝達ドメイン、例えば１つ以上の共刺激性シグナル伝達ドメインを含み得る。一実施形態において、抗原結合メンバーは、複数の、例えば２つ又は３つの例えば４１ＢＢ、ＣＤ２８、ＣＤ２７、ＩＣＯＳ及びＯＸ４０から選択される、本明細書に記載の共刺激性シグナル伝達ドメインを含み、実施形態において、一次細胞内シグナル伝達ドメインを含まない。一実施形態において、抗原結合メンバーは、細胞外から細胞内方向で次の共刺激性シグナル伝達ドメインを含む：４１ＢＢ－ＣＤ２７；４１ＢＢ－ＣＤ２７；ＣＤ２７－４１ＢＢ；４１ＢＢ－ＣＤ２８；ＣＤ２８－４１ＢＢ；ＯＸ４０－ＣＤ２８；ＣＤ２８－ＯＸ４０；ＣＤ２８－４１ＢＢ；又は４１ＢＢ－ＣＤ２８。このような実施形態において、細胞内結合メンバーは、ＣＤ３ζドメインを含む。このような実施形態において、ＲＣＡＲは、（１）抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン及び２つの共刺激ドメイン及び第１のスイッチドメインを含む抗原結合メンバー；及び（２）膜貫通ドメイン又は膜繋留ドメイン及び少なくとも１つ

の一次細胞内シグナル伝達ドメイン及び第２のスイッチドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含む。

【０６３１】

一実施形態は、抗原結合メンバーがＣＡＲ細胞表面に繋留されていないＲＣＡＲを提供する。これは、細胞内シグナル伝達メンバーを有する細胞が、細胞を、抗原結合メンバーをコードする配列で形質転換する必要なく１つ以上の抗原結合ドメインと好都合に対合することを可能とする。このような実施形態において、ＲＣＡＲは、１）第１のスイッチドメイン、膜貫通ドメイン、細胞内シグナル伝達ドメイン、例えば一次細胞内シグナル伝達ドメイン及び第１のスイッチドメインを含む細胞内シグナル伝達メンバー；及び２）抗原結合ドメイン及び第２のスイッチドメインを含む抗原結合メンバーを含み、ここで、抗原結合メンバーは、膜貫通ドメイン又は膜繋留ドメインを含まず、任意選択により細胞内シグナル伝達ドメインを含まない。いくつかの実施形態において、ＲＣＡＲは、３）第２の抗原結合ドメイン、例えば抗原結合ドメインにより結合されるのと異なる抗原に結合する第２の抗原結合ドメイン；及び第２のスイッチドメインを含む第２の抗原結合メンバーを更に含み得る。

【０６３２】

抗原結合メンバーが二特異性活性化及びターゲティング能を含むＲＣＡＲも本明細書で提供される。この実施形態において、抗原結合メンバーは、複数の、例えば２つ、３つ、４つ又は５つの抗原結合ドメイン、例えばｓｃＦｖを含み得、ここで、各原結合ドメインは、標的抗原、例えば異なる抗原又は同じ抗原、例えば同じ抗原の同一又は異なるエピトープに結合する。一実施形態において、複数の抗原結合ドメインは、タンデムであり、任意選択により、リンカー又はヒンジ領域が抗原結合ドメインの各々の間に配置される。適当なリンカー及びヒンジ領域は、本明細書に記載される。

【０６３３】

一実施形態は、増殖のスイッチングが可能な配置を有するＲＣＡＲを提供する。この実施形態において、ＲＣＡＲは、１）任意選択により、膜貫通ドメイン又は膜繋留ドメイン；例えば、４１ＢＢ、ＣＤ２８、ＣＤ２７、ＩＣＯＳ及びＯＸ４０及びスイッチドメインから選択される１つ以上の共刺激性シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達メンバー；及び２）抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン及び一次細胞内シグナル伝達ドメイン、例えばＣＤ３ζドメインを含む抗原結合メンバーを含み、ここで、抗原結合メンバーは、スイッチドメインを含まないか、又は細胞内シグナル伝達メンバー上のスイッチドメインと二量体化するスイッチドメインを含まない。一実施形態において、抗原結合メンバーは、共刺激性シグナル伝達ドメインを含まない。一実施形態において、細胞内シグナル伝達メンバーは、ホモ二量体化スイッチからのスイッチドメインを含む。一実施形態において、細胞内シグナル伝達メンバーは、ヘテロ二量体化スイッチの第１のスイッチドメインを含み、ＲＣＡＲは、ヘテロ二量体化スイッチの第２のスイッチドメインを含む第２の細胞内シグナル伝達メンバーを含む。このような実施形態において、第２の細胞内シグナル伝達メンバーは、細胞内シグナル伝達メンバーと同じ細胞内シグナル伝達ドメインを含む。一実施形態において、二量体化スイッチは、細胞内である。一実施形態において、二量体化スイッチは、細胞外である。

【０６３４】

本明細書に記載のＲＣＡＲ配置のいずれかにおいて、第１及び第２のスイッチドメインは、本明細書に記載のようなＦＫＢＰ－ＦＲＢベースのスイッチを含む。

【０６３５】

また本明細書で提供されるのは、本明細書に記載のＲＣＡＲを含む細胞である。ＲＣＡＲを発現するように操作したあらゆる細胞をＲＣＡＲＸ細胞として使用できる。一実施形態において、ＲＣＡＲＸ細胞は、Ｔ細胞であり、ＲＣＡＲＴ細胞と称する。一実施形態において、ＲＣＡＲＸ細胞は、ＮＫ細胞であり、ＲＣＡＲＮ細胞と称する。

【０６３６】

ＲＣＡＲコード化配列を含む核酸及びベクターも本明細書で提供される。ＲＣＡＲの種

々の要素をコードする配列は、同じ核酸分子、例えば同じプラスミド又はベクター、例えばウイルスベクター、例えばレンチウイルスベクターに配置できる。一実施形態において、（ｉ）抗原結合メンバーをコードする配列及び（ｉｉ）細胞内シグナル伝達メンバーをコードする配列は、同じ核酸、例えばベクターに存在できる。対応するタンパク質の産生は、例えば、別々のプロモーターの使用により又はバイシストロニック転写産物（これは、単一翻訳産物の開裂又は２つの別々のタンパク質産物の翻訳により２つのタンパク質の産生を生じ得る）の使用により達成できる。一実施形態において、開裂可能ペプチドをコードする配列、例えばＰ２Ａ又はＦ２Ａ配列を（ｉ）と（ｉｉ）との間に配置する。ペプチド開裂部位の例は、次のものを含み、ここで、ＧＳＧ残基は、任意選択である。

Ｔ２Ａ：（ＧＳＧ）Ｅ　Ｇ　Ｒ　Ｇ　Ｓ　Ｌ　Ｌ　Ｔ　Ｃ　Ｇ　Ｄ　Ｖ　Ｅ　Ｅ　Ｎ　Ｐ　Ｇ　Ｐ（配列番号６８）

Ｐ２Ａ：（ＧＳＧ）Ａ　Ｔ　Ｎ　Ｆ　Ｓ　Ｌ　Ｌ　Ｋ　Ｑ　Ａ　Ｇ　Ｄ　Ｖ　Ｅ　Ｅ　Ｎ　Ｐ　Ｇ　Ｐ（配列番号６９）

Ｅ２Ａ：（ＧＳＧ）Ｑ　Ｃ　Ｔ　Ｎ　Ｙ　Ａ　Ｌ　Ｌ　Ｋ　Ｌ　Ａ　Ｇ　Ｄ　Ｖ　Ｅ　Ｓ　Ｎ　Ｐ　Ｇ　Ｐ（配列番号７０）

Ｆ２Ａ：（ＧＳＧ）Ｖ　Ｋ　Ｑ　Ｔ　Ｌ　Ｎ　Ｆ　Ｄ　Ｌ　Ｌ　Ｋ　Ｌ　Ａ　Ｇ　Ｄ　Ｖ　Ｅ　Ｓ　Ｎ　Ｐ　Ｇ　Ｐ（配列番号７１）

【０６３７】

一実施形態において、ＩＲＥＳ、例えばＥＭＣＶ又はＥＶ７１　ＩＲＥＳをコードする配列を（ｉ）と（ｉｉ）との間に配置する。これらの実施形態において、（ｉ）及び（ｉｉ）は、単一ＲＮＡとして転写される。一実施形態において、（ｉ）及び（ｉｉ）が別々のｍＲＮＡとして転写されるように、第１プロモーターは、（ｉ）に操作可能に連結し、第２プロモーターは、（ｉｉ）に操作可能に連結する。

【０６３８】

代わりに、ＲＣＡＲの種々の要素をコードする配列を種々の核酸分子、例えば異なるプラスミド又はベクター、例えばウイルスベクター、例えばレンチウイルスベクターに配置できる。例えば、（ｉ）抗原結合メンバーをコードする配列を第１核酸、例えば第１ベクターに配置でき、（ｉｉ）細胞内シグナル伝達メンバーをコードする配列は、第２核酸、例えば第２ベクターに存在できる。

【０６３９】

二量体化スイッチ

二量体化スイッチは、非共有又は共有であり得る。非共有二量体化スイッチにおいて、二量体化分子は、スイッチドメイン間の非共有相互作用を促進する。共有二量体化スイッチにおいて、二量体化分子は、スイッチドメイン間の共有相互作用を促進する。

【０６４０】

一実施形態において、ＲＣＡＲは、ＦＫＢＰ／ＦＲＡＰ又はＦＫＢＰ／ＦＲＢベースの二量体化スイッチを含む。ＦＫＢＰ１２（ＦＫＢＰ又はＦＫ５０６結合タンパク質）は、天然産物免疫抑制剤、ラパマイシンのための最初の細胞内標的としての役割を果たす豊富な細胞質タンパク質である。ラパマイシンは、ＦＫＢＰ及び大ＰＩ３Ｋホモログ ＦＲＡＰ（ＲＡＦＴ、ｍＴＯＲ）に結合する。ＦＲＢは、ＦＫＢＰ－ラパマイシン複合体の結合のために十分であるＦＲＡＰの９３アミノ酸部分である（Ｃｈｅｎ，Ｊ．，Ｚｈｅｎｇ，Ｘ．Ｆ．，Ｂｒｏｗｎ，Ｅ．Ｊ．＆Ｓｃｈｒｅｉｂｅｒ，Ｓ．Ｌ．（１９９５）Ｉｄｅｎｔｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ ａｎ １１－ｋＤａ ＦＫＢＰ１２－ｒａｐａｍｙｃｉｎ－ｂｉｎｄｉｎｇ ｄｏｍａｉｎ ｗｉｔｈｉｎ ｔｈｅ ２８９－ｋＤａ ＦＫＢＰ１２－ｒａｐａｍｙｃｉｎ－ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｐｒｏｔｅｉｎ ａｎｄ ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ａ ｃｒｉｔｉｃａｌ ｓｅｒｉｎｅ ｒｅｓｉｄｕｅ．Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ Ｕ Ｓ Ａ ９２：４９４７－５１）。

【０６４１】

実施形態において、ＦＫＢＰ／ＦＲＡＰ、例えばＦＫＢＰ／ＦＲＢベースのスイッチは、二量体化分子、例えばラパマイシン又はラパマイシン類似体を使用できる。

【０６４２】
ＦＫＢＰのアミノ酸配列は、次の通りである。
【化１７】

DVPDYASLGGPSSPKKKRKVSRGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCV
VHYTGMLEDGKKFDSSRDRNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMS
VGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLETSY
(配列番号54)

【０６４３】
実施形態において、ＦＫＢＰスイッチドメインは、ラパマイシン又はラパログ、例えば配列番号５４の下線が付された部分の存在下でＦＲＢ又はその断片若しくは類似体と結合する能力を有するＦＫＢＰの断片を含み、これは、次の通りである。
【化１８】

VQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKFDSSRDRNKPF
KFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGII
PPHATLVFDVELLKLETS (配列番号55)

【０６４４】
ＦＲＢのアミノ酸配列は、次の通りである。
【化１９】

ILWHEMWHEG LEEASRLYFG ERNVKGMFEV LEPLHAMMER GPQTLKETSF
NQAYGRDLME AQEWCRKYMK SGNVKDLTQA WDLYYHVFRR ISK (配列番号 56)

【０６４５】
本明細書で使用される用語「ＦＫＢＰ／ＦＲＡＰ、例えばＦＫＢＰ／ＦＲＢベースのスイッチ」は、ラパマイシン又はラパログ、例えばＲＡＤ００１の存在下でＦＲＢ又はその断片若しくは類似体と結合する能力を有するＦＫＢＰ断片又はその類似体を含み、配列番号５４又は５５のＦＫＢＰ配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％の同一性を有するか、又は３０、２５、２０、１５、１０、５つ、４つ、３つ、２つ又は１つのアミノ酸残基を超えて異ならない第１のスイッチドメイン；及びラパマイシン又はラパログの存在下でＦＲＢ又はその断片若しくは類似体と結合する能力を有するＦＲＢ断片又はその類似体を含み、配列番号５６のＦＲＢ配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％の同一性を有するか、又は３０、２５、２０、１５、１０、５つ、４つ、３つ、２つ又は１つのアミノ酸残基を超えて異ならない第２のスイッチドメインを含む二量体化スイッチを指す。一実施形態において、本明細書に記載のＲＣＡＲは、配列番号５４（又は配列番号５５）に開示するアミノ酸残基を含む１スイッチドメイン及び配列番号５６に開示するアミノ酸残基を含む１スイッチドメインを含む。
【０６４６】
実施形態において、ＦＫＢＰ／ＦＲＢ二量体化スイッチは、ＦＲＢベースのスイッチドメイン、例えば修飾ＦＲＢスイッチドメイン、ＦＫＢＰベースのスイッチドメイン及び二量体化分子、例えばラパマイシン又はラパログ、例えばＲＡＤ００１間の複合体形成が変えられた、例えば増強された修飾ＦＲＢスイッチドメインを含む。一実施形態において、修飾ＦＲＢスイッチドメインは、アミノ酸位置Ｌ２０３１、Ｅ２０３２、Ｓ２０３５、Ｒ２０３６、Ｆ２０３９、Ｇ２０４０、Ｔ２０９８、Ｗ２１０１、Ｄ２１０２、Ｙ２１０５及びＦ２１０８から選択される１つ以上、例えば２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０又はそれを超える変異を含み、ここで、野生型アミノ酸は、任意の他の天然に存在するアミノ酸へ変異されている。一実施形態において、変異体ＦＲＢは、Ｅ２０３２に変異を含み、ここで、Ｅ２０３２は、フェニルアラニン（Ｅ２０３２Ｆ）、メチオニン（Ｅ２０３２Ｍ）、アルギニン（Ｅ２０３２Ｒ）、バリン（Ｅ２０３２Ｖ）、チロシン（Ｅ２０３２Ｙ）、イソロイシン（Ｅ２０３２Ｉ）、例えば配列番号５７又はロイシ

ン（Ｅ２０３２Ｌ）、例えば配列番号５８に変異されている。一実施形態において、変異体ＦＲＢは、Ｔ２０９８に変異を含み、ここで、Ｔ２０９８は、フェニルアラニン（Ｔ２０９８Ｆ）又はロイシン（Ｔ２０９８Ｌ）、例えば配列番号５９に変異されている。一実施形態において、変異体ＦＲＢは、Ｅ２０３２及びＴ２０９８に変異を含み、ここで、Ｅ２０３２は、任意のアミノ酸に変異され、Ｔ２０９８は、任意のアミノ酸に変異され、例えば配列番号６０である。一実施形態において、変異体ＦＲＢは、Ｅ２０３２Ｉ及びＴ２０９８Ｌ変異を含み、例えば配列番号６１である。一実施形態において、変異体ＦＲＢは、Ｅ２０３２Ｌ及びＴ２０９８Ｌ変異を含み、例えば配列番号６２である。

【０６４７】

【表８７】

表10.二量体化分子に対する親和性が増加した例示的な変異体FRB

FRB 変異体	アミノ酸配列	配列番号
E2032I 変異体	ILWHEMWHEGLIEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLK ETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYYHVFRRIS KTS	57
E2032L 変異体	ILWHEMWHEGLLEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLK ETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYYHVFRRIS KTS	58
T2098L 変異体	ILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLK ETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRRIS KTS	59
E2032, T2098 変異体	ILWHEMWHEGL**X**EASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLK ETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDL**X**QAWDLYYHVFRRIS KTS	60
E2032I, T2098L 変異体	ILWHEMWHEGLIEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLK ETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRRIS KTS	61
E2032L, T2098L 変異体	ILWHEMWHEGLLEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLK ETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRRIS KTS	62

【０６４８】

他の適当な二量体化スイッチは、ＧｙｒＢ－ＧｙｒＢベースの二量体化スイッチ、ジベレリンベースの二量体化スイッチ、タグ／バインダー二量体化スイッチ及びハロタグ／ｓｎａｐタグ二量体化スイッチを含む。本明細書に提供する手引きに従い、このようなスイッチ及び関連する二量体化分子は、当業者に明らかである。

【０６４９】

二量体化分子

スイッチドメイン間の結合は、二量体化分子により促進される。二量体化分子存在下でのスイッチドメイン間の相互作用又は結合は、第１のスイッチドメインに結合、例えば融合したポリペプチドと、第２のスイッチドメインに結合、例えば融合したポリペプチドとの間のシグナル伝達を可能にする。非律速レベルの二量体化分子存在下で本明細書に記載の系において測定して、シグナル伝達は、１．１倍、１．２倍、１．３倍、１．４倍、１．５倍、１．６倍、１．７倍、１．８倍、１．９倍、２倍、５倍、１０倍、５０倍、１００倍増加する。

【０６５０】

ラパマイシン及びラパマイシン類似体（ラパログと称される場合もある）、例えばＲＡＤ００１は、本明細書に記載のＦＫＢＰ／ＦＲＢベースの二量体化スイッチにおける二量体化分子として使用できる。一実施形態において、二量体化分子は、ラパマイシン（シロリムス）、ＲＡＤ００１（エベロリムス）、ゾタロリムス、テムシロリムス、ＡＰ－２３５７３（リダフォロリムス）、バイオリムス及びＡＰ２１９６７から選択できる。ＦＫＢＰ／ＦＲＢベースの二量体化スイッチで使用するのに適する更なるラパマイシン類似体は、「組み合わせ治療」と題される節又は「例示的なｍＴＯＲ阻害剤」と題される節に更に記載する。

【０６５１】
スプリットＣＡＲ
いくつかの実施形態において、ＣＡＲ発現細胞は、スプリットＣＡＲを使用する。スプリットＣＡＲアプローチは、国際公開第２０１４／０５５４４２号パンフレット及び国際公開第２０１４／０５５６５７号パンフレットにより詳細に記載されている。簡潔には、スプリットＣＡＲ系は、第１の抗原結合ドメイン及び共刺激ドメイン（例えば、４１ＢＢ）を有する第１のＣＡＲを発現する細胞を含み、細胞は、第２の抗原結合ドメイン及び細胞内シグナル伝達ドメイン（例えば、ＣＤ３ζ）を有する第２のＣＡＲも発現する。細胞が第１の抗原に遭遇したとき、共刺激ドメインが活性化され、細胞が増殖する。細胞が第２の抗原に遭遇したとき、細胞内シグナル伝達ドメインが活性化され、細胞死滅活性が開始される。そのため、ＣＡＲ発現細胞は、両方の抗原の存在下でのみ完全活性化される。
【０６５２】
ＲＮＡトランスフェクション
インビトロで転写されたＲＮＡ　ＣＡＲの製造方法が本明細書に開示される。本発明は、細胞に直接遺伝子導入できるＲＮＡ構築物をコードするＣＡＲも含む。トランスフェクションに使用するためのｍＲＮＡを産生する方法は、特異的に設計したプライマーを用いる鋳型のインビトロ転写（ＩＶＴ）、続くポリＡ付加を含み、３’及び５’非翻訳配列（「ＵＴＲ」）、５’キャップ及び／又は配列内リボソーム進入部位（ＩＲＥＳ）、発現させる核酸及びポリＡテールを含む構築物、典型的には５０～２０００塩基長（配列番号３２）を産生し得る。このように産生されたＲＮＡは、異なる種の細胞において効率的に翻訳され得る。一態様において、鋳型は、ＣＡＲの配列を含む。
【０６５３】
一態様において、本発明のＣＡＲは、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）によってコードされている。一態様において、本明細書に記載のＣＡＲをコードするｍＲＮＡは、ＣＡＲ発現細胞、例えばＣＡＲＴ細胞又はＣＡＲ　ＮＫ細胞の産生のために免疫エフェクター細胞、例えばＴ細胞又はＮＫ細胞に導入される。
【０６５４】
一実施形態において、インビトロ転写ＲＮＡ　ＣＡＲを一過性トランスフェクションの形態として細胞に導入できる。ＲＮＡは、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）産生鋳型を使用するインビトロ転写により産生される。任意の供給源からの目的のＤＮＡを、適切なプライマー及びＲＮＡポリメラーゼを使用してインビトロｍＲＮＡ合成のための鋳型にＰＣＲにより直接変換できる。ＤＮＡの供給源は、例えば、ゲノムＤＮＡ、プラスミドＤＮＡ、ファージＤＮＡ、ｃＤＮＡ、合成ＤＮＡ配列又はＤＮＡのあらゆる他の適切な供給源であり得る。インビトロ転写のための所望の鋳型は本明細書中に記載されるＣＡＲである。例えば、ＲＮＡ　ＣＡＲの鋳型は、本明細書に記載の腫瘍抗原に対する抗体の単鎖可変ドメインを含む細胞外領域、ヒンジ領域（例えば、本明細書に記載のヒンジ領域）、膜貫通ドメイン（例えば、ＣＤ８ａの膜貫通ドメインなどの本明細書に記載の膜貫通ドメイン）；及び細胞内シグナル伝達ドメイン、例えば本明細書に記載の細胞内シグナル伝達ドメイン、例えばＣＤ３－ζのシグナル伝達ドメイン及び４－１ＢＢのシグナル伝達ドメインを含むものを含む細胞質領域を含む。
【０６５５】
一実施形態において、ＰＣＲに使用するＤＮＡは、オープンリーディングフレームを含む。ＤＮＡは、生物のゲノムからの天然に存在するＤＮＡ配列由来であり得る。一実施形態において、核酸は、５’及び／又は３’非翻訳領域（ＵＴＲ）のいくらか又は全てを含み得る。核酸は、エクソン及びイントロンを含み得る。一実施形態において、ＰＣＲに使用するＤＮＡは、ヒト核酸配列である。別の実施形態において、ＰＣＲに使用するＤＮＡは、５’及び３’ＵＴＲを含むヒト核酸配列である。ＤＮＡは、代わりに、天然に存在する生物で通常発現されない人工ＤＮＡ配列であり得る。例示的な人工ＤＮＡ配列は、融合タンパク質をコードするオープンリーディングフレームを形成するようにライゲートされた遺伝子の部分を含むものである。ライゲートされたＤＮＡの部分は、単一生物由来又は

１つを超える生物由来であり得る。
【０６５６】
ＰＣＲを使用して、トランスフェクションに使用するｍＲＮＡのインビトロ転写のための鋳型を産生する。ＰＣＲを実施する方法は、当技術分野で周知である。ＰＣＲにおいて使用するプライマーは、ＰＣＲのための鋳型として使用するＤＮＡの領域に実質的に相補的である領域を有するように設計する。本明細書で使用する「実質的に相補的」は、プライマー配列の残基の大部分又は全てが相補的であるか又は１つ以上の塩基が非相補的又はミスマッチである、ヌクレオチドの配列を指す。実質的に相補的な配列は、ＰＣＲに使用するアニーリング条件下においてＤＮＡ標的とアニール又はハイブリダイズできる。プライマーは、ＤＮＡ鋳型の任意の部分と実質的に相補的であるように設計できる。例えば、プライマーは、５’及び３’ＵＴＲを含む、細胞において通常転写される（オープンリーディングフレーム）核酸の部分を増幅するように設計できる。プライマーは、目的の特定のドメインをコードする核酸の部分を増幅するようにも設計できる。一実施形態において、プライマーは、５’及び３’ＵＴＲの全て又は一部を含む、ヒトｃＤＮＡのコーディング領域を増幅するように設計される。ＰＣＲに有用なプライマーは、当技術分野で周知の合成法により産生できる。「順方向プライマー」は、増幅するＤＮＡ配列の上流であるＤＮＡ鋳型上にヌクレオチドに対して実質的に相補的であるヌクレオチドの領域を含むプライマーである。「上流」は、コード鎖に対して、増幅するＤＮＡ配列に対する５位を指すために本明細書で使用する。「逆方向プライマー」は、増幅するＤＮＡ配列の下流である、二本鎖ＤＮＡ鋳型に対して実質的に相補的なヌクレオチドの領域を含むプライマーである。「下流」は、コード鎖に対して、増幅するＤＮＡ配列に対する３’位を指すために本明細書で使用する。
【０６５７】
ＰＣＲに有用なあらゆるＤＮＡポリメラーゼを本明細書に開示する方法で使用できる。試薬及びポリメラーゼは、多数の供給元から市販されている。
【０６５８】
安定性及び／又は翻訳効率を促進する能力を有する化学構造も使用し得る。ＲＮＡは、好ましくは、５’及び３’ＵＴＲを有する。一実施形態において、５’ＵＴＲは、１～３０００ヌクレオチド長である。コーディング領域に付加する５’及び３’ＵＴＲ配列の長さは、ＵＴＲの異なる領域をアニールするＰＣＲのためのプライマーの設計を含むが、これに限定されない異なる方法により変わり得る。このアプローチを使用して、当業者は、転写ＲＮＡのトランスフェクション後、最適翻訳効率を達成するのに必要な５’及び３’ＵＴＲ長を修飾できる。
【０６５９】
５’及び３’ＵＴＲは、目的の核酸のための天然に存在する内在性５’及び３’ＵＴＲであり得る。代わりに、目的の核酸に対して内在性ではないＵＴＲ配列を順方向及び逆方向プライマーへのＵＴＲ配列の取り込みにより又は鋳型の任意の他の修飾により付加できる。目的の核酸に対して内在性ではないＵＴＲ配列の使用は、ＲＮＡの安定性及び／又は翻訳効率の修飾のために有用であり得る。例えば、３’ＵＴＲ配列のＡＵリッチ要素は、ｍＲＮＡの安定性を低下させ得ることが知られる。従って、３’ＵＴＲを、当技術分野で周知であるＵＴＲの特性に基づき、転写されたＲＮＡの安定性を増加するように選択及び設計できる。
【０６６０】
一実施形態において、５’ＵＴＲは、内在性核酸のＫｏｚａｋ配列を含み得る。代わりに、目的の核酸に対して内在性ではない５’ＵＴＲを上記のようにＰＣＲにより付加するとき、コンセンサスＫｏｚａｋ配列を５’ＵＴＲ配列の付加により再設計できる。Ｋｏｚａｋ配列は、あるＲＮＡ転写物の翻訳効率を上げることができるが、効率的翻訳を可能とするために全ＲＮＡで必要であるように見えない。多くのｍＲＮＡについてのＫｏｚａｋ配列に対する必要性は、当技術分野で公知である。他の実施形態において、５’ＵＴＲは、ＲＮＡゲノムが細胞で安定であるＲＮＡウイルスの５’ＵＴＲであり得る。他の実施形

態において、種々のヌクレオチドアナログを、ｍＲＮＡのエキソヌクレアーゼ分解を妨害するために３’又は５’ＵＴＲにおいて使用できる。

【０６６１】

遺伝子クローニングの必要性なしにＤＮＡ鋳型からのＲＮＡの合成を可能にするために、転写のプロモーターは、転写する配列の上流のＤＮＡ鋳型に結合すべきである。ＲＮＡポリメラーゼのプロモーターとして機能する配列が順方向プライマーの５’末端に追加されるとき、ＲＮＡポリメラーゼプロモーターは、転写されるオープンリーディングフレームの上流のＰＣＲ産物に取り込まれる。好ましい一実施形態において、プロモーターは、本明細書の他の箇所に記載するような、Ｔ７ポリメラーゼプロモーターである。他の有用なプロモーターは、Ｔ３及びＳＰ６　ＲＮＡポリメラーゼプロモーターを含むが、これらに限定されない。Ｔ７、Ｔ３及びＳＰ６プロモーターのコンセンサスヌクレオチド配列が当技術分野で公知である。

【０６６２】

好ましい一実施形態において、ｍＲＮＡは、リボソーム結合、翻訳開始及び細胞におけるｍＲＮＡの安定性を決定する、５’末端及び３’ポリ（Ａ）テールの両者にキャップを有する。環状ＤＮＡ鋳型、例えばプラスミドＤＮＡ上において、ＲＮＡポリメラーゼは、真核細胞における発現に適しない長いコンカテマー産物を産生する。３’ＵＴＲの末端で直線化されたプラスミドＤＮＡの転写は、転写後ポリアデニル化されても、真核トランスフェクションに有効ではない正常サイズのｍＲＮＡを生じる。

【０６６３】

直鎖状ＤＮＡ鋳型で、ファージＴ７　ＲＮＡポリメラーゼは、鋳型の最後の塩基を越えて転写物の３’末端を伸長できる（Ｓｃｈｅｎｂｏｒｎ　ａｎｄ　Ｍｉｅｒｅｎｄｏｒｆ，Ｎｕｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．，１３：６２２３－３６（１９８５）；Ｎａｃｈｅｖａ　ａｎｄ　Ｂｅｒｚａｌ－Ｈｅｒｒａｎｚ，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．，２７０：１４８５－６５（２００３））。

【０６６４】

ＤＮＡ鋳型に伸びるポリＡ／Ｔの組込みの慣用法は、分子クローニングである。しかしながら、プラスミドＤＮＡに統合されたポリＡ／Ｔ配列は、プラスミド不安定性を生じ得、これは、細菌細胞から得たプラスミドＤＮＡ鋳型が多くの場合に欠失及び他の異常で高度に汚染されている理由である。これにより、クローニング工程は、困難で時間がかかるだけでなく、多くの場合に信頼できないものとなる。これが、クローニングを伴わないポリＡ／Ｔ　３’ストレッチを有するＤＮＡ鋳型の産生を可能にする方法が非常に望ましい理由である。

【０６６５】

転写ＤＮＡ鋳型のポリＡ／Ｔセグメントは、１００Ｔテールなどのポリテールを含む逆方向プライマーを使用するＰＣＲ中（配列番号３５）（サイズは、５０～５０００Ｔであり得る（配列番号３６））又はＤＮＡライゲーション若しくはインビトロ組み換えを含むが、これらに限定されない任意の他の方法によりＰＣＲ後に産生できる。ポリ（Ａ）テールはまた、ＲＮＡに安定性を提供し、その分解を減らす。一般に、ポリ（Ａ）テールの長さは、転写されたＲＮＡの安定性と正に相関する。一実施形態において、ポリ（Ａ）テールは、１００～５０００アデノシンである（配列番号３７）。

【０６６６】

ＲＮＡのポリ（Ａ）テールは、大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）ポリＡポリメラーゼ（Ｅ－ＰＡＰ）のなどのポリ（Ａ）ポリメラーゼの使用により、インビトロ転写後更に伸長できる。一実施形態において、ポリ（Ａ）テールの１００ヌクレオチドから３００～４００ヌクレオチドへの長さの延長（配列番号３８）は、ＲＮＡの翻訳効率の約２倍増加を生じる。更に、３’末端への異なる化学基の付加は、ｍＲＮＡ安定性を増加させ得る。このような結合は、修飾／人工ヌクレオチド、アプタマー及び他の化合物を含み得る。例えば、ＡＴＰアナログは、ポリ（Ａ）ポリメラーゼを使用してポリ（Ａ）テールに取り込まれ得る。ＡＴＰアナログは、ＲＮＡの安定性を更に高め得る。

【０６６７】
５’キャップもＲＮＡ分子に安定性を提供する。好ましい一実施形態において、本明細書に開示する方法により産生されたＲＮＡは、５’キャップを含む。５’キャップは、当技術分野で公知であり、本明細書に記載の技術を使用して提供される（Ｃｏｕｇｏｔ，ｅｔ ａｌ．，Ｔｒｅｎｄｓ ｉｎ Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｓｃｉ．，２９：４３６－４４４（２００１）；Ｓｔｅｐｉｎｓｋｉ，ｅｔ ａｌ．，ＲＮＡ，７：１４６８－９５（２００１）；Ｅｌａｎｇｏ，ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｉｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．，３３０：９５８－９６６（２００５））。
【０６６８】
本明細書に開示する方法により産生されたＲＮＡは、配列内リボソーム進入部位（ＩＲＥＳ）配列も含み得る。ＩＲＥＳ配列は、ｍＲＮＡへのキャップ非依存的リボソーム結合を開始し、翻訳開始を促進するあらゆるイルス、染色体又は人工設計配列であり得る。糖、ペプチド、脂質、タンパク質、抗酸化剤及び界面活性剤などの細胞透過性及び生存能を促進する因子を含有し得る、細胞電気穿孔に適した任意の溶質が含まれ得る。
【０６６９】
ＲＮＡを、多数の異なる方法、例えば商業的に利用可能な方法のいずれかを使用して標的細胞に導入でき、これは、電気穿孔（Ａｍａｘａ Ｎｕｃｌｅｏｆｅｃｔｏｒ－ＩＩ（Ａｍａｘａ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ，Ｃｏｌｏｇｎｅ，Ｇｅｒｍａｎｙ））、（ＥＣＭ８３０（ＢＴＸ）（Ｈａｒｖａｒｄ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，Ｂｏｓｔｏｎ，Ｍａｓｓ．）又はＧｅｎｅ Ｐｕｌｓｅｒ ＩＩ（ＢｉｏＲａｄ，Ｄｅｎｖｅｒ，Ｃｏｌｏ．）、Ｍｕｌｔｉｐｏｒａｔｏｒ（Ｅｐｐｅｎｄｏｒｆ，Ｈａｍｂｕｒｇ Ｇｅｒｍａｎｙ）、リポフェクションを使用するカチオン性リポソーム介在トランスフェクション、ポリマー封入、ペプチド介在トランスフェクション又は「遺伝子銃」などの微粒子銃粒子送達系（例えば、Ｎｉｓｈｉｋａｗａ，ｅｔ ａｌ．Ｈｕｍ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ．，１２（８）：８６１－７０（２００１）を参照されたい）を含むが、これらに限定されない。
【０６７０】
非ウイルス送達方法
いくつかの態様において、非ウイルス方法を使用して、本明細書に記載のＣＡＲをコードする核酸を細胞又は組織又は対象に送達できる。
【０６７１】
いくつかの実施形態において、非ウイルス方法は、トランスポゾン（転位因子とも呼ばれる）の使用を含む。いくつかの実施形態において、トランスポゾンは、ゲノムの位置にそれ自体挿入できるＤＮＡの断片、例えば自己複製性であり、そのコピーをゲノムに挿入することができるＤＮＡの断片又は長い核酸の外にスプライシングされ、ゲノムの別の場所に挿入されることができるＤＮＡの断片である。例えば、トランスポゾンは、転位のための逆位反復フランキング遺伝子からなるＤＮＡ配列を含む。
【０６７２】
例示的なトランスポゾンを使用する核酸送達法は、Ｓｌｅｅｐｉｎｇ Ｂｅａｕｔｙトランスポゾン系（ＳＢＴＳ）及びｐｉｇｇｙＢａｃ（ＰＢ）トランスポゾン系を含む。例えば、Ａｒｏｎｏｖｉｃｈ ｅｔ ａｌ．Ｈｕｍ．Ｍｏｌ．Ｇｅｎｅｔ．２０．Ｒ１（２０１１）：Ｒ１４－２０；Ｓｉｎｇｈ ｅｔ ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．１５（２００８）：２９６１－２９７１；Ｈｕａｎｇ ｅｔ ａｌ．Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．１６（２００８）：５８０－５８９；Ｇｒａｂｕｎｄｚｉｊａ ｅｔ ａｌ．Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．１８（２０１０）：１２００－１２０９；Ｋｅｂｒｉａｅｉ ｅｔ ａｌ．Ｂｌｏｏｄ．１２２．２１（２０１３）：１６６；Ｗｉｌｌｉａｍｓ．Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｔｈｅｒａｐｙ １６．９（２００８）：１５１５－１６；Ｂｅｌｌ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔ．Ｐｒｏｔｏｃ．２．１２（２００７）：３１５３－６５；及びＤｉｎｇ ｅｔ ａｌ．Ｃｅｌｌ．１２２．３（２００５）：４７３－８３（これらの全ては、参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい。
【０６７３】

ＳＢＴＳは２つの成分：１）導入遺伝子を含むトランスポゾン、及び２）トランスポサーゼ酵素の供給源を含む。トランスポサーゼは、担体プラスミド（又は他のドナーＤＮＡ）から、宿主細胞染色体／ゲノムなどの標的ＤＮＡにトランスポゾンを転位できる。例えば、トランスポサーゼは、担体プラスミド／ドナーＤＮＡに結合し、トランスポゾン（導入遺伝子含有）をプラスミドの外に切り出し、宿主細胞のゲノムに入れる。例えば、Ａｒｏｎｏｖｉｃｈ　ｅｔ　ａｌ．上掲を参照されたい。

【０６７４】

例示的なトランスポゾンは、ｐＴ２ベースのトランスポゾンを含む。例えば、全て参照により本明細書に組み込まれるＧｒａｂｕｎｄｚｉｊａ　ｅｔ　ａｌ．Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．４１．３（２０１３）：１８２９－４７；及びＳｉｎｇｈ　ｅｔ　ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．６８．８（２００８）：２９６１－２９７１を参照されたい。例示的なトランスポサーゼは、Ｔｃ１／ｍａｒｉｎｅｒ型トランスポサーゼ、例えばＳＢ１０トランスポサーゼ又はＳＢ１１トランスポサーゼを含む（例えば、サイトメガロウイルスプロモーターから発現できる機能亢進トランスポサーゼ）。例えば、全て参照により本明細書に組み込まれるＡｒｏｎｏｖｉｃｈ　ｅｔ　ａｌ．；Ｋｅｂｒｉａｅｉ　ｅｔ　ａｌ．；及びＧｒａｂｕｎｄｚｉｊａ　ｅｔ　ａｌ．を参照されたい。

【０６７５】

ＳＢＴＳの使用は、導入遺伝子、例えば本明細書に記載のＣＡＲをコードする核酸の効率的組込み及び発現を可能にする。例えば、ＳＢＴＳなどのトランスポゾン系を使用する、本明細書に記載のＣＡＲを安定に発現する細胞、例えばＴ細胞又はＮＫ細胞を産生する方法が本明細書に提供される。

【０６７６】

本明細書に記載の方法により、いくつかの実施形態において、ＳＢＴＳ成分を含む１つ以上の核酸、例えばプラスミドが細胞に送達される（例えば、Ｔ細胞又はＮＫ細胞）。例えば、核酸は、核酸（例えば、プラスミドＤＮＡ）送達の標準法、例えば本明細書に記載の方法、例えば電気穿孔、トランスフェクション又はリポフェクションにより送達される。いくつかの実施形態において、核酸は、導入遺伝子、例えば本明細書に記載のＣＡＲをコードする核酸を含むトランスポゾンを含む。いくつかの実施形態において、核酸は、導入遺伝子（例えば、本明細書に記載のＣＡＲをコードする核酸）を含むトランスポゾン並びにトランスポサーゼ酵素をコードする核酸配列を含む。他の実施形態において、例えばデュアルプラスミド系、例えば第１のプラスミドが導入遺伝子を含むトランスポゾンを含み、第２のプラスミドがトランスポサーゼ酵素をコードする核酸配列を含む、２核酸の系が提供される。例えば、第１及び第２の核酸は、宿主細胞に共送達される。

【０６７７】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲを発現する細胞、例えばＴ細胞又はＮＫ細胞は、ヌクレアーゼ（例えば、亜鉛フィンガーヌクレアーゼ（ＺＦＮ）、転写アクティベーター様エフェクターヌクレアーゼ（ＴＡＬＥＮ）、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系又は操作されたメガヌクレアーゼ再操作ホーミングエンドヌクレアーゼ）を使用するＳＢＴＳ及び遺伝子編集の遺伝子挿入の組み合わせを使用して産生される。

【０６７８】

いくつかの実施形態において、非ウイルス送達方法の使用は、細胞、例えばＴ細胞又はＮＫ細胞の再プログラミング及び対照への細胞の直接注入を可能にする。非ウイルスベクターの利点は、患者集団に見合うために必要な十分量の産生が容易且つ比較的安価であること、保存中の安定性及び免疫原性の欠如を含むが、これらに限定されない。

【０６７９】

ＣＡＲをコードする核酸構築物

本発明は、本明細書に記載の１つ以上のＣＡＲ構築物をコードする核酸分子も提供する。一態様において、核酸分子は、メッセンジャーＲＮＡ転写物として提供される。一態様において、核酸分子は、ＤＮＡ構築物として提供される。

【０６８０】

従って、一態様において、本発明は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする核酸分子に関し、ＣＡＲは、本明細書に記載の腫瘍抗原に結合する抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン（例えば、本明細書に記載の膜貫通ドメイン）並びに刺激ドメイン、例えば共刺激シグナル伝達ドメイン（例えば、本明細書に記載の共刺激シグナル伝達ドメイン）及び／又は一次シグナル伝達ドメイン（例えば、本明細書に記載の一次シグナル伝達ドメイン、例えば本明細書に記載のζ鎖）を含む細胞内シグナル伝達ドメイン（例えば、本明細書に記載の細胞内シグナル伝達ドメイン）を含む。一実施形態において、膜貫通ドメインは、Ｔ細胞受容体のα、β又はζ鎖、ＣＤ２８、ＣＤ３ε、ＣＤ４５、ＣＤ４、ＣＤ５、ＣＤ８、ＣＤ９、ＣＤ１６、ＣＤ２２、ＣＤ３３、ＣＤ３７、ＣＤ６４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１３４、ＣＤ１３７及びＣＤ１５４からなる群から選択されるタンパク質の膜貫通ドメインである。いくつかの実施形態において、膜貫通ドメインは、例えば、ＫＩＲＤＳ２、ＯＸ４０、ＣＤ２、ＣＤ２７、ＬＦＡ－１（ＣＤ１１ａ、ＣＤ１８）、ＩＣＯＳ（ＣＤ２７８）、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、ＧＩＴＲ、ＣＤ４０、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ（ＬＩＧＨＴＲ）、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０（ＫＬＲＦ１）、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４６、ＣＤ１６０、ＣＤ１９、ＩＬ２Ｒβ、ＩＬ２Ｒγ、ＩＬ７Ｒα、ＩＴＧＡ１、ＶＬＡ１、ＣＤ４９ａ、ＩＴＧＡ４、ＩＡ４、ＣＤ４９Ｄ、ＩＴＧＡ６、ＶＬＡ－６、ＣＤ４９ｆ、ＩＴＧＡＤ、ＣＤ１１ｄ、ＩＴＧＡＥ、ＣＤ１０３、ＩＴＧＡＬ、ＣＤ１１ａ、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＡＭ、ＣＤ１１ｂ、ＩＴＧＡＸ、ＣＤ１１ｃ、ＩＴＧＢ１、ＣＤ２９、ＩＴＧＢ２、ＣＤ１８、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＢ７、、ＮＫＧ２Ｄ、ＮＫＧ２Ｃ、ＴＮＦＲ２、ＤＮＡＭ１（ＣＤ２２６）、ＳＬＡＭＦ４（ＣＤ２４４、２Ｂ４）、ＣＤ８４、ＣＤ９６（Ｔａｃｔｉｌｅ）、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＲＴＡＭ、Ｌｙ９（ＣＤ２２９）、ＣＤ１６０（ＢＹ５５）、ＰＳＧＬ１、ＣＤ１００（ＳＥＭＡ４Ｄ）、ＳＬＡＭＦ６（ＮＴＢ－Ａ、Ｌｙ１０８）、ＳＬＡＭ（ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰＯ－３）、ＢＬＡＭＥ（ＳＬＡＭＦ８）、ＳＥＬＰＬＧ（ＣＤ１６２）、ＬＴＢＲ、ＰＡＧ／Ｃｂｐの少なくとも膜貫通領域を含み得る。

【０６８１】

一実施形態において、膜貫通ドメインは、配列番号１２の配列又はそれと９５～９９％の同一性を有する配列を含む。一実施形態において、抗原結合ドメインは、膜貫通ドメインにヒンジ領域、例えば本明細書に記載のヒンジによって接続されている。一実施形態において、ヒンジ領域は、配列番号４、若しくは配列番号６、若しくは配列番号８、若しくは配列番号１０又はそれと９５～９９％の同一性を有する配列を含む。一実施形態において、単離核酸分子は、共刺激性ドメインをコードする配列を更に含む。一実施形態において、共刺激ドメインは、ＯＸ４０、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＬＦＡ－１（ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８）、ＩＣＯＳ（ＣＤ２７８）及び４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）からなる群から選択されるタンパク質の機能性シグナル伝達ドメインである。そのような共刺激分子の更なる例は、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＧＩＴＲ、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ（ＬＩＧＨＴＲ）、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０（ＫＬＲＦ１）、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４６、ＣＤ１６０、ＣＤ１９、ＣＤ４、ＣＤ８α、ＣＤ８β、ＩＬ２Ｒβ、ＩＬ２Ｒγ、ＩＬ７Ｒα、ＩＴＧＡ４、ＶＬＡ１、ＣＤ４９ａ、ＩＴＧＡ４、ＩＡ４、ＣＤ４９Ｄ、ＩＴＧＡ６、ＶＬＡ－６、ＣＤ４９ｆ、ＩＴＧＡＤ、ＣＤ１１ｄ、ＩＴＧＡＥ、ＣＤ１０３、ＩＴＧＡＬ、ＣＤ１１ａ、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＡＭ、ＣＤ１１ｂ、ＩＴＧＡＸ、ＣＤ１１ｃ、ＩＴＧＢ１、ＣＤ２９、ＩＴＧＢ２、ＣＤ１８、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＢ７、ＮＫＧ２Ｄ、ＮＫＧ２Ｃ、ＴＮＦＲ２、ＴＲＡＮＣＥ／ＲＡＮＫＬ、ＤＮＡＭ１（ＣＤ２２６）、ＳＬＡＭＦ４（ＣＤ２４４、２Ｂ４）、ＣＤ８４、ＣＤ９６（Ｔａｃｔｉｌｅ）、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＲＴＡＭ、Ｌｙ９（ＣＤ２２９）、ＣＤ１６０（ＢＹ５５）、ＰＳＧＬ１、ＣＤ１００（ＳＥＭＡ４Ｄ）、ＣＤ６９、ＳＬＡＭＦ６（ＮＴＢ－Ａ、Ｌｙ１０８）、ＳＬＡＭ（ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰＯ－３）、ＢＬＡＭＥ（ＳＬＡＭＦ８）、ＳＥＬＰＬＧ（ＣＤ１６２）、ＬＴＢＲ、ＬＡＴ、ＧＡＤＳ、ＳＬＰ－７６及びＰＡＧ／Ｃｂｐを含む。一実施形態において、共刺激ドメインは、配列番号１６の配列又はそれと９５～９９％の同一性を有する配列を含む。一実施形態において、細胞内シグナル伝達

ドメインは、４－１ＢＢの機能的シグナル伝達ドメイン及びＣＤ３ζの機能的シグナル伝達ドメインを含む。一実施形態において、細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号１４の配列若しくは配列番号１６又はそれと９５～９９％の同一性を有する配列及び配列番号１８若しくは配列番号２０の配列又はそれと９５～９９％の同一性を有する配列を含み、ここで、細胞内シグナル伝達ドメインを含む配列は、同じフレームにおいて且つ単一のポリペプチド鎖として発現される。

【０６８２】

他の態様において、本発明は、配列番号２のリーダー配列、本明細書に記載されるようなｓｃＦｖドメイン、配列番号４又は配列番号６又は配列番号８又は配列番号１０（又はそれと９５～９９％の同一性を有する配列）のヒンジ領域、配列番号１２の配列（又はそれと９５～９９％の同一性を有する配列）を有する膜貫通ドメイン、配列番号１４の配列を有する４－１ＢＢ共刺激性ドメイン又は配列番号１６の配列（又はそれと９５～９９％の同一性を有する配列）を有するＣＤ２７共刺激性ドメイン及び配列番号１８又は配列番号２０の配列を有するＣＤ３ζ刺激性ドメイン（又はそれと９５～９９％の同一性を有する配列）を含む、ＣＡＲ構築物をコードする単離核酸分子に関する。

【０６８３】

別の態様において、本発明は、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン及び刺激性ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含む、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）分子をコードする核酸分子に関し、ここで、前記抗原結合ドメインは、ＣＤ１９、ＣＤ１２３、ＣＤ２２、ＣＤ３０、ＣＤ１７１、ＣＳ－１、ＣＬＬ－１（ＣＬＥＣＬ１）、ＣＤ３３、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＧＤ２、ＧＤ３、ＢＣＭＡ、Ｔｎ　Ａｇ、ＰＳＭＡ、ＲＯＲ１、ＦＬＴ３、ＦＡＰ、ＴＡＧ７２、ＣＤ３８、ＣＤ４４ｖ６、ＣＥＡ、ＥＰＣＡＭ、Ｂ７Ｈ３、ＫＩＴ、ＩＬ－１３Ｒａ２、メソテリン、ＩＬ－１１Ｒａ、ＰＳＣＡ、ＶＥＧＦＲ２、ルイスＹ、ＣＤ２４、ＰＤＧＦＲ－β、ＳＳＥＡ－４、ＣＤ２０、葉酸受容体α、ＥＲＢＢ２（Ｈｅｒ２／ｎｅｕ）、ＭＵＣ１、ＥＧＦＲ、ＮＣＡＭ、プロスターゼ（Ｐｒｏｓｔａｓｅ）、ＰＲＳＳ２１、ＰＡＰ、ＥＬＦ２Ｍ、エフリンＢ２、ＩＧＦ－Ｉ受容体、ＣＡＩＸ、ＬＭＰ２、ｇｐ１００、ｂｃｒ－ａｂｌ、チロシナーゼ、ＥｐｈＡ２、フコシルＧＭ１、ｓＬｅ、ＧＭ３、ＴＧＳ５、ＨＭＷＭＡＡ、ｏ－アセチル－ＧＤ２、葉酸受容体β、ＴＥＭ１／ＣＤ２４８、ＴＥＭ７Ｒ、ＣＬＤＮ６、ＴＳＨＲ、ＧＰＲＣ５Ｄ、ＣＸＯＲＦ６１、ＣＤ９７、ＣＤ１７９ａ、ＡＬＫ、ポリシアル酸、ＰＬＡＣ１、ＧｌｏｂｏＨ、ＮＹ－ＢＲ－１、ＵＰＫ２、ＨＡＶＣＲ１、ＡＤＲＢ３、ＰＡＮＸ３、ＧＰＲ２０、ＬＹ６Ｋ、ＯＲ５１Ｅ２、ＴＡＲＰ、ＷＴ１、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＬＡＧＥ－１ａ、ＭＡＧＥ－Ａ１、レグマイン、ＨＰＶ　Ｅ６、Ｅ７、ＭＡＧＥ　Ａ１、ＥＴＶ６－ＡＭＬ、精子タンパク質１７、ＸＡＧＥ１、Ｔｉｅ　２、ＭＡＤ－ＣＴ－１、ＭＡＤ－ＣＴ－２、Ｆｏｓ関連抗原１、ｐ５３、ｐ５３変異体、プロステイン、サバイビン及びテロメラーゼ、ＰＣＴＡ－１／ガレクチン８、ＭｅｌａｎＡ／ＭＡＲＴ１、Ｒａｓ変異体、ｈＴＥＲＴ、肉腫転座切断点、ＭＬ－ＩＡＰ、ＥＲＧ（ＴＭＰＲＳＳ２　ＥＴＳ融合遺伝子）、ＮＡ１７、ＰＡＸ３、アンドロゲン受容体、サイクリンＢ１、ＭＹＣＮ、ＲｈｏＣ、ＴＲＰ－２、ＣＹＰ１Ｂ１、ＢＯＲＩＳ、ＳＡＲＴ３、ＰＡＸ５、ＯＹ－ＴＥＳ１、ＬＣＫ、ＡＫＡＰ－４、ＳＳＸ２、ＲＡＧＥ－１、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素、ＲＵ１、ＲＵ２、腸カルボキシルエステラーゼ、ｍｕｔ　ｈｓｐ７０－２、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ７２、ＬＡＩＲ１、ＦＣＡＲ、ＬＩＬＲＡ２、ＣＤ３００ＬＦ、ＣＬＥＣ１２Ａ、ＢＳＴ２、ＥＭＲ２、ＬＹ７５、ＧＰＣ３、ＦＣＲＬ５及びＩＧＬＬ１からなる群から選択される腫瘍抗原に結合する。

【０６８４】

一実施形態において、コード化ＣＡＲ分子は、共刺激性ドメインをコードする配列を更に含む。一実施形態において、共刺激ドメインは、ＯＸ４０、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＬＦＡ－１（ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８）及び４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）からなる群から選択されるタンパク質の機能性シグナル伝達ドメインである。一実施形態において、共刺激性ドメインは、配列番号１４の配列を含む。一実施形態において、膜貫

通ドメインは、Ｔ細胞受容体のα、β又はζ鎖、ＣＤ２８、ＣＤ３ε、ＣＤ４５、ＣＤ４、ＣＤ５、ＣＤ８、ＣＤ９、ＣＤ１６、ＣＤ２２、ＣＤ３３、ＣＤ３７、ＣＤ６４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１３４、ＣＤ１３７及びＣＤ１５４からなる群から選択されるタンパク質の膜貫通ドメインである。一実施形態において、膜貫通ドメインは、配列番号１２の配列を含む。一実施形態において、細胞内シグナル伝達ドメインは、４－１ＢＢの機能的シグナル伝達ドメイン及びζの機能的シグナル伝達ドメインを含む。一実施形態において、細胞内シグナル伝達ドメインは、配列番号１４の配列及び配列番号１８の配列を含み、ここで、細胞内シグナル伝達ドメインを含む配列は、同じフレームにおいて且つ単一のポリペプチド鎖として発現される。一実施形態において、本明細書に記載の抗癌関連抗原結合ドメインは、ヒンジ領域によって膜貫通ドメインに結合している。一実施形態において、ヒンジ領域は、配列番号４を含む。一実施形態において、ヒンジ領域は、配列番号６、又は配列番号８、又は配列番号１０を含む。

【０６８５】

所望の分子をコードする核酸配列は、標準技術を使用して、例えば遺伝子を発現する細胞からのライブラリのスクリーニングにより、それを含むことが知られるベクターからの遺伝子を誘導化することにより又はそれを含むことが知られる細胞及び組織から直接単離することによるような、組み換え当技術分野で知られる方法を使用して得ることができる。代わりに、目的の遺伝子をクローン化ではなく合成により産生できる。

【０６８６】

本発明は、本発明のＤＮＡが挿入されているベクターも提供する。レンチウイルスなどのレトロウイルス由来のベクターは、それらが導入遺伝子の長期の安定した組み込み及び娘細胞への伝播を可能にするため、長期遺伝子導入を達成するのに適するツールである。レンチウイルスベクターは、肝細胞などの非増殖細胞を形質導入できる点で、マウス白血病ウイルスなどのオンコ－レトロウイルス由来のベクターを超える更なる利点を有する。それらは、低免疫原性であるという更なる利点も更に有する。レトロウイルスベクターは、例えば、γレトロウイルスベクターでもあり得る。γレトロウイルスベクターは、例えば、プロモーター、パッケージングシグナル（ψ）、プライマー結合部位（ＰＢＳ）、１つ以上の（例えば、２）末端反復配列（ＬＴＲ）及び目的の導入遺伝子、例えばＣＡＲをコードする遺伝子を含み得る。γレトロウイルスベクターは、ｇａｇ、ｐｏｌ及びｅｎｖなどのウイルス構造的遺伝子を欠き得る。例示的なγレトロウイルスベクターは、マウス白血病ウイルス（ＭＬＶ）、脾フォーカス形成ウイルス（ＳＦＦＶ）及び骨髄増殖性肉腫ウイルス（ＭＰＳＶ）及びそれら由来のベクターを含む。他のγレトロウイルスベクターは、例えば、Ｔｏｂｉａｓ Ｍａｅｔｚｉｇ ｅｔ ａｌ．，“Ｇａｍｍａｒｅｔｒｏｖｉｒａｌ Ｖｅｃｔｏｒｓ：Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ”Ｖｉｒｕｓｅｓ．２０１１ Ｊｕｎ；３（６）：６７７－７１３に記載される。

【０６８７】

別の実施形態において、所望の本発明のＣＡＲをコードする核酸を含むベクターは、アデノウイルスベクター（Ａ５／３５）である。別の実施形態において、ＣＡＲをコードする核酸の発現は、ｓｌｅｅｐｉｎｇ ｂｅａｕｔｙ、ｃｒｉｓｐｅｒ、ＣＡＳ９及びジンクフィンガーヌクレアーゼなどのトランスポゾンを使用して達成できる。参照により本明細書に包含される下記のＪｕｎｅ ｅｔ ａｌ．２００９ Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ９．１０：７０４－７１６を参照されたい。

【０６８８】

概説すると、ＣＡＲをコードする天然又は合成核酸の発現は、典型的には、ＣＡＲポリペプチドをコードする核酸又はその一部をプロモーターに操作可能に連結させ、その構築物を発現ベクターに取り込むことにより達成される。ベクターは、真核生物での複製及び組み込みに適し得る。典型的クローニングベクターは、所望の核酸配列の発現の制御に有用な転写及び翻訳ターミネーター、開始配列及びプロモーターを含む。

【０６８９】

本発明の構築物の発現は、標準遺伝子送達プロトコルを使用する核酸免疫化及び遺伝子治療にも使用し得る。遺伝子送達のための方法が当技術分野で知られている。例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第５，３９９，３４６号明細書、同第５，５８０，８５９号明細書、同第５，５８９，４６６号明細書を参照されたい。別の実施形態において、本発明は、遺伝子治療ベクターを提供する。

【０６９０】

核酸は、多数のタイプのベクターにクローン化できる。例えば、核酸は、プラスミド、ファージミド、ファージ誘導体、動物ウイルス及びコスミドを含むが、これらに限定されないベクターにクローン化できる。特に興味深いベクターは、発現ベクター、複製ベクター、プローブ産生ベクター及びシーケンシングベクターを含む。

【０６９１】

更に、発現ベクターは、ウイルスベクターの形態で細胞に提供され得る。ウイルスベクター技術は、当技術分野で周知であり、例えばＳａｍｂｒｏｏｋ　ｅｔ　ａｌ．，２０１２，ＭＯＬＥＣＵＬＡＲ　ＣＬＯＮＩＮＧ：Ａ　ＬＡＢＯＲＡＴＯＲＹ　ＭＡＮＵＡＬ，ｖｏｌｕｍｅｓ　１　－４，Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｐｒｅｓｓ，ＮＹ及び他のウイルス学及び分子生物学マニュアルに記載されている。ベクターとして有用なウイルスは、レトロウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、ヘルペスウイルス及びレンチウイルスを含むが、これらに限定されない。一般に、適当なベクターは、少なくとも１生物で機能的な複製起点、プロモーター配列、便利な制限エンドヌクレアーゼ部位及び１つ以上の選択可能マーカーを含む（例えば、国際公開第０１／９６５８４号パンフレット；国際公開第０１／２９０５８号パンフレット；及び米国特許第６，３２６，１９３号明細書）。

【０６９２】

多数のウイルスベースの系が哺乳動物細胞への遺伝子移入のために開発されている。例えば、レトロウイルスは、遺伝子送達系のための簡便なプラットフォームを提供する。選択した遺伝子を、当技術分野で知られる技術を使用して、ベクターに挿入し、レトロウイルス粒子に包装できる。次いで、組み換えウイルスが単離され、対象の細胞にインビボ又はエクスビボで送達され得る。多数のレトロウイルス系が当技術分野で知られている。いくつかの実施形態において、アデノウイルスベクターを使用する。多数のアデノウイルスベクターが当技術分野で知られている。一実施形態において、レンチウイルスベクターを使用する。

【０６９３】

更なるプロモーター要素、例えばエンハンサーは、転写開始の頻度を制御する。典型的には、これらは、開始部位の上流３０～１１０ｂｐの領域に位置するが、多数のプロモーターが同様に開始部位の下流に機能的要素を含むことが示されている。プロモーター要素間の空間は、多くの場合、可動性であり、そのため、要素が互いに逆になったとき又は移動したときにプロモーター機能が保持される。チミジンキナーゼ（ｔｋ）プロモーターにおいて、プロモーター要素間の空間は、活性が落ち始める前、５０ｂｐ離れるまで増加し得る。プロモーターにより、個々の要素は、転写を活性化するために協調的又は独立的に機能できるように見える。代表的プロモーターは、ＣＭＶ　ＩＥ遺伝子、ＥＦ－１α、ユビキチンＣ又はホスホグリセロキナーゼ（ＰＧＫ）プロモーターを含む。

【０６９４】

哺乳動物Ｔ細胞においてＣＡＲコード核酸分子を発現することができるプロモーターの例は、ＥＦ１ａプロモーターである。天然ＥＦ１ａプロモーターは、アミノアシルｔＲＮＡのリボソームへの酵素送達を担う伸長因子－１複合体のαサブユニットの発現を駆動する。ＥＦ１ａプロモーターは、哺乳動物発現プラスミドで広く使用されており、レンチウイルスベクターにクローン化された核酸分子からＣＡＲ発現を駆動するのに有効であることが示されている。例えば、Ｍｉｌｏｎｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．１７（８）：１４５３－１４６４（２００９）を参照されたい。一態様において、ＥＦ１ａプロモーターは、配列番号１として提供される配列を含む。

【０６９５】
プロモーターの別の例は、最初期サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）プロモーター配列である。このプロモーター配列は、それに操作可能に連結したあらゆるポリヌクレオチド配列の高レベルの発現を駆動できる強い構成的プロモーター配列である。しかしながら、サルウイルス４０（ＳＶ４０）初期プロモーター、マウス乳房腫瘍ウイルス（ＭＭＴＶ）、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）末端反復配列（ＬＴＲ）プロモーター、ＭｏＭｕＬＶプロモーター、トリ白血病ウイルスプロモーター、エプスタイン・バーウイルス最初期プロモーター、ラウス肉腫ウイルスプロモーターを含むが、これらに限定されない他の構成的プロモーター配列並びにアクチンプロモーター、ミオシンプロモーター、伸長因子－１αプロモーター、ヘモグロビンプロモーター及びクレアチンキナーゼプロモーターなど、しかし、これらに限定されないヒト遺伝子プロモーターも使用し得る。更に、本発明は、構成的プロモーターの使用に限定すべきではない。誘導性プロモーターも本発明の一部であるとして意図される。誘導性プロモーターの使用は、操作可能に連結したポリヌクレオチド配列の発現を、発現が望まれるときに活性化し、発現が望まれないときに遮断することができる分子スイッチを提供する。誘導性プロモーターの例は、メタロチオネインプロモーター、グルココルチコイドプロモーター、プロゲステロンプロモーター及びテトラサイクリンプロモーターを含むが、これらに限定されない。

【０６９６】
ベクターは、例えば、分泌を促進するためのシグナル配列、ポリアデニル化シグナル及び転写ターミネーター（例えば、ウシ成長ホルモン（ＢＧＨ）遺伝子から）、エピソーム複製及び原核生物における複製を可能にする要素（例えば、ＳＶ４０起源及びＣｏｌＥ１又は当技術分野で知られる他のもの）及び／又は選択を可能にする要素（例えば、アンピシリン耐性遺伝子及び／又はゼオシンマーカー）も含み得る。

【０６９７】
ＣＡＲポリペプチド又はその一部の発現を評価するために、細胞に導入する発現ベクター遺伝子導入又はウイルスベクターによる感染が探求される細胞集団から発現細胞から発現細胞の同定及び選択を容易にするために、選択可能マーカー遺伝子又はレポーター遺伝子又は両方を含み得る。他の態様において、選択可能マーカーは、ＤＮＡの別の断面に担持され、共トランスフェクション法において使用され得る。選択可能マーカー及びレポーター遺伝子のいずれも、宿主細胞における発現が可能であるように適切な制御配列が隣接し得る。有用な選択可能マーカーは、例えば、ｎｅｏなどの抗生物質耐性遺伝子を含む。

【０６９８】
レポーター遺伝子は、恐らく遺伝子導入されている細胞を同定し、制御配列の機能性を評価するために使用される。一般に、レポーター遺伝子は、レシピエント生物又は組織に存在又は発現されず、発現がある容易に検出可能な特性、例えば酵素活性により顕在化されるポリペプチドをコードする遺伝子である。レポーター遺伝子の発現を、ＤＮＡがレシピエント細胞に導入されてから適当な時間後にアッセイする。適当なレポーター遺伝子は、ルシフェラーゼ、β－ガラクトシダーゼ、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ、分泌型アルカリホスファターゼ又は緑色蛍光タンパク質遺伝子をコードする遺伝子を含み得る（例えば、Ｕｉ－Ｔｅｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０００　ＦＥＢＳ　Ｌｅｔｔｅｒｓ　４７９：７９－８２）。適当な発現系は、周知であり、既知技術により製造できるか又は商業的に入手できる。一般に、レポーター遺伝子の最高レベルの発現を示す最小５’フランキング領域を有する構築物をプロモーターとして同定する。このようなプロモーター領域は、レポーター遺伝子に連結し、プロモーター駆動転写を調節する能力について薬剤を評価するのに使用され得る。

【０６９９】
細胞に遺伝子を導入し、発現させる方法は、当技術分野で知られている。発現ベクターに関連して、ベクターは、当技術分野の任意の方法により、宿主細胞、例えば哺乳動物、細菌、酵母又は昆虫細胞に容易に導入できる。例えば、発現ベクターは、物理的、化学的又は生物学的手段により、宿主細胞に移入され得る。

【０７００】
宿主細胞にポリヌクレオチドを導入するための物理的方法は、リン酸カルシウム沈殿、リポフェクション、微粒子銃、微量注入、エレクトロポレーションなどを含む。ベクター及び／又は外来性核酸を含む細胞を産生する方法は、当技術分野で周知である。例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，２０１２，ＭＯＬＥＣＵＬＡＲ ＣＬＯＮＩＮＧ：Ａ ＬＡＢＯＲＡＴＯＲＹ ＭＡＮＵＡＬ，ｖｏｌｕｍｅｓ １－４，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｒｅｓｓ，ＮＹを参照されたい）。宿主細胞へのポリヌクレオチドの導入に好ましい方法は、リン酸カルシウムトランスフェクションである。
【０７０１】
宿主細胞に目的のポリヌクレオチドを導入するための生物学的方法は、ＤＮＡ及びＲＮＡベクターの使用を含む。ウイルスベクター、特にレトロウイルスベクターは、哺乳動物、例えばヒト細胞への遺伝子挿入に最も広く使用される方法となってきている。他のウイルスベクターは、レンチウイルス、ポックスウイルス、単純ヘルペスウイルスＩ、アデノウイルス及びアデノ関連ウイルスなどに由来し得る。例えば、米国特許第５，３５０，６７４号明細書及び同第５，５８５，３６２号明細書を参照されたい。
【０７０２】
宿主細胞にポリヌクレオチドを導入するための化学的手段は、巨大分子複合体、ナノカプセル、マイクロスフェア、ビーズ及び水中油型エマルジョン、ミセル、混合ミセル及びリポソームを含む脂質ベースの系などのコロイド分散体系を含む。インビトロ及びインビボで送達媒体として使用するための代表的コロイド系は、リポソーム（例えば、人工膜小胞）である。標的化ナノ粒子又は他の適当なサブミクロンサイズの送達系を用いるポリヌクレオチドの送達など、最新式の核酸の標的化送達の他の方法が利用可能である。
【０７０３】
非ウイルス送達系を利用する場合、代表的送達媒体は、リポソームである。脂質製剤の使用は、宿主細胞への核酸の導入のために意図される（インビトロ、エクスビボ又はインビボ）。別の態様において、核酸は、脂質と結合され得る。脂質と結合した核酸は、リポソームの水性内部への被包、リポソームの脂質二重層内への分散、リポソームとオリゴヌクレオチドの両方と結合する連結分子を介するリポソームへの結合、リポソームへの封入、リポソームとの複合体化、脂質含有溶液への分散、脂質との混合、脂質との組み合わせ、脂質中の懸濁液としての包含、ミセル内への包含又は複合体化又は他の方法で脂質と結合する。脂質、脂質／ＤＮＡ又は脂質／発現ベクター結合組成物は、溶液中の何らかの特定の構造に限定されない。例えば、それらは、二重層構造において、ミセルとして又は「崩壊」構造を有して存在し得る。それらは、単に溶液に分散され、恐らくサイズ又は形状が均一ではない凝集体も形成し得る。脂質は、天然に存在する又は合成脂質であり得る脂肪物質である。例えば、脂質は、細胞質に天然に生じる脂肪滴並びに脂肪酸、アルコール、アミン、アミノアルコール及びアルデヒドなどの長鎖脂肪族炭化水素を含む化合物群及びその誘導体を含む。
【０７０４】
使用に適する脂質は、商業的供給源から得ることができる。例えば、ジミリスチルホスファチジルコリン（「ＤＭＰＣ」）は、Ｓｉｇｍａ，Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯから得ることができ、リン酸ジセチル（「ＤＣＰ」）は、Ｋ＆Ｋ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ（Ｐｌａｉｎｖｉｅｗ，ＮＹ）から得ることができ；コレステロール（「Ｃｈｏｉ」）は、Ｃａｌｂｉｏｃｈｅｍ－Ｂｅｈｒｉｎｇから得ることができ、ジミリスチルホスファチジルグリセロール（「ＤＭＰＧ」）及び他の脂質は、Ａｖａｎｔｉ Ｐｏｌａｒ Ｌｉｐｉｄｓ，Ｉｎｃ．（Ｂｉｒｍｉｎｇｈａｍ，ＡＬ．）から得ることができる。クロロホルム又はクロロホルム／メタノール中の脂質の原液を約－２０℃で保存できる。クロロホルムを、メタノールよりも容易に揮発するために唯一の溶媒として使用する。「リポソーム」は、封入された脂質二重層又は凝集体の産生により形成される多様な単及び多層状脂質媒体を包含する一般的用語である。リポソームは、リン脂質二重層膜及び内部水性媒体を伴う小胞構造を有することにより特徴付けられ得る。多層状リポソームは、水性媒体により分離

された、複数の脂質層を有する。それらは、リン脂質が過剰の水溶液に懸濁されたときに自然に形成される。脂質要素は、閉構造形成前に自己凝集し、水及び溶解した溶質を脂質二重層の間に封入する（Ｇｈｏｓｈ　ｅｔ　ａｌ．，１９９１　Ｇｌｙｃｏｂｉｏｌｏｇｙ　５：５０５－１０）。しかしながら、通常の小胞構造と異なる構造を溶液で有する組成物も包含される。例えば、脂質は、ミセル構造であるか又は単に脂質分子の不均一凝集体として存在すると考えられ得る。リポフェクタミン－核酸複合体も考慮される。

【０７０５】

外来性核酸を宿主細胞に導入するか又はそうでなければ細胞を本発明の阻害剤に曝露する方法に関係なく、宿主細胞における組み換えＤＮＡ配列の存在を確認するために多様なアッセイを行い得る。このようなアッセイは、例えば、サザン及びノーザンブロッティング、ＲＴ－ＰＣＲ及びＰＣＲなどの当業者に周知の「分子生物学的」アッセイ、薬剤の同定に使用するための、例えば免疫学的手段（ＥＬＩＳＡ及びウェスタンブロット）により、特定のペプチドの存在又は不在を検出するような「生化学的」アッセイ又は本発明の範囲内に入る本明細書に記載のアッセイを含む。

【０７０６】

本発明は、ＣＡＲコード化核酸分子を含むベクターを更に提供する。一態様において、ＣＡＲベクターを細胞、例えばＴ細胞又はＮＫ細胞に直接形質導入することができる。一態様において、ベクターは、クローニング又は発現ベクター、例えば１つ以上のプラスミド（例えば、発現プラスミド、クローニングベクター、ミニサークル、ミニベクター、二重微小染色体）、レトロウイルス及びレンチウイルスベクター構築物を含むが、これらに限定されないベクターである。一態様において、ベクターは、哺乳動物免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）においてＣＡＲ構築物の発現ができる。一態様において、哺乳動物Ｔ細胞は、ヒトＴ細胞である。一態様において、哺乳動物ＮＫ細胞は、ヒトＮＫ細胞である。

【０７０７】

細胞の供給源

増殖及び遺伝的改変又は他の改変前に細胞、例えばＴ細胞又はナチュラルキラー（ＮＫ）細胞の供給源を対象から得ることができる。用語「対象」は、免疫応答が惹起できる生存生物（例えば、哺乳動物）を含むことを意図する。対象の例は、ヒト、サル、チンパンジー、イヌ、ネコ、マウス、ラット及びそれらのトランスジェニック種を含む。Ｔ細胞は、末梢血単核細胞、骨髄、リンパ節組織、臍帯血、胸腺組織、感染部位からの組織、腹水、胸水、脾臓組織及び腫瘍を含む多数の供給源から得ることができる。

【０７０８】

本開示の一態様において、免疫エフェクター細胞、例えばＴ細胞を、Ｆｉｃｏｌｌ（商標）分離など、当業者に知られるあらゆる技術を使用して、対象から採取した血液の単位から得ることができる。ある好ましい態様において、個体の循環血液からの細胞をアフェレーシスにより得る。アフェレーシス産物は、典型的にはＴ細胞、単球、顆粒球、Ｂ細胞、他の有核白血球を含むリンパ球、赤血球及び血小板を含む。一態様において、アフェレーシスにより採取した細胞は、血漿画分を除去し、且つ任意選択により細胞を続くプロセシング過程のために適切な緩衝液又は媒体に入れるためにするために洗浄され得る。一実施形態において、細胞をリン酸緩衝化食塩水（ＰＢＳ）で洗浄する。別の実施形態において、洗浄溶液は、カルシウムを欠き、マグネシウムを欠き得るか、又は全てではないにしても多くの二価カチオンを欠き得る。

【０７０９】

カルシウム非存在下の初期活性化過程は、活性化の増強に至り得る。当業者に容易に認識されるように、洗浄工程は、製造業者の指示に従う半自動化「フロースルー」遠心分離（例えば、Ｃｏｂｅ　２９９１　ｃｅｌｌ　ｐｒｏｃｅｓｓｏｒ、Ｂａｘｔｅｒ　ＣｙｔｏＭａｔｅ又はＨａｅｍｏｎｅｔｉｃｓ　Ｃｅｌｌ　Ｓａｖｅｒ　５）により達成され得る。洗浄後、細胞を、例えば無Ｃａ、無ＭｇＰＢＳ、ＰｌａｓｍａＬｙｔｅ　Ａ又は他の緩衝剤を含む又は含まない食塩水溶液など、多様な生体適合性緩衝液に再懸濁し得る。代

わりに、アフェレーシス試料の望ましくない要素を除去し、細胞を培養培地に直接再懸濁し得る。

【０７１０】

本出願の方法は、５％以下、例えば２％の、ヒトＡＢ血清を含む培養培地条件を利用でき、既知培養培地条件及び組成物、例えばＳｍｉｔｈ ｅｔ ａｌ．，“Ｅｘ ｖｉｖｏ ｅｘｐａｎｓｉｏｎ ｏｆ ｈｕｍａｎ Ｔ ｃｅｌｌｓ ｆｏｒ ａｄｏｐｔｉｖｅ ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ ｕｓｉｎｇ ｔｈｅ ｎｏｖｅｌ Ｘｅｎｏ－ｆｒｅｅ ＣＴＳ Ｉｍｍｕｎｅ Ｃｅｌｌ Ｓｅｒｕｍ Ｒｅｐｌａｃｅｍｅｎｔ”Ｃｌｉｎｉｃａｌ＆Ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ（２０１５）４，ｅ３１；ｄｏｉ：１０．１０３８／ｃｔｉ．２０１４．３１に記載のものを用い得ることが認識される。

【０７１１】

一態様において、Ｔ細胞は、赤血球を溶解し、例えばＰＥＲＣＯＬＬ（商標）勾配による遠心分離又は向流遠心溶出法により単球を枯渇させることにより、末梢血リンパ球から単離する。

【０７１２】

本明細書に記載の方法は、例えば、本明細書に記載の、例えば陰性選択技術を使用する、例えばＴ制御性細胞枯渇集団、ＣＤ２５＋枯渇細胞である、免疫エフェクター細胞の特異的亜集団、例えばＴ細胞の選択を含み得る。好ましくは、Ｔ制御性枯渇細胞集団は、３０％、２５％、２０％、１５％、１０％、５％、４％、３％、２％、１％未満のＣＤ２５＋細胞を含む。

【０７１３】

一実施形態において、Ｔ制御性細胞、例えばＣＤ２５＋Ｔ細胞を、抗ＣＤ２５抗体又はその断片又はＣＤ２５結合リガンド、ＩＬ－２を使用して集団から除去する。一実施形態において、抗ＣＤ２５抗体又はその断片又はＣＤ２５結合リガンドを基質、例えばビーズにコンジュゲートするか又は他に基質、例えばビーズ上に被覆させる。一実施形態において、抗ＣＤ２５抗体又はその断片を本明細書に記載の基質にコンジュゲートさせる。

【０７１４】

一実施形態において、Ｔ制御性細胞、例えばＣＤ２５＋Ｔ細胞を、Ｍｉｌｔｅｎｙｉ（商標）からのＣＤ２５枯渇剤を使用して集団から除去する。一実施形態において、細胞対ＣＤ２５枯渇剤の比は、１ｅ７細胞対２０μＬ、又は１ｅ７細胞対１５μＬ、又は１ｅ７細胞対１０μＬ、又は１ｅ７細胞対５μＬ、又は１ｅ７細胞対２．５μＬ、又は１ｅ７細胞対１．２５μＬである。一実施形態において、例えばＴ制御性細胞、例えばＣＤ２５＋枯渇のために５億細胞／ｍｌを使用する。更なる態様において、６億、７億、８億又は９億細胞／ｍｌの細胞濃度を使用する。

【０７１５】

一実施形態において、枯渇すべき免疫エフェクター細胞集団は、約6×10^{9}ＣＤ２５＋Ｔ細胞を含む。他の態様において、枯渇すべき免疫エフェクター細胞集団は、約1×10^{9}～1×10^{10}（及びその間の任意の整数値）ＣＤ２５＋Ｔ細胞を含む。一実施形態において、得られたＴ制御性枯渇細胞集団は、2×10^{9}Ｔ制御性細胞、例えばＣＤ２５＋細胞又はそれ未満（例えば、1×10^{9}、5×10^{8}、1×10^{8}、5×10^{7}、1×10^{7}又はそれ未満のＣＤ２５＋細胞）を含む。

【０７１６】

一実施形態において、Ｔ制御性細胞、例えばＣＤ２５＋細胞を、例えばチュービング１６２－０１など、枯渇チュービングセットと共にＣｌｉｎｉＭＡＣ系を使用して集団から除去する。一実施形態において、ＣｌｉｎｉＭＡＣ系を例えばＤＥＰＬＥＴＩＯＮ２．１などの枯渇設定において動かす。

【０７１７】

特定の理論に拘束されることを望まないが、アフェレーシス前又はＣＡＲ発現細胞産物の製造中の対象における免疫細胞の負のレギュレーターのレベルの減少（例えば、望まな

い免疫細胞、例えばT$_{REG}$細胞の数の減少）は、対象の再発リスクを減らし得る。例えば、T$_{REG}$細胞を枯渇する方法は、当技術分野で知られている。例えば、T$_{REG}$細胞を減少させる方法は、シクロホスファミド、抗ＧＩＴＲ抗体（抗ＧＩＴＲ本明細書に記載の抗体）、ＣＤ２５枯渇及びそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【０７１８】

一部の実施形態において、製造法は、ＣＡＲ発現細胞製造前のT$_{REG}$細胞の数の減少（例えば、枯渇）を含む。例えば、製造法は、例えば、試料、例えばアフェレーシス試料を抗ＧＩＴＲ抗体及び／又は抗ＣＤ２５抗体（又はその断片又はＣＤ２５結合リガンド）と接触させ、ＣＡＲ発現細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）産物の製造前にT$_{REG}$細胞を枯渇させることを含む。

【０７１９】

一実施形態において、対象は、ＣＡＲ発現細胞産物製造のための細胞採取前にT$_{REG}$細胞を減らす１つ以上の治療で前処置されており、それにより対象がＣＡＲ発現細胞処置を再び必要とするリスクを軽減する。一実施形態において、T$_{REG}$細胞を低減する方法は、対象へのシクロホスファミド、抗ＧＩＴＲ抗体、ＣＤ２５枯渇又はこれらの組み合わせの１つ以上の投与を含むが、これらに限定されない。シクロホスファミド、抗ＧＩＴＲ抗体、ＣＤ２５枯渇又はこれらの組み合わせの１つ以上の投与は、ＣＡＲ発現細胞産物注入前、注入中又は注入後に行われ得る。

【０７２０】

一実施形態において、対象は、ＣＡＲ発現細胞産物製造のための細胞の採取前にシクロホスファミドで前処置され、それにより対象がＣＡＲ発現細胞処置を再発するリスクを軽減する。一実施形態において、対象は、ＣＡＲ発現細胞産物製造のための細胞の採取前に抗ＧＩＴＲ抗体で前処置され、それにより対象がＣＡＲ発現細胞処置を再発するリスクを軽減する。

【０７２１】

一実施形態において、除去すべき細胞集団は、制御性Ｔ細胞又は腫瘍細胞ではなく、ＣＡＲＴ細胞の増殖及び／又は機能に他に負に影響する細胞、例えばＣＤ１４、ＣＤ１１ｂ、ＣＤ３３、ＣＤ１５又は潜在的免疫抑制性細胞により発現される他のマーカーを発現する細胞である。一実施形態において、このような細胞は、制御性Ｔ細胞及び／又は腫瘍細胞と同時に、又は前記枯渇後に、又は別の順番で除去することが意図される。

【０７２２】

本明細書に記載の方法は、２つ以上の選択工程、例えば２つ以上の枯渇工程を含み得る。陰性選択によるＴ細胞集団の富化は、例えば、陰性に選択される細胞に独特な表面マーカーを指向する抗体の組み合わせにより達成できる。１つの方法は、陰性に選択される細胞に存在する細胞表面マーカーを指向するモノクローナル抗体のカクテルを使用する陰性磁気免疫粘着又はフローサイトメトリーによる細胞選別及び／又は選択である。例えば、陰性選択によりＣＤ４＋細胞を富化するために、モノクローナル抗体カクテルは、ＣＤ１４、ＣＤ２０、ＣＤ１１ｂ、ＣＤ１６、ＨＬＡ－ＤＲ及びＣＤ８に対する抗体を含み得る。

【０７２３】

本明細書に記載の方法は、腫瘍抗原、例えばＣＤ２５を含まない腫瘍抗原、例えばＣＤ１９、ＣＤ３０、ＣＤ３８、ＣＤ１２３、ＣＤ２０、ＣＤ１４又はＣＤ１１ｂを発現する細胞集団からの除去を更に含み、それによりＣＡＲ、例えば本明細書に記載のＣＡＲの発現に適するＴ制御性枯渇、例えばＣＤ２５＋枯渇及び腫瘍抗原枯渇細胞集団を提供する。一実施形態において、腫瘍抗原発現細胞は、Ｔ制御性、例えばＣＤ２５＋細胞と同時に除去される。例えば、抗ＣＤ２５抗体又はその断片及び抗腫瘍抗原抗体又はその断片を同じ基質、例えばビーズに結合でき、これを細胞の除去に使用でき、又は抗ＣＤ２５抗体又はその断片及び抗腫瘍抗原抗体又はその断片を別のビーズに結合でき、その混合物を細胞の除去に使用できる。他の実施形態において、Ｔ制御性細胞、例えばＣＤ２５＋細胞の除去及び腫瘍抗原発現細胞の除去は、逐次的であり、例えばいずれの順番でも生じ得る。

【０７２４】
チェックポイント阻害剤、例えば本明細書に記載のチェックポイント阻害剤を発現する細胞、例えばＰＤ１＋細胞、ＬＡＧ３＋細胞及びＴＩＭ３＋細胞の１つ以上の集団からの除去を含み、それによりＴ制御性枯渇、例えばＣＤ２５＋枯渇細胞及びチェックポイント阻害剤枯渇細胞、例えばＰＤ１＋、ＬＡＧ３＋及び／又はＴＩＭ３＋枯渇細胞集団を提供する方法も提供される。例示的なチェックポイント阻害剤は、Ｂ７－Ｈ１、Ｂ７－１、ＣＤ１６０、Ｐ１Ｈ、２Ｂ４、ＰＤ１、ＴＩＭ３、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３及び／又はＣＥＡＣＡＭ－５）、ＬＡＧ３、ＴＩＧＩＴ、ＣＴＬＡ－４、ＢＴＬＡ及びＬＡＩＲ１を含む。一実施形態において、チェックポイント阻害剤発現細胞は、Ｔ制御性、例えばＣＤ２５＋細胞と同時に除去される。例えば、抗ＣＤ２５抗体又はその断片及び抗チェックポイント阻害剤抗体又はその断片を同じビーズに結合でき、それを細胞の除去に使用でき、又は抗ＣＤ２５抗体又はその断片及び抗チェックポイント阻害剤抗体又はその断片を別のビーズに結合でき、その混合物を細胞の除去に使用できる。他の実施形態において、Ｔ制御性細胞、例えばＣＤ２５＋細胞の除去及びチェックポイント阻害剤発現細胞の除去は、逐次的であり、例えばいずれ順序の順番でも生じ得る。

【０７２５】
本明細書に記載の方法は、陽性選択工程を含み得る。例えば、Ｔ細胞を、所望のＴ細胞の陽性選択に十分な時間、ＤＹＮＡＢＥＡＤＳ（登録商標）Ｍ－４５０　ＣＤ３／ＣＤ２８　Ｔなどの抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８（例えば、３×２８）コンジュゲートビーズとインキュベーションすることにより単離することができる。一実施形態において、時間は、約３０分である。更なる実施形態において、時間は、３０分～３６時間又はそれより長い範囲及びその間の任意の整数値である。更なる実施形態において、時間は、少なくとも１時間、２時間、３時間、４時間、５時間又は６時間である。更に別の実施形態において、時間は、１０～２４時間、例えば２４時間である。腫瘍組織又は免疫不全状態個体から腫瘍浸潤性リンパ球（ＴＩＬ）を単離するような、他の細胞型と比較してＴ細胞が少ないあらゆる状況において、Ｔ細胞を単離するために長いインキュベーション時間が使用され得る。更に、長いインキュベーション時間の使用は、ＣＤ８＋Ｔ細胞の捕獲効率を高め得る。そのため、単にＴ細胞をＣＤ３／ＣＤ２８ビーズと結合させる時間を短くするか若しくは長くし、且つ／又はビーズ対Ｔ細胞比を増加若しくは減少させる（更に本明細書に記載の通り）ことにより、Ｔ細胞の亜集団は、培養開始時又は過程中の他の時点で優先的に選択され得る。更に、ビーズ又は他の表面上の抗ＣＤ３及び／又は抗ＣＤ２８抗体比を増加又は減少させることにより、Ｔ細胞の亜集団は、培養開始時又は工程中の他の時点で優先的に選択され得る。

【０７２６】
一実施形態において、Ｔ細胞ＩＦＮ－γ、ＴＮＦα、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＬ－１０、ＩＬ－１３、グランザイムＢ及びパーフォリン又は他の適切な分子、例えば他のサイトカインの１つ以上を発現するＴ細胞集団を選択できる。細胞発現についてスクリーニングする方法は、例えば、国際公開第２０１３／１２６７１２号パンフレットに記載する方法により決定できる。

【０７２７】
陽性又は陰性選択により所望の細胞集団を単離するために、細胞及び表面（例えば、ビーズなどの粒子）の濃度は、変わり得る。一態様において、細胞とビーズとの最大接触を確実にするために、ビーズと細胞とを一緒に混合する体積を有意に低下させる（例えば、細胞濃度を増加させる）ことが望まれ得る。例えば、一態様において、１００億細胞／ｍｌ、９０億細胞／ｍｌ、８０億細胞／ｍｌ、７０億細胞／ｍｌ、６０億細胞／ｍｌ又は５０億細胞／ｍｌの濃度を使用する。一態様において、１０億細胞／ｍｌの濃度を使用する。更なる態様において、細胞の７５００万、８０００万、８５００万、９０００万、９５００万又は１億細胞／ｍｌの濃度を使用する。更なる態様において、１億２５００万又は１億５０００万細胞／ｍｌの濃度を使用できる。

【０７２８】

高濃度を使用して細胞収率、細胞活性化及び細胞増殖を増加できる。更に、高細胞濃度の使用は、ＣＤ２８陰性Ｔ細胞などの目的の標的抗原を弱く発現し得る細胞の、又は多くの腫瘍細胞が存在する試料（例えば、白血病性血液、腫瘍組織など）からのより効率的な捕獲を可能にする。このような細胞集団は、治療的価値を有し得、取得することが望ましい。例えば、高濃度細胞の使用は、通常ＣＤ２８発現が弱いＣＤ８＋Ｔ細胞のより効率的な選択を可能にする。

【０７２９】

関連する態様において、低濃度の細胞を使用することが望ましいことがある。Ｔ細胞と表面（例えば、ビーズなどの粒子）との混合物を有意に希釈することにより、粒子と細胞との相互作用が最小化される。これは、粒子に結合する所望の抗原を高量で発現する細胞で選択する。例えば、ＣＤ４＋Ｔ細胞は、高レベルのＣＤ２８を発現し、希釈濃度でＣＤ８＋Ｔ細胞より効率的に捕獲される。一態様において、使用する細胞の濃度は５×１０^{6}／ｍｌである。他の態様において、使用する濃度は約１×１０^{5}／ｍｌ～１×１０^{6}／ｍｌ及びその間の任意の整数値であり得る。

【０７３０】

他の態様において、細胞を、種々の長さの時間、種々の速度で２～１０℃又は室温においてローテータでインキュベートし得る。

【０７３１】

刺激のためのＴ細胞は、洗浄工程後にも凍結され得る。理論に拘束されることを望まないが、凍結と続く解凍工程は、細胞集団から顆粒球及びある程度単球を除去することにより、より均一な産物を提供する。血漿及び血小板を除去する洗浄工程後、細胞を凍結溶液に懸濁し得る。多くの凍結溶液及びパラメータが当技術分野で知られ、これに関連して有用であるが、ある方法は、２０％ＤＭＳＯ及び８％ヒト血清アルブミンを含むＰＢＳ又は１０％Ｄｅｘｔｒａｎ　４０及び５％デキストロース、２０％ヒト血清アルブミン及び７．５％ＤＭＳＯ又は３１．２５％Ｐｌａｓｍａｌｙｔｅ－Ａ、３１．２５％デキストロース５％、０．４５％ＮａＣｌ、１０％Ｄｅｘｔｒａｎ　４０及び５％デキストロース、２０％ヒト血清アルブミン及び７．５％ＤＭＳＯを含む培養培地又は例えばＨｅｓｐａｎ及びＰｌａｓｍａＬｙｔｅ　Ａを含む他の適当な細胞凍結媒体を使用し、次いで細胞を１°／分の速度で－８０℃に凍結し、気相の液体窒素貯蔵タンクに保存する。制御凍結の他の方法並びに直接－２０℃又は液体窒素の非制御凍結も使用できる。

【０７３２】

一態様において、凍結保存細胞を本明細書に記載のように解凍し、洗浄し、本発明の方法を使用する活性化前に室温で１時間休息させる。

【０７３３】

本発明に関連して、本明細書に記載の増殖細胞が必要となり得る時点の前の期間における対象からの血液試料又はアフェレーシス産物の収集も企図されている。従って、増殖する細胞の供給源を必要な任意の時点で採取でき、Ｔ細胞などの所望の細胞を、本明細書に記載のものなどの免疫細胞療法からの利益があるであろう任意の数の疾患及び状態について、免疫細胞療法におけるその後の使用のために単離及び凍結できる。一態様において、血液試料又はアフェレーシスを一般に健常対象から採取する。一態様において、血液試料又はアフェレーシスを、一般に、疾患を発症するリスクにあるが、依然として疾患を発症していない健常対象から採取し、目的の細胞をその後の使用のために単離及び凍結する。一態様において、Ｔ細胞をその後の時点で増殖、凍結及び使用し得る。一態様において、試料を、本明細書に記載の特定の疾患の診断の直後に、しかし、何らかの処置前に患者から採取する。更なる態様において、ナタリズマブ、エファリズマブ、抗ウイルス剤、化学療法剤、放射線、シクロスポリン、アザチオプリン、メトトレキサート、ミコフェノレート及びＦＫ５０６などの免疫抑制剤、ＣＡＭＰＡＴＨ、抗ＣＤ３抗体、シトキサン、フルダラビン、シクロスポリン、ＦＫ５０６、ラパマイシン、ミコフェノール酸、ステロイド、ＦＲ９０１２２８及び照射などの抗体又は他の免疫除去剤による処置を含むが、これらに限定されない、任意の数の関連する処置モダリティの前に対象からの血液試料又はアフ

ェレーシスから細胞を単離する。

【０７３４】

本発明の更なる態様において、Ｔ細胞を、対象に機能的Ｔ細胞を残す処置後、患者から直接得る。ある癌処置、特に免疫系を損傷させる薬物での処置後、処置の直後、患者が、通常、その処置から回復するまでの間、得られるＴ細胞の品質がエクスビボで増殖する能力について最適であり得るか又は改善され得ることが観察されている。同様に、本明細書に記載の方法を使用するエクスビボ操作後、これらの細胞は、生着及びインビボ増殖増強について好ましい状態であり得る。そのため、本発明に関連して、Ｔ細胞、樹状細胞又は造血細胞系統の他の細胞を含む血液細胞をこの回復期に採取することが企図される。更に、一態様において、可動化（例えば、ＧＭ－ＣＳＦでの可動化）及びコンディショニングレジメンを使用して、特定の細胞型の再増殖、再循環、再生及び／又は増殖に好都合である条件を、特に治療後の定められた時間枠中に対象に形成できる。細胞型の例は、Ｔ細胞、Ｂ細胞、樹状細胞及び免疫系の他の細胞を含む。

【０７３５】

一実施形態において、免疫エフェクターＣＡＲ分子を発現する細胞、例えば本明細書に記載のＣＡＲ分子は、低い免疫増強用量のｍＴＯＲ阻害剤を受けた対象から得る。一実施形態において、ＣＡＲを発現するように操作される免疫エフェクター細胞集団、例えばＴ細胞を、対象又は対象から採取したＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えばＴ細胞のレベル又はＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えばＴ細胞／ＰＤ１陽性免疫エフェクター細胞、例えばＴ細胞の比が少なくとも一過性に増加するように、低い免疫増強用量のｍＴＯＲ阻害剤の投薬から十分な時間後又は十分な用量の後に採取する。

【０７３６】

他の実施形態において、ＣＡＲを発現するように操作されているか又は操作する免疫エフェクター細胞、例えばＴ細胞集団を、ＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えばＴ細胞の数を増やすか又はＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えばＴ細胞／ＰＤ１陽性免疫エフェクター細胞、例えばＴ細胞の比を増やす量のｍＴＯＲ阻害剤と接触させることにより、エクスビボで処理できる。

【０７３７】

一実施形態において、Ｔ細胞集団は、ジアシルグリセロールキナーゼ（ＤＧＫ）欠損である。ＤＧＫ欠損細胞は、ＤＧＫ　ＲＮＡ又はタンパク質を発現しないか、又はＤＧＫ活性が低下した又は阻害された細胞である。ＤＧＫ欠損細胞は、ＤＧＫ発現を低減又は阻止するための遺伝的方法、例えばＲＮＡ干渉剤、例えばｓｉＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ、ｍｉＲＮＡの投与により産生できる。代わりに、ＤＧＫ欠損細胞は、本明細書に記載のＤＧＫ阻害剤での処置により産生できる。

【０７３８】

一実施形態において、Ｔ細胞集団は、イカロス欠損である。イカロス欠損細胞は、イカロスＲＮＡ又はタンパク質を発現しないか、又はイカロス活性が低下した又は阻害された細胞を含み、イカロス欠損細胞は、イカロス発現を低減又は阻止するための遺伝的方法、例えばＲＮＡ干渉剤、例えばｓｉＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ、ｍｉＲＮＡの投与により産生できる。代わりに、イカロス欠損細胞は、イカロス阻害剤、例えばレナリドマイドでの処置により産生できる。

【０７３９】

実施形態において、Ｔ細胞集団は、ＤＧＫ欠損及びイカロス欠損であり、例えばＤＧＫ及びイカロスを発現せず、又はＤＧＫ及びイカロス活性が低下又は阻害されている。このようなＤＧＫ及びイカロス欠損細胞は、本明細書に記載の方法のいずれかにより産生できる。

【０７４０】

一実施形態において、ＮＫ細胞を対象から得る。別の実施形態において、ＮＫ細胞は、ＮＫ細胞株、例えばＮＫ－９２細胞株（Ｃｏｎｋｗｅｓｔ）である。

【０７４１】

同種ＣＡＲ

本明細書に記載の実施形態において、免疫エフェクター細胞は、同種免疫エフェクター細胞、例えばＴ細胞又はＮＫ細胞であり得る。例えば、細胞は、同種Ｔ細胞、例えば機能的Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）及び／又はヒト白血球抗原（ＨＬＡ）、例えばＨＬＡクラスＩ及び／又はＨＬＡクラスＩＩの発現を欠く同種Ｔ細胞である。

【０７４２】

機能的ＴＣＲを欠くＴ細胞は、例えば、その表面に何ら機能的ＴＣＲを発現しないように操作され、機能的ＴＣＲを含む１つ以上のサブユニットを発現しないように操作され、又はその表面に微少の機能的ＴＣＲを産生するように操作され得る。代わりに、Ｔ細胞は、例えば、ＴＣＲのサブユニットの１つ以上の変異した又は切断型の発現により、実質的に障害されたＴＣＲを発現し得る。用語「実質的に障害されたＴＣＲ」は、このＴＣＲが宿主で有害な免疫反応を惹起しないことを意味する。

【０７４３】

本明細書に記載のＴ細胞は、例えば、その表面に機能的ＨＬＡを発現しないように操作され得る。例えば、本明細書に記載のＴ細胞は、細胞表面発現ＨＬＡ、例えばＨＬＡクラス１及び／又はＨＬＡクラスＩＩが下方制御されるように操作され得る。

【０７４４】

一部の実施形態において、Ｔ細胞は、機能的ＴＣＲ及び機能的ＨＬＡ、例えばＨＬＡクラスＩ及び／又はＨＬＡクラスＩＩを欠き得る。

【０７４５】

機能的ＴＣＲ及び／又はＨＬＡの発現を欠く修飾Ｔ細胞は、ＴＣＲ又はＨＬＡの１つ以上のサブユニットのノックアウト又はノックダウンを含む任意の適当な手段により得ることができる。例えば、Ｔ細胞は、ｓｉＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ、群生性等間隔短回文反復配列（ＣＲＩＳＰＲ）転写アクティベーター様エフェクターヌクレアーゼ（ＴＡＬＥＮ）又は亜鉛フィンガーエンドヌクレアーゼ（ＺＦＮ）を使用したＴＣＲ及び／又はＨＬＡのノックダウンを含み得る。

【０７４６】

一部の実施形態において、同種細胞は、例えば、本明細書に記載の方法のいずれかにより、阻害性分子を発現しないか又は低レベルで発現する細胞であり得る。例えば、細胞は、例えば、ＣＡＲ発現細胞が免疫エフェクター応答を開始する能力を低下できる、阻害分子を発現しないか又は阻害分子を低レベルで発現する細胞であり得る。阻害分子の例は、ＰＤ１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＭ３、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３及び／又はＣＥＡＣＡＭ－５）、ＬＡＧ３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４及びＴＧＦβを含む。ＤＮＡ、ＲＮＡ又はタンパク質レベルでの阻害による阻害分子の阻害は、ＣＡＲ発現細胞性能を最適化できる。実施形態において、例えば本明細書に記載の阻害性核酸、例えば阻害性核酸、例えばｄｓＲＮＡ、例えばｓｉＲＮＡ又はｓｈＲＮＡ、群生性等間隔短回文反復配列（ＣＲＩＳＰＲ）、転写アクティベーター様エフェクターヌクレアーゼ（ＴＡＬＥＮ）又は亜鉛フィンガーエンドヌクレアーゼ（ＺＦＮ）を使用できる。

【０７４７】

ＴＣＲ又はＨＬＡを阻害するためのｓｉＲＮＡ及びｓｈＲＮＡ

一部の実施形態において、ＴＣＲ発現及び／又はＨＬＡ発現を、細胞、例えばＴ細胞におけるＴＣＲ及び／又はＨＬＡをコードする核酸を標的とするｓｉＲＮＡ又はｓｈＲＮＡを使用して阻害できる。

【０７４８】

Ｔ細胞におけるｓｉＲＮＡ及びｓｈＲＮＡの発現は、例えば、レンチウイルス発現系などの任意の慣用の発現系を使用して達成できる。

【０７４９】

ＴＣＲの要素の発現を下方制御する代表的ｓｈＲＮＡは、例えば、米国特許出願公開第２０１２／０３２１６６７号明細書に記載されている。ＨＬＡクラスＩ及び／又はＨＬＡ

クラスＩＩ遺伝子の発現を下方制御する代表的ｓｉＲＮＡ及びｓｈＲＮＡは、例えば、米国特許出願公開第２００７／００３６７７３号明細書に開示されている。

【０７５０】

ＴＣＲ又はＨＬＡを阻害するためのＣＲＩＳＰＲ

本明細書で使用する「ＣＲＩＳＰＲ」、又は「ＴＣＲ及び／又はＨＬＡに対するＣＲＩＳＰＲ」、又は「ＴＣＲ及び／又はＨＬＡを阻害するためのＣＲＩＳＰＲ」は、一連の群生性等間隔短回文反復配列又はこのような一連の反復を含む系を指す。本明細書で使用する「Ｃａｓ」は、ＣＲＩＳＰＲ関連タンパク質を指す。「ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ」系は、ＴＣＲ及び／又はＨＬＡ遺伝子の発現抑制又は変異に使用できる、ＣＲＩＳＰＲ及びＣａｓ由来の系を指す。

【０７５１】

天然に存在するＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系は、配列決定された真正細菌ゲノムの約４０％及び配列決定された古細菌の９０％に見られる。Ｇｒｉｓｓａ ｅｔ ａｌ．（２００７）ＢＭＣ Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ ８：１７２。この系は、プラスミド及びファージなどの外来遺伝的要素に対する抵抗性を付与する一種の原核生物免疫系であり、後天性免疫の型を提供する。Ｂａｒｒａｎｇｏｕ ｅｔ ａｌ．（２００７）Ｓｃｉｅｎｃｅ ３１５：１７０９－１７１２；Ｍａｒｒａｇｉｎｉ ｅｔ ａｌ．（２００８）Ｓｃｉｅｎｃｅ ３２２：１８４３－１８４５。

【０７５２】

ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系は、マウス又は霊長類などの真核生物における遺伝子編集（特定の遺伝子のサイレンシング、増強又は変更）に使用するために改変されている。Ｗｉｅｄｅｎｈｅｆｔ ｅｔ ａｌ．（２０１２）Ｎａｔｕｒｅ ４８２：３３１－８。これは、真核細胞に、特別に設計したＣＲＩＳＰＲ及び１つ以上の適切なＣａｓを含むプラスミドを導入することにより達成される。

【０７５３】

ＣＲＩＳＰＲ座位と呼ばれることもあるＣＲＩＳＰＲ配列は、交互の反復及びスペーサーを含む。天然に存在するＣＲＩＳＰＲにおいて、スペーサーは、通常細菌に対して外来であるプラスミド又はファージ配列などの配列を含み、ＴＣＲ及び／又はＨＬＡ ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系において、スペーサーは、ＴＣＲ又はＨＬＡ遺伝子配列に由来する。

【０７５４】

ＣＲＩＳＰＲ座位からのＲＮＡは、構成的に発現され、Ｃａｓタンパク質により小ＲＮＡに加工される。これらは、反復配列が隣接したスペーサーを含む。ＲＮＡは、他のＣａｓタンパク質をＲＮＡ又はＤＮＡレベルで外来性遺伝的要素に対して発現抑制するように導く。Ｈｏｒｖａｔｈ ｅｔ ａｌ．（２０１０）Ｓｃｉｅｎｃｅ ３２７：１６７－１７０；Ｍａｋａｒｏｖａ ｅｔ ａｌ．（２００６）Ｂｉｏｌｏｇｙ Ｄｉｒｅｃｔ １：７。スペーサーは、そのため、ｓｉＲＮＡに類似して、ＲＮＡ分子のテンプレートとしての役割を果たす。Ｐｅｎｎｉｓｉ（２０１３）Ｓｃｉｅｎｃｅ ３４１：８３３－８３６。

【０７５５】

多くの異なるタイプの細菌で自然に生じるように、ＣＲＩＳＰＲの正確な配置及び構造、Ｃａｓ遺伝子の機能及び数及びそれらの産物は、種毎にいくぶん異なる。Ｈａｆｔ ｅｔ ａｌ．（２００５）ＰＬｏＳ Ｃｏｍｐｕｔ．Ｂｉｏｌ．１：ｅ６０；Ｋｕｎｉｎ ｅｔ ａｌ．（２００７）Ｇｅｎｏｍｅ Ｂｉｏｌ．８：Ｒ６１；Ｍｏｊｉｃａ ｅｔ ａｌ．（２００５）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｅｖｏｌ．６０：１７４－１８２；Ｂｏｌｏｔｉｎ ｅｔ ａｌ．（２００５）Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ．１５１：２５５１－２５６１；Ｐｏｕｒｃｅｌ ｅｔ ａｌ．（２００５）Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ．１５１：６５３－６６３；及びＳｔｅｒｎ ｅｔ ａｌ．（２０１０）Ｔｒｅｎｄｓ．Ｇｅｎｅｔ．２８：３３５－３４０。例えば、Ｃｓｅ（Ｃａｓサブタイプ、大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ））タンパク質（例えば、ＣａｓＡ）は、機能的複合体、Ｃａｓｃａｄｅを形成し、これは、ＣＲＩＳＰＲ ＲＮＡ転写物を、Ｃａｓｃａｄｅが保持するスペーサー－反復単位に処理する。Ｂｒｏｕｎｓ

ｅｔ　ａｌ．（２００８）Ｓｃｉｅｎｃｅ　３２１：９６０－９６４。他の原核生物において、Ｃａｓ６は、ＣＲＩＳＰＲ転写物を加工する。大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）におけるＣＲＩＳＰＲベースのファージ不活性化は、Ｃａｓｃａｄｅ及びＣａｓ３を必要とするが、Ｃａｓ１又はＣａｓ２を必要としない。パイロコッカス・フリオサス（Ｐｙｒｏｃｏｃｃｕｓ　ｆｕｒｉｏｓｕｓ）及び他の原核生物におけるＣｍｒ（Ｃａｓ　ＲＡＭＰモジュール）タンパク質は、小ＣＲＩＳＰＲ　ＲＮＡと機能的複合体を形成し、これは相補性標的ＲＮＡを認識し、切断する。より単純なＣＲＩＳＰＲ系は、二重らせんの各鎖のための２活性切断部位を有するヌクレアーゼであるタンパク質Ｃａｓ９に依存する。Ｃａｓ９と修飾ＣＲＩＳＰＲ遺伝子座ＲＮＡの組み合わせを遺伝子編集のための系に使用できる。Ｐｅｎｎｉｓｉ（２０１３）Ｓｃｉｅｎｃｅ　３４１：８３３－８３６。

【０７５６】

ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系を使用して、ＴＣＲ及び／又はＨＬＡ遺伝子を編集でき、（塩基対の付加又は欠失）又は未成熟終止を導入でき、これは、そうしてＴＣＲ及び／又はＨＬＡの発現を減少させる。代わりに、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系をＲＮＡ干渉のように使用し、ＴＣＲ及び／又はＨＬＡ遺伝子を可逆性形式でオフにできる。哺乳動物細胞において、例えば、ＲＮＡは、ＣａｓタンパクをＴＣＲ及び／又はＨＬＡプロモーターに導くことができ、ＲＮＡポリメラーゼを立体的に遮断する。

【０７５７】

当技術分野で知られる技術、例えば米国特許出願公開第２０１４００６８７９７号明細書及びＣｏｎｇ（２０１３）Ｓｃｉｅｎｃｅ　３３９：８１９－８２３に記載のものを使用して、ＴＣＲ及び／又はＨＬＡを阻害する人工ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系を産生できる。例えば、Ｔｓａｉ（２０１４）Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．，３２：６　５６９－５７６、米国特許第８，８７１，４４５号明細書；同第８，８６５，４０６号明細書；同第８，７９５，９６５号明細書；同第８，７７１，９４５号明細書；及び同第８，６９７，３５９号明細書に記載されるもののような、ＴＣＲ及び／又はＨＬＡを阻害する当技術分野で知られる他の人工ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系も産生できる。

【０７５８】

ＴＣＲ及び／又はＨＬＡを阻害するためのＴＡＬＥＮ

「ＴＡＬＥＮ」、又は「ＨＬＡ及び／又はＴＣＲに対するＴＡＬＥＮ」、又は「ＨＬＡ及び／又はＴＣＲを阻害するＴＡＬＥＮ」は、ＨＬＡ及び／又はＴＣＲ遺伝子の編集に使用できる人工ヌクレアーゼである転写アクティベーター様エフェクターヌクレアーゼを指す。

【０７５９】

ＴＡＬＥＮは、ＴＡＬエフェクターＤＮＡ結合ドメインとＤＮＡ切断ドメインを融合することにより人工的に産生される。転写アクティベーター様効果（ＴＡＬＥ）は、ＨＬＡ又はＴＣＲ遺伝子の部分を含む、任意の所望のＤＮＡ配列に結合するように操作できる。操作されたＴＡＬＥとＤＮＡ開裂ドメインを合わせることにより、ＨＬＡ又はＴＣＲ配列を含む、任意の所望のＤＮＡ配列に特異的な制限酵素を産生できる。次いで、これらを細胞に導入でき、そこで、それらは、ゲノム編集のために使用され得る。Ｂｏｃｈ（２０１１）Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈ．２９：１３５－６；及びＢｏｃｈ　ｅｔ　ａｌ．（２００９）Ｓｃｉｅｎｃｅ　３２６：１５０９－１２；Ｍｏｓｃｏｕ　ｅｔ　ａｌ．（２００９）Ｓｃｉｅｎｃｅ　３２６：３５０１。

【０７６０】

ＴＡＬＥは、ザントモナス細菌により分泌されるタンパク質である。ＤＮＡ結合ドメインは、１２番目及び１３番目のアミノ酸以外、反復した高度に保存的な３３～３４アミノ酸配列を含む。これらの２箇所は、高度に可変であり、特定のヌクレオチド認識と強い相関を示す。それらは、従って、所望のＤＮＡ配列と結合するように操作され得る。

【０７６１】

ＴＡＬＥＮを産生するために、ＴＡＬＥタンパク質を、野生型又は変異ＦｏｋＩエンドヌクレアーゼであるヌクレアーゼ（Ｎ）と融合する。ＴＡＬＥＮにおいて使用するために

、ＦｏｋＩについていくつかの変異が行われており、これらは、例えば、切断特異性又は活性の改善を含む。Ｃｅｒｍａｋ ｅｔ ａｌ．（２０１１）Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．３９：ｅ８２；Ｍｉｌｌｅｒ ｅｔ ａｌ．（２０１１）Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈ．２９：１４３－８；Ｈｏｃｋｅｍｅｙｅｒ ｅｔ ａｌ．（２０１１）Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈ．２９：７３１－７３４；Ｗｏｏｄ ｅｔ ａｌ．（２０１１）Ｓｃｉｅｎｃｅ ３３３：３０７；Ｄｏｙｏｎ ｅｔ ａｌ．（２０１０）Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｔｈｏｄｓ ８：７４－７９；Ｓｚｃｚｅｐｅｋ ｅｔ ａｌ．（２００７）Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈ．２５：７８６－７９３；及びＧｕｏ ｅｔ ａｌ．（２０１０）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２００：９６。

【０７６２】

ＦｏｋＩドメインは、二量体として機能し、適切な配向及び間隔を有する標的ゲノムにおける部位のための独特なＤＮＡ結合ドメインを有する２つの構築物を必要とする。ＴＡＬＥ ＤＮＡ結合ドメインとＦｏｋＩ切断ドメインとの間のアミノ酸残基数及び２の個々のＴＡＬＥＮ結合部位の間の塩基数の両方が高レベルの活性を達成するために重要なパラメータであると考えられる。Ｍｉｌｌｅｒ ｅｔ ａｌ．（２０１１）Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈ．２９：１４３－８。

【０７６３】

ＨＬＡ又はＴＣＲ ＴＡＬＥＮを細胞内で使用して二重鎖切断（ＤＳＢ）を産生できる。変異は、修復機構が切断を非相同末端結合により不適切に修復する場合、切断部位に導入できる。例えば、不適切な修復は、フレームシフト変異を導入し得る。代わりに、外来ＤＮＡをＴＡＬＥＮと共に細胞に導入でき、外来ＤＮＡの配列及び染色体配列により、この方法は、ＨＬＡ又はＴＣＲ遺伝子における欠損の補正、又はｗｔ ＨＬＡ、又はＴＣＲ遺伝子におけるこのような欠損の導入に使用でき、そうしてＨＬＡ又はＴＣＲの発現を減少させる。

【０７６４】

ＨＬＡ又はＴＣＲにおける配列に特異的なＴＡＬＥＮは、モジュラー要素を使用する多様なスキームを含む、当技術分野で知られる任意の方法を使用して構築できる。Ｚｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．（２０１１）Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈ．２９：１４９－５３；Ｇｅｉｂｌｅｒ ｅｔ ａｌ．（２０１１）ＰＬｏＳ ＯＮＥ ６：ｅ１９５０９。

【０７６５】

ＨＬＡ及び／又はＴＣＲを阻害するためのジンクフィンガーヌクレアーゼ

「ＺＦＮ」又は「ジンクフィンガーヌクレアーゼ」又は「ＨＬＡ及び／又はＴＣＲに対するＺＦＮ」又は「ＨＬＡ及び／又はＴＣＲを阻害するＺＦＮ」は、ＨＬＡ及び／又はＴＣＲ遺伝子の編集に使用できる人工ヌクレアーゼであるジンクフィンガーヌクレアーゼを指す。

【０７６６】

ＴＡＬＥＮと同様、ＺＦＮは、ＤＮＡ結合ドメインに融合したＦｏｋＩヌクレアーゼドメイン（又はその誘導体）を含む。ＺＦＮの場合、ＤＮＡ結合ドメインは、１つ以上のジンクフィンガーを含む。Ｃａｒｒｏｌｌ ｅｔ ａｌ．（２０１１）Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｓｏｃｉｅｔｙ ｏｆ Ａｍｅｒｉｃａ １８８：７７３－７８２；及びＫｉｍ ｅｔ ａｌ．（１９９６）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９３：１１５６－１１６０。

【０７６７】

ジンクフィンガーは、１つ以上の亜鉛イオンにより安定化される小タンパク質構造モチーフである。ジンクフィンガーは、例えば、Ｃｙｓ２Ｈｉｓ２を含むことができ、約３ｂｐ配列を認識できる。既知特異性の種々のジンクフィンガーを合わせて、約６ｂｐ、９ｂｐ、１２ｂｐ、１５ｂｐ又は１８ｂｐ配列を認識する多フィンガーポリペプチドを産生できる。ファージディスプレイ、酵母ワンハイブリッド系、細菌ワンハイブリッド及びツーハイブリッド系及び哺乳動物細胞を含む、特異的配列を認識するジンクフィンガー（及びそれらの組み合わせ）を産生するための種々の選択及びモジュラーアセンブリー技術が利

用可能である。
【０７６８】
ＴＡＬＥＮと同様、ＺＦＮは、ＤＮＡを切断するために二量体化しなければならない。そのため、ＺＦＮの対が非パリンドロームＤＮＡ部位を標的とすることが必要である。２の各々のＺＦＮは、そのヌクレアーゼが適切に離れて、ＤＮＡの逆の鎖に結合しなければならない。Ｂｉｔｉｎａｉｔｅ ｅｔ ａｌ．（１９９８）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９５：１０５７０－５。
【０７６９】
またＴＡＬＥＮと同様、ＺＦＮは、ＤＮＡに二重鎖切断を創製でき、これは、不適切に修復された場合にフレームシフト変異を創製でき、細胞におけるＨＬＡ及び／又はＴＣＲの発現及び量の減少に至る。ＺＦＮは、ＨＬＡ又はＴＣＲ遺伝子における変異のために相同組換えとも使用できる。
【０７７０】
ＨＬＡ及び／又はＴＣＲにおける配列に特異的なＺＦＮは、当技術分野で知られる任意の方法を使用して構築できる。例えば、Ｐｒｏｖａｓｉ（２０１１）Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｄ．１８：８０７－８１５；Ｔｏｒｉｋａｉ（２０１３）Ｂｌｏｏｄ １２２：１３４１－１３４９；Ｃａｔｈｏｍｅｎ ｅｔ ａｌ．（２００８）Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．１６：１２００－７；Ｇｕｏ ｅｔ ａｌ．（２０１０）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．４００：９６；米国特許出願公開第２０１１／０１５８９５７号明細書；及び米国特許出願公開第２０１２／００６０２３０号明細書を参照されたい。
【０７７１】
テロメラーゼ発現
何らかの特定の理論に拘束されることを望まないが、一実施形態において、治療的Ｔ細胞は、Ｔ細胞における短縮されたテロメアのために患者における残留性が短く、従って、テロメラーゼ遺伝子を用いるトランスフェクションは、Ｔ細胞のテロメアを延長し、患者におけるＴ細胞の残留性を改善し得る。Ｃａｒｌ Ｊｕｎｅ，“Ａｄｏｐｔｉｖｅ Ｔ ｃｅｌｌ ｔｈｅｒａｐｙ ｆｏｒ ｃａｎｃｅｒ ｉｎ ｔｈｅ ｃｌｉｎｉｃ”，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｏｎ，１１７：１４６６－１４７６（２００７）を参照されたい。そのため、一実施形態において、免疫エフェクター細胞、例えばＴ細胞、異所性にテロメラーゼサブユニット、例えばテロメラーゼの触媒的サブユニット、例えばＴＥＲＴ、例えばｈＴＥＲＴを発現する。いくつかの態様において、本開示は、細胞をテロメラーゼサブユニット、例えばテロメラーゼの触媒的サブユニット、例えばＴＥＲＴ、例えばｈＴＥＲＴをコードする核酸と接触させることを含む、ＣＡＲ発現細胞を産生する方法を提供する。細胞を、ＣＡＲをコードする構築物と接触させる前に、同時に又は後に核酸と接触させ得る。
【０７７２】
一態様において、本開示は、免疫エフェクター細胞集団（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を製造する方法に関する。一実施形態において、本方法は、免疫エフェクター細胞集団（例えば、Ｔ細胞又はＮＫ細胞）を提供し、免疫エフェクター細胞集団を、ＣＡＲをコードする核酸と接触させ、免疫エフェクター細胞集団をテロメラーゼサブユニット、例えばｈＴＥＲＴをコードする核酸と、ＣＡＲ及びテロメラーゼ発現を可能とする条件下で接触させることを含む。
【０７７３】
一実施形態において、テロメラーゼサブユニットをコードする核酸は、ＤＮＡである。一実施形態において、テロメラーゼサブユニットをコードする核酸は、テロメラーゼサブユニットの発現を駆動できるプロモーターを含む。
【０７７４】
一実施形態において、ｈＴＥＲＴは、以下のようにＧｅｎＢａｎｋ Ｐｒｏｔｅｉｎ ＩＤ ＡＡＣ５１７２４．１のアミノ酸配列を有する（Ｍｅｙｅｒｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，“ｈＥＳＴ２，ｔｈｅ Ｐｕｔａｔｉｖｅ Ｈｕｍａｎ Ｔｅｌｏｍｅｒａｓｅ Ｃａ

talytic Subunit Gene, Is Up－Regulated in Tumor Cells and during Immortalization”Cell Volume 90, Issue 4, 22 August 1997, Pages 785－795）。

【化２０】

MPRAPRCRAVRSLLRSHYREVLPLATFVRRLGPQGWRLVQRGDPAAFRALVAQCLVCVPW
DARPPPAAPSFRQVSCLKELVARVLQRLCERGAKNVLAFGFALLDGARGGPPEAFTTSVRSY
LPNTVTDALRGSGAWGLLLRRVGDDVLVHLLARCALFVLVAPSCAYQVCGPPLYQLGAAT
QARPPPHASGPRRRLGCERAWNHSVREAGVPLGLPAPGARRRGGSASRSLPLPKRPRRGAAP
EPERTPVGQGSWAHPGRTRGPSDRGFCVVSPARPAEEATSLEGALSGTRHSHPSVGRQHHAG
PPSTSRPPRPWDTPCPPVYAETKHFLYSSGDKEQLRPSFLLSSLRPSLTGARRLVETIFLGSRPW
MPGTPRRLPRLPQRYWQMRPLFLELLGNHAQCPYGVLLKTHCPLRAAVTPAAGVCAREKPQ
GSVAAPEEEDTDPRRLVQLLRQHSSPWQVYGFVRACLRRLVPPGLWGSRHNERRFLRNTKK
FISLGKHAKLSLQELTWKMSVRGCAWLRRSPGVGCVPAAEHRLREEILAKFLHWLMSVYVV
ELLRSFFYVTETTFQKNRLFFYRKSVWSKLQSIGIRQHLKRVQLRELSEAEVRQHREARPALL
TSRLRFIPKPDGLRPIVNMDYVVGARTFRREKRAERLTSRVKALFSVLNYERARRPGLLGASV
LGLDDIHRAWRTFVLRVRAQDPPPELYFVKVDVTGAYDTIPQDRLTEVIASIIKPQNTYCVRR
YAVVQKAAHGHVRKAFKSHVSTLTDLQPYMRQFVAHLQETSPLRDAVVIEQSSSLNEASSG
LFDVFLRFMCHHAVRIRGKSYVQCQGIPQGSILSTLLCSLCYGDMENKLFAGIRRDGLLLRLV
DDFLLVTPHLTHAKTFLRTLVRGVPEYGCVVNLRKTVVNFPVEDEALGGTAFVQMPAHGLF
PWCGLLLDTRTLEVQSDYSSYARTSIRASLTFNRGFKAGRNMRRKLFGVLRLKCHSLFLDLQ
VNSLQTVCTNIYKILLLQAYRFHACVLQLPFHQQVWKNPTFFLRVISDTASLCYSILKAKNAG
MSLGAKGAAGPLPSEAVQWLCHQAFLLKLTRHRVTYVPLLGSLRTAQTQLSRKLPGTTLTA
LEAAANPALPSDFKTILD (配列番号63)

【０７７５】

一実施形態において、ｈＴＥＲＴは、配列番号６３の配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％同一の配列を有する。一実施形態において、ｈＴＥＲＴは、配列番号６３の配列を有する。一実施形態において、ｈＴＥＲＴは、Ｎ末端、Ｃ末端又は両方に欠失（例えば、５、１０、１５、２０又は３０アミノ酸以下）を含む。一実施形態において、ｈＴＥＲＴは、Ｎ末端、Ｃ末端又は両方にトランスジェニックアミノ酸配列（例えば、５、１０、１５、２０又は３０アミノ酸以下）を含む。

【０７７６】

一実施形態において、ｈＴＥＲＴは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＡＦ０１８１６７の核酸配列によりコードされる（Ｍｅｙｅｒｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，“ｈＥＳＴ２，ｔｈｅ Ｐｕｔａｔｉｖｅ Ｈｕｍａｎ Ｔｅｌｏｍｅｒａｓｅ Ｃａｔａｌｙｔｉｃ Ｓｕｂｕｎｉｔ Ｇｅｎｅ，Ｉｓ Ｕｐ－Ｒｅｇｕｌａｔｅｄ ｉｎ Ｔｕｍｏｒ Ｃｅｌｌｓ ａｎｄ ｄｕｒｉｎｇ Ｉｍｍｏｒｔａｌｉｚａｔｉｏｎ”Ｃｅｌｌ Ｖｏｌｕｍｅ ９０，Ｉｓｓｕｅ ４，２２ Ａｕｇｕｓｔ １９９７，Ｐａｇｅｓ ７８５－７９５）。

【化２１】

```
   1 caggcagcgt ggtcctgctg cgcacgtggg aagccctggc cccggccacc cccgcgatgc
  61 cgcgcgctcc ccgctgccga gccgtgcgct ccctgctgcg cagccactac cgcgaggtgc
 121 tgccgctggc cacgttcgtg cggcgcctgg ggccccaggg ctggcggctg gtgcagcgcg
 181 gggacccggc ggctttccgc gcgctggtgg cccagtgcct ggtgtgcgtg ccctgggacg
 241 cacggccgcc ccccgccgcc ccctccttcc gccaggtgtc ctgcctgaag gagctggtgg
 301 cccgagtgct gcagaggctg tgcgagcgcg gcgcgaagaa cgtgctggcc ttcggcttcg
 361 cgctgctgga cggggcccgc ggggggcccc ccgaggcctt caccaccagc gtgcgcagct
 421 acctgcccaa cacggtgacc gacgcactgc ggggggagcgg ggcgtggggg ctgctgttgc
 481 gccgcgtggg cgacgacgtg ctggttcacc tgctggcacg ctgcgcgctc tttgtgctgg
 541 tggctcccag ctgcgcctac caggtgtgcg ggccgccgct gtaccagctc ggcgctgcca
 601 ctcaggcccg gccccccgcca cacgctagtg gaccccgaag gcgtctggga tgcgaacggg
 661 cctggaacca tagcgtcagg gaggccgggg tcccccctggg cctgccagcc ccgggtgcga
 721 ggaggcgcgg gggcagtgcc agccgaagtc tgccgttgcc caagaggccc aggcgtggcg
 781 ctgcccctga gccggagcgg acgcccgttg ggcaggggtc ctgggcccac ccgggcagga
 841 cgcgtggacc gagtgaccgt ggtttctgtg tggtgtcacc tgccagaccc gccgaagaag
 901 ccacctcttt ggagggtgcg ctctctggca cgcgccactc ccacccatcc gtgggccgcc
 961 agcaccacgc gggccccccca tccacatcgc ggccaccacg tccctgggac acgccttgtc
1021 ccccggtgta cgccgagacc aagcacttcc tctactcctc aggcgacaag gagcagctgc
1081 ggccctcctt cctactcagc tctctgaggc ccagcctgac tggcgctcgg aggctcgtgg
1141 agaccatctt tctgggttcc aggccctgga tgccagggac tccccgcagg ttgccccgcc
1201 tgccccagcg ctactggcaa atgcggcccc tgtttctgga gctgcttggg aaccacgcgc
1261 agtgccccta cggggtgctc ctcaagacgc actgcccgct gcgagctgcg gtcaccccag
1321 cagccggtgt ctgtgcccgg gagaagcccc agggctctgt ggcggccccc gaggaggagg
1381 acacagaccc ccgtcgcctg gtgcagctgc tccgccagca cagcagcccc tggcaggtgt
```

【化２２】

```
1441 acggcttcgt gcgggcctgc ctgcgccggc tggtgccccc aggcctctgg ggctccaggc
1501 acaacgaacg ccgcttcctc aggaacacca agaagttcat ctccctgggg aagcatgcca
1561 agctctcgct gcaggagctg acgtggaaga tgagcgtgcg gggctgcgct tggctgcgca
1621 ggagcccagg ggttggctgt gttccggccg cagagcaccg tctgcgtgag gagatcctgg
1681 ccaagttcct gcactggctg atgagtgtgt acgtcgtcga gctgctcagg tctttctttt
1741 atgtcacgga gaccacgttt caaaagaaca ggctctttct ctaccggaag agtgtctgga
1801 gcaagttgca aagcattgga atcagacagc acttgaagag ggtgcagctg cgggagctgt
1861 cggaagcaga ggtcaggcag catcgggaag ccaggcccgc cctgctgacg tccagactcc
1921 gcttcatccc caagcctgac gggctgcggc cgattgtgaa catggactac gtcgtgggag
1981 ccagaacgtt ccgcagagaa aagagggccg agcgtctcac ctcgagggtg aaggcactgt
2041 tcagcgtgct caactacgag cgggcgcggc gccccggcct cctgggcgcc tctgtgctgg
2101 gcctggacga tatccacagg gcctggcgca ccttcgtgct gcgtgtgcgg gcccaggacc
2161 cgccgcctga gctgtacttt gtcaaggtgg atgtgacggg cgcgtacgac accatccccc
2221 aggacaggct cacggaggtc atcgccagca tcatcaaacc ccagaacacg tactgcgtgc
2281 gtcggtatgc cgtggtccag aaggccgccc atgggcacgt ccgcaaggcc ttcaagagcc
2341 acgtctctac cttgacagac ctccagccgt acatgcgaca gttcgtggct cacctgcagg
2401 agaccagccc gctgagggat gccgtcgtca tcgagcagag ctcctccctg aatgaggcca
2461 gcagtggcct cttcgacgtc ttcctacgct tcatgtgcca ccacgccgtg cgcatcaggg
2521 gcaagtccta cgtccagtgc caggggatcc cgcagggctc catcctctcc acgctgctct
2581 gcagcctgtg ctacggcgac atggagaaca agctgtttgc ggggattcgg cgggacgggc
2641 tgctcctgcg tttggtggat gatttcttgt tggtgacacc tcacctcacc cacgcgaaaa
2701 ccttcctcag gaccctggtc cgaggtgtcc ctgagtatgg ctgcgtggtg aacttgcgga
2761 agacagtggt gaacttccct gtagaagacg aggccctggg tggcacggct tttgttcaga
2821 tgccggccca cggcctattc ccctggtgcg gcctgctgct ggatacccgg accctggagg
2881 tgcagagcga ctactccagc tatgccccga cctccatcag agccagtctc accttcaacc
2941 gcggcttcaa ggctgggagg aacatgcgtc gcaaactctt tggggtctlg cggctgaagt
3001 gtcacagcct gtttctggat ttgcaggtga acagcctcca gacggtgtgc accaacatct
3061 acaagatcct cctgctgcag gcgtacaggt ttcacgcatg tgtgctgcag ctcccatttc
3121 atcagcaagt ttggaagaac cccacatttt tcctgcgcgt catctctgac acggcctccc
3181 tctgctactc catcctgaaa gccaagaacg cagggatgtc gctgggggcc aagggcgccg
3241 ccggccctct gccctccgag gccgtgcagt ggctgtgcca ccaagcattc ctgctcaagc
3301 tgactcgaca ccgtgtcacc tacgtgccac tcctggggtc actcaggaca gcccagacgc
3361 agctgagtcg gaagctcccg gggacgacgc tgactgccct ggaggccgca gccaacccgg
3421 cactgccctc agacttcaag accatcctgg actgatggcc acccgcccac agccaggccg
3481 agagcagaca ccagcagccc tgtcacgccg ggctctacgt cccagggagg gaggggcggc
3541 ccacacccag gcccgcaccg ctgggagtct gaggcctgag tgagtgtttg gccgaggcct
3601 gcatgtccgg ctgaaggctg agtgtccggc tgaggcctga gcgagtgtcc agccaagggc
3661 tgagtgtcca gcacacctgc cgtcttcact tccccacagg ctggcgctcg gctccacccc
3721 agggccagct tttcctcacc aggagcccgg cttccactcc ccacatagga atagtccatc
3781 cccagattcg ccattgttca cccctcgccc tgccctcctt tgccttccac ccccaccatc
3841 caggtggaga ccctgaagaag gaccctggga gctctgggaa tttggagtga ccaaaggtgt
3901 gccctgtaca caggcgagga ccctgcacct ggatgggggt ccctgtgggt caaattgggg
3961 ggaggtgctg tgggagtaaa atactgaata tatgagtttt tcagttttga aaaaaaaaaa
4021 aaaaaaa (配列番号64)
```

【０７７７】

一実施形態において、ｈＴＥＲＴは、配列番号６４の配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６、９７％、９８％又は９９％同一である配列を有する核酸によりコードされる。一実施形態において、ｈＴＥＲＴは、配列番号６４の核酸によりコードされる。

【０７７８】

免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）の活性化及び増殖

Ｔ細胞などの免疫エフェクター細胞は、例えば、米国特許第６，３５２，６９４号明細書；同第６，５３４，０５５号明細書；同第６，９０５，６８０号明細書；同第６，６９２，９６４号明細書；同第５，８５８，３５８号明細書；同第６，８８７，４６６号明細書；同第６，９０５，６８１号明細書；同第７，１４４，５７５号明細書；同第７，０６７，３１８号明細書；同第７，１７２，８６９号明細書；同第７，２３２，５６６号明細書；同第７，１７５，８４３号明細書；同第５，８８３，２２３号明細書；同第６，９０５，８７４号明細書；同第６，７９７，５１４号明細書；同第６，８６７，０４１号明細書；及び米国特許出願公開第２００６０１２１００５号明細書に記載する方法を使用して、一般的に活性化及び増殖できる。

【０７７９】
一般に、免疫エフェクター細胞、例えばＴ制御性細胞枯渇細胞の集団を、ＣＤ３／ＴＣＲ複合体結合シグナルを刺激する薬剤が結合したその表面と、Ｔ細胞の表面上の共刺激性分子を刺激するリガンドを接触させることにより増殖できる。特に、Ｔ細胞集団は、表面上に固定された抗ＣＤ３抗体若しくはその抗原結合断片又は抗ＣＤ２抗体との接触又はカルシウムイオノフォアと組み合わせたタンパク質キナーゼＣアクティベータ（例えば、ブリオスタチン）との接触により、本明細書に記載のように刺激し得る。Ｔ細胞表面上のアクセサリー分子の共刺激のために、アクセサリー分子と結合するリガンドである。例えば、Ｔ細胞集団を、Ｔ細胞の増殖刺激に適する条件下で抗ＣＤ３抗体及び抗ＣＤ２８抗体と接触させ得る。ＣＤ４＋Ｔ細胞又はＣＤ８＋Ｔ細胞の増殖を刺激するために、抗ＣＤ３抗体及び抗ＣＤ２８抗体を使用できる。抗ＣＤ２８抗体の例は、９．３、Ｂ－Ｔ３、ＸＲ－ＣＤ２８を含み（Ｄｉａｃｌｏｎｅ，Ｂｅｓａｎｃｏｎ，Ｆｒａｎｃｅ）、当技術分野で一般に知られる他の方法のように使用できる（Ｂｅｒｇ ｅｔ ａｌ．，Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ Ｐｒｏｃ．３０（８）：３９７５－３９７７，１９９８；Ｈａａｎｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１９０（９）：１３１９１３２８，１９９９；Ｇａｒｌａｎｄ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｍｅｔｈ．２２７（１－２）：５３－６３，１９９９）。

【０７８０】
一態様において、Ｔ細胞のための一次刺激シグナル及び共刺激シグナルは、異なるプロトコルにより提供され得る。例えば、各シグナルを提供する薬剤は、溶液中でも表面と結合し得る。表面に結合しているとき、薬剤は、同じ表面（即ち「シス」形態）又は別の表面（即ち「トランス」形態）に結合し得る。代わりに、一方の薬剤が表面に結合し、他方が溶液にあり得る。一態様において、共刺激シグナルを提供する薬剤は、細胞表面に結合し、一次活性化シグナルを提供する薬剤は、溶液中であるか又は表面と結合する。一態様において、両剤は、溶液中にあり得る。一態様において、薬剤は、不溶性形態であり、Ｆｃ受容体又は抗体又は薬剤と結合する他の結合剤を発現する細胞などの表面に架橋され得る。この点に関して、例えば本発明におけるＴ細胞の活性化及び増殖のために意図される人工抗原提示細胞（ａＡＰＣ）について、米国特許出願公開第２００４０１０１５１９号明細書及び同第２００６００３４８１０号明細書を参照されたい。

【０７８１】
一態様において、２剤は、ビーズに、同じビーズ、即ち「シス」又は別のビーズ、即ち「トランス」で固定化される。例として、一次活性化シグナルを提供する薬剤は、抗ＣＤ３抗体又はその抗原結合断片であり、共刺激シグナルを提供する薬剤は、抗ＣＤ２８抗体又はその抗原結合断片であり、両剤は、均等な分子量で同じビーズに共固定化される。一態様において、ＣＤ４＋Ｔ細胞増殖及びＴ細胞増殖のためのビーズに結合した１：１比の各抗体を使用する。本発明の一態様において、１：１比を使用して観察された増殖と比較して、Ｔ細胞増殖の増殖が観察されるように、ビーズに結合した抗ＣＤ３：ＣＤ２８抗体の比を使用する。特定の一態様において、１：１比を使用して観察された増殖と比較して約１～約３倍増加が観察される。一態様において、ビーズに結合したＣＤ３：ＣＤ２８抗体比は、１００：１～１：１００及びその間の全ての整数値の範囲である。一態様において、抗ＣＤ３抗体より多くの抗ＣＤ２８抗体が粒子に結合しており、即ちＣＤ３：ＣＤ２８比が１未満である。一態様において、ビーズに結合した抗ＣＤ２８抗体対抗ＣＤ３抗体比は、２：１より大きい。特定の一態様において、ビーズに結合した１：１００　ＣＤ３：ＣＤ２８比の抗体を使用する。一態様において、ビーズに結合した１：７５　ＣＤ３：ＣＤ２８比の抗体を使用する。更なる態様において、ビーズに結合した１：５０　ＣＤ３：ＣＤ２８比の抗体を使用する。一態様において、ビーズに結合した１：３０　ＣＤ３：ＣＤ２８比の抗体を使用する。ある好ましい態様において、ビーズに結合した１：１０　ＣＤ３：ＣＤ２８比の抗体を使用する。一態様において、ビーズに結合した１：３　ＣＤ３：ＣＤ２８比の抗体を使用する。更なる態様において、ビーズに結合した３：１　ＣＤ３：ＣＤ２８比の抗体を使用する。

【０７８２】
１：５００～５００：１及びその間の任意の整数値の粒子対細胞比をＴ細胞又は他の標的細胞の刺激のために使用し得る。当業者に容易に認識され得るように、粒子対細胞比は、標的細胞に対する粒子径に依存し得る。例えば、小さいサイズのビーズは、少ない細胞にのみ結合でき、大きいビーズは、多く結合できる。一態様において、細胞対粒子比は、１：１００～１００：１及びその間の任意の整数値の範囲であり、更なる態様において１：９～９：１及びその間の任意の整数値からなる比をＴ細胞刺激に使用し得る。Ｔ細胞刺激をもたらす抗ＣＤ３及び抗ＣＤ２８結合粒子対Ｔ細胞の比は、上記のように変わり得るが、しかしながら、ある好ましい値は、１：１００、１：５０、１：４０、１：３０、１：２０、１：１０、１：９、１：８、１：７、１：６、１：５、１：４、１：３、１：２、１：１、２：１、３：１、４：１、５：１、６：１、７：１、８：１、９：１、１０：１及び１５：１を含み、１つの好ましい比は少なくとも１：１粒子対Ｔ細胞である。一態様において、１：１以下の粒子対細胞比を使用する。特定の一態様において、好ましい粒子：細胞比は、１：５である。更なる態様において、粒子対細胞比は、刺激の日により変わり得る。例えば、一態様において、粒子対細胞比は、１日目は１：１～１０：１であり、更なる粒子をその後１０日目まで連日又は隔日で細胞に添加し、最終比１：１～１：１０である（添加の比の細胞数に基づく）。特定の一態様において、粒子対細胞比は、刺激１日目に１：１であり、刺激３日目及び５日目に１：５に調節する。一態様において、粒子を、１日目の１：１及び刺激３日目及び５日目の１：５の最終比に基づき、連日又は隔日で添加する。一態様において、粒子対細胞比は、刺激１日目は２：１であり、刺激３日目及び５日目に１：１０に調節する。一態様において、粒子を、１日目の１：１及び３日目及び５日目の１：１０の最終比に基づき、連日又は隔日で添加する。当業者は、多様な他の比が本発明における使用に適し得ることを認識する。特に、比は、粒子径並びに細胞サイズ及びタイプによる。一態様において、使用するための最も典型的な比は、１日目の１：１、２：１及び３：１付近である。

【０７８３】
更なる態様において、Ｔ細胞などの細胞を薬剤被覆ビーズと組み合わせ、ビーズ及び細胞をその後分離し、次いで細胞を培養する。異なる態様において、培養前に薬剤被覆ビーズ及び細胞を分離するが、一緒に培養する。更なる態様において、ビーズ及び細胞を磁気力などの力の適用によりまず濃縮し、細胞表面マーカーのライゲーションを増加させ、それにより細胞刺激を誘導する。

【０７８４】
例として、細胞表面タンパク質を、抗ＣＤ３及び抗ＣＤ２８が結合した常磁性ビーズ（３ｘ２８ビーズ）とＴ細胞を接触させることにより、ライゲートし得る。一態様において、細胞（例えば、10^4～10^9Ｔ細胞）及びビーズ（例えば、ＤＹＮＡビーズＳ（登録商標）Ｍ－４５０　ＣＤ３／ＣＤ２８　Ｔ常磁性ビーズを１：１比）を緩衝液、例えばＰＢＳ（カルシウム及びマグネシウムなどの二価カチオンなし）中で合わせる。再び、任意の細胞濃度を使用し得ることが当業者に容易に認識され得る。例えば、標的細胞は、試料中で極めて稀であり、試料の０．０１％のみが含まれるか又は試料全体（即ち１００％）が目的の標的細胞で構成され得る。従って、あらゆる細胞数が本発明に関連して一体となる。一態様において、細胞と粒子との最大接触を確実にするために、粒子及び細胞を混合する体積を有意に減少させる（即ち細胞の濃度を高める）ことが望ましいことがある。例えば、一態様において、約１００億細胞／ｍｌ、９０億細胞／ｍｌ、８０億細胞／ｍｌ、７０億細胞／ｍｌ、６０億細胞／ｍｌ、５０億細胞／ｍｌ又は２０億細胞／ｍｌの濃度を使用する。一態様において、１億細胞／ｍｌ超を使用する。更なる態様において、１０００万、１５００万、２０００万、２５００万、３０００万、３５００万、４０００万、４５００万又は５０００万細胞／ｍｌの細胞濃度を使用する。更なる態様において、細胞の７５００万、８０００万、８５００万、９０００万、９５００万又は１億細胞／ｍｌの濃度を使用する。更なる態様において、１億２５００万又は１億５０００万細胞／ｍｌの濃度を使用できる。高濃度を使用して、細胞収率、細胞活性化及び細胞増殖を増加できる。

更に、高細胞濃度の使用は、ＣＤ２８陰性Ｔ細胞などの目的の標的抗原を弱く発現し得る細胞のより効率的な捕獲を可能にする。このような細胞集団は、治療的価値を有し得、且つ特定の態様では得ることが望ましいであろう。例えば、高濃度細胞の使用は、通常、ＣＤ２８発現が弱いＣＤ８＋Ｔ細胞のより効率的な選択を可能にする。

【０７８５】

一実施形態において、ＣＡＲ、例えば本明細書に記載のＣＡＲをコードする核酸が形質導入された細胞を例えば本明細書に記載の方法により増殖する。一実施形態において、細胞を数時間（例えば、約２時間、３時間、４時間、５時間、６時間、７時間、８時間、９時間、１０時間、１５時間、１８時間、２１時間）～約１４日（例えば、１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、８日、９日、１０日、１１日、１２日、１３日又は１４日）の期間の培養により増殖する。一実施形態において、細胞は、４～９日の期間増殖される。一実施形態において、細胞は、８日以下、例えば７日、６日又は５日の期間増殖される。一実施形態において、細胞、例えば本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞は、５日の培養により増殖され、得られた細胞は、同じ培養条件において９日間培養で増殖された同じ細胞よりも強力である。効力は、例えば、多様なＴ細胞機能、例えば増殖、標的細胞死、サイトカイン産生、活性化、遊走又はそれらの組み合わせにより規定され得る。一実施形態において、５日増殖された細胞、例えば本明細書に記載のＣＤ１９　ＣＡＲ細胞は、同じ培養条件下において９日間培養で増殖された同じ細胞と比較して、抗原刺激による細胞倍加の少なくとも１倍、２倍、３倍又は４倍増加を示す。一実施形態において、細胞、例えば本明細書に記載のＣＤ１９　ＣＡＲ発現細胞を発現する細胞は、５日の培養により増殖され、得られた細胞は、同じ培養条件下において９日間培養で増殖された同じ細胞と比較して、高い炎症誘発性サイトカイン産生、例えばＩＦＮ－γ及び／又はＧＭ－ＣＳＦレベルを示す。一実施形態において、５日増殖された細胞、例えば本明細書に記載のＣＤ１９　ＣＡＲ細胞は、同じ培養条件下において９日間培養で増殖された同じ細胞と比較して、炎症誘発性サイトカイン産生、例えばＩＦＮ－γ及び／又はＧＭ－ＣＳＦレベルのｐｇ／ｍｌで少なくとも１倍、２倍、３倍、４倍、５倍、１０倍又はそれを超えて増加する。

【０７８６】

Ｔ細胞の培養期間が６０日以上となり得るような数サイクルの刺激も望まれ得る。Ｔ細胞培養に適する条件は、血清（例えば、胎児ウシ又はヒト血清）、インターロイキン－２（ＩＬ－２）、インスリン、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－４、ＩＬ－７、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＴＧＦβ及びＴＮＦ－α又は当業者に知られる細胞増殖のための任意の他の添加剤を含む、増殖及び生存能に必要な因子を含み得る、適切な培地（例えば、最小必須培地又はＲＰＭＩ培地１６４０又はＸ－ｖｉｖｏ　１５（Ｌｏｎｚａ））を含む。細胞の増殖のための他の添加剤は、界面活性剤、プラスマネート、及びＮ－アセチル－システイン、及び２－メルカプトエタノールなどの還元剤を含むが、これらに限定されない。培地は、無血清又は適切な量の血清（又は血漿）が添加されたか、又は規定されたセットのホルモン及び／又はＴ細胞の増殖及び拡大に十分な量のサイトカインが添加されたＲＰＭＩ　１６４０、ＡＩＭ－Ｖ、ＤＭＥＭ、ＭＥＭ、α－ＭＥＭ、Ｆ－１２、Ｘ－Ｖｉｖｏ１５及びＸ－Ｖｉｖｏ２０、Ｏｐｔｉｍｉｚｅｒを含み得る。抗生物質、例えばペニシリン及びストレプトマイシンは、実験的培養においてのみ包含され、対象に注入すべき細胞の培養に含まれない。標的細胞は、増殖を支持するのに必要な条件、例えば適切な温度（例えば、３７℃）及び雰囲気（例えば、空気＋５％CO_2）で維持される。

【０７８７】

一実施形態において、細胞は、例えば、フローサイトメトリーなどの本明細書に記載の方法により測定して、１４日の増殖期間にわたり、細胞の少なくとも２００倍（例えば、２００倍、２５０倍、３００倍、３５０倍）増加をもたらす１つ以上のインターロイキンを含む適切な培地（例えば、本明細書に記載の培地）で増殖させる。一実施形態において、細胞は、ＩＬ－１５及び／又はＩＬ－７（例えば、ＩＬ－１５及びＩＬ－７）の存在下で増殖させる。

【０７８８】

実施形態において、本明細書に記載の方法、例えばＣＡＲ発現細胞製造法は、Ｔ制御性細胞、例えばＣＤ２５＋Ｔ細胞を、例えば抗ＣＤ２５抗体又はその断片又はＣＤ２５結合リガンド、ＩＬ－２を使用して細胞集団から除去することを含む。細胞集団からＴ制御性細胞、例えばＣＤ２５＋Ｔ細胞を除去する方法は、本明細書に記載される。実施形態において、方法、例えば製造法は、細胞集団（例えば、ＣＤ２５＋Ｔ細胞などのＴ制御性細胞が枯渇されている細胞集団；又は抗ＣＤ２５抗体、その断片又はＣＤ２５結合リガンドと前に接触された細胞集団）とＩＬ－１５及び／又はＩＬ－７との接触を更に含む。例えば、細胞集団（例えば、抗ＣＤ２５抗体、その断片又はＣＤ２５結合リガンドと先に接触されている）をＩＬ－１５及び／又はＩＬ－７の存在下で増殖させる。

【０７８９】

一部の実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞を、インターロイキン－１５（ＩＬ－１５）ポリペプチド、インターロイキン－１５受容体α（ＩＬ－１５Ｒａ）ポリペプチド又はＩＬ－１５ポリペプチドとＩＬ－１５Ｒａポリペプチドの組み合わせ、例えばｈｅｔＩＬ－１５を含む組成物とＣＡＲ発現細胞の製造中に例えばエクスビボで接触させることを含む。実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞をＣＡＲ発現細胞の製造中に例えばエクスビボで、ＩＬ－１５ポリペプチドを含む組成物と接触させる。実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞をＣＡＲ発現細胞の製造中に例えばエクスビボで、ＩＬ－１５ポリペプチド及びＩＬ－１５Ｒａポリペプチドの両方の組み合わせを含む組成物と接触させる。実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞をＣＡＲ発現細胞の製造中に例えばエクスビボで、ｈｅｔＩＬ－１５を含む組成物と接触させる。

【０７９０】

一実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞を、エクスビボ増殖中、ｈｅｔＩＬ－１５を含む組成物と接触させる。一実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞を、エクスビボ増殖中、ＩＬ－１５ポリペプチドを含む組成物と接触させる。一実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞を、エクスビボ増殖中、ＩＬ－１５ポリペプチド及びＩＬ－１５Ｒａポリペプチドの両方を含む組成物と接触させる。一実施形態において、接触は、リンパ球亜集団、例えばＣＤ８＋Ｔ細胞の生存及び増殖をもたらす。

【０７９１】

種々の刺激時間に曝されているＴ細胞は、異なる特徴を示し得る。例えば、典型的な血液又はアフェレーシスした末梢血単核細胞産物は、細胞毒性又はサプレッサーＴ細胞集団（ＴＣ、ＣＤ８＋）より大きいヘルパーＴ細胞集団（ＴＨ、ＣＤ４＋）を有する。ＣＤ３及びＣＤ２８受容体での刺激によるＴ細胞のエクスビボ増殖は、約８～９日目前まで主にＴＨ細胞からなるＴ細胞集団を産生するが、約８～９日目後、Ｔ細胞集団は、徐々に大きくなるＴＣ細胞集団を含む。従って、処置の目的により、主にＴＨ細胞を含むＴ細胞集団を対象に注入することは有利であり得る。同様に、ＴＣ細胞の抗原特異的サブセットが単離されている場合、このサブセットを大きい程度まで増殖させることが有利であり得る。

【０７９２】

更に、ＣＤ４及びＣＤ８マーカーに加えて、他の表現型マーカーは、細胞増殖過程の経過中、有意に、しかし、主に再現性よく変化する。そうして、このような再現性は、特定の目的のために活性化Ｔ細胞産物をもたらす能力を可能とする。

【０７９３】

本明細書に記載のＣＡＲが構築されると、適切なインビトロ及び動物モデルにおける抗原刺激後にＴ細胞を増殖させる能力、再刺激の非存在下でのＴ細胞増殖の持続及び抗癌活性など、しかし、これらに限定されない分子の活性を評価するために種々のアッセイが使用され得る。本発明のｃａｒの効果を評価するためのアッセイは、以下に更に詳細に記載される。

【０７９４】

初代Ｔ細胞におけるＣＡＲ発現のウエスタンブロット分析を、単量体及び二量体の存在

を検出するために使用できる。例えば、Ｍｉｌｏｎｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｔｈｅｒａｐｙ　１７（８）：１４５３－１４６４（２００９）を参照されたい。極めて簡潔には、ＣＡＲを発現するＴ細胞（ＣＤ４$^+$及びＣＤ８$^+$Ｔ細胞の１：１混合物）をインビトロで１０日超増殖させ、続いて溶解及び還元条件下のＳＤＳ－ＰＡＧＥを行う。全長ＴＣＲ－ζ細胞質ドメイン及び内因性ＴＣＲ－ζ鎖を含むＣＡＲを、ＴＣＲ－ζ鎖に対する抗体を使用するウェスタンブロッティングにより検出する。同じＴ細胞サブセットを、共有結合性二量体形成の評価を可能とするために非還元条件下のＳＤＳ－ＰＡＧＥ分析に使用する。

【０７９５】

抗原刺激後のＣＡＲ$^+$Ｔ細胞のインビトロ増殖をフローサイトメトリーにより測定できる。例えば、ＣＤ４$^+$及びＣＤ８$^+$Ｔ細胞の混合物をαＣＤ３／αＣＤ２８　ａＡＰＣで刺激し、続いて分析すべきプロモーターの制御下において、ＧＦＰを発現するレンチウイルスベクターで形質導入する。代表的プロモーターは、ＣＭＶ　ＩＥ遺伝子、ＥＦ－１α、ユビキチンＣ又はホスホグリセロキナーゼ（ＰＧＫ）プロモーターを含む。ＧＦＰ蛍光を、ＣＤ４$^+$及び／又はＣＤ８$^+$Ｔ細胞サブセットの培養６日目にフローサイトメトリーにより評価する。例えば、Ｍｉｌｏｎｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｔｈｅｒａｐｙ　１７（８）：１４５３－１４６４（２００９）を参照されたい。代わりに、ＣＤ４$^+$及びＣＤ８$^+$Ｔ細胞の混合物を０日目にαＣＤ３／αＣＤ２８被覆磁気ビーズで刺激し、２Ａリボソームスキッピング配列を使用するＣＡＲとｅＧＦＰを発現するバイシストロニックレンチウイルスベクターを使用して、１日目にＣＡＲを形質導入する。培養物を本明細書に記載の癌関連抗原$^+$Ｋ５６２細胞（本明細書に記載の癌関連抗原を発現するＫ５６２）、野生型Ｋ５６２細胞（Ｋ５６２野生型）又は抗ＣＤ３及び抗ＣＤ２８抗体存在下でｈＣＤ３２及び４－１ＢＢＬを発現するＫ５６２細胞（Ｋ５６２－ＢＢＬ－３／２８）でのいずれかで再刺激し、続いて洗浄する。外来性ＩＬ－２を１００ＩＵ／ｍｌにおいて隔日で培養物に添加する。ＧＦＰ$^+$Ｔ細胞を、ビーズベースの計数を使用するフローサイトメトリーにより数える。例えば、Ｍｉｌｏｎｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｔｈｅｒａｐｙ　１７（８）：１４５３－１４６４（２００９）を参照されたい。

【０７９６】

再刺激非存在下の持続するＣＡＲ$^+$Ｔ細胞増殖も測定できる。例えば、Ｍｉｌｏｎｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｔｈｅｒａｐｙ　１７（８）：１４５３－１４６４（２００９）を参照されたい。簡潔には、平均Ｔ細胞体積（ｆｌ）を、０日目のαＣＤ３／αＣＤ２８被覆磁気ビーズでの刺激及び１日目の記載するＣＡＲの形質導入後、培養８日目にＣｏｕｌｔｅｒ　Ｍｕｌｔｉｓｉｚｅｒ　ＩＩＩ粒子カウンター、Ｎｅｘｃｅｌｏｍ　Ｃｅｌｌｏｍｅｔｅｒ　Ｖｉｓｉｏｎ又はＭｉｌｌｉｐｏｒｅ　Ｓｃｅｐｔｅｒを使用して測定する。

【０７９７】

動物モデルもＣＡＲＴ活性の測定に使用できる。例えば、免疫欠損マウスにおける初代ヒトプレＢ　ＡＬＬを処置するための、本明細書に記載のヒト癌関連抗原に特異的なＣＡＲ$^+$Ｔ細胞を使用する異種移植モデルを使用できる。例えば、Ｍｉｌｏｎｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｔｈｅｒａｐｙ　１７（８）：１４５３－１４６４（２００９）を参照されたい。極めて簡潔には、ＡＬＬ確立後、マウスを処置群に無作為化する。異なる数の癌関連抗原特異的ＣＡＲ操作Ｔ細胞を、Ｂ－ＡＬＬを担持するＮＯＤ－ＳＣＩＤ－γ$^-$／$^-$マウスに１：１の比で共注射する。マウスからの脾臓ＤＮＡにおける癌関連抗原特異的ＣＡＲベクターのコピー数を、Ｔ細胞注射後、種々の時点で評価する。動物を１週間間隔で白血病について評価する。本明細書に記載の末梢血癌関連抗原Ｂ－ＡＬＬ芽細胞数を、本明細書に記載の癌関連抗原－ζＣＡＲ$^+$Ｔ細胞又は偽形質導入Ｔ細胞を注射したマウスで測定する。ログ・ランク検定を使用して、群の生存曲線を比較する。更に、ＮＯＤ－ＳＣＩＤ－γ$^-$／$^-$マウスへのＴ細胞注射４週間後の絶対的末梢血ＣＤ４$^+$及びＣＤ８$^+$Ｔ細胞数も分析し得る。マウスに白血病性細胞を注射し、３週間後、ｅＧＦＰに連結したＣＡＲをコードするバイシストロニックレンチウイルスベクターによりＣＡＲを発

現するように操作されたＴ細胞を注射する。Ｔ細胞を、注入ＧＦＰ＋Ｔ細胞の４５～５０％に、注射前に偽形質導入細胞と混合することにより標準化し、フローサイトメトリーにより確認する。動物を１週間間隔で白血病について評価する。ＣＡＲ＋Ｔ細胞群の生存曲線を、ログ・ランク検定を使用して比較する。

【０７９８】

用量依存的ＣＡＲ処置応答を評価できる。例えば、Ｍｉｌｏｎｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｔｈｅｒａｐｙ　１７（８）：１４５３－１４６４（２００９）を参照されたい。例えば、２１日目にＣＡＲ　Ｔ細胞、等しい数の偽形質導入Ｔ細胞で処置した又はＴ細胞処置なしの、マウスにおいて白血病が確立した後３５～７０日後に末梢血を得る。各群からのマウスを本明細書に記載の末梢血癌関連抗原ＡＬＬ芽細胞数の決定のために無作為に採血し、３５日目及び４９日目に屠殺する。残りの動物を５７日目及び７０日目に評価する。

【０７９９】

細胞増殖及びサイトカイン産生の評価は、例えば、Ｍｉｌｏｎｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｔｈｅｒａｐｙ　１７（８）：１４５３－１４６４（２００９）に以前に記載されている。簡潔には、ＣＡＲ媒介増殖の評価を、洗浄したＴ細胞と、本明細書に記載の癌関連抗原（Ｋ１９）又はＣＤ３２及びＣＤ１３７（ＫＴ３２－ＢＢＬ）を発現するＫ５６２細胞とを最終Ｔ細胞：Ｋ５６２比２：１で混合することによりマイクロタイタープレートにおいて実施する。Ｋ５６２細胞を使用前にγ線で照射する。抗ＣＤ３（クローンＯＫＴ３）及び抗ＣＤ２８（クローン９．３）モノクローナル抗体を、これらのシグナルがエクスビボでの長期ＣＤ８＋Ｔ細胞増殖を支持するため、刺激Ｔ細胞増殖について陽性対照として役立つＫＴ３２－ＢＢＬ細胞の培養物に添加する。Ｔ細胞を、製造者により記載の通りＣｏｕｎｔＢｒｉｇｈｔ（商標）蛍光ビーズ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｃａｒｌｓｂａｄ，ＣＡ）及びフローサイトメトリーを使用して培養において数える。ＣＡＲ＋Ｔ細胞を、ｅＧＦＰ－２Ａ連結ＣＡＲ発現レンチウイルスベクターで操作されたＴ細胞を使用するＧＦＰ発現により同定する。ＧＦＰを発現しないＣＡＲ＋Ｔ細胞について、ＣＡＲ＋Ｔ細胞をビオチニル化組み換え癌関連抗原（本明細書に記載のもの）タンパク質及び二次アビジン－ＰＥコンジュゲートにより検出する。Ｔ細胞のＣＤ４＋及びＣＤ８＋発現も、特異的モノクローナル抗体（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）を使用して同時に検出する。サイトカイン測定を、製造業者の指示に従ってヒトＴＨ１／ＴＨ２サイトカイン細胞数測定ビーズアレイキット（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）を使用して再刺激２４時間後に回収した上清で実施する。ＦＡＣＳｃａｌｉｂｕｒフローサイトメーターを使用して蛍光を評価し、データを製造業者の指示に従って分析する。

【０８００】

細胞毒性を標準的５１Ｃｒ放出アッセイにより評価できる。例えば、Ｍｉｌｏｎｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｔｈｅｒａｐｙ　１７（８）：１４５３－１４６４（２００９）を参照されたい。簡潔には、標的細胞（Ｋ５６２株及び初代プロＢ－ＡＬＬ細胞）に５１Ｃｒ（ＮａＣｒＯ４として、Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌａｎｄ　Ｎｕｃｌｅａｒ，Ｂｏｓｔｏｎ，ＭＡ）を３７℃で２時間、頻繁に撹拌しながら充填し、完全ＲＰＭＩで２回洗浄し、マイクロタイタープレートに播種する。エフェクターＴ細胞をウェル中で完全ＲＰＭＩ中に標的細胞と種々のエフェクター細胞：標的細胞（Ｅ：Ｔ）比で混合する。更なる培地のみ（自発的放出、ＳＲ）又はｔｒｉｔｏｎ－Ｘ　１００洗剤１％溶液（全放出、ＴＲ）を含むウェルも調製する。３７℃で４時間のインキュベーション後、各ウェルから上清を回収する。放出された５１Ｃｒを、次いでγ粒子カウンター（Ｐａｃｋａｒｄ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔ　Ｃｏ．，Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ）を使用して測定する。各条件を少なくとも３回行い、溶解のパーセントを式：溶解％＝（ＥＲ－ＳＲ）／（ＴＲ－ＳＲ）（式中、ＥＲは、各実験条件で放出された平均５１Ｃｒを示す）を使用して計算する。

【０８０１】

造影技術を使用して、腫瘍担持動物モデルにおけるＣＡＲの特異的輸送及び増殖を評価

できる。このようなアッセイは、例えば、Ｂａｒｒｅｔｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｈｕｍａｎ　Ｇｅｎｅ　Ｔｈｅｒａｐｙ　２２：１５７５－１５８６（２０１１）に記載されている。簡潔には、ＮＯＤ／ＳＣＩＤ／γｃ$^{-}$／$^{-}$（ＮＳＧ）マウスにＮａｌｍ－６細胞をＩＶ注射し、７日後、ＣＡＲ構築物でエレクトロポレーションから４時間後にＴ細胞を注射する。Ｔ細胞は、ホタルルシフェラーゼを発現するようにレンチウイルス構築物で安定にトランスフェクトされ、マウスをバイオルミネセンスについて造影する。代わりに、Ｎａｌｍ－６異種移植モデルにおけるＣＡＲ$^{+}$Ｔ細胞の単回注射の治療有効性及び特異性を次のように測定できる。ＮＳＧマウスに、ホタルルシフェラーゼを安定に発現するように形質導入したＮａｌｍ－６を注射し、続いて７日後に本発明のｃａｒで電気穿孔したＴ細胞を１回尾静脈注射する。動物を注射後の種々の時点で造影する。例えば、５日目（処置２日前）及び８日目（ＣＡＲ$^{+}$ＰＢＬ後２４時間）に代表的マウスにおけるホタルルシフェラーゼ陽性白血病の光子密度ヒートマップを作成できる。

【０８０２】

本明細書の実施例部分に記載のもの並びに当分野で知られるものを含む、他のアッセイも、本明細書に記載のＣＡＲの評価に使用できる。

【０８０３】

治療適用

一態様において、本発明は、本明細書に記載の癌関連抗原の発現と関連する疾患を処置する方法を提供する。

【０８０４】

一態様において、本発明は、ＸＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、Ｘは本明細書に記載の腫瘍抗原を発現し、癌細胞は前記Ｘ腫瘍抗原を発現する、方法を提供する。

【０８０５】

一態様において、本発明は、本明細書に記載のＸＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＸを発現する方法を提供する。一実施形態において、Ｘは正常細胞及び癌細胞の両方で発現されるが、正常細胞ではより低いレベルで発現される。一実施形態において、方法は、ＸＣＡＲがＸを発現する癌細胞に結合して死滅させることができる親和性でＸに結合する、ＣＡＲを選択することを更に含むが、Ｘを発現している正常細胞の３０％、２５％、２０％、１５％、１０％、５％未満（例えば、本明細書に記載のアッセイにより測定される）が死滅する。例えば、図１３Ａ及び１３Ｂに記載されたアッセイを使用することができるか、又はＣｒ５１　ＣＴＬに基づくフローサイトメトリーなどの死滅アッセイを使用することができる。一実施形態において、選択されたＣＡＲは、標的抗原について、１０$^{-4}$Ｍ～１０$^{-8}$Ｍ、例えば１０$^{-5}$Ｍ～１０$^{-7}$Ｍ、例えば１０$^{-6}$Ｍ又は１０$^{-7}$Ｍの結合親和性ＫＤを有する抗原結合ドメインを有する。一実施形態において、選択された抗原結合ドメインは、参照抗体、例えば本明細書に記載の抗体より少なくとも５倍、１０倍、２０倍、３０倍、５０倍、１００倍又は１０００倍小さい結合親和性を有する。

【０８０６】

一実施形態において、本発明は、ＣＤ１９　ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＣＤ１９を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は、ＡＬＬ（急性リンパ芽球性白血病）、ＣＬＬ（慢性リンパ性白血病）、ＤＬＢＣＬ（びまん性大Ｂ細胞リンパ腫）、ＭＣＬ（マントル細胞リンパ腫又はＭＭ（多発性骨髄腫）である。

【０８０７】

一態様において、本発明は、ＥＧＦＲｖＩＩＩＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供するこ

とによって癌を処置する方法であって、癌細胞は、ＥＧＦＲｖＩＩＩを発現する、方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は、神経膠芽腫である。

【０８０８】

一態様において、本発明は、メソテリンＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞は、メソテリンを発現する、方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は、中皮腫、膵臓癌又は卵巣癌である。

【０８０９】

一態様において、本発明は、ＣＤ１２３ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＣＤ１２３を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌はＡＭＬである。

【０８１０】

一態様において、本発明は、ＣＤ２２ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＣＤ２２を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌はＢ細胞悪性腫瘍である。

【０８１１】

一態様において、本発明は、ＣＳ－１ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＣＳ－１を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は多発性骨髄腫である。

【０８１２】

一態様において、本発明は、ＣＬＬ－１ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＣＬＬ－１を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌はＡＭＬである。

【０８１３】

一態様において、本発明は、ＣＤ３３ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＣＤ３３を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌はＡＭＬである。

【０８１４】

一態様において、本発明は、ＧＤ２ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＧＤ２を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は神経芽細胞腫である。

【０８１５】

一態様において、本発明は、ＢＣＭＡＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＢＣＭＡを発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は多発性骨髄腫である。

【０８１６】

一態様において、本発明は、ＴｎＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＴｎ抗原を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は卵巣癌である。

【０８１７】

一態様において、本発明は、ＰＳＭＡＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによっ

て癌を処置する方法であって、癌細胞がＰＳＭＡを発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は前立腺癌である。

【０８１８】

一態様において、本発明は、ＲＯＲ１ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＲＯＲ１を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌はＢ細胞悪性腫瘍である。

【０８１９】

一態様において、本発明は、ＦＬＴ３　ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＦＬＴ３を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌はＡＭＬである。

【０８２０】

一態様において、本発明は、ＴＡＧ７２ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＴＡＧ７２を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は胃腸癌である。

【０８２１】

一態様において、本発明は、ＣＤ３８ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＣＤ３８を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は多発性骨髄腫である。

【０８２２】

一態様において、本発明は、ＣＤ４４ｖ６ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＣＤ４４ｖ６を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は子宮頸癌、ＡＭＬ又はＭＭである。

【０８２３】

一態様において、本発明は、ＣＥＡＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＣＥＡを発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は消化器癌又は膵臓癌である。

【０８２４】

一態様において、本発明は、ＥＰＣＡＭＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＥＰＣＡＭを発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は胃腸癌である。

【０８２５】

一態様において、本発明は、Ｂ７Ｈ３ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＢ７Ｈ３を発現する方法を提供する。

【０８２６】

一態様において、本発明は、ＫＩＴＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＫＩＴを発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は胃腸癌である。

【０８２７】

一態様において、本発明は、ＩＬ－１３Ｒａ２ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＩＬ－１３Ｒａ２を発現する方法を提供

する。一実施形態において、処置される癌は神経膠芽腫である。
【０８２８】
一態様において、本発明は、ＰＲＳＳ２１ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＰＲＳＳ２１を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は、卵巣癌、膵臓癌、肺癌及び乳癌から選択される。
【０８２９】
一態様において、本発明は、ＣＤ３０ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＣＤ３０を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌はリンパ腫又は白血病である。
【０８３０】
一態様において、本発明は、ＧＤ３ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＧＤ３を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は黒色腫である。
【０８３１】
一態様において、本発明は、ＣＤ１７１ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＣＤ１７１を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は、神経芽細胞腫、卵巣癌、黒色腫、乳癌、膵臓癌、結腸癌又はＮＳＣＬＣ（非小細胞肺癌）である。
【０８３２】
一態様において、本発明は、ＩＬ－１１ＲａＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＩＬ－１１Ｒａを発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は骨肉腫である。
【０８３３】
一態様において、本発明は、ＰＳＣＡＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＰＳＣＡを発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は前立腺癌である。
【０８３４】
一態様において、本発明は、ＶＥＧＦＲ２ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＶＥＧＦＲ２を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は固形腫瘍である。
【０８３５】
一態様において、本発明は、ルイスＹＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がルイスＹを発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は卵巣癌又はＡＭＬである。
【０８３６】
一態様において、本発明は、ＣＤ２４ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＣＤ２４を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は膵臓癌である。
【０８３７】
一態様において、本発明は、ＰＤＧＦＲ－βＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供すること

によって癌を処置する方法であって、癌細胞がＰＤＧＦＲ－βを発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は、乳癌、前立腺癌、ＧＩＳＴ（胃腸間質腫瘍）、ＣＭＬ、ＤＦＳＰ（隆起性皮膚線維肉腫）又は神経膠腫である。

【０８３８】

一態様において、本発明は、ＳＳＥＡ－４ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＳＳＥＡ－４を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は神経膠芽腫、乳癌、肺癌又は幹細胞癌である。

【０８３９】

一態様において、本発明は、ＣＤ２０ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＣＤ２０を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌はＢ細胞悪性腫瘍である。

【０８４０】

一態様において、本発明は、葉酸受容体αＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞が葉酸受容体αを発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は卵巣癌、ＮＳＣＬＣ、子宮内膜癌、腎臓癌又は他の固形腫瘍である。

【０８４１】

一態様において、本発明は、ＥＲＢＢ２ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞は、ＥＲＢＢ２（Ｈｅｒ２／ｎｅｕ）を発現する、方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は、乳癌、胃癌、結腸直腸癌、肺癌又は他の固形腫瘍である。

【０８４２】

一態様において、本発明は、ＭＵＣ１ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞は、ＭＵＣ１を発現する、方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は、乳癌、肺癌又は他の固形腫瘍である。

【０８４３】

一態様において、本発明は、ＥＧＦＲＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞は、ＥＧＦＲを発現する、方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は、神経膠芽腫、ＳＣＬＣ（小細胞肺癌）、ＳＣＣＨＮ（頭頸部の扁平上皮癌）、ＮＳＣＬＣ又は他の固形腫瘍である。

【０８４４】

一態様において、本発明は、ＮＣＡＭＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞は、ＮＣＡＭを発現する、方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は、神経芽細胞腫又は他の固形腫瘍である。

【０８４５】

一態様において、本発明は、ＣＡＩＸＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞は、ＣＡＩＸを発現する、方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は、腎臓癌、ＣＲＣ、子宮頸癌又は他の固形腫瘍である。

【０８４６】

一態様において、本発明は、ＥｐｈＡ２ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＥｐｈＡ２を発現する方法を提供する。一実施

形態において、処置される癌はＧＢＭである。
【０８４７】
一態様において、本発明は、ＧＤ３ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＧＤ３を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は黒色腫である。
【０８４８】
一態様において、本発明は、フコシルＧＭ１ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がフコシルＧＭを発現する方法を提供する。
【０８４９】
一態様において、本発明は、ｓＬｅＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がｓＬｅを発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌はＮＳＣＬＣ又はＡＭＬである。
【０８５０】
一態様において、本発明は、ＧＭ３ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＧＭ３を発現する方法を提供する。
【０８５１】
一態様において、本発明は、ＴＧＳ５ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＴＧＳ５を発現する方法を提供する。
【０８５２】
一態様において、本発明は、ＨＭＷＭＡＡＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＨＭＷＭＡＡを発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は黒色腫、神経膠芽腫又は乳癌である。
【０８５３】
一態様において、本発明は、ｏ－アセチル－ＧＤ２ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がｏ－アセチル－ＧＤ２を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は神経芽細胞腫又は黒色腫である。
【０８５４】
一態様において、本発明は、ＣＤ１９ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＣＤ１９を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は、葉酸受容体β、ＡＭＬ、骨髄腫である。
【０８５５】
一態様において、本発明は、ＴＥＭ１／ＣＤ２４８ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＴＥＭ１／ＣＤ２４８を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は固形腫瘍である。
【０８５６】
一態様において、本発明は、ＴＥＭ７ＲＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＴＥＭ７Ｒを発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は固形腫瘍である。
【０８５７】
一態様において、本発明は、ＣＬＤＮ６ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェ

クター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＣＬＤＮ６を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は卵巣癌、肺癌又は乳癌である。

【０８５８】

一態様において、本発明は、ＴＳＨＲＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＴＳＨＲを発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は甲状腺癌又は多発性骨髄腫である。

【０８５９】

一態様において、本発明は、ＧＰＲＣ５ＤＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＧＰＲＣ５Ｄを発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は多発性骨髄腫である。

【０８６０】

一態様において、本発明は、ＣＸＯＲＦ６１ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＣＸＯＲＦ６１を発現する方法を提供する。

【０８６１】

一態様において、本発明は、ＣＤ９７ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＣＤ９７を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は、Ｂ細胞悪性腫瘍、胃癌、膵臓癌、膵臓癌、食道癌、神経膠芽腫、乳癌又は結腸直腸癌である。

【０８６２】

一態様において、本発明は、ＣＤ１７９ａＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＣＤ１７９ａを発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌はＢ細胞悪性腫瘍である。

【０８６３】

一態様において、本発明は、ＡＬＫ　ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＡＬＫを発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は、ＮＳＣＬＣ、ＡＬＣＬ（未分化大細胞リンパ腫）、ＩＭＴ（炎症性筋線維芽細胞腫瘍）又は神経芽細胞腫である。

【０８６４】

一態様において、本発明は、ポリシアル酸ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がポリシアル酸を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は小細胞肺癌である。

【０８６５】

一態様において、本発明は、ＰＬＡＣ１ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞は、ＰＬＡＣ１を発現する、方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は、ＨＣＣ（肝細胞癌）である。

【０８６６】

一態様において、本発明は、ＧｌｏｂｏＨＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞は、ＧｌｏｂｏＨを発現する、方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は、卵巣癌、胃癌、前立腺癌、肺癌、乳癌又は膵臓

癌である。
【０８６７】
一態様において、本発明は、ＮＹ－ＢＲ－１ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞は、ＮＹ－ＢＲ－１を発現する、方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は、乳癌である。
【０８６８】
一態様において、本発明は、ＵＰＫ２ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＵＰＫ２を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は膀胱癌である。
【０８６９】
一態様において、本発明は、ＨＡＶＣＲ１ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＨＡＶＣＲ１を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は腎臓癌である。
【０８７０】
一態様において、本発明は、ＡＤＲＢ３ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＡＤＲＢ３を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌はユーイング肉腫である。
【０８７１】
一態様において、本発明は、ＰＡＮＸ３ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＰＡＮＸ３を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は骨肉腫である。
【０８７２】
一態様において、本発明は、ＧＰＲ２０ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＧＰＲ２０を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌はＧＩＳＴである。
【０８７３】
一態様において、本発明は、ＬＹ６ＫＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＬＹ６Ｋを発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は乳癌、肺癌、卵巣癌又は子宮頸癌である。
【０８７４】
一態様において、本発明は、ＯＲ５１Ｅ２ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＯＲ５１Ｅ２を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は前立腺癌である。
【０８７５】
一態様において、本発明は、ＴＡＲＰＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＴＡＲＰを発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は前立腺癌である。
【０８７６】
一態様において、本発明は、ＷＴ１ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＷＴ１を発現する方法を提供する。

【０８７７】
一態様において、本発明は、ＮＹ－ＥＳＯ－１ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＮＹ－ＥＳＯ－１を発現する方法を提供する。
【０８７８】
一態様において、本発明は、ＬＡＧＥ－１ａ　ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＬＡＧＥ－１ａを発現する方法を提供する。
【０８７９】
一態様において、本発明は、ＭＡＧＥ－Ａ１ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＭＡＧＥ－Ａ１を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は黒色腫である。
【０８８０】
一態様において、本発明は、ＭＡＧＥ　Ａ１ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＭＡＧＥ　Ａ１を発現する方法を提供する。
【０８８１】
一態様において、本発明は、ＥＴＶ６－ＡＭＬ　ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＥＴＶ６－ＡＭＬを発現する方法を提供する。
【０８８２】
一態様において、本発明は、精子タンパク質１７ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞が精子タンパク質１７を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は卵巣癌、ＨＣＣ又はＮＳＣＬＣである。
【０８８３】
一態様において、本発明は、ＸＡＧＥ１ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＸＡＧＥ１を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌はユーイング又は横紋筋肉腫である。
【０８８４】
一態様において、本発明は、Ｔｉｅ２　ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＴｉｅ２を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は固形腫瘍である。
【０８８５】
一態様において、本発明は、ＭＡＤ－ＣＴ－１ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＭＡＤ－ＣＴ－１を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は前立腺癌又は黒色腫である。
【０８８６】
一態様において、本発明は、ＭＡＤ－ＣＴ－２ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞は、ＭＡＤ－ＣＴ－２を発現する、方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は、前立腺癌、黒色腫である。

【０８８７】
一態様において、本発明は、Ｆｏｓ関連抗原１ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞は、Ｆｏｓ関連抗原１を発現する、方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は、神経膠腫、扁平上皮癌又は膵臓癌である。
【０８８８】
一態様において、本発明は、ｐ５３ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がｐ５３を発現する方法を提供する。
【０８８９】
一態様において、本発明は、プロステインＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がプロステインを発現する方法を提供する。
【０８９０】
一態様において、本発明は、サバイビン及びテロメラーゼＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がサバイビン及びテロメラーゼを発現する方法を提供する。
【０８９１】
一態様において、本発明は、ＰＣＴＡ－１／ガレクチン８ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＰＣＴＡ－１／ガレクチン８を発現する方法を提供する。
【０８９２】
一態様において、本発明は、ＭｅｌａｎＡ／ＭＡＲＴ１ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＭｅｌａｎＡ／ＭＡＲＴ１を発現する方法を提供する。
【０８９３】
一態様において、本発明は、Ｒａｓ変異体ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＲａｓ変異体を発現する方法を提供する。
【０８９４】
一態様において、本発明は、ｐ５３変異体ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がｐ５３変異体を発現する方法を提供する。
【０８９５】
一態様において、本発明は、ｈＴＥＲＴ　ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がｈＴＥＲＴを発現する方法を提供する。
【０８９６】
一態様において、本発明は、肉腫転座切断点ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞が肉腫転座切断点を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は肉腫である。
【０８９７】
一態様において、本発明は、ＭＬ－ＩＡＰ　ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＭＬ－ＩＡＰを発現する方法を提供する。

一実施形態において、処置される癌は黒色腫である。

【０８９８】

一態様において、本発明は、ＥＲＧＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＥＲＧ（ＴＭＰＲＳＳ２　ＥＴＳ融合遺伝子）を発現する方法を提供する。

【０８９９】

一態様において、本発明は、ＮＡ１７ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＮＡ１７を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は黒色腫である。

【０９００】

一態様において、本発明は、ＰＡＸ３ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＰＡＸ３を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は胞巣状横紋筋肉腫である。

【０９０１】

一態様において、本発明は、アンドロゲン受容体ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がアンドロゲン受容体を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は転移性前立腺癌である。

【０９０２】

一態様において、本発明は、サイクリンＢ１ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がサイクリンＢ１を発現する方法を提供する。

【０９０３】

一態様において、本発明は、ＭＹＣＮＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＭＹＣＮを発現する方法を提供する。

【０９０４】

一態様において、本発明は、ＲｈｏＣ　ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＲｈｏＣを発現する方法を提供する。

【０９０５】

一態様において、本発明は、ＴＲＰ－２ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＴＲＰ－２を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は黒色腫である。

【０９０６】

一態様において、本発明は、ＣＹＰ１Ｂ１ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＣＹＰ１Ｂ１を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は乳癌、結腸癌、肺癌、食道癌、皮膚癌、リンパ節癌、脳腫瘍又は精巣癌である。

【０９０７】

一態様において、本発明は、ＢＯＲＩＳ　ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＢＯＲＩＳを発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は肺癌である。

【０９０８】
一態様において、本発明は、ＳＡＲＴ３ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＳＡＲＴ３を発現する方法を提供する。
【０９０９】
一態様において、本発明は、ＰＡＸ５ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＰＡＸ５を発現する方法を提供する。
【０９１０】
一態様において、本発明は、ＯＹ－ＴＥＳ１ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＯＹ－ＴＥＳ１を発現する方法を提供する。
【０９１１】
一態様において、本発明は、ＬＣＫ　ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＬＣＫを発現する方法を提供する。
【０９１２】
一態様において、本発明は、ＡＫＡＰ－４ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＡＫＡＰ－４を発現する方法を提供する。
【０９１３】
一態様において、本発明は、ＳＳＸ２ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＳＳＸ２を発現する方法を提供する。
【０９１４】
一態様において、本発明は、ＲＡＧＥ－１ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＲＡＧＥ－１を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌はＲＣＣ（腎細胞癌）又は他の固形腫瘍である。
【０９１５】
一態様において、本発明は、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がヒトテロメラーゼ逆転写酵素を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は固形腫瘍である。
【０９１６】
一態様において、本発明は、ＲＵ１ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＲＵ１を発現する方法を提供する。
【０９１７】
一態様において、本発明は、ＲＵ２ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＲＵ２を発現する方法を提供する。
【０９１８】
一態様において、本発明は、腸カルボキシルエステラーゼＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞が腸カルボキシルエステラーゼを発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は甲状腺癌、ＲＣＣ、ＣＲＣ（結腸直腸癌）、乳癌又は他の固形腫瘍である。
【０９１９】

一態様において、本発明は、プロスターゼＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がプロスターゼを発現する方法を提供する。

【０９２０】

一態様において、本発明は、ＰＡＰＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＰＡＰを発現する方法を提供する。

【０９２１】

一態様において、本発明は、ＩＧＦ－Ｉ受容体ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＩＧＦ－Ｉ受容体を発現する方法を提供する。

【０９２２】

一態様において、本発明は、ｇｐ１００ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がｇｐ１００を発現する方法を提供する。

【０９２３】

一態様において、本発明は、ｂｃｒ－ａｂｌ　ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がｂｃｒ－ａｂｌを発現する方法を提供する。

【０９２４】

一態様において、本発明は、チロシナーゼＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がチロシナーゼを発現する方法を提供する。

【０９２５】

一態様において、本発明は、フコシルＧＭ１ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がフコシルＧＭ１を発現する方法を提供する。

【０９２６】

一態様において、本発明は、ｍｕｔ　ｈｓｐ７０－２ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がｍｕｔ　ｈｓｐ７０－２を発現する方法を提供する。一実施形態において、処置される癌は黒色腫である。

【０９２７】

一態様において、本発明は、ＣＤ７９ａＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＣＤ７９ａを発現する方法を提供する。

【０９２８】

一態様において、本発明は、ＣＤ７９ｂＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＣＤ７９ｂを発現する方法を提供する。

【０９２９】

一態様において、本発明は、ＣＤ７２ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＣＤ７２を発現する方法を提供する。

【０９３０】

一態様において、本発明は、ＬＡＩＲ１ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによ

って癌を処置する方法であって、癌細胞がＬＡＩＲ１を発現する方法を提供する。
【０９３１】
一態様において、本発明は、ＦＣＡＲ　ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＦＣＡＲを発現する方法を提供する。
【０９３２】
一態様において、本発明は、ＬＩＬＲＡ２ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＬＩＬＲＡ２を発現する方法を提供する。
【０９３３】
一態様において、本発明は、ＣＤ３００ＬＦ　ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＣＤ３００ＬＦを発現する方法を提供する。
【０９３４】
一態様において、本発明は、ＣＬＥＣ１２Ａ　ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＣＬＥＣ１２Ａを発現する方法を提供する。
【０９３５】
一態様において、本発明は、ＢＳＴ２ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＢＳＴ２を発現する方法を提供する。
【０９３６】
一態様において、本発明は、ＥＭＲ２ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＥＭＲ２を発現する方法を提供する。
【０９３７】
一態様において、本発明は、ＬＹ７５ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＬＹ７５を発現する方法を提供する。
【０９３８】
一態様において、本発明は、ＧＰＣ３ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＧＰＣ３を発現する方法を提供する。
【０９３９】
一態様において、本発明は、ＦＣＲＬ５ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＦＣＲＬ５を発現する方法を提供する。
【０９４０】
一態様において、本発明は、ＩＧＬＬ１ＣＡＲを発現するように操作された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、それを必要とする対象に提供することによって癌を処置する方法であって、癌細胞がＩＧＬＬ１を発現する方法を提供する。
【０９４１】
一態様において、本発明は、癌性腫瘍の増殖が阻害されるようにＰＤ１　ＣＡＲを使用したインビボでの対象の処置に関する。ＰＤ１　ＣＡＲは、癌性腫瘍の増殖を阻害するために単独で使用され得る。代わりに、ＰＤ１　ＣＡＲを、他のＣＡＲ、免疫原性物質、標準的な癌処置又は他の抗体と組み合わせて使用し得る。一実施形態において、対象は、ＰＤ１　ＣＡＲ及び本明細書に記載のＸＣＡＲで処置される。一実施形態において、ＰＤ１　ＣＡＲは、別のＣＡＲ、例えば本明細書に記載のＣＡＲ及びキナーゼ阻害剤、例えば本

明細書に記載のキナーゼ阻害剤と組み合わせて使用され得る。

【０９４２】

別の態様において、対象を処置する、例えば対象における過増殖性状態又は障害（例えば、癌）、例えば固形腫瘍、軟部組織腫瘍又は転移性病変を軽減又は緩和する方法が提供される。本明細書で使用される場合、用語「癌」は、病理組織学的型又は侵襲性のステージとは無関係に、全ての型の癌性増殖又は発癌過程、転移性組織又は悪性形質転換細胞、組織又は臓器を含むことを意味する。固形腫瘍の例には、肝臓、肺、乳房、リンパ系、消化管（例えば、結腸）、尿生殖路（例えば、腎細胞、尿路上皮細胞）、前立腺及び咽頭に影響を及ぼすものなど、種々の臓器系の悪性腫瘍、例えば肉腫、腺癌及び癌腫が含まれる。腺癌には、大部分の結腸癌、直腸癌、腎細胞癌、肝臓癌、肺の非小細胞癌、小腸の癌及び食道の癌などの悪性腫瘍が含まれる。一実施形態において、癌は黒色腫、例えば進行したステージの黒色腫である。前述の癌の転移性病変も本発明の方法及び組成物を使用して処置又は予防することができる。処置され得る他の癌の例としては、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚又は眼内の悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣の癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟部組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病を含む慢性又は急性白血病、小児固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓癌又は尿管癌、腎盂癌、中枢神経系（ＣＮＳ）新生物、原発性ＣＮＳリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮癌、Ｔ細胞リンパ腫、アスベストにより誘発された癌を含む環境的に誘発された癌及び前記癌の組み合わせが挙げられる。転移性癌、例えばＰＤ－Ｌ１を発現する転移性癌（Ｉｗａｉ　ｅｔ　ａｌ．（２００５）Ｉｎｔ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１７：１３３－１４４）の処置は、本明細書に記載の抗体分子を使用して達成され得る。

【０９４３】

増殖が阻害され得る例示的な癌には、典型的には免疫療法に応答性の癌が含まれる。処置のための癌の非限定的な例は、黒色腫（例えば、転移性悪性黒色腫）、腎臓癌（例えば、明細胞癌）、前立腺癌（例えば、ホルモン難治性前立腺腺癌）、乳癌、結腸癌及び肺癌（例えば、非小細胞性肺癌）を含む。更に、難治性又は再発性悪性腫瘍は、本明細書に記載の分子を使用して処置することができる。

【０９４４】

一態様において、本発明は、哺乳動物免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）における発現のために、プロモーターと操作可能に連結したＣＡＲを含むベクターに関する。一態様において、本発明は、本明細書に記載の癌関連抗原を発現する癌の処置における使用のための、本発明のＣＡＲを発現する組換え免疫エフェクター細胞を提供する。一態様において、本発明のＣＡＲ発現細胞は、ＣＡＲ発現細胞が癌細胞を標的とし、癌の増殖が阻害されるように、腫瘍細胞を、その表面に発現される少なくとも１つの癌関連抗原と接触させることができる。

【０９４５】

一態様において、本発明は、ＣＡＲＴが抗原に応答して活性化され、癌細胞を標的とするように、癌細胞を本発明のＣＡＲ発現細胞と接触させ、腫瘍の増殖が阻害されることを含む、癌の増殖を阻害する方法に関する。

【０９４６】

一態様において、本発明は、対象における癌を処置する方法に関する。この方法は、癌が対象において処置されるように、対象に本発明のＣＡＲ発現細胞を投与することを含む。一態様において、本明細書に記載の癌関連抗原の発現と関連する癌は、血液癌である。一態様において、血液癌は、白血病又はリンパ腫である。一態様において、本明細書に記載の癌関連抗原の発現に関連する癌には、限定されないが、例えばＢ細胞急性リンパ性白血病（「ＢＡＬＬ」）、Ｔ細胞急性リンパ性白血病（「ＴＡＬＬ」）、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）を例えば含むがそれに限定されない１つ以上の急性白血病、慢性骨髄性白血

病（ＣＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）を例えば含むがそれに限定されない１つ以上の慢性白血病を含めた癌及び悪性腫瘍が含まれる。本明細書に記載の癌関連抗原の発現に関連する更なる癌又は血液学的病態は、限定されないが、例えばＢ細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞新生物、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、小細胞型若しくは大細胞型濾胞性リンパ腫、悪性リンパ球増殖性病態、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄形成異常及び骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、形質芽球性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞新生物、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症及び骨髄性血球細胞の無効な産生（又は異形成）によってまとめられる種々の血液学的病態の群である「前白血病」などを含む。更に、本明細書に記載の癌関連抗原に関連する疾患としては、これらに限定されないが、例えば、本明細書に記載の癌関連抗原の発現に関連する、非定型的及び／又は非典型的な癌、悪性腫瘍、前癌状態又は増殖性疾患が挙げられる。

【０９４７】

いくつかの実施形態において、本発明のＣＡＲ発現細胞で処置され得る癌は、多発性骨髄腫である。多発性骨髄腫は、骨髄に形質細胞クローンが蓄積することを特徴とする血液の癌である。多発性骨髄腫の現在の治療法には、サリドマイドの類似体であるレナリドマイドによる処置が含まれるが、これに限定されるものではない。レナリドマイドは、抗腫瘍活性、血管新生阻害、免疫調節を含む活性を有する。一般的に、骨髄腫細胞は、フローサイトメトリーにより、本明細書に記載の癌関連抗原の発現について陰性であると考えられる。従って、実施形態において、例えば本明細書に記載のＣＤ１９　ＣＡＲを、骨髄腫細胞を標的とするために使用し得る。いくつかの実施形態において、本発明のＣＡＲ治療を、１つ以上の更なる治療、例えばレナリドマイド処置と組み合わせて使用することができる。

【０９４８】

本発明は、ある種の細胞療法を含み、ここで、免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）が、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現するように遺伝的に修飾され、ＣＡＲ発現Ｔ細胞又はＮＫ細胞が、それを必要とするレシピエントに注入される。注入された細胞は、レシピエントで腫瘍細胞を殺傷することができる。抗体療法と異なり、ＣＡＲ修飾免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）は、インビボで複製でき、持続した腫瘍制御をもたらし得る長期残留性をもたらす。種々の態様において、患者に投与された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）又はその子孫は、患者において、患者にＴ細胞又はＮＫ細胞を投与した後に少なくとも４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、１０ヶ月、１１ヶ月、１２ヶ月、１３ヶ月、１４ヶ月、１５ヶ月、１６ヶ月、１７ヶ月、１８ヶ月、１９ヶ月、２０ヶ月、２１ヶ月、２２ヶ月、２３ヶ月、２年、３年、４年又は５年持続する。

【０９４９】

本発明は、ある種の細胞療法も含み、ここで、免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を一過性に発現するように例えばインビトロ転写ＲＮＡにより改変され、ＣＡＲ　Ｔ細胞又はＮＫ細胞は、それを必要とするレシピエントに注入される。注入された細胞は、レシピエントで腫瘍細胞を殺傷することができる。そのため、種々の態様において、患者に投与した免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）は、患者にＴ細胞又はＮＫ細胞投与後、１ヶ月、例えば３週間、２週間、１週間未満存在する。

【０９５０】

何らかの特定の理論に拘束されないが、ＣＡＲ修飾免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）により惹起される抗腫瘍免疫応答は、能動的又は受動的免疫応答であり得るか又は代わりに直接的対間接的免疫応答によるものであり得る。一態様において、ＣＡＲ形質導入免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）は、本明細書に記載の癌関連抗原を発現するヒト癌細胞に応答して特定の炎症誘発性サイトカイン分泌及び強力

な細胞溶解性活性を示し、可溶性の本明細書に記載の癌関連抗原の阻害に抵抗し、バイスタンダー死滅を媒介し、確立されたヒト腫瘍の退縮を媒介する。例えば、本明細書に記載の癌関連抗原を発現する腫瘍の不均一な場における抗原低腫瘍細胞は、近辺の抗原陽性癌細胞に対して先に反応している癌関連抗原の本明細書に記載の癌関連抗原にリダイレクトされた免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）による間接的破壊を受け得る。

【０９５１】

一態様において、本発明の完全ヒトＣＡＲ修飾免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）は、哺乳動物におけるエクスビボ免疫化及び／又はインビボ治療のための一種のワクチンである。一態様において、哺乳動物は、ヒトである。

【０９５２】

エクスビボ免疫化に関して、ｉ）細胞の増殖、ｉｉ）細胞へのＣＡＲをコードする核酸の導入又はｉｉｉ）細胞の凍結保存の少なくとも１つが、哺乳動物に細胞を投与する前にインビトロで起こる。

【０９５３】

エクスビボ過程は、当技術分野で周知であり、下により詳細に記載する。簡潔には、細胞を哺乳動物（例えば、ヒト）から単離し、本明細書に記載するＣＡＲを発現するベクターで遺伝的に改変（即ちインビトロで形質導入又はトランスフェクト）される。ＣＡＲ修飾細胞を哺乳動物レシピエントに投与して、治療効果を提供できる。哺乳動物レシピエントは、ヒトであり得、ＣＡＲ修飾細胞は、レシピエントに対して自己であり得る。代わりに、細胞は、レシピエントに対して同種、同系又は異種であり得る。

【０９５４】

造血幹細胞及び前駆細胞のエクスビボ増殖のための方法は、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第５，１９９，９４２号明細書に記載され、本発明の細胞に適用され得る。他の適当な方法は、当技術分野で知られ、従って、本発明は、細胞のエクスビボ増殖の特定の方法に限定されない。簡潔には、免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）のエクスビボ培養及び増殖は、（１）哺乳動物からの採取した末梢血又は髄外植体からのＣＤ３４＋造血幹細胞及び前駆細胞回収、及び（２）エクスビボでのこのような細胞の増殖を含む。米国特許第５，１９９，９４２号明細書に記載される細胞増殖因子に加えて、ｆｌｔ３Ｌ、ＩＬ－１、ＩＬ－３及びｃ－ｋｉｔリガンドなどの他の因子を細胞の培養及び増殖に使用できる。

【０９５５】

エクスビボ免疫化の点で細胞ベースのワクチンを使用するのに加えて、本発明は、患者における抗原に対する免疫応答を惹起するための、インビボ免疫化のための組成物及び方法も提供する。

【０９５６】

一般に、本明細書に記載の細胞活性化及び増殖は、免疫不全状態である個体で惹起する疾患の処置及び予防に利用し得る。特に、本発明のＣＡＲ修飾免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、本明細書に記載の癌関連抗原の発現と関連する疾患、障害及び状態の処置に使用する。特定の態様において、本発明の細胞を、本明細書に記載の癌関連抗原の発現と関連する疾患、障害及び状態を発症するリスクのある患者の処置に使用する。従って、本発明は、処置を必要とする対象に、本発明のＣＡＲ修飾免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）の治療有効量を投与することを含む、本明細書に記載の癌関連抗原の発現と関連する疾患、障害及び状態の処置又は予防のための方法を提供する。

【０９５７】

一態様において、本発明のＣＡＲ発現細胞を、癌又は悪性腫瘍などの増殖性疾患又は脊髄形成異常症、骨髄異形成症候群又は前白血病状態などの前癌状態の処置に使用し得る。更に、本明細書に記載の癌関連抗原に関連する疾患としては、これらに限定されないが、例えば、本明細書に記載の癌関連抗原を発現する、非定型的及び／又は非典型的な癌、悪

性腫瘍、前癌状態又は増殖性疾患が挙げられる。本明細書に記載の癌関連抗原の発現に関連する非癌関連の適応症には、限定されないが、例えば自己免疫疾患（例えば、狼瘡）、炎症性障害（アレルギー及び喘息）及び移植が含まれる。

【０９５８】

本発明のＣＡＲ修飾免疫エフェクター細胞、（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、単独で又は希釈剤及び／又はＩＬ－２又は他のサイトカイン又は細胞集団などの他の成分と組み合わせて医薬組成物として投与し得る。

【０９５９】

血液癌

血液癌状態は、白血病、リンパ腫並びに血液、骨髄及びリンパ系に影響する悪性リンパ増殖状態などの癌の型である。

【０９６０】

白血病は、急性白血病及び慢性白血病に分類できる。急性白血病は、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）及び急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）として更に分類され得る。慢性白血病は、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）及び慢性リンパ系白血病（ＣＬＬ）を含む。他の関連する状態は、骨髄球性血液細胞の産生不良（又は異形成）によりまとめられる血液学的状態の多様な集合であり、ＡＭＬに形質転換するリスクがある骨髄異形成症候群（ＭＤＳ、以前は「前白血病状態」として知られる）を含む。

【０９６１】

リンパ腫は、リンパ球から生じる血液細胞腫瘍の群である。例示的なリンパ腫は、非ホジキンリンパ腫及びホジキンリンパ腫を含む。

【０９６２】

本発明は、癌を処置するための組成物及び方法を提供する。一態様において、癌は、血液癌であり、血液癌が白血病又はリンパ腫であるものを含むが、これらに限定されない。一態様において、本発明のＣＡＲ発現細胞を使用して、これらに限定されないが、例えば、これらに限定されないが、例えばＢ細胞急性リンパ性白血病（「ＢＡＬＬ」）、Ｔ細胞急性リンパ性白血病（「ＴＡＬＬ」）、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）を含む、１つ以上の急性白血病；これらに限定されないが、例えば、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）を含む、１つ以上の慢性白血病；これらに限定されないが、例えば、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞の新生物、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ヘアリーセル白血病、小細胞型若しくは大細胞型濾胞性リンパ腫、悪性のリンパ増殖性状態、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、脊髄形成異常及び骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、形質芽細胞リンパ腫、形質細胞様樹状細胞の新生物、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症及び骨髄の血液細胞の無効な産生（又は異形成）を併せ持つ血液学的な状態の多様な集合体である「前白血病状態」などを含む、更なる血液癌又は血液学的状態などの癌及び悪性腫瘍を処置し得る。更に、本明細書に記載の癌関連抗原に関連する疾患としては、これらに限定されないが、例えば、本明細書に記載の癌関連抗原を発現する、非定型的及び／又は非典型的な癌、悪性腫瘍、前癌状態又は増殖性疾患が挙げられる。

【０９６３】

本発明は、本明細書に記載の癌関連抗原を発現する細胞集団の増殖を阻害する又は低減する方法も提供し、本方法は、本明細書に記載の癌関連抗原を発現する細胞を含む細胞集団を、本明細書に記載の癌関連抗原を発現する細胞に結合する本発明のＣＡＲ発現Ｔ細胞又はＮＫ細胞に接触させることを含む。特定の態様において、本発明は、本明細書に記載の癌関連抗原を発現する癌細胞集団の増殖を阻害する又は低減する方法を提供し、本方法は、本明細書に記載の癌関連抗原を発現する癌細胞集団を、本明細書に記載の癌関連抗原を発現する細胞に結合する本発明のＣＡＲ発現Ｔ細胞又はＮＫ細胞に接触させることを含む。一態様において、本発明は、本明細書に記載の癌関連抗原を発現する癌細胞集団の増殖を阻害する又は低減する方法を提供し、本方法は、本明細書に記載の癌関連抗原を発現

する癌細胞集団を、本明細書に記載の癌関連抗原を発現する細胞に結合する本発明のＣＡＲ発現Ｔ細胞又はＮＫ細胞に接触させることを含む。特定の態様において、本発明のＣＡＲ発現細胞Ｔ細胞又はＮＫ細胞は、細胞及び／又は癌細胞の含量、数、量又はパーセンテージを、陰性対照と比較して、骨髄性白血病又は本明細書に記載の癌関連抗原を発現する細胞と関連する別の癌を有する対象又は動物モデルで少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６５％、少なくとも７５％、少なくとも８５％、少なくとも９５％又は少なくとも９９％減少させる。一態様において、対象は、ヒトである。

【０９６４】

本発明は、本明細書に記載の癌関連抗原を発現する細胞（例えば、本明細書に記載の癌関連抗原を発現する血液癌又は非定型癌）と関連する疾患を予防、処置及び／又は管理する方法も提供し、本方法は、本明細書に記載の癌関連抗原を発現する細胞に結合する本発明のＣＡＲ　Ｔ細胞又はＮＫ細胞を、必要とする対象に投与することを含む。一態様において、対象は、ヒトである。本明細書に記載の癌関連抗原を発現する細胞と関係する障害の非限定的な例は、自己免疫性障害（狼瘡など）、炎症性障害（アレルギー及び喘息など）及び癌（本明細書に記載の癌関連抗原を発現する血液癌又は非定型癌など）を含む。

【０９６５】

本発明は、本明細書に記載の癌関連抗原を発現する細胞と関連する疾患を予防、処置及び／又は管理する方法も提供し、本方法は、本明細書に記載の癌関連抗原を発現する細胞に結合する本発明のＣＡＲ　Ｔ細胞又はＮＫ細胞を、必要とする対象に投与することを含む。一態様において、対象は、ヒトである。

【０９６６】

本発明は、本明細書に記載の癌関連抗原を発現する細胞と関連する癌の再発を予防する方法を提供し、本方法は、本明細書に記載の癌関連抗原を発現する細胞に結合する本発明のＣＡＲ　Ｔ細胞又はＮＫ細胞を、それを必要とする対象に投与することを含む。一態様において、方法は、処置を必要とする対象に、本明細書に記載の癌関連抗原を発現する細胞と結合する有効量の本明細書に記載のＣＡＲ発現Ｔ細胞又はＮＫ細胞を、有効量の別の治療と組み合わせて投与することを含む。

【０９６７】

組み合わせ治療

本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞は、他の公知の薬剤及び治療と組み合わせて使用され得る。本明細書で使用する「組み合わせて」投与するとは、２つの（又はそれを超える）異なる処置を、対象が障害を患っている過程中に対象に送達することを意味し、例えば２つ以上の処置を、対象が障害と診断された後に且つ障害が治癒又は撲滅される前に、又は処置が他の理由で中止される前に送達される。一実施形態において、投与期間の重複があるように、一方の処置の送達は、第２の処置の送達開始時に依然として行われている。これは、本明細書では「同時（ｓｉｍｕｌｔａｎｅｏｕｓ）」又は「同時（ｃｏｎｃｕｒｒｅｎｔ）送達」ということがある。他の実施形態において、一方の処置の送達は、他の処置の送達が始まる前に終わる。いずれかの場合の一実施形態において、処置は、組み合わせ投与のためにより有効である。例えば、第２の処置剤は、より有効である、例えば等しい効果が少ない第２の処置剤で見られるか、又は第２の処置剤は、第２の処置剤を第１の処置剤の非存在下で投与したときに見られるよりも大きい程度で症状を軽減するか又は第１の処置剤で同様の状況が見られる。一実施形態において、送達、障害と関係する症状又は他のパラメータの減少は、他方の処置剤の非存在下において一方の処置剤の送達で観察されるより大きい。２つの処置の効果は、一部相加的、完全相加的又は相加的より大きいものであり得る。送達は、送達した第１の処置の効果が第２の薬剤の送達時になお検出可能であるようなものであり得る。

【０９６８】

本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞及び少なくとも１つの更なる治療剤を同時に、同じ又は別の組成物で又は逐次的に投与できる。逐次投与について、本明細書に記載のＣＡＲ発

現細胞をまず投与し得、更なる薬剤を次に投与し得、又は投与の順番が逆であり得る。

【０９６９】

ＣＡＲ治療及び／又は他の治療剤、方法又はモダリティを活動性障害の期間又は寛解又は低活動性疾患の期間に投与できる。ＣＡＲ治療を他の処置の処置前、処置と同時に、処置後又は障害の寛解中に投与できる。

【０９７０】

組み合わせて投与するとき、ＣＡＲ治療及び更なる薬剤（例えば、第２又は第３の薬剤）又は全てを、個々に、例えば単剤療法として使用する各薬剤の量又は投与より高い、低い又は同じ量又は用量で投与できる。一実施形態において、ＣＡＲ治療、更なる薬剤（例えば、第２又は第３の薬剤）又は全ての投与される量又は用量は、個々に、例えば単剤療法として使用する各薬剤の量又は用量より低い（例えば、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％又は少なくとも５０％）。他の実施形態において、所望の効果（例えば、癌の処置）を生じるＣＡＲ治療、更なる薬剤（例えば、第２又は第３の薬剤）又は全ての投与される量又は用量は、同じ治療効果を達成するのに必要である、個々に、例えば単剤療法として使用する各薬剤の量又は用量より低い（例えば、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％又は少なくとも５０％低い）。

【０９７１】

更なる態様において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞は、処置レジメンにおいて、手術、化学療法、放射線、シクロスポリン、アザチオプリン、メトトレキサート、ミコフェノレート、ＦＫ５０６などの免疫抑制剤、抗体又はＣＡＭＰＡＴＨ、抗ＣＤ３抗体などの他の免疫除去剤若しくは他の抗体療法、サイトキシン、フルダラビン、シクロスポリン、ＦＫ５０６、ラパマイシン、ミコフェノール酸、ステロイド、ＦＲ９０１２２８、サイトカイン及び照射、Ｉｚｕｍｏｔｏ ｅｔ ａｌ．２００８ Ｊ Ｎｅｕｒｏｓｕｒｇ １０８：９６３－９７１に記載されるものなどのペプチドワクチンと組み合わせて使用され得る。

【０９７２】

一実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞を化学療法剤と組み合わせて使用できる。例示的な化学療法剤は、アントラサイクリン（例えば、ドキソルビシン（例えば、リポソームドキソルビシン））、ビンカアルカロイド（例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン）、アルキル化剤（例えば、シクロホスファミド、ダカルバジン、メルファラン、イホスファミド、テモゾロミド）、免疫細胞抗体（例えば、アレムツズマブ、ゲムツズマブ、リツキシマブ、オファツムマブ、トシツモマブ、ブレンツキシマブ）、代謝拮抗剤（例えば、葉酸アンタゴニスト、ピリミジン類似体、プリン類似体及びアデノシンデアミナーゼ阻害剤（例えば、フルダラビン））、ｍＴＯＲ阻害剤、ＴＮＦＲグルココルチコイド誘発ＴＮＦＲ関連タンパク質（ＧＩＴＲ）アゴニスト、プロテアソーム阻害剤（例えば、アクラシノマイシンＡ、グリオトキシン又はボルテゾミブ）、サリドマイド又はサリドマイド誘導体（例えば、レナリドマイド）などの免疫調節剤を含む。

【０９７３】

併用療法における使用が企図される一般的化学療法剤は、アナストロゾール（アリミデックス（登録商標））、ビカルタミド（カソデックス（登録商標））、硫酸ブレオマイシン（Ｂｌｅｎｏｘａｎｅ（登録商標））、ブスルファン（マイレラン（登録商標））、ブスルファン注（ブスルフェクス（登録商標））、カペシタビン（ゼローダ（登録商標））、Ｎ４－ペントキシカルボニル－５－デオキシ－５－フルオロシチジン、カルボプラチン（パラプラチン（登録商標））、カルムスチン（ＢｉＣＮＵ（登録商標））、クロラムブシル（リューケラン（登録商標））、シスプラチン（Ｐｌａｔｉｎｏｌ（登録商標））、クラドリビン（ロイスタチン（登録商標））、シクロホスファミド（シトキサン（登録商標）又はＮｅｏｓａｒ（登録商標））、シタラビン、シトシンアラビノシド（Ｃｙｔｏｓａｒ－Ｕ（登録商標））、シタラビンリポソーム注射（ＤｅｐｏＣｙｔ（登録商標））、ダカルバジン（ＤＴＩＣ－Ｄｏｍｅ（登録商標））、ダクチノマイシン（アクチノマイシ

ンＤ、Ｃｏｓｍｅｇａｎ）、塩酸ダウノルビシン（Ｃｅｒｕｂｉｄｉｎｅ（登録商標））、クエン酸ダウノルビシンリポソーム注射（ＤａｕｎｏＸｏｍｅ（登録商標））、デキサメサゾン、ドセタキセル（タキソテール（登録商標））、塩酸ドキソルビシン（アドリアマイシン（登録商標）、Ｒｕｂｅｘ（登録商標））、エトポシド（ベプシド（登録商標））、リン酸フルダラビン（フルダラ（登録商標））、５－フルオロウラシル（アドルシル（登録商標）、エフデックス（登録商標））、フルタミド（Ｅｕｌｅｘｉｎ（登録商標））、テザシチビン、ゲムシタビン（ジフルオロデオキシシチジン）、ヒドロキシ尿素（ハイドレア（登録商標））、イダルビシン（イダマイシン（登録商標））、イホスファミド（ＩＦＥＸ（登録商標））、イリノテカン（Ｃａｍｐｔｏｓａｒ（登録商標））、Ｌ－アスパラギナーゼ（ＥＬＳＰＡＲ（登録商標））、ロイコボリンカルシウム、メルファラン（アルケラン（登録商標））、６－メルカプトプリン（ピュリネソール（登録商標））、メトトレキサート（Ｆｏｌｅｘ（登録商標））、ミトキサントロン（ノバントロン（登録商標））、マイロターグ、パクリタキセル（タキソール（登録商標））、ｐｈｏｅｎｉｘ（イットリウム９０／ＭＸ－ＤＴＰＡ）、ペントスタチン、ポリフェプロザン２０とカルムスチンインプラント（グリアデル（登録商標））、クエン酸タモキシフェン（ノルバデックス（登録商標））、テニポシド（Ｖｕｍｏｎ（登録商標））、６－チオグアニン、チオテパ、チラパザミン（Ｔｉｒａｚｏｎｅ（登録商標））、注射用塩酸トポテカン（ハイカムチン（登録商標））、ビンブラスチン（Ｖｅｌｂａｎ（登録商標））、ビンクリスチン（オンコビン（登録商標））及びビノレルビン（ナベルビン（登録商標））を含む。

【０９７４】

例示的なアルキル化剤は、窒素マスタード、エチレンイミン誘導体、アルキルスルホネート、ニトロソウレア類及びトリアゼン）：ウラシルマスタード（アミノウラシルマスタード（登録商標）、Ｃｈｌｏｒｅｔｈａｍｉｎａｃｉｌ（登録商標）、Ｄｅｍｅｔｈｙｌｄｏｐａｎ（登録商標）、Ｄｅｓｍｅｔｈｙｌｄｏｐａｎ（登録商標）、Ｈａｅｍａｎｔｈａｍｉｎｅ（登録商標）、Ｎｏｒｄｏｐａｎ（登録商標）、Ｕｒａｃｉｌ ｎｉｔｒｏｇｅｎ ｍｕｓｔａｒｄ（登録商標）、Ｕｒａｃｉｌｌｏｓｔ（登録商標）、Ｕｒａｃｉｌｍｏｓｔａｚａ（登録商標）、ウラムスチン（登録商標）、ウラムスチン（登録商標））、クロルメチン（Ｍｕｓｔａｒｇｅｎ（登録商標））、シクロホスファミド（シトキサン（登録商標）、Ｎｅｏｓａｒ（登録商標）、Ｃｌａｆｅｎ（登録商標）、エンドキサン（登録商標）、Ｐｒｏｃｙｔｏｘ（登録商標）、Ｒｅｖｉｍｍｕｎｅ（商標））、イホスファミド（Ｍｉｔｏｘａｎａ（登録商標））、メルファラン（アルケラン（登録商標））、クロラムブシル（リューケラン（登録商標））、ピポブロマン（Ａｍｅｄｅｌ（登録商標）、Ｖｅｒｃｙｔｅ（登録商標））、トリエチレンメラミン（ヘメル（登録商標）、Ｈｅｘａｌｅｎ（登録商標）、Ｈｅｘａｓｔａｔ（登録商標））、トリエチレンチオホスホロアミン、テモゾロミド（テモダール（登録商標））、チオテパ（Ｔｈｉｏｐｌｅｘ（登録商標））、ブスルファン（Ｂｕｓｉｌｖｅｘ（登録商標）、マイレラン（登録商標））、カルムスチン（ＢｉＣＮＵ（登録商標））、ロムスチン（ＣｅｅＮＵ（登録商標））、ストレプトゾシン（Ｚａｎｏｓａｒ（登録商標））及びダカルバジン（ＤＴＩＣ－Ｄｏｍｅ（登録商標））を含むが、これらに限定されない。アルキル化剤の更なる例は、オキサリプラチン（エロキサチン（登録商標））；テモゾロミド（テモダール（登録商標）及びテモダール（登録商標））；ダクチノマイシン（別名アクチノマイシン－Ｄ、Ｃｏｓｍｅｇｅｎ（登録商標））；メルファラン（別名Ｌ－ＰＡＭ、Ｌ－サルコリシン及びフェニルアラニンマスタード、アルケラン（登録商標））；アルトレタミン（別名ヘキサメチルメラミン（ＨＭＭ）、Ｈｅｘａｌｅｎ（登録商標））；カルムスチン（ＢｉＣＮＵ（登録商標））；ベンダムスチン（Ｔｒｅａｎｄａ（登録商標））；ブスルファン（ブスルフェクス（登録商標）及びマイレラン（登録商標））；カルボプラチン（パラプラチン（登録商標））；ロムスチン（別名ＣＣＮＵ、ＣｅｅＮＵ（登録商標））；シスプラチン（別名ＣＤＤＰ、Ｐｌａｔｉｎｏｌ（登録商標）及びＰｌａｔｉｎｏｌ（登録商標）－ＡＱ）；クロラムブシル（リューケラン（登録商標））；シクロホスファミド（シトキサン（登録商標）及びＮｅｏｓａｒ（登録商標））；ダカルバジン（別名ＤＴＩＣ、ＤＩＣ及びイミダ

ゾールカルボキサミド、ＤＴＩＣ－Ｄｏｍｅ（登録商標））；アルトレタミン（別名ヘキサメチルメラミン（ＨＭＭ）、Ｈｅｘａｌｅｎ（登録商標））；イホスファミド（Ｉｆｅｘ（登録商標））；Ｐｒｅｄｎｕｍｕｓｔｉｎｅ；プロカルバジン（Ｍａｔｕｌａｎｅ（登録商標））；メクロレタミン（別名窒素マスタード、ムスチン及び塩酸メクロロエタミン、Ｍｕｓｔａｒｇｅｎ（登録商標））；ストレプトゾシン（Ｚａｎｏｓａｒ（登録商標））；チオテパ（別名チオホスホアミド、ＴＥＳＰＡ及びＴＳＰＡ、Ｔｈｉｏｐｌｅｘ（登録商標））；シクロホスファミド（エンドキサン（登録商標）、シトキサン（登録商標）、Ｎｅｏｓａｒ（登録商標）、Ｐｒｏｃｙｔｏｘ（登録商標）、Ｒｅｖｉｍｍｕｎｅ（登録商標））；及びベンダムスチンＨＣｌ（Ｔｒｅａｎｄａ（登録商標））を含むが、これらに限定されない。

【０９７５】

実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞を、フルダラビン、シクロホスファミド及び／又はリツキシマブと組み合わせて対象に投与する。実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞を、フルダラビン、シクロホスファミド及びリツキシマブ（ＦＣＲ）と組み合わせて対象に投与する。実施形態において、対象は、ＣＬＬを有する。例えば、対象は、染色体１７の短腕に欠失を有する（例えば、白血病性細胞におけるｄｅｌ（１７ｐ））。他の例において、対象は、ｄｅｌ（１７ｐ）を有しない。実施形態において、対象は、免疫グロブリン重鎖可変領域（IgV_H）遺伝子に変異を含む白血病性細胞を含む。他の実施形態において、対象は、免疫グロブリン重鎖可変領域（IgV_H）遺伝子に変異を含む白血病性細胞を含まない。実施形態において、フルダラビンを約１０～５０ｍｇ／ｍ^2（例えば、約１０～１５、１５～２０、２０～２５、２５～３０、３０～３５、３５～４０、４０～４５又は４５～５０ｍｇ／ｍ^2）の用量で例えば静脈内に投与する。実施形態において、シクロホスファミドを約２００～３００ｍｇ／ｍ^2（例えば、約２００～２２５、２２５～２５０、２５０～２７５又は２７５～３００ｍｇ／ｍ^2）の用量で例えば静脈内に投与する。実施形態において、リツキシマブを約４００～６００ｍｇ／ｍ２（例えば、４００～４５０、４５０～５００、５００～５５０又は５５０～６００ｍｇ／ｍ^2）の用量で例えば静脈内に投与する。

【０９７６】

実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞をベンダムスチン及びリツキシマブと組み合わせて対象に投与する。実施形態において、対象は、ＣＬＬを有する。例えば、対象は、染色体１７の短腕に欠失を有する（例えば、白血病性細胞におけるｄｅｌ（１７ｐ））。他の例において、対象は、ｄｅｌ（１７ｐ）を有しない。実施形態において、対象は、免疫グロブリン重鎖可変領域（IgV_H）遺伝子に変異を含む白血病性細胞を含む。他の実施形態において、対象は、免疫グロブリン重鎖可変領域（IgV_H）遺伝子に変異を含む白血病性細胞を含まない。実施形態において、ベンダムスチンを約７０～１１０ｍｇ／ｍ２（例えば、７０～８０、８０～９０、９０～１００又は１００～１１０ｍｇ／ｍ２）の用量で例えば静脈内に投与する。実施形態において、リツキシマブを約４００～６００ｍｇ／ｍ２（例えば、４００～４５０、４５０～５００、５００～５５０又は５５０～６００ｍｇ／ｍ^2）の用量で例えば静脈内に投与する。

【０９７７】

実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞をリツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及び／又はコルチコステロイド（例えば、プレドニゾン）と組み合わせて対象に投与する。実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞をリツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾン（Ｒ－ＣＨＯＰ）と組み合わせて対象に投与する。実施形態において、対象は、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）を有する。実施形態において、対象は、巨大腫瘤がない限局したステージのＤＬＢＣＬ（例えば、７ｃｍ未満のサイズ／直径の腫瘍を含む）を有する。実施形態において、対象は、Ｒ－ＣＨＯＰと組み合わせて放射線で処置される。例えば、対象にＲ－ＣＨＯＰ（例えば、１～６サイクル、例えば１、２、３、４、５又は６サイクルのＲ－ＣＨＯＰ）、続いて放射線を投与する。ある場合、対象

に放射線後Ｒ－ＣＨＯＰ（例えば、１～６サイクル、例えば１、２、３、４、５又は６サイクルのＲ－ＣＨＯＰ）を投与する。

【０９７８】

実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞をエトポシド、プレドニゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン及び／又はリツキシマブと組み合わせて対象に投与する。実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞をエトポシド、プレドニゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン及びリツキシマブ（ＥＰＯＣＨ－Ｒ）と組み合わせて対象に投与する。実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞を用量調節ＥＰＯＣＨ－Ｒ（ＤＡ－ＥＰＯＣＨ－Ｒ）と組み合わせて対象に投与する。実施形態において、対象は、Ｂ細胞リンパ腫、例えばＭｙｃ再配列侵襲性Ｂ細胞リンパ腫を有する。

【０９７９】

実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞をリツキシマブ及び／又はレナリドマイドと組み合わせて対象に投与する。レナリドマイド（（ＲＳ）－３－（４－アミノ－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン）は、免疫調節剤である。実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞をリツキシマブ及びレナリドマイドと組み合わせて対象に投与する。実施形態において、対象は、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）又はマントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）を有する。実施形態において、対象は、ＦＬを有し、癌治療剤で先に処置されていない。実施形態において、レナリドマイドを約１０～２０ｍｇ（例えば、１０～１５ｍｇ又は１５～２０ｍｇ）で例えば連日投与する。実施形態において、リツキシマブを約３５０～５５０ｍｇ／ｍ^2（例えば、３５０～３７５、３７５～４００、４００～４２５、４２５～４５０、４５０～４７５又は４７５～５００ｍｇ／ｍ^2）で例えば静脈内投与する。

【０９８０】

例示的なｍＴＯＲ阻害剤は、例えば、テムシロリムス；リダフォロリムス（以前はデフェロリムスとして既知、（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－４－［（２Ｒ）－２－［（１Ｒ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｒ，１６Ｅ，１８Ｒ，１９Ｒ，２１Ｒ，２３Ｓ，２４Ｅ，２６Ｅ，２８Ｚ，３０Ｓ，３２Ｓ，３５Ｒ）－１，１８－ジヒドロキシ－１９，３０－ジメトキシ－１５，１７，２１，２３，２９，３５－ヘキサメチル－２，３，１０，１４，２０－ペンタオキソ－１１，３６－ジオキサ－４－アザトリシクロ［３０．３．１．０^{4,9}］ヘキサトリアコンター１６，２４，２６，２８－テトラエン－１２－イル］プロピル］－２－メトキシシクロヘキシルジメチルホスフィネート、ＡＰ２３５７３及びＭＫ８６６９としても知られ、国際公開第０３／０６４３８３号パンフレットに記載）；エベロリムス（アフィニトール（登録商標）又はＲＡＤ００１）；ラパマイシン（ＡＹ２２９８９、シロリムス（登録商標））；シマピモド（ＣＡＳ　１６４３０１－５１－３）；エムシロリムス、（５－｛２，４－ビス［（３Ｓ）－３－メチルモルホリン－４－イル］ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－２－メトキシフェニル）メタノール（ＡＺＤ８０５５）；２－アミノ－８－［トランス－４－（２－ヒドロキシエトキシ）シクロヘキシル］－６－（６－メトキシ－３－ピリジニル）－４－メチル－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７（８Ｈ）－オン（ＰＦ０４６９１５０２、ＣＡＳ　１０１３１０１－３６－４）；及びＮ^2－［１，４－ジオキソ－４－［［４－（４－オキソ－８－フェニル－４Ｈ－１－ベンゾピラン－２－イル）モルホリニウム－４－イル］メトキシ］ブチル］－Ｌ－アルギニルグリル－Ｌ－α－アスパルチルＬ－セリン－、分子内塩（ＳＦ１１２６、ＣＡＳ　９３６４８７－６７－１）（配列番号１２６２）及びＸＬ７６５を含む。

【０９８１】

例示的な免疫調節剤は、例えば、アフツズマブ（Ｒｏｃｈｅ（登録商標）から入手可能）；ペグフィルグラスチム（Ｎｅｕｌａｓｔａ（登録商標））；レナリドマイド（ＣＣ－５０１３、レブリミド（登録商標））；サリドマイド（サロミド（登録商標））、アクチミド（ＣＣ４０４７）；及びＩＲＸ－２（インターロイキン１、インターロイキン２及びインターフェロンγを含むヒトサイトカイン混合物、ＣＡＳ　９５１２０９－７１－５、

ＩＲＸ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓから入手可能）を含む。

【０９８２】

例示的なアントラサイクリンは、例えば、ドキソルビシン（アドリアマイシン（登録商標）及びＲｕｂｅｘ（登録商標））；ブレオマイシン（ｌｅｎｏｘａｎｅ（登録商標））；ダウノルビシン（塩酸ダウノルビシン、ダウノマイシン及び塩酸ルビドマイシン、Ｃｅｒｕｂｉｄｉｎｅ（登録商標））；ダウノルビシンリポソーム（クエン酸ダウノルビシンリポソーム、ＤａｕｎｏＸｏｍｅ（登録商標））；ミトキサントロン（ＤＨＡＤ、ノバントロン（登録商標））；エピルビシン（Ｅｌｌｅｎｃｅ（商標））；イダルビシン（イダマイシン（登録商標）、イダマイシンＰＦＳ（登録商標））；マイトマイシンＣ（ムタマイシン（登録商標））；ゲルダナマイシン；ハービマイシン；ラビドマイシン；及びデスアセチルラビドマイシンを含む。

【０９８３】

例示的なビンカアルカロイドは、例えば、酒石酸ビノレルビン（ナベルビン（登録商標））、ビンクリスチン（オンコビン（登録商標））及びビンデシン（Ｅｌｄｉｓｉｎｅ（登録商標））；ビンブラスチン（別名硫酸ビンブラスチン、ビンカロイコブラスチン及びＶＬＢ、Ａｌｋａｂａｎ－ＡＱ（登録商標）及びＶｅｌｂａｎ（登録商標））；及びビノレルビン（ナベルビン（登録商標））を含む。

【０９８４】

例示的なプロテオソーム阻害剤は、ボルテゾミブ（ベルケイド（登録商標））；カーフィルゾミブ（ＰＸ－１７１－００７、（Ｓ）－４－メチル－Ｎ－（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－メチル－１－（（Ｒ）－２－メチルオキシラン－２－イル）－１－オキソペンタン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）－２－（（Ｓ）－２－（２－モルホリノアセトアミド）－４－フェニルブタンアミド）－ペンタンアミド）；マリゾミブ（ＮＰＩ－００５２）；イキサゾミブクエン酸エステル（ＭＬＮ－９７０８）；デランゾミブ（ＣＥＰ－１８７７０）；及びＯ－メチル－Ｎ－［（２－メチル－５－チアゾリル）カルボニル］－Ｌ－セリル－Ｏ－メチル－Ｎ－［（１Ｓ）－２－［（２Ｒ）－２－メチル－２－オキシラニル］－２－オキソ－１－（フェニルメチル）エチル］－Ｌ－セリンアミド（ＯＮＸ－０９１２）を含む。

【０９８５】

実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞をブレンツキシマブと組み合わせて対象に投与する。ブレンツキシマブは、抗ＣＤ３０抗体及びモノメチルオーリスタチンＥの抗体－薬物コンジュゲートである。実施形態において、対象は、ホジキンリンパ腫（ＨＬ）、例えば再発性又は難治性ＨＬを有する。実施形態において、対象は、ＣＤ３０＋ＨＬを含む。実施形態において、対象は、自己幹細胞移植（ＡＳＣＴ）を受けている。実施形態において、対象は、ＡＳＣＴを受けていない。実施形態において、ブレンツキシマブを約１～３ｍｇ／ｋｇ（例えば、約１～１．５ｍｇ／ｋｇ、１．５～２ｍｇ／ｋｇ、２～２．５ｍｇ／ｋｇ又は２．５～３ｍｇ／ｋｇ）で例えば静脈内に例えば３週間毎に投与する。

【０９８６】

実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞をブレンツキシマブ及びダカルバジン又はブレンツキシマブとベンダムスチンとの組み合わせと組み合わせて対象に投与する。ダカルバジンは、化学名５－（３，３－ジメチル－１－トリアゼニル）イミダゾール－４－カルボキサミドを有するアルキル化剤である。ベンダムスチンは、化学名４－［５－［ビス（２－クロロエチル）アミノ］－１－メチルベンズイミダゾール－２－イル］ブタン酸を有するアルキル化剤である。実施形態において、対象は、ホジキンリンパ腫（ＨＬ）を有する。実施形態において、対象は、癌治療剤で先に処置されていない。実施形態において、対象は、少なくとも６０歳、例えば６０歳、６５歳、７０歳、７５歳、８０歳、８５歳又はそれを超える。実施形態において、ダカルバジンを約３００～４５０ｍｇ／ｍ^2（例えば、約３００～３２５、３２５～３５０、３５０～３７５、３７５～４００、４００～４２５又は４２５～４５０ｍｇ／ｍ^2）の用量で例えば静脈内に投与する。実施

形態において、ベンダムスチンを約７５～１２５ｍｇ／ｍ^2（例えば、７５～１００又は１００～１２５ｍｇ／ｍ^2、例えば約９０ｍｇ／ｍ^2）の用量で例えば静脈内に投与する。実施形態において、ブレンツキシマブを約１～３ｍｇ／ｋｇ（例えば、約１～１．５ｍｇ／ｋｇ、１．５～２ｍｇ／ｋｇ、２～２．５ｍｇ／ｋｇ又は２．５～３ｍｇ／ｋｇ）で例えば静脈内に例えば３週間毎に投与する。

【０９８７】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞を対象にＣＤ２０阻害剤、例えば抗ＣＤ２０抗体（例えば、抗ＣＤ２０単又は二特異的抗体）又はその断片と組み合わせて投与する。例示的な抗ＣＤ２０抗体は、リツキシマブ、オファツムマブ、オクレリズマブ、ベルツズマブ、オビヌツズマブ、ＴＲＵ－０１５（Ｔｒｕｂｉｏｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、オカラツズマブ及びＰｒｏ１３１９２１（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）を含むが、これらに限定されない。例えば、Ｌｉｍ ｅｔ ａｌ．Ｈａｅｍａｔｏｌｏｇｉｃａ．９５．１（２０１０）：１３５－４３を参照されたい。

【０９８８】

いくつかの実施形態において、抗ＣＤ２０抗体は、リツキシマブを含む。リツキシマブは、例えば、ｗｗｗ．ａｃｃｅｓｓｄａｔａ．ｆｄａ．ｇｏｖ／ｄｒｕｇｓａｔｆｄａ＿ｄｏｃｓ／ｌａｂｅｌ／２０１０／１０３７０５ｓ５３１１ｌｂｌ．ｐｄｆに記載のように、ＣＤ２０に結合し、ＣＤ２０発現細胞の細胞溶解を起こすキメラマウス／ヒトモノクローナル抗体ＩｇＧ１κである。実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞をリツキシマブと組み合わせて対象に投与する。実施形態において、対象は、ＣＬＬ又はＳＬＬを有する。

【０９８９】

いくつかの実施形態において、リツキシマブを静脈内に例えば静脈内点滴として投与する。例えば、各点滴は、約５００～２０００ｍｇ（例えば、約５００～５５０ｍｇ、５５０～６００ｍｇ、６００～６５０ｍｇ、６５０～７００ｍｇ、７００～７５０ｍｇ、７５０～８００ｍｇ、８００～８５０ｍｇ、８５０～９００ｍｇ、９００～９５０ｍｇ、９５０～１０００ｍｇ、１０００～１１００ｍｇ、１１００～１２００ｍｇ、１２００～１３００ｍｇ、１３００～１４００ｍｇ、１４００～１５００ｍｇ、１５００～１６００ｍｇ、１６００～１７００ｍｇ、１７００～１８００ｍｇ、１８００～１９００ｍｇ又は１９００～２０００ｍｇ）のリツキシマブを提供する。いくつかの実施形態において、リツキシマブを１５０ｍｇ／ｍ^2～７５０ｍｇ／ｍ^2、例えば約１５０～１７５ｍｇ／ｍ^2、１７５～２００ｍｇ／ｍ^2、２００～２２５ｍｇ／ｍ^2、２２５～２５０ｍｇ／ｍ^2、２５０～３００ｍｇ／ｍ^2、３００～３２５ｍｇ／ｍ^2、３２５～３５０ｍｇ／ｍ^2、３５０～３７５ｍｇ／ｍ^2、３７５～４００ｍｇ／ｍ^2、４００～４２５ｍｇ／ｍ^2、４２５～４５０ｍｇ／ｍ^2、４５０～４７５ｍｇ／ｍ^2、４７５～５００ｍｇ／ｍ^2、５００～５２５ｍｇ／ｍ^2、５２５～５５０ｍｇ／ｍ^2、５５０～５７５ｍｇ／ｍ^2、５７５～６００ｍｇ／ｍ^2、６００～６２５ｍｇ／ｍ^2、６２５～６５０ｍｇ／ｍ^2、６５０～６７５ｍｇ／ｍ^{2}又は６７５～７００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で投与し、ここで、ｍ^{2}は、対象の体表面積を示す。いくつかの実施形態において、リツキシマブを少なくとも４日、例えば４日、７日、１４日、２１日、２８日、３５日又はそれを超える投薬間隔で投与する。例えば、リツキシマブを少なくとも０．５週間、例えば０．５週間、１週間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間又はそれを超える投薬間隔で投与する。いくつかの実施形態において、リツキシマブを一定期間、例えば少なくとも２週間、例えば少なくとも２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、１３週間、１４週間、１５週間、１６週間、１７週間、１８週間、１９週間、２０週間又はそれより長く、本明細書に記載の用量及び投薬間隔で投与する。例えば、リツキシマブを本明細書に記載の用量及び投薬間隔で１処置サイクル当たり計少なくとも４回の投与で投与する（例えば、１処置サイクル当たり少なくとも４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６回又はそれを超える投与）。

【０９９０】

いくつかの実施形態において、抗ＣＤ２０抗体は、オファツムマブを含む。オファツムマブは、分子量約１４９ｋＤａを有する抗ＣＤ２０　ＩｇＧ１κヒトモノクローナル抗体である。例えば、オファツムマブは、トランスジェニックマウス及びハイブリドーマ技術を使用して産生し、組み換えマウス細胞株（ＮＳ０）から発現及び精製する。例えば、ｗｗｗ．ａｃｃｅｓｓｄａｔａ．ｆｄａ．ｇｏｖ／ｄｒｕｇｓａｔｆｄａ＿ｄｏｃｓ／ｌａｂｅｌ／２００９／１２５３２６ｌｂｌ．ｐｄｆ；及びＣｌｉｎｉｃａｌ　Ｔｒｉａｌ　Ｉｄｅｎｔｉｆｉｅｒ　ｎｕｍｂｅｒ　ＮＣＴ０１３６３１２８、ＮＣＴ０１５１５１７６、ＮＣＴ０１６２６３５２及びＮＣＴ０１３９７５９１を参照されたい。実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞をオファツムマブと組み合わせて対象に投与する。実施形態において、対象は、ＣＬＬ又はＳＬＬを有する。

【０９９１】

いくつかの実施形態において、オファツムマブを静脈内点滴として投与する。例えば、各点滴は、約１５０～３０００ｍｇ（例えば、約１５０～２００ｍｇ、２００～２５０ｍｇ、２５０～３００ｍｇ、３００～３５０ｍｇ、３５０～４００ｍｇ、４００～４５０ｍｇ、４５０～５００ｍｇ、５００～５５０ｍｇ、５５０～６００ｍｇ、６００～６５０ｍｇ、６５０～７００ｍｇ、７００～７５０ｍｇ、７５０～８００ｍｇ、８００～８５０ｍｇ、８５０～９００ｍｇ、９００～９５０ｍｇ、９５０～１０００ｍｇ、１０００～１２００ｍｇ、１２００～１４００ｍｇ、１４００～１６００ｍｇ、１６００～１８００ｍｇ、１８００～２０００ｍｇ、２０００～２２００ｍｇ、２２００～２４００ｍｇ、２４００～２６００ｍｇ、２６００～２８００ｍｇ又は２８００～３０００ｍｇ）のオファツムマブを投与する。実施形態において、オファツムマブを約３００ｍｇの出発用量、続いて２０００ｍｇ、例えば約１１用量で例えば２４週間投与する。いくつかの実施形態において、オファツムマブを少なくとも４日、例えば４日、７日、１４日、２１日、２８日、３５日又はそれを超える投薬間隔で投与する。例えば、オファツムマブを少なくとも１週間、例えば１週間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、２４週間、２６週間、２８週間、２０週間、２２週間、２４週間、２６週間、２８週間、３０週間又はそれを超える投薬間隔で投与する。いくつかの実施形態において、オファツムマブを一定期間、例えば少なくとも１週間、例えば１週間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、１３週間、１４週間、１５週間、１６週間、１７週間、１８週間、１９週間、２０週間、２２週間、２４週間、２６週間、２８週間、３０週間、４０週間、５０週間、６０週間若しくはそれを超えるか、又は１ヶ月、２ヶ月、３ヶ月、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、１０ヶ月、１１ヶ月、１２ヶ月若しくはそれを超えるか、又は１年、２年、３年、４年、５年若しくはそれを超えて、本明細書に記載の用量及び投薬間隔で投与する。例えば、オファツムマブを１処置サイクル当たり計少なくとも２用量において本明細書に記載の用量及び投薬間隔で投与する（例えば、１処置サイクル当たり少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１８、２０又はそれを超える用量）。

【０９９２】

ある場合、抗ＣＤ２０抗体は、オクレリズマブを含む。オクレリズマブは、例えば、Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｔｒｉａｌｓ　Ｉｄｅｎｔｉｆｉｅｒ　Ｎｏｓ．ＮＣＴ０００７７８７０、ＮＣＴ０１４１２３３３、ＮＣＴ００７７９２２０、ＮＣＴ００６７３９２０、ＮＣＴ０１１９４５７０及びＫａｐｐｏｓ　ｅｔ　ａｌ．Ｌａｎｃｅｔ．１９．３７８（２０１１）：１７７９－８７に記載のようなヒト化抗ＣＤ２０モノクローナル抗体である。

【０９９３】

ある場合、抗ＣＤ２０抗体は、ベルツズマブを含む。ベルツズマブは、ＣＤ２０に対するヒト化モノクローナル抗体である。例えば、Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｔｒｉａｌ　Ｉｄｅｎｔｉｆｉｅｒ　Ｎｏ．ＮＣＴ００５４７０６６、ＮＣＴ００５４６７９３、ＮＣＴ０１１０１５８１及びＧｏｌｄｅｎｂｅｒｇ　ｅｔ　ａｌ．Ｌｅｕｋ　Ｌｙｍｐｈｏｍａ．５１（５）（２０１０）：７４７－５５を参照されたい。

【０９９４】
ある場合、抗ＣＤ２０抗体は、ＧＡ１０１を含む。ＧＡ１０１（オビヌツズマブ又はＲＯ５０７２７５９とも称する）は、ヒト化及び糖鎖改変抗ＣＤ２０モノクローナル抗体である。例えば、Ｒｏｂａｋ．Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔｉｇ．Ｄｒｕｇｓ．１０．６（２００９）：５８８－９６；Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｔｒｉａｌ Ｉｄｅｎｔｉｆｉｅｒ Ｎｕｍｂｅｒｓ：ＮＣＴ０１９９５６６９、ＮＣＴ０１８８９７９７、ＮＣＴ０２２２９４２２及びＮＣＴ０１４１４２０５；並びにｗｗｗ．ａｃｃｅｓｓｄａｔａ．ｆｄａ．ｇｏｖ／ｄｒｕｇｓａｔｆｄａ＿ｄｏｃｓ／ｌａｂｅｌ／２０１３／１２５４８６ｓ００１ｂｌ．ｐｄｆを参照されたい。

【０９９５】
ある場合、抗ＣＤ２０抗体は、ＡＭＥ－１３３ｖを含む。ＡＭＥ－１３３ｖ（ＬＹ２４６９２９８又はオカラツズマブとも称する）は、リツキシマブと比較してＦｃγＲＩＩＩａ受容体に対する親和性が増加し、抗体依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ）活性が増強された、ＣＤ２０に対するヒト化ＩｇＧ１モノクローナル抗体である。例えば、Ｒｏｂａｋ ｅｔ ａｌ．ＢｉｏＤｒｕｇｓ ２５．１（２０１１）：１３－２５；及びＦｏｒｅｒｏ－Ｔｏｒｒｅｓ ｅｔ ａｌ．Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．１８．５（２０１２）：１３９５－４０３を参照されたい。

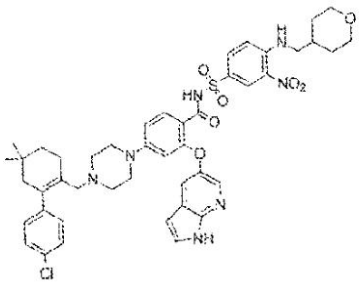
【０９９６】
ある場合、抗ＣＤ２０抗体は、ＰＲＯ１３１９２１を含む。ＰＲＯ１３１９２１は、リツキシマブと比較してＦｃγＲＩＩＩａへの結合が良好であり、ＡＤＣＣが増強されるように操作されたヒト化抗ＣＤ２０モノクローナル抗体である。例えば、Ｒｏｂａｋ ｅｔ ａｌ．ＢｉｏＤｒｕｇｓ ２５．１（２０１１）：１３－２５；及びＣａｓｕｌｏ ｅｔ ａｌ．Ｃｌｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５４．１（２０１４）：３７－４６；及びＣｌｉｎｉｃａｌ Ｔｒｉａｌ Ｉｄｅｎｔｉｆｉｅｒ Ｎｏ．ＮＣＴ００４５２１２７を参照されたい。

【０９９７】
ある場合、抗ＣＤ２０抗体は、ＴＲＵ－０１５を含む。ＴＲＵ－０１５は、ＣＤ２０に対する抗体のドメイン由来の抗ＣＤ２０融合タンパク質である。ＴＲＵ－０１５は、モノクローナル抗体より小さいが、Ｆｃ媒介エフェクター機能を保持する。例えば、Ｒｏｂａｋ ｅｔ ａｌ．ＢｉｏＤｒｕｇｓ ２５．１（２０１１）：１３－２５を参照されたい。ＴＲＵ－０１５は、ヒトＩｇＧ１ヒンジ、ＣＨ２及びＣＨ３ドメインに連結した抗ＣＤ２０一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）を含むが、ＣＨ１及びＣＬドメインを欠く。

【０９９８】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載の抗ＣＤ２０抗体を治療剤、例えば本明細書に記載の化学療法剤（例えば、シトキサン、フルダラビン、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、デメチル化剤、ペプチドワクチン、抗腫瘍抗生物質、チロシンキナーゼ阻害剤、アルキル化剤、抗微小管又は有糸分裂阻害剤）、抗アレルギー剤、制吐剤（又は制吐剤）、鎮痛剤又は細胞保護的薬剤にコンジュゲート又は他の方法で結合する。

【０９９９】
実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞を、Ｂ細胞リンパ腫２（ＢＣＬ－２）阻害剤（例えば、ＡＢＴ－１９９又はＧＤＣ－０１９９とも称されるベネトクラクス）及び／又はリツキシマブと組み合わせて対象に投与する。実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞をベネトクラクス及びリツキシマブと組み合わせて対象に投与する。ベネトクラクスは、抗アポトーシスタンパク質、ＢＣＬ－２を阻害する小分子である。ベネトクラクス（４－（４－｛［２－（４－クロロフェニル）－４，４－ジメチルシクロｈｅｘ－１－エン－１－イル］メチル｝ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（｛３－ニトロ－４－［（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルメチル）アミノ］フェニル｝スルホニル）－２－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イルオキシ）ベンズアミド）の構造を下に示す。

【化２３】



【１０００】

実施形態において、対象は、ＣＬＬを有する。実施形態において、対象は、再発したＣＬＬを有し、例えば、対象は、先に癌治療を投与されている。実施形態において、ベネトクラクスを約１５～６００ｍｇ（例えば、１５～２０ｍｇ、２０～５０ｍｇ、５０～７５ｍｇ、７５～１００ｍｇ、１００～２００ｍｇ、２００～３００ｍｇ、３００～４００ｍｇ、４００～５００ｍｇ又は５００～６００ｍｇ）で例えば連日投与する。実施形態において、リツキシマブを約３５０～５５０ｍｇ／ｍ２（例えば、３５０～３７５、３７５～４００、４００～４２５、４２５～４５０、４５０～４７５又は４７５～５００ｍｇ／ｍ２）で例えば静脈内に例えば毎月投与する。

【１００１】

一実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲを発現する細胞を、Ｔｒｅｇ細胞集団を減少させる分子と組み合わせて対象に投与する。Ｔｒｅｇ細胞数を減らす（例えば、枯渇させる）方法は、当技術分野で知られ、例えばＣＤ２５枯渇、シクロホスファミド投与、ＧＩＴＲ機能改変を含む。理論に拘束されることを望まないが、アフェレーシス前又は本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞投与前に対象におけるＴｒｅｇ細胞数を減らすことは、腫瘍微小環境における望まない免疫細胞（例えば、Ｔｒｅｇ）の数を減らし、対象の再発のリスクを減らすと考えられる。一実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲを発現する細胞を、対象に、制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）を枯渇させるＧＩＴＲアゴニスト及び／又はＧＩＴＲ抗体などのＧＩＴＲを標的とする及び／又はＧＩＴＲ機能を調節する分子と組み合わせて投与する。実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲを発現する細胞をシクロホスファミドと組み合わせて対象に投与する。一実施形態において、ＧＩＴＲ結合分子及び／又はＧＩＴＲ機能を調節する分子（例えば、ＧＩＴＲアゴニスト及び／又はＴｒｅｇ枯渇ＧＩＴＲ抗体）をＣＡＲ発現細胞の前に投与する。例えば、一実施形態において、ＧＩＴＲアゴニストを細胞のアフェレーシス前に投与できる。実施形態において、シクロホスファミドをＣＡＲ発現細胞の投与（例えば、注入又は再注入）前又は細胞のアフェレーシス前に対象に投与する。実施形態において、シクロホスファミド及び抗ＧＩＴＲ抗体をＣＡＲ発現細胞の投与（例えば、注入又は再注入）前又は細胞のアフェレーシス前に対象に投与する。一実施形態において、対象は、癌（例えば、固形癌又はＡＬＬ又はＣＬＬなどの血液癌）を有する。一実施形態において、対象は、ＣＬＬを有する。実施形態において、対象は、ＡＬＬを有する。実施形態において、対象は、固形癌、例えば本明細書に記載の固形癌を有する。例示的なＧＩＴＲアゴニストは、例えば、米国特許第６，１１１，０９０号明細書、欧州特許第０９０５０５Ｂ１号明細書、米国特許第８，５８６，０２３号明細書、国際公開第２０１０／００３１１８号パンフレット及び同２０１１／０９０７５４号パンフレットに記載のＧＩＴＲ融合タンパク質又は例えば米国特許第７，０２５，９６２号明細書、欧州特許第１９４７１８３Ｂ１号明細書、米国特許第７，８１２，１３５号明細書、米国特許第８，３８８，９６７号明細書、米国特許第８，５９１，８８６号明細書、欧州特許第１８６６３３９号明細書、国際公開第２０１１／０２８６８３号パンフレット、国際公開第２０１３／０３９９５４号パンフレット、国際公開第２００５／００７１９０号パンフレット、国際公開第２００７／１３３８２２号パンフレット、国際公開第２００５／０５５８０８号パンフレット、国際公開第９９／４０１９６号パンフレット、国際公開第２００１／０３７２０号パンフレット、国際公開第９９／２０７５８号パ

ンフレット、国際公開第２００６／０８３２８９号パンフレット、国際公開第２００５／１１５４５１号パンフレット、米国特許第７，６１８，６３２号明細書及び国際公開第２０１１／０５１７２６号パンフレットに記載のものなど、例えば抗ＧＩＴＲ抗体、例えばＧＩＴＲ融合タンパク質及び抗ＧＩＴＲ抗体（例えば、二価抗ＧＩＴＲ抗体）を含む。

【１００２】

一実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞を、ｍＴＯＲ阻害剤、例えば本明細書に記載のｍＴＯＲ阻害剤、例えばエベロリムスなどのラパログと組み合わせて対象に投与する。一実施形態において、ｍＴＯＲ阻害剤をＣＡＲ発現細胞の前に投与する。例えば、一実施形態において、ｍＴＯＲ阻害剤を細胞のアフェレーシスの前に投与できる。一実施形態において、対象は、ＣＬＬを有する。

【１００３】

一実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞をＧＩＴＲアゴニスト、例えば本明細書に記載のＧＩＴＲアゴニストと組み合わせて対象に投与する。一実施形態において、ＧＩＴＲアゴニストをＣＡＲ発現細胞の前に投与する。例えば、一実施形態において、ＧＩＴＲアゴニストを細胞のアフェレーシス前に投与できる。一実施形態において、対象は、ＣＬＬを有する。

【１００４】

一実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞を、キナーゼ阻害剤と組み合わせて使用できる。一実施形態において、キナーゼ阻害剤は、ＣＤＫ４阻害剤、例えば本明細書に記載のＣＤＫ４阻害剤、例えば６－アセチル－８－シクロペンチル－５－メチル－２－（５－ピペラジン－１－イル－ピリジン－２－イルアミノ）－８Ｈ－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－オン、ヒドロクロライド（パルボシクリブ又はＰＤ０３３２９９１とも呼ばれる）など、例えばＣＤ４／６阻害剤である。一実施形態において、キナーゼ阻害剤は、ＢＴＫ阻害剤、例えばイブルチニブなど、例えば本明細書に記載のＢＴＫ阻害剤である。一実施形態において、キナーゼ阻害剤は、ｍＴＯＲ阻害剤、例えばラパマイシン、ラパマイシン類似体、ＯＳＩ－０２７など、例えば本明細書に記載のｍＴＯＲ阻害剤である。ｍＴＯＲ阻害剤は、例えば、ｍＴＯＲＣ１阻害剤及び／又はｍＴＯＲＣ２阻害剤、例えば本明細書に記載のｍＴＯＲＣ１阻害剤及び／又はｍＴＯＲＣ２阻害剤であり得る。一実施形態において、キナーゼ阻害剤は、ＭＮＫ阻害剤、例えば４－アミノ－５－（４－フルオロアニリノ）－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジンなど、例えば本明細書に記載のＭＮＫ阻害剤である。ＭＮＫ阻害剤は、例えば、ＭＮＫ１ａ、ＭＮＫ１ｂ、ＭＮＫ２ａ及び／又はＭＮＫ２ｂ阻害剤であり得る。一実施形態において、キナーゼ阻害剤は、例えば、ＰＦ－０４６９５１０２など、本明細書に記載のデュアルＰＩ３Ｋ／ｍＴＯＲ阻害剤である。

【１００５】

一実施形態において、キナーゼ阻害剤は、アロイシンＡ；フラボピリドール又はＨＭＲ－１２７５、２－（２－クロロフェニル）－５，７－ジヒドロキシ－８－［（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－１－メチル－４－ピペリジニル］－４－クロメノン；クリゾチニブ（ＰＦ－０２３４１０６６；２－（２－クロロフェニル）－５，７－ジヒドロキシ－８－［（２Ｒ，３Ｓ）－２－（ヒドロキシメチル）－１－メチル－３－ピロリジニル］－４Ｈ－１－ベンゾピラン－４－オン、ヒドロクロライド（Ｐ２７６－００）；１－メチル－５－［［２－［５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］－４－ピリジニル］オキシ］－Ｎ－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－アミン（ＲＡＦ２６５）；インジスラム（Ｅ７０７０）；ロスコビチン（ＣＹＣ２０２）；パルボシクリブ（ＰＤ０３３２９９１）；ジナシクリブ（ＳＣＨ７２７９６５）；Ｎ－［５－［［（５－ｔｅｒｔ－ブチルオキサゾール－２－イル）メチル］チオ］チアゾール－２－イル］ピペリジン－４－カルボキサミド（ＢＭＳ　３８７０３２）；４－［［９－クロロ－７－（２，６－ジフルオロフェニル）－５Ｈ－ピリミド［５，４－ｄ］［２］ベンズアゼピン－２－イル］アミノ］－安息香酸（ＭＬＮ８０５４）；５－［３－（４，６－ジフルオロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－インダゾー

ル－５－イル］－Ｎ－エチル－４－メチル－３－ピリジンメタンアミン（ＡＧ－０２４３２２）；４－（２，６－ジクロロベンゾイルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸Ｎ－（ピペリジン－４－イル）アミド（ＡＴ７５１９）；４－［２－メチル－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－イミダゾール－５－イル］－Ｎ－［４－（メチルスルホニル）フェニル］－２－ピリミジンアミン（ＡＺＤ５４３８）；及びＸＬ２８１（ＢＭＳ９０８６６２）から選択されるＣＤＫ４阻害剤である。

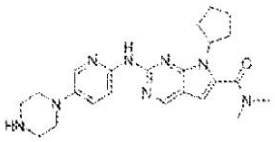
【１００６】

一実施形態において、キナーゼ阻害剤は、ＣＤＫ４阻害剤、例えばパルボシクリブ（ＰＤ０３３２９９１）であり、パルボシクリブを一定期間にわたり１日約５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、７５ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１０５ｍｇ、１１０ｍｇ、１１５ｍｇ、１２０ｍｇ、１２５ｍｇ、１３０ｍｇ、１３５ｍｇ（例えば、７５ｍｇ、１００ｍｇ又は１２５ｍｇ）の用量で例えば２８日サイクルの１４～２１日間連日又は２１日サイクルの７～１２日間連日投与する。一実施形態において、１サイクル、２サイクル、３サイクル、４サイクル、５サイクル、６サイクル、７サイクル、８サイクル、９サイクル、１０サイクル、１１サイクル、１２サイクル又はそれを超えるパルボシクリブを投与する。

【１００７】

実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞をサイクリン依存性キナーゼ（ＣＤＫ）４又は６阻害剤、例えば本明細書に記載のＣＤＫ４阻害剤又はＣＤＫ６阻害剤と組み合わせて対象に投与する。実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞をＣＤＫ４／６阻害剤（例えば、ＣＤＫ４及びＣＤＫ６の両方を標的とする阻害剤）、例えば本明細書に記載のＣＤＫ４／６阻害剤と組み合わせて対象に投与する。一実施形態において、対象は、ＭＣＬを有する。ＭＣＬは、現在利用可能な治療にはほとんど応答せず、即ち本質的に不治の侵襲性癌である。ＭＣＬの多くの症例において、サイクリンＤ１（ＣＤＫ４／６のレギュレーター）がＭＣＬ細胞で発現される（例えば、免疫グロブリン及びサイクリンＤ１遺伝子が関与する染色体転座のため）。そのため、理論に拘束されないが、ＭＣＬ細胞は、高特異性（即ち正常免疫細胞に対する最小限の影響）でＣＤＫ４／６阻害に高度に感受性であると考えられる。ＣＤＫ４／６阻害剤単独でＭＣＬの処置にいくぶん有効性を有しているが、部分的寛解のみが達成され、高再発率である。例示的なＣＤＫ４／６阻害剤は、ＬＥＥ０１１（リボシクリブ）であり、その構造を下に示す。

【化２４】



【１００８】

理論に拘束されないが、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞及びＣＤＫ４／６阻害剤（例えば、ＬＥＥ０１１又は他の本明細書に記載のＣＤＫ４／６阻害剤）の投与は、例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤単独と比較して高い応答性、例えば高い寛解率及び／又は低い再発率を達成すると考えられる。

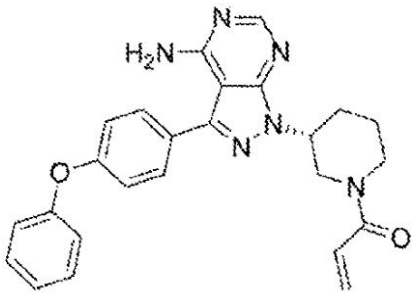
【１００９】

一実施形態において、キナーゼ阻害剤は、イブルチニブ（ＰＣＩ－３２７６５）；ＧＤＣ－０８３４；ＲＮ－４８６；ＣＧＩ－５６０；ＣＧＩ－１７６４；ＨＭ－７１２２４；ＣＣ－２９２；ＯＮＯ－４０５９；ＣＮＸ－７７４；及びＬＦＭ－Ａ１３から選択されるＢＴＫ阻害剤である。好ましい実施形態において、ＢＴＫ阻害剤は、インターロイキン－２－誘導性キナーゼ（ＩＴＫ）のキナーゼ活性を低減又は阻害せず、ＧＤＣ－０８３４；ＲＮ－４８６；ＣＧＩ－５６０；ＣＧＩ－１７６４；ＨＭ－７１２２４；ＣＣ－２９２；ＯＮＯ－４０５９；ＣＮＸ－７７４；及びＬＦＭ－Ａ１３から選択される。

【１０１０】

一実施形態において、キナーゼ阻害剤は、ＢＴＫ阻害剤、例えばイブルチニブ（ＰＣＩ－３２７６５）である。実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞をＢＴＫ阻害剤（例えば、イブルチニブ）と組み合わせて対象に投与する。実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞をイブルチニブ（ＰＣＩ－３２７６５とも称す）と組み合わせて対象に投与する。イブルチニブ（１－［（３Ｒ）－３－［４－アミノ－３－（４－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－イル］プロプ－２－エン－１－オン）の構造を以下に示す。

【化２５】



【１０１１】

実施形態において、対象は、ＣＬＬ、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）又は小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）を有する。例えば、対象は、染色体１７の短腕に欠失を有する（例えば、白血病性細胞におけるｄｅｌ（１７ｐ））。他の例において、対象は、ｄｅｌ（１７ｐ）を有しない。実施形態において、対象は、再発したＣＬＬ又はＳＬＬを有し、例えば、対象は、先に癌治療を投与されている（例えば、先に１つ、２つ、３つ又は４つの癌治療を投与されている）。実施形態において、対象は、難治性ＣＬＬ又はＳＬＬを有する。他の実施形態において、対象は、濾胞性リンパ腫、例えば再発性又は難治性濾胞性リンパ腫を有する。いくつかの実施形態において、イブルチニブを約３００～６００ｍｇ／日（例えば、約３００～３５０、３５０～４００、４００～４５０、４５０～５００、５００～５５０又は５５０～６００ｍｇ／日、例えば約４２０ｍｇ／日又は約５６０ｍｇ／日）で例えば経口により投与する。実施形態において、イブルチニブを約２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４２０ｍｇ、４４０ｍｇ、４６０ｍｇ、４８０ｍｇ、５００ｍｇ、５２０ｍｇ、５４０ｍｇ、５６０ｍｇ、５８０ｍｇ、６００ｍｇ（例えば、２５０ｍｇ、４２０ｍｇ又は５６０ｍｇ）の用量で連日一定期間、例えば２１日サイクルで連日又は２８日サイクルで連日投与する。一実施形態において、１サイクル、２サイクル、３サイクル、４サイクル、５サイクル、６サイクル、７サイクル、８サイクル、９サイクル、１０サイクル、１１サイクル、１２サイクル又はそれを超えるイブルチニブを投与する。理論に拘束されないが、イブルチニブの添加はＴ細胞増殖性応答を増強し、Ｔ細胞をＴ－ヘルパー２（Ｔｈ２）からＴ－ヘルパー１（Ｔｈ１）表現型にシフトさせ得ると考えられる。Ｔｈ１及びＴｈ２は、ヘルパーＴ細胞の表現型であり、Ｔｈ１とＴｈ２とで異なる免疫応答経路を指向する。Ｔｈ１表現型は、例えば、細胞内病原体／ウイルス又は癌性細胞などの細胞を死傷するための炎症誘発性応答又は自己免疫性応答永続化と関係する。Ｔｈ２表現型は、好酸球蓄積及び抗炎症性応答と関係する。

【１０１２】

一実施形態において、キナーゼ阻害剤は、テムシロリムス；リダフォロリムス（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－４－［（２Ｒ）－２－［（１Ｒ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｒ，１６Ｅ，１８Ｒ，１９Ｒ，２１Ｒ、２３Ｓ，２４Ｅ，２６Ｅ，２８Ｚ，３０Ｓ，３２Ｓ，３５Ｒ）－１，１８－ジヒドロキシ－１９，３０－ジメトキシ－１５，１７，２１，２３、２９，３５－ヘキサメチル－２，３，１０，１４，２０－ペンタオキソ－１１，３６－ジオキサ－４－アザトリシクロ［３０．３．１．０４，９］ヘキサトリアコンター１６，２４，２６，２８－テトラエン－１２－イル］プロピル］－２－メトキシシクロヘキシルジメチルホスフィネート、ＡＰ２３５７３及びＭＫ８６６９としても知られる；エベロリムス（ＲＡＤ０

０１）；ラパマイシン（ＡＹ２２９８９）；セマピモド；（５－｛２，４－ビス［（３Ｓ）－３－メチルモルホリン－４－イル］ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－２－メトキシフェニル）メタノール（ＡＺＤ８０５５）；２－アミノ－８－［トランス－４－（２－ヒドロキシエトキシ）シクロヘキシル］－６－（６－メトキシ－３－ピリジニル）－４－メチル－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７（８Ｈ）－オン（ＰＦ０４６９１５０２）；及びＮ^{2}－［１，４－ジオキソ－４－［［４－（４－オキソ－８－フェニル－４Ｈ－１－ベンゾピラン－２－イル）モルホリニウム－４－イル］メトキシ］ブチル］－Ｌ－アルギニルグリシル－Ｌ－α－アスパルチルＬ－セリン－、分子内塩（ＳＦ１１２６）（配列番号１２６２）；及びＸＬ７６５から選択されるｍＴＯＲ阻害剤である。

【１０１３】

一実施形態において、キナーゼ阻害剤は、ｍＴＯＲ阻害剤、例えばラパマイシンであり、ラパマイシンを約３ｍｇ、４ｍｇ、５ｍｇ、６ｍｇ、７ｍｇ、８ｍｇ、９ｍｇ、１０ｍｇ（例えば、６ｍｇ）の用量で連日、一定期間、例えば２１日サイクルで連日又は２８日サイクルで連日投与する。一実施形態において、１サイクル、２サイクル、３サイクル、４サイクル、５サイクル、６サイクル、７サイクル、８サイクル、９サイクル、１０サイクル、１１サイクル、１２サイクル又はそれを超えるラパマイシンを投与する。一実施形態において、キナーゼ阻害剤は、ｍＴＯＲ阻害剤、例えばエベロリムスであり、エベロリムスを一定期間にわたり１日約２ｍｇ、２．５ｍｇ、３ｍｇ、４ｍｇ、５ｍｇ、６ｍｇ、７ｍｇ、８ｍｇ、９ｍｇ、１０ｍｇ、１１ｍｇ、１２ｍｇ、１３ｍｇ、１４ｍｇ、１５ｍｇ（例えば、１０ｍｇ）の用量において例えば２８日サイクルで連日投与する。一実施形態において、１サイクル、２サイクル、３サイクル、４サイクル、５サイクル、６サイクル、７サイクル、８サイクル、９サイクル、１０サイクル、１１サイクル、１２サイクル又はそれを超えるエベロリムスを投与する。

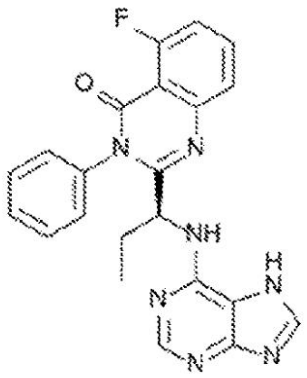
【１０１４】

一実施形態において、キナーゼ阻害剤は、ＣＧＰ０５２０８８；４－アミノ－３－（ｐ－フルオロフェニルアミノ）－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（ＣＧＰ５７３８０）；セルコスポラミド；ＥＴＣ－１７８０４４５～２；及び４－アミノ－５－（４－フルオロアニリノ）－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジンから選択されるＭＮＫ阻害剤である。

【１０１５】

実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞をホスホイノシチド３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）阻害剤（例えば、本明細書に記載のＰＩ３Ｋ阻害剤、例えばイデラリシブ又はドゥベリシブ）及び／又はリツキシマブと組み合わせて対象に投与する。実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞をイデラリシブ及びリツキシマブと組み合わせて対象に投与する。実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞をドゥベリシブ及びリツキシマブと組み合わせて対象に投与する。イデラリシブ（ＧＳ－１１０１又はＣＡＬ－１０１とも呼ばれる；Ｇｉｌｅａｄ）は、ＰＩ３Ｋのδアイソフォームを遮断する小分子である。イデラリシブ（５－フルオロ－３－フェニル－２－［（１Ｓ）－１－（７Ｈ－プリン－６－イルアミノ）プロピル］－４（３Ｈ）－キナゾリノン）の構造を下に示す。

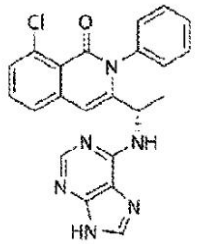
【化２６】



【１０１６】

デュベリシブ（ＩＰＩ－１４５とも呼ばれる；Ｉｎｆｉｎｉｔｙ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ及びＡｂｂｖｉｅ）は、ＰＩ３Ｋ－δ、γを遮断する小分子である。ドゥベリシブ（８－クロロ－２－フェニル－３－［（１Ｓ）－１－（９Ｈ－プリン－６－イルアミノ）エチル］－１（２Ｈ）－イソキノリノン）の構造を下に示す。

【化２７】



【１０１７】

実施形態において、対象は、ＣＬＬを有する。実施形態において、対象は、再発したＣＬＬを有し、例えば、対象は、先に癌治療を投与されている（例えば、先に抗ＣＤ２０抗体を投与されているか又は先にイブルチニブを投与されている）。例えば、対象は、染色体１７の短腕に欠失を有する（例えば、白血病性細胞におけるｄｅｌ（１７ｐ））。他の例において、対象は、ｄｅｌ（１７ｐ）を有しない。実施形態において、対象は、免疫グロブリン重鎖可変領域（IgV_H）遺伝子に変異を含む白血病性細胞を含む。他の実施形態において、対象は、免疫グロブリン重鎖可変領域（ＩｇＶＨ）遺伝子に変異を含む白血病性細胞を含まない。実施形態において、対象は、染色体１１の長腕に欠失を有する（ｄｅｌ（１１ｑ））。他の実施形態において、対象は、ｄｅｌ（１１ｑ）を有しない。実施形態において、イデラリシブを約１００～４００ｍｇ（例えば、１００～１２５ｍｇ、１２５～１５０ｍｇ、１５０～１７５ｍｇ、１７５～２００ｍｇ、２００～２２５ｍｇ、２２５～２５０ｍｇ、２５０～２７５ｍｇ、２７５～３００ｍｇ、３２５～３５０ｍｇ、３５０～３７５ｍｇ又は３７５～４００ｍｇ）で例えばＢＩＤ投与する。実施形態において、ドゥベリシブを約１５～１００ｍｇ（例えば、約１５～２５、２５～５０、５０～７５又は７５～１００ｍｇ）で例えば１日２回投与する。実施形態において、リツキシマブを約３５０～５５０ｍｇ／m^2（例えば、３５０～３７５ｍｇ／m^2、３７５～４００ｍｇ／m^2、４００～４２５ｍｇ／m^2、４２５～４５０ｍｇ／m^2、４５０～４７５ｍｇ／m^2又は４７５～５００ｍｇ／m^2）で例えば静脈内投与する。

【１０１８】

一実施形態において、キナーゼ阻害剤は、デュアルホスファチジルイノシトール３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）並びに２－アミノ－８－［トランス－４－（２－ヒドロキシエトキシ）シクロヘキシル］－６－（６－メトキシ－３－ピリジニル）－４－メチル－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７（８Ｈ）－オン（ＰＦ－０４６９１５０２）；Ｎ－［４－［［４－（ジメチルアミノ）－１－ピペリジニル］カルボニル］フェニル］－Ｎ’－［４－（

４，６－ジ－４－モルホリニル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素（ＰＦ－０５２１２３８４、ＰＫＩ－５８７）；２－メチル－２－｛４－［３－メチル－２－オキソ－８－（キノリン－３－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］フェニル｝プロパンニトリル（ＢＥＺ－２３５）；アピトリシブ（ＧＤＣ－０９８０、ＲＧ７４２２）；２，４－ジフルオロ－Ｎ－｛２－（メチルオキシ）－５－［４－（４－ピリダジニル）－６－キノリニル］－３－ピリジニル｝ベンゼンスルホンアミド（ＧＳＫ２１２６４５８）；８－（６－メトキシピリジン－３－イル）－３－メチル－１－（４－（ピペラジン－１－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２（３Ｈ）－オンマレイン酸（ＮＶＰ－ＢＧＴ２２６）；３－［４－（４－モルホリニルピリド［３’，２’：４，５］フロ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］フェノール（ＰＩ－１０３）；５－（９－イソプロピル－８－メチル－２－モルホリノ－９Ｈ－プリン－６－イル）ピリミジン－２－アミン（ＶＳ－５５８４、ＳＢ２３４３）；及びＮ－［２－［（３，５－ジメトキシフェニル）アミノ］キノキサリン－３－イル］－４－［（４－メチル－３－メトキシフェニル）カルボニル］アミノフェニルスルホンアミド（ＸＬ７６５）から選択されるｍＴＯＲ阻害剤である。

【１０１９】

実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞は、未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）と組み合わせて対象に投与される。例示的なＡＬＫキナーゼは、クリゾチニブ（Ｐｆｉｚｅｒ）、セリチニブ（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、アレクチニブ（中外）、ブリガチニブ（ＡＰ２６１１３とも呼ばれる；Ａｒｉａｄ）、エントレクチニブ（Ｉｇｎｙｔａ）、ＰＦ－０６４６３９２２（Ｐｆｉｚｅｒ）、ＴＳＲ－０１１（Ｔｅｓａｒｏ）（例えば、Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｔｒｉａｌ Ｉｄｅｎｔｉｆｉｅｒ Ｎｏ．ＮＣＴ０２０４８４８８を参照されたい）、ＣＥＰ－３７４４０（Ｔｅｖａ）及びＸ－３９６（Ｘｃｏｖｅｒｙ）を含む。一実施形態において、対象は、固形癌、例えば本明細書に記載の固形癌、例えば肺癌を有する。

【１０２０】

クリゾチニブの化学名は、３－［（１Ｒ）－１－（２，６－ジクロロ－３－フルオロフェニル）エトキシ］－５－（１－ピペリジン－４－イルピラゾール－４－イル）ピリジン－２－アミンである。セリチニブの化学名は、５－クロロ－Ｎ^{2}－［２－イソプロポキシ－５－メチル－４－（４－ピペリジニル）フェニル］－Ｎ^{4}－［２－（イソプロピルスルホニル）フェニル］－２，４－ピリミジンジアミンである。アレクチニブの化学名は、９－エチル－６，６－ジメチル－８－（４－モルホリノピペリジン－１－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］カルバゾール－３－カルボニトリルである。ブリガチニブの化学名は、５－クロロ－Ｎ^{2}－｛４－［４－（ジメチルアミノ）－１－ピペリジニル］－２－メトキシフェニル｝－Ｎ^{4}－［２－（ジメチルホスホリル）フェニル］－２，４－ピリミジンジアミンである。エントレクチニブの化学名は、Ｎ－（５－（３，５－ジフルオロベンジル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）－２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ベンズアミドである。ＰＦ－０６４６３９２２の化学名は、（１０Ｒ）－７－アミノ－１２－フルオロ－２，１０，１６－トリメチル－１５－オキソ－１０，１５，１６，１７－テトラヒドロ－２Ｈ－８，４－（メテノ）ピラゾロ［４，３－ｈ］［２，５，１１］－ベンズオキサジアザシクロテトラデシン－３－カルボニトリルである。ＣＥＰ－３７４４０の化学名は、（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（６－（４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル）－１－メトキシ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［７］アヌレン－２－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－Ｎ－メチルベンズアミドである。Ｘ－３９６の化学名は、（Ｒ）－６－アミノ－５－（１－（２，６－ジクロロ－３－フルオロフェニル）エトキシ）－Ｎ－（４－（４－メチルピペラジン－１－カルボニル）フェニル）ピリダジン－３－カルボキサミドである。

【１０２１】

カルシウム依存的ホスファターゼカルシニューリンを阻害する（シクロスポリン及びＦＫ５０６）又は増殖因子誘発シグナル伝達に重要であるｐ７０Ｓ６キナーゼを阻害する薬物（ラパマイシン）（Ｌｉｕ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｅｌｌ　６６：８０７－８１５，１９９１；Ｈｅｎｄｅｒｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｉｍｍｕｎ．７３：３１６－３２１，１９９１；Ｂｉｅｒｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｉｍｍｕｎ．５：７６３－７７３，１９９３）も使用できる。更なる態様において、本発明の細胞組成物を、骨髄移植、フルダラビンなどの化学療法剤、体外照射療法（ＸＲＴ）、シクロホスファミド及び／又はＯＫＴ３又はＣＡＭＰＡＴＨなどの抗体を使用するＴ細胞除去療法と組み合わせて（例えば、その前に、それと同時に又はその後に）患者に投与し得る。一態様において、本発明の細胞組成物を、ＣＤ２０と反応する薬剤、例えばリツキサンなどのＢ細胞除去療法後に投与する。例えば、一実施形態において、対象を高用量化学療法剤と続く末梢血幹細胞移植の標準的処置に付す。特定の実施形態において、移植後、対象は、本発明の増殖した免疫細胞の注入を受ける。更なる実施形態において、増殖細胞を手術前又は後に投与する。

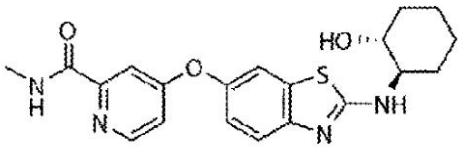
【１０２２】

実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞は、インドールアミン２，３－ジオキシゲナーゼ（ＩＤＯ）阻害剤と組み合わせて対象に投与される。ＩＤＯは、アミノ酸、Ｌ－トリプトファンのキヌレニンへの分解を触媒する酵素である。多くの癌、例えば前立腺癌、結腸直腸癌、膵臓癌、子宮頸癌、胃癌、卵巣癌、頭部癌及び肺癌がＩＤＯを過発現する。ｐＤＣ、マクロファージ及び樹状細胞（ＤＣ）がＩＤＯを発現できる。理論に拘束されないが、Ｌ－トリプトファンの減少（例えば、ＩＤＯによる触媒）は、Ｔ細胞アネルギー及びアポトーシスの誘発による免疫抑制性環境をもたらすと考えられる。そのため、理論に拘束されないが、ＩＤＯ阻害剤は、例えば、ＣＡＲ発現免疫細胞の抑制又は死を減少させることにより、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞の効果を増強できると考えられる。実施形態において、対象は、固形腫瘍、例えば本明細書に記載の固形腫瘍、例えば前立腺癌、結腸直腸癌、膵臓癌、子宮頸癌、胃癌、卵巣癌、頭部癌又は肺癌を有する。例示的なＩＤＯ阻害剤は、１－メチル－トリプトファン、インドキシモド（ＮｅｗＬｉｎｋ　Ｇｅｎｅｔｉｃｓ）（例えば、Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｔｒｉａｌ　Ｉｄｅｎｔｉｆｉｅｒ　Ｎｏｓ．ＮＣＴ０１１９１２１６；ＮＣＴ０１７９２０５０を参照されたい）及びＩＮＣＢ０２４３６０（Ｉｎｃｙｔｅ　Ｃｏｒｐ．）（例えば、Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｔｒｉａｌ　Ｉｄｅｎｔｉｆｉｅｒ　Ｎｏｓ．ＮＣＴ０１６０４８８９；ＮＣＴ０１６８５２５５を参照されたい）を含むが、これらに限定されない。

【１０２３】

実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞は、骨髄由来サプレッサー細胞のモジュレーター（ＭＤＳＣ）と組み合わせて対象に投与される。ＭＤＳＣは、末梢及び多くの固形腫瘍の腫瘍部位に蓄積する。これらの細胞は、Ｔ細胞応答を抑制し、それによりＣＡＲ発現細胞療法の効果を障害する。理論に拘束されないが、ＭＤＳＣモジュレーター投与は、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞の効果を増強すると考えられる。一実施形態において、対象は、固形腫瘍、例えば本明細書に記載の固形腫瘍、例えば神経膠芽腫を有する。例示的なＭＤＳＣのモジュレーターは、ＭＣＳ１１０及びＢＬＺ９４５を含むが、これらに限定されない。ＭＣＳ１１０は、マクロファージコロニー刺激因子（Ｍ－ＣＳＦ）に対するモノクローナル抗体（ｍＡｂ）である。例えば、Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｔｒｉａｌ　Ｉｄｅｎｔｉｆｉｅｒ　Ｎｏ．ＮＣＴ００７５７７５７を参照されたい。ＢＬＺ９４５は、コロニー刺激因子１受容体（ＣＳＦ１Ｒ）の小分子阻害剤である。例えば、Ｐｙｏｎｔｅｃｋ　ｅｔ　ａｌ．Ｎａｔ．Ｍｅｄ．１９（２０１３）：１２６４－７２を参照されたい。ＢＬＺ９４５の構造を下に示す。

【化２８】



【１０２４】

実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞をＣＤ１９　ＣＡＲＴ細胞（例えば、ＣＴＬ０１９、例えば参照により本明細書に組み込まれる国際公開第２０１２／０７９０００号パンフレットに記載のもの又はＣＴＬ１１９）と組み合わせて対象に投与する。実施形態において、対象は、ＣＤ１９＋リンパ腫、例えばＣＤ１９＋非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、ＣＤ１９＋ＦＬ又はＣＤ１９＋ＤＬＢＣＬを有する。実施形態において、対象は、再発性又は難治性ＣＤ１９＋リンパ腫を有する。実施形態において、リンパ球枯渇性化学療法剤をＣＤ１９　ＣＡＲＴ細胞の投与前に、それと同時に又はその後に投与（例えば、注入）する。一例において、リンパ球枯渇性化学療法剤をＣＤ１９　ＣＡＲＴ細胞の投与前に対象に投与する。例えば、リンパ球枯渇性化学療法剤は、ＣＤ１９　ＣＡＲＴ細胞注入の１～４日（例えば、１日、２日、３日又は４日）前に終わる。実施形態において、複数用量のＣＤ１９　ＣＡＲＴ細胞を例えば本明細書に記載のように投与する。例えば、単一用量は、約5×10^{8}個のＣＤ１９　ＣＡＲＴ細胞を含む。実施形態において、リンパ球枯渇性化学療法剤を、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞、例えば非ＣＤ１９　ＣＡＲ発現細胞の投与（例えば、注入）前に、それと同時に又はその後に対象に投与する。実施形態において、ＣＤ１９　ＣＡＲＴを、非ＣＤ１９　ＣＡＲ発現細胞、例えば本明細書に記載の非ＣＤ１９　ＣＡＲ発現細胞の投与（例えば、注入）前に、それと同時に又はその後に対象に投与する。

【１０２５】

一部の実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞は、インターロイキン－１５（ＩＬ－１５）ポリペプチド、インターロイキン－１５受容体α（ＩＬ－１５Ｒａ）ポリペプチド又はＩＬ－１５ポリペプチド及びＩＬ－１５Ｒａポリペプチドの両方の組み合わせ、例えばｈｅｔＩＬ－１５（Ａｄｍｕｎｅ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，ＬＬＣ）と組み合わせて対象に投与される。ｈｅｔＩＬ－１５は、ＩＬ－１５及びＩＬ－１５Ｒａのヘテロ二量体非共有複合体である。ｈｅｔＩＬ－１５は、例えば、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第８，１２４，０８４号明細書、米国特許第２０１２／０１７７５９８号明細書、米国特許第２００９／００８２２９９号明細書、米国特許第２０１２／０１４１４１３号明細書及び米国特許第２０１１／００８１３１１号明細書に記載されている。実施形態において、ｈｅｔ－ＩＬ－１５を皮下投与する。実施形態において、対象は、癌、例えば固形癌、例えば黒色腫又は結腸癌を有する。実施形態において、対象は、転移癌を有する。

【１０２６】

一実施形態において、対象は、ＣＡＲ発現細胞の投与に関連する副作用を低減又は緩和する薬剤を投与することができる。ＣＡＲ発現細胞の投与に付随する副作用は、ＣＲＳ及びマクロファージ活性化症候群（ＭＡＳ）とも呼ばれる血液貪食リンパ組織球増多症（ＨＬＨ）を含むが、これらに限定されない。ＣＲＳの症状は、高熱、悪心、一過性低血圧、低酸素症などを含む。ＣＲＳは、発熱、疲労、食欲不振、筋肉痛、関節痛（ａｒｔｈａｌｇｉａｓ）、悪心、嘔吐、頭痛などの臨床的体質的徴候及び症状を含み得る。ＣＲＳは、発疹などの臨床皮膚徴候及び症状を含み得る。ＣＲＳは、悪心、嘔吐及び下痢などの臨床的消化器徴候及び症状を含み得る。ＣＲＳは、頻呼吸及び低酸素血症などの臨床的呼吸器徴候及び症状を含み得る。ＣＲＳは、頻脈、脈圧の増大、低血圧、心拍出量の増加（早期）及び心拍出量の低下（後期）などの臨床的心血管徴候及び症状を含み得る。ＣＲＳは、凝固兆候及びｄ－二量体増加、出血の有無にかかわらず低フィブリノゲン血などの症状を

含み得る。ＣＲＳは、高窒素血症などの臨床腎徴候及び症状を含み得る。ＣＲＳは、高トランスアミナーゼ血症及び高ビリルビン血症などの臨床肝徴候及び症状を含み得る。ＣＲＳは、頭痛、精神状態の変化、混乱、せん妄、単語発見困難又はフランク失語、幻覚、振戦、ジメトリア、異常歩行、発作などの臨床的神経徴候及び症状を含み得る。

【１０２７】

従って、本明細書に記載の方法は、対象に本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞を投与し、更にＣＡＲ発現細胞処置に由来する可溶性因子のレベル増加を管理する１つ以上の薬剤の投与を含み得る。一実施形態において、対象で増加し得る可溶性因子は、ＩＦＮ－γ、ＴＮＦα、ＩＬ－２及びＩＬ－６の１つ以上である。一実施形態において、対象において増加する因子は、ＩＬ－１、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＬ－１０、ＩＬ－８、ＩＬ－５及びフラクタルカインの１つ以上である。そのため、これらの副作用を処置するために投与する薬剤は、これらの可溶性因子の１つ以上を中和する薬剤であり得る。一実施形態において、これらの可溶性形態の１つ以上を中和する薬剤は、抗体又はその抗原結合断片である。このような薬剤の例は、ステロイド（例えば、コルチコステロイド）、ＴＮＦα阻害剤及びＩＬ－６阻害剤を含むが、これらに限定されない。ＴＮＦα阻害剤の例は、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブペゴール及びゴリムマブなどの抗ＴＮＦα抗体分子である。ＴＮＦα阻害剤の別の例は、エタネルセプトなどの融合タンパク質である。小分子ＴＮＦα阻害剤は、キサンチン誘導体（例えば、ペントキシフィリン）及びブプロピオンを含むが、これらに限定されない。ＩＬ－６阻害剤の例は、トシリズマブ（ｔｏｃ）、サリルマブ、エルシリモマブ、ＣＮＴＯ　３２８、ＡＬＤ５１８／ＢＭＳ－９４５４２９、ＣＮＴＯ　１３６、ＣＰＳＩ－２３６４、ＣＤＰ６０３８、ＶＸ３０、ＡＲＧＸ－１０９、ＦＥ３０１及びＦＭ１０１などの抗ＩＬ－６抗体分子又は抗ＩＬ－６受容体抗体分子である。一実施形態において、抗ＩＬ－６受容体抗体分子は、トシリズマブである。ＩＬ－１Ｒベースの阻害剤の例は、アナキンラである。

【１０２８】

一実施形態において、ＣＡＲ発現細胞の活性を増強する薬剤を対象に投与できる。例えば、一実施形態において、薬剤は、阻害分子を阻害する薬剤であり得る。阻害分子、例えばプログラム細胞死１（ＰＤ－１）は、ＣＡＲ発現細胞が免疫エフェクター応答を開始する能力を減少させ得る。阻害分子の例は、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３及び／又はＣＥＡＣＡＭ－５）、ＬＡＧ－３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４及びＴＧＦβを含む。ＤＮＡ、ＲＮＡ又はタンパク質レベルでの阻害による阻害分子の阻害は、ＣＡＲ発現細胞性能を最適化できる。実施形態において、例えば本明細書に記載のような阻害性核酸、例えば阻害性核酸、例えばｄｓＲＮＡ、例えばｓｉＲＮＡ又はｓｈＲＮＡ、群生性等間隔短回文反復配列（ＣＲＩＳＰＲ）、転写－アクティベーター様エフェクターヌクレアーゼ（ＴＡＬＥＮ）又はジンクフィンガーエンドヌクレアーゼ（ＺＦＮ）を使用して、ＣＡＲ発現細胞の阻害分子の発現を阻害できる。一実施形態において、阻害剤は、ｓｈＲＮＡである。一実施形態において、阻害分子は、ＣＡＲ発現細胞内で阻害される。これらの実施形態において、阻害分子の発現を阻害するｄｓＲＮＡ分子を、ＣＡＲの要素、例えば要素全部をコードする核酸と連結する。一実施形態において、阻害シグナルの阻害剤は、例えば、阻害分子と結合する抗体又は抗体断片であり得る。例えば、薬剤は、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２又はＣＴＬＡ４に結合する抗体又は抗体断片であり得る（例えば、イピリムマブ（ＭＤＸ－０１０及びＭＤＸ－１０１とも称し、ヤーボイ（登録商標）として市販；Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ；トレメリムマブ（Ｐｆｉｚｅｒから入手可能なＩｇＧ２モノクローナル抗体、以前はチシリムマブ、ＣＰ－６７５，２０６として既知））。一実施形態において、薬剤は、ＴＩＭ３に結合する抗体又は抗体断片である。一実施形態において、薬剤は、ＣＥＡＣＡＭ（ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３及び／又はＣＥＡＣＡＭ－５）に結合する抗体又は抗体断片である。一実施形態において、薬剤は、ＬＡＧ３に結合する抗体又は抗体断片である。

【１０２９】

ＰＤ１は、ＣＤ２８、ＣＴＬＡ－４、ＩＣＯＳ及びＢＴＬＡも含む受容体のＣＤ２８ファミリーの阻害性メンバーである。ＰＤ－１は、活性化Ｂ細胞、Ｔ細胞及び骨髄細胞に発現される（Ａｇａｔａ ｅｔ ａｌ．１９９６ Ｉｎｔ．Ｉｍｍｕｎｏｌ ８：７６５－７５）。ＰＤ１に対する２リガンド、ＰＤ－Ｌ１及びＰＤ－Ｌ２は、ＰＤ１への結合によりＴ細胞活性化を下方制御することが示されている（Ｆｒｅｅｍａｎ ｅｔ ａｌ．２０００ Ｊ Ｅｘｐ Ｍｅｄ １９２：１０２７－３４；Ｌａｔｃｈｍａｎ ｅｔ ａｌ．２００１ Ｎａｔ Ｉｍｍｕｎｏｌ ２：２６１－８；Ｃａｒｔｅｒ ｅｔ ａｌ．２００２ Ｅｕｒ Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ ３２：６３４－４３）。ＰＤ－Ｌ１は、ヒト癌において豊富である（Ｄｏｎｇ ｅｔ ａｌ．２００３ Ｊ Ｍｏｌ Ｍｅｄ ８１：２８１－７；Ｂｌａｎｋ ｅｔ ａｌ．２００５ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ ５４：３０７－３１４；Ｋｏｎｉｓｈｉ ｅｔ ａｌ．２００４ Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ １０：５０９４）。免疫抑制は、ＰＤ１とＰＤ－Ｌ１との局所相互作用の阻害により逆転できる。ＰＤ１、ＰＤ－Ｌ１及びＰＤ－Ｌ２の抗体、抗体断片及び他の阻害剤は、当技術分野で入手可能であり、本発明のＣＡＲと組み合わせて使用され得る。例えば、ニボルマブ（ＢＭＳ－９３６５５８又はＭＤＸ１１０６とも称す；Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ）は、ＰＤ１を特異的に遮断する完全ヒトＩｇＧ４モノクローナル抗体である。ＰＤ１に特異的に結合するニボルマブ（クローン５Ｃ４）及び他のヒトモノクローナル抗体は、米国特許第８，００８，４４９号明細書及び国際公開第２００６／１２１１６８号パンフレットに開示されている。ピディリズマブ（ＣＴ－０１１；Ｃｕｒｅ Ｔｅｃｈ）は、ＰＤ１に結合するヒト化ＩｇＧ１ｋモノクローナル抗体である。ピディリズマブ及び他のヒト化抗ＰＤ１モノクローナル抗体は、国際公開第２００９／１０１６１１号パンフレットに開示されている。ペンブロリズマブ（以前はランブロリズマブとして知られ、ＭＫ０３４７５とも称される；Ｍｅｒｃｋ）は、ＰＤ１に結合するヒト化ＩｇＧ４モノクローナル抗体である。ペンブロリズマブ及び他のヒト化抗ＰＤ１抗体は、米国特許第８，３５４，５０９号明細書及び国際公開第２００９／１１４３３５号パンフレットに開示される。ＭＥＤＩ４７３６（Ｍｅｄｉｍｍｕｎｅ）は、ＰＤＬ１と結合し、リガンドとＰＤ１との相互作用を阻害するヒトモノクローナル抗体である。ＭＤＰＬ３２８０Ａ（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／Ｒｏｃｈｅ）は、ＰＤ－Ｌ１に結合するヒトＦｃ最適化ＩｇＧ１モノクローナル抗体である。ＰＤ－Ｌ１に対するＭＤＰＬ３２８０Ａ及び他のヒトモノクローナル抗体は、米国特許第７，９４３，７４３号明細書及び米国特許出願公開２０１２００３９９０６号明細書に記載されている。他の抗ＰＤ－Ｌ１結合剤は、ＹＷ２４３．５５．Ｓ７０（重鎖及び軽鎖可変領域は、国際公開第２０１０／０７７６３４号パンフレットの配列番号２０及び２１に示される）及びＭＤＸ－１ １０５（別名ＢＭＳ－９３６５５９及び例えば国際公開第２００７／００５８７４号パンフレットに開示される抗ＰＤ－Ｌ１結合剤）である。ＡＭＰ－２２４（Ｂ７－ＤＣＩｇ；Ａｍｐｌｉｍｍｕｎｅ；例えば、国際公開第２０１０／０２７８２７号パンフレット及び国際公開第２０１１／０６６３４２号パンフレットに開示）は、ＰＤ１とＢ７－Ｈ１の相互作用を遮断するＰＤ－Ｌ２ Ｆｃ融合可溶性受容体である。他の抗ＰＤ１抗体は、とりわけ、ＡＭＰ ５１４（Ａｍｐｌｉｍｍｕｎｅ）、例えば米国特許第８，６０９，０８９号明細書、米国特許出願公開第２０１００２８３３０号明細書及び／又は米国特許出願公開第２０１２０１１４６４９号明細書に開示の抗ＰＤ１抗体を含む。

【１０３０】

ＴＩＭ－３（Ｔ細胞免疫グロブリン－３）も、特にＩＦＮ－ｇ分泌ＣＤ４＋Ｔヘルパー１及びＣＤ８＋Ｔ細胞毒性１細胞においてＴ細胞機能を負に制御し、Ｔ細胞疲弊に重要な役割を有する。ＴＩＭ３とそのリガンド、例えばガレクチン－９（Ｇａｌ９）、ホスファチジルセリン（ＰＳ）及びＨＭＧＢ１の相互作用の阻害は、免疫応答を高め得る。ＴＩＭ３及びそのリガンドの抗体、抗体断片及び他の阻害剤は、当技術分野で利用可能であり、本明細書に記載のＣＤ１９ ＣＡＲと組み合わせて使用され得る。例えば、ＴＩＭ３を標的とする抗体、抗体断片、小分子又はペプチド阻害剤は、そのリガンドとの相互作用を阻害するためにＴＩＭ３のＩｇＶドメインに結合する。ＴＩＭ３を阻害する抗体及びペプチ

ドは、国際公開第２０１３／００６４９０号パンフレット及び米国特許出願公開第２０１００２４７５２１号明細書に開示されている。他の抗ＴＩＭ３抗体は、ＲＭＴ３－２３のヒト化バージョン（Ｎｇｉｏｗ ｅｔ ａｌ．，２０１１，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，７１：３５４０－３５５１に開示）及びクローン８Ｂ．２Ｃ１２（Ｍｏｎｎｅｙ ｅｔ ａｌ．，２００２，Ｎａｔｕｒｅ，４１５：５３６－５４１に開示）を含む。ＴＩＭ３及びＰＤ－１を阻害する二特異性抗体は、米国特許出願公開第２０１３０１５６７７４号明細書に開示されている。

【１０３１】

他の実施形態において、ＣＡＲ発現細胞の活性を増強する薬剤は、ＣＥＡＣＡＭ阻害剤（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３及び／又はＣＥＡＣＡＭ－５阻害剤）である。一実施形態において、ＣＥＡＣＡＭの阻害剤は、抗ＣＥＡＣＡＭ抗体分子である。例示的な抗ＣＥＡＣＡＭ－１抗体は、国際公開第２０１０／１２５５７１号パンフレット、国際公開第２０１３／０８２３６６号パンフレット、国際公開第２０１４／０５９２５１号パンフレット及び国際公開第２０１４／０２２３３２号パンフレットに開示され、例えばモノクローナル抗体３４Ｂ１、２６Ｈ７及び５Ｆ４；又は例えば米国特許出願公開第２００４／００４７８５８号明細書、米国特許第７，１３２，２５５号明細書及び国際公開第９９／０５２５５２号パンフレットに開示のようなその組み換え形態である。他の実施形態において、抗ＣＥＡＣＡＭ抗体は、例えば、Ｚｈｅｎｇ ｅｔ ａｌ．ＰＬｏＳ Ｏｎｅ．２０１０ Ｓｅｐ ２；５（９）．ｐｉｉ：ｅ１２５２９（ＤＯＩ：１０：１３７１／ｊｏｕｒｎａｌ．ｐｏｎｅ．００２１１４６）に記載のようにＣＥＡＣＡＭ－５と結合するか、又は例えば国際公開第２０１３／０５４３３１号パンフレット及び米国特許出願公開第２０１４／０２７１６１８号明細書に記載のようにＣＥＡＣＡＭ－１及びＣＥＡＣＡＭ－５と交差反応する。

【１０３２】

理論に拘束されることを望まないが、ＣＥＡＣＡＭ－１及びＣＥＡＣＡＭ－５などの癌胎児性抗原細胞接着分子（ＣＥＡＣＡＭ）は、少なくとも部分的に抗腫瘍免疫応答の阻害を媒介すると考えられる（例えば、Ｍａｒｋｅｌ ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２００２ Ｍａｒ １５；１６８（６）：２８０３－１０；Ｍａｒｋｅｌ ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２００６ Ｎｏｖ １；１７７（９）：６０６２－７１；Ｍａｒｋｅｌ ｅｔ ａｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ．２００９ Ｆｅｂ；１２６（２）：１８６－２００；Ｍａｒｋｅｌ ｅｔ ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ．２０１０ Ｆｅｂ；５９（２）：２１５－３０；Ｏｒｔｅｎｂｅｒｇ ｅｔ ａｌ．Ｍｏｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒ．２０１２ Ｊｕｎ；１１（６）：１３００－１０；Ｓｔｅｒｎ ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２００５ Ｊｕｎ １；１７４（１１）：６６９２－７０１；Ｚｈｅｎｇ ｅｔ ａｌ．ＰＬｏＳ Ｏｎｅ．２０１０ Ｓｅｐ ２；５（９）．ｐｉｉ：ｅ１２５２９を参照されたい）。例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１は、ＴＩＭ－３のヘテロ親和性リガンドとして及びＴＩＭ－３媒介Ｔ細胞耐容性及び疲弊に役割を有するとして記載されている（例えば、国際公開第２０１４／０２２３３２号パンフレット；Ｈｕａｎｇ，ｅｔ ａｌ．（２０１４）Ｎａｔｕｒｅ ｄｏｉ：１０．１０３８／ｎａｔｕｒｅ１３８４８）。実施形態において、ＣＥＡＣＡＭ－１及びＴＩＭ－３の共遮断は、異種移植結腸直腸癌モデルにおいて抗腫瘍免疫応答を増強することが示されている（例えば、国際公開第２０１４／０２２３３２号パンフレット；Ｈｕａｎｇ，ｅｔ ａｌ．（２０１４）、前掲を参照されたい）。他の実施形態において、ＣＥＡＣＡＭ－１及びＰＤ－１の共遮断は、例えば、国際公開第２０１４／０５９２５１号パンフレットに記載されるようにＴ細胞耐容性を減少させる。そのため、ＣＥＡＣＡＭ阻害剤を、本明細書に記載の他の免疫調節剤（例えば、抗ＰＤ－１及び／又は抗ＴＩＭ－３阻害剤）と使用して、癌、例えば黒色腫、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌、結腸癌、卵巣癌及び本明細書に記載の他の癌に対する免疫応答を増強させ得る。

【１０３３】

ＬＡＧ－３（リンパ球活性化遺伝子－３又はＣＤ２２３）は、ＣＤ８＋Ｔ細胞疲弊に役

割を有することが示されている、活性化Ｔ細胞及びＢ細胞に発現される細胞表面分子である。ＬＡＧ－３及びそのリガンドの抗体、抗体断片及び他の阻害剤は、当技術分野で入手可能であり、本明細書に記載のＣＤ１９　ＣＡＲと組み合わせて使用され得る。例えば、ＢＭＳ－９８６０１６（Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂ）は、ＬＡＧ３を標的とするモノクローナル抗体である。ＩＭＰ７０１（Ｉｍｍｕｔｅｐ）は、アンタゴニストＬＡＧ－３抗体であり、ＩＭＰ７３１（Ｉｍｍｕｔｅｐ及びＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ）は、枯渇性ＬＡＧ－３抗体である。他のＬＡＧ－３阻害剤は、ＬＡＧ３の可溶性部分とＭＨＣクラスＩＩ分子のＩｇの組み換え融合タンパク質であり、抗原提示細胞（ＡＰＣ）を活性化するＩＭＰ３２１（Ｉｍｍｕｔｅｐ）である。他の抗体は、例えば、国際公開第２０１０／０１９５７０号パンフレットに開示されている。

【１０３４】

いくつかの実施形態において、ＣＡＲ発現細胞の活性を増強する薬剤は、例えば、第１ドメイン及び第２ドメインを含む融合タンパク質であり得、ここで、第１ドメインは、阻害分子又はその断片であり、第２ドメインは、陽性シグナルと関係するポリペプチド、例えば本明細書に記載の細胞内シグナル伝達ドメインを含むポリペプチドである。いくつかの実施形態において、陽性シグナルと結合するポリペプチドは、ＣＤ２８、ＣＤ２７、ＩＣＯＳの共刺激ドメイン、例えばＣＤ２８、ＣＤ２７及び／又はＩＣＯＳの細胞内シグナル伝達ドメイン及び／又は例えば本明細書に記載の例えばＣＤ３ζの一次シグナル伝達ドメインを含み得る。一実施形態において、融合タンパク質は、ＣＡＲを発現するのと同じ細胞により発現される。別の実施形態において、融合タンパク質は、本発明のＣＡＲを発現しない細胞、例えばＴ細胞により発現される。

【１０３５】

一実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞の活性を増強する薬剤は、ｍｉＲ－１７－９２である。

【１０３６】

一実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲの活性を増強する薬剤は、サイトカインである。サイトカインは、Ｔ細胞増殖、分化、生存及び恒常性に関連する重要な機能を有する。本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞を受ける対象に投与できるサイトカインは、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－７、ＩＬ－９、ＩＬ－１５、ＩＬ－１８及びＩＬ－２１又はこれらの組み合わせを含む。好ましい実施形態において、投与するサイトカインは、ＩＬ－７、ＩＬ－１５又はＩＬ－２１又はこれらの組み合わせである。サイトカインを１日１回又は１日２回以上、例えば１日２回、１日３回又は１日４回投与できる。サイトカインを２日以上投与でき、例えばサイトカインを２日、３日、４日、５日、６日、１週間、２週間、３週間又は４週間投与する。例えば、サイトカインを１日１回、７日間投与する。

【１０３７】

実施形態において、サイトカインをＣＡＲ発現Ｔ細胞と組み合わせて投与する。サイトカインをＣＡＲ発現Ｔ細胞と同時に又は一緒に投与でき、例えば同じ日に投与できる。サイトカインをＣＡＲ発現Ｔ細胞と同じ医薬組成物に製剤するか又は別の医薬組成物に製剤することができる。代わりに、サイトカインをＣＡＲ発現Ｔ細胞の投与後間もなく、例えばＣＡＲ発現Ｔ細胞投与１日、２日、３日、４日、５日、６日又は７日後に投与し得る。１日を超える投薬レジメンでサイトカインを投与する実施形態において、サイトカイン投薬レジメンの１日目は、ＣＡＲ発現Ｔ細胞の投与と同じ日であり得、又はサイトカイン投薬レジメンの１日目は、ＣＡＲ発現Ｔ細胞の投与１日、２日、３日、４日、５日、６日又は７日後であり得る。一実施形態において、１日目にＣＡＲ発現Ｔ細胞を対象に投与し、２日目にサイトカインを１日１回、翌７日間投与する。好ましい実施形態において、ＣＡＲ発現Ｔ細胞と組み合わせて投与するサイトカインは、ＩＬ－７、ＩＬ－１５又はＩＬ－２１である。

【１０３８】

他の実施形態において、サイトカインを、ＣＡＲ発現細胞の投与から一定期間後、例えばＣＡＲ発現細胞の投与から少なくとも２週間、３週間、４週間、６週間、８週間、１０

週間、１２週間、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、１０ヶ月、１１ヶ月又は１年又はそれを超えて後に投与する。一実施形態において、サイトカインを、ＣＡＲ発現細胞に対する対象の応答の評価後に投与する。例えば、対象に本明細書に記載の用量及びレジメンに従い、ＣＡＲ発現細胞を投与する。ＣＡＲ発現細胞療法に対する対象の応答を、腫瘍増殖阻止、循環腫瘍細胞減少又は腫瘍退縮を含む本明細書に記載の方法のいずれかを使用して、ＣＡＲ発現細胞の投与２週間、３週間、４週間、６週間、８週間、１０週間、１２週間、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、１０ヶ月、１１ヶ月又は１年又はそれを超えて後に評価する。ＣＡＲ発現細胞療法に対して十分な応答を示さない対象にサイトカインを投与し得る。ＣＡＲ発現細胞療法に対して応答が最適以下である対象へのサイトカインの投与は、ＣＡＲ発現細胞有効性又は抗癌活性を改善する。好ましい実施形態において、ＣＡＲ発現細胞の投与後に投与するサイトカインは、ＩＬ－７である。

【１０３９】

低用量のｍＴＯＲ阻害剤との組み合わせ

一実施形態において、ＣＡＲ分子、例えば本明細書に記載のＣＡＲ分子を発現する細胞は、低い免疫増強用量のｍＴＯＲ阻害剤と組み合わせて投与される。

【１０４０】

一実施形態において、ｍＴＯＲ阻害剤の用量は、５％以上９０％以下、１０％以上９０％以下、１５％以上９０％以下、２０％以上９０％以下、３０％以上９０％以下、４０％以上９０％以下、５０％以上９０％以下、６０％以上９０％以下又は７０％以上９０％以下のｍＴＯＲ阻害と関連するか又はそれを提供する。

【１０４１】

一実施形態において、ｍＴＯＲ阻害剤の用量は、５％以上８０％以下、１０％以上８０％以下、１５％以上８０％以下、２０％以上８０％以下、３０％以上８０％以下、４０％以上８０％以下、５０％以上８０％以下又は６０％以上８０％以下のｍＴＯＲ阻害と関連するか又はそれを提供する。

【１０４２】

一実施形態において、ｍＴＯＲ阻害剤の用量は、５％以上７０％以下、１０％以上７０％以下、１５％以上７０％以下、２０％以上７０％以下、３０％以上７０％以下、４０％以上７０％以下又は５０％以上７０％以下のｍＴＯＲ阻害と関連するか又はそれを提供する。

【１０４３】

一実施形態において、ｍＴＯＲ阻害剤の用量は、５％以上６０％以下、１０％以上６０％以下、１５％以上６０％以下、２０％以上６０％以下、３０％以上６０％以下又は４０％以上６０％以下のｍＴＯＲ阻害と関連するか又はそれを提供する。

【１０４４】

一実施形態において、ｍＴＯＲ阻害剤の用量は、５％以上５０％以下、１０％以上５０％以下、１５％以上５０％以下、２０％以上５０％以下、３０％以上５０％以下又は４０％以上５０％以下のｍＴＯＲ阻害と関連するか又はそれを提供する。

【１０４５】

一実施形態において、ｍＴＯＲ阻害剤の用量は、５％以上４０％以下、１０％以上４０％以下、１５％以上４０％以下、２０％以上４０％以下、３０％以上４０％以下又は３５％以上４０％以下のｍＴＯＲ阻害と関連するか又はそれを提供する。

【１０４６】

一実施形態において、ｍＴＯＲ阻害剤の用量は、５％以上３０％以下、１０％以上３０％以下、１５％以上３０％以下、２０％以上３０％以下又は２５％以上３０％以下のｍＴＯＲ阻害と関連するか又はそれを提供する。

【１０４７】

一実施形態において、ｍＴＯＲ阻害剤の用量は、１、２、３、４又は５％以上２０％以下、１、２、３、４又は５％以上３０％以下、１、２、３、４又は５％以上３５％以下、

１、２、３、４又は５％以上４０％以下又は１、２、３、４又は５％以上４５％以下のｍＴＯＲ阻害と関連するか又はそれを提供する。

【１０４８】

一実施形態において、ｍＴＯＲ阻害剤の用量は、１、２、３、４又は５％以上９０％以下のｍＴＯＲ阻害と関連するか又はそれを提供する。

【１０４９】

本明細書で議論されるように、ｍＴＯＲ阻害の程度は、Ｐ７０　Ｓ６キナーゼ阻害の程度として表現され得、例えば、ｍＴＯＲ阻害の程度は、Ｐ７０　Ｓ６キナーゼ活性における低下レベルにより、例えばＰ７０　Ｓ６キナーゼ基質のリン酸化の減少により決定できる。ｍＴＯＲ阻害のレベルは、本明細書に記載の方法により、例えばＢｏｕｌａｙアッセイ又はウエスタンブロットによるリン酸化Ｓ６レベルの測定により、評価することができる。

【１０５０】

例示的なｍＴＯＲ阻害剤

本明細書で使用される場合、用語「ｍＴＯＲ阻害剤」は、細胞におけるｍＴＯＲキナーゼを阻害する、化合物又はリガンド又はその薬学的に許容される塩を指す。一実施形態において、ｍＴＯＲ阻害剤は、アロステリック阻害剤である。一実施形態において、ｍＴＯＲ阻害剤は、触媒的阻害剤である。

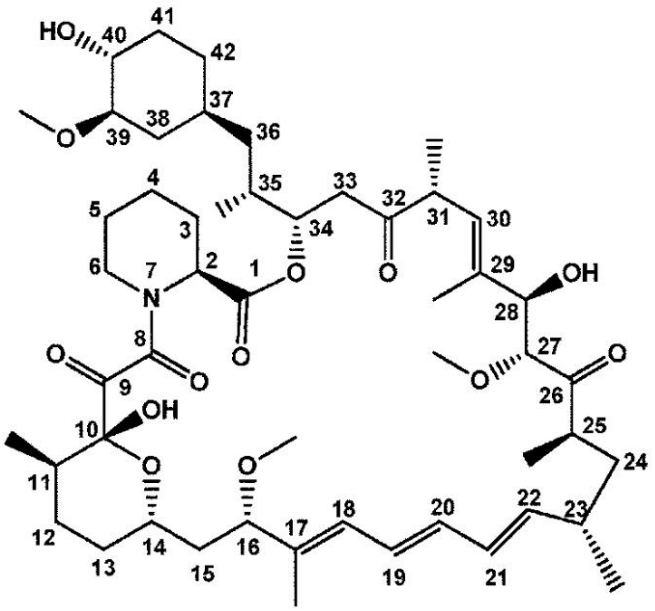
【１０５１】

アロステリックｍＴＯＲ阻害剤は、中性三環式化合物ラパマイシン（シロリムス）、例えばラパマイシン誘導体、ラパマイシンアナログ（ラパログとも称する）及びｍＴＯＲ活性を阻害する他のマクロライド化合物を含む、ラパマイシンと構造的及び機能的類似性を有する化合物であるラパマイシン関連化合物を含む。

【１０５２】

ラパマイシンは、式Ａに示す構造を有する、ストレプトミセス・ハイグロスコピクスにより産生される既知のマクロライド抗生物質である。

【化２９】



(A)

【１０５３】

例えば、ＭｃＡｌｐｉｎｅ，Ｊ．Ｂ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ａｎｔｉｂｉｏｔｉｃｓ（１９９１）４４：６８８；Ｓｃｈｒｅｉｂｅｒ，Ｓ．Ｌ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．（１９９１）１１３：７４３３；米国特許３，９２９，９９２号を参照

されたい。ラパマイシンについて種々のナンバリングスキームが提唱されている。混乱を避けるため、特定のラパマイシンアナログを本明細書で命名する場合、名称は、式Ａのナンバリングスキームを使用したラパマイシンを参照して付与する。

【１０５４】

本発明において有用なラパマイシンアナログは、例えば、本発明において有用なラパマイシンアナログは、例えば、ラパマイシンのシクロヘキシル環上のヒドロキシ基がOR_1（ここで、R_1はヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、アシルアミノアルキル又はアミノアルキルである）で置き換えられているＯ－置換アナログ；例えば引用により本明細書に包含させる、米国特許第５，６６５，７７２号明細書及び国際公開第９４／０９０１０号パンフレットに記載のものなど、エベロリムスとして知られるＲＡＤ００１である。他の適当なラパマイシンアナログは、２６位又は２８位が置換されたものを含む。ラパマイシンアナログは、例えば、内容を引用により本明細書に包含させる米国特許第６，０１５，８１５号明細書、国際公開第９５／１４０２３号パンフレット及び国際公開第９９／１５５３０号パンフレットに記載のものなど、上記アナログのエピマー、特に４０位、２８位又は２６位が置換され、場合により更に水素化され得るアナログのエピマーであり得、例えばゾタロリムスとしても知られるＡＢＴ５７８又はその内容を引用により本明細書に包含させる米国特許第７，０９１，２１３号明細書、国際公開第９８／０２４４１号パンフレット及び国際公開第０１／１４３８７号パンフレットに記載のラパマイシンアナログ、例えばリダフォロリムスとしても知られるＡＰ２３５７３である。

【１０５５】

米国特許第５，６６５，７７２号明細書からの、本発明における使用に適するラパマイシンアナログの例は、４０－Ｏ－ベンジル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（４’－ヒドロキシメチル）ベンジル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［４’－（１，２－ジヒドロキシエチル）］ベンジル－ラパマイシン、４０－Ｏ－アリル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［３’－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４（Ｓ）－イル）－プロプ－２’－エン－１’－イル］－ラパマイシン、（２’Ｅ，４’Ｓ）－４０－Ｏ－（４’，５’－ジヒドロキシペント－２’－エン－１’－イル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシ）エトキシカルボニルメチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシ）エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（３－ヒドロキシ）プロピル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（６－ヒドロキシ）ヘキシル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（２－ヒドロキシ）エトキシ］エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［（３Ｓ）－２，２－ジメチルジオキソラン－３－イル］メチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［（２Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロプ－１－イル］－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－アセトキシ）エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ニコチノイルオキシ）エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（Ｎ－モルホリノ）アセトキシ］エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－Ｎ－イミダゾリルアセトキシ）エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－［２－（Ｎ－メチル－Ｎ’－ピペラジニル）アセトキシ］エチル－ラパマイシン、３９－Ｏ－デスメチル－３９，４０－Ｏ，Ｏ－エチレン－ラパマイシン、（２６Ｒ）－２６－ジヒドロ－４０－Ｏ－（２－ヒドロキシ）エチル－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－アミノエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－アセトアミノエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ニコチンアミドエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－（Ｎ－メチル－イミダゾ－２’－イルカルベトキサミド）エチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－エトキシカルボニルアミノエチル）－ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－トリルスルホンアミドエチル）－ラパマイシン及び４０－Ｏ－［２－（４’，５’－ジカルボエトキシ－１’，２’，３’－トリアゾール－１’－イル）－エチル］－ラパマイシンを含むが、これらに限定されない。

【１０５６】

本発明において有用な他のラパマイシンアナログは、ラパマイシンのシクロヘキシル環上のヒドロキシ基及び／又は２８位のヒドロキシ基がヒドロキシエステル基で置き換えられたアナログが知られ、例えば米国再発行特許第４４，７６８号明細書に見られるラパマイシンアナログ、例えばテムシロリムスである。

【１０５７】
本発明において有用な他のラパマイシンアナログは、１６位のメトキシ基が他の置換基、好ましくは（場合によりヒドロキシ置換）アルキニルオキシ、ベンジル、オルトメトキシベンジル又はクロロベンジルにより置き換えられている及び／又は３９位のメトキシ基が３９炭素と共に除去され、ラパマイシンのシクロヘキシル環が３９位のメトキシ基を欠くシクロペンチル環になるもの；例えば、その内容が参照により本明細書に組み込まれる国際公開第９５／１６６９１号パンフレット及び国際公開第９６／４１８０７号パンフレットに記載のものを含む。アナログは、ラパマイシンの４０位のヒドロキシがアルキル化され及び／又は３２－カルボニルが還元されるように更に修飾され得る。
【１０５８】
国際公開第９５／１６６９１号パンフレットからのラパマイシンアナログは、１６－デメトキシ－１６－（ペント－２－イニル）オキシ－ラパマイシン、１６－デメトキシ－１６－（ブト－２－イニル）オキシ－ラパマイシン、１６－デメトキシ－１６－（プロパルギル）オキシ－ラパマイシン、１６－デメトキシ－１６－（４－ヒドロキシ－ブト－２－イニル）オキシ－ラパマイシン、１６－デメトキシ－１６－ベンジルオキシ－４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシン、１６－デメトキシ－１６－ベンジルオキシ－ラパマイシン、１６－デメトキシ－１６－オルト－メトキシベンジル－ラパマイシン、１６－デメトキシ－４０－Ｏ－（２－メトキシエチル）－１６－ペント－２－イニル）オキシ－ラパマイシン、３９－デメトキシ－４０－デスオキシ－３９－ホルミル－４２－ノル－ラパマイシン、３９－デメトキシ－４０－デスオキシ－３９－ヒドロキシメチル－４２－ノル－ラパマイシン、３９－デメトキシ－４０－デスオキシ－３９－カルボキシ－４２－ノル－ラパマイシン、３９－デメトキシ－４０－デスオキシ－３９－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）カルボニル－４２－ノル－ラパマイシン、３９－デメトキシ－４０－デスオキシ－３９－（モルホリン－４－イル）カルボニル－４２－ノル－ラパマイシン、３９－デメトキシ－４０－デスオキシ－３９－［Ｎ－メチル、Ｎ－（２－ピリジン－２－イル－エチル）］カルバモイル－４２－ノル－ラパマイシン及び３９－デメトキシ－４０－デスオキシ－３９－（ｐ－トルエンスルホニルヒドラゾノメチル）－４２－ノル－ラパマイシンを含むが、これらに限定されない。
【１０５９】
国際公開第９６／４１８０７号パンフレットからのラパマイシンアナログは、３２－デオキソ－ラパマイシン、１６－Ｏ－ペント－２－イニル－３２－デオキソ－ラパマイシン、１６－Ｏ－ペント－２－イニル－３２－デオキソ－４０－Ｏ－（２－ヒドロキシ－エチル）－ラパマイシン、１６－Ｏ－ペント－２－イニル－３２－（Ｓ）－ジヒドロ－４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシン、３２（Ｓ）－ジヒドロ－４０－Ｏ－（２－メトキシ）エチル－ラパマイシン及び３２（Ｓ）－ジヒドロ－４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシンを含むが、これらに限定されない。
【１０６０】
他の適当なラパマイシンアナログは、その内容を引用により本明細書に包含させる米国特許出願公開第２００５／０１０１６２４号明細書に記載のようなウミロリムスである。
【１０６１】
エベロリムス（アフィニトール（登録商標））としても知られるＲＡＤ００１は、化学名（１Ｒ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｒ，１６Ｅ，１８Ｒ，１９Ｒ，２１Ｒ，２３Ｓ，２４Ｅ，２６Ｅ，２８Ｅ，３０Ｓ，３２Ｓ，３５Ｒ）－１，１８－ジヒドロキシ－１２－｛（１Ｒ）－２－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－４－（２－ヒドロキシエトキシ）－３－メトキシシクロヘキシル］－１－メチルエチル｝－１９，３０－ジメトキシ－１５，１７，２１，２３，２９，３５－ヘキサメチル－１１，３６－ジオキサ－４－アザ－トリシクロ［３０．３．１．０４，９］ヘキサトリアコンタ－１６，２４，２６，２８－テトラエン－２，３，１０，１４，２０－ペンタオンを有する。
【１０６２】
アロステリックｍＴＯＲ阻害剤の更なる例は、シロリムス（ラパマイシン、ＡＹ－２２

９８９）、４０－［３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）－２－メチルプロパノエート］－ラパマイシン（テムシロリムス又はＣＣＩ－７７９とも呼ばれる）及びリダフォロリムス（ＡＰ－２３５７３／ＭＫ－８６６９）を含む。アロステリックｍＴＯＲ阻害剤の他の例は、ゾタロリムス（ＡＢＴ５７８）及びウミロリムスを含む。

【１０６３】

これとは別に又はこれに加えて、触媒的、ＡＴＰ競合的ｍＴＯＲ阻害剤が、ｍＴＯＲキナーゼドメインを直接標的とし、且つｍＴＯＲＣ１及びｍＴＯＲＣ２の両者を標的とすることが判明している。これらは、４ＥＢＰ１－Ｔ３７／４６リン酸化及びキャップ依存性翻訳などのラパマイシン耐性ｍＴＯＲＣ１アウトプットを調節するために、ラパマイシンなどのアロステリックｍＴＯＲ阻害剤よりｍＴＯＲＣ１の効果的な阻害剤でもある。

【１０６４】

触媒的阻害剤は、ＢＥＺ２３５又は２－メチル－２－［４－（３－メチル－２－オキソ－８－キノリン－３－イル－２，３－ジヒドロ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－フェニル］－プロピオニトリル又はモノトシル酸塩形態（ＢＥＺ２３５の合成は国際公開第２００６／１２２８０６号パンフレットに記載）；ＣＣＧ１６８（ＡＺＤ－８０５５としても知られる、Ｃｈｒｅｓｔａ，Ｃ．Ｍ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ，２０１０，７０（１），２８８－２９８）であり、これは、化学名｛５－［２，４－ビス－（（Ｓ）－３－メチル－モルホリン－４－イル）－ピリド［２，３ｄ］ピリミジン－７－イル］－２－メトキシ－フェニル｝－メタノール；３－［２，４－ビス［（３Ｓ）－３－メチルモルホリン－４－イル］ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル］－Ｎ－メチルベンズアミド（国際公開第０９１０４０１９号パンフレット）；３－（２－アミノベンゾ［ｄ］オキサゾール－５－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（国際公開第１００５１０４３号パンフレット及び国際公開第２０１３０２３１８４号パンフレット）；Ｎ－（３－（Ｎ－（３－（（３，５－ジメトキシフェニル）アミノ）キノキサリン－２－イル）スルファモイル）フェニル）－３－メトキシ－４－メチルベンズアミド（国際公開第０７０４４７２９号パンフレット及び国際公開第１２００６５５２号パンフレット）；ＰＫＩ－５８７（Ｖｅｎｋａｔｅｓａｎ，Ａ．Ｍ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２０１０，５３，２６３６－２６４５）であり、これは、化学名１－［４－［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－カルボニル］フェニル］－３－［４－（４，６－ジモルホリノ－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素；ＧＳＫ－２１２６４５８（ＡＣＳ　Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．，２０１０，１，３９－４３）であり、これは、化学名２，４－ジフルオロ－Ｎ－｛２－メトキシ－５－［４－（４－ピリダジニル）－６－キノリニル］－３－ピリジニル｝ベンゼンスルホンアミド；５－（９－イソプロピル－８－メチル－２－モルホリノ－９Ｈ－プリン－６－イル）ピリミジン－２－アミン（国際公開第１０１１４４８４号パンフレット）；（Ｅ）－Ｎ－（８－（６－アミノ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１－（６－（２－シアノプロパン－２－イル）ピリジン－３－イル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２（３Ｈ）－イリデン）シアナミド（国際公開第１２００７９２６号パンフレット）を含む。

【１０６５】

触媒的ｍＴＯＲ阻害剤の更なる例は、８－（６－メトキシ－ピリジン－３－イル）－３－メチル－１－（４－ピペラジン－１－イル－３－トリフルオロメチル－フェニル）－１，３－ジヒドロ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－オン（国際公開第２００６／１２２８０６号パンフレット）及びＫｕ－００６３７９４（Ｇａｒｃｉａ－Ｍａｒｔｉｎｅｚ　ＪＭ，ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ　Ｊ．，２００９，４２１（１），２９－４２。Ｋｕ－００６３７９４は、哺乳動物ラパマイシンの標的（ｍＴＯＲ）の特異的阻害剤である。）を含む。ＷＹＥ－３５４は、触媒的ｍＴｏｒ阻害剤の他の例である（Ｙｕ　Ｋ，ｅｔ　ａｌ．（２００９）．Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ，Ｃｅｌｌｕｌａｒ，ａｎｄ　インビボ　Ａｃｔｉｖｉｔｙ　ｏｆ　Ｎｏｖｅｌ　ＡＴＰ－Ｃｏｍｐｅｔｉｔｉｖｅ　ａｎｄ　Ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ　Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｍａｍｍａｌｉａｎ　Ｔ

ａｒｇｅｔ　ｏｆ　Ｒａｐａｍｙｃｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．６９（１５）：６２３２－６２４０）。

【１０６６】

本発明によって有用なｍＴＯＲ阻害剤は、上記のいずれかのプロドラッグ、誘導体、薬学的に許容される塩又はその類似体も含む。

【１０６７】

ＲＡＤ００１などのｍＴＯＲ阻害剤は、本明細書に記載の特定の用量に基づき、当技術分野で十分に確立された方法に基づいて送達用に製剤化され得る。特に、米国特許第６，００４，９７３号明細書（参照により本明細書に組み込まれる）は、本明細書に記載のｍＴＯＲ阻害剤で使用できる製剤例を提供する。

【１０６８】

ｍＴＯＲ阻害の評価

ｍＴＯＲはキナーゼＰ７０　Ｓ６をリン酸化し、それによりＰ７０　Ｓ６キナーゼを活性化し、その基質をリン酸化させる。ｍＴＯＲ阻害の程度は、Ｐ７０　Ｓ６キナーゼ阻害の程度として表現され得、例えば、ｍＴＯＲ阻害の程度は、Ｐ７０　Ｓ６キナーゼ活性における低下レベルにより、例えばＰ７０　Ｓ６キナーゼ基質のリン酸化の減少により決定できる。阻害剤の非存在下、例えば阻害剤の投与前及び阻害剤の存在下又は阻害剤の投与後、Ｐ７０　Ｓ６キナーゼ活性（基質をリン酸化するＰ７０　Ｓ６キナーゼの能力）を測定することにより、ｍＴＯＲ阻害のレベルを決定できる。Ｐ７０　Ｓ６キナーゼの阻害レベルは、ｍＴＯＲ阻害レベルを示す。従って、Ｐ７０　Ｓ６キナーゼが４０％阻害されると、Ｐ７０　Ｓ６キナーゼ活性で測定されるｍＴＯＲ活性は４０％阻害される。本明細書で言及される阻害の程度又はレベルは、投与間隔にわたる阻害の平均レベルである。例として、阻害剤が週に１回与えられる場合、阻害のレベルは、その間隔、即ち１週間にわたる阻害の平均レベルによって与えられる。

【１０６９】

Ｂｏｕｌａｙ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ，２００４，６４：２５２－６１（参照により本明細書に組み込まれる）は、ｍＴＯＲ阻害のレベルを評価するために使用できるアッセイ（本明細書ではＢｏｕｌａｙアッセイと称される）を教示する。一実施形態において、アッセイは、ｍＴＯＲ阻害剤、例えばＲＡＤ００１の投与前後の生体サンプルからのＰ７０　Ｓ６キナーゼ活性の測定に依存する。サンプルは、ｍＴＯＲ阻害剤で処置した後、予め選択した時間、例えば処置後２４、４８及び７２時間で採取され得る。例えば、皮膚又は末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）からなど、生体サンプルを使用できる。サンプルから総タンパク質抽出物を調製する。Ｐ７０　Ｓ６キナーゼは、Ｐ７０　Ｓ６キナーゼを特異的に認識する抗体を使用した免疫沈降により、タンパク質抽出物から分離される。単離されたＰ７０　Ｓ６キナーゼの活性は、インビトロキナーゼアッセイで測定することができる。単離されたキナーゼは、基質のリン酸化を可能にする条件下で、４０Ｓリボソームサブユニット基質（Ｐ７０　Ｓ６キナーゼの内因性基質である）及びγ^{32}Ｐとインキュベートできる。その後、反応混合物をＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル上で分離し、ＰｈｏｓｐｈｏｒＩｍａｇｅｒを使用して^{32}Ｐシグナルを分析することができる。４０Ｓリボソームサブユニットのサイズに対応する^{32}Ｐシグナルは、リン酸化された基質及びＰ７０　Ｓ６キナーゼの活性を示す。キナーゼ活性の増減は、リン酸化された基質の^{32}Ｐシグナルの面積及び強度を定量化すること（例えば、ＩｍａｇｅＱｕａｎｔ、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｙｎａｍｉｃｓを使用して）、定量化されたシグナルに任意のユニット値を割り当てること及び投与後の値を投与前の値又は参照値と比較することによって計算できる。例えば、キナーゼ活性の阻害パーセントは、次の式で計算できる：１－（投与後に得られる値／投与前に得られる値）×１００。上述のように、本明細書で言及される阻害の程度又はレベルは、投与間隔にわたる阻害の平均レベルである。

【１０７０】

キナーゼ活性、例えばＰ７０　Ｓ６キナーゼ活性の評価のための方法も、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第７，７２７，９５０号明細書に提供される。

【１０７１】
ｍＴＯＲ阻害のレベルは、ＰＤ１陰性Ｔ細胞のＰＤ１陽性Ｔ細胞に対する比率の変化によっても評価することができる。末梢血からのＴ細胞は、当技術分野で知られた方法により、ＰＤ１陰性又は陽性として特定できる。
【１０７２】
低用量ｍＴＯＲ阻害剤
本明細書に記載の方法は、低い免疫増強用量のｍＴＯＲ阻害剤、複数用量のｍＴＯＲ阻害剤、例えばＲＡＤ００１などのラパログを含むアロステリックｍＴＯＲ阻害剤を使用する。対照的に、ｍＴＯＲ経路を完全に又はほぼ完全に阻害する阻害剤のレベルは免疫抑制性であり、例えば臓器移植拒絶反応を防ぐために使用される。更に、ｍＴＯＲを完全に阻害する高用量のラパログも腫瘍細胞の増殖を阻害し、種々の癌の処置に使用される（例えば、Ａｎｔｉｎｅｏｐｌａｓｔｉｃ ｅｆｆｅｃｔｓ ｏｆ ｍａｍｍａｌｉａｎ ｔａｒｇｅｔ ｏｆ ｒａｐａｍｙｃｉｎｅ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ．Ｓａｌｖａｄｏｒｉ Ｍ．Ｗｏｒｌｄ Ｊ Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ．２０１２ Ｏｃｔ ２４；２（５）：７４－８３；Ｃｕｒｒｅｎｔ ａｎｄ Ｆｕｔｕｒｅ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ Ｓｔｒａｔｅｇｉｅｓ ｆｏｒ Ｐａｔｉｅｎｔｓ ｗｉｔｈ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｈｅｐａｔｏｃｅｌｌｕｌａｒ Ｃａｒｃｉｎｏｍａ：Ｒｏｌｅ ｏｆ ｍＴＯＲ Ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ．Ｆｉｎｎ ＲＳ．Ｌｉｖｅｒ Ｃａｎｃｅｒ．２０１２ Ｎｏｖ；１（３－４）：２４７－２５６；Ｅｍｅｒｇｉｎｇ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｐａｔｈｗａｙｓ ｉｎ Ｈｅｐａｔｏｃｅｌｌｕｌａｒ Ｃａｒｃｉｎｏｍａ．Ｍｏｅｉｎｉ Ａ，Ｃｏｒｎｅｌｌａ Ｈ，Ｖｉｌｌａｎｕｅｖａ Ａ．Ｌｉｖｅｒ Ｃａｎｃｅｒ．２０１２ Ｓｅｐ；１（２）：８３－９３；Ｔａｒｇｅｔｅｄ ｃａｎｃｅｒ ｔｈｅｒａｐｙ － Ａｒｅ ｔｈｅ ｄａｙｓ ｏｆ ｓｙｓｔｅｍｉｃ ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ ｎｕｍｂｅｒｅｄ？Ｊｏｏ ＷＤ，Ｖｉｓｉｎｔｉｎ Ｉ，Ｍｏｒ Ｇ．Ｍａｔｕｒｉｔａｓ．２０１３ Ｓｅｐ ２０．；Ｒｏｌｅ ｏｆ ｎａｔｕｒａｌ ａｎｄ ａｄａｐｔｉｖｅ ｉｍｍｕｎｉｔｙ ｉｎ ｒｅｎａｌ ｃｅｌｌ ｃａｒｃｉｎｏｍａ ｒｅｓｐｏｎｓｅ ｔｏ ＶＥＧＦＲ－ＴＫＩｓ ａｎｄ ｍＴＯＲ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ．Ｓａｎｔｏｎｉ Ｍ，Ｂｅｒａｒｄｉ Ｒ，Ａｍａｎｔｉｎｉ Ｃ，Ｂｕｒａｔｔｉｎｉ Ｌ，Ｓａｎｔｉｎｉ Ｄ，Ｓａｎｔｏｎｉ Ｇ，Ｃａｓｃｉｎｕ Ｓ．Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ．２０１３ Ｏｃｔ ２を参照されたい）。
【１０７３】
本発明は、少なくとも部分的に、現在の臨床設定で使用される用量よりも十分に少ないｍＴＯＲ阻害剤の用量が、対象における免疫応答の増加及びＰＤ－１陰性Ｔ細胞／ＰＤ－１陽性Ｔ細胞の比率の増加において優れた効果を有するという驚くべき発見に基づいている。ｍＴＯＲ活性の部分的な阻害のみをもたらす低用量のｍＴＯＲ阻害剤が、ヒト対象の免疫応答を効果的に改善し、ＰＤ－１陰性Ｔ細胞／ＰＤ－１陽性Ｔ細胞の比率を増加させることができたことは驚くべきことであった。
【１０７４】
代わりに又は更に、いかなる理論にも拘束されることを望むものではないが、低い免疫増強用量のｍＴＯＲ阻害剤は、例えば未処置の対象と比較して、例えば少なくとも一時的に、ナイーブＴ細胞数を増加させることができると考えられる。代わりに又は更に、こちらも理論に縛られることを望むものではないが、十分な時間又は十分な投与後のｍＴＯＲ阻害剤による処置は、
例えばメモリーＴ細胞上、例えばメモリーＴ細胞前駆体上の、以下のマーカー：ＣＤ６２Ｌ^{ｈｉｇｈ}、ＣＤ１２７^{ｈｉｇｈ}、ＣＤ２７$^{+}$及びＢＣＬ２の１つ以上の発現の増加；
例えばメモリーＴ細胞上、例えばメモリーＴ細胞前駆体上の、ＫＬＲＧ１の発現の減少；及び
メモリーＴ細胞前駆体、例えば以下の特性：ＣＤ６２Ｌ^{ｈｉｇｈ}の増加、ＣＤ１２７^{ｈｉｇｈ}の増加、ＣＤ２７$^{+}$の増加、ＫＬＲＧ１の減少及びＢＣＬ２の増加のいずれか１つ又は組み合わせを有する細胞の数の増加

の１つ以上をもたらすと考えられる。ここで、上記の変化はいずれも、例えば未処置対象と比較したとき、例えば少なくとも一過性に起こる（Ａｒａｋｉ，Ｋ　ｅｔ　ａｌ．（２００９）Ｎａｔｕｒｅ　４６０：１０８－１１２）。メモリーＴ細胞前駆体は、分化プログラムの初期段階にあるメモリーＴ細胞である。例えば、メモリーＴ細胞は、以下の特性：ＣＤ６２Ｌ^{ｈｉｇｈ}の増加、ＣＤ１２７^{ｈｉｇｈ}の増加、ＣＤ２７$^{+}$の増加、ＫＬＲＧ１の減少及び／又はＢＣＬ２の増加の１つ以上を有する。

【１０７５】

一実施形態において、本発明は、ｍＴＯＲ阻害剤、例えばアロステリックｍＴＯＲ阻害剤、例えばラパログ、ラパマイシン若しくはＲＡＤ００１又は触媒的ｍＴＯＲ阻害剤の組成物又は剤形に関し、これは、選択された投与レジメンにより、例えば１日に１回又は１週間に１回投与された場合、完全な又は有意な免疫抑制に関連しないが、免疫応答の増強に関連するｍＴＯＲ阻害のレベルに関連する。

【１０７６】

ｍＴＯＲ阻害剤、例えばアロステリックｍＴＯＲ阻害剤、例えばラパログ、ラパマイシン若しくはＲＡＤ００１又は触媒的ｍＴＯＲ阻害剤は、持続放出製剤で提供することができる。本明細書に記載の組成物又は単位剤形はいずれも、持続放出製剤で提供することができる。いくつかの実施形態において、持続放出製剤は、即時放出製剤よりも低いバイオアベイラビリティを有するであろう。例えば、実施形態において、即時放出製剤の同様の治療効果を達成するために、持続放出製剤は、即時放出製剤で提供される阻害剤の量の約２～約５、約２．５～約３．５又は約３倍を有するであろう。

【１０７７】

一実施形態において、典型的には１週間に１回の投与に使用され、１単位剤形当たり０．１～２０、０．５～１０、２．５～７．５、３～６又は約５ｍｇを有する、例えばＲＡＤ００１の、即時放出形態が提供される。１週間に１回の投与では、これらの即時放出製剤は持続放出型に対応し、それぞれ０．３～６０、１．５～３０、７．５～２２．５、９～１８又は約１５ｍｇの、ｍＴＯＲ阻害剤、例えばアロステリックｍＴＯＲ阻害剤、例えばラパマイシン又はＲＡＤ００１を有する。実施形態において、両方の形態が週１回投与される。

【１０７８】

一実施形態において、典型的には１日に１回の投与に使用され、１単位剤形当たり０．００５～１．５、０．０１～１．５、０．１～１．５、０．２～１．５、０．３～１．５、０．４～１．５、０．５～１．５、０．６～１．５、０．７～１．５、０．８～１．５、１．０～１．５、０．３～０．６又は約０．５ｍｇを有する、例えばＲＡＤ００１の、即時放出形態が提供される。１日に１回の投与では、これらの即時放出形態は持続放出型に対応し、それぞれ０．０１５～４．５、０．０３～４．５、０．３～４．５、０．６～４．５、０．９～４．５、１．２～４．５、１．５～４．５、１．８～４．５、２．１～４．５、２．４～４．５、３．０～４．５、０．９～１．８又は約１．５ｍｇの、ｍＴＯＲ阻害剤、例えばアロステリックｍＴＯＲ阻害剤、例えばラパマイシン又はＲＡＤ００１を有する。１週間に１回の投与では、これらの即時放出形態は持続放出型に対応し、それぞれ０．１～３０、０．２～３０、２～３０、４～３０、６～３０、８～３０、１０～３０、１．２～３０、１４～３０、１６～３０、２０～３０、６～１２又は約１０ｍｇの、ｍＴＯＲ阻害剤、例えばアロステリックｍＴＯＲ阻害剤、例えばラパマイシン又はＲＡＤ００１を有する。

【１０７９】

一実施形態において、典型的には１日に１回の投与に使用され、１単位剤形当たり０．０１～１．０ｍｇを有する、例えばＲＡＤ００１の、即時放出形態が提供される。１日に１回の投与では、これらの即時放出形態は持続放出型に対応し、それぞれ０．０３～３ｍｇの、ｍＴＯＲ阻害剤、例えばアロステリックｍＴＯＲ阻害剤、例えばラパマイシン又はＲＡＤ００１を有する。１週間に１回の投与では、これらの即時放出形態は持続放出型に対応し、それぞれ０．２～２０ｍｇの、ｍＴＯＲ阻害剤、例えばアロステリックｍＴＯＲ

阻害剤、例えばラパマイシン又はＲＡＤ００１を有する。
【１０８０】
一実施形態において、典型的には１週間に１回の投与に使用され、１単位剤形当たり０．５～５．０ｍｇを有する、例えばＲＡＤ００１の、即時放出形態が提供される。１週間に１回の投与では、これらの即時放出形態は持続放出型に対応し、それぞれ１．５～１５ｍｇの、ｍＴＯＲ阻害剤、例えばアロステリックｍＴＯＲ阻害剤、例えばラパマイシン又はＲＡＤ００１を有する。
【１０８１】
上記のように、ｍＴＯＲ経路の１つの標的はＰ７０　Ｓ６キナーゼである。従って、本明細書に記載の方法及び組成物に有用なｍＴＯＲ阻害剤の用量は、例えば本明細書に記載のアッセイ、例えばＢｏｕｌａｙアッセイにより測定される、ｍＴＯＲ阻害剤の非存在下でのＰ７０　Ｓ６キナーゼの活性と比較して、Ｐ７０　Ｓ６キナーゼ活性の８０％以下の阻害を達成するのに十分なものである。更なる態様において、本発明は、ｍＴＯＲ阻害剤の非存在下でのＰ７０　Ｓ６キナーゼ活性と比較して、Ｐ７０　Ｓ６キナーゼ活性の３８％以下の阻害を達成するのに十分な量のｍＴＯＲ阻害剤を提供する。
【１０８２】
一態様において、本発明の方法及び組成物において有用なｍＴＯＲ阻害剤の用量は、例えば、ヒト対象に投与される場合、例えば本明細書に記載のアッセイ、例えばＢｏｕｌａｙアッセイにより測定して、９０＋／－５％（即ち８５－９５％）、８９＋／－５％、８８＋／－５％、８７＋／－５％、８６＋／－５％、８５＋／－５％、８４＋／－５％、８３＋／－５％、８２＋／－５％、８１＋／－５％、８０＋／－５％、７９＋／－５％、７８＋／－５％、７７＋／－５％、７６＋／－５％、７５＋／－５％、７４＋／－５％、７３＋／－５％、７２＋／－５％、７１＋／－５％、７０＋／－５％、６９＋／－５％、６８＋／－５％、６７＋／－５％、６６＋／－５％、６５＋／－５％、６４＋／－５％、６３＋／－５％、６２＋／－５％、６１＋／－５％、６０＋／－５％、５９＋／－５％、５８＋／－５％、５７＋／－５％、５６＋／－５％、５５＋／－５％、５４＋／－５％、５４＋／－５％、５３＋／－５％、５２＋／－５％、５１＋／－５％、５０＋／－５％、４９＋／－５％、４８＋／－５％、４７＋／－５％、４６＋／－５％、４５＋／－５％、４４＋／－５％、４３＋／－５％、４２＋／－５％、４１＋／－５％、４０＋／－５％、３９＋／－５％、３８＋／－５％、３７＋／－５％、３６＋／－５％、３５＋／－５％、３４＋／－５％、３３＋／－５％、３２＋／－５％、３１＋／－５％、３０＋／－５％、２９＋／－５％、２８＋／－５％、２７＋／－５％、２６＋／－５％、２５＋／－５％、２４＋／－５％、２３＋／－５％、２２＋／－５％、２１＋／－５％、２０＋／－５％、１９＋／－５％、１８＋／－５％、１７＋／－５％、１６＋／－５％、１５＋／－５％、１４＋／－５％、１３＋／－５％、１２＋／－５％、１１＋／－５％又は１０＋／－５％のＰ７０　Ｓ６キナーゼ活性の阻害を達成するのに十分な用量である。
【１０８３】
対象におけるＰ７０　Ｓ６キナーゼ活性は、例えば、米国特許第７，７２７，９５０号明細書に記載の方法に従うもの、ホスホＰ７０　Ｓ６Ｋレベル及び／又はホスホＰ７０　Ｓ６レベルのイムノブロット分析によるもの又はインビトロキナーゼ活性アッセイによるものなど、当技術分野で公知の方法を使用して測定され得る。
【１０８４】
本明細書で使用される場合、ｍＴＯＲ阻害剤の用量に関する用語「約」は、ｍＴＯＲ阻害剤の量の最大±１０％の変動を指すが、記載された用量周りの変動を含まない場合がある。
【１０８５】
いくつかの実施形態において、本発明は、標的トラフレベル内の用量で、ｍＴＯＲ阻害剤、例えばアロステリック阻害剤、例えばＲＡＤ００１を対象に投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態において、トラフレベルは、臓器移植及び癌患者において使用される投与レジメンに関連するトラフレベルよりも有意に低い。一実施形態におい

て、ｍＴＯＲ阻害剤、例えばＲＡＤ００１又はラパマイシンは、トラフレベルが免疫抑制又は抗癌効果をもたらすトラフレベルの１／２、１／４、１／１０又は１／２０未満になるように投与される。一実施形態において、ｍＴＯＲ阻害剤、例えばＲＡＤ００１又はラパマイシンは、免疫抑制又は抗癌の適応における使用のためのＦＤＡ承認パッケージ添付文書に提供されるトラフレベルの１／２、１／４、１／１０又は１／２０未満のトラフレベルをもたらすように投与される。

【１０８６】

一実施形態において、本明細書に開示される方法は、ｍＴＯＲ阻害剤、例えばアロステリック阻害剤、例えばＲＡＤ００１を、０．１～１０ｎｇ／ｍｌ、０．１～５ｎｇ／ｍｌ、０．１～３ｎｇ／ｍｌ、０．１～２ｎｇ／ｍｌ又は０．１～１ｎｇ／ｍｌの標的トラフレベルを提供する用量で、対象に投与することを含む。

【１０８７】

一実施形態において、本明細書に開示される方法は、ｍＴＯＲ阻害剤、例えばアロステリック阻害剤、例えばＲＡＤ００１を、０．２～１０ｎｇ／ｍｌ、０．２～５ｎｇ／ｍｌ、０．２～３ｎｇ／ｍｌ、０．２～２ｎｇ／ｍｌ又は０．２～１ｎｇ／ｍｌの標的トラフレベルを提供する用量で、対象に投与することを含む。

【１０８８】

一実施形態において、本明細書に開示される方法は、ｍＴＯＲ阻害剤、例えばアロステリック阻害剤、例えばＲＡＤ００１を、０．３～１０ｎｇ／ｍｌ、０．３～５ｎｇ／ｍｌ、０．３～３ｎｇ／ｍｌ、０．３～２ｎｇ／ｍｌ又は０．３～１ｎｇ／ｍｌの標的トラフレベルを提供する用量で、対象に投与することを含む。

【１０８９】

一実施形態において、本明細書に開示される方法は、ｍＴＯＲ阻害剤、例えばアロステリック阻害剤、例えばＲＡＤ００１を、０．４～１０ｎｇ／ｍｌ、０．４～５ｎｇ／ｍｌ、０．４～３ｎｇ／ｍｌ、０．４～２ｎｇ／ｍｌ又は０．４～１ｎｇ／ｍｌの標的トラフレベルを提供する用量で、対象に投与することを含む。

【１０９０】

一実施形態において、本明細書に開示される方法は、ｍＴＯＲ阻害剤、例えばアロステリック阻害剤、例えばＲＡＤ００１を、０．５～１０ｎｇ／ｍｌ、０．５～５ｎｇ／ｍｌ、０．５～３ｎｇ／ｍｌ、０．５～２ｎｇ／ｍｌ又は０．５～１ｎｇ／ｍｌの標的トラフレベルを提供する用量で、対象に投与することを含む。

【１０９１】

一実施形態において、本明細書に開示される方法は、ｍＴＯＲ阻害剤、例えばアロステリック阻害剤、例えばＲＡＤ００１を、１～１０ｎｇ／ｍｌ、１～５ｎｇ／ｍｌ、１～３ｎｇ／ｍｌ又は１～２ｎｇ／ｍｌの標的トラフレベルを提供する用量で、対象に投与することを含む。

【１０９２】

本明細書で使用される場合、「トラフレベル」という用語は、次の投与の直前の血漿中の薬物の濃度又は２回の投与間の最小薬物濃度を指す。

【１０９３】

いくつかの実施形態において、ＲＡＤ００１の標的トラフレベルは、約０．１～４．９ｎｇ／ｍｌの範囲にある。一実施形態において、標的トラフレベルは３ｎｇ／ｍｌ未満であり、例えば０．３以下～３ｎｇ／ｍｌである。一実施形態において、標的トラフレベルは３ｎｇ／ｍｌ未満であり、例えば０．３以下～１ｎｇ／ｍｌである。

【１０９４】

更なる態様において、本発明は、ＲＡＤ００１の特定の標的トラフレベルと生物学的に同等である標的トラフレベルに関連する量のＲＡＤ００１以外のｍＴＯＲ阻害剤を利用することができる。一実施形態において、ＲＡＤ００１以外のｍＴＯＲ阻害剤の標的トラフレベルは、本明細書に記載のＲＡＤ００１のトラフレベルと同じレベルのｍＴＯＲ阻害（例えば、本明細書に記載の方法、例えばＰ７０　Ｓ６の阻害により測定される）を与える

レベルである。
【１０９５】
医薬組成物：ｍＴＯＲ阻害剤
一態様において、本発明は、本明細書に記載のＣＡＲ細胞と組み合わせた使用のために製剤化された、ｍＴＯＲ阻害剤、例えば本明細書に記載のｍＴＯＲ阻害剤を含む、医薬組成物に関する。
【１０９６】
いくつかの実施形態において、ｍＴＯＲ阻害剤は、追加物、例えば本明細書に記載のもの、と組み合わせて投与するために製剤化される。
【１０９７】
一般に、本発明の化合物は、当技術分野において公知の通常の及び許容される方式のいずれかにより、単独で又は１つ以上の治療剤と組み合わせて、上記治療有効量で投与される。
【１０９８】
医薬製剤は、慣用の溶解及び混合方法を使用して製造し得る。例えば、原薬物質（例えば、ｍＴＯＲ阻害剤又は安定化形態の化合物（例えば、シクロデキストリン誘導体又は他の公知の複合体化剤との複合体）を、本明細書に記載の賦形剤の１つ以上の存在下、適当な溶媒に溶解する。ｍＴＯＲ阻害剤は、典型的には、薬物の容易に制御可能な投与量を提供し、患者に、洗練された、容易に取り扱い可能な製品を提供するように、医薬投与形態に製剤される。
【１０９９】
本発明の化合物は、任意の慣用の経路、特に経腸的に、例えば経口的に、例えば錠剤又はカプセルの形態で、又は非経口的に、例えば注射可能な溶液又は懸濁液の形態で、局所的に、例えばローション、ゲル、軟膏又はクリームの形態で、又は経鼻又は坐剤の形態で、医薬組成物として投与され得る。ｍＴＯＲ阻害剤が本明細書に記載の別の薬剤と組み合わせて（同時に又は別々に）投与される場合、一態様において、両方の成分を、同じ経路で（例えば、非経口的に）投与し得る。代わりに、別の薬剤を、ｍＴＯＲ阻害剤と異なる経路で投与し得る。例えば、ｍＴＯＲ阻害剤は経口的に投与することができ、他の薬剤は非経口的に投与することができる。
【１１００】
持続放出
本明細書に開示されるｍＴＯＲ阻害剤、例えばアロステリックｍＴＯＲ阻害剤又は触媒的ｍＴＯＲ阻害剤は、本明細書に開示されるｍＴＯＲ阻害剤、例えばラパマイシン又はＲＡＤ００１を含む経口固形剤形の形態で医薬製剤として提供することができ、これは、製品安定性要件を満たし、且つ／又は即時放出（ＩＲ）錠剤よりも好ましい、平均血漿ピーク濃度の低下、薬物吸収の程度及び血漿ピーク濃度の患者間及び患者内変動の低下、Ｃｍａｘ／Ｃｍｉｎ比の低下及び／又は食物の影響の低下などの薬物動態特性を有する。提供される医薬製剤は、より正確な用量調整を可能にし、且つ／又は有害事象の頻度を低減し得、従って本明細書に開示されるｍＴＯＲ阻害剤、例えばラパマイシン又はＲＡＤ００１を有する患者により安全な処置を提供する。
【１１０１】
いくつかの実施形態において、本開示は、本明細書に開示されるｍＴＯＲ阻害剤、例えばラパマイシン又はＲＡＤ００１の安定な延長放出製剤を提供し、これは多粒子系であり、機能層及びコーティングを有し得る。
【１１０２】
本明細書で使用される場合、「延長放出性多粒子製剤」という用語は、本明細書に開示されるｍＴＯＲ阻害剤、例えばラパマイシン又はＲＡＤ００１の、延長した期間、例えば少なくとも１、２、３、４、５又は６時間にわたる放出を可能にする製剤を指す。延長放出製剤は、特別な賦形剤、例えば本明細書に記載のもので作製されたマトリックス及びコーティングを含み得、これは、摂取後、延長された期間にわたって有効成分を利用可能に

するように製剤化される。
【１１０３】
「延長放出」という用語は、「持続放出（ｓｕｓｔａｉｎｅｄ　ｒｅｌｅａｓｅ）」（ＳＲ）又は「持続放出（ｐｒｏｌｏｎｇｅｄ　ｒｅｌｅａｓｅ）」という用語と互換的に使用できる。「延長放出」という用語は、経口投与の直後には活性薬品成分を放出しないが、欧州薬局方（第７版）錠剤及びカプセルのモノグラフ及び医薬品剤形に関する米国薬局方＜１１５１＞の薬局方の定義に従って延長的に放出する医薬製剤に関する。本明細書で使用される場合、「即時放出」（ＩＲ）という用語は、「Ｇｕｉｄａｎｃｅ　ｆｏｒ　Ｉｎｄｕｓｔｒｙ：「Ｄｉｓｓｏｌｕｔｉｏｎ　Ｔｅｓｔｉｎｇ　ｏｆ　Ｉｍｍｅｄｉａｔｅ　Ｒｅｌｅａｓｅ　Ｓｏｌｉｄ　Ｏｒａｌ　Ｄｏｓａｇｅ　Ｆｏｒｍｓ」（ＦＤＡ　ＣＤＥＲ、１９９７）の定義に従って、６０分未満以内に活性薬品成分の８５％を放出する医薬製剤を指す。いくつかの実施形態において、「即時放出」という用語は、例えば、本明細書に記載の溶解アッセイで測定される、３０分以内の錠剤からのエベロリムスの放出を意味する。
【１１０４】
本明細書に開示されるｍＴＯＲ阻害剤、例えばラパマイシン又はＲＡＤ００１の安定な延長放出製剤は、本明細書に記載の溶解アッセイなどの当技術分野で公知のアッセイを使用したインビトロ放出プロファイルによって特徴付けることができる。溶解容器を３７℃で０．２％ドデシル硫酸ナトリウムを含有するｐＨ６．８のリン酸緩衝液９００ｍＬで満たし、米国薬局方試験モノグラフ７１１及び欧州薬局方試験モノグラフ２．９．３．にそれぞれに従って、７５ｒｐｍでパドル法を使用して溶解を行う。
【１１０５】
いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるｍＴＯＲ阻害剤、例えばラパマイシン又はＲＡＤ００１の、安定な延長放出製剤は、以下の放出仕様に従ってインビトロ放出アッセイでｍＴＯＲ阻害剤を放出する。
０．５ｈ：＜４５％又は＜４０、例えば＜３０％
１時間：２０～８０％、例えば、３０～６０％
２ｈ：＞５０％又は＞７０％、例えば＞７５％
３ｈ：＞６０％又は＞６５％、例えば＞８５％、例えば＞９０％。
【１１０６】
いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるｍＴＯＲ阻害剤、例えばラパマイシン又はＲＡＤ００１の、安定な延長放出製剤は、インビトロ溶解アッセイにおいて、４５、６０、７５、９０、１０５分又は１２０分以降にｍＴＯＲ阻害剤の５０％を放出する。
【１１０７】
バイオポリマー送達方法
いくつかの実施形態において、本明細書に開示する１つ以上のＣＡＲ発現細胞をバイオポリマー足場、例えばバイオポリマーインプラントにより対象に投与又は送達し得る。バイオポリマー足場は、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞の送達、増殖及び／又は分散を支持又は増強することができる。バイオポリマー足場は、生体適合性（例えば、炎症性若しくは免疫応答を実質的に誘発しない）及び／又は天然に存在し得るか若しくは合成であり得る生分解性ポリマーを含む。
【１１０８】
適当なバイオポリマーの例は、寒天、アガロース、アルギン酸、アルギン酸／リン酸カルシウムセメント（ＣＰＣ）、β－ガラクトシダーゼ（β－ＧＡＬ）、（１，２，３，４，６－ペンタアセチルａ－Ｄ－ガラクトース）、セルロース、キチン、キトサン、コラーゲン、エラスチン、ゼラチン、ヒアルロン酸コラーゲン、ヒドロキシアパタイト、ポリ（３－ヒドロキシブチレート－コ－３－ヒドロキシ－ヘキサノエート）（ＰＨＢＨＨｘ）、ポリ（ラクチド）、ポリ（カプロラクトン）（ＰＣＬ）、ポリ（ラクチド－コ－グリコリド）（ＰＬＧ）、ポリエチレンオキシド（ＰＥＯ）、ポリ（乳酸－コ－グリコール酸）（

ＰＬＧＡ）、ポリプロピレンオキシド（ＰＰＯ）、ポリビニルアルコール）（ＰＶＡ）、絹、大豆タンパク質及び大豆タンパク質単離体の、単独で又は任意の他のポリマー組成物とのあらゆる濃度及びあらゆる比での混合物を含むが、これらに限定されない。バイオポリマーは、接着又は遊走促進分子、例えばリンパ球のコラーゲン受容体に結合するコラーゲン模倣ペプチド及び／又は送達する細胞の送達、増殖又は機能、例えば抗癌活性を増強する刺激分子で増強又は改変され得る。バイオポリマー足場は、注射可能な例えばゲル又は半固体又は固体組成物であり得る。

【１１０９】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載のＣＡＲ発現細胞を、対象への送達前にバイオポリマー足場上に播種する。実施形態において、バイオポリマー足場は、例えば、足場のバイオポリマーに取り込まれた又はコンジュゲートされた、更に本明細書に記載の１つ以上の更なる治療剤（例えば、別のＣＡＲ発現細胞、抗体又は小分子）又はＣＡＲ発現細胞の活性を増強する薬剤を含む。実施形態において、バイオポリマー足場を例えば腫瘍内に注射するか、又は腫瘍若しくは抗腫瘍効果を媒介するのに十分に腫瘍に近位に外科的にインプラントする。バイオポリマー組成物及びその送達のための方法の更なる例は、Ｓｔｅｐｈａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，２０１５，３３：９７－１０１；及び国際公開第２０１４／１１０５９１号パンフレットに記載される。

【１１１０】

医薬組成物及び処置

本発明の医薬組成物は、本明細書に記載のように、ＣＡＲ発現細胞、例えば複数のＣＡＲ発現細胞を１つ以上の薬学的に又は生理学的に許容される担体、希釈剤又は添加物と組み合わせて含む。このような組成物は、中性緩衝化食塩水、リン酸緩衝化食塩水などの緩衝液；グルコース、マンノース、スクロース又はデキストラン、マンニトールなどの炭水化物；タンパク質；グリシンなどのポリペプチド又はアミノ酸；抗酸化剤；ＥＤＴＡ又はグルタチオンなどのキレート剤；アジュバント（例えば、水酸化アルミニウム）；及び防腐剤を含み得る。本発明の組成物は、１つの態様において静脈内投与用に製剤される。

【１１１１】

本発明の医薬組成物を、処置する（又は予防する）疾患に適する方法で投与し得る。投与の量及び頻度は、患者の状態及び患者の疾患のタイプ及び重症度などの因子により決定されるが、適切な用量は、臨床試験により決定され得る。

【１１１２】

一実施形態において、医薬組成物は、例えば、エンドトキシン、マイコプラズマ、複製可能レンチウイルス（ＲＣＬ）、ｐ２４、ＶＳＶ－Ｇ核酸、ＨＩＶ ｇａｇ、残留抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８被覆ビーズ、マウス抗体、貯留ヒト血清、ウシ血清アルブミン、ウシ血清、培養培地要素、ベクターパッケージング細胞又はプラスミド成分、細菌及び真菌からなる群から選択される汚染物が実質的になく、例えば検出可能なレベルで存在しない。一実施形態において、細菌は、アルガリゲネス・フェカリス（Ａｌｃａｌｉｇｅｎｅｓ ｆａｅｃａｌｉｓ）、カンジダ・アルビカンス（Ｃａｎｄｉｄａ ａｌｂｉｃａｎｓ）、エシェリキア・コリ（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ）、ヘモフィルス・インフルエンザ（Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｉｎｆｌｕｅｎｚａ）、ナイセリア・メニンギティディス（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｅｓ）、シュードモナス・エルジノーサ（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）、スタフィロコッカス・アウレウス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ）、ストレプトコッカス・ニューモニエ（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｎｅｕｍｏｎｉａ）及びストレプトコッカス・ピオゲネス（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｙｏｇｅｎｅｓ）Ａ群からなる群から選択される少なくとも１つである。

【１１１３】

「免疫学的に有効量」、「抗腫瘍有効量」、「腫瘍阻害有効量」又は「治療量」が示されるとき、本発明の組成物の投与すべき正確な量は、年齢、体重、腫瘍サイズ、感染の程

度又は転移及び患者（対象）の状態の個体差を考慮して医師が決定できる。本明細書に記載の免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を含む医薬組成物を、10^4～10^9細胞／ｋｇ体重、いくつかの例において10^5～10^6細胞／ｋｇ体重の範囲の用量（これらの範囲内の全整数値を含む）で投与し得ると一般に述べることができる。Ｔ細胞組成物をまたこの用量で複数回投与し得る。細胞を、免疫療法において一般に知られる注入技術を使用して投与できる（例えば、Ｒｏｓｅｎｂｅｒｇ ｅｔ ａｌ．，Ｎｅｗ Ｅｎｇ．Ｊ．ｏｆ Ｍｅｄ．３１９：１６７６，１９８８を参照されたい）。

【１１１４】

一態様において、活性化免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を対象に投与し、続いて血液を採り（又はアフェレーシスを実施し）、本発明に従ってそれからの免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を活性化し、これらの活性化し、且つ増殖させた免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を患者に再注入することが望ましいことがある。この過程を数週間毎に複数回実施できる。一態様において、免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、１０ｃｃ～４００ｃｃの採血した血液から活性化できる。一態様において、免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、２０ｃｃ、３０ｃｃ、４０ｃｃ、５０ｃｃ、６０ｃｃ、７０ｃｃ、８０ｃｃ、９０ｃｃ又は１００ｃｃの採血した血液から活性化する。

【１１１５】

対象組成物の投与は、エアロゾル吸入、注射、摂取、輸注、留置又は移植を含む任意の簡便な方法により実施し得る。本明細書に記載の組成物を患者に経動脈的に、皮下に、皮内に、腫瘍内に、節内に、髄内に、筋肉内に、静脈内（ｉ．ｖ．）注射により又は腹腔内に投与し得る。１つの態様において、本発明のＴ細胞組成物を患者に皮内又は皮下注射により投与する。１つの態様において、本発明のＴ細胞組成物をｉ．ｖ．注射により投与する。免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）の組成物を腫瘍、リンパ節又は感染部位に直接注射し得る。

【１１１６】

特定の例示的態様において、対象は、白血球を採取し、エクスビボで富化又は枯渇させて、目的の細胞、例えばＴ細胞を選択及び／又は単離する白血球除去を受け得る。これらのＴ細胞単離体を当技術分野で知られる方法により増殖させ、１つ以上の本発明のＣＡＲ構築物が導入され、それにより本発明のＣＡＲ　Ｔ細胞が創製されるように処理し得る。処置を必要とする対象を、その後、高用量の化学療法剤と続く末梢血幹細胞移植の標準的処置に付し得る。一態様において、移植後又は移植と同時に、対象は、増殖させた本発明のＣＡＲ　Ｔ細胞の注入を受ける。更なる態様において、増殖細胞を手術前又は後に投与する。

【１１１７】

患者に投与すべき上記処置の用量は、処置する状態の正確な性質及び処置のレシピエントにより変わる。ヒト投与のためのスケーリングは、当技術分野で認識されている習慣に従って実施できる。ＣＡＭＰＡＴＨの用量は、例えば、概して成人患者に１～約１００ｍｇの範囲であり、通常、連日で１～３０日の期間にわたって投与する。好ましい１日用量は、１～１０ｍｇ／日であるが、いくつかの例において最大４０ｍｇ／日までの高用量を使用し得る（米国特許６，１２０，７６６号明細書に記載）。

【１１１８】

一実施形態において、ＣＡＲを、例えばインビトロ転写を使用して免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）に導入し、対象（例えば、ヒト）は、本発明のＣＡＲ免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞又はＮＫ細胞）の初期投与及びその後の本発明の免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）の１回以上の投与を受け、ここで、その後の１回以上の投与は、先の投与後、１５日、例えば１４日、１３日、１２日、１１日、１０日、９日、８日、７日、６日、５日、４日、３日又は２日未満で行う。一実施形態において、本発明のＣＡＲ免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）の１回を超える投与を対象（例えば、ヒト）に１週間当たりに行い、例えば本発明のＣＡＲ免疫エ

フェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）の２、３又は４投与を１週間当たりに投与する。一実施形態において、対象（例えば、ヒト対象）は、ＣＡＲ免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）の１週間当たり１回を超える投与を受け（例えば、１週間当たり２回、３回又は４回投与）（本明細書ではサイクルとも称される）、続いて１週間、ＣＡＲ免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を投与されず、その後、更にＣＡＲ免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）の１回以上の更なる投与（例えば、１週間当たりでＣＡＲ免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）の１回を超える投与）を対象に投与する。別の実施形態において、対象（例えば、ヒト対象）は、ＣＡＲ免疫エフェクター発現細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）の１回を超えるサイクルの投与を受け、各サイクル間の期間は、１０日、９日、８日、７日、６日、５日、４日又は３日より短い。一実施形態において、ＣＡＲ免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を隔日で１週間３回投与する。一実施形態において、本発明のＣＡＲ免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を少なくとも２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間又はそれを超えて投与する。

【１１１９】

一態様において、本発明のＣＡＲ発現細胞を、レンチウイルスなどのレンチウイルスウイルスベクターを使用して産生する。この方法で産生した細胞、例えばＣＡＲＴは、安定なＣＡＲ発現を有する。

【１１２０】

一態様において、ＣＡＲ発現細胞、例えばＣＡＲＴを、γレトロウイルスベクター、例えば本明細書に記載のγレトロウイルスベクターなどのウイルスベクターを使用して産生する。これらのベクターを使用して産生されたＣＡＲＴは、安定なＣＡＲ発現を有し得る。

【１１２１】

一態様において、ＣＡＲＴは、形質導入４日、５日、６日、７日、８日、９日、１０日、１１日、１２日、１３日、１４日、１５日後、ＣＡＲベクターを一過性に発現する。ＣＡＲの一過性発現は、ＲＮＡ　ＣＡＲベクター送達により行われ得る。一態様において、ＣＡＲ　ＲＮＡを電気穿孔法によりＴ細胞に形質導入する。

【１１２２】

一過性に発現されるＣＡＲ免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）（特にマウスｓｃＦｖ担持ＣＡＲＴを伴う）を使用して処置される患者で生じ得る可能性のある問題は、複数処置後のアナフィラキシーである。

【１１２３】

この理論に拘束されることを望まないが、このようなアナフィラキシー応答は、液性抗ＣＡＲ応答を発達させる患者、即ち抗ＩｇＥアイソタイプを有する抗ＣＡＲ抗体が原因であると考えられる。細胞を産生する患者の抗体は、抗原への暴露の１０～１４日の中断があるとき、ＩｇＧアイソタイプ（これはアナフィラキシーを生じない）からＩｇＥアイソタイプへのクラススイッチを受けると考えられる。

【１１２４】

患者が一過性ＣＡＲ治療（例えば、ＲＮＡ形質導入により完成されたものなど）中に抗ＣＡＲ抗体応答を産生する高リスクにある場合、ＣＡＲＴ注入中断は、１０～１４日を超えて継続してはならない。

【実施例】

【１１２５】

本発明を、次の実験的実施例を参照して更に詳細に記載する。これらの実施例は、説明のみを目的として提供し、特に断らない限り限定を意図しない。従って、本発明は、決して次の実施例に限定されると解釈してはならず、むしろ本明細書に提供する教示の結果として明らかとなる任意且つ全ての変形形態を含むと解釈すべきである。

【１１２６】

実施例１：メチルシトシンジオキシゲナーゼＴＥＴ２の破壊は、ＣＤ１９標的化Ｔ細胞の

治療有効性を促進する
概要
患者のＴ細胞を遺伝的にリダイレクトすることに基づく癌免疫療法は、Ｂ細胞性白血病及びリンパ腫の処置に使用できる。このアプローチでは、Ｔ細胞ゲノムは、腫瘍細胞を認識し、死滅させることを指示するキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードするウイルスベクター又はトランスポゾンの組み込みによって改変される。しかしながら、このアプローチの成功は、操作された細胞の増殖の程度と持続性によりたびたび制限され得る。これは、ＣＡＲ　Ｔ細胞の増殖、エフェクター機能及び生存の機構に焦点を当てることによるためである。この実施例は、Ｂ細胞上のＣＤ１９タンパク質を標的とするＣＡＲ　Ｔ細胞を用いて処置された慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）患者の研究から推定機構を提供する。ＣＡＲ　Ｔ細胞を注入した際に、末梢血、リンパ節、骨髄に明らかな抗腫瘍活性が認められ、完全寛解が得られた。予期しないことに、抗腫瘍反応のピーク時、ＣＡＲ　Ｔ細胞の９４％が単一クローンに由来した。この単一クローンは、レンチウイルスベクターを介したＣＡＲ導入遺伝子の挿入により、メチルシトシンジオキシゲナーゼＴＥＴ２をコードする遺伝子が破壊されていた。更に分析を行うと、この患者の２番目のＴＥＴ２アレルに新規のハイポモルフ変異が確認された。両アレル性ＴＥＴ２欠損を有する細胞は、ＤＮＡヒドロキシメチル化の減少並びに変化したＴ細胞の分化及び機能に一致するエピジェネティックなプロファイルを示した。増殖のピーク時には、破壊されたＴＥＴ２を持つＣＡＲ　Ｔ細胞は、セントラルメモリー表現型を示した。セントラルメモリー表現型は、後期メモリー／エフェクター分化を特徴とする長期間、持続的に反応を示した典型的な患者と異なる。ＴＥＴ２の実験的ノックダウンは、ＣＡＲ　Ｔリンパ球の運命及び抗腫瘍作用に対するＴＥＴ２損失の影響を再現した。この結果は、この患者のＴＥＴ２阻害がＴ細胞の増殖を促進し、エフェクター機能を増強したこと及び単一のＣＡＲ　Ｔ細胞の子孫が寛解誘導したことを示す。これらのデータは、ヒトＴ細胞の運命決定におけるＴＥＴ２の重要性を強調し、ＴＥＴ２経路の改変は、遺伝的にリダイレクトされたＴ細胞を用いた処置の強化に使用できる。
【１１２７】
序説
ヒトの免疫系は、外来性抗原を発現する細胞を認識及び排除するように進化した。悪性細胞は、抗腫瘍Ｔ細胞免疫を誘発する可能性のあるネオ「非自己」エピトープを産生する可能性があるが、これらの反応は、腫瘍に対するＴ細胞の耐性によって制限されることがよくある。耐性を克服する１つのアプローチは、癌細胞を攻撃するＴリンパ球を遺伝的にリダイレクトすることである。Ｔ細胞は、ＣＤ３ζ鎖の細胞内ドメインに連結する抗体由来結合部及び任意の共刺激エンドドメインから構成されるキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）にコード化される遺伝子に形質導入することができる（Ｇｒｏｓｓ，Ｇ．，Ｗａｋｓ，Ｔ．＆Ｅｓｈｈａｒ，Ｚ．Ｐｒｏｃｅｅｄｉｎｇｓ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｎａｔｕｒａｌ　Ａｃａｄｅｍｙ　ｏｆ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｕｎｉｔｅｄ　Ｓｔａｔｅｓ　ｏｆ　Ａｍｅｒｉｃａ　８６，１００２４－１００２８（１９８９）；Ｉｒｖｉｎｇ，Ｂ．Ａ．＆Ｗｅｉｓｓ，Ａ．Ｃｅｌｌ　６４，８９１－９０１（１９９１））。腫瘍抗原の１つにＣＤ１９タンパク質があり、これはＢ細胞由来の癌に見られ、免疫療法の成功の対象とされている。例えば、４－１ＢＢ共刺激シグナル伝達ドメイン（ＣＴＬ０１９）を組み入れた自己抗ＣＤ１９　ＣＡＲ　Ｔ細胞は、ＣＬＬや急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）などのＢ細胞性悪性腫瘍の処置に使用できる。いくつかの例では、ＣＡＲ　Ｔ細胞療法の成功は、インビボで養子導入された細胞の十分な移植及び生存の達成次第であり得る。ＣＴＬ０１９療法に反応するＣＬＬ患者は、ＣＡＲ－Ｔ細胞注入後有意にＣＡＲ－Ｔ細胞の増殖及び持続を有し得る一方、非応答患者ではこれらの細胞は増殖分化能力の低下を示すことが観察された。理論にとらわれることを望まないが、例えば、応答患者におけるＣＡＲ　Ｔ細胞の優れた抗腫瘍作用及び長期的な生着に関与するメカニズムは、Ｔ細胞内因性及び外因性因子の両方が含まれると信じられている。ＣＬＬ患者のサブセットのみがＣＡＲ　Ｔ細胞増殖の治療レベルを経験しているため（Ｐｏｒｔｅｒ，Ｄ．Ｌ．ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃ

ｉｅｎｃｅ ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎａｌ ｍｅｄｉｃｉｎｅ ７，３０３ｒａ１３９，ｄｏｉ：１０．１１２６（２０１５）），長期寛解の際の増殖及び持続の成功の決定要因を理解することは非常に重要である。

【１１２８】

この実施例では、Ｂ細胞上のＣＤ１９タンパク質を標的とするＣＡＲ Ｔ細胞を用いて処置された慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）患者が評価された。ＣＡＲ Ｔ細胞を注入した際に、末梢血、リンパ節、骨髄に明らかな抗腫瘍活性が認められ、完全寛解が得られた。抗腫瘍反応のピーク時、ＣＡＲ Ｔ細胞の９４％が単一クローンに由来した。この単一クローンでは、レンチウイルスベクターを介したＣＡＲ導入遺伝子の挿入により、メチルシトシンジオキシゲナーゼＴＥＴ２をコードする遺伝子が破壊されていた。この挿入を宿す細胞は、ＤＮＡヒドロキシメチル化の減少並びに変化したＴ細胞の分化に一致したエピジェネティックなプロファイルの獲得を示した。増殖のピーク時には、ＴＥＴ２を挿入されたＣＡＲ Ｔ細胞は、早期メモリー表現型を示した。この表現型は、後期メモリー分化により特徴づけられる長期間、持続的に反応を示す典型的な患者と異なる。健康なドナーＴ細胞におけるＴＥＴ２の実験的ノックダウンは、ＣＡＲ Ｔリンパ球の運命における、組み込みを介したＴＥＴ２破壊の効果を再現した。ＴＥＴ２の活性低下、例えば両アレル性破壊は、Ｔ細胞の増殖を促進させる挿入変異誘発に関連し、単一のＣＡＲ Ｔ細胞の子孫がこの患者、即ち本明細書では患者１０と称される患者の寛解を誘導したと結論付けられた。これらのデータは、Ｔ細胞の分化におけるＴＥＴ２の重要性を強調し、ＴＥＴ２経路の改変は、遺伝的にリダイレクトされたＴ細胞を用いた処置増強に有益であり得ると示唆する。

【１１２９】

結果

複数の化学療法及び生物学的処置レジメン（患者１０；表６）を経て進行した進行性ＣＬＬの７８歳の男性が、ＣＴＬ０１９療法の臨床試験（ＮＣＴ０１０２９３６６）に登録された。この患者は、３．７５×10^8個と５．６１×10^8個の自己ＣＴＬ０１９細胞の養子移植を、２か月間隔をあけて２回受けた。ＣＡＲ Ｔ細胞の第１の分割投与注入後、この患者は発熱が続いた。感染源は特定されなかった。患者１０は、サイトカイン放出症候群（ＣＲＳ）と診断され、インターロイキン（ＩＬ）－６受容体遮断療法を受けた後、ＣＲＳの兆候と症状は急速に回復した。患者１０は、ＣＡＲ Ｔ細胞の第１の投与を受けてから６週間後、ＣＬＬによる巨大リンパ腫腫脹及び広範な骨髄浸潤の進行を示し続けた。ＣＴＬ０１９処置に反応するほとんどの患者は、注入の最初の１か月に、ＣＲＳに伴う急速なＴ細胞増殖及び腫瘍細胞量の持続的な減少を示し（例えば、Ｐｏｒｔｅｒ，Ｄ．Ｌ．ｅｔ ａｌ．Ｓｃｉｅｎｃｅ ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎａｌ ｍｅｄｉｃｉｎｅ ７，３０３ｒａ１３９，（２０１５）を参照されたい）、これは患者１０では発生しなかった（図１Ａ～１Ｃ）。

【１１３０】

【表８８】

表6.患者10のベースライン特性

患者	年齢/性別	CLL 腫瘍特性	ベースラインでの CLL関与	先の治療
10	78/男性	ATM欠失 (del); del11q; del17p	骨髄の80%; 腸間膜で 最大の質量を 有する、 13.5 x 6.8 cmの かさ高い 腺症	- リツキサン-CVP* ×6サイクル - リツキサンのみ - フルダラビン/リツキサン; 優れた部分的応答 - クロラムブシル; 進行 - ベンダムスチン; 進行 ×1サイクル - CHOP** ×8サイクル - 2週間後のPET/CT#での安定～中等度の進行を伴うPCR^ - ペントスタチン(Pentastatin)/シトキサン CTL019前

*シクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾロン
**シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾン
^ペントスタチン、リツキシマブ及びシクロホスファミド
#ポジトロン放出断層撮影–コンピューター断層撮影

【１１３１】

ＩＬ－６を介したシグナル伝達の早期遮断により、ＣＡＲ　Ｔ細胞療法に対するこの患者の応答が低下する可能性があるという懸念があったため、第２の細胞製剤が投与された（５．６１×１０^{8}ＣＡＲ－Ｔ細胞、第１の注入後７０日）。介入なしで数日後に回復した高熱、低血圧及び低酸素症の症状として見られたＣＲＳによって注入は再び複雑化した。１ヵ月後の彼の骨髄の評価は、ＣＬＬの持続的な広範囲の浸潤を明らかにし、コンピューター断層撮影（ＣＴ）スキャンは、広範囲のリンパ節腫脹の最小限の改善を示した。第２の注入のおよそ２ヶ月後、ＣＴＬ０１９細胞の増殖は末梢血でピークに達し、その後の数日間及び数週間の収縮が続いた（図１Ａ）。ＣＴＬ０１９細胞の増殖はＣＤ８＋Ｔ細胞コンパートメントで起こり、これはこの治療に反応するＣＬＬ患者に典型的である（図２及び図１３）。この応答には、インターフェロン（ＩＦＮ）－γ、顆粒球コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ）、ＩＬ－６、ＩＬ－８及びＩＬ－１０の血中濃度の上昇を伴う、臨床的介入を必要とする高悪性度ＣＲＳを伴った（図１Ｂ）。それに加え、高熱と同時に、患者はＣＬＬ細胞の急速なクリアランスを示した（図１Ｃ）。白血病クローンの追跡を可能にする免疫グロブリン重鎖（ＩＧＨ）遺伝子座での転位生成物の次世代シーケンシングは、第２の注入後５１日で腫瘍細胞量１１ｏｇの減少を示し、このクローンは、１か月後には血液中より完全に死滅した（表７）。ＣＴスキャンは、縦隔及び腋窩リンパ腫腫脹において劇的な改善を示した（６９％の変化；図１Ｄ）。ＣＴＬ０１９細胞の第２の注入の６ヶ月後、患者１０は、骨髄中にＣＬＬの所見は認められず（表７）、異常リンパ節腫脹は、全て消失し（図１Ｄ）、完全寛解を得た。彼の最新の長期フォローアップ評価（ＣＴＬ０１９細胞注入後４．２年超）は、末梢血中のＣＡＲ　Ｔ細胞の存在を示し、進行中のＢ細胞形成不全（図１４Ａ～１４Ｃ）及び循環器疾患又は骨髄浸潤の所見は認められなかった。血液中の追加の免疫細胞集団の細胞比率は正常であり、リンパ増殖性異常の徴候は観察されなかった（図１４Ａ－１４Ｃ）。この実施例の時点で、完全寛解が５年以上持続している。

【１１３２】

【表８９】

表7.患者10の末梢血及び骨髄のIgHディープシーケンス分析により評価された腫瘍負荷

サンプル情報			IgHレパートリー評価				腫瘍クローン		
サンプルの種類	第1の注入[1]	第2の注入[2]	エントロピー[3]	クローン性[4]	最大頻度(%)[5]	遺伝子再編成[6]	有核画分[7]	推定ゲノム数[8]	ログ減少(第1の注入)[9]	ログ減少(第2の注入)[10]
末梢血	-29		0.078583	0.990387	99.4	110710	0.343804	109271		
	14		0.067824	0.991416	99.46	157699	0.321995	156371	0.028	
	28		0.164639	0.967638	98.13	10303	0.025852	10034	1.124	
	63	-7	0.154459	0.973519	98.33	60725	0.11781	59601	0.465	
	69	-1	0.149261	0.971558	98.31	47691	0.132377	46809	0.415	
	84	14	0.152248	0.97316	98.34	115697	0.176816	113715	0.289	-0.176
	121	51	0.096938	0.978857	98.93	5126	0.014364	5011	1.379	0.965
	147	77	1.479932	0.260034	15.07	22	0	0	5.499	5.084
	259	189	2.613258	0.175609	14.98	40	0	0	5.532	5.117
	351	281	2.613371	0.213297	15.02	60	0	0	5.532	5.117
	526	456	2.278436	0.240522	16.07	39	0	0	5.503	5.088
	619	549	1.829257	0.348405	13.84	54	0	0	5.491	5.076
	710	640	NA	NA	38.33	12	0	0	5.528	5.113
	1177	1107	2.611971	0.213718	12.09	69	0	0	5.479	5.065
骨髄	101	31	0.015523	0.997597	99.79	139042	0.301654	138663	NA	
	442	372	2.336592	0.167689	11.21	31	0	0	5.458	
	801	731	1.351141	0.32443	17.71	16	0	0	5.247	

[1]第1の注入に対するH; [2]第2の注入に対するH; [3]シャノンのエントロピー、クローンサンプルの組成を示す、低エントロピーを有するリードカウントの分布の形状の尺度; [4]クローン性=1-(エントロピー/log2の生産的でユニークな再編成)。クローン性は0～1の範囲であり、1はクローンを示し、0はポリクローナルサンプルを示す; [5]各サンプルの最大頻度; [6]ユニークなIgH再編成の数; [7]白血病クローンの割合は、全てのインプットB細胞の総ゲノム量を構成する; [8]この白血病再編成を伴う二倍体ゲノム(又は細胞)の推定数; [9]ベースラインサンプルと比較した白血病クロノタイプのLog10減少; [10]第2の注入のベースラインサンプルと比較したLog10減少; NA、該当なし

【１１３３】

次に、ＣＴＬ０１９細胞中のＴ細胞レパートリーのクローン構造は、処置前及び養子導入の後に検査された。Ｔ細胞受容体βレパートリーのディープシーケンシングにより、注

入後１ヶ月の前注入ＣＤ８＋ＣＴＬ０１９細胞及びＣＤ８＋Ｔ細胞コンパートメントはポリクローナルであり、複数の異なるＴＣＲＶβクロノタイプがサンプル間で類似していることが明らかになった（図３；図４Ａ）。第２の注入からおよそ２か月後、ＣＴＬ０１９細胞集団を支配するＴＣＲＶβ５．１＋クローンは、末梢血中の総ＣＤ８＋Ｔリンパ球の５０％以上存在していた（図４Ａ～４Ｂ）。その後の分析により、ＣＤ８＋ＣＡＲ　Ｔ細胞レパートリーの９４パーセントが、導入時又は第２の注入後１ヶ月では検出されなかったこの単一クローンからなることが明らかになった（図４Ｃ）。腫瘍根絶後、ＴＣＲＶβ５．１＋細胞の増殖は、ＣＡＲ　Ｔ細胞の減衰動力学と一致して低下した（図４Ｄ）。このようにして、この患者の白血病は、主にインビボで大量の増殖を示した単一のＣＡＲ　Ｔ細胞の子孫によって排除された。

【１１３４】

このクローン集団の優れた分化増殖能力と抗腫瘍効果の基本的なメカニズムを解明するために、末梢血中又は養子導入後のＣＤ８＋ＣＡＲ＋Ｔ細胞及び注入前のＣＡＲ形質導入細胞製剤中のレンチウイルスの組み込み部位を検査した。レンチウイルスＤＮＡが、ヒトゲノム内の多くの部位に組み込まれているため、細胞クローンの増殖の追跡と挿入変異原性の調査のために組み込み受容部位の配列決定を使用することができる。

【１１３５】

患者１０の長期的な血液サンプルのサンプリングにより、ＴＥＴ２のイントロン９に組み込み部位を持つ細胞クローンが明らかとなった。この細胞クローンは、臨床活性のピーク時及び早期の時点でない時にＣＡＲ　Ｔ細胞中で増殖した（図５Ａ）。この高いクローン優位性は、現在までにＣＤ１９を標的とするＴ細胞で処置された患者では観察されていない。ＣＬＬ及びＡＬＬでは、インビボでのＣＡＲ　Ｔ細胞の蓄積は通常、形質導入されたＴ細胞集団内の多様なポリクローナル又は微量クローン性レパートリーの増殖に起因する。ＴＥＴ２組み込み体を保持する細胞は、長期持続性を示し（図５Ａ）、注入後４．２年で、末梢血中に１４％の相対的存在量が存在した（図１１Ａ）。クローン集団は経時的に収縮し、恒常性調節されているようであり、挿入性腫瘍形成が発生した兆候は見られなかった（図１４Ａ～１４Ｃ）。

【１１３６】

ＴＥＴ２は血球形成の主調節因子であり、この遺伝子のハプロ不全又は欠失は、正常なクローン性造血の役割を果たし（Ｂｕｓｑｕｅ，Ｌ．ｅｔ　ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ　ｇｅｎｅｔｉｃｓ　４４，１１７９－１１８１，ｄｏｉ：１０．１０３８／ｎｇ．２４１３（２０１２））、自然発生及びヒトＴリンパ球向性ウイルス１型（ＨＴＬＶ－１）関連悪性腫瘍を含むリンパ腫及び白血病の開始の役割も果たす（Ｙｅｈ，Ｃ．Ｈ．ｅｔ　ａｌ．Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　ｃａｎｃｅｒ　１５，１５，ｄｏｉ：１０．１１８６／ｓ１２９４３－０１６－０５００－ｚ（２０１６））。ＴＥＴ２の不活性化は、造血幹細胞及び前駆細胞の自己複製の増加に寄与する可能性があるが、明らかな腫瘍発生を引き起こすことはまれであり、完全な悪性形質転換には、更に遺伝子変異が必要であると示唆している（Ｚａｎｇ，Ｓ．ｅｔ　ａｌ．Ｔｈｅ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　ｃｌｉｎｉｃａｌ　ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｏｎ　１２７，２９９８－３０１２，ｄｏｉ：１０．１１７２／ＪＣＩ９２０２６（２０１７））。ポリアデニル化ＴＥＴ２　ＲＮＡ集団の分析により、ＴＥＴ２エクソン９からベクターにスプライシングされて終結し、コード化されたタンパク質を切断する、新しいキメラＲＮＡの出現が示された（図５Ｂ、６Ａ及び６Ｂ）。トランケートされた融合ＴＥＴ２　ｍＲＮＡ及び対応するタンパク質のＣＡＲ　Ｔ細胞特異的発現は、正常なＴＥＴ２活性にドミナントネガティブの影響を与える可能性があるが、ＴＥＴ２変異体は野生型タンパク質の機能を抑制せず、従ってドミナントネガティブの特性を示さない。更に、インビトロ及びインビボ両方でのＴＥＴ２変異の評価は、一貫して機能喪失型の表現型を示している。

【１１３７】

レンチウイルス組み込みによるＴＥＴ２の単一アレル性破壊が、この前例のないＣＡＲ　Ｔ細胞クローン増殖の主な原因であるかどうかを確認するために、この対象からのＣＡ

Ｒ＋（レンチウイルス組み込みによるＴＥＴ２破壊）及びＣＡＲ－ＣＤ８＋Ｔ細胞の配列決定を行い、関連する血液悪性腫瘍や前駆体病変の検査を行った。両方のサンプルで、アミノ酸１８７９（エクソン１１）にミスセンス変異体がＴＥＴ２の触媒活性のある領域で確認され、これは、野生型残基であるグルタミン酸をグルタミンに変換した（図１１Ｃ）。特に、位置１８７９でのグルタミン酸からリジン、アスパラギン酸又はアラニンへのアミノ酸配列の変換を含むＴＥＴ２の遺伝的変異は、骨髄異形成骨髄増殖性腫瘍に関連している。ｃ．５６３５Ｃ変異は、その染色体に野生型参照配列（ｃ．５６３５Ｇ）が含まれていたため、組み込まれたＣＡＲ導入遺伝子なしでＴＥＴ２のアレルに存在していた。６７個の更なる遺伝子のパネルに他の変異は確認されなかった。

【１１３８】

ＴＥＴ２は、５－メチルシトシン（５ｍＣ）から５－ヒドロキシメチルシトシン（５ｈｍＣ）への変換を触媒する酵素であるメチルシトシンジオキシゲナーゼをコードし、それによりＤＮＡ脱メチル化を媒介する（Ｔａｈｉｌｉａｎｉ，Ｍ．ｅｔ ａｌ．Ｓｃｉｅｎｃｅ ３２４，９３０－９３５（２００９）；Ｉｙｅｒ，Ｌ．Ｍ．，ｅｔ ａｌ．Ｃｅｌｌ Ｃｙｃｌｅ ８，１６９８－１７１０（２００９））。シトシンのＣ５位置でのメチル化は、通常転写を抑制するため、脱メチル化は遺伝子発現を活性化すると予想される。Ｅ１８７９Ｑ変異の機能的意義は、ＴＥＴ２変異体をコードするプラスミド又はＨＥＫ２９３Ｔ細胞に一時的にトランスフェクトされたこのＴＥＴ２変異体を使用して調査された。ドットブロッティング法を使用したこれらの細胞から単離されたゲノムＤＮＡの分析は、Ｅ１８７９Ｑが５－ｈｍＣでの酸化を失速させ、５－ｆＣ及び５－ｃａＣの形成が有意に減少することを明らかにした（図１１Ｄ）。触媒的に不活性である（ＨｘＤ）ＴＥＴ２の導入であったため、これは、５－ｍＣの酸化が発生しなかった細胞とは対照的であった（図１１Ｄ）。ＴＥＴ２タンパク質の一定の過剰発現は、細胞溶解液のウェスタンブロッティング法により検証された（図１１Ｄ）。これらの発見をゲノムレベルで確認するために、トランスフェクトされた細胞からのＤＮＡは、液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析法を使用して分析される成分ヌクレオシドに分解された。実際、Ｅ１８７９Ｑを過剰発現する細胞は、野生型の対応物と比較して５－ｆＣ及び５－ｃａＣの生成が２倍減少した（図１１Ｅ）。これらの発見は、患者１０のクローン的に増殖したＣＤ８＋ＣＡＲＴ細胞におけるレンチウイルス組み込みによって破壊されないＴＥＴ２アレルがハイポモルフであったという概念を支持している。

【１１３９】

生体外でＴＥＴ２が両アレル的に破壊されたＴ ＣＡＲ＋Ｖβ５．１＋ＣＤ８＋Ｔ細胞は、ＣＡＲ－Ｖβ５．１－ＣＤ８＋Ｔ細胞（ＴＥＴ２ハプロ不全）の対応物と比較して５ｈｍＣの総レベルが低かった（図７Ａ）。Ｅ１８７９Ｑ変異体が５－ｈｍｃの生成に影響を及ぼさなかったため（図１１Ｄ－１１Ｅ）、おそらくこれは、挿入性変異誘発後のＴＥＴ２欠損の結果であった。

【１１４０】

ＣＡＲ Ｔ細胞機能に対するＴＥＴ２挿入変異のメカニズムを調べるために、ＤＮＡアクセシビリティを調査するＡＴＡＣ－ｓｅｑを実施した（Ｂｕｅｎｒｏｓｔｒｏ，Ｊ．Ｄ．，ｅｔ ａｌ．Ｎａｔ Ｍｅｔｈｏｄｓ １０，１２１３－１２１８（２０１３）、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）（表１０）。この患者からのＴＥＴ２ハプロ不全（ＣＡＲ－）とバイアレリック欠損（ＣＡＲ＋）ＣＤ８＋Ｔ細胞間のエピジェネティックな変化は全体的にはわずかだった（図７Ｂ）が、クロマチンアクセシビリティプロファイルに基づく遺伝子オントロジー解析により、細胞周期及びＴ細胞受容体シグナル伝達を制御する経路内遺伝子に対してのアクセシビリティの獲得（図１５及び表８）並びに分化、Ｔ細胞活性化及びエフェクター機能を制御する経路内遺伝子に対してのアクセシビリティの低下（図７Ｃ；図８；表８；付録の表９）が明らかになった。ＴＥＴ２両アレル性機能不全、例えば挿入性変異誘発後に実質的に減少した又は失われたＡＴＡＣ－ｓｅｑリードに近い遺伝子には、ＩＦＮＧ、ＮＯＴＣＨ２、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ、ＩＬ２ＲＡ及びＰＲＤＭ１などのＴ細胞エフェクター分化及び機能のいくつかの制御因子が含まれてい

た（図７Ｃ；表８）。

【１１４１】

クローン的に増殖したＣＡＲ　Ｔ細胞の全体的なクロマチンランドスケープのこれらの変化が、Ｔリンパ球の分化と機能の中心的なメディエーターである特定の転写回路に影響を与えた可能性があるかどうかを判断するために、ＣＡＲ－ＣＤ８＋Ｔ細胞と比較してＣＡＲ＋ＣＤ８＋Ｔ細胞において得られた又は失われた転写因子（ＴＦ）モチーフを特定した（図１２Ａ）。ＣＡＲ＋Ｔ細胞で獲得したＴＦモチーフは、ナイーブ及び初期のメモリーヒトＣＤ８＋Ｔ細胞４４に特徴付けられるＥ２６形質転換特異的（ＥＴＳ）（ＧＡＢＰα、ＥＬＦ１、Ｅｌｋ４）及びジンクフィンガー（ＺＦ）ＴＦ（Ｓｐ１）結合部位が含まれた（図１２Ａ及び表１１）。特に、ＥＴＳ　ＴＦは通常のＴ細胞の発達、活性化、生存に必要であることが実証されている（Ｍｕｔｈｕｓａｍｙ，Ｎ．，Ｂａｒｔｏｎ，Ｋ．＆Ｌｅｉｄｅｎ，Ｊ．Ｍ．Ｎａｔｕｒｅ　３７７，６３９－６４２，ｄｏｉ：１０．１０３８／３７７６３９ａ０（１９９５））。対照的に、患者１０のＣＡＲ＋Ｔ細胞（ＮＦ－κＢ、ＩＲＦ１、ＮＦＡＴ：ＡＰ１及びＣＴＣＦ）において、よりアクセス可能でなかったＴＦモチーフ（図１２Ａ及び表１１）は、最終分化エフェクター及び枯渇Ｔ細胞で濃縮され、生態をプログラムするエピジェネティックランドスケープを形成する上で重要な役割を担うことが知られている。両アレル性ＴＥＴ２損失の設定において閉じたピークには、塩基性ロイシンジッパー（ｂＺＩＰ）ＴＦ、ＢＡＣＨ２によって認識されるモチーフも含まれていた（図１２Ａ及び表１１）。ＢＡＣＨ２は、マウスＣＤ８＋Ｔ細胞のナイーブ状態を維持するために、エフェクター関連遺伝子の発現を阻害すると報告されている一方で（Ｔｓｕｋｕｍｏ，Ｓ．ｅｔ　ａｌ．Ｐｒｏｃｅｅｄｉｎｇｓ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ａｃａｄｅｍｙ　ｏｆ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｕｎｉｔｅｄ　Ｓｔａｔｅｓ　ｏｆ　Ａｍｅｒｉｃａ　１１０，１０７３５－１０７４０，ｄｏｉ：１０．１０７３／ｐｎａｓ．１３０６６９１１０（２０１３）、レンチウイルス組み込みによるその破壊は、いくつかの研究でＨＩＶ感染Ｔ細胞のクローン増殖及び持続性にも関連している（Ｉｋｅｄａ，Ｔ．，Ｓｈｉｂａｔａ，Ｊ．，Ｙｏｓｈｉｍｕｒａ，Ｋ．，Ｋｏｉｔｏ，Ａ．＆Ｍａｔｓｕｓｈｉｔａ，Ｓ．Ｔｈｅ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　ｉｎｆｅｃｔｉｏｕｓ　ｄｉｓｅａｓｅｓ　１９５，７１６－７２５，ｄｏｉ：１０．１０８６／５１０９１５（２００７））。更に、ＢＡＣＨ２はマウス白血病ウイルスによって誘導されるＢ細胞性リンパ腫のプロウイルス組み込みの標的であり、その損失は免疫細胞のクローン形成活性と持続性の基本的な直接的機構である。概して、クロマチンのアクセシビリティとＴ細胞の分化、発達、クローン増殖及び持続性について詳細に明らかにされた調節因子と関連するＴＦ結合モチーフとの有意差は、ＴＥＴ２欠損が患者１０で確認された極めて強力なＣＡＲ　Ｔ細胞中の活性制御機構を変更したという本発明者らの推察を裏付ける。

【１１４２】

これらの知見によれば、この患者から培養した、ＴＥＴ２が両アレル欠損した、例えば破壊された、ＣＡＲ＋Ｔ細胞の機能分析は、活性化された際に（図７Ｄ）、ＩＦＮ－γ及びＣＤ１０７ａ（脱顆粒のサロゲートマーカー）の発現能力の低下を示し、これは、低分化状態と一致した。従って、ＴＥＴ２へのレンチウイルス組み込みは、第２のアレルのハイポモルフ変異と共に、変化したＴリンパ球の運命と類似する方法でＣＡＲ　Ｔ細胞のエピジェネティックランドスケープを再プログラムした。

【１１４３】

【表９０】

表8.患者10のCD8+CAR-T細胞と比較した、CD8+CAR+(TET2破壊)の、より開いた又は閉じたATACピーク領域に関連する遺伝子

列A	列B
CD8+CAR+においてより開いたクロマチン領域	CD8+CAR+においてより閉じたクロマチン領域
RPL37A, MIR5092, CBX3P2, CHFR, WASH5P, NCR2, ZNF205-AS1, B2M, KCNQ1OT1, C18orf54, PTGR2, LOC102467080, CCDC152, TUG1, CENPJ, GSS, MIR4489, TOM1L2, PRSS38, SP2, ZNF318, PDPK1, TMEM43, DOCK8, TMEM70, AZIN1, NFIB, MGAT5, ALG10B, ZNF107, TMEM134, EGLN3, PHF20L1, NUPL2, PPCDC, SLC2A11, CCNB1, IRAK1BP1, MCPH1, VWA8, KIAA0040, CES1P1, ITM2C, SOGA1, SHFM1, TEF, IFI27L2, XYLT2, MRPS33, METTL20, GPD1L, LRRC27, RPL36, LOC100507406, SNRNP70, CEBPZOS, PLXNA4, C1orf159, TMEM39A, ZBTB38, IRF7, CYTH2, LINC01030, C21orf91-OT1, API5, MPPE1, IDUA, LINC00426, TRIB1, GABRR3, CCDC80, CSGALNACT1, SLC12A9, LOC101927406, YTHDF2, RNF6, CXCR4, ZNF251, C11orf73, DUSP1, NUDT15, LOC100507316, SLC25A6, PSME1, RCCD1, LOC101927482, PYCR2, TXN2, CARD11, CROCC, F2R, GCNT1, LINC01091, CX3CR1, SHISA5, PYROXD1, TTC22, PML, ANKRD7, TTC27, ACOXL, TTC37, PBX4, SEL1L, MYBL1, SOX6, C1orf21,	MIR4668, LINC01461, TMEM218, KCTD18, KMT2E, NLRP3, NOTCH2, IL1RN, C11orf73, CHGB, NAT10, KLF7, SH3BP5, MIR4464, GALNT2, LINC00332, PTPRG, CSF2, LPP, LOC102659288, RMI2, INPP4B, KLHL29, FOXD2, DLEU1-AS1, MXI1, LINC00865, PTGER4, HSBP1L1, RD3, KCNS2, AQP7P1, NRP2, RGS1, ETS1, SPATA4, SLC22A16, IL13, ARHGAP26-AS1, RUNX1-IT1, LINC01395, NR3C1, MED7, LSMEM1, CD226, DLC1, CAMK2D, LOC100507144, HACE1, SGMS1, RUNX1, KLF6, LOC400997, PHTF2, LINC01257, LOC101927557, SMIM20, ZMYND11, CCDC81, CLIC5, BCL6, NHS, GLRX3, EZH2, C1orf131, INSIG1, SYNE2, ICA1, LOC100506700, MIR1260B, LONRF2, BACH2, MAP3K7, LOC389831, SNORA14B, CCR4, DUSP6, C3orf67-AS1, SYT14, SP140, TMEM131, GPR150, PCSK1, MIR4272, MACF1, GLDC, RAMP3, LOC339862, LOC101927780, ECT2L, ADIPOQ-AS1, BCKDHB, SMARCA2, EVA1A, MTMR2, MIR4697HG, GJA10, SLC4A10, BHLHE40-AS1, AQP7P3, LINC00636, MGME1, HTRA1, C6orf132, MIR5708, KCNQ3, CARS2, MAP7, PDE4D, IMPG2, GNA12, TGFBR3, LINC00673, MIR583, TAGLN3, MAP3K7CL, MIR1208, DUSP5, ICOS, SSBP3-AS1, MTRNR2L1, C21orf91-OT1, LOC286114, SSTR1, VWA8, MIR30B, SLC1A1, PLSCR2, LOC101927560, CCR8, MIR1206, VPS53, LRRC8B, EFHB, GTSF1L, SGMS2, CASC11, CHSY1, PTPN14, LINC01125, ZFAT, TMEM106B, C4orf51, MIR6132, TAF1B, PPP2R2D, CSF1, WWTR1, ZP4, PRDM1, SLC43A2,

【１１４４】

【表９１】

SAMD9, LOC101927780, GNPNAT1, TSTD3, BBS10, KIAA1841, C21orf119, FAM73A, ERCC6, USP19, SPA17, KHDC1, MICU2, LINC00501, MYO16-AS1, CH25H, FAM114A2, GGCT, IGF2BP3, MIR21, RSRC1, TOX2, FAM156A, MYB, LYST, ANKRD31, FKTN, COPS7A, DNAJB11, GABRA4, SGCB, IYD, TTC14, ZNF704, RAD54B, GCLC, RAD50, LOC283575, DENND4C, LOC101593348, SLC38A9, APBB1IP, STIM2, CGRRF1, IVNS1ABP, PAK1, NAGA, GTF3C5, PDGFRL, ST3GAL5, RETSAT, PANK2, C5orf51, LOC154449, NEK10, SH2B1, LYSMD4, ZNF688, GAB3, PAIP2B, THYN1, ATXN1L, RAB22A, SATB2, ZC3H10, PRKCH, SEC61A1, PDHB, DBP, WFS1, CCDC141, CDC20, DERL1, RFESD, OR10AD1, CACTIN, SYTL2, GPR146, GPR56, PGAM5, CDKL5, IL12RB2, DCXR, BFSP1, ZNF408, TOMM20L, ZNF891, C1GALT1C1, HUS1, LLGL2, FAM126B, CCDC132, GINS3, NFIA-AS1, DTHD1, ISCA2, PDP2, CMC1, SLC27A1, FAM227B, C15orf41, MDM1, HNRNPA1L2, NUDT9, PGAP2, RNU6-31P, ALG10, PIK3R1, RBM47, TBC1D23, HSD17B7, NUDC, TIGIT, ASPH, TLDC1, ZBED2, YPEL1, CBX7, CMPK2, MIR4465, WDR27, ENPP2, PRSS8, KIAA0408, ARHGAP26-AS1, DHRS9, GJA10, RNU6-2, POLR2D, CTU1, RNF141, EXOC2, MOCS2, EPSTI1, BHLHE22, ZC3H12C, RASL11B, OAF, TRAPPC11, CREG1, IPCEF1, MYPOP, TTC1, ZNF808, PON2, FAM63B, CBLB, SYNE1-AS1, DHRS13, NDUFB5, GNAI3, LINC00924, RPLP1, SLITRK1, CASP3, GCC1, ASPHD2, GUCY1B3, TBC1D32, PC, GNA12, PDE4D, AASDH, SATB1-AS1, SBSPON, ZADH2, ZBTB11-AS1, PRICKLE3, NDUFAF5, ZMPSTE24, RPRD1A, ZNF669, CLIP4, PCNXL3, RCN2, CXorf57, PRDM13, LOC441666, GPALPP1, MRPS14, AAMP, JMJD4, GOT1, N6AMT2, ZC3H7A, NEMF, MIR6871, SAP18, ABCA1, U2AF1, NSDHL, RNF223, NR5A2, RTTN, PLS3, PMM1, HIVEP1, DTX2, PLEC, LOC101929517,	LOC102724550, ATP10A, RAB6B, CARD17, FEM1C, DOCK9-AS1, PCCA-AS1, GFRA2, ARHGEF3-AS1, CLDN18, FAM105A, TMEM261, SNTB2, PDLIM4, STARD8, LCP2, EPAS1, PRKCDBP, PLA1A, MICAL2, MIR5197, VAV3-AS1, NUMB, LOC285762, FDX1, PRKAG2, LINC01031, LTV1, LINC00589, PXYLP1, SLC9A7P1, VKORC1, STAMBPL1, ITPR2, HRH1, GEMIN8, UACA, TLE3, MYCBP2, LRAT, LRRC32, TNFSF18, MAEA, HDAC9, SV2C, PCNX, KIAA1217, ZCCHC5, FYN, ABCA13, CLEC4D, ARHGAP21, CHMP4B, NCALD, HMGB3, PTENP1-AS, LOC101927543, SLC25A51, CA12, PIP5K1C, MIR4637, WARS2, CNIH3, LOC101929715, MIR6876, NIPAL3, LOC101928001, HHLA2, PLB1, SLC25A13, KIF5C, ISM1, MTDH, CCNG2, TNFSF10, SUMF1, DOCK2, EPB41L3, UCP3, TRG-AS1, MOXD1, LINC00581, PPA2, LOC101929551, TNFSF8, ALK, GIMAP5, MIR101-2, CMKLR1, TRABD2A, LOC100129520, THADA, EIF1B-AS1, MIR146A, LINC00607, FAM178B, CHST7, MIR1913, SNX9, DTX2P1-UPK3BP1-PMS2P11, TMPRSS4, LOC101929241, DHRS4, ADAP1, ANKRD11, C4orf32, DNAJC19, LINC00548, C2orf40, PRKY, MIR875, WNT7A, ERVFRD-1, CCR7, NT5E, TIAM2, CXCR4, LOC100128176, THEG, BZW1, LINC01358, LOC100506860, IKZF1, ASXL1, LBH, LOC101927865, LOC286190, APAF1, LOC100506457, MYO3B, THEMIS, NEDD9, FAM53B-AS1, ZNF496, BCL2L14, PLEKHA8P1, SCIN, LINC00892, CETN4P, ZNF292, TNP1, FGF12, ATP6V1B2, LOC101927950, TSEN15, IL20RA, RIPK2, MIR1301, PTPN20B, GAB1, NCK2, ZNF648, PDE4B, USP46, GFI1, OR1K1, ASAP1-IT2, FAM69A, PTEN, BMP1, TNS3, PTPRD, CDCA7L, LMNA, HIVEP2, DUSP10, OTOGL, LMO1, AREG, MED15, STEAP4, GHSR, UPP1, ANXA1, LINCR-0001, SYK, COPS8, SLC38A6, MKKS, MIR6124, CHST2, NRBP1, LOC728730, FLJ21408, 42434, SEMA6A, DOT1L, FLJ27354, RHBDD1, LINC00888, FLJ33360, ZMIZ1-AS1, PLAGL2, MIR92A1, ITGB1, ANXA5, RABGAP1L, RLBP1, TNFAIP8, ASAP1-IT1, ACTN4, DPYSL2, ARHGEF3, RBMS3-AS3, RYBP, LOC100130298, ADRB2, RBPJ, MIR4526, NFATC1, IL5RA, CCDC91, LINC-PINT, ANKRD20A3, LOC101928436, BACH1-IT2, CHMP2B, MIR4729, PTPN3, PRTFDC1, LAPTM4B, CRCP, LINC00423, ANKRD33B, TP63, LOC100507420, GNA14-AS1, TNFSF11, LOC101927243, HIPK2, C1orf106, ARHGAP31-AS1, PSMD14, SPTY2D1, CDH17, LOC441204, SHQ1, CCND2, LINC00824, ITGA2, APOD, ZC3H12C, CD58, C2orf57, SVILP1, BCL9L, MIR1976, LOC152578, KHDC1, LINC00969, SNORA62, AGFG2, LOC101928105, SERTAD2, EDN1, PMEPA1, DSE, C10orf131, LINC00540,

【１１４５】

【表９２】

C20orf196, CCDC28A, ZNF648, PEX26, EGR4, RIN3, TMEM167A, HLA-DQA1, NEK2, BAI3, SRP9, YIF1B, CHMP7, ZNF638, ENPP4, BCL10, SCAND2P, RGS14, HLCS, BEND4, SEC61A2, NLK, ARL6IP1, ARHGEF19, LIX1L, CCDC174, CSTF2, ZNF483, CCT6P3, AMN1, MRPL47, PIGV, GBF1, B3GNT5, ZNF862, CNNM4, TSGA10, EBP, RAVER1, EBPL, KIAA0825, LINC00491, TMEM185B, MCFD2, CDC14A, TRIM68, SNRPG, MEF2C-AS1, TOX4, CPNE3, NDUFA12, NEK11, GEMIN5, GALNT11, ARHGAP19, TDG, DIXDC1, APMAP, MCM2, SETBP1, LINC01232, TMEM218, PTK6, AP1G2, APBB1, GAREM, STARD13, ZNF519, TVP23B, DDX56, RAB11FIP1, LOC148696, DUSP10, CRADD, ITGA2, APOA1, ZNF43, CDCA7L, LOC100147773, PARK7, DDIT4, MRPS31, SPATA13, PPIB, CSNK1G1, LUCAT1, MIR210HG, THAP1, ZFP1, PRDM11, RGPD5, PRSS3, CCNC, TXK, PNPO, TRAPPC12, PLCG2, NAPA, EREG, PLAGL1, MINA, TNFAIP1, COPG2, DZANK1, CHST2, TMEM126A, NBEAL1, KHSRP, C10orf99, ANO10, MIR4458HG, FAM175B, TPRKB, USMG5, PTP4A1, ABHD2, ENTPD3-AS1, RAET1K, CAMTA1, CEP131, SPIDR, EIF3D, TMEM161B, NCOA4, MIR4744, SNX19, FAM161A, VWA5A, ABLIM2, DDX10, ZNF84, MOSPD3, ABCB8, GTPBP3, LOC729218, ELP4, SP4, MCM10, SACS, AP2M1, ERCC4, DGCR6L, PSMA6, TIMM10, ZNF692, CRTAM, SLC7A11, FOXK1, COG2, COMMD2, CLU, OSBPL3, CUTA, ASMT, FAM105A, CCL3, ZNF430, MIR4269, SMARCAL1, ST3GAL1, DDX50, TET3, L3MBTL1, DLGAP5, OGG1, THEMIS, ACO2, GNG2, BCOR, GTPBP8, NDUFS8, CPOX, LPAR3, GFPT1, PTPRM, LOC100132529, BTBD6, FAM45B, PPP1R21, LINC01031, CHMP4A, SGMS1, ZSWIM3, RANBP10, FZD6, PRTFDC1, MBD1, SPAG16, TLE3, MAP2K6, RERGL, DUSP11, SMARCAD1, AMFR, RNFT2, COMMD6, MIR4473, CCDC7, YY1, SDHAP3, YIPF5,	LINC00501, ITK, LRRFIP2, LINC01094, MIR548G, ZBED2, CCDC141, LOC102724246, AOAH, RPSAP58, FBXW11, KCNMA1, HSPA4L, DKK2, ARAP3, MIR4435-1HG, MIR573, ARID5B, CD83, FNDC9, OR52K1, CAMK4, C1orf140, MREG, LHFPL2, PAPOLG, RBM26, LOC103352541, MAF, TMC1, NR1I2, POLR2J3, EOMES, TAB2, GATAD2A, RTFDC1, COL6A3, LOC285484, TRIM62, EGOT, CNKSR3, NIFK, GPR55, PTP4A3, MIR4743, SETBP1, WWOX, IGF1, ACSM6, IDH2, B4GALT6, MB21D2, LOC439933, BHLHE40, AKAP11, EED, STX11, MIR4715, MIA2, CASC19, LRRN1, MIR29B1, IL2RA, SORL1, LOC100130992, GNPDA1, PXK, RAMP1, GNAQ, MIS18BP1, MIR623, EGR3, VDR, HMG20B, LOC101928834, ST3GAL1, IRF2, GATB, UTRN, EHD3, PTK2B, HADH, LOC101927653, SLC39A10, ROR2, LRRN3, TGFBR2, FHIT, KIF22, LOC100506585, LOC101060498, INPP5D, UBASH3B, LDLRAD4-AS1, MIR4493, PIK3R1, MAPKAP1, NCOA1, MIR6881, LOC441666, MIR4435-2, TSPAN5, GM2A, METTL6, WI2-2373I1.2, ITPKB-IT1, NBPF25P, TINAG, CCR5, STAB2, C6orf99, TRIB1, P2RY13, DIXDC1, INPP4A, FAM133B, LMNB1, ST8SIA4, OTOL1, SRGAP2D, LOC253573, LTA4H, GPR68, HPSE, SFTPD, C3orf17, DPPA2P3, IER3, CDK5RAP2, CD247, CD44, PIK3AP1, ZADH2, CCDC83, HULC, KLF13, SYTL3, MMP20, LOC100507195, TP53BP2, LOC101927416, SATB1, NRCAM, LOC392452, SMIM3, IL37, CCDC147-AS1, NSUN7, WDR1, SMAP2, LOC102724323, HHAT, MYADM, CTHRC1, SMCR5, NABP1, YWHAQ, ADAM6, MTHFD1L, MALSU1, TRIB2, SFXN4, MIR1200, CSGALNACT2, RSPO3, PKI55, GPR87, IER5, STK39, CD5, NUAK1, CD200R1, RNU5D-1, MIR1343, RANBP9, MIR6743, RNLS, RGS10, LDHD, SYCE1L, GPR171, HECA, WT1, HDAC8, ICAM2, AKAP13, SSPN, SENP6, COPG1, LOC100128993, IL12RB2, ETV1, GBE1, IQSEC2, STON2, DSTN, STK4, UBXN10, TRIM36, RABL2A, TACR3, MIR6729, FLJ20021, FAM196B, ANK1, ZBTB17, SVIL, NBPF20, LINC01132, SNORA72, ISM1-AS1, FAM129A, LINC01359, ELMO1, LRRFIP1, RAB31, ANTXR2, XRCC5, ASIC3, C11orf58, SMKR1, NFKB1, RIMS2, SKI, MIR4786, SLC37A3, SERPINE3, RAD23B, LOC101929153, CTD-2201I18.1, LINC00900, STARD13, MIR604, IRS2, LOC102724467, FLJ36777, ANKRD44-IT1, ACOXL, GOLGB1, SP140L, BTBD11, PTPRE, ANKRD46, CSGALNACT1, PRORY, ABCB4, C12orf42, CYP11A1, EIF1, NAV2-AS5, PIK3CA, G2E3, KIAA0825, R3HCC1, IRF4, LOC101928731, LOC728084, PPP1R3G, MSH4, ADTRP, ATP1A1, TBC1D23, DDX11, ZNF267, DRAM1, DUSP22, C1orf229, MIR6516, CIAO1, NCOA7, RGS2,

【１１４６】

【表９３】

FAM175A, ATP5G1, KLHL20, DOPEY1, YIF1A, TTC23L, UBXN2B, TBC1D22B, MTMR9, RPL39L, CYFIP2, KIAA1191, TRIM21, CD34, PHOSPHO2, LOC101929057, INTS3, MCCC2, MORN1, ZFAND2B, UBASH3B, RUNX3, GTF2E1, HNRNPC, BLM, LOH12CR1, EPB41L4A-AS1, CKAP5, MIR548Z, EIF1AY, MAF, USP11, MIR6731, SPHK2, KIAA1462, RAPGEF1, PDE4B, TCEANC, ZDHHC13, SUGP1, DDHD1, ECT2, SPAG1, AKAP13, ACN9, APEX2, KIAA1919, MIR3714, SLC25A3P1, TP53RK, FAM53B-AS1, TMEM5, ACYP2, LINC01395, HSD17B7P2, PGK1, PDHA1, CCNT1, PLRG1, SNRNP48, UBE2C, PITPNC1, NUMB, FOXO1, CALU, PAF1, TMEM2, FKSG29, TSHR, PROSER3, GCSH, CASC21, BCKDHB, COPE, KLHL26, POT1-AS1, CCDC64, PDK3, ELK1, ADIPOR1, CHMP4B, ZNF750, LOC728730, POU4F1, KIZ, GRHPR, ELAC1, COX8A, CCZ1B, CEP164, MPHOSPH6, LINC00595, BHLHE40-AS1, ADRB2, PLXNA1, RSL24D1, MIR4724, MAT1A, FAM122A, SNORA75, DGCR6, RBM27, PSMD8, FLRT3, UTRN, ITGB1, SLC45A4, MIR7854, SNORA26, DCTN4, PROSC, CDKN2D, EOMES, MIR146A, LINC00298, NUPL1, LYRM7, NRL, ANKRD20A11P, RSU1, ZNF286A, PACRGL, TMEM67, TWISTNB, PGPEP1L, EPDR1, AURKAIP1, ZNF736, TBCC, PARP11, EIF2AK1, SDCBP2, NPRL2, LOC102723895, TBC1D4, HMG20B, EPHB1, CD69, TFDP2, AGO2, DAPK2, NAT1, TIMMDC1, STX17, PDXP, SEC22A, PARS2, MAGT1, LINC00536, PREP, HNRNPD, SS18L2, ERMP1, DNAJC19, SNORD50A, EIF3F, GSR, MRPL16, BUB1, LOC101927592, PROSER1, CALCOCO1, IFT27, MALSU1, ATP6V0A4, SLC25A26, ALS2, SLC46A3, C16orf91, BCL2, SNAI3-AS1, RABGGTA, SLC2A8, ZDHHC19, PITRM1, SFMBT2, ALDH4A1, STK39, LOC101928530, NGDN, SSR3, TMEM41A, ABCF2, PCTP, AGGF1, NOC3L, HAVCR1, PEX7, SPRY2, TBL2, C7orf50, MYO9B, GRAMD3,	OR13A1, EDN2, GPR183, LINC01510, LOC100129316, HBS1L, ITGAL, JARID2, ZNF595, LOC646736, TNFRSF18, MIR3194, MIR2355, LINC01140, MIR4435-1, EBF1, TRUB1, MYO1B, LOC100130476, ID3, RUNX3, ZNF365, SLC25A38, LINC01091, APBB1IP, XCR1, TSC22D1, FAM46C, ABHD2, CR2, FAM86B3P, LRRK2, TMPPE, CD55, TAOK3, C1orf105, SAMD3, IFNG, POMT2, MIR4782, SLA, CCNY, MT2A, NFKBIA, SPSB1, CXCR3, SCARB1, UCP2, C9orf72, PSMD5-AS1, GSTO1, LOC101927482, TRANK1, C10orf71, CMC1, EPHA2, MIR1244-1, PRSS55, COL6A4P1, MIR548I3, ADORA3, C10orf128, PEX2, SEC31A, SPATA24, FUT8, PKN2-AS1, GK3P, LOC100288911, REREP3, CD86, MYL4, ANXA6, MBP, RAB32, LINC00152, STK31, MINA, DUSP4, LRRC8C, RFT1, NLRC5, MIR5188, C14orf64, MIR548AN, IQGAP1, PALM2-AKAP2, RFESD, ITPR1, BTBD3, MIR1205, MDFIC, BTD, FAM72B, ZNF254, MAEL, KATNBL1P6, BIRC3, PRDM14, AEBP2, AGPAT9, MEGF10, TNC, KLHL3, PDK4, ADA, PLXNC1, ENAM, HOMER2, PLEKHA7, FRMD4B, PKIA, NFATC2, PVT1, NDFIP1, GNPTAB, MAP6, PGAP1, MBNL1, NT5M, MICU3, ASF1A, SPTSSA, DIABLO, BRD7, GNAI1, MTRNR2L6, RBM20, NDUFV2, BBS10, LYPLAL1, PIM1, LINC01252, ITPKB, LOC100505887, ANKRD20A4, MIR5703, ZBTB10, ARL14EPL, FGGY, TMPRSS11E, TOB2P1, SCML1, CHRNA1, RNASET2, RIN3, GLS, LINC00598, PILRA, ZC3H12D, BATF3, AFF2, KIF13B, TG, LINC01160, LDHA, CLEC16A, RGS9, SPRED2, GALNT18, MMP19, FAM13A, TRIM25, TNFRSF10D, ANKDD1B, IL15RA, SEMA4D, OR4N3P, SH3RF1, ETV6, LSM6, NAB1, GATA3, LOC100506990, CCR3, MIR4681, IDS, ZBTB7A, NOP14-AS1, CELF2, ARL6IP5, SRGAP3, NTPCR, HNRNPA0, LMO7, ACER2, ALG1L2, IL21-AS1, GGA3, ABTB2, BCAR3, LOC728613, AKAP2, RAPGEF1, ATXN1, P2RX4, MIR4461, SMAD3, NFIA-AS1, LOC100505478, FOXO1, SMAD1, MAFIP, CD28, CALCOCO1, MIR648, FAM126A, S1PR1, LOC100288778, HS1BP3-IT1, ANKRD18DP, GOLGA8B, TTLL1, GTF2B, NEB, DYNC2H1, OR52W1, GPI, RASGRF2, ITM2B, EPS8, LOC283788, TATDN2, SPEF2, HIVEP3, LOC151475, CASC23, KANK3, MRPS30, LOC100507406, MBNL2, TGFB2-AS1, MCF2L2, MRPL33, PRKAR1A, SLC26A4, RNF165, DAZAP1, ANKRD6, CCDC64, TMEM200C, ALLC, ZFP36L1, GOLGA8A, LYZ, LOC101928370, ITPRIPL2, CACNA1E, CD59, PTPRC, DLGAP1-AS2, GDNF, FGD2, HNF1A-AS1, SLC8A3, HSP90AB1, CUBN, CTNNA3, GPHN, MIR1207, ILDR1, SLC35G2, LINC01010, PGS1, LINC01250, TLDC1, MIR6723, SERPINB6, PPARG, ZDHHC19, COX17, ODF1,

【１１４７】

【表９４】

CARM1, KIAA0141, C5orf64, ZNF32, GHITM, C1orf52, TAOK3, RNGTT, LOC388942, CLCN5, DHTKD1, SPINK2, LOC100132891, SIDT2, ARHGAP22, RFWD3, ELL, MOSPD2, LOC100996286, TMEM115, ARMC1, LINC00598, POC5, NFATC2IP, PER1, LOC100288911, ZNF138, LOC151484, TTC30B, LINC00221, ROBO3, CRB2, RNU6-16P, NFKBIB, GGACT, ZNF133, LINC01222, SRPR, PSMD3, WARS2, TDRKH, CST7, WASH7P, ORMDL2, WNT10A, SLA, LAMTOR4, RPN1, PTK2B, AHR, DHRS4, N6AMT1, PRR5L, TRPS1, OSBPL8, FBXO33, HINT1, SPC25, AP2A1, TAGAP, EVI5L, CDC25C, MIR9-2, LMBR1L, PDCD4-AS1, ABLIM1, ZNF680, LOC439933, ARL13B, CERS5, GLCCI1, MAP9, APOO, CSF1R, MIR8086, TFAP2A-AS1, ZNF124, LOC100130451, LINC00461, MIR7160, ADPRHL1, ACOX3	GYG1, RRAS2, FAM210B, CDV3, GPATCH2, NEK6, LOC101928988, LOC101928730, RFC3, RASGRP1, RASAL2-AS1, HLX, PLAC1, NES, LDLRAD4, B4GALT1-AS1, ST3GAL6, TBL1X, AGK, LOC102724957, MCOLN2, TTPAL, MIR593, LOC100506178, CERS6, PDP2, MIR568, LOC100133050, NAPG, TSC22D2, HSD17B8, SLAMF1, PCSK6, RLIM, MIR548AV, MIR6874, DNAJB5-AS1, CHEK2P2, ZNF592, LOC101928453, MIR3143, PCDH1, EHD1, UNC45A, PLEKHA6, USP25, ARHGDIB, USP3, LMOD3, SFXN1, TSPAN13, CDH13, LOC100507412, FSCN1, LINC00114, SNX13, MIR4316, S100A2, LOC101926963, C9orf24, MIR7848, MEF2D, GOPC, PPP1R16B, ITGB7, KRBA1, AP5M1, ARGLU1, TMEM154, RASGRP3, SMG5, EFHD2, SAMD5, SH3RF2, LINC01366, CAMK1, ZNF815P, C5orf63, P2RY14, CLLU1OS, ZIC3, LHX9, KCNJ1, BPESC1, CD84, IL1R2, LYPD6B, MTRNR2L2, DCAF12L1, ITGAD, EBLN2, MRPL36, FAS-AS1, LOC101928386, PVR, LRRC7, C10orf40, KLF10, FTO, GPR132, GMPR, SOWAHD, STIP1, ZFP36L2, DDAH1, NMBR, SLC4A7, GAP43, MIR1245B, TRPV2, G0S2, APBB2, UQCRBP1, ZC3HAV1, CTSB, PHLDA3, CD2, DUSP2, FTL, SMCO1, LOC100506801, STAT4, NSMCE2, IL10RA, CCDC12, GFOD1, CLCN4, GCNT4, PTPN13, LPGAT1, TMSB10, HPCAL1, LOC101927391, BCL2, PRDX4, TTN-AS1, LOC101927406, POLI, CTNNB1, NPPC, CDK5R1, MCTP2, CCDC102A, STK24, SH3TC2, CFC1, SLED1, GPR174, ZNF827, LAG3, PVRL3-AS1, MARCKS, KCNQ5-IT1, TRERF1, FZD8, BCL2A1, ANK3, JAG1, ASAH2, OR1F1, BCAT1, LRRK1, POLR2J2, PTDSS1, CD3E, MIR3945, RHOH, GNG2, IQGAP2, BTBD19, C1GALT1C1, RGS20, CCDC6, EFTUD1, RBMS1, MIR155, VCAN, GTF2H5, LOC101927651, STX2, IGFBP5, NVL, MSN, RASGRF2-AS1, LOC401585, MGST2, TBX21, MCF2L-AS1, CLDN12, LIMA1, SREBF2, EMC2, AFAP1L2, NOD2, DNM3OS, CLN8, ZNF311, PIK3CG, CP, CCDC85A, ZCRB1, PCDHGC5, FURIN, WNT16, DOCK10, MIR129-1, ZCCHC18, OR2V2, LOC102723703, MEX3C, DNAJC5, PIGB, FAM71B, WIPF1, FNBP1, LINC00603, SH2D1A, GGTLC2, POLR2J, AKNA, AMICA1, PPP1R1C, ST6GAL1, RUNX2, DGKA, CUL4A, BCL11B, MIR155HG, MIR3188, GABRR3, SMAD7, GRAMD1B, CRTAM, AGBL3, CASR, RUNDC3B, DTNA, METTL21EP, LOC727896, TMOD1, SLC4A4, LINC00708, GPR64, ASB4, SETD7, RIF1, SFMBT1, PAX8-AS1, VPS8, FCER1G, TOP1, CPEB2-AS1, TPTE2P6, PYROXD1, IL1RAP, ARHGEF12, CTLA4, STK17B, PPP2R5C, NLRP6, MTRNR2L8, SGK1, MIR4471, BEX5, GRAP2, FIGNL1, MTNR1B, CAPN13, COLEC12

【１１４８】

表９は、本開示の一部である添付書類に示されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【１１４９】

【表９５】

表10.患者10のCD8+ CAR+及びCD8+ CAR-T細胞のATAC-seqの統計概要

サンプル名	Nextera指数	合計リード（対末端 2 x 75 bp)	ユニーク一致アライメント#	一致してアラインされた%
CD8+ CAR+ T細胞(複製1)	CAGAGAGG	98,139,264	89,411,351	91.1
CD8+ CAR+ T細胞(複製2)	CTCTCTAC	78,513,260	75,702,498	96.4
CD8+ CAR- T細胞(複製1)	GGACTCCT	220,099,187	204,644,381	93.0
CD8+ CAR- T細胞(複製2)	TAGGCATG	98,975,732	91,325,785	92.3

【１１５０】

【表９６】

表11. 患者10のCD8+CAR-T細胞と比較したCD8+CAR+で得られたピークに存在する転写因子結合モチーフのリスト

モチーフ名	コンセンサス	P値	LogP値	q値 (Benjamini)	モチーフ (817)の 標的配列の数	モチーフの 標的配列の %	モチーフ (46637)の バックグラウンド 配列の数	モチーフの バックグラウンド 配列の%
NFY(CCAAT)/プロモーター/ホーマー	RGCCAATSRG	1.00E-18	-4.37E+01	0	84	10.28%	1529.7	3.28%
GABPA(ETS)/Jurkat-GABPa-ChIP-Seq(GSE17934)/ホーマー	RACCGGAAGT	1.00E-15	-3.49E+01	0	106	12.97%	2573.3	5.52%
ELF1(ETS)/Jurkat-ELF1-ChIP-Seq(SRA014231)/ホーマー	AVCCGGAAGT	1.00E-14	-3.39E+01	0	91	11.14%	2059.7	4.42%
Elk1(ETS)/Hela-Elk1-ChIP-Seq(GSE31477)/ホーマー	HACTTCCGGY	1.00E-12	-2.77E+01	0	90	11.02%	2265.4	4.86%
Elk4(ETS)/Hela-Elk4-ChIP-Seq(GSE31477)/ホーマー	NRYTTCCGGY	1.00E-11	-2.55E+01	0	87	10.65%	2243.5	4.81%
Sp1(Zf)/プロモーター/ホーマー	GGCCCCCGCCCCC	1.00E-05	-1.18E+01	0.0001	71	8.69%	2341.6	5.02%
ELF5(ETS)/T47D-ELF5-ChIP-Seq(GSE30407)/ホーマー	ACVAGGAAGT	1.00E-04	-1.14E+01	0.0002	52	6.36%	1557.7	3.34%
ETS:RUNX(ETS,Runt)/Jurkat-RUNX1-ChIP-Seq(GSE17954)/ホーマー	RCAGGATGTGGT	1.00E-04	-1.12E+01	0.0002	14	1.71%	195.8	0.42%
MYB(HTH)/ERMYB-Myb-	GGCVGTTR	1.00E-04	-	0.0008	99	12.12%	3825	8.20%

【１１５１】

【表９７】

ChIPSeq(GSE22095)/ホーマー			9.52E+00					
KLF5(Zf)/LoVo-KLF5-ChIP-Seq(GSE49402)/ホーマー	DGGGYGKGGC	1.00E-04	-9.27E+00	0.001	145	17.75%	6109	13.10%
GFY-Staf(?,Zf)/プロモーター/ホーマー	RACTACAATTCCCAGAAKGC	1.00E-03	-8.82E+00	0.0015	13	1.59%	215.9	0.46%
BMYB(HTH)/Hela-BMYB-ChIP-Seq(GSE27030)/ホーマー	NHAACBGYYV	1.00E-03	-8.36E+00	0.0022	73	8.94%	2714.3	5.82%
AMYB(HTH)/Testes-AMYB-ChIP-Seq(GSE44588)/ホーマー	TGGCAGTTGG	1.00E-02	-6.74E+00	0.0092	74	9.06%	2928.3	6.28%
GFY(?)/プロモーター/ホーマー	ACTACAATTCCC	1.00E-02	-6.12E+00	0.0161	10	1.22%	189.3	0.41%

【１１５２】

次に、患者１０からの生体内ＣＴＬ０１９細胞の分化状態を分析し、この療法に反応した他の６人の患者からのＣＡＲ　Ｔ細胞と比較した。この患者の中には、長期寛解を有し（６年超）、ＴＥＴ２組み込みを有しない２人のＣＬＬを有する対象（患者１及び２）が含まれた。生体内生着及び活性化マーカー発現のピーク時（図９）では、ＣＡＲ　Ｔ細胞の６５％以上がセントラルメモリー表現型であり、他の完全奏効者の表現型と異なり、完全奏効者のレパートリーは、応答の真最中でＣＤ８＋エフェクターメモリー及びエフェクターＣＴＬ０１９細胞が優位を占めていた（図７Ｅ）。ＴＥＴ２のノックダウンは、健康な対象からの合計及びＣＡＲ＋ＣＤ８の両方並びにＣＤ４ヒトＴ細胞の分化状態における、患者１０におけるその損失の効果、例えば挿入性破壊を再現し（図７Ｆ～Ｇ；図１０Ａ

～Ｇ；１０Ｃ）、これは、ＴＥＴ２をＴリンパ球の運命のエピジェネティックな調節因子として関連付けている。

【１１５３】

ＴＥＴ２を介したＣＤ８＋Ｔ細胞分化の調節は、ナイーブサブセットとメモリサブセット間でＴＥＴ２　ｍＲＮＡの識別的発現を観察しなかったため、転写レベルでは発生しない可能性がある。これらの知見は、ＴＥＴ２遺伝子発現がＣａ２＋依存的様式でＴ細胞受容体を誘発すると急速且つ一時的に増加するが、５－ｈｍＣ誘導のタイミングはｍＲＮＡ発現の変化よりも速く起こるという観察によって説明され得る。Ｔ細胞の活性化／分化中にＴＥＴ２転写及びＴＥＴ酵素活性を調節する抗原受容体シグナルは厳密に制御されているようであり、複数の独立したメカニズムを介して作用する可能性がある。

【１１５４】

ＴＥＴ２欠損に起因するこのＴ細胞の分化状態改変の機能的意義を調査するため、臨床的ＣＡＲ　Ｔ細胞の有効性を予測するインビトロでの連続的な再刺激アッセイを実施した。ＣＤ１９発現腫瘍細胞による反復刺激により、ＴＥＴ２欠損ＣＡＲ　Ｔ細胞は抗原依存的に増殖し続けた一方、ＴＥＴ２不変のＣＡＲ　Ｔ細胞の再刺激により、細胞の生存性に影響を及ぼさず（図１２Ｃ）培養増殖が停止した（図１７）。これらの結果は、ＴＥＴ２の阻害剤である２－ヒドロキシグルタレートが生体外でマウスＣＤ８＋Ｔ細胞の生存を維持し、それは、同様に本来であればエフェクター分化によって減少するであろうこれらのリンパ球のインビボでの抗腫瘍活性を媒介する可能性があることを示している。マウスＣＤ８＋Ｔ細胞のＴＥＴ２のノックアウトは、セントラルメモリー表現型の歪みに類似性を示すが、免疫炎症反応及び抗ウイルス反応の観点からそれらの増強活性は、分化増殖の優位性に起因しない（Ｃａｒｔｙ，Ｓ．Ａ．ｅｔ　ａｌ．Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ，ｄｏｉ：１０．４０４９／ｊｉｍｍｕｎｏｌ．１７００５５９（２０１７））。これは、マウスＣＤ８＋Ｔ細胞と関連したヒトの機能に対するＴＥＴ２欠乏の効果差を強調している。

【１１５５】

ＣＡＲ　Ｔ細胞機能に対するＴＥＴ２阻害の効果に更に取り組むために、急性（図１８Ａ）及び慢性（図１８Ｂ）のインビトロ抗原刺激後のサイトカインの産生を調べた。患者１０におけるＣＤ８＋ＣＡＲ＋Ｔ細胞の分析と一致して、ＣＤ３／ＣＤ２８活性化後のＩＦＮγ産生は、ＣＤ８＋並びにＴＥＴ２レベルが低下したＣＤ４＋Ｔ細胞で減少した（図１８Ａ）。同様の減少がＴＮＦα産生において確認された（図１８Ｂ）。対照的に、ＣＤ４＋Ｔ細胞によるＴＮＦα及びＩＬ－２の両方の急性産生は、ＣＡＲ特異的誘導により増加した（図１８Ａ）。大量のＣＴＬ０１９細胞のＣＤ１９発現腫瘍標的への反復曝露もＩＦＮγの精緻化の減少をもたらしたが（図１８Ｂ）、ＴＥＴ２阻害は、複数回の刺激後の種々の他の刺激性、炎症性及び調節性サイトカインの持続的産生をもたらした（図１８Ｂ）。これらの観察結果は、ＴＥＴ２が抗原受容体及び／又は共刺激シグナル依存的様式で、ヒトＴ細胞サブセット特異的サイトカイン産生を制御し得ることを示唆している。

【１１５６】

サイトカイン遺伝子座の調節に加えて、ＤＮＡメチル化は、エフェクターＣＤ８＋Ｔ細胞状態の形成と維持に影響を与える重要な動力学的エピジェネティックプロセスである。患者１０から増殖したＴＥＴ２欠損ＣＡＲ＋Ｔ細胞の機能的評価と他の研究からの知見に基づいて、本発明者らは、ＴＥＴ２のノックダウンはＣＴＬ０１９リンパ球におけるエフェクター分子の発現を減少させると予測した。ＣＤ３／ＣＤ２８を除いたＣＡＲ特異的刺激により、ＣＤ１０７ａの発現が増加した（図１９Ａ）。これは、少なくとも部分的には、ＮＫＧ２Ｄ上方調節によるＣＤ２８共刺激を介した４－１ＢＢによって媒介される細胞溶解能力の増強に起因する可能性がある。ＣＤ８Ｔ＋細胞の分化には、メチル化の低下とＧＺＭＢ（コード化しているグランザイムＢ）及びＩＦＮＧを含むエフェクター遺伝子座での遺伝子発現の上方調節とが伴うため、ＴＥＴ２阻害が細胞傷害性機構の重要な成分に影響するかどうかを検討した。ＩＦＮγとは対照的に、ＣＤ８＋ＣＡＲ＋Ｔ細胞のＴＥＴ２の減少により、グランザイムＢ及びパーフォリンの発現レベルが増加した（図１９Ｂ）。これらの変化は、ＣＤ１９発現白血病標的と共培養時のＴＥＴ２ノックダウンＣＡＲ

Ｔ細胞の細胞傷害活性の増強と関連していた（図１９Ｃ）。

【１１５７】

上記の知見は、ＴＥＴ２欠損が、頑強なエフェクター反応をすばやく増殖及び誘発できる一時的なメモリー細胞の特性を備えた極めて強力なＣＡＲ　Ｔ細胞及びに長期的に持続する長命のメモリー細胞を産生し得ることを示唆している。従って、患者１０及び他の長期的応答ＣＬＬ患者からの遡及的注入後サンプルを使用して、ＣＤ８＋ＣＡＲ＋及びＣＡＲ　Ｔ細胞を用い追加のエフェクター／メモリーマーカーを調査した。応答の最中、患者１０からの腫瘍反応性ＣＡＲ＋Ｔ細胞は、対応するＣＡＲ－Ｔ細胞と比較して、より高いレベルのグランザイムＢ（図２０Ａ）及びエオメソデルミン（ＥＯＭＥＳ；ＣＤ８＋メモリーＴ細胞プールの形成及び維持に関与する転写因子；図２０Ｂ、左パネル）を有しており、これは、持続的寛解を得た他の応答者と異なっていた。応答患者における全ての臨床的に活性なＣＤ８＋ＣＡＲ＋Ｔ細胞は、患者１０のものを含み、Ｔ細胞メモリーの産生に関連する共刺激性受容体であるＣＤ２７を発現した（図２０Ｂ、中央パネル）。ＤＮＡメチル化によって制御されることが知られているＴリンパ球の老化マーカーであるＫＬＲＧ１を発現するＣＴＬ０１９細胞の発生頻度は、他の対象のそれらと比較してＴＥＴ２欠損患者１０　ＣＡＲ　Ｔ細胞で有意に低かった（図２０Ｂ、右パネル）。以前の観察によれば、患者１０の生体内増殖のピークで高頻度のＫｉ－６７陽性ＣＡＲ＋Ｔ細胞が観察され（図２０Ａ、右パネル）、更にＴＥＴ２がＣＡＲ特異的ＣＤ８＋Ｔ細胞の増殖及び増大に必要とされていることが示唆された。これらの観察結果は、ＴＥＴ２の損失が、強力な抗腫瘍エフェクター反応を誘導する能力があるヒトメモリーＣＡＲ　Ｔ細胞の発達を促進するという考えを集団的に裏付ける。

【１１５８】

要約すると、例えばレンチウイルスの組み込みがＴＥＴ２を破壊したような、両アレル性遺伝子ＴＥＴ２欠損を伴う単一ＣＡＲ形質導入Ｔ細胞の顕著なクローン性増殖により、７８歳のＣＬＬ患者において、非治癒的応答から深い分子遺伝学的寛解に形質転換された。このＴリンパ球集団の特徴付けにより、エピジェネティックな環境の穏やかな変化でさえ、エフェクター機能と同様にして、分化の運命を変化させることができ、重要な治療効果につながることが明らかになった。当初の研究は１対象の詳細な分析に基づいていたが、１２人の健康な個体からの初代ヒトＴ細胞を含む培養系に関連したＣＡＲ　Ｔ細胞の運命中のＴＥＴ２欠損の影響の反復性、Ｔリンパ球分化及び抗腫瘍活性は、免疫応答を形成できる修正可能なエピジェネティック経路の発見を裏付ける。このようにして、小分子を使用したエピゲノムを標的とする非常に効率の良い部位特異的導入遺伝子組込み戦略又は他の遺伝子工学的アプローチは、癌療法におけるＣＡＲ　Ｔ細胞の有効性及び持続性を改善しうる。更に、この調査は、ＣＡＲ　Ｔ細胞に対してエピジェネティックなランドスケープマッピングを拡大するための推進力と、ＴＥＴ２が触媒及び／又は非触媒経路を介して分化能力／エフェクター効力を部分的に（又は完全に）制御する方法を決定づける、機構的枠組みを規定する。最後に、その結果は、単一のＣＡＲ　Ｔ細胞の子孫が進行性白血病の強力な抗腫瘍効果を媒介するのに十分であることを示している。

【１１５９】

方法

患者のサンプル

患者は施設内治験審査委員会（ＩＲＢ）承認の臨床プロトコル：「Ｇｅｎｅｔｉｃａｌｌｙ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ Ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｅ Ｔｈｅｒａｐｙ ｉｎ Ｔｒｅａｔｉｎｇ Ｐａｔｉｅｎｔｓ Ｗｉｔｈ Ｂ－Ｃｅｌｌ Ｌｅｕｋｅｍｉａ ｏｒ Ｌｙｍｐｈｏｍａ Ｔｈａｔ ｉｓ Ｒｅｓｉｓｔａｎｔ ｏｒ Ｒｅｆｒａｃｔｏｒｙ ｔｏ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ」（ＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌｓ．ｇｏｖ番号：ＮＣＴ０１０２９３６６）に登録された。これは、ＴＣＲζ及び４－１ＢＢ共刺激ドメイン（ＣＴＬ０１９）を組み込んだＣＤ１９キメラ抗原受容体を発現する自己Ｔ細胞の養子移入の安全性と有効性を評価するために設計された。全ての参加者は、ヘルシンキ宣言及び臨床試験実施基準のための調和ガイドラインに関する国際会議に従って、書面によるインフォ

ームドコンセントを提出した。現在の研究は、既存の臨床試験から収集された患者サンプルを使用した二次調査である。従って、この例のサンプルサイズは、元の臨床試験計画とサンプルの入手可能性によって決定された。追加の包含／除外基準は適用されなかった。

【１１６０】

細胞株

ＮＡＬＭ－６細胞株は、当初アメリカンタイプカルチャーコレクション（ＡＴＣＣ）から得られた。ＯＳＵ－ＣＬＬ細胞は、オハイオ州立大学から入手した。１０％ウシ胎児血清（ＦＢＳ）、ペニシリン及びストレプトマイシンを含むＲＰＭＩ培地で細胞を低密度の継代で増殖させ、製造業者（Ｌｏｎｚａ）の使用説明書に従ってＭｙｃｏＡｌｅｒｔ検出キットを使用してマイコプラズマにつき試験した。細胞株の認証は、国際細胞株認証委員会によって実証された基準に基づいて、アリゾナ大学（米国）のＧｅｎｅｔｉｃｓ Ｃｏｒｅによって行われた。縦列型反復配列（ＳＴＲ）プロファイリングにより、これらの細胞株が８０％の閾値の一致をはるかに上回っていた事が確認された。ＮＡＬＭ－６及びＯＳＵ－ＣＬＬ細胞は、クリックビートルグリーン（ＣＢＧ）ルシフェラーゼ／増強ＧＦＰ（ｅＧＦＰ）を構造的に発現するように設計され、ＦＡＣＳＡｒｉａ（ＢＤ）でソートされて、＞９９％の純粋な集団を取得した。マイコプラズマ及び認証試験は、分子工学の前後で定期的に行われる。

【１１６１】

ＣＡＲ Ｔ細胞の製造及び相関研究

ＣＴＬ０１９製造用の末梢血Ｔ細胞は、前述のように白血球除去法によって得られた（Ｆｒａｉｅｔｔａ，Ｊ．Ａ．ｅｔ ａｌ．Ｂｌｏｏｄ １２７，１１１７－１１２７（２０１６）；Ｋａｌｏｓ，Ｍ．ｅｔ ａｌ．Ｓｃｉｅｎｃｅ ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎａｌ ｍｅｄｉｃｉｎｅ ３，９５ｒａ７３，（２０１１）；Ｐｏｒｔｅｒ，Ｄ．Ｌ．ｅｔ ａｌ．Ｔｈｅ Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｍｅｄｉｃｉｎｅ ３６５，７２５－７３３，（２０１１），Ｐｏｒｔｅｒ，Ｄ．Ｌ．ｅｔ ａｌ．Ｓｃｉｅｎｃｅ ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎａｌ ｍｅｄｉｃｉｎｅ ７，３０３ｒａ１３９，（２０１５））。ＣＴＬ０１９注入前後のサンプルのプロセシング、フローサイトメトリー評価、血清サイトカインの定量化及び定量的ＰＣＲ分析は、以前に報告されたように実施された（Ｍａｕｄｅ，Ｓ．Ｌ．ｅｔ ａｌ．Ｔｈｅ Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｍｅｄｉｃｉｎｅ ３７１，１５０７－１５１７，（２０１４））。免疫グロブリン重鎖（ＩＧＨ）再構成の次世代配列決定は、血液及び骨髄サンプルから分離されたＤＮＡで実行された。簡潔には、ＩＧＨの３番目の相補性決定領域の可変及び結合遺伝子領域に特異的なプライマーを増幅及びディープシーケンスに使用して、ベースラインサンプルに対する白血病性クローンを特定した（Ａｄａｐｔｉｖｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）。各サンプルの白血病性クローンの出現頻度は、合計及び特有の増殖性リードを使用して計算された。これらの相関アッセイは、疾患反応の評価と並行して、それぞれの臨床プロトコルで定義された時点で実施された。この臨床試験は単回処置試験であり、現在の研究における患者間の比較は、観察された臨床応答によって定義された。非特定化対象サンプルを使用して相関分析が行われたため、研究者は臨床反応を知らされていなかった。

【１１６２】

フローサイトメトリー

血液中及び骨髄中のＣＴＬ０１９の増殖と持続性及びＢ－ＣＬＬ細胞量の定期的な評価は、６パラメータＡｃｃｕｒｉ Ｃ６フローサイトメーター（ＢＤ）を用いて以前に公表された方法に従い行われた（Ｋａｌｏｓ，Ｍ．ｅｔ ａｌ．Ｓｃｉｅｎｃｅ ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎａｌ ｍｅｄｉｃｉｎｅ ３，９５ｒａ７３，（２０１１）；Ｐｏｒｔｅｒ，Ｄ．Ｌ．ｅｔ ａｌ．Ｓｃｉｅｎｃｅ ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎａｌ ｍｅｄｉｃｉｎｅ ７，３０３ｒａ１３９，（２０１５））。アクアブルー死細胞排除色素（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を用い、プレインキュベーションの直後にフローサイトメトリー抗体を表面染色することにより、ＣＴＬ０１９注入産物又はＰＢＭＣ注入後サンプルでＴ細胞免疫表

現型検査を行った。ＣＡＲ分子の検出に使用されたＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ　６４７複合モノクローナル抗体が記述されている（Ｊｅｎａ，Ｂ．ｅｔ　ａｌ．ＰＬｏＳ　Ｏｎｅ　８，ｅ５７８３８，（２０１３））。この研究に使われた市販のフローサイトメトリー抗体は次の通りである：ＣＤ３　ａｌｌｏｐｈｙｃｏｃｙａｎｉｎ（ＡＰＣ）Ｈ７，ＣＣＲ７　ＰＥ／ＣＦ５９４（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）；ＣＤ１０７ａ　ＡＰＣ，（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）；ＣＤ４５ＲＯ　ｂｒｉｌｌｉａｎｔ　ｖｉｏｌｅｔ（ＢＶ）５７０，ＣＤ８　ＢＶ６５０，ＣＤ４　ＢＶ７８５（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）；Ｐｅｒｆｏｒｉｎ　ＢＶ４２１，Ｋｉ－６７　Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ（ＡＦ）７００，ＴＮＦα　ＢＶ６０５（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）；ＩＦＮγ　ＰＥ，ＩＬ－２　ＰｅｒＣＰ－ｅＦｌｕｏｒ　７１０，Ｅｏｍｅｓ　ＦＩＴＣ（ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）；Ｇｒａｎｚｙｍｅ　Ｂ　ＰＥ／Ｃｙａｎｉｎｅ５．５（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）及び　ＴＣＲＶβ５．１　ＡＰＣ（ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）。細胞内サイトカイン産生の染色には、モネンシンを含むＧｏｌｇｉＳｔｏｐタンパク質輸送阻害剤及びブレフェルジンＡを含むＧｏｌｇｉＰｌｕｇタンパク質輸送阻害剤（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）が使用された。使用前に全てのフローサイトメトリー試薬は調整された。サンプルは、ＬＳＲＦｏｒｔｅｓｓａ（ＢＤ）を用いて得られ、データは、ＦｌｏｗＪｏ　ｓｏｆｔｗａｒｅ（ＴｒｅｅＳｔａｒ）により分析された。

【１１６３】

ＴＣＲＶβ　ディープシーケンス

ＤＮｅａｓｙ　Ｂｌｏｏｄ　ａｎｄ　Ｔｉｓｓｕｅ　Ｋｉｔ（Ｑｉａｇｅｎ）を用い、注入前Ｔ細胞、末梢血サンプル又はソートされた注入後Ｔ細胞からゲノムＤＮＡが分離された。ｉｍｍｕｎｏＳＥＱ（Ａｄａｐｔｉｖｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）により、ＴＣＲＶβディープシーケンスが行われた。ＴＣＲクロノタイプ出現頻度の評価には、生産的なＴＣＲ再構成のみが使用された。

【１１６４】

組み込み部位分析

前述のように、ベクター組み込み部位はゲノムＤＮＡから検出された（Ｂｒａｄｙ，Ｔ．ｅｔ　ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ　３９，ｅ７２（２０１１）；Ｂｅｒｒｙ，Ｃ．ｅｔ　ａｌ．，ＰＬｏＳ　Ｃｏｍｐｕｔ　Ｂｉｏｌ　２，ｅ１５７（２００６）；Ｂｅｒｒｙ，Ｃ．Ｃ．ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ　２８，７５５－７６２（２０１２）；Ｂｅｒｒｙ，Ｃ．Ｃ．ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ　３０，１４９３－１５００（２０１４））。ＢＬＡＴ（ｈｇ１８、バージョン３６．１、＞９５％の同一性）によりゲノム配列をヒトゲノムにアライメントし、組み込み部位分布分析のための統計的手法が以前記述されたように行われた（Ｓｃｈｏｌｌｅｒ，Ｊ．ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ　ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎａｌ　ｍｅｄｉｃｉｎｅ　４，１３２ｒａ１５３（２０１２））。ＳｏｎｉｃＡｂｕｎｄａｎｃｅ法を使用して、組み込み部位データから細胞クローンの存在量を推察した（Ｂｅｒｒｙ，Ｃ．Ｃ．ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ　２８，７５５－７６２（２０１２））。全てのサンプルは、ＰＣＲの創始者効果及びサンプリングの確率論を抑制するために、４重に独立して分析された。

【１１６５】

ＴＥＴ２キメラ型転写物の検出

サンプルＲＮＡを分離し、Ｑｉａｇｅｎ　Ｏｎｅ－Ｓｔｅｐ　ＲＴ－ＰＣＲ　Ｋｉｔのテンプレートとして使用した。プライマーは、ベクター組み込み部位及び抗ＣＤ１９ＢＢζＣＡＲレンチウイルスベクター内部の配列に隣接する、ＴＥＴ２のエクソン９及び１０境界を標的とするように設計された。これらには、ベクター配列の種々の領域が含まれていた（図６Ａ）。製造業者の規格に従って反応を実施した。逆転写及びＰＣＲ活性化のサーモサイクリングの温度と時間は、製造業者毎に以下のサイクリング条件で実施された：９４℃で３０秒融解、３０秒５７℃プライマーアニーリング、１．５分７２℃プライマー伸長（３５サイクル）。７２℃での最終伸長は、各サンプルについて１０分間保持された

。ＰＣＲ産物は、電気泳動及び紫外線造影により、臭化エチジウムアガロースゲル（重量で１．５％）で可視化された。

【１１６６】

注入後のＣＡＲ　Ｔ細胞サンプルの次世代シーケンシング

ＣＡＲ＋及びＣＡＲ－ＣＤ８＋Ｔ細胞は、患者１０のインビボ増殖のピークに対応する注入後ＰＢＭＣサンプルから精製された。前述のように、ＦＡＣＳＡｒｉａ（ＢＤ）によりＴ細胞はソートされ、それらのリンパ球からゲノムＤＮＡが分離された。次いで、血液悪性腫瘍に関連する６８遺伝子のカスタム標的化次世代シーケンシングパネルを使用し（ＴｒｕＳｅｑ　Ｃｕｓｔｏｍ　Ａｍｐｌｉｃｏｎ，Ｉｌｌｕｍｉｎａ　Ｉｎｃ）、Ｉｌｌｕｍｉｎａ　ＭｉＳｅｑ（Ｉｌｌｕｍｉｎａ，Ｉｎｃ．）により配列決定した。前述のように、アッセイとバイオインフォマティクスを実行して、配列決定された標本につき最小平均深度２１１０リードが達成された（例：Ｄａｂｅｒ，Ｒ．，Ｓｕｋｈａｄｉａ，Ｓ．＆Ｍｏｒｒｉｓｓｅｔｔｅ，Ｊ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｇｅｎｅｔ　２０６，４４１－４４８．を参照されたい）。提示されたデータは、ヒト参照シーケンスＵＣＳＣビルドｈｇ１９（ＮＣＢＩビルド３７．１）に基づいている。

【１１６７】

ＴＥＴ２アレル宿主ベクター組み込みの決定

ＰＣＲアッセイは、ベクター組み込みとｃ．５６３５Ｇ＞Ｃ変異の遺伝子座との間のＤＮＡ領域（約４ｋＢ）を増幅するために開発された。プライマーは、ベクター配列（ＭＫＬ－３：５’－ＣＴＴＡＡＧＣＣＴＣＡＡＴＡＡＡＧＣＴＴＧＣＣＴＴＧＡＧ－３’）及び変異の複数の下流領域、ｃｈｒ４：１０５，２７６，１４５（５０ｂｐ：５’ＧＣＴＧＧＴＡＡＡＡＧＡＣＧＡＧＧＧＡＧＡＴＣＣＴＧ－３’，９９ｂｐ：５’－ＧＧＣＴＴＣＣＣＡＡＡＧＡＧＣＣＡＡＧＣＣＡＴＧ－３’，１２０ｂｐ：５’－ＣＡＣＧＧＧＣＴＴＴＴＴＣＡＧＣＣＡＴＴＴＴＧＧＣ－３’）にアニールするように設計された。患者１０のクローン増殖のピークに対応する、ソートされたＣＡＲ＋及びＣＡＲ－ＣＤ８＋Ｔ細胞からのゲノムＤＮＡサンプルを増幅用に選択した。製造業者の推奨に従って、Ｌｏｎｇ　Ａｍｐ　Ｔａｑポリメラーゼ（Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌａｎｄ　ＢｉｏＬａｂｓ）及びサンプルから１００～４００　ｎｇのＤＮＡを使用してＰＣＲ反応を実施した。増幅は次のように行われた：９４℃で３０秒間、３０サイクル（９４℃で３０秒間、６０℃で３０秒間、６５℃で３分２０秒間）及び６５℃で１０分間の最終伸長。増幅産物は、１．０％臭化エチジウムアガロースゲルでの電気泳動により分離され、ＱＩＡｑｕｉｃｋ　Ｇｅｌ　Ｅｘｔｒａｃｔｉｏｎ　Ｋｉｔ（Ｑｉａｇｅｎ）を使用して、サイズが４ｋｂの顕著なバンドを分離した。分離されたバンドをｐＣＲ２．１ベクターに結合し、ＴＯＰＯ　ＴＡ　Ｃｌｏｎｉｎｇ　Ｋｉｔ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を使用してＴＯＰ－１０化学的形質転換受容性細胞にクローニングした。精製されたプラスミドは、標準的なサンガー技術を利用し、Ｍ１３フォワード及びリバースプライマーを使用して配列決定した。配列決定の結果は、ベクター配列とリファレンスゲノムに合わせ整列された。

【１１６８】

ＴＥＴ２　Ｅ１８７９Ｑ変異の特徴付け

以前に特徴付けられ、結晶化されたヒトＴＥＴ２－ＣＳ変異体（１１２９－１９３６δ１４８１－１８４３）は、ｐＬＥＸｍ発現ベクターを使用し発現された。Ｅ１８７９Ｑ変異又は触媒Ｈ１３８２Ｙ及びＤ１３８４Ａの変異（ＨｘＤ変異体）は、標準的な手段によって産生された。ＨＥＫ２９３Ｔ細胞は、ＧｌｕｔａＭＡＸ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）及び１０％ＦＢＳ（Ｓｉｇｍａ）を含むＤＭＥＭで培養した。製造業者のプロトコルに従い、リポフェクタミン２０００（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用して、野生型（ＷＴ）、変異体ｈＴＥＴ２－ＣＳ又は空ｐＬＥＸｍベクター対照を細胞にトランスフェクトした。トランスフェクションの２４時間後に培地を交換し、トランスフェクションの４８時間後にトリプシン処理により細胞は回収され、そしてリン酸緩衝生理食塩水に再懸濁された。ＤＮｅａｓｙ　Ｂｌｏｏｄ　ａｎｄ　Ｔｉｓｓｕｅ　Ｋｉｔ（Ｑｉａｇｅｎ）を使用してゲノムＤＮＡは、細胞の５分の４

から分離され、残りの５分の１の細胞はウエスタンブロット分析のためにＣｙｔｏＢｕｓｔｅｒ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｘｔｒａｃｔｉｏｎ Ｒｅａｇｅｎｔ（ＥＭＤ Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）を使用して溶解された。

【１１６９】

シトシン修飾のＤＮＡブロットは、確立された手順に従って実施された。ＨＥＫ２９３Ｔ細胞から精製したＤＮＡは、各サンプルを２倍希釈するため、Ｔｒｉｓ-ＥＤＴＡ（ＴＥ）緩衝液、ｐＨ ８．０で１５、７．５及び３．５ｎｇ／μＬに希釈された。１／４容量の２Ｍ ＮａＯＨ－５０ｍＭ ＥＤＴＡを各サンプルに添加した。ＤＮＡを９５℃で１０分間変性させ、素早く氷に移した後、１：１の氷冷した２Ｍ酢酸アンモニウムを加えた。ポリフッ化ビニリデン（ＰＶＤＦ）膜をサイズにカットし、ＭｅＯＨで湿らせ、ＴＥ緩衝液で平衡化した。次いで、ＰＲ ６４８スロットブロットマニホールド（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）に取り付けた。各ウェルを軽く真空吸引をした４００μＬのＴＥで洗浄し、６００、３００又は１５０ｎｇのゲノムＤＮＡを充填してから、ＴＥで更に洗浄した。膜を５％ミルク-ＴＢＳＴで２時間ブロックし、ＴＢＳＴで３回洗浄した後、各修飾されたシトシンに対する一次抗体で、４℃で一晩ブロットした。１：５，０００マウス抗５－ｍＣ（Ａｂｃａｍ）、１：１０，０００ウサギ抗５－ｈｍＣ（Ａｃｔｉｖｅ Ｍｏｔｉｆ）；１：５，０００ウサギ抗５－ｆＣ（Ａｃｔｉｖｅ Ｍｏｔｉｆ）；１：１０，０００ウサギ抗５－ｃａＣ（Ａｃｔｉｖｅ Ｍｏｔｉｆ）。次に、ブロットを洗浄し、１：２，０００希釈の二次ウマ－抗マウス－ホースラディッシュペルオキシダーゼ（ＨＲＰ；Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）又は１：５，０００ヤギ抗ウサギ－ＨＲＰ（Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）で２時間インキュベートし、洗浄し、Ｉｍｍｏｂｉｌｏｎ Ｗｅｓｔｅｒｎ化学発光ＨＲＰ基質（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）及びＡｍｅｒｓｈａｍ Ｉｍａｇｅｒ ６００（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）を使用して画像化した。

【１１７０】

タンパク質検出のために、清澄化した細胞溶解液を８％ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミド（ＳＤＳ-ＰＡＧＥ）ゲルで泳動した。ｉＢｌｏｔ ２ Ｇｅｌ Ｔｒａｎｓｆｅｒ Ｄｅｖｉｃｅ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用して、ゲルは一緒にＰＶＤＦ膜に転写された。膜を室温で、０．１％（ｖ／ｖ）Ｔｗｅｅｎ－２０（ＴＢＳＴ）を含有するＴｒｉｓ緩衝生理食塩水中の５％（ｗ／ｖ）ミルクで２時間ブロックし、ＴＢＳＴで３回洗浄した後、１：１０，０００抗ＦＬＡＧ Ｍ２（Ｓｉｇｍａ）又は１：１，０００抗Ｈｓｐ９０α／β（Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）のいずれかの一次抗体で、４℃で一晩ブロットした。インキュベーションの後に、膜を洗浄し、２次ヤギ抗マウス－ＨＲＰ（Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）の１：５，０００希釈で２時間ブロットし、洗浄し、Ｉｍｍｏｂｉｌｏｎ Ｗｅｓｔｅｒｎ化学発光ＨＲＰ基質（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）を使用してＡｍｅｒｓｈａｍ Ｉｍａｇｅｒ ６００（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）で画像化した。

【１１７１】

液体クロマトグラフィータンデム質量分析装置（ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ）につき、１Ｕ ＤＮＡ Ｄｅｇｒａｄａｓｅ Ｐｌｕｓ（Ｚｙｍｏ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）を使用して、３７℃で一晩、各サンプルから１～２μｇのゲノムＤＮＡを成分ヌクレオシドに分解した。ヌクレオシド混合物を０．１％ギ酸で１０倍に希釈し、緩衝液Ａ（５ ｍＭギ酸アンモニウム、ｐＨ４．０）で４５℃に平衡化した５μｍ、２．１×２５０ ｍｍ Ｓｕｐｅｌｃｏｓｉｌ ＬＣ－１８－Ｓ分析カラム（Ｓｉｇｍａ）を装備したＡｇｉｌｅｎｔ １２００シリーズＨＰＬＣに注入した。ヌクレオシドは、０～１５％の緩衝液Ｂ（４ ｍＭギ酸アンモニウム、ｐＨ４．０、２０％（ｖ／ｖ）メタノール）の濃度勾配で、流速０．５ｍＬ／分で８分間分離した。タンデムＭＳ／ＭＳは、ガス温度２５０℃、ガス流量１２Ｌ／分、ネブライザー圧力３５ｐｓｉ、シースガス温度３００℃、シースガス流量１１Ｌ／分、毛細管電圧３，５００Ｖ、フラグメンター電圧７０Ｖ及びδＥ

ＭＶ＋１，０００Ｖで、６４６０三連四重極質量分析計（Ａｇｉｌｅｎｔ）で陽イオンモードＥＳＩによって実行された。衝突エネルギーは５－ｍＣ及び５－ｆＣにつき１０Ｖ；５－ｃａＣにつき１５Ｖ；及び５ｈｍＣにつき２５Ｖに最適化された。多重反応モニタリング（ＭＲＭ）の質量遷移は、５－ｍＣ　２４２．１１　１２６．０６６　ｍ／ｚ；５－ｈｍＣ　２５８．１１　１２４．０５１；５－ｆＣ　２５６．０９　１４０．０４６；５－ｃａＣ　２７２．０９　１５６．０４１；及びＴ　２４３．１０　１２７．０５０であった。標準曲線は、２．５μＭ～６１０ｐＭ（合計１２．５　ｐｍｏｌ～３　ｆｍｏｌ）の範囲の標準ヌクレオシド（Ｂｅｒｒｙ＆Ａｓｓｏｃｉａｔｅｓ，Ｉｎｃ．）を使用して作成された。等モル量の各修飾シトシンを含む消化されたオリゴヌクレオチドを品質管理サンプルとして使用した。ゲノムＤＮＡサンプル内の各修飾シトシンの量を決定するために品質管理サンプルによって調整された、サンプルのピーク面積は、標準曲線に適合した。量は、総シトシン修飾のパーセンテージとして表される。

【１１７２】

総５－ヒドロキシメチルシトシンレベルの測定

ＥａｓｙＳｅｐ Ｈｕｍａｎ ＣＤ８＋Ｔ Ｃｅｌｌ Ｉｍｍｕｎｏｍａｇｎｅｔｉｃ Ｎｅｇａｔｉｖｅ Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ Ｋｉｔ（ＳｔｅｍＣｅｌｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用してＣＤ８＋Ｔ細胞を注入後ＰＢＭＣサンプルから精製し、以前報告された迅速増殖プロトコル（Ｊｉｎ，Ｊ．ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ ３５，２８３－２９２，（２０１２））を使用し、エクスビボで増殖した。培養後、ＣＤ８＋ＣＡＲ＋ＴＣＲＶβ５．１＋及びＣＤ８＋ＣＡＲ－ＴＣＲＶβ５．１－Ｔ細胞をＦＡＣＳＡｒｉａ（ＢＤ）でソートした。細胞を透過処理し、３７℃で６０分間、３００μｇ／ｍｌ　ＤＮａｓｅ　Ｉで処理した。洗浄後、サンプルを抗５－ｈｍｃモノクローナル抗体又はアイソタイプ対照と共に３０分間インキュベートした後、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ　６４７共役二次抗体で染色した。細胞は、ＬＳＲＦｏｒｔｅｓｓａ（ＢＤ）で直ちに取得された。

【１１７３】

ＡＴＡＣ－ｓｅｑによるグローバルクロマチンプロファイリング

培養後、ＣＤ８＋ＣＡＲ＋ＴＣＲＶβ５．１＋及びＣＤ８＋ＣＡＲ－ＴＣＲＶβ５．１－Ｔ細胞をＦＡＣＳＡｒｉａ（ＢＤ）でソートした。ＡＴＡＣ－ｓｅｑは、前述のように実行された（Ｂｕｅｎｒｏｓｔｒｏ，Ｊ．Ｄ．ｅｔ ａｌ．Ｎａｔ Ｍｅｔｈｏｄｓ １０，１２１３－１２１８，（２０１３）；Ｐａｕｋｅｎ，Ｋ．Ｅ．ｅｔ ａｌ．Ｓｃｉｅｎｃｅ ３５４，１１６０－１１６５，（２０１６））。エクスビボで増殖された各ＣＤ８＋ＣＡＲ＋ＴＣＲＶβ５．１＋及びＣＤ８＋ＣＡＲ－ＴＣＲＶβ５．１－Ｔ細胞培養物に対して２回複製が行われた。簡潔には、各複製についてソートされた２００，０００個のＣＤ８＋Ｔ細胞から核を分離し、Ｔｎ５トランスポザーゼ（Ｉｌｌｕｍｉｎａ）の存在下で、３７℃で４５分間転位反応を行った。転位されたＤＮＡの精製は、その後、ＭｉｎＥｌｕｔｅ　Ｋｉｔ（Ｑｉａｇｅｎ）で完了し、断片はデュアルインデックス（Ｉｌｌｕｍｉｎａ　Ｎｅｘｔｒａ）でバーコード化された。Ｉｌｌｕｍｉｎａ　ＮｅｘｔＳｅｑ　５００を使用して、ペアエンドシーケンス（２×７５ｂｐリード）を実行した。生のシーケンシングデータを処理し、Ｂｏｗｔｉｅ２を使用してＧＲＣ３７ｈ／ｈｇ１９参照ゲノムにアラインし、ＭＡＣＳ　ｖ１．４．２を使用して有意な濃縮領域を特定した。ＢｅｄＴｏｏｌｓを使用して合併されたピークリストを作成し、ＨＯＭＥＲを使用してシーケンスタグの濃縮を行い、Ｍｅｔａｓｃａｐｅを使用してＧＯ／経路分析を実行した。遺伝子オントロジー及びＤＮＡモチーフ分析には、信頼性の高いピークのみが使用された。これらの評価では、以前に実証された通り、濃縮スコア５未満のピークが除外された。

【１１７４】

細胞内サイトカイン分析

エクスビボで増殖したＣＤ８＋Ｔ細胞を、ＣＤ１０７ａモノクローナル抗体とゴルジ阻害剤ブレフェルジンＡ及びモネンシンの存在下で、抗ＣＤ３及び抗ＣＤ２８モノクローナル抗体でコーティングした常磁性ポリスチレンビーズで６時間３：１において刺激した。

細胞を洗浄し、生存／死滅生存率染料で染色した後、ＣＤ３、ＣＤ８及びＴＣＲＶβ５．１＋の表面染色を行った。続いて、これらのリンパ球を固定／透過処理し、ＩＦＮ－γについて細胞内染色した。細胞をＬＳＲＦｏｒｔｅｓｓａ（ＢＤ）で分析した。

【１１７５】

ＣＡＲ　Ｔ細胞の分化及び増殖効力アッセイ

前述のように、バルクプライマリーヒトＴ細胞は、抗ＣＤ３及び抗ＣＤ２８モノクローナル抗体でコーティングされた常磁性ポリスチレンビーズで活性化され（Ｌａｐｏｒｔ，Ｇ．Ｇ．ｅｔ　ａｌ．Ｂｌｏｏｄ　１０２，２００４－２０１３（２００３））、ＴＥＴ２又はＧＦＰ共発現を伴うスクランブル対照（Ｃｅｌｌｅｃｔａ）を標的とする抗ＣＤ１９ＢＢζＣＡＲ及びｓｈＲＮＡヘアピン配列をコード化するレンチウイルスベクターに形質導入した。ｓｈＲＮＡ形質導入後のＴ細胞のノックダウン効率は、ローディング対照及び正規化対照の役割を果たすＴＥＴ２（アッセイＨｓ００３２５９９９＿ｍ１）及びＧＡＰＤＨ（アッセイ（Ｈｓ０３９２９０９７＿ｇ１）及びＧＵＳＢ（Ｈｓ９９９９９９０８＿ｍ１）のＴａｑｍａｎ遺伝子発現アッセイ（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）を使用したリアルタイム定量ＰＣＲによって決定された。培養の１４日後、これらの細胞の分化表現型をフローサイトメトリーにより決定した。ＧＦＰ＋ＣＡＲ＋Ｔ細胞をＦＡＣＳＡｒｉａ（ＢＤ）でソートし、ネガティブ対照としてＣＤ１９[6]又はメソセリンを発現するように設計された照射Ｋ５６２細胞と１：１で結合させた。ＣＴＬ０１９細胞は、照射されたＫ５６２標的で合計３回連続して再刺激され、１７日間にわたり一定間隔を置いて絶対数と生存率評価が行われた。細胞数と生存率の測定は、ＬＵＮＡ自動細胞カウンター（Ｌｏｇｏｓ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）を使用して取得した。集団の倍増は、方程式$A_t = A_0 2^n$を使用して計算された。ｎは集団の倍増の数、A_0は細胞の入力数、A_tは細胞の総数である。培養物中のサイトカインレベルの長期的測定のために、各再刺激の２４時間後に上清を収集した。

【１１７６】

細胞内サイトカイン、パーフォリン及びグランザイムＢ分析。

患者１０からのＣＤ８＋Ｔ細胞を、ＣＤ１０７ａモノクローナル抗体とゴルジ阻害剤ブレフェルジンＡ及びモネンシンの存在下で、抗ＣＤ３及び抗ＣＤ２８モノクローナル抗体でコーティングした常磁性ポリスチレンビーズで６時間３：１に刺激した。細胞を洗浄し、生存／死滅生存率染料で染色した後、ＣＤ３、ＣＤ８及びＴＣＲＶβ５．１＋の表面染色を行った。続いて、これらのリンパ球を固定／透過処理し、ＩＦＮγについて細胞内染色した。健康なドナー（ＴＥＴ２ノックダウン又は対照）から産生されたＣＡＲ　Ｔ細胞は、ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズ又はＣＡＲ１９に対する抗イディオタイプ抗体でコーティングされたビーズと同じ方法で刺激された。次に、細胞を表面マーカー（ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８及びＣＡＲ１９）について染色した。固定及び透過処理後、ＩＦＮｙ、ＴＮＦα及びＩＬ－２に対して細胞内染色が行われた。

【１１７７】

パーフォリン及びグランザイムＢ分析のために、ＴＥＴ２又はスクランブル対照ｓｈＲＮＡで形質導入されたＣＴＬ０１９細胞を１４日間増殖させ、凍結保存した。次に、これらのＣＡＲ　Ｔ細胞を解凍して４時間静置した後、ＣＤ３、ＣＤ８及びＣＡＲ１９の生存／死滅及び表面染色を行った。固定及び透過処理後、パーフォリン及びグランザイムの細胞内染色を実施した。細胞をＬＳＲＦｏｒｔｅｓｓａ（ＢＤ）で分析した。

【１１７８】

細胞毒性アッセイ。

ＴＥＴ２又はスクランブル対照に対する指向的ｓｈＲＮＡで形質導入された健康なドナーＣＴＬ０１９細胞を、ＣＢＧルシフェラーゼ発現ＮＡＬＭ－６及びＯＳＵ－ＣＬＬ細胞株と指定された比率で１６時間共培養した。細胞抽出物は、Ｂｒｉｇｈｔ－Ｇｌｏ　Ｌｕｃｉｆｅｒａｓｅ　Ａｓｓａｙ　Ｓｙｓｔｅｍ（Ｐｒｏｍｅｇａ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）を使用し作成され、製造業者の使用説明書に従って基質が追加された。ルシフェラーゼ測定は、ＳｐｅｃｔｒａＭａｘ　ｌｕｍｉｎｅｓｃｅｎｃｅ　ｍｉｃｒｏｐｌａｔｅ

ｒｅａｄｅｒ（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ）で行われ、特異的溶解が測定された。

【１１７９】

Ｔ細胞サブセットにおけるＴＥＴ２遺伝子発現レベルの分析。

ＴＥＴ２遺伝子発現レベルは、３人の異なる健康な対象から分離されたＣＤ８＋Ｔ細胞サブセット（ナイーブ、ＴＮ；幹細胞メモリー、ＴＳＣＭ；セントラルメモリー、ＴＣＭ；及びエフェクターメモリー、ＴＥＭ）の公表された遺伝子発現データセットを分析することにより決定された。Ｇｅｎｅｃｈｉｐ（Ａｆｆｙｍｅｔｒｉｘ）データは、ＲＭＡ法を使用して、Ｂｉｏｃｏｎｄｕｃｔｏｒ　Ｏｌｉｇｏソフトウェアパッケージ（リリース３．６、Ｂｉｏｃｏｎｄｕｃｔｏｒ）で処理された。

【１１８０】

統計分析

Ｄ’Ａｇｏｓｔｉｎｏ－Ｐｅａｒｓｏｎオムニバス検定を使用して、全てのデータの正規性を評価した。サンプルサイズが小さすぎて正規性を適切に検証できない場合、ノンパラメトリック統計が使用された。組み込み部位のデータ分析では、X^2、Ｆｉｓｈｅｒの正確確率検定又はベイジアンモデル平均化、条件付きロジットと回帰の組み合わせを使用して、前述のようにゲノムの特徴データの比較を実行した（Ｂｅｒｒｙ，Ｃ．ｅｔ　ａｌ．ＰＬｏＳ　Ｃｏｍｐｕｔ　Ｂｉｏｌ　２，ｅ１５７（２００６）；Ｂｒａｄｙ，Ｔ．ｅｔ　ａｌ．Ｇｅｎｅｓ　Ｄｅｖ　２３，６３３－６４２，（２００９）；Ｂｅｒｒｙ，Ｃ．ｅｔ　ａｌ．ＰＬｏＳ　Ｃｏｍｐｕｔ　Ｂｉｏｌ　２，ｅ１５７，（２００６）；Ｏｃｗｉｅｊａ，Ｋ．Ｅ．ｅｔ　ａｌ．ＰＬｏＳ　Ｐａｔｈｏｇ　７，ｅ１００１３１３，（２０１１））。ｓｈＲＮＡを介したＴＥＴ２ノックダウン実験におけるＴ細胞分化表現型の評価は、対応のあるスチューデントのｔ検定を使用して実行された。１２人の正常なドナーでは、対応のある両側スチューデントのｔ検定を使用して、１．０（標準偏差の単位）の最小効果量を検出するため８８％の検出力が得られる。各データグループ内の変動の推定値は、図中にエラーバーとして表示される。分析は、ＳＡＳ（ＳＡＳ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ　Ｉｎｃ．）、Ｓｔａｔａ　１３．０（ＳｔａｔａＣｏｒｐ）又はＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　６（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ）を使用して実行された。全ての検定は両側検定であった。Ｐ値＜．０５は統計的に有意と見なされた。

【１１８１】

更に記載しなくとも、当業者は、前の記載及び次の説明的実施例を使用して、本発明の化合物を製造及び利用し、特許請求される方法を実施できると考える。次の作業実施例は、本発明の多様な態様を特に示すものであり、本開示を限定するものと解釈されるべきでない。

【１１８２】

均等物

本明細書に引用するそれぞれの及び全ての特許、特許出願及び刊行物の開示は、その全体が参照により本明細書に援用される。本発明は、具体的態様を参照して開示しているが、本発明の他の態様及び変形形態は、本発明の真の趣旨及び範囲から逸脱することなく他の当業者によって考案され得ることが明らかである。下記の特許請求の範囲は、全てのこのような態様及び均等な変形形態を含むと解釈されることを意図する。

【１１８３】

【表９８】

表9.GO及びKEGG経路を示す遺伝子セット濃縮分析レポート、及びCD8+ CAR-患者10T細胞と比較してCD8+ CAR+で失われたATAC-seqピークに関連するホールマーク遺伝子セット*

	列A	列B	列C	列D
	グループID カテゴリ タームID 説明	LogP Log(q値) InTerm_InList	遺伝子	記号
1	1_Summary GO Biological Processes GO:0002521 白血球分化	-15.06239065 -10.880 93/453	301,302,399,537,558,596,604,639,677,814 ,841,860,861,914,925,940,942,944,1015,1 021,1230,1236,1316,1380,1435,1436,1437 ,1499,1540,1794,1880,1960,2185,2353,26 25,3442,3458,3516,3559,3567,3575,3592, 3600,3624,3635,3688,3702,3965,4057,420 8,4602,4853,5295,5591,5734,6095,6304,6 504,6670,6850,7048,7071,7292,7301,7704 ,8111,8320,8600,8767,8995,9290,9308,97 34,9855,10100,10125,10221,10320,23228, 26191,27086,30009,51208,55904,64218,8 0762,84456,84959,114548,146850,149233 ,338339,387357,836,911,919,921,960,152 5,2534,2796,3037,3077,3479,3481,4004,5 063,5290,6441,6885,7356,8440,9402,1050 7,11148,29851,54518,56940,57162,57829, 64581,79109,84174,120425,151888,25326 0,81,154,335,831,1906,1907,2153,2157,22 44,2335,2768,2776,3596,3708,3709,3937, 4773,5054,5321,5551,5579,5770,5791,591 2,7114,7294,7424,7476,7534,8525,8660,9 173,9948,10257,10451,10487,10666,1067 2,11093,54331,57181,64092,117194,1249 12,168667,4478,4907,965,1946,1956,3384 ,3557,3911,3987,4092,4653,4815,4897,59 62,6239,6480,9231,9369,10049,10563,228 62,23396,23607,26999,29119,55243,9166 3,255743,27,284,347,3673,4008,5728,579 3,5795,5800,5921,6423,7402,8573,9267,9 891,10395,23122,23499,25975,54566,796 25,375056,103,1030,2034,2113,2296,2672 ,5305,7049,7520,8621,10296,23335,23543	ANXA1,ANXA2,RHOH,ATP6AP1,AXL,BCL2,BCL6,P RDM1,ZFP36L1,CAMK4,CASP8,RUNX2,RUNX1,CD2 ,CD8A,CD28,CD86,TNFSF8,CDH17,CDK6,CCR1,CCR 7,KLF6,CR2,CSF1,CSF1R,CSF2,CTNNB1,CYLD,DOC K2,GPR183,EGR3,PTK2B,FOS,GATA3,IFNA5,IFNG,R BPJ,IL2RA,IL5,IL7R,IL12A,IL15,INHBA,INPP5D,ITG B1,ITK,LGALS9,LTF,MEF2C,MYB,NOTCH2,PIK3R1, PRKDC,PTGER4,RORA,SATB1,SLAMF1,SP3,SYK,T GFBR2,KLF10,TNFSF4,TYRO3,ZBTB16,GPR68,EOM ES,TNFSF11,RIPK2,TNFSF18,GPR55,CD83,HDAC9,F ARP2,TSPAN2,RASGRP1,TRIB1,IKZF1,PLCL2,PTPN 22,FOXP1,TBX21,CLDN18,KMT2E,SEMA4A,NDFIP1 ,L3MBTL3,UBASH3B,NLRP3,PIK3R6,IL23R,CLEC4D ,THEMIS,CASP3,CD1C,CD247,CD5,CD44,CXADR,F YN,GNRH1,HAS2,HFE,IGF1,IGF2,LMO1,PAK3,PIK3 CA,SFTPD,MAP3K7,SCGB1A1,NCK2,GRAP2,SEMA4 D,HHLA2,ICOS,APBB1IP,DUSP22,PELI1,ZP4,CLEC7 A,MAPKAP1,SLA2,JAML,BTLA,RICTOR,ACTN4,AD RB2,APOA1,CAST,EDN1,EDN2,F5,F8,FGB,FN1,GNA 12,GNAQ,IL13,ITPR1,ITPR2,LCP2,NFATC2,SERPINE 1,PLA2G4A,PRF1,PRKCB,PTPN1,PTPRE,RAP2B,TM SB4X,TXK,VEGFC,WNT7A,YWHAZ,DGKZ,IRS2,IL1 RL1,WDR1,ABCC4,VAV3,CAP1,CD226,GNA13,ADA MTS13,GNG2,SLC39A10,SAMSN1,MRGPRX2,SPAC A3,BMPER,MSN,NT5E,CD58,EFNA5,EGFR,ICAM2,I L1RN,LAMA5,LIMS1,SMAD7,MYOC,NINJ2,NRCAM ,RDX,RREB1,ST6GAL1,DLG5,NRXN3,DNAJB6,CXC L13,FNDC3A,PIP5K1C,CD2AP,CYFIP2,CTNNA3,KIR REL,MYADM,NPNT,ABL2,ANGPT1,APOD,ITGA2,L MO7,PTEN,PTPRG,PTPRJ,PTPRO,RASA1,SFRP2,UT RN,CASK,CYTH1,NUAK1,DLC1,CLASP2,MACF1,EG FL6,EPB41L4B,NDNF,MIA3,ADAR,CDKN2B,EPAS1,

【１１８４】

【表９９】

			,23648,25976,28996,29909,51621,54502,54790,57623,85439,85477,115727,3720,10018,1233,23239,5789,9076,55714,60437	ETS1,FOXC1,GFI1,PIP4K2A,TGFBR3,XRCC5,CDK13,MAEA,WDR7,RBFOX2,SSBP3,TIPARP,HIPK2,GPR171,KLF13,RBM47,TET2,ZFAT,STON2,SCIN,RASGRP4,JARID2,BCL2L11,CCR4,PHLPP1,PTPRD,CLDN1,TENM3,CDH26
2	1_Member GO Biological Processes GO:0002521 白血球分化	-15.06239065 -10.880 93/453	301,302,399,537,558,596,604,639,677,814,841,860,861,914,925,940,942,944,1015,1021,1230,1236,1316,1380,1435,1436,1437,1499,1540,1794,1880,1960,2185,2353,26,3442,3458,3516,3559,3567,3575,3592,3600,3624,3635,3688,3702,3965,4057,4208,4602,4853,5295,5591,5734,6095,6304,6504,6670,6850,7048,7071,7292,7301,7704,8111,8320,8600,8767,8995,9290,9308,9734,9855,10100,10125,10221,10320,23228,26191,27086,30009,51208,55904,64218,80762,84456,84959,114548,146850,149233,338339,387357	ANXA1,ANXA2,RHOH,ATP6AP1,AXL,BCL2,BCL6,PRDM1,ZFP36L1,CAMK4,CASP8,RUNX2,RUNX1,CD2,CD8A,CD28,CD86,TNFSF8,CDH17,CDK6,CCR1,CCR7,KLF6,CR2,CSF1,CSF1R,CSF2,CTNNB1,CYLD,DOCK2,GPR183,EGR3,PTK2B,FOS,GATA3,IFNA5,IFNG,RBPJ,IL2RA,IL5,IL7R,IL12A,IL15,INHBA,INPP5D,ITGB1,ITK,LGALS9,LTF,MEF2C,MYB,NOTCH2,PIK3R1,PRKDC,PTGER4,RORA,SATB1,SLAMF1,SP3,SYK,TGFBR2,KLF10,TNFSF4,TYRO3,ZBTB16,GPR68,EOMES,TNFSF11,RIPK2,TNFSF18,GPR55,CD83,HDAC9,FARP2,TSPAN2,RASGRP1,TRIB1,IKZF1,PLCL2,PTPN22,FOXP1,TBX21,CLDN18,KMT2E,SEMA4A,NDFIP1,L3MBTL3,UBASH3B,NLRP3,PIK3R6,IL23R,CLEC4D,THEMIS
3	1_Member GO Biological Processes GO:0030098 白血球分化	-14.43600319 -10.642 70/299	301,399,558,596,604,639,677,814,860,914,925,940,942,944,1015,1021,1236,1316,13,80,1499,1540,1794,1880,1960,2185,2625,3442,3458,3516,3559,3575,3592,3600,3624,3635,3688,3702,3965,4602,4853,5295,5591,5734,6095,6304,6504,6670,6850,7048,7292,7301,7704,8320,8767,8995,9308,9734,10125,10320,23228,26191,27086,30009,64218,80762,114548,146850,149233,338339,387357	ANXA1,RHOH,AXL,BCL2,BCL6,PRDM1,ZFP36L1,CAMK4,RUNX2,CD2,CD8A,CD28,CD86,TNFSF8,CDH17,CDK6,CCR7,KLF6,CR2,CTNNB1,CYLD,DOCK2,GPR183,EGR3,PTK2B,GATA3,IFNA5,IFNG,RBPJ,IL2RA,IL7R,IL12A,IL15,INHBA,INPP5D,ITGB1,ITK,LGALS9,MYB,NOTCH2,PIK3R1,PRKDC,PTGER4,RORA,SATB1,SLAMF1,SP3,SYK,TGFBR2,TNFSF4,TYRO3,ZBTB16,EOMES,RIPK2,TNFSF18,CD83,HDAC9,RASGRP1,IKZF1,PLCL2,PTPN22,FOXP1,TBX21,SEMA4A,NDFIP1,NLRP3,PIK3R6,IL23R,CLEC4D,THEMIS
4	1_Member GO Biological Processes GO:0070486 白血球凝集	-14.28228891 -10.642 89/436	301,399,596,604,677,814,836,841,860,911,914,919,921,925,940,942,944,960,1021,1,236,1499,1525,1540,1794,1960,2534,2625,2796,3037,3077,3442,3458,3479,3481,35,59,3575,3592,3600,3702,3965,4004,4602,5063,5290,5295,5591,5734,6095,6304,6441,6504,6670,6850,6885,7048,7292,7356,7,704,8320,8440,8600,8767,8995,9308,9402,10125,10507,11148,26191,27086,29851,30009,54518,56940,57162,57829,64218,64,581,79109,80762,84174,114548,120425,1	ANXA1,RHOH,BCL2,BCL6,ZFP36L1,CAMK4,CASP3,CASP8,RUNX2,CD1C,CD2,CD247,CD5,CD8A,CD28,CD86,TNFSF8,CD44,CDK6,CCR7,CTNNB1,CXADR,CYLD,DOCK2,EGR3,FYN,GATA3,GNRH1,HAS2,HFE,IFNA5,IFNG,IGF1,IGF2,IL2RA,IL7R,IL12A,IL15,ITK,LGALS9,LMO1,MYB,PAK3,PIK3CA,PIK3R1,PRKDC,PTGER4,RORA,SATB1,SFTPD,SLAMF1,SP3,SYK,MAP3K7,TGFBR2,TNFSF4,SCGB1A1,ZBTB16,EOMES,NCK2,TNFSF11,RIPK2,TNFSF18,CD83,GRAP2,RASGRP1,SEMA4D,HHLA2,PTPN22,FOXP1,ICOS,TBX21,APBB1IP,DUSP22,PELI1,ZP4,SEMA4A,CLEC7A,MA

【１１８５】

【表１００】

5	1_Member GO Biological Processes GO:0001775 細胞活性化	-14.12538379 -10.642 153/953	46850,149233,151888,253260,338339,387357	PKAP1,NDFIP1,SLA2,NLRP3,JAML,PIK3R6,IL23R,BTLA,RICTOR,CLEC4D,THEMIS
			81,154,301,335,399,558,596,604,639,677,814,831,836,841,860,911,914,919,921,925,940,942,944,1015,1021,1236,1316,1380,1435,1437,1499,1525,1540,1794,1880,1906,1907,1960,2153,2157,2185,2244,2335,2534,2625,2768,2776,2796,3077,3442,3458,3479,3481,3516,3559,3567,3575,3592,3596,3624,3635,3688,3702,3709,3904,4004,4208,4602,4773,4853,5054,5063,5290,5295,5321,5551,5579,5591,5734,5770,5791,5912,6095,6304,6441,6504,6670,6850,6885,7048,7114,7292,7294,7304,7356,7424,7476,7534,7704,8320,8440,8525,8600,8660,8767,8995,9173,9308,9402,9734,9948,10125,10257,10320,10451,10487,10666,10672,11093,11148,23228,26191,27086,29851,30009,54331,54518,55904,56940,57162,57181,57829,64092,64218,64581,79109,80762,84174,84959,114548,117194,120425,124912,146850,149233,151888,253260,338339,387357	ACTN4,ADRB2,ANXA1,APOA1,RHOH,AXL,BCL2,BCL6,PRDM1,ZFP36L1,CAMK4,CAST,CASP3,CASP8,RUNX2,CD1C,CD2,CD247,CD5,CD8A,CD28,CD86,TNFSF8,CDH17,CDK6,CCR7,KLF6,CR2,CSF1,CSF2,CTNNB1,CXADR,CYLD,DOCK2,GPR183,EDN1,EDN2,EGR3,F5,F8,PTK2B,FGB,FN1,FYN,GATA3,GNA12,GNAQ,GNRH1,HFE,IFNA5,IFNG,IGF1,IGF2,RBPJ,IL2RA,IL5,IL7R,IL12A,IL13,IL15,INHBA,INPP5D,ITGB1,ITK,ITPR1,ITPR2,LCP2,LGALS9,LMO1,MEF2C,MYB,NFATC2,NOTCH2,SERPINE1,PAK3,PIK3CA,PIK3R1,PLA2G4A,PRF1,PRKCB,PRKDC,PTGER4,PTPN1,PTPRE,RAP2B,RORA,SATB1,SFTPD,SLAMF1,SP3,SYK,MAP3K7,TGFBR2,TMSB4X,TNFSF4,TXK,TYRO3,SCGB1A1,VEGFC,WNT7A,YWHAZ,ZBTB16,EOMES,NCK2,DGKZ,TNFSF11,IRS2,RIPK2,TNFSF18,IL1RL1,CD83,GRAP2,HDAC9,WDR1,RASGRP1,ABCC4,IKZF1,VAV3,CAP1,CD226,GNA13,ADAMTS13,HHLA2,PLCL2,PTPN22,FOXP1,ICOS,TBX21,GNG2,APBB1IP,KMT2E,DUSP22,PELI1,SLC39A10,ZP4,SAMSN1,SEMA4A,CLEC7A,MAPKAP1,NDFIP1,SLA2,UBASH3B,NLRP3,MRGPRX2,JAML,SPACA3,PIK3R6,IL23R,BTLA,BMPER,RICTOR,CLEC4D,THEMIS
6	1_Member GO Biological Processes GO:0046649 リンパ球活性化	-13.97254737 -10.568 112/618	301,399,558,596,604,639,677,814,836,841,860,911,914,919,921,925,940,942,944,1015,1021,1236,1316,1380,1499,1525,1540,1794,1880,1960,2185,2534,2625,2796,3077,3442,3458,3479,3481,3516,3559,3567,3575,3592,3596,3600,3624,3635,3688,3702,3965,4004,4208,4602,4773,4853,5063,5295,5551,5579,5591,5734,6095,6304,6441,6504,6670,6850,6885,7048,7292,7304,7356,7704,8320,8440,8600,8660,8767,8995,9308,9402,9734,10125,10320,10451,11488,23228,26191,27086,29851,30009,54518,56940,57162,57181,57829,64092,64218,64581,79109,80762,84174,114548,120425,146850,149233,151888,253260,338339,387357	ANXA1,RHOH,AXL,BCL2,BCL6,PRDM1,ZFP36L1,CAMK4,CASP3,CASP8,RUNX2,CD1C,CD2,CD247,CD5,CD8A,CD28,CD86,TNFSF8,CDH17,CDK6,CCR7,KLF6,CR2,CTNNB1,CXADR,CYLD,DOCK2,GPR183,EGR3,PTK2B,FYN,GATA3,GNRH1,HFE,IFNA5,IFNG,IGF1,IGF2,RBPJ,IL2RA,IL5,IL7R,IL12A,IL13,IL15,INHBA,INPP5D,ITGB1,ITK,LGALS9,LMO1,MEF2C,MYB,NFATC2,NOTCH2,PAK3,PIK3CA,PIK3R1,PRF1,PRKCB,PRKDC,PTGER4,RORA,SATB1,SFTPD,SLAMF1,SP3,SYK,MAP3K7,TGFBR2,TNFSF4,TYRO3,SCGB1A1,ZBTB16,EOMES,NCK2,TNFSF11,IRS2,RIPK2,TNFSF18,IL1RL1,CD83,GRAP2,HDAC9,RASGRP1,IKZF1,VAV3,HHLA2,PLCL2,PTPN22,FOXP1,ICOS,TBX21,APBB1IP,SLAMF1,P,DUSP22,PELI1,SLC39A10,ZP4,SAMSN1,SEMA4A,CLEC7A,MAPKAP1,NDFIP1,SLA2,NLRP3,JAML,PIK3R6,IL23R,BTLA,RICTOR,CLEC4D,THEMIS

【１１８６】

【表１０１】

7	1_Member GO Biological Processes GO:0007159 白血球細胞間接着	-13.64676655 -10.309 92/469	301,399,596,604,677,814,836,841,860,911 ,914,919,921,925,940,942,944,960,1021,1 236,1499,1525,1540,1794,1960,2534,2625 ,2796,3037,3077,3442,3458,3479,3481,35 59,3575,3592,3600,3688,3702,3965,4004, 4478,4602,4907,5063,5290,5295,5591,573 4,6095,6304,6441,6504,6670,6850,6885,7 048,7292,7356,7704,8320,8440,8600,8767 ,8995,9308,9402,10125,10507,11148,2619 1,27086,29851,30009,54518,56940,57162, 57829,64218,64581,79109,80762,84174,1 14548,120425,146850,149233,151888,253 260,338339,387357	ANXA1,RHOH,BCL2,BCL6,ZFP36L1,CAMK4,CASP3, CASP8,RUNX2,CD1C,CD2,CD247,CD5,CD8A,CD28, CD86,TNFSF8,CD44,CDK6,CCR7,CTNNB1,CXADR,C YLD,DOCK2,EGR3,FYN,GATA3,GNRH1,HAS2,HFE, IFNA5,IFNG,IGF1,IGF2,IL2RA,IL7R,IL12A,IL15,ITG B1,ITK,LGALS9,LMO1,MSN,MYB,NT5E,PAK3,PIK3 CA,PIK3R1,PRKDC,PTGER4,RORA,SATB1,SFTPD,S LAMF1,SP3,SYK,MAP3K7,TGFBR2,TNFSF4,SCGB1 A1,ZBTB16,EOMES,NCK2,TNFSF11,RIPK2,TNFSF18 ,CD83,GRAP2,RASGRP1,SEMA4D,HHLA2,PTPN22,F OXP1,ICOS,TBX21,APBB1IP,DUSP22,PELI1,ZP4,SE MA4A,CLEC7A,MAPKAP1,NDFIP1,SLA2,NLRP3,JA ML,PIK3R6,IL23R,BTLA,RICTOR,CLEC4D,THEMIS
8	1_Member GO Biological Processes GO:0042110 T細胞活性化	-13.40917032 -10.214 86/428	301,399,596,604,677,814,836,841,860,911 ,914,919,921,925,940,942,944,1021,1236, 1499,1525,1540,1794,1960,2534,2625,279 6,3077,3442,3458,3479,3481,3559,3575,3 592,3600,3702,3965,4004,4602,5063,5290 ,5295,5591,5734,6095,6304,6441,6504,66 70,6850,6885,7048,7292,7356,7704,8320, 8440,8600,8767,8995,9308,9402,10125,11 148,26191,27086,29851,30009,54518,569 40,57162,57829,64218,64581,79109,8076 2,84174,114548,120425,146850,149233,1 51888,253260,338339,387357	ANXA1,RHOH,BCL2,BCL6,ZFP36L1,CAMK4,CASP3, CASP8,RUNX2,CD1C,CD2,CD247,CD5,CD8A,CD28, CD86,TNFSF8,CDK6,CCR7,CTNNB1,CXADR,CYLD, DOCK2,EGR3,FYN,GATA3,GNRH1,HFE,IFNA5,IFN G,IGF1,IGF2,IL2RA,IL7R,IL12A,IL15,ITK,LGALS9,L MO1,MYB,PAK3,PIK3CA,PIK3R1,PRKDC,PTGER4,R ORA,SATB1,SFTPD,SLAMF1,SP3,SYK,MAP3K7,TGF BR2,TNFSF4,SCGB1A1,ZBTB16,EOMES,NCK2,TNFS F11,RIPK2,TNFSF18,CD83,GRAP2,RASGRP1,HHLA2 ,PTPN22,FOXP1,ICOS,TBX21,APBB1IP,DUSP22,PELI 1,ZP4,SEMA4A,CLEC7A,MAPKAP1,NDFIP1,SLA2,N LRP3,JAML,PIK3R6,IL23R,BTLA,RICTOR,CLEC4D, THEMIS
9	1_Member GO Biological Processes GO:0070489 T細胞凝集	-13.40917032 -10.214 86/428	301,399,596,604,677,814,836,841,860,911 ,914,919,921,925,940,942,944,1021,1236, 1499,1525,1540,1794,1960,2534,2625,279 6,3077,3442,3458,3479,3481,3559,3575,3 592,3600,3702,3965,4004,4602,5063,5290 ,5295,5591,5734,6095,6304,6441,6504,66 70,6850,6885,7048,7292,7356,7704,8320, 8440,8600,8767,8995,9308,9402,10125,11 148,26191,27086,29851,30009,54518,569 40,57162,57829,64218,64581,79109,8076 2,84174,114548,120425,146850,149233,1 51888,253260,338339,387357	ANXA1,RHOH,BCL2,BCL6,ZFP36L1,CAMK4,CASP3, CASP8,RUNX2,CD1C,CD2,CD247,CD5,CD8A,CD28, CD86,TNFSF8,CDK6,CCR7,CTNNB1,CXADR,CYLD, DOCK2,EGR3,FYN,GATA3,GNRH1,HFE,IFNA5,IFN G,IGF1,IGF2,IL2RA,IL7R,IL12A,IL15,ITK,LGALS9,L MO1,MYB,PAK3,PIK3CA,PIK3R1,PRKDC,PTGER4,R ORA,SATB1,SFTPD,SLAMF1,SP3,SYK,MAP3K7,TGF BR2,TNFSF4,SCGB1A1,ZBTB16,EOMES,NCK2,TNFS F11,RIPK2,TNFSF18,CD83,GRAP2,RASGRP1,HHLA2 ,PTPN22,FOXP1,ICOS,TBX21,APBB1IP,DUSP22,PELI 1,ZP4,SEMA4A,CLEC7A,MAPKAP1,NDFIP1,SLA2,N LRP3,JAML,PIK3R6,IL23R,BTLA,RICTOR,CLEC4D, THEMIS
10	1_Member	-13.39658694	301,399,558,596,604,639,677,814,836,841	ANXA1,RHOH,AXL,BCL2,BCL6,PRDM1,ZFP36L1,C

【１１８７】

【表１０２】

	GO Biological Processes GO:0045321 白血球活性化	-10.214 123/719	,860,911,914,919,921,925,940,942,944,10 15,1021,1236,1316,1380,1435,1437,1499, 1525,1540,1794,1880,1906,1907,1960,218 5,2534,2625,2796,3077,3442,3458,3479,3 481,3516,3559,3567,3575,3592,3596,3600 ,3624,3635,3688,3702,3937,3965,4004,42 08,4602,4773,4853,5063,5290,5295,5551, 5579,5591,5734,5791,6095,6304,6441,650 4,6670,6850,6885,7048,7292,7301,7356,7 704,8320,8440,8600,8660,8767,8995,9173 ,9308,9402,9734,10125,10320,10451,1066 6,11148,23228,26191,27086,29851,30009, 54518,55904,56940,57162,57181,57829,6 4092,64218,64581,79109,80762,84174,11 4548,117194,120425,124912,146850,1492 33,151888,253260,338339,387357	AMK4,CASP3,CASP8,RUNX2,CD1C,CD2,CD247,CD5 ,CD8A,CD28,CD86,TNFSF8,CDH17,CDK6,CCR7,KLF 6,CR2,CSF1,CSF2,CTNNB1,CXADR,CYLD,DOCK2,G PR183,EDN1,EDN2,EGR3,PTK2B,FYN,GATA3,GNR H1,HFE,IFNA5,IFNG,IGF1,IGF2,RBPJ,IL2RA,IL5,IL7 R,IL12A,IL13,IL15,INHBA,INPP5D,ITGB1,ITK,LCP2, LGALS9,LMO1,MEF2C,MYB,NFATC2,NOTCH2,PAK 3,PIK3CA,PIK3R1,PRF1,PRKCB,PRKDC,PTGER4,PT PRE,RORA,SATB1,SFTPD,SLAMF1,SP3,SYK,MAP3 K7,TGFBR2,TNFSF4,TYRO3,SCGB1A1,ZBTB16,EO MES,NCK2,TNFSF11,IRS2,RIPK2,TNFSF18,IL1RL1,C D83,GRAP2,HDAC9,RASGRP1,IKZF1,VAV3,CD226, HHLA2,PLCL2,PTPN22,FOXP1,ICOS,TBX21,APBB11 P,KMT2E,DUSP22,PELI1,SLC39A10,ZP4,SAMSN1,SE MA4A,CLEC7A,MAPKAP1,NDFIP1,SLA2,NLRP3,MR GPRX2,JAML,SPACA3,PIK3R6,IL23R,BTLA,RICTOR ,CLEC4D,THEMIS
11	1_Member GO Biological Processes GO:0071593 リンパ球凝集	-13.34885572 -10.208 86/429	301,399,596,604,677,814,836,841,860,911 ,914,919,921,925,940,942,944,1021,1236, 1499,1525,1540,1794,1960,2534,2625,279 6,3077,3442,3458,3479,3481,3559,3575,3 592,3600,3702,3965,4004,4602,5063,5290 ,5295,5591,5734,6095,6304,6441,6504,66 70,6850,6885,7048,7292,7356,7704,8320, 8440,8600,8767,8995,9308,9402,10125,11 148,26191,27086,29851,30009,54518,569 40,57162,57829,64218,64581,79109,8076 2,84174,114548,120425,146850,149233,1 51888,253260,338339,387357	ANXA1,RHOH,BCL2,BCL6,ZFP36L1,CAMK4,CASP3, CASP8,RUNX2,CD1C,CD2,CD247,CD5,CD8A,CD28, CD86,TNFSF8,CDK6,CCR7,CTNNB1,CXADR,CYLD, DOCK2,EGR3,FYN,GATA3,GNRH1,HFE,IFNA5,IFN G,IGF1,IGF2,IL2RA,IL7R,IL12A,IL15,ITK,LGALS9,L MO1,MYB,PAK3,PIK3CA,PIK3R1,PRKDC,PTGER4,R ORA,SATB1,SFTPD,SLAMF1,SP3,SYK,MAP3K7,TGF BR2,TNFSF4,SCGB1A1,ZBTB16,EOMES,NCK2,TNFS F11,RIPK2,TNFSF18,CD83,GRAP2,RASGRP1,HHLA2 ,PTPN22,FOXP1,ICOS,TBX21,APBB1IP,DUSP22,PELI 1,ZP4,SEMA4A,CLEC7A,MAPKAP1,NDFIP1,SLA2,N LRP3,JAML,PIK3R6,IL23R,BTLA,RICTOR,CLEC4D, THEMIS
12	1_Member GO Biological Processes GO:0098602 単一生物細胞接着	-13.26473492 -10.161 127/755	81,154,301,335,399,558,596,604,677,814, 836,841,860,911,914,919,921,925,940,942 ,944,960,965,1021,1236,1499,1525,1540,1 794,1946,1956,1960,2244,2335,2534,2625 ,2796,3037,3077,3384,3442,3458,3479,34 81,3557,3559,3575,3592,3600,3688,3702, 3911,3965,3987,4004,4092,4478,4602,465 3,4815,4897,4907,5063,5290,5295,5591,5 734,5912,5962,6095,6239,6304,6441,6480 ,6504,6670,6850,6885,7048,7292,7301,73	ACTN4,ADRB2,ANXA1,APOA1,RHOH,AXL,BCL2,B CL6,ZFP36L1,CAMK4,CASP3,CASP8,RUNX2,CD1C, CD2,CD247,CD5,CD8A,CD28,CD86,TNFSF8,CD44,C D58,CDK6,CCR7,CTNNB1,CXADR,CYLD,DOCK2,EF NA5,EGFR,EGR3,FGB,FN1,FYN,GATA3,GNRH1,HA S2,HFE,ICAM2,IFNA5,IFNG,IGF1,IGF2,IL1RN,IL2RA ,IL7R,IL12A,IL15,ITGB1,ITK,LAMA5,LGALS9,LIMS 1,LMO1,SMAD7,MSN,MYB,MYOC,NINJ2,NRCAM,N T5E,PAK3,PIK3CA,PIK3R1,PRKDC,PTGER4,RAP2B, RDX,RORA,RREB1,SATB1,SFTPD,ST6GAL1,SLAMF

【１１８８】

【表１０３】

			56,7704,8320,8440,8600,8767,8995,9231,9308,9369,9402,10049,10125,10507,10563,11148,22862,23396,23607,26191,26999,27086,29119,29851,30009,54518,55243,56940,57162,57829,64218,64581,79109,80762,84174,84959,91663,114548,120425,146850,149233,151888,253260,255743,339,387357	1,SP3,SYK,MAP3K7,TGFBR2,TNFSF4,TYRO3,SCGB1A1,ZBTB16,EOMES,NCK2,TNFSF11,RIPK2,TNFSF18,DLG5,CD83,NRXN3,GRAP2,DNAJB6,RASGRP1,SEMA4D,CXCL13,HHLA2,FNDC3A,PIP5K1C,CD2AP,PTPN22,CYFIP2,FOXP1,CTNNA3,ICOS,TBX21,APBB1IP,KIRREL,DUSP22,PELI1,ZP4,SEMA4A,CLEC7A,MAPKAP1,NDFIP1,SLA2,UBASH3B,MYADM,NLRP3,JAML,PIK3R6,IL23R,BTLA,RICTOR,NPNT,CLEC4D,THEMIS
13	1_Member GO Biological Processes GO:0030155 細胞接着の調節	-13.18977525 -10.121 111/626	27,81,154,284,301,335,347,596,604,814,836,914,919,921,940,942,960,1021,1236,1435,1499,1540,1946,1960,2185,2244,2335,2534,2625,2796,3037,3077,3458,3479,3481,3557,3559,3575,3592,3600,3673,3688,3911,3965,3987,4004,4008,4092,4602,4653,5054,5063,5290,5295,5728,5734,5793,5795,5800,5921,5962,6239,6423,6441,6480,6504,6850,6885,7048,7292,7356,7402,7424,7704,8440,8573,8600,8767,8995,9267,9308,9402,9891,10125,10395,10451,10507,10563,11148,23122,23499,25975,26191,29851,54518,54566,56940,57162,57829,79109,79625,80762,84959,91663,114548,146850,149233,151888,253260,255743,3750056	ABL2,ACTN4,ADRB2,ANGPT1,ANXA1,APOA1,APOD,BCL2,BCL6,CAMK4,CASP3,CD2,CD247,CD5,CD28,CD86,CD44,CDK6,CCR7,CSF1,CTNNB1,CYLD,EFNA5,EGR3,PTK2B,FGB,FN1,FYN,GATA3,GNRH1,HAS2,HFE,IFNG,IGF1,IGF2,IL1RN,IL2RA,IL7R,IL12A,IL15,ITGA2,ITGB1,LAMA5,LGALS9,LIMS1,LMO1,LMO7,SMAD7,MYB,MYOC,SERPINE1,PAK3,PIK3CA,PIK3R1,PTEN,PTGER4,PTPRG,PTPRJ,PTPRO,RASA1,RDX,RREB1,SFRP2,SFTPD,ST6GAL1,SLAMF1,SYK,MAP3K7,TGFBR2,TNFSF4,SCGB1A1,UTRN,VEGFC,ZBTB16,NCK2,CASK,TNFSF11,RIPK2,TNFSF18,CYTH1,CD83,GRAP2,NUAK1,RASGRP1,DLC1,VAV3,SEMA4D,CXCL13,HHLA2,CLASP2,MACF1,EGFL6,PTPN22,ICOS,APBB1IP,EPB41L4B,DUSP22,PELI1,ZP4,MAPKAP1,NDNF,NDFIP1,UBASH3B,MYADM,NLRP3,PIK3R6,IL23R,BTLA,RICTOR,NPNT,MIA3
14	1_Member GO Biological Processes GO:0030097 造血	-13.05577188 -10.019 120/702	103,284,301,302,399,537,558,596,604,639,677,814,836,841,860,861,914,925,940,942,944,1015,1021,1030,1230,1236,1316,1318,1435,1436,1437,1499,1540,1794,1880,1960,2034,2113,2185,2296,2353,2625,2673,3442,3458,3516,3559,3567,3575,3592,3600,3624,3635,3688,3702,3965,4057,4208,4602,4853,5295,5305,5591,5734,6095,6304,6423,6504,6670,6850,7048,7049,7071,7292,7301,7520,7704,8111,8320,8600,8621,8767,8995,9290,9308,9734,9855,10100,10125,10221,10296,10320,23228,23335,23435,3543,23648,25976,26191,27086,28996,29909,30009,51208,51621,54502,54790,55904,57623,64218,80762,84456,84959,8543	ADAR,ANGPT1,ANXA1,ANXA2,RHOH,ATP6AP1,AXL,BCL2,BCL6,PRDM1,ZFP36L1,CAMK4,CASP3,CASP8,RUNX2,RUNX1,CD2,CD8A,CD28,CD86,TNFSF8,CDH17,CDK6,CDKN2B,CCR1,CCR7,KLF6,CR2,CSF1,CSF1R,CSF2,CTNNB1,CYLD,DOCK2,GPR183,EGR3,EPAS1,ETS1,PTK2B,FOXC1,FOS,GATA3,GFI1,IFNA5,IFNG,RBPJ,IL2RA,IL5,IL7R,IL12A,IL15,INHBA,INPP5D,ITGB1,ITK,LGALS9,LTF,MEF2C,MYB,NOTCH2,PIK3R1,PIP4K2A,PRKDC,PTGER4,RORA,SATB1,SFRP2,SLAMF1,SP3,SYK,TGFBR2,TGFBR3,KLF10,TNFSF4,TYRO3,XRCC5,ZBTB16,GPR68,EOMES,TNFSF11,CDK13,RIPK2,TNFSF18,GPR55,CD83,HDAC9,FAR2,TSPAN2,RASGRP1,TRIB1,MAEA,IKZF1,PLCL2,WDR7,RBFOX2,SSBP3,TIPARP,PTPN22,FOXP1,HIPK2,GPR171,TBX21,CLDN18,KLF13,RBM47,TET2,KMT2

【１１８９】

【表１０４】

				9,85477,114548,115727,146850,149233,338339,387357	E,ZFAT,SEMA4A,NDFIP1,L3MBTL3,UBASH3B,STON2,SCIN,NLRP3,RASGRP4,PIK3R6,IL23R,CLEC4D,THEMIS
15	1_Member GO Biological Processes GO:0016337 単一生物細胞間接着	-12.56056813 -9.554 119/705		154,301,335,399,596,604,677,814,836,841,860,911,914,919,921,925,940,942,944,960,965,1021,1236,1499,1525,1540,1794,1946,1956,1960,2244,2534,2625,2796,3037,3077,3384,3442,3458,3479,3481,3557,3559,3575,3592,3600,3688,3702,3965,4004,4092,4478,4602,4815,4897,4907,5063,5290,5295,5591,5734,5912,5962,6095,6304,6441,6504,6670,6850,6885,7048,7292,7301,7356,7704,8320,8440,8600,8767,8995,9231,9308,9369,9402,10049,10125,10507,10563,11148,22862,23396,23607,26191,26991,27086,29119,29851,30009,54518,55243,56940,57162,57829,64218,64581,79109,80762,84174,84959,91663,114548,120425,146850,149233,151888,253260,255743,338339,387357	ADRB2,ANXA1,APOA1,RHOH,BCL2,BCL6,ZFP36L1,CAMK4,CASP3,CASP8,RUNX2,CD1C,CD2,CD247,CD5,CD8A,CD28,CD86,TNFSF8,CD44,CD58,CDK6,CCR7,CTNNB1,CXADR,CYLD,DOCK2,EFNA5,EGFR,EGR3,FGB,FYN,GATA3,GNRH1,HAS2,HFE,ICAM2,IFNA5,IFNG,IGF1,IGF2,IL1RN,IL2RA,IL7R,IL12A,IL15,ITGB1,ITK,LGALS9,LMO1,SMAD7,MSN,MYB,NINJ2,NRCAM,NT5E,PAK3,PIK3CA,PIK3R1,PRKDC,PTGER4,RAP2B,RDX,RORA,SATB1,SFTPD,SLAMF1,SP3,SYK,MAP3K7,TGFBR2,TNFSF4,TYRO3,SCGB1A1,ZBTB16,EOMES,NCK2,TNFSF11,RIPK2,TNFSF18,DLG5,CD83,NRXN3,GRAP2,DNAJB6,RASGRP1,SEMA4D,CXCL13,HHLA2,FNDC3A,PIP5K1C,CD2AP,PTPN22,CYFIP2,FOXP1,CTNNA3,ICOS,TBX21,APBB1IP,KIRREL,DUSP22,PELI1,ZP4,SEMA4A,CLEC7A,MAPKAP1,NDFIP1,SLA2,UBASH3B,MYADM,NLRP3,JAML,PIK3R6,IL23R,BTLA,RICTOR,NPNT,CLEC4D,THEMIS
16	1_Member GO Biological Processes GO:0048534 造血又はリンパ器官の発達	-12.2335602 -9.281 123/746		103,284,301,302,399,537,558,596,604,639,677,814,836,841,860,861,914,925,940,942,944,2944,1015,1021,1030,1230,1236,1316,1380,1435,1436,1437,1499,1540,1794,1880,1960,2034,2113,2185,2296,2353,2625,2673,2442,3458,3516,3559,3567,3575,3592,3600,3624,3635,3688,3702,3720,3965,4057,4208,4602,4853,5295,5305,5591,5734,6095,6304,6423,6504,6670,6850,7048,7049,7071,7292,7301,7520,7704,8111,8320,8600,8621,8767,8995,9290,9308,9734,9855,10018,10100,10125,10221,10296,10320,10563,23228,23335,23543,23648,25976,26191,27086,28996,29909,30009,51208,51621,54502,54790,55904,57623,64218,80762,84456,84959,85439,85477,114548,115727,146850,149233,338339,387357	ADAR,ANGPT1,ANXA1,ANXA2,RHOH,ATP6AP1,AXL,BCL2,BCL6,PRDM1,ZFP36L1,CAMK4,CASP3,CASP8,RUNX2,RUNX1,CD2,CD8A,CD28,CD86,TNFSF8,CDH17,CDK6,CDKN2B,CCR1,CCR7,KLF6,CR2,CSF1,CSF1R,CSF2,CTNNB1,CYLD,DOCK2,GPR183,EGR3,EPAS1,ETS1,PTK2B,FOXC1,FOS,GATA3,GFI1,IFNA5,IFNG,RBPJ,IL2RA,IL5,IL7R,IL12A,IL15,INHBA,INPP5D,ITGB1,ITK,JARID2,LGALS9,LTF,MEF2C,MYB,NOTCH2,PIK3R1,PIP4K2A,PRKDC,PTGER4,RORA,SATB1,SFRP2,SLAMF1,SP3,SYK,TGFBR2,TGFBR3,KLF10,TNFSF4,TYRO3,XRCC5,ZBTB16,GPR68,EOMES,TNFSF11,CDK13,RIPK2,TNFSF18,GPR55,CD83,HDAC9,FARP2,BCL2L11,TSPAN2,RASGRP1,TRIB1,MAEA,IKZF1,CXCL13,PLCL2,WDR7,RBFOX2,SSBP3,TIPARP,PTPN22,FOXP1,HIPK2,GPR171,TBX21,CLDN18,KLF13,RBM47,TET2,KMT2E,ZFAT,SEMA4A,NDFIP1,L3MBTL3,UBASH3B,STON2,SCIN,NLRP3,RASGRP4,PIK3R6,IL23R,CLEC4D,THEMIS
17	1_Member	-11.63009899		301,399,596,604,677,814,860,914,925,940	ANXA1,RHOH,BCL2,BCL6,ZFP36L1,CAMK4,RUNX

【１１９０】

【表１０５】

	GO Biological Processes GO:0030217 T細胞分化	-8.703 50/200	,942,944,1021,1236,1499,1540,1794,1960, 2625,3458,3559,3575,3592,3600,3702,396 5,4602,5591,5734,6095,6304,6670,6850,7 048,7292,7704,8320,8767,8995,9308,1012 5,26191,27086,30009,64218,114548,1468 50,149233,338339,387357	2,CD2,CD8A,CD28,CD86,TNFSF8,CDK6,CCR7,CTNN B1,CYLD,DOCK2,EGR3,GATA3,IFNG,IL2RA,IL7R,I L12A,IL15,ITK,LGALS9,MYB,PRKDC,PTGER4,ROR A,SATB1,SP3,SYK,TGFBR2,TNFSF4,ZBTB16,EOME S,RIPK2,TNFSF18,CD83,RASGRP1,PTPN22,FOXP1,T BX21,SEMA4A,NLRP3,PIK3R6,IL23R,CLEC4D,THE MIS
18	1_Member GO Biological Processes GO:0002520 免疫システム発達	-11.37253502 -8.469 126/793	103,284,301,302,399,537,558,596,604,639 ,677,814,836,841,860,861,914,925,940,94 2,944,1015,1021,1030,1230,1233,1236,13 16,1380,1435,1436,1437,1499,1540,1794, 1880,1960,2034,2113,2185,2296,2353,262 5,2672,3442,3458,3516,3559,3567,3575,3 592,3600,3624,3635,3688,3702,3720,3965 ,4057,4208,4602,4853,5295,5305,5591,57 34,6095,6304,6423,6504,6670,6850,7048, 7049,7071,7292,7301,7520,7704,8111,832 0,8600,8621,8767,8995,9290,9308,9734,9 855,10018,10100,10125,10221,10296,103 20,10563,23228,23239,23335,23543,2364 8,25976,26191,27086,28996,29851,29909, 30009,51208,51621,54502,54790,55904,5 7623,64218,80762,84456,84959,85439,85 477,114548,115727,146850,149233,33833 9,387357	ADAR,ANGPT1,ANXA1,ANXA2,RHOH,ATP6AP1,A XL,BCL2,BCL6,PRDM1,ZFP36L1,CAMK4,CASP3,CA SP8,RUNX2,RUNX1,CD2,CD8A,CD28,CD86,TNFSF8, CDH17,CDK6,CDKN2B,CCR1,CCR4,CCR7,KLF6,CR2 ,CSF1,CSF1R,CSF2,CTNNB1,CYLD,DOCK2,GPR183, EGR3,EPAS1,ETS1,PTK2B,FOXC1,FOS,GATA3,GFI1, IFNA5,IFNG,RBPJ,IL2RA,IL5,IL7R,IL12A,IL15,INHB A,INPP5D,ITGB1,ITK,JARID2,LGALS9,LTF,MEF2C, MYB,NOTCH2,PIK3R1,PIP4K2A,PRKDC,PTGER4,R ORA,SATB1,SFRP2,SLAMF1,SP3,SYK,TGFBR2,TGF BR3,KLF10,TNFSF4,TYRO3,XRCC5,ZBTB16,GPR68, EOMES,TNFSF11,CDK13,RIPK2,TNFSF18,GPR55,CD 83,HDAC9,FARP2,BCL2L11,TSPAN2,RASGRP1,TRI B1,MAEA,IKZF1,CXCL13,PLCL2,PHLPP1,WDR7,RB FOX2,SSBP3,TIPARP,PTPN22,FOXP1,HIPK2,ICOS,G PR171,TBX21,CLDN18,KLF13,RBM47,TET2,KMT2E, ZFAT,SEMA4A,NDFIP1,L3MBTL3,UBASH3B,STON2 ,SCIN,NLRP3,RASGRP4,PIK3R6,IL23R,CLEC4D,THE MIS
19	1_Member GO Biological Processes GO:0051249 リンパ球活性化の調節	-10.5788892 -7.697 75/394	301,558,596,604,639,814,836,914,919,921 ,940,942,1236,1499,1540,1880,1960,2534, 2625,2796,3077,3458,3479,3481,3559,356 7,3575,3592,3596,3600,3624,3635,3965,4 004,4208,4602,4773,5063,5290,5295,6441 ,6504,6850,6885,7048,7292,7301,7356,77 04,8440,8600,8660,8767,8995,9308,9402, 10125,10451,11148,26191,29851,30009,5 6940,57162,57181,57829,64092,79109,80 762,84174,114548,146850,149233,151888 ,253260	ANXA1,AXL,BCL2,BCL6,PRDM1,CAMK4,CASP3,C D2,CD247,CD5,CD28,CD86,CCR7,CTNNB1,CYLD,GP R183,EGR3,FYN,GATA3,GNRH1,HFE,IFNG,IGF1,IG F2,IL2RA,IL5,IL7R,IL12A,IL13,IL15,INHBA,INPP5D, LGALS9,LMO1,MEF2C,MYB,NFATC2,PAK3,PIK3C A,PIK3R1,SFTPD,SLAMF1,SYK,MAP3K7,TGFBR2,T NFSF4,TYRO3,SCGB1A1,ZBTB16,NCK2,TNFSF11,IR S2,RIPK2,TNFSF18,CD83,GRAP2,RASGRP1,VAV3,H HLA2,PTPN22,ICOS,TBX21,DUSP22,PELI1,SLC39A1 0,ZP4,SAMSN1,MAPKAP1,NDFIP1,SLA2,NLRP3,PIK 3R6,IL23R,BTLA,RICTOR
20	1_Member GO Biological Processes GO:0034110	-10.51956331 -7.659 63/305	154,301,604,814,836,914,919,921,940,942 ,960,1236,1499,1540,1960,2534,2625,279 6,3037,3077,3458,3479,3481,3559,3575,3	ADRB2,ANXA1,BCL6,CAMK4,CASP3,CD2,CD247,C D5,CD28,CD86,CD44,CCR7,CTNNB1,CYLD,EGR3,F YN,GATA3,GNRH1,HAS2,HFE,IFNG,IGF1,IGF2,IL2R

【１１９１】

【表１０６】

	同種細胞間接着の調節		592,3600,3965,4004,4602,5063,5290,5295,5962,6441,6504,6850,6885,7048,7292,7356,7704,8440,8600,8767,8995,9308,9402,10125,11148,26191,29851,56940,57162,57829,79109,80762,84959,114548,146850,149233,151888,253260	A,IL7R,IL12A,IL15,LGALS9,LMO1,MYB,PAK3,PIK3CA,PIK3R1,RDX,SFTPD,SLAMF1,SYK,MAP3K7,TGFBR2,TNFSF4,SCGB1A1,ZBTB16,NCK2,TNFSF11,RIPK2,TNFSF18,CD83,GRAP2,RASGRP1,HHLA2,PTPN2,ICOS,DUSP22,PELI1,ZP4,MAPKAP1,NDFIP1,UBASH3B,NLRP3,PIK3R6,IL23R,BTLA,RICTOR
21	1_Member GO Biological Processes GO:1902107 白血球分化の正の調節	-10.4329118 -7.593 37/131	301,537,558,639,841,861,942,1230,1435,1436,1960,2353,2625,3458,3559,3567,3575,3592,3600,3635,3965,4602,6850,7048,7071,7292,7704,8111,8600,8767,9308,10125,10221,55904,114548,146850,149233	ANXA1,ATP6AP1,AXL,PRDM1,CASP8,RUNX1,CD86,CCR1,CSF1,CSF1R,EGR3,FOS,GATA3,IFNG,IL2RA,IL5,IL7R,IL12A,IL15,INPP5D,LGALS9,MYB,SYK,TGFBR2,KLF10,TNFSF4,ZBTB16,GPR68,TNFSF11,RIPK2,CD83,RASGRP1,TRIB1,KMT2E,NLRP3,PIK3R6,IL23R
22	1_Member GO Biological Processes GO:1902105 白血球分化の調節	-10.14580798 -7.361 52/232	301,537,558,604,639,814,841,861,914,940,942,1230,1435,1436,1499,1540,1960,2353,2625,3458,3559,3567,3575,3592,3600,3624,3635,3965,4057,4602,5295,6850,7048,7071,7292,7704,8111,8600,8767,8995,9290,9308,10125,10221,27086,51208,55904,80762,84959,114548,146850,149233	ANXA1,ATP6AP1,AXL,BCL6,PRDM1,CAMK4,CASP8,RUNX1,CD2,CD28,CD86,CCR1,CSF1,CSF1R,CTNNB1,CYLD,EGR3,FOS,GATA3,IFNG,IL2RA,IL5,IL7R,IL12A,IL15,INHBA,INPP5D,LGALS9,LTF,MYB,PIK3R1,SYK,TGFBR2,KLF10,TNFSF4,ZBTB16,GPR68,TNFSF11,RIPK2,TNFSF18,GPR55,CD83,RASGRP1,TRIB1,FOXP1,CLDN18,KMT2E,NDFIP1,UBASH3B,NLRP3,PIK3R6,IL23R
23	1_Member GO Biological Processes GO:0045785 細胞接着の正の調節	-10.04810315 -7.281 71/373	284,301,335,919,921,940,942,960,1021,1236,1435,1960,2185,2244,2335,2534,2625,3037,3458,3479,3481,3559,3575,3592,3600,3673,3688,3965,3987,4092,4602,4653,5063,5290,5295,5734,5795,6239,6423,6504,6850,6885,7048,7292,7402,7424,7704,8440,8600,8767,8995,9308,9402,10125,10451,11056,11148,25975,29851,54518,54566,57829,79109,79625,91663,114548,146850,149233,151888,253260,255743	ANGPT1,ANXA1,APOA1,CD247,CD5,CD28,CD86,CD44,CDK6,CCR7,CSF1,EGR3,PTK2B,FGB,FN1,FYN,GATA3,HAS2,IFNG,IGF1,IGF2,IL2RA,IL7R,IL12A,IL15,ITGA2,ITGB1,LGALS9,LIMS1,SMAD7,MYB,MYOC,PAK3,PIK3CA,PIK3R1,PTGER4,PTPRJ,RREB1,SFRP2,SLAMF1,SYK,MAP3K7,TGFBR2,TNFSF4,UTRN,VEGFC,ZBTB16,NCK2,TNFSF11,RIPK2,TNFSF18,CD83,GRAP2,RASGRP1,VAV3,CXCL13,HHLA2,EGFL6,ICOS,APBB1IP,EPB41L4B,ZP4,MAPKAP1,NDNF,MYADM,NLRP3,PIK3R6,IL23R,BTLA,RICTOR,NPNT
24	1_Member GO Biological Processes GO:0002696 白血球活性化の正の調節	-9.791600087 -7.040 61/302	301,558,596,604,639,914,919,921,940,942,1236,1880,1960,2534,2625,3458,3479,3481,3559,3567,3575,3592,3596,3600,3635,3965,4208,4602,4773,5063,5290,5295,6504,6850,6885,7048,7292,7704,8440,8600,8767,9173,9308,9402,10125,10451,10666,11148,29851,30009,57162,57181,57829,79109,114548,124912,146850,149233,151888,253260	ANXA1,AXL,BCL2,BCL6,PRDM1,CD2,CD247,CD5,CD28,CD86,CCR7,GPR183,EGR3,FYN,GATA3,IFNG,IGF1,IGF2,IL2RA,IL5,IL7R,IL12A,IL13,IL15,INPP5D,LGALS9,MEF2C,MYB,NFATC2,PAK3,PIK3CA,PIK3R1,SLAMF1,SYK,MAP3K7,TGFBR2,TNFSF4,ZBTB16,NCK2,TNFSF11,IRS2,RIPK2,IL1RL1,CD83,GRAP2,RASGRP1,VAV3,CD226,HHLA2,ICOS,TBX21,PELI1,SLC39A10,ZP4,MAPKAP1,NLRP3,SPACA3,PIK3R6,IL23R,BTLA,RICTOR
25	1_Member	-9.774174997	154,301,604,814,836,914,919,921,940,942	ADRB2,ANXA1,BCL6,CAMK4,CASP3,CD2,CD247,C

【１１９２】

【表１０７】

	GO Biological Processes GO:0034109 同種細胞間接着	-7.039 68/355	,960,1236,1499,1525,1540,1960,2244,253 4,2625,2796,3037,3077,3458,3479,3481,3 559,3575,3592,3600,3965,4004,4602,5063 ,5290,5295,5912,5962,6441,6504,6850,68 85,7048,7292,7301,7356,7704,8440,8600, 8767,8995,9308,9402,10125,11148,26191, 29119,29851,56940,57162,57829,79109,8 0762,84959,114548,146850,149233,15188 8,253260	D5,CD28,CD86,CD44,CCR7,CTNNB1,CXADR,CYLD, EGR3,FGB,FYN,GATA3,GNRH1,HAS2,HFE,IFNG,IG F1,IGF2,IL2RA,IL7R,IL12A,IL15,LGALS9,LMO1,MY B,PAK3,PIK3CA,PIK3R1,RAP2B,RDX,SFTPD,SLAM F1,SYK,MAP3K7,TGFBR2,TNFSF4,TYRO3,SCGB1A 1,ZBTB16,NCK2,TNFSF11,RIPK2,TNFSF18,CD83,GR AP2,RASGRP1,HHLA2,PTPN22,CTNNA3,ICOS,DUSP 22,PELI1,ZP4,MAPKAP1,NDFIP1,UBASH3B,NLRP3, PIK3R6,IL23R,BTLA,RICTOR
26	1_Member GO Biological Processes GO:1903708 造血の正の調節	-9.750360737 -7.030 41/163	301,537,558,639,841,861,942,1230,1435,1 436,1960,2113,2296,2353,2625,3458,3559 ,3567,3575,3592,3600,3624,3635,3965,46 02,6850,7048,7071,7292,7704,8111,8600, 8767,9308,10125,10221,55904,85477,114 548,146850,149233	ANXA1,ATP6AP1,AXL,PRDM1,CASP8,RUNX1,CD86 ,CCR1,CSF1,CSF1R,EGR3,ETS1,FOXC1,FOS,GATA3, IFNG,IL2RA,IL5,IL7R,IL12A,IL15,INHBA,INPP5D,L GALS9,MYB,SYK,TGFBR2,KLF10,TNFSF4,ZBTB16, GPR68,TNFSF11,RIPK2,CD83,RASGRP1,TRIB1,KMT 2E,SCIN,NLRP3,PIK3R6,IL23R
27	1_Member GO Biological Processes GO:0002694 白血球活性化の調節	-9.718261926 -7.013 80/450	301,558,596,604,639,814,836,914,919,921 ,940,942,1236,1499,1540,1880,1960,2534, 2625,2796,3077,3458,3479,3481,3559,356 7,3575,3592,3596,3600,3624,3635,3965,4 004,4208,4602,4773,5063,5290,5295,5791 ,6095,6441,6504,6850,6885,7048,7292,73 01,7356,7704,8440,8600,8660,8767,8995, 9173,9308,9402,10125,10451,10666,1114 8,26191,29851,30009,56940,57162,57181, 57829,64092,79109,80762,84174,114548, 124912,146850,149233,151888,253260	ANXA1,AXL,BCL2,BCL6,PRDM1,CAMK4,CASP3,C D2,CD247,CD5,CD28,CD86,CCR7,CTNNB1,CYLD,GP R183,EGR3,FYN,GATA3,GNRH1,HFE,IFNG,IGF1,IG F2,IL2RA,IL5,IL7R,IL12A,IL13,IL15,INHBA,INPP5D, LGALS9,LMO1,MEF2C,MYB,NFATC2,PAK3,PIK3C A,PIK3R1,PTPRE,RORA,SFTPD,SLAMF1,SYK,MAP3 K7,TGFBR2,TNFSF4,TYRO3,SCGB1A1,ZBTB16,NCK 2,TNFSF11,IRS2,RIPK2,TNFSF18,IL1RL1,CD83,GRA P2,RASGRP1,VAV3,CD226,HHLA2,PTPN22,ICOS,TB X21,DUSP22,PELI1,SLC39A10,ZP4,SAMSN1,MAPKA P1,NDFIP1,SLA2,NLRP3,SPACA3,PIK3R6,IL23R,BTL A,RICTOR
28	1_Memer GO Biological Processes GO:1903037 白血球細胞間接着の調節	-9.584372588 -6.893 60/298	301,604,814,836,914,919,921,940,942,960 ,1236,1499,1540,1960,2534,2625,2796,30 37,3077,3458,3479,3481,3559,3575,3592, 3600,3965,4004,4602,5063,5290,5295,644 1,6504,6850,6885,7048,7292,7356,7704,8 440,8600,8767,8995,9308,9402,10125,111 48,26191,29851,56940,57162,57829,7910 9,80762,114548,146850,149233,151888,2 53260	ANXA1,BCL6,CAMK4,CASP3,CD2,CD247,CD5,CD28 ,CD86,CD44,CCR7,CTNNB1,CYLD,EGR3,FYN,GATA 3,GNRH1,HAS2,HFE,IFNG,IGF1,IGF2,IL2RA,IL7R,IL 12A,IL15,LGALS9,LMO1,MYB,PAK3,PIK3CA,PIK3R 1,SFTPD,SLAMF1,SYK,MAP3K7,TGFBR2,TNFSF4,S CGB1A1,ZBTB16,NCK2,TNFSF11,RIPK2,TNFSF18,C D83,GRAP2,RASGRP1,HHLA2,PTPN22,ICOS,DUSP2 2,PELI1,ZP4,MAPKAP1,NDFIP1,NLRP3,PIK3R6,IL23 R,BTLA,RICTOR
29	1_Memer GO Biological Processes GO:0022407 細胞間接着の調節	-9.421583664 -6.788 70/377	154,301,335,604,814,836,914,919,921,940 ,942,960,1236,1499,1540,1946,1960,2244, 2534,2625,2796,3037,3077,3458,3479,348 1,3557,3559,3575,3592,3600,3965,4004,4	ADRB2,ANXA1,APOA1,BCL6,CAMK4,CASP3,CD2,C D247,CD5,CD28,CD86,CD44,CCR7,CTNNB1,CYLD,E FNA5,EGR3,FGB,FYN,GATA3,GNRH1,HAS2,HFE,IF NG,IGF1,IGF2,IL1RN,IL2RA,IL7R,IL12A,IL15,LGAL

【１１９３】

【表１０８】

			092,4602,5063,5290,5295,5962,6441,6504,6850,6885,7048,7292,7356,7704,8440,8600,8767,8995,9308,9402,10125,10563,11148,26191,29851,56940,57162,57829,79109,114548,146850,149233,151888,253260	S9,LMO1,SMAD7,MYB,PAK3,PIK3CA,PIK3R1,RDX,SFTPD,SLAMF1,SYK,MAP3K7,TGFBR2,TNFSF4,SCGB1A1,ZBTB16,NCK2,TNFSF11,RIPK2,TNFSF18,CD83,GRAP2,RASGRP1,CXCL13,HHLA2,PTPN22,ICOS,DUSP22,PELI1,ZP4,MAPKAP1,NDFIP1,UBASH3B,MYADM,NLRP3,PIK3R6,IL23R,BTLA,RICTOR
30	1_Member GO Biological Processes GO:0050863 T細胞活性化の調節	-9.41340847 -6.788 58/286	301,604,814,836,914,919,921,940,942,123,499,1540,1960,2534,2625,2796,3077,3,479,3481,3559,3575,3592,3600,3965,004,4602,5063,5290,5295,6441,6504,68,6885,7048,7292,7356,7704,8440,8600,767,8995,9308,9402,10125,11148,26191,29851,56940,57162,57829,79109,80762,1,4548,146850,149233,151888,253260	ANXA1,BCL6,CAMK4,CASP3,CD2,CD247,CD5,CD28,CD86,CCR7,CTNNB1,CYLD,EGR3,FYN,GATA3,GNRH1,HFE,IFNG,IGF1,IGF2,IL2RA,IL7R,IL12A,IL15,LGALS9,LMO1,MYB,PAK3,PIK3CA,PIK3R1,SFTPD,SLAMF1,SYK,MAP3K7,TGFBR2,TNFSF4,SCGB1A1,ZBTB16,NCK2,TNFSF11,RIPK2,TNFSF18,CD83,GRAP2,RASGRP1,HHLA2,PTPN22,ICOS,DUSP22,PELI1,ZP4,MAPKAP1,NDFIP1,NLRP3,PIK3R6,IL23R,BTLA,RICTOR
31	1_Member GO Biological Processes GO:0051251 リンパ球活性化の正の調節	-9.390588338 -6.788 57/279	301,558,596,604,639,919,921,940,942,123,880,1960,2534,2625,3458,3479,3481,3,559,3567,3575,3592,3596,3600,3635,3965,4208,4602,4773,5063,5290,5295,6504,68,6885,7048,7292,7704,8440,8600,8660,767,9308,9402,10125,10451,11148,2985,30009,57162,57181,57829,79109,11454,146850,149233,151888,253260	ANXA1,AXL,BCL2,BCL6,PRDM1,CD247,CD5,CD28,CD86,CCR7,GPR183,EGR3,FYN,GATA3,IFNG,IGF1,IGF2,IL2RA,IL5,IL7R,IL12A,IL13,IL15,INPP5D,LGALS9,MEF2C,MYB,NFATC2,PAK3,PIK3CA,PIK3R1,SLAMF1,SYK,MAP3K7,TGFBR2,TNFSF4,ZBTB16,NCK2,TNFSF11,IRS2,RIPK2,CD83,GRAP2,RASGRP1,VAV3,HHLA2,ICOS,TBX21,PELI1,SLC39A10,ZP4,MAPK AP1,NLRP3,PIK3R6,IL23R,BTLA,RICTOR
32	1_Member GO Biological Processes GO:0050867 細胞活性化の正の調節	-9.315701767 -6.730 61/310	301,558,596,604,639,914,919,921,940,942,1236,1880,1960,2534,2625,3458,3479,34,81,3559,3567,3575,3592,3596,3600,3635,3965,4208,4602,4773,5063,5290,5295,650,4,6850,6885,7048,7292,7704,8440,8600,8,660,8767,9173,9308,9402,10125,10451,10,666,11148,29851,30009,57162,57181,578,29,79109,114548,124912,146850,149233,151888,253260	ANXA1,AXL,BCL2,BCL6,PRDM1,CD2,CD247,CD5,CD28,CD86,CCR7,GPR183,EGR3,FYN,GATA3,IFNG,IGF1,IGF2,IL2RA,IL5,IL7R,IL12A,IL13,IL15,INPP5D,LGALS9,MEF2C,MYB,NFATC2,PAK3,PIK3CA,PIK3R1,SLAMF1,SYK,MAP3K7,TGFBR2,TNFSF4,ZBTB16,NCK2,TNFSF11,IRS2,RIPK2,IL1RL1,CD83,GRAP2,RASGRP1,VAV3,CD226,HHLA2,ICOS,TBX21,PELI1,SLC39A10,ZP4,MAPKAP1,NLRP3,SPACA3,PIK3R6,IL23R,BTLA,RICTOR
33	1_Member GO Biological Processes GO:0050865 細胞活性化の調節	-9.310781523 -6.730 83/483	154,301,558,596,604,639,814,836,914,919,921,940,942,1236,1499,1540,1880,1960,2,534,2625,2796,3077,3458,3479,3481,3559,3567,3575,3592,3596,3600,3624,3635,39,65,4004,4208,4602,4773,5063,5290,5295,5791,6095,6441,6504,6850,6885,7048,729,2,7294,7301,7356,7704,8440,8600,8660,8,767,8995,9173,9308,9402,10125,10451,10	ADRB2,ANXA1,AXL,BCL2,BCL6,PRDM1,CAMK4,CASP3,CD2,CD247,CD5,CD28,CD86,CCR7,CTNNB1,CYLD,GPR183,EGR3,FYN,GATA3,GNRH1,HFE,IFNG,IGF1,IGF2,IL2RA,IL5,IL7R,IL12A,IL13,IL15,INHBA,INPP5D,LGALS9,LMO1,MEF2C,MYB,NFATC2,PAK3,PIK3CA,PIK3R1,PTPRE,RORA,SFTPD,SLAMF1,SYK,MAP3K7,TGFBR2,TNFSF4,TXK,TYRO3,SCGB1A1,ZBTB16,NCK2,TNFSF11,IRS2,RIPK2,TNFSF18,IL1RL1

【１１９４】

【表１０９】

			666,11148,26191,29851,30009,56940,571 62,57181,57829,64092,79109,80762,8417 4,84959,114548,124912,146850,149233,1 51888,253260	,CD83,GRAP2,RASGRP1,VAV3,CD226,HHLA2,PTPN 22,ICOS,TBX21,DUSP22,PELI1,SLC39A10,ZP4,SAMS N1,MAPKAP1,NDFIP1,SLA2,UBASH3B,NLRP3,SPA CA3,PIK3R6,IL23R,BTLA,RICTOR
34	1_Member GO Biological Processes GO:1903706 造血の調節	-9.086034638 -6.527 61/314	301,537,558,604,639,814,841,861,914,940 ,942,1021,1230,1435,1436,1499,1540,196 0,2113,2185,2296,2353,2625,3458,3559,3 567,3575,3592,3600,3624,3635,3965,4057 ,4208,4602,5295,6850,7048,7071,7292,77 04,8111,8600,8767,8995,9290,9308,10125 ,10221,23543,27086,29909,51208,51621,5 5904,80762,84959,85477,114548,146850, 149233	ANXA1,ATP6AP1,AXL,BCL6,PRDM1,CAMK4,CASP 8,RUNX1,CD2,CD28,CD86,CDK6,CCR1,CSF1,CSF1R, CTNNB1,CYLD,EGR3,ETS1,PTK2B,FOXC1,FOS,GA TA3,IFNG,IL2RA,IL5,IL7R,IL12A,IL15,INHBA,INPP5 D,LGALS9,LTF,MEF2C,MYB,PIK3R1,SYK,TGFBR2, KLF10,TNFSF4,ZBTB16,GPR68,TNFSF11,RIPK2,TNF SF18,GPR55,CD83,RASGRP1,TRIB1,RBFOX2,FOXP1 ,GPR171,CLDN18,KLF13,KMT2E,NDFIP1,UBASH3B, SCIN,NLRP3,PIK3R6,IL23R
35	1_Member GO Biological Processes GO:0098609 細胞間接着	-8.801609801 -6.282 127/876	154,301,335,399,596,604,677,814,836,841 ,860,911,914,919,921,925,940,942,944,96 0,965,1015,1021,1236,1499,1525,1540,17 94,1946,1956,1960,2244,2534,2625,2796, 3037,3077,3384,3442,3458,3479,3481,355 7,3559,3575,3592,3600,3688,3702,3965,4 004,4092,4478,4602,4815,4897,4907,5063 ,5290,5295,5591,5734,5789,5793,5912,59 62,6095,6304,6441,6504,6670,6850,6885, 7048,7292,7301,7356,7704,8320,8440,860 0,8767,8995,9076,9231,9308,9369,9402,1 0049,10125,10507,10563,10666,11148,22 862,23396,23607,26191,26999,27086,291 19,29851,30009,51208,54518,55243,5571 4,56940,57162,57829,60437,64218,64581, 79109,80762,84174,84959,91663,114548, 120425,146850,149233,151888,253260,25 5743,338339,387357	ADRB2,ANXA1,APOA1,RHOH,BCL2,BCL6,ZFP36L1, CAMK4,CASP3,CASP8,RUNX2,CD1C,CD2,CD247,C D5,CD8A,CD28,CD86,TNFSF8,CD44,CD58,CDH17,C DK6,CCR7,CTNNB1,CXADR,CYLD,DOCK2,EFNA5, EGFR,EGR3,FGB,FYN,GATA3,GNRH1,HAS2,HFE,IC AM2,IFNA5,IFNG,IGF1,IGF2,IL1RN,IL2RA,IL7R,IL1 2A,IL15,ITGB1,ITK,LGALS9,LMO1,SMAD7,MSN,M YB,NINJ2,NRCAM,NT5E,PAK3,PIK3CA,PIK3R1,PRK DC,PTGER4,PTPRD,PTPRG,RAP2B,RDX,RORA,SAT B1,SFTPD,SLAMF1,SP3,SYK,MAP3K7,TGFBR2,TNF SF4,TYRO3,SCGB1A1,ZBTB16,EOMES,NCK2,TNFS F11,RIPK2,TNFSF18,CLDN1,DLG5,CD83,NRXN3,GR AP2,DNAJB6,RASGRP1,SEMA4D,CXCL13,CD226,H HLA2,FNDC3A,PIP5K1C,CD2AP,PTPN22,CYFIP2,FO XP1,CTNNA3,ICOS,TBX21,CLDN18,APBB1IP,KIRR EL,TENM3,DUSP22,PELI1,ZP4,CDH26,SEMA4A,CLE C7A,MAPKAP1,NDFIP1,SLA2,UBASH3B,MYADM,N LRP3,JAML,PIK3R6,IL23R,BTLA,RICTOR,NPNT,CL EC4D,THEMIS
36	1_Member GO Biological Processes GO:0034112 同種細胞間接着の正の調節	-7.878425097 -5.488 44/208	301,919,921,940,942,960,1236,1960,2534, 2625,3037,3458,3479,3481,3559,3575,359 2,3600,3965,4602,5063,5290,5295,6504,6 850,6885,7048,7292,7704,8440,8600,8767 ,9308,9402,10125,11148,29851,57829,791 09,114548,146850,149233,151888,253260	ANXA1,CD247,CD5,CD28,CD86,CD44,CCR7,EGR3,F YN,GATA3,HAS2,IFNG,IGF1,IGF2,IL2RA,IL7R,IL12 A,IL15,LGALS9,MYB,PAK3,PIK3CA,PIK3R1,SLAMF 1,SYK,MAP3K7,TGFBR2,TNFSF4,ZBTB16,NCK2,TN FSF11,RIPK2,CD83,GRAP2,RASGRP1,HHLA2,ICOS, ZP4,MAPKAP1,NLRP3,PIK3R6,IL23R,BTLA,RICTOR
37	1_Member GO Biological Processes	-7.722082654 -5.339	301,596,604,639,836,940,942,1435,1499,1 880,2796,3458,3479,3481,3559,3567,3592	ANXA1,BCL2,BCL6,PRDM1,CASP3,CD28,CD86,CSF 1,CTNNB1,GPR183,GNRH1,IFNG,IGF1,IGF2,IL2RA,I

【１１９５】

【表１１０】

	GO:0032944 単核細胞増殖の調節	42/196	,3596,3600,3635,3965,4004,4208,4773,64 41,6480,6504,6850,7292,7356,8440,8660, 8767,8995,10451,11148,26191,57162,571 81,57829,80762,149233	L5,IL12A,IL13,IL15,INPP5D,LGALS9,LMO1,MEF2C, NFATC2,SFTPD,ST6GAL1,SLAMF1,SYK,TNFSF4,SC GB1A1,NCK2,IRS2,RIPK2,TNFSF18,VAV3,HHLA2,P TPN22,PELI1,SLC39A10,ZP4,NDFIP1,IL23R
38	1_Member GO Biological Processes GO:1903039 白血球細胞間接着の 正の調節	-7.682428015 -5.306 44/211	301,919,921,940,942,960,1236,1960,2534, 2625,3037,3458,3479,3481,3559,3575,359 2,3600,3965,4602,5063,5290,5295,6504,6 850,6885,7048,7292,7704,8440,8600,8767 ,9308,9402,10125,11148,29851,57829,791 09,114548,146850,149233,151888,253260	ANXA1,CD247,CD5,CD28,CD86,CD44,CCR7,EGR3,F YN,GATA3,HAS2,IFNG,IGF1,IGF2,IL2RA,IL7R,IL12 A,IL15,LGALS9,MYB,PAK3,PIK3CA,PIK3R1,SLAMF 1,SYK,MAP3K7,TGFBR2,TNFSF4,ZBTB16,NCK2,TN FSF11,RIPK2,CD83,GRAP2,RASGRP1,HHLA2,ICOS, ZP4,MAPKAP1,NLRP3,PIK3R6,IL23R,BTLA,RICTOR
39	1_Member GO Biological Processes GO:0045621 リンパ球分化の 正の調節	-7.564479787 -5.201 24/80	301,558,639,942,1960,2625,3458,3559,35 75,3592,3600,3635,3965,4602,6850,7048, 7292,7704,8767,9308,10125,114548,1468 50,149233	ANXA1,AXL,PRDM1,CD86,EGR3,GATA3,IFNG,IL2R A,IL7R,IL12A,IL15,INPP5D,LGALS9,MYB,SYK,TGF BR2,TNFSF4,ZBTB16,RIPK2,CD83,RASGRP1,NLRP3 ,PIK3R6,IL23R
40	1_Member GO Biological Processes GO:0045619 リンパ球分化の調節	-7.351281215 -5.019 32/132	301,558,604,639,814,914,940,942,1540,19 60,2625,3458,3559,3575,3592,3600,3624, 3635,3965,4602,6850,7048,7292,7704,876 7,8995,9308,10125,80762,114548,146850, 149233	ANXA1,AXL,BCL6,PRDM1,CAMK4,CD2,CD28,CD86 ,CYLD,EGR3,GATA3,IFNG,IL2RA,IL7R,IL12A,IL15,I NHBA,INPP5D,LGALS9,MYB,SYK,TGFBR2,TNFSF4, ZBTB16,RIPK2,TNFSF18,CD83,RASGRP1,NDFIP1,N LRP3,PIK3R6,IL23R
41	1_Member GO Biological Processes GO:0022409 細胞間接着の 正の調節	-7.210479646 -4.897 47/241	301,919,921,940,942,960,1236,1960,2244, 2534,2625,3037,3458,3479,3481,3559,357 5,3592,3600,3965,4092,4602,5063,5290,5 295,6504,6850,6885,7048,7292,7704,8440 ,8600,8767,9308,9402,10125,10563,11148 ,29851,57829,79109,114548,146850,1492 33,151888,253260	ANXA1,CD247,CD5,CD28,CD86,CD44,CCR7,EGR3,F GB,FYN,GATA3,HAS2,IFNG,IGF1,IGF2,IL2RA,IL7R, IL12A,IL15,LGALS9,SMAD7,MYB,PAK3,PIK3CA,PI K3R1,SLAMF1,SYK,MAP3K7,TGFBR2,TNFSF4,ZBT B16,NCK2,TNFSF11,RIPK2,CD83,GRAP2,RASGRP1, CXCL13,HHLA2,ICOS,ZP4,MAPKAP1,NLRP3,PIK3R 6,IL23R,BTLA,RICTOR
42	1_Member GO Biological Processes GO:0050870 T細胞活性化の 正の調節	-7.199257814 -4.892 42/204	301,919,921,940,942,1236,1960,2534,262 5,3458,3479,3481,3559,3575,3592,3600,3 965,4602,5063,5290,5295,6504,6850,6885 ,7048,7292,7704,8440,8600,8767,9308,94 02,10125,11148,29851,57829,79109,1145 48,146850,149233,151888,253260	ANXA1,CD247,CD5,CD28,CD86,CCR7,EGR3,FYN,G ATA3,IFNG,IGF1,IGF2,IL2RA,IL7R,IL12A,IL15,LGA LS9,MYB,PAK3,PIK3CA,PIK3R1,SLAMF1,SYK,MAP 3K7,TGFBR2,TNFSF4,ZBTB16,NCK2,TNFSF11,RIPK 2,CD83,GRAP2,RASGRP1,HHLA2,ICOS,ZP4,MAPKA P1,NLRP3,PIK3R6,IL23R,BTLA,RICTOR
43	1_Member GO Biological Processes GO:0070663 白血球増殖の調節	-7.136431133 -4.848 42/205	301,596,604,639,836,940,942,1435,1499,1 880,2796,3458,3479,3481,3559,3567,3592 ,3596,3600,3635,3965,4004,4208,4773,64 41,6480,6504,6850,7292,7356,8440,8660, 8767,8995,10451,11148,26191,57162,571 81,57829,80762,149233	ANXA1,BCL2,BCL6,PRDM1,CASP3,CD28,CD86,CSF 1,CTNNB1,GPR183,GNRH1,IFNG,IGF1,IGF2,IL2RA,I L5,IL12A,IL13,IL15,INPP5D,LGALS9,LMO1,MEF2C, NFATC2,SFTPD,ST6GAL1,SLAMF1,SYK,TNFSF4,SC GB1A1,NCK2,IRS2,RIPK2,TNFSF18,VAV3,HHLA2,P TPN22,PELI1,SLC39A10,ZP4,NDFIP1,IL23R

【１１９６】

【表１１１】

44	1_Member GO Biological Processes GO:0032946 単核細胞増殖の正の調節	-7.049664324 -4.776 31/129	301,596,604,940,942,1435,1880,3458,3479,3481,3559,3567,3592,3596,3600,3965,4208,4773,6480,6504,6850,7292,8440,8660,8767,10451,11148,57162,57181,57829,149233	ANXA1,BCL2,BCL6,CD28,CD86,CSF1,GPR183,IFNG,IGF1,IGF2,IL2RA,IL5,IL12A,IL13,IL15,LGALS9,MEF2C,NFATC2,ST6GAL1,SLAMF1,SYK,TNFSF4,NCK2,IRS2,RIPK2,VAV3,HHLA2,PELI1,SLC39A10,ZP4,IL23R
45	1_Member GO Biological Processes GO:0032943 単核細胞増殖	-7.003518618 -4.735 49/260	301,596,604,639,836,940,942,1380,1435,1499,1794,1880,2534,2796,3442,3458,3479,3481,3559,3567,3575,3592,3596,3600,3635,3965,4004,4208,4773,6304,6441,6480,6504,6850,7292,7356,8440,8660,8767,8995,10451,11148,23228,26191,57162,57181,57829,80762,149233	ANXA1,BCL2,BCL6,PRDM1,CASP3,CD28,CD86,CR2,CSF1,CTNNB1,DOCK2,GPR183,FYN,GNRH1,IFNA5,IFNG,IGF1,IGF2,IL2RA,IL5,IL7R,IL12A,IL13,IL15,INPP5D,LGALS9,LMO1,MEF2C,NFATC2,SATB1,SFTPD,ST6GAL1,SLAMF1,SYK,TNFSF4,SCGB1A1,NCK2,IRS2,RIPK2,TNFSF18,VAV3,HHLA2,PLCL2,PTPN22,PELI1,SLC39A10,ZP4,NDFIP1,IL23R
46	1_Member GO Biological Processes GO:0050670 リンパ球増殖の調節	-6.907221209 -4.649 40/194	301,596,604,639,836,940,942,1499,1880,2796,3458,3479,3481,3559,3567,3592,3596,3600,3635,3965,4004,4208,4773,6441,6504,6850,7292,7356,8440,8660,8767,8995,10451,11148,26191,57162,57181,57829,80762,149233	ANXA1,BCL2,BCL6,PRDM1,CASP3,CD28,CD86,CTNNB1,GPR183,GNRH1,IFNG,IGF1,IGF2,IL2RA,IL5,IL12A,IL13,IL15,INPP5D,LGALS9,LMO1,MEF2C,NFATC2,SFTPD,SLAMF1,SYK,TNFSF4,SCGB1A1,NCK2,IRS2,RIPK2,TNFSF18,VAV3,HHLA2,PTPN22,PELI1,SLC39A10,ZP4,NDFIP1,IL23R
47	1_Member GO Biological Processes GO:0045580 T細胞分化の調節	-6.686191889 -4.467 27/107	301,604,814,914,940,942,1540,1960,2625,3458,3559,3575,3592,3600,3965,4602,4685,7048,7292,7704,8767,8995,9308,10125,114548,146850,149233	ANXA1,BCL6,CAMK4,CD2,CD28,CD86,CYLD,EGR3,GATA3,IFNG,IL2RA,IL7R,IL12A,IL15,LGALS9,MYB,SYK,TGFBR2,TNFSF4,ZBTB16,RIPK2,TNFSF18,CD83,RASGRP1,NLRP3,PIK3R6,IL23R
48	1_Member GO Biological Processes GO:0070661 白血球増殖	-6.679704772 -4.466 50/274	301,596,604,639,836,940,942,1380,1435,1499,1794,1880,2534,2796,3442,3458,3479,3481,3559,3567,3575,3592,3596,3600,3635,3965,4004,4208,4773,6304,6441,6480,6504,6850,7292,7356,8440,8600,8660,8767,8995,10451,11148,23228,26191,57162,57181,57829,80762,149233	ANXA1,BCL2,BCL6,PRDM1,CASP3,CD28,CD86,CR2,CSF1,CTNNB1,DOCK2,GPR183,FYN,GNRH1,IFNA5,IFNG,IGF1,IGF2,IL2RA,IL5,IL7R,IL12A,IL13,IL15,INPP5D,LGALS9,LMO1,MEF2C,NFATC2,SATB1,SFTPD,ST6GAL1,SLAMF1,SYK,TNFSF4,SCGB1A1,NCK2,TNFSF11,IRS2,RIPK2,TNFSF18,VAV3,HHLA2,PLCL2,PTPN22,PELI1,SLC39A10,ZP4,NDFIP1,IL23R
49	1_Member GO Biological Processes GO:0070665 白血球増殖の正の調節	-6.574138762 -4.383 31/135	301,596,604,940,942,1435,1880,3458,3479,3481,3559,3567,3592,3596,3600,3965,4208,4773,6480,6504,6850,7292,8440,8660,8767,10451,11148,57162,57181,57829,149233	ANXA1,BCL2,BCL6,CD28,CD86,CSF1,GPR183,IFNG,IGF1,IGF2,IL2RA,IL5,IL12A,IL13,IL15,LGALS9,MEF2C,NFATC2,ST6GAL1,SLAMF1,SYK,TNFSF4,NCK2,IRS2,RIPK2,VAV3,HHLA2,PELI1,SLC39A10,ZP4,IL23R
50	1_Member GO Biological Processes GO:0046651 リンパ球増殖	-6.348018927 -4.186 47/257	301,596,604,639,836,940,942,1380,1499,1794,1880,2534,2796,3442,3458,3479,3481,3559,3567,3575,3592,3596,3600,3635,3965,4004,4208,4773,6304,6441,6504,6850,	ANXA1,BCL2,BCL6,PRDM1,CASP3,CD28,CD86,CR2,CTNNB1,DOCK2,GPR183,FYN,GNRH1,IFNA5,IFNG,IGF1,IGF2,IL2RA,IL5,IL7R,IL12A,IL13,IL15,INPP5D,LGALS9,LMO1,MEF2C,NFATC2,SATB1,SFTPD,SLA

【１１９７】

【表１１２】

			7292,7356,8440,8660,8767,8995,10451,11148,23228,26191,57162,57181,57829,80762,149233	MF1,SYK,TNFSF4,SCGB1A1,NCK2,IRS2,RIPK2,TNFSF18,VAV3,HHLA2,PLCL2,PTPN22,PELI1,SLC39A10,ZP4,NDFIP1,IL23R
51	1_Member GO Biological Processes GO:0045582 T細胞分化の 正の調節	-6.258197119 -4.117 20/68	301,942,1960,2625,3458,3559,3575,3592,3965,4602,6850,7048,7292,7704,8767,9308,10125,114548,146850,149233	ANXA1,CD86,EGR3,GATA3,IFNG,IL2RA,IL7R,IL12A,LGALS9,MYB,SYK,TGFBR2,TNFSF4,ZBTB16,RIPK2,CD83,RASGRP1,NLRP3,PIK3R6,IL23R
52	1_Member GO Biological Processes GO:0050671 リンパ球増殖の 正の調節	-6.13956699 -4.040 29/127	301,596,604,940,942,1880,3458,3479,3481,3559,3567,3592,3596,3600,3965,4208,4773,6504,6850,7292,8440,8660,8767,10451,11148,57162,57181,57829,149233	ANXA1,BCL2,BCL6,CD28,CD86,GPR183,IFNG,IGF1,IGF2,IL2RA,IL5,IL12A,IL13,IL15,LGALS9,MEF2C,NFATC2,SLAMF1,SYK,TNFSF4,NCK2,IRS2,RIPK2,VAV3,HHLA2,PELI1,SLC39A10,ZP4,IL23R
53	1_Member GO Biological Processes GO:0042129 T細胞増殖の 正の調節	-4.010861497 -2.291 27/146	301,836,940,942,1499,2796,3458,3479,3481,3559,3592,3600,3965,4004,6441,6504,6850,7292,7356,8440,8767,8995,11148,57162,57829,80762,149233	ANXA1,CASP3,CD28,CD86,CTNNB1,GNRH1,IFNG,IGF1,IGF2,IL2RA,IL12A,IL15,LGALS9,LMO1,SFTPD,SLAMF1,SYK,TNFSF4,SCGB1A1,NCK2,RIPK2,TNFSF18,HHLA2,PELI1,ZP4,NDFIP1,IL23R
54	1_Member GO Biological Processes GO:0042098 T細胞増殖	-3.856028459 -2.156 30/173	301,836,940,942,1499,1794,2534,2796,3458,3479,3481,3559,3592,3600,3965,4004,6304,6441,6504,6850,7292,7356,8440,8767,8995,11148,57162,57829,80762,149233	ANXA1,CASP3,CD28,CD86,CTNNB1,DOCK2,FYN,GNRH1,IFNG,IGF1,IGF2,IL2RA,IL12A,IL15,LGALS9,LMO1,SATB1,SFTPD,SLAMF1,SYK,TNFSF4,SCGB1A1,NCK2,RIPK2,TNFSF18,HHLA2,PELI1,ZP4,NDFIP1,IL23R
55	1_Member GO Biological Processes GO:0042102 T細胞増殖の 正の調節	-3.056420025 -1.535 18/94	301,940,942,3458,3479,3481,3559,3592,3600,3965,6504,6850,7292,8440,8767,11148,57829,149233	ANXA1,CD28,CD86,IFNG,IGF1,IGF2,IL2RA,IL12A,IL15,LGALS9,SLAMF1,SYK,TNFSF4,NCK2,RIPK2,HHLA2,ZP4,IL23R
56	2_Summery GO Biological Processes GO:0002684 免疫系プロセスの 正の調節	-14.183742721 -10.642 152/943	301,329,330,537,558,596,604,639,841,861,914,919,921,940,942,1230,1235,1236,1240,1378,1380,1435,1436,1540,1690,1846,1848,1880,1907,1960,2113,2185,2209,2296,2353,2534,2625,2672,3093,3320,3384,3458,3479,3481,3559,3567,3575,3592,3596,3600,3624,3635,3673,3702,3708,3709,3783,3937,3965,4057,4068,4208,4214,4313,4602,4772,4773,4790,5054,5063,5142,5144,5289,5290,5295,5567,5579,5591,5641,5707,5716,5728,5734,5795,6197,6504,6850,6885,7048,7071,7097,7292,7294,7301,7421	ANXA1,BIRC2,BIRC3,ATP6AP1,AXL,BCL2,BCL6,PRDM1,CASP8,RUNX1,CD2,CD247,CD5,CD28,CD86,CCR1,CCR6,CCR7,CMKLR1,CR1,CR2,CSF1,CSF1R,CYLD,COCH,DUSP4,DUSP6,GPR183,EDN2,EGR3,ETS1,PTK2B,FCGR1A,FOXC1,FOS,FYN,GATA3,GFI1,UBE2K,HSP90AA1,ICAM2,IFNG,IGF1,IGF2,IL2RA,IL5,IL7R,IL12A,IL13,IL15,INHBA,INPP5D,ITGA2,ITK,ITPR1,ITPR2,KCNN4,LCP2,LGALS9,LTF,SH2D1A,MEF2C,MAP3K1,MMP2,MYB,NFATC1,NFATC2,NFKB1,SERPINE1,PAK3,PDE4B,PDE4D,PIK3C3,PIK3CA,PIK3R1,PRKACB,PRKCB,PRKDC,LGMN,PSMD1,PSMD10,PTEN,PTGER4,PTPRJ,RPS6KA3,SLAMF1,SYK,MAP3

【１１９８】

【表１１３】

				4,7456,7704,8111,8440,8600,8660,8767,8 995,9173,9308,9402,9447,9844,10010,101 25,10213,10221,10333,10451,10563,1066 6,11148,23118,23228,23291,23369,23457, 26191,26999,29851,30009,30849,50852,5 4106,55904,56940,57162,57181,57590,57 829,64581,79109,79931,84174,85477,114 548,118788,124912,146850,149233,15188 8,153090,253260,338339,340061,375056, 387357,284,817,1437,1839,1847,1956,224 6,2549,3563,3568,3716,4140,5921,5922,6 711,8452,23239,25780,115727,152559,10 3,154,308,335,347,834,1794,2040,2693,26 97,3442,3554,4142,4907,5321,5654,5740, 5770,6095,6346,6772,6846,7004,7356,855 4,8651,9353,9469,9982,11221,27086,2734 7,51606,55690,60386,80762	K7,TGFBR2,KLF10,TLR2,TNFSF4,TXK,TYRO3,VEG FC,WIPF1,ZBTB16,GPR68,NCK2,TNFSF11,IRS2,RIP K2,TNFSF18,IL1RL1,CD83,GRAP2,AIM2,ELMO1,TA NK,RASGRP1,PSMD14,TRIB1,TLR6,VAV3,CXCL13, CD226,HHLA2,TAB2,PLCL2,FBXW11,PUM2,ABCB9, PTPN22,CYFIP2,ICOS,TBX21,PIK3R4,TRAT1,TLR9, KMT2E,DUSP22,PELI1,SLC39A10,WDFY1,ZP4,CLE C7A,MAPKAP1,TNIP3,SLA2,SCIN,NLRP3,PIK3AP1,S PACA3,PIK3R6,IL23R,BTLA,DAB2IP,RICTOR,CLEC 4D,TMEM173,MIA3,THEMIS,ANGPT1,CAMK2D,CS F2,HBEGF,DUSP5,EGFR,FGF1,GAB1,IL3RA,IL5RA,J AK1,MARK3,RASA1,RASA2,SPTBN1,CUL3,PHLPP1, RASGRP3,RASGRP4,PAQR3,ADAR,ADRB2,ANXA5, APOA1,APOD,CASP1,DOCK2,STOM,GHSR,GJA1,IF NA5,IL1R1,MAS1,NT5E,PLA2G4A,HTRA1,PTGIS,PT PN1,RORA,CCL1,STAT1,XCL2,TEAD4,SCGB1A1,PI AS1,SOCS1,SLIT2,CHST3,FGFBP1,DUSP10,FOXP1,S TK39,ATP6V1H,PACS1,SLC25A19,NDFIP1
	57	2_Member GO Biological Processes GO:0002684 免疫系プロセスの 正の調節	-14.18374272 -10.642 152/943	301,329,330,537,558,596,604,639,841,861 ,914,919,921,940,942,1230,1235,1236,124 0,1378,1380,1435,1436,1540,1690,1846,1 848,1880,1907,1960,2113,2185,2209,2296 ,2353,2534,2625,2672,3093,3320,3384,34 58,3479,3481,3559,3567,3575,3592,3596, 3600,3624,3635,3673,3702,3708,3709,378 3,3937,3965,4057,4068,4208,4214,4313,4 602,4772,4773,4790,5054,5063,5142,5144 ,5289,5290,5295,5567,5579,5591,5641,57 07,5716,5728,5734,5795,6197,6504,6850, 6885,7048,7071,7097,7292,7294,7301,742 4,7456,7704,8111,8440,8600,8660,8767,8 995,9173,9308,9402,9447,9844,10010,101 25,10213,10221,10333,10451,10563,1066 6,11148,23118,23228,23291,23369,23457, 26191,26999,29851,30009,30849,50852,5 4106,55904,56940,57162,57181,57590,57 829,64581,79109,79931,84174,85477,114 548,118788,124912,146850,149233,15188 8,153090,253260,338339,340061,375056, 387357	ANXA1,BIRC2,BIRC3,ATP6AP1,AXL,BCL2,BCL6,PR DM1,CASP8,RUNX1,CD2,CD247,CD5,CD28,CD86,C CR1,CCR6,CCR7,CMKLR1,CR1,CR2,CSF1,CSF1R,CY LD,COCH,DUSP4,DUSP6,GPR183,EDN2,EGR3,ETS1, PTK2B,FCGR1A,FOXC1,FOS,FYN,GATA3,GFI1,UBE 2K,HSP90AA1,ICAM2,IFNG,IGF1,IGF2,IL2RA,IL5,IL 7R,IL12A,IL13,IL15,INHBA,INPP5D,ITGA2,ITK,ITPR 1,ITPR2,KCNN4,LCP2,LGALS9,LTF,SH2D1A,MEF2C ,MAP3K1,MMP2,MYB,NFATC1,NFATC2,NFKB1,SE RPINE1,PAK3,PDE4B,PDE4D,PIK3C3,PIK3CA,PIK3R 1,PRKACB,PRKCB,PRKDC,LGMN,PSMD1,PSMD10, PTEN,PTGER4,PTPRJ,RPS6KA3,SLAMF1,SYK,MAP3 K7,TGFBR2,KLF10,TLR2,TNFSF4,TXK,TYRO3,VEG FC,WIPF1,ZBTB16,GPR68,NCK2,TNFSF11,IRS2,RIP K2,TNFSF18,IL1RL1,CD83,GRAP2,AIM2,ELMO1,TA NK,RASGRP1,PSMD14,TRIB1,TLR6,VAV3,CXCL13, CD226,HHLA2,TAB2,PLCL2,FBXW11,PUM2,ABCB9, PTPN22,CYFIP2,ICOS,TBX21,PIK3R4,TRAT1,TLR9, KMT2E,DUSP22,PELI1,SLC39A10,WDFY1,ZP4,CLE C7A,MAPKAP1,TNIP3,SLA2,SCIN,NLRP3,PIK3AP1,S PACA3,PIK3R6,IL23R,BTLA,DAB2IP,RICTOR,CLEC 4D,TMEM173,MIA3,THEMIS

【１１９９】

【表１１４】

58	2_Member GO Biological Processes GO:0002764 免疫応答調節シグナル 伝達経路	-10.1545911 -7.361 108/671	284,329,330,596,817,841,919,940,942,123 6,1378,1380,1437,1540,1839,1846,1847,1 848,1956,2209,2246,2353,2534,2549,2625 ,2672,3320,3384,3458,3559,3563,3567,35 68,3635,3702,3708,3709,3716,3783,3937, 3965,4057,4140,4208,4214,4772,4773,479 0,5063,5142,5144,5289,5290,5295,5567,5 579,5641,5707,5716,5728,5795,5921,5922 ,6197,6711,6850,6885,7097,7294,7301,74 56,8452,8660,8767,9402,9844,10010,1012 5,10213,10333,10451,10666,23118,23228, 23239,23291,23369,25780,26191,26999,3 0849,50852,54106,56940,57162,57181,57 590,64581,79109,79931,84174,115727,11 8788,152559,153090,253260,338339,3873 57	ANGPT1,BIRC2,BIRC3,BCL2,CAMK2D,CASP8,CD24 7,CD28,CD86,CCR7,CR1,CR2,CSF2,CYLD,HBEGF,D USP4,DUSP5,DUSP6,EGFR,FCGR1A,FGF1,FOS,FYN, GAB1,GATA3,GFI1,HSP90AA1,ICAM2,IFNG,IL2RA,I L3RA,IL5,IL5RA,INPP5D,ITK,ITPR1,ITPR2,JAK1,KC NN4,LCP2,LGALS9,LTF,MARK3,MEF2C,MAP3K1,N FATC1,NFATC2,NFKB1,PAK3,PDE4B,PDE4D,PIK3C 3,PIK3CA,PIK3R1,PRKACB,PRKCB,LGMN,PSMD1,P SMD10,PTEN,PTPRJ,RASA1,RASA2,RPS6KA3,SPTB N1,SYK,MAP3K7,TLR2,TXK,TYRO3,WIPF1,CUL3,IR S2,RIPK2,GRAP2,ELMO1,TANK,RASGRP1,PSMD14, TLR6,VAV3,CD226,TAB2,PLCL2,PHLPP1,FBXW11,P UM2,RASGRP3,PTPN22,CYFIP2,PIK3R4,TRAT1,TLR 9,DUSP22,PELI1,SLC39A10,WDFY1,CLEC7A,MAPK AP1,TNIP3,SLA2,RASGRP4,PIK3AP1,PAQR3,DAB2I P,RICTOR,CLEC4D,THEMIS
59	2_Member GO Biological Processes GO:0031347 防御反応の調節	-9.012903094 -6.464 119/798	103,154,301,308,329,330,335,347,604,834 ,841,919,940,942,1236,1378,1540,1690,17 94,1846,1848,2040,2113,2353,2534,2625, 2672,2693,2697,3093,3384,3442,3458,348 1,3554,3559,3592,3600,3673,3708,3709,3 716,3965,4057,4068,4142,4208,4214,4313 ,4772,4773,4790,4907,5054,5063,5289,53 21,5567,5641,5654,5707,5716,5734,5740, 5770,6095,6197,6346,6772,6846,6850,688 5,7004,7097,7292,7294,7301,7356,8554,8 600,8651,8767,8995,9173,9353,9447,9469 ,9844,9982,10010,10125,10213,10333,106 66,11221,23118,23291,23369,26191,2708 6,27347,30849,51606,54106,55690,57162, 57590,60386,64581,79931,80762,114548, 118788,146850,149233,153090,253260,33 8339,340061	ADAR,ADRB2,ANXA1,ANXA5,BIRC2,BIRC3,APOA 1,APOD,BCL6,CASP1,CASP8,CD247,CD28,CD86,CC R7,CR1,CYLD,COCH,DOCK2,DUSP4,DUSP6,STOM, ETS1,FOS,FYN,GATA3,GFI1,GHSR,GJA1,UBE2K,IC AM2,IFNA5,IFNG,IGF2,IL1R1,IL2RA,IL12A,IL15,ITG A2,ITPR1,ITPR2,JAK1,LGALS9,LTF,SH2D1A,MAS1, MEF2C,MAP3K1,MMP2,NFATC1,NFATC2,NFKB1,N T5E,SERPINE1,PAK3,PIK3C3,PLA2G4A,PRKACB,L GMN,HTRA1,PSMD1,PSMD10,PTGER4,PTGIS,PTPN 1,RORA,RPS6KA3,CCL1,STAT1,XCL2,SYK,MAP3K7 ,TEAD4,TLR2,TNFSF4,TXK,TYRO3,SCGB1A1,PIAS1 ,TNFSF11,SOCS1,RIPK2,TNFSF18,IL1RL1,SLIT2,AI M2,CHST3,ELMO1,FGFBP1,TANK,RASGRP1,PSMD 14,TLR6,CD226,DUSP10,TAB2,FBXW11,PUM2,PTPN 22,FOXP1,STK39,PIK3R4,ATP6V1H,TLR9,PACS1,PE LI1,WDFY1,SLC25A19,CLEC7A,TNIP3,NDFIP1,NLR P3,PIK3AP1,PIK3R6,IL23R,DAB2IP,RICTOR,CLEC4 D,TMEM173
60	2_Member GO Biological Processes GO:0002768 免疫応答調節細胞 表面受容体シグナル 伝達経路	-8.83665802 -6.307 87/527	284,596,817,841,919,940,942,1236,1378,1 380,1437,1839,1847,1848,1956,2209,2246 ,2353,2534,2549,2625,3320,3384,3458,35 59,3563,3567,3568,3635,3702,3708,3709, 3716,3783,3937,4140,4208,4214,4772,477 3,4790,5063,5142,5144,5290,5295,5567,5	ANGPT1,BCL2,CAMK2D,CASP8,CD247,CD28,CD86, CCR7,CR1,CR2,CSF2,HBEGF,DUSP5,DUSP6,EGFR,F CGR1A,FGF1,FOS,FYN,GAB1,GATA3,HSP90AA1,IC AM2,IFNG,IL2RA,IL3RA,IL5,IL5RA,INPP5D,ITK,ITP R1,ITPR2,JAK1,KCNN4,LCP2,MARK3,MEF2C,MAP3 K1,NFATC1,NFATC2,NFKB1,PAK3,PDE4B,PDE4D,P

【１２００】

【表１１５】

			579,5707,5716,5728,5795,5921,5922,6711,6850,6885,7294,7456,8452,8660,8767,9402,9844,10125,10213,10451,10666,23118,23228,23239,23291,25780,26191,26999,50852,56940,57181,64581,79109,84174,115727,152559,153090,253260,338339,387357	IK3CA,PIK3R1,PRKACB,PRKCB,PSMD1,PSMD10,PTEN,PTPRJ,RASA1,RASA2,SPTBN1,SYK,MAP3K7,TXK,WIPF1,CUL3,IRS2,RIPK2,GRAP2,ELMO1,RASGRP1,PSMD14,VAV3,CD226,TAB2,PLCL2,PHLPP1,FBXW11,RASGRP3,PTPN22,CYFIP2,TRAT1,DUSP22,SLC39A10,CLEC7A,MAPKAP1,SLA2,RASGRP4,PAQR3,DAB2IP,RICTOR,CLEC4D,THEMIS
61	2_Member GO Biological Processes GO:0002757 免疫応答活性化シグナル伝達	-8.31109752 -5.861 82/498	329,330,596,841,919,940,942,1236,1378,1380,1540,1846,1848,2209,2353,2534,2625,2672,3320,3384,3458,3635,3702,3708,3709,3783,3937,3965,4057,4208,4214,4772,4773,4790,5063,5142,5144,5289,5290,5295,5567,5579,5641,5707,5716,5728,5795,6197,6850,6885,7097,7294,7301,7456,8767,9402,9844,10010,10213,10333,10451,10666,23118,23228,23291,23369,26191,26999,30849,50852,54106,56940,57162,57181,57590,64581,79931,84174,118788,153090,338339,387357	BIRC2,BIRC3,BCL2,CASP8,CD247,CD28,CD86,CCR7,CR1,CR2,CYLD,DUSP4,DUSP6,FCGR1A,FOS,FYN,GATA3,GFI1,HSP90AA1,ICAM2,IFNG,INPP5D,ITK,ITPR1,ITPR2,KCNN4,LCP2,LGALS9,LTF,MEF2C,MAP3K1,NFATC1,NFATC2,NFKB1,PAK3,PDE4B,PDE4D,PIK3C3,PIK3CA,PIK3R1,PRKACB,PRKCB,LGMN,PSMD1,PSMD10,PTEN,PTPRJ,RPS6KA3,SYK,MAP3K7,TLR2,TXK,TYRO3,WIPF1,RIPK2,GRAP2,ELMO1,TANK,PSMD14,TLR6,VAV3,CD226,TAB2,PLCL2,FBXW11,PUM2,PTPN22,CYFIP2,PIK3R4,TRAT1,TLR9,DUSP22,PELI1,SLC39A10,WDFY1,CLEC7A,TNIP3,SLA2,PIK3AP1,DAB2IP,CLEC4D,THEMIS
62	2_Member GO Biological Processes GO:0045088 自然免疫応答の調節	-8.103811249 -5.694 70/404	103,329,330,841,942,1378,1540,1690,1846,1848,2353,2534,2672,3093,3384,3442,3458,3481,3592,3708,3709,3716,3965,4057,4068,4208,4214,4313,4772,4773,4790,5063,5289,5567,5641,5707,5716,5770,6197,6772,6850,6885,7097,7294,7301,8554,8651,8767,9447,10010,10125,10213,10333,10666,11221,23118,23291,23369,26191,30849,54106,57162,57590,64581,79931,118788,153090,338339,340061	ADAR,BIRC2,BIRC3,CASP8,CD86,CR1,CYLD,COCH,DUSP4,DUSP6,FOS,FYN,GFI1,UBE2K,ICAM2,IFNA5,IFNG,IGF2,IL12A,ITPR1,ITPR2,JAK1,LGALS9,LTF,SH2D1A,MEF2C,MAP3K1,MMP2,NFATC1,NFATC2,NFKB1,PAK3,PIK3C3,PRKACB,LGMN,PSMD1,PSMD10,PTPN1,RPS6KA3,STAT1,SYK,MAP3K7,TLR2,TXK,TYRO3,PIAS1,SOCS1,RIPK2,AIM2,TANK,RASGRP1,PSMD14,TLR6,CD226,DUSP10,TAB2,FBXW11,PUM2,PTPN22,PIK3R4,TLR9,PELI1,WDFY1,CLEC7A,TNIP3,PIK3AP1,PIK3R6,DAB2IP,CLEC4D,TMEM173
63	2_Member GO Biological Processes GO:0031349 防御反応の正の調節	-7.142745715 -4.848 72/443	329,330,841,940,942,1236,1540,1690,1846,1848,2353,2534,2672,2697,3093,3384,3592,3600,3673,3708,3709,3965,4057,4068,4208,4214,4313,4772,4773,4790,5054,5063,5289,5321,5567,5641,5707,5716,5734,6197,6346,6846,6850,6885,7097,7292,7294,8600,8767,8995,9173,9447,10010,10125,10213,10333,10666,23118,23291,23369,26191,30849,54106,57162,57590,64581,79931,118788,153090,338339,340061	BIRC2,BIRC3,CASP8,CD28,CD86,CCR7,CYLD,COCH,DUSP4,DUSP6,FOS,FYN,GFI1,GJA1,UBE2K,ICAM2,IL12A,IL15,ITGA2,ITPR1,ITPR2,LGALS9,LTF,SH2D1A,MEF2C,MAP3K1,MMP2,NFATC1,NFATC2,NFKB1,SERPINE1,PAK3,PIK3C3,PLA2G4A,PRKACB,LGMN,PSMD1,PSMD10,PTGER4,RPS6KA3,CCL1,XCL2,SYK,MAP3K7,TLR2,TNFSF4,TXK,TYRO3,TNFSF11,RIPK2,TNFSF18,IL1RL1,AIM2,TANK,RASGRP1,PSMD14,TLR6,CD226,TAB2,FBXW11,PUM2,PTPN22,PIK3R4,TLR9,PELI1,WDFY1,CLEC7A,TNIP3,PIK3AP1,DAB2IP,CLEC4D,TMEM173

【１２０１】

【表１１６】

64	2_Member GO Biological Processes GO:0050778 免疫応答の正の調節	-7.133055209 -4.848 99/678	301,329,330,596,841,919,940,942,1236,13 78,1380,1540,1690,1846,1848,2209,2353, 2534,2625,2672,3093,3320,3384,3458,359 2,3596,3600,3635,3702,3708,3709,3783,3 937,3965,4057,4068,4208,4214,4313,4602 ,4772,4773,4790,5063,5142,5144,5289,52 90,5295,5567,5579,5641,5707,5716,5728, 5795,6197,6850,6885,7097,7292,7294,730 1,7456,8767,9402,9447,9844,10010,10125 ,10213,10333,10451,10666,23118,23228,2 3291,23369,26191,26999,30009,30849,50 852,54106,56940,57162,57181,57590,578 29,64581,79931,84174,114548,118788,14 9233,153090,338339,340061,387357	ANXA1,BIRC2,BIRC3,BCL2,CASP8,CD247,CD28,CD 86,CCR7,CR1,CR2,CYLD,COCH,DUSP4,DUSP6,FCG R1A,FOS,FYN,GATA3,GFI1,UBE2K,HSP90AA1,ICA M2,IFNG,IL12A,IL13,IL15,INPP5D,ITK,ITPR1,ITPR2, KCNN4,LCP2,LGALS9,LTF,SH2D1A,MEF2C,MAP3K 1,MMP2,MYB,NFATC1,NFATC2,NFKB1,PAK3,PDE4 B,PDE4D,PIK3C3,PIK3CA,PIK3R1,PRKACB,PRKCB, LGMN,PSMD1,PSMD10,PTEN,PTPRJ,RPS6KA3,SYK, MAP3K7,TLR2,TNFSF4,TXK,TYRO3,WIPF1,RIPK2,G RAP2,AIM2,ELMO1,TANK,RASGRP1,PSMD14,TLR6 ,VAV3,CD226,TAB2,PLCL2,FBXW11,PUM2,PTPN22, CYFIP2,TBX21,PIK3R4,TRAT1,TLR9,DUSP22,PELI1, SLC39A10,WDFY1,ZP4,CLEC7A,TNIP3,SLA2,NLRP3 ,PIK3AP1,IL23R,DAB2IP,CLEC4D,TMEM173,THEMI S
65	2_Member GO Biological Processes GO:0002253 免疫応答の活性化	-6.984853506 -4.721 84/550	329,330,596,841,919,940,942,1236,1378,1 380,1540,1846,1848,2209,2353,2534,2625 ,2672,3320,3384,3458,3635,3702,3708,37 09,3783,3937,3965,4057,4208,4214,4772, 4773,4790,5063,5142,5144,5289,5290,529 5,5567,5579,5641,5707,5716,5728,5795,6 197,6850,6885,7097,7294,7301,7456,8767 ,9402,9447,9844,10010,10213,10333,1045 1,10666,23118,23228,23291,23369,26191, 26999,30849,50852,54106,56940,57162,5 7181,57590,64581,79931,84174,118788,1 53090,338339,340061,387357	BIRC2,BIRC3,BCL2,CASP8,CD247,CD28,CD86,CCR7 ,CR1,CR2,CYLD,DUSP4,DUSP6,FCGR1A,FOS,FYN,G ATA3,GFI1,HSP90AA1,ICAM2,IFNG,INPP5D,ITK,ITP R1,ITPR2,KCNN4,LCP2,LGALS9,LTF,MEF2C,MAP3 K1,NFATC1,NFATC2,NFKB1,PAK3,PDE4B,PDE4D,P IK3C3,PIK3CA,PIK3R1,PRKACB,PRKCB,LGMN,PS MD1,PSMD10,PTEN,PTPRJ,RPS6KA3,SYK,MAP3K7, TLR2,TXK,TYRO3,WIPF1,RIPK2,GRAP2,AIM2,ELM O1,TANK,PSMD14,TLR6,VAV3,CD226,TAB2,PLCL2, FBXW11,PUM2,PTPN22,CYFIP2,PIK3R4,TRAT1,TLR 9,DUSP22,PELI1,SLC39A10,WDFY1,CLEC7A,TNIP3, SLA2,PIK3AP1,DAB2IP,CLEC4D,TMEM173,THEMIS
66	2_Member GO Biological Processes GO:0045089 自然免疫応答の 正の調節	-6.636562543 -4.427 58/339	329,330,841,942,1540,1690,1846,1848,23 53,2534,2672,3093,3384,3592,3708,3709, 3965,4057,4068,4208,4214,4313,4772,477 3,4790,5063,5289,5567,5641,5707,5716,6 197,6850,6885,7097,7294,7301,8767,9447 ,10010,10125,10213,10333,10666,23118,2 3291,23369,26191,30849,54106,57162,57 590,64581,79931,118788,153090,338339, 340061	BIRC2,BIRC3,CASP8,CD86,CYLD,COCH,DUSP4,DU SP6,FOS,FYN,GFI1,UBE2K,ICAM2,IL12A,ITPR1,ITP R2,LGALS9,LTF,SH2D1A,MEF2C,MAP3K1,MMP2,N FATC1,NFATC2,NFKB1,PAK3,PIK3C3,PRKACB,LG MN,PSMD1,PSMD10,RPS6KA3,SYK,MAP3K7,TLR2, TXK,TYRO3,RIPK2,AIM2,TANK,RASGRP1,PSMD14, TLR6,CD226,TAB2,FBXW11,PUM2,PTPN22,PIK3R4, TLR9,PELI1,WDFY1,CLEC7A,TNIP3,PIK3AP1,DAB2 IP,CLEC4D,TMEM173
67	2_Member GO Biological Processes GO:0002429 免疫応答活性化細胞表面	-5.805251721 -3.775 56/342	596,841,919,940,1236,1378,1380,2209,25 34,2625,3320,3384,3458,3635,3702,3708, 3709,3783,3937,4208,4772,4773,4790,506 3,5142,5144,5290,5295,5567,5579,5707,5	BCL2,CASP8,CD247,CD28,CCR7,CR1,CR2,FCGR1A, FYN,GATA3,HSP90AA1,ICAM2,IFNG,INPP5D,ITK,I TPR1,ITPR2,KCNN4,LCP2,MEF2C,NFATC1,NFATC2, NFKB1,PAK3,PDE4B,PDE4D,PIK3CA,PIK3R1,PRKA

【１２０２】

【表１１７】

	受容体シグナル伝達経路		716,5728,5795,6850,6885,7294,7456,8767,9402,9844,10213,10451,10666,23118,23232,23291,26191,26999,50852,56940,57181,64581,84174,338339,387357	CB,PRKCB,PSMD1,PSMD10,PTEN,PTPRJ,SYK,MAP3K7,TXK,WIPF1,RIPK2,GRAP2,ELMO1,PSMD14,VAV3,CD226,TAB2,PLCL2,FBXW11,PTPN22,CYFIP2,TRAT1,DUSP22,SLC39A10,CLEC7A,SLA2,CLEC4D,THEMIS
68	2_Member GO Biological Processes GO:0002218 自然免疫応答の活性化	-5.605050038 -3.618 50/297	329,330,841,942,1540,1846,1848,2353,2534,2672,3384,3708,3709,3965,4057,4208,4214,4772,4773,4790,5063,5289,5567,5641,5707,5716,6197,6850,6885,7097,7301,8767,9447,10010,10213,10333,23118,23291,23369,26191,30849,54106,57162,57590,64581,79931,118788,153090,338339,340061	BIRC2,BIRC3,CASP8,CD86,CYLD,DUSP4,DUSP6,FOS,FYN,GFI1,ICAM2,ITPR1,ITPR2,LGALS9,LTF,MEF2C,MAP3K1,NFATC1,NFATC2,NFKB1,PAK3,PIK3C3,PRKACB,LGMN,PSMD1,PSMD10,RPS6KA3,SYK,MAP3K7,TLR2,TYRO3,RIPK2,AIM2,TANK,PSMD14,TLR6,TAB2,FBXW11,PUM2,PTPN22,PIK3R4,TLR9,PELI1,DAB2IP,CLEC4D,TMEM173
69	2_Member GO Biological Processes GO:0002224 toll 様受容体シグナル伝達経路	-5.305184847 -3.351 32/161	329,330,841,942,1846,1848,2353,2672,2765,4057,4208,4214,4790,5289,5641,6197,6885,7097,7301,8767,10010,10333,23118,23291,26191,30849,54106,57162,57590,79931,118788,153090	BIRC2,BIRC3,CASP8,CD86,DUSP4,DUSP6,FOS,GFI1,LGALS9,LTF,MEF2C,MAP3K1,NFKB1,PIK3C3,LGMN,RPS6KA3,MAP3K7,TLR2,TYRO3,RIPK2,TANK,TLR6,TAB2,FBXW11,PTPN22,PIK3R4,TLR9,PELI1,WDFY1,TNIP3,PIK3AP1,DAB2IP
70	2_Member GO Biological Processes GO:0002758 自然免疫応答活性化シグナル伝達	-5.200463052 -3.261 48/290	329,330,841,942,1540,1846,1848,2353,2534,2672,3384,3708,3709,3965,4057,4208,4214,4772,4773,4790,5063,5289,5567,5641,5707,5716,6197,6850,6885,7097,7301,8767,10010,10213,10333,23118,23291,23369,26191,30849,54106,57162,57590,64581,79931,118788,153090,338339	BIRC2,BIRC3,CASP8,CD86,CYLD,DUSP4,DUSP6,FOS,FYN,GFI1,ICAM2,ITPR1,ITPR2,LGALS9,LTF,MEF2C,MAP3K1,NFATC1,NFATC2,NFKB1,PAK3,PIK3C3,PRKACB,LGMN,PSMD1,PSMD10,RPS6KA3,SYK,MAP3K7,TLR2,TYRO3,RIPK2,TANK,PSMD14,TLR6,TAB2,FBXW11,PUM2,PTPN22,PIK3R4,TLR9,PELI1,WDFY1,CLEC7A,TNIP3,PIK3AP1,DAB2IP,CLEC4D
71	2_Member GO Biological Processes GO:0050851 抗原受容体媒介シグナル伝達経路	-5.192363458 -3.255 40/225	596,919,940,1236,2534,2625,3458,3635,3702,3783,3937,4208,4773,4790,5063,5142,5144,5290,5295,5579,5707,5716,5728,5795,6850,6885,7294,8767,9402,10213,10451,50852,56940,57181,84174,387357	BCL2,CD247,CD28,CCR7,FYN,GATA3,IFNG,INPP5D,ITK,KCNN4,LCP2,MEF2C,NFATC2,NFKB1,PAK3,PDE4B,PDE4D,PIK3CA,PIK3R1,PRKCB,PSMD1,PSMD10,PTEN,PTPRJ,SYK,MAP3K7,TXK,RIPK2,GRAP2,SMD14,VAV3,TAB2,PLCL2,FBXW11,PTPN22,TRAT1,DUSP22,SLC39A10,SLA2,THEMIS
72	2_Member GO Biological Processes GO:0034142 toll 様受容体4シグナル伝達経路	-4.711745438 -2.868 25/119	329,330,841,1846,1848,2353,3965,4057,4208,4214,4790,6197,6885,7097,8767,10010,10333,23118,23291,26191,57162,57590,79931,118788,153090	BIRC2,BIRC3,CASP8,DUSP4,DUSP6,FOS,LGALS9,LTF,MEF2C,MAP3K1,NFKB1,RPS6KA3,MAP3K7,TLR2,RIPK2,TANK,TLR6,TAB2,FBXW11,PTPN22,PELI1,WDFY1,TNIP3,PIK3AP1,DAB2IP
73	2_Member GO Biological Processes GO:0002221 パターン認識受容体	-4.668281222 -2.830 35/196	329,330,841,942,1540,1846,1848,2353,2672,3965,4057,4208,4214,4790,5289,5641,6197,6885,7097,7301,8767,10010,10333,23118,23291,23369,26191,30849,54106,57	BIRC2,BIRC3,CASP8,CD86,CYLD,DUSP4,DUSP6,FOS,GFI1,LGALS9,LTF,MEF2C,MAP3K1,NFKB1,PIK3C3,LGMN,RPS6KA3,MAP3K7,TLR2,TYRO3,RIPK2,TANK,TLR6,TAB2,FBXW11,PUM2,PTPN22,PIK3R4,TL

【１２０３】

【表１１８】

	シグナル伝達経路		162,57590,64581,79931,118788,153090	R9,PELI1,WDFY1,CLEC7A,TNIP3,PIK3AP1,DAB2IP
74	2_Member GO Biological Processes GO:0050852 T細胞受容体シグナル 伝達経路	-4.490996007 -2.680 31/168	919,940,1236,2534,2625,3458,3635,3702, 3783,3937,4790,5063,5142,5144,5290,529 5,5707,5716,5728,5795,6885,7294,8767,9 402,10213,23118,23291,26191,50852,569 40,387357	CD247,CD28,CCR7,FYN,GATA3,IFNG,INPP5D,ITK,K CNN4,LCP2,NFKB1,PAK3,PDE4B,PDE4D,PIK3CA,PI K3R1,PSMD1,PSMD10,PTEN,PTPRJ,MAP3K7,TXK,R IPK2,GRAP2,PSMD14,TAB2,FBXW11,PTPN22,TRAT 1,DUSP22,THEMIS
75	2_Member GO Biological Processes GO:0034162 toll 様受容体9シグナル 伝達経路	-3.051091816 -1.530 16/79	1846,1848,2353,4208,4214,4790,5289,619 7,6885,8767,23118,23291,30849,54106,57 162,118788	DUSP4,DUSP6,FOS,MEF2C,MAP3K1,NFKB1,PIK3C3 ,RPS6KA3,MAP3K7,RIPK2,TAB2,FBXW11,PIK3R4,T LR9,PELI1,PIK3AP1
76	2_Member GO Biological Processes GO:0034138 toll 様受容体3シグナル 伝達経路	-2.839047488 -1.382 18/98	329,330,841,942,1846,1848,2353,4208,47 90,6197,6885,8767,10010,23118,23291,26 191,57162,57590	BIRC2,BIRC3,CASP8,CD86,DUSP4,DUSP6,FOS,MEF 2C,NFKB1,RPS6KA3,MAP3K7,RIPK2,TANK,TAB2,F BXW11,PTPN22,PELI1,WDFY1
77	2_Member GO Biological Processes GO:0034134 toll 様受容体2シグナル 伝達経路	-2.75506399 -1.319 16/84	1846,1848,2353,3965,4208,4214,4790,619 7,6885,7097,8767,10333,23118,23291,571 62,118788	DUSP4,DUSP6,FOS,LGALS9,MEF2C,MAP3K1,NFKB 1,RPS6KA3,MAP3K7,TLR2,RIPK2,TLR6,TAB2,FBX W11,PELI1,PIK3AP1
78	2_Member GO Biological Processes GO:0038124 toll 様受容体 TLR6:TLR2 シグナル 伝達経路	-2.342381479 -1.016 14/76	1846,1848,2353,4208,4214,4790,6197,688 5,7097,8767,10333,23118,23291,57162	DUSP4,DUSP6,FOS,MEF2C,MAP3K1,NFKB1,RPS6K A3,MAP3K7,TLR2,RIPK2,TLR6,TAB2,FBXW11,PELI 1
79	2_Member GO Biological Processes GO:0038123 toll 様受容体 TLR1:TLR2シグナル 伝達経路	-2.342381479 -1.016 14/76	1846,1848,2353,4208,4214,4790,6197,688 5,7097,8767,10333,23118,23291,57162	DUSP4,DUSP6,FOS,MEF2C,MAP3K1,NFKB1,RPS6K A3,MAP3K7,TLR2,RIPK2,TLR6,TAB2,FBXW11,PELI 1
80	2_Member GO Biological Processes GO:0002756 MyD88依存性 toll 様受容体シグナル 伝達経路	-2.338719587 -1.015 15/84	329,330,841,1846,1848,2353,4208,4790,6 197,6885,8767,10010,23118,23291,79931	BIRC2,BIRC3,CASP8,DUSP4,DUSP6,FOS,MEF2C,NF KB1,RPS6KA3,MAP3K7,RIPK2,TANK,TAB2,FBXW1 1,TNIP3

【１２０４】

【表１１９】

81	2_Member GO Biological Processes GO:0002755 MyD88 依存性toll様 受容体シグナル 伝達経路	-2.193138427 -0.915 15/87	1846,1848,2353,4208,4214,4790,6197,688 5,7097,8767,10333,23118,23291,54106,57 162	DUSP4,DUSP6,FOS,MEF2C,MAP3K1,NFKB1,RPS6K A3,MAP3K7,TLR2,RIPK2,TLR6,TAB2,FBXW11,TLR9 ,PELI1
82	2_Member GO Biological Processes GO:0002223 刺激性C型レクチン 受容体シグナル 伝達経路	-2.097316204 -0.853 19/123	841,2534,3384,3708,3709,4772,4773,4790 ,5063,5567,5707,5716,6850,6885,10213,2 3118,23291,64581,338339	CASP8,FYN,ICAM2,ITPR1,ITPR2,NFATC1,NFATC2, NFKB1,PAK3,PRKACB,PSMD1,PSMD10,SYK,MAP3 K7,PSMD14,TAB2,FBXW11,CLEC7A,CLEC4D
83	2_Member GO Biological Processes GO:0035666 TRIF 依存性toll様 受容体シグナル 伝達経路	-2.091384559 -0.849 14/81	329,330,841,1846,1848,2353,4208,4790,6 197,6885,8767,10010,23118,23291	BIRC2,BIRC3,CASP8,DUSP4,DUSP6,FOS,MEF2C,NF KB1,RPS6KA3,MAP3K7,RIPK2,TANK,TAB2,FBXW1 1
84	2_Member GO Biological Processes GO:0002220 自然免疫応答活性化 細胞表面受容体 シグナル伝達経路	-2.023647181 -0.798 19/125	841,2534,3384,3708,3709,4772,4773,4790 ,5063,5567,5707,5716,6850,6885,10213,2 3118,23291,64581,338339	CASP8,FYN,ICAM2,ITPR1,ITPR2,NFATC1,NFATC2, NFKB1,PAK3,PRKACB,PSMD1,PSMD10,SYK,MAP3 K7,PSMD14,TAB2,FBXW11,CLEC7A,CLEC4D
85	3_Summary GO Biological Processes GO:0007169 膜貫通受容体タンパク質 チロシンキナーゼシグナル 伝達経路	-12.45003744 -9.472 145/928	27,113,154,238,284,347,356,374,526,528, 537,558,814,817,836,860,925,940,942,143 5,1436,1437,1499,1536,1759,1839,1846,1 847,1848,1946,1956,2060,2099,2185,2246 ,2257,2296,2534,2549,2625,2675,2692,26 93,3320,3479,3481,3516,3559,3563,3567, 3568,3672,3702,3708,3709,3716,3937,414 0,4145,4208,4313,4653,4790,4920,5063,5 137,5289,5290,5295,5494,5564,5567,5579 ,5584,5641,5707,5716,5728,5739,5770,57 91,5793,5795,5921,5922,6197,6314,6383, 6461,6711,6720,6772,6850,7074,7294,742 4,7498,7531,8440,8452,8569,8651,8660,8 767,8828,8997,9146,9844,9982,10018,101 25,10126,10213,10252,10451,11082,1115	ABL2,ADCY7,ADRB2,ALK,ANGPT1,APOD,FASLG, AREG,ATP6V1B2,ATP6V1C1,ATP6AP1,AXL,CAMK 4,CAMK2D,CASP3,RUNX2,CD8A,CD28,CD86,CSF1, CSF1R,CSF2,CTNNB1,CYBB,DNM1,HBEGF,DUSP4, DUSP5,DUSP6,EFNA5,EGFR,EPS15,ESR1,PTK2B,FG F1,FGF12,FOXC1,FYN,GAB1,GATA3,GFRA2,GHRH R,GHSR,HSP90AA1,IGF1,IGF2,RBPJ,IL2RA,IL3RA,I L5,IL5RA,ITGA1,ITK,ITPR1,ITPR2,JAK1,LCP2,MAR K3,MATK,MEF2C,MMP2,MYOC,NFKB1,ROR2,PAK3 ,PDE1C,PIK3C3,PIK3CA,PIK3R1,PPM1A,PRKAB1,PR KACB,PRKCB,PRKCI,LGMN,PSMD1,PSMD10,PTEN, PTGIR,PTPN1,PTPRE,PTPRG,PTPRJ,RASA1,RASA2, RPS6KA3,ATXN7,SDC2,SHB,SPTBN1,SREBF1,STAT 1,SYK,TIAM1,TXK,VEGFC,XDH,YWHAE,NCK2,CU L3,MKNK1,SOCS1,IRS2,RIPK2,NRP2,KALRN,HGS,E

【１２０５】

【表１２０】

	6,11214,23122,23239,23545,25780,25976, 26037,26230,26509,26999,30849,50650,5 0852,51422,51606,54106,54206,54541,55 023,79109,84159,103910,114882,115727, 121512,152559,153090,253260,81,329,33 0,335,444,596,834,841,960,1230,1236,164 7,1687,1880,1896,1906,2074,2146,2244,2 697,3458,3592,3596,3600,3688,3814,3965 ,4057,4142,4214,4853,5326,5734,6346,65 04,6754,6846,6885,7097,7476,7852,8600, 8743,8995,9064,9218,9290,10333,10507,1 0550,10783,10855,10920,11184,23118,23 369,26191,28996,29949,53832,54602,552 23,56911,56940,57162,57708,60675,7915 6,80762,90441,92140,112464,118788,128 239,146850,149233,168667,200734,25574 3,388121,317,463,649,753,1030,1149,145 3,1960,2335,2353,3037,3077,3397,3554,3 975,3987,4092,4435,4488,5054,5654,6262 ,6423,6660,7048,7049,7071,7123,7356,82 39,8573,9353,10140,10563,23327,25937,5 0848,51256,51741,56937,63893,64750,28 3149,494470,301,308,339,440,476,1393,1 407,1583,2104,2180,2494,2673,2908,3624 ,3673,3990,4082,4478,5021,5547,5591,59 62,6095,6446,6751,7253,7292,7352,7421, 7490,7849,8195,8204,8554,8648,8856,906 3,9604,9734,10002,10268,23543,27086,51 366,54331,55970,64754,84109,90390,255 738,333,493,540,610,682,1134,1316,1808, 1811,1959,2796,3033,3269,3663,4048,425 8,5032,5142,5144,5321,6506,6609,8061,9 173,51141,54434,55328,56729,84152,123 4,1889,3756,6653,7301,8428,9448,10221, 10771,11221,23291,27347,28951,51765,5 4986,57091,83605,131096,154043,286,28 7,288,323,1232,1233,1235,1237,1240,129 3,1525,1794,1907,2596,2668,2829,3680,3 786,3800,3983,4897,5288,5800,6441,6480 ,7903,8609,8650,9369,9855,10154,10487,	LMO1,FGFBP1,BCL2L11,RASGRP1,DNAL4,PSMD14 ,SPRY1,VAV3,ESM1,PTP4A3,AKAP13,CLASP2,PHLP P1,ATP6V0A2,RASGRP3,TIPARP,SIPA1L1,TIAM2,M YOF,CYFIP2,PIK3R4,ARHGEF3,TRAT1,PRKAG2,AT P6V1H,TLR9,ERRFI1,DDIT4,PHIP,MAPKAP1,ARID5 B,MYL12B,OSBPL8,RASGRP4,FGD4,PAQR3,DAB2I P,RICTOR,ACTN4,BIRC2,BIRC3,APOA1,ASPH,BCL2 ,CASP1,CASP8,CD44,CCR1,CCR7,GADD45A,DFNA5 ,GPR183,EDA,EDN1,ERCC6,EZH2,FGB,GJA1,IFNG,I L12A,IL13,IL15,ITGB1,KISS1,LGALS9,LTF,MAS1,M AP3K1,NOTCH2,PLAGL2,PTGER4,CCL1,SLAMF1,S STR4,XCL2,MAP3K7,TLR2,WNT7A,CXCR4,TNFSF1 1,TNFSF10,TNFSF18,MAP3K6,VAPA,GPR55,TLR6,S EMA4D,ARL6IP5,NEK6,HPSE,COPS8,MAP4K1,TAB 2,PUM2,PTPN22,HIPK2,IL19,IL20RA,NDFIP2,TRIM6 2,MAP3K7CL,DUSP22,PELI1,MIER1,PROK2,PLEKH F1,NDFIP1,ZNF622,MTDH,PRKCDBP,PIK3AP1,IQG AP3,PIK3R6,IL23R,BMPER,SPRED2,NPNT,TNFAIP8 L3,APAF1,ZFHX3,BMP1,LDLRAD4,CDKN2B,CIDEA ,CSNK1D,EGR3,FN1,FOS,HAS2,HFE,ID1,IL1R1,LHX 1,LIMS1,SMAD7,CITED1,MSX2,SERPINE1,HTRA1,R YR2,SFRP2,SOX5,TGFBR2,TGFBR3,KLF10,CLEC3B, SCGB1A1,USP9X,CASK,SLIT2,TOB1,CXCL13,NEDD 4L,WWTR1,F11R,TBC1D7,WWOX,PMEPA1,UBE2O, SMURF2,BCL9L,RNF165,ANXA1,ANXA5,APOBEC1, ASNS,ATP1A1,CRHBP,CRY1,CYP11A1,ESRRG,ACS L1,NR5A2,GFPT1,NR3C1,INHBA,ITGA2,LIPC,MARC KS,MSN,OXTR,PRCP,PRKDC,RDX,RORA,SGK1,SST R1,TSHR,TNFSF4,UCP3,VDR,WT1,PAX8,MKKS,NRI P1,PIAS1,NCOA1,NR1I2,PIAS2,RNF14,HDAC9,NR2E 3,RAMP3,RBFOX2,FOXP1,UBR5,GNG2,GNG12,SMY D3,QRFPR,MED30,PCSK9,APLP1,ATP2B4,ATP7B,H CN2,BSG,CHRNA1,KLF6,DPYSL2,SLC26A3,EGR2,G NRH1,HADH,HRH1,IRF5,LTA4H,MGST2,P2RY11,PD E4B,PDE4D,PLA2G4A,SLC1A2,SMPD1,FOSL1,IL1RL 1,INSIG2,SSH1,RNLS,RETN,PPP1R1B,CCR5,ECE1,K CNH1,SORL1,TYRO3,STK24,MAP4K4,TRIB1,ZMYN D11,DUSP10,FBXW11,STK39,TRIB2,STK26,ULK4,C ASS4,CCM2,KCNH8,CNKSR3,ANK1,ANK2,ANK3,A PBB2,CCR3,CCR4,CCR6,CCR8,CMKLR1,COL6A3,C	

【１２０６】

【表１２１】

			10800,22885,23396,55079,57556,64218,1 20425,284340,302,894,3093,3442,5912,84 12,51429,57600,57829,115825,116496,21 9771,103,900,2776,5569,9467,29982,5569 7,84417,84959,94032,340061,4772,4773,9 402,919,2209,7456,338339	XADR,DOCK2,EDN2,GAP43,GDNF,XCR1,ITGA9,KC NQ3,KIF5C,ABLIM1,NRCAM,PIK3C2G,PTPRO,SFTP D,ST6GAL1,ST8SIA4,KLF7,NUMB,NRXN3,FARP2,P LXNC1,CAP1,CYSLTR1,ABLIM3,PIP5K1C,FEZF2,SE MA6A,SEMA4A,JAML,CXCL17,ANXA2,CCND2,UB E2K,IFNA5,RAP2B,BCAR3,SNX9,FNIP2,ZP4,WDFY2 ,FAM129A,CCNY,ADAR,CCNG1,GNAQ,PKIA,SH3B P5,NRBF2,VAC14,C2orf40,UBASH3B,CAMK2N2,TM EM173,NFATC1,NFATC2,GRAP2,CD247,FCGR1A,W IPF1,CLEC4D
86	3_Member GO Biological Processes GO:0007169 膜貫通受容体タンパク質 チロシンキナーゼ シグナル伝達経路	-12.45003744 -9.472 145/928	27,113,154,238,284,347,356,374,526,528, 537,558,814,817,836,860,925,940,942,143 5,1436,1437,1499,1536,1759,1839,1846,1 847,1848,1946,1956,2060,2099,2185,2246 ,2257,2296,2534,2549,2625,2675,2692,26 93,3320,3479,3481,3516,3559,3563,3567, 3568,3672,3702,3708,3709,3716,3937,414 0,4145,4208,4313,4653,4790,4920,5063,5 137,5289,5290,5295,5494,5564,5567,5579 ,5584,5641,5707,5716,5728,5739,5770,57 91,5793,5795,5921,5922,6197,6314,6383, 6461,6711,6720,6772,6850,7074,7294,742 4,7498,7531,8440,8452,8569,8651,8660,8 767,8828,8997,9146,9844,9982,10018,101 25,10126,10213,10252,10451,11082,1115 6,11214,23122,23239,23545,25780,25976, 26037,26230,26509,26999,30849,50650,5 0852,51422,51606,54106,54206,54541,55 023,79109,84159,103910,114882,115727, 121512,152559,153090,253260	ABL2,ADCY7,ADRB2,ALK,ANGPT1,APOD,FASLG, AREG,ATP6V1B2,ATP6V1C1,ATP6AP1,AXL,CAMK 4,CAMK2D,CASP3,RUNX2,CD8A,CD28,CD86,CSF1, CSF1R,CSF2,CTNNB1,CYBB,DNM1,HBEGF,DUSP4, DUSP5,DUSP6,EFNA5,EGFR,EPS15,ESR1,PTK2B,FG F1,FGF12,FOXC1,FYN,GAB1,GATA3,GFRA2,GHRH R,GHSR,HSP90AA1,IGF1,IGF2,RBPJ,IL2RA,IL3RA,I L5,IL5RA,ITGA1,ITK,ITPR1,ITPR2,JAK1,LCP2,MAR K3,MATK,MEF2C,MMP2,MYOC,NFKB1,ROR2,PAK3 ,PDE1C,PIK3C3,PIK3CA,PIK3R1,PPM1A,PRKAB1,PR KACB,PRKCB,PRKCI,LGMN,PSMD1,PSMD10,PTEN, PTGIR,PTPN1,PTPRE,PTPRG,PTPRJ,RASA1,RASA2, RPS6KA3,ATXN7,SDC2,SHB,SPTBN1,SREBF1,STAT 1,SYK,TIAM1,TXK,VEGFC,XDH,YWHAE,NCK2,CU L3,MKNK1,SOCS1,IRS2,RIPK2,NRP2,KALRN,HGS,E LMO1,FGFBP1,BCL2L11,RASGRP1,DNAL4,PSMD14 ,SPRY1,VAV3,ESM1,PTP4A3,AKAP13,CLASP2,PHLP P1,ATP6V0A2,RASGRP3,TIPARP,SIPA1L1,TIAM2,M YOF,CYFIP2,PIK3R4,ARHGEF3,TRAT1,PRKAG2,AT P6V1H,TLR9,ERRFI1,DDIT4,PHIP,MAPKAP1,ARID5 B,MYL12B,OSBPL8,RASGRP4,FGD4,PAQR3,DAB2I P,RICTOR
87	3_Member GO Biological Processes GO:1902533 細胞内シグナル 伝達の正の調節	-10.24654239 -7.426 144/983	81,154,238,284,329,330,335,356,444,537, 558,596,817,834,841,925,940,960,1230,12 36,1435,1436,1437,1499,1647,1687,1839, 1847,1848,1880,1896,1906,1956,2074,209 9,2146,2185,2244,2246,2534,2549,2625,2 697,3458,3479,3481,3559,3563,3567,3568 ,3592,3596,3600,3672,3688,3716,3814,39 65,4057,4140,4142,4214,4653,4853,5063,	ACTN4,ADRB2,ALK,ANGPT1,BIRC2,BIRC3,APOA1, FASLG,ASPH,ATP6AP1,AXL,BCL2,CAMK2D,CASP1 ,CASP8,CD8A,CD28,CD44,CCR1,CCR7,CSF1,CSF1R, CSF2,CTNNB1,GADD45A,DFNA5,HBEGF,DUSP5,D USP6,GPR183,EDA,EDN1,EGFR,ERCC6,ESR1,EZH2, PTK2B,FGB,FGF1,FYN,GAB1,GATA3,GJA1,IFNG,IG F1,IGF2,IL2RA,IL3RA,IL5,IL5RA,IL12A,IL13,IL15,IT GA1,ITGB1,JAK1,KISS1,LGALS9,LTF,MARK3,MAS1

【１２０７】

【表１２２】

			5326,5494,5579,5707,5716,5728,5734,5739,5770,5795,5921,5922,6346,6504,6711,6754,6846,6850,6885,7074,7097,7476,7498,7852,8440,8452,8600,8651,8660,8743,8767,8995,9064,9218,9290,10018,10125,10213,10333,10507,10550,10783,10855,10920,11184,23118,23369,25780,26191,28996,29949,50852,53832,54106,54602,55223,56911,56940,57162,57708,60675,79156,80762,90441,92140,112464,114882,115727,118788,128239,146850,149233,152559,153090,168667,200734,253260,255743,383121	,MAP3K1,MYOC,NOTCH2,PAK3,PLAGL2,PPM1A,PRKCB,PSMD1,PSMD10,PTEN,PTGER4,PTGIR,PTPN1,PTPRJ,RASA1,RASA2,CCL1,SLAMF1,SPTBN1,SSTR4,XCL2,SYK,MAP3K7,TIAM1,TLR2,WNT7A,XDH,CXCR4,NCK2,CUL3,TNFSF11,SOCS1,IRS2,TNFSF10,IPK2,TNFSF18,MAP3K6,VAPA,GPR55,BCL2L11,RASGRP1,PSMD14,TLR6,SEMA4D,ARL6IP5,NEK6,HPSE,COPS8,MAP4K1,TAB2,PUM2,RASGRP3,PTPN22,HIPK2,IL19,TRAT1,IL20RA,TLR9,NDFIP2,TRIM62,MAP3K7CL,DUSP22,PELI1,MIER1,PROK2,PLEKHF1,NDFIP1,ZNF622,MTDH,PRKCDBP,OSBPL8,RASGRP4,PIK3AP1,IQGAP3,PIK3R6,IL23R,PAQR3,DAB2IP,BMPER,SPRED2,RICTOR,NPNT,TNFAIP8L3
88	3_Member GO Biological Processes GO:0070848 成長因子に対する応答	-9.39558867 -6.788 136/938	113,284,317,335,356,463,649,753,814,817,836,860,940,942,960,1030,1149,1437,1453,1499,1839,1846,1847,1848,1906,1956,1960,2246,2257,2296,2335,2353,2534,2549,2625,3037,3077,3397,3516,3554,3559,3563,3567,3568,3688,3708,3709,3716,3975,3987,4092,4140,4208,4435,4488,4790,4920,5054,5137,5290,5295,5494,5567,5579,5584,5654,5707,5716,5728,5770,5921,5922,6197,6262,6423,6660,6711,6885,7048,7049,7071,7074,7123,7356,7424,7476,7498,7531,8239,8452,8569,8573,8660,8767,8824,8997,9353,9982,10018,10125,10126,10140,10213,10252,10451,10563,11156,11211,23239,23327,25780,25937,26230,26509,28996,50650,50848,50852,51256,51741,54206,54541,56937,56940,63893,64750,79109,115727,121512,152559,153090,168667,253260,255743,283149,494470	ADCY7,ANGPT1,APAF1,APOA1,FASLG,ZFHX3,BMP1,LDLRAD4,CAMK4,CAMK2D,CASP3,RUNX2,CD28,CD86,CD44,CDKN2B,CIDEA,CSF2,CSNK1D,CTNNB1,HBEGF,DUSP4,DUSP5,DUSP6,EDN1,EGFR,EGR3,FGF1,FGF12,FOXC1,FN1,FOS,FYN,GAB1,GATA3,HAS2,HFE,ID1,RBPJ,IL1R1,IL2RA,IL3RA,IL5,IL5RA,ITGB1,ITPR1,ITPR2,JAK1,LHX1,LIMS1,SMAD7,MARK3,MEF2C,CITED1,MSX2,NFKB1,ROR2,SERPINE1,PDE1C,PIK3CA,PIK3R1,PPM1A,PRKACB,PRKCB,PRKCI,HTRA1,PSMD1,PSMD10,PTEN,PTPN1,RASA1,RASA2,RPS6KA3,RYR2,SFRP2,SOX5,SPTBN1,MAP3K7,TGFBR2,TGFBR3,KLF10,TIAM1,CLEC3B,SCGB1A1,VEGFC,WNT7A,XDH,YWHAE,USP9X,CUL3,MKNK1,CASK,IRS2,RIPK2,NRP2,KALRN,SLIT2,FGFBP1,BCL2L11,RASGRP1,DNAL4,TOB1,PSMD14,SPRY1,VAV3,CXCL13,PTP4A3,AKAP13,PHLPP1,NEDD4L,RASGRP3,WWTR1,TIAM2,MYOF,HIPK2,ARHGEF3,F11R,TRAT1,TBC1D7,WWOX,ERRFI1,DDIT4,PMEPA1,DUSP22,UBE2O,SMURF2,MAPKAP1,RASGRP4,FGD4,PAQR3,DAB2IP,BMPER,RICTOR,NPNT,BCL9L,RNF165
89	3_Member GO Biological Processes GO:0032870 ホルモン刺激に対する細胞応答	-9.393669113 -6.788 123/822	113,284,301,308,339,440,476,526,528,537,817,1393,1407,1437,1499,1583,1839,1849,1906,1956,2099,2104,2180,2244,2246,2335,2353,2494,2534,2549,2673,2692,2693,2908,3479,3481,3559,3563,3567,3568,3624,3673,3716,3990,4082,4140,4142,	ADCY7,ANGPT1,ANXA1,ANXA5,APOBEC1,ASNS,ATP1A1,ATP6V1B2,ATP6V1C1,ATP6AP1,CAMK2D,CRHBP,CRY1,CSF2,CTNNB1,CYP11A1,HBEGF,DUSP5,DUSP6,EDN1,EGFR,ESR1,ESRRG,ACSL1,FGB,FGF1,FN1,FOS,NR5A2,FYN,GAB1,GFPT1,GHRHR,GHSR,NR3C1,IGF1,IGF2,IL2RA,IL3RA,IL5,IL5RA,INHBA,I

【１２０８】

【表１２３】

				4208,4478,4488,4790,5021,5289,5290,5295,5494,5547,5564,5567,5579,5584,5591,5707,5716,5734,5770,5791,5921,5922,5962,6095,6446,6711,6720,6751,6754,6772,7253,7292,7352,7421,7490,7849,8195,8204,8452,8554,8648,8651,8660,8856,9063,9353,9604,9734,10002,10125,10213,10268,11214,23543,23545,25780,27086,30849,51366,51422,51606,54106,54206,54331,55029,55970,56937,64754,84109,90390,114882,115727,152559,153090,255738	TGA2,JAK1,LIPC,MARCKS,MARK3,MAS1,MEF2C,MSN,MSX2,NFKB1,OXTR,PIK3C3,PIK3CA,PIK3R1,PPM1A,PRCP,PRKAB1,PRKACB,PRKCB,PRKCI,PRKDC,PSMD1,PSMD10,PTGER4,PTPN1,PTPRE,RASA1,RASA2,RDX,RORA,SGK1,SPTBN1,SREBF1,SSTR1,SSTR4,STAT1,TSHR,TNFSF4,UCP3,VDR,WT1,PAX8,MKKS,NRIP1,CUL3,PIAS1,NCOA1,SOCS1,IRS2,NR1I2,PIAS2,SLIT2,RNF14,HDAC9,NR2E3,RASGRP1,PSMD14,RAMP3,AKAP13,RBFOX2,ATP6V0A2,RASGRP3,FOXP1,PIK3R4,UBR5,PRKAG2,ATP6V1H,TLR9,ERRFI1,GNG2,PHIP,GNG12,PMEPA1,SMYD3,QRFPR,MED30,OSBPL8,RASGRP4,PAQR3,DAB2IP,PCSK9
90	3_Member GO Biological Processes GO:0010243 response to 有機窒素化合物に対する応答	-9.243229239 -6.673 138/961	113,154,284,301,308,329,333,339,374,440,444,493,526,528,537,540,596,610,682,817,834,836,1134,1316,1393,1407,1437,1491,1583,1808,1811,1839,1847,1848,1906,1956,1959,2185,2246,2353,2534,2549,2673,2692,2693,2697,2796,3033,3269,3397,3479,3481,3559,3563,3567,3568,3596,3663,3673,3709,3716,3990,4048,4082,4140,4142,4208,4258,4313,4435,4790,5021,5032,5142,5144,5289,5290,5295,5321,5494,5564,5567,5579,5584,5591,5707,5716,5728,5734,5770,5791,5921,5922,6262,6383,6506,6609,6711,6720,6751,6754,6772,7071,7074,7352,7490,8061,8452,8651,8660,8767,9173,9353,9734,10125,10213,23545,25780,26191,30849,51141,51422,51606,54106,54206,54331,54434,55023,55328,55970,56729,84109,84152,114882,115727,152559,153090,255738	ADCY7,ADRB2,ANGPT1,ANXA1,ANXA5,BIRC2,APLP1,APOBEC1,AREG,ASNS,ASPH,ATP2B4,ATP6V1B2,ATP6V1C1,ATP6AP1,ATP7B,BCL2,HCN2,BSG,CAMK2D,CASP1,CASP3,CHRNA1,KLF6,CRHBP,CRY1,CSF2,CTNNB1,CYP11A1,DPYSL2,SLC26A3,HBEGF,DUSP5,DUSP6,EDN1,EGFR,EGR2,PTK2B,FGF1,FOS,FYN,GAB1,GFPT1,GHRHR,GHSR,GJA1,GNRH1,HADH,HRH1,ID1,IGF1,IGF2,IL2RA,IL3RA,IL5,IL5RA,IL13,IRF5,ITGA2,ITPR2,JAK1,LIPC,LTA4H,MARCKS,MARK3,MAS1,MEF2C,MGST2,MMP2,CITED1,NFKB1,OXTR,P2RY11,PDE4B,PDE4D,PIK3C3,PIK3CA,PIK3R1,PLA2G4A,PPM1A,PRKAB1,PRKACB,PRKCB,PRKCI,PRKDC,PSMD1,PSMD10,PTEN,PTGER4,PTPN1,PTPRE,RASA1,RASA2,RYR2,SDC2,SLC1A2,SMPD1,SPTBN1,SREBF1,SSTR1,SSTR4,STAT1,KLF10,TIAM1,UCP3,WT1,FOSL1,CUL3,SOCS1,IRS2,RIPK2,IL1RL1,SLIT2,HDAC9,RASGRP1,PSMD14,ATP6V0A2,RASGRP3,PTPN22,PIK3R4,INSIG2,PRKAG2,ATP6V1H,TLR9,ERRFI1,GNG2,SSH1,PHIP,RNLS,GNG12,RETN,QRFPR,PPP1R1B,OSBPL8,RASGRP4,PAQR3,DAB2IP,PCSK9
91	3_Member GO Biological Processes GO:0023014 タンパク質リン酸化によるシグナル伝達	-8.988894474 -6.450 129/888	154,238,284,335,537,649,817,960,1230,1234,1236,1436,1437,1499,1647,1839,1846,1847,1848,1880,1889,1906,1956,2074,2099,2146,2185,2244,2246,2257,2335,2353,2534,2549,3397,3479,3481,3559,3563,3567,3568,3624,3672,3688,3716,3756,3814,3965,4140,4208,4214,4653,4790,4920,5021,	ADRB2,ALK,ANGPT1,APOA1,ATP6AP1,BMP1,CAMK2D,CD44,CCR1,CCR5,CCR7,CSF1R,CSF2,CTNNB1,GADD45A,HBEGF,DUSP4,DUSP5,DUSP6,GPR183,ECE1,EDN1,EGFR,ERCC6,ESR1,EZH2,PTK2B,FGB,FGF1,FGF12,FN1,FOS,FYN,GAB1,ID1,IGF1,IGF2,IL2RA,IL3RA,IL5,IL5RA,INHBA,ITGA1,ITGB1,JAK1,KCNH1,KISS1,LGALS9,MARK3,MEF2C,MAP3K1,MYOC,N

【１２０９】

【表１２４】

				5063,5707,5716,5728,5734,5770,5795,592 1,5922,6197,6346,6423,6504,6609,6653,6 711,6754,6846,6850,6885,7048,7074,7301 ,7476,7498,7852,8428,8452,8600,8660,87 67,9064,9146,9290,9448,10125,10213,102 21,10252,10333,10550,10771,11184,1122 1,23118,23239,23291,25780,26191,27347, 28951,28996,51765,54106,54206,54986,5 6911,56940,57091,60675,83605,90441,11 2464,115727,128239,131096,146850,1525 59,153090,154043,168667,200734,255743 ,388121	FKB1,ROR2,OXTR,PAK3,PSMD1,PSMD10,PTEN,PT GER4,PTPN1,PTPRJ,RASA1,RASA2,RPS6KA3,CCL1, SFRP2,SLAMF1,SMPD1,SORL1,SPTBN1,SSTR4,XCL 2,SYK,MAP3K7,TGFBR2,TIAM1,TYRO3,WNT7A,XD H,CXCR4,STK24,CUL3,TNFSF11,IRS2,RIPK2,MAP3 K6,HGS,GPR55,MAP4K4,RASGRP1,PSMD14,TRIB1, SPRY1,TLR6,ARL6IP5,ZMYND11,MAP4K1,DUSP10, TAB2,PHLPP1,FBXW11,RASGRP3,PTPN22,STK39,T RIB2,HIPK2,STK26,TLR9,ERRFI1,ULK4,MAP3K7CL, DUSP22,CASS4,PROK2,CCM2,ZNF622,PRKCDBP,R ASGRP4,IQGAP3,KCNH8,PIK3R6,PAQR3,DAB2IP,C NKSR3,BMPER,SPRED2,NPNT,TNFAIP8L3
92	3_Member GO Biological Processes GO:0071363 成長因子刺激に対する 細胞応答	-8.774215578 -6.264 131/913	113,284,317,335,649,753,814,817,836,860 ,940,942,960,1030,1149,1437,1453,1499,1 839,1846,1847,1848,1906,1956,1960,2246 ,2257,2296,2335,2353,2534,2549,2625,30 37,3077,3397,3516,3559,3563,3567,3568, 3688,3708,3709,3716,3975,3987,4092,414 0,4208,4435,4488,4790,4920,5054,5137,5 290,5295,5494,5567,5579,5584,5654,5707 ,5716,5728,5770,5921,5922,6197,6262,64 23,6660,6711,6885,7048,7049,7071,7074, 7123,7424,7476,7498,7531,8239,8452,856 9,8573,8660,8767,8828,8997,9353,9982,1 0018,10125,10126,10140,10213,10252,10 451,10563,11156,11214,23239,23327,257 80,25937,26230,26509,28996,50650,5084 8,50852,51741,54206,54541,56937,56940, 63893,64750,79109,115727,121512,15255 9,153090,168667,253260,255743,283149, 494470	ADCY7,ANGPT1,APAF1,APOA1,BMP1,LDLRAD4,C AMK4,CAMK2D,CASP3,RUNX2,CD28,CD86,CD44,C DKN2B,CIDEA,CSF2,CSNK1D,CTNNB1,HBEGF,DU SP4,DUSP5,DUSP6,EDN1,EGFR,EGR3,FGF1,FGF12,F OXC1,FN1,FOS,FYN,GAB1,GATA3,HAS2,HFE,ID1,R BPJ,IL2RA,IL3RA,IL5,IL5RA,ITGB1,ITPR1,ITPR2,JA K1,LHX1,LIMS1,SMAD7,MARK3,MEF2C,CITED1,M SX2,NFKB1,ROR2,SERPINE1,PDE1C,PIK3CA,PIK3R 1,PPM1A,PRKACB,PRKCB,PRKCI,HTRA1,PSMD1,P SMD10,PTEN,PTPN1,RASA1,RASA2,RPS6KA3,RYR 2,SFRP2,SOX5,SPTBN1,MAP3K7,TGFBR2,TGFBR3, KLF10,TIAM1,CLEC3B,VEGFC,WNT7A,XDH,YWH AE,USP9X,CUL3,MKNK1,CASK,IRS2,RIPK2,NRP2,K ALRN,SLIT2,FGFBP1,BCL2L11,RASGRP1,DNAL4,T OB1,PSMD14,SPRY1,VAV3,CXCL13,PTP4A3,AKAP1 3,PHLPP1,NEDD4L,RASGRP3,WWTR1,TIAM2,MYO F,HIPK2,ARHGEF3,F11R,TRAT1,WWOX,ERRFI1,DD IT4,PMEPA1,DUSP22,UBE2O,SMURF2,MAPKAP1,R ASGRP4,FGD4,PAQR3,DAB2IP,BMPER,RICTOR,NP NT,BCL9L,RNF165
93	3_Member GO Biological Processes GO:1901652 ペプチドに対する応答	-8.501697735 -6.027 98/629	113,284,301,308,339,374,526,528,537,682 ,817,1316,1393,1407,1437,1499,1583,183 9,1847,1848,1906,1956,1959,2246,2534,2 549,2673,2692,2693,2697,2796,3033,3397 ,3479,3481,3559,3563,3567,3568,3663,37 16,3990,4048,4082,4140,4142,4435,4790, 5021,5289,5290,5295,5494,5564,5567,557 9,5584,5591,5707,5716,5770,5791,5921,5	ADCY7,ANGPT1,ANXA1,ANXA5,APOBEC1,AREG, ATP6V1B2,ATP6V1C1,ATP6AP1,BSG,CAMK2D,KLF 6,CRHBP,CRY1,CSF2,CTNNB1,CYP11A1,HBEGF,DU SP5,DUSP6,EDN1,EGFR,EGR2,FGF1,FYN,GAB1,GFP T1,GHRHR,GHSR,GJA1,GNRH1,HADH,ID1,IGF1,IGF 2,IL2RA,IL3RA,IL5,IL5RA,IRF5,JAK1,LIPC,LTA4H, MARCKS,MARK3,MAS1,CITED1,NFKB1,OXTR,PIK 3C3,PIK3CA,PIK3R1,PPM1A,PRKAB1,PRKACB,PRK

【１２１０】

【表１２５】

				922,6711,6720,6751,6754,6772,7071,7352,8452,8651,8660,8767,9173,9734,10125,10213,23545,25780,26191,30849,51141,51422,51606,54106,54206,54331,55023,55923,55970,56729,84109,114882,115727,152559,153090,255738	CB,PRKCI,PRKDC,PSMD1,PSMD10,PTPN1,PTPRE,RASA1,RASA2,SPTBN1,SREBF1,SSTR1,SSTR4,STAT1,KLF10,UCP3,CUL3,SOCS1,IRS2,RIPK2,IL1RL1,HDAC9,RASGRP1,PSMD14,ATP6V0A2,RASGRP3,PTPN22,PIK3R4,INSIG2,PRKAG2,ATP6V1H,TLR9,ERRFI1,GNG2,PHIP,GNG12,RETN,QRFPR,OSBPL8,RASGRP4,PAQR3,DAB2IP,PCSK9
94	3_Member GO Biological Processes GO:0000165 MAPK カスケード	-8.244976443 -5.803 123/858		154,238,284,335,537,649,817,960,1230,1234,1236,1436,1437,1499,1647,1839,1846,1847,1848,1880,1889,1906,1956,2074,2099,2146,2185,2244,2246,2257,2335,2353,2534,2549,3397,3479,3481,3559,3563,3567,3568,3624,3672,3688,3716,3814,3965,4140,4208,4214,4653,4790,4920,5021,5063,5707,5716,5728,5734,5770,5795,5921,5922,6197,6346,6423,6504,6609,6653,6711,6754,6846,6850,6885,7074,7476,7498,7852,8428,8452,8600,8660,8767,9064,9146,9290,9448,10125,10213,10221,10252,10333,10550,10771,11184,11221,23118,23239,23291,25780,26191,28951,28996,51765,54106,54206,54986,56911,56940,60675,83605,90441,112464,115727,128239,146850,152559,153090,154043,168667,200734,255743,388121	ADRB2,ALK,ANGPT1,APOA1,ATP6AP1,BMP1,CAMK2D,CD44,CCR1,CCR5,CCR7,CSF1R,CSF2,CTNNB1,GADD45A,HBEGF,DUSP4,DUSP5,DUSP6,GPR183,ECE1,EDN1,EGFR,ERCC6,ESR1,EZH2,PTK2B,FGB,FGF1,FGF12,FN1,FOS,FYN,GAB1,ID1,IGF1,IGF2,IL2RA,IL3RA,IL5,IL5RA,INHBA,ITGA1,ITGB1,JAK1,KISS1,LGALS9,MARK3,MEF2C,MAP3K1,MYOC,NFKB1,ROR2,OXTR,PAK3,PSMD1,PSMD10,PTEN,PTGER4,PTPN1,PTPRJ,RASA1,RASA2,RPS6KA3,CCL1,SFRP2,SLAMF1,SMPD1,SORL1,SPTBN1,SSTR4,XCL2,SYK,MAP3K7,TIAM1,WNT7A,XDH,CXCR4,STK24,CUL3,TNFSF11,IRS2,RIPK2,MAP3K6,HGS,GPR55,MAP4K4,RASGRP1,PSMD14,TRIB1,SPRY1,TLR6,ARL6IP5,ZMYND11,MAP4K1,DUSP10,TAB2,PHLPP1,FBXW11,RASGRP3,PTPN22,TRIB2,HIPK2,STK26,TLR9,ERRFI1,ULK4,MAP3K7CL,DUSP22,PROK2,CCM2,ZNF622,PRKCDBP,RASGRP4,IQGAP3,PIK3R6,PAQR3,DAB2IP,CNKSR3,BMPER,SPRED2,NPNT,TNFAIP8L3
95	3_Member GO Biological Processes GO:0006935 走化性	-8.184503968 -5.758 123/860		27,284,286,287,288,301,323,335,817,1230,1232,1233,1234,1235,1236,1237,1240,1293,1435,1436,1437,1525,1759,1794,1808,1839,1847,1848,1906,1907,1946,1956,1959,1960,2185,2246,2335,2534,2596,2625,2668,2829,3269,3320,3458,3559,3563,3567,3568,3592,3672,3673,3680,3688,3716,3786,3800,3965,3975,3983,4140,4313,4897,5054,5063,5142,5144,5288,5290,5707,5716,5795,5800,5921,5922,6197,6346,6383,6441,6480,6711,6846,6850,7074,7424,7852,7903,8061,8440,8452,8600,8609,8650,8660,8828,8995,8997,9353,9369,9855,10125,10154,10213,10451,10487,10507,10563,10800,22885,23122,23396,25780,55079,57	ABL2,ANGPT1,ANK1,ANK2,ANK3,ANXA1,APBB2,APOA1,CAMK2D,CCR1,CCR3,CCR4,CCR5,CCR6,CCR7,CCR8,CMKLR1,COL6A3,CSF1,CSF1R,CSF2,CXADR,DNM1,DOCK2,DPYSL2,HBEGF,DUSP5,DUSP6,EDN1,EDN2,EFNA5,EGFR,EGR2,EGR3,PTK2B,FGF1,FN1,FYN,GAP43,GATA3,GDNF,XCR1,HRH1,HSP90AA1,IFNG,IL2RA,IL3RA,IL5,IL5RA,IL12A,ITGA1,ITGA2,ITGA9,ITGB1,JAK1,KCNQ3,KIF5C,LGALS9,LHX1,ABLIM1,MARK3,MMP2,NRCAM,SERPINE1,PAK3,PDE4B,PDE4D,PIK3C2G,PIK3CA,PSMD1,PSMD10,PTPRJ,PTPRO,RASA1,RASA2,RPS6KA3,CCL1,SDC2,FTPD,ST6GAL1,SPTBN1,XCL2,SYK,TIAM1,VEGFC,CXCR4,ST8SIA4,FOSL1,NCK2,CUL3,TNFSF11,KLF7,NUMB,IRS2,NRP2,TNFSF18,KALRN,SLIT2,NRXN3,ARP2,RASGRP1,PLXNC1,PSMD14,VAV3,CAP1,SEM

【１２１１】

【表１２６】

				556,60675,64218,103910,115727,120425, 152559,153090,284340,494470	A4D,CXCL13,CYSLTR1,ABLIM3,CLASP2,PIP5K1C, RASGRP3,FEZF2,SEMA6A,PROK2,SEMA4A,MYL12 B,RASGRP4,JAML,PAQR3,DAB2IP,CXCL17,RNF165
96	3_Member GO Biological Processes GO:0042330 走性	-8.154395379 -5.735 123/861	27,284,286,287,288,301,323,335,817,1230 ,1232,1233,1234,1235,1236,1237,1240,12 93,1435,1436,1437,1525,1759,1794,1808, 1839,1847,1848,1906,1907,1946,1956,195 9,1960,2185,2246,2335,2534,2596,2625,2 668,2829,3269,3320,3458,3559,3563,3567 ,3568,3592,3672,3673,3680,3688,3716,37 86,3800,3965,3975,3983,4140,4313,4897, 5054,5063,5142,5144,5288,5290,5707,571 6,5795,5800,5921,5922,6197,6346,6383,6 441,6480,6711,6846,6850,7074,7424,7852 ,7903,8061,8440,8452,8600,8609,8650,86 60,8828,8995,8997,9353,9369,9855,10125 ,10154,10213,10451,10487,10507,10563,1 0800,22885,23122,23396,25780,55079,57 556,60675,64218,103910,115727,120425, 152559,153090,284340,494470	ABL2,ANGPT1,ANK1,ANK2,ANK3,ANXA1,APBB2, APOA1,CAMK2D,CCR1,CCR3,CCR4,CCR5,CCR6,CC R7,CCR8,CMKLR1,COL6A3,CSF1,CSF1R,CSF2,CXA DR,DNM1,DOCK2,DPYSL2,HBEGF,DUSP5,DUSP6,E DN1,EDN2,EFNA5,EGFR,EGR2,EGR3,PTK2B,FGF1,F N1,FYN,GAP43,GATA3,GDNF,XCR1,HRH1,HSP90A A1,IFNG,IL2RA,IL3RA,IL5,IL5RA,IL12A,ITGA1,ITG A2,ITGA9,ITGB1,JAK1,KCNQ3,KIF5C,LGALS9,LHX 1,ABLIM1,MARK3,MMP2,NRCAM,SERPINE1,PAK3, PDE4B,PDE4D,PIK3C2G,PIK3CA,PSMD1,PSMD10,P TPRJ,PTPRO,RASA1,RASA2,RPS6KA3,CCL1,SDC2,S FTPD,ST6GAL1,SPTBN1,XCL2,SYK,TIAM1,VEGFC, CXCR4,ST8SIA4,FOSL1,NCK2,CUL3,TNFSF11,KLF7, NUMB,IRS2,NRP2,TNFSF18,KALRN,SLIT2,NRXN3,F ARP2,RASGRP1,PLXNC1,PSMD14,VAV3,CAP1,SEM A4D,CXCL13,CYSLTR1,ABLIM3,CLASP2,PIP5K1C, RASGRP3,FEZF2,SEMA6A,PROK2,SEMA4A,MYL12 B,RASGRP4,JAML,PAQR3,DAB2IP,CXCL17,RNF165
97	3_Member GO Biological Processes GO:0001934 タンパク質リン酸化の 正の調節	-7.385129046 -5.041 135/999	113,154,238,284,302,493,537,596,649,817 ,894,960,1230,1236,1435,1436,1437,1453, 1499,1647,1839,1847,1848,1880,1906,194 6,1956,2074,2099,2146,2180,2185,2244,2 246,2534,2549,2675,3077,3093,3442,3458 ,3479,3481,3559,3563,3567,3568,3592,35 96,3600,3624,3672,3688,3716,3814,3937, 3965,4057,4082,4140,4142,4214,5063,529 0,5567,5707,5716,5728,5734,5770,5912,5 921,5922,6346,6423,6504,6711,6754,6846 ,6850,6885,7048,7074,7424,7476,7498,78 52,8412,8428,8452,8600,8651,8660,8767, 8995,9064,9290,10125,10213,10333,1050 7,10550,10920,11184,23118,25780,26191, 27347,28996,51422,51429,51765,54106,5 6911,56940,57600,57829,60675,64754,90 441,112464,114882,115727,115825,11649 6,128239,146850,149233,152559,153090, 168667,219771,253260,255743,388121	ADCY7,ADRB2,ALK,ANGPT1,ANXA2,ATP2B4,ATP 6AP1,BCL2,BMP1,CAMK2D,CCND2,CD44,CCR1,CC R7,CSF1,CSF1R,CSF2,CSNK1D,CTNNB1,GADD45A, HBEGF,DUSP5,DUSP6,GPR183,EDN1,EFNA5,EGFR, ERCC6,ESR1,EZH2,ACSL1,PTK2B,FGB,FGF1,FYN,G AB1,GFRA2,HFE,UBE2K,IFNA5,IFNG,IGF1,IGF2,IL2 RA,IL3RA,IL5,IL5RA,IL12A,IL13,IL15,INHBA,ITGA1 ,ITGB1,JAK1,KISS1,LCP2,LGALS9,LTF,MARCKS,M ARK3,MAS1,MAP3K1,PAK3,PIK3CA,PRKACB,PSM D1,PSMD10,PTEN,PTGER4,PTPN1,RAP2B,RASA1,R ASA2,CCL1,SFRP2,SLAMF1,SPTBN1,SSTR4,XCL2,S YK,MAP3K7,TGFBR2,TIAM1,VEGFC,WNT7A,XDH, CXCR4,BCAR3,STK24,CUL3,TNFSF11,SOCS1,IRS2, RIPK2,TNFSF18,MAP3K6,GPR55,RASGRP1,PSMD14 ,TLR6,SEMA4D,ARL6IP5,COPS8,MAP4K1,TAB2,RA SGRP3,PTPN22,STK39,HIPK2,PRKAG2,SNX9,STK26, TLR9,MAP3K7CL,DUSP22,FNIP2,ZP4,PROK2,SMYD 3,ZNF622,PRKCDBP,OSBPL8,RASGRP4,WDFY2,FA M129A,IQGAP3,PIK3R6,IL23R,PAQR3,DAB2IP,BMP

【１２１２】

【表１２７】

98	3_Member GO Biological Processes GO:1901653 ペプチドに対する 細胞応答	-7.350286479 -5.019 81/514	113,284,308,339,526,528,537,817,1316,13 93,1437,1499,1583,1839,1847,1848,1906, 1956,2246,2534,2549,2673,2692,2693,339 7,3479,3481,3559,3563,3567,3568,3716,4 082,4140,4142,4790,5289,5290,5295,5494 ,5564,5567,5579,5584,5591,5707,5716,57 70,5791,5921,5922,6711,6720,6751,6754, 6772,7071,8452,8651,8660,8767,9173,973 4,10125,10213,23545,25780,26191,30849, 51422,51606,54106,54206,54331,55023,5 5970,114882,115727,152559,153090,2557 38	ADCY7,ANGPT1,ANXA5,APOBEC1,ATP6V1B2,ATP 6V1C1,ATP6AP1,CAMK2D,KLF6,CRHBP,CSF2,CTN NB1,CYP11A1,HBEGF,DUSP5,DUSP6,EDN1,EGFR,F GF1,FYN,GAB1,GFPT1,GHRHR,GHSR,ID1,IGF1,IGF 2,IL2RA,IL3RA,IL5,IL5RA,JAK1,MARCKS,MARK3, MAS1,NFKB1,PIK3C3,PIK3CA,PIK3R1,PPM1A,PRK AB1,PRKACB,PRKCB,PRKCI,PRKDC,PSMD1,PSMD 10,PTPN1,PTPRE,RASA1,RASA2,SPTBN1,SREBF1,S STR1,SSTR4,STAT1,KLF10,CUL3,SOCS1,IRS2,RIPK2 ,IL1RL1,HDAC9,RASGRP1,PSMD14,ATP6V0A2,RAS GRP3,PTPN22,PIK3R4,PRKAG2,ATP6V1H,TLR9,ER RFI1,GNG2,PHIP,GNG12,OSBPL8,RASGRP4,PAQR3, DAB2IP,PCSK9
99	3_Member GO Biological Processes GO:0043434 ペプチドホルモンに対する 応答	-7.276231886 -4.951 90/594	113,284,301,308,339,374,526,528,537,682 ,817,1393,1407,1437,1499,1583,1839,184 7,1848,1906,1956,1959,2246,2534,2549,2 673,2692,2693,2697,2796,3033,3479,3481 ,3559,3563,3567,3568,3716,3990,4048,40 82,4140,4142,4435,4790,5021,5289,5290, 5295,5494,5564,5567,5579,5584,5591,570 7,5716,5770,5791,5921,5922,6711,6720,6 751,6754,6772,7352,8452,8651,8660,9734 ,10125,10213,23545,25780,30849,51141,5 1422,51606,54106,54206,54331,55023,55 970,56729,114882,115727,152559,153090 ,255738	ADCY7,ANGPT1,ANXA1,ANXA5,APOBEC1,AREG, ATP6V1B2,ATP6V1C1,ATP6AP1,BSG,CAMK2D,CRH BP,CRY1,CSF2,CTNNB1,CYP11A1,HBEGF,DUSP5,D USP6,EDN1,EGFR,EGR2,FGF1,FYN,GAB1,GFPT1,G HRHR,GHSR,GJA1,GNRH1,HADH,IGF1,IGF2,IL2RA, IL3RA,IL5,IL5RA,JAK1,LIPC,LTA4H,MARCKS,MAR K3,MAS1,CTTED1,NFKB1,OXTR,PIK3C3,PIK3CA,PI K3R1,PPM1A,PRKAB1,PRKACB,PRKCB,PRKCI,PRK DC,PSMD1,PSMD10,PTPN1,PTPRE,RASA1,RASA2,S PTBN1,SREBF1,SSTR1,SSTR4,STAT1,UCP3,CUL3,S OCS1,IRS2,HDAC9,RASGRP1,PSMD14,ATP6V0A2,R ASGRP3,PIK3R4,INSIG2,PRKAG2,ATP6V1H,TLR9,E RRFI1,GNG2,PHIP,GNG12,RETN,OSBPL8,RASGRP4, PAQR3,DAB2IP,PCSK9
100	3_Member GO Biological Processes GO:0043408 MAPKカスケードの調節	-7.144146217 -4.848 111/786	154,238,284,537,649,817,960,1230,1236,1 436,1437,1499,1647,1839,1846,1847,1848 ,1880,1889,1906,1956,2074,2099,2146,21 85,2244,2246,2335,2534,2549,3397,3479, 3481,3559,3563,3567,3568,3624,3672,368 8,3716,3814,3965,4140,4214,4653,5063,5 707,5716,5728,5770,5795,5921,5922,6346 ,6423,6504,6609,6653,6711,6754,6846,68 50,6885,7074,7476,7498,7852,8428,8452, 8600,8660,8767,9064,9146,9290,9448,101 25,10213,10221,10252,10333,10550,1077 1,11184,11221,23118,23239,25780,26191,	ADRB2,ALK,ANGPT1,ATP6AP1,BMP1,CAMK2D,CD 44,CCR1,CCR7,CSF1R,CSF2,CTNNB1,GADD45A,HB EGF,DUSP4,DUSP5,DUSP6,GPR183,ECE1,EDN1,EGF R,ERCC6,ESR1,EZH2,PTK2B,FGB,FGF1,FN1,FYN,G AB1,ID1,IGF1,IGF2,IL2RA,IL3RA,IL5,IL5RA,INHBA, ITGA1,ITGB1,JAK1,KISS1,LGALS9,MARK3,MAP3K 1,MYOC,PAK3,PSMD1,PSMD10,PTEN,PTPN1,PTPRJ, RASA1,RASA2,CCL1,SFRP2,SLAMF1,SMPD1,SORL 1,SPTBN1,SSTR4,XCL2,SYK,MAP3K7,TIAM1,WNT7 A,XDH,CXCR4,STK24,CUL3,TNFSF11,IRS2,RIPK2, MAP3K6,HGS,GPR55,MAP4K4,RASGRP1,PSMD14,T RIB1,SPRY1,TLR6,ARL6IP5,ZMYND11,MAP4K1,DU

【１２１３】

【表１２８】

			28951,28996,51765,54106,54206,54986,5 6911,56940,60675,90441,112464,115727, 128239,146850,152559,153090,154043,16 8667,200734,255743,388121	SP10,TAB2,PHLPP1,RASGRP3,PTPN22,TRIB2,HIPK2 ,STK26,TLR9,ERRFI1,ULK4,MAP3K7CL,DUSP22,PR OK2,ZNF622,PRKCDBP,RASGRP4,IQGAP3,PIK3R6,P AQR3,DAB2IP,CNKSR3,BMPER,SPRED2,NPNT,TNF AIP8L3
101	3_Member GO Biological Processes GO:0071417 有機窒素化合物に対する 細胞応答	-6.761409284 -4.533 96/663	113,284,308,333,339,493,526,528,537,610 ,817,1316,1393,1437,1499,1583,1811,183 9,1847,1848,1906,1956,2246,2534,2549,2 673,2692,2693,3269,3397,3479,3481,3559 ,3563,3567,3568,3709,3716,4082,4140,41 42,4208,4313,4790,5032,5142,5144,5289, 5290,5295,5494,5564,5567,5579,5584,559 1,5707,5716,5770,5791,5921,5922,6262,6 711,6720,6751,6754,6772,7071,7490,8452 ,8651,8660,8767,9173,9353,9734,10125,1 0213,23545,25780,26191,30849,51422,51 606,54106,54206,54331,54434,55023,559 70,114882,115727,152559,153090,255738	ADCY7,ANGPT1,ANXA5,APLP1,APOBEC1,ATP2B4, ATP6V1B2,ATP6V1C1,ATP6AP1,HCN2,CAMK2D,KL F6,CRHBP,CSF2,CTNNB1,CYP11A1,SLC26A3,HBEG F,DUSP5,DUSP6,EDN1,EGFR,FGF1,FYN,GAB1,GFPT 1,GHRHR,GHSR,HRH1,ID1,IGF1,IGF2,IL2RA,IL3RA, IL5,IL5RA,ITPR2,JAK1,MARCKS,MARK3,MAS1,ME F2C,MMP2,NFKB1,P2RY11,PDE4B,PDE4D,PIK3C3,P IK3CA,PIK3R1,PPM1A,PRKAB1,PRKACB,PRKCB,P RKCI,PRKDC,PSMD1,PSMD10,PTPN1,PTPRE,RASA 1,RASA2,RYR2,SPTBN1,SREBF1,SSTR1,SSTR4,STA T1,KLF10,WT1,CUL3,SOCS1,IRS2,RIPK2,IL1RL1,SLI T2,HDAC9,RASGRP1,PSMD14,ATP6V0A2,RASGRP3 ,PTPN22,PIK3R4,PRKAG2,ATP6V1H,TLR9,ERRFI1,G NG2,SSH1,PHIP,GNG12,OSBPL8,RASGRP4,PAQR3, DAB2IP,PCSK9
102	3_Member GO Biological Processes GO:0043549 キナーゼ活性の調節	-6.199216891 -4.081 121/914	103,113,154,238,284,493,817,836,894,900 ,1030,1236,1435,1436,1437,1647,1839,18 46,1847,1848,1906,1946,1956,2074,2146, 2180,2185,2246,2534,2549,2776,3481,355 9,3563,3567,3568,3672,3716,3937,4057,4 082,4140,4142,4214,5063,5290,5295,5564 ,5567,5569,5707,5716,5728,5770,5795,59 12,5921,5922,6423,6609,6653,6711,6850, 6885,7048,7074,7852,8428,8440,8452,860 0,8651,8660,8767,9064,9146,9467,10125, 10213,10221,10252,10333,10451,10920,1 1184,11214,11221,23118,25780,25937,26 191,27347,28951,29982,30849,51422,514 29,51765,54106,54206,55697,56911,5694 0,57829,60675,64754,84152,84417,84959, 90441,94032,114882,115727,128239,1468 50,149233,152559,153090,200734,219771 ,388121	ADAR,ADCY7,ADRB2,ALK,ANGPT1,ATP2B4,CAM K2D,CASP3,CCND2,CCNG1,CDKN2B,CCR7,CSF1,C SF1R,CSF2,GADD45A,HBEGF,DUSP4,DUSP5,DUSP6 ,EDN1,EFNA5,EGFR,ERCC6,EZH2,ACSL1,PTK2B,FG F1,FYN,GAB1,GNAQ,IGF2,IL2RA,IL3RA,IL5,IL5RA,I TGA1,JAK1,LCP2,LTF,MARCKS,MARK3,MAS1,MA P3K1,PAK3,PIK3CA,PIK3R1,PRKAB1,PRKACB,PKI A,PSMD1,PSMD10,PTEN,PTPN1,PTPRJ,RAP2B,RAS A1,RASA2,SFRP2,SMPD1,SORL1,SPTBN1,SYK,MAP 3K7,TGFBR2,TIAM1,CXCR4,STK24,NCK2,CUL3,TN FSF11,SOCS1,IRS2,RIPK2,MAP3K6,HGS,SH3BP5,RA SGRP1,PSMD14,TRIB1,SPRY1,TLR6,VAV3,COPS8,M AP4K1,AKAP13,DUSP10,TAB2,RASGRP3,WWTR1,P TPN22,STK39,TRIB2,NRBF2,PIK3R4,PRKAG2,SNX9, STK26,TLR9,ERRFI1,VAC14,MAP3K7CL,DUSP22,ZP 4,PROK2,SMYD3,PPP1R1B,C2orf40,UBASH3B,ZNF6 22,CAMK2N2,OSBPL8,RASGRP4,IQGAP3,PIK3R6,IL 23R,PAQR3,DAB2IP,SPRED2,CCNY,TNFAIP8L3
103	3_Member GO Biological Processes	-6.181387673 -4.067	103,113,284,308,333,339,493,526,528,537 ,610,817,1316,1393,1437,1499,1583,1811,	ADAR,ADCY7,ANGPT1,ANXA5,APLP1,APOBEC1,A TP2B4,ATP6V1B2,ATP6V1C1,ATP6AP1,HCN2,CAM

【１２１４】

【表１２９】

	GO:1901699 窒素化合物に対する 細胞応答	100/719	1839,1847,1848,1906,1956,2099,2246,253 4,2549,2673,2692,2693,3269,3397,3479,3 481,3559,3563,3567,3568,3709,3716,4082 ,4140,4142,4208,4313,4790,5032,5142,51 44,5289,5290,5295,5494,5564,5567,5579, 5584,5591,5707,5716,5770,5791,5921,592 2,6262,6711,6720,6751,6754,6772,7071,7 292,7490,8452,8651,8660,8767,9173,9353 ,9734,10125,10213,23545,25780,26191,30 849,51422,51606,54106,54206,54331,544 34,55023,55970,114882,115727,152559,1 53090,255738,340061	K2D,KLF6,CRHBP,CSF2,CTNNB1,CYP11A1,SLC26A 3,HBEGF,DUSP5,DUSP6,EDN1,EGFR,ESR1,FGF1,FY N,GAB1,GFPT1,GHRHR,GHSR,HRH1,ID1,IGF1,IGF2, IL2RA,IL3RA,IL5,IL5RA,ITPR2,JAK1,MARCKS,MAR K3,MAS1,MEF2C,MMP2,NFKB1,P2RY11,PDE4B,PD E4D,PIK3C3,PIK3CA,PIK3R1,PPM1A,PRKAB1,PRKA CB,PRKCB,PRKCI,PRKDC,PSMD1,PSMD10,PTPN1,P TPRE,RASA1,RASA2,RYR2,SPTBN1,SREBF1,SSTR1, SSTR4,STAT1,KLF10,TNFSF4,WT1,CUL3,SOCS1,IRS 2,RIPK2,IL1RL1,SLIT2,HDAC9,RASGRP1,PSMD14,A TP6V0A2,RASGRP3,PTPN22,PIK3R4,PRKAG2,ATP6 V1H,TLR9,ERRFI1,GNG2,SSH1,PHIP,GNG12,OSBPL 8,RASGRP4,PAQR3,DAB2IP,PCSK9,TMEM173
104	3_Member GO Biological Processes GO:0071375 ペプチドホルモン刺激 に対する細胞応答	-6.065639093 -3.987 75/498	113,284,308,339,526,528,537,817,1393,14 37,1499,1583,1839,1847,1848,1906,1956, 2246,2534,2549,2673,2692,2693,3479,348 1,3559,3563,3567,3568,3716,4082,4140,4 142,4790,5289,5290,5295,5494,5564,5567 ,5579,5584,5591,5707,5716,5770,5791,59 21,5922,6711,6720,6751,6754,6772,8452, 8651,8660,9734,10125,10213,23545,2578 0,30849,51422,51606,54106,54206,54331, 55023,55970,114882,115727,152559,1530 90,255738	ADCY7,ANGPT1,ANXA5,APOBEC1,ATP6V1B2,ATP 6V1C1,ATP6AP1,CAMK2D,CRHBP,CSF2,CTNNB1,C YP11A1,HBEGF,DUSP5,DUSP6,EDN1,EGFR,FGF1,F YN,GAB1,GFPT1,GHRHR,GHSR,IGF1,IGF2,IL2RA,IL 3RA,IL5,IL5RA,JAK1,MARCKS,MARK3,MAS1,NFK B1,PIK3C3,PIK3CA,PIK3R1,PPM1A,PRKAB1,PRKAC B,PRKCB,PRKCI,PRKDC,PSMD1,PSMD10,PTPN1,PT PRE,RASA1,RASA2,SPTBN1,SREBF1,SSTR1,SSTR4, STAT1,CUL3,SOCS1,IRS2,HDAC9,RASGRP1,PSMD1 4,ATP6V0A2,RASGRP3,PIK3R4,PRKAG2,ATP6V1H, TLR9,ERRFI1,GNG2,PHIP,GNG12,OSBPL8,RASGRP 4,PAQR3,DAB2IP,PCSK9
105	3_Member GO Biological Processes GO:0043410 MAPKカスケードの 正の調節	-6.026385014 -3.954 86/597	154,238,284,537,817,960,1230,1236,1436, 1437,1499,1647,1839,1847,1848,1880,190 6,1956,2074,2099,2146,2185,2244,2246,2 534,2549,3479,3481,3559,3563,3567,3568 ,3672,3688,3716,3814,3965,4140,4214,50 63,5707,5716,5728,5770,5921,5922,6346, 6504,6711,6754,6846,6850,6885,7074,747 6,7498,7852,8452,8600,8660,8767,9064,9 290,10125,10213,10333,10550,11184,231 18,25780,26191,28996,54106,56911,5694 0,60675,90441,112464,115727,128239,14 6850,152559,153090,168667,255743,3881 21	ADRB2,ALK,ANGPT1,ATP6AP1,CAMK2D,CD44,CC R1,CCR7,CSF1R,CSF2,CTNNB1,GADD45A,HBEGF,D USP5,DUSP6,GPR183,EDN1,EGFR,ERCC6,ESR1,EZH 2,PTK2B,FGB,FGF1,FYN,GAB1,IGF1,IGF2,IL2RA,IL3 RA,IL5,IL5RA,ITGA1,ITGB1,JAK1,KISS1,LGALS9,M ARK3,MAP3K1,PAK3,PSMD1,PSMD10,PTEN,PTPN1, RASA1,RASA2,CCL1,SLAMF1,SPTBN1,SSTR4,XCL2 ,SYK,MAP3K7,TIAM1,WNT7A,XDH,CXCR4,CUL3,T NFSF11,IRS2,RIPK2,MAP3K6,GPR55,RASGRP1,PSM D14,TLR6,ARL6IP5,MAP4K1,TAB2,RASGRP3,PTPN 22,HIPK2,TLR9,MAP3K7CL,DUSP22,PROK2,ZNF622 ,PRKCDBP,RASGRP4,IQGAP3,PIK3R6,PAQR3,DAB2 IP,BMPER,NPNT,TNFAIP8L3
106	3_Member GO Biological Processes	-5.893467503 -3.838	284,817,940,942,1437,1839,1847,1848,19 56,2246,2353,2534,2549,3559,3563,3567,	ANGPT1,CAMK2D,CD28,CD86,CSF2,HBEGF,DUSP5, DUSP6,EGFR,FGF1,FOS,FYN,GAB1,IL2RA,IL3RA,IL

【１２１５】

【表１３０】

	GO:0038095 Fc-ε受容体 シグナル伝達経路	53/315	3568,3702,3708,3709,3716,3937,4140,4214,4772,4773,4790,5290,5295,5707,5716,5728,5921,5922,6711,6850,6885,8452,8660,9402,10125,10213,10451,23118,23239,24146,25780,50852,79109,115727,152559,153090,253260	5,IL5RA,ITK,ITPR1,ITPR2,JAK1,LCP2,MARK3,MAP3K1,NFATC1,NFATC2,NFKB1,PIK3CA,PIK3R1,PSMD1,PSMD10,PTEN,RASA1,RASA2,SPTBN1,SYK,MAP3K7,CUL3,IRS2,GRAP2,RASGRP1,PSMD14,VAV3,TAB2,PHLPP1,FBXW11,RASGRP3,TRAT1,MAPKAP1,RASGRP4,PAQR3,DAB2IP,RICTOR
107	3_Member GO Biological Processes GO:0071774 線維芽細胞成長因子 に対する応答	-5.805251721 -3.775 56/342	113,284,814,817,860,940,942,960,1437,1499,1839,1847,1848,1956,1960,2246,2257,2534,2549,2625,3559,3563,3567,3568,3708,3709,3716,3975,4140,5137,5290,5295,5567,5707,5716,5728,5921,5922,6711,7356,8452,8569,8660,9982,10125,10213,10252,10563,23239,25780,50852,79109,115727,152559,153090,253260	ADCY7,ANGPT1,CAMK4,CAMK2D,RUNX2,CD28,CD86,CD44,CSF2,CTNNB1,HBEGF,DUSP5,DUSP6,EGFR,EGR3,FGF1,FGF12,FYN,GAB1,GATA3,IL2RA,IL3RA,IL5,IL5RA,ITPR1,ITPR2,JAK1,LHX1,MARK3,PDE1C,PIK3CA,PIK3R1,PRKACB,PSMD1,PSMD10,PTEN,RASA1,RASA2,SPTBN1,SCGB1A1,CUL3,MKNK1,IRS2,FGFBP1,RASGRP1,PSMD14,SPRY1,CXCL13,PHLPP1,RASGRP3,TRAT1,MAPKAP1,RASGRP4,PAQR3,DAB2IP,RICTOR
108	3_Member GO Biological Processes GO:0048011 ニューロトロフィンTRK 受容体シグナル伝達経路	-5.77785808 -3.751 63/402	113,284,814,817,836,940,942,1437,1839,1846,1847,1848,1956,2246,2534,2549,3559,3563,3567,3568,3708,3709,3716,4140,4208,4790,5137,5290,5295,5567,5584,5707,5716,5728,5921,5922,6197,6711,7074,7531,8452,8660,8767,8997,10018,10125,10126,10213,10252,10451,11214,23239,25780,26230,50650,50852,54541,79109,115727,121512,152559,153090,253260	ADCY7,ANGPT1,CAMK4,CAMK2D,CASP3,CD28,CD86,CSF2,HBEGF,DUSP4,DUSP5,DUSP6,EGFR,FGF1,FYN,GAB1,IL2RA,IL3RA,IL5,IL5RA,ITPR1,ITPR2,JAK1,MARK3,MEF2C,NFKB1,PDE1C,PIK3CA,PIK3R1,PRKACB,PRKCI,PSMD1,PSMD10,PTEN,RASA1,RASA2,RPS6KA3,SPTBN1,TIAM1,YWHAE,CUL3,IRS2,RIPK2,KALRN,BCL2L11,RASGRP1,DNAL4,PSMD14,SPRY1,VAV3,AKAP13,PHLPP1,RASGRP3,TIAM2,ARHGEF3,TRAT1,DDIT4,MAPKAP1,RASGRP4,FGD4,PAQR3,DAB2IP,RICTOR
109	3_Member GO Biological Processes GO:0038093 Fc受容体シグナル 伝達経路	-5.754873984 -3.734 60/377	284,817,919,940,942,1437,1839,1847,1848,1956,2209,2246,2353,2534,2549,3320,3559,3563,3567,3568,3702,3708,3709,3716,3937,4140,4214,4772,4773,4790,5290,5295,5707,5716,5728,5921,5922,6711,6850,6885,7456,8452,8660,9402,9844,10125,10213,10451,23118,23239,23291,25780,26999,50852,79109,115727,152559,153090,253260,338339	ANGPT1,CAMK2D,CD247,CD28,CD86,CSF2,HBEGF,DUSP5,DUSP6,EGFR,FCGR1A,FGF1,FOS,FYN,GAB1,HSP90AA1,IL2RA,IL3RA,IL5,IL5RA,ITK,ITPR1,ITPR2,JAK1,LCP2,MARK3,MAP3K1,NFATC1,NFKB1,PIK3CA,PIK3R1,PSMD1,PSMD10,PTEN,RASA1,RASA2,SPTBN1,SYK,MAP3K7,WIPF1,CUL3,IRS2,GRAP2,ELMO1,RASGRP1,PSMD14,VAV3,TAB2,PHLPP1,FBXW11,RASGRP3,CYFIP2,TRAT1,MAPKAP1,RASGRP4,PAQR3,DAB2IP,RICTOR,CLEC4D
110	3_Member GO Biological Processes GO:0045859 プロテインキナーゼ活性 の調節	-5.728615884 -3.713 114/867	103,113,154,238,284,493,817,836,894,900,1030,1236,1435,1436,1437,1647,1839,1846,1847,1848,1906,1946,1956,2074,2146,2180,2185,2246,2534,2549,2776,3481,3559,3563,3567,3568,3672,3716,3937,4057,4082,4140,4142,4214,5063,5290,5564,5567	ADAR,ADCY7,ADRB2,ALK,ANGPT1,ATP2B4,CAMK2D,CASP3,CCND2,CCNG1,CDKN2B,CCR7,CSF1,CSF1R,CSF2,GADD45A,HBEGF,DUSP4,DUSP5,DUSP6,EDN1,EFNA5,EGFR,ERCC6,EZH2,ACSL1,PTK2B,FGF1,FYN,GAB1,GNAQ,IGF2,IL2RA,IL3RA,IL5,IL5RA,ITGA1,JAK1,LCP2,LTF,MARCKS,MARK3,MAS1,MA

【１２１６】

【表１３１】

				,5569,5707,5716,5728,5770,5795,5912,59 21,5922,6423,6609,6653,6711,6850,6885, 7048,7074,7852,8428,8440,8452,8600,865 1,8660,8767,9064,9146,9467,10125,10213 ,10221,10252,10333,10920,11184,11214,1 1221,23118,25780,25937,26191,27347,28 951,51422,51429,51765,54106,54206,569 11,56940,57829,60675,64754,84152,8441 7,84959,94032,114882,115727,128239,14 6850,149233,152559,153090,200734,2197 71	P3K1,PAK3,PIK3CA,PRKAB1,PRKACB,PKIA,PSMD1 ,PSMD10,PTEN,PTPN1,PTPRJ,RAP2B,RASA1,RASA2 ,SFRP2,SMPD1,SORL1,SPTBN1,SYK,MAP3K7,TGFB R2,TIAM1,CXCR4,STK24,NCK2,CUL3,TNFSF11,SOC S1,IRS2,RIPK2,MAP3K6,HGS,SH3BP5,RASGRP1,PS MD14,TRIB1,SPRY1,TLR6,COPS8,MAP4K1,AKAP13, DUSP10,TAB2,RASGRP3,WWTR1,PTPN22,STK39,T RIB2,PRKAG2,SNX9,STK26,TLR9,ERRFI1,MAP3K7 CL,DUSP22,ZP4,PROK2,SMYD3,PPP1R1B,C2orf40,U BASH3B,CAMK2N2,OSBPL8,RASGRP4,IQGAP3,PIK 3R6,IL23R,PAQR3,DAB2IP,SPRED2,CCNY
111	3_Member GO Biological Processes GO:0044344 線維芽細胞成長因子刺激に対する細胞応答	-5.70910404 -3.697 55/336	113,284,814,817,860,940,942,960,1437,14 99,1839,1847,1848,1956,1960,2246,2257, 2534,2549,2625,3559,3563,3567,3568,370 8,3709,3716,3975,4140,5137,5290,5295,5 567,5707,5716,5728,5921,5922,6711,8452 ,8569,8660,9982,10125,10213,10252,1056 3,23239,25780,50852,79109,115727,1525 59,153090,253260	ADCY7,ANGPT1,CAMK4,CAMK2D,RUNX2,CD28,C D86,CD44,CSF2,CTNNB1,HBEGF,DUSP5,DUSP6,EG FR,EGR3,FGF1,FGF12,FYN,GAB1,GATA3,IL2RA,IL3 RA,IL5,IL5RA,ITPR1,ITPR2,JAK1,LHX1,MARK3,PD E1C,PIK3CA,PIK3R1,PRKACB,PSMD1,PSMD10,PTE N,RASA1,RASA2,SPTBN1,CUL3,MKNK1,IRS2,FGFB P1,RASGRP1,PSMD14,SPRY1,CXCL13,PHLPP1,RAS GRP3,TRAT1,MAPKAP1,RASGRP4,PAQR3,DAB2IP, RICTOR
112	3_Member GO Biological Processes GO:0038179 ニューロトロフィンシグナル伝達経路	-5.667543262 -3.661 63/405	113,284,814,817,836,940,942,1437,1839,1 846,1847,1848,1956,2246,2534,2549,3559 ,3563,3567,3568,3708,3709,3716,4140,42 08,4790,5137,5290,5295,5567,5584,5707, 5716,5728,5921,5922,6197,6711,7074,753 1,8452,8660,8767,8997,10018,10125,1012 6,10213,10252,10451,11214,23239,25780, 26230,50650,50852,54541,79109,115727, 121512,152559,153090,253260	ADCY7,ANGPT1,CAMK4,CAMK2D,CASP3,CD28,CD 86,CSF2,HBEGF,DUSP4,DUSP5,DUSP6,EGFR,FGF1,F YN,GAB1,IL2RA,IL3RA,IL5,IL5RA,ITPR1,ITPR2,JAK 1,MARK3,MEF2C,NFKB1,PDE1C,PIK3CA,PIK3R1,PR KACB,PRKCI,PSMD1,PSMD10,PTEN,RASA1,RASA2 ,RPS6KA3,SPTBN1,TIAM1,YWHAE,CUL3,IRS2,RIPK 2,KALRN,BCL2L11,RASGRP1,DNAL4,PSMD14,SPR Y1,VAV3,AKAP13,PHLPP1,RASGRP3,TIAM2,ARHG EF3,TRAT1,DDIT4,MAPKAP1,RASGRP4,FGD4,PAQ R3,DAB2IP,RICTOR
113	3_Member GO Biological Processes GO:0048010 血管内皮成長因子受容体シグナル伝達経路	-5.648344545 -3.645 50/296	284,558,817,1437,1536,1839,1847,1848,1 956,2185,2246,2296,2534,3320,3559,3563 ,3567,3568,3708,3709,3716,4140,5063,52 90,5295,5579,5707,5716,5770,5921,5922, 6461,6711,7424,8440,8452,8660,8828,984 4,10125,10213,10451,25780,26509,26999, 79109,115727,152559,153090,253260	ANGPT1,AXL,CAMK2D,CSF2,CYBB,HBEGF,DUSP5, DUSP6,EGFR,PTK2B,FGF1,FOXC1,FYN,HSP90AA1,I L2RA,IL3RA,IL5,IL5RA,ITPR1,ITPR2,JAK1,MARK3, PAK3,PIK3CA,PIK3R1,PRKCB,PSMD1,PSMD10,PTP N1,RASA1,RASA2,SHB,SPTBN1,VEGFC,NCK2,CUL 3,IRS2,NRP2,ELMO1,RASGRP1,PSMD14,VAV3,RAS GRP3,MYOF,CYFIP2,MAPKAP1,RASGRP4,PAQR3,D AB2IP,RICTOR
114	3_Member GO Biological Processes	-5.611458231 -3.619	284,339,526,528,537,817,1407,1437,1839, 1847,1848,1956,1959,2246,2534,2549,267	ANGPT1,APOBEC1,ATP6V1B2,ATP6V1C1,ATP6AP1 ,CAMK2D,CRY1,CSF2,HBEGF,DUSP5,DUSP6,EGFR,

【１２１７】

【表１３２】

	GO:0032868 インスリンに対する応答	68/450	3,2692,2693,3033,3479,3481,3559,3563,3 567,3568,3716,4082,4140,4435,5289,5290 ,5295,5494,5564,5579,5584,5591,5707,57 16,5770,5791,5921,5922,6711,6720,7352, 8452,8651,8660,9734,10125,10213,23545, 25780,30849,51141,51422,51606,54106,5 4206,55023,56729,114882,115727,152559 ,153090,255738	EGR2,FGF1,FYN,GAB1,GFPT1,GHRHR,GHSR,HADH ,IGF1,IGF2,IL2RA,IL3RA,IL5,IL5RA,JAK1,MARCKS, MARK3,CITED1,PIK3C3,PIK3CA,PIK3R1,PPM1A,PR KAB1,PRKCB,PRKCI,PRKDC,PSMD1,PSMD10,PTPN 1,PTPRE,RASA1,RASA2,SPTBN1,SREBF1,UCP3,CUL 3,SOCS1,IRS2,HDAC9,RASGRP1,PSMD14,ATP6V0A 2,RASGRP3,PIK3R4,INSIG2,PRKAG2,ATP6V1H,TLR 9,ERRFI1,PHIP,RETN,OSBPL8,RASGRP4,PAQR3,DA B2IP,PCSK9
115	3_Member GO Biological Processes GO:0038127 ERBBシグナル伝達経路	-5.338020633 -3.381 58/371	113,284,356,374,814,817,940,942,1437,18 39,1847,1848,1956,2060,2099,2185,2246, 2534,2549,3516,3559,3563,3567,3568,367 2,3708,3709,3716,4140,4653,5137,5290,5 295,5567,5641,5707,5716,5728,5795,5921 ,5922,6711,8440,8452,8660,9146,10125,1 0213,10252,23239,25780,50852,54206,79 109,115727,152559,153090,253260	ADCY7,ANGPT1,FASLG,AREG,CAMK4,CAMK2D,C D28,CD86,CSF2,HBEGF,DUSP5,DUSP6,EGFR,EPS15, ESR1,PTK2B,FGF1,FYN,GAB1,RBPJ,IL2RA,IL3RA,I L5,IL5RA,ITGA1,ITPR1,ITPR2,JAK1,MARK3,MYOC, PDE1C,PIK3CA,PIK3R1,PRKACB,LGMN,PSMD1,PS MD10,PTEN,PTPRJ,RASA1,RASA2,SPTBN1,NCK2,C UL3,IRS2,HGS,RASGRP1,PSMD14,SPRY1,PHLPP1,R ASGRP3,TRAT1,ERRFI1,MAPKAP1,RASGRP4,PAQR 3,DAB2IP,RICTOR
116	3_Member GO Biological Processes GO:0008543 線維芽細胞成長因子 受容体シグナル伝達経路	-5.243794665 -3.294 51/314	113,284,814,817,860,940,942,1437,1499,1 839,1847,1848,1956,2246,2257,2534,2549 ,2625,3559,3563,3567,3568,3708,3709,37 16,4140,5137,5290,5295,5567,5707,5716, 5728,5921,5922,6711,8452,8569,8660,998 2,10125,10213,10252,23239,25780,50852, 79109,115727,152559,153090,253260	ADCY7,ANGPT1,CAMK4,CAMK2D,RUNX2,CD28,C D86,CSF2,CTNNB1,HBEGF,DUSP5,DUSP6,EGFR,FG F1,FGF12,FYN,GAB1,GATA3,IL2RA,IL3RA,IL5,IL5R A,ITPR1,ITPR2,JAK1,MARK3,PDE1C,PIK3CA,PIK3R 1,PRKACB,PSMD1,PSMD10,PTEN,RASA1,RASA2,SP TBN1,CUL3,MKNK1,IRS2,FGFBP1,RASGRP1,PSMD 14,SPRY1,PHLPP1,RASGRP3,TRAT1,MAPKAP1,RAS GRP4,PAQR3,DAB2IP,RICTOR
117	3_Member GO Biological Processes GO:0071900 プロテインセリン/ スレオニンキナーゼ 活性の調節	-5.23276718 -3.286 84/606	238,284,493,817,836,894,900,1030,1436,1 437,1647,1839,1846,1847,1848,1906,1956 ,2074,2146,2180,2185,2246,2534,2549,34 81,3559,3563,3567,3568,3672,3716,4057, 4082,4140,4142,4214,5063,5569,5707,571 6,5728,5770,5795,5921,5922,6423,6609,6 653,6711,6850,6885,7074,7852,8452,8600 ,8660,8767,9064,9146,10125,10213,10221 ,10252,10333,10920,11184,11221,23118,2 5780,26191,28951,51422,54106,56911,56 940,60675,84417,115727,128239,146850, 152559,153090,200734,219771	ALK,ANGPT1,ATP2B4,CAMK2D,CASP3,CCND2,CC NG1,CDKN2B,CSF1R,CSF2,GADD45A,HBEGF,DUSP 4,DUSP5,DUSP6,EDN1,EGFR,ERCC6,EZH2,ACSL1,P TK2B,FGF1,FYN,GAB1,IGF2,IL2RA,IL3RA,IL5,IL5R A,ITGA1,JAK1,LTF,MARCKS,MARK3,MAS1,MAP3 K1,PAK3,PKIA,PSMD1,PSMD10,PTEN,PTPN1,PTPRJ ,RASA1,RASA2,SFRP2,SMPD1,SORL1,SPTBN1,SYK, MAP3K7,TIAM1,CXCR4,CUL3,TNFSF11,IRS2,RIPK2 ,MAP3K6,HGS,RASGRP1,PSMD14,TRIB1,SPRY1,TL R6,COPS8,MAP4K1,DUSP10,TAB2,RASGRP3,PTPN2 2,TRIB2,PRKAG2,TLR9,MAP3K7CL,DUSP22,PROK2, C2orf40,RASGRP4,IQGAP3,PIK3R6,PAQR3,DAB2IP, SPRED2,CCNY
118	3_Member	-5.227915078	284,339,526,528,537,817,1437,1839,1847,	ANGPT1,APOBEC1,ATP6V1B2,ATP6V1C1,ATP6AP1

【１２１８】

【表１３３】

	GO Biological Processes GO:0032869 インスリン刺激に対する細胞応答	-3.283 61/400	1848,1956,2246,2534,2549,2673,2692,269 3,3479,3481,3559,3563,3567,3568,3716,4 082,4140,5289,5290,5295,5494,5564,5579 ,5584,5591,5707,5716,5770,5791,5921,59 22,6711,6720,8452,8651,8660,9734,10125 ,10213,23545,25780,30849,51422,51606,5 4106,54206,55023,114882,115727,152559 ,153090,255738	,CAMK2D,CSF2,HBEGF,DUSP5,DUSP6,EGFR,FGF1, FYN,GAB1,GFPT1,GHRHR,GHSR,IGF1,IGF2,IL2RA,I L3RA,IL5,IL5RA,JAK1,MARCKS,MARK3,PIK3C3,PI K3CA,PIK3R1,PPM1A,PRKAB1,PRKCB,PRKCI,PRK DC,PSMD1,PSMD10,PTPN1,PTPRE,RASA1,RASA2,S PTBN1,SREBF1,CUL3,SOCS1,IRS2,HDAC9,RASGRP 1,PSMD14,ATP6V0A2,RASGRP3,PIK3R4,PRKAG2,A TP6V1H,TLR9,ERRFI1,PHIP,OSBPL8,RASGRP4,PAQ R3,DAB2IP,PCSK9
119	3_Member GO Biological Processes GO:0033674 キナーゼ活性の正の調節	-4.92251968 -3.028 86/636	113,154,238,284,493,817,894,1236,1435,1 436,1437,1647,1839,1847,1848,1906,1946 ,1956,2074,2146,2180,2185,2246,2534,25 49,3481,3559,3563,3567,3568,3672,3716, 3937,4057,4082,4140,4142,4214,5063,529 0,5567,5707,5716,5770,5921,5922,6711,6 850,6885,7048,7074,7852,8428,8452,8600 ,8651,8660,8767,9064,10125,10213,10333 ,10451,10920,11184,23118,25780,27347,3 0849,51422,51429,51765,54106,56911,57 829,60675,90441,114882,115727,128239, 146850,149233,152559,153090,219771,38 8121	ADCY7,ADRB2,ALK,ANGPT1,ATP2B4,CAMK2D,CC ND2,CCR7,CSF1,CSF1R,CSF2,GADD45A,HBEGF,DU SP5,DUSP6,EDN1,EFNA5,EGFR,ERCC6,EZH2,ACSL 1,PTK2B,FGF1,FYN,GAB1,IGF2,IL2RA,IL3RA,IL5,IL 5RA,ITGA1,JAK1,LCP2,LTF,MARCKS,MARK3,MAS 1,MAP3K1,PAK3,PIK3CA,PRKACB,PSMD1,PSMD10, PTPN1,RASA1,RASA2,SPTBN1,SYK,MAP3K7,TGFB R2,TIAM1,CXCR4,STK24,CUL3,TNFSF11,SOCS1,IRS 2,RIPK2,MAP3K6,RASGRP1,PSMD14,TLR6,VAV3,C OPS8,MAP4K1,TAB2,RASGRP3,STK39,PIK3R4,PRK AG2,SNX9,STK26,TLR9,MAP3K7CL,ZP4,PROK2,ZN F622,OSBPL8,RASGRP4,IQGAP3,PIK3R6,IL23R,PAQ R3,DAB2IP,CCNY,TNFAIP8L3
120	3_Member GO Biological Processes GO:0043405 MAPキナーゼ活性の調節	-4.8690043802 -2.988 67/464	238,284,817,1437,1647,1839,1846,1847,1 848,1906,1956,2074,2146,2185,2246,2534 ,2549,3559,3563,3567,3568,3672,3716,41 40,4214,5063,5707,5716,5770,5795,5921, 5922,6423,6609,6653,6711,6850,6885,707 4,7852,8452,8600,8660,8767,9064,9146,1 0125,10213,10221,10252,10333,11184,11 221,23118,25780,26191,28951,54106,569 11,56940,60675,115727,128239,146850,1 52559,153090,200734	ALK,ANGPT1,CAMK2D,CSF2,GADD45A,HBEGF,D USP4,DUSP5,DUSP6,EDN1,EGFR,ERCC6,EZH2,PTK 2B,FGF1,FYN,GAB1,IL2RA,IL3RA,IL5,IL5RA,ITGA1, JAK1,MARK3,MAP3K1,PAK3,PSMD1,PSMD10,PTPN 1,PTPRJ,RASA1,RASA2,SFRP2,SMPD1,SORL1,SPTB N1,SYK,MAP3K7,TIAM1,CXCR4,CUL3,TNFSF11,IRS 2,RIPK2,MAP3K6,HGS,RASGRP1,PSMD14,TRIB1,SP RY1,TLR6,MAP4K1,DUSP10,TAB2,RASGRP3,PTPN2 2,TRIB2,TLR9,MAP3K7CL,DUSP22,PROK2,RASGRP 4,IQGAP3,PIK3R6,PAQR3,DAB2IP,SPRED2
121	3_Member GO Biological Processes GO:0007411 軸索ガイダンス	-4.737636492 -2.890 79/578	27,284,286,287,288,323,817,1293,1436,14 37,1759,1808,1839,1847,1848,1946,1956, 1959,2246,2534,2596,2625,2668,3320,355 9,3563,3567,3568,3672,3673,3680,3688,3 716,3786,3800,3975,3983,4140,4313,4897 ,5063,5707,5716,5800,5921,5922,6197,63 83,6711,7074,7903,8440,8452,8609,8650, 8660,8828,8997,9353,9369,9855,10125,10	ABL2,ANGPT1,ANK1,ANK2,ANK3,APBB2,CAMK2D ,COL6A3,CSF1R,CSF2,DNM1,DPYSL2,HBEGF,DUSP 5,DUSP6,EFNA5,EGFR,EGR2,FGF1,FYN,GAP43,GAT A3,GDNF,HSP90AA1,IL2RA,IL3RA,IL5,IL5RA,ITGA 1,ITGA2,ITGA9,ITGB1,JAK1,KCNQ3,KIF5C,LHX1,A BLIM1,MARK3,MMP2,NRCAM,PAK3,PSMD1,PSMD 10,PTPRO,RASA1,RASA2,RPS6KA3,SDC2,SPTBN1,T IAM1,ST8SIA4,NCK2,CUL3,KLF7,NUMB,IRS2,NRP2

【１２１９】

【表１３４】

			154,10213,10451,10487,10507,22885,231 22,23396,25780,55079,57556,64218,1039 10,115727,152559,153090,494470	,KALRN,SLIT2,NRXN3,FARP2,RASGRP1,PLXNC1,P SMD14,VAV3,CAP1,SEMA4D,ABLIM3,CLASP2,PIP5 K1C,RASGRP3,FEZF2,SEMA6A,SEMA4A,MYL12B,R ASGRP4,PAQR3,DAB2IP,RNF165
122	3_Member GO Biological Processes GO:0097485 ニューロン投射ガイダンス	-4.737636492 -2.890 79/578	27,284,286,287,288,323,817,1293,1436,14 37,1759,1808,1839,1847,1848,1946,1956, 1959,2246,2534,2596,2625,2668,3320,355 9,3563,3567,3568,3672,3673,3680,3688,3 716,3786,3800,3975,3983,4140,4313,4897 ,5063,5707,5716,5800,5921,5922,6197,63 83,6711,7074,7903,8440,8452,8609,8650, 8660,8828,8997,9353,9369,9855,10125,10 154,10213,10451,10487,10507,22885,231 22,23396,25780,55079,57556,64218,1039 10,115727,152559,153090,494470	ABL2,ANGPT1,ANK1,ANK2,ANK3,APBB2,CAMK2D ,COL6A3,CSF1R,CSF2,DNM1,DPYSL2,HBEGF,DUSP 5,DUSP6,EFNA5,EGFR,EGR2,FGF1,FYN,GAP43,GAT A3,GDNF,HSP90AA1,IL2RA,IL3RA,IL5,IL5RA,ITGA 1,ITGA2,ITGA9,ITGB1,JAK1,KCNQ3,KIF5C,LHX1,A BLIM1,MARK3,MMP2,NRCAM,PAK3,PSMD1,PSMD 10,PTPRO,RASA1,RASA2,RPS6KA3,SDC2,SPTBN1,T IAM1,ST8SIA4,NCK2,CUL3,KLF7,NUMB,IRS2,NRP2 ,KALRN,SLIT2,NRXN3,FARP2,RASGRP1,PLXNC1,P SMD14,VAV3,CAP1,SEMA4D,ABLIM3,CLASP2,PIP5 K1C,RASGRP3,FEZF2,SEMA6A,SEMA4A,MYL12B,R ASGRP4,PAQR3,DAB2IP,RNF165
123	3_Member GO Biological Processes GO:0007173 上皮成長因子受容体 シグナル伝達経路	-4.662140781 -2.830 55/364	113,284,356,374,814,817,940,942,1437,18 39,1847,1848,1956,2060,2099,2185,2246, 2534,2549,3559,3563,3567,3568,3672,370 8,3709,3716,4140,5137,5290,5295,5567,5 707,5716,5728,5795,5921,5922,6711,8440 ,8452,8660,9146,10125,10213,10252,2323 9,25780,50852,54206,79109,115727,1525 59,153090,253260	ADCY7,ANGPT1,FASLG,AREG,CAMK4,CAMK2D,C D28,CD86,CSF2,HBEGF,DUSP5,DUSP6,EGFR,EPS15, ESR1,PTK2B,FGF1,FYN,GAB1,IL2RA,IL3RA,IL5,IL5 RA,ITGA1,ITPR1,ITPR2,JAK1,MARK3,PDE1C,PIK3C A,PIK3R1,PRKACB,PSMD1,PSMD10,PTEN,PTPRJ,R ASA1,RASA2,SPTBN1,NCK2,CUL3,IRS2,HGS,RASG RP1,PSMD14,SPRY1,PHLPP1,RASGRP3,TRAT1,ERR FI1,MAPKAP1,RASGRP4,PAQR3,DAB2IP,RICTOR
124	3_Member GO Biological Processes GO:0045860 プロテインキナーゼ活性の 正の調節	-4.629446492 -2.801 82/610	113,154,238,284,493,817,894,1236,1435,1 436,1437,1647,1839,1847,1848,1906,1946 ,1956,2074,2146,2180,2185,2246,2534,25 49,3481,3559,3563,3567,3568,3672,3716, 3937,4057,4082,4140,4142,4214,5063,529 0,5567,5707,5716,5770,5921,5922,6711,6 850,6885,7048,7074,7852,8428,8452,8600 ,8651,8660,8767,9064,10125,10213,10333 ,10920,11184,23118,25780,27347,51422,5 1429,51765,54106,56911,57829,60675,11 4882,115727,128239,146850,149233,1525 59,153090,219771	ADCY7,ADRB2,ALK,ANGPT1,ATP2B4,CAMK2D,CC ND2,CCR7,CSF1,CSF1R,CSF2,GADD45A,HBEGF,DU SP5,DUSP6,EDN1,EFNA5,EGFR,ERCC6,EZH2,ACSL 1,PTK2B,FGF1,FYN,GAB1,IGF2,IL2RA,IL3RA,IL5,IL 5RA,ITGA1,JAK1,LCP2,LTF,MARCKS,MARK3,MAS 1,MAP3K1,PAK3,PIK3CA,PRKACB,PSMD1,PSMD10, PTPN1,RASA1,RASA2,SPTBN1,SYK,MAP3K7,TGFB R2,TIAM1,CXCR4,STK24,CUL3,TNFSF11,SOCS1,IRS 2,RIPK2,MAP3K6,RASGRP1,PSMD14,TLR6,COPS8, MAP4K1,TAB2,RASGRP3,STK39,PRKAG2,SNX9,ST K26,TLR9,MAP3K7CL,ZP4,PROK2,OSBPL8,RASGRP 4,IQGAP3,PIK3R6,IL23R,PAQR3,DAB2IP,CCNY
125	3_Member GO Biological Processes GO:0008286 インスリン受容体シグナル	-4.192236617 -2.427 50/334	284,526,528,537,817,1437,1839,1847,184 8,1956,2246,2534,2549,3481,3559,3563,3 567,3568,3716,4140,5289,5290,5295,5494 ,5564,5579,5707,5716,5770,5791,5921,59	ANGPT1,ATP6V1B2,ATP6V1C1,ATP6AP1,CAMK2D, CSF2,HBEGF,DUSP5,DUSP6,EGFR,FGF1,FYN,GAB1, IGF2,IL2RA,IL3RA,IL5,IL5RA,JAK1,MARK3,PIK3C3, PIK3CA,PIK3R1,PPM1A,PRKAB1,PRKCB,PSMD1,PS

【１２２０】

【表１３５】

	伝達経路		22,6711,6720,8452,8651,8660,10125,1021 3,23545,25780,30849,51422,51606,54106, 55023,114882,115727,152559,153090	MD10,PTPN1,PTPRE,RASA1,RASA2,SPTBN1,SREBF 1,CUL3,SOCS1,IRS2,RASGRP1,PSMD14,ATP6V0A2, RASGRP3,PIK3R4,PRKAG2,ATP6V1H,TLR9,PHIP,O SBPL8,RASGRP4,PAQR3,DAB2IP
126	3_Member GO Biological Processes GO:0032147 プロテインキナーゼ活性の 活性化	-4.129069404 -2.379 64/462	113,154,238,284,817,1437,1647,1839,184 7,1848,1946,1956,2074,2185,2246,2534,2 549,3559,3563,3567,3568,3672,3716,4140 ,4142,4214,5063,5290,5567,5707,5716,57 70,5921,5922,6711,6850,6885,7048,7852, 8428,8452,8600,8651,8660,8767,9064,101 25,10213,10333,10920,11184,23118,2578 0,27347,51422,51765,56911,60675,11488 2,115727,128239,149233,152559,153090	ADCY7,ADRB2,ALK,ANGPT1,CAMK2D,CSF2,GAD D45A,HBEGF,DUSP5,DUSP6,EFNA5,EGFR,ERCC6,P TK2B,FGF1,FYN,GAB1,IL2RA,IL3RA,IL5,IL5RA,ITG A1,JAK1,MARK3,MAS1,MAP3K1,PAK3,PIK3CA,PR KACB,PSMD1,PSMD10,PTPN1,RASA1,RASA2,SPTB N1,SYK,MAP3K7,TGFBR2,CXCR4,STK24,CUL3,TNF SF11,SOCS1,IRS2,RIPK2,MAP3K6,RASGRP1,PSMD1 4,TLR6,COPS8,MAP4K1,TAB2,RASGRP3,STK39,PR KAG2,STK26,MAP3K7CL,PROK2,OSBPL8,RASGRP4 ,IQGAP3,IL23R,PAQR3,DAB2IP
127	3_Member GO Biological Processes GO:0000186 MAPKK活性の活性化	-2.547057501 -1.167 33/234	284,817,1437,1839,1847,1848,1956,2074, 2246,2534,3559,3563,3567,3568,3716,414 0,4214,5707,5716,5921,5922,6711,6885,8 452,8660,9064,10125,10213,25780,56911, 115727,152559,153090	ANGPT1,CAMK2D,CSF2,HBEGF,DUSP5,DUSP6,EGF R,ERCC6,FGF1,FYN,IL2RA,IL3RA,IL5,IL5RA,JAK1, MARK3,MAP3K1,PSMD1,PSMD10,RASA1,RASA2,S PTBN1,MAP3K7,CUL3,IRS2,MAP3K6,RASGRP1,PS MD14,RASGRP3,MAP3K7CL,RASGRP4,PAQR3,DAB 2IP
128	4_Summary GO Biological Processes GO:0022603 解剖学的構造形態形成の 調節	-9.489585207 -6.812 137/944	81,154,301,335,356,596,604,753,832,860, 861,989,1232,1435,1436,1499,1540,1690, 1808,1848,1906,1946,2078,2099,2113,214 6,2185,2244,2246,2296,2335,2534,2625,2 668,2768,2803,3037,3074,3397,3458,3516 ,3557,3716,3975,3987,4082,4092,4208,42 89,4300,4435,4478,4653,4773,4897,4920, 5054,5063,5579,5728,5734,5740,5789,580 0,5921,5962,6239,6383,6423,6446,6480,6 672,6772,6860,7048,7074,7421,7424,7456 ,7476,7490,7498,7849,8650,8994,9313,93 53,9734,10154,10252,10395,10507,10563, 10672,10801,10810,23002,23122,23136,2 3216,23327,23499,25937,26037,27086,28 996,30812,51256,54434,54708,55023,550 79,55223,55843,56990,57194,57533,5755 6,60675,64218,64411,79734,85407,85464, 90627,91663,92140,103910,121512,12827 2,146850,153090,157922,161176,201164, 283149,343472,27,322,463,537,558,639,6	ACTN4,ADRB2,ANXA1,APOA1,FASLG,BCL2,BCL6, LDLRAD4,CAPZB,RUNX2,RUNX1,SEPT7,CCR3,CSF 1,CSF1R,CTNNB1,CYLD,COCH,DPYSL2,DUSP6,ED N1,EFNA5,ERG,ESR1,ETS1,EZH2,PTK2B,FGB,FGF1, FOXC1,FN1,FYN,GATA3,GDNF,GNA12,GOLGA4,H AS2,HEXB,ID1,IFNG,RBPJ,IL1RN,JAK1,LHX1,LIMS 1,MARCKS,SMAD7,MEF2C,MKLN1,MLLT3,CITED1, MSN,MYOC,NFATC2,NRCAM,ROR2,SERPINE1,PA K3,PRKCB,PTEN,PTGER4,PTGIS,PTPRD,PTPRO,RA SA1,RDX,RREB1,SDC2,SFRP2,SGK1,ST6GAL1,SP10 0,STAT1,SYT4,TGFBR2,TIAM1,VDR,VEGFC,WIPF1, WNT7A,WT1,XDH,PAX8,NUMB,LIMD1,MMP20,SLI T2,HDAC9,PLXNC1,SPRY1,DLC1,SEMA4D,CXCL13, GNA13,SEPT9,WASF3,DAAM1,CLASP2,EPB41L3,TB C1D1,NEDD4L,MACF1,WWTR1,SIPA1L1,FOXP1,HI PK2,SOX8,TBC1D7,SSH1,MARCH5,PHIP,FEZF2,TRI M62,ARHGAP15,CDC42SE2,ATP10A,TBC1D14,SEM A6A,PROK2,SEMA4A,ARAP3,KCTD17,NKD1,SSH2, STARD13,MYADM,MTDH,MYL12B,FGD4,ARHGEF 19,PIK3R6,DAB2IP,CAMSAP1,SYNE3,PLD6,BCL9L,

【１２２１】

【表１３６】

				88,841,942,1230,1240,1437,1960,2353,26 97,3479,3559,3567,3575,3592,3596,3600, 3624,3635,3642,3688,3965,4000,4057,448 8,4602,4674,4790,5584,6197,6660,6850,6 925,7071,7292,7520,7704,7852,8111,8320 ,8600,8626,8648,8767,9308,10125,10221, 10362,55714,55904,79625,85477,114548, 115825,149233,255743,285590	BARHL2,ABL2,APBB1,ZFHX3,ATP6AP1,AXL,PRDM 1,KLF5,CASP8,CD86,CCR1,CMKLR1,CSF2,EGR3,FO S,GJA1,IGF1,IL2RA,IL5,IL7R,IL12A,IL13,IL15,INHB A,INPP5D,INSM1,ITGB1,LGALS9,LMNA,LTF,MSX2, MYB,NAP1L2,NFKB1,PRKCI,RPS6KA3,SOX5,SYK,T CF4,KLF10,TNFSF4,XRCC5,ZBTB16,CXCR4,GPR68, EOMES,TNFSF11,TP63,NCOA1,RIPK2,CD83,RASGR P1,TRIB1,HMG20B,TENM3,KMT2E,NDNF,SCIN,NL RP3,WDFY2,IL23R,NPNT,SH3PXD2B
129	4_Member GO Biological Processes GO:0022603 解剖学的構造形態形成の 調節	-9.489585207 -6.812 137/944		81,154,301,335,356,596,604,753,832,860, 861,989,1232,1435,1436,1499,1540,1690, 1808,1848,1906,1946,2078,2099,2113,214 6,2185,2244,2246,2296,2335,2534,2625,2 668,2768,2803,3037,3074,3397,3458,3516 ,3557,3716,3975,3987,4082,4092,4208,42 89,4300,4435,4478,4653,4773,4897,4920, 5054,5063,5579,5728,5734,5740,5789,580 0,5921,5962,6239,6383,6423,6446,6480,6 672,6772,6860,7048,7074,7421,7424,7456 ,7476,7490,7498,7849,8650,8994,9313,93 53,9734,10154,10252,10395,10507,10563, 10672,10801,10810,23002,23122,23136,2 3216,23327,23499,25937,26037,27086,28 996,30812,51256,54434,54708,55023,550 79,55223,55843,56990,57194,57533,5755 6,60675,64218,64411,79734,85407,85464, 90627,91663,92140,103910,121512,12827 2,146850,153090,157922,161176,201164, 283149,343472	ACTN4,ADRB2,ANXA1,APOA1,FASLG,BCL2,BCL6, LDLRAD4,CAPZB,RUNX2,RUNX1,SEPT7,CCR3,CSF 1,CSF1R,CTNNB1,CYLD,COCH,DPYSL2,DUSP6,ED N1,EFNA5,ERG,ESR1,ETS1,EZH2,PTK2B,FGB,FGF1, FOXC1,FN1,FYN,GATA3,GDNF,GNA12,GOLGA4,H AS2,HEXB,ID1,IFNG,RBPJ,IL1RN,JAK1,LHX1,LIMS 1,MARCKS,SMAD7,MEF2C,MKLN1,MLLT3,CITED1, MSN,MYOC,NFATC2,NRCAM,ROR2,SERPINE1,PA K3,PRKCB,PTEN,PTGER4,PTGIS,PTPRD,PTPRO,RA SA1,RDX,RREB1,SDC2,SFRP2,SGK1,ST6GAL1,SP10 0,STAT1,SYT4,TGFBR2,TIAM1,VDR,VEGFC,WIPF1, WNT7A,WT1,XDH,PAX8,NUMB,LIMD1,MMP20,SLI T2,HDAC9,PLXNC1,SPRY1,DLC1,SEMA4D,CXCL13, GNA13,SEPT9,WASF3,DAAM1,CLASP2,EPB41L3,TB C1D1,NEDD4L,MACF1,WWTR1,SIPA1L1,FOXP1,HI PK2,SOX8,TBC1D7,SSH1,MARCH5,PHIP,FEZF2,TRI M62,ARHGAP15,CDC42SE2,ATP10A,TBC1D14,SEM A6A,PROK2,SEMA4A,ARAP3,KCTD17,NKD1,SSH2, STARD13,MYADM,MTDH,MYLI2B,FGD4,ARHGEF 19,PIK3R6,DAB2IP,CAMSAP1,SYNE3,PLD6,BCL9L, BARHL2
130	4_Member GO Biological Processes GO:0022604 細胞形態形成の調節	-8.098516286 -5.694 86/537		81,301,335,753,832,989,1436,1499,1540,1 690,1808,1946,2146,2185,2244,2335,2534 ,2668,2768,2803,3037,3074,3397,3987,40 82,4092,4289,4435,4478,4653,4897,5063, 5728,5789,5800,5921,5962,6239,6383,642 3,6446,6480,6772,6860,7048,7074,7456,7 476,7849,8994,9353,10154,10395,10507,1 0672,10801,10810,23122,23136,23216,23 327,23499,25937,26037,51256,54434,550 23,55079,55223,55843,56990,57194,5753	ACTN4,ANXA1,APOA1,LDLRAD4,CAPZB,SEPT7,CS F1R,CTNNB1,CYLD,COCH,DPYSL2,EFNA5,EZH2,P TK2B,FGB,FN1,FYN,GDNF,GNA12,GOLGA4,HAS2, HEXB,ID1,LIMS1,MARCKS,SMAD7,MKLN1,CITED1 ,MSN,MYOC,NRCAM,PAK3,PTEN,PTPRD,PTPRO,R ASA1,RDX,RREB1,SDC2,SFRP2,SGK1,ST6GAL1,ST AT1,SYT4,TGFBR2,TIAM1,WIPF1,WNT7A,PAX8,LI MD1,SLIT2,PLXNC1,DLC1,SEMA4D,GNA13,SEPT9, WASF3,CLASP2,EPB41L3,TBC1D1,NEDD4L,MACF1 ,WWTR1,SIPA1L1,TBC1D7,SSH1,PHIP,FEZF2,TRIM6

【１２２２】

【表１３７】

			3,57556,64218,64411,79734,85464,91663,103910,121512,153090,157922,161176,283149,343472	2,ARHGAP15,CDC42SE2,ATP10A,TBC1D14,SEMA6A,SEMA4A,ARAP3,KCTD17,SSH2,MYADM,MYLL12B,FGD4,DAB2IP,CAMSAP1,SYNE3,BCL9L,BARHL2
131	4_Member GO Biological Processes GO:0045597 細胞分化の正の調節	-7.934382345 -5.537 118/823	27,301,322,335,463,537,558,596,604,639,688,841,860,861,942,1230,1240,1435,1436,1437,1499,1906,1946,1960,2113,2146,2185,2244,2296,2335,2353,2534,2625,2668,2697,2803,3037,3458,3479,3516,3559,3567,3575,3592,3596,3600,3624,3635,3642,3688,3965,3975,3987,4000,4057,4082,4208,4488,4602,4653,4674,4773,4790,4897,5063,5584,5734,5789,6197,6239,6423,6446,6660,6850,6860,6925,7048,7071,7074,7292,7421,7424,7520,7704,7849,7852,8111,8320,8600,8626,8648,8650,8767,9308,9353,10125,10221,10362,10507,23327,23499,25937,30812,55079,55714,55904,57556,79625,85477,91663,114548,115825,146850,149233,153090,255743,283149,285590	ABL2,ANXA1,APBB1,APOA1,ZFHX3,ATP6AP1,AXL,BCL2,BCL6,PRDM1,KLF5,CASP8,RUNX2,RUNX1,CD86,CCR1,CMKLR1,CSF1,CSF1R,CSF2,CTNNB1,EDN1,EFNA5,EGR3,ETS1,EZH2,PTK2B,FGB,FOXC1,FN1,FOS,FYN,GATA3,GDNF,GJA1,GOLGA4,HAS2,IFNG,IGF1,RBPJ,IL2RA,IL5,IL7R,IL12A,IL13,IL15,INHBA,INPP5D,INSM1,ITGB1,LGALS9,LHX1,LIMS1,LMNA,LTF,MARCKS,MEF2C,MSX2,MYB,MYOC,NAP1L2,NFATC2,NFKB1,NRCAM,PAK3,PRKC1,PTGER4,PTPRD,RPS6KA3,RREB1,SFRP2,SGK1,SOX5,SYK,SYT4,TCF4,TGFBR2,KLF10,TIAM1,TNFSF4,VDR,VEGFC,XRCC5,ZBTB16,PAX8,CXCR4,GPR68,EOMES,TNFSF11,TP63,NCOA1,NUMB,RIPK2,CD83,SLIT2,RASGRP1,TRIB1,HMG20B,SEMA4D,NEDD4L,MACF1,WWTR1,SOX8,FEZF2,TENM3,KMT2E,SEMA6A,NDNF,SCN,MYADM,NLRP3,WDFY2,PIK3R6,IL23R,DAB2IP,NPNT,BCL9L,SH3PXD2B
132	4_Member GO Biological Processes GO:0010769 分化に関与する 細胞形態形成の調節	-4.092337149 -2.354 50/337	81,335,753,1499,1808,1946,2146,2244,2335,2668,2803,3037,3397,3987,4082,4092,4435,4653,4897,5063,5728,5789,5800,6239,6423,6446,6480,6772,7048,7074,7476,7849,9353,10154,10507,23122,23499,25937,26037,54434,55079,55223,57556,64218,85464,91663,153090,283149,343472	ACTN4,APOA1,LDLRAD4,CTNNB1,DPYSL2,EFNA5,EZH2,FGB,FN1,GDNF,GOLGA4,HAS2,ID1,LIMS1,MARCKS,SMAD7,CITED1,MYOC,NRCAM,PAK3,PTEN,PTPRD,PTPRO,RREB1,SDC2,SFRP2,SGK1,ST6GAL1,STAT1,TGFBR2,TIAM1,WNT7A,PAX8,SLIT2,PLXNC1,SEMA4D,CLASP2,MACF1,WWTR1,SIPA1L1,SSH1,FEZF2,TRIM62,SEMA6A,SEMA4A,SSH2,MYADM,DAB2IP,BCL9L,BARHL2
133	4_Member GO Biological Processes GO:0010770 分化に関与する 細胞形態形成の 正の調節	-2.577652355 -1.188 25/162	335,1499,1946,2146,2244,2335,2668,2803,3037,3987,4082,4653,5063,5789,6239,6446,7048,7074,7849,9353,10507,23499,25937,91663,283149	APOA1,CTNNB1,EFNA5,EZH2,FGB,FN1,GDNF,GOLGA4,HAS2,LIMS1,MARCKS,MYOC,PAK3,PTPRD,REB1,SGK1,TGFBR2,TIAM1,PAX8,SLIT2,SEMA4D,MACF1,WWTR1,MYADM,BCL9L
134	5_Summary ホールマーク遺伝子セット M5890 NFKBを介したホールマーク TNFAシグナル伝達	-9.445831962 -6.788 46/200	329,330,374,597,604,960,1316,1435,1437,1647,1839,1846,1847,1880,1906,1959,1960,2353,3575,3624,4082,4783,4790,5054,5055,5142,5734,5791,6446,6648,7071,7097,8061,8553,8660,8767,8848,8870,9308,10	BIRC2,BIRC3,AREG,BCL2A1,BCL6,CD44,KLF6,CSF1,CSF2,GADD45A,HBEGF,DUSP4,DUSP5,GPR183,EDN1,EGR2,EGR3,FOS,IL7R,INHBA,MARCKS,NFIL3,NFKB1,SERPINE1,SERPINB2,PDE4B,PTGER4,PTPRE,SGK1,SOD2,KLF10,TLR2,FOSL1,BHLHE40,IRS2,R

【１２２３】

【表１３８】

135	5_Member ホールマーク遺伝子セット M5890 NFKBを介した ホールマークTNFA シグナル伝達	-9.445831962 -6.788 46/200	329,330,374,597,604,960,1316,1435,1437,1647,1839,1846,1847,1880,1906,1959,1960,2353,3575,3624,4082,4783,4790,5054,5055,5142,5734,5791,6446,6648,7071,7097,8061,8553,8660,8767,8848,8870,9308,10010,10221,23258,25816,25976,51278,56937	BIRC2,BIRC3,AREG,BCL2A1,BCL6,CD44,KLF6,CSF1,CSF2,GADD45A,HBEGF,DUSP4,DUSP5,GPR183,EDN1,EGR2,EGR3,FOS,IL7R,INHBA,MARCKS,NFIL3,NFKB1,SERPINE1,SERPINB2,PDE4B,PTGER4,PTPRE,SGK1,SOD2,KLF10,TLR2,FOSL1,BHLHE40,IRS2,RIPK2,TSC22D1,IER3,CD83,TANK,TRIB1,DENND5A,TNFAIP8,TIPARP,IER5,PMEPA1
136	5_Member ホールマーク遺伝子セット M5932 ホールマーク炎症反応	-5.672152239 -3.663 38/200	558,1236,1240,1316,1435,1536,1839,1880,1906,3037,3269,3554,3575,3600,3624,3759,3937,4693,4790,5054,5142,5734,5739,5791,5996,6504,6506,7097,8671,8743,8767,8807,9435,10125,10507,60675,114548,166929	AXL,CCR7,CMKLR1,KLF6,CSF1,CYBB,HBEGF,GPR183,EDN1,HAS2,HRH1,IL1R1,IL7R,IL15,INHBA,KCNJ2,LCP2,NDP,NFKB1,SERPINE1,PDE4B,PTGER4,PTGIR,PTPRE,RGS1,SLAMF1,SLC1A2,TLR2,SLC4A4,TNFSF10,RIPK2,IL18RAP,CHST2,RASGRP1,SEMA4D,PROK2,NLRP3,SGMS2
137	6_Summary GO Biological Processes GO:0051345 ヒドロラーゼ活性の 正の調節	-8.709537121 -6.208 123/843	27,113,154,317,335,356,444,483,814,834,836,841,1102,1122,1236,1378,1794,1956,2099,2146,2185,2335,2760,2776,2864,3268,3458,3672,3673,3688,3702,3708,3709,3965,3987,4082,4208,4301,5137,5567,5739,5770,5921,5922,5996,6003,6262,6346,6423,6846,7074,7294,7498,8412,8440,8743,8787,8997,9267,9290,9447,9628,9754,9844,9855,9910,10018,10049,10125,10144,10213,10395,10451,10507,10550,10563,10672,11033,11214,23048,23096,23101,23167,23179,23216,23258,23348,25780,26037,26230,26577,26999,50650,50848,51256,51429,51735,54206,54431,55122,55619,55655,55843,57181,57186,57514,57533,57584,64411,64744,80005,85397,90627,91123,99114,114548,115727,121512,128239,128272,153020,153090,255743,345930,399,604,1946,5962,8195,9353,10252,253260	ABL2,ADCY7,ADRB2,APAF1,APOA1,FASLG,ASPH,ATP1B3,CAMK4,CASP1,CASP3,CASP8,RCBTB2,CHML,CCR7,CR1,DOCK2,EGFR,ESR1,EZH2,PTK2B,FN1,GM2A,GNAQ,FFAR1,AGFG2,IFNG,ITGA1,ITGA2,ITGB1,ITK,ITPR1,ITPR2,LGALS9,LIMS1,MARCKS,MEif2C,MLLT4,PDE1C,PRKACB,PTGIR,PTPN1,RASA1,RASA2,RGS1,RGS13,RYR2,CCL1,SFRP2,XCL2,TIAM1,TXK,XDH,BCAR3,NCK2,TNFSF10,RGS9,KALRN,CYTH1,GPR55,AIM2,RGS6,STARD8,ELMO1,FARP2,RABGAP1L,BCL2L11,DNAJB6,RASGRP1,FAM13A,PSMD14,DLC1,VAV3,SEMA4D,ARL6IP5,CXCL13,GNA13,ADAP1,AKAP13,FNBP1,IQSEC2,MCF2L2,SNX13,RGL1,TBC1D1,DENND5A,DOCK9,RASGRP3,SIPA1L1,TIAM2,PCOLCE2,CYFIP2,ARHGEF3,F11R,TBC1D7,SNX9,RAPGEF6,ERRFI1,DNAJC10,AKIRIN2,DOCK10,NLRP2,ARHGAP15,SLC39A10,RALGAPA2,ARHGAP31,TBC1D14,ARHGAP21,ARAP3,SMAP2,DOCK5,RGS8,STARD13,EGLN3,NLRP3,RASGRP4,FGD4,IQGAP3,ARHGEF19,RASGEF1B,DAB2IP,NPNT,ECT2L,RHOH,BCL6,EFNA5,RDX,MKKS,SLIT2,SPRY1,RICTOR

【１２２４】

【表１３９】

138	6_Member GO Biological Processes GO:0051345 ヒドロラーゼ活性の 正の調節	-8.709537121 -6.208 123/843	27,113,154,317,335,356,444,483,814,834, 836,841,1102,1122,1236,1378,1794,1956, 2099,2146,2185,2335,2760,2776,2864,326 8,3458,3672,3673,3688,3702,3708,3709,3 965,3987,4082,4208,4301,5137,5567,5739 ,5770,5921,5922,5996,6003,6262,6346,64 23,6846,7074,7294,7498,8412,8440,8743, 8787,8997,9267,9290,9447,9628,9754,984 4,9855,9910,10018,10049,10125,10144,10 213,10395,10451,10507,10550,10563,106 72,11033,11214,23048,23096,23101,2316 1,23179,23216,23258,23348,25780,26037, 26230,26577,26999,50650,50848,51256,5 1429,51735,54206,54431,55122,55619,55 655,55843,57181,57186,57514,57533,575 84,64411,64744,80005,85397,90627,1123 99,114548,115727,121512,128239,128272 ,153020,153090,255743,345930	ABL2,ADCY7,ADRB2,APAF1,APOA1,FASLG,ASPH, ATP1B3,CAMK4,CASP1,CASP3,CASP8,RCBTB2,CH ML,CCR7,CR1,DOCK2,EGFR,ESR1,EZH2,PTK2B,FN 1,GM2A,GNAQ,FFAR1,AGFG2,IFNG,ITGA1,ITGA2,I TGB1,ITK,ITPR1,ITPR2,LGALS9,LIMS1,MARCKS,M EF2C,MLLT4,PDE1C,PRKACB,PTGIR,PTPN1,RASA1 ,RASA2,RGS1,RGS13,RYR2,CCL1,SFRP2,XCL2,TIA M1,TXK,XDH,BCAR3,NCK2,TNFSF10,RGS9,KALRN ,CYTH1,GPR55,AIM2,RGS6,STARD8,ELMO1,FARP2, RABGAP1L,BCL2L11,DNAJB6,RASGRP1,FAM13A,P SMD14,DLC1,VAV3,SEMA4D,ARL6IP5,CXCL13,GN A13,ADAP1,AKAP13,FNBP1,IQSEC2,MCF2L2,SNX1 3,RGL1,TBC1D1,DENND5A,DOCK9,RASGRP3,SIPA 1L1,TIAM2,PCOLCE2,CYFIP2,ARHGEF3,F11R,TBC1 D7,SNX9,RAPGEF6,ERRFI1,DNAJC10,AKIRIN2,DO CK10,NLRP2,ARHGAP15,SLC39A10,RALGAPA2,AR HGAP31,TBC1D14,ARHGAP21,ARAP3,SMAP2,DOC K5,RGS8,STARD13,EGLN3,NLRP3,RASGRP4,FGD4,I QGAP3,ARHGEF19,RASGEF1B,DAB2IP,NPNT,ECT2 L
139	6_Member GO Biological Processes GO:0043087 GTPase活性の調節	-5.6299552 -3.632 81/565	399,604,1102,1122,1236,1794,1946,2146, 2185,2776,2864,3268,3688,3987,4301,573 9,5921,5922,5962,5996,6003,6346,6846,7 074,8195,8412,8440,8787,8997,9267,9353 ,9628,9754,9844,9855,9910,10125,10144, 10252,10395,10451,10507,10563,11033,1 1214,23048,23096,23101,23161,23179,23 216,23258,23348,25780,26037,26230,506 50,50848,51256,51429,51735,54206,5561 9,55843,57186,57514,57533,57584,64411, 64744,80005,85397,90627,115727,121512 ,128239,128272,153020,153090,253260,3 45930	RHOH,BCL6,RCBTB2,CHML,CCR7,DOCK2,EFNA5, EZH2,PTK2B,GNAQ,FFAR1,AGFG2,ITGB1,LIMS1,M LLT4,PTGIR,RASA1,RASA2,RDX,RGS1,RGS13,CCL 1,XCL2,TIAM1,MKKS,BCAR3,NCK2,RGS9,KALRN, CYTH1,SLIT2,RGS6,STARD8,ELMO1,FARP2,RABG AP1L,RASGRP1,FAM13A,SPRY1,DLC1,VAV3,SEMA 4D,CXCL13,ADAP1,AKAP13,FNBP1,IQSEC2,MCF2L 2,SNX13,RGL1,TBC1D1,DENND5A,DOCK9,RASGRP 3,SIPA1L1,TIAM2,ARHGEF3,F11R,TBC1D7,SNX9,R APGEF6,ERRFI1,DOCK10,ARHGAP15,RALGAPA2,A RHGAP31,TBC1D14,ARHGAP21,ARAP3,SMAP2,DO CK5,RGS8,STARD13,RASGRP4,FGD4,IQGAP3,ARH GEF19,RASGEF1B,DAB2IP,RICTOR,ECT2L
140	6_Member GO Biological Processes GO:0043547 GTPase活性の正の調節	-5.02246638 -3.107 73/513	1102,1122,1236,1794,2146,2185,2776,286 4,3268,3688,3987,4301,5739,5921,5922,5 996,6003,6346,6846,7074,8412,8440,8787 ,8997,9267,9628,9754,9844,9855,9910,10 125,10144,10395,10451,10507,10563,110 33,11214,23048,23096,23101,23161,2317 9,23216,23258,23348,25780,26037,26230,	RCBTB2,CHML,CCR7,DOCK2,EZH2,PTK2B,GNAQ,F FAR1,AGFG2,ITGB1,LIMS1,MLLT4,PTGIR,RASA1,R ASA2,RGS1,RGS13,CCL1,XCL2,TIAM1,BCAR3,NCK 2,RGS9,KALRN,CYTH1,RGS6,STARD8,ELMO1,FAR P2,RABGAP1L,RASGRP1,FAM13A,DLC1,VAV3,SE MA4D,CXCL13,ADAP1,AKAP13,FNBP1,IQSEC2,MC F2L2,SNX13,RGL1,TBC1D1,DENND5A,DOCK9,RAS

【１２２５】

【表１４０】

			50650,50848,51256,51429,51735,54206,5 5619,55843,57186,57514,57533,57584,64 411,64744,80005,85397,90627,115727,12 1512,128239,128272,153020,153090,3459 30	GRP3,SIPA1L1,TIAM2,ARHGEF3,F11R,TBC1D7,SNX 9,RAPGEF6,ERRFI1,DOCK10,ARHGAP15,RALGAPA 2,ARHGAP31,TBC1D14,ARHGAP21,ARAP3,SMAP2, DOCK5,RGS8,STARD13,RASGRP4,FGD4,IQGAP3,A RHGEF19,RASGEF1B,DAB2IP,ECT2L
141	7_Summary GO Biological Processes GO:0042060 創傷治癒	-8.560047357 -6.068 110/732	81,154,284,301,302,308,335,347,483,493, 558,682,832,836,914,960,965,1316,1525,1 839,1906,2054,2113,2146,2153,2157,2244 ,2335,2534,2596,2625,2697,2768,2776,34 42,3479,3481,3635,3660,3672,3673,3680, 3688,3708,3709,3778,3796,3835,3937,448 8,4602,4815,4853,5054,5055,5290,5295,5 321,5547,5567,5579,5734,5739,5770,5890 ,5912,6239,6383,6850,7035,7048,7114,72 94,7301,7424,7476,7534,8140,8291,8525, 8573,9948,10125,10257,10362,10451,104 87,10672,10855,11093,11127,23122,2334 8,23499,26509,27094,30845,50848,54331, 54518,54566,55576,79001,79625,81606,8 4959,120425,128272,146850,375056,113, 540,2692,3037,3783,5021,5800,7421,7466 ,7498,8626,8648,9076,27347,54843	ACTN4,ADRB2,ANGPT1,ANXA1,ANXA2,ANXA5,A POA1,APOD,ATP1B3,ATP2B4,AXL,BSG,CAPZB,CA SP3,CD2,CD44,CD58,KLF6,CXADR,HBEGF,EDN1,ST X2,ETS1,EZH2,F5,F8,FGB,FN1,FYN,GAP43,GATA3, GJA1,GNA12,GNAQ,IFNA5,IGF1,IGF2,INPP5D,IRF2, ITGA1,ITGA2,ITGA9,ITGB1,ITPR1,ITPR2,KCNMA1, KIF2A,KIF22,LCP2,MSX2,MYB,NINJ2,NOTCH2,SER PINE1,SERPINB2,PIK3CA,PIK3R1,PLA2G4A,PRCP,P RKACB,PRKCB,PTGER4,PTGIR,PTPN1,RAD51B,RA P2B,RREB1,SDC2,SYK,TFPI,TGFBR2,TMSB4X,TXK, TYRO3,VEGFC,WNT7A,YWHAZ,SLC7A5,DYSF,DG KZ,CASK,WDR1,RASGRP1,ABCC4,HMG20B,VAV3, CAP1,GNA13,HPSE,ADAMTS13,KIF3A,CLASP2,DO CK9,MACF1,MYOF,KCNMB3,EHD3,F11R,GNG2,AP BB1IP,EPB41L4B,STAB2,VKORC1,NDNF,LBH,UBA SH3B,JAML,ARHGEF19,PIK3R6,MIA3,ADCY7,ATP7 B,GHRHR,HAS2,KCNN4,OXTR,PTPRO,VDR,WFS1, XDH,TP63,NCOA1,CLDN1,STK39,SYTL2
142	7_Member GO Biological Processes GO:0042060 創傷治癒	-8.560047357 -6.068 110/732	81,154,284,301,302,308,335,347,483,493, 558,682,832,836,914,960,965,1316,1525,1 839,1906,2054,2113,2146,2153,2157,2244 ,2335,2534,2596,2625,2697,2768,2776,34 42,3479,3481,3635,3660,3672,3673,3680, 3688,3708,3709,3778,3796,3835,3937,448 8,4602,4815,4853,5054,5055,5290,5295,5 321,5547,5567,5579,5734,5739,5770,5890 ,5912,6239,6383,6850,7035,7048,7114,72 94,7301,7424,7476,7534,8140,8291,8525, 8573,9948,10125,10257,10362,10451,104 87,10672,10855,11093,11127,23122,2334 8,23499,26509,27094,30845,50848,54331, 54518,54566,55576,79001,79625,81606,8 4959,120425,128272,146850,375056	ACTN4,ADRB2,ANGPT1,ANXA1,ANXA2,ANXA5,A POA1,APOD,ATP1B3,ATP2B4,AXL,BSG,CAPZB,CA SP3,CD2,CD44,CD58,KLF6,CXADR,HBEGF,EDN1,ST X2,ETS1,EZH2,F5,F8,FGB,FN1,FYN,GAP43,GATA3, GJA1,GNA12,GNAQ,IFNA5,IGF1,IGF2,INPP5D,IRF2, ITGA1,ITGA2,ITGA9,ITGB1,ITPR1,ITPR2,KCNMA1, KIF2A,KIF22,LCP2,MSX2,MYB,NINJ2,NOTCH2,SER PINE1,SERPINB2,PIK3CA,PIK3R1,PLA2G4A,PRCP,P RKACB,PRKCB,PTGER4,PTGIR,PTPN1,RAD51B,RA P2B,RREB1,SDC2,SYK,TFPI,TGFBR2,TMSB4X,TXK, TYRO3,VEGFC,WNT7A,YWHAZ,SLC7A5,DYSF,DG KZ,CASK,WDR1,RASGRP1,ABCC4,HMG20B,VAV3, CAP1,GNA13,HPSE,ADAMTS13,KIF3A,CLASP2,DO CK9,MACF1,MYOF,KCNMB3,EHD3,F11R,GNG2,AP BB1IP,EPB41L4B,STAB2,VKORC1,NDNF,LBH,UBA SH3B,JAML,ARHGEF19,PIK3R6,MIA3
143	7_Member	-6.294468359	81,113,154,284,302,308,335,483,493,540,	ACTN4,ADCY7,ADRB2,ANGPT1,ANXA2,ANXA5,A

【１２２６】

【表１４１】

	GO Biological Processes GO:0050878 体液レベルの調節	-4.145 100/715	558,682,832,914,960,965,1525,1906,2054,2153,2157,2244,2335,2534,2625,2692,2697,2768,2776,3037,3442,3479,3481,3635,3660,3672,3673,3688,3708,3709,3778,3783,3796,3835,3937,4602,5021,5054,5055,5290,5295,5321,5547,5567,5579,5734,5739,5770,5800,5890,5912,6850,7035,7114,7294,7304,7421,7424,7466,7498,7534,8140,8525,8648,9076,9948,10125,10257,10362,10451,10487,10672,10855,11093,11127,23348,27094,27347,30845,50848,54331,55576,79001,81606,84959,120425,146850	POA1,ATP1B3,ATP2B4,ATP7B,AXL,BSG,CAPZB,CD2,CD44,CD58,CXADR,EDN1,STX2,F5,F8,FGB,FN1,FYN,GATA3,GHRHR,GJA1,GNA12,GNAQ,HAS2,IFNA5,IGF1,IGF2,INPP5D,IRF2,ITGA1,ITGA2,ITGB1,ITPR1,ITPR2,KCNMA1,KCNN4,KIF2A,KIF22,LCP2,MYB,OXTR,SERPINE1,SERPINB2,PIK3CA,PIK3R1,PLA2G4A,PRCP,PRKACB,PRKCB,PTGER4,PTGIR,PTPN1,PTPRO,RAD51B,RAP2B,SYK,TFPI,TMSB4X,TXK,TYRO3,VDR,VEGFC,WFS1,XDH,YWHAZ,SLC7A5,DGKZ,TP63,NCOA1,CLDN1,WDR1,RASGRP1,ABCC4,HMG20B,VAV3,CAP1,GNA13,HPSE,ADAMTS13,KIF3A,DOCK9,KCNMB3,STK39,EHD3,F11R,GNG2,APBB1IP,SYTL2,STAB2,VKORC1,LBH,UBASH3B,JAML,PIK3R6
144	7_Member GO Biological Processes GO:0007596 血液凝固	-6.25191155 -4.115 83/563	81,154,284,302,308,335,483,493,558,682,832,914,960,965,1525,1906,2054,2153,2157,2244,2335,2534,2625,2768,2776,3442,3479,3481,3635,3660,3672,3673,3688,3708,3709,3778,3796,3835,3937,4602,5054,5055,5290,5295,5321,5547,5567,5579,5739,5770,5890,5912,6850,7035,7114,7294,7301,7424,7534,8140,8525,9948,10125,10257,10362,10451,10487,10672,10855,11093,11127,23348,27094,30845,50848,54331,55576,79001,81606,84959,120425,146850	ACTN4,ADRB2,ANGPT1,ANXA2,ANXA5,APOA1,ATP1B3,ATP2B4,AXL,BSG,CAPZB,CD2,CD44,CD58,CXADR,EDN1,STX2,F5,F8,FGB,FN1,FYN,GATA3,GNA12,GNAQ,IFNA5,IGF1,IGF2,INPP5D,IRF2,ITGA1,ITGA2,ITGB1,ITPR1,ITPR2,KCNMA1,KIF2A,KIF22,LCP2,MYB,SERPINE1,SERPINB2,PIK3CA,PIK3R1,PLA2G4A,PRCP,PRKACB,PRKCB,PTGIR,PTPN1,RAD51B,RAP2B,SYK,TFPI,TMSB4X,TXK,TYRO3,VEGFC,YWHAZ,SLC7A5,DGKZ,WDR1,RASGRP1,ABCC4,HMG20B,VAV3,CAP1,GNA13,HPSE,ADAMTS13,KIF3A,DOCK9,KCNMB3,EHD3,F11R,GNG2,APBB1IP,STAB2,VKORC1,LBH,UBASH3B,JAML,PIK3R6
145	7_Member GO Biological Processes GO:0050817 凝固	-6.123820721 -4.031 83/567	81,154,284,302,308,335,483,493,558,682,832,914,960,965,1525,1906,2054,2153,2157,2244,2335,2534,2625,2768,2776,3442,3479,3481,3635,3660,3672,3673,3688,3709,3778,3796,3835,3937,4602,5054,5055,5290,5295,5321,5547,5567,5579,5739,5770,5890,5912,6850,7035,7114,7294,7301,7424,7534,8140,8525,9948,10125,10257,10362,10451,10487,10672,10855,11093,11127,23348,27094,30845,50848,54331,55576,79001,81606,84959,120425,146850	ACTN4,ADRB2,ANGPT1,ANXA2,ANXA5,APOA1,ATP1B3,ATP2B4,AXL,BSG,CAPZB,CD2,CD44,CD58,CXADR,EDN1,STX2,F5,F8,FGB,FN1,FYN,GATA3,GNA12,GNAQ,IFNA5,IGF1,IGF2,INPP5D,IRF2,ITGA1,ITGA2,ITGB1,ITPR1,ITPR2,KCNMA1,KIF2A,KIF22,LCP2,MYB,SERPINE1,SERPINB2,PIK3CA,PIK3R1,PLA2G4A,PRCP,PRKACB,PRKCB,PTGIR,PTPN1,RAD51B,RAP2B,SYK,TFPI,TMSB4X,TXK,TYRO3,VEGFC,YWHAZ,SLC7A5,DGKZ,WDR1,RASGRP1,ABCC4,HMG20B,VAV3,CAP1,GNA13,HPSE,ADAMTS13,KIF3A,DOCK9,KCNMB3,EHD3,F11R,GNG2,APBB1IP,STAB2,VKORC1,LBH,UBASH3B,JAML,PIK3R6
146	7_Member GO Biological Processes	-6.092126737 -4.010	81,154,284,302,308,335,483,493,558,682,832,914,960,965,1525,1906,2054,2153,2157,2244,2335,2534,2625,2768,2776,3442,3479,3481,3635,3660,3672,3673,3688,3709,3778,3796,3835,3937,4602,5054,5055,5290,5295,5321,5547,5567,5579,5739,5770,5890,5912,6850,7035,7114,7294,7301,7424,7534,8140,8525,9948,10125,10257,10362,10451,10487,10672,10855,11093,11127,23348,27094,30845,50848,54331,55576,79001,81606,84959,120425,146850	ACTN4,ADRB2,ANGPT1,ANXA2,ANXA5,APOA1,ATP1B3,ATP2B4,AXL,BSG,CAPZB,CD2,CD44,CD58,CXADR,EDN1,STX2,F5,F8,FGB,FN1,FYN,GATA3,GNA12,GNAQ,IFNA5,IGF1,IGF2,INPP5D,IRF2,ITGA1,ITGA2,ITGB1,ITPR1,ITPR2,KCNMA1,KIF2A,KIF22,LCP2,MYB,SERPINE1,SERPINB2,PIK3CA,PIK3R1,PLA2G4A,PRCP,PRKACB,PRKCB,PTGIR,PTPN1,RAD51B,RAP2B,SYK,TFPI,TMSB4X,TXK,TYRO3,VEGFC,YWHAZ,SLC7A5,DGKZ,WDR1,RASGRP1,ABCC4,HMG20B,VAV3,CAP1,GNA13,HPSE,ADAMTS13,KIF3A,DOCK9,KCNMB3,EHD3,F11R,GNG2,APBB1IP,STAB2,VKORC1,LBH,UBASH3B,JAML,PIK3R6

【１２２７】

【表１４２】

	GO:0007599 止血	83/568	57.2244,2335.2534,2625.2768,2776.3442,3479.3481,3635.3660,3672.3673,3688.3708.3709.3778.3796.3835.3937.4602.5054.5055.5290.5295.5321.5547.5567.5579.5739.5770.5890.5912.6850.7035.7114.7294.7301.7424.7534.8140.8525.9948.10125.10251.10362.10451.10487.10672.10855.11093.11127.23348.27094.30845.50848.54331.54518.55576.79001.81606.84959.120425.146850	ADR,EDN1,STX2,F5,F8,FGB,IFN1,FYN,GATA3,GNAI2,GNAQ,IFNA5,IGF1,IGF2,INPP5D,IRF2,ITGA1,ITGA2,ITGB1,ITPR1,ITPR2,KCNMA1,KIF2A,KIF22,LCP2,MYB,SERPINE1,SERPINB2,PIK3CA,PIK3R1,PLA2G4A,PRCP,PRKACB,PRKCB,PTGIR,PTPN1,RAD51B,RAP2B,SYK,TFPI,TMSB4X,TXK,TYRO3,VEGFC,YWHAZ,SLC7A5,DGKZ,WDR1,RASGRP1,ABCC4,HMG20B,VAV3,CAP1,GNA13,HPSE,ADAMTS13,KIF3A,DOCK9,KCNMB3,EHD3,F11R,GNG2,APBB1IP,STAB2,VKORC1,LBH,UBASH3B,JAML,PIK3R6
147	7_Member GO Biological Processes GO:0030168 血小板活性化	-4.202860196 -2.435 41/256	81,154,335,558,2153,2157,2244,2335,2534,2768,2776,3442,3479,3481,3635,3660,3672,3688,3708,3709,3937,5054,5290,5295,5321,5579,5770,5912,6850,7114,7294,7301,7424,7534,8525,9948,10125,10257,10451,10487,10672,11093,54331,54518,84959,146850	ACTN4,ADRB2,APOA1,AXL,F5,F8,FGB,FN1,FYN,GNA12,GNAQ,IGF1,ITGA2,ITPR1,ITPR2,LCP2,SERPINE1,PIK3CA,PIK3R1,PLA2G4A,PRKCB,PTPN1,RAP2B,SYK,TMSB4X,TXK,TYRO3,VEGFC,YWHAZ,DGKZ,WDR1,RASGRP1,ABCC4,VAV3,CAP1,GNA13,ADAMTS13,KIF3A,DOCK9,KCNMB3,EHD3,F11R,GNG2,APBB1IP,UBASH3B,PIK3R6
148	7_Member GO Biological Processes GO:0002576 血小板脱顆粒	-2.193138427 -0.915 15/87	81,335,2153,2157,2244,2335,3479,3481,5054,6850,7114,7424,9948,10257,10487	ACTN4,APOA1,F5,F8,FGB,FN1,IGF1,IGF2,SERPINE1,SYK,TMSB4X,VEGFC,WDR1,ABCC4,CAP1
149	8_Summary GO Biological Processes GO:0046631 α-βT細胞活性化	-8.507262902 -6.027 30/107	301,596,604,940,942,944,1794,2625,3077,3458,3592,3600,3702,3965,4602,5734,6095,6304,6850,7048,7292,7704,8320,8767,8995,9308,27086,64218,114548,149233,338339,911,3442,54518,1015,1880,2185,4853,23228,30009,80762,861,5142,5144,6711,6885,3596,6504,10125,64581,117194,644	ANXA1,BCL2,BCL6,CD28,CD86,TNFSF8,DOCK2,GATA3,HFE,IFNG,IL12A,IL15,ITK,LGALS9,MYB,PTGER4,RORA,SATB1,SYK,TGFBR2,TNFSF4,ZBTB16,EOMES,RIPK2,TNFSF18,CD83,FOXP1,SEMA4A,NLRP3,IL23R,CLEC4D,CD1C,IFNA5,APBB1IP,CDH17,GPR183,PTK2B,NOTCH2,PLCL2,TBX21,NDFIP1,RUNX1,PDE4B,PDE4D,SPTBN1,MAP3K7,IL13,SLAMF1,RASGRP1,CLEC7A,MRGPRX2,SFTPD
150	8_Member GO Biological Processes GO:0046631 α-βT細胞活性化	-8.507262902 -6.027 30/107	301,596,604,940,942,944,1794,2625,3077,3458,3592,3600,3702,3965,4602,5734,6095,6304,6850,7048,7292,7704,8320,8767,8995,9308,27086,64218,114548,149233	ANXA1,BCL2,BCL6,CD28,CD86,TNFSF8,DOCK2,GATA3,HFE,IFNG,IL12A,IL15,ITK,LGALS9,MYB,PTGER4,RORA,SATB1,SYK,TGFBR2,TNFSF4,ZBTB16,EOMES,RIPK2,TNFSF18,CD83,FOXP1,SEMA4A,NLRP3,IL23R
151	8_Member GO Biological Processes GO:0046632 α-βT細胞分化	-8.382182698 -5.916 25/79	301,596,604,942,944,2625,3458,3702,3965,4602,5734,6095,6304,6850,7048,7292,7704,8320,8767,8995,9308,27086,64218,114548,149233	ANXA1,BCL2,BCL6,CD86,TNFSF8,GATA3,IFNG,ITK,LGALS9,MYB,PTGER4,RORA,SATB1,SYK,TGFBR2,TNFSF4,ZBTB16,EOMES,RIPK2,TNFSF18,CD83,FOXP1,SEMA4A,NLRP3,IL23R
152	8_Member GO Biological Processes	-6.855267689 -4.622	301,604,942,2625,3458,3965,4602,5734,6095,7292,8320,8767,8995,27086,64218,114548,149233	ANXA1,BCL6,CD86,GATA3,IFNG,LGALS9,MYB,PTGER4,RORA,TNFSF4,EOMES,RIPK2,TNFSF18,FOXP

【１２２８】

【表１４３】

	GO:0002293 免疫応答に関与する α-βT細胞 分化	17/47	4548,149233	1,SEMA4A,NLRP3,IL23R
153	8_Member GO Biological Processes GO:0002287 免疫反応に関与する α-βT細胞 活性化	-6.855267689 -4.622 17/47	301,604,942,2625,3458,3965,4602,5734,6 095,7292,8320,8767,8995,27086,64218,11 4548,149233	ANXA1,BCL6,CD86,GATA3,IFNG,LGALS9,MYB,PT GER4,RORA,TNFSF4,EOMES,RIPK2,TNFSF18,FOXP 1,SEMA4A,NLRP3,IL23R
154	8_Member GO Biological Processes GO:0002292 免疫応答に関与する T細胞分化	-6.599042104 -4.399 18/54	301,604,942,2625,3458,3965,4602,5734,6 095,7292,8320,8767,8995,27086,64218,11 4548,149233,338339	ANXA1,BCL6,CD86,GATA3,IFNG,LGALS9,MYB,PT GER4,RORA,TNFSF4,EOMES,RIPK2,TNFSF18,FOXP 1,SEMA4A,NLRP3,IL23R,CLEC4D
155	8_Member GO Biological Processes GO:0043367 CD4陽性、α-βT細胞 分化	-6.330216734 -4.173 18/56	301,604,942,2625,3458,3965,4602,5734,6 095,6304,7292,8767,8995,9308,27086,642 18,114548,149233	ANXA1,BCL6,CD86,GATA3,IFNG,LGALS9,MYB,PT GER4,RORA,SATB1,TNFSF4,RIPK2,TNFSF18,CD83, FOXP1,SEMA4A,NLRP3,IL23R
156	8_Member GO Biological Processes GO:0046637 α-βT細胞分化 の調節	-6.219829628 -4.090 16/46	301,604,942,2625,3458,3965,4602,6850,7 048,7292,7704,8767,8995,9308,114548,14 9233	ANXA1,BCL6,CD86,GATA3,IFNG,LGALS9,MYB,SY K,TGFBR2,TNFSF4,ZBTB16,RIPK2,TNFSF18,CD83,N LRP3,IL23R
157	8_Member GO Biological Processes GO:0002294 免疫応答に関与する CD4陽性、 α-βT細胞分化	-6.219829628 -4.090 16/46	301,604,942,2625,3458,3965,4602,5734,6 095,7292,8767,8995,27086,64218,114548, 149233	ANXA1,BCL6,CD86,GATA3,IFNG,LGALS9,MYB,PT GER4,RORA,TNFSF4,RIPK2,TNFSF18,FOXP1,SEMA 4A,NLRP3,IL23R
158	8_Member GO Biological Processes GO:0043370 CD4陽性、 α-βT細胞分化の 調節	-5.872464621 -3.830 13/33	301,604,942,2625,3458,3965,4602,7292,8 767,8995,9308,114548,149233	ANXA1,BCL6,CD86,GATA3,IFNG,LGALS9,MYB,TN FSF4,RIPK2,TNFSF18,CD83,NLRP3,IL23R
159	8_Member	-5.604775197	301,604,940,942,2625,3077,3458,3592,39	ANXA1,BCL6,CD28,CD86,GATA3,HFE,IFNG,IL12A,

【１２２９】

【表１４４】

	GO Biological Processes GO:0046634 α-βT細胞 活性化の調節	-3.618 19/68	65,4602,6850,7048,7292,7704,8767,8995, 9308,114548,149233	LGALS9,MYB,SYK,TGFBR2,TNFSF4,ZBTB16,RIPK2 ,TNFSF18,CD83,NLRP3,IL23R
160	8_Member GO Biological Processes GO:0035710 CD4陽性、 α-βT細胞活性化	-5.49488602 -3.514 18/63	301,604,942,2625,3458,3965,4602,5734,6 095,6304,7292,8767,8995,9308,27086,642 18,114548,149233	ANXA1,BCL6,CD86,GATA3,IFNG,LGALS9,MYB,PT GER4,RORA,SATB1,TNFSF4,RIPK2,TNFSF18,CD83, FOXP1,SEMA4A,NLRP3,IL23R
161	8_Member GO Biological Processes GO:0046638 α-βT細胞分化の 正の調節	-5.219746925 -3.278 13/37	301,942,3458,3965,4602,6850,7048,7292, 7704,8767,9308,114548,149233	ANXA1,CD86,IFNG,LGALS9,MYB,SYK,TGFBR2,TN FSF4,ZBTB16,RIPK2,CD83,NLRP3,IL23R
162	8_Member GO Biological Processes GO:0002286 免疫応答に関与する T細胞活性化	-5.10382991 -3.179 21/86	301,604,911,942,2625,3442,3458,3965,46 02,5734,6095,7292,8320,8767,8995,27086 ,54518,64218,114548,149233,338339	ANXA1,BCL6,CD1C,CD86,GATA3,IFNA5,IFNG,LGA LS9,MYB,PTGER4,RORA,TNFSF4,EOMES,RIPK2,TN FSF18,FOXP1,APBB1IP,SEMA4A,NLRP3,IL23R,CLE C4D
163	8_Member GO Biological Processes GO:2000514 CD4陽性、 α-βT細胞活性化の 調節	-5.073044802 -3.153 13/38	301,604,942,2625,3458,3965,4602,7292,8 767,8995,9308,114548,149233	ANXA1,BCL6,CD86,GATA3,IFNG,LGALS9,MYB,TN FSF4,RIPK2,TNFSF18,CD83,NLRP3,IL23R
164	8_Member GO Biological Processes GO:0042093 Tヘルパー細胞分化	-5.000157475 -3.094 14/44	301,604,942,2625,4602,5734,6095,7292,8 767,8995,27086,64218,114548,149233	ANXA1,BCL6,CD86,GATA3,MYB,PTGER4,RORA,T NFSF4,RIPK2,TNFSF18,FOXP1,SEMA4A,NLRP3,IL2 3R
165	8_Member GO Biological Processes GO:0043372 CD4陽性、 α-βT細胞分化の 正の調節	-4.899313681 -3.013 10/24	301,942,3458,3965,4602,7292,8767,9308, 114548,149233	ANXA1,CD86,IFNG,LGALS9,MYB,TNFSF4,RIPK2,C D83,NLRP3,IL23R
166	8_Member GO Biological Processes	-4.863955611 -2.985	301,604,911,940,942,1015,1880,2185,262 5,3442,3458,3965,4602,4853,5734,6095,7	ANXA1,BCL6,CD1C,CD28,CD86,CDH17,GPR183,PT K2B,GATA3,IFNA5,IFNG,LGALS9,MYB,NOTCH2,PT

【１２３０】

【表１４５】

	GO:0002285 免疫応答に関与する リンパ球活性化	29/146	292,8320,8767,8995,23228,27086,30009,54518,64218,80762,114548,149233,338339	GER4,RORA,TNFSF4,EOMES,RIPK2,TNFSF18,PLCL2,FOXP1,TBX21,APBB1IP,SEMA4A,NDFIP1,NLRP3,IL23R,CLEC4D
167	8_Member GO Biological Processes GO:0046635 α-βT細胞活性化の 正の調節	-4.847658283 -2.977 15/51	301,940,942,3458,3592,3965,4602,6850,7048,7292,7704,8767,9308,114548,149233	ANXA1,CD28,CD86,IFNG,IL12A,LGALS9,MYB,SYK,TGFBR2,TNFSF4,ZBTB16,RIPK2,CD83,,NLRP3,IL23R
168	8_Member GO Biological Processes GO:0032743 インターロイキン-2産生の 正の調節	-4.548750005 -2.726 11/31	301,861,940,942,5142,5144,6711,6885,7292,8767,9308	ANXA1,RUNX1,CD28,CD86,PDE4B,PDE4D,SPTBN1,MAP3K7,TNFSF4,RIPK2,CD83
169	8_Member GO Biological Processes GO:0002366 免疫応答に関与する 白血球活性化	-4.434879095 -2.633 36/209	301,604,911,940,942,1015,1794,1880,2185,2625,3442,3458,3596,3965,4602,4853,5734,6095,6504,6850,7292,8320,8767,8995,,10125,23228,27086,30009,54518,64218,64581,80762,114548,117194,149233,338339	ANXA1,BCL6,CD1C,CD28,CD86,CDH17,DOCK2,GPR183,PTK2B,GATA3,IFNA5,IFNG,IL13,LGALS9,MYB,NOTCH2,PTGER4,RORA,SLAMF1,SYK,TNFSF4,EOMES,RIPK2,TNFSF18,RASGRP1,PLCL2,FOXP1,TBX21,APBB1IP,SEMA4A,CLEC7A,NDFIP1,NLRP3,MRGPRX2,IL23R,CLEC4D
170	8_Member GO Biological Processes GO:2000516 CD4陽性、 α-βT細胞活性化の 正の調節	-4.368990376 -2.579 10/27	301,942,3458,3965,4602,7292,8767,9308,114548,149233	ANXA1,CD86,IFNG,LGALS9,MYB,TNFSF4,RIPK2,CD83,NLRP3,IL23R
171	8_Member GO Biological Processes GO:0002263 免疫応答に関与する 細胞活性化	-4.344896647 -2.559 36/211	301,604,911,940,942,1015,1794,1880,2185,2625,3442,3458,3596,3965,4602,4853,5734,6095,6504,6850,7292,8320,8767,8995,,10125,23228,27086,30009,54518,64218,64581,80762,114548,117194,149233,338339	ANXA1,BCL6,CD1C,CD28,CD86,CDH17,DOCK2,GPR183,PTK2B,GATA3,IFNA5,IFNG,IL13,LGALS9,MYB,NOTCH2,PTGER4,RORA,SLAMF1,SYK,TNFSF4,EOMES,RIPK2,TNFSF18,RASGRP1,PLCL2,FOXP1,TBX21,APBB1IP,SEMA4A,CLEC7A,NDFIP1,NLRP3,MRGPRX2,IL23R,CLEC4D
172	8_Member GO Biological Processes GO:0032663 インターロイキン-2産生の 調節	-3.871571684 -2.168 13/48	301,861,940,942,2625,5142,5144,6441,6711,6885,7292,8767,9308	ANXA1,RUNX1,CD28,CD86,GATA3,PDE4B,PDE4D,SFTPD,SPTBN1,MAP3K7,TNFSF4,RIPK2,CD83
173	8_Member GO Biological Processes	-3.722154279 -2.042	301,604,942,4602,7292,8767,8995,114548,149233	ANXA1,BCL6,CD86,MYB,TNFSF4,RIPK2,TNFSF18,NLRP3,IL23R

【１２３１】

【表１４６】

	GO:0045622 Tヘルパー細胞分化の調節	9/26		
174	8_Member GO Biological Processes GO:0045624 Tヘルパー細胞分化のIFの調節	-3.355799213 -1.763 7/18	301,942,4602,7292,8767,114548,149233	ANXA1,CD86,MYB,TNFSF4,RIPK2,NLRP3,IL23R
175	8_Member GO Biological Processes GO:0032623 インターロイキン-2産生	-3.321543943 -1.739 13/54	301,861,940,942,2625,5142,5144,6441,67 11,6885,7292,8767,9308	ANXA1,RUNX1,CD28,CD86,GATA3,PDE4B,PDE4D, SFTPD,SPTBN1,MAP3K7,TNFSF4,RIPK2,CD83
176	8_Member GO Biological Processes GO:0045064 Tヘルパー2細胞分化	-3.015327845 -1.511 6/15	301,604,942,2625,7292,114548	ANXA1,BCL6,CD86,GATA3,TNFSF4,NLRP3
177	8_Member GO Biological Processes GO:0045628 Tヘルパー2細胞分化の調節	-2.876220995 -1.405 5/11	301,604,942,7292,114548	ANXA1,BCL6,CD86,TNFSF4,,NLRP3
178	8_Member GO Biological Processes GO:0002828 2型免疫応答の調節	-2.303076406 -0.992 7/26	301,604,942,2625,7292,80762,114548	ANXA1,BCL6,CD86,GATA3,TNFSF4,NDFIP1,NLRP3
179	8_Member GO Biological Processes GO:2000515 CD4陽性、α-βT細胞活性化の負の調節	-2.188642457 -0.914 5/15	301,604,3965,7292,8995	ANXA1,BCL6,LGALS9,TNFSF4,TNFSF18
180	9_Summary GO Biological Processes GO:0051270 細胞成分移動の調節	-8.31760893 -5.861 112/757	27,81,284,287,301,308,347,476,596,604,7 53,817,1021,1230,1235,1236,1240,1435,1 436,1839,1906,1907,1956,2113,2185,2246 ,2335,2549,2625,2768,2796,3037,3458,34 79,3592,3642,3673,3688,3759,3911,3965, 4000,4092,4478,4653,4920,5054,5142,514 4,5295,5547,5728,5734,5793,5795,5800,5	ABL2,ACTN4,ANGPT1,ANK2,ANXA1,ANXA5,APO D,ATP1A1,BCL2,BCL6,LDLRAD4,CAMK2D,CDK6,C CR1,CCR6,CCR7,CMKLR1,CSF1,CSF1R,HBEGF,EDN 1,EDN2,EGFR,ETS1,PTK2B,FGF1,FN1,GAB1,GATA3, GNA12,GNRH1,HAS2,IFNG,IGF1,IL12A,INSM1,ITG A2,ITGB1,KCNJ2,LAMA5,LGALS9,LMNA,SMAD7,M SN,MYOC,ROR2,SERPINE1,PDE4B,PDE4D,PIK3R1,P

【１２３２】

【表１４７】

			912,5962,6239,6262,6423,6446,6653,6672,7048,7049,7074,7114,7424,7476,7852,8195,8428,8650,8660,8828,8995,9353,9469,9734,10154,10221,10395,10396,10507,10563,10672,23122,23224,23499,27086,29119,54566,54986,55070,55619,56729,57111,57531,57556,57688,64218,64411,64750,80005,85407,90627,91663,114882,153090,168667,375056,6480,55223,335,1960,3397,5290,6273,6772,11156,2668,10487,30812,84159	RCP,PTEN,PTGER4,PTPRG,PTPRJ,PTPRO,RAP2B,RDX,RREB1,RYR2,SFRP2,SGK1,SORL1,SP100,TGFBR2,TGFBR3,TIAM1,TMSB4X,VEGFC,WNT7A,CXCR4,MKKS,STK24,NUMB,IRS2,NRP2,TNFSF18,SLIT2,CHST3,HDAC9,PLXNC1,TRIB1,DLC1,ATP8A1,SEMA4D,CXCL13,GNA13,CLASP2,SYNE2,MACF1,FOXP1,CTNNA3,EPB41L4B,ULK4,FEZF2,DOCK10,RETN,RAB25,HACE1,SEMA6A,ZSWIM6,SEMA4A,ARAP3,SMURF2,DOCK5,NKD1,STARD13,MYADM,OSBPL8,DAB2IP,BMPER,MIA3,ST6GAL1,TRIM62,APOA1,EGR3,ID1,PIK3CA,S100A2,STAT1,PTP4A3,GDNF,CAP1,SOX8,ARID5B
181	9_Member GO Biological Processes GO:0051270 細胞成分移動の調節	-8.31760893 -5.861 112/757	27,81,284,287,301,308,347,476,596,604,753,817,1021,1230,1235,1236,1240,1435,1436,1839,1906,1907,1956,2113,2185,2246,2335,2549,2625,2768,2796,3037,3458,3479,3592,3642,3673,3688,3759,3911,3965,4000,4092,4478,4653,4920,5054,5142,5145,5295,5547,5728,5734,5793,5795,5800,5912,5962,6239,6262,6423,6446,6653,6672,7048,7049,7074,7114,7424,7476,7852,8195,8428,8650,8660,8828,8995,9353,9469,9734,10154,10221,10395,10396,10507,10563,10672,23122,23224,23499,27086,29119,54566,54986,55079,55619,56729,57111,57531,57556,57688,64218,64411,64750,80005,85407,90627,91663,114882,153090,168667,375056	ABL2,ACTN4,ANGPT1,ANK2,ANXA1,ANXA5,APOD,ATP1A1,BCL2,BCL6,LDLRAD4,CAMK2D,CDK6,CCR1,CCR6,CCR7,CMKLR1,CSF1,CSF1R,HBEGF,EDN1,EDN2,EGFR,ETS1,PTK2B,FGF1,FN1,GAB1,GATA3,GNA12,GNRH1,HAS2,IFNG,IGF1,IL12A,INSM1,ITGA2,ITGB1,KCNJ2,LAMA5,LGALS9,LMNA,SMAD7,SNX9,MYOC,ROR2,SERPINE1,PDE4B,PDE4D,PIK3R1,PRCP,PTEN,PTGER4,PTPRG,PTPRJ,PTPRO,RAP2B,RDX,RREB1,RYR2,SFRP2,SGK1,SORL1,SP100,TGFBR2,TGFBR3,TIAM1,TMSB4X,VEGFC,WNT7A,CXCR4,MKKS,STK24,NUMB,IRS2,NRP2,TNFSF18,SLIT2,CHST3,HDAC9,PLXNC1,TRIB1,DLC1,ATP8A1,SEMA4D,CXCL13,GNA13,CLASP2,SYNE2,MACF1,FOXP1,CTNNA3,EPB41L4B,ULK4,FEZF2,DOCK10,RETN,RAB25,HACE1,SEMA6A,ZSWIM6,SEMA4A,ARAP3,SMURF2,DOCK5,NKD1,STARD13,MYADM,OSBPL8,DAB2IP,BMPER,MIA3
182	9_Member GO Biological Processes GO:2000145 細胞運動の調節	-6.732777022 -4.509 100/700	27,81,284,301,308,347,596,753,817,1021,1230,1235,1236,1240,1435,1436,1839,1906,1907,1956,2113,2185,2246,2335,2549,2625,2768,2796,3037,3458,3479,3592,3642,3673,3688,3911,3965,4000,4092,4478,4653,4920,5054,5295,5547,5728,5734,5793,5795,5912,5962,6239,6423,6446,6653,6672,7048,7074,7114,7424,7476,7852,8195,8428,8650,8660,8828,8995,9353,9734,10152,23122,23224,23499,54566,54986,55070,55619,56729,57111,57531,57556,57688,64218,64411,64750,80005,85407,90627,91663,114882,153090,168667,375056	ABL2,ACTN4,ANGPT1,ANXA1,ANXA5,APOD,BCL2,LDLRAD4,CAMK2D,CDK6,CCR1,CCR6,CCR7,CMKLR1,CSF1,CSF1R,HBEGF,EDN1,EDN2,EGFR,ETS1,PTK2B,FGF1,FN1,GAB1,GATA3,GNA12,GNRH1,HAS2,IFNG,IGF1,IL12A,INSM1,ITGA2,ITGB1,LAMA5,LGALS9,LMNA,SMAD7,MSN,MYOC,ROR2,SERPINE1,PIK3R1,PRCP,PTEN,PTGER4,PTPRG,PTPRJ,RAP2B,RDX,RREB1,SFRP2,SGK1,SORL1,SP100,TGFBR2,TIAM1,TMSB4X,VEGFC,WNT7A,CXCR4,MKKS,STK24,NUMB,IRS2,NRP2,TNFSF18,SLIT2,HDAC9,PLXNC1,TRIB1,DLC1,ATP8A1,SEMA4D,CXCL13,GNA13,C

【１２３３】

【表１４８】

				5619,56729,57111,57531,57556,57688,64	LASP2,SYNE2,MACF1,FOXP1,EPB41L4B,ULK4,DO
				218,64411,64750,80005,85407,90627,916	CK10,RETN,RAB25,HACE1,SEMA6A,ZSWIM6,SEM
				63,114882,153090,168667,375056	A4A,ARAP3,SMURF2,DOCK5,NKD1,STARD13,MYA
					DM,OSBPL8,DAB2IP,BMPER,MIA3
183	9_Member	-6.577119816	81,284,301,347,596,753,817,1230,1235,12	ACTN4,ANGPT1,ANXA1,APOD,BCL2,LDLRAD4,CA
	GO Biological Processes	-4.383	36,1240,1435,1436,1839,1906,1907,1956,	MK2D,CCR1,CCR6,CCR7,CMKLR1,CSF1,CSF1R,HB
	GO:0030334	95/660	2113,2185,2246,2335,2549,2625,2768,279	EGF,EDN1,EDN2,EGFR,ETS1,PTK2B,FGF1,FN1,GAB
	細胞遊走の調節		6,3037,3458,3479,3592,3642,3673,3688,3	1,GATA3,GNA12,GNRH1,HAS2,IFNG,IGF1,IL12A,IN
			911,3965,4000,4092,4478,4653,4920,5054	SM1,ITGA2,ITGB1,LAMA5,LGALS9,LMNA,SMAD7,
			,5295,5547,5728,5734,5793,5795,5912,59	MSN,MYOC,ROR2,SERPINE1,PIK3R1,PRCP,PTEN,P
			62,6239,6423,6446,6653,6672,7048,7074,	TGER4,PTPRG,PTPRJ,RAP2B,RDX,RREB1,SFRP2,SG
			7114,7424,7476,7852,8428,8650,8660,882	K1,SORL1,SP100,TGFBR2,TIAM1,TMSB4X,VEGFC,
			8,8995,9353,9734,10154,10221,10395,103	WNT7A,CXCR4,STK24,NUMB,IRS2,NRP2,TNFSF18,
			96,10507,10563,10672,23122,23224,2349	SLIT2,HDAC9,PLXNC1,TRIB1,DLC1,ATP8A1,SEMA
			9,27086,54566,54986,55619,56729,57111,	4D,CXCL13,GNA13,CLASP2,SYNE2,MACF1,FOXP1,
			57531,57556,57688,64218,64411,64750,8	EPB41L4B,ULK4,DOCK10,RETN,RAB25,HACE1,SE
			0005,90627,91663,114882,153090,168667	MA6A,ZSWIM6,SEMA4A,ARAP3,SMURF2,DOCK5,S
			,375056	TARD13,MYADM,OSBPL8,DAB2IP,BMPER,MIA3
184	9_Member	-6.149712651	27,81,284,301,308,347,596,753,817,1021,	ABL2,ACTN4,ANGPT1,ANXA1,ANXA5,APOD,BCL2
	GO Biological Processes	-4.046	1230,1235,1236,1240,1435,1436,1839,190	,LDLRAD4,CAMK2D,CDK6,CCR1,CCR6,CCR7,CMK
	GO:0040012	104/757	6,1907,1956,2113,2185,2246,2335,2549,2	LR1,CSF1,CSF1R,HBEGF,EDN1,EDN2,EGFR,ETS1,P
	移動運動の調節		625,2768,2796,3037,3458,3479,3592,3642	TK2B,FGF1,FN1,GAB1,GATA3,GNA12,GNRH1,HAS
			,3673,3688,3911,3965,4000,4092,4478,46	2,IFNG,IGF1,IL12A,INSM1,ITGA2,ITGB1,LAMA5,LG
			53,4920,5054,5295,5547,5728,5734,5793,	ALS9,LMNA,SMAD7,MSN,MYOC,ROR2,SERPINE1,
			5795,5800,5912,5962,6239,6423,6446,648	PIK3R1,PRCP,PTEN,PTGER4,PTPRG,PTPRJ,PTPRO,
			0,6653,6672,7048,7074,7114,7424,7476,7	RAP2B,RDX,RREB1,SFRP2,SGK1,ST6GAL1,SORL1,
			852,8195,8428,8650,8660,8828,8995,9353	SP100,TGFBR2,TIAM1,TMSB4X,VEGFC,WNT7A,CX
			,9734,10154,10221,10395,10396,10507,10	CR4,MKKS,STK24,NUMB,IRS2,NRP2,TNFSF18,SLIT
			563,10672,23122,23224,23499,27086,545	2,HDAC9,PLXNC1,TRIB1,DLC1,ATP8A1,SEMA4D,C
			66,54986,55079,55223,55619,56729,5711	XCL13,GNA13,CLASP2,SYNE2,MACF1,FOXP1,EPB4
			1,57531,57556,57688,64218,64411,64750,	1L4B,ULK4,FEZF2,TRIM62,DOCK10,RETN,RAB25,H
			80005,85407,90627,91663,114882,153090	ACE1,SEMA6A,ZSWIM6,SEMA4A,ARAP3,SMURF2,
			,168667,375056	DOCK5,NKD1,STARD13,MYADM,OSBPL8,DAB2IP,
					BMPER,MIA3
185	9_Member	-5.438545724	284,335,1235,1839,1906,1960,2113,2185,	ANGPT1,APOA1,CCR6,HBEGF,EDN1,EGR3,ETS1,PT
	GO Biological Processes	-3.468	2246,2625,3037,3397,3458,3673,3688,529	K2B,FGF1,GATA3,HAS2,ID1,IFNG,ITGA2,ITGB1,PI
	GO:0010631	40/220	0,5547,5728,5793,6239,6273,6672,6772,7	K3CA,PRCP,PTEN,PTPRG,RREB1,S100A2,SP100,ST
	上皮細胞遊走		048,7424,7476,8828,9353,9734,10563,111	AT1,TGFBR2,VEGFC,WNT7A,NRP2,SLIT2,HDAC9,C
			56,23122,23499,27086,54566,57111,6421	XCL13,PTP4A3,CLASP2,MACF1,FOXP1,EPB41L4B,
			8,90627,153090,168667	RAB25,SEMA4A,STARD13,DAB2IP,BMPER

【１２３４】

【表１４９】

186	9_Member GO Biological Processes GO:0090132 上皮遊走	-5.289571105 -3.337 40/223	284,335,1235,1839,1906,1960,2113,2185, 2246,2625,3037,3397,3458,3673,3688,529 0,5547,5728,5793,6239,6273,6672,6772,7 048,7424,7476,8828,9353,9734,10563,111 56,23122,23499,27086,54566,57111,6421 8,90627,153090,168667	ANGPT1,APOA1,CCR6,HBEGF,EDN1,EGR3,ETS1,PT K2B,FGF1,GATA3,HAS2,ID1,IFNG,ITGA2,ITGB1,PI K3CA,PRCP,PTEN,PTPRG,RREB1,S100A2,SP100,ST AT1,TGFBR2,VEGFC,WNT7A,NRP2,SLIT2,HDAC9,C XCL13,PTP4A3,CLASP2,MACF1,FOXP1,EPB41L4B, RAB25,SEMA4A,STARD13,DAB2IP,BMPER
187	9_Member GO Biological Processes GO:0030335 細胞遊走の正の調節	-5.004472773 -3.094 59/389	81,284,596,817,1230,1235,1236,1240,143 5,1436,1839,1906,1907,1956,2113,2185,2 246,2335,2625,3037,3458,3479,3592,3642 ,3673,3688,3965,4653,4920,5054,5295,57 34,5962,6239,7048,7074,7424,7476,8650, 8660,8828,8995,9734,10396,10507,10563, 23122,23224,27086,54566,56729,57111,5 7556,64218,64750,80005,91663,153090,3 75056	ACTN4,ANGPT1,BCL2,CAMK2D,CCR1,CCR6,CCR7, CMKLR1,CSF1,CSF1R,HBEGF,EDN1,EDN2,EGFR,ET S1,PTK2B,FGF1,FN1,GATA3,HAS2,IFNG,IGF1,IL12A ,INSM1,ITGA2,ITGB1,LGALS9,MYOC,ROR2,SERPIN E1,PIK3R1,PTGER4,RDX,RREB1,TGFBR2,TIAM1,VE GFC,WNT7A,NUMB,IRS2,NRP2,TNFSF18,HDAC9,A TP8A1,SEMA4D,CXCL13,CLASP2,SYNE2,FOXP1,EP B41L4B,RETN,RAB25,SEMA6A,SEMA4A,SMURF2, DOCK5,MYADM,DAB2IP,MIA3
188	9_Member GO Biological Processes GO:0090130 組織遊走	-5.00285956 -3.094 40/229	284,335,1235,1839,1906,1960,2113,2185, 2246,2625,3037,3397,3458,3673,3688,529 0,5547,5728,5793,6239,6273,6672,6772,7 048,7424,7476,8828,9353,9734,10563,111 56,23122,23499,27086,54566,57111,6421 8,90627,153090,168667	ANGPT1,APOA1,CCR6,HBEGF,EDN1,EGR3,ETS1,PT K2B,FGF1,GATA3,HAS2,ID1,IFNG,ITGA2,ITGB1,PI K3CA,PRCP,PTEN,PTPRG,RREB1,S100A2,SP100,ST AT1,TGFBR2,VEGFC,WNT7A,NRP2,SLIT2,HDAC9,C XCL13,PTP4A3,CLASP2,MACF1,FOXP1,EPB41L4B, RAB25,SEMA4A,STARD13,DAB2IP,BMPER
189	9_Member GO Biological Processes GO:0051272 細胞成分移動の 正の調節	-4.822349659 -2.958 61/412	81,284,596,604,817,1230,1235,1236,1240, 1435,1436,1839,1906,1907,1956,2113,218 5,2246,2335,2625,3037,3458,3479,3592,3 642,3673,3688,3965,4653,4920,5054,5295 ,5734,5962,6239,7048,7074,7424,7476,86 50,8660,8828,8995,9469,9734,10396,1050 7,10563,23122,23224,27086,54566,56729, 57111,57556,64218,64750,80005,91663,1 53090,375056	ACTN4,ANGPT1,BCL2,BCL6,CAMK2D,CCR1,CCR6, CCR7,CMKLR1,CSF1,CSF1R,HBEGF,EDN1,EDN2,E GFR,ETS1,PTK2B,FGF1,FN1,GATA3,HAS2,IFNG,IGF 1,IL12A,INSM1,ITGA2,ITGB1,LGALS9,MYOC,ROR2, SERPINE1,PIK3R1,PTGER4,RDX,RREB1,TGFBR2,TI AM1,VEGFC,WNT7A,NUMB,IRS2,NRP2,TNFSF18,C HST3,HDAC9,ATP8A1,SEMA4D,CXCL13,CLASP2,S YNE2,FOXP1,EPB41L4B,RETN,RAB25,SEMA6A,SE MA4A,SMURF2,DOCK5,MYADM,DAB2IP,MIA3
190	9_Member GO Biological Processes GO:0001667 アメーバ型細胞遊走	-4.797907418 -2.935 50/317	284,335,1235,1839,1906,1960,2113,2185, 2246,2625,2668,2768,3037,3397,3458,367 3,3688,3911,5290,5547,5728,5793,6239,6 273,6672,6772,7048,7424,7476,8828,9353 ,9734,10487,10507,10563,11156,23122,23 224,23499,27086,30812,54566,57111,575 56,64218,64750,84159,90627,153090,168 667	ANGPT1,APOA1,CCR6,HBEGF,EDN1,EGR3,ETS1,PT K2B,FGF1,GATA3,GDNF,GNA12,HAS2,ID1,IFNG,IT GA2,ITGB1,LAMA5,PIK3CA,PRCP,PTEN,PTPRG,RR EB1,S100A2,SP100,STAT1,TGFBR2,VEGFC,WNT7A, NRP2,SLIT2,HDAC9,CAP1,SEMA4D,CXCL13,PTP4A 3,CLASP2,SYNE2,MACF1,FOXP1,SOX8,EPB41L4B,R AB25,SEMA6A,SEMA4A,SMURF2,ARID5B,STARD1 3,DAB2IP,BMPER
191	9_Member GO Biological Processes	-4.604043219 -2.778	81,284,596,817,1230,1235,1236,1240,143 5,1436,1839,1906,1907,1956,2113,2185,2	ACTN4,ANGPT1,BCL2,CAMK2D,CCR1,CCR6,CCR7, CMKLR1,CSF1,CSF1R,HBEGF,EDN1,EDN2,EGFR,ET

【１２３５】

【表１５０】

	GO:2000147 細胞遊動の正の調節	59/401		246,2335,2625,3037,3458,3479,3592,3642 ,3673,3688,3965,4653,4920,5054,5295,57 34,5962,6239,7048,7074,7424,7476,8650, 8660,8828,8995,9734,10396,10507,10563, 23122,23224,27086,54566,56729,57111,5 7556,64218,64750,80005,91663,153090,3 75056	S1,PTK2B,FGF1,FN1,GATA3,HAS2,IFNG,IGF1,IL12A ,INSM1,ITGA2,ITGB1,LGALS9,MYOC,ROR2,SERPIN E1,PIK3R1,PTGER4,RDX,RREB1,TGFBR2,TIAM1,VE GFC,WNT7A,NUMB,IRS2,NRP2,TNFSF18,HDAC9,A TP8A1,SEMA4D,CXCL13,CLASP2,SYNE2,FOXP1,EP B41L4B,RETN,RAB25,SEMA6A,SEMA4A,SMURF2, DOCK5,MYADM,DAB2IP,MIA3
192	9_Member GO Biological Processes GO:0010632 上皮細胞遊走の調節	-4.596064542 -2.771 31/166		284,1235,1839,1906,2113,2185,2246,2625 ,3037,3458,3673,5547,5793,6239,6672,70 48,7424,7476,8828,9353,9734,10563,2312 2,23499,27086,54566,57111,64218,90627, 153090,168667	ANGPT1,CCR6,HBEGF,EDN1,ETS1,PTK2B,FGF1,GA TA3,HAS2,IFNG,ITGA2,PRCP,PTPRG,RREB1,SP100, TGFBR2,VEGFC,WNT7A,NRP2,SLIT2,HDAC9,CXCL 13,CLASP2,MACF1,FOXP1,EPB41L4B,RAB25,SEMA 4A,STARD13,DAB2IP,BMPER
193	9_Member GO Biological Processes GO:0040017 移動遊動の正の調節	-4.351574096 -2.563 60/418		81,284,596,817,1230,1235,1236,1240,143 5,1436,1839,1906,1907,1956,2113,2185,2 246,2335,2625,3037,3458,3479,3592,3642 ,3673,3688,3965,4653,4920,5054,5295,57 34,5962,6239,7048,7074,7424,7476,8650, 8660,8828,8995,9353,9734,10396,10507,1 0563,23122,23224,27086,54566,56729,57 111,57556,64218,64750,80005,91663,153 090,375056	ACTN4,ANGPT1,BCL2,CAMK2D,CCR1,CCR6,CCR7, CMKLR1,CSF1,CSF1R,HBEGF,EDN1,EDN2,EGFR,ET S1,PTK2B,FGF1,FN1,GATA3,HAS2,IFNG,IGF1,IL12A ,INSM1,ITGA2,ITGB1,LGALS9,MYOC,ROR2,SERPIN E1,PIK3R1,PTGER4,RDX,RREB1,TGFBR2,TIAM1,VE GFC,WNT7A,NUMB,IRS2,NRP2,TNFSF18,SLIT2,HD AC9,ATP8A1,SEMA4D,CXCL13,CLASP2,SYNE2,FO XP1,EPB41L4B,RETN,RAB25,SEMA6A,SEMA4A,SM URF2,DOCK5,MYADM,DAB2IP,MIA3
194	9_Member GO Biological Processes GO:0043542 内皮細胞遊走	-4.053476657 -2.329 28/153		284,335,1906,1960,2113,2185,2246,2625, 3397,3688,5290,5547,5728,6273,6672,677 2,7424,7476,8828,9353,9734,10563,11156 ,27086,64218,90627,153090,168667	ANGPT1,APOA1,EDN1,EGR3,ETS1,PTK2B,FGF1,GA TA3,ID1,ITGB1,PIK3CA,PRCP,PTEN,S100A2,SP100,S TAT1,VEGFC,WNT7A,NRP2,SLIT2,HDAC9,CXCL13, PTP4A3,FOXP1,SEMA4A,STARD13,DAB2IP,BMPER
195	9_Member GO Biological Processes GO:0010634 上皮細胞遊走の 正の調節	-3.413016187 -1.807 20/103		284,1235,1839,1906,2113,2185,2625,3037 ,3458,3673,6239,7048,7424,7476,8828,97 34,23122,27086,54566,57111	ANGPT1,CCR6,HBEGF,EDN1,ETS1,PTK2B,GATA3, HAS2,IFNG,ITGA2,RREB1,TGFBR2,VEGFC,WNT7A, NRP2,HDAC9,CLASP2,FOXP1,EPB41L4B,RAB25
196	9_Member GO Biological Processes GO:0010594 内皮細胞遊走の調節	-2.460981437 -1.105 19/114		284,1906,2113,2185,2246,2625,5547,6672 ,7424,7476,8828,9353,9734,10563,27086, 64218,90627,153090,168667	ANGPT1,EDN1,ETS1,PTK2B,FGF1,GATA3,PRCP,SP1 00,VEGFC,WNT7A,NRP2,SLIT2,HDAC9,CXCL13,FO XP1,SEMA4A,STARD13,DAB2IP,BMPER
197	10_Summary GO Biological Processes GO:0006954 炎症反応	-8.202184271 -5.768 99/646		154,301,313,329,330,335,347,558,604,814 ,834,922,940,943,1230,1232,1233,1234,12 36,1378,1393,1435,1436,1536,2113,2157, 2335,2353,2625,2693,2697,2829,3077,326	ADRB2,ANXA1,AOAH,BIRC2,BIRC3,APOA1,APOD, AXL,BCL6,CAMK4,CASP1,CD5L,CD28,TNFRSF8,CC R1,CCR3,CCR4,CCR5,CCR7,CR1,CRHBP,CSF1,CSF1 R,CYBB,ETS1,F8,FN1,FOS,GATA3,GHSR,GJA1,XCR

【１２３６】

【表１５１】

			9,3516,3554,3557,3559,3567,3568,3596,3600,3673,3965,4048,4142,4790,4907,5004,5054,5290,5321,5547,5734,5740,6095,6346,6672,6846,6850,7097,7292,7301,7356,7852,8111,8600,8767,8807,8995,9051,9173,9353,9435,9447,9734,10100,10125,10331,10563,11221,27086,27178,27347,29949,50848,54106,54899,55655,56300,60675,64581,79931,80762,114548,118788,149233,153090,253260,2244,5055,5728,6239,7048,7294,8428,8573,10855,23122,55576,81606,84959,526,528,639,665,836,919,1235,1240,1794,1907,2040,2185,2246,2534,3592,4057,4534,5145,5305,5654,5800,6480,6720,7004,7074,7424,7709,8195,8787,9469,9844,9982,10154,10221,10507,23369,23545,51606,55079,5690,55763,57533,57556,60386,64218,80763,128866,340061,103,3481	1,HFE,HRH1,RBPJ,IL1R1,IL1RN,IL2RA,IL5,IL5RA,IL13,IL15,ITGA2,LGALS9,LTA4H,MAS1,NFKB1,NT5E,ORM1,SERPINE1,PIK3CA,PLA2G4A,PRCP,PTGER4,PTGIS,RORA,CCL1,SP100,XCL2,SYK,TLR2,TNFSF4,TYRO3,SCGB1A1,CXCR4,GPR68,TNFSF11,RIPK2,IL18RAP,TNFSF18,PSTPIP1,IL1RL1,SLIT2,CHST2,AIM2,HDAC9,TSPAN2,RASGRP1,TLR6,CXCL13,DUSP10,FOXP1,IL37,STK39,IL19,F11R,TLR9,PXK,NLRP2,IL36G,PROK2,CLEC7A,TNIP3,NDFIP1,NLRP3,PIK3AP1,IL23R,DAB2IP,RICTOR,ANXA2,ANXA5,HBEGF,EDN1,STX2,FGB,SERPINB2,PTEN,RREB1,TGFBR2,TXK,STK24,CASK,HPSE,CLASP2,STAB2,LBH,UBASH3B,ATP6V1B2,ATP6V1C1,PRDM1,BNIP3L,CASP3,CD247,CCR6,CMKLR1,DOCK2,EDN2,STOM,PTK2B,FGF1,FYN,IL12A,LTF,MTM1,PDE6A,PIP4K2A,HTRA1,PTPRO,ST6GAL1,SREBF1,TEAD4,TIAM1,VEGFC,ZBTB17,MKKS,RGS9,CHST3,ELMO1,FGFBP1,PLXNC1,TRIB1,SEMA4D,PUM2,ATP6V0A2,ATP6V1H,FEZF2,PACS1,EXOC1,TBC1D14,SEMA6A,SLC25A19,SEMA4A,SPX,CHMP4B,TMEM173,ADAR,IGF2
198	10_Member GO Biological Processes GO:0006954 炎症反応	-8.202184271 -5.768 99/646	154,301,313,329,330,335,347,558,604,814,834,922,940,943,1230,1232,1233,1234,1236,1378,1393,1435,1436,1536,2113,2157,2335,2353,2625,2693,2697,2829,3077,3269,3516,3554,3557,3559,3567,3568,3596,3600,3673,3965,4048,4142,4790,4907,5004,5054,5290,5321,5547,5734,5740,6095,6346,6672,6846,6850,7097,7292,7301,7356,7852,8111,8600,8767,8807,8995,9051,9173,9353,9435,9447,9734,10100,10125,10331,10563,11221,27086,27178,27347,29949,50848,54106,54899,55655,56300,60675,64581,79931,80762,114548,118788,149233,153090,253260	ADRB2,ANXA1,AOAH,BIRC2,BIRC3,APOA1,APOD,AXL,BCL6,CAMK4,CASP1,CD5L,CD28,TNFRSF8,CCR1,CCR3,CCR4,CCR5,CCR7,CR1,CRHBP,CSF1,CSF1R,CYBB,ETS1,F8,FN1,FOS,GATA3,GHSR,GJA1,XCR1,HFE,HRH1,RBPJ,IL1R1,IL1RN,IL2RA,IL5,IL5RA,IL13,IL15,ITGA2,LGALS9,LTA4H,MAS1,NFKB1,NT5E,ORM1,SERPINE1,PIK3CA,PLA2G4A,PRCP,PTGER4,PTGIS,RORA,CCL1,SP100,XCL2,SYK,TLR2,TNFSF4,TYRO3,SCGB1A1,CXCR4,GPR68,TNFSF11,RIPK2,IL18RAP,TNFSF18,PSTPIP1,IL1RL1,SLIT2,CHST2,AIM2,HDAC9,TSPAN2,RASGRP1,TLR6,CXCL13,DUSP10,FOXP1,IL37,STK39,IL19,F11R,TLR9,PXK,NLRP2,IL36G,PROK2,CLEC7A,TNIP3,NDFIP1,NLRP3,PIK3AP1,IL23R,DAB2IP,RICTOR
199	10_Member GO Biological Processes GO:1903034 創傷に対する応答の調節	-5.873285265 -3.830 64/408	154,301,302,308,329,330,335,347,604,834,940,1236,1378,1839,1906,2054,2113,2244,2625,2693,2697,3554,3559,3600,3673,4142,4790,4907,5054,5055,5321,5728,5734,5740,6095,6239,6346,6846,6850,7048,7097,7292,7294,7301,7356,8428,8573,8600,	ADRB2,ANXA1,ANXA2,ANXA5,BIRC2,BIRC3,APOA1,APOD,BCL6,CASP1,CD28,CCR7,CR1,HBEGF,EDN1,STX2,ETS1,FGB,GATA3,GHSR,GJA1,IL1R1,IL2RA,IL15,ITGA2,MAS1,NFKB1,NT5E,SERPINE1,SERPINB2,PLA2G4A,PTEN,PTGER4,PTGIS,RORA,RREB1,CCL1,XCL2,SYK,TGFBR2,TLR2,TNFSF4,TXK,TYRO

【１２３７】

【表１５２】

			8995,9173,9353,10855,11221,23122,2708 6,27347,54106,55576,80762,81606,84959, 114548,118788,253260	3,SCGB1A1,STK24,CASK,TNFSF11,TNFSF18,IL1RL1 ,SLIT2,HPSE,DUSP10,CLASP2,FOXP1,STK39,TLR9,S TAB2,NDFIP1,LBH,UBASH3B,NLRP3,PIK3AP1,RICT OR
200	10_Member GO Biological Processes GO:0032101 外部刺激に対する応答の調節	-5.439136068 -3.468 119/927	154,301,302,308,329,330,335,347,526,528 ,604,639,665,834,836,919,940,1230,1235, 1236,1240,1378,1435,1794,1906,1907,204 0,2054,2113,2185,2244,2246,2335,2534,2 625,2693,2697,3554,3559,3592,3600,3673 ,3965,4057,4142,4534,4790,4907,5054,50 55,5145,5305,5321,5654,5728,5734,5740, 5800,6095,6346,6480,6720,6846,6850,700 4,7048,7074,7097,7292,7294,7301,7356,7 424,7709,7852,8195,8428,8573,8600,8767 ,8787,8995,9173,9353,9447,9469,9844,99 82,10154,10221,10507,10563,10855,1122 1,23122,23369,23545,27086,27347,51606, 54106,55079,55576,55690,55763,57533,5 7556,60386,64218,80762,80763,81606,84 959,114548,118788,128866,149233,25326 0,340061	ADRB2,ANXA1,ANXA2,ANXA5,BIRC2,BIRC3,APO A1,APOD,ATP6V1B2,ATP6V1C1,BCL6,PRDM1,BNIP 3L,CASP1,CASP3,CD247,CD28,CCR1,CCR6,CCR7,C MKLR1,CR1,CSF1,DOCK2,EDN1,EDN2,STOM,STX2, ETS1,PTK2B,FGB,FGF1,FN1,FYN,GATA3,GHSR,GJA 1,IL1R1,IL2RA,IL12A,IL15,ITGA2,LGALS9,LTF,MAS 1,MTM1,NFKB1,NT5E,SERPINE1,SERPINB2,PDE6A, PIP4K2A,PLA2G4A,HTRA1,PTEN,PTGER4,PTGIS,PT PRO,RORA,CCL1,ST6GAL1,SREBF1,XCL2,SYK,TEA D4,TGFBR2,TIAM1,TLR2,TNFSF4,TXK,TYRO3,SCG B1A1,VEGFC,ZBTB17,CXCR4,MKKS,STK24,CASK, TNFSF11,RIPK2,RGS9,TNFSF18,IL1RL1,SLIT2,AIM2 ,CHST3,ELMO1,FGFBP1,PLXNC1,TRIB1,SEMA4D,C XCL13,HPSE,DUSP10,CLASP2,PUM2,ATP6V0A2,FO XP1,STK39,ATP6V1H,TLR9,FEZF2,STAB2,PACS1,E XOC1,TBC1D14,SEMA6A,SLC25A19,SEMA4A,NDFI P1,SPX,LBH,UBASH3B,NLRP3,PIK3AP1,CHMP4B,IL 23R,RICTOR,TMEM173
201	10_Member GO Biological Processes GO:0050727 炎症反応の調節	-3.865579656 -2.164 44/291	154,301,329,330,335,347,604,834,940,123 6,1378,2113,2625,2693,3554,3559,3600,3 673,4142,4790,4907,5054,5321,5734,5740 ,6095,6346,6846,7097,7292,7301,7356,86 00,8995,9173,9353,11221,27086,27347,54 106,80762,114548,118788,253260	ADRB2,ANXA1,BIRC2,BIRC3,APOA1,APOD,BCL6,C ASP1,CD28,CCR7,CR1,ETS1,GATA3,GHSR,IL1R1,IL 2RA,IL15,ITGA2,MAS1,NFKB1,NT5E,SERPINE1,PLA 2G4A,PTGER4,PTGIS,RORA,CCL1,XCL2,TLR2,TNFS F4,TYRO3,SCGB1A1,TNFSF11,TNFSF18,IL1RL1,SLI T2,DUSP10,FOXP1,STK39,TLR9,NDFIP1,NLRP3,PIK 3AP1,RICTOR
202	10_Member GO Biological Processes GO:0032102 外部刺激に対する応答の負の調節	-3.851059669 -2.153 42/274	154,302,308,335,347,639,1906,2113,2244, 2625,2693,2697,3559,4057,4534,4790,490 7,5054,5055,5654,5728,5734,5740,5800,6 095,6480,7301,8195,8573,9353,10221,105 07,10563,11221,23122,57556,64218,8076 2,80763,84959,114548,128866	ADRB2,ANXA2,ANXA5,APOA1,APOD,PRDM1,EDN 1,ETS1,FGB,GATA3,GHSR,GJA1,IL2RA,LTF,MTM1, NFKB1,NT5E,SERPINE1,SERPINB2,HTRA1,PTEN,PT GER4,PTGIS,PTPRO,RORA,ST6GAL1,TYRO3,MKKS ,CASK,SLIT2,TRIB1,SEMA4D,CXCL13,DUSP10,CLA SP2,SEMA6A,SEMA4A,NDFIP1,SPX,UBASH3B,NLR P3,CHMP4B
203	10_Member GO Biological Processes GO:1903035 創傷に対する応答の	-3.4277688 -1.813 27/158	154,302,308,335,347,1906,2113,2244,262 5,2693,2697,3559,4790,4907,5054,5055,5 734,5740,6095,7301,8573,9353,11221,231 22,80762,84959,114548	ADRB2,ANXA2,ANXA5,APOA1,APOD,EDN1,ETS1,F GB,GATA3,GHSR,GJA1,IL2RA,NFKB1,NT5E,SERPI NE1,SERPINB2,PTGER4,PTGIS,RORA,TYRO3,CASK ,SLIT2,DUSP10,CLASP2,NDFIP1,UBASH3B,NLRP3

【１２３８】

【表１５３】

	負の調節			
204	10_Member GO Biological Processes GO:0050728 炎症反応の負の調節	-2.349077257 -1.020 17/100	154,335,347,2113,2625,2693,3559,4790,4907,5734,5740,6095,7301,9353,11221,80762,114548	ADRB2,APOA1,APOD,ETS1,GATA3,GHSR,IL2RA,NFKB1,NT5E,PTGER4,PTGIS,RORA,TYRO3,SLIT2,DUSP10,NDFIP1,NLRP3
205	10_Member GO Biological Processes GO:0031348 防御反応の負の調節	-2.283759191 -0.976 22/144	103,154,335,347,1378,2113,2625,2693,3481,3559,3965,4790,4907,5654,5734,5740,6095,7301,9353,11221,80762,114548	ADAR,ADRB2,APOA1,APOD,CR1,ETS1,GATA3,GHSR,IGF2,IL2RA,LGALS9,NFKB1,NT5E,HTRA1,PTGER4,PTGIS,RORA,TYRO3,SLIT2,DUSP10,NDFIP1,NLRP3
206	11_Summary GO Biological Processes GO:0030099 骨髄細胞分化	-7.670783128 -5.301 60/333	103,302,537,604,814,836,841,861,942,1021,1030,1230,1236,1435,1436,1437,1499,2034,2113,2185,2353,2625,2672,3458,3516,3567,3624,3635,3965,4057,4208,5295,5305,6670,7048,7049,7071,7704,8111,8600,9290,9855,10100,10221,10296,10320,23543,27086,28996,29909,51208,51621,54790,55904,80762,84456,84959,85477,115727,149233,301,1540,7292,8995	ADAR,ANXA2,ATP6AP1,BCL6,CAMK4,CASP3,CASP8,RUNX1,CD86,CDK6,CDKN2B,CCR1,CCR7,CSF1,CSF1R,CSF2,CTNNB1,EPAS1,ETS1,PTK2B,FOS,GATA3,GFI1,IFNG,RBPJ,IL5,INHBA,INPP5D,LGALS9,LTF,MEF2C,PIK3R1,PIP4K2A,SP3,TGFBR2,TGFBR3,KLF10,ZBTB16,GPR68,TNFSF11,GPR55,FARP2,TSPAN2,TRIB1,MAEA,IKZF1,RBFOX2,FOXP1,HIPK2,GPR171,CLDN18,KLF13,TET2,KMT2E,NDFIP1,L3MBTL3,UBASH3B,SCIN,RASGRP4,IL23R,ANXA1,CYLD,TNFSF4,TNFSF18
207	11_Member GO Biological Processes GO:0030099 骨髄細胞分化	-7.670783128 -5.301 60/333	103,302,537,604,814,836,841,861,942,1021,1030,1230,1236,1435,1436,1437,1499,2034,2113,2185,2353,2625,2672,3458,3516,3567,3624,3635,3965,4057,4208,5295,5305,6670,7048,7049,7071,7704,8111,8600,9290,9855,10100,10221,10296,10320,23543,27086,28996,29909,51208,51621,54790,55904,80762,84456,84959,85477,115727,149233	ADAR,ANXA2,ATP6AP1,BCL6,CAMK4,CASP3,CASP8,RUNX1,CD86,CDK6,CDKN2B,CCR1,CCR7,CSF1,CSF1R,CSF2,CTNNB1,EPAS1,ETS1,PTK2B,FOS,GATA3,GFI1,IFNG,RBPJ,IL5,INHBA,INPP5D,LGALS9,LTF,MEF2C,PIK3R1,PIP4K2A,SP3,TGFBR2,TGFBR3,KLF10,ZBTB16,GPR68,TNFSF11,GPR55,FARP2,TSPAN2,TRIB1,MAEA,IKZF1,RBFOX2,FOXP1,HIPK2,GPR171,CLDN18,KLF13,TET2,KMT2E,NDFIP1,L3MBTL3,UBASH3B,SCIN,RASGRP4,IL23R
208	11_Member GO Biological Processes GO:0002573 骨髄性白血球分化	-6.889155356 -4.636 39/187	302,537,814,841,861,942,1230,1236,1435,1436,1437,1499,2353,2625,3458,3516,3567,3624,3635,3965,4057,4208,5295,6670,7048,7071,8111,8600,9290,9855,10100,10221,27086,51208,55904,80762,84456,84959,149233	ANXA2,ATP6AP1,CAMK4,CASP8,RUNX1,CD86,CCR1,CCR7,CSF1,CSF1R,CSF2,CTNNB1,FOS,GATA3,IFNG,RBPJ,IL5,INHBA,INPP5D,LGALS9,LTF,MEF2C,PIK3R1,SP3,TGFBR2,KLF10,GPR68,TNFSF11,GPR55,FARP2,TSPAN2,TRIB1,FOXP1,CLDN18,KMT2E,NDFIP1,L3MBTL3,UBASH3B,IL23R
209	11_Member GO Biological Processes GO:0002761 骨髄性白血球分化の調節	-6.037012096 -3.962 26/108	537,814,841,861,1230,1435,1436,1499,2353,3458,3567,3624,3635,4057,5295,7071,8111,8600,9290,10221,27086,51208,55904,80762,84959,149233	ATP6AP1,CAMK4,CASP8,RUNX1,CCR1,CSF1,CSF1R,CTNNB1,FOS,IFNG,IL5,INHBA,INPP5D,LTF,PIK3R1,KLF10,GPR68,TNFSF11,GPR55,TRIB1,FOXP1,CLDN18,KMT2E,NDFIP1,UBASH3B,IL23R

【１２３９】

【表１５４】

210	11_Member GO Biological Processes GO:0045670 破骨細胞分化の調節	-5.49488602 -3.514 18/63	537,814,1230,1435,1436,1499,2353,3458, 3635,4057,5295,7071,8111,8600,9290,512 08,84959,149233	ATP6AP1,CAMK4,CCR1,CSF1,CSF1R,CTNNB1,FOS,I FNG,INPP5D,LTF,PIK3R1,KLF10,GPR68,TNFSF11,G PR55,CLDN18,UBASH3B,IL23R
211	11_Member GO Biological Processes GO:0045637 骨髄細胞分化の調節	-5.343829348 -3.384 35/183	537,814,841,861,1021,1230,1435,1436,14 99,2113,2185,2353,3458,3567,3624,3635, 4057,4208,5295,7071,7704,8111,8600,929 0,10221,23543,27086,29909,51208,51621, 55904,80762,84959,85477,149233	ATP6AP1,CAMK4,CASP8,RUNX1,CDK6,CCR1,CSF1, CSF1R,CTNNB1,ETS1,PTK2B,FOS,IFNG,IL5,INHBA, INPP5D,LTF,MEF2C,PIK3R1,KLF10,ZBTB16,GPR68, TNFSF11,GPR55,TRIB1,RBFOX2,FOXP1,GPR171,CL DN18,KLF13,KMT2E,NDFIP1,UBASH3B,SCIN,IL23R
212	11_Member GO Biological Processes GO:0030316 破骨細胞分化	-5.10382991 -3.179 21/86	302,537,814,1230,1435,1436,1499,2353,3 458,3635,4057,5295,7071,8111,8600,9290 ,9855,27086,51208,84959,149233	ANXA2,ATP6AP1,CAMK4,CCR1,CSF1,CSF1R,CTNN B1,FOS,IFNG,INPP5D,LTF,PIK3R1,KLF10,GPR68,TN FSF11,GPR55,FARP2,FOXP1,CLDN18,UBASH3B,IL2 3R
213	11_Member GO Biological Processes GO:0002763 骨髄性白血球分化の 正の調節	-4.963529231 -3.062 15/50	537,841,861,1230,1435,1436,2353,3458,3 567,7071,8111,8600,10221,55904,149233	ATP6AP1,CASP8,RUNX1,CCR1,CSF1,CSF1R,FOS,IF NG,IL5,KLF10,GPR68,TNFSF11,TRIB1,KMT2E,IL23R
214	11_Member GO Biological Processes GO:0045672 破骨細胞分化の 正の調節	-4.899313681 -3.013 10/24	537,1230,1435,1436,2353,3458,7071,8111 ,8600,149233	ATP6AP1,CCR1,CSF1,CSF1R,FOS,IFNG,KLF10,GPR6 8,TNFSF11,IL23R
215	11_Member GO Biological Processes GO:0045639 骨髄細胞分化の 正の調節	-4.415259056 -2.620 19/81	537,841,861,1230,1435,1436,2113,2353,3 458,3567,3624,3635,7071,8111,8600,1022 1,55904,85477,149233	ATP6AP1,CASP8,RUNX1,CCR1,CSF1,CSF1R,ETS1,F OS,IFNG,IL5,INHBA,INPP5D,KLF10,GPR68,TNFSF11 ,TRIB1,KMT2E,SCIN,IL23R
216	11_Member GO Biological Processes GO:0002762 骨髄性白血球分化の 負の調節	-3.040178303 -1.521 11/44	861,1499,3624,3635,4057,5295,8111,9290 ,10221,51208,84959	RUNX1,CTNNB1,INHBA,INPP5D,LTF,PIK3R1,GPR6 8,GPR55,TRIB1,CLDN18,UBASH3B
217	11_Member GO Biological Processes	-2.869695413 -1.403	301,604,861,1499,1540,3624,3635,4057,5 295,7292,8111,8995,9290,10221,51208,84	ANXA1,BCL6,RUNX1,CTNNB1,CYLD,INHBA,INPP5 D,LTF,PIK3R1,TNFSF4,GPR68,TNFSF18,GPR55,TRIB

【１２４０】

【表１５５】

	GO:1902106 白血球分化の負の調節	16/82	959	1,CLDN18,UBASH3B
218	11_Member GO Biological Processes GO:0045638 骨髄細胞分化の負の調節	-2.75506399 -1.319 16/84	861,1021,1499,2185,3624,3635,4057,5295 ,7704,8111,9290,10221,29909,51208,5162 1,84959	RUNX1,CDK6,CTNNB1,PTK2B,INHBA,INPP5D,LTF, PIK3R1,ZBTB16,GPR68,GPR55,TRIB1,GPR171,CLDN 18,KLF13,UBASH3B
219	11_Member GO Biological Processes GO:1903707 造血の負の調節	-2.575107107 -1.188 21/128	301,604,861,1021,1499,1540,2185,3624,3 635,4057,5295,7292,7704,8111,8995,9290 ,10221,29909,51208,51621,84959	ANXA1,BCL6,RUNX1,CDK6,CTNNB1,CYLD,PTK2B, INHBA,INPP5D,LTF,PIK3R1,TNFSF4,ZBTB16,GPR68 ,TNFSF18,GPR55,TRIB1,GPR171,CLDN18,KLF13,UB ASH3B
220	11_Member GO Biological Processes GO:0045671 破骨細胞分化の負の調節	-2.406654493 -1.065 7/25	1499,3635,4057,5295,9290,51208,84959	CTNNB1,INPP5D,LTF,PIK3R1,GPR55,CLDN18,UBAS H3B
221	12_Summary GO Biological Processes GO:0001816 サイトカイン産生	-7.544437793 -5.188 95/630	284,301,329,330,335,347,558,604,814,834 ,861,914,940,942,943,965,1149,1236,1240 ,1436,1437,1499,1540,2335,2625,2693,30 77,3458,3516,3568,3592,3595,3596,3600, 3624,3635,3663,3702,3937,3965,4057,409 4,4773,4790,5004,5054,5142,5144,5295,5 591,5734,6095,6441,6504,6711,6850,6885 ,7097,7292,7294,7356,7520,8320,8651,87 10,8767,9173,9208,9308,9447,10125,1033 3,10666,10855,11148,23369,23607,26137, 26191,26287,27086,27297,28951,29949,5 0848,54106,54206,55122,55655,57162,80 762,114548,149233,192683,340061,308,3 22,777,1946,2244,2697,2864,3033,3382,3 479,3567,3708,3709,3783,4082,,5122,5289 ,5567,6720,7074,7424,8111,8660,55763,8 0024,399687,537,1808,1906,2668,2692,38 14,5021,8600,9146,23122,56729,57829,15 1056,54843,84236,85477	ANGPT1,ANXA1,BIRC2,BIRC3,APOA1,APOD,AXL, BCL6,CAMK4,CASP1,RUNX1,CD2,CD28,CD86,TNF RSF8,CD58,CIDEA,CCR7,CMKLR1,CSF1R,CSF2,CT NNB1,CYLD,FN1,GATA3,GHSR,HFE,IFNG,RBPJ,IL5 RA,IL12A,IL12RB2,IL13,IL15,INHBA,INPP5D,IRF5,I TK,LCP2,LGALS9,LTF,MAF,NFATC2,NFKB1,ORM1, SERPINE1,PDE4B,PDE4D,PIK3R1,PRKDC,PTGER4,R ORA,SFTPD,SLAMF1,SPTBN1,SYK,MAP3K7,TLR2,T NFSF4,TXK,SCGB1A1,XRCC5,EOMES,SOCS1,SERPI NB7,RIPK2,IL1RL1,LRRFIP1,CD83,AIM2,RASGRP1, TLR6,CD226,HPSE,HHLA2,PUM2,CD2AP,ZBTB20,P TPN22,ANKRD2,FOXP1,CRCP,TRIB2,IL19,F11R,TLR 9,ERRFI1,AKIRIN2,NLRP2,PELI1,NDFIP1,NLRP3,IL2 3R,SCAMP5,TMEM173,ANXA5,APBB1,CACNA1E,E FNA5,FGB,GJA1,FFAR1,HADH,ICA1,IGF1,IL5,ITPR1 ,ITPR2,KCNN4,MARCKS,PCSK1,PIK3C3,PRKACB,S REBF1,TIAM1,VEGFC,GPR68,IRS2,EXOC1,SLC8B1, MYO18A,ATP6AP1,DPYSL2,EDN1,GDNF,GHRHR,K ISS1,OXTR,TNFSF11,HGS,CLASP2,RETN,ZP4,PLB1, SYTL2,RHBDD1,SCIN
222	12_Member	-7.544437793	284,301,329,330,335,347,558,604,814,834	ANGPT1,ANXA1,BIRC2,BIRC3,APOA1,APOD,AXL,

【１２４１】

【表１５６】

	GO Biological Processes GO:0001816 サイトカイン産生	-5.188 95/630	,861,914,940,942,943,965,1149,1236,1240 ,1436,1437,1499,1540,2335,2625,2693,30 77,3458,3516,3568,3592,3595,3596,3600, 3624,3635,3663,3702,3937,3965,4057,409 4,4773,4790,5004,5054,5142,5144,5295,5 591,5734,6095,6441,6504,6711,6850,6885 ,7097,7292,7294,7356,7520,8320,8651,87 10,8767,9173,9208,9308,9447,10125,1033 3,10666,10855,11148,23369,23607,26137, 26191,26287,27086,27297,28951,29949,5 0848,54106,54206,55122,55655,57162,80 762,114548,149233,192683,340061	BCL6,CAMK4,CASP1,RUNX1,CD2,CD28,CD86,TNF RSF8,CD58,CIDEA,CCR7,CMKLR1,CSF1R,CSF2,CT NNB1,CYLD,FN1,GATA3,GHSR,HFE,IFNG,RBPJ,IL5 RA,IL12A,IL12RB2,IL13,IL15,INHBA,INPP5D,IRF5,I TK,LCP2,LGALS9,LTF,MAF,NFATC2,NFKB1,ORM1, SERPINE1,PDE4B,PDE4D,PIK3R1,PRKDC,PTGER4,R ORA,SFTPD,SLAMF1,SPTBN1,SYK,MAP3K7,TLR2,T NFSF4,TXK,SCGB1A1,XRCC5,EOMES,SOCS1,SERPI NB7,RIPK2,IL1RL1,LRRFIP1,CD83,AIM2,RASGRP1, TLR6,CD226,HPSE,HHLA2,PUM2,CD2AP,ZBTB20,P TPN22,ANKRD2,FOXP1,CRCP,TRIB2,IL19,F11R,TLR 9,ERRFI1,AKIRIN2,NLRP2,PELI1,NDFIP1,NLRP3,IL2 3R,SCAMP5,TMEM173
223	12_Member GO Biological Processes GO:0001817 サイトカイン産生の調節	-6.864047795 -4.622 86/571	284,301,329,330,335,347,558,604,834,861 ,914,940,942,943,965,1149,1236,1240,143 6,1437,1499,1540,2335,2625,2693,3077,3 458,3568,3592,3595,3596,3600,3624,3635 ,3663,3965,4057,4790,5004,5054,5142,51 44,5295,5591,5734,6095,6441,6504,6711, 6850,6885,7097,7292,7294,7356,7520,865 1,8710,8767,9173,9208,9308,9447,10125, 10333,10855,11148,23369,23607,26137,2 6191,26287,27086,27297,28951,50848,54 106,54206,55122,55655,57162,80762,114 548,149233,192683,340061	ANGPT1,ANXA1,BIRC2,BIRC3,APOA1,APOD,AXL, BCL6,CASP1,RUNX1,CD2,CD28,CD86,TNFRSF8,CD 58,CIDEA,CCR7,CMKLR1,CSF1R,CSF2,CTNNB1,CY LD,FN1,GATA3,GHSR,HFE,IFNG,IL5RA,IL12A,IL12 RB2,IL13,IL15,INHBA,INPP5D,IRF5,LGALS9,LTF,NF KB1,ORM1,SERPINE1,PDE4B,PDE4D,PIK3R1,PRKD C,PTGER4,RORA,SFTPD,SLAMF1,SPTBN1,SYK,MA P3K7,TLR2,TNFSF4,TXK,SCGB1A1,XRCC5,SOCS1,S ERPINB7,RIPK2,IL1RL1,LRRFIP1,CD83,AIM2,RASG RP1,TLR6,HPSE,HHLA2,PUM2,CD2AP,ZBTB20,PTP N22,ANKRD2,FOXP1,CRCP,TRIB2,F11R,TLR9,ERRF I1,AKIRIN2,NLRP2,PELI1,NDFIP1,NLRP3,IL23R,SC AMP5,TMEM173
224	12_Member GO Biological Processes GO:0050707 サイトカイン分泌の調節	-5.131517228 -3.199 30/149	284,301,335,834,914,965,1149,1236,1436, 2335,2625,3458,3965,5734,6504,6711,685 0,7097,7292,8651,9173,9447,10125,10333 ,26191,27086,54106,55655,114548,19268 3	ANGPT1,ANXA1,APOA1,CASP1,CD2,CD58,CIDEA,C CR7,CSF1R,FN1,GATA3,IFNG,LGALS9,PTGER4,SLA MF1,SPTBN1,SYK,TLR2,TNFSF4,SOCS1,IL1RL1,AI M2,RASGRP1,TLR6,PTPN22,FOXP1,TLR9,NLRP2,NL RP3,SCAMP5
225	12_Member GO Biological Processes GO:0001819 サイトカイン産生の 正の調節	-5.029864207 -3.112 60/397	301,329,330,834,861,914,940,942,943,965 ,1236,1436,1437,1499,2625,3458,3592,35 95,3596,3600,3663,3965,4790,5054,5142, 5144,5295,5591,5734,6095,6504,6711,685 0,6885,7097,7292,7294,7520,8710,8767,9 173,9208,9308,9447,10125,10333,10855,1 1148,23369,26137,26191,27297,54106,55 122,55655,57162,114548,149233,192683, 340061	ANXA1,BIRC2,BIRC3,CASP1,RUNX1,CD2,CD28,CD 86,TNFRSF8,CD58,CCR7,CSF1R,CSF2,CTNNB1,GAT A3,IFNG,IL12A,IL12RB2,IL13,IL15,IRF5,LGALS9,NF KB1,SERPINE1,PDE4B,PDE4D,PIK3R1,PRKDC,PTG ER4,RORA,SLAMF1,SPTBN1,SYK,MAP3K7,TLR2,T NFSF4,TXK,XRCC5,SERPINB7,RIPK2,IL1RL1,LRRFI P1,CD83,AIM2,RASGRP1,TLR6,HPSE,HHLA2,PUM2, ZBTB20,PTPN22,CRCP,TLR9,AKIRIN2,NLRP2,PELI1 ,NLRP3,IL23R,SCAMP5,TMEM173

【１２４２】

【表１５７】

226	12_Member GO Biological Processes GO:0050663 サイトカイン分泌	-4.849911096 -2.977 32/169	284,301,335,834,914,965,1149,1236,1436, 2335,2625,3458,3516,3937,3965,5734,650 4,6711,6850,7097,7292,8651,9173,9447,1 0125,10333,26191,27086,54106,55655,11 4548,192683	ANGPT1,ANXA1,APOA1,CASP1,CD2,CD58,CIDEA,C CR7,CSF1R,FN1,GATA3,IFNG,RBPJ,LCP2,LGALS9,P TGER4,SLAMF1,SPTBN1,SYK,TLR2,TNFSF4,SOCS1, IL1RL1,AIM2,RASGRP1,TLR6,PTPN22,FOXP1,TLR9, NLRP2,NLRP3,SCAMP5
227	12_Member GO Biological Processes GO:0001818 サイトカイン産生の 負の調節	-4.531145115 -2.712 37/215	284,301,335,347,558,604,1149,1240,1540, 2335,2625,2693,3077,3458,3592,3596,362 4,3635,3965,4057,4790,5004,5734,6441,6 504,7292,7356,9173,9308,23607,26191,28 951,54106,54206,80762,114548,149233	ANGPT1,ANXA1,APOA1,APOD,AXL,BCL6,CIDEA,C MKLR1,CYLD,FN1,GATA3,GHSR,HFE,IFNG,IL12A,I L13,INHBA,INPP5D,LGALS9,LTF,NFKB1,ORM1,PT GER4,SFTPD,SLAMF1,TNFSF4,SCGB1A1,IL1RL1,C D83,CD2AP,PTPN22,TRIB2,TLR9,ERRFI1,NDFIP1,N LRP3,IL23R
228	12_Member GO Biological Processes GO:0050708 タンパク質分泌の調節	-4.169348012 -2.412 58/406	284,301,308,322,335,777,834,914,965,114 9,1236,1436,1946,2244,2335,2625,2693,2 697,2864,3033,3382,3458,3479,3567,3596 ,3708,3709,3783,3965,4082,5122,5289,55 67,5734,6504,6711,6720,6850,7074,7097, 7292,7424,8111,8651,8660,9173,9447,101 25,10333,26191,27086,54106,55655,5576 3,80024,114548,192683,399687	ANGPT1,ANXA1,ANXA5,APBB1,APOA1,CACNA1E, CASP1,CD2,CD58,CIDEA,CCR7,CSF1R,EFNA5,FGB, FN1,GATA3,GHSR,GJA1,FFAR1,HADH,ICA1,IFNG,I GF1,IL5,IL13,ITPR1,ITPR2,KCNN4,LGALS9,MARCK S,PCSK1,PIK3C3,PRKACB,PTGER4,SLAMF1,SPTBN 1,SREBF1,SYK,TIAM1,TLR2,TNFSF4,VEGFC,GPR68 ,SOCS1,IRS2,IL1RL1,AIM2,RASGRP1,TLR6,PTPN22, FOXP1,TLR9,NLRP2,EXOC1,SLC8B1,NLRP3,SCAMP 5,MYO18A
229	12_Member GO Biological Processes GO:1903532 細胞による分泌の 正の調節	-3.23490392 -1.664 47/338	322,537,834,914,965,1436,1808,1906,224 4,2625,2668,2692,2697,2864,3077,3458,3 479,3567,3596,3624,3783,3814,3965,5021 ,5734,6504,6711,6850,7292,7424,8111,86 00,8660,9146,9173,9447,10125,23122,261 91,55655,55763,56729,57829,114548,151 056,192683,399687	APBB1,ATP6AP1,CASP1,CD2,CD58,CSF1R,DPYSL2, EDN1,FGB,GATA3,GDNF,GHRHR,GJA1,FFAR1,HFE ,IFNG,IGF1,IL5,IL13,INHBA,KCNN4,KISS1,LGALS9, OXTR,PTGER4,SLAMF1,SPTBN1,SYK,TNFSF4,VEG FC,GPR68,TNFSF11,IRS2,HGS,IL1RL1,AIM2,RASGR P1,CLASP2,PTPN22,NLRP2,EXOC1,RETN,ZP4,NLRP 3,PLB1,SCAMP5,MYO18A
230	12_Member GO Biological Processes GO:0051047 分泌の正の調節	-3.196622615 -1.640 50/367	322,537,834,914,965,1436,1808,1906,224 4,2625,2668,2692,2697,2864,3077,3458,3 479,3567,3596,3624,3783,3814,3965,5021 ,5734,6504,6711,6850,7292,7424,8111,86 00,8660,9146,9173,9447,10125,23122,261 91,54843,55655,55763,56729,57829,8423 6,85477,114548,151056,192683,399687	APBB1,ATP6AP1,CASP1,CD2,CD58,CSF1R,DPYSL2, EDN1,FGB,GATA3,GDNF,GHRHR,GJA1,FFAR1,HFE ,IFNG,IGF1,IL5,IL13,INHBA,KCNN4,KISS1,LGALS9, OXTR,PTGER4,SLAMF1,SPTBN1,SYK,TNFSF4,VEG FC,GPR68,TNFSF11,IRS2,HGS,IL1RL1,AIM2,RASGR P1,CLASP2,PTPN22,SYTL2,NLRP2,EXOC1,RETN,ZP 4,RHBDD1,SCIN,NLRP3,PLB1,SCAMP5,MYO18A
231	12_Member GO Biological Processes GO:0050714 タンパク質分泌の 正の調節	-3.073927265 -1.549 32/209	322,834,914,965,1436,2244,2625,2697,28 64,3458,3479,3567,3596,3783,3965,5734, 6504,6711,6850,7292,7424,8111,8660,917 3,9447,10125,26191,55655,55763,114548, 192683,399687	APBB1,CASP1,CD2,CD58,CSF1R,FGB,GATA3,GJA1, FFAR1,IFNG,IGF1,IL5,IL13,KCNN4,LGALS9,PTGER 4,SLAMF1,SPTBN1,SYK,TNFSF4,VEGFC,GPR68,IRS 2,IL1RL1,AIM2,RASGRP1,PTPN22,NLRP2,EXOC1,N LRP3,SCAMP5,MYO18A
232	12_Member	-2.945701662	834,914,965,1436,2625,3458,3965,5734,6	CASP1,CD2,CD58,CSF1R,GATA3,IFNG,LGALS9,PTG

【１２４３】

【表１５８】

	GO Biological Processes GO:0050715 サイトカイン分泌の 正の調節	-1.455 18/96	504,6711,6850,9173,9447,10125,26191,55 655,114548,192683	ER4,SLAMF1,SPTBN1,SYK,IL1RL1,AIM2,RASGRP1, PTPN22,NLRP2,NLRP3,SCAMP5
233	13_Summary ホールマーク遺伝子セット M5942 ホールマークUV応答DN	-7.461587051 -5.112 34/144	302,323,493,594,861,2534,2697,2908,303 7,3382,3397,3638,3778,4092,4790,4853,5 054,5332,5728,5922,6310,6383,7035,7048 ,7049,8553,8621,8821,8997,10000,10395, 10659,23266,26037	ANXA2,APBB2,ATP2B4,BCKDHB,RUNX1,FYN,GJA 1,NR3C1,HAS2,ICA1,ID1,INSIG1,KCNMA1,SMAD7, NFKB1,NOTCH2,SERPINE1,PLCB4,PTEN,RASA2,AT XN1,SDC2,TFPI,TGFBR2,TGFBR3,BHLHE40,CDK13, INPP4B,KALRN,AKT3,DLC1,CELF2,ADGRL2,SIPA1 L1
234	13_Member ホールマーク遺伝子セット M5942 ホールマークUV応答DN	-7.461587051 -5.112 34/144	302,323,493,594,861,2534,2697,2908,303 7,3382,3397,3638,3778,4092,4790,4853,5 054,5332,5728,5922,6310,6383,7035,7048 ,7049,8553,8621,8821,8997,10000,10395, 10659,23266,26037	ANXA2,APBB2,ATP2B4,BCKDHB,RUNX1,FYN,GJA 1,NR3C1,HAS2,ICA1,ID1,INSIG1,KCNMA1,SMAD7, NFKB1,NOTCH2,SERPINE1,PLCB4,PTEN,RASA2,AT XN1,SDC2,TFPI,TGFBR2,TGFBR3,BHLHE40,CDK13, INPP4B,KALRN,AKT3,DLC1,CELF2,ADGRL2,SIPA1 L1
235	14_Summary GO Biological Processes GO:0051241 多細胞生物プロセスの 負の調節	-7.262007047 -4.943 133/985	154,284,301,302,308,335,347,356,374,476 ,493,558,596,604,753,861,942,1021,1149, 1230,1240,1393,1407,1499,1540,1831,190 6,2146,2185,2244,2296,2335,2625,2672,2 693,2697,2796,3077,3397,3458,3479,3516 ,3592,3596,3624,3635,3688,3965,4000,40 57,4092,4208,4435,4488,4790,5004,5021, 5054,5055,5142,5144,5295,5567,5641,572 8,5734,5793,5800,6423,6441,6504,6653,6 672,6772,7048,7292,7356,7476,7490,7498 ,7704,7849,8111,8626,8898,8994,8995,91 73,9290,9308,9353,10140,10221,10507,10 539,10549,10563,11221,22856,22882,236 07,25871,26191,27347,28951,29116,2990 9,30812,51208,51316,51621,54106,54206, 55079,55223,55755,57534,57556,64218,8 0005,80014,80762,80763,81618,84959,85 458,90627,114548,149233,152559,153090 ,162514,255738	ADRB2,ANGPT1,ANXA1,ANXA2,ANXA5,APOA1,A POD,FASLG,AREG,ATP1A1,ATP2B4,AXL,BCL2,BC L6,LDLRAD4,RUNX1,CD86,CDK6,CIDEA,CCR1,CM KLR1,CRHBP,CRY1,CTNNB1,CYLD,TSC22D3,EDN1 ,EZH2,PTK2B,FGB,FOXC1,FN1,GATA3,GFI1,GHSR, GJA1,GNRH1,HFE,ID1,IFNG,IGF1,RBPJ,IL12A,IL13,I NHBA,INPP5D,ITGB1,LGALS9,LMNA,LTF,SMAD7, MEF2C,CITED1,MSX2,NFKB1,ORM1,OXTR,SERPIN E1,SERPINB2,PDE4B,PDE4D,PIK3R1,PRKACB,LGM N,PTEN,PTGER4,PTPRG,PTPRO,SFRP2,SFTPD,SLA MF1,SORL1,SP100,STAT1,TGFBR2,TNFSF4,SCGB1A 1,WNT7A,WT1,XDH,ZBTB16,PAX8,GPR68,TP63,MT MR2,LIMD1,TNFSF18,IL1RL1,GPR55,CD83,SLIT2,T OB1,TRIB1,SEMA4D,GLRX3,PRDX4,CXCL13,DUSP 10,CHSY1,ZHX2,CD2AP,C3orf17,PTPN22,STK39,TRI B2,MYLIP,GPR171,SOX8,CLDN18,PLAC8,KLF13,TL R9,ERRFI1,FEZF2,TRIM62,CDK5RAP2,MIB1,SEMA6 A,SEMA4A,DOCK5,WWC2,NDFIP1,SPX,ITM2C,UBA SH3B,DIXDC1,STARD13,NLRP3,IL23R,PAQR3,DAB 2IP,TRPV3,PCSK9
236	14_Member GO Biological Processes GO:0051241 多細胞生物プロセスの	-7.262007047 -4.943 133/985	154,284,301,302,308,335,347,356,374,476 ,493,558,596,604,753,861,942,1021,1149, 1230,1240,1393,1407,1499,1540,1831,190 6,2146,2185,2244,2296,2335,2625,2672,2	ADRB2,ANGPT1,ANXA1,ANXA2,ANXA5,APOA1,A POD,FASLG,AREG,ATP1A1,ATP2B4,AXL,BCL2,BC L6,LDLRAD4,RUNX1,CD86,CDK6,CIDEA,CCR1,CM KLR1,CRHBP,CRY1,CTNNB1,CYLD,TSC22D3,EDN1

【１２４４】

【表１５９】

	負の調節			693,2697,2796,3077,3397,3458,3479,3516,3592,3596,3624,3635,3688,3965,4000,4057,4092,4208,4435,4488,4790,5004,5021,5054,5055,5142,5144,5295,5567,5641,5728,5734,5793,5800,6423,6441,6504,6653,6672,6772,7048,7292,7356,7476,7490,7498,7704,7849,8111,8626,8898,8994,8995,9173,9290,9308,9353,10140,10221,10507,10539,10549,10563,11221,22856,22882,23607,25871,26191,27347,28951,29116,29909,30812,51208,51316,51621,54106,54206,55079,55223,55755,57534,57556,64218,80005,80014,80762,80763,81618,84959,85458,90627,114548,149233,152559,153090,162514,255738	,EZH2,PTK2B,FGB,FOXC1,FN1,GATA3,GFI1,GHSR,GJA1,GNRH1,HFE,ID1,IFNG,IGF1,RBPJ,IL12A,IL13,INHBA,INPP5D,ITGB1,LGALS9,LMNA,LTF,SMAD7,MEF2C,CITED1,MSX2,NFKB1,ORM1,OXTR,SERPINE1,SERPINB2,PDE4B,PDE4D,PIK3R1,PRKACB,LGMN,PTEN,PTGER4,PTPRG,PTPRO,SFRP2,SFTPD,SLAMF1,SORL1,SP100,STAT1,TGFBR2,TNFSF4,SCGB1A1,WNT7A,WT1,XDH,ZBTB16,PAX8,GPR68,TP63,MTMR2,LIMD1,TNFSF18,IL1RL1,GPR55,CD83,SLIT2,TOB1,TRIB1,SEMA4D,GLRX3,PRDX4,CXCL13,DUSP10,CHSY1,ZHX2,CD2AP,C3orf17,PTPN22,STK39,TRIB2,MYLIP,GPR171,SOX8,CLDN18,PLAC8,KLF13,TLR9,ERRFI1,FEZF2,TRIM62,CDK5RAP2,MIB1,SEMA6A,SEMA4A,DOCK5,WWC2,NDFIP1,SPX,ITM2C,UBASH3B,DIXDC1,STARD13,NLRP3,IL23R,PAQR3,DAB2IP,TRPV3,PCSK9
237	15_Summary GO Biological Processes GO:0048514 血管形態形成	-7.117296743 -4.838 77/486	154,284,302,347,356,639,677,688,861,1232,1499,1906,1960,2028,2034,2113,2185,2246,2296,2335,2697,3037,3397,3516,3688,3716,3911,4092,4313,4435,4897,5054,5290,5547,5579,5728,5734,5740,5921,6095,6423,6461,6672,6733,6772,6850,7048,7424,7476,7490,7498,8828,9353,9369,9394,9734,10267,10352,10451,10563,10672,10855,10908,11082,25976,28996,55576,60675,64218,79625,83605,90627,92140,146850,153090,168667,284340,4208,4693,5784,7798,8061,8710,54206,57534,79659	ADRB2,ANGPT1,ANXA2,APOD,FASLG,PRDM1,ZFP36L1,KLF5,RUNX1,CCR3,CTNNB1,EDN1,EGR3,ENEP,EPAS1,ETS1,PTK2B,FGF1,FOXC1,FN1,GJA1,HAS2,ID1,RBPJ,ITGB1,JAK1,LAMA5,SMAD7,MMP2,CITED1,NRCAM,SERPINE1,PIK3CA,PRCP,PRKCB,PTEN,PTGER4,PTGIS,RASA1,RORA,SFRP2,SHB,SP100,SRPK2,STAT1,SYK,TGFBR2,VEGFC,WNT7A,WT1,XDH,NRP2,SLIT2,NRXN3,HS6ST1,HDAC9,RAMP1,WARS2,VAV3,CXCL13,GNA13,HPSE,PNPLA6,ESM1,TIPARP,HIPK2,STAB2,PROK2,SEMA4A,NDNF,CCM2,STARD13,MTDH,PIK3R6,DAB2IP,BMPER,CXCL17,MEF2C,NDP,PTPN14,LUZP1,FOSL1,SERPINB7,ERRFI1,MIB1,DYNC2H1
238	15_Member GO Biological Processes GO:0048514 血管形態形成	-7.117296743 -4.838 77/486	154,284,302,347,356,639,677,688,861,1232,1499,1906,1960,2028,2034,2113,2185,2246,2296,2335,2697,3037,3397,3516,3688,3716,3911,4092,4313,4435,4897,5054,5290,5547,5579,5728,5734,5740,5921,6095,6423,6461,6672,6733,6772,6850,7048,7424,7476,7490,7498,8828,9353,9369,9394,9734,10267,10352,10451,10563,10672,10855,10908,11082,25976,28996,55576,60675,64218,79625,83605,90627,92140,146850,153090,168667,284340	ADRB2,ANGPT1,ANXA2,APOD,FASLG,PRDM1,ZFP36L1,KLF5,RUNX1,CCR3,CTNNB1,EDN1,EGR3,ENEP,EPAS1,ETS1,PTK2B,FGF1,FOXC1,FN1,GJA1,HAS2,ID1,RBPJ,ITGB1,JAK1,LAMA5,SMAD7,MMP2,CITED1,NRCAM,SERPINE1,PIK3CA,PRCP,PRKCB,PTEN,PTGER4,PTGIS,RASA1,RORA,SFRP2,SHB,SP100,SRPK2,STAT1,SYK,TGFBR2,VEGFC,WNT7A,WT1,XDH,NRP2,SLIT2,NRXN3,HS6ST1,HDAC9,RAMP1,WARS2,VAV3,CXCL13,GNA13,HPSE,PNPLA6,ESM1,TIPARP,HIPK2,STAB2,PROK2,SEMA4A,NDNF,CCM2,STARD13,MTDH,PIK3R6,DAB2IP,BMPER,CXCL17

【１２４５】

【表１６０】

239	15_Member GO Biological Processes GO:0001944 脈管構造発達	-6.212064154 -4.090 86/591	154,284,302,347,356,639,677,688,861,123 2,1499,1906,1960,2028,2034,2113,2185,2 246,2296,2335,2697,3037,3397,3516,3688 ,3716,3911,4092,4208,4313,4435,4693,48 97,5054,5290,5547,5579,5728,5734,5740, 5784,5921,6095,6423,6461,6672,6733,677 2,6850,7048,7424,7476,7490,7498,7798,8 061,8710,8828,9353,9369,9394,9734,1026 7,10352,10451,10563,10672,10855,10908, 11082,25976,28996,54206,55576,57534,6 0675,64218,79625,79659,83605,90627,92 140,146850,153090,168667,284340	ADRB2,ANGPT1,ANXA2,APOD,FASLG,PRDM1,ZFP 36L1,KLF5,RUNX1,CCR3,CTNNB1,EDN1,EGR3,ENP EP,EPAS1,ETS1,PTK2B,FGF1,FOXC1,FN1,GJA1,HAS 2,ID1,RBPJ,ITGB1,JAK1,LAMA5,SMAD7,MEF2C,M MP2,CITED1,NDP,NRCAM,SERPINE1,PIK3CA,PRCP ,PRKCB,PTEN,PTGER4,PTGIS,PTPN14,RASA1,ROR A,SFRP2,SHB,SP100,SRPK2,STAT1,SYK,TGFBR2,VE GFC,WNT7A,WT1,XDH,LUZP1,FOSL1,SERPINB7,N RP2,SLIT2,NRXN3,HS6ST1,HDAC9,RAMP1,WARS2, VAV3,CXCL13,GNA13,HPSE,PNPLA6,ESM1,TIPARP ,HIPK2,ERRFI1,STAB2,MIB1,PROK2,SEMA4A,NDN F,DYNC2H1,CCM2,STARD13,MTDH,PIK3R6,DAB2I P,BMPER,CXCL17
240	15_Member GO Biological Processes GO:0001568 血管発達	-5.997825585 -3.936 83/571	154,284,302,347,356,639,677,688,861,123 2,1499,1906,1960,2028,2034,2113,2185,2 246,2296,2335,2697,3037,3397,3516,3688 ,3716,3911,4092,4208,4313,4435,4897,50 54,5290,5547,5579,5728,5734,5740,5921, 6095,6423,6461,6672,6733,6772,6850,704 8,7424,7476,7490,7498,7798,8061,8710,8 828,9353,9369,9394,9734,10267,10352,10 451,10563,10672,10855,10908,11082,259 76,28996,55576,57534,60675,64218,7962 5,79659,83605,90627,92140,146850,1530 90,168667,284340	ADRB2,ANGPT1,ANXA2,APOD,FASLG,PRDM1,ZFP 36L1,KLF5,RUNX1,CCR3,CTNNB1,EDN1,EGR3,ENP EP,EPAS1,ETS1,PTK2B,FGF1,FOXC1,FN1,GJA1,HAS 2,ID1,RBPJ,ITGB1,JAK1,LAMA5,SMAD7,MEF2C,M MP2,CITED1,NRCAM,SERPINE1,PIK3CA,PRCP,PRK CB,PTEN,PTGER4,PTGIS,RASA1,RORA,SFRP2,SHB, SP100,SRPK2,STAT1,SYK,TGFBR2,VEGFC,WNT7A, WT1,XDH,LUZP1,FOSL1,SERPINB7,NRP2,SLIT2,NR XN3,HS6ST1,HDAC9,RAMP1,WARS2,VAV3,CXCL1 3,GNA13,HPSE,PNPLA6,ESM1,TIPARP,HIPK2,STAB 2,MIB1,PROK2,SEMA4A,NDNF,DYNC2H1,CCM2,ST ARD13,MTDH,PIK3R6,DAB2IP,BMPER,CXCL17
241	15_Member GO Biological Processes GO:0001525 血管新生	-5.618070657 -3.623 64/415	154,284,302,347,356,688,861,1232,1499,1 906,1960,2028,2034,2113,2185,2246,2296 ,2335,3397,3516,3688,3716,3911,4313,48 97,5054,5290,5547,5579,5728,5740,6095, 6423,6461,6672,6733,6772,6850,7048,742 4,7476,8828,9353,9369,9394,9734,10267, 10451,10563,10672,10855,10908,11082,2 8996,55576,60675,64218,79625,90627,92 140,146850,153090,168667,284340	ADRB2,ANGPT1,ANXA2,APOD,FASLG,KLF5,RUNX 1,CCR3,CTNNB1,EDN1,EGR3,ENPEP,EPAS1,ETS1,P TK2B,FGF1,FOXC1,FN1,ID1,RBPJ,ITGB1,JAK1,LAM A5,MMP2,NRCAM,SERPINE1,PIK3CA,PRCP,PRKCB ,PTEN,PTGIS,RORA,SFRP2,SHB,SP100,SRPK2,STAT 1,SYK,TGFBR2,VEGFC,WNT7A,NRP2,SLIT2,NRXN3 ,HS6ST1,HDAC9,RAMP1,VAV3,CXCL13,GNA13,HPS E,PNPLA6,ESM1,HIPK2,STAB2,PROK2,SEMA4A,ND NF,STARD13,MTDH,PIK3R6,DAB2IP,BMPER,CXCL 17
242	15_Member GO Biological Processes GO:1901342 脈管構造発達の調節	-2.339487575 -1.015 32/232	154,356,861,1232,1499,2113,2185,2246,2 296,3397,3716,5054,5579,5734,5740,6423 ,6672,6772,7048,7424,7490,7498,8710,97 34,10563,28996,60675,64218,90627,9214 0,146850,153090	ADRB2,FASLG,RUNX1,CCR3,CTNNB1,ETS1,PTK2B ,FGF1,FOXC1,ID1,JAK1,SERPINE1,PRKCB,PTGER4, PTGIS,SFRP2,SP100,STAT1,TGFBR2,VEGFC,WT1,X DH,SERPINB7,HDAC9,CXCL13,HIPK2,PROK2,SEM A4A,STARD13,MTDH,PIK3R6,DAB2IP

【１２４６】

【表１６１】

243	16_Summary カノニカル経路 M60 PID NFAT TF経路	-6.855267689 -4.622 17/47	356,836,1437,1959,1960,2353,2625,3458, 3559,3567,4094,4772,4773,5770,8061,103 20,30009,919,925,940,2534,3702,3937,47 90,5063,5290,5295,6885,8440,9402,10000 ,10125,10451,29851,1499,1906,2099,2113 ,2697,2908,4602,5728,10018,3442,,5551,5 579,8320,2185,3384,3824,4068,6850,8743	FASLG,CASP3,CSF2,EGR2,EGR3,FOS,GATA3,IFNG, IL2RA,IL5,MAF,NFATC1,NFATC2,PTPN1,FOSL1,IK ZF1,TBX21,CD247,CD8A,CD28,FYN,ITK,LCP2,NFK B1,PAK3,PIK3CA,PIK3R1,MAP3K7,NCK2,GRAP2,A KT3,RASGRP1,VAV3,ICOS,CTNNB1,EDN1,ESR1,ET S1,GJA1,NR3C1,MYB,PTEN,BCL2L11,IFNA5,PRF1,P RKCB,EOMES,PTK2B,ICAM2,KLRD1,SH2D1A,SYK, TNFSF10
244	16_Member カノニカル経路 M60 PID NFAT TF経路	-6.855267689 -4.622 17/47	356,836,1437,1959,1960,2353,2625,3458, 3559,3567,4094,4772,4773,5770,8061,103 20,30009	FASLG,CASP3,CSF2,EGR2,EGR3,FOS,GATA3,IFNG, IL2RA,IL5,MAF,NFATC1,NFATC2,PTPN1,FOSL1,IK ZF1,TBX21
245	16_Member KEGG 経路 hsa04660 T細胞受容体シグナル 伝達経路	-4.762988786 -2.907 23/104	919,925,940,1437,2353,2534,3458,3567,3 702,3937,4772,4773,4790,5063,5290,5295 ,6885,8440,9402,10000,10125,10451,2985 1	CD247,CD8A,CD28,CSF2,FOS,FYN,IFNG,IL5,ITK,LC P2,NFATC1,NFATC2,NFKB1,PAK3,PIK3CA,PIK3R1, MAP3K7,NCK2,GRAP2,AKT3,RASGRP1,VAV3,ICOS
246	16_Member カノニカル経路 M167 PID AP1 経路	-4.217178207 -2.446 17/70	1437,1499,1906,2099,2113,2353,2697,290 8,3458,3567,4094,4602,4772,4773,5728,8 061,10018	CSF2,CTNNB1,EDN1,ESR1,ETS1,FOS,GJA1,NR3C1,I FNG,IL5,MAF,MYB,NFATC1,NFATC2,PTEN,FOSL1, BCL2L11
247	16_Member カノニカル経路 M235 PID TCRカルシウム経路	-2.638008071 -1.235 8/29	356,1437,2353,3458,3559,4772,4773,8061	FASLG,CSF2,FOS,IFNG,IL2RA,NFATC1,NFATC2,FO SL1
248	16_Member カノニカル経路 M272 PID CD8 TCR 下流経路	-2.53207231 -1.158 13/65	356,919,925,2353,3442,3458,3559,4772,4 773,5551,5579,8061,8320	FASLG,CD247,CD8A,FOS,IFNA5,IFNG,IL2RA,NFAT C1,NFATC2,PRF1,PRKCB,FOSL1,EOMES
249	16_Member KEGG 経路 hsa04650 ナチュラルキラー細胞 媒介細胞毒性	-2.334180243 -1.015 21/134	356,836,919,1437,2185,2534,3384,3442,3 458,3824,3937,4068,4772,4773,5290,5295 ,5551,5579,6850,8743,10451	FASLG,CASP3,CD247,CSF2,PTK2B,FYN,ICAM2,IFN A5,IFNG,KLRD1,LCP2,SH2D1A,NFATC1,NFATC2,PI K3CA,PIK3R1,PRF1,PRKCB,SYK,TNFSF10,VAV3
250	17_Summary GO Biological Processes	-6.60235266 -4.399	154,301,308,317,322,323,356,596,597,604 ,665,817,834,836,841,943,1499,1540,1647	ADRB2,ANXA1,ANXA5,APAF1,APBB1,APBB2,FAS LG,BCL2,BCL2A1,BCL6,BNIP3L,CAMK2D,CASP1,C

【１２４７】

【表１６２】

	GO:0043065 アポトーシスプロセスの 正の調節	85/570	,1687,1848,3458,3592,3624,3635,3663,36 72,3688,3778,3965,4208,4488,5063,5321, 5326,5584,5591,5728,5740,6423,6609,673 3,7074,7159,7421,7490,7498,7531,7534,7 704,8061,8439,8440,8626,8648,8743,8767 ,8997,9353,10018,10395,10451,10550,109 71,11214,26230,29124,29949,50650,5174 1,53832,55164,55655,56891,79156,79370, 81618,85477,90441,112399,114548,12151 2,153090,255738,400410,54541,921,940,9 60,1437,2074,2244,2272,2534,2668,3093, 3479,3708,4000,5054,5295,5716,5770,632 6,6648,6672,7466,8428,8452,9531,10449, 10771,26287,28996,51202,54431,55023,5 5075,57600,64782,79698,90993,246330	ASP3,CASP8,TNFRSF8,CTNNB1,CYLD,GADD45A,D FNA5,DUSP6,IFNG,IL12A,INHBA,INPP5D,IRF5,ITG A1,ITGB1,KCNMA1,LGALS9,MEF2C,MSX2,PAK3,P LA2G4A,PLAGL2,PRKCI,PRKDC,PTEN,PTGIS,SFRP 2,SMPD1,SRPK2,TIAM1,TP53BP2,VDR,WT1,XDH,Y WHAE,YWHAZ,ZBTB16,FOSL1,NSMAF,NCK2,TP63, NCOA1,TNFSF10,RIPK2,KALRN,SLIT2,BCL2L11,DL C1,VAV3,ARL6IP5,YWHAQ,AKAP13,TIAM2,LGALS 13,IL19,ARHGEF3,WWOX,IL20RA,SHQ1,NLRP2,LG ALS14,PLEKHF1,BCL2L14,ITM2C,SCIN,ZNF622,EG LN3,NLRP3,FGD4,DAB2IP,PCSK9,ST20,DDIT4,CD5, CD28,CD44,CSF2,ERCC6,FGB,FHIT,FYN,GDNF,UBE 2K,IGF1,ITPR1,LMNA,SERPINE1,PIK3R1,PSMD10,P TPN1,SCN2A,SOD2,SP100,WFS1,STK24,CUL3,BAG3 ,ACAA2,ZMYND11,ANKRD2,HIPK2,DDX47,DNAJC 10,PHIP,UACA,FNIP2,AEN,ZMAT4,CREB3L1,PELI3
251	17_Member GO Biological Processes GO:0043065 アポトーシスプロセスの 正の調節	-6.60235266 -4.399 85/570	154,301,308,317,322,323,356,596,597,604 ,665,817,834,836,841,943,1499,1540,1647 ,1687,1848,3458,3592,3624,3635,3663,36 72,3688,3778,3965,4208,4488,5063,5321, 5326,5584,5591,5728,5740,6423,6609,673 3,7074,7159,7421,7490,7498,7531,7534,7 704,8061,8439,8440,8626,8648,8743,8767 ,8997,9353,10018,10395,10451,10550,109 71,11214,26230,29124,29949,50650,5174 1,53832,55164,55655,56891,79156,79370, 81618,85477,90441,112399,114548,12151 2,153090,255738,400410	ADRB2,ANXA1,ANXA5,APAF1,APBB1,APBB2,FAS LG,BCL2,BCL2A1,BCL6,BNIP3L,CAMK2D,CASP1,C ASP3,CASP8,TNFRSF8,CTNNB1,CYLD,GADD45A,D FNA5,DUSP6,IFNG,IL12A,INHBA,INPP5D,IRF5,ITG A1,ITGB1,KCNMA1,LGALS9,MEF2C,MSX2,PAK3,P LA2G4A,PLAGL2,PRKCI,PRKDC,PTEN,PTGIS,SFRP 2,SMPD1,SRPK2,TIAM1,TP53BP2,VDR,WT1,XDH,Y WHAE,YWHAZ,ZBTB16,FOSL1,NSMAF,NCK2,TP63, NCOA1,TNFSF10,RIPK2,KALRN,SLIT2,BCL2L11,DL C1,VAV3,ARL6IP5,YWHAQ,AKAP13,TIAM2,LGALS 13,IL19,ARHGEF3,WWOX,IL20RA,SHQ1,NLRP2,LG ALS14,PLEKHF1,BCL2L14,ITM2C,SCIN,ZNF622,EG LN3,NLRP3,FGD4,DAB2IP,PCSK9,ST20
252	17_Member GO Biological Processes GO:0043068 プログラム細胞死の 正の調節	-6.438249527 -4.269 85/575	154,301,308,317,322,323,356,596,597,604 ,665,817,834,836,841,943,1499,1540,1647 ,1687,1848,3458,3592,3624,3635,3663,36 72,3688,3778,3965,4208,4488,5063,5321, 5326,5584,5591,5728,5740,6423,6609,673 3,7074,7159,7421,7490,7498,7531,7534,7 704,8061,8439,8440,8626,8648,8743,8767 ,8997,9353,10018,10395,10451,10550,109 71,11214,26230,29124,29949,50650,5174 1,53832,55164,55655,56891,79156,79370, 81618,85477,90441,112399,114548,12151	ADRB2,ANXA1,ANXA5,APAF1,APBB1,APBB2,FAS LG,BCL2,BCL2A1,BCL6,BNIP3L,CAMK2D,CASP1,C ASP3,CASP8,TNFRSF8,CTNNB1,CYLD,GADD45A,D FNA5,DUSP6,IFNG,IL12A,INHBA,INPP5D,IRF5,ITG A1,ITGB1,KCNMA1,LGALS9,MEF2C,MSX2,PAK3,P LA2G4A,PLAGL2,PRKCI,PRKDC,PTEN,PTGIS,SFRP 2,SMPD1,SRPK2,TIAM1,TP53BP2,VDR,WT1,XDH,Y WHAE,YWHAZ,ZBTB16,FOSL1,NSMAF,NCK2,TP63, NCOA1,TNFSF10,RIPK2,KALRN,SLIT2,BCL2L11,DL C1,VAV3,ARL6IP5,YWHAQ,AKAP13,TIAM2,LGALS 13,IL19,ARHGEF3,WWOX,IL20RA,SHQ1,NLRP2,LG

【１２４８】

【表１６３】

			2,153090,255738,400410	ALS14,PLEKHF1,BCL2L14,ITM2C,SCIN,ZNF622,EGLN3,NLRP3,FGD4,DAB2IP,PCSK9,ST20
253	17_Member GO Biological Processes GO:0010942 細胞死の正の調節	-5.639038051 -3.638 86/610	154,301,308,317,322,323,356,596,597,604,665,817,834,836,841,943,1499,1540,1647,1687,1848,3458,3592,3624,3635,3663,3672,3688,3778,3965,4208,4488,5063,5321,5326,5584,5591,5728,5740,6423,6609,6733,7074,7159,7421,7490,7498,7531,7534,7704,8061,8439,8440,8626,8648,8743,8767,8997,9353,10018,10395,10451,10550,10917,11214,26230,29124,29949,50650,51741,53832,54541,55164,55655,56891,79156,79370,81618,85477,90441,112399,114548,121512,153090,255738,400410	ADRB2,ANXA1,ANXA5,APAF1,APBB1,APBB2,FASLG,BCL2,BCL2A1,BCL6,BNIP3L,CAMK2D,CASP1,CASP3,CASP8,TNFRSF8,CTNNB1,CYLD,GADD45A,DFNA5,DUSP6,IFNG,IL12A,INHBA,INPP5D,IRF5,ITGA1,ITGB1,KCNMA1,LGALS9,MEF2C,MSX2,PAK3,PLA2G4A,PLAGL2,PRKCI,PRKDC,PTEN,PTGIS,SFRP2,SMPD1,SRPK2,TIAM1,TP53BP2,VDR,WT1,XDH,YWHAE,YWHAZ,ZBTB16,FOSL1,NSMAF,NCK2,TP63,NCOA1,TNFSF10,RIPK2,KALRN,SLIT2,BCL2L11,DLC1,VAV3,ARL6IP5,YWHAQ,AKAP13,TIAM2,LGALS13,IL19,ARHGEF3,WWOX,IL20RA,DDIT4,SHQ1,NLRP2,LGALS14,PLEKHF1,BCL2L14,ITM2C,SCIN,ZNF622,EGLN3,NLRP3,FGD4,DAB2IP,PCSK9,ST20
254	17_Member GO Biological Processes GO:0097190 アポトーシスシグナル伝達経路	-4.638286662 -2.808 83/619	317,356,596,597,665,836,841,921,940,943,960,1437,1499,1540,1687,2074,2244,2272,2534,2668,3093,3458,3479,3592,3624,3708,3965,4000,5054,5295,5326,5591,5716,5728,5740,5770,6326,6423,6648,6672,7074,7159,7466,7531,7534,8428,8440,8452,8626,8743,8997,9531,10018,10449,10451,10550,10771,10971,11214,26230,26287,28996,29949,50650,51202,51741,53832,54431,56,79370,79698,81618,90441,90993,1215,12,153090,246330,400410	APAF1,FASLG,BCL2,BCL2A1,BNIP3L,CASP3,CASP8,CD5,CD28,TNFRSF8,CD44,CSF2,CTNNB1,CYLD,DFNA5,ERCC6,FGB,FHIT,FYN,GDNF,UBE2K,IFNG,IGF1,IL12A,INHBA,ITPR1,LGALS9,LMNA,SERPINE1,PIK3R1,PLAGL2,PRKDC,PSMD10,PTEN,PTGIS,PTPN1,SCN2A,SFRP2,SOD2,SP100,TIAM1,TP53BP2,WFS1,YWHAE,YWHAZ,STK24,NCK2,CUL3,TP63,TNFSF10,KALRN,BAG3,BCL2L11,ACAA2,VAV3,ARL6IP5,MYND11,YWHAQ,AKAP13,TIAM2,ANKRD2,HIPK2,IL19,ARHGEF3,DDX47,WWOX,IL20RA,DNAJC10,DIT4,PHIP,UACA,FNIP2,AEN,PLEKHF1,BCL2L14,ZMAT4,ITM2C,ZNF622,CREB3L1,FGD4,DAB2IP,PELI3,ST20
255	17_Member GO Biological Processes GO:0097193 内因性アポトーシスシグナル伝達経路	-4.136547507 -2.385 45/292	317,596,597,836,841,960,1540,1687,2074,2272,3093,3708,5295,5326,5591,5770,6326,6423,6648,7159,7466,7531,7534,8428,8440,8452,8626,10018,10550,10971,26287,28996,29949,51741,53832,54431,54541,5760,64782,79156,79698,90441,90993,153090,400410	APAF1,BCL2,BCL2A1,CASP3,CASP8,CD44,CYLD,DFNA5,ERCC6,FHIT,UBE2K,ITPR1,PIK3R1,PLAGL2,PRKDC,PTPN1,SCN2A,SFRP2,SOD2,TP53BP2,WFS1,YWHAE,YWHAZ,STK24,NCK2,CUL3,TP63,BCL2L11,ARL6IP5,YWHAQ,ANKRD2,HIPK2,IL19,WWOX,IL20RA,DNAJC10,DDIT4,FNIP2,AEN,PLEKHF1,ZMAT4,ZNF622,CREB3L1,DAB2IP,ST20
256	18_Summary ホールマーク遺伝子セット M5891 ホールマーク低酸素	-6.537619658 -4.355 40/200	272,302,596,665,771,901,1316,1907,1956,2113,2353,2908,3516,4214,4601,4783,5054,5214,5236,6095,6383,6533,7511,7852,8277,8497,8553,8609,8660,8870,9435,9469,23036,23327,25976,26136,51316,54206,5	AMPD3,ANXA2,BCL2,BNIP3L,CA12,CCNG2,KLF6,EDN2,EGFR,ETS1,FOS,NR3C1,RBPJ,MAP3K1,MXI1,NFIL3,SERPINE1,PFKP,PGM1,RORA,SDC2,SLC6A6,XPNPEP1,CXCR4,TKTL1,PPFIA4,BHLHE40,KLF7,IRS2,IER3,CHST2,CHST3,ZNF292,NEDD4L,TIPARP,TES

【１２４９】

【表１６４】

257	18_Member ホールマーク遺伝子セット M5891 ホールマーク低酸素	-6.537619658 -4.355 40/200	4541,112464 272,302,596,665,771,901,1316,1907,1956, 2113,2353,2908,3516,4214,4601,4783,505 4,5214,5236,6095,6383,6533,7511,7852,8 277,8497,8553,8609,8660,8870,9435,9469 ,23036,23327,25976,26136,51316,54206,5 4541,112464	,PLAC8,ERRFI1,DDIT4,PRKCDBP AMPD3,ANXA2,BCL2,BNIP3L,CA12,CCNG2,KLF6,E DN2,EGFR,ETS1,FOS,NR3C1,RBPJ,MAP3K1,MXI1,N FIL3,SERPINE1,PFKP,PGM1,RORA,SDC2,SLC6A6,X PNPEP1,CXCR4,TKTL1,PPFIA4,BHLHE40,KLF7,IRS 2,IER3,CHST2,CHST3,ZNF292,NEDD4L,TIPARP,TES ,PLAC8,ERRFI1,DDIT4,PRKCDBP
258	19_Summary ホールマーク遺伝子セット M5953 ホールマークKRAS シグナル伝達アップ	-6.537619658 -4.355 40/200	330,347,639,894,1149,1240,1437,1794,18 39,1848,2113,3481,3575,3624,3673,3783, 3800,4214,4674,6304,6480,7035,7476,780 5,7852,8404,9053,9358,9734,9910,10221, 10320,11184,22903,23136,27075,28951,5 4462,56729,83734	BIRC3,APOD,PRDM1,CCND2,CIDEA,CMKLR1,CSF2 ,DOCK2,HBEGF,DUSP6,ETS1,IGF2,IL7R,INHBA,ITG A2,KCNN4,KIF5C,MAP3K1,NAP1L2,SATB1,ST6GAL 1,TFPI,WNT7A,LAPTM5,CXCR4,SPARCL1,MAP7,IT GBL1,HDAC9,RABGAP1L,TRIB1,IKZF1,MAP4K1,BT BD3,EPB41L3,TSPAN13,TRIB2,CCSER2,RETN,ATG1 0
259	19_Member ホールマーク遺伝子セット M5953 ホールマークKRAS シグナル伝達アップ	-6.537619658 -4.355 40/200	330,347,639,894,1149,1240,1437,1794,18 39,1848,2113,3481,3575,3624,3673,3783, 3800,4214,4674,6304,6480,7035,7476,780 5,7852,8404,9053,9358,9734,9910,10221, 10320,11184,22903,23136,27075,28951,5 4462,56729,83734	BIRC3,APOD,PRDM1,CCND2,CIDEA,CMKLR1,CSF2 ,DOCK2,HBEGF,DUSP6,ETS1,IGF2,IL7R,INHBA,ITG A2,KCNN4,KIF5C,MAP3K1,NAP1L2,SATB1,ST6GAL 1,TFPI,WNT7A,LAPTM5,CXCR4,SPARCL1,MAP7,IT GBL1,HDAC9,RABGAP1L,TRIB1,IKZF1,MAP4K1,BT BD3,EPB41L3,TSPAN13,TRIB2,CCSER2,RETN,ATG1 0
260	20_Summary GO Biological Processes GO:0031098 ストレス活性化プロテイン キナーゼシグナル伝達 カスケード	-6.52604254 -4.348 51/285	1236,1647,1846,1848,1906,2074,2185,225 7,2353,2549,3965,4208,4214,4790,4920,5 063,5734,5770,6197,6423,6504,6850,6885 ,7074,7476,7498,8428,8600,8767,9064,94 48,10125,10221,10333,10550,10771,1118 4,11221,23118,23239,23291,26191,27347, 28996,51765,54106,54986,56940,83605,9 0441,153090,238,493,894,1436,1847,1956 ,2146,2180,2246,3481,3672,4057,4082,41 42,5716,7852,10920,60675,128239,14685 0,219771	CCR7,GADD45A,DUSP4,DUSP6,EDN1,ERCC6,PTK2 B,FGF12,FOS,GAB1,LGALS9,MEF2C,MAP3K1,NFKB 1,ROR2,PAK3,PTGER4,PTPN1,RPS6KA3,SFRP2,SLA MF1,SYK,MAP3K7,TIAM1,WNT7A,XDH,STK24,TNF SF11,RIPK2,MAP3K6,MAP4K4,RASGRP1,TRIB1,TL R6,ARL6IP5,ZMYND11,MAP4K1,DUSP10,TAB2,PHL PP1,FBXW11,PTPN22,STK39,HIPK2,STK26,TLR9,UL K4,DUSP22,CCM2,ZNF622,DAB2IP,ALK,ATP2B4,CC ND2,CSF1R,DUSP5,EGFR,EZH2,ACSL1,FGF1,IGF2,I TGA1,LTF,MARCKS,MAS1,PSMD10,CXCR4,COPS8, PROK2,IQGAP3,PIK3R6,CCNY
261	20_Member GO Biological Processes GO:0031098 ストレス活性化プロテイン キナーゼシグナル伝達 カスケード	-6.52604254 -4.348 51/285	1236,1647,1846,1848,1906,2074,2185,225 7,2353,2549,3965,4208,4214,4790,4920,5 063,5734,5770,6197,6423,6504,6850,6885 ,7074,7476,7498,8428,8600,8767,9064,94 48,10125,10221,10333,10550,10771,1118 4,11221,23118,23239,23291,26191,27347, 28996,51765,54106,54986,56940,83605,9 0441,153090	CCR7,GADD45A,DUSP4,DUSP6,EDN1,ERCC6,PTK2 B,FGF12,FOS,GAB1,LGALS9,MEF2C,MAP3K1,NFKB 1,ROR2,PAK3,PTGER4,PTPN1,RPS6KA3,SFRP2,SLA MF1,SYK,MAP3K7,TIAM1,WNT7A,XDH,STK24,TNF SF11,RIPK2,MAP3K6,MAP4K4,RASGRP1,TRIB1,TL R6,ARL6IP5,ZMYND11,MAP4K1,DUSP10,TAB2,PHL PP1,FBXW11,PTPN22,STK39,HIPK2,STK26,TLR9,UL K4,DUSP22,CCM2,ZNF622,DAB2IP

【１２５０】

【表１６５】

262	20_Member GO Biological Processes GO:0051403 ストレス活性化MAPK カスケード	-5.763370917 -3.739 46/261	1236,1647,1846,1848,1906,2074,2185,225 7,2353,2549,3965,4208,4790,4920,5734,5 770,6197,6423,6504,6850,6885,7074,7476 ,7498,8600,8767,9064,9448,10125,10221, 10333,10550,10771,11184,11221,23118,2 3239,23291,26191,28996,54106,54986,56 940,83605,90441,153090	CCR7,GADD45A,DUSP4,DUSP6,EDN1,ERCC6,PTK2 B,FGF12,FOS,GAB1,LGALS9,MEF2C,NFKB1,ROR2,P TGER4,PTPN1,RPS6KA3,SFRP2,SLAMF1,SYK,MAP3 K7,TIAM1,WNT7A,XDH,TNFSF11,RIPK2,MAP3K6, MAP4K4,RASGRP1,TRIB1,TLR6,ARL6IP5,ZMYND1 1,MAP4K1,DUSP10,TAB2,PHLPP1,FBXW11,PTPN22, HIPK2,TLR9,ULK4,DUSP22,CCM2,ZNF622,DAB2IP
263	20_Member GO Biological Processes GO:0007254 JNK カスケード	-5.126657286 -3.197 35/187	1236,1647,1906,2074,2185,2257,2549,492 0,5734,5770,6423,6504,6850,6885,7074,7 476,8600,8767,9064,9448,10125,10221,10 333,10771,11184,11221,23118,23239,261 91,28996,54106,54986,56940,90441,1530 90	CCR7,GADD45A,EDN1,ERCC6,PTK2B,FGF12,GAB1, ROR2,PTGER4,PTPN1,SFRP2,SLAMF1,SYK,MAP3K 7,TIAM1,WNT7A,TNFSF11,RIPK2,MAP3K6,MAP4K4 ,RASGRP1,TRIB1,TLR6,ZMYND11,MAP4K1,DUSP10 ,TAB2,PHLPP1,PTPN22,HIPK2,TLR9,ULK4,DUSP22, ZNF622,DAB2IP
264	20_Member GO Biological Processes GO:0046328 JNKカスケードの調節	-4.835856823 -2.969 30/154	1236,1647,1906,2074,2185,2549,5770,642 3,6504,6850,6885,7074,7476,8600,8767,9 064,9448,10125,10333,10771,11184,1122 1,23239,26191,28996,54106,54986,56940, 90441,153090	CCR7,GADD45A,EDN1,ERCC6,PTK2B,GAB1,PTPN1, SFRP2,SLAMF1,SYK,MAP3K7,TIAM1,WNT7A,TNFS F11,RIPK2,MAP3K6,MAP4K4,RASGRP1,TLR6,ZMY ND11,MAP4K1,DUSP10,PHLPP1,PTPN22,HIPK2,TLR 9,ULK4,DUSP22,ZNF622,DAB2IP
265	20_Member GO Biological Processes GO:0046330 JNKカスケードの正の調節	-4.417457118 -2.620 23/109	1236,1647,1906,2074,2185,2549,5770,650 4,6850,6885,7074,7476,8600,8767,9064,1 0125,10333,11184,28996,54106,56940,90 441,153090	CCR7,GADD45A,EDN1,ERCC6,PTK2B,GAB1,PTPN1, SLAMF1,SYK,MAP3K7,TIAM1,WNT7A,TNFSF11,RI PK2,MAP3K6,RASGRP1,TLR6,MAP4K1,HIPK2,TLR9 ,DUSP22,ZNF622,DAB2IP
266	20_Member GO Biological Processes GO:0032872 ストレス活性化MAPK カスケードの調節	-4.145758917 -2.390 33/191	1236,1647,1906,2074,2185,2549,3965,577 0,6423,6504,6850,6885,7074,7476,7498,8 600,8767,9064,9448,10125,10333,10550,1 0771,11184,11221,23239,26191,28996,54 106,54986,56940,90441,153090	CCR7,GADD45A,EDN1,ERCC6,PTK2B,GAB1,LGALS 9,PTPN1,SFRP2,SLAMF1,SYK,MAP3K7,TIAM1,WNT 7A,XDH,TNFSF11,RIPK2,MAP3K6,MAP4K4,RASGR P1,TLR6,ARL6IP5,ZMYND11,MAP4K1,DUSP10,PHL PP1,PTPN22,HIPK2,TLR9,ULK4,DUSP22,ZNF622,DA B2IP
267	20_Member GO Biological Processes GO:0070302 ストレス活性化プロテイン キナーゼシグナル伝達 カスケードの調節	-4.100214039 -2.356 33/192	1236,1647,1906,2074,2185,2549,3965,577 0,6423,6504,6850,6885,7074,7476,7498,8 600,8767,9064,9448,10125,10333,10550,1 0771,11184,11221,23239,26191,28996,54 106,54986,56940,90441,153090	CCR7,GADD45A,EDN1,ERCC6,PTK2B,GAB1,LGALS 9,PTPN1,SFRP2,SLAMF1,SYK,MAP3K7,TIAM1,WNT 7A,XDH,TNFSF11,RIPK2,MAP3K6,MAP4K4,RASGR P1,TLR6,ARL6IP5,ZMYND11,MAP4K1,DUSP10,PHL PP1,PTPN22,HIPK2,TLR9,ULK4,DUSP22,ZNF622,DA B2IP
268	20_Member GO Biological Processes GO:0032874 ストレス活性化MAPK カスケードの正の調節	-4.098623854 -2.356 25/129	1236,1647,1906,2074,2185,2549,5770,650 4,6850,6885,7074,7476,7498,8600,8767,9 064,10125,10333,10550,11184,28996,541 06,56940,90441,153090	CCR7,GADD45A,EDN1,ERCC6,PTK2B,GAB1,PTPN1, SLAMF1,SYK,MAP3K7,TIAM1,WNT7A,XDH,TNFSF 11,RIPK2,MAP3K6,RASGRP1,TLR6,ARL6IP5,MAP4 K1,HIPK2,TLR9,DUSP22,ZNF622,DAB2IP

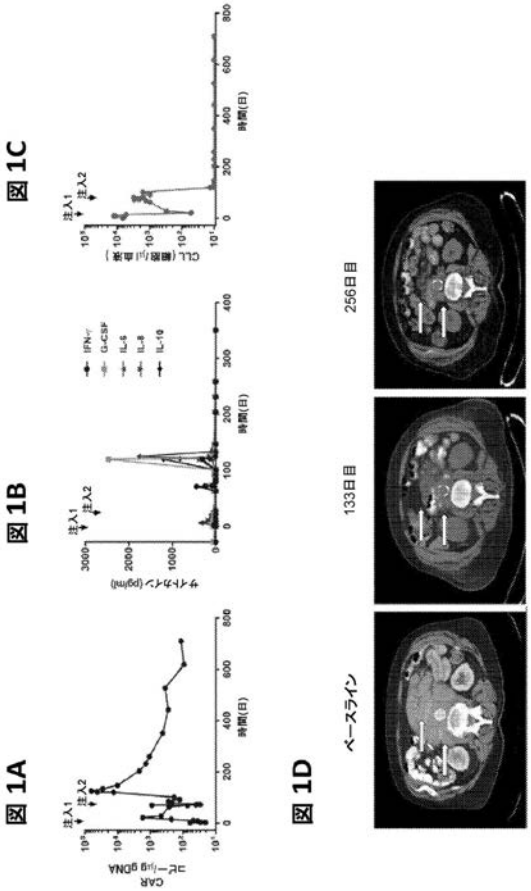
【１２５１】

【表１６６】

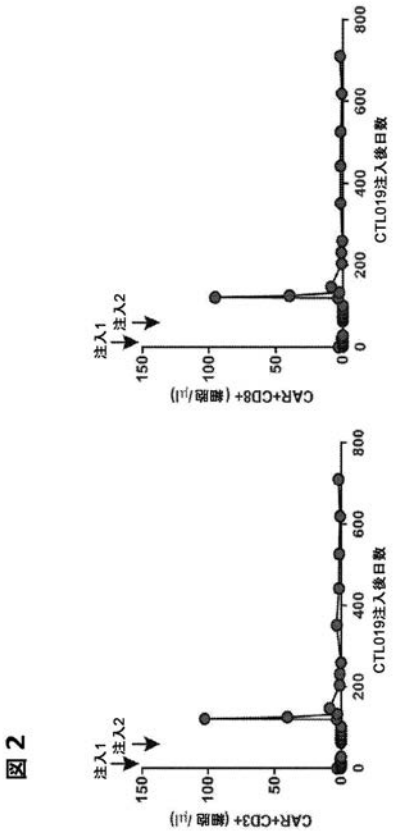
269	20_Member GO Biological Processes GO:0070304 ストレス活性化プロテイン キナーゼシグナル伝達 カスケードの正の調節	-4.041923889 -2.319 25/130	1236,1647,1906,2074,2185,2549,5770,650 4,6850,6885,7074,7476,7498,8600,8767,9 064,10125,10333,10550,11184,28996,541 06,56940,90441,153090	CCR7,GADD45A,EDN1,ERCC6,PTK2B,GAB1,PTPN1, SLAMF1,SYK,MAP3K7,TIAM1,WNT7A,XDH,TNFSF 11,RIPK2,MAP3K6,RASGRP1,TLR6,ARL6IP5,MAP4 K1,HIPK2,TLR9,DUSP22,ZNF622,DAB2IP
270	20_Member GO Biological Processes GO:0043506 JUNキナーゼ活性の調節	-3.599813354 -1.951 17/78	1906,2074,2185,2549,5770,6423,6850,688 5,7074,8600,9064,10333,11184,11221,261 91,54106,153090	EDN1,ERCC6,PTK2B,GAB1,PTPN1,SFRP2,SYK,MAP 3K7,TIAM1,TNFSF11,MAP3K6,TLR6,MAP4K1,DUSP 10,PTPN22,TLR9,DAB2IP
271	20_Member GO Biological Processes GO:0043507 JUNキナーゼ活性の 正の調節	-3.383551195 -1.784 14/60	1906,2074,2185,2549,5770,6850,6885,707 4,8600,9064,10333,11184,54106,153090	EDN1,ERCC6,PTK2B,GAB1,PTPN1,SYK,MAP3K7,TI AM1,TNFSF11,MAP3K6,TLR6,MAP4K1,TLR9,DAB2I P
272	20_Member GO Biological Processes GO:0071902 プロテインセリン/ スレオニンキナーゼ活性の 正の調節	-3.192651173 -1.640 41/285	238,493,894,1436,1647,1847,1848,1906,1 956,2074,2146,2180,2185,2246,2549,3481 ,3672,4057,4082,4142,5063,5716,5770,68 50,6885,7074,7852,8600,8767,9064,10125 ,10333,10920,11184,23118,54106,60675,1 28239,146850,153090,219771	ALK,ATP2B4,CCND2,CSF1R,GADD45A,DUSP5,DUS P6,EDN1,EGFR,ERCC6,EZH2,ACSL1,PTK2B,FGF1,G AB1,IGF2,ITGA1,LTF,MARCKS,MAS1,PAK3,PSMD1 0,PTPN1,SYK,MAP3K7,TIAM1,CXCR4,TNFSF11,RIP K2,MAP3K6,RASGRP1,TLR6,COPS8,MAP4K1,TAB2, TLR9,PROK2,IQGAP3,PIK3R6,DAB2IP,CCNY
273	20_Member GO Biological Processes GO:0043406 MAPキナーゼ活性の 正の調節	-2.388538528 -1.052 29/203	238,1847,1848,1906,1956,2074,2146,2185 ,2246,2549,3672,5063,5770,6850,6885,70 74,7852,8600,8767,9064,10125,10333,111 84,23118,54106,60675,128239,146850,15 3090	ALK,DUSP5,DUSP6,EDN1,EGFR,ERCC6,EZH2,PTK2 B,FGF1,GAB1,ITGA1,PAK3,PTPN1,SYK,MAP3K7,TI AM1,CXCR4,TNFSF11,RIPK2,MAP3K6,RASGRP1,TL R6,MAP4K1,TAB2,TLR9,PROK2,IQGAP3,PIK3R6,DA B2IP
274	20_Member GO Biological Processes GO:0007257 JUNキナーゼ活性の活性化	-2.348244098 -1.020 8/32	2074,2549,5770,6850,8600,9064,11184,15 3090	ERCC6,GAB1,PTPN1,SYK,TNFSF11,MAP3K6,MAP4 K1,DAB2IP

*: 列Aは、各セルにおいて、上から下に、グループID、カテゴリ、ターム、及び説明を提供する。列Bは、各セルにおいて、上から下に、LogP、Log(q値)、及びInTerm_InListを提供する。

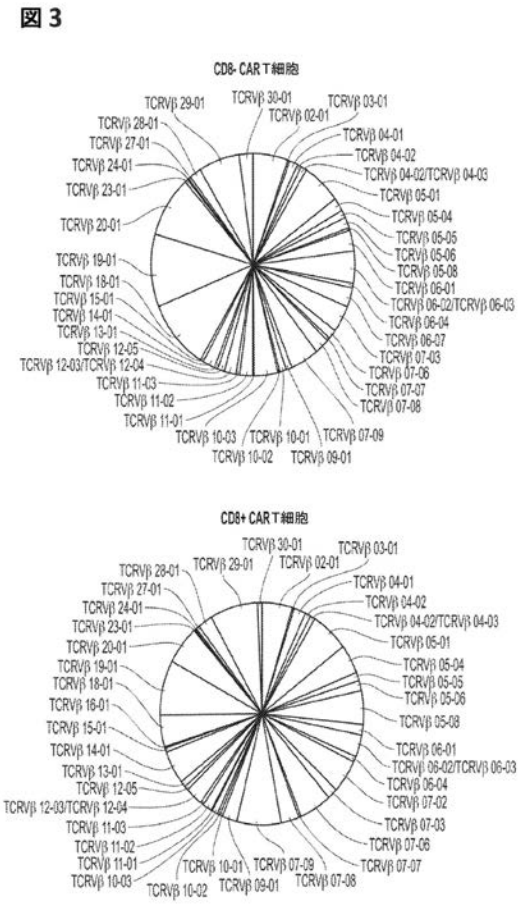
【図１Ａ－１Ｄ】



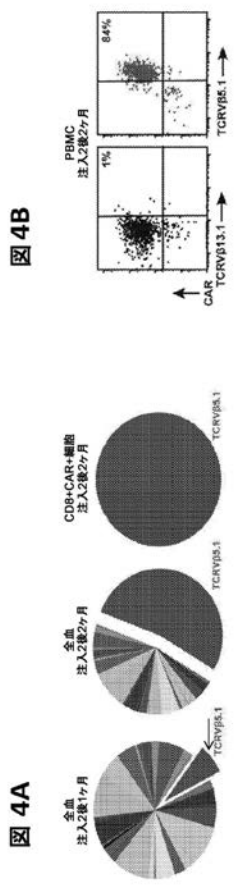
【図２】



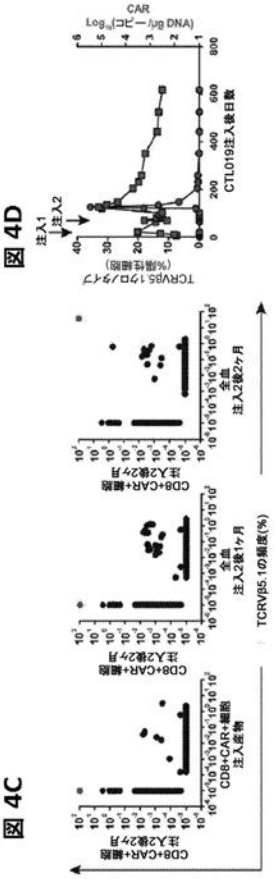
【図３】



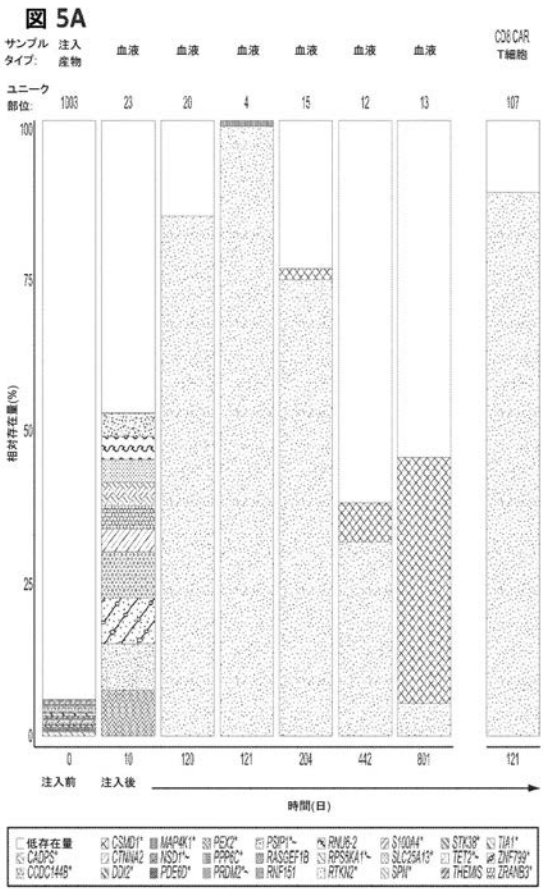
【図４－１】



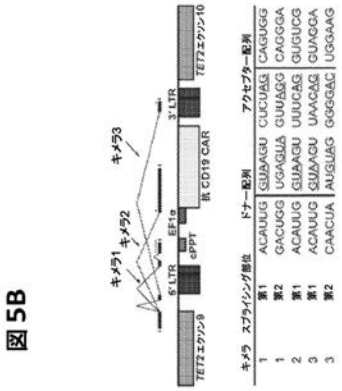
【図４－２】



【図５Ａ】

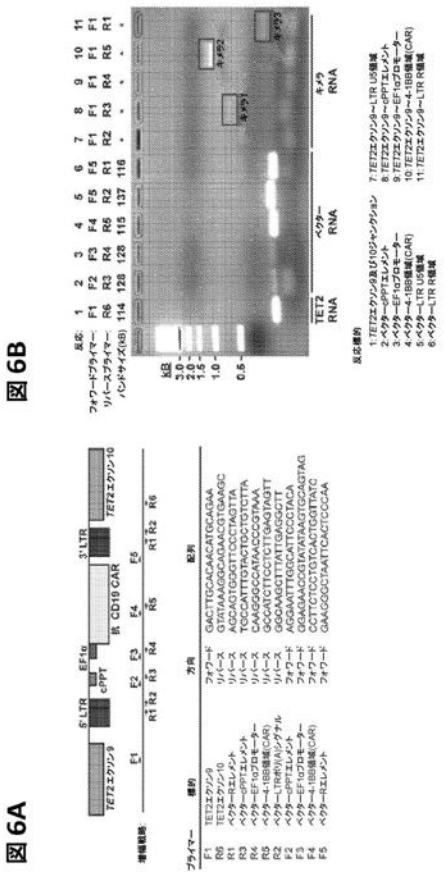


【図５Ｂ】

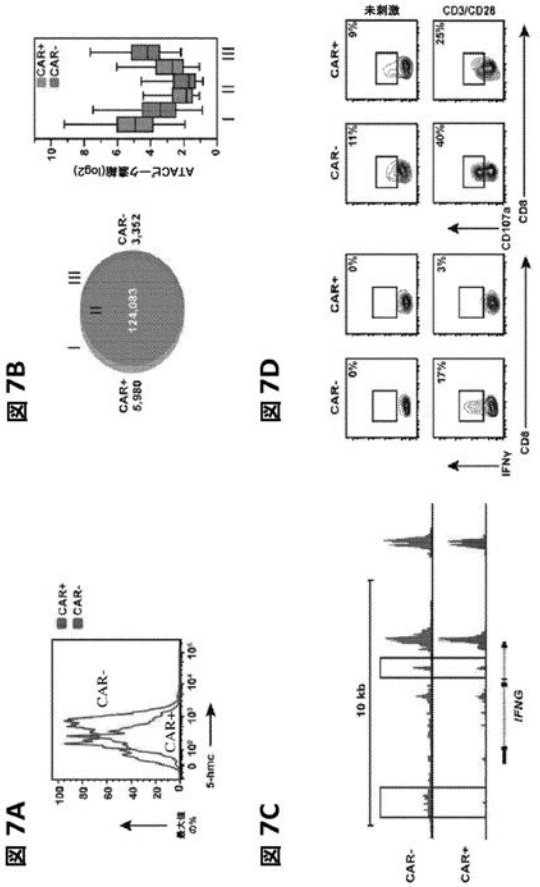


キメラ	スプライシング部位	ドナー配列	アクセプター配列	
1	第1	ACAUUG	GUAAGU	CUCUAG	CAGUGG
	第2	GACUGG	UGAGUA	GUUAGG	CAGGGA
2	第1	ACAUUG	GUAAGU	UUUCAG	GUGUCG
3	第1	ACAUUG	GUAAGU	UAACAG	GUAGGA
3	第2	CAACUA	AUGUAG	GGGGAC	UGGAAG

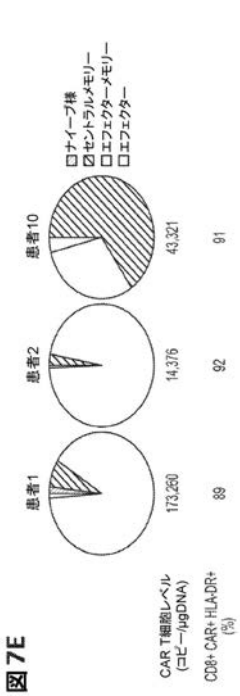
【図６】



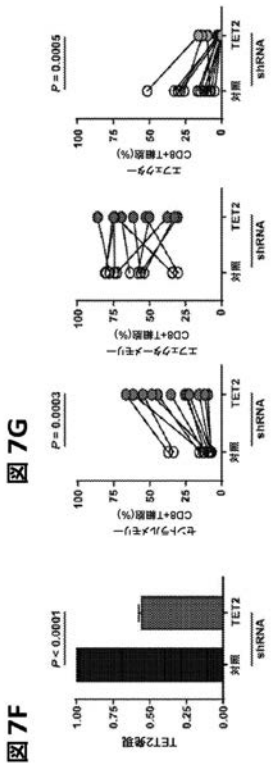
【図７－１】



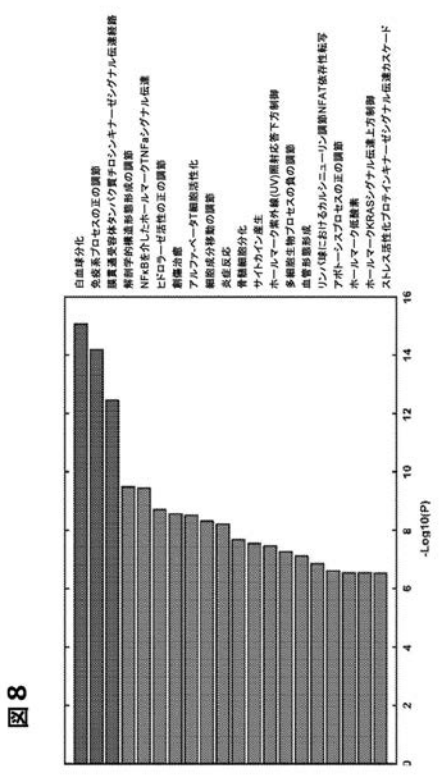
【図７－２】



【図７－３】



【図８】



【図９】

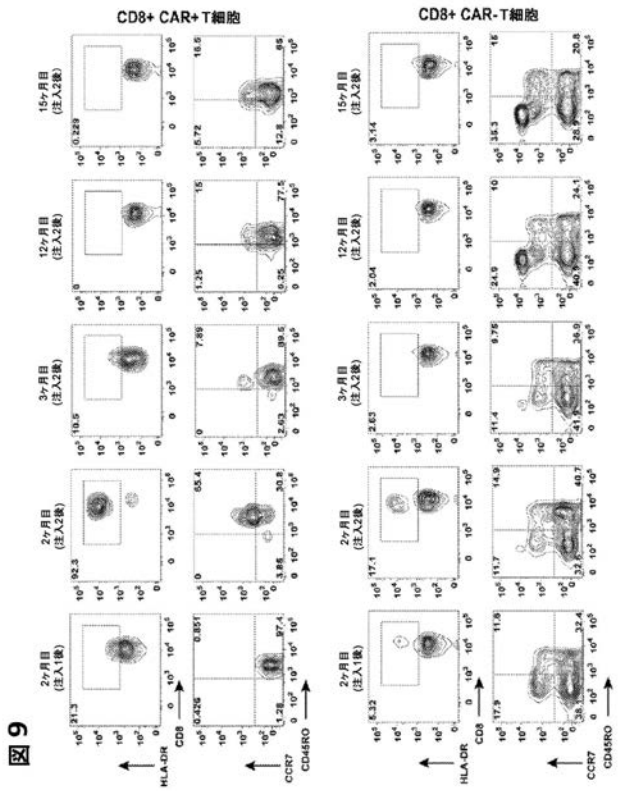
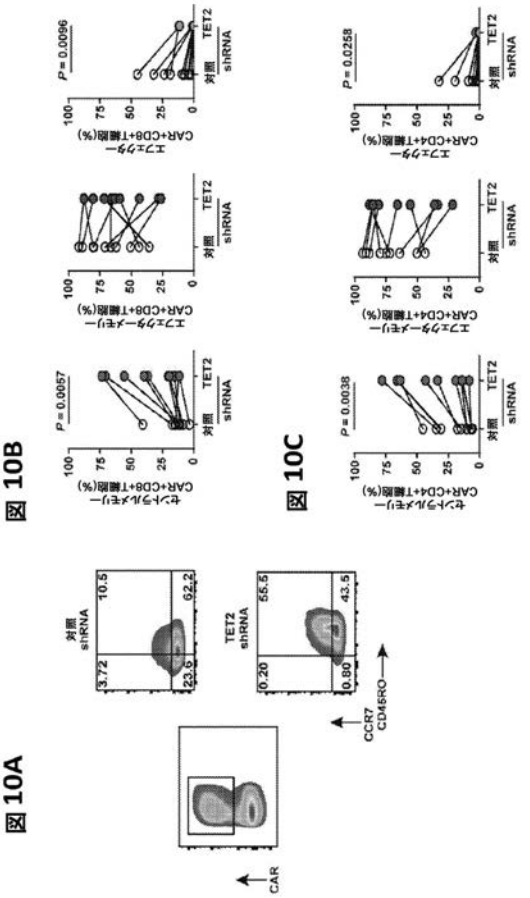
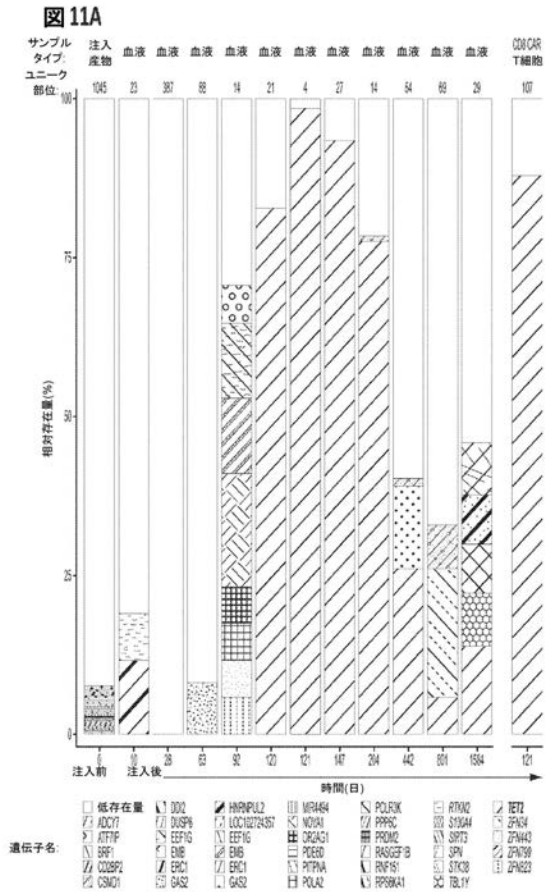


図9

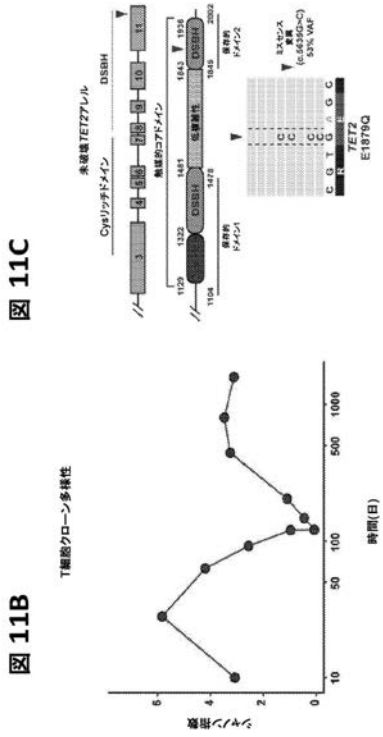
【図１０】



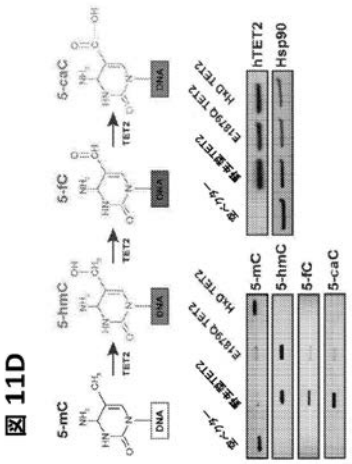
【図１１－１】



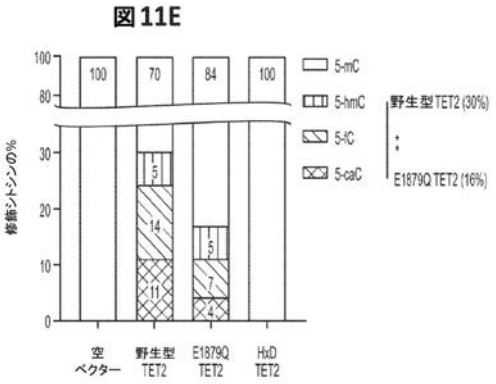
【図１１－２】



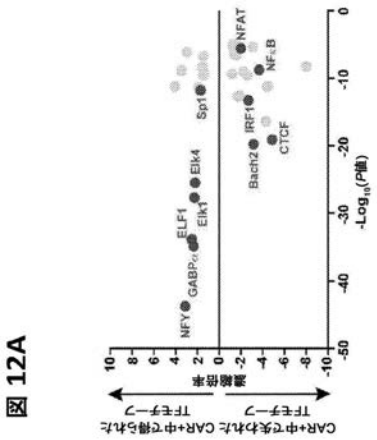
【図１１－３】



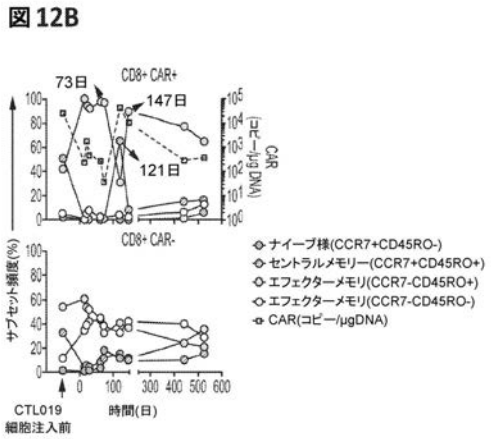
【図１１－４】



【図１２Ａ】

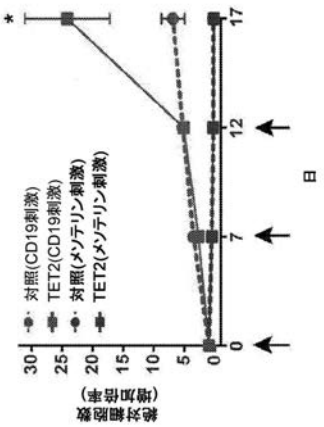


【図１２Ｂ】



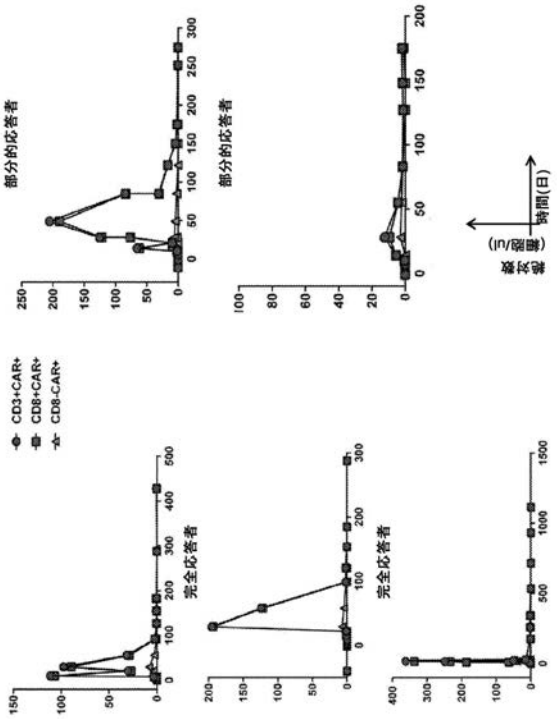
【図１２Ｃ】

図 12C



【図１３】

図 13



【図１４－１】

図 14A

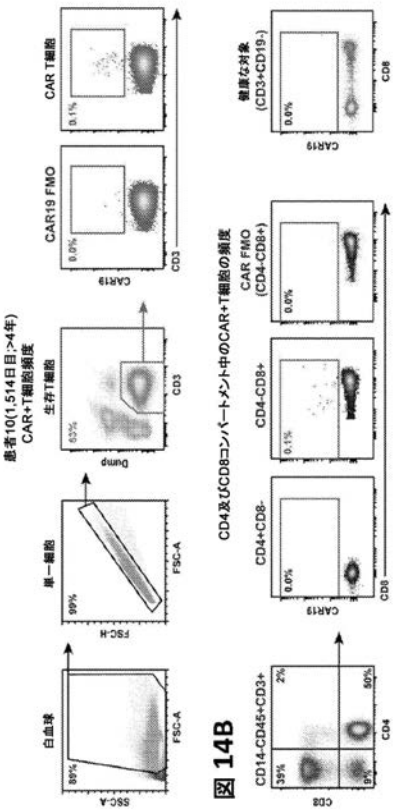


図 14B

【図１４－２】

図 14D

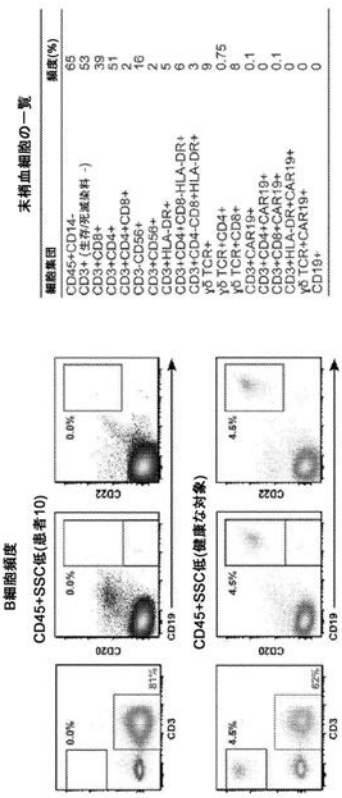


図 14C

図 14E

qPCRに基づく末梢血中のCAR19検出

平均Ct	SD	平均マーキング細胞(%)	コピー/μgDNA
33.56	0.09	0.0860	136.54

【図１５】

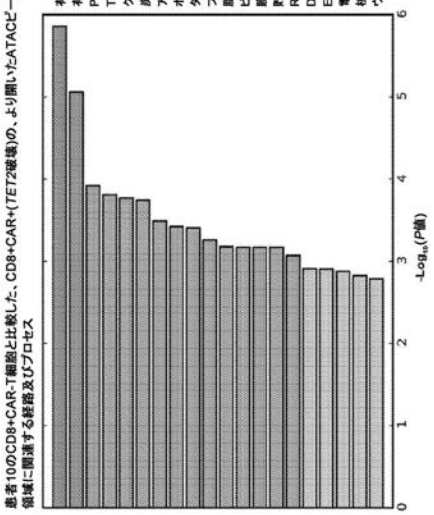


図 15

【図１６】

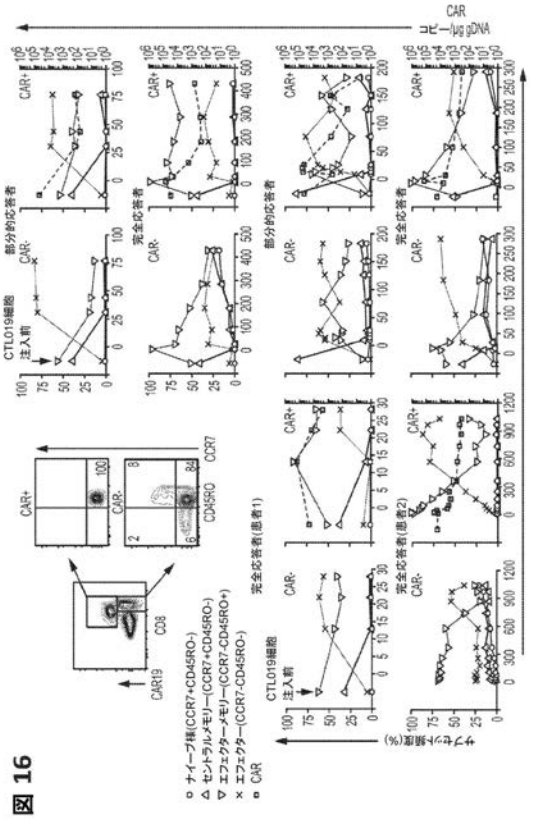


図 16

【図１７】

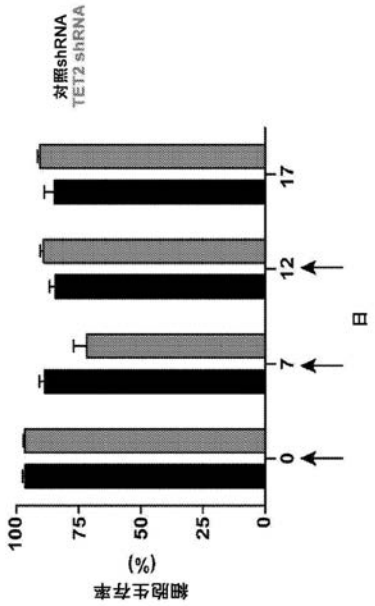


図 17

【図１８Ａ】

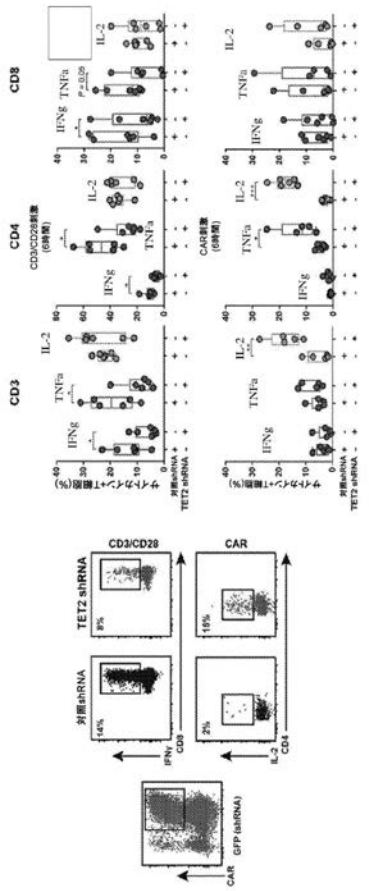
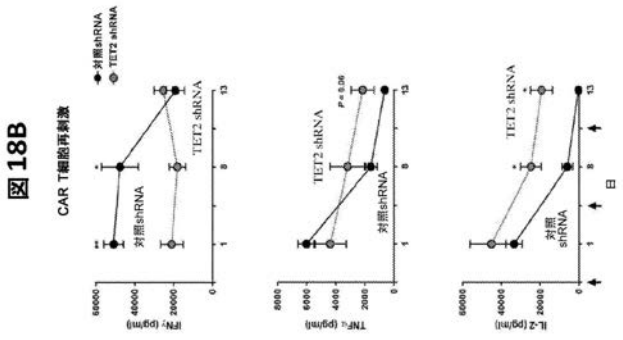
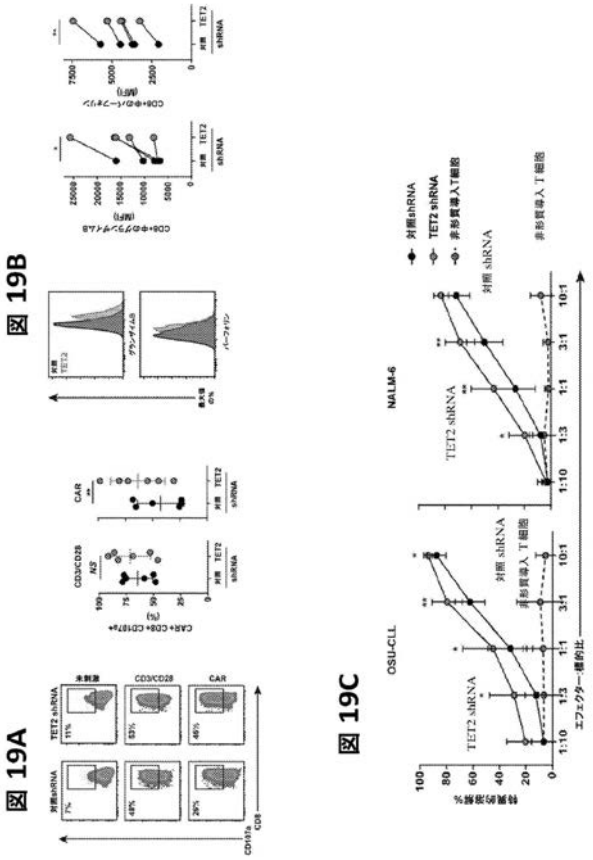


図 18A

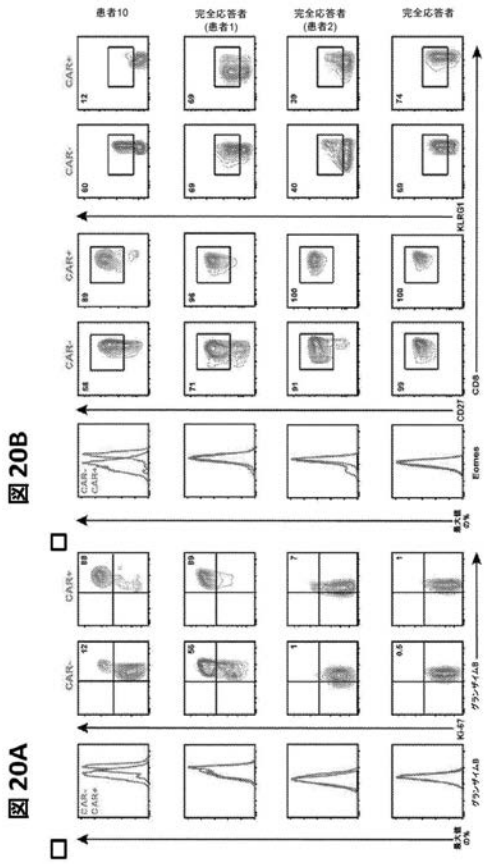
【図１８Ｂ】


図 18B
CAR T細胞再刺激
対照shRNA
TET2 shRNA
IFNγ (pg/ml)
TNFα (pg/ml)
IL-2 (pg/ml)
日

【図１９】


図 19A
図 19B
図 19C
対照shRNA
TET2 shRNA
非形質導入T細胞
CD3/CD28
CAR
NALM-6
OSU-CLL
エフェクター：標的比

【図２０】


図 20A
図 20B
患者10
完全応答者
(患者1)
完全応答者
(患者2)
完全応答者
CAR-
CAR+
KI-67
CD27
CD8
KLRG1
Eomes

【配列表】
2020513828000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2018/023785

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K39/00 C07K16/28
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K C07K

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	RYAN URAK ET AL: "Ex vivo Akt inhibition promotes the generation of potent CD19CAR T cells for adoptive immunotherapy", JOURNAL FOR IMMUNOTHERAPY OF CANCER, BIOMED CENTRAL LTD, LONDON, UK, vol. 5, no. 1, 21 March 2017 (2017-03-21), pages 1-13, XP021242928, DOI: 10.1186/S40425-017-0227-4 the whole document ----- -/--	1-147

[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
22 June 2018	06/09/2018

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	Manu, Dominique

1

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2018/023785

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 2 December 2016 (2016-12-02), AVANZI MAURO P ET AL: "IL-18 Secreting CAR T Cells Enhance Cell Persistence, Induce Prolonged B Cell Aplasia and Eradicate CD19+Tumor Cells without Need for Prior Conditioning", XP002782357, Database accession no. PREV201700298608 abstract & BLOOD, vol. 128, no. 22, 2 December 2016 (2016-12-02), page 816, 58TH ANNUAL MEETING AND EXPOSITION OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY (ASH); SAN DIEGO, CA, USA; DECEMBER 03 -06, 2016 ISSN: 0006-4971(print) -----	1-147
X	NINOMIYA SORANOBU ET AL: "Tumor indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) inhibits CD19-CAR T cells and is downregulated by lymphodepleting drugs", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, UNITED STATES, vol. 125, no. 25, 18 June 2015 (2015-06-18), pages 3905-3916, XP002779636, ISSN: 1528-0020 the whole document -----	1-47
X,P	WO 2017/049166 A1 (NOVARTIS AG [CH]; UNIV PENNSYLVANIA [US]; MOTZ GREGORY [US]; BUSHMAN F) 23 March 2017 (2017-03-23) the whole document -----	1-147
T	JOSEPH A. FRAIETTA ET AL: "Disruption of TET2 promotes the therapeutic efficacy of CD19-targeted T cells", NATURE, vol. 558, no. 7709, 30 May 2018 (2018-05-30), pages 307-312, XP055486057, GB ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/s41586-018-0178-z -----	1-147

1

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2018/023785

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

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

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

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

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

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

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

see additional sheet

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

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

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

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

1-147(partially)

Remark on Protest

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

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

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2018/023785

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-147(partially)

A cell expressing a CAR wherein the cell has altered expression and/or function of IFN-gamma and a population of cells comprising said cells. A method of increasing th therapeutic efficacy of a CAR-expressing cell comprising altering the expression or function of IFN-gamma or comprising the step of contacting the cell with a modulator of IFN-gamma. A method of treating cancer with the cell or the cell for use in a method of treating a subject. The combined use of a CAR-expressing cell and a modulator of IFN-gamma to treat a subject in need thereof. A method of manufacturing a CAR-expressing cell comprising introducing a nucleic acid encoding a CAR into the genome of the cell within the IFN-gamma gene. A vector comprising sequence encoding a CAR nd a sequence encoding a modulator of IFN-gamma. A gene editing system specific for IFN-gamma. A composition comprising a modulator of IFN-gamma.

2-500. claims: 1-147(partially)

same as invention 1 with the gene listed in table 8 and 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2018/023785

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2017049166 A1	23-03-2017	AU 2016323985 A1	22-03-2018
		CA 2999070 A1	23-03-2017
		EP 3350320 A1	25-07-2018
		KR 20180051625 A	16-05-2018
		WO 2017049166 A1	23-03-2017

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

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*37/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	35/17	Ｚ	
Ａ６１Ｐ	*35/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/04		
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02		
Ａ６１Ｋ	*39/395*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ｃ１２Ｎ	*15/53*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	
Ｃ１２Ｎ	*15/12*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/53		
Ｃ１２Ｎ	*15/113*	*(2010.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/12		
Ｃ１２Ｎ	*15/62*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/113	Ｚ	
			Ｃ１２Ｎ	15/62		

(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．ＴＲＩＴＯＮ
２．ＴＷＥＥＮ

(72)発明者　ジョセフ・エイ・フライエッタ
アメリカ合衆国０８００２ニュージャージー州チェリー・ヒル、サドル・レイン１８番
(72)発明者　ジャン・ジェイ・メレンホースト
アメリカ合衆国０８００３ニュージャージー州チェリー・ヒル、エクストン・サークル１１番

Ｆターム(参考)　4B065 AA93Y AA94X AB01 BA02 CA44
4C085 AA02 BB01 BB11 CC03 EE01 GG01
4C087 AA01 AA02 AA03 BB37 BB64 CA04 CA12 NA14 ZB09 ZB26
ZB27