

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6920211号

(P6920211)

(45) 発行日 令和3年8月18日(2021.8.18)

(24) 登録日 令和3年7月28日(2021.7.28)

(51) Int.Cl.	F I
C O 7 K 17/14 (2006.01)	C O 7 K 17/14
C O 7 K 14/74 (2006.01)	C O 7 K 14/74 Z N A
C O 7 K 19/00 (2006.01)	C O 7 K 19/00
C O 7 K 14/705 (2006.01)	C O 7 K 14/705
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10

請求項の数 12 (全 226 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-556125 (P2017-556125)	(73) 特許権者	507132329
(86) (22) 出願日	平成28年5月6日(2016.5.6)		ユーティーアイ リミテッド パートナー
(65) 公表番号	特表2018-524267 (P2018-524267A)		シップ
(43) 公表日	平成30年8月30日(2018.8.30)		カナダ国 ティー2エル 1ワイ8 アル
(86) 国際出願番号	PCT/IB2016/000691		バータ州 カルガリー 36 ストリート
(87) 国際公開番号	W02016/198932		ノースウェスト 3655
(87) 国際公開日	平成28年12月15日(2016.12.15)	(74) 代理人	100082072
審査請求日	平成31年4月3日(2019.4.3)		弁理士 清原 義博
(31) 優先権主張番号	62/273,953	(72) 発明者	サントマリア, ペドロ
(32) 優先日	平成27年12月31日(2015.12.31)		カナダ ティー2エル 2ケイ7 アルバ
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		ータ カルガリー 3553-31 ストリ
(31) 優先権主張番号	62/157,933		ート・ノースウェスト スイート 130
(32) 優先日	平成27年5月6日(2015.5.6)	審査官	長谷川 強
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 持続療法用のナノ粒子組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

複数の自己免疫性疾患又は炎症関連の抗原-MHCクラスII (pMHC II) 複合体にポリエチレングリコール (PEG) を介して結合されたナノ粒子コアを含む複合体であって、

ナノ粒子コアは、鉄又は酸化鉄を含み、1 nm ~ 100 nm の直径を有し、pMHC II は、マレイミド官能化されたPEGリンカー末端に結合され、PEGリンカーは、分子量が5キロダルトン未満であり、

ナノ粒子当たりのpMHC II 密度は、ナノ粒子の表面積の $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2 \sim 6 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ までであり、

pMHC II 複合体は、HLA-DRB1/DRA、HLA-DRB3/DRA、HLA-DRB4/DRA、HLA-DRB5/DRA、HLA-DQA1/HLA-DQB1、またはHLA-DPB1/HLA-DPA1を含む、複合体。

【請求項2】

ナノ粒子コアは、生分解性の糖または他のポリマーを含む層をさらに含む、ことを特徴とする請求項1に記載の複合体。

【請求項3】

ナノ粒子コア当たりの複数のpMHC II 複合体の原子価は、10:1 ~ 100:1である、ことを特徴とする請求項1又は2に記載の複合体。

【請求項4】

10

20

ナノ粒子コアは、5 nm～50 nmの直径を有する、ことを特徴とする請求項1乃至3の何れか1つに記載の複合体。

【請求項5】

自己免疫性疾患又は炎症関連の抗原は、喘息関連の抗原、糖尿病関連の抗原、糖尿病前症関連の抗原、多発性硬化症関連の抗原、アレルギー喘息関連の抗原、原発性胆汁性肝硬変症関連の抗原、肝硬変関連の抗原、視神経脊髄炎スペクトル障害（デビック病、NMO）関連の抗原、自己免疫性脳炎関連の抗原、自己抗体媒介性神経学的症候群関連の抗原、全身硬直症候群関連の抗原、傍腫瘍性疾患関連の抗原、中枢及び末梢の神経系の他の疾患関連の抗原、尋常性天疱瘡関連の抗原、炎症性腸疾患（IBD）関連の抗原、クローン病関連の抗原、潰瘍性大腸炎関連の抗原、関節炎関連の抗原、関節リウマチ関連の抗原、全身性紅斑性狼瘡（SLE）関連の抗原、セリアック病関連の抗原、乾癬関連の抗原、円形脱毛症関連の抗原、後天性血小板減少性紫斑病関連の抗原、自己免疫性心筋症関連の抗原、特発性拡張型心筋症（IDCM）関連の抗原、重症筋無力症関連の抗原、ブドウ膜炎関連の抗原、強直性脊椎炎関連の抗原、グレーブス病関連の抗原、橋本甲状腺炎関連の抗原、免疫介在性ミオパチー関連の抗原、抗リン脂質抗体症候群（ANCA+）関連の抗原、アテローム性動脈硬化症関連の抗原、強皮症関連の抗原、自己免疫性肝炎関連の抗原、皮膚筋炎関連の抗原、慢性閉塞性肺疾患関連の抗原、脊髄損傷関連の抗原、外傷関連の抗原、タバコ誘発性肺破壊関連の抗原、慢性閉塞性肺疾患（COPD）関連の抗原、肺気腫関連の抗原、硬化性胆管炎関連の抗原、末梢神経障害関連の抗原、ナルコレプシー関連の抗原、グッドパスチャー症候群関連の抗原、川崎病関連の抗原、自己免疫性ブドウ膜炎関連の抗原、大腸炎関連の抗原、気腫関連の抗原、天疱瘡関連の抗原、落葉状天疱瘡関連の抗原、関節炎関連の抗原、シェーグレン症候群関連の抗原、ANCA関連の血管炎関連の抗原、原発性硬化性胆管炎関連の抗原、脂肪組織炎症／I型糖尿病関連の抗原、及び肥満症関連の脂肪組織炎症／インスリン抵抗性関連の抗原の群の1つ以上である、ことを特徴とする請求項1乃至4の何れか1つに記載の複合体。

【請求項6】

pMHC II 複合体は、リンカーによってナノ粒子コアに共有結合される、ことを特徴とする請求項1乃至5の何れか1つに記載の複合体。

【請求項7】

請求項1乃至6の何れか1つに記載の複数の複合体、及び薬学的に許容可能な担体を含む、組成物。

【請求項8】

糖尿病前症、多発性硬化症、アレルギー喘息、原発性胆汁性肝硬変、硬変症、視神経脊髄炎スペクトル障害（デビック病、NMO）、自己免疫性脳炎、自己抗体関連の神経学的症候群、全身硬直症候群、腫瘍随伴性疾患、中枢及び末梢神経系の他の疾患、尋常性天疱瘡、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、関節炎、関節リウマチ、全身性エリトマトーデス（SLE）、セリアック病、乾癬、円形脱毛症、後天性血小板減少性紫斑病、自己免疫性心筋症、特発性拡張型心筋症（IDCM）、重症筋無力症、ブドウ膜炎、強直性脊椎炎、グレーブス病、橋本甲状腺炎、免疫媒介性筋障害、抗リン脂質抗体症候群（ANCA+）、アテローム性動脈硬化症、強皮症、自己免疫性肝炎、皮膚筋炎、慢性閉塞性肺疾患、脊髄損傷、外傷、タバコ誘発性肺破壊、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺気腫、硬化性胆管炎、末梢性ニューロパシー、ナルコレプシー、グッドパスチャー症候群、川崎病、自己免疫性ブドウ膜炎、大腸炎、気腫、天疱瘡、落葉状天疱瘡、シェーグレン症候群、ANCA関連の血管炎、原発性硬化性胆管炎、脂肪組織炎症／II型糖尿病、又は肥満症関連の脂肪組織炎症／インスリン抵抗性を処置する方法における使用のための、請求項1乃至6の何れか1つに記載の複合体又は請求項7に記載の組成物。

【請求項9】

自己免疫性疾患又は炎症関連の抗原は、セリアック病関連の抗原であり、pMHC複合体は、a G l i a ₅₇₋₆₈ - H L A - D Q A 1 * 0 5 0 1 / H L A - D Q B 1 * 0 2 0 1、a G l i a ₆₂₋₇₂ - H L A - D Q A 1 * 0 5 0 1 / H L A - D Q B 1 * 0 2 0 1

、a G l i a _{2 1 7 - 2 2 9} - H L A - D Q A 1 * 0 5 0 1 / H L A - D Q B 1 * 0 3 0 2、またはa G l i a _{2 1 7 - 2 2 9} - H L A - D Q A 1 * 0 3 / H L A - D Q B 1 * 0 3 0 2の群から選択される、ことを特徴とする請求項1乃至4の何れか1つに記載の複合体。

【請求項10】

自己免疫性疾患又は炎症関連の抗原は、原発性胆汁性肝硬変関連の抗原であり、p M H C複合体は、P D C - E 2 _{1 2 2 - 1 3 5} - H L A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R A、P D C - E 2 _{2 4 9 - 2 6 2} - H L A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R A、P D C - E 2 _{2 4 9 - 2 6 3} - H L A - D R B 1 * 0 8 0 1 / D R A、P D C - E 2 _{6 2 9 - 6 4 3} - H L A - D R B 1 * 0 8 0 1 / D R A、P D C - E 2 _{7 2 - 8 6} - H L A - D R B 3 * 0 2 0 2 / D R A、P D C - E 2 _{3 5 3 - 3 6 7} - H L A - D R B 3 * 0 2 0 2 / D R A、P D C - E 2 _{4 2 2 - 4 3 6} - H L A - D R B 3 * 0 2 0 2 / D R A、P D C - E 2 _{6 2 9 - 6 4 3} - H L A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R A、P D C - E 2 _{8 0 - 9 4} - H L A - D R B 5 * 0 1 0 1 / D R A、P D C - E 2 _{3 5 3 - 3 6 7} - H L A - D R B 5 * 0 1 0 1 / D R A、またはP D C - E 2 _{5 3 5 - 5 4 9} - H L A - D R B 5 * 0 1 0 1 / D R Aの群から選択される、ことを特徴とする請求項1乃至4の何れか1つに記載の複合体。

【請求項11】

自己免疫性疾患又は炎症関連の抗原は、自己免疫性肝炎関連の抗原であり、p M H C複合体は、C Y P 2 D 6 _{1 9 3 - 2 0 7} - H L A - D R B 1 * 0 3 0 1 / D R A、C Y P 2 D 6 _{7 6 - 9 0} - H L A - D R B 1 * 0 3 0 1 / D R A、C Y P 2 D 6 _{2 9 3 - 3 0 7} - H L A - D R B 1 * 0 3 0 1 / D R A、C Y P 2 D 6 _{3 1 3 - 3 3 2} - H L A - D R B 1 * 0 3 0 1 / D R A、C Y P 2 D 6 _{3 9 3 - 4 1 2} - H L A - D R B 1 * 0 3 0 1 / D R A、C Y P 2 D 6 _{1 9 9 - 2 1 3} - H L A - D R B 1 * 0 4 0 1 / D R A、C Y P 2 D 6 _{4 5 0 - 4 6 4} - H L A - D R B 1 * 0 4 0 1 / D R A、C Y P 2 D 6 _{3 0 1 - 3 1 5} - H L A - D R B 1 * 0 4 0 1 / D R A、C Y P 2 D 6 _{4 5 2 - 4 6 6} - H L A - D R B 1 * 0 7 0 1 / D R A、C Y P 2 D 6 _{5 9 - 7 3} - H L A - D R B 1 * 0 7 0 1 / D R A、C Y P 2 D 6 _{1 3 0 - 1 4 4} - H L A - D R B 1 * 0 7 0 1 / D R A、C Y P 2 D 6 _{1 9 3 - 2 1 2} - H L A - D R B 1 * 0 7 0 1 / D R A、C Y P 2 D 6 _{3 0 5 - 3 2 4} - H L A - D R B 1 * 0 7 0 1 / D R A、C Y P 2 D 6 _{1 3 1 - 1 4 5} - H L A - D R B 3 * 0 2 0 2 / D R A、C Y P 2 D 6 _{2 1 6 - 2 3 0} - H L A - D R B 3 * 0 2 0 2 / D R A、C Y P 2 D 6 _{2 3 8 - 2 5 2} - H L A - D R B 3 * 0 2 0 2 / D R A、C Y P 2 D 6 _{1 9 9 - 2 1 3} - H L A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R A、C Y P 2 D 6 _{2 3 5 - 2 5 2} - H L A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R A、C Y P 2 D 6 _{2 9 3 - 3 0 7} - H L A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R A、C Y P 2 D 6 _{2 3 8 - 2 5 2} - H L A - D R B 5 * 0 1 0 1 / D R A、C Y P 2 D 6 _{3 8 1 - 3 9 5} - H L A - D R B 5 * 0 1 0 1 / D R A、C Y P 2 D 6 _{4 2 9 - 4 4 3} - H L A - D R B 5 * 0 1 0 1 / D R A、S L A _{3 3 4 - 3 4 8} - H L A - D R B 1 * 0 3 0 1 / D R A、S L A _{1 9 6 - 2 1 0} - H L A - D R B 1 * 0 3 0 1 / D R A、S L A _{1 1 5 - 1 2 9} - H L A - D R B 1 * 0 3 0 1 / D R A、S L A _{3 7 3 - 3 8 6} - H L A - D R B 1 * 0 3 0 1 / D R A、S L A _{1 8 6 - 1 9 7} - H L A - D R B 1 * 0 3 0 1 / D R A、S L A _{3 1 7 - 3 3 1} - H L A - D R B 1 * 0 4 0 1 / D R A、S L A _{1 7 1 - 1 8 5} - H L A - D R B 1 * 0 4 0 1 / D R A、S L A _{4 1 7 - 4 3 1} - H L A - D R B 1 * 0 4 0 1 / D R A、S L A _{3 5 9 - 3 7 3} - H L A - D R B 1 * 0 7 0 1 / D R A、S L A _{2 1 5 - 2 2 9} - H L A - D R B 1 * 0 7 0 1 / D R A、S L A _{1 1 1 - 1 2 5} - H L A - D R B 1 * 0 7 0 1 / D R A、S L A _{1 1 0 - 1 2 4} - H L A - D R B 3 * 0 2 0 2 / D R A、S L A _{2 9 9 - 3 1 3} - H L A - D R B 3 * 0 2 0 2 / D R A、S L A _{3 4 2 - 3 5 6} - H L A - D R B 3 * 0 2 0 2 / D R A、S L A _{4 9 - 6 3} - H L A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R A、S L A _{1 1 9 - 1 3 3} - H L A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R A、S L A _{2 6 0 - 2 7 4} - H L A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R A、S L A _{2 6 - 4 0} - H L A - D R B 5 * 0 1 0 1 / D R A、S L A _{8 6 - 1 0 0} - H L A - D R B 5 * 0 1 0 1 / D R A、またはS L A _{3 3 1 - 3 4 5} - H L A - D R B 5 * 0 1 0 1 / D R A

Aの群から選択される、ことを特徴とする請求項1乃至4の何れか1つに記載の複合体。

【請求項12】

PEGリンカーは、 C_1-C_3 アルコキシ基、 $-R^{10}NHC(O)R-$ 、 $-R^{10}C(O)NHR-$ 、 $-R^{10}OC(O)R-$ 、 $-R^{10}C(O)OR-$ の1つ以上を含み、Rはそれぞれ独立してHまたは C_1-C_6 アルキルであり、 R^{10} はそれぞれ独立して結合または C_1-C_6 アルキルである、請求項1に記載の複合体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

<関連特許出願への相互参照>

10

本出願は、米国特許法第119条(e)の定めにより、2015年5月6日出願の米国仮特許出願第62/157,933号、及び2015年12月31日出願の米国仮特許出願第62/273,953号の優先権を主張するものであり、これらの内容はその全体において引用により組み込まれるものとする。

【背景技術】

【0002】

本開示の全体にわたり、及び本開示内で、技術刊行物及び特許公報は、識別の引用 (identifying citation)、又はアラビア数字により引用される。アラビア数字に相当する完全な書誌の引用は、請求項に先行して本明細書中に見出される。本開示が属する最先端技術をより完全に記載するために、本明細書中で引用される全ての引用の開示は、引用により本出願に組み込まれる。

20

【0003】

種々様々な疾患が、病体形成、又は症状の悪化において、不適当な免疫機能に関係する。種々様々な免疫療法が存在する一方、これらは頻繁に、標的特異性の欠如によるオフターゲット効果、及び／又は副作用と関連している。

【0004】

故に、このような障害の安全かつ有効な治療を見出す必要がある。本開示は、この必要性を満たすとともに、関連する利点も提供する。

【発明の概要】

【0005】

30

本開示は、1つの態様において、被験体に有効な量で投与される時に、T細胞集団を増殖且つ分化し、及び疾患を処置するのに有用な複数の疾患関連の抗原-MHC複合体 (本明細書では「pMHC」又は「pMHC複合体」として省略される) に結合されるナノ粒子コアを含む複合体である、ナノメディシンに関連する。本明細書でより詳細に記載されるように、ナノ粒子コアは様々な組成物又は成分を含む。幾つかの態様において、ナノ粒子コアは約1nm～約100nm；約1nm～約75nm；約1nm～約50nm；約1nm～約25nm；約1nm～約25nm；約5nm～約100nm；約5nm～約50nm；又は、約5nm～約25nm、約15nm～約25nm、或いは約20nmの群から選択される直径を持つ。幾つかの実施形態において、ナノ粒子コアは、約25nm～約60nm、約25nm～約50nm、約20nm～約40nm、約15nm～約50nm、約15nm～約40nm、約15nm～約35nm、約15nm～約30nm、約15nm～約25nm、或いは代替的に、約15nm、約20nm、約25nm、約30nm、約35nm、又は約40nmの群から選択される直径を持つ。

40

【0006】

幾つかの態様において、ナノ粒子コア当たりのpMHCの数 (本明細書ではナノ粒子複合体の「原子価」と称される) は、約1pMHC複合体：1のナノ粒子コア～約6000pMHC複合体：1のナノ粒子コア、或いは代替的に約10：1～約6000：1、代替的に約11：1～6000：1、代替的に約12：1～6000：1、代替的に少なくとも2：1、代替的に少なくとも8：1、代替的に少なくとも9：1、代替的に少なくとも10：1、代替的に少なくとも11：1、又は代替的に少なくとも12：1の範囲に及ぶ

50

場合がある。幾つかの態様において、ナノ粒子コア当たりの pMHC の数は、約 10 : 1 ~ 約 6000 : 1、約 20 : 1 ~ 約 5500 : 1、代替的に約 10 : 1 ~ 約 5000 : 1、代替的に約 10 : 1 ~ 約 4000 : 1、代替的に約 10 : 1 ~ 約 3500 : 1、代替的に約 10 : 1 ~ 約 3000 : 1、代替的に約 10 : 1 ~ 約 2500 : 1、代替的に約 10 : 1 ~ 約 2000 : 1、代替的に約 10 : 1 ~ 1500 : 1、代替的に約 10 : 1 ~ 約 1000 : 1、代替的に約 10 : 1 ~ 約 500 : 1、代替的に約 10 : 1 ~ 約 100 : 1、代替的に約 20 : 1 ~ 約 50 : 1、代替的に約 25 : 1 ~ 約 60 : 1 ; 代替的に約 30 : 1 ~ 約 50 : 1、代替的に約 35 : 1 ~ 約 45 : 1、又は代替的に約 40 : 1 である。

【0007】

幾つかの態様において、ナノ粒子コアは、本明細書では「密度」とも称される、コアの表面積当たりの定められた原子価を持つ。このような態様において、ナノ粒子当たりの pMHC 密度は、ナノ粒子コアの表面積の約 $0.025 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $100 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、又は代替的に約 $0.406 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $50 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$; 代替的に約 $0.05 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $25 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ である。特定の態様において、ナノ粒子当たりの pMHC 密度は、約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $25 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $20 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $15 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $14 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $13 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $12 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $11.6 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $11.5 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $11 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $10 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $9 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $8 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $7 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $6 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $5 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $3 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $2.5 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $2 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、又は約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $1.5 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ である。

【0008】

別の態様において、ナノ粒子は、約 $0.22 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $10 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、約 $0.22 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $9 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、約 $0.22 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $8 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、約 $0.22 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $7 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、約 $0.22 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $6 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、約 $0.22 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $5 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、約 $0.22 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、約 $0.22 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $3 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、約 $0.22 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $2 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、約 $0.22 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $1.5 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ の pMHC 密度を持つ場合もある。幾つかの態様において、ナノ粒子は、約 $0.22 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $10 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、約 $0.24 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $9 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、約 $0.26 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $8 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、約 $0.28 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $7 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、約 $0.24 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、約 $0.5 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $3 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、又は約 $0.6 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $1.5 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ の pMHC 密度を持つ。更なる態様において、ナノ粒子は、約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $1.3 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、代替的に約 $0.5 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $0.9 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、又は代替的に約 $0.6 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ ~ 約 $0.8 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ の pMHC 密度を

持つ。

【0009】

幾つかの実施形態において、ナノ粒子は、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10.0、10.1、10.2、10.3、10.4、10.5、10.6、10.7、10.8、10.9、11.0、11.1、11.2、11.3、11.4、11.5、11.6、11.7、11.8、11.9、又は12.0 pMHC/100 nm² のpMHC密度を持つ。特異的な実施形態において、ナノ粒子は、約0.4 pMHC/100 nm² ~ 約1.5 pMHC/100 nm²、約0.4 pMHC/100 nm² ~ 約6 pMHC/100 nm²、又は約0.4 pMHC/100 nm² ~ 約12 pMHC/100 nm² のpMHC密度を持ち得る。

10

【0010】

また別の態様において、ナノ粒子は、約0.4 pMHC/100 nm² ~ 約1.3 pMHC/100 nm²、代替的に約0.5 pMHC/100 nm² ~ 約0.9 pMHC/100 nm²、又は代替的に約0.6 pMHC/100 nm² ~ 約0.8 pMHC/100 nm² のpMHC、本明細書で定義されるような密度を持ち、及び更に、ナノ粒子コアは、約25 nm ~ 約60 nm、約25 nm ~ 約50 nm、約20 nm ~ 約40 nm、約15 nm ~ 約50 nm、約15 nm ~ 約40 nm、約15 nm ~ 約35 nm、約15 nm ~ 約30 nm、約15 nm ~ 約25 nm、或いは代替的に、約15 nm、約20 nm、約25 nm、約30 nm、約35 nm、又は約40 nmの群の直径を持つ。

20

【0011】

幾つかの態様において、ナノ粒子コアは更に、複数の共刺激分子、共刺激抗体、阻害性受容体遮断抗体、及び／又は、ナノ粒子コアに結合される複数のサイトカインを含む。

30

【0012】

故に、本開示の特定の態様は、複数のpMHC複合体に結合されるナノ粒子コアを含むか、又は代替的に前記ナノ粒子コアから実質的になるか、或いはまた更に、前記ナノ粒子コアから成る、複合体に関連し、ここで、ナノ粒子コアは随意に、ナノ粒子コアに結合される1以上の共刺激分子及び／又は1以上のサイトカインを更に含むか、又は更にそれらから成るか、或いは代替的にそれらから実質的に成る。複数の複合体を含有するこのような組成物について、各ナノ粒子コア上のpMHC複合体は、互いに同じ又は異なるものであり；及び／又は、各ナノ粒子コア上のpMHC複合体のMHCは、互いに同じ又は異なるものであり；及び／又は、各ナノ粒子コア上のサイトカインは、互いに同じ又は異なるものであり；及び／又は、各ナノ粒子コア上の共刺激分子は、互いに同じ又は異なるものであり；及び／又は、ナノ粒子コアの直径は、互いに同じ又は異なるものであり；及び／又は、各ナノ粒子コア上のpMHC複合体の原子価は、互いに同じ又は異なるものであり；及び／又は、各ナノ粒子コア上のpMHC複合体の密度は、互いに同じ又は異なるものであり；及び／又は、各ナノ粒子コア上の共刺激分子の原子価は、互いに同じ又は異なるものであり；及び／又は、各ナノ粒子コア上のサイトカインの原子価は、互いに同じ又は異なるものである。

40

【0013】

特定の態様において、本明細書には、本明細書で提供される複数の複合体を含む組成物が提供される。幾つかの実施形態において、組成物は更に、担体、随意に医薬担体を含む。幾つかの実施形態において、本明細書で提供される組成物は随意に、1以上の共刺激分

50

子及び／又はサイトカインに結合される1以上のナノ粒子コアを含み得る。従って、幾つかの実施形態において、組成物は、以下のものを含むか、又は代替的にそれらから実質的に成るか、或いはまた更にそれらから成る：1) 複数の抗原-MHC複合体に結合される複数のナノ粒子コアであって、ナノ粒子コアの少なくとも一部は更に、1以上の共刺激分子及び／又は1以上のサイトカインを含み、ナノ粒子コアの別の部分は更に、共刺激分子及び／又はサイトカインを含まない、複数のナノ粒子コア、及び、2) 1以上の共刺激分子及び／又はサイトカインに結合される複数のナノ粒子コア。

【0014】

本開示の更なる態様は、特異的な疾患関連性の抗原、MHC、及び、ヒト患者及び動物の疾患の処置又は予防のために最適化されたそれらの組み合わせに関連する。

10

【0015】

本開示はまた、組成物、及び、各々が担体（例えば薬学的に許容可能な担体）と随意に組み合わせられる上記複合体又は組成物の何れかの使用方法を提供する。

【0016】

本開示はまた、pMHC用量に依存しない様式での、1型調節性T (T_R1) 細胞形成を分化又は引き起こす方法を提供する。出願人は、ナノ粒子コア上のpMHC密度が、用量に依存しない様式で T_R1 細胞形成を引き起こすナノ粒子コア上のpMHCの能力を調節し、一方でpMHCは、pMHC密度に依存しない様式で T_R1 細胞膨張の規模を調節することを、発見した。出願人は、pMHC密度閾値、及び、 T_R1 細胞形成対増殖に対するpMHC密度対用量の単独作用が、当該技術分野における従来の免疫学上の知識に基づいて予測することができない、予期しない発見であることを、観察した。このような方法は、同族T細胞を有効な量のpMHC-NP又は本明細書に開示される組成物と（インビトロ又はインビボで）接触させる工程を必要とする。特定の態様において、密度に依存する方法は、活性化T細胞又は記憶T細胞を有効な量のpMHC-NPに開示される複合体又は組成物と接触させることにより、調節B細胞へと分化される、マーカーCD49b及び／又はLag3及び／又はB細胞を随意に有する、同族 T_R1 細胞を生成するIL-10へと分化される、活性化T細胞又は記憶T細胞に関連する。幾つかの実施形態において、分化された T_R1 細胞はB細胞に結合し、それによりB細胞を調節B細胞へと分化させる。方法の特定の態様において、接触はインビトロ又はインビボで実行される。幾つかの実施形態において、pMHC-NP、又は複数のpMHC-NPと接触する組成物は、約25 nm～約60 nm、約25 nm～約50 nm、約20 nm～約40 nm、約15 nm～約50 nm、約15 nm～約40 nm、約15 nm～約35 nm、約15 nm～約30 nm、約15 nm～約25 nm、或いは代替的に、約15 nm、約20 nm、約25 nm、約30 nm、約35 nm、又は約40 nmの平均ナノ粒子コア直径を持つ、pMHC-NPを有している。幾つかの態様において、ナノ粒子コアは更に、外被又は外層を含んでおり、コア及び外層の直径は、約30 nm～約75 nm、約30 nm～約70 nm、約30 nm～約60 nm、約30 nm～約50 nm、又は約40 nmの平均直径を持つ。幾つかの態様において、ナノ粒子は、約0.4 pMHC/100 nm²～約12 pMHC/100 nm²、約0.4 pMHC/100 nm²～約11.6 pMHC/100 nm²、約0.4 pMHC/100 nm²～約11.5 pMHC/100 nm²、約0.4 pMHC/100 nm²～約11 pMHC/100 nm²、約0.4 pMHC/100 nm²～約10 pMHC/100 nm²、約0.4 pMHC/100 nm²～約9 pMHC/100 nm²、約0.4 pMHC/100 nm²～約8 pMHC/100 nm²、約0.4 pMHC/100 nm²～約7 pMHC/100 nm²、約0.4 pMHC/100 nm²～約6 pMHC/100 nm²、約0.4 pMHC/100 nm²～約5 pMHC/100 nm²、約0.4 pMHC/100 nm²～約4 pMHC/100 nm²、約0.4 pMHC/100 nm²～約3 pMHC/100 nm²、約0.4 pMHC/100 nm²～約2.5 pMHC/100 nm²、約0.4 pMHC/100 nm²～約2 pMHC/100 nm²、又は約0.4 pMHC/100 nm²～約1.5 pMHC/100 nm²の平均pMHC密度を持つ。

20

30

40

50

【0017】

本開示の更なる態様は、本明細書に開示されるような有効な量の pMHC-NP を投与することにより、本明細書に開示されるような関連する疾患又は疾病を処置するか予防する方法に関連する。また、本明細書に開示されるような pMHC-NP 複合体及び組成物による処置の存在及び効果を検出する方法も開示される。

【図面の簡単な説明】

【0018】

以下の図面は本明細書の一部を形成するものであり、本開示の特定の態様を更に実証するように含まれている。本開示は、本明細書で提示される特異的な実施形態の詳細な記載と組み合わせた、これら図面の 1 以上への言及によって、がより良く理解されるかもしれない。

【図 1 A】NP 複合体の模式図を示す。図 1 A は、単鎖 pMHC-クラス I の発現構築物（上部）、及び、対応する pMHC 四量体（蛍光色素標識される）の同族 CD8⁺ T 細胞への結合の代表的なフローサイトメトリープロファイルの模式図である。

【図 1 B】NP 複合体の模式図を示す。図 1 B は、リンカーと、NP 複合体の 2 次元構造を示す模式図である。確認できるように、1 つの NP は、様々な化学リンカーを介してナノ粒子コアへと複合される同じ抗原を含有し得る。

【図 2】典型的な pMHC クラス II 単量体（上部）、及び、対応する pMHC 四量体で染色された或いは染色していないままの同族 CD4⁺ T 細胞の代表的な FACS プロファイルの構造を示す。

【図 3】デンドリグラフトポリマー L-リジン生成物 3 (DGL-G3) の化学構造を示す。

【図 4】PEG-Azido で官能化された G3 デンドリグラフトポリマー L-リジン (DGLN) の合成を示す。

【図 5】pMHC-DGLN の合成を示す。

【図 6】pMHC-DGLN 抱合体のナイーブ及び変性 PAGE 解析を示す。

【図 7】V7CHO-DGLN の AFM 解析を示す。

【図 8 A】V7CHO-DGLN が、同族 CD8⁺ T 細胞上に強力な拮抗特性を有していることを示す。

【図 8 B】V7CHO-DGLN が、同族 CD8⁺ T 細胞上に強力な拮抗特性を有していることを示す。

【図 9 A】T1D 又は EAE に関連する pMHC-NP が、インビボで同族疾患抑制 T_R1 様 CD4⁺ T 細胞を増殖させることを示す。図 9 A は、四量体染色プロファイルを示す。データは、5 週間処置された前糖尿病性の NOD のメスに対応する（それぞれ、血液：n=5、8、及び 6；脾臓：n=5、18、及び 6）。Tet、四量体。P 値は、Mann-Whitney の U 検定、ログランク (Mantel-Cox) 検定、又は二元配置分散分析を介して計算された。エラーバー、s.e.m。

【図 9 B】T1D 又は EAE に関連する pMHC-NP が、インビボで同族疾患抑制 T_R1 様 CD4⁺ T 細胞を増殖させることを示す。図 9 B は、四量体⁺CD4⁺ T 細胞のパーセンテージを示す。データは、5 週間処置された前糖尿病性の NOD のメスに対応する（それぞれ、血液：n=5、8、及び 6；脾臓：n=5、18、及び 6）。Tet、四量体。P 値は、Mann-Whitney の U 検定、ログランク (Mantel-Cox) 検定、又は二元配置分散分析を介して計算された。エラーバー、s.e.m。

【図 9 C】T1D 又は EAE に関連する pMHC-NP が、インビボで同族疾患抑制 T_R1 様 CD4⁺ T 細胞を増殖させることを示す。図 9 C は、処置された又は未処置の NOD Foxp3-eGFP マウスからの脾臓 CD4⁺ T 細胞の四量体染色を示す。P 値は、Mann-Whitney の U 検定、ログランク (Mantel-Cox) 検定、又は二元配置分散分析を介して計算された。エラーバー、s.e.m。

【図 9 D】T1D 又は EAE に関連する pMHC-NP が、インビボで同族疾患抑制 T_R1 様 CD4⁺ T 細胞を増殖させることを示す。図 9 D は、2.5 mi/I A^{g7}-NP で

10

20

30

40

50

処置されたマウスの四量体⁺CD4⁺T細胞がT_R1様表現型を表示することを示す。P値は、Mann-WhitneyのU検定、ログランク(Mantel-Cox)検定、又は二元配置分散分析を介して計算された。エラーバー、s.e.m。

【図9E】T1D又はEAEに関連するpMHC-NPが、インビボで同族疾患抑止T_R1様CD4⁺T細胞を増殖させることを示す。図9Eは、異なるドナー±2.5mi/I A^g7-NPからのCD4⁺T細胞と共に注入された、T細胞-再構築NOD scid宿主における糖尿病の発生率を示す(上部から、n=11、5、7、及び6)。P値は、Mann-WhitneyのU検定、ログランク(Mantel-Cox)検定、又は二元配置分散分析を介して計算された。エラーバー、s.e.m。

【図9F】T1D又はEAEに関連するpMHC-NPが、インビボで同族疾患抑止T_R1様CD4⁺T細胞を増殖させることを示す。図9Fは、2.5mi/I A^g7-NPで処置された又は未処置のNOD scid宿主における、四量体⁺CD4⁺T細胞のパーセンテージを示す(1つの群につきn=4-5)。P値は、Mann-WhitneyのU検定、ログランク(Mantel-Cox)検定、又は二元配置分散分析を介して計算された。エラーバー、s.e.m。

【図9G】T1D又はEAEに関連するpMHC-NPが、インビボで同族疾患抑止T_R1様CD4⁺T細胞を増殖させることを示す。図9Gは、pMHC-NP(左上から右まで、n=9、7、7、7)、又はIGRP₄₋₂₂ペプチド(Burton, B. R. et al. (2014) Nature Commun. 5:4741-4747)及びIGRP₄₋₂₂ペプチド-NP(n=9)で処置された糖尿病マウスにおける、疾患逆転の発生率を示す。P値は、Mann-WhitneyのU検定、ログランク(Mantel-Cox)検定、又は二元配置分散分析を介して計算された。エラーバー、s.e.m。

【図9H】T1D又はEAEに関連するpMHC-NPが、インビボで同族疾患抑止T_R1様CD4⁺T細胞を増殖させることを示す。図9Hは、2.5mi/I A^g7-NP治療及び年齢の一致した非糖尿病の対照に応じた、発症時の糖尿病マウスにおける、四量体⁺CD4⁺T細胞のパーセンテージを示す(左から、n=8、6、2、及び7)。

【図9I】T1D又はEAEに関連するpMHC-NPが、インビボで同族疾患抑止T_R1様CD4⁺T細胞を増殖させることを示す。図9Iは、膵島炎スコアを示す(左から、n=6、4、3、及び6)。下部、代表的な画像。P値は、Mann-WhitneyのU検定、ログランク(Mantel-Cox)検定、又は二元配置分散分析を介して計算された。エラーバー、s.e.m。

【図9J】T1D又はEAEに関連するpMHC-NPが、インビボで同族疾患抑止T_R1様CD4⁺T細胞を増殖させることを示す。図9Jは、C57BL/6マウスがpMOG₃₅₋₅₅で免疫化されたことを示す。図9Jは、14日目から処置されたマウスのEAEスコアを示す(各々、n=4)。P値は、Mann-WhitneyのU検定、ログランク(Mantel-Cox)検定、又は二元配置分散分析を介して計算された。エラーバー、s.e.m。

【図9K】T1D又はEAEに関連するpMHC-NPが、インビボで同族疾患抑止T_R1様CD4⁺T細胞を増殖させることを示す。図9Kは、C57BL/6マウスがpMOG₃₅₋₅₅で免疫化されたことを示す。図9Kは、21日目から処置されたマウスのEAEスコアを示す(上部から、n=10、7、及び3)。P値は、Mann-WhitneyのU検定、ログランク(Mantel-Cox)検定、又は二元配置分散分析を介して計算された。エラーバー、s.e.m。

【図9L】T1D又はEAEに関連するpMHC-NPが、インビボで同族疾患抑止T_R1様CD4⁺T細胞を増殖させることを示す。図9Lは、C57BL/6マウスがpMOG₃₅₋₅₅で免疫化されたことを示す。図9Lは、図9J及び9Kのマウスの脾臓及び血液における四量体⁺CD4⁺T細胞のパーセンテージを示す(上部から、n=13、14、及び5)。P値は、Mann-WhitneyのU検定、ログランク(Mantel-Cox)検定、又は二元配置分散分析を介して計算された。エラーバー、s.e.m。

10

20

30

40

50

【図9M】T_R1 D又はE A Eに関連するpMHC-NPが、インビボで同族疾患抑止T_R1様CD4⁺T細胞を増殖させることを示す。図9Mは、C57BL/6マウスがpMOG₃₅₋₅₅で免疫化されたことを示す。図9Mは、図9J及び9KのマウスからのCD4⁺T細胞の代表的なフロープロファイルを示す。P値は、Mann-WhitneyのU検定、ログランク(Mantel-Cox)検定、又は二元配置分散分析を介して計算された。エラーバー、s. e. m。

【図9N】T_R1 D又はE A Eに関連するpMHC-NPが、インビボで同族疾患抑止T_R1様CD4⁺T細胞を増殖させることを示す。図9Nは、図9Kのマウスの小脳における代表的な小膠細胞IBA1染色及び相対的階級スコアを示す(n=4-5)。P値は、Mann-WhitneyのU検定、ログランク(Mantel-Cox)検定、又は二元配置分散分析を介して計算された。エラーバー、s. e. m。

10

【図10A】治療効果が疾患に特異的であり、且つpMHCとナノ粒子の両方に依存することを示す。図10Aは、ウシコラーゲンで免疫化される、C57BL/10.M HLA-DR4-IE遺伝子導入マウスを示す。図10Aの左は、皮下の被覆されていないNP、pMHC-NP、ペプチド(Burton, B. R. et al. (2014) Nature Commun. 5:4741-4747)又は静脈内のペプチドで被覆したMP(Getts, D. R. et al. (2012) Nature Biotechnol. 30:1217-1224)に応じた、関節腫脹(上部)と臨床スコア(下部)の変化を示す。関節腫脹が基線(処置の開始へと標準化されたデータ(100%の値))の130%に達した時に、処置を開始した(上部から、n=4、4、4及び8)。右側のパーセンテージは、免疫化前の基線(100%の値)に比べて関節腫脹において増大する。データは、Mann-Whitney U検定又は二元配置分散分析を使用して比較される。エラーバー、s. e. m。

20

【図10B】治療効果が疾患に特異的であり、且つpMHCとナノ粒子の両方に依存することを示す。図10Bは、ウシコラーゲンで免疫化される、C57BL/10.M HLA-DR4-IE遺伝子導入マウスを示す。図10Bは、代表的なヘマトキシリン及びエオシン(第1の列)、及び、Oサフラニン/ファストグリーン/ヘマトキシリン(第2及び第3の列)の膝関節染色画像を示す。第3の列は、骨及び半月板の関節面上の小窩の拡大画像を示す。1、パンヌス(panus)の形成；2、半月板の細胞浸潤；3、骨侵食；4、プロテオグリカンの枯渇；5、軟骨細胞/小窩の損失。データは、Mann-Whitney U検定又は二元配置分散分析を使用して比較される。エラーバー、s. e. m。

30

【図10C】治療効果が疾患に特異的であり、且つpMHCとナノ粒子の両方に依存することを示す。図10Cは、ウシコラーゲンで免疫化される、C57BL/10.M HLA-DR4-IE遺伝子導入マウスを示す。図10Cは、平均病理スコアを示す(1つの群につきn=3-4)。データは、Mann-Whitney U検定又は二元配置分散分析を使用して比較される。エラーバー、s. e. m。

【図10D】治療効果が疾患に特異的であり、且つpMHCとナノ粒子の両方に依存することを示す。図10Dは、ウシコラーゲンで免疫化される、C57BL/10.M HLA-DR4-IE遺伝子導入マウスを示す。図10Dは、四量体⁺CD4⁺T細胞のパーセンテージを示す。データは、Mann-Whitney U検定又は二元配置分散分析を使用して比較される。エラーバー、s. e. m。

40

【図10E】治療効果が疾患に特異的であり、且つpMHCとナノ粒子の両方に依存することを示す。図10Eは、ウシコラーゲンで免疫化される、C57BL/10.M HLA-DR4-IE遺伝子導入マウスを示す。図10Eは、mCII₂₅₉₋₂₇₃/DR4-NPでの処置における、T_R1マーカーの代表的なフローサイトメトリープロファイルを示す。データは、Mann-Whitney U検定又は二元配置分散分析を使用して比較される。エラーバー、s. e. m。

【図10F】治療効果が疾患に特異的であり、且つpMHCとナノ粒子の両方に依存することを示す。図10Fは、ウシコラーゲンで免疫化される、C57BL/10.M HLA

50

A-DR4-IE遺伝子導入マウスを示す。図10Fは、hPLPで免疫化されたC57BL/6 IAb^{nu11} HLA-DR4-IE遺伝子導入マウスを示す。図10Fは、EAEスコアの変化を示す（上部から、n=5、4、13（1つの群につき4-9）、5、19（1つの群につき4-5、図9Hを参照）、4、及び5）。データは、Mann-Whitney U検定又は二元配置分散分析を使用して比較される。エラーバー、s.e.m。

【図10G】治療効果が疾患に特異的であり、且つpMHCとナノ粒子の両方に依存することを示す。図10Gは、hPLPで免疫化されたC57BL/6 IAb^{nu11} HLA-DR4-IE遺伝子導入マウスを示す。図10Gは、図10Fのマウスの脾臓における四量体⁺CD4⁺T細胞のパーセンテージを示す（左から、n=4、5、4、6、15、3、及び3）。データは、Mann-Whitney U検定又は二元配置分散分析を使用して比較される。エラーバー、s.e.m。

10

【図10H】治療効果が疾患に特異的であり、且つpMHCとナノ粒子の両方に依存することを示す。図10Hは、hPLPで免疫化されたC57BL/6 IAb^{nu11} HLA-DR4-IE遺伝子導入マウスを示す。図10Hは、T_R1マーカーに関する代表的なフローサイトメトリープロファイルを示す。データは、Mann-Whitney U検定又は二元配置分散分析を使用して比較される。エラーバー、s.e.m。

【図11A】疾患逆転が、全身免疫を損なうことなく、同族B細胞及び局所CD11b⁺細胞に対するT_R1サイトカインの効果を含むことを示す。図11Aは、2.5mi/I A^{g7}-NP及び遮断抗体で処置される糖尿病NODマウスにおける血中グルコースレベルを示す（上部から右まで、n=8、4、6、6、5、及び4）。データは、Mann-Whitney U検定、ログランク検定、又は二元配置分散分析を使用して比較される。エラーバー、s.e.m。

20

【図11B】疾患逆転が、全身免疫を損なうことのない同族B細胞及び局所CD11b⁺細胞に対するT_R1サイトカインの効果に関与することを示す。図11Bは、2.5mi/I A^{g7}-NPで処置したNOD宿主におけるNOD I110^{GFP}ドナーからの2.5miパルス脾臓B細胞による、IL-10（eGFP）の発現及びCD5とCD1dのアップレギュレーションを示す。データは、Mann-Whitney U検定、ログランク検定、又は二元配置分散分析を使用して比較される。エラーバー、s.e.m。

【図11C】疾患逆転が、全身免疫を損なうことのない同族B細胞及び局所CD11b⁺細胞に対するT_R1サイトカインの効果に関与することを示す。図11Cは、図11Bの平均結果を示す（左から、n=4、3、3、及び7）。データは、Mann-Whitney U検定、ログランク検定、又は二元配置分散分析を使用して比較される。エラーバー、s.e.m。

30

【図11D】疾患逆転が、全身免疫を損なうことのない同族B細胞及び局所CD11b⁺細胞に対するT_R1サイトカインの効果に関与することを示す。図11Dは、単独のままの、或いはPLN CD19⁺細胞を注入した、T細胞で再構成されたNOD scid宿主における糖尿病の発生率を示す（上部から、n=7、13、及び7）。データは、Mann-Whitney U検定、ログランク検定、又は二元配置分散分析を使用して比較される。エラーバー、s.e.m。

40

【図11E】疾患逆転が、全身免疫を損なうことのない同族B細胞及び局所CD11b⁺細胞に対するT_R1サイトカインの効果に関与することを示す。図11Eは、CD19⁺及び/又はCD4⁺細胞を注入した、T細胞で再構成されたNOD scid宿主における糖尿病の発生率を示す（上部から、n=7、6、3、7、8、11、及び13）。データは、Mann-Whitney U検定、ログランク検定、又は二元配置分散分析を使用して比較される。エラーバー、s.e.m。

【図11F】疾患逆転が、全身免疫を損なうことのない同族B細胞及び局所CD11b⁺細胞に対するT_R1サイトカインの効果に関与することを示す。図11Fは、LPSに処置した2.5mi/I A^{g7}-NPで処置したNODマウスのPLN及びMLNのCD11b⁺細胞の、サイトカインとケモカインのプロファイルを示す（各々、n=3-4）。デ

50

ータは、Mann-Whitney U検定、ログランク検定、又は二元配置分散分析を使用して比較される。エラーバー、s. e. m。

【図11G】疾患逆転が、全身免疫を損なうことのない同族B細胞及び局所CD11b+細胞に対する T_R1 サイトカインの効果に關与することを示す。図11Gは、ワクシニアウイルス感染の4日後及び14日後の未処置のNODマウスと比較した、脾臓における四量体 $^{+}CD4^{+}T$ 細胞のパーセンテージ（左）、及び、処置されたマウスの卵巣のウイルス力価（右）を示す（1つの群につき $n=3$ ）。データは、Mann-Whitney U検定、ログランク検定、又は二元配置分散分析を使用して比較される。エラーバー、s. e. m。

【図11H】疾患逆転が、全身免疫を損なうことのない同族B細胞及び局所CD11b+細胞に対する T_R1 サイトカインの効果に關与することを示す。図11Hは、キーホールリンペットヘモシアニン（KLH）-DNPで免疫化された、処置済み及び未処置のNODマウスにおける脾臓における四量体 $^{+}CD4^{+}T$ 細胞のパーセンテージ（左）、及び血清抗-ジニトロフェニル（DNP）抗体力価（右）を示す（1つの群につき $n=3-5$ ）。データは、Mann-Whitney U検定、ログランク検定、又は二元配置分散分析を使用して比較される。エラーバー、s. e. m。データは、Mann-Whitney U検定、ログランク検定、又は二元配置分散分析を使用して比較される。エラーバー、s. e. m。

【図12A】pMHCII-NPに応じて生じる T_R1 様CD4 ^{+}T 細胞が、抗原を受けた（experienced）前駆体に由来することを示す。図12Aは、IGRP₄₋₂₂/IA^{g7}-（ $n=4$ と7）又は2.5mi/IA^{g7}-NP（ $n=6$ と9）で処置されたNODマウスと比較した、高血糖NOD-G6pc2 $^{-/-}$ における四量体 $^{+}CD4^{+}T$ 細胞のパーセンテージを示す。P値は、Mann-WhitneyのU検定、又はログランク（Mantel-Cox）検定を介して計算された。エラーバー、s. e. m。

【図12B】pMHCII-NPに応じて生じる T_R1 様CD4 ^{+}T 細胞が、抗原を受けた前駆体に由来することを示す。図12Bは、pMHC-NP治療に応じた、高血糖NOD-G6pc2 $^{-/-}$ マウスにおける血中グルコースレベルを示す（1つの群につき $n=4-6$ ）。P値は、Mann-WhitneyのU検定、又はログランク（Mantel-Cox）検定を介して計算された。エラーバー、s. e. m。

【図12C】pMHCII-NPに応じて生じる T_R1 様CD4 ^{+}T 細胞が、抗原を受けた前駆体に由来することを示す。図12Cは、異なるインビトロの刺激に応じたBDC2.5 NOD-Foxp3-eGFPマウスからの抗CD3/抗CD28 mAb活性化eGFP-CD4 ^{+}T 細胞による、 T_R1 転写物のアップレギュレーションを示す（各々、 $n=4$ のマウス）。P値は、Mann-WhitneyのU検定、又はログランク（Mantel-Cox）検定を介して計算された。エラーバー、s. e. m。

【図12D】pMHCII-NPに応じて生じる T_R1 様CD4 ^{+}T 細胞が、抗原を受けた前駆体に由来することを示す。図12Dは、インビボでの2.5mi/IA^{g7}-NPに応じた、ナイーブ又は記憶BDC2.5 CD4 ^{+}T 細胞における T_R1 関連転写物の変化を示す（左から、 $n=6$ 、6、5、及び4）。P値は、Mann-WhitneyのU検定、又はログランク（Mantel-Cox）検定を介して計算された。エラーバー、s. e. m。

【図12E】pMHCII-NPに応じて生じる T_R1 様CD4 ^{+}T 細胞が、抗原を受けた前駆体に由来することを示す。図12Eは、図12DのThy1^b+細胞のLAG-3及びCD49bプロファイル（青；赤色におけるアイソタイプ対照と比較される）を示す。P値は、Mann-WhitneyのU検定、又はログランク（Mantel-Cox）検定を介して計算された。エラーバー、s. e. m。

【図12F】pMHCII-NPに応じて生じる T_R1 様CD4 ^{+}T 細胞が、抗原を受けた前駆体に由来することを示す。図12Fは、2.5mi/IA^{g7}-NPに応じたNOD.Thy1^a宿主における、CFSEで標識化された記憶BDC2.5 CD4 ^{+}T 細胞

10

20

30

40

50

胞の増殖を示す。P値は、Mann-WhitneyのU検定、又はログランク (Mantel-Cox) 検定を介して計算された。エラーバー、s. e. m。

【図12G】pMHC I I-NPに応じて生じる T_R 1様 $CD4^+$ T細胞が、抗原を受けた前駆体に由来することを示す。図12Gは、ナイーブ又は記憶 $BDC2.5$ $CD4^+$ T細胞を注入され、且つ $2.5mi/I A^g7$ -NPの隔週毎の投薬で処置され ($n=4$ と3) 又は未処置のままの、T細胞で再構成されたNOD scid宿主における、糖尿病の発生率を示す。P値は、Mann-WhitneyのU検定、又はログランク (Mantel-Cox) 検定を介して計算された。エラーバー、s. e. m。

【図13A】ヒトT1D関連pMHC-NPが、ヒトPBMC移植NSG宿主における同族 T_R 1様 $CD4^+$ T細胞を増殖させることを示す。図13Aは、 $DR4^+$ T1D患者からのPBMCを生着したNSGマウスにおける、 $GAD_{555-567}(557I)/DR4$ -NP (上部) 又は $PP1_{76-90}(88S)/DR4$ -NP (下部) による、同族 $CD4^+$ T細胞の増殖を示す。P値は、Mann-Whitney U検定又はピアソン相関性試験により計算された。エラーバー、s. e. m。

【図13B】ヒトT1D関連pMHC-NPが、ヒトPBMC移植NSG宿主における同族 T_R 1様 $CD4^+$ T細胞を増殖させることを示す。図13Bは、図13Aの下部のサンプル上での $CD49b$ 及びLAG-3のマーカーの発現を示す。P値は、Mann-Whitney U検定又はピアソン相関性試験により計算された。エラーバー、s. e. m。

【図13C】ヒトT1D関連pMHC-NPが、ヒトPBMC移植NSG宿主における同族 T_R 1様 $CD4^+$ T細胞を増殖させることを示す。図13Cは、 $IGRP_{13-25}/DR3$ -NPでの治療に応じた、 $DR3^+$ T1D患者からのPBMCを移植したNSGマウスにおける同族 T_R 1様 $CD4^+$ T細胞の増殖を示す。P値は、Mann-Whitney U検定又はピアソン相関性試験により計算された。エラーバー、s. e. m。

【図13D】ヒトT1D関連pMHC-NPが、ヒトPBMC移植NSG宿主における同族 T_R 1様 $CD4^+$ T細胞を増殖させることを示す。図13Dは、処置に応じた、T1D PBMCを移植したマウスにおける四量体 $^+CD4^+$ T細胞のパーセンテージ (左) と数 (右) を示す (左の記号説明から、処置当たりの脾臓とPLNに関する $n=9/6$ 、 $7/6$ 、及び $14/1$)。P値は、Mann-Whitney U検定又はピアソン相関性試験により計算された。エラーバー、s. e. m。

【図13E】ヒトT1D関連pMHC-NPが、ヒトPBMC移植NSG宿主における同族 T_R 1様 $CD4^+$ T細胞を増殖させることを示す。図13Eは、 $IGRP_{13-25}/DR3$ -NP (各々、 $n=3$) で処置されたマウスからの $IGRP_{13-25}/DR3$ 四量体 $^+CD4^+$ T細胞における $Il10$ mRNAの発現を示す。P値は、Mann-Whitney U検定又はピアソン相関性試験により計算された。エラーバー、s. e. m。

【図13F】ヒトT1D関連pMHC-NPが、ヒトPBMC移植NSG宿主における同族 T_R 1様 $CD4^+$ T細胞を増殖させることを示す。図13Fは、レスポンドマウスのPLNが、他の群と比較してリンパ球の数の増大を含んでいたことを示す (上部の記号説明から、 $n=6$ 、 3 、 4 、 3)。P値は、Mann-Whitney U検定又はピアソン相関性試験により計算された。エラーバー、s. e. m。

【図13G】ヒトT1D関連pMHC-NPが、ヒトPBMC移植NSG宿主における同族 T_R 1様 $CD4^+$ T細胞を増殖させることを示す。図13Gは、PLNにおける $IGRP_{13-25}/DR3$ 四量体 $^+$ 細胞の絶対数と、 $IGRP_{13-25}/DR3$ -NPで処置したマウスのPLNのB細胞のパーセンテージ或いは絶対数との間の、相関性を示す ($n=6$ 及び 7)。P値は、Mann-Whitney U検定又はピアソン相関性試験により計算された。エラーバー、s. e. m。

【図13H】ヒトT1D関連pMHC-NPが、ヒトPBMC移植NSG宿主における同族 T_R 1様 $CD4^+$ T細胞を増殖させることを示す。図13Hは、脾臓における $IGRP_{13-25}/DR3$ 四量体 $^+$ 細胞の絶対数と、 $IGRP_{13-25}/DR3$ -NPで処置

10

20

30

40

50

したマウスの脾臓のB細胞のパーセンテージ或いは絶対数との間の、相関性を示す（ $n = 6$ 及び 7 ）。P値は、Mann-Whitney U検定又はピアソン相関性試験により計算された。エラーバー、s. e. m。

【図13I】ヒトT1D関連pMHC-NPが、ヒトPBMC移植NSG宿主における同族 T_R1 様 $CD4^+$ T細胞を増殖させることを示す。図13Iは、IGRP₁₃₋₂₅/DR3-NPで処置された、hPBMCを移植したNSGマウスのPLN又は脾臓から分離された、（エキソピボで24時間）LPSで刺激された $CD19^+$ 細胞によるIL-10の分泌を示す（各々、 $n = 3$ ）。P値は、Mann-Whitney U検定又はピアソン相関性試験により計算された。エラーバー、s. e. m。

【図14A】pMHCII-NP治療による同族 T_R1 様 $CD4^+$ T細胞の持続的増殖が、抗原提示、PLNにおける非同族自己反応性T細胞の活性化、及び膵島炎の進行を抑えることにより、糖尿病NODマウスにおける正常なグルコース恒常性を回復することを示す。図14A（左上）は、抗 $CD25$ mAbで処置されたNOD Foxp3-eGFPマウスにおける、 $2.5\text{ mi} / \text{IA}^{\text{g}7}$ -NPによる同族 $CD4^+$ T細胞の増殖を示す。データは、腹腔内の $500\text{ }\mu\text{g}$ の枯渇する抗 $CD25$ mAbで1週間に3回処置される、8週齢のマウス、又は、10週齢で始まる $2.5\text{ mi} / \text{IA}^{\text{g}7}$ -NPの10回の投与後（1週につき2回の投与；各々 $n = 4$ のマウス）の対照の抗HPRN mAbに対応する。下部において、抗 $CD25$ mAbで処置したマウスからの四量体 $^+CD4^+$ T細胞は、 T_R1 マーカーを発現させる。右は、循環する $\text{FOXP}3^+eGFP^+CD4^+$ （上部）及び $CD25^+CD4^+$ 細胞（下部）のパーセンテージである。P値は、Mann-WhitneyのU検定、ログランク（Mantel-Cox）検定、又は二元配置分散分析により計算された。データは、平均 $\pm$ s. e. mである。

【図14B】pMHCII-NP治療による同族 T_R1 様 $CD4^+$ T細胞の持続的増殖が、抗原提示、PLNにおける非同族自己反応性T細胞の活性化、及び膵島炎の進行を抑えることにより、糖尿病NODマウスにおける正常なグルコース恒常性を回復することを示す。図14Bは、 $2.5\text{ mi} / \text{IA}^{\text{g}7}$ -NPで処置されたマウスから選別された四量体 $^+CD4^+$ T細胞が増殖し、及び、 2.5 mi ペプチドパルスDCでの刺激に応じて、IL-10、並びにより少ない程度までIFN γ を生成することを示す（ $n = 3$ のマウス）。P値は、Mann-WhitneyのU検定、ログランク（Mantel-Cox）検定、又は二元配置分散分析により計算された。データは、平均 $\pm$ s. e. mである。

【図14C】pMHCII-NP治療による同族 T_R1 様 $CD4^+$ T細胞の持続的増殖が、抗原提示、PLNにおける非同族自己反応性T細胞の活性化、及び膵島炎の進行を抑えることにより、糖尿病NODマウスにおける正常なグルコース恒常性を回復することを示す。図14Cは、遺伝子導入又は野生型のNODマウスからの四量体 $^+CD4^+$ T細胞と比較した、BDC2.5 NOD Foxp3-eGFPマウスからの四量体 $^+CD4^+$ T細胞上の代表的な細胞表面 $CD49b$ 及びLAG-3のプロファイルを示す（ $n = 4$ ）。P値は、Mann-WhitneyのU検定、ログランク（Mantel-Cox）検定、又は二元配置分散分析により計算された。データは、平均 $\pm$ s. e. mである。

【図14D】pMHCII-NP治療による同族 T_R1 様 $CD4^+$ T細胞の持続的増殖が、抗原提示、PLNにおける非同族自己反応性T細胞の活性化、及び膵島炎の進行を抑えることにより、糖尿病NODマウスにおける正常なグルコース恒常性を回復することを示す。図14Dは、 $2.5\text{ mi} / \text{IA}^{\text{g}7}$ -NP（ 1 ml につき $25\text{ }\mu\text{g}$ のpMHC）対 2.5 mi ペプチド（ $10\text{ }\mu\text{g ml}^{-1}$ ）又は $2.5\text{ mi} / \text{IA}^{\text{g}7}$ 単量体（ 1 ml につき $25\text{ }\mu\text{g}$ のpMHC）に応じた、BDC2.5 NOD Foxp3-eGFPマウスからの抗 $CD3$ /抗 $CD28$ mAb-活性化BDC2.5 $CD4^+$ T細胞上での、 $CD49b$ 及びLAG-3のアプレギュレーションを示す。P値は、Mann-WhitneyのU検定、ログランク（Mantel-Cox）検定、又は二元配置分散分析により計算された。データは、平均 $\pm$ s. e. mである。

【図14E】pMHCII-NP治療による同族 T_R1 様 $CD4^+$ T細胞の持続的増殖が、抗原提示、PLNにおける非同族自己反応性T細胞の活性化、及び膵島炎の進行を抑え

ることにより、糖尿病NODマウスにおける正常なグルコース恒常性を回復することを示す。図14Eは、CD49b及びLAG-3の発現に応じて2.5mi/IA^{g7}-NPに応じた、BDC2.5 NOD I110^{GFP}マウスからの抗CD3/抗CD28 mAb-活性化BDC2.5 CD4⁺T細胞におけるeGFP (IL-10) のアップレギュレーションを示す。P値は、Mann-WhitneyのU検定、ログランク (Mantel-Cox) 検定、又は二元配置分散分析により計算された。データは、平均±s.e.mである。

【図14F】pMHCII-NP治療による同族T_R1様CD4⁺T細胞の持続的増殖が、抗原提示、PLNにおける非同族自己反応性T細胞の活性化、及び膵島炎の進行を抑えることにより、糖尿病NODマウスにおける正常なグルコース恒常性を回復することを示す。図14Fは、CD49b及びLAG-3の発現（左、代表的なプロファイル；右、eGFP MFIの値）に応じて2.5mi/IA^{g7}-NPで処置されたNOD I110^{GFP}マウス（5週間にわたって1週当たり2回の投与）のCD4⁺T細胞におけるeGFP (IL-10) の発現を示す（n=8）。P値は、Mann-WhitneyのU検定、ログランク (Mantel-Cox) 検定、又は二元配置分散分析により計算された。データは、平均±s.e.mである。

【図14G】pMHCII-NP治療による同族T_R1様CD4⁺T細胞の持続的増殖が、抗原提示、PLNにおける非同族自己反応性T細胞の活性化、及び膵島炎の進行を抑えることにより、糖尿病NODマウスにおける正常なグルコース恒常性を回復することを示す。図14Gは、四量体⁻又は四量体⁺CD4⁺T細胞の存在下、及びmAb、ラットIgG（陰性対照）又は1-メチル-1-トリプトファン（1-MT；IDO阻害剤）の存在下又は欠如下での、2.5mi/NRP-V7-ペプチドパルス又は非パルスDCに応じた、CFSE-標識化8.3-TCR-遺伝子導入CD8⁺T細胞（IGRP₂₀₆₋₂₁₄/NRP-V7に特異的）の増殖を示す。データは、1つの条件につき3-7の実験における細胞増殖の平均に対応する。P値は、Mann-WhitneyのU検定、ログランク (Mantel-Cox) 検定、又は二元配置分散分析により計算された。データは、平均±s.e.mである。

【図14H】pMHCII-NP治療による同族T_R1様CD4⁺T細胞の持続的増殖が、抗原提示、PLNにおける非同族自己反応性T細胞の活性化、及び膵島炎の進行を抑えることにより、糖尿病NODマウスにおける正常なグルコース恒常性を回復することを示す。図14Hは、2.5mi/IA^{g7}-NP、IGRP₄₋₂₂/IA^{g7}-NP、IGRP₁₂₈₋₁₄₅/IA^{g7}-NP、又はHEL14-22/IA^{g7}-NP（1つの群につきn=6-9）、IGRP₄₋₂₂ペプチド又はIGRP₄₋₂₂ペプチド-NP（各々、n=9、4、5）で処置された、自発的に高血糖の（>11mM）のメスのNODマウスの血中グルコースレベルの変化を示す。マウスは、4週連続にわたり不可逆的に高血糖又は正常血糖になるまで（その時点で処置は取り止められる）、1週につき2回の投与を受けた。P値は、Mann-WhitneyのU検定、ログランク (Mantel-Cox) 検定、又は二元配置分散分析により計算された。データは、平均±s.e.mである。

【図14I】pMHCII-NP治療による同族T_R1様CD4⁺T細胞の持続的増殖が、抗原提示、PLNにおける非同族自己反応性T細胞の活性化、及び膵島炎の進行を抑えることにより、糖尿病NODマウスにおける正常なグルコース恒常性を回復することを示す。図14Iは、（4週間連続の標準血糖の後の）治療の取り止め後の、2.5mi/IA^{g7}-NP、IGRP₄₋₂₂/IA^{g7}-NP、又はIGRP₁₂₈₋₁₄₅/IA^{g7}-NPによる処置により、安定した標準血糖を与えられた高血糖のメスのNODマウスにおける疾患再発の発生率とタイミングを示す。データは、図9Gにおけるレスポンドマウスに対応する。P値は、Mann-WhitneyのU検定、ログランク (Mantel-Cox) 検定、又は二元配置分散分析により計算された。データは、平均±s.e.mである。

【図14J】pMHCII-NP治療による同族T_R1様CD4⁺T細胞の持続的増殖が

10

20

30

40

50

、抗原提示、PLNにおける非同族自己反応性T細胞の活性化、及び膵島炎の進行を抑えることにより、糖尿病NODマウスにおける正常なグルコース恒常性を回復することを示す。図14Jは、50週齢までに標準血糖に戻ったpMHC-NPで処置されたマウス（ $n=6$ ）対新たに糖尿病のマウス（ $n=12$ ）及び非糖尿病の年齢が一致した未処置の対照（ $n=10$ ）における、食後の血清インスリンレベルを示す。P値は、Mann-WhitneyのU検定、ログランク（Mantel-Cox）検定、又は二元配置分散分析により計算された。データは、平均±s.e.mである。

【図14K】pMHCII-NP治療による同族 T_R1 様 $CD4^+$ T細胞の持続的増殖が、抗原提示、PLNにおける非同族自己反応性T細胞の活性化、及び膵島炎の進行を抑えることにより、糖尿病NODマウスにおける正常なグルコース恒常性を回復することを示す。図14Kは、図14Hのマウスの腹膜内ブドウ糖負荷試験（IPGTT）を示す。P値は、Mann-WhitneyのU検定、ログランク（Mantel-Cox）検定、又は二元配置分散分析により計算された。データは、平均±s.e.mである。

【図14L】pMHCII-NP治療による同族 T_R1 様 $CD4^+$ T細胞の持続的増殖が、抗原提示、PLNにおける非同族自己反応性T細胞の活性化、及び膵島炎の進行を抑えることにより、糖尿病NODマウスにおける正常なグルコース恒常性を回復することを示す。図14Lは、図14Kに示されるIPGTTにおける曲線下面積（AUC）を示す。P値は、Mann-WhitneyのU検定、ログランク（Mantel-Cox）検定、又は二元配置分散分析により計算された。データは、平均±s.e.mである。

【図14M】pMHCII-NP治療による同族 T_R1 様 $CD4^+$ T細胞の持続的増殖が、抗原提示、PLNにおける非同族自己反応性T細胞の活性化、及び膵島炎の進行を抑えることにより、糖尿病NODマウスにおける正常なグルコース恒常性を回復することを示す。図14Mは、図14Kにおけるマウスに対応するIPGTT血清インスリンを示す。P値は、Mann-WhitneyのU検定、ログランク（Mantel-Cox）検定、又は二元配置分散分析により計算された。データは、平均±s.e.mである。

【図14N】pMHCII-NP治療による同族 T_R1 様 $CD4^+$ T細胞の持続的増殖が、抗原提示、PLNにおける非同族自己反応性T細胞の活性化、及び膵島炎の進行を抑えることにより、糖尿病NODマウスにおける正常なグルコース恒常性を回復することを示す。図14Nは、50週齢までに標準血糖に戻った $2.5\text{mi/I A}^{\text{g}7}$ -NPで処置されたマウス、非糖尿病の年齢が一致した未処置の対照、及び新しく糖尿病になったマウスのMLNと比較した、PLNにおけるCFSEで標識化された $\text{IGRP}_{206-214}$ 反応性 $8.3\text{-CD}8^+$ T細胞の増殖を示す。左のパネルは代表的なFACSプロファイルを示す。右のパネルは、非排出MLNにおけるバックグラウンド増殖値の控除の後の、PLNにおける細胞増殖のパーセンテージを比較する（1つの群につき $n=6-8$ のマウス）。P値は、Mann-WhitneyのU検定、ログランク（Mantel-Cox）検定、又は二元配置分散分析により計算された。データは、平均±s.e.mである。

【図15A】異なるT1D関連pMHCII複合体で被覆されたナノ粒子が、疾患プロセスにおいて標的T細胞特異性のエピトープの優位又は役割にかかわらず、同様の程度にまでインビボで同族 T_R1 様 $CD4^+$ T細胞を増殖させることを示す。図15Aは、新たに糖尿病になったマウス（ $n=5-6$ ）と非糖尿病の年齢が一致した未処置の対照（ $n=4-6$ ）と比較した、50週齢までに標準血糖に戻った $2.5\text{mi/I A}^{\text{g}7}$ -NPで処置されたマウス（リンパ器官当たり $n=5-6$ のマウス）、或いは再発したマウス（ $n=1-2$ ）のPLN、MLN、及び骨髄（BM）における四量体 $^+CD4^+$ T細胞のパーセンテージを示す。P値は、Mann-Whitney U検定により計算された。データは、平均±s.e.mである。

【図15B】異なるT1D関連pMHCII複合体で被覆されたナノ粒子が、疾患プロセスにおいて標的T細胞特異性のエピトープの優位又は役割にかかわらず、同様の程度にまでインビボで同族 T_R1 様 $CD4^+$ T細胞を増殖させることを示す。図15Bは、2つのT1D関連であるが非同族のpMHCII四量体で染色された、50週齢までに標準血糖に戻った $2.5\text{mi/I A}^{\text{g}7}$ -NPで処置されたマウスの、又は年齢が一致した非糖尿

10

20

30

40

50

病の未処置のマウスの脾臓 $CD4^+$ T細胞における四量体⁺ $CD4^+$ T細胞のパーセンテージを示す（1つの群につき $n=3-4$ ）。P値は、Mann-Whitney U検定により計算された。データは、平均 $\pm$ s. e. mである。

【図15C】異なるT1D関連pMHC II複合体で被覆されたナノ粒子が、疾患プロセスにおいて標的T細胞特異性のエピトープの優位又は役割にかかわらず、同様の程度にまでインビボで同族 T_R1 様 $CD4^+$ T細胞を増殖させることを示す。図15Cは、新たに糖尿病になったマウス（ $n=5-8$ ）と非糖尿病の年齢が一致した未処置の対照（ $n=4-6$ ）と比較した、50週齢までに標準血糖に戻った $IGRP_{4-22}/IA^{g7-NP}$ で処置されたマウス（リンパ器官当たり $n=5-6$ のマウス）の血液、脾臓、PLN、MLN、及び骨髄における四量体⁺ $CD4^+$ T細胞のパーセンテージを示す。P値は、Mann-Whitney U検定により計算された。データは、平均 $\pm$ s. e. mである。

【図15D】異なるT1D関連pMHC II複合体で被覆されたナノ粒子が、疾患プロセスにおいて標的T細胞特異性のエピトープの優位又は役割にかかわらず、同様の程度にまでインビボで同族 T_R1 様 $CD4^+$ T細胞を増殖させることを示す。図15Dは、新たに糖尿病になったマウス（ $n=4-7$ ）と非糖尿病の年齢が一致した未処置の対照（ $n=5-7$ ）と比較した、50週齢までに標準血糖に戻った $IGRP_{128-145}/IA^{g7-NP}$ で処置されたマウス（リンパ器官当たり $n=5-6$ のマウス）の血液、脾臓、PLN、MLN、及び骨髄における四量体⁺ $CD4^+$ T細胞のパーセンテージを示す。P値は、Mann-Whitney U検定により計算された。データは、平均 $\pm$ s. e. mである。

【図15E】異なるT1D関連pMHC II複合体で被覆されたナノ粒子が、疾患プロセスにおいて標的T細胞特異性のエピトープの優位又は役割にかかわらず、同様の程度にまでインビボで同族 T_R1 様 $CD4^+$ T細胞を増殖させることを示す。図15Eは、未処置のNODマウスと比較した、 $IGRP_{4-22}/IA^{g7-NP}$ 及び $IGRP_{128-145}/IA^{g7-NP}$ で処置されたマウスの脾臓 $CD4^+$ T細胞に関する、代表的な $IGRP_{4-22}/IA^{g7}$ 、 $IGRP_{128-145}/IA^{g7}$ 、及び $GPI_{282-292}/IA^{g7}$ の四量体染色プロファイルを示す。P値は、Mann-Whitney U検定により計算された。データは、平均 $\pm$ s. e. mである。

【図15F】異なるT1D関連pMHC II複合体で被覆されたナノ粒子が、疾患プロセスにおいて標的T細胞特異性のエピトープの優位又は役割にかかわらず、同様の程度にまでインビボで同族 T_R1 様 $CD4^+$ T細胞を増殖させることを示す。図15Fは、 $IGRP_{4-22}/IA^{g7-NP}$ 又は $IGRP_{128-145}/IA^{g7-NP}$ で治療されたマウス、非同族pMHC II四量体で染色された HEL_{14-22}/IA^{g7-NP} で処置され且つ年齢が一致した非糖尿病の未処置のマウスの、血液 $CD4^+$ T細胞のパーセンテージを示す（1つの群につき $n=3-7$ ）。P値は、Mann-Whitney U検定により計算された。データは、平均 $\pm$ s. e. mである。

【図15G】異なるT1D関連pMHC II複合体で被覆されたナノ粒子が、疾患プロセスにおいて標的T細胞特異性のエピトープの優位又は役割にかかわらず、同様の程度にまでインビボで同族 T_R1 様 $CD4^+$ T細胞を増殖させることを示す。図15Gは、 $IGRP_{128-145}/IA^{g7-NP}$ （上部）及び $IGRP_{4-22}/IA^{g7-NP}$ （下部）で処置されたマウスの四量体⁺ $CD4^+$ T細胞が、具体的にcpm（カウント毎分）で $IGRP_{4-22}$ 又は $IGRP_{128-145}$ ペプチド-パルスDCそれぞれでの刺激（各々 $n=3$ のマウス）に応じて、増殖し、且つ、IL-10を生成することを示す。P値は、Mann-Whitney U検定により計算された。データは、平均 $\pm$ s. e. mである。

【図15H】異なるT1D関連pMHC II複合体で被覆されたナノ粒子が、疾患プロセスにおいて標的T細胞特異性のエピトープの優位又は役割にかかわらず、同様の程度にまでインビボで同族 T_R1 様 $CD4^+$ T細胞を増殖させることを示す。図15Hは、高血糖の発症時、又は、 $IGRP_{4-22}/IA^{g7-NP}$ 、 $IGRP_{4-22}$ ペプチド、又は $IGRP_{4-22}$ ペプチドで被覆されたナノ粒子での処置後の、NODマウスの血液、脾

10

20

30

40

50

臓、PLN、MLN、及び骨髄のIGRP₄₋₂₂/IA^{g7}四量体⁺CD4⁺T細胞のパーセンテージを示す（1つの器官につきn=5-9のマウス）。P値は、Mann-Whitney U検定により計算された。データは、平均±s.e.mである。

【図16A】EAE関連pMHCII-NPが、同族IL-10分泌T_R1様CD4⁺T細胞を増殖し、且つEAEの確立された臨床的及び病的徴候を改善することを示す。図16Aは、pMOG₃₅₋₅₅で免疫化され、及び、免疫化後14日目に始めてpMOG₃₈₋₄₉/IAb-NP又は被覆されていないナノ粒子で処置されたC57BL/6マウスの平均重量の変化を示す。データは、Mann-Whitney U検定で比較される。データは、平均±s.e.mである。

【図16B】EAE関連pMHCII-NPが、同族IL-10分泌T_R1様CD4⁺T細胞を増殖し、且つEAEの確立された臨床的及び病的徴候を改善することを示す。図16Bは、pMOG₃₅₋₅₅で免疫化され、及び、免疫化後21日目に始めてpMOG₃₈₋₄₉/IAb-NP又は被覆されていないナノ粒子で処置されたC57BL/6マウスの平均重量の変化を示す。データは、Mann-Whitney U検定で比較される。データは、平均±s.e.mである。

【図16C】EAE関連pMHCII-NPが、同族IL-10分泌T_R1様CD4⁺T細胞を増殖し、且つEAEの確立された臨床的及び病的徴候を改善することを示す。図16Cは、図16Aと16Bのマウスの末梢リンパ節、骨髄、及び中枢神経系（CNS）におけるpMOG₃₈₋₄₉/IAb四量体⁺CD4⁺T細胞のパーセンテージを示す。データは、Mann-Whitney U検定で比較される。データは、平均±s.e.mである。

【図16D】EAE関連pMHCII-NPが、同族IL-10分泌T_R1様CD4⁺T細胞を増殖し、且つEAEの確立された臨床的及び病的徴候を改善することを示す。図16Dは、pMOG₃₈₋₄₉/IAb-NPで処置されたマウスの四量体⁺CD4⁺T細胞が増殖し、及び、pMOG₃₈₋₄₉ペプチド-パルスDCでの刺激に応じて、IL-10、並びに少ない程度までIFN γ を生成することを示す。データは、Mann-Whitney U検定で比較される。データは、平均±s.e.mである。

【図16E】EAE関連pMHCII-NPが、同族IL-10分泌T_R1様CD4⁺T細胞を増殖し、且つEAEの確立された臨床的及び病的徴候を改善することを示す。図16E（左及び中央）は、図16Bの未処置及び処置されたマウスの代表的なルクソールファストブルー（LFB）/H&E小脳染色画像を示し、炎症性病巣の存在と脱髄の領域を示している（赤色の矢印）。右は、セクション当たりの炎症性病巣の平均数を示す。データは、4匹の未処置のマウスと5匹の処置されたマウスに対応する。データは、Mann-Whitney U検定で比較される。データは、平均±s.e.mである。

【図16F】EAE関連pMHCII-NPが、同族IL-10分泌T_R1様CD4⁺T細胞を増殖し、且つEAEの確立された臨床的及び病的徴候を改善することを示す。図16Fは、図16Bにおけるマウスの代表的なLFB/H&Eで染色した脊髄のセクションを示す。データは、Mann-Whitney U検定で比較される。データは、平均±s.e.mである。データは、Mann-Whitney U検定で比較される。データは、平均±s.e.mである。

【図17A】EAE又はCIA関連pMHCII-NPが、同族T_R1様CD4⁺T細胞を増殖し、及び、HLA-DR4-IE遺伝子導入C57BL/6 IAb^{nu11}又はC57BL/10.MのマウスにおけるEAE又はCIAの臨床的且つ病的徴候を寛解することを示す。図17Aは、hPLP₁₇₅₋₁₉₂又はhMOG₉₇₋₁₀₈で免疫化され、且つ、（疾患活性について群を同調させるために）マウスが1.5のスコアに到達した日に始めてhPLP₁₇₅₋₁₉₂/DR4-IE又はhMOG₉₇₋₁₀₈/DR4-IE-NP、或いは被覆されていないナノ粒子で処置された、HLA-DR4-IE遺伝子導入C57BL/6 IAb^{nu11}マウスの平均EAEスコアの変化を示す（1つの群につきn=3-4）。データは、Mann-Whitney U検定又は二元配置分散分析で比較される。データは、平均±s.e.mである。

【図17B】EAE又はCIA関連pMHCII-NPが、同族 T_R1 様 $CD4^+$ T細胞を増殖し、及び、HLA-DR4-IE遺伝子導入C57BL/6 IAb^{nu11}又はC57BL/10.MのマウスにおけるEAE又はCIAの臨床的且つ病的徴候を寛解することを示す。図17Bは、図17Aのマウスの脾臓、血液、頸部、及び鼠蹊部のLN及びCNSにおける四量体 $^+CD4^+$ T細胞のパーセンテージを示す。データは、4匹のpMHC-NPで処置されたマウス及び6匹の対照-NPで処置されたマウスに対応する。データは、Mann-Whitney U検定又は二元配置分散分析で比較される。データは、平均±s.e.mである。

【図17C】EAE又はCIA関連pMHCII-NPが、同族 T_R1 様 $CD4^+$ T細胞を増殖し、及び、HLA-DR4-IE遺伝子導入C57BL/6 IAb^{nu11}又はC57BL/10.MのマウスにおけるEAE又はCIAの臨床的且つ病的徴候を寛解することを示す。図17Cは、hPLP₁₇₅₋₁₉₂又はhMOG₉₇₋₁₀₈で免疫化され、及び、マウスが1.5のスコアに到達した時にhPLP₁₇₅₋₁₉₂/DR4-IE-NP、hMOG₉₇₋₁₀₈/DR4-IE-NP、又は被覆されていないナノ粒子で処置された、図17AのHLA-DR4-IE遺伝子導入C57BL/6 IAb^{nu11}マウスの平均重量の変化を示す。データは、Mann-Whitney U検定又は二元配置分散分析で比較される。データは、平均±s.e.mである。

【図17D】EAE又はCIA関連pMHCII-NPが、同族 T_R1 様 $CD4^+$ T細胞を増殖し、及び、HLA-DR4-IE遺伝子導入C57BL/6 IAb^{nu11}又はC57BL/10.MのマウスにおけるEAE又はCIAの臨床的且つ病的徴候を寛解することを示す。図17Dは、図17AのHLA-DR4-IE遺伝子導入C57BL/6 IAb^{nu11}マウスの小脳のLFB/H&E染色を示し、対照と比較してhPLP₁₇₅₋₁₉₂/DR4-IE又はhMOG₉₇₋₁₀₈/DR4-IE-NPで処置されたマウスにおける炎症と脱髄の減少を示す。データは、Mann-Whitney U検定又は二元配置分散分析で比較される。データは、平均±s.e.mである。

【図17E】EAE又はCIA関連pMHCII-NPが、同族 T_R1 様 $CD4^+$ T細胞を増殖し、及び、HLA-DR4-IE遺伝子導入C57BL/6 IAb^{nu11}又はC57BL/10.MのマウスにおけるEAE又はCIAの臨床的且つ病的徴候を寛解することを示す。図17Eは、フォローアップ（10回の投与、5週）の終わりにおける、図10Aのマウス（ウシのコラーゲンで免疫化されたC57BL/10.M HLA-DR4-IEマウス）のリンパ節及び骨髄の四量体 $^+CD4^+$ T細胞のパーセンテージを示す。データは、Mann-Whitney U検定又は二元配置分散分析で比較される。データは、平均±s.e.mである。

【図17F】EAE又はCIA関連pMHCII-NPが、同族 T_R1 様 $CD4^+$ T細胞を増殖し、及び、HLA-DR4-IE遺伝子導入C57BL/6 IAb^{nu11}又はC57BL/10.MのマウスにおけるEAE又はCIAの臨床的且つ病的徴候を寛解することを示す。図17Fは、図10FのhPLP₁₇₅₋₁₉₂で免疫化されたHLA-DR4-IE遺伝子導入C57BL/6 IAb^{nu11}マウスの平均重量の変化を示す。データは、Mann-Whitney U検定又は二元配置分散分析で比較される。データは、平均±s.e.mである。

【図17G】EAE又はCIA関連pMHCII-NPが、同族 T_R1 様 $CD4^+$ T細胞を増殖し、及び、HLA-DR4-IE遺伝子導入C57BL/6 IAb^{nu11}又はC57BL/10.MのマウスにおけるEAE又はCIAの臨床的且つ病的徴候を寛解することを示す。図17Gは、未処置のまま又は被覆されていないNP又はMPで処置された（同じNP/MPの数で）マウスと比較した、hPLP₁₇₅₋₁₉₂で免疫化され、且つ、hPLP₁₇₅₋₁₉₂/DR4-IE-NP、hMOG₉₇₋₁₀₈/DR4-IE-NP、静脈内又は皮下でのhMOG₉₇₋₁₀₈ペプチド（1つの用量につき8 µg）、hMOG₉₇₋₁₀₈/DR4-IE単量体（1つの用量につき25 µg）、hMOG₉₇₋₁₀₈ペプチド-NP（pMHC-NPを介して送達されたモル当量のペプチドを使用する；1つの用量につき0.68 µg）、又はhMOG₉₇₋₁₀₈ペプチド-

10

20

30

40

50

MP（1つの用量につき15 μ gのペプチド）で処置された、HLA-DR4-IE遺伝子導入C57BL/6-IA^{nu11}マウスの小脳の代表的なLFB/H&E染色を示す。データは、Mann-Whitney U検定又は二元配置分散分析で比較される。データは、平均 $\pm$ s.e.mである。

【図17H】EAE又はCIA関連pMHCII-NPが、同族T_R1様CD4⁺T細胞を増殖し、及び、HLA-DR4-IE遺伝子導入C57BL/6-IA^{nu11}又はC57BL/10.MのマウスにおけるEAE又はCIAの臨床的且つ病的徴候を寛解することを示す。図17Hは、未処置のまま又は被覆されていないNP又はMPで処置された（同じNP/MPの数で）マウスと比較した、静脈内又は皮下のhMOG₉₇₋₁₀₈ペプチド（16の用量につき8 μ g）、hMOG₉₇₋₁₀₈/DR4-IE単量体（1つの用量につき25 μ g）、hMOG₉₇₋₁₀₈ペプチド-NP（1つの用量につき0.68 μ gのペプチド）、hMOG₉₇₋₁₀₈ペプチド-MP（1つの用量につき15 μ gのペプチド（Getts, D. R. et al. (2012) Nature Biotechnol. 30:1217-1224））、又は単回用量のhMOG₉₇₋₁₀₈ペプチド-MP（15 μ gのペプチド（Getts, D. R. et al. (2012) Nature Biotechnol. 30:1217-1224））による処置に応じた、hPLP₁₇₅₋₁₉₂で免疫化されたHLA-DR4-IE遺伝子導入C57BL/6-IA^{nu11}マウスの平均EAEスコア及び体重の変化を示す（1つの群につきn=4-5）。1回用量で処置されたマウスのコホートは、疾患の急速進行により、2.5週後に終了しなかった。データは、Mann-Whitney U検定又は二元配置分散分析で比較される。データは、平均 $\pm$ s.e.mである。

【図17I】EAE又はCIA関連pMHCII-NPが、同族T_R1様CD4⁺T細胞を増殖し、及び、HLA-DR4-IE遺伝子導入C57BL/6-IA^{nu11}又はC57BL/10.MのマウスにおけるEAE又はCIAの臨床的且つ病的徴候を寛解することを示す。図17Iは、図17Hのマウスの脾臓、血液、頸部、及び鼠蹊部のLN及び骨髄における四量体⁺CD4⁺T細胞のパーセンテージを示す（1つの群につきn=3-9）。データは、Mann-Whitney U検定又は二元配置分散分析で比較される。データは、平均 $\pm$ s.e.mである。データは、Mann-Whitney U検定又は二元配置分散分析で比較される。データは、平均 $\pm$ s.e.mである。

【図18A】pMHC-NPによる疾患の逆転が、T_R1サイトカインIL-21、IL-10、及びTGF- β により促進され、且つ様々な下流の細胞標的を含むことを示す。図18Aは、IGRP₄₋₂₂/IA^{g7}-NP及び遮断抗-IL-10、抗IFN γ 、又は抗TGF- β mAb或いは抗HRPNラット-Igで処置された、糖尿病NODマウスの血中グルコースレベル(>11 mM)の変化を示す（1つの群につきn=4-6）。P値は、Mann-Whitney U検定又は二元配置分散分析により計算された。データは、平均 $\pm$ s.e.mである。

【図18B】pMHC-NPによる疾患の逆転が、T_R1サイトカインIL-21、IL-10、及びTGF- β により促進され、且つ様々な下流の細胞標的に関与することを示す。図18Bは、脾臓における四量体⁺CD4⁺T細胞のパーセンテージを示す。P値は、Mann-Whitney U検定又は二元配置分散分析により計算された。データは、平均 $\pm$ s.e.mである。

【図18C】pMHC-NPによる疾患の逆転が、T_R1サイトカインIL-21、IL-10、及びTGF- β により促進され、且つ様々な下流の細胞標的に関与することを示す。図18Cは、フォローアップの終わりににおける図11AのマウスのMLNに対するPLNにおけるCFSEで標識化された8.3-CD8⁺T細胞の増殖を示す。P値は、Mann-Whitney U検定又は二元配置分散分析により計算された。データは、平均 $\pm$ s.e.mである。

【図18D】pMHC-NPによる疾患の逆転が、T_R1サイトカインIL-21、IL-10、及びTGF- β により促進され、且つ様々な下流の細胞標的に関与することを示

す。図18Dは、 $2.5\text{mi/I A}^{g7}\text{-NP}$ に応じた、高血糖NOD、NOD I l l 0-/- 、及びNOD I f n g-/- マウス（1つの群につき $n=3-6$ ）における血中グルコースの変化を示す。P値は、Mann-Whitney U検定又は二元配置分散分析により計算された。データは、平均 $\pm$ s. e. mである。

【図18E】pMHC-NPによる疾患の逆転が、 T_R 1サイトカインIL-21、IL-10、及びTGF- β により促進され、且つ様々な下流の細胞標的に関与することを示す。図18Eは、脾臓における四量体 $^+CD4^+$ T細胞のパーセンテージを示す。P値は、Mann-Whitney U検定又は二元配置分散分析により計算された。データは、平均 $\pm$ s. e. mである。

【図18F】pMHC-NPによる疾患の逆転が、 T_R 1サイトカインIL-21、IL-10、及びTGF- β により促進され、且つ様々な下流の細胞標的に関与することを示す。図18Fは、フォローアップの終わりににおける図18DのマウスのMLNに対するPLNにおけるCFSEで標識化された 8.3-CD8^+ T細胞の増殖（図18F）を示す。P値は、Mann-Whitney U検定又は二元配置分散分析により計算された。データは、平均 $\pm$ s. e. mである。

【図18G】pMHC-NPによる疾患の逆転が、 T_R 1サイトカインIL-21、IL-10、及びTGF- β により促進され、且つ様々な下流の細胞標的に関与することを示す。図18Gは、pMHC-NP、ラット-IgG、又は遮断mAbで処置されたマウスのEAEスコアを示す（1つの群につき $n=4$ ）。P値は、Mann-Whitney U検定又は二元配置分散分析により計算された。データは、平均 $\pm$ s. e. mである。

【図18H】pMHC-NPによる疾患の逆転が、 T_R 1サイトカインIL-21、IL-10、及びTGF- β により促進され、且つ様々な下流の細胞標的に関与することを示す。図18Hは、図18GのHLA-DR4-IE遺伝子導入C57BL/6 $\text{I A b}^{n u 11}$ マウスの小脳のLFB/H&E染色を示し、遮断抗IL-10、抗TGF- β 、又は抗IL-21R mAbに対してhPLP $_{175-192}$ /DR4-IE-NP、及びラット-IgGで処置されたマウスにおける炎症と脱髄の差異を強調している。P値は、Mann-Whitney U検定又は二元配置分散分析により計算された。データは、平均 $\pm$ s. e. mである。

【図18I】pMHC-NPによる疾患の逆転が、 T_R 1サイトカインIL-21、IL-10、及びTGF- β により促進され、且つ様々な下流の細胞標的に関与することを示す。図18Iは、図18GのHLA-DR4-IE遺伝子導入C57BL/6 $\text{I A b}^{n u 11}$ マウスの平均体重の変化を示す。P値は、Mann-Whitney U検定又は二元配置分散分析により計算された。データは、平均 $\pm$ s. e. mである。

【図18J】pMHC-NPによる疾患の逆転が、 T_R 1サイトカインIL-21、IL-10、及びTGF- β により促進され、且つ様々な下流の細胞標的に関与することを示す。図18Jは、図18Gのマウスの脾臓、血液、頸部、及び鼠蹊部のLNにおける四量体 $^+CD4^+$ T細胞のパーセンテージを示す（1つの群につき $n=4$ ）。P値は、Mann-Whitney U検定又は二元配置分散分析により計算された。データは、平均 $\pm$ s. e. mである。

【図18K】pMHC-NPによる疾患の逆転が、 T_R 1サイトカインIL-21、IL-10、及びTGF- β により促進され、且つ様々な下流の細胞標的に関与することを示す。図18Kは、pMOG $_{35-55}$ で免疫化され、且つ、（疾患活性に関して群を同調させるために）マウスが1.5のスコアに到達した日に始めてpMOG $_{38-49}$ /IAb-NP又は被覆されていないナノ粒子で処置されたC57BL/6 I l l 2 7 r-/- マウスの平均EAEスコアの変化を示す（それぞれ $n=7$ と4）。P値は、Mann-Whitney U検定又は二元配置分散分析により計算された。データは、平均 $\pm$ s. e. mである。

【図18L】pMHC-NPによる疾患の逆転が、 T_R 1サイトカインIL-21、IL-10、及びTGF- β により促進され、且つ様々な下流の細胞標的に関与することを示す。図18Lは、pMOG $_{35-55}$ で免疫化され、且つ、（疾患活性に関して群を同調

10

20

30

40

50

させるために) マウスが 1. 5 のスコアに到達した日に始めて pMOC₃₈₋₄₉/IBA_{b-NP}又は被覆されていないナノ粒子で処置された C57BL/6 IL27r^{-/-}マウスの平均体重の変化を示す(それぞれ n=7 と 4)。P 値は、Mann-Whitney U 検定又は二元配置分散分析により計算された。データは、平均±s. e. mである。

【図 18M】pMHC-NP による疾患の逆転が、T_R1 サイトカイン IL-21、IL-10、及び TGF-β により促進され、且つ様々な下流の細胞標的に関与することを示す。図 18M は、小脳の代表的な IBA1 及び LFB/H&E 染色、及び、図 18K のマウスの対応する相対的階級スコアを示す(それぞれ n=3 と 4)。P 値は、Mann-Whitney U 検定又は二元配置分散分析により計算された。データは、平均±s. e. mである。

10

【図 18N】pMHC-NP による疾患の逆転が、T_R1 サイトカイン IL-21、IL-10、及び TGF-β により促進され、且つ様々な下流の細胞標的に関与することを示す。図 18N は、図 18K のマウスの脾臓、血液、鼠蹊部の LN、及び骨髄における四量体⁺CD4⁺T 細胞のパーセンテージ(左)、及び四量体⁺対四量体⁻細胞の代表的な CD49b 及び LAG-3 染色プロファイル(右)を示す。P 値は、Mann-Whitney U 検定又は二元配置分散分析により計算された。データは、平均±s. e. mである。

【図 18O】pMHC-NP による疾患の逆転が、T_R1 サイトカイン IL-21、IL-10、及び TGF-β により促進され、且つ様々な下流の細胞標的に関与することを示す。図 18O は、2. 5mi/IA^{g7}-NP 又は HEL₁₄₋₂₂/IA^{g7}-NP で処置されたマウスの PLN 又は MLN における B220⁺細胞のパーセンテージを示す(1つの群につき n=4)。P 値は、Mann-Whitney U 検定又は二元配置分散分析により計算された。データは、平均±s. e. mである。

20

【図 18P】pMHC-NP による疾患の逆転が、T_R1 サイトカイン IL-21、IL-10、及び TGF-β により促進され、且つ様々な下流の細胞標的に関与することを示す。図 18P は、合計の pMHC 用量(0. 75-25 μg pMHC の合計)の範囲にわたる、2. 5mi/IA^{g7}-NP で処置されたマウスの付加的なコホートにおける、PLN のパーセンテージと、脾臓 B220⁺細胞のパーセンテージと、2. 5mi/IA^{g7}四量体⁺CD4⁺T 細胞のパーセンテージとの間の相関性を示す(n=24-28)。

30

【図 18Q】pMHC-NP による疾患の逆転が、T_R1 サイトカイン IL-21、IL-10、及び TGF-β により促進され、且つ様々な下流の細胞標的に関与することを示す。図 18Q の左は、未処置の NOD マウス又は 2. 5mi/IA^{g7}-NP で処置されたマウスの PLN 又は MLN から精製された、2. 5mi 又は GPI₂₈₂₋₂₉₂ のペプチド-パルス B 細胞に対する CFSE で標識化された BDC2. 5 CD4⁺T 細胞のインビトロでの増殖を示す(1つの群につき n=5-6)。右は、代表的な CFSE 希釈プロファイルを示す。簡潔に、プロファイルは、未処置の又は 2. 5mi/IA^{g7}-NP で処置された NOD マウスの PLN 又は MLN から精製された、2. 5mi 又は GPI₂₈₂₋₂₉₂ のペプチド-パルス B 細胞の存在下で培養された、CFSE で標識化された BDC2. 5 CD4⁺T 細胞における CFSE 希釈の範囲を示す。P 値は、Mann-Whitney U 検定又は二元配置分散分析により計算された。データは、平均±s. e. mである。

40

【図 18R】pMHC-NP による疾患の逆転が、T_R1 サイトカイン IL-21、IL-10、及び TGF-β により促進され、且つ様々な下流の細胞標的に関与することを示す。図 18R は、2. 5mi/IA^{g7}-NP で処置されたマウスの PLN 由来の B 細胞(10⁵)が、LPS(1 μg ml⁻¹)に応じてエキソピボで IL-10 を分泌することを示す。データは、6 匹の pMHC で処置されたマウス及び 5 匹の未処置の NOD マウスに対応する。P 値は、Mann-Whitney U 検定又は二元配置分散分析により計算された。データは、平均±s. e. mである。

【図 18S】pMHC-NP による疾患の逆転が、T_R1 サイトカイン IL-21、IL

50

−10、及びTGF-βにより促進され、且つ様々な下流の細胞標的に関与することを示す。図18Sは、未処置の又は2.5mi/I A^g7-NPで処置されたNODマウスへの導入（1：1の比率）の7日後の、GPI₂₈₂₋₂₉₂ペプチドパルス（CFSEで標識化した）B細胞と比較した、2.5mi（PKH26で標識化された）のパーセンテージの変化を示す。ヒストグラムは、各細胞型及び条件のために平均された比率を示す（細胞型及び条件につきn=3-4マウス）。P値は、Mann-Whitney U検定又は二元配置分散分析により計算された。データは、平均±s.e.mである。

【図18T】pMHC-NPによる疾患の逆転が、T_R1サイトカインIL-21、IL-10、及びTGF-βにより促進され、且つ様々な下流の細胞標的に関与することを示す。図18Tは、未処置の又は2.5mi/I A^g7-NPで処置されたNODマウスへの導入（1：1の比率）の7日後の、GPI₂₈₂₋₂₉₂ペプチドパルス（CFSEで標識化した）DCと比較した、2.5mi（PKH26で標識化された）のパーセンテージの変化を示す。ヒストグラムは、各細胞型及び条件のために平均された比率を示す（細胞型及び条件につきn=3-4マウス）。P値は、Mann-Whitney U検定又は二元配置分散分析により計算された。データは、平均±s.e.mである。

【図18U】pMHC-NPによる疾患の逆転が、T_R1サイトカインIL-21、IL-10、及びTGF-βにより促進され、且つ様々な下流の細胞標的に関与することを示す。図18Uは、遮断Abを加えた、図11Bにおけるように処置されたマウスのCD5⁺CD1d^{hi}eGFP⁺B220⁺細胞のパーセンテージを示す（各々、n=4）。P値は、Mann-Whitney U検定又は二元配置分散分析により計算された。データは、平均±s.e.mである。

【図18V】pMHC-NPによる疾患の逆転が、T_R1サイトカインIL-21、IL-10、及びTGF-βにより促進され、且つ様々な下流の細胞標的に関与することを示す。図18Vは、2.5mi/I A^g7-NPの10回用量で処置されたNODマウスからのLPSで刺激したPLN B細胞が、未処置の対照のLPSで刺激したPLN B細胞と比較して、インビトロで2.5miのペプチドパルスDCによりCFSEで標識化されたBDC2.5 CD4⁺T細胞の増殖を抑えることを示す。P値は、Mann-Whitney U検定又は二元配置分散分析により計算された。データは、平均±s.e.mである。

【図18X】pMHC-NPによる疾患の逆転が、T_R1サイトカインIL-21、IL-10、及びTGF-βにより促進され、且つ様々な下流の細胞標的に関与することを示す。図18Xは、250μgの抗CD20 mAbの3回の投与前後における、血液中のCD19⁺CD3⁺細胞のパーセンテージを示す（n=4）。P値は、Mann-Whitney U検定又は二元配置分散分析により計算された。データは、平均±s.e.mである。

【図18Y】pMHC-NPによる疾患の逆転が、T_R1サイトカインIL-21、IL-10、及びTGF-βにより促進され、且つ様々な下流の細胞標的に関与することを示す。図18Yは、NOD Thyl^a宿主における、BDC2.5-TCR遺伝子導入NOD Foxp3-eGFPドナーからの記憶eGFP-BDC2.5 CD4⁺T細胞におけるIL-21及びIL-10 mRNAの、2.5mi/I A^g7-NPで誘発されたアップレギュレーションを示す（n=5）。P値は、Mann-Whitney U検定又は二元配置分散分析により計算された。データは、平均±s.e.mである。

【図19】2.5mi/I A^g7-NPにより増殖される同族CD4⁺T細胞のサイトカインプロファイルに対する、サイトカイン遮断又は遺伝子欠失の効果を示す。各々、n=3のマウス。データは、平均±s.e.mである。

【図20A】ヒトT1D関連pMHC-NPではあるが、遊離ペプチド又はペプチドで被覆されたナノ粒子又は微小粒子ではないものが、ヒトPBMC移植NSG宿主における同族T_R1様CD4⁺T細胞を増殖させることを示す。図20Aは、表2におけるレスポナーであると特定されたマウスのサンプルのFACSプロファイル（hCD4⁺T細胞における同族対対照の四量体染色）を示す。四量体⁺T細胞上の数値データは表2に提示さ

10

20

30

40

50

れる。詳細については、図13A-13Iの記号説明を参照。

【図20B】ヒトT1D関連pMHC-NPではあるが、遊離ペプチド又はペプチドで被覆されたナノ粒子又は微小粒子ではないものが、ヒトPBMC移植NSG宿主における同族 T_R1 様CD4⁺T細胞を増殖させることを示す。図20Bは、IGRP₁₃₋₂₅/DR3-NPで処置された健康なヒト対照のPBMC-移植NSG宿主（左）の、又は、IGRP₁₃₋₂₅ペプチド、IGRP₁₃₋₂₅のペプチドで被覆したナノ粒子、IGRP₁₃₋₂₅のペプチドで被覆した微小粒子で処置された、或いは未処置のヒトT1D PBMC-移植NSG宿主（右）の代表的なFACSプロファイル（脾臓hCD4⁺T細胞における同族対対照の四量体染色）を示す。詳細については、図13A-13Iの記号説明を参照。

10

【図21】pMHC IIベースのナノメディシンの提唱された操作の様式の模式図を示す。pMHC IIで被覆したNP（共刺激分子を欠くpMHC-NP）は、疾患に刺激された（disease-primed）（抗原を受けた）IFN γ -生成CD4⁺TH1細胞の、記憶 T_R1 様CD4⁺T細胞への分化、その後の全身の拡大を促進する。この分化プロセス（しかし、後の拡大ではない）はIFN γ とIL-10の両方を必要とするが、IL-27は不要である。その後、pMHC-NPを増殖させる（単特異性）自己反応性 T_R1 様CD4⁺T細胞は、IL-21、IL-10、及びTGF- β の分泌により他の自己反応性T細胞応答を抑え、これらは、同族自己抗原を捕捉した局所APC（B細胞、CD11c⁺及びCD11b⁺細胞）上で作用し、故に同族pMHC II複合体を増殖させた T_R1 様細胞に提示する。この相互作用は、標的とされたAPCの炎症促進性機能を阻害し、且つ、非-pMHC-NP-同族の自己反応性T細胞特異性に他のpMHCクラスI及びクラスIIの複合体を提示する能力を遮断する（局所のAPCは、同時に環境へと排出される同族及び非同族両方の自己抗原を取り込むことに注意されたい）。抗原提示の抑制は、IL-10とTGF- β を必要とするが、IFN γ 又はIL-21を必要としない。更に、pMHC-NPを増殖させる T_R1 CD4⁺T細胞と（表面上に同族pMHC II複合体を表示することができる）同族自己抗原に特異的な自己反応性B細胞との間の同族相互作用は、恐らくIL-10の分泌により局所の免疫抑制を促進するのに寄与するIL-21に依存する方式で、Breg細胞への分化を促進する。抗原提示の抑制は、同族pMHCを表示するAPCを選択的に標的とするが、同族自己抗原を捕らえる局所APCが同時に他の自己抗原も捕らえるため、pMHC-NPにより増殖される自己調節性CD4⁺T細胞は、広範囲の自己反応性T細胞への他の自己抗原性Pmh c複合体の提示を鈍くする。この抑制は疾患に特異的であり且つ自己限定性である。

20

30

【図22A】pMHC密度及び用量に応じた、インビボでのpMHCクラスI及びクラスIIで被覆されたPF-M NPの自己調節性T細胞膨張特性を示す。異なるpMHC原子価を表示する、2.5mi/IA^{g7}-PF-Mの調製物の10回用量（5週にわたり与えられる）で処置された、10週齢のNODマウスの脾臓CD4⁺T細胞における2.5mi/IA^{g7}四量体⁺細胞のパーセンテージ。x軸値は、各用量で与えられたpMHCの（ugでの）量に相当する。データは、陰性対照の四量体（HEL14-22/IA^{g7}）による染色の控除後の四量体⁺細胞の正味値に相当する。

【図22B】pMHC密度及び用量に応じた、インビボでのpMHCクラスI及びクラスIIで被覆されたPF-M NPの自己調節性T細胞膨張特性を示す。5週にわたり与えられる、2.5mi/IA^{g7}-PF-M対2.5mi/IA^{g7}-SFP-Z NPの10回用量の T_R1 CD4⁺Tregの増殖の効力。データは22-45 pMHCs/NPを運ぶ調製物に相当する。

40

【図22C】pMHC密度及び用量に応じた、インビボでのpMHCクラスI及びクラスIIで被覆されたPF-M NPの自己調節性T細胞膨張特性を示す。pMHC密度に応じた、異なる2.5mi/IA^{g7}-NP調製物によりインビボで増殖する2.5mi/IA^{g7}四量体⁺陽性細胞上の T_R1 細胞マーカーCD49bの平均蛍光強度の増加のパーセンテージ。そのような関係は、CD49bのアプレギュレーションレベルがpMHC用量に応じてプロットされた時には存在しなかった。

50

【0019】

<表の簡単な説明>

表1は、官能化されたPEGリンカーである。

【0020】

表2は、コドンである。

【0021】

表3A及び3Bは、pMHC-NPで増殖されたCD4⁺T細胞の転写プロファイルである。(A) 10-15週齢の2.5mi/IA^{g7}-NPの10回用量で処置されたNODマウスから選別された、2.5mi/IA^{g7}四量体⁺対四量体⁻CD4⁺T細胞における、384の免疫学的マーカーのパネルに関するQRT-PCR（それぞれ、n=3と4のサンプル）。細胞は、RNA収集の前に抗CD3/抗CD28 mAbで被覆されたdynabeadsによりインビトロで刺激された。パネルは最も有意な差を要約する。(B) (A)において使用されたプライマーセットにおいて表示されなかったマーカーを含む、8つのT_R1関連マーカーに関するQRT-PCR。データは、4つの付加的な2.5mi/IA^{g7}四量体⁺及び7つの四量体⁻CD4⁺T細胞サンプルに相当する。

10

【0022】

表4A、4B、及び4Cは、ヒトT1Dドナー、及び、PBMC移植NSG宿主におけるpMHC-NP治療の結果である。

【0023】

表5は、本開示に使用される癌関連の抗原の典型的なリストである。

20

【0024】

表6は、本開示に使用される糖尿病関連の抗原の典型的なリストである。

【0025】

表7は、本開示で使用される多発性硬化症関連の抗原の典型的なリストである。

【0026】

表8は、本開示で使用されるセリアック病関連の抗原の典型的なリストである。

【0027】

表9は、本開示で使用される原発性胆汁性肝硬変関連の抗原の典型的なリストである。

【0028】

表10は、本開示で使用される落葉状天疱瘡関連の抗原及び尋常性天疱瘡関連の抗原の典型的なリストである。

30

【0029】

表11は、本開示で使用される視神経脊髄炎スペクトル障害関連の抗原の典型的なリストである。

【0030】

表12は、本開示で使用されるアレルギー性喘息関連の抗原の典型的なリストである。

【0031】

表13は、本開示で使用される炎症性腸疾患関連の抗原の典型的なリストである。

【0032】

表14は、本開示で使用される全身性紅斑性狼瘡関連の抗原の典型的なリストである。

40

【0033】

表15は、本開示に使用されるアテローム性動脈硬化症関連の抗原の典型的なリストである。

【0034】

表16は、本開示で使用される慢性閉塞性肺疾患関連の抗原及び肺気腫関連の抗原の典型的なリストである。

【0035】

表17は、本開示に使用される乾癬関連の抗原の典型的なリストである。

【0036】

表18は、本開示で使用される自己免疫性肝炎関連の抗原の典型的なリストである。

50

【0037】

表19は、本開示に使用されるブドウ膜炎関連の抗原の典型的なリストである。

【0038】

表20は、本開示で使用されるシェーグレン症候群関連の抗原の典型的なリストである。

【0039】

表21は、本開示に使用される強皮症関連の抗原の典型的なリストである。

【0040】

表22は、本開示で使用される抗リン脂質抗体症候群関連の抗原の典型的なリストである。

10

【0041】

表23は、本開示で使用されるANCA関連血管炎関連の抗原の典型的なリストである。

【0042】

表24は、本開示で使用されるスティフ・マン症候群関連の抗原の典型的なリストである。

【発明を実施するための形態】

【0043】

本開示は、記載される特定の実施形態に制限されず、もちろん異なり得ることを理解されたい。また、本明細書で使用される用語は、特定の実施形態のみについて説明するためのものであり、且つ、本開示の範囲が添付の請求項によってのみ制限されないことから制限を意図するものではないことも、理解されたい。

20

【0044】

本明細書及び添付の請求項において使用されるように、単数形「a」、「an」及び「the」は、文脈が明確に別段の規定をしていない限り、複数の指示対象を含むことに留意されたい。故に、例えば「賦形剤(an excipient)」への言及は、複数の賦形剤を含む。用語「少なくとも1つ」は1以上を意図する。

【0045】

本出願の全体にわたって、用語「約」は、値を判定するために利用されている装置又は方法に関する誤差の標準偏差を値が含むことを示すために使用される。用語「約」は、範囲を含む数の指定(例えば、温度、時間、量、及び濃度)の前に使用されると、(+)又は(-)10%、5%、又は1%変動し得る近似を示す。

30

【0046】

<定義>

他に定義されない限り、本明細書で用いる全ての技術的及び科学的用語は、本開示の属する技術分野における当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。

本明細書で使用されるように、以下の用語は以下の意味を有している。

【0047】

本明細書で使用されるように、用語「含むこと(comprising)」又は「含む(compries)」は、組成物及び方法が列挙された要素を含むが、他の要素は除外することを意味するように意図されている。「～から実質的に成る」は、組成物及び方法を定義するために使用されると、明示された目的のための組み合わせに不可欠な有意性の他の要素を除くことを意味する。故に、本明細書で定義されるような要素から実質的に成る組成物は、多発性硬化症を処置又は予防するための組成物などの、請求された開示の基本的且つ新しい特徴には実質的に影響しない他の材料又は工程を除外するものではない。「～から成る」は、他の成分及び実質的な方法の工程の痕跡要素より多くを除外することを意味する。このような移り変わる用語(transition term)の各々により定められる実施形態は、本開示の範囲内である。

40

【0048】

用語「阻害すること(inhibiting)」、「減少させること(reducin

50

g)」、又は「予防」、或いはこれら用語の任意の変形は、請求項及び／又は明細書にて使用される時に、所望の結果を達成するための任意の測定可能な減少又は完全な阻害を含む。

【0049】

「生体適合性」により、送達システムの構成要素がヒト生体系に組織損傷又は損傷を引き起こさないことを意味する。生体適合性を付与するために、ヒトにおける安全な使用の履歴を有しており、又はGRAS (Generally Accepted As Safe) の状態を伴うポリマーと賦形剤が、優先的に使用される。生体適合性により、組成物に使用される成分及び賦形剤が最終的に「生体吸収」され、又は、身体への悪影響無しに身体により取り除かれることを意味する。生体適合性であり且つ無毒であると見なされる組成物について、これは細胞に毒性を引き起こしてはならない。同様に、用語「生体吸収可能な」は、一定期間にわたりインビボで生体吸収を受け、それにより患者における材料の長期間の蓄積が回避される材料から作られるナノ粒子を指す。特定の実施形態において、生体適合性ナノ粒子は、2年未満の期間、好ましくは1年未満、更に好ましくは6か月未満にわたり生体吸収される。生体吸収の速度は、粒子の大きさ、使用される材料、及び当業者に十分認識されている他の要素に関連する。生体吸収可能で生体適合性の材料の混合物が、本開示に使用されるナノ粒子を形成するために使用され得る。1つの実施形態において、酸化鉄と、生体適合性で生体吸収可能なポリマーとが組み合わされ得る。例えば、ナノ粒子を形成するために酸化鉄とPGLAが組み合わされ得る。

10

【0050】

用語「デンドリマー」は、本明細書で使用されるように、アルボロール又はカスケード分子としても称される反復的に分枝した分子を指す。ナノ粒子合成を考慮して、用語「デンドリマーコア」は、ナノ粒子構造の土台を形成するようなナノ粒子の中心要素としてのデンドリマーの使用を指す。幾つかの実施形態において、本明細書に開示されるナノ粒子コアはデンドリマーを含む。

20

【0051】

用語「高分子ミセル」は、本明細書で使用されるように、ブロックコポリマーから調製され得る疎水性コア及び親水性シェルを含む、両親媒性構造を指す。ナノ粒子合成に関して、用語「高分子ミセルコア」は、ナノ粒子構造の基礎を形成するようにナノ粒子の中心要素としての高分子ミセルの使用を指す。幾つかの実施形態において、本明細書に開示されるナノ粒子コアは高分子ミセルを含む。

30

【0052】

抗原-MHC-ナノ粒子の複合体（「NP複合体」又は「複合体」又はpMHC-NP又は「ナノ粒子複合体」）は、ナノ粒子コアなどの表面上での、ペプチド、炭水化物、脂質、又は他の抗原部分、フラグメント、或いは抗原分子又はタンパク質のエピトープ（即ち、自己ペプチド又は自己抗原）の提示を指す。

【0053】

「ナノ粒子コア」は、層又は被覆を含まないナノ粒子基質である。ナノ粒子複合体は、少なくとも抗原-MHC複合体がコアに結合されているコアを含む。

【0054】

「密度」は、1つのナノ粒子当たりのpMHCを指す時、外層を含む又は含まない、リンカーも含み得るナノ粒子コアの表面積として計算される。表面積は、使用される構成物の合計の利用可能な表面積である。1つの態様において、PEGリンカーは、使用時にナノ粒子コアの総合的な直径を約20nm²のナノ粒子に増大させることができ、これは、ナノ粒子の合計の利用可能な表面積の表面積を適宜増大させる。要するに、これは、pMHC、共刺激分子、及び／又はサイトカインの1以上を加えることのない、ナノ粒子の最終的な表面積である。

40

【0055】

「抗原」は、本明細書で使用されるように、被験体の免疫応答、又は免疫細胞（好ましくはT細胞又はB細胞）の増殖を引き起こし得る分子の、全て、一部、フラグメント、又

50

はセグメントを指す。

【0056】

用語「アルキル」は、1～10の炭素原子（即ち C_1-C_{10} アルキル）、1～6の炭素原子（即ち C_1-C_6 アルキル）、又は1～4の炭素原子を有している、一価の飽和脂肪族ヒドロカルビル基を指す。この用語は、一例として、メチル（ CH_3- ）、エチル（ CH_3CH_2- ）、 n -プロピル（ $CH_3CH_2CH_2-$ ）、イソプロピル（ $(CH_3)_2CH-$ ）、 n -ブチル（ $CH_3CH_2CH_2CH_2-$ ）、イソブチル（ $(CH_3)_2CHCH_2-$ ）、sec-ブチル（ $(CH_3)(CH_3CH_2)CH-$ ）、tert-ブチル（ $(CH_3)_3C-$ ）、 n -ペンチル（ $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）、及びネオペンチル（ $(CH_3)_3CCH_2-$ ）などの直鎖又は分枝鎖のヒドロカルビル基を含む。

10

【0057】

用語「アルコキシ」は $-O-$ アルキルを指す。

【0058】

「模倣物」は、与えられたリガンド又はペプチドのアナログであり、該アナログはリガンドに実質的に類似する。「実質的に類似する」は、約50%未満、約40%未満、約30%未満、約20%未満、約10%未満、又は約5%未満の分子量のリガンドを総体的に占めている1以上の官能基又は修飾を模倣物が有していることを除いて、アナログがリガンドと同様の結合プロファイルを有していることを意味する。

【0059】

「免疫細胞」は、例えば、骨髄、リンパ球（T細胞、B細胞、ナチュラルキラー（NK）細胞）、及び脊髄由来の細胞（好中球、好酸球、好塩基性細胞、単球、マクロファージ、樹状細胞）に生成された造血幹細胞（HSC）に由来する白血球（白血球）を含む。本明細書で使用されるように、用語「B細胞」は、適応免疫系の液性免疫におけるリンパ球の一種を指す。B細胞は主に、抗体を作り、抗原提示細胞としての役割を果たし、サイトカインを放出し、及び抗原相互作用による活性化の後に記憶B細胞を発達させるように機能する。B細胞は、細胞表面上のB細胞受容体の存在により、T細胞などの他のリンパ球と区別される。本明細書で使用されるように、用語「T細胞」は、胸腺において成熟するリンパ球の一種を指す。T細胞は、細胞媒介性免疫において重要な役割を果たし、細胞表面上のT細胞受容体の存在によりB細胞などの他のリンパ球と区別される。T細胞は、市販で入手可能なソースから分離され、又はそこから獲得される場合もある。「T細胞」は、ヘルパーT細胞（ $CD4^+$ 細胞）、細胞障害性T細胞（ $CD8^+$ 細胞）、ナチュラルキラーT細胞、制御性T細胞（Treg）、及びガンマデルタT細胞を含む、CD3を発現させる免疫細胞の全ての種類を含む。「細胞傷害性細胞」は、 $CD8^+$ T細胞、ナチュラルキラー（NK）細胞、及び好中球を含み、これら細胞は細胞毒性反応を媒介することができる。

20

30

【0060】

用語「エフェクターT細胞」は、本明細書で使用されるように、更なる分化を必要とすることなく、抗原と特異的に結合し且つ免疫応答（エフェクター機能）を媒介することができるT細胞を指す。エフェクターT細胞の例は、CTL、TH1細胞、TH2細胞、エフェクター記憶細胞、及びヘルパーT細胞を含む。エフェクターT細胞とは対照的に、ナイーブT細胞は、それらの特異性抗原：MHC複合体に遭遇せず、増殖及びエフェクターT細胞への分化によって前記複合体に反応しない。エフェクターT細胞は、（細胞周期のG0相において）静止するか、又は活性化（増殖）され得る。

40

【0061】

用語「抗病原性自己反応性T細胞」は、抗病原性特性を持つT細胞（即ち、MS、MS関連性疾患又は障害、或いは糖尿病前症などの自己免疫疾患を相殺するT細胞）を指す。このようなT細胞は、抗炎症性T細胞、中央記憶T細胞、エフェクター記憶T細胞、記憶T細胞、低結合活性T細胞、ヘルパーT細胞、自己調節性T細胞、細胞障害性T細胞、ナチュラルキラーT細胞、調節性T細胞、 T_R1 細胞、サプレッサーT細胞、 $CD4^+$ T細胞、 $CD8^+$ T細胞などを含み得る。

50

【0062】

用語「抗炎症性T細胞」は、抗炎症反応を促進するT細胞を指す。T細胞の抗炎症機能は、抗炎症性タンパク質、サイトカイン、ケモキネスなどの生成及び／又は分泌を通じて達成される場合がある。抗炎症性タンパク質は、免疫応答を抑える抗増殖シグナルを包含するようにも意図される。抗炎症性タンパク質は、IL-4、IL-10、IL-13、IL-21、IL-23、IL-27、IFN- α 、TGF- β 、IL-1ra、G-CSF、及び、TNF及びIL-6のための可溶性受容体を含む。

【0063】

用語「分化された」は、第1のタイプの細胞が第2のタイプの細胞への発達を誘発される時を指す。幾つかの実施形態において、同族T細胞は、調節性T_R1細胞へと分化される。幾つかの実施形態において、活性化T細胞はT_R1細胞へと分化される。幾つかの実施形態において、記憶T細胞はT_R1細胞へと分化される。幾つかの実施形態において、B細胞は調節性B細胞へと分化される。

【0064】

本明細書で使用されるように、「ノブ・イン・ホール(knob-in-hole)」は、第1のポリペプチドの界面において突起(又は「ノブ」)を必要とし、及び第2のポリペプチドの界面において対応する空洞(又は「穴」)を必要とするポリペプチジル構造を指し、これにより、突起はヘテロ多量体の形成を促進するように空洞の中に位置し得る。突起は、第1のポリペプチドの界面からの小さなアミノ酸側鎖を、側鎖がより大きなもの(例えば、フェニルアラニン又はチロシン)に置き換えることにより構築される。突起と同一又は同様の大きさの空洞は、大きなアミノ酸側鎖をより小さなもの(例えばアラニン又はトレオニン)に置き換えることにより、第2のポリペプチドの界面に作られる。突起と空洞は、当業者により慣例的な方法を使用して、ポリペプチドをコードする核酸を変更すること、又はペプチド合成といった、合成手段によって作ることができる。幾つかの実施形態において、第1のポリペプチドの界面は第1のポリペプチドにおけるFcドメイン上に位置付けられ、第2のポリペプチドの界面は第2のポリペプチド上でFcドメイン上に位置付けられる。ノブ・イン・ホールのヘテロ多量体、その調製方法及び使用は、米国特許第5,731,168号;第5,807,706号;第5,821,333号;第7,642,228号;第7,695,936号;第8,216,805号;及び第8,679,785号に開示されており、これら全ては全体における引用によって本明細書に組み込まれる。

【0065】

本明細書で使用されるように、「MHC-アルファ-Fc/MHC-ベータ-Fc」は、第1のポリペプチドと第2のポリペプチドを含むヘテロ二量体を指し、ここで第1のポリペプチドはMHCクラスII α -鎖及び抗体Fcドメインを含み、第2のポリペプチドはMHCクラスII β -鎖及び抗体Fcドメインを含む。ノブ・イン・ホールのMHC-アルファ-Fc/MHC-ベータ-Fcは更に、各ポリペプチドのFcドメインが、1つのFcドメイン上の突起を他のFcドメイン上の対応する空洞内へと相補的に位置決めすることによって互いに界面で接触することを要求する。

【0066】

用語「分離された」は、ポリヌクレオチド、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、抗体、又はそれらのフラグメントが通常自然において関連する、構成要素、細胞、又はその他のものから分離されることを意味する。例えば、ポリヌクレオチドに関して、分離されたポリヌクレオチドは、通常は染色体に関連する5'及び3'の配列から分離されるものである。当業者に明白なように、自然には生じないポリヌクレオチド、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、抗体、又はそれらのフラグメントは、これらを自然に発生する対応物と区別するために「分離」を必要としない。加えて、「濃縮された」、「分離された」、又は「希釈された」ポリヌクレオチド、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、抗体、又はそれらのフラグメントは、1つの体積当たりの分子の濃度又は数が、その自然に発生する対応物のものよりも「濃縮された」ものの方が大きく、又は「分離された」もの未満

10

20

30

40

50

であるという点で、その自然に発生する対応物と区別することができる。それらの一次配列、又は例えばそれらの糖鎖付加パターンが自然に発生する対応物とは異なる、ポリヌクレオチド、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、抗体、又はそれらのフラグメントは、それらの一次配列、又は代替的にそれらの糖鎖付加パターンといった別の特徴が自然に発生する対応物と区別可能であることから、分離された形態で存在する必要はない。T細胞などの哺乳動物細胞は、生体に見出される解剖学的部位から除去される場合に分離される。

【0067】

「自己反応性T細胞」は、T細胞を含有する同じ個体により生成且つ含有される分子である「自己抗原」を認識する、T細胞である。

10

【0068】

「病原性T細胞」は、T細胞を含有する被験体に有害なT細胞である。一方で、非病原性のT細胞は、被験体に対して実質的に有害なものではなく、抗病原性T細胞は、病原性T細胞の害を低減し、改善し、阻害し、又は打ち消すものである。

【0069】

本明細書で使用されるように、調節性B細胞又は制御性B細胞（「B-reg」）は、CD1d、CD5の発現、及びIL-10の分泌を特徴とする、抗炎症作用に参与する細胞を意図している。B-regはまた、Tim-1の発現により特定され、且つTim-1のライゲーションを介して誘発されることで耐性を促すことができる。B-regであるという能力は、トール様受容体やCD40リガンド他などの多くの刺激因子により促進されることが示された。しかし、B-regの完全な特徴化は進行中である。B-regはまた、高レベルのCD25、CD86、及びTGF- β を発現させる。このB細胞の亜群は、Th1増殖を抑え、従って自己寛容の維持に寄与し得る。B-regの機能の活性化は、多くの免疫調節薬物の目的となり、自己免疫疾患のより優れた制御に寄与しなければならない。例えば、最後に2013年10月31日にアクセスされたncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23707422を参照。

20

【0070】

1型調節性T（ T_R1 ）細胞は、調節特性を有するとともに、インビトロ及びインビボで抗原特異的免疫応答を抑えることができる、CD4⁺T細胞の亜群である。このような T_R1 細胞は、そのサイトカイン産生の特有のプロファイルによって定義され、且つ、高レベルのIL-10及びTGF- β を作るが、IL-4又はIL-2を作らない。このような細胞により生成されたIL-10及びTGF- β は、インビトロで原発性のナイーブT細胞の阻害を媒介する。また、TR細胞がインビボで存在するという証拠が存在しており、及び、同種幹細胞移植を受けた重症複合免疫不全症の患者における、高度なIL-10を生成するCD4（+）T細胞の存在が文書化された。 T_R1 細胞は、末梢性寛容の調節に関係し、これらはインビボで免疫応答を調節するために細胞療法として潜在的に使用され得る。例えば、最後に2013年10月31日にアクセスされたncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10887343を参照。

30

【0071】

T_R1 細胞は、高レベルのIL-10及びTGF- β を生成する能力によって定義される。様々な抗原に特異的な T_R1 細胞はインビボで生じるが、インビトロでのIL-10の存在下ではナイーブのCD4⁺T細胞との区別を行う場合もある。 T_R1 細胞の増殖能は低く、これはIL-15により克服され得る。 T_R1 細胞は、IL-10及びTGF- β の生成を介して、1型又は2型のナイーブ及び記憶Tヘルパーの反応を抑える。分子レベルでの T_R1 細胞の更なる特徴化は、それらの作用機構を定義し、且つTR細胞の他の亜群との関係を明確にする。新たな治療剤の開発のために新たな標的を特定するための、及び末梢性寛容を調節するための細胞療法としての T_R1 細胞の使用が、予見され得る。例えば、最後に2013年10月31日にアクセスされたncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11722624を参照。

40

【0072】

50

「有効な量」は、意図した目的を達成するのに十分な量であり、その限定されない例は、免疫応答の開始、免疫応答の調節、炎症反応の抑制、及びT細胞活性又はT細胞集団の調節を含む。1つの態様において、有効な量は、明示された治療目的を達成するように機能する量（例えば治療上有効な量）である。本明細書で詳細に記載されるように、有効な量、又は投与量は、目的と組成物に依存し、本開示に従って決定され得る。

【0073】

有効な量の治療用組成物は、意図した目的に基づいて決定される。用語「単位用量」又は「投与量」は、被験体への使用に適している物理的に別個の単位を指し、各単位は、その投与、即ち適切な経路及びレジメンに関連して上述される所望の反応を起こすと算定される組成物の予め定められた量を含んでいる。処置及び単位用量の数の両方に従って投与される量は、所望の結果及び／又は保護に依存する。正確な量の組成物も、医師の判断に依存し、且つ個体それぞれに特有なものである。用量に影響を及ぼす要因は、被験体の物理状態及び臨床状態、投与経路、意図した治療目的（症状の緩和対治療）、及び特定の組成物の効力、安定性、並びに毒性を含む。製剤後、溶液は、投薬製剤に適合する様式で、及び治療上又は予防的に有効な量で投与される。製剤は、上述の注入可能な溶液のタイプなど、様々な投与形態で容易に投与される。

【0074】

「MHC多量体」は、この用語が本明細書で使用されるように、2以上、通常は4つ、最大で50以上のMHC単量体の複合体を意味する。

【0075】

本明細書で使用されるように、「多量複合体（multimer complex）」は、標的細胞集団と1以上のpMHC複合体との間の複合体を指し、pMHC複合体のMHCタンパク質はMHCタンパク質の多様型を含む。幾つかの実施形態において、MHCタンパク質の多様型は二量体又は三量体を含む。

【0076】

本明細書で使用されるように、句「免疫応答」又はその同等物「免疫学的応答」は、（抗原特異性T細胞又はそれらの分泌物により媒介される）細胞性反応の進行を指す。細胞性免疫反応は、ウイルス感染を処置又は予防し、抗原特異性Breg細胞、TC1、CD4⁺ヘルパーT細胞、及び／又はCD8⁺細胞障害性T細胞、及び／又は疾患生成の自己調節性T細胞及びB細胞の「記憶」細胞を増殖するために、クラスI又はクラスIIのMHC分子に関連したポリペプチドエピトープの提示により誘発される。反応は、他の成分の活性化にも関係し得る。幾つかの態様において、用語「免疫応答」は、免疫細胞の調節ネットワークの形成を包含するように使用され得る。故に、用語「調節ネットワーク形成」は、免疫細胞、好ましくはT細胞、より好ましくは調節性T細胞が、限定されないがB細胞又は抗原提示細胞（限定されない例として、樹状細胞、単球、及びマクロファージを含む）などの他の免疫細胞の更なる分化を引き起こすように誘発される、免疫応答を指す。特定の実施形態において、調節ネットワーク形成は調節性B細胞へと分化されるB細胞に関係し、特定の実施形態において、調節ネットワーク形成は寛容原性抗原提示細胞の形成に関係している。

【0077】

本明細書における「ナノ球体」、「NP」、又は「ナノ粒子」は、適切なものと被験体、細胞標本、又は組織標本に単独又は複数で投与される、小さな離散粒子を意味する。特定の実施形態において、用語「ナノ粒子」は、本明細書で使用されるように、ナノ粒子コアの周囲に任意の層を含む。特定の実施形態において、ナノ粒子の形状は実質的に球状である。特定の実施形態において、ナノ粒子はリボソーム又はウイルス粒子である。更なる実施形態において、ナノ粒子は、任意の適切な物質、例えば固体、固体コア、金属、 dendrimer、高分子ミセル、金属酸化物、又はタンパク質、或いはそれらのフラグメント又は組み合わせで構成される。用語「実質的に球状」は、本明細書で使用されるように、粒子の形状が約10%以上球形から逸脱しないことを意味する。本開示の様々な既知の抗原又はペプチド複合体が、粒子に適用されてもよい。本開示のナノ粒子の大きさは、約1 n

m～約1 μm、好ましくは約1 nm～約500 nm、代替的に約1 nm～約100 nm、代替的に約1 nm～約50 nm、又は代替的に約5 nm～約100 nmに及び、幾つかの態様において、複数のナノ粒子が意図される時には複数のナノ粒子の平均又は中位径を指す。より小さなナノサイズの粒子は、例えば分画のプロセスによってより大きな粒子を水溶液に定着することを可能にすることにより得ることができる。その後、溶液の上部は当業者に既知の方法により回収される。この上部には、より小さな大きさの粒子が豊富にある。所望の平均サイズが生成されるまで、このプロセスを繰り返すことができる。用語「ナノ構造体」は、約1 μmより小さな構造を説明するために通常使用される。

【0078】

用語「炎症反応」及び「炎症」は、本明細書で使用されるように、病原体、損傷を受けた細胞、又は刺激物などの有害な刺激に対する個体の血管組織の複雑な生体応答を示すものであり、サイトカイン、より好ましくは炎症促進性サイトカイン（即ち、活性化免疫細胞により優勢的に生成され且つ炎症反応の増幅に関係するサイトカイン）の分泌を含む。典型的な炎症促進性サイトカインは、限定されないがIL-1、IL-6、IL-10、TNF-α、IL-17、IL21、IL23、IL27、及びTGF-βを含む。典型的な炎症は急性炎症及び慢性炎症を含む。急性炎症は、血漿及び白血球による組織の浸潤を原因とする炎症（腫れ、発赤、疼痛、熱、及び機能の損失）の典型的な兆候を特徴とする短期のプロセスを示す。急性炎症が典型的に、有害な刺激が存在する限り生じるものであり、一旦刺激が取り除かれ、弱まり、又は瘢痕（繊維症）により仕切られる（walled off）と刺激は止まる。慢性炎症は、同時発生の急性炎症、組織破壊、及び修復の試みを特徴とする疾病を示す。慢性炎症は、上記に列挙された急性炎症の典型的な兆候を特徴としない。代わりに、慢性的に炎症を起こした組織は、単核免疫細胞（単球、マクロファージ、リンパ球、及び形質細胞）の浸潤、組織破壊、及び、血管新生と繊維症を含む治癒の試みを特徴とする。炎症は、個体における炎症に関連した複雑な生体応答を形成する事象の何れか1つに影響を及ぼし、具体的には阻害することにより、本開示の意味で阻害され得る。

【0079】

本明細書で使用されるように、「CD49b」又は「分化49bのクラスター」は、インテグリンアルファサブユニットであり且つアルファ2ベータ1インテグリンデュプレックス（duplex）の約半分を構築する、タンパク質である。ヒトにおいて、CD49bはCD49b遺伝子によりコードされる。CD49bは、T細胞、ナチュラルキラー細胞、繊維芽細胞、及び血小板を含む、種々様々な細胞のタイプに見出され得る。幾つかの実施形態において、T細胞はT_R1細胞である。幾つかの実施形態において、CD49bの発現はT_R1細胞を特定する。CD49bを発現する細胞の検出は、（例えばBioLegendなどの供給業者から）市販で入手可能な抗CD49b抗体の使用などの従来の技術を使用して特定することができる。

【0080】

本明細書で使用されるように、「Lag3」、「リンパ球活性化遺伝子3」、「CD223」、又は「分化223のクラスター」は、Lag3遺伝子によりコードされるとともに、免疫グロブリン（Ig）スーパーファミリーに属するタンパク質である。Lag3は、T細胞、ナチュラルキラー細胞、B細胞、及び形質細胞様樹状細胞を含む様々な細胞のタイプにおいて発現される、細胞表面タンパク質である。幾つかの実施形態において、T細胞はT_R1細胞である。幾つかの実施形態において、Lag3の発現はT_R1細胞を特定する。Lag3を発現する細胞の検出は、（例えばBioLegendなどの供給業者から）市販で入手可能な抗Lag3抗体の使用などの従来の技術を使用して特定することができる。

【0081】

本明細書で使用されるように、用語「疾患関連」抗原は、選択された疾患を処置するために選択された抗原又はそのフラグメントを意図しており、疾患プロセスに関係している。例えば、糖尿病関連抗原は、提示された時に糖尿病を処置する役目を果たす免疫応答を

10

20

30

40

50

生成する抗原又はそのフラグメントであり、故に、そのような効果を生成する糖尿病関連抗原は、糖尿病を処置するために選択される。多発性硬化症（MS）関連抗原は、MSを処置するために選択される。糖尿病関連抗原はMSを処置するためには選択されない。同様に、自己免疫関連抗原は、自己免疫疾患に関連する抗原であり、自己免疫以外の傷害又は疾患（例えば癌）の処置のためには選択されない。限定されない典型的な疾患関連抗原が本明細書に開示されており、更に、そのような抗原は、文献中で文書化される技術、機構、及び文献に基づいて特定の疾患のために決定される場合がある。

【0082】

「自己免疫疾患又は障害」は、個体自身の組織又は器官から生じ且つそれらに向けられる疾患又は障害、それらの出現（*m a n i f e s t a t i o n*）、或いはそれらの結果として生じる疾病を含む。1つの実施形態において、自己免疫疾患又は障害は、正常な身体組織及び抗原に反応するT細胞による生成の結果として生じるか、又は当該生成によって悪化する疾病を指す。自己免疫疾患又は障害の例は、限定されないが次のものを含む：関節炎（急性関節炎、慢性リウマチ性関節炎、痛風、又は痛風性関節炎、急性痛風性関節炎、急性免疫学的関節炎、慢性炎症性関節炎、変性関節炎、I I型コラーゲン誘導関節炎、感染性関節炎、ライム関節炎、増殖性関節炎、乾癬性関節炎、スチル病、脊椎関節炎、及び若年発症型リウマチ性関節炎、変形性関節炎、慢性関節炎 *p r o g r e d i e n t e*、変形性関節炎、一次性慢性多発性関節炎、反応性関節炎、及び強直性脊椎炎などのリウマチ性関節炎）、炎症性過剰増殖性皮膚病、プラーク乾癬、滴状乾癬、膿疱性乾癬、及び爪の乾癬などの乾癬、枯草熱とジョブ症候群などアトピー性疾患を含むアトピー、接触皮膚炎、慢性接触皮膚炎、剥脱性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、疱疹状皮膚炎、貨幣状皮膚炎、脂漏性皮膚炎、非特異性皮膚炎、一次刺激性接触皮膚炎、及びアトピー性皮膚炎を含む皮膚炎、x連鎖高IgM症候群、アレルギー性眼内炎症性疾患、慢性自己免疫性蕁麻疹を含む慢性アレルギー性蕁麻疹及び慢性特発性蕁麻疹などの蕁麻疹、筋炎、多発性筋炎／皮膚筋炎、若年性皮膚筋炎、中毒性表皮壊死症、強皮症（全身性強皮症を含む）、硬化症、例えば全身性硬化症、多発性硬化症（MS）、例えば脊髓視神経（*s p i n o - o p t i c a l*）MS、一次性進行型MS（PPMS）、及び再発寛解型MS（RRMS）、進行性全身性硬化症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、散在性硬化症、失調性硬化症、視神経脊髄炎スペクトル障害（デビック病又はデビック症候群としても知られるNMO）、炎症性腸疾患（IBD）（例えば、クローン病、自己免疫性媒介性胃腸疾患、潰瘍性大腸炎、潰瘍性結腸炎、顕微鏡的大腸炎、コラーゲン蓄積大腸炎、ポリープ様大腸炎、壊死性小腸大腸炎、及び全層性大腸炎などの大腸炎、並びに自己免疫性炎症性腸疾患）、腸炎症、壊疽性膿皮症、結節性紅斑、原発性硬化性胆管炎、成人又は急性の呼吸窮迫症候群（ARDS）を含む呼吸窮迫症候群、髄膜炎、葡萄膜の全て又は一部の炎症、虹彩炎、脈絡膜炎、自己免疫性血液疾患、リウマチ性脊椎炎、リウマチ性滑膜炎、遺伝性血管浮腫、髄膜炎などにおける脳神経損傷、妊娠性疱疹、妊娠性類天疱瘡、陰囊そう痒症、自己免疫性早期卵巢機能不全、自己免疫性疾患による突発難聴、アナフィラキシー性及びアレルギー性及びアトピー性鼻炎などのIgE媒介性疾患、ラスムッセン脳炎及び大脳辺縁系及び／又は脳幹脳炎などの脳炎、前部ブドウ膜炎、急性前部虹彩炎、肉芽腫性ブドウ膜炎、非肉芽腫性ブドウ膜炎、晶状体抗原性（*p h a c o a n t i g e n i c*）ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、又は自己免疫性ブドウ膜炎などのブドウ膜炎、ネフローゼ症候群を伴う又は伴わない糸球体腎炎（GN）、例えば慢性又は急性糸球体腎炎、例えば原発性GN、免疫媒介性GN、膜性GN（膜性腎症）、特発性膜性GN、又は特発性膜性腎症、I型及びII型を含む膜性（*m e m b r a n o*）又は膜質増殖性GN（MPGN）、急速進行性GN、増殖性腎炎、自己免疫性多腺性内分泌不全、亀頭炎、例えば形質細胞限局性亀頭炎、亀頭包皮炎、遠心性環状紅斑、色素異常性固定性紅斑、多形性紅斑、環状肉芽腫、光沢苔癬、硬化性萎縮性苔癬、慢性単純性苔癬、棘状苔癬、扁平苔癬、層状魚鱗癬、表皮溶解性角化症、前癌性角化症、壊疽性膿皮症、アレルギー性症状及び応答、アレルギー反応、湿疹、例えばアレルギー性又はアトピー性湿疹、皮脂欠乏性湿疹、異汗性湿疹、及び水疱性掌蹠湿疹（*v e s i c u l a r p a l m o p l a n t a r e c*

10

20

30

40

50

zema)、喘息、例えば気管支喘息、気管支喘息、及び自己免疫喘息、T細胞の浸潤及び慢性炎症反応に関与する疾病、妊娠中の胎児のA-BO血液型などの異種抗原に対する免疫反応、慢性炎症性肺疾患、自己免疫性心筋炎、白血球接着不全症、狼瘡、例えば狼瘡腎炎、狼瘡脳炎、小児狼瘡、非腎臓狼瘡、腎外狼瘡、円板状狼瘡、及び円板状エリテマトーデス、脱毛狼瘡、全身性エリトマトーデス(SLE)、例えば皮膚SLE又は亜急性皮膚SLE、新生児狼瘡症候群(NLE)、及び播種性紅斑性狼瘡、I型糖尿病、II型糖尿病、成人潜在性自己免疫性糖尿病(又は1.5型糖尿病)。また、次のものに関連する免疫応答も考慮される: サイトカイン及びTリンパ球により媒介される急性及び遅延型過敏症、サルコイドーシス、肉芽腫症、例えばリンパ腫様肉芽腫症、ヴェゲナー肉芽腫症、無顆粒球症、脈管炎(vasculitides)、例えば血管炎(vasculitis)、大型血管炎(リウマチ性多発性筋痛及びgiant細胞(Takayasu)動脈炎を含む)、中血管血管炎(川崎病及び結節性多発動脈炎/結節性動脈周囲炎を含む)、顕微鏡的多発動脈炎、免疫血管炎(immunovascularitis)、CNS血管炎、皮膚血管炎、過敏性血管炎、全身性壊死性血管炎などの壊死性脈管炎、及びANCA関連性血管炎、例えばチャグ・ストラウス血管炎又は症候群(CSS)及びANCA関連性小血管血管炎、側頭動脈炎、再性不良性貧血、自己免疫性再性不良性貧血、クームズ陽性貧血、ダイヤモンド・ブラックファン貧血、溶血性貧血、又は免疫性溶血性貧血、例えば自己免疫溶血性貧血(AIHA)、アジソン病、自己免疫性好中球減少症、汎血球減少症、白血球減少症、白血球漏出に関与する疾患、CNS炎症性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、敗血症に付随して起こるものなどの多臓器損傷症候群、外傷又は出血、抗原抗体複合体媒介性疾患、抗糸球体基底膜疾患、抗リン脂質抗体症候群、抗リン脂質症候群、アレルギー性神経炎、ベーチェット病/症候群、キャスルマン症候群、グッドパスチャー症候群、レイノー症候群、シェーグレン症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群、類天疱瘡、例えば水疱性類天疱瘡及び皮膚類天疱瘡、天疱瘡(尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、天疱瘡粘膜類天疱瘡、紅斑性天疱瘡を含む)、自己免疫性多内分泌症、ライター病又は症候群、熱損傷、子癇前症、免疫複合体腎炎などの免疫複合体障害、抗体媒介性腎炎、多発性ニューロパシー、IgM多発性ニューロパシー又はIgM媒介性ニューロパシーなどの慢性ニューロパシー、自己免疫性又は免疫媒介性血小板減少症、例えば特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、例えば慢性又は急性ITP、後天性血小板減少性紫斑病、強膜炎、例えば特発性角膜強膜炎(ceratokeratitis)、上強膜炎、自己免疫性精巣炎と卵巣炎を含む精巣と卵巣の自己免疫疾患、原発性甲状腺機能低下症、副甲状腺機能低下症、自己免疫性内分泌疾患、例えば自己免疫性甲状腺炎などの甲状腺炎、橋本病、慢性甲状腺炎(橋本甲状腺炎)、又は亜急性甲状腺炎、自己免疫性甲状腺疾患、原発性甲状腺機能低下症、グレーブス病、多腺性自己免疫症候群(又は多腺性内分泌病)などの多腺性症候群、腫瘍随伴症候群、ランバート・イートン筋無力症候群又はイートン・ランバート症候群などの神経系腫瘍随伴症候群、全身硬直症候群(stiff-man or stiff-person syndrome)、脳脊髄炎、例えばアレルギー性脳脊髄炎(allergic encephalomyelitis or encephalomyelitis allergica)及び実験的アレルギー性脳脊髄炎(EAE)、重症筋無力症、例えば胸腺腫関連性重症筋無力症、小脳変性症、神経性筋緊張病、眼球クロオス又は眼球クロオスミオクロオス症候群(OMS)、及び感覚性ニューロパシー、多巣性運動ニューロパシー、シーハン症候群、自己免疫性肝炎、慢性肝炎、ルポイド肝炎、giant細胞肝炎、慢性活動性肝炎又は自己免疫性慢性活動性肝炎、リンパ性間質性肺炎(LIP)、閉塞性細気管支炎(非移植)対NSIP、ギラン・バレー症候群、ベルガー病(IgA腎症)、特発性IgA腎症、リニアIgA皮膚病、急性熱性好中球性皮膚症、角層下膿疱性皮膚症、一過性棘融解性皮膚症、原発性胆汁性肝硬変及び肺硬変症などの硬変症、自己免疫性腸疾患症候群、セリアック病(Celiac or Coeliac disease)、セリアックスプルー(グルテン腸症)、難治性スプルー、特発性スプルー、クリオグロブリン血症、筋萎縮性側索硬化症(ALS; ルー・ゲーリッグ病)、冠動脈疾患、自己免疫性耳疾患、例えば自己免疫性内耳疾患(

10

20

30

40

50

A I E D)、自己免疫性難聴、多発性軟骨炎、例えば難治性又は回帰性又は再発性多発性軟骨炎、肺胞タンパク症、コーガン症候群／非梅毒性角膜実質炎、ベル麻痺、スウィート病／症候群、自己免疫性酒さ、帯状疱疹関連性疼痛、アミロイドーシス、非癌性リンパ球増加症、原発性リンパ球増加症、例えばモノクローナルB細胞リンパ球増加症（例えば、良性単クローン性免疫グロブリン血症及び意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症、M G U S）、末梢性ニューロパシー、腫瘍随伴症候群、チャンネル病、例えば癲癇、片頭痛、不整脈、筋疾患、聴覚喪失、失明、周期性麻痺、及びC N Sのチャンネル病、自閉症、炎症性筋疾患、巣状又は分節性或いは巣状分節性糸球体硬化症（F S G S）、内分泌性眼障害、網膜ブドウ膜炎、脈絡網膜炎、自己免疫性肝臓病学的障害、線維筋痛、多発性内分泌不全、シュミット症候群、副腎炎、胃萎縮、初老性痴呆、自己免疫性脱髄症及び慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシーなどの脱髄症、ドレスラー症候群、円形脱毛症（a l o p e c i a g r e a t a）、完全脱毛症、C R E S T症候群（石灰沈着症、レイノー現象、食道蠕動運動低下、強指症、及び毛細血管拡張症）、例えば抗精子抗体による男性及び女性の自己免疫性不妊症、混合性結合組織病、シャーガス病、リウマチ熱、反復流産、農夫肺、多形性紅斑、心切開術後症候群、クッシング症候群、愛鳥家肺、アレルギー性肉芽腫性脈管炎、良性リンパ球性脈管炎、アルポート症候群、アレルギー性肺胞炎及び線維化性肺胞炎などの肺胞炎、間質性肺疾患、輸血反応、ハンセン病、マラリア熱、寄生虫症、例えばリーシュマニア症、キパノシミアシス（k y p a n o s o m i a s i s）、住血吸虫症、回虫症、アスペルギルス症、サンプター症候群、カプラン症候群、デング熱、心内膜炎、心内膜心筋線維症、びまん性間質性肺線維症、間質性肺線維症、肺線維症、特発性肺線維症、脾嚢胞性線維症、眼内炎、持久性隆起性紅斑、胎児赤芽球症、好酸性筋膜炎（e o s i n o p h i l i c f a c i i t i s）、シュルマン症候群、フェルティ症候群、フィラリア（f l a r i a s i s）、毛様体炎、慢性毛様体炎、ヘテロ慢性毛様体炎、虹彩毛様体炎（急性又は慢性）、又はフックス毛様体炎（F u c h ' s c y c l i t i s）、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、ヒト免疫不全ウイルス（H I V）感染症、S C I D、後天性免疫不全症候群（A I D S）、エコーウイルス感染症、敗血症、内毒血症、脾炎、甲状腺中毒症（t h y r o x i c o s i s）、パルボウイルス感染、風疹ウイルス感染、ワクチン接種後症候群、先天性風疹感染、エプスタイン・バーウイルス感染、耳下腺炎、エヴァン症候群、自己免疫性性腺機能不全、シドナム舞踏病、レンサ球菌感染後腎炎、閉塞性血栓性血管炎（t h r o m b o a n g i t i s u b i t e r a n s）、甲状腺中毒症、脊髄癆、脈絡膜炎、g i a n T細胞多発筋痛、慢性過敏性肺炎、乾性角結膜炎、流行性角結膜炎、特発性腎炎症候群、微小病変症、良性家族性及び虚血再灌流障害、移植臓器再灌流、網膜自己免疫病、関節炎症、気管支炎、慢性閉塞性気道／肺疾患、珪肺症、アフタ症、アフタ性口内炎、動脈硬化性障害、アスペルミオジェネー（a s p e r n i o g e n e s e）、自己免疫性溶血、ベック病、クリオグロブリン血症、デュピュイトラン拘縮、水晶体過敏性眼内炎、腸炎アレルギー、癩性結節性紅斑、特発顔面神経麻痺、慢性疲労症候群、リウマチ性熱、ハンマンリッチ病、感音性（s e n s o n e u r a l）難聴、血色素尿症発作（h a e m o g l o b i n u r i a p a r o x y s m a t i c a）、性機能低下、回腸炎領域（i l e i t i s r e g i o n a l i s）、白血球減少症、単核球症感染症、横断性脊髄炎（t r a v e r s e m y e l i t i s）、原発性特発性粘液水腫、ネフローゼ、交感神経眼炎（o p h t h a l m i a s y m p h a t i c a）、肉芽腫性精巣炎、脾炎、急性多発神経根炎、壊疽性膿皮症、Q u e r v a i n甲状腺炎、後天性脾臓萎縮、非悪性胸腺腫、白斑、毒素ショック症候群、食中毒、T細胞の浸潤に關与する疾病、白血球接着不全症、サイトカイン及びTリンパ球により媒介される急性及び遅延型過敏症に關連する免疫応答、白血球漏出に關与する疾患、多臓器損傷症候群、抗原抗体複合体媒介性疾患、抗糸球体基底膜疾患、アレルギー性神経炎、自己免疫性多内分泌症、卵巣炎、原発性粘液水腫、自己免疫性萎縮性胃炎、交感性眼炎、リウマチ性疾患、混合性結合組織病、ネフローゼ症候群、脾臓炎、多内分泌不全、I型自己免疫性多発内分泌腺症候群、成人発症型特発性副甲状腺機能低下症（A O I H）、心筋症、例えば拡張型心

10

20

30

40

50

筋症、後天性表皮水疱症（EBA）、ヘモクロマトーシス、心筋炎、ネフローゼ症候群、原発性硬化性胆管炎、化膿性又は非化膿性副鼻腔炎、急性又は慢性副鼻腔炎、節骨、前頭、上顎骨、又は蝶形骨の副鼻腔炎、好酸性関連疾患、例えば好酸球増加症、肺浸潤好酸球増加症、好酸球増加筋痛症候群、レフレル症候群、慢性好酸球性肺炎、熱帯性好酸球増多性肺疾患、気管支肺炎アスペルギルス症、アスペルギローマ、又は好酸球を含有する肉芽腫、アナフィラキシー、血清反応陰性脊椎関節炎、多腺性自己免疫症候群、硬化性胆管炎、強膜、上強膜、慢性皮膚粘膜カンジダ症、ブルトン症候群、一過性乳児低ガンマグロブリン血症、ウィスコット・アルドリッチ症候群、毛細管拡張性失調症候群、脈管拡張症、コラーゲン病に関連した自己免疫障害、リウマチ、神経系疾患、リンパ節炎、血圧応答の減少、血管機能不全、組織傷害、心血管虚血、痛覚過敏症、腎虚血、脳虚血、及び血管新生、アレルギー性過敏症障害、糸球体腎炎、再灌流障害、虚血性再灌流障害、心筋又は他の組織の再灌流障害を伴う疾患、リンパ腫の気管支炎、炎症性皮膚病、急性炎症性要素を伴う皮膚病、多臓器不全、水疱性疾患、腎皮質壊死、急性化膿性髄膜炎又は他の中枢神経系炎症性疾患、眼及び眼窩の炎症性疾患、顆粒球輸血関連性症候群、サイトカインに誘導される毒性、ナルコレプシー、急性の重度の炎症、慢性難治性炎症、腎盂炎、動脈内過形成、消化性潰瘍、弁膜炎、気腫、円形脱毛症、脂肪組織炎症／I I型糖尿病、肥満症関連性脂肪組織炎症／インスリン抵抗性、及び子宮内膜症。

10

【0083】

幾つかの実施形態において、自己免疫障害又は疾患は、限定されないが、I型及びI I型糖尿病、糖尿病前症、移植拒絶反応、多発性硬化症、多発性硬化症関連疾患、早期卵巣機能不全、強皮症、シェーグレン病／症候群、狼瘡、白斑、脱毛症（禿頭症）、多腺不全、グレーブス病、甲状腺機能不全、多発性筋炎（*polymyositis*）、天疱瘡、クローン病、大腸炎、自己免疫性肝炎、下垂体前葉機能低下症、心筋炎、アジソン病、自己免疫性皮膚病、ブドウ膜炎、悪性貧血、副甲状腺機能低下症、及び／又はリウマチ性関節炎を含み得る。対象の他の指標は、限定されないが、喘息、アレルギー性喘息、原発性胆汁性肝硬変、硬変症、視神経脊髄炎スペクトル障害（デビック病、視神経脊髄型多発性硬化症（OSMS））、尋常性天疱瘡、炎症性腸疾患（IBD）、関節炎、リウマチ性関節炎、全身性エリトマトーデス（SLE）、セリアック病、乾癬、自己免疫性心筋症、特発性拡張型心筋症（IDCM）、重症筋無力症、ブドウ膜炎、強直性脊椎炎、免疫媒介性筋障害、前立腺癌、抗リン脂質抗体症候群（ANCA+）、アテローム性動脈硬化症、皮膚筋炎、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、気腫、脊髄損傷、外傷、たばこにより誘発される肺破壊、ANCA関連性脈管炎、乾癬、硬化性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、及び中枢神経系と末梢神経系の疾患を含む。

20

30

【0084】

幾つかの実施形態において、自己免疫障害又は疾患は、限定されないが、糖尿病、多発性硬化症、セリアック病、原発性胆汁性肝硬変、天疱瘡、落葉状天疱瘡、尋常性天疱瘡、視神経脊髄炎スペクトル障害、関節炎（リウマチ性関節炎を含む）、アレルギー性喘息、炎症性腸疾患（クローン病と潰瘍性大腸炎を含む）、全身性エリトマトーデス、アテローム性動脈硬化症、慢性閉塞性肺疾患、気腫、乾癬、自己免疫性肝炎、ブドウ膜炎、シェーグレン症候群、強皮症、抗リン脂質抗体症候群、ANCA関連性脈管炎、及びスティフ・マン症候群を含み得る。

40

【0085】

本明細書で使用されるように、用語「脂肪組織炎症／I I型糖尿病」は、I I型糖尿病に悩む被験体により示された脂肪組織炎症を指す。脂肪組織炎症は、被験体のインスリン抵抗性の発達に寄与している。

【0086】

本明細書で使用されるように、用語「肥満症関連性脂肪組織炎症／インスリン抵抗性」は、肥満症に悩む被験体により示された脂肪組織炎症を指す。脂肪組織炎症は、被験体のインスリン抵抗性に寄与しており、これにより、脂肪組織炎症がI I型糖尿病の病体形成を結果としてもたらす可能性が増大する。

50

【0087】

本明細書で使用されるように、用語「正準配列」は、本開示又は現存の分野における更なるガイドラインが存在しない状態で、アミノ酸を番号付けするための参照として使用される、タンパク質配列を指す。当業者に明白なように、抗原フラグメントの終点は、フラグメントがマッピングされた参照配列により変動し得る。故に、他に具体的に明言されない限り、フラグメントの識別子はおよその終点であることを理解されたい。

【0088】

本明細書で使用されるように、「PPI」は、名称「プレプロインスリン」、即ち生物学的に活性な内分泌ホルモンインスリンに対して生物学的に不活性な前駆体、又はその生物学的同等物に関連したタンパク質の、全てのアイソフォーム、変異体、及びフラグメントを指す。アイソフォームPPIの正準配列は、長さが110のアミノ酸である：

MALWMRLPL LALLALWGPDPAAAFVNQHL CGSHLVE
ALY LVCGERGFFY TPKTRREAED LQVGQVELGG GPG
AGSLQPL ALEGLQKRG IVEQCCTSLC SLYQLENYCN

【0089】

本明細書で使用されるように、「IGRP」は、名称「臍島特異的グルコース-6-ホスファターゼ触媒サブユニット関連タンパク質」又は「グルコース-6-ホスファターゼ-2、即ち自己免疫性1型糖尿病のための主要な自己抗原、又はその生物学的同等物に関連したタンパク質の、全てのアイソフォーム、変異体およびそのフラグメントを指す。IGRPの正準配列は、長さが355のアミノ酸である：

MDFLHRNGVLI IQHLQKDYRAYYTFLNFMSNVGDPRNIFFI
IFYFPLCFQFNQTVGTKMIWVAVIGDWLNLIFKWILFGHRP
YWWVQETQIYPNHSSPCLEQFPTTCTETGPGSPSGHAMGAS
CVWYVMVTAALSHTVCGMDKFSITLHRLTWSFLWSVFWLI
QISVCISRVFIATHFPHQVILGVIGGMLVAEAFEHTPGIQ
TASLGTYLKTNLFLFLFAVGFFYLLLRVLNIDLLWSVPPIAK
KWCANPDWIIHIDTTPFAGLVRNLGVLFGLGFAINSEMFL
LSCRGGNNYTLSFRLLCALTSLTILQLYHFLQI、PTHEEHL
FYVLSFCKSASIPLTVVAFIPYSVHMLMKQSGKKSQ。

【0090】

本明細書で使用されるように、「GAD」は、名称「グルタミン酸デカルボキシラーゼ」、即ち糖尿病関連性抗原、又はその生物学的同等物に関連したタンパク質の、全てのアイソフォーム、変異体、及びフラグメントを指す。GADは随意に、GAD1、GAD2、GAD65、GAD67、又は他の糖尿病関連グルタミン酸デカルボキシラーゼを指す場合もある。アイソフォームGAD2の正準配列は、長さが585のアミノ酸であり、以下のとおり本明細書に開示されている：

MASPGSGFWS FGSEDGSGDS ENPGTARAWC QVAQKFT
GGI GNKLCALLYG DAEKPAESGGSQPPRAAARK AACACDQKPC
SCSKVDVNYA FLHATDLPACDGERPTLAF
LQDVMNILLQYVVKSFDRST KVIDFHYPNE LLQEYNWE
LA DQPQNLEEL MHCQTTLKYA IKTGHPRYFNQLSTGLDMVG
LAADWLTSTA NTNMFTEYIA PVFVLLLEYVT LKKMREIIGW
PGGSGDGI FSPGGAISNMYA MMIA RFKMFPEVKEKGMAAL
PRLIAFTSEH SHFSLKKGAA ALGIGTDSVILIKCDERGM
IPSDLERRIL EAKQKGFVPF LV SATAGTTV YGAFDPL LAV
ADICKKYKIWMHVDAAWGGGL LMSRKHKWK LSGVERANSV
TWNPHKMMGV PLQCSALLVR EEGLMQNCNQMHASYLFQQD
KHVDLSYDTG DKA LQCGRHV DVFKLWLMWR AKGTTGF EAH
VDKCLELA EY

LYNIIKNREG YEMVFDGKPKQ HTNVCFWYIP PSLRTLE
DNE ERMSRLSKVA PVIKARMMMEYGTMTVSYPQL GDKV
NFFRMV ISNPAATHQD IDFLIEEIER LGQDL.

【0091】

本明細書で使用されるように、「ペリフェリン (peripherin)」は、その名称、又はその生物学的同等物に関連したタンパク質の、全てのアイソフォーム、変異体、及びフラグメントを指す。UniProt 参照番号 P41219 に関連する、ヒトペリフェリンの限定されない典型的な配列は、以下のように本明細書に開示されている：

MSHHPSGLRAGFSSTSYRRTFGPPPSLSPGAFSYSSSSSRF
SSSRLLGSA SPSSSVRLGSF RSPRAGAGALLRLPSERLD
FSMAEALNQEF LATRSNEKQELQELNDRFANFIEKVRFLE
QQNAALRGEL SQARGQEPARADQLCQQELRELRRLELELLG
RERDRVQVERDGLAEDLAALKQRLEEEETRKREDAEHNLVL
FRKDVDDATLSRLELERKIESLMDEIEFLKKLHEEEELRDL
QVSVESQQVQQVEVEATVKPELTAALRDIRAQYESIAAKN
LQEAEEWYKSKYADLSDAANRNHEALRQAKQEMNESRRQI
QSLTCEVDGLRGTTNEALLRQLRELEEQFALEAGGYQAGAA
RLEEEELRQLKEEMARHLREYQELLNVMKALDIEIATYRKL
LEGEESRISVPVHSFASLNIKTTVPEVEPPQDSHSRKTVL
IKTIE TRNGEVVTE SQKEQRSELDKSSAHSY.

10

20

【0092】

本明細書で使用されるように、「aGlia」は、小麦ファミリー又は別のセリアック (celiac) 関連アレルゲンのメンバーに由来する名称「アルファ／ベータグリアジン」、又はその生物学的同等物に関連したタンパク質の、全てのアイソフォーム、変異体、及びフラグメントを指す。GenBank 受入番号 CAA10257.1 に関連する、小麦において発現されるアルファグリアジンの限定されない典型的な配列は、次のとおりである：

MKTFLILALLAIVATTATTAVRVVPVPPQLQPQNPSQQQPQE
QVPLVQQQQQFLGQQQPFP PPQQPYPPQPQPFPSQQPYLQLQ
PFPQPQLPYSPQPQFRPQQPYPPQPQPYSPQQQPISQQQQ
QQQQQQQQQQQQQQQQQILQQI LQQQLIPCMDVVLQQHNI
AHGRSQVLQQST YQLLQELCCQHLLWQIPEQSQCQAIHKV
VHAII LHQQQKQQQQPSSQVSFQQPLQQYPLGQGSFRPSQ
QNPQAQGSVQPQQLPQFEEIRNLALQTL PAMCNVYIPPYC
TITPFGIFGTN.

30

【0093】

小麦において発現されるアルファグリアジンの別の限定されない典型的な配列は、以下のように本明細書に開示されている：

VRVPVPQLQPQNPSQQQPQEQVPLVQQQQQFLGQQQPFPQP
QPYPQPQPFPSPQQPYLQLQPFPQPQLPYSPQPQFRPQQPY
PQPQPQYSPQQQPISQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQILQQI
LQQQLIPCMDVVLQQHNI AHGRSQVLQQSTYQLLQELCCQ
HLWQIPEQSQCQAIHKVVHAII LHQQQKQQQQPSSQVSFQ
QPLQQYPLGQGSFRPSQQNPQAQGSVQPQQLPQFEEIRNL
ALQTL PAMCNVYIPPYCTITPFGIFGTN.

40

【0094】

本明細書で使用されるように、「PDC-E2」は、名称「ジヒドロリポアミドS-アセチルトランスフェラーゼ」又は「DLAT」、即ち原発性胆汁性肝硬変症の自己抗原、又はその生物学的同等物に関連したタンパク質の、全てのアイソフォーム、変異体、及びフラグメントを指す。PDC-E2 の正準配列は、長さが647のアミノ酸であり、以下

50

のとおり本明細書に開示されている：

MWRVCARRAQ NVAPWAGLEA RWTALQEVPG TPRVTSR
SGP APARRNSVTT GYGGVRAALCGWTPSSGATPR NRLL
LQLLGS PGRYYSLPP HQKVPLPSLS PTMQAGTIAR
WEKKEGDKIN EGDLIAEVET DKATVGFESL EECYMAK
ILV AEGTRDVP I G AIICITVGKP EDIEAFKNYTLDS S
AAPTPQ AAPAPTPAAT ASPPTPSAQA PGSSYP PHMQ
VLLPAL SPTM TMGTVQRWEKKVGEKLSEGD LLAEIETD
KA TIGFEVQEEG YLAKILVPEG TRDVPLGTPL CII V
EKEADISAFADYRPT E VTDLKPQVPP PTPPPVA AV P
TPQPLA PTP SAPCPATPAG PKGRV FVSPLAKKLAVEKG
I DLTQVKGTGP DGRITKKDID SFVPSKVAPA PAAVV
PPTGP GMAPVPTGVFTDIPISNIRR VIAQRLMQSK QT
IPHYYSI DVNMGEVLLV RKELNKILEG RSKISV NDF
IIKASALACLK VPEANSSWMD TVIRQNHVVD VSVAVS
TPAG LITPIVFNAH IKG VETIANDVVS LATKARE GKL
QPHEFQG GTFTISNLGM FGIKNFS AII NPPQACILAI
GASEDKLVPADNEKGF DVAS MMSVTLSCDH RVVDGAV
GAQ WLAEFRKYLE KPITMLL.

10

【0095】

20

本明細書で使用されるように、「インスリン」は、その名称、又はその生物学的同等物に関連したタンパク質の、全てのアイソフォーム、変異体、及びフラグメントを指す。UniProt 参照番号 P01308 に関連する、ヒトインスリンの限定されない典型的な配列は、以下のように本明細書に開示されている：

MALWMRL LPL LALLALWGPD PAAAFVNQHLCGSHLVEALY
LVCGERGFFYTPKTRREAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPL
ALEGSLQKRGIVEQCCTSI C SLYQLENYCN.

【0096】

本明細書で使用されるように、「DG1EC2」は、名称「デスモグレイン1 (desmosomal glycoprotein 1)」、又はその生物学的同等物に関連したタンパク質の、全てのアイソフォーム、変異体、及びフラグメントを指す。DG1EC2の正準配列は、長さが1054のアミノ酸であり、以下のとおり本明細書に開示されている：

30

MNWHFLRTAT VLLIFLVVVE INSEFRIQVR DYN TKNG
TIK WHSIRRQKRE WIKFAAACREGEDNSKRNP I AKIH
SDCAAN QQVTYRISGV GIDQPPYGIF IINQKTGEIN
ITSIVDREITPFFII YCRAL NSLGQDLERP LELRV RVL
DI NDNPPVFSMS TFGVQIEENS NANTLVMRLNATGAD
EPNNL NSKIAFKIIR QEPSDSPMFI INRNTGEIRT M
NNFLDREQY SQYSLAVRGSDRDGGADGMS AECECN I K I
L DVNDNIPYME PSSHMVRIEE NALSQNLVEI RVIDL
DEEFSANWMAVIFFI SGNEG GWFDI EMNERTNVGI LK
VIKPLDYE AVQNLQLSLG VRNKADFHHSIMS QYKVTAT
AISVTVLNVI EGSVFRPGSK TYVVRSDMGQ NYKVG D
FVAT DLD TGLASTTVRYVMGNNPA NLLNVDSKTG VIT
LRNKVTM EQYEMLNKGY QGTILS IDDA LQRTCTGTIN
IDLQGS GW EK DSEKVTSSQN SGSSTGDSSG GTGGGGR
ENP SEGDTTNTG GKTSTDYEDGETQTQSNNNH QELG
SNNLSD NVHFGPAGIG LLIMGFLVLG LVPFLLMCCD
CGGAPGAGAGFEPVPECSDG AIH SWAVEGP QPLPTDAT

40

50

TV CVPPIPSNNA NVIECIDTSG VYTNEYGGREMQDLG
GGERT TGFELTEGVK TSGVPEICQE YSGTLRRNSM R
ECREGGLNM NFMESYFCQKAYAYADEDEG RPSNDCLLI
Y DIEGVGSPAG SVGCCSFIGE DLDDSFLLDTL GPKFK
KLADISLGKEVEPD P SWPPESTEPI CPQQGTEPII GG
HPPISP HF GTTTVISENT YPSGPGVQHPMPIPDPLGYG
NVTVTESYTT SGT LKPTVHV HDNRHASNVV VTERVV
GPIS GTDLHGMLEMPDLRDGSNVI.

【0097】

本明細書で使用されるように、「DG3」は、名称「デスモグレイン3」、又はその生物学的同等物に関連したタンパク質の、全てのアイソフォーム、変異体、及びフラグメントを指す。UniProt 参照番号 P32926-1 に関連する、ヒトデスモグレイン3の限定されない典型的な配列は、以下のように本明細書に開示されている：

MMGLFPRRTTGALAI FVVVILVHGE LRIETKGQYDEEEMTM
QQA KRRQKREWVKFAKPCREGEDNSKRNPIAKITSDYQAT
QKIT YRISGVGIDQPPFGIFVVDKNTGDINITAIVDREET
PSFLITCRA LNAQGLDVEKPLILTVKILDINDNPPVFSQQ
IFMGEIEENSASNSLVMILNATDADEPNHLNSKIAFKIVS
QEPAGT PMFLLSRNTGEVRTLTNSLDREQASSYRLVVSGA
DKDGEGLSTQCECNIKV KDVNDNFPMFRDSQYSARIEENI
LSSEL LRFQVTDLDEEYTDNWLAVYFFFTSGNEGWNWFEIQT
DPRTNEGILKVVKALDYEQLQSVKLSIAVKNKAEFHQSVI
SRYRVQSTPVTIQVINVREGIAFRPASKTFTVQKGISSKK
LVDYILGTYQAIDEDTNKAASNVKYVMGRNDGGYLMIDSK
TAEIKFVKNMNRDSTFIVNKTITAEVLAIDEYTGKTSTGT
VYVRVPDFNDNCPTAVLEKDAVCSSSPSVVVSARTLNNRY
TGPTYTFALEDQPVKLPVWSITTLNATSALLRAQE QIPPG
VYHISLVLTDSQNNRC EMPRSLTLEVCQC DN RGICGTSYP
TTS PGTRYGRPHSGRLGPAAIGLLLLLL LLL LLL LLL LLL T
CDCGAGSTGGVTGGFIPVPD GSEGTIHQW GIEGAHPEDKE
ITNICVPPVTANGADFMESSEVCTNTYARGTAVEGTSGME
MTTKLGAATESGGAAGFATGTVSGAASGFGAATGVGICSS
GQSGTMRTRHSTGGTNKDYADGAISMNFLDSYFSQKAFAC
AEEDDGQEANDCLLIYDNEGADATGSPVGSVGCCSFIADD
LDDSFLLDSLGP KFKKLAEISLGVDGEGKEVQPPSKDSGYG
IESCGHP I EVQQTGFVKCQTLSGSQGASALSTSGSVQPAV
SIPDPLQHGN YLV TETYSASGSLVQPS TAGFDPLL TQ NVI
VTERVICPISSVPGNLAGPTQLRGSH TMLCTEDPC SRLI.

【0098】

本明細書で使用されるように、「AQP4」は、水を細胞膜に通す必須の膜タンパク質のアクアポリンファミリーに属し且つ視神経脊髄炎スペクトル障害の原発性自己免疫性標的である名称「アクアポリン4」、又はその生物学的同等物に関連したタンパク質の、全てのアイソフォーム、変異体、及びフラグメントを指す。AQP4の正準配列は、長さが323のアミノ酸であり、以下のとおり本明細書に開示されている：

MSDRPTARRWGKCGPLCTRENIMVAFKGVWTQAFWKAVTA
EFLAMLIFVLLSLGSTINWGGTEKPLPVDMVLISLCFGLS
IATMVQCFCGHI SGGHINPAVTVAMVCTRKISIAKSVFYIA
AQCLGAIIGAGILYLVTPPSVVGGLGV TMVHGNLTAGHGL
LVELIITFQLVFTIFASCD SKRTDVTGSIALAIGFSVAIG
HLFAINYTGASMNPARSFGPAVIMGNWENHWIYWVGPIIG

10

20

30

40

50

AVLAGGLYEYVFCPDVEFKRRFKEAFSKAAQQTKGSYMEV
EDNRSQVETDDLILKPGVVHVIVDVRGEEKKGKDQSGEVL
SSV.

【0099】

本明細書で使用されるように、「PLP」は、名称「ミエリンプロテオリピドタンパク質」、又はその生物学的同等物に関連したタンパク質の、全てのアイソフォーム、変異体、及びフラグメントを指す。UniProt 参照番号 P60201 に関連する、ヒトミエリンプロテオリピドタンパク質の限定されない典型的な配列は、以下のように本明細書に開示されている：

MGLLECCARCLVGAPFASLVATGLCLCFFGVALFCGCGHEAL
TGTEKLIETYFSKNYQDYEYLINVIHAFQYVIYGTASFFFLY
GALLLAEGFYTTGAVRQIFGDYKTTICGKGLSATVTGGQK
GRGSRGQHQAHS LERVCHCLGKWLGHDPDFVGI TYALT
VWVLLVFACSAVPVYIYFNTWTTCSIAFPSKTSASIGSL
CADARMYGVL PWNAPFGKVC GSNLLSICKTAEFQMTFHLFI
AAAFVGAAATLVSLLT FMI AATYNFAVLKLMGRG TKF.

10

【0100】

本明細書で使用されるように、「MOG」は、名称「ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質」、又はその生物学的同等物に関連したタンパク質の、全てのアイソフォーム、変異体、及びフラグメントを指す。UniProt 参照番号 Q16653 に関連する、ヒトミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質の限定されない典型的な配列は、以下のように本明細書に開示されている：

20

MASLSRPSLPSCCLCSFLLLLLLQVSSSYAGQFRVIGPRHP
IRALVGDEVELPCRISP GKNATGMEVGWYRPPFSRVVHLY
RNGKDQDGDQAPEYRGRTELLKDAIGEGKVTLRIRNVRFS
DEGGFTCFFRDHSYQEEAAMELKVEDPFYWVSPGVLLVLLA
VLPVLLLLQITVGLIFLC LQYRLRGKLRAE IENLHRTFDPH
FLRVPCWKITL FVIVPVLGPLVALI ICYNWLHRRLAGQFL
EELRNPF.

【0101】

30

本明細書で使用されるように、「MBP」は、名称「ミエリン塩基性タンパク質」、又はその生物学的同等物に関連したタンパク質の、全てのアイソフォーム、変異体、及びフラグメントを指す。UniProt 参照番号 P02686 に関連する、ヒトミエリン塩基性タンパク質の限定されない典型的な配列は、以下のように本明細書に開示されている：

MGNHAGKRELNAEKASTNSE TNRGESSEKKRN LGELSR TT
SEDNEVFGEADANQNNGTSSQDTAVTDSKRTADPKNAWQDA
HPADPGSRPHLIRLFSRDAPGREDN TFKDRPSESDELQTI
QEDSAATSESLDVMASQKRPSQRHGS KYLATASTMDHARH
GFLPRHRDTGILDSIGRFFGGDRGAPKRGSGKDSHHPART
AHYGSLLPQKSHGRTQDENPVVHFFKNIVTPRTPPPSQGKG
RGLSLSRFSWGAEGQRPGFGYGGRASDYKSAHKGFKGVDA
QGTLSKIFKLGGRDSRSGSPMARR.

40

【0102】

本明細書で使用されるように、「CII」は、名称「タイプII型コラーゲン」、即ち慢性多発性関節炎に関係する高分子量の線維性分子、又はその生物学的同等物に関連したタンパク質の、全てのアイソフォーム、変異体、及びフラグメントを指す。ヒトコラーゲンIIの限定されない典型的な共通配列は、以下のように本明細書に開示されている：

MRGASVTVA AVRCGDVAGSCVDGRYNDKDVWKCRCVCDTG
TVCDDCDVKDCSGCCCTDATASGGKGKGKGGDKDVGKGGGAG
GRGDRGDKKGAGRGRDGGTGNGGGGGGGNAAMAGGDKAG

50

G A G V M G M G M G R G G A G A G G G N G G G V S G M G R G G G K G D D G A G K
 G K A G R G G G A R G G T G G V K G H R G Y G D G A K G A G A G V K G S G S G N
 G S G M G R G G R G R T G A G A A G A R G N D G G A G G V G A G G G G A G A K G
 A G T G A R G G A G R G G T G S G A G A S G N G T D G G A K G S A G A G A G A G
 G R G G G A T G G K G T G G A G K G G K G G A G G A G A G G K R G A R G G G V G
 G G R G A G N R G G D G A G K G A G R G S G A G K G A N G D G R G G G A R G T G
 R G D A G G K V G S G A G D G R G G G A R G G V M G G K G A N G G K A G K G G A
 G R G G K D G T G A A G G A G A G R G G A G S G G G G G G G K G D G V G A G A G
 V G R G R G G R G S G A G G R G G T G T D G K G A S G A G G A G G G M G R G A A
 G A G K G D R G D V G K G G A G K D G G R G T G G G A G A N G K G V G G A G S A
 G A R G A G R G T G G A G A G G A D G G A K G G A G K G D A G A G G S G A G G T
 G V T G K G A R G A G G A T G G A A G R V G G S N G N G G G S G K D G K G A R G
 D S G G R A G G G A G G K G G D D G S G A G G G A G R G V G G R G R G G G S G G
 K G A G A S G D R G G V G G T G A G G R G S G A D G G R D G A A G V K G D R G T
 G A V G A G A G G S G A G T G K G D R G A G A G M G S G A G A R G G G R G D K G
 A G G R G K G H R G T G G G G S G D G A S G A G S G R G G V G S G K D G A N G G
 G G R G R S G T G A G G N G G G G G D M S A A G G R K G D Y M R A D A A G G R H
 D A V D A T K S N N S R S G S R K N A R T C R D K C H W K S G D Y W D N G C T D
 A M K V C N M T G T C V Y N A N V K K N W W S S K S K K K H W G T N G G H S Y G
 D D N A N T A N V M T R S T G S N T Y H C K N S A Y D A A G N K K A G S N D V R
 A G N S R T Y T A K D G C T K H T G K W G K T V Y R S K T S R D A M D G G G V D
 G V C .

10

20

【0103】

マウスコラーゲン I I の別の限定されない典型的な共通配列は、以下のように本明細書に開示されている：

M I R L G A P Q S L V L L T L L I A A V L R C Q G Q D A R K L G P K G Q K
 G E P G D I R D I I G P R G P P G P Q G P A G E Q G P R G D R G D K G E K
 G A P G P R G R D G E P G T P G N P G P A G P P G P P G P P G L S A G N
 F A A Q M A G G Y D E K A G G A Q M G V M Q G P M G P M G P R G P P G P A G
 A P G P Q G F Q G N P G E P G E P G V S G P M G P R G P P G P A G K P G D
 D G E A G K P G K S G E R G L P G P Q G A R G F P G T P G L P G V K G H
 R G Y P G L D G A K G E A G A P G V K G E S G S P G E N G S P G P M G P R G
 L P G E R G R T G P A G A A G A R G N D G Q P G P A G P P G P V G P A G
 G P G F P G A P G A K G E A G P T G A R G P E G A Q G S R G E P G N P G
 S P G P A G A S G N P G T D G I P G A K G S A G A P G I A G A P G F P G P R
 G P P G P Q G A T G P L G P K G Q A G E P G I A G F K G D Q G P K G E T
 G P A G P Q G A P G P A G E E G K R G A R G E P G G A G P I G P P G E R G
 A P G N R G F P G Q D G L A G P K G A P G E R G P S G L T G P K G A N G D
 P G R P G E P G L P G A R G L T G R P G D A G P Q G K V G P S G A P G E D
 G R P G P P G P Q G A R G Q P G V M G F P G P K G A N G E P G K A G E K G
 L A G A P G L R G L P G K D G E T G A A G P P G P S G P A G E R G E Q G A
 P G P S G F Q G L P G P P G P P G E G G K Q G D Q G I P G E A G A P G L
 V G P R G E R G F P G E R G S P G A Q G L Q G P R G L P G T P G T D G P K
 G A A G P D G P P G A Q G P P G L Q G M P G E R G A A G I A G P K G D R G
 D V G E K G P E G A P G K D G G R G L T G P I G P P G P A G A N G E K G E
 V G P P G P S G S T G A R G A P G E R G E T G P P G P A G F A G P P G A
 D G Q P G A K G D Q G E A G Q K G D A G A P G P Q G P S G A P G P Q G P T
 G V T G P K G A R G A Q G P P G A T G F P G A A G R V G P P G A N G N P G P
 A G P P G P A G K D G P K G V R G D S G P P G R A G D P G L Q G P A G A
 P G E K G E P G D D G P S G L D G P P G P Q G L A G Q R G I V G L P G Q

30

40

50

RGERGFPLP GPSGEPGKQG APGASGDRGP PGPVGPP
GLTGPAPEGREG SPGADGPPGR DGAAGVKGDR GETG
ALGAPG APGPPGSPGP AGPTGKQGDRGEAGAQQPMG P
SGPAGARGI AGPQGPRGDK GESGEQGERG LKGHRGFT
GL QGLPGPPGPSGDQGASGPAG PSGPRGPPGP VGPSG
KDGSN GIPGPIGPPG PRGRSGETGP VGPPGSPGPPGP
PGPPPGPI DMSAFAGLGQ REKGPDPMQY MRAD EADST
L RQHDVEVDAT LKSLNNQIES IRSPDGSRKN PARTC
QDLKL CHPEWKS GDY WIDPNQGCTL DAMKVFCNME T
GETCVYPNPATVPRKNWWS SKSKEKKHIW FGETMNGGF
H FSYGDGNLAP NTANVQMTFL RLLSTEGSQNITYHCK
NSIA YLDEAAGNLK KALLIQGSND VEMRAEGNSR FT
YTALKDGC TKHTGKWGKTVIEYRSQKTS RLPIDIAPM
DIGGAEQEFV D IGPVCF L.

【0104】

本明細書で使用されるように、「DERP1」は、ヒトにアレルギー反応を引き起こすと知られる名称「*Dermatophagoides pteronyssius* p1」、又はその生物学的同等物に関連したタンパク質の、全てのアイソフォーム、変異体、及びフラグメントを指す。DERP1の限定されない典型的な共通配列は、以下のように本明細書に開示されている：

NEIAXAKIDL RQMRTVTPI XMQGGCGSCWALSGVAATESA
YLA YGNXS LD LAEQELVDCAS QHGHGDTIPRGIEYIQHN
GVVQESYYRYVAREQSCR RPNAQRFGISNYCQIYPPNVNK
IREALAQT HSAIAV IIGIKDLDAFRHYDGR TIIQRDNGYQ
PNYHAVNI VGY SNAQGV D YWIVRNSWD TNWGDNGYGYFAA
NIDLMMIEEYPYVVIL.

【0105】

本明細書で使用されるように、「DERP2」は、ヒトにアレルギー反応を引き起こすと知られる名称「*Dermatophagoides pteronyssius* p2」、又はその生物学的同等物に関連したタンパク質の、全てのアイソフォーム、変異体、及びフラグメントを指す。DERP2の限定されない典型的な共通配列は、以下のように本明細書に開示されている：

MMYKILCLSL LVA AVARDQVDVKDCANHEIKKVLVPGCHG
SEPCIIHRGKPFQLEAVFEANQNTKTAKIEIKASIDGLEV
DVP GIDPNACHYMKCPLVKGQQYDIKYTWNVPK IAPKSEN
VVVTVKVMGDDGVLACAIATHAKIRD.

【0106】

本明細書で使用されるように、「OVA」は、マウスにアレルギー応答を生じさせる際に使用される名称「オボアルブミン」、その生物学的同等物に関連したタンパク質の、全てのアイソフォーム、変異体、及びフラグメントを指す。

【0107】

本明細書で使用されるように、「BacInt」又は「*bacteroides integrase*」は、その名称、又はその生物学的同等物に関連したタンパク質の、全てのアイソフォーム、変異体、及びフラグメントを指す。BacIntの正準配列は、長さが406のアミノ酸であり、以下のとおり本明細書に開示されている：

MDKIRYRLVYNRQNTLNRQG TALVQVEAYLNQRKIY LKTN
VYLKPECWSREGAQVINHPQSNE L NIMLYEYI LY LQGIEL
GYWKRGI PATLSLLKDAVKKKSAVNISFSTFAKSAIDNSD
KKQSTKDN LHSTLAVLHDFRSGLD F KD LTYTFLRDFEQYL
REKGN AVNTIAKHMRQLRTL VNEA INQGYMHADAYPFRKY

10

20

30

40

50

K I K Q E K G R H E F L T P D E L K K L E T V E V E E E S M R H V L D A F L F C
C Y T G L R Y S D F C Q L T P E N F I R I N G K R W L Y F K S V K T G V E I R L
P L H L L F E S R A L G I L D R Y P D I G S F A A L P C N S E V N K Q L R K L A
G L C G I K K R I T Y H V S R H T C A T L L I H Q G V A I T T V Q K L L G H T S
V K T T Q I Y S E V L S S T I V R D L K N V Q K G K R K V K M F P D K G L R T S
D F I D N R .

【0108】

本明細書で使用されるように、「C B i r」、「F l a - X」、及び／又は「F l a - 2」は、大腸炎に関係する1以上の細菌フラゲリン、又はその生物学的同等物に関連したタンパク質の、全てのアイソフォーム、変異体、及びフラグメントを指す。F l a - Xの限定されない典型的な配列は、以下のように本明細書に開示されている：

M V V Q H N L R A M N S N R M L G I T Q G S L N K S T E K L S S G Y K V N R A A
D D A A G L S I S E
K M R K Q I R G L S Q A S L N A E D G I S A V Q T A E G A L T E V H D M L Q R M
N E L A V K A A N G
T N S T S D R Q T I Q D E V D Q L L T E I D R V A E T T K F N E L Y T L K G D E
D K V T R Y L S A H
D A G I E G T L T Q G A T N A T F S M D Q L K F G D T I M I A G R E Y H I S G T
K A E Q A A I I T A
S V K I G Q Q V T I D G I M Y T C S S V S N A D K F E L K S E D L I A K L D T S
S L S I M S V N G K
T Y Y G A G I T D D R T V V S S I G A Y K L I Q K E L G L A S S I G A D G A T Q
A S V N A G V D G K
T L M K P S F E G K W V F S I D K G S V Q V R E D I D F S L H V G A D A D M N N
K I A V K I G A L D
T K G L G I Q G L N V K D T T G A A A T Y A I D S I A D A V A R I S A Q R S L L
G A V Q N R L E H T
I N N L D N V V E N T T A A E S Q I R D T D M A T E M V K Y S N N N V L A Q A G
Q S M L A Q S N Q A
N Q G V L Q L L Q .

【0109】

F l a - 2 の限定されない典型的な配列は、以下のように本明細書に開示されている：

M V V Q H N L R A M N S N R M L G I T Q G S L N K S T E K L S S G Y K V N R A A
D D A A G L S I S E
K M R K Q I R G L S Q A S L N A E D G I S A V Q T A E G A L T E V H D M L Q R M
N E L A V K A A N G
T N S T S D R Q T I Q D E V D Q L L T E I D R V A E T T K F N E L Y T L K G D E
D K V T R Y L S A H
D A G I E G T L T Q G A T N A T F S M D Q L K F G D T I M I A G R E Y H I S G T
Q K Q Q G E I I T S
S V K I G Q Q V T I D G I M Y T C T A T V S N A D K F E L T K D D L I A K L D T
S S L S I M S V N G
K T Y Y G A G I T D D R T V V S S I G A Y K L I Q K E L G L A S S I G A D G S T
Q A S V N A G V D G
K T L K K P S F E G K W V F S I D K G S V Q V R E D I D F S L H V G A D A D M N
N K I A V K I G A L
D T K G L G I Q G L N V K D T T G A A A T Y A I D S I A D A V A R I S A Q R S L L
L G A V Q N R L E H
T I N N L D N V V E N T T A A E S Q I R D T D M A T E M V K Y S N N N V L A Q A
G Q S M L A Q S N Q

ANQGVLSLLG.

【0110】

本明細書で使用されるように、「YIDX」は、細菌由来であり且つ免疫関連疾患の病体形成に係るその名称、又はその生物学的同等物に関連したタンパク質の、全てのアイソフォーム、変異体、及びフラグメントを指す。YIDXの限定されない典型的な配列は、以下のように本明細書に開示されている：

MKLNFKGFFKAAGLFPLALMLSGCISYALVSHTAKGSSGK
YQSQSDTITGLSQA KDSNGTKGYV FVGESLDYLI TDGADDIVKMLNDPAL
NRHNIQVADD
ARFVLNAGKKKFTGTISLYYYWNNEEEKALATHYGFACGV
QHCTRSLLENL
KGTIHEKNKNMDYSKVMAFYHPFKVRFYEYYS PRGIPDGV
SAALLPVTVT
LDIITAPLQFLVVYAVNQ.

10

【0111】

YIDXの別の限定されない典型的な配列は、以下のように本明細書に開示されている：

MKLNFKGFFKAAGLFPLALMLSGCISYALVSHTAKGSSGK
YQSQSDTITGLSQA KDSNGTKGYV FVGESLDYLI TDGADD
IVKMLNDPALNRHNIQVADDARFVLNAGKKKFTGTISLYY
YWNNEEEKALATHYGFACGVQHCTRSLLENLKGTIHEKNKN
MDYSKVMAFYHPFKVRFYEYYS PRGIPDGVSAALLPVTVT
LDIITAPLQFLVVYAVNQ.

20

【0112】

本明細書で使用されるように、「AChR」は、その名称、又はその生物学的同等物に関連したタンパク質の、全てのアイソフォーム、変異体、及びフラグメントを指す。UniProt 参照番号Q13702-1に関連する、アセチルコリン受容体の限定されない典型的な配列は、以下のように本明細書に開示されている：

MGQDQTKQQIEKGLQLYQSNQTEKALQVWTKVLEKSSDLM
GRFRVLGCLVTAHSEMGRYKEMLKFAVVQIDTARELEDAD
FLLESYLN LARSNEKLC EFHKTISYCKTCLGLPGTRAGAQ
LGGQVSLSMGNAFLGLSVFQKAL ESFEKALRYAHNND DAM
LECRVCCSLGSFYAQVKDYEKALFFPCKAAELVNNY GKGW
SLKYRAMS QYHMAVAYRLLGR LGSAMECC EESMKIALQH G
DRPLQALCLLCFADIHRSRGDLETA FPRYDSAMS IMTEIG
NRLGQVQALLGVAKCWVARKALDKALDAIERAQDLAEEVG
NKLSQLKLHCLSESIYRSKGLQRELR AHVVR FHECVEETE
LYCGLCGESIGEKN SRLQALPCSHIFHLRCLQNNGTRSCP
NCRRSSMKPGFV.

30

40

【0113】

UniProt 参照番号Q04844-1に関連する、アセチルコリン受容体の限定されない典型的な配列は、以下のように本明細書に開示されている：

MARAPLGVLLLLGLLGRGVGKNEELRLYHHLFNNYDPGSR
PVREPEDTVTISLKVTLTNLISLNEKEETLTTSVWIGIDW
QDYRLNYSKDDFGG IETLRVPSELVWLPEIVLENNIDGQF
GVAYDANVLVYEGGSVTWLP PAIYRSVC AVEVTYFPFDWQ
NCSLIFRSQTYNAEEVEFTFAVDNDGKTINKIDIDTEAYT
ENGAWAIDFCPGVIRRHGGATDGPGETDVIYSLIIRRKPL
LFYVINIIVPCVLI SGLVLLAYFLPAQAGGQKCTVSINVL

50

【 0 1 1 4 】

20

30

40

50

K R P K P E R D L M P E P P H C S S P G S G W G R G T D E Y F I R K P P S D F L
F P K P N R F Q P E L S A P D L R R F I D G P N R A V A L L P E L R E V V S S I
S Y I A R Q L Q E Q E D H D A L K E D W Q F V A M V V D R L F L W T F I I F T S
V G T L V I F L D A T Y H L P P P D P F P

【0117】

UniProt 参照番号 Q07001-1 に関連する、アセチルコリン受容体の限定されない典型的な配列は、以下のように本明細書に開示されている：

M E G P V L T L G L L A A L A V C G S W G L N E E E R L I R H L F Q E K G Y N K
E L R P V A H K E E S V D V A L A L T L S N L I S L K E V E E T L T T N V W I E
H G W T D N R L K W N A E E F G N I S V L R L P P D M V W L P E I V L E N N N D
G S F Q I S Y S C N V L V Y H Y G F V Y W L P P A I F R S S C P I S V T Y F P F
D W Q N C S L K F S S L K Y T A K E I T L S L K Q D A K E N R T Y P V E W I I I
D P E G F T E N G E W E I V H R P A R V N V D P R A P L D S P S R Q D I T F Y L
I I R R K P L F Y I I N I L V P C V L I S F M V N L V F Y L P A D S G E K T S V
A I S V L L A Q S V F L L L I S K R L P A T S M A I P L I G K F L L F G M V L V
T M V V V I C V I V L N I H F R T P S T H V L S E G V K K L F L E T L P E L L H
M S R P A E D G P S P G A L V R R S S S L G Y I S K A E E Y F L L K S R S D L M
F E K Q S E R H G L A R R L T T A R R P P A S S E Q A Q Q E L F N E L K P A V D
G A N F I V N H M R D Q N N Y N E E K D S W N R V A R T V D R L C L F V V T P V
M V V G T A W I F L Q G V Y N Q P P P Q P F P G D P Y S Y N V Q D K R F I .

10

20

【0118】

本明細書で使用されるように、「甲状腺ペルオキシダーゼ」は、その名称、又はその生物学的同等物に関連したタンパク質の、全てのアイソフォーム、変異体、及びフラグメントを指す。UniProt 参照番号 P07202 に関連する、ヒト甲状腺ペルオキシダーゼの限定されない典型的な配列は、以下のように本明細書に開示されている：

M R A L A V L S V T L V M A C T E A F F P F I S R G K E L L W G K P E E S R V S
S V L E E S K R L V D T A M Y A T M Q R N L K K R G I L S P A Q L L S F S K L P
E P T S G V I A R A A E I M E T S I Q A M K R K V N L K T Q Q S Q H P T D A L S
E D L L S I I A N M S G C L P Y M L P P K C P N T C L A N K Y R P I T G A C N N
R D H P R W G A S N T A L A R W L P P V Y E D G F S Q P R G W N P G F L Y N G F
P L P P V R E V T R H V I Q V S N E V V T D D D R Y S D L L M A W G Q Y I D H D
I A F T P Q S T S K A A F G G G A D C Q M T C E N Q N P C F P I Q L P E E A R P
A A G T A C L P F Y R S S A A C G T G D Q G A L F G N L S T A N P R Q Q M N G L
T S F L D A S T V Y G S S P A L E R Q L R N W T S A E G L L R V H A R L R D S G
R A Y L P F V P P R A P A A C A P E P G I P G E T R G P C F L A G D G R A S E V
P S L T A L H T L W L R E H N R L A A A L K A L N A H W S A D A V Y Q E A R K V
V G A L H Q I I T L R D Y I P R I L G P E A F Q Q Y V G P Y E G Y D S T A N P T
V S N V F S T A A F R F G H A T I H P L V R R L D A S F Q E H P D L P G L W L H
Q A F F S P W T L L R G G G L D P L I R G L L A R P A K L Q V Q D Q L M N E E L
T E R L F V L S N S S T L D L A S I N L Q R G R D H G L P G Y N E W R E F C G L
P R L E T P A D L S T A I A S R S V A D K I L D L Y K H P D N I D V W L G G L A
E N F L P R A R T G P L F A C L I G K Q M K A L R D G D W F W W E N S H V F T D
A Q R R E L E K H S L S R V I C D N T G L T R V P M D A F Q V G K F P E D F E S
C D S I T G M N L E A W R E T F P Q D D K C G F P E S V E N G D F V H C E E S G
R R V L V Y S C R H G Y E L Q G R E Q L T C T Q E G W D F Q P P L C K D V N E C
A D G A H P P C H A S A R C R N T K G G F Q C L C A D P Y E L G D D G R T C V D
S G R L P R V T W I S M S L A A L L I G G F A G L T S T V I C R W T R T G T K S
T L P I S E T G G G T P E L R C G K H Q A V G T S P Q R A A A Q D S E Q E S A G
M E G R D T H R L P R A L .

30

40

【0119】

50

本明細書で使用されるように、「甲状腺受容体」は、その名称、又はその生物学的同等物に関連したタンパク質の、全てのアイソフォーム、変異体、及びフラグメントを指す。幾つかの実施形態において、「甲状腺受容体」は「甲状腺刺激ホルモン受容体」を含む。UniProt 参照番号 P16473-1 に関連する、甲状腺刺激ホルモン受容体の限定されない典型的な配列は、以下のように本明細書に開示されている：

```
MRPADLLQLVLLLDLPRDLGGMGCS SSPCECHQEEDFRVT  
CKDIQRIPSLPPSTQTLKLIETHLRTIPSHAFSNLPNISR  
IYVSIDVTLQQLESHSFYNLSKVTHIEIRNTRNLTYIDPD  
ALKEPLLLKFLGIFNTGLKMF PDLTKVYSTDIFFILEITD  
NPYMTSIPVNAFQGLCNETLTLKLYNNGFTSVQGYAFNGT  
KLDVYLNKNKYLTVIDKDAFGGVYSGPSLLDVSQTSVTA  
LPSKGLEHLKELIARNTWTLKKLPLSLSFLHLTRADLSYP  
SHCCAFKNQKKIRGILES LMCNESSMQSLRQRKSVNALNS  
PLHQEYEENLGDSIVGYKEKSKFQDTHNNAHYVFFEEQE  
DEIIGFGQELKNPQEETLQAFDSHYDYTICGDSEDMVCTP  
KSDEFNPCEDIMGYKFLRIVVWFVSL LALLGNVFVLLILL  
TSHYKLVNPRFLMCNLAFA DFCMGMYLLLIASVDLYTHSE  
YYNHAIDWQTGPGCNTAGFFT VFASELSVYTLTLTLERW  
YAITFAMRLDRKIRLRHACA IMVGGWVCCFL LALLPLVGI  
SSYAKVSI CLPMDTETPLALAYIVFVLT LNIVAFVIVCCC  
YVKIYITVRNPQYNPGDKDTKIAKRM AVLIFTDFICMAPI  
SFYALSAI LNKPLITVSNSKILLVLFYPLNSCANPFLYAI  
FTKAFQRDVFI LLSKFGICKRQAQAYRGQRVPPKNSTD IQ  
VQKVTHDMRQGLHNMEDVYELIENSHLTPKKQGQISEEYM  
QTVL.
```

10

20

【0120】

UniProt 参照番号 G59GA2-1 に関連する、甲状腺刺激ホルモン受容体の限定されない典型的な配列は、以下のように本明細書に開示されている：

```
PRVPWKMRPADLLQLVLLLDLPRDLGGMGCS SSPCECHQE  
EDFRVTCKDIQRIPSLPPSTQTLKLIETHLRTIPSHAFSN  
LPNISRIYVSIDVTLQQLESHSFYNLSKVTHIEIRNTRNL  
TYIDPDALKEPLLLKFLGIFNTGLKMF PDLTKVYSTDIFF  
ILEITDNPYMTSIPVNAFQGLCNETLTLKLYNNGFTSVQG  
YAFNGTKLDVYLNKNKYLTVIDKDAFGGVYSGPSLLDVS  
QTSVTALPSKGLEHLKELIARNTWTLKKLPLSLSFLHLTR  
ADLSYP SHCCAFKNQKKIRGILES LMCNESSMQSLRQRKS  
VNALNSPLHQEYEENLGDSIVGYKEKSKFQDTHNNAHYV  
FFEEQEDEIIGFGQELKNPQEETLQAFDSHYDYTICGDSE  
DMVCTPKSDEFNPCEDIMGYKFLRIVVWFVSL LALLGNVF  
VLLILLTSHYKLVNPRFLMCNLAFA DFCMGMYLLLIASVD  
LYTHSEYYNHAIDWQTGPGCNTAGFFT VFASELSVYTLTL  
TLERWYAITFAMRLDRKIRLRHACA IMVGGWVCCFL LALL  
PLVGISSYAKVSI CLPMDTETPLALAYIVFVLT LNIVAF  
VIVCCCYVKIYITVRNPQYNPGDKDTKIAKRM AVLIFTDF  
ICMAPI SFYALSAI LNKPLITVSNSKILLVLFYPLNSCAN  
PFLYAI FTKAFQRDVFI LLSKFGICKRQAQAYRGQRVPPK  
NSTDIQVQKVTHDMRQGLHNMEDVYELIENSHLTPKKQGQ  
ISEEYMQTVL.
```

30

40

【0121】

UniProt 参照番号 B4E0H2-1 に関連する、甲状腺刺激ホルモン受容体の限

50

定されない典型的な配列は、以下のように本明細書に開示されている：

MRPADLLQLVLLLDLPRDLGGMGCS SSPCECHQEEDFRVT
CKDIQRI PSLPPSTQTLKLIETHLRIVVWFVSLALLGNV
FVLLILLTSHYKLNVP RFLMCNLAFADFCMGM YLLLIASV
DLYTHSEYYNHAIDWQTGPGCNTAGFFTVFASEL SVYTLT
VITLERWYAITFAMRLDRKIRLRHACA IMVGGWVCCFLLA
LLPLVGISSYAKVSI CLPMDTETPLALAYIVFVLT LNIVA
FVIVCCCYVKIYITVRNPQYNPGDKDTKIAKRM AVLIFTD
FICMAPI SFYALSAI LNKPLITVSNSKI LLLVLFYPLNSCA
NPFLYAI FTKAFQRDVFI LLSKFGICKRQAQAYRGQRVPP
KNSTD IQVQKVTHEMRQGLHNMEDVYELI ENSHLTPKKQG
QISEEYMQTVL.

10

【0122】

本明細書で使用されるように、「リン脂質抗原」は、その名称、又はその生物学的同等物に関連したタンパク質の、全てのアイソフォーム、変異体、及びフラグメントを指す。リン脂質抗原の限定されない1つの例は、「ベータ2-糖タンパク質I」であり、その配列は以下のように本明細書に開示されている。

MISPVLILFSSFLCHVAIAGRTC PKPDDL PFSTVVPLKCTF
YEPGEEITYSCKPGYVSRGGMRKFICPLTGLWPINTL KCT
PRVCPFAGILENGAVRYTTFEY PNTISFSCNTGFYLN GAD
SAKCTEEGKWSPELPVCAPIICPPPSIPTFATLRVYKPSA
GNNSLYRDTAVFECLPQH AMFGNDTITCTTHGNWTKLPEC
REVKCPFPSPRPDNGFVNYP AKPTLYYKDKATFGCHDGYSL
DGPEEIECTKLGNWSAMPSCKASCKVPVKKATVVYQGERV
KIQEKFKNGMLHGDKVSFFCKNKEKKCSYTEDAQCIDGTI
EVPKCFKEHSSLA FWKTDA SDVKPC

20

【0123】

本明細書で使用されるように、「H4」は、名称「ヒストンH4」、又はその生物学的同等物に関連したタンパク質の、全てのアイソフォーム、変異体、及びフラグメントを指す。

30

H4の正準配列は、以下のように本明細書に開示されている：

SGRGKGKGLGKGGA KRHRKVL RDNIQG ITKPAIRRLARR
GGVKRISGLIYEETRGVLKVFL ENVI RDAVTYTEHAKRKT
VTAMDVVYALKRQGR TLYGFGG.

【0124】

本明細書で使用されるように、「H2B」は、名称「ヒストンH2B」、又はその生物学的同等物に関連したタンパク質の、全てのアイソフォーム、変異体、及びフラグメントを指す。H2Bの正準配列は、以下のように本明細書に開示されている：

PEPAKSAPAPKKGSKKAVTKAQKKDGKKRKR SRKESYSVY
VYKVLKQVHPDTGIS SKAMGIMNSFVNDIFERIAS EASRL
AHYNKRSTITSREIQTAVRLLLPGE LAKHAVSEG TKAVTK
YTS SK.

40

【0125】

本明細書で使用されるように、「H1」は、名称「ヒストンH1」、又はその生物学的同等物に関連したタンパク質の、全てのアイソフォーム、変異体、及びフラグメントを指す。H1の正準配列は、以下のように本明細書に開示されている：

MTENSTSA PAAKPKRAKASKKSTDHPKYSDMI VAAIQAEK
NRAGSSRQSIQKYIKSHYKVG ENADSQIKLSIKRLVTTGV
LKQTKGVGASGSFRLAKGDEPKRSVAFKKTKKEVKKVATP
KKAAPKKAASKAPSKKPKATPVKKAKKKPAATPKKAKKP

50

KVVVKVPVKAS K P K K A K T V K P K A K S S A K R A S K K K .

【0126】

本明細書で使用されるように、「A p o B」は、名称「アポリボタンパク質B」、又はその生物学的同等物に関連したタンパク質の、全てのアイソフォーム、変異体、及びフラグメントを指す。A p o Bの正準配列は、以下のように本明細書に開示されている：

M G P R K P A L R T P L L L F L L L F L D T S V W A Q D E V L E N L S F S C P
K D A T R F K H L R K Y V Y N Y E A E S S S G V Q G T A D S R S A T K I N C K V
E L E V P Q I C G F I M R T N Q C T L K E V Y G F N P E G K A L M K K T K N S E
E F A A A M S R Y E L K L A I P E G K Q I V L Y P D K D E P K Y I L N I K R G I
I S A L L V P P E T E E D Q Q E L F L D T V Y G N C S T Q V T V N S R K G T V P 10
T E M S T E R N L Q Q C D G F Q P I S T S V S P L A L I K G L V H P L S T L I S
S S Q T C Q Y T L D P K R K H V S E A V C D E Q H L F L P F S Y K N K Y G I M T
R V T Q K L S L E D T P K I N S R F F S E G T N R M G L A F E S T K S T S S P K
Q A D A V L K T L Q E L K K L S I S E Q N A Q R A N L F N K L V T E L R G L T G
E A I T S L L P Q L I E V S S P I T L Q A L V Q C G Q P Q C Y T H I L Q W L K T
E K A H P L L V D I V T Y L M A L I P N P S T Q R L Q E I F N T A K E Q Q S R A
T L Y A L S H A V N S Y F D V D H S R S P V L Q D I A G Y L L K Q I D N E C T G
N E D H T F L I L R V I G N M G R T M E Q V M P A L K S S V L S C V R S T K P S
L L I Q K A A L Q A L R K M E L E D E V R T I L F D T F V N G V A P V E K R L A
A Y L L L M K N P S S S D I N K I A Q L L Q W E Q S E Q V K N F V A S H I A N I 20
L N S E E L Y V Q D L K V L I K N A L E N S Q F P T I M D F R K F S R N Y Q I S
K S A S L P M F D P V S V K I E G N L I F D P S S Y L P R E S L L K T T L T V F
G L A S L D L F E I G L E G K G F E P T L E A L F G K Q G F F P D S V N K A L Y
W V N G R V P D G V S K V L V D H F G Y T T D G K H E Q D M V N G I M P I V D K
L I K D L K S K E I P E A R A Y L R I L G K E L S F V R L Q D L Q V L G K L L L
S G A Q T L Q G I P Q M V V Q A I R E G S K N D L F L H Y I F M D N A F E L P T
G A G L Q L Q V S S S G V F T P G I K A G V R L E L A N I Q A E L V A K P S V S
L E F V T N M G I I I P D F A K S S V Q M N T N F F H E S G L E A R V A L K A G
Q L K V I I P S P K R P V K L F S G S N T L H L V S T T K T E V I P P L V E N R
Q S W S T C K P L F T G M N Y C T T G A Y S N A S S T E S A S Y Y P L T G D T R 30
Y E L E L R P T G E V E Q Y S A T A T Y E L L K E D K S L V D T L K F L V Q A E
G V Q Q S E A T V L F K Y N R R S R T L S S E V L I P G F D V N F G T I L R V N
D E S A K D K N T Y K L I L D I Q N K K I T E V S L V G H L S Y D K K G D G K I
K G V V S I P R L Q A E A R S E V H T H W S S T K L L F Q M D S S A T A Y G S T
I S K R V T W R Y D N E I I E F D W N T G T N V D T K K V A S N F P V D L S H Y
P R M L H E Y A N G L L D H R V P Q T D V T F R D M G S K L I V A T N T W L Q M
A T R G L P Y P Q T L Q D H L N S L S E L N L L K M G L S D F H I P D N L F L K
T D G R V K Y T M N R N K I N I D I P L P L G G K S S K D L K M P E S V R T P A
L N F K S V G F H L P S R E V Q V P T F T I P K T H Q L Q V P L L G V L D L S T
N V Y S N L Y N W S A S Y T G G N T S R D H F S L Q A Q Y R M K T D S V V D L F 40
S Y S V Q G S G E T T Y D S K N T F T L S C D G S L H H K F L D S K F K V S H V
E K F G N S P V S K G L L T F E T S S A L G P Q M S A T V H L D S K K K Q H L Y
V K D I K V D G Q F R A S S F Y A Q G K Y G L S C E R D V T T G Q L S G E S N M
R F N S T Y F Q G T N Q I V G M Y Q D G A L S I T S T S D L Q D G I F K N T A S
L K Y E N Y E L T L K S D S S G Q Y E N F A A S N K L D V T F S T Q S A L L R S
E H Q A N Y K S L R L V T L L S G S L T S Q G V E L N A D I L G T D K I N T G A
H K A T L K I A R D G L S T S A T T N L K Y S P L L L E N E L N A E L G L S G A
S M K L S T N G R F K E H H A K F S L D G R A A L T E V S L G S I Y Q A M I L G
A D S K N I F N F K L S R E G L R L S N D L M G S Y A E M K L D H T H S L N I A
G L S L D F F S K M D N I Y S G D K F Y K Q N F N L Q L Q P Y S F I T T L S N D 50

L R Y G A L D L T N N G R F R L E P L K L N V G G N F K G T Y Q N N E L K H I Y
T I S Y T D L V V A S Y R A D T V A K V Q G V E F S H R L N A D I E G L T S S V
D V T T S Y N S D P L H F N N V F H F S L A P F T L G I D T H T S G D G K L S F
W G E H T G Q L Y S K F L L K A E P L A L I V S H D Y K G S T S H S L P Y E S S
I S T A L E H T V S A L L T P A E Q T S T W K F K T K L N D K V Y S Q D F E A Y
N T K D K I G V E L S G R A D L S G L Y S P I K L P F F Y S E P V N V L N G L E
V N D A V D K P Q E F T I I A V V K Y D K N Q D V H T I N L P F F K S L P D Y L
E R N R R G M I S L L E A M R G E L Q R L S V D Q F V R K Y R A A L S R L P Q Q
I H H Y L N A S D W E R Q V A G A K E K I T S F M E N Y R I T D N D V L I A I D
S A K I N F N E K L S Q L E T Y A I Q F D Q Y I K D N Y D P H D L K R T I A E I
I D R I I E K L K I L D E Q Y H I R V N L A K S I H N L Y L F V E N V D L N Q V
S S S N T S W I Q N V D S N Y Q V R I Q I Q E K L Q Q L R T Q I Q N I D I Q Q L
A A E V K R Q M D A I D V T M H L D Q L R T A I L F Q R I S D I I D R V K Y F V
M N L I E D F K V T E K I N T F R V I V R E L I E K Y E V D Q H I Q V L M D K S
V E L A H R Y S L S E P L Q K L S N V L Q R I E I K D Y Y E K L V G F I D D T V
E W L K A L S F K N T I E E L N R L T D M L V K K L K A F D Y H Q F V D K T N S
K I R E M T Q R I N A E I Q A L K L P Q K M E A L K L L V E D F K T T V S N S L
E R L K D T K V T V V I D W L Q D I L T Q M K D H F Q D T L E D V R D R I Y Q M
D I Q R E L E H F L S L V N Q V Y S T L V T Y M S D W W T L T A K N I T D F A E
Q Y S I Q N W A E S I K V L V E Q G F I V P E M Q T F L W T M P A F E V S L R A
L Q E G N F Q T P V F I V P L T D L R I P S I R I N F K M L K N I K I P L R F S
T P E F T L L N T F H V H S F T I D L L E I K A K I I R T I D Q I L S S E L Q W
P L P E M Y L R D L D V V N I P L A R L T L P D F H V P E I T I P E F T I P N V
N L K D L H V P D L H I P E F Q L P H L S H T I E I P A F G K L H S I L K I Q S
P L F I L D A N A N I Q N V T T S G N K A E I V A S V T A K G E S Q F E A L N F
D F Q A Q A Q F L E L N P H P P V L K E S M N F S S K H V R M E H E G E I V F D
G K A I E G K S D T V A S L H T E K N E V E F N N G M T V K V N N Q L T L D S H
T K Y F H K L S V P R L D F S S K A S L N N E I K T L L E A G H V A L T S S G T
G S W N W A C P N F S D E G I H S S Q I S F T V D G P I A F V G L S N N I N G K
H L R V I Q K L T Y E S G F L N Y S K F E V E S K V E S Q H V G S S I L T A N G
R A L L K D A K A E M T G E H N A N L N G K V I G T L K N S L F F S A Q P F E I
T A S T N N E G N L K V G F P L K L T G K I D F L N N Y A L F L S P R A Q Q A S
W Q A S T R F N Q Y K Y N Q N F S A I N N E H N I E A S I G M N G D A N L D F L
N I P L T I P E I N L P Y T E F K T P L L K D F S I W E E T G L K E F L K T T K
Q S F D L S V K A Q Y K K N S D K H S I V V P L G M F Y E F I L N N V N S W D R
K F E K V R N N A L H F L T T S Y N E A K I K V D K Y K T E N S L N Q P S G T F
Q N H G Y T I P V V N I E V S P F A V E T L A S S H V I P T A I S T P S V T I P
G P N I M V P S Y K L V L P P L E L P V F H G P G N L F K F F L P D F K G F N T
I D N I Y I P A M G N F T Y D F S F K S S V I T L N T N A G L Y N Q S D I V A H
F L S S S S F V T D A L Q Y K L E G T S R L M R K R G L K L A T A V S L T N K F
V K G S H D S T I S L T K K N M E A S V R T T A N L H A P I F S M N F K Q E L N
G N T K S K P T V S S S I E L N Y D F N S S K L H S T A T G G I D H K F S L E S
L T S Y F S I E S F T K G N I K S S F L S Q E Y S G S V A N E A N V Y L N S K G
T R S S V R L Q G A S K V D G I W N V E V G E N F A G E A T L Q R I Y T T W E H
N M K N H L Q V Y S Y F F T K G K Q T C R A T L E L S P W T M S T L L Q V H V S
Q L S S L L D L H H F D Q E V I L K A N T K N Q K I S W K G G V Q V E S R V L Q
H N A Q F S N D Q E E I R L D L A G S L D G Q L W D L E A I F L P V Y G K S L Q
E L L Q M D G K R Q Y L Q A S T S L L Y T K N P N G Y L L S L P V Q E L A D R F
I I P G I K L N D F S G V K I Y K K L S T S P F A L N L T M L P K V K F P G I D
L L T Q Y S T P E G S S V P I F E A T I P E I H L T V S Q F T L P K S L P V G N

10

20

30

40

50

TVFDL NKL ANMI ADVDL PSVTL PEQT I V I P P L E F S V P A G I
 F I P F F G E L T A R A G M A S P L Y N V T W S A G W K T K A D H V E T F L D S
 M C T S T L Q F L E Y A L K V V E T H K I E E D L L T Y N I K G T L Q H C D F N
 V E Y N E D G L F K G L W D W Q G E A H L D I T S P A L T D F H L Y Y K E D K T
 S L S A S A A S S T I G T V G L D S S T D D Q S V E L N V Y F H P Q S P P E K K
 L S I F K T E W R Y K E S D G E R Y I K I N W E E E A A S R L L G S L K S N V P
 K A S K A I Y D Y A N K Y H L E Y V S S E L R K S L Q V N A E H A R R M V D E M
 N M S F Q R V A R D T Y Q N L Y E E M L A Q K S L S I P E N L K K R V L D S I V
 H V T Q K Y H M A V M W L M D S F I H F L K F N R V Q F P G Y A G T Y T V D E L
 Y T I V M K E T K K S L S Q L F N G L G N L L S Y V Q N Q V E K S R L I N D I T
 F K C P F F S K P C K L K D L I L I F R E E L N I L S N I G Q Q D I K F T T I L
 S S L Q G F L E R V L D I I E E Q I K C L K D N E S T C V A D H I N M V F K I Q
 V P Y A F K S L R E D I Y F V L G E F N D F L Q S I L Q E G S Y K L Q Q V H Q Y
 M K A L R E E Y F D P S M V G W T V K Y Y E I E E N M V E L I K T L L V S F R D
 V Y S E Y S V T A A D F A S K M S T Q V E Q F V S R D I R E Y L S M L T D I N G
 K W M E K I A E L S I V A K E T M K S W V T A V A K I M S D Y P Q Q F H S N L Q
 D F S D Q L S S Y Y E K F V G E S T R L I D L S I Q N Y H V F L R Y I T E L L R
 K L Q V A T A N N V S P Y I K L A Q G E L M I T F.

10

【0127】

本明細書で使用されるように、「ApoE」は、名称「アポリポタンパク質E」、又はその生物学的同等物に関連したタンパク質の、全てのアイソフォーム、変異体、及びフラグメントを指す。UniProt 参照番号P02649に関連する、ヒトapoEの限定されない典型的な配列は、以下のように本明細書に開示されている：

20

M K V L W A A L L V T F L A G C Q A K V E Q A V E T E P E P E L R Q Q T E W Q S
 G Q R W E L A L G R F W D Y L R W V Q T L S E Q V Q E E L L S S Q V T Q E L R A
 L M D E T M K E L K A Y K S E L E E Q L T P V A E E T R A R L S K E L Q A A Q A
 R L G A D M E D V C G R L V Q Y R G E V Q A M L G Q S T E E L R V R L A S H L R
 K L R K R L L R D A D D L Q K R L A V Y Q A G A R E G A E R G L S A I R E R L G
 P L V E Q G R V R A A T V G S L A G Q P L Q E R A Q A W G E R L R A R M E E M G
 S R T R D R L D E V K E Q V A E V R A K L E E Q A Q Q I R L Q A E A F Q A R L K
 S W F E P L V E D M Q R Q W A G L V E K V Q A A V G T S A A P V P S D N H.

30

【0128】

本明細書で使用されるように、「NMDAR」は、名称「N-メチル-D-アスパラギン酸塩受容体」、又はその生物学的同等物に関連したタンパク質の、全てのアイソフォーム、変異体、及びフラグメントを指す。UniProt 参照番号Q13224-1に関連する、N-メチル-D-アスパラギン酸塩受容体の限定されない典型的な配列は、以下のように本明細書に開示されている：

M K P R A E C C S P K F W L V L A V L A V S G S R A R S Q K S P P S I G I A V I
 L V G T S D E V A I K D A H E K D D F H H L S V V P R V E L V A M N E T D P K S
 I I T R I C D L M S D R K I Q G V V F A D D T D Q E A I A Q I L D F I S A Q T L
 T P I L G I H G G S S M I M A D K D E S S M F F Q F G P S I E Q Q A S V M L N I
 M E E Y D W Y I F S I V T T Y F P G Y Q D F V N K I R S T I E N S F V G W E L E
 E V L L L D M S L D D G D S K I Q N Q L K K L Q S P I I L L Y C T K E E A T Y I
 F E V A N S V G L T G Y G Y T W I V P S L V A G D T D T V P A E F P T G L I S V
 S Y D E W D Y G L P A R V R D G I A I I T T A A S D M L S E H S F I P E P K S S
 C Y N T H E K R I Y Q S N M L N R Y L I N V T F E G R N L S F S E D G Y Q M H P
 K L V I I L L N K E R K W E R V G K W K D K S L Q M K Y Y V W P R M C P E T E E
 Q E D D H L S I V T L E E A P F V I V E S V D P L S G T C M R N T V P C Q K R I
 V T E N K T D E E P G Y I K K C C K G F C I D I L K K I S K S V K F T Y D L Y L
 V T N G K H G K K I N G T W N G M I G E V V M K R A Y M A V G S L T I N E E R S

40

50

EVVDFSVPFIETGISVMVSR SNGTVSPSAFLEPFSADVWV
 MMFVMLLIIVSAVAVFVF EYFSPVGYNRCLADGREPGGPSF
 TIGKAIWLLWGLVFNN SVPVQNPKGTT SKIMVSVWAFFAV
 IFLASYTANLAAFM IQEEYVDQV SGLSDKKFQRPND FSP
 FRFGTVPNGSTERNIRNNYAEMHAYMGKFNRQGVDDALLS
 LKTGKLDAFIYDA AVLNYMAGRDEGCKLVTIGSGKVFAST
 GYGIAIQKDSGWKRQVDLAILQLFGDGEMEELEALWLTGI
 CHNEKNEVMSSQLDIDNMAGVFYMLGAAMALSLITFICEH
 LFYWQFRHCFMGVCSGKPGMVFSISRG IYSCIHGVAIEER
 QSVMN SPTATMNNTHSNILRLRLRTAKNMANLSGVNGSPQS
 ALDFIRRESSVYDI SEHRRSFTHSDCKSYNNPPCEENLFS
 DYI SEVERTFGNLQLKDSNVYQDHYHHHHRPHSIGSASSI
 DGLYDCDNPPFTTQSR SISKKPLDIGLPSSKHSQLSDLYG
 KFSFKSDRYSGHDDLIRSDVSDISTHTVTYGNIEGNAAKR
 RKQQYKDSLKKRPASAKSRREFDEIELAYRRRPPRSPDHK
 RYFRDKEGLRDFYLDQFRTENSPHWEHVDLTDIYKERSDD
 FKRDSVSGGGPCTNRSHIKHGTGDKHGVVSGVPAPWEKNL
 TNVEWEDRS GGNCRCRSCPSKLHNYSTTVTGQNSGRQACIR
 CEACKKAGNLYDI SEDNSLQELDQPAAPVAVTSNASTTKY
 PQSPTNSKAQKKNRNKLRRQH SYDTFVDLQKEEALAPRSV
 SLKDKGRFMDGSPYAHMFEMSAGESTFANNKSSVPTAGHH
 HHNNPGGGYLSKSLYPDRVTQNPFIPTFGDDQCLLHGSKS
 YFFRQPTVAGASKARPDFRALVTNKPVSALHGAVPARFQK
 DICIGNQSNPCVPNNKNPRAFN GSSNGHVYEKLS SIESDV
 .

10

20

【0129】

本明細書で使用されるように、「電位開口型カリウムチャネル」は、一般に、カリウムに特異的な且つ細胞の膜電位における電圧変化に敏感な膜透過チャネルを指す。活動電位中に、前記チャネルは、脱分極した細胞を静止状態に戻す際に重大な役割を果たす。UniProt Reference No. P22459-1に関連する電位開口型カリウムチャネルの限定しない典型的な配列は、ここで以下に開示される：

30

MEVAMVSAESSGCNSHMPYGYAAQARARERERERLAHSRAAAA
 AA AVAAATAAVEGSGGSGGGSHHHHQSRGACTSHDPQSSR
 GSRRRRRRQRSEKKKAHYRQSSSFPHCS DLMPSGSEEKILRE
 LSEEEED EEEEEEEEEEEGRFYYS EDDHGDECSYTDLLPQD
 EGGGGYSSVRYSDCCERVVINVSGLRFETQMKT LAQFPET
 LLGDPEKRTQYFDPLRNEYFFDRNRPSFDAI LYYYQSGGR
 LKRPNVNPFDIFTEEVKFYQLGEEALLKFREDEGFVREEE
 DRALPENEFKKQIWLLFEYP ESSSPARGIAIVSVLVILIS
 IVIFCLETLP EFRDDRDLVMALSAGGHGGLLNDTSAPHLE
 NSGHTIFNDPFFIVETVCIVWFSSFEFVVRCFACPSQALFF
 KNIMNIIDIVSILPYFITLGTDLAQQQGGGNGQQQQAMSF
 AILRIIRLV RVFRIFKLSRHSKGLQILGHTL RASMRELGL
 LIFFLFIGVILFSSAVYFAEADEPTTHFQSIPDAFWWAVV
 TMTTVGYGDMKPI TVGGKIVGSLCAIAGVLTIALPVPVIV
 SNFNYFYHRETENEEQTQLTQNAVSCPYLPSNLLKKFRSS
 TSSSLGDKSEYLEMEEGVKESLCAKEEK CQGKGDDSETDK
 NNC SNAKAVETDV。

40

【0130】

本明細書で使用されるように、「エラスチン」は、その名称に関連するタンパク質のす

50

すべてのアイソフォーム、それらの変異体、およびフラグメント、またはそれらの生物学的同等物を指す。エラスチンの正準配列は、長さが786のアミノ酸であり、ここで以下に開示される：

MAGLTAAAPR PGVLLLLLSI LHPSRPGGVP GAI PGGVP
GG VFYPGAGLGA LGGGALGPGGKPLKPVPGGL AGAGLG
AGLG AFPAVTFPGA LVPGGVADAA AAYKAAKAGA GLGG
VPGVGG LGVSAGAVVP QPGAGVKPGK VPGVGLPGVY PG
GVLPGARF PGVGVLPGVPTGAGVKPKAPGVGGAFAGIP
GVGPPFGGPQP GVPLGYPIKA PKLPGGYGLP YTTGKL PY
GY GPGGVAGAAG KAGYPTGTGV GPQAAAAAAAA KAAAKF
GAGA AGVLPGVGGA GVPGVPGAIP GIGGIAGVGT PAAA
AAAAAAAA AKAAKYGAAA GLVPGGPGFG PGVVGVPGAG VP
GVGVPGAG IPVVPAGAGIP GAAVPGVVSP EAAAKAAAKA
AKYGARPGVG VGGIPTYGVG AGGFPGFGVG VGGIPGVA
GV PGVGGVPGVG GVPGVGISPE AQAAAAAKAA KYGAAG
AGVL GGLVPGPQAA VPGVPGTGGV PGVGTAAAA AKAA
AKAAQF GLVPGVGVAP GVGVA PGVGV APGVGLAPGV GV
APGVGVAP GVGVA PGIGP GGVA AAAAKSA AKVA AKQLR
AAAGLGAGIP GLGVGVGVPG LGVGAGVPGL GVGAGVPG
FG AGADEGVRRS LSPELREGDP SSSQHL PSTP SSPRVP
GALA AAKAAKYGAA VPGVLGGLGA LGGVGIPGGV VGAG
PAAAAA AAKAAAKAAQ FGLVGAAGLG GLGVGGLGVPGV
GGLGGIPP AAAAKAAKYG AAGLGGVLGG AGQFPLGGVA
ARPGFGLSPI FPGGACLGKA CGRKRK。

【0131】

本明細書で使用されるように、「IRBP」は、名称「光受容体間レチノイド結合タンパク質」に関連するタンパク質のすべてのアイソフォーム、それらの変異体、およびフラグメント、またはそれらの生物学的同等物を指す。

【0132】

本明細書で使用されるように、「抑止するヒト網膜S抗原 (arresting human retinal S antigen)」は、その名称に関連するタンパク質のすべてのアイソフォーム、それらの変異体、およびフラグメント、またはそれらの生物学的同等物を指す。限定しない典型的な1つの配列は、ここで以下に開示される：

MAASGKTSKSEPNHVI FKKISRDKSVTIYLGNRDYIDHVS
QVQPVVDGVVLDVLDLVKGGKVVYVTLTCAFRYGQEDIDVIG
LTFRRDL YFSRVQVYPPVGA ASTPTKLQESLLKKLGSNTY
PFLLTFPDYLPCSVMLQPAPQDSGKSCGVDFEVKA FATDS
TDAEEDKI PKKSSVRL LIRKVQHAPLEMGPQPRAEAAWQF
FMSDKPLHLAVSLNKEIYFHGEP I PVTVTVTNNTEKTVKK
IKAFVEQVANVVL YSSDYVVKPVAMEEAQEKVPPNSTLT
TK TLTLLPL LANNRERRGIALDGGIKHEDTNLASSTIIKEGI
DRTVLGILVSYQIKVKLTVSGFLGELTSSEVATEVPFR LM
HPQPEDPAKESYQDANLVFE EFARHNLKDAGEAE EGGKRD
KNDVDE

【0133】

本明細書で使用されるように、「ミオシン」は、その名称に関連するタンパク質のすべてのアイソフォーム、それらの変異体、およびフラグメント、またはそれらの生物学的同等物を指す。UniProt Reference No. P35580-1に関連するミオシンの限定しない典型的な配列は、ここで以下に開示される：

MAQRTGLEDPERYL FVDRAVIYNPATQADWTAKKLVWIPS

ERHGFEEAASIKEERGDEVMVELAENGKKAMVKNKDDIQKMN
 PPKFSKVEDMAELTCLNEASVLHNLKDRYYSGLIYTYSGL
 FCVVINPYKNLPIYSENI IEMYRGKKRHEMPPHIYAISES
 AYRCMLQDREDQSI LCTGESGAGKTENTKKVIQYLAHVAS
 SHKGRKDHNI PGELERQLLQANPILESFGNAKTVKNDNSS
 RFGKFIRINFDVTGYIVGANIETYLLEKSR AVRQAKDERT
 FHI FYQLLSGAGEHLKSDLLLEGFN NYRFLSNGYIPIPGQ
 QDKDNFQETMEAMHIMGFSHEEILSMLKVVS SVLQFGNIS
 FKKERN TDQASMPENTVAQKLC HLLGMNVMEFTRAILTPR
 IKVGRDYVQKAQTKEQADFAVEALAKATYERLFRWL VHR I
 NKA LDRTKRQGFASFIGILD IAGFEI FELNSFEQLCIN YTN
 EKLQQLFNHTMFI LEQEEYQREGIEWNFIDFGLDLQPCID
 LIERPANPPGV LALLDEECWF PKATDKTFVEKLVQE QGSH
 SKFQKPRQLKDKADFCI IHYAGKV DYKADEWLMKNMDPLN
 DNVATLLHQSSDRFVAELWKDVDRIVGLDQVTGMTETAFG
 SAYKTKKGMFRTVGQLYKESLTKLMATLRNTNPNFVRCII
 PNHEKRAGKLDPHLVLDQLRCNGVLEGI R ICRQGF PNRIV
 FQEFRQRYEILTPNAIPKGFMDGKQACERMIRALELDPNL
 YRIGQSKI FFRAGVLAHLEEERDLKITDI I IFFQAVCRGY
 LARKAFAKKQQQLSALKV LQRNCAAYLKLRHWQWWRVFTK
 VKPLLQVTRQEEELQAKDEELLKVKEKQTKVEGELEEMER
 KHQQLLEEKNILAEQLQAETELFAEAEEMRARLA AKKQEL
 EEILHDL ESRVEEEEERNQILQNEKKKMQAHIQDLEEQLD
 EEEGARQKLQLEKVTA EAKIKKMEEEI LLLLEDQNSKFIKE
 KKLME DRIAECSSQLAE EEEKAKNLAKIRNKQEV MISDLE
 ERLKKEEKTRQELEKAKRKLDGETTDLQDQIAELQAQIDE
 LKLQLAKKEEELQGALARGDDETLHKNNALKV VRELQAQI
 AELQEDFSESEKASRNKAEKQKRDLSEEELEALKTELED TLD
 TTAAQQELRTKREQEVAELKKALEEETKNHEAQIQDMRQR
 HATALEEELSEQL EQAKRFKANLEKNKQGLETDNKE LACEV
 KVLQQVKA ESEHKRKKLDAQVQELHAKVSEGDRLRVELAE
 KASKLQNELDNVSTLLEEAEKKGIKFAKDAASLESQLQDT
 QELLQEETRQKLNLS SRIRQLEEEKNSLQEQQE EEEEEARK
 NLEKQVLALQSQLADTKKKVDDDLGTIESLEEAKKKLLKD
 AEALSQRLEEKALAYDKLEKTKNRLQQEELDDLTVDLDHQR
 QVASNLEKKQKKFDQLLAEEKSISARYAEERDRAEAEARE
 KETKALS LARALEEALEAKEEFERQNKQLRADMEDLMSSK
 DDVGKNVHELEKSKRALEQQVEEMRTQLEEELEDELQATED
 AKLRLEVNMQAMKAQFERDLQTRDEQNEEKKRLLIKQVRE
 LEAELEDERKQRALAVASKKKMEIDLKDLEAQIEAANKAR
 DEVIKQLRKLQAQMKDYQRELEEARASRDEIFAQSKESSEK
 KLKSLEAEILQLQEELASSERARRHAEQERDELADEITNS
 ASGKSALLDEKRRLEARIAQLEEELEEEQSNMELLNDRFR
 KTTLLQVDTLNAELAAERSAAQKSDNARQQLERQNKELKAK
 LQELEGA VKSKFKATISALEAKIGQLEEQLEQEAKERAAA
 NKLVR RTEKKLKEIFMQVEDERRHADQYKEQMEKANARMK
 QLKRRQLEEAEEEA TRANASRRKQLQRELDDATEANEGLSRE
 VSTLKNRLRRGGPISFSSSRSGRRQLHLEGASLELSDDDT
 ESKTSDVN ETQPPQSE。

【0134】

ミオシンの別の限定しない典型的な配列は、ここで以下に開示される：

MTDAQMADFG AAAQYLKSE KERLEAQTRP FDIRTECF
 VP DDKEEFVKAK ILSREGGKVIAETENGKTVT VKEDQV
 LQQN PPKFDKIEDM AMLTFLHEPA VLFNLKERYA AWM I
 YTYSGLFCVTVPYKW LPVYNAEVVA AYRGKKRSEA PP
 HIFSIDN AYQYMLTDRE NQSILITGESGAGKTVNTKR
 VIQYFASIAA IGDRGKKDNANANKGTLEDQIIQANPALE
 AFGNAKTVRNDNSSRFGKFIRIHFGATGKLASADIETYLL
 EKS RVI FQLKAERNYHIFYQILSNKKPELLDMLLVTNPNY
 DYAFVSQGEVS VASIDDSEEL MATDSAFDVL GFTSEEK 10
 AGV YKLTGAIMHYGNMKFKQKQR EEQAEPDGTE DADKS
 AYLMG LNSADLLKGL CHPRVKVGNE YVTKGQSVQQ VYY
 SIGALAK AVYEKMFNWM VTRINATLET KQPRQYFIGV L
 DIAGFEIFD FNSFEQLCINFTNEKLQQFF NHHMFVLEQE
 EYKKEGIEWT FIDFGMDLQA CIDLIEKPMG IMSILEEE
 CMFPKATDMTFK AKLYDNHLGK SNNFQKPRNI KGKPEA
 HFSL IHYAGTVDYN ILGWLEKNKDPLNETVVGLY QKSS
 LKLMAT LFSSYATADT GDSGKSKGGK KKGSSSFQTVS AL
 HRENLNKLMTNLRTTHPH FVRCIIPNER KAPGVMDNPL
 VMHQLRCNGV LEGIRICRKG FPNRILYGDF RQRYRILN 20
 PV AIPEGQFIDS RKGAEKLLSS LDIDHNQYKF GHTKVF
 FKAG LLGLLEEMRDERLSRIITRI QAQARGQLMR IEFK
 KIVERR DALLVIQWNI RAFMGVKNWP WMKLYFKIKPLL
 KSAETEKEMATMKEEFGR IKETLEKSEA RRKELEEKMV
 SLLQEKNDLQ LQVQAEQDNLNDAEERCQDL IKNKIQLEA
 K VKEMNERLED EEMNAELTA KKRKLEDECS ELKKDID
 DLELTAKVEKEK HATENKVKNL TEEMAGLDEI IAKLT
 KEKKA LQEAHQALD DLQAEEDKVN TLSKSKVKLE QQV
 DDLEGSLEQEKKVRMDL ERAKRKLEGD LKLTQESIMD L
 ENDKLQLEEKKKKEFDIN QQNSKIEDEQ VLALQLQKKL 30
 KENQARIEEL EEELEAERTA RAKVEKLRSDLSRELEEI
 SE RLEEAGGATS VQIEMNKKRE AEFQKMRRDL EEATLQ
 HEAT AAALRKKHADSV AELGEQID NLQRVKQKLE KEKS
 EFKLEL DDVTSNMEQI IKAKANLEKV SRTLEDQANEYR
 VKLEEQR SLNDFTTQRA KLQTENGELS RQLEEKEALI
 SQLTRGKLSY TQQMEDLKRQ LEEEGKAKNA LAHALQSA
 RH DCDLLREQYE EETEAKAELQ RVLSKANSEV AQCRTK
 YETDAIQRTTEELE AKKKLAQRLQ DAE EAVEAVN AKCS
 SLEKTK HRLQNEIEDL MVDVERSNA A A A A A LDKKQRN FD
 KILA EWKQ KYEESQSELE SSQKEARSLS TELFKLKNAY 40
 EESLEHLETFKRENKNLQEE ISDLTEQLGE GGKNVHELE
 K VRKQLEVEKL ELQSALEAE ASLEHEEGKILRAQLEF
 NQI KAEIERKLAE KDEEMEQA KR NHQRVVD SLQ TSLDA
 ETRSR NEVL RVKKKM EGD LNEMEIQL SHANRMAAE AQK
 QVKSLS LLKDTQIQLD DAVRANDDLK ENIAIVERRNN
 LLQAELEEL RAVVEQTERS RKLADRELIE TSERVQLLH
 S QNTSLINQKK KMDADLSQLQSEVEEAVQEC RNAE EKA
 KKA ITHAAMMAEE LKKEQD TSAH LERMKKNMEQ TIKDL
 QHRLDEAEQIALKGG KKQLQKLEAR VRELEGELEA EQK
 RNAESVK GMRKSERRIK ELTYQTEEDKKNLLRLQDLV D 50

KLQLKVKAY KRQAE EAE EQ ANTNL SKFRK VQHELDEAE
E RADIAESQVN KLR AKSRDIG AKQKMHDEE。

【0135】

本明細書で使用されるように、「CD1d結合脂質抗原」は、一般に、非古典的なMHC CD1dに結合する脂質抗原を指す。

【0136】

本明細書で使用されるように、「HSP」は、名称「熱ショックタンパク質」に関連するタンパク質のすべてのアイソフォーム、それらの変異体、およびフラグメント、またはそれらの生物学的同等物を指す。幾つかの実施形態では、熱ショックタンパク質60を含む。UniProt Reference No. P10809-1に関連する熱ショックタンパク質60の限定しない典型的な配列は、ここで以下に開示される：

MLRLPTVFRQMRPVSRVLAPHLTRAYAKDVKFGADARALM
LQGVLDLADAVAVTMGPKGRTVIIEQSWGSPKVTKDGVTV
AKSIDLKDKYKNIGAKLVQDVANNTNEEAGDGT TTTATVLA
RSIAKEGFEEKISKGANPVEIRRGVMLAVDAVIAELKKQSK
PVTTPPEEIAQVATISANGDKEIGNIISDAMKKVGRKGVIT
VKDGTKTLNDELEIEEGMKFDRGYISPYFINTSKGQKCEFQ
DAYVLLSEKKISSIQSIVPALEIANAHRKPLVIAEDVDG
EALSTLVLNRLKVG LQVVAVKAPGFGDNRKNQLKDMAIAT
GGAVFGEEGLTLNLEDVQPHDLGKVG EVIVTKDDAMLLKG
KGDKAQIEKRIQEIEEQLDVTTSEYEKEKLNERLAKLSDG
VAVLKVG GTSDVEVNEKKDRVTDALNATRAAVEEGIVLGG
GCALLRCIPALDSLTPANEDQKIGIEIIKRTLKIPAMTIA
KNAGVEGSLIVEKIMQSSSEVGYDAMAGDFVNMVEKGIID
PTKVVRTALLDAAGVASLLTTAEVVVTEIPKEEKDPGMGA
MGGMGGMGMGMGMF。

【0137】

多発性硬化症(MS)は、「散在性硬化症」、「播種性脳脊髄炎」、または「アレルギー性脳脊髄炎」としても知られている。MSは、脳および脊髄の軸索まわりの脂肪ミエリン鞘が損傷されて、脱髄および瘢痕化の他に、広範囲の徴候および症状につながる、炎症性疾患である。多発性硬化症関連の障害は、例えば、視神経脊髄炎スペクトル障害(NMO)、ブドウ膜炎、神経障害性疼痛などを含む。

【0138】

「ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質」(MOG)は、中枢神経系(CNS)における神経の髄鞘化のプロセスにおいて重要であると考えられる糖タンパク質である。ヒトにおいて、このタンパク質は、MOG遺伝子によってコードされる。それは、ミエリン鞘に構造的完全性を提供する必要な「接着分子」として機能すると推測され、オリゴデンドロサイト上で遅れて進行すると知られている。GenBank受入番号NM_001008228.2およびNP_001008229.1は、それぞれ、MOG遺伝子のmRNAおよびタンパク質配列を表わす。これらのGenBank受入番号の各々に関連する配列は、すべての目的のための参照によって組み込まれる。

【0139】

本明細書で使用されるように、「癌(cancer)」および「癌性の(cancerous)」という用語は、典型的に未制御の細胞増殖を特徴とする哺乳動物の生理的状态を指すか又はそれについて記載している。癌の例は、限定されないが、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、および白血病、およびそれらの転移を含む。「転移」は、血液またはリンパ管あるいは膜表面を通る、疾患を引き起こす有機体または悪性または癌性の細胞の他の身体各部への転移を意図する。そのような癌の限定しない例は、扁平上皮癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺の腺癌、肺の扁平上皮癌、腹膜の癌、肝細胞癌、胃腸癌、膵臓癌、

膠芽腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、肝細胞腫、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜または子宮の癌腫、唾液腺癌、腎臓癌、肝臓癌、前立腺癌、外陰癌、甲状腺癌、肝癌、および様々なタイプの頭頸部癌を含む。

【0140】

本明細書で使用されるように、用語「糖尿病」は、遺伝的および環境的な要因の組み合わせによって引き起こされた炭水化物代謝の可変的な障害を意図し、通常、インスリンの不適切な分泌または利用、過度の尿産生、血液および尿における糖の過剰量、および渇き、空腹、および体重減少を特徴とする。糖尿病は、1型糖尿病および2型糖尿病を特徴とする。非肥満糖尿病患者（「NOD」）マウスは、糖尿病に関する試験および処置のための容認された動物モデルである。マウスにおける1型糖尿病（T1D）は自己反応性のCD8⁺T細胞を関連付ける。非肥満糖尿病（NOD）マウスは、自己抗原の増えるリストを認識するT細胞による膵臓β細胞の選択的破壊に起因する、ヒトT1Dに酷似したT1Dの形態を発達させる。T1Dの開始はCD4⁺細胞の寄与を明らかに必要とするが、T1DがCD8⁺T細胞依存性であるという有力な証拠がある。NODマウスにおける島関連のCD8⁺細胞の有意な分画が、「8.3TCR様」と称される、CDR3不変Vα17-Jα42+TCRを使用することが発見された。MHC分子Kdの関連で（組み合わせのペプチドライブラリを使用して定義された）ミモトープNRP-A7を認識するこれらの細胞は、既に最も初期のNOD島CD8⁺浸潤物の有意な成分であり、糖尿病誘発性であり、および未知の機能を有するタンパク質である島特異的なグルコース-6-ホスファターゼ触媒サブユニット関連のタンパク質（IGRP）からペプチドを標的とする。このペプチド（NRP-A7に類似した、IGRP₂₀₆₋₂₁₄）を認識するCD8⁺細胞は、循環が異常に頻繁である（>1/200のCD8⁺細胞）。顕著なことに、NODマウスにおける糖尿病への膵島炎の進行には、循環するIGRP₂₀₆₋₂₁₄反応性のCD8⁺プールの周期的な拡張（cyclic expansion）、およびその島関連の対応物の結合力（avid）成熟が常に伴う。より最近では、NODマウスにおける島関連のCD8⁺細胞が、複数のIGRPエピトープを認識することが示され、これは、IGRPが、少なくともマウスT1DにおいてCD8⁺細胞に対する優性の自己抗原であることを示唆している。NOD島関連のCD8⁺細胞、特に疾患プロセスに早い時期に見られるものも、インスリンエピトープ（Ins B₁₅₋₂₃）を認識する。

【0141】

本明細書で使用されるように、用語「糖尿病前症」は、無症候性のβ細胞損傷を特徴とする糖尿病状態に先行する無症候性期を意図し、ここで患者は正常な血漿グルコースレベルを示す。それはまた、島細胞自己抗体（ICA）の存在を特徴とし、臨床症状の発症に近いときにグルコースへの不耐性が伴い得る。

【0142】

本明細書で使用されるように、用語「多発性硬化症関連の障害」は、MSに対する感受性またはMSを共に示す障害を意図する。その限定しない例は、視神経脊髄炎スペクトル障害（NMO）、ブドウ膜炎、神経障害性疼痛の硬化症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、散在性硬化症、全身性硬化症、脊髄視神経MS、一次性進行型MS（PPMS）、および再発寛解型MS（RRMS）、進行性全身性硬化症、および失調性硬化症を含む。

【0143】

用語「エピトープ」および「抗原決定基」は、B及び／又はT細胞が反応または認識する抗原上の部位を指すように交換可能に使用される。B細胞エピトープは、連続アミノ酸またはタンパク質の三次フォールディングによって並置された非連続アミノ酸から形成することができる。連続アミノ酸から形成されたエピトープは、典型的に変性溶媒への暴露で保持され、一方で三次フォールディングによって形成されたエピトープは、典型的に変性溶媒での処置によって失われる。エピトープは、典型的に、特有の空間構造に少なくとも3のアミノ酸、およびより一般的には、少なくとも5または8-20のアミノ酸を含む。エピトープの空間構造を判定する方法は、例えば、X線結晶解析および2次元の核磁気

共鳴を含む。例えば、Glenn E. Morris, Epitope Mapping Protocols (1996)を参照。T細胞は、CD8細胞に対して約9のアミノ酸またはCD4細胞に対して約13-15のアミノ酸の連続エペトープを認識する。エペトープを認識するT細胞は、抗原依存の死滅(細胞傷害性Tリンパ球アッセイ、Tigg es et al., J. Immunol., 156(10):3901-3910, 1996)によって、またはサイトカイン分泌によって、エペトープに反応する感作T細胞による³H-チミジン取り込み(Burke et al., J. Inf. Dis., 170:1110-1119, 1994)によって判定されるように、抗原依存性の増殖を測定するインビトロでのアッセイによって特定することができる。細胞媒介性の免疫反応の存在は、増殖アッセイ(CD4⁺T細胞)またはCTL(細胞傷害性Tリンパ球)アッセイによって判定することができる。

10

【0144】

随意に、抗原または好ましくは抗原のエペトープは、MHCおよびMHC関連のタンパク質などの、他のタンパク質との融合タンパク質に化学結合され得るか、または融合タンパク質として発現され得る。

【0145】

本明細書で使用されるように、「患者」および「被験体」という用語は、同義的に使用され、哺乳動物を指す。幾つかの実施形態では、患者はヒトである。他の実施形態では、患者は、獣医薬を必要とする哺乳動物、または研究室で一般に使用される哺乳動物である。幾つかの実施形態では、哺乳動物は、マウス、ラット、サル、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、またはヒツジである。

20

【0146】

本開示で使用されるように、用語「ポリヌクレオチド」は、組み換えであるか、または全ゲノムの核酸なしで単離されている核酸分子を指す。用語「ポリヌクレオチド」内には、オリゴヌクレオチド(核酸の長さが100以下の残基)、例えば、プラスミド、コスミド、ファージ、ウイルスを含む組み換えベクターなどが含まれる。ポリヌクレオチドは、特定の態様では、その自然発生の遺伝子またはタンパク質をコードする配列から実質的に離れて単離された、調節配列を含む。ポリヌクレオチドは、RNA、DNA、それらのアナログ、またはそれらの組み合わせであり得る。ポリペプチドの一部またはすべてをコードする核酸は、以下の長さのそのようなポリペプチドのすべてまたは一部をコードする連続核酸配列を含有し得る：10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、441、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590、600、610、620、630、640、650、660、670、680、690、700、710、720、730、740、750、760、770、780、790、800、810、820、830、840、850、860、870、880、890、900、910、920、930、940、950、960、970、980、990、1000、1010、1020、1030、1040、1050、1060、1070、1080、1090、1095、1100、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000、5500、6000、6500、7000、7500、8000、9000、または10000、またはそれ以上のヌクレオチド、ヌクレオシド、または塩基対。与えられた種からの特定のポリペプチドが、わずかに異なる核酸配列を有しするが、それにもかかわらず、同じ又は略類似したタンパク質、ポリペプチド、またはペプチドをコードする、天然の変異を含有している核酸によってコードされ得ることも熟考される。

30

40

【0147】

ポリヌクレオチドは、以下の4つのヌクレオチド塩基の特異的配列から構成される：ア

50

デニン（A）；シトシン（C）；グアニン（G）；チミン（T）；およびポリヌクレオチドがRNAであるときのチミンに対するウラシル（U）。したがって、用語「ポリヌクレオチド配列」は、ポリヌクレオチド分子のアルファベット表示である。このアルファベット表示は、中央処理装置を有するコンピューターにおけるデータベースに入力され得、ゲノム機能解析およびホモロジー検索などのバイオインフォマティクス適用に使用され得る。

【0148】

DNAまたはRNAなどの、核酸に関して本明細書で使用されるような、用語「単離された」または「組み換えの」は、巨大分子の他にポリペプチドの天然源に存在する、それぞれ、他のDNAまたはRNAから分離された分子を指す。用語「単離された又は組み換えの核酸」は、フラグメントとして自然発生しない、および自然状態で見られないであろう核酸フラグメントを含むことを意図する。用語「単離された」はまた、本明細書において、他の細胞タンパク質から単離されるポリヌクレオチド、ポリペプチドおよびタンパク質を指すために使用され、精製されたポリペプチドおよび組み換えポリペプチドの両方を包含することを意図する。他の実施形態では、用語「単離された又は組み換えの」は、構成成分、細胞から分離されていること、およびそうでなければ、細胞、組織、ポリヌクレオチド、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、抗体、またはそれらのフラグメントが、通常、自然に関連することを意味する。例えば、単離された細胞は、類似していない表現型または遺伝子型の組織または細胞から分離される細胞である。単離されたポリヌクレオチドは、通常、その天然または自然の環境において（例えば染色体上で）関連する、3'および5'の連続ヌクレオチドから分離される。当業者に明白であるように、非自然発生のポリヌクレオチド、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、抗体、またはそれらのフラグメントは、その自然発生の対応物と区別するために「単離」を必要としない。

【0149】

別の配列に対する「配列同一性」の特定のパーセンテージ（例えば、80%、85%、90%または95%）を有しているポリヌクレオチドまたはポリヌクレオチド領域（またはポリペプチドまたはポリペプチド領域）は、整列されたときに、2つの配列を比較する際に塩基（またはアミノ酸）のそのパーセンテージが同じであることを意味している。整列およびパーセント相同性または配列同一性は、当該技術分野で既知のソフトウェアプログラム、例えば、Molecular Biology (Ausubel et al., eds., 1987) Supplement 30, セクション7.7.18, Table 7.7.1におけるCurrent Protocolsに記載ものを使用して判定することができる。好ましくは、デフォルトパラメータが整列に使用される。特定の整列プログラムは、デフォルトパラメータを使用する、BLASTである。特に、特定のプログラムは、以下のデフォルトパラメータを使用する、BLASTNおよびBLASTPである：遺伝子コード＝標準；フィルター＝なし；鎖＝両方；カットオフ＝60；予測値＝10；マトリックス＝BLOSUM62；仕様＝50配列；分類＝HIGH SCORE；データベース＝非冗長、GenBank+EMBL+DDBJ+PDB+GenBank CDS翻訳+SwissProtein+SPupdate+PIR。これらのプログラムの詳細は、以下のインターネットアドレスで見られ得る：ncbi.nlm.nih.gov/cgi-bin/BLAST。

【0150】

本開示が、抗原、ポリペプチド、タンパク質、ポリヌクレオチドまたは抗体に関するときに、それらの同等物または生物学的同等物が本開示の範囲内で意図されることが、明確な列挙なしで及び他に意図のない限り、推論される。本明細書で使用されるように、用語「それらの生物学的同等物」は、基準の抗原、タンパク質、抗体、フラグメント、ポリペプチドまたは核酸を参照するときに「それらの同等物」と同義になるように意図され、望ましい構造または機能性をまだ維持しながらも最小の相同性を有しているものを意図する。他に具体的に本明細書に列挙されない限り、本明細書に言及されるあらゆるポリヌクレオチド、ポリペプチドまたはタンパク質がそれらの同等物を含むことも熟考される。一態

様では、ポリヌクレオチド同等物は、記載された方法での使用のために本明細書に記載されるように、ストリンジェントな条件下でポリヌクレオチドまたはポリヌクレオチドの補体へとハイブリダイズする同等物である。別の態様では、抗体または抗原結合ポリペプチドの同等物は、基準の抗体または抗原結合性フラグメントに対して、少なくとも70%、または代替的に少なくとも75%、または代替的に少なくとも80%、または代替的に少なくとも85%、または代替的に少なくとも90%、または代替的に少なくとも95%、またはそれ以上の親和性を有して結合する同等物を意図している。別の態様では、それらの同等物は、競合ELISAアッセイ下での抗体または抗原結合性フラグメントのその抗原への結合と競合する。別の態様では、同等物は、少なくとも約80%の相同性または同一性、および代替的に少なくとも約85%、または代替的に少なくとも約90%、または代替的に少なくとも約95%、または代替的に98%のパーセント相同性または同一性を意図し、基準のタンパク質、ポリペプチドまたは核酸に実質的に同等な生物活性を示す。

10

【0151】

「ハイブリダイゼーション」は、1つ以上のポリヌクレオチドが反応して、ヌクレオチド残基の塩基間の水素結合によって安定させられる複合体を形成する反応を指す。水素結合は、ワトソン-クリック型塩基対、Hoogsteen結合、または他の配列特異的な方法によって生じ得る。複合体は、二重構造を形成する2つの鎖、複数本鎖の複合体を形成する3つ以上の鎖、一本の自己ハイブリダイズする鎖、またはそれらの任意の組み合わせを含み得る。ハイブリダイゼーション反応は、ポリメラーゼ鎖(PCR)反応の開始、またはリボザイムによるポリヌクレオチドの酵素的開裂などの、より広範囲なプロセスにおける工程を構成し得る。

20

【0152】

ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件の例は以下を含む：約25℃から約37℃のインキュベーション温度；約6x SSCから約10x SSCのハイブリダイゼーションの緩衝液濃度；約0%から約25%のホルムアミド濃度；および約4x SSCから約8x SSCの洗浄液。中程度のハイブリダイゼーション条件の例は以下を含む：約4℃から約50℃のインキュベーション温度；約9x SSCから約2x SSCの緩衝液濃度；約30%から約50%のホルムアミド濃度；および約5x SSCから約2x SSCの洗浄液。高いストリンジェンシー条件の例は以下を含む：約55℃から約68℃のインキュベーション温度；約1x SSCから約0.1x SSCの緩衝液濃度；約55%から約75%のホルムアミド濃度；および約1x SSC、約0.1x SSCの洗浄液、または脱イオン水。一般に、ハイブリダイゼーションのインキュベーション時間は、1回、2回、またはそれ以上の洗浄工程で、5分から24時間であり、洗浄のインキュベーション時間は、約1分、2分、または15分である。SSCは、0.15MのNaClおよび15mMのクエン酸塩緩衝液である。他の緩衝系を使用するSSCの同等物を利用することができることが理解される。

30

【0153】

「相同性」または「同一性」または「類似性」は、2つのペプチド間または2つの核酸分子間の配列類似性を指す。相同性は、比較の目的で整列され得る各配列における位置を比較することによって判定され得る。比較された配列における位置が同じ塩基またはアミノ酸によって占められるとき、分子はその位置で相同である。配列間の相同性の程度は、配列によって共有される一致する又は相同の位置の数に左右される。「無関係な」または「非相同の」配列は、本開示の配列の1つと40%未満の同一性、または代替的に25%未満の同一性を共有する。

40

【0154】

「相同性」または「同一性」または「類似性」はまた、ストリンジェントな条件下でハイブリダイズする2つの核酸分子を指すことができる。

【0155】

本明細書で使用されるように、用語「処置すること(treating)」、「処置(treatment)」などは、望まれる薬理学的及び／又は生理学的な効果を得ること

50

を意味するように本明細書で使用される。該効果は、障害及び／又は障害に起因する副作用に対する部分的または完全な治癒の点から治療的であり得る。一態様では、処置は、確立されたスケールを使用する、疾患の徴候の減少を示す。

【0156】

本明細書で使用されるように、腫瘍学に関する用語「処置」または「処置すること」は、疾患または症状を阻害すること、すなわち、癌における悪液質などの臨床症状の進行を阻止または抑制する、及び／又は臨床症状の退行を引き起こす疾患または疾病を軽減する（例えば、粗生存率を増加させる、または腫瘍量を減少させる）ことを含む、患者における疾患または疾病あるいは関連する障害のあらゆる処置を意味する。

【0157】

幾つかの態様では、用語「処置すること」は、臨床的転帰の改善を指す。用語「臨床的転帰」は、治療に対する患者の反応に関係するあらゆる臨床的な観察または測定を指す。臨床的転帰の限定しない例は、腫瘍反応（TR）、粗生存率（OS）、無増悪生存率（PFS）、無病生存率、腫瘍再発までの時間（TTR）、腫瘍進行までの時間（TTP）、相対危険度（RR）、毒性または副作用を含む。「粗生存率」（OS）は、ナイーブな又は未処置の個体または患者と比較した、平均余命の延長を意図している。「無増悪生存率」（PFS）または「腫瘍進行までの時間」（TTP）は、癌が成長しない処置の間および後の時間の長さを示す。無増悪生存率は、患者が完全寛解または部分寛解を経験した時間の量の他に、患者が安定した疾患を経験した時間の量も含む。本明細書で使用されるような及び国立癌研究所によって定義されるような「腫瘍再発」は、通常、癌が検出されなかった期間後に再発した（戻った）癌である。癌は、元の（一次）腫瘍と同じ場所、または身体の別の場所へと戻り得る。それは再発癌とも呼ばれる。「腫瘍再発までの時間」（TTR）は、癌の診断の日から、最初の再発の日、死亡、または患者が最後の接触時に腫瘍再発がなかった場合に最後の接触までの時間として定義される。患者が再発していなかった場合、TTRは、死亡時または最後のフォローアップ時で打ち切られた。統計的および数理的な疫学における「相対危険度」（RR）は、暴露に対する事象の（または疾患を進行させることの）リスクを指す。相対危険度は、暴露されていない群に対して暴露された群において生じる事象の確率の比率である。

【0158】

「組成物」は、活性薬剤と、アジュバントなどの、不活性（inert）（例えば、検出可能な薬剤または標識）または活性（active）な、別の化合物または組成物との組み合わせを意味するように意図される。特定の実施形態では、組成物はアジュバントを含有していない。

【0159】

「医薬組成物」は、医薬組成物をインビトロ、インビボまたはエキスビボでの診断または治療の用途に適したものに、不活性または活性な、担体との組み合わせを含むように意図される。

【0160】

用語「機能的に同等なコドン」は、アルギニンまたはセリンに対する6つのコドンなどの、同じアミノ酸をコードするコドンを指すように本明細書で使用され、生物学的に同等なアミノ酸をコードするコドンも指す（表2を参照）。

【0161】

本明細書で使用されるように、「タンパク質」または「ポリペプチド」あるいは「ペプチド」は、少なくとも5つのアミノ酸残基を含む分子を指す。

【0162】

本開示の他の目的、特徴、および利点は、後述する詳細な説明から明らかになるだろう。追加の定義もそこで提供される。しかしながら、本開示の精神および範囲内の様々な変更および修正が、詳細な説明から当業者に明白になるため、この詳細な説明および具体的な例が、本開示の具体的な実施形態を示唆しながらも、例示目的のみで与えられることが理解されるべきである。

【0163】

<記述的な実施形態>

1型糖尿病(T1D)、多発性硬化症および関節リウマチなどの自己免疫性疾患は、自己抗原の不完全に定義されたリスト上の多数の抗原エピトープを認識するT細胞およびB細胞に参与する慢性自己免疫反応に起因する(Santamaria, P. (2010) Immunity 32:437-445; Babbe, H. et al. (2000) J. Exp. Med. 192:393-404; Firestein, G. S. (2003) Nature 423:356-361)。全身性免疫を損なわずに、個々の自己免疫疾患におけるポリクローナル自己反応性T細胞特異性(既知または未知)をすべて除去または抑制することは、現在可能ではない。

10

【0164】

エキスピボで増殖したポリクローナルFOXP3⁺CD4⁺CD25⁺制御性T(T_{reg})細胞の養子移植が、代替の治療手段として提案された(Sakaguchi, S. et al. (2006) Immunol. Rev. 212:8-27)。バイスタンダー免疫抑制(bystander immunosuppression)の可能性、インビトロで増殖する抗原特異性T_{reg}細胞に対する有効な方策の欠如、およびFOXP3⁺T_{reg}細胞の系列の不安定性は、この手段の臨床解釈を妨げた(Zhou, X. et al. (2009) Nature Immunol. 10:1000-1007; Komatsu, N. et al. (2014) Nature Med. 20:62-68; Bailey-Bucktrout, S. L. et al. (2013) Immunity 39:949-962)。サイトカインIL-10およびIL-21を産生する、および表面マーカーCD49bおよびLAG-3および転写因子c-Maf 8を発現する、T_R1 FOXP3⁻CD4⁺CD25⁻T細胞は、ヒト炎症性疾患の処置のために最近開発された、別の制御性T細胞のサブセットを構成する(McLarnon, A. (2012) Nature Rev. Gastroenterol. Hepatol. 9:559; Desreumaux, P. et al. (2012) Gastroenterology 143:1207-1217; Roncarolo, M. G. et al. (2011) Immunol. Rev. 241:145-163)。しかしながら、FOXP3⁺T_{reg}細胞でのように、インビボで自己抗原または疾患特異的T_R1様の細胞を増殖させる薬理学的手段はない。

20

30

【0165】

したがって、制御性T細胞は、自己免疫における治療介入に対する標的として期待できるが、インビボで抗原特異的制御性T細胞を増殖させることができる手段は現在入手可能ではない。ここで、出願人は、主要組織適合複合体クラスII(pMHC II)分子に結合された自己免疫性疾患関連のペプチドで被覆されたナノ粒子の全身送達、患者からリンパ球でヒト化されたマウスを含む、異なるマウスモデルにおいて抗原特異的制御性CD4⁺T細胞タイプ1(T_R1)様の細胞の生成および増殖を引き起こし、これが、確立された自己免疫現象の消散につながることを示している。10 pMHC IIベースのナノ薬が、遺伝的背景、同族T細胞集団の有病率またはMHC拘束にかかわらず、類似した生物学的作用を示す。これらのナノ薬は、T_R1様の細胞への疾患に刺激された自己反応性T細胞の分化を促進し、これは順に、全身性免疫を損なわずに、自己抗原を負荷した抗原提示細胞を抑制し、疾患を抑制する制御性B細胞への同族B細胞の分化を促進する。したがって、pMHC IIベースのナノ薬は、疾患特異的な方法で広範囲の自己免疫状態を処置するのに有用である可能性がある、新しいクラスの薬物を表わす。

40

【0166】

出願人は、T1D関連のpMHCクラスI複合体(pMHC-NP)で被覆されたナノ粒子(NP)の全身送達、制御性の可能性のあるが従来のメモリー様の表現型でCD8⁺T細胞のサブセットの増殖させることによって、T1Dの進行を鈍らせることができることを以前に発見した(Tsai, S. et al. (2010) Immunity 32:568-580)。ナノ粒子を異なるpMHCクラスI複合体で被覆することがで

50

きたため、出願人は、pMHC-NP治療が、自然発生の負のフィードバックの制御ループを利用し得、それによって、慢性的な自己抗原の暴露（およびpMHC-NPへの暴露）が、制御性T細胞子孫への自己反応性T細胞の分化を引き起こすことができると論じた。この論証によって、出願人は、疾患関連のpMHC-II複合体で被覆されたNPが、インビボで疾患特異的な制御性CD4⁺T細胞を増殖させることができるかもしれないことを予測し、本明細書に示した。

【0167】

本開示は、pMHC-NP、組成物およびそれらを作るための方法に加えて、それらの使用を提供することによって、これらの初回観察を基礎としている。

【0168】

<基質/粒子>

本明細書における「粒子」、「ナノ粒子」、「微粒子」、「ビーズ」、「ミクロスフェア」、および文法上の同等物は、被験体に投与可能である小さな離散粒子を意味する。特定の実施形態では、粒子は実質的に球状である。用語「実質的に球状の」は、本明細書で 사용되는ように、粒子の形状が約10%を超えて球体から逸脱しないことを意味する。本開示の様々な既知の抗原またはペプチドの複合体は、粒子に適用され得る。

【0169】

pMHC-NPのナノ粒子コアは、コア、例えば、ソリッドコア、金属コア、デンドリマーコア、高分子ミセルナノ粒子コア、ナノロッド、フラーレン、ナノシェル、コアシェル、タンパク質ベースのナノ構造体または脂質ベースのナノ構造体を含むか、それらから本質的に成るか、またはそれらからさらに成る。幾つかの態様では、ナノ粒子コアは、生体吸収性及び/又は生分解性である。幾つかの態様では、ナノ粒子コアは、コアから成長する樹状構造を有する高度に分枝した巨大分子を含むか、代替的にそれから本質的に成るか、またはそれからさらに成る、デンドリマーナノ粒子コアである。さらなる態様では、デンドリマーナノ粒子コアは、ポリ（アミドアミン）-ベースのデンドリマーまたはポリ-L-リジンベースのデンドリマーを含み得るか、代替的にそれから本質的に成り得るか、またはそれからさらに成り得る。特定の態様では、ナノ粒子コアは、ナノスケールのコアシェル構造へと構築された両親媒性ブロックコポリマーを含むか、代替的にそれから本質的に成るか、またはそれからさらに成る、高分子ミセルコアである。さらなる態様では、高分子ミセルコアは、ポリエチレングリコール-ジステアロイルホスファチジルエタノールアミンブロックコポリマーを使用して生成された高分子ミセルを含むか、代替的にそれから本質的に成るか、またはそれからさらに成る。さらなる態様では、ナノ粒子コアは、金属を含むか、代替的にそれから本質的に成るか、またはそれからさらに成る。別の態様では、ナノ粒子コアはリポソームではない。コア材の追加の例は、限定されないが、標準および専門のガラス、シリカ、ポリスチレン、ポリエステル、ポリカーボネート、アクリルポリマー、ポリアクリルアミド、ポリアクリロニトリル、ポリアミド、フッ素重合体、シリコン、セルロース、シリコン、金属（例えば鉄、金、銀）、ミネラル（例えばルビー）、ナノ粒子（例えば、金ナノ粒子、コロイド粒子、金属酸化物、金属硫化物、金属セレニド、および酸化鉄などの磁性材料）、およびそれらの合成物を含む。幾つかの実施形態では、酸化鉄ナノ粒子コアは、酸化鉄（II、III）を含む。コアは、均質組成であり得るか、または望まれる特性に依存する2つ以上のクラスの材料の合成物であり得る。特定の態様では、金属ナノ粒子が使用される。これらの金属の粒子またはナノ粒子は、Au、Pt、Pd、Cu、Ag、Co、Fe、Ni、Mn、Sm、Nd、Pr、Gd、Ti、Zr、Si、およびIn、前駆体、それらの二元合金、それらの三元合金およびそれらの金属間化合物から形成することができる。米国特許第6,712,997号を参照し、これはその全体が引用によって本明細書に組み込まれる。特定の実施形態では、ナノ粒子が生体適合性且つ生体吸収性であることを前提に、コアおよび層（以下に記載される）の組成物は変わり得る。コアは、均質組成であり得るか、または望まれる特性に依存する2つ以上のクラスの材料の合成物であり得る。特定の態様では、金属ナノ球体を使用される。これらの金属ナノ粒子は、Fe、Ca、Gaなどから形成され得る。特定の実施形

10

20

30

40

50

態では、ナノ粒子は、金属または金または酸化鉄などの金属酸化物を含むコアを含むか、代替的にそれから本質的に成るか、またはそれからさらに成る。

【0170】

粒子は、典型的に、実質的に球状のコアおよび随意に1つ以上の層または被覆から成る。コアは、本明細書に記載されるように、サイズおよび組成が異なり得る。コアに加えて、粒子は、対象の適用に適切な機能性を提供するために1つ以上の層を有してもよい。層の厚さは、存在する場合、具体的な適用の必要性によって様々であり得る。例えば、層は有用な光学的性質を与え得る。

【0171】

層はまた、化学的に活性な又は生物学的に活性な層のとして本明細書で言及される、化学的または生物学的な機能性を与え得る。これらの層は、典型的に、粒子の外部表面上に適用され、pMHC-NPに機能性を与えることができる。層は、（望ましい粒子直径に依存して）約0.001マイクロメートル（1ナノメートル）から約10マイクロメートル以上まで、または約1nmから5nmまで、または代替的に約1nmから約10nmまで、または代替的に約1nmから約40nmまで、または約15nmから約25nmまで、あるいは約20nmの厚さに及び、それらの間の範囲の厚さである。

【0172】

層または被覆は、生分解性の糖または他のポリマーを含むか、代替的にそれから本質的に成るか、またはそれからさらに成る。生分解性の層の例は、限定されないが、デキストラン；ポリ（エチレングリコール）；ポリ（酸化エチレン）；マンニトール；ポリラクチド（PLA）、ポリグリコリド（PGA）、ポリカプロラクトン（PCL）に基づいたポリ（エステル）；PHB-PHVクラスのポリ（ヒドロキシアルカノエート）；およびデンプン、セルロースおよびキトサンなどの、他の修飾ポリ（サッカライド）を含む。さらに、ナノ粒子は、化学的な結合またはカップリングの部位に対して化学的な機能性を付与するための適切な表面を有する層を含んでもよい。

【0173】

層は、当業者に既知の様々な方法でナノ粒子上で生成され得る。その方法の例は、Iler, Chemistry of Silica, John Wiley & Sons, 1979; Brinker and Scherer, Sol-gel Science, Academic Press, (1990)に記載される技術などのゾルゲル化学技術（sol-gel chemistry techniques）を含む。ナノ粒子上に層を生成するための追加の手段は、Partch and Brown, J. Adhesion, 67:259-276, 1998; Pekarek et al., Nature, 367:258, (1994); Hanprasopwattana, Langmuir, 12:3173-3179, (1996); Davies, Advanced Materials, 10:1264-1270, (1998); およびそれらの中の参考文献に記載されるものなどの、界面化学およびカプセル化の技術を含む。蒸着技術が使用されてもよく；例えば、Golman and Shinohara, Trends Chem. Engin., 6:1-6, (2000); および米国特許第6,387,498号を参照されたい。また他の手段は、Sukhorukov et al., Polymers Adv. Tech., 9(10-11):759-767, (1998); Caruso et al., Macromolecules, 32(7):2317-2328, (1998); Caruso et al., J. Amer. Chem. Soc., 121(25):6039-6046, (1999); 米国特許第6,103,379号およびそれらの中の参考文献に記載されるものなどの、層ごとの自己組織化技術を含む。

【0174】

幾つかの態様では、ナノ粒子コアは、コアから成長する樹状構造を有する高度に分枝した巨大分子を含むか、代替的にそれから本質的に成るか、またはそれからさらに成る、デンドリマーナノ粒子コアである。さらなる態様では、デンドリマーナノ粒子は、ポリ（ア

10

20

30

40

50

ミドアミン) ベースのデンドリマーまたはポリ-L-リジンベースのデンドリマーを含み得るか、代替的にそれから本質的に成り得るか、またはそれからさらに成り得る。特定の態様では、ナノ粒子コアは、ナノスケールのコアシェル構造へと構築された両親媒性ブロックコポリマーを含むか、代替的にそれから本質的に成るか、またはそれからさらに成る、高分子ミセルコアである。さらなる態様では、高分子ミセルコアは、ポリエチレングリコール-ジステアロイルホスファチジルエタノールアミンブロックコポリマーを使用して生成された高分子ミセルを含み得るか、代替的にそれから本質的に成り得るか、またはそれからさらに成り得る。デンドリマーコアまたは高分子ミセルコアは、本明細書に記載されるような外側の被覆または層をさらに含み得る。

【0175】

特定の実施形態では、デンドリマーナノ粒子またはナノ粒子のデンドリマーナノ粒子コアとの合成の具体的な手段には、Crooks et al., "Synthesis, Characterization, and Applications of Dendrimer-Encapsulated Nanoparticles". The Journal of Physical Chemistry B (109): 692-704 (2005) に開示される方法など、金属イオンが、デンドリマーの内部へと抽出され、その後、化学的に還元されて、3 nm未満の寸法を有するほぼ単分散された (nearly size-monodispersed) 粒子がもたらされる必要があり得、ここで、結果として生じるデンドリマーコア成分は、ナノ粒子を調製するための鋳型として働くだけでなく、ナノ粒子を安定させるために働くことによって、溶解度を調整することを可能にし、固体担体上のナノ粒子の固定化のための手段を提供する。

【0176】

ナノ粒子コアのサイズは、約1 nmから約1 μ mまでの範囲であり得る。特定の実施形態では、ナノ粒子コアは、直径が約1 未満 μ mである。他の実施形態では、ナノ粒子コアは、直径が約500 nm未満、約400 nm未満、約300 nm未満、約200 nm未満、約100 nm未満、または約50 nm未満である。さらなる実施形態では、ナノ粒子コアは、直径が約1 nmから約10 nmまで、15 nm、20 nm、25 nm、30 nm、40 nm、50 nm、75 nm、または100 nmである。特異的な実施形態では、ナノ粒子コアは、直径が約1 nmから約100 nm；約1 nmから約75 nm；約1 nmから約50 nm；約1 nmから約25 nm；約1 nmから約25 nm；約5 nmから約100 nm；約5 nmから約50 nm；または約5 nmから約25 nm、または約15 nmから約25 nmまで、または約20 nmである。幾つかの実施形態では、ナノ粒子コアは、直径が約25 nmから約60 nm、または約25 nmから約50 nm、または約20 nmから約40 nm、または約15 nmから約50 nm、または約15 nmから約40 nm、または約15 nmから約35 nm、または約15 nmから約30 nm、または約15 nmから約25 nmまでであるか、あるいは代替的に、約15 nm、または約20 nm、または約25 nm、約30 nm、または約35 nm、または約40 nmである。

【0177】

pMHC-NPのサイズは、層の有無にかかわらず、直径が約5 nmから約1 μ mまでの範囲であり得る。特定の実施形態では、pMHC-NP複合体は、直径が約1 μ m未満または代替的に100 nm未満である。他の実施形態では、pMHC-NP複合体は、直径が約500 nm未満、約400 nm未満、約300 nm未満、約200 nm未満、約100 nm未満、または約50 nm未満である。さらなる実施形態では、複合体は、直径が約5 nmまたは10 nmから約50 nm、または約5 nmから約75 nm、または約5 nmから約50 nm、または約5 nmから約60 nm、または約10 nmから約50 nm、または約10 nmから約60 nm、または約10 nmから約70 nm、または約10 nmから約75 nm、または約20 nmから約50 nm、または約20 nmから約60 nm、または約20 nmから約70 nm、または約20 nmから約75 nm、または約30 nmから約50 nm、または約30 nmから約60 nm、または約30 nmから約70 nm、または約30 nmから約75 nmまでであるか、あるいは一態様では、約55 nmである

。具体的な実施形態では、pMHC-NP複合体は、直径が約35nmから約60nm、または約35nmから約70nm、または約35nmから約75nmまでである。一態様では、pMHC-NP複合体は、直径約30nmから約50nmまでである。

【0178】

<抗原-MHC複合体>

本開示のナノ粒子複合体は、層の有無にかかわらず、抗原-MHC (pMHC) 複合体に結合された、ナノ粒子コアを含む。上に留意されるように、抗原の選択は、処置される疾患または疾病に左右される。個々のポリペプチド (例えばMHC) および抗原 (例えばペプチド) 成分は、共有結合または非共有結合 (例えば、水素結合、イオン結合、または疎水結合) によって複合体を形成する。そのような複合体の調製には、様々な程度の操作が必要とされ得、そのような方法は文献において周知である。幾つかの態様では、抗原成分は、例えば、MHCと抗原成分を混合することによってMHC成分のポケット部分を非共有結合的に関連付けられ得、これは、MHCと抗原との間の天然の結合親和性に依存する。代替的に、幾つかの態様では、MHC成分は、限定されないが、既知のカップリング剤または光親和性標識の導入などの標準手順を使用して、抗原成分に共有結合され得る (例えば、Hall et al., Biochemistry 24:5702-5711

(1985) を参照)。特定の態様では、抗原成分は、ペプチド結合、または限定されないが、例えば、アルファまたはベータ鎖の炭水化物部分を含む、糖タンパク質上の炭水化物群による結合を含む、文献において議論される他の方法によって、MHC成分に効果的に結合され得る。特定の実施形態では、抗原成分は、適切なMHC分子のN末端またはC末端に結合され得る。代替的に、特定の実施形態では、MHC複合体は、抗原成分の配列をMHCをコードする配列に組み込むことによって組み換えで形成され得、その結果、その両方はそれらの機能特性を保存する。

【0179】

複数の抗原-MHC複合体は、同じナノ粒子コアに結合され得、これらの複合体、MHC、及び/又は抗原は、同じであり得るか、または互いに異なり得る。

【0180】

原子価は、ナノ粒子コア当たりのpMHC複合体の数として定義される。特定の実施形態では、ナノ粒子の原子価は、約1pMHC複合体対約1ナノ粒子コアから約6000pMHC複合体対約1ナノ粒子コア、または代替的に約10:1から約6000:1、または代替的に約11:1から約6000:1、または代替的に約12:1から約6000:1、または代替的に少なくとも2:1、または代替的に少なくとも8:1、または代替的に少なくとも9:1、または代替的に少なくとも10:1、または代替的に少なくとも11:1、または代替的に少なくとも12:1の範囲であり得る。

【0181】

幾つかの態様では、原子価は、約10:1から約6000:1、または約20:1から約5500:1、または代替的に約10:1から約5000:1、または代替的に約10:1から約4000:1、または代替的に約10:1から約3500:1、または代替的に約10:1から約3000:1、または代替的に約10:1から約2500:1、または代替的に約10:1から約2000:1、または代替的に約10:1から約1500:1、または代替的に約10:1から1000:1、または代替的に約10:1から約500:1、または代替的に約10:1から約100:1、または代替的に約20:1から約50:1、または代替的に約25:1から約60:1、または代替的に約30:1から約50:1、または代替的に約35:1から約45:1まで、または代替的に約40:1である。

【0182】

出願人は、ナノ粒子上のpMHC密度が、用量非依存的な方法でT_R1細胞の形成を引き起こすか又は分化するpMHC-NPの能力を調節することを発見した。密度は、ナノ粒子の単位面積当たりの複合体の数として計算される。ナノ粒子の表面積は、限定されないが、pMHC複合体をナノ粒子に結合させるリンカーを含む層を用いて又は層なしで判

定され得る。密度を計算する目的で、関連する表面積値は、ナノ粒子コア上の外側層を用いて又はそれなしで、pMHC複合体を有さない粒子構成物の最終的な直径に基づく。

【0183】

ナノ粒子上のpMHC複合体の密度が、用量非依存的な方法で治療効果に寄与することが本明細書で判定され開示されている。したがって、本明細書で開示されるように、ナノ粒子は、ナノ粒子に複合された、少なくとも2MHC分子、または代替的に少なくとも8、または代替的に少なくとも9、または代替的に少なくとも10、または代替的に少なくとも11、または代替的に少なくとも12pMHC分子を想定して、層または複合体を含む、ナノ粒子の 100 nm^2 の表面積当たり、約0.01pMHC、または代替的に0.025pMHCの分子から、 100 nm^2 の表面積当たり約100pMHCの分子までの範囲にある定義されたpMHC密度を有することができる。一態様では、ナノ粒子は、 100 nm^2 当たり約0.05pMHCから約76pMHC/ 100 nm^2 、または代替的に0.1pMHC/ 100 nm^2 から約50pMHC/ 100 nm^2 、または代替的に約0.3pMHC/ 100 nm^2 から約25pMHC/ 100 nm^2 、または代替的に約0.35pMHC/ 100 nm^2 から約25pMHC/ 100 nm^2 、または代替的に約0.4pMHC/ 100 nm^2 から約50pMHC/ 100 nm^2 、または代替的に約0.4pMHC/ 100 nm^2 から約25pMHC/ 100 nm^2 、または代替的に約0.4pMHC/ 100 nm^2 から約20pMHC/ 100 nm^2 、0.4pMHC/ 100 nm^2 から約10pMHC/ 100 nm^2 、0.4pMHC/ 100 nm^2 から約5pMHC/ 100 nm^2 、または代替的に約0.5pMHCから 100 nm^2 から約20pMHC/ 100 nm^2 、または代替的に約0.5pMHC/ 100 nm^2 から約10pMHC/ 100 nm^2 、または代替的に約0.6pMHC/ 100 nm^2 から約20pMHC/ 100 nm^2 、または代替的に約1.0pMHC/ 100 nm^2 から約20pMHC/ 100 nm^2 、または代替的に約10pMHC/ 100 nm^2 から約20pMHC/ 100 nm^2 まで、または代替的に少なくとも約0.4、または代替的に少なくとも約0.406、または代替的に少なくとも約0.5、または代替的に少なくとも約1.0、または代替的に少なくとも約5.0、または代替的に少なくとも約10.0、または代替的に少なくとも約15.0pMHC/ 100 nm^2 、または代替的に約76pMHC/ 100 nm^2 未満、または代替的に約50pMHC/ 100 nm^2 未満、または代替的に約47.75pMHC/ 100 nm^2 未満、または代替的に約25未満pMHC/ 100 nm^2 未満、または代替的に約20pMHC/ 100 nm^2 未満のpMHCの密度を有している。

【0184】

特定の実施形態では、1ナノ粒子当たりのpMHC密度は、約0.4pMHC/ 100 nm^2 から約25pMHC/ 100 nm^2 、または約0.4pMHC/ 100 nm^2 から約20pMHC/ 100 nm^2 、または約0.4pMHC/ 100 nm^2 から約15pMHC/ 100 nm^2 、または約0.4pMHC/ 100 nm^2 から約14pMHC/ 100 nm^2 、または約0.4pMHC/ 100 nm^2 から約13pMHC/ 100 nm^2 、または約0.4pMHC/ 100 nm^2 から約12pMHC/ 100 nm^2 、または約0.4pMHC/ 100 nm^2 から約11.6pMHC/ 100 nm^2 、または約0.4pMHC/ 100 nm^2 から約11.5pMHC/ 100 nm^2 、または約0.4pMHC/ 100 nm^2 から約11pMHC/ 100 nm^2 、または約0.4pMHC/ 100 nm^2 から約10pMHC/ 100 nm^2 、または約0.4pMHC/ 100 nm^2 から約9pMHC/ 100 nm^2 、または約0.4pMHC/ 100 nm^2 から約8pMHC/ 100 nm^2 、または約0.4pMHC/ 100 nm^2 から約7pMHC/ 100 nm^2 、または約0.4pMHC/ 100 nm^2 から約6pMHC/ 100 nm^2 、または約0.4pMHC/ 100 nm^2 から約5pMHC/ 100 nm^2 、または約0.4pMHC/ 100 nm^2 から約4pMHC/ 100 nm^2 、または約0.4pMHC/ 100 nm^2 から約3pMHC/ 100 nm^2 、または約0.4pMHC/ 100 nm^2 から約2.5pMHC/ 100 nm^2 、または約0.4pMHC/ 100 nm^2 から約2pMHC/ 100 nm^2 、または約0.4pMHC/ 100 nm^2 から約1.5pMHC/ 100 nm^2

m² までである。

【0185】

またさらなる実施形態では、ナノ粒子は、約0.22 pMHC/100 nm² から約10 pMHC/100 nm²、または約0.22 pMHC/100 nm² から約9 pMHC/100 nm²、または約0.22 pMHC/100 nm² から約8 pMHC/100 nm²、または約0.22 pMHC/100 nm² から約7 pMHC/100 nm²、または約0.22 pMHC/100 nm² から約6 pMHC/100 nm²、または約0.22 pMHC/100 nm² から約5 pMHC/100 nm²、または約0.22 pMHC/100 nm² から約4 pMHC/100 nm²、または約0.22 pMHC/100 nm² から約3 pMHC/100 nm²、または約0.22 pMHC/100 nm² から約2 pMHC/100 nm²、または約0.22 pMHC/100 nm² から約1.5 pMHC/100 nm² までのpMHC密度を有し得る。幾つかの態様では、ナノ粒子は、約0.22 pMHC/100 nm² から約10 pMHC/100 nm²、または0.24 pMHC/100 nm² から約9 pMHC/100 nm²、約0.26 pMHC/100 nm² から約8 pMHC/100 nm²、または約0.28 pMHC/100 nm² から約7 pMHC/100 nm²、または約0.24 pMHC/100 nm² から約4 pMHC/100 nm²、または約0.5 pMHC/100 nm² から約3 pMHC/100 nm²、または約0.6 pMHC/100 nm² から約1.5 pMHC/100 nm² までのpMHC密度を有している。幾つかの実施形態では、ナノ粒子は、約0.4 pMHC/100 nm² から約1.3 pMHC/100 nm²、または代替的に約0.5 pMHC/100 nm² から約0.9 pMHC/100 nm²、または代替的に約0.6 pMHC/100 nm² から約0.8 pMHC/100 nm² までのpMHC密度を有している。

【0186】

またさらなる実施形態では、ナノ粒子は、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10.0、10.1、10.2、10.3、10.4、10.5、10.6、10.7、10.8、10.9、11.0、11.1、11.2、11.3、11.4、11.5、11.6、11.7、11.8、または12.0 pMHC/100 nm² からの密度を有することができる。具体的な実施形態では、ナノ粒子は、約0.4 pMHC/100 nm² から約1.5 pMHC/100 nm²、または約0.4 pMHC/100 nm² から約6 pMHC/100 nm²、または約0.4 pMHC/100 nm² から約11 pMHC/100 nm² までの密度を有している。

【0187】

幾つかの態様では、本明細書には、ナノ粒子コアを含む複合体が提供され、ここで複数の疾患関連の抗原-MHC (pMHC) 複合体は、コアに結合され、コアの直径は約15 nmから約25 nmまでであり、およびナノ粒子上のpMHC密度は、ナノ粒子の表面積の約0.4 pMHC/100 nm² から約6 pMHC/100 nm² までである。幾つかの実施形態では、複合体はさらに、ナノ粒子コア上の外側層を含み、ここでpMHC複合体は、ナノ粒子コア及び/又は外側層に結合され、ここでナノ粒子コアおよび外側層の直径は、約35 nmから約45 nmまでである。

【0188】

本明細書で使用されるような用語「効果的に結合された」または「被覆された」は、個々のポリペプチド (例えばMHC) および抗原 (例えばペプチド) 成分が組み合わせられ

て、標的部位、例えば、免疫細胞で結合する前に活性な複合体を形成する状況を指す。これは、被験体への投与前に、個々のポリペプチド複合体成分が、合成されるか又は組み換えで発現され、続いて分離され、組み合わせられて、インビトロで複合体を形成する状況；キメラまたは融合ポリペプチド（即ち、複合体の各々の離散したタンパク質成分が、単一のポリペプチド鎖に含有されている）が、合成されるか又は無傷の複合体として組み換えで発現される状況を含む。典型的に、ポリペプチド複合体がナノ粒子に加えられて、以下分子の数の比率を有する吸着された又は結合されたポリペプチド複合体を有するナノ粒子が産出される：約、少なくとも約、または多くても約0.1、0.5、1、3、5、7、10、15、20、25、30、35、40、50、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、600、700、800、900、1000、1500、またはそれ以上：1、より典型的には、0.1：1、1：1から50：1、または300：1、および比率が各範囲の選択されたエンドポイントを提供する場合のそれらの間の範囲のナノ粒子の数。ナノ粒子のポリペプチド含有量は、標準技術を使用して判定され得る。

【0189】

<MHC分子>

本明細書で使用されるように及び他に具体的に留意されない限り、pMHC複合体に関連する用語MHCは、古典的または非古典的なMHCクラスIタンパク質及び／又はまたは古典的または非古典的なMHCクラスIIタンパク質、HLA DR、HLA DQ、HLA DP、HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E、CD1dの任意の遺伝子座、またはそれらのフラグメントまたは生物学的同等物、二本鎖または一本鎖構築物、二量体（Fc融合）、四量体、多量体形態、およびMHC IまたはMHC IIの多量体型を意図している。幾つかの実施形態では、pMHCは一本鎖構築物であり得る。幾つかの実施形態では、pMHCは二本鎖構築物であり得る。

【0190】

幾つかの実施形態では、MHCタンパク質は二量体または多量体であり得る。

【0191】

幾つかの実施形態では、MHCタンパク質は、ノブ・イン・ホールベースのMHC-αルファ-Fc/MHC-βーター-Fcヘテロ二量体または多量体を含み得る。

【0192】

上に留意されるように、「ノブ・イン・ホール」は、第1のポリペプチドの界面で隆起（または「ノブ」）および第2のポリペプチドの界面で対応する空洞（または「ホール」）を必要とするポリペプチジル構造であり、それによって、隆起は、ヘテロ多量体の形成を促進するように空洞内に位置付けられ得る。隆起は、第1のポリペプチドの界面からの小さなアミノ酸側鎖をより大きな側鎖（例えばフェニルアラニンまたはチロシン）と交換することにより構築される。大きなアミノ酸側鎖をより小さなアミノ酸側鎖（例えばアラニンまたはトレオニン）と交換することによって、隆起と同一の又は類似したサイズの空洞が、第2のポリペプチドの界面に作られる。隆起および空洞は、当業者による慣例方法を使用して、ポリペプチドをコードする核酸を変更することによって、またはペプチド合成などによって、合成手段により作られ得る。幾つかの実施形態では、第1のポリペプチドの界面は、第1のポリペプチドにおけるFcドメイン上に位置付けられ、第2のポリペプチドの界面は、第2のポリペプチド上のFcドメイン上に位置付けられる。

【0193】

上に留意されるように、「MHC-αルファ-Fc/MHC-βーター-Fc」は、第1のポリペプチドおよび第2のポリペプチドを含むヘテロ二量体であり、ここで第1のポリペプチドは、MHCクラスII α鎖および抗体Fcドメインを含み、第2のポリペプチドは、MHCクラスII β鎖および抗体Fcドメインを含む。ノブ・イン・ホールMHC-αルファ-Fc/MHC-βーター-Fcはさらに、各ポリペプチドのFcドメインが、1つのFcドメイン上の隆起の他のFcドメイン上の対応する空洞内への相補的位置決めによって互いに界面で接触することを必要とする。

【0194】

本開示の特定の実施形態では、特定の抗原が特定され、適切なMHCクラスIまたはI Iポリペプチドの関連で抗原-MHCナノ粒子複合体中に提示される。T細胞への抗原の提示は、2つの別個のクラスの分子、MHCクラスI (MHC-I) およびMHCクラスI I (MHC-II) によって媒介され、これらは別々の抗原プロセッシング経路を利用する。細胞内抗原に由来するペプチドは、MHCクラスI分子によってCD8⁺T細胞に提示され、これは事実上すべての細胞上で発現され、一方で細胞外抗原に由来するペプチドは、MHC-II分子によってCD4⁺T細胞に提示される。しかしながら、この二分に対する特定の例外がある。幾つかの試験は、細胞内に取り込まれた微粒子または可溶性タンパク質から生成されたペプチドが、マクロファージの他に樹状細胞においてMHC-I分子上に提示されることを示した。特定の態様では、被験体の遺伝的構造は、特定の患者およびペプチドの特定のセットに対してどのMHCポリペプチドが使用されるかを判定するために評価され得る。特定の実施形態では、MHCクラスI成分は、HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F、HLA-GまたはCD-1分子のすべてまたは一部を含み得るか、それらから本質的に成り得るか、または代替的にそれらからさらに成り得る。MHC成分がMHCクラスI I成分である実施形態では、MHCクラスI I成分は、HLA-DR、HLA-DQ、またはHLA-DPのすべてまたは一部を含み得るか、それらから本質的に成り得るか、または代替的にそれらからさらに成り得る。特定の実施形態では、MHCは、HLA-DRB1、HLA-DRB3、HLA-DRB4、HLA-DRB5、HLA-DQB1、HLA-DQA1、I-Ag7、I-Ab、I-Ad、HLA-DQ、HLA-DP、HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-EまたはCD1dを含み得る。

10

20

【0195】

非古典的なMHC分子はまた、本開示のMHC複合体における使用のために熟考される。幾つかの実施形態では、非古典的なMHC分子は、非多形的であり、種間で保護され、ポケットを縛る狭く、深い、疎水性リガンド結合ポケットを有する。これらの結合ポケットは、ナチュラルキラーT (NKT) 細胞に糖脂質およびリン脂質を提示することができる。NKT細胞は、NK細胞マーカーおよび半不変T細胞受容体 (TCR) を同時発現する特有のリンパ球集団を表わす。それらは、広範囲の疾患に関連する免疫反応の調節に関係している。

30

【0196】

上に留意されるように、用語「MHC」は、ヒトMHCに関して使用されるときに、用語「ヒト白血球抗原」(HLA)と交換可能に使用され得、それ故、MHCは、限定されないが、上に開示された古典的なMHC遺伝子を含む、以下のすべてのHLAサブタイプを指す：HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-DP、HLA-DQ、およびHLA-DRに加えて、それらのすべての変異体、アイソフォーム、アイソタイプ、および他の生物学的同等物。

【0197】

本開示による使用のためのMHCは、当該技術分野で既知の技術によって、生成、単離、または精製され得る。MHCを得るための共通プロトコルは、限定されないが、電気泳動または電荷またはサイズベースの分離 (size based separation) の他の技術、バイオチン化または他のタギング法および精製、またはMHCタンパク質を発現するベクター構築物のトランスフェクションおよび誘導などのステップを含む。精製された動物抗体も、eBioscience、Biolegend、またはTonbo Biosciencesなどの小売り業者を含む、市販のソースを介して入手可能である。

40

【0198】

特定の実施形態では、抗原-MHC複合体のMHCは、古典的なMHC I、非古典的なMHC I、典型的なMHC II、非古典的なMHC II、二量体 (Fc融合)、MHC四量体、またはMHCの多量体型であり得る。幾つかの実施形態では、MHC多量体は、当該技術分野で十分文書化された方法によって生成される (例えば、Bakker et a

50

1. "MHC Multimer Technology: Current Status and Future Prospects," Current Opinion in Immunology, Vol. 17, No. 4 pp. 428-433 (2005) およびそれらの中の参考文献を参照)。限定しない典型的な方法は、MHC単量体と結合し、骨格 (backbone) として薬剤を用いて多重体構造を作り上げる、限定されないが、ストレプトアビジンまたはアビジンなどのビオチン化剤の使用を含む。MHC二量体は、具体的には、抗体定常領域またはFc領域を用いて融合によって代替的に生成され得、これには、直接的に有効なカップリング (operative coupling)、またはリンカー、例えばシステインリンカーが伴い得る。

【0199】

10

<共刺激分子成分>

特定の態様では、NPは、少なくとも1つの共刺激分子をさらに含むか、代替的にそれから本質的に成るか、またはそれからさらに成る。共刺激分子は、ナイーブなT細胞を、特異抗原を有する細胞に対する免疫反応をもたらすことができる抗原特異的T細胞へと活性化する働きをする二次シグナルをインビボで生成する分子である。本開示は、そのような特異的な共刺激分子にも限定されない。様々な共刺激分子が当該技術分野で周知である。共刺激分子の幾つかの限定しない例は、4-1BBL、OX40L、CD40、IL-15/IL-15Ra、CD28、CD80、CD86、CD30L、およびICOSLである。1つの特異的な共刺激分子のみが1つのナノ粒子に結合され得るか、または様々な共刺激分子が同じナノ粒子に結合され得る。特定の実施形態では、共刺激分子は、T細胞上の共刺激受容体を刺激することができる、抗体などのタンパク質である。この場合、抗体は、抗原特異的な方法でナイーブなT細胞を活性化する及び免疫反応を誘発するのに必要とされる共刺激シグナルを誘発することができる。さらに又は代替的に、本明細書で使用されるような用語「共刺激分子」はまた、天然の共刺激シグナル伝達分子、例えば、CD28の共刺激反応をもたらす抗CD28またはCD28リガンドに対してアゴニスト作用を有することによって共刺激シグナルを生成することができる薬剤を指し得る。

20

【0200】

具体的な実施形態では、本開示の共刺激分子は、以下の分子B7-1/CD80、BTLA、B7-2/CD86、CD28、B7-H1/PD-L1、CTLA-4、B7-H2、Gi24/VISTA/B7-H5、B7-H3、ICOS、B7-H4、PD-1、B7-H6、PD-L2/B7-DC、B7-H7、PD-CD6、LILRA3/CD85e、LILRB2/CD85d/ILT4、LILRA4/CD85g/ILT7、LILRB3/CD85a/ILT5、LILRB1/CD85j/ILT2、LILRB4/CD85k/ILT3、4-1BB/TNFRSF9/CD137、GITRLigand/TNFSF18、4-1BBリガンド/TNFSF9、HVEM/TNFRSF14、BAFF/BLyS/TNFSF13B、LIGHT/TNFSF14、BAFFR/TNFRSF13C、リンフォトキシン α /TNF β 、CD27/TNFRSF7、OX40/TNFRSF4、CD27Ligand/TNFSF7、OX40Ligand/TNFSF4、CD30/TNFRSF8、REL/TNFRSF19L、CD30Ligand/TNFSF8、TACI/TNFRSF13B、CD40/TNFRSF5、TL1A/TNFSF15、CD40Ligand/TNFSF5、TNF α 、DR3/TNFRSF25、TNFR1/TNFRSF1B、GITR/TNFRSF18、2B4/CD244/SLAMF4、CD84/SLAMF5、BLAME/SLAMF8、CD229/SLAMF3、CD2、CRACC/SLAMF7、CD2F-10/SLAMF9、NTB-A/SLAMF6、CD48/SLAMF2、SLAM/CD150、CD58/LFA-3、CD7、DPP-IV/CD26、CD96、EphB6、CD160、インテグリン α 4 β 1、CD200、インテグリン α 4 β 7/LPAM-1、CD300a/LMIR1、LAG-3、CRTAM、TIM-1/KIM-1/HAVERCR、DAP12、TIM-4、デクチン-1/CLEC7A、TSLPR、ICOSL、及び/又はそれらの生物学的同等物のいずれか1つまたはそ

30

40

50

れ以上であり得る。

【0201】

共刺激分子は、pMHC複合体と同じ方法でナノ粒子に結合され得る。本開示の一実施形態では、共刺激分子および抗原／MHC複合体は、ナノ粒子に別々に結合される。本開示の別の実施形態では、共刺激分子およびpMHC複合体は、最初に一緒に複合され、その後、ナノ粒子に複合される。複数の共刺激分子は、ナノ粒子に結合され得、これらは、同じ共刺激分子の複数の分子または複数の異なる共刺激分子であり得る。典型的に、ナノ粒子にポリペプチド複合体が加えられて、ナノ粒子当たり約1対6000の分子、または代替的に少なくとも約または多くても約0.1、0.5、1、10、100、500、1000、2000、3000、4000、5000、6000またはそれ以上：1、および典型的に約0.1：1から約50：1の間の範囲の、共刺激分子の数対ナノ粒子の数の比率を有する、吸着または結合されたポリペプチド複合体を有するナノ粒子が産出される。別の態様では、共刺激分子対pMHC複合体の比率は、約0.1、0.5、1、2、5、10、50またはそれ以上：1であり得、好ましくは1：1、1：2、1：9、1：10、1：100、2：1、9：1、10：1、または100：1の共刺激分子対pMHC複合体がの比率が得られる。同様に、ナノ粒子表面積に対する共刺激分子の密度は、pMHC複合体と同じ相対式に従って計算され得る。特定の実施形態では、ナノ粒子の単位表面積当たりの共刺激分子の密度は、約0.0022共刺激分子／100nm²から約13.26共刺激分子／100nm²の間である。幾つかの実施形態では、共刺激分子の密度範囲は、pMHC複合体に対する密度範囲と同じであり得るか、または異なり得る。

【0202】

ナノ粒子が1つ以上の共刺激分子を含み、pMHC複合体を含まない、幾つかの実施形態では、ナノ粒子は、約0.2共刺激分子／100nm²から約6.5共刺激分子／100nm²、または約0.2共刺激分子／100nm²から約6共刺激分子／100nm²、または約0.2共刺激分子／100nm²から約5.8共刺激分子／100nm²、または約0.2共刺激分子／100nm²から約5.75共刺激分子／100nm²、または約0.2共刺激分子／100nm²から約5.5共刺激分子／100nm²、または約0.2共刺激分子／100nm²から約5共刺激分子／100nm²、または約0.2共刺激分子／100nm²から約4.5共刺激分子／100nm²、または約0.2共刺激分子／100nm²から約4共刺激分子／100nm²、または約0.2共刺激分子／100nm²から約3.5共刺激分子／100nm²、または約0.2共刺激分子／100nm²から約3共刺激分子／100nm²、または約0.2共刺激分子／100nm²から約2.5共刺激分子／100nm²、または約0.2共刺激分子／100nm²から約2共刺激分子／100nm²、または約0.2共刺激分子／100nm²から約1.5共刺激分子／100nm²、または約0.2共刺激分子／100nm²から約1.25共刺激分子／100nm²、または約0.2共刺激分子／100nm²から約1共刺激分子／100nm²、または約0.2共刺激分子／100nm²から約0.75共刺激分子／100nm²までの共刺激密度を有している。

【0203】

別の態様では、ナノ粒子は、約0.11共刺激分子／100nm²から約5共刺激分子／100nm²、または約0.11共刺激分子／100nm²から約4.5共刺激分子／100nm²、または約0.11共刺激分子／100nm²から約4共刺激分子／100nm²、または約0.11共刺激分子／100nm²から約3.5共刺激分子／100nm²、または約0.11共刺激分子／100nm²から約3共刺激分子／100nm²、または約0.11共刺激分子／100nm²から約2.5共刺激分子／100nm²、または約0.11共刺激分子／100nm²から約2共刺激分子／100nm²、または約0.11共刺激分子／100nm²から約1.5共刺激分子／100nm²、または約0.11共刺激分子／100nm²から約1pMHC／100nm²、または約0.11共刺激分子／100nm²から約0.75共刺激分子／100nm²までの共刺激分子密度を有し得る。幾つかの態様では、ナノ粒子コアは、約0.11共刺激分子／100nm²

10

20

30

40

m^2 から約 0.8 共刺激分子 / 100 nm^2 までの共刺激分子密度を有している。

【0206】

<サイトカイン>

特定の態様では、NPは、少なくとも1つのサイトカイン分子をさらに含むか、代替的にそれから本質的に成るか、またはそれからさらに成る。本明細書で使用されるように、用語「サイトカイン」は、分子および細胞のレベルで身体内の広範囲の生物学的過程を制御するためのシグナル伝達分子として作用する、免疫系において様々な細胞によって分泌された低分子量タンパク質を包含する。「サイトカイン」は、リンホカイン、インターロイキン、またはケモカインのクラス内にある個々の免疫調節タンパク質を含む。

【0207】

その限定しない例が本明細書に開示され、例えば、IL-1AおよびIL-1Bは、ヒトインターロイキン1 (IL-1) ファミリーの2つの別個のメンバーである。成熟したIL-1Aは18 kDaタンパク質であり、線維芽細胞活性化因子 (FAF)、リンパ球活性化因子 (LAF)、B細胞活性化因子 (BAF)、白血球内因性伝達物質 (LEM) などとしても知られている。IL-4は、Tヘルパー2 (Th2) 細胞分化を誘発するサイトカインであり、IL-13と類似した機能を有する。IL-5は、Th2細胞およびマスト細胞によって生成される。それは、B細胞成長を刺激する及び免疫グロブリン分泌を増加させるように作用する。それはまた好酸球活性化に関係している。IL-6は、炎症促進性または抗炎症性のサイトカインとして作用することができるインターロイキンである。それはT細胞およびマクロファージによって分泌されて、外傷または炎症につながる他の組織損傷に対する免疫反応を刺激する。IL-6はまた、筋収縮に応じて筋肉から生成される。IL-8は、マクロファージ、および上皮細胞および内皮細胞などの他の細胞タイプによって生成されるケモカインであり、先天性免疫系反応において免疫反応の重要な伝達物質として作用する。IL-12は、ナイーブなT細胞のTヘルパー (Th1 またはTh2) 細胞への分化に関係している。ヘテロ二量体サイトカインとして、IL-12は、2つの別々の遺伝子、IL-12A (p35) およびIL-12B (p40) によってコードされた2つのサブユニットが、タンパク質合成後に二量化させた後に形成される。IL-12 p70は、このヘテロ二量体組成物を示唆している。多くの細胞タイプ、特にTh2細胞によって分泌されたサイトカインである、IL-13は、アレルギー性の炎症および疾患の重要な伝達物質である。IL-17は、Tヘルパー細胞によって生成されたサイトカインであり、IL-23によって誘発されて、その結果、遅延型反応における破壊的な組織損傷につながる。IL-17は、細胞外病原体による免疫系の侵入に反応し、病原体の細胞マトリックスの破壊を誘発する、炎症促進性サイトカインとして機能する。IP-10、すなわちインターフェロンガンマ誘発性のタンパク質10は、CXCR-Motifケモカイン10 (CXCL10) または小誘導性サイトカイン (small inducible cytokine) B10としても知られている。CXCRケモカインファミリーに属する小さなサイトカインとして、IP-10は、IFN- γ に応じて幾つかの細胞タイプ (単球、内皮細胞および線維芽細胞を含む) によって分泌される。マクロファージ炎症タンパク (MIP) は、ケモカインのファミリーに属している。ヒトのMIP、MIP-1 α およびMIP-1 β の2つの主要な形態が存在し、これらは、それぞれ、ケモカイン (C-C Motif) リガンド3 (CCL3) およびCCL4としても知られている。それら両方は、菌体内毒素による刺激後にマクロファージによって生成される。コロニー刺激因子3 (CSF3) としても知られている果粒球コロニー刺激因子 (G-CSF またはGCSF) は、コロニー刺激因子ホルモンである。G-CSFは、糖タンパク質、増殖因子、および骨髄を刺激して顆粒球および幹細胞を生成するために多くの異なる組織によって生成されたサイトカインである。G-CSFはまた、生存、好中球前駆体および成熟した好中球の増殖、分化、および機能を刺激する。上皮増殖因子またはEGFは、高親和性を有してその受容体EGFRに結合することによって、細胞成長、増殖、および分化の調節に重要な役割を果たす増殖因子である。血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) は、脈管形成 (胚循環系のデノボ形成) および血管新生 (先在する脈管構造からの血

10

20

30

40

50

管の成長)の両方に関係している重要なシグナル伝達タンパク質である増殖因子のファミリーである。

【0208】

サイトカインは、pMHC複合体と同じ方法でナノ粒子に結合され得る。本開示の一実施形態では、サイトカインおよびpMHC複合体は、ナノ粒子に別々に結合される。本開示の別の実施形態では、サイトカインまたはサイトカイン分子およびpMHC複合体は、最初に一緒に複合され、その後、ナノ粒子に複合される。複数のサイトカインがナノ粒子に結合され得る、これらは、同じサイトカインまたは異なるサイトカインの複数のサイトカインであり得る。

【0209】

幾つかの実施形態では、サイトカインは抗サイトカイン抗体に複合されて、サイトカイン/抗サイトカイン抗体複合体が形成され、その複合体は、続いてナノ粒子に複合される。幾つかの実施形態では、サイトカイン/抗サイトカイン抗体複合体は、限定されないが、IL-2/抗IL-2複合体を含む。IL-2/抗IL-2複合体は、アゴニスト特性または拮抗特性を有することができる。

【0210】

幾つかの実施形態では、サイトカインはサイトカイン受容体に複合されて、サイトカイン/サイトカイン受容体複合体が形成され、その複合体は、続いてナノ粒子に複合される。幾つかの実施形態では、サイトカイン/サイトカイン受容体複合体は、限定されないが、IL15/IL-15Ra及び/又はIL-1/IL-2Raを含む。幾つかの実施形態では、IL15/IL-15Ra複合体は、T細胞共刺激分子として機能することができる。

【0211】

典型的には、ナノ粒子にポリペプチド複合体が加えられて、ナノ粒子当たり約1対5999の分子、または代替的に少なくとも約または多くても約0.1、0.5、1、10、100、500、1000、2000、3000、4000、5000、6000またはそれ以上：1、および例えば約0.1：1から約50：1の間の範囲の、サイトカインの数対ナノ粒子の数の比率を有する、吸着または結合されたポリペプチド複合体を有するナノ粒子が産出される。他の態様では、サイトカイン対抗原/MHC複合体の比率は、サイトカインに約0.1、0.5、1、2、5、10、50またはそれ以上：1であり得、好ましくは1：1、1：2、1：9、1：10、1：100、2：1、9：1、10：1、または100：1の抗原/MHC複合体の比率が得られる。同様に、ナノ粒子表面積に対するサイトカインの密度は、抗原/MHC複合体と同じ相対式に従って計算され得る。特定の実施形態では、ナノ粒子の単位表面積当たりのサイトカインの密度は、約0.0022サイトカイン/100nm²から約13.26サイトカイン/100nm²までの間である。幾つかの実施形態では、サイトカインの密度範囲は、抗原/MHC複合体に対する密度範囲と同じであり得るか、または異なり得る。

【0212】

<抗原成分>

本開示の特定の態様は、一般に抗原と呼ばれる、ポリペプチド、ペプチド、核酸、炭水化物、脂質、および抗原反応を引き起こすか又は誘発する他の分子のセグメント、フラグメント、またはエピトープを含む抗原組成物に関する方法および組成物を含む。特に、自己免疫反応による細胞の破壊につながる、自己抗原、あるいはそのような自己抗原の抗原セグメントまたはフラグメントが特定され、本明細書に記載されるペプチド-MHC/ナノ粒子複合体を作る際に使用され得る。

【0213】

抗原および抗原成分の具体的な例が本明細書に開示されるが、本開示はそれらに限定されない。具体的に他に明記されない限り、本明細書には、単離または精製されたポリペプチド抗原の同等物が含まれ、これらは、本明細書に記載されるようなアミノ酸配列、または抗原のアミノ酸配列に対して少なくとも約80%の配列同一性、または代替的に少なく

10

20

30

40

50

とも85%、または代替的に少なくとも90%、または代替的に少なくとも95%、または代替的に少なくとも98%の配列同一性を有するポリペプチド、または抗原のアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドに対して約80%の配列同一性、あるいは代替的に少なくとも85%、または代替的に少なくとも90%、または代替的に少なくとも95%、または代替的に少なくとも98%の配列同一性を有するポリヌクレオチドによってコードされたポリペプチド、またはその補体、あるいは中程度から高度のストリンジェンシー条件下で抗原のアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドへとハイブリダイズするポリヌクレオチドによってコードされたポリペプチド、またはその補体を含むか、それらから本質的に成るか、またはそれらからさらに成る。また、本明細書に開示された抗原ポリペプチドをコードする単離および精製されたポリヌクレオチド、またはそれに対して少なくとも約80%の配列同一性、または代替的に開示された配列に対して少なくとも85%、または代替的に少なくとも90%、または代替的に少なくとも95%、または代替的に少なくとも98%の配列同一性を有するアミノ酸、または同等物、あるいはストリンジェントな条件下でポリヌクレオチド、その同等物またはその補体へとハイブリダイズするポリヌクレオチド、およびこれらのポリヌクレオチドによってコードされた単離または精製されたポリペプチドが提供される。ポリペプチドおよびポリヌクレオチドは、それらが自然に関連付けられていない非自然発生物質、例えば、担体、薬学的に許容可能な担体、ベクター、およびMHC分子と組み合わせられ得る。

【0214】

<修飾ペプチドおよびその同等物>

抗原のポリペプチド、タンパク質およびそれらのフラグメントは、様々なアミノ酸の欠失、挿入、及び／又は置換によって修飾され得る。特定の実施形態では、修飾ポリペプチド及び／又はペプチドは、被験体における免疫反応を調節することができる。本明細書で使用されるように、「タンパク質」または「ポリペプチド」または「ペプチド」は、少なくとも5つのアミノ酸残基を含む分子を指す。幾つかの実施形態では、タンパク質またはペプチドの野生型のバージョンが利用されが、本開示の多くの実施形態では、修飾されたタンパク質またはポリペプチドは、ペプチド／MHC／ナノ粒子複合体を生成するために利用される。ペプチド／MHC／ナノ粒子複合体は、免疫反応を発生させる及び／又は免疫系のT細胞集団を修飾する（即ち、免疫系を再教育する（re-educate））ために使用され得る。上に記載された用語は、本明細書で交換可能に使用されてもよい。「修飾タンパク質」または「修飾ポリペプチド」または「修飾ペプチド」は、その化学構造、特にそのアミノ酸配列が野生型のタンパク質またはポリペプチドに関して変更される、タンパク質またはポリペプチドを指す。幾つかの実施形態では、修飾されたタンパク質またはポリペプチドまたはペプチドは、少なくとも1つの修飾された活性または機能を有する（タンパク質またはポリペプチドまたはペプチドが、複数の活性または機能を有し得ることを認識している）。修飾されたタンパク質またはポリペプチドまたはペプチドが、1つの活性または機能に関してさらに変更されても、それでもMHC／ナノ粒子複合体に関連するときに免疫原性またはの免疫系の他の細胞と相互作用する能力などの、他の関連での野生型の活性または機能を保持し得ることが具体的には熟考される。

【0215】

特定の実施形態では、対象のタンパク質またはペプチドの任意の複合体を含む、タンパク質またはポリペプチド（野生型または修飾された）のサイズ、および特にMHC／ペプチド融合は、限定されないが、導出可能な範囲または値を含む、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、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、110、120

、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1750、2000、2250、2500のアミノ分子またはそれ以上の分子、あるいはそれらの誘導体を含み得る。特定の態様では、本明細書に開示および引用されたアミノ酸配列などの、誘導体を含む、5、6、7、8、9、10またはそれ以上の連続アミノ酸、および自己抗原のフラグメントは、抗原として使用することができる。ポリペプチドはトランケーションによって変異させられて、それらの対応する野生型の形態より短くなるが、（例えば、タンパク質複合体としての提示、免疫原性の増強などのために）異種のタンパク質配列を特定機能と融合させる又は結合させることによって変更されるかもしれないことが熟考される。

10

【0216】

本明細書で使用されるように、「アミノ分子」は、当該技術分野で既知のアミノ酸、アミノ酸誘導体、またはアミノ酸模倣物を指す。特定の実施形態では、タンパク質分子の残基は、非アミノ分子がアミノ分子残基の配列を干渉することなく連続している。他の実施形態では、配列は、1つ以上の非アミノ分子部分を含み得る。特定の実施形態では、タンパク質の分子の残基の配列は、1つ以上の非アミノ分子部分によって干渉され得る。

【0217】

20

したがって、用語「タンパク質組成物」は、自然に合成されたタンパク質における20の共通のアミノ酸の少なくとも1つ、または少なくとも1つの修飾された又は異常なアミノ酸を含む、アミノ分子配列を包含する。

【0218】

タンパク質組成物は、当業者に既知の技術によって作られ得、該技術は、(i) 標準の分子生物学的手法によるタンパク質、ポリペプチド、またはペプチドの発現、(ii) 自然源からのタンパク質化合物の分離、または(iii) タンパク質性物質の化学合成を含む。ヌクレオチドの他に、様々な遺伝子に対する、タンパク質、ポリペプチドおよびペプチドの配列も以前に開示されており、認識されたコンピューター化データベースにおいて見られ得る。1つのそのようなデータベースは、(World Wide Web上のncbi.nlm.nih.gov/での) the National Center for Biotechnology Information's GenBank and GenPeptのデータベースである。これらの遺伝子に対するコード領域のすべて又は一部は、本明細書に開示された又は当業者に既知であろう技術を使用して増幅された及び／又は発現され得る。

30

【0219】

自己抗原エпитープのアミノ酸配列変異体およびこれらの組成物の他のポリペプチドは、置換、挿入、または欠失の変異体であり得る。本開示のポリペプチドにおける修飾は、野生型と比較して、ペプチドまたはポリペプチドの1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、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、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、1

40

50

41、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444、445、446、447、448、449、450、451、452、453、454、455、456、457、458、459、460、461、462、463、464、465、466、467、468、469、470、471、472、473、474、475、476、477、478、479、480、481、482、483、484、485、486、487、488、489、490、491、492、493、494、495、496、497、498、499、500またはそれ以上の連続または非連続のアミノ酸に影響を与え得る。自己免疫反応および特に病理学的自己免疫反応を結果としてもたらすペプチドまたはポリペプチドは、本開示の方法における使用のために熟考される。

【0220】

欠失変異体は、典型的に、天然または野生型のアミノ酸配列の1つ以上の残基を欠いている。個々の残基が削除され得るか、または多くの連続アミノ酸が削除され得る。終止コドンは、（置換または挿入によって）コードする核酸配列へと導入されて、短縮タンパク質が生成される。挿入突然変異体は、典型的に、ポリペプチド中の非末端点（non-terminal point）で物質の追加を伴う。これは1つ以上の残基の挿入を含み得る。融合タンパク質と呼ばれる末端付加物も生成され得る。

【0221】

置換変異体は、典型的に、タンパク質内の1つ以上の部位での1つのアミノ酸の別のアミノ酸への交換を含んでおり、他の機能または特性を損失して又は損失することなく、ポ

10

20

30

40

50

リペプチドの1つ以上の特性を調節するように設計され得る。置換は保守的であり得る、すなわち、1つのアミノ酸は類似した形状および電荷のアミノ酸と交換される。保存的置換は当該技術分野で周知であり、例えば、アラニンからセリン；アルギニンからリジン；アスパラギンからグルタミンまたはヒスチジン；アスパラギン酸塩からグルタミン酸塩；システインからセリン；グルタミンからアスパラギン；グルタミン酸塩からアスパラギン酸塩；グリシンからプロリン；ヒスチジンからアスパラギンまたはグルタミン；イソロイシンからロイシンまたはバリン；ロイシンからバリンまたはイソロイシン；リジンからアルギニン；メチオニンからロイシンまたはイソロイシン；フェニルアラニンからチロシン、ロイシンまたはメチオニン；セリンからトレオニン；トレオニンからセリン；トリプトファンからチロシン；チロシンからトリプトファンまたはフェニルアラニン；およびバリンからイソロイシンまたはロイシンへの変更を含む。代替的に、置換は非保守的であり得、それによって、細胞受容体に対する結合力または親和性などの、ポリペプチドまたはペプチドの機能または活性が影響を受ける。非保守的な変更は、典型的に、極性または荷電性のアミノ酸を非極性または非荷電性のアミノ酸と置換するなど、残基を化学上類似していない残基と置換すること、およびその逆も含む。

10

【0222】

本開示のタンパク質は、組み換え型であり得るか、インビトロで合成され得る。代替的に、組み換えタンパク質は、細菌または他の宿主細胞から単離され得る。

【0223】

用語「機能的に同等なコドン」は、アルギニンまたはセリンに対する6つのコドンなどの、同じアミノ酸をコードするコドンを指すように本明細書で使用され、生物学的に同等なアミノ酸をコードするコドンも指す（表2を参照）。

20

【0224】

配列が生物学的タンパク質活性（例えば免疫原性）の維持を含む、上に明記された基準を満たす限り、アミノ酸および核酸の配列が、それぞれ、追加のN末端またはC末端のアミノ酸などの追加の残基、または3'または5'の核酸配列を含み得、それでもまだ、本質的に本明細書に開示された配列の1つとして明記された通りのものであることも理解される。末端配列の追加は、特に、例えば、コード領域の5'または3'部分のいずれかに隣接する様々な非コード配列を含み得る核酸配列に適用される。

【0225】

30

<疾患関連の抗原>

ナノ粒子は、本明細書に記載されるような治療方法に有用である。pMHC-NPのpMHC複合体は、処置される疾患に基づいて使用のために選択される。例えば、糖尿病関連の抗原は、抗原が疾患プロセスの誘因またはその病態形成における中心的存在ではなく、提示されたときに糖尿病を処置する働きをする免疫反応を生成する場合であっても、その自己免疫性疾患において標的とされた細胞、組織または臓器において発現される、および自己免疫反応によって引き起こされた細胞、組織または臓器の損傷で免疫系に暴露される、抗原またはそのフラグメントであり、したがって、この定義を満たす糖尿病関連の抗原は、糖尿病を処置するために選択される。MS関連の抗原は、MSを処置するために選択される。糖尿病関連の抗原は、MSを処置するためには選択されないだろう。限定しない、典型的な疾患関連の抗原は本明細書に開示され、さらに、そのような抗原は、文献において十分文書化された技術、機構、および方法に基づいて、特定の疾患のために判定され得る。

40

【0226】

対象の疾患の限定しない限定しない例として、限定されないが、喘息、I型およびII型の真性糖尿病、糖尿病前症、多発性硬化症、末梢神経障害、アレルギー喘息、原発性胆汁性肝硬変症、肝硬変、視神経脊髄炎スペクトル障害、全身硬直症候群などの自己抗体関連の神経学的症候群、自己免疫性脳炎、ナルコレプシー、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、乾癬、シェーグレン疾患／症候群、炎症性腸疾患（IBD）、関節炎、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡（SLE）、強皮症、ANCA関連の血管炎、グッドパスチャー症候群、

50

川崎病、セリアック病、自己免疫性心筋症、特発性拡張型心筋症（IDCM）、重症筋無力症、自己免疫性ブドウ膜炎、強直性脊椎炎、グレーブス病、免疫介在性ミオパチー、抗リン脂質抗体症候群（ANCA+）、アテローム性動脈硬化症、自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、皮膚筋炎、慢性閉塞性肺疾患、脊髄損傷、外傷、タバコ誘発性肺破壊、気腫、天疱瘡、ブドウ膜炎、中枢および末梢の神経系の他の関連する癌及び／又は疾患が挙げられる。

【0227】

＜癌／腫瘍関連の抗原＞

特定の態様では、疾患関連の抗原は、癌関連の抗原である。さらなる態様では、癌は、癌腫、肉腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫、及び／又はこれら又は他の癌からの転移の混合型である。典型的な癌または腫瘍関連の抗原は、限定されないが、以下の表5に開示される抗原を含む。

【0228】

【表 1 - 1】

表 5.

Lys Ile Ser Val Ser Leu Pro Leu Ser Leu Ser Gln Ser Val Cys	
Gln Leu Ser Lys Asp Thr Ser Val Leu Thr Phe Thr Phe Cys	
Cys Ser Asp Ala His Pro Gly Asp Ser Ser Gly Asp Ser Ser Gly Leu Asn	10
Arg Gly Glu Val Arg Gln Phe Thr Leu Arg His Trp Leu Lys Val	
Gly Asp Tyr Leu Asn Asp Glu Ala Leu Trp Asn Lys Cys	
Gly Lys Val Ile Asp Asp Asn Asp His Leu Ser Gln Glu Ile Cys	
Leu Met Ala Asn Ser Thr Trp Gly Tyr Pro Phe His Asp Gly	
Leu Asn Val Val Pro Trp Asn Leu Thr Leu Phe Ser Ile Leu	20
Thr His Ser Phe Thr Ala Phe Lys Arg His Val Cys	
Asn Leu Ser Leu Pro Pro Ser Leu Ser Leu Ser Ile Cys	
Glu Arg Pro Ser Ser Val Leu Thr Ile Tyr Asp Ile Gly Ile Gln Cys	
Cys Tyr Gln Gln Tyr Thr Asn Leu Gln Glu Arg Pro Ser Ser Val	30
Thr Val Glu Pro Glu Thr Gly Asp Pro Val Thr Leu Arg Leu Cys	
Cys Ser Arg Lys Lys Arg Ala Asp Lys Lys Glu Asn Gly Thr Lys Leu Leu	
Phe Leu Leu Val Leu Gly Phe Ile Ile	
Val Leu Pro Ser Val Ala Met Phe Leu	
Leu Val Leu Gly Phe Ile Ile Ala Leu	40
Lys Val Val Thr Ser Ser Phe Val Val	
Leu Val Pro Gly Thr Lys Phe Tyr Ile	
Leu Leu Pro Ile Arg Thr Leu Pro Leu	

【 0 2 2 9】

【表 1 - 2】

Tyr Leu Val Lys Lys Gly Thr Ala Thr	
Ser Leu Phe Ala Glu Thr Ile Trp Val	
Met Leu Ile Ala Met Tyr Phe Tyr Thr	
Leu Met Trp Thr Leu Pro Val Met Leu	10
Met Leu Ile Val Tyr Ile Phe Glu Cys	
Tyr Ile Phe Glu Cys Ala Ser Cys Ile	
Leu Val Leu Met Leu Ile Val Tyr Ile	
Ala Leu Cys Arg Arg Arg Ser Met Val	
Leu Leu Ser Gly Leu Ser Leu Phe Ala	20
Phe Leu Leu Val Val Gly Leu Ile Val	
Leu Val Val Gly Leu Ile Val Ala Leu	
Lys Val Val Lys Ser Asp Phe Val Val	
Thr Leu Pro Val Gln Thr Leu Pro Leu	30
Asp Leu His Val Ile Ser Asn Asp Val	
Val Leu Val His Pro Gln Trp Val Leu	
Phe Leu Arg Pro Gly Asp Asp Ser Ser	
Ala Leu Gly Thr Thr Cys Tyr Ala Ser	
Lys Leu Gln Cys Val Asp Leu His Val	40
Glu Leu Ala His Tyr Asp Val Leu Leu	
Asn Leu Asn Gly Ala Gly Asp Pro Leu	
Thr Leu Arg Val Asp Cys Thr Pro Leu	

【表 1 - 3】

Met Met Asn Asp Gln Leu Met Phe Leu	
Ala Leu Phe Asp Ile Glu Ser Lys Val	
Leu Leu His Glu Thr Asp Ser Ala Val	
Val Leu Ala Lys Glu Leu Lys Phe Val	10
Ile Leu Leu Trp Gln Pro Ile Pro Val	
Asp Leu Phe Gly Ile Trp Ser Lys Val	
Pro Leu Glu Arg Phe Ala Glu Leu Val	
Lys Gln Gly Asn Phe Asn Ala Trp Val	
Asn Leu Leu Arg Arg Met Trp Val Thr	20
Asn Leu Phe Glu Thr Pro Ile Leu Ala	
Asn Leu Phe Glu Thr Pro Val Glu Ala	
Gly Leu Gln His Trp Val Pro Glu Leu	
Val Gln Phe Val Ala Ser Tyr Lys Val	30
Arg Leu Leu Ala Ala Leu Cys Gly Ala	
Leu Leu Leu Leu Thr Val Leu Thr Val	
Leu Leu Leu Thr Val Leu Thr Val Val	
Phe Leu Ser Phe His Ile Ser Asn Leu	
Leu Leu Val Leu Val Cys Val Leu Val	40
Ala Leu Leu Val Leu Val Cys Val Leu	
Ser Leu Ser Tyr Thr Asn Pro Ala Val	
Asn Leu Thr Ile Ser Asp Val Ser Val	

【表 1 - 4】

Ala Leu Ala Ser Thr Ala Pro Pro Val	
Ala Ile Leu Cys Trp Thr Phe Trp Val	
Phe Ile Leu Met Phe Ile Val Tyr Ala	
Leu Thr Ala Glu Cys Ile Phe Phe Val	10
Met Leu Gln Asp Asn Cys Cys Gly Val	
Ile Leu Cys Trp Thr Phe Trp Val Leu	
Lys Ile Leu Leu Ala Tyr Phe Ile Leu	
Phe Val Gly Ile Cys Leu Phe Cys Leu	
Val Leu Leu Ser Val Ala Met Phe Leu	20
Leu Leu Ser Val Ala Met Phe Leu Leu	
Ile Leu Gly Ser Leu Pro Phe Phe Leu	
Ile Leu Asn Ala Tyr Leu Val Arg Val	
Phe Leu Leu Val Gly Phe Ala Gly Ala	30
Asn Leu Gln Pro Gln Leu Ala Ser Val	
Cys Met Phe Asp Ser Lys Glu Ala Leu	
Tyr Leu Tyr Val Leu Val Asp Ser Ala	
Tyr Met Asp Gly Thr Met Ser Gln Val	
Lys Met Ala Arg Phe Ser Tyr Ser Val	40
Gly Leu Val Met Asp Glu His Leu Val	
Phe Leu Pro Gly Cys Asp Gly Leu Val	
Cys Met Leu Gly Ser Phe Cys Ala Cys	

【表 1 - 5】

Tyr Leu Ala Phe Arg Asp Asp Ser Ile	
Trp Leu Pro Lys Lys Cys Ser Leu Cys	
Cys Leu Asn Gly Gly Thr Cys Met Leu	
Met Leu Val Gly Ile Cys Leu Ser Ile	10
Phe Glu Leu Gly Leu Val Ala Gly Leu	
Lys Met Val Arg Phe Ser Tyr Ser Val	
Cys Leu Asn Glu Gly Thr Cys Met Leu	
Met Leu Ala Gly Ile Cys Leu Ser Ile	20
Arg Leu Leu Phe Phe Leu Leu Phe Leu	
Thr Leu Ala Tyr Leu Ile Phe Cys Leu	
Leu Leu Phe Leu Thr Pro Met Glu Val	
Lys Leu Met Ser Pro Lys Leu Tyr Val	
Leu Leu Phe Phe Leu Leu Phe Leu Val	30
Ser Leu Phe Leu Gly Ile Leu Ser Val	
Ala Ile Ser Gly Met Ile Leu Ser Ile	
Phe Ile Arg Ala His Thr Pro Tyr Ile	
Ser Leu Asn Phe Ile Arg Ala His Thr	40
Leu Lys Met Glu Ser Leu Asn Phe Ile	
Ser His Phe Leu Lys Met Glu Ser Leu	
Tyr Leu Phe Leu Gly Ile Leu Ser Val	

【 0 2 3 3 】

他の癌関連の抗原は、2015年5月6日を最後に引用された、このオンラインデータ

ベース <http://cancerimmunity.org/peptide/> における表中に要約された及び引用によって本明細書に組み込まれた抗原を含む。

【0234】

＜自己免疫性疾患関連の抗原＞

特定の態様では、抗原-MHC複合体に含まれる疾患関連の抗原は、自己免疫性疾患関連の抗原、炎症関連の抗原、またはアレルギー性疾患関連の抗原から選択される。さらなる態様では、免疫性炎症関連の抗原は、喘息関連の抗原、糖尿病関連の抗原、糖尿病前症関連の抗原、多発性硬化症関連の抗原、アレルギー喘息関連の抗原、原発性胆汁性肝硬変症関連の抗原、肝硬変関連の抗原、視神経脊髄炎スペクトル障害（デビック病、NMO）関連の抗原、自己免疫性脳炎関連の抗原、自己抗体媒介性神経学的症候群関連の抗原、全身硬直症候群関連の抗原、傍腫瘍性疾患関連の抗原、中枢および末梢の神経系の他の疾患関連の抗原、尋常性天疱瘡関連の抗原、炎症性腸疾患（IBD）関連の抗原、クローン病関連の抗原、潰瘍性大腸炎関連の抗原、関節炎関連の抗原、関節リウマチ関連の抗原、全身性紅斑性狼瘡（SLE）関連の抗原、セリアック病関連の抗原、乾癬関連の抗原、円形脱毛症関連の抗原、後天性血小板減少性紫斑病関連の抗原、自己免疫性心筋症関連の抗原、特発性拡張型心筋症（IDCM）関連の抗原、重症筋無力症関連の抗原、ブドウ膜炎関連の抗原、強直性脊椎炎関連の抗原、グレーブス病関連の抗原、橋本甲状腺炎関連の抗原、免疫介在性ミオパチー関連の抗原、抗リン脂質抗体症候群（ANCA+）関連の抗原、アテローム性動脈硬化症関連の抗原、強皮症関連の抗原、自己免疫性肝炎関連の抗原、皮膚筋炎関連の抗原、慢性閉塞性肺疾患関連の抗原、脊髄損傷関連の抗原、外傷関連の抗原、タバコ誘発性肺破壊関連の抗原、慢性閉塞性肺疾患（COPD）関連の抗原、肺気腫関連の抗原、硬化性胆管炎関連の抗原、末梢神経障害関連の抗原、ナルコレプシー関連の抗原、グッドパスチャー症候群関連の抗原、川崎病関連の抗原、自己免疫性ブドウ膜炎関連の抗原、大腸炎関連の抗原、気腫関連の抗原、天疱瘡関連の抗原、落葉状天疱瘡関連の抗原、関節炎関連の抗原、シェーグレン症候群関連の抗原、ANCA関連の血管炎関連の抗原、原発性硬化性胆管炎関連の抗原、脂肪組織炎症／2型糖尿病関連の抗原、または肥満症関連の脂肪組織炎症／インスリン抵抗性関連の抗原の群から選択される1つ以上の抗原である。

【0235】

特定の態様では、疾患関連の抗原は、以下の群の1つ以上に由来する：PPI、IGRP、GAD、ペリフェリン、aGlia、PDC-E2、インスリン、DG1EC2、DG3、AQP4、PLP、MOG、MBP、CII、DERP1、DERP2、OVA、BacInt、CBir、Fla-X、Fla-2、YIDX、AChR、甲状腺ペルオキシダーゼ、甲状腺受容体、リン脂質抗原、H4、H2B、H1、DNA、ApoB、ApoE、NMDAR、電位開口型カリウムチャネル、エラスチン、アレスチン、PERM_HUMANミエロペルオキシダーゼ、PRTN3_HUMANミエロブラスチン、CP2D6_HUMANシトクロムP450 2D6、SPCS_HUMANオーホスホセリル-tRNA (Sec) セレニウムトランスフェラーゼ、CAMP_HUMANカテリジン抗菌ペプチド、DNAトポイソメラーゼI、CENP-C、APOH_HUMANベーター2-糖タンパク質1、RO60_HUMAN 60kDa SS-A/Rオリボ核タンパク質、LA_HUMAN Lupus Laタンパク質、IRBP、ミオシン、CD1d結合脂質抗原、Cap18、CP2D6、SPCS、RO60、RO52、LA、APOH、MPO、PRTN3、またはHSP。

【0236】

幾つかの実施形態では、疾患関連の抗原は以下の通りである：

a) 糖尿病関連の抗原であり、以下の群の1つ以上から選択される抗原に由来する抗原：プレプロインスリン（PPI）、島特異的なグルコース-6-ホスファターゼ（IGRP）、グルタミン酸デカルボキシラーゼ（GAD）、島細胞自己抗原-2（ICA2）、インスリン、プロインスリン、またはそれら各々のフラグメントまたは同等物；

b) 多発性硬化症関連の抗原であり、以下の群の1つ以上から選択される抗原に由来す

る抗原：ミエリン塩基性タンパク質、ミエリン関連の糖タンパク質、ミエリンオリゴデンドロサイトタンパク質、プロテオリピドタンパク質、オリゴデンドロサイトミエリンオリゴタンパク質、ミエリン関連のオリゴデンドロサイト塩基性タンパク質、オリゴデンドロサイト特異的なタンパク質、熱ショックタンパク質、オリゴデンドロサイト特異的なタンパク質、NOGO A、糖タンパク質Po、末梢ミエリンタンパク質、2'3'-環状ヌクレオチド3'-ホスホジエステラーゼ22、またはそれら各々のフラグメントまたは同等物；

c) セリアック病関連の抗原であり、グリアジンまたはフラグメント、あるいはそれらの同等物に由来する抗原；

d) 原発性胆汁性肝硬変症関連の抗原であり、PDC-E2、またはそれらのフラグメントまたは同等物に由来する抗原；

e) 落葉状天疱瘡関連の抗原及び／又は尋常性天疱瘡関連の抗原であり、以下の群の1つ以上から選択される抗原に由来する抗原；

DG1、DG3、またはそれら各々のフラグメントまたは同等物；

f) 視神経脊髄炎スペクトル障害関連の抗原であり、AQP4またはそれらのフラグメントまたは同等物に由来する抗原；

g) 関節炎関連の抗原であり、以下の群の1つ以上から選択される抗原に由来する抗原：熱ショックタンパク質、免疫グロブリン結合タンパク質、ヘテロ核RNP、アネキシンV、カルバスタチン、II型コラーゲン、グルコース-6-リン酸イソメラーゼ、伸長因子ヒト軟骨gp39、マンノース結合レクチン、シトルリン化ビメンチン、II型コラーゲン、フィブリノゲン、アルファエノラーゼ、抗カルバミル化タンパク質（抗CarP）、IV型ペプチジルアルギニンデアミナーゼ（PAD4）、BRAF、フィブリノゲンガンマ鎖、インター-アルファトリプシン阻害剤重鎖H1、α1アンチトリプシン、血漿プロテアーゼC1阻害剤、ゲルゾリン、アルファ1-B糖タンパク質、セルロプラスミン、インター-アルファトリプシン阻害剤重鎖H4、補体因子H、α2マクログロブリン、血清アミロイド、C反応性タンパク質、血清アルブミン、フィブロゲン（fibrogen）ベータ鎖、セロトランスフェリン（serotransferin）、α2-HS糖タンパク質、ビメンチン、補体C3、またはそれら各々のフラグメントまたは同等物；

h) アレルギー喘息関連の抗原であり、以下の群の1つ以上から選択される抗原に由来する抗原：DERP1、DERP2、またはそれら各々のフラグメントまたは同等物；

i) 炎症性腸疾患関連の抗原であり、以下の群の1つ以上から選択される抗原に由来する抗原：フラゲリン（Flagelin）、Fla-2、Fla-X、YIDX、バクテロイデスインテグラーゼ、またはそれら各々のフラグメントまたは同等物；

j) 全身性紅斑性狼瘡関連の抗原であり、以下の群の1つ以上から選択される抗原に由来する抗原：二本鎖（ds）DNA、リボ核タンパク質（RNP）、Smith（Sm）、シェーグレン症候群関連の抗原A（SS-A）／Ro、シェーグレン症候群関連の抗原B（SS-B）／La、RO60、RO52、ヒストン、またはそれら各々のフラグメントまたは同等物；

k) アテローム性動脈硬化症関連の抗原であり、以下の群の1つ以上から選択される抗原に由来する抗原：ApoB、ApoE、またはそれら各々のフラグメントまたは同等物；

l) COPD関連の抗原及び／又は気腫関連の抗原であり、エラスチンまたはそれらのフラグメントまたは同等物に由来する抗原；

m) 乾癬関連の抗原であり、以下の群の1つ以上から選択される抗原に由来する抗原：Cap18、ADMTSL5、ATL5、またはそれら各々のフラグメントまたは同等物；

n) 自己免疫性肝炎関連の抗原であり、以下の群の1つ以上から選択される抗原に由来する抗原：CYP2D6、SLA、またはそれら各々のフラグメントまたは同等物；

o) ブドウ膜炎関連の抗原であり、アレスチンまたはそのフラグメントまたは同等物；

10

20

30

40

50

p) シェーグレン症候群関連の抗原であり、以下の群の1つ以上から選択される抗原に由来する抗原：(SSA)/Ro、(SS-B)/La、MR3、RO60、RO52、またはそれら各々のフラグメントまたは同等物；

q) 強皮症関連の抗原であり、以下の群の1つ以上から選択される抗原に由来する抗原：CENP-C、TOP1、RNAポリメラーゼIII、またはそれら各々のフラグメントまたは同等物；

r) 抗リン脂質抗体症候群関連の抗原であり、APOHまたはそのフラグメントまたは同等物に由来する抗原；

s) ANCA関連の血管炎関連の抗原であり、以下の群の1つ以上から選択される抗原に由来する抗原：MPO、PR3、またはそれら各々のフラグメントまたは同等物；
あるいは

t) 全身硬直症候群関連の抗原であり、GADまたはそのフラグメントまたは同等物に由来する抗原；

【0237】

<糖尿病関連の抗原>

糖尿病関連の抗原は、限定されないが、PPI、IGRP、GAD、島細胞自己抗原-2(ICA2)、及び／又はインスリンに由来する抗原を含む。自己反応性の、糖尿病関連の抗原ペプチドは、限定されないが、米国特許出願公開番号2005/0202032に開示されたペプチドおよびタンパク質（これはその全体が引用によっても本明細書に組み込まれる）に加えて、以下の表6にリストされた抗原ペプチドの他に、それら各々の同等物及び／又は組み合わせも含む。

【0238】

10

20

【表 2 - 1】

表 6.

ペプチド	
hInsB ₁₀₋₁₈	HLVEALYLV
hIGRP ₂₂₈₋₂₃₆	LNIDLLWSV
hIGRP ₂₆₅₋₂₇₃	VLFGLGFAI
IGRP ₂₀₆₋₂₁₄	VYLKTNVFL
hIGRP ₂₀₆₋₂₁₄	VYLKTNLFL
NRP-A7	KYNKANAFI
NRP-I4	KYNIANVFL
NRP-V7	KYNKANVFL
YAI/D ^b	FQDENYLYL
INS B ₁₅₋₂₃	LYLVCGERG
PPI ₇₆₋₉₀ (K88S)	SLQPLALEGSLQSRG
IGRP ₁₃₋₂₅	QHLQKDYRAYYTF
GAD ₅₅₅₋₅₆₇	NFFRMVISNPAAT
GAD ₅₅₅₋₅₆₇ (557I)	NFIRMVISNPAAT
IGRP ₂₃₋₃₅	YTFLNFMSNVGDP
B ₂₄ -C ₃₆	FFYTPKTRREAED
PPI ₇₆₋₉₀	SLQPLALEGSLQKRG
INS-I9	LYLVCGERI
TUM	KYQAVTTTL

【 0 2 3 9 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

G6Pase	KYCLITIFL
プロインスリン L2-10	ALWMRLLPL
プロインスリン L3-11	LWMRLLPLL
プロインスリン L6-14	RLLPLLALL
プロインスリン B5-14	HLCGSHLVEA
プロインスリン B10-18	HLVEALYLV
プロインスリン B14-22	ALYLVCGER
プロインスリン B15-24	LYLVCGERGF
プロインスリン B17-25	LVCGERGFF
プロインスリン B18-27	VCGERGFFYT
プロインスリン B20-27	GERGFFYT
プロインスリン B21-29	ERGFFYTPK

【 0 2 4 0 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

プロインスリン B25-C1	FYTPKTRRE
プロインスリン B27-C5	TPKTRREAEDL
プロインスリン C20-28	SLQPLALEG
プロインスリン C25-33	ALEGLQKR
プロインスリン C29-A5	SLQKRGIVEQ
プロインスリン A1-10	GIVEQCCTSI
プロインスリン A2-10	IVEQCCTSI
プロインスリン A12-20	SLYQLENYC

10

20

30

【0241】

<MS 関連の抗原>

本開示の抗原は、多発性硬化症に関連する抗原を含む。そのような抗原は、例えば、米国特許出願公開番号 2012/0077686 に開示された抗原、およびミエリン塩基性タンパク質に由来する抗原、ミエリン関連の糖タンパク質、ミエリンオリゴデンドロサイトタンパク質、プロテオリピドタンパク質、オリゴデンドロサイトミエリンオリゴタンパク質、ミエリン関連のオリゴデンドロサイト塩基性タンパク質、オリゴデンドロサイト特異的なタンパク質、熱ショックタンパク質、オリゴデンドロサイト特異的なタンパク質 N O G O A、糖タンパク質 P o、末梢ミエリンタンパク質 22、または 2'3'-環状ヌクレオチド 3'-ホスホジエステラーゼを含む。特定の実施形態では、抗原は、ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質 (M O G) に由来する。

40

【0242】

またさらなる態様では、MS および MS 関連の障害の処置のためのペプチド抗原は、限定することなく、表 7 にリストされた抗原の他に、それら各々の同等物及び／又は組み合わせも含む。

50

【 0 2 4 3 】

【 表 3 - 1 】

表 7.

ペプチド	
MOG ₃₅₋₅₅	MEVGWYRSPFSRVVHLYRNGK
MOG ₃₆₋₅₅	EVGWYRSPFSRVVHLYRNGK
MAG ₂₈₇₋₂₉₅	SLLLEEEV
MAG ₅₀₉₋₅₁₇	LMWAKIGPV
MAG ₅₅₆₋₅₆₄	VLFSDFRI
MBP ₁₁₀₋₁₁₈	SLSRFSWGA
MOG ₁₁₄₋₁₂₂	KVEDPFYWV
MOG ₁₆₆₋₁₇₅	RTFDPHFLRV
MOG ₁₇₂₋₁₈₀	FLRVPCWKI
MOG ₁₇₉₋₁₈₈	KITLFVIVPV
MOG ₁₈₈₋₁₉₆	VLGPLVALI
MOG ₁₈₁₋₁₈₉	TLFVIVPVL
MOG ₂₀₅₋₂₁₄	RLAGQFLEEL
PLP ₈₀₋₈₈	FLYGALLA
MAG ₂₈₇₋₂₉₅	SLLLEEEV
MAG ₅₀₉₋₅₁₇	LMWAKIGPV
MAG ₅₅₆₋₅₆₄	VLFSDFRI
MOG ₉₇₋₁₀₉	TCFFRDHSYQEEA
MOG _{97-109(E107S)}	TCFFRDHSYQEEA
MOG _{97-109(E107S)}	TCFFRDHSYQSEA
MBP ₈₉₋₁₀₁	VHFFKNIVTPRP
PLP ₁₇₅₋₁₉₂	YIYFNTWTTCQSIAPSK
PLP ₉₄₋₁₀₈	GAVRQIFGDYKTTIC
MBP ₈₆₋₉₈	PVVHFFKNIVTPR

10

20

30

40

50

【 0 2 4 4 】

【表 3 - 2 】

PLP ₅₄₋₆₈	NYQDYEYLINVIHAF
PLP ₂₄₉₋₂₆₃	ATLVSLTTFMIAATY
MOG ₁₅₆₋₁₇₀	LVLLAVLPVLLLQIT
MOG ₂₀₁₋₂₁₅	FLRVPCWKITLFVIV
MOG ₃₈₋₅₂	RHPIRALVGDEVELP
MOG ₂₀₃₋₂₁₇	RVPCWKITLFVIVPV
PLP ₂₅₀₋₂₆₄	TLVSLTTFMIAATYN
MPB ₁₃₋₃₂	KYLATASTMDHARHGFLPRH
MPB ₈₃₋₉₉	ENPVVHFFKNIVTPRTP
MPB ₁₁₁₋₁₂₉	LSRFSWGAEGQRPGFGYGG
MPB ₁₄₆₋₁₇₀	AQGTLSKIFKLGRDSRSGSPMARR
MOG ₂₂₃₋₂₃₇	ALIICYNWLHRRLAG
MOG ₆₋₂₀	IGPRHPIRALVGDEV
PLP ₈₈₋₁₀₂	AEGFYTTGAVRQIFG
PLP ₁₃₉₋₁₅₄	HCLGKWLGHDPDKFVGI

10

20

30

【 0 2 4 5 】

<セリアック病（C D）関連の抗原>

セリアック病関連の抗原は、限定されないが、グリアジンに由来する抗原を含む。幾つかの実施形態では、グリアジンの限定しないタイプは、アルファ／ベータのグリアジン、γ-グリアジン、またはω-グリアジンを含む。他の限定しない典型的なセリアック病関連の抗原は、表 8 にリストされる抗原の他に、それら各々の同等物及び／又は組み合わせも含む。

【 0 2 4 6 】

【表 4】
表 8.

ペプチド	
aGlia ₅₇₋₆₈	QLQPFPPQPELPY
aGlia ₆₂₋₇₂	PQPELPYPQPE
aGlia ₂₁₇₋₂₂₉	SGEGSFQPSQQNP

10

【 0 2 4 7 】

<原発性胆汁性肝硬変症（PBC）関連の抗原>

原発性胆汁性肝硬変症関連の抗原は、限定されないが、PDC-E2に由来する抗原を含む。典型的な抗原の限定しない例は、表9にリストされる抗原の他に、それら各々の同等物及び／又は組み合わせも含む。

【 0 2 4 8 】

【表 5】

表 9.

ペプチド	
PDC-E2 ₁₂₂₋₁₃₅	GDLIAEVETDKATV
PDC-E2 ₂₄₉₋₂₆₂	GDLLAEIETDKATI
PDC-E2 ₂₄₉₋₂₆₃	GDLLAEIETDKATIG
PDC-E2 ₆₂₉₋₆₄₃	AQWLAEFRKYLEKPI
PDC-E2 ₇₂₋₈₆	RLLQLLGSPGRRYY
PDC-E2 ₃₅₃₋₃₆₇	GRVFSPLAKKLAVE
PDC-E2 ₄₂₂₋₄₃₆	DIPISNIRRVIAQRL
PDC-E2 ₆₂₉₋₆₄₃	AQWLAEFRKYLEKPI
PDC-E2 ₈₀₋₉₄	SPGRRYYSLPPHQKV
PDC-E2 ₃₅₃₋₃₆₇	GRVFSPLAKKLAVE
PDC-E2 ₅₃₅₋₅₄₉	ETIANDVVSLATKAR

10

20

30

【0249】

＜落葉状天疱瘡（PF）および尋常性天疱瘡（PV）関連の抗原＞

PFおよびPV関連の抗原は、限定されないが、デスモグレイン3（DG3）及び／又はデスモグレイン1（DG1）に由来する抗原を含む。限定しない例は、表10にリストされる抗原の他に、それら各々の同等物及び／又は組み合わせも含む。

【0250】

【表 6 - 1】

表 10.

ペプチド	
DG1 ₂₁₆₋₂₂₉	GEIRTMNNFLDREI
DG3 ₉₇₋₁₁₁	FGIFVVDKNTGDINI
DG3 ₂₅₁₋₂₆₅	CECNIKVKDVNDNFP
DG3 ₃₅₁₋₃₆₅	NKAEFHQSVISRYRV
DG3 ₄₅₃₋₄₆₇	DSTFIVNKTITAEVL
DG3 ₅₄₀₋₅₅₄	SITTLNATSALLRAQ
DG3 ₂₈₀₋₂₉₄	ILSSELLRFQVTDLD
DG3 ₃₂₆₋₃₄₀	EGILKVVKALDYEQL
DG3 ₃₆₇₋₃₈₁	STPVTIQVINVREGI
DG3 ₁₃₋₂₇	AIFVVVILVHGELRI
DG3 ₃₂₃₋₃₃₇	RTNEGILKVVKALDY
DG3 ₄₃₈₋₄₅₂	DSKTAEIKFVKNMNR
DG1 ₄₈₋₆₂	KREWIKFAAACREGE
DG1 ₂₀₆₋₂₂₂	MFIINRNTGEIRTMN
DG1 ₃₆₃₋₃₇₇	SQYKLKAS AISVTVL
DG1 ₃₋₁₇	WSFFRVVAMLFIFLV
DG1 ₁₉₂₋₂₀₆	SKIAFKIIRQE PSDS
DG1 ₃₂₆₋₃₄₀	TNVGILKVVKPLDYE
DG1 ₁₋₁₅	MDWSFFRVVAMLFIF

10

20

30

40

【 0 2 5 1】

50

【表 6－2】

DG1 ₃₅₋₄₉	KNGTIKWHISIRRQKR
DG1 ₃₂₅₋₃₃₉	RTNVGILKVVKPLDY

【0252】

＜視神経脊髄炎スペクトル障害（NMO）関連の抗原＞

NMO関連の抗原は、限定されないが、AQP4またはアクアポリン4に由来する抗原を含む。限定しない例は、表11にリストされる抗原の他に、それら各々の同等物及び／又は組み合わせも含む。

10

【0253】

【表7】

表11.

ペプチド	
AQP4 ₁₂₉₋₁₄₃	GAGILYLVTPPSVVG
AQP4 ₂₈₄₋₂₉₈	RSQVETDDLILKPGV
AQP4 ₆₃₋₇₆	EKPLPVDMVLISLC
AQP4 ₁₂₉₋₁₄₃	GAGILYLVTPPSVVG
AQP4 ₃₉₋₅₃	TAEFLAMLIFVLLSL

20

【0254】

＜関節炎関連の抗原＞

関節炎関連の抗原は、限定されないが、熱ショックタンパク質、免疫グロブリン結合タンパク質、ヘテロ核RNP、アネキシンV、カルパスタチン、II型コラーゲン、グルコース-6-リン酸イソメラーゼ、伸長因子ヒト軟骨gp39、マンノース結合レクチン、シトルリン化ビメンチン、II型コラーゲン、フィブリノゲン、アルファエノラーゼ、抗カルバミル化タンパク質（抗CarP）、IV型ペプチジルアルギニンデイミナーゼ（PAD4）、BRA F、フィブリノゲンガンマ鎖、インター-アルファトリプシン阻害剤重鎖H1、α1-アンチトリプシン、血漿プロテアーゼC1阻害剤、ゲルゾリン、アルファ1-B糖タンパク質、セルロプラスミン、インター-アルファトリプシン阻害剤重鎖H4、補体因子H、α2マクログロブリン、血清アミロイド、C反応性タンパク質、血清アルブミン、フィブログエンベータ鎖、セロトランスフェリン、α2-HS糖タンパク質、ビメンチン、補体C3、またはそれら各々のフラグメントまたは同等物に由来する抗原を含む。

40

【0255】

＜アレルギー喘息関連の抗原＞

アレルギー喘息関連の抗原は、限定されないが、DERP1およびDERP2に由来する抗原を含む。限定しない例は、表12にリストされる抗原の他に、それら各々の同等物及び／又は組み合わせも含む。

【0256】

50

【表 8】

表 1 2.

ペプチド	
DERP-1 ₁₆₋₃₀	LRQMRTVTPIRMQGG
DERP-1 ₁₇₁₋₁₈₅	AVNIVGYSNAQGVDY
DERP-1 ₁₁₀₋₁₂₄	RFGISNYCQIYPPNV
DERP-2 ₂₆₋₄₀	PCIIHRGKPFQLEAV
DERP-2 ₁₀₇₋₁₂₁	TVKVMGDDGVLACAI

10

【0 2 5 7】

<炎症性腸疾患関連の抗原>

炎症性腸疾患関連の抗原は、限定されないが、クローン病関連の抗原および潰瘍性大腸炎関連の抗原を含む。幾つかの実施形態では、炎症性腸疾患関連の抗原は、限定されないが、バクテロイデスインテグラーゼ、フラゲリン、フラジェリン 2（Fla-2 / Fla-X）、または特徴づけられていない大腸菌タンパク質（Y I D X）に由来する抗原を含む。限定しない例は、表 1 3 にリストされる抗原の他に、それら各々の同等物及び／又は組み合わせも含む。

20

【0 2 5 8】

【表 9 - 1】

表 13.

ペプチド	
バクテロイデスインテグラーゼ抗原 183-197	EAINQGYMHADAYPF
バクテロイデスインテグラーゼ抗原 146-160	KDLTYTFLRDFEQYL
バクテロイデスインテグラーゼ抗原 175-189	RQLRTLNEAINQGY
バクテロイデスインテグラーゼ抗原 1- 15	MDKIRYRLVYNRQNT
バクテロイデスインテグラーゼ抗原 183-197	EAINQGYMHADAYPF
バクテロイデスインテグラーゼ抗原 30-44	LNQRKIYLLKTNVYLK
バクテロイデスインテグラーゼ抗原 70-84	EYILYLQGIELGYWK
バクテロイデスインテグラーゼ抗原 337-351	TCATLLIHQGVAITT
バクテロイデスインテグラーゼ抗原 171-185	AKHMRQLRTLNEAI
バクテロイデスインテグラーゼ抗原 4- 18	IRYRLVYNRQNTLNR
バクテロイデスインテグラーゼ抗原 256-270	ENFIRINGKRWLYFK
Fla-2/Fla-X ₃₆₆₋₃₈₀	TGAAATYAIISIADA
Fla-2/Fla-X ₁₆₄₋₁₇₈	NATFSMDQLKFGDTI
Fla-2/Fla-X ₂₆₁₋₂₇₅	DRTVVSSIGAYKLIQ
Fla-2/Fla-X ₁₋₁₅	MVVQHNLRAMNSNRM

【 0 2 5 9 】

10

20

30

40

50

【表 9 - 2】

Fla-2/Fla-X ₅₁₋₆₅	KMRKQIRGLSQASLN
Fla-2/Fla-X ₂₆₉₋₂₈₃	GAYKLIQKELGLASS
Fla-2/Fla-X ₄₋₁₈	QHNLRAMNSNRMLGI
Fla-2/Fla-X ₂₇₁₋₂₈₅	YKLIQKELGLASSIG
YIDX ₇₈₋₉₂	ADDIVKMLNDPALNR
YIDX ₉₃₋₁₀₇	HNIQVADDARFVLNA
YIDX ₉₈₋₁₁₂	ADDARFVLNAGKKKF
YIDX ₂₃₋₃₇	GCISYALVSHTAKGS
YIDX ₇₈₋₉₂	ADDIVKMLNDPALNR
YIDX ₁₉₅₋₂₀₉	LPVTVTLDIITAPLQ
YIDX ₂₂₋₃₆	SGCISYALVSHTAKG
YIDX ₈₀₋₉₄	DIVKMLNDPALNRHN
YIDX ₁₀₁₋₁₁₅	ARFVLNAGKKKFTGT

10

20

【0260】

全身性エリテマトーデス（SLE）関連する抗原

SLEに関連する抗原としては、限定されないが、H4、H2B、H1'、dsDNA、RNP、Smith（Sm）、シェーグレン症候群関連の抗原（SSA）／Ro、シェーグレン症候群関連の抗原B（SS-B）／La、および／またはヒストンに由来するものが挙げられる。いくつかの実施形態では、SS-Aとしては、限定されないがRO60とRO52が挙げられる。いくつかの実施形態では、ヒストンとしては、限定されないがH4、H2B、H1'が挙げられる。非限定的な例としては、表14に列挙されるものとその各々の同等物および／または組み合わせが挙げられる。

30

【0261】

【表 10】

表 14.

ペプチド	
H4 ₇₁₋₉₄	TYTEHAKRKTVTAMDVVYALKRQG
H4 ₇₄₋₈₈	EHAKRKTVTAMDVVY
H4 ₇₆₋₉₀	AKRKTVTAMDVVYAL
H4 ₇₅₋₈₉	HAKRKTVTAMDVVYA
H4 ₇₈₋₉₂	RKTVTAMDVVYALKR
H4 ₈₀₋₉₄	TVTAMDVVYALKRQ
H2B ₁₀₋₂₄	PKKGSKKAVTKAQKK
H2B ₁₆₋₃₀	KAVTKAQKKDGKKRK
H1' ₂₂₋₄₂	STDHPKYSDMIVAAIQAEKNR
H1' ₂₇₋₄₁	KYSDMIVAAIQAEKN

10

20

【0262】

アテローム性動脈硬化症に関連する抗原

アテローム性動脈硬化症に関連する抗原としては、限定されないが、アポリポタンパク質 B (ApoB) あるいはアポリポタンパク質 E (ApoE) に由来するものが挙げられる。非限定的な例としては、表 15 に列挙されるものとその各々の同等物および／または組み合わせが挙げられる。

30

【0263】

【表 1 1】

表 15.

ペプチド	
ApoB ₃₅₀₁₋₃₅₁₆	SQEYSGSVANEANVY
ApoB ₁₉₅₂₋₁₉₆₆	SHSLPYESSISTALE
ApoB ₉₇₈₋₉₉₃	TGAYSNASSTESASY
ApoB ₃₄₉₈₋₃₅₁₃	SFLSQEYSGSVANEA
ApoB _{210A}	KTTKQSFDLSVKAQYKKNKH
ApoB _{210B}	KTTKQSFDLSVKAQY
ApoB _{210C}	TTKQSFDLSVKAQYK

10

20

【0 2 6 4】

慢性閉塞性肺疾患（COPD）および／または気腫に関連する抗原

COPDおよび／または気腫に関連する抗原としては、限定されないが、エラスチンに由来するものが挙げられる。非限定的な例としては、表 1 6 に列挙されるものとその各々の同等物および／または組み合わせが挙げられる。

【0 2 6 5】

【表 1 2】

表 16.

ペプチド	
elastin ₈₉₋₁₀₃	GALVPGGVADAAAAY
elastin ₆₉₈₋₇₁₂	AAQFGLVGAAGLGGL
elastin ₈₋₂₂	APRPGVLLLLLSILH
elastin ₉₄₋₁₀₈	GGVADAAAAYKAAKA
elastin ₁₃₋₂₇	VLLLLLSILHPSRPG
elastin ₆₉₅₋₇₀₉	AAKAAQFGLVGAAGL
elastin ₅₆₃₋₅₇₇	VAAKAQLRAAAGLGA
elastin ₅₅₈₋₅₇₂	KSAAKVAAKAQLRAA
elastin ₆₉₈₋₇₁₂	AAQFGLVGAAGLGGL
elastin ₅₆₆₋₅₈₀	KAQLRAAAGLGAGIP
elastin ₆₄₅₋₆₅₉	VP GALAAAKAAKYGA

10

20

【0 2 6 6】

乾癬に関連する抗原

乾癬に関連する抗原としては、限定されないが、以下の表 1 7 に列挙されるものとその同等物および／または組み合わせが挙げられる。他の非限定的な典型的な乾癬に関連する抗原は、ヒト *adami* s 様タンパク質 5 (ATL5)、カテリシジン抗菌性ペプチド (CAP18)、および／または ADAMTS 様タンパク質 5 (ADMTSL5) に由来することがある。

30

【0 2 6 7】

【表 1 3】

表 17.

ペプチド	
Cap18 ₆₄₋₇₈	RPTMDGDPDTPKPV
Cap18 ₃₄₋₄₈	SYKEAVLRAIDGINQ
Cap18 ₄₇₋₆₁	NQRSSDANLYRLDL
Cap18 ₁₅₁₋₁₆₅	KRIVQRIKDFLRNLV
Cap18 ₁₄₉₋₁₆₃	EFKRIVQRIKDFLRN
Cap18 ₁₅₂₋₁₆₆	RIVQRIKDFLRNLVP
Cap18 ₁₃₁₋₁₄₅	RFALLGDFFRKSKEK
Cap18 ₂₄₋₃₈	QRIKDFLRNLVPRTE
ADMTSL5 ₂₄₅₋₂₅₉	DGRYVLNGHWVSP
ADMTSL5 ₂₆₇₋₂₈₁	THVVYTRDTGPQETL
ADMTSL5 ₃₇₂₋₃₈₆	RLLHYCGSDFVFQAR
ADMTSL5 ₂₈₉₋₃₀₃	HDLLLQVLLQEPNPG
ADMTSL5 ₃₉₆₋₄₁₀	ETRYEVRIQLVYKNR
ADMTSL5 ₄₃₃₋₄₄₇	HRDYLMVQRLVSPD
ADMTSL5 ₁₄₂₋₁₅₆	EGHAFYHSFGRVLDG
ADMTSL5 ₂₃₆₋₂₅₀	RNHLALMGGDGRYVL
ADMTSL5 ₃₀₁₋₃₁₅	NPGIEFEFWLPRERY
ADMTSL5 ₂₀₃₋₂₁₇	VQRVFRDAGAFAGYW
ADMTSL5 ₄₀₄₋₄₁₈	QLVYKNRSPLRAREY

【0 2 6 8】

自己免疫性肝炎に関連する抗原

自己免疫性肝炎に関連する抗原としては、限定されないが、以下の表 1 8 に列挙されるものとその同等物および／または組み合わせが挙げられる。他の非限定的な典型的な自己免疫性肝炎に関連する抗原は、溶解可能なミクロソームチトクロム P 4 5 0 I I D 6 (C Y P 2 D 6) および／または肝臓抗原 (S L A) に由来することがある。

【0 2 6 9】

【表 1 4 - 1】

表 18.

ペプチド	
CYP2D6 ₁₉₃₋₂₀₇	RRFEYDDPRFLRLLD
CYP2D6 ₇₆₋₉₀	TPVVVLNGLAAVREA
CYP2D6 ₂₉₃₋₃₀₇	ENLRIVVADLFSAGM
CYP2D6 ₃₁₃₋₃₃₂	TLAWGLLLMILHPDVQRRVQ
CYP2D6 ₃₉₃₋₄₁₂	TTLITNLSSVLKDEAVWEKP
CYP2D6 ₁₉₉₋₂₁₃	DPRFLRLLDLAQEGL
CYP2D6 ₄₅₀₋₄₆₄	RMELFLFFTSLQHF
CYP2D6 ₃₀₁₋₃₁₅	DLFSAGMVTSTTLA
CYP2D6 ₄₅₂₋₄₆₆	ELFLFFTSLQHFSF
CYP2D6 ₅₉₋₇₃	DQLRRRFGDVFSLQL
CYP2D6 ₁₃₀₋₁₄₄	EQRRFSVSTLRNLGL
CYP2D6 ₁₉₃₋₂₁₂	RRFEYDDPRFLRLLDLAQEG
CYP2D6 ₃₀₅₋₃₂₄	AGMVTSTTLAWGLLLMILH
CYP2D6 ₁₃₁₋₁₄₅	QRRFSVSTLRNLGLG
CYP2D6 ₂₁₆₋₂₃₀	ESGFLREVLNAVPL
CYP2D6 ₂₃₈₋₂₅₂	GKVLRFQKAFLTQLD
CYP2D6 ₁₉₉₋₂₁₃	DPRFLRLLDLAQEGL
CYP2D6 ₂₃₅₋₂₅₂	GKVLRFQKAFLTQLD
CYP2D6 ₂₉₃₋₃₀₇	ENLRIVVADLFSAGM
CYP2D6 ₃₈₁₋₃₉₅	DIEVQGFRIPKGTTL
CYP2D6 ₄₂₉₋₄₄₃	KPEAFLPFSAGRRAC
SLA ₃₃₄₋₃₄₈	YKKLLKERKEMFSYL
SLA ₁₉₆₋₂₁₀	DELRTDLKAVEAKVQ

【0 2 7 0】

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 2】

SLA ₁₁₅₋₁₂₉	NKITNSLVLDIIKLA
SLA ₃₇₃₋₃₈₆	NRLDRCLKAVRKER
SLA ₁₈₆₋₁₉₇	LIQQGARVGRID
SLA ₃₁₇₋₃₃₁	SPSLDVLITLLSLGS
SLA ₁₇₁₋₁₈₅	DQKSCFKSMITAGFE
SLA ₄₁₇₋₄₃₁	YTFRGFMSHTNNYPC
SLA ₃₅₉₋₃₇₃	YNERLLHTPHNPISL
SLA ₂₁₅₋₂₂₉	DCILCIHSTTSCFAP
SLA ₁₁₁₋₁₂₅	SSLNKKITNSLVLDI
SLA ₁₁₀₋₁₂₄	GSSLNKKITNSLVLD
SLA ₂₉₉₋₃₁₃	NDSFIQEISKMYPGR
SLA ₃₄₂₋₃₅₆	KEMFSYLSNQIKKLS
SLA ₄₉₋₆₃	STLELFLHELAIMDS
SLA ₁₁₉₋₁₃₃	NSLVLDIIKLAGVHT
SLA ₂₆₀₋₂₇₄	SKCMHLLIQQGARVGR
SLA ₂₆₋₄₀	RSHEHLIRLLLEK GK
SLA ₈₆₋₁₀₀	RRHYRFIHGIGRSGD
SLA ₃₃₁₋₃₄₅	SNGYKKLLKERKEMF

10

20

30

【0 2 7 1】

ブドウ膜炎に関連する抗原

40

ブドウ膜炎に関連する抗原としては、限定されないが、以下の表 1 9 に列挙されるものとその同等物および／または組み合わせが挙げられる。他の非限定的な典型的なブドウ膜炎に関連する抗原は、アレスチン、ヒト網膜の S 抗原、および／または光受容体間レチノイド結合タンパク質（IRBP）に由来することがある。

【0 2 7 2】

【表 15】

表 19.

ペプチド	
アレスチン ₁₉₉₋₂₁₃	QFFMSDKPLHLAVSLN
アレスチン ₇₇₋₉₁	DVIGLTFRRDLYFSR
アレスチン ₂₅₀₋₂₆₄	NVVLYSDDYYVKPVA
アレスチン ₁₇₂₋₁₈₆	SSVRLIRKVQHAPL
アレスチン ₃₅₄₋₃₆₈	EVPFRLMHPQPEDPA
アレスチン ₂₃₉₋₂₅₃	KKIKAFVEQVANVVL
アレスチン ₁₀₂₋₁₁₆	STPTKLQESLLKKLG
アレスチン ₅₉₋₇₃	KKVYVTLTCAFRYGQ
アレスチン ₂₈₀₋₂₉₄	KTLTLLPLLANNRER
アレスチン ₂₉₁₋₃₀₆	NRERRGIALDGKIKHE
アレスチン ₁₉₅₋₂₀₉	EAAWQFFMSDKPLHL
アレスチン ₂₀₀₋₂₁₄	QFFMSDKPLHLAVSL

10

20

30

【0273】

シェーグレン症候群に関連する抗原

シェーグレン症候群に関連する抗原としては、限定されないが、以下の表 20 に列挙されるものとその同等物および／または組み合わせが挙げられる。他の非限定的な典型的なシェーグレン症候群に関連する抗原は、(SS-A) / Ro、(SS-B) / La、RO60、RO52、および／またはムスカリン受容体 3 (MR3) に由来することがある。

【0274】

【表 16-1】

表 20.

ペプチド	
RO60 ₁₂₇₋₁₄₁	TFIQFKKDLKESMKC
RO60 ₅₂₃₋₅₃₇	DTGALDVIRNFTLDM
RO60 ₂₄₃₋₂₅₇	EVIHLIEEHRLVREH
RO60 ₄₈₄₋₄₉₈	REYRKKMDIPAKLIV
RO60 ₃₄₇₋₃₆₁	EEILKALDAAFYKTF
RO60 ₃₆₉₋₃₈₃	KRFLLAVDVSASMNQ
RO60 ₄₂₆₋₄₄₀	TDMTLQQVLMAMSQI
RO60 ₂₆₇₋₂₈₁	EVWKALLQEMPLTAL
RO60 ₁₇₈₋₁₉₂	SHKDLLRLSHLKPSS
RO60 ₃₅₈₋₃₇₂	YKTFKTVEPTGKRFL
RO60 ₂₂₁₋₂₃₅	ETEKLLKYLEAVEKV
RO60 ₃₁₈₋₃₃₂	RIHPFHILIALETYK
RO60 ₄₀₇₋₄₂₁	EKDSYVVAFSDEMVP
RO60 ₄₅₉₋₄₇₃	TPADVFIIVFTDNETF
RO60 ₅₁₋₆₅	QKLGLENAEALIRLI
RO60 ₃₁₂₋₃₂₆	KLLKKARIHPFHILI
LA ₂₄₁₋₂₅₅	DDQTCREDLHILFSN
LA ₁₀₁₋₁₁₅	TDEYKNDVKNRSVYI
LA ₁₅₃₋₁₆₇	SIFVVFDIESAKKF
LA ₁₇₈₋₁₉₂	TDLLILFKDDYFAKK
LA ₁₉₋₃₃	HQIEYYFGDFNLPRD
LA ₃₇₋₅₁	KEQIKLDEGWVPLEI
LA ₁₃₃₋₁₄₇	DKGQVLNIQMRRTLH

10

20

30

40

【0275】

50

【表 1 6 - 2】

LA ₅₀₋₆₄	EIMIKFNRLNRLTTD
LA ₃₂₋₄₆	RDKFLKEQIKLDEGW
LA ₁₅₃₋₁₆₇	SIFVVFDIESAKKF
LA ₈₃₋₉₇	SEDKTKIRRSPSKPL
LA ₁₃₆₋₁₅₀	QVLNIQMRRTLHKAF
LA ₂₉₇₋₃₁₁	RNKEVTWEVLEGEVE
LA ₅₉₋₇₃	NRLTTDFNVIVEALS
LA ₁₅₁₋₁₆₅	KGSIFVVFDIESAK
LA ₈₆₋₁₀₀	KTKIRRSPSKPLPEV
LA ₁₅₄₋₁₆₈	IFVVFDIESAKKFV

10

20

【0 2 7 6】

強皮症に関連する抗原

強皮症に関連する抗原としては、限定されないが、以下の表 2 1 に列挙されるものとその同等物および／または組み合わせが挙げられる。非限定的な典型的な強皮症に関連する抗原は、セントロメア自己抗原セントロメアタンパク質 C (CENP-C)、DNA トポイソメラーゼ I (TOP1)、および／または RNA ポリメラーゼ III に由来すること

30

【0 2 7 7】

【表 17】

表 21.

ペプチド	
TOP1 ₃₄₆₋₃₆₀	KERIANFKIEPPGLF
TOP1 ₄₂₀₋₄₃₄	QGSIKYIMLNPSSRI
TOP1 ₇₅₀₋₇₆₄	QREKFAWAIDMADED
TOP1 ₄₁₉₋₄₃₃	IQGSIKYIMLNPSSR
TOP1 ₅₉₁₋₆₀₅	YNASITLQQQLKELT
TOP1 ₆₉₅₋₇₀₉	EQLMKLEVQATDREE
TOP1 ₃₀₅₋₃₁₉	SQYFKAQTEARKQMS
TOP1 ₃₄₆₋₃₆₀	KERIANFKIEPPGLF
TOP1 ₄₁₉₋₄₃₃	IQGSIKYIMLNPSSR
TOP1 ₄₂₅₋₄₃₉	YIMLNPSSRIKGEKD
TOP1 ₆₁₄₋₆₂₈	KILSYNRANRAVAIL
CENP-C ₂₉₇₋₃₁₁	KLIEDEFIIDESDQS
CENP-C ₈₅₇₋₈₇₁	KVYKTLDTPPFFSTGK
CENP-C ₈₈₇₋₉₀₁	QDILVFYVNFGLLC
CENP-C ₂₁₂₋₂₂₆	KVMLKKIEIDNKVSD
CENP-C ₆₄₃₋₆₅₇	EDNIMTAQNVPLKPQ
CENP-C ₈₃₂₋₈₄₆	TREILMDLVRPQDT
CENP-C ₁₆₇₋₁₈₁	TSVSQNVIPSSAQKR
CENP-C ₂₄₆₋₂₆₀	RIRDSEYEIQRQAKK
CENP-C ₈₄₆₋₈₆₀	TYQFFVKHGEKLVYK
CENP-C ₁₄₉₋₁₆₃	DEEFYLSVGSPSVLL
CENP-C ₈₃₃₋₈₄₇	REILMDLVRPQDTY
CENP-C ₈₄₇₋₈₆₁	YQFFVKHGEKLVYKT

10

20

30

40

【0278】

50

抗リン脂質抗体症候群に関連する抗原

抗リン脂質抗体症候群に関連する抗原としては、限定されないが、以下の表 2 2 に列挙されるものとその同等物および／または組み合わせが挙げられる。非限定的な典型的な抗リン脂質抗体症候群に関連する抗原は、 β -2-糖タンパク質 1 (B G 2 P 1 または A P O H) に由来することがある。

【 0 2 7 9 】

【表 1 8】

表 22.

ペプチド	
APOH ₂₃₅₋₂₄₉	HDGYSLDGPEEIECT
APOH ₃₀₆₋₃₂₀	KCSYTEDAQCIDGTI
APOH ₂₃₇₋₂₅₁	GYSLDGPEEIECTKL
APOH ₂₉₅₋₃₀₉	KVSFFCKNKEKKCSY
APOH ₂₈₋₄₂	DLPFSTVVPLKTFYE
APOH ₁₇₃₋₁₈₇	ECLPQHAMFGNDTIT
APOH ₂₆₄₋₂₇₈	CKVPVKKATVVYQGE
APOH ₂₉₅₋₃₀₉	KVSFFCKNKEKKCSY
APOH ₄₉₋₆₃	YSCKPGYVSRGGMRK
APOH ₂₆₉₋₂₈₃	KKATVVYQGERVKIQ
APOH ₂₉₅₋₃₀₉	KVSFFCKNKEKKCSY
APOH ₃₂₁₋₃₅₅	EVPKCFKEHSSLAFW
APOH ₃₂₂₋₃₃₆	VPKCFKEHSSLAFWK
APOH ₃₂₄₋₃₃₈	KCFKEHSSLAFWKTD

【 0 2 8 0 】

A N C A 関連血管炎に関連する抗原

A N C A 関連血管炎に関連する抗原としては、限定されないが、以下の表 2 3 に列挙されるものとその同等物および／または組み合わせが挙げられる。非限定的な典型的な A N C A 関連血管炎に関連する抗原は、ミエロペルオキシダーゼ (M P O)、プロテイナーゼ (P R T N 3)、あるいは細菌の透過因子 (B P I) に由来することがある。

【 0 2 8 1 】

【表 19】

表 23.

ペプチド	
MPO ₅₀₆₋₅₂₀	QPFMFRLDNRYQPME
MPO ₃₀₂₋₃₁₆	RIKNQADCIPFFRSC
MPO ₇₋₂₁	SSLRCMVDLGPCWAG
MPO ₆₈₉₋₇₀₃	QQRQALAQISLPRII
MPO ₂₄₈₋₂₆₂	RSLMFMQWGQLLDHD
MPO ₄₄₄₋₄₅₈	QEARKIVGAMVQIIT
MPO ₅₁₃₋₅₂₇	DNRYQPMENPRVPL
MPO ₉₇₋₁₁₁	ELLSYFKQPVAATRT
MPO ₆₁₆₋₆₃₀	QLGTVLRNLKLARKL
MPO ₄₆₂₋₄₇₆	YLPLVLGPTAMRKYL
MPO ₆₁₇₋₆₃₁	LGTVLRNLKLARKLM
MPO ₇₁₄₋₇₂₈	KNNIFMSNSYPRDFV
PRTN ₃₄₄₋₅₈	SLQMRGNPGSHFCGG
PRTN ₃₂₃₄₋₂₄₈	TRVALYVDWIRSTLR
PRTN ₃₅₉₋₇₃	TLIHPSFVLTAACHL
PRTN ₃₁₁₇₋₁₃₁	NDVLLIQLSSPANLS
PRTN ₃₁₆₄₋₁₇₈	DPPAQVLQELNVTVV
PRTN ₃₇₁₋₈₅	HCLRDIPQRLVNVVL
PRTN ₃₂₄₁₋₂₅₅	DWIRSTLRRVEAKGR
PRTN ₃₅₉₋₇₃	TLIHPSFVLTAACHL
PRTN ₃₁₈₃₋₁₉₇	RPHNICTFVPRRKAG
PRTN ₃₆₂₋₇₆	HPSFVLTAACHCLRDI
PRTN ₃₁₁₈₋₁₃₂	DVLLIQLSSPANLSA
PRTN ₃₂₃₉₋₂₅₃	YVDWIRSTLRRVEAK

10

20

30

40

【0282】

50

全身硬直症候群に関連する抗原

全身硬直症候群に関連する抗原は、限定されないが、その同等物および／またはの組み合わせと同様に、以下の表 24 に開示されたものを含む。非限定的な典型的な全身硬直症候群に関連する抗原は、グルタミン酸デカルボキシラーゼ（GAD）に由来することがある。いくつかの実施形態では、GAD としては、限定されないが、GAD 65 が挙げられる。

【0283】

【表 20】

表 24.

ペプチド	
GAD ₂₁₂₋₂₂₆	EYVTLKKMREIIGWP
GAD ₅₅₅₋₅₆₉	NFFRMVISNPAATHQ
GAD ₂₉₇₋₃₁₁	DSVILIKCDERGKMI

10

【0284】

本開示の組成物では、組成物中には 1 ml 当たり約 0.001 mg—約 10 mg の総タンパク質量があることが企図されている。したがって、組成物中のタンパク質の濃度は、約、少なくとも約、あるいは多くても約 0.001、0.010、0.050、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10.0、50、および 100 μg/ml あるいは mg/ml 以上（あるいはそこから推論可能な任意の範囲）であり得る。このうち、約、少なくとも約、あるいは多くても約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、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% は、ペプチド/MHC/ナノ粒子複合体であることがある。

20

30

【0285】

本開示は、処置あるいは自己免疫反応または癌に関連する疾患または症状の発現に対する診断、処置、または予防的な治療を達成するためにペプチド/MHC/ナノ粒子複合体の投与を企図している。

40

【0286】

加えて、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第 4,554,101 号（Hopp）は、親水性に基づいて原発性のアミノ酸配列からのエピトープの同定と調製を教示している。Hopp で開示された方法を介して、当業者は、アミノ酸配列の内部からの潜在的なエピトープを識別し、その免疫原性を確認することができる。多くの科学的な出版物がアミノ酸配列（Chou & Fasman, 1974a, b; 1978a, b; 1979）の分析による二次構造の予測とエピトープの同定を扱っている。米国特許第 4,554,101 号における Hopp の教示を補足するために、必要に応じて上記のいずれかが使用されてもよい。

【0287】

50

他の抗原成分

ペプチド以外の分子は、MHC分子を備えた複合体中で抗原あるいは抗原フラグメントとして使用することができる。こうした分子としては、限定されないが、炭水化物、脂質、小分子などが挙げられる。炭水化物は様々な細胞の外側表面の主成分である。特定の炭水化物は様々な段階の分化に特有であり、こうした炭水化物は特異抗体によって認識されることが非常に多い。特徴的な炭水化物の発現は特定細胞タイプに制限することができる。子宮内膜と血清抗原に対する自己抗体応答は、子宮内膜症の一般的な特徴であることが分かっている。2-Heremans Schmidt糖タンパク質と炭酸脱水酵素を含む、過去同定された多くの抗原に対する子宮内膜症における血清自己抗体応答が記載されており、これは炭水化物エピトープに特異的である。

10

非限定的な典型的な抗原-MHC複合体

【0288】

ある実施形態では、抗原とMHCの特定の組み合わせは、特定の疾患の処置のために最適化されることがある。非限定的な例としては、限定されないが、以下の例が挙げられる：

【0289】

I型糖尿病の処置については、pMHC複合体の抗原は、以下の群：PPI₇₆₋₉₀ (K88S)、IGRP₁₃₋₂₅、GAD₅₅₅₋₅₆₇、GAD₅₅₅₋₅₆₇ (5571)、IGRP₂₃₋₃₅、B₂₄-C₃₆、PPI₇₆₋₉₀、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物の抗原に由来することがあり、pMHC複合体のMHCは、以下の群：HLA-DRB1*0401/DRA、HLA-DRB1*0301/DRA、あるいはこれらの各々のフラグメントまたは同等物のポリペプチドのすべてあるいは一部を含む。

20

【0290】

いくつかの実施形態では、pMHC複合体の抗原は：

- a) 糖尿病に関連する抗原、および以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する：プレプロインスリン (PPI)、膵島特異的なグルコース-6-ホスファターゼ (IGRP)、グルタミン酸デカルボキシラーゼ (GAD)、膵島細胞自己抗原-2 (ICA2)、インスリン、プロインスリン、あるいはその各々のフラグメントまたは各々の同等物；
- b) 多発性硬化症に関連する抗原、および以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する：ミエリン塩基性タンパク質、ミエリン関連糖タンパク質、ミエリン乏突起膠細胞タンパク質、プロテオリピドタンパク質、乏突起膠細胞ミエリンオリゴタンパク質、ミエリン関連乏突起膠細胞塩基性タンパク質、乏突起膠細胞特異タンパク質、熱ショックタンパク質、乏突起膠細胞特異タンパク質、NOGO A、糖タンパク質Po、末梢ミエリンタンパク質22、2'3'-環状ヌクレオチド3'-ホスホジエステラーゼ、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；
- c) セリアック病に関連する抗原、およびグリアジンあるいはそのフラグメントまたは同等物に由来する；
- d) 原発性胆汁性肝硬変に関連する抗原、およびPDC-E2あるいはそのフラグメントまたは同等物に由来する；
- e) 落葉状天疱瘡に関連する抗原および／または尋常性天疱瘡に関連する抗原、ならびに以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する：DG1、DG3、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；
- f) 視神経脊髄炎スペクトル障害に関連する抗原、およびAQP4あるいはそのフラグメントまたは同等物に由来する；
- g) 関節炎に関連する抗原、および以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する：熱ショックタンパク質、免疫グロブリン結合タンパク質、ヘテロ核RNP、アネキシンV、カルパスタチン、II型コラーゲン、グルコース-6-リン酸イソメラーゼ、延長因子ヒト軟骨gp39、マンノース結合レクチン、シトルリン化ビメンチン、II型コラーゲン、フィブリノゲン、アルファエノラーゼ、抗カルバミル化タンパク質 (抗CarP)、

30

40

50

4型ペプチジルアルギニンデイミナーゼ（PAD4）、BRAF、フィブリノゲン γ 鎖、インター α -トリプシン阻害剤重鎖H1、 α 1アンチトリプシン、血漿プロテアーゼC1インヒビター、ゲルゾリン、アルファ1-B糖タンパク質、セルロプラスミン、インター α -トリプシン阻害剤重鎖H4、補体因子H、 α 2マクログロブリン、血清アミロイド、C-反応性タンパク、血清アルブミン、フィブログエン（f i b r o g e n） β 鎖、セロトランスフェリン、 α 2-HS糖タンパク質、ビメンチン、補体C3、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；

h) アレルギー性喘息に関連する抗原、および以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する：DERP1、DERP2、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；

i) 炎症性腸疾患に関連する抗原、および以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する：フラゲリン、Fla-2、Fla-X、YIDX、バクテロイデスインテグラーゼ、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；

j) 全身性エリテマトーデスに関連する抗原、および以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する：二本鎖（ds）DNA、リボ核タンパク質（RNP）、Smith（Sm）、シェーグレン症候群関連抗原A（SSA）/Ro、シェーグレン症候群関連抗原B（SS-B）/La、RO60、RO52、ヒストン、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；

k) アテローム性動脈硬化症に関連する抗原、および以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する：ApoB、ApoE、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；

l) COPDに関連する抗原および／または気腫に関連する抗原、ならびにエラスチンあるいはそのフラグメントまたは同等物に由来する；

m) 乾癬に関連する抗原、および以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する：Cap18、ADMTSL5、ATL5、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；

n) 自己免疫性肝炎に関連する抗原、および以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する：CYP2D6、SLA、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；

o) ブドウ膜炎に関連する抗原、およびアレスチンあるいはそのフラグメントまたは同等物に由来する；

p) シェーグレン症候群に関連する抗原、および以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する：（SSA）/Ro（SS-B）、/La、MR3、RO60、RO52、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；

q) 強皮症に関連する抗原、および以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する：CENP-C、TOP1、RNAポリメラーゼIII、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；

r) 抗リン脂質抗体症候群に関連する抗原、およびAPOHあるいはそのフラグメントまたは同等物に由来する；

s) ANCA関連血管炎に関連する抗原、および以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する：MPO、PRTN3、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；あるいは、

t) 全身硬直症候群に関連する抗原、およびGADあるいはそのフラグメントまたは同等物に由来する。

【0291】

いくつかの実施形態では、pMHC複合体のMHCタンパク質は、古典的なMHCクラスIタンパク質、非古典的なMHCクラスIタンパク質、古典的なMHCクラスIIタンパク質、非古典的なMHCクラスIIタンパク質、MHC二量体（Fc融合）、MHC四量体、あるいはMHCタンパク質の多量体型のすべてあるいは一部を含み、MHCタンパク質は随意にノブ・イン・ホール（knob-in-hole）ベースのMHC-アルファFc/MHC-ベータFcヘテロ二量体あるいは多量体を含む。

【0292】

いくつかの実施形態では、pMHC複合体のMHCタンパク質は、以下の群のポリペプチドのすべてあるいは一部を含む：HLA-DR、HLA-DQ、HLA-DP、HLA

10

20

30

40

50

－A、HLA－B、HLA－C、HLA－E、HLA－F、HLA G、CD1d、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物。

【0293】

いくつかの実施形態では、pMHC複合体のMHCタンパク質は、以下の群のポリペプチドのすべてあるいは一部を含む：HLA－DR、HLA－DQ、HLA－DP、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物。

【0294】

いくつかの実施形態では、pMHC複合体のMHCタンパク質は、以下の群のポリペプチドのすべてあるいは一部を含む：HLA－DRB1／DRA、HLA－DRB3／DRA、HLA－DRB4／DRA、HLA－DRB5／DRA、HLA－DQA1／HLA－DQB1、HLA－DPB1／HLA－DPA1、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物。

【0295】

ある態様では、pMHC複合体は次のものを含む：

a) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する糖尿病に関連する抗原：hInsB₁₀₋₁₈、hIGRP₂₂₈₋₂₃₆、hIGRP₂₆₅₋₂₇₃、IGRP₂₀₆₋₂₁₄、hIGRP₂₀₆₋₂₁₄、NRP-A7、NRP-I4、NRP-V7、YAI／D^b、INSB₁₅₋₂₃、PPI₇₆₋₉₀(K88S)、IGRP₁₃₋₂₅、GAD₅₅₅₋₅₆₇、GAD₅₅₅₋₅₆₇(5571)、IGRP₂₃₋₃₅、B₂₄－C₃₆、PPI₇₆₋₉₀、INS-I9、TUM、G6Pase、プロインスリン_{L2-10}、プロインスリン_{L3-11}、プロインスリン_{L6-14}、プロインスリン_{B5-14}、プロインスリン_{B10-18}、プロインスリン_{B14-22}、プロインスリン_{B15-24}、プロインスリン_{B17-25}、プロインスリン_{B18-27}、プロインスリン_{B20-27}、プロインスリン_{B21-29}、プロインスリン_{B25-C1}、プロインスリン_{B27-C5}、プロインスリン_{C20-28}、プロインスリン_{C25-33}、プロインスリン_{C29-A5}、プロインスリン_{A1-10}、プロインスリン_{A2-10}、プロインスリン_{A12-20}、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；

b) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する多発性硬化症に関連する抗原：MOG₃₅₋₅₅、MOG₃₆₋₅₅、MAG₂₈₇₋₂₉₅、MAG₅₀₉₋₅₁₇、MAG₅₅₆₋₅₆₄、MBP₁₁₀₋₁₁₈、MOG₁₁₄₋₁₂₂、MOG₁₆₆₋₁₇₅、MOG₁₇₂₋₁₈₀、MOG₁₇₉₋₁₈₈、MOG₁₈₈₋₁₉₆、MOG₁₈₁₋₁₈₉、MOG₂₀₅₋₂₁₄、PLP₈₀₋₈₈、MAG₂₈₇₋₂₉₅、MAG₅₀₉₋₅₁₇、MAG₅₅₆₋₅₆₄、MOG₉₇₋₁₀₉、MOG₉₇₋₁₀₉(E107S)、MBP₈₉₋₁₀₁、PLP₁₇₅₋₁₉₂、PLP₉₄₋₁₀₈、MBP₈₆₋₉₈、PLP₅₄₋₆₈、PLP₂₄₉₋₂₆₃、MOG₁₅₆₋₁₇₀、MOG₂₀₁₋₂₁₅、MOG₃₈₋₅₂、MOG₂₀₃₋₂₁₇、PLP₂₅₀₋₂₆₄、MPB₁₃₋₃₂、MPB₈₃₋₉₉、MPB₁₁₁₋₁₂₉、MPB₁₄₆₋₁₇₀、MOG₂₂₃₋₂₃₇、MOG₆₋₂₀、PLP₈₈₋₁₀₂、PLP₁₃₉₋₁₅₄、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；

c) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来するセリアック病に関連する抗原：aGlia₅₇₋₆₈、aGlia₆₂₋₇₂、aGlia₂₁₇₋₂₂₉、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；

d) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する原発性胆汁性肝硬変に関連する抗原：PDC-E2₁₂₂₋₁₃₅、PDC-E2₂₄₉₋₂₆₂、PDC-E2₂₄₉₋₂₆₃、PDC-E2₆₂₉₋₆₄₃、PDC-E2₇₂₋₈₆、PDC-E2₃₅₃₋₃₆₇、PDC-E2₄₂₂₋₄₃₆、PDC-E2₆₂₉₋₆₄₃、PDC-E2₈₀₋₉₄、PDC-E2₃₅₃₋₃₆₇、PDC-E2₅₃₅₋₅₄₉、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；

e) 落葉状天疱瘡に関連する抗原および／または尋常性天疱瘡に関連する抗原：これらの各々は以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する：DG1₂₁₆₋₂₂₉、DG

10

20

30

40

50

3 9 7 - 1 1 1、D G 3 2 5 1 - 2 6 5、D G 3 4 4 1 - 4 5 5、D G 3 3 5 1 - 3 6 5、
D G 3 4 5 3 - 4 6 7、D G 3 5 4 0 - 5 5 4、D G 3 2 8 0 - 2 9 4、D G 3 3 2 6
- 3 4 0、D G 3 3 6 7 - 3 8 1、D G 3 1 3 - 2 7、D G 3 3 2 3 - 3 3 7、D G 3 4
3 8 - 4 5 2、D G 1 4 8 - 6 2、D G 1 2 0 6 - 2 2 2、D G 1 3 6 3 - 3 7 7、D G
1 3 - 1 7、D G 1 1 9 2 - 2 0 6、D G 1 3 2 6 - 3 4 0、D G 1 1 - 1 5、D G 1 3
5 - 4 9、D G 1 3 2 5 - 3 3 9、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；

f) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する視神経脊髄炎スペクトル障害に関
連する抗原：A Q P 4 1 2 9 - 1 4 3、A Q P 4 2 8 4 - 2 9 8、A Q P 4 6 3 - 7 6、
A Q P 4 1 2 9 - 1 4 3、A Q P 4 3 9 - 5 3、あるいはその各々のフラグメントまたは
同等物；

10

g) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来するアレルギー性喘息に関連する抗原
：D E R P 1 1 6 - 3 0、D E R P 1 1 7 1 - 1 8 5、D E R P 1 1 1 0 - 1 2 4、D E
R P - 2 2 6 - 4 0、D E R P - 2 1 0 7 - 1 2 1、あるいはその各々のフラグメント
または同等物；

h) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する炎症性腸疾患に関連する抗原：バ
クテロイデスインテグラーゼ抗原 1 8 3 - 1 9 7、バクテロイデスインテグラーゼ抗原 1
4 6 - 1 6 0、バクテロイデスインテグラーゼ抗原 1 7 5 - 1 8 9、バクテロイデスイン
テグラーゼ抗原 1 - 1 5、バクテロイデスインテグラーゼ抗原 1 8 3 - 1 9 7、バクテロ
イデスインテグラーゼ抗原 3 0 - 4 4、バクテロイデスインテグラーゼ抗原 7 0 - 8 4、
バクテロイデスインテグラーゼ抗原 3 3 7 - 3 5 1、バクテロイデスインテグラーゼ抗原
1 7 1 - 1 8 5、バクテロイデスインテグラーゼ抗原 4 - 1 8、バクテロイデスインテグ
ラーゼ抗原 2 5 6 - 2 7 0、F l a - 2 / F l a - X 3 6 6 - 3 8 0、F l a - 2 / F l a -
X 1 6 4 - 1 7 8、F l a - 2 / F l a - X 2 6 1 - 2 7 5、F l a - 2 / F l a -
X 1 - 1 5、F l a - 2 / F l a - X 5 1 - 6 5、F l a - 2 / F l a - X 2 6 9 - 2 8
3、F l a - 2 / F l a - X 4 - 1 8、F l a - 2 / F l a - X 2 7 1 - 2 8 5、Y I D
X 7 8 - 9 2、Y I D X 9 3 - 1 0 7、Y I D X 9 8 - 1 1 2、Y I D X 2 3 - 3 7、Y
I D X 7 8 - 9 2、Y I D X 1 9 5 - 2 0 9、Y I D X 2 2 - 3 6、Y I D X 8 0 - 9 4
、Y I D X 1 0 1 - 1 1 5、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；

20

i) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する全身性エリテマトーデスに関連す
る抗原：H 4 7 1 - 9 4、H 4 7 4 - 8 8、H 4 7 6 - 9 0、H 4 7 5 - 8 9、H 4 7 8
- 9 2、H 4 8 0 - 9 4、H 2 B 1 0 - 2 4、H 2 B 1 6 - 3 0、H 1 ' 2 2 - 4 2、H
1 ' 2 7 - 4 1、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；

30

j) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来するアテローム性動脈硬化症に関連す
る抗原：A p o B 3 5 0 1 - 3 5 1 6、A p o B 1 9 5 2 - 1 9 6 6、A p o B 9 7 8 -
9 9 3、A p o B 3 4 9 8 - 3 5 1 3、A p o B 2 1 0 A、A p o B 2 1 0 B、A p o B
2 1 0 C、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；

k) C O P Dに関連する抗原および／または気腫に関連する抗原：これらの各々は以下の
群の1つ以上から選択された抗原に由来する：エラスチン 8 9 - 1 0 3、エラスチン 6 9
8 - 7 1 2、エラスチン 8 - 2 2、エラスチン 9 4 - 1 0 8、エラスチン 1 3 - 2 7、エ
ラスチン 6 9 5 - 7 0 9、エラスチン 5 6 3 - 5 7 7、エラスチン 5 5 8 - 5 7 2、エラ
スチン 6 9 8 - 7 1 2、エラスチン 5 6 6 - 5 8 0、エラスチン 6 4 5 - 6 5 9、あるい
はその各々のフラグメントまたは同等物；

40

l) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する乾癬に関連する抗原：C a p 1 8
6 4 - 7 8、C a p 1 8 3 4 - 4 8、C a p 1 8 4 7 - 6 1、C a p 1 8 1 5 1 - 1 6 5
、C a p 1 8 1 4 9 - 1 6 3、C a p 1 8 1 5 2 - 1 6 6、C a p 1 8 1 3 1 - 1 4 5、
C a p 1 8 2 4 - 3 8、A D M T S L 5 2 4 5 - 2 5 9、A D M T S L 5 2 6 7 - 2 8 1
、A D M T S L 5 3 7 2 - 3 8 6、A D M T S L 5 2 8 9 - 3 0 3、A D M T S L 5 3 9
6 - 4 1 0、A D M T S L 5 4 3 3 - 4 4 7、A D M T S L 5 1 4 2 - 1 5 6、A D M T
S L 5 2 3 6 - 2 5 0、A D M T S L 5 3 0 1 - 3 1 5、A D M T S L 5 2 0 3 - 2 1 7
、A D M T S L 5 4 0 4 - 4 1 8、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；

50

m) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する自己免疫性肝炎に関連する抗原：

(CYP2D6)₁₉₃₋₂₀₇、CYP2D6₇₆₋₉₀、CYP2D6₂₉₃₋₃₀₇、CYP2D6₃₁₃₋₃₃₂、CYP2D6₃₉₃₋₄₁₂、CYP2D6₁₉₉₋₂₁₃、CYP2D6₄₅₀₋₄₆₄、CYP2D6₃₀₁₋₃₁₅、CYP2D6₄₅₂₋₄₆₆、CYP2D6₅₉₋₇₃、CYP2D6₁₃₀₋₁₄₄、CYP2D6₁₉₃₋₂₁₂、CYP2D6₃₀₅₋₃₂₄、CYP2D6₁₃₁₋₁₄₅、CYP2D6₂₁₆₋₂₃₀、CYP2D6₂₃₈₋₂₅₂、CYP2D6₁₉₉₋₂₁₃、CYP2D6₂₃₅₋₂₅₂、CYP2D6₂₉₃₋₃₀₇、CYP2D6₃₈₁₋₃₉₅、CYP2D6₄₂₉₋₄₄₃、SLA₃₃₄₋₃₄₈、SLA₁₉₆₋₂₁₀、SLA₁₁₅₋₁₂₉、SLA₃₇₃₋₃₈₆、SLA₁₈₆₋₁₉₇、SLA₃₁₇₋₃₃₁、SLA₁₇₁₋₁₈₅、SLA₄₁₇₋₄₃₁、SLA₃₅₉₋₃₇₃、SLA₂₁₅₋₂₂₉、SLA₁₁₁₋₁₂₅、SLA₁₁₀₋₁₂₄、SLA₂₉₉₋₃₁₃、SLA₃₄₂₋₃₅₆、SLA₄₉₋₆₃、SLA₁₁₉₋₁₃₃、SLA₂₆₀₋₂₇₄、SLA₂₆₋₄₀、SLA₈₆₋₁₀₀、SLA₃₃₁₋₃₄₅、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；

n) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来するブドウ膜炎に関連する抗原：アレスチン₁₉₉₋₂₁₃、アレスチン₇₇₋₉₁、アレスチン₂₅₀₋₂₆₄、アレスチン₁₇₂₋₁₈₆、アレスチン₃₅₄₋₃₆₈、アレスチン₂₃₉₋₂₅₃、アレスチン₁₀₂₋₁₁₆、アレスチン₅₉₋₇₃、アレスチン₂₈₀₋₂₉₄、アレスチン₂₉₁₋₃₀₆、アレスチン₁₉₅₋₂₀₉、アレスチン₂₀₀₋₂₁₄、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；

o) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来するシェーグレン症候群に関連する抗原：RO60₁₂₇₋₁₄₁、RO60₅₂₃₋₅₃₇、RO60₂₄₃₋₂₅₇、RO60₄₈₄₋₄₉₈、RO60₃₄₇₋₃₆₁、RO60₃₆₉₋₃₈₃、RO60₄₂₆₋₄₄₀、RO60₂₆₇₋₂₈₁、RO60₁₇₈₋₁₉₂、RO60₃₅₈₋₃₇₂、RO60₂₂₁₋₂₃₅、RO60₃₁₈₋₃₃₂、RO60₄₀₇₋₄₂₁、RO60₄₅₉₋₄₇₃、RO60₅₁₋₆₅、RO60₃₁₂₋₃₂₆、LA₂₄₁₋₂₅₅、LA₁₀₁₋₁₁₅、LA₁₅₃₋₁₆₇、LA₁₇₈₋₁₉₂、LA₁₉₋₃₃、LA₃₇₋₅₁、LA₁₃₃₋₁₄₇、LA₅₀₋₆₄、LA₃₂₋₄₆、LA₁₅₃₋₁₆₇、LA₈₃₋₉₇、LA₁₃₆₋₁₅₀、LA₂₉₇₋₃₁₁、LA₅₉₋₇₃、LA₁₅₁₋₁₆₅、LA₈₆₋₁₀₀、LA₁₅₄₋₁₆₈、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；

p) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する強皮症に関連する抗原：TOP1₃₄₆₋₃₆₀、TOP1₄₂₀₋₄₃₄、TOP1₇₅₀₋₇₆₄、TOP1₄₁₉₋₄₃₃、TOP1₅₉₁₋₆₀₅、TOP1₆₉₅₋₇₀₉、TOP1₃₀₅₋₃₁₉、TOP1₃₄₆₋₃₆₀、TOP1₄₁₉₋₄₃₃、TOP1₄₂₅₋₄₃₉、TOP1₆₁₄₋₆₂₈、CENP-C₂₉₇₋₃₁₁、CENP-C₈₅₇₋₈₇₁、CENP-C₈₈₇₋₉₀₁、CENP-C₂₁₂₋₂₂₆、CENP-C₆₄₃₋₆₅₇、CENP-C₈₃₂₋₈₄₆、CENP-C₁₆₇₋₁₈₁、CENP-C₂₄₆₋₂₆₀、CENP-C₈₄₆₋₈₆₀、CENP-C₁₄₉₋₁₆₃、CENP-C₈₃₃₋₈₄₇、CENP-C₈₄₇₋₈₆₁、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；

q) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する抗リン脂質抗体症候群に関連する抗原：APOH₂₃₅₋₂₄₉、APOH₃₀₆₋₃₂₀、APOH₂₃₇₋₂₅₁、APOH₂₉₅₋₃₀₉、APOH₂₈₋₄₂、APOH₁₇₃₋₁₈₇、APOH₂₆₄₋₂₇₈、APOH₂₉₅₋₃₀₉、APOH₄₉₋₆₃、APOH₂₆₉₋₂₈₃、APOH₂₉₅₋₃₀₉、APOH₃₂₁₋₃₅₅、APOH₃₂₂₋₃₃₆、APOH₃₂₄₋₃₃₈、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；

r) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来するANCA関連血管炎に関連する抗原：MPO₅₀₆₋₅₂₀、MPO₃₀₂₋₃₁₆、MPO₇₋₂₁、MPO₆₈₉₋₇₀₃、MPO₂₄₈₋₂₆₂、MPO₄₄₄₋₄₅₈、MPO₅₁₃₋₅₂₇、MPO₉

10

20

30

40

50

7-111、MPO₆₁₆₋₆₃₀、MPO₄₆₂₋₄₇₆、MPO₆₁₇₋₆₃₁、MPO₇₁₄₋₇₂₈、PRTN3₄₄₋₅₈、PRTN3₂₃₄₋₂₄₈、PRTN3₉₋₇₃、PRTN3₁₁₇₋₁₃₁、PRTN3₁₆₄₋₁₇₈、PRTN3₇₁₋₈₅、PRTN3₂₄₁₋₂₅₅、PRTN3₅₉₋₇₃、PRTN3₁₈₃₋₁₉₇、PRTN3₆₂₋₇₆、PRTN3₁₁₈₋₁₃₂、PRTN3₂₃₉₋₂₅₃、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；

または、s)以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する全身硬直症候群に関連する抗原：GAD₂₁₂₋₂₂₆、GAD₅₅₅₋₅₆₉、GAD₂₉₇₋₃₁₁、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物。

【0296】

ある態様では、pMHC複合体は次のものを含む：

a) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する糖尿病に関連する抗原：hInsB₁₀₋₁₈、hIGRP₂₂₈₋₂₃₆、hIGRP₂₆₅₋₂₇₃、IGRP₂₀₆₋₂₁₄、hIGRP₂₀₆₋₂₁₄、NRP-A7、NRP-I4、NRP-V7、YAI/D^b、INSB₁₅₋₂₃、PPI₇₆₋₉₀(K88S)、IGRP₁₃₋₂₅、GAD₅₅₅₋₅₆₇、GAD₅₅₅₋₅₆₇(557I)、IGRP₂₃₋₃₅、B₂₄-C₃₆、PPI₇₆₋₉₀、INS-I9、TUM、G6Pase、プロインスリン_{L2-10}、プロインスリン_{L3-11}、プロインスリン_{L6-14}、プロインスリン_{B5-14}、プロインスリン_{B10-18}、プロインスリン_{B14-22}、プロインスリン_{B15-24}、プロインスリン_{B17-25}、プロインスリン_{B18-27}、プロインスリン_{B20-27}、プロインスリン_{B21-29}、プロインスリン_{B25-C1}、プロインスリン_{B27-C5}、プロインスリン_{C20-28}、プロインスリン_{C25-33}、プロインスリン_{C29-A5}、プロインスリン_{A1-10}、プロインスリン_{A2-10}、プロインスリン_{A12-20}、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；pMHC複合体のMHCタンパク質は、HLA-DRあるいはそのフラグメントまたは同等物のすべてあるいは一部を含む；

b) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する多発性硬化症に関連する抗原：MOG₃₅₋₅₅、MOG₃₆₋₅₅、MAG₂₈₇₋₂₉₅、MAG₅₀₉₋₅₁₇、MAG₅₅₆₋₅₆₄、MBP₁₁₀₋₁₁₈、MOG₁₁₄₋₁₂₂、MOG₁₆₆₋₁₇₅、MOG₁₇₂₋₁₈₀、MOG₁₇₉₋₁₈₈、MOG₁₈₈₋₁₉₆、MOG₁₈₁₋₁₈₉、MOG₂₀₅₋₂₁₄、PLP₈₀₋₈₈、MAG₂₈₇₋₂₉₅、MAG₅₀₉₋₅₁₇、MAG₅₅₆₋₅₆₄、MOG₉₇₋₁₀₉、MOG₉₇₋₁₀₉(E107S)、MBP₈₉₋₁₀₁、PLP₁₇₅₋₁₉₂、PLP₉₄₋₁₀₈、MBP₈₆₋₉₈、PLP₅₄₋₆₈、PLP₂₄₉₋₂₆₃、MOG₁₅₆₋₁₇₀、MOG₂₀₁₋₂₁₅、MOG₃₈₋₅₂、MOG₂₀₃₋₂₁₇、PLP₂₅₀₋₂₆₄、MPB₁₃₋₃₂、MPB₈₃₋₉₉、MPB₁₁₁₋₁₂₉、MPB₁₄₆₋₁₇₀、MOG₂₂₃₋₂₃₇、MOG₆₋₂₀、PLP₈₈₋₁₀₂、PLP₁₃₉₋₁₅₄、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；pMHC複合体のMHCタンパク質は、HLA-DRあるいはそのフラグメントまたは同等物のすべてあるいは一部を含む；

c) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来するセリアック病に関連する抗原：aGlia₅₇₋₆₈、aGlia₆₂₋₇₂、aGlia₂₁₇₋₂₂₉あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；pMHC複合体のMHCタンパク質は、HLA-DQあるいはそのフラグメントまたは同等物のすべてあるいは一部を含む；

d) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する原発性胆汁性肝硬変に関連する抗原：PDC-E₂₁₂₂₋₁₃₅、PDC-E₂₂₄₉₋₂₆₂、PDC-E₂₂₄₉₋₂₆₃、PDC-E₂₆₂₉₋₆₄₃、PDC-E₂₇₂₋₈₆、PDC-E₂₃₅₃₋₃₆₇、PDC-E₂₄₂₂₋₄₃₆、PDC-E₂₆₂₉₋₆₄₃、PDC-E₂₈₀₋₉₄、PDC-E₂₃₅₃₋₃₆₇、PDC-E₂₅₃₅₋₅₄₉、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；pMHC複合体のMHCタンパク質は、HLA-DRあるいはそのフラグメントまたは同等物のすべてあるいは一部を含む；

10

20

30

40

50

e) 落葉状天疱瘡に関連する抗原および／または尋常性天疱瘡に関連する抗原；これらの各々は以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する：D G 1_{2 1 6 - 2 2 9}、D G 3_{9 7 - 1 1 1}、D G 3_{2 5 1 - 2 6 5}、D G 3_{4 4 1 - 4 5 5}、D G 3_{3 5 1 - 3 6 5}、D G 3_{4 5 3 - 4 6 7}、D G 3_{5 4 0 - 5 5 4}、D G 3_{2 8 0 - 2 9 4}、D G 3_{3 2 6 - 3 4 0}、D G 3_{3 6 7 - 3 8 1}、D G 3_{1 3 - 2 7}、D G 3_{3 2 3 - 3 3 7}、D G 3_{4 3 8 - 4 5 2}、D G 1_{4 8 - 6 2}、D G 1_{2 0 6 - 2 2 2}、D G 1_{3 6 3 - 3 7 7}、D G 1_{3 - 1 7}、D G 1_{1 9 2 - 2 0 6}、D G 1_{3 2 6 - 3 4 0}、D G 1_{1 - 1 5}、

f) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する視神経脊髄炎スペクトル障害に関連する抗原：A Q P 4_{1 2 9 - 1 4 3}、A Q P 4_{2 8 4 - 2 9 8}、A Q P 4_{6 3 - 7 6}、A Q P 4_{1 2 9 - 1 4 3}、A Q P 4_{3 9 - 5 3}あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；p M H C複合体のM H Cタンパク質は、H L A - D Rあるいはそのフラグメントまたは同等物のすべてあるいは一部を含む；

g) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来するアレルギー性喘息に関連する抗原：D E R P 1_{1 6 - 3 0}、D E R P 1_{1 7 1 - 1 8 5}、D E R P 1_{1 1 0 - 1 2 4}、D E R P - 2_{2 6 - 4 0} D E R P - 2_{1 0 7 - 1 2 1}、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；p M H C複合体のM H Cタンパク質は、以下の群のポリペプチドのすべてあるいは一部を含む：H L A - D R、H L A - D Pあるいはその各々のフラグメントまたは同等物；

h) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する炎症性腸疾患に関連する抗原：バクテロイデスインテグラーゼ抗原_{1 8 3 - 1 9 7}、バクテロイデスインテグラーゼ抗原_{4 6 - 1 6 0}、バクテロイデスインテグラーゼ抗原_{1 7 5 - 1 8 9}、バクテロイデスインテグラーゼ抗原_{1 - 1 5}、バクテロイデスインテグラーゼ抗原_{1 8 3 - 1 9 7}、バクテロイデスインテグラーゼ抗原_{3 0 - 4 4}、バクテロイデスインテグラーゼ抗原_{7 0 - 8 4}、バクテロイデスインテグラーゼ抗原_{3 3 7 - 3 5 1}、バクテロイデスインテグラーゼ抗原_{1 7 1 - 1 8 5}、バクテロイデスインテグラーゼ抗原_{4 - 1 8}、バクテロイデスインテグラーゼ抗原_{2 5 6 - 2 7 0}、F l a - 2 / F l a - X_{3 6 6 - 3 8 0}、F l a - 2 / F l a - X_{1 6 4 - 1 7 8}、F l a - 2 / F l a - X_{2 6 1 - 2 7 5}、F l a - 2 / F l a - X_{1 - 1 5}、F l a - 2 / F l a - X_{5 1 - 6 5}、F l a - 2 / F l a - X_{2 6 9 - 2 8 3}、F l a - 2 / F l a - X_{4 - 1 8}、F l a - 2 / F l a - X_{2 7 1 - 2 8 5}、Y I D X_{7 8 - 9 2}、Y I D X_{9 3 - 1 0 7}、Y I D X_{9 8 - 1 1 2}、Y I D X_{2 3 - 3 7}、Y I D X_{7 8 - 9 2}、Y I D X_{1 9 5 - 2 0 9}、Y I D X_{2 2 - 3 6}、Y I D X_{8 0 - 9 4}、Y I D X_{1 0 1 - 1 1 5}、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；p M H C複合体のM H Cタンパク質は、H L A - D Rあるいはそのフラグメントまたは同等物のすべてあるいは一部を含む；

i) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する全身性エリテマトーデスに関連する抗原：H 4_{7 1 - 9 4}、H 4_{7 4 - 8 8}、H 4_{7 6 - 9 0}、H 4_{7 5 - 8 9}、H 4_{7 8 - 9 2}、H 4_{8 0 - 9 4}、H 2 B_{1 0 - 2 4}、H 2 B_{1 6 - 3 0}、H 1 ' _{2 2 - 4 2}、H 1 ' _{2 7 - 4 1}あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；p M H C複合体のM H Cタンパク質は、以下の群のポリペプチドのすべてあるいは一部を含む：I - A d、H L A - D R、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；

j) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来するアテローム性動脈硬化症に関連する抗原：A p o B_{3 5 0 1 - 3 5 1 6}、A p o B_{1 9 5 2 - 1 9 6 6}、A p o B_{9 7 8 - 9 9 3}、A p o B_{3 4 9 8 - 3 5 1 3}、A p o B_{2 1 0 A}、A p o B_{2 1 0 B}、A p o B_{2 1 0 C}、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；p M H C複合体のM H Cタンパク質は、I - A bあるいはそのフラグメントまたは同等物のすべてあるいは一部を含む；

k) C O P Dに関連する抗原および／または気腫に関連する抗原；これらの各々は以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する：エラスチン_{8 9 - 1 0 3}、エラスチン_{6 9 8 - 7 1 2}、エラスチン_{8 - 2 2}、エラスチン_{9 4 - 1 0 8}、エラスチン_{1 3 - 2 7}、エラスチン_{6 9 5 - 7 0 9}、エラスチン_{5 6 3 - 5 7 7}、エラスチン_{5 5 8 - 5 7 2}、エラ

10

20

30

40

50

スチン₆₉₈₋₇₁₂、エラスチン₅₆₆₋₅₈₀、エラスチン₆₄₅₋₆₅₉あるいはその各々のフラグメントまたは同等物、また、pMHC複合体のMHCタンパク質は、HLA-DRあるいはそのフラグメントまたは同等物のすべてあるいは一部を含む；

l) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する乾癬に関連する抗原：Cap18₆₄₋₇₈、Cap18₃₄₋₄₈、Cap18₄₇₋₆₁、Cap18₁₅₁₋₁₆₅、Cap18₁₄₉₋₁₆₃、Cap18₁₅₂₋₁₆₆、Cap18₁₃₁₋₁₄₅、Cap18₂₄₋₃₈、ADMTSL5₂₄₅₋₂₅₉、ADMTSL5₂₆₇₋₂₈₁、ADMTSL5₃₇₂₋₃₈₆、ADMTSL5₂₈₉₋₃₀₃、ADMTSL5₃₉₆₋₄₁₀、ADMTSL5₄₃₃₋₄₄₇、ADMTSL5₁₄₂₋₁₅₆、ADMTSL5₂₃₆₋₂₅₀、ADMTSL5₃₀₁₋₃₁₅、ADMTSL5₂₀₃₋₂₁₇、ADMTSL5₄₀₄₋₄₁₈、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；pMHC複合体のMHCタンパク質は、HLA-DRあるいはそのフラグメントまたは同等物のすべてあるいは一部を含む；

10

m) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する自己免疫性肝炎に関連する抗原：CYP2D6₁₉₃₋₂₀₇、CYP2D6₇₆₋₉₀、CYP2D6₂₉₃₋₃₀₇、CYP2D6₃₁₃₋₃₃₂、CYP2D6₃₉₃₋₄₁₂、CYP2D6₁₉₉₋₂₁₃、CYP2D6₄₅₀₋₄₆₄、CYP2D6₃₀₁₋₃₁₅、CYP2D6₄₅₂₋₄₆₆、CYP2D6₅₉₋₇₃、CYP2D6₁₃₀₋₁₄₄、CYP2D6₁₉₃₋₂₁₂、CYP2D6₃₀₅₋₃₂₄、CYP2D6₁₃₁₋₁₄₅、CYP2D6₂₁₆₋₂₃₀、CYP2D6₂₃₈₋₂₅₂、CYP2D6₁₉₉₋₂₁₃、CYP2D6₂₃₅₋₂₅₂、CYP2D6₂₉₃₋₃₀₇、CYP2D6₃₈₁₋₃₉₅、CYP2D6₄₂₉₋₄₄₃、SLA₃₃₄₋₃₄₈、SLA₁₉₆₋₂₁₀、SLA₁₁₅₋₁₂₉、SLA₃₇₃₋₃₈₆、SLA₁₈₆₋₁₉₇、SLA₃₁₇₋₃₃₁、SLA₁₇₁₋₁₈₅、SLA₄₁₇₋₄₃₁、SLA₃₅₉₋₃₇₃、SLA₂₁₅₋₂₂₉、SLA₁₁₁₋₁₂₅、SLA₁₁₀₋₁₂₄、SLA₂₉₉₋₃₁₃、SLA₃₄₂₋₃₅₆、SLA₄₉₋₆₃、SLA₁₁₉₋₁₃₃、SLA₂₆₀₋₂₇₄、SLA₂₆₋₄₀、SLA₈₆₋₁₀₀、SLA₃₃₁₋₃₄₅、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；pMHC複合体のMHCタンパク質は、HLA-DRあるいはそのフラグメントまたは同等物のすべてあるいは一部を含む；

20

n) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来するブドウ膜炎に関連する抗原：アレスチン₁₉₉₋₂₁₃、アレスチン₇₇₋₉₁、アレスチン₂₅₀₋₂₆₄、アレスチン₁₇₂₋₁₈₆、アレスチン₃₅₄₋₃₆₈、アレスチン₂₃₉₋₂₅₃、アレスチン₁₀₂₋₁₁₆、アレスチン₅₉₋₇₃、アレスチン₂₈₀₋₂₉₄、アレスチン₂₉₁₋₃₀₆、アレスチン₁₉₅₋₂₀₉、アレスチン₂₀₀₋₂₁₄あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；pMHC複合体のMHCタンパク質は、HLA-DRあるいはそのフラグメントまたは同等物のすべてあるいは一部を含む；

30

o) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来するシェーグレン症候群に関連する抗原：RO60₁₂₇₋₁₄₁、RO60₅₂₃₋₅₃₇、RO60₂₄₃₋₂₅₇、RO60₄₈₄₋₄₉₈、RO60₃₄₇₋₃₆₁、RO60₃₆₉₋₃₈₃、RO60₄₂₆₋₄₄₀、RO60₂₆₇₋₂₈₁、RO60₁₇₈₋₁₉₂、RO60₃₅₈₋₃₇₂、RO60₂₂₁₋₂₃₅、RO60₃₁₈₋₃₃₂、RO60₄₀₇₋₄₂₁、RO60₄₅₉₋₄₇₃、RO60₅₁₋₆₅、RO60₃₁₂₋₃₂₆、LA₂₄₁₋₂₅₅、LA₁₀₁₋₁₁₅、LA₁₅₃₋₁₆₇、LA₁₇₈₋₁₉₂、LA₁₉₋₃₃、LA₃₇₋₅₁、LA₁₃₃₋₁₄₇、LA₅₀₋₆₄、LA₃₂₋₄₆、LA₁₅₃₋₁₆₇、LA₈₃₋₉₇、LA₁₃₆₋₁₅₀、LA₂₉₇₋₃₁₁、LA₅₉₋₇₃、LA₁₅₁₋₁₆₅、LA₈₆₋₁₀₀、LA₁₅₄₋₁₆₈、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；pMHC複合体のMHCタンパク質は、以下の群のポリペプチドのすべてあるいは一部を含む：HLA-DR、HLA-DP、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；

40

p) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する強皮症に関連する抗原：TOP1

50

3 4 6 - 3 6 0、TOP 1 4 2 0 - 4 3 4、TOP 1 7 5 0 - 7 6 4、TOP 1 4 1 9 - 4 3 3、TOP 1 5 9 1 - 6 0 5、TOP 1 6 9 5 - 7 0 9、TOP 1 3 0 5 - 3 1 9、TOP 1 3 4 6 - 3 6 0、TOP 1 4 1 9 - 4 3 3、TOP 1 4 2 5 - 4 3 9、TOP 1 6 1 4 - 6 2 8、CENP-C 2 9 7 - 3 1 1、CENP-C 8 5 7 - 8 7 1、CENP-C 8 8 7 - 9 0 1、CENP-C 2 1 2 - 2 2 6、CENP-C 6 4 3 - 6 5 7、CENP-C 8 3 2 - 8 4 6、CENP-C 1 6 7 - 1 8 1、CENP-C 2 4 6 - 2 6 0、CENP-C 8 4 6 - 8 6 0、CENP-C 1 4 9 - 1 6 3、CENP-C 8 3 3 - 8 4 7、CENP-C 8 4 7 - 8 6 1、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；pMHC複合体のMHCタンパク質は、HLA-DRあるいはそのフラグメントまたは同等物のすべてあるいは一部を含む；

10

q) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する抗リン脂質抗体症候群に関連する抗原：APOH 2 3 5 - 2 4 9、APOH 3 0 6 - 3 2 0、APOH 2 3 7 - 2 5 1、APOH 2 9 5 - 3 0 9、APOH 2 8 - 4 2、APOH 1 7 3 - 1 8 7、APOH 2 6 4 - 2 7 8、APOH 2 9 5 - 3 0 9、APOH 4 9 - 6 3、APOH 2 6 9 - 2 8 3、APOH 2 9 5 - 3 0 9、APOH 3 2 1 - 3 5 5、APOH 3 2 2 - 3 3 6、APOH 3 2 4 - 3 3 8 あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；pMHC複合体のMHCタンパク質は、HLA-DRあるいはそのフラグメントまたは同等物のすべてあるいは一部を含む；

r) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来するANCA関連血管炎に関連する抗原：MPO 5 0 6 - 5 2 0、MPO 3 0 2 - 3 1 6、MPO 7 - 2 1、MPO 6 8 9 - 7 0 3、MPO 2 4 8 - 2 6 2、MPO 4 4 4 - 4 5 8、MPO 5 1 3 - 5 2 7、MPO 9 7 - 1 1 1、MPO 6 1 6 - 6 3 0、MPO 4 6 2 - 4 7 6、MPO 6 1 7 - 6 3 1、MPO 7 1 4 - 7 2 8、PRTN 3 4 4 - 5 8、PRTN 3 2 3 4 - 2 4 8、PRTN 3 5 9 - 7 3、PRTN 3 1 1 7 - 1 3 1、PRTN 3 1 6 4 - 1 7 8、PRTN 3 7 1 - 8 5、PRTN 3 2 4 1 - 2 5 5、PRTN 3 5 9 - 7 3、PRTN 3 1 8 3 - 1 9 7、PRTN 3 6 2 - 7 6、PRTN 3 1 1 8 - 1 3 2、PRTN 3 2 3 9 - 2 5 3、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；pMHC複合体のMHCタンパク質は、HLA-DRあるいはそのフラグメントまたは同等物のすべてあるいは一部を含む；または、

20

s) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する全身硬直症候群に関連する抗原：GAD 2 1 2 - 2 2 6、GAD 5 5 5 - 5 6 9、GAD 2 9 7 - 3 1 1；pMHC複合体のMHCタンパク質は、以下の群のポリペプチドのすべてあるいは一部を含む：HLA-DR、HLA-DQ、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物。

30

【0297】

ある態様では、pMHC複合体は以下の処置向けである：

a) I型糖尿病；pMHC複合体は以下の群から選択される：PPI 7 6 - 9 0 (K 8 8 s) - HLA-DRB1*0401/DRA、IGRP 1 3 - 2 5 - HLA-DRB1*0301/DRA、GAD 5 5 5 - 5 6 7 - HLA-DRB1*0401/DRA、GAD 5 5 5 - 5 6 7 (5 5 7 1) - HLA-DRB1*0401/DRA、IGRP 2 3 - 3 5 - HLA-DRB1*0401/DRA、B 2 4 - C 3 6 - HLA-DRB1*0301/DRA、あるいはPPI 7 6 - 9 0 - HLA-DRB1*0401/DRA；

40

b) 多発性硬化症、pMHC複合体は以下の群から選択される：MBP 8 6 - 9 8 - HLA-DRB1*1501/DRA、MBP 8 9 - 1 0 1 - HLA-DRB5*0101/DRA、MOG 3 8 - 5 2 - HLA-DRB4*0101/DRA、MOG 9 7 - 1 0 9 (E 1 0 7 s) - HLA-DRB1*0401/DRA、MOG 2 0 3 - 2 1 7 - HLA-DRB3*0101/DRA、PLP 5 4 - 6 8 - HLA-DRB3*0101/DRA、PLP 9 4 - 1 0 8 - HLA-DRB1*0301/DRA、PLP 2 5 0 - 2 6 4 - HLA-DRB4*0101/DRA、MPB 1 3 - 3 2 - HLA-DRB5*0101/DRA、MPB 8 3 - 9 9 - HLA-DRB5*0101/DRA、MPB 1 1 1 - 1 2 9 - HLA-DRB5*0101/DRA、MPB 1 4 6 - 1 7 0 - HLA-DRB5*0101/DRA、MOG 2 2 3 - 2 3 7 - HLA-DRB3*0202/DRA、

50

MOG₆₋₂₀-HLA-DRB5*0101/DRA、PLP₈₈₋₁₀₂-HLA-DRB3*0202/DRA、あるいはPLP₁₃₉₋₁₅₄-HLA-DRB5*0101/DRA；

c) セリアック病；pMHC複合体は以下の群から選択される：aGlia₅₇₋₆₈-HLA-DQA1*0501/HLA-DQB1*0201、aGlia₆₂₋₇₂-HLA-DQA1*0501/HLA-DQB1*0201、aGlia₂₁₇₋₂₂₉-HLA-DQA1*0501/HLA-DQB1*0302、あるいはaGlia₂₁₇₋₂₂₉-HLA-DQA1*03/HLA-DQB1*0302；

d) 原発性胆汁性肝硬変；pMHC複合体は以下の群から選択される：PDC-E₂₁₂₂₋₁₃₅-HLA-DRB4*0101/DRA、PDC-E₂₂₄₉₋₂₆₂-HLA-DRB4*0101/DRA、PDC-E₂₂₄₉₋₂₆₃-HLA-DRB1*0801/DRA、PDC-E₂₆₂₉₋₆₄₃-HLA-DRB1*0801/DRA、PDC-E₂₇₂₋₈₆-HLA-DRB3*0202/DRA、PDC-E₂₃₅₃₋₃₆₇-HLA-DRB3*0202/DRA、PDC-E₂₄₂₂₋₄₃₆-HLA-DRB3*0202/DRA、PDC-E₂₆₂₉₋₆₄₃-HLA-DRB4*0101/DRA、PDC-E₂₈₀₋₉₄-HLA-DRB5*0101/DRA、PDC-E₂₃₅₃₋₃₆₇-HLA-DRB5*0101/DRA、あるいはPDC-E₂₅₃₅₋₅₄₉-HLA-DRB5*0101/DRA、mPDC-E₂₁₆₆₋₁₈₁-I-Ag7、あるいはmPDC-E₂₈₂₋₉₆-I-Ag7；

e) 落葉状天疱瘡および／または尋常性天疱瘡；pMHC複合体は以下の群から選択される：DG1₂₁₆₋₂₂₉-HLA-DRB1*0101/DRA、DG1₂₁₆₋₂₂₉-HLA-DRB1*0102/DRA、DG₃₉₇₋₁₁₁-HLA-DRB1*0402/DRA、DG3₂₅₁₋₂₆₅-HLA-DRB1*0402/DRA、DG3₂₅₁₋₂₆₅-HLA-DRB1*0401/DRA、DG3₄₄₁₋₄₅₅-HLA-DRB1*0402/DRA、DG3₃₅₁₋₃₆₅-HLA-DRB3*0202/DRA、DG3₄₅₃₋₄₆₇-HLA-DRB3*0202/DRA、DG3₅₄₀₋₅₅₄-HLA-DRB3*0202/DRA、DG3₂₈₀₋₂₉₄-HLA-DRB4*0101/DRA、DG3₃₂₆₋₃₄₀-HLA-DRB4*0101/DRA、DG3₃₆₇₋₃₈₁-HLA-DRB4*0101/DRA、DG3₁₃₋₂₇-HLA-DRB5*0101/DRA、DG3₃₂₃₋₃₃₇-HLA-DRB5*0101/DRA、DG3₄₃₈₋₄₅₂-HLA-DRB5*0101/DRA、DG1₄₈₋₆₂-HLA-DRB3*0202/DRA、DG1₂₀₆₋₂₂₂-HLA-DRB3*0202/DRA、DG1₃₆₃₋₃₇₇-HLA-DRB3*0202/DRA、DG1₃₋₁₇-HLA-DRB4*0101/DRA、DG1₁₉₂₋₂₀₆-HLA-DRB4*0101/DRA、DG1₃₂₆₋₃₄₀-HLA-DRB4*0101/DRA、DG1₁₋₁₅-HLA-DRB5*0101/DRA、DG1₃₅₋₄₉-HLA-DRB5*0101/DRA、あるいはDG1₃₂₅₋₃₃₉-HLA-DRB5*0101/DRA；

f) 視神経脊髄炎スペクトル障害；pMHC複合体は以下の群から選択される：AQP4₁₂₉₋₁₄₃-HLA-DRB1*0101/DRA、AQP4₂₈₄₋₂₉₈-HLA-DRB1*0301/DRA、AQP4₆₃₋₇₆-HLA-DRB1*0301/DRA、AQP4₁₂₉₋₁₄₃-HLA-DRB1*0401/DRA、あるいはAQP4₃₉₋₅₃-HLA-DRB1*1501/DRA；

g) アレルギー性喘息；pMHC複合体は以下の群から選択される：DERP-116-30-HLA-DRB1*0101/DRA、DERP-116-30-HLA-DRB1*1501/DRA、DERP1₁₇₁₋₁₈₅-HLA-DRB1*1501/DRA、DERP-1₁₁₀₋₁₂₄-HLA-DPB1*0401/DRA、DERP-2₂₆₋₄₀-HLA-DRB1*0101/DRA；DERP-2₂₆₋₄₀-HLA-DRB1*1501/DRA、あるいはDERP-2₁₀₇₋₁₂₁-HLA-DRB1*0301/DRA；

10

20

30

40

50

h) 炎症性腸疾患；pMHC複合体は以下の群から選択される：バクテロイデスインテグララーゼ抗原₁₈₃₋₁₉₇-HLA-DRB3*0101/DRA、バクテロイデスインテグララーゼ抗原₁₄₆₋₁₆₀-HLA-DRB3*0101/DRA、バクテロイデスインテグララーゼ抗原₁₇₅₋₁₈₉-HLA-DRB3*0101/DRA、バクテロイデスインテグララーゼ抗原₁₋₁₅-HLA-DRB5*0101/DRA、バクテロイデスインテグララーゼ抗原₁₈₃₋₁₉₇-HLA-DRB5*0101/DRA、バクテロイデスインテグララーゼ抗原₁₈₃₋₁₉₇-HLA-DRB3*0101/DRA、バクテロイデスインテグララーゼ抗原₃₀₋₄₄-HLA-DRB5*0101/DRA、バクテロイデスインテグララーゼ抗原₇₀₋₈₄-HLA-DRB4*0101/DRA、バクテロイデスインテグララーゼ抗原₃₃₇₋₃₅₁-HLA-DRB4*0101/DRA、
 バクテロイデスインテグララーゼ抗原₁₇₁₋₁₈₅-HLA-DRB4*0101/DRA、
 バクテロイデスインテグララーゼ抗原₄₋₁₈-HLA-DRB3*0202/DRA、
 バクテロイデスインテグララーゼ抗原₁₇₁₋₁₈₅-HLA-DRB3*0202/DRA、
 バクテロイデスインテグララーゼ抗原₂₅₆₋₂₇₀-HLA-DRB3*0202/DRA、
 Fla-2/Fla-X₃₆₆₋₃₈₀-HLA-DRB3*0101/DRA、
 Fla-2/Fla-X₁₆₄₋₁₇₈-HLA-DRB3*0101/DRA、
 Fla-2/Fla-X₂₆₁₋₂₇₅-HLA-DRB5*0101/DRA、
 Fla-2/Fla-X₁₋₁₅-HLA-DRB5*0101/DRA、
 Fla-2/Fla-X₅₁₋₆₅-HLA-DRB4*0101/DRA、
 Fla-2/Fla-X₂₆₉₋₂₈₃-HLA-DRB4*0101/DRA、
 Fla-2/Fla-X₄₋₁₈-HLA-DRB3*0202/DRA、
 Fla-2/Fla-X₂₆₁₋₂₇₅-HLA-DRB3*0202/DRA、
 Fla-2/Fla-X₂₇₁₋₂₈₅-HLA-DRB3*0202/DRA、
 YIDX₇₈₋₉₂-HLA-DRB3*0101/DRA、
 YIDX₇₈₋₉₂-HLA-DRB4*0101/DRA、
 YIDX₉₃₋₁₀₇-HLA-DRB3*0101/DRA、
 YIDX₉₈₋₁₁₂-HLA-DRB5*0101/DRA、
 YIDX₂₃₋₃₇-HLA-DRB5*0101/DRA、
 YIDX₇₈₋₉₂-HLA-DRB4*0101/DRA、
 YIDX₁₉₅₋₂₀₉-HLA-DRB4*0101/DRA、
 YIDX₂₂₋₃₆-HLA-DRB3*0202/DRA、
 YIDX₈₀₋₉₄-HLA-DRB3*0202/DRA、
 あるいはYIDX₁₀₁₋₁₁₅-HLA-DRB3*0202/DRA；

10

20

30

i) COPDおよび/または気腫；pMHC複合体は以下の群から選択される：エラスチン₈₉₋₁₀₃-HLA-DRB3*0101/DRA、エラスチン₆₉₈₋₇₁₂-HLA-DRB5*0101/DRA、エラスチン₈₋₂₂-HLA-DRB5*0101/DRA、エラスチン₉₄₋₁₀₈-HLA-DRB5*0101/DRA、エラスチン₁₃₋₂₇-HLA-DRB4*0101/DRA、エラスチン₆₉₅₋₇₀₉-HLA-DRB4*0101/DRA、エラスチン₅₆₃₋₅₇₇-HLA-DRB4*0101/DRA、エラスチン₅₅₈₋₅₇₂-HLA-DRB4*0101/DRA、エラスチン₆₉₈₋₇₁₂-HLA-DRB5*0101/DRA、エラスチン₅₆₆₋₅₈₀-HLA-DRB3*0202/DRA、
 あるいはエラスチン₆₄₅₋₆₅₉-HLA-DRB3*0202/DRA；

40

j) 乾癬；pMHC複合体は以下の群から選択される：Cap18₆₄₋₇₈-HLA-DRB3*0101/DRA、Cap18₃₄₋₄₈-HLA-DRB3*0101/DRA、Cap18₄₇₋₆₁-HLA-DRB3*0101/DRA、Cap18₁₅₁₋₁₆₅-HLA-DRB4*0101/DRA、Cap18₁₄₉₋₁₆₃-HLA-DRB5*0101/DRA、Cap18₁₅₂₋₁₆₆-HLA-DRB5*0101/DRA、Cap18₁₃₁₋₁₄₅-HLA-DRB5*0101/DRA、Cap18₂₄₋₃₈-HLA-DRB3*0202/DRA、ADMTSL5₂₄₅₋₂₅₉-HLA-DRB3*0101/DRA、ADMTSL5₂₆₇₋₂₈₁-HLA-DRB3*0101/DRA、ADMTSL5₃₇₂₋₃₈₆-HLA-DRB3*0101/DRA、ADMTSL5₂₈₉₋₃₀₃-HLA-DRB4*0101/DRA、AD

50

MTSL5₃₉₆₋₄₁₀-HLA-DRB4*0101/DRA、ADMTSL5₄₃₃₋₄₄₇-HLA-DRB4*0101/DRA、ADMTSL5₁₄₂₋₁₅₆-HLA-DRB5*0101/DRA、ADMTSL5₂₃₆₋₂₅₀-HLA-DRB5*0101/DRA、ADMTSL5₃₀₁₋₃₁₅-HLA-DRB5*0101/DRA、ADMTSL5₂₀₃₋₂₁₇-HLA-DRB3*0202/DRA、ADMTSL5₄₀₄₋₄₁₈-HLA-DRB3*0202/DRA、あるいはADMTSL5₄₃₃₋₄₄₇-HLA-DRB3*0202/DRA；

k) 自己免疫性肝炎；pMHC複合体は以下の群から選択される：CYP2D6₁₉₃₋₂₀₇-HLA-DRB1*0301/DRA、CYP2D6₇₆₋₉₀-HLA-DRB1*0301/DRA、CYP2D6₂₉₃₋₃₀₇-HLA-DRB1*0301/DRA、CYP2D6₃₁₃₋₃₃₂-HLA-DRB1*0301/DRA、CYP2D6₃₉₃₋₄₁₂-HLA-DRB1*0301/DRA、CYP2D6₁₉₉₋₂₁₃-HLA-DRB1*0401/DRA、CYP2D6₄₅₀₋₄₆₄-HLA-DRB1*0401/DRA、CYP2D6₃₀₁₋₃₁₅-HLA-DRB1*0401/DRA、CYP2D6₄₅₂₋₄₆₆-HLA-DRB1*0701/DRA、CYP2D6₅₉₋₇₃-HLA-DRB1*0701/DRA、CYP2D6₁₃₀₋₁₄₄-HLA-DRB1*0701/DRA、CYP2D6₁₉₃₋₂₁₂-HLA-DRB1*0701/DRA、CYP2D6₃₀₅₋₃₂₄-HLA-DRB1*0701/DRA、CYP2D6₁₃₁₋₁₄₅-HLA-DRB3*0202/DRA、CYP2D6₂₁₆₋₂₃₀-HLA-DRB3*0202/DRA、CYP2D6₂₃₈₋₂₅₂-HLA-DRB3*0202/DRA、CYP2D6₁₉₉₋₂₁₃-HLA-DRB4*0101/DRA、CYP2D6₂₃₅₋₂₅₂-HLA-DRB4*0101/DRA、CYP2D6₂₉₃₋₃₀₇-HLA-DRB4*0101/DRA、CYP2D6₂₃₈₋₂₅₂-HLA-DRB5*0101/DRA、CYP2D6₃₈₁₋₃₉₅-HLA-DRB5*0101/DRA、CYP2D6₄₂₉₋₄₄₃-HLA-DRB5*0101/DRA、SLA₃₃₄₋₃₄₈-HLA-DRB1*0301/DRA、SLA₁₉₆₋₂₁₀-HLA-DRB1*0301/DRA、SLA₁₁₅₋₁₂₉-HLA-DRB1*0301/DRA、SLA₃₇₃₋₃₈₆-HLA-DRB1*0301/DRA、SLA₁₈₆₋₁₉₇-HLA-DRB1*0301/DRA、SLA₃₁₇₋₃₃₁-HLA-DRB1*0401/DRA、SLA₁₇₁₋₁₈₅-HLA-DRB1*0401/DRA、SLA₄₁₇₋₄₃₁-HLA-DRB1*0401/DRA、SLA₃₅₉₋₃₇₃-HLA-DRB1*0701/DRA、SLA₂₁₅₋₂₂₉-HLA-DRB1*0701/DRA、SLA₁₁₁₋₁₂₅-HLA-DRB1*0701/DRA、SLA₁₁₀₋₁₂₄-HLA-DRB3*0202/DRA、SLA₂₉₉₋₃₁₃-HLA-DRB3*0202/DRA、SLA₃₄₂₋₃₅₆-HLA-DRB3*0202/DRA、SLA₄₉₋₆₃-HLA-DRB4*0101/DRA、SLA₁₁₉₋₁₃₃-HLA-DRB4*0101/DRA、SLA₂₆₀₋₂₇₄-HLA-DRB4*0101/DRA、SLA₂₆₋₄₀-HLA-DRB5*0101/DRA、SLA₈₆₋₁₀₀-HLA-DRB5*0101/DRA、あるいはSLA₃₃₁₋₃₄₅-HLA-DRB5*0101/DRA；

l) ブドウ膜炎；pMHC複合体は以下の群から選択される：アレスチン₁₉₉₋₂₁₃-HLA-DRB3*0101/DRA、アレスチン₇₇₋₉₁-HLA-DRB3*0101/DRA、アレスチン₂₅₀₋₂₆₄-HLA-DRB3*0101/DRA、アレスチン₁₇₂₋₁₈₆-HLA-DRB4*0101/DRA、アレスチン₃₅₄₋₃₆₈-HLA-DRB4*0101/DRA、アレスチン₂₃₉₋₂₅₃-HLA-DRB4*0101/DRA、アレスチン₁₀₂₋₁₁₆-HLA-DRB5*0101/DRA、アレスチン₅₉₋₇₃-HLA-DRB5*0101、アレスチン₂₈₀₋₂₉₄-HLA-DRB5*0101、アレスチン₂₉₁₋₃₀₆-HLA-DRB1*0301/DRA、アレスチン₁₉₅₋₂₀₉-HLA-DRB3*0202/DRA、アレスチン₁₉₉₋₂₁₃-HLA-DRB3*0202/DRA、あるいはアレスチン₂₀₀

10

20

30

40

50

- 2 1 4 - H L A - D R B 3 * 0 2 0 2 / D R A ;

m) シェーグレン症候群; pMHC複合体は以下の群から選択される: R O 6 0_{1 2 7} -
 1 4 1 - H L A - D R B 1 * 0 3 0 1 / D R A、R O 6 0_{5 2 3} - 5 3 7 - H L A - D R
 B 1 * 0 3 0 1 / D R A、R O 6 0_{2 4 3} - 2 5 7 - H L A - D R B 1 * 0 3 0 1 / D R
 A、R O 6 0_{4 8 4} - 4 9 8 - H L A - D R B 3 * 0 1 0 1 / D R A、R O 6 0_{3 4 7} -
 3 6 1 - H L A - D R B 3 * 0 1 0 1 / D R A、R O 6 0_{3 6 9} - 3 8 3 - H L A - D R
 B 3 * 0 1 0 1 / D R A、R O 6 0_{4 2 6} - 4 4 0 - H L A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R
 A、R O 6 0_{2 6 7} - 2 8 1 - H L A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R A、R O 6 0_{1 7 8} -
 1 9 2 - H L A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R A、R O 6 0_{3 5 8} - 3 7 2 - H L A - D R
 B 5 * 0 1 0 1 / D R A、R O 6 0_{3 5 8} - 3 7 2 - H L A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R
 A、R O 6 0_{2 2 1} - 2 3 5 - H L A - D R B 5 * 0 1 0 1 / D R A、R O 6 0_{2 2 1} -
 2 3 5 - H L A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R A、R O 6 0_{3 1 8} - 3 3 2 - H L A - D R
 B 5 * 0 1 0 1 / D R A、R O 6 0_{3 1 8} - 3 3 2 - H L A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R
 A、R O 6 0_{4 0 7} - 4 2 1 - H L A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R A、R O 6 0_{4 0 7} -
 4 2 1 - H L A - D Q A 1 * 0 5 0 1 / H L A - D Q B 1 * 0 2 0 1、R O 6 0_{4 5 9} -
 4 7 3 - H L A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R A、R O 6 0_{4 5 9} - 4 7 3 - H L A - D Q
 A 1 * 0 5 0 1 / H L A - D Q B 1 * 0 2 0 1、R O 6 0_{3 1 8} - 3 3 2 - H L A - D Q
 A 1 * 0 5 0 1 / H L A - D Q B 1 * 0 2 0 1、R O 6 0_{5 1} - 6 5 - H L A - D R B 3
 * 0 2 0 2 / D R A、R O 6 0_{3 1 2} - 3 2 6 - H L A - D R B 3 * 0 2 0 2 / D R A、
 R O 6 0_{3 4 7} - 3 6 1 - H L A - D R B 3 * 0 2 0 2 / D R A、L A_{2 4 1} - 2 5 5 -
 H L A - D R B 1 * 0 3 0 1 / D R A、L A_{1 0 1} - 1 1 5 - H L A - D R B 1 * 0 3 0
 1 / D R A、L A_{1 5 3} - 1 6 7 - H L A - D R B 1 * 0 3 0 1 / D R A、L A_{1 7 8} -
 1 9 2 - H L A - D R B 3 * 0 1 0 1 / D R A、L A_{1 9} - 3 3 - H L A - D R B 3 * 0
 1 0 1 / D R A、L A_{3 7} - 5 1 - H L A - D R B 3 * 0 1 0 1 / D R A、L A_{1 3 3} -
 1 4 7 - H L A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R A、L A_{5 0} - 6 4 - H L A - D R B 4 * 0
 1 0 1 / D R A、L A_{3 2} - 4 6 - H L A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R A、L A_{1 5 3} -
 1 6 7 - H L A - D R B 5 * 0 1 0 1 / D R A、L A_{8 3} - 9 7 - H L A - D R B 5 * 0
 1 0 1 / D R A、L A_{1 3 6} - 1 5 0 - H L A - D R B 5 * 0 1 0 1 / D R A、L A_{2 9}
 7 - 3 1 1 - H L A - D Q A 1 * 0 5 0 1 / H L A - D Q B 1 * 0 2 0 1、L A_{5 9} - 7
 3 - H L A - D Q A 1 * 0 5 0 1 / H L A - D Q B 1 * 0 2 0 1、L A_{5 9} - 7 3 - H L
 A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R A、L A_{1 5 1} - 1 6 5 - H L A - D Q A 1 * 0 5 0 1 /
 H L A - D Q B 1 * 0 2 0 1、L A_{1 5 1} - 1 6 5 - H L A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R
 A、L A_{2 9 7} - 3 1 1 - H L A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R A、L A_{5 0} - 6 4 - H L
 A - D R B 3 * 0 2 0 2 / D R A、L A_{8 6} - 1 0 0 - H L A - D R B 3 * 0 2 0 2 / D
 R A、あるいは L A_{1 5 4} - 1 6 8 - H L A - D R B 3 * 0 2 0 2 / D R A ;

n) 強皮症; pMHC複合体は以下の群から選択される: T O P 1_{3 4 6} - 3 6 0 - H L
 A - D R B 3 * 0 1 0 1 / D R A、T O P 1_{4 2 0} - 4 3 4 - H L A - D R B 3 * 0 1 0
 1 / D R A、T O P 1_{7 5 0} - 7 6 4 - H L A - D R B 3 * 0 1 0 1 / D R A、T O P 1_{4 1 9} - 4 3 3 - H L A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R A、T O P 1_{5 9 1} - 6 0 5 - H L
 A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R A、T O P 1_{6 9 5} - 7 0 9 - H L A - D R B 4 * 0 1 0
 1 / D R A、T O P 1_{3 0 5} - 3 1 9 - H L A - D R B 5 * 0 1 0 1 / D R A、T O P 1_{3 4 6} - 3 6 0 - H L A - D R B 5 * 0 1 0 1 / D R A、T O P 1_{4 1 9} - 4 3 3 - H L
 A - D R B 5 * 0 1 0 1 / D R A、T O P 1_{4 2 0} - 4 3 4 - H L A - D R B 3 * 0 2 0
 2 / D R A、T O P 1_{4 2 5} - 4 3 9 - H L A - D R B 3 * 0 2 0 2 / D R A、T O P 1_{6 1 4} - 6 2 8 - H L A - D R B 3 * 0 2 0 2 / D R A、C E N P - C_{2 9 7} - 3 1 1 -
 H L A - D R B 3 * 0 1 0 1 / D R A、C E N P - C_{8 5 7} - 8 7 1 - H L A - D R B 3
 * 0 1 0 1 / D R A、C E N P - C_{8 8 7} - 9 0 1 - H L A - D R B 3 * 0 1 0 1 / D R
 A、C E N P - C_{2 1 2} - 2 2 6 - H L A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R A、C E N P - C_{6 4 3} - 6 5 7 - H L A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R A、C E N P - C_{8 3 2} - 8 4 6 -
 H L A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R A、C E N P - C_{1 6 7} - 1 8 1 - H L A - D R B 5

10

20

30

40

50

*0101/DRA、CENP-C₂₄₆₋₂₆₀-HLA-DRB5*0101/DRA、CENP-C₈₄₆₋₈₆₀-HLA-DRB5*0101/DRA、CENP-C₁₄₉₋₁₆₃-HLA-DRB3*0202/DRA、CENP-C₈₃₃₋₈₄₇-HLA-DRB3*0202/DRA、あるいはCENP-C₈₄₇₋₈₆₁-HLA-DRB3*0202/DRA；

o) 抗リン脂質抗体症候群；pMHC複合体は以下の群から選択される：APOH₂₃₅₋₂₄₉-HLA-DRB3*0101/DRA、APOH₃₀₆₋₃₂₀-HLA-DRB3*0101/DRA、APOH₂₃₇₋₂₅₁-HLA-DRB3*0101/DRA、APOH₂₉₅₋₃₀₉-HLA-DRB3*0101/DRA、APOH₂₈₋₄₂-HLA-DRB4*0101/DRA、APOH₁₇₃₋₁₈₇-HLA-DRB4*0101/DRA、APOH₂₆₄₋₂₇₈-HLA-DRB4*0101/DRA、APOH₂₉₅₋₃₀₉-HLA-DRB4*0101/DRA、APOH₄₉₋₆₃-HLA-DRB5*0101/DRA、APOH₂₆₉₋₂₈₃-HLA-DRB5*0101/DRA、APOH₂₉₅₋₃₀₉-HLA-DRB5*0101/DRA、APOH₃₂₁₋₃₅₅-HLA-DRB3*0202/DRA、APOH₃₂₂₋₃₃₆-HLA-DRB3*0202/DRA、あるいはAPOH₃₂₄₋₃₃₈-HLA-DRB3*0202/DRA；

p) ANCA関連血管炎；pMHC複合体は、以下の群から選択される：MPO₅₀₆₋₅₂₀-HLA-DRB3*0101/DRA、MPO₃₀₂₋₃₁₆-HLA-DRB3*0101/DRA、MPO₇₋₂₁-HLA-DRB3*0101/DRA、MPO₆₈₉₋₇₀₃-HLA-DRB4*0101/DRA、MPO₂₄₈₋₂₆₂-HLA-DRB4*0101/DRA、MPO₄₄₄₋₄₅₈-HLA-DRB4*0101/DRA、MPO₅₁₃₋₅₂₇-HLA-DRB5*0101/DRA、MPO₉₇₋₁₁₁-HLA-DRB5*0101/DRA、MPO₆₁₆₋₆₃₀-HLA-DRB5*0101/DRA、MPO₄₆₂₋₄₇₆-HLA-DRB3*0202/DRA、MPO₆₁₇₋₆₃₁-HLA-DRB3*0202/DRA、MPO₇₁₄₋₇₂₈-HLA-DRB3*0202/DRA、PRTN3₄₄₋₅₈-HLA-DRB3*0101/DRA、PRTN3₂₃₄₋₂₄₈-HLA-DRB3*0101/DRA、PRTN3₅₉₋₇₃-HLA-DRB3*0101/DRA、PRTN3₅₉₋₇₃-HLA-DRB5*0101/DRA、PRTN3₁₁₇₋₁₃₁-HLA-DRB4*0101/DRA、PRTN3₁₆₄₋₁₇₈-HLA-DRB4*0101/DRA、PRTN3₇₁₋₈₅-HLA-DRB4*0101/DRA、PRTN3₂₄₁₋₂₅₅-HLA-DRB5*0101/DRA、PRTN3₁₈₃₋₁₉₇-HLA-DRB5*0101/DRA、PRTN3₆₂₋₇₆-HLA-DRB3*0202/DRA、PRTN3₁₁₈₋₁₃₂-HLA-DRB3*0202/DRA、あるいはPRTN3₂₃₉₋₂₅₃-HLA-DRB3*0202/DRA；

または、

q) 全身硬直症候群；pMHC複合体は以下の群から選択される：GAD₂₁₂₋₂₂₆-HLA-DRB1*0801/DRA、GAD₅₅₅₋₅₆₉-HLA-DRB1*0801/DRA、あるいはGAD₂₉₇₋₃₁₁-HLA-DRB1*0301/DRA

【0298】

いくつかの態様では、pMHC複合体は以下の処置向けである：

a) I型糖尿病；pMHC複合体は以下の群から選択される：PPI₇₆₋₉₀(K88_S)-HLA-DRB1*0401/DRA、IGRP₁₃₋₂₅-HLA-DRB1*0301/DRA、GAD₅₅₅₋₅₆₇-HLA-DRB1*0401/DRA、GAD₅₅₅₋₅₆₇(557_I)-HLA-DRB1*0401/DRA、IGRP₂₃₋₃₅-HLA-DRB1*0401/DRA、あるいはPPI₇₆₋₉₀-HLA-DRB1*0401/DRA；

b) 多発性硬化症；pMHC複合体は以下の群から選択される：MBP₈₆₋₉₈-HL

10

20

30

40

50

A-DRB1*1501/DRA、MBP₈₉₋₁₀₁-HLA-DRB5*0101/DRA、MOG₃₈₋₅₂-HLA-DRB4*0101/DRA、MOG₉₇₋₁₀₉(E107S)-HLA-DRB1*0401/DRA、MOG₂₀₃₋₂₁₇-HLA-DRB3*0101/DRA、PLP₅₄₋₆₈-HLA-DRB3*0101/DRA、PLP₉₄₋₁₀₈-HLA-DRB1*0301/DRA、PLP₂₅₀₋₂₆₄-HLA-DRB4*0101/DRA、MPB₁₃₋₃₂-HLA-DRB5*0101/DRA、MPB₈₃₋₉₉-HLA-DRB5*0101/DRA、MPB₁₁₁₋₁₂₉-HLA-DRB5*0101/DRA、MPB₁₄₆₋₁₇₀-HLA-DRB5*0101/DRA、MOG₂₂₃₋₂₃₇-HLA-DRB3*0202/DRA、MOG₆₋₂₀-HLA-DRB5*0101/DRA、PLP₈₈₋₁₀₂-HLA-DRB3*0202/DRA、あるいはPLP₁₃₉₋₁₅₄-HLA-DRB5*0101/DRA；

10

c) セリアック病；pMHC複合体は以下の群から選択される：aGlia₅₇₋₆₈-HLA-DQA1*0501/DRA、aGlia₆₂₋₇₂-HLA-DQA1*0501/DRA、あるいはaGlia₂₁₇₋₂₂₉-HLA-DQA1*0501/DRA、あるいはaGlia₂₁₇₋₂₂₉-HLA-DQB1*0302；

d) 原発性胆汁性肝硬変；pMHC複合体は以下の群から選択される：PDC-E₂₁₂₋₂₋₁₃₅-HLA-DRB4*0101/DRA、PDC-E₂₂₄₉₋₂₆₂-HLA-DRB4*0101/DRA、PDC-E₂₂₄₉₋₂₆₃-HLA-DRB1*0801/DRA、PDC-E₂₆₂₉₋₆₄₃-HLA-DRB1*0801/DRA、PDC-E₂₇₂₋₈₆-HLA-DRB3*0202/DRA、PDC-E₂₃₅₃₋₃₆₇-HLA-DRB3*0202/DRA、PDC-E₂₄₂₂₋₄₃₆-HLA-DRB3*0202/DRA、PDC-E₂₆₂₉₋₆₄₃-HLA-DRB4*0101/DRA、PDC-E₂₈₀₋₉₄-HLA-DRB5*0101/DRA、PDC-E₂₃₅₃₋₃₆₇-HLA-DRB5*0101/DRA、あるいはPDC-E₂₅₃₅₋₅₄₉-HLA-DRB5*0101/DRA；

20

e) 落葉状天疱瘡および／または尋常性天疱瘡；pMHC複合体は以下の群から選択される：DG1₂₁₆₋₂₂₉-HLA-DRB1*0101/DRA、DG3₉₇₋₁₁₁-HLA-DRB1*0402/DRA、DG3₂₅₁₋₂₆₅-HLA-DRB1*0401/DRA、DG3₄₄₁₋₄₅₅-HLA-DRB1*0402/DRA、DG3₃₅₁₋₃₆₅-HLA-DRB3*0202/DRA、DG3₄₅₃₋₄₆₇-HLA-DRB3*0202/DRA、DG3₅₄₀₋₅₅₄-HLA-DRB3*0202/DRA、DG3₂₈₀₋₂₉₄-HLA-DRB4*0101/DRA、DG3₃₂₆₋₃₄₀-HLA-DRB4*0101/DRA、DG3₃₆₇₋₃₈₁-HLA-DRB4*0101/DRA、DG3₁₃₋₂₇-HLA-DRB5*0101/DRA、DG3₃₂₃₋₃₃₇-HLA-DRB5*0101/DRA、DG3₄₃₈₋₄₅₂-HLA-DRB5*0101/DRA、DG1₄₈₋₆₂-HLA-DRB3*0202/DRA、DG1₂₀₆₋₂₂₂-HLA-DRB3*0202/DRA、DG1₃₆₃₋₃₇₇-HLA-DRB3*0202/DRA、DG1₃₋₁₇-HLA-DRB4*0101/DRA、DG1₁₉₂₋₂₀₆-HLA-DRB4*0101/DRA、DG1₂₆₋₃₄₀-HLA-DRB4*0101/DRA、DG1₁₋₁₅-HLA-DRB5*0101/DRA、DG1₃₅₋₄₉-HLA-DRB5*0101/DRA、あるいはDG1₃₂₅₋₃₃₉-HLA-DRB5*0101/DRA；

30

f) 視神経脊髄炎スペクトル障害；pMHC複合体は以下の群から選択される：AQP4₂₈₄₋₂₉₈-HLA-DRB1*0301/DRA、AQP4₆₃₋₇₆-HLA-DRB1*0301/DRA、AQP4₁₂₉₋₁₄₃-HLA-DRB1*0401/DRA、あるいはAQP4₃₉₋₅₃-HLA-DRB1*1501/DRA；

g) アレルギー性喘息；pMHC複合体は以下の群から選択される：DERP-116-30-HLA-DRB1*0101/DRA、DERP-116-30-HLA-DRB1*1501/DRA、DERP1₁₇₁₋₁₈₅-HLA-DRB1*1501/DRA

40

50

、DERP-1₁₁₀₋₁₂₄-HLA-DPB1*0401/DRA、DERP-2₂₆₋₄₀-HLA-DRB1*0101/DRA；DERP-2₂₆₋₄₀-HLA-DRB1*1501/DRA、あるいはDERP-2₁₀₇₋₁₂₁-HLA-DRB1*0301/DRA；

h) 炎症性腸疾患；pMHC複合体は以下の群から選択される：バクテロイデスインテグラーゼ抗原₁₋₁₅-HLA-DRB5*0101/DRA、バクテロイデスインテグラーゼ抗原₁₈₃₋₁₉₇-HLA-DRB3*0101/DRA、バクテロイデスインテグラーゼ抗原₇₀₋₈₄-HLA-DRB4*0101/DRA、バクテロイデスインテグラーゼ抗原₄₋₁₈-HLA-DRB3*0202/DRA、バクテロイデスインテグラーゼ抗原₁₇₁₋₁₈₅-HLA-DRB3*0202/DRA、バクテロイデスインテグラーゼ抗原₂₅₆₋₂₇₀-HLA-DRB3*0202/DRA、Fla-2/Fla-X₃₆₆₋₃₈₀-HLA-DRB3*0101/DRA、Fla-2/Fla-X₂₆₁₋₂₇₅-HLA-DRB5*0101/DRA、Fla-2/Fla-X₅₁₋₆₅-HLA-DRB4*0101/DRA、Fla-2/Fla-X₄₋₁₈-HLA-DRB3*0202/DRA、Fla-2/Fla-X₂₆₁₋₂₇₅-HLA-DRB3*0202/DRA、Fla-2/Fla-X₂₇₁₋₂₈₅-HLA-DRB3*0202/DRA、YIDX₇₈₋₉₂-HLA-DRB3*0101/DRA、YIDX₇₈₋₉₂-HLA-DRB4*0101/DRA、YIDX₉₈₋₁₁₂-HLA-DRB5*0101/DRA、YIDX₂₂₋₃₆-HLA-DRB3*0202/DRA、YIDX₈₀₋₉₄-HLA-DRB3*0202/DRA、あるいはYIDX₁₀₁₋₁₁₅-HLA-DRB3*0202/DRA；

i) 気腫；pMHC複合体は以下の群から選択される：エラスチン₈₉₋₁₀₃-HLA-DRB3*0101/DRA、エラスチン₆₉₈₋₇₁₂-HLA-DRB5*0101/DRA、エラスチン₅₅₈₋₅₇₂-HLA-DRB4*0101/DRA、エラスチン₅₆₆₋₅₈₀-HLA-DRB3*0202/DRA、あるいはエラスチン₆₄₅₋₆₅₉-HLA-DRB3*0202/DRA；

j) 乾癬；pMHC複合体は以下の群から選択される：Cap18₆₄₋₇₈-HLA-DRB3*0101/DRA、Cap18₃₄₋₄₈-HLA-DRB3*0101/DRA、Cap18₄₇₋₆₁-HLA-DRB3*0101/DRA、Cap18₁₅₁₋₁₆₅-HLA-DRB4*0101/DRA、Cap18₁₄₉₋₁₆₃-HLA-DRB5*0101/DRA、Cap18₁₅₂₋₁₆₆-HLA-DRB5*0101/DRA、Cap18₁₃₁₋₁₄₅-HLA-DRB5*0101/DRA、Cap18₂₄₋₃₈-HLA-DRB3*0202/DRA、ADMTSL5₂₄₅₋₂₅₉-HLA-DRB3*0101/DRA、ADMTSL5₂₆₇₋₂₈₁-HLA-DRB3*0101/DRA、ADMTSL5₃₇₂₋₃₈₆-HLA-DRB3*0101/DRA、ADMTSL5₂₈₉₋₃₀₃-HLA-DRB4*0101/DRA、ADMTSL5₃₉₆₋₄₁₀-HLA-DRB4*0101/DRA、ADMTSL5₄₃₃₋₄₄₇-HLA-DRB4*0101/DRA、ADMTSL5₁₄₂₋₁₅₆-HLA-DRB5*0101/DRA、ADMTSL5₂₃₆₋₂₅₀-HLA-DRB5*0101/DRA、ADMTSL5₃₀₁₋₃₁₅-HLA-DRB5*0101/DRA、ADMTSL5₂₀₃₋₂₁₇-HLA-DRB3*0202/DRA、ADMTSL5₄₀₄₋₄₁₈-HLA-DRB3*0202/DRA、あるいはADMTSL5₄₃₃₋₄₄₇-HLA-DRB3*0202/DRA；

k) 自己免疫性肝炎；pMHC複合体は以下の群から選択される：CYP2D6₁₉₃₋₂₀₇-HLA-DRB1*0301/DRA、CYP2D6₇₆₋₉₀-HLA-DRB1*0301/DRA、CYP2D6₂₉₃₋₃₀₇-HLA-DRB1*0301/DRA、CYP2D6₃₁₃₋₃₃₂-HLA-DRB1*0301/DRA、CYP2D6₃₉₃₋₄₁₂-HLA-DRB1*0301/DRA、CYP2D6₁₉₉₋₂₁₃-HLA-DRB1*0401/DRA、CYP2D6₄₅₀₋₄₆₄-HLA-DRB1*0401/DRA、CYP2D6₃₀₁₋₃₁₅-HLA-DRB1*0401/DRA、

10

20

30

40

50

DRA、CYP2D6₄₅₂₋₄₆₆-HLA-DRB1*0701/DRA、CYP2D6₅₉₋₇₃-HLA-DRB1*0701/DRA、CYP2D6₁₃₀₋₁₄₄-HLA-DRB1*0701/DRA、CYP2D6₁₉₃₋₂₁₂-HLA-DRB1*0701/DRA、CYP2D6₃₀₅₋₃₂₄-HLA-DRB1*0701/DRA、CYP2D6₁₃₁₋₁₄₅-HLA-DRB3*0202/DRA、CYP2D6₂₁₆₋₂₃₀-HLA-DRB3*0202/DRA、CYP2D6₂₃₈₋₂₅₂-HLA-DRB3*0202/DRA、CYP2D6₁₉₉₋₂₁₃-HLA-DRB4*0101/DRA、CYP2D6₂₃₅₋₂₅₂-HLA-DRB4*0101/DRA、CYP2D6₂₉₃₋₃₀₇-HLA-DRB4*0101/DRA、CYP2D6₂₃₈₋₂₅₂-HLA-DRB5*0101/DRA、CYP2D6₃₈₁₋₃₉₅-HLA-DRB5*0101/DRA、CYP2D6₄₂₉₋₄₄₃-HLA-DRB5*0101/DRA、SLA₃₃₄₋₃₄₈-HLA-DRB1*0301/DRA、SLA₁₉₆₋₂₁₀-HLA-DRB1*0301/DRA、SLA₁₁₅₋₁₂₉-HLA-DRB1*0301/DRA、SLA₃₇₃₋₃₈₆-HLA-DRB1*0301/DRA、SLA₁₈₆₋₁₉₇-HLA-DRB1*0301/DRA、SLA₃₁₇₋₃₃₁-HLA-DRB1*0401/DRA、SLA₁₇₁₋₁₈₅-HLA-DRB1*0401/DRA、SLA₄₁₇₋₄₃₁-HLA-DRB1*0401/DRA、SLA₃₅₉₋₃₇₃-HLA-DRB1*0701/DRA、SLA₂₁₅₋₂₂₉-HLA-DRB1*0701/DRA、SLA₁₁₁₋₁₂₅-HLA-DRB1*0701/DRA、SLA₁₁₀₋₁₂₄-HLA-DRB3*0202/DRA、SLA₂₉₉₋₃₁₃-HLA-DRB3*0202/DRA、SLA₃₄₂₋₃₅₆-HLA-DRB3*0202/DRA、SLA₄₉₋₆₃-HLA-DRB4*0101/DRA、SLA₁₁₉₋₁₃₃-HLA-DRB4*0101/DRA、SLA₂₆₀₋₂₇₄-HLA-DRB4*0101/DRA、SLA₂₆₋₄₀-HLA-DRB5*0101/DRA、SLA₈₆₋₁₀₀-HLA-DRB5*0101/DRA、あるいはSLA₃₃₁₋₃₄₅-HLA-DRB5*0101/DRA；

l) ブドウ膜炎；pMHC複合体は以下の群から選択される：アレスチン₁₉₉₋₂₁₃-HLA-DRB3*0101/DRA、アレスチン₇₇₋₉₁-HLA-DRB3*0101/DRA、アレスチン₂₅₀₋₂₆₄-HLA-DRB3*0101/DRA、アレスチン₁₇₂₋₁₈₆-HLA-DRB4*0101/DRA、アレスチン₃₅₄₋₃₆₈-HLA-DRB4*0101/DRA、アレスチン₂₃₉₋₂₅₃-HLA-DRB4*0101/DRA、アレスチン₁₀₂₋₁₁₆-HLA-DRB5*0101/DRA、アレスチン₅₉₋₇₃-HLA-DRB5*0101、アレスチン₂₈₀₋₂₉₄-HLA-DRB5*0101、アレスチン₂₉₁₋₃₀₆-HLA-DRB1*0301/DRA、アレスチン₁₉₅₋₂₀₉-HLA-DRB3*0202/DRA、アレスチン₁₉₉₋₂₁₃-HLA-DRB3*0202/DRA、あるいはアレスチン₂₀₀₋₂₁₄-HLA-DRB3*0202/DRA；

m) シェーグレン症候群；pMHC複合体は以下の群から選択される：RO60₁₂₇₋₁₄₁-HLA-DRB1*0301/DRA、RO60₅₂₃₋₅₃₇-HLA-DRB1*0301/DRA、RO60₂₄₃₋₂₅₇-HLA-DRB1*0301/DRA、RO60₄₈₄₋₄₉₈-HLA-DRB3*0101/DRA、RO60₃₄₇₋₃₆₁-HLA-DRB3*0101/DRA、RO60₃₆₉₋₃₈₃-HLA-DRB3*0101/DRA、RO60₄₂₆₋₄₄₀-HLA-DRB4*0101/DRA、RO60₂₆₇₋₂₈₁-HLA-DRB4*0101/DRA、RO60₁₇₈₋₁₉₂-HLA-DRB4*0101/DRA、RO60₃₅₈₋₃₇₂-HLA-DRB5*0101/DRA、RO60₂₂₁₋₂₃₅-HLA-DRB5*0101/DRA、RO60₃₁₈₋₃₃₂-HLA-DRB5*0101/DRA、RO60₅₁₋₆₅-HLA-DRB3*0202/DRA、RO60₃₁₂₋₃₂₆-HLA-DRB3*0202/DRA、RO60₃₄₇₋₃₆₁-HLA-DRB3*0202/DRA、LA₂₄₁₋₂₅₅-HLA-DRB1*0301/DRA、LA₁₀₁₋₁₁₅-HL

10

20

30

40

50

A-DRB1*0301/DRA、LA₁₅₃₋₁₆₇-HLA-DRB1*0301/DRA、LA₁₇₈₋₁₉₂-HLA-DRB3*0101/DRA、LA₁₉₋₃₃-HLA-DRB3*0101/DRA、LA₃₇₋₅₁-HLA-DRB3*0101/DRA、LA₁₃₃₋₁₄₇-HLA-DRB4*0101/DRA、LA₅₀₋₆₄-HLA-DRB4*0101/DRA、LA₃₂₋₄₆-HLA-DRB4*0101/DRA、LA₁₅₃₋₁₆₇-HLA-DRB5*0101/DRA、LA₈₃₋₉₇-HLA-DRB5*0101/DRA、LA₁₃₆₋₁₅₀-HLA-DRB5*0101/DRA、LA₅₀₋₆₄-HLA-DRB3*0202/DRA、LA₈₆₋₁₀₀-HLA-DRB3*0202/DRA、あるいはLA₁₅₄₋₁₆₈-HLA-DRB3*0202/DRA；

10

n) 強皮症；pMHC複合体は以下の群から選択される：TOP₁₃₄₆₋₃₆₀-HLA-DRB3*0101/DRA、TOP₁₄₂₀₋₄₃₄-HLA-DRB3*0101/DRA、TOP₁₇₅₀₋₇₆₄-HLA-DRB3*0101/DRA、TOP₁₄₁₉₋₄₃₃-HLA-DRB4*0101/DRA、TOP₁₅₉₁₋₆₀₅-HLA-DRB4*0101/DRA、TOP₁₆₉₅₋₇₀₉-HLA-DRB4*0101/DRA、TOP₁₃₀₅₋₃₁₉-HLA-DRB5*0101/DRA、TOP₁₃₄₆₋₃₆₀-HLA-DRB5*0101/DRA、TOP₁₄₁₉₋₄₃₃-HLA-DRB5*0101/DRA、TOP₁₄₂₀₋₄₃₄-HLA-DRB3*0202/DRA、TOP₁₄₂₅₋₄₃₉-HLA-DRB3*0202/DRA、TOP₁₆₁₄₋₆₂₈-HLA-DRB3*0202/DRA、CENP-C₂₉₇₋₃₁₁-HLA-DRB3*0101/DRA、CENP-C₈₅₇₋₈₇₁-HLA-DRB3*0101、CENP-C₈₈₇₋₉₀₁-HLA-DRB3*0101、CENP-C₂₁₂₋₂₂₆-HLA-DRB4*0101/DRA、CENP-C₆₄₃₋₆₅₇-HLA-DRB4*0101/DRA、CENP-C₈₃₂₋₈₄₆-HLA-DRB4*0101/DRA、CENP-C₁₆₇₋₁₈₁-HLA-DRB5*0101/DRA、CENP-C₂₄₆₋₂₆₀-HLA-DRB5*0101/DRA、CENP-C₈₄₆₋₈₆₀-HLA-DRB5*0101/DRA、CENP-C₁₄₉₋₁₆₃-HLA-DRB3*0202/DRA、CENP-C₈₃₃₋₈₄₇-HLA-DRB3*0202/DRA、あるいはCENP-C₈₄₇₋₈₆₁-HLA-DRB3*0202/DRA；

20

30

o) 抗リン脂質抗体症候群；pMHC複合体は以下の群から選択される：APOH₂₃₅₋₂₄₉-HLA-DRB3*0101/DRA、APOH₃₀₆₋₃₂₀-HLA-DRB3*0101/DRA、APOH₂₃₇₋₂₅₁-HLA-DRB3*0101/DRA、APOH₂₉₅₋₃₀₉-HLA-DRB3*0101/DRA、APOH₂₈₋₄₂-HLA-DRB4*0101/DRA、APOH₁₇₃₋₁₈₇-HLA-DRB4*0101/DRA、APOH₂₆₄₋₂₇₈-HLA-DRB4*0101/DRA、APOH₂₉₅₋₃₀₉-HLA-DRB4*0101/DRA、APOH₄₉₋₆₃-HLA-DRB5*0101/DRA、APOH₂₆₉₋₂₈₃-HLA-DRB5*0101/DRA、APOH₂₉₅₋₃₀₉-HLA-DRB5*0101/DRA、APOH₃₂₁₋₃₅₅-HLA-DRB3*0202/DRA、APOH₃₂₂₋₃₃₆-HLA-DRB3*0202/DRA、あるいはAPOH₃₂₄₋₃₃₈-HLA-DRB3*0202/DRA；

40

p) ANCA関連血管炎；pMHC複合体は、以下の群から選択される：MPO₅₀₆₋₅₂₀-HLA-DRB3*0101/DRA、MPO₃₀₂₋₃₁₆-HLA-DRB3*0101/DRA、MPO₇₋₂₁-HLA-DRB3*0101/DRA、MPO₆₈₉₋₇₀₃-HLA-DRB4*0101/DRA、MPO₂₄₈₋₂₆₂-HLA-DRB4*0101/DRA、MPO₄₄₄₋₄₅₈-HLA-DRB4*0101/DRA、MPO₅₁₃₋₅₂₇-HLA-DRB5*0101/DRA、MPO₉₇₋₁₁₁-HLA-DRB5*0101/DRA、MPO₆₁₆₋₆₃₀-HLA-DRB5*0101/DRA、MPO₄₆₂₋₄₇₆-HLA-DRB3*0202/DRA、M

50

PO₆₁₇₋₆₃₁-HLA-DRB3*0202/DRA、MPO₇₁₄₋₇₂₈-HLA-DRB3*0202/DRA、PRTN3₄₄₋₅₈-HLA-DRB3*0101/DRA、PRTN3₂₃₄₋₂₄₈-HLA-DRB3*0101/DRA、PRTN3₅₉₋₇₃-HLA-DRB3*0101/DRA、PRTN3₅₉₋₇₃-HLA-DRB5*0101/DRA、PRTN3₁₁₇₋₁₃₁-HLA-DRB4*0101/DRA、PRTN3₁₆₄₋₁₇₈-HLA-DRB4*0101/DRA、PRTN3₇₁₋₈₅-HLA-DRB4*0101/DRA、PRTN3₂₄₁₋₂₅₅-HLA-DRB5*0101/DRA、PRTN3₁₈₃₋₁₉₇-HLA-DRB5*0101/DRA、PRTN3₆₂₋₇₆-HLA-DRB3*0202/DRA、PRTN3₁₁₈₋₁₃₂-HLA-DRB3*0202/DRA、あるいはPRTN3₂₃₉₋₂₅₃-HLA-DRB3*0202/DRA；

10

または、

q) 全身硬直症候群；pMHC複合体は以下の群から選択される：GAD₂₁₂₋₂₂₆-HLA-DRB1*0801/DRA、GAD₅₅₅₋₅₆₉-HLA-DRB1*0801/DRA、あるいはGAD₂₉₇₋₃₁₁-HLA-DRB1*0301/DRA。

【0299】

pMHC/NP複合体に結合する共刺激分子（複数可）の選択も同様に適切に最適化されることがあり、分化または拡張を必要とする免疫細胞集団の性質に大きく依存する。例えば、制御性T細胞集団を拡張するか分化させようとする場合、関連する組み合わせとしては限定されないが、IL15-IL15Ra、IL-2、IL-10、IL-35、ICOS-L、IL2/抗-IL2 mAb複合体、TGF-β、IL-21、ITE、あるいはICOSLなどの共刺激分子とサイトカインが挙げられてもよい。対照的に、あるタイプの癌などの特定の実施形態では、T制御性の表現型の拡張および／または分化は所望の応答ではないことがある。したがって、代わりとなる共刺激分子とサイトカインは特別な処置に最適化されることになる。

20

【0300】

ナノ粒子と複合体を作る方法

MHCとナノ粒子は様々な方法によって作ることができる。以下は典型的なものに過ぎない。

30

【0301】

MHC

MHCクラスI複合体を作るために、2つの典型的な方法が提供される。最初の方法は、文献（Garboczi, D. N. et al. (1992) Proc Natl. Acad Sci USA 89:3429-3433; Altman, J. D. et al. (1996) Science 274:94-96）に記載されるように、ペプチドのある状態では細菌で発現されるMHCクラスI重鎖と軽鎖をリフォールディングすることと、その後のゲルろ過と陰イオン交換クロマトグラフィーによる精製を含む。第2の方法は、ペプチドコード配列、MHCクラスI軽鎖および重鎖が連続して柔軟なGSリンカーに繋ぎ止められ、その後、遊離Cysで終わる6xHisタグであるBirA部位をコードするカルボキシ末端リンカーに繋ぎ止められている単鎖構築物としてレンチウイルスによって形質導入されたフリースタイル（free style）CHO細胞において高収率でMHCクラスI複合体を発現する（Yu, Y. Y. et al. (2002) J Immunol 168:3145-3149）ことを含む。分泌されたタンパク質は、ニッケルカラムと陰イオン交換クロマトグラフィーを使用して培養液上清から精製され、NPコーティングに直接使用されるか、あるいは蛍光色素結合ストレプトアビジンを使用してpMHC四量体を生成するためにビオチン化される。IGRP₂₀₆₋₂₁₄の自己抗原ペプチドあるいはその模倣物NRP-V7をコードする代表的な単鎖pMHC複合体を使用して生成された四量体は、フローサイトメトリーによって決定されるように、同族のモノクローナルの自己反応性CD8+T細胞には効率的

40

50

に結合するが、そのポリクローナル対応物には結合しない。

【0302】

組換えのpMHCクラスII単量体は、c-Junあるいはc-Fosロイシンジッパーをそれぞれ運ぶI-A β とI-A α の鎖、および以前に記載されるような(Stratmann, T. et al. (2000) J Immunol 165:3214-3225, Stratmann, T. et al. (2003) J. Clin. Invest. 112:3214-3225) BirAと6xHisタグをコードする構築物をトランスフェクトされたショウジョウバエSC2細胞から精製可能である。この手法の収率が一般に低く、時間を浪費するものであるため、出願人は、リボソームスキッピングP2A配列によって複合体のペプチドIA β とIA α の鎖が分離されるモノシストロニック・メッセージをコードするレンチウイルスを形質導入されたフリースタイルCHO細胞において発現系を開発した(Holst, J. et al. (2006) Nat Protoc 1:406-417)。上に記載される単鎖pMHCクラスI構築物のように、BirA部位、6xHisタグ、および遊離Cysをコードするリンカーは、構築物のカルボキシ末端に加えられる。自己組織化されたpMHCクラスII複合体は、ニッケルクロマトグラフィーとその後の陰イオン交換によって細胞培養上清から精製され、NP上をコーティングするために使用されるか、あるいは上に記載されているようなビオチン標識と四量体形成のために処理される。2.5miの自己抗原ペプチドをコードする代表的なpMHCクラスII複合体を使用して生成されたpMHCクラスII四量体は、フローサイトメトリーによって決定されるように、同族のモノクローナル自己反応性CD4+T細胞によって特異的かつ効率的に結合される。

【0303】

PE抱合四量体は、記載されるようにビオチン化されたpMHC単量体を使用して調製可能である(Stratmann, T. et al. (2000) J Immunol 165:3214-3225; Stratmann, T. et al. (2003) J. Clin. Invest. 112:3214-3225; Amrani, A. et al. (2000) Nature 406:739-742)。末梢血単核細胞、脾細胞、およびリンパ節CD8+あるいはCD4+T細胞を、4°Cで1時間FACS緩衝液(PBS中の0.1%アジドナトリウムと1%のFBS)中で四量体(5ug/mL)で染色し、洗浄し、4°Cで30分間、FITC結合抗CD8 α あるいは抗CD4(5ug/mL)とPerCP結合抗B220(2ug/mL;「ダム(dumb)」ゲートとして)でインキュベートすることができる。細胞を洗浄し、1%のPFA/PBSに固定され、FACSによって分析する。

【0304】

NP合成

ナノ粒子は、共刺激分子、pMHC複合体、および／またはサイトカインならびにポリマーを含む水相と非水性の相とを接触させ、その後、米国特許第4,589,330号あるいは第4,818,542号で教示されるように水相から粒子の合体を引き起こすために非水性の相を蒸発させることにより形成されることがある。そのような調製のための特定のポリマーは天然あるいは合成のコポリマーあるいはポリマーであり、ゼラチン寒天、デンプン、アラビノガラクトタン、アルブミン、コラーゲン、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、グリコリドL(-)ラクチド・ポリ(イプシロン(episilon)-カプロラクトン、ポリ(イプシロン・カプロラクトンCO乳酸)、ポリ(イプシロン・カプロラクトンCOグリコール酸)、ポリ(β -ヒドロキシ酪酸)、ポリ(エチレンオキシド)、ポリエチレン、ポリ(アルキル-2-シアノアクリレート)、ポリ(ヒドロキシエチル・メタクリレート)、ポリアミド、ポリ(アミノ酸)、ポリ(2-ヒドロキシエチルDLアスパルトアミド)、ポリ(エステル尿素)、ポリ(L-フェニルアラニン/エチレングリコール/1,6-ジイソシアナトヘキサン)、およびポリ(メタクリル酸メチル)が挙げられる。特に、あるポリマーは、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、グリコリドL(-)ラクチド・ポリ(イプシロン-カプロラクトン)、ポリ(イプシロン・カプロラクトンCO乳酸)、

およびポリ（イブシロン・カプロラクトンCOグリコール酸）などのポリエステルである。ポリマーを溶かすのに役立つ溶媒としては：水、ヘキサフルオロイソプロパノール、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ヘキサン、ベンゼン、あるいはヘキサフルオロアセトンセスキ水和物（sesquihydrate）が挙げられる。

【0305】

金ナノ粒子（GNP）は、記載されるような（Perrault, S. D. et al. (2009) Nano Lett 9:1909-1915）クエン酸ナトリウムによる塩化金の化学環元を利用して合成される。簡潔に言えば、1%のHAuCl₄（Sigma Aldrich）2mLを、勢いよく攪拌しながら100mLのH₂Oに加え、溶液を油浴で加熱する。6mL（14nmのGNP用）あるいは2mL（40nmのGNP用）の1%のNaクエン酸塩を、沸騰しているHAuCl₄溶液に加え、これをさらに10分間攪拌して、その後、室温に冷ます。GNPは、MHCの受容体として-COOHまたは-NH₂の基で官能化された1μmolのチオール-PEGのリンカー（Nanocs, MA）の付加によって安定化される。ペグ化されたGNPを水で洗浄して遊離チオール-PEGを取り除き、濃縮して、水に保存してさらに分析する。NP密度は吸光度測定法によって決定され、バールの法則によって計算される。

【0306】

SFPシリーズ酸化鉄NP（SFP IONP）も、界面活性剤のある状態で有機溶媒中の鉄酢酸塩を熱分解することで生成され、その後、ペグ化によって水性の緩衝液中で溶媒和物にされる（Xie, J. et al. (2007) Adv Mater 19:3163; Xie, J. et al. (2006) Pure Appl. Chem. 78:1003-1014; Xu, C. et al. (2007) Polymer International 56:821-826）。簡潔に言えば、2mmolのFe(acac)₃（Sigma Aldrich, Oakville, ON）を、10mLのベンジルエーテルとオレイルアミンの混合物中に溶かし、1時間100°Cに加熱し、その後、窒素ブランケットの保護下で還流で2時間300°Cに加熱する。合成されたNPは、エタノールの添加によって沈殿し、ヘキサン中で再懸濁される。IONPのペグ化については、100mgの様々な3.5kDaのDPA-PEGリンカー（Jenkem Tech USA）をCHCl₃とHCON(CH₃)₂（ジメチルホルムアミド（DMF））の混合物に溶かす。その後、NP溶液（20mgのFe）をDPA-PEG溶液に加え、室温で4時間攪拌する。ペグ化されたSFP NPを、ヘキサンの添加によって夜通し沈殿させ、その後、水中で再懸濁させる。極微量の凝集体を高速遠心分離（20,000xg 30分）によって取り除き、さらなる特徴づけとpMHC接合のために単分散のSFP NPを水に保存する。IONP生成物中の鉄の濃度は2NのHCL中のA410で吸光度測定法によって決定される。SFP NPの分子構造と直径（Fe₃O₄; 8+1nmの直径）に基づいて（Xie, J. et al. (2007) Adv Mater 19:3163; Xie, J. et al. (2006) Pure Appl. Chem. 78:1003-1014）、出願人はSFP溶液が5x10¹⁴NPを含む1mgの鉄を含んでいると推測する。

【0307】

ナノ粒子はナノ粒子前駆体を熱分解するか加熱することによっても作ることができる。1つの実施形態では、ナノ粒子は金属あるいは金属酸化物ナノ粒子である。1つの実施形態では、ナノ粒子は酸化鉄ナノ粒子である。1つの実施形態では、ナノ粒子は金ナノ粒子である。1つの実施形態では、本技術に合わせて調製されたナノ粒子が本明細書で提供される。1つの実施形態では、鉄アセチルアセトナートの熱分解反応を含む、酸化鉄ナノ粒子を製造する方法が本明細書に提供される。1つの実施形態では、得られた酸化鉄ナノ粒子は水溶性である。1つの態様において、酸化鉄ナノ粒子はタンパク質抱合に適している。1つの実施形態では、方法は単一段階の熱分解反応を含む。

【0308】

1つの態様において、熱分解は、官能化されたPEG分子のある状態で生じる。官能化

10

20

30

40

50

されたPEGリンカーの特定の非限定的な例が表1に示される。

【0309】

1つの態様において、熱分解は、鉄アセチルアセトナートを加熱することを含む。1つの実施形態では、熱分解は、官能化されたPEG分子のある状態で鉄アセチルアセトナートを加熱することを含む。1つの実施形態では、熱分解はベンジルエーテルと官能化されたPEG分子がある状態で鉄アセチルアセトナートを加熱することを含む。

【0310】

1つの実施形態では、理論によって縛られることなく、官能化されたPEG分子は、還元剤としても界面活性剤としても使用される。本明細書で提供されるナノ粒子を作る方法は、置き換えることが難しいか、あるいは完成するまで置き換えられない界面活性剤を使用する従来方式を単純化し、かつ粒子を水溶性にするPEG分子によって改善する。従来では、界面活性剤は高額である（例えばリン脂質）か、あるいは毒性を有する（例えばオレイン酸またはオレイルアミン（oleilamine））可能性がある。別の態様では、理論によって縛られることなく、ナノ粒子を作る方法は、従来の界面活性剤を使用する必要性をなくし、それによって、高度の分子の純度と水溶解性を達成する。

【0311】

1つの実施形態では、熱分解は鉄アセチルアセトナートとベンジルエーテルを、本明細書で使用されるもの以外の従来の界面活性剤のない状態で含む。

【0312】

1つの実施形態では、熱分解用の温度は、約80°C—約300°C、あるいは約80°C—約200°C、あるいは約80°C—約150°C、あるいは約100°C—約250°C、あるいは約100°C—約200°C、あるいは約150°C—約250°Cである。1つの実施形態では、熱分解は約1—2時間の時間で生じる。

【0313】

1つの実施形態では、酸化鉄ナノ粒子を作る方法は、ミルテニーバイオテクLS磁石カラムを使用するなどの精製工程を含む。

【0314】

1つの実施形態では、ナノ粒子は、任意の検知できる分解あるいは凝集なくリン酸緩衝食塩水（PBS）中で約4°Cで安定している。1つの実施形態では、ナノ粒子は少なくとも6か月間安定している。

【0315】

1つの態様において、本明細書で提供される酸化鉄ナノ粒子にpMHCを接触させる工程を含むナノ粒子複合体を作る方法が本明細書で提供される。理論によって縛られることなく、pMHCはそのカルボキシ末端でシステインをコード化し、それは約12—約14時間にわたって、約pH6.2—pH6.5で官能化されたPEG中のマレイミド基と反応することができる。

【0316】

1つの態様において、ナノ粒子複合体を作る方法は、ミルテニーバイオテクLS磁石カラムを使用するなどの精製工程を含む。

【0317】

ナノ粒子へのカップリング

ある態様では、抗原—MHC複合体および／またはサイトカインおよび／または共刺激分子は、1以上の共有結合、非共有結合、または架橋、およびリンカーを介した随意的結合によって、ナノ粒子のコアに結語可能である。さらなる態様では、リンカーは5kD未満のサイズであってもよく、随意的にポリエチレングリコールである。リンカー（複数可）を含む態様では、リンカーは単一のナノ粒子コア上で同じこともあれば、互いに異なることもある。

【0318】

抗原—MHC複合体および／またはサイトカインおよび／または共刺激分子に基質また

10

20

30

40

50

は粒子を結合するために、以下の技術を適用することができる。

【0319】

結合は、典型的には表面上での「官能基」の生成を含む、基質または粒子の化学的修飾により生成可能であり、上記官能基はMHC複合体に結合することができ、および／または、表面または粒子の随意に化学的に修飾された表面を、共有結合あるいは非共有結合されたいわゆる「結合分子」に結合させ、その後、MHCあるいはMHC複合体を得られた粒子と反応させることができる。

【0320】

「結合分子」あるいは「リンカー」との用語は、基質または粒子と結合することができ、さらにMHC複合体に結合することができる物質を意味する。

10

【0321】

上文で使用されるような用語「官能基」は、共有結合を形成する反応的な化学基に限定されないが、イオン相互作用あるいはMHC複合体との水素結合をもたらす化学基を含む。さらに、表面の修飾がエチレングリコールなどの小さな結合分子の粒子表面との反応をしばしば必要とすることから、表面で生成される「官能基」と「官能基」を有する結合分子との間で厳密な区別を付けることができないことに注目すべきである。

【0322】

官能基あるいは官能基を有する結合分子は、アミノ基、炭酸基、チオール、チオエーテル、ジスルフィド、グアニジノ、ヒドロキシル基、アミン基、隣接ジオール、アルデヒド、アルファーハロアセチル基、水銀オルガニル、エステル基、酸ハロゲン化物、酸チオエステル、酸無水物、イソシアネート、イソチオシアネート、スルホン酸ハロゲン化物、イミドエステル、ジアゾアセテート、ジアゾニウム塩、1, 2-ジケトン、ホスホン酸、リン酸エステル、スルホン酸、アゾリド (azolides)、イミダゾール、インドール、N-マレイミド、アルファーβ-不飽和カルボニル化合物、アリーールハロゲン化物、あるいはそれらの誘導体から選択されることがある。

20

【0323】

より高い分子量を備えた他の結合分子の非限定的な例は、核酸分子、ポリマー、コポリマー、重合可能なカップリング剤、シリカ、タンパク質、および、基質または粒子に対して反対の極性を有する表面を持つ鎖状の分子である。核酸は、結合分子に関して相補的配列であり、核酸分子を含む親和性分子との結合を提供することができる。

30

【0324】

いくつかの実施形態では、結合分子はポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、結合分子はポリエチレングリコールとマレイミドを含む。いくつかの実施形態では、ポリエチレングリコールは、 C_1-C_3 アルコキシ基、 $-R^{10}NHC(O)R-$ 、 $-R^{10}C(O)NHR-$ 、 $-R^{10}OC(O)R-$ 、 $-R^{10}C(O)OR-$ の1つ以上を含み、Rはそれぞれ独立してHあるいは C_1-C_6 アルキルであり、 R^{10} はそれぞれ独立して単結合または C_1-C_6 アルキルである。

【0325】

重合可能なカップリング剤の例として、ジアセチレン、スチレン・ブタジエン、酢酸ビニル、アクリル酸塩、アクリルアミド、ビニル化合物、スチレン、シリコーン・オキシド、酸化ホウ素、亜リン酸オキシド、ホウ酸塩、ピロール、ポリピロール、およびリン酸塩が挙げられる。

40

【0326】

pMHC複合体は様々な方法によってナノ粒子に結合可能であり、1つの非限定的な例としては、1-エチル-3-[3-ジメチルアミノプロピル]カルボジイミド塩酸塩 (EDC) のある状態でアミド結合の形成によって達成することができる遠位の-NH₂あるいは-COOH基を有するPEGリンカーで生成されたNPへの抱合を含んでいる。-COOH基を有するNPは、20mMのMES緩衝液 (pH 5.5) 中に最初に溶かされる。N-ヒドロキシスルホスクシンイミド・ナトリウム塩 (サルファーNHS、Thermo scientific, Waltham, MA, 終濃度10mM) とEDC (

50

Thermo scientific, Waltham, MA, 終濃度1mM)をNP溶液に加える。20分間室温で攪拌した後に、NP溶液は、20mMのホウ酸塩緩衝液(pH8.2)に溶解したpMHC単量体を含む溶液に液滴で加えられる。その混合物をさらに4時間攪拌する。NH₂官能化NPへMHCを抱合するために、pMHC複合体は、100mMのNaClを含む20mMのMES緩衝液(pH5.5)に最初に溶かされる。その後、サルファー-NHS(10mM)とEDC(5mM)をMHC溶液に加える。その後、活性化されたMHC分子は、20mMのホウ酸塩緩衝液(pH8.2)中のNP溶液に加えられ、室温で4時間攪拌される。

【0327】

マレイミド官能化NPへのMHCを抱合するために、pMHC複合体は、室温において4時間トリブチルホスフィン(TBP、1mM)で最初にインキュベートされる。その後、遊離カルボキシ末端Cys残基をコードするために操作されたpMHCは、2mMのEDTA、150mMのNaClを含む40mMのリン酸塩緩衝液(pH6.0)中でNPと混合され、室温で夜通しインキュベートされる。pMHC複合体のMHCは、マレイミド基とCys残基との間の硫化炭素結合の形成によってNPと共有結合する。

【0328】

クリックケミストリーはアジド基で官能化されたNPへpMHCあるいはアビジンを抱合させるために使用することができる。この反応については、MHCまたはアビジンの分子はまず、室温で2時間、ジベンゾシクロオクチル(Click Chemistry Tools, Scottdale, AZ)試薬でインキュベートされる。遊離DBCO分子は、透析によって夜通し取り除くことができる。その後、MHC-DBCOあるいはアビジン-DBCO接合体はその後、2時間SFPE-Zでインキュベートされ、pMHCsまたはアビジンの分子とNPとの間のトリアゾール結合の形成がもたらされる。

【0329】

様々なMHC-NP抱合反応における非抱合pMHC複合体は、当該技術分野で知られている方法を用いて詳細な透析によって取り除くことができる。非限定的な例は、300kDaの分子量は膜(Spectrum Labs)を遮断するが、4°CでpH7.4のPBSに対する透析である。その代わりに、pMHC抱合IONPは、磁気分離によって精製可能である。抱合NPは、AmiconのUltra-15ユニット(100kDaのMWCO)による限外濾過によって濃縮可能であり、PBSに保存することができる。

【0330】

基質または粒子の表面は、例えば、機能的な反応基を有するホスホン酸誘導体の結合によって、化学的に修飾可能である。こうしたホスホン酸またはホスホン酸エステル誘導体の1つの例は、「Mannich-Moedritzer」反応によって合成可能なイミノビス(メチレンホスホノ)炭酸である。この結合反応は、調製方法から、あるいは事前処理(例えば、トリメチルシリル臭化物を用いる)後に直接得られるような基質あるいは粒子で行うことができる。前者のケースでは、ホスホン酸(エステル)誘導体は、例えば、表面にまだ結合している反応媒体の成分を置き換える。この置換はより高温で増強可能である。トリメチルシリル臭化物は、他方で、アルキル基を含有する亜リン酸ベースの錯化剤を脱アルキル化し、それによって、ホスホン酸(エステル)誘導体用の新しい結合部位を形成すると考えられている。ホスホン酸(エステル)誘導体、あるいはそれに結合する結合分子は、上に記載されたものと同じ官能基を呈することがある。基質または粒子の表面処理のさらなる例は、エチレングリコールなどのジオール中での加熱を含んでいる。合成がジオール中で既に進んでいた場合には、この処置は不必要となることもあることに注目されたい。こうした状況下では、直接得られた合成生成物は必要な官能基を示すであろう。しかしながら、この処置は、NまたはPを含有する錯化剤中で生成された基質あるいは粒子に適用可能である。こうした基質あるいは粒子がエチレングリコールによる後処理に晒される場合、以前として表面に結合している反応媒体(例えば錯化剤)の成分は、ジオールによって取り換え可能であり、および／または、脱アルキル化可能である。

【0331】

さらに、粒子表面に依然として結合しているN-含有錯化剤を、別の官能基を有する一級アミン誘導体と置き換えることが可能である。基質または粒子の表面もシリカで覆うことができる。シリカはトリエトキシシランまたはクロロシランなどの有機的なリンカーと反応しやすいため、有機分子の比較的簡易な化学的結合を可能にする。粒子表面もホモポリマーまたはコポリマーによって覆われることがある。重合可能なカップリング剤の例としては：N（3-アミノプロピル）-3-メルカプトベンズアミジン、3-（トリメトキシシリル）プロピルヒドラジド、および3-（トリメトキシシリル）プロピルマレイミドである。重合可能なカップリング剤の他の非限定的な例は本明細書で言及される。こうしたカップリング剤は、コーティングとして生成されるコポリマーのタイプに応じて、単独で、あるいは組み合わせて使用することができる。

10

【0332】

酸化遷移金属化合物を含む基質または粒子とともに使用することができる別の表面改質技術は、塩素ガスまたは有機的な塩素化剤による酸化遷移金属化合物の対応する酸塩化物への転換である。これらの酸塩化物は、生体分子でしばしば見られるようなヒドロキシまたはアミノ基などの求核分子と反応することができる。この技術により、例えば、リジン側鎖のアミノ基によってタンパク質との直接結合を生成することが可能となる。酸塩化物による表面改質後のタンパク質との結合も、マレイミドプロピオン酸ヒドラジドなどの二官能性のリンカーを用いることにより達成することができる。

20

【0333】

非共有結合技術については、基質または粒子表面とは反対の極性または電荷を有する鎖型分子がとりわけ適している。コア/シェルのナノ粒子に非共有結合可能な分子を結合するための例としては、陰イオン、陽イオン、または、双性イオン性の界面活性剤、酸または塩基性タンパク質、ポリアミン、ポリアミド、ポリスルホン、あるいはポリカルボン酸が挙げられる。基質あるいは粒子と反応性官能基を有する両親媒性の試薬との間の疎水の相互作用により、必要な結合が生じ得る。とりわけ、リン脂質あるいは誘導体化された多糖類（互いに架橋することができる）などの両親媒性の特徴を備えた鎖型分子は特に有用である。表面上のこうした分子の吸収度はコインキュベーションによって達成することができる。親和性分子と基質あるいは粒子との間の結合も非共有結合の自己組織化結合に基づき得る。その1つの例は、結合分子とアビジンまたはストレプトアビジン-結合分子としてのビオチンを用いる簡易な検出プローブを含む。

30

【0334】

生体分子への官能基の抱合反応のためのプロトコルは、文献、例えば、“Bioconjugate Techniques”（Greg T. Hermanson, Academic Press 1996）において見られる。生体分子（例えばMHC分子あるいはその誘導体）は、酸化、ハロゲン化、アルキル化、アシル化、付加、置換、あるいはアミド化などの有機化学の標準手順に従って、共有結合あるいは非共有結合で結合分子に結合可能である。結合分子を共有結合または非共有結合するためのこうした方法は、境界の結合分子は、基質または粒子への結合分子の結合前または後に適用可能である。さらに、インキュベーションによって、（例えば、トリメチルシリル臭化物により）対応して事前に処理された基質あるいは粒子（この事前処理により修飾された表面（例えば高い電荷または極性の表面）を呈する）に対する分子の直接結合を達成することができる。

40

【0335】

医薬組成物と投与

疾患の処置と予防に役立つ医薬組成物が本明細書で提供される。組成物は本明細書に記載されるようなナノ粒子複合体と担体を含み、あるいは代替的に該ナノ粒子複合体と担体から本質的になり、あるいは、該ナノ粒子複合体と担体からなる。

【0336】

組成物は、疾患に関連する抗原、例えば、ポリペプチド、ペプチド、炭水化物、脂質、あるいは他の分子または分子フラグメントに対する免疫反応、およびそのような自己免疫

50

反応または癌によって引き起こされた疾病または疾患を進行させることに対する免疫反応を誘発するために、あるいは修正するために使用可能である。

【0337】

本開示の組成物は慣例通りに非経口的に、注射によって、例えば、静脈内、皮下、あるいは筋肉内に投与されてもよい。投与の他の形態に適したさらなる製剤は経口製剤を含んでいる。経口製剤は、例えば、医薬品グレードのマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウムなどの一般的に使用される賦形剤を含んでいる。好ましくは、これらの組成物は、溶液、懸濁液、錠剤、丸剤、カプセル、徐放製剤、あるいは粉末の形態をとり、有効成分の約10%—約95%、好ましくは約25%から約70%を含む。被験体の免疫の状態を修正する抗原—MHC—ナノ粒子複合体を含んでいる水性組成物の調製は、本開示を考慮すれば当業者に周知であろう。ある実施形態では、組成物は吸入されることがある（例えば、米国特許第6,651,655号、当該文献は全体として参照により本明細書に組み込まれる）。1つの実施形態では、抗原—MHC—ナノ粒子複合体は全身投与される。特定の実施形態では、pMHC—NP複合体あるいは複数のpMHC—NP複合体を含む組成物は、静脈内に投与することができる。

10

【0338】

典型的には、本開示の組成物は、投与量製剤と適合する手法で、および治療上有効かつ免疫を修正するような量で投与される。投与される量は、処置される被験体に依存する。投与されるのに必要とされる有効成分の正確な量は、医師の判断に依存する。しかしながら、適切な投与量範囲は、1回の投与当たり約10～数百ナノグラムあるいはマイクログラムの抗原／MHC／ナノ粒子複合体である。さらに、最初の投与と追加免疫に適切な管理体制は可変であり、最初の投与とその後の投与によって典型的に表される。

20

【0339】

投与の方法は広範に変化することがある。ワクチンの投与のための従来の方法のいずれも適用可能である。こうした方法は、固形の生理学的に許容可能な基剤で、あるいは生理学的に許容可能な分散剤での経口投与、非経口、注射などを含むと考えられる。抗原／MHC／ナノ粒子複合体の投与量は投与経路に依存し、被験体の大きさと健康によって変わる。

【0340】

多くの例では、約、少なくとも約、あるいは多くても約3、4、5、6、7、8、9、10回、またはそれ以上、ペプチド／MHC／ナノ粒子複合体を複数回投与することが望ましい。投与は一般に、1、2、3、4、5、6、あるいは7日から12週間の間隔で、より一般的には1—2週間の間隔までの幅がある。一日おき、週に二度、毎週、二週間に一回、毎月、あるいは0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、2、3、4、あるいは5年、通常は2年の間隔での周期的な追加免疫が免疫系の状態を維持するのに望ましい。投与の経過は、その後に自己反応性の免疫反応、同族TR1細胞、およびT細胞活性のためのアッセイを伴う。

30

【0341】

ある態様では、ナノ粒子コアと任意の外部層を含まないpMHC複合体の1回量は、約0.001mg/kgから約2.0mg/kg、あるいは約0.001mg/kgから約1.5mg/kg、あるいは約0.001mg/kgから約1.4mg/kg、あるいは約0.001mg/kgから約1.3mg/kg、あるいは約0.001mg/kgから約1.2mg/kg、あるいは約0.001mg/kgから約1.1mg/kg、あるいは約0.001mg/kgから約1.0mg/kgを含む。いくつかの実施形態では、1回量は、約0.004mg/kgから約1.014mg/kg、あるいは約0.02mg/kgから約0.811mg/kg、あるいは約0.041mg/kgから約0.608mg/kg、あるいは約0.061mg/kgから約0.507mg/kg、あるいは約0.081mg/kgから約0.405mg/kg、あるいは約0.121mg/kgから約0.324mg/kg、あるいは約0.162mg/kgから約0.243mg/kg

40

50

gを含む。いくつかの実施形態では、1回量は、約0.004mg/kgから約1.015mg/kg、あるいは約0.004mg/kgから約1.0mg/kg、あるいは約0.004mg/kgから約0.9mg/kg、あるいは約0.004mg/kgから約0.8mg/kg、あるいは約0.004mg/kgから約0.7mg/kg、あるいは約0.004mg/kgから約0.6mg/kg、あるいは約0.004mg/kgから約0.5mg/kg、あるいは約0.004mg/kgから約0.4mg/kg、あるいは約0.004mg/kgから約0.3mg/kg、あるいは約0.004mg/kgから約0.2mg/kg、あるいは約0.004mg/kgから約0.1mg/kgを含む。

【0342】

併用療法

本開示の組成物と関連方法、特に抗原/MHC/ナノ粒子複合体の投与は、従来の治療の実施方法と組み合わせて使用されてもよい。これらは、限定されないが、免疫抑制性あるいは調整性の治療あるいは処置の実施を含む。ある疾患に関連する治療の非限定的な例としては、Avonex（インターフェロンベータ-1a）、Betaseron（インターフェロンベータ-1b）、Copaxone（酢酸グラチラマー）、Novantone（ミトキサントロン）、Rebif（インターフェロンベータ-1a）、Tysabri（ナタリズマブ）、Gilenya（フィンゴリモド）、グラチラマー、ステロイド、シトキサン、イムラン、バクロフェン、深部脳刺激、Ampyra（ダルファムプリジン）、鍼、および物理療法が挙げられる。癌を処置する場合、さらなる化学療法、放射線、あるいは手術は、開示された組成物と方法の治療効果を増大するために付け加えられることがある。

【0343】

1つの態様において、抗原/MHC/ナノ粒子複合体はサイトカイン処置と共に使用されることが企図されている。その代わりに、抗原/MHC/ナノ粒子複合体の投与は、数分から数週まで変化する間隔において別の処置に先行することもあれば別の処置の後に続くこともある。他の薬剤および/または抗原/MHC/ナノ粒子複合体が別々に投与される実施形態では、当業者は通常、薬剤と抗原/MHC/ナノ粒子複合体が被験体に対して有利に組み合わせられた効果をまだ発揮することができるように、それぞれの送達期間中に長時間が過ぎてしまわないようにする。そのような例では、当業者は両方のモダリティを互いの約12-24時間以内に、より好ましくは互いの約6-12時間以内に施すことがあることが企図されている。しかしながら、状況によっては、それぞれの投与の間に数日（2、3、4、5、6、あるいは7日）から数週間（1、2、3、4、5、6、7、あるいは8週間）過ぎる場合には、投与の時間を著しく伸ばすことが望ましいことがある。

【0344】

様々な組み合わせが使用されてもよく、例えば、抗原/MHC/ナノ粒子複合体の投与は「A」であり、追加の薬剤が「B」である：A/B/A B/A/B B/B/A A/A/B A/B/B B/A/B B/B/B A/B/A/B A/A/B/B A/B/A/B A/B/B/A B/B/A/A B/A/B/A B/A/A/B A/A/A/B B/A/A/A A/B/A/A A/A/B/A

【0345】

患者/被験体に対する本開示のペプチド-MHC複合体組成物の投与は、もし存在する場合には毒性を考慮して、こうした化合物の投与の一般的なプロトコルに従う。処置サイクルは必要に応じて繰り返されることが予想される。さらに、水和などの様々な標準的治療が記載された治療と組み合わせて適用されてもよいことが企図されている。

【0346】

医薬担体と製剤

いくつかの実施形態では、医薬組成物は被験体に投与される。本開示の様々な態様は、被験体への有効な量の抗原/MHC/ナノ粒子複合体組成物を投与することを含んでいる。さらに、こうした組成物は、免疫系の改質剤と組み合わせて投与することができる。

うした組成物は一般に、薬学的に許容可能な担体あるいは水性媒体中に溶かされるか、分散する。

【0347】

「薬学的に許容可能な」あるいは「薬理学的に許容可能な」との用語は、動物あるいはヒトに投与されるときに、副作用、アレルギー反応、あるいは他の有害反応を引き起こすことのない分子実体と組成物を指す。本明細書で使用されるように、「薬学的に許容可能な担体」とは、全ての溶媒和物、分散媒体、コーティング、抗菌剤と抗真菌剤、等張剤と吸収遅延剤などを含んでいる。医薬品の有効物質のためのこうした媒体と薬剤の使用は当該技術分野で公知である。任意の従来の媒体あるいは薬剤が有効成分と適合しない場合を除いて、免疫原性組成物と治療用組成物におけるその使用は企図される。

10

【0348】

本開示の活性化合物は非経口投与のために製剤化可能であり、例えば、静脈内、筋肉内、皮下、あるいは腹腔内経路を介するまでして注入のために製剤化可能である。被験体の免疫の状態を修正する抗原/MHC/ナノ粒子複合体を含む水性組成物の調製は、本開示を考慮して当業者に明らかとなる。典型的には、そのような組成物は、溶液または懸濁液のいずれかとしての注入物質として、注入の前に液体の付加後、溶液あるいは懸濁液を調製するのに適切な固体形態として調製可能であり、および、その調製物も乳化可能である。

【0349】

注入可能な使用に適した剤形は無菌の水溶液または分散剤；ごま油、ピーナッツ油、あるいは水性のプロピレングリコールを含む製剤；および、無菌注入可能な溶液あるいは分散剤の即時調製のための無菌粉末を含む。すべての場合で、剤形は無菌でなければならず、容易に注入される程度の流体でなければならない。さらに、剤形は製造と保存の条件下で安定していなければならない、細菌と真菌などの微生物の汚染作用から保護されなければならない。

20

【0350】

組成物は中性または塩形態へと製剤化されてもよい。酸付加塩（タンパク質の遊離アミノ基で形成される）を含む薬学的に許容可能な塩は、例えば塩酸またはリン酸などの無機酸、あるいは酢酸、シュウ酸、酒石酸、マンデル酸のような有機酸で形成される。遊離カルボキシル基で形成される塩も、例えば、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、あるいは水酸化第2鉄などの無機塩基と、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ヒスチジン、プロカインなどの有機塩基に由来することがある。

30

【0351】

担体は溶媒和物、あるいは、例えば、水、エタノール、ポリオール油（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体のポリエチレングリコールなど）、その適切な混合物、および植物油を含む分散媒であり得る。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングを使用すること、分散の場合には要求される粒径を維持すること、および界面活性剤を使用することによって維持可能である。微生物の作用の予防は、様々な抗菌剤と抗真菌剤（例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなど）によって引き起こされる場合がある。多くの場合、等張剤、例えば、砂糖あるいは塩化ナトリウムを含むことが望ましい。注射可能な組成物の長期間の吸収は、吸収を遅らせる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを組成物で使用するによって引き起こすことが可能である。

40

【0352】

無菌の注入可能な溶液は、適切な溶媒和物中の要求される量の活性化合物を、上に列挙された他の成分のいくつかに取り込むことにより調製され、必要に応じてその後、滅菌される。溶液の滅菌は、抗原-MHC-ナノ粒子複合体の治療特性を減少させないような方法で行われる。一般に、分散剤は、上に列挙されたものからの塩基性分散媒と必要な他の成分を含む無菌のビヒクルに、様々な殺菌された有効成分を取り込むことにより調製されている。無菌の注入可能な溶液を調製するための無菌の粉末の場合には、特定の調製方法

50

は真空乾燥および冷凍乾燥の技術であり、これにより、以前に滅菌された溶液からの任意の追加の所望の成分に加えて、有効成分の粉末が得られる。溶液の滅菌のこうした1つの方法は除菌である。しかし、本開示は、抗原-MHC-ナノ粒子複合体の治療特性を著しく減少させない任意の滅菌方法も含むことを目的としている。オートクレーブ滅菌などの猛烈な熱と圧力を含む滅菌の方法は、複合体の3次構造を損ない、それにより、抗原-MHC-ナノ粒子複合体の治療の特性を著しく減少させることがある。

【0353】

本開示による組成物の投与は典型的には任意の一般のルートを紹介する。これは、限定されないが、同所性、皮内、皮下、筋肉内、腹腔内、鼻腔内、あるいは静脈内注射を含む。ある実施形態では、ワクチン組成物は吸入されることもある（例えば、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第6,651,655号）。

10

【0354】

有効な量の治療用または予防的な組成物は意図した目標に基づいて決定される。用語「単位投与量」あるいは「投与量」は、被験体において使用するのに適した物理的に別々の単位を指し、各単位は、投与に関連して、つまり、適切な経路とレジメンに関連して、上で議論された所望の反応を引き起こすために計算されたあらかじめ決められた量の組成物を含む。投与される量は、処置の数と単位投与量の両方に従って、望ましい結果および／または保護に依存する。正確な量の組成物はさらに医師の判断に委ねられ、各個体に特有である。投与量に影響する因子は、被験体の物理的および臨床的な状態、投与経路、意図した治療目的（症状の緩和対治療）および効能、安定性、および特定の組成物の毒性を含んでいる。製剤化に際して、溶液は、投与量製剤と適合する手法で、および治療上あるいは予防的に効果的な量で投与される。製剤は上に記載された注入可能な溶液のタイプなど様々な剤形で容易に投与される。マウスにおける典型的な投薬レジメンは、 $1\mu\text{g}-50\mu\text{g}$ の総pMHC（NPコーティングされる）と、 $1\mu\text{g}-50\mu\text{g}$ の総鉄の投与を含み、これはヒトにおいて特定ユニット投与量に翻訳されることがある。ある実施形態では、投与量は約 $0.1\mu\text{g}$ から約 $400\mu\text{g}$ までで変動してもよい。しかしながら、1回の投与量当たりのpMHCの量が $0.1\mu\text{g}-100\text{mg}$ まで低く変動することがあることを理解されたい。一例として、 60kg のヒト患者では、1回の投与量当たりのpMHCの量は、これが上に議論された $1\mu\text{g}-50\mu\text{g}$ に相当するという理解の下で、 0.24mg から 12mg まで変動することがある。さらに、上記のように、この投与量は、治療されている患者、疾患、および治療する医師によって決定される他のパラメータに応じて、 0.0004mg/kg から 405.4mg/kg およびその間の範囲のヒトの等価投与量に相当する上記の $0.1\mu\text{g}-100\text{mg}$ に対応するように変化させることが可能である。

20

30

【0355】

インビトロあるいはエクスピボの投与

本明細書で使用されるように、インビトロ投与との用語は、限定されないが、培養物中の細胞を含む、被験体から取り除かれたまたは被験体の外部にある細胞上で行われた操作を指す。エクスピボ投与との用語は、インビトロで操作されて、その後被験体に投与される細胞を指す。インビボ投与との用語は、投与を含む被験体内で行われた操作をすべて含んでいる。

40

【0356】

本開示のある態様では、組成物はインビトロ、エクスピボ、またはインビボでのいずれかで投与されてもよい。特定のインビトロの実施形態では、自己T細胞は本開示の組成物でインキュベートされる。その後、細胞はインビトロ分析で、あるいはその代わりにエクスピボ投与に使用可能である。

タンパク成分の産生

【0357】

本開示は、本開示の様々な実施形態で使用される、ポリペプチド、ペプチド、およびタンパク質を記載している。例えば、特定のペプチドとその複合体は、免疫反応を誘発する

50

か調節するその能力について分析される。特定の実施形態では、本開示のペプチドまたはタンパク質のすべてあるいは一部は、従来の技術に従って溶液中で、あるいは固体支持体上で合成可能である。様々な自動シンセサイザーは市販で入手可能であり、既知のプロトコルに従って使用可能である。

【0358】

その代わりに、組換えDNA技術が使用されてもよく、本開示のペプチドをコードするヌクレオチド配列は発現ベクターに挿入され、適切な宿主細胞に転換されるか、トランスフェクトされ、そして、発現に適切な条件下で培養される。

【0359】

本開示の1つの実施形態は、タンパク質の産生のために、微生物を含む細胞への遺伝子移入の使用を含んでいる。所望のタンパク質用の遺伝子は適切な宿主細胞へ導入され、その後、適切な条件下で細胞は培養される。事実上どんなポリペプチドもコードする核酸が使用されてもよい。組換え発現ベクターの生成とそれに含まれる要素は当業者に知られており、本明細書で簡潔に議論される。哺乳動物の宿主細胞株の例としては、限定されないが、Ver o細胞とHeLa細胞、CEM、721.221、H9、Jurkat、Rajiなどの他のB-およびT-細胞株、同様に、チャイニーズハムスター卵巣細胞、W138、BHK、COS-7、293、HepG2、3T3、RIN、およびMDCKの細胞が挙げられる。加えて、挿入された配列の発現を調節するか、あるいは、望ましい方法で遺伝子産物を修正および処理する宿主細胞株が選択されることがある。こうした修飾（例えばグリコシル化）とタンパク質産物のプロセッシング（例えば切断）は、タンパク質の機能にとって重要なことがある。様々な宿主細胞はタンパク質の翻訳後プロセッシングと修飾のための特性と特有のメカニズムを有している。適切な細胞株あるいは宿主システムは、発現された異種タンパク質の適切な修飾とプロセッシングを確実に行うために選択可能である。

【0360】

限定されないが、それぞれtk⁻、hgprt⁻、あるいはaprt⁻細胞における、HSVチミジンキナーゼ、ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ、およびアデニンホスホリボシルトランスフェラーゼ遺伝子を含む多くの選択システムが使用されてもよい。さらに、抗代謝産物の抵抗性が選定基準として使用することができる：トリメトプリムとメトトレキサートに対する耐性を与えるdhfr；ミコフェノール酸に対する耐性を与えるgpt；アミノグリコシドG418に対する耐性を与えるneo；およびヒグロマイシンに対する耐性を与えるhygro。

【0361】

核酸

本開示は、本開示のタンパク質、ポリペプチド、ペプチドをコードする組換えポリヌクレオチドを含んでもよい。自己抗原のための核酸配列と自己抗原を提示するためのMHC分子が含まれており、ペプチド/MHC複合体を調製するために使用可能である。

【0362】

本開示で使用されるように、用語「ポリヌクレオチド」とは、組換えであるか、あるいは、総ゲノム核酸のない状態で単離されている核酸分子を指す。用語「ポリヌクレオチド」には、オリゴヌクレオチド（長さが100残基以下の核酸）、例えば、プラスミド、コスミド、ファージ、ウイルスなどを含む組換えベクターが含まれる。ポリヌクレオチドは、ある態様において、実質的に配列をコードするそれらの自然発生の遺伝子またはタンパク質コード化配列から実質的に単離された制御配列を含んでいる。ポリヌクレオチドはRNA、DNA、そのアナログ、あるいはその組み合わせであってもよい。

【0363】

この点で、用語「遺伝子」、「ポリヌクレオチド」、あるいは「核酸」は、タンパク質、ポリペプチド、あるいはペプチド（適切な転写、翻訳後修飾、あるいは局在化に必要な任意の配列を含む）をコードする核酸を参照するために使用される。当業者によって理解されるように、この用語はゲノムの配列、発現カセット、cDNA配列、およびタンパク

質、ポリペプチド、ドメイン、ペプチド、融合タンパク質、および突然変異体を発現する、あるいは発現するのに適した操作された小さな核酸セグメントを包含する。ポリペプチドのすべてまたは一部をコードする核酸は、以下の長さのこうしたポリペプチドのすべてまたは一部をコードする連続した核酸配列を含むことがある：10, 20, 30,

40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 441, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990, 1000, 1010, 1020, 1030, 1040, 1050, 1060, 1070, 1080, 1090, 1095, 1100, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 9000,

10000またはそれ以上のヌクレオチド、ヌクレオシド、あるいは塩基対。さらに、所定の種からの特定のポリペプチドは、わずかに異なる核酸配列を有するが、それにもかかわらず、同じまたは実質的に類似するタンパク質、ポリペプチド、あるいはペプチドをコードする天然の変異を含む核酸によってコード化されることがあることが企図される。

【0364】

特別の実施形態では、本開示は、単離された核酸セグメントと、自己抗原および／またはMHC分子をコードする核酸配列を取り込む組換えベクターとに関する。用語「組換え体」は、ポリペプチドあるいは特定のポリペプチドの名前と共に使用されてもよく、組換え体は一般に、インビトロで操作されたか、そのような分子の複製生成物である核酸分子から生成されたポリペプチドを指す。

【0365】

本開示で使用される核酸セグメントは、それ自体のコード配列の長さにかかわらず、その全長が大きく変動してもよいように、プロモーター、ポリアデニル化シグナル、追加の制限酵素部位、複数回クローニング部位、他のコード化セグメントなどの他の核酸配列と結合されてもよい。したがって、ほぼ任意の長さの核酸断片が使用されてもよく、その全長は、意図した組換え核酸プロトコルにおける調製と使用の容易さにより好ましくは制限されることが企図されている。ある場合では、核酸配列は、例えば、ポリペプチドの精製、輸送、分泌、翻訳後修飾、あるいはターゲット化または有効性などの治療上の利点を可能にするために、追加の異種コード配列を備えたポリペプチド配列をコードする。タグあるいは他の異種ポリペプチドは、修飾されたポリペプチドをコードする配列に加えられるもよく、ここで、「異種」とは修飾されたポリペプチドと同じではないポリペプチドを指す。

【0366】

処置の方法

医療方法と診断方法も提供される。1つの態様において、被験体において抗原特異的な手法で、限定されないが、エフェクター細胞、制御性B細胞、および／またはTR1細胞（例えば、TR1とCD4+細胞）あるいはCD8+細胞を含む免疫細胞の形成、増殖、および動員を促進するための方法が提供され、該方法は、本明細書に記載される有効な量のNP複合体または組成物を投与する工程を含み、あるいは、その代わりに該工程から本質的になり、あるいは該工程からなる。

【0367】

本開示はさらに、pMHC投与量から独立した手法でT-制御性タイプ1 (TR1) 細胞の形成を分化させるか、あるいは誘発する方法を提供する。出願人は、ナノ粒子コア上でのpMHC密度が投与量に依存しないやり方でTR1細胞の形成を引き起こすためにナノ粒子コア上でのpMHCの能力を調節し、その一方で、pMHC投与量が、pMHCの密度に依存しないやり方でTR1細胞の増殖の規模を調節することを発見した。出願人は、pMHC密度閾値と、TR1細胞の形成対増殖時のpMHC密度対投与量の独立した効果とが、当該技術における従来の免疫学的知識に基づいては予想することができない予期しない発見であることに気付いた。こうした方法は、同族のT細胞を、本明細書で開示される有効な量のpMHC-NPまたは組成物と接触させることを必要とする。ある態様では、密度に依存した方法は、マーカーCD49bおよび/またはLAG3を随意に有するIL-10を生成する同族TR1細胞へ分化されている活性化T細胞または記憶T細胞、および/または活性化T細胞あるいは記憶T細胞を、本明細書に開示される有効な量の複合体または組成物に接触させることによって制御性B細胞へ分化されているB細胞に関する。いくつかの実施形態では、分化された制御性T細胞はB細胞と結合し、それによって、B細胞を制御性B細胞に分化させる。方法のある態様では、接触はインビトロまたはインビボで行われる。

10

【0368】

これに応じて、本開示の態様は、同族T細胞を本明細書で開示される有効な量の複合体あるいは組成物に接触させる工程を含む、pMHC投与量に依存しないやり方でTR1細胞の形成を分化させるか、あるいは誘発する方法に関する。ある態様では、接触はインビトロまたはインビボであってもよい。ある態様では、方法は、活性化T細胞あるいは記憶T細胞を、本明細書で開示される有効な量の複合体あるいは組成物に接触させる工程を含む、マーカーCD49bおよび/またはLAG3を随意に発現するIL-10生成TR1細胞へ分化されている活性化T細胞または記憶T細胞に関する。それぞれの疾患の関連する細胞型の間の相関に基づいて、対応する最適化されたMHC/NP複合体と随意に共刺激分子および/またはサイトカインも投与される。

20

【0369】

この精神の下、出願人は、マーカーCD49bおよび/またはLAG3を随意に発現するIL-10を生成するTR1細胞へ活性化T細胞あるいは記憶T細胞を分化させ、および/または、B細胞を制御性B細胞へ分化させる方法を提供し、該方法は、活性化T細胞または記憶T細胞を本明細書に記載される複合体あるいは組成物に接触させる工程を含み、あるいは、その代わりに該工程からなり、あるいは該工程からなる。接触はインビトロまたはインビボであり得る。いくつかの実施形態では、pMHC-NPあるいは複数のpMHC-NPを含む組成物は、約25nmから約60nm、あるいは約25nmから約50nm、あるいは約20nmから約40nmまで、あるいは約15nmから約50nm、あるいは約15nmから約40nm、あるいは約15nmから約35nm、あるいは約15nmから約30nm、あるいは約15nmから約25nm、あるいは、その代わりに、約15nm、あるいは約20nm、あるいは約25nm、あるいは約30nm、あるいは約35nm、あるいは約40nmの平均ナノ粒子コア直径を有するpMHC-NPを有している。いくつかの態様では、ナノ粒子コアはさらに外部のコーティングまたは層を含み、コアの直径と外部層は、約30nmから約75nm、あるいは約30nmから約70nm、あるいは約30nmから約60nm、あるいは約30nmから約50nm、あるいは約40nmの平均直径を有する。いくつかの態様では、ナノ粒子は、約0.4pMHC/100nm²から約12pMHC/100nm²、あるいは約0.4pMHC/100nm²から約11.6pMHC/100nm²、あるいは約0.4pMHC/100nm²から約11.5pMHC/100nm²、あるいは約0.4pMHC/100nm²から約11pMHC/100nm²、あるいは約0.4pMHC/100nm²から約9pMHC/100nm²、あるいは約0.4pMHC/100nm²から約8pMHC/100nm²

30

40

50

、あるいは約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ から約 $7 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、あるいは約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ から約 $6 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、あるいは約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ から約 $5 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、あるいは約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ から約 $4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、あるいは約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ から約 $3 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、あるいは約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ から約 $2.5 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、あるいは約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ から約 $2 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、あるいは約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ から約 $1.5 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ の平均 pMHC 密度を有する。

【0370】

本明細書では、マーカー CD49b および／または Lag3 を随意に発現する IL-10 を生成する TR1 細胞へ活性化 T 細胞あるいは記憶 T 細胞を分化させ、および／または、B 細胞を制御性 B 細胞へ分化させる方法であって、有効な量の本明細書に記載される複合体あるいは組成物を被験体に投与する工程を含み、あるいは、その代わりに該工程からなり、あるいは、該工程からなる、方法も提供される。本明細書で使用されるように、被験体は動物、哺乳動物、ネズミ、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、ヒツジ、あるいはヒトを含んでもよい。いくつかの実施形態では、pMHC-NP あるいは複数の pMHC-NP を含む組成物は、約 25 nm から約 60 nm 、あるいは約 25 nm から約 50 nm 、あるいは約 20 nm から約 40 nm まで、あるいは約 15 nm から約 50 nm 、あるいは約 15 nm から約 40 nm 、あるいは約 15 nm から約 35 nm 、あるいは約 15 nm から約 30 nm 、あるいは約 15 nm から約 25 nm 、あるいは、その代わりに、約 15 nm 、あるいは約 20 nm 、あるいは約 25 nm 、あるいは約 30 nm 、あるいは約 35 nm 、あるいは約 40 nm の平均ナノ粒子コア直径を有する pMHC-NP を有している。いくつかの態様では、ナノ粒子コアはさらに外部のコーティングまたは層を含み、コアの直径と外部層は、約 30 nm から約 75 nm 、あるいは約 30 nm から約 70 nm 、あるいは約 30 nm から約 60 nm 、あるいは約 30 nm から約 50 nm 、あるいは約 40 nm の平均直径を有する。いくつかの態様では、ナノ粒子は、約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ から約 $12 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、あるいは約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ から約 $11.6 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、あるいは約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ から約 $11.5 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、あるいは約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ から約 $11 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、あるいは約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ から約 $10 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、あるいは約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ から約 $9 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、あるいは約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ から約 $8 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、あるいは約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ から約 $7 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、あるいは約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ から約 $6 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、あるいは約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ から約 $5 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、あるいは約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ から約 $4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、あるいは約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ から約 $3 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、あるいは約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ から約 $2.5 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、あるいは約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ から約 $2 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ 、あるいは約 $0.4 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ から約 $1.5 \text{ pMHC} / 100 \text{ nm}^2$ の平均 pMHC 密度を有する。

【0371】

本明細書では、有効な量の本明細書で開示される複合体または組成物のいずれかを被験体に投与する工程を含む、被験体の自己免疫疾患または障害を処置する方法が提供され、ただし、複合体と組成物は共刺激分子を含まないとする。

【0372】

さらに、本明細書では、1 つ以上の共刺激分子を含む有効な量の pMHC-NP 複合体のいずれかを投与する工程を含む、被験体において癌あるいは腫瘍を処置し、および／または腫瘍細胞または組織の成長を阻害する方法が提供される。

【0373】

本明細書で提供されるさらなる態様は、活性化 T 細胞または記憶 T 細胞が、マーカー C

10

20

30

40

50

D49bおよび／またはLAG3を発現するIL-10生成TR1細胞へ分化するのを促す際に使用される約0.4 pMHC/100 nm²から約12 pMHC/100 nm²のpMHC密度を有するナノ粒子複合体を含んでいる。いくつかの実施形態では、pMHC-NPあるいは複数のpMHC-NPを含む組成物は、約25 nmから約60 nm、あるいは約25 nmから約50 nm、あるいは約20 nmから約40 nmまで、あるいは約15 nmから約50 nm、あるいは約15 nmから約40 nm、あるいは約15 nmから約35 nm、あるいは約15 nmから約30 nm、あるいは約15 nmから約25 nm、あるいは、その代わりに、約15 nm、あるいは約20 nm、あるいは約25 nm、あるいは約30 nm、あるいは約35 nm、あるいは約40 nmの平均ナノ粒子コア直径を有するpMHC-NPを有している。いくつかの態様では、ナノ粒子コアはさらに外部のコーティングまたは層を含み、コアの直径と外部層は、約30 nmから約75 nm、あるいは約30 nmから約70 nm、あるいは約30 nmから約60 nm、あるいは約30 nmから約50 nm、あるいは約40 nmの平均直径を有する。いくつかの態様では、ナノ粒子は、約0.4 pMHC/100 nm²から約12 pMHC/100 nm²、あるいは約0.4 pMHC/100 nm²から約11.6 pMHC/100 nm²、あるいは約0.4 pMHC/100 nm²から約11.5 pMHC/100 nm²、あるいは約0.4 pMHC/100 nm²から約11 pMHC/100 nm²、あるいは約0.4 pMHC/100 nm²から約10 pMHC/100 nm²、あるいは約0.4 pMHC/100 nm²から約9 pMHC/100 nm²、あるいは約0.4 pMHC/100 nm²から約8 pMHC/100 nm²、あるいは約0.4 pMHC/100 nm²から約7 pMHC/100 nm²、あるいは約0.4 pMHC/100 nm²から約6 pMHC/100 nm²、あるいは約0.4 pMHC/100 nm²から約5 pMHC/100 nm²、あるいは約0.4 pMHC/100 nm²から約4 pMHC/100 nm²、あるいは約0.4 pMHC/100 nm²から約3 pMHC/100 nm²、あるいは約0.4 pMHC/100 nm²から約2.5 pMHC/100 nm²、あるいは約0.4 pMHC/100 nm²から約2 pMHC/100 nm²、あるいは約0.4 pMHC/100 nm²から約1.5 pMHC/100 nm²の平均pMHC密度を有する。

【0374】

1つの態様において、活性化T細胞または記憶T細胞を、CD49bおよび／またはLAG3を含むマーカーを発現するIL-10を生成するTR1細胞へ分化させ、および／または、B細胞を制御性B細胞へ分化させる方法も提供され、該方法は、活性化T細胞または記憶T細胞を有効な量の複合体と接触させる工程を含み、該複合体は、ナノ粒子コアを含み、ここで、複数の疾患に関連する抗原-MHC (pMHC) 複合体がナノ粒子コアに結合され、コアの直径は約15 nmから約25 nmであり、および、ナノ粒子上でのpMHC密度は、ナノ粒子の表面積の約0.4 pMHC/100 nm²から約12 pMHC/100 nm²までである。いくつかの実施形態では、ナノ粒子コアはコア上の外部層をさらに含み、pMHC複合体は、ナノ粒子コアおよび／または外部層に結合され、ナノ粒子コアと外部層の結合した直径は約35 nmから約45 nmまでである。実施形態によっては、接触はインビトロまたはインビボである。

【0375】

別の態様において、活性化T細胞または記憶T細胞を、CD49bおよび／またはLAG3を含むマーカーを発現するIL-10を生成するTR1細胞へ分化させ、および／または、B細胞を制御性B細胞へ分化させる際に使用されるナノ粒子複合体が本明細書で提供され、ナノ粒子複合体はナノ粒子コアを含み、ここで、複数の疾患に関連する抗原-MHC (pMHC) 複合体がナノ粒子コアに結合され、コアの直径は約15 nmから約25 nmであり、および、ナノ粒子上でのpMHC密度は、ナノ粒子の表面積の約0.4 pMHC/100 nm²から約12 pMHC/100 nm²までである。

【0376】

別の態様において、活性化T細胞または記憶T細胞を、CD49bおよび／またはLAG3を含むマーカーを発現するIL-10を生成するTR1細胞へ分化させ、および／ま

たは、B細胞を制御性B細胞へ分化させる際に使用されるナノ粒子複合体が本明細書で提供され、ナノ粒子複合体はナノ粒子コアとナノ粒子コア上の外部層とを含み、ここで、複数の疾患に関連する抗原-MHC (pMHC) 複合体はナノ粒子コアおよび／または外部層に結合され、コアと外部層の結合した直径は約25 nmから約45 nmまでであり、および、ナノ粒子上でのpMHC密度は、ナノ粒子の表面積の約0.4 pMHC / 100 nm² から約12 pMHC / 100 nm² までである。

【0377】

いくつかの実施形態では、治療効果はTR1細胞集団の約0.1%から250%の増加を含む。いくつかの実施形態では、増加は、TR1細胞集団の約0.1%から約225%、あるいは約0.1%～約200%、あるいは約0.1%～約175%、あるいは約0.1%～約150%、あるいは約0.1%～約125%、あるいは約0.1%～約100%、あるいは約0.1%～約75%、あるいは約0.1%～約50%、あるいは約0.1%～約25%、あるいは約0.1%～約20%、あるいは約0.1%～約15%、あるいは約0.1%～約10%、あるいは約0.1%～約9%、あるいは約0.1%～約8%、あるいは約0.1%～約7%、あるいは約0.1%～約6%、あるいは約0.1%～約5%、あるいは約0.1%～約4%、あるいは約0.1%～約3%、あるいは約0.1%～約2%、あるいは約0.1%～約1%、あるいは約0.1%～約0.9%、あるいは約0.1%～約0.8%、あるいは約0.1%～約0.7%、あるいは約0.1%～約0.6%、あるいは約0.1%～約0.5%、あるいは約0.1%～約0.4%、あるいは約0.1%～約0.3%、あるいは約0.1%～約0.2%の増加を含む。

【0378】

治療使用のために、以下の疾患が、以下の抗原-MHC複合体とこれを含む組成物とに組み合わせ可能である。

【0379】

いくつかの実施形態では、pMHC複合体の抗原は：

- a) 糖尿病に関連する抗原、および群の1つ以上から選択された抗原に由来する：プレプロインスリン (PPI)、膵島特異的なグルコース-6-ホスファターゼ (IGRP)、グルタミン酸デカルボキシラーゼ (GAD)、膵島細胞自己抗原-2 (ICA2)、インスリン、プロインスリン、あるいはその各々のフラグメントまたは各々の同等物；
- b) 多発性硬化症に関連する抗原、および群の1つ以上から選択された抗原に由来する：ミエリン塩基性タンパク質、ミエリン関連糖タンパク質、ミエリン乏突起膠細胞タンパク質、プロテオリピドタンパク質、乏突起膠細胞ミエリンオリゴタンパク質、ミエリン関連乏突起膠細胞塩基性タンパク質、乏突起膠細胞特異タンパク質、熱ショックタンパク質、乏突起膠細胞特異タンパク質、NOGO A、糖タンパク質Po、末梢ミエリンタンパク質22、2'3'-環状ヌクレオチド3'-ホスホジエステラーゼ、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；
- c) セリアック病に関連する抗原、およびグリアジンあるいはそのフラグメントまたは同等物に由来する；
- d) 原発性胆汁性肝硬変に関連する抗原、およびPDC-E2あるいはそのフラグメントまたは同等物に由来する；
- e) 落葉状天疱瘡に関連する抗原および／または尋常性天疱瘡に関連する抗原、ならびに群の1つ以上から選択された抗原に由来する：DG1、DG3、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；
- f) 視神経脊髄炎スペクトル障害に関連する抗原、およびAQP4あるいはそのフラグメントまたは同等物に由来する；
- g) 関節炎に関連する抗原、および群の1つ以上から選択された抗原に由来する：熱ショックタンパク質、免疫グロブリン結合タンパク質、ヘテロ核RNP、アネキシンV、カルパスタチン、II型コラーゲン、グルコース-6-リン酸イソメラーゼ、延長因子ヒト軟骨gp39、マンノース結合レクチン、シトルリン化ビメンチン、II型コラーゲン、フィブリノゲン、アルファエノラーゼ、抗カルバミル化タンパク質 (抗CarP)、4型ペ

プチジルアルギニンデイミナーゼ (PAD4)、BRAF、フィブリノゲン γ 鎖、インター α -トリプシン阻害剤重鎖H1、 α 1アンチトリプシン、血漿プロテアーゼC1インヒビター、ゲルゾリン、アルファ1-B糖タンパク質、セルロプラスミン、インター α -トリプシン阻害剤重鎖H4、補体因子H、 α 2マクログロブリン、血清アミロイド、C-反応性タンパク、血清アルブミン、フィブログエン (f i b r o g e n) β 鎖、セロトランスフェリン、 α 2-HS糖タンパク質、ビメンチン、補体C3、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；

h) アレルギー性喘息に関連する抗原、および群の1つ以上から選択された抗原に由来する：DERP1、DERP2、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；

i) 炎症性腸疾患に関連する抗原、および群の1つ以上から選択された抗原に由来する：フラゲリン、Fla-2、Fla-X、YIDX、バクテロイデスインテグラーゼ、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；

j) 全身性エリテマトーデスに関連する抗原、および群の1つ以上から選択された抗原に由来する：二本鎖 (ds) DNA、リボ核タンパク質 (RNP)、Smith (Sm)、シェーグレン症候群関連抗原A (SSA) /Ro、シェーグレン症候群関連抗原B (SS-B) /La、RO60、RO52、ヒストン、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；

k) アテローム性動脈硬化症に関連する抗原、および群の1つ以上から選択された抗原に由来する：ApoB、ApoE、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；

l) COPDに関連する抗原および／または気腫に関連する抗原、ならびにエラスチンあるいはそのフラグメントまたは同等物に由来する；

m) 乾癬に関連する抗原、および群の1つ以上から選択された抗原に由来する：Cap18、ADMTSL5、ATL5、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；

n) 自己免疫性肝炎に関連する抗原、および群の1つ以上から選択された抗原に由来する：CYP2D6、SLA、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；

o) ブドウ膜炎に関連する抗原、およびアレスチンあるいはそのフラグメントまたは同等物に由来する；

p) シェーグレン症候群に関連する抗原、および群の1つ以上から選択された抗原に由来する：(SSA) /Ro (SS-B)、/La、MR3、RO60、RO52、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；

q) 強皮症に関連する抗原、および群の1つ以上から選択された抗原に由来する：CENP-C、TOP1、RNAポリメラーゼIII、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；

r) 抗リン脂質抗体症候群に関連する抗原、およびAPOHあるいはそのフラグメントまたは同等物に由来する；

s) ANCA関連血管炎に関連する抗原、以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する：MPO、PRTN3、あるいはその各々のフラグメントまたは同等物；あるいは、

t) 全身硬直症候群に関連する抗原、およびGADあるいはそのフラグメントまたは同等物に由来する。

【0380】

いくつかの実施形態では、pMHC複合体のMHCタンパク質は、古典的なMHCクラスIタンパク質、非古典的なMHCクラスIタンパク質、古典的なMHCクラスIIタンパク質、非古典的なMHCクラスIIタンパク質、MHC二量体 (Fc融合)、MHC四量体、あるいはMHCタンパク質の多量体型のすべてあるいは一部を含み、MHCタンパク質は随意にノブ・イン・ホール (k n o b - i n - h o l e) ベースのMHC-アルファFc / MHC-ベータFcヘテロ二量体あるいは多量体を含む。

【0381】

いくつかの実施形態では、pMHC複合体のMHCタンパク質は、以下の群のポリペプチドの全てまたは一部を含む：HLA-DR、HLA-DQ、HLA-DP、HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F、HLA-G、CD1d、もしくはそ

10

20

30

40

50

れら各々のフラグメント、または同等物。

【0382】

いくつかの実施形態では、pMHC複合体のMHCタンパク質は、以下の群のポリペプチドの全てまたは一部を含む：HLA-DR、HLA-DQ、HLA-DP、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物。

【0383】

いくつかの実施形態では、pMHC複合体のMHCタンパク質は、以下の群のポリペプチドの全てまたは一部を含む：HLA-DRB1/DRA、HLA-DRB3/DRA、HLA-DRB4/DRA、HLA-DRB5/DRA、HLA-DQA1/DRA、HLA-DQB1、HLA-DPB1/DPA1、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物。

【0384】

特定の態様では、pMHC複合体は次のものを含む：

a) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する糖尿病関連抗原：hInsB₁₀₋₁₈、hIGRP₂₂₈₋₂₃₆、hIGRP₂₆₅₋₂₇₃、IGRP₂₀₆₋₂₁₄、hIGRP₂₀₆₋₂₁₄、NRP-A7、NRP-I4、NRP-V7、YAI/D^b、INS_{B15-23}、PPI₇₆₋₉₀ (K88S)、IGRP₁₃₋₂₅、GAD₅₅₅₋₅₆₇、GAD₅₅₅₋₅₆₇ (557I)、IGRP₂₃₋₃₅、B_{24-C36}、PPI₇₆₋₉₀、INS-I9、TUM、G6Pase、プロインスリン_{L2-10}、プロインスリン_{L3-11}、プロインスリン_{L6-14}、プロインスリン_{B5-14}、プロインスリン_{B10-18}、プロインスリン_{B14-22}、プロインスリン_{B15-24}、プロインスリン_{B17-25}、プロインスリン_{B18-27}、プロインスリン_{B20-27}、プロインスリン_{B21-29}、プロインスリン_{B25-C1}、プロインスリン_{B27-C5}、プロインスリン_{C20-28}、プロインスリン_{C25-33}、プロインスリン_{C29-A5}、プロインスリン_{A1-10}、プロインスリン_{A2-10}、プロインスリン_{A12-20}、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物；

b) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する多発性硬化症関連抗原：MOG₃₅₋₅₅、MOG₃₆₋₅₅、MAG₂₈₇₋₂₉₅、MAG₅₀₉₋₅₁₇、MAG₅₅₆₋₅₆₄、MBP₁₁₀₋₁₁₈、MOG₁₁₄₋₁₂₂、MOG₁₆₆₋₁₇₅、MOG₁₇₂₋₁₈₀、MOG₁₇₉₋₁₈₈、MOG₁₈₈₋₁₉₆、MOG₁₈₁₋₁₈₉、MOG₂₀₅₋₂₁₄、PLP₈₀₋₈₈、MAG₂₈₇₋₂₉₅、MAG₅₀₉₋₅₁₇、MAG₅₅₆₋₅₆₄、MOG₉₇₋₁₀₉、MOG₉₇₋₁₀₉ (E107S)、MBP₈₉₋₁₀₁、PLP₁₇₅₋₁₉₂、PLP₉₄₋₁₀₈、MBP₆₋₉₈、PLP₅₄₋₆₈、PLP₂₄₉₋₂₆₃、MOG₁₅₆₋₁₇₀、MOG₂₀₁₋₂₁₅、MOG₃₈₋₅₂、MOG₂₀₃₋₂₁₇、PLP₂₅₀₋₂₆₄、MPB₁₃₋₃₂、MPB₈₃₋₉₉、MPB₁₁₁₋₁₂₉、MPB₁₄₆₋₁₇₀、MOG₂₂₃₋₂₃₇、MOG₆₋₂₀、PLP₈₈₋₁₀₂、PLP₁₃₉₋₁₅₄、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物；

c) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来するセリアック病関連抗原：aGlia₅₇₋₆₈、aGlia₆₂₋₇₂、aGlia₂₁₇₋₂₂₉、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物；

d) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する原発性胆汁性肝硬変関連抗原：PDC-E2₁₂₂₋₁₃₅、PDC-E2₂₄₉₋₂₆₂、PDC-E2₂₄₉₋₂₆₃、PDC-E2₆₂₉₋₆₄₃、PDC-E2₇₂₋₈₆、PDC-E2₃₅₃₋₃₆₇、PDC-E2₄₂₂₋₄₃₆、PDC-E2₆₂₉₋₆₄₃、PDC-E2₈₀₋₉₄、PDC-E2₃₅₃₋₃₆₇、PDC-E2₅₃₅₋₅₄₉、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物；

e) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する、落葉状天疱瘡関連抗原、および／または尋常性天疱瘡関連抗原：DG1₂₁₆₋₂₂₉、DG3₉₇₋₁₁₁、DG3₂₅₁₋₂₆₅、DG3₄₄₁₋₄₅₅、DG3₃₅₁₋₃₆₅、DG3₄₅₃₋₄₆₇

10

20

30

40

50

、D G 3_{5 4 0 - 5 5 4}、D G 3_{2 8 0 - 2 9 4}、D G 3_{3 2 6 - 3 4 0}、D G 3_{3 6 7 - 3 8 1}、D G 3_{1 3 - 2 7}、D G 3_{3 2 3 - 3 3 7}、D G 3_{4 3 8 - 4 5 2}、D G 1_{4 8 - 6 2}、D G 1_{2 0 6 - 2 2 2}、D G 1_{3 6 3 - 3 7 7}、D G 1_{3 - 1 7}、D G 1_{1 9 2 - 2 0 6}、D G 1_{3 2 6 - 3 4 0}、D G 1_{1 - 1 5}、D G 1_{3 5 - 4 9}、D G 1_{3 2 5 - 3 3 9}、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物；

f) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する視神経脊髄炎関連疾患関連抗原：A Q P 4_{1 2 9 - 1 4 3}、A Q P 4_{2 8 4 - 2 9 8}、A Q P 4_{6 3 - 7 6}、A Q P 4_{1 2 9 - 1 4 3}、A Q P 4_{3 9 - 5 3}、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物；

g) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来するアレルギー喘息関連抗原：D E R P 1_{1 6 - 3 0}、D E R P 1_{1 7 1 - 1 8 5}、D E R P 1_{1 1 0 - 1 2 4}、D E R P - 2_{2 6 - 4 0}、D E R P - 2_{1 0 7 - 1 2 1}、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物；

h) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する炎症性腸感染関連抗原：バクテロイデスインテグラーゼ抗原_{1 8 3 - 1 9 7}、バクテロイデスインテグラーゼ抗原_{1 4 6 - 1 6 0}、バクテロイデスインテグラーゼ抗原_{1 7 5 - 1 8 9}、バクテロイデスインテグラーゼ抗原_{1 - 1 5}、バクテロイデスインテグラーゼ抗原_{1 8 3 - 1 9 7}、バクテロイデスインテグラーゼ抗原_{3 0 - 4 4}、バクテロイデスインテグラーゼ抗原_{7 0 - 8 4}、バクテロイデスインテグラーゼ抗原_{3 3 7 - 3 5 1}、バクテロイデスインテグラーゼ抗原_{1 7 1 - 1 8 5}、バクテロイデスインテグラーゼ抗原_{4 - 1 8}、バクテロイデスインテグラーゼ抗原_{2 5 6 - 2 7 0}、F l a - 2 / F l a - X_{3 6 6 - 3 8 0}、F l a - 2 / F l a - X_{1 6 4 - 1 7 8}、F l a - 2 / F l a - X_{2 6 1 - 2 7 5}、F l a - 2 / F l a - X_{1 - 1 5}、F l a - 2 / F l a - X_{5 1 - 6 5}、F l a - 2 / F l a - X_{2 6 9 - 2 8 3}、F l a - 2 / F l a - X_{4 - 1 8}、F l a - 2 / F l a - X_{2 7 1 - 2 8 5}、Y I D X_{7 8 - 9 2}、Y I D X_{9 3 - 1 0 7}、Y I D X_{9 8 - 1 1 2}、Y I D X_{2 3 - 3 7}、Y I D X_{7 8 - 9 2}、Y I D X_{1 9 5 - 2 0 9}、Y I D X_{2 2 - 3 6}、Y I D X_{8 0 - 9 4}、Y I D X_{1 0 1 - 1 1 5}、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物；

i) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する全身性エリテマトーデス関連抗原：H 4_{7 1 - 9 4}、H 4_{7 4 - 8 8}、H 4_{7 6 - 9 0}、H 4_{7 5 - 8 9}、H 4_{7 8 - 9 2}、H 4_{8 0 - 9 4}、H 2 B_{1 0 - 2 4}、H 2 B_{1 6 - 3 0}、H 1 ' _{2 2 - 4 2}、H 1 ' _{2 7 - 4 1}、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物；

j) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来するアテローム性動脈硬化関連抗原：A p o B_{3 5 0 1 - 3 5 1 6}、A p o B_{1 9 5 2 - 1 9 6 6}、A p o B_{9 7 8 - 9 9 3}、A p o B_{3 4 9 8 - 3 5 1 3}、A p o B_{2 1 0 A}、A p o B_{2 1 0 B}、A p o B_{2 1 0 C}、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物；

k) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する、C O P D関連抗原、および／または気腫関連抗原：エラスチン_{8 9 - 1 0 3}、エラスチン_{6 9 8 - 7 1 2}、エラスチン_{8 - 2 2}、エラスチン_{9 4 - 1 0 8}、エラスチン_{1 3 - 2 7}、エラスチン_{6 9 5 - 7 0 9}、エラスチン_{5 6 3 - 5 7 7}、エラスチン_{5 5 8 - 5 7 2}、エラスチン_{6 9 8 - 7 1 2}、エラスチン_{5 6 6 - 5 8 0}、エラスチン_{6 4 5 - 6 5 9}、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物；

l) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する乾癬関連抗原：C a p 1 8_{6 4 - 7 8}、C a p 1 8_{3 4 - 4 8}、C a p 1 8_{4 7 - 6 1}、C a p 1 8_{1 5 1 - 1 6 5}、C a p 1 8_{1 4 9 - 1 6 3}、C a p 1 8_{1 5 2 - 1 6 6}、C a p 1 8_{1 3 1 - 1 4 5}、C a p 1 8_{2 4 - 3 8}、A D M T S L 5_{2 4 5 - 2 5 9}、A D M T S L 5_{2 6 7 - 2 8 1}、A D M T S L 5_{3 7 2 - 3 8 6}、A D M T S L 5_{2 8 9 - 3 0 3}、A D M T S L 5_{3 9 6 - 4 1 0}、A D M T S L 5_{4 3 3 - 4 4 7}、A D M T S L 5_{1 4 2 - 1 5 6}、A D M T S L 5_{2 3 6 - 2 5 0}、A D M T S L 5_{3 0 1 - 3 1 5}、A D M T S L 5_{2 0 3 - 2 1 7}、A D M T S L 5_{4 0 4 - 4 1 8}、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物；

m) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する自己免疫性肝炎関連抗原：（C

10

20

30

40

50

Y P 2 D 6)_{1 9 3 - 2 0 7}、C Y P 2 D 6_{7 6 - 9 0}、C Y P 2 D 6_{2 9 3 - 3 0 7}、
 C Y P 2 D 6_{3 1 3 - 3 3 2}、C Y P 2 D 6_{3 9 3 - 4 1 2}、C Y P 2 D 6_{1 9 9 - 2 1}
₃、C Y P 2 D 6_{4 5 0 - 4 6 4}、C Y P 2 D 6_{3 0 1 - 3 1 5}、C Y P 2 D 6_{4 5 2 -}
_{4 6 6}、C Y P 2 D 6_{5 9 - 7 3}、C Y P 2 D 6_{1 3 0 - 1 4 4}、C Y P 2 D 6_{1 9 3 -}
_{2 1 2}、C Y P 2 D 6_{3 0 5 - 3 2 4}、C Y P 2 D 6_{1 3 1 - 1 4 5}、C Y P 2 D 6_{2 1}
_{6 - 2 3 0}、C Y P 2 D 6_{2 3 8 - 2 5 2}、C Y P 2 D 6_{1 9 9 - 2 1 3}、C Y P 2 D 6_{2 3 5 - 2 5 2}、C Y P 2 D 6_{2 9 3 - 3 0 7}、C Y P 2 D 6_{3 8 1 - 3 9 5}、C Y P 2
 D 6_{4 2 9 - 4 4 3}、S L A_{3 3 4 - 3 4 8}、S L A_{1 9 6 - 2 1 0}、S L A_{1 1 5 - 1}
_{2 9}、S L A_{3 7 3 - 3 8 6}、S L A_{1 8 6 - 1 9 7}、S L A_{3 1 7 - 3 3 1}、S L A₁
_{7 1 - 1 8 5}、S L A_{4 1 7 - 4 3 1}、S L A_{3 5 9 - 3 7 3}、S L A_{2 1 5 - 2 2 9}、
 S L A_{1 1 1 - 1 2 5}、S L A_{1 1 0 - 1 2 4}、S L A_{2 9 9 - 3 1 3}、S L A_{3 4 2 -}
_{3 5 6}、S L A_{4 9 - 6 3}、S L A_{1 1 9 - 1 3 3}、S L A_{2 6 0 - 2 7 4}、S L A_{2 6}
_{- 4 0}、S L A_{8 6 - 1 0 0}、S L A_{3 3 1 - 3 4 5}、もしくはそれら各々のフラグメン
 ト、または同等物；

10

n) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来するブドウ膜炎関連抗原：アレスチ
 ン_{1 9 9 - 2 1 3}、アレスチン_{7 7 - 9 1}、アレスチン_{2 5 0 - 2 6 4}、アレスチン_{1 7}
_{2 - 1 8 6}、アレスチン_{3 5 4 - 3 6 8}、アレスチン_{2 3 9 - 2 5 3}、アレスチン_{1 0 2}
_{- 1 1 6}、アレスチン_{5 9 - 7 3}、アレスチン_{2 8 0 - 2 9 4}、アレスチン_{2 9 1 - 3 0}
₆、アレスチン_{1 9 5 - 2 0 9}、アレスチン_{2 0 0 - 2 1 4}、もしくはそれら各々のフラ
 グメント、または同等物；

20

o) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来するシェーグレン症候群関連抗原：
 R O 6 0_{1 2 7 - 1 4 1}、R O 6 0_{5 2 3 - 5 3 7}、R O 6 0_{2 4 3 - 2 5 7}、R O 6 0_{4 8 4 - 4 9 8}、
 R O 6 0_{3 4 7 - 3 6 1}、R O 6 0_{3 6 9 - 3 8 3}、R O 6 0_{4 2 6 -}
_{4 4 0}、R O 6 0_{2 6 7 - 2 8 1}、R O 6 0_{1 7 8 - 1 9 2}、R O 6 0_{3 5 8 - 3 7 2}、
 R O 6 0_{2 2 1 - 2 3 5}、R O 6 0_{3 1 8 - 3 3 2}、R O 6 0_{4 0 7 - 4 2 1}、R O 6 0_{4 5 9 - 4 7 3}、
 R O 6 0_{5 1 - 6 5}、R O 6 0_{3 1 2 - 3 2 6}、L A_{2 4 1 - 2 5 5}、
 L A_{1 0 1 - 1 1 5}、L A_{1 5 3 - 1 6 7}、L A_{1 7 8 - 1 9 2}、L A_{1 9 - 3 3}、L A_{3 7 - 5 1}、
 L A_{1 3 3 - 1 4 7}、L A_{5 0 - 6 4}、L A_{3 2 - 4 6}、L A_{1 5 3 - 1 6}
₇、L A_{8 3 - 9 7}、L A_{1 3 6 - 1 5 0}、L A_{2 9 7 - 3 1 1}、L A_{5 9 - 7 3}、L A_{1 5 1 - 1 6 5}、
 L A_{8 6 - 1 0 0}、L A_{1 5 4 - 1 6 8}、もしくはそれら各々のフラグ
 メント、または同等物；

30

p) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する強皮症関連抗原：T O P 1_{3 4}
_{6 - 3 6 0}、T O P 1_{4 2 0 - 4 3 4}、T O P 1_{7 5 0 - 7 6 4}、T O P 1_{4 1 9 - 4 3}
₃、T O P 1_{5 9 1 - 6 0 5}、T O P 1_{6 9 5 - 7 0 9}、T O P 1_{3 0 5 - 3 1 9}、T O
 P 1_{3 4 6 - 3 6 0}、T O P 1_{4 1 9 - 4 3 3}、T O P 1_{4 2 5 - 4 3 9}、T O P 1_{6 1}
_{4 - 6 2 8}、C E N P - C_{2 9 7 - 3 1 1}、C E N P - C_{8 5 7 - 8 7 1}、C E N P - C_{8 8 7 - 9 0 1}、
 C E N P - C_{2 1 2 - 2 2 6}、C E N P - C_{6 4 3 - 6 5 7}、C E N P
 - C_{8 3 2 - 8 4 6}、C E N P - C_{1 6 7 - 1 8 1}、C E N P - C_{2 4 6 - 2 6 0}、C E
 N P - C_{8 4 6 - 8 6 0}、C E N P - C_{1 4 9 - 1 6 3}、C E N P - C_{8 3 3 - 8 4 7}、
 C E N P - C_{8 4 7 - 8 6 1}、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物；

40

q) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する抗リン脂質抗体症候群関連抗原
 : A P O H_{2 3 5 - 2 4 9}、A P O H_{3 0 6 - 3 2 0}、A P O H_{2 3 7 - 2 5 1}、A P O
 H_{2 9 5 - 3 0 9}、A P O H_{2 8 - 4 2}、A P O H_{1 7 3 - 1 8 7}、A P O H_{2 6 4 - 2}
_{7 8}、A P O H_{2 9 5 - 3 0 9}、A P O H_{4 9 - 6 3}、A P O H_{2 6 9 - 2 8 3}、A P O
 H_{2 9 5 - 3 0 9}、A P O H_{3 2 1 - 3 5 5}、A P O H_{3 2 2 - 3 3 6}、A P O H_{3 2 4}
_{- 3 3 8}、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物；

r) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する、A N C A 関連血管炎関連抗原
 : M P O_{5 0 6 - 5 2 0}、M P O_{3 0 2 - 3 1 6}、M P O_{7 - 2 1}、M P O_{6 8 9 - 7 0}
₃、M P O_{2 4 8 - 2 6 2}、M P O_{4 4 4 - 4 5 8}、M P O_{5 1 3 - 5 2 7}、M P O_{9 7}
_{- 1 1 1}、M P O_{6 1 6 - 6 3 0}、M P O_{4 6 2 - 4 7 6}、M P O_{6 1 7 - 6 3 1}、M P

50

O₇₁₄₋₇₂₈、PRTN3₄₄₋₅₈、PRTN3₂₃₄₋₂₄₈、PRTN3₅₉₋₇₃、PRTN3₁₁₇₋₁₃₁、PRTN3₁₆₄₋₁₇₈、PRTN3₇₁₋₈₅、PRTN3₂₄₁₋₂₅₅、PRTN3₅₉₋₇₃、PRTN3₁₈₃₋₁₉₇、PRTN3₆₂₋₇₆、PRTN3₁₁₈₋₁₃₂、PRTN3₂₃₉₋₂₅₃、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物；または

s) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する全身硬直症候群関連抗原：GAD₂₁₂₋₂₂₆、GAD₅₅₅₋₅₆₉、GAD₂₉₇₋₃₁₁、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物。

【0385】

特定の態様では、pMHC複合体は次のものを含む：

a) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する糖尿病関連抗原：hInsB₁₀₋₁₈、hIGRP₂₂₈₋₂₃₆、hIGRP₂₆₅₋₂₇₃、IGRP₂₀₆₋₂₁₄、hIGRP₂₀₆₋₂₁₄、NRP-A7、NRP-I4、NRP-V7、YAI/D^b、INS_{B15-23}、PPI₇₆₋₉₀ (K88S)、IGRP₁₃₋₂₅、GAD₅₅₅₋₅₆₇、GAD₅₅₅₋₅₆₇ (557I)、IGRP₂₃₋₃₅、B_{24-C36}、PPI₇₆₋₉₀、INS-I9、TUM、G6Pase、プロインスリン_{L2-10}、プロインスリン_{L3-11}、プロインスリン_{L6-14}、プロインスリン_{B5-14}、プロインスリン_{B10-18}、プロインスリン_{B14-22}、プロインスリン_{B15-24}、プロインスリン_{B17-25}、プロインスリン_{B18-27}、プロインスリン_{B20-27}、プロインスリン_{B21-29}、プロインスリン_{B25-C1}、プロインスリン_{B27-C5}、プロインスリン_{C20-28}、プロインスリン_{C25-33}、プロインスリン_{C29-A5}、プロインスリン_{A1-10}、プロインスリン_{A2-10}、プロインスリン_{A12-20}、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物であり、pMHC複合体のMHCタンパク質は、HLA-DRの全てもしくは一部、またはそれらのフラグメントもしくは同等物を含む；

b) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する多発性硬化症関連抗原：MOG₃₅₋₅₅、MOG₃₆₋₅₅、MAG₂₈₇₋₂₉₅、MAG₅₀₉₋₅₁₇、MAG₅₅₆₋₅₆₄、MBP₁₁₀₋₁₁₈、MOG₁₁₄₋₁₂₂、MOG₁₆₆₋₁₇₅、MOG₁₇₂₋₁₈₀、MOG₁₇₉₋₁₈₈、MOG₁₈₈₋₁₉₆、MOG₁₈₁₋₁₈₉、MOG₂₀₅₋₂₁₄、PLP₈₀₋₈₈、MAG₂₈₇₋₂₉₅、MAG₅₀₉₋₅₁₇、MAG₅₅₆₋₅₆₄、MOG₉₇₋₁₀₉、MOG₉₇₋₁₀₉ (E107S)、MBP₈₉₋₁₀₁、PLP₁₇₅₋₁₉₂、PLP₉₄₋₁₀₈、MBP₆₋₉₈、PLP₅₄₋₆₈、PLP₂₄₉₋₂₆₃、MOG₁₅₆₋₁₇₀、MOG₂₀₁₋₂₁₅、MOG₃₈₋₅₂、MOG₂₀₃₋₂₁₇、PLP₂₅₀₋₂₆₄、MPB₁₃₋₃₂、MPB₈₃₋₉₉、MPB₁₁₁₋₁₂₉、MPB₁₄₆₋₁₇₀、MOG₂₂₃₋₂₃₇、MOG₆₋₂₀、PLP₈₈₋₁₀₂、PLP₁₃₉₋₁₅₄、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物であり、pMHC複合体のMHCタンパク質は、HLA-DRの全てもしくは一部、またはそれらのフラグメントもしくは同等物を含む；

c) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来するセリアック病関連抗原：aGlia₅₇₋₆₈、aGlia₆₂₋₇₂、aGlia₂₁₇₋₂₂₉、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物であり、pMHC複合体のMHCタンパク質は、HLA-DQの全てもしくは一部、またはそれらのフラグメントもしくは同等物を含む；

d) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する原発性胆汁性肝硬変関連抗原：PDC-E2₁₂₂₋₁₃₅、PDC-E2₂₄₉₋₂₆₂、PDC-E2₂₄₉₋₂₆₃、PDC-E2₆₂₉₋₆₄₃、PDC-E2₇₂₋₈₆、PDC-E2₃₅₃₋₃₆₇、PDC-E2₄₂₂₋₄₃₆、PDC-E2₆₂₉₋₆₄₃、PDC-E2₈₀₋₉₄、PDC-E2₃₅₃₋₃₆₇、PDC-E2₅₃₅₋₅₄₉、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物であり、pMHC複合体のMHCタンパク質は、HLA-DRの全てまたは一部またはそれらの同等物もしくはフラグメントを含む；

10

20

30

40

50

e) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する、落葉状天疱瘡関連抗原、および／または尋常性天疱瘡関連抗原：D G 1_{2 1 6 - 2 2 9}、D G 3_{9 7 - 1 1 1}、D G 3_{2 5 1 - 2 6 5}、D G 3_{4 4 1 - 4 5 5}、D G 3_{3 5 1 - 3 6 5}、D G 3_{4 5 3 - 4 6 7}、D G 3_{5 4 0 - 5 5 4}、D G 3_{2 8 0 - 2 9 4}、D G 3_{3 2 6 - 3 4 0}、D G 3_{3 6 7 - 3 8 1}、D G 3_{1 3 - 2 7}、D G 3_{3 2 3 - 3 3 7}、D G 3_{4 3 8 - 4 5 2}、D G 1_{4 8 - 6 2}、D G 1_{2 0 6 - 2 2 2}、D G 1_{3 6 3 - 3 7 7}、D G 1_{3 - 1 7}、D G 1_{1 9 2 - 2 0 6}、D G 1_{3 2 6 - 3 4 0}、D G 1_{1 - 1 5}、D G 1_{3 5 - 4 9}、D G 1_{3 2 5 - 3 3 9}、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物であり、p M H C 複合体のM H C タンパク質は、H L A - D R の全てもしくは一部、またはそれらのフラグメントもしくは同等物を含む；

10

f) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する視神経脊髄炎関連疾患関連抗原：A Q P 4_{1 2 9 - 1 4 3}、A Q P 4_{2 8 4 - 2 9 8}、A Q P 4_{6 3 - 7 6}、A Q P 4_{1 2 9 - 1 4 3}、A Q P 4_{3 9 - 5 3}、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物であり、p M H C 複合体のM H C タンパク質は、H L A - D R の全てもしくは一部、またはそれらのフラグメントもしくは同等物を含む；

g) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来するアレルギー喘息関連抗原：D E R P 1_{1 6 - 3 0}、D E R P 1_{1 7 1 - 1 8 5}、D E R P 1_{1 1 0 - 1 2 4}、D E R P - 2_{2 6 - 4 0}、D E R P - 2_{1 0 7 - 1 2 1}、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物であり、p M H C 複合体のM H C タンパク質は、以下の群のポリペプチドの全てまたは一部を含む：H L A - D R、H L A - D P もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物；

20

h) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する炎症性腸感染関連抗原：バクテロイデスインテグラーゼ抗原_{1 8 3 - 1 9 7}、バクテロイデスインテグラーゼ抗原_{1 4 6 - 1 6 0}、バクテロイデスインテグラーゼ抗原_{1 7 5 - 1 8 9}、バクテロイデスインテグラーゼ抗原_{1 - 1 5}、バクテロイデスインテグラーゼ抗原_{1 8 3 - 1 9 7}、バクテロイデスインテグラーゼ抗原_{3 0 - 4 4}、バクテロイデスインテグラーゼ抗原_{7 0 - 8 4}、バクテロイデスインテグラーゼ抗原_{3 3 7 - 3 5 1}、バクテロイデスインテグラーゼ抗原_{1 7 1 - 1 8 5}、バクテロイデスインテグラーゼ抗原_{4 - 1 8}、バクテロイデスインテグラーゼ抗原_{2 5 6 - 2 7 0}、F l a - 2 / F l a - X_{3 6 6 - 3 8 0}、F l a - 2 / F l a - X_{1 6 4 - 1 7 8}、F l a - 2 / F l a - X_{2 6 1 - 2 7 5}、F l a - 2 / F l a - X_{1 - 1 5}、F l a - 2 / F l a - X_{5 1 - 6 5}、F l a - 2 / F l a - X_{2 6 9 - 2 8 3}、F l a - 2 / F l a - X_{4 - 1 8}、F l a - 2 / F l a - X_{2 7 1 - 2 8 5}、Y I D X_{7 8 - 9 2}、Y I D X_{9 3 - 1 0 7}、Y I D X_{9 8 - 1 1 2}、Y I D X_{2 3 - 3 7}、Y I D X_{7 8 - 9 2}、Y I D X_{1 9 5 - 2 0 9}、Y I D X_{2 2 - 3 6}、Y I D X_{8 0 - 9 4}、Y I D X_{1 0 1 - 1 1 5}、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物であり、p M H C 複合体のM H C タンパク質は、H L A - D R の全てもしくは一部、またはそれらのフラグメント、もしくは同等物を含む；

30

i) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する全身性エリテマトーデス関連抗原：H 4_{7 1 - 9 4}、H 4_{7 4 - 8 8}、H 4_{7 6 - 9 0}、H 4_{7 5 - 8 9}、H 4_{7 8 - 9 2}、H 4_{8 0 - 9 4}、H 2 B_{1 0 - 2 4}、H 2 B_{1 6 - 3 0}、H 1_{2 2 - 4 2}、H 1_{2 7 - 4 1}、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物であり、p M H C 複合体のM H C タンパク質は、以下の群のポリペプチドの全てまたは一部を含む：I - A d、H L A - D R、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物；

40

j) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来するアテローム性動脈硬化関連抗原：A p o B_{3 5 0 1 - 3 5 1 6}、A p o B_{1 9 5 2 - 1 9 6 6}、A p o B_{9 7 8 - 9 9 3}、A p o B_{3 4 9 8 - 3 5 1 3}、A p o B_{2 1 0 A}、A p o B_{2 1 0 B}、A p o B_{2 1 0 C}、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物であり、p M H C 複合体のM H C タンパク質は、I - A b の全てもしくは一部、またはそれらのフラグメント、または同等物を含む；

k) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する、C O P D - 関連抗原、および

50

／または気腫関連抗原：エラスチン₈₉₋₁₀₃、エラスチン₆₉₈₋₇₁₂、エラスチン₈₋₂₂、エラスチン₉₄₋₁₀₈、エラスチン₁₃₋₂₇、エラスチン₆₉₅₋₇₀₉、エラスチン₅₆₃₋₅₇₇、エラスチン₅₅₈₋₅₇₂、エラスチン₆₉₈₋₇₁₂、エラスチン₅₆₆₋₅₈₀、エラスチン₆₄₅₋₆₅₉、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物であり、pMHC複合体のMHCタンパク質は、HLA-DRの全てもしくは一部、またはそれらのフラグメントもしくは同等物を含む；

l) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する乾癬関連抗原：Cap18₆₄₋₇₈、Cap18₃₄₋₄₈、Cap18₄₇₋₆₁、Cap18₁₅₁₋₁₆₅、Cap18₁₄₉₋₁₆₃、Cap18₁₅₂₋₁₆₆、Cap18₁₃₁₋₁₄₅、Cap18₂₄₋₃₈、ADMTSL5₂₄₅₋₂₅₉、ADMTSL5₂₆₇₋₂₈₁、ADMTSL5₃₇₂₋₃₈₆、ADMTSL5₂₈₉₋₃₀₃、ADMTSL5₃₉₆₋₄₁₀、ADMTSL5₄₃₃₋₄₄₇、ADMTSL5₁₄₂₋₁₅₆、ADMTSL5₂₃₆₋₂₅₀、ADMTSL5₃₀₁₋₃₁₅、ADMTSL5₂₀₃₋₂₁₇、ADMTSL5₄₀₄₋₄₁₈、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物であり、pMHC複合体のMHCタンパク質は、HLA-DRの全てもしくは一部、またはそれらのフラグメント、もしくは同等物を含む；

m) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する自己免疫性肝炎関連抗原：CYP2D6₁₉₃₋₂₀₇、CYP2D6₇₆₋₉₀、CYP2D6₂₉₃₋₃₀₇、CYP2D6₃₁₃₋₃₃₂、CYP2D6₃₉₃₋₄₁₂、CYP2D6₁₉₉₋₂₁₃、CYP2D6₄₅₀₋₄₆₄、CYP2D6₃₀₁₋₃₁₅、CYP2D6₄₅₂₋₄₆₆、CYP2D6₅₉₋₇₃、CYP2D6₁₃₀₋₁₄₄、CYP2D6₁₉₃₋₂₁₂、CYP2D6₃₀₅₋₃₂₄、CYP2D6₁₃₁₋₁₄₅、CYP2D6₂₁₆₋₂₃₀、CYP2D6₂₃₈₋₂₅₂、CYP2D6₁₉₉₋₂₁₃、CYP2D6₂₃₅₋₂₅₂、CYP2D6₂₉₃₋₃₀₇、CYP2D6₃₈₁₋₃₉₅、CYP2D6₄₂₉₋₄₄₃、SLA₃₃₄₋₃₄₈、SLA₁₉₆₋₂₁₀、SLA₁₁₅₋₁₂₉、SLA₃₇₃₋₃₈₆、SLA₁₈₆₋₁₉₇、SLA₃₁₇₋₃₃₁、SLA₁₇₁₋₁₈₅、SLA₄₁₇₋₄₃₁、SLA₃₅₉₋₃₇₃、SLA₂₁₅₋₂₂₉、SLA₁₁₁₋₁₂₅、SLA₁₁₀₋₁₂₄、SLA₂₉₉₋₃₁₃、SLA₃₄₂₋₃₅₆、SLA₄₉₋₆₃、SLA₁₁₉₋₁₃₃、SLA₂₆₀₋₂₇₄、SLA₂₆₋₄₀、SLA₈₆₋₁₀₀、SLA₃₃₁₋₃₄₅、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物であり、pMHC複合体のMHCタンパク質は、HLA-DRの全てもしくは一部、またはそれらのフラグメントもしくは同等物を含む；

n) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来するブドウ膜炎関連抗原：アレスチン₁₉₉₋₂₁₃、アレスチン₇₇₋₉₁、アレスチン₂₅₀₋₂₆₄、アレスチン₁₇₂₋₁₈₆、アレスチン₃₅₄₋₃₆₈、アレスチン₂₃₉₋₂₅₃、アレスチン₁₀₂₋₁₁₆、アレスチン₅₉₋₇₃、アレスチン₂₈₀₋₂₉₄、アレスチン₂₉₁₋₃₀₆、アレスチン₁₉₅₋₂₀₉、アレスチン₂₀₀₋₂₁₄、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物であり、pMHC複合体のMHCタンパク質は、HLA-DRの全てもしくは一部、またはそれらのフラグメントもしくは同等物を含む；

o) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来するシェーグレン症候群関連抗原：RO60₁₂₇₋₁₄₁、RO60₅₂₃₋₅₃₇、RO60₂₄₃₋₂₅₇、RO60₄₈₄₋₄₉₈、RO60₃₄₇₋₃₆₁、RO60₃₆₉₋₃₈₃、RO60₄₂₆₋₄₄₀、RO60₂₆₇₋₂₈₁、RO60₁₇₈₋₁₉₂、RO60₃₅₈₋₃₇₂、RO60₂₂₁₋₂₃₅、RO60₃₁₈₋₃₃₂、RO60₄₀₇₋₄₂₁、RO60₄₅₉₋₄₇₃、RO60₅₁₋₆₅、RO60₃₁₂₋₃₂₆、LA₂₄₁₋₂₅₅、LA₁₀₁₋₁₁₅、LA₁₅₃₋₁₆₇、LA₁₇₈₋₁₉₂、LA₁₉₋₃₃、LA₃₇₋₅₁、LA₁₃₃₋₁₄₇、LA₅₀₋₆₄、LA₃₂₋₄₆、LA₁₅₃₋₁₆₇、LA₈₃₋₉₇、LA₁₃₆₋₁₅₀、LA₂₉₇₋₃₁₁、LA₅₉₋₇₃、LA₁₅₁₋₁₆₅、LA₈₆₋₁₀₀、LA₁₅₄₋₁₆₈、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物であり、pMHC複合体のMHCタンパク質は、以下の群のポリペ

10

20

30

40

50

プチドの全てまたは一部を含む：HLA-DR、HLA-DP、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物；

p) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する強皮症関連抗原：TOP1₃₄₆₋₃₆₀、TOP1₄₂₀₋₄₃₄、TOP1₇₅₀₋₇₆₄、TOP1₄₁₉₋₄₃₃、TOP1₅₉₁₋₆₀₅、TOP1₆₉₅₋₇₀₉、TOP1₃₀₅₋₃₁₉、TOP1₃₄₆₋₃₆₀、TOP1₄₁₉₋₄₃₃、TOP1₄₂₅₋₄₃₉、TOP1₆₁₄₋₆₂₈、CENP-C₂₉₇₋₃₁₁、CENP-C₈₅₇₋₈₇₁、CENP-C₈₈₇₋₉₀₁、CENP-C₂₁₂₋₂₂₆、CENP-C₆₄₃₋₆₅₇、CENP-C₈₃₂₋₈₄₆、CENP-C₁₆₇₋₁₈₁、CENP-C₂₄₆₋₂₆₀、CENP-C₈₄₆₋₈₆₀、CENP-C₁₄₉₋₁₆₃、CENP-C₈₃₃₋₈₄₇、CENP-C₈₄₇₋₈₆₁、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物であり、pMHC複合体のMHCタンパク質は、HLA-DRの全てもしくは一部、またはそれらのフラグメントもしくは同等物を含む；

q) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する抗リン脂質抗体症候群関連抗原：APOH₂₃₅₋₂₄₉、APOH₃₀₆₋₃₂₀、APOH₂₃₇₋₂₅₁、APOH₂₉₅₋₃₀₉、APOH₂₈₋₄₂、APOH₁₇₃₋₁₈₇、APOH₂₆₄₋₂₇₈、APOH₂₉₅₋₃₀₉、APOH₄₉₋₆₃、APOH₂₆₉₋₂₈₃、APOH₂₉₅₋₃₀₉、APOH₃₂₁₋₃₅₅、APOH₃₂₂₋₃₃₆、APOH₃₂₄₋₃₃₈、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物であり、pMHC複合体のMHCタンパク質は、HLA-DRの全てもしくは一部、またはそれらのフラグメントもしくは同等物を含む；

r) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する、ANCA関連血管炎関連抗原：MPO₅₀₆₋₅₂₀、MPO₃₀₂₋₃₁₆、MPO₇₋₂₁、MPO₆₈₉₋₇₀₃、MPO₂₄₈₋₂₆₂、MPO₄₄₄₋₄₅₈、MPO₅₁₃₋₅₂₇、MPO₉₇₋₁₁₁、MPO₆₁₆₋₆₃₀、MPO₄₆₂₋₄₇₆、MPO₆₁₇₋₆₃₁、MPO₇₁₄₋₇₂₈、PRTN3₄₄₋₅₈、PRTN3₂₃₄₋₂₄₈、PRTN3₅₉₋₇₃、PRTN3₁₁₇₋₁₃₁、PRTN3₁₆₄₋₁₇₈、PRTN3₇₁₋₈₅、PRTN3₂₄₁₋₂₅₅、PRTN3₅₉₋₇₃、PRTN3₁₈₃₋₁₉₇、PRTN3₆₂₋₇₆、PRTN3₁₁₈₋₁₃₂、PRTN3₂₃₉₋₂₅₃、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物であり、pMHC複合体のMHCタンパク質は、HLA-DRの全てもしくは一部、またはそれらのフラグメントもしくは同等物を含む；

s) 以下の群の1つ以上から選択された抗原に由来する全身硬直症候群関連抗原：GAD₂₁₂₋₂₂₆、GAD₅₅₅₋₅₆₉、GAD₂₉₇₋₃₁₁であり、pMHC複合体のMHCタンパク質は、以下の群のポリペプチドの全てまたは一部を含む：HLA-DR、HLA-DQ、もしくはそれら各々のフラグメント、または同等物。

【0386】

特定の態様では、pMHC複合体は次の処置用である：

a) 1型糖尿病；pMHC複合体は以下の群から選択される：PPI₇₆₋₉₀(K8_{8S})-HLA-DRB1*0401/DRA、IGRP₁₃₋₂₅-HLA-DRB1*0301/DRA、GAD₅₅₅₋₅₆₇-HLA-DRB1*0401/DRA、GAD₅₅₅₋₅₆₇(557I)-HLA-DRB1*0401/DRA、IGRP₂₃₋₃₅-HLA-DRB1*0401/DRA、B24-C36-HLA-DRB1*0301/DRA、またはPPI₇₆₋₉₀-HLA-DRB1*0401/DRA；

b) 多発性硬化症；pMHC複合体は以下の群から選択される：MBP₈₆₋₉₈-HLA-DRB1*1501/DRA、MBP₈₉₋₁₀₁-HLA-DRB5*0101/DRA、MOG₃₈₋₅₂-HLA-DRB4*0101/DRA、MOG₉₇₋₁₀₉(E107S)-HLA-DRB1*0401/DRA、MOG₂₀₃₋₂₁₇-HLA-DRB3*0101/DRA、PLP₅₄₋₆₈-HLA-DRB3*0101/DRA、PLP₉₄₋₁₀₈-HLA-DRB1*0301/DRA、PLP₂₅₀₋₂₆

10

20

30

40

50

$4-HLA-DRB4*0101/DRA$ 、 $MPB_{13-32}-HLA-DRB5*0101/DRA$ 、 $MPB_{83-99}-HLA-DRB5*0101/DRA$ 、 $MPB_{111-129}-HLA-DRB5*0101/DRA$ 、 $MPB_{146-170}-HLA-DRB5*0101/DRA$ 、 $MOG_{223-237}-HLA-DRB3*0202/DRA$ 、 $MOG_{6-20}-HLA-DRB5*0101/DRA$ 、 $PLP_{88-102}-HLA-DRB3*0202/DRA$ 、または $PLP_{139-154}-HLA-DRB5*0101/DRA$ ；

c) セリアック病；pMHC複合体は以下の群から選択される： $aGlia_{57-68}-HLA-DQA1*0501/HLA-DQB1*0201$ 、 $aGlia_{62-72}-HLA-DQA1*0501/HLA-DQB1*0201$ 、 $aGlia_{217-229}-HLA-DQA1*0501/HLA-DQB1*0302$ または $aGlia_{217-229}-HLA-DQA1*03/HLA-DQB1*0302$ ；

d) 原発性胆汁性肝硬変；pMHC複合体は以下の群から選択される： $PDC-E2_{122-135}-HLA-DRB4*0101/DRA$ 、 $PDC-E2_{249-262}-HLA-DRB4*0101/DRA$ 、 $PDC-E2_{249-263}-HLA-DRB1*0801/DRA$ 、 $PDC-E2_{629-643}-HLA-DRB1*0801/DRA$ 、 $PDC-E2_{72-86}-HLA-DRB3*0202/DRA$ 、 $PDC-E2_{353-367}-HLA-DRB3*0202/DRA$ 、 $PDC-E2_{422-436}-HLA-DRB3*0202/DRA$ 、 $PDC-E2_{629-643}-HLA-DRB4*0101/DRA$ 、 $PDC-E2_{80-94}-HLA-DRB5*0101/DRA$ 、 $PDC-E2_{353-367}-HLA-DRB5*0101/DRA$ 、もしくは $PDC-E2_{535-549}-HLA-DRB5*0101/DRA$ 、 $mPDC-E2_{166-181}-I-A_{g7}$ 、もしくは $mPDC-E2_{82-96}-I-A_{g7}$ ；

e) 落葉状天疱瘡、および／または尋常性天疱瘡；pMHC複合体は以下の群から選択される： $DG1_{216-229}-HLA-DRB1*0101/DRA$ 、 $DG1_{216-229}-HLA-DRB1*0102/DRA$ 、 $DG3_{97-111}-HLA-DRB1*0402/DRA$ 、 $DG3_{251-265}-HLA-DRB1*0402/DRA$ 、 $DG3_{251-265}-HLA-DRB1*0401/DRA$ 、 $DG3_{441-455}-HLA-DRB1*0402/DRA$ 、 $DG3_{351-365}-HLA-DRB3*0202/DRA$ 、 $DG3_{453-467}-HLA-DRB3*0202/DRA$ 、 $DG3_{540-554}-HLA-DRB3*0202/DRA$ 、 $DG3_{280-294}-HLA-DRB4*0101/DRA$ 、 $DG3_{326-340}-HLA-DRB4*0101/DRA$ 、 $DG3_{367-381}-HLA-DRB4*0101/DRA$ 、 $DG3_{13-27}-HLA-DRB5*0101/DRA$ 、 $DG3_{323-337}-HLA-DRB5*0101/DRA$ 、 $DG3_{438-452}-HLA-DRB5*0101/DRA$ 、 $DG1_{48-62}-HLA-DRB3*0202/DRA$ 、 $DG1_{206-222}-HLA-DRB3*0202/DRA$ 、 $DG1_{363-377}-HLA-DRB3*0202/DRA$ 、 $DG1_{3-17}-HLA-DRB4*0101/DRA$ 、 $DG1_{192-206}-HLA-DRB4*0101/DRA$ 、 $DG1_{326-340}-HLA-DRB4*0101/DRA$ 、 $DG1_{1-15}-HLA-DRB5*0101/DRA$ 、 $DG1_{35-49}-HLA-DRB5*0101/DRA$ 、または $DG1_{325-339}-HLA-DRB5*0101/DRA$ ；

f) 視神経脊髄炎関連疾患；pMHC複合体は以下の群から選択される： $AQP4_{129-143}-HLA-DRB1*0101/DRA$ 、 $AQP4_{284-298}-HLA-DRB1*0301/DRA$ 、 $AQP4_{63-76}-HLA-DRB1*0301/DRA$ 、 $AQP4_{129-143}-HLA-DRB1*0401/DRA$ 、または $AQP4_{9-53}-HLA-DRB1*1501/DRA$ ；

g) アレルギー性喘息；pMHC複合体は以下の群から選択される： $DERP-1_{16-30}-HLA-DRB1*0101/DRA$ 、 $DERP-1_{16-30}-HLA-DRB1*1501/DRA$ 、 $DERP1_{171-185}-HLA-DRB1*1501/DRA$ ；

10

20

30

40

50

A、DERP-1₁₁₀₋₁₂₄-HLA-DPB1*0401/DRA、DERP-2₂₆₋₄₀-HLA-DRB1*0101/DRA；DERP-2₂₆₋₄₀-HLA-DRB1*1501/DRA、またはDERP-2₁₀₇₋₁₂₁-HLA-DRB1*0301/DRA；

h) 炎症性大腸疾患；pMHC複合体は以下の群から選択される：バクテロイデスインテグラーゼ抗原₁₈₃₋₁₉₇-HLA-DRB3*0101/DRA、バクテロイデスインテグラーゼ抗原₁₄₆₋₁₆₀-HLA-DRB3*0101/DRA、バクテロイデスインテグラーゼ抗原₁₇₅₋₁₈₉-HLA-DRB3*0101/DRA、バクテロイデスインテグラーゼ抗原₁₋₁₅-HLA-DRB5*0101/DRA、バクテロイデスインテグラーゼ抗原₁₈₃₋₁₉₇-HLA-DRB5*0101/DRA、バクテロイデスインテグラーゼ抗原₁₈₃₋₁₉₇-HLA-DRB3*0101/DRA、バクテロイデスインテグラーゼ抗原₃₀₋₄₄-HLA-DRB5*0101/DRA、バクテロイデスインテグラーゼ抗原₇₀₋₈₄-HLA-DRB4*0101/DRA、バクテロイデスインテグラーゼ抗原₃₃₇₋₃₅₁-HLA-DRB4*0101/DRA、バクテロイデスインテグラーゼ抗原₁₇₁₋₁₈₅-HLA-DRB4*0101/DRA、バクテロイデスインテグラーゼ抗原₄₋₁₈-HLA-DRB3*0202/DRA、バクテロイデスインテグラーゼ抗原₁₇₁₋₁₈₅-HLA-DRB3*0202/DRA、バクテロイデスインテグラーゼ抗原₂₅₆₋₂₇₀-HLA-DRB3*0202/DRA、Fla-2/Fla-X₃₆₆₋₃₈₀-HLA-DRB3*0101/DRA、Fla-2/Fla-X₁₆₄₋₁₇₈-HLA-DRB3*0101/DRA、Fla-2/Fla-X₂₆₁₋₂₇₅-HLA-DRB5*0101/DRA、Fla-2/Fla-X₁₋₁₅-HLA-DRB5*0101/DRA、Fla-2/Fla-X₅₁₋₆₅-HLA-DRB4*0101/DRA、Fla-2/Fla-X₂₆₉₋₂₈₃-HLA-DRB4*0101/DRA、Fla-2/Fla-X₄₋₁₈-HLA-DRB3*0202/DRA、Fla-2/Fla-X₂₆₁₋₂₇₅-HLA-DRB3*0202/DRA、Fla-2/Fla-X₂₇₁₋₂₈₅-HLA-DRB3*0202/DRA、YIDX₇₈₋₉₂-HLA-DRB3*0101/DRA、YIDX₇₈₋₉₂-HLA-DRB4*0101/DRA、YIDX₉₃₋₁₀₇-HLA-DRB3*0101/DRA、YIDX₉₈₋₁₁₂-HLA-DRB5*0101/DRA、YIDX₂₃₋₃₇-HLA-DRB5*0101/DRA、YIDX₇₈₋₉₂-HLA-DRB4*0101/DRA、YIDX₁₉₅₋₂₀₉-HLA-DRB4*0101/DRA、YIDX₂₂₋₃₆-HLA-DRB3*0202/DRA、YIDX₈₀₋₉₄-HLA-DRB3*0202/DRA、またはYIDX₁₀₁₋₁₁₅-HLA-DRB3*0202/DRA；

i) COPD、および/または気腫；pMHC複合体は以下の群から選択される：エラスチン₈₉₋₁₀₃-HLA-DRB3*0101/DRA、エラスチン₆₉₈₋₇₁₂-HLA-DRB5*0101/DRA、エラスチン₈₋₂₂-HLA-DRB5*0101/DRA、エラスチン₉₄₋₁₀₈-HLA-DRB5*0101/DRA、エラスチン₁₃₋₂₇-HLA-DRB4*0101/DRA、エラスチン₆₉₅₋₇₀₉-HLA-DRB4*0101/DRA、エラスチン₅₆₃₋₅₇₇-HLA-DRB4*0101/DRA、エラスチン₅₅₈₋₅₇₂-HLA-DRB4*0101/DRA、エラスチン₆₉₈₋₇₁₂-HLA-DRB5*0101/DRA、エラスチン₅₆₆₋₅₈₀-HLA-DRB3*0202/DRA、またはエラスチン₆₄₅₋₆₅₉-HLA-DRB3*0202/DRA；

j) 乾癬；pMHC複合体は以下の群から選択される：Cap18₆₄₋₇₈-HLA-DRB3*0101/DRA、Cap18₃₄₋₄₈-HLA-DRB3*0101/DRA、Cap18₄₇₋₆₁-HLA-DRB3*0101/DRA、Cap18₁₅₁₋₁₆₅-HLA-DRB4*0101/DRA、Cap18₁₄₉₋₁₆₃-HLA-DRB5*0101/DRA、Cap18₁₅₂₋₁₆₆-HLA-DRB5*0101/DRA、Cap18₁₃₁₋₁₄₅-HLA-DRB5*0101/DRA、Cap

10

20

30

40

50

1 8_{2 4} - 3₈ - HLA-DRB3 * 0 2 0 2 / DRA、ADMTSL5_{2 4 5} - 2_{5 9}
 - HLA-DRB3 * 0 1 0 1 / DRA、ADMTSL5_{2 6 7} - 2_{8 1} - HLA-DR
 B3 * 0 1 0 1 / DRA、ADMTSL5_{3 7 2} - 3_{8 6} - HLA-DRB3 * 0 1 0 1
 / DRA、ADMTSL5_{2 8 9} - 3_{0 3} - HLA-DRB4 * 0 1 0 1 / DRA、AD
 MTSL5_{3 9 6} - 4_{1 0} - HLA-DRB4 * 0 1 0 1 / DRA、ADMTSL5_{4 3}
 3 - 4_{4 7} - HLA-DRB4 * 0 1 0 1 / DRA、ADMTSL5_{1 4 2} - 1_{5 6} - H
 LA-DRB5 * 0 1 0 1 / DRA、ADMTSL5_{2 3 6} - 2_{5 0} - HLA-DRB5
 * 0 1 0 1 / DRA、ADMTSL5_{3 0 1} - 3_{1 5} - HLA-DRB5 * 0 1 0 1 / D
 RA、ADMTSL5_{2 0 3} - 2_{1 7} - HLA-DRB3 * 0 2 0 2 / DRA、ADMT
 SL5_{4 0 4} - 4_{1 8} - HLA-DRB3 * 0 2 0 2 / DRA、またはADMTSL5₄
 3 3 - 4_{4 7} - HLA-DRB3 * 0 2 0 2 / DRA ;

10

k) 自己免疫性肝炎；pMHC複合体は以下の群から選択される：CYP2D6_{1 9 3}
 - 2_{0 7} - HLA-DRB1 * 0 3 0 1 / DRA、CYP2D6_{7 6} - 9₀ - HLA-D
 RB1 * 0 3 0 1 / DRA、CYP2D6_{2 9 3} - 3_{0 7} - HLA-DRB1 * 0 3 0 1
 / DRA、CYP2D6_{3 1 3} - 3_{3 2} - HLA-DRB1 * 0 3 0 1 / DRA、CYP
 2D6_{3 9 3} - 4_{1 2} - HLA-DRB1 * 0 3 0 1 / DRA、CYP2D6_{1 9 9} - 2
 1₃ - HLA-DRB1 * 0 4 0 1 / DRA、CYP2D6_{4 5 0} - 4_{6 4} - HLA-D
 RB1 * 0 4 0 1 / DRA、CYP2D6_{3 0 1} - 3_{1 5} - HLA-DRB1 * 0 4 0 1
 / DRA、CYP2D6_{4 5 2} - 4_{6 6} - HLA-DRB1 * 0 7 0 1 / DRA、CYP
 2D6_{5 9} - 7₃ - HLA-DRB1 * 0 7 0 1 / DRA、CYP2D6_{1 3 0} - 1_{4 4}
 - HLA-DRB1 * 0 7 0 1 / DRA、CYP2D6_{1 9 3} - 2_{1 2} - HLA-DRB
 1 * 0 7 0 1 / DRA、CYP2D6_{3 0 5} - 3_{2 4} - HLA-DRB1 * 0 7 0 1 / D
 RA、CYP2D6_{1 3 1} - 1_{4 5} - HLA-DRB3 * 0 2 0 2 / DRA、CYP2D
 6_{2 1 6} - 2_{3 0} - HLA-DRB3 * 0 2 0 2 / DRA、CYP2D6_{2 3 8} - 2_{5 2}
 - HLA-DRB3 * 0 2 0 2 / DRA、CYP2D6_{1 9 9} - 2_{1 3} - HLA-DRB
 4 * 0 1 0 1 / DRA、CYP2D6_{2 3 5} - 2_{5 2} - HLA-DRB4 * 0 1 0 1 / D
 RA、CYP2D6_{2 9 3} - 3_{0 7} - HLA-DRB4 * 0 1 0 1 / DRA、CYP2D
 6_{2 3 8} - 2_{5 2} - HLA-DRB5 * 0 1 0 1 / DRA、CYP2D6_{3 8 1} - 3_{9 5}
 - HLA-DRB5 * 0 1 0 1 / DRA、CYP2D6_{4 2 9} - 4_{4 3} - HLA-DRB
 5 * 0 1 0 1 / DRA、SLA_{3 3 4} - 3_{4 8} - HLA-DRB1 * 0 3 0 1 / DRA、
 SLA_{1 9 6} - 2_{1 0} - HLA-DRB1 * 0 3 0 1 / DRA、SLA_{1 1 5} - 1_{2 9} -
 HLA-DRB1 * 0 3 0 1 / DRA、SLA_{3 7 3} - 3_{8 6} - HLA-DRB1 * 0 3
 0 1 / DRA、SLA_{1 8 6} - 1_{9 7} - HLA-DRB1 * 0 3 0 1 / DRA、SLA₃
 1 7 - 3_{3 1} - HLA-DRB1 * 0 4 0 1 / DRA、SLA_{1 7 1} - 1_{8 5} - HLA-
 DRB1 * 0 4 0 1 / DRA、SLA_{4 1 7} - 4_{3 1} - HLA-DRB1 * 0 4 0 1 / D
 RA、SLA_{3 5 9} - 3_{7 3} - HLA-DRB1 * 0 7 0 1 / DRA、SLA_{2 1 5} - 2
 2₉ - HLA-DRB1 * 0 7 0 1 / DRA、SLA_{1 1 1} - 1_{2 5} - HLA-DRB1
 * 0 7 0 1 / DRA、SLA_{1 1 0} - 1_{2 4} - HLA-DRB3 * 0 2 0 2 / DRA、S
 LA_{2 9 9} - 3_{1 3} - HLA-DRB3 * 0 2 0 2 / DRA、SLA_{3 4 2} - 3_{5 6} - H
 LA-DRB3 * 0 2 0 2 / DRA、SLA_{4 9} - 6₃ - HLA-DRB4 * 0 1 0 1 /
 DRA、SLA_{1 1 9} - 1_{3 3} - HLA-DRB4 * 0 1 0 1 / DRA、SLA_{2 6 0} -
 2_{7 4} - HLA-DRB4 * 0 1 0 1 / DRA、SLA_{2 6} - 4₀ - HLA-DRB5 *
 0 1 0 1 / DRA、SLA_{8 6} - 1_{0 0} - HLA-DRB5 * 0 1 0 1 / DRA、または
 SLA_{3 3 1} - 3_{4 5} - HLA-DRB5 * 0 1 0 1 / DRA ;

20

30

40

l) ブドウ膜炎；pMHC複合体は以下の群から選択される：アレスチン_{1 9 9} - 2₁
 3 - HLA-DRB3 * 0 1 0 1 / DRA、アレスチン_{7 7} - 9₁ - HLA-DRB3 *
 0 1 0 1 / DRA、アレスチン_{2 5 0} - 2_{6 4} - HLA-DRB3 * 0 1 0 1 / DRA、
 アレスチン_{1 7 2} - 1_{8 6} - HLA-DRB4 * 0 1 0 1 / DRA、アレスチン_{3 5 4} -
 3_{6 8} - HLA-DRB4 * 0 1 0 1 / DRA、アレスチン_{2 3 9} - 2_{5 3} - HLA-D
 RB4 * 0 1 0 1 / DRA、アレスチン_{1 0 2} - 1_{1 6} - HLA-DRB5 * 0 1 0 1 /

50

DRA、アレスチン₅₉₋₇₃-HLA-DRB5*0101、アレスチン₂₈₀₋₂₉₄-HLA-DRB5*0101、アレスチン₂₉₁₋₃₀₆-HLA-DRB1*0301/DRA、アレスチン₁₉₅₋₂₀₉-HLA-DRB3*0202/DRA、アレスチン₁₉₉₋₂₁₃-HLA-DRB3*0202/DRAまたはアレスチン₂₀₀₋₂₁₄-HLA-DRB3*0202/DRA；

m) シェーグレン症候群；pMHC複合体は以下の群から選択される：RO60₁₂₇₋₁₄₁-HLA-DRB1*0301/DRA、RO60₅₂₃₋₅₃₇-HLA-DRB1*0301/DRA、RO60₂₄₃₋₂₅₇-HLA-DRB1*0301/DRA、RO60₄₈₄₋₄₉₈-HLA-DRB3*0101/DRA、RO60₃₄₇₋₃₆₁-HLA-DRB3*0101/DRA、RO60₃₆₉₋₃₈₃-HLA-DRB3*0101/DRA、RO60₄₂₆₋₄₄₀-HLA-DRB4*0101/DRA、RO60₂₆₇₋₂₈₁-HLA-DRB4*0101/DRA、RO60₁₇₈₋₁₉₂-HLA-DRB4*0101/DRA、RO60₃₅₈₋₃₇₂-HLA-DRB5*0101/DRA、RO60₃₅₈₋₃₇₂-HLA-DRB4*0101/DRA、RO60₂₂₁₋₂₃₅-HLA-DRB5*0101/DRA、RO60₂₂₁₋₂₃₅-HLA-DRB4*0101/DRA、RO60₃₁₈₋₃₃₂-HLA-DRB5*0101/DRA、RO60₃₁₈₋₃₃₂-HLA-DRB4*0101/DRA、RO60₄₀₇₋₄₂₁-HLA-DRB4*0101/DRA、RO60₄₀₇₋₄₂₁-HLA-DQA1*0501/DRA、RO60₄₅₉₋₄₇₃-HLA-DRB4*0101/DRA、RO60₄₅₉₋₄₇₃-HLA-DQA1*0501/DRA、RO60₃₁₈₋₃₃₂-HLA-DQA1*0501/DRA、RO60₅₁₋₆₅-HLA-DRB3*0202/DRA、RO60₃₁₂₋₃₂₆-HLA-DRB3*0202/DRA、RO60₃₄₇₋₃₆₁-HLA-DRB3*0202/DRA、LA₂₄₁₋₂₅₅-HLA-DRB1*0301/DRA、LA₁₀₁₋₁₁₅-HLA-DRB1*0301/DRA、LA₁₅₃₋₁₆₇-HLA-DRB1*0301/DRA、LA₁₇₈₋₁₉₂-HLA-DRB3*0101/DRA、LA₁₉₋₃₃-HLA-DRB3*0101/DRA、LA₃₇₋₅₁-HLA-DRB3*0101/DRA、LA₁₃₃₋₁₄₇-HLA-DRB4*0101/DRA、LA₅₀₋₆₄-HLA-DRB4*0101/DRA、LA₃₂₋₄₆-HLA-DRB4*0101/DRA、LA₁₅₃₋₁₆₇-HLA-DRB5*0101/DRA、LA₈₃₋₉₇-HLA-DRB5*0101/DRA、LA₁₃₆₋₁₅₀-HLA-DRB5*0101/DRA、LA₂₉₇₋₃₁₁-HLA-DQA1*0501/DRA、LA₅₉₋₇₃-HLA-DQA1*0501/DRA、LA₅₉₋₇₃-HLA-DRB4*0101/DRA、LA₁₅₁₋₁₆₅-HLA-DQA1*0501/DRA、LA₁₅₁₋₁₆₅-HLA-DRB4*0101/DRA、LA₂₉₇₋₃₁₁-HLA-DRB4*0101/DRA、LA₅₀₋₆₄-HLA-DRB3*0202/DRA、LA₈₆₋₁₀₀-HLA-DRB3*0202/DRA、またはLA₁₅₄₋₁₆₈-HLA-DRB3*0202/DRA；

n) 強皮症；pMHC複合体は以下の群から選択される：TOP1₃₄₆₋₃₆₀-HLA-DRB3*0101/DRA、TOP1₄₂₀₋₄₃₄-HLA-DRB3*0101/DRA、TOP1₇₅₀₋₇₆₄-HLA-DRB3*0101/DRA、TOP1₄₁₉₋₄₃₃-HLA-DRB4*0101/DRA、TOP1₅₉₁₋₆₀₅-HLA-DRB4*0101/DRA、TOP1₆₉₅₋₇₀₉-HLA-DRB4*0101/DRA、TOP1₃₀₅₋₃₁₉-HLA-DRB5*0101/DRA、TOP1₃₄₆₋₃₆₀-HLA-DRB5*0101/DRA、TOP1₄₁₉₋₄₃₃-HLA-DRB5*0101/DRA、TOP1₄₂₀₋₄₃₄-HLA-DRB3*0202/DRA、TOP1₄₂₅₋₄₃₉-HLA-DRB3*0202/DRA、TOP1₆₁₄₋₆₂₈-HLA-DRB3*0202/DRA、CENP-C₂₉₇₋₃₁₁-HLA-DRB3*0101/DRA、CENP-C₈₅₇₋₈₇₁-HLA-DRB

10

20

30

40

50

3 * 0 1 0 1 / D R A、C E N P - C_{8 8 7 - 9 0 1} - H L A - D R B 3 * 0 1 0 1 / D R A、C E N P - C_{2 1 2 - 2 2 6} - H L A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R A、C E N P - C_{6 4 3 - 6 5 7} - H L A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R A、C E N P - C_{8 3 2 - 8 4 6} - H L A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R A、C E N P - C_{1 6 7 - 1 8 1} - H L A - D R B 5 * 0 1 0 1 / D R A、C E N P - C_{2 4 6 - 2 6 0} - H L A - D R B 5 * 0 1 0 1 / D R A、C E N P - C_{8 4 6 - 8 6 0} - H L A - D R B 5 * 0 1 0 1 / D R A、C E N P - C_{1 4 9 - 1 6 3} - H L A - D R B 3 * 0 2 0 2 / D R A、C E N P - C_{8 3 3 - 8 4 7} - H L A - D R B 3 * 0 2 0 2 / D R A、または C E N P - C_{8 4 7 - 8 6 1} - H L A - D R B 3 * 0 2 0 2 / D R A；

o) 抗リン脂質抗体症候群；pMHC複合体は以下の群から選択される：A P O H_{2 3 5 - 2 4 9} - H L A - D R B 3 * 0 1 0 1 / D R A、A P O H_{3 0 6 - 3 2 0} - H L A - D R B 3 * 0 1 0 1 / D R A、A P O H_{2 3 7 - 2 5 1} - H L A - D R B 3 * 0 1 0 1 / D R A、A P O H_{2 9 5 - 3 0 9} - H L A - D R B 3 * 0 1 0 1 / D R A、A P O H_{2 8 - 4 2} - H L A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R A、A P O H_{1 7 3 - 1 8 7} - H L A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R A、A P O H_{2 6 4 - 2 7 8} - H L A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R A、A P O H_{2 9 5 - 3 0 9} - H L A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R A、A P O H_{4 9 - 6 3} - H L A - D R B 5 * 0 1 0 1 / D R A、A P O H_{2 6 9 - 2 8 3} - H L A - D R B 5 * 0 1 0 1 / D R A、A P O H_{2 9 5 - 3 0 9} - H L A - D R B 5 * 0 1 0 1 / D R A、A P O H_{3 2 1 - 3 5 5} - H L A - D R B 3 * 0 2 0 2 / D R A、A P O H_{3 2 2 - 3 3 6} - H L A - D R B 3 * 0 2 0 2 / D R A、または A P O H_{3 2 4 - 3 3 8} - H L A - D R B 3 * 0 2 0 2 / D R A；

p) A N C A 関連血管炎；pMHC複合体は以下の群から選択される：M P O_{5 0 6 - 5 2 0} - H L A - D R B 3 * 0 1 0 1 / D R A、M P O_{3 0 2 - 3 1 6} - H L A - D R B 3 * 0 1 0 1 / D R A、M P O_{7 - 2 1} - H L A - D R B 3 * 0 1 0 1 / D R A、M P O_{6 8 9 - 7 0 3} - H L A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R A、M P O_{2 4 8 - 2 6 2} - H L A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R A、M P O_{4 4 4 - 4 5 8} - H L A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R A、M P O_{5 1 3 - 5 2 7} - H L A - D R B 5 * 0 1 0 1 / D R A、M P O_{9 7 - 1 1 1} - H L A - D R B 5 * 0 1 0 1 / D R A、M P O_{6 1 6 - 6 3 0} - H L A - D R B 5 * 0 1 0 1 / D R A、M P O_{4 6 2 - 4 7 6} - H L A - D R B 3 * 0 2 0 2 / D R A、M P O_{6 1 7 - 6 3 1} - H L A - D R B 3 * 0 2 0 2 / D R A、M P O_{7 1 4 - 7 2 8} - H L A - D R B 3 * 0 2 0 2 / D R A、P R T N_{3 4 4 - 5 8} - H L A - D R B 3 * 0 1 0 1 / D R A、P R T N_{3 2 3 4 - 2 4 8} - H L A - D R B 3 * 0 1 0 1 / D R A、P R T N_{3 5 9 - 7 3} - H L A - D R B 3 * 0 1 0 1 / D R A、P R T N_{3 5 9 - 7 3} - H L A - D R B 5 * 0 1 0 1 / D R A、P R T N_{3 1 1 7 - 1 3 1} - H L A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R A、P R T N_{3 1 6 4 - 1 7 8} - H L A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R A、P R T N_{3 7 1 - 8 5} - H L A - D R B 4 * 0 1 0 1 / D R A、P R T N_{3 2 4 1 - 2 5 5} - H L A - D R B 5 * 0 1 0 1 / D R A、P R T N_{3 1 8 3 - 1 9 7} - H L A - D R B 5 * 0 1 0 1 / D R A、P R T N_{3 6 2 - 7 6} - H L A - D R B 3 * 0 2 0 2 / D R A、P R T N_{3 1 1 8 - 1 3 2} - H L A - D R B 3 * 0 2 0 2 / D R A、または P R T N_{3 2 3 9 - 2 5 3} - H L A - D R B 3 * 0 2 0 2 / D R A；または、

q) 全身硬直症候群；pMHC複合体は以下の群から選択される：G A D_{2 1 2 - 2 2 6} - H L A - D R B 1 * 0 8 0 1 / D R A、G A D_{5 5 5 - 5 6 9} - H L A - D R B 1 * 0 8 0 1 / D R A、または G A D_{2 9 7 - 3 1 1} - H L A - D R B 1 * 0 3 0 1 / D R A。

【0387】

いくつかの態様では、pMHC複合体は次の処置用である：

a) 1型糖尿病；pMHC複合体は以下の群から選択される：P P I_{7 6 - 9 0 (K 8 8 S)} - H L A - D R B 1 * 0 4 0 1 / D R A、I G R P_{1 3 - 2 5} - H L A - D R B 1 * 0 3 0 1 / D R A、G A D_{5 5 5 - 5 6 7} - H L A - D R B 1 * 0 4 0 1 / D R A、G A D_{5 5 5 - 5 6 7 (5 5 7 1)} - H L A - D R B 1 * 0 4 0 1 / D R A、I G R P_{2 3}

10

20

30

40

50

−₃₅−HLA−DRB1*0401/DRA、またはPPI₇₆₋₉₀−HLA−DRB1*0401/DRA；

b) 多発性硬化症；pMHC複合体は以下の群から選択される：MBP₈₆₋₉₈−HLA−DRB1*1501/DRA、MBP₈₉₋₁₀₁−HLA−DRB5*0101/DRA、MOG₃₈₋₅₂−HLA−DRB4*0101/DRA、MOG₉₇₋₁₀₉(E107S)−HLA−DRB1*0401/DRAおよびMOG₂₀₃₋₂₁₇−HLA−DRB3*0101/DRA、PLP₅₄₋₆₈−HLA−DRB3*0101/DRA、PLP₉₄₋₁₀₈−HLA−DRB1*0301/DRA、PLP₂₅₀₋₂₆₄−HLA−DRB4*0101/DRA、MPB₁₃₋₃₂−HLA−DRB5*0101/DRA、MPB₈₃₋₉₉−HLA−DRB5*0101/DRA、MPB₁₁₁₋₁₂₉−HLA−DRB5*0101/DRA、MPB₁₄₆₋₁₇₀−HLA−DRB5*0101/DRA、MOG₂₂₃₋₂₃₇−HLA−DRB3*0202/DRA、MOG₆₋₂₀−HLA−DRB5*0101/DRA、PLP₈₈₋₁₀₂−HLA−DRB3*0202/DRA、またはPLP₁₃₉₋₁₅₄−HLA−DRB5*0101/DRA；

10

c) セリアック病；pMHC複合体は以下の群から選択される：aGlia₅₇₋₆₈−HLA−DQA1*0501/HLA−DQB1*0201、aGlia₆₂₋₇₂−HLA−DQA1*0501/HLA−DQB1*0201、またはaGlia₂₁₇₋₂₂₉−HLA−DQA1*0501/HLA−DQB1*0302；

d) 原発性胆汁性肝硬変；pMHC複合体は以下の群から選択される：PDC−E₂₁₂₂₋₁₃₅−HLA−DRB4*0101/DRA、PDC−E₂₂₄₉₋₂₆₂−HLA−DRB4*0101/DRA、PDC−E₂₂₄₉₋₂₆₃−HLA−DRB1*0801/DRA、PDC−E₂₆₂₉₋₆₄₃−HLA−DRB1*0801/DRA、PDC−E₂₇₂₋₈₆−HLA−DRB3*0202/DRA、PDC−E₂₃₅₃₋₃₆₇−HLA−DRB3*0202/DRA、PDC−E₂₄₂₂₋₄₃₆−HLA−DRB3*0202/DRA、PDC−E₂₆₂₉₋₆₄₃−HLA−DRB4*0101/DRA、PDC−E₂₈₀₋₉₄−HLA−DRB5*0101/DRA、PDC−E₂₃₅₃₋₃₆₇−HLA−DRB5*0101/DRA、またはPDC−E₂₅₃₅₋₅₄₉−HLA−DRB5*0101/DRA；

20

e) 落葉状天疱瘡、および／または尋常性天疱瘡；pMHC複合体は以下の群から選択される：DG1₂₁₆₋₂₂₉−HLA−DRB1*0101/DRA、DG3₉₇₋₁₁₁−HLA−DRB1*0402/DRA、DG3₂₅₁₋₂₆₅−HLA−DRB1*0401/DRA、DG3₄₄₁₋₄₅₅−HLA−DRB1*0402/DRA、DG3₃₅₁₋₃₆₅−HLA−DRB3*0202/DRA、DG3₄₅₃₋₄₆₇−HLA−DRB3*0202/DRA、DG3₅₄₀₋₅₅₄−HLA−DRB3*0202/DRA、DG3₂₈₀₋₂₉₄−HLA−DRB4*0101/DRA、DG3₃₂₆₋₃₄₀−HLA−DRB4*0101/DRA、DG3₃₆₇₋₃₈₁−HLA−DRB4*0101/DRA、DG3₁₃₋₂₇−HLA−DRB5*0101/DRA、DG3₃₂₃₋₃₃₇−HLA−DRB5*0101/DRA、DG3₄₃₈₋₄₅₂−HLA−DRB5*0101/DRA、DG1₄₈₋₆₂−HLA−DRB3*0202/DRA、DG1₂₀₆₋₂₂₂−HLA−DRB3*0202/DRA、DG1₃₆₃₋₃₇₇−HLA−DRB3*0202/DRA、DG1₃₋₁₇−HLA−DRB4*0101/DRA、DG1₁₉₂₋₂₀₆−HLA−DRB4*0101/DRA、DG1₃₂₆₋₃₄₀−HLA−DRB4*0101/DRA、DG1₁₋₁₅−HLA−DRB5*0101/DRA、DG1₃₅₋₄₉−HLA−DRB5*0101/DRA、またはDG1₃₂₅₋₃₃₉−HLA−DRB5*0101/DRA；

30

f) 視神経脊髄炎関連疾患；pMHC複合体は以下の群から選択される：AQP4₂₈₄₋₂₉₈−HLA−DRB1*0301/DRA、AQP4₆₃₋₇₆−HLA−DRB1*0301/DRA、AQP4₁₂₉₋₁₄₃−HLA−DRB1*0401/DRA、またはAQP4₃₉₋₅₃−HLA−DRB1*1501/DRA；

40

50

g) アレルギー性喘息；pMHC複合体は以下の群から選択される：DERP-1₁₆₋₃₀-HLA-DRB1*0101/DRA、DERP-1₁₆₋₃₀-HLA-DRB1*1501/DRA、DERP-1₁₇₁₋₁₈₅-HLA-DRB1*1501/DRA、DERP-1₁₁₀₋₁₂₄-HLA-DPB1*0401/DRA、DERP-2₂₆₋₄₀-HLA-DRB1*0101/DRA；DERP-2₂₆₋₄₀-HLA-DRB1*1501/DRA、またはDERP-2₁₀₇₋₁₂₁-HLA-DRB1*0301/DRA；

h) 炎症性大腸疾患；pMHC複合体は以下の群から選択される：バクテロイデスインテグラーゼ抗原₁₋₁₅-HLA-DRB5*0101/DRA、バクテロイデスインテグラーゼ抗原₁₈₃₋₁₉₇-HLA-DRB3*0101/DRA、バクテロイデスインテグラーゼ抗原₇₀₋₈₄-HLA-DRB4*0101/DRA、バクテロイデスインテグラーゼ抗原₄₋₁₈-HLA-DRB3*0202/DRA、バクテロイデスインテグラーゼ抗原₁₇₁₋₁₈₅-HLA-DRB3*0202/DRA、バクテロイデスインテグラーゼ抗原₂₅₆₋₂₇₀-HLA-DRB3*0202/DRA、Fla-2/Fla-X₃₆₆₋₃₈₀-HLA-DRB3*0101/DRA、Fla-2/Fla-X₂₆₁₋₂₇₅-HLA-DRB5*0101/DRA、Fla-2/Fla-X₅₁₋₆₅-HLA-DRB4*0101/DRA、Fla-2/Fla-X₄₋₁₈-HLA-DRB3*0202/DRA、Fla-2/Fla-X₂₆₁₋₂₇₅-HLA-DRB3*0202/DRA、Fla-2/Fla-X₂₇₁₋₂₈₅-HLA-DRB3*0202/DRA、YIDX₇₈₋₉₂-HLA-DRB3*0101/DRA、YIDX₇₈₋₉₂-HLA-DRB4*0101/DRA、YIDX₉₈₋₁₁₂-HLA-DRB5*0101/DRA、YIDX₂₂₋₃₆-HLA-DRB3*0202/DRA、YIDX₈₀₋₉₄-HLA-DRB3*0202/DRA、またはYIDX₁₀₁₋₁₁₅-HLA-DRB3*0202/DRA；

i) 気腫；pMHC複合体は以下の群から選択される：エラスチン₈₉₋₁₀₃-HLA-DRB3*0101/DRA、エラスチン₆₉₈₋₇₁₂-HLA-DRB5*0101/DRA、エラスチン₅₅₈₋₅₇₂-HLA-DRB4*0101/DRA、エラスチン₅₆₆₋₅₈₀-HLA-DRB3*0202/DRA、またはエラスチン₆₄₅₋₆₅₉-HLA-DRB3*0202/DRA；

j) 乾癬；pMHC複合体は以下の群から選択される：Cap18₆₄₋₇₈-HLA-DRB3*0101/DRA、Cap18₃₄₋₄₈-HLA-DRB3*0101/DRA、Cap18₄₇₋₆₁-HLA-DRB3*0101/DRA、Cap18₁₅₁₋₁₆₅-HLA-DRB4*0101/DRA、Cap18₁₄₉₋₁₆₃-HLA-DRB5*0101/DRA、Cap18₁₅₂₋₁₆₆-HLA-DRB5*0101/DRA、Cap18₁₃₁₋₁₄₅-HLA-DRB5*0101/DRA、Cap18₂₄₋₃₈-HLA-DRB3*0202/DRA、ADMTSL5₂₄₅₋₂₅₉-HLA-DRB3*0101/DRA、ADMTSL5₂₆₇₋₂₈₁-HLA-DRB3*0101/DRA、ADMTSL5₃₇₂₋₃₈₆-HLA-DRB3*0101/DRA、ADMTSL5₂₈₉₋₃₀₃-HLA-DRB4*0101/DRA、ADMTSL5₃₉₆₋₄₁₀-HLA-DRB4*0101/DRA、ADMTSL5₄₃₃₋₄₄₇-HLA-DRB4*0101/DRA、ADMTSL5₁₄₂₋₁₅₆-HLA-DRB5*0101/DRA、ADMTSL5₂₃₆₋₂₅₀-HLA-DRB5*0101/DRA、ADMTSL5₃₀₁₋₃₁₅-HLA-DRB5*0101/DRA、ADMTSL5₂₀₃₋₂₁₇-HLA-DRB3*0202/DRA、ADMTSL5₄₀₄₋₄₁₈-HLA-DRB3*0202/DRA、またはADMTSL5₄₃₃₋₄₄₇-HLA-DRB3*0202/DRA；

k) 自己免疫性肝炎；pMHC複合体は以下の群から選択される：CYP2D6₁₉₃₋₂₀₇-HLA-DRB1*0301/DRA、CYP2D6₇₆₋₉₀-HLA-DRB1*0301/DRA、CYP2D6₂₉₃₋₃₀₇-HLA-DRB1*0301/DRA、CYP2D6₃₁₃₋₃₃₂-HLA-DRB1*0301/DRA、CYP

10

20

30

40

50

2D6₃₉₃₋₄₁₂-HLA-DRB1*0301/DRA、CYP2D6₁₉₉₋₂₁₃-HLA-DRB1*0401/DRA、CYP2D6₄₅₀₋₄₆₄-HLA-DRB1*0401/DRA、CYP2D6₃₀₁₋₃₁₅-HLA-DRB1*0401/DRA、CYP2D6₄₅₂₋₄₆₆-HLA-DRB1*0701/DRA、CYP2D6₅₉₋₇₃-HLA-DRB1*0701/DRA、CYP2D6₁₃₀₋₁₄₄-HLA-DRB1*0701/DRA、CYP2D6₁₉₃₋₂₁₂-HLA-DRB1*0701/DRA、CYP2D6₃₀₅₋₃₂₄-HLA-DRB1*0701/DRA、CYP2D6₁₃₁₋₁₄₅-HLA-DRB3*0202/DRA、CYP2D6₂₁₆₋₂₃₀-HLA-DRB3*0202/DRA、CYP2D6₂₃₈₋₂₅₂-HLA-DRB3*0202/DRA、CYP2D6₁₉₉₋₂₁₃-HLA-DRB4*0101/DRA、CYP2D6₂₃₅₋₂₅₂-HLA-DRB4*0101/DRA、CYP2D6₂₉₃₋₃₀₇-HLA-DRB4*0101/DRA、CYP2D6₂₃₈₋₂₅₂-HLA-DRB5*0101/DRA、CYP2D6₃₈₁₋₃₉₅-HLA-DRB5*0101/DRA、CYP2D6₄₂₉₋₄₄₃-HLA-DRB5*0101/DRA、SLA₃₃₄₋₃₄₈-HLA-DRB1*0301/DRA、SLA₁₉₆₋₂₁₀-HLA-DRB1*0301/DRA、SLA₁₁₅₋₁₂₉-HLA-DRB1*0301/DRA、SLA₃₇₃₋₃₈₆-HLA-DRB1*0301/DRA、SLA₁₈₆₋₁₉₇-HLA-DRB1*0301/DRA、SLA₃₁₇₋₃₃₁-HLA-DRB1*0401/DRA、SLA₁₇₁₋₁₈₅-HLA-DRB1*0401/DRA、SLA₄₁₇₋₄₃₁-HLA-DRB1*0401/DRA、SLA₃₅₉₋₃₇₃-HLA-DRB1*0701/DRA、SLA₂₁₅₋₂₂₉-HLA-DRB1*0701/DRA、SLA₁₁₁₋₁₂₅-HLA-DRB1*0701/DRA、SLA₁₁₀₋₁₂₄-HLA-DRB3*0202/DRA、SLA₂₉₉₋₃₁₃-HLA-DRB3*0202/DRA、SLA₃₄₂₋₃₅₆-HLA-DRB3*0202/DRA、SLA₄₉₋₆₃-HLA-DRB4*0101/DRA、SLA₁₁₉₋₁₃₃-HLA-DRB4*0101/DRA、SLA₂₆₀₋₂₇₄-HLA-DRB4*0101/DRA、SLA₂₆₋₄₀-HLA-DRB5*0101/DRA、SLA₈₆₋₁₀₀-HLA-DRB5*0101/DRA、またはSLA₃₃₁₋₃₄₅-HLA-DRB5*0101/DRA；

1) ブドウ膜炎；pMHC複合体は以下の群から選択される：アレスチン₁₉₉₋₂₁₃-HLA-DRB3*0101/DRA、アレスチン₇₇₋₉₁-HLA-DRB3*0101/DRA、アレスチン₂₅₀₋₂₆₄-HLA-DRB3*0101/DRA、アレスチン₁₇₂₋₁₈₆-HLA-DRB4*0101/DRA、アレスチン₃₅₄₋₃₆₈-HLA-DRB4*0101/DRA、アレスチン₂₃₉₋₂₅₃-HLA-DRB4*0101/DRA、アレスチン₁₀₂₋₁₁₆-HLA-DRB5*0101/DRA、アレスチン₅₉₋₇₃-HLA-DRB5*0101、アレスチン₂₈₀₋₂₉₄-HLA-DRB5*0101、アレスチン₂₉₁₋₃₀₆-HLA-DRB1*0301/DRA、アレスチン₁₉₅₋₂₀₉-HLA-DRB3*0202/DRA、アレスチン₁₉₉₋₂₁₃-HLA-DRB3*0202/DRA、またはアレスチン₂₀₀₋₂₁₄-HLA-DRB3*0202/DRA；

m) シェーグレン症候群；pMHC複合体は以下の群から選択される：RO60₁₂₇₋₁₄₁-HLA-DRB1*0301/DRA、RO60₅₂₃₋₅₃₇-HLA-DRB1*0301/DRA、RO60₂₄₃₋₂₅₇-HLA-DRB1*0301/DRA、RO60₄₈₄₋₄₉₈-HLA-DRB3*0101/DRA、RO60₃₄₇₋₃₆₁-HLA-DRB3*0101/DRA、RO60₃₆₉₋₃₈₃-HLA-DRB3*0101/DRA、RO60₄₂₆₋₄₄₀-HLA-DRB4*0101/DRA、RO60₂₆₇₋₂₈₁-HLA-DRB4*0101/DRA、RO60₁₇₈₋₁₉₂-HLA-DRB4*0101/DRA、RO60₃₅₈₋₃₇₂-HLA-DRB5*0101/DRA、RO60₂₂₁₋₂₃₅-HLA-DRB5*0101/DRA、RO60₃₁₈₋₃₃₂-HLA-DRB5*0101/DRA、RO60₅₁₋

10

20

30

40

50

6_5 -HLA-DRB3*0202/DRA、RO60 $_{312-326}$ -HLA-DRB3*0202/DRA、RO60 $_{347-361}$ -HLA-DRB3*0202/DRA、LA $_{241-255}$ -HLA-DRB1*0301/DRA、LA $_{101-115}$ -HLA-DRB1*0301/DRA、LA $_{153-167}$ -HLA-DRB1*0301/DRA、LA $_{178-192}$ -HLA-DRB3*0101/DRA、LA $_{19-33}$ -HLA-DRB3*0101/DRA、LA $_{37-51}$ -HLA-DRB3*0101/DRA、LA $_{133-147}$ -HLA-DRB4*0101/DRA、LA $_{50-64}$ -HLA-DRB4*0101/DRA、LA $_{32-46}$ -HLA-DRB4*0101/DRA、LA $_{153-167}$ -HLA-DRB5*0101/DRA、LA $_{83-97}$ -HLA-DRB5*0101/DRA、LA $_{136-150}$ -HLA-DRB5*0101/DRA、LA $_{50-64}$ -HLA-DRB3*0202/DRA、LA $_{86-100}$ -HLA-DRB3*0202/DRA、またはLA $_{154-168}$ -HLA-DRB3*0202/DRA；

n) 強皮症；pMHC複合体は以下の群から選択される：TOP1 $_{346-360}$ -HLA-DRB3*0101/DRA、TOP1 $_{420-434}$ -HLA-DRB3*0101/DRA、TOP1 $_{750-764}$ -HLA-DRB3*0101/DRA、TOP1 $_{419-433}$ -HLA-DRB4*0101/DRA、TOP1 $_{591-605}$ -HLA-DRB4*0101/DRA、TOP1 $_{695-709}$ -HLA-DRB4*0101/DRA、TOP1 $_{305-319}$ -HLA-DRB5*0101/DRA、TOP1 $_{346-360}$ -HLA-DRB5*0101/DRA、TOP1 $_{419-433}$ -HLA-DRB5*0101/DRA、TOP1 $_{420-434}$ -HLA-DRB3*0202/DRA、TOP1 $_{425-439}$ -HLA-DRB3*0202/DRA、TOP1 $_{614-628}$ -HLA-DRB3*0202/DRA、CENP-C $_{297-311}$ -HLA-DRB3*0101/DRA、CENP-C $_{857-871}$ -HLA-DRB3*0101、CENP-C $_{887-901}$ -HLA-DRB3*0101、CENP-C $_{212-226}$ -HLA-DRB4*0101/DRA、CENP-C $_{643-657}$ -HLA-DRB4*0101/DRA、CENP-C $_{832-846}$ -HLA-DRB4*0101/DRA、CENP-C $_{167-181}$ -HLA-DRB5*0101/DRA、CENP-C $_{246-260}$ -HLA-DRB5*0101/DRA、CENP-C $_{846-860}$ -HLA-DRB5*0101/DRA、CENP-C $_{149-163}$ -HLA-DRB3*0202/DRA、CENP-C $_{833-847}$ -HLA-DRB3*0202/DRA、またはCENP-C $_{847-861}$ -HLA-DRB3*0202/DRA；

o) 抗リン脂質抗体症候群；pMHC複合体は以下の群から選択される：APOH $_{235-249}$ -HLA-DRB3*0101/DRA、APOH $_{306-320}$ -HLA-DRB3*0101/DRA、APOH $_{237-251}$ -HLA-DRB3*0101/DRA、APOH $_{295-309}$ -HLA-DRB3*0101/DRA、APOH $_{28-42}$ -HLA-DRB4*0101/DRA、APOH $_{173-187}$ -HLA-DRB4*0101/DRA、APOH $_{264-278}$ -HLA-DRB4*0101/DRA、APOH $_{295-309}$ -HLA-DRB4*0101/DRA、APOH $_{49-63}$ -HLA-DRB5*0101/DRA、APOH $_{269-283}$ -HLA-DRB5*0101/DRA、APOH $_{295-309}$ -HLA-DRB5*0101/DRA、APOH $_{321-335}$ -HLA-DRB3*0202/DRA、APOH $_{322-336}$ -HLA-DRB3*0202/DRA、またはAPOH $_{324-338}$ -HLA-DRB3*0202/DRA；

p) ANCA関連血管炎；pMHC複合体は以下の群から選択される：MPO $_{506-520}$ -HLA-DRB3*0101/DRA、MPO $_{302-316}$ -HLA-DRB3*0101/DRA、MPO $_{7-21}$ -HLA-DRB3*0101/DRA、MPO $_{689-703}$ -HLA-DRB4*0101/DRA、MPO $_{248-262}$ -HLA-DRB4*0101/DRA、MPO $_{444-458}$ -HLA-DRB4*0101/DRA、

10

20

30

40

50

DRA、MPO_{5 1 3 - 5 2 7}-HLA-DRB5*0101/DRA、MPO_{9 7 - 1 1}-HLA-DRB5*0101/DRA、MPO_{6 1 6 - 6 3 0}-HLA-DRB5*0101/DRA、MPO_{4 6 2 - 4 7 6}-HLA-DRB3*0202/DRA、MPO_{6 1 7 - 6 3 1}-HLA-DRB3*0202/DRA、MPO_{7 1 4 - 7 2 8}-HLA-DRB3*0202/DRA、PRTN_{3 4 4 - 5 8}-HLA-DRB3*0101/DRA、PRTN_{3 2 3 4 - 2 4 8}-HLA-DRB3*0101/DRA、PRTN_{3 5 9 - 7 3}-HLA-DRB3*0101/DRA、PRTN_{3 5 9 - 7 3}-HLA-DRB5*0101/DRA、PRTN_{3 1 1 7 - 1 3 1}-HLA-DRB4*0101/DRA、PRTN_{3 1 6 4 - 1 7 8}-HLA-DRB4*0101/DRA、PRTN_{3 7 1 - 8 5}-HLA-DRB4*0101/DRA、PRTN_{3 2 4 1 - 2 5 5}-HLA-DRB5*0101/DRA、PRTN_{3 1 8 3 - 1 9 7}-HLA-DRB5*0101/DRA、PRTN_{3 6 2 - 7 6}-HLA-DRB3*0202/DRA、PRTN_{3 1 1 8 - 1 3 2}-HLA-DRB3*0202/DRA、またはPRTN_{3 2 3 9 - 2 5 3}-HLA-DRB3*0202/DRA；または、

q) 全身硬直症候群；pMHC複合体は以下の群から選択される：GAD_{2 1 2 - 2 2 6}-HLA-DRB1*0801/DRA、GAD_{5 5 5 - 5 6 9}-HLA-DRB1*0801/DRA、またはGAD_{2 9 7 - 3 1 1}-HLA-DRB1*0301/DRA。

【0388】

特定の態様において、本明細書に記載される複合体または組成物の有効量を投与する工程を含む方法を必要とする被験体の1型糖尿病を治療する方法が本明細書で提供され、該複合体と組成物は、複数のpMHC複合体に結合された1つ以上のナノ粒子コアを含んでもよく、該pMHC複合体の抗原は、糖尿病関連抗原であり、該pMHC複合体のMHCタンパク質は、MHCクラスIIタンパク質を含み、該ナノ粒子コアは、約1nmから約100nmまでの直径を有し、該ナノ粒子コア当たりのpMHC密度は、約0.4pMHC/100nm²から約11.6pMHC/100nm²までである。いくつかの実施形態では、ナノ粒子コアは約1nmから約75nmまで；約1nmから約50nmまで；約1nmから約25nmまで；約1nmから約25nmまで；約5nmから約100nmまで；約5nmから約50nmまで；もしくは、約5nmから約25nmまでの直径；または、約15nmから約25nm、もしくは約20nmまでの直径を有する。いくつかの実施形態では、ナノ粒子コアは、約25nmから約60nmまで、もしくは約25nmから約50nmまで、もしくは約20nmから約40nmまで、もしくは約15nmから約50nmまで、もしくは約15nmから約40nmまで、もしくは約15nmから約35nmまで、もしくは約15nmから約30nmまで、もしくは約15nmから約25nmまでの直径を有し、また、代替的に、約15nm、もしくは約20nm、もしくは約25nm、もしくは約30nm、もしくは約35nm、もしくは約40nmの直径を有する。いくつかの実施形態では、ナノ粒子コアは、約0.4pMHC/100nm²から約11.6pMHC/100nm²まで、もしくは約0.4pMHC/100nm²から約11.0pMHC/100nm²まで、もしくは約0.4pMHC/100nm²から約10pMHC/100nm²まで、もしくは約0.4pMHC/100nm²から約9pMHC/100nm²まで、もしくは約0.4pMHC/100nm²から約8pMHC/100nm²まで、もしくは約0.4pMHC/100nm²から約7pMHC/100nm²まで、もしくは約0.4pMHC/100nm²から約6pMHC/100nm²まで、もしくは約0.4pMHC/100nm²から約5pMHC/100nm²まで、もしくは約0.4pMHC/100nm²から約4pMHC/100nm²まで、もしくは約0.4pMHC/100nm²から約3pMHC/100nm²まで、もしくは約0.4pMHC/100nm²から約2pMHC/100nm²まで、もしくは約0.4pMHC/100nm²から約1.5pMHC/100nm²までのpMHC密度を有する。いくつかの実施形態では、ナノ粒子コアは、約0.4pMHC/100nm²から約6pMHC/100nm²までもしくは約0.4pMHC/100nm²から約1.5pMHC

10

20

30

40

50

／100nm²までのpMHC密度を有する。いくつかの実施形態では、pMHC複合体は、IGRPまたはPPIの1つ以上に由来する抗原を含む。いくつかの実施形態では、pMHC複合体は、以下の群の1つ以上から選択された抗原を含む：IGRP₁₃₋₂₅、PPI₇₆₋₉₀、またはPPI₇₆₋₉₀(K88S)。いくつかの実施形態では、pMHC複合体は、HLA-DRを含む。いくつかの実施形態では、pMHC複合体は、HLA-DR／DRAを含む。いくつかの実施形態では、pMHC複合体は、IGRP₁₃₋₂₅-HLA-DRB1*0301／DRA、PPI₇₆₋₉₀-HLA-DRB1*0401／DRA、またはPPI₇₆₋₉₀(K88S)-HLA-DRB1*0401／DRAの1つ以上を含むか、代替的にそれらの1つ以上からなるか、さらにまたそれらの1つ以上から本質的になる。

10

【0389】

治療を決定しモニタリングする方法は、当該分野において公知であり、本明細書で簡単に説明される。インビトロで実施されるときは、投与は、任意の適切な方法、例えば、細胞または組織培養培地へ投与することによって組成物を組織または細胞と接触させ、このことは、治療が個人に適切かどうかを判断するため、または代わりとして、もしくは開示された組成物と組み合わせて使用される代替治療を探すための検査として有用である。インビボで投与されるときは、投与は、全身または局所投与によって実施される。インビボにおいて、この方法は、代わりとして、または開示された組成物と組み合わせて使用される代替治療を、ヒトへの投与前に探すために、ヒト以外の動物において実行することができる。人間またはヒト以外の哺乳類では、それらは疾患または障害を治療するのに有用である。

20

【0390】

上記の方法は、本明細書に上記されたようなナノ粒子に効果的に結合された、有効量の抗原／MHC複合体の投与を必要とし、それは共刺激分子および／または同様なナノ粒子に結合されたサイトカインを随意にさらに含むか、代替的にそれらから本質的になるか、さらにまたそれらから成ってもよい。疾患標的および関連抗原は、本明細書に上記される。

【0391】

インビトロ、およびインビボでの投与の様式に関する詳細は、本明細書に上記される。

【0392】

この開示は、治療のための薬物の調製、および／または本明細書に記載されるような疾患と障害の防止のためのNP複合体の使用も提供する。

30

【0393】

T細胞のモニタリング治療および検出

本開示のいくつかの態様は、被験体が、本明細書に開示されるようなpMHC-NPまたは組成物を受け取る場合に、標識抗原-MHC複合体を投与する工程を含む、免疫細胞、好ましくは、T細胞の集団を検出する、および／またはモニタリングする方法に関する。

【0394】

特定の態様において、本明細書に開示された複合体または組成物を受けた被験体の抗原の特異的様式における、T_R1細胞、および／またはエフェクターT細胞の集団を検出する方法が、本明細書で提供される。方法は、多量体複合体を形成するためにT_R1細胞を含む疑いがあるサンプルを、有効量の標識されたpMHC複合体に接触させる工程と、任意の多量体複合体を検出し、それによってT_R1細胞の集団を検出する工程とを含むか、代替的にそれらの工程からなるか、またさらにそれらの工程から本質的になる。いくつかの実施形態では、方法は、標識された多量体複合体を使用して任意のT細胞集団を染色する工程をさらに含むか、代替的にさらにその工程からなるか、またさらにその工程から本質的になる。いくつかの実施形態では、T_R1細胞の集団を検出する工程は、任意の多量体複合体を検出するためにフローサイトメトリーを含む。いくつかの実施形態では、方法は、被験体に複合体または組成物を投与する工程をさらに含むか、または代替的にその工

40

50

程からなるか、またさらにその工程から本質的になる。

【0395】

特定の態様において、本明細書に開示された複合体または組成物を受けた被験体内の抗原の特異的様式における、 $T_R 1$ 細胞、および／またはエフェクターT細胞の集団を検出するための方法が本明細書で提供され、その方法は、次のアッセイのいずれか1つを含むか、代替的にアッセイのいずれか1つからなるか、またさらにアッセイのいずれか1つから本質的になる：サイトカインELISPOTアッセイ、多量体誘導エピトープ分析、または多量体プルダウンアッセイ。いくつかの実施形態では、方法は、本明細書に開示された複合体または組成物の投与する工程をさらに含むか、代替的にさらにその工程からなるか、またさらにその工程から本質的になる。

10

【0396】

他の態様において、被験体の抗原特異性の $T_R 1$ 、および／またはエフェクターT細胞の集団の増殖をモニタリングする方法が、本明細書で提供される。方法は、次のものを含むか、代替的に次のものからなるか、またさらに次のものから本質的になる：a) 被験体に、有効量の本明細書に記載の複合体または組成物を投与する工程であって、該pMHC複合体の疾患関連抗原が抗原特異性の $T_R 1$ および／または、エフェクターT細胞を増殖させるために選択される、工程；b) 集団を含む疑いのある被験体から適当なサンプルを分離すること；c) 多量体複合体を形成するために、サンプルを、標識された有効量のpMHCと接触させ、任意の多量体複合体を検出する工程；および、d) 抗原特異性の $T_R 1$ および／またはエフェクターT細胞の数を定量化する工程。いくつかの実施形態では、方法は、任意の多量体複合体を染色する工程をさらに含むか、代替的にさらにその工程からなるか、またさらにその工程から本質的になる。いくつかの実施形態では、抗原特異性の $T_R 1$ および／またはエフェクターT細胞の数を定量化する工程は、フローサイトメトリー、および／またはELISAを含む。いくつかの実施形態では、方法は、本明細書に開示された複合体または組成物を投与する工程をさらに含むか、代替的にさらにその工程からなるか、またさらにその工程から本質的になる。

20

【0397】

実施することができる多くのタイプのイムノアッセイが存在する。本開示により網羅されるイムノアッセイは、限定されないが、米国特許4,367,110（ダブルモノクローナル抗体サンドイッチアッセイ）および米国特許4,452,901（ウエスタンブロット）において記載されるイムノアッセイを含む。他のアッセイは、インビトロおよびインビボの両方において、標識されたリガンドおよび免疫細胞化学の免疫沈降を含む。

30

【0398】

循環する抗原特異性の免疫細胞の数を定量化する1つの方法は、四量体アッセイ（tetramer assay）である。このアッセイでは、特定のエピトープは、蛍光標識されたMHC分子の合成の多量体形体に結合している。MHC分子に結合する短いペプチドの形状の抗原を、免疫細胞が認識するため、適切なT細胞受容体を有する細胞は、標識された四量体に結合し、フローサイトメトリーによって定量化され得る。この方法はELISPOTアッセイよりも時間がかからないが、多量体アッセイは、単に結合を測定するのみであり、機能は測定しない。特定の抗原に結合する全ての細胞が、必ず活性化するとは限らない。しかしながら、ELISPOTと、多量体と、細胞毒性試験との間の相関が示されてきた。

40

【0399】

イムノアッセイは、一般的に結合アッセイである。ルミネックス（登録商標）技術などの、様々なタイプの酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）、放射免疫定量法（RIA）またはビードベースアッセイを含む、特定のイムノアッセイは、当技術分野において公知である。また、組織切片を使用する免疫組織化学的検出も、特に有用である。

【0400】

ELISAの1つの例では、ポリスチレン微量定量プレート中のウェル、ディップスティック、またはカラムサポートなどの選択された表面上で、抗体または抗原が固定される

50

。その後、臨床サンプルなどの望ましい抗原または抗体を含む疑いのある試験組成は、ウェルに加えられる。結合させて、非特異的に結合した免疫複合体を取り除くために洗浄した後に、結合された抗原または抗体が検出され得る。検出は、望ましい抗原または抗体に特異的な、検出可能な標識と結合される別の抗体を追加することにより、一般的に達成される。このタイプのELISAは、「サンドイッチELISA」として公知である。検出は、望ましい抗原に特異的な第2の抗体を追加し、続いて検出可能な標識に結合されている第3の抗体を備える、第2の抗体のための結合親和性を有する第3の抗体を追加することにより、達成されてもよい。ELISA技術の変形例は、当業者に公知である。

【0401】

競合ELISAも可能であり、競合ELISAにおいては、試験サンプルは、既知量の標識された抗原または抗体との結合を争う。未知サンプル中の反応種の量は、被覆されたウェルでインキュベーションする前、またはその間に、公知の標識された種をサンプルと混合することにより測定される。サンプル中の反応種の存在は、ウェルに結合するために利用可能な標識された種の量を減少させるように作用し、最終のシグナルを減少させる。

【0402】

使用された方式に関わらず、ELISAは、被覆する工程、インキュベートもしくは結合する工程、非特異的に結合された種を除去するために洗浄する工程、結合された免疫複合体を検出する工程などの特定の特徴を共通に有する。

【0403】

抗原または抗体も、プレート、ビーズ、ディップスティック、膜またはカラムマトリックスの形状などの固体支持体に結合されてもよく、分析されるサンプルは、固定された抗原または抗体に適用される。抗原または抗体のいずれかを用いるプレートの被覆において、当業者は、一般的には、一晚または所定期間の間、抗原または抗体の溶液を用いてプレートのウェルをインキュベートする。その後、不完全に吸着された材料を除去するために、プレートのウェルを洗浄する。その後、ウェルの残存する利用可能な表面を、試験抗血清に関して、抗原性的に中性な非特異タンパクで「被覆する」。これらは、ウシ血清アルブミン(BSA)、カゼイン、および粉乳の溶液を含む。被覆は、固定する表面において非特異性の吸着部位を遮断することを可能にし、これにより、抗血清を表面上へと非特異性に結合することにより引き起こされたバックグラウンドを縮小させる。

【0404】

ELISAにおいては、直接的な処置ではなく、むしろ第2か第3の検出手段を使用するほうがより慣習的である。したがって、ウェルに抗原または抗体を結合し、バックグラウンドを縮小するために非反応性材料で被覆し、未結合の材料を除去するために洗浄した後に、免疫複合体(抗原/抗体)の形成を可能にするのに有効な条件下で試験される、臨床または生体サンプルに、固定する表面を接触させる。その後、免疫複合体の検出は標識された第2の結合リガンドもしくは抗体、または標識された第3の抗体もしくは第3の結合リガンドと併せて第2の結合リガンドもしくは抗体を必要とする。

【0405】

加えて、フローサイトメトリーは、細胞表面マーカーに従って特定の細胞亜型を検出し、定量化するために使用され得る。フローサイトメトリーによる検出および定量の一般的な手段には、各免疫細胞亜型に特異的な細胞表面マーカーに結合する、蛍光標識されたビーズの使用、例えば、CD4+T細胞を選択するための、CD4に特異的なビーズなどの使用が挙げられる。

【0406】

キットまた、診断用、予後用、または治療用の、本明細書に記載されるようなナノ粒子複合体、または本明細書に記載されるような組成物を含むキットが、本明細書で提供される。追加の試薬および/または指示は、必要に応じてさらに提供される。

【実施例】

【0407】

以下の例は、本開示の様々な実施形態を例証する目的で与えられ、いかなる様式におい

10

20

30

40

50

ても本開示を制限することを意図していない。本明細書に固有のこれらの目的、目標および利益と同様に、目的を遂行し、言及された目標と利益を得ることに本開示がよく適していることを、当業者は容易に認識するだろう。本実施例は、本明細書に記載される方法と共に、現在、実施形態の代表であり、模範的であるが、開示の範囲において制限することは意図されない。本明細書における変更、および特許請求の範囲により定義されるような開示の精神内に含まれる他の用途を、当業者は相当するだろう。

【0408】

実施例1、自己免疫および免疫のための、ポリマーナノ粒子コアおよびデンドリマーナノ粒子コア

アレルギーを含む自己免疫疾患および他の慢性の炎症現象の抗原の桁外れの複雑性は、全身性の免疫を損なうことなく、自己反応性またはアレルゲン反応性の免疫系を取り除くことができるという方法の構想に対しての障害であり；現行の全身性の免疫抑制の手法は、感染症および癌に対する免疫を損なう。

【0409】

したがって、1つの態様では、本開示は、自己免疫またはアレルギー性疾患関連ペプチドの主要組織適合複合体 (pMHC) クラス I I の分子で被覆されたナノ粒子 (NP) の全身性送達、異なる疾患モデルおよび遺伝的背景において、インビボで同族の1型制御性T (T_R1) CD4+T細胞の増殖を引き起こすことを確立し、自然発症の1型糖尿病、実験上の自己免疫性脳脊髄炎、およびチリダニによって引き起こされた喘息を含む、様々な自己免疫またはアレルギー現象の消散という結果をもたらす。これら、ナノメディシンは、疾患を抑制するT_R1細胞へ疾患に刺激された自己反応性のT細胞前駆体が分化することを促進し、その後、自己抗原またはアレルゲンを負荷した抗原提示細胞 (APC) を標的とする一方、何も負荷されていないAPCを他のところに残しておくことにより、影響を受けた組織中で、自己反応性のおよびアレルゲンに特異的なT細胞の反応を抑制し続ける。疾患の抑制は、ウイルス感染を取り除く、または従来のワクチンに対する抗体反応を始める宿主の能力を害さず；これらの同族のT_R1-APC相互作用に応じて、IL-10およびトランスフォーミング増殖因子βの局所分泌によって媒介され；炎症促進性のサイトカインを分泌し、他のT細胞を活性化する、局所の（しかし遠位ではない）APCの能力の広範囲な阻害を伴う。さらに、増殖したT_R1細胞が、インビボで、IL-10産生制御性B細胞への同族のBリンパ球の分化を促進し、この分化が、この治療のプラットフォームの顕著な治療活性に寄与することが分かる。重要なことには、その実施例は、ヒト1型糖尿病関連ナノメディシンが、被験者の末梢血単核球を移植されたNSGマウス内の、ヒトT_R1細胞を増殖させ、この手法の技術移転の可能性を示すことができるということを実証する。したがって、pMHCクラスIIに基づくナノメディシンは、自己免疫性炎症およびアレルギー性炎症のための長く探求されてきた抗原特異性の治療を表すこともある。類似の結果は、適切なT細胞集団が増殖するためのpMHCクラスIに基づいたナノメディシンを用いて達成することができる。

【0410】

これらのナノメディシンの治療特性が主にMHC密度（分子間の距離）の機能であることが測定された。実験データの数学的モデルは、与えられたpMHC原子価に関して、小さいが高密度に被覆されたNPが、優れた生物学的活性および治療活性を持つことを示す。

【0411】

1つの態様では、およそ8-12nmのNPコア径に対して、優れた結果が示される。ペグ化酸化鉄NP (pegylated iron oxide NP) のMHC結合能は68nmの流体力学的径NP上の~55pMHCに位置する。

【0412】

第三世代のポリ-L-リジンベースのデンドリマー (DGL; 7nm) を使用して、MHCベースのナノメディシンを構築することによって、この制限が克服される。これらの化合物上のpMHC-受容体PEGの規則構造は、リガンド結合能（故に分子密度）を数

倍増加させる（19 nm流体力学的直径のpMHC-DGLN上の52 pMHC 対 68 nm直径のpMHC-I ONP上の55 pMHC、pMHC密度の数倍の増加を結果としてもたらす、生物学的活性のための重要なパラメータ）。

【0413】

デンドリマーは、コアから成長する枝を含む樹状構造を有する高度に分枝した高分子である。それらは、多数の反応性末端基を備えた、3次元で、単分散して、高度に分枝した高分子のナノスコピック構造でよく知られる。これらの特徴によって、デンドリマーは、他の多くの生物医学的な応用に加えて、薬物、ペプチドおよび遺伝子を送達するための好まれる手段となった。

【0414】

広く研究されたデンドリマーは、主としてポリ（アミドアミン）（PAMAM）、およびポリ-L-リジン（PLL）ベースのデンドリマーなどの、分枝した表面上のベア（bear）第一級アミン基である。これらのデンドリマーは、帯電した端子のNH₃⁺基の存在により、生理的pHの水に可溶である。しかしながら、カチオンのPAMAMデンドリマーは、インビトロおよびインビボでの広い応用を制限する、生体非適合性の、非分解性の、および陽性関連する細胞毒性を示す。

【0415】

カチオンのPLLは、それらの生物分解性の特性により、新規の候補として見込まれている。従来の研究では、遊離リジンおよびより大きな種（非デンドリマー）が、L-リジンのキャップされたデンドリマーの投与後1時間でプラズマにおいて発生すると報告され、そのことは、インビボでPLLの迅速な分解を示した（Bailey-Bucktro ut, S. L. et al. (2013) Immunity 39:949-962）。しかしながら、迅速な分解は、有効な治療レベルを維持するための利益にはならない。幸いに、完全にペグ化されたPLLデンドリマーがプラズマ安定性と循環時間を増加させるより素晴らしい能力を持っている一方で、表面上のプラス荷電を完全にマスキングしたことが報告されていた。PLLベースのデンドリマーは、薬物送達システムの構築中に既に開発されていた。カミンスカと共同研究者は、メトトレキサート（MTX）を一連のペグ化されたPLLデンドリマーに共役させ、それらの可能性を、疎水性薬物の送達および腫瘍標的のための長く循環するベクターとして実証した。他のものは、カンプトセシン（CPT）をペグ化されたPLLデンドリマーに共有結合で付与し、遊離したCPTと比較して、担癌マウスにおける非常に長期間の存続を実証した。しかしながら、使用されたPLLベースのデンドリマーの大部分は、研究者自身によって合成された。これらのPLLベースのデンドリマーの構造は、正確に同じではなく、そのことは、これらのデンドリマーの普及を著しく制限する。

【0416】

PLLベースのデンドリマーの一種であるデンドリグラフトポリ-L-リジン（DGL）は、現在市販されている。それらは100%のL-リジンから成り、生物分解性で、単分散で、十分に規定されており、PLLベースのデンドリマーの主な特性を所有している。現在の研究では、薬物または遺伝子送達用のDGLの有用性に焦点を当てている。出願人の知っている限りでは、DGLは、血液循環内のT細胞へpMHCを提供する分野において使用されていない。本研究では、3世代（G3）のDGL（123つのアミノ基、7 nm）は、pMHCを提供し、免疫学的活性を評価するために、スキャホールドとして使用された。

【0417】

pMHC-PEG-DGLの調製、精製および特徴づけ

本研究では、123つのアミノ基を有するDGLのG3は、ベクター材料として選択される。その表面は、第一級アミノ基と活性化されたNHSエステルの間の特異反応により、ヘテロ二機能性架橋剤、すなわちNHS-PEG4-Azido（MW 388 g/mol）で被覆される。ヘテロ二機能性PEG、マレイミド-PEG-アルキン（Mal-PEG-アルキン（MW 2,000））は、チオール-マレイド反応を介して、pM

10

20

30

40

50

H C分子と共役することができる。p M H C - P E G接合体の端部上の遊離アルキンは、クリックケミストリーにより、アジド被覆されたD G Lと反応することができた。結果として生じるN Pは、非共役のp M H Cを除去するために、ゲル濾過によって精製された。被覆前後のD G Lの著しい荷電変化は、z 電位およびアガロースゲル電気泳動法によりモニタリングすることができる。結果として生じるN Pは、D L S、z 電位、S D S - p a g eおよびT E Mにより、特徴づけられる。

【0418】

デンドリグラフトポリ - L - リジン3世代 (D G L G 3)

別の研究では、デンドリグラフトポリ - L - リジン3世代 (D G L G 3) を、フランスのC O L C O Mから購入した。D G L G 3は、コアに結合された9つの等価なデンドロンにより構成された構造を含む合成高分子である。コアは平均8つの単量体を含む直鎖のポリ - L - リジンである。各デンドロンはメリフィールド樹脂から合成された従来のタム型 (T a m - t y p e) デンドロンのように見える。D G L G 3は、機能化および共役のための22 K D aの分子量および123つの末端の第一級アミノ基 ($-NH_2$) を有する非免疫原の担体である (図3)。

10

【0419】

デンドリグラフトポリ - L - リジンアジド ($-N_3$) (「D G L N」) の合成

1) p M H Cの共役を可能にする、および2) 官能基を持たないD G Lの正の表面電荷を中和するために、まず、D G Lを、N - ヒドロキシスクシンイミド - P E G 4 - アジド (N H S - P E G 4 - A z i d o、MW 388.37、カナダのC o n j u - P r o b eから購入) で機能化した。

20

【0420】

D G L表面機能化は、ヘテロ二官能性架橋剤のN H S - P E G 4 - A z i d oを使用することにより達成された。活性化されたN H Sエステルは、穏やかな水性環境中におけるD G L上の第一級アミノ基と容易に反応する。約p H 8.0で、約1 m gのD G L - NH_2 をP B S内で溶解した。約4.3 m gのN H S - P E G 4 - N_3 ($-NH_2$: P E G 4 = 1 : 2、m o l : m o l) を、その溶液へと加え、約2時間、室温で反応させた。反応の後、反応しないN H S - P E G 4 - N_3 を除去するために、D G L - N_3 を、約p H 7.4のP B Sを用いて、3回、限外濾過 (MW遮断3000) により洗浄した (図4)。

30

【0421】

D G L Nへのp M H C共役 (図5)

D G L Nの表面にp M H C単量体を共役させるために、まず、c末端のC y s ($-SH$) をコード化するように設計された一本鎖のN R P - V 7 / K^dの構成を、C H Oセル (V 7 C H O - C y sと呼ぶ) の中でペグ化し、生成した。p H 7.4のP B S中のV 7 C H O - C y s (3.58 m g / m L) の3.5 m L溶液を、24 μ Lの500 m M E D T A、375 μ Lの1 M N a C l、500 μ Lの200 m M p Bバッファー、および1.625 m LのE T F水と簡単に混合させた。その後、4 m gのM a l i m i d e - P E G 2 k - A l k y n eは混合物 (最終反応量は6.0 m Lであった) に加えられ、R. T. で夜通し反応させた。その後、反応溶液を、48時間、4℃で、p H 7.4のP B Sに対して透析した。

40

【0422】

V 7 C H O - P E G 2 k - A l k y n e溶液を、次に、窒素雰囲気中において、p H 7.4のP B S中の3.5 m Lの最終量に濃縮し、そして、R. T. で、24時間反応できる60 μ LのD G L N (P B S中に5 m g / m L)、150 μ Lのアスコルビン酸 (P B S中に50 m M)、および175 μ LのC u - T B T Aを加えた。反応後、ナノ粒子はp H 7.4のP B Sに対して、限外濾過 (分画分子量100 K D a) を介し、6回精製された。

【0423】

共役の生化学的解析および生物物理学的解析

共役はネイティブで、変性する (S D S) P A G Eによって分析された。図6は、遊離

50

した（共役ではない）V7CHO単量体が存在しない条件で、pMHC共役のDLGNを検出する、ネイティブPAGEの条件下（左の2枚のパネル）で、明白なクマシーブルー染色塗抹の存在を示す。変性／還元条件下のこれらの化合物の電気泳動によって、NPからのV7CHOが放出することを明らかにし、これによりDLGNへのpMHC共役が成功したことを確認した。

【0424】

次に、pMHC-DGLN化合物の生物物理的な特性を、原子間力顕微鏡（AFM）（図7）を使用して確認した。簡単に、NP溶液は雲母上で層になり、AFMの下で観察された。V7CHO-DGLNは、平均直径 19.95 ± 0.25 nmの球状の構造を示した（AFM測定）。NPは、単分散でよく分散された。水溶液中の多分散性指数（PI）および流体力学的径を、DLSによって試験した。AFMサンプル調製に使用された濃度は、 $4 \mu\text{g DGLN/mL}$ （ 4.38×10^{-13} NP/mLに等しい）とした。分析を、 $1 \mu\text{m} \times 1 \mu\text{m}$ のスキニング領域上で、 $5 \mu\text{L}$ の本溶液（ $\sim 2.19 \times 10^{-11}$ NP）を使用して行った。

【0425】

ブラッドフォード分析は、上記の化合物のpMHC内容物が、各NPにおける52 pMHCの単量体に相当することを示した。

【0426】

最後に、この化合物が同族のT細胞の作動活性を持っていたかどうかを確認するために、8.3-TCR遺伝子組み換えのNODマウスから精製されたNRP-V7/K^dに特異的なCD8+T細胞によって、IFN γ の分泌のきっかけとなるその能力が測定された。簡単に、8.3のCD8+T細胞を、遊離したV7CHOタンパク質、ペグ化されたV7CHO、V7CHO-DGLN、またはDGLNが存在する条件で、48時間培養した。続いて、IFN- γ 内容物を、ELISAによって上清中で測定した。図8A-8B、次のことを示す、V7CHO-DGLN、および非常に少ない範囲までペグ化されたV7CHOが、これらのT細胞上に、これらの化合物の機能特性を示す、非常に高い濃度依存性の作動活性を持っていた。

【0427】

pMHC-PEG-DSPEmicellesの調製、精製および特徴づけ。

両親媒性のブロックコポリマーは、高分子ミセルであるナノスケール化されたコアシェル構造へと構築され、そのことは難水溶性の薬物を送達するためのものとして、非常に大きな関心を持たれていた。ポリ（エチレングリコール）ジステアロイルホスファチジルエタノールアミン（PEG-DSPe）ブロックコポリマーは安全で、生体適合性で、臨床応用のための食品医薬品局によって承認されていた。DSPe-PEGは、リポソーム、重合体ナノ粒子、ポリマーハイブリッドナノ粒子、および固形脂質ナノ粒子の調製においてとりわけ広く使用されてきた。両親媒性のコポリマーは、疎水性コア（DSPe）および親水性シェル（PEG）によって構成されたナノ構造体である。コアシェル構造は、DSPeのコア内で集まるために難水溶性の薬物をカプセルに入れて運ぶことができ、そしてPEGシェルは、インビボでのクリアランスおよび血漿たんぱく質の吸着を減少させる。したがって、ナノ構造体を構成するためのDSPe-PEGを利用することで、体の循環を延長することができた。最も重要なことに、DSPe-PEGの臨界ミセル濃度（CMC）は、非常に低い（ 10^{-5} M）。この特性は、疎水性の薬物のより大きい可溶化、および静脈内投与に続く大量の血液を用いた稀釈に対するより高い熱力学的安定性などの、処方されたミセルのいくつかの良い機能を結果としてもたらす。

【0428】

高分子ミセルの表面上のpMHCを修飾するために、DSPe-PEG-maleimide（DSPe-PEG-Mal）をコポリマーとして選んだ。DSPe-PEGの高分子ミセルを、Vakil, R. et al. (2008) Mol Pharm 5:98-104、およびMusacchio, T. et al. (2009) Mol Pharm 6:468-479において報告されるような、溶剤蒸発の方法によって調製した。手

10

20

30

40

50

短に言えば、DSPE-PEG-Malを、丸底フラスコにおいてメタノールで溶解した。コポリマーの薄膜を生成するために、有機溶剤混合物を、高真空の下で蒸発させた。微量の残存する溶媒を取り除くために、この膜を、真空下で、さらに一晩乾燥した。その後、乾燥した重合体膜を、表面上でマレイミド基を有するミセルへと自己構築させるために、pH 7.4のPBS内に溶解した。pMHCを、チオールマレイミドの特異反応を介して、ミセル表面上へと共役することができた。結果として生じるNPを、共役していないpMHCを除去するためにゲル濾過によって精製した。その後、結果として生じるNPを、DLS、 ζ 電位、SDSページおよびTEMによって特徴づけることができる。

【0429】

実施例 2

疾患特異的な T_R1 細胞の増殖

出願人は、被覆されていないナノ粒子、または糖尿病誘発性のBDC2.5に特異的なT細胞レセプター(TCR)によって認識された $2.5\text{mi}/\text{IA}^g7$ (Stratmann, T. et al. (2003) J. Clin. Invest. 112:902-914)のpMHC、もしくは $2.5\text{mi}/\text{IA}^g7$ の単量体で被覆されたナノ粒子を有する、マウスFoxp3プロモーターの制御の下で増強された緑色蛍光タンパク質(eGFP)を示す、非肥満糖尿病患者(NOD)、およびNOD Foxp3-eGFPマウスを処置した。 $2.5\text{mi}/\text{IA}^g7$ において被覆されたナノ粒子は、すべてのマウスの血液および脾臓中の同族の $CD4^+$ T細胞の増殖を誘導した(図9A、9B)。これらの細胞は、メモリー様($CD44^{\text{hi}}CD62L^{\text{low}}$)のFOXP3 $^+$ T_R1 様の表現型、発現ICOS、潜在関連TGF- β 、および T_R1 マーカーCD49b、ならびにLAG-3を有した(図9C、9D)。類似の成果を、 $CD4^+CD25^+$ T細胞を枯渇させた上で、 $2.5\text{mi}/\text{IA}^g7$ -NPで処置されたマウスにおいて観察した(図14A)。それらの四量体対応物とは異なり、これらの細胞は、 2.5mi ペプチドでパルスされた樹状細胞(DC)に反応して、増殖して、IL-10、およびより少ない程度のIFN γ ではあるが、IL-2、IL-4またはIL-17を分泌した(図14B)。リアルタイム逆転写(RT)-PCR分析で、これらの細胞(表3A-3B)の T_R1 様の表現型を確認した。

【0430】

pMHC I I-NPが、同族の $CD4^+$ T細胞上で、 T_R1 マーカーおよびIL-10の発現を直接引き起こすかどうかを判断するために、出願人は、 $2.5\text{mi}/\text{IA}^g7$ -NP、 2.5mi ペプチド、または $2.5\text{mi}/\text{IA}^g7$ 単量体が存在する中で、BDC2.5-TCR-遺伝子組み換えNOD Foxp3-eGFP、またはNOD I110^{GFP}マウス(I110遺伝子座にGFP挿入を伴う)(Kamanaka, M. et al. (2006) Immunity 25:941-952)から、ナイーブ、ならびに抗CD3および抗CD28のモノクローナル抗体(mAb)-予備活性化- $2.5\text{mi}/\text{IA}^g7$ -四量体 $^+$ $CD4^+$ T細胞を培養した。ナイーブT細胞は、 $2.5\text{mi}/\text{IA}^g7$ -NP、 $2.5\text{mi}/\text{IA}^g7$ 単量体、または 2.5mi ペプチド(図14C、14D)でインキュベーションした後さえ、CD49b、LAG-3のどちらも発現しなかった。しかしながら、予備活性化T細胞は、 $2.5\text{mi}/\text{IA}^g7$ -NPと反応したときのみ、eGFP(IL-10)と同様に、両方のマーカーをアップレギュレートした(図14D、14E)。これに従って、 $2.5\text{mi}/\text{IA}^g7$ -NPで処置されたNOD I110^{GFP}マウス中のIL-10の発現は、 $CD49b^+LAG-3^+CD4^+$ サブセットに大きく制限された(図14F)。

【0431】

インビトロでは、pMHC-NP処置されたマウスの四量体 $^+$ $CD4^+$ T細胞が、IL-10-およびTGF- β -依存の方法において、ペプチドパルスDCに反応して、非同族の(膵島特異的なグルコース-6-ホスファターゼ触媒サブユニット関連のタンパク質(IGRP)-、またはLCMVGP33に特異的な)CD8 $^+$ T細胞の増殖を抑えた(図14G)。インビボで、pMHC-NPを用いて処置されたドナーからの脾臓のCD4

10

20

30

40

50

+T細胞は、T細胞で再構成されたNOD *scid* (NOD *prkdc^{scid}*としても公知である)の宿主(図9E)において糖尿病が発症することを抑え、このことがpMHC-NPで宿主を処置することにより強められた効力である(図9E、9F)。

【0432】

出願人は、次に、自己反応性のCD4⁺T細胞(Mukherjee, R. et al. (2005) J. Immunol. 174:5306-5315)の準優位なプールにより標的にされた、2.5mi/I A^{g7}-NP、またはIGRP₄₋₂₂/I A^{g7}もしくはIGRP₁₂₈₋₁₄₅/I A^{g7}で被覆されたNPが、糖尿病のNODマウスにおける正常血糖値を回復したかどうかを調査した。ニワトリ卵白リゾチーム(HEL)₁₄₋₂₂/I A^{g7}で被覆されたナノ粒子で処置されたマウスとは異なり、2.5mi/I A^{g7}、IGRP₄₋₂₂/I A^{g7}またはIGRP₁₂₈₋₁₄₅/I A^{g7}で被覆されたナノ粒子を受けたマウスの90-100%は、安定した正常血糖値に戻り(図9G、14H)、同族のT_R1様のT細胞(図1H、15A-15G)の全身性の増殖を示した。ペプチドでの処置(Burton, B. R. et al. (2014) Nature Commun. 5:4741-474)、またはペプチドで被覆されたがMHCを持たないナノ粒子は、これらの効果のいずれも再現することができなかった(図9G、14H、15H)。治療からの離脱により、四量体⁺CD4⁺T細胞プールの損失(図9H、15A)に関連して、マウスの25-60%における血糖正常の状態の損失が結果として生じた。正常血糖値を維持した動物は、正常な食後の血清インスリンレベル、空腹時耐糖能(図14J-14M)、および減少したインスリン炎(図9I)を有していた。さらに、

それらの脾リンパ節(PLN)は、カルボキシフルオレスセインサクシニミジルエステル(CFSE)で標識されたIGRP₂₀₆₋₂₁₄/K^dに特異的なCD8⁺T細胞の増殖を、インビボで、支持することができなかった(図14N)。

【0433】

出願人は、次に、C57BL/6マウスの中で、pMOG₃₅₋₅₅に誘導された実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE、多発性硬化症のモデル)の進行を鈍らせるために、ミエリン乏突起神経膠芽細胞糖タンパク質(pMOG)₃₈₋₄₉/I A^bで被覆されたナノ粒子の能力を試験した。pMOG₃₈₋₄₉/I A^b-NP治療は、免疫処置後の14日目に与えられた時に、疾患が進行する勢いを弱らせ、21日目に与えられた時に、麻痺状態のマウスの運動機能を回復した(図9J、9K)。これらの効果は増量により反映され、同族のT_R1様のT細胞の全身性の増殖、小脳内の活性化マクロファージ/小グリア細胞の減少、小脳の白質における脱髄のより少数の炎症巣および炎症療育、および脊髄の減少した脱髄に関係していた(図9L-9N、16A-16F)。人間の(h)プロテオリピッドタンパク質(hPLP)₁₇₅₋₁₉₂もしくはhMOG₉₇₋₁₀₈ペプチドで免疫化され、そして四肢麻痺を発病させた上でhPLP₁₇₅₋₁₉₂/DR4-IEまたはhMOG₉₇₋₁₀₈/DR4-IE-NPで処置された、HLA-DR4-IE-遺伝子組み換えC57BL/6 I A^{b nu11}マウス(ヒトHLA-DR4のペプチド結合領域およびマウスIE(DR4-IE)の膜近位の領域からなる、遺伝子組み換えのハイブリッドMHC II分子を発現させるMHC IIノックアウトマウス)で、類似した治療効果が見られた(図17A-17D)。

【0434】

疾患と臓器特異性

コラーゲン誘発関節炎(CIA)という別の自己免疫疾患モデルの研究では、マウスコラーゲン(mCII)₂₅₉₋₂₇₃/DR4-IEを示すナノ粒子が、同族のT_R1様のT細胞の全身性の増殖と関連して、関節炎のHLA-DR4-IE-遺伝子組み換えC57BL/10.Mマウスの関節炎を減少させることができたことが示された(図10A-10E、1E)。対照的に、hMOG₉₇₋₁₀₈/DR4-IE複合体で被覆されたナノ粒子は、効果がなかった(図10A-10C)。

【0435】

pMHC-NP治療の疾患特異性をさらに研究するために、出願人は、hPLP₁₇₅

10

20

30

40

50

- 192で免疫処置することにより、C57BL/6 IAb^{nu11} HLA-DR4-IE-遺伝子組み換えマウス内でEAEを誘導し、hPLP₁₇₅₋₁₉₂/DR4-IE-NP（陽性対照）、被覆していないナノ粒子（陰性対照）、EAE関連hMOG₉₇₋₁₀₈/DR4-IE-NP（疾患を誘導するために使用される以外に、CNSの自己抗原からのペプチドを示す）、またはCIA関連mCII₂₅₉₋₂₇₃/DR4-IE-NPを用いて、病気のマウスを処置した。hMOG₉₇₋₁₀₈/DR4-IE-NPは、EAEを正の調節と同じく効率的に鈍らせたが、mCII₂₅₉₋₂₇₃/DR4-IE-NPには治療活性がなかった（図10F、17F、17G）。ここでも、治療活性は、同族のT_R1様のT細胞の全身性の増殖に関係していた（図10G、10H）。mCII₂₅₉₋₂₇₃ペプチド（Burton, B. R. et al. (2014) Nature Commun. 5:4741-4747）、もしくはmCII₂₅₉₋₂₇₃ペプチド被覆された微粒子（MP）（Getts, D. R. et al. (2012) Nature Biotechnol. 30:1217-1224）の、関節炎のC57BL/10.M HLA-DR4-IE-遺伝子組み換えのマウスへの投与（図10A-10D、17E）、またはhMOG₉₇₋₁₀₈ペプチド、hMOG₉₇₋₁₀₈/DR4-IE単量体、もしくはhMOG₉₇₋₁₀₈を被覆したナノ粒子もしくは微粒子の、C57BL/6 IAb^{nu11} HLA-DR4-IE-遺伝子組み換えマウスへの投与は共に、同族のT_R1様の細胞を増殖できず、疾患を鈍らせることができなかった（図10F、10G、17F-17I）。したがって、pMHCII-NPの生物学的効果および治療効果は、疾患特異的であり、エピトープの病原性の役割から分離され（疾患誘発（disease-triggering）標的 対 下流の自己抗原標的）、これらの化合物が予備活性化自己反応性のT細胞に作用すること、および希薄なT細胞前駆体プールからT_R1様の細胞伸長が生成可能であることを示唆する、

【0436】

可溶性メディエーターIL-10、TGF-βおよびIL-21R（しかしIFNγではない）の遮断は、2.5mi/IAG⁷-NPまたはIGRP₄₋₂₂/IAG⁷-NPの抗糖尿病誘発性の特性を抑制した（図11A、18A）。IL-21Rの遮断（CD8⁺T細胞活性化を阻害することで知られる）を除いて、これらの介入は、PLNの中のpMHC-NPで増殖したT_R1様のT細胞により、自己抗原の交差提示を抑制することも阻害した（図18B、18C、19）。糖尿病のNOD Ifng^{-/-}およびNOD

Il10^{-/-}のマウスを使用する研究では、IL-10に加えてIFNγを必要とする治療に応じて増殖する、T_R1前駆体および/またはT_R1様の細胞の発生が明らかにされた（図18D-18F、19）。IL-10、TGF-β、およびIL-21Rに対するmAbsは、C57BL/6 IAb^{nu11} HLA-DR4-IE-遺伝子組み換えマウスにおいて、hPLP₁₇₅₋₁₉₂/DR4-IE-NPの抗脳炎誘発性活性も阻害した（図18G-18J）。pMOG₃₅₋₅₅免疫化されたC57BL/6 Il27r^{-/-}マウスは、pMOG₃₈₋₄₉/IAb-NP様の野生型対応物に反応した（図9J-9N、18K-18N）。したがって、IL-27ではなく、IFNγおよびIL-10（Pot, C. et al. (2009) J. Immunol. 183:797-801）は、pMHC-NP誘導されたT_R1様の細胞発生に必要であり；また、自己反応性のT_R1様のT細胞は、疾患を抑制するためにIL-10、TGF-β、およびIL-21（しかしIFNγではない）を使用する。

【0437】

ダウンストリームエフェクターおよびネットワーク形成

pMHC-NP-処置NODマウスのPLN（しかし、腸間膜リンパ節（MLN）または脾臓ではない）は、T1Dに関連しないpMHCII-NPで処置したマウスのPLNと比較して、パーセンテージの増加したB細胞を宿す（図18O）。一連のpMHC-NP用量で処置されたマウスの研究は、PLN（しかし脾臓のものではない）B細胞およびT_R1様細胞プールのサイズが相関していることを明らかにした（図18P）。これらの脾臓のまたはMLNの対応物（counterpart）とは異なり、これらのマウスの

10

20

30

40

50

PLN B細胞は、エキスピボでは同族のCD4⁺T細胞に効果的にペプチドを提示できなかった（図18Q）。加えて、これらの細胞はリポ多糖類（LPS）に応じてIL-10を生産し（図18R）、pMHC-NP誘導性T_R1様細胞は、PLN中の制御B（B_{reg}）細胞の形成および増殖を誘導し得ることを示唆した。実際、2.5miパルスB細胞（DCではない）は、移植の1週間以内に2.5mi/IA^{g7}-NP-処置宿主において増殖した（図18S、18T）。

【0438】

これをさらに調査するために、出願人は、2.5miまたは陰性対照ペプチド（GPI₂₈₂₋₂₉₂）でパルスされたNOD IL10^{GFP}脾臓B細胞を、2.5mi/IA^{g7}-NP-処置NODまたはNOD IL10^{-/-}宿主に輸注した。7日後に、宿主をIL-10-生産性（eGFP⁺）CD5⁺CD1d^{high}B細胞の存在について分析した。2.5mi/IA^{g7}-NP処置NOD（NOD IL10^{-/-}ではない）マウスは、特に2.5miパルスB細胞からB_{reg}細胞の形成を効率的に誘導し、IL-10を除くIL-21RまたはTGF-β遮断はこの効果を抑制した（図11B、図11C、図18U）。

【0439】

インビトロで、2.5mi/IA^{g7}-NP処置マウスのPLN B細胞は、ペプチドパルスDCに応じてBDC2.5 CD4⁺T細胞の増殖活性に適度な抑制効果を有した（図18V）。インビボでは、これらのB細胞は、対照マウス由来のPLN B細胞と比較して、T細胞再構築NOD scid宿主における糖尿病進行を抑制した（図11D）。2.5mi/IA^{g7}-NP処置マウスからのPLN B細胞および塊または2.5mi/IA^{g7}-四量体⁺脾臓CD4⁺T細胞の共移植は、2.5mi/IA^{g7}-NP処置マウス由来の四量体CD4⁺T細胞を有するまたは有さないPLN B細胞、2.5mi/IA^{g7}-NP処置マウス（〜40%）由来のMLN B細胞を含むか、または含まないCD4⁺T細胞、または、未処置または対照-NP-処置マウス（0%）由来のCD4⁺T細胞と比較して、95%より大きな抑制をもたらし、相乗効果をサポートした。これと一致して、B細胞枯渇抗CD20mAbを用いた新規糖尿病NODマウスの処置は、2.5mi/IA^{g7}-NPの抗糖尿病誘導活性を無効にした（図11A、18X）。

【0440】

pMHC-NP-NODマウスのPLNかMLNに由来するCD11b⁺細胞のサイトカインおよびケモカインプロファイルの比較は、さらに、PLNからのCD11b⁺細胞が、LPSに応じて、MLN対応物が生産するよりも低レベルの炎症促進性メディエーターIL-3、IL-17、IL-6、IFNγ、CXCL9およびCXCL10を生産することを明らかにした（図11F）。重要なことには、pMHC-NP処置NODマウスは、急性ウイルス感染を浄化し、未処置マウスと同じくらい効率的に外因性抗原に対して抗体をマウント（mount）したので、リンパ節から排出された抗原提示細胞（APC）に対するpMHC-NP療法の効果は、全身の損なわれた免疫には関連しない（図11G、11F）。

【0441】

標的としての抗原を受けたT細胞

メモリー様表現型および増殖T_R1様細胞におけるT-bet mRNAのアップレギュレーションは、pMHC-NPが同族T_R1様細胞を、非罹患マウスまたはNOD Ifng^{-/-}マウスにおいて、増殖できないことと相まって、pMHC-NPが、抗原を受けた前駆体から生じる既存のT_R1細胞を増殖する、および/または抗原を受けたTH1細胞のT_R1様細胞への分化を引き起こす、と示唆する。確かに、糖尿病のNOD G6pc2^{-/-}マウス（IGRPを欠く）は野生型のNODマウスのように2.5mi/IA^{g7}-NPに応答したが、それらはIGRP₄₋₂₂/IA^{g7}-NPに応答しなかった（図12A、12B）。インビトロでは、2.5mi/IA^{g7}-NPは、もっぱら抗CD3⁺抗CD28 mAb活性化においてのみ、ナイーブBDC2.5 CD4⁺T

10

20

30

40

50

細胞を除き、CD49bおよびLAG-3の発現、およびc-maf、IL21、IL10およびLag3 mRNAのアップレギュレーションを誘導した(図12C、14D)。

【0442】

これをさらに調査するために、出願人は、ナイーブ(CD44^{low}CD62L^{hi})または記憶様(CD44^{hi}CD62L^{low})BDC2.5 CD4⁺T細胞を、類遺伝子性NOD.Thy1^a株の宿主に輸注し、2.5mi/I A^g7-NP療法下および処置していない場合の両方において、LAG-3およびCD49bタンパク質およびc-maf、IL21、IL10、Ifng、Lag3およびCd49b mRNAの発現の変化を測定した。注目すべきことに、pMHC-NP未処置宿主由来の記憶T細胞は、ナイーブな対応物より、約100倍高いレベルのc-mafおよびIL21を発現し、かつ、それほどではないがIL10 mRNAを除きLag3およびCd49bを発現した(図12D)。これは、観察されるIL-21の脱メチル化およびエフェクター/記憶CD4⁺T細胞のc-Maf/IL-10-およびIL-21-発現コンピテンシーに従い(Pot, C. et al. (2009) J. Immunol. 183:797-801; Spensieri, F. et al. (2013) Proc. Natl Acad. Sci. USA 110:14330-14335; Hale, J. S. et al. (2013) Immunity 38:805-817; Sato, K. et al. (2011) J. Biol. Chem. 286:14963-14971; Saraiva, M. et al. (2009) Immunity 31:209-219)、記憶T細胞プールが、T_R1平衡が保たれた転写プログラムを発現している未確定T_R1前駆体に濃縮されていることを示唆している。注目すべきことに、pMHC-NP療法は、ナイーブBDC2.5 CD4⁺T細胞において、Lag3 mRNAをアップレギュレートし、それほどではないが、LAG-3タンパク質をアップレギュレートするのみであったが、IL10mRNAおよびLAG-3およびCD49bタンパク質のアップレギュレーション、記憶BDC2.5 CD4⁺T細胞の増殖を促進した(図12D-12F)。同様の結果は、BDC2.5 NOD Foxp3-eGFPマウス由来の記憶eGFP-(FOXp3-)BDC2.5 CD4⁺細胞を使用して観察された(図18Y)。

【0443】

抗原を受けたT細胞に対するこれらの影響は、抗糖尿病誘導特性の獲得を含む:pMHC-NP療法は記憶BDC2.5 T細胞を有するT細胞再構築NOD scid宿主に100%の糖尿病予防を与え、ナイーブBDC2.5 T細胞を受けた宿主では処置は重要ではなかった(図12G)。したがって、pMHC-NP療法は、c-Maf発現抗原を受けたCD4⁺T細胞のT_R1子孫への分化(および増殖)を促進する。

【0444】

翻訳可能性(Translational potential)

出願人は、T1D患者由来の末梢血単核細胞(PBMC)で再構築されたNOD scid Il2rg^{-/-}(NSG)宿主において、同族のT_R1様T細胞を増殖するヒトT1D関連pMHC II-NPの能力を測定した(表2)。初期アッセイ開発は、5つのDRB1*0401⁺最近発症したT1D患者由来のPBMCで再構築し、ヒトグルタミン酸デカルボキシラーゼ65(GAD65)₅₅₅₋₅₆₇(F557I)/DR4またはプレプロインスリン(PPI)76-90(K88S)/DR4のいずれかで被覆したナノ粒子で処置したNSG宿主に焦点を当てた(図13A、13B、表2)その後、出願人は、7つのDRB1*0301⁺T1D患者由来のPBMCで再構築されたNSG宿主、および、より多い用量で与えられた第3のT1D関連pMHC-NP型(hIGRP₁₃₋₂₅/DR3-NP)を用いて、これらの実験を繰り返した。出願人は、7つのpMHC-NP処置マウスすべてから得られた脾臓および/またはPLN(内因性マウス(m)IGRP₁₃₋₂₅は、hIGRP₁₃₋₂₅と高度に相同である)中の四量体⁺CD49b⁺LAG-3⁺CD4⁺T細胞の増殖を確認したが、未処置対照のいずれも増殖は

見られなかった。(図13C、13D、20Aおよび表2) IGRP₁₃₋₂₅/DR3-NP処置マウスにおける四量体⁺CD4⁺T細胞の平均パーセンテージおよび数は、未処置の同腹子(図13D)より著しく多く、IL10mRNAを発現した(図13E)。これらの応答は、ペプチドまたはペプチド被覆ナノ粒子または微粒子では誘導することができなかった(図13D、20Bおよび表2)。

【0445】

パーセンテージの増加した四量体⁺CD4⁺T細胞を有する、pMHC-NP処置マウスのPLNは、細胞充実性を増加させた(図13F)。さらに、PLN四量体⁺CD4⁺T細胞の数とPLNヒトB細胞のパーセンテージおよび絶対数との間に相関があり、かつ、PLN B細胞は、それらの脾臓の対応物とは異なり、LPSに反応してIL-10を生産し(図13G-13I)、B_{reg}の形成および/または漸増を示唆している。そのような応答は、ペプチドまたはペプチド-NP/MPで処置した患者のhPBMCで再構築されたNSGマウスでは見られなかった(図13F)。

【0446】

議論

自己免疫疾患に関連するpMHCクラスII複合体で被覆されたナノ粒子による全身療法は、同族のT_R1様CD4⁺T細胞の増殖を引き起こし、自然発症的な糖尿病のマウスで正常血糖値を回復させ、麻痺したEAEマウスで運動機能を回復させ、および、全身免疫を損なうことなく、関節炎マウスの関節腫脹および破壊を解決する、ということを出願人は示した。この結果は、遺伝的バックグラウンドおよび自己免疫疾患のタイプとは別に考えられ、10種の異なるヒトまたはマウスの自己免疫疾患関連pMHC-NPタイプで複製することができることを、出願人は実証する。細胞表面表現型、サイトカイン分泌パターン、pMHCIIベースのナノメディシンによって増殖されたT_R1様細胞プールの転写プロファイルおよび機能は、マウスのT_R1様CD4⁺T細胞について記載されたものと一致し、健康な個体および自己免疫疾患患者に由来するT_R1細胞に著しく似ている(Gagliani, N. et al. (2013) Nature Med. 19:739-746)。出願人は、自己抗原性T_R1細胞の発達生物学における以前の自己抗原を受けたおよびIFN γ -およびIL-10-発現コンピテンスの重要な役割を実証する。全身増殖に続いて、pMHCII-NPは、APCおよびIL-27に依存しない方法で、T_R1平衡が保たれた、抗原を受けたCD4⁺T細胞におけるIL-10転写およびT_R1マーカーのアップレギュレーションを促進する、ということを出願人は示す。IFN γ の必要性、T_H1転写因子T-betの発現、エフェクターおよび記憶CD4⁺T細胞のc-Maf/IL-10-およびIL-21-発現コンピテンシー(Pot, C. et al. (2009) J. Immunol. 183:797-801; Spensieri, F. et al. (2013) Proc. Natl Acad. Sci. USA 110:14330-14335; Hale, J. S. et al. (2013) Immunity 38:805-817)、および、能動免疫によって刺激されたT細胞をT_R1サプレッサーに変えるpMHCII-NPの能力は、これらのT_R1前駆体がエフェクター/記憶T_H1細胞であることを示唆している。出願人は、作用機構を定義し、かつ、抗原依存性であるが抗原非特異的な様式で炎症の解消へと協調的につながる、B_{reg}細胞形成を含む、pMHC-NP-増殖T_R1様細胞のダウストリームの細胞相互作用のカスケードを明らかにする(図21)。

【0447】

まとめると、出願人のデータは、所与の自己免疫疾患に関与する任意の単一のpMHCが、このアプローチを介して複雑な自己免疫応答を鈍らせるために使用され得るという主張を支持する。この予測と一致して、これまでに試験された20pMHCII/IIベースのナノメディシンは、疾患プロセスにおける抗原の蔓延、優勢または役割にかかわらず、同様の有効性を有する。pMHC単量体もペプチドも、またはペプチド被覆ナノ粒子/微粒子も、ここで試験した慢性モデルにおけるポリクローナルT細胞レパートリーまたはリ

10

20

30

40

50

ベースT1D、CIAまたはEAEからの同族のT_R1細胞形成／増殖を引き起こさない。したがって、pMHCベースのナノメディシンは、全身免疫を損なうことなく、疾患特異的および器官特異的な方法で、細胞的および抗原的に複雑な自己免疫応答を解明することができる自己免疫における新しいクラスの療法論を表す。

【0448】

方法

マウス。NOD／Ltj, NOD scid, BDC2.5-NOD, NOD Il10^{-/-}, C57BL/6, C57BL/6 Il27r^{-/-}, C57BL/6. M, NOD Foxp3-egfpおよびNOD scid Il2rg^{-/-} (NSG) マウスはJackson Labから購入された。NOD Ifng^{-/-} およびLCMV Gp33-特異性TCRトランスジェニックNODマウスはD. Serreze (Jackson Lab) から得られた。HLA-DR4-IEトランスジェニックC57BL/6 IAbnullマウスはTaconic Farmsから購入された。NOD Il10^{GFP} (tiger) マウスは、10世代にわたってNOD／LtjバックグラウンドにC57BL/6 Il10^{GFP} マウス (Jackson Lab) から得られたIl10^{GFP} 対立遺伝子を戻し交配することにより得られた。8.3-NODおよびNOD G6pc2^{-/-} マウスは、他の場所で記載されている。(Verdaguer, J. et al. (1997) J. Exp. Med. 186:1663-1676; Wang, J. et al. (2010) Proc. Natl Acad. Sci. USA 107:9317-9322) 。これらの研究は、対応する制度のアニマルケア委員会によって承認された。統計的手法は、サンプルサイズを事前に決定するためには用いられなかった。

【0449】

抗体、四量体染色およびフローサイトメトリー。マウスCD4 (RM4-5)、CD8α (53-6.7)、B220 (RA36B2)、CD62L (MEL-1)、CD69 (H1.2F3)、CD44 (IM7)、およびCD49b (DX5) に対するFITC、PE、PerCPまたはビオチン結合mAbs、およびストレプトアビジン-PerCPはBD Pharmingenから購入した。マウスのLAG-3 (C9B7W) に対する抗体はeBioscienceから得られた。抗潜伏関連TGF-β抗体 (TW7-16B4) は、BioLegendから入手した。PE結合pMHCクラスII四量体はビオチン化pMHC単量体を使用して調製された。末梢血単核細胞、脾細胞、リンパ節および骨髓CD4⁺ T細胞は、室温で15分間、アビジンでインキュベートされ、4度または37度で30分間から120分間、FACS緩衝液 (PBS中の0.05%窒化ナトリウムおよび1%FBS) 中において四量体 (5 μg ml⁻¹) で染色され、四量体次第では、洗浄され、かつ、4度で30分間、FITC結合抗CD4 (5 μg ml⁻¹) およびPerCP結合抗B220 (2 μg ml⁻¹; ダンプチャネル (a 'dump' channel) として) でインキュベートされた。細胞を洗浄し、PBS中の1%パラホルムアルデヒド (PFA) 中に固定し、FACSscan、FACSariaまたはBD LSRIIフローサイトメーターで分析した。他の表現型分析のために、単一細胞懸濁液をpMHC四量体、および、FACS緩衝液 (37度で使用した抗LAG-3を除いて4度ですべて使用) で1:100に希釈した抗体、で染色し、洗浄し、1%PFA中に固定し、FACSにより分析した。全ての表現型染色は、Fc受容体を遮断するために、抗CD16/CD32 mAb (2.4G2; BD Pharmingen) の存在下で行われた。分析はFlowJoソフトウェアを使用して行われた。

【0450】

NSG生着ヒトT細胞は以下のmAbsを使用して分析された: FITC結合抗CD4 (OKT4、BioLegend)、APC結合抗CD19 (H1B19、BD Pharmingen)、PerCP結合ポリクローナルヤギ抗LAG-3 IgG (R&D Systems)、ビオチン結合抗CD49b (AK7、Pierce Antibodies、Thermo Scientific)、および、EF450結合ストレプ

トアビジン (eBioscience) である。簡潔に言うと、脾細胞および脾臓リンパ節細胞は、室温で30分間、アビジン (FACS緩衝液中 0.25 mg ml^{-1}) でインキュベートされ、洗浄され、37度で1時間、四量体 ($5 \mu \text{g ml}^{-1}$) で染色され、洗浄され、4度で45分間、FITC結合抗CD4 (2/100)、APC結合抗CD19 (5/100; ダンプチャネル (a 'dump' channel) として使用)、PerCP結合抗LAG-3 (8/100) および、ビオチン結合抗CD49b (4/100) でインキュベートされた。洗浄後、細胞はEF450結合ストレプトアビジンで30分間、4度でインキュベートされ、洗浄され、PBS中の1%PFAに固定し、FACSCanto II (BD Bioscience) で分析した $\text{hCD4}^+/\text{hCD19}$ ゲート内に細胞を固定された。

10

【0451】

ペプチドおよびpMHC。指定がない限り、組換えpMHCクラスII単量体は、c-Junまたはc-Fosロイシンジッパー、および、それぞれBirAおよび6×Hisタグを保有するI-AβおよびI-Aα鎖をコード化する構築物で遺伝子導入された誘導DrosophilaSC2細胞の培養上清から精製された。これらの構築物において、ペプチドコーディング配列は、記述されるように、可撓性Gly-Serリンカーを介してI-Aβ鎖のアミノ末端に繋ぎ留められた (Stratmann, T. et al. (2003) J. Clin. Invest. 112:902-914)。GAD65₅₅₅ (5571) - 567 / DR4、PPI₇₆₋₉₀ (88S) / DR4およびIGRP₁₃₋₂₅ / DR3単量体は、記述されるように、誘導SC2細胞の上清から精製されたDR4およびDR3複合体上に対応するペプチドをローディングすることによって生産された (Yang, J. et al. (2006) J. Immunol. 176:2781-2789)。他の構築物 (2.5mi / IA^{g7}、pMOG₃₅₋₅₅ / IAb、hMOG₉₇₋₁₀₈ / DR4-IE、hPLP₁₇₅₋₁₉₂ / DR4-IEおよびmCII₂₅₉₋₂₇₃ / DR4-IEをコード化するもの) は、複合体のペプチド-MHCβおよびMHCα鎖が、P2A配列をスキップするリボソームによって分離された、モノシストロン性のメッセージをコード化するレンチウイルスで形質導入されたチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞の上清から精製された (Holst, J. et al. (2006) Nature Protocols 1:406-417)。これらの単量体は、BirA部位、6×Hisタグ、および遊離Cysを構築物のカルボキシ末端にてコード化するように操作された。自己構築pMHCクラスII複合体は、ニッケルクロマトグラフィーで精製され、ナノ粒子上に被覆するために使用されたか、または上記のようにビオチン化および四量体形成のために処置された。ここで使用される様々な単量体構築物にコード化されるエピトープには、2.5mi; (AHHPIWARMDA) (Stratmann, T. et al. (2003)

20

J. Clin. Invest. 112:902-914); IGRP₁₂₈₋₁₄₅ (TAALSYTISRMEESSVTLL) およびIGRP₄₋₂₂ (LHRSGVLI IHHLQEDYRTY) (15); HEL₁₄₋₂₂ (RHGLDNYRG); GAD65₅₅₅ (5571) - 567 (NFIRMVISNPAAAT) (Reijonen, H. et al. (2002) Diabetes 51:1375-1382); PPI₇₆₋₉₀; (88S) (SLQPLALEGSLQSRG) (Yang, J. et al. (2008) J. Autoimmun. 31:30-41); IGRP₁₃₋₂₅; (QHLQKDYRAYYTTF) (Yang, J. et al. (2006) J. Immunol. 176:2781-2789); pMOG₃₈₋₄₉ (GWYRSPFSRVVH); hMOG₉₇₋₁₀₈ (TCFFRDHSYQEE); hPLP₁₇₅₋₁₉₂ (YIYFNTWTTCQSIAFP SK); および、mCII₂₅₉₋₂₇₃ (GIAGFKGDQGP KGET)、がある。IGRP₄₋₂₂、IGRP₁₂₈₋₁₄₅、およびGPI₂₈₂₋₂₉₂ (LSIALHVGFDH) または2.5mi、pMOG₃₅₋₅₅ (MEVGWYRSPFSRVVHLYRNGK)、pMOG₃₈₋₄₉、hMOG₉₇₋₁₀₈ およびhPLP₁₇₅₋₁₉

30

40

50

₂ ペプチドは、Sigma Genosys, Mimotopes または GenScript から購入された。

【0452】

ナノ粒子、pMHC-NP、ペプチド-NP、およびペプチド-MP 合成および精製
出願人は、pMHC を、架橋デキストラン被覆酸化鉄 NP またはPEG 酸化鉄 NP（それぞれ CLIO- または PFM-NP）上に被覆した。簡潔に言うと、CLIO-NP はアミノ基（NH₂）を生産するために、アンモニアで処置された。アビジンは過ヨウ素酸ソーダで酸化され、アミノ-NP を添加された。安定した共有結合を生成するために、シアノ水素化ホウ素ナトリウムとのさらなるインキュベーションを用いた。最後に、ビオチン化単量体を、4 モルのビオチン/モルアビジンのモル比でナノ粒子に添加した（Moore, A. et al. (2004) Diabetes 53:1459-1466）。PFM-NP は、2 kDa のメトキシポリエチレングリコールマレイミドの存在下での Fe(acac)₃ の熱分解によって生産された（Singha, S. et al., unpublished data）。NP は、磁気（MACS）カラム（Miltenyi Biotec）または IMag 細胞分離システム（BD Biosciences）を使用して精製された。pMHC または遊離ペプチドを PFM-NP に結合させるために、出願人は、室温で一晩、2 mM EDTA、150 mM NaCl を含有する、pH 6.0 の 40 mM リン酸緩衝液中のナノ粒子で、pMHC または遊離カルボキシ末端 Cys を有するペプチドをインキュベートした。pMHC 結合ナノ粒子は、磁気カラムを使用して遊離 pMHC またはペプチドから分離され、0.2 μm のフィルターを通す濾過により滅菌され、4 度で水または PBS に保存された。品質管理は、透過型電子顕微鏡法、動的光散乱法、及び天然及び変性ゲル電気泳動法を用いて行われた。pMHC あるいはペプチドの含有量は、Bradford アッセイ（Thermo Scientific）、変性 SDS-PAGE、アミノ酸分析（加水分解した pMHC-NP 調製物中の 17 の異なるアミノ酸の HPLC ベースの定量化）、または、ドット ELISA（Singha, S. et al., unpublished data）、を含む様々なアプローチを使用して測定された。

【0453】

前述のように、ペプチド被覆微粒子は、Polysciences（Warrington, PA）から得られたカルボキシル化 500 nm 直径のポリスチレンビーズを用いて作製された（Getts, D. R. et al. (2012) Nature Biotechnol. 30:1217-1224）。製造者の指示に従って、ペプチドはカルボジイミド化学的性質を介してポリスチレンビーズに結合された。簡潔に言うと、出願人は、1 mg の EDC の存在下で 2 時間穏やかに回転させながら、室温で、pH 5.0 の 0.1 M MES 緩衝液中 250 μg のペプチドで、250 μl の PSB（〜9 × 10¹¹ ビーズを含有する）250 μl をインキュベートした。ペプチド結合ポリスチレンビーズを PBS で洗浄して非結合ペプチドを除去し、非結合ペプチドおよび微粒子対照の連続希釈に対し天然および変性 PAGE で分析した。

【0454】

NOD マウスにおける pMHC-NP およびペプチドまたはペプチド-NP 療法
前糖尿病 NOD マウスの実験には、10 週齢の雌マウスのコホートを、7.5 μg の pMHC-NP、または同量の可溶性 pMHC 単量体または非被覆ナノ粒子で、5 週間連続で週に 2 回（静脈内）処置すること、を含む。糖尿病のマウスの実験には、10 週齢の雌の NOD/Ltj、NOD-G6pc2^{-/-}、NOD-I110^{-/-} または NOD-I110^{-/-} マウスのコホートを、糖尿病の進行について、Accucheck Strips（Roche）で週 2 回血糖値を測定することによる追跡が含まれる。11 mM より大きい 2 つの連続した測定値を示すマウスを糖尿病とみなし、安定した正常血糖値（8 回の連続測定値が 11 mM より小さいと定義される）まで、または高血糖症が不可逆的であると考えられるまで（3 回の測定値が 25 mM を超えるまで）、7.5 μg の pMHC-NP で週に 2 回処置し、ナノ粒子はペプチドまたは遊離ペプチドの分子当量を送達し

た（用量あたり $8 \mu\text{g}$ ）（Burton, B. R. et al. (2014) Nature Commun. 5:4741-4747）。図9G、12Bおよび14Hでは、マウスは $2.5 \text{ mi} / \text{IA}^{\text{g}7} - \text{NP}$ または $\text{HEL}_{14-22} / \text{IA}^{\text{g}7} - \text{NP}$ （図9G）または $2.5 \text{ mi} / \text{IA}^{\text{g}7} - \text{NP}$ または $\text{IGRP}_{4-22} / \text{IA}^{\text{g}7} - \text{NP}$ （図12B）での処置へ無作為化された。図9Gでは、 $\text{IGRP}_{4-22} / \text{IA}^{\text{g}7}$ および $\text{IGRP}_{128-145} / \text{IA}^{\text{g}7}$ はマウスの別々のコホートで試験された。ペプチドまたはペプチド-NPで処置されたマウス（図9G）は、同じ実験のいずれかの処置へ無作為化された。インビボでのサイトカイン中和実験は、CD20に対してmAbs（5D2, A. Chanからのギフト, Genentech; 高血糖症の発症に関連する0-2日目に静脈内に $250 \mu\text{g}$ の3回用量）を、または、 $500 \mu\text{g}$ のHRPN（rIgG1）, IFN γ （R4-6A2）, IL-10（JES5-2A5）、TGF- β （1D11）またはIL-21R（4A9）（BioXcell）を、腹腔内に、2週間の間、週に二回、投与し、続いて $200 \mu\text{g} / \text{用量}$ をさらに3週間投与することを含む。マウスは、サイトカイン遮断mAb-処置（IFN γ 、IL-10、TGF β ）またはHRPNラット-IgG1群に無作為化された。抗CD20および抗IL21R mAbsは糖尿病のマウスの別々のコホートにおいて試験された（図11A）。糖尿（16Mmより多い血糖に相当する）および、陽性の場合、皮下の所与のヒトインスリンイソフルエン（1日当たり1IU）について、毎日動物を評価した。処置中止時に、NODマウスを、50週齢までの高血糖の再発についてモニターした。

【0455】

EAE中のペプチド、pMHC、pMHC-NP、ペプチド-NPまたはペプチド-MP療法。6から8週齢の雌のC57BL/6、C57BL/6 I I 27 r - / - またはHLA-DR4-IE-トランスジェニックC57BL/6 I A b n u l l マウスを、 $150 \mu\text{g}$ のpMOG₃₅₋₅₅またはhMOG₉₇₋₁₀₈またはhPLP₁₇₅₋₁₉₂で、それぞれ、尾の付け根のCFA皮下において、イソフルラン麻酔下で、免疫された。マウスは、0日目および3日目に 300 ng の静脈内に百日咳毒素を受けた。マウスは体重を測定され、予防接種後10日目から毎日記録された。使用したスコアシステムは他の場所30で報告されており、5点スケールでプロットされている。ほとんどのマウスが進行した疾患の徴候を示した時（14日目）、または疾患の最大スコアに達した時（21日目）、マウスは異なる処置群に分割され、体重および疾患のスコアの平均を同期され、および、pMHC被覆および非被覆ナノ粒子、同一量のpMHC単量体、（同等用量のペプチドでの）ペプチド被覆ナノ粒子、（ $8 \mu\text{g} / \text{用量}$ の静脈内または皮下の）遊離ペプチド（Burton, B. R. et al. (2014) Nature Commun. 5:4741-4747）、ペプチド結合微粒子（用量あたり $15 \mu\text{g}$ のペプチド）（Getts, D. R. et al. (2012) Nature Biotechnol. 30:1217-1224）、または、非結合微粒子で5週間処置された。マウスは、pMHC-NP（図9J-9N、10F-10H、16A-16F、17A-17Iに記載されているように、実験に応じて1つまたは2つの異なるタイプ）での処置、非被覆微粒子での処置、または処置なしへと、無作為化された。ペプチド、ペプチド-MP、ペプチド-NP、pMHC単量体および非被覆微粒子は、ともに試験された。マウスが示された疾患スコアに達すると、マウスは各処置群へ無作為化された（図10F、17F-17I）。さらなる対照コホートは、ペプチド結合微粒子の1回の用量で処置された（図17H）。抗サイトカインおよびサイトカイン受容体mAb遮断研究（図18G）は、各処置群へマウスを無作為化することを含む。

【0456】

CIA中のペプチド、pMHC-NPまたはペプチド-MP療法。 2 mg ml^{-1} で0.05M酢酸に溶解したウシコラーゲンII（bCII）を、 4 mg ml^{-1} の殺菌された結核菌（H37Ra）を含むCFA（v/v）に乳化させた。8-12週齢のHLA-DR4-IE-トランスジェニックC57BL/10.Mマウスを、CFA中の $100 \mu\text{g}$ のbCIIで尾の付け根で皮内免疫され、かつ、14日目および28日目にIFA

中の100 μ gのbCIIで追加免疫された。4つの足全てのサイズは、免疫化（第0日）の前に、かつ、疾患発症時に毎日、カリパスを使用して測定された。疾患の進行は、0日目に対する関節腫脹の増加率として測定した。この値が130%に達した時、マウスは異なる処置群に分割され、pMHC-NP、Cys被覆（pMHC非結合）NP（pMHCNPについては25 μ gのpMHC、またはCys結合NPについては等量の鉄）、遊離ペプチド（皮下用量あたり8 μ g）（Burton, B. R. et al. (2014) Nature Commun. 5:4741-4747）、または、ペプチド結合MP（用量あたり15 μ gのペプチド）（Getts, D. R. et al. (2012) Nature Biotechnol. 30:1217-1224）i. vで、週に二度、5週間、処置された。マウスは、pMHC-NPまたは非被覆ナノ粒子での処置、または、ペプチドまたはペプチド-MPへ、それぞれ無作為化された（図10Aおよび図14-21）。マウスはまた、他の場所で報告されているように、最大臨床スコア12までの疾患の臨床徴候について評価された（Leavenworth, J. W. et al. (2013) J. Clin. Invest. 123:1382-1389）。

【0457】

ヒトPBMC再構築NSG宿主中のペプチド、pMHC-NP、ペプチド-NPおよびペプチド-MP療法。新規または最近診断されたHLA-DRB1*0401⁺または-DRB1*0301⁺T1D患者（インフォームドコンセントで募集し、Hospital ClinicでInstitutional Review Boardにより承認された）由来のPBMCは、抗CD8 mAb被覆磁気ビーズ（Miltenyi Biotech）を用いて、CD8⁺T細胞を枯渇させ、8-10週齢のNSG宿主に静脈内に注射（ 2×10^7 ）された。マウスは、示された用量でのpMHC-NP、（ペプチドの同等用量での）ペプチド被覆NP、ペプチドのみ（用量あたり8 μ g）（Burton, B. R. et al. (2014) Nature Commun. 5:4741-4747）、または、ペプチド結合微粒子（用量あたり15 μ gのペプチド）（Getts, D. R. et al. (2012) Nature Biotechnol. 30:1217-1224）で、PBMC輸注後5日目から、5週間連続して1週間に2回処置し、または、未処置のまま放置する。個々の患者サンプルを別々に処置し、（pMHC-NPおよびペプチド-NP実験のための）2つ、または、（ペプチドおよびペプチド-MP実験のための）3つの別々のマウスに注射した。これらの実験の各々で使用された2から3の宿主のうちの1つまたは2つを処置し、他方は未処置のままにした（表4A-4C）。同族のCD4⁺T細胞の処置誘導性増殖を、上記のように、PLNおよび／または脾臓で測定した。HLA遺伝子型、ジェンダー、年齢、診断からの月日、および各患者に関して試験されたpMHC-NPのタイプは、表4A-4Cに要約されている。

【0458】

腹腔内の耐糖試験。動物を一晩絶食させ、2mg kg⁻¹の腹腔内d-グルコースで検証した。血糖は、グルコースの検証前後の異なる時点で、グルコメーター（glucometer）で、尾の静脈からモニターされた。漿液インスリン含有量は、Mouse Ultrasensitive Insulin ELISA（ALPCO）を使用して測定された。

【0459】

全身性細胞および体液性免疫の評価。細胞応答の評価のために、pMHC-NP処置マウスおよび未処置雌マウスに、組換えワクシニアウイルス（rVV）の 2×10^6 プラーク形成ユニット（pfu）を静脈内に注射した。マウスのコホートは、感染後4日目および14日目に死に、pMHC四量体染色およびrVV力価測定のために処置された。簡潔に言うと、卵巣を量り、10%FBSを含有する300 μ lのRPMI-1640中の乳棒を用いて均質にし、3回凍結融解させ、続いて3回の超音波処置（各20秒）をした。ライセートの連続希釈液を、集密的なBSC-1細胞培養液に6ウェルプレートで添加し

10

20

30

40

50

、37度で2時間インキュベートし、PBSで2回洗浄し、DMEM10で培養した。2日目に、上清が廃棄され、細胞層はプラークを明らかにするためにクリスタルバイオレットで染色された。

【0460】

体液性免疫を評価するために、pMHC-NP処置マウスおよびpMHC-NP未処置マウスは、CFA中の100μgのDNP-KLH (Alpha Diagnostic International) で、腹腔内免疫された。同一の追加免疫は3週間後に行なわれた。マウスは10日後に死んだ。抗DNP抗体力価は、0.05%の Tween 20を含むPBS中の血清サンプルを希釈することにより測定された。抗DNP抗体は、製造者の指示に従い、抗DNP Ig ELISAキット (Alpha diagnostic International) を用いて、半定量化した。

10

【0461】

増殖とサイトカインの分泌物アッセイ。pMHC-NP処置マウス由来のCD4⁺T細胞は、BD Imag濃縮キットを用いて末梢リンパ器官から濃縮させ、上記のようにpMHC四量体で染色し、フローサイトメトリーでソートした。記憶およびナイーブBDC2.5 CD4⁺T細胞を用いるアッセイのために、幹細胞技術濃縮キットを用いて細胞を濃縮し、抗体で染色し、ソートした。FACSソート細胞 ($2-3 \times 10^4$) は、 $2 \mu\text{g ml}^{-1}$ のペプチドでパルスした骨髓由来DC (2×10^4) とともに共培養した。上清は、Luminesxを介してサイトカインを測定のために48時間後に回収され、細胞は1マイクロキュリー (μCi) の (³H) -チミジンでパルスされ、24時間後に回収されて、チミジン取り込みを3度繰り返して測定した。

20

【0462】

pMHC-NP療法が、PBMC生着NSG宿主のPLNにおけるIL-10分泌B細胞の生成を促進するかどうかを確認するために、出願人は、上記のように抗hCD4-FITC、抗hCD19-APCおよび四量体PEで個々のマウスのPLNおよび脾臓細胞懸濁液を染色し、フローサイトメトリー (FACS Aria-BD Biosciences) によってB細胞をソートした。各器官からソートしたB細胞は、10%ヒトAB血清を補充したRPMI-1640中で、24時間、LPS ($1 \mu\text{g ml}^{-1}$ 、Sigma) で刺激された。上清中のIL-10含有量は、hIL-10 (Meso Scale Discovery) 用のV-PLEX Custom Human Cytokine キットを使用して、Meso Scale技術を介して2度繰り返して測定した。データは脾臓B細胞値へと標準化され、倍率変化として報告された。

30

【0463】

PLNおよびMLN由来のCD11b⁺細胞の単離およびインビトロ刺激コラゲナーゼD ($1.25 \mu\text{g ml}^{-1}$) およびDNアーゼI ($0.1 \mu\text{g ml}^{-1}$) 中で37度で15分間温浸し、続いてCD11b (BD Imag) mAb被覆磁気ビーズで精製することにより、LN由来のCD11b⁺細胞を得た。細胞は、LPS ($2 \mu\text{g ml}^{-1}$)、およびLuminesx多重サイトカインアッセイでサイトカイン含有量について分析された上清で、3日間刺激された。

【0464】

40

インビトロ抑制アッセイ。FACSで選別された2.5mi/I A^{g 7} 四量体陽性または陰性細胞 (2×10^4) は、 $2 \mu\text{g ml}^{-1}$ のサプレッサー (suppressor) (2.5miまたはGPI²⁸²⁻²⁹²) およびレスポンドー (responder) (gp33またはNRP-V7) のペプチドでパルスした骨髓由来DC (2×10^4) と共培養された。レスポンドー細胞は、BD-Imagビーズを用いて8.3-NODまたはLCMV-Gp33特異的TCR-トランスジェニックNODマウスから精製したCD8⁺T細胞 (2×10^4) であった。これらの細胞は、CFSE ($5 \mu\text{M}$) で標識され、二度または三度繰り返してDC培養物に添加した。レスポンドー細胞におけるCFSEの希釈は、48時間後にFACSによって測定された。他の実験では、ウェルは、HRPN r IgG、抗IFNγ、抗IL-10または抗TGF-β (全て $10 \mu\text{g ml}^{-1}$) ま

50

たはIDO阻害剤、1-メチルトリプトファン（1-MT；400 μ M）との共培養の24時間以内に、補充された。

【0465】

インビボでの交差提示（cross presentation）の抑制。非トランスジェニックマウス中の交差提示アッセイについては、出願人は、CFSE標識8.3-CD8⁺レポーター細胞（5-10 $\times$ 10⁶）を未処置またはpMHC-NP処置マウスに輸注し、移植後7日以内の宿主のリンパ器官におけるCFSE希釈を測定した。

【0466】

抑制の養子移植（Adoptive transfer of suppression）。未処置マウスまたは10用量の2.5mi/IA^{g7}-NPまたは非被覆ナノ粒子で処置したマウスから得られた脾臓のCD4⁺またはCD8⁺T細胞（10⁷）は、5-10週齢NOD-scid雌に輸注された。宿主は、24時間後に雌のNODドナーから精製された2 $\times$ 10⁷ CD4⁺またはCD8⁺T細胞脾細胞混合物で輸注された。宿主は、転移（図9E）後少なくとも90日間、糖尿病の発達についてモニターされた。別の実験では、宿主は2.5mi/IA^{g7}-NPで週に二回処置された（図9E）。他の実験（図11E）では、CD4⁺またはCD8⁺T細胞を再構築された5-6週齢のNOD

scid雌は、先行する5週間の間に10用量の非被覆または2.5 μ l/IA^{g7}被覆NPで処置されたマウスのPLNから精製された5 $\times$ 10⁵CD19⁺細胞を輸注された。B細胞は、EasySep Mouse CD19陽性選択キットII（StemCell Technologies）を使用して精製された。別々に研究された他のコホート（図11E）は、PLNまたはMLNのCD19⁺細胞（5 $\times$ 10⁵）と、2.5mi/IA^{g7}-NP処置ドナーからの、全脾臓CD4⁺T細胞（10⁷）または2.5mi/IA^{g7}-四量体⁺（2 $\times$ 10⁵）または四量体 $\times$ CD4⁺T細胞（10⁷）を受け取った。宿主は各輸注群へ無作為化され、糖尿病の発達についてモニターされた。図11Eには、図9Eおよび図11Dにおいて研究された対応するコホートからのデータが含まれる。2.5mi/IA^{g7}四量体⁺および四量体⁻細胞を2.5mi/IA^{g7}-NP処置マウスの全脾臓CD4⁺T細胞から単離することは、抗PE-mAb被覆マイクロビーズおよびMACS LDカラム（Miltenyi Biotec）を用いて行われた。

【0467】

インビボでのB細胞増殖およびB_{reg}誘導、およびインビトロでのB_{reg}抑制。脾臓のDCを単離するために、脾臓はコラゲナーゼDおよびDNアーゼ中に15分間37度で温浸され、かつ抗CD11c-mAb被覆磁気ビーズ（MACS）を用いてDCが精製された。細胞は、10 μ gml⁻¹の2.5miまたはGPI₂₈₂₋₂₉₂ペプチドで、37度で2時間パルスされ、CFSE（0.5 μ M）またはPKH26（2 μ M）でそれぞれ標識された。標識された細胞（5-10 $\times$ 10⁶；1：1比率で混合）は、pMHC-NP処置NODまたは未処置NODマウスに、静脈内投与された。3日後、出願人は、FACSによって、異なる宿主の脾臓におけるCFSE⁺細胞とPKH26⁺細胞の比を比較した。同様の実験が、抗B220mAb被覆磁気ビーズ（MACS）を使用して雌のドナーマウスから単離されたペプチドパルス脾臓B細胞を使用して、行われた。

【0468】

インビボのB_{reg}誘導アッセイについては、NOD-Il10^{GFP}（tiger）マウスから得られたB細胞は、CD19濃縮キット（Stem Cell Technologies）を使用して濃縮し、37度で2時間2.5miまたはGPI₂₈₂₋₂₉₂のペプチド（10 μ g ml⁻¹）でパルスされた。ペプチドパルスB細胞は、PBSで2度洗浄され、PKH26で標識され、かつ、pMHC-NP処置または未処置マウスに輸注（1 $\times$ 10⁶）された。宿主は7日後に死に、それらの脾臓は、抗B220APCおよびビオチン化抗CD1dまたは抗CD5mAbsおよびストレプトアビジン-PerCPに標識された。PKH26⁺細胞は、フローサイトメトリーにより、eGFP⁺CD1d^{high}またはCD5⁺細胞の存在について分析された。

【0469】

B_re_g形成（図18U）におけるT_R1由来サイトカインの役割を測定するために、出願人は、上述の、しかし250または500μg（B細胞移入に対して3日目から6日目まで毎日腹腔内に与えられる）の抗HRPN（rIgG1）、抗IL-10（JES5-2A5）、抗TGFβ（1D11）または抗IL-21R（4A9）mAbs（BioXcell）で処置された3×10⁶B細胞および宿主を用いる実験を繰り返した。宿主は各抗体処置群へ無作為化され、ともに研究された。

【0470】

インビトロでのT細胞の抗原誘導活性を抑制するT_R1誘導B_re_g細胞の能力を測定するために、出願人は、CD19⁺B細胞を、年齢適合未処置NODマウスまたは10用 10量の2.5mi/I A^g7-NPで処置されたNODマウスのPLNから単離し、かつ、これらの細胞をLPS（10μgml⁻¹）で一晩培養した。出願人は、次いで、これらの細胞（2×10⁴）を、2.5miペプチドパルス（0.1μgml⁻¹）骨髄由来DC（2×10⁴）およびCFSE標識BDC2.5 CD4⁺細胞（4×10⁴）で培養した。CD4⁺細胞におけるCFSEの希釈は3日後に測定された。

【0471】

CD25⁺CD4⁺Treg枯渇

NODマウスは、500μgの抗CD25（PC61.5.3、BioXcell）で腹腔内処置された。8週齢から週3回、続いて10週齢から開始して週2回与えられるpMHC-NPを10回注射した。平均CD4⁺CD25⁺、および、FOXP3-eGF 20P⁺CD4⁺T細胞枯渇はそれぞれ90%および70%であった。

【0472】

組織学

組織は10%ホルマリンに固定され、パラフィンに埋め込まれた。報告されるように、H&E染色脾臓は脾島炎についてスコアを付けられた（Verdaguer, J. et al. (1997) J. Exp. Med. 186:1663-1676）。簡潔に言うと、脾島炎は次のようにスコア付けされた：0、無し；1、脾島周囲炎；2、脾島の25%未満を覆う浸潤；3、脾島の25-50%を覆う浸潤；および、4、脾島の50%超を覆う浸潤。

【0473】

脊髄および脳組織は、10%緩衝ホルマリン中で最低24時間固定され、パラフィンに包埋され、6μmで切片を作られた。パラフィン包埋した組織から得られたスライドを脱パラフィンし、スライドを10mMクエン酸ナトリウム緩衝液（pH6.0）中で20分間蒸して室温で20分間冷却することによって、抗原回収に供した。免疫組織化学について、スライドは10%ホルマリンで固定され、-20度でメタノール中において3%H₂O₂で処置された。切片は、0.25%Triton-X 100で透過処置し、脱脂乳遮断溶液で遮断された。ウサギ抗IBA1（Wako、1:500）またはラット抗MBP（Abcam）を4度で一晩インキュベートし、続いてそれぞれ二次抗体（1:500）、アビジン-ビオチン複合体および3,3'-ジアミノベンジジン（DAB）をビオチン化した。切片はヘマトキシリンおよびエオシンで対比染色され、段階的なエタノール（grade 40ethanol）で脱水され、Acrytolでマウントされた。組織学的ミエリン染色について、スライドは10%ホルマリンで固定され、または脱パラフィン化し、段階的なエタノールで脱水され、95%エタノール中0.2%ルクソールファストブルーで65度でインキュベートされた。スライドは0.05%炭酸リチウム中で発達し、ヘマトキシリンおよびエオシンで対比染色され、Acrytolでマウントされた（mounted）。小脳の画像をOlympusの明視野顕微鏡で撮影した。炎症の病巣（高密度核クラスター、または、対応する脱髄を伴う血管周囲の細胞浸潤）が数えられ、それらのサイズを、ImageJソフトウェアを用いて測定された。相対的なIBA1強度の定量化について、盲検のオブザーバーが、画像の強度を最高から最低までランク付けした。

【0474】

b C I I 免疫化マウスの膝関節は、4%緩衝ホルマリンで一晩固定され、3週間にわたって14%EDTAで脱石灰化した。脱灰した足をパラフィンに包埋し、8 μmで切片にし、ヘマトキシリンおよびエオシンで染色して、浸潤およびパンスの形成を5段階で評価し、5はびらん性関節炎に相当し、重度の浸潤およびパンスが関節の60%を覆っている。脛骨および大腿骨の関節表面におけるプロテオグリカン枯渇は、サフラニンO染色強度の喪失によって評価された。これについては、切片を0.05%水性ファストグリーンで5分間染色する前に、脱パラフィンし、水和させ、ヘマトキシリンで染色した。スライドは1%酢酸で固定され、0.1%水性サフラニンOで2分間染色され、段階的なエタノールで脱水し、キシレンで透明化され、DPXでマウントされた。スコア付けは、次のものに対応する0-3段階で行われ；0、0%枯渇、1低（25%未満）、2、中等度（25-50%）および3、重度（50%超）である。関節軟骨の破壊には、死んだ軟骨細胞（空の小窩）の存在の評価が含まれ、3段階でスコアを付けられた（0、空の小窩なし；3、関節軟骨における軟骨細胞の完全な喪失／重度の軟骨侵食）。

【0475】

CNS浸透リンパ球の単離

マウスはケタミンキシラジンで麻酔をかけられ、心臓の左心室を通じてPBSで灌流された。脳と脊髄は手動で単離され、小さなフラグメントに切断され、HBSS中において37度で30分間、コラゲナーゼD（1.25 μg ml⁻¹）およびDNアーゼI（1% w/v）の溶液で温浸された。温浸されたCNSは、70のμm細胞ストレーナーに通した。細胞はDMEM（2% FBSおよび10mM HEPESを補充）および100% Percoll（30%の最終Percoll濃度まで）に再懸濁された。その溶液は65% Percoll上に層になり、室温で30分間、380gで遠心分離された。界面に位置する単核細胞層は、RPMIで洗浄され、さらに分析された。

【0476】

量的RT-PCR RNAは、2.5 mi / IA^{g7}-NP処置NODマウスからソートした2.5 mi / IA^{g7}四量体⁺または四量体CD4⁺T細胞から抽出され、かつ、インビトロで抗CD3／抗CD28 mAb被覆Dynabeadで刺激された。

【0477】

各四量体⁺サンプルは2から3のマウスからプールされた細胞に相当した。RNAは逆転写され、cDNAは、Mouse Immunology 384 Stellar Array qPCRプレート（Bar Harbor BioTechnology）に、2X SYBR Green Master Mix（Applied Biosystems）を用いて、プレートされた。プレートは、7900HT Applied BiosystemsリアルタイムPCR装置中で実行され、生データはGlobal Pattern Recognition（GPR）分析ツール<<http://www.gene-quantification.com/qpcr-array.html>>を用いて分析された。追加サンプルから分離されたmRNAは、IL-21（フォワード：5'-TCATCATTTGACCTCGTGGCC3'；リバーズ：5'-ATCGTACTTCTCCACTTGC AATCC3'）IL-10（フォワード：5'-CTTGCACTACCAAAGCCACA3'；リバーズ：5'-GTTATTGTCTTCCCGGCTGT3'）、c-Maf（フォワード：5'-AGCAGTTGGTGACCATGTCTG3'；リバーズ：5'-TGGA GATCTCCTGCTTGAGG-3'）、IFN-γ（フォワード：5'-TGAACGCTACACACTGCA TCTTG-3'；リバーズ：5'-CGACTCCTTTTTCGCTTCTGAG3'）、LAG-3（フォワード：5'-TCCCAAATCCTTCGGGTAC3'；リバーズ：5'-GAGCTAGACTCTGCGGCGTA3'）、CD49b（フォワード：5'-CCGGGTGCTACAAAAGTCA3'；リバーズ：5'-GTGGGCCACATTGAAAAAGT3'）、アリル炭化水素受容体（フォワード：5'-CGTCCCTGCATCCCACTACTT3'；リバーズ：5'-GGACATGGCCCCAGCATAG3'）および、ICOS（フォワード：5'-TGACC

CACCTCCTTTTCAAG3' ; リバース : 5' -TTAGGGTCATGCACACTGGA3')、のための特異的なプライマーを使用してRT-qPCRに供された。

【0478】

インビトロ活性化CD4⁺T細胞中のT_R1転写物のpMHC-NP誘導アップレギュレーションは、BDC2.5 NOD Foxp3-eGFPマウス(CD62L^{hi}FOXP3-eGFP-; 1.5×10⁶ml⁻¹)由来のマウスナイーブeGFP-BDC2.5-CD4⁺T細胞を、抗CD3/抗CD28 mAb被覆微粒子(1細胞あたり1ビーズ)で、3日間、APCの非存在下で培養し、続いて、rhIL-2(30 IU ml⁻¹)中の再精製(微粒子を含まない)CD4⁺T細胞を1日培養し、および2.5miペプチド(10μgml⁻¹)、2.5mi/IA^{g7}単量体(25μgpMHC/ml)、2.5mi/IA^{g7}-NP(25μgpMHC/mlおよび50μgml⁻¹鉄)、または非結合ナノ粒子(50μg/ml)で6日間培養することによって、行われた。対照として非刺激培養物を使用して、相対的な遺伝子発現を計算した。

10

【0479】

インビボでの記憶BDC2.5CD4⁺T細胞と比較される、ナイーブなT_R1転写のpMHC-NP誘導アップレギュレーションは、BDC2.5-TCRトランスジェニックNODまたはNOD Foxp3-eGFPマウス(Thy1b⁺) (宿主あたり1-1.5×10⁶細胞)からナイーブ(CD44^{me d}CD62L^{hi})または記憶(CD44^{hi}CD62L^{low})eGFP-CD4⁺T細胞を、NOD.Thy1^a宿主へ輸注し、かつ、宿主を2.5mi/IA^{g7}-NPの4用量で2週間にわたって処置するか、または宿主を未処置のままにすることによって、行われた。2.5週間後、mRNA抽出およびc-Maf、IL-21、IL-10、IFNγ、LAG-3およびCD49bのための特異的なプライマーを用いたRT-qPCR前に、Thy1b⁺CD4⁺T細胞は宿主からソートされ、抗CD3および抗CD28被覆磁性Dynabeadsで3日間負荷をかけられた。

20

【0480】

pMHC-NP処置PBMC生着NSG宿主の四量体CD4⁺T細胞と四量体⁺中のIL-10 mRNAのレベルを比較するために、出願人は、上記のように抗hCD4-FITC、抗hCD19-APCおよび四量体PEで脾細胞を染色し、かつ、FACS(FACSAria-BD Biosciences)によって個々の宿主から四量体⁺および四量体細胞をソートした。ソートされた細胞を、72時間、10%ヒトAB血清を含むRPMI-1640中で、Dynabeads Human T-Activator CD3/CD28(Life Technologies)が存在するなか、1:1細胞対ビーズ比を用いて、培養した。細胞ペレットからの全RNAを、20μl中に5mM DTT、2U ml⁻¹ RNAase、500mM dNTPs、10Uml⁻¹のSuperscript逆転写酵素(Invitrogen、Life Technologies)、100mgml⁻¹ウシ血清アルブミン、1%トリトンX-100、25ngml⁻¹ Oligo dT(Invitrogen)、0.5nMスぺルミジンおよび1×First Strant 緩衝液(Invitrogen)、を含む二重逆転写酵素/溶解溶液を使用して、50度で60分間および70度で15分間、逆転写した。出願人は、次いで、1μlの容量のcDNA反応液を12.5μlのPower SyBRGreen PCR master mix solution(Applied Biosystem)と混合し、以下のプライマーを用いてリアルタイムPCR装置(7900HT、Applied Biosystems)で増幅した。β-アクチン(フォワード:5'-CTGGAACGGTGAAGGTGACA3'; リバース:5'-AAGGGAAGCTTCTCTGTAACAATGCA3')、IL-10(フォワード:5'-AAGACCCAGACATCAAGGCG-3'; リバース:5'-AATCGATGACAGCGCCGT AG-3')。

30

40

【0481】

50

統計分析図の凡例に記載されたサンプルサイズの値は、試験された（複製されていない）個々のマウスの数に対応し、示されたデータは、異なる実験からプールされたデータに対応する。データは、スチューデント t 検定、Mann-Whitney U テスト、カイ二乗検定、対数ランク (Mantel-Cox)、ピアソン相関、または、二元配置分散分析テストによって比較された。統計的有意差は $P < 0.05$ と仮定した。

【0482】

実施例 3 インビボの pMHC 結合価および密度効果

出願人は、次に、 $2.5 \text{ mi} / \text{IA}^{\text{g}7}$ pMHC で被覆された PF-M ($\sim 20 \text{ nm}$) および SF-P-Z ($\sim 8 \text{ nm}$) NP の様々な調製物、これには同族の T-制御-1 ($T_{\text{R}}1$) 型 CD4⁺ T 細胞を含むが、その Treg 細胞拡大特性を比較することにより、実験的に数学モデルの予測を試験した。29-59 pMHC/NP から保有する 7 種の異なる $2.5 \text{ mi} - \text{IA}^{\text{g}7} - \text{PF-M}$ 調製物の Treg 増殖特性の比較は、個々の調製物中の明確な pMHC 用量依存性効果を示したが、バッチ間の pMHC 結合価の有意な効果も示さなかった (図 22A)。しかしながら、重要なことには、22-44 pMHC/N を保有する比較的小さい $2.5 \text{ mi} - \text{IA}^{\text{g}7} - \text{SF-P-Z}$ 調製物を用いた研究は、29-45 pMHC を保有する $2.5 \text{ mi} - \text{IA}^{\text{g}7} - \text{PF-M}$ 粒子よりも、試験したすべての用量（用量あたりの総 pMHC のうち $0.75 - 1 \mu\text{g}$ 、 $7.5 - 10 \mu\text{g}$ および $25 \mu\text{g}$ ）で、有意に高い Treg 増殖効果を示した (図 22B)。これらの結果は、直径 11 nm の PF-M NP を生産し、その $2.5 \text{ mi} - \text{IA}^{\text{g}7}$ 被覆対応物のインビボで同族の $T_{\text{R}}1$ T 細胞を増殖する能力を試験することにより、さらに確認された。注目すべきことには、 $15 \text{ pMHCs} / \text{NP}$ で 7.5 g の総 pMHC を送達する 11 nm の PF-M NP は、総脾臓 CD4⁺ T 細胞の $1.6 \pm 0.3\%$ に同族の $T_{\text{R}}1$ 細胞を増殖し、SF-P シリーズの NP に匹敵する値は $22 - 44 \text{ pMHC} / \text{NP}$ の $7.5 \mu\text{g}$ を提供する。

【0483】

上述のように、出願人は、自己反応性記憶 CD4⁺ T 細胞は、T-制御型 1 型 ($T_{\text{R}}1$) 平衡が保たれた転写プログラムを発現し、細胞表面に LAG3 は輸送するが CD49b ($T_{\text{R}}1$ マーカー) は輸出しない、ということを示した。 $2.5 \text{ mi} - \text{IA}^{\text{g}7} - \text{NP}$ 療法は、IL-10 の発現および $T_{\text{R}}1$ 平衡が保たれた記憶 T 細胞上の CD49b のアップレギュレーションを誘発し、したがって安定した $T_{\text{R}}1$ 細胞へのそれらの変換を促進するので、出願人は、これらのプロセスの効率も NP 表面上の pMHC 密度によって調節されるかどうかについて疑問を呈した。注目すべきことに、 $2.5 \text{ mi} / \text{IA}^{\text{g}7} - \text{NP}$ 療法に応じて野生型 NOD マウス中で増殖する $T_{\text{R}}1$ 様 CD4⁺ T 細胞上で、 $2.5 \text{ mi} / \text{IA}^{\text{g}7}$ 密度（総 pMHC 用量を除く）と CD49b (LAG3 を除く) アップレギュレーションの間に、統計的に有意な相関があった。この結果は $\sim 0.012 \text{ pMHC} / \text{nm}^2$ でピークに達した (図 22C)。これらの結果はともに、pMHC 密度は pMHC ベースのナノメディシンの設計において重大なパラメータであるという考えを支持する。

【0484】

生物活性に対する pMHC 密度のこれらの影響はインビボでも見られた。pMHC 密度の増加は、pMHC-NP 処置マウスにおける $T_{\text{R}}1$ 細胞マーカー CD49b のアップレギュレーションの増強をもたらし、pMHC 密度が Treg の適応を促進する原因であることを示唆している。総 pMHC 用量はこれらのナノメディシンの Treg 増殖特性に関係していたが、それは単にこの表現型に微小な影響があるにすぎず、pMHC 密度および pMHC 用量が Treg 転換および増殖の促進において別々の役割をそれぞれが担っていることを示唆する。

同等物

【0485】

本開示は、ある特定の実施形態および任意の特徴によって具体的に開示されているが、本明細書に開示され具体化された開示の修正、改良および変形は、当業者に頼ることができ、かつ、そのような修正、改良および変形本開示の範囲内とみなされる、と理解されたい。ここで提供される材料、方法、および実施例はある特定の実施形態の代表であり例示

であって、本開示の範囲に対する制限として意図されていない。

【0486】

本開示は、本明細書において広く一般的に記載されている。包括的な開示内に含まれる、より狭い種および亜属の群の各々もまた、本開示の一部を形成する。これは、とりのぞかれた物質が本明細書に具体的に引用されているか否かにかかわらず、その属から任意の対象を除去する条件または否定的制限を伴う本開示の包括的な説明を含む。

【0487】

加えて、本開示の特徴または態様がマーカッシュ群形式で記載されている場合、当業者であれば、本開示はまた、それによりマーカッシュ群の部分の任意の個々の一部分またはサブ群の観点から記載されることを認識するであろう。

10

【0488】

特許請求の範囲において用語「または」を使用している場合、代替物のみを指すことを明示していない限り、または代替物が相互に排他的である場合を除いて、「および／または」を意味して使用されている。

【0489】

本明細書および請求項中で使用されたように、「含むこと」(comprising)という言葉(および、「含む」(comprise)および「含む」(comprise)などの「含むこと」(comprising)の任意の活用形)、「有すること」(having)という言葉(および、「有する」(have)および「有する」(has)などの「有すること」(having)の任意の活用形)、「含むこと」(including)という言葉(および、「含む」(include)および「含む」(includes)などの「含むこと」(including)の任意の活用形)、および、「含むこと」(containing)という言葉(および、「含む」(contain)および「含む」(contains)などの「含むこと」(containing)の任意の活用形)は、包括的またはオープンエンドであり、引用されていない追加の要素または方法ステップを排除するものではない。

20

【0490】

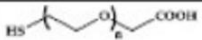
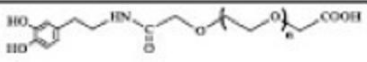
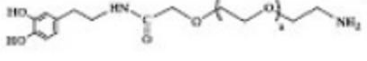
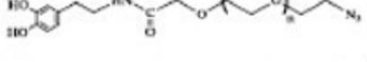
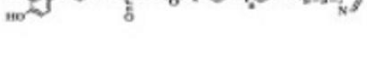
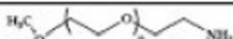
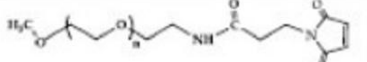
この開示を通して、様々な刊行物、特許および公開された特許明細書は、特定の引用によって参照される。本明細書で言及される全ての刊行物、特許出願、特許および他の参考文献は、それぞれが個々に参照により組み込まれる場合と同じ程度まで、その全体が参照により明白に組み込まれる。矛盾する場合には、定義を含む本明細書に従うものとする。

30

【0491】

【表 2 1】

表1.官能基を持つPEGリンカー

リンカーコード	ナノ粒子のタイプ	PEGリンカー	M.W. (kDa)	官能基	構造
A1	金ナノ粒子 (GNP-C)	チオール-PEG-カルボキシル	3.5	アミン (-NH ₂)	
A2	金ナノ粒子 (GNP-N)	チオール-PEG-アミン	3.5	カルボキシル (-COOH)	
S1	酸化鉄ナノ粒子 (SFP-C)	ドーバミン-PEG-カルボキシル	3.5	カルボキシル (-COOH)	
S2	酸化鉄ナノ粒子 (SFP-N)	ドーバミン-PEG-アミン	3.5	アミン (-NH ₂)	
S3	酸化鉄ナノ粒子 (SFP-Z)	ドーバミン-PEG-アジド	3.5	アジド (-N ₃)	
S4	酸化鉄ナノ粒子 (SFP-M)	ドーバミン-PEG-マレイミド	3.5	マレイミド	
S5	酸化鉄ナノ粒子 (SFP-O)	ドーバミン-PEG-オルトビリジルジスルフィド	3.5	オルトビリジルジスルフィド	
P1	酸化鉄ナノ粒子 (PF-C)	カルボキシル-PEG-カルボキシル	2.0	カルボキシル (-COOH)	
P2	酸化鉄ナノ粒子 (PF-N)	メトキシ-PEG-アミン	2.0	アミン (-NH ₂)	
P3	酸化鉄ナノ粒子 (PF-M)	メトキシ-PEG-マレイミド	2.0	マレイミド	
P4	酸化鉄ナノ粒子 (PF-O)	メトキシ-PEG-オルトビリジルジスルフィド	2.0	オルトビリジルジスルフィド	
P5	酸化鉄ナノ粒子 (PF)	PEG	2.0	ヒドロキシル (-OH)	

【0492】

【表 2 2】

表2. コドン表

アミノ酸			コドン
アラニン	Ala	A	GCA GCC GCG GCU
システイン	Cys	C	UGC UGU
アスパラギン酸	Asp	D	GAC GAU
グルタミン酸	Glu	E	GAA GAG
フェニルアラニン	Phe	F	UUC UUU
グリシン	Gly	G	GGA GGC GGG GGU
ヒスチジン	His	H	CAC CAU
イソロイシン	Ile	I	AUA AUC AUU
リジン	Lys	K	AAA AAG
ロイシン	Leu	L	UUA UUG CUA CUC CUG CUU
メチオニン	Met	M	AUG
アスパラギン	Asn	N	AAC AAU
プロリン	Pro	P	CCA CCC CCG CCU
グルタミン	Gln	Q	CAA CAG
アルギニン	Arg	R	AGA AGG CGA CGC CGG CGU
セリン	Ser	S	AGC AGU UCA UCC UCG UCU
スレオニン	Thr	T	ACA ACC ACG ACI
バリン	Val	V	GUA GUC GUG GUU
トリプトファン	Trp	W	UGG
チロシン	Tyr	Y	UAC UAU

10

20

30

【0 4 9 3】

【表 2 3】

表3A. 3 8 4 免疫学的マーカーについてのリアルタイムR T - P C R

遺伝子名	タンパク質	機能	G P R P-値	G P R 倍率変化
<i>Spp1</i>	オステオポンチン	ECM タンパク質成分	0.001285	123.4154
<i>Il10</i>	IL-10	免疫抑制サイトカイン	0.000677	41.61113
<i>Gzma</i>	グランザイム A	細胞溶解性酵素	0.008105	41.933044
<i>Lepr</i>	レプチン R	T 細胞の生存および活性の調節	0.049202	17.752507
<i>Ido1</i>	インドールアミン 2, 3- ジオキシゲナーゼ (IDO1)	トリプトファン異化反応の 主要酵素。阻害酵素。	0.036635	14.462784
<i>Il13</i>	IL-13	Th2 および抗炎症 サイトカイン	0.021696	11.702363
<i>Entpd1</i>	エクトヌクレオチド トリフォスフェート ジフォスフェート 1 (CD39)	ATP/ADP ヒドロラーゼ 記憶マーカーおよび阻害酵素	0.006004	8.192557
<i>Prdm1</i>	Blimp-1	転写因子 (T _R 1 cells)	0.006751	8.826929
<i>Tbx21</i>	T-bet	Th1 転写因子	0.01586	7.829291
<i>Pdcd1</i>	PD-1	阻害 受容体	0.022	6.5673
<i>Il9</i>	IL-9	Th2 サイトカイン	0.039733	6.322661
<i>Il21</i>	IL-21	Th1 および T _R 1 サイトカイン	0.019428	6.169626
<i>Csf1</i>	M-CSF	マクロファージ成長因子	0.01446	5.397609
<i>Il1r2</i>	IL-1R2	IL-1 デコイ受容体 IL-1 シグナル伝達を阻害する	0.038197	3.470605
<i>Casp1</i>	カスパーゼ -1	IL-1 β および IL-18 を切断する 炎症誘発性チモゲン	0.037868	2.966331
<i>Cx3cr1</i>	CX3CR1	CX3CL1 (fractalkine) 受容体 T 細胞ケモカイン	0.004775	-139.568489
<i>Foxp3</i>	Foxp3	nTreg- 特異的転写因子	0.047705	-57.878553
<i>Cxcl9</i>	CXCL9	Th1 T 細胞ケモカイン	0.00246	-54.48584
<i>Il18r1</i>	IL-18R	IL-18 (Th1 増幅因子)	0.011622	-7.293964

【表 2 4】

<i>Sell</i>	CD62L	ナイーブT細胞にあるセレクトリン	0.012487	-6.23221
<i>Ccr7</i>	CCR7	胸腺及びLN駆動ケモカイン ナイーブ/記憶マーカー	0.027056	-3.383342
<i>Tfrc</i>	トランスフェリン	鉄恒常性の鉄結合制御因子	0.035692	-2.928147

10

【0 4 9 5】

【表 2 5】

表3B. **T_R1** 転写物のためのリアルタイム **RT-PCR**

遺伝子名	タンパク質	機能	P-値	倍率変化
<i>Il21</i>	IL-21	Th1 および T _R 1 サイトカイン	0.0061	104.15
<i>Il10</i>	IL-10	免疫抑制サイトカイン	0.0061	79.65
<i>c-Maf</i>	c-MAF	IL-10- 調節転写因子	0.0061	18.455
<i>Ifng</i>	IFN γ	Th1 サイトカイン	0.0061	11.2
<i>Lag-3</i>	Lag-3	阻害 受容体 T _R 1 マーカー	0.0061	5.471
<i>Itga2</i>	CD49b	インテグリン T _R 1 マーカー	0.1091	5.054
<i>Ahr</i>	アリル 炭化水素 受容体	T _R 1-インデューサー 受容体	0.0727	3.138
<i>Icos</i>	ICOS	共刺激分子	0.0424	3.033

20

30

【0 4 9 6】

【表 2 6】

表4A

DRB1*0401+ 患者 / GAD65 ⁵⁵⁵⁻⁵⁶⁷ (557I)/DR4- or PPI ₇₆₋₉₀ (88S)/DR4-NP											
コード	性別	年齢 (歳)	発症時の 年齢 (歳)	抗GAD	抗 IA2	抗INS	pMHC-N (10ug/dose)	hCD4 (MNC の%)	四量体 (hCD4 の%)*	四量体 対照 (hCD4 の%)	結果
8007	M	35	34	+	+	+	GAD65 ⁵⁵⁵⁻⁵⁶⁷ (557I)/DR4	80	0.098	0.170	-
8014	F	44	43	+	-	ND	GAD65 ⁵⁵⁵⁻⁵⁶⁷ (557I)/DR4	52.5	1.310	0.312	+
7005	F	52	50	+	+	ND	GAD65 ⁵⁵⁵⁻⁵⁶⁷ (557I)/DR4	55.2	0.127	0.418	-
8015	F	41	40	ND	ND	ND	GAD65 ⁵⁵⁵⁻⁵⁶⁷ (557I)/DR4	67.4	0.087	0.128	-
7005	F	52	50	+	+	ND	PPI ₇₆₋₉₀ (88S)/DR4	65.5	3.080	0.062	+
8015	F	41	40	ND	ND	ND	PPI ₇₆₋₉₀ (88S)/DR4	83.0	0.125	0.051	-
平均 (SE)		44.2 (2.8)	42.8 (2.56)					67.3 (5.1)	0.805 (0.496)	0.190 (0.060)	
中央 (範囲)		42.5 (35- 52)	41.5 (34- 50)								

* 対照四量体で染色されたサンプルから得られた平均+3S. E. より大きい場合、結果は (+) と見なされる

【表 2 7】

表4B

DRB1*0301+ 患者 /IGRP ₁₃₋₂₅ -DR3-NP											
コード	性別	年齢 (歳)	発症時 の年齢 (歳)	抗GAD	抗IA2	抗INS	脾臓 (hCD4の%)		LN (hCD4の%)		結果
							処置 (用量あたり20ug)*	未処置	処置 (用量あたり20ug)*	未処置	
8030	M	27	27	+	+	ND	0.859	0.168	3.170	0.198	+
8025	M	46	46	+	+	ND	0.376	0.167	0.174	0.000	+
8033	M	39	39	+	-	ND	0.495	0.310	0.034	0.048	+
8020	F	20	19	+	+	-	0.641	死	細胞無	死	+
8028	F	22	21	+	+	-	0.044	0.086	0.627	0.101	+
8016	M	45	45	+	-	ND	0.539	病気	1.270	病気	+
8038	F	31	31	+	-	ND	0.130	0.163	2.410	細胞無	+
平均 (SE)		32.9 (4.0)	32.6 (4.2)				0.441 (0.108)	0.224 (0.036)	1.281 (0.518)	0.087 (0.037)	
中央(範囲)		31 (20- 46)	31 (19- 46)								
P vs. DR4 患者	0.135	0.02	0.032								
P 処置 対 未処置							0.027 (%) 0.042 (abs #)		0.035 (%) 0.028 (abs #)		
MNC中のhCD4に おける% 平均 (SE)							44.7 (6.2)	49.6 (3.2)	54.7 (8.6)	45.6 (10.9)	

【表 2 8】

* PBMC再構築だがpMHC-NP-未処置のNSG宿主から得られたサンプルに対応する平均+3S. E. より大きい場合、結果は(+)と見なされる。

** IGRP 13-25 / DR3四量体+細胞の増加したPLNサンプルは、このような増加がない処置マウス(P = 0.048)または未処置マウス(P = 0.036)と比較して有意に拡大し、細胞充実性を増加させた。四量体+細胞の%と総PLN細胞数との間に統計的に有意な相関があった($r^2 = 0.455$; $P = 0.032$)。

10

20

30

40

【表 2 9】

表4C

DRB1*0301+ 患者 (IGRP ₁₃₋₂₅ ペプチド, IGRP ₁₃₋₂₅ ~ペプチド-NP 及び IGRP ₁₃₋₂₅ ペプチド-MP)															
コード	性別	年齢 (歳)	発症時 の年齢 (歳)	抗 GAD	抗 IA2	抗 INS	Spleen (% of hCD4)				PLN (% of hCD4)				結果
							ペプチド 処置	MC 処置	ペプチド NP	未処置	ペプチド 処置	MC 処置	ペプチド NP	未処置	
8049	M	28	25	-	+	ND	0.026	0.023		死	細胞無	細胞無		死	-
8035	M	30	28	+	-	-	0.121	0.073		0.050	細胞無	細胞無		細胞無	-
8040	M	24	23	+	+	-	0.145	0.085		0.161	細胞無	細胞無		細胞無	-
8047	F	25	25	+	+	-	0.116	0.127		0.093	細胞無	細胞無		細胞無	-
8042	M	33	31	+	-	ND	0.010	0.005		死	細胞無	0.002		死	-
8050	M	23	23	-	-	-			0.041	死			0.049	死	-

【 0 5 0 0 】

10

20

30

40

50

【表 3 0】

8020	F	21	20	+	+	-				0.051				細胞無	-
7010	M	21	17	ND	ND	ND				0.109				死	-
5023	M	12	12	ND	ND	ND				0.143				死	-
平均 (S E)		24.1 (2.0)	22.7 (1.9)				0.084 (0.027)	0.063 (0.022)	0.096 (0.021)	0.089 (0.026)	0.002 (0.000)	0.335 (0.015)			
中央 (範囲)		24.0 (12- 33)	23.0 (12- 31)												
P** 処置対 未処置							0.448 (%) 0.227 (abs #)	0.236 (%) 0.437 (abs #)	0.424 (%) 0.231 (abs #)						
MNC中の hCD4の%- 平均 (SE)							56.9 (2.9)	43.8 (4.2)	47.6 (3.8)	39.9 (5.7)	43.2 (0.0)	43.3 (3.0)			

* PMBCに再構築されたが未処置のNSG宿主からのサンプルに対応する中央+S. E. より大きい場合、
結果は (+) と見なされる

参考文献

- 1 Lieberman, S. & Di Lorenzo, T. A comprehensive guide to antibody and T-cell responses in type 1 diabetes. *Tissue Antigens* 62, 359–377 (2003).
- 2 Tsai, S., Shamel, A. & Santamaria, P. CD8⁺ T-cells in autoimmune diabetes. *Adv. Immunol.* 100, 79–124 (2008).
- 3 Santamaria, P. The long and winding road to understanding and conquering type 1 diabetes. *Immunity* 32, 437–445 (2010). 10
- 4 Babbe, H. et al. Clonal expansions of CD8⁽⁺⁾ T cells dominate the T cell infiltrate in active multiple sclerosis lesions as shown by micromanipulation and single cell polymerase chain reaction. *J. Exp. Med.* 192, 393–404 (2000).
- 5 Zang, Y. C. et al. Increased CD8⁺ cytotoxic T cell responses to myelin basic protein in multiple sclerosis. *J. Immunol.* 172, 5120–5127 (2004). 20
- 6 Walter, U. & Santamaria, P. CD8⁺ T cells in autoimmunity. *Curr. Opin. Immunol.* 17, 624–631 (2005).
- 7 Firestein, G. S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 423, 356–361 (2003).
- 8 Sakaguchi, S. et al. Foxp3⁺ CD25⁺ CD4⁺ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease. *Immunol. Rev.* 212, 8–27 (2006). 30
- 9 Miyara, M. et al. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4⁺ T cells expressing the FoxP3 transcription factor. *Immunity* 30, 899–911 (2009).
- 10 Chen, Q., Kim, Y. C., Laurence, A., Punkosdy, G. A. & Shevach, E. M. IL-2 controls the stability of Foxp3 expression in TGF- β -induced Foxp3⁺ T cells in vivo. *J. Immunol.* 186, 6329–6337 (2011). 40
- 11 Yang, X. P. et al. Opposing regulation of the locus encoding IL-17 through direct, reciprocal actions of STAT3 and STAT5. *Nat. Immunol.* 12, 247–255 (2011).
- 12 Marwaha, A. K. et al. Cutting edge: Increased IL-17-secreting T cells in 50

- children with new-onset type 1 diabetes. *J. Immunol.* 185, 3814–3818 (2010).
- 13 McClymont, S. A. et al. Plasticity of human regulatory T cells in healthy subjects and patients with type 1 diabetes. *J. Immunol.* 186, 3918–3926 (2011).
- 14 Komatsu, N. et al. Heterogeneity of natural Foxp3⁺ T cells: a committed regulatory T-cell lineage and an uncommitted minor population retaining plasticity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, 1903–1908 (2009). 10
- 15 Zhou, L., Chong, M. M. & Littman, D. R. Plasticity of CD4⁺ T cell lineage differentiation. *Immunity* 30, 646–655 (2009).
- 16 Zhou, X. et al. Instability of the transcription factor Foxp3 leads to the generation of pathogenic memory T cells in vivo. *Nat. Immunol.* 10, 1000–1007 (2009). 20
- 17 Komatsu, N. et al. Pathogenic conversion of Foxp3⁺ T cells into TH17 cells in autoimmune arthritis. *Nat. Med.* 20, 62–68 (2014).
- 18 Bailey-Bucktrout, S. L. et al. Self-antigen-driven activation induces instability of regulatory T cells during an inflammatory autoimmune response. *Immunity* 39, 949–962 (2013). 30
- 19 Bacchetta, R. et al. High levels of interleukin 10 production in vivo are associated with tolerance in SCID patients transplanted with HLA mismatched hematopoietic stem cells. *J. Exp. Med.* 179, 493–502 (1994).
- 20 Roncarolo, M. G. et al. Interleukin-10-secreting type 1 regulatory T cells in rodents and humans. *Immunol. Rev.* 212, 28–50 (2006). 40
- 21 Gagliani, N. et al. Coexpression of CD49b and LAG-3 identifies human and mouse T regulatory type 1 cells. *Nat. Med.* 19, 739–746 (2013).
- 22 McLarnon, A. IBD: Regulatory T-cell therapy is a safe and well-tolerated potential approach for treating refractory Crohn's disease. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol* 9, 559 (2012).
- 23 Desreumaux, P. et al. Safety and 50

Efficacy of Antigen-Specific Regulatory T-Cell Therapy for Patients With Refractory Crohn's Disease. *Gastroenterology* 143, 1207-1217 (2012).

24 Roncarolo, M. G., Gregori, S., Lucarelli, B., Ciceri, F. & Bacchetta, R. Clinical tolerance in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Immunol. Rev.* 241, 145-163 (2011).

25 Tsai, S. et al. Reversal of autoimmunity by boosting memory-like autoregulatory T cells. *Immunity* 32, 568-580 (2010).

10

26 Clemente-Casares, X., Tsai, S., Yang, Y. & Santamaria, P. Peptide-MHC-based nanovaccines for the treatment of autoimmunity: a "one size fits all" approach? *J. Mol. Med.* 89, 733-742 (2011).

27 Stratmann, T. et al. Susceptible MHC alleles, not background genes, select an autoimmune T cell reactivity. *J. Clin. Invest.* 112, 902-914 (2003).

20

28 Mukherjee, R., Wagar, D., Stephens, T., Le-Chan, E. & Singh, B. Identification of CD4⁺ T cell-specific epitopes of islet-specific glucose-6-phosphatase-catalytic subunit-related protein: a novel beta cell autoantigen in type 1 diabetes. *J. Immunol.* 174, 5306-5315 (2005).

29 Kamanaka, M. et al. Expression of interleukin-10 in intestinal lymphocytes detected by an interleukin-10 reporter knockin tiger mouse. *Immunity* 25, 941-952 (2006).

30

30 Yoshizaki, A. et al. Regulatory B cells control T-cell autoimmunity through IL-21-dependent cognate interactions. *Nature* 491, 264-268 (2012).

31 Onoda, T. et al. Human CD4⁺ central and effector memory T cells produce IL-21: effect on cytokine-driven proliferation of CD4⁺ T cell subsets. *Int. Immunol.* 19, 1191-1199 (2007).

40

32 Pot, C. et al. Cutting edge: IL-27 induces the transcription factor c-Maf, cytokine IL-21, and the costimulatory receptor ICOS that coordinately act together to promote differentiation of IL-10-producing T_R1 cells. *J. Immunol.* 183, 797-801 (2009).

50

- 33 Spensieri, F. et al. Human circulating influenza-CD4⁺ ICOS1⁺ IL-21⁺ T cells expand after vaccination, exert helper function, and predict antibody responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110, 14330-14335 (2013).
- 34 Hale, J. S. et al. Distinct memory CD4⁺ T cells with commitment to T follicular helper- and T helper 1-cell lineages are generated after acute viral infection. *Immunity* 38, 805-817 (2013). 10
- 35 Sato, K. et al. Marked induction of c-Maf protein during Th17 cell differentiation and its implication in memory Th cell development. *J. Biol. Chem.* 286, 14963-14971 (2011).
- 36 Saraiva, M. et al. Interleukin-10 production by Th1 cells requires interleukin-12-induced STAT4 transcription factor and ERK MAP kinase activation by high antigen dose. *Immunity* 31, 209-219 (2009). 20
- 37 Verdaguer, J. et al. Spontaneous autoimmune diabetes in monoclonal T cell nonobese diabetic mice. *J. Exp. Med.* 186, 1663-1676 (1997).
- 38 Wang, J. et al. In situ recognition of autoantigen as an essential gatekeeper in autoimmune CD8⁺ T cell inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 9317-9322 (2010). 30
- 39 Amrani, A. et al. Progression of autoimmune diabetes driven by avidity maturation of a T-cell population. *Nature* 406, 739-742 (2000).
- 40 Stratmann, T. et al. The I-A^{g7} MHC class II molecule linked to murine diabetes is a promiscuous peptide binder. *J. Immunol.* 165, 3214-3225 (2000).
- 41 Yang, J. et al. Islet-specific glucose-6-phosphatase catalytic subunit-related protein-reactive CD4⁺ T cells in human subjects. *J. Immunol.* 176, 2781-2789 (2006). 40
- 42 Holst, J. et al. Generation of T-cell receptor retrogenic mice. *Nat. Protoc.* 1, 406-417 (2006).
- 43 Yoshida, K. et al. Evidence for shared recognition of a peptide ligand by a diverse panel of non-obese diabetic 50

mice-derived, islet-specific, diabetogenic T cell clones. *Int. Immunol.* 14, 1439–1447 (2002).

44 Reijonen, H. et al. Detection of GAD65-specific T-cells by major histocompatibility complex class II tetramers in type 1 diabetic patients and at-risk subjects. *Diabetes* 51, 1375–1382 (2002).

45 Yang, J. et al. CD4⁺ T cells from type 1 diabetic and healthy subjects exhibit different thresholds of activation to a naturally processed proinsulin epitope. *J. Autoimmun.* 31, 30–41 (2008).

46 Moore, A., Grimm, J., Han, B. & Santamaria, P. Tracking the recruitment of diabetogenic CD8⁺ T cells to the pancreas in real time. *Diabetes* 53, 1459–1466 (2004).

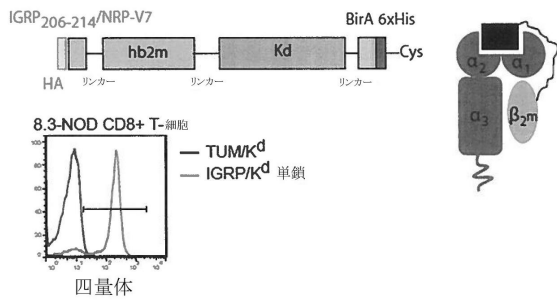
47 Giuliani, F. et al. Additive effect of the combination of glatiramer acetate and minocycline in a model of MS. *J. Neuroimmunol.* 158, 213–221 (2005).

48 Leavenworth, J. W., Tang, X., Kim, H. J., Wang, X. & Cantor, H. Amelioration of arthritis through mobilization of peptide-specific CD8⁺ regulatory T cells. *J. Clin. Invest.* 123, 1382–1389 (2013).

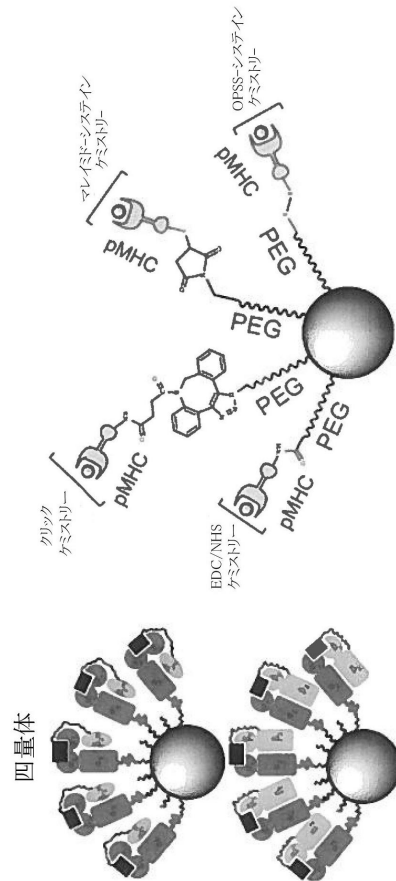
10

20

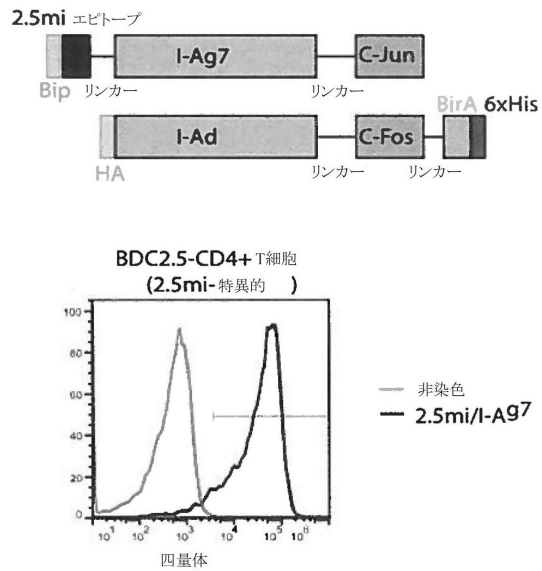
【図 1 A】



【図 1 B】



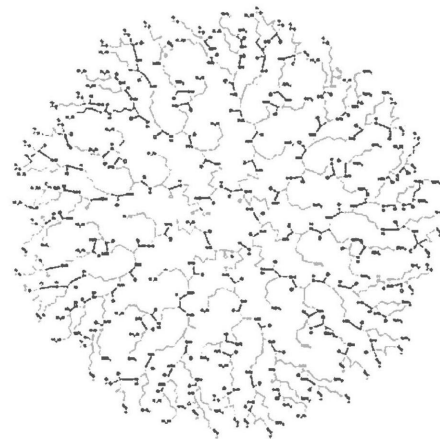
【図 2】



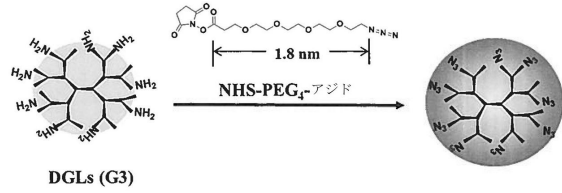
【図 3】

デンドリグラフトポリ-L-リジン
生成物 3 (DGL-G3)

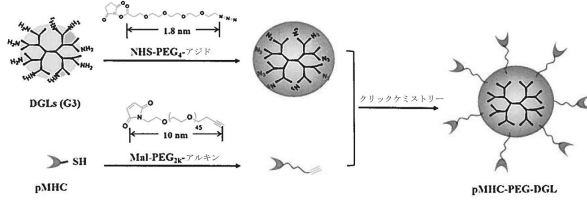
Mw = 22 000 Da
123 インスリン - 7 nm



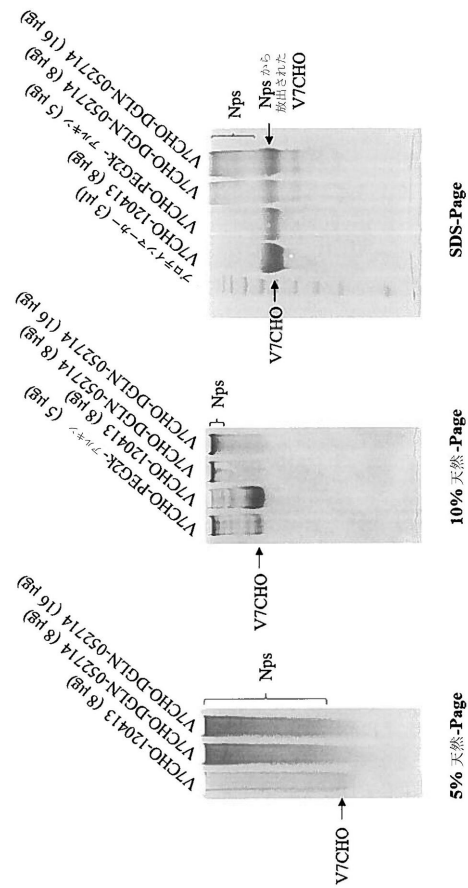
【図 4】



【図 5】



【図 6】



【図 7】

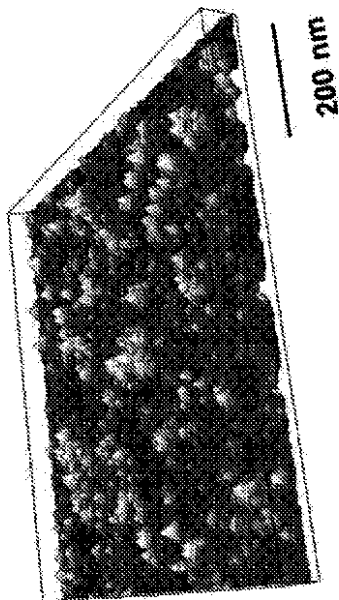
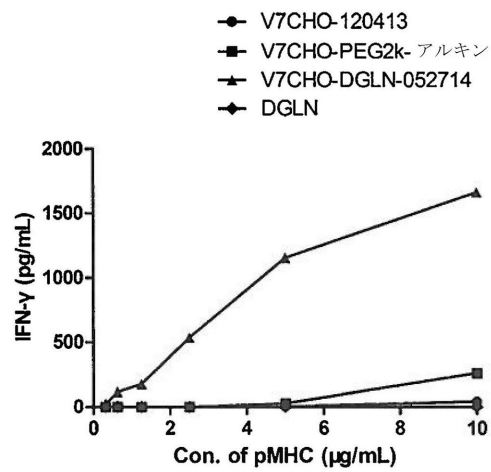
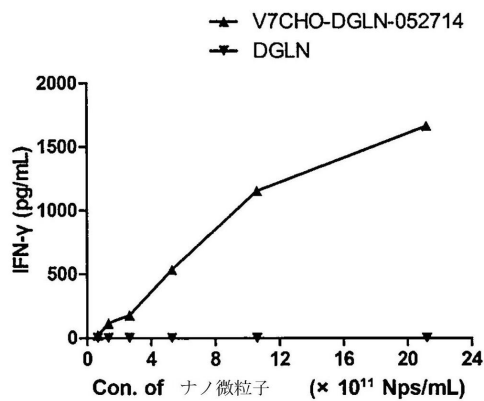


FIG. 7

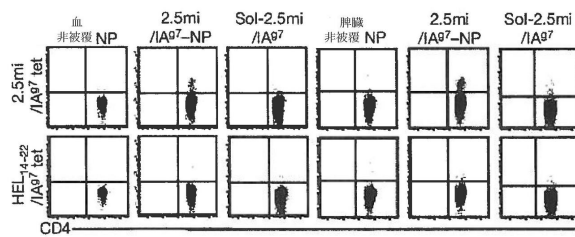
【図 8 A】



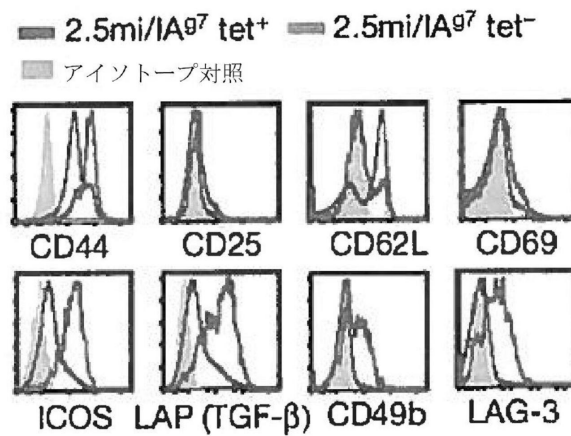
【図 8 B】



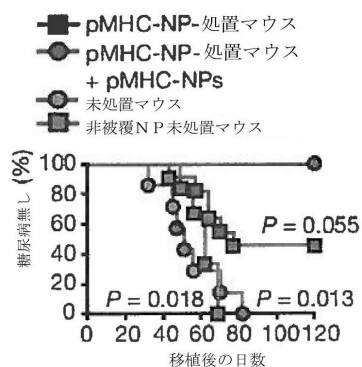
【図 9 A】



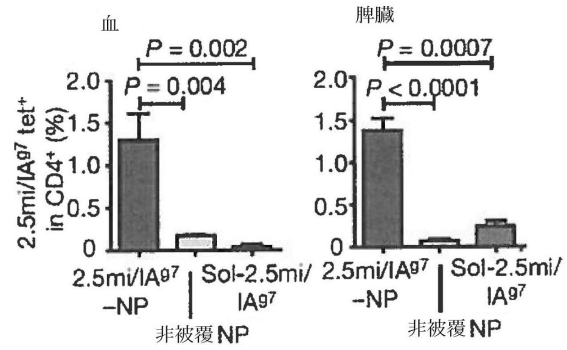
【図 9 D】



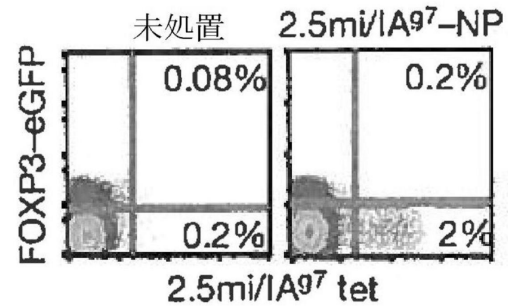
【図 9 E】



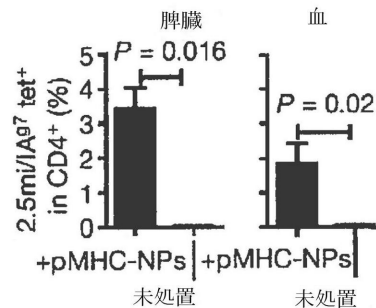
【図 9 B】



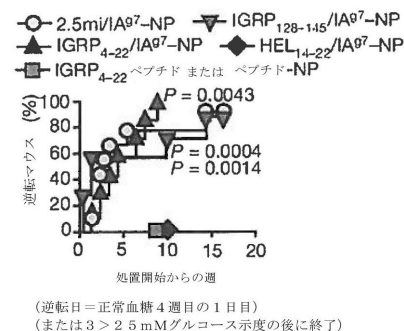
【図 9 C】



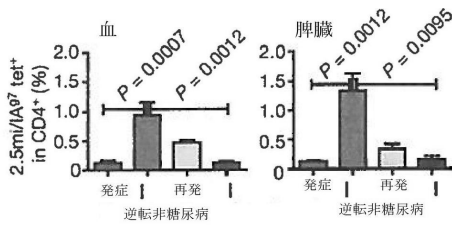
【図 9 F】



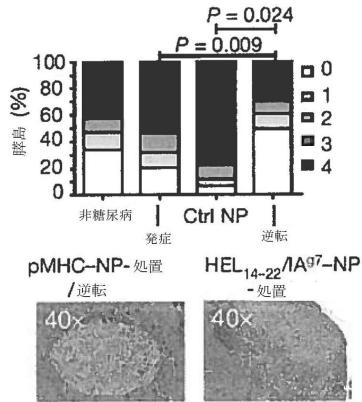
【図 9 G】



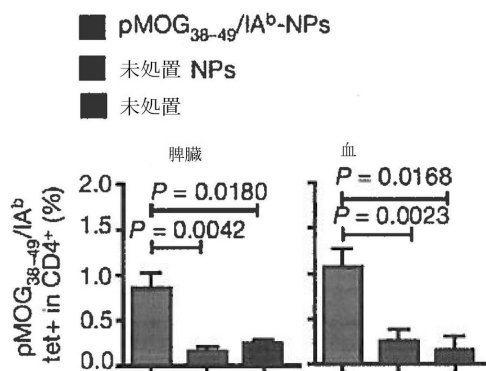
【図 9 H】



【図 9 I】



【図 9 L】



【図 9 M】

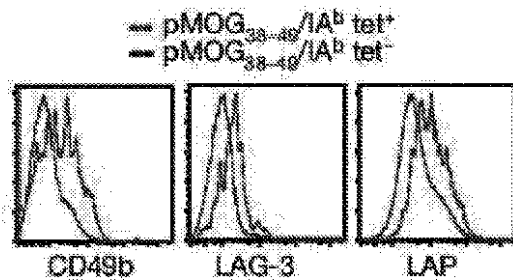
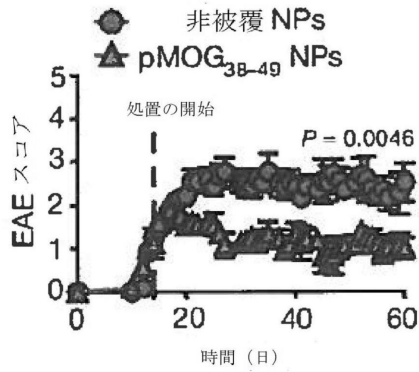
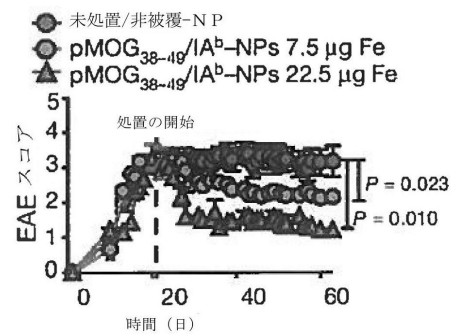


FIG. 9M

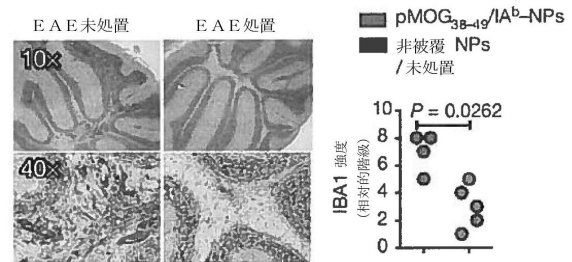
【図 9 J】



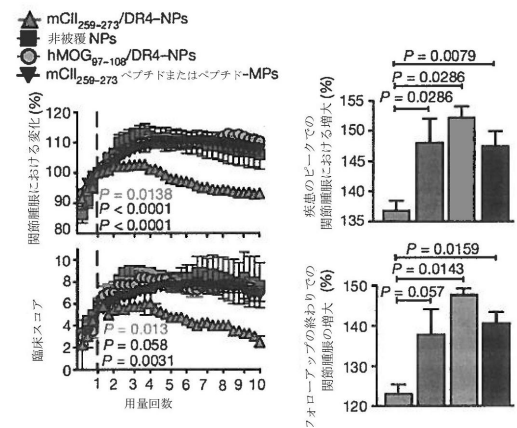
【図 9 K】



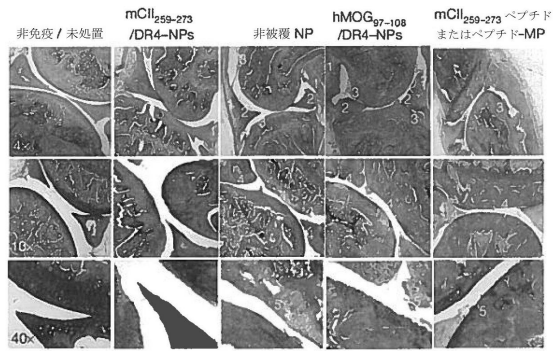
【図 9 N】



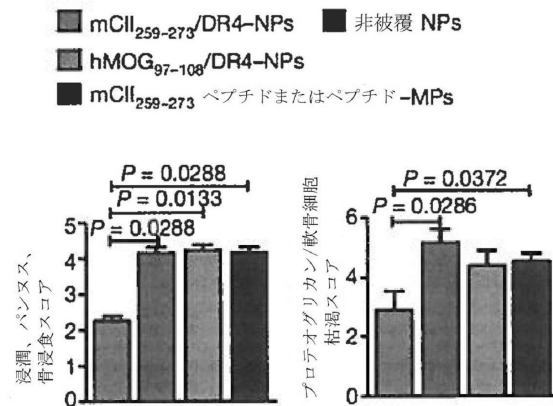
【図 10 A】



【図 10 B】



【図 10 C】



【図 10 E】

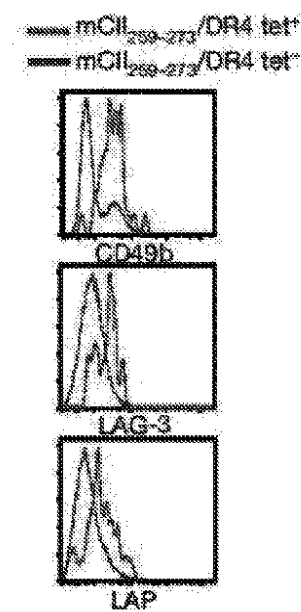
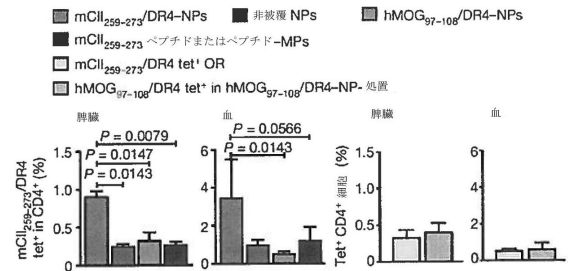
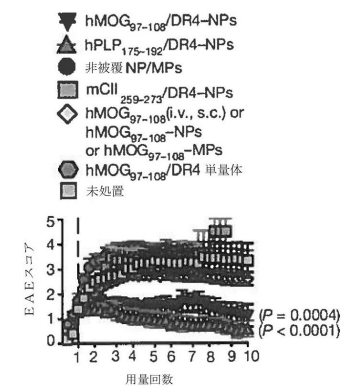


FIG. 10E

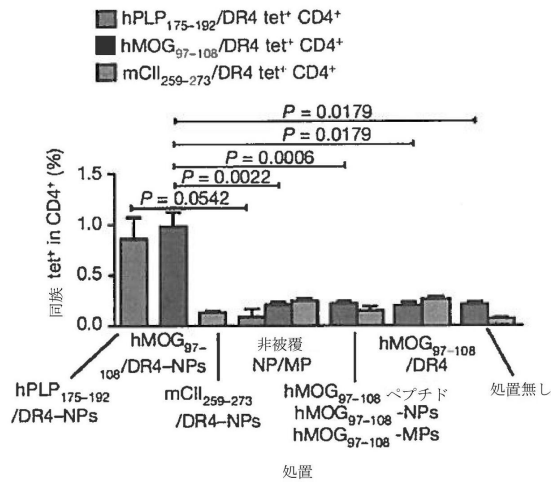
【図 10 D】



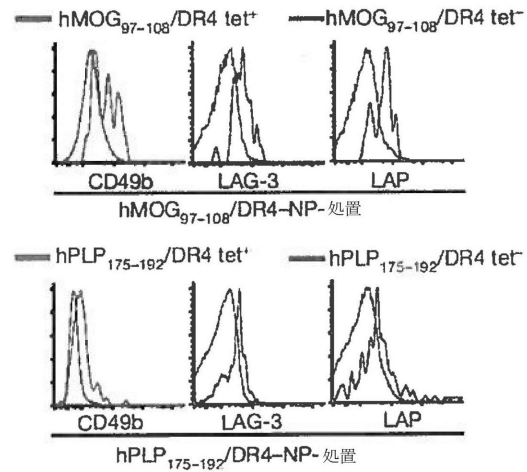
【図 10 F】



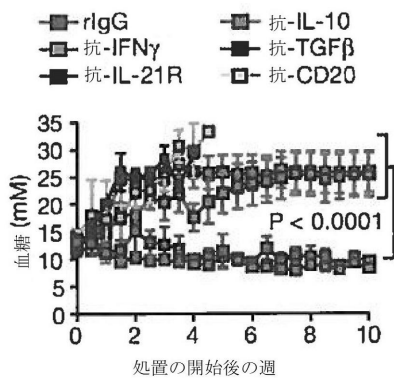
【図 10 G】



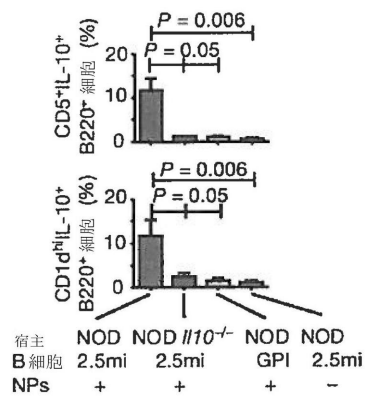
【図 10 H】



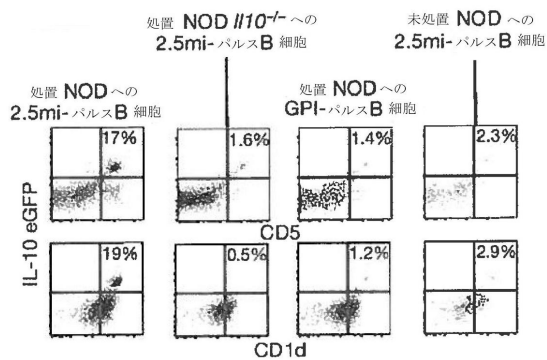
【図 11 A】



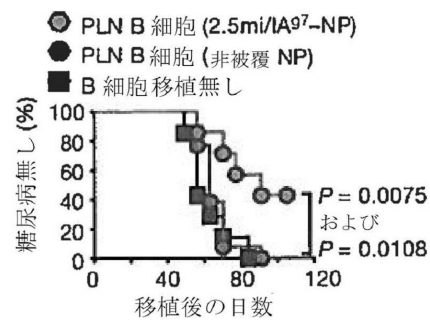
【図 11 C】



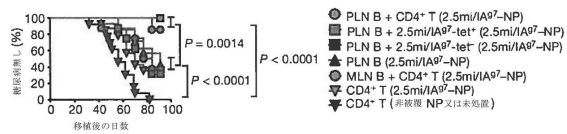
【図 11 B】



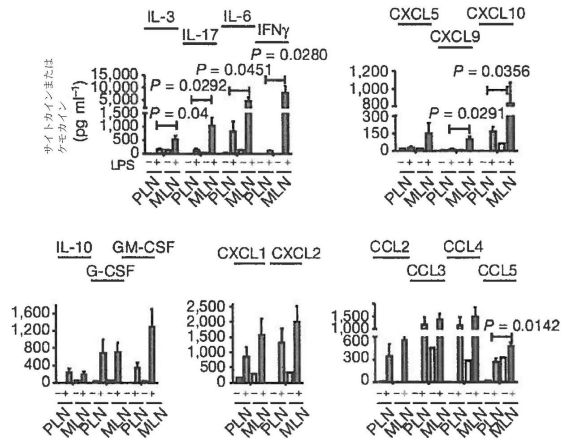
【図 11 D】



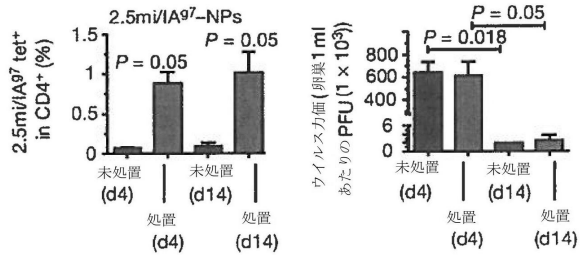
【図 1 1 E】



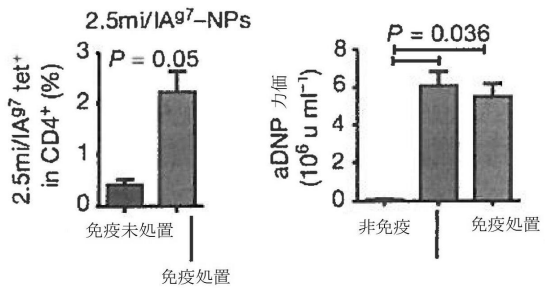
【図 1 1 F】



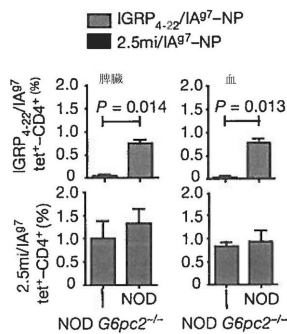
【図 1 1 G】



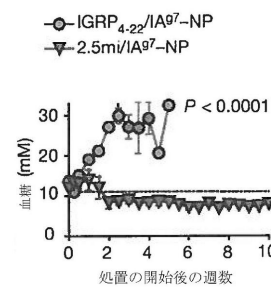
【図 1 1 H】



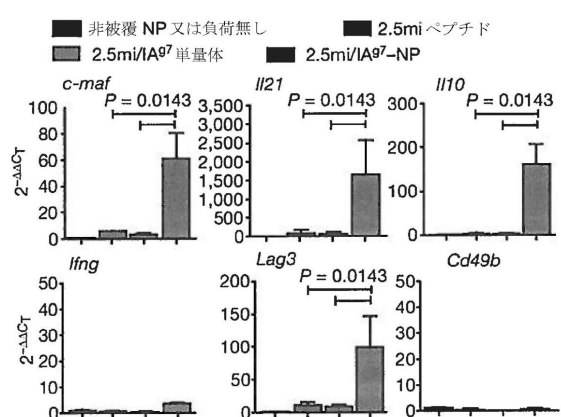
【図 1 2 A】



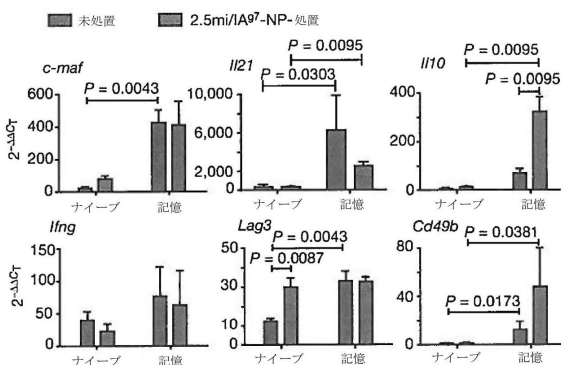
【図 1 2 B】



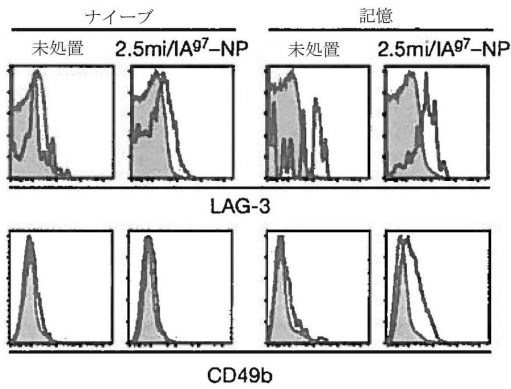
【図 1 2 C】



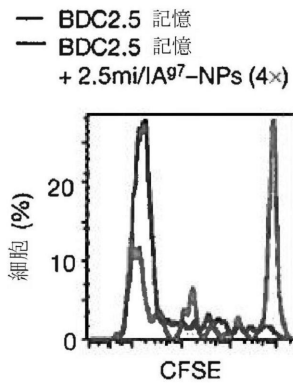
【図 1 2 D】



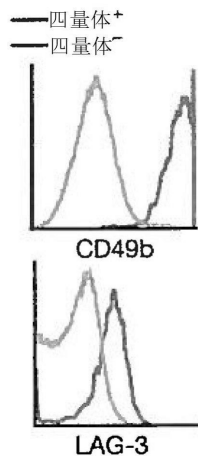
【図 1 2 E】



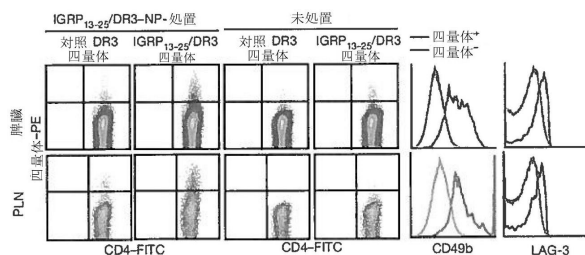
【図 1 2 F】



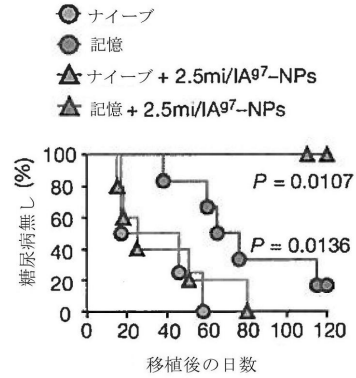
【図 1 3 B】



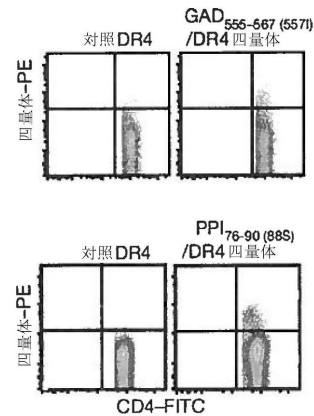
【図 1 3 C】



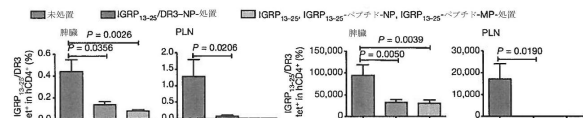
【図 1 2 G】



【図 1 3 A】



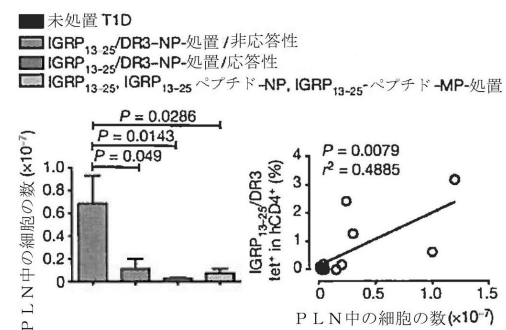
【図 1 3 D】



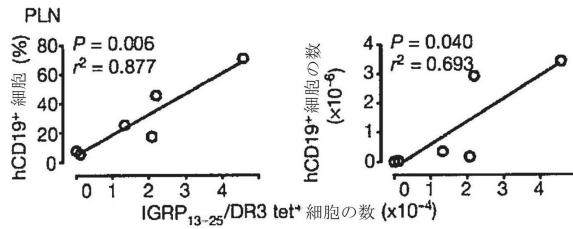
【図 1 3 E】



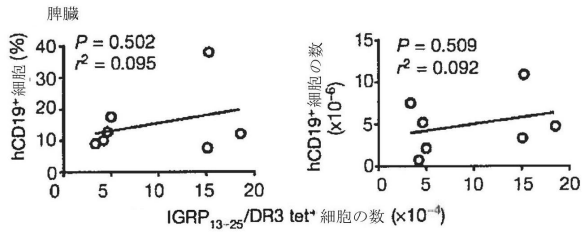
【図 1 3 F】



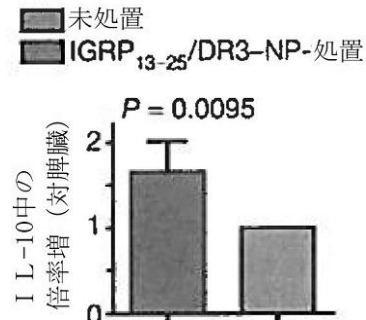
【図 1 3 G】



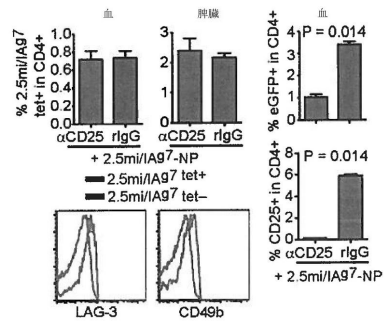
【図 1 3 H】



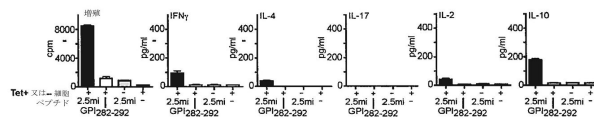
【図 1 3 I】



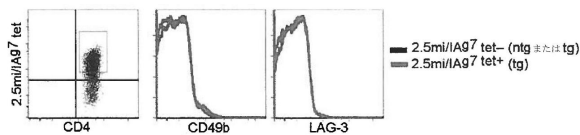
【図 1 4 A】



【図 1 4 B】



【図 1 4 C】



【図 1 4 D】

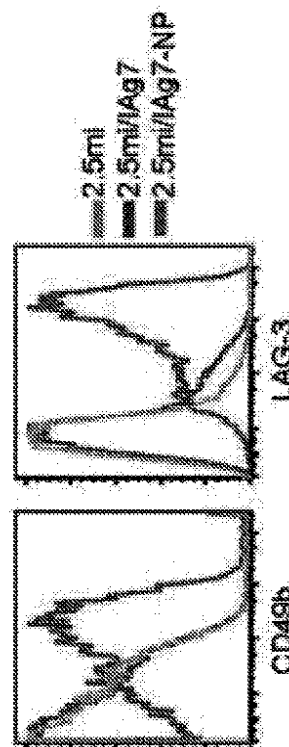


FIG. 14D

【図 1 4 E】

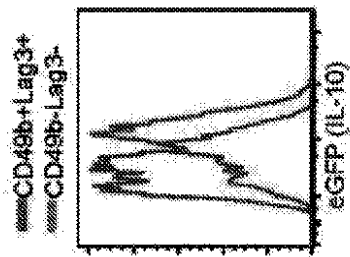


FIG. 14E

【図 1 4 F】

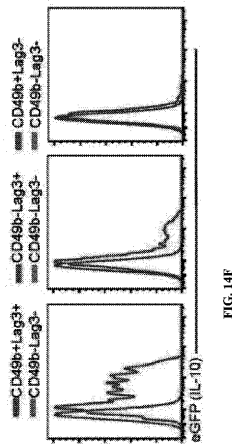
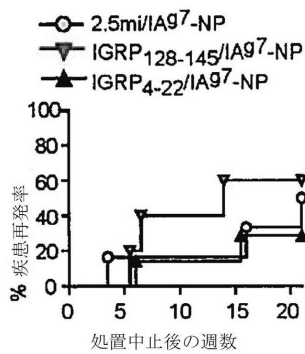
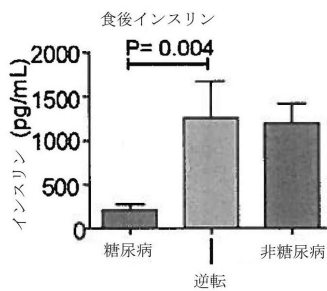


FIG. 14F

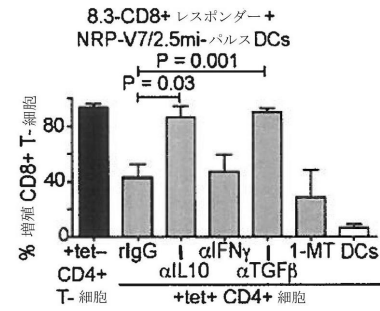
【図 1 4 I】



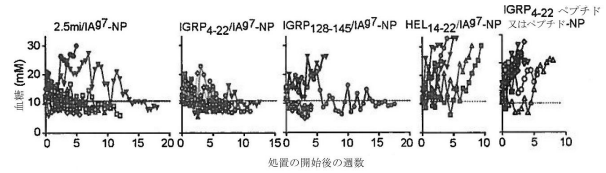
【図 1 4 J】



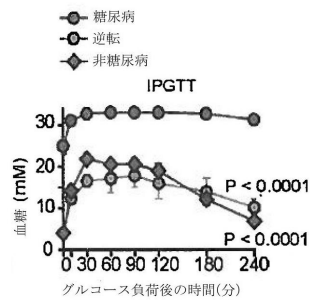
【図 1 4 G】



【図 1 4 H】

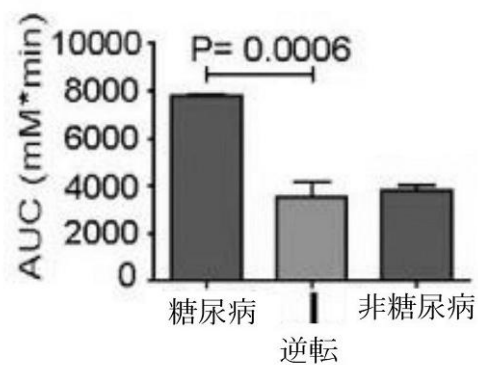


【図 1 4 K】

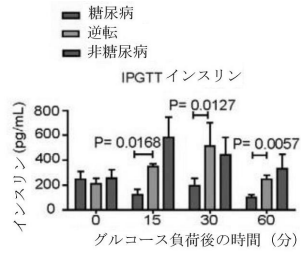


【図 1 4 L】

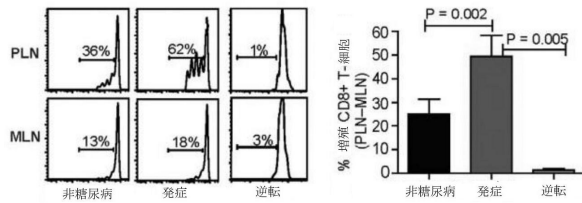
I P G T Tにおける曲線下面積



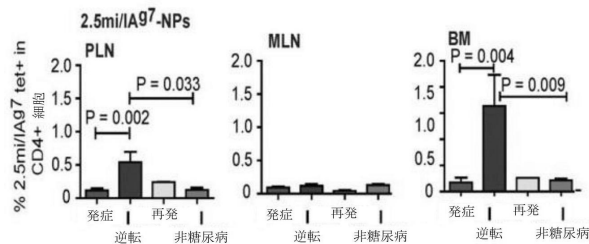
【図 1 4 M】



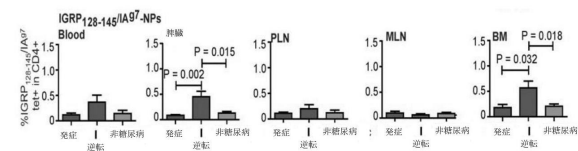
【図 1 4 N】



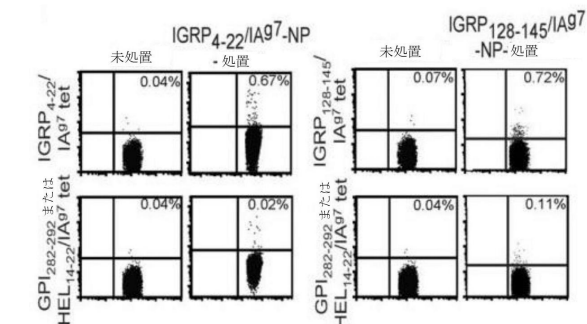
【図 1 5 A】



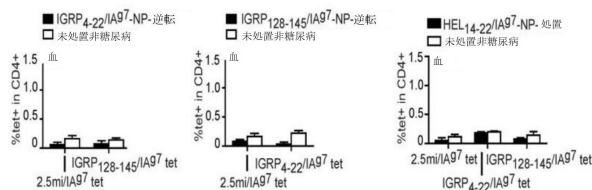
【図 1 5 D】



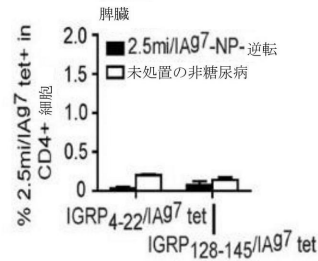
【図 1 5 E】



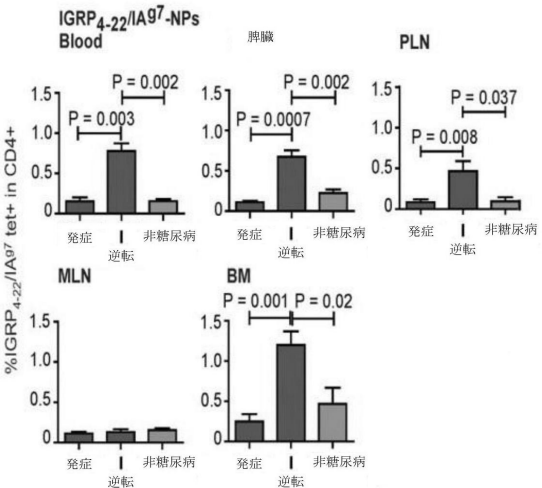
【図 1 5 F】



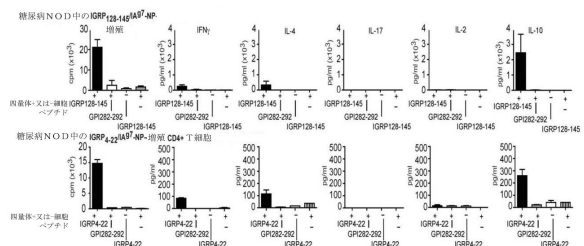
【図 1 5 B】



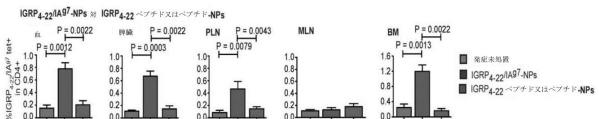
【図 1 5 C】



【図 1 5 G】

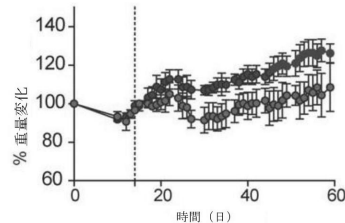


【図 1 5 H】

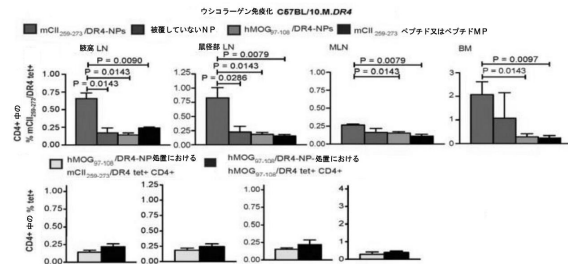


【図 1 6 A】

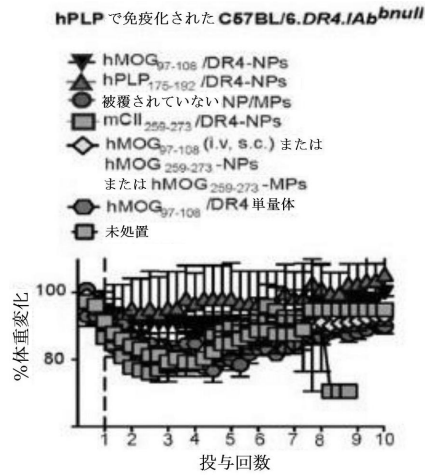
pMOG-免疫化 C57BL/6 (d14からの処置)

● 未処置 -NPs
● pMOG38-49/IA97-NPs 22.5ug Fe

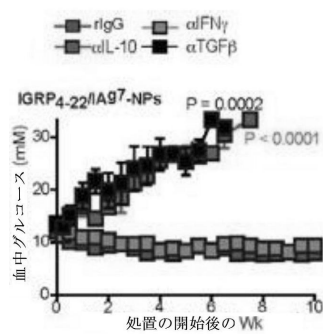
【図 17 E】



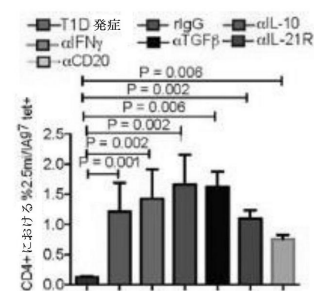
【図 17 F】



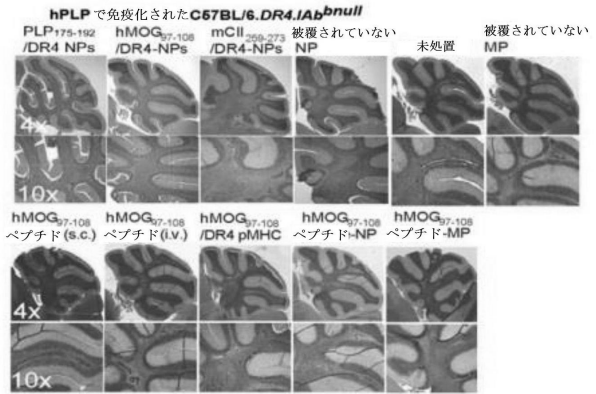
【図 18 A】



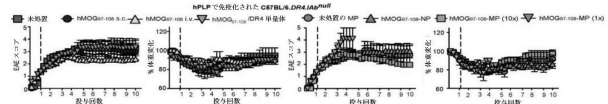
【図 18 B】



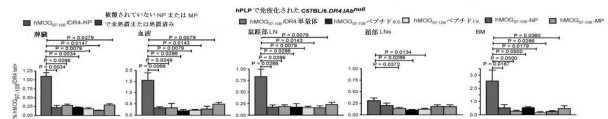
【図 17 G】



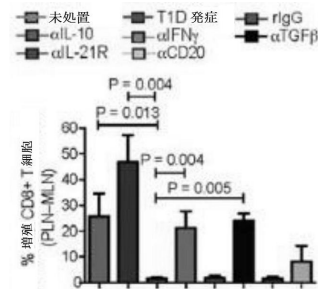
【図 17 H】



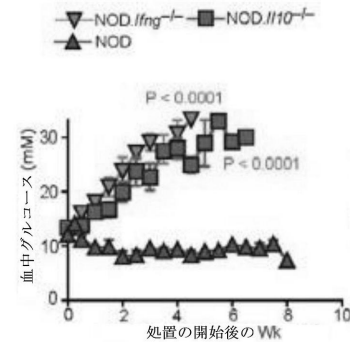
【図 17 I】



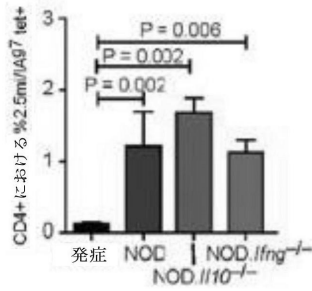
【図 18 C】



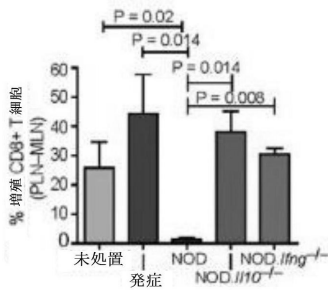
【図 18 D】



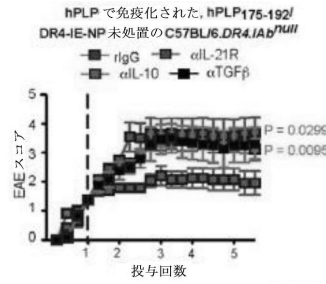
【図 18 E】



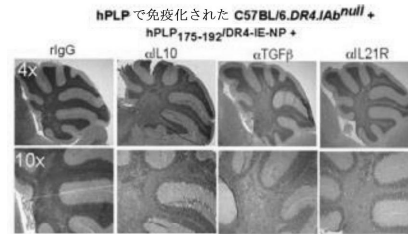
【図 18 F】



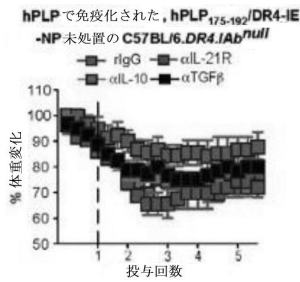
【図 18 G】



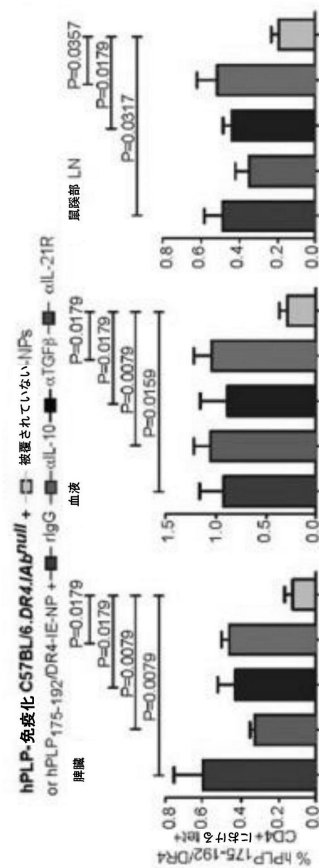
【図 18 H】



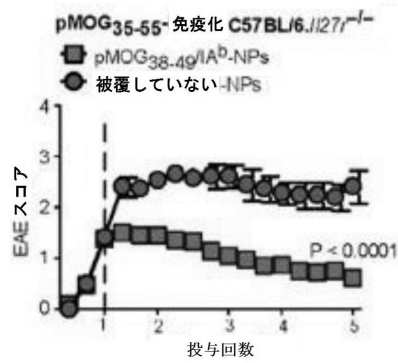
【図 18 I】



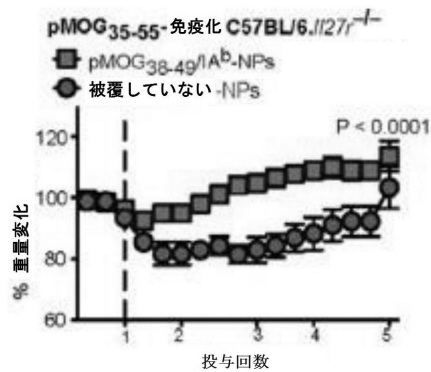
【図 18 J】



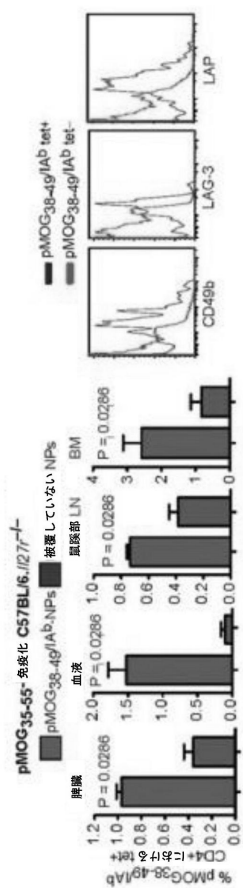
【図 18 K】



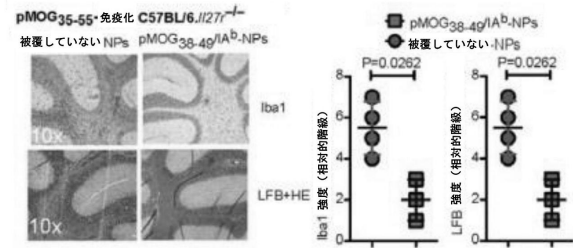
【図 18 L】



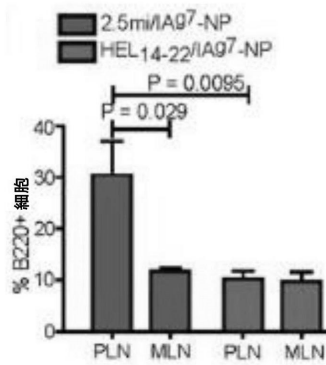
【図 18 N】



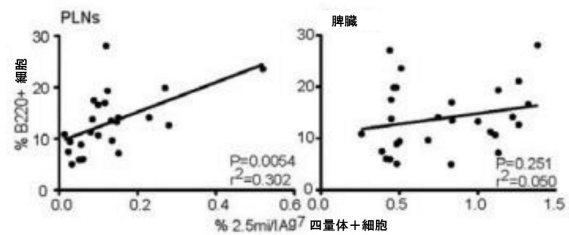
【図 18 M】



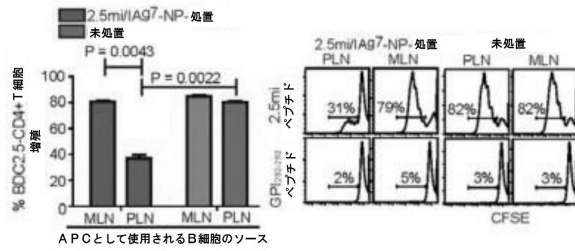
【図 18 O】



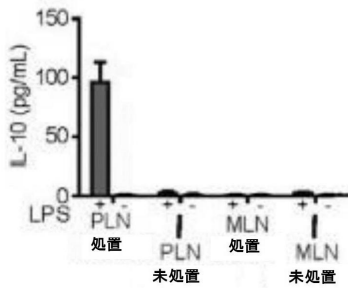
【図 18 P】



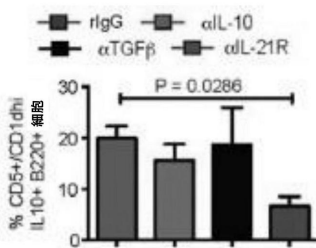
【図 18 Q】



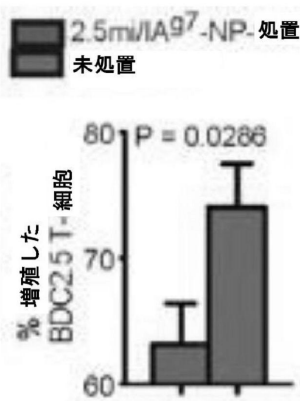
【図 18 R】



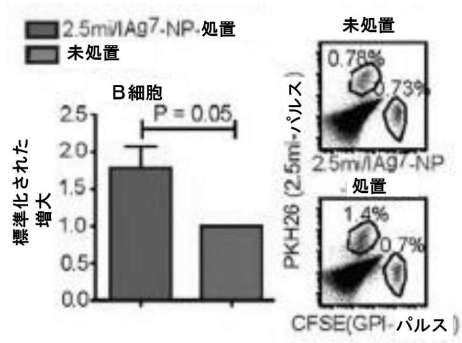
【図 18 U】



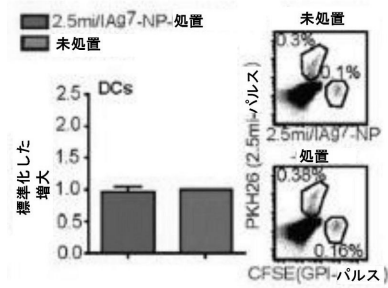
【図 18 V】



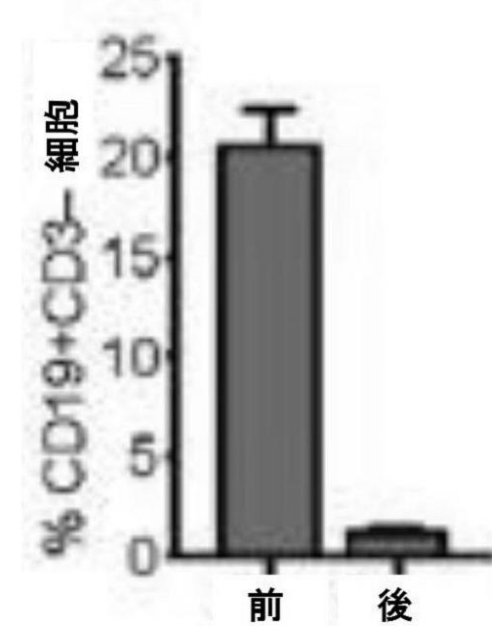
【図 18 S】



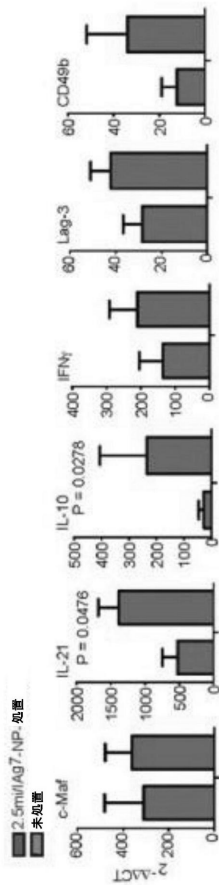
【図 18 T】



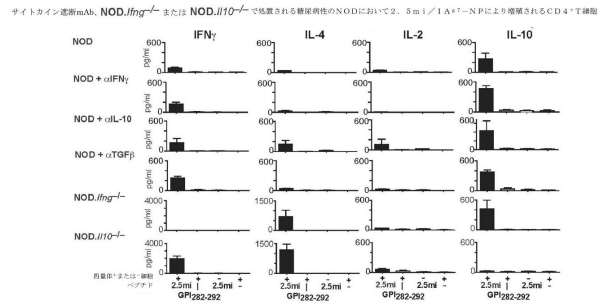
【図 18 X】



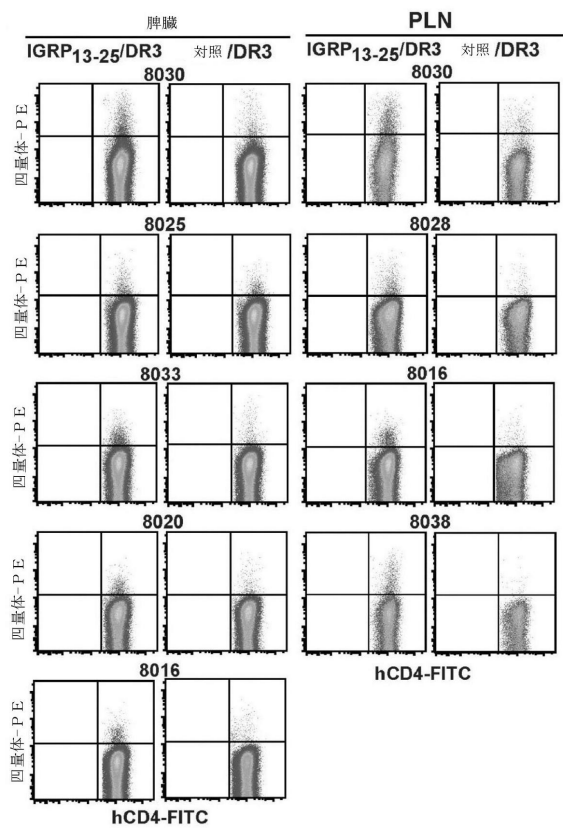
【図 18 Y】



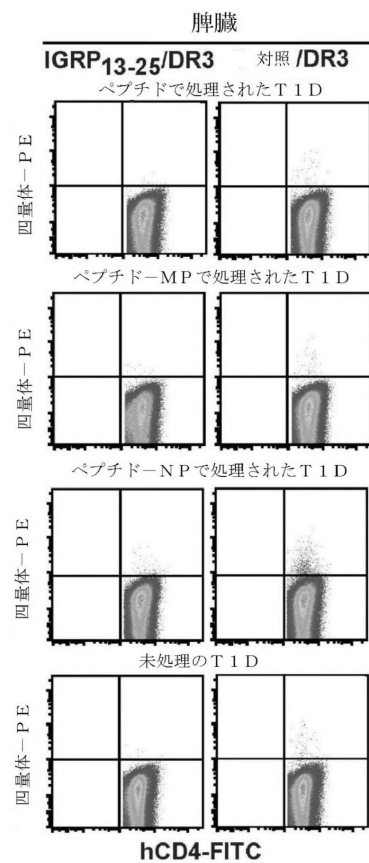
【図 19】



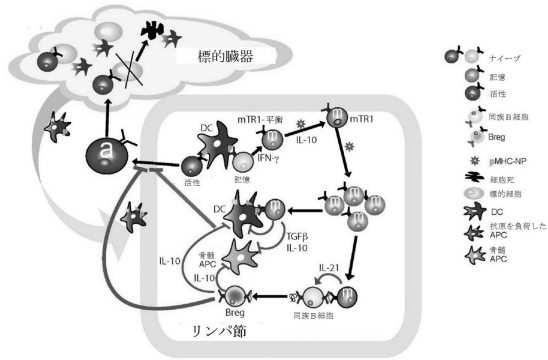
【図 20 A】



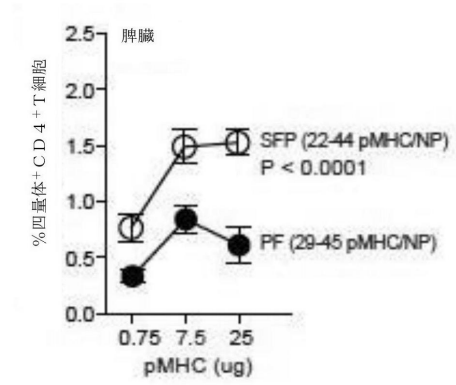
【図 20 B】



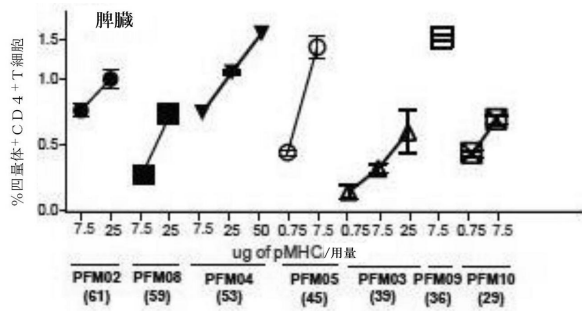
【図 2 1】



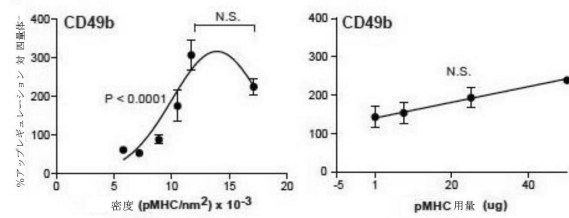
【図 2 2 B】



【図 2 2 A】



【図 2 2 C】



【配列表】

0006920211000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	11/14	(2006.01)	A 6 1 P	11/14	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	21/02	(2006.01)	A 6 1 P	21/02	
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	17/14	(2006.01)	A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	21/04	(2006.01)	A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	5/14	(2006.01)	A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	39/385	(2006.01)	A 6 1 K	39/385	
A 6 1 K	47/52	(2017.01)	A 6 1 K	47/52	
B 8 2 Y	5/00	(2011.01)	B 8 2 Y	5/00	
B 8 2 Y	40/00	(2011.01)	B 8 2 Y	40/00	

(31)優先権主張番号 62/296,032

(32)優先日 平成28年2月16日(2016.2.16)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(56)参考文献 特表2013-541532 (JP, A)

国際公開第2014/080286 (WO, A1)

国際公開第2013/144811 (WO, A1)

Javier Clemente Casares, pMHC-class II nanovaccine to treat autoimmune disease, UNIVERSITY OF CALGARY, 2014年11月17日, URL, <https://prism.ucalgary.ca/handle/11023/1589>

Clinical and Developmental Immunology, 2011年, Article ID 513210

Immunogenesis, 2012年, 64, 455-460

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 K 1 7 / 1 4

A 6 1 K 3 9 / 3 8 5

A 6 1 K 4 7 / 5 2

A 6 1 P 1 / 0 4

A 6 1 P 3 / 1 0

A 6 1 P 5 / 1 4
A 6 1 P 9 / 0 0
A 6 1 P 1 1 / 0 0
A 6 1 P 1 1 / 0 6
A 6 1 P 1 1 / 1 4
A 6 1 P 1 7 / 0 0
A 6 1 P 1 7 / 0 2
A 6 1 P 1 7 / 0 6
A 6 1 P 1 7 / 1 4
A 6 1 P 1 9 / 0 2
A 6 1 P 2 1 / 0 0
A 6 1 P 2 1 / 0 2
A 6 1 P 2 1 / 0 4
A 6 1 P 2 5 / 0 0
A 6 1 P 2 5 / 0 2
A 6 1 P 2 7 / 0 2
A 6 1 P 2 9 / 0 0
A 6 1 P 3 5 / 0 0
A 6 1 P 3 7 / 0 2
A 6 1 P 3 7 / 0 6
A 6 1 P 3 7 / 0 8
B 8 2 Y 5 / 0 0
B 8 2 Y 4 0 / 0 0
C 0 7 K 1 4 / 7 0 5
C 0 7 K 1 4 / 7 4
C 0 7 K 1 9 / 0 0
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)